DOI:10.16016/j.1000-5404.201412153

论著

受体相互作用蛋白140在脓毒症急性肺损伤大鼠肺泡巨噬细胞中的表达及其作用

雷传江,焦 艳,王关嵩,戢福云,王建春 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室)

[摘要] **目的** 探讨受体相互作用蛋白140(receptor interacting protein140,RIP140)在脓毒症急性肺损伤(acute lung injury,ALI)大鼠肺泡巨噬细胞中的表达及其在炎症反应过程中的作用。**方法** 36只雄性SD大鼠按随机数字表法分为正常对照组、假手术组和盲肠结扎穿孔术(CLP)致脓毒症肺损伤3、6、12、24 h组。HE染色观察肺组织病理变化;免疫组化检测RIP140在肺组织的表达分布;Western blot及免疫荧光观察肺泡巨噬细胞RIP140的表达变化及定位;RT-qPCR测定肺泡巨噬细胞IL-1β、TNF-α、IL-6 mRNA水平变化。**结果** CLP组可见明显肺损伤病理改变且随时间进展逐渐加重。RIP140在脓毒症肺损伤大鼠肺组织中主要表达于炎性渗出细胞,且随时间进展,表达RIP140的细胞数量逐渐增多。CLP术后6 h大鼠肺巨噬细胞RIP140蛋白表达水平较正常对照组开始升高($P<0.05$),至12~24 h维持一较高水平,且主要表达于细胞核。CLP术后3 h大鼠肺巨噬细胞IL-1β、TNF-α、IL-6 mRNA水平较正常对照组开始升高($P<0.05$),至12~24 h维持一较高水平,下调肺泡巨噬细胞RIP140的表达可明显抑制IL-1β、TNF-α、IL-6 mRNA的表达。**结论** 脓毒症肺损伤大鼠肺泡巨噬细胞可通过上调RIP140表达增强肺组织炎症反应,从而参与早期急性肺损伤的炎症应答。

[关键词] 受体相互作用蛋白140;急性肺损伤;肺泡巨噬细胞;脓毒症
[中图法分类号] R392.12;R563.02;R631 [文献标志码] A

Expression and function of RIP140 in alveolar macrophages of rats with septic acute lung injury

Lei Chuanjiang, Jiao Yan, Wang Guansong, Ji Fuyun, Wang Jianchun (Institute of Respiratory Diseases, Key Laboratory of Respiratory Diseases Research, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the expression and function of receptor interacting protein 140 (RIP140) in alveolar macrophages of rats with septic acute lung injury. **Methods** A total of 36 male Sprague-Dawley rats were randomly divided into a normal control group, a sham control group, and cecal ligation and puncture (CLP) 3, 6, 12 and 24 h groups. Septic acute lung injury was induced by CLP operation. HE staining was used to observe the pathological changes in lung tissues. The expression and distribution of RIP140 in the lung tissues of the rats with septic acute lung injury were detected by immunohistochemistry. The RIP140 protein expression in the alveolar macrophages was measured by Western blotting. The location of RIP140 in the alveolar macrophages was analyzed by immunofluorescence technique. The mRNA levels of interleukin (IL)-1β, tumor necrosis factor (TNF)-α, and IL-6 were detected by RT-qPCR. **Results** Compared with the 2 control groups, obvious lung injury was observed in the CLP groups. RIP140 was mainly expressed in the inflammatory infiltration cells of pulmonary mesenchyme, and RIP140-expressing cells were increased. On 6 h after CLP operation, the level of RIP140 protein was significantly elevated ($P<0.05$) in the alveolar macrophages and maintained at a high level from 12 h to 24 h. RIP140 protein was mainly localized in the nuclei of the alveolar macrophages in the rats with septic acute lung injury.

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81170067)
[通信作者] 王建春,电话:(023)68774463,E-mail:wjc5577@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150327.1417.019.html(2015-03-27)

The IL-1β, TNF-α and IL-6 mRNA levels in the alveolar macrophages were increased ($P<0.05$) on 3 h after CLP operation and maintained at a high level from 12 h to 24 h. However, down-regulation of RIP140 could significantly inhibit the expressions of IL-1β, TNF-α and IL-6 mRNA in the alveolar macrophages. **Conclusion** In septic acute lung injury, the elevated expression of RIP140 in the alveolar macrophages can enhance the inflammatory response, and RIP140 may be involved in the inflammatory response of septic acute lung injury.

[**Key words**] receptor interacting protein 140; acute lung injury; alveolar macrophage; sepsis

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81170067). Corresponding author: Wang Jianchun, Tel: 86-23-68774463, E-mail: wjc5577@126.com

