

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.23.001

· 基础研究 ·

AMPK 调控内质网应激抵抗 COPD 大鼠肺泡上皮细胞凋亡的实验研究*

袁 婷 张 立 贺志飏 刘继强 郑剑飞

(中南大学湘雅二医院急诊医学科, 急诊疑难病研究所 湖南 长沙 410001)

摘要 目的:初步探讨 AMPK 在内质网应激所致 COPD 大鼠肺泡上皮细胞凋亡中所起的作用及机制。**方法:**实验分三组:对照组, COPD 模型组, AICAR 干预组, 以香烟烟雾熏加气管内滴注脂多糖方法构建 COPD 大鼠模型, 取大鼠肺组织行 HE 染色病理观察, 免疫组化, western blot 检测 p-AMPK/AMPK, ORP150, caspase-3 及 CHOP 表达, TUNEL 法检测各组凋亡情况。**结果:**病理 HE 染色提示模型组大量炎症细胞浸润, 肺大疱形成, 支气管壁发生狭窄; AICAR 干预组炎症细胞较模型组减少。与正常对照组相比, 免疫组化及 western blot 均提示模型组中 p-AMPK 和 ORP150 蛋白表达含量增强, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。而 AICAR 干预组中 p-AMPK/AMPK 及 ORP150 蛋白表达较模型组明显上升, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。内质网应激相关凋亡指标 CHOP 及 caspase-3 的表达在模型组明显增强, 较正常组比较差异有显著性($P < 0.05$), 而 AICAR 组中凋亡指标较模型组明显下调。**结论:** AMPK 可以保护肺泡上皮细胞免于香烟烟雾所致内质网应激凋亡, 且有可能通过增加 ORP150 来实现其保护作用。

关键词:腺苷酸活化蛋白激酶; ORP150; 慢性阻塞性肺疾病; 内质网应激; 凋亡

中图分类号:R-33; R563 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)23-4401-05

The Mechanism of AMPK Regulate Endoplasmic Reticulum Stress to Resist the Epithelial Cell Apoptosis in COPD Rats*

YUAN Ting, ZHANG Li, HE Zhi-biao, LIU Ji-qiang, ZHENG Jian-fei

(The department of emergency medicine, The 2nd XiangYa Hospital, Central South University, Changsha, Hunan, 410001, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect and mechanism of AMPK on apoptosis of alveolar epithelial cells induced by endoplasmic reticulum stress in COPD rats. **Methods:** the rats were divided into three groups: control group, model group, AICAR intervention group, establishment of rat model of chronic obstructive pulmonary disease by smoking smoke inhalation and intratracheal instillation of lipopolysaccharide. The HE staining of rat lung tissue pathological observation, immunohistochemical detection of p-AMPK/AMPK, western blot the expression of Caspase-3, ORP150, and CHOP. Apoptosis were detected by TUNEL method. **Results:** the HE staining showed that the model group of pulmonary bullae formation, inflammatory cell infiltration, inflammatory cells in AICAR group was lower than that of model group. Compared with the normal control group, immunohistochemistry and Western blot showed that p-AMPK/AMPK and ORP150 protein expression decreased in the model group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and AICAR in the intervention group p-AMPK/AMPK and ORP150 protein expression were significantly increased compared with the model group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Endoplasmic reticulum stress related apoptosis The expression of CHOP and caspase-3 apoptosis index increased significantly in the model group, there was significant difference compared with normal group ($P < 0.05$), while in group AICAR, apoptosis index down significantly compared with the model group. **Conclusion:** AMPK can protect alveolar epithelial cells from cigarette smoke induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis, it was possible to achieve its protective effect the increase of ORP150.

Key words: Amp activated protein kinase; ORP150; Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Endoplasmic Reticulum Stress; Apoptosis

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)23-4401-05

前言

吸烟是慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 最主要的危险因素^[1]。但目前吸烟所致 COPD 的发病机制并不完全清楚, 目前越来越多的学者认为气道上皮

细胞凋亡在 COPD 的发病过程中起着很重要的作用, 而且是其发生发展的关键环节^[2,3], 相关研究均表明内质网应激 (Endoplasmic Reticulum Stress, ERS) 可能是介导气道结构细胞发生凋亡的非常重要的途径^[4,5]。当细胞遭遇缺血缺氧、毒性物质、能量缺乏时, 内质网功能将发生障碍, 造成内质网腔错误折叠蛋

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (81400031)

作者简介: 袁婷 (1985-), 博士, 助理研究员, 主要研究方向: COPD 的发病机制, E-mail: fireflyting@126.com

(收稿日期: 2017-02-19 接受日期: 2017-03-13)

