

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.03.002

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201201.1747.008.html\(2020-12-02\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201201.1747.008.html(2020-12-02))

结核分枝杆菌对 miR-21 和 TLR-4/NF- κ B 信号通路的影响研究*

麦 叶¹, 林瑶瑶¹, 刘海林¹, 钟有清²

(1. 海南省中医院重症医学科, 海口 570203; 2. 海南医学院第一附属医院呼吸内科, 海口 570102)

[摘要] **目的** 研究结核分枝杆菌(Mtb)H37Rv 及 BCG 感染 RAW264.7 和 THP-1 细胞后,对 miR-21 表达及 Toll 样受体(TLR)-4/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路的影响。**方法** 体外培养 RAW264.7 和 THP-1 细胞及 Mtb H37Rv、BCG;建立 Mtb 感染 RAW264.7 和 THP-1 细胞模型;RAW264.7 及 THP-1 细胞分别分为对照组,H37Rv 感染组,BCG 感染组;利用流式细胞仪检测细胞凋亡率;实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 miR-21、TLR4、NF- κ B mRNA 表达;利用 ELISA 检测感染 12 h 后细胞上清液、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-10 水平。**结果** 与对照组比较,H37Rv 感染组及 BCG 感染组 RAW264.7、THP-1 细胞凋亡率均明显升高($P < 0.05$)。与 H37Rv 感染组比较,BCG 感染组 THP-1 细胞凋亡率明显升高,RAW264.7 凋亡率明显降低($P < 0.05$)。在 RAW264.7 细胞中,BCG 感染组及 H37Rv 感染组 miR-21 低表达,而 TLR4、NF- κ B mRNA 高表达,且 BCG 感染组 TLR4、NF- κ B mRNA 较 H37Rv 感染组高表达($P < 0.05$)。在 THP-1 细胞中,BCG 感染组及 H37Rv 感染组 miR-21 低表达,TLR4、NF- κ B mRNA 高表达,且 BCG 感染组 TLR4、NF- κ B mRNA 较 H37Rv 感染组高表达($P < 0.05$)。在 RAW264.7 细胞中,BCG 感染组及 H37Rv 感染组 TNF- α 、IL-6、IL-10 表达水平均明显升高,BCG 感染组 TNF- α 、IL-6 表达水平较 H37Rv 感染组明显降低,IL-10 明显升高($P < 0.05$)。在 THP-1 细胞中,BCG 感染组及 H37Rv 感染组 TNF- α 、IL-6、IL-10 表达水平均明显升高,BCG 感染组 TNF- α 、IL-6 表达水平较 H37Rv 感染组明显升高,IL-10 明显降低($P < 0.05$)。**结论** Mtb 感染巨噬细胞后,可能通过抑制机体 miR-21 表达,从而激活 TLR-4/NF- κ B 信号通路,促进巨噬细胞凋亡。

[关键词] 结核分枝杆菌;miR-21;TLR-4/NF- κ B 信号通路;细胞凋亡**[中图分类号]** R563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)03-0367-05

Study on the effect of Mycobacterium tuberculosis on miR-21 and TLR-4/NF- κ B signaling pathway*

MAI Ye¹, LIN Yaoyao¹, LIU Hailin¹, ZHONG Youqing²

(1. Department of ICU, Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou, Hainan 570203, China; 2. Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570102, China)

[Abstract] **Objective** To study the effects of Mycobacterium tuberculosis (Mtb) H37Rv and BCG infecting RAW264.7 and THP-1 cells on the expression of miR-21 and Toll-like receptor (TLR)-4/nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway. **Methods** RAW264.7 and THP-1 cells, Mtb H37Rv and BCG were cultured in vitro; the model of RAW264.7 and THP-1 cells infected with Mtb were established; RAW264.7 and THP-1 cells were divided into the control group, the H37Rv infection group and the BCG infection group, respectively. The apoptotic rate was detected by flow cytometry, the expressions of miR-21, TLR4 and NF- κ B were detected by real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR), and the levels of interleukin (IL)-6, IL-10 and tumor necrosis factor (TNF)- α in the supernatant of cells were detected by ELISA after 12 hours of infection. **Results** Compared with the control group, the apoptotic rates of RAW264.7 and THP-1 cells in the H37Rv infected group and the BCG infected group were significantly higher ($P < 0.05$). Compared with the H37Rv infected group, the apoptotic rate of THP-1 cells in the BCG infected group was significantly higher,

