

· 基础研究 ·

中和白介素-17对博来霉素诱导的特发性肺纤维化及PI3K/Akt/mTOR信号通路的影响

宋桂芹,赵铁军,唐红悦,贺佳琪,邢晨浩,徐志伟,程建贞,张效云*

河北北方学院医学检验学院,河北 张家口 075000

[摘要] 目的:研究中和白介素-17(interleukin-17, IL-17)对博来霉素(bleomycin, BLM)诱导特发性肺纤维化及PI3K/Akt/mTOR信号通路的影响。方法:C57BL/6小鼠随机分为对照组、BLM组、中和抗体组和自噬抑制组。BLM组、中和抗体组和自噬抑制组利用BLM(5 U/kg)诱导特发性肺纤维化模型形成,对照组给予等量生理盐水。造模第1天起自噬抑制组小鼠腹腔注射3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA),每周5次,连用4周,其他3组则注射等量的生理盐水。中和抗体组和自噬抑制组小鼠分别从造模后第3 d起,每隔3 d尾静脉注射抗鼠IL-17抗体,于28 d取材,采用Masson三色染色和羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP)含量测定评价肺纤维化程度和胶原蛋白的表达变化,利用ELISA检测肺泡灌洗液中转化生长因子- β 1(transform growth factor- β 1, TGF- β 1)的含量,Western blot分析LC3 II/LC3 I、Beclin-1、p62、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt和p-mTOR/mTOR的蛋白表达。结果:与BLM组相比,中和抗体组羟脯氨酸和TGF- β 1含量显著下降($P < 0.01$),肺纤维化程度明显降低($P < 0.01$),LC3 II/LC3 I比值和Beclin-1表达明显上调($P < 0.01$, $P < 0.05$),p62表达减少($P < 0.05$),而p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR比值显著降低($P < 0.05$)。结论:IL-17在肺纤维化中的作用与抑制细胞自噬有关。中和内源性IL-17,能显著改善BLM诱导的肺纤维化,降低TGF- β 1产生,抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,激活细胞自噬。

[关键词] 白细胞介素-17;细胞自噬;特发性肺纤维化;PI3K/Akt/mTOR信号通路

[中图分类号] R563.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)11-1617-06

doi:10.7655/NYDXBNS20201108

Effects of neutralizing interleukin - 17 on idiopathic pulmonary fibrosis induced by bleomycin and regulation of PI3K/Akt/mTOR signal pathway in mice

SONG Guiqin, ZHAO Tiejun, TANG Hongyue, HE Jiaqi, XING Chenhao, XU Zhiwei, CHEN Jianzhen, ZHANG Xiaoyun*

College of Lab Medicine, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to observe the effects of neutralizing interleukin-17 (IL-17) on bleomycin (BLM) induced idiopathic pulmonary fibrosis and PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. **Methods:** C57BL/6 mice were randomly divided into control group, BLM group, neutralizing antibody group and autophagy inhibition group, respectively. BLM group, neutralizing antibody group and autophagy inhibition group were administrated BLM (5 U/kg) through a single intratracheal injection to induce idiopathic pulmonary fibrosis, while the control group was received the equivalent sterile saline. Meanwhile, autophagy inhibition group was injected 3-methyl adenine(3-MA) via intraperitoneal injection 5 times a week for 4 weeks. Other groups were given the same amount of sterile saline. Neutralizing antibody group and autophagy inhibition group were administrated neutralizing IL-17 mAb via caudal vein every 3 days from day 3 after model made. All mice were sacrificed after 28 days. Lung tissues were used to evaluate pulmonary fibrosis by Masson staining and collagen expression changes by hydroxyproline contents measurement. Bronchoalveolar lavage fluid was collected for transform growth factor- β 1 (TGF- β 1) measurement by ELISA. The expression of LC3 II/LC3 I, Beclin-1, p62, p-PI3K/PI3K, p-Akt/Akt and p-mTOR/mTOR proteins were all assayed by Western blot. **Results:** Compared with BLM group, hydroxyproline content, TGF- β 1 concentration and pulmonary fibrosis in neutralizing antibody group were significantly decreased ($P < 0.01$), the ratio

[基金项目] 河北省高等学校自然科学重点项目(ZD2017206)

*通信作者(Corresponding author), E-mail:xyzonly928@163.com

of LC3 II/LC3 I and Beclin 1 expression significantly raised ($P < 0.01$, $P < 0.05$), p62 expression reduced remarkably ($P < 0.05$), and the ratio of p-PI3K/PI3K, p-Akt/Akt and p-mTOR/mTOR decreased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion:** The mechanism of IL-17 in pulmonary fibrosis is related to inhibition of autophagy. Neutralization of endogenous IL-17 can significantly attenuate BLM-induced pulmonary fibrosis, reduce the production of TGF- β 1, inhibit the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway, and activate cell autophagy.

