

血清 CD73 和帕金森病患者运动障碍相关性研究

赵 媛 刘 向 杨国锋

摘要 目的 探索 PD 患者血清 CD73 表达水平,以及血清 CD73 与帕金森病(Parkinson's disease, PD)运动障碍严重程度的相关性。**方法** 共纳入 60 岁以上 PD 患者 97 例和健康对照者 71 例,收集研究对象的基本资料包括年龄、性别、吸烟史,PD 患者同时收集病程、H&Y 分期、UPDRS - III 评分和用药情况,并依据 H&Y 分期将 PD 患者分为轻度 PD 组和中重度 PD 组;抽取研究对象空腹状态下静脉血进行血清 CD73 检测;采用二元 Logistic 回归分析统计分析年龄、性别和血清 CD73 等因素与 PD 的相关性;受试者工作特征曲线分析用于血清 CD73 的诊断价值预测;Pearson 法用于统计分析 PD 患者血清 CD73 与 H&Y 分期、UPDRS - III 评分的相关性。**结果** PD 患者血清 CD73 明显低于健康对照者,二元 Logistic 回归结果显示血清 CD73 水平降低是 PD 的独立危险因素。血清 CD73 水平低于 2.85U/L 对诊断 PD 的敏感度较高。在 PD 患者中 H&Y 分期越高,血清 CD73 水平越低;经过 Pearson 相关性分析得出,血清 CD73 水平与 H&Y 分期、UPDRS - III 评分呈显著负相关。**结论** 血清 CD73 水平降低会显著增加 PD 风险,且水平越低,PD 患者运动功能障碍越严重。

关键词 帕金森病 CD73 运动功能障碍 H&Y 分期 UPDRS 评分

中图分类号 R742.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.01.016

Correlation between Serum CD73 and Motor Dysfunction in Patients with Parkinson's Disease. ZHAO Yuan, LIU Xiang, YANG Guofeng. Department of Geriatrics, The Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei 050051, China

Abstract Objective To explore the expression level of serum CD73 in Parkinson's disease (PD) patients and the correlation between serum CD73 and the severity of motor dysfunction. **Methods** A total of 97 PD patients and 71 healthy controls were included. Basic data of the subjects were collected, including age, gender, smoking history, and the condition of dose taking. Disease course, H&Y stage, and UPDRS - III score of PD patients were also collected. PD patients were divided into mild PD group, and moderate and severe PD group according to H&Y stage. The fasting venous blood of the subjects was collected for serum CD73 detection. Binary Logistic regression analysis was used to analyze the correlation between PD and factors such as age, gender, and serum CD73. Receiver operating characteristic curve analysis was used to predict the diagnostic value of serum CD73. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum CD73 level, H&Y stage, and UPDRS - III score in PD patients. **Results** The level of serum CD73 in PD patients was significantly lower than that in healthy controls. Binary Logistic regression showed that the decrease in the level of serum CD73 was an independent risk factor for PD. The level of serum CD73 lower than 2.85U/L was more sensitive to the diagnosis of PD. In PD patients, the higher the H&Y stage, the lower the serum CD73 level; Pearson correlation analysis showed that the serum CD73 level was negatively correlated with the H&Y stage and UPDRS - III score. **Conclusion** The reduction of serum CD73 level can significantly increase the risk of PD, and the lower the level of serum CD73, the more serious the motor dysfunction of PD patients.

