专栏：手传振动与职业健康
Special column: Hand-transmitted vibration and occupational health

振动对体外血管内皮细胞中炎症因子及 lncRNA *MEG3* 表达的影响

杨虹雨，陈青松，李正，陈子宇，杜冰倩，张玺，胡秀文，夏云

广东药科大学公共卫生学院，广东 广州 510224

DOI 10.11836/JEOM22167

摘要：

[背景] 长时间暴露于振动可导致血管内皮损伤，炎症反应在血管内皮损伤中起着重要作用。研究表明长链非编码 RNA（lncRNA）母系表达基因 3（*MEG3*）参与内皮细胞的炎症损伤。

[目的] 探究振动对体外血管内皮细胞分泌炎症因子及 lncRNA *MEG3* 表达的影响。

[方法] 将人脐静脉内皮细胞（HUVEC）分为振动组和对照组：振动组分别施加 63 Hz、6.76 m·s^{-2}，200 Hz、5.08 m·s^{-2}，250 Hz、4.56 m·s^{-2} 频段的振动，每日接振 1~4 h，分别暴露 1、2 d；对照组除不接触振动外，其他均与实验组相同。采用 CCK-8 检测不同振动频率和时间对 HUVEC 活力的影响。采用酶联免疫吸附试验检测细胞和上清液中肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白介素（IL）-8、IL-4、IL-10 的浓度。通过实时荧光定量 PCR 检测 lncRNA *MEG3* 的表达水平。

[结果] 与对照组相比，63 Hz 振动 1 d 组，1.5、3 h 后细胞活力上升，2、2.5 h 后下降；2 d 组，振动 1.5 h 后细胞活力上升，2、2.5 h 后下降。200 Hz 振动 1 d 组，振动 2、4 h 后细胞活力上升，2.5、3 h 后下降；2 d 组，振动 1.5 h 后细胞活力上升，2.5 h 后下降。250 Hz 振动 1 d 组，1.5、2.5 h 后细胞活力上升，3 h 后下降；2 d 组，振动 1.5 h 后细胞活力上升，3 h 后下降。在 63、200 Hz 振动 2.5 h，250 Hz 振动 3 h 条件下，与对照组相比：1 d 组和 2 d 组 TNF-α、IL-8、IL-4、IL-10 在细胞和上清液中浓度均升高；1 d 组 lncRNA *MEG3* 的表达水平下降，2 d 组仅 63 Hz 振动后 lncRNA *MEG3* 的表达水平下降。以上结果均具有统计学意义（$P<0.05$）。

[结论] 振动可以诱导体外血管内皮细胞中炎症因子 TNF-α、IL-8、IL-4、IL-10 水平升高以及 lncRNA *MEG3* 表达水平下降。

关键词：振动；人脐静脉内皮细胞；炎症因子；母系表达基因 3

Effects of vibration on expressions of vascular endothelial inflammatory factors and lncRNA *MEG3 in vitro*

YANG Hongyu, CHEN Qingsong, LI Zheng, CHEN Ziyu, DU Bingqian, ZHANG Xi, HU Xiuwen, XIA Yun (School of Public Health, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong 510224, China)

Abstract:

[Background] Prolonged exposure to vibration can cause vascular endothelial injury, and inflammatory response plays an important role in vascular endothelial injury. Studies have shown that long non-coding RNA (lncRNA) maternally expressed gene 3 (*MEG3*) is involved in regulating the expression of inflammatory injury of endothelial cells.

[Objective] To investigate the effects of vibration on the secretion of inflammatory factors and the expression of lncRNA *MEG3* by vascular endothelial cells *in vitro*.

[Methods] Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were divided into two categories: vibration and control. The vibration exposure included 63 Hz (6.76 m·s^{-2}), 200 Hz (5.08 m·s^{-2}), and 250 Hz (4.56 m·s^{-2}) frequency bands, and 1 and 2 d exposure time with 1 to 4 h of daily vibration. The control treatment was the same as the vibration category except that they were not exposed to vibration. CCK-8 was used to detect the effects of different vibration frequencies and time on the viability of HUVEC. The expression levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-8 (IL-8), interleukin-4 (IL-4), and interleukin-10 (IL-10) in the cells and supernatants were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The expression levels of lncRNA *MEG3* were detected by real-time fluorescence quantitative PCR.

