

· 综 述 ·

巨噬细胞移动抑制因子在 脓毒性休克及其治疗中的作用

郭建秀综述, 胡川闽审校

(第三军医大学检验系临床生化学教研室 重庆 400038)

摘要: 巨噬细胞移动抑制因子(MIF)是一种潜在的促炎细胞因子,是天然免疫和获得性免疫中的关键调节元件。该综述主要介绍 MIF 的组织细胞来源、基因结构、蛋白结构以及其生物活性、在脓毒性休克发病过程中的作用和拮抗 MIF 在脓毒性休克治疗中的作用。

关键词: 巨噬细胞移动抑制因子; 细胞因子; 脓毒性休克

中图分类号: R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-8199(2006)08-0748-04

Role of macrophage migration inhibitory factor in mechanism and treatment of septic shock

GUO Jian-xiu reviewing, HU Chuan-min checking

(Department of Clinical Biochemistry, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Macrophage migration inhibitory factor (MIF), a potential pro-inflammatory cytokine, is a pivotal regulatory element in the nature and adapted immune. This article aims to introduce the histocellular sources, genetic structure, protein structure and biological activity of this cytokine, and further to explore its role in the pathogenesis of septic shock, and its antagonist in the treatment of this disease.

Key words: Macrophage migration inhibitory factor; Cytokine; Septic shock

0 引 言

巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 是一种主要由巨噬细胞、激活的 T 细胞及垂体前叶等合成的细胞因子。细菌、毒素及一些细胞因子刺激可诱导 MIF 释放, 从而限制巨噬细胞的迁移, 与肿瘤坏死因子 (TNF- α), 白细胞介素 -1 (IL-1) 等组成机体天然免疫的第一道防线。MIF 的过度表达, 如在脓毒性休克时, 会引起免疫系统功能紊乱。拮抗 MIF 及其介导的炎症反应

在治疗脓毒性休克中具有重要作用。MIF 的研究提示, 其可能与肿瘤的发生发展、慢性炎症和自身免疫性疾病等有密切关系。本综述仅讨论 MIF 在脓毒性休克发病及治疗中作用的研究进展。

1 MIF 的组织细胞来源、基因结构、蛋白质结构及生物活性

1.1 MIF 的组织细胞来源 MIF 是 1966 年 Bloom 等在研究迟发型变态反应中发现的由致敏 T 淋巴

收稿日期: 2006-02-22; 修订日期: 2006-03-16

基金项目: 重庆市科委 2004 自然科学基金重点资助项目 (批准号: 2004BA5017); 创伤烧伤复合伤国家重点实验室开放基金资助项目 (批准号: 200317)

作者简介: 郭建秀 (1975-), 女, 陕西渭南人, 助理编辑, 医学硕士研究生, 从事医学期刊编辑专业。

通讯作者: 胡川闽 (1963-), 男, 四川泸州人, 教授, 医学博士, 硕士生导师, 从事基础免疫学和抗体应用专业。

细胞分泌的一种细胞因子。它可抑制巨噬细胞的随机迁移,使巨噬细胞聚集在分泌 MIF 的组织部位,并促进多种促炎细胞因子分泌,通过天然免疫机制清除入侵病原体。除 T 细胞外, B 淋巴细胞、巨噬细胞、内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞、神经树突状细胞以及垂体细胞等均可分泌 MIF。T 细胞内 MIF 的基础表达水平是其在 B 细胞及巨噬细胞内的 2 倍。各种组织器官都可以分泌 MIF,包括脑、垂体、肾、肺、肝、脾、肾上腺及皮肤等。mRNA 分析提示肾及脑组织有较高的 MIF 表达,而肌肉和胰腺组织 MIF 表达较低。MIF 同时也在胰岛的 β 细胞中表达并受葡萄糖水平的调节。

