

## 慢性阻塞性肺疾病大鼠模型中瘦素及白介素-8的表达分析

宋雅妹<sup>1</sup> 张薇<sup>1△</sup> 梁蕊<sup>2</sup> 巩翠珂<sup>1</sup> 周慧会<sup>1</sup>

(1 哈尔滨医科大学第一附属医院 黑龙江 哈尔滨 150001 ;

2 哈尔滨医科大学第四附属医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

**摘要** 目的 观察 COPD 大鼠模型中瘦素(leptin)、白细胞介素 8(IL-8)的表达情况,分析其相关性,探讨 leptin 在 COPD 发生发展中的作用及意义。方法 36 只雄性 SD 大鼠随机分为①健康对照组;②COPD 模型 1 组:分别于第(1、14)d 经气管内注入内毒素 200ug,熏 5%香烟(第 1、14d 除外) 2h/d,共 4 周;③COPD 模型 2 组:单纯熏 5%香烟 2h/d,共 12 周。观察肺组织病理变化,免疫组化法测定 leptin、IL-8 在支气管肺组织的表达情况,放免法测定血清 leptin 及 IL-8 浓度。结果 细胞因子 leptin 及炎症因子 IL-8 在支气管肺组织阳性表达。LPS 联合熏烟诱导 COPD1 组支气管肺组织中 leptin( $52.67 \pm 04.72$ )和 IL-8( $59.56 \pm 3.94$ )表达较单纯熏烟诱导 COPD2 组 leptin( $38.89 \pm 2.57$ )和 IL-8( $55.22 \pm 3.42$ )表达明显升高  $P < 0.05$ ,两组 COPD 大鼠模型支气管肺组织中 leptin 及 IL-8 表达较正常对照组 leptin( $16.90 \pm 1.52$ )和 IL-8( $28.00 \pm 4.24$ )表达均明显增高  $P < 0.05$ ,COPD1 组血清中 leptin( $3.26 \pm 0.95$ )ng/mL 和 IL-8( $107.51 \pm 13.38$ )pg/mL 较 COPD2 组中 leptin( $2.42 \pm 0.69$ )ng/mL 和 IL-8( $94.07 \pm 11.20$ )pg/mL 明显增高  $P < 0.05$ ,两组 COPD 大鼠模型血清中 leptin 及 IL-8 浓度较正常对照组 leptin( $0.95 \pm 0.56$ )ng/mL 和 IL-8( $39.48 \pm 6.35$ )pg/mL 浓度显著升高  $P < 0.05$ 。血清中 Leptin 与 IL-8 表达水平呈显著正相关( $r$  值分别为 0.72 0.67 0.84 均  $P < 0.05$ )。经过  $q$  检验,两两之间比较均有统计学意义。结论 leptin 和 IL-8 均参与 COPD 炎症反应过程,并且具有相关性,LPS 促进二者的表达。

**关键词** 慢性阻塞性肺疾病;瘦素;白介素-8;内毒素

**中图分类号** Q95-3 R563 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)24-4633-05

## The Analysis of Leptin and Interleukin-8 Expression in Rat Models of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

SONG Ya-mei<sup>1</sup>, ZHANG Wei<sup>1△</sup>, LIANG Ru<sup>2</sup>, GONG Cui-ke<sup>1</sup>, ZHOU Hui-hui<sup>1</sup>

(1 The First Affiliated Hospital of Harbin University, Harbin Heilongjiang 150001, China;

