

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.13.001

文章编号: 1005-8982 (2018) 13-0001-08

基础研究 · 论著

雾化吸入甘草酸减轻博莱霉素所致 小鼠肺纤维化的机制研究*

李俸敏¹, 王火², 曹波³, 王宁⁴

(1. 重庆市九龙坡区中医院, 重庆 400039; 2. 中国人民武装警察部队后勤学院附属医院, 天津 300162; 3. 中国人民武装警察部队后勤学院, 天津 300309; 4. 四川大学华西医院再生医学研究中心, 四川 成都 610041)

摘要: **目的** 研究雾化吸入甘草酸 (GA) 对博莱霉素所致小鼠肺纤维化的保护作用及机制。**方法** SPF 级雄性昆明小鼠 90 只随机分成 6 组: 对照组、模型组、GA₂₅₀ 灌胃 (IA) 组、GA₁₂ 组、GA₂₄ 组及布地奈德雾化 (AI) 组, 每组 15 只。模型组及各给药组予以 5 mg/kg 的博莱霉素溶液气管滴注, 复制小鼠肺纤维化模型。24 h 后 GA₂₅₀ 灌胃组按 250 mg/kg 的剂量以 GA 溶液灌胃, GA₁₂ 及 GA₂₄ 组分别给予 12 和 24 mg/ml 剂量的 GA 溶液 4 ml 雾化吸入; 布地奈德组雾化吸入 0.25 mg/ml 的布地奈德混悬液 4 ml; 对照组和模型组分别雾化等量的生理盐水, 各组每天雾化 1 次, 连续 21 d。第 7、14 和 21 天, 各组随机处死 5 只小鼠, 作 HE、Masson 染色, 评价肺组织炎症及纤维化程度; 血清 HYP 及肺组织 IL-6 含量检测胶原水平及炎症因子; Western blot 检测小鼠肺组织 IL-6、IL-17、p-Smad2 及 TGF- β_1 蛋白表达水平。**结果** IL-6 表达在复制模型后第 7 天升高后逐渐降低, 而 IL-17 表达逐步升高, 与其相对应 TGF- β_1 、p-Smad2 表达也逐步升高。GA₁₂ 和 GA₂₄ 组 IL-17、TGF- β_1 及 p-Smad2 水平降低, 优于 AI 和 IA 组。**结论** 雾化吸入 GA 可能通过抑制肺纤维化中 IL-17/TGF- β /Smads 通路的表达来抑制肺纤维化。

关键词: 甘草酸; 雾化吸入; 肺纤维化; 博莱霉素

中图分类号: R-332

文献标识码: A

Aerosol inhalation of glycyrrhizic acid alleviates Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by IL-17/TGF- β /Smads pathway*

Feng-min Li¹, Huo Wang², Bo Cao³, Ning Wang⁴

(1. Chongqing Jiulongpo District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400039, China;
2. Affiliated Hospital of Logistics University of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China;
3. Logistics University of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300309, China;
4. Center for Research in Regenerative Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To study the protective effect of aerosolized glycyrrhizic acid (GA) on Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice and the mechanism. **Methods** A total of 90 male Kunming mice (SPF grade) were randomly divided into 6 groups: control group, model group, GA₂₅₀ group (IA), GA₁₂ group, GA₂₄ group and Budesonide (AI) group. The model group and treatment groups were given intratracheal instillation of 5 mg/kg

收稿日期: 2017-08-17

* 基金项目: 天津市应用基础与前沿技术研究计划 (No: 15JCQNJC13500); 武警后勤学院院级基金项目 (No: WHJ2016011)

[通信作者] 王火, E-mail: wanghuo56@126.com

Bleomycin solution to establish pulmonary fibrosis model in mice. After 24 hours, the GA₂₅₀ group was administered with GA solution at the dose of 250 mg/kg, the GA₁₂ and GA₂₄ groups were given inhalation of 4 ml GA solution at the dose of 12 mg/ml and 24 mg/ml respectively, the Budesonide group was given aerosol inhalation of 4 ml Budesonide suspension at the dose of 1 mg/4 ml, the mice in the control group and the model group inhaled the same amount of saline. Atomization treatment was given once a day for 21 days. On the 7th, 14th and 21st day, 5 mice were randomly sacrificed in each group. HE staining and Masson staining were used to evaluate the inflammation and fibrosis of the lung tissues; the level of HYP in serum and the levels of IL-6 and TGF- β_1 in the lung tissues were measured to evaluate the levels of inflammatory factors and collagen; the expression levels of IL-6, IL-17, p-Smad2 and TGF- β_1 proteins were detected by Western blot. **Results** The expression of IL-16 increased on the 7th day after modeling, then gradually decreased; and the expression of IL-17 increased gradually, and the expressions of TGF- β_1 and p-Smad2 also gradually increased. GA₁₂ and GA₂₄ significantly decreased the levels of IL-17, TGF- β_1 and p-Smad2, and the results were better than those of the Budesonide and GA₂₅₀ groups. **Conclusions** Aerosol inhalation of glycyrrhizic acid alleviates Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by IL-17/TGF- β /Smads pathway.

