

激活PPAR γ 对结核分枝杆菌感染小鼠肺组织AP-1表达及炎症反应的影响

王海利¹, 韩晓群^{2*}, 付南燕², 杨婧², 周智兴², 邓琴², 赵晓杰¹, 刘冬梅¹

¹宜春学院化学与生物工程学院, 江西宜春 336000; ²宜春学院医学院医学免疫与微生物学教研室, 江西宜春 336000

[中图分类号] R378.91, R392

[文献标志码] A

[DOI]

10.11855/j.issn.0577-7402.2022.01.0046

[声明]

本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文]

王海利, 韩晓群, 付南燕, 等. 激活PPAR γ 对结核分枝杆菌感染小鼠肺组织AP-1表达及炎症反应的影响[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(1): 46-52.

[收稿日期] 2021-02-16

[录用日期] 2021-07-23

[上线日期] 2021-07-27

[摘要] 目的 探讨激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)对结核分枝杆菌(MTB)感染小鼠肺组织激活蛋白-1(AP-1)表达及炎症反应的影响。方法 6~8周龄SPF级健康雄性C57BL/6小鼠50只, 随机分为对照组、MTB组、MTB+罗格列酮组、MTB+GW9662组、MTB+罗格列酮+GW9662组, 每组10只。收集小鼠肺组织标本, 检测各组小鼠肺组织荷菌量; 采用Western blotting及RT-qPCR检测肺组织PPAR γ 、AP-1蛋白及mRNA表达水平; ELISA法检测肺组织肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-10及IL-6含量; HE染色观察小鼠肺组织病理学变化。结果 与单纯MTB感染比较, PPAR γ 激动剂罗格列酮明显增加了MTB感染小鼠肺组织荷菌量($P<0.05$)。与对照组比较, MTB感染后小鼠肺组织PPAR γ 表达及炎性细胞因子含量明显升高, AP-1表达明显降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。在MTB感染的同时给予PPAR γ 激动剂罗格列酮, 小鼠肺组织AP-1表达水平较MTB组明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); MTB+罗格列酮组IL-6、TNF- α 含量分别为(160.71 ± 20.36) pg/ml、(343.55 ± 58.48) pg/ml, 与MTB组[分别为(232.59 ± 21.73) pg/ml、(511.99 ± 69.83) pg/ml]比较明显降低, 但IL-10含量为(105.97 ± 10.38) pg/ml, 与MTB组[(83.25 ± 9.00) pg/ml]比较明显升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。PPAR γ 拮抗剂GW9662则逆转了罗格列酮所致的上述作用。结论 激活PPAR γ 能下调MTB感染小鼠肺组织AP-1的表达, 进而抑制肺组织炎症反应, 影响机体对MTB的清除。

[关键词] 结核分枝杆菌; 炎症反应; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; 激活蛋白-1

Effects of activating PPAR γ on the expression of AP-1 and inflammatory response in lung tissues of mice infected with *Mycobacterium tuberculosis*

Wang Hai-Li¹, Han Xiao-Qun^{2*}, Fu Nan-Yan², Yang Jing², Zhou Zhi-Xing², Deng Qin², Zhao Xiao-Jie¹, Liu Dong-Mei¹

¹College of Chemistry and Bioengineering, Yichun University, Yichun, Jiangxi 336000, China

²Department of Immunology and Microbiology, Medical College of Yichun University, Yichun, Jiangxi 336000, China

*Corresponding author, E-mail: 763633126@qq.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81760356)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of activating peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) on the expression of activator protein-1 (AP-1) and inflammatory response in lung tissues of mice infected with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). **Methods** A total of 50 healthy SPF C57BL/6 male mice aged 6 to 8 weeks were randomly divided into five groups (10 each group): control group, MTB group, MTB+Rosiglitazone group, MTB+GW9662 group, and MTB+ Rosiglitazone+GW9662

[基金项目] 国家自然科学基金(81760356)

