

巨噬细胞内 IKK α 在小鼠肾脏缺血再灌注损伤炎症反应中的作用

王 晶¹, 万 辛², 黄文娟², 陈 文³, 曹长春^{4*}

(¹徐州医科大学研究生学院, 江苏 徐州 221002; ²南京医科大学附属南京医院肾内科, ³胸心血管外科, 江苏 南京 210006; ⁴南京医科大学附属逸夫医院肾内科, 江苏 南京 211166)

[摘要] 目的: 研究巨噬细胞内 IKK α 在小鼠肾脏缺血再灌注损伤(ischemic reperfusion injury, IRI)炎症反应中的作用。方法: 分别将 20 只 8~10 周龄健康雄性 C57BL/6 小鼠 (WT 小鼠)、20 只 8~10 周龄健康雄性巨噬细胞内 IKK α 基因敲除即 IKK α ^{MKO} 小鼠(KO 小鼠)随机分为假手术(Sham)组和肾脏缺血再灌注损伤(IRI)组, 分别构建模型。苏木素-伊红(HE)染色法观察肾脏组织形态学改变及炎症细胞浸润情况, 免疫组织化学法检测肾组织抑炎因子白介素-10(IL-10)、促炎因子白介素-6(IL-6)、增殖指标 Ki67、巨噬细胞标记物 CD68、M1 型巨噬细胞标记物诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、M2 型巨噬细胞标记物精氨酸酶 1(Arg-1)的表达, Western blot 检测 IL-10、IL-6 的表达变化。结果: HE 染色结果表明 IRI 组较 Sham 组肾组织结构损伤明显及炎症浸润增加。免疫组化结果表明肾脏 IRI 后 IL-10 和 IL-6 均呈高表达, IL-10 表达随时间延长而递增, IL-6 表达随时间延长而递减。与 WT-IRI 组相比, KO-IRI 组小鼠肾脏病理损伤加重($P<0.01$), IL-6、CD68、iNOS 表达显著增加($P<0.01$), IL-10($P<0.01$)、Ki67($P<0.05$)表达显著降低。结论: 巨噬细胞内 IKK α 基因敲除加重了小鼠肾脏缺血再灌注损伤的炎症反应且不利于肾脏修复, 这可能与增加了肾脏早期巨噬细胞(M1 型为主)浸润及促进了炎症反应有关。

[关键词] 缺血再灌注损伤; 炎症; 巨噬细胞; IKK α

[中图分类号] R364.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)04-403-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20170404

The role of IKK α in macrophages in renal inflammation after renal ischemia-reperfusion injury in mice

Wang Jing¹, Wan Xin², Huang Wenjuan², Chen Wen³, Cao Changchun^{4*}

(¹Graduate School, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002; ²Department of Nephrology, ³Department of Cardiac Surgery, Nanjing Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210006; ⁴Department of Nephrology, Sir Run Run Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 211166, China)

[Abstract] **Objective:** To study the role of IKK α in macrophages in renal inflammation after renal ischemia-reperfusion injury (IRI) in mice model. **Methods:** A total of 20 C57BL/6 wild type (WT) mice and 20 IKK α ^{MKO} (KO) mice (healthy, male, and aged 8~10 weeks) were randomly divided into the control (Sham) group and the renal IRI group, respectively. The morphology change of renal tissue and the infiltration of inflammatory cells were observed by hematoxylin and eosin (HE) staining. The expressions of interleukin 10 (IL-10), interleukin 6 (IL-6), Ki67, CD68, iNOS, and Arg-1 were detected by immunohistochemistry. The protein expressions of IL-10 and IL-6 were detected by Western blotting. **Results:** Compared with the Sham group, obvious renal tissue injury and increasing inflammation infiltration were observed in the IRI group by HE staining. Immunohistochemical results on expressions of both IL-10 and IL-6 were increased after renal IRI occurred, IL-10 increased while IL-6 decreased by time. Compared with the WT-IRI group, the renal pathological damage was more severe ($P<0.01$), the expressions of IL-6, CD68 and iNOS were significantly increased ($P<0.01$), but the expressions of IL-10 ($P<0.01$) and Ki67 ($P<0.05$) were distinctly decreased in the KO-IRI group. **Conclusion:** IKK α knockout in macrophages aggravates renal ischemia-reperfusion injury and inhibits renal repair in mice model, which can be related to intensifying the early infiltration and inflammatory reaction of macrophages (M1 mainly).

