

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.12.012

IFITM3 在脓毒症模型及胆碱能抗炎模型中的表达 *

闫汝虎¹ 李楠¹ 张二飞¹ 涂可¹ 阴弯弯¹ 张莉¹ 杜诗斌³ 侯立朝^{1Δ} 孙冬冬^{2Δ}

(1 空军军医大学附属西京医院麻醉科 陕西 西安 710032; 2 空军军医大学附属西京医院心内科 陕西 西安 710032;

3 深圳大学总医院麻醉科 广东 深圳 518000)

摘要 目的:探讨干扰素诱导的跨膜转运蛋白 3(IFITM3)在 LPS 刺激的 RAW264.7 细胞系的脓毒症模型中的表达以及胆碱能抗炎模型中的表达。**方法:**用 1 μg/mL LPS 刺激 RAW264.7 细胞 24、48、72 h 后,用 Western-Blot 法检测各组细胞 IFITM3 蛋白表达水平。用 1 μg/mL LPS 刺激 RAW264.7 细胞后,给予 50 μM 胆碱能受体激动剂 GTS-21 以及同时给予 100 nM 胆碱能受体拮抗剂 α-BGT 刺激细胞 24 h 后,用 Western-Blot 法检测各组细胞 IFITM3 蛋白表达水平。用 ELISA 法检测 IL-1β 的方法验证脓毒症模型和胆碱能抗炎模型的建立。**结果:**① 1 μg/mL LPS 刺激 RAW264.7 细胞后,IFITM3 蛋白表达明显降低(P<0.01)。② 1 μg/mL LPS 刺激 RAW264.7 细胞后再给予 50 μM GTS-21,IFITM3 蛋白表达明显升高(P<0.001);而给予 100 nM α-BGT 后,IFITM3 蛋白表达明显降低(P<0.001)。**结论:**LPS 刺激的 RAW264.7 细胞 IFITM3 蛋白表达降低。给予胆碱能激动剂 GTS-21 后能够逆转 LPS 诱导的 IFITM3 表达的降低,给予胆碱能受体拮抗剂 α-BGT 则能阻断这种现象。IFITM3 有可能在脓毒症中发挥保护作用,并且参与了胆碱能抗炎通路抗炎过程的调节。

关键词:IFITM3;胆碱能抗炎通路;脓毒症

中国分类号:R-33;R631.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)12-2257-04

Expression of IFITM3 in Sepsis and Cholinergic Anti-inflammatory Pathway*

YAN Ru-hu¹, LI Nan¹, ZHANG Er-fei¹, TU Ke¹, YIN Wan-wan¹, ZHANG Li¹, DU Shi-bin³, HOU Li-chao^{1Δ}, SUN Dong-dong^{2Δ}

(1 Department of Anesthesiology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Department of Cardiology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

3 Department of Anesthesiology, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong, 518000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of IFITM3 in RAW264.7 cell line stimulated by LPS and Cholinergic anti-inflammatory pathway model. **Methods:** RAW264.7 cell was treated by 1 μg/mL LPS for 24, 48 and 72 h, the protein expression of IFITM3 was determined by Western Blot. 50 μM Cholinergic receptor agonist GTS-21 combined with 100 nM Cholinergic receptor antagonist α-BGT were given after 1 μg/mL LPS stimulation and then the protein expression levels of IFITM3 were determined. The model of sepsis and Cholinergic anti-inflammatory pathway were verified by IL-1β level detection. **Results:** ① The expression of IFITM3 in RAW264.7 cell lines were greatly decreased after 1 μg/mL LPS stimulation (P<0.01). ② The expression of IFITM3 was significantly increased after treatment with 50 μM GTS-21 for 24 h (P<0.001) but notably declined after treatment of 100 nM α-BGT for 24 h following 1 μg/mL LPS stimulation (P<0.001). **Conclusions:** The protein expression of IFITM3 was decreased in RAW264.7 cell induced by LPS. Cholinergic receptor agonist GTS-21 could reverse the reduction of IFITM3 induced by LPS, and this effect was abolished by Cholinergic receptor antagonist α-BGT. IFITM3 might have protective effect in sepsis and regulate anti-inflammatory process in Cholinergic anti-inflammatory pathway.