[Results] Compared with the cells with the control treatment, the cell viability of the 1-day exposure group increased after 1.5 h and 3 h of vibration at 63 Hz, while decreased after 2 h and 2.5 h;

组稿专家
张忠彬（国家卫生健康委职业安全卫生研究中心），E-mail：zzb_sd@163.com

基金项目
广东省基础与应用基础区域联合基金青年基金项目（2019A1515110492）；广东省自然科学基金面上项目（2022A1515012412）

作者简介
杨虹雨（1991—），男，博士，讲师；
E-mail：gdpuyhy@163.com

通信作者
胡秀文，E-mail：1070224376@qq.com
夏云，E-mail：xy@gdpu.edu.cn

伦理审批 不需要
利益冲突 无申报
收稿日期 2022-05-02
录用日期 2022-07-21

文章编号 2095-9982(2022)11-1209-05
中图分类号 R135
文献标志码 A

▸引用
杨虹雨，陈青松，李正，等. 振动对体外血管内皮细胞中炎症因子及 lncRNA *MEG3* 表达的影响 [J]. 环境与职业医学，2022，39(11)：1209-1213.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22167

Funding
This study was funded.

Correspondence to
HU Xiuwen, E-mail: 1070224376@qq.com
XIA Yun, E-mail: xy@gdpu.edu.cn

Ethics approval Not required
Competing interests None declared
Received 2022-05-02
Accepted 2022-07-21

▸ To cite
YANG Hongyu, CHEN Qingsong, LI Zheng, et al. Effects of vibration on expressions of vascular endothelial inflammatory factors and lncRNA *MEG3 in vitro*[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(11): 1209-1213.

▸ Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22167

the cell viability of the 2-day exposure group increased at the frequency of 63 Hz for 1.5 h, but decreased at 2 h and 2.5 h. At the frequency of 200 Hz, the cell viability of the 1-day exposure group increased at 2 h and 4 h, but decreased at 2.5 h and 3 h; the cell viability of the 2-day exposure group increased at 1.5 h and decreased at 2.5 h. For the vibration exposure at frequency of 250 Hz, the cell viability of the 1-day exposure group increased at 1.5 h and 2.5 h, but decreased at 3 h; of the 2-day exposure group, the cell viability increased at 1.5 h and decreased at 3 h. For the exposure settings of 63 and 200 Hz vibration for 2.5 h and 250 Hz vibration for 3 h, and with the control treatment as reference, the expression levels of TNF-α, IL-8, IL-4, and IL-10 in cells and supernatants were increased in the 1 d and 2 d exposures; the expression level of lncRNA *MEG3* decreased in the 1 d exposure group; however, for the 2 d exposure, the expression level of lncRNA *MEG3* decreased only in the 63 Hz vibration exposure. All of these results were statistically significant ($P < 0.05$).

[Conclusion] Vibration could induce an increase in the levels of inflammatory factors TNF-α, IL-8, IL-4, and IL-10 and a decrease in the expression level of lncRNA *MEG3* in vascular endothelial cells *in vitro*.

Keywords: vibration; human umbilical vein endothelial cells; inflammatory factor; maternally expressed 3

