

PPAR γ 激动剂对 RSV 感染的 A549 细胞 MCP-1、MIP-1 α 、IL-8 表达的作用及机制

董 琳 王志远 万春杰 陈兆兴 陈小芳

摘 要 **目的** 研究 A549 细胞呼吸道合胞病毒(RSV)感染不同时间后单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)、白介素-8(IL-8)在 mRNA 和蛋白水平的变化,进一步观察 15-脱氧前列腺素 J₂(15d-PGJ₂)和罗格列酮干预后 MCP-1、MIP-1 α 、IL-8 mRNA 表达和蛋白水平的变化,探讨 PPAR γ 激动剂对 RSV 感染趋化因子表达的影响及机制。**方法** 建立 RSV 感染的细胞模型,将传代培养的细胞随机分成 6 组:A 组(15d-PGJ₂+RSV 组)、B 组(罗格列酮+RSV 组)、C 组(RSV 组)、D 组(PDTC+RSV 组)、E 组(PPAR γ 拮抗剂 GW9662+罗格列酮+RSV 组)、F 组(细胞对照组),各组分别在培养 12、24、48h 收获细胞及上清液待测。应用 ELISA 检测 MCP-1、MIP-1 α 、IL-8 蛋白水平,实时定量 RT-PCR 检测 MCP-1、MIP-1 α 、IL-8 mRNA 表达。**结果** C 组与 F 组相比,MCP-1、MIP-1 α 、IL-8 mRNA 及蛋白的表达均在 12h 开始升高,其中 mRNA 表达在 24h 达高峰,48h 有所下降,与 12h 比较差异无统计学意义(P 均 >0.05);而蛋白表达在 48h 达高峰,与 12h 比较差异有统计学意义(P 均 <0.05);D 组各时间点 3 种趋化因子蛋白和 mRNA 表达均明显低于 C 组(P 均 <0.05),但仍高于 F 组(P 均 <0.05)。A 组、B 组与 C 组相比,各时间点 MCP-1、MIP-1 α 、IL-8 蛋白及 mRNA 表达均明显降低(P 均 <0.01);E 组与 C 组 3 种趋化因子蛋白及 mRNA 表达的差异无统计学意义,但仍高于 F 组(P 均 <0.05)。**结论** RSV 感染可导致 MCP-1、MIP-1 α 、IL-8 mRNA 及蛋白表达升高;15d-PGJ₂、罗格列酮均可抑制上述作用,其作用可被 GW9662 所阻断;PPAR γ 激动剂的作用机制与抑制 NF- κ B 通路激活有关。

关键词 PPAR γ 激动剂 呼吸道合胞病毒 MCP-1 MIP-1 α IL-8

中图分类号 R56 **文献标识码** A **DOI** 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.02.018

Effect and Mechanism of PPAR γ Agonists on the Expression of MCP-1, MIP-1 α and IL-8 in A549 Cells Infected with Respiratory Syncytial Virus. Dong Lin, Wang Zhiyuan, Wan Chunjie, et al. Department of Pulmonology, The Second Affiliated & Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325027, China

