

疾病中免疫反应研究

DOI: 10.11699/cyxb20130729

Th17 细胞在肺纤维化大鼠模型中的表达

李树民, 鲍文华, 穆晓春, 梁建合, 于永江

(佳木斯大学附属第一医院呼吸内科, 佳木斯 154002)

【摘要】目的:初步探讨肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)大鼠模型肺组织中 Th17 细胞转表达的机制。**方法:**54 只雄 SD 大鼠采用随机数字表法分为生理盐水对照组(N 组)、PF 模型组(B 组)、地塞米松治疗组(D 组), 每组 18 只。B、D 组采用气管内注入博来霉素(5 mg/kg)构建大鼠 PF 模型, N 组气管内注射生理盐水作为对照; D 组在 PF 模型基础上第 2 天开始每日腹腔注射地塞米松注射液 3 mg/kg; N、B 组腹腔注射生理盐水注射液。各组大鼠分别于第 7、14、28 天处死。HE 评价各组各时间点肺组织病理形态学变化并测肺组织匀浆中羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP)含量; 流式细胞仪检测肺组织 CD4⁺IL-17⁺Th17 细胞; ELISA 测血清白介素-17(interleukin-17, IL-17)水平。**结果:**① B 组肺组织病理变化表现为由肺泡炎至纤维化的动态改变过程, 肺组织内 HYP 均高于 D 组和 N 组($P<0.05$), 第 28 天时数值最高; ② Th17 细胞在 N 组呈低水平表达; B、D 组在不同时间点与 N 组比较肺组织中 Th17 细胞和血清中 IL-17 表达均明显增高($P<0.05$), 以造模第 7 天最为显著。**结论:**PF 是由炎症性损伤及其修复而动态发展形成的, 不同时间有着不同的病理变化特征。PF 大鼠模型肺组织 Th17 细胞和血清 IL-17 表达增高, 与肺部炎症、PF 密切相关, 参与 PF 形成过程。

【关键词】博来霉素; T 淋巴细胞; Th17 细胞; 肺纤维化; 白介素-17

【中国图书分类法分类号】R730.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-12-24

Expressions of Th17 cell in rat model of pulmonary fibrosis

LI Shumin, BAO Wenhua, MU Xiaochun, LIANG Jianhe, YU Yongjiang

(Department of Respiratory, the First Affiliated Hospital, Jiamusi University)

【Abstract】Objective: To investigate expressions of Th17 cell in rat model of pulmonary fibrosis (PF). **Methods:** Totally 54 SD rats were randomly divided into 3 groups: control group (N group, $n=18$), PF model group (B group, $n=18$) and dexamethasone treated group (D group). B and D groups were established by a single intra-tracheal injection of 5 mg/kg of bleomycin. N group received intra-tracheal instillation of saline instead. The next day D group was injected with dexamethasone (3 mg/kg) intraperitoneally every other day while N and B groups were injected with saline. Rats were sacrificed at the 7th, 14th, 28th d after modeling in batch. Lung tissues were re-stored to analyze the pathological changes with HE staining and levels of hydroxyproline (HYP) in pulmonary tissues were determined. Proportion of CD4⁺IL-17⁺Th17 cells in the lung was evaluated by flow cytometry. Levels of serum interleukin-17 (IL-17) were measured by ELISA. **Results:** ① In B group, biopsy of pulmonary tissues showed the dynamic process of change from pulmonary alveolitis to PF gradually. Levels of HYP in pulmonary tissues were higher in B group (the highest on the 28th d) than in N and D groups ($P<0.05$). ② Th17 cell was lowly expressed in N group. Expressions of Th17 cell in pulmonary tissues and serum IL-17 were significantly higher in B and D groups than in N group at all time points ($P<0.05$), being most obviously at the 7th d. **Conclusions:** PF is developed by inflammatory damage and repair and has different pathological characteristics at different time points. Increased expressions of Th17 cell in pulmonary tissues of PF rats and serum IL-17 are associated with pulmonary inflammation and PF.