Keywords: GA; aerosol inhalation; pulmonary fibrosis; Bleomycin

肺纤维化 (pulmonary fibrosis, PF) 是由多种因素引起的弥漫性间质性肺疾病, 其主要病理特征是弥漫性肺泡炎、成纤维细胞增殖以及细胞外基质的过度沉积^[1-3], 进而引起进行性肺功能下降, 最终可诱发呼吸衰竭而致死亡^[4]。甘草酸 (glycyrrhizic acid, GA) 是从传统中药光果甘草中提取的天然化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗菌及抗病毒等广泛的药物特性^[5]。前期研究发现, 一定剂量的 GA 具有抗肺纤维化的作用, 但是其有效剂量较大 (灌胃剂量为 250 mg/kg)。结合 GA 具有药物特性及雾化能快速作用于靶器官等优点, 本研究采用 GA 雾化吸入并与 GA 灌胃比较, 研究其抗肺纤维化作用及可能的机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性昆明小鼠 90 只, 体重 18 ~ 20 g, 购自军事医学科学院实验动物研究中心。小鼠适应性喂养 5 d, 食物和纯净水可自由摄取。

1.2 药品、试剂及主要仪器

GA (陕西富捷药业有限公司, 批号: 20140605), 博莱霉素 (日本化药株式会社, 生产批号: 650472), 吸入用布地奈德悬液 (普米克令舒) (澳大利亚 Astra Zeneca Pty Ltd 公司, 产品批号: LOT 318406), 欧姆龙 (Omron) 超声雾化器 NB-150U [乐道克电子制造 (南通) 有限公司], 羟脯氨酸检测试剂盒 (碱) (南京建成生物工程研究所, 批号: 20160701), 小鼠 IL-6、TGF- β_1 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒购自上海拜力生物科技有限公司, 羊抗兔 IgG 购自中杉金桥生物技术有限公司, 羊抗鼠 IgG (H+L)、兔抗 IL-6、兔抗 IL-

17A 抗体购自美国 Proteintech 公司, 鼠抗 β -actin、兔抗 p-Smad2 购自武汉博士德生物工程有限公司, 兔抗 TGF- β_1 购自美国 Affbiotech 公司。

1.3 方法

1.3.1 分组 SPF 级雄性昆明小鼠 90 只随机分成 6 组: 对照组、模型组、GA₂₅₀ 灌胃 (intragastric administration, IA) 组、GA₁₂ 组、GA₂₄ 组及布地奈德雾化 (atomizing inhalation, AI) 组, 每组 15 只。

1.3.2 复制肺纤维化模型及给药 模型组及各给药组分别给予 5 mg/kg 的博莱霉素溶液气管滴注, 复制小鼠肺纤维化模型。24 h 后 IA 组按 250 mg/kg 剂量以 GA 溶液灌胃, GA₁₂ 和 GA₂₄ 组分别给予 12 和 24 mg/ml 剂量的 GA 溶液 4 ml 雾化吸入; AI 组雾化吸入 0.25 mg/ml 的布地奈德混悬液 4 ml; 对照组和模型组分别雾化等量的生理盐水。各组每天雾化 1 次, 连续 21 d。第 7、14 和 21 天每组随机处死 5 只小鼠。小鼠眼球取血, 3 000 r/min 离心 20 min 后取上清, -80℃ 冷冻保存; 颈椎离断处死后, 取右肺上叶, 4% 中性甲醛固定, 包埋、切片, 其余组织 -80℃ 冷冻保存。

1.3.3 HE 染色和 Masson 染色 小鼠肺组织切片作 HE 染色和 Masson 染色。镜下 ($\times 200$) 观察并评价肺组织炎症及纤维化程度。

1.3.4 HYP 含量检测 小鼠肺组织匀浆后, 羟脯氨酸检测试剂盒检测 HYP 含量以明确肺组织中胶原水平, 具体方法依照说明书进行操作。

1.3.5 IL-6 含量检测 ELISA 法测定小鼠血清中 IL-6 含量, 检测炎症因子, 具体方法依照说明书进行。

1.3.6 Western blot 检测 小鼠肺组织中 IL-6、IL-17A、p-Smad2 及 TGF- β_1 蛋白表达水平均经 Western

blot 检测。

1.4 统计学方法

数据分析采用 Graphpad Prism 5 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组比较采用单因素方差分析, 检验方差齐性, 两组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

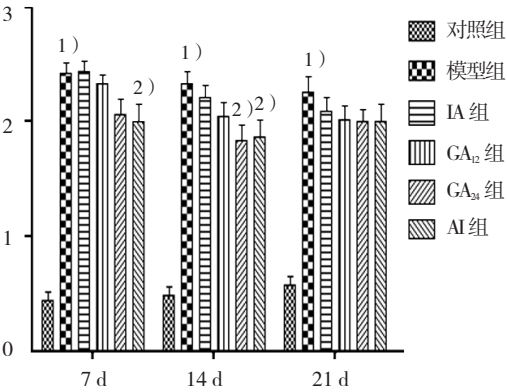
2.1 小鼠肺组织 HE 染色及炎症评分比较

雾化第 7 天, 模型组小鼠肺组织出现大量炎症细胞浸润, 肺泡间隔充血、增厚, 肺泡腔变窄。模型组与对照组炎症评分比较, 采用 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = 16.04, P = 0.000$), 模型组炎症评分高于对照组; GA_{12} 组、 GA_{24} 组及 IA 组与模型组炎症评分比较,

采用单因素方差分析, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); AI 组与模型组炎症评分比较, 差异有统计学意义 ($F = 3.477, P = 0.009$), AI 组炎症评分低于模型组 (见图 1、3)。第 14 天, 模型组炎症评分高于对照组 ($t = 14.23, P = 0.000$); 各治疗组与模型组炎症评分比较, 可见 GA_{24} 组炎症评分低于 IA 和 AI 组 ($F = 3.063, P = 0.018$) (见图 1、4)。第 21 天, 模型组炎症评分高于对照组 ($t = 11.14, P = 0.000$); 各给药组与模型组炎症评分比较, 差异无统计学意义 (见图 1、5)。

