

# 整合素在急性肺损伤中作用与机制的研究进展

王 爽, 余 壮 综述, 李 泉 审校

(同济大学附属东方医院麻醉科, 上海 200120)

**【摘要】** 急性肺损伤及急性呼吸窘迫综合征死亡率高,其发生机制研究备受关注。整合素广泛表达于细胞表面,与急性肺损伤密切相关。本文对急性肺损伤时整合素家族在调节炎症细胞招募、炎症因子释放和肺泡毛细血管通透性等方面的作用进行综述。

**【关键词】** 急性肺损伤; 整合素; 中性粒细胞; 巨噬细胞; 肺泡毛细血管通透性

**【中图分类号】** R563.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2018)06-0118-06

## Progress on the effect and mechanism of integrins in acute lung injury

WANG Shuang, YU Zhuang, LI Quan

(Dept. of Anesthesiology, East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China)

**【Abstract】** Acute lung injury or acute respiratory distress syndrome has a high mortality. The pathogenesis of acute lung injury has received extensive attention in recent years. Integrins, which express on a wide range of cell surface, are closely related to acute lung injury. This article mainly elaborates the role of integrins in inflammatory cell recruitment, inflammatory cytokines release and alveolar capillary permeability in acute lung injury.

**【Key words】** acute lung injury; integrins; neutrophils; macrophages; alveolar capillary permeability

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是由于各种致病因素损伤肺泡毛细血管膜,造成血管通透性增加,肺泡表面活性物质功能失调。这些病理生理改变协同促进了弥漫性肺泡和肺间质水肿的发生,并最终导致急性低氧性呼吸功能不全,直接威胁患者的生命<sup>[1]</sup>。各种直接和间接因素均可造成急性肺损伤,其中直接因素有肺炎、胸部创伤,吸入性肺损伤等,间接因素有脓毒症、胰腺炎、输血、创伤等。急性肺损伤可进一步发展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),死亡率高达40%~50%<sup>[2]</sup>。尽管目前临床对危重患者的监护和支持治疗管理已有所改善,但其死亡率仍居高不下;

因此明确急性肺损伤的发生发展机制对其治疗预后显得至关重要。研究<sup>[3]</sup>发现,整合素不但是一类重要的细胞黏附分子,而且也是细胞信号转导的受体分子,当细胞外基质与整合素受体结合后,调节细胞黏附、迁移、增殖和分化等功能。

### 1 整合素家族概况

目前在哺乳动物中已发现 24 种有功能的整合素,每个整合素均由一个  $\alpha$  亚基和一个  $\beta$  亚基通过非共价键结合成异源二聚体,其中  $\alpha$  亚基有 17 种,  $\beta$  亚基有 8 种。每个亚基均为由一个相对大的胞外区、短的跨膜片段和相对短的胞内区构成的跨膜蛋

收稿日期: 2018-01-09

基金项目: 国家自然科学基金(81571927、81772114)

作者简介: 王 爽(1992—),女,硕士.E-mail: 925273503@qq.com

通信作者: 李 泉.E-mail: quanligene@126.com

白。胞外区与其配体结合,胞内区与细胞内各种信号蛋白结合,将细胞外的信号传导到细胞内,调整细胞骨架,调控基因表达,调节细胞活动等<sup>[4]</sup>。急性肺损伤主要由上皮细胞或内皮细胞损伤和炎症因子释放引起,因此控制炎症介质释放或白细胞招募,减轻肺水肿是其主要研究重点。早期研究主要集中于白细胞表面含有 $\beta 2$ 亚基的整合素,这些整合素能够募集血循环中的白细胞到损伤或感染的部位。近年来,大量研究<sup>[5-7]</sup>表明,整合素在急性肺损伤和感染性休克中发挥重要作用。 $\alpha v$ 整合素与 $\beta$ 亚基可形成5个亚家族即 $\alpha v\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 、 $\alpha v\beta 6$ 、 $\alpha v\beta 8$ ,可识别含线性精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginine-glycine-aspartic acid, RGD)三肽序列的配体,包括玻连蛋白,纤维蛋白原,未被活化的转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )的LAP(latency-associated protein)复合物及其他细胞外基质蛋白<sup>[8]</sup>,这些蛋白在大多数细胞中的表达受到严格的空间调控,参与调节血管的生长和通透性及组织炎症和纤维化,在多种常见肺部疾病中起着重要作用<sup>[9]</sup>。整合素 $\alpha v\beta 3$ 表达于内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、白细胞和血小板中。发生脓毒症时, $\alpha v\beta 3$ 在肺中的表达上调<sup>[10]</sup>。 $\alpha v\beta 5$ 几乎在所有细胞中表达。在发育过程中它的表达受到严格调控,其在生长、伤口愈合、血管生成中发挥重要作用。整合素 $\alpha v\beta 6$ 主要表达在上皮细胞中,尤其是发生炎症或者损伤的肺等脏器的上皮细胞中<sup>[11]</sup>。研究<sup>[12]</sup>认为, $\alpha v\beta 8$ 是一种上皮生长抑制分子,在正常细胞中表达,但在致瘤性转化的细胞中不表达。