职业性手传振动暴露会导致各种疾病，统称为手臂振动综合征（hand-arm vibration syndrome, HAVS）。该综合征包括血管、神经和肌肉骨骼疾病，振动性白指是其显著特征。在大量使用振动设备后，手指可能会出现急性炎症[1–2]。HAVS 发病机制尚不明确，治疗与预防均有一定难度[3–6]。实验表明振动的频率、幅度和持续时间均可影响手指循环对手传振动的反应[7]。振动暴露时间过长可引起炎症反应、血管损伤[8]、内皮损伤和血管重塑，也可导致指间血管痉挛和组织损伤[9–10]。炎症因子是参与炎症反应的关键因素之一。母系表达基因 3（maternally expressed 3, *MEG3*）位于 14 号染色体长臂 3 区 2 带（14q32）[11]，研究显示长链非编码 RNA（long non-coding RNA, lncRNA）*MEG3* 在血管内皮细胞活动中发挥重要作用：如 lncRNA *MEG3* 参与高糖诱导的内皮功能障碍，且在高血糖的内皮细胞模型中显著下调，可能参与内皮细胞的炎症损伤[12]；Song 等[13]的研究表明 lncRNA *MEG3* 影响内皮细胞的凋亡和增殖。由此猜想血管内皮细胞炎症因子以及 lncRNA *MEG3* 有可能参与振动致血管内皮细胞损伤过程。

迄今对 HAVS 病理生理方面的研究主要集中在该综合征的临床表现和诊断[1]，对于振动导致血管内皮细胞损伤机制的研究较少，识别并更好地理解振动导致血管内皮细胞损伤机制十分重要。因此本研究旨在通过体外细胞振动模型，分析振动对血管内皮细胞分泌炎症因子及 lncRNA *MEG3* 表达的影响，为探索振动导致血管内皮细胞损伤机制提供线索。

1 材料与方法

1.1 细胞培养与处理

人脐静脉内皮细胞（human umbilical vein endothelial cells, HUVEC）及培养基（10%胎牛血清、青霉素、0.25%链霉素）均购买于美国 Thermo Fisher 公司，0.25%胰酶-乙二胺四乙酸（EDTA）购买于北京 Biosharp 科技有限公司。复苏后的细胞保存在培养箱（37°C、5% CO_2）中，当 HUVEC 培养达到 80%左右的丰度时，开始传代培养。将细胞分为振动组和对照组，传代培养 2~3 代后，以适当密度接种于 6 孔板，恒温恒湿培养箱内培养。待细胞丰度约为 80%后将振动组置于振动仪上，分别施加 63 Hz、加速度 6.76 $m·s^{-2}$，200 Hz、加速度 5.08 $m·s^{-2}$，250 Hz、加速度 4.56 $m·s^{-2}$ 频段的振动，振动时间为分别暴露 1、2 d，每日接振 1~4 h。对照组除不接触振动外，其他均与实验组相同。

1.2 细胞活力检测

采用 CCK-8 试剂盒（苏州优逸兰迪）检测细胞活力。振动结束后实验组和对照组同时分别加入 10 μL CCK-8 试剂孵育 2.5 h 后，测定 450 nm 处的光密度值。该测定在 5 个重复孔中进行，并对每个样品进行了 3 个平行实验。

1.3 血管活性因子检测

振动实验结束后收集 HUVEC，低温离心机 4 °C，2000 $r·min^{-1}$，离心 10 min（离心半径 4 cm），收集上清液，并和离心后的细胞沉淀块于−80 °C 保存。实验时，于常温下解冻后严格按照酶联免疫吸附试验试剂盒（江苏酶免）的检测程序测定肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）、白介素（interleukin, IL）-8、IL-4、IL-10。检测时分别设置空白孔、标准孔和样品孔，在波长为 450 nm 下测量每孔样本的光密度值并绘制标准曲线，计算上述指标的水平。

1.4 实时荧光定量 PCR 实验

采用 Trizol 试剂（美国 Invitrogen）提取细胞总 RNA，然后用 PrimeScript® RT 试剂盒（日本 TAKARA）进行逆转录，并在 7300 实时 PCR 系统（美国 Thermo Fisher）中使用 SYBR® Premix Ex Taq™ II（日本 TAKARA）进行实时荧光定量 PCR。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶（GAPDH）为内参，检测其相对表达水平。所使用的引物如下：*GAPDH* 正向 5'-TGAAGGTCGGAGTCAACG-

