

基础研究

白三烯B4在单肺通气致肺微血管内皮细胞通透性增加中的作用机制

李丽莎¹, 杨泳², 刘星玲¹, 张川冕², 叶青妍², 后文俊², 赵艳花¹, 肖高鹏¹, 李鑫楠¹, 李艳华¹, 刘睿¹¹云南省第一人民医院麻醉科, 云南 昆明 650032; ²昆明医科大学医学机能实验中心, 云南 昆明 650500

摘要:目的 观察运用乌苯美司减少单肺通气(OLV)兔肺内白三烯B4(LTB4)生成对肺组织磷脂酶C ϵ 1(PLCE1)表达变化的影响, 阐明LTB4在OLV致肺微血管内皮细胞(PMVEC)通透性增加中的作用机制。方法 48只健康日本大耳白兔随机均分为:对照组(C组)、溶剂(生理盐水)预处理组(S组)、(乌苯美司+生理盐水)预处理组(B组)、OLV组(O组)、生理盐水预处理+OLV组(SO组)和(乌苯美司+生理盐水)预处理+OLV组(BO组)。ELISA检测肺内LTB4含量。Western blotting和定量PCR分别用于检测白三烯A4水解酶(LTA4H)和PLCE1蛋白及各自mRNA表达水平。以肺通透性指数、肺湿/干(W/D)比值和肌球蛋白轻链激酶(MLCK)蛋白及mRNA表达水平反映PMVEC通透性, 并通过肺组织形态学评分对肺损伤的严重程度进行评价。结果 除LTA4H表达水平在B组明显下降外($P<0.05$), C组、S组和B组其它各检测指标均无显著性差异; OLV兔肺组织LTA4H表达水平上调($P<0.05$), 肺内LTB4生成增多($P<0.05$), 同时伴有PLCE1表达水平、PMVEC通透性和肺组织学评分的显著增加($P<0.05$)。生理盐水预处理对OLV实验动物上述指标变化无显著影响; 乌苯美司预处理可显著抑制LTA4H表达($P<0.05$), 减少OLV实验动物肺内LTB4生成($P<0.05$), 下调肺组织PLCE1表达($P<0.05$), 明显减轻OLV诱导的PMVEC通透性增加和肺损伤($P<0.05$)。结论 乌苯美司可通过下调OLV兔LTA4H表达, 减少肺内LTB4生成, 继而发挥抗OLV致肺损伤保护作用。LTB4致OLV兔PMVEC通透性增加的作用机制与其上调PLCE1表达有关。

关键词:单肺通气;肺微血管内皮细胞;白三烯B4;磷脂酶C ϵ 1;白三烯A4水解酶;乌苯美司

Pathogenic role of leukotriene B4 in pulmonary microvascular endothelial cell hyperpermeability induced by one lung ventilation in rabbits

LI Lisha¹, YANG Yong², LIU Xinling¹, ZHANG Chuanrao², HOU Wenjun², YE Qingyan², ZHAO Yanhua¹, XIAO Gaopeng¹, LI Xinnan¹, LI Yanhua¹, LIU Rui¹¹Department of Anesthesiology, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China; ²Experimental Center of Medical Function, Kunming Medical University, Kunming 650500, China

Abstract: Objective To elucidate the pathogenic role of leukotriene B4 (LTB4) in increased pulmonary microvascular endothelial cell permeability induced by one lung ventilation (OLV) in rabbits. Methods Forty-eight healthy Japanese white rabbits were randomly divided into control group (group C), saline pretreatment group (group S), bestatin (a leukotriene A4 hydrolase (LTA4H) inhibitor) plus saline pretreatment group (group B), OLV group (group O), saline pretreatment plus OLV group (group SO) and bestatin plus saline pretreatment with OLV group (group BO). ELISA was used to detect LTB4 content in the lung tissues, and LTA4H and phospholipase C ϵ 1 (PLCE1) expressions were examined by Western blotting and quantitative PCR. The wet/dry weight (W/D) ratio of the lung, lung permeability index and the expressions of myosin light chain kinase (MLCK) protein and mRNA in the lung tissues were determined to evaluate the permeability of the pulmonary microvascular endothelial cells (PMVECs). The severities of lung injury were evaluated by lung histomorphological scores. Results No significant differences were found among groups C, S and B except that LTA4H expressions was significantly lower in group B than in groups C and S ($P<0.05$). OLV significantly increased the expressions of LTA4H ($P<0.05$) and resulted in LTB4 overproduction in the lungs ($P<0.05$) accompanied by significantly enhanced PLCE1 expression and PMVEC permeability ($P<0.05$). Pretreatment with bestatin, significantly reduced the expression of LTA4H and LTB4 production ($P<0.05$) and down-regulated the expression of PLCE1 in the lungs of the rabbits receiving OLV ($P<0.05$). Conclusion Bestatin plays a protective role in OLV-induced rabbit lung injury by downregulating LTA4H to reduce the production of LTB4 in the lungs. LTB4 can increase PMVEC permeability by up-regulating PLCE1 expression in rabbits with OLV-induced lung injury.