[Key words] interleukin-17; cell autophagy; idiopathic pulmonary fibrosis; PI3K/Akt/mTOR signal pathway

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(11): 1617-1622]

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种病因不明呈渐进性的间质性肺疾病, 诊断后中位生存期为3~5年, 死亡率超过了某些癌症, 且与肺癌有相当高的并发率^[1-2]。我国IPF发病率呈逐年上升趋势, 目前尚无特效药物, 因此寻找IPF治疗的有效靶点具有重要意义。

白介素-17(interleukin-17, IL-17)是一种由活化的T细胞分泌的促炎细胞因子, 在IPF形成过程中发挥重要作用^[3-7]。早期研究发现^[4-5], 中和内源性IL-17活性后能显著改善博来霉素(bleomycin, BLM)诱导的肺纤维化, 其作用可能与调节Fas/FasL和Bax/Bcl-2介导的细胞凋亡通路有关, 对于IL-17能否调节细胞自噬的研究鲜见报道。本文旨在通过研究中和IL-17对BLM诱导的IPF过程中PI3K/Akt/mTOR信号通路的调控, 探讨IL-17与细胞自噬的相关性, 为寻找有效的肺纤维化治疗靶点提供新的思路和依据。

1 材料和方法

1.1 材料

动物 C57BL/6 小鼠, 雄性(18~20 g), 健康 SPF 级, 中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心提供, 合格证号 SCXK(京)2016-0002。动物实验符合 3R 原则。

中和鼠 IL-17 单克隆抗体(R&D systems 公司, 美国), BLM(杭州海正辉瑞制药有限公司), 羟脯氨酸测试盒、Masson 染液(南京建成科技有限公司), LC3B、Beclin-1、p-PI3K、PI3K、mTOR、p-mTOR、Akt、p-Akt、p62 抗体(Bioworld 公司, 美国), 3-磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)(北京博奥森生物技术有限公司), BCA 蛋白定量试剂盒(北京普利莱基因技术有限公司), Ultra ECL Kit、转化生长因子- β 1(transform growth factor- β 1, TGF- β 1)ELISA kit(杭州联科生物), 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA, Sigma 公司, 美国)。

低温高速离心机 3K15(Sigma 公司, 美国), 显微

照相系统 OLYMPUS BX51-cell Sens Entry(Olympus 公司, 日本), 酶标仪 MULTISKAN GO(Thermo 公司, 美国), OmegaLum G 化学发光凝胶成像系统(Aplogen 公司, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 造模与分组

C57BL/6 小鼠采用随机数字表法分为对照组、BLM 组、中和抗体组和自噬抑制组, 每组 10 只。各组用 3.5% 水合氯醛腹腔注射麻醉(0.1 mL/10 g 体重), 仰卧固定在实验台上, 钝性剥离气管向心端, 注入生理盐水溶解的 BLM(5 U/kg 体重)0.1 mL, 对照组则注入等量生理盐水。中和抗体组、自噬抑制组分别从造模后第 3 天起每隔 3 d 通过尾静脉给予抗鼠 IL-17 单克隆中和抗体(400 μ g/kg), 其他 2 组则给予等量生理盐水。自噬抑制组小鼠从造模后第 1 天起按 20 mg/kg 腹腔注射 3-MA, 每周 5 次, 连用 4 周, 其他 3 组则注射等量生理盐水。造模后 28 d, 处死各组小鼠。制备支气管灌洗液(brocho-alveolar laraage fluid, BALF), 具体方法参见文献[6], 上清液用于 ELISA 检测。右肺置于 4% 多聚甲醛中固定进行 Masson 染色, 左肺-80 $^{\circ}$ C 冰箱保存进行羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP)测定和免疫印迹检测。