[作者简介] 王海利, 硕士研究生, 主要从事临床药学方面的研究

[通信作者] 韩晓群, E-mail: 763633126@qq.com

group. Lung tissue samples of mice were collected to detect the bacteria load. The protein and mRNA expression levels of PPAR γ and AP-1 in lung tissues were detected by Western blotting and real-time fluorescent quantitative PCR (RT-qPCR). The contents of tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-10 and IL-6 in lung tissues were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The pathological changes in the lung tissue of mice were observed by HE staining. **Results** Compared with MTB infection alone, PPAR γ agonist rosiglitazone significantly increased the bacteria load in lung tissue of MTB-infected mice ($P < 0.05$). Compared with control group, the expression of PPAR γ and the content of inflammatory cytokines in the lung tissues of MTB infected mice were significantly increased, while the expression of AP-1 was significantly decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). When giving PPAR γ agonist rosiglitazone at the same time as MTB infection, the expression level of AP-1 in lung tissue of mice was significantly decreased compared with MTB group ($P < 0.05$). In addition, in MTB+Rosiglitazone group, the contents of IL-6 and TNF- α were (160.71 ± 20.36) pg/ml and (343.55 ± 58.48) pg/ml, respectively, both of which were down-regulated compared with MTB group [(232.59 ± 21.73) pg/ml and (511.99 ± 69.83) pg/ml]. Interestingly, the content of IL-10 in MTB+Rosiglitazone group [(105.97 ± 10.38) pg/ml], significantly higher than that in MTB group [(83.25 ± 9.00) pg/ml, $P < 0.05$]. GW9662, a PPAR γ antagonist, could reverse the above effects of rosiglitazone. **Conclusion** Activation of PPAR γ can down-regulate the expression of AP-1 in the lung tissues of MTB-infected mice, thereby inhibiting the lung tissues inflammatory and affecting the clearance of MTB.

[Key words] *Mycobacterium tuberculosis*; inflammatory response; peroxisome proliferator-activated receptor γ ; activator protein-1

结核病是全球性的公共卫生问题，结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)是引起该病的主要病原体。MTB感染后，宿主免疫系统具有清除及杀灭MTB的能力，但MTB亦能通过一系列机制逃避宿主的免疫反应，成为重要的胞内感染细菌。MTB逃避宿主免疫防御的能力以及机体所表现的活动与潜伏交替的疾病状态，对抗结核药物的研发提出了挑战^[1]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)是一种可由配体激活的核转录因子，在胞内感染的免疫反应中发挥重要作用，是MTB逃避宿主免疫防御、建立慢性感染的关键调节因子^[2]。有研究报道，在MTB感染巨噬细胞过程中，PPAR γ 活化能抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路及炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)的表达^[3]。本课题组前期研究证实，结核病患者外周血单核细胞中PPAR γ 的表达与TNF- α 、IL-6呈正相关^[4]，提示PPAR γ 在结核病的发病过程中具有炎症调控作用，但PPAR γ 是否影响小鼠肺组织激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)的表达进而影响MTB感染后的炎症反应目前尚未见报道。转录因子AP-1是由Jun蛋白与Fos蛋白家族组成的异二聚体，如c-Jun/c-Fos，而c-Jun被公认为AP-1复合物的中心亚基，是炎症状态下最重要的转录激活因子。本研究探讨激活PPAR γ 对MTB感染小鼠肺组织c-Jun/AP-1表达及炎症反应的影响，以期对结核病的防治提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂 酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂

盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司，2 \times SYBR Green RT-qPCR Master Mix购自中国上海欣百诺公司，TRIzol试剂购自美国Sigma公司，099C A4224气溶胶感染装置购自美国Glas-Col公司，mRNA-cDNA提取试剂盒购自美国Applied Biosystems公司。PPAR γ 激动剂罗格列酮(rosiglitazone, ROZ)及拮抗剂GW9662购自北京白奥莱博科技有限公司。

1.2 实验动物及菌株 6~8周龄SPF级健康雄性C57BL/6小鼠50只，体重18~20 g，购自三峡大学实验动物中心[许可证号：SCXK(鄂)2017-0012]。将小鼠饲养在恒温恒湿、12 h明暗交替的环境中，给予无菌食物及无菌水。MTB标准株H37Rv(菌号：93009)购自中国药品生物制品检定所。动物在感染前1周进入武汉大学动物实验中心(ABSL-III实验室)。本实验获得武汉大学动物实验中心实验动物福利伦理委员会审查批准(批准号：2017077)。

1.3 方法

1.3.1 细菌培养 将H37Rv菌株接种于改良罗氏斜面培养基，置于37 $^{\circ}$ C、5%CO₂培养箱中培养。取对数生长期的优良菌落，用匀浆器研磨使其呈均匀细颗粒状，加入培养液，置于-80 $^{\circ}$ C低温冰箱内备用。该实验在生物安全III级实验室完成。

1.3.2 实验分组及干预 将50只小鼠采用随机数字表法分为5组，每组10只。(1)对照组：将小鼠放于雾化装置中，每天用5 ml含0.05% Tween 80的生理盐水雾化吸入90 min；(2)MTB组：每天用5 ml含有MTB量为 1×10^6 CFU的0.05% Tween 80生理盐水雾化吸入90 min^[5]；(3)MTB+罗格列酮组：实验前3d，每天给予4 mg/kg罗格列酮灌胃，以后每天

按照MTB组的方法雾化吸入联合4 mg/kg罗格列酮灌胃；(4)MTB+GW9662组：雾化吸入MTB后1h，给予腹腔内注射GW9662，剂量为4 mg/kg，以后每天按4 mg/kg剂量给予GW9662腹腔注射；(5)MTB+罗格列酮+GW9662组：按上述MTB+罗格列酮组的方法处理小鼠，每天给予腹腔内注射4 mg/kg GW9662。

