

芬戈莫德对血管紧张素Ⅱ灌注大鼠肾脏炎症的影响

韩 琦 陈 铨 曾 平 梁 伟

摘 要 **目的** 探讨芬戈莫德(Fingolimod, FTY720)对血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)灌注大鼠肾脏炎症改变的影响。**方法** 36只雄性SD大鼠随机分为3组:①模型组12只,即Ang Ⅱ输注组,皮下置入含Ang Ⅱ的渗透性微量泵,持续灌注14天或28天[Ang Ⅱ:400ng/(kg·min)];②干预组12只,即Ang Ⅱ+FTY720干预组,在模型组的基础上,FTY720以0.5g/(kg·d)灌胃14天或28天;③对照组12只,以等量的生理盐水灌胃14天或28天。每周称量体重,留24h尿液,分别于第14天、28天分批处死各组大鼠,经心脏采血,并留取肾脏标本。放射免疫法检测血清Ang Ⅱ及肾匀浆组织中Ang Ⅱ的浓度。尿蛋白与血生化分析。免疫组织化学法检测炎症因子TNF- α 、IL-6在肾脏中的表达。**结果** (1)Ang Ⅱ可导致血肌酐、尿素氮水平升高,尿蛋白明显增加,炎症因子TNF- α 、IL-6在肾脏组织中的表达水平升高,差异有统计学意义;(2)干预组的肾脏病理损伤较模型组减轻,血肌酐、尿素氮水平明显降低,尿蛋白明显减少,肾脏组织中炎症因子TNF- α 、IL-6水平明显降低。**结论** FTY720可减轻Ang Ⅱ诱导的大鼠肾脏的病理损伤,可能是通过减少炎症因子的表达水平发挥了减轻尿蛋白,改善肾功能的作用。

关键词 血管紧张素Ⅱ 1-磷酸鞘氨醇 芬戈莫德 炎症

中图分类号 R692

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.02.014

Effect of Fingolimod on Renal Inflammation in Angiotensin Ⅱ-infused Rat Model. Han Qi, Chen Cheng, Zeng Ping, et al. Division of Nephrology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To investigate the effect of Fingolimod(FTY720) on renal inflammation in angiotensin Ⅱ-infused rat model. **Methods** Thirty-six male SD rats were randomly divided into 3 groups:① Ang Ⅱ-infused group: Ang Ⅱ osmotic micro-pump implanted subcutaneously for 14 days or 28 days[Ang Ⅱ:400ng/(kg·min)];② Intervented group(Ang Ⅱ-infused group + FTY720): Based on the Ang Ⅱ-infused group, treated with FTY720 as a concentration of 0.5g/(kg·d) for 14 days or 28 days;③ Control group: with the same amount of normal saline for 14 days or 28 days. 24h urine, rat serum and kidney tissue were collected on day 14, 28 respectively before the rats were sacrificed. The concentration of Ang Ⅱ in serum and renal homogenate were detected by radioimmunoassay. Urine protein was measured by salicylic acid method. The expression levels of TNF- α and IL-6 in kidney tissue were analyzed by immunohistochemistry. **Results** Ang Ⅱ could increase the levels of serum creatinine and urea nitrogen. Meanwhile, Ang Ⅱ could increase the levels of inflammatory factors TNF- α and IL-6 in kidney tissue. Compared with the model group, the renal pathological injury was significantly alleviated in the intervened group. Serum creatinine and urea nitrogen levels in the intervention group were significantly lower than those in model group. The levels of inflammatory factors TNF- α and IL-6 in the intervention group were also significantly decreased compared to model group. **Conclusion** FTY720 can reduce the pathological damage of the kidney in rats induced by Ang Ⅱ, which may decrease the urinary protein and improve the renal function by reducing the expression levels of inflammatory factors.