1.2 MIF 的基因结构 人 MIF 基因定位于 22 号染色体 (22q11.2),由 3 个外显子和 2 个内含子组成。人 MIF 基因含有 5' 端 1000 bp 的连接区,3' 端非编码区 25 bp, MIF 基因启动子含有 GC 丰富区,但不含 TATA 盒。人 MIF 基因存在有 4 个可能产生基因多态性的区域,在 -173 nt 位置,存在 G/C 多态性, +254 nt T/C 多态性, +656 nt C/G 多态性以及 -794 nt 位置的 CATT 重复序列,这种多态性与一些感染性疾病存在着一定的关系^[1]。比如短的 CATT 重复序列 (CATT5) 与轻型类风湿性关节炎的发病有关;含有 CATIMIF173*/C 启动子序列的 MIF 个体的成年型炎性多发性关节炎具有易感性,也与少年特发性关节炎存在一定的相关性^[2]。MIF-173*/C 突变型比 MIF-173/GG 野生型的个体更易复发关节炎^[3]。MIF 启动子因以 CATT 重复次数的不同而具有不同的启动活性,以 CATT5 活性最低。MIF-173G/C 多态性可调节 MIF 启动子的活性。MIF-173*/C 在人 T 细胞中有最大活性, MIF-173*/G 在人肺上皮细胞 (A549) 中具有最大启动子活性。可以说 MIF 的启动子活性具有细胞特异性。由于 MIF 启动子多样性及细胞特异性的存在,故糖皮质激素 (Glucocorticoids) 对 MIF 表达的调节同样具有细胞特异性,具体表现在糖皮质激素能抑制人 T 淋巴细胞 MIF 启动子的活性,而对人肺上皮细胞的 MIF 启动子却没有抑制作用^[3]。MIF 启动子区还含有环磷酸腺苷 (cAMP) 反应元件,毛茛菪 (Forskolin) 通过该元件能激活垂体细胞系内源性及外源性 MIF 活性。现已有报道 TNF- 和脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 受体相关基因多态性与脓毒症易感性和不良预后有关^[4],而 MIF 基因多态性与脓毒症的关系还需进一步研究。

1.3 MIF 的蛋白结构特点 MIF 含有 115 个氨基酸,相对分子质量为 125 000 的非糖基化蛋白。MIF

与其他细胞因子无同源性。三级结构也不同于其他细胞因子及垂体激素,仅与几种酶有部分相似性。MIF 的晶体结构显示, MIF 为一同源三聚体,单体及二聚体仍具有生物活性。每个单体含有 2 个反向平行的 α 螺旋和 6 个 β 片层 (1~6),其中 1~4 形成 β 折叠结构,其余 2 个 β 片层则与另一个 MIF 单体以 β 折叠作用形成三聚体^[5]。MIF 三聚体通过单体内的 β 片层以及 α 螺旋与 C 末端之间氢键相互作用而形成,由 6 个 α 螺旋和 3 个 β 折叠构成。3 个 β 折叠缠绕形成桶状的水溶性通道,可结合小分子配体,如谷胱甘肽、神经节苷脂、羟高铁血红素、多巴色素等。人 MIF 三聚体结构与人 D 多巴色素互变异构酶 (D-dopachrome tautomerase) 具有一定的相似性。

1.4 MIF 的生物活性 MIF 是一种特殊的细胞因子: MIF 的表达,具有组成性、广泛存在于免疫细胞和非免疫细胞的特点。MIF 与其他细胞因子不同,其基因表达无需其他因子的诱导,在受到细菌毒素的应激后释放。MIF 蛋白在细胞内合成时,缺失氨基端的信号引导序列,具有特殊的分泌途径。MIF 的细胞外转运可能有广泛参与细胞因子非传统出胞途径,如 L-1、成纤维细胞生成因子 2 (FGF2) 的转运分子 ATP binding cassette transporter sub5amily1 (ABCA1) 参与^[6]。MIF 具有酶活性。MIF 具有多巴色素互变异构酶的结构相似性,能催化多巴色素的变构作用。多巴色素互变异构酶可将 D 多巴色素转化为 5,6-二羟吲哚,而 MIF 具有同分异构酶的活性,可将 D 多巴色素转化为 5,6-二羟吲哚羧基酸。MIF 同时具有氧化还原酶活性。MIF 氨基端脯氨酸缺失或突变,将使 MIF 失去变构酶的活性,但不影响其抑制单核细胞迁移的功能。总之, MIF 具有一定异构酶的生物活性,但由于 D 多巴色素不是自然存在的底物,所以有待于发现 MIF 的天然底物。MIF 可能是一个垂体前叶来源的激素样细胞因子,能对抗糖皮质激素的抗炎、抗增生作用,促进毒血症的发展^[7]。

2 MIF 是天然免疫的介质

虽然 MIF 最初是在 T 淋巴细胞中发现的细胞因子,但却在天然免疫中具有重要作用。

2.1 MIF 的正常应激释放 单核细胞、巨噬细胞等在受到细菌及其毒素刺激后释放 MIF。LPS 是革兰阴性细菌细胞壁的重要成分。LPS 能激活天然免疫系统,使天然免疫细胞释放炎症介质,如 TNF- α 、L-1 和 L-6 等。LPS 激活巨噬细胞释放 MIF 进入组