【Key words】bleomycin; T-Lymphocytes; Th-17 cell; pulmonary fibrosis; interleukin-17

作者介绍: 李树民, Email: lishumin111666@126.com,

研究方向: 肺间质疾病。

通信作者: 鲍文华, Email: baowenhua3@sina.com。

基金项目: 黑龙江省科学技术研究面上资助项目 (编号: 12521528);

黑龙江省研究生创新科研资助项目 (编号: YJSCX2012-361HLJ)。

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种的特殊类型的慢性进展间质性肺炎,最突出的临床表现是进行性呼吸困难,好发于老年人,全球超过五百万人肺部表现为不同程度肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)^[1]。其组织病理学表现具有普通间质性肺炎的特征^[2]:肺泡上皮的损伤,炎症细胞的浸润和成纤维细胞的增殖,细胞外基质沉积和疤痕形成,最终形成纤维细胞灶,导致正常肺组织结构改变、功能丧失。目前对 IPF 发病机制的认识尚未完全明确,且 IPF 发病率、病死率逐年增高,缺乏有效的药物,因此本实验利用经气管内注射博来霉素(bleomycin, BLM)复制 PF 动物模型,通过观察 PF 大鼠肺组织病理、羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP)、Th-17 细胞以及血清白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)含量的动态变化,从而进一步探讨 IPF 的发病机制,为临床早期诊断和治疗提供理论和实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康雄性 SD 大鼠 54 只,体质量(210 ± 20) g,清洁级,由大连医科大学实验动物中心提供;动物合格证号 ISCKK(辽)2008-0002,按清洁级标准正常饲养。

1.1.2 主要实验试剂 注射用盐酸 BLM, 15 mg/支,日本化药株式会社生产;HYP 试剂盒、IL-17 ELISA 试剂盒均购于天津市金圣生物试剂公司;大鼠抗小鼠单克隆抗体 APC Mouse Anti-Rat CD3、PerCP Mouse Anti-Rat CD8a、抗大鼠/小鼠单克隆抗体 Anti-Mouse/Rat IL-17A FITC 及同型对照、固定/破膜剂、Lysing Buffer 溶血素(美国 BD Pharmingen 公司)均购于北京利文公司;胶原酶 V、离子霉素、PMA(美国 Sigma 公司)均购于北京利文公司。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组和模型制备 健康雄性 SD 大鼠 54 只,采用随机数字表法分为生理盐水对照组(N 组)和 PF 模型组(B 组),地塞米松治疗组(D 组),每组 18 只。B、D 组大鼠用 10%水合氯醛 3.5 ml/kg 腹腔注射麻醉后,将其仰卧固定于鼠板上,剪去颈部毛,常规消毒,无菌状态下暴露气管,并用弯尖眼科科钳经气管下方穿过,轻微抬起气管但不影响气道通气,在直视下用 27 G 针头穿刺两软骨环间,一次性快速推注入 BLM 5 mg/kg 致大鼠 PF 模型。N 组气管内注射生理盐水作为对照,注射后立即将动物直立并旋转,使药物在肺内均匀分布,缝合皮肤,实验动物室内饲养。D 组在 PF 模型基础上第 2 天开始每日腹腔注射地塞米松注射液 3 mg/kg, N、B 组腹腔注射生理盐水注射液。

1.2.2 动物的处死和标本采集 各组大鼠分别于第 7、14、

28 天,分别随即取 6 只大鼠,采用眶后动脉放血处死。收集大鼠血液 1 ml, 3 000 r/min, 15 min 留取血清,用于检测细胞因子 IL-17 水平;分离肺组织,取右上肺置于 10%甲醛溶液中固定、脱水、石蜡包埋、常规切片 HE 染色,观察肺组织结构的动态变化;取右中下肺,放入 Eppendorf 管内, -70 °C 保存,用于肺组织 HYP 检测;从左肺组织上留取 50 mg 肺组织,制备单细胞悬液,用于肺组织 Th17 细胞检测。