白和未折叠蛋白积聚,从而引发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。当错误折叠蛋白在内质网内堆积时,为应对细胞反应,内质网中非折叠蛋白的聚集称为非折叠蛋白反应(unfolded-protein response, UPR)^[6]。内质网应激同时也是具有时相性的,当细胞刺激因素未缓解,应激持续存在,细胞内环境稳态无法维持稳态时,则将激活相应的细胞凋亡机制,目前被认可的凋亡途径主要有三条:① CHOP 基因的激活转录;② JNK 通路被激活;③ 内质网特有的 caspase 通路被激活^[7]。其中 CHOP 被认为是细胞 ERS 的标志性分子,亦为内质网应激诱导性凋亡所特有的产物^[8]。

腺苷酸活化蛋白激酶(Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase, AMPK)是一种在人体内广泛存在的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,由一个催化亚结构(或)和两个调节亚结构(和)组成异质三聚体,AMPK 是决定细胞处于何种状态的最关键的分子,它在决定细胞能量状态和调控细胞能量产生及消耗中起到决定性作用,其在全身多个脏器均有表达,如肺、心血管、肝脏、肾脏等。AMPK 通常被认为是一种应激反应酶,在能量缺乏或应急状况时,AMPK 被激活,产生急性效应,抑制需要大量 ATP 的合成代谢,以节约能量,使之用于应付应激、维持生存的细胞行为^[9]。在多数情况下,AMPK 在应激时激活,对细胞具有保护作用^[10,11]。而对于香烟烟雾引起的 ERS,AMPK 在其过程中具体起到何种作用目前并不完全清楚,还有待进一步研究。本研究通过构建 COPD 大鼠模型,随后以 AMPK 激动剂 AICAR 干预 COPD 大鼠,检测内质网应激所致凋亡相关指标,从而初步探讨 AMPK 在内质网应激所致凋亡中的作用及机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器

AICAR 购自美国 Sigma 公司, p-AMPK、AMPK 和 β -actin 抗体购自美国 proteintech 公司, ORP150 抗体购自美国 santa cruz 公司, CHOP 和 caspase-3 抗体购自美国 Cell Signaling technology 公司。

1.2 动物分组

雄性大鼠(SPF 级)36 只, 6-8 周鼠龄, 体重 250-300 g。按随机数字表法分为对照组, COPD 模型组, AICAR 干预组, 每组 12 只。

1.3 COPD 模型制备

按照参考文献方法^[12]进行 COPD 模型复制。第 1 天, 14 天气管内滴注脂多糖 (LPS)200 μ g/100 μ L, 第 2 天~13 天、15 天~30 天, 使大鼠被动吸烟, 1 次/天, 每次 12 支, 0.5 小时。被动吸烟方法: 将香烟烟雾注入特制玻璃箱(芙蓉牌香烟, 每支香烟的焦油含量为 13 mg, 烟碱量为 1.3 mg)。正常对照组: 用生理盐水代替 LPS, 玻璃箱内吸入空气。AICAR 干预组: 在注射脂多糖后腹腔内注射 AICAR(美国 Sigma 公司 1 mg/kg), 余操作步骤与 COPD 模型组一致。

1.4 测定指标

1) 大鼠生物行为学观察: 观察各组大鼠在造模中是否出现不爱活动, 喘息, 咳嗽等, 并对每只大鼠进行称重。2) HE 染色检测病理: 用股动脉放血法处死大鼠, 快速取出左肺组织, 生理盐水冲洗, 然后置于 4% 甲醛溶液中固定, 24 h 后置于 75% 乙醇

中, 石蜡包埋, 切片, 染色。3) western blot 检测各组支气管肺组织中 AMPK、p-AMPK、ORP150、CHOP、caspase-3 的表达, 按照 western blot 操作方法进行蛋白 SDS-PAGE 凝胶、电泳、转膜、封闭及一抗(p-AMPK 1:500, β -actin 1:1000, ORP150 1:500, CHOP 1:500, caspase-3 1:500), 二抗孵育, 滴加 ECL 发光液后在荧光成像仪下发光成像拍照, Image J 图像分析软件进行蛋白条带吸光度分析, 将 ORP150、CHOP、caspase-3 的吸光度值与 β -actin 条带吸光度值(OD)的比值, p-AMPK 的吸光度值与 AMPK 条带吸光度值的比值作为其蛋白的相对表达量。4) 免疫组化检测 p-AMPK、ORP150、CHOP 的表达: 按免疫组化染色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司)说明书步骤操作, 一抗稀释比例 p-AMPK (1:200)、AMPK (1:500)、ORP150 (1:200)、CHOP (1:1000)。免疫组化结果处理: 采图后使用 Image-Pro Plus 分析系统测定积分光密度(OD)。5) TUNEL 染色测凋亡: 按照 Roche 公司原位细胞凋亡检测试剂盒(In Situ Cell Death Detection Kit, POD)说明书进行操作。阴性对照采用标记溶液代替 TUNEL 反应液。测定各组肺内细胞凋亡指数(AI)的变化: 参照文献 400 倍光镜下每例计数 3000 个肺泡上皮细胞中凋亡细胞数。AI= 凋亡肺泡上皮细胞数/肺泡上皮细胞总数 $\times$ 100%。