Key words Parkinson's disease; CD73; Motor dysfunction; H&Y; UPDRS

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是最常见的引起老年人运动障碍的神经退行性疾病,其典型临床核心运动 4 主征为震颤、强直、少动和运动迟缓、姿势步态不稳。随着病情进展,PD 运动症状进行性加重,成为引起 PD 患者生活质量下降、生活依赖度增高的主要原因^[1,2]。目前研究表明,黑质纹状体多巴胺

(dopamine, DA)能神经元的进行性丢失可引起多巴胺 D2/D1 受体介导的纹状体抑制性和兴奋性调节功能失衡,间接通路(胆碱能通路)的兴奋性增加,引起 PD 患者运动障碍^[3,4]。

核苷酸酶(Ecto - 5' - Nucleotidase, 5' - NT, CD73)存在于大多数正常组织中,可将细胞外单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)转化为腺苷,作用于腺苷受体而在免疫、炎症和维持细胞稳态中发挥作用^[5]。既往研究表明,持续存在的小胶质细胞介导的神经炎症是 PD 疾病进展的主要原因^[6]。研究

基金项目:河北省科技计划项目(22377798D)

作者单位:050051 石家庄,河北医科大学第二医院老年病科

通信作者:杨国锋,电子信箱:gf_yang71@163.com

证明,PD 中 CD73 可与 A2A 受体 (adenosine A2A receptor, A2AR) 相互作用形成二聚体,增强小胶质细胞激活及其下游炎性细胞因子 IL- β 、IL-6 和 TNF- α 的表达^[7]。此外,CD73 的高表达可以增加苍白球外侧部 GABA 能的释放,使纹状体-苍白球棘突投射神经元的兴奋性增高,增加皮层对运动的抑制^[4,8,9]。因此,基于 CD73 参与了调控 PD 炎症反应及病程进展,CD73 已逐渐成为 PD 诊疗的重要靶点。

但目前国内外尚缺乏监测血清 CD73 在 PD 中动态变化及探索其在 PD 诊断中临床价值的相关研究。本研究通过分析血清 CD73 在不同 H&Y (Hoehn & Yahr) 分期 PD 患者中的水平变化,以及其与运动障碍严重程度的相关性,探讨血清 CD73 可否用作 PD 诊断的参考依据,分析其是否有望成为评估 PD 患者病情进展的新指标。

资料与方法

1. 研究对象:本研究纳入 2022 年 2 ~ 11 月于河北医科大学第二医院老年病科住院的 60 岁以上 PD 患者 97 例为病例组。其中,女性 51 例(52.6%),男性 46 例(47.4%);吸烟者 10 例(10.3%),患者平均年龄为 67.93 \pm 5.74 岁。另纳入同时期河北医科大学第二医院体检中心接待的老年健康体检者 71 例为健康对照组。其中,女性 31 例(43.7%),男性 40 例(56.3%);吸烟者 14 例(19.7%),平均年龄为 65.01 \pm 6.42 岁。

2. 纳入标准:①符合 2016 版中国帕金森病诊断和拟诊标准;②病程达 1 年及以上;③患者存在下列某一项或多项特征且显而易见,包括姿势不稳、静止性震颤、肌肉僵直、非原发性视觉障碍等;④临床资料完整;⑤患者与家属知晓,签署知情同意书。本研究经笔者医院医学伦理学委员会讨论通过(伦理学审批号:2022-R036)。

3. 排除标准:①继发性帕金森综合征患者;②帕金森叠加综合征患者;③有严重心脏、肝脏、肾脏、胃肠道功能障碍者;④提供病史不清楚详细者;⑤近 1 个月内有感染者;⑥患有免疫系统疾病者;⑦有慢性感染性疾病者;⑧近 1 个月内使用消炎药、免疫调节药者;⑨有恶性肿瘤病史者;⑩近期有外伤或头颅手术史者。

4. 研究内容及方法:收集纳入对象资料包括年龄、性别、吸烟史以及病例组患者的病程。病例组患者病情评估:采用统一帕金森病评定量表第 3 部分(运动检查)(unified Parkinson's disease rating scale

part III, UPDRS-III) 对患者运动功能进行测评(皆在患者临时停药,处于“关”状态下评估),此量表共 14 项,每项按照相应症状的严重程度不同为 0 ~ 4 分,得分越低者表示生活质量越优;采用 H&Y 分期对患者运动障碍严重程度进行测评,根据患者运动症状的分级划分为轻度 PD 组(H&Y 为 I ~ II 期)和中重度 PD 组(H&Y 为 III ~ V 期)^[10]。以上测评均由两个神经内科主治医师共同参与。