1.2.3 ELISA 法检测 IL-17 在外周血水平 严格按照检测参照试剂盒说明书进行。

1.2.4 采用碱水解法测定肺组织 HYP 含量 严格按照检测参照试剂盒说明书进行。

1.2.5 胶原酶 V 消化法制备肺单细胞悬液 参考文献^[3-4],取左肺约 50 mg,立即放入平皿中,置于超净工作台内,无菌 PBS 清洗肺组织后,眼科剪轻柔地将肺组织剪成 0.5~1 mm³ 小块,然后将组织加入新鲜胶原酶 V 消化液(预热至 37 °C)中, 37 °C 恒温震荡仪中消化 60 min,冰浴终止消化,吹打分散细胞, 300 目不锈钢网过滤消化液。离心(1 500 r/min, 6 min),去上清,加入 PBS 吹打;离心弃上清;加入红细胞裂解液 5 ml,冰上孵育 10 min;离心弃上清;加入含 2%(体积分数)胎牛血清的 RPMI1640 吹打,再离心漂洗 1~2 次,弃上清,加入上述 RPMI1640 2 ml 得到小鼠肺单细胞悬液。细胞计数 1.0~3.0 × 10⁷ 个/L。

1.2.6 流式细胞仪检测 CD4⁺IL-17⁺Th17 细胞 用 RPMI1640 培养基将肺组织单细胞悬液浓度调整到(1~2) × 10⁶ 个/ml,然后将 1 ml 肺组织单细胞悬液加入到有盖的 Falcon 管,每支 Falcon 中加入 PMA(20~50 ng/ml)2 μl、离子霉素(1 μg/ml)10 μl、BFA(10 μg/ml)10 μl 刺激剂,混匀。37 °C, 5%CO₂, 5 h 孵育(培养箱,松盖),取出 Falcon 管,观察刺激效果,如果有溶血,重新刺激。混匀刺激后细胞悬液,取 200 μl 于另一支流式管中。按照试剂说明书加入适量的胞外试剂 CD8 和 CD3 抗体。每管加入 10 倍稀释的溶血素 2 ml,室温避光 10 min。取出、离心(1 200 r/min, 5 min)、弃上清。加入 0.5 ml 通透剂,室温避光 10 min。加入 2 ml 含 0.5% BSA 的 PBS、离心(1 000 r/min, 5 min)、弃上清。加入细胞内的抗体 IL-17 PE。混匀,室温避光 30 min。加入 2 ml 含 1% BSA 的 PBS、离心(1 000 r/min, 5 min)、弃上清。上机检测:加入 0.5 ml 的鞘液,在 CellQuest 软件下,获取 10 万个细胞。应用 BD FACS 流式细胞仪分析。

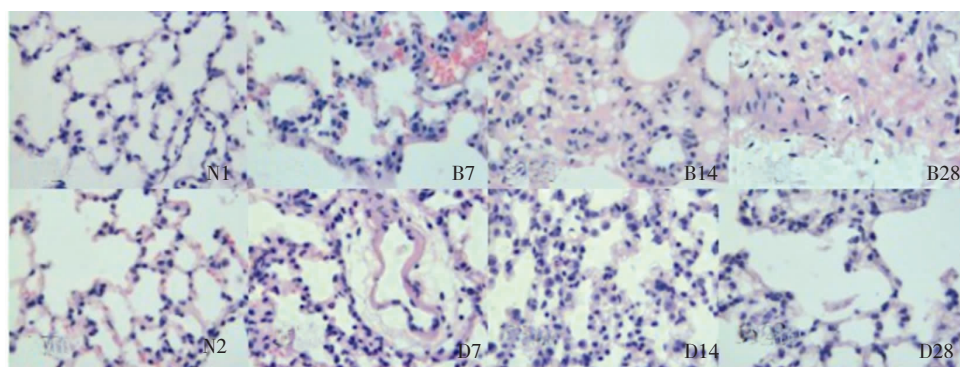
1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计分析软件进行统计分析。实验结果以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组内比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用 LSD-*t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 大鼠肺组织病理学改变

