

· 基础研究 ·

芪冬活血饮对急性肺损伤大鼠炎症因子及 Toll 样受体 4 基因表达的影响

曹 羽 洪辉华 杨璐超 赵 玮 朱渊红

摘要 目的 探讨芪冬活血饮对急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 大鼠炎症因子及 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 4 mRNA 的影响。**方法** 将 50 只健康雄性 SD 大鼠,按体重分层随机分为空白对照组、脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 模型组及芪冬活血饮低、中、高剂量组,每组 10 只。芪冬活血饮低、中、高剂量组分别于造模前 24、12 h 及造模后 12 h 给予 4、8、16 mL/kg 芪冬活血饮灌胃,空白对照组、LPS 模型组给予生理盐水灌胃。采用气管内滴入 LPS 制备大鼠模型,造模 24 h 后处死动物,制备肺泡灌洗液,采用 ELISA 法测定 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-10 水平;RT-PCR 测定肺组织 TLR4 mRNA 表达。**结果** 与空白对照组比较,LPS 模型组 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-10 含量均增高 ($P < 0.01$),TLR4 mRNA 表达亦增高 ($P < 0.01$)。与 LPS 模型组比较,芪冬活血饮高、中剂量组 TNF- α 、IL-1 β 含量降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),IL-10 含量增高 ($P < 0.01$),且 TLR4 mRNA 表达降低 ($P < 0.01$)。与芪冬活血饮高剂量组比较,芪冬活血饮中、低剂量组 TNF- α 、IL-1 β 含量增高 ($P < 0.05$),低剂量组 IL-10 水平降低 ($P < 0.05$),低剂量组 TLR4 mRNA 表达亦增高 ($P < 0.05$)。与芪冬活血饮中剂量组比较,芪冬活血饮低剂量组 IL-10 水平降低 ($P < 0.05$),而 TLR4 mRNA 表达增高 ($P < 0.05$)。**结论** 芪冬活血饮对 LPS 导致的大鼠 ALI 有保护作用,其机制与抑制 TLR4 mRNA 表达,进而导致促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 下降、抗炎细胞因子 IL-10 升高,纠正炎症失衡有关。

关键词 急性肺损伤;芪冬活血饮;炎症因子;Toll 样受体 4 mRNA

Effect of Qidong Huoxue Decoction on Inflammatory Factors and TLR4 mRNA Expression in Acute Lung Injury Rats CAO Yu, HONG Hui-hua, YANG Jun-chao, ZHAO Wei, and ZHU Yuan-hong Department of Respiration, First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310006), China

ABSTRACT Objective To explore the effect of Qidong Huoxue Decoction (QHD) on inflammatory factors and Toll-like receptor (TLR4) mRNA expressions in acute lung injury (ALI) rats. **Methods** Totally 50 healthy male SD rats were randomly divided into the blank control group, the lipopolysaccharide (LPS) model group, low, middle, high dose QHD groups according to body weight, 10 rats in each group. Rats in low, middle, high dose QHD groups were intragastrically administered with QHD at 4, 8, and 16 mL/kg 24, 12 h before modeling and 12 h after modeling, respectively. Normal saline was intragastrically administered to rats in the blank control group and the LPS model group. An ALI rat model was established using intratracheal instillation of LPS. Rats were killed after 24-h modeling. Then the bronchoalveolar lavage fluid was prepared. Contents of TNF- α , IL-1 β , and L-10 were detected using ELISA. TLR4 mRNA expressions were determined by real time PCR. **Results** Compared with the blank control group, contents of TNF- α , IL-1 β , and IL-10 increased ($P < 0.01$), TLR4 mRNA expressions also increased in the LPS model group (all $P < 0.01$). Compared with the LPS model group, contents of TNF- α and IL-1 β de-

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目 (No. LQ12H29003)

作者单位:浙江中医药大学附属第一医院呼吸科 (杭州 310006)

通讯作者:洪辉华, Tel: 13867193499, E-mail: hhjoe998@sina.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 04. 0438

creased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), IL-10 levels increased ($P < 0.01$), TLR4 mRNA expressions were also reduced ($P < 0.01$), in high and middle dose QHD groups. Compared with the high dose QHD group, contents of TNF- α and IL-1 β increased in middle and low dose QHD groups ($P < 0.05$); IL-10 levels decreased ($P < 0.05$) in the low dose QHD group ($P < 0.05$), TLR4 mRNA expressions also increased in the low dose QHD group ($P < 0.05$). Compared with the middle dose QHD group, IL-10 levels was reduced, but TLR4 mRNA expressions increased in the low dose QHD group ($P < 0.05$). Conclusions QHD had the protective effect on LPS induced ALI rats. Its mechanism might be associated with inhibiting TLR4 mRNA expressions, leading to decreased pro-inflammatory cytokines such as TNF- α and IL-1 β , elevated anti-inflammatory cytokine IL-10, and thereby, correcting unbalanced inflammation.

