

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.21.042

巨噬细胞在肾脏损伤及修复中的作用和机制研究进展*

卢莹莹¹ 叶雨辰² 王妍¹ 李香敏³ 张鹏^{1Δ}

(1 第四军医大学西京医院肾内科 陕西 西安 710032; 2 第四军医大学西京医院肝胆外科 陕西 西安 710032;

3 第四军医大学唐都医院肾内科 陕西 西安 710038)

摘要:急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI)是一个日益严重的全球性健康问题,然而目前尚无预防AKI或促进AKI恢复的有效治疗方法,寻找促进肾小管修复、阻止肾纤维化进展的有效治疗靶点与策略已迫在眉睫。巨噬细胞是具有吞噬功能的重要固有免疫细胞,具有高度的起源异质性和功能异质性,在组织发育与稳态、宿主防御、组织损伤与修复以及纤维化等多种生理病理过程中扮演着复杂的角色。特别的,在AKI损伤与修复的不同阶段巨噬细胞发生动态变化并呈现高度多样性。本文就巨噬细胞在肾损伤及修复过程中作用及机制的研究进展作一综述,以期寻找AKI治疗靶点、制定AKI治疗策略提供新的思路。

关键词:急性肾损伤;巨噬细胞;单核细胞;肾纤维化;缺血再灌注

中图分类号:R392.12;R692.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)23-4583-04

Advances on the Role and the Regulatory Mechanism of Macrophages in Renal Injury and Repair*

LU Ying-ying¹, YE Yu-chen², WANG Yan¹, LI Xiang-min³, ZHANG Peng^{1Δ}

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

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

3 Department of Nephrology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT: Acute kidney injury (AKI) is an increasingly more severe global health problem, but there is still no available methods to prevent its occurrence or promote its recovery. It has become urgent to find effective targets and strategies to promote renal tubular repair and prevent renal fibrosis progression. Macrophages are important innate immune cells with phagocytic functions. They present substantial heterogeneity of both origins and functions, playing a complex role in multiple physiological and pathological processes including tissue development and homeostasis, host defense, and tissue damage, repair and fibrosis, etc. In particular, the functional status of macrophages vary dynamically at different stages of renal injury and repair with prominent diversity. This article reviews the research advances on the role and the regulatory mechanism of macrophages in renal injury and repair, to provide new ideas for finding therapeutic targets and formulating treatment strategies of AKI.

Key words: Acute kidney injury; Macrophages; Monocytes; Renal fibrosis; Ischemia reperfusion

Chinese Library Classification(CLC): R392.12; R692.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)23-4583-04

前言

急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI)是由多种病因造成的以急性肾功能丧失为主要表现的一种涉及多学科的临床常见危重病症,具有治疗困难、死亡率高的特点,是一个日益严重的全球性健康问题。近年来,研究表明巨噬细胞在AKI的发生发展过程中发挥着重要作用。巨噬细胞是具有吞噬功能的重要固有免疫细胞。在过去的几十年里,人们逐渐认识到巨噬细胞具有高度多样性,且在组织发育与稳态、宿主防御、组织损伤与修复以及纤维化等多种生理病理过程中扮演着复杂的角色^[1]。而细胞命运示踪等新技术的产生加深了我们对于巨噬细胞起源以及微环境信号在组织、细胞及分子水平上对于巨噬细胞活

化状态调控作用的理解^[2]。而目前针对AKI中巨噬细胞的研究主要是探究参与AKI损伤修复过程中单核/巨噬细胞群的动态变化规律、肾损伤早期促炎症型巨噬细胞的招募与作用机制和在肾脏修复阶段抗炎症型、促修复型、促纤维化型巨噬细胞的产生与作用机制,以及针对巨噬细胞对AKI进行靶向治疗等。由于肾脏损伤具体类型的多样性以及巨噬细胞起源、功能的异质性,不仅同一疾病模型中巨噬细胞在不同疾病阶段发挥的作用不同,而且同样的炎症巨噬细胞在不同的疾病模型中的作用以及回输来源不同但极化类型一致的巨噬细胞的作用都可能不同,但是具体的调控机制都尚未完全阐明。这突显了巨噬细胞在肾损伤修复过程中的作用及调控机制的高度复杂性。本文分析巨噬细胞在肾脏中的起源异质性和功能异质性,并对