Key words: IFITM3; Cholinergic anti-inflammatory pathway; Sepsis

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R631.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)12-2257-04

前言

干扰素诱导的跨膜转运蛋白 3(IFITM3)是近年来发现的一种由干扰素诱导产生的具有广谱抗病毒活性的跨膜蛋白^[1]。

有研究显示 IFITM3 能够调控溶酶体内的酸性环境抑制结核杆菌生长^[2],在细菌免疫方面同样具有重要作用。因此,IFITM3 有可能是治疗脓毒症的一个重要靶点。

另外,IFITM3 在精神分裂症患者中异常表达^[3,4]。精神分裂

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81570318)

作者简介:闫汝虎(1988-),硕士研究生,研究方向:重症机制及防治的研究,电话:15529250565,E-mail:1725220730@qq.com

Δ 通讯作者:侯立朝,博士生导师,教授,E-mail:45278436@qq.com;

孙冬冬,副教授,E-mail:52483696@qq.com

(收稿日期:2018-01-10 接受日期:2018-02-07)

症患者的胆碱能神经元功能有异常,通过改善胆碱能相关神经元的功能能够明显缓解精神分裂症患者的症状^[5],提示 IFITM3 与胆碱能受体有可能存在某种关联。胆碱能受体不仅在中枢有分布,在外周免疫细胞也有表达^[6]。在外周,激活巨噬细胞表面的 $\alpha 7N$ 型乙酰胆碱受体能够有效的抑制炎症因子的释放^[7],这是脓毒症的一个重要抗炎治疗手段。但 IFITM3 是否在胆碱能抗炎过程中也发挥了重要的调节作用目前仍不清楚。因此,本研究采用体外细胞实验探讨了 IFITM3 蛋白在脓毒症模型和胆碱能抗炎模型中的表达,旨在为进一步摸索 IFITM3 在脓毒症中的作用奠定基础。

1 材料与方法

1.1 试剂与材料

鼠源 RAW264.7 巨噬细胞购自中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所细胞。DMEM 高糖培养基和青霉素双抗均购自美国 Hyclone 公司,胎牛血清购自美国 Gibco 公司,脂多糖和 α -银环蛇毒素(α -BGT)购自美国 Sigma 公司,胆碱能激动剂 GTS-21 购自美国 MCE 公司,兔抗 IFITM3 多克隆抗体购自美国 proteintech 公司,ELISA 试剂盒购自美国 RD 公司,二氟化树脂(poly-vinylidene fluoride, PVDF)膜和增强化学发光 (enhanced chemiluminescence, ECL) 试剂盒分别购自美国 Bio-Rad 公司和 Millipore 公司,胰酶消化液和蛋白上样缓冲液均购自上海碧云天生物技术有限公司,SDS-PAGE 凝胶电泳试剂盒、BCA 蛋白定量试剂盒、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG 和 RIPA 裂解液均购于北京康为世纪生物科技有限公司。

1.2 试验方法与步骤

1.2.1 RAW264.7 细胞培养 将 RAW264.7 细胞复苏后,用 DMEM 高糖培养基 (含 10% 胎牛血清、 1×10^5 U/L 青霉素和 100 mg/L 链霉素)在培养箱内于 5% CO_2 、37 °C 条件下培养。第二天进行换液后继续培养,之后持续观察细胞的生长状态,根据细胞长势和培养基本情况换液,待细胞密度长到 80%时可以传代并进行实验。每次传代留部分细胞在 -80 °C 冰箱冷冻保存,供后续使用。

1.2.2 脓毒症模型的建立 细胞换液后,用 1 μ g/mL LPS 刺激细胞 24 h,收集细胞培养上清液,ELISA 法检测细胞因子 IL-1 β 的水平。

