

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¹ 张薇^{1△} 梁蕊² 巩翠珂¹ 周慧会¹

(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 ± 04.72) 和 IL-8 (59.56 ± 3.94) 表达较单纯熏烟诱导 COPD2 组 leptin (38.89 ± 2.57) 和 IL-8 (55.22 ± 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 ± 1.52) 和 IL-8 (28.00 ± 4.24) 表达均明显增高, $P < 0.05$, COPD1 组血清中 leptin (3.26 ± 0.95) ng/mL 和 IL-8 (107.51 ± 13.38) pg/mL 较 COPD2 组中 leptin (2.42 ± 0.69) ng/mL 和 IL-8 (94.07 ± 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 ± 0.56) ng/mL 和 IL-8 (39.48 ± 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-mei¹, ZHANG Wei^{1△}, LIANG Ru², GONG Cui-ke¹, ZHOU Hui-hui¹

(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 μ 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 ± 04.72) and IL-8 (59.56 ± 3.94) in COPD 1 group was higher than that in COPD2 group leptin (38.89 ± 2.57) and IL-8 (55.22 ± 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 ± 1.52) and (28.00 ± 4.24), $P < 0.05$; In the COPD1 group, serum leptin level (3.26 ± 0.95) ng/mL and IL-8 (107.51 ± 13.38) levels were markedly higher than that in the COPD2 group (2.42 ± 0.69) ng/mL and (94.07 ± 11.20) pg/mL, $P < 0.05$, and these levels in both COPD groups increased dramatically compared with that in controls (0.95 ± 0.56) ng/mL and IL-8 (39.48 ± 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: lweipoza@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^[1], 在感染和炎症过程中 leptin 的生成增加^[2]。leptin 独立于营养指标而与 COPD 相关^[3]。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 ± 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 ± 20) g,随机分为①健康对照组;②COPD 模型 1 组;③COPD 模型 2 组,共 12 周。分笼饲养于动物实验室,室温 $(20 \pm 2)^{\circ}\text{C}$,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(I 组饲养 4 周;II 组饲养 12 周);COPD1 组:分别于第(1、14) d 经气管内注入内毒素 200 μg ,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°C 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°C 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 μm 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 μm 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

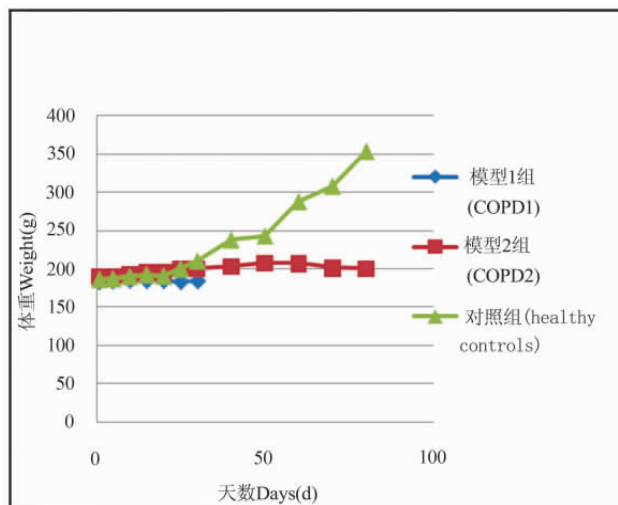


图 1 实验过程中观察到的各组大鼠平均体重变化

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)。

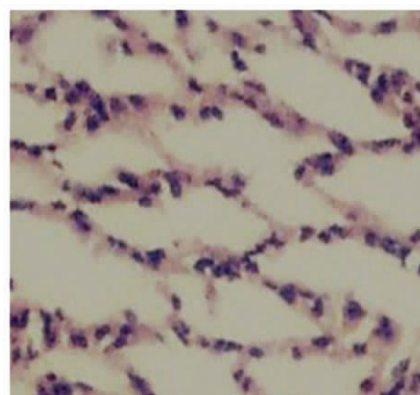


图 2 正常肺组织 (HE 染色 400 倍)

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 ± 1.52) 表达显著增加,差异均有统计学意义。COPD1 组 (52.67 ± 4.72) 和 COPD2 (38.89 ± 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)。

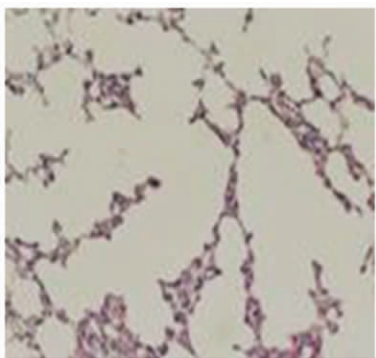


图3 COPD1组(HE染色,400倍)