织或体循环,首先与 LPS 结合蛋白 (lipopolysaccharide-binding protein, LBP, 大部分在肝中合成)形成复合物, LBP 催化 LPS 与细胞膜表面的 LPS 受体 CD14 结合,引发髓样分化蛋白-2(myeloid differentiation protein-2, MD-2)与 Toll 样受体-4 (Toll-like receptor-4, TLR-4)信号系统^[8]释放 MIF,而 LPS 则在细胞内降解^[9]。MIF 的分泌同时能上调静息巨噬细胞 TLR-4 分子的表达,辅助对含有 LPS 细菌的识别,使免疫细胞迅速释放促炎细胞因子,保证机体的正常防御功能。MIF 作为促炎因子,通过激活巨噬细胞及 T 细胞启动天然免疫与获得性免疫。

2.2 MIF 对糖皮质激素的拮抗作用 小剂量的糖皮质激素能引起 MIF 的释放,而糖皮质激素对其他炎性因子的分泌则有抑制作用。但是, MIF 能反馈性抑制糖皮质激素对外周血单核细胞分泌 TNF- α , IL-1, IL-6 和 IL-8 的下调作用以及对细胞质磷脂酶 A₂ (cytoplasmic phospholipase A₂, cPLA₂) 活性及花生四烯酸释放的抑制作用^[10]。cPLA₂ 是促炎级联反应的关键成分,在细胞生成自由基和清除病原菌过程中有重要作用。利用酵母双杂交系统从人脑组织 cDNA 文库中发现, c-JUN 蛋白的活化结构域结合蛋白 (JUN activation domain protein 1, JAB-1) 能与 MIF 发生相互作用。JAB-1 是转录因子激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 的共活化分子,而 JAB-1 能与糖皮质激素的受体结合^[11]。因此, MIF 的促炎作用与糖皮质激素的抑炎作用而共同调节天然免疫和获得性免疫。

2.3 MIF 对 p53 的抑制作用^[10, 12] p53 是促使细胞发生正常凋亡的蛋白。在急性炎症及脓毒症时, MIF 激活花生四烯酸-前列腺素-白三烯途径以及环氧合酶 (cyclooxygenase 2, COX-2), 抑制 p53 的表达, MIF 同时能抑制一氧化氮诱导的细胞内 p53 的积累。MIF 对 p53 的抑制避免了炎性细胞的凋亡,从而使病原菌得到控制。

2.4 MIF 受体^[13] MIF 分子的受体目前并没有确定。MIF 再与细胞表面 CD74 分子的细胞外区结合后可激活细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase 1, ERK1) / ERK2 级联反应、细胞增殖及前列腺素 (prostaglandin E₂, PGE₂) 的产生。但 CD74 分子的细胞内结构区域并不含有能与信号转导分子相耦联的结构。因此 CD74 并不被确认为是 MIF 的受体。

3 MIF 是脓毒性休克发病的重要分子

MIF 是机体抑制细菌感染所必需的天然免疫机

制。在脓毒性休克及毒血症时,细菌、毒素以及细胞因子等均刺激 MIF 的释放。高水平 MIF 将导致天然免疫反应的失调, MIF 激发免疫细胞多种促炎因子的表达,如 TNF- α 、IL-1 等, MIF 拮抗糖皮质激素的抗炎作用及免疫抑制作用,可导致多器官功能损伤。

3.1 MIF 与内毒素血症及休克 MIF 经 LPS 等细菌产物刺激后迅速释放。动物实验证明^[14],腹腔注射 LPS 或 LPS 与 MIF 同时注射, TNF- α 及 IL-1 等因子显著增加, MIF 协同增强 LPS 诱导脓毒性休克。在 MIF 基因敲除的动物模型,对 LPS 诱导的休克有抵抗作用。抗 MIF 抗体能中和血液中的 MIF,同时使 TNF- α 降低。此研究证明了 MIF 在脓毒性休克中起中心环节作用。来源于 MIF^{-/-} 的巨噬细胞以及转染了抗 MIF 反义 mRNA 的正常巨噬细胞对 LPS 的刺激不敏感, TNF- α 、IL-6 水平无变化, TLR-4 的表达在 mRNA 和蛋白水平都表现为降低。