Keywords: one lung ventilation; pulmonary microvascular endothelial cells; leukotriene B4; phospholipase C ϵ 1; leukotriene A4 hydrolase; bestatin

收稿日期:2017-04-10

基金项目:云南省科技厅-昆明医科大学联合专项(2014FB-098);云南省卫生科技计划项目(2014NS244)

作者简介:李丽莎,主治医师,E-mail: 15250200@qq.com,杨泳,高级实习医师,E-mail: 443937985@qq.com。李丽莎、杨泳共同为第一作者

通信作者:刘睿,医学博士,硕士研究生导师,E-mail: 812988467@qq.com

单肺通气(OLV)是目前临床广泛运用的一种机械通气模式,但它会引起肺损伤^[1-4]。由于通过阻断疾病的早期关键病理环节以达到治疗目的,是难度系数最低、康复效果最理想的方法。所以,从肺微血管内皮细胞(PMVEC)通透性增加这一机械通气致肺损伤的早期关键病理变化环节^[4-5]入手,阐明其机制,找寻药物干预作用靶点,是临床防治OLV致肺损伤最科学的方法。

我们前期的动物实验研究发现,OLV可使实验动物肺内白三烯B4(LTB4)大量生成^[6];体外高通量基因芯片筛查发现,LTB4可使体外培养兔PMVEC磷脂酶Ca₁(PLCE 1)表达水平明显增高,细胞通透性增加。由于LTB4被认为是目前发现最为强效的炎症介质之一^[7],并在机体众多的炎症性疾病中发挥重要作用^[8-11]。短暂的接触LTB4即可造成血管内皮细胞损伤以致血管通透性增加^[12]。据此我们提出科学假设: LTB4致OLV兔PMVEC通透性增加的机制与其上调PLCE1表达有关。

此外,由于LTB4是5-脂氧化酶代谢产物白三烯A4经由白三烯A4水解酶(LTA4H)直接代谢生成^[7]。但目前并不清楚OLV是否还可通过上调LTA4H表达使肺内LTB4生成增多。为此,本研究拟在OLV致兔肺损伤动物模型上,通过观察肺组织LTA4H表达变化,并探讨LTA4H抑制剂乌苯美司预处理减少肺内LTB4生成对肺组织PLCE1表达变化的影响,从LTB4的生成和作用途径进一步阐明LTB4致OLV兔PMVEC通透性增加的作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料

多功能麻醉机(Aestiva/5 7900, Datex Ohmeda Inc.);麻醉监护仪(S/5 Compact,通用电器医疗集团);多参数心电监护仪(M8003A,飞利浦公司);酶标仪(Model NO 550, BIO RAD);显微照相系统(DM4000B, LEICA);48只健康日本大耳白兔,体质量2.2~2.5 kg,雌雄不拘,购自昆明医科大学实验动物中心。LTB4检测试剂盒(武汉优尔生,CEA562Ge);PLCE1抗体(Biorbyt, orb335375);LTA4H(santa cruz, sc-23070)和MLCK抗体((abcam, ab130135);GAPDH抗体(abmart, M20006);HRP抗山羊二抗(santa cruz, sc-2354);乌苯美司(abmole, M1883)。本研究项目获云南省第一人民医院医学伦理委员会批准通过(2015LH026)。

1.2 方法

1.2.1 实验设计 实验动物随机均分为:对照组(C组)、生理盐水预处理组(S组)、(乌苯美司+生理盐水)预处理组(B组)、单肺通气组(O组)、生理盐水预处理+单肺通气组(SO组)和(乌苯美司+生理盐水)预处理+单肺通气组(BO组)。

1.2.2 乌苯美司的给予方法 参照Chen等^[13]和我们之前预实验的方法,将乌苯美司以2 mg/mL的浓度溶于生理盐水中,用橡胶导管法对B组和BO组进行每天1次的乌苯美司溶液(4 mL/kg)灌胃操作。S组和SO组以4 mL/kg的生理盐水灌胃。以上4组均持续灌胃5天。C组和O组不行灌胃处理。