Key words Angiotensin Ⅱ; Sphingosine-1-phosphate; Fingolimod; Inflammation

肾脏疾病的发生和进展过程常伴有肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的异常活化,而Ang Ⅱ作为RAAS的主要效应分子,可通过诱导细胞凋亡、炎症反应及纤维化等多种途径引起肾脏损伤,但其发挥作用的具体机制尚不完全清楚。新的证据表明,高血压是一种与炎症相

关的血管疾病,血管紧张素Ⅱ是一种功能强大的活性多肽物质,调节血管收缩,生长和纤维化,增加血管通透性,促进炎症细胞进入组织,并直接激活浸润性免疫细胞,有助于炎症过程的发生,已被确定为促炎介质^[1]。

最近的研究发现,1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)在炎症激活的肾脏细胞中异常活跃,推测其有可能参与了肾脏的炎症反应^[2]。S1P是生物活性的鞘脂介质,血液中S1P大部分与高密度脂蛋白(HDL)和血浆白蛋白结合, S1P受体(sphingosine-1-phosphate receptor, S1PR)是G蛋白偶联受

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30900688, 81470912);中华医学会临床研究专项基金资助项目(14050470584)

作者单位:430060 武汉大学人民医院肾内科

通讯作者:陈铨,电子邮箱:chenchengcc2001@aliyun.com

体(G proteincoupled receptor, GPCR)家族成员之一,包括 S1PR1 ~ S1PR5, 主要是 G 蛋白偶联的 α 亚型发挥作用^[3]。S1PR 通过激活多种细胞内信号转导途径发挥不同的生物学作用,包括细胞迁移、增殖、凋亡的调节及细胞内钙离子动员、炎症因子和黏附分子的表达,以及对血管生成、血管紧张度和通透性的调节,从而对心血管系统发挥重要作用^[4,5]。在肾脏病模型中,用 S1PR 调节剂 FTY720 干扰 S1P 信号可达到有益的效果^[6]。FTY720 于 2010 年被 FDA 批准成为首个口服的用于治疗复发 - 缓解型多发性硬化症(MS)的药物;FTY720 最初是从子囊菌冬虫夏草菌丝中提取出的免疫活性成分多球壳菌素(ISP - 1)经化学修饰而成的,是一种新型免疫抑制剂^[7]。S1P 是否参与 Ang II 诱导的肾脏损伤报道甚少。

本实验旨在通过建立 Ang II 灌注大鼠肾脏损伤模型,探讨 FTY720 干预对 Ang II 灌注大鼠肾脏损伤的影响及其可能的机制。

材料与方法

1. 动物分组及模型制备: 36 只 SPF 级雄性 SD 大鼠,体重 160 $\pm$ 10g(购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司),按数字表法随机分为 3 组:①模型组 12 只,即 Ang II 输注组,皮下植入含 Ang II 的渗透性微量泵,持续输注 14 天(6 只)或 28 天(6 只)[Ang II:400ng/(kg · min)];②干预组 12 只,即 Ang II + FTY720 干预组,在模型组的基础上,FTY720 以 0.5g/(kg · d)灌胃 14 天(6 只)或 28 天(6 只);③对照组 12 只,以等量的生理盐水灌胃 14 天(6 只)或 28 天(6 只)。

2. 大鼠皮下渗透性微量泵的放置方法:模型组大鼠经 2% 戊巴比妥钠(0.2ml/100g)腹腔注射麻醉后,俯卧位固定于鼠台,消毒背部皮肤,在肩胛骨间的皮肤处切一小口,止血钳将皮肤和皮下结缔组织分离。分别将含有 Ang II 的微量渗透压泵 14 天(Alzet 2002)和 28 天(Alzet 2004)胶囊埋入皮下,流量调节器口朝里,清洁切口后迅速缝合并消毒。