1.5 统计学处理

所有数据经 SPSS 17.0 统计软件进行分析处理。计量资料数据均采取数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用单因素方差分析, 组间两两比较用 LSD-t 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 动物生物学行为

COPD 模型组大鼠渐出现拒食、不喜活动, 消瘦, 毛发发黄, 稀疏, 呼吸频率加快, 有时可听到喘息音; 正常组未见异常; 而治疗组大鼠整体表现较模型组相对爱动, 整体体重较模型组偏重(表 1, 图 1)。

表 1 三组大鼠体重比较

Group(n=12)	The weight of rats(g)
Control	441.1 $\pm$ 15.46
COPD	322.425 $\pm$ 26.155
AICAR	369.5 $\pm$ 29.238

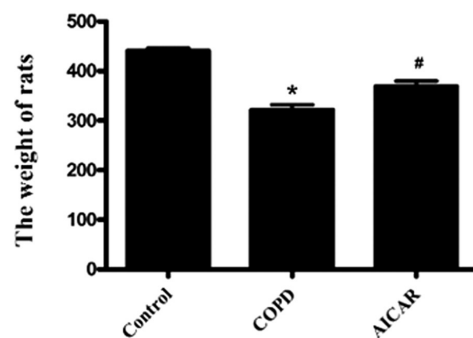


图 1 三组大鼠体重比较

Fig.1 Comparison of body weight in three groups, *means model group compared with control group $P < 0.05$, # means intervention group compared with model group $P < 0.05$

2.2 各组大鼠肺组织 HE 结果

光镜下可见模型组大量炎症细胞浸润,肺组织发生结构改变,肺大疱形成,平滑肌增加,血管壁炎症细胞浸润,增厚,有肺毛细血管床的破坏,支气管管腔狭窄闭塞。AICAR 干预组可见

少量支气管上皮细胞变性坏死脱落,气管及血管壁轻度增厚,少量炎性细胞浸润,支气管管壁未见明显增厚,形成及管腔狭窄,而正常对照组无明显异常(图 2)。

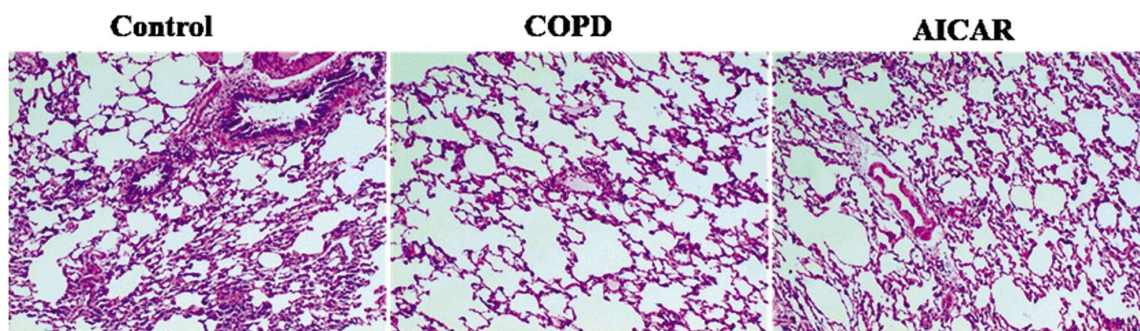


图 2 三组大鼠肺组织光镜下表现 HE 染色 *100 倍

Fig.2 The microscopic characteristics of the three groups (HE staining)

2.3 western blot 检测

COPD 模型组的 ORP150 的表达较对照组有所增强,差异有统计学意义 ($P<0.05$),p-AMPK 表达较对照组比较亦有所升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。而在 AICAR 干预组的 p-AMPK 和 ORP150 表达较模型组明显升高,较模型组比较差

异有统计学意义($P<0.05$)。随后,以 western blot 测定了各组肺组织中凋亡指标 caspase-3 和 CHOP 的表达,此两种蛋白在模型组中均明显升高,而以 AICAR 干预后表达降低,较模型组相比较差异有统计学意义($P<0.05$)(具体见图 3)。

