



YKL-40促进Ⅱ型肺泡上皮细胞A549炎症因子的表达*

缪治永¹, 冉晶晶², 牟大超¹, 吴沙沙¹, 陈艳琼¹, 李聪², 陈月红³, 杨闯³, 谢其冰^{3△}

1. 四川大学华西医院人类疾病与免疫治疗研究室(成都610041); 2. 四川大学华西医院公共实验管理科(成都610041);

3. 四川大学华西医院风湿免疫科(成都610041)

【摘要】目的 YKL-40是一种人软骨糖蛋白39或几丁质酶-3样蛋白1, N端由酪氨酸(Y)、赖氨酸(K)、亮氨酸(L)组成,因此被命名为YKL-40。本研究探索YKL-40能否促进Ⅱ型肺泡上皮细胞炎症因子的表达。**方法** 体外培养A549细胞,加入IL-1 β (20 ng/mL)、IL-6(20 ng/mL)、TNF- α (20 ng/mL)、IFN- γ (20 ng/mL), RT-qPCR检测YKL-40转录水平的表达; A549细胞中加入5、10、20 ng/mL的IL-1 β 培养, Western blot检测YKL-40蛋白水平的表达。A549细胞中加入0、100、500、1000 ng/mL人源重组YKL-40蛋白培养, RT-qPCR检测IL-6、IL-8的表达水平。设计三对靶向YKL-40小干扰RNA(si-YKL-40-1/2/3)和阴性对照(negative control, NC), 分别转染A549细胞, RT-qPCR和Western blot鉴定YKL-40的表达, 筛选出si-YKL-40-3用于后续实验。在A549细胞中, 转染si-YKL-40-3和si-NC后, 加入IL-1 β (20 ng/mL)培养, RT-qPCR检测细胞YKL-40、IL-6、IL-8表达, QAH-INF-1试剂盒检测上清液中多种因子的表达。**结果** RT-qPCR结果表明, 与对照组相比, IL-1 β 可以上调YKL-40蛋白的转录水平, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 而IL-6、TNF- α 、IFN- γ 则不能上调; Western blot结果表明, IL-1 β (20 ng/mL)可以显著促进YKL-40的表达, 与对照组相比, 不同质量浓度IL-1 β 组差异均有统计学意义($P < 0.01$)。A549细胞中加入人源重组YKL-40蛋白后, 炎症因子IL-6和IL-8的表达明显升高, 与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 转染si-YKL-40-3降低YKL-40的表达后, 与对照组相比, IL-6($P < 0.05$)、IL-8($P < 0.05$)等炎症因子表达受到抑制。**结论** YKL-40能够促进Ⅱ型肺泡上皮细胞A549表达并分泌IL-6、IL-8等急性期炎症因子, 从而加重炎症反应。通过靶向抑制YKL-40的表达可有效抑制炎症反应。

【关键词】 YKL-40 Ⅱ型肺泡上皮细胞 小干扰RNA 炎症反应

YKL-40 Promotes the Expression of Inflammatory Factors in Type II Alveolar Epithelial Cell Model of A549 Cell Line
MIAO Zhiyong¹, RAN Jingjing², MOU Dachao¹, WU Shasha¹, CHEN Yanqiong¹, LI Cong², CHEN Yuehong³, YANG Min³, XIE Qibing^{3△}

1. Laboratory of Human Disease and Immunotherapies, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Core Facility of West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Rheumatology and Immunology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: xieqibing1971@163.com