急性肺损伤(acute lung injury,ALI)/急性呼吸窘迫综合征(acuterespiratorydistresssyndrome,ARDS)是临床常见的危急重症,目前认为过激的炎症反应导致肺实质急性弥漫性损伤是ALI/ARDS的主要病理生理基础[1-2]。近年来有研究发现受体相互作用蛋白140(receptor interacting protein 140,RIP140)是巨噬细胞中NF-κB的一重要辅助激活因子,下调RIP140的表达可以明显降低巨噬细胞中促炎因子IL-1β、TNF-α、IL-6的表达水平[3-4]。此外,Ho等[5]研究表明RIP140在内毒素耐受(endotoxin tolerance)过程中起着重要作用,该研究还发现通过基因技术特异性沉默巨噬细胞RIP140表达的小鼠在脓毒症时生存率较野生型小鼠明显提高。这一系列研究引起了广泛关注,目前有研究者认为RIP140有望成为今后治疗脓毒症等炎症疾病的一新靶点[6]。由于肺泡巨噬细胞是ALI/ARDS炎症反应过程中的重要炎症应答细胞,在ALI/ARDS的炎症反应过程中起着极其重要的作用[7-9]。为此,本研究通过盲肠结扎穿孔术致脓毒症肺损伤后观察肺组织及肺泡巨噬细胞中RIP140的表达变化情况,再通过下调肺泡巨噬细胞中RIP140的表达观察其对促炎基因表达的影响,初步探讨RIP140是否参与脓毒症肺损伤的炎症反应。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

健康雄性2~3月龄Sprague-Dawley大鼠(体质量200~220 g)由第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心提供;HE染色、免疫组化试剂由新桥医院中心实验室提供;ELISA试剂盒购于上海沪尚科技有限公司;Dil标记的氧化低密度脂蛋白购于广州奕源生物科技有限公司;RPMI1640细胞培养液、10%胎牛血清、D-Hanks购于海克隆生物化学制品(北京)有限公司;蛋白提取试剂盒、蛋白酶抑制剂、ECL超敏化学发光显影液、BCA蛋白浓度测定试剂盒均购于美国Thermo公司;LPS购于Sigma公司;RIP140兔抗鼠多克隆抗体购于美国Abcam公司;GAPDH兔多克隆一抗、二抗辣根过氧化物酶标记山羊抗兔购于北京博士德科技有限公司;Cy3标记的山羊抗兔二抗购于重庆海韵生物科技有限公司;RIP140 shRNA腺病毒颗粒由Invitrogen(上海)贸易有限公司包装合成;RT-qPCR逆转录试剂盒、SYBR定量PCR试剂盒购于TaKaRa公司。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物分组及模型制备 36只雄性SD大鼠按随机数字表法分为6组:正常对照组、假手术组和盲肠结扎穿孔术(CLP)致脓毒症肺损伤3、6、12、24 h组。大鼠经1%戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射麻醉后,采用腹正中切口打开腹腔,行盲肠结扎穿孔术。术毕,将动物放置笼内自由活动,不禁食水。假手术组不结扎、不刺破盲肠,余同手术组。正常对照组不处理。

1.2.2 肺组织病理学检查 取大鼠右肺下叶组织经10%中性甲醛固定后,分别进行脱水、石蜡包埋、切片,HE染色,常规光镜下观察肺组织病理损伤情况。

1.2.3 免疫组化S-P法检测大鼠肺组织RIP140的表达分布 大鼠肺组织标本行免疫组化S-P法染色,0.01 mol/L的柠檬酸盐缓冲液高温高压抗原修复,常规透膜,5% BSA室温封闭1 h,滴加一抗(1∶250)4 ℃过夜。HRP标记的二抗(1∶1 000)37 ℃孵育1 h,DAB显色,自来水冲洗终止,苏木精复染10 min后返蓝,烤干组织,中性树胶封片,镜下观察。

1.2.4 大鼠肺泡巨噬细胞的分离与鉴定 大鼠经放血处死后,通过支气管肺泡灌洗获取大鼠肺泡巨噬细胞。按25 μg/mL的浓度将Dil标记的氧化低密度脂蛋白加入含1%胎牛血清RPMI1640细胞培养液后混悬沉淀细胞,然后将细胞混悬液加入激光共聚焦培养皿中。PBS轻轻冲洗细胞后,常规固定,透膜,DAPI染核3 min,PBS漂洗3次,于激光共聚焦显微镜下鉴定巨噬细胞纯度。

1.2.5 Western blot检测RIP140在肺泡巨噬细胞的蛋白表达 按蛋白提取试剂盒说明书提取各组大鼠肺泡巨噬细胞总蛋白。蛋白浓度由BCA蛋白浓度测

定试剂盒测定。将所提取的蛋白样本行电泳,转膜,封闭后,加入 RIP140 一抗(1∶1 000)和 GAPDH 一抗(1∶3 000),4 ℃孵育过夜。加入 HRP 标记的二抗(山羊抗兔 IgG,1∶5 000),ECL 化学发光法显色。用 Quantity One 软件测定各条带积分光密度值,以 GAPDH 校正。

1.2.6 激光共聚焦免疫荧光检测 RIP140 细胞表达及定位 大鼠肺泡巨噬细胞经固定、透膜、封闭、洗涤后,加入 RIP140 兔抗鼠多克隆抗体(1∶500),4 ℃过夜。PBS 洗涤后加入 Cy3 标记二抗(1∶500),37 ℃孵育 1 h。DAPI 染核 3 min,PBS 漂洗 3 次,抗荧光淬灭封片剂封片,激光共聚焦显微镜观察。设一抗阴性及一二抗阴性对照排除二抗非特异性结合及自发荧光。