5. 统计学方法:采用 SPSS 统计学软件 26.0 版本对数据进行统计分析,计量资料且符合正态分布的采用 *t* 检验,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,否则采用中位数(四分位数间距)[M(Q1, Q3)]表示,进行秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验,以例数(百分数)[*n*(%)]表现;采用二元 Logistic 回归分析各危险因素与 PD 的相关性;预测价值采用受试者工作特征曲线分析,获取曲线下面积(area under the curve, AUC)、置信区间、敏感度、特异性及截断值;Pearson 用于病例组血清 CD73 和 H&Y 分期、UPDRS-III 评分的相关性分析。One-way ANOVA 用于分析不同 H&Y 分期 PD 患者血清中 CD73 水平变化,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 病例组和健康对照组一般资料分析:本研究共纳入研究对象 168 例。其中,病例组 97 例,健康对照组 71 例。病例组较对照组年龄偏大(*P* < 0.01),两组研究对象性别分布均衡(*P* > 0.05),是否有吸烟史无明显差别(*P* > 0.05)。此外,病例组病程为 2.0 (1.0, 4.0) 年, H&Y 分期为 2.0 (2.0, 3.0), UPDRS-III 评分为 18.66 \pm 0.70 分。CD73 在 PD 患者外周血中表达显著降低(*P* < 0.01, 表 1)。

表 1 病例组与健康对照组一般资料分析

项目	[<i>n</i> (%), $\bar{x} \pm s$, M(Q1, Q3)]			
	病例组 (<i>n</i> = 97)	健康对照组 (<i>n</i> = 71)	<i>t</i> / χ^2 / <i>u</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	67.93 \pm 5.74	65.01 \pm 6.42	3.092	0.002
性别				
男性	46(47.4)	40(56.3)	1.304	0.253
女性	51(52.6)	31(43.7)		
有无吸烟史				
有	10(10.3)	14(19.7)	2.964	0.085
无	87(89.7)	57(80.3)		
病程(年)	2.0(1.0, 4.0)	-	-	-
H&Y 分期	2.0(2.0, 3.0)	-	-	-
UPDRS-III 评分(分)	18.66 \pm 0.70	-	-	-
CD73(U/L)	2.50(2.05, 3.10)	3.60(3.10, 4.40)	-7.296	<0.001

2. 血清 CD73 和其他危险因素与帕金森病相关性的 Logistic 回归分析: 经过 Logistic 回归分析, 在调整了年龄、性别、吸烟史后, 结果显示血清 CD73 水平越低, 患 PD 的风险越大 (OR = 0.208, $P < 0.01$, 表 2)。

表 2 血清 CD73 和其他危险因素与帕金森病相关性的 Logistic 回归分析

项目	调整前 OR(95% CI)	P	调整后 OR(95% CI)	P
年龄	1.083(1.027 ~ 1.142)	0.003	1.046(0.981 ~ 1.115)	0.173
性别				
男性*				
女性	0.699(0.378 ~ 1.294)	0.254	0.625(0.268 ~ 1.458)	0.277
吸烟				
否*				
是	2.137(0.889 ~ 5.139)	0.090	2.354(0.715 ~ 7.744)	0.159
CD73	0.209(0.125 ~ 0.348)	0.000	0.208(0.122 ~ 0.352)	0.000

*. 健康对照组

3. 血清 CD73 对 PD 的预测 ROC 曲线: 以健康对照组为阳性样本, 病例组为阴性样本绘制 ROC 曲线, 结果显示血清 CD73 对 PD 预测的 AUC = 0.845, 95% CI: 0.787 ~ 0.902, 最佳截断值为 2.85U/L, 敏感度为 90.1%, 特异性为 67.0% ($P < 0.001$, 图 1)。