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81370811, 81530018);陕西省科学技术发展研究计划项目(2016SF-311)

作者简介:卢莹莹(1991-),硕士研究生,主要研究方向:肾脏病, E-mail: luyy156861486@163.com

Δ 通讯作者:张鹏(1973-),硕士生导师,副教授,主要研究方向:肾脏病与血液净化, E-mail: zhangpeng@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2018-05-30 接受日期:2018-06-25)

巨噬细胞在肾损伤及修复过程中作用及机制的研究进展予以综述,以期寻找 AKI 治疗靶点、制定 AKI 治疗策略提供新的思路。

1 AKI 的病理机制

AKI 是指由多种原因造成的急性肾功能丧失,电解质和酸碱紊乱,细胞外容量失调,含氮代谢物积累的病理过程。AKI 常常导致慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD),AKI 幸存者发生死亡或进展至终末期肾病或 CKD 的风险分别比无 AKI 患者增加约 2 倍、3 倍、9 倍^[3]。AKI 每年导致全世界约 200 万人死亡,是一个日益严重的全球性健康问题^[45]。目前尚无明确可行的治疗方法可以预防 AKI 或促进 AKI 后肾脏修复。

肾小管上皮细胞坏死是 AKI 的主要病理机制,常出现于缺血性、中毒性、脓毒症或阻塞性 AKI 损伤中^[6],且往往伴有炎性细胞浸润。而损伤后肾小管上皮细胞的再生促进了肾小管上皮形态和肾功能的恢复。然而,在严重损伤或持续损伤的情况下,再生修复过程往往低效、受损并失调,导致广泛的组织重塑和纤维化。

2 巨噬细胞的功能异质性和起源异质性

2.1 巨噬细胞功能异质性

随着技术的发展,人们对于巨噬细胞的认识在过去的几十年里有了很大的发展,发现机体组织中巨噬细胞远比以前所认为的更为复杂和多样,也逐渐凸显了重新定义巨噬细胞激活状态的必要性。最初人们进行巨噬细胞活化状态的分类方法是通过 IFN- γ /LPS(γ -干扰素/脂多糖)或 IL-4/IL-13(白介素-4/白介素-13)在体外刺激巨噬细胞来分别定义 M1 型巨噬细胞(也称为经典激活型巨噬细胞)或 M2 型巨噬细胞(也称为替代途径激活型巨噬细胞)。其中 M1 型巨噬细胞高表达 iNOS(诱导型一氧化氮合酶)和促炎细胞因子如 IL-1b、IL-12、IL-23、TNF- α (肿瘤坏死因子- α),发挥促炎、抗菌以及杀伤肿瘤的功能。而 M2 型巨噬细胞高表达 IL-10、Mrc1(甘露糖受体 1,即 CD206)、Arg-1(精氨酸酶-1)、IGF-1(胰岛素样生长因子-1)^[7],具有抗炎作用,促进炎症消退和伤口愈合。虽然这种定义方法在早期的研究中有助于简化模型,但是对于体内活化的巨噬细胞功能和表达谱特性的研究表明:巨噬细胞具有高度可塑性,活化巨噬细胞的基因表达谱变化的广度远不止某些特定分子标志,而且体内相对更复杂的微环境信号可能会诱导 M1 型和 M2 型巨噬细胞基因的同时表达。因此,在研究报道中应尽量避免简单的使用 M1、M2 来定义巨噬细胞功能状态,遵循已制定的巨噬细胞活化状态命名标准、实验流程和报道方法的统一规范^[8]。