KEYWORDS acute lung injury; Qidong Huoxue Decoction; inflammatory factor; Toll-like receptor4 mRNA

急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 (acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, ALI/ARDS) 是一种呼吸系统急危重症。在中医学上, ALI 属热毒瘀结、气阴两虚病症。本研究在清热解毒、祛瘀通腑、益气养阴为主的治疗原则上, 采用全国名老中医王会仍的经验方“芪冬活血饮”(由黄芪、麦冬、虎杖、当归药物组成), 在临床治疗 ALI 中取得了一定疗效。前期实验结果显示, 芪冬活血饮可明显减少 ALI 肺组织中炎症细胞的浸润、减轻肺泡间隔水肿与出血、减少肺损伤鼠肺泡结构的破坏, 其抗炎及保护作用与内皮素-1 水平下降、超氧化物歧化酶 (SOD) 水平升高密切相关^[1,2]。然而, 芪冬活血饮对炎症因子的上游调控通路的影响仍有待于研究阐明。本研究拟采用脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导大鼠 ALI 模型, 观察芪冬活血饮对大鼠肺泡灌洗液炎症因子及其对 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 4 mRNA 的影响, 明确芪冬活血饮抗炎及调控细胞因子平衡的信号通路关键节点的作用。

材料与方法

1 动物 50 只健康雄性 SD 大鼠, 清洁级, 体重 (200 ± 20) g, 由浙江中医药大学动物实验中心提供, 合格证号: SCXK (沪) 2013-0016。

2 药物 芪冬活血饮 (黄芪 20 g 麦冬 12 g 虎杖 20 g 当归 12 g) 药材由浙江省中医院中药房提供, 经水煎浓缩至 2 g/mL 装瓶低温保存。

3 主要试剂及仪器 大鼠 TNF- α ELISA 试剂盒 (RND 公司, 批号: RT20135528B); 大鼠 IL-1 β ELISA 试剂盒 (RND 公司, 批号: RT20138526B); 大鼠 IL-10 ELISA 试剂盒 (RND 公司, 批号: RT20131025B); LPS (coli 055: B5, Sigma 公司批号: L2880); rTaq

(TaKaRa 公司, 批号: CK1201CB); Trizol (BioBasic 公司, 批号: BS40940950732); SYBR Premix Ex Taq 试剂盒 (TaKaRa 公司, 批号: DRR041A)。高速离心机 (德国 Kendrolaboratory 公司, D-375204C 型); 酶标分析仪 (北京朗普新技术有限公司, DNM-9602 型); PCR 扩增仪 (美国 ABI 公司, 7500 型); 电子天平 (上海瑞亿仪器有限公司, AE240 型); 电热恒温干燥箱 (中国上海精宏医疗设备有限公司, DHG-9140A 型); 电泳系统 (美国 Bio-RAD 公司, Mini-Proten Tetra System); 凝胶成像仪 (美国 Bio-RAD 公司, ChemiDoc XRS + System)。

4 动物分组及模型制备 将 50 只大鼠按体重分层随机分为空白对照组、LPS 模型组、芪冬活血饮低、中、高剂量组, 每组 10 只。参照文献[3]。50 只雾化麻醉大鼠, 将大鼠颈部除毛, 消毒。在距大鼠环状软骨约 0.5 cm 处作大小约 0.3 cm 切口, 分离气管。除空白对照组外, 其余 4 组将 LPS 配置成 3 mg/mL 溶液, 用 1 mL 针筒吸取 LPS 溶液, 按照 1.5 mg/kg 剂量, 缓慢注入大鼠气管中。然后, 迅速将切口缝合, 再次消毒, 并将大鼠左右上下摇晃, 让 LPS 溶液均匀分布于 SD 大鼠肺组织中, 约 1 ~ 2 min 后, 大鼠复苏。空白对照组造模时采用等量生理盐水气管内滴注。造模过程顺利, 其间无大鼠死亡, 造模大鼠出现呼吸急促, 毛色、唇色及爪色改变, 解剖肺组织形态及病理出现 ALI 特征性表现证明造模成功^[4]。