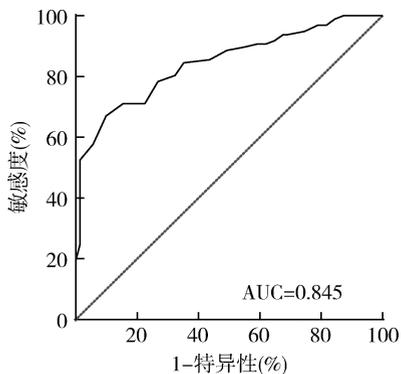


图 1 血清 CD73 对 PD 的预测 ROC 曲线

4. 轻度 PD 组与中重度 PD 组一般资料分析: 按照 H&Y 分期对病例组研究对象进行分组, I ~ II 期为轻度 PD 组 ($n = 50$); III ~ V 期为中重度 PD 组 ($n = 47$)。两组患者年龄、性别及吸烟史比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。中重度 PD 组比轻度 PD 组患者病程更长, UPDRS - III 评分更高, 而血清 CD73 水平降低 ($P < 0.05$, 表 3)。

5. PD 患者血清 CD73 与 H&Y 分期、UPDRS - III 评分的相关性分析: 经 Pearson 相关分析可知, PD 患者血清 CD73 水平与 H&Y 分期和 UPDRS - III 评分呈

表 3 轻度 PD 组与中重度 PD 组一般资料分析

[n (%), M (Q1, Q3), $\bar{x} \pm s$]

项目	轻度 PD 组 ($n = 50$)	中重度 PD 组 ($n = 47$)	$t/\chi^2/u$	P
年龄(岁)	67.92 \pm 5.65	67.94 \pm 5.89	0.264	0.608
性别			2.280	0.131
男性	20(40.0)	26(60.0)		
女性	30(55.3)	21(44.7)		
有无吸烟史			0.011	0.918
有	5(10.0)	5(10.6)		
无	45(90.0)	42(89.4)		
病程(年)	1.0(1.0, 2.0)	3.0(2.0, 5.0)	-5.018	0.000
UPDRS - III 评分(分)	14.78 \pm 5.32	22.79 \pm 5.86	-6.604	0.000
CD73(U/L)	2.92 \pm 0.87	2.31 \pm 0.64	4.188	0.043

负相关 ($P < 0.01$, 表 4)。图 2 示在疾病分期早期 (H&Y II 期), 血清 CD73 下调较健康对照组显著下调, 并且随着 H&Y 分期的增加, 血清 CD73 的含量逐渐减少, 表明血清 CD73 可能是 PD 诊断的新型指标。

表 4 血清 CD73 相关性分析

项目	r	P
UPDRS - III 评分(分)	-0.317	0.002
H&Y 分期	-0.500	0.000

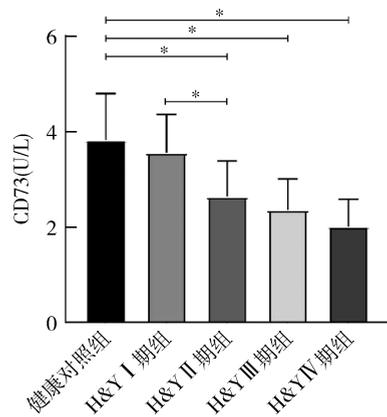


图 2 不同 H&Y 分期 PD 患者血清中 CD73 水平

* $P < 0.001$

讨 论

PD 是最常见的神经退行性疾病之一, 在全球老龄化和工业化的推动下, PD 患者数量呈指数上升^[11]。统计显示, 至 2040 年, 全世界患 PD 的人数预计将超过 1200 万^[12]。目前, PD 的发病机制尚不明确, 其主要病理机制为以 α -突触核蛋白 (α -synuclein, SNCA) 为主要成分的路易小体形成和以背侧纹状体为主的基底核的 DA 水平降低^[13,14]。研究表明,