## 2 整合素在急性肺损伤炎症反应中的作用

### 2.1 对中性粒细胞的作用

众所周知,肺损伤是各种炎症细胞、炎症因子促炎-抗炎综合作用的结果。肺部发生炎症时,各种炎症细胞和炎症因子在肺内聚集;聚集的过程和损伤机制尤为复杂,并且与整合素息息相关。中性粒细胞和巨噬细胞作为重要的炎症细胞,在其中发挥的作用尤为重要。

2.1.1 招募作用 中性粒细胞是第一个由活化的肺泡巨噬细胞释放趋化因子招募到炎症感染部位的白细胞<sup>[13]</sup>,即中性粒细胞穿过血管内皮细胞及上皮细胞进入肺泡内,产生氧化剂、蛋白酶和阳离子肽等

发挥抗炎作用。但在病理情况下,这些物质过多释放到细胞外会破坏正常肺组织。中性粒细胞在脂多糖、酸、输血相关的急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)中起关键作用。ARDS患者支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BAL)中的中性粒细胞的浓度与病情的严重程度和预后有关,中性粒细胞减少,肺损伤减轻<sup>[14]</sup>。中性粒细胞迁移到肺泡内不破坏肺泡毛细血管屏障,但这一步骤是导致急性肺损伤的重要前提。整合素 $\beta 2$ 与中性粒细胞的招募密切相关。在中性粒细胞次级和三级颗粒中大量储存CD11/CD18,当受到趋化因子刺激后,快速释放,表达于细胞表面,介导内皮细胞与中性粒细胞的黏附。通过阻断特定的黏附分子比如LFA-1(CD11a/CD18)和Mac-1(CD11b/CD18)抑制中性粒细胞募集,有效地减轻脓毒症引起的肺损伤<sup>[7]</sup>。同样,采用乙酰葡萄糖胺磷酸转移酶抑制剂使肺泡巨噬细胞表达的CXC趋化因子产量减少,细胞表面表达的黏附分子相应减少,最终有效抑制了中性粒细胞的募集,减轻脓毒症引起的肺损伤<sup>[15]</sup>。但限制其应用的主要问题是整合素 $\beta 2$ 过少会引起白细胞黏附缺陷,会造成复发性细菌感染(即肺炎、牙龈炎、脓肿或腹膜炎)。研究<sup>[16]</sup>发现,在肺炎链球菌导致的急性肺损伤模型中,野生型小鼠和整合素 $\beta 3$ 基因敲除的小鼠肺泡灌洗液中,中性粒细胞数目差异没有统计学意义, $\beta 3$ 整合素对肺内中性粒细胞的募集无明显作用。乳脂球表皮生长因子8(MFG-8)通常是缺血再灌注肺损伤时单核细胞分泌的物质,在HL-60细胞中与 $\alpha v\beta 3$ 整合素结合,使中性粒细胞的CD11b/CD18表达减少,降低内皮细胞与中性粒细胞的亲和力,减少中性粒细胞的募集。另外,MAPK通路激活,引起p38和ERK MAP激酶磷酸化,通过GRK2依赖途径下调CXCR2的表达,降低对中性粒细胞的趋化作用,减少了中性粒细胞的迁移<sup>[17]</sup>。在臭氧引起的急性肺损伤模型中,中性粒细胞以CD18依赖的方式迁移到肺。气道上皮细胞b6上调的部位决定中性粒细胞迁移的部位,这与后续气道上皮细胞损伤的修复及增殖有关<sup>[18]</sup>。