5 给药方法 空白对照组及 LPS 模型组分别于造模前 24、12 h 及造模后 12 h 以 8 mL/kg 生理盐水灌胃。芪冬活血饮低、中、高剂量组造模前 24、12 h 及造模后 12 h 分别给予 4、8、16 mL/kg 芪冬活血饮灌胃, 其中, 芪冬活血饮中等剂量为临床等效剂量, 低剂

量为其 0.5 倍,高剂量为其 2 倍,按人与动物千克体重剂量换算公式换算^[5]。

6 观察指标及检测方法

6.1 大鼠一般情况 观察各组大鼠的生长状态,两眼神态,呼吸急促程度,毛色、唇色及爪色,活动度等。

6.2 肺组织形态变化 造模 24 h 后处死动物,腹腔注射戊巴比妥溶液麻醉大鼠(剂量为 3 mL/kg),开胸取右肺,将右下肺置 -80 ℃ 冰箱保存,PCR 测定用。右肺余下肺叶中性缓冲福尔马林固定 24 h 后,石蜡包埋切片后观察肺组织的形态变化。

6.3 肺泡灌洗液细胞因子浓度 肺泡灌洗液的方法,参照文献^[6]。打开大鼠双侧胸腔,暴露颈部气管及肺组织,左肺用于肺泡灌洗液制备;结扎右主支气管,经由颈部气管插入 5.5 号静脉注射针至左主支气管,用无菌手术缝合线由气管食管间隙绑扎气管及静脉注射针,使其固定并密封。静脉注射针尾部接 5 mL 针筒注入 3 mL 生理盐水可见左肺膨起,轻轻按摩左肺 30 s,再用 20 mL 针筒缓慢回抽,反复 3 次,回收液体,回收率在 50% 以上。回收液分装入离心管中,低速离心机 3 000 r/min 离心 15 min,取上清液,置 -80 ℃ 冰箱保存备用。采用商品化试剂盒,用 ELISA 法检测大鼠肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-10 水平。

6.4 肺组织 TLR4 mRNA 表达 采用 Real time PCR 检测法。用 Trizol 试剂一步法提取大鼠肺组织总 RNA,逆转录成互补脱氧核糖核酸(cDNA),以此为模板行 PCR 扩增。引物采用 Primer 5.0 引物设计软件和引物设计原则进行 PCR 引物的设计,然后由上海生物工程有限公司负责合成,扩增产物用 1.5% 琼脂糖凝胶电泳,结果用 Bio-Rad 凝胶成像分析系统进行电泳条带分析,序列见表 1。内参采用 Rat-18S。PCR 反应条件:95 ℃,1 min;40 个循环:95 ℃,10 s;64 ℃,25 s(收集荧光);熔点曲线分析 55 ℃ ~ 95 ℃。

表 1 目的基因引物序列

基因	引物序列	产物长度 (bp)	溶解温度 (℃)
TLR4	上游:5'-GATTGCTCAGACATGGCAGITTC-3'	135	63
	下游:5'-CACTCGAGGTAGGTGTTCTGCTAA-3'		
18S	上游:5'-GAATCCCGAGTAAAGTCCGGGTCATA-3'	105	63
	下游:5'-CGAGGGGCTCACTAAACCATC-3'		

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件包进行

统计。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较,方差齐性时用 LSD-t 检验,方差不齐时用 Tamhane's T2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠一般情况 空白对照组大鼠生长状态良好,动物被毛紧密贴身,毛色光滑,两眼有神,活动敏捷,唇及爪色淡红。模型组大鼠造模后一般情况差,两眼无神,活动迟钝,对刺激基本无反应,蜷缩成团状,拱背喜扎堆,造模后约 1 h 出现呼吸困难,伴唇及爪明显紫绀。芪冬活血饮低、中、高剂量组大鼠造模后一般情况尚可,较 LPS 模型组为好,芪冬活血饮各剂量组大鼠均不同程度出现精神不振,行动迟缓,对刺激反应差;皮毛倒立蜷缩成团状,出现呼吸急促,伴唇及爪紫绀。其中,芪冬活血饮低剂量组最为严重,中剂量次之,高剂量组较轻。

