

## 论著·基础研究

## 白细胞介素-27 在顺铂所致急性肾损伤中的高表达及对细胞凋亡的抑制作用

周培慧, 王 丽

上海交通大学医学院附属第九人民医院肾内科, 上海 200011

**[摘要]** **目的**·探讨白细胞介素-27 (interleukin-27, IL-27) 在顺铂所致急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 中的表达及在 AKI 中对细胞凋亡的抑制作用。**方法**·将 C57BL/6 小鼠随机分为对照组、顺铂组, 于注射顺铂后 24、48、72 h 处死小鼠; 取血清样本, 检测血尿素氮和血清肌酐水平; 实时荧光定量 PCR 检测肾脏组织中 IL-27 亚单位 p28 和 EBI3 在 mRNA 水平的表达变化。将人近端肾小管上皮细胞系 HK-2 分为对照组、IL-27 组、顺铂组及顺铂+IL-27 组, 实时荧光定量 PCR 分析顺铂处理 0.5、1、6、12 和 24 h 后 IL-27 受体 GP130 和 WSX-1 在 mRNA 水平的表达; CCK-8 检测细胞活性; Hoechst 染色观察细胞核形态; Western blotting 检测凋亡相关蛋白 Bax、Bcl-2 和多聚 ADP 核糖聚合酶剪切体 (cleaved poly ADP-ribose polymerase, cleaved PARP) 的表达。**结果**·顺铂组小鼠血尿素氮、血清肌酐的水平呈时间依赖性升高, 肾脏组织中 p28 和 Ebi3 mRNA 的表达水平增加并在顺铂注射 48 h 时出现峰值。顺铂处理 1 h 内 HK-2 细胞 GP130 和 WSX-1 的表达增高, 处理 6、12、24 h 后 GP130 和 WSX-1 的表达无明显变化。与顺铂组比较, 顺铂+IL-27 组细胞活力显著提升, 细胞核浓缩、破裂减少, Bcl-2 表达增加, Bax 及 cleaved PARP 表达下降。**结论**·IL-27 在顺铂所致 AKI 中高表达且可能通过抑制细胞凋亡发挥保护作用。

**[关键词]** 急性肾损伤; 顺铂; 白细胞介素-27; 凋亡

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.04.007 **[中图分类号]** R692.5 **[文献标志码]** A

## Increased expression of interleukin-27 and its inhibitory effect on apoptosis in cisplatin-induced acute kidney injury

ZHOU Pei-hui, WANG Li

Department of Nephrology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

**[Abstract]** **Objective**·To investigate the expression of interleukin-27 (IL-27) in cisplatin-induced acute kidney injury (AKI) and explore its inhibitory effect on apoptosis in AKI. **Methods**·C57BL/6 mice were randomly divided to control group and cisplatin group, in which mice were sacrificed at 24, 48 and 72 h after cisplatin administration. Blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (Scr) levels were estimated. And the levels of mRNA for the IL-27 subunits, i.e. p28 and EBI3 in kidneys were determined by real-time PCR. As for *in vitro* experiments, after cisplatin incubation for 0.5, 1, 6, 12 and 24 h, HK-2 cells, a line of proximal tubular epithelial cells, were collected to assess the expression of IL-27 receptors (GP130 and WSX-1) at mRNA level. After that, HK-2 cells were treated with phosphate buffer saline or recombinant human IL-27 protein after cisplatin treatment, cell viability was detected by CCK-8, nuclear morphology was observed by Hoechst staining, and apoptosis related proteins including Bax, Bcl-2, and cleaved poly ADP-ribose polymerase (PARP) were estimated by Western blotting. **Results**·Compared with control group, BUN and Scr in cisplatin group significantly increased in a time-dependent manner after cisplatin injection. The mRNA levels of p28 and Ebi3 grew in injured kidneys, and their highest expressions were exhibited at 48 h after cisplatin injection. In HK-2 cells, GP130 and WSX-1 mRNA significantly increased at 1 h after cisplatin treatment but reduced to the basal level at 6, 12 and 24 h. IL-27 treatment significantly up-regulated cell viability and alleviated apoptosis and necrosis in cisplatin-treated HK-2 cells. In addition, IL-27 treatment inhibited the cleaved PARP and pro-apoptotic protein Bax, and upregulated antiapoptotic protein Bcl-2 in cisplatin-treated HK-2 cells. **Conclusion**·The expression of IL-27 increases in cisplatin-induced AKI, and it may protect against AKI by reducing cell apoptosis.

