

## · 基础论著 ·

# T细胞免疫球蛋白及黏蛋白家族-3对干扰素- $\gamma$ 活化的小鼠肝Kupffer细胞分泌炎性细胞因子的调节作用及机制

牛坚<sup>1</sup> 王月<sup>1</sup> 李克清<sup>1</sup> 朱志军<sup>2</sup> 刘斌<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探讨T细胞免疫球蛋白及黏蛋白家族-3(Tim3)对IFN- $\gamma$ 活化的小鼠Kupffer细胞的调节作用并探讨其相关机制。**方法** 将真核表达质粒pcDNA3.1-Tim3转染小鼠肝Kupffer细胞,以Real-time PCR和Western blot检测Tim3在小鼠肝Kupffer细胞的表达。通过ELISA检测质粒pcDNA3.1-Tim3、Tim3阻断型抗体对IFN- $\gamma$ 活化的小鼠肝Kupffer细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6)产生的影响,Western blot检测JAK2/STAT1蛋白表达。**结果** Real-time PCR检测结果显示,IFN- $\gamma$ 能够显著提高小鼠肝脏Kupffer细胞中Tim3 mRNA的表达水平( $P < 0.05$ );pcDNA3.1-Tim3组的TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$ 分泌较对照组显著下降( $P < 0.01$ );ELISA结果显示,Tim3阻断型抗体组与对照组相比,TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$ 的分泌增加( $P < 0.01$ );Western blot检测显示,与对照组相比,Tim3阻断型抗体预处理的小鼠Kupffer细胞JAK2及STAT1蛋白的表达上调( $P < 0.05$ )。**结论** Tim3通过调控Jak2/Stat1蛋白表达参与了Kupffer细胞活化的调节。

**【关键词】** Tim3; Kupffer细胞; 小鼠

**Role of T cells immunoglobulin and mucin family-3 in regulation of cytokines secretion of mice liver Kupffer cell activated by interferon- $\gamma$**  Niu Jian<sup>1</sup>, Wang Yue<sup>1</sup>, Li Keqing<sup>1</sup>, Zhu Zhijun<sup>2</sup>, Liu Bin<sup>1</sup>. <sup>1</sup>General Surgery, the First Hospital Affiliated Xuzhou Medical College, Xuzhou 221004, China; <sup>2</sup>General Surgery, Beijing Youyi Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China  
Corresponding author: Niu Jian, Email: njnj\_001@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the adjustment role of T cells immunoglobulin and mucin family-3 (Tim 3) on Kupffer cells activation and the related mechanism. **Methods** The Tim3 pcDNA3.1-Tim3 plasmids were transfected into Kupffer cells. Tim3 expression in Kupffer cell were examined by Real-time PCR and Western-blot. The effects of Tim3 over-expression and Tim3 blocking by anti-Tim3 antibody on mice liver Kupffer cell activation factor (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6) were monitored by ELISA test. Jak2/Stat1 proteins were examined by Western blot. **Results** Real-time PCR detection results show IFN- $\gamma$  could significantly increase the mice liver Kupffer cells Tim3 mRNA expression levels ( $P < 0.05$ ). TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$  of pcDNA3.1-Tim3 group of decreased significantly than the control group ( $P < 0.01$ ); according to the results of ELISA, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  of Tim3 blocking antibody group increased significantly than control group ( $P < 0.01$ ). Western blot test showed that compared with the control group, Jak2 and Stat1 protein expression of Tim3 blocking antibodies group increased significantly than control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Tim3 is involved in the regulation of Kupffer cells activation through Jak2/Stat1 protein.

**【Key words】** T cell immune globulin and mucin family-3; Kupffer cell; Mice

肝Kupffer细胞跨膜及胞内信号转导系统在肝损伤早期处于激活状态是巨噬细胞分泌炎症介质功能失常的分子基础<sup>[1-2]</sup>。肝Kupffer细胞的持续过度激

活,导致分泌大量的细胞因子,如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6是机体炎症反应、局部组织细胞和全身性损伤的重要原因。Kupffer细胞表面受体多达数十种,如免疫球蛋白的受体、补体受体、细胞因子受体、脂多糖受体等,这些受体与刺激剂相互作用向细胞内传递信号从而调节Kupffer细胞的功能状态,因此,探讨肝Kupffer细胞的活化和调节机制具有特别重要

