

息肉状脉络膜血管病变患者房水中 IL-8 及其受体的表达

李 臻, 王少杰, 刘国立, 简 瑞

引用: 李臻, 王少杰, 刘国立, 等. 息肉状脉络膜血管病变患者房水中 IL-8 及其受体的表达. 国际眼科杂志 2019; 19(2): 221-224

作者单位: (448000) 中国湖北省荆门市第一人民医院眼科

作者简介: 李臻, 毕业于浙江大学医学院, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼科。

通讯作者: 李臻. 7889294@qq.com

收稿日期: 2018-07-10 修回日期: 2018-12-25

摘要

目的: 探究息肉状脉络膜血管病变(PCV)患者房水中 IL-8 及其受体 1、2 (CXCR1、CXCR2) 的水平, 并探讨其临床意义。

方法: 选取 2016-04/2018-03 本院收治的 PCV 患者 67 例作为 PCV 组, 另选取白内障患者 50 例作为对照组。采用实时荧光定量 PCR 法检测两组患者房水中 IL-8、CXCR1、CXCR2 mRNA 表达量, 采用国际标准视力表测量所有受试者 BCVA, OCT 检测 CMT, 创建受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 IL-8、CXCR1、CXCR2 对 PCV 的诊断价值; 采用 Logistic 多因素回归分析评估 PCV 发生的危险因素。

结果: 与对照组相比, PCV 组患者房水中 IL-8、CXCR1、CXCR2 mRNA 表达升高, BCVA 降低, CMT 升高 (均 $P < 0.05$)。PCV 组患者房水中 IL-8、CXCR1、CXCR2 水平与 BCVA (LogMAR) 呈正相关 ($r = 0.438, 0.346, 0.385$, 均 $P < 0.05$), 与 CMT 呈正相关 ($r = 0.378, 0.606, 0.357$, 均 $P < 0.05$)。IL-8、CXCR1、CXCR2、BCVA、CMT 是 PCV 发生的危险因素。IL-8、CXCR1、CXCR2 诊断 PCV 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.882、0.860、0.812。

结论: PCV 患者房水中 IL-8、CXCR1、CXCR2 表达均升高, 其不仅与患者 BCVA 和 CMT 相关, 且与 PCV 的发生有关, 可能成为 PCV 的潜在预测指标。

关键词: 息肉状脉络膜血管病变; 白介素-8; 白介素-8 受体; 临床意义

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.2.08

Expression of IL-8 and its receptor in aqueous humor of patients with polypoid choroidal vasculopathy

Zhen Li, Shao-Jie Wang, Guo-Li Liu, Rui Jian

Department of Ophthalmology, Jingmen First People's Hospital, Jingmen 448000, Hubei Province, China

Correspondence to: Zhen Li. Department of Ophthalmology, Jingmen First People's Hospital, Jingmen 448000, Hubei Province, China. 7889294@qq.com

Received: 2018-07-10 Accepted: 2018-12-25

Abstract

• **AIM:** To explore the levels of interleukin-8, interleukin-8 receptor 1, 2 (CXCR1, CXCR2) in aqueous humor of polypoid choroidal vasculopathy (PCV) and their clinical significance.

• **METHODS:** Totally 67 patients with PCV in our hospital were selected as PCV group, and another 50 patients with cataract were selected as control group, fluorescence quantitative PCR (QPCR) was used to detect the expression of IL-8, CXCR1 and CXCR2 mRNAs in aqueous humor of two groups, the best corrected visual acuity (BCVA) of all subjects were measured by the international standard visual acuity chart, optical coherence tomography (OCT) was used to detect foveal retinal thickness (CMT), the receiver operating characteristic curve (ROC) was created to analyze the predictive values of IL-8, CXCR1 and CXCR2 in the occurrence of PCV. Multivariate Logistic regression analysis was used to assess the risk factors for PCV.