1.2.3 胆碱能抗炎模型的建立 细胞换液后,用 1 μ g/mL LPS 刺激细胞 24 h(LPS 组),再加入 50 μ M GTS-21 刺激 24 h (胆碱能激动剂组),加入 GTS-21 前的 12 h 加入 100 nM α -BGT(胆碱能拮抗剂组),收集细胞培养上清液,ELISA 法检测细胞因子 IL-1 β 的水平。

1.2.4 IFITM3 蛋白的提取和定量 将各组培养皿的细胞置于冰上,弃去培养基,并用预冷的 PBS 洗三遍,加入含有蛋白酶抑制剂的细胞裂解液 (1:100),冰上震荡 30 min,然后用细胞刮刮取蛋白,置于 1.5 mL EP 管内,超声震荡,12000 rpm,15 min,4 °C 离心。取少量样本,用 BCA 蛋白定量试剂盒进行蛋白定量,其余加入 5 \times 上样缓冲液,95 °C,15 min 煮沸变性。12% SDS-PAGE 凝胶电泳进行蛋白分离,然后将蛋白转移至 PVDF 膜上,100 V 60 min 转膜后,用 5%脱脂牛奶室温封闭 1 h,一抗孵育过夜,次日封闭二抗,后用 ECL 发光液在 Bio-Rad 凝胶成像仪上扫描成像。

1.3 统计学分析

所有定量数据均以均数 \pm 标准差(Mean \pm SD)表示,Graphpad Prism 5.0 组图,SPSS 22.0 数据分析,两组间差异比较采用 t 检验,多组间差异比较采用单因素方差 (One-way ANOVA)分析,进一步两组间比较采用 SNK-q 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症模型的验证

用 1 μ g/mL LPS 刺激 RAW264.7 细胞 24 h 后,收集细胞培养上清液,ELISA 法检测 IL-1 β 的水平。结果显示:与对照组相比,LPS 组的 IL-1 β 水平明显升高 ($P < 0.001$),提示脓毒症模型建立成功,见图 1。

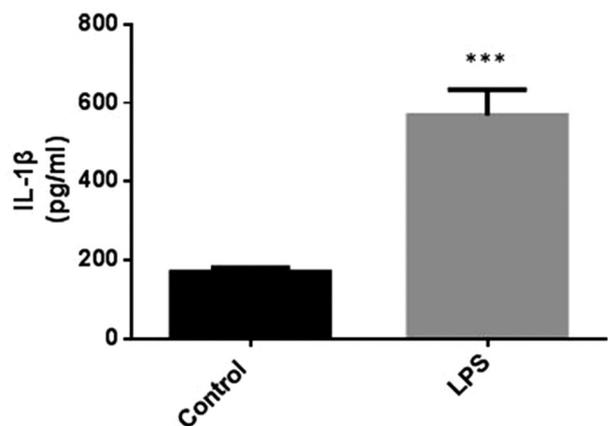


图 1 ELISA 法检测对照组和 LPS 组 RAW264.7 细胞上清液中 IL-1 β 的水平

Fig.1 IL-1 β level in the cell culture supernatant in RAW264.7 of control group and LPS group detected by ELISA

Note: n=9, *** $P < 0.001$.

2.2 胆碱能抗炎模型的验证

用 1 μ g/mL LPS 刺激 RAW264.7 细胞 24 h 后,胆碱能激动剂组用 50 μ M 的 GTS-21 干预细胞;胆碱能拮抗剂组在给 GTS-21 前的 12 h 先给予 100 nM 的 α -BGT,48 h 后用 ELISA 法检测各组细胞因子 IL-1 β 的水平。结果显示:与 LPS 组相比,胆碱能激动剂组的 IL-1 β 水平明显降低 ($P < 0.01$);与胆碱能激动剂组相比,胆碱能拮抗剂组的 IL-1 β 水平明显升高 ($P < 0.01$)。这些结果说明胆碱能激动剂 GTS-21 具有明显的抗炎作用,而胆碱能受体拮抗剂 α -BGT 能够明显阻断 GTS-21 的抗炎效果,胆碱能抗炎模型建立成功,见图 2。

2.3 IFITM3 在脓毒症模型中的表达

与对照组相比,1 μ g/mL LPS 刺激 RAW264.7 细胞 24、48、72 h 后 IFITM3 的蛋白表达均降低 ($P < 0.01$),见图 3。