**[Key words]** acute kidney injury; cisplatin; interleukin-27; apoptosis

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是以肾功能急剧下降、水电解质代谢紊乱等为特征的临床综合征<sup>[1]</sup>。在全球范围内, AKI 发病率居高不下, 住院患者发病率为 1% ~ 7%, 重症监护室 AKI 发病率则高达 25%<sup>[2]</sup>。AKI 不

仅致死率高, 远期预后也不容乐观, AKI 患者罹患终末期肾脏疾病概率较其他患者增高 3 倍<sup>[3]</sup>。其中, 顺铂的使用是引起 AKI 的常见原因之一<sup>[4]</sup>。迄今为止, 尚无有效的 AKI 治疗措施。因此, 探究顺铂所致 AKI 的发病机制有

**[基金项目]** 上海市自然科学基金 (16ZR1419400) (Natural Science Foundation of Shanghai, 16ZR1419400)。

**[作者简介]** 周培慧 (1992—), 女, 硕士生; 电子信箱: zhoupeihuiy@163.com。

**[通信作者]** 王 丽, 电子信箱: wlyjy73122@126.com。



极其重要的临床意义。

白细胞介素-27 (interleukin-27, IL-27) 是 IL-6/IL-12 家族的新成员, 是由 EB 病毒诱导的基因 3 (Epstein-Barr virus induced 3, EBV3) 和 IL-27 亚单位  $\alpha$  (IL-27 subunit  $\alpha$ , IL-27A, 又称为 p28) 形成的异源二聚体; 其主要由抗原提呈细胞分泌, 通过激活 2 个受体——IL-6 信号传感器 (IL-6 signal transducer, IL6ST, 又称为 GP130) 和 IL-27 受体亚基  $\alpha$  (IL-27 receptor subunit  $\alpha$ , IL27RA, 又称为 WSX-1) 发挥生物学作用<sup>[5]</sup>。既往研究表明 IL-27 在肝炎<sup>[6]</sup>、骨关节炎<sup>[7]</sup>、肺炎<sup>[8]</sup>、风湿性关节炎<sup>[9]</sup>、心肌缺血再灌注损伤<sup>[10]</sup>等多种疾病模型中高表达并发挥保护作用, 其在顺铂所致 AKI 中的作用尚未见报道。本研究旨在探讨 IL-27 在顺铂所致 AKI 中的表达及在该损伤中的作用及可能机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 小鼠 AKI 模型构建

采用 8 周龄健康雄性 C57BL/6 小鼠 (22 ~ 25 g) 构建顺铂所致 AKI 模型。所有小鼠均为 SPF 级, 由上海交通大学医学院附属第九人民医院中心实验室动物房提供。本实验所有操作均获得上海交通大学医学院附属第九人民医院伦理委员会审批通过。将小鼠随机分为对照组和顺铂组, 对照组 6 只, 顺铂组 18 只。应用无菌生理盐水溶解顺铂 (P4394, Sigma, 美国), 配成 1 mg/mL 顺铂溶液。顺铂组按 20 mg/kg 剂量腹腔注射顺铂, 对照组单次腹腔注射等量生理盐水。于注射顺铂后 24、48、72 h 随机选择 6 只顺铂组小鼠取样; 血清样本送上海交通大学医学院附属第九人民医院检验科, 酶法检测血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 及血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN); 留取肾脏组织, 置于 -80 °C 冰箱保存, 用于后续实验。

### 1.2 细胞培养及外源性 IL-27 处理

人近端肾小管上皮细胞系 HK-2 购于中国科学院细胞库, 采用含 10% 胎牛血清 (10270-106, Gibco, 美国) 以及  $1 \times 10^4$  U/L 青霉素、100 mg/L 链霉素的 DMEM/F12 培养基 (C11330500BT, Gibco, 美国), 置于 5% CO<sub>2</sub> 培养箱, 37 °C 条件下培养。将细胞分为对照组、IL-27 组、顺铂组、顺铂 + IL-27 组。细胞接种于 6 孔板, 于传代后 24 h, 顺铂组加入生理盐水配置的浓度为 1 mg/mL 的顺铂溶液, 培养基内顺铂终浓度为 10  $\mu$ mol/L, 对照组加入等量生理盐水。于顺铂处理后多个时间点 (0.5、1、6、12 和 24 h), 收集细胞, 提取 RNA, 检测 *GP130* 及 *WSX-1* mRNA 表达水平。用含有 0.1% 胎牛血清的无菌 PBS 配成