在肾脏中,近期有研究发现单核/巨噬细胞(CD11b+ 细胞群)在缺血再灌注(I/R)损伤后不同时期可依据 Ly6c 表达差异来分群^[9],在 I/R 损伤早期(主要是 CD11b+/Ly6chigh 细胞)表达促炎性基因,而在肾小管修复期(主要是 CD11b+/Ly6cint 细胞)表达更多的伤口愈合分子标志,并在之后的时间点(主要是 CD11b+/Ly6clow 细胞)呈现促纤维化基因表达谱特征。但是诱导这些细胞群相应基因谱程序性表达的机制尚不完全清楚。这些细胞群的动态变化是由于招募的单核细胞群不同^[10]还是微环境中的刺激信号产生变化还有待于进一步的研究阐明。

2.2 巨噬细胞起源异质性

除了对巨噬细胞的功能异质性进行深入研究外,近几年人

们越来越关注巨噬细胞的起源异质性。针对小鼠发育过程的研究表明:组织定居巨噬细胞不仅来源于既往观念所认为的造血干细胞,其实更大部分起源于胚胎祖细胞(卵黄囊或胎肝)^[12]。而且人们利用细胞命运示踪技术发现:胚胎祖细胞与成体造血干细胞对不同器官的组织定居巨噬细胞的相对贡献有所不同。例如,大脑中的小胶质细胞主要来源于卵黄囊,皮肤的 Langerhans 细胞来源于卵黄囊和胎肝单核细胞,肺泡巨噬细胞和肝 Kupffer 细胞主要来源于胎肝单核细胞,小肠和心脏定居巨噬细胞则被成体骨髓单核细胞所替代^[12]。肾脏定居巨噬细胞来源于卵黄囊和造血干细胞^[13],但是胚胎来源肾脏巨噬细胞之后是否被胎肝或成体骨髓单核细胞取代,仍需要新的细胞命运示踪方法来确定。而组织定居巨噬细胞的起源、原位增殖或被单核细胞替代的动态变化过程,一直是巨噬细胞研究领域的热点问题。有研究者基于细胞表面 CD11b 和 CD11c 还有 F4/80、CD103、CD14、CD16、CD64 的表达将肾脏单核吞噬细胞分为 5 个不同细胞群^[14]。值得注意的是,巨噬细胞和树突状细胞(DC)这两群细胞在表达谱上有较大的重叠成分,而细胞表面分子 CD11c 可能不足以区分巨噬细胞和 DC^[15]。而且,人们对于如何定义肾脏巨噬细胞和 DC 尚存在争议^[16]。

3 巨噬细胞在肾脏损伤、修复不同阶段的作用与机制

巨噬细胞在肾脏损伤、修复的不同阶段中发挥的功能不同。在 I/R 诱导 AKI 小鼠模型中肾内巨噬细胞数量于再灌注 24 小时内显著增多。而在 I/R 前使用氯膦酸盐脂质体清除巨噬细胞减轻肾脏损伤,但在肾小管修复期清除巨噬细胞却抑制肾脏修复^[17]。这表明:在 I/R 损伤早期,肾脏内激活的巨噬细胞促进肾小管损伤;但是在之后的修复期,巨噬细胞却是正常肾小管再生修复过程所必需的。

3.1 巨噬细胞在肾脏损伤早期阶段的作用及机制

3.1.1 促炎症型巨噬细胞的招募 在肾损伤条件下,巨噬细胞在肾脏内的滞留主要依靠趋化因子信号,如趋化因子受体 CCR1 及其配体 CCL3/MIP-1 α 、CCL5、CCL7、和 CCL23,CCR2 及其配体 CCL2/MCP-1,和 CX3CR1 及其配体 CX3CL1/fractalkine^[18-20]。CCR2 和 CX3CR1 信号在 I/R 肾损伤模型中介导早期炎性单核细胞的招募过程^[21],也促进单侧输尿管梗阻(UUO)小鼠模型的巨噬细胞浸润和之后的纤维化进展^[18,19]。此外,CCR2 和 CX3CR1 信号招募的单核/巨噬细胞群在肾脏的热带传染病(如全身性念珠菌病)^[22]以及盲肠结扎、穿孔或 LPS 刺激引起的感染性肾损伤中^[23]都发挥保护作用。这些结果提示:相同信号轴在不同疾病模型中发挥的作用不同,而系统的辨别这些差别有助于制定有效的靶向治疗策略。