Abstract **Objective** To investigate the expression of monocyte chemotactic protein 1(MCP-1), macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) and interleukin-8(IL-8) both at mRNA and protein levels in A549 cells infected with respiratory syncytial virus(RSV) at different point. Furthermore, to evaluate the changed expression of those chemokines when pretreated with 15-deoxy-delta12, 14 prostaglandin J₂(15d-PGJ₂) or rosiglitazone, and to figure out the mechanism of PPAR γ agonists. **Methods** RSV inoculation after A549 cells subcultured, then A549 cells were randomly divided into 6 groups: group A(15d-PGJ₂+RSV group), group B(rosiglitazone+RSV group), group C(RSV group), group D(PDTC+RSV group), group E(GW9662+rosiglitazone+RSV group), group F(cell control group). Cells and supernatant were harvested after the cultivation at 12h, 24h and 48h, respectively. ELISA was used to detect the protein levels of MCP-1, MIP-1 α and IL-8 and quantitative real-time PCR was used to test mRNA levels. **Results** Compared with group F, the expression of MCP-1, MIP-1 α and IL-8 both at mRNA and protein levels in group C increased at the beginning of 12h, mRNA expression reached the peak at 24h, decreased at 48h and had no significant difference with those at 12h. While, the protein levels reached a peak at 48h and the difference was statistically significant compared with those at 12h(P all <0.05). At each time points, MCP-1, MIP-1 α , IL-8 mRNA and protein levels in group D were lower than those in group C, but were still higher than those in group F(P all <0.05). Compared with group C, MCP-1, MIP-1 α , IL-8 mRNA and protein expression were remarkably decreased in group A and group B(P all <0.05). Furthermore, MCP-1, MIP-1 α , IL-8 mRNA and protein levels, which were higher than group F, indicated no significant difference in group E and group C. **Conclusion** RSV infections result in the increased ex-

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(Y2090932);温州市科技计划对外合作交流基金资助项目(H20080054)

作者单位:325000 温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院呼吸科

通讯作者:董琳,电子信箱:donglin@wzhealth.com

pression of MCP-1, MIP-1 α , IL-8 both at mRNA and protein levels. 15d-PGJ₂ and rosiglitazone inhibit this upregulatory effect. The effects of PPAR- γ agonists can be reversed by GW9662. The mechanism is associated with the inhibition of NF- κ B pathway activation.

Key words PPAR γ agonists; Respiratory syncytial virus; MCP-1; MIP-1 α ; IL-8

呼吸道合胞病毒(RSV)是婴幼儿下呼吸道感染(LRTI)一种最常见的病原,每年全球大约有60万患儿因直接或间接感染RSV而发生死亡^[1]。生命早期的RSV感染还与反复喘息、气道高反应性(AHR)及哮喘密切相关^[2]。虽然这种相关性的内在本质尚未明确,但RSV诱导的炎性介质释放和气道炎症持续存在可能发挥关键的作用^[3]。RSV能诱导多种趋化因子表达增加,包括单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)、白介素-8(IL-8)^[4,5]。过度的趋化因子表达在RSV感染的发病机制中起着重要作用,能够刺激和募集炎性细胞到感染部位,导致气道黏液分泌增多、上皮细胞损伤、脱落等炎症反应,出现气道阻塞和气道高反应性^[6,7]。因此,阻断趋化因子的表达和释放,对治疗RSV感染具有重要价值。活化过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR γ)因具有显著的免疫调节、广泛的抗炎及抗病毒作用,其在RSV感染治疗中的作用令人关注^[8,9]。

本研究采用人气道上皮细胞A549细胞系建立RSV感染的细胞模型,检测RSV感染A549细胞后不同时间MCP-1、MIP-1 α 和IL-8 mRNA表达和蛋白水平,并进一步观察15d-PGJ₂和罗格列酮抑制剂干预的影响,以阐明RSV感染时趋化因子的变化及PPAR γ 激动剂的抑制作用及机制,为应用PPAR γ 激动剂治疗RSV感染提供理论依据。

材料与方法

1. 材料和试剂:人Hep-2和A549细胞株购自中科院上海细胞生物研究所,来源于ATCC。RSV-Long标准株购自中国预防医学科学院病毒所。15d-PGJ₂(美国Biomol公司),罗格列酮(北京高盟化工有限公司),PPAR γ 拮抗剂GW9662(上海贝基生物科技有限公司),PDTC(Sigma公司),RNA引物(Invitrogen公司)cDNA第一链合成试剂盒(北京天根生化科技有限公司),RealMasterMix(北京天根生化科技有限公司),actin抗体、辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠IgG(碧云天生物技术研究所),MCP-1、MIP-1 α 及IL-8 ELISA试剂盒(R&D公司)。