大体观察:N 组大鼠两肺呈淡红色、质软、表面富有弹性,未见肿胀和出血点。B 组第 7 天两肺明显水肿,出现点状、片



N1、N2. N 组(200×); B7、B14、B28. B 组第 7、14、28 天 (200×); D7、D14、D28. D 组第 7、14、28 天 (200×)
N 组肺组织结构正常; B 组肺泡间隔明显增宽、水肿, 炎症细胞浸润, 成纤维细胞增多和胶原纤维增生;
D 组肺组织中炎症细胞浸润, 纤维化的程度要低于 B 组

图 1 各组肺组织 HE 染色

Fig.1 HE staining of pulmonary tissues in each group

状出血灶;第 14 天两肺呈灰白色,较坚实,肺组织肿胀部分消退,表面有大小不均匀的灰白色小斑块,触及较硬、弹性差;第 28 天两肺呈苍白色,质地较第 14 天时硬度增加,体积有所缩小,肿胀已基本消退,弹性差,表面挛缩变形出现结节样,条索状病灶(图 1)。

光镜观察:N 组肺组织结构正常,无充血、水肿,未见炎症细胞浸润和肺实质胶原沉积。B 组大鼠第 7 天有大量炎症灶形成,出现肺泡萎缩,肺毛细血管充血,肺泡间隔明显增宽且水肿,肺泡间隔和肺泡腔内大量中性粒细胞和单核巨噬细胞浸润,成纤维细胞增多;第 14 天,大鼠肺炎性细胞浸润仍较明显,外周肺实质炎症有所吸收,成纤维细胞增多和胶原纤维增生,肺泡间隔进一步增厚,部分肺泡结构消失;第 28 天,肺实质外周炎症有更进一步的吸收,炎性细胞浸润较前减少,肺泡结构破坏,部分肺泡壁断裂腔,肺泡消失、萎缩,纤维细胞增生及胶原纤维沉积在肺泡间隔内,肺泡隔明显增宽,纤维组织呈条索样瘢痕改变,斑片状分布。D 组病理变化与 B 组基本相同,不同时间点,炎症细胞的浸润和纤维细胞增生及胶原纤维的沉积要轻于 B 组(图 1)。

2.2 HYP 在各组大鼠肺组织中含量的变化

B、D 组的 HYP 含量,在各时间点明显高于 N 组($P<0.05$),第 7 天时开始升高,第 28 天到达高峰;在不同时间点,D 组数值低于同期 B 组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果见表 1。

2.3 IL-17 在各组大鼠外周血中的变化

与 N 组相比,B、D 组外周血 IL-17 水平在各时间点增高($P<0.05$),并在第 7 天达到高峰后,逐渐降低,第 28 天时仍高于 N 组。与同期 B 组外周血 IL-17 含量相比较,D 组含量低于 B 组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.4 CD4⁺IL-17⁺Th17 细胞在大鼠肺组织的表达

B 组肺组织的 Th17 细胞的百分率,在不同时间点明显高于 N 组($P<0.05$),数值以第 7 天最高,且呈逐渐降低的趋势,第 28 天时仍高于 N 组。D 组与 B 组表现出相同的变化趋势,

低于同期 B 组,高于 N 组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见图 2、表 3。

表 1 HYP 在各组大鼠肺组织中含量的比较 (μg/mg)

Tab.1 Comparison of HYP contents in pulmonary tissues of rats in each group (μg/mg)

组别	例数 (n)	第 7 天	第 14 天	第 28 天
N 组	6	1.13 ± 0.04	1.12 ± 0.03	1.19 ± 0.02
B 组	6	1.65 ± 0.03 ^a	30.72 ± 1.51 ^a	43.38 ± 2.32 ^a
D 组	6	1.56 ± 0.04 ^{ab}	22.54 ± 1.44 ^{ab}	32.09 ± 1.06 ^{ab}
F 值		121.34	134.77	149.83
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