* 基金项目:海南省自然科学基金项目(818MS147)。 作者简介:麦叶(1982-),副主任医师,硕士,主要从事危重症医学及呼吸系统感染性疾病诊治研究。

while the apoptotic rate of RAW264.7 cells was significantly lower ($P < 0.05$). In RAW264.7 cells, the expression of miR-21 was low in the BCG infected group and the H37Rv infected group, while the expressions of TLR4 and NF- κ B were higher, and the expressions of TLR4 and NF- κ B mRNA in the BCG infected group were higher than those in the H37Rv infected group ($P < 0.05$). In THP-1 cells, the expression of miR-21 was low in the BCG infected group and the H37Rv infected group, while the expressions of TLR4 and NF- κ B were higher, and the expressions of TLR4 and NF- κ B mRNA in the BCG infected group were higher than those in the H37Rv infected group ($P < 0.05$). In RAW264.7 cells, the secretions of TNF- α , IL-6 and IL-10 increased significantly in the BCG infected group and the H37Rv infected group, while the secretions of TNF- α and IL-6 in the BCG infected group were significantly lower than those in the H37Rv infected group, and IL-10 increased significantly ($P < 0.05$). In THP-1 cells, the secretions of TNF- α , IL-6 and IL-10 increased significantly in the BCG infected group and the H37Rv infected group, while the secretions of TNF- α and IL-6 in the BCG infected group were significantly higher than those in the H37Rv infected group, and IL-10 decreased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** Mtb infection of macrophages may activate TLR-4/NF- κ B signaling pathway and promote apoptosis of macrophages by inhibiting the expression of miR-21.

[Key words] mycobacterium tuberculosis; miR-21; TLR-4/NF- κ B signaling pathway; apoptosis

肺结核是 1 种主要由结核分枝杆菌(Mtb)感染引起的慢性消耗性传染病,在经济欠发达国家和地区,其近年来发病率不断升高,严重威胁人类健康^[1]。巨噬细胞可吞噬入侵的 Mtb,并呈递抗原,使机体获得特异的抗结核免疫力,但 Mtb 是典型的细胞内寄生菌,可通过多种机制逃避巨噬细胞的抗微生物作用,在巨噬细胞等宿主免疫细胞内存活和繁殖。研究显示,机体的免疫应答反应抑制 Mtb 生长,其中 90% 的病原体潜伏在感染病灶中,进入休眠状态。一旦免疫系统出现异常,休眠状态的 Mtb 即进入复苏状态,肺结核复发^[2]。在肺结核致病及复发过程中,Mtb 与巨噬细胞的相互影响发挥重要作用^[3]。因此,研究其作用机制对于探讨肺结核的临床治疗具有重要意义。Toll 样受体(TLR)是人呼吸道天然免疫中的关键受体,TLR4 广泛表达于气道上皮,在呼吸道黏膜免疫中有重要作用,可能参与肺结核发生、发展^[4]。有研究报道,微小 RNA(miRNA/miR)可调节 TLR 信号通路^[5]。本研究将 Mtb 感染 RAW264.7 和 THP-1 细胞后,对 miR-21 表达和 TLR-4/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路的影响进行分析,旨在研究 Mtb 与巨噬细胞的相互作用机制,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 菌株与细胞株

RAW264.7 和 THP-1 细胞购自中科院上海细胞库;强毒 Mtb H37Rv 及弱毒 Mtb BCG(牛型结核杆菌减毒株,卡介苗)购自北京生物制品研究所。

1.1.2 主要试剂与材料

DMEM 培养基、1640 培养液、二甲基亚砷(DMSO)购自美国 Sigma 公司;胎牛血清购自美国 Hyclone 公司;Trizol 试剂、逆转录试剂盒、实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)试剂盒购自美国 R&D 公司;流式细胞仪、异硫氰酸荧光素(FITC)-膜联蛋白 V(Annexin