2 The Fourth Affiliated Hospital of Harbin University, Harbin Heilongjiang 150001, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the expression matter of leptin and IL-8 in rat models of COPD, and analyse their relevance, investigate the value of leptin in the development of COPD. **Methods:** 36 Male SD rats were randomly divided into 3 groups: (1) Control group: untreated rats;(2)COPD1: rats were intratracheally administered LPS (200  $\mu$ g) on d 1 and 14 and exposed to 5% smoke for 2 h daily for 4 consecutive weeks;(3) COPD2: rats were exposed to 5% smoke for 2 h daily for 12 consecutive weeks. To observe the pathological changes of the lung tissues, and take immunohistochemistry to determine leptin and IL-8 levels expressed in bronchial lung tissue. Serum leptin and IL-8 concentration was examined by radio-immunity method. **Results:** The cell factor leptin and inflammatory factor IL-8 in bronchial lung tissue were positive expressed. The expression of leptin ( $52.67 \pm 04.72$ ) and IL-8 ( $59.56 \pm 3.94$ ) in COPD 1 group was higher than that in COPD2 group leptin( $38.89 \pm 2.57$ ) and IL-8( $55.22 \pm 3.42$ ),  $P < 0.05$ ; Both leptin and IL-8 expression in two COPD model groups were higher than that in the normal group ( $16.90 \pm 1.52$ ) and ( $28.00 \pm 4.24$ ),  $P < 0.05$ ; In the COPD1 group, serum leptin level ( $3.26 \pm 0.95$ ) ng/mL and IL-8( $107.51 \pm 13.38$ ) levels were markedly higher than that in the COPD2 group( $2.42 \pm 0.69$ )ng/ml and ( $94.07 \pm 11.20$ ) pg/mL,  $P < 0.05$ , and these levels in both COPD groups increased dramatically compared with that in controls ( $0.95 \pm 0.56$ )ng/mL and IL-8 ( $39.48 \pm 6.35$ ) pg/mL,  $P < 0.05$ . There was negative correlation between leptin and IL-8 expression( $r=0.72$  0.67 0.84 all  $P < 0.05$ ) in blood. The comparison between the two groups had statistical significance after inspection. **Conclusion:** Leptin and IL-8 play important roles in the occurrence and development of COPD, which is correlated with each other. In addition, LPS facilitates the expression of leptin and IL-8.

**Key words:** Chronic obstructive pulmonary disease; Leptin; Interleukin-8; LPS

**Chinese Library Classification(CLC):** Q95-3, R563 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2012)24-4633-05

## 前言

**作者简介** 宋雅妹(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:慢性阻塞性肺疾病、肺癌。E-mail: 541286051@qq.com

**△通讯作者** 张薇,呼吸内科教授,副主任医师,博士研究生导师。

E-mail: zweipoza@163.com

(收稿日期 2012-02-07 接受日期 2012-02-29)

COPD 的特征性改变是气道、肺实质及肺血管的慢性炎症,具有活性的中性粒细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞等炎症细胞通过释放不同的炎症细胞因子破坏肺脏结构,参与 COPD 的发病过程。有研究显示 leptin 是促炎因子,可以促进炎症介质的释放<sup>[1]</sup>,在感染和炎症过程中 leptin 的生成增加<sup>[2]</sup>。leptin 独立于营养指标而与 COPD 相关<sup>[3]</sup>。IL-8 是选择性中性粒细胞趋化因子,在 COPD 炎症中的作用主要是通过趋化、激活中性粒细胞

而实现的,并且激活的中性粒细胞合成释放 IL-8 增加,形成恶性循环,是 COPD 发病过程中的重要炎症介质,感染是 COPD 发病的重要因素之一,本研究旨在通过不同方法建立 COPD 大鼠模型,观察 leptin 与 IL-8 的表达情况,分析二者相关性及其与 LPS 的相关性,探讨 leptin 是否可以作为局部及全身炎症介质,评估 COPD 病情程度。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

8 周龄清洁级雄性 SD 大鼠,体重( $200 \pm 20$ )g,购自白求恩医科大学动物实验中心,实验用烟为大光牌过滤嘴香烟(山西昆明烟草有限责任公司生产,焦油量 15mg,烟气烟碱量 1.1mg)。leptin 及 IL-8 免疫吸附测定试剂盒购自北京博奥森生物技术公司,放免盒购自北京福瑞生物技术有限公司,LPS 购自哈尔滨弘博鑫业生物公司。