各组小鼠饲养6周，禁食12 h后处死。沿前正中中线剪开胸膜，收集小鼠肺组织，一部分匀浆处理后取上清液用于ELISA检测，一部分用于荷菌量检测及肺组织病理学观察，剩余部分迅速放入-80℃冰箱保存，备Western blotting检测。

1.3.3 肺组织荷菌量检测 严格执行无菌操作，取每只小鼠的0.04 g肺组织，充分漂洗后加入1 ml生理盐水，使用组织匀浆器研磨制备组织悬液。按照文献[6-7]中的方法检测肺组织荷菌量。

1.3.4 RT-qPCR检测PPAR γ 及AP-1基因表达水平 取新鲜冰冻肺组织，匀浆处理，用TRIzol试剂提取总RNA，反转录合成cDNA，按照说明书进行检测，引物序列见表1。以 β -actin为内参照，采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算PPAR γ 及AP-1的基因表达水平。

表1 RT-qPCR引物序列

Tab.1 Primer sequences of real-time qPCR

引物	引物序列	产物大小
β -actin	正向5'-CACGATGGAGGGGCCGACTCATC-3'	240 bp
	反向5'-TAAAGACCTCTATGCCAACACAGT-3'	
PPAR γ	正向5'-GTGGGGATGTCTCACAAATGC-3'	203 bp
	反向5'-TTTCCTGTCAAGATCGCCCT-3'	
AP-1	正向5'-GAGCGGACCTTATGGCTACA-3'	192 bp
	反向5'-CCGTTGCTGGACTGGATAT-3'	

1.3.5 Western blotting检测PPAR γ 及AP-1蛋白表达水平 取冻存的肺组织，匀浆处理，采用RIPA裂解缓冲液提取蛋白，BCA法蛋白定量。经SDS-PAGE电泳分离并转移至PVDF膜，5%脱脂奶粉室温封闭2 h。加入含一抗(1:100稀释)的孵育液，过夜后洗涤，再加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗(1:1000稀释)，孵育后再次洗涤。蛋白条带在化学发光试剂(ECL)下显影，以 β -actin为内参照，结果采用凝胶图像分析软件BandScan进行分析。

1.3.6 ELISA法检测肺组织炎性细胞因子含量 将肺组织匀浆处理后取上清液，使用IL-6、TNF- α 及IL-10 ELISA检测试剂盒进行检测，在全自动酶标仪上于450 nm波长处测量其光密度(OD)值。根据OD值绘制标准曲线，计算TNF- α 、IL-10及IL-6的含量。

1.3.7 肺组织病理学观察 将小鼠肺组织用甲醛固定后，石蜡包埋、切片、脱蜡、HE染色，置于光学显微镜下观察肺组织的病理变化。

1.4 统计学处理 采用SPSS 23.0软件进行统计分

析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用SNK- q 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠肺组织荷菌量比较 各组小鼠肺组织荷菌量差异有统计学意义($P<0.001$)。与MTB组比较，MTB+罗格列酮组及MTB+罗格列酮+GW9662组荷菌量升高，MTB+GW9662组荷菌量降低，差异均有统计学意义($P<0.05$)；与MTB+罗格列酮组比较，MTB+罗格列酮+GW9662组荷菌量降低，差异有统计学意义($P<0.05$ ，图1)。

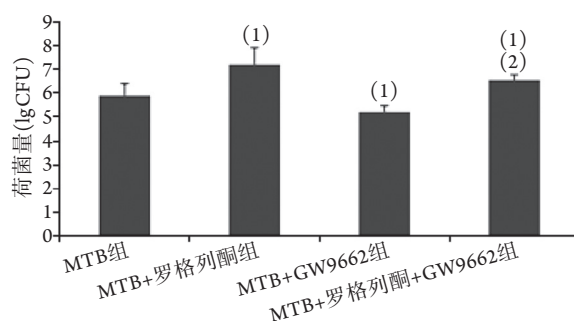


图1 各组小鼠肺组织结核分枝杆菌荷菌量比较

Fig.1 Comparison of MTB bacterial load in lung tissue of mice in each group

MTB. 结核分枝杆菌；CFU. 菌落形成单位；与MTB组比较，(1) $P<0.05$ ；与MTB+罗格列酮组比较，(2) $P<0.05$

2.2 各组小鼠肺组织PPAR γ 表达水平比较 各组小鼠肺组织PPAR γ 表达差异有统计学意义($P<0.001$)。MTB组、MTB+罗格列酮组、MTB+GW9662组及MTB+罗格列酮+GW9662组肺组织PPAR γ 表达水平均高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；MTB+罗格列酮组PPAR γ 表达水平高于MTB组，MTB+GW9662组则低于MTB组，差异均有统计学意义($P<0.05$)；MTB+罗格列酮+GW9662组PPAR γ 表达水平低于MTB+罗格列酮组，差异有统计学意义($P<0.05$ ，图2)。