2.1.2 活化作用 中性粒细胞从其他部位迁移到肺,不足以构成肺损伤,还需要中性粒细胞活化,活化后的中性粒细胞才能从血管移动到肺间质继而渗

入肺泡腔,导致肺炎反应与组织水肿。中性粒细胞的活化及细胞内信号转导与整合素密切相关。整合素信号包括细胞外基质与整合素受体结合所触发的由外到内的信号以及整合素与配体结合后调节细胞外活动的由内到外的信号<sup>[19-20]</sup>。在整合素介导的中性粒细胞活化时 Src 家族蛋白酪氨酸激酶的活化至关重要, $\beta 2$  整合素与配体结合引起 Src 酪氨酸家族激酶的活化而引起后续信号转导<sup>[21]</sup>。中性粒细胞的活化也需要 Src 酪氨酸激酶的活化,它的活化则通过经典的磷酸 ITAM 信号通路介导<sup>[22]</sup>,再下游的信号机制目前仍不清楚。同时,由于研究技术的限制,目前清楚的由内到外的信号机制较少。有研究<sup>[23-24]</sup>表明,可能与其相关的信号分子有 Rap1、CALDAG-GEFI。在整合素信号通路与其他相关信号分子的作用下,中性粒细胞活化、黏附、迁移、呼吸爆发、脱颗粒反应,最终造成组织损伤。

## 2.2 对巨噬细胞的作用

肺空气界面结构拥有一个复杂的免疫细胞群体,包括驻地间质巨噬细胞和树突状细胞,以及巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)依赖的肺泡巨噬细胞<sup>[25-26]</sup>。肺泡巨噬细胞是肺部防御病原微生物和肺损伤的第一道防线,位于肺泡和气道表面,对维持肺泡稳态和对抗吸入的颗粒微生物至关重要。革兰阴性菌表面的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激时,LPS 首先与血清的 LPS 结合蛋白(LPS binding protein, LBP)结合,然后再与肺泡巨噬细胞表面的 CD14 分子结合,CD14 通过 GPI 锚定于细胞膜,LPS 以 LPS-LBP-CD14 三体复合物形式活化 TLR4 信号传导,通过 MyD88 依赖和非依赖两条路径,最终激活 NF- $\kappa$ B,产生各种炎症介质<sup>[27]</sup>。最近研究<sup>[28-29]</sup>表明,肺微环境比巨噬细胞的来源更影响肺泡巨噬细胞的行为,这表明巨噬细胞所处的环境决定它们的功能和表型,而不依赖于它最初的来源。Guth 等<sup>[29]</sup>证实这是由于肺泡上皮细胞中有丰富的 GM-CSF,使肺泡巨噬细胞表达高水平的 CD11c。整合素在调控肺内微环境有重要作用。 $\beta 6$  基因敲除的小鼠与野生型小鼠的巨噬细胞表型不同,前者 CD11c<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>的表型较多,后者 CD11c<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>表型多。非感染的  $\beta 6$  基因敲除小鼠 I 型 IFN 的活性增强,巨噬细胞处于激活状态,营造了抗微生物肺内微环境。感染后的  $\beta 6$  基因敲除小鼠能产生更多的

磷酸化的 IRF3 和 STAT1,使机体处于防御状态,减轻肺损伤,提高感染小鼠的存活率<sup>[30]</sup>。 $\beta 6$  整合素能激活肺内 TGF- $\beta 1$ ,参与调节多种与免疫反应和肺纤维化相关基因的表达,对调节巨噬细胞增强 I 型 IFN 活性能力没有影响,然而具体机制还不清楚<sup>[31]</sup>。但是从长远角度看, $\beta 6$  基因敲除的老鼠过度产生巨噬细胞源性基质金属蛋白酶 12,引起肺组织破坏和肺气肿<sup>[32]</sup>。