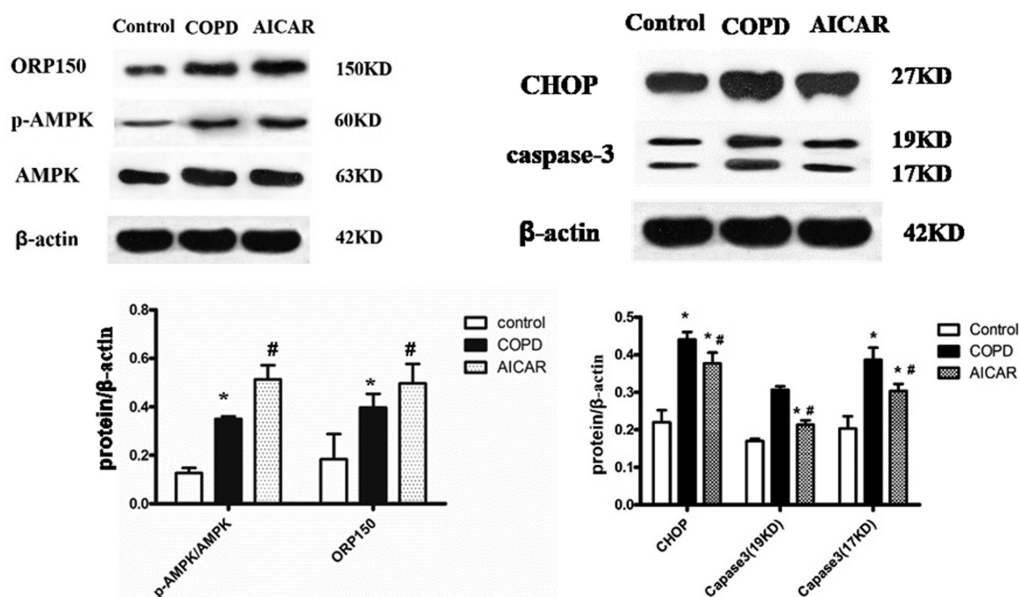


图 3 Western blot 检测各组肺组织中 p-AMPK、ORP150 及凋亡指标 CHOP、caspase-3 的表达,*模型组与对照组比较 $P<0.05$,#干预组与模型组比较 $P<0.05$

Fig.3 Expression of p-AMPK, ORP150 and CHOP, caspase-3 were detected by western blot. *means model group compared with control group $P<0.05$, # means intervention group compared with model group $P<0.05$

2.4 免疫组化检测

p-AMPK、ORP150 和 CHOP 在肺组织各级支气管组织、间质细胞中均有免疫染色,细胞质和细胞核均有着色。对照组的三种蛋白均呈弱阳性表达,棕黄色颗粒即为阳性表达,对照组中 p-AMPK(平均光密度值: 0.008 ± 0.006)、ORP150(平均光密度值: 0.006 ± 0.002)、CHOP(平均光密度值: 0.014 ± 0.003)。模型组的 CHOP 呈强阳性表达(平均光密度值: 0.052 ± 0.014),p-AMPK(平均光密度值: 0.027 ± 0.017)、ORP150(平均光密度值: 0.018 ± 0.006)也有表达,阳性产物为棕褐色颗粒,三者的

IOD 值较对照组相比差异有统计学意义;干预组较模型组比较 CHOP(平均光密度值: 0.039 ± 0.016)表达明显减弱,但 p-AMPK(平均光密度值: 0.047 ± 0.034)、ORP150(平均光密度值: 0.048 ± 0.010)较模型组表达增高,三者 IOD 值较模型组比较差异有统计学意义(图 4)。

2.5 TUNEL 测凋亡

对照组大鼠肺组织 TUNEL 阳性细胞 ($AI: 0.061 \pm 0.018$)明显低于模型组 ($AI: 0.358 \pm 0.202$),AICAR 干预组阳性细胞较少 ($AI: 0.197 \pm 0.115$)。各组间凋亡指数差异有统计学意义(图 5)。