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.05.026

基金项目:天晴甘美基金项目资助(No. CFHPC20132020);  
徐州市重大科研项目(No. KC14SX011)

作者单位:221004 徐州市,徐州医学院附属医院<sup>1</sup>;100069 北京,北京友谊医院普外科<sup>2</sup>

通讯作者:牛坚, Email: njnj\_001@163.com

的意义。

目前研究发现, T细胞免疫球蛋白粘蛋白分子-3 (Tim3) 是炎症反应的一种重要调节分子, 提供抑制性信号, 对Kupffer细胞活化有重要的调控作用<sup>[3]</sup>。本研究首先通过将表达Tim3的质粒转染入小鼠Kupffer细胞, 观察Kupffer细胞分泌炎症因子的变化, 进而探讨发生这些变化的可能机制。

## 材料与方法

### 一、实验动物及材料

1. 山羊抗小鼠Tim3阻断型单克隆抗体以及同型对照抗; Lipofectamin 2000购自Invitrogen公司;  $\gamma$ 干扰素 (IFN- $\gamma$ )、聚苯乙烯乳珠 (latex bead、直径1  $\mu$ m) 购自Sigma公司; 检测小鼠TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6的ELISA试剂盒购自eBioscience 公司。

2. 6~8周龄SPF级健康BALB/C小鼠, 体重22~24 g, 购自中国科学院上海实验动物中心。

3. 真核表达载体pcDNA3.1-Tim3由美国国家癌症研究所 (NCI) Sanchez-Fueyo A教授赠送。

### 二、实验方法

1. Kupffer细胞分离、培养和纯度检测: 小鼠Kupffer细胞的分离与培养参照Yang等<sup>[4]</sup>方法进行, 用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液。Kupffer细胞纯度检测通过以下实验: 在体外培养的细胞换液时, 加入含微量碳素墨水 (高温消毒) 或含 $10^6$ 个/ml聚苯乙烯乳珠的培养液, 培养6 h后显微镜观察, 发现Kupffer细胞纯度> 90%。

2. Real-time PCR检测IFN- $\gamma$ 介导的小鼠肝脏Kupffer细胞Tim3的表达: 小鼠Kupffer细胞调整浓度为 $1 \times 10^5$ 个/ml, 以0.5 ml/孔接入24孔板, 37  $^{\circ}$ C培养箱, 5% CO<sub>2</sub>培养过夜; 加入终浓度100 U/ml的IFN- $\gamma$ 继续培养6、12和24 h, 收集细胞用于Real-time PCR检测Tim3的表达, 具体方法: 取Kupffer细胞悬液, PBS洗两遍, Trizol法抽提细胞总RNA, 反转录后采用Real-time PCR法检测Tim3 mRNA表达。Tim3引物用Primer 5.0软件设计, 正义链: 5'-TTGACCCTGGCACTTATC-3', 反义链: 5'-ATGGAGCATTTCAATGTAGCAT-3'; 产物长度439 bp; GAPDH正义链: 5'-1ACTTTGGCATTGTGGAAGG-3', 反义链: 5'-GATGCAGGGATGATGTTCT-3', 产物长度132 bp。样品均重复检测3次, 最后通过计算 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 获得各基因的相对含量。

3. 小鼠Kupffer细胞转染质粒pcDNA3.1-Tim3后Tim3的表达: 将小鼠Kupffer细胞悬液接种于24孔板上, 接种密度为 $1 \times 10^5$ /孔, 37  $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>培养。转染前更换成不含血清的RPMI-1640, 采用LipofectamineTM 2000脂质体转染试剂, 按使用说明书进行转染实验。转染质粒后的细胞孵育6 h换成正常培养液24 h, 收集细胞, Real-time PCR检测Tim3在mRNA水平的变化。

Western blot检测Tim3在蛋白水平的变化: 用SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白。电转移法将蛋白从凝胶中转移到PVDF膜上。一抗10 ml (1: 1 000稀释) 室温孵育2 h, 二抗10 ml (1: 5 000稀释) 室温孵育2 h后, PVDF膜用ECL化学发光试剂盒处理并在暗室显影。Bio-Rad Image Lab软件进行成像及蛋白条带灰度分析。