【Abstract】 Objective YKL-40, also known as chitinase-3-like-1 (CHI3L1), is a human cartilage glycoprotein-39, with its N-terminus consisting of tyrosine (Y), lysine (K), and leucine (L), hence the name YKL-40. In this study, we explored whether YKL-40 could promote the expression of inflammatory factors in type II alveolar epithelial cells. **Methods** A549 cells were cultured *in vitro* with interleukin (IL)-1 β (20 ng/mL), IL-6 (20 ng/mL), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) (20 ng/mL), and interferon-gamma (IFN- γ) (20 ng/mL). The expression of YKL-40 transcription was determined by RT-qPCR. A549 cells were cultured with IL-1 β at 5, 10, and 20 ng/mL and the expression of YKL-40 protein was determined by Western blot. A549 cells were cultured with recombinant YKL-40 protein at 0, 100, 500, and 1000 ng/mL and the expression levels of IL-6 and IL-8 were measured by RT-qPCR. Three pairs of small interfering RNAs targeting YKL-40 (si-YKL-40-1/2/3) and the negative control (NC) were designed and used to transfect A549 cells, respectively, and the expression of YKL-40 was determined by RT-qPCR and Western blot. si-YKL-40-3 was screened out for subsequent experiments. In A549 cells, si-YKL-40-3 and si-NC were transfected and, then, IL-1 β (20 ng/mL) was added in for culturing. The expression of YKL-40, IL-6, and IL-8 was determined by RT-qPCR and the expression of multiple factors in the supernatant was measured with the QAH-INF-1 kit. **Results** RT-qPCR results showed that IL-1 β could up-regulate YKL-40 protein transcription level compared with that of the control group and the difference was statistically significant ($P < 0.01$), but IL-6, TNF- α , and IFN- γ could not up-regulate YKL-40 protein transcription level. Western blot results showed that IL-1 β (20 ng/mL) could significantly promote the expression of YKL-40 and, compared with that of the control group, the differences showed by groups treated with different concentrations of IL-1 β were all statistical significant ($P < 0.01$). After adding human recombinant YKL-40 protein to A549 cells, the results showed that the expression of inflammatory factors IL-6 and IL-8 was significantly increased and the difference was statistically significant compared with that of the control group ($P < 0.05$). After the expression of YKL-40 was decreased by si-YKL-40-3 transfection, the expression of IL-6 ($P < 0.05$), IL-8 ($P < 0.05$), and other inflammatory factors was inhibited compared with

* 国家自然科学基金(No. 82201985)资助

△ 通信作者, E-mail: xieqibing1971@163.com

that of the control group. **Conclusion** YKL-40 can promote the expression and secretion of IL-6, IL-8, and other acute inflammatory factors in A549 cell line, a type II alveolar epithelial cell model, thus aggravating the inflammatory response. Targeted inhibition of YKL-40 expression may effectively inhibit inflammatory response.

【Key words】 YKL-40 Type II alveolar epithelial cell Small interfering RNA Inflammatory response

YKL-40是一种人软骨糖蛋白39(human cartilage glycoprotein-39)或几丁质酶-3样蛋白1(chitinase-3-like-1, CHI3L1), 分子量为40 kDa, N端由酪氨酸(Y)、赖氨酸(K)、亮氨酸(L)组成, 因此被命名为YKL-40^[1]。研究显示多种细胞, 如巨噬细胞、成纤维样细胞、血管平滑肌细胞等均可分泌YKL-40^[2-3]。YKL-40可参与调控多种生物学功能, 如炎症、组织重塑等^[4], 以上功能是YKL-40通过参与调控一系列生物学进程而实现, 如氧化损伤、凋亡、焦亡、M2巨噬细胞分化、树突状细胞(dendritic cells, DC)积累、转化生长因子- β 1(transforming growth factors- β 1, TGF- β 1)表达和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)调节等^[5-7]。既往研究表明, YKL-40在呼吸系统炎症疾病中发挥作用, 参与炎症进程^[8-9]。细菌脂多糖LPS诱导的肺部巨噬细胞中YKL-40表达水平显著升高, 从而引起急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[10-11], 但目前YKL-40在肺部炎症性疾病中的具体分子机制未知。在炎症进程中, 研究报道YKL-40可潜在调控炎症细胞因子释放^[12], 本文的研究目的是探索IL-1 β 能否通过介导YKL-40的表达, 调控A549细胞中IL-6、IL-8等炎症因子的释放, 从而引发炎症反应, 为肺部炎症性疾病的治疗策略提供潜在的研究方向。

1 材料与方法

1.1 材料

人Ⅱ型肺泡上皮A549细胞(赛库生物), RPMI 1640培养基(Gibco公司), FBS胎牛血清(Vivacell), 人纯化的重组YKL-40蛋白(Abcam, ab18270), 人重组LPS(Solarbio, L8880), IL-6(义翘神州, GMP-10395-HNAE), TNF- α (义翘神州, 10602-HNAE), IFN- γ (义翘神州, 11725-HNAS), IL-1 β (义翘神州, 10139-HNAE)。逆转录试剂HiScript III RT SuperMix for qPCR和ChamQ SYBR Color qPCR(Vazyme), YKL-40多克隆抗体(Abcam, ab180569), GAPDH抗体(Abways technology), YKL-40小干扰RNA(汉恒生物)。QAH-INF-1芯片试剂盒, 由广州RayBiotech生物公司负责检测细胞上清中的蛋白表达。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和检测