GATTTGGT-3'，反向 5'-CATGTGGGCCATGAGGTCCACCAC-3'；*MEG3* 正向 5'-CTGCCCATCTACACCTCACG-3'，反向 5'-CTCTCCGCCGTCTGCGCTAGGGGCT-3'。

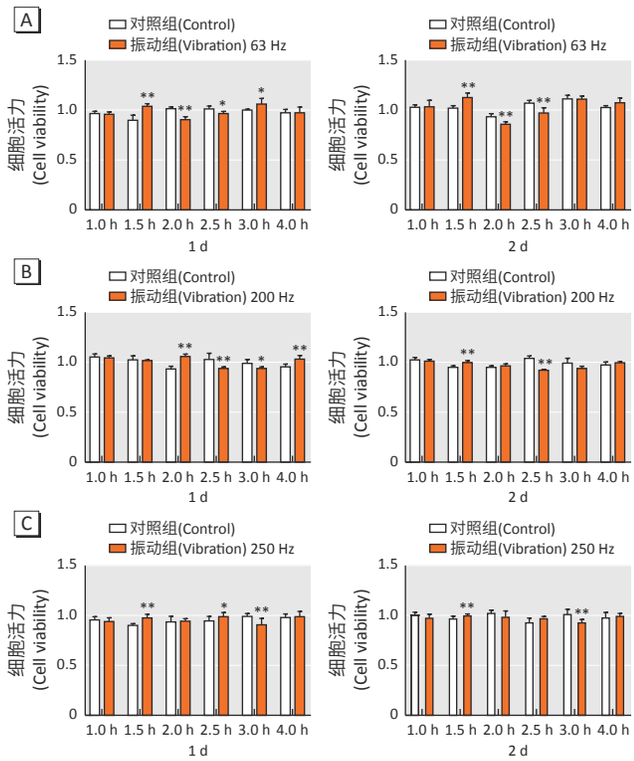
1.5 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件，对数据进行正态性检验，定量数据用$\bar{x} \pm s$描述，采用 t 检验进行组间均数比较。检验水准 α=0.05。画图软件为 GraphPad prism 8.0.2。

2 结果

2.1 内皮细胞活力的变化

如图 1 所示，与对照组相比：63 Hz 振动 1 d 组，1.5、3 h 后细胞活力上升，2、2.5 h 后下降；2 d 组，振动 1.5 h 后细胞活力上升，2、2.5 h 后下降。200 Hz 振动 1 d 组，2、4 h 后细胞活力上升，2.5、3 h 后下降；2 d 组，振动 1.5 h 后细胞活力上升，2.5 h 后下降。250 Hz 振动 1 d 组，1.5、2.5 h 后细胞活力上升，3 h 后下降；2 d 组，振动 1.5 h 后细胞活力上升，3 h 后下降。上述差异性结果均具有统计学意义（$P<0.05$）。



[注] 每日接振 1~4 h。与对照组相比，*：P<0.05，**：P<0.01。

[Note] Vibration time of 1 to 4 h·d^{-1}. Compared with the control group, *: P<0.05, **: P<0.01.

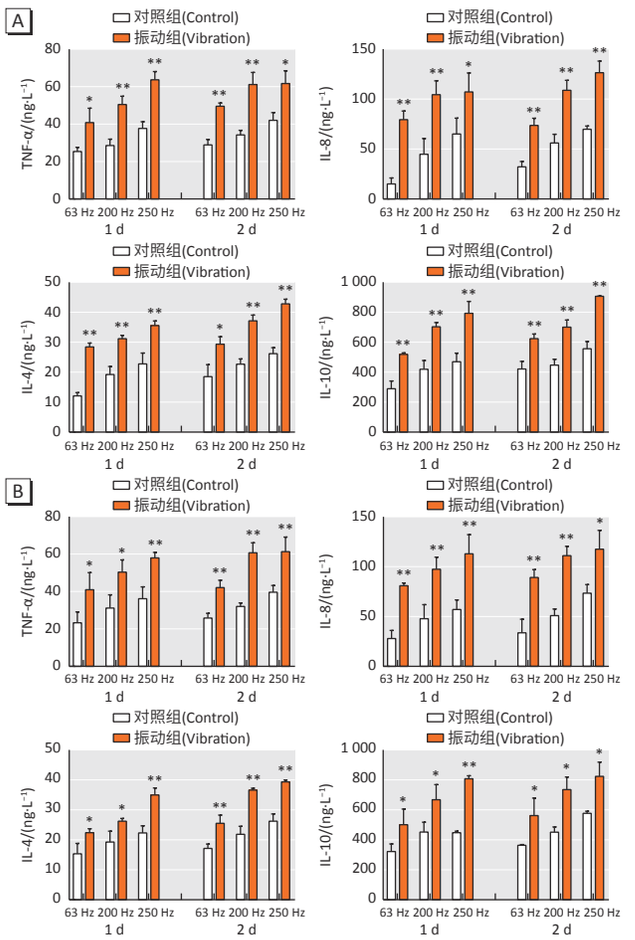
图 1 63 Hz (A)、200 Hz (B) 及 250 Hz (C) 振动对内皮细胞活力的改变 (n=5)