2.4 IFITM3 在胆碱能抗炎模型中的表达

用 1 μ g/mL LPS 刺激 RAW264.7 细胞 24 h 后,胆碱能激动剂组用 50 μ M 的 GTS-21 干预细胞;胆碱能拮抗剂组在给 GTS-21 前的 12 h 先给予 100 nM 的 α -BGT 完全拮抗胆碱能受体。48 h 后提取各组蛋白样本,用 Western Blot 法检测各组 IFITM3 的蛋白表达水平。结果显示:与 LPS 组相比,LPS+GTS-21 组 IFITM3 蛋白表达明显升高 ($P < 0.001$);而与 LPS+GTS-21 组相比,LPS+GTS-21+ α -BGT 组 IFITM3 蛋白表达明显降低 ($P < 0.001$),见图 4。

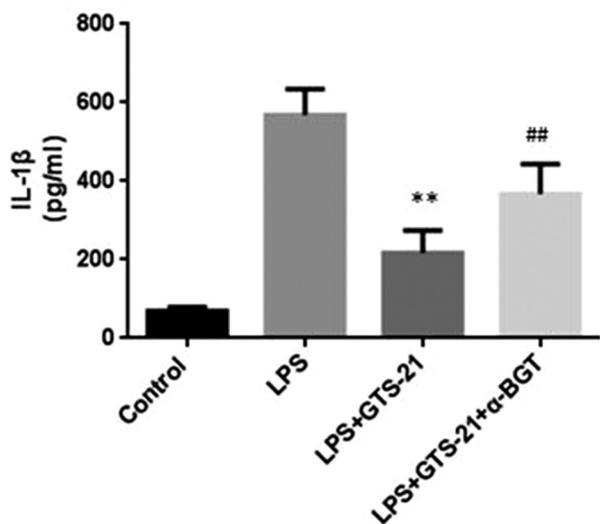


图2 ELISA 法检测 GTS-21 及 α-BGT 对细胞上清液中 IL-1β 的水平的影响

Fig.2 The effect of GTS-21 and α-BGT on the IL-1β level in the cell culture supernatant detected by ELISA Note: n=6, **P<0.01 compared with LPS group; #P<0.01 compared with LPS+GTS-21 group.

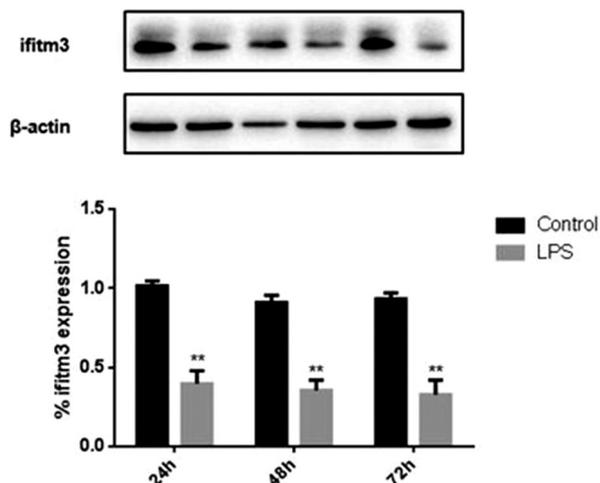


图3 Western Blot 法检测给予 LPS 刺激 24,48,72 h 的 RAW264.7 细胞 IFITM3 的表达

Fig.3 Expression of IFITM3 in RAW264.7 cells induced by LPS for 24, 48 and 72h detected by western blot Note: n=6, **P<0.01