3. 观察指标及检测方法:(1)一般情况:观察各组大鼠的生长情况,每 3 天称取各组大鼠体重,大鼠

代谢笼收集大鼠尿液。代谢笼中提供饮用水,但不提供鼠粮,收集大鼠 24h 内的尿液。(2)生化指标检测:分别于第 14、28 天分批经心脏采血后处死各组大鼠。采用 Beckman CX - 7 全自动生化分析仪测定血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)和白蛋白(Alb)浓度;24h 尿蛋白定量采用水杨酸法测定。(3)放射免疫法:检测血清及肾组织匀浆液中 Ang II 的浓度。(4)HE 染色:取右肾,石蜡包埋并行 HE 染色,观察肾脏组织病理改变,显微镜(日本生产,Olympusbx51)下观察并摄片。(5)免疫组织化学法:肾组织石蜡切片,常规脱蜡、水化,0.01mol/L 枸橼酸缓冲液高压修复,正常山羊血清封闭,TNF - α 兔多克隆抗体(1:100, GTX110520)、IL - 6 兔多克隆抗体(1:100, NB600 - 1131SS) 4℃ 过夜(阴性对照组以 PBS 代替一抗),滴加生物素标记山羊抗兔 IgG,37℃ 孵育,DAB 显色,苏木素复染,自来水冲洗返蓝,干燥,中性树脂封片后显微镜下观察并照相,并用 Imagepro - Plus 软件分析染色强度。(6)免疫组织化学结果的半定量分析:观察肾脏组织以棕黄色为阳性信号,每张切片在高倍镜下 $\times$ 400 选取 8 个不重叠视野,用专业图像分析软件 Image - Pro Plus 6.0 进行分析,以阳性面积/视野总面积表示阳性表达的相对含量。

4. 统计学方法:所有数据采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 One - way ANOVA 分析,组间比较采用 LSD 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组大鼠血肌酐、尿素氮、血清白蛋白值的变化:与对照组比较,模型组第 14 天和第 28 天血肌酐、尿素氮均明显升高($P < 0.05$);而与模型组相比,干预组第 14 天及第 28 天血肌酐、尿素氮明显降低($P < 0.05$)。第 14 天时,模型组血清白蛋白水平较对照组及干预组差异均无统计学意义($P > 0.05$);第 28 天时,模型组血清白蛋白水平明显高于对照组($P < 0.05$)。同时,干预组血清白蛋白水平较模型组明显增高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组大鼠血肌酐、尿素氮、血清白蛋白值的比较 ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

组别	血肌酐值($\mu\text{mol/L}$)		尿素氮值(mmol/L)		血清白蛋白值(g/L)	
	14 天	28 天	14 天	28 天	14 天	28 天
模型组	27.00 $\pm$ 3.00 *	34.33 $\pm$ 8.39 * [#]	5.78 $\pm$ 0.79 *	7.61 $\pm$ 0.99 * [#]	26.00 $\pm$ 2.00	26.18 $\pm$ 1.50 * [#]
干预组	19.75 $\pm$ 1.26 *	23.00 $\pm$ 2.92 *	4.28 $\pm$ 0.20 *	6.04 $\pm$ 0.24 *	26.18 $\pm$ 1.40	28.48 $\pm$ 1.43
对照组	19.50 $\pm$ 1.29	20.67 $\pm$ 1.53	4.11 $\pm$ 0.26	5.21 $\pm$ 0.45	27.26 $\pm$ 2.11	29.36 $\pm$ 1.73

与同期对照组比较,* $P < 0.05$;与同期干预组比较,[#] $P < 0.05$

2. 各组大鼠尿白蛋白比较:与对照组相比,模型组第 14 天即出现显著蛋白尿,第 28 天时,蛋白尿明显加重($P<0.05$);第 14 天和第 28 天干预组蛋白尿均明显低于模型组($P<0.05$),见表 2。

3. 血清 Ang II 及肾匀浆液中 Ang II 的浓度值比较:第 14 天和第 28 天,模型组和干预组血清 Ang II 和肾匀浆液中 Ang II 的浓度均明显高于对照组($P<0.05$);但同时干预组血清 Ang II 和肾匀浆液中 Ang II 的浓度在第 14 天和第 28 天均低于模型组($P<$

0.05),见表 3。

表 2 各组大鼠尿白蛋白值的比较 ($n=6, \bar{x} \pm s, \text{g/L}$)

组别	尿白蛋白值	
	14 天	28 天
模型组	$6.25 \pm 1.71^{* \#}$	$20.80 \pm 4.03^{* \#}$
干预组	3.84 ± 0.78	8.45 ± 2.13
对照组	2.62 ± 0.72	4.61 ± 1.28

与同期对照组比较, $*P<0.05$; 干预组分别比较, $^{\#}P<0.05$

表 3 各组大鼠血清 Ang II 及肾匀浆液中 Ang II 的浓度值比较 (pg/ml)