1.2.3 单肺通气和术中监测及麻醉维持方法 麻醉诱导,单肺通气和术中监测的方法同我们之前研究^[6],以恒速输注丙泊酚(0.6 mg·kg⁻¹·min⁻¹)和瑞芬太尼(1 μg·kg⁻¹·min⁻¹),每30 min追加维库溴铵0.1 mg·kg⁻¹维持麻醉。

1.2.4 PMVEC通透性的评价方法

1.2.4.1 肺湿/干重(W/D)比值 靠右肺上叶内1/2外侧缘处切取重约2~3 g肺组织,记录湿重(W)之后将标本置于干燥箱内(80 °C, 72 h),充分干燥至恒重后再次称重(D),计算W/D比值。

1.2.4.2 肺通透性指数测定 右肺下叶支气管-肺泡灌洗液(BALF)中总蛋白浓度与血清总蛋白浓度之比为肺通透性指数。血清及BALF中的总蛋白测定采用二喹啉甲酸(BCA)法。

1.2.4.3 PMVEC通透性分子标志物的测定 肌球蛋白轻链激酶(MLCK)的激活被认为是反映PMVEC通透性增加的分子标志物^[14]。因此本研究运用Western blot和定量PCR分别检测右肺中间两叶MLCK蛋白和mRNA表达水平反映PMVEC通透性增加情况,具体方法见1.2.7。

1.2.5 肺组织学评分 靠右肺上叶外1/2内侧缘处切取肺组织,行HE染色。切片由一不知情的病理学专业技术人员参照之前^[6,15]的方法在光学显微镜下对肺组织进行形态学评分。

1.2.6 肺组织LTB4含量的测定 ELISA检测右肺上叶LTB4含量,具体方法按试剂盒说明书进行。

1.2.7 Western blot和Q-PCR实验 取右肺中间两叶,分别运用Western blot和Q-PCR检测实验动物肺组织MLCK、LTA4H和PLCE1蛋白及其mRNA表达水平。

1.2.7.1 Western blot实验 取肺组织100 mg,加入1 mL组织裂解液,电动匀浆后BCA法测定蛋白浓度。各样本均恒上样量70 μg,60 V电压电泳30 min,90 V电压电泳40 min,100 V电压湿转法转膜2 h。TBST充分洗膜。室温封闭1 h,加入对应浓度的一抗(MLCK, 1:500; LTA4H, 1:500; PLCE1, 1:200; GAPDH, 1:2000),4 °C孵育过夜。洗膜后加入HRP标记二抗(1:2000),室温孵育1 h。TBST漂洗PVDF膜4次,每次5 min。将配置好的HRP底物显色液滴加到PVDF膜上,采用化学发光仪(Bio-Rad)采集图片,所得图片用Image J软件分析灰度值。

1.2.7.2 Q-PCR 实验 取重约 100 mg 的肺组织, 提取组织总 RNA。各组等量 RNA 上样, SYBR Green Master Mix 试剂盒(Kapa公司)进行 Q-PCR 实验。PCR 反应引物见表 1。Q-PCR 反应体系: 上下游引物各 0.5 μ L, cDNA 1 μ L, SYBR Green Mix 5 μ L, 无 RNA 酶的去离子水 3 μ L。反应条件: 95 °C 30 s 预变性, 95 °C 5 s, 60 °C 30 s, 40 个循环。用 GAPDH 为内参进行校正, 以正常组(C 组)为对照组, 得到目的基因表达的(C_t)值, 以 $2^{\Delta\Delta Ct}$ 计算各样品表达量的相对值。

表1 基因名称及其引物序列

Tab.1 Primers used to amplify LTA4H, PLCE1 and MLCK

Gene	Primers (5'-3')
LTA4H-F	ATACGATTCAAGATGGTTAC
LTA4H-R	TCATTCTTCCTTGTTCAG
PLCE1-F	TAGGAGTGTAGAGTTGGA
PLCE1-R	TTGGTTGTCAGTGTATGT
MLCK-F	GTCATCTGCTACATCCTG
MLCK-R	TAACATTGGCTAACGGTCTC
GAPDH-F	AAAGGGTCATCATCTCTG
GAPDH-R	GCTGTTGTCATACTTCTC

1.3 统计学处理

所有数据为计量资料, 以均数±标准差表示, 采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 SNK 法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 PMVEC 通透性变化

