

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.35.006

## 右美托咪定预处理对小鼠肠缺血再灌注损伤的作用研究

赵京禹 费翔 郭徽 岳琦 邓城旗 郝建华<sup>△</sup>

(解放军总医院第一附属医院麻醉科 北京 100037)

**摘要 目的:**右美托咪定(Dexmedetomidine, Dex)属于 $\alpha$ -2肾上腺素能受体激动剂具有抗焦虑、催眠、镇痛和交感神经阻滞作用。最新研究发现右美托咪定对心脏和肺的缺血再灌注损伤具有显著的保护效应,但是右美托咪定是否对肠缺血再灌注损伤具有保护作用,迄今为止还没有相关研究。因此,本研究以小鼠为模型,观察右美托咪定预处理对小鼠肠缺血再灌注损伤的影响。**方法:**建立肠缺血再灌注损伤小鼠模型,并分为假手术组、缺血再灌注组和右美托咪定与处理组。不同剂量(10, 25, 50 和 100  $\mu$ g/kg)右美托咪定预处理小鼠。提取小鼠肠组织,用不同的试剂盒分别测定超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD),丙二醛(Malondialdehyde, MDA),谷胱甘肽(Glutathione, GSH),一氧化氮(Nitric Oxide, NO)和髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)的水平变化。**结果:**右美托咪定预处理可以显著提高肠缺血再灌注损伤小鼠的存活率并呈剂量依赖性。右美托咪定预处理(100  $\mu$ g/kg)抑制由肠缺血再灌注损伤引起的不良效应,包括SOD水平降低,MDA水平升高,GSH水平降低,NO水平升高和MPO水平升高。**结论:**我们的研究表明右美托咪定可以提高小鼠肠缺血再灌注损伤的生存率,并且抑制氧化应激反应,炎症细胞的活化和浸润以及NO的水平,对肠缺血再灌注损伤具有显著的保护效应。本研究不仅进一步证实了右美托咪定的广泛的药理活性,而且为肠缺血再灌注损伤的治疗提供了潜在的治疗药物,其进一步的药理效应和作用机制值得进一步的研究。

**关键词:**右美托咪定;缺血再灌注损伤;氧化应激

**中图分类号:**Q95-3;R574 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)35-6823-04

## Effect of Dexmedetomidine Pretreatment on Intestinal Ischemia-reperfusion Injury in Mice

ZHAO Jing-yu, FEI Xiang, GUO Hui, YUE Qi, DENG Cheng-qi, HAO Jian-hua<sup>△</sup>

(Department of Anesthesiology, No.1 Hospital Affiliated to General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Beijing, 100037, China)

**ABSTRACT Objective:** Dexmedetomidine belongs to  $\alpha$ -2 adrenergic receptor agonist and processes a variety of pharmaceutical functions including anti-depression, hypnosis, analgesia and sympathetic block. Recently, dexmedetomidine has been demonstrated to have significant protective effect on myocardial and lung ischemia-reperfusion (I/R) injury. However, the role of Dexmedetomidine in intestinal I/R injury hasn't been explored to date. Thus, this study was to investigate the effect and mechanisms of dexmedetomidine pretreatment on intestinal I/R injury in mice. **Methods:** Intestinal model of ischemia/reperfusion injury was established, and the animals were divided into three groups: sham group, ischemia/reperfusion group and dexmedetomidine pretreatment group. Different doses of dexmedetomidine (10, 25, 50 and 100  $\mu$ g/kg) were pre-administrated. Effects of dexmedetomidine on intestinal I/R injury was evaluated by myeloperoxidase (MPO), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH) and nitric oxide (NO) according to different kit protocol. **Results:** Dexmedetomidine improved survival rate of mice subjected to intestinal I/R injury in a dose-dependent manner. Dexmedetomidine pretreatment also attenuated the effects caused by I/R injury, which included decreased SOD and GSH and increased MDA and MPO. **Conclusion:** Our study demonstrated that dexmedetomidine shows protective effects on intestinal I/R injury in mice through modulation of oxidative stress, neutrophils infiltration and NO level. This study not only demonstrated the extensive pharmacological activities of dexmedetomidine, but also provided a potential therapeutic drug for intestinal I/R injury implying that the further protective effect and underlying mechanisms deserved further investigation.