• **RESULTS:** Compared with the control group, the expression of IL-8, CXCR1 and CXCR2 mRNA increased in group PCV. BCVA in PCV group decreased and CMT increased ($P < 0.05$). IL-8, CXCR1 and CXCR2 were significantly positively correlated with BCVA ($r = 0.438, 0.346, 0.385$, all $P < 0.05$), IL-8, CXCR1 and CXCR2 were positively correlated with CMT ($r = 0.378, 0.606, 0.357$, all $P < 0.05$). Logistic multivariate regression analysis showed that IL-8, CXCR1, CXCR2, BCVA and CMT were the risk factors of PCV. The AUC of IL-8, CXCR1 and CXCR2 for PCV diagnosis was 0.882, 0.860 and 0.812.

• **CONCLUSION:** The expression of IL-8, CXCR1 and CXCR2 in PCV aqueous humor were all increased, which was not only related to BCVA and CMT in patients, but also related to the occurrence of PCV, and it may become a potential predictor of PCV.

• **KEYWORDS:** polypoid choroidal vasculopathy; interleukin-8; interleukin-8 receptor; clinical significance

Citation: Li Z, Wang SJ, Liu GL, et al. Expression of IL-8 and its receptor in aqueous humor of patients with polypoid choroidal vasculopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(2): 221-224

0 引言

息肉状脉络膜血管病变 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 属于临床常见视网膜病变, 调查显示在亚洲 PCV 发病率为 60%~90%, 患者多出现渗出型视网膜脱离及视网膜出血, 严重者导致视力损害^[1]。PCV 发病原因及危险因素目前尚不明确, 多数研究认为 PCV 是环境、遗传、生物因素相互作用的结果^[2]。近期研究证实, 病理性血管形成是导致 PCV 发生的直接原因, 在受到外界刺激后内皮细胞过度增殖, 导致新生血管形成^[3]。研究证实白介素-8 (interleukin-8, IL-8) 为血管生成因子, 且其受体 CXCR1、CXCR2 也参与血管形成, 三者在内皮细胞生长中发挥重要作用^[4]。然而 IL-8 是否参与 PCV 的发生, 目前尚不明确。因此本研究通过检测 PCV 患者房水中 IL-8、CXCR1、CXCR2 水平, 以明确其在 PCV 发生中的作用。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2016-04/2018-03 在本院进行治疗的 PCV 患者 67 例作为研究对象, 其中男 45 例, 女 22 例; 左眼 32 眼, 右眼 35 眼; 年龄 45~84 (平均 60.84±6.14) 岁; 病程 1~24 (平均 10.36±2.48) mo; 单息肉 37 例, 多息肉 30 例。纳入标准: (1) 视网膜出现红色、橘黄色结节病灶; (2) 吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA) 检测黄斑区发现典型息肉病灶, 且伴脉络膜血管网; (3) 光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检测显示浆液性出血性视网膜色素上皮层脱离。排除标准: (1) 青光眼、白内障、视网膜病变、角膜病变者; (2) 病理性近视、年龄相关性黄斑变性等脉络膜新生血管疾病者; (3) 近期内接受抗血管内皮生长因子 (VEGF)、光动力疗法及手术治疗者; (4) 心、肝、肾脏等严重受损者。另选取同期在本院进行治疗的 50 例白内障患者作为对照组, 其中男 32 例, 女 18 例; 年龄 39~80 (平均 60.57±6.14) 岁; 排除合并青光眼、视网膜脉络膜疾病者。两组研究对象的年龄、性别构成比等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究获得医院伦理委员会批准同意, 研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 PCV 组患者在进行玻璃体腔注射前抽取房水 150 μ L; 对照组患者在进行白内障手术治疗前抽取房水 150 μ L, 所有样品均保存在-80 $^{\circ}$ C 冰箱中备用。

