

胞葬作用与肺部疾病的研究进展

薄禄龙 周莉 姜春玲

细胞凋亡是机体清除感染或受损细胞,维持内稳态的重要机制。凋亡细胞内含有大量自身抗原与警报素,若未及时清除会导致继发性坏死,引起组织损伤甚至自身免疫性疾病^[1]。凋亡细胞被吞噬细胞清除的过程称为胞葬作用(efferocytosis)^[2],对维持机体生长发育、内稳态及炎症消退等有重要作用^[3]。体内多种细胞具有胞葬作用,可高效吞噬与清除凋亡细胞。近年研究发现,细胞凋亡及胞葬作用缺陷与肺部疾病的病理生理机制相关^[4-6]。现将胞葬作用的最新研究进展进行综述,总结其在肺部疾病中的作用与机制,为通过调控胞葬作用防治肺部疾病提供新的理论与实验依据。

1 胞葬作用的发生机制

体内多种细胞具有胞葬凋亡细胞的功能,包括专职吞噬细胞(如巨噬细胞、树突细胞(DC))和非专职吞噬细胞(如成纤维细胞、内皮细胞及部分上皮细胞)。吞噬细胞发挥胞葬作用的意义在于,在细胞死亡、胞膜破裂、内容物释放到周围组织前将其快速安全清除。胞葬作用受机体严密调控,进化上高度保守,分为凋亡细胞的识别、吞入及消化 3 个阶段。

1.1 凋亡细胞的识别:凋亡细胞通过分泌“寻我”分子主动募集吞噬细胞,随后通过“噬我”分子表达被吞噬细胞识别。磷脂酰丝氨酸(PS)是最重要的“噬我”分子。正常情况下,PS 分布于细胞膜内,细胞发生凋亡时,PS 外翻至细胞膜外,成为“噬我”分子^[6]。PS 可直接与吞噬细胞表面胞葬受体[如 T 细胞免疫球蛋白及黏蛋白结构域 4 (TIM-4)、脑特异性血管生长抑制因子 I (BAI) 及糖基化终产物受体 (RAGE)] 结合,也可先与桥接蛋白结合,再被胞葬受体识别^[7-8]。膜联蛋白 1 (Annexin 1) 是新近发现的“噬我”信号分子,与 PS 共表达于凋亡细胞表面时,可促进凋亡细胞的识别与吞入^[9]。整合素在巨噬细胞识别凋亡细胞过程中也发挥了重要作用。

1.2 凋亡细胞的吞入:凋亡细胞直接或间接被吞噬细胞识别后,激活吞噬衔接蛋白 GULP 或 DOCK180/CrkII/ELMO 通路,最终导致 Rho/Rac 家族小 GTP 酶激活^[10]。Rho/Rac 家族小 GTP 酶是介导胞葬作用时肌动蛋白细胞骨架重组与凋亡细胞吞入的重要蛋白酶。研究表明,激活 Rac1 可促进肌动蛋白细胞骨架重组,完成凋亡细胞吞入;而激活 RhoA 则抑制细胞骨架重组及凋亡细胞的吞入^[11]。

1.3 凋亡细胞的消化:凋亡细胞被吞入后首先形成吞噬体,随后与溶酶体融合并酸化,进入吞噬体成熟过程^[12]。当吞

噬溶酶体成熟后,溶酶体即开始降解吞入的凋亡细胞,完成凋亡细胞的消化^[13]。消化后的产物尤其是脂类产物,可进一步激活肝脏 X 受体 (LXR) 等形成正反馈环路,上调胞葬受体与桥接蛋白的表达,促进胞葬作用^[14-15]。

2 肺内凋亡细胞的清除

肺内存在多种具有胞葬作用的细胞,如巨噬细胞、DC、气道上皮细胞等^[16]。正常肺组织内,凋亡细胞的清除十分迅速,难以检测到凋亡细胞。明确肺内不同细胞对凋亡细胞的清除能力,有助于探讨其在肺部疾病中的作用与机制。