4. Tim3过表达对IFN- $\gamma$ 活化小鼠Kupffer细胞炎症因子分泌的影响: 将3转染质粒pcDNA3.1-Tim3的Kupffer细胞, 调整浓度至 $5 \times 10^4$ /ml, 接种于96孔培养板中, 每组3个复孔, 37  $^{\circ}$ C培养箱, 5% CO<sub>2</sub>培养过夜; 加入终末浓度100 U/ml的IFN- $\gamma$ , 于24 h后收集培养上清用于TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$ 检测。操作过程依照ELISA检测试剂盒推荐方法进行, 计算培养上清TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6的含量。

5. Tim3阻断型抗体对IFN- $\gamma$ 活化小鼠Kupffer细胞炎症因子分泌的影响: 将3转染质粒pcDNA3.1-Tim3的Kupffer细胞, 加入终浓度为5 ng/ml Tim3阻断型抗体及对照羊IgG预处理6 h后, 加入终末浓度100 U/ml的IFN- $\gamma$ 后, 调整浓度至 $5 \times 10^4$ /ml, 接种于96孔培养板中, 每组3个复孔, 于24 h后收集培养上清用于TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$ 检测, 检测方法同上。

6. Western blot检测封闭Tim3对IFN- $\gamma$ 活化小鼠Kupffer细胞Jak2/Stat1信号通路分子的表达的影响: 将转染质粒pcDNA3.1-Tim3的Kupffer细胞, 加入终浓度为5 ng/ml Tim3阻断型抗体及对照羊IgG预处理小鼠Kupffer细胞6 h后, 加入终末浓度100 U/ml的IFN- $\gamma$ 后, 分别于15、30和60 min收集细胞抽提蛋白用于检测JAK2及STAT1蛋白的表达, Western blot方法同上。

7. 细胞培养及分组: 用含10%的小牛血清RPMI 1640常规培养Kupffer细胞, 将pcDNA3.1-Tim3表达质粒瞬时转染入Kupffer细胞。实验分成3组, 包括正常对照组 (仅加等量转染试剂)、pcDNA3.1-Tim3组和pcDNA3.1组。

### 三、统计学处理

采用SAS 6.12软件分别进行统计学处理。计量

资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用One-way ANOVA分析,方差齐性者组间两两比较采用LSD-*t*检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、光镜下Kupffer细胞形态观察和吞噬实验

分离出的Kupffer细胞随着培养时间的延长,细胞形态结构会发生改变。在倒置显微镜下观察,培养6 h后,贴壁生长的细胞多见;24 h后,贴壁细胞伸展完全,细胞体积比以前增加,可以看到星形、多边形或梭形的细胞形态,见图1。Kupffer细胞具有强大的吞噬功能,在培养液中加入少量latex珠继续培养6 h,倒置显微镜下可见Kupffer细胞体积增大,细胞中90%以上充满latex珠颗粒,证明为Kupffer细胞,见图2A;另取细胞培养,将碳素墨水放入培养液中,再继续培养6 h,可见镜下细胞中90%以上细胞吞噬碳颗粒,有明显的细胞核形态,见图2B。

### 二、IFN- $\gamma$ 介导的小鼠Kupffer细胞中Tim3 mRNA的表达

Real-time PCR检测IFN- $\gamma$ 活化小鼠肝脏Kupffer细胞中Tim3 mRNA的表达水平,结果显示6、12和24 h的IFN- $\gamma$ 介导的小鼠Kupffer细胞的Tim3 mRNA较0 h显著增高( $P < 0.05$ ),见图3。

### 三、Tim3过表达抑制IFN- $\gamma$ 活化小鼠肝脏Kupffer细胞炎性因子的分泌

ELISA结果显示,转染质粒pcDNA3.1-Tim3的小鼠Kupffer细胞经IFN- $\gamma$ 活化后炎性因子表达发生了变化,pcDNA3.1-Tim3组的TNF- $\alpha$  ( $P = 0.0015$ )、IL-6 ( $P = 0.0014$ )和IL-1 $\beta$  ( $P = 0.0013$ )分泌较对照组显著下降( $P < 0.01$ ),提示Tim3在抑制Kupffer细胞活化中发挥重要作用,见图4。

