

白细胞介素 4 与动脉粥样硬化

谈春芝^{1,2}, 吴洁² 综述, 唐朝克¹ 审校

(1. 南华大学心血管病研究所 生命科学研究中心, 湖南省衡阳市 421001;

2. 南华大学附属第一医院心内科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 白细胞介素 4; 动脉粥样硬化; 氧化应激; 细胞凋亡; 黏附分子; 趋化因子

[摘要] 血管内皮损伤与功能紊乱是动脉粥样硬化等心血管疾病的启动和进展因素。已有大量的研究表明, 内皮细胞的氧化及炎症在动脉粥样硬化起始和进展中发挥重要作用。越来越多的证据表明白细胞介素 4 能够经由氧化应激上调炎性介质, 如细胞因子、趋化因子和血管内皮细胞黏附分子。同时白细胞介素 4 能通过多种信号通路加速细胞凋亡, 促进细胞内皮更新, 这能够导致血管内皮功能失调。这些研究将极大可能为预防和治疗血管炎症性疾病如动脉粥样硬化等提供靶点及方向。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Interleukin-4 and Atherosclerosis

TAN Chun-Zhi^{1,2}, WU Jie², and TANG Chao-Ke¹

(1. Institute of Cardiovascular Disease&Life Science Research Center, University of South China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, China)

[KEY WORDS] Interleukin-4; Atherosclerosis; Oxidative Stress; Cell Apoptosis; Adhesion Molecule; Chemokine

[ABSTRACT] Vascular endothelial cell injury or dysfunction has been implicated in the onset and progression of cardiovascular diseases including atherosclerosis. Numerous studies have indicated that endothelial cells oxidative and inflammation play an important role in initiation and progress of atherosclerosis. More and more studies have demonstrated that interleukin-4 can increase oxidative stress by inflammatory mediators such as cytokines, chemokines and endothelial cell adhesion molecule. Interleukin-4 can accelerate apoptosis and promote endothelial cell updates through a variety of signaling pathway, which can lead to vascular endothelial dysfunction. These studies will most likely provide new targets or direction for the prevention and treatment of vascular inflammatory diseases such as atherosclerosis.

血管内皮损伤是动脉粥样硬化的始动因素, 炎症参与动脉粥样硬化的全过程, 内皮细胞在氧化低密度脂蛋白、血流动力学改变、感染等生化、物理的刺激下发生内皮损伤和功能障碍, 释放趋化因子和黏附分子, 吸引单核细胞至受损部位的内皮细胞后滚动、粘附和跨内皮层的迁移至内皮下层, 吞噬变质的脂蛋白后演变成泡沫细胞, 继续释放炎症因子, 刺激平滑肌细胞的增殖和向内膜的迁移, 使内膜增厚形成脂质斑块, 从而导致动脉粥样硬化发生。

白细胞介素 4 (interleukin-4, IL-4) 是由 CD4⁺T 细胞亚群、B 细胞、肥大细胞等分泌的多效性细胞因

子, 在调节 T 细胞分化、调控免疫球蛋白亚型的转换过程中发挥重要作用。IL-4 在许多慢性炎症组织中均有表达, 在动脉粥样硬化斑块 IL-4 亦有表达。研究发现 IL-4 可能通过诱导肿瘤坏死因子 γ 、细胞因子、趋化因子、黏附分子以及通过氧化应激而在动脉粥样硬化中发挥作用。本文就 IL-4 在动脉粥样硬化发生发展中的作用作一综述。

1 白细胞介素 4 经调控 15-脂氧合酶诱导血管内皮细胞氧化应激

氧化应激与动脉粥样硬化有关, 血管内皮细胞

[收稿日期] 2010-12-07

[基金项目] 国家自然科学基金 (30470720) 和湖南省自然科学基金 (06jj5058) 项目资助

[作者简介] 谈春芝, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 yanyanqiuzi@sohu.com。吴洁, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为脂肪细胞与动脉粥样硬化, E-mail 为 wujie702@yahoo.com.cn。通讯作者唐朝克, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为 ABCA1 与动脉粥样硬化, E-mail 为 tchaoke@yahoo.com.cn。