2 各组大鼠肺组织形态变化(图 1) 空白对照组大鼠双肺质地柔软,呈均匀淡粉红色,包膜光滑,弹性好,表面未见病损灶,切面均质,无液体溢出;光镜下肺组织结构完整,肺泡结构清晰,肺泡壁薄肺泡间隔无水肿,肺泡腔内未见水肿液,偶见肺间质白细胞少量增加(图 1A)。LPS 模型组大鼠肺体积增大,呈暗红色,包膜下普遍充血水肿,弹性降低,表面可见斑片出血,切面可见较多泡沫状渗出液;光镜下肺泡结构破坏,肺泡内广泛积液水肿,肺泡变小伴出血,肺泡间隔增厚,肺实质间质内均见大量中性粒细胞及巨噬细胞等炎性细胞浸润(图 1B)。

芪冬活血饮高剂量组大鼠肺体积增大,轻度充血、水肿,切面轻度肿胀、含水增加,少量点状出血灶;光镜下肺泡结构尚可辨,但肺泡间隔增厚,有较少炎症细胞浸润(图 1C)。芪冬活血饮中剂量组大鼠肺表面呈红色,可见肺包膜下充血水肿,弹性降低,光镜下可见水肿有所吸收,表面可见散在淤血;光镜下肺泡结构破坏,肺泡壁增厚,较多炎症细胞浸润(图 1D)。芪冬活血饮低剂量组大鼠肺表面呈红色,体积明显增大,可见肺包膜下充血水肿,肺弹性降低,可见片状出血;光镜下可见肺泡壁破坏,间质水肿明显,肺泡内出血,大量炎症细胞浸润(图 1E)。

3 各组肺泡灌洗液炎症因子水平比较(表 2) 与空白对照组比较,LPS 模型组 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-10 含量均增高,差异有统计学意义($P < 0.01$);与 LPS 模型组比较,芪冬活血饮高、中剂量组 TNF- α 、IL-1 β 含量均降低,IL-10 含量均增高,差异有统计学意

义($P < 0.05$, $P < 0.01$), 芪冬活血饮低剂量组差异均无统计学意义($P > 0.05$); 与芪冬活血饮高剂量组比较, 芪冬活血饮中、低剂量组 TNF- α 、IL-1 β 含量增高, 而芪冬活血饮低剂量组 IL-10 水平降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 与芪冬活血饮中剂量组比较, 芪冬活血饮低剂量组 IL-10 水平亦降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

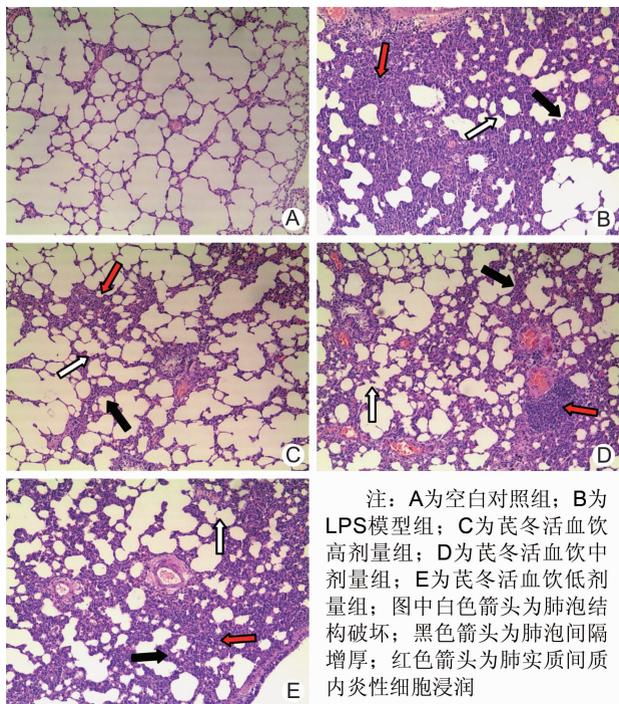


图 1 各组大鼠肺组织病理图 (HE, $\times 100$)

表 2 各组大鼠肺泡灌洗液炎症因子比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α	IL-1 β	IL-10
空白对照	10	7.58 \pm 1.77	8.25 \pm 1.27	7.71 \pm 1.77
LPS 模型	10	52.59 \pm 12.78 *	42.39 \pm 11.15 *	15.63 \pm 2.13 *
芪冬活血饮高剂量	10	27.78 \pm 10.99 $\Delta\Delta$	24.90 \pm 7.06 $\Delta\Delta$	22.33 \pm 2.31 $\Delta\Delta$
中剂量	10	39.87 \pm 8.14 $\Delta\Delta$	33.83 \pm 8.38 $\Delta\Delta$	20.98 \pm 2.17 $\Delta\Delta$
低剂量	10	43.33 \pm 9.62 Δ	39.36 \pm 7.17 Δ	16.01 \pm 2.33 $\Delta\circ$