2.3 各组小鼠肺组织AP-1表达水平比较 各组小鼠肺组织AP-1表达水平差异有统计学意义($P<0.001$)。与对照组比较，MTB组、MTB+罗格列酮组、MTB+GW9662组及MTB+罗格列酮+GW9662组肺组织AP-1表达水平均明显降低，差异有统计学意义($P<0.05$)；MTB+罗格列酮组AP-1 mRNA表达水平低于MTB组，MTB+GW9662组则高于MTB组，差异有统计学意义($P<0.05$ ，图3)。

2.4 各组小鼠肺组织炎性细胞因子含量比较 各组小鼠肺组织细胞因子含量差异有统计学意义($P<0.001$)。与对照组比较，MTB组、MTB+罗格列酮

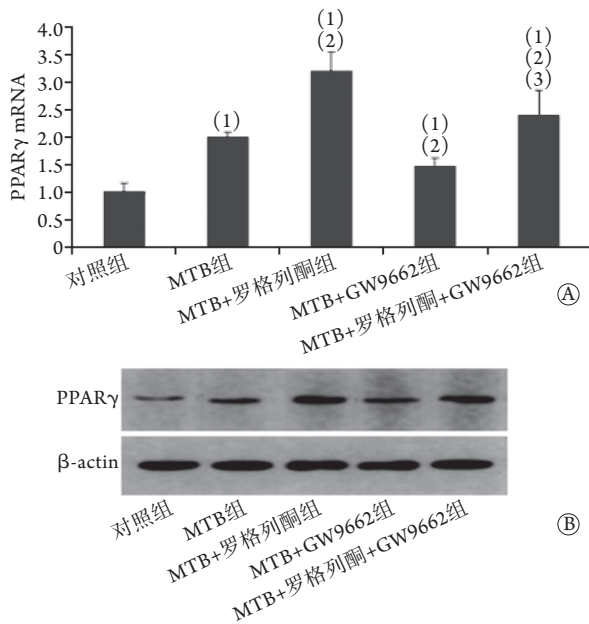


图2 各组小鼠肺组织PPARγ表达水平比较

Fig.2 Comparison of PPARγ expression levels in lung tissue of mice in each group

MTB. 结核分枝杆菌; PPARγ. 过氧化物酶体增殖物激活受体γ; A. 各组小鼠肺组织PPARγ mRNA的表达; B. 各组小鼠肺组织PPARγ蛋白的表达; 与对照组比较, (1) $P < 0.05$; 与MTB组比较, (2) $P < 0.05$; 与MTB+罗格列酮组比较, (3) $P < 0.05$

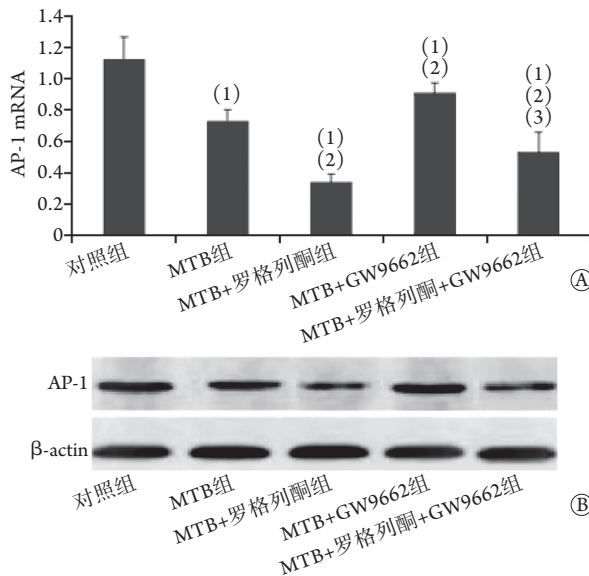


图3 各组小鼠肺组织AP-1表达水平比较

Fig.3 Comparison of AP-1 expression levels in lung tissue of mice in each group

MTB. 结核分枝杆菌; AP-1. 激活蛋白-1; A. 各组小鼠肺组织AP-1 mRNA的表达; B. 各组小鼠肺组织AP-1蛋白的表达; 与对照组比较, (1) $P < 0.05$; 与MTB组比较, (2) $P < 0.05$; 与MTB+罗格列酮组比较, (3) $P < 0.05$

组、MTB+GW9662组、MTB+罗格列酮组+GW9662组肺组织IL-6、IL-10、TNF-α水平均升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 其中MTB+罗格列酮组