## 3 整合素对损伤肺通透性的影响

在急性肺损伤时,肺血管内皮细胞和上皮细胞的完整性遭到破坏,通透性增加,富含蛋白的水肿液渗出,气体交换受损,引起低氧血症和呼吸衰竭。作为内皮功能紊乱的新的标志物,内皮微颗粒在发生脓毒症相关肺损伤的小鼠血清中显著升高<sup>[33]</sup>。因此,除了调控炎症反应程度,控制急性肺损伤,另一种被关注的方式是针对最终后果即肺水肿程度来干预急性肺损伤,即改变肺血管内皮细胞和上皮细胞的状态。比如利用这一原理的药物川芎嗪便是通过减少肺血管血浆内皮微粒 CD31<sup>+</sup>的释放,降低肺血管通透性,减轻了 LPS 引起的脓毒症肺损伤<sup>[34]</sup>。通过用整合素基因敲除的小鼠或使用相应整合素封闭抗体,Sheppard<sup>[4]</sup>已经发现  $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 、 $\alpha v\beta 6$  多种急性肺损伤模型中调节肺泡毛细血管通透性发挥重要作用。

### 3.1 肺血管内皮细胞

肺血管通透性增加一直被认为是急性肺损伤的主要病理特征,对肺水肿的形成发挥重要作用。 $\alpha v\beta 1$  在肺泡血管内皮细胞中起保护作用,LPS 可以使  $\alpha v\beta 1$  整合素表达下调,肺血管内皮细胞通透性增加,导致炎症因子的释放增多,进而引起 ARDS。同样有保护作用的还有  $\beta 3$ 。研究<sup>[35]</sup>发现, $\beta 3$  基因敲除的小鼠能够使血管通透性增加,这是因为增加了内皮细胞表达血管内皮生长因子受体 2(VEGF-R2),增强了内皮细胞对 VEGF 的反应。腹腔注射 LPS 和 CLP 以及气管内给予 LPS 引起急性肺损伤模型中, $\beta 3$  基因敲除的小鼠比野生型小鼠死亡率显著增加且血管渗出增加,是因为利用  $\alpha v\beta 3$  封闭性抗体破坏磷酸鞘氨醇(SIP),抑制了 Rac1 蛋白的活化,影响了肌动蛋白细胞骨架,使内皮屏障功能受损<sup>[36]</sup>。但是在前期研究中, $\beta 3$  基因敲除和野生型

小鼠 CLP 模型的生存率得到相反结果<sup>[37]</sup>。这可能是由于两者小鼠 CLP 模型严重程度不同,TLR 信号通路的参与程度不同,其次是所用小鼠的雌雄不同。同样是  $\alpha v$  整合素, $\alpha v\beta 5$  的作用则不同。对小鼠腹腔注射 LPS 或进行 CLP, $\beta 5$  基因敲除小鼠与野生型小鼠相比有更少的炎症物质的渗出和更高的存活率。将  $\alpha v\beta 5$  抗体作用于人脐静脉内皮细胞、肺微血管内皮细胞,都可减弱 LPS 引起的内皮细胞阻抗增加的效应,并能增加细胞骨架应力纤维的形成,从而增强了血管屏障功能。这是因为  $\beta 5$  作用于 VEGF, TGF- $\beta$  和凝血酶激,最终激活 RhoA,促进了肌动蛋白应力纤维的形成,破坏血管内皮细胞屏障,增加了内皮细胞通透性。功能性阻断  $\alpha v\beta 5$  能相对预防大鼠因缺血再灌注和高潮气量通气引起的血管通透性增强,前者是通过 VEGF 发挥作用,后者则是通过激活 TGF- $\beta$  发挥作用<sup>[38]</sup>。