1.2.7 RT-qPCR 使用 TRIzol 法提取大鼠肺泡巨噬细胞总 RNA,微量核酸蛋白检测仪测定样品 RNA 的纯度和浓度,$D(260)/D(280)$在 1.8 ~ 2.0 为合格样本。将 mRNA 反转录为 cDNA,RT-qPCR 检测各指标表达,反应条件:95 ℃ 30 s,95 ℃ 5 s,60 ℃ 30 s,总共 40 个循环。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 法相对定量,每组设 3 个复孔,重复 3 次,计算平均值。引物由 Invitrogen(上海)贸易有限公司设计合成。引物序列:IL-1β 上游引物 5′-CAGAAGAATCTAGTTGTCCG-TG-3′,下游引物 5′-CAGAAGAATCTAGTTGTCCGTG-3′;TNF-α 上游引物 5′-GACCCTCACACTCAGATCATC-3′,下游引物 5′-GAACCTGGGAGTAGATAAGG-3′;IL-6 上游引物 5′-GTATGAACAACGATGATGCACTTG-3′,下游引物 5′-ATGGTACTCCAGAAGACCAGAGGA-3′。

1.2.8 细胞转染 RIP140 shRNA 腺病毒颗粒或空病毒载体按转染复数(MOI)100 转染体外培养的正常大鼠肺泡巨噬细胞 48 h,再接受 LPS(1 μg/mL)刺激 12 h 后检测 RIP140 蛋白表达及促炎基因表达水平。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,作单因素方差分析进行比较,组间比较行 t 检验。

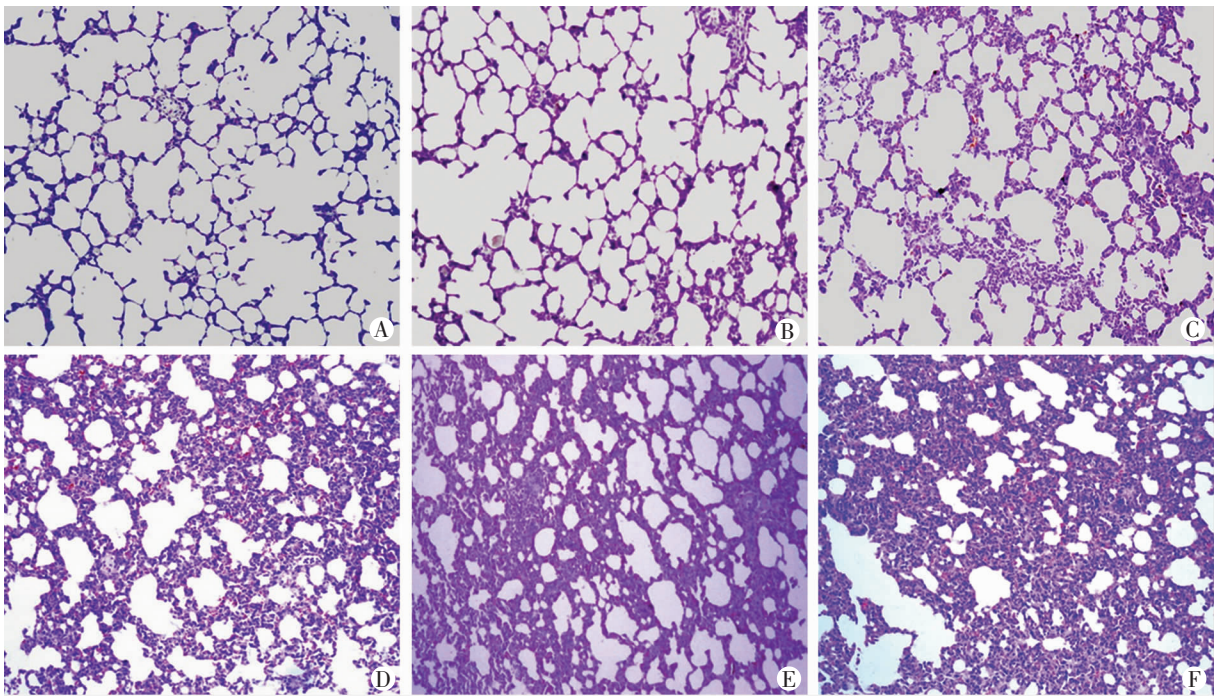
2 结果

2.1 肺组织病理学变化

光镜下观察肺组织 HE 染色可见:假手术组大鼠支气管和肺泡结构清晰,肺间质有少量炎性细胞浸润,肺泡壁薄而完整,肺泡腔内未见渗出物。CLP 组大鼠 6 h 后可见肺间质、肺泡腔炎性细胞浸润;12 h 后炎症细胞浸润进一步增加,部分肺泡间隔增宽塌陷;24 h 后肺间质可见大量炎症细胞浸润,大量肺泡塌陷萎缩,肺组织结构严重破坏(图 1)。