2. 细胞培养:细胞接种于25cm²培养瓶中,用F12K培养,置于5% CO₂、饱和湿度、37℃培养箱中,待细胞基本长满后,用0.25%胰蛋白酶进行消化传代;每隔2~3天换液,待细胞长至80%融合状态时用于实验。

3. RSV接种和增殖:将冻存的long标准株复苏后接种于

对数生长期单层Hep-2细胞上,37℃、5% CO₂培养箱吸附2h后加入维持液,置温箱培养;逐日观察细胞病变效应(CPE),待CPE达75%以上(约2~5天),收获病毒悬液置-20℃ $\geq$ 2h、37℃反复冻融4次。5000r/min离心10min,弃沉淀,收集病毒上清液备用,-80℃保存。

4. RSV半数感染量(TCID50)测定:Hep-2细胞以1 $\times$ 10⁵/ml浓度接种于96孔培养板,每孔100 μ l。病毒原液用维持液10倍系列稀释9个浓度即10⁻¹,10⁻²,……,10⁻⁹。细胞长成单层时吸弃培养液,PBS洗3次,接种各稀释度的病毒液,每个浓度8个复孔,每孔50 μ l。并设细胞对照组。置37℃、CO₂培养箱中吸附2h,吸弃上清液,每孔加维持液100 μ l,置培养箱中继续培养。逐日观察CPE并记录,连续观察7天,用Reed-Muench公式计算病毒的TCID50。

5. 实验分组:将传代培养的A549细胞随机分为6组:A组(15d-PGJ₂+RSV组)、B组(罗格列酮+RSV组)、C组(RSV对照组)、D组(PDTC+RSV组)、E组(GW9662+罗格列酮+RSV组)、F组(细胞对照组)。A组~E组均以100TCID50 RSV吸附2h后加培养液培养。RSV吸附前A、B、D组分别给予15d-PGJ₂(20 μ mol/L)、罗格列酮(20 μ mol/L)、PDTC(10 μ mol/L)预处理0.5h,F组先以0.01% DMSO预处理0.5h,再以不含RSV的培养液培养。各组分别在培养12、24、48h收获细胞及上清液待测。

6. 实时定量RT-PCR检测MCP-1、MIP-1 α 及IL-8表达:收集培养的细胞,Trizol法提取总RNA,按cDNA第一链合成试剂盒获得cDNA模板,置于-20℃保存备用。针对每一需要测量的基因和管家基因,选择一确定表达该基因的cDNA模板进行PCR反应。10mmol/L dNTP mix 1 μ l,10 $\times$ PCR Buffer 2.5 μ l,50mmol/L MgCl₂ 1.5 μ l,Taq DNA polymerase(5U/ μ l)0.4 μ l,扩增引物1(10 μ mol/L)1 μ l,扩增引物2(10 μ mol/L)1 μ l,cDNA 2 μ l,补38.1 μ l灭菌蒸馏水至总体积为50 μ l。轻弹管底将溶液混合,设置PCR反应:94℃变性2min;40个PCR循环(94℃,20s;60℃,30s;72℃,30s)。MCP-1上游引物:5'-TATTGTCCACTGACCCC-3',下游引物:5'-CTTCAC-CCAAGTCCTAAGGT-3';MIP-1 α 上游引物:5'-CTACGTCTCTTGACCAACGT-3',下游引物:5'-CACTCCT-CACCCAGGTCTTT-3';IL-8上游引物:5'-TAGCAAAATTGAGGCCAAGG-3',下游引物:5'-AAACCAAGGCACAGTGAAC-3'; β -actin上游引物:5'-TGCCCATTTATGAGGGCTAC-3',下游引物:5'-GCCATCTCGTTCTCGAAGTC-3'。PCR产物与100bp DNA Ladder在2%琼脂糖凝胶电泳,溴化乙锭染色,检测PCR产物是否为单一特异性扩增条带。PCR产物进行10倍梯度稀释后的DNA模板以及所有cDNA样品