[Key words] ischemia-reperfusion injury; inflammation; macrophage; IKK α

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(04): 403-408]

[基金项目] 国家自然科学基金(81370797)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: caochangchun@njmu.edu.cn

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是由多种原因导致的短期内肾功能急剧减退,是临床常见的危急重症。缺血再灌注损伤(ischemic reperfusion injury, IRI)是AKI最主要的致病因素。IRI的病理生理机制涉及多个方面,包括免疫反应、炎症过程、管周小血管内皮损伤、肾小管上皮细胞的坏死及凋亡^[1-2]。巨噬细胞浸润是肾脏IRI的主要病理特征之一,在肾脏IRI早期阶段巨噬细胞迅速浸入肾脏,执行它们的固有免疫功能,通过产生促炎介质、活性氧、蛋白酶等导致肾脏损伤,在肾脏IRI中起到至关重要的作用^[3-4]。核因子 κ B(NF- κ B)在炎症发生发展中扮演重要角色,参与调节促炎细胞因子及炎症反应过程中其他介质的表达^[5],在活化的巨噬细胞中NF- κ B亦调节一系列炎症介质、细胞因子、趋化因子等的表达^[6]。课题组前期研究发现^[7],核因子 κ B抑制物激酶 α (IKK α)作为NF- κ B信号通路的重要激酶参与肾脏IRI的炎症反应过程,肾小管上皮细胞内IKK α 可以抑制肾脏IRI炎症反应,本研究拟探讨巨噬细胞内IKK α 是否对肾脏IRI炎症反应及修复产生影响。

1 材料和方法

1.1 材料

清洁级健康雄性C57BL/6小鼠(WT小鼠)和巨噬细胞IKK α 基因敲除小鼠即IKK α ^{MKO}小鼠(KO小鼠)分别购于南京医科大学与南京大学,统一饲养于南京医科大学附属南京医院实验动物中心,8~10周龄,体重20~25 g。

小鼠抗小鼠CD68单克隆抗体、小鼠抗小鼠iNOS单克隆抗体、兔抗小鼠Arg-1单克隆抗体、兔抗小鼠Ki67多克隆抗体、大鼠抗小鼠IL-10单克隆抗体(Abcam公司,美国);兔抗小鼠IL-6多克隆抗体、HRP标记兔抗大鼠IgG(北京博奥森);HRP标记山羊抗兔IgG(CST公司,美国);快捷型酶标羊抗兔IgG聚合物、快捷型酶标羊抗鼠IgG聚合物(福建迈新);GAPDH(南京凯基);DAB显色试剂盒(北京中杉金桥)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组

选用8~10周龄清洁级健康雄性C57BL/6小鼠(WT小鼠)及IKK α ^{MKO}小鼠(KO小鼠),按照随机数字法分为4组:WT小鼠假手术组(WT-Sham组)、WT小鼠肾脏IRI组(WT-IRI组)、KO小鼠假手术组(KO-Sham组)、KO小鼠肾脏IRI组(KO-IRI组)。

1.2.2 建造动物模型

所有小鼠术前禁食12~16 h,自由饮水。用10%水合氯醛(0.4 mL/100 g)腹腔内注射麻醉,待麻醉起效时用手术剪刀剪去背部肾区鼠毛,然后碘伏消毒,IRI组于双侧背部肾区切开约2 cm暴露并游离双侧肾蒂,用无损伤动脉夹夹闭,并注意观察肾脏颜色变化,确认血流阻断,25 min后松开动脉夹,小鼠肾脏颜色在短时间内由暗褐色逐渐变为鲜红色,提示再灌注良好,给予腹腔内注射37℃生理盐水(100 μ g/10 g)补充水分,消毒分层缝合伤口。Sham组单纯分离暴露肾蒂,不做夹闭处理。各组小鼠分别在术后1、3、7 d处死,切除双侧肾脏备用,分别提取组织蛋白行Western blot检测或10%中性福尔马林溶液固定后经石蜡包埋切片用于组织病理学检测。