3.2 MIF 与革兰阴性细菌脓毒症^[15] 动物实验性细菌性腹膜炎及盲肠结扎穿孔 (cecal ligation and puncture, CLP) 模型在病理变化过程与人脓毒性休克相似。MIF 首先在腹腔中分泌增加,然后血液 MIF 浓度升高。抗 MIF 抗体对实验动物具有保护作用。TNF^{-/-} 动物对 CLP 异常敏感,因为 TNF 缺失引起天然免疫功能障碍。治疗性抗 MIF 抗体能显著提高动物的存活率,并能降低血液中细菌数量。

3.3 MIF 与革兰阳性细菌外毒素血症^[16] 细菌外毒素性休克综合征毒素-1 (toxic shock syndrome toxin-1, TSST-1) 及链球菌热原外毒素 A (streptococcal pyrogenic exotoxins A, SPEA) 均可在较低的剂量下刺激 MIF 释放。MIF 基因敲除的动物对 TSST-1 及 SPEA 诱导的休克有耐受,抗 MIF 抗体对动物有保护作用。

4 拮抗 MIF 在脓毒性休克治疗中的作用

MIF 的释放主要是垂体以及外周实质器官和免疫细胞受细菌内毒素及外毒素所刺激的结果。血液 MIF 浓度显著升高,并且 MIF 水平与毒血症的程度、重要器官的损伤呈正相关^[17]。由于 MIF 在毒血症及脓毒性休克发病中的作用,拮抗 MIF 对毒素血症及脓毒性休克的治疗有重要意义。

4.1 抗 MIF 抗体的作用 在实验性腹膜炎及 LPS 诱导的毒血症性休克,抗 MIF 抗体对动物具有保护作用,甚至在 CLP 开始后 8 h 抗体治疗仍然有效^[18]。脓毒性休克的抗体治疗显示出良好的应用前景。由于 MIF 是机体天然免疫和获得性免疫的重要介质,抗

MIF 抗体的体内应用是否会损害机体正常的抗感染免疫作用? Roger 等^[15]在动物腹腔注射细菌前 2 h, 一次性给予抗 MIF 抗体, 动物接受细菌注射后的病死率无变化, 而血液细菌数量、TNF- α 、L-6 的血浆含量均显著降低。因此, 中和性 MIF 抗体并不会损伤机体对一定程度感染的抵抗能力。在脓毒性休克及毒血症时, 肝、心、肺等重要器官的损伤是常见的并发症。急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 时, MIF 在肺组织的滤泡性巨噬细胞及肺泡内皮细胞均有高表达。MIF 能诱导内皮细胞 MIF 及 TNF- α 的合成。抗 MIF 抗体能减少 MIF 及 TNF- α 的表达, 减弱 LPS 引起的急性肺损伤作用^[19]。心肌功能损害是脓毒性休克及毒血症的另一并发症。MIF 被认为是心源性心肌抑制因子。腹腔注射 LPS 能引起心肌功能改变, 在给予 MIF 抗体后 24 h 能纠正 LPS 引起的心肌变化。核糖核酸酶 (RNase) 保护分析及 Western blot 证明, MIF 抗体阻断 LPS 诱导的 mRNA 表达以及心源性炎症因子 (如 L-1, L-6) 的旁分泌和自分泌作用。MIF 抗体的中和作用增加心肌抑制凋亡/促凋亡 (Bcl-2/Bax) 蛋白的比例, 抑制 LPS 诱导的线粒体细胞色素-C 的释放。同时修复 LPS 减弱的原癌基因 Akt 蛋白磷酸化核转位, 进而促进心存活细胞核因子 (GATA-4) 的合成。MIF 抗体抑制 MIF、恢复 Akt 核转位以及 GATA-4 的表达, 抑制了心肌细胞的凋亡^[20]。

4.2 糖皮质激素 (GC) 对 MIF 的抑制作用 GC 与 MIF 之间存在着环路调节。GC 本身具有抑制炎症反应的作用。GC 对 MIF 表达的抑制具有细胞特异性。GC 同时抑制 MIF 在人 T 淋巴细胞及肺上皮细胞中 MIF 蛋白的表达, 但在 RNA 水平, GC 对肺上皮细胞 MIF 无作用。Maxime^[21]研究了脓毒性休克患者外周血单个核细胞 (PBMC) MIF 的分泌, 发现经过 GC 治疗的患者, PBMC 在 LPS 诱导时释放的 MIF 与正常人相似, 但数量较少, 未经 GC 治疗的患者 PBMC 含有高水平的 MIF 表达。在脓毒性休克治疗中, GC 的应用使 PBMC MIF 的分泌趋于正常。