对氧化还原稳态的失衡特别敏感。氧化应激能导致细胞膜结构、流动性、转运、抗原特征、纤溶途径以及前列腺素合成紊乱。这种异常最终导致血管内皮细胞损伤,这是动脉粥样硬化斑块形成的第一步。这就意味着氧化损伤或许可以上调氧化应激敏感性基因的表达。15-脂氧合酶是脂质过氧化酶,能够氧化游离的多不饱和脂肪酸及酯化的多不饱和脂肪酸,及其过氧化氢衍生物;15-脂氧合酶在血管内皮细胞、脂肪细胞、单核细胞、巨噬细胞和心肌细胞中均有表达,且发现在鼠中如缺乏15-脂氧合酶其动脉粥样硬化的发生率明显减少。Huo等^[1]通过研究apoE^{-/-}鼠发现15-脂氧合酶通过促进内皮细胞炎症反应和泡沫细胞形成,而在动脉粥样硬化中发挥着重要作用。而Lee等^[2]在人内皮细胞研究中发现IL-4能够使转录因子6(STAT6)、激活蛋白因子2(AP-2)、GATA结合转录因子-1(GATA-1)、核因子-1(NF-1)以及SP-1活化,从而使15-脂氧合酶表达上调,产生动脉粥样硬化。同时Melissa等^[3]在鼠中发现15-脂氧合酶通过p38和JNK2途径下调ABCG1/ABCA1/ABCG1(三磷酸腺苷结合转运体A1/G1),在胆固醇逆向转运中发挥着重要作用。因15-脂氧合酶在动脉粥样硬化病理生理的重要性,15-脂氧合酶表达的调节在脂氧合酶研究领域已成为主要方面。而Lee等^[4]在最近的研究中发现IL-4能通过NOX/ROS氧化应激途径上调炎症因子白细胞介素6的表达。

综上所述,IL-4能使致动脉粥样硬化基因表达上调,并进一步促进单核细胞向血管壁浸润及释放炎性分子,从而形成一个正反馈环,不断加强局部炎症反应,损伤内皮细胞的正常功能,形成动脉粥样硬化。

2 白细胞介素4刺激血管内皮细胞诱导黏附分子表达

血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule, VCAM-1)是110 KDa免疫球蛋白超家族,黏附分子最初是在内皮细胞中发现有表达,后发现它在有血管或无血管的细胞中均有表达。它能够刺激淋巴细胞和单核细胞粘附在血管内皮组织的表面,其与血管内皮受损时动脉粥样硬化的形成有关。

现已知血管内皮细胞中的VCAM-1能够广泛上调不同的促炎症介质,如白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)。最近

发现拮抗VCAM-1的药物能显著减少炎症细胞聚集及疾病的严重性^[5,6]。IL-4通过上调VCAM-1而使更多的粒细胞粘附至血管内皮,同时IL-4能够协同IL-1 β 、TNF- α 、LPS诱导血管内皮细胞VCAM-1表达上调^[6]。Srivastava等^[7]在192例冠心病患者中发现IL-4和VCAM-1高于192例对照组。同样Jha等^[8]在最近发现冠心病患者IL-4和VCAM-1浓度明显高于健康者。Ingelsson等^[9]在943例胰岛素抵抗和代谢综合征患者中发现VCAM-1与胰岛素抵抗和代谢综合征显著相关。IL-4通过磷酸肌醇-3激酶调节VCAM-1而参与支气管哮喘模型的气道高反应^[10]。有研究发现IL-4调节VCAM-1表达依赖于NF- κ B和AP-1的激活^[11]。在这些已知的转录因子中,它们有特异的连接位点在VCAM-1基因的启动子区域。当人的血管内皮细胞用IL-4处理后,仅能观察到SP-1的激活,这就意味着在血管内皮细胞中IL-4上调VCAM-1表达是通过SP-1转录因子;反之,NF- κ B、AP-1、IRF-1和信号转导级联反应关系不大^[11]。Schnyder等^[12]通过研究NF- κ B阻滞剂小白菊内酯发现其能够明显阻滞IL-4诱导VCAM-1的表达。