1.2.3 HE染色

取各组肾组织标本制成3 μ m厚石蜡切片,行HE染色,在普通光学显微镜下观察各组小鼠肾组织病理变化,通过计算肾小管损伤面积半定量评估小管间质损伤程度。评估参数包括:肾小管上皮细胞变形、坏死,刷状缘脱落,管型形成,炎症细胞浸润。评分标准:1分(\leq 10%);2分(11%~25%);3分(26%~45%);4分(46%~75%);5分(\geq 76%)。每张切片至少选10个皮髓质交界部的高倍镜视野(\times 400)。

1.2.4 免疫组织化学染色

取各组肾组织石蜡切片,经二甲苯、梯度酒精脱蜡,煮沸的枸橼酸缓冲液抗原修复,3% H_2O_2 孵育以消除内源性过氧化氢酶,进口羊血清工作液常温封闭,加入一抗:大鼠抗小鼠IL-10(1:300)、兔抗小鼠IL-6(1:200)、小鼠抗小鼠CD68(1:200)、小鼠抗小鼠iNOS(1:200)、兔抗小鼠Arg-1(1:500)、兔抗小鼠Ki67(1:500),4℃孵育过夜,室温复温30 min,分别滴加相应二抗,室温孵育30 min。显微镜下DAB液显色,苏木素复染,1%盐酸分化,脱水,透明,封片。

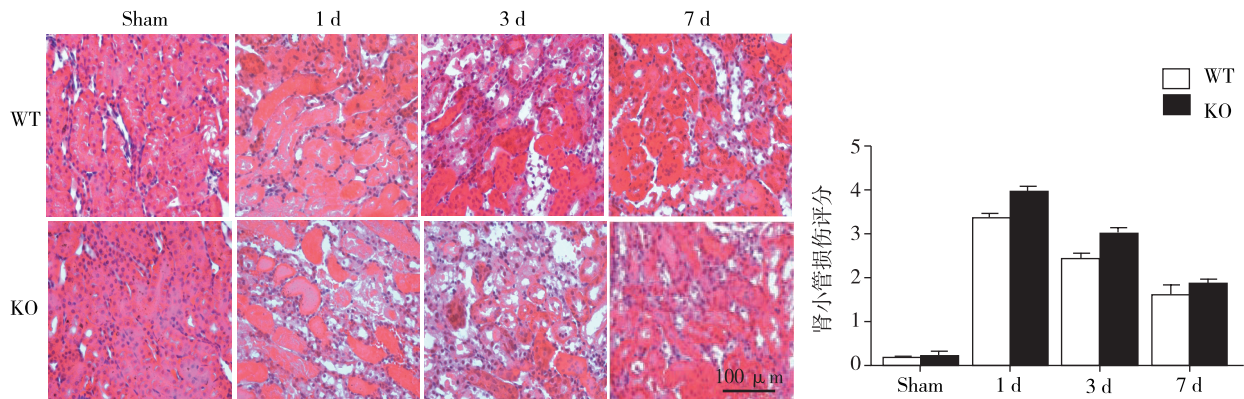
1.2.5 Western blot

从液氮中取出留存的肾组织,每组取约30 mg加入约0.3 mL预冷蛋白裂解液,12 000 r/min离心30 min,取上清液,Bradford法测蛋白浓度。煮沸冷却后每组蛋白取80 μ g上样,经电泳、转膜、5%脱脂奶粉封闭后,加入一抗:大鼠抗小鼠IL-10(1:1 000)、兔抗小鼠IL-6(1:1 000),4℃封闭孵育过夜(摇床)。次日复温30 min, TBST洗膜,加入相应的HRP标记的二抗识别(1:3 000),常温孵育1 h(摇床),TBST洗膜,化学发光仪检测,采用Image J软件进行灰度分析,