### 1.2 实验方法

动物分组及吸烟方法 8 周龄健康雄性 SD 大鼠 36 只,体重( $200 \pm 20$ )g,随机分为①健康对照组;②COPD 模型 1 组;共 4 周;③COPD 模型 2 组;共 12 周。分笼饲养于动物实验室,室温( $20 \pm 2$ )℃,湿度 40%-70%,12 h 交替采光,普通饲料喂养,自由饮水进食。参照许三林等的方法自制实验性大鼠被动吸烟装置(自动助燃烟缸)。健康对照组(组饲养 4 周;组饲养 12 周),COPD1 组:分别于第(1、14)d 经气管内注入内毒素 200  $\mu$ g,熏 5%香烟(第 1、14d 除外) 2h/d,共 4 周;COPD2 组:单纯熏 5%香烟 2h/d,共 12 周。对照组与吸烟组饲养环境相同,但不吸烟。

### 1.3 标本采集

建模成功后以 25% 乌拉坦(1000 mg/kg)腹腔注射麻醉,腹主动脉取血 4 mL,3000 r/min 离心 15 min,分离血清后分装至 -70℃ 冰箱中保存。采用放免法分别检测血清中 leptin、IL-8 浓度,严格按照试剂盒说明书进行操作。同时取大鼠肺脏浸泡在福尔马林溶液中固定 3-5 天,进行石蜡固定,切片,HE 染色、免疫组化。

### 1.4 免疫组化方法

大鼠肺组织 leptin 蛋白及 IL-8 的检测 取各组大鼠右肺中叶距肺门 1/3 处矢状面横贯取材,在 4℃ 生理盐水中漂洗干净,立即投入含有 0.1% DEPC 水处理的 4% 福尔马林溶液中固定,用超薄切片机切成 5  $\mu$ m 厚的切片。贴于涂有 10% 多聚赖氨酸的载玻片上,用于 leptin 及 IL-8 的检测。按试剂盒的说明进行操作。应用 PAS800 全电脑病理图像分析仪(美国 Biochem 公司)分析,阳性信号为胞浆/胞核内棕黄色颗粒,400 倍光镜下选择内径 100-200  $\mu$ m 的细支气管连同周围肺泡区,随机选取 3 个视野,计算机测量并计算阳性信号积分吸光度。

### 1.5 统计学方法

全部数据用 SPSS17.0 统计学软件处理,计量资料以  $\bar{S}$  表示,组间差异采用方差分析及  $q$  检验,相关性分析采用 Person 分析法, $P < 0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般状态

COPD 模型组大鼠的体重增长明显缓慢,如图 1 所示,模型组大鼠出现毛发失去光泽,变黄,神情倦怠,活动减少,鼻翼煽动,口唇紫绀,呼吸急促,喘息等表现。

### 2.2 病理结果

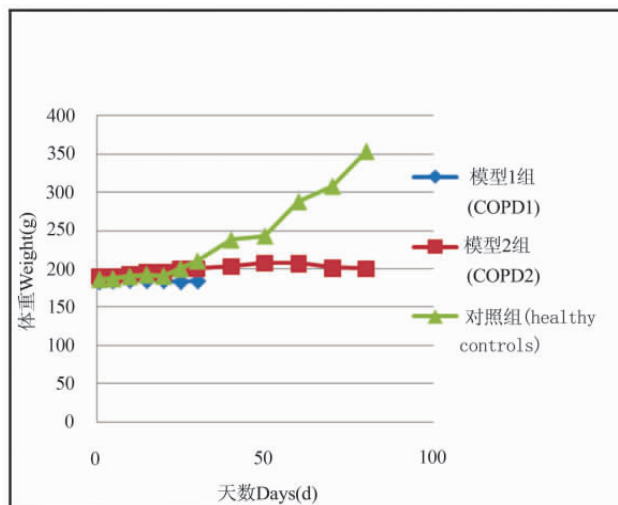


图 1 实验过程中观察到的各组大鼠平均体重变化

Fig.1 Changes in mean body weights of rats

2.2.1 大体肉眼所见 COPD 模型组大鼠肺组织较对照组明显增大,颜色苍白,表面可见肺大泡形成,表面无出血,无液体渗出。

2.2.2 光镜下所见 COPD 模型组大鼠局灶性肺泡壁增厚,气管和血管周围有中性粒细胞、淋巴细胞、单核巨噬细胞浸润,局灶性出血,多灶状小脓肿灶,肺泡壁变薄,靠被膜区域的肺泡壁断裂,多处肺大泡形成(肺气肿)。(如图 2-4)。