2.1 巨噬细胞:肺组织存在肺泡巨噬细胞 (AM) 与间质巨噬细胞两大类。AM 是肺泡内数量最多的专职吞噬细胞,占健康成年人支气管肺泡灌洗液 (BALF) 内细胞总数的 90%~95%。AM 对凋亡细胞的吞噬能力显著低于其他组织的巨噬细胞,导致 AM 胞葬作用相对较低的因素包括:黏附能力较差、蛋白激酶 C β II 表达量低以及肺表面活性蛋白 A 和 D 对胞葬发挥抑制作用^[17-18]。与血液单核细胞、DC 及其他组织的巨噬细胞不同,AM 强表达 Tyro3、Axl 与 Mer 3 种酪氨酸激酶受体,阻断或沉默上述受体可抑制 AM 对凋亡细胞的清除^[17]。同时,肺组织含有大量间质巨噬细胞,该类细胞在肺气肿发病机制中可能发挥重要作用,值得深入研究。

2.2 DC:气道内有多种 DC 定植,主要包括髓样 DC 与浆细胞样 DC。传统观点认为,DC 在发挥胞葬作用时处于免疫静止状态,并不呈递抗原以维持外周免疫耐受。新近研究发现,小鼠体内 CD103⁺ DC 介导凋亡细胞胞葬作用的同时,可高效呈递凋亡细胞相关抗原至 CD8⁺ T 细胞以介导免疫反应^[19]。目前有关人肺 DC 胞葬作用的研究未见报道。

2.3 其他细胞:肺组织内上皮细胞数量远远超过白细胞。Juncadella 等^[20]使用转基因小鼠模型证实,气道上皮细胞可清除凋亡的上皮细胞,在调控气道炎症时发挥重要作用。Vandivier 等^[21]研究证实,体外培养的人肺上皮细胞可吞噬凋亡的嗜酸粒细胞,但不能吞噬中性粒细胞。与血液来源的巨噬细胞相比,肺上皮细胞的胞葬作用较弱。目前尚无研究探讨肺上皮细胞的数量优势是否可弥补其胞葬作用的不足。Esmann 等^[22]发现,中性粒细胞可吞噬凋亡的中性粒细胞,使自身杀菌能力下降;此外,成纤维细胞也有胞葬作用。

3 胞葬作用障碍与肺部疾病

3.1 慢性阻塞性肺疾病 (COPD):大量证据表明,COPD 患者存在胞葬作用缺陷^[23]。Hodge 等^[24]发现,COPD 患者 AM 对多种凋亡细胞存在胞葬作用障碍,这不仅与 AM 胞葬受体 CD31、CD44 及 CD91 表达异常有关,还与其他胞葬相关蛋白降低相关,如小气道表达的细胞外穿透素 3^[25]。Yoshida 等^[26]发现,抑制 AM 胞葬作用可加重弹性蛋白酶诱导的小

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.10.016

基金项目:国家自然科学基金(81201492);上海青年医师培养资助计划(20141093)

作者单位:200433 上海,第二军医大学第一附属医院麻醉科(薄禄龙);610041 四川成都,四川大学华西医院麻醉科(周莉、姜春玲)

通讯作者:姜春玲,Email:jiang_chunling@yahoo.com

鼠肺气肿。Eltboli 等^[27]发现, COPD 患者急性加重期严重程度及发作频率与 AM 胞葬嗜酸粒细胞的受损程度密切相关。吸烟作为 COPD 的主要病因, 对胞葬具有明显的抑制作用。研究表明, 长期吸烟的 COPD 患者 AM 胞葬受体表达较不吸烟者进一步降低, 胞葬作用受损也更为严重。吸烟对 AM 胞葬作用的抑制可能与其激活 RhoA 及抑制组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) /Rac/CD9 信号有关^[28]。

3.2 哮喘:重度哮喘曾是首个被确定存在胞葬作用障碍的肺部疾病, 但后续研究较少^[21]。Lee 等^[29]发现, 小鼠自然杀伤细胞 (NK 细胞) 及自然杀伤 T 细胞 (NK T 细胞) 可表达 PS 受体 TIM-1 及 Mer, 可被凋亡的气道上皮细胞激活, 诱发依赖于 NK 及 NK T 细胞的气道高反应性。在胞葬受体介导下, NK 及 NK T 细胞均可被凋亡细胞激活, 提示凋亡细胞在哮喘的病理生理机制中具有重要作用。