以 GAPDH 作为内参,用目的蛋白与 GAPDH 的比值表示目的蛋白的相对表达量。

1.3 统计学方法

应用 SPSS18.0 统计软件对数据进行分析,所有计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,同一时间点 KO 组与 WT 组间比较采用配对 t 检验,WT(KO)小鼠不同时间点(Sham、1 d、3 d、7 d 组)之间比较采用单因素方差分析, $P\leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。



WT:野生鼠,KO:敲除鼠,Sham:假手术组,1 d、3 d、7 d:缺血再灌注损伤(IRI)后 1 d、3 d、7 d,KO 组与同时时间点 WT 组比较,* $P<0.01$ ($n=5$)。

图 1 各组小鼠肾脏组织形态学改变(HE, $\times 400$)

Figure 1 Morphological changes in mice kidney tissues(HE, $\times 400$)

2.2 巨噬细胞内 IKK α 基因敲除加重了小鼠肾脏 IRI 后炎症反应

免疫组化结果显示 Sham 组肾小管上皮细胞及间质细胞胞质内可见抑炎因子 IL-10、促炎因子 IL-6 弱阳性表达,IRI 组炎症因子表达明显增加,IL-10 表达随时间延长而递增,IL-6 表达则随时间延长而递减(图 2A)。Western blot 结果显示,KO-RI 组小鼠肾脏 IL-10 表达显著低于 WT-IRI 组 ($P<0.01$),IL-6 表达显著高于 WT-IRI 组($P<0.01$,图 2B、C)。

2.3 巨噬细胞内 IKK α 基因敲除加重了小鼠肾脏 IRI 后(1 d)巨噬细胞的浸润,且以 M1 型为主

免疫组化结果显示 Sham 组肾脏皮髓质交界区有少量巨噬细胞浸润,IRI 组巨噬细胞浸润明显增多,KO-IRI 组巨噬细胞浸润较 WT-IRI 组更加明显($P<0.01$),且以 M1 型为主($P<0.01$,图 3)。

2.4 巨噬细胞内 IKK α 基因敲除不利于小鼠肾脏 IRI 后肾小管修复

免疫组化结果显示 Sham 组肾小管上皮细胞无明显增殖,可见增殖指标 Ki67 标记的少量阳性细胞,IRI 组 Ki67 阳性细胞显著增多,核分裂象多见,说明肾脏 IRI 后即开始修复,KO-IRI 组 Ki67 标记阳性细胞数少于 WT-IRI 组,在第 3 天时差异有统