分别配置 real-time PCR 反应体系。体系参照 RealMasterMix 试剂盒,于 real-time PCR 仪上进行 PCR 反应。监测并收集荧光信号。扩增反应结束后建立 PCR 产物的熔解曲线。 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算各标本目的基因的相对表达量。

7. ELISA 检测 MCP-1、MIP-1 α 及 IL-8 蛋白水平:无菌 eppendorf 管收集 A549 细胞培养上清液,置 -80℃ 冰箱保存。应用 ELISA 试剂盒严格按照说明书操作。

8. 统计学方法:实验重复 3 次,计量资料实验数据均以均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。采用 SPSS 17.0 软件进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。多组样本均数比较采用单因素方差分析;两两比较方差齐者采用 LSD 检验,方差不齐者采用 Dunnett's - T3 检验。

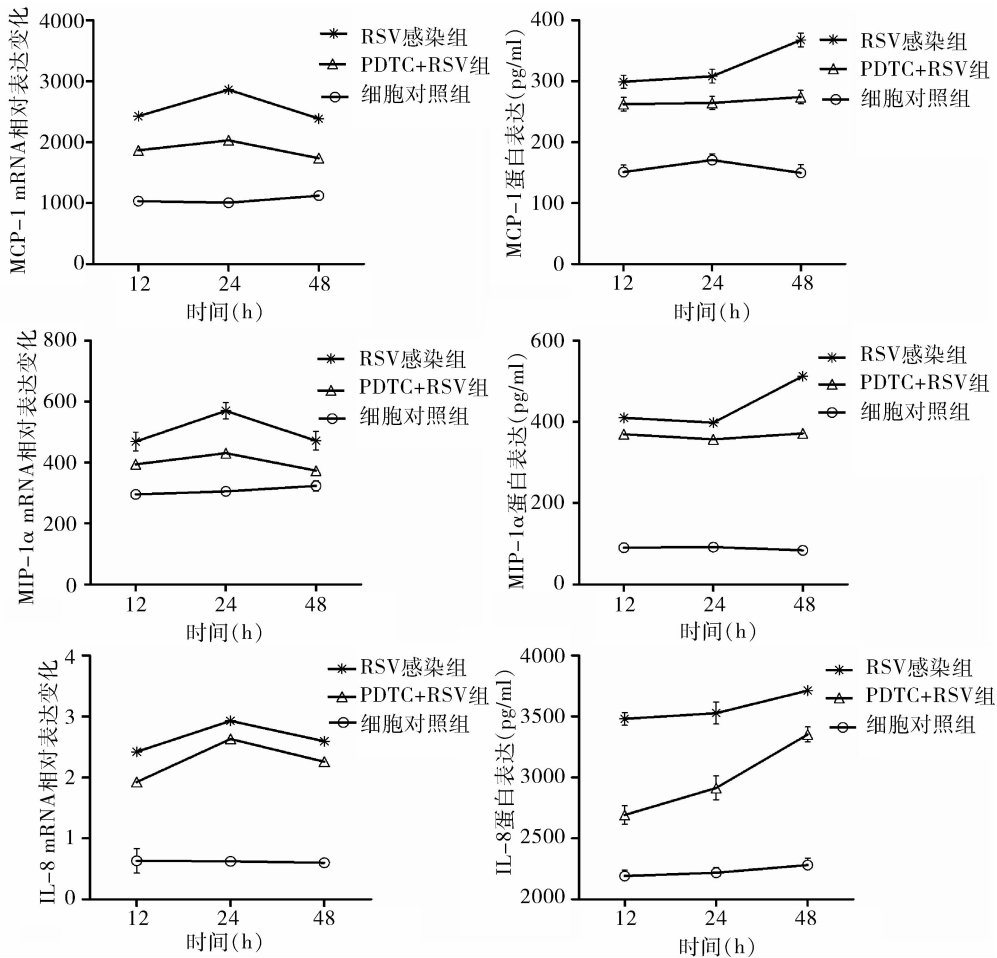


图 1 RSV 感染及 PDTC 对 MCP-1、MIP-1 α 和 IL-8 mRNA 和蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