**Key words:** Dexmedetomidine; Ischemia-reperfusion injury; Oxidative stress

**Chinese Library Classification:** Q95-3; R574 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2014)35-6823-04

作者简介:赵京禹(1973-),男,博士,副主任医师,主要研究方向:围术

期多模式镇痛及脏器缺血再灌注保护,

E-mail: zhaojingyu16@163.com

<sup>△</sup>通讯作者:郝建华, E-mail: hao\_jianhua@163.com

(收稿日期:2014-06-10 接受日期:2014-06-30)

## 前言

盐酸右美托咪定(Dexmedetomidine)是近年来临床上广泛运用的一种新型药物,不仅具有止痛作用,还具有交感神经阻滞,催眠,抗抑郁等疗效<sup>[1,2]</sup>,在麻醉和重症监护中受到了广泛的运用<sup>[3,4]</sup>。右美托咪定属于 $\alpha$ -2肾上腺素能受体激动剂,临床研究表明它能够缓解外科手术刺激引起的一些激素分泌异常如去甲肾上腺素、肾上腺素和内皮醇等,对血液的动力学具有保护作用<sup>[5]</sup>。大量研究表明右美托咪定具有多种药理疗效,例如肾脏保护<sup>[6]</sup>,神经保护<sup>[7]</sup>,心肌保护作用<sup>[8]</sup>,而且有报道称对大鼠心脏缺血再灌注模型也有显著的保护疗效<sup>[9,10]</sup>。右美托咪定具有抑制交感神经兴奋,降低耗氧量和代谢速度,消除疼痛等临床疗效,但其对肠缺血再灌注损伤是否具有保护效应和其作用的机理目前研究甚少<sup>[11]</sup>。严重的创伤,烧伤以及重大的手术都会不同程度的引起肠缺血再灌注损伤,肠缺血再灌注损伤不仅影响消化吸收功能,而且会导致并发症例如短肠综合征<sup>[12]</sup>。研究表明,肠缺血再灌注损伤极易引起肠道感染对机体免疫系统造成损害,而且对其他器官也有损伤,严重时引起死亡<sup>[13]</sup>。迄今为止,对肠缺血再灌注损伤的治疗并没有良好的药物。本研究通过建立小鼠肠缺血再灌注模型,观察右美托咪定对肠缺血再灌注损伤的保护疗效,初步探讨作用机制,旨在为肠缺血再灌注损伤的治疗提供潜在的药物。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 成年雄性 BALB/c 小鼠购自南京君科生物工程有限公司,体重 20~35 g,饲养在 24±2℃,50±10% 相对湿度条件下。实验动物的使用严格遵守解放军总医院伦理道德委员会制定的指导原则,并且尽量减轻实验动物所受的损伤和痛苦

1.1.2 主要试剂 盐酸右美托咪定(江苏恒瑞医药有限公司);髓过氧化物酶(MPO)试剂盒,超氧化物歧化酶(SOD)检测试剂盒,谷胱甘肽(GSH)测试盒,丙二醛(MDA)测试盒(南京建成生物工程研究所);戊巴比妥钠(上海化学试剂公司);格里斯试剂(北京乐博生物科技有限公司)。

### 1.2 实验方法

1.2.1 肠缺血再灌注损伤模型的构建 小鼠在实验室环境适应至少三天,采用 0.5%戊巴比妥,并按 50 mg/kg 腹腔注射,对小鼠进行麻醉。手术操作中,保持小鼠呼吸正常及体温 37℃ 恒定。实验操作参考文献报道<sup>[14]</sup>。小鼠固定消毒后,从腹正中线除切口,暴露并分离出肠系膜上动脉,采用微血管夹阻断肠系膜上动脉通血 1 h。肠系动脉脉动消失,肠组织颜色由粉红色变成苍白色,证明肠缺血成功,关腹缝合。1 h 后,去除微血管夹,肠系动脉脉搏恢复,肠组织颜色恢复正常,说明再灌注开始,再灌注 6 h 后,将腹部切口缝合。实验分组:对照组小鼠进行手术处理,但不夹闭血管,关腹缝合,1 h 后再次开腹并暴露肠系膜上动脉后再关腹缝合。缺血再灌注组采用肠缺血再灌注模型手术的处理。右美托咪定组接受 100 μg/kg/day 处理 3 天后,进行肠缺血再灌注模型的构建。再灌注 24 h 后,小鼠给予安乐死,取肠组织并进行清理,备用分析。