3.3 肺囊性纤维化:肺囊性纤维化以大量而持续的中性粒细胞浸润、炎症反应及气道内大量凋亡与坏死的细胞为特征。囊性纤维化患者存在弹性蛋白酶介导的胞葬受体降解加速, 导致 AM 胞葬作用受损, 痰液中凋亡细胞数量增加^[30]。Vandivier 等^[31]发现, 囊性纤维化跨膜传导调节因子基因敲除 (CFTR^{-/-}) 小鼠气道上皮细胞存在显著的胞葬作用缺陷, 其机制可能与 RhoA 表达增高有关。

3.4 急性肺损伤 (ALI):Cui 等^[32]发现, 肠道缺血 / 再灌注后肺损伤小鼠肺内胞葬桥接蛋白 MFG-E8 显著降低, 腹腔注射外源性 MFG-E8 可降低促炎细胞因子水平, 减轻肺部炎症反应, 进而缓解 ALI。Aziz 等^[33]研究发现, 脂多糖 (LPS) 可致 MFG-E8^{-/-} 小鼠肺内中性粒细胞浸润加重, 促炎细胞因子水平增加, 存活率显著降低。内源性抗炎介质消退素 E1 可通过促进细胞凋亡与中性粒细胞的清除, 在小鼠 ALI 模型中发挥抗炎作用^[34]。

4 调控胞葬作用的药物

大量研究证实, 临床相关剂量的他汀类、大环内酯类、糖皮质激素 (GC) 及抗氧化剂, 均可显著提升人及小鼠巨噬细胞的胞葬作用。

4.1 他汀类药物:他汀类药物是临床应用最广泛的心血管系统药物之一, 除具有强效降脂作用外, 还具有抗炎及诱导特定细胞凋亡的作用。他汀类药物可增强 COPD 患者及小鼠 AM 胞葬作用, 还可减轻 LPS 诱导的 ALI 严重程度^[35], 缓解过敏性哮喘^[36]及吸烟诱发的肺气肿和肺动脉高压^[37]。他汀类药物可能通过调控 Rho/RacGTP 酶通路, 抑制 RhoA 而允许 Rac-1 激活, 进而促进胞葬作用^[38]。

4.2 GC:GC 广泛用于哮喘、COPD 等炎症性疾病的治疗, 对细胞凋亡及胞葬均有调控作用。Liu 等^[39]将 GC 与巨噬细胞共孵育 24 h, 发现 GC 不仅可通过 GC 受体促进凋亡的白细胞被吞噬清除, 还可抑制巨噬细胞释放白细胞介素 -8 (IL-8) 与单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1); 此外, 应用地塞米松更长时间 (5 d) 处理后的单核细胞, 其胞葬作用持续表现为增强状态。类似研究发现, 哮喘患者的 AM 经地塞米松处理后, 胞葬作用可得到改善^[40]。上述研究提示, 增强胞葬作用可能是 GC 介导抗炎反应的另一重要机制。

GC 通过下述途径促进 AM 的胞葬作用: 其速效作用主要依赖于下调巨噬细胞抑制性受体分子 - 信号调节蛋白 α (SIRP α); 其长效作用可能与某些胞葬相关蛋白如 LXR、过氧化物酶体增殖物活化受体 δ (PPAR δ) 表达增加及胞葬受体 Mer 表达上调有关^[41-42]。但 GC 增强胞葬的速效作用与他汀类药物无相加效应, 而其促进胞葬的长效作用是否可与他汀类药物相加尚需深入研究。然而, Stolberg 等^[43]研究发现, 氟替卡松可增强小鼠 AM 胞葬作用, 却可通过延迟吞噬溶酶体酸化过程降低 AM 对肺炎球菌的杀菌能力。因此, COPD 患者吸入 GC 后社区获得性肺炎发生率增加的原因是否与其增强胞葬作用直接相关值得进一步研究。