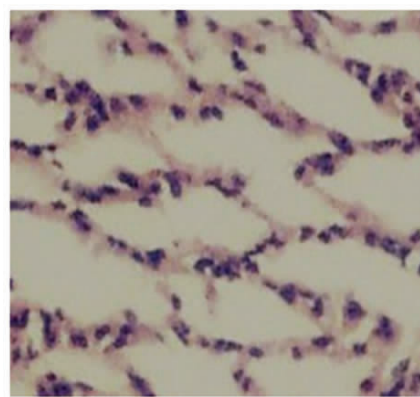


图 2 正常肺组织 (HE 染色 400 倍)

Fig.2 Normal lung tissues (H&E staining, x400)

2.2.3 免疫组化结果 (1) leptin 的表达 leptin 在支气管肺组织表达阳性,肺泡壁、炎细胞表达较为明显,正常对照组有少量表达,COPD 组和正常组之间比较,leptin ( $16.90 \pm 1.52$ ) 表达显著增加,差异均有统计学意义。COPD1 组 ( $52.67 \pm 4.72$ ) 和 COPD2 ( $38.89 \pm 2.57$ ) 组之间比较,前者 leptin 表达明显增加,差异有统计学意义。经过  $q$  检验,两两之间比较均有统计学意义(如图 5-7 表 1)。

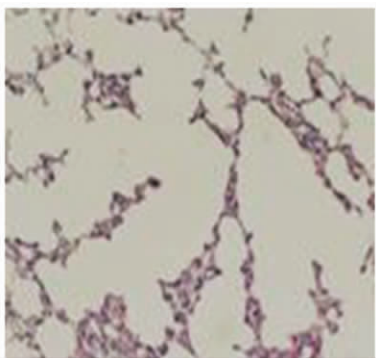


图3 COPD1 组(HE 染色 ,400 倍)

Fig.3 COPD1 group (HE&amp; staining, x400)

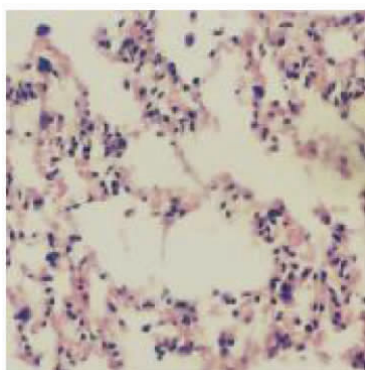


图4 COPD2 组(HE 染色 400 倍)

Fig.4 COPD2 group (H&amp;E staining, x400)

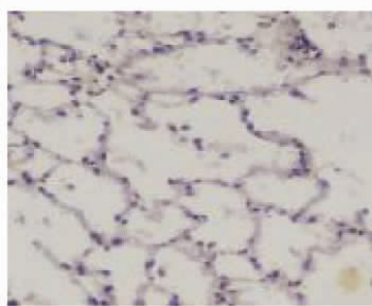


图5 正常对照组 Leptin 的表达(400 倍)

Fig.5 Leptin expression in normal lung tissues (x400)

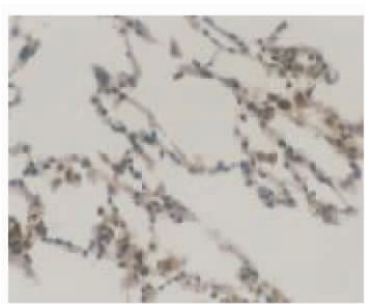


图6 COPD1 组 Leptin 的表达(400 倍)