1.2.2 实时荧光定量 PCR 检测 房水中 IL-8、CXCR1、CXCR2 表达参照 RNA 提取试剂盒 (美国 Thermo Fisher Scientific) 说明书提取房水总 RNA, 并反转录为 cDNA, 用 Primer3 软件设计荧光定量 PCR 引物, 见表 1。反应体系 (20 μ L): 2 \times SYBR Mix 10 μ L, 10 倍稀释 cDNA 1 μ L, 上下游引物各 0.5 μ L, H₂O 8 μ L。每个样品设置 3 个重复孔。在 Rotor-Gene3000 real-time PCR 仪 (德国 QIAGEN 公司, 型号: Rotor-Gene Q) 上进行反应, 程序设定为: 95 $^{\circ}$ C 预变性 10s, 95 $^{\circ}$ C 10s, 62 $^{\circ}$ C 20s, 72 $^{\circ}$ C 2min, 共 35 个循环。反应结束后保存数据, 利用仪器自带软件分析数据, 采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算 IL-8、CXCR1、CXCR2 mRNA 相对表达量。

1.2.3 最佳矫正视力和中心凹视网膜厚度检测 所有患者入院后均采用国际标准视力表测量最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA), 并换算为 LogMAR 视力。

表 1 引物序列

基因	引物	序列 (5'-3')
IL-8	Forward	ATGACTTCCAAGCTGGCCGTG
	Reverse	CTCTTCAAAAACCTTCTCC
CXCR1	Forward	GAGGTTGTGTGTGGAAGGTG
	Reverse	AGGTTGATGTTTTGGCAGTG
CXCR2	Forward	TGGGCAACAATACAGCAAACCT
	Reverse	GCACCTAGGCAGGAGGTCTTA
β -actin	Forward	TCCTCCCTGGAGAAGAGCTA
	Reverse	TCAGGAGGAGCAATGATCTTG

表 2 两组患者 IL-8、CXCR1、CXCR2 mRNA 表达比较 $\bar{x}\pm s$

组别	IL-8	CXCR1	CXCR2
PCV 组	1.25±0.06	1.46±0.04	1.33±0.09
对照组	0.57±0.13	0.42±0.11	0.48±0.12
<i>t</i>	37.798	71.405	43.798
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

注: 对照组: 白内障患者。

采用 OCT 扫描仪检测中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT), 扫描时以中心凹视网膜为主, 采用 6mm \times 6mm 3D 模式, 纵向、横向分辨率分别为 3.87、11.4 μ m, 扫描深度设定为 2mm, 记录 CMT, 每位患者重复测量 3 次, 取平均值。

统计学分析: 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料用百分数表示, 组间比较采用卡方检验。采用 Pearson 相关性分析对 IL-8、CXCR1、CXCR2 表达与 BCVA、CMT 的关系进行分析。创建受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 分析 IL-8、CXCR1、CXCR2 对 PCV 的诊断价值。采用 Logistic 多因素回归分析评估影响 PCV 发生的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者房水中 IL-8、CXCR1、CXCR2 mRNA 水平比较 与对照组相比, PCV 组患者房水中 IL-8、CXCR1、CXCR2 mRNA 表达水平明显升高, 差异均有统计学意义 ($P<0.001$), 见表 2。

2.2 两组患者 BCVA 和 CMT 的比较 对照组患者 BCVA (0.09 \pm 0.02) 显著优于 PCV 组 (0.19 \pm 0.02), CMT (266.86 \pm 20.42 μ m) 显著低于 PCV 组 (386.15 \pm 21.79 μ m), 差异均有统计学意义 ($t=26.755, 30.085$, 均 $P<0.001$)。

2.3 PCV 患者房水中 IL-8、CXCR1、CXCR2 水平与 BCVA、CMT 的相关性分析 PCV 患者房水中 IL-8、CXCR1、CXCR2 水平与 BCVA (LogMAR) 呈正相关 ($r=0.438, P<0.01; r=0.346, P=0.013; r=0.385, P=0.002$), 与 CMT 呈正相关 ($r=0.378, P=0.005; r=0.606, P<0.01; r=0.357, P=0.011$), 见图 1。