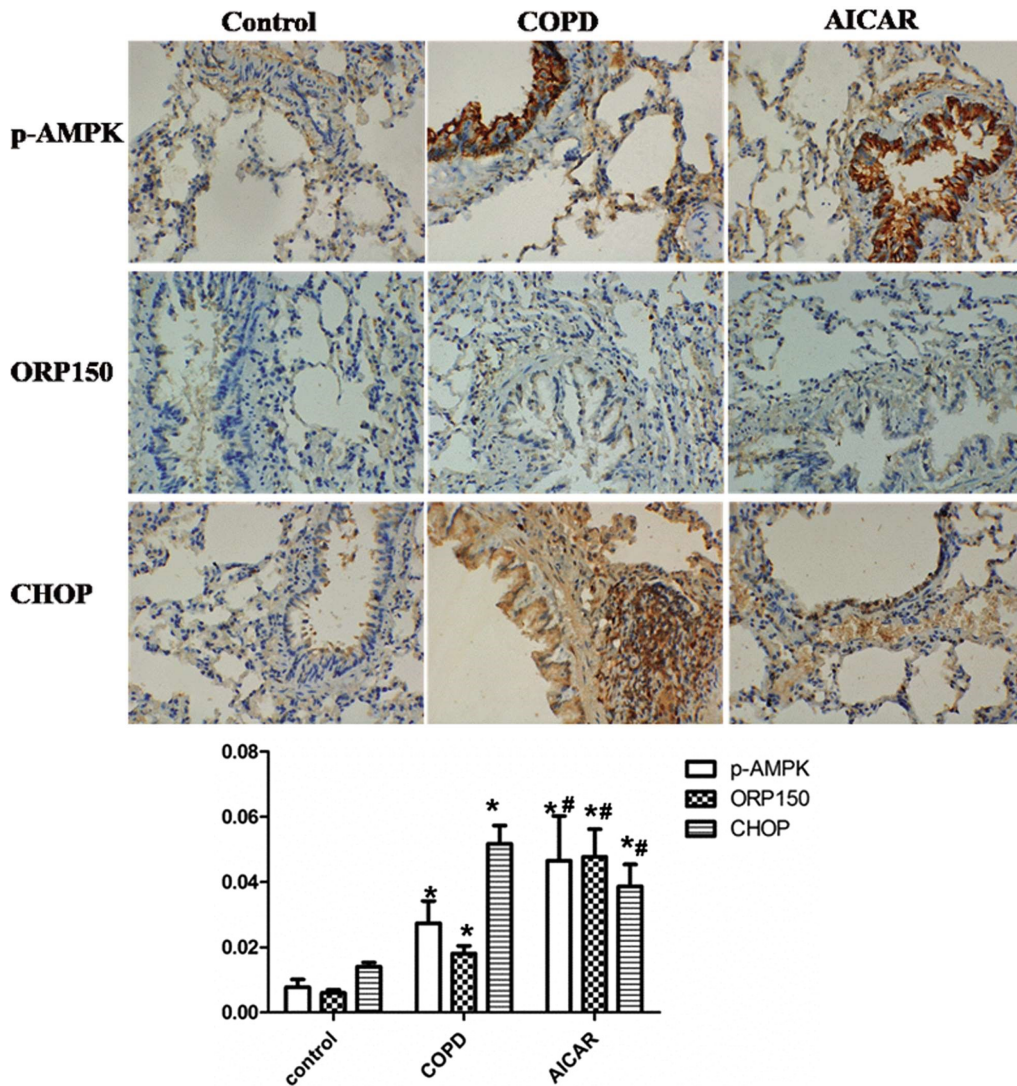


图4 免疫组化检测三组大鼠支气管肺组织中 p-AMPK、ORP150 和 CHOP 的表达,棕色颗粒为阳性细胞。* 模型组与对照组比较 $P < 0.05$, # 干预组与模型组比较 $P < 0.05$

Fig.4 Expression of p-AMPK, ORP150 and CHOP were detected by immunohistochemistry, Brown granules are positive cells. *means model group compared with control group $P < 0.05$, #means intervention group compared with model group $P < 0.05$

3 讨论

目前内质网应激与 COPD 发病机制关系的研究很多,相关研究均表明在 COPD 发病过程中存在着内质网应激的激活^[13,14]。当细胞发生内质网应激时,UPR 通过上调内质网所特有的伴侣分子对细胞起到保护作用,其中氧调节蛋白 150(oxygen-regulated protein 150,ORP150) 是内质网应激发生的一种标志物,亦为内质网应激发生的一种非常关键的伴侣分子,作为热休克蛋白家族的一员,ORP150 定位于内质网腔,正常情况下其表达很低,当细胞和组织暴露于缺氧、缺血、再灌注损伤等应激环境发生内质网应激时,其表达增高^[15]。Tagawa 等学者利用基因技术使得 ORP150 过表达及表达沉默,转染至人支气管上皮细胞,然后以香烟烟雾提取物刺激细胞,发现 ORP150 过表达的细胞组凋亡率减少,与对照组相比有统计学差异,证实 ORP150 在 CSE 诱导的 HBE 内质网应激诱导性凋亡中起到保护作用^[16]。我们将大鼠暴露于香烟烟雾刺激后测定 COPD 模型组中 ORP150 表达上调,且 CHOP 表达明显增加,这表明在