Fig.6 Leptin expression in the COPD1 group (x400)

(2) IL-8 的表达 IL-8 在支气管肺组织阳性表达, 支气管上皮、炎细胞表达较为明显, COPD 组较正常组( $28.00 \pm 4.24$ )间表达明显增加, 差异均有统计学意义, COPD1 组( $59.56 \pm 3.94$ )较 COPD2 组( $55.22 \pm 3.42$ )表达增加, 差异有统计学意义。经过 q 检验, 两两之间比较均有统计学意义(如图 8-10 表 1)。

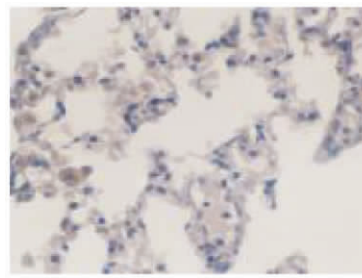


图7 COPD2 组 leptin 的表达(400 倍)

Fig.7 Leptin expression in the COPD2 group (x400)

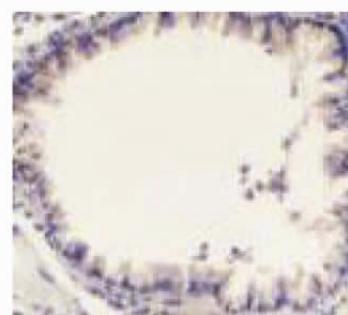


图8 正常对照组 IL-8 的表达(400 倍)

Fig.8 IL-8 expression in normal lung tissues (x400)

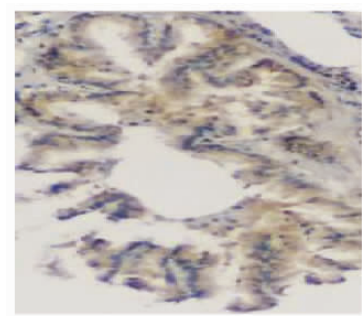


图9 COPD1 组 IL-8 的表达(400 倍)

Fig.9 IL-8 expression in the COPD1 group (x400)

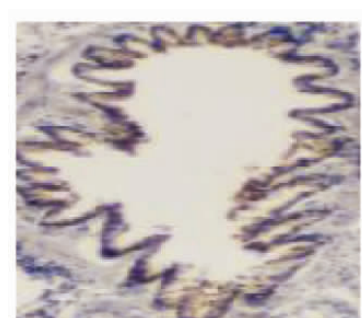


图10 COPD2 组 IL-8 的表达(400 倍)

Fig.10 IL-8 expression in the COPD2 group (x400)

### 2.3 放免结果

COPD1 组血清中 leptin ( $3.26 \pm 0.95$ ) ng/mL 和 IL-8 ( $107.51 \pm 13.38$ ) pg/mL 较 COPD2 组中 leptin ( $2.42 \pm 0.69$ ) ng/mL 和 IL-8 ( $94.07 \pm 11.20$ ) pg/mL 明显增高,  $P < 0.05$ , 两组 COPD 大鼠模型血清中 leptin 及 IL-8 浓度较正常对照组 leptin ( $0.95 \pm 0.56$ ) ng/mL 和 IL-8 ( $39.48 \pm 6.35$ ) pg/mL 浓度显著升高,  $P < 0.05$ 。经过 q 检验, 两两之间比较均有统计学意义(表 2)。

表 1 各组大鼠肺组织 leptin、IL-8 的表达  
Table 1 Expression of leptin and IL-8 in the lungs of rats

| 分组(Group)               | N  | Leptin                    | IL-8                      |
|-------------------------|----|---------------------------|---------------------------|
| 正常对照组(Healthy controls) | 10 | 16.90± 1.52               | 28.00± 4.24               |
| 模型 1 组(COPD1)           | 9  | 52.67± 4.72 <sup>a</sup>  | 59.56± 3.94 <sup>a</sup>  |
| 模型 2 组(COPD2)           | 9  | 38.89± 2.57 <sup>ab</sup> | 55.22± 3.42 <sup>ab</sup> |

注 a 较正常对照组  $P<0.05$ ; b 较 COPD1  $P<0.05$ 。

Note: a $P<0.05$  vs. the control group; b $P<0.05$  vs. the COPD1 group.

