

巨噬细胞移动抑制因子(MIF)参与炎症性疾病糖皮质激素抵抗机制的研究进展

刘翔, 毕俏杰*

青岛大学附属青岛市市立医院 急诊科, 山东 青岛 266071

摘要: 糖皮质激素(GC)具有强大的抗炎作用,是临床上使用最为广泛的免疫抑制剂,然而部分患者在使用激素治疗一段时间后会表现出激素抵抗性。巨噬细胞移动抑制因子(MIF)是截至目前被认为唯一能负向调节GC抗炎作用的细胞因子,但MIF在糖皮质激素抵抗机制中扮演什么样的角色,尚未完全阐明。对MIF参与抵抗糖皮质激素抗炎作用的机制进行综述。

关键词: 巨噬细胞移动抑制因子;糖皮质激素;抵抗;机制

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)08-1670-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.033

Role of macrophage migration inhibitory factor in resistance mechanism of glucocorticoid in inflammatory diseases

LIU Xiang BI Qiaojie

The Emergency Department, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266071, China

Abstract: With strong anti-inflammatory effect, glucocorticoid (GC) is clinically the most widely used immunosuppressant. However, some patients shows steroid resistance and do not achieve an effective response with GC treatment. Macrophage migration inhibitory factor is considered as the only factor which could negatively regulate the anti-inflammatory effect of GC, but the underlying mechanism is still not clear. The paper aims to review the role of macrophage migration inhibitory factor in resistance mechanism of glucocorticoid in inflammatory diseases.

Key words: macrophage migration inhibitory factor; glucocorticoid; resistance; mechanism

糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)具有强大的抗炎作用,是临床上使用最为广泛的免疫抑制剂,是脓毒性休克、系统性红斑狼疮、重症肺炎、支气管哮喘、银屑病、慢性运动系统损伤等疾病的主要药物^[1]。尽管GC在炎症和免疫性疾病的治疗中起着重要作用,然而部分患者对GC反应不敏感,部分患者在使用GC后,可能产生GC耐药或GC抵抗(glucocorticoid resistance)。GC抵抗不仅危害患者的身心健康,也造成医疗资源的巨大浪费。因此,阐明GC抵抗的发展机制十分重要。巨噬细胞移动抑制因子(Macrophage migration inhibitory factor, MIF)是一种具有多效炎性介质功能的细胞

因子,通过多种途径参与多种疾病的发生和发展。MIF是截至目前唯一被认为能负向调节GC抗炎作用的细胞因子,也可能是GC不能有效发挥抗炎作用的关键因子^[2]。但MIF在GC抵抗机制中扮演什么样的角色尚未完全阐明。本文对MIF参与抵抗GC抗炎作用的机制进行综述。

1 糖皮质激素抵抗与巨噬细胞移动抑制因子

GC是脂溶性类固醇激素,可自由穿过细胞膜,特异性的与细胞质中的GC受体(GR)结合。静息状态下GR以复合物的形式与分子伴侣结合,当其与配体结合后,GC通过空间构象改变,与分子伴侣分离,暴露DNA结合区(DNA binding domain,

收稿日期: 2019-02-01

第一作者: 刘翔(1987—),男,主治医师,主要从事呼吸系统疾病急危重症的临床及研究工作。

*通信作者: 毕俏杰,男,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向为呼吸系统感染及支气管哮喘的临床诊疗研究。E-mail: bqj0532@sohu.com

