

# 晚期糖基化终末产物受体与肺部疾病研究进展

魏 佳, 韩 娟综述, 颜 浩审校

**【摘要】** 晚期糖基化终末产物受体(RAGE)是细胞表面免疫球蛋白超家族成员之一,在人体多种细胞内广泛表达。哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)等肺部疾病发病率及死亡率高,与RAGE联系相关。文章主要就RAGE在哮喘、囊性肺纤维化、急性呼吸窘迫综合征、支气管肺发育不良、间质性肺疾病、肺癌以及COPD等肺部疾病中的研究进展进行综述。

**【关键词】** 晚期糖基化终末产物受体;可溶性晚期糖基化终产物受体;肺部疾病

**【中图分类号】** R563

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-271X(2019)03-0291-06

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.03.015

## Progress of receptor for advanced glycation end products and pulmonary disease

WEI Jia, HAN Juan reviewing, YAN Hao checking

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu 610017, Sichuan, China)

**【Abstract】** Receptor for advanced glycation end products(RAGE)is one of the multi-ligand members of the immunoglobulin superfamily of cell surface molecules. It is widely expressed in human endothelial cells, smooth muscle cells, mesangial cells, mononuclear macrophages and neurons. Pulmonary diseases such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have high morbidity and mortality which are closely associated with RAGE. The biology of RAGE and research progress of RAGE in pulmonary diseases such as asthma, cystic fibrosis, acute respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, interstitial lung disease, lung cancer and COPD are described in this review for a new direction for future research.

**【Key words】** receptor for advanced glycation end products; soluble RAGE; pulmonary disease

## 0 引 言

晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)是细胞表面免疫球蛋白超家族成员之一,在人体内皮细胞、平滑肌细胞、系膜细胞、单核巨噬细胞和神经元细胞等广泛表达。RAGE不仅参与炎症反应,还与糖尿病、类风湿性关节炎、阿尔茨海默病、慢性肾病等有关。哮喘、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)等肺部疾病的发病率极高,与

RAGE联系紧密。研究表明,RAGE参与了许多慢性炎症性疾病的发病机制。作为模式识别受体,RAGE配体多种多样,RAGE与配体结合后可激活细胞内多条信号通路,引起炎症反应增强,导致组织重塑,从而引发多种肺部疾病的病理生理改变<sup>[1]</sup>。现就RAGE在肺部疾病中的研究进展作一综述。

## 1 RAGE的生物学特点

**1.1 RAGE的结构** RAGE是晚期糖基化终末产物(advanced glycation endproducts, AGEs)的信号传导受体,是细胞表面免疫球蛋白超家族成员之一,是一种多配体受体,相对分子量为35kDa<sup>[2]</sup>。人RAGE基因位于6p21.3,包含11个外显子,其原始翻译产物含有383个氨基酸残基,其中氨基端22个

基金项目:四川省科技厅科技支撑计划项目(2015SZ0111)

作者单位:610017 成都,成都市第二人民医院呼吸与危重症医学一科(魏 佳、韩 娟、颜 浩)

通信作者:颜 浩, E-mail:haoyandeyy@163.com

氨基酸残基为信号肽。RAGE 翻译后经过一系列加工处理,最后定位于细胞膜。其结构包括 1 个膜外区,其作用主要为与特异性配体相结合。另外还包括 1 个单次跨膜区和 1 个细胞内尾区。RAGE 以 2 种形式存在于体内:膜结合 RAGE(membrane-bound RAGE, mRAGE)和可溶性 RAGE(soluble RAGE, sRAGE)。RAGE 膜外区,即 sRAGE 的主要功能是与特异配体相结合,但不能参与信号转导。而胞内区域较小,富含电荷,能够结合多种细胞内信号分子,与 RAGE 的信号转导有关<sup>[3]</sup>。由于 sRAGE 可结合配体但不参与细胞内信号转导,因此可同 RAGE 竞争性结合配体,防止炎症反应的发生。