表 2 各组大鼠血清 leptin、IL-8 的浓度  
Table 2 Serum levels of leptin and IL-8 in rats of each group

| 分组(Group)               | N  | Leptin                   | IL-8                       |
|-------------------------|----|--------------------------|----------------------------|
| 正常对照组(Healthy controls) | 10 | 0.95± 0.56               | 39.48± 6.35                |
| 模型 1 组(COPD1)           | 9  | 3.26± 0.95 <sup>a</sup>  | 107.51± 13.38 <sup>a</sup> |
| 模型 2 组(COPD2)           | 9  | 2.42± 0.69 <sup>ab</sup> | 94.07± 11.20 <sup>ab</sup> |

注 a 较正常对照组  $P<0.05$ ; b 较 COPD1  $P<0.05$ 。

Note: a $P<0.05$  vs. the control group; b $P<0.05$  vs. the COPD1 group.

## 2.4 相关性分析

leptin 和 IL-8 在慢性阻塞性肺疾病大鼠的支气管肺组织的表达中具有相关性( $P<0.05$ )，在血清中二者的表达呈显著正相关 ( $r$  值分别为 0.72 0.67 0.84 均  $P<0.05$ )，COPD1 组模型中二者的表达较其它两组显著增加( $P<0.05$ )，提示 LPS 促进二者的表达。

## 3 讨论

本实验结果表明，两组 COPD 组大鼠支气管肺组织及血清中 leptin 及 IL-8 表达明显增加，提示它们均参与了 COPD 的发生发展过程，并且起到重要作用。Leptin 是由肥胖基因(ob)编码、脂肪细胞分泌的一种内源性激素，在鼠和人的支气管上皮肺泡细胞均有表达。Vernooij 等发现功能性 leptin 信号途径作用于支气管肺泡上皮，并且在吸烟较多的患者中瘦素表达增加<sup>[4]</sup>，leptin 可调节糖代谢平衡、促进脂肪分解、抑制脂肪合成在炎症反应和免疫应答中起着重要的调节作用<sup>[5]</sup>。COPD 患者 leptin 水平与正常人相比有所增高<sup>[6]</sup>，在鼠肺炎链球菌肺炎模型中给予注射外源性 leptin 可使 BAFL 中的中性粒细胞、IL-6 和中性粒细胞趋化因子升高<sup>[7]</sup>，Bellmeyer A 等的研究发现气管内滴注 leptin 可以引起肺水肿<sup>[8]</sup>，Calikoglu 等的报道于急性加重期 COPD 患者高水平 leptin 致使营养不良进一步恶化，考虑与 COPD 促进炎症介质释放，加重恶性消耗有关<sup>[9]</sup>。在免疫系统中，leptin 可以调节免疫细胞的增殖和活化，促进细胞因子如 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的合成<sup>[10]</sup>。稳定期 COPD 患者的诱导痰液中可以检测到 leptin，痰中 leptin 与其他炎性因子如 CRP、TNF 具有明显相关性，提示 leptin 与气道局部炎症相关。COPD 急性发作期患者外周血中 leptin 水平升高<sup>[11]</sup>，COPD 患者急性加重期血清 leptin 水平与急性炎症时相蛋白 CRP 呈显著正相关，与 ALB 呈显著负相关，说明 leptin 的表达与应激及炎症反应发生关联<sup>[12]</sup>。