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

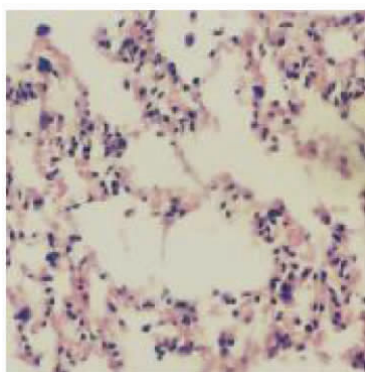


图4 COPD2组(HE染色 400倍)

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

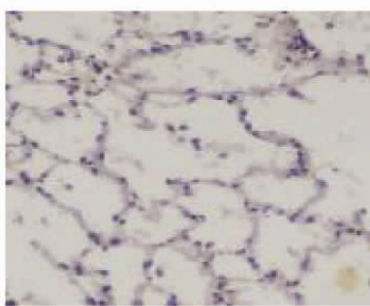


图5 正常对照组 Leptin 的表达(400倍)

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

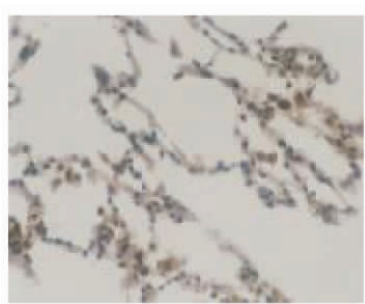


图6 COPD1组 Leptin 的表达(400倍)

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 ± 4.24)间表达明显增加,差异均有统计学意义,COPD1 组(59.56 ± 3.94)较 COPD2 组(55.22 ± 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)。

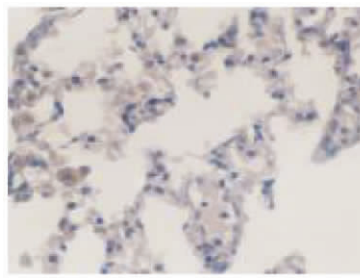


图7 COPD2组 leptin 的表达(400倍)

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

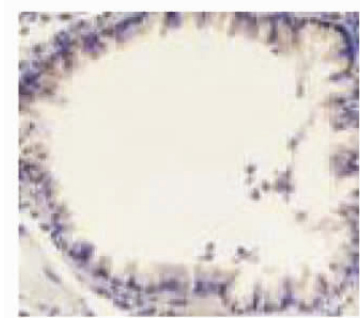


图8 正常对照组 IL-8 的表达(400倍)

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

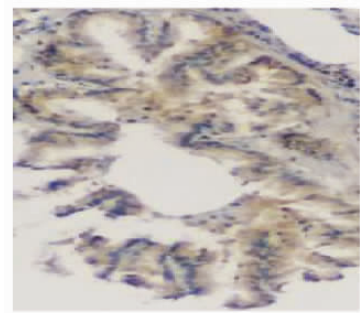


图9 COPD1组 IL-8 的表达(400倍)

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

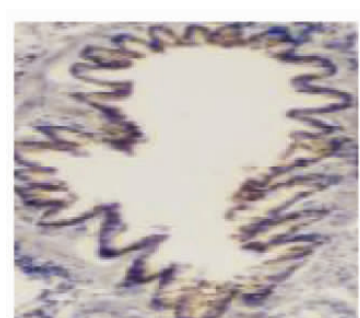


图10 COPD2组 IL-8 的表达(400倍)

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

2.3 放免结果

COPD1 组血清中 leptin (3.26 ± 0.95) ng/mL 和 IL-8 (107.51 ± 13.38) pg/mL 较 COPD2 组中 leptin (2.42 ± 0.69) ng/mL 和 IL-8 (94.07 ± 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 ± 0.56) ng/mL 和 IL-8 (39.48 ± 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 ^a	59.56± 3.94 ^a
模型 2 组 (COPD2)	9	38.89± 2.57 ^{ab}	55.22± 3.42 ^{ab}

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

Note: $aP<0.05$ vs. the control group; $bP<0.05$ 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 ^a	107.51± 13.38 ^a
模型 2 组 (COPD2)	9	2.42± 0.69 ^{ab}	94.07± 11.20 ^{ab}

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

Note: $aP<0.05$ vs. the control group; $bP<0.05$ 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^[4], 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^[5]。COPD 患者 leptin 水平与正常人相比有所增高^[6], 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^[7], Bellmeyer A 等的研究发现气管内滴注 leptin 可以引起肺水肿^[8], 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^[9]。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 β 、TNF- α 的合成^[10]。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^[11], 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^[12]。

“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^[13]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^[14], 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^[15]。BrunoA 等^[16]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^[17]。IL-8 是在一定程度上反映气道炎症的严重程度^[18], 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^[19]。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- α 等。林季等发现 leptin 可增强细胞因子对内毒素的应答^[20]。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,但是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 急性加重的炎性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. Un raveling 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 pathophysiology phenomenon in cachexic 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 Crie 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 Crie 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 irrelatioship 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. Plasm a 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 Schadowijk 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, Lnnau M, et al. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J RespirCrit Care Med z, 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. Lep tin and endotox in[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2004, 11(1): 41-44