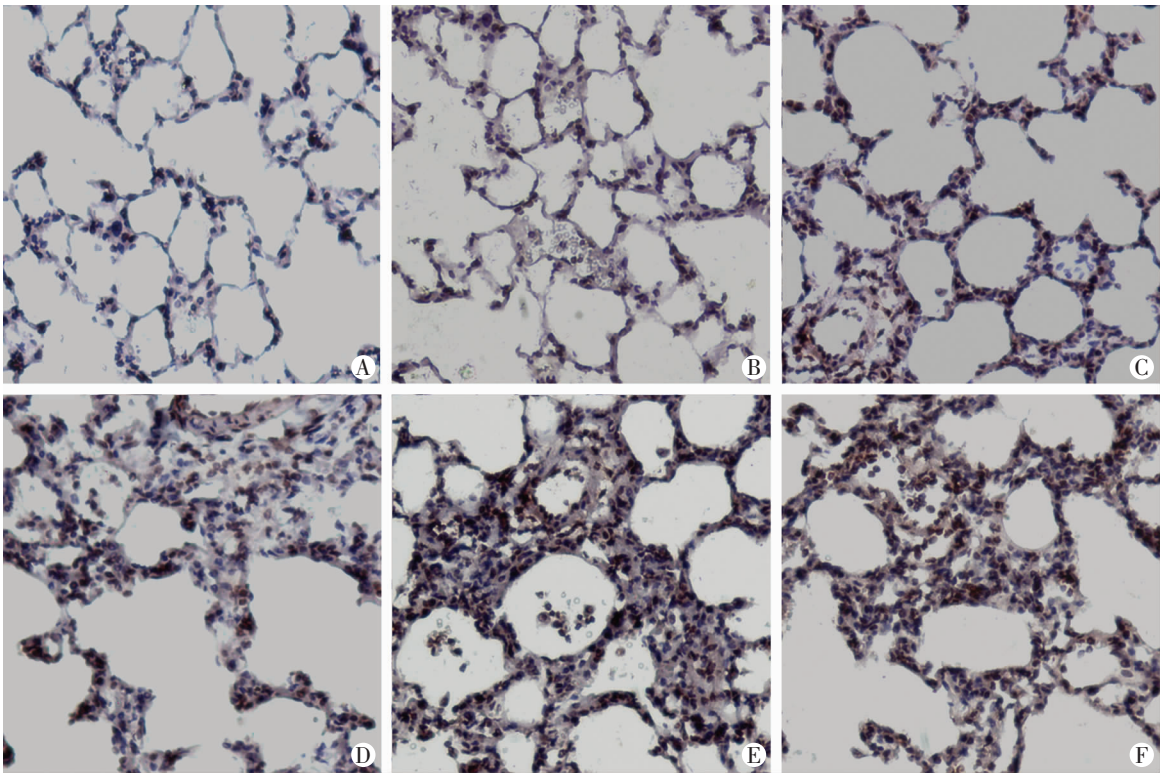
2.2 免疫组化检测 RIP140 在脓毒症肺损伤大鼠肺组织的表达及分布

在正常对照组和假手术组中,RIP140 主要表达于少数肺间质细胞。在 CLP 致脓毒症肺损伤后,肺组织中表达 RIP140 的细胞数量较对照组明显增多($P < 0.05$),且主要表达于炎性渗出细胞(图 2)。



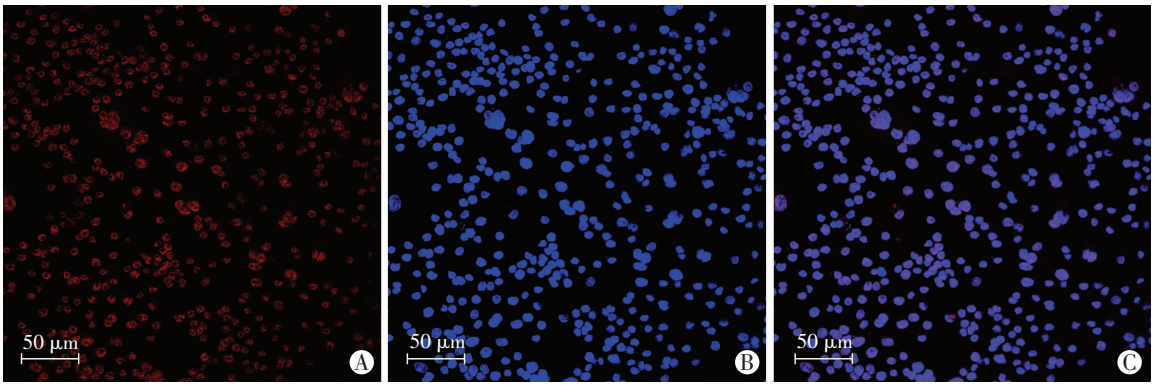
A:正常对照组;B:假手术组;C ~ F:CLP 致脓毒症肺损伤 3、6、12、24 h 组

图 1 各组大鼠肺组织病理学变化 (HE ×200)



A:正常对照组;B:假手术组;C~F:CLP致脓毒症肺损伤3、6、12、24 h组

图2 免疫组化检测大鼠脓毒症肺损伤时肺组织RIP140蛋白的表达及分布 (S-P ×400)