4.3 大环内酯类抗菌药物:大环内酯类抗菌药物的抗炎机制除抑制促炎因子释放、黏液分泌与中性粒细胞趋化作用外, 还与其促进吞噬细胞的胞葬作用有关。研究表明, COPD 和吸烟者的肺泡上皮细胞在体外经阿奇霉素与红霉素处理后, 受损的胞葬作用可显著改善^[44]。Hodge 等^[24]给 COPD 患者 12 周低剂量阿奇霉素治疗后发现, 患者 AM 胞葬作用可显著改善。阿奇霉素对胞葬作用的增强效果与 GC 具有相加效应, 提示其作用机制与 GC 不同。

4.4 抗氧化剂:抗氧化剂可抑制 RhoA 并允许 Rac1 激活, 改善吞噬细胞的胞葬作用。研究表明, 即使没有外源性氧化应激因素, 肺内环境足以激活 AM 中的 RhoA。因此, 局部抗氧化治疗可能成为增强胞葬作用、降低肺部炎症反应的有效方法。Moon 等^[45]对 LPS 肺损伤小鼠模型的研究发现, 抗氧化剂可增强 AM 胞葬作用, 降低肺部炎症与肺损伤程度。黏液调节剂羧甲半胱氨酸可增强小鼠 AM 胞葬作用, 促进肺组织凋亡中性粒细胞的清除^[46]。体内及体外实验表明, 猪肺表面活性物质磷脂 α 可显著提高小鼠 AM 胞葬作用^[47]。

5 展望

大部分肺部疾病均存在吞噬细胞胞葬作用受损的现象, 增强胞葬作用可能通过抑制肺部炎症反应使此类患者获益。深入研究吞噬细胞胞葬作用的调控机制, 尤其是在特定肺部疾病中的作用与机制具有重要意义。鉴于现有肺部疾病的多种用药可能均与其增强胞葬作用相关, 深入研究既有药物对胞葬作用的调控机制, 有助于研发全新的治疗用药, 具有重要的临床价值。值得关注的是, 增强吞噬细胞的胞葬作用是否增加肺部感染及其远期安全性亦需进一步明确。

参考文献

- [1] 杨莉莉, 李明. 凋亡细胞清除障碍与自身免疫性疾病[J]. 中华临床医药杂志 (电子版), 2011, 5 (23): 7046-7048.
- [2] DeCathelineau AM, Henson PM. The final step in programmed cell death: phagocytes carry apoptotic cells to the grave [J]. Essays Biochem, 2003, 39: 105-117.
- [3] 王建, 沈锋. 盐酸吸入性急性肺损伤大鼠肺组织细胞凋亡及异丙酚对其的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19 (5): 279-281.
- [4] 刘海霞, 陈森, 杨秀娟, 等. 血红素加氧酶-1 对过氧化氢损伤的 II 型肺泡上皮细胞凋亡的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (2): 110-114.
- [5] 陈林, 尚游, 姚尚龙. 机械通气所致肺损伤的分子生物学机制研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (2): 126-128.
- [6] 褚立梅, 杨光辉, 董丽娟, 等. 右美托咪定对大鼠移植肝缺血/再灌注所致急性肺损伤中细胞凋亡及 CCAAT 增强子结合蛋白