“细胞因子-leptin”学说(即炎症状态下 leptin 水平增高，高

水平的 leptin 可抑制食欲、减少摄入，导致营养不良。)认为：感染、肿瘤等疾病引起食欲减退、恶病质与多种炎症细胞因子诱导 leptin 生成有关。而实验中观察到模型组大鼠体重增长缓慢，考虑与吸烟诱导多种炎症介质释放，促进 leptin 释放，促进脂肪分解有关。Hansel.NN 等<sup>[13]</sup>人发现瘦素受体基因的表达与 COPD 患者肺功能的下降相关，Battaglia S 等认为瘦素在支气管上皮的表达可能受到炎症反引发的影响<sup>[14]</sup>，COPD 大鼠支气管肺组织呈现不同程度炎症反应，炎症细胞浸润以中性粒细胞为主，IL-8 是选择性中性粒细胞趋化因子，在 COPD 炎症中的作用主要是通过趋化、激活中性粒细胞而实现的，并且激活的中性粒细胞合成释放 IL-8 增加，形成恶性循环。另有研究表明肺泡巨噬细胞在吞噬香烟烟雾颗粒后能被激活，产生 IL-8 等趋化介质，放大炎症反应。研究表明 leptin 可以诱导内皮细胞产生大量的 IL-8，同时呈现一种时间和剂量的双重相关性而起重要的治病作用<sup>[15]</sup>。BrunoA 等<sup>[16]</sup>的研究中 leptin 被认为是中性粒细胞生存因子，Aaron 等研究结果表明 IL-8 在 COPD 急性加重期较之稳定期明显增高，且与病情程度呈正相关<sup>[17]</sup>。IL-8 是在一定程度上反映气道炎症的严重程度<sup>[18]</sup>，已有研究证实 leptin 在子宫内膜基质细胞和上皮细胞可以刺激 IL-8 的产生<sup>[19]</sup>。我们的研究显示 leptin 与 IL-8 在炎症细胞中均有高度表达，尤其以中性粒细胞为著，并且二者的表达呈显著正相关，但其具体机制有待进一步研究。

COPD 患者反复急性发作常导致病情进展，肺功能恶化，而反复呼吸道感染是急性发作的主要诱因。LPS 是内毒素的主要毒性成分，可以直接引起呼吸道上皮损伤，趋化并激活中性粒细胞，促进支气管和肺泡炎症因子的表达，还可以使大鼠大气道中杯状细胞增生、气道重塑及支气管收缩狭窄，从而在短期内引起支气管炎及肺气肿形成。研究表明 LPS 是细胞因子的强烈刺激物，LPS 血症时感染除对肺组织的直接作用外，在其作用下，单核细胞中不同的核因子被激活，各种核因子与相应的炎性介质基因的启动子结合，该基因表达增强，产生多种

炎性介质,如 IL-8 TNF- $\alpha$  等。林季等发现 leptin 可增强细胞因子对内毒素的应答<sup>[20]</sup>。Keicho N 等研究发现 COPD 病人肺上皮细胞内可检测到腺病毒 E1A 的 DNA 及蛋白质。E1A 可调节人肺上皮细胞炎症介质的表达;用 LPS 刺激 E1A 转染的 A549 人肺上皮细胞后,IL-8mRNA 表达增加,IL-8 水平也相应升高,说明病毒感染与 IL-8 水平有一定的关系,它可以放大其他刺激物引起的肺的炎症过程。

观察 LPS 联合吸烟建立 COPD 大鼠模型与单纯吸烟诱导的大鼠 COPD 模型及正常饲养大鼠中 leptin 的表达情况对探讨 leptin 与以气道慢性炎症为特征的 COPD 的关系有一定价值。我们的研究发现熏烟联合气道内注入 LPS 组较单纯吸烟组及正常对照组 leptin 和 IL-8 的表达均明显增加( $P<0.05$ ),说明 LPS 促进二者的产生。COPD 大鼠支气管肺组织及血清中 leptin 及 IL-8 表达明显增多,并相互影响,构成复杂的细胞因子调控网络,在 COPD 慢性炎症的发生发展过程起到重要作用,但其相互作用的具体机制尚有待进一步研究。同时 LPS 促进二者的表达,COPD 患者急性加重多有感染为诱因,故表明 leptin 可以作为 COPD 急性加重的炎症标记物并且与病情严重程度相关。