PD 的运动症状由纹状体 DA 耗竭所致,但也有许多研究显示另外一些神经结构(前额叶皮质区和小脑)和神经化学系统(包括胆碱能、5-羟色胺能、谷氨酸能)也参与了运动症状的发生^[15-18]。其典型临床特征除了核心运动 4 主征外,还有相对次要的运动症状,如精确动作障碍、书写障碍、语言功能受损及构音障碍等。随着病情进展,PD 运动症状进行性加重,成为引起 PD 患者生活质量下降、生活依赖度增高的主要原因。因此,有效预测 PD 运动症状发生、发展,实现疾病的早期诊断、早期治疗尤为重要。

CD73(5'-核苷酸酶,5'-NT)是由 NT5E 基因编码,催化 AMP 形成胞外腺苷的主要酶,参与调节细胞稳态、应激反应、损伤和疾病等机制^[5,19]。CD73 通过 C-末端的丝氨酸残基与糖基磷脂酰肌醇构成二聚体固定于细胞膜上。研究表明 CD73 是脑内最主要的 5'-核苷酸酶,占全部 AMP 水解能力的 85%~95%^[20]。其主要高表达于纹状体,嗅结节以及脑膜^[20,21]。经 CD73 代谢产生的腺苷,作用于 A2AR 信号通路,对小胶质细胞介导的神经炎症反应调节至关重要^[7]。CD73 在大脑中动脉栓塞小鼠脑组织中的表达和活性较健康对照组明显上调^[22]。

研究表明,CD73 的缺失可明显加重小胶质细胞激活及其他炎性细胞的浸润。在慢性低灌注性白质损伤模型,上调 CD73 可显著减轻小鼠工作记忆损伤,小胶质细胞及星形胶质细胞活化以及所引发的级联炎症反应^[23]。在 PD 模型小鼠脑组织中,CD73 上调并激活 A2A 受体相关腺苷通路;敲除 CD73 能抑制 PD 模型中 A2A 受体的激活和上调,并发挥保护多巴胺能神经元和减轻小鼠运动障碍的作用。进一步研究发现,CD73 可促进 PD 中小胶质细胞激活和增加炎性细胞因子的释放^[7]。由此可见,CD73 在 PD 的病理进展中发挥重要作用,但血清 CD73 水平是否与 PD 运动症状严重程度相关,可否用作 PD 诊断的参考指标仍有待于进一步研究。

综上所述,本研究通过比较分析 97 例 PD 患者及 71 例健康对照者血清 CD73 水平,发现 CD73 在 PD 患者外周血清中含量较健康对照人群明显下降,且 PD 患者血清 CD73 水平与 H&Y 分期和 UPDRS-III 评分呈负相关($P < 0.01$)。依据血清 CD73 表达水平绘制 ROC 曲线,通过评估曲线下面积,发现血清 CD73 的 AUC 为 0.845(95% CI: 0.787~0.902),对 PD 具有较高的敏感度(90.1%)及特异性(67.0%)。由此可见血清 CD73 水平与 PD 疾病分期及运动障碍