DBD),进而启动核转位信号,使GC-GR复合物进入细胞核发挥后续的作用^[3]。但不同个体对GC的反应性不同,甚至在同一个体不同组织的反应性也存在差异。尽管糖皮质激素在临床上被广泛使用,但据估计约有30%的患者会出现不同程度的激素不敏感(GC insensitivity)或激素抵抗^[4]。为达到一定的治疗效果,GC抵抗患者通常需要使用大剂量的激素,但最终会导致巨大的副作用,甚至更严重的GC抵抗^[5]。据估计,5%~10%的支气管哮喘患者和30%的类风湿性关节炎患者可能发生GC抵抗,而几乎所有的慢性阻塞性肺疾病和脓毒症患者都可能发生激素耐药^[6]。GC抵抗可致患者预后差甚至疾病频繁复发,这是临床上使用GC治疗中常见和棘手的难题,也是导致治疗失败的主要原因。GC抵抗的机制十分复杂,针对GC抵抗发生机制的研究亦大量开展^[4],目前主要集中在GR基因突变、GR基因多态性、GR蛋白表达异常、细胞因子异常等方面^[5,7]。多种细胞因子被发现参与GC抵抗,如白细胞介素(IL)-4、IL-17、p38MAP激酶、白三烯B₄、Toll样受体等^[7]。其中MIF是截至目前唯一被认为能负向调节GC抗炎作用的细胞因子,不少研究显示MIF与GC抵抗存在密切关系^[7],MIF也可能是GC不能有效发挥抗炎作用的关键因子^[2,7]。Ramayani等^[8]发现GC抵抗肾病综合征患者的血清MIF水平明显高于GC敏感者,且与MIF基因多态性有关,其他研究者亦有类似发现^[9]。

与一般的细胞因子不同,MIF与GC有着十分独特的关系,其作用是相互且呈现浓度相关性^[10]。在紧张和生理条件下MIF可随着GC的释放而释放,机体内MIF的浓度曲线可很好的契合GC的浓度曲线。生理浓度的GC可促进MIF释放,而高浓度的GC又可抑制MIF生成。Leech等^[10]通过体外实验发现低浓度的地塞米松(10^{-11} ~ 10^{-9} mol/L)可明显促进细胞释放MIF,而高浓度的地塞米松(10^{-7} mol/L)则可显著抵抗脂多糖诱导巨噬细胞生成MIF。另一方面,MIF的释放可抵抗GC对细胞活化和细胞因子如IL-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、 γ -干扰素(IFN- γ)等的抑制作用,导致激素无效^[10],进而加重炎症反应。随后,Leech等^[11]建立小鼠关节炎模型,对小鼠进行肾上腺切除,导致小鼠无法分泌糖皮质激素,血清MIF水平升高,糖皮质激素的缺乏导致小鼠关节炎和关节损伤的严重程度明显增加,而使用特异性MIF抗体则能减轻这种情况。在给予内毒素休克模型小鼠致死剂

量的脂多糖前,同时给予糖皮质激素和MIF,发现MIF能抵抗糖皮质激素对脂多糖致死性的抑制作用。这些实验结果表明,在炎症反应和抗炎过程中,MIF与糖皮质激素维持着一种相互拮抗的关系,而这种关系的失衡,可能导致机体对糖皮质激素的敏感性发生变化。Roger等^[12]和Aeberli等^[13]均发现MIF的存在可降低巨噬细胞和单核细胞对GC的敏感性,而MIF的缺失可增加GC的敏感性,首次证明MIF可直接影响GC的敏感性。

2 MIF的结构和来源

1966年Bloom等^[14]发现T细胞能分泌一种可抑制巨噬细胞迁移的细胞因子,将其命名为巨噬细胞移动抑制因子。而后来的研究发现除T细胞外,单核/巨噬细胞、垂体前叶促肾上腺皮质激素细胞也是MIF的主要分泌细胞,而内皮细胞、上皮细胞、血管平滑肌细胞等均可不同程度的合成并释放MIF^[15-16]。在未受刺激的单核细胞和静息状态下巨噬细胞中存在着大量的MIF蛋白前体,当受到外部刺激如外毒素、内毒素和一些细胞因子,MIF被大量释放。

健康成人血清中MIF浓度为2~10 ng/mL,存在昼夜差异^[17]。在人体内MIF基因为单拷贝基因,位于22号染色体长臂,可在人体多处组织中表达。不同种属来源的MIF的氨基酸序列有着高度的同源性,人和小鼠的同源性可达90%^[18]。MIF具有独特的分子结构,其功能性分子是一个同源三聚体,其单体相对分子质量为 1.25×10^4 ,MIF由115个氨基酸组成,具有2个 α 螺旋和6个 β 折叠^[19]。