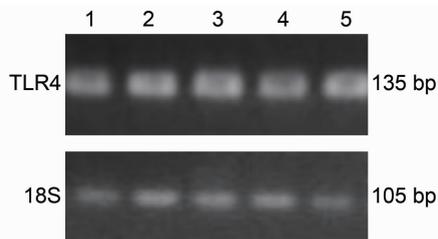
注: 与空白对照组比较, * $P < 0.01$; 与 LPS 模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与芪冬活血饮高剂量组比较, $\Delta P < 0.05$; 与芪冬活血饮中剂量组比较, $\circ P < 0.05$

均增高($P < 0.05$), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 各组大鼠 TLR4 mRNA 相对表达量比较 ($2^{-\Delta Ct} \times 10^4, \bar{x} \pm s$)

组别	n	TLR4
空白对照	10	6.02 \pm 1.92
LPS 模型	10	12.41 \pm 2.07 *
芪冬活血饮高剂量	10	8.87 \pm 1.68 Δ
中剂量	10	9.55 \pm 1.72 Δ
低剂量	10	12.30 \pm 1.43 $\Delta\circ$

注: 与空白对照组比较, * $P < 0.01$; 与 LPS 模型组比较, $\Delta P < 0.01$; 与芪冬活血饮高剂量组比较, $\Delta P < 0.05$; 与芪冬活血饮中剂量组比较, $\circ P < 0.05$



注: 1 为空白对照组; 2 为 LPS 模型组; 3 为芪冬活血饮高剂量组; 4 为芪冬活血饮中剂量组; 5 为芪冬活血饮低剂量组

图 2 芪冬活血饮对 TLR4 mRNA 表达影响比较图

讨 论

ALI 是指由心源性以外的各种肺内外致病因素导致的急性、进行性缺氧性呼吸衰竭。目前认为是多种效应细胞及其分泌释放大量如 TNF- α 、IL-1 β 等前炎症因子, 随即导致瀑布式炎症级联放大效应, 使促炎细胞因子与抗炎细胞因子严重失衡而导致机体生理内环境严重紊乱, 体内促炎因子/抗炎因子比例失衡是 ALI 发病的关键^[7]。而机体在释放炎症因子的同时, 亦可分泌抗炎性细胞因子以维持机体内环境的稳定, IL-10 是重要的抗炎性因子^[8]。中医学认为 ALI 的病机关键在于正气不足、热毒内陷、瘀热互结, 虚、热、瘀是其发生发展的主要病理基础, 属虚实夹杂之证。治疗必须标本兼顾, 扶正祛邪相互结合, 以益气养阴、清热祛瘀为治疗大法。由黄芪、麦冬、当归、虎杖 4 药组成的芪冬活血饮是全国名老中医王会仍的经验方, 具有益气养阴、活血祛瘀、清热解毒的功效, 方中黄芪补气, 麦冬养阴, 当归活血祛瘀, 虎杖清热解毒。益气养阴可扶助正气, 使正旺而邪去; 清热祛瘀可消除体内瘀滞, 改善肺循环, 从而使肺血流量增加, 改善通气血流比例, 提高肺的通气、换气功能。

本研究结果表明, ALI 时 TNF- α 、IL-1 β 产生增加同时伴有 IL-10 产生增加, 提示在炎症反应增强时, 机体的

4 各组大鼠 TLR4 mRNA 表达比较(表 3, 图 2) 与空白对照组比较, LPS 模型组 TLR4 mRNA 表达增高, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 与 LPS 模型组比较, 芪冬活血饮高、中剂量组 TLR4 mRNA 表达均降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 芪冬活血饮低剂量组差异无统计学意义($P > 0.05$); 与芪冬活血饮高、中剂量组比较, 芪冬活血饮低剂量组 TLR4 mRNA 表达

抗炎反应也有所增强。芪冬活血饮既能减少 TNF- α 产生抑制炎症反应,又能增加 IL-10 加强抗炎反应减轻肺组织损伤。而 LPS 模型组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 含量与芪冬活血饮低剂量组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与芪冬活血饮中、高剂量组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),芪冬活血饮低剂量不能有效抑制炎症因子的分泌或增加抗炎因子的分泌。