### 四、Tim3阻断型抗体促进IFN- $\gamma$ 活化小鼠Kupffer细胞炎性因子分泌

本研究利用Tim3阻断型抗体预处理小鼠Kupffer细胞,IFN- $\gamma$ 刺激后,收集培养上清,进一

步研究封闭Tim3对IFN- $\gamma$ 活化小鼠Kupffer细胞功能的影响。ELISA结果显示, Tim3阻断型抗体组与对照组相比, TNF- $\alpha$  ( $P = 0.0013$ )、IL-6 ( $P = 0.0014$ )和IL-1 $\beta$  ( $P = 0.0013$ )的分泌增加,见图5。

### 五、Western blot检测Tim3阻断型抗体对IFN- $\gamma$ 活化的小鼠Kupffer细胞JAK2/STAT1信号通路分子表达的影响

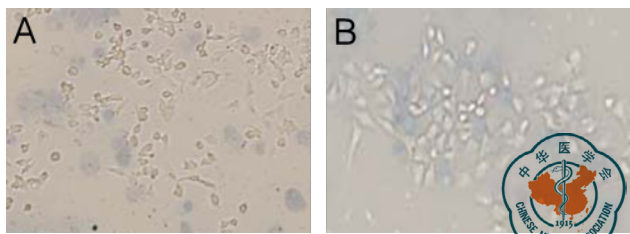
经Tim3阻断型抗体预处理小鼠Kupffer细胞,收集IFN- $\gamma$ 刺激0、30和60 min细胞, Western blot检测显示, IFN- $\gamma$ 刺激30和60 min时,与对照组相比, Tim3阻断型抗体预处理的小鼠Kupffer细胞JAK2及STAT1蛋白的表达上调( $P < 0.05$ ),见图6,可见Tim3的阻断上调了JAK2/STAT1通路的活化。结果提示, Tim3抑制IFN- $\gamma$ /JAK2/STAT1信号通路的活化。

## 讨 论

肝脏的巨噬细胞又称Kupffer细胞,定植于肝脏血窦内皮间,是肝脏天然免疫效应细胞的主要成员。Kupffer细胞可被致病原激活,释放炎症介质进入血液中,再激活众多的炎性细胞,后者受趋化因子募集至肝脏,共同参与肝脏炎症反应<sup>[4-5]</sup>。因此,Kupffer细胞在肝脏乃至全身天然免疫和获得性免疫反应中有着重要作用,是多种肝脏疾病发生发展的关键因素。因此,本研究采用原位灌注、percoll密度梯度离心的方法进行分离Kupffer细胞,最终分离得到的Kupffer细胞。

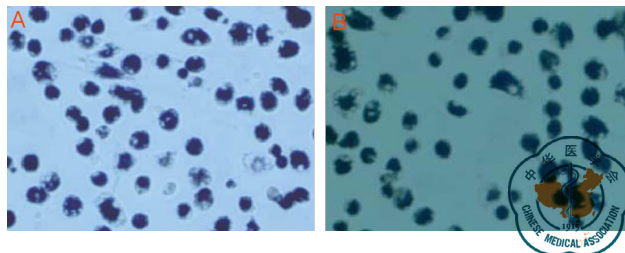
Kupffer细胞可以被I类细胞因子如IFN- $\gamma$ 活化,释放炎性细胞因子(如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6),趋化因子(如IL-8和IL-12),促进Th1型方向的免疫效应,引起细胞毒性作用,介导肝组织炎症损伤<sup>[6]</sup>。

IFN- $\gamma$ 作为细胞因子参与了急性反应的扩增,特别刺激巨噬细胞细胞因子分泌和吞噬作用<sup>[7]</sup>。



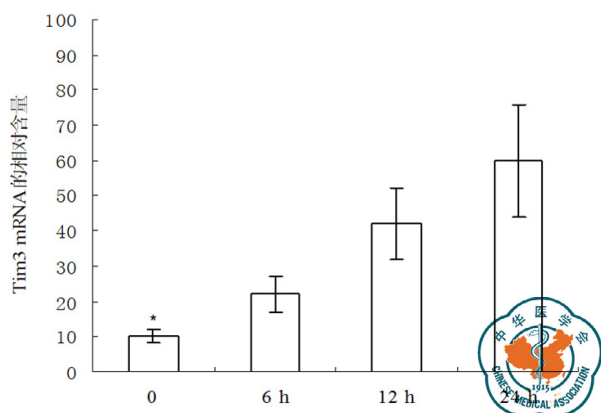
注: A: 细胞培养6 h; B: 细胞培养24 h

图1 新提取原代培养小鼠Kupffer细胞(200 $\times$ )