组别	血清 Ang II 浓度		肾匀浆液 Ang II 浓度	
	14 天	28 天	14 天	28 天
模型组	$858.08 \pm 82.75^{*}$	$864.87 \pm 58.49^{*}$	29.68 ± 5.39	$45.07 \pm 3.90^{\#}$
干预组	634.26 ± 40.58	663.77 ± 60.24	25.96 ± 4.66	39.80 ± 3.01
对照组	59.57 ± 9.69	73.83 ± 10.31	4.92 ± 1.06	5.80 ± 0.84

与同期干预组比较, $*P<0.05$; 与同期干预组比较, $^{\#}P<0.05$

4. 各组大鼠肾脏组织 HE 染色结果:第 14 天时,与对照组相比,模型组和干预组肾脏组织形态学病变均不明显。第 28 天时,模型组肾脏组织近端肾小管

上皮细胞较对照组明显肿胀,且近端肾小管间质可见多发散在的炎性细胞浸润;而干预组近端肾小管仅轻微肿胀并伴少量散在炎性细胞浸润,如图 1。

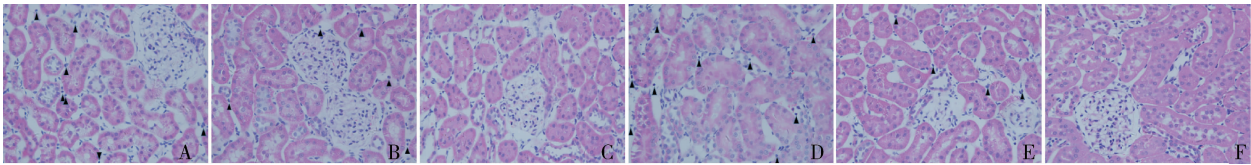


图 1 HE 染色观察肾脏组织形态学病变 (HE 染色, $\times 400$)

A. 模型组 14 天; B. 干预组 14 天; C. 对照组 14 天; D. 模型组 28 天; E. 干预组 28 天; F. 对照组 28 天

5. 各组大鼠肾脏组织 TNF- α 免疫组织化学染色结果比较:第 14 天和第 28 天时,模型组和干预组肾脏组织中 TNF- α 表达水平明显高于对照组;同

时,干预组肾脏组织中 TNF- α 表达水平明显低于模型组,如图 2、图 3。

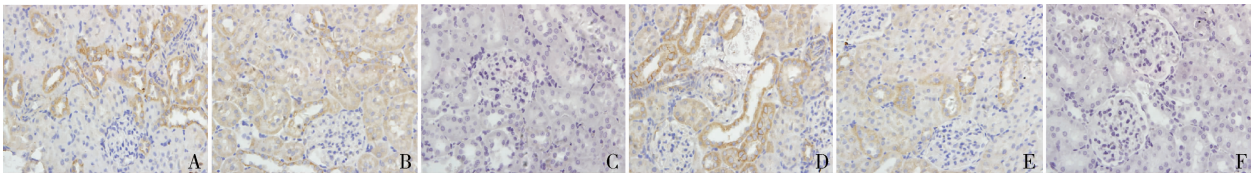


图 2 免疫组织化学法观察 TNF- α 在肾脏的表达及分布 (免疫组织化学染色, $\times 400$)

A. 模型组 14 天; B. 干预组 14 天; C. 对照组 14 天; D. 模型组 28 天; E. 干预组 28 天; F. 对照组 28 天

6. 各组大鼠肾脏组织 IL-6 免疫组织化学染色结果比较:第 14 天和第 28 天时,模型组和干预组肾脏组织中 IL-6 表达水平明显高于对照组。同时,干预组肾脏组织中 IL-6 表达水平明显低于模型组,如图 4、图 5。

讨 论

随着对 RAAS 系统作用的不断认识,人们发现 Ang II 在肾脏炎性反应中发挥着十分重要的作用。炎性细胞的浸润及炎性介质的释放是肾脏损伤的发生和发展的始动因素^[8]。Ang II 是一种重要的致炎