与 C 组相比, S 组和 B 组实验动物 PMVEC 通透性评价指标[肺 W/D 比值(图 A), 肺通透性指数(图 B)和 MLCK 蛋白(图 C1、C2)及 mRNA 表达水平(图 D))无显著性差异, 但 O 组和 SO 组实验动物 PMVEC 通透性评价指标均显著增高($P < 0.05$), 且后二者间相比无显著性差异; BO 组实验动物 PMVEC 通透性评价指标明显低于 O 组和 SO 组($P < 0.05$, 图 1)。

2.2 肺组织形态学(HE 染色)

C 组、S 组和 B 组实验动物肺组织部分区域见毛细血管扩张充血、肺泡腔内少量炎症细胞外, 无明显病理改变。O 组与 SO 组动物肺组织可见大量出血、充血灶,

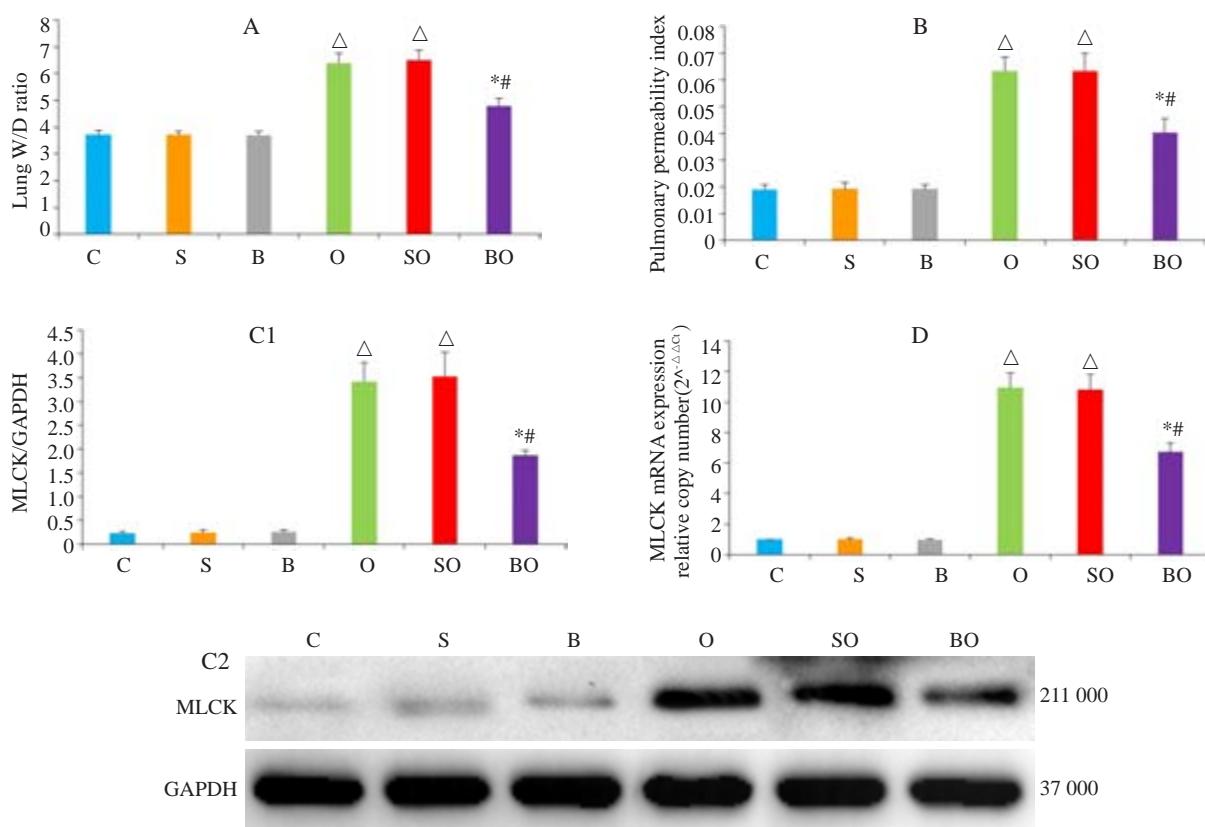


图1 各组动物肺微血管内皮细胞通透性评价指标

Fig.1 Lung W/D ratio (A), pulmonary permeability index (B), MLCK protein expression (C1 and C2), and MLCK mRNA (D) of the rabbits in different groups for evaluating PMVEC permeability. C: Control group; S: Saline pretreatment group; B: Bestatin plus saline pretreatment group; O: OLV group; SO: Saline pretreatment plus OLV group; BO: Bestatin plus saline pretreatment with OLV group. * $P < 0.05$ vs O group, # $P < 0.05$ vs SO group, $^{\triangle}P < 0.05$ vs BO group.