1.2.2 组织髓过氧化物酶测定 取小鼠肠组织称重并匀浆,按试剂盒说明,将匀浆液与缓冲处理液 60℃ 水浴 10 min,立即取出用分光光度计测定 460 nm 处 OD 值。

1.2.3 超氧化物歧化酶,谷胱甘肽和丙二醛测定 取小鼠肠组织在 0.5 mol/l 磷酸缓冲液中匀浆,低温 4℃,4 000 r/min 离心 20 min,取上清备用。按试剂盒操作说明,SOD 活性在 500 nm 波长处测定;MDA 在 532 nm 波长处测定;GSH 在 420 nm 波长处测定。

1.2.4 数据分析 数据采用 SPSS 11.5 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)软件分析。所有实验重复三次,结果用平均值±标准方差来表示。采用 t 检验分析组间的差异性,P<0.05 表示显著差异,具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 右美托咪定预处理显著提高肠缺血再灌注损伤小鼠的存活率

为了检测右美托咪定预处理对小鼠肠缺血再灌注的影响,不同剂量(10, 25, 50 和 100 μg/kg)右美托咪定预处理小鼠三天后,进行肠缺血再灌注模型的构建。在灌注 24 h 后,统计分析小鼠的存活状况。结果显示右美托咪定预处理(50 和 100 μg/kg)可以显著提高肠缺血再灌注损伤小鼠的存活(表 1)。

表 1 不同剂量右美托咪定预处理对肠缺血再灌注损伤小鼠存活率的影响

Table 1 Effect of different doses of dexmedetomidine pretreatment on survival rate of mice subjected to intestinal I/R injury

Group	Total number	Live	Death	Survival rate(%)
I/R	24	6	18	25.00
I/R+Dex(10 μg/kg)	24	7	17	29.11
I/R+Dex(25 μg/kg)	24	8	16	33.33
I/R+Dex(50 μg/kg)	24	12	12	50.00*
I/R+Dex(100 μg/kg)	24	13	11	54.17*

注:\*vs I/R, P<0.05 表示显著差异。

Note:\*vs I/R, P<0.05 denoted significant differences.

### 2.2 右美托咪定预处理具有抗氧化效应

为了揭示右美托咪定在肠缺血再灌注中的作用机理,我们测定了小鼠肠组织中抗氧化剂和氧化剂产物的水平。超氧化物歧化酶(SOD)是活性氧自由基的清除剂,对照组中 SOD 的水平为 22.934±3.257 U/mg,缺血再灌注组为 7.893±0.93 U/mg 显著下降(vs sham group, P<0.05),而右美托咪定预处理组为 13.324±1.115 U/mg 显著增加(vs I/R group, P<0.05)。我们进一步检测了丙二醛(MDA)的水平,MDA 是脂质过氧化反应的重要标志,我们发现 MDA 在对照组中的水平为 6.304±0.88 nmol/mg,缺血再灌注组中为 16.525±3.436 nmol/mg 显著增加(vs sham group, P<0.05),而在右美托咪定处理组中为 8.225±2.105 显著下降(vs I/R group, P<0.05)。同时也发现,谷胱甘肽(GSH),一种普遍存在的抗氧化剂,其水平在对照组中为 8.534±2.112 mg/g,缺血再灌注组中为 4.452±1.201 mg/g 显著下降(vs sham group, P<0.05),而在右美托咪定预处理组中为

7.005± 2.014 mg/g 显著升高(vs I/R group, P<0.05)。这些结果表明右美托咪定预处理可以通过提高 SOD 和 GSH 的水平,同

时降低 MDA 的水平来缓解肠缺血再灌注小鼠的氧化应激压力(表 2)。

表 2 右美托咪定预处理对抗氧化剂和氧化剂的影响

Table 2 Effects of dexmedetomidine pretreatment on antioxidant and oxidant products

	Sham	I/R	Dexmedetomidine
SOD(U/mg protein)	22.934± 3.257	7.893± 0.93*	13.324± 1.115#
MDA(nmol/mg protein)	6.304± 0.88	16.525± 3.436*	8.225± 2.105#
GSH(mg/g protein)	8.534± 2.112	4.452± 1.201*	7.005± 2.014#

注:\*vs 对照组, P<0.05 表示显著差异;#vs 缺血在灌注组, P<0.05 表示显著差异。

Note: \*vs Sham group, P<0.05 denoted significant differences; #vs I/R group denoted significant differences.