3 讨论

脓毒症是由于宿主对感染应答失调引起的一种致命性的器官功能障碍,这种失调的宿主应答反应会逐步加重疾病的严重程度,最终导致器官衰竭和死亡^[8]。细菌内毒素(LPS)作用于炎性细胞表面的 TLR4 可诱发 IL-1β、TNF-α 等炎性因子的大量释放^[9,10],这种过度的炎症反应是脓毒症的病理发生发展过程中一个关键环节。因此,抗炎治疗成为救治脓毒症的一个重要手段。胆碱能抗炎通路 (cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP) 是本世纪初发现的一条迷走神经调节的抗炎通路。Tracey 首次证实炎性刺激信号通过迷走神经传入脑,经过中枢神经系统整合后,传出迷走神经末梢释放的乙酰胆碱能够激活炎性细胞上的胆碱能受体,从而发挥抗炎作用^[11]。乙酰胆碱通过激活细胞表面的 α7N 型乙酰胆碱受体,一方面抑制 NF-β 入

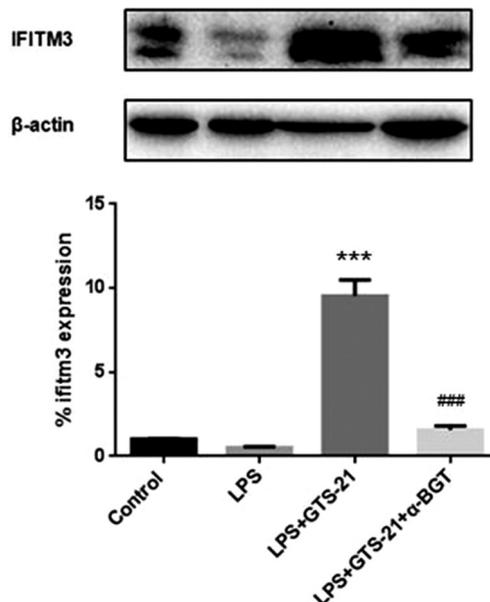


图4 Western Blot 法检测 GTS-21 对 IFITM3 的表达的影响

Fig.4 The effect of GTS-21 on the expression of IFITM3 detected by Western Blot

Note: n=6,***P<0.001 compared with LPS group; ###P<0.001 compared with LPS+GTS-21 group.

核抑制炎性因子释放,一方面也激活 Jak2-STAT3 信号途径负性调控促炎因子的表达^[12]。胆碱能抗炎通路在肺、肾、心、脑等多个器官均具有抗炎保护作用^[13-16]。除乙酰胆碱外,通过药物和电针等方式也能够模拟乙酰胆碱的作用激活胆碱抗炎通路^[17,18]。GTS-21 是一种特异性的 α7N 型乙酰胆碱受体的激动剂,能够模拟乙酰胆碱发挥抗炎作用,α-BGT 能够与 α7N 型乙酰胆碱受体结合并阻断其它配体的结合,是一种很强大的 α7N 型乙酰胆碱受体的拮抗剂^[19]。本研究用 GTS-21 建立了细胞的胆碱能抗炎模型,并用 α-BGT 阻断 GTS-21 的作用。

IFITM3 是一类由于干扰素诱导产生的抗病毒跨膜蛋白,不仅参与了抗细胞增殖、抗病毒感染的固有免疫调节、细胞粘附等多种生理过程的调节,还在宿主抗炎调节过程中也发挥了重要作用^[20]。近年来研究显示结核杆菌(MTb)能够作用于 TLR4 促进 IFITM3 mRNA 表达增加,IFITM3 能够调控溶酶体内的酸性环境抑制结核杆菌生长^[2],提示 IFITM3 不仅参与了抗病毒过程的调节,可能在抑制细菌增殖方面也发挥着重要作用。另外,IFITM3 的 mRNA 在精神分裂症患者中有异常表达^[3,4],提示 IFITM3 与神经递质乙酰胆碱可能存在着一定的联系,而乙酰胆碱的受体不仅在神经中枢有分布,在外周免疫细胞表面同样有表达^[6]。本实验采用外周巨噬细胞的乙酰胆碱受体进行了研究,一方面可以验证 IFITM3 在脓毒症中的作用,另一方面也可以验证 IFITM3 与胆碱能受体调控的关系,为神经系统相关疾病的治疗探索一些新的靶点。