A549细胞培养在普通无菌培养皿中, 每3 d天换液。

待细胞生长到90%的密度时, 将细胞均匀接种6孔板中, 每个孔板中约接种 2×10^6 细胞, 待细胞汇合度达80%时, 每个孔依次加入细胞因子, 如IL-1 β (20 ng/mL)、IL-6(20 ng/mL)、TNF- α (20 ng/mL)、IFN- γ (20 ng/mL)或者5 ng/mL、10 ng/mL、20 ng/mL的IL-1 β , 作用24 h后收集细胞, 采用RT-qPCR和Western blot检测YKL-40的mRNA和蛋白水平。再将A549细胞均匀接种到6孔板中, 加入不同质量浓度的(0、100、500、1 000 ng/mL)人重组的YKL-40蛋白, 12 h后收集细胞, RT-qPCR检测IL-6、IL-8的表达水平。检测方法见1.2.3和1.2.4。

1.2.2 转染实验

将A549细胞平均接种到2个6孔板中, 每孔 2×10^6 个细胞, 每孔2 mL完全培养基, 待细胞汇合度达到80%时, 一块6孔板转入si-NC(negative control)和si-YKL-40-1/2/3(干扰RNA序列见表1)后48 h, 收集细胞沉淀, 利用Western blot和RT-qPCR检测YKL-40转录水平以及蛋白水平表达, 综合基因和蛋白水平筛选最适用于后续实验的小干扰株。以对照组YKL-40基因表达量为1, 实验组YKL-40基因相对表达量则为实验组YKL-40基因表达量与对照组YKL-40基因表达量的比值, 基因水平敲低效率=(1-实验组YKL-40基因相对表达量) \times 100%。另一块板转入si-NC和si-YKL-40-3后24 h, 更换新鲜培养基, 加入IL-1 β (20 ng/mL)刺激24 h后, 收集细胞沉淀和上清, 细胞沉淀用RT-qPCR检测IL-6、IL-8转录水平表达, 培养上清用QAH-INF-1芯片试剂盒检测IL-1 α 、IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-10、IL-13蛋白水平。转染具体步骤如下: 将10 μ L母液浓度为20 μ mol/L的siRNA双链体稀释到200 μ L jetPRIME buffer, 同时再加入2 μ L jetPRIME 转染

表1 干扰RNA序列
Table 1 siRNA sequences

siRNA	Sequences (5'-3')
si-YKL-40-1	F: CCACAUCAUCUACAGCUUUTT R: AAAGCUGUAGAUGAUGUGGTT
si-YKL-40-2	F: GCAGCUAUGACAUGCCAATT R: UUGGCAAUUGUCAUAGCUGCTT
si-YKL-40-3	F: GGAGCCACAGUCCAUGAATT R: UUCUAUGGACUGUGGUCCTT
si-NC	F: UUCUCCGAACGUGUCACGUTT R: ACGUGACACGUUCGGAGAATT

试剂,立即涡旋振荡10 s充分混匀。在室温下孵育10 min,最后将孵育好的200 μ L转染复合物加入到6孔板中,轻摇细胞板混合均匀,转染后细胞板置于37 $^{\circ}$ C、体积分数5%CO₂培养箱中培养。转染完成后通过RT-qPCR和Western blot检测YKL-40、IL-6、IL-8表达;细胞上清使用QAH-IFN-1蛋白测定试剂盒检测,检测方法见1.2.3、1.2.4、1.2.5。

1.2.3 RT-qPCR实验

收集A549细胞,用RNA提取试剂盒提取总RNA,逆转录成cDNA。采用PCR进行扩增,反应条件为95 $^{\circ}$ C 30 s预变性;循环反应:95 $^{\circ}$ C 10 s变性,60 $^{\circ}$ C 30 s退火延伸,40个循环。用2^{- $\Delta\Delta$ Ct}表示基因的相对表达量。内参基因为GAPDH。使用引物见表2。