表 1 PPAR γ 激动剂干预对 RSV 感染 MCP-1 mRNA 及蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 4, \text{pg/ml}$)

组别	12h		24h		48h	
	mRNA	蛋白	mRNA	蛋白	mRNA	蛋白
A 组	1859.20 $\pm$ 36.403 *	250.860 $\pm$ 13.105 *	1959.957 $\pm$ 45.609 *	256.193 $\pm$ 11.670 *	1718.690 $\pm$ 31.309 *	269.845 $\pm$ 11.646 *
B 组	1881.913 $\pm$ 69.045 *	261.333 $\pm$ 10.832 *	1957.190 $\pm$ 51.828 *	267.232 $\pm$ 10.625 *	1739.836 $\pm$ 31.319 *	277.152 $\pm$ 10.826 *
C 组	2427.218 $\pm$ 59.697 #	299.061 $\pm$ 10.656 #	2862.060 $\pm$ 51.526 #	308.134 $\pm$ 11.321 #	2386.833 $\pm$ 42.969 #	367.606 $\pm$ 11.142 #
D 组	1869.304 $\pm$ 33.452 *#	262.500 $\pm$ 10.942 *#	2031.330 $\pm$ 28.600 *#	264.515 $\pm$ 10.813 *#	1737.157 $\pm$ 22.894 *#	274.035 $\pm$ 10.747 *#
E 组	2305.675 $\pm$ 63.749 #	288.852 $\pm$ 11.683 #	2691.560 $\pm$ 56.187 #	295.366 $\pm$ 10.382 #	2241.673 $\pm$ 43.550 #	339.449 $\pm$ 13.123 #
F 组	1035.543 $\pm$ 22.609 *	151.305 $\pm$ 11.157 *	1007.398 $\pm$ 21.047 *	170.697 $\pm$ 10.181 *	1124.348 $\pm$ 16.476 *	149.868 $\pm$ 13.157 *

与 C 组比较, * $P < 0.05$; 与 F 组比较, # $P < 0.05$

结 果

1. RSV 感染及 PDTC 干预后 MCP-1、MIP-1 α 、IL-8 mRNA 和蛋白表达的变化:如图 1 及表 1 ~ 表 3 所示,C 组与 F 组相比,MCP-1、MIP-1 α 、IL-8 mRNA 和蛋白的表达均在 12h 开始升高,其中 mRNA 表达在 24h 达高峰,48h 有所下降,与 12h 的表达相近,差异无统计学意义 (P 均 > 0.05);而蛋白的表达在 48h 达高峰,与 12h 比较差异有统计学意义 (P 均 < 0.05);D 组各时间点 3 种趋化因子 mRNA 和蛋白的表达均明显低于 C 组 (P 均 < 0.05),但仍高于 F 组 (P 均 < 0.05)。

表2 PPAR γ 激动剂干预对 RSV 感染 MCP-1 α mRNA 及蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 4, \text{pg/ml}$)

组别	12h		24h		48h	
	mRNA	蛋白	mRNA	蛋白	mRNA	蛋白
A 组	361.117 $\pm$ 21.036 *	333.570 $\pm$ 11.015 *	378.687 $\pm$ 25.725 *	340.954 $\pm$ 10.850 *	343.072 $\pm$ 18.471 *	364.918 $\pm$ 10.644 *
B 组	381.583 $\pm$ 22.436 *	379.530 $\pm$ 10.881 *	385.367 $\pm$ 13.059 *	370.202 $\pm$ 10.577 *	367.411 $\pm$ 17.909 *	385.513 $\pm$ 11.725 *
C 组	469.296 $\pm$ 30.146 #	410.173 $\pm$ 11.052 #	569.500 $\pm$ 26.803 #	398.223 $\pm$ 11.624 #	471.853 $\pm$ 30.448 #	512.631 $\pm$ 11.361 #
D 组	394.196 $\pm$ 14.146 **	369.595 $\pm$ 10.770 **	430.910 $\pm$ 11.651 **	357.454 $\pm$ 11.045 **	373.933 $\pm$ 15.041 **	371.655 $\pm$ 10.710 **
E 组	423.410 $\pm$ 9.070 #	395.889 $\pm$ 11.800 #	522.780 $\pm$ 14.545 #	387.303 $\pm$ 11.082 #	433.972 $\pm$ 26.809 #	474.418 $\pm$ 11.415 #
F 组	295.679 $\pm$ 13.679 *	90.516 $\pm$ 8.070 *	305.398 $\pm$ 14.893 *	92.013 $\pm$ 5.400 *	323.348 $\pm$ 16.981 *	84.214 $\pm$ 11.650 *

