

组蛋白去甲基化酶 KDM2A 在支气管哮喘大鼠气道炎症和气道重塑中的作用

王志霞¹, 罗湘¹, 王利江¹, 刘燕¹, 郭春², 杨洋¹, 张志强¹

摘要 目的 研究组蛋白去甲基化酶—赖氨酸特异性的去甲基化酶 2A(KDM2A)在支气管哮喘大鼠气道炎症及气道重塑中的作用。方法 通过腹腔注射鸡卵清蛋白(OVA)致敏雾化激发哮喘大鼠模型。将 18 只 6~8 周龄 SPF 级 SD 雌性大鼠随机分为 3 组:对照组、哮喘 4 周组、哮喘 8 周组。哮喘模型成功后,通过 HE 染色观察肺组织气管及血管周围炎性细胞浸润;PAS 染色观察杯状细胞增生及黏液分泌;Masson 染色观察气道壁纤维化;荧光免疫组织化学法观察气道平滑肌增殖情况;Western blot 法检测 KDM2A 蛋白表达水平。结果 哮喘 4 周组、哮喘 8 周组大鼠炎症评分、炎症细胞计数均高于对照组($P < 0.01$)。与对照组相比,哮喘组气道上皮中杯状细胞增生和黏液分泌、肺组织中胶原纤维沉积及气道平滑肌细胞增生均增加($P < 0.01$)。随着 OVA 致敏时间延长,哮喘 8 周组较哮喘 4 周组气道炎症及气道重塑改变更严重。Western blot 结果显示,哮喘 4 周组、哮喘 8 周组大鼠肺组织 KDM2A 表达高于对照组,哮喘 8 周组 KDM2A 表达亦高于哮喘 4 周组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);各组大鼠肺组织 KDM2A 蛋白表达与气道炎症评分、炎症细胞总数、杯状细胞黏液分泌评分、肺组织纤维化比值及气道平滑肌增生面积呈正相关($P < 0.01$)。结论 KDM2A 可能在支气管哮喘气道炎症及气道重塑发病中起重要作用。

关键词 支气管哮喘; KDM2A; 气道炎症; 气道重塑

中图分类号 R 562.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2022)04-0610-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.04.019

支气管哮喘(简称哮喘)是不可逆性气流受限,具有多种表型的异质性疾病^[1]。气道重塑与慢性气道炎症是支气管哮喘的病理特征,哮喘是受环境影响的多基因遗传疾病,基因与环境的相互作用研究有助于了解哮喘的发病机制。表观遗传是在不改变 DNA 序列基础上的基因表达的遗传变化,是联系环境与基因的纽带,它可以弥补遗传背景和环境危

险因素之间的差距,是研究哮喘发病机制的重要领域^[2]。组蛋白去甲基化酶 KDM2A 是调节组蛋白甲基化重要的一个蛋白,在细胞增殖、凋亡、肿瘤及人工诱导多能干细胞技术等方面有重要作用^[3]。目前 KDM2A 在支气管哮喘中的研究较少,其是否参与哮喘气道炎症及气道重塑过程尚不清楚。为更好地了解 KDM2A 在支气管哮喘中的作用机制,通过观察哮喘大鼠肺组织 KDM2A 蛋白表达的变化,探讨 KDM2A 对气道炎症及气道重塑的影响,以期对哮喘发病机制提供新的诊疗思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF 级雌性 SD 大鼠 18 只,6~8 周龄,200~250 g,所有动物均在新乡医学院动物实验中心 SPF 级动物设施中饲养,大鼠饲养于 12 h 白天 12 h 黑夜定时周期循环的屏障系统中,屏障系统维持 19~23℃ 的温度和(55±10)% 湿度,食物和水供应充足。所有的实验过程都获得新乡医学院第一附属动物伦理委员会的批准。

1.2 主要试剂和仪器 氢氧化铝凝胶、卵清白蛋白(ovalbumin, OVA)购自于北京索莱宝公司;苏木精、伊红染色剂、多聚甲醛由新乡医学院第一附属医院病理科馈赠;Masson 染色试剂盒、PAS 染色试剂盒购自北京索莱宝公司;α-平滑肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)、赖氨酸特异性的去甲基化酶 2A(lysine-specific demethylase 2A, KDM2A)一抗购自美国 Abcam 公司;β-actin、HRP 标记的山羊抗鼠二抗购自于北京中杉金桥生物技术有限公司;NE-C900 型超声雾化器购自欧姆龙医疗设备有限公司;电泳仪及半干转膜仪购自美国伯乐公司。