**1.2 RAGE 的表达** RAGE 在人体内有 20 种剪接形式,在鼠类中有 17 种,组织类型决定了剪接形式的表达。RAGE 在胚胎发育期的许多组织中高表达,成年后则在肺组织中大量表达,除肺部以外的其他组织表达降低<sup>[4]</sup>。研究发现,RAGE 的表达主要定位于 I 型肺泡上皮细胞基底膜,因此 RAGE 被认为是 I 型肺泡上皮细胞的特异性标志物。II 型肺泡上皮细胞、血管平滑肌细胞、气道平滑肌细胞、内皮细胞、神经细胞、免疫细胞如巨噬细胞、树突状细胞、嗜酸性粒细胞、T 细胞及 B 细胞中均有 RAGE 的表达<sup>[5]</sup>。许多细胞和组织通过 RAGE 配体的局部表达激活诱导 RAGE 表达。许多炎症性疾病如糖尿病、血管疾病、肿瘤及神经变性疾病等可上调 RAGE 的表达<sup>[6]</sup>,而肺癌及肺纤维化患者肺内 RAGE 通常呈低表达<sup>[7]</sup>。

**1.3 RAGE 配体** RAGE 是 AGEs 的受体,但仍可结合多种内源性配体,因此又被称为模式识别受体。RAGE 对配体的识别主要是通过细胞膜上 3 种结构域实现,其结合的配体再与其他受体结合,形成了复杂的 RAGE 配体轴<sup>[8]</sup>。RAGE 的常见配体包括 AGEs、S100/calgranulin 蛋白和高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1)<sup>[9]</sup>。AGEs 是糖醛糖,通常为葡萄糖上的羰基与蛋白质上的氨基由非酶介导反应形成,即美拉德反应<sup>[10]</sup>。糖尿病患者血糖水平升高可引起 AGEs 水平升高。年龄和氧化应激也可提高 AGEs 水平。S100 蛋白是最先被发现的可与内皮上的 RAGE 相互作用的一种小分子钙结合蛋白。通常定位于炎症部位,由活化的炎性细胞释放,在炎症状态下升高。S100 蛋白可激活多种组织中的 RAGE 从而引发炎症反应,包括

肺动脉平滑肌细胞中的 S100A4、气道上皮细胞的 S100A12 和角质细胞的 S100A9<sup>[8]</sup>。

其他可与 RAGE 结合的配体包括胶原蛋白 I、胶原蛋白 IV 和细胞外基质中的层粘连蛋白。RAGE 与配体结合刺激下游信号通路开放依赖于配体的识别、结合方式、发生炎症反应的组织类型及配体的低聚状态。RAGE 配体不会降解或变化,因此随着 RAGE 配体的积累,炎症区域的炎症反应不断扩大<sup>[11]</sup>。

**1.4 RAGE 的生物学功能** RAGE 与不同配体结合后激活不同的细胞内信号途径,引发不同效应。研究最为广泛的是细胞炎症反应扩增效应。在上皮细胞、单核巨噬细胞和神经细胞中,RAGE 与配体结合后可激活 NADPH 氧化酶引起细胞内 ROS 产生增多,最终促使 NF- $\kappa$ B 入核,调节重要目的基因的表达,如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等,这些细胞因子可促进炎症和肿瘤的发生<sup>[8]</sup>。同时,NF- $\kappa$ B 也是 RAGE 基因的核转录因子,可上调 RAGE 基因的表达<sup>[11]</sup>。因此,RAGE-配体结合后可通过正反馈调节使信号级联反应持续发生,这种正反馈环可促进许多炎症性疾病发生相应的病理生理变化。RAGE 还可通过激活下游的 VCAM-1、COX-2/mPGEs-1 及 JNK 通路引起炎症反应,对白细胞黏附和炎症细胞募集起到直接或间接作用。同时,RAGE 不仅是维持先天免疫反应重要生物学分子,获得性免疫也依赖于 RAGE 的信号转导<sup>[12]</sup>。