### 3.2 肺泡上皮细胞

肺泡上皮细胞的破坏也造成通透性的增加,作为只表达在上皮细胞上的整合素, $\alpha v\beta 6$  发挥重要作用。健康人群一般很难检测到  $\alpha v\beta 6$ ,只有在损伤、炎症或刚出生时能检测到它的表达, $\beta 6$  表达上调是上皮细胞对损伤或炎症的早期反应<sup>[11]</sup>。相反, $\alpha v\beta 8$  在正常细胞上表达,而在癌变的细胞上表达丧失, $\alpha v\beta 6$ 、 $\alpha v\beta 8$  都在维持肺泡上皮细胞稳态中发挥作用。作为同样被证实能通过激活 TGF- $\beta$  而维持肺泡上皮细胞稳态的  $\alpha v\beta 8$  整合素,不同点在于后者不需要其整合素胞质区域的参与,不依赖于构象的改变,而是靠基质金属蛋白酶的调节<sup>[39]</sup>。使用 RGD 或  $\beta 6$  抗体处理的 CLP 小鼠能够减少肺部 EBA 渗透指数,肺部的炎症减轻<sup>[40]</sup>。实验证实敲除或用抗体阻断  $\alpha v\beta 6$  或 TGF- $\alpha$  后,能保护 LPS 或高潮气量通气造成的肺泡上皮细胞的破坏,减少渗出,减轻急性肺损伤的程度。这在博来霉素引起的急性肺损伤也得到证实<sup>[41]</sup>,其作用机制是  $\beta 6$  基因敲除小鼠抑制 TGF- $\beta$  的激活,而 TGF- $\beta$  本身能够去除 ENac 的  $\alpha$  亚基,减少肺泡 II 型上皮细胞表达 ENac,不利于钠的清除,加重肺水肿。因此, $\alpha v\beta 6$  整合素在脓毒症时通过激活血管内皮细胞上 TGF- $\beta$  来增加上皮细胞通透性,引起炎症介质释放及水肿清除困难,加重对组织器官的损害<sup>[42]</sup>。

## 4 展 望

综上所述,整合素在急性肺损伤发生发展中发挥重要作用,它参与调节炎症细胞的迁移和活性、炎症的程度、肺泡毛细血管屏障功能,为临床及时干预和治疗急性肺损伤病程进展提供理论基础。影响肺损伤严重程度与转归的因素众多,反应机制复杂,整合素可以与多种分子形成紧密联系的庞大网络信号通路,但其如何在这一网络中发挥作用仍需进一步研究。

### 【参考文献】

- [ 1 ] MATTHAY M A, ZEMANS R L. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment [ J ]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6 ( 1 ): 147 - 163.
- [ 2 ] PHUA J, BADIA J R, ADHIKARI N K, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review [ J ]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179 ( 3 ): 220 - 227.
- [ 3 ] CAMPBELL I D, HUMPHRIES M J. Integrin structure, activation, and interactions [ J ]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3 ( 3 ): 1 - 14.
- [ 4 ] SHEPPARD D. Modulation of acute lung injury by integrins [ J ]. *Proc Am Thorac Soc*, 2012, 9 ( 3 ): 126 - 129.
- [ 5 ] NUUTILA J, JALAVAKARVINEN P, HOHENTHAL U, et al. CRP/CD11b ratio: a novel parameter for detecting gram-positive sepsis [ J ]. *Hum Immunol*, 2009, 70 ( 4 ): 237 - 243.
- [ 6 ] LEWIS S M, TREACHER D F, BERGMEIER L, et al. Plasma from patients with sepsis up-regulates the expression of CD49d and CD64 on blood neutrophils [ J ]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 40 ( 6 ): 724 - 732.
- [ 7 ] ASADUZZAMAN M, ZHANG S, LAVASANI S, et al. LFA-1 and MAC-1 mediate pulmonary recruitment of neutrophils and tissue damage in abdominal sepsis [ J ]. *Shock*, 2008, 30 ( 3 ): 254 - 259.
- [ 8 ] HUMPHRIES J D, BYRON A, HUMPHRIES M J. Integrin ligands at a glance [ J ]. *J Cell Sci*, 2006, 119 ( 19 ): 3901 - 3903.
- [ 9 ] SHEPPARD D. Roles of alphav integrins in vascular biology and pulmonary pathology [ J ]. *Curr Opin Cell Biol*, 2004, 16 ( 5 ): 552 - 557.