3 MIF的功能

MIF被认为是集细胞因子、内分泌激素、酶特性的多功能蛋白分子,在胞内和胞外发挥着不同的功能。MIF可抑制巨噬细胞迁移,促进巨噬细胞在炎症部位的聚集、激活、分泌细胞因子,MIF还可通过多种信号通路途径作用于其他细胞,影响多个组织和器官的功能,同时,MIF还可通过自分泌和旁分泌的方式进行自调节和微环境调节^[20]。MIF被认为是强大的促炎性细胞因子,可调节机体的固有免疫功能和特异性免疫功能,在许多疾病如自身免疫病、癌症、代谢性疾病、炎症性疾病、伤口愈合等病理过程中都有着非常重要的作用^[21]。Xu等^[22]发现感染Leishmania小鼠中诱生型一氧化氮合酶的表达与MIF关系密切。Mikulowska等^[23]对类风湿关节炎小鼠输入抗MIF抗体,可明显减少II型胶原的分泌,缓解关节炎病情发展的程度。Bozza等^[24]对小鼠进

行MIF基因敲除,发现缺乏MIF基因的小鼠比野生型小鼠分泌较低水平的TNF- α 水平,也更能抵抗具有致死剂量的内毒素。同时,MIF还是机体内重要的内分泌激素,与糖皮质激素和胰岛素分泌有着密切的关系^[17]。

4 MIF参与糖皮质激素抵抗的机制

MIF与糖皮质激素的这种独特的关系引发研究者开展大量的深入研究。目前已研究发现糖皮质激素通过3条信号转导通路来抑制炎症介质和炎性细胞因子的产生^[1]。目前研究发现MIF参与糖皮质激素抵抗的机制与这3条信号转导通路途径密切相关^[25-26]。

4.1 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)信号转导通路

MAPKs是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。MAPKs包括(1)细胞外信号调节蛋白激酶(ERKs);(2)c-Jun N末端蛋白激酶(JNKs);(3)p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK);(4)ERK5。细菌感染、病毒感染、紫外线照射、细胞因子等炎症信号可激活MAPK级联反应,通过激活JNK,从而磷酸化转录因子c-Jun。磷酸化的c-Jun和c-Jun-fos结合AP1反应元件,诱导免疫基因的转录和炎症发生。

GC可诱导丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1(MKP-1)脱磷酸化,使得JNK失活,从而抑制磷酸化转录因子c-Jun介导的转录。GC还可使得MAPK家族的其他成员如ERK1、ERK2、P38激酶脱磷酸化和失活,从而进一步抑制细胞质磷脂酶A2(cytoplasmic phospholipase, cPLA₂)的活性。通过蛋白与蛋白间的相互作用,GC受体与c-Jun和c-Jun-fos完成对转录的干扰,从而影响炎症进程,是被认为主要的抗炎机制^[27]。

研究表明MAPKs在MIF参与GC抵抗的机制中发挥着重要作用。Robert等发现小鼠MIF可刺激静息状态下的NIH/3T3株纤维原细胞增殖,且呈现较为明显的浓度相关性。进一步研究发现MIF通过蛋白激酶A(protein kinase, PKA)途径促进p42/44 MAPK磷酸化,PKA和MAPK的激活可导致cPLA₂磷酸化活化,引起NIH/3T3细胞产生花生四烯酸。这个活化途径是TNF mRNA翻译的重要条件。而糖皮质激素正是通过抑制JNK应激活活化蛋白激酶的活化来达到对TNF的抑制作用,从而控制炎症。而MIF对MAPK蛋白激酶的激活,抵消了糖皮质激素对TNF的合成抑制,进而对糖皮质激素的