- 同源蛋白的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (3): 262-266.
- [7] Kimani SG, Geng K, Kasikara C, et al. Contribution of Defective PS Recognition and Efferocytosis to Chronic Inflammation and Autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 566.
- [8] 毕丹, 徐扬, 逢越, 等. 质膜组分磷脂酰丝氨酸外翻的分子调控机制[J]. *遗传*, 2015, 37 (2): 140-147.
- [9] Tzelepis F, Verway M, Daoud J, et al. Annexin 1 regulates DC efferocytosis and cross-presentation during *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125 (2): 752-768.
- [10] Szondy Z, Garabuczi E, Joós G, et al. Impaired clearance of apoptotic cells in chronic inflammatory diseases: therapeutic implications [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 354.
- [11] Nakaya M, Tanaka M, Okabe Y, et al. Opposite effects of rho family GTPases on engulfment of apoptotic cells by macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (13): 8836-8842.
- [12] Martin CJ, Peters KN, Behar SM. Macrophages clean up: efferocytosis and microbial control [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2014, 17: 17-23.
- [13] Han CZ, Ravichandran KS. Metabolic connections during apoptotic cell engulfment [J]. *Cell*, 2011, 147 (7): 1442-1445.
- [14] Roszer T, Menéndez-Gutiérrez MP, Lefterova MI, et al. Autoimmune kidney disease and impaired engulfment of apoptotic cells in mice with macrophage peroxisome proliferator-activated receptor gamma or retinoid X receptor alpha deficiency [J]. *J Immunol*, 2011, 186 (1): 621-631.
- [15] 陈治中, 卿吉琳, 胡丽华. 凋亡细胞的清除与TIM基因家族的研究进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2012, 35 (2): 95-98.
- [16] Kolb S, Vranckx R, Huisse MG, et al. The phosphatidylserine receptor mediates phagocytosis by vascular smooth muscle cells [J]. *J Pathol*, 2007, 212 (3): 249-259.
- [17] Curtis JL, Todt JC, Hu B, et al. Tyro3 receptor tyrosine kinases in the heterogeneity of apoptotic cell uptake [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14: 2631-2646.
- [18] Janssen WJ, McPhillips KA, Dickinson MG, et al. Surfactant proteins A and D suppress alveolar macrophage phagocytosis via interaction with SIRP alpha [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178 (2): 158-167.
- [19] Desch AN, Randolph GJ, Murphy K, et al. CD103⁺ pulmonary dendritic cells preferentially acquire and present apoptotic cell-associated antigen [J]. *J Exp Med*, 2011, 208 (9): 1789-1797.
- [20] Juncadella JJ, Kadl A, Sharma AK, et al. Apoptotic cell clearance by bronchial epithelial cells critically influences airway inflammation [J]. *Nature*, 2013, 493 (7433): 547-551.
- [21] Vandivier RW, Henson PM, Douglas IS. Burying the dead: the impact of failed apoptotic cell removal (efferocytosis) on chronic inflammatory lung disease [J]. *Chest*, 2006, 129 (6): 1673-1682.
- [22] Esmann L, Idel C, Sarkar A, et al. Phagocytosis of apoptotic cells by neutrophil granulocytes: diminished proinflammatory neutrophil functions in the presence of apoptotic cells [J]. *J Immunol*, 2010, 184 (1): 391-400.
- [23] 夏书月, 康健. 凋亡和凋亡细胞清除在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的地位[J]. *国际呼吸杂志*, 2007, 27 (20): 1561-1565.
- [24] Hodge S, Hodge G, Jersmann H, et al. Azithromycin improves macrophage phagocytic function and expression of mannose receptor in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178 (2): 139-148.
- [25] Van Pottelberge GR, Bracke KR, Pauwels NS, et al. COPD is associated with reduced pulmonary interstitial expression of pentraxin-3 [J]. *Eur Respir J*, 2012, 39 (4): 830-838.
- [26] Yoshida S, Minematsu N, Chubachi S, et al. Annexin V decreases PS-mediated macrophage efferocytosis and deteriorates elastase-induced pulmonary emphysema in mice [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303 (10): L852-860.
- [27] Eltholi O, Bafadhel M, Hollins F, et al. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils [J]. *BMC Pulm Med*, 2014, 14: 112.
- [28] Noda N, Matsumoto K, Fukuyama S, et al. Cigarette smoke impairs phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages via inhibition of the histone deacetylase/Rac/CD9 pathways [J]. *Int Immunol*, 2013, 25 (11): 643-650.