表 2 引物序列
Table 2 Primer sequences

Gene name	Primer sequences (5'-3')	Product length/bp
YKL-40	F: AGGCGTCTCAAACAGGCTTT	146
	R: GGTACAGAGGAAGCGGTCAA	
IL-6	F: CCTTCTCCACAAGCGCCTTC	72
	R: GGAAGGCAGCAGGCAACA	
IL-8	F: GAAGTTTTGAAGAGGGCTGAGA	90
	R: TGCTTGAAGTTTCACTGGCATC	
GAPDH	F: TGACTTCAACAGCGACACCCA	121
	R: CACCCTGTTGCTGTAGCCAAA	

1.2.4 Western blot实验

将经过不同处理的A549细胞沉淀用含有蛋白酶抑制剂和苯甲基磺酰氨(PMSF)的细胞/组织裂解液(RIPA)裂解细胞,每种细胞沉淀加入70 μ L裂解液,冰上裂解30 min,离心收集上清,并进行BCA浓度测定,然后分装上样体系,依次完成电泳、转膜、孵育抗体以及显影等步骤;Anti-YKL-40 antibody (abcam, ab180569)、

GAPDH(Abway, AB2000)稀释比例均为1:1 000,通过ImageJ软件分析条带的灰度值,则目的蛋白的相对定量是目的条带与内参条带灰度值的比值,实验重复3次,并通过Prism9作图。

1.2.5 细胞上清中的蛋白测定

收集处理后的A549细胞培养上清。按QAH-INF-1芯片试剂盒说明书操作,检测IL-1 α 、IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-10、IL-13。

1.3 统计学方法

所有实验重复3次。符合正态分布的变量数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均采用方差分析和t检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IL-1 β 可以促进A549细胞的YKL-40表达

RT-qPCR示,与对照组相比,IL-1 β 可以上调YKL-40蛋白的转录水平,差异有统计学意义($P < 0.01$),而IL-6、TNF- α 、IFN- γ 则不能上调(图1A);其次,Western blot示,IL-1 β (20 ng/mL)可以显著促进YKL-40的表达,条带最浓,与对照组相比,各浓度IL-1 β 组差异均有统计学意义($P < 0.01$)(图1B)。

2.2 YKL-40可以上调急性炎症因子的表达

RT-qPCR检测发现(图2),在1 000 ng/mL YKL-40的刺激下,A549细胞中IL-6 mRNA的表达水平明显增高;在500 ng/mL YKL-40的刺激下,A549细胞中IL-8 mRNA水平达到最高。在A549细胞中转染si-NC和si-YKL-40-1/2/3后,通过RT-qPCR和Western blot(图3)方法检测YKL-40的mRNA转录和蛋白表达水平,转录水平结果发现3个组与si-NC组的转录水平差异均有统计学意义($P < 0.01$),si-YKL-40-1/2/3的敲低效率分别是62%、52%、51%;蛋白表达水平发现,只有si-YKL-40-3组与si-NC组差异有统计学意义($P < 0.01$)。综合蛋白水平的表达结果,

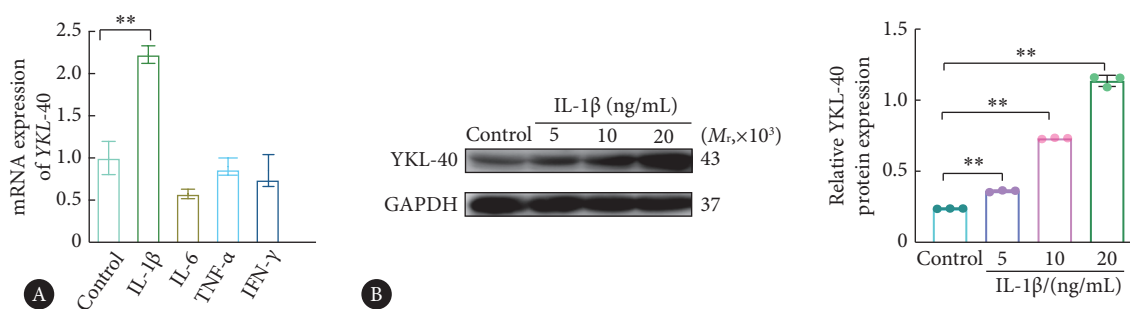


图 1 IL-1 β 可以促进A549细胞YKL-40表达

Fig 1 IL-1 β promotes YKL-40 expression in A549 cells

A, mRNA expression of YKL-40 in A549 cell measured by RT-qPCR ($n=4$); B, protein expression of YKL-40 in A549 cell measured by Western blot ($n=3$). ** $P < 0.01$.