浓度为 100 ng/mL 的重组人 IL-27 蛋白 (2526-IL-010, RD Systems Inc, 美国) 溶液。IL-27 组及顺铂 + IL-27 组在加入生理盐水或顺铂后 1 h 加入重组人 IL-27 蛋白, 使其终浓度为 50 ng/mL。对照组及顺铂组加入等量含有 0.1% 胎牛血清的无菌 PBS。于顺铂处理 24 h 后, 收集细胞进行 Hoechst 染色观察细胞核形态, CCK-8 法检测细胞活力, 以及提取蛋白进行 Western blotting。

### 1.3 组织及细胞总 RNA 提取及实时荧光定量 PCR

TRIzol (15596-026, Thermo Fisher Scientific, 美国) 法提取小鼠肾脏及 HK-2 细胞总 RNA。应用反转录试剂盒 (RR036A, TaKaRa, 日本) 将 RNA 反转录为 cDNA, 反应体系总体积 10  $\mu$ L, 反应条件为 35 °C 15 min, 85 °C 5 s。采用实时荧光定量 PCR 试剂盒 (RR820A, TaKaRa, 日本) 在 384 孔板上进行实时荧光定量 PCR。总反应体系包括 2  $\times$  SYBR 溶液 5  $\mu$ L, ROX reference II 染料 0.2  $\mu$ L, 上、下游引物各 0.2  $\mu$ L, cDNA 1  $\mu$ L, 高温高压处理的双蒸水 3.4  $\mu$ L, 总计 10  $\mu$ L。实时荧光定量 PCR 反应条件为 95 °C 预变性 30 s; 95 °C、5 s, 60 °C、30 s, 40 个循环。每个样本独立检验, 并重复 3 个复孔。以  $\beta$ -actin 为内参, 用  $\Delta\Delta$ Ct 法分析数据。于 PrimerBank 网站检索获取引物序列后由上海博尚公司合成。引物序列见表 1。

表 1 实时荧光定量 PCR 引物序列

Tab 1 Primer sequences of real-time PCR

基因名称	上游引物 (5' $\rightarrow$ 3')	下游引物 (5' $\rightarrow$ 3')
小鼠 <i>Ebi3</i>	GTCCTTCATTGCCACKTACAGGCT	GGAGGGTCSGGCTTGATGAT
小鼠 <i>p28</i>	AGGGARTTCACAGTCAGCCTG	GCCTGGAARGTCAGGAAACAT
小鼠 $\beta$ -actin	GGCTGTATTCCCTCCATCG	CCAGTTGGTAACAATGCCATGT
人 <i>GP130</i>	CCGTGTGGTTACATCTACCCT	CGTGGTTCTGTTGATGACAGTG
人 <i>WSX-1</i>	TCTGTCAGTTCGGTACAAGG	GTTTCTGCATCTCAACAGGAGT
人 $\beta$ -actin	AAGGAGCCCCACGAGAAAAAT	ACCGAACTGCATTGATTCCAG

### 1.4 CCK-8 检测细胞活力

在 96 孔板中加入细胞悬液, 参照 1.2 中进行顺铂及 IL-27 处理后, 每孔按说明书加入 10  $\mu$ L CCK-8 试剂 (GD618, 同仁, 日本), 置于 5% CO<sub>2</sub> 培养箱, 37 °C 反应 1 h。采用酶标仪测量 450 nm 波长处吸光度值 [*D* (450 nm)], 依据公式计算细胞活力: 实验组细胞活力 (%) = [*D* (450 nm)<sub>实验组</sub> - *D* (450 nm)<sub>培养基</sub>] / [*D* (450 nm)<sub>对照组</sub> - *D* (450 nm)<sub>培养基</sub>]  $\times$  100%。