另一个在血管内皮细胞中调节IL-4的黏附分子是E-选择素。E-选择素选择性的激活内皮细胞,并在调节白细胞和内皮细胞相互作用的早期阶段发挥重要作用。这表明E-选择素在动脉粥样硬化的病理机制中发挥较重要的作用。在大多数人类冠状动脉及纤维斑块中都有E-选择素的表达^[13]。同时也在近亲交配猪体内发现E-选择素的上调^[14]。此外,陈群蓉等^[15]通过观察50例缺血性脑卒中,发现E-选择素是脑卒中有价值的标志物,可作为脑卒中发病进程和病情轻重的判断指标。而刘国庆等^[16]发现E-选择素升高参与了2型糖尿病无症状性心肌缺血的发生。有文献表明在人脐静脉内皮细胞中IL-4能够直接上调E-选择素mRNA及蛋白的表达^[17]。这些均说明在血管内皮细胞中E-选择素在IL-4介导的炎症反应中发挥重要的作用。

黏附分子在动脉粥样硬化早期,促使单核细胞向内皮粘附、迁移;在进展期,则促进已迁移入病灶的单核细胞滚动、T淋巴细胞激活,并增加其它细胞与细胞间的相互作用,从而影响斑块的稳定性。IL-4等炎症因子可通过不同的途径影响其表达,但有些仍不太清楚,需待进一步研究。

3 白细胞介素4刺激血管内皮细胞诱导趋化因子的表达

内皮组织炎症细胞如单核细胞、巨噬细胞的募

集以及迁移是动脉粥样硬化形成的早期病理机制。这个过程直接由趋化因子诱导,现普遍认为其与动脉粥样硬化有关。在不同的趋化因子中,单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 在动脉粥样硬化早期阶段起重要作用。在动脉粥样硬化早期损伤中均能检测到 MCP-1 mRNA 和蛋白的表达^[18]。MCP-1 缺乏能显著减少 LDLR^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的发生^[19]。而选择性地使 MCP-1 受体缺失,能够显著减少 apoE^{-/-}小鼠动脉粥样斑块形成^[20]。Aiello 报道 MCP-1 过表达能够加剧 apoE^{-/-}小鼠的动脉粥样硬化。MCP-1 能通过不同的细胞表达和释放,包括血管内皮细胞、平滑肌细胞、单核巨噬细胞和成纤维细胞;亦可以通过炎症因子的刺激而释放如 IL-4、LPS、血小板衍生生长因子和干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)^[21]。IL-4 能诱导人内皮细胞合成、分泌 MCP-1^[22]。目前有证据提示在人血管内皮细胞中 IL-4 可能刺激 MCP-1 的合成与分泌,但其对 MCP-1 的分子调控机制仍不太清楚。

单核细胞趋化蛋白启动子包含 NF- κ B 和 AP-1 一些特殊的结合序列。现已知 MCP-1 诱导炎症因子活化是通过 NF- κ B 和 AP-1,同时 NF- κ B 和 AP-1 能够诱导炎症因子上调 MCP-1 的表达^[23]。在人近端小管细胞中可通过 MAPKs 升高 MCP-1^[24]。然而有实验用 IL-4 处理人脐静脉内皮细胞,却没有导致 NF- κ B 和 AP-1 活化,也没有诱导炎症因子相关基因的表达^[25]。因而,在人血管内皮细胞中 IL-4 诱导 MCP-1 产生的转录调控似乎很独特。

信号转导和转录激活因子 (STAT) 的转录因子潜伏于胞质蛋白,它们能够通过特异的酪氨酸残基磷酸化被活化,亦能通过细胞因子受体而进行信号转导。二聚磷酸 STATs 迅速进入细胞核内,激活靶基因的转录。7 种哺乳动物的 STAT 蛋白已清楚,如 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6,它们均能通过不同的细胞因子被活化。Takeda 等通过敲除这些基因已弄清楚每个 STAT 蛋白的基本作用,结果发现 STAT 转录因子在细胞因子诱导相关基因表达中是起重要作用。IL-4 的生物作用通过激活 STAT 家族而发挥作用。如 IL-4 能特异的增加 STAT-DNA 的结合活性,这是 IL-4 诱导 15-脂氧合酶上调的关键机制^[26]。然而,IL-4 和其它 SATA 蛋白的可能关系现在仍不清楚,尤其是 STAT1 激活的作用。人类 MCP-1 5 端结构分析揭示其存有 SATA1 转录因子的结合位点。最新研究主要聚焦于 IL-4 刺激血管内皮细胞 MCP-1 表达过程