## 2 RAGE 与肺部疾病

**2.1 RAGE 与哮喘** 两项基因组研究表明 RAGE 在哮喘的发病中起着重要作用。RAGE 配体结合域中 rs2030600 基因的单核苷酸多态性与 FEV<sub>1</sub> 下降相关<sup>[13-14]</sup>。该序列突变导致氨基酸 82 位上丝氨酸被甘氨酸取代(G82S),使 RAGE 与配体的亲和力增加,炎症反应增强<sup>[13]</sup>。成人及儿童哮喘患者痰液中的内源性 sRAGE 水平亦有所升高,并与疾病严重程度相关<sup>[14]</sup>。

RAGE 配体也与哮喘具有相关性。一项研究显示,HMGB1 可促进哮喘患者嗜酸性粒细胞在肺部积聚,痰液中 HMGB1 水平和 TNF- $\alpha$ 、IL-5、IL-13 呈正相关。该研究还表明,哮喘患者痰液中升高的 HMGB1 水平与疾病严重程度和肺部炎症细胞数量呈正相关<sup>[15]</sup>。

另一项针对哮喘患者及健康对照组的研究进一步证实了此观点。S100A8/A9 是与 RAGE 结合的异源二聚体复合物,与哮喘的气道重塑及炎症反应有关<sup>[8]</sup>。此外,嗜酸性粒细胞产生的 S100A12 也通过 RAGE 途径促进肺部的肥大细胞脱颗粒及 IgE 介导的免疫反应。与非哮喘患者相比,哮喘患者痰液中 S100A12 升高,患者肺部的 S100A12+型嗜酸性粒细胞更多<sup>[16]</sup>。

许多研究利用小鼠哮喘模型对 RAGE 促进哮喘发病的分子机制作出了解释。用室内尘螨提取物处理野生型和 RAGE 敲除小鼠,野生型小鼠受乙酰胆碱攻击后,小鼠气道嗜酸性粒细胞增多、杯状细胞增生,肺功能受损,RAGE 缺失小鼠的气道生理及组织学表现则正常<sup>[17]</sup>。IL-5 和 IL-13 可刺激嗜酸性粒细胞募集和黏液分泌,野生型小鼠中两种因子均有升高,RAGE 缺失小鼠中两者无明显变化,提示 RAGE 在这两种细胞因子的生成中起着重要作用。嗜酸性粒细胞活化趋化因子在 RAGE 缺失小鼠中亦无升高,但在野生型小鼠中水平升高。对 RAGE 缺失小鼠的进一步研究表明 RAGE 促进肺内 IL-33 的表达并可调节 IL-33 下游炎症信号传导<sup>[18]</sup>。因此,RAGE 在过敏性气道炎症的早期启动中发挥着重要作用。上皮衍生细胞因子 IL-25、IL-33 和胸腺基质淋巴细胞生成素激活 2 型免疫淋巴细胞(group 2 innate lymphoid cells, ILC2s)后可分泌大量 IL-5 及 IL-13,因此 ILC2s 被看作是过敏性哮喘发病机制中的重要成分,过敏原刺激后,RAGE 可促进小鼠肺内 ILC2s 的积累<sup>[19]</sup>。然而还需要更多的研究来证明 RAGE 是否参与 ILC2s 向肺部的募集,或是 RAGE 是否在过敏性气道反应期间参与肺内固有的 ILC2s 的扩展和生长。

现有的研究表明,RAGE 是人与小鼠模型的过敏性气道反应的早期关键介质,其在支气管哮喘中的研究成为了新焦点,但仍需要更多的研究来充分证实 RAGE 在哮喘发病机制的复杂旁路中所起的作用。

**2.2 RAGE 与囊性肺纤维化** 研究表明,AGER 基因多态性与囊性肺纤维化患者疾病严重程度有关。AGER-429T/C 与 FEV<sub>1</sub> 下降及 AGER 启动子活性增加有关。AGER-374T/A 突变可致囊性肺纤维化患者肺内 RAGE 表达增加,IgE 水平升高<sup>[20]</sup>。因此,可假设 RAGE 介导的过敏性气道炎症反应增加使囊性