注:a,与 N 组比较, $P<0.05$;b,与 B 组相比较, $P<0.05$

表 2 IL-17 在各组大鼠血清中的水平 (pg/ml)

Tab.2 Levels of IL-17 in serum of rats in each group (pg/ml)

组别	例数 (n)	第 7 天	第 14 天	第 28 天
N 组	6	7.40 ± 0.07	7.38 ± 0.06	7.42 ± 0.08
B 组	6	54.04 ± 1.52 ^a	34.22 ± 1.31 ^a	24.58 ± 0.63 ^a
D 组	6	39.22 ± 1.38 ^{ab}	28.28 ± 0.96 ^{ab}	18.63 ± 0.72 ^{ab}
F 值		118.27	89.34	107.56
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

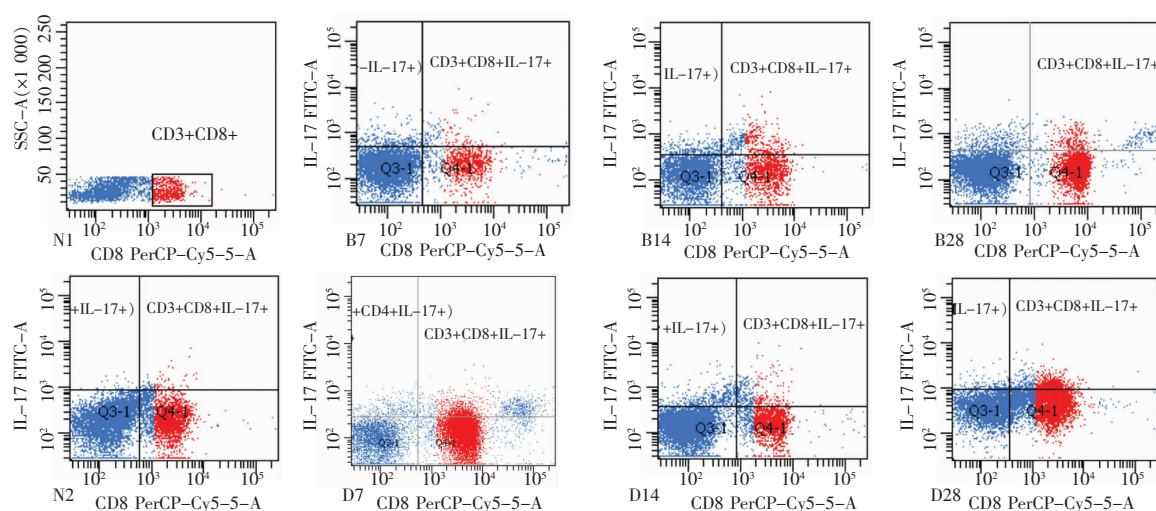
注:a,与 N 组比较, $P<0.05$;b,与 B 组相比较, $P<0.05$

表 3 各组大鼠肺组织中的 CD4⁺IL-17⁺Th17 细胞百分率 (%)

Tab.3 Ratio of CD4⁺IL-17⁺Th17 cell in pulmonary tissues of rats in each group (%)

组别	例数 (n)	第 7 天	第 14 天	第 28 天
N 组	6	0.79 ± 0.05	0.79 ± 0.02	0.78 ± 0.03
B 组	6	9.60 ± 0.43 ^a	6.62 ± 0.18 ^a	4.40 ± 0.11 ^a
D 组	6	8.63 ± 0.22 ^{ab}	4.99 ± 0.15 ^{ab}	3.28 ± 0.08 ^{ab}
F 值		134.36	126.17	138.48
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