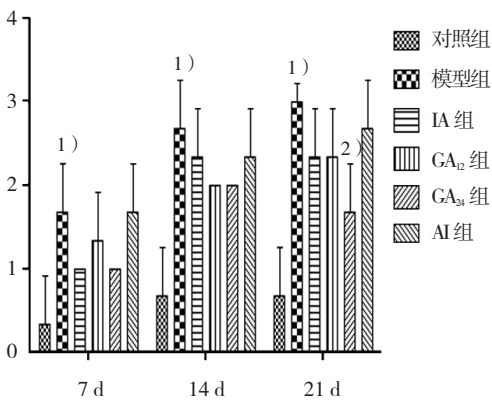
2.2 小鼠肺组织 Masson 染色及纤维化评分比较

雾化第 7 和 14 天, 模型组逐渐出现蓝染的胶原纤维。模型组与对照组纤维化评分比较, 采用 t 检验, 差异有统计学意义 (7 d : $t = 2.828, P = 0.047$; 14 d : $t = 4.243, P = 0.013$), 模型组纤维化评分均高于对照组;



1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与模型组比较, $P < 0.05$

图 1 雾化第 7、14 和 21 天炎症评分



1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与模型组比较, $P < 0.05$

图 2 雾化第 7、14 和 21 天纤维化评分

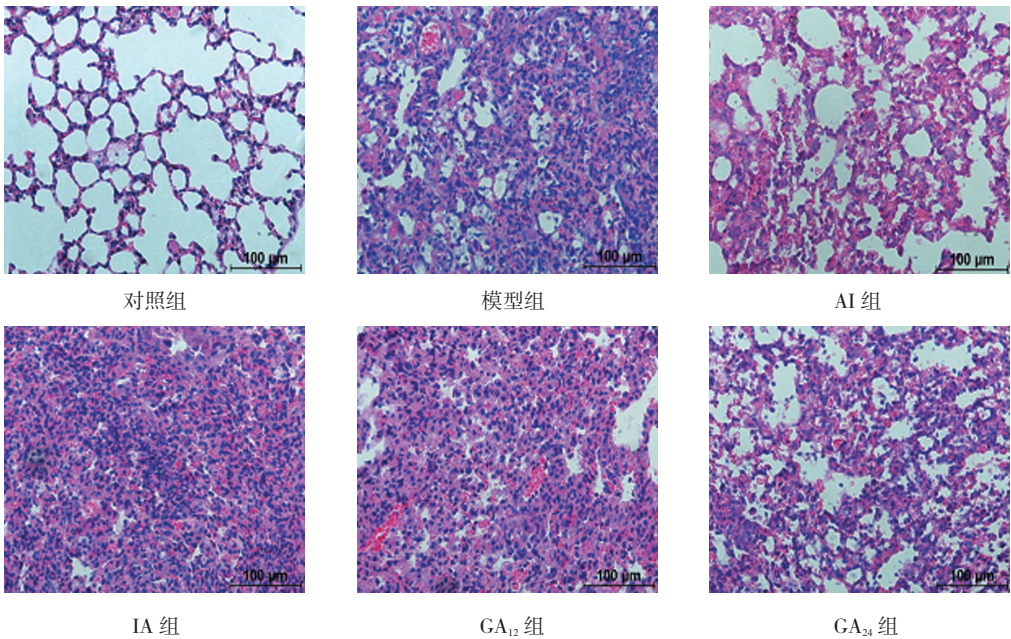


图 3 雾化第 7 天肺组织切片 (HE 染色)

各给药组与模型组纤维化评分比较,经单因素方差分析,差异无统计学意义(见图 2、6、7)。第 21 天,模型组可见大量增生的胶原纤维,纤维化评分高于对照组($t=7.000$, $P=0.020$);各给药组与模型组比较,可见 GA₂₄ 组胶原纤维减少,纤维化评分降低,差异无统计学意义(见图 2、8)。

2.3 小鼠肺组织 HYP 含量比较

雾化第 7 天,模型组与对照组 HYP 含量比较,采用 t 检验,差异有统计学意义($t=13.270$, $P=0.006$),模型组 HYP 含量高于对照组;各给药组与模型组比较,

差异无统计学意义($P>0.05$)。第 14 和 21 天,模型组 HYP 含量均高于对照组(14 d: $t=13.040$, $P=0.006$; 21 d: $t=7.005$, $P=0.020$);各给药组与模型组比较,GA₁₂ 和 GA₂₄ 组可见 MDA 含量降低,且第 21 天时 GA₁₂ 及 GA₂₄ 组 HYP 含量低于 IA 组和 AI 组(14 d: $F=12.030$, $P=0.009$; 21 d: $F=24.750$, $P=0.002$)。见图 9。

2.4 小鼠血清 IL-6 含量比较

雾化第 7 天,模型组与对照组 IL-6 含量比较,采用 t 检验,差异有统计学意义($t=4.642$, $P=0.043$),模型组小鼠血清 IL-6 含量高于对照组;各给药组与