敏感性产生影响。Aeberli等^[13]发现MIF基因剔除可提高小鼠的腹腔巨噬细胞对糖皮质激素的敏感性,MIF可对抗糖皮质激素诱导的MKP-1表达,造成P38 MAPK持续活化。Ishiguro等^[28]在激素抵抗型溃疡性结肠炎患者也发现MIF的高表达,而在敏感组和对照组中未观察到此现象,在敏感组中加入糖皮质激素可明显抑制固有层单核细胞(LPMC)产生IL-8,但在抵抗组中则对GC无反应,在抵抗组中加入抗MIF抗体则可改善LPMC对糖皮质激素对IL-8和p38-MAPK活性的抑制作用。Roger等^[12]在RAW264.7巨噬细胞中亦发现重组MIF对糖皮质激素诱导的MKP-1表达具有负向调节作用。卜敏等^[29]发现MIF下调热休克蛋白HSP90的表达,从而减弱糖皮质激素受体的功能,最终导致糖皮质激素抵抗。钱小顺等^[30]发现激素抵抗型哮喘患者中HSP90 mRNA表达相对不足,HSP90/GR比值降低。Mitchell等^[31]实验发现内源性MIF和外源性重组MIF均可持续性激活ERKs磷酸化,从而刺激静止的成纤维细胞增殖,且MIF可负向调节糖皮质激素对肿瘤坏死因子诱导的花生四烯酸的抑制作用。关艳春等^[32]发现系统性红斑狼疮患者中GC抵抗与糖皮质激素受体mRNA、HSP90 mRNA低表达及MIF高表达关系密切,MIF可下调HSP90mRNA表达,削弱GR功能,导致GC抵抗。

4.2 核因子NF- κ B(Nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路

NF- κ B最早由David Baltimore发现^[33]。在几乎所有的动物细胞中都能发现NF- κ B,它们参与细胞对外界刺激的响应。在细胞的炎症反应、免疫应答等过程中NF- κ B起到关键性作用。

糖皮质激素受体和NF- κ B直接作用,抑制由NF- κ B介导的炎性介质的表达。研究发现这种直接作用是糖皮质激素抑制NF- κ B信号途径的主要方式^[34-35]。而且,糖皮质激素受体还可通过促进抑制性蛋白I- κ B来间接影响NF- κ B信号途径。在胞浆中NF- κ B与I- κ B结合,处于非活性状态。细胞因子TNF- α 、IL-1、病毒、细菌感染以及其他炎性信号可启动级联反应激活I- κ B激酶,磷酸化的I- κ B发生反应,被蛋白酶降解,使得NF- κ B发生核转位。细胞核内NF- κ B结合相应反应元件,促进趋化因子、细胞因子、黏附因子等受体转录^[36]。

MIF负向调节糖皮质激素作用的另一机制是通过NF- κ B/I κ B途径。Daun等^[37]研究发现MIF可抑制糖皮质激素对胞浆内I- κ B表达的上调作用,阻断

NF- κ B/I κ B 信号通路,进而抵抗糖皮质激素的抗炎作用。Daun 等^[37]使用脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)刺激外周血单核细胞,发现细胞液中 I- κ B 水平下降,细胞核中 NF- κ B DNA 结合力提高,而在培养液中加入(50~200 ng/mL)的氢化可的松可降低 LPS 的这种效应。在这种情况下,再加入 1 ng/mL 的 MIF,可观察到氢化可的松的效应被明显抑制,再次使得单核细胞胞液中 I- κ B 水平下降,细胞核中 NF- κ B DNA 结合力提高。结果表明 MIF 可能是通过阻断糖皮质激素引起的 I- κ B 的上调作用,从而导致糖皮质激素失效。王芳芳等^[38]发现系统性红斑狼疮患者中激素抵抗组的血浆 MIF、外周血单个核细胞中 MIF、核内 NF- κ B 水平明显高于激素敏感组,而在激素敏感组中加入外源性 MIF,胞内 I- κ B 水平下降,核内 NF- κ B 水平上升,产生激素抵抗的程度与 MIF 水平呈现浓度相关关系。

4.3 膜联蛋白 I(Annexin I, ANX-1)