- [29] Lee HH, Meyer EH, Goya S, et al. Apoptotic cells activate NKT cells through T cell Ig-like mucin-like-1 resulting in airway hyperreactivity [J]. *J Immunol*, 2010, 185 (9): 5225-5235.
- [30] Rottner M, Freyssinet JM, Martínez MC. Mechanisms of the noxious inflammatory cycle in cystic fibrosis [J]. *Respir Res*, 2009, 10: 23.
- [31] Vandivier RW, Richens TR, Horstmann SA, et al. Dysfunctional cystic fibrosis transmembrane conductance regulator inhibits phagocytosis of apoptotic cells with proinflammatory consequences [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 297 (4): L677-686.
- [32] Cui T, Miksa M, Wu R, et al. Milk fat globule epidermal growth factor 8 attenuates acute lung injury in mice after intestinal ischemia and reperfusion [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181 (3): 238-246.
- [33] Aziz M, Matsuda A, Yang WL, et al. Milk fat globule-epidermal growth factor-factor 8 attenuates neutrophil infiltration in acute lung injury via modulation of CXCR2 [J]. *J Immunol*, 2012, 189 (1): 393-402.
- [34] El Kebir D, Gjørstrup P, Filep JG. Resolvin E1 promotes phagocytosis-induced neutrophil apoptosis and accelerates resolution of pulmonary inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (37): 14983-14988.
- [35] Jacobson JR, Barnard JW, Grigoryev DN, et al. Simvastatin attenuates vascular leak and inflammation in murine inflammatory lung injury [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 288 (6): L1026-1032.
- [36] Chiba Y, Arima J, Sakai H, et al. Lovastatin inhibits bronchial hyperresponsiveness by reducing RhoA signaling in rat allergic asthma [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294 (4): L705-713.
- [37] Lee JH, Lee DS, Kim EK, et al. Simvastatin inhibits cigarette smoking-induced emphysema and pulmonary hypertension in rat lungs [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172 (8): 987-993.
- [38] Morimoto K, Janssen WJ, Fessler MB, et al. Lovastatin enhances clearance of apoptotic cells (efferocytosis) with implications for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Immunol*, 2006, 176 (12): 7657-7665.
- [39] Liu Y, Cousin JM, Hughes J, et al. Glucocorticoids promote nonphagocytic phagocytosis of apoptotic leukocytes [J]. *J Immunol*, 1999, 162 (6): 3639-3646.
- [40] Huynh ML, Malcolm KC, Kotaru C, et al. Defective apoptotic cell phagocytosis attenuates prostaglandin E2 and 15-hydroxyicosatetraenoic acid in severe asthma alveolar macrophages [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172 (8): 972-979.
- [41] Garabuczi É, Sarang Z, Szondy Z. Glucocorticoids enhance prolonged clearance of apoptotic cells by upregulating liver X receptor, peroxisome proliferator-activated receptor- δ and UCP2 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853 (3): 573-582.
- [42] Xiong Z, Leme AS, Ray P, et al. CX3CR1⁺ lung mononuclear phagocytes spatially confined to the interstitium produce TNF- α and IL-6 and promote cigarette smoke-induced emphysema [J]. *J Immunol*, 2011, 186 (5): 3206-3214.
- [43] Stolberg VR, McCubrey AL, Freeman CM, et al. Glucocorticoid-Augmented Efferocytosis Inhibits Pulmonary Pneumococcal Clearance in Mice by Reducing Alveolar Macrophage Bactericidal Function [J]. *J Immunol*, 2015, 195 (1): 174-184.
- [44] Yamaryo T, Oishi K, Yoshimine H, et al. Fourteen-member macrolides promote the phosphatidylserine receptor-dependent phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47 (1): 48-53.
- [45] Moon C, Lee YJ, Park HJ, et al. N-acetylcysteine inhibits RhoA and promotes apoptotic cell clearance during intense lung inflammation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181 (4): 374-387.
- [46] Inoue M, Ishibashi Y, Nogawa H, et al. Carbocysteine promotes phagocytosis of apoptotic cells by alveolar macrophages [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 677 (1-3): 173-179.
- [47] Willems CH, Urlichs F, Seidenspinner S, et al. Poractant alfa (Curosurf[®]) increases phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages in vivo [J]. *Respir Res*, 2012, 13: 17.

(收稿日期: 2015-06-10)

(本文编辑: 李银平)