COPD 大鼠中发生了内质网应激所致凋亡。但香烟烟雾刺激是一个慢性长期的过程,ORP150 表达在一定水平后即不再上升,可能维持其他伴侣分子处于激活状态,从而对抗凋亡,这在其他文章中也有报道^[17]。

在多数情况下,AMPK 在应激时的激活对细胞具有保护作用^[18]。如在炎症、氧化应激、缺血缺氧、胰岛素抵抗等状态下 AMPK 将被激活,起到保护细胞的作用^[19]。Lu^[20]等学者通过研究证明 AMPK 的激动剂 AICAR 可以抑制 GRP78 的产生从而延缓棕榈酸盐所致的人间充质干细胞内质网应激诱导性凋亡。Marcel Boß^[21]等则认为 AMPK 可以独立抑制内质网应激,从起到抗炎及抗凋亡的作用。其他许多研究亦证实 AMPK 激活后能够抑制内质网应激,而 AMPK 的功能受抑制将导致内质网应激增强,凋亡增多^[22]。我们的实验发现 COPD 模型组中 p-AMPK 表达较模型组上调,说明在长期缺氧条件下 AMPK 被激活。但模型组中细胞凋亡仍然是增加的,为了验证 AMPK 在缺氧条件下是否具有保护作用,随后我们以 AMPK 的激动剂 AICAR 对大鼠进行腹腔注射,我们发现大鼠的凋亡指标 CHOP 和 cas-

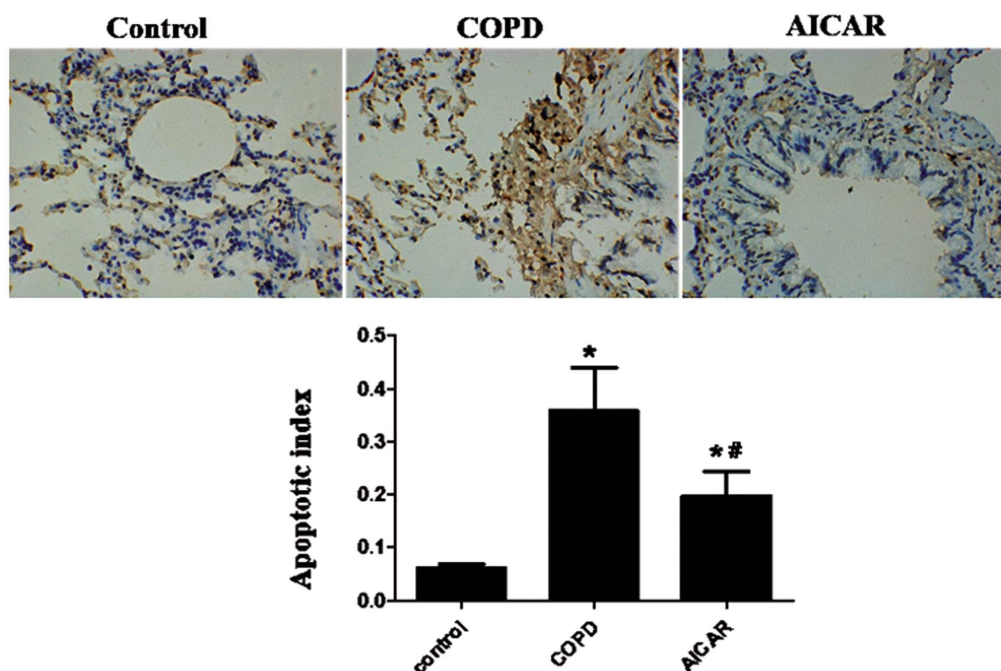


图5 三组大鼠肺组织 TUNEL 法测凋亡,细胞核染成棕黄色者为阳性细胞;* 模型组与对照组比较 $P < 0.05$, # 干预组与模型组比较 $P < 0.05$

Fig.5 The apoptosis was detected by TUNEL, the nucleus dyed tan for positive cells;* means model group compare with control group $P < 0.05$, # means intervention group compare with model group $P < 0.05$

pase3 均较模型组减低,从而可以得出AMPK 可保护肺泡上皮细胞免于香烟烟雾所诱导的内质网应激所致的凋亡。且 AICAR 干预组中 ORP150 表达明显上调,这表明 AMPK 有可能通过上调 ORP150 来实现其保护作用。亦有报道证实肝细胞中 AMPK 可以抑制脂质所引起的内质网应激诱导性凋亡从而起到保护作用,且通过增加 ORP150 的表达来实现^[17]。这些研究与我们的结果是一致的。