膜联蛋白广泛分布于动植物各种组织和细胞中,它具有与磷脂酶可逆结合,也可与钙离子结合的能力。ANX-1 又被称作脂皮质素-I,被认为是一种重要的炎症调控蛋白,生理情况下 ANX-1 可与胞浆内的磷脂酶 A2 α (cytoplasmic phospholipase, cPLA $_2\alpha$) 发生作用从而抑制 cPLA $_2\alpha$ 的活性^[39-40]。在炎性刺激下, cPLA $_2\alpha$ 被激活,从胞浆移动到核膜周围,同时将磷脂水解为花生四烯酸。糖皮质激素可诱导激活 ANX-1,从而抑制 cPLA $_2\alpha$ 的活性,阻止花生四烯酸的生成,从而减轻炎症反应的程度。Rovietto 等^[41]对小鼠进行 ANX-1 基因敲除,发现 cPLA $_2\alpha$ 表达水平明显提高,炎症反应明显加重,且对糖皮质激素抗炎作用展现出部分甚至完全抵抗,说明 ANX-1 在糖皮质激素抗炎机制中起着重要作用。

孙瑜^[25]发现 RAW264.7 巨噬细胞在被 MIF 和 LPS 刺激后,细胞中炎症介质前列腺素 E2(PGE2)和白三烯 B4(LTB4)水平明显提高,地塞米松可明显减少 PGE2 和 LTB4 的水平,然而重新加入外源性重组 MIF 可逆转地塞米松的抑制作用。而且孙瑜还观察到 LPS 可降低内源性 ANX-1 水平,加入地塞米松后内源性 ANX-1 的表达水平明显提高,但是重新加入外源性重组 MIF 又可逆转地塞米松的作用。而通过 RNA 干扰的方式抑制内源性 MIF 表达,发现巨噬细胞中地塞米松对 ANX-1 的促表达作用明显提高,且呈现一定的剂量相关关系。且进一步实验发现外源性重组 MIF 可逆转地塞米松对 cPLA $_2\alpha$ 活

化的抑制作用。最后得出结论 MIF 可通过抑制抗炎蛋白 ANX-1 的表达,从而抵抗糖皮质激素对炎症介质 PGE2 和 LTB4 的抑制作用。同样的结果也被观察到,陈郑李等^[42]发现 MIF 可通过干扰 ANX-1 的表达抵抗糖皮质激素抑制脂质炎症介质 PGE2 和 LTB4 的释放,从而抵抗糖皮质激素的抗炎作用。众多研究表明, MIF 在糖皮质激素抵抗中发挥着重要作用。

5 总结

GC 抵抗是临床上常见且棘手的问题之一,基于 GC 抵抗机制的研究进展,许多研究者均在寻找恢复 GC 敏感性的治疗方法^[5],也取得了一定的进展,但 GC 抵抗的机制十分复杂,对于激素抵抗机制亟待更深入的研究。大量研究表明 MIF 与糖皮质激素敏感性水平密切相关, MIF 可拮抗糖皮质激素的抗炎活性,导致糖皮质激素敏感性降低甚至产生耐药性。因此, MIF 可能是治疗激素抵抗性疾病的治疗新靶点^[43-46]。

参考文献

- [1] Rhen T, Cidlowski J A. Antiinflammatory action of glucocorticoids: new mechanisms for old drugs [J]. N Engl J Med, 2005, 353(16): 1711-1723.
- [2] Gilliver S C, Emmerson E, Bernhagen J, et al. MIF: a key player in cutaneous biology and wound healing [J]. Exp Dermatol, 2011, 20(1): 1-6.
- [3] 夏正坤. 糖皮质激素临床应用再认识 [J]. 医学研究生学报, 2018, 31(2): 113-117.
- [4] Quax R A, Manenschijn L, Koper J W, et al. Glucocorticoid sensitivity in health and disease [J]. Nat Rev Endocrinol, 2013, 9(11): 670-686.
- [5] Wilkinson L, Verhoog N J D, Louw A. Disease- and treatment-associated acquired glucocorticoid resistance [J]. Endocr Connect, 2018: R328-R349.
- [6] Barnes P J, Adcock I M. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases [J]. The Lancet, 2009, 373(9678): 1905-1917.
- [7] Gao H Y, Wang Q, Yu X W, et al. Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance in systemic lupus erythematosus: A review [J]. Life Sci, 2018, 209: 383-387.
- [8] Ramayani O R, Sekarwana N, Trihono P P, et al. A genetic study of steroid-resistant nephrotic syndrome: relationship between polymorphism -173 G to C in the MIF gene and serum level MIF in children [J]. J Dev Orig Health Dis, 2016, 7(1): 102-107.
- [9] Swierczewska M, Ostalska-Nowicka D, Kempisty B, et