中 SATA1 的作用^[26]。Chiba^[27]发现 IL-4 能通过 SATA1 诱导支气管平滑肌细胞炎症高反应应答。当用 IL-4 处理人脐静脉内皮细胞时发现 SATA1-DNA 呈剂量依赖性增加,发现 IL-4 在癌细胞株中能够激活 STAT1,引起生长抑制。Sriram^[28]发现在树突状细胞中 IL-4 抑制 STAT1 的磷酸化而抑制炎症因子的产生。这些结果均为 STAT1 信号通路在 IL-4 诱导 MCP-1 表达转录调节中发挥作用提供了依据。

总之,趋化因子是炎症、免疫、肿瘤形成和感染等疾病的重要调节因子,从多个方面参与动脉粥样硬化的发生发展。而 IL-4 又能诱导血管内皮细胞产生趋化因子,对其结构和功能的研究可能对动脉粥样硬化具有重要影响。

4 白细胞介素 4 诱导血管内皮促炎途径的信号机制

大量文献资料表明,促炎因子结合其受体激活丝裂原蛋白激酶 (MAPK) 信号途径,通过激活炎症相关转录因子,最终导致不同的炎症因子如细胞因子、趋化因子、黏附分子上调。在哺乳动物中,已经发现 3 条不同的 MAPK 调节方式及功能,即胞外信号调节激酶 EPK1/2、N-末端激酶激活的蛋白激酶 (JNK/SAPKs) 和 p38 MAPK^[29]。在炎症研究中主要集中在 p38 MAPK 的激活和调节,p38 MAPK 作为一种重要的信号分子已成为多种炎症性疾病的治疗靶点。p38 MAPK 的抑制剂通过抑制促炎因子、环氧合酶-2 的表达以及诱导氧化亚氮合酶,而具有抗炎作用。p38 MAPK 还与其它炎性介质如趋化因子、黏附分子的调节有关。在单核巨噬细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞有炎症刺激时,通过 p38 MAPK 介导产生 MCP-1 和 IL-8^[30]。研究表明 MAPK 在肺囊肿纤维化上皮细胞中能够上调 IL-8 mRNA 和蛋白质的表达^[31]。采用高选择性的 p38 MAPK 抑制剂预处理内皮细胞时,其黏附分子如 E-选择素、细胞间黏附分子和血管细胞黏附分子 mRNA 及蛋白质表达均明显降低,这表明 p38 MAPK 在血管内皮炎症和功能失调方面发挥重要作用^[31]。p38 MAPK 抑制剂正广泛应用于神经系统炎症性疾病如阿尔默茨、帕金森、多发性硬化、神经性疼痛及抑郁的 2 期临床研究治疗^[32]。p38 MAPK 一些特异性的抑制剂,如 SB242235、RWJ-67657、VX-745、BIRB-976BS 以及 RO3201195 有望进入临床试验研究^[33]。这些临床前期及临床研究均较强烈

支持 p38 MAPK 途径在炎症以及炎症性疾病包括动脉粥样硬化的靶向治疗中发挥着关键作用。

白细胞介素 4 引起的信号级联还有几个主要的信号转导途径如 JAK 信号转导、STAT 的活化、磷酸肌醇 3 激酶 (PI-3K) 以及胰岛素受体底物-1/2 (IRS-1/2)。IL-4 刺激血管平滑肌细胞时, 如果选择性阻滞 JAK/STAT、PI-3K 和 p38 MAPK 途径能显著减少促炎症介质的表达。

5 白细胞介素 4 诱导血管内皮细胞功能失调的凋亡机制

内皮细胞凋亡与动脉粥样硬化有关。在动脉粥样硬化病变中, 能够检测到高发生率的凋亡细胞, 这就意味着内皮细胞的凋亡或许参与动脉粥样硬化动脉壁的重构。在球囊损伤小鼠及高胆固醇喂养小鼠动脉中发现有平滑肌细胞的凋亡。在动脉粥样硬化病变中, 内皮细胞可能发生凋亡, 是由于激活的巨噬细胞和 T 淋巴细胞产生促炎症细胞因子进行局部的免疫反应, 形成动脉粥样硬化的炎症反应。已有研究表明细胞因子如 IL-1 β 、TNF- α 和 IFN- γ 能够促使血管内皮细胞凋亡。亦有研究表明 IL-4 依赖 3-半胱氨酸酶诱导人血管内皮细胞凋亡^[34]。这意味着 IL-4 能通过凋亡增加内皮细胞新陈代谢, 这可能与血管内皮细胞功能改变, 促使动脉粥样硬化的发生有关。