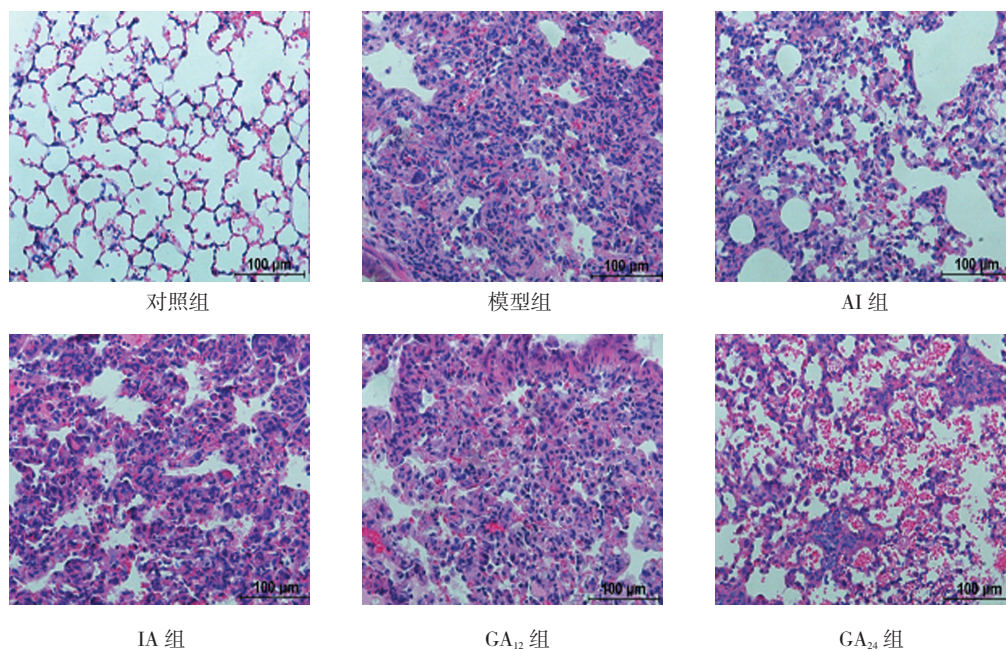


图 4 雾化第 14 天肺组织切片 (HE 染色)

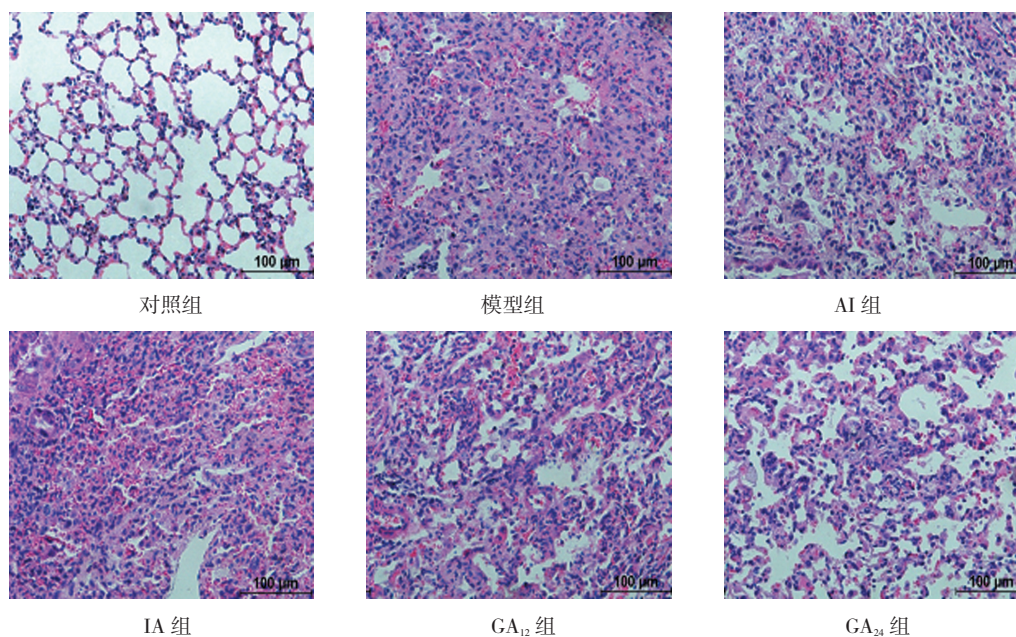


图 5 雾化第 21 天肺组织切片 (HE 染色)

模型组比较, GA₂₄ 组 IL-6 含量降低, 且低于 IA 组和 AI 组 ($F=6.839, P=0.018$)。第 14 和 21 天, 模型组 IL-6 含量高于对照组; 各给药组与模型组比较 IL-6 含量也有降低, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 10。

2.5 小鼠肺组织中 IL-6、IL-17A、p-Smad2 及 TGF-β₁ 蛋白表达水平

Western blot 结果显示(见图 11 ~ 15):雾化第 7 天, 模型组与对照组 IL-6 的表达水平比较, 采用 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=5.290, P=0.034$), 模型组 IL-6 的表达水平高于对照组; 各给药组与模型组 IL-6 的

表达水平比较, 采用单因素方差分析, 差异有统计学意义($F=10.52, P=0.006$), GA₂₄ 组 IL-6 的表达水平降低, 且低于其余各组。第 14 天, 模型组 IL-6 的表达水平高于对照组 ($t=4.972, P=0.008$); 各给药组与模型组比较, 可见 GA₂₄ 组 IL-6 的表达水平降低, 且低于 IA 组和 AI 组 ($F=12.95, P=0.000$)。第 21 天, 模型组 IL-6 的表达水平高于对照组 ($t=5.107, P=0.007$), 而各组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 13。

第 7 天时, 模型组与对照组 IL-17A 的表达水平比较, 采用 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=5.294, P=$