1.3 方法

1.3.1 应用 OVA 致敏的方法建立支气管哮喘大鼠模型 经新乡医学院第一附属医院动物伦理委员会审查同意后,选择 18 只 6~8 周龄 SPF 级雌性大鼠,随机分为三组:正常对照组、哮喘 4 周组、哮喘 8 周组,采用 OVA 制作哮喘模型^[4],SD 大鼠在第 1 天和第 7 天腹腔注射 0.2 ml 含有 OVA 0.2 mg 和氢氧化

2022-03-17 接收

基金项目:河南省高等学校重点科研项目(编号:21A320014)

作者单位:新乡医学院第一附属医院¹呼吸与危重症医学科、²生命科学实验中心,新乡 453000

作者简介:王志霞,女,博士研究生,硕士生导师;

张志强,男,主任医师,责任作者,E-mail: 32911095@qq.com

铝凝胶 0.4 mg 的磷酸盐缓冲液(PBS);于第 15 天开始每天雾化吸入 5% OVA 30 min 激发哮喘,正常对照组雾化吸入 PBS 代替致敏原致敏。

1.3.2 大鼠肺组织病理学检测

1.3.2.1 HE 染色 取大鼠左肺组织,固定于 4% 多聚甲醛中,石蜡包埋,切片,二甲苯脱蜡(乙醇脱二甲苯分别为无水乙醇 I 10 min,无水乙醇 II 10 min,95% 酒精 I 10 min,95% 酒精 II 10 min,80% 酒精 5 min,双蒸水 1 min),苏木精染核 2 min,1% 盐酸酒精分化 1 s,流水返蓝 15 min,伊红溶液浸泡 30 s,流水冲洗后放入无水乙醇 2 min,二甲苯 5 min,中性树脂封片。

1.3.2.2 PAS 染色 将切片放入 0.5% 的高碘酸水溶液中氧化 5 min,迅速用蒸馏水洗 5 min 后加入 Schiff 试剂染色 30 min,接着用偏中亚硫酸钠浸洗 2 次,用蒸馏水冲洗 5 min,苏木精染细胞核 5 min,盐酸酒精分化,充分水洗,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树脂封片。

1.3.2.3 Masson 染色 脱蜡同 HE 染色,苏木精染核 2 min,1% 盐酸酒精分化 1 s,流水返蓝 15 min,丽春红-酸性品红溶液浸泡 15 min,1% 冰醋酸 15 s,流水 15 s,1% 磷钼酸磷钨酸溶液浸泡 15 min 后立即置入苯胺蓝中 15 min,超纯水和 1% 冰醋酸 1 s,充分水洗,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树脂封片。

1.3.3 肺组织病理图片分析

1.3.3.1 炎症细胞浸润 采用半定量评分(0~4)评价支气管周围炎症细胞浸润情况,在显微镜下选择长径与短径之比 ≥ 0.6 的完整气道,气道炎症评分:0 分,无炎症细胞浸润;1 分,少量炎症细胞浸润;2 分,1 层炎症细胞围绕气道;3 分,2~4 层炎症细胞围绕气道;4 分,4 层以上炎症细胞围绕气道。

1.3.3.2 气道黏液评分 PAS 染色观察气道黏膜杯状细胞增生及气道黏液分泌情况,以 PAS 阳性的杯状细胞数占整个气道上皮细胞的百分比表示,评分标准:0 分, $< 5\%$;1 分, $5\% \sim 25\%$;2 分, $25\% \sim 50\%$;3 分, $50\% \sim 75\%$;4 分, $> 75\%$ 。

1.3.3.3 肺组织胶原纤维的沉积 显微镜观察肺组织 Masson 染色,通过 Image-Pro Plus 6.0 软件计算蓝色纤维化面积及气道面积,将它们的百分比作为评定肺组织中胶原纤维的沉积程度。