注: A: Kupffer吞噬墨汁培养6 h后; B: Kupffer吞噬 latex 珠培养6 h后

图2 新提取原代培养小鼠Kupffer细胞(200 $\times$ )



注: \*: 与 0 h 组合 6 h、12 h 和 24 h 组比较,  $P = 0.0019$

图3 Kupffer细胞中 Tim3 mRNA 的相对表达水平 ( $n = 3$ )

IFN- $\gamma$ 主要的反应是扩大Kupffer细胞引发的炎症反应,抑制IFN- $\gamma$ 作用将显著降低有害性炎症反应。研究表明,IFN- $\gamma$ 刺激可诱导活化JAK2/STAT1通路,使TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6产生增多。

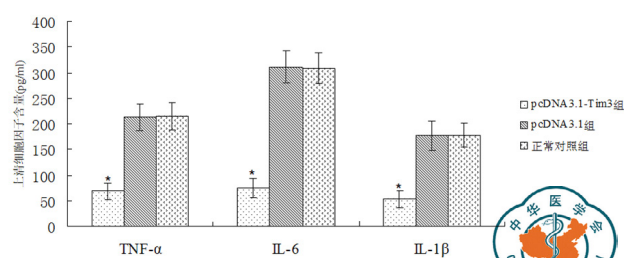
T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 (Tim3) 在结构上属于T细胞免疫球蛋白及黏蛋白 (Tim) 家族成员<sup>[8]</sup>, Tim3通过负性调节Th1细胞的功能来参与特异性免疫应答的调节,在先天性免疫反应和获得性免疫反应中发挥重要的作用<sup>[9-11]</sup>。

为了观察IFN- $\gamma$ 活化的Kupffer细胞中Tim3的表达是否有变化,本研究利用IFN- $\gamma$ 活化小鼠肝脏Kupffer细胞,实验结果发现随着IFN- $\gamma$ 作用浓度的增加,小鼠肝脏Kupffer细胞Tim3表达也明显升高。

为明确Tim3基因在IFN- $\gamma$ 活化的小鼠Kupffer细胞中的表达及是否与炎症因子间分泌有关系,本研究应用真核表达载体pcDNA3.1-Tim3转染小鼠肝脏Kupffer细胞,Real-time PCR及Western blot检测结果表明构建的pcDNA3.1-Tim3质粒有效的表达Tim3 mRNA和蛋白的表达,本研究采用pcDNA3.1-Tim3调高小鼠肝脏Kupffer细胞Tim3的表达后,从细胞水平来观察相关细胞因子的变化,结果发现,转染Tim3基因后,TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$ 水平均显著下降,表明Tim3信号通路对IFN- $\gamma$ 活化的小鼠肝脏Kupffer细胞炎症因子的分泌起着抑制作用。

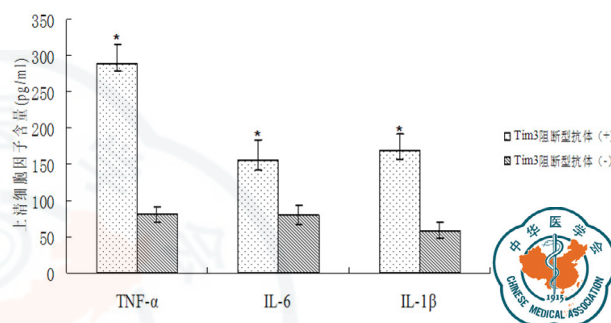
本研究利用Tim3阻断型抗体预处理小鼠Kupffer细胞,进一步研究封闭Tim3对Kupffer细胞功能的影响。与对照IgG相比,抗体阻断Tim3可以促进IFN- $\gamma$ 活化的小鼠Kupffer细胞TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$ 的产生。