3.1.2 促炎症型巨噬细胞的作用机制 促炎单核/巨噬细胞通过产生炎性细胞因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-12 以及 iNOS [促进一氧化氮(NO)生成]来介导肾小管损伤。IL-6 在肾脏损伤中的角色较复杂,取决于损伤的类型。IL-6 缺陷的小鼠在顺铂 AKI 模型中较对照小鼠氧化性肾损伤加重^[24],而在氯化汞 AKI 模型中减轻^[25]。AKI 模型中巨噬细胞源性 IL-6 的作用尚需进一步研究确定。在肾损伤后 TNF- α 发挥促进肾小管上皮细胞凋亡的作用。据报道,虽然在肾缺血早期肾 DCs 是 TNF- α 的主要来源^[26],但是 IL-12 或 iNOS 缺陷小鼠可保护肾脏免于 I/R 损伤^[27,28],目前尚不清楚巨噬细胞/DC 特异性 TNF- α 、IL-12 和 iNOS 是否为肾小管损伤主要驱动因素。

3.2 巨噬细胞在肾脏修复阶段的作用及机制

3.2.1 抗炎症型巨噬细胞的产生与作用机制 巨噬细胞既可以促进炎症发生,也可介导炎症消退。巨噬细胞通过细胞内源性途径如 IRAK-M 抑制 TLR/IL-1R 信号而失活的过程是 I/R 损伤后炎症消退所必需的^[29]。IRAK-M 表达缺陷小鼠 I/R 损伤后初始的损伤水平变化不大但后期由于炎症巨噬细胞持续存在而产生肾小管萎缩、间质纤维化,此过程部分依赖于 TNF- α 。巨噬细胞促进肾组织稳态恢复的另一种机制是激活调节性 T 细胞(Treg 细胞)。研究表明 Tregs 促进肾小管细胞增殖、抑制肾脏损伤^[30]。在阿霉素慢性肾脏病模型中过继回输 IL-10 或 TGF- β 1 诱导的脾脏来源巨噬细胞[M(IL-10 / TGF- β 1)]可减轻肾脏炎症,导致炎症巨噬细胞减少、Tregs 数量增加,提示巨噬细胞可能促进 Treg 介导的炎症调控过程。但值得注意的是,最近一项研究报道了在氯膦酸盐处理后过继回输 M(IL-10/TGF- β 1) BMDMs(骨髓来源巨噬细胞)却逆转了 I/R 损伤修复后期氯膦酸盐脂质体清除巨噬细胞的抗肾纤维化作用。虽然过继回输 M(IL-10/TGF- β 1)的结果产生差异的原因尚且未知,但是这些结果表明:M(IL-10/TGF- β 1)对炎症消退和预防纤维化的作用可能具有损伤特异性和来源依赖性。

3.2.2 促修复型巨噬细胞的产生与作用机制 在 AKI 损伤后最初的炎症单核细胞/巨噬细胞会转变为促肾小管修复型巨噬细胞,从而逆转 AKI 损伤。肾小管细胞可通过分泌巨噬细胞生长因子参与活化促修复型巨噬细胞。肾小管细胞在 I/R 损伤后产生巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)。肾小管细胞 M-CSF 可直接作用于肾小管上皮细胞抑制凋亡而促进小管修复,并促进巨噬细胞向促伤口愈合表型转变。类似的,GM-CSF(粒细胞巨噬细胞集落刺激因子)也发挥刺激巨噬细胞向促修复表型转变并促进肾小管增殖的作用。值得注意的是,肾小管来源的 IL-34 也是巨噬细胞分化、生长因子,与 M-CSF 共用受体(CSF-1R),却不改变肾巨噬细胞的活化表型,反而在肾小管修复和纤维化后期通过促进巨噬细胞招募和增殖加重持续性肾小管损伤。虽然损伤和死亡的肾脏细胞可释放 DAMPs(损伤相关分子模式)诱导巨噬细胞的促炎性活化状态,但是肾脏巨噬细胞 TLR4 识别 DAMPs 后的下游信号诱导 IL-22 的产生,可能通过 JAK/STAT3 和 ERK1/2 通路促进肾 I/R 损伤后小管增殖。另外,视黄酸信号是肾小管细胞和活化巨噬细胞之间相互作用共同调控肾小管修复的另一种机制。I/R 损伤后,肾小管间质巨噬细胞表达视黄酸合成酶,肾小管细胞通过视黄酸受体介导视黄酸信号使巨噬细胞向促伤口愈合表型转变。