1.3.4 荧光免疫组织化学法 大鼠肺组织蜡块切片常规脱蜡,在加入柠檬酸盐缓冲液(pH=6.0)高压锅中修复抗原 5 min;0.3% Triton-X 100 室温下孵育 15 min,PBS 洗 3 次,每次 5 min;配制封闭液(二

抗来源的血清 50 μl + 10% BSA 100 μl + PBS 850 μl)室温下封闭 1 h;滴加一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱过夜;次日恢复至室温 30 min 后,PBS 洗 3 次,每次 5 min;生物素处理的二抗避光孵育 1 h;PBS 洗 3 次,每次 5 min;DAPI 染核 5 min,PBS 洗 3 次,每次 5 min;防荧光淬灭剂封片,荧光显微镜下观察拍照。

1.3.5 Western blot 法检测蛋白表达 收集三组相同部位的肺组织,加入蛋白酶抑制的细胞裂解液提取总蛋白;BCA 试剂盒检测总蛋白浓度;12% SDS-PAGE 分离蛋白后用半干转膜仪转移蛋白质至 PVDF 膜上;5% 封闭液室温封闭蛋白 1 h;一抗稀释液稀释抗体配制一抗工作液,4 $^{\circ}\text{C}$ 摇床孵育过夜,TBST 溶液清洗 3 次;用一抗宿主来源相同的二抗工作液孵育 PVDF 膜,室温孵育 1 h;二抗孵育结束后,TBST 洗膜 3 次,滴加 ECL 曝光显影;显色并统计灰度值计算相对表达量。

1.4 统计学处理 所有实验结果均独立重复 3 次,数据用均数 $\pm$ 标准误($\bar{x} \pm s$)表示。采用 t 检验及单因素方差分析各组间的统计学差异。所有实验数据均用 Graph Prism 9.0 软件统计分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠肺组织炎症评分及炎症细胞浸润情况 对照组大鼠支气管管壁结构完整,无炎症细胞浸润且病理改变不明显;哮喘组大鼠可见上皮下、支气管周围、肺泡间隔以及血管周围大量的炎症细胞浸润,同时出现了支气管管壁结构错乱,管壁增厚,气道的管腔狭窄,上皮下纤维化等改变,哮喘 4 周组和哮喘 8 周组大鼠肺组织炎症评分及气道壁炎症细胞浸润较对照组增多,且哮喘 8 周组亦较 4 周组增多($F = 32.80$, $P < 0.001$; $F = 21.13$, $P = 0.0019$),见图 1。

2.2 气道上皮中杯状细胞增生及黏液分泌情况 PAS 染色后,与对照组相比,哮喘组支气管上皮细胞中 PAS 阳性杯状细胞面积较对照组增多;与哮喘 4 周组相比,哮喘 8 周组 PAS 阳性细胞面积增加显著($F = 34.60$, $P < 0.001$),见图 2。

2.3 大鼠肺组织胶原纤维沉积情况 Masson 染色后,哮喘组与对照组比较,大鼠肺组织中胶原纤维沉积增加且随着 OVA 致敏时间延长,哮喘 8 周组胶原纤维沉积较哮喘 4 周组增加更明显($F = 12.76$, $P = 0.026$),见图 3。