Figure 1 Alteration of endothelial cell viability by vibration at 63 Hz (A), 200 Hz (B), and 250 (C) Hz (n=5)

上述结果表明，63 Hz 频率振动 2 h 和 2.5 h 使细胞活力下降，200 Hz 频率振动 2.5 h 使细胞活力下降，250 Hz 频率振动 3 h 使细胞活力下降。由于 HUVEC 的生存状态，只能进行为期 2 d 的实验，根据上述结果，最终选取频率为 63 Hz 和 200 Hz 对细胞振动 2.5 h 以及频率为 250 Hz 对细胞振动 3 h 来进行后续的实验。

2.2 炎症因子浓度的变化

在 63、200 Hz 振动 2.5 h·d^{-1}，250 Hz 振动 3 h·d^{-1} 条件下，与对照组相比，振动 1 d 组和 2 d 组 TNF-α、IL-8、IL-4、IL-10 在细胞和上清液中浓度（质量浓度）均升高（$P<0.05$），见图 2。



[注] 63、200 Hz 振动 2.5 h·d^{-1}，250 Hz 振动 3 h·d^{-1}。与对照组相比，*：P<0.05，**：P<0.01。

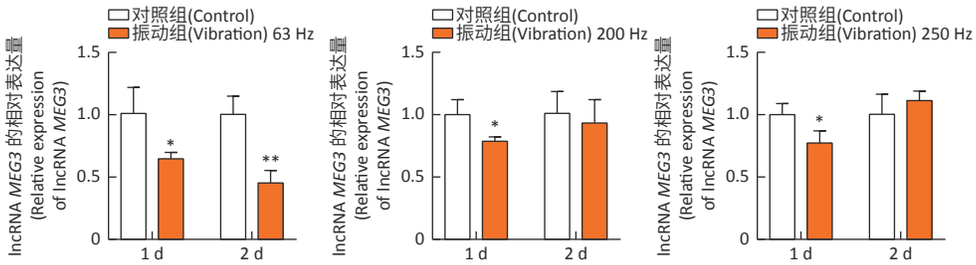
[Note] 63, 200 Hz vibration for 2.5 h·d^{-1} and 250 Hz vibration for 3 h·d^{-1}. Compared with the control group, *: P<0.05, **: P<0.01.

图 2 振动诱导 4 种炎症因子在细胞 (A) 和上清液 (B) 中浓度的改变 (n=3)

Figure 2 Vibration-induced changes in the concentrations of four inflammatory factors in cells (A) and supernatants (B) (n=3)

2.3 lncRNA *MEG3* 表达的变化

在 63、200 Hz 振动 2.5 h·d^{-1}，250 Hz 振动 3 h·d^{-1} 条件下，与对照组相比：振动 1 d 组 lncRNA *MEG3* 的表达水平下降（$P<0.05$），2 d 组仅 63 Hz 振动后 lncRNA *MEG3* 的表达水平下降（$P<0.05$），见图 3。



[注] 63、200 Hz 振动 2.5 h·d^{-1}，250 Hz 振动 3 h·d^{-1}。与对照组相比，*：P<0.05，**：P<0.01。

[Note] 63 and 200 Hz vibration for 2.5 h·d^{-1}, 250 Hz vibration for 3 h·d^{-1}. Compared with the control group, *: P<0.05, **: P<0.01.