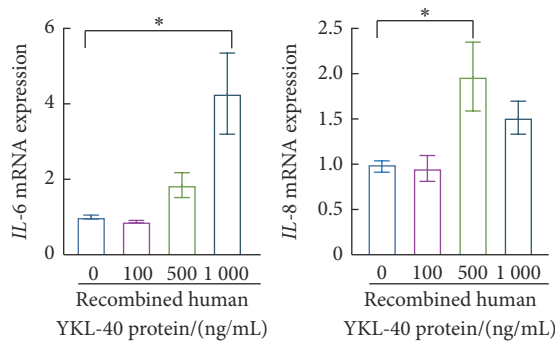


图 2 不同质量浓度YKL-40对IL-6、IL-8表达的影响

Fig 2 Effect of YKL-40 at different mass concentrations on the mRNA levels of IL-6 and IL-8

* $P < 0.05$, $n = 4$.

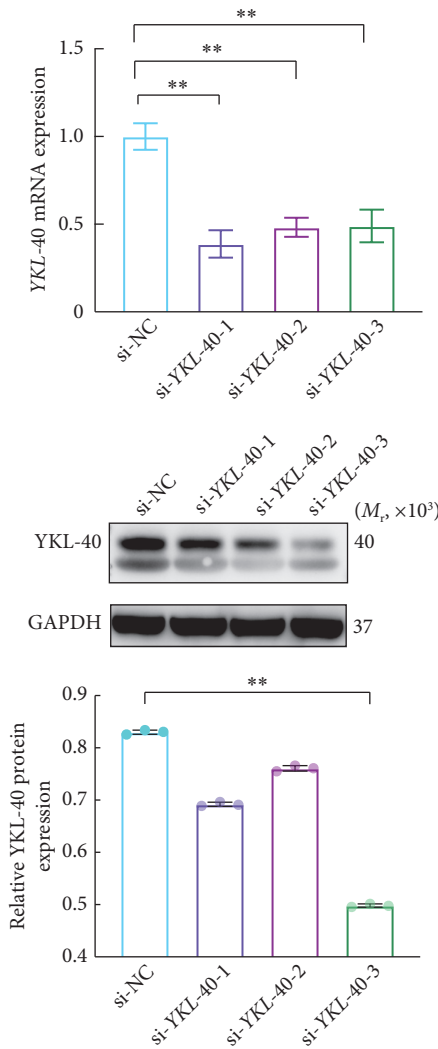


图 3 各组YKL-40的mRNA转录和蛋白表达水平

Fig 3 mRNA transcription and protein expression levels of YKL-40 in each group

** $P < 0.01$, $n = 4$ (for gene) or 3 (for protein).

选择si-YKL-40-3用于后续功能实验。细胞沉淀RT-qPCR检测示,与si-NC组(设定为1)相比,敲低组IL-6(敲

低值为 0.72 ± 0.05 , $P < 0.05$)、IL-8(敲低值为 0.60 ± 0.05 , $P < 0.05$)的表达明显降低。QAH-INF-1芯片检测结果示,细胞上清中IL-6、IL-8、IL-1 α 、IFN- γ 等促炎因子表达降低,而抑炎因子IL-4、IL-10、IL-13的表达升高(表3)。

表 3 QAH-INF-1法检测细胞培养上清中炎症因子的表达

Table 3 QAH-INF-1 results for the expression of inflammatory factors in cell culture supernatant

Cytokine/(pg/mL)	si-NC group (n=3)	si-YKL-40-3 group (n=3)	P
IL-1 α	7.79 \pm 1.12	7.20 \pm 0.19	0.507
IL-6	549.22 \pm 22.28	488.04 \pm 2.02	0.018
IL-8	26.01 \pm 0.91	13.33 \pm 1.89	0.001
TNF- α	3.62 \pm 0.41	3.17 \pm 0.63	0.447
IFN- γ	119.31 \pm 8.65	97.78 \pm 5.29	0.039
IL-4	17.59 \pm 2.60	26.96 \pm 1.61	0.001
IL-10	33.19 \pm 1.98	45.64 \pm 3.95	0.003
IL-13	22.75 \pm 2.29	23.29 \pm 1.42	0.788