4.3 N-乙酰对苯醌亚胺 (N-acetyl p-benzoquinone imine, NAPQI) 抑制 MIF 异构酶活性及生物活性^[22] MIF 具有多巴色素互变异构酶的活性。NAPQI 能与 MIF 共价结合形成 NAPQI 修饰的 MIF 分子。修饰的 MIF 分子丧失了与细胞结合的活性, 也不能被 MIF 抗体所识别。这种修饰使小分子 MIF 抑制物在抗脓毒性休克的治疗应用成为可能。

4.4 活性蛋白-C (active protein C, APC) 对 MIF 的抑制作用^[23] APC 是一种血浆中的丝氨酸蛋白

酶, 能抑制蛋白 p50、p52 和调节 TNF- α 诱导的内皮细胞功能紊乱。APC 具有抑制 LPS 刺激的人单个核细胞分泌 TNF- α 和 MIF 的作用, 对 MIF 的抑制与 TNF 无关。APC 可能直接抑制 TNF 及 MIF。

5 结 语

MIF 作为机体天然免疫与获得性免疫的重要因子, 在脓毒性休克、毒血症以及多器官功能损伤中具有重要作用^[17]。但 MIF 是如何进入细胞, 如何调节细胞内信号转导系统, 其机制仍不清楚。MIF 抗体在实验动物模型上显示令人鼓舞的结果, 但真正应用于临床治疗尚未见报道。

参考文献:

- [1] Renner P, Roger T, Calandra T. Macrophage migration inhibitory factor: gene polymorphisms and susceptibility to inflammatory diseases [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41 (Suppl 7): S513-S519.
- [2] Donn R, Aourifi Z, Zeggini E, et al. A functional promoter haplotype of macrophage migration inhibitory factor (MIF) is linked and associated with juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50 (5): 1604-1610.
- [3] Aourifi Z, Donn RP, Stevens A, et al. Glucocorticoids suppress macrophage migration inhibitory factor (MIF) expression in a cell-type-specific manner [J]. *J Mol Endocrinol*, 2005, 34 (2): 583-595.
- [4] 赵允召, 李 宁. Toll 样受体及其在脓毒症中的作用 [J]. *医学研究生学报*, 2003, 16 (8): 617-620.
- [5] Taylor AB, Johnson WH, Czerwinski RM, et al. Crystal structure of macrophage migration inhibitor factor complexed with (E)-2-fluoro-p-hydroxycinnamate at 1.8-Å resolution: implication for enzymatic catalysis and inhibition [J]. *Biochemistry*, 1999, 38 (23): 7444-7452.
- [6] Flieger O, Engling A, Bucala R, et al. Regulated secretion of macrophage migration inhibitory factor is mediated by a non-classical pathway involving an ABC transporter [J]. *FEBS Lett*, 2003, 551 (1-3): 78-86.
- [7] Santos L, Hall P, Metz C, et al. Role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in murine antigen-induced arthritis: interaction with glucocorticoids [J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 123 (2): 309-314.
- [8] 于宝军, 黎介寿. 单个核苷酸的多态性与脓毒症发病的分子机制 [J]. *医学研究生学报*, 2003, 16 (4): 310-311, 314.
- [9] Calandra T, Froidevaux C, Martin C, et al. Macrophage migration inhibitor factor and host innate immune defenses against bacterial sepsis [J]. *J Infect Dis*, 2003, 187 (Suppl 2): S385-S390.
- [10] Mitchell RA, Metz CN, Peng T, et al. Sustained mitogen-activated protein kinase (MAPK) and cytoplasmic phospholipase A2 activation by macrophage migration inhibitory factor (MIF). Regulatory role in cell proliferation and glucocorticoid action [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274 (25): 18100-18106.

(下转第 756 页)

[J]. *Exp Eye Res*, 1997, 64 (4): 597-607.

[13] Tei M, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, *et al* Vitamin A deficiency alters the expression of mucin genes by the rat ocular surface epithelium [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41 (1): 82-88.

[14] Jumblatt JE, Jumblatt MM. Regulation of ocular mucin secretion by P2Y2 nucleotide receptors in rabbit and human conjunctiva [J]. *Exp Eye Res*, 1998, 67 (3): 341-346.

[15] Argueso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, *et al* Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjogren syndrome [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43 (4): 1004-1011.

[16] Patton S, Gendler SJ, Spicer AP. The epithelial mucin, MUC1, of milk, mammary gland and other tissues [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1995, 1241 (3): 407-424.