2.4 大鼠气道平滑肌增生情况 与对照组相比,哮喘组中气道壁的 α -SMA 染色阳性区域明显增加,且

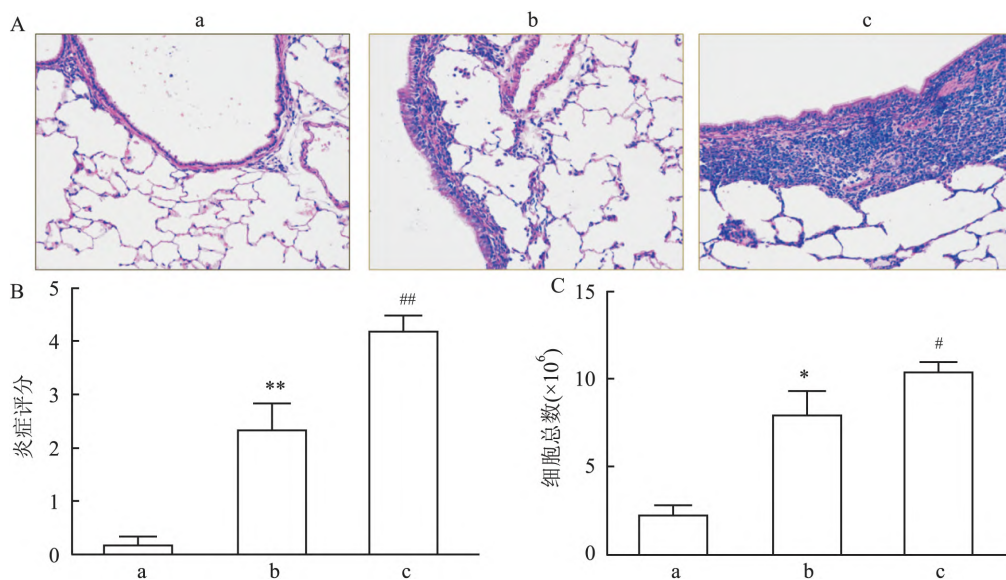


图1 大鼠肺组织炎症评分及炎症细胞浸润情况 HE×200

A: HE 染色结果; B: 肺组织炎症反应评分; C: 炎症细胞总数; a: 对照组; b: 哮喘4周组; c: 哮喘8周组; 与对照组比较: * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$; 与哮喘4周组比较: # $P < 0.01$, ## $P < 0.001$

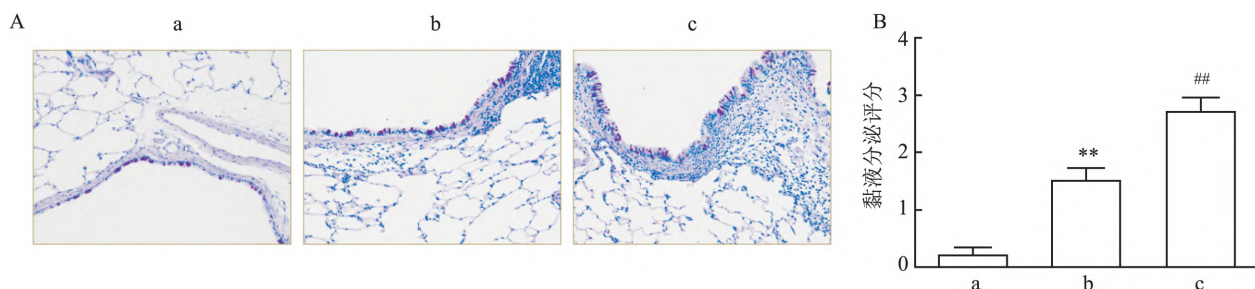


图2 气道上皮中杯状细胞增生及黏液分泌情况 PAS×200

A: PAS 染色结果; B: 肺组织黏液产生评分; a: 对照组; b: 哮喘4周组; c: 哮喘8周组; 与对照组比较: ** $P < 0.001$; 与哮喘4周组比较: ## $P < 0.001$

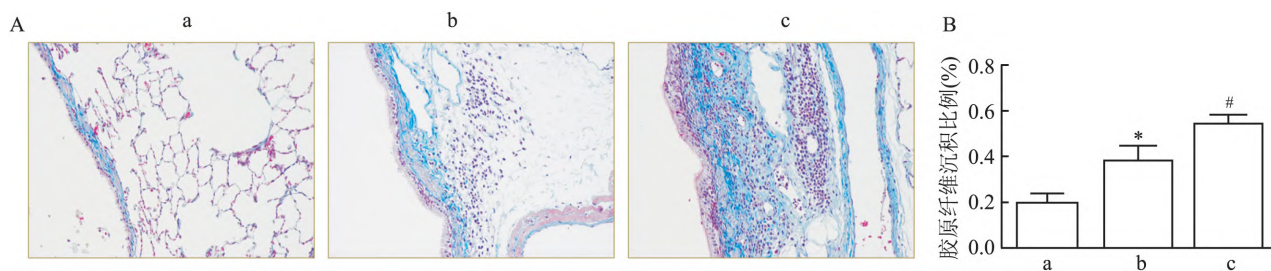


图3 大鼠肺组织胶原纤维的沉积情况 Masson×200

A: Masson 染色; B: 纤维化比值; a: 对照组; b: 哮喘4周组; c: 哮喘8周组; 与对照组比较: * $P < 0.01$; 与哮喘4周组比较: # $P < 0.01$