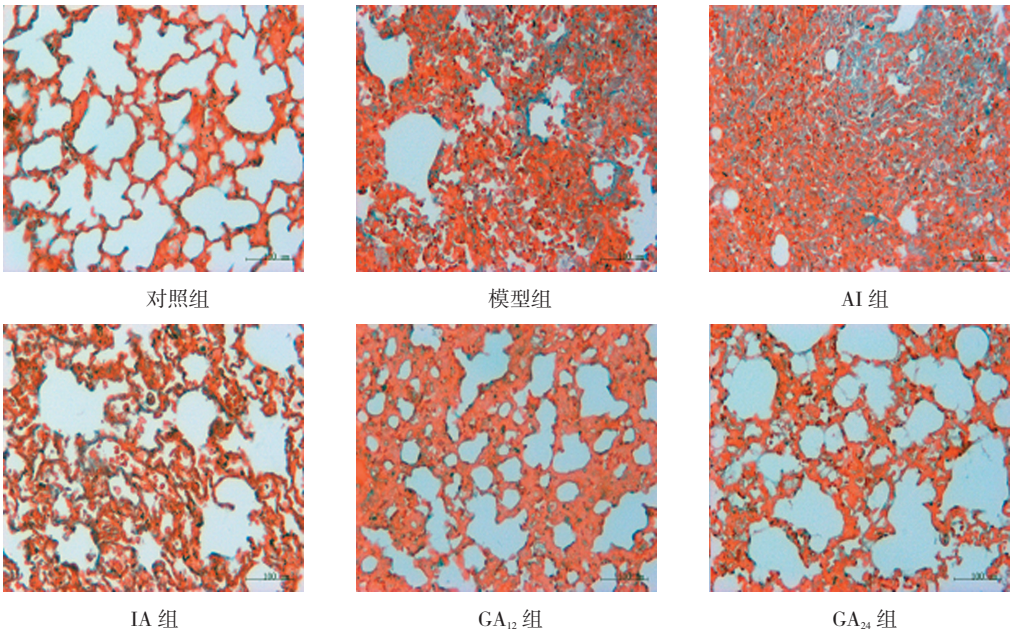


图 6 雾化第 7 天肺组织切片 (Masson 染色)

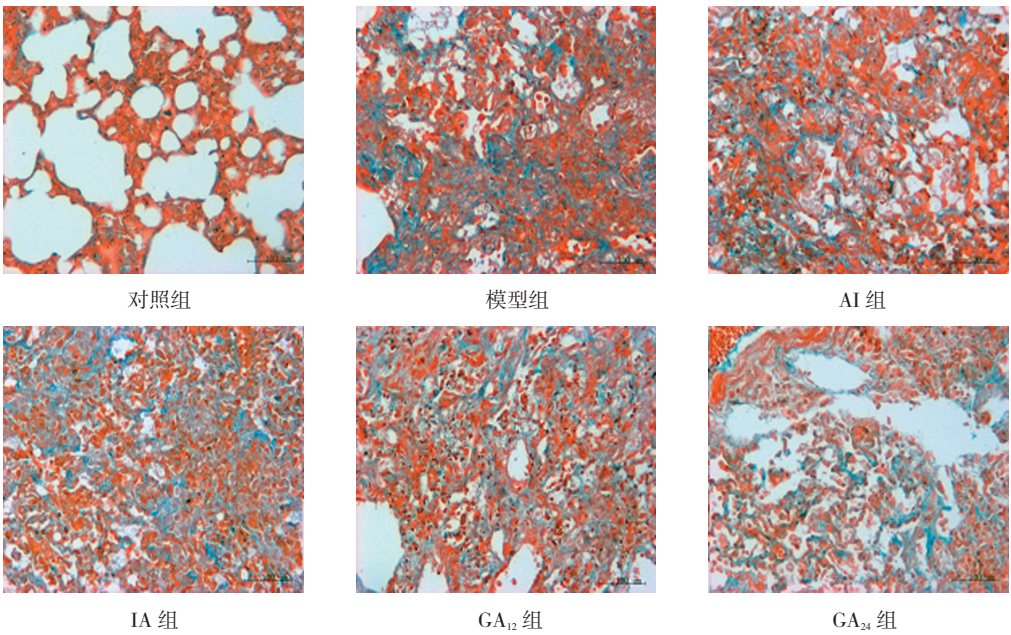


图 7 雾化第 14 天肺组织切片 (Masson 染色)

0.006), 模型组 IL-17A 表达水平高于对照组; 各给药组与模型组 IL-17A 的表达水平比较, 采用单因素方差分析, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。第 14 天, 模型组 IL-17A 表达水平高于对照组 ($t=8.549$, $P=0.001$); 各给药组与模型组比较, 采用单因素方差分析, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。第 21 天, 模型组 IL-17A 表达水平高于对照组 ($t=5.377$, $P=0.006$); 各给药组与模型组比较, 可见 GA₂₄ 组 IL-17A 表达水平降低, 且低于其余各组 ($F=5.492$, $P=0.007$)。见图 14。

雾化第 7 天, 模型组与对照组 p-Smad2 的表达水平比较, 采用 t 检验, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。第 14 天, 模型组 p-Smad2 的表达高于对照组 ($t=6.427$, $P=0.003$); 各给药组与模型组 p-Smad2 的表达水平

比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($F=25.160$, $P=0.000$), GA₂₄ 组 p-Smad2 的表达水平低于其余各组。第 21 天, 模型组 p-Smad2 的表达高于对照组 ($t=3.855$, $P=0.018$); 各给药组与模型组比较, GA₁₂ 和 GA₂₄ 两组 p-Smad2 的表达均有降低, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 14。