IL-6、TNF-α含量分别为(160.71 ± 20.36) pg/ml、(343.55 ± 58.48) pg/ml, 低于MTB组[分别为(232.59 ± 21.73) pg/ml和(511.99 ± 69.83) pg/ml], 但MTB+罗格列酮组的IL-10含量高于MTB组[(105.97 ± 10.38) pg/ml vs. (83.25 ± 9.00) pg/ml], 差异有统计学意义($P < 0.05$, 图4)。

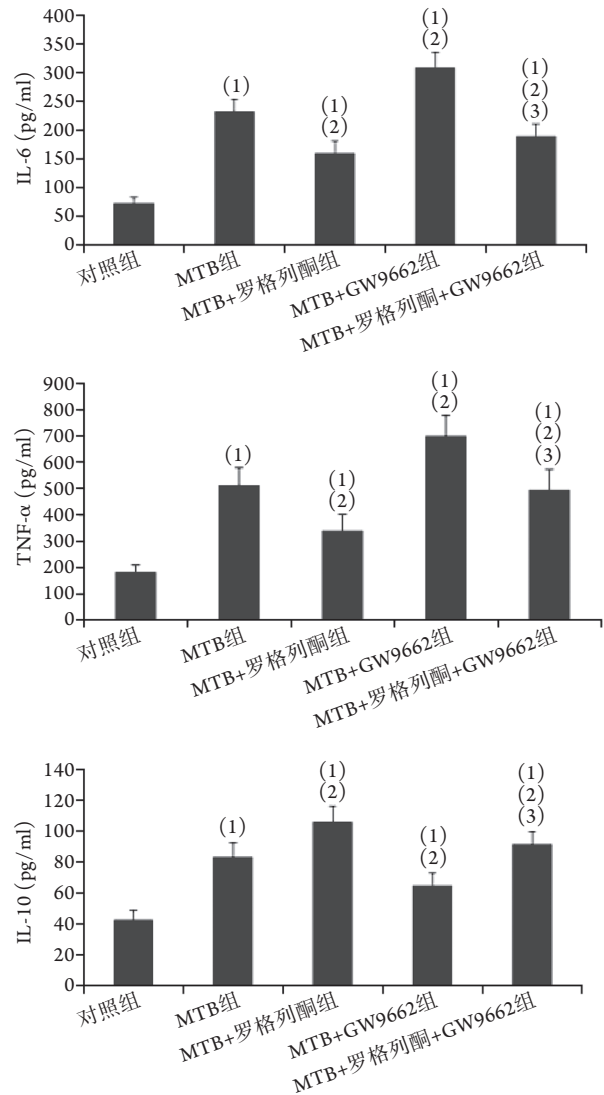


图4 各组小鼠肺组织炎症细胞因子含量比较

Fig.4 Comparison the content of inflammatory cytokines in lung tissue of mice in each group

MTB. 结核分枝杆菌; IL-6. 白细胞介素-6; IL-10. 白细胞介素-10; TNF-α. 肿瘤坏死因子-α; 与对照组比较, (1) $P < 0.05$; 与MTB组比较, (2) $P < 0.05$; 与MTB+罗格列酮组比较, (3) $P < 0.05$

2.5 各组小鼠肺组织病理学变化 与对照组比较, MTB组小鼠肺组织镜下可见肺泡壁增厚、肺泡腔狭窄及炎性细胞浸润。与MTB组比较, MTB+罗格列酮组肺泡塌陷, 且部分肺泡腔内出现粉红色渗出液, 提示肺组织损伤更为严重。与MTB+罗格列酮组比较, MTB+GW9662组及MTB+罗格列酮+GW9662组肺组织病变明显减轻(图5)。