### 1.5 Hoechst 染色

PBS 漂洗细胞 2 次, 吸净漂洗液后多聚甲醛室温固

定 1 h。用 PBS 轻柔洗去多聚甲醛, 用 PBS 配置的新鲜 0.1% Triton (T8200, 索莱宝, 中国) 溶液在冰上反应 1 ~ 2 min, 加入染料 Hoechst 33342 (P0133, 碧云天, 中国) 常温染色 5 min, PBS 漂洗 2 ~ 3 次后, 荧光显微镜下观察。核致密浓染或者破裂呈碎块状视为细胞发生坏死或凋亡。

## 1.6 Western blotting

采用 RIPA 裂解液 (P0013B, 碧云天, 中国) 提取总蛋白, 采用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (P0012, 碧云天, 中国) 测定蛋白浓度。取等量蛋白进行 SDS-PAGE 电泳分离后, 转移到 PVDF 膜上。5 % 脱脂牛奶室温封闭膜 1 h, 4 °C 摇床过夜孵育一抗 Bcl-2 抗体 (Ab182858, Abcam, 美国)、Bax 抗体 (Ab32503, Abcam, 美国)、PARP 抗体 (9532, CST, 美国)、 $\beta$ -actin 抗体 (60008-1-Ig, Proteintech, 美国); TBST 洗膜 3 次, 每次 10 min, 再加入辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的二抗, 室温孵育 1 h; TBST 洗膜 3 次,

每次 10 min, 用 ECL 发光液 (P36599, Millipore, USA) 显影。使用 Image J 软件对条带进行灰度分析。

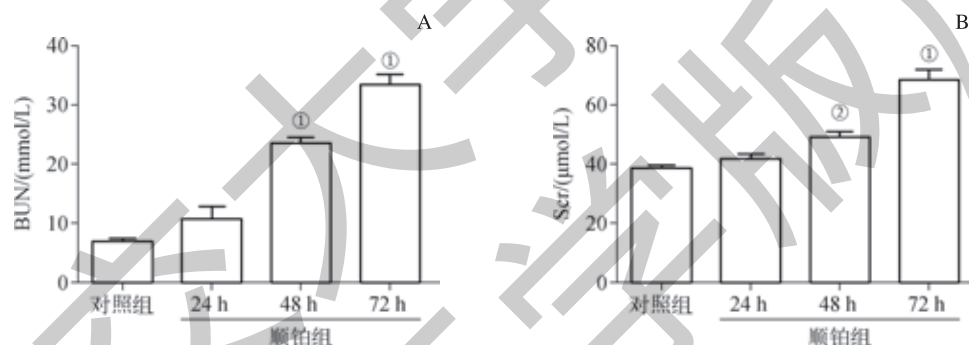
## 1.7 统计学分析

定量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示。2 组之间比较采用  $t$  检验, 多组之间比较采用方差分析。应用 GraphPad Prism 5 软件分析及作图,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 AKI 小鼠 Scr、BUN 水平及 IL-27 在肾脏组织的表达

小鼠腹腔注射顺铂 48 h 后, 顺铂组 Scr 及 BUN 水平均较对照组升高, 差异具有统计学意义 (图 1)。其中, 顺铂组 48 h 的 BUN 水平上升至对照组的 3.38 倍 ( $P=0.000$ ), 72 h 的 BUN 水平上升至对照组的 4.78 倍 ( $P=0.000$ )。顺铂组 48 h 的 Scr 水平较对照组上升 25.7% ( $P=0.001$ ), 72 h 的 Scr 水平较对照组上升 77.2% ( $P=0.000$ )。



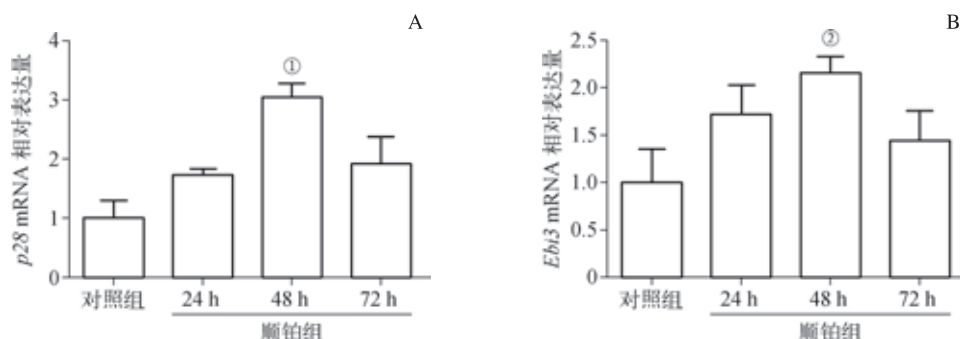
注: A. 小鼠 BUN 水平; B. 小鼠 Scr 水平。<sup>①</sup> $P=0.000$ , <sup>②</sup> $P=0.001$ , 与对照组比较。