- al. Polymorphic variants of MIF gene and prognosis in steroid therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome [J]. *Acta Biochim Pol*, 2014, 61(1): 67-75.
- [10] Leech M, Metz C, Hall P, et al. Macrophage migration inhibitory factor in rheumatoid arthritis: Evidence of proinflammatory function and regulation by glucocorticoids [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(8): 1601-1608.
- [11] Leech M, Metz C, Bucala R, et al. Regulation of macrophage migration inhibitory factor by endogenous glucocorticoids in rat adjuvant-induced arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(4): 827.
- [12] Roger T, Chanson A L, Knaup-Reymond M, et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes innate immune responses by suppressing glucocorticoid-induced expression of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 [J]. *Eur J Immunol*, 2005, 35(12): 3405-3413.
- [13] Aeberli D, Yang Y, Mansell A, et al. Endogenous macrophage migration inhibitory factor modulates glucocorticoid sensitivity in macrophages via effects on MAP kinase phosphatase-1 and p38 MAP kinase [J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(3): 974-981.
- [14] Bloom B R, Bennett B. Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity [J]. *Science*, 1966, 153(3731): 80-82.
- [15] Bernhagen J, Calandra T, Bucala R. The emerging role of MIF in septic shock and infection [J]. *Biotherapy*, 1994, 8 (2): 123-127.
- [16] Simons D, Grieb G, Hristov M, et al. Hypoxia-induced endothelial secretion of macrophage migration inhibitory factor and role in endothelial progenitor cell recruitment [J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(3): 668-678.
- [17] Grieb G, Merk M, Bernhagen J, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): A promising biomarker [J]. *Drug News Perspect*, 2010, 23(4): 257.
- [18] Calandra T, Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(10): 791-800.
- [19] 赵然, 姚伟娟. 巨噬细胞迁移抑制因子的功能及临床研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2014, 45(2): 93-99.
- [20] Lue H, Thiele M, Franz J, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) promotes cell survival by activation of the Akt pathway and role for CSN₅/JAB₁ in the control of autocrine MIF activity [J]. *Oncogene*, 2007, 26(35): 5046-5059.
- [21] Nguyen M T, Lue H, Kleemann R, et al. The cytokine macrophage migration inhibitory factor reduces pro-oxidative stress-induced apoptosis [J]. *J Immunol*, 2003, 170(6): 3337-3347.
- [22] Xu D, Mecsorley S J, Tetley L, et al. Protective effect on *Leishmania major* infection of migration inhibitory factor, TNF-alpha, and IFN-gamma administered orally via attenuated *Salmonella typhimurium* [J]. *J Immunol*, 1998, 160(3): 1285-1289.
- [23] Mikulowska A, Metz C N, Bucala R, et al. Macrophage migration inhibitory factor is involved in the pathogenesis of collagen type II-induced arthritis in mice [J]. *J Immunol*, 1997, 158(11): 5514-5517.
- [24] Bozza M, Satoskar A R, Lin G S, et al. Targeted disruption of migration inhibitory factor gene reveals its critical role in sepsis [J]. *J Exp Med*, 1999, 189(2): 341-346.
- [25] 孙瑜. 巨噬细胞移动抑制因子负向调节糖皮质激素抗炎作用及参与内皮细胞胰岛素抵抗的机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2009.
- [26] 卜敏, 景亮. 巨噬细胞移动抑制因子在炎症性疾病中的作用和研究进展 [A]. 华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉学教研室. 第十五次长江流域麻醉学学术年会暨2010年中南六省麻醉学学术年会暨2010年湖北省麻醉学学术年会论文集 [C]. 湖北, 2010.
- [27] de Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor- κ B or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression [J]. *Endocr Rev*, 2003, 24(4): 488-522.
- [28] Ishiguro Y, Ohkawara T, Sakuraba H, et al. Macrophage migration inhibitory factor has a proinflammatory activity via the p38 pathway in glucocorticoid-resistant ulcerative colitis [J]. *Clin Immunol*, 2006, 120(3): 335-341.
- [29] 卜敏, 景亮. 巨噬细胞移动抑制因子对大鼠糖皮质激素释放及其受体的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2009, 29 (3): 265-267.
- [30] 钱小顺, 朱元珏, 许文兵, 等. 糖皮质激素敏感型、依赖型和抵抗型哮喘患者外周血单个核细胞中糖皮质激素受体和热休克蛋白90 mRNA表达的研究 [J]. *中华医学杂志(英文版)*, 2001, 114(10): 1051-1054.
- [31] Mitchell R A, Metz C N, Peng T N, et al. Sustained mitogen-activated protein kinase (MAPK) and cytoplasmic phospholipase A2 activation by macrophage migration inhibitory factor (MIF) [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(25): 18100-18106.
- [32] 关艳春, 张艳敏, 方美云, 等. 系统性红斑狼疮患者糖皮质激素受体 α mRNA、热休克蛋白90 mRNA和巨噬细胞游走抑制因子蛋白表达及其与糖皮质激素抵抗的关系 [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(11): 922-926.
- [33] Hoffmann A, Baltimore D. Circuitry of nuclear factor