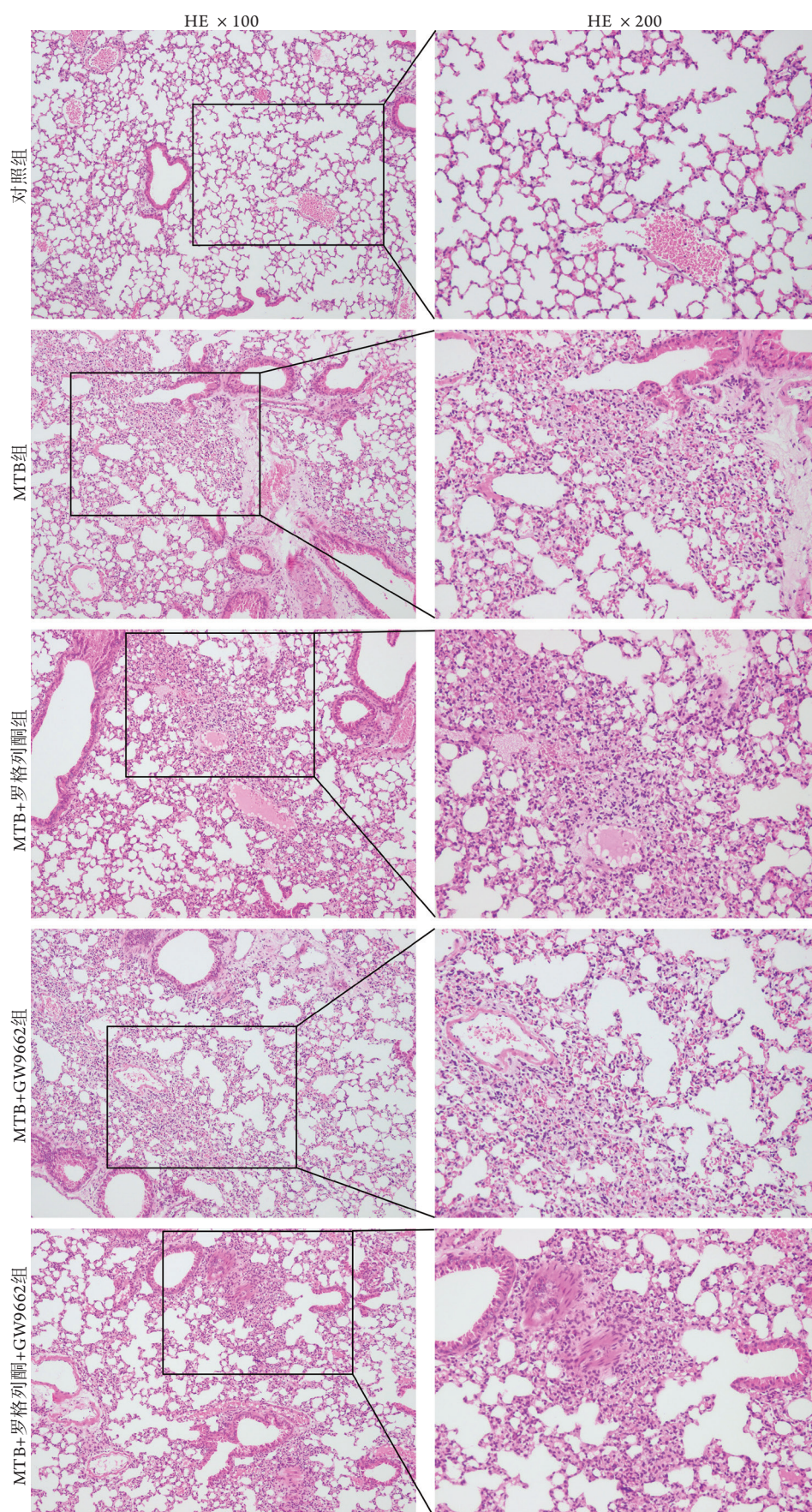


图5 各组小鼠肺组织病理学变化

Fig.5 Pathological changes of lung tissue of mice in each group
MTB. 结核分枝杆菌

3 讨 论

肺泡巨噬细胞是抵御MTB感染的第一道防线^[8]。研究表明, MTB感染能够诱导巨噬细胞PPAR γ 表达, 影响巨噬细胞对胞内感染MTB的杀伤活性^[9-10]。本研究结果显示, MTB感染小鼠肺组织PPAR γ 表达增加, 证实了PPAR γ 与MTB感染存在一定的关系。

PPAR γ 在肺部炎症、急性感染性疾病及感染后组织稳态恢复等过程中起重要作用, 是肺部炎症反应的关键调节器^[11]。PPAR γ 可通过调控多条信号传导通路影响下游效应分子及炎性细胞因子的表达, 从而保护宿主细胞免受MTB感染^[12-13]。有研究发现, 与野生型小鼠相比, PPAR γ 缺失型小鼠感染MTB后, 其肺泡巨噬细胞中TNF- α 及IL-6分泌明显增加, 而IL-10分泌减少^[9]。PPAR γ 配体亦可抑制鼠单核细胞产生TNF- α 及IL-6^[14]。罗格列酮是人工合成的PPAR γ 高选择性强效激动剂, 其与PPAR γ 特异性结合后, 通过调节下游靶基因而在炎症反应中发挥作用^[15]。GW9662作为一种高效且不可逆的选择性PPAR γ 拮抗剂, 可抑制罗格列酮介导的PPAR γ 活性^[16]。本研究结果显示, 在MTB感染的同时给予PPAR γ 激动剂罗格列酮, 小鼠肺组织IL-6、TNF- α 含量较单纯MTB感染组明显下降, 而IL-10含量明显增加。GW9662部分逆转了罗格列酮所致炎性细胞因子的变化, 表明激活PPAR γ 能够抑制MTB感染小鼠肺组织的炎症反应, 而拮抗PPAR γ 活性则作用相反, 提示PPAR γ 可通过调控促炎/抗炎平衡而参与宿主的免疫调节。