随着造模时间延长,气道重塑严重,与哮喘4周组比较,哮喘8周组中气道壁 α -SMA 染色阳性区域亦增加显著 ($F = 23.95$, $P < 0.001$),见图4和表1。

2.5 大鼠肺组织中组蛋白去甲基化酶 KDM2A 蛋白表达情况 与对照组比较,哮喘组肺组织中 KDM2A 蛋白表达升高 ($P < 0.01$),与哮喘4周组相比,哮喘8周组 KDM2A 蛋白表达量亦增加 ($F = 69.75$, $P < 0.001$),见图5。

表1 各组大鼠气道平滑肌 α -SMA 染色

阳性区域面积 ($\mu\text{m}^2/\mu\text{m}$, $n = 6$, $\bar{x} \pm s$)

组别	α -SMA 染色阳性区域面积
对照	1.769 ± 0.283
哮喘4周	5.318 ± 0.889 **
哮喘8周	10.890 ± 0.332 ##

与对照组比较: ** $P < 0.001$; 与哮喘4周组比较: ## $P < 0.001$

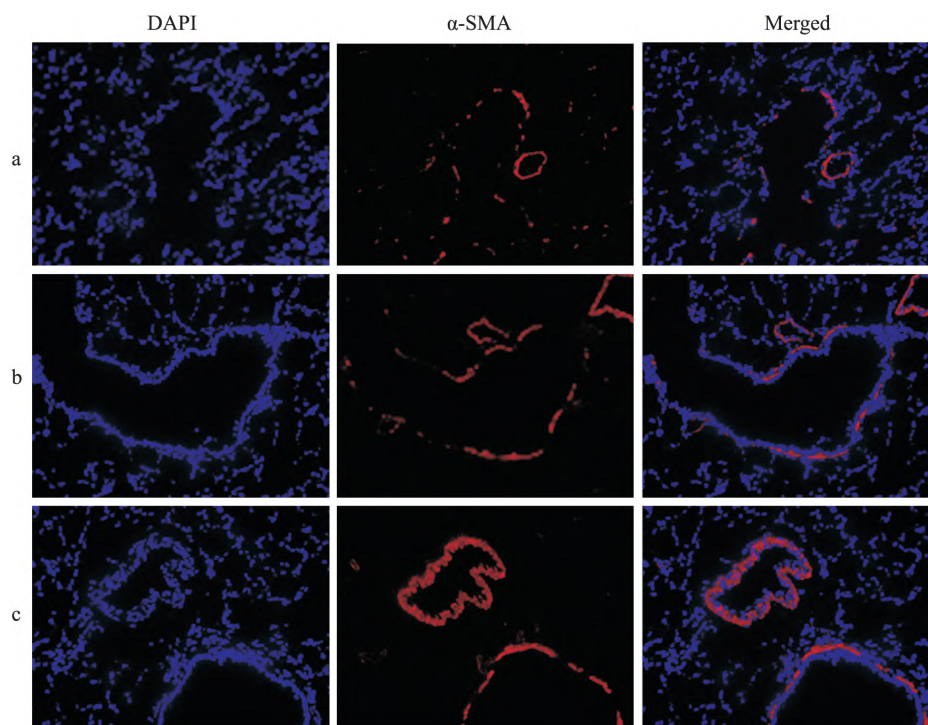


图4 大鼠气道平滑肌增生情况 ×100

a: 对照组; b: 哮喘4周组; c: 哮喘8周组

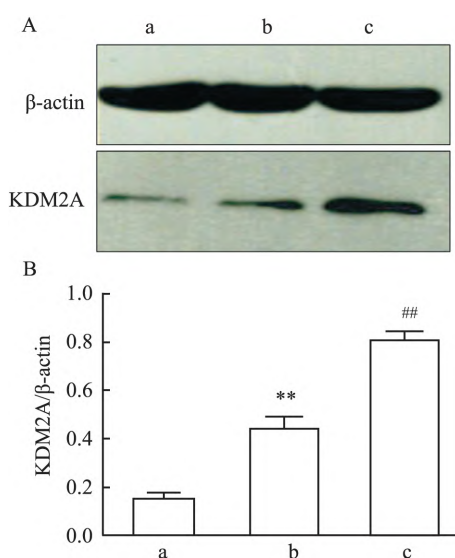


图5 大鼠肺组织中组蛋白去甲基化酶 KDM2A 蛋白表达情况

a: 对照组; b: 哮喘4周组; c: 哮喘8周组; 与对照组比较: ** $P < 0.001$; 与哮喘4周组比较: ## $P < 0.001$

2.6 KDM2A 与气道炎症和气道重塑相关性

Pearson 线性相关分析显示: 各组大鼠肺组织 KDM2A 蛋白表达与气道炎症评分、炎症细胞总数、杯状细胞黏液分泌评分、肺组织纤维化比值及气道平滑肌增生面积呈正相关 ($P < 0.001$)。见表 2。

表2 各组大鼠肺组织 KDM2A 蛋白表达与哮喘气道炎症和气道重塑的相关性

项目	炎症评分	炎症细胞总数	黏液评分	纤维化比值	平滑肌增生面积
r 值	0.869 1	0.905 5	0.857 8	0.906 8	0.803 2
P 值	0.000 0	0.000 8	0.000 0	0.000 0	0.000 1
R^2	0.755 3	0.819 9	0.735 8	0.822 2	0.692 5

3 讨论