1.2.2 病理评价

右肺下叶经常规固定、石蜡包埋后切片, 按照试剂盒说明进行 Masson 染色, 依据 Ding 等^[7]方法显微镜下观察各组肺组织结构, 利用 HMIAS-2000 W 病理图文分析系统计算切片中肺纤维化所占的比例。

1.2.3 HYP 测定

取各组左肺上叶准确称重, 按照碱水解法裂解样本, 取检测液 1 mL 进行比色测定并计算结果。

1.2.4 ELISA 检测 BALF 中 TGF- β 1 含量

按照 TGF- β 1 ELISA 试剂盒检测说明书测定 BALF 上清液中 TGF- β 1 的含量。

1.2.5 蛋白免疫印迹

将肺组织准确称重后, 剪碎, 按照 0.1 g/mL 加入 RIPA 裂解液(含 2% 蛋白酶抑制剂), 匀浆, 12 000 g

4 ℃离心 10 min, 上清液为提取的总蛋白。经 BCA 定量测定蛋白质含量, 将各组蛋白调整到相同浓度, 取 50 μg 加入等量的 2×SDS 上样缓冲液, 100 ℃煮沸 5 min, 进行 SDS-PAGE, 电泳结束后将蛋白电转移至 PVDF 膜。以 5% 脱脂奶粉溶液室温封闭 1.5 h, 加入 TBST 稀释的一抗 4 ℃过夜, 弃一抗, TBST 洗涤 5 次, 加入辣根酶标记的二抗室温孵育 1 h, 弃二抗, TBST 洗涤 5 次, 超敏 ECL 显色, Omega Lum G 化学发光凝胶成像系统拍照, 用 Image J 软件分析结果。

1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行结果分析。所有数据资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中和内源性 IL-17 能有效减轻 BLM 诱导的肺纤维化

造模后第 10 天和第 15 天 BLM 组各死亡 1 只, 第 9 天和第 14 天自噬抑制组各死亡 1 只, 对照组和中和抗体组没有小鼠死亡。对照组小鼠 Masson 染色肺组织结构清晰, 肺泡间隔未见增厚和纤维化表现, BLM 组和自噬抑制组小鼠肺组织可见肺泡间隔增厚, 大量胶原沉积, 肺纤维化严重, 肺组织结构重塑, 肺泡数量减少, 形态不规则。中和内源性 IL-17 发现, 中和抗体组的胶原纤维表达明显减少, 差异

有统计学意义($P < 0.01$), 自噬抑制剂 3-MA 逆转了 IL-17 中和抗体的作用, 并没有使 PF 得以改善(表 1, 图 1)。

2.2 中和 IL-17 对 BLM 诱导小鼠肺组织 HYP 含量的影响

HYP 是胶原蛋白特有的一种氨基酸, 对 HYP 的检测是评价肺纤维化程度的常规指标。对 4 组肺组织进行 HYP 含量测定, 统计分析显示多组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。与对照组比较, 其余 3 组均明显升高, 与 BLM 组比较, 中和抗体组 HYP 含量下降, 差异有显著性($P < 0.01$), 自噬抑制组 HYP 含量变化并不明显, 差异无统计学意义(表 1)。

2.3 中和 IL-17 对 BLM 诱导小鼠肺组织 TGF-β1 的影响

ELISA 检测发现, BLM 刺激小鼠高表达 TGF-β1, 中和抗体组则由于 IL-17 抗体中和了内源性 IL-17 活性, 显著降低了 TGF-β1 表达($P < 0.01$), 而自噬抑制组与 BLM 组相比, 差异也有统计学意义($P < 0.05$, 表 1)。

2.4 中和 IL-17 对 IPF 小鼠自噬标记蛋白和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路蛋白表达的影响