除了 IL-22 之外,活化的促修复型巨噬细胞还通过产生 Wnt7b 和 brp-39 直接促进肾小管 I/R 损伤后修复。巨噬细胞分泌几丁质酶样蛋白 brp-39 通过 IL-13R α 2 激活肾小管细胞 PI3K/Akt(磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B)信号从而抑制其凋亡、促进 I/R 损伤后肾小管修复。巨噬细胞源性 Wnt7b 抑制肾小管细胞凋亡和细胞周期阻滞,刺激肾小管上皮细胞在 I/R 损伤后的再生和修复。

最近,人们还发现巨噬细胞间接参与组织修复的特殊机制:巨噬细胞来源的血液循环蛋白--巨噬细胞凋亡抑制蛋白(AIM)可结合 KIM-1(肾脏损伤分子-1)介导肾小管修复并增强肾小管坏死细胞和碎片的吞噬,从而抑制肾小管管型的形成。这种巨噬细胞源性因子通常在血循环中以高浓度与 IgM 五聚体结合,但在肾 I/R 损伤后通过未知的机制迅速与 IgM 解

离,可通过肾脏滤过并定位于损伤的肾小管。

3.2.3 促纤维化型巨噬细胞的作用机制 在持续或不可逆的肾损伤中,巨噬细胞对肾纤维化的作用机制尚不完全清楚。促纤维化巨噬细胞可通过招募炎症细胞促进组织的瘢痕形成,分泌生长因子(如 TGF- β)激活、维持肌成纤维母细胞,并改变基质金属蛋白酶(MMP)介导的细胞外基质(ECM)稳态^[1]。但是,髓系特异性 TGF- β 似乎并不是梗阻性肾病或严重缺血损伤后肾纤维化的重要驱动因素。相反,其他巨噬细胞源性因子如半乳凝素-3,通过不依赖于 TGF- β 及其下游信号的途径激活肾成纤维细胞促进 UUO 后肾纤维化。

IL-17 信号促进 UUO 后肾纤维化的进展,而在髓系 IL-17R 缺失的情况下肾脏炎症和纤维化都减轻。然而,IL-17A α ?/? 小鼠糖尿病肾病及对应肾纤维化都加重,而低剂量 IL-17A 和 IL-17F(而不是 IL-17C 或 IL-17E)治疗可减轻糖尿病肾脏疾病和纤维化的进展。这些结果表明,IL-17 信号的作用可能具有亚型特异性、细胞类型特异性和疾病特异性。IL-17A 信号通路是促纤维化型巨噬细胞功能复杂性和疾病特异性的又一例证。