肺泡腔内较多红细胞和炎症细胞浸润,肺泡壁明显充血、增厚和渗出。BO组上述肺组织病理学改变较O组

和SO组明显减轻(图2)。

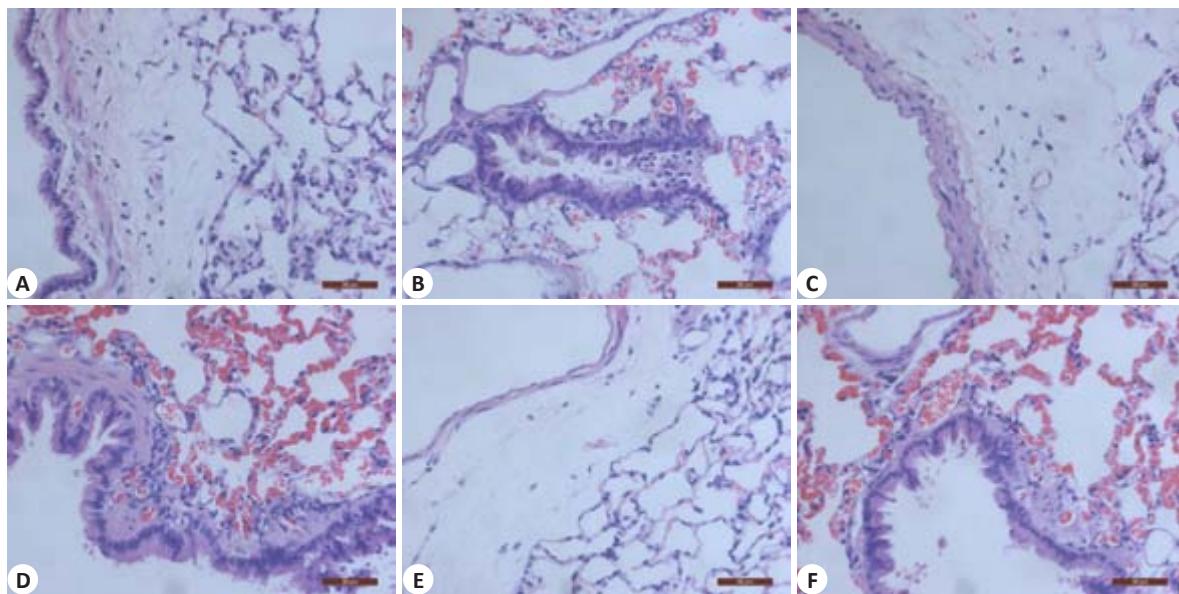


图2 各组动物肺组织HE染色

Fig.2 Lung histology in different groups (HE staining, original magnification: $\times 200$). A: Group C; B: Group S; C: Group B; D: Group O; E: Group SO; F: Group BO.

2.3 各组肺组织LTA4H和PLCE1表达(蛋白及mRNA)变化

与C组相比,S组实验动物肺组织LTA4H和PLCE1表达水平(蛋白及mRNA)无显著性差异,B组实验动物LTA4H表达水平明显下降($P<0.05$),PLCE1表达水平无显著改变,但O组与SO组实验动物肺组织LTA4H和PLCE1表达水平均显著增加($P<0.05$),且后二者间无显著性差异;与O组相比,BO组实验动物肺组织LTA4H表达水平明显下调($P<0.05$),同时伴有PLCE1表达水平的显著降低($P<0.05$,图3)。

2.4 各组肺内LTB4含量和肺组织学评分

与C组相比,S组和B组实验动物肺内LTB4含量及肺组织学评分无显著性差异,但O组和SO组上述指标均显著增高($P<0.05$),且后二者间无显著性差异;与O组和SO组相比,BO组实验动物肺内LTB4的含量及肺组织学评分明显降低($P<0.05$,图4)。

3 讨论

本研究发现,单纯给予乌苯美司未引起实验动物出现不良副作用,这与他人研究相同^[13, 16]。单肺通气实验动物肺组织LTA4H表达水平增高,肺内LTB4生成增多,同时伴有PMVEC通透性(肺W/D比值、肺通透性指数和MLCK表达水平)和肺组织学评分的明显增加;运用LTA4H抑制剂乌苯美司下调LTA4H表达后,实验动物肺内LTB4生成明显减少,PMVEC通透性下降、肺损