### 2.3 右美托咪定预处理抑制中性粒细胞的浸润

组织髓过氧化物酶(MPO)是肠损伤的显著标志,能够反映中性粒细胞的浸润情况。为了检测右美托咪定预处理对炎症的影响,我们检测了 MPO 的活性水平。结果显示对照组中 MPO 活性水平为 0.364± 0.023(U/g wet tissues),缺血再灌注组中为 0.687± 0.052(U/g wet tissues)显著升高(vs sham group, P<0.05),而右美托咪定预处理组中为 0.398± 0.030(U/g wet tissues)显著降低(vs I/R group, P<0.05)(图 2)。这些结果表明右

美托咪定预处理可以降低缺血再灌注损伤引起的炎症反应。

### 2.4 右美托咪定预处理对 NO 水平的影响

NO 过量产生是肠缺血再灌注损伤中的重要特征,与氧化性损伤密切相关。NO 的产生会导致亚硝酸盐的增加,因此可以通过测量亚硝酸盐的水平来反应 NO 的水平。结果发现在缺血再灌注组中 NO 水平显著增加(4.253± 0.432 μmol/g protein vs sham group, P<0.05),而在右美托咪定预处理组则显著降低(1.890± 0.258 μmol/g protein vs I/R group, P<0.05)(图 3)。

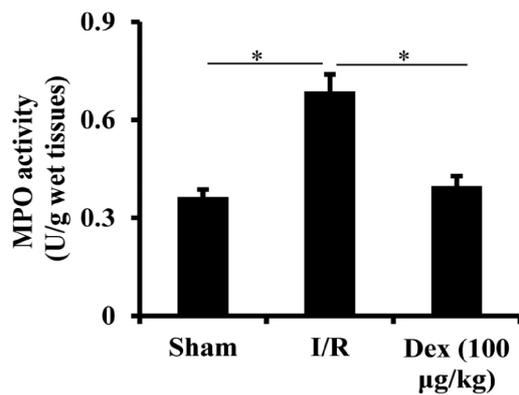


图 1 右美托咪定预处理对 MPO 活性水平的影响(\*P<0.05)

Fig. 1 Effect of dexmedetomidine pretreatment on MPO activity(\*P<0.05)

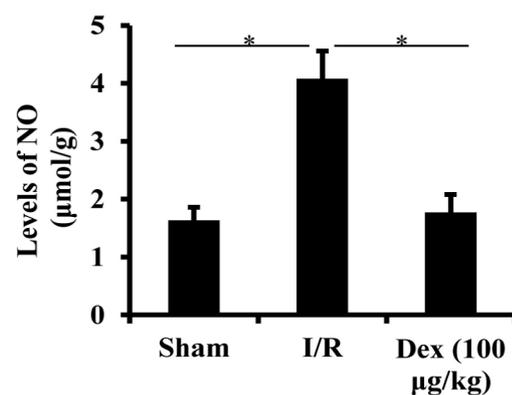


图 2 右美托咪定预处理对 NO 水平的影响(\*P<0.05)

Fig. 2 Effect of dexmedetomidine pretreatment on NO level(\*P<0.05)

## 3 讨论

肠缺血再灌注损伤是一个非常严重且普遍存在的临床问题,在临床很多情况下,如小肠移植、心肺转流术、急性肠系膜缺血、腹主动脉瘤手术等都会造成肠缺血再灌注损伤<sup>[5]</sup>。迄今为止,肠缺血再灌注损伤的发病机理并不清楚。研究学者们先后提出氧自由基损伤学说、内皮细胞损伤学说、能量衰竭学说和炎症学说等<sup>[6]</sup>,这些都为肠缺血再灌注损伤机制提供了可能的治疗途径。如何克服缺血再灌注的负面效应,尽力减轻或消除缺血再灌注损伤也是麻醉医生所面临的重要难题。