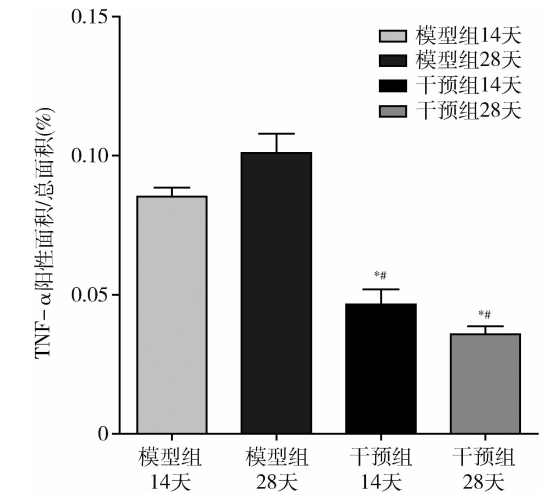


图 3 各组大鼠肾脏组织中 TNF-α 的表达水平比较
与模型组 14 天比较, * $P < 0.05$; 与模型组 28 天比较, [#] $P < 0.05$

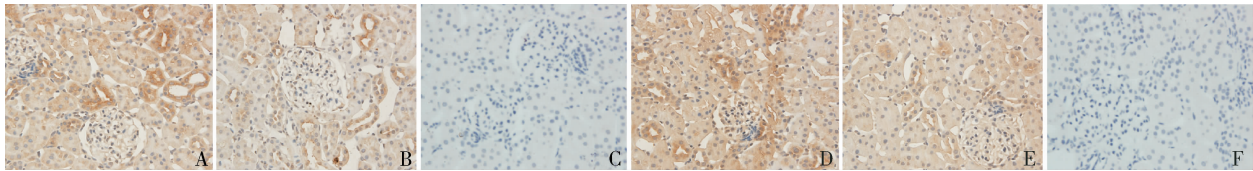


图 4 免疫组织化学法观察 IL-6 在肾脏的表达及分布(免疫组织化学染色, × 400)
A. 模型组 14 天; B. 干预组 14 天; C. 对照组 14 天; D. 模型组 28 天; E. 干预组 28 天; F. 对照组 28 天

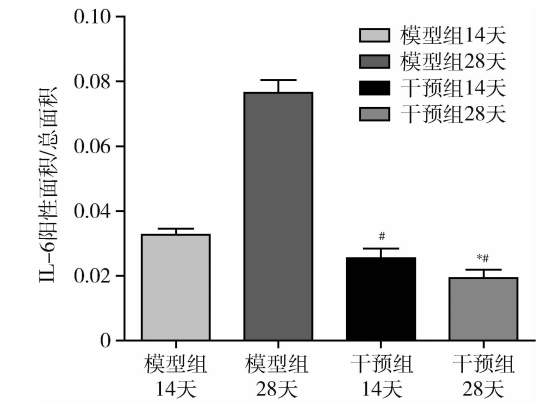


图 5 各组大鼠肾脏组织中 IL-6 的表达水平比较
与模型组 14 天比较, * $P < 0.05$; 与模型组 28 天比较, [#] $P < 0.05$

另一方面,Ang II 使血管产生氧化应激诱导内皮细胞凋亡,内皮细胞分泌 TNF-α 增加,而 TNF-α 具有抑制内皮细胞增殖,促进凋亡、增加白细胞黏附、诱导细胞黏附分子-1 表达等作用^[12]。本研究利用 Ang II 微量渗透压泵输注成功构建了大鼠肾脏炎症损伤模型,进一步证实了上述研究结论。

作为免疫抑制剂,芬戈莫德可以在体内经过鞘氨醇激酶(SphK)磷酸化生成(S)-FTY720-P,后者作用于 G 偶联蛋白鞘氨醇磷酸酯受体 S1P₁₋₅,从而诱

介质,一方面,Ang II 能够诱导单核细胞活化,促进巨噬细胞和血管平滑肌细胞分泌表达 TNF-α、IL-1、IL-6、IL-8、IFN-γ 及单核细胞趋化蛋白 1(MCP1)等细胞因子,与血管损伤和肾脏损伤以及高血压等疾病的发生、发展密切相关^[9]。Ang II 可通过 AT1、AT2 受体激活 NF-κB,并通过 Ang II/NF-κB 途径或氧化还原机制直接激活炎性细胞或通过化学趋化因子、细胞因子等,使炎性细胞向损伤处迁移,引起内皮细胞损伤,继而引起其他血管壁成分的重塑^[8]。Beatriz 等^[10]研究在离体实验中发现 Ang II 可以介导 HK-2 细胞炎性损伤通过使 NO 利用减少和导致线粒体功能障碍。此外,有研究者在动物实验模型中发现血管紧张素 II 过度诱导可以使活性氧产生增加和线粒体功能障碍,最终导致小鼠肾小管细胞凋亡和坏死^[11]。