图 3 振动诱导 lncRNA *MEG3* 表达的改变（n=3）

Figure 3 Vibration-induced changes in lncRNA *MEG3* expression (n=3)

3 讨论

长时间暴露于振动可引起内皮损伤和功能失调。本研究结果表明，频率为 63 Hz 振动 2 h 和 2.5 h、频率为 200 Hz 振动 2.5 h 以及频率为 250 Hz 振动 3 h 使细胞活力下降。炎症反应在血管内皮损伤中起着重要作用，而炎症因子是炎症反应的关键因素，本研究结果显示振动可诱导 HUVEC 1 d 组和 2 d 组中炎症因子 TNF-α、IL-8、IL-4、IL-10 水平都升高，同时振动可诱导 1 d 组 lncRNA *MEG3* 的表达水平下降，但 2 d 组仅 63 Hz 振动后 lncRNA *MEG3* 的表达水平下降。

HAVS 的出现是由于手传振动增加了局部压力导致血管内皮细胞功能障碍和损伤，引起内皮的炎症反应以及炎症因子的分泌紊乱。TNF-α 是一种具有很强促进炎症反应和免疫调节作用的细胞因子，通过介导细胞存活和诱导细胞死亡的信号传导，参与免疫系统的发育和正常运转[14]。TNF-α 可以促进血管内皮细胞产生黏附分子，使分泌的大量炎性介质沉积在血管内壁。高浓度 TNF-α 会引起内皮细胞凋亡，从而导致血管壁损伤[15]。有研究表明抑制 TNF-α 有助于高血压及其相关终末器官损伤的治疗[16]。IL-8 也是一种促炎细胞因子[17]，其对中性粒细胞具有多种生物活性[18]。在伴有中性粒细胞浸润的炎性疾病患者的体液中 IL-8 升高[19]。有研究表明中性粒细胞介导微血管损伤，提示 IL-8 可通过影响中性粒细胞参与血管损伤[20]。本研究发现振动会导致内皮细胞中 TNF-α、IL-8 的分泌增多，提示 TNF-α、IL-8 可能参与了体外振动细胞模型中的炎症反应。

IL-4 是一种抑炎因子，通过细胞表面受体调控靶细胞功能和转录活性，是 2 型免疫反应中控制伤口愈合的主要细胞因子[21]。其在巨噬细胞 IL-4-信号转导因子和转录激活因子 6 信号通路上调家族蛋白酪氨酸激酶表达，促进 M2 表型分化[22]。M2 型巨噬细胞负责炎症的溶解，在拮抗炎症反应中起着重要作用[23]。在炎症的拮抗、组织修复和重塑过程中，IL-4 起着至关重要的作用。IL-10 是一种关键的炎症抑制因子，能有效抑制免疫细胞分泌促炎因子和趋化因子[24]，并通过抑制免疫介质释放、抗原呈递以及吞噬作用，减少不受控制的过度炎症反应引起的组织损伤[25]，IL-10 通过保护内皮型一氧化氮合酶的表达来减少 TNF-α 引起的血管内皮损伤[26]。IL-10 的缺乏会引起炎症性疾病，如炎症性肠病和其他自身免疫性疾病[27]。本研究中振动引起内皮细胞中 IL-4、IL-10 的水平升高，可能是振动诱导内皮细胞的炎症反应引起抗炎因子的代偿性增加，提示 IL-4、IL-10 可能参与了体外振动细胞模型中的炎症反应。