图 1 注射顺铂后小鼠 BUN 及 Scr 水平变化

Fig 1 BUN and Scr assessed after cisplatin injection

实时定量 PCR 测定结果显示, 小鼠腹腔注射顺铂后肾组织中  $p28$  和  $Ebi3$  mRNA 相对表达量均较对照组增加, 且在注射顺铂 48 h 的时间点  $p28$  和  $Ebi3$  的表达水平达到

峰值 (图 2)。其中。注射顺铂 48 h 时,  $p28$  mRNA 的相对水平为对照组的 3.03 倍 ( $P=0.000$ ),  $Ebi3$  mRNA 的相对水平为对照组的 2.16 倍 ( $P=0.020$ )。



注: A.  $p28$  mRNA 相对表达量; B.  $Ebi3$  mRNA 相对表达量。<sup>①</sup> $P=0.000$ , <sup>②</sup> $P=0.020$ , 与对照组比较。

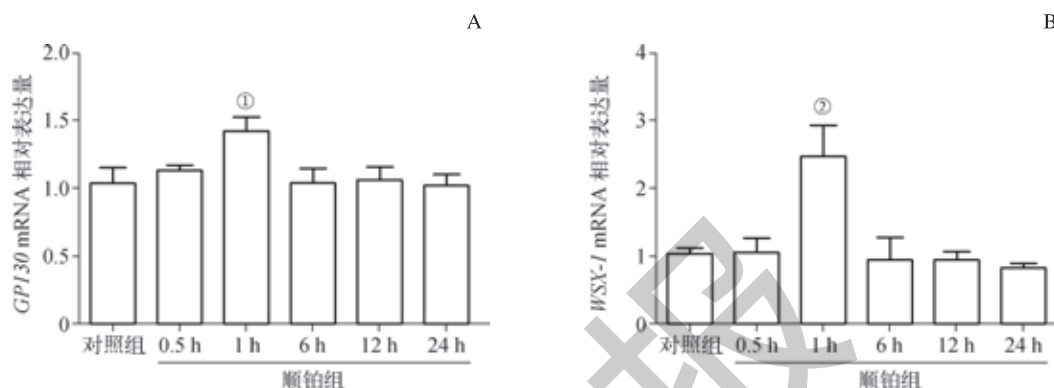
图 2 注射顺铂后小鼠肾脏组织  $p28$  及  $Ebi3$  mRNA 水平变化

Fig 2 Levels of  $p28$  and  $Ebi3$  mRNA in renal tissue assessed after cisplatin injection

## 2.2 人近端肾小管上皮细胞中 IL-27 受体的表达

实时荧光定量 PCR 检测表明顺铂 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) 刺激 1 h 内 IL-27 受体——*GP130* 和 *WSX-1* 在 HK-2 细胞内的表达上调。其中在 1 h 时间点 *GP130* 和 *WSX-1* mRNA 相

对水平明显增加 (均  $P < 0.05$ )；但随着时间延长, *GP130* 和 *WSX-1* 表达恢复正常, 6、12 及 24 h 时其表达无明显变化 (图 3)。



注: A. *GP130* mRNA 相对表达量; B. *WSX-1* mRNA 相对表达量。①  $P=0.035$ , ②  $P=0.004$ , 与对照组比较。