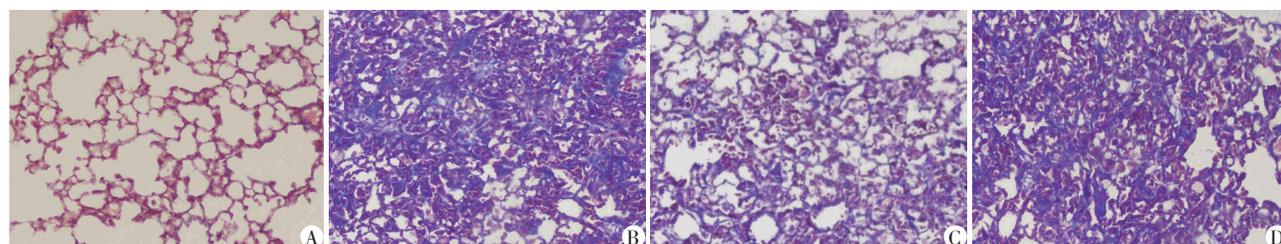
蛋白免疫印迹显示, BLM 组 Beclin-1 表达水平和 LC3 II/LC3 I 比值显著降低($P < 0.05$), p62 表达水平增高($P < 0.05$), 同时, p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 和 p-mTOR/mTOR 比值明显升高($P < 0.05$)。采用中和抗体阻断内源性 IL-17 活性发现, Beclin-1 表达

表 1 中和 IL-17 对肺组织纤维化和 HYP 含量的影响

Table 1 Influence on lung fibrosis and hydroxyproline content in mice lung after neutralizing IL-17 activity

组别	纤维化(%)	HYP(μg/g)	TGF-β1(pg/mL)
对照组(n=10)	3.30 ± 0.68	384.84 ± 51.42	45.08 ± 3.59
BLM组(n=8)	49.88 ± 5.57*	789.18 ± 39.71*	102.14 ± 11.27*
中和抗体组(n=10)	19.20 ± 3.23 ^{ΔΔ}	541.04 ± 43.18 ^{ΔΔ}	73.34 ± 10.17 ^{ΔΔ}
自噬抑制组(n=8)	51.75 ± 4.27*	773.95 ± 46.89*	93.40 ± 10.45 ^Δ

与对照组比较, * $P < 0.01$; 与 BLM 组比较, ^Δ $P < 0.05$, ^{ΔΔ} $P < 0.01$ 。



A: 对照组; B: BLM 组; C: 中和抗体组; D: 自噬抑制组。

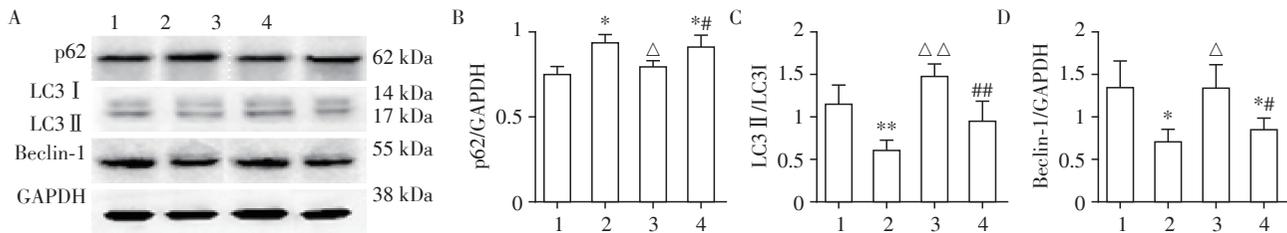
图 1 各组小鼠肺组织 Masson 染色(x100)

Figure 1 Masson staining of mice lung tissues in each group(x100)

水平和 LC3 II/LC3 I 比值增高 ($P < 0.05$), p62 表达水平降低 ($P < 0.05$), 而 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 和 p-mTOR/mTOR 比值下降。自噬抑制剂 3-MA 又逆转了 IL-17 中和抗体的作用, 自噬抑制组系列蛋白的表达与 BLM 组差异无统计学意义 (图 2、3)。