肺纤维化(cystic fibrosis, CF)患者更易受到环境中过敏原及病原菌的影响。RAGE 介导的炎症反应使 CF 患者暴露于易感环境,更易出现感染,这种机会性感染导致 RAGE 炎症通路进一步激活。同时,CF 患者肺内抗炎受体 sRAGE 缺乏,配体可通过与 RAGE 自由结合产生信号<sup>[21]</sup>。Makam 等<sup>[22]</sup>发现,相比健康人群,CF 患者痰液中的中性粒细胞分泌型 RAGE 配体 S100A12 水平较高,急性加重的 CF 患者该配体水平更高。经抗生素治疗后痰中 S100A12 水平骤减,提示抗感染治疗可缓解 RAGE 介导的炎症信号。急性真菌感染的囊性肺纤维化小鼠模型中 S100B-RAGE 水平上调<sup>[21]</sup>。S1001B 和 RAGE 的高表达是由缺氧引起的,补充外源性 sRAGE 后,真菌感染负担及炎症反应均减弱。因此,RAGE 的过量表达及 sRAGE 缺乏可导致 CF 患者炎症反应增强,肺功能进一步下降。

**2.3 RAGE 与急性呼吸窘迫综合征** 急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的特点是上皮屏障破坏,内皮通透性和肺泡液清除功能受损<sup>[23]</sup>。通过动物和人的研究发现,RAGE 与 ARDS 相关,已成为 I 型肺泡上皮细胞损伤的一种标记物。Uchida 等<sup>[24]</sup>报道 RAGE 在 ARDS 患者肺水肿液和血浆中高表达,并且肺水肿液中的表达水平显著高于血浆。在多种小鼠模型和 ARDS 患者中,支气管肺泡灌洗液 RAGE 水平升高与肺损伤程度相关。RAGE 基因敲除小鼠中,高氧诱导的 ARDS 发生率和整体死亡率较低,表明只有完整的 RAGE 信号传导通路才能促进 ARDS 患者肺部炎症反应及组织破坏。还有研究发现,RAGE 基因敲除小鼠在一定程度上可免受革兰阳性及阴性菌感染<sup>[25]</sup>。然而,脂多糖诱导的 ARDS 在野生型和 RAGE 基因敲除小鼠中的发生率相同,这些研究表明 RAGE 介导的炎症与细菌诱导的分子模式相关,而不是与脂多糖诱导相关<sup>[26]</sup>。ARDS 患者受损的 AT1 细胞释放的 HMGB1、S100A12 及 sRAGE 水平在全身系统及肺局部均升高,血浆 RAGE 水平与肺损伤严重程度及死亡率增加相关<sup>[26]</sup>。随着 ARDS 治疗显效,血浆 RAGE 水平下随之下降,因此,RAGE 不仅可作为疾病严重程度及预后判断的标记物,也可帮助判断疾病疗效。

**2.4 RAGE 与支气管肺发育不良** 支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)的发病机制



目前仍不清楚,目前认为,肺部炎症、氧中毒和机械应激创伤会破坏肺部正常发育,导致气道和脉管系统发育不良。研究表明,RAGE 表达在肺部正常发育中起着重要作用。新生大鼠与成年大鼠相比,RAGE 表达随肺部发育而升高,将大鼠暴露于慢性高氧环境中,RAGE 表达被阻断。由于气道发育不全,RAGE 过表达发生较早是致命的,RAGE 过表达将导致初生小鼠肺泡空间扩大,引起类似 COPD 的改变<sup>[27]</sup>。新生儿气管吸出物中高水平的 RAGE 配体、HMGB1 与 BPD 的发病率增加相关,表明 RAGE 信号可能在 BPD 的发病中起作用<sup>[28]</sup>。由此可见,过度通气引起的肺部应激可能激活 RAGE 信号,导致 RAGE 表达增加,肺发育中断及支气管肺发育不良。此外,高氧可抑制 RAGE 表达,从而防止 AT1 细胞分化和肺泡化。RAGE 在 BPD 中的作用仍有待研究,其在早期肺发育和炎症信号易感性中的关键作用将成为未来研究的重要方向。