伤明显减轻。由于LTB4具有强烈促血管通透性增加作用^[12, 17],且是LTA4H的唯一直接代谢产物^[18]。这一研究结果提示,单肺通气可上调LTA4H表达使肺内LTB4生成增多继而引起PMVEC通透性增加和肺损伤。同时提示,LTA4H可作为抗单肺通气致PMVEC通透性增加的药物干预作用靶点。

研究还发现,单肺通气实验动物肺内LTB4生成增多的同时伴有肺组织PLCE1表达水平的显著增高和PMVEC通透性的明显增加。运用乌苯美司减少肺内LTB4生成后,单肺通气实验动物肺组织PLCE1表达水平明显下降,PMVEC通透性降低。这一研究结果提示,LTB4致单肺通气实验动物PMVEC通透性增加的机制与上调PLCE1表达有关。由于PLCE1可被受体酪氨酸激酶(如表皮生长因子、血管内皮生长因子、神经生长因子、血小板生长因子等)和G蛋白偶联受体激活^[19-21],而LTB4的生物学活性作用主要通过G蛋白偶联受体超家族来实现^[7, 22],在肝脏缺血再灌注损伤修复的研究中发现,LTB4与其1型受体结合后可上调表皮生长因子和血管内皮生长因子表达,引起巨噬细胞募集^[23]。据此推测LTB4上调OLV实验动物肺组织PLCE1表达的机制可能与其上调表皮生长因子和血管内皮生长因子表达和G蛋白偶联受体超家族有关。