3 讨论

由于YKL-40可以由巨噬细胞、中性粒细胞、血管平滑肌细胞、癌细胞等分泌,这种分泌伴随着疾病的发生发展且可参与多种细胞因子或者信号通路调控^[13],因而具有多种生物学功能,例如在结缔组织中,CHI3L1已被证明可以启动MAPK/ERK和PI3K/AKT信号级联反应并调节细胞增殖和细胞存活^[14-15]。又如用TNF- α 、IL-1刺激后的关节软骨细胞或皮肤成纤维细胞,YKL-40能减少p38 MAPK和应激活蛋白激酶(SAPKs)/Junn-末端激酶(JNK)磷酸化作用,从而抑制细胞因子诱导的基质金属蛋白酶1(MMP1)、MMP3、MMP13和趋化因子IL-8的分泌,促进胞外基质降解和组织重塑^[16]。本研究旨在探究YKL-40在II型肺泡上皮细胞中的作用,并且以A549作为主要的研究对象。结果证实,通过向A549细胞加入不同的细胞因子刺激,IL-1 β 能以浓度依赖方式上调YKL-40 mRNA及蛋白的表达。并且相关研究表明^[17],在炎症条件下,血清中的YKL-40含量会升高,所以通过检测血清中YKL-40的含量,有望作为肺部炎症疾病的判定指标和治疗的潜在靶点。

由于YKL-40能在炎症条件下表达增高,其参与调控炎症反应的生物学功能尚需进一步探讨。本研究通过向A549细胞中加入YKL-40的重组蛋白,发现随着YKL-40质量浓度的增加,IL-6和IL-8等炎症因子表达上调,说明炎症进一步激活放大。转染siRNA降低YKL-40的表达,发现IL-6和IL-8表达降低,炎症减弱。CHEN等^[18]的研究结果发现,在骨髓炎小鼠模型中,与对照组相比,敲低了YKL-40的小鼠,炎症因子的水平降低,炎症减弱,促进成骨过程。

本研究发现促炎因子可增加肺泡上皮细胞分泌YKL-

40, 增高的YKL-40作用于肺泡上皮细胞, 增加IL-6、IL-8等炎症因子分泌, 进一步放大和促进炎症持续。通过siRNA可有效降低YKL-40分泌从而减少IL-6、IL-8的产生, 减弱炎症, 这与肖琳等^[9]的研究结果类似, 他们发现YKL-40通过上调支气管上皮细胞IL-8的分泌, 促进了支气管平滑肌细胞的增殖和迁移, 从而参与了哮喘时的气道重构。综上所述, 在炎症条件下, A549细胞中YKL-40表达水平升高, 上调的YKL-40会促进细胞中炎症因子进一步表达, 发挥促炎作用; 通过靶向抑制YKL-40的表达有望在治疗某些肺部炎症性疾病方面发挥重要价值, 其可成为潜在的治疗靶点。