第 7 和 14 天时, 模型组与对照组 TGF- β_1 的表达水平比较, 采用 t 检验, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。第 21 天, 模型组与对照组 TGF- β_1 的表达水平比较, 采用 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=13.080$, $P=0.000$), 模型组 TGF- β_1 的表达水平高于对照组; 各给药组与模型组 TGF- β_1 的表达水平比较, 采用单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($F=86.250$, $P=$

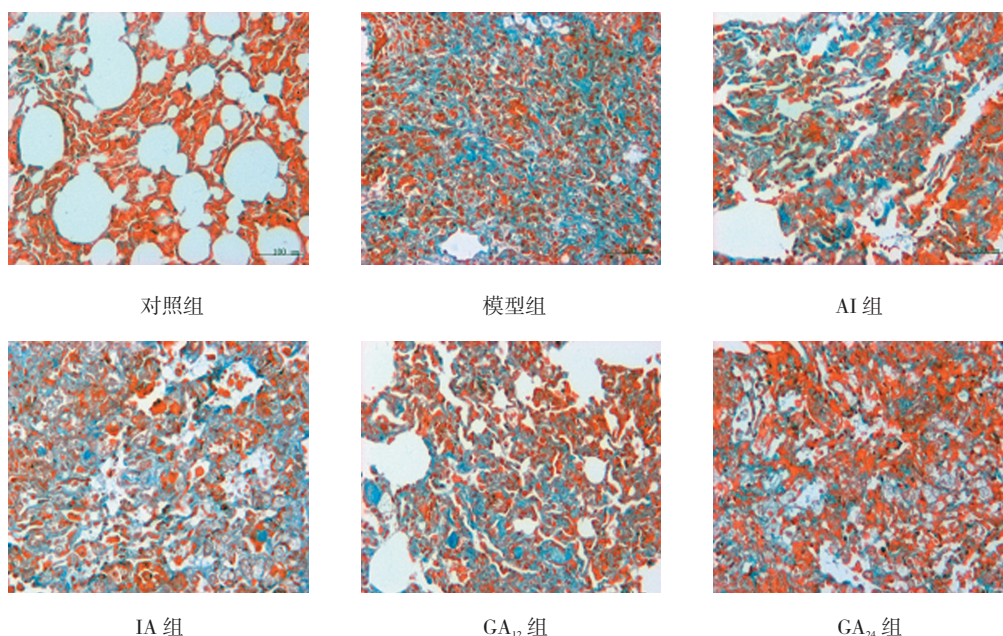
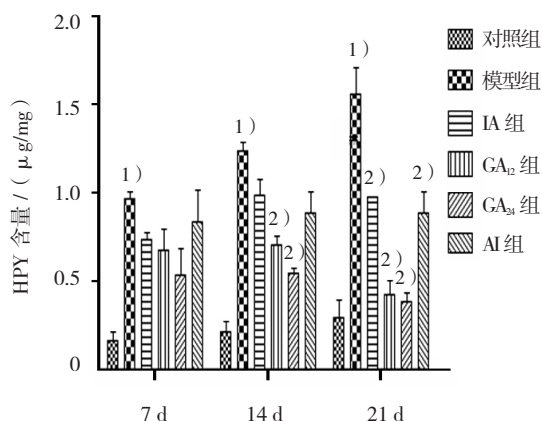
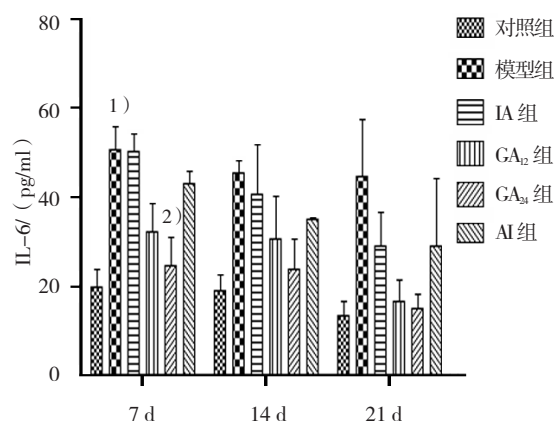


图 8 雾化第 21 天肺组织切片 (Masson 染色)