3 讨论

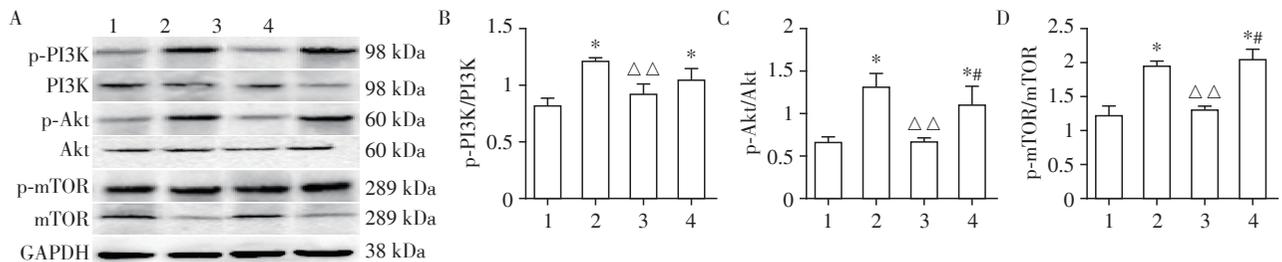
肺纤维化形成过程与大量炎症细胞及相关细胞因子相关, 其中 Th17 细胞分泌的 IL-17 在肺纤维化的形成中起重要作用^[7]。TGF- β 1 是刺激 IPF 发生



A: Western blot 检测 p62、LC3 II/LC3 I、Beclin-1 的表达; B: p62 相对表达水平; C: LC3 II/LC3 I 比值相对定量; D: Beclin-1 相对表达水平。1: 对照组; 2: BLM 组; 3: 中和抗体组; 4: 自噬抑制组。与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 BLM 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, 与中和抗体组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ ($n=3$)。

图2 中和 IL-17 对 IPF 小鼠自噬标记蛋白的影响

Figure 2 Effect of neutralizing IL-17 on expression of autophagy marker proteins in IPF mice



A: Western blot 检测 p-PI3K、PI3K、p-Akt、Akt、p-mTOR 和 mTOR 的表达; B: PI3K 磷酸化水平相对定量; C: Akt 磷酸化水平相对定量; D: mTOR 磷酸化水平相对定量。1: 对照组; 2: BLM 组; 3: 中和抗体组; 4: 自噬抑制组。与对照组比较, * $P < 0.01$; 与 BLM 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与中和抗体组比较, # $P < 0.01$ ($n=3$)。

图3 中和 IL-17 对 IPF 小鼠 PI3K/Akt/mTOR 信号通路蛋白表达的影响

Figure 3 Effect of neutralizing IL-17 on protein expression of PI3K/Akt/mTOR signal pathway in IPF mice

最重要的细胞因子, 可使成纤维细胞过度增殖和分化, TGF- β 1 过表达刺激上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是 IPF 发生的根本原因。Mi 等^[8]发现阻断 IL-17 活性使肺部炎症和纤维化程度减轻, 通过依赖 TGF- β 1 或自体吞噬作用实现。本研究推测中和 IL-17 改善肺纤维化程度可能与抑制了 TGF- β 1 的过表达有关, 减少了胶原的合成和分泌, 因而抑制了 EMT。

细胞自噬是由自噬体和溶酶体融合介导的降解衰老、受损的细胞器及蛋白质的生理过程, 生物体借此维持细胞的更新和内环境的相对稳定。有研究认为激活自噬能显著改善 BLM 诱导的肺纤维化, 并改善纤维化组织局部炎症状况, 自噬不足则引起细胞衰老和肌成纤维细胞分化继而促进肺纤维化的发生^[9-10], 而 Patel 等^[11]则发现尽管肺纤维化

上调自噬相关蛋白的表达, 但并不诱导自噬的发生, Liu 等^[12]认为 IL-17 可以通过激活 PI3K 抑制 GSK3B 介导的细胞自噬。本研究结果显示利用中和 IL-17 的抗体, 肺组织 Beclin-1 表达水平和 LC3 II/LC3 I 比值显著升高, p62 表达水平降低。Beclin-1 是一种能与 Bcl-2 特异结合的自噬相关蛋白, 作为 PI3K 的关键成分, 后者可诱导自噬体的形成^[13]。LC3 是一种独特的自噬分子标志物, 胞质形式 LC3 I 转化为膜结合形式 LC3 II, 即 LC3 II/LC3 I 比值升高被认为是自噬活化的标志^[14]。p62 是细胞内的一种自噬底物, 可作为自噬活性的报告因子^[15], BLM 组 p62 明显升高显示 BLM 诱导的肺纤维化引起细胞自噬受损, 但中和 IL-17 则逆转了这种变化。这表明未经治疗的 IPF 小鼠肺自噬受损, 但中和 IL-17 减缓了这种损伤, 3-MA 又使得此种情况被逆转, 故推测