6 小 结

氧化应激介导的促炎环境, 以及各种炎性刺激因子如 IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 、LPS 引起的细胞凋亡、细胞损伤和坏死是血管内皮损伤及动脉粥样硬化发展的主要机制。IL-4 能够诱导细胞内氧化应激和促炎介质包括细胞因子、趋化因子、黏附分子的高表达, 进而引起血管内皮细胞的炎症反应。IL-4 亦能增加血管内皮细胞的凋亡, 更重要的是越来越多的研究表明抗氧化机制以及 p38 MAPK 介导的信号途径, 在这个过程中有着重要的临床意义, 它为动脉粥样硬化的药物治疗提供了新的前景。

[参考文献]

- [1] Huo YQ, Lei Z, David F, et al. Critical role of macrophage 12/15-lipoxygenase for atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Circulation*, 2004, 110 (14): 2 024-031.
- [2] Lee YW, Hartmut Kühn, Simone Kaiser, et al. Interleukin 4 induces transcription of the 15-lipoxygenase I gene in human endothelial cells [J]. *J Lipid Res*, 2001, 42 (5): 783-791.
- [3] Melissa H, Nagelin, Suseela Srinivasan, et al. Murine 12/15-lipoxygenase regulates ATP-binding cassette transporter G1 protein degradation through p38-and JNK2-dependent pathways [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (45): 31 303-314.
- [4] Lee YW, Lee WH, Kim PH. Oxidative mechanisms of IL-4-induced IL-6 cells Oxidative mechanisms of IL-4-induced IL-6 [J]. *Cytokine*, 2010, 49 (1): 73-79.
- [5] Chen L, Lin XS, Overbergh L, et al. VCAM-1 blockade delays disease onset, reduces disease severity and inflammatory cells in an atopic dermatitis model [J]. *Immunol Cell Biol*, 2010, 88 (3): 334-342.
- [6] Briscoe DM, Cotran RS, Pober JS, et al. Effects of tumor necrosis factor, lipopolysaccharide, and IL-4 on the expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vivo. Correlation with CD3 + T cell infiltration [J]. *J Immunol*, 1992, 149 (9): 2 954-960.
- [7] Jha HC, Srivastava P, Sarkar R, et al. Association of plasma circulatory markers, Chlamydia pneumoniae, and high sensitive C-reactive protein in coronary artery disease patients of India [J]. *Mediators Inflamm*, 2009, 2009: 561 532-536.
- [8] Jha HC, Divya A, Prasad J, et al. Plasma circulatory markers in male and female patients with coronary artery disease [J]. *Heart Lung*, 2010, 39 (4): 296-303.
- [9] Ingelsson E, Hulthe J, Lind L, et al. Inflammatory markers in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome [J]. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38 (7): 502-509.
- [10] Kyung S, Lee HK, Lee Joel SH, et al. Puri Inhibition of phosphoinositide 3-kinase attenuates allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in murine asthma model [J]. *FASEB J*, 2006, 20 (3): 455-465.
- [11] Lee YW, Kühn H, Hennig B, et al. IL-4-induced oxidative stress upregulates VCAM-1 gene expression in human endothelial cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2001, 33 (1): 83-94.
- [12] Schnyder B, Schnyder-Candrian S, Panski A, et al. Phytochemical inhibition of interleukin-4-activated Stat6 and expression of VCAM-1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 292 (4): 841-847.
- [13] Davies MJ, Gordon JL, Gearing A, et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis [J]. *J Pathol*, 1993, 171 (3): 223-229.
- [14] Binns RM, Licence ST, Harrison A, et al. In vivo E-selectin upregulation correlates early with infiltration of PMN, later with PBL entry: MAbs block both [J]. *Am J*