V)-碘化丙啶(PI)凋亡检测试剂盒购自美国 BD 公司;蛋白提取试剂盒购自上海碧云天生物公司;本研究所使用 ELISA 试剂盒均购自南京森贝伽生物科技有限公司;miR-21 与内参基因 U6 基因及 TLR4、NF- κ B 和内参基因 β -actin 引物由上海生工生物工程股份有限公司合成。

1.2 方法

1.2.1 细胞及 Mtb 培养

RAW264.7 细胞:复苏后常规培养于含有 10% 胎牛血清、1% 双抗的 DMEM 培养基内(5% CO₂, 37 °C 饱和湿度),置于细胞培养箱培养,0.1% 胰蛋白酶消化悬浮,铺于 12 孔板中继续培养(5×10^5 个/mL)。THP-1 细胞:复苏后常规培养于含有 10% 胎牛血清、1% 双抗的 RPMI 1640 培养液内(5% CO₂, 37 °C 饱和湿度),置于细胞培养箱培养,调整浓度为 5×10^5 个/mL,利用佛波醇酯类多克隆刺激(PMA)诱导 24 h,待细胞分化贴壁后,在 12 孔板中继续培养。Mtb:将罗氏培养基上的 H37Rv 菌落分别刮下,接种于 7H9 液体培养基培养 5 d,液体可见明显浑浊,且有白色颗粒,菌膜挂壁;BCG 菌株接种于 7H9 液体培养基培养 7 d,可见液体稍许浑浊,且有黄色颗粒,菌膜挂壁。

1.2.2 Mtb 感染 RAW264.7 细胞和 THP-1 细胞模型建立

细胞浓度为 5×10^5 个/mL, Mtb 浓度 5×10^6 个/mL,使 Mtb 感染 12 孔板中贴壁良好的细胞,5% CO₂, 37 °C 细胞培养箱中孵育 4 h(培养基中无血清和双抗),继续培养 48 h。实验分组:RAW264.7 细胞分为对照组、H37Rv 感染组和 BCG 感染组;THP-1 细胞分为对照组、H37Rv 感染组和 BCG 感染组。

1.2.3 细胞凋亡检测

胰蛋白酶消化感染后细胞,磷酸盐缓冲液(PBS)重悬,洗涤后,利用平板计数,使细胞数为 1×10^5 个/mL,加入 Annexin V-FITC 及 PI 溶液,避光孵育(25

℃, 15 min), 加入 Buffer, 利用流式细胞仪检测细胞凋亡率。细胞凋亡率 = (凋亡细胞数/总细胞数) × 100%。

1.2.4 qRT-PCR 检测 miR-21、TLR4、NF-κB mRNA 表达

利用 Trizol 法提取总 RNA, 检测合格后, 利用逆转录试剂盒逆转录, 获得 cDNA, 利用 qRT-PCR 试剂盒检测 miR-21、TLR4、NF-κB mRNA 表达。反应体

系为 20 μL: 2 × SYBR Green Mix 10 μL, 正向引物 1 μL, 反向引物 1 μL, cDNA 1 μL, ddH₂O 7 μL。反应条件如下: 95 °C 30 s, 95 °C 5 s, 60 °C 30 s, 72 °C 30 s, 40 个循环, 循环结束后升温至 95 °C 15 s, 降至 60 °C 15 s, 95 °C 20 min。每个标本均重复检测 3 次, 结果取平均值, 相对表达水平根据 2^{-ΔΔCT} 法计算, 见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
miR-21	GGGGTAGCTTATCAGACTG	AGTGCGTGTCTGGAGTC
U6	CGGGTTTGTTCATTTGT	AGTCCCAGCATGAACAGCTT
TLR4	ATGATGTCTGCCTCGCGCTGGCTGG	TCAGATAGATGTTGCTTCCTGC
NF-κB	AGGAGAGGATGAAGGAGTTGTG	CCAGAGTAGCCAGTTTTTGTG
β-actin	CACACTGTGCCATCTAGGA	CTCAGTGAGGATCTTCATGAGGTAGT