本实验中,我们首先给予 1 μg/mL 的 LPS 能够引起 IL-1β 的明显升高,说明脓毒症模型成功,LPS 能够成功模拟细菌感染的模型;而给予 GTS-21 后能抑制 IL-1β,说明胆碱能激动剂能够很好的发挥抗炎作用,给予 α-BGT 后能够引起 IL-1β 升高,说明 α-BGT 能够阻断 GTS-21 的抗炎作用,胆碱能抗炎模型建立成功。之后,我们通过 Western Blot 法分别检测了两个模型中 IFITM3 的蛋白表达,给予 RAW264.7 巨噬细胞 1

$\mu\text{g/mL}$ LPS 后 24、48、72 h 后, Western Blot 的结果显示: IFITM3 的蛋白表达水平明显降低, 而结核杆菌 (MTb) 感染 THP-1 细胞 (人外周血单核细胞) TLR4 后会引起 IFITM3 的 mRNA 表达升高^[9], 本研究结果与其有一定差异, 有可能是巨噬细胞种属差异造成 IFITM3 表达的不一, MTb 使用的是 THP-1 细胞系, 这是人源性的巨噬细胞, 而 RAW264.7 是鼠源性的, MTb 在人源性细胞和鼠源细胞上的作用可能并不完全一致, 造成相关蛋白 IFITM3 表达变化的不一致; 另外, IFITM3 mRNA 和蛋白水平出现相反的趋势也可能是 LPS 影响了 IFITM3 转录后的修饰过程。MTb 诱导的 IFITM3 mRNA 水平的变化与 LPS 诱导 IFITM3 蛋白水平的变化存在差异, 表明 IFITM3 在格兰阴性细菌中的作用可能与结核杆菌并不一致, 具体机制还需要进一步探究。

而给予 GTS-21 刺激 RAW264.7 巨噬细胞后能够明显引起 IFITM3 蛋白表达的升高, 完全逆转了 LPS 引起的 IFITM3 的降低, 给予 α -BGT 又会明显抑制 IFITM3 的升高, 表明胆碱能受体的激活是能够影响 IFITM3 的表达, 并且 IFITM3 的变化趋势与胆碱能抗炎作用相一致, 提示 IFITM3 很可能参与了胆碱能抗炎信号通路的调节。已有研究显示, IFITM3 在宿主抗炎调节过程中也发挥了重要作用^[20], 进一步提供了 IFITM3 参与胆碱能抗炎通路调控抗炎作用的证据。胆碱能抗炎通路是通过 NF- κ B 和 Jak2-STAT3 信号途径发挥抗炎作用, 提示 IFITM3 有可能参与了这两条信号途径的调节。TLR4 可以通过 MyD88 和 TRIF 两条途径调控炎症, TRIF 通路可促进 IFN- β 的表达, IFN- β 进一步以自分泌和旁分泌的形式作用于细胞表面的 IFNAR, 促进 IFITM3 的表达^[21,22], 表明 IFITM3 与炎症的调节作用关系密切。IFITM3 的抗炎作用还需进一步实验验证。

综上所述, IFITM3 不是简单的抗病毒蛋白, 其也参与了免疫细胞的多种调节功能^[20], 有可能在调控脓毒症复杂的病理过程中发挥着重要作用。另一方面, IFITM3 与胆碱能受体有着非常密切的联系, 至少在外周的胆碱能信号刺激条件下已出现了明显的蛋白表达的变化, 提示 IFITM3 不仅跟一些免疫相关疾病有关, 很可能跟一些中枢神经系统疾病也有密切关系。在未来治疗阿尔兹海默症、精神分裂症以及其他一些神经退行性疾病过程中, IFITM3 有可能作为一个靶分子发挥着关键的作用。

参考文献 (References)