2.4 影响 PCV 发生的多因素分析 以 PCV 发生作为因变量, 将年龄、性别、IL-8 等指标作为自变量进行 Logistic 多因素回归分析, 结果显示 IL-8、CXCR1、CXCR2、BCVA、CMT 是影响 PCV 发生的危险因素, 见表 3。

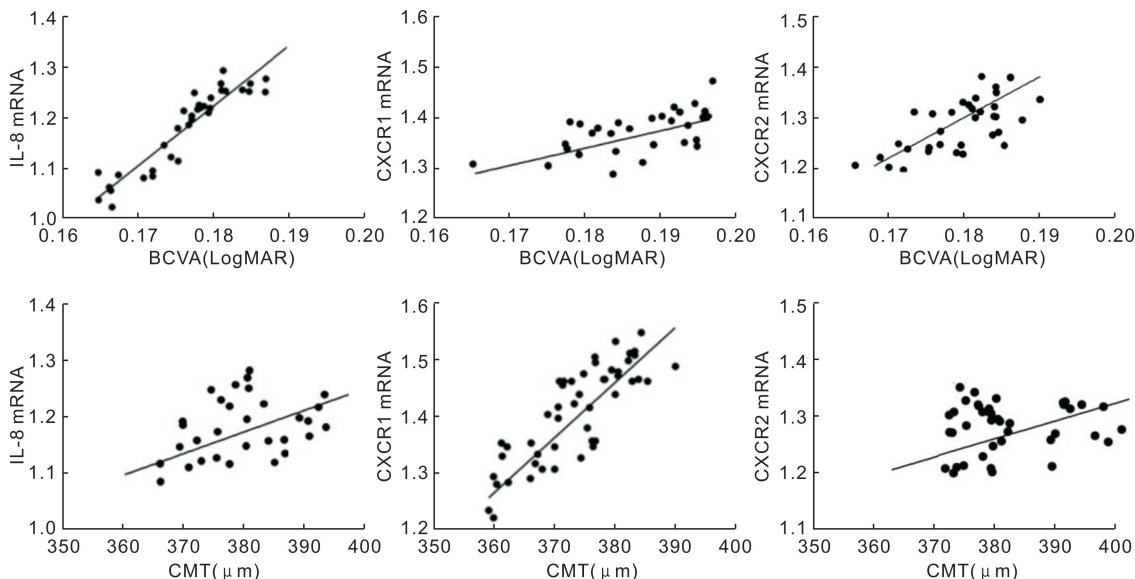


图1 PCV患者房水中IL-8、CXCR1、CXCR2与BCVA、CMT相关性分析。

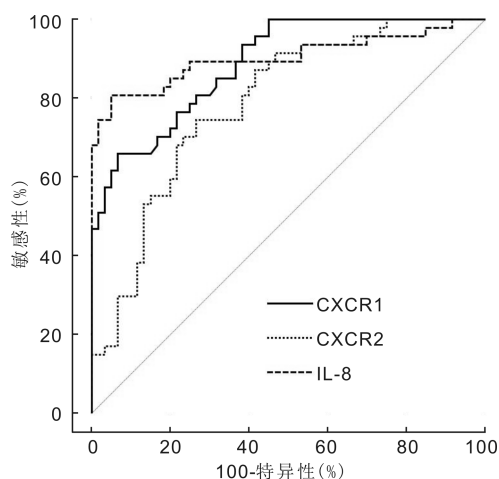


图2 IL-8、CXCR1、CXCR2诊断PCV的ROC曲线。

表3 影响PCV发生的多因素Logistic回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.128	0.249	0.264	0.189	1.137	1.106~1.169
性别	0.169	0.115	2.160	0.074	1.184	1.059~1.323
CMT	0.566	0.427	1.757	0.019	1.762	1.349~2.302
BCVA	0.613	0.439	1.949	<0.001	1.846	1.156~2.947
IL-8	0.783	0.526	2.216	<0.001	2.053	1.687~2.498
CXCR1	0.851	0.409	4.329	<0.001	2.341	1.368~4.006
CXCR2	0.797	0.432	1.844	<0.001	2.219	1.336~3.685