4 小结与展望

近年来针对巨噬细胞在 AKI 病理发生中作用的研究突出了肾损伤后巨噬细胞活化和功能状态的复杂性。巨噬细胞对肾小管损伤和修复以及肾损伤后间质纤维化的贡献随时间而变化,并取决于肾脏损伤的类型。巨噬细胞除了在 AKI 损伤修复过程中的作用机制仍存在诸多未解之谜,在肾小管修复完成后的命运走向也尚不清楚。比如巨噬细胞滞留信号是否随修复完成而消失以及之后巨噬细胞会离开肾脏或是发生凋亡而被组织定居巨噬细胞清除等问题都有待于进一步的研究。理解巨噬细胞在 AKI 过程中的动态变化和功能特征对于开发有效的治疗靶点至关重要。当前的治疗策略包括靶向巨噬细胞数量和极化巨噬细胞的过继回输。肾损伤小鼠模型研究提示以下几个因素可能决定治疗策略的疗效:用于过继回输的巨噬细胞来源,巨噬细胞激活状态的的可塑性与动态变化,还有肾损伤的具体类型。肾损伤小鼠模型中肾脏巨噬细胞活化状态和功能变化与 AKI 患者的临床相关性仍有待进一步研究。而未来针对 AKI 后巨噬细胞募集、活化和迁出的时空动态变化和损伤特异性特征的深入研究将有助于我们寻找治疗靶点、提高治疗疗效。

参考文献(References)

- [1] Wynn T A, Vannella K M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis[J]. *Immunity*, 2016, 44(3): 450-462
- [2] Lavin Y, Mortha A, Rahman A, et al. Regulation of macrophage development and function in peripheral tissues [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2015, 15(12): 731-744
- [3] Coca S G, Singanamala S, Parikh C R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Kidney international*, 2012, 81(5): 442-448
- [4] Murugan R, Kellum J A. Acute kidney injury: what's the prognosis?[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2011, 7(4): 209-217
- [5] Lewington A J P, Cerda J, Mehta R L. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer [J]. *Kidney international*, 2013, 84(3): 457-467
- [6] Thadhani R, Pascual M, Bonventre J V. Medical progress - acute renal failure [J]. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334 (22): 1448-1460