与 C 组比较, * $P < 0.05$; 与 F 组比较, # $P < 0.05$

表3 PPAR γ 激动剂干预对 RSV 感染 IL-8 mRNA 及蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 4, \text{pg/ml}$)

组别	12h		24h		48h	
	mRNA	蛋白	mRNA	蛋白	mRNA	蛋白
A 组	0.411 $\pm$ 0.001 *	2140.106 $\pm$ 49.12 *	0.568 $\pm$ 0.004 *	2219.52 $\pm$ 85.147 *	0.488 $\pm$ 0.101 *	2660.055 $\pm$ 40.081 *
B 组	0.460 $\pm$ 0.001 *	2211.201 $\pm$ 38.328 *	0.651 $\pm$ 0.001 *	2313.66 $\pm$ 67.866 *	0.567 $\pm$ 0.221 *	2741.675 $\pm$ 81.168 *
C 组	2.420 $\pm$ 0.016 #	3480.152 $\pm$ 52.218 #	2.929 $\pm$ 0.020 #	3528.256 $\pm$ 88.755 #	2.594 $\pm$ 0.013 #	3713.152 $\pm$ 30.297 #
D 组	1.926 $\pm$ 0.013 **	2693.176 $\pm$ 76.213 **	2.633 $\pm$ 0.018 **	2914.75 $\pm$ 99.529 **	2.045 $\pm$ 0.018 **	3353.182 $\pm$ 61.493 **
E 组	2.280 $\pm$ 0.014 #	3001.620 $\pm$ 65.341 #	2.823 $\pm$ 0.015 #	3111.62 $\pm$ 59.245 #	2.269 $\pm$ 0.020 #	3438.342 $\pm$ 66.648 #
F 组	0.635 $\pm$ 0.201 *	2191.746 $\pm$ 49.17 *	0.625 $\pm$ 0.021 *	2218.897 $\pm$ 41.774 *	0.601 $\pm$ 0.001 *	2281.756 $\pm$ 56.971 *

与 C 组比较, * $P < 0.05$; 与 F 组比较, # $P < 0.05$

2. PPAR γ 激动剂及 GW9662 干预对 RSV 感染 MCP-1、MIP-1 α 、IL-8 mRNA 和蛋白表达的影响: 如表 1~表 3 所示, A 组、B 组与 C 组相比, 各时间点 MCP-1、MIP-1 α 、IL-8 mRNA 和蛋白的表达均明显降低(P 均 < 0.05); E 组与 C 组相比, 各时间点 3 种趋化因子蛋白及 mRNA 的表达差异无统计学意义(P 均 > 0.05), 但仍高于 F 组(P 均 < 0.05)。