A:吞噬了Dil标记的氧化低密度脂蛋白的肺泡巨噬细胞发出红色荧光;B:DAPI标记的细胞核;C:图A、B融合

图3 激光共聚焦显微镜鉴定体外分离培养的肺泡巨噬细胞纯度

2.3 激光共聚焦显微镜鉴定肺泡巨噬细胞

为了研究脓毒症肺损伤时肺泡巨噬细胞中RIP140的表达,我们首先通过氧化低密度脂蛋白荧光染色法鉴定了体外分离培养的大鼠肺泡巨噬细胞。激光共聚焦显微镜下可见:巨噬细胞因吞噬了Dil标记的氧化低密度脂蛋白在550 nm激发波下发出红色荧光(图3)。通过Image J软件计数分析可知96%的细胞为巨噬细胞,提示肺泡巨噬细胞分离培养成功。

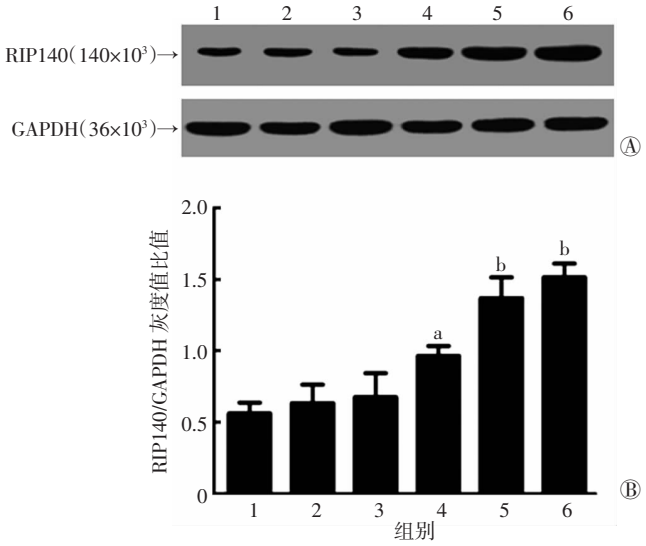
2.4 脓毒症肺损伤时大鼠肺泡巨噬细胞中RIP140的表达及定位

Western blot检测结果显示,正常对照组及假手术组肺泡巨噬细胞RIP140呈一较低表达水平,而在CLP术后6 h RIP140的表达水平较正常对照组开始升高($P<0.05$),至12~24 h维持一较高水平($P<0.05$,图4)。通过激光共聚焦技术发现在脓毒症肺损伤时RIP140在正常对照组和假手术组肺泡巨噬细胞中主要表达于细胞质,而在肺损伤时则主要表达于细胞核且随肺损伤时间进展在胞核的表达水平逐渐升高,至12~24 h维持一较高水平(图5)。

2.5 脓毒症肺损伤时大鼠肺泡巨噬细胞中促炎基因的表达变化

RT-qPCR检测结果显示,CLP致脓毒症肺损伤

3 h 后,IL-1β、TNF- α、IL-6 mRNA 在大鼠肺泡巨噬细胞中的表达水平较正常对照组开始升高($P<0.05$,图 6),至 12 ~ 24 h 维持一高水平($P<0.05$)。



1:正常对照组;2:假手术组;3 ~ 6:CLP 致脓毒症肺损伤 3、6、12、24 h 组　A:Western blot 检测结果;B:半定量分析结果　a:$P<0.05$,与正常对照组比较,b:$P<0.05$,与 CLP 致脓毒症肺损伤 6 h 组比较

图 4　Western blot 检测脓毒症肺损伤时大鼠肺泡巨噬细胞 RIP140 的表达变化

2.6　下调大鼠肺泡巨噬细胞 RIP140 对促炎基因表达的影响

正常对照组大鼠肺泡巨噬细胞在 LPS 刺激 6 h 后 RIP140 的表达较正常对照组开始升高($P<0.05$),至 12 ~ 24 h 维持一较高水平($P<0.05$,图 7),与体内结果(图 4)一致。随后通过腺病毒载体携带 RIP140 shRNA 下调巨噬细胞 RIP140 的表达,观察其对IL-1β、TNF-α、IL-6 mRNA 的表达影响,结果显示,RIP140 shRNA 病毒载体可明显下调肺泡巨噬细胞在静息和 LPS 刺激时 RIP140 的蛋白表达。RT-qPCR 检测结果显示,大鼠肺泡巨噬细胞在 LPS 刺激 12 h 后,RIP140 shRNA + LPS 组肺泡巨噬细胞 IL-1β、TNF-α、IL-6 mRNA 的表达明显低于空载体 + LPS 组($P<0.05$,图 8)。