导淋巴细胞归巢或凋亡,最终起到免疫抑制作用^[5,13]。研究表明,SphK-S1P 信号通路在中性粒细胞激活中(包括中性粒细胞的趋化性)起着关键作用,并且抑制 SphK1 能减少人中性粒细胞炎性因子(TNF-α、IL-1β、IL-6)的分泌^[14]。在膜增生性肾小球肾炎,FTY720 明显减少巨噬细胞的浸润^[15]。既往研究发现 FTY720 可以减轻 BXS 狼疮模型肾小球肾炎的进展,减少肾脏 IgG 的沉积,降低自身抗体的效价^[16]。但 FTY720 在肾脏炎症损伤模型中的作用研究较少,本研究发现:干预组肾脏组织中比模型组病理损伤轻,且干预组比 Ang II 输注组肾脏组织中 TNF-α、IL-6 水平低。

FTY720 可通过抑制 Sphk1 信号路径,减轻蛋白负荷肾病肾间质炎症反应的发生^[13]。Awad 等^[17]研究发现糖尿病大鼠尿蛋白排泄增加会造成肾小管损伤,并使肾组织 TNF-α 水平明显升高,FTY720 处理后可以减轻蛋白尿和肾小管损伤,使 TNF-α 水平明显降低,从而减缓糖尿病肾病的进展。亦有研究者发现 FTY720 减缓肾缺血再灌注损伤,从而发挥肾脏保护作用^[18]。本实验发现,FTY720 减轻 Ang II 诱导的大鼠肾脏损伤后的蛋白尿,并提高血清白蛋白水平。

综上所述,本研究通过成功建立 Ang II 诱导的大鼠肾脏炎症损伤模型,发现 FTY720 可以降低肾脏组织中炎症因子 TNF- α 、IL-6 的表达水平,并且减轻 Ang II 诱导的大鼠肾脏损伤后的蛋白尿,并提高血清白蛋白水平,从而改善肾功能,但 FTY720 减轻 Ang II 诱导的大鼠肾脏损伤的具体机制有待于进一步探讨。