研究表明,缺血再灌注损伤会引起大量氧自由基的积累,对内皮细胞造成损害。超氧化物歧化酶(SOD)是细胞内的氧自由基的主要清除剂,可以保护细胞免受损伤<sup>[7]</sup>。在本研究中我们发现,右美托咪定预处理可以显著增加缺血再灌注损伤引起的肠组织中 SOD 水平的降低。同时,我们也发现谷胱甘肽(GSH),体内普遍存在的一种抗氧化剂,在右美托咪定预处理后,也显著升高。丙二醛(MDA)是细胞内脂质过氧化反应的产

物,也是细胞膜破坏的标志<sup>[8]</sup>。本实验中,我们发现肠缺血再灌注损伤后,MDA 的水平升高,右美托咪定预处理小鼠可以显著抑制这一效应。据研究报道,给小鼠饲喂具有抗氧化作用的食物,可以明显减轻肠缺血再灌注引起的肠组织的损伤<sup>[9]</sup>。丙酮酸是能量代谢的中间产物,能够与自由基发生反应生成对身体无害的水和二氧化碳,用丙酮酸预处理的大鼠模型,中性粒细胞的浸润和活性氧的产生都减少,肠组织的损伤减轻<sup>[10]</sup>。众多研究发现别嘌呤醇、对乙酰、氨基酚、黄芪、卡托普利、西咪替丁等药物都是通过抑制氧化应激反应来减轻肠损伤。我们的结果表明右美托咪定也可以通过抑制或缓解细胞内的氧化应激反应来减轻缺血再灌注引起的损伤。

中性粒细胞的浸润是肠缺血再灌注损伤的重要标志,而髓过氧化物酶(MPO)主要是由中性粒细胞分泌的<sup>[11]</sup>,因此 MPO 的水平可以用来反应中性粒细胞的浸润情况。本研究中我们发现,肠缺血再灌注损伤引起 MPO 水平的上升,右美托咪定则可以显著抑制该效应。为了进一步探讨右美托咪定作用的机制,我们检测了肠组织中 NO 水平的变化。NO 的表达水平主要由

诱导型 NO 合成酶(iNOS)控制<sup>[22]</sup>,研究表明 NO 的过量产生会引起组织的氧化应激压力和组织损伤。iNOS 基因的表达是有 NF- $\kappa$  B 信号通路调控的,右美托咪定抑制 NO 的产生是否与 NF- $\kappa$  B 信号通路有关<sup>[23]</sup>,值得我们下一步继续研究。

右美托咪定作为临床上广泛运用的镇痛麻醉药物,其还具有广泛的药理作用。右美托咪定可以缓解手术过引起的一些激素的分泌紊乱,提高血液流动的稳定性,还有显著的抗心肌缺血功能,同时还有研究表明其可以抑制炎症细胞因子的表达。在本研究中,我们返现右美托咪定预处理可以显著提高肠缺血再灌注损伤小鼠的存活率,并且抑制氧化应激反应增强抗氧化能力,同时减轻炎症细胞的活化和浸润,对肠缺血再灌注损伤具有良好的保护作用。本研究不仅丰富了右美托咪定的广泛的药理获悉,同时也为肠缺血在灌注损伤提供了分子生物学理论基础和潜在的临床治疗药物。为了更好的评价该药物的疗效,是其作用的机制需要进一步的研究。因此,未来我们将对右美托咪定作用的信号通路进行深入的研究,探讨其作用的具体机制,例如对 NF- $\kappa$  B 的核转移及信号通路的激活的作用,对缺血再灌注损伤引起的细胞凋亡的调控作用,从分子和细胞水平进行全面的探讨研究。