- [ 10 ] SINGH B, JANARDHAN K S, KANTHAN R. Expression of angiostatin, integrin alphavbeta3, and vitronectin in human lungs in sepsis [ J ]. *Exp Lung Res*, 2005,31(8) : 771 – 782.
- [ 11 ] BREUSS J M, GALLO J, DELISSER H M, et al. Expression of the beta 6 integrin subunit in development, neoplasia and tissue repair suggests a role in epithelial remodeling [ J ]. *J Cell Sci*, 1995,108(6) : 2241 – 2251.
- [ 12 ] CAMBIER S, MU D Z, O'CONNELL D, et al. A role for the integrin alphavbeta8 in the negative regulation of epithelial cell growth [ J ]. *Cancer Res*, 2000,60(24) : 7084 – 7093.
- [ 13 ] WILLIAMS A E, CHAMBERS R C. The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? [ J ]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014,306(3) : L217 – 230.
- [ 14 ] ABRAHAM E, CARMODY A, SHENKAR R, et al. Neutrophils as early immunologic effectors in hemorrhage-or endotoxemia-induced acute lung injury [ J ]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000,279(6) : L1137 – 1145.
- [ 15 ] HASAN Z, RAHMAN M, PALANI K, et al. Geranylgeranyl transferase regulates CXC chemokine formation in alveolar macrophages and neutrophil recruitment in septic lung injury [ J ]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013,304(4) : L221 – 229.
- [ 16 ] JANARDHAN K S, CHARAVARYAMATH C, AULAKH G K, et al. Integrin  $\beta 3$  is not critical for neutrophil recruitment in a mouse model of pneumococcal pneumonia [ J ]. *Cell Tissue Res*, 2012,348(1) : 177 – 187.
- [ 17 ] AZIZ M, YANG W, CORBO L M, et al. MFG-E8 inhibits neutrophil migration through  $\alpha v \beta 3$ -integrin-dependent MAP kinase activation [ J ]. *Int J Mol Med*, 2015,36(1) : 18 – 28.
- [ 18 ] MILLER L A, BARNETT N L, SHEPPARD D, et al. Expression of the beta6 integrin subunit is associated with sites of neutrophil influx in lung epithelium [ J ]. *J Histochem Cytochem*, 2001,49(1) : 41 – 48.
- [ 19 ] KRISZTINA F, SZABINA F, ATTILA M. Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways [ J ]. *Int Immunopharmacol*, 2013,17(3) : 638 – 650.
- [ 20 ] ABRAM C L, LOWELL C A. The ins and outs of leukocyte integrin signaling [ J ]. *Annu Rev Immunol*, 2009,27(27) : 339 – 362.
- [ 21 ] LOWELL C A, BERTON G. Integrin signal transduction in myeloid leukocytes [ J ]. *J Leukoc Biol*, 1999,65(3) : 313 – 320.
- [ 22 ] MÓCSAI A, ZHOU M, MENG F, et al. Syk is required for integrin signaling in neutrophils [ J ]. *Immunity*, 2002,16(4) : 547 – 558.
- [ 23 ] BOS J L, De BRUYN K, ENSERINK J, et al. The role of Rap1 in integrin-mediated cell adhesion [ J ]. *Biochem Soc Trans*, 2003,31(1) : 83 – 86.
- [ 24 ] BERGMEIER W, GOERGE T, WANG H W, et al. Mice lacking the signaling molecule CalDAG-GEFI represent a model for leukocyte adhesion deficiency type III [ J ]. *J Clin Invest*, 2007,117(6) : 1699 – 1707.
- [ 25 ] SHIBATA Y, BERCLAZ P Y, CHRONEOS Z C, et al. GM-CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU. 1 [ J ]. *Immunity*, 2001,15(4) : 557 – 567.
- [ 26 ] GUILLIAMS M, De K I, HENRI S, et al. Alveolar macrophages develop from fetal monocytes that differentiate into long-lived cells in the first week of life via GM-CSF [ J ]. *J Exp Med*, 2013,210(10) : 1977 – 1992.
- [ 27 ] 邵珍珍,李泉.CD14 在脓毒症中的最新进展 [ J ]. *同济大学学报(医学版)*, 2016,37(6) : 136 – 140.
- [ 28 ] GIBBINGS S L, GOYAL R, DESCH A N, et al. Transcriptome analysis highlights the conserved difference between embryonic and postnatal-derived alveolar macrophages [ J ]. *Blood*, 2015,126(11) : 1357 – 1366.
- [ 29 ] GUTH A M, JANSSEN W J, BOSIO C M, et al. Lung environment determines unique phenotype of alveolar macrophages [ J ]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009,296(6) : 936 – 946.
- [ 30 ] MELIOPOULOS V A, VAN DE VELDE L A, VAN DE VELDE N C, et al. An epithelial integrin regulates the amplitude of protective lung interferon responses against multiple respiratory pathogens [ J ]. *PLoS Pathog*, 2016,12(8) : e1005804.
- [ 31 ] HUSSELL T, BELL T J. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context [ J ]. *Nat Rev Immunol*, 2014,14(2) : 81 – 93.
- [ 32 ] TRAVIS M A, REIZIS B, MELTON A C, et al. Loss of integrin  $\alpha(v)\beta 8$  on dendritic cells causes autoimmunity and colitis in mice [ J ]. *Nature*, 2007,449(7160) : 361 – 365.
- [ 33 ] 殷颖杰,章守琴,王三强,等.脓毒症肺损伤小鼠血清