* * *

作者贡献声明 谢其冰和杨冈负责论文构思, 缪治永和冉晶晶负责数据审编、正式分析和调查研究, 缪治永负责初稿写作, 陈月红负责经费获取, 李聪、牟大超和吴沙沙负责验证, 缪治永和陈艳琼负责审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊, 且对将要发表的本刊进行最终定稿, 并同意对工作的所有方面负责。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] TIZAOUI K, YANG J W, LEE K H, *et al.* The role of YKL-40 in the pathogenesis of autoimmune diseases: a comprehensive review. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(9): 3731–3746. doi: 10.7150/ijbs.67587.
- [2] HAKALA B E, WHITE C, RECKLIES A D. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *J Biol Chem*, 1993, 268(34): 25803–25810. doi: 10.1016/S0021-9258(19)74461-5.
- [3] SHACKELTON L M, MANN D M, MILLIS A J. Identification of a 38-kDa heparin-binding glycoprotein (gp38k) in differentiating vascular smooth muscle cells as a member of a group of proteins associated with tissue remodeling. *J Biol Chem*, 1995, 270(22): 13076–13083. doi: 10.1074/jbc.270.22.13076.
- [4] NISHIKAWA K C, MILLIS A J. gp38k (CHI3L1) is a novel adhesion and migration factor for vascular cells. *Exp Cell Res*, 2003, 287(1): 79–87. doi: 10.1016/s0014-4827(03)00069-7.
- [5] ZHAO T, SU Z, LI Y, *et al.* Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 201. doi: 10.1038/s41392-020-00303-7.
- [6] XU N, BO Q, SHAO R, *et al.* Chitinase-3-like-1 promotes M2 macrophage differentiation and induces choroidal neovascularization in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(14): 4596–4605. doi: 10.1167/iops.19-27493.
- [7] Di ROSA M, TIBULLO D, SACCONI S, *et al.* CHI3L1 nuclear localization in monocyte derived dendritic cells. *Immunobiology*, 2016, 221(2): 347–356. doi: 10.1016/j.imbio.2015.09.023.
- [8] FONSECA C, LINDAHL G E, PONTICOS M, *et al.* A polymorphism in the CTGF promoter region associated with systemic sclerosis. *N Engl J Med*, 2007, 357(12): 1210–1220. doi: 10.1056/NEJMoa067655.
- [9] BOSSINI-CASTILLO L, SIMEON C P, BERETTA L, *et al.* A multicenter study confirms CD226 gene association with systemic sclerosis-related pulmonary fibrosis. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(2): R85. doi: 10.1186/ar3809.
- [10] KUNZ L I, VAN'T WOUT E F, Van SCHADEWIJK A, *et al.* Regulation of YKL-40 expression by corticosteroids: effect on pro-inflammatory macrophages *in vitro* and its modulation in COPD *in vivo*. *Respir Res*, 2015, 16(154). doi: 10.1186/s12931-015-0314-3.
- [11] LEE S Y, CHO S S, BAE C S, *et al.* Socheongryongtang suppresses COPD-related changes in the pulmonary system through both cytokines and chemokines in a LPS COPD model. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 538–544. doi: 10.1080/13880209.2020.1770808.
- [12] KARAMPITSAKOS T, WOOLARD T, BOUROS D, *et al.* Toll-like receptors in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol*, 2017, 808: 35–43. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.06.045.
- [13] WANG S, HU M, QIAN Y, *et al.* CHI3L1 in the pathophysiology and diagnosis of liver diseases. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110680. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110680.
- [14] YEO I J, LEE C K, HAN S B, *et al.* Roles of chitinase 3-like 1 in the development of cancer, neurodegenerative diseases, and inflammatory diseases. *Pharmacol Ther*, 2019, 203: 107394. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107394.
- [15] HE C H, LEE C G, DELA CRUZ C S, *et al.* Chitinase 3-like 1 regulates cellular and tissue responses via IL-13 receptor $\alpha 2$. *Cell Rep*, 2013, 4(4): 830–841. doi: 10.1016/j.celrep.2013.07.032.
- [16] LING H, RECKLIES A D. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 inhibits cellular responses to the inflammatory cytokines interleukin-1 and tumour necrosis factor- α . *Biochem J*, 2004, 380(Pt 3): 651–659. doi: 10.1042/bj20040099.
- [17] IWAMOTO F M, HORMIGO A. Unveiling YKL-40, from serum marker to target therapy in glioblastoma. *Front Oncol*, 2014, 4: 90. doi: 10.3389/fonc.2014.00090.
- [18] CHEN X, JIAO J, HE X, *et al.* CHI3L1 regulation of inflammation and the effects on osteogenesis in a Staphylococcus aureus-induced murine model of osteomyelitis. *FEBS J*, 2017, 284(11): 1738–1747. doi: 10.1111/febs.14082.
- [19] 肖琳, 石昭泉, 李兵, 等. YKL-40调控支气管上皮分泌IL-8对支气管平滑肌细胞增殖和迁移的影响. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(12): 1591–1595. doi: 10.3969/j.issn.1000-484X.2014.12.002.

(2023-01-06收稿, 2023-08-06修回)

编辑 吕 熙



开放获取 本文遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 允许第三方对本刊发表的论文自由共享(即在任何媒介以任何形式复制、发行原文)、演绎(即修改、转换或以原文为基础进行创作), 必须给出适当的署名, 提供指向本文许可协议的链接, 同时标明是否对原文作了修改; 不得将本文用于商业目的。

CC BY-NC 4.0许可协议访问<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

© 2023 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有