讨 论

气道上皮细胞是 RSV 感染的靶细胞, RSV 在其中复制能分泌大量的 IL-8、MCP-1、MIP-1 α 等趋化因子, 其中 IL-8 属于 CXC 家族成员, 对中性粒细胞有强烈的趋化和激活作用; MIP-1 α 和 MCP-1 属于 CC 趋化因子, 可募集中性粒细胞、淋巴细胞等炎性细胞到炎症部位。纯化的 RSV G 蛋白可以刺激人支气管上皮细胞 IL-8 和 MCP-1 的分泌, F 蛋白则促使这些产物向炎症部位趋化渗出^[10]。Seki 等^[4] 的体外研究发现, 胎儿肺纤维母细胞 RSV 感染 24h 后, 包括 IL-8、MCP-1 和 MIP-1 在内的多种炎性介质表达升高, 提示趋化因子和细胞因子的过度产生可能与 RSV 诱导的过度变态反应性炎症的病生机制有关。体内研究显示, RSV 感染后肺部炎症反应的程度及病情与鼻咽分泌物、BALF 或肺组织中 IL-8、MIP-1 α 和 MCP-1 水平相关, 表明这些趋化因子在 RSV 感染的气道炎症中发挥了重要作用, 还可以用

来评估病情及指导治疗^[11-13]。本实验结果显示: RSV 感染后 A549 细胞 MCP-1、MIP-1 α 和 IL-8 mRNA 和蛋白的表达明显升高, 其中基因的表达自感染后 12h 开始明显增加, 高峰时间在 24h; 蛋白的表达则自感染后 12h 明显增加, 高峰时间在 48h, 与文献报道相一致^[10,13]。证实 RSV 感染可诱导 MCP-1、MIP-1 α 和 IL-8 的表达和释放。

核转录因子- κ B (NF- κ B) 是调控趋化因子、细胞因子等炎性介质基因转录的关键转录因子, 激活后可引发全面的炎性反应。PDTC 是 NF- κ B 特异性阻断剂, 可抑制 NF- κ B 的 p65 亚单位, 并具有金属螯合作用, 通过抑制 NF- κ B 信号通路, 抑制炎性因子基因的表达从而减少其释放^[14]。本研究预先应用 PDTC 处理 RSV 感染的 A549 细胞, 结果能明显下调 MCP-1、MIP-1 α 和 IL-8mRNA 表达和蛋白分泌, 证明 NF- κ B 的激活在调节趋化因子的表达中有重要作用。抑制 NF- κ B 信号通路活化, 阻断趋化因子的表达和释放, 可为抑制 RSV 诱发的气道炎症、减轻病情提供可靠的治疗手段^[6,12]。

抑制 NF- κ B 信号通路激活, 下调细胞因子和趋化因子表达, 减少炎性细胞募集是 PPAR γ 激动剂主要抗炎机制^[15]。PPAR γ 激动剂可直接与 NF- κ B p65/p50 结合, 降低 NF- κ B 与 DNA 的结合活性, 也可通过抑制 NF- κ B 复合物抑制因子 (IkB) 激酶

(IKKs)活性,减少 I κ B - α 降解而下调趋化因子。体内外研究显示 15d - PGJ₂ 能抑制 IL - 8 mRNA 及蛋白水平,延缓 I κ B - α 降解;而吡格列酮能抑制 NF - κ B 活性及 MCP - 1 表达^[16]。Arnold 等^[17]的研究结果显示,15d - PGJ₂ 和罗格列酮干预对 RSV 增殖有显著的抑制作用,并能有效减少 RSV 诱导的细胞因子及合胞体形成,显著抑制 RSV 表面黏附蛋白 G 和融合蛋白 F 蛋白表达,表明其对 RSV 感染兼有抗病毒和抗炎作用。本实验通过研究 15d - PGJ₂ 和罗格列酮对 RSV 感染 A549 细胞的趋化因子表达水平来探讨 PPAR γ 激动剂的体外抗炎作用,结果发现 15d - PGJ₂ 和罗格列酮干预均可下调 RSV 感染的 MCP - 1、MIP - 1 α 和 IL - 8 蛋白和 mRNA 和表达,而预先应用 PPAR γ 拮抗剂 GW9662 后可以阻断罗格列酮的上述作用,表明 15d - PGJ₂ 和罗格列酮有体外抑制 RSV 感染 MCP - 1、MIP - 1 α 和 IL - 8 表达的作用,也进一步证实了趋化因子在 RSV 诱导的气道炎症中的作用。