注:a,与 N 组比较, $P<0.05$;b,与 B 组相比较, $P<0.05$



N1、N2. N 组; B7、B14、B28. B 组第 7、14、28 天; D7、D14、D28. D 组第 7、14、28 天

图 2 各组大鼠肺组织中 CD4⁺IL-17⁺Th17 细胞的百分率 (%)

Fig.2 Percentage of CD4⁺IL-17⁺Th17 cell in pulmonary tissues of rats in each group (%)

3 讨论

PF是由多种原因引起的弥漫性肺部炎症性疾病,是间质性肺疾病的终末结局。病理变化是肺泡上皮细胞的损伤、肺泡结构破坏和纤维组织增生动态过程。目前国内外公认最接近人 PF 实验模型是用 BLM 制备 PF 动物模型。肺内胶原合成的主要细胞是肺成纤维细胞,肺内胶原含量与 HYP 含量具有确定的数量关系,研究证明,胶原代谢情况能用 HYP 含量来反映^[9],因此纤维化程度可以测定组织中 HYP 含量来判断。此次研究采用气管内注入博来霉素制备大鼠 PF 模型,观察实验结果:B 组和 D 组大鼠肺组织,造模后第 7 天,肺组织以炎症表现为主,大量炎症细胞浸润,成纤维细胞增多,HYP 含量略增高;第 14 天,炎性细胞浸润仍较明显,成纤维细胞、胶原纤维明显增多和增生,部分肺泡结构消失,HYP 含量进一步增高;第 28 天,PF 表现最为显著、HYP 含量达到最高,炎症吸收,炎性细胞浸润明显减少,肺泡消失、萎缩。结果表明 BLM 致 PF 大鼠其肺部病理变化,早期以肺泡炎症改变为主,晚期则以肺间质纤维化为主。

Th17 细胞是一类在 IL-23 诱导下,分泌 IL-17,独立的辅助 T 细胞亚群^[6]。与传统的 CD4⁺T 细胞的 3 个亚群^[7]Th1、Th2 辅助细胞以及 T 调节细胞具有不同的细胞生物学功能,在参与宿主防御、介导自身

免疫性疾病和变态炎症反应中具有重要作用^[8]。近年来,在研究实验性自身免疫性脑脊髓炎病模型过程中,通过敲除小鼠的干扰素- γ (interferon- γ , IFN)、p35 基因、p40 基因,并不能减轻或预防疾病的进程,而小鼠 p19 基因缺失时,则延缓了疾病的进程^[9-10]。并发现 IL-23 的基因的敲除造成体内 IL-17⁺T 细胞的比例降低,IFN- γ ⁺T 细胞的含量没有受到影响。Th1/Th2 细胞因子免疫失衡学说并不能完全解释这个现象。2005 年, Harrington 等^[11]明确提出 Th17 细胞为新一类的 T 细胞。Th17 细胞主要分泌细胞因子 IL-17A、IL-17F、IL-21 和 IL-22。IL-17A 通常称为 IL-17,主要由 Th17 细胞产生,在 CD8⁺T 细胞、自然杀伤细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和单核细胞中也有表达,可激活 T 细胞、招募和活化中性粒细胞,并刺激上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞产生 IL-6、IL-8、粒单细胞-巨噬细胞刺激因子等多种细胞因子,诱发炎症反应^[8],是介导炎症反应的关键因子,当机体感染时起着保护防御的作用,并在不同类型免疫应答中发挥着各自作用^[12]。Prud'homme^[13]首先在研究肺的囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)中,提出 Th17、IL-17 与 PF 有关,研究表明,CF 急性发作时,发现 T 细胞、IL-17A、IL-17F 和 IL-23 在小鼠支气管肺泡灌洗液、痰中的浓度是明显升高的,随着抗炎的进程 Th17 及 IL-6、IL-8、GM-CSF 均有下降。Decraene 等^[14]在检测 IL-17A 与 IL-23 在 PF 病人痰液的 mRNA 表达和蛋白水平,