中和内源性IL-17通过激活自噬改善了肺纤维化。

PI3K/Akt/mTOR信号途径是调控细胞自噬的关键途径。PI3K可通过酪氨酸蛋白激酶受体、细胞黏附分子、G蛋白偶联受体和癌基因Ras等活化、催化磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)产生4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)和3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)。PIP3结合并激活Akt和磷脂酰肌醇依赖激酶-1(phosphoinositide-dependent kinase 1, PDK-1), mTOR是Akt下游研究最为广泛的底物之一,其活性是自噬体形成和成熟的关键,mTOR活性增强,抑制自噬的发生。进一步研究发现中和IL-17改善肺纤维化与PI3K/Akt/mTOR信号转导相关的细胞自噬途径有关。中和IL-17引起p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR下降说明PI3K、Akt和mTOR磷酸化即活化被抑制,细胞自噬被激活。3-MA是一种PI3K抑制剂,可通过降低自噬相关蛋白的表达抑制自噬^[16]。本研究发现3-MA不仅降低了LC3 II/LC3 I比值和Beclin-1的表达,还抑制了中和IL-17引起的p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt及p-mTOR/mTOR比值的下调,而且重新上调了p-62的表达,这些结果进一步证明中和IL-17最终激活了细胞自噬,促进了自噬溶酶体的形成。换言之,IPF产生的内源性IL-17可能通过上调TGF- β 1,调控PI3K/Akt/mTOR信号途径,抑制自噬体的形成。

尽管对IL-17细胞内靶点与肺纤维化发病机制的关系尚不完全清楚,但普遍认为IL-17和IL-1及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)共用下游转录因子,IL-17信号途径可激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)途径^[17]。进一步研究发现,Th17与哮喘、慢性阻塞性肺疾病等发生有关^[18],通过促进IL-8、IL-6和巨噬细胞炎性蛋白-2(microphage inflammatory protein-2, MIP-2)等导致肺内中性粒细胞募集及活化,增加TNF- α 诱导的呼吸道平滑肌细胞IL-6的表达,还可以诱导人支气管上皮细胞和肺纤维原细胞释放MIP-2及IL-1 β ,并刺激成纤维细胞和呼吸道上皮细胞等分泌粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)和生长相关性癌基因- α (growth-regulated oncogene- α , GRO- α),从而促进中性粒细胞的转化与成熟,并活化NF- κ B诱导炎性细胞的分化和活化。IL-17在饥饿状态下可通过TAK1-binding protein 2(TAB2)/p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,

MAPK)和TAK1-binding protein 3(TAB3)/p38 MAPK途径抑制细胞自噬,促进细胞迁移^[19]。

本研究检测了中和IL-17是否募集PI3K/Akt相关的信号分子激活细胞自噬的发生,结果显示中和IL-17使p-mTOR的产生受到自噬抑制剂3-MA的抑制,推测在肺纤维化发生过程中,IL-17通过与其受体结合抑制PI3K活性,进而抑制Akt/mTOR途径。众所周知,信号转导通路错综复杂,中和IL-17改善肺纤维化的作用,可能与抑制AKT激活信号途径、减弱TGF- β 1诱导的细胞外基质产生、适当激活细胞自噬相关,也可能与PI3K/Akt/NF- κ B,甚至PI3K/Akt/HIF-1 α 有关,即是多种途径相互协同作用的结果。

总之,本研究探讨了中和IL-17对BLM诱导的IPF及PI3K/Akt/mTOR信号通路的影响,结果显示,BLM组小鼠HYP含量显著增加,提示肺组织内胶原纤维含量升高,肺纤维化程度加重。Masson染色显示BLM组小鼠胶原纤维大量生成,肺组织结构严重破坏。ELISA和免疫印迹实验充分表明,纤维化小鼠存在TGF- β 1高表达,Beclin-1表达水平和LC3 II/LC3 I比值显著降低($P < 0.05$),p62表达水平增高,p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR比值升高说明PI3K、Akt和mTOR过度活化,mTOR的活化则提示细胞自噬活性被抑制。中和内源性IL-17有效改善肺纤维化,与BLM组比较,上述指标的变化有显著差异,3-MA的加入则逆转中和抗体组的上述变化。由此可见,肺纤维化时,启动了PI3K/Akt/mTOR信号转导途径,即BLM诱导的肺纤维化发生过程中胶原蛋白的合成与PI3K/Akt/mTOR信号通路引起的自噬活性降低有关。本研究为IL-17参与IPF发生机制的研究提供了基础,并提示IL-17功能调节可能是IPF治疗的潜在靶点。