1.2.5 细胞因子检测

利用 ELISA 法检测感染 12 h 后^[6] 细胞上清液中白细胞介素(IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子(TNF)-α 表达水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.00 软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 *t* 检验, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RAW264.7 和 THP-1 细胞形态变化

RAW264.7 正常细胞折光度好, 边缘清晰, 感染后细胞发生皱缩, 细胞质内有小泡, 边界不清晰; 正常 THP-1 细胞大小均一, 细胞透亮, 形态规则, 包膜完整, PMA 诱导后贴壁生长, 部分细胞伸出伪足, 见图 1。

2.2 细胞凋亡检测结果

在 THP-1 细胞中, H37Rv 感染组及 BCG 感染组细胞凋亡率较对照组明显升高, 且 BCG 感染组细胞凋亡率较 H37Rv 感染组明显升高 (*P* < 0.05)。在 RAW264.7 细胞中, H37Rv 感染组及 BCG 感染组细胞凋亡率较对照组明显升高, 且 BCG 感染组细胞凋

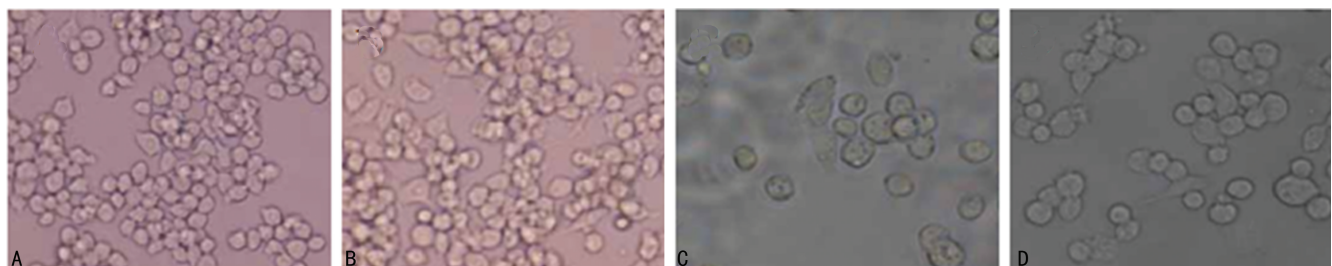
亡率较 H37Rv 感染组明显降低 (*P* < 0.05), 见图 2。

2.3 miR-21、TLR4、NF-κB mRNA 表达情况

与 RAW264.7 细胞对照组比较, BCG 感染组及 H37Rv 感染组 miR-21 低表达, TLR4、NF-κB mRNA 高表达 (*P* < 0.05), 且 BCG 感染组 TLR4、NF-κB mRNA 较 H37RV 感染组表达水平更高 (*P* < 0.05)。与 THP-1 细胞对照组比较, BCG 感染组及 H37Rv 感染组 miR-21 低表达, TLR4、NF-κB mRNA 高表达 (*P* < 0.05), 且 BCG 感染组 TLR4、NF-κB mRNA 较 H37Rv 感染组表达水平更高 (*P* < 0.05), 见图 3。