1) 与对照组比较, $P<0.05$; 2) 与模型组比较, $P<0.05$

图 9 肺组织 HYP 含量比较



1) 与对照组比较, $P<0.05$; 2) 与模型组比较, $P<0.05$

图 10 血清 IL-6 含量比较

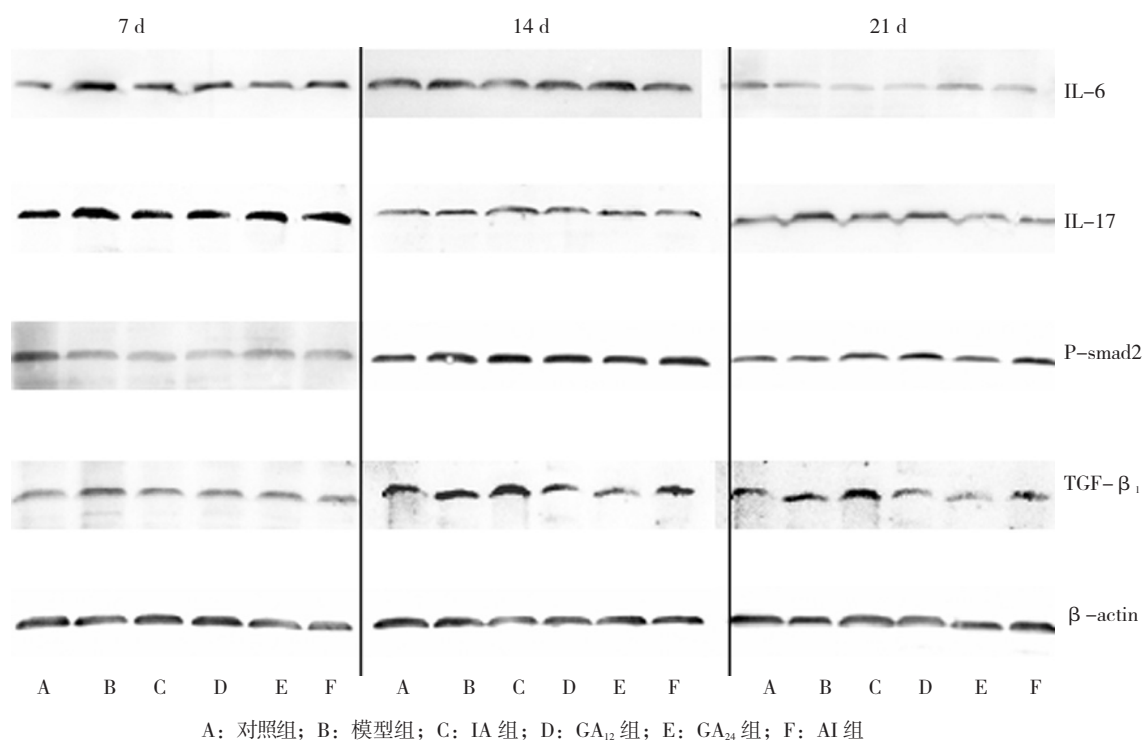
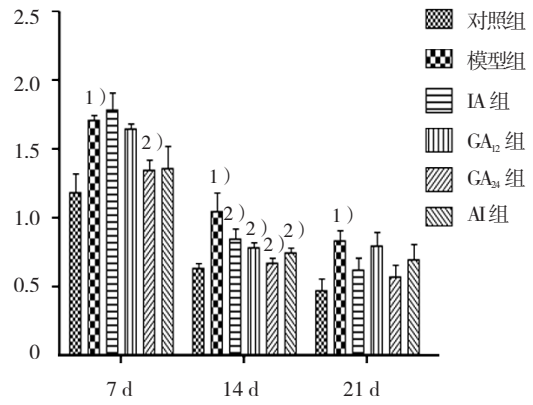
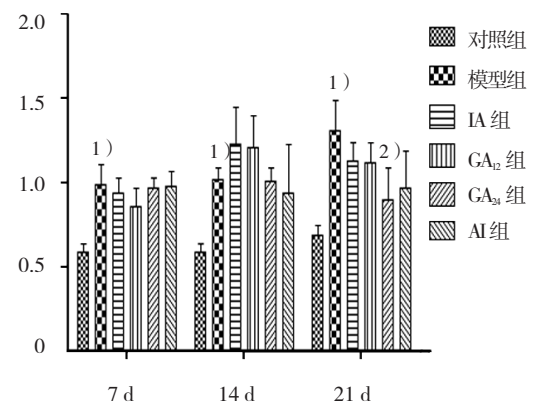


图 11 小鼠肺组织中 IL-6、IL-17A、p-Smad2 及 TGF-β₁ 蛋白表达水平



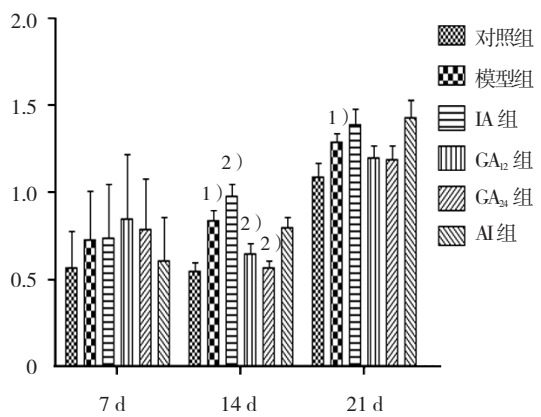
1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与模型组比较, $P < 0.05$

图 12 肺组织 IL-6 表达水平



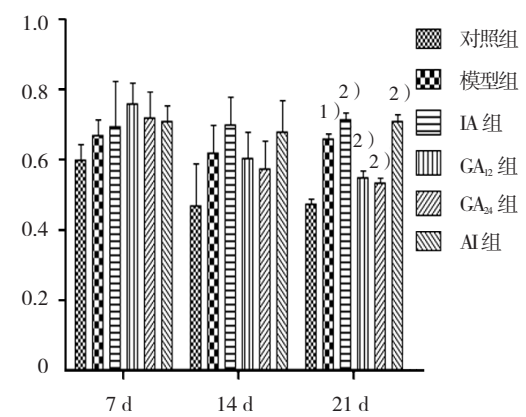
1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与模型组比较, $P < 0.05$

图 13 肺组织 IL-17A 表达水平



1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与模型组比较, $P < 0.05$

图 14 肺组织 p-Smad2 表达水平



1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与模型组比较, $P < 0.05$

图 15 肺组织 TGF-β₁ 表达水平

0.000), GA_{24} 组 $TGF-\beta_1$ 表达水平降低, 且低于 IA 组和 AI 组。见图 15。

3 讨论

目前, 临床治疗肺纤维化仍以激素和免疫抑制剂联合应用为主, 临床疗效欠佳且伴不同程度的不良反应^[6-7]。近年来, 从中草药中寻找有效的治疗药物成为肺纤维化研究的热点。GA 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗菌及抗病毒等广泛的药物特性, 在实验研究中已发现其具有抗肺纤维化作用。根据最新《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》^[8], 雾化吸入治疗呼吸系统疾病具有起效迅速、疗效佳、全身不良反应少等多种优势, 是治疗呼吸系统相关疾病较理想的给药方法。因此, 结合 GA 具有的药物特性及雾化能快速作用于靶器官等优点, 本研究采用 GA 雾化吸入并与 GA 灌胃相比较, 研究其抗肺纤维化作用及可能的机制。