JAK2/STAT1信号通路参与转导很多细胞因子的细胞内信号,在炎症反应的发生、发展过程中起



注: \*: 与正常对照组比较,  $P < 0.01$

图4 Tim3对小鼠Kupffer细胞的炎症因子表达的影响



注: \*: 与正常对照组比较,  $P < 0.01$

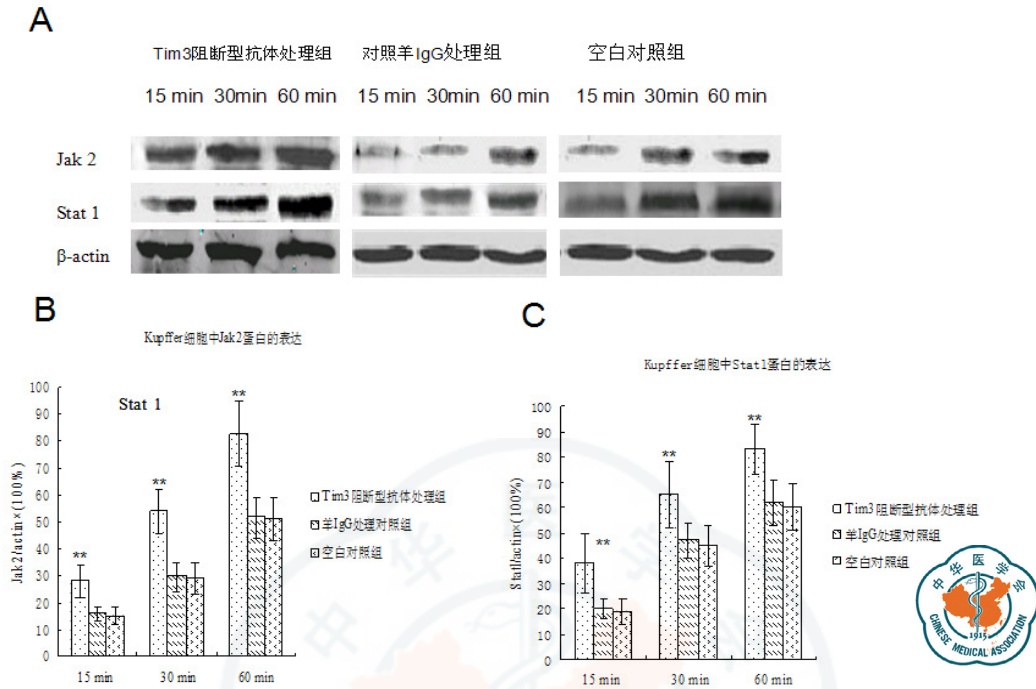
图5 Tim3阻断型抗体促进IFN- $\gamma$ 对小鼠Kupffer细胞的活化

着重要的促进作用<sup>[12]</sup>,因此,阻断JAK2/STAT1信号通路可能达到减轻肝损伤的病理过程<sup>[13]</sup>。本实验结果表明,极少量的JAK2在Kupffer细胞中表达,在IFN- $\gamma$ 刺激下Kupffer细胞中JAK2可以明显表达,而预先给予Tim3处理后Kupffer细胞中JAK2表达则显著低于对照组。

经Tim3阻断型抗体预处理Kupffer细胞后,用IFN- $\gamma$ 活化后,抽提蛋白,Western blot检测显示,与对照组相比, Tim3阻断型抗体预处理的小鼠Kupffer细胞JAK2及STAT1蛋白的表达上调,可见Tim3信号的阻断上调了JAK2/STAT1通路的活化。由此可见, Tim3可正性下调Kupffer细胞中JAK2蛋白的表达,有效阻断了JAK2/STAT1信号通路的异常激活。

因此,判断IFN- $\gamma$ 在Kupffer细胞中有与JAK2/STAT1信号通路结合的位点,IFN- $\gamma$ 可以激活Jak2,又进一步激活Stat1,信号被转导入核内,促使Kupffer细胞释放TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$ 等炎症细胞因子。如果阻断JAK2活化,可以减少IL-6和IL-1 $\beta$ 等重要炎症因子的分泌,而Tim3可能通过抑制JAK2/STAT1信号通路在IFN- $\gamma$ 介导的Kupffer细胞活化过程中起重要调节作用。