2 结果

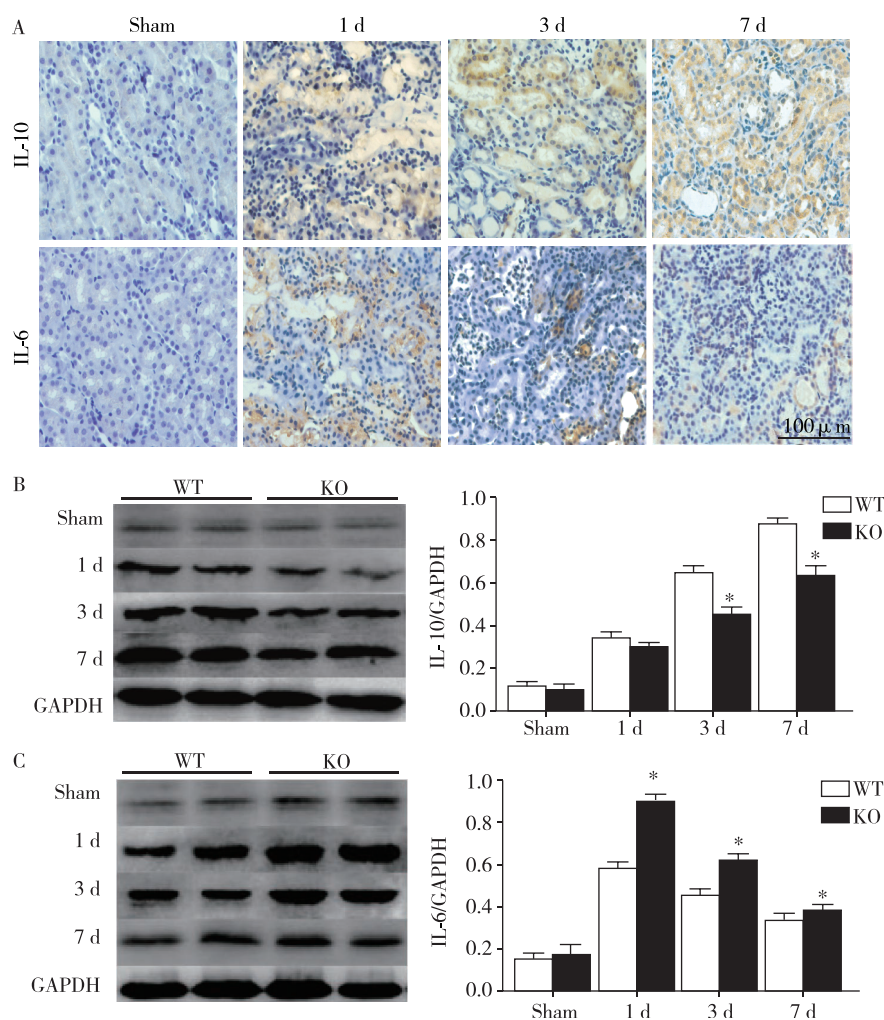
2.1 巨噬细胞内 IKK α 基因敲除加重了小鼠肾脏 IRI

HE 染色结果显示 Sham 组肾组织结构正常。IRI 后 1 d,肾皮质及外层髓质小管上皮细胞变性坏死,管腔扩张,间质有大量炎症细胞浸润,随着时间延长,肾脏损伤逐渐减轻。与 WT-IRI 组相比,KO-IRI 组小鼠肾脏损伤加重,炎症细胞浸润增加(图 1)。

计学意义($P<0.05$,图 4)。

3 讨论

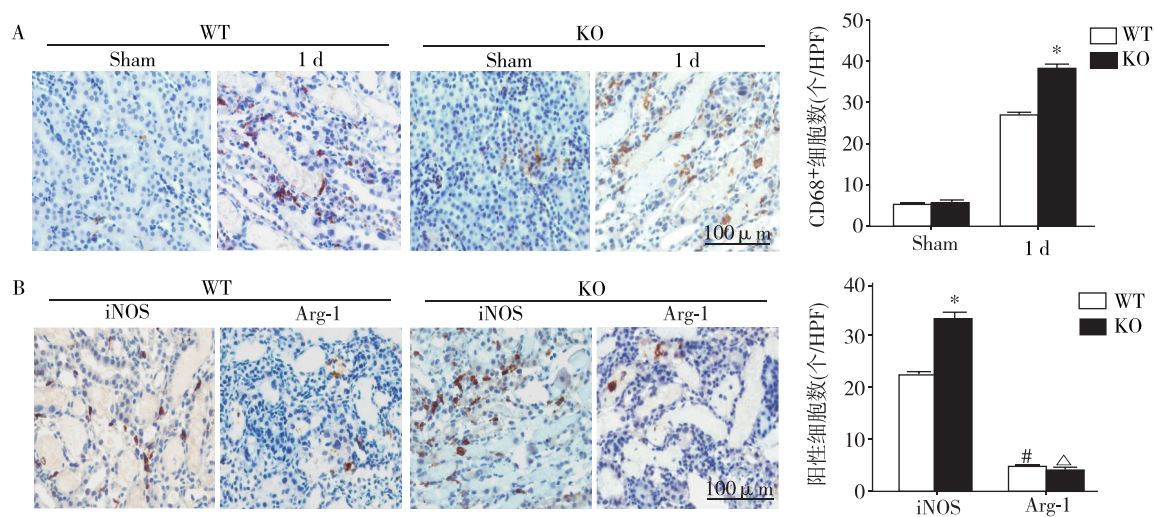
AKI 是一种常见的临床综合征,缺乏针对病因的有效治疗方法,虽然近年来肾脏替代治疗技术和危重病救治水平已显著提高,但 AKI 相关的病死率仍高达 23.9%^[8],因此,当务之急是对 AKI 进行进一步的病因研究并据此寻找切实有效的对因治疗方法。既往大量的研究指出肾脏 IRI 是 AKI 最主要的致病因素,而炎症在肾脏 IRI 的发病机制中起到非常重要的作用,IRI 后持续的炎症反应是后续肾功能恶化的重要原因^[9]。近年来研究表明,巨噬细胞是促炎与抗炎平衡的关键细胞,在肾损伤的启动和修复中扮演重要角色^[4]。巨噬细胞在肾脏 IRI 后迅速浸润至损伤区域,分泌大量炎症因子并激活其他炎症细胞^[10],在 IRI 后 1 d 时达到峰值^[11]。巨噬细胞具有多样性和可塑性,在不同微环境下可分化为主要分泌促炎因子(如 IL-6、TNF- α 等)的 M1 表型和抑炎因子(如 IL-10 等)的 M2 表型。在 IRI 早期以促进炎症反应的 M1 型为主,通过分泌促炎因子加重肾损伤,随着病情发展,M1 型巨噬细胞开始转化为以分泌抗炎因子为主的 M2 型,促进肾脏修复及再生^[12]。