- kappaB signaling [J]. *Immunol Rev*, 2006, 210(1): 171-186.
- [34] McKay L I, Cidlowski J A. Molecular control of Immune/Inflammatory responses: interactions between nuclear factor- κ B and steroid receptor-signaling pathways [J]. *Endocr Rev*, 1999, 20(4): 435-459.
- [35] Nissen R M. The glucocorticoid receptor inhibits NF κ B by interfering with serine-2 phosphorylation of the RNA polymerase II carboxy-terminal domain [J]. *Genes Dev*, 2000, 14(18): 2314-2329.
- [36] Kuznetsova T, Wang S Y, Rao N A, et al. Glucocorticoid receptor and nuclear factor kappa-b affect three-dimensional chromatin organization [J]. *Genome Biol*, 2015, 16: 264.
- [37] Daun J M, Cannon J G. Macrophage migration inhibitory factor antagonizes hydrocortisone-induced increases in cytosolic I κ B α [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000, 279(3): R1043-R1049.
- [38] Wang F F, Zhu L A, Zou Y Q, et al. New insights into the role and mechanism of macrophage migration inhibitory factor in steroid-resistant patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(3): R103.
- [39] Antonicelli F, de Coupade C, Russo-Marie F, et al. CREB is involved in mouse annexin A1 regulation by cAMP and glucocorticoids [J]. *Eur J Biochem*, 2001, 268(1): 62-69.
- [40] Kim S W, Rhee H J, Ko J, et al. Inhibition of cytosolic phospholipase a2 by annexin I [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(19): 15712-15719.
- [41] Roviezzo F, Getting S J, Paul-Clark M J, et al. The annexin-1 knockout mouse: what it tells us about the inflammatory response [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2002, 53(4 Pt 1): 541-553.
- [42] 陈郑礼, 孙瑜, 王俊杰, 等. MIF抵抗糖皮质激素的抗炎效应及其机制 [J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29(11): 1146-1150.
- [43] Xu L, Li Y Y, Sun H Y, et al. Current developments of macrophage migration inhibitory factor (MIF) inhibitors [J]. *Drug Discov Today*, 2013, 18(11/12): 592-600.
- [44] Kok T, Wasieleski A A, Cool R H, et al. Small-molecule inhibitors of macrophage migration inhibitory factor (MIF) as an emerging class of therapeutics for immune disorders [J]. *Drug Discov Today*, 2018, 23(11): 1910-1918.
- [45] Lang T L, Foote A, Lee J P W, et al. MIF: implications in the pathoetiology of systemic lupus erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 577.
- [46] Günther S, Fagone P, Jalce G, et al. Role of MIF and D-DT in immune-inflammatory, autoimmune, and chronic respiratory diseases: from pathogenic factors to therapeutic targets [J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(2): 428-439.