- [1] Pan Yang, Yang Peng, Dong Tao, et al. IFITM3 Rs12252-C Variant Increases Potential Risk for Severe Influenza Virus Infection in Chinese Population[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 294
- [2] Ranjbar S, Haridas V, Jasenosky LD, et al. A Role for IFITM Proteins in Restriction of Mycobacterium tuberculosis Infection [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(5): 874-883
- [3] Saetre P, Emilsson L, Axelsson E, et al. Inflammation-related genes up-regulated in schizophrenia brains [J]. *BMC Psychiatry*, 2007, 7: 46
- [4] Arion D, Unger T, Lewis DA, et al. Molecular Evidence for Increased Expression of Genes Related to Immune and Chaperone Function in the Prefrontal Cortex in Schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(7): 711-721
- [5] Foster DJ, Jones CK, Conn PJ, et al. Emerging approaches for treatment of schizophrenia: modulation of cholinergic signaling [J]. *Discov Med*, 2012, 14(79): 413-420
- [6] Fujii T, Mashimo M, Moriwaki Y, et al. Expression and Function of the Cholinergic System in Immune Cells[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1085
- [7] Wu Xiao-jing, Yang Xu-ming, Song Xue-min, et al. The Role of Erbin in GTS-21 Regulating Inflammatory Responses in MDP-Stimulated Macrophages[J]. *Shock*, 2017, 47(5): 653-657
- [8] Conway-Morris A, Wilson J, Shankar-Hari M. Immune Activation in Sepsis[J]. *Crit Care Clin*, 2018, 34(1): 29-42
- [9] Avlas O, Fallach R, Shainberg A, et al. Toll-like receptor 4 stimulation initiates an inflammatory response that decreases cardiomyocyte contractility[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(7): 1895-909
- [10] Gil M, Kim YK, Hong SB, et al. Naringin Decreases TNF- α and HMGB1 Release from LPS-Stimulated Macrophages and Improves Survival in a CLP-Induced Sepsis Mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164186
- [11] Tracey KJ. The Inflammatory Reflex[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 853
- [12] Zoheir N, Lappin DF, Nile CJ, et al. Acetylcholine and the alpha 7 nicotinic receptor: a potential therapeutic target for the treatment of periodontal disease[J]. *Inflamm Res*, 2012, 61(9): 915-926
- [13] Kox M, Pompe JC, Peters E, et al. α 7 nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 attenuates ventilator-induced tumour necrosis factor- α production and lung injury [J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(4): 559-566
- [14] Chatterjee PK, Yeboah MM, Solanki MH, et al. Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway by GTS-21 attenuates cisplatin-induced acute kidney injury in mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188797
- [15] Kong Wei-lan, Kang Kai, Gao Yang, et al. Dexmedetomidine alleviates LPS-induced septic cardiomyopathy via the cholinergic anti-inflammatory pathway in mice [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(11): 5040-5047
- [16] Egea J, Buendia I, Parada E, et al. Anti-inflammatory role of microglial alpha7 nAChRs and its role in neuroprotection [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 97(4): 463-472
- [17] Zhu Ya-juan, Peng Ke, Meng Xiao-wen, et al. Attenuation of neuroinflammation by dexmedetomidine is associated with activation of a cholinergic anti-inflammatory pathway in a rat tibial fracture model [J]. *Brain Res*, 2016, 1644: 1-8
- [18] Song Qi, Hu Sen, Wang Hai-bin, et al. Electroacupuncture at Zusanli point (ST36) attenuates pro-inflammatory cytokine release and organ dysfunction by activating cholinergic anti-inflammatory pathway in rat with endotoxin challenge [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2014, 11(2): 469-474
- [19] Gao Yang, Kai Kang, Liu Hai-tao, et al. GTS-21 attenuates LPS-induced renal injury via the cholinergic anti-inflammatory pathway in mice[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(10): 4673-4681
- [20] Li He-ping, Chen Pei-ge, Liu Fu-tao, et al. Characterization and anti-inflammatory role of swine IFITM3 gene[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 73579-73589
- [21] Chen Xu-xin, Lu Tang, Feng Jian, et al. Downregulation of Paralemmin-3 Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Rats by Regulating Inflammatory Response and Inhibiting Formation of TLR4/MyD88 and TLR4/TRIF Complexes[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 73579-73589
- [22] Jiang Li-qun, Xia Tian, Hu Yun-Hong, et al. IFITM3 inhibits virus-triggered induction of type I interferon by mediating autophagosome-dependent degradation of IRF3 [J]. *Cell Mol Immunol*, 2017 Apr 24