严重程度均呈明显相关性。但血清 CD73 可否作为新型 PD 诊断标志物及预测 PD 进展的指标,仍需开展大样本量及多中心研究予以证实。

参考文献

- Liu Y, Niu L, Liu X, *et al.* Recent progress in non-motor features of parkinson's disease with a focus on circadian rhythm dysregulation [J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37(7): 1010-1024
- Váradi C. Clinical features of parkinson's disease: the evolution of critical symptoms[J]. *Biology*, 2020, 9(5): 103
- Mori A, Chen JF, Uchida S, *et al.* The pharmacological potential of adenosine A2A receptor antagonists for treating parkinson's disease [J]. *Molecules*, 2022, 27(7): 2366
- Mori A. How do adenosine A2A receptors regulate motor function? [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 80: S13-S20
- Minor M, Alcedo KP, Battaglia RA, *et al.* Cell type- and tissue-specific functions of ecto-5'-nucleotidase (CD73) [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(6): C1079-C1092
- Li Q, Barres BA. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(4): 225-242
- Meng F, Guo Z, Hu Y, *et al.* CD73-derived adenosine controls inflammation and neurodegeneration by modulating dopamine signalling [J]. *Brain*, 2019, 142(3): 700-718
- Mayfield RD, Suzuki F, Zahniser NR. Adenosine A2A receptor modulation of electrically evoked endogenous gaba release from slices of rat globus pallidus[J/OL]. *J Neurochem*, 1993, 60(6): 2334-2337
- Ochi M, Koga K, Kurokawa M, *et al.* Systemic administration of adenosine a(2a) receptor antagonist reverses increased gaba release in the globus pallidus of unilateral 6-hydroxydopamine-lesioned rats: a microdialysis study[J]. *Neuroscience*, 2000, 100(1): 53-62
- 彭泽艳,董舒阳,周华东. 脑白质病变与老年帕金森病患者运动功能障碍的相关性研究[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(5): 693-696
- Dorsey ER, Sherer T, Okun MS *et al.* The emerging evidence of the parkinson pandemic[J]. *J Parkinsons Dis*, 2018, 8(Suppl 1): S3-S8
- Dorsey ER, Bloem BR. The parkinson pandemic - a call to action[J/OL]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(1): 9-10
- Poewe W, Seppi K, Tanner CM *et al.* Parkinson disease[J]. *Nat Rev Dis Prim*, 2017, 3(1): 17013
- Dunn AR, O'Connell KM, Kaczorowski CC. Gene-by-environment interactions in alzheimer's disease and parkinson's disease[J]. *Neurosci Biobehavior Rev*, 2019, 103: 73-80
- Xia R, Mao ZH. Progression of motor symptoms in parkinson's disease[J]. *Neurosci Bull*, 2012, 28(1): 39-48
- Kalia LV, Brochie JM, Fox SH. Novel nondopaminergic targets for motor features of parkinson's disease: review of recent trials[J/OL]. *Mov Disord*, 2013, 28(2): 131-144
- Fox SH. Non-dopaminergic treatments for motor control in parkin-

son's disease[J/OL]. *Drugs*, 2013, 73(13): 1405 - 1415

18 Nicolaas I, Kirk A, Stephanie Studenski, *et al.* Gait speed in parkinson disease correlates with cholinergic degeneration[J]. *Neurology*, 2013, 81(18): 1611 - 1616

19 Karel PA, Jessica LB, Natasha TS. The elegant complexity of mammalian ecto - 5' - nucleotidase (CD73) [J]. *Trends Cell Biol*, 2021, 31(10): 829 - 842

20 Simões AP, Gonçalves FQ, Rial D, *et al.* CD73 - mediated formation of extracellular adenosine is responsible for adenosine A2A receptor - mediated control of fear memory and amygdala plasticity[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12826

21 Elisabete A, Francisco QG, Joana ER, *et al.* Increased ATP release

and CD73 - mediated adenosine A2A receptor activation mediate convulsion - associated neuronal damage and hippocampal dysfunction [J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 157: 105441

22 Zhang H, Xia Y, Ye Q, *et al.* In Vivo Expansion of regulatory T cells with IL - 2/IL - 2 antibody complex protects against transient ischemic stroke[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(47): 10168 - 10179

23 Hou X, Liang X, Chen JF, *et al.* Ecto - 5' - nucleotidase (CD73) is involved in chronic cerebral hypoperfusion - induced white matter lesions and cognitive impairment by regulating glial cell activation and pro - inflammatory cytokines[J]. *Neuroscience*, 2015, 297: 118 - 126
(收稿日期: 2022 - 11 - 30)
(修回日期: 2022 - 12 - 21)