**2.5 RAGE 与间质性肺疾病** 肺纤维化是由组织损伤引起的错误重塑、修复和再生过程。与其他肺部炎症性疾病相反,与健康对照组相比,纤维化患者的肺组织匀浆和支气管肺泡灌洗液中 RAGE 蛋白水平降低<sup>[29]</sup>。特发性肺间质纤维化稳定期和急性加重期患者的 RAGE 基因表达减弱<sup>[30]</sup>。在大龄小鼠中,RAGE 缺失导致肺自发性纤维化样改变,表明 RAGE 有防止肺纤维化的作用<sup>[31]</sup>。

在多项包括博来霉素、石棉和二氧化硅所致肺损伤/纤维化试验模型中,小鼠肺内 RAGE 表达显著下降。但这些模型中,RAGE 的作用有所差异。RAGE 缺失对二氧化硅诱导的纤维化无影响,对石棉诱导的纤维化影响最大,而对博来霉素诱导的纤维化有保护作用。RAGE 在不同肺纤维化模型中作用不同的原因仍然未知,但推测与 RAGE 在细胞内的黏附与聚集功能相关。RAGE 对细胞是否有害或有保护作用可能取决于细胞暴露的损伤类型<sup>[29]</sup>。

RAGE 被认为在上皮与间质的转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)中发挥作用,EMT 是间质性肺疾病促进纤维化的关键机制。RAGE 基因敲除小鼠可免受博来霉素诱导的损伤,基因敲除小鼠的 AT2 细胞并非同野生型小鼠细胞进行 HMGB1 诱导的 EMT<sup>[32]</sup>。另一方面,用 TGF- $\beta$  和前炎症细胞因子刺激 AT2 样细胞可诱导具有 EMT 特征的细胞骨重排,降低 RAGE 表达<sup>[32]</sup>。

总之,在肺纤维化的患者和动物模型中,RAGE 表达均有下调。肺内 RAGE 水平降低可能是由于基因下调和/或 AT2 细胞向 AT1 细胞的转分化结果或继发于正常黏附功能受损引起的 AT1 细胞缺乏。这种细胞分离和细胞分化模式的变化可以通过诸如 EMT 的过程来促进,因为 EMT 可促进不适当的修复机制,导致基质沉积和受损的上皮再生。

**2.6 RAGE 与肺癌** 许多研究表明 RAGE 信号通路通过促进慢性炎症、损伤细胞通讯以及异常激活细胞存活途径从而促进肿瘤发生<sup>[33]</sup>。然而 RAGE 在肺恶性肿瘤中扮演着相反的角色。研究发现,肺癌患者,尤其是非小细胞肺癌和腺癌患者,RAGE 表达显著下调<sup>[34-35]</sup>。此外,已经证实,RAGE 的过量表达可降低肺癌细胞增殖和肿瘤生长<sup>[36]</sup>。尽管 RAGE 在肺癌中表达下降,但其与增生相关的配体水平升高,并且是预后不良的指标。原因可能是肺癌细胞主要为支气管上皮细胞,其通常不表达 RAGE。RAGE 表达明显降低可能与这些非 RAGE 表达细胞的增生相关。因此,RAGE 配体可能促进肺癌的肿瘤进程,还需进一步研究证实 RAGE 作为肺癌诊断和治疗的生物标记物的潜在价值。此外,RAGE 配体的靶向治疗可能为肺癌治疗提供新的途径。

**2.7 RAGE 与慢性阻塞性肺疾病** 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种呼吸系统异质性疾病,是一种与暴露于香烟、烟雾环境有关的阻塞性肺疾病。RAGE 轴在 COPD 的发生发展中起着重要作用。COPD 患者的 RAGE 及其配体表达增强及肺内 sRAGE 表达降低表明 RAGE 信号传导促进 COPD 的慢性炎症反应<sup>[37]</sup>。烟雾刺激激活 RAGE 信号传导,促进炎症反应。暴露于香烟烟雾中的 RAGE 缺失小鼠肺组织弹性无明显减少,但中性粒细胞的早期募集受损<sup>[38]</sup>。sRAGE 是保护机体免受吸入性感染的首发机制,然而 COPD 患者与正常吸烟人群相比,sRAGE 水平下降<sup>[37]</sup>。也有研究认为,主要影响 COPD 发展的配体为 HMGB1,吸烟的 COPD 患者 HMGB1 水平显著升高<sup>[5]</sup>。因此,RAGE 与 COPD 的关系还需要进一步研究证实,以便为 COPD 的防治提供理论依据。