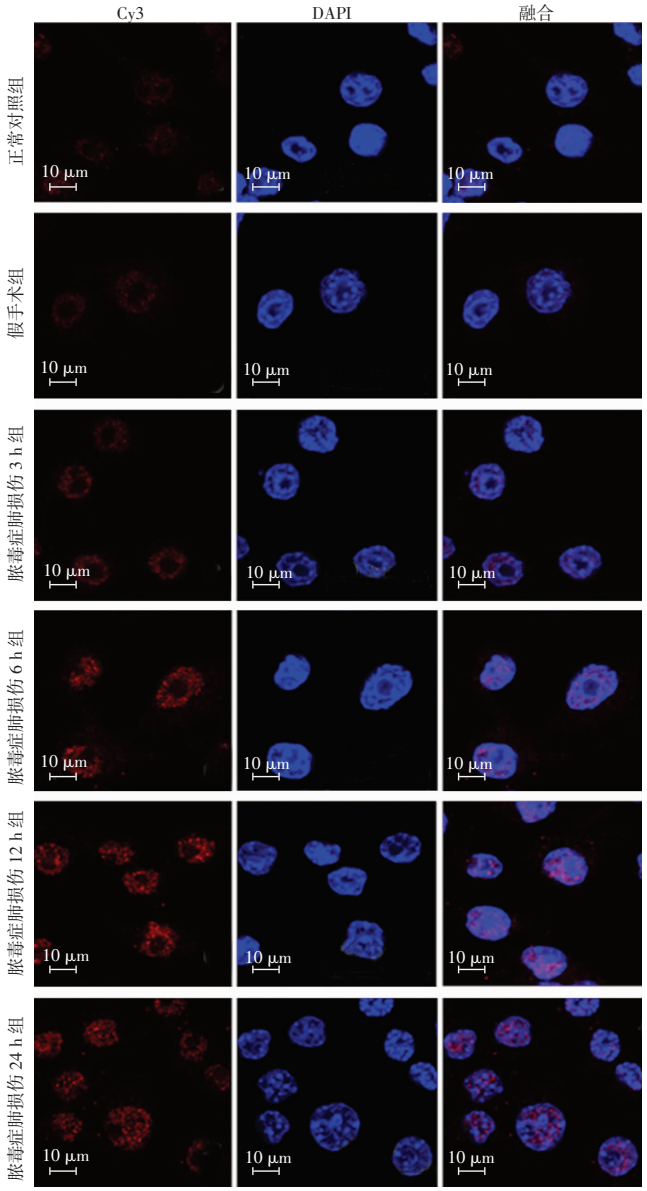
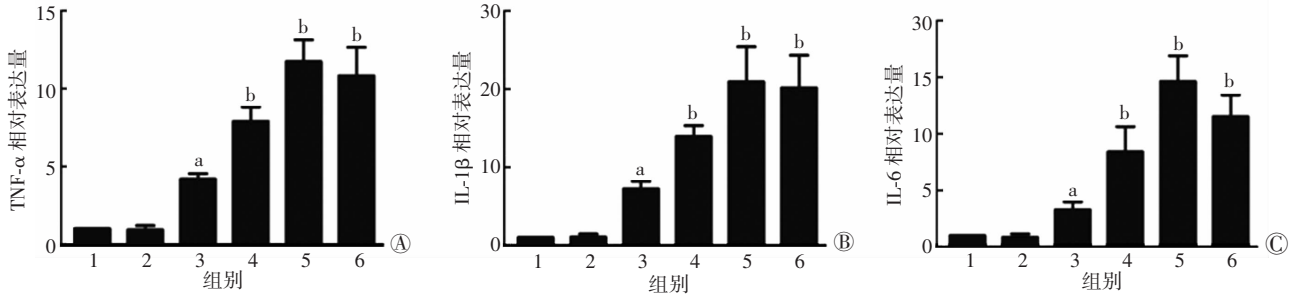
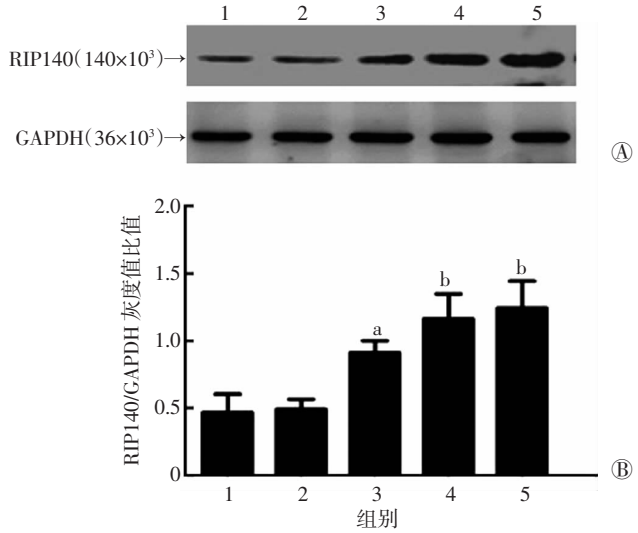


图 5　激光共聚焦免疫荧光检测 RIP140 在脓毒症肺损伤时大鼠肺泡巨噬细胞表达定位



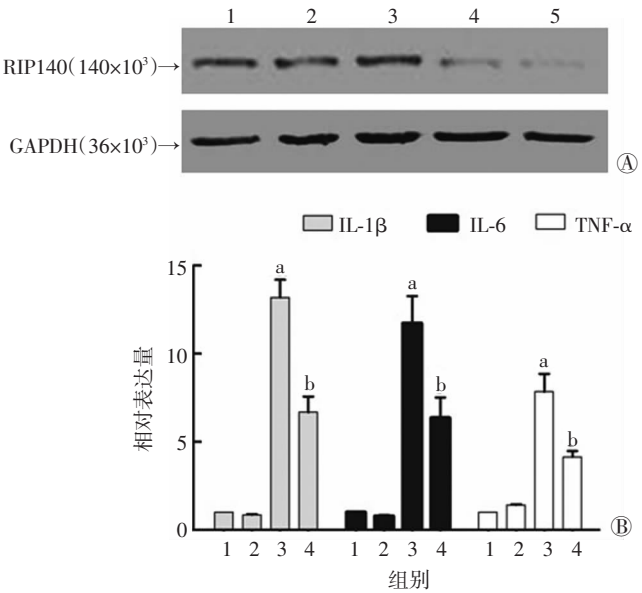
A:TNF-α; B:IL-1β; C: IL-6　1:正常对照组;2:假手术组;3 ~ 6:CLP 致脓毒症肺损伤 3、6、12、24 h 组　a:$P<0.05$,与正常对照组比较; b:$P<0.05$,与 CLP 致脓毒症肺损伤 3 h 组比较