转录因子AP-1是由Jun蛋白家族成员如c-Jun、JunB、JunD与Fos蛋白家族成员如c-Fos、FosB、Fos相关抗原1(Fra1)、Fra-2组成的二聚体。Zhang等^[17]研究发现, 抗结核药物异烟肼能通过激活PPAR γ 而抑制AP-1的转录活性, 从而发挥其抗炎作用。c-Jun被公认为AP-1复合物的中心亚基, 是炎症状态下最重要的转录激活因子^[18]。

为探讨AP-1是否参与了MTB感染的炎症反应及PPAR γ 活化对AP-1表达的影响, 本研究对MTB感染小鼠肺组织c-Jun/AP-1的表达进行了检测, 结果显示, MTB感染明显降低了小鼠肺组织c-Jun/AP-1的表达, PPAR γ 激动剂罗格列酮增强了MTB感染所致AP-1表达的下降, 而拮抗剂GW9662作用相反, 表明MTB感染小鼠肺组织c-Jun/AP-1表达受PPAR γ 的负向调控。已有研究证实, c-Jun蛋白可通过促进巨噬细胞中促炎基因的转录从而增加促炎细胞因子的表达^[19-20]。可见在MTB的感染过程中, PPAR γ 活化可通过下调c-Jun/AP-1的表达而影响肺组织的

炎症反应, 但并不排除PPAR γ 介导的炎症反应还与NF- κ B、信号传导及转录激活蛋白-1等途径有关。

有研究报道, 促炎细胞因子TNF- α 、IL-6在巨噬细胞活化及胞内病原体清除等方面发挥重要作用, 是宿主对MTB感染发生免疫应答的重要调节因子^[21-22], 而抗炎细胞因子IL-10则通过抑制吞噬体成熟及减少活性氧的产生而降低宿主对MTB的控制^[23]。一项对灵长类动物的研究表明, 在MTB急性感染期间, 机体炎症水平下降可导致细菌负荷增加^[24]。本研究结果显示, 随着IL-6、TNF- α 含量降低和IL-10含量升高, 肺组织荷菌量增加, 反之亦然, 表明MTB感染后, 激活PPAR γ 可调控促炎及抑炎细胞因子表达, 诱导较低水平的炎症反应, 降低机体对MTB的清除及杀伤能力, 在宿主体内为MTB营造了一个良好的生存环境。

MTB的持续复制以及机体炎症反应与免疫环境的重建是导致小鼠肺组织损伤的主要原因^[25]。从本研究结果可以看出, 在MTB感染过程中, 激活PPAR γ 可导致小鼠肺组织出现更严重的病理损伤, 而这种损伤伴随着促炎细胞因子水平下降、抗炎细胞因子水平升高及肺组织荷菌量的增加, 提示PPAR γ 可能通过调控MTB感染中复杂的炎症网络, 导致炎症反应功能紊乱, 从而加剧肺组织的病理损伤。

综上所述, 本研究结果显示, 激活PPAR γ 能下调MTB感染小鼠肺组织AP-1的表达, 进而抑制肺组织炎症反应, 影响机体对MTB的清除, 提示PPAR γ 作为肺部炎症反应的关键调节器, 有望成为结核病防治的新靶标。但是, 机体的炎症反应是一把双刃剑: 一方面, 炎症反应是机体免疫系统清除及杀灭MTB的重要机制; 另一方面, 炎症反应也对机体造成了一定的炎症损伤。如何合理干预PPAR γ 活性从而有利于辅助结核病的防治尚需进一步研究。

【参考文献】

- [1] Campaniço A, Moreira R, Lopes F. Drug discovery in tuberculosis. New drug targets and antimycobacterial agents[J]. Eur J Med Chem, 2018, 150: 525-545.
- [2] Cheng HS, Tan WR, Low ZS, et al. Exploration and development of PPAR modulators in health and disease: an update of clinical evidence[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(20): E5055.
- [3] Hu SF, He WT, Du XL, et al. Vitamin B₁ helps to limit *Mycobacterium tuberculosis* growth via regulating innate immunity in a peroxisome proliferator-activated receptor- γ -dependent manner[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1778.
- [4] Han XQ, Pan BJ, Fu NY, et al. PPAR γ expression in tuberculosis patients and its relationship with lipid metabolism and inflammatory response[J]. Immunol J, 2020, 36(9): 816-820. [韩晓群, 潘炳校, 付南燕, 等. 结核病患者PPAR γ 表达与机体脂代谢及炎症反应的关系[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(9): 816-