### 3 结 语

RAGE 在多种肺部疾病的发生发展中起着重要

作用,随着对其机制的进一步深入研究,RAGE可能成为疾病治疗的有效新靶点之一。循环血中sRAGE含量很低,炎症疾病发生时其水平升高,因此,sRAGE是潜在的生物标记物。在哮喘、慢性缺氧和囊性肺纤维化中应用sRAGE阻断RAGE信号从而发挥治疗效果显示了广阔的前景,但还需要进一步研究来证实其作用。其他抑制剂,如RAGE抗体和RAGE小分子抑制剂(吡唑-5-甲酰胺、TTP488)已在其他组织和疾病模型得到研究,并开始进入人类临床试验治疗阿尔茨海默病。干预RAGE表达的措施主要是通过sRAGE基因敲除或沉默。应用sRAGE、抗RAGE抗体或干扰RAGE与配体结合的抑制剂阻断RAGE的活化,是防止肺部疾病的新策略。进一步探究RAGE在这些肺部疾病中的作用,将会对临床治疗实践产生积极的指导意义。

#### [参考文献]

- [1] Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The RAGE axis: a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature [J]. *Circ Res*, 2010, 106(5): 842-853.
- [2] 庄 微,刘挺松.晚期糖基化终末产物受体在心血管疾病中的研究概况[J]. *东南国防医药*, 2014, 16(6): 629-631.
- [3] Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, *et al.* Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury [J]. *Biochem J*, 2003, 370(3): 1097-1109.
- [4] 廖延年,黄 蹇,黎介寿.晚期糖基化终末产物受体在腹腔感染脓毒症中的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(6): 656-660.
- [5] Ferhani N, Letuve S, Kozhich A, *et al.* Expression of high-mobility group box 1 and of receptor for advanced glycation end products in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(9): 917-927.
- [6] Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, *et al.* The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(7): 949-955.
- [7] Bartling B, Hofmann HS, Weigle B, *et al.* Down-regulation of the receptor for advanced glycation end-products (RAGE) supports non-small cell lung carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(2): 293-301.
- [8] Kang JH, Hwang SM, Chung IY. S100A8, S100A9 and S100A12 activate airway epithelial cells to produce MUC5AC via extracellular signal-regulated kinase and nuclear factor kappaB pathways [J]. *Immunology*, 2015, 144(1): 79-90.
- [9] 王 琼,陈国千,陈静瑜.高迁移率族蛋白B1在肺纤维化中的作用的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(8): 875-879.
- [10] Jin S, Park CO, Shin JU, *et al.* DAMP molecules S100A9 and S100A8 activated by IL-17A and house-dust mites are increased in atopic dermatitis [J]. *Exp Dermatol*, 2014, 23(12): 938-941.
- [11] Repapi E, Sayers I, Wain LV, *et al.* Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(1): 36-44.
- [12] Manfredi AA, Capobianco A, Esposito A, *et al.* Maturing dendritic cells depend on RAGE for in vivo homing to lymph nodes [J]. *J Immunol*, 2008, 180(4): 2270-2275.
- [13] Watanabe T, Asai K, Fujimoto H, *et al.* Increased levels of HMGB-1 and endogenous secretory RAGE in induced sputum from asthmatic patients [J]. *Respir Med*, 2011, 105(4): 519-525.
- [14] El-Seify MY, Fouda EM, Nabih ES. Serum level of soluble receptor for advanced glycation end products in asthmatic children and its correlation to severity and pulmonary functions [J]. *Clin Laborat*, 2014, 60(6): 957-962.
- [15] Milutinovic PS, Alcorn JF, Englert JM, *et al.* The receptor for advanced glycation end products is a central mediator of asthma pathogenesis [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(4): 1215-1225.
- [16] Akirav EM, Henegariu O, Preston-Hurlburt P, *et al.* The receptor for advanced glycation end products (RAGE) affects T cell differentiation in OVA induced asthma [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95678.
- [17] Oczypok EA, Milutinovic PS, Alcorn JF, *et al.* Pulmonary receptor for advanced glycation end-products promotes asthma pathogenesis through IL-33 and accumulation of group 2 innate lymphoid cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(3): 747-756.
- [18] Cayrol C, Girard JP. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy [J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 31: 31-37.
- [19] Lloyd CM, Saglani S. Epithelial cytokines and pulmonary allergic inflammation [J]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 34: 52-58.
- [20] Beucher J, Boelle PY, Busson PF, *et al.* AGER -429T/C is associated with an increased lung disease severity in cystic fibrosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41913.
- [21] Foell D, Seeliger S, Vogl T, *et al.* Expression of S100A12 (EN-RAGE) in cystic fibrosis [J]. *Thorax*, 2003, 58(7): 613-617.
- [22] Makam M, Diaz D, Laval J, *et al.* Activation of critical, host-induced, metabolic and stress pathways marks neutrophil entry into cystic fibrosis lungs [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(14): 5779-5783.
- [23] 金佳佳,吕镗烽,宋 勇.间充质干细胞治疗ARDS作用机制的研究进展[J]. *东南国防医药*, 2017, 19(6): 615-619.
- [24] Uchida T, Shirasawa M, Ware LB, *et al.* Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(9): 1066-1072.