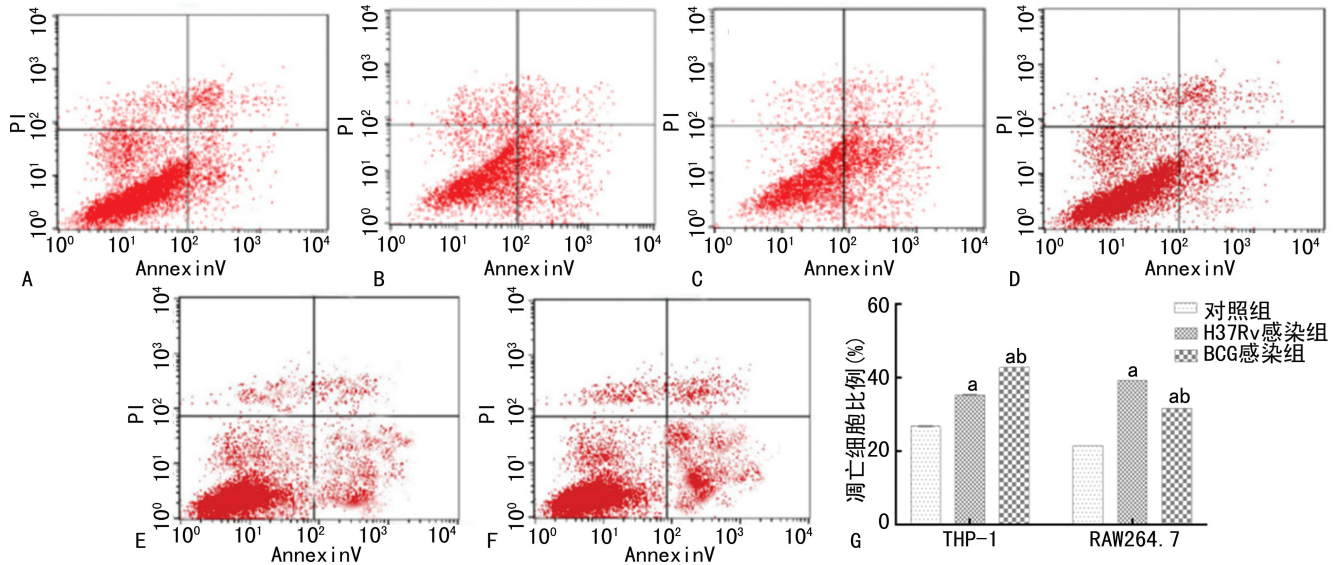
2.4 细胞因子检测结果

与 RAW264.7 细胞对照组比较, BCG 感染组及 H37Rv 感染组 TNF-α、IL-6、IL-10 表达水平均明显升高 (*P* < 0.05), 且 BCG 感染组 TNF-α、IL-6 表达水平较 H37Rv 感染组明显降低, IL-10 明显升高 (*P* < 0.05)。与 THP-1 细胞对照组比较, BCG 感染组及 H37Rv 感染组 TNF-α、IL-6、IL-10 表达水平明显升高 (*P* < 0.05), 且 BCG 感染组 TNF-α、IL-6 表达水平较 H37RV 感染组明显升高, IL-10 明显降低 (*P* < 0.05), 见图 4。



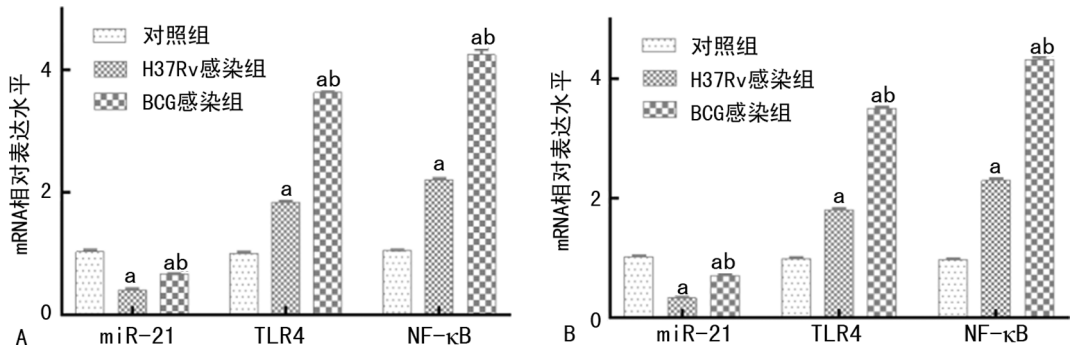
A: 正常 RAW264.7 细胞; B: Mtb 感染后 RAW264.7 细胞; C: 正常 THP-1 细胞; D: PMA 诱导后 THP-1 细胞。