A: WT组小鼠肾脏组织内炎症介质 IL-10、IL-6 的表达(免疫组化, ×400); B: Western blot 检测各组小鼠肾脏组织 IL-10 的表达; C: Western blot 检测各组小鼠肾脏组织 IL-6 的表达, KO 组与同时点 WT 组比较, * $P < 0.01$ ($n = 5$)。

图 2 各组小鼠肾脏组织内炎症介质 IL-10、IL-6 的表达

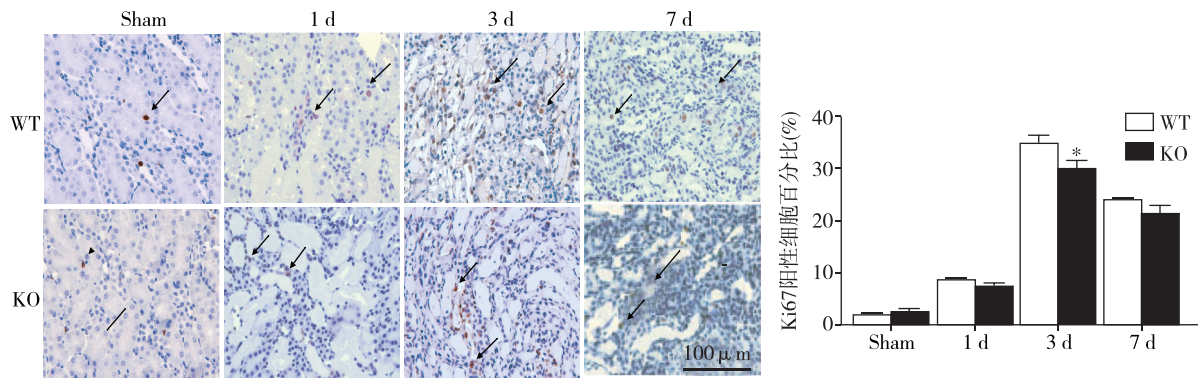
Figure 2 The expressions of inflammatory mediators of IL-10 and IL-6 in mice kidney tissues



A: 各组小鼠肾脏巨噬细胞浸润情况, KO 组与同时点 WT 组比较, * $P < 0.01$ ($n = 5$); B: 各组小鼠肾脏 M1(iNOS⁺)、M2(Arg-1⁺)型巨噬细胞浸润情况, KO 组 iNOS 与 WT 组比较, * $P < 0.01$ ($n = 5$); WT 组 Arg-1 与同组 iNOS 比较, # $P < 0.01$ ($n = 5$); KO 组 Arg-1 与同组 iNOS 比较, △ $P < 0.01$ ($n = 5$)。

图 3 IRI 后 1 d 各组小鼠肾脏巨噬细胞浸润情况(免疫组化, ×400)

Figure 3 Immunohistochemical detection of the infiltration of macrophages in mice kidney of each group(IHC, ×400)



KO 组与同时时间点 WT 组比较, * $P < 0.05$ ($n = 5$)。

图 4 免疫组化检测各组小鼠肾组织内 Ki67 的表达(免疫组化 $\times 400$)