[参考文献]

- [1] SUROLIA R, LI FJ, WANG Z, et al. Vimentin intermediate filament assembly regulates fibroblast invasion in fibrogenic lung injury [J]. JCI Insight, 2019, 4 (7) : 123253
- [2] IWATA T, YOSHIDA S, FUJIWARA T, et al. Effect of perioperative pirfenidone treatment in lung cancer patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Ann Thorac Surg, 2016, 102(6) : 1905-1910
- [3] THAKUR C, WOLFARTH M, SUN J, et al. Oncoprotein mdg contributes to silica-induced pulmonary fibrosis by altering balance between Th17 and Treg T cells [J]. Oncotarget, 2015, 6(6) : 3722-3736
- [4] 张效云,宋桂芹,鞏晓峰,等.阻断白介素-17对博来霉

- 素诱导小鼠肺纤维化及肺组织 Fas/FasL 表达的影响 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(5): 584-587
- [5] 宋桂芹, 徐志伟, 王文栋, 等. 阻断白介素-17对博来霉素诱导小鼠肺纤维化及肺组织 Bax/Bcl-2 表达的影响 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(3): 317-321
- [6] 张效云, 鞏晓峰, 王文栋. 制备小鼠支气管肺泡灌洗液方法的改进 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(11): 109-110
- [7] DING W, ZHANG X Y, PAN M, et al. Interleukin-17A promotes the formation of inflammation in the lung tissues of rats with pulmonary fibrosis [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(2): 491-497
- [8] MI S, LI Z, YANG H Z, et al. Blocking IL-17A promotes the resolution of pulmonary inflammation and fibrosis via TGF-beta1-dependent and -independent mechanisms [J]. *J Immunol*, 2011, 187(6): 3003-3014
- [9] KUWANO K, ARAYA J, HARA H, et al. Cellular senescence and autophagy in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [J]. *Respir Investig*, 2016, 54(6): 397-406
- [10] ARAYA J, KOJIMA J, TAKASAKA N, et al. Insufficient autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 301(1): L56-69
- [11] PATEL AS, LIN L, GEYER A, et al. Autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41394
- [12] LIU H, MI S, LI Z, et al. Interleukin 17A inhibits autophagy through activation of PIK3CA to interrupt the GSK3B-mediated degradation of BCL2 in lung epithelial cells [J]. *Autophagy*, 2013, 9(5): 730-742
- [13] SONG X, LEE DH, DILLY AK, et al. Crosstalk between apoptosis and autophagy is regulated by the arginylated BiP/beclin-1/p62 complex [J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(7): 1077-1091
- [14] LEYMARIE O, LEPONT L, BERLIOZ-TORRENT C. Canonical and non-canonical autophagy in HIV-1 replication cycle [J]. *Viruses*, 2017, 9(10): 270
- [15] LAMARK T, SVENNING S, JOHANSEN T. Regulation of selective autophagy: the p62/SQSTM1 paradigm [J]. *Essays Biochem*, 2017, 61(6): 609-624
- [16] DING D, XU S, ZHANG H, et al. 3-Methyladenine and dexmedetomidine reverse lipopolysaccharide-induced acute lung injury through the inhibition of inflammation and autophagy [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4): 3516-3522
- [17] LI T J, ZHAO L L, QIU J, et al. Interleukin-17 antagonist attenuates lung inflammation through inhibition of the ERK1/2 and NF- κ B pathway in LPS-induced acute lung injury [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 2225-2232
- [18] ZHANG M, FEI X, ZHANG G Q, et al. Role of neutralizing anti-murine interleukin-17A monoclonal antibody on chronic ozone-induced airway inflammation in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 247-256
- [19] ZHOU Y, WU P W, YUAN X W, et al. Interleukin-17A inhibits cell autophagy under starvation and promotes cell migration via TAB2/TAB3-p38 mitogen-activated protein kinase pathways in hepatocellular carcinoma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(2): 250-263

[收稿日期] 2019-12-20