- Physiol, 1996, 270 (1-2): H183-H193.
- [15] 陈群蓉, 梁 辉, 陈 勇, 等. 缺血性脑卒中患者血清 C 反应蛋白与选择素的变化及临床意义 [J]. 临床急诊杂志, 2008, 9 (3): 152-153.
- [16] 刘国庆, 徐伟民, 马 磊, 等. 2 型糖尿病合并无症状性心肌缺血患者脂联素、E-选择素及 CD11b/CD18 的改变 [J]. 山东医药, 2007, 47 (19): 100-101.
- [17] Lee YW, Eum SY, Chen KC, et al. Gene expression profile in interleukin-4-stimulated human vascular endothelial cells [J]. Mol Med, 2004, 10 (1-6): 19-27.
- [18] Seino Y, Ikeda U, Takahashi M, et al. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in vascular tissue [J]. Cytokine, 1995, 7 (6): 575-579.
- [19] Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice [J]. Mol Cell, 1998, 2 (2): 275-281.
- [20] Boring L, Gosling J, Cleary M, et al. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis [J]. Nature, 1998, 394 (6 696): 894-897.
- [21] Aiello RJ, Bourassa PK, Lindsey S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, 19 (6): 1 518-525.
- [22] Rollins BJ, Pober JS. Interleukin-4 induces the synthesis and secretion of MCP-1/JE by human endothelial cells [J]. Am J Pathol. Jun, 1991, 138: 1 315-319.
- [23] Christiane Viedt, Ralph Dechend, Jianwei Fei, et al. MCP-1 induces inflammatory activation of human tubular epithelial cells: involvement of the transcription factors, nuclear factor- κ B and activating protein-1 [J]. J AM Soc Nephrol, 2002, 13 (6): 1 534-547.
- [24] Sule Sengul, Craig Zwizinski, Vecihi Batuman, et al. Role of MAPK pathways in light chain-induced cytokine production in human proximal tubule cells [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2003, 284 (6): F1 245-254.
- [25] Lee YW, Kühn H, Hennig B, et al. Interleukin-4 induces transcription of the 15-lipoxygenase-1 gene in human endothelial cells [J]. J Lipid Res, 2001, 42 (5): 783-791.
- [26] Lee YW, Hennig B, Toborek M, et al. Redox-regulated mechanisms of IL-4-induced MCP-1 expression in human vascular endothelial cells [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 284 (1): H185-H192.
- [27] Chiba Y, Todoroki M, Misawa M, et al. Activation of signal transducer and activator of transcription factor 1 by interleukins-13 and -4 in cultured human bronchial smooth muscle cells [J]. J Smooth Muscle Res, 2009, 45 (6): 279-288.
- [28] Sriram U, Biswas C, Behrens EM, et al. IL-4 suppresses dendritic cell response to type I interferons [J]. The Journal of Immunology, 2007, 179 (10): 6 446-455.
- [29] Pearson G, Robinson F, Gibson TB, et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions [J]. Endocr Rev, 2001, 22 (2): 153-183.
- [30] Westra J, Kuldo JM, van Rijswijk, et al. Chemokine production and E-selectin expression in activated endothelial cells are inhibited by p38 MAPK (mitogen activated protein kinase) inhibitor RWJ 67657 [J]. Int Immunopharmacol, 2005, 5 (7-8): 1 259-269.
- [31] Bhattacharyya S, Gutti U, Mercado J, et al. MAPK signaling pathways regulate IL-8 mRNA stability and IL-8 protein expression in cystic fibrosis lung epithelial cells lines [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2011, 300 (1): L81-L87.
- [32] Yasuda S, Sugiura H, Tanaka H, et al. p38 map kinase inhibitors as potential therapeutic drugs for neural diseases [J]. Cent Nerv Syst Agents Med Chem, 2011, 11 (1): 45-59.
- [33] Kumar S, Boehm J, Lee JC. p38 MAP kinases: Key signaling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases [J]. Nat Rev Drug Discov, 2003, 2 (9): 717-726.
- [34] Lee YW, Kühn H, Hennig B, et al. IL-4 induces apoptosis of endothelial cells through the caspase-3-dependent pathway [J]. FBES Lett, 2000, 485 (2-3): 122-126.

(此文编辑 李小玲)