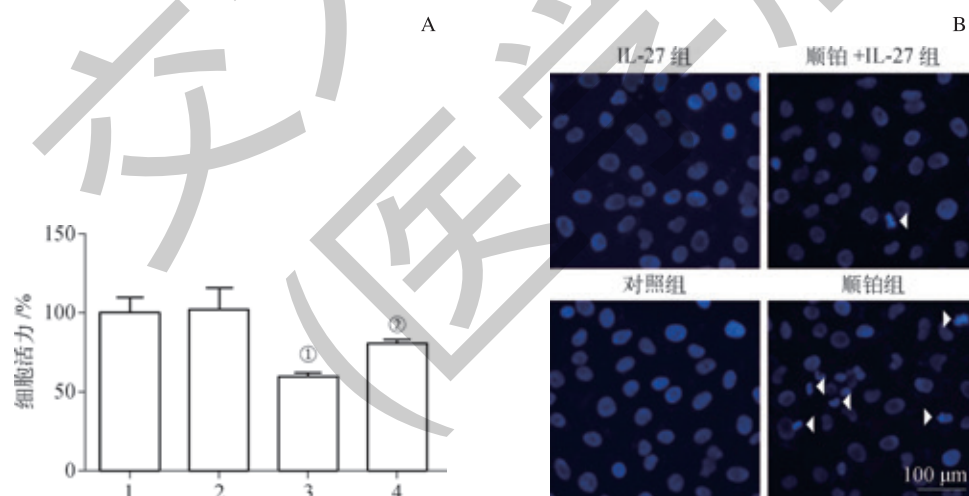
图 3 人近端肾小管上皮细胞经顺铂处理后 IL-27 受体 mRNA 水平变化

Fig 3 Levels of IL-27 receptor mRNA in human proximal tubular epithelial cells after cisplatin incubation

## 2.3 细胞活力、核形态变化

顺铂处理 24 h 后, 顺铂组较对照组细胞活力下降 40.2% ( $P=0.015$ ); 与顺铂组相比, 顺铂+IL-27 组细胞活力增加 35.3% ( $P=0.003$ ) (图 4A)。Hoechst 染色显示,

与对照组相比, 顺铂组细胞核浓染、核碎裂增加; 与顺铂组相比, 顺铂+IL-27 组细胞细胞核浓染、核碎裂减少 (图 4B)。



注: A. 细胞活力; B. Hoechst 染色。1. 对照组; 2. IL-27 组; 3. 顺铂组; 4. 顺铂+IL-27 组。①  $P=0.015$ , 与对照组比较; ②  $P=0.003$ , 与顺铂组比较。箭头示典型呈现致密浓染的凋亡细胞。

图 4 人近端肾小管上皮细胞处理后细胞活力及细胞核形态变化

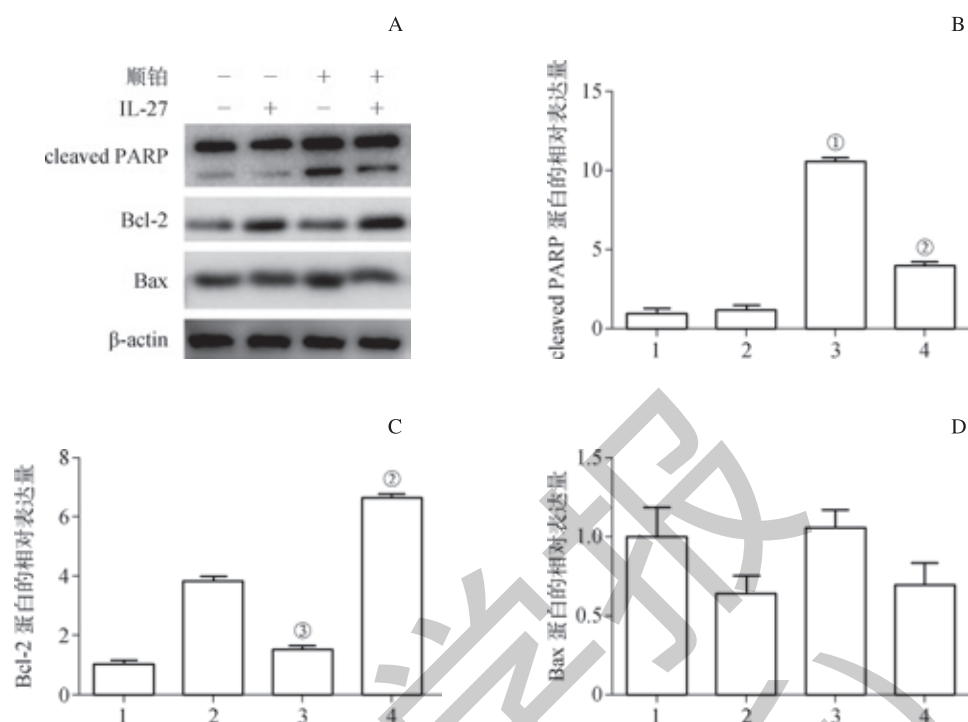
Fig 4 Cell viability and nuclear morphology of human proximal tubular epithelial cells after certain treatment