2.5 IL-8、CXCR1、CXCR2对PCV的诊断价值 ROC曲线分析显示,IL-8、CXCR1、CXCR2对PCV具有一定诊断价值。IL-8诊断PCV的曲线下面积(AUC)为0.882($P < 0.01$),敏感性为80.60%,特异性为88.06%;CXCR1诊断PCV的AUC为0.860($P < 0.01$),敏感性为76.11%,特异性为83.58%;CXCR2诊断PCV的AUC为0.812($P < 0.01$),敏感性为71.64%,特异性为85.07%,见图2、表4。

3 讨论

PCV属于一种特殊眼底疾病,病情严重则会影响到患者视力,甚至导致失明,近年来我国发病率逐年升高^[5]。PCV发病机制较复杂,具体机制尚不明确。研究认为,

表4 IL-8、CXCR1、CXCR2对PCV的诊断价值

检测指标	AUC	标准误	95%CI	Z	P
IL-8	0.882	0.033	0.847~0.916	12.203	<0.01
CXCR1	0.860	0.029	0.809~0.923	2.085	<0.01
CXCR2	0.812	0.043	0.746~0.855	7.171	<0.01

PCV 息肉状的病灶主要与色素上皮发生慢性退行性变、炎症反应有关,也有研究发现眼局部的一些细胞因子和趋化因子会在PCV发病过程中发生变化^[6-7]。赵敏等^[8]研究显示,PCV发病过程中,外周血中的趋化因子、血管形成因子均发生异常。IL-8参与血管内皮形成、血管炎症反应,而其是否与PCV有关,目前未见报道,因此本研究以IL-8为切入点探索PCV的发病机制,为PCV的治疗提供新线索和新靶标。

IL-8属于趋化因子家族成员,能够通过不同方式调控血管形成。研究证实,IL-8与肿瘤转移、血管形成密切相关^[9]。体外研究显示,无炎症发生情况下,内皮细胞培养时添加IL-8能够诱导血管内皮细胞发生增殖及趋化反应^[10]。动物实验研究显示,IL-8可直接诱导血管形成^[11]。另有研究显示,转染IL-8的肿瘤细胞可迅速生成新生血管^[12]。Choi等^[13]认为,IL-8为血管形成的重要因子,体外培养微血管内皮细胞诱导其凋亡时,添加IL-8后能够使凋亡细胞数量明显减少,此外IL-8能够刺激内皮血管细胞增殖。以上研究均提示IL-8与血管形成、血管病变密切相关。本研究结果显示,PCV患者房水中IL-8 mRNA表达明显升高,表明房水中IL-8的异常可能与PCV有关。张亚芳等^[14]发现PCV患者血清中IL-8水平与正常者并无明显差异,这与本研究结果不一致,分析原因可能为PCV病变后房水中IL-8进入血清后其水平可能受到其他因素影响,因此造成血清IL-8水平无差异。进一步研究发现,PCV患者房水中IL-8水平与BCVA(LogMAR)、CMT呈显著正相关,说明随着BCVA(LogMAR)、CMT的升高,IL-8分泌升高,提示IL-8表达与患者视力、视网膜状况有关,也可能与PCV的进展有关。Logistic回归分析显示,IL-8为PCV发生的独立危险