#### 参考文献(References)

- [1] 裴皓. 盐酸右美托咪定的药理作用与临床应用 [J]. 医药导报, 2010, 29(012):1603-1607  
Pei Hao. Pharmacological effects and clinical application of dexmedetomidine [J]. Herald of Medicine, 2010,29(012):1603-1607
- [2] 易利丹, 彭六保, 谭重庆, 等. 新型镇静镇痛药——右美托咪定 [J]. 中国新药与临床杂志, 2011,30(1):5-10  
Yi Li-dan, Peng Liu-bao, Tan Chong-qing, et al. Dexmedetomidine: a new sedative and analgesic drug [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2011,30(1):5-10
- [3] Nelson LE, Lu J, Guo T, et al. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects [J]. Anesthesiology, 2003,98(2): 428-436
- [4] Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2005,18(4):412-418
- [5] Talke P, Chen R, Thomas B, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery [J]. Anesth Analg, 2000,90(4):834-839
- [6] 乔虹, 吴新民. 右美托咪啉对脓毒症大鼠肾功能的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2009(4):338-340  
Qiao Hong, Wu Xin-min. Effect of dexmedetomidine on renal function in sepsis rats [J]. J Clin Anesthesiol, 2009(4):338-340
- [7] Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, et al. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow [J]. Anesth Analg, 2002,95(4): 1052-1059, table of contents
- [8] Biccard BM, Goga S, de Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Anaesthesia, 2008,63(1):4-14
- [9] 陈盼, 赵明, 蒋鹏, 等. 盐酸右美托咪啉预处理对缺血-再灌注损伤大鼠心肌 Bax 和 Bcl-2 表达的影响 [J]. 重庆医学, 2012,16:017  
Chen Pan, Zhao Ming, Jiang Peng, et al. Effects of dexmedetomidine on myocardial expression of Bax and Bcl-2 in rat myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Chongqing Medicine, 2012,16:017
- [10] 杜英杰. 右美托咪定的心脏保护作用 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2012,12(5)  
Du Ying-jie. The cardioprotective effects of dexmedetomidine [J]. Molecular Cardiology of China, 2012,12(5)
- [11] 史曼, 黄青青. 右美托咪定的临床应用研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2011,27(7):1022-1024  
Shi Man, Huang Qing-qing. Research advance on clinical application of dexmedetomidine [J]. Modern Medicine & Health, 2011,27(7): 1022-1024
- [12] Aksoyek S, Cinel I, Avlan D, et al. Intestinal ischemic preconditioning protects the intestine and reduces bacterial translocation [J]. Shock, 2002,18(5):476-480
- [13] Kassahun WT, Schulz T, Richter O, et al. Unchanged high mortality rates from acute occlusive intestinal ischemia: six year review [J]. Langenbecks Arch Surg, 2008,393(2):163-171
- [14] Helmy KY, Katschke KJ, Gorgani NN, et al. CR1g: a macrophage complement receptor required for phagocytosis of circulating pathogens [J]. Cell, 2006,124(5):915-927
- [15] Berland T, Oldenburg WA. Acute mesenteric ischemia [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2008,10(3):341-346
- [16] 杨凤蕊, 林秀珍. 肠缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2002,8(4):319-321  
Yang Feng-rui, Lin Xiu-zhen. Research advance of intestinal ischemia-reperfusion injury [J]. Chinese Journal of Surgery of Integrated Traditional and Western Medicine, 2002,8(4):319-321
- [17] Inci I, Dutly A, Inci D, et al. Recipient treatment with trimetazidine improves graft function and protects energy status after lung transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2001,20(10):1115-1122
- [18] Xu M, Wen XH, Chen SP, et al. Addition of ulinastatin to preservation solution promotes protection against ischemia-reperfusion injury in rabbit lung [J]. Chin Med J (Engl), 2011,124(14):2179-2183
- [19] Jaksevic M, Aaby K, Borge GI, et al. Antioxidative protection of dietary bilberry, chokeberry and Lactobacillus plantarum HEAL19 in mice subjected to intestinal oxidative stress by ischemia-reperfusion [J]. BMC Complement Altern Med, 2011,11:8
- [20] Cicalese L, Lee K, Schraut W, et al. Pyruvate prevents ischemia-reperfusion mucosal injury of rat small intestine [J]. Am J Surg, 1996, 171(1): 97-100; discussion 100-101
- [21] Barocelli E, Ballabeni V, Ghizzardi P, et al. The selective inhibition of inducible nitric oxide synthase prevents intestinal ischemia-reperfusion injury in mice [J]. Nitric Oxide, 2006,14(3): 212-218
- [22] Naito Y, Takagi T, Ichikawa H, et al. A novel potent inhibitor of inducible nitric oxide inhibitor, ONO-1714, reduces intestinal ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Nitric Oxide, 2004,10(3): 170-177
- [23] Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases [J]. J Clin Invest, 2001,107(1):7-11