本研究结果表明,COPD 组中的 p-AMPK 和 ORP150 较对照组表达有所增加,说明香烟烟雾刺激可诱导 p-AMPK 和 ORP150 的激活。以 AICAR 干预后,ORP150 的表达可以重新上调,且凋亡产物 CHOP 及 caspase-3 都较模型组降低,这表明,AMPK 在香烟烟雾诱导的内质网应激所致凋亡中起保护作用,且这种作用有可能是通过增加 ORP150 来实现。但大鼠个体存在差异性,且具体通过何种通路来起保护作用,还有待分子生物实验来进一步证实。

参考文献(References)

- [1] Vernooij JH, Bracke KR, Drummen NE, et al. Leptin modulates innate and adaptive immune cell recruitment after cigarette smoke exposure in mice[J]. J Immunol, 2010, 184(12): 7169-7177
- [2] Geraghty P, Wallace A, D'Armiento JM. Induction of the unfolded protein response by cigarette smoke is primarily an activating transcription factor 4-C/EBP homologous protein mediated process[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2011, 6: 309-319
- [3] Hou HH, Cheng SL, Liu HT, et al. Elastase induced lung epithelial cell apoptosis and emphysema through placenta growth factor [J]. Cell Death Dis, 2013, 4: e793
- [4] Kenche H, Baty CJ, Vedagiri K, et al. Cigarette smoking affects oxidative protein folding in endoplasmic reticulum by modifying protein disulfide isomerase[J]. FASEBJ, 2013, 27(3): 965-977
- [5] Van 't Wout EF, van Schadewijk A, van Boxtel R, et al. Virulence Factors of Pseudomonas aeruginosa Induce Both the Unfolded Protein and Integrated Stress Responses in Airway Epithelial Cells [J]. PLoS Pathog, 2015, 11(6): e1004946
- [6] 袁婷. PERK/eIF2 α 通路负调控内质网应激抵抗 COPD 气道上皮细胞凋亡的机制研究[D]. 中南大学博士学位论文, 2013, 摘要: I Yuan Ting. The role of PERK/eIF2 α pathway in the pathogenesis in COPD airway epithelial cells apoptosis, 2013, the abstract: I
- [7] Cheon SA, Jung KW, Bahn YS, et al. The unfolded protein response (UPR) pathway in Cryptococcus[J]. Virulence, 2014, 5(2): 341-350
- [8] Ryoo HD. Long and short (timeframe) of endoplasmic reticulum stress-induced cell death[J]. FEBS J, 2016, 283(20): 3718-3722
- [9] Nystrom GJ, Lang CH. Sepsis and AMPK Activation by AICAR Differentially Regulate FoxO-1, -3 and -4 mRNA in Striated Muscle[J]. Int J Clin Exp Med, 2008, 1(1): 50-63
- [10] Terai K, Hiramoto Y, Masaki M, et al. AMP-activated protein kinase protects cardiomyocytes against hypoxic injury through attenuation of endoplasmic reticulum stress [J]. Mol Cell Biol, 2005, 25 (21): 9554-9575
- [11] Jung TW, Lee SY, Hong HC, et al. AMPK activator-mediated inhibition of endoplasmic reticulum stress ameliorates carrageenan-induced insulin resistance through the suppression of selenoprotein P in HepG2 hepatocytes[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 382(1): 66-73
- [12] 牛瑞超, 罗百灵, 冯俊涛, 等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠支气管肺组织分泌性白细胞蛋白酶抑制物表达及转化生长因子 β_1 的影响 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(11): 851-856 Niu Rui-chao, Luo Bai-ling, Feng Jun-tao, et al. Expression of secretory leukocyte proteinase inhibition in the brochi and lung tissue of chronic obstructive pulmonary disease rat models and regulatory mechanism by transforming growth factor β_1 [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2007, 30(11): 851-856

(下转第 4415 页)

参 考 文 献(References)