本研究成功实现了采用真核表达质粒pcDNA3.1-Tim3转染小鼠Kupffer细胞,并观察到Tim3通过JAK2/STAT1信号通路对IFN- $\gamma$ 活化的



注: \*: 组间比较, Tim3 阻断型抗体预处理组 15 min ( $P = 0.026$ ), 30 min ( $P = 0.015$ ), 60 min ( $P = 0.034$ ) 较对照组 Jak2 显著升高; 15 min ( $P = 0.013$ ), 30 min ( $P = 0.021$ ), 60 min ( $P = 0.014$ ) 较对照组 STAT1 显著上升。60 min 的 Jak2 ( $P = 0.014$ )、STAT1 ( $P = 0.011$ ) 较 15 min 显著升高

图 6 Tim3 阻断型抗体促进 Kupffer 细胞 Jak2/Stat1 信号活化

小鼠 Kupffer 细胞的炎症因子分泌的抑制作用, 本实验结果为进一步深入阐明 Kupffer 细胞活化的调控机制提供了帮助, 研究该分子靶标对肝损伤进程的临床诊断、治疗有重要意义, 有望为肝损伤的诊断和治疗提供新思路。由于 Kupffer 细胞中有很多条信号通路, 且这些通路彼此间可以构成一个复杂的调节网络, 存在不同程度的交叉联系, 因此, 尚需要进一步的研究证实。

### 参考文献

- Zimmermann HW, Trautwein C, Tacke F. Functional role of monocytes and macrophages for the inflammatory response in acute liver injury[J]. *Front Physiol*, 2012, 3(12):56-58.
- Gandhi A, Guo T, Ghose R. Role of c-Jun N-terminal kinase (JNK) in regulating tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) mediated increase of acetaminophen (APAP) and chlorpromazine (CPZ) toxicity in murine hepatocytes[J]. *J Toxicol Sci*, 2010, 35(2):163-173.
- Yang X, Jiang X, Chen G, et al. T cell Ig mucin-3 promotes homeostasis of sepsis by negatively regulating the TLR response[J]. *J Immunol*, 2013, 190(7):2068-2079.
- Yang Q, Shi Y, He J, et al. The evolving story of macrophages in acute liver failure[J]. *Immunol Lett*, 2012, 15(1):1471-1479.
- Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: an update[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(23):7260-7276.
- Tacke F. Functional role of intrahepatic monocyte subsets for the progression of liver inflammation and liver fibrosis in vivo[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 7(8):65-69.
- Aldivar MM, Berres ML, Sahin H, et al. The chemokine receptor CXCR3 limits injury after acute toxic liver damage[J]. *Lab Invest*, 2012, 92(5):724-734.
- Anderson AC. Tim3, a negative regulator of antitumor immunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(6):213-216.
- Fisher JE, McKenzie TJ, Lillegard JB, et al. Role of Kupffer cells and Toll-like receptor 4 in acetaminophen-induced acute liver failure[J]. *J Surg Res*, 2013, 180(9):147-155.
- Wancket LM, Meng X, Rogers LK, et al. Mitogen-activated protein kinase phosphatase (Mkp)-1 protects mice against acetaminophen-induced hepatic injury[J]. *Toxicol Pathol*, 2012, 40(7):1095-1105.
- Ben Ari Z, Avlas O, Pappo O, et al. Reduced hepatic injury in Toll-like receptor 4-deficient mice following D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 29(8):41-50.
- Jee SH, Chu CY, Chiu HC, et al. Interleukin-6 induced basic fibroblast growth factor-dependent angiogenesis in basal cell via JAK/STAT 3 and PI3-kinase/Akt pathways carcinoma cell matol[J]. *J Invest Dermatol*, 2004, 123(6):1095-1105.
- Lee C, Lim H K, Sakong J, et al. Janus kinase-signal transducer and activator of transcription mediates phosphatidic acid-induced interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-6 production[J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 69(3):1041-1045.

(收稿日期: 2014-11-03)

(本文编辑: 孙荣华)

牛坚, 王月, 李克清, 等. T细胞免疫球蛋白及黏蛋白家族-3对干扰素- $\gamma$ 活化的小鼠肝Kupffer细胞分泌炎症细胞因子的调节作用及机制[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2015, 9(5): 703-707.