参考文献

- Touyz RM. Molecular and cellular mechanisms in vascular injury in hypertension: role of angiotensin II[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2005,14(2):125-131
- 马雷雷,孙卫卫,刘忠杰,等. SphK /S1P 信号通路与肾脏炎症研究进展[J]. 医学研究杂志,2012,44(12):170-173
- Markus H, Gräler, Edward J. Goetzl. The immunosuppressant FTY720 down-regulates sphingosine 1-phosphate G protein-coupled receptors [J]. FASEB J,2004,18(3):551-553
- Wilson PC, Fitzgibbon WR, Garrett SM, et al. Inhibition of sphingosine kinase 1 ameliorates angiotensin II-induced hypertension and inhibits transmembrane calcium entry via store-operated calcium channel[J]. Mol Endocrinol, 2015,29(6):896-908
- Victoria A, Blaho, Sylvain Galvani, et al. HDL-bound sphingosine-1-phosphate restrains lymphopoiesis and neuroinflammation[J]. Nature,2015,523(7560):342-346
- Bajwa A, Rosin DL, Chroscicki P, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor-1 enhances mitochondrial function and reduces cisplatin-induced tubule injury[J]. J Am Soc Nephrol,2015,26(4):908-925
- Pitman MR, Woodcock JM, Lopez AF, et al. Molecular targets of FTY720(fingolimod) [J]. Curr Mol Med, 2012,12(10):1207-1219
- 张露,刘必成. 血管紧张素 II 与肾脏血管结构重塑[J]. 国外医学泌尿系统分册, 2004,24(6):841-844
- 陈朝红,郭啸. 华血管紧张素 II 的致炎作用及机制[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2002,11(3):265-268
- Beatriz SC, Adriana C, Natalia Ri, et al. Nitro-arachidonic acid prevents angiotensin II-induced mitochondrial dysfunction in a cell line of kidney proximal tubular cells[J]. PLoS One,2016,11(3):1-17
- Sun L, Xiao L, Nie J, et al. p66Shc mediates high-glucose and angiotensin II-induced oxidative stress renal tubular injury via mitochondrial-dependent apoptotic pathway[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010,299(5):1014-1025
- 张翠丽,林琳,邹昕,等. 内皮细胞凋亡与动脉粥样硬化[J]. 心血管病学进展, 2007,28(2):235-237
- Xu M, Liu D, Ding LH, et al. FTY720 inhibits tubulointerstitial inflammation in albumin overload-induced nephropathy of rats via the Sphk1 pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2014,35(12):1537-1545
- 刘佳丽,刘晓惠. 鞘氨醇激酶信号通路[J]. 中华临床医师杂志, 2016,10(6):886-890
- Martini S1, Krämer S, Loof T, et al. S1P modulator FTY720 limits matrix expansion in acute anti-thy1 mesangioproliferative glomerulonephritis [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2007,292(6):F1761-1770
- 叶霜,顾越英,沈南,等. FTY720 对 BXSB 小鼠自发性系统性红斑狼疮治疗作用的初步研究[J]. 中华风湿病学杂志,2003,7(7):388-393
- Awad AS, Rouse MD, Khutsishvili K, et al. Chronic sphingosine 1-phosphate 1 receptor activation attenuates early-stage diabetic nephropathy independent of lymphocytes [J]. Kidney Int, 2011,79(10):1090-1098
- Bajwa A, Jo SK, Ye H, et al. Activation of sphingosine-1-phosphate 1 receptor in the proximal tubule protects against ischemia-reperfusion injury[J]. J Am Soc Nephrol,2010,21(6):955-965

(收稿日期:2016-07-12)

(修回日期:2016-08-02)

(上接第 39 页)

- Levy BD, Serhan CN. Resolution of acute inflammation in the lung [J]. Annu Rev Physiol,2014,76(10):467-492
- Perkins GD, Gao F, Thickett DR. In vivo and in vitro effects of salbutamol on alveolar epithelial repair in acute lung injury [J]. Thorax, 2008,63(3):215-220
- Serhan CN. Resolution phases of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways [J]. Annu Rev Immunol,2007,25(1):101-137
- O'Meara SJ, Rodgers K, Godson C. Lipoxins: update and impact of endogenous pro-resolution lipid mediators [J]. Rev Physiol Biochem Pharmacol,2008,160(2):47-70
- Yang Y, Cheng Y, Lian QQ, et al. Contribution of CFTR to alveolar fluid clearance by lipoxin A4 via PI3K/Akt pathway in LPS induced acute lung injury[J]. Mediators Inflamm,2013,2013(5):1-10
- Herold S, Gabrielli NM, Vadasz I. Novel concepts of acute lung injury and alveolar-capillary barrier dysfunction[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2013,305(10):L665-L681
- Koval M. Claudin heterogeneity and control of lung tight junctions[J]. Annu Rev Physiol,2013,75(1):551-567
- Frank JA. Claudins and alveolar epithelial barrier function in the lung [J]. Ann NY Acad Sci,2012,1257(2012):175-183
- Short KR, Kasper J, van der Aa S, et al. Influenza virus damages the alveolar barrier by disrupting epithelial cell tight junctions [J]. Eur Respir J,2016,47(3):954-966
- Fan X, Joshi PC, Koval M, et al. Chronic alcohol ingestion exacerbates lung epithelial barrier dysfunction in HIV-1 transgenic rats [J]. Alcohol Clin Exp Res,2011,35(10):1866-1875
- Kage H, Flodby P, Gao D, et al. Claudin 4 knockout mice: normal physiological phenotype with increased susceptibility to lung injury [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2014,307(7):L524-L536
- Rokkam D, Lafemina MJ, Lee JW, et al. Claudin-4 levels are associated with intact alveolar fluid clearance in human lungs [J]. Am J Pathol,2011,179(3):1081-1087

(收稿日期:2016-06-23)

(修回日期:2016-06-30)