- 1008-1015.
- [25] Reynolds PR, Schmitt RE, Kasteler SD, *et al.* Receptors for advanced glycation end-products targeting protect against hyperoxia-induced lung injury in mice[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 42(5):545-551.
- [26] Calfee CS, Ware LB, Eisner MD, *et al.* Plasma receptor for advanced glycation end products and clinical outcomes in acute lung injury[J]. *Thorax*, 2008, 63(12):1083-1089.
- [27] Baker CD, Alvira CM. Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia: opportunities for lung repair and regeneration[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2014, 26(3):306-314.
- [28] Stogsdill MP, Stogsdill JA, Bodine BG, *et al.* Conditional over-expression of receptors for advanced glycation end-products in the adult murine lung causes airspace enlargement and induces inflammation[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49(1):128-134.
- [29] Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, *et al.* An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(3):376-394.
- [30] Queisser MA, Kouri FM, Konigshoff M, *et al.* Loss of RAGE in pulmonary fibrosis: molecular relations to functional changes in pulmonary cell types[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 39(3):337-345.
- [31] Konishi K, Gibson KF, Lindell KO, *et al.* Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(2):167-175.
- [32] Willis BC, Borok Z. TGF-beta-induced EMT: mechanisms and implications for fibrotic lung disease[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293(3):L525-534.
- [33] Rojas A, Figueroa H, Morales E. Fueling inflammation at tumor microenvironment: the role of multiligand/RAGE axis[J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(3):334-341.
- [34] Schraml P, Bendik I, Ludwig CU. Differential messenger RNA and protein expression of the receptor for advanced glycosylated end products in normal lung and non-small cell lung carcinoma[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(17):3669-3671.
- [35] Stav D, Bar I, Sandbank J. Usefulness of CDK5RAP3, CCNB2, and RAGE genes for the diagnosis of lung adenocarcinoma[J]. *Int J Biol Markers*, 2007, 22(2):108-113.
- [36] Kalea AZ, See F, Harja E, *et al.* Alternatively spliced RAGEv1 inhibits tumorigenesis through suppression of JNK signaling[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(13):5628-5638.
- [37] Morbini P, Villa C, Campo I, *et al.* The receptor for advanced glycation end products and its ligands: a new inflammatory pathway in lung disease? [J] *Mod Pathol*, 2006, 19(11):1437-1445.
- [38] Sambamurthy N, Leme AS, Oury TD, *et al.* The Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Contributes to the Progression of Emphysema in Mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0118979.

(收稿日期:2018-09-17; 修回日期:2018-12-27)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕锺烽)