- [7] Martinez F O, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective[J]. Annual Review of Immunology, 2009; 451-483
- [8] Murray P J, Allen J E, Biswas S K, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines[J]. Immunity, 2014, 41(1): 14-20
- [9] Clements M, Gershenovich M, Chaber C, et al. Differential Ly6c expression after renal ischemia-reperfusion identifies unique macrophage populations [J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2016, 27(1): 159-170
- [10] Auffray C, Fogg D, Garfa M, et al. Monitoring of blood vessels and tissues by a population of monocytes with patrolling behavior[J]. Science, 2007, 317(5838): 666-670
- [11] Arnold L, Henry A, Poron F, et al. Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis [J]. Journal of Experimental Medicine, 2007, 204(5): 1057-1069
- [12] Ginhoux F, Guilliams M. Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis[J]. Immunity, 2016, 44(3): 439-449
- [13] Schulz C, Perdiguero E G, Chorro L, et al. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells [J]. Science, 2012, 336(6077): 86-90
- [14] Kawakami T, Lichtnekert J, Thompson L J, et al. Resident renal mononuclear phagocytes comprise five discrete populations with distinct phenotypes and functions[J]. Journal of Immunology, 2013, 191(6): 3358-3372
- [15] Bradford B M, Sester D P, Hume D A, et al. Defining the anatomical localisation of subsets of the murine mononuclear phagocyte system using integrin alpha X (Itgax, CD11c) and colony stimulating factor 1 receptor (Csf1r, CD115) expression fails to discriminate dendritic cells from macrophages [J]. Immunobiology, 2011, 216 (11): 1228-1237
- [16] Gottschalk C, Kurts C. The debate about dendritic cells and macrophages in the kidney[J]. Frontiers in Immunology, 2015, 6: 435
- [17] Lee S, Huen S, Nishio H, et al. Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2011, 22(2): 317-326
- [18] Kitagawa K, Wada T, Furuichi K, et al. Blockade of CCR2 ameliorates progressive fibrosis in kidney[J]. American Journal of Pathology, 2004, 165(1): 237-246
- [19] Peng X, Zhang J, Xiao Z, et al. CX3CL1-CX3CR1 interaction increases the population of Ly6c (-) CX3CR1 (hi) macrophages contributing to unilateral ureteral obstruction-induced fibrosis[J]. Journal of Immunology, 2015, 195(6): 2797-2805
- [20] Anders H J, Vielhauer V, Frink M, et al. A chemokine receptor CCR-1 antagonist reduces renal fibrosis after unilateral ureter ligation [J]. Journal of Clinical Investigation, 2002, 109(2): 251-259
- [21] Li L, Huang L, Sung S-S J, et al. The chemokine receptors CCR2 and CX3CR1 mediate monocyte/macrophage trafficking in kidney ischemia-reperfusion injury [J]. Kidney international, 2008, 74 (12): 1526-1537
- [22] Ngo L Y, Kasahara S, Kumasaka D K, et al. Inflammatory monocytes mediate early and organ-specific innate defense during systemic candidiasis[J]. Journal of Infectious Diseases, 2014, 209(1): 109-119
- [23] Chousterman B G, Boissonnas A, Poupel L, et al. Ly6C(high) monocytes protect against kidney damage during sepsis via a CX3CR1-dependent adhesion mechanism [J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2016, 27(3): 792-803
- [24] Mitazaki S, Kato N, Suto M, et al. Interleukin-6 deficiency accelerates cisplatin-induced acute renal failure but not systemic injury[J]. Toxicology, 2009, 265(3): 115-121
- [25] Nechemia-Arbely Y, Barkan D, Pizov G, et al. IL-6/IL-6R axis plays a critical role in acute kidney injury[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2008, 19(6): 1106-1115
- [26] Dong X, Swaminathan S, Bachman L A, et al. Resident dendritic cells are the predominant TNF-secreting cell in early renal ischemia-reperfusion injury[J]. Kidney international, 2007, 71(7): 619-628
- [27] De Paiva V N, Monteiro R M M, Marques V D P, et al. Critical involvement of Th1-related cytokines in renal injuries induced by ischemia and reperfusion[J]. International Immunopharmacology, 2009, 9(6): 668-672
- [28] Ling H, Edelstein C, Gengaro P, et al. Attenuation of renal ischemia-reperfusion injury in inducible nitric oxide synthase knockout mice [J]. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 1999, 277(3): F383-F390
- [29] Lech M, Groebmayr R, Ryu M, et al. Macrophage phenotype controls long-term AKI outcomes-kidney regeneration versus atrophy[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2014, 25(2): 292-304
- [30] Kinsey G R, Sharma R, Huang L, et al. Regulatory T cells suppress innate immunity in kidney ischemia-reperfusion injury [J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2009, 20(8): 1744-1753
- [1] plexus block with intravenous-inhalation combined anesthesia for upper extremity fractures surgery: a randomized controlled trial[J]. Int J Surg, 2014, 12(12): 1484-1488
- [15] Liu R, Huang XP, Yeliseev A, et al. Novel molecular targets of dezocine and their clinical implications [J]. Anesthesiology, 2014, 120(3): 714-23
- [16] Sinclair KL, Mafi P, Mafi R, et al. The Use of Growth Factors and Mesenchymal Stem Cells in Orthopaedics: In particular, their use in Fractures and Non-Unions: A Systematic Review [J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2017, 12(4): 312-325
- [17] Khallaf FG, Kehinde EO. Growth factors and cytokines in patients with long bone fractures and associated spinal cord injury[J]. J Orthop, 2016, 13(2): 69-75
- [18] Weitzmann MN. Bone and the Immune System [J]. Toxicol Pathol, 2017, 45(7): 911-924
- [19] Pesic G, Jeremic J, Nikolic T, et al. Interleukin-6 as possible early marker of stress response after femoral fracture[J]. Mol Cell Biochem, 2017, 430(1-2): 191-199
- [20] Li H, Liu J, Yao J, et al. Fracture initiates systemic inflammatory response syndrome through recruiting polymorphonuclear leucocytes [J]. Immunol Res, 2016, 64(4): 1053-1059
- [21] Volpin G, Cohen M, Assaf M, et al. Cytokine levels (IL-4, IL-6, IL-8 and TGFβ) as potential biomarkers of systemic inflammatory response in trauma patients[J]. Int Orthop, 2014, 38(6): 1303-1309