实验结果表明, 正常肺组织肺泡上皮完整, 肺泡腔内少有炎症细胞浸润, 未见肺间质增宽, 少有蓝染的胶原纤维。雾化第 7 天, 模型组肺组织 HE 染色可见肺组织结构严重破坏, 大量炎症细胞浸润; Masson 染色可见肺间质逐渐增宽, 开始出现蓝染胶原纤维。第 14 天, 模型组肺泡腔内炎症细胞浸润有所减轻, 肺间质增宽, 蓝染的胶原纤维增多。而与模型组比较, GA_{12} 和 GA_{24} 两组抑制肺间质的增宽, 蓝染的胶原纤维也有减少, 而胶原表达的标志物 HYP 含量也逐渐增加。第 21 天, 模型组病理切片可见肺间质较宽, 胶原纤维大量增多, HYP 表达量达到顶峰。雾化 GA_{12} 和 GA_{24} 两组与模型组相比胶原面积减少, 且 GA_{24} 组的抗纤维化效果优于 IA 组和 AI 组。

IL-17 是由 Th17 细胞产生的一种重要的促炎症细胞因子, 参与并介导多种炎症反应和自身免疫性疾病的发生和发展^[9-10]。IL-6 作为常见的炎症因子, 在纤维结缔组织和平滑肌增生过程中发挥重要作用^[11]。研究发现, IL-17 和 IL-6 都是引起肺纤维化的关键促炎介质, 与 $TGF-\beta_1$ /Smads 通路密切相关。IL-6 和 IL-17 表达上调, 尤其是 IL-17 表达上调时, 可整体上调 $TGF-\beta_1$ /Smads 通路的表达。本研究发现, IL-6 在复制模型后第 7 天升高后逐渐降低, 而 IL-17 的表达逐步升高, 与其相对应 $TGF-\beta_1$ 、p-Smad2 表达也逐步升高。 GA_{12} 和 GA_{24} 组降低 IL-17、 $TGF-\beta_1$ 及 p-Smad2 水平, 优于 IA 组及 AI 组。IA 初期不能减轻炎症反应,

后期可逐渐减轻纤维化。而 AI 组第 7 天时能抑制 IL-6 的表达且效果优于 GA 组, 说明其可抑制早期的炎症反应, 而对纤维化长期变化无显著改善。因此可推测, 雾化吸入 GA 初期可降低 IL-6 水平以减轻小鼠的炎症反应, 然后通过抑制 IL-17、p-Smad2 及 $TGF-\beta_1$ 表达减轻纤维化程度, 从而改善博莱霉素所致小鼠肺纤维化, 其效果优于 GA_{250} 灌胃; 而布地奈德也可降低 IL-6 和 IL-17 水平, 其减轻炎症疗效与 GA_{24} 相当, 但后期并未抑制 p-Smad2 和 $TGF-\beta_1$ 表达, 可能并不通过 $TGF-\beta_1$ /Smads 通路发挥作用。

综上所述, GA 雾化吸入可通过抑制肺纤维化中 $TGF-\beta$ /Smads 通路的表达来抑制博莱霉素所致小鼠的肺纤维化。雾化吸入 GA 具有应用于肺纤维化临床治疗的价值。

参考文献:

- [1] STRIETER R M, MEHRAD B. New mechanisms of pulmonary fibrosis[J]. Chest, 2009, 136(5): 1364-1370.
- [2] BARKAUSKAS C E, NOBLE P W. Cellular mechanisms of tissue fibrosis 7. New insights into the cellular mechanisms of pulmonary fibrosis[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2014, 306(11): C987-996.
- [3] FERNANDEZ I E, EICKELBERG O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Lancet, 2012, 380(9842): 680-688.
- [4] 相伟宏, 王立峰, 苗运博. 博莱霉素诱导小鼠肺纤维化模型的差异基因表达谱分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(3): 242-249.
- [5] PLOEGER B, MENSINGA T, SIPS A, et al. The pharmacokinetics of glycyrrhizic acid evaluated by physiologically based pharmacokinetic modeling[J]. Drug Metab, Rev, 2001, 33(2): 33125-33147.
- [6] COTTIN V, CRESTANI B, VALEYRE D, et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: french practical guidelines[J]. Eur ResPir Rev, 2014, 23(132): 193-214.
- [7] 郭刚, 王久存, 史颖, 等. 参麦开肺散对 NIH/3T3 成纤维细胞增殖及胶原合成的影响[J]. 解放军医药杂志, 2015, 27(2): 24-28.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》专家制定组[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(34): 2696-2708.
- [9] SHABGAH A G, FATTAHI E, SHAHNEH F Z. Interleukin-17 in human inflammatory diseases[J]. Advances in Dermatology & Alergology, 2014, 31(4): 256-261.
- [10] WEI J, CHEN D. IL-17 cytokines in immunity and inflammation[J]. Emerg Microbes Infect, 2013, 2(9): e60.
- [11] LE T T, KARMOUTY-QUINTANA H, MELICOFF E, et al. Blockade of IL-6 Trans signaling attenuates pulmonary fibrosis[J]. J Immunol, 2014, 193(7): 3755-3768.

(张西倩 编辑)