#### 参考文献(References)

- [1] La Cava A, Mataree G. The weight of leptin in immunity [J]. Nat Rev Immunol, 2004, 4: 371-379
- [2] Otero M, Lago R, Lago F, et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights[J]. FEBS, 2005, 579(2): 295-301
- [3] 彭敏,蔡柏蕾,马毅,等.慢性阻塞性肺疾病患者血浆 leptin 和生长激素释放肽水平研究[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(3): 182-185  
Peng Min, Cai Bai-qiang, Ma Yi, et al. The research of leptin and growth hormone releasing peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2007, 12(3): 182-185
- [4] Vernooy JHJ, Drummen NEA, van Suylen RJ, et al. With severe COPD and asymptomatic smokers Enhanced pulmonary leptin expression in patients[J]. Thorax, 2009, 64: 26-32
- [5] La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity[J]. J Mol Med, 2004, 82(1): 4-11
- [6] Takabatake N, Nakamura H, Minamihaba O, et al. A novel pathophysiological phenomenon in cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163: 1314-1319
- [7] Mancuso P, Huffnagle GB, Olszewski MA, et al. Leptin corrects host defense defects after acute starvation in murine pneumococcal pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173(2): 212-218
- [8] Bellmeyer A, Martino JM, Chandel NS, et al. Leptin resistance protects mice from hyperoxia-induced acute lung injury [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175: 587-594
- [9] Calikoglu M, Sahin G, Unlu A, et al. Leptin and TNF-alpha levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the relationship to nutritional parameters[J]. Respiration, 2004, 71(1): 45-51
- [10] Zarkesh EH, Pockley G, Metcalfe RA, et al. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes [J]. J Immunol, 2001, 167(8): 4593-4595
- [11] Krommidas G, Kostikas K, Papatheodorou G, et al. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: Associations With inflammatory biomarkers[J]. Respir Med, 2010, 104(1): 40-46
- [12] 潘海燕,卢小卓,汪得喜,等.慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期 leptin 的表达及作用[J].中国实用内科杂志,2006,126(11): 34-36  
Pan Hai-yan, Lu Xiao-zhuo, Wang De-xi, et al. The changes of leptin expression and its function in acute exacerbation period in the patient with COPD[J]. Journal of Practical Internal Medicine, 2006, 126(11): 34-36
- [13] Hansel NN, Gao L, Rafaels NM, et al. Leptin receptor polymorphisms and lung function decline in COPD [J]. Eur Respir J, 2009, 34: 103-110
- [14] Battaglia S, Mauad T, van Schadewijk AM, et al. Differential distribution of inflammatory cells in large and small airways in smokers[J]. J Clin Pathol, 2007, 60: 907-911
- [15] 王绪明,侯巧燕,陆明深,等. Leptin 对人脐静脉内皮细胞表达白细胞介素 8 的影响[J].临床心血管杂志,2008,24(8): 598-599  
Wang Xu-ming, Hou Qiao-yan, Lu Ming-shen, et al. Expression of interleukin-8 induced by leptin in ECV-304 cells [J]. J Clin Cardiol (China), 2008, 24(8): 598-599
- [16] Bruno A, Chanez P, Chiappara G, et al. Does leptin play a cytokine-like role within the airways of COPD patients?[J]. Eur Respir J, 2005, 26: 398-405
- [17] Aaron SD, Angel JB, Linnau M, et al. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(2): 349-355
- [18] Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Proc Am Thorac Soc, 2005, 2(1): 26-33
- [19] Fukuda J, Nasu K, Sun B, et al. Effects of leptin on the production of cytokines by cultured human endometrial stromal and epithelial cells [J]. Fertility and Sterility, 2003, 80(2): 783-787
- [20] Lin J, Yan GT. Leptin and endotoxin in[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2004, 11(1): 41-44