发现了在 PF 的炎症及病理发展过程中 IL-23 和 IL-17A 起着重要作用。在 BLM 诱导的小鼠纤维化模型研究中,用抗 IL-17A 抗体中和 IL-17A 可使 BLM 诱导的急性炎症减轻,并减弱纤维化,此外, Mi 等^[15]通过抗 IL-17A 受体抗体拮抗 IL-17A 抑制二氧化硅诱导的慢性炎症和 PF。肯定了 IL-17A 在 PF 形成中的作用。作者研究发现,在 BLM 诱导的 PF 大鼠模型中(B 组),肺组织 CD4⁺IL-17⁺ Th17、外周血 IL-17 在不同时间点均较 N 组呈高表达,尤其以第 7 天,肺组织炎症细胞大量浸润时数值最为突出,导致 PF 显著;D 组肺组织 CD4⁺IL-17⁺ Th17、外周血 IL-17 在不同时间点的表达也明显高于 N 组,肺组织呈现 PF,较 B 组低。N 组呈低表达,也证实了 Th17 细胞、IL-17 与 PF 关系。

参 考 文 献

- [1] Maher T M, Wells A U. Lost in translation from animal models of pulmonary fibrosis to human disease[J]. *Respirology*, 2009, 14(7): 915-916.
- [2] Center M M, Jemal A, Smith R A, et al. Worldwide variations in colorectal cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59(6): 366-378.
- [3] Matute-Bello G, Frevert C W, Martin T R. Animal models of acute lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 295(3): L379-399.
- [4] D'hulst A I, Vermaelen K Y, Brusselle G G, et al. Time course of cigarette smoke-induced pulmonary inflammation in mice[J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(2): 204-213.
- [5] 谢汝佳, 韩冰, 张成俊, 等. 内质网应激与氧化应激在肺纤维化中的作用及中药丹芍化纤胶囊对它的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2011, 36(7): 805-808.
- Xie R J, Han B, Zhang C J, et al. The effect of endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and protective effect of Danshaohuaxian capsule in this model[J]. *Journal of Chongqing Medical University*, 2011, 36(7): 805-808.
- [6] Bettelli E, Korn T, Kuckroo V K. Th17: the third member of the effector T cell trilogy[J]. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(6): 652-657.
- [7] Murphy K M, Reiner S L. The lineage decisions of helper T cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(12): 933-944.
- [8] Ouyang W, Kolls J K, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation[J]. *Immunity*, 2008, 28(4): 454-467.
- [9] Cua D J, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain[J]. *Nature*, 2003, 421(6924): 744-748.
- [10] Murphy C A, Langrish C L, Chen Y, et al. Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation[J]. *J Exp Med*, 2003, 198(12): 1951-1957.
- [11] Harrington L E, Hatton R D, Mangan P R, et al. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1123-1132.
- [12] Hung L Y, Velichko S, Huang F, et al. Regulation of airway innate and adaptive immune responses: the IL-17 paradigm[J]. *Crit Rev Immunol*, 2008, 28(4): 269-279.
- [13] Prud'homme G J. Pathobiology of transforming growth factor beta in cancer, fibrosis and immunologic disease, and therapeutic considerations[J]. *Lab Invest*, 2007, 87(11): 1077-1091.
- [14] Decraene A, Willems-Widyastui A, Kasran A, et al. Elevated expression of both mRNA and protein levels of IL-17A in sputum of stable cystic fibrosis patients[J]. *Respir Res*, 2010, 11(1): 177-184.
- [15] Mi S, Li Z, Yang H Z, et al. Blocking IL-17A promotes the resolution of pulmonary inflammation and fibrosis via TGF- β 1-dependent and -independent mechanisms[J]. *J Immunol*, 2011, 187(6): 3003-3014.

(责任编辑:唐秋姗)

《中华医学教育探索杂志》

欢迎赐稿、订阅

在线投稿网站: yxjyts.alljournals.ac.cn

邮发代号: 78-127