- 内皮微颗粒的变化[J]. 同济大学学报(医学版), 2017,38(6): 18-22
- [34] 王慧琦,陈远卓,李丛焯,等.川芎嗪对脓毒症急性肺损伤的保护作用[J]. 同济大学学报(医学版), 2014, 35(5): 20-25
- [35] ROBINSON S D, REYNOLDS L E, WYDER L, et al. Beta3-integrin regulates vascular endothelial growth factor-A-dependent permeability [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004,24(11): 2108-2114.
- [36] SU G, ATAKILIT A, LI J T, et al. Absence of integrin  $\alpha v \beta 3$  enhances vascular leak in mice by inhibiting endothelial cortical actin formation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012,185(1): 58-66.
- [37] CHEN Z, DING X, JIN S, et al. WISP1- $\alpha v \beta 3$  integrin signaling positively regulates TLR-triggered inflammation response in sepsis induced lung injury [J]. *Sci Rep*, 2016,6: 28841.
- [38] SU G, HODNETT M, WU N, et al. Integrin  $\alpha v \beta 5$  regulates lung vascular permeability and pulmonary endothelial barrier function [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007,36(3): 377-386.
- [39] MU D, CAMBIER S, FJELLBIRKELAND L, et al. The integrin  $\alpha (v) \beta 8$  mediates epithelial homeostasis through MT1-MMP-dependent activation of TGF- $\beta 1$  [J]. *J Cell Biol*, 2002,157(3): 493-507.
- [40] DING X, WANG X, ZHAO X, et al. RGD peptides protects against acute lung injury in septic mice through Wisp1-integrin  $\beta 6$  pathway inhibition [J]. *Shock*, 2015,43(4): 352-360.
- [41] PITTET J F, GRIFFITHS M J, GEISER T, et al. TGF- $\beta$  is a critical mediator of acute lung injury [J]. *J Clin Invest*, 2001,107(12): 1537-1544.
- [42] DHAINAUT J F, CHARPENTIER J, CHICHE J D. Transforming growth factor-beta: a mediator of cell regulation in acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2003,31(4 Suppl): S258-S264.

.....

(上接第 112 页)

- [13] BAE K T, HEIKEN J P, BRINK J A. Aortic and hepatic contrast medium enhancement at CT. Part II. Effect of reduced cardiac output in a porcine model [J]. *Radiology*, 1998,207(3): 657-662.
- [14] SAKAI S, YABUUCHI H, CHISHAKI A, et al. Effect of cardiac function on aortic peak time and peak enhancement during coronary CT angiography [J]. *Eur J Radiol*, 2010,75(2): 173-177.
- [15] TOMIZAWA N, KOMATSU S, AKAHANE M, et al. Influence of hemodynamic parameters on coronary artery attenuation with 320-detector coronary CT angiography [J]. *Eur J Radiol*, 2012,81(2): 230-233.
- [16] FEI X, DU X, YANG Q, et al. 64-MDCT coronary angiography: phantom study of effects of vascular attenuation on detection of coronary stenosis [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008,191(1): 43-49.
- [17] CADEMARTIRI F, MOLLET N R, LEMOS P A, et al. Higher intracoronary attenuation improves diagnostic accuracy in MDCT coronary angiography [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2006,187(4): W430-3.