图 6　RT-qPCR 检测大鼠脓毒症肺损伤肺泡巨噬细胞 IL-1β、TNF- α、IL-6 mRNA 的表达变化



1～5:LPS刺激0、3、6、12、24 h组 A:Western blot检测结果;B:半定量分析结果 a:$P<0.05$,与LPS刺激0 h组比较; b:$P<0.05$,与LPS刺激6 h组比较

图7 Western blot检测正常大鼠肺泡巨噬细胞在LPS刺激后RIP140的表达变化



A:Western blot验证大鼠肺泡巨噬细胞转染RIP140 shRNA后RIP140的表达 1:正常对照组;2:空载体组;3:空载体组+LPS组;4:RIP140 shRNA组; 5:RIP140 shRNA+LPS组; B:RT-qPCR检测大鼠肺泡巨噬细胞转染RIP140 shRNA后IL-1β、TNF-α、IL-6 mRNA的表达 1:空载体组;2:RIP140 shRNA组;3:空载体组+LPS组;4:RIP140 shRNA+LPS组 a:$P<0.05$,与空载体组比较;b: $P<0.05$,与空载体组+LPS组比较

图8 下调RIP140对大鼠肺泡巨噬细胞促炎基因表达的影响

3 讨论

ALI/ARDS是临床常见的危急重症,通常由脓毒症、创伤等引起。目前已知过激的炎症反应是ALI/ARDS发生、发展的主要原因,因此寻找促进ALI/ARDS肺部炎症消退的新的治疗措施是目前的研究重点[10-11]。RIP140通常被认为是核受体如过氧化物酶增殖体激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPARs)、糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor,GR)、甲状腺素受体(thyroid receptor, TR)、肝脏X受体(liver X receptor, LXR)、雌激素受体(estrogen receptor,ER)等的辅助抑制因子,在能量代谢、生殖等过程中发挥着重要的作用[12-16]。

但近年来研究发现RIP140除了在能量代谢方面发挥作用外,还在炎症反应过程中扮演极其重要的角色。2008年,Zschiedrich等[3]首次发现RIP140是NF-κB的一重要辅助激活因子参与调控许多促炎因子的表达。此外,另有研究发现RIP140还在小鼠内毒素耐受过程中起着关键作用[5]。鉴于RIP140这些特殊的功能作用,已有学者认为RIP140可能成为脓毒症等炎症性疾病的一新治疗靶点[6]。但RIP140是否参与脓毒症肺损伤目前还不清楚。

肺泡巨噬细胞在ALI/ARDS炎症反应的发生、发展中起着极其重要的作用[7-9],深入研究肺巨噬细胞在ALI/ARDS炎症反应中的作用对于阐明ALI/ARDS炎症失控具有十分重要的作用。在本研究中,我们通过体内、体外实验发现急性脓毒症肺损伤时RIP140在肺泡巨噬细胞的表达升高并能促进促炎基因的表达,证实了RIP140参与ALI/ARDS炎症反应。首先,通过盲肠结扎穿孔术成功地复制了大鼠脓毒症肺损伤模型,并在此基础上通过免疫组化观察脓毒症肺损伤时RIP140在大鼠肺组织的表达及分布,结果显示在脓毒症肺损伤时RIP140在肺组织中主要表达于炎性渗出细胞。随后,通过支气管肺泡灌洗体外分离了脓毒症肺损伤大鼠肺泡巨噬细胞并观察脓毒症肺损伤时RIP140在大鼠肺泡巨噬细胞中的表达是否存在变化。实验结果显示脓毒症肺损伤6 h后大鼠肺泡巨噬细胞内RIP140的表达水平较正常对照组开始升高,且随时间进展呈持续上升趋势,至12～24 h维持一较高水平,并且主要表达于细胞核。我们还发现正常大鼠肺泡巨噬细胞在LPS刺激6 h后RIP140的表达水平也开始上升,至12～24 h维持一较高水平。通过体内、体外实验充分证实了在炎症反应过程中肺泡巨噬细胞RIP140的表达是升高的。此外,在RIP140的表达升高的同时,肺泡巨噬细胞内IL-1β、TNF-α、IL-6 mRNA的表达也呈一逐渐升高的趋势。为证实RIP140的表达变化是否与这些促炎基因的表达相关,我们通过