图 1 RAW264.7 细胞和 THP-1 细胞形态变化



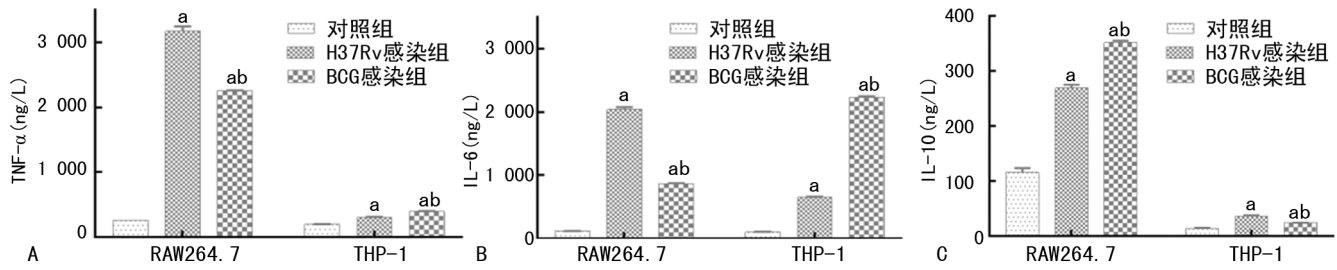
A: RAW264.7 细胞对照组; B: RAW264.7 细胞 BCG 感染组; C: RAW264.7 细胞 H37Rv 感染组; D: THP-1 细胞对照组; E: THP-1 细胞 BCG 感染组; F: THP-1 细胞 H37Rv 感染组; G: 细胞凋亡比例; ^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 H37Rv 感染组比较。

图 2 细胞凋亡检测结果



A: RAW264.7 细胞 mRNA 表达情况; B: THP-1 细胞 mRNA 表达情况; ^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 H37Rv 感染组比较。

图 3 miR-21、TLR4、NF-κB mRNA 表达情况



A: 细胞 TNF-α 表达水平; B: 细胞 IL-6 表达水平; C: 细胞 IL-10 表达水平; ^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 H37Rv 感染组比较。

图 4 细胞因子检测结果

3 讨论

作为一种人畜共患的消耗性疾病,肺结核严重危害我国民众的生命健康。近年来,由于部分耐药 Mtb 的出现,结核病的防治工作面临新的威胁。目前,多项研究结果显示,巨噬细胞是宿主控制 Mtb 感染散播的主要防御屏障,可吞噬 Mtb,进行消化清除^[7-8]。另外,巨噬细胞在 Mtb 免疫逃逸中也发挥重要作用,导致结核病的慢性症状,使其具有潜伏性和传染性。静息状态的巨噬细胞被抗原刺激活化,产生多种细胞因子继续刺激、活化巨噬细胞,吞噬 Mtb,诱导巨噬细胞

坏死,引起巨噬细胞崩解,将 Mtb 释放,重新被其他巨噬细胞吞噬,使 Mtb 得以在细胞间传播。感染后的巨噬细胞发生凋亡,分解为有囊膜包裹的吞噬小体,吞噬小体可降低 Mtb 活性,促进机体先天性免疫反应。RAW264.7 细胞及可经 PMA 诱导分化为巨噬细胞的 THP-1 细胞已被广泛应用于 Mtb 与巨噬细胞相互作用的研究中^[9]。本研究通过构建 Mtb 感染巨噬细胞模型,检测发现,与对照组比较,RAW264.7、THP-1 细胞 H37Rv 感染组及 BCG 感染组凋亡率均明显升高,与 H37Rv 感染组比较,THP-1 细胞 BCG 感染组