[17] Dursun D, Wang M, Monroy D, *et al* A mouse model of keratoconjunctivitis sicca [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43 (3): 632-638.

[18] Solomon A, Dursun D, Liu Z, *et al* Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42 (10): 2283-2292.

[19] Pflugfelder SC, Farley W, Luo L, *et al* Matrix metalloproteinase-9 knockout confers resistance to corneal epithelial barrier disruption in experimental dry eye [J]. *Am J Pathol*, 2005, 166 (1): 61-71.

[20] Stemlich MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior [J]. *Ann Rev Cell Dev Biol*, 2001, 17: 463-516.

[21] Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, *et al* Androgen influence on the meibomian gland [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41 (12): 3732-3742.

[22] Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, *et al* Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 (12): 4874-4882.

[23] Rocha EM, Wickham LA, Huang Z, *et al* Presence and testosterone influence on the levels of anti- and pro-inflammatory cytokines in lacrimal tissues of a mouse model of Sjogren's syndrome [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1998, 438: 485-491.

[24] Keller ET, Chang C, Ershler WB. Inhibition of NkappaB activity through maintenance of IkappaBalpha levels contributes to dihydrotestosterone-mediated repression of the interleukin-6 promoter [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271 (42): 26267-26275.

[25] Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas [J]. *Exp Eye Res*, 2004, 78 (3): 513-525.

[26] Pflugfelder SC, Solomon A, Dursun D, *et al* Dry eye and delayed tear clearance: "a call to arms" [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2002, 506 (Pt B): 739-743.

[27] Richardson JD, Vasko MR. Cellular mechanism of neurogenic inflammation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302 (3): 839-845.

(责任编辑:蔡明虹; 英文编辑:唐文杰)

(上接第 751页)

[11] Calandra T, Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3 (10): 791-800.

[12] Mitchell RA, Liao H, Chesney J, *et al* Macrophage migration inhibitory factor sustains macrophage proinflammatory function by inhibiting p53: regulatory role in the innate immune response [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99 (1): 345-350.

[13] Leng L, Metz CN, Fang Y, *et al* MIF signal transduction initiated by binding to CD74 [J]. *J Exp Med*, 2003, 197 (6): 1467-1476.

[14] Roger T, David J, Glauser MP, *et al* MIF regulates innate immune responses through modulation of toll-like receptor 4 [J]. *Nature*, 2001, 414 (6866): 920-924.

[15] Roger T, Glauser MP, Calandra T. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) modulates innate immune responses induced by endotoxin and Gram-negative bacteria [J]. *J Endotoxin Res*, 2001, 7 (6): 456-460.

[16] Bozza M, Satoskar AR, Lin G, *et al* Targeted disruption of migration inhibitory factor gene reveals its critical role in sepsis [J]. *J Exp Med*, 1999, 189 (2): 341-346.

[17] Bozza FA, Gomes RN, Japiassu AM, *et al* Macrophage migration inhibitory factor levels correlated with fatal outcome in sepsis [J]. *Shock*, 2004, 22 (4): 309-313.

[18] Calandra T, Echtenacher B, Roy DL, *et al*. Protection from septic shock by neutralization of macrophage inhibitory factor [J]. *Nat Med*, 2000, 6 (2): 164-170.

[19] Lai KN, Leung J, Metz CN, *et al* Role for macrophage migration inhibitory factor in acute respiratory distress syndrome [J]. *J Pathol*, 2003, 199 (4): 496-508.

[20] Chagnon F, Metz CN, Bucala R, *et al* Endotoxin-induced myocardial dysfunction: effect of macrophage migration inhibitory factor neutralization [J]. *Circ Res*, 2005, 96 (10): 1095-1102.

[21] Maxine V, Fitting C, Annane D, *et al* Corticoids normalize leukocyte production of macrophage migration inhibitory factor in septic shock [J]. *J Infect Dis*, 2005, 191 (1): 138-144.

[22] Senter PD, Al-Abed Y, Metz CN, *et al* Inhibition of macrophage migration inhibitory factor (MIF) tautomerase and biological activities by acetaminophen metabolites [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99 (1): 144-149.

[23] Schmidt-Supprian M, Murphy C, White B, *et al* Activated protein C inhibits tumor necrosis factor and macrophage migration inhibitory factor production in monocytes [J]. *European Cytokine Network*, 2000, 11 (3): 407-413.

(责任编辑:蔡明虹; 英文编辑:朱维铭)