RIP140 shRNA 腺病毒载体下调肺泡巨噬细胞 RIP140 的表达,观察在炎症反应时对 IL-1β、TNF-α、IL-6 mRNA 表达的影响。结果表明下调 RIP140 的表达可明显抑制 LPS 刺激后肺泡巨噬细胞 IL-1β、TNF-α、IL-6 mRNA 的表达水平。NF-κB 是肺损伤时调控炎症介质表达的关键转录因子,在细胞受到炎症等刺激后则进入细胞核与靶基因 DNA 接触调控许多炎性介质,如 IL-1β、TNF-α、IL-6 等的表达合成[17]。作为 NF-κB 的一重要转录辅助激活因子,RIP140 在这一过程中发挥着极其重要的作用[3]。本研究表明, RIP140 在脓毒症肺损伤时肺巨噬细胞的表达明显升高且通过激光共聚焦免疫荧光发现其主要表达于胞核,通过体外实验进一步证实下调 RIP140 的表达可明显抑制炎症反应过程中肺泡巨噬细胞促炎基因 IL-1β、TNF-α、IL-6 mRNA 的表达。这表明当脓毒症肺损伤时肺巨噬细胞细胞核 RIP140 的表达升高可能通过增强 NF-κB 的转录活性进而促进大量促炎因子的释放,增强肺组织炎症反应,从而参与急性肺损伤的发生、发展。

综上所述,本研究表明脓毒症肺损伤大鼠肺泡巨噬细胞可通过上调 RIP140 表达参与 ALI/ARDS 炎症反应,结合相关文献提示深入研究 RIP140 在炎症反应过程中的功能作用有可能为 ALI/ARDS 防治提供新的理论依据。

参考文献:

[1] Zongze Z, Jia Z, Chang C, *et al*. Protective effects of remifentanil on septic mice[J]. Mol Biol Rep, 2010, 37(6): 2803 - 2808.

[2] Cross L J, Matthay M A. Biomarkers in acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury[J]. Crit Care Clin, 2011, 27(2): 355 - 377.

[3] Zschiedrich I, Hardeland U, Krones-Herzig A, *et al*. Coactivator function of RIP140 for NFkappaB/RelA-dependent cytokine gene expression[J]. Blood, 2008, 112(2): 264 - 276.

[4] Ho P C, Chang K C, Chuang Y S, *et al*. Cholesterol regulation of receptor-interacting protein 140 *via* microRNA-33 in inflammatory cytokine production[J]. FASEB J, 2011, 25(5): 1758 - 1766.

[5] Ho P C, Tsui Y C, Feng X, *et al*. NF-kappaB-mediated degradation of the coactivator RIP140 regulates inflammatory responses and contributes to endotoxin tolerance[J]. Nat Immunol, 2012, 13(4): 379 - 386.

[6] Chen W H. Turning down the heat: the potential role of RIP140 in inflammation[J]. Cell Mol Immunol, 2012, 9(3): 195 - 196.

[7] Rosseau S, Hammerl P, Maus U, *et al*. Phenotypic characterization of alveolar monocyte recruitment in acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000, 279(1): L25 - L35.

[8] Xu F, Droemann D, Rupp J, *et al*. Modulation of the inflammatory response to Streptococcus pneumoniae in a model of acute lung tissue infection[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2008, 39(5): 522 - 529.

[9] Winter C, Taut K, Srivastava M, *et al*. Lung-specific overexpression of CC chemokine ligand (CCL) 2 enhances the host defense to Streptococcus pneumoniae infection in mice: role of the CCL2-CCR2 axis[J]. J Immunol, 2007, 178(9): 5828 - 5838.

[10] Schwab J M, Chiang N, Arita M, *et al*. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes[J]. Nature, 2007, 447(7146): 869 - 874.

[11] Serhan C N, Krishnamoorthy S, Recchiuti A, *et al*. Novel anti-inflammatory-pro-resolving mediators and their receptors[J]. Curr Top Med Chem, 2011, 11(6): 629 - 647.

[12] Windahl S H, Treuter E, Ford J, *et al*. The nuclear-receptor interacting protein (RIP) 140 binds to the human glucocorticoid receptor and modulates hormone-dependent transactivation[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 1999, 71(3/4): 93 - 102.

[13] White K A, Yore M M, Deng D, *et al*. Limiting effects of RIP140 in estrogen signaling: potential mediation of anti-estrogenic effects of retinoic acid[J]. J Biol Chem, 2005, 280(9): 7829 - 7835.

[14] Herzog B, Hallberg M, Seth A, *et al*. The nuclear receptor cofactor, receptor-interacting protein 140, is required for the regulation of hepatic lipid and glucose metabolism by liver X receptor[J]. Mol Endocrinol, 2007, 21(11): 2687 - 2697.

[15] Lee C H, Chinpaisal C, We L N, *et al*. Cloning and characterization of mouse RIP140, a corepressor for nuclear orphan receptor TR2[J]. Mol Cell Biol, 1998, 18(11): 6745 - 6755.

[16] Lee C H, Wei L N. Characterization of receptor-interacting protein 140 in retinoid receptor activities[J]. J Biol Chem, 1999, 274(44): 31320 - 31326.

[17] 金咸瑢, 张珍祥, 王迪浔. 实用呼吸系统病理生理学[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2006:146 - 147.

(**收稿**:2014-12-15;**修回**:2015-02-01)

(编辑 黄 超)