因子。以上结果提示房水中 IL-8 参与 PCV 的发生,且其表达上调与视力、视网膜病变程度有关。

CXCR1、CXCR2 基因为 CXCR 家族中的重要成员,均定位于染色体 2q35,在单核细胞、T 淋巴细胞、嗜碱性粒细胞、中性粒细胞表面表达^[15]。CXCR1 和 CXCR2 均为 IL-8 受体,与 IL-8 都有高度的亲和性,IL-8 与 CXCR1 和 CXCR2 结合后通过相互作用,调节下游信号通路,发挥生物学功能。CXCR1/2 与 IL-8 结合被激活使 CXCR1/2 胞浆区构象改变,随后 G 蛋白释放二磷酸鸟苷 (guanosine diphosphate, GDP) 结合三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP),活化效应蛋白催化三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 产生环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP);活化磷脂酶 C 将细胞膜上磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2) 水解成肌醇三磷酸 (inositol-1,4,5-trisphosphate, IP3),导致细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,激活钙调蛋白激酶,升高蛋白质磷酸化水平,使效应细胞发生迁移、脱离,分泌活性产物,进而参与机体炎症、血管形成、肿瘤迁移等生理过程。关于肠道炎症疾病的研究发现,IL-8 与 CXCR2 相互作用,进而促使炎性细胞向肠黏膜转移和浸润,加速肠道炎症反应^[16]。在肿瘤组织中,IL-8 与受体 CXCR1、CXCR2 结合后可促使微环境中血管形成,促进细胞迁移、侵袭,从而促进肿瘤细胞的生长、转移^[17]。癌细胞研究显示,上调 CXCR1/2 可增加癌细胞对 IL-8 反应性,加速疾病进展^[18]。采用 CXCR1/2 拮抗剂 G31P 封闭 CXCR1/2 后,可降低 IL-8 表达水平,同时降低肿瘤细胞侵袭、转移能力^[19]。研究显示,CXCR1 和 CXCR2 可在内皮细胞表达,且在血管生长、烧伤愈合、血管生成中发挥重要作用^[20]。体外移植实验显示,CXCR1 和 CXCR2 可在受损皮肤角质层表达,且可通过调控 Th1/Th2 调节角质层细胞的表达^[21]。然而二者是否与 PCV 的发生有关,目前尚未有报道。本研究发现,PCV 患者房水中 CXCR1 和 CXCR2 mRNA 表达明显升高,表明房水中 IL-8 受体 CXCR1 和 CXCR2 的异常表达与 PCV 可能有关。进一步研究发现,PCV 患者房水中 CXCR1 和 CXCR2 的表达水平与 BCVA (LogMAR) 呈正相关,与 CMT 呈正相关,说明随着 BCVA 降低、CMT 的升高,CXCR1 和 CXCR2 表达逐渐升高,提示患者视力、视网膜状况能够影响房水中 CXCR1 和 CXCR2 的表达,CXCR1 和 CXCR2 可能与 PCV 的进展有关。Logistic 回归分析显示,CXCR1 和 CXCR2 为 PCV 发生的独立危险因素。以上结果提示房水中 CXCR1 和 CXCR2 参与 PCV 的发生,且与病程进展有关。此外,ROC 曲线分析显示,IL-8、CXCR1、CXCR2 诊断 PCV 的 AUC 分别 0.882、0.860、0.812,提示 PCV 患者房水中 IL-8、CXCR1、CXCR2 对 PCV 诊断均有一定价值,可能是 PCV 的潜在诊断标志物。

综上所述,PCV 患者房水中 IL-8、CXCR1、CXCR2 表达上调可能与 PCV 的发生有关,有望成为 PCV 早期诊断及治疗的潜在靶点和诊断指标。但本研究仅从临床水平研究 IL-8 及其受体在 PCV 诊断中的临床意义,并未从分子机制上进行深入研究,有待后续进一步探究。