lncRNA *MEG3* 参与多种血管性疾病的生理及病理过程，是血管结构及功能改变的有效指标之一，但是目前关于 lncRNA *MEG3* 与手传振动相关疾病的关联仍属空白。本研究初步探究振动是否影响 lncRNA *MEG3* 的表达，发现不同频率的振动对 lncRNA *MEG3* 表达影响存在差异：在 63、200 Hz 呈现下降趋势；在 250 Hz 振动 3 h·d^{-1} 2d 组虽呈现增高的趋势，但是尚无统计学意义，推测可能与异常表达或者不同频率、不同时间振动对细胞的影响不同有关。对于 lncRNA *MEG3* 如何参与振动致血管内皮细胞损伤过程并如何在其中发挥作用，还需进一步实验探究。有研究表明 lncRNA *MEG3* 在脓毒症患者血浆中的表达水平较健康对照组明显升高[28]；但也有研究显示体外和体内诱导的糖尿病小鼠视网膜上皮细胞在氧化应激和高糖刺激下 lncRNA *MEG3* 表达下降[12]，与上述研究结果相反，表明在不同的作用条件或疾病中 lncRNA *MEG3* 的表达也会随之不同。因此目前还不能确定 lncRNA *MEG3* 如何影响内皮细胞的功能，还需进一步实验验证。

本研究存在一些局限性：由于体外细胞模型与人体实际接触振动存在一定的差异，上述炎症因子及 lncRNA *MEG3* 是否参与振动致人体血管内皮细胞损伤

过程以及发挥何种作用仍需进一步验证。

综上，本研究结果显示振动可以诱导体外血管内皮细胞中炎症因子 TNF-α、IL-8、IL-4、IL-10 水平升高以及 lncRNA *MEG3* 表达水平下降。未来可通过建立动物模型进一步研究炎症因子及 lncRNA *MEG3* 在 HAVS 发生过程中的作用，从而深入揭示 HAVS 发病的分子机制，为 HAVS 的早期防治提供线索与理论依据。

参考文献

[1] BUDD D, HOLNESS D L. Raising awareness of hand-arm vibration syndrome (HAVS) using posters[J]. Work, 2018, 61(1): 3-10.

[2] MILOSEVIC M, MCCONVILLE K M V. Evaluation of protective gloves and working techniques for reducing hand-arm vibration exposure in the workplace[J]. J Occup Health, 2012, 54(3): 250-253.

[3] 梁志明, 曾庆民, 余建文, 等. 机械加工行业手持打磨工具作业工人手传振动和噪声危害调查[J]. 预防医学, 2020, 32(6): 621-624.
LIANG Z M, ZENG Q M, YU J W, et al. Investigation on hand-transmitted vibration and noise hazards of hand grinding workers in machinery industry [J]. Prev Med, 2020, 32(6): 621-624.

[4] 叶开友, 刘晓晓, 陆辰汝, 等. 8例打磨作业工手臂振动病调查[J]. 职业卫生与应急救援, 2019, 37(6): 550-553,558.
YE K Y, LIU X X, LU C R, et al. Investigation on occupational hand-arm vibration disease of 8 workers engaged in polishing processing[J]. Occup Health Emerg Rescue, 2019, 37(6): 550-553,558.

[5] 刁林方, 杨爱初, 李元, 等. 手传振动作业工人职业健康检查结果分析[J]. 中国职业医学, 2018, 45(6): 782-785.
DIAO L F, YANG A C, LI Y, et al. Analysis of occupational health examination results of hand-transmitted vibration workers[J]. China Occup Med, 2018, 45(6): 782-785.

[6] 郑亦沐, 张雁林, 关里, 等. 2例职业性手臂振动病病例报道[J]. 环境与职业医学, 2018, 35(10): 949-952.
ZHENG Y M, ZHANG Y L, GUAN L, et al. Two case reports of occupational hand-arm vibration disease[J]. J Environ Occup Med, 2018, 35(10): 949-952.

[7] BOVENZI M, LINDSELL C J, GRIFFIN M J. Duration of acute exposures to vibration and finger circulation[J]. Scand J Work Environ Health, 1998, 24(2): 130-137.

[8] KRAJNAK K, MILLER G R, WAUGH S, et al. Characterization of frequency-dependent responses of the vascular system to repetitive vibration[J]. J Occup Environ Med, 2012, 54(8): 1010-1016.

[9] BAKST R, MEROLA J F, FRANKS A G JR, et al. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management[J]. J Am Acad Dermatol, 2008, 59(4): 633-653.