- 820.]
- [5] Cheekatla SS, Tripathi D, Venkatasubramanian S, *et al.* NK-CD11c+ cell crosstalk in diabetes enhances IL-6-mediated inflammation during *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. PLoS Pathog, 2016, 12(10): e1005972.
- [6] Xu Y, Wu LY, Chen YR, *et al.* Establishment of low dose Bacillus Calmette-Guerin aerosol infected mouse model[J]. J Guangdong Med Univ, 2017, 35(1): 26-28. [许怡, 吴丽瑜, 陈煜锐, 等. 低剂量卡介苗气溶胶感染小鼠模型的建立[J]. 广东医科大学学报, 2017, 35(1): 26-28.]
- [7] Liu ZH, Mu DY, Zhan LJ, *et al.* Comparison of the application of two methods of *Mycobacterium tuberculosis* culture in a mouse model of *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(5): 104-108. [刘志昊, 穆大业, 占玲俊, 等. 两种结核分枝杆菌培养法在结核小鼠感染模型实验中的应用对比[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(5): 104-108.]
- [8] Huang L, Nazarova EV, Tan SM, *et al.* Growth of *Mycobacterium tuberculosis* *in vivo* segregates with host macrophage metabolism and ontogeny[J]. J Exp Med, 2018, 215(4): 1135-1152.
- [9] Guirado E, Rajaram MV, Chawla A, *et al.* Deletion of PPAR γ in lung macrophages provides an immunoprotective response against *M. tuberculosis* infection in mice[J]. Tuberculosis (Edinb), 2018, 111: 170-177.
- [10] Diaz Acosta CC, Dias AA, Rosa TLSA, *et al.* PGL I expression in live bacteria allows activation of a CD206/PPAR γ cross-talk that may contribute to successful *Mycobacterium leprae* colonization of peripheral nerves[J]. PLoS Pathog, 2018, 14(7): e1007151.
- [11] Huang S, Zhu BB, Cheon IS, *et al.* PPAR- γ in macrophages limits pulmonary inflammation and promotes host recovery following respiratory viral infection[J]. J Virol, 2019, 93(9): e00030-19.
- [12] Nobs SP, Kopf M. PPAR- γ in innate and adaptive lung immunity[J]. J Leukoc Biol, 2018, 104(4): 737-741.
- [13] Christofides A, Konstantinidou E, Jani C, *et al.* The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses[J]. Metabolism, 2021, 114: 154338.
- [14] Petrilli JD, Müller I, Araújo LE, *et al.* Differential host pro-inflammatory response to mycobacterial cell wall lipids regulated by the Mce1 operon[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1848.
- [15] Yang H, Zhao LF, Zhang L, *et al.* Rosiglitazone inhibits hepatic stellate cell proliferation by regulating peroxisome proliferator-activated receptor gamma/heme oxygenase-1 expression[J]. Chin J Hepatol, 2020, 28(5): 410-415. [杨慧, 赵龙凤, 张丽, 等. 罗格列酮调控PPAR γ /HO-1的表达抑制肝星状细胞增殖[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(5):410-415.]
- [16] Cho RL, Yang CC, Tseng HC, *et al.* Haem oxygenase-1 up-regulation by rosiglitazone *via* ROS-dependent Nrf2-antioxidant response elements axis or PPAR γ attenuates LPS-mediated lung inflammation[J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(20): 3928-3946.
- [17] Zhang Y, Wang C, Jia ZL, *et al.* Isoniazid promotes the anti-inflammatory response in zebrafish associated with regulation of the PPAR γ /NF- κ B/AP-1 pathway[J]. Chem Biol Interact, 2020, 316: 108928.
- [18] Papavassiliou AG, Musti AM. The multifaceted output of c-Jun biological activity: focus at the junction of CD8 T cell activation and exhaustion[J]. Cells, 2020, 9(11): E2470.
- [19] Yan CG, Deng CM, Liu XF, *et al.* TNF- α induction of IL-6 in alveolar type II epithelial cells: Contributions of JNK/c-Jun/AP-1 element, C/EBP Δ /C/EBP binding site and IKK/NF- κ B p65/ κ B site[J]. Mol Immunol, 2018, 101: 585-596.
- [20] Wu CM, Li A, Hu J, *et al.* Histone deacetylase 2 is essential for LPS-induced inflammatory responses in macrophages[J]. Immunol Cell Biol, 2019, 97(1): 72-84.
- [21] Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, *et al.* Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology[J]. Eur Respir Rev, 2018, 27(147): 170077.
- [22] Yang ML, Wang CT, Yang SJ, *et al.* IL-6 ameliorates acute lung injury in influenza virus infection[J]. Sci Rep, 2017, 7: 43829.
- [23] Woo M, Wood C, Kwon D, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* infection and innate responses in a new model of lung alveolar macrophages[J]. Front Immunol, 2018, 9: 438.
- [24] Phuah J, Wong EA, Gideon HP, *et al.* Effects of B cell depletion on early *Mycobacterium tuberculosis* infection in cynomolgus macaques[J]. Infect Immun, 2016, 84(5): 1301-1311.
- [25] Dorhoi A, Kaufmann SH. Pathology and immune reactivity: understanding multidimensionality in pulmonary tuberculosis[J]. Semin Immunopathol, 2016, 38(2): 153-166.

(责任编辑: 熊晓然)