除此之外,单肺通气实验动物肺组织PLCE1表达水平增高的同时伴有肺组织MLCK表达水平的明显增加;PLCE1表达水平降低时,MLCK表达水平也明显降

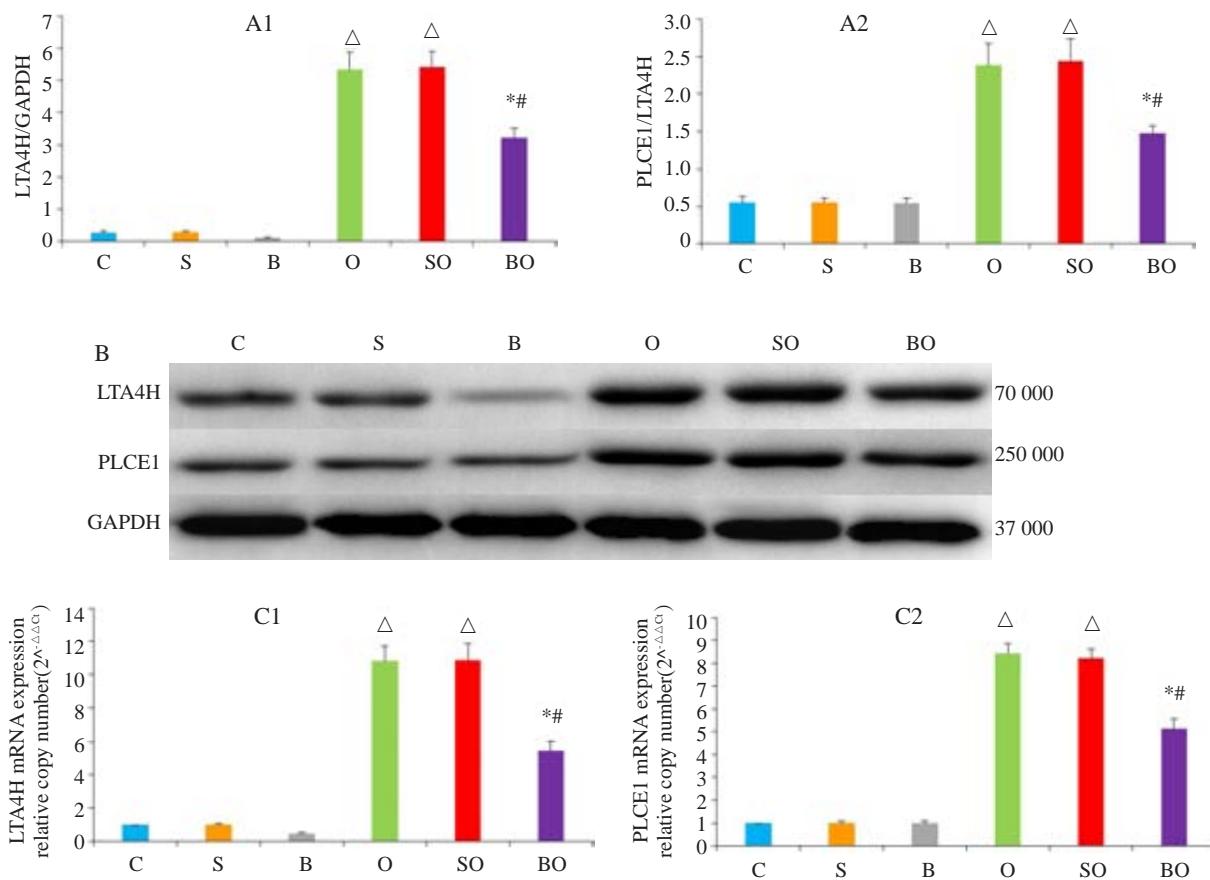


图3 各组动物肺组织LTA4H和PLCE1蛋白及mRNA表达变化

Fig.3 Expressions of LTA4H and PLCE1 proteins (A1, A2 and B), LTA4H mRNA (C1) and PLCE1 mRNA (C2) in rabbit lung tissues in different groups. * vs O group $P<0.05$. # vs SO group $P<0.05$. △ vs BO group $P<0.05$.

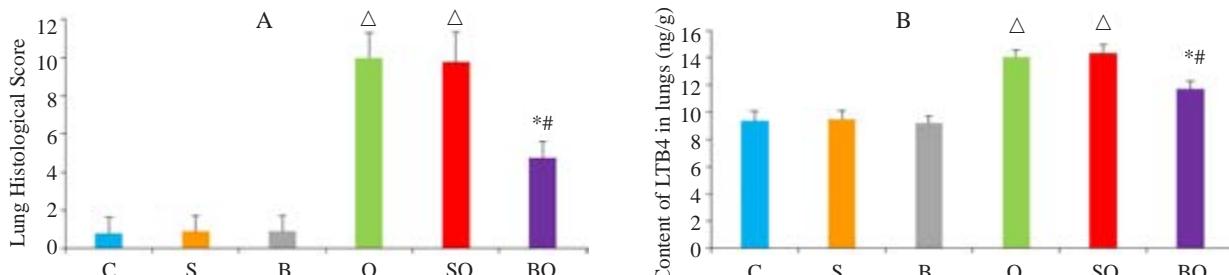


图4 各组动物肺组织学评分和肺内LTB4含量

Fig.4 Histological scores (A) and LTB4 content (B) in rabbit lungs in different groups. * vs O group $P<0.05$. # vs SO group $P<0.05$. △ vs BO group $P<0.05$.

低。由于PLCE1具有鸟嘌呤核苷酸交换因子的功能,可以使Ras家族GTP酶从无活性的Ras-GDP转变为有活性的Ras-GTP,从而激活其下游的信号调节通路^[19, 24]。Ras家族中,RhoA主要参与应力纤维的形成和黏着斑复合体的组装。活化的RhoA可激活MLCK,继而引起肌动蛋白-肌球蛋白收缩和横向细胞肌动蛋白束(应力纤维)形成,最终导致细胞收缩和内皮细胞屏障功能破坏^[14, 25]。这些研究结果提示,单肺通气可通过上调PLCE1表达水平继而引起PMVEC通透性增加,而

PLCE1调控PMVEC通透性的机制可能与RhoA/MLCK信号通路有关。

综上所述,我们首次证实了:(1)OLV可通过上调LTA4H表达使肺内LTB4大量生成,继而引起PMVEC通透性增加和肺损伤;(2)LTB4可通过激活PLCE1/MLCK信号通路引起OLV实验动物PMVEC通透性增加。本研究的不足之处在于对实验动物实施的是潮气量为20 mL/kg的“伤害性”通气模式,在目前临床普遍采用“非伤害性”通气模式的大环境下,该研究结果对临

床的实际指导意义有限。因此,有必要进一步深入探讨花生四烯酸代谢途径关键酶及代谢产物在“非伤害性”通气模式中的作用。除此之外,对于LTB4调控PLCE1以及PLCE1调控MLCK信号通路的具体作用机制,均有待于进一步的深入阐明。

参考文献:

- [1] Della Rocca G, Coccia C. Acute lung injury in thoracic surgery[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2013, 26(1): 40-6.
- [2] Kometani T, Okamoto T, Yoshida S, et al. Acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 61(9): 504-12.
- [3] Şentürk M, Slinger P, Cohen E. Intraoperative mechanical ventilation strategies for one-lung ventilation[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2015, 29(3): 357-69.
- [4] Lohser J, Slinger P. Lung injury after one-lung ventilation: A review of the pathophysiologic mechanisms affecting the ventilated and the collapsed lung[J]. Anesth Analg, 2015, 121(2): 302-18.
- [5] Wang T, Gross C, Desai AA, et al. Endothelial cell signaling and ventilator-induced lung injury: molecular mechanisms, genomic analyses, and therapeutic targets[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017, 312(4): L452-L476.
- [6] Liu R, Luo J, Li J, et al. Protective mechanisms of sevoflurane against one-lung ventilation-induced acute lung injury: role of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase pathways[J]. J South Med Univ, 2013, 33(5): 625-30.
- [7] Cornejo-García JA, Perkins JR, Jurado-Escobar R, et al. Pharmacogenomics of prostaglandin and leukotriene receptors [J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 316.
- [8] Hoxha M. A systematic review on the role of eicosanoid pathways in rheumatoid arthritis[J]. Adv Med Sci, 2017, 63(1): 22-9.
- [9] Xia W, Xie L, Cao B, et al. Genes involved in leukotriene synthesis pathway are dynamically regulated during lung development in Rhesus monkeys [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2017, 122: 1-6.
- [10] Bouchareychas L, Grössinger EM, Kang M, et al. Critical role of LTB4/BLT1 in -23-Induced synovial inflammation and osteoclastogenesis via NF- κ B[J]. J Immunol, 2017, 198(1): 452-60.
- [11] Said MM, Bosland MC. The anti-inflammatory effect of montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist, against estradiol-induced nonbacterial inflammation in the rat prostate [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2017, 390(2): 197-205.
- [12] Bray MA, Ford-Hutchinson AW, Smith MJ. Leukotriene B4: an inflammatory mediator *in vivo*[J]. Prostaglandins, 1981, 22: 213-22.
- [13] Chen X, Li N, Wang S, et al. Leukotriene A4 hydrolase in rat and human esophageal adenocarcinomas and inhibitory effects of bestatin[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(14): 1053-61.
- [14] Birukov KG, Zebda N, Birukova AA. Barrier enhancing signals in pulmonary edema[J]. Compr Physiol, 2013, 3(1): 429-84.
- [15] Liu R, Yang Y, Li Y, et al. Effects of sevoflurane on pulmonary cytosolic phospholipase A2 and clara cell secretory protein expressions in rabbits with one lung ventilation-induced lung injury [J]. J South Med Univ, 2013, 33(4): 469-73.
- [16] Jia Y, Liu Z, Huo X, et al. Enhancement effect of resveratrol on the intestinal absorption of bestatin by regulating PEPT1, MDR1 and MRP2 *in vivo* and *in vitro* [J]. Int J Pharm, 2015, 495(1): 588-98.
- [17] Finsterbusch M, Voisin MB, Beyrau M, et al. Neutrophils recruited by chemoattractants *in vivo* induce microvascular plasma protein leakage through secretion of TNF[J]. J Exp Med, 2014, 211(7): 1307-14.
- [18] He C, Wu Y, Lai Y, et al. Dynamic eicosanoid responses upon different inhibitor and combination treatments on the arachidonic acid metabolic network[J]. Mol Biosyst, 2012, 8(5): 1585-94.
- [19] Smrcka AV, Brown JH, Holz GG. Role of phospholipase C ϵ in physiological phosphoinositide signaling networks[J]. Cell Signal, 2012, 24(6): 1333-43.
- [20] Dusaban SS, Brown JH. PLC ϵ mediated sustained signaling pathways [J]. Adv Biol Regul, 2015, 57: 17-23.
- [21] Dusaban SS, Purcell NH, Rockenstein E, et al. Phospholipase C epsilon links G protein-coupled receptor activation to inflammatory astrocytic responses [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(9): 3609-14.
- [22] Liu M, Yokomizo T. The role of leukotrienes in allergic diseases. Allergol Int, 2015, 64(1): 17-26.
- [23] Ohkubo H, Ito Y, Minamino T, et al. Leukotriene B4 type-1 receptor signaling promotes liver repair after hepatic ischemia/reperfusion injury through the enhancement of macrophage recruitment [J]. FASEB J, 2013, 27(8): 3132-43.
- [24] Zhang RY, Du WQ, Zhang YC, et al. PLC ϵ signaling in cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142(4): 715-22.
- [25] Chrzanowska-Wodnicka M, Burridge K. Rho-stimulated contractility drives the formation of stress fibers and focal adhesions[J]. J Cell Biol, 1996, 133(6): 1403-15.

(编辑:吴锦雅)