表观遗传学作为生命科学领域的研究热点之一,在支气管哮喘中所发挥的作用越来越受到重视。它主要表现在 DNA 修饰、非编码 RNA 调控以及组蛋白修饰三个方面。其中组蛋白修饰可以通过调节染色质结构来调节基因表达,其主要包括组蛋白乙酰化、组蛋白甲基化、磷酸化、泛素化、苏木化以及瓜氨酸化等^[5]。组蛋白甲基化对基因表达影响取决于甲基化残基以及甲基化的程度和方向,而这个过程受蛋白质精氨酸甲基转移酶或者赖氨酸甲基转移酶和赖氨酸去甲基化酶(lysine demethylases, KDMs)两组酶的动态调控^[6]。KDM2A 和其相似物 KDM2B 都是含有 Jumonji C 结构域的组蛋白 KDMs,它们是哺乳动物中仅有的两种赖氨酸去甲基化酶 KDMs,可催化组蛋白 H3K36me2 去甲基化,从而激活转录

基因^[3]。众多实验已经证实 KDM2A 在细胞增殖、凋亡、肿瘤发生及人工诱导多能干细胞技术等方面具有重要作用^[3,7],但是其在哮喘气道炎症及气道重塑的发病机制尚不清楚。本研究通过 OVA 致敏诱导大鼠哮喘模型,观察哮喘大鼠肺组织与对照组 KDM2A 表达变化,探讨 KDM2A 与哮喘气道炎症及气道重塑之间的关系。结果显示:哮喘组大鼠肺组织 KDM2A 蛋白表达水平明显高于正常组,且随着致敏时间延长,哮喘 8 周组 KDM2A 蛋白表达较哮喘 4 周组明显升高,结果提示 KDM2A 可能参与哮喘发生发展过程。

气道炎症及气道重塑是支气管哮喘的主要病理特征,多种炎症细胞浸润是哮喘慢性气道炎症主要病理生理表现^[4]。KDM2A 是调控组蛋白 H3K36、H3K14 去甲基化的重要基因,在小鼠哮喘模型及哮喘患者肺组织中,表达增高的组蛋白 H3K36、H3K14 参与气道炎症及气道重塑的发生^[8]。KDM2A 在不同组织表达量不同,特别在肺、大脑、睾丸及卵巢等组织表达量明显增高。高表达 KDM2A 后,滑膜细胞增殖增加,促进炎症介质分泌增加^[9]。同时,作为 KDM2 家庭成员之一的 KDM2B 介导白介素 6 产生和炎症反应过程,在 KDM2B 基因敲除小鼠中,炎症表型较轻、血清炎症介质 IL-6 产生减少^[10]。这些研究结果均提示 KDM2A 作为组蛋白去甲基化调节的主要基因,在炎症调节方面发挥重要作用。本研究结果显示:哮喘组大鼠肺组织上皮下、支气管周围、肺泡间隔以及血管周围大量的炎细胞浸润,黏膜充血肿胀,上皮细胞脱落坏死,炎症细胞总数增多。此外,本研究提示大鼠肺组织 KDM2A 表达与气道炎症评分、炎症细胞总数、黏液分泌评分呈正相关,提示 KDM2A 与支气管哮喘气道炎症关系密切,推测其可能通过调控炎症细胞的分化和浸润,从而促进炎症介质的产生,加剧气道炎症过程。