目前的研究表明,TLR4 是介导 LPS 信号跨膜转导的重要受体,通过 TLR4 基因突变或缺失小鼠的研究,明确了 TLR4 是识别 LPS 并介导炎症反应的主要受体,TLR4 在 ALI 中的中性粒细胞和内皮细胞都有表达,其识别相关内源性抗原和病原微生物抗原如 LPS 后,诱导了多种细胞因子、化学因子的生成与释放,最终引起以中性粒细胞浸润和肺微血管损害为中心的失控性炎症反应^[9]。TLR4-NF- κ B 通路是启动的细胞内炎症信号传导的经典通路,在 LPS 所致的急性肺损伤中起着重要作用^[10-14]。激活后的 NF- κ B 迅速转移至细胞核内,大量上调 IL-1 α 和 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-8 等促炎细胞因子的表达导致炎症失衡^[15]。本实验表明,TLR4 mRNA 相对表达量空白对照最低,LPS 模型组最高。芪冬活血饮低、中、高剂量组 TLR4 mRNA 相对表达量低剂量组最高,高剂量组最低。与空白对照组比较,LPS 模型组 TLR4 mRNA 表达增高($P < 0.01$),提示 LPS 可明显刺激急性肺损伤大鼠 TLR4 mRNA 表达。LPS 模型组与芪冬活血饮中、高剂量组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),与芪冬活血饮低剂量组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示芪冬活血饮中、高剂量可有效抑制肺损伤大鼠 TLR4 mRNA 表达。芪冬活血饮治疗组间比较,低剂量组与其余两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而高、中剂量组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。表明中等剂量以后进一步增加剂量,其抑制 TLR4 mRNA 表达的作用并未进一步有效增强。

综上所述,芪冬活血饮对 LPS 导致的大鼠 ALI 有保护作用,其机制与抑制 TLR4 mRNA 表达,进而导致促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 水平下降、抗炎细胞因子 IL-10 水平升高,纠正炎症失衡有关。

参 考 文 献

- [1] 蔡宛如,洪辉华,骆仙芳,等.芪冬活血饮对油酸致大鼠内皮素-1 水平的影响[J].浙江中医药大学学报,2008,32(2):158-160.
- [2] 董雷,蔡宛如.芪冬活血饮对油酸致急性肺损伤大鼠氧化/抗氧化失衡的调节作用[J].现代中西医结合杂志,2008,17(16):2443-2445.
- [3] 姜龙,张晓燕,姜平.动物麻醉方法和麻醉药物研究现状[J].动物医学进展,2014,35(2):119-123.
- [4] 李竹英,王雪慧,刘建秋.急性肺损伤动物模型研究进展[J].中国中医急症,2011,20(11):1817-1818.
- [5] 李仪奎主编.中药药理实验方法学[M].第2版.上海:上海科学技术出版社,2006:1061-1064.
- [6] 朱美华,朱敏敏,周钦海,等.氯胺酮雾化吸入对哮喘模型大鼠肺泡灌洗液白介素-4 浓度的影响[J].临床麻醉学杂志,2004,20(6):359-360.
- [7] Abraham E. Neutrophils and acute lung injury[J]. Crit Care Med, 2003, 31(Suppl 4): S195-S199.
- [8] Bone RC. Why sepsis trials fail[J]. JAMA, 1996, 276(7): 565-566.
- [9] Yamashita M, Nakayama T. Progress in allergy signal research on mast cells: Regulation of allergic airway inflammation through Toll-like receptor4-mediated modification of mast cell function[J]. J Pharmacol Sci, 2008, 106(3): 332-335.
- [10] Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2001, 1(2): 135-145.
- [11] Kawai T, Akira S. Toll-like receptor downstream signaling[J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7(1): 12-19.
- [12] Akashi-Takamura S, Miyake K. TLR accessory molecules[J]. Curr Opin Immunol, 2008, 20(4): 420-425.
- [13] Chow JC, Young DW, Golenbock DT, et al. Toll like receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced signal transduction[J]. J Biochem, 1999, 274(16): 10689.
- [14] Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors[J]. Annu Rev Immunol, 2003, 21:335-376.
- [15] Jin Y, Lee SJ, Minshall RD, et al. Caveolin-1: a critical regulator of lung injury[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2011, 300(2): L151-L160.

(收稿:2014-08-27 修回:2014-12-29)