## 2.4 凋亡相关蛋白的表达变化

Western blotting 结果显示, 与对照组相比, 顺铂处理 HK-2 细胞 24 h 后凋亡相关蛋白 cleaved PARP、Bcl-2、Bax 的表达量显著增加; 外源性 IL-27 可显著抑制顺铂

所致的 cleaved PARP 的表达增加, 以及提高抗凋亡蛋白 Bcl-2 的相对表达量, 但对促凋亡蛋白 Bax 表达无明显影响 (图 5)。





注: A. 电泳图; B ~ D. cleaved PARP、Bcl-2 和 Bax 蛋白的相对表达量。1. 对照组; 2. IL-27 组; 3. 顺铂组; 4. 顺铂 + IL-27 组。<sup>a</sup> $P=0.000$ , <sup>b</sup> $P=0.012$ , 与对照组比较, <sup>c</sup> $P=0.000$ , 与顺铂组比较。

图 5 Western blotting 检测人近端肾小管上皮细胞凋亡相关蛋白 (Bax、Bcl-2、cleaved PARP) 表达

Fig 5 Apoptosis related proteins including Bax, Bcl-2, and cleaved PARP of human proximal tubular epithelial cells assessed by Western blotting

### 3 讨论

本研究显示 IL-27 及其受体在顺铂所致 AKI 动物模型及细胞模型中早期高表达。人近端肾小管上皮细胞予以外源性 IL-27, 可缓解顺铂导致的细胞活力下降, 并减少细胞凋亡。

IL-27 在多种器官及上皮细胞损伤早期高表达。Cao 等<sup>[11]</sup>发现在通过盲肠穿刺结扎构建的脓毒症模型小鼠中, 手术后 6 h 肺组织内 *p28* 及 *Ebi3* mRNA 表达水平增高, 手术后 24 h、48 h 其表达逐步下降。Yang 等<sup>[12]</sup>发现在皮肤损伤 6 h 后, *p28* mRNA 水平显著增加, 在 24 h 及 48 h 其表达回落至基线以下。IL-27 在 AKI 中是否高表达, 目前尚未有报道。本研究结果表明, 顺铂注射 48 h 后小鼠肾功能下降, 伴随肾脏组织中 IL-27 表达明显增加; 在体外顺铂处理人近端肾小管上皮细胞模型中进一步确认, IL-27 受体在顺铂处理后也明显增加。这些研究结果提示 IL-27 在 AKI 中可能起到重要作用。

IL-27 主要由抗原提呈细胞及巨噬细胞产生。既往研究<sup>[13]</sup>表明在 AKI 的病理过程中抗原提呈细胞及巨噬细胞被激活并且浸润到肾脏组织, AKI 发生后 IL-27 的高表达可

能由以上细胞浸润入肾脏组织所导致。但其仅在 AKI 早期高表达, 故其依赖自身分泌难以发挥作用, 而外源性 IL-27 可能发挥一定保护作用。基于此, 本研究进一步通过体外实验探究外源性 IL-27 可能发挥的作用。结果表明, 外源性 IL-27 明显改善顺铂导致的细胞活力下降及细胞核致密浓染和破裂。