- [1] Taleb S. Inflammation in atherosclerosis [J]. Arch Cardiovasc Dis, 2016, 109(12): 708-715
- [2] Bobryshev YV, Sobenin IA, Orekhov AN, et al. Novel anti-inflammatory interleukin-35 as an emerging target for antiatherosclerotic therapy [J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(9): 1147-1151
- [3] Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(2): 258-264
- [4] Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2015, 26(6): 673-685
- [5] Ohta H, Wada H, Niwa T, et al. Disruption of tumor necrosis factor- α gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice[J]. Atherosclerosis, 2005, 180(1): 11-17
- [6] Kempe S, Heinz P, Kokai E, et al. Epstein-barr virus-induced gene-3 is expressed in human atheroma plaques[J]. Am J Pathol, 2009, 175(1): 440-447
- [7] Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis[J]. Biochemistry (Mosc), 2016, 81(11): 1358-1370
- [8] Schmidt EP, Kuebler WM, Lee WL, et al. Adhesion Molecules: Master Controllers of the Circulatory System [J]. Compr Physiol, 2016, 6(2): 945-973
- [9] Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(4): 984-1010
- [10] Aparicio-Siegmund S, Garbers C. The biology of interleukin-27 reveals unique pro- and anti-inflammatory functions in immunity [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2015, 26(5): 579-586
- [11] Wong CK, Chen da P, Tam LS, et al. Effects of inflammatory cytokine IL-27 on the activation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(4): R129
- [12] Iwasaki Y, Fujio K, Okamura T, et al. Interleukin-27 in T cell immunity[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(2): 2851-2863
- [13] Hu S, Wong CK, Lam CW. Activation of eosinophils by IL-12 family cytokine IL-27: Implications of the pleiotropic roles of IL-27 in allergic responses[J]. Immunobiology, 2011, 216(1-2): 54-65
- [14] Yoshida H, Hunter CA. The immunobiology of interleukin-27[J]. Annu Rev Immunol, 2015, 33: 417-443
- [15] Jin W, Zhao Y, Yan W, et al. Elevated circulating interleukin-27 in patients with coronary artery disease is associated with dendritic cells, oxidized low-density lipoprotein, and severity of coronary artery stenosis[J]. Mediators Inflamm, 2012, 2012: 506283
- [16] Schuett H, Luchtefeld M, Grothusen C, et al. How much is too much Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis [J]. Thromb Haemost, 2009, 102(2): 215-222
- [17] Ridker PM. From CRP to IL-6 to IL-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection [J]. Circ Res, 2016, 118 (1): 145-156
- [18] Veillard NR, Kwak B, Pelli G, et al. Antagonism of RANTES receptors reduces atherosclerotic plaque formation in mice [J]. Circ Res, 2004, 94(2): 253-261
- [19] Mause SF, von Hundelshausen P, Zernecke A, et al. Platelet microparticles: a transcellular delivery system for RANTES promoting monocyte recruitment on endothelium [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(7): 1512-1518
- [20] Braunersreuther V, Pellicieux C, Pelli G, et al. Chemokine CCL5/RANTES inhibition reduces myocardial reperfusion injury in atherosclerotic mice[J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 48(4): 789-798
- [13] Yuan T, Luo BL, Wei TH, et al. Salubrinal protects against cigarette smoke extract-induced HBEpC apoptosis likely via regulating the activity of PERK-eIF2 α signaling pathway[J]. Arch Med Res, 2012, 43(7): 522-529
- [14] Zhang L, Guo X, Xie W, et al. Resveratrol exerts an anti-apoptotic effect on human bronchial epithelial cells undergoing cigarette smoke exposure[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(3): 1752-1758
- [15] Kusaczuk M, Cechowska-Pasko M. Molecular chaperone ORP150 in ER stress-related diseases [J]. Curr Pharm Des, 2013, 19 (15): 2807-2818
- [16] Tagawa Y, Hiramatsu N, Kasai A, et al. Induction of apoptosis by cigarette smoke via ROS-dependent endoplasmic reticulum stress and CCAAT/enhancer-binding protein-homologous protein (CHOP)[J]. Free Radic Biol Med, 2008, 45(1): 50-59
- [17] Wang Y, Wu Z, Li D, et al. Involvement of oxygen-regulated protein 150 in AMP-activated protein kinase-mediated alleviation of lipid-induced endoplasmic reticulum stress [J]. J Biol Chem, 2011, 286(13): 11119-11131
- [18] Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases[J]. Exp Mol Med, 2016, 48(7): e245
- [19] Rutherford C, Speirs C, Williams JJ, et al. Phosphorylation of Janus kinase 1 (JAK1) by AMP-activated protein kinase (AMPK) links energy sensing to anti-inflammatory signaling [J]. Sci Signal, 2016, 9 (453): ra109
- [20] Lu J, Wang Q, Huang L, et al. Palmitate causes endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human mesenchymal stem cells: prevention by AMPK activator [J]. Endocrinology, 2012, 153 (11): 5275-5284
- [21] Boss M, Newbatt Y, Gupta S, et al. AMPK-independent inhibition of human macrophage ER stress response by AICAR [J]. Sci Rep, 2016, 6: 32111
- [22] Tong JF, Yan X, Zhu MJ, et al. AMP-activated protein kinase enhances the expression of muscle-specific ubiquitin ligases despite its activation of IGF-1/Akt signaling in C2C12 myotubes [J]. J Cell Biochem, 2009, 108(2): 458-468

(上接第 4405 页)