(上接第 74 页)

7 Batista - Gonzalez A, Vidal R, Criollo A, *et al.* New insights on the role of lipid metabolism in the metabolic reprogramming of macrophages[J]. *Front Immunol*, 2020, 10: 2993

8 Cheng Z, Zhou YZ, Wu Y, *et al.* Diverse roles of macrophage polarization in aortic aneurysm; destruction and repair[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 354

9 任理, 王德勤. 绿原酸对香烟烟雾提取物损伤的 16HBE 细胞修复作用研究[J]. *广东药科大学学报*, 2020, 36(6): 815 - 819

10 孔令博, 刘清泉, 王兰, 等. 芪归银方对多重耐药铜绿假单胞菌感染大鼠淋巴细胞增殖的影响[J]. *中医杂志*, 2013, 54(18): 1585 - 1587

11 Naveed M, Hejazi V, Abbas M, *et al.* Chlorogenic acid (CGA): a pharmacological review and call for further research [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 67 - 74

12 Lin B, Cai B, Wang H. Honeysuckle extract relieves ovalbumin - induced allergic rhinitis by inhibiting AR - induced inflammation and autoimmunity[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(7): BSR20190673

13 石航, 白洁, 冯欣, 等. 多指标优选芪归银方的水提醇沉工艺[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(4): 813 - 816

14 Tan S, Gao J, Li Q, *et al.* Synergistic effect of chlorogenic acid and levofloxacin against *Klebsiella pneumoniae* infection in vitro and in vivo [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 20013

15 Wang S, Zhang Y. HMGB1 in inflammation and cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 116

16 Kim HM, Kim YM. HMGB1: LPS delivery vehicle for caspase - 11 - mediated pyroptosis[J]. *Immunity*, 2018, 49(4): 582 - 584

17 Liu D, Zhong Z, Karin M. NF - κ B: a double - edged sword controlling inflammation[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(6): 1250

18 孟雄, 王兮, 郭芮伶. 辛伐他汀对脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠保护作用及对 HMGB1/TLR4/NF - κ B 信号通路的影响[J]. *职业*

与健康

, 2019, 35(11): 1470 - 1475

19 Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP - 1: function, regulation, and involvement in disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt B): 107598

20 李如伟, 王瑞华, 唐碧波, 等. 血清炎症因子 G - CSF、MCP - 1、IP - 10 在支气管肺发育不良患儿中的表达及临床意义[J]. *广西医科大学学报*, 2021, 38(12): 2331 - 2336

21 Wang Y, Gao X, Li Y. Pulmonary surfactant - associated protein B regulates prostaglandin - endoperoxide synthase - 2 and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Exp Physiol*, 2021, 106(5): 1303 - 1311

22 陶婷婷, 赵天艺, 李佳, 等. TGF - β 1 在布鲁氏菌致炎过程中的作用及其与 NLRP3 炎症小体的相关性研究[J]. *动物医学进展*, 2022, 43(2): 48 - 53

23 贾瑞, 惠毅, 闫曙光, 等. 巨噬细胞 M1/M2 型极化与免疫炎症性疾病关系的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(22): 2791 - 2797

24 Viola A, Munari F, Sánchez - Rodríguez R, *et al.* The metabolic signature of macrophage responses[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1462

25 Huang X, Li Y, Fu M, *et al.* Polarizing macrophages in vitro[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1784: 119 - 126

26 Wang D, Cao Q. Shp2 in alveolar macrophages regulates macrophage i phenotype in acute lung injury[J]. *Int J Toxicol*, 2022, 41(5): 412 - 419

27 Li Y, Li G, Zhang L, *et al.* C9a promotes inflammation in streptococcus pneumoniae induced pneumonia mice by stimulating M1 macrophage polarization and H3K9me2 methylation in FOXP1 promoter region[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(10): 583
(收稿日期: 2022 - 12 - 07)
(修回日期: 2023 - 01 - 17)