Figure 4 Immunohistochemical detection of Ki67 positive cells in mice kidney of each group(IHC, $\times 400$)

NF- κ B 是调控炎症反应的重要转录因子, NF- κ B 信号通路的激活导致促炎因子(如 IL-6、TNF- α 等)的产生^[13]。I κ B 激酶复合体(IKK)调控的 NF- κ B 活化参与多种病理生理过程, 根据 IKK 活化特点, NF- κ B 可以分为两条激活途径: 一条是 IKK β 依赖的经典途径, 在该途径中, IKK 主要通过 IKK β 发挥作用, 促进 NF- κ B 活化, 通过增加促炎因子, 或减少抑炎因子的产生而增强炎症反应^[14]。另一条是 IKK α 依赖的旁路途径, 研究表明, IKK α 的活化能够促进抑炎因子的分泌, 并且能够阻止 IKK β 的高反应性进而“关闭” NF- κ B 活化的经典途径, 抑制促炎因子的产生^[15-16]。

本研究选用了 IL-10 和 IL-6 作为观察指标。IL-10 主要源于巨噬细胞、Th 细胞等, 是重要的抑炎因子, 它通过有效抑制与炎症反应发生相关因子的转录, 达到减轻并终止炎症反应的效应。IL-6 主要来源于巨噬细胞、T 细胞等, 是一种重要的促炎因子。免疫组化结果显示在 IRI 后 IL-10 和 IL-6 分别随时间延长而递增和递减, Western blot 结果显示 KO-IRI 组小鼠与 WT-IRI 组相比, IL-10 表达显著降低, IL-6 表达显著增加, 提示巨噬细胞内 IKK α 基因敲除加重了肾脏 IRI 的炎症反应。免疫组化结果显示在肾脏 IRI 后巨噬细胞浸润增加, KO-IRI 组小鼠与 WT-IRI 组相比, 在 IRI 后第 1 天时巨噬细胞浸润更加明显, 说明巨噬细胞内 IKK α 基因敲除加重了肾脏 IRI 后早期巨噬细胞的浸润, 而此时的巨噬细胞主要是以促炎的 M1 型为主^[12]。本研究在肾脏 IRI 后, Ki67 标记的肾小管上皮细胞较 Sham 组增多, 提示肾脏损伤后即开始修复, 在 IRI 后第 3 天时达到高峰, KO-IRI 组小鼠 Ki67 标记的阳性细胞数显著少于 WT-IRI 组, 提示巨噬细胞内 IKK α 基因敲除不利于 IRI 后肾脏修复。

本研究利用特异性巨噬细胞内 IKK α 基因敲除小鼠, 初步证实巨噬细胞内 IKK α 基因敲除可以加重肾脏 IRI 的炎症反应, 不利于肾脏的修复, 该现象可能是与巨噬细胞内 IKK α 基因敲除后, 抑炎因子(IL-10)的表达被抑制、促炎因子(IL-6)的表达及肾脏 IRI 后早期巨噬细胞(M1 型为主)的浸润被促进有关。这些结果提示巨噬细胞内 IKK α 可能在肾脏 IRI 炎症反应中发挥重要作用, 可为探索 AKI 治疗的新靶点提供理论依据并对于提高临床 AKI 的防治水平具有一定的意义。

[参考文献]

- [1] Prieto-Moure B, Lloris-Carsí JM, Barrios-Pitarque C, et al. Pharmacology of Ischemia-Reperfusion. translational research considerations[J]. J Invest Surg, 2016, 29(4):234-249
- [2] Hattori Y, Kim H, Tsuboi N, et al. Therapeutic potential of stem cells from human exfoliated deciduous teeth in models of acute kidney injury[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140121
- [3] Lee S, Huen S, Nishio H, et al. Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(2):317-326
- [4] Huen SC, Cantley LG. Macrophage-mediated injury and repair after ischemic kidney injury[J]. Pediatr Nephrol, 2015, 30(2):199-209
- [5] Kono H, Nakagawa K, Morita S, et al. Effect of a novel nuclear factor- κ B activation inhibitor on renal ischemia-reperfusion injury[J]. Transplantation, 2013, 96(10):863-870
- [6] Liu J, Tang J, Zuo Y, et al. Staurosporine B inhibits macrophage activation by inhibiting NF- κ B and ERK MAPK signalling[J]. Pharmacol Res, 2016, 111(1):303-315
- [7] 张 倩, 万 辛, 刘 林, 等. 核因子 κ B 抑制物激酶 α 在肾脏缺血再灌注损伤炎症反应中的作用及机制[J].