细胞凋亡在顺铂所致 AKI 中发挥重要作用。AKI 发展中凋亡细胞数量增加, 将导致肾小管上皮细胞萎缩和间质纤维化<sup>[14]</sup>, 以及蛋白尿进一步增多, 诱导肾功能恶化<sup>[15]</sup>。因此, 抑制顺铂导致的细胞凋亡, 有望缓解肾功能恶化。细胞凋亡受到一系列凋亡相关蛋白的调节。Bax 是促凋亡蛋白, 其作为线粒体膜上重要的离子通道组成部分, 可促使细胞色素 C 转运至线粒体内部, 激活胱天蛋白酶 (caspase) 途径, 从而促进凋亡发生<sup>[16]</sup>。Bcl-2 为抗凋亡蛋白, 其阻止细胞染色质浓缩及 DNA 裂解, 从而抑制凋亡的发生。PARP 是细胞凋亡核心成员 caspase 的切割底物, PARP 剪切体 cleaved PARP 被认为是细胞凋亡的一个重要指标。既往研究<sup>[17]</sup>表明 IL-27 可以通过减少凋亡缓解雌激素缺失导致的骨质疏松。因此, 本实验进一步通过体外实验检测 IL-27 作用后凋亡相关蛋白表达水平的变

化。结果显示较顺铂组, IL-27与顺铂联合作用时 Bax 及 cleaved PARP 蛋白表达呈下降趋势, Bcl-2 蛋白表达呈上升趋势, 提示 IL-27 可能通过降低顺铂导致的细胞凋亡保护肾功能。

综上所述, 本研究通过体内与体外顺铂所致 AKI 模型发现 IL-27 高表达, 其对细胞凋亡有抑制作用。但其对 AKI 是否起保护作用及可能的作用机制需要在动物模型中进一步验证。

## 参·考·文·献

- [1] Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury[J]. *Lancet*, 2012, 380(9843): 756-766.
- [2] de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score[J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26(7): 915-921.
- [3] Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis[J]. *Crit Care*, 2006, 10(73): 496-504.
- [4] Lebwohl D, Canetta R. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update[J]. *Eur J Cancer*, 1998, 34(10): 1522-1534.
- [5] Pflanz S, Timans JC, Cheung J, et al. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *Immunity*, 2002, 16(6): 779-790.
- [6] Basset L, Chevalier S, Danger Y, et al. Interleukin-27 and IFN $\gamma$  regulate the expression of CXCL9, CXCL10, and CXCL11 in hepatitis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2015, 93(12): 1355-1367.
- [7] Pickens SR, Chamberlain ND, Volin MV, et al. Local expression of interleukin-27 ameliorates collagen-induced arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(8): 2289-2298.
- [8] Su Y, Yao H, Wang H, et al. IL-27 enhances innate immunity of human pulmonary fibroblasts and epithelial cells through upregulation of TLR4 expression[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 310(2): 133-141.
- [9] Tanida S, Yoshitomi H, Ishikawa M, et al. IL-27-producing CD14<sup>+</sup> cells infiltrate inflamed joints of rheumatoid arthritis and regulate inflammation and chemotactic migration[J]. *Cytokine*, 2011, 55(2): 237-244.
- [10] Ma MC, Wang BW, Yeh TP, et al. Interleukin-27, a novel cytokine induced by ischemia-reperfusion injury in rat hearts, mediates cardioprotective effects via the gp130/STAT3 pathway[J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(3): 22-34.
- [11] Cao J, Xu F, Lin S, et al. IL-27 controls sepsis-induced impairment of lung antibacterial host defence[J]. *Thorax*, 2014, 69(10): 926-937.
- [12] Yang B, Suwanpradit J, Sanchez-Lagunes R, et al. IL-27 facilitates skin wound healing through induction of epidermal proliferation and host defense[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(5): 1166-1175.
- [13] Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(12): 773-789.
- [14] Qi W, Niu J, Qin Q. Glycated albumin triggers fibrosis and apoptosis via an NADPH oxidase/Nox4-MAPK pathway-dependent mechanism in renal proximal tubular cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 405: 74-83.
- [15] Ishibashi Y, Matsui T, Ohta K, et al. PEDF inhibits AGE-induced podocyte apoptosis via PPAR- $\gamma$  activation[J]. *Microvasc Res*, 2013, 85: 54-58.
- [16] Yang SD, Bai ZL, Zhang F, et al. Levofloxacin increases the effect of serum deprivation on anoikis of rat nucleus pulposus cells via Bax/Bcl-2/caspase-3 pathway[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2014, 24(9): 688-696.
- [17] Shukla P, Mansoori MN, Kakaji M, et al. IL-27 alleviates bone loss in estrogen deficient conditions by induction of early growth response-2 gene[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(11): 4686-4699.

[收稿日期] 2019-01-02

[本文编辑] 崔黎明