[10] STOYNEVA Z, LYAPINA M, TZVETKOV D, et al. Current pathophysiological views on vibration-induced Raynaud's phenomenon[J]. Cardiovasc Res, 2003, 57(3): 615-624.

[11] AL-RUGEEBAH A, ALANAZI M, PARINE N R. MEG3: an oncogenic long non-coding RNA in different cancers[J]. Pathol Oncol Res, 2019, 25(3): 859-874.

[12] WANG Z, DING L, ZHU J, et al. Long non-coding RNA MEG3 mediates high glucose-induced endothelial cell dysfunction[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(3): 1088-1100.

[13] SONG J, HUANG S, WANG K, et al. Long non-coding RNA MEG3 attenuates the angiotensin II-induced injury of human umbilical vein endothelial cells by interacting with p53[J]. Front Genet., 2019, 10: 78.

[14] WEBSTER J D, VUCIC D. The balance of TNF mediated pathways regulates inflammatory cell death signaling in healthy and diseased tissues[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 365.

[15] YUAN L, WANG Q, ZHANG S, et al. Correlation between serum inflammatory factors TNF-α, IL-8, IL-10 and Henoch-Schonlein purpura with renal function impairment[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(4): 3924-3928.

[16] RUSSO R C, GARCIA C C, TEIXEIRA M M, et al. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2014, 10(5): 593-619.

[17] CAI R, HAO Y, LIU Y Y, et al. Tumor necrosis factor alpha deficiency improves endothelial function and cardiovascular injury in deoxycorticosterone acetate/salt-hypertensive mice[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 3921074.

[18] AN Z, LI J, YU J, et al. Neutrophil extracellular traps induced by IL-8 aggravate atherosclerosis via activation NF-κB signaling in macrophages[J]. Cell Cycle, 2019, 18(21): 2928-2938.

[19] BAGGIOLINI M, DEWALD B, MOSER B. Human chemokines: an update[J]. Annu Rev Immunol, 1997, 15: 675-705.

[20] MAYADAS T N, CULLERE X, LOWELL C A. The multifaceted functions of neutrophils[J]. Annu Rev Pathol, 2014, 9: 181-218.

[21] DAINES J M, SCHELLHARDT L, WOOD M D. The role of the IL-4 signaling pathway in traumatic nerve injuries[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2021, 35(5): 431-443.

[22] HU X, WANG H, HAN C, et al. Src promotes anti-inflammatory (M2) macrophage generation via the IL-4/STAT6 pathway[J]. Cytokine, 2018, 111: 209-215.

[23] HE S, XIE L, LU J, et al. Characteristics and potential role of M2 macrophages in COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 3029-3039.

[24] OUYANG W, O'GARRA A. IL-10 family cytokines IL-10 and IL-22: from basic science to clinical translation[J]. Immunity, 2019, 50(4): 871-891.

[25] EBERHARDT M K, BARRY P A. Pathogen manipulation of cIL-10 signaling pathways: opportunities for vaccine development?[M]//FILLATREAU S, O'GARRA A. Interleukin-10 in health and disease. Berlin: Springer, 2014: 93-128.

[26] ZEMSE S M, CHIAO C W, HILGERS R H, et al. Interleukin-10 inhibits the *in vivo* and *in vitro* adverse effects of TNF-α on the endothelium of murine aorta[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299(4): H1160-H1167.

[27] HAN Q Q, DENG M Y, LIU H, et al. Cynandione A and PHA-543613 inhibit inflammation and stimulate macrophageal IL-10 expression following α7 nAChR activation[J]. Biochem Pharmacol, 2021, 190: 114600.

[28] 袁超, 金娜. LncRNA MEG3在脓毒症患者血浆中的表达及其临床意义[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(9): 680-683.
YUAN C, JIN N. Expression of LncRNA MEG3 in plasma of patients with sepsis and its clinical significance[J]. Chin J Clin Lab Sci, 2020, 38(9): 680-683.

(**英文编辑**：汪源；**责任编辑**：王晓宇)