- 中华肾脏病杂志, 2013, 29(9): 670-675
- [8] Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(9): 1482-1493
- [9] Di Paola R, Genovese T, Impellizzeri D, et al. The renal injury and inflammation caused by ischemia-reperfusion are reduced by genetic inhibition of TNF- α R1: a comparison with infliximab treatment[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 700(1/3): 134-146
- [10] Lu L, Faubel S, He Z, et al. Depletion of macrophages and dendritic cells in ischemic acute kidney injury[J]. *Am J Nephrol*, 2012, 35(2): 181-190
- [11] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 787-795
- [12] Ricardo SD, Van Goor H, Eddy AA. Macrophage diversity in renal injury and repair[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(11): 3522-3530
- [13] Yang Z, Xian H, Hu J, et al. USP18 negatively regulates NF- κ B signaling by targeting TAK1 and NEMO for deubiquitination through distinct mechanisms[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12738
- [14] Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF-kappaB signaling[J]. *Cell*, 2008, 132(3): 344-362
- [15] Li T, Morgan MJ, Choksi S, et al. MicroRNAs modulate the noncanonical transcription factor NF-kappaB pathway by regulating expression of the kinase IKKalpha during macrophage differentiation[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(9): 799-805
- [16] Lawrence T, Bebiec M, Liu GY, et al. IKKalpha limits macrophage NF-kappaB activation and contributes to the resolution of inflammation[J]. *Nature*, 2005, 434(737): 1138-1143

[收稿日期] 2016-11-09

(上接第 402 页)

- [5] Milara J, Juan G, Peiró T, et al. Neutrophil activation in severe, early-onset COPD patients versus healthy non-smoker subjects in vitro: effects of antioxidant therapy[J]. *Respiration*, 2012, 83(2): 147-158
- [6] 陈子, 朱进, 郑涛, 等. 唾液酸结合的免疫球蛋白样凝集素 9 (Siglec-9): 重症哮喘潜在的治疗靶点[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2015, 35(9): 712-716
- [7] Alemán M. Neutrophil apoptosis in the context of tuberculosis infection[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2015, 95(4): 359-363
- [8] Li S, Feng J, Wei S, et al. Delayed neutrophil apoptosis mediates intermittent hypoxia-induced progressive heart failure in pressure-overloaded rats[J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(1): 95-102
- [9] Lucas CD, Allen KC, Dorward DA, et al. Flavones induce neutrophil apoptosis by down-regulation of Mcl-1 via a proteasomal-dependent pathway[J]. *FASEB J*, 2013, 27(3): 1084-1094
- [10] Lucas CD, Dorward DA, Tait MA, et al. Downregulation of Mcl-1 has anti-inflammatory pro-resolution effects and enhances bacterial clearance from the lung[J]. *Mucosal Immunol*, 2014, 7(4): 857-868
- [11] Caielli S, Banchereau J, Pascual V. Neutrophils come of age in chronic inflammation[J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(6): 671-677
- [12] Gabelloni ML, Trevani AS, Sabatté J, et al. Mechanisms regulating neutrophil survival and cell death[J]. *Semin Immunopathol*, 2013, 35(4): 423-437
- [13] 张晓鸣, 顾绍庆. 水飞蓟素对急性肺损伤小鼠肺组织 IL- β , IL-6, 去化因子 fractalkine 表达的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2012, 32(8): 1083-1086
- [14] 魏江涛, 候明勇, 何斌, 等. IL-6 基因多态性与 COPD 发病风险关系的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(9): 1131-1134
- [15] Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases[J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(9): 1281-1290
- [16] Shalini S, Dorstyn L, Dawar S, et al. Old, new and emerging functions of caspases[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(4): 526-539

[收稿日期] 2016-10-20