气道重塑主要是气道壁结构的改变,主要表现为上皮细胞脱落坏死、基底膜增厚、杯状细胞增生及黏液分泌增多、上皮间质转化、气道平滑肌细胞增殖和迁移以及气道血管生成及血管重塑^[4]。KDM2A 调控组蛋白 H3K36 的甲基化,组蛋白 H3K36 参与转录调控、基因剂量补偿、pre-mRNA 剪接、DNA 复制、重组和 DNA 损伤修复等过程^[11-12]。在心肌梗死小鼠模型中,KDM2A 上调血管内皮生长因子表达,从而促进心肌细胞血管生成及抑制心肌细胞的凋亡,促进心室重构^[13]。在卵巢癌细胞中,KDM2A 参与上皮间质转化的过程^[14]。已有研究证实蛋白

质精氨酸甲基转移酶 PRMT1 抑制剂(AMI-1)可以降低 ASMCs 增殖、细胞外基质沉积和细胞迁移;减少大鼠肺组织气道和肺泡病变、黏液分泌和胶原沉积,即蛋白质精氨酸甲基转移酶 PRMT1 参与哮喘气道重塑^[15]。那么作为组蛋白甲基化另一种关键酶赖氨酸去甲基化酶 KDMs 是否也参与哮喘气道重塑的调控呢?本研究结果显示,哮喘组大鼠肺组织 KDM2A 表达量明显高于对照组,且随着致敏时间延长,该因子表达量亦逐渐增加。本研究通过分析哮喘大鼠与 KDM2A 表达与气道重塑的关系,发现哮喘大鼠模型 KDM2A 的表达与气道壁纤维化比值、气道平滑肌的面积呈正相关,由此推测 KDM2A 可能通过促进气道血管生成,参与上皮间质转化过程,诱导气道平滑肌细胞的增殖和迁移等方式参与气道重塑的过程,但具体的机制目前尚不清楚,有待进一步研究。

综上所述,本研究初步显示组蛋白去甲基化酶 KDM2A 与支气管哮喘的发病有着密切关系,为表观遗传学在支气管哮喘的发病机制方面开辟了新的思路,而 KDM2A 参与哮喘气道炎症和气道重塑的具体机制,仍需深入研究。

参考文献

- [1] Global Initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention [S]. [2020 - 04 - 06], <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
- [2] Benincasa G, DeMeo D, Glass K, et al. Epigenetics and pulmonary diseases in the horizon of precision medicine: a review [J]. Eur Respir J 2021, 57(6): 2003406.
- [3] Kawakami E, Tokunaga A, Ozawa M, et al. The histone demethylase Fbx11/Kdm2a plays an essential role in embryonic development by repressing cell-cycle regulators [J]. Mech Dev 2015, 135(2): 31 - 42.
- [4] 邓鹏辉, 马常亭, 张健, 等. 布地奈德干预对哮喘小鼠 NF- κ B/TGF- β 1 通路及早期气道重塑的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2015, 53(9): 1337 - 42.
- [5] DesJarlais R, Tummino P J. Role of histone-modifying enzymes and their complexes in regulation of chromatin biology [J]. Biochemistry, 2016, 55(11): 1584 - 99.
- [6] Klose R J, Zhang Y. Regulation of histone methylation by demethylation and demethylation [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(4): 307 - 18.
- [7] Yu G, Wang J, Lin X, et al. Demethylation of SFRP2 by histone demethylase KDM2A regulated osteo-/dentinogenic differentiation of stem cells of the apical papilla [J]. Cell Prolif 2016, 49(3): 330 - 40.
- [8] Ren Y, Li M, Bai S, et al. Identification of histone acetylation in a murine model of allergic asthma by proteomic analysis [J]. Exp