参考文献

- 1 颜昕,赵博军.息肉状脉络膜血管病变.中国实用眼科杂志 2015;33(11):1205-1209
- 2 陈曦,蒋沁,姚进.息肉状脉络膜血管病变的现状和进展.国际眼科杂志 2013;13(3):481-484
- 3 王素贞,周华祥,王杰,等.息肉状脉络膜血管病变的研究进展.中医耳鼻咽喉杂志 2016;6(3):152-156
- 4 陈瀚文.CXCL-8 及其受体 CXCR1、CXCR2 在胃癌血管新生中作用.安徽理工大学 2013
- 5 陈奇,杨建军,李敏.息肉状脉络膜血管病变的诊治现状与进展.国际眼科杂志 2017;17(8):1457-1460
- 6 马楠,陈有信.息肉样脉络膜血管病变伴视网膜色素上皮撕裂的临床特征.中华眼底病杂志 2015;31(4):387-388
- 7 田蓉,韩若安,陈有信.特发性脉络膜新生血管患者血清中血管内皮生长因子和色素上皮衍生因子的表达.中华眼底病杂志 2013;29(1):88-89
- 8 赵敏,白玉婧,王斌,等.年龄相关性黄斑变性及息肉状脉络膜血管病变患者房水中不同亚型 VEGF 含量的测定.中华实验眼科杂志 2014;32(12):1084-1087
- 9 宋钊,庞婷婷,范右飞,等.IL-8 与肺动脉高压大鼠血管重构和血管新生的关系.新医学 2013;44(7):508-512
- 10 何乐,邹战明,乔金增,等.内皮源 IL-8 对 PCV2 感染猪血管内皮细胞迁移的影响.北京农学院学报 2015;30(3):40-43
- 11 费文君,袁丽萍,鹿玲,等.鬼针草总黄酮对过敏性紫癜患儿血清 IgA1 诱导血管内皮细胞损伤的保护作用.中国中西医结合杂志 2016;36(2):183-187
- 12 Gujam FJA, Going JJ, Mohammed ZMA, et al. Immunohistochemical detection improves the prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in primary ductal breast cancer. *BMC Cancer* 2014;14(1):676-682
- 13 Choi SH, Park JY, Kang W, et al. Knockdown of HIF-1 α and IL-8 induced apoptosis of hepatocellular carcinoma triggers apoptosis of vascular endothelial cells. *Apoptosis* 2015;21(1):85-95
- 14 张亚芳,操盛春,张晓斌,等.息肉状脉络膜血管病变患者血清中常见趋化因子的变化.湖北科技学院学报(医学版) 2017;31(3):200-202
- 15 韩忠燕,王健.中性粒细胞 CXCR1、CXCR2 活化及其信号传导.中国微生物学杂志 2013;25(8):975-978
- 16 朱锋,王晓兵,刘适,等.CXC 趋化因子受体 2 和白细胞介素-8 在炎症性肠病患者中的表达及其意义.胃肠病学 2016;21(6):331-335
- 17 边月红,黄淑红,杨凌,等.趋化因子 IL-8 和受体 CXCR1、CXCR2 在胃肠和肝肿瘤中的表达.山东大学学报(理学版) 2012;47(3):24-29
- 18 Saintigny P, Massarelli E, Lin S, et al. CXCR2 expression in tumor cells is a poor prognostic factor and promotes invasion and metastasis in lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 2013;73(2):571-582
- 19 Jamieson T, Clarke M, Steele CW, et al. Inhibition of CXCR2 profoundly suppresses inflammation-driven and spontaneous tumorigenesis. *J Clin Invest* 2012;122(9):3127-3144
- 20 Yamada K, Maishi N, Akiyama K, et al. CXCL12-CXCR7 axis is important for tumor endothelial cell angiogenic property. *Int J Cancer* 2015;137(12):2825-2836
- 21 Clarke CN, Kuboki S, Tevar A, et al. CXC chemokines play a critical role in liver injury, recovery, and regeneration. *Am J Surg* 2009;198(3):415-419