凋亡率明显升高, RAW264.7 细胞明显降低, 提示 Mtb 感染巨噬细胞可诱导其凋亡, 与吕翎娜等^[9]研究结果一致。

有研究显示, TLRs 信号在机体适应性免疫应答及固有性免疫应答中具有重要作用, 与多种疾病发生、发展关系密切^[10]。TLR4 主要表达于巨噬细胞, 可识别病原相关分子, 通过胞内信号传递, 诱导免疫炎症因子, 扩大非特异性防御作用。TLR4 介导的信号转导通路包括 MyD88 依赖性和非依赖型两条, TLR4 活化后, 可与 MyD88 羧基端 TLR 受体结构域结合, 通过一系列磷酸化反应, 活化 NF- κ B 诱导激酶 (NIK), NIK 可使 NF- κ B 抑制蛋白泛素化降解, 从而激活 NF- κ B, 活化后的 NF- κ B 由细胞质进入细胞核内, 启动细胞因子的转录、翻译, 最终促进 TNF- α 、IL-6、IL-10 的分泌。有研究显示, 细菌脂多糖可活化单核巨噬细胞表面 TLR4, 继而激活 NF- κ B, 诱导炎症因子 IL-6、TNF- α 释放, 参与固有免疫应答^[11]。Mtb 细胞壁含有大量的分枝菌酸、脂类和多糖, 可通过识别、激活巨噬细胞表面的多种受体, 如 TLR4 等, 启动相应的免疫防御反应。大量研究表明, miR-21 在呼吸道相关疾病中异常表达^[12-13]。生物信息学显示, miR-21 可能通过靶向调节 TLR-4 参与机体免疫反应。许瑞等^[14]研究报道, 高表达 miR-21 可增加下调 TLR4 基因的活化能力, 引起通路下游 NF- κ B 及 IL-6 活性降低。同时, 也有研究证明, IL-6、IL-10、TNF- α 等细胞因子可通过细胞外正反馈调节, 进一步导致 NF- κ B 活化^[15]。本研究结果显示, 感染后 RAW264.7 及 THP-1 细胞 miR-21 低表达, TLR4、NF- κ B mRNA 高表达, 且 BCG 感染组较 H37Rv 感染组 miR-21 低表达, TLR4、NF- κ B mRNA 高表达, 提示 Mtb 感染可能抑制巨噬细胞内 miR-21 表达, 进而促进 TLR4、NF- κ B mRNA 表达。进一步检测发现, 感染 12 h 后的 RAW264.7 及 THP-1 细胞 TNF- α 、IL-6、IL-10 表达水平均明显升高; 在 RAW264.7 细胞中, BCG 感染组较 H37Rv 组 TNF- α 、IL-6 表达水平明显降低, IL-10 明显升高; 在 THP-1 细胞中, BCG 感染组较 H37Rv 组 TNF- α 表达水平明显升高, IL-6、IL-10 表达水平明显降低, 提示 Mtb 感染可能影响巨噬细胞的细胞因子分泌。

综上所述, Mtb 感染促进巨噬细胞凋亡, 抑制机体 miR-21 表达, 从而激活 TLR4/NF- κ B 信号通路。本研究选择不同毒性的 Mtb 感染两种巨噬细胞, 结果表明, 两种 Mtb 对信号通路及细胞的因子的影响有一定差异, 具体原因及机制将在后续研究中展示。

参考文献

- [1] 胡志东, 范小勇. 肺组织免疫微环境在机体抗结核分枝杆菌感染免疫中的作用[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2017, 37(8): 634-639.
- [2] 沙巍. 结核分枝杆菌潜伏感染的化学预防干预[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(1): 13-15.
- [3] 师清博, 赵明明, 王春风, 等. 结核分枝杆菌感染与巨噬细胞凋亡的免疫机制研究进展[J]. 中国兽医学报, 2017, 37(9): 1811-1816.
- [4] SHAHSAVAR F, SHAHSAVARI G, AZARGOON A. 753 G/A polymorphism of TLR2 in the susceptibility to pulmonary tuberculosis in the Lur population of Iran[J]. Asian Pac J Trop Dis, 2016, 6(5): 354-357.
- [5] 李丛哲, 吴利先, 王国富. Toll 样受体 4 在结核分枝杆菌感染中的作用和研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(4): 378-380.
- [6] JOSHI L, CHELLURI L K, VALLURI V, et al. Association of TNF- α , IL-10 and IL-6 promoter polymorphisms in pulmonary tuberculosis patients and their household contacts of younger age group[J]. Comp Immunol Microbiol Infect Dis, 2018, 12(56): 20-26.
- [7] 宁唤唤, 徐志凯, 柏银兰. 结核分枝杆菌调控宿主细胞自噬的分子机制研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(6): 849-853.
- [8