- Biol Med 2021 246(8): 929–39.
- [9] Liu L, Liu J, Lin Q. Histone demethylase KDM2A: Biological functions and clinical values (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2021 22(1): 723–9.
- [10] Qing Z, Yun Z, Bo W, et al. KDM2B promotes IL-6 production and inflammatory responses through Brg1-mediated chromatin re-modeling [J]. *Cell Mol Immunol* 2020 17(8): 832–42.
- [11] Pai C C, Deegan R S, Subramanian L, et al. A histone H3K36 chromatin switch coordinates DNA double-strand break repair pathway choice [J]. *Nat Commun* 2014 5: 4091–102.
- [12] Wagner E J, Carpenter P B. Understanding the language of Lys36 methylation at histone H3 [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012 13(2): 115–26.
- [13] Li X, Wei C, Zhang Z, et al. MiR-134-5p regulates myocardial apoptosis and angiogenesis by directly targeting KDM2A after myocardial infarction [J]. *Int Heart J* 2020 61(4): 815–21.
- [14] Lu D H, Yang J, Gao L K, et al. Lysine demethylase 2A promotes the progression of ovarian cancer by regulating the PI3K pathway and reversing epithelial-mesenchymal transition [J]. *Oncol Rep* 2019 41(2): 917–27.
- [15] Sun Q, Liu L, Wang H, et al. Constitutive high expression of protein arginine methyltransferase 1 in asthmatic airway smooth muscle cells is caused by reduced microRNA-49a expression and leads to enhanced remodeling [J]. *J Allergy Clin Immunol* 2017 140(2): 510–24.

The role of histone demethylase KDM2A on airway inflammation and airway remodeling in a rat asthma model

Wang Zhixia¹, Luo Xiang¹, Wang Lijiang¹, Liu Yan¹, Guo Chun², Yang Yang¹, Zhang Zhiqiang¹

(¹Dept of Pulmonary and Critical Care Medicine, ²Dept of Life Science Experimental Center, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453000)

Abstract Objective To investigate the role of protein demethylase of lysine-specific demethylase 2A (KDM2A) in airway inflammation and remodeling in rats with bronchial asthma. **Methods** Intraperitoneal injection of chicken ovalbumin (OVA) sensitized aerosol to stimulate the asthma rat model. Eighteen 6–8 weeks old SPF SD female rats were randomly divided into 3 groups, namely the control group, the asthma group for 4 weeks, and the asthma group for 8 weeks. After the success of the asthma model, the infiltration of inflammatory cells in the trachea and perivascular of the lung tissue was observed by HE staining; Goblet cell proliferation and mucus secretion were observed by PAS staining; Masson staining was used to observe the fibrosis of airway wall; The proliferation of airway smooth muscle was observed by fluorescence immunohistochemistry; The protein expression level of KDM2A was detected by Western blot. **Results** The inflammatory scores and inflammatory cell counts of rats in the asthma 4-week group and the asthma 8-week group were higher than those in the control group. There was a statistically significant difference in the above indicators between the asthma two groups ($P < 0.01$). Compared with the control group, the proliferation of goblet cells and mucus secretion in the airway epithelium, the deposition of collagen fibers in the lung tissue and the proliferation of bronchial smooth muscle cells increased in the asthma groups ($P < 0.01$). With the prolonged OVA sensitization time, airway inflammation and airway remodeling changes were more severe in the asthma 8-week group than those in the asthma 4-week group. The results of Western blot showed that the expression of KDM2A in the lung tissues of the asthmatic 4-week group and the asthmatic 8-week group was higher than that of the control group, and the expression of KDM2A in the asthma 8-week group was also higher than that of the asthma 4-week group. The differences were statistically significant ($P < 0.01$). The expression of KDM2A protein in lung tissue of rats in each group was positively correlated with airway inflammation score, total number of inflammatory cells, goblet cell mucus secretion score, lung tissue fibrosis ratio, and airway smooth muscle hyperplasia area (all $P < 0.01$). **Conclusion** KDM2A may play an important role in the pathogenesis of airway inflammation and airway remodeling in bronchial asthma.

Key words bronchial asthma; KDM2A; airway inflammation; airway remodeling