综上所述,本研究为 PPAR γ 激动剂治疗 RSV 感染的作用及其机制提供了理论证据,由于 PPAR γ 激动剂具有多方面的抗炎作用和抗氧化作用,其在 RSV 感染中是否还可通过非 PPAR 依赖的途径发挥作用尚未明确,有待于今后进一步研究。

参考文献

- 1 Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, *et al.* Respiratory syncytial virus - associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997 - 2006 [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31 (1): 5 - 9
- 2 Perez - Yarza EG, Moreno A, Lazaro P, *et al.* The association between respiratory virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26(8): 733 - 739
- 3 Hansbro NG, Horvat JC, Wark PA, *et al.* Understanding the mechanisms of viral induced asthma: new therapeutic directions[J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 117(3): 313 - 353
- 4 Seki E, Yoshizumi M, Tanaka R, *et al.* Cytokine profiles, signalling pathways and effects of fluticasone propionate in respiratory syncytial virus - infected human foetal lung fibroblasts [J]. *Cell Biol Int*, 2013, 37(4): 326 - 339
- 5 Tian B, Zhang Y, Luxon BA, *et al.* Identification of NF - kappaB -

dependent gene networks in respiratory syncytial virus - infected cells [J]. *J Virol*, 2002, 76(13): 6800 - 6814

- 6 Zeng R, Li C, Li N, *et al.* The role of cytokines and chemokines in severe respiratory syncytial virus infection and subsequent asthma [J]. *Cytokine*, 2011, 53(1): 1 - 7
- 7 刘琳, 董琳, 徐月波, 等. RSV 感染诱导的 RANTES、FKN、IP - 10 表达及 PPAR γ 激动剂抑制作用的体外研究 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2013, 9: 659 - 665
- 8 万春杰, 董琳, 林洁, 等. PPAR γ 激动剂抗呼吸道合胞病毒感染作用的体外研究 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2011, 25 (6): 480 - 482
- 9 Daynes RA, Jones DC. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(10): 748 - 759
- 10 Oshansky CM, Barber JP, Crabtree J, *et al.* Respiratory syncytial virus F and G proteins induce interleukin alpha, CC, and CXC chemokine responses by normal human bronchoepithelial cells[J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(8): 1201 - 1207
- 11 Reimers K, Buchholz K, Werchau H. Respiratory syncytial virus M2 - 1 protein induces the activation of nuclear factor kappa B [J]. *Virology*, 2005, 331(2): 260 - 268
- 12 Brand HK, Ferwerda G, Preijers F, *et al.* CD4⁺ T - cell counts and interleukin - 8 and CCL - 5 plasma concentrations discriminate disease severity in children with RSV infection [J]. *Pediatr Res*, 2013, 73(2): 187 - 193
- 13 Mella C, Suarez - Arrabal M C, Lopez S, *et al.* Innate immune dysfunction is associated with enhanced disease severity in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis [J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(4): 564 - 573
- 14 Liu SF, Ye X, Malik AB. Inhibition of NF - kappaB activation by pyrrolidine dithiocarbamate prevents In vivo expression of proinflammatory genes [J]. *Circulation*, 1999, 100(12): 1330 - 1337
- 15 Straus DS, Glass CK. Anti - inflammatory actions of PPAR ligands: new insights on cellular and molecular mechanisms [J]. *Trends Immunol*, 2007, 28(12): 551 - 558
- 16 Arnold R, Konig W. Peroxisome - proliferator - activated receptor - gamma agonists inhibit the release of proinflammatory cytokines from RSV - infected epithelial cells [J]. *Virology*, 2006, 346(2): 427 - 439
- 17 Arnold R, Konig W. Peroxisome proliferator - activated receptor - gamma agonists inhibit the replication of respiratory syncytial virus (RSV) in human lung epithelial cells [J]. *Virology*, 2006, 350(2): 335 - 346

(收稿日期: 2014 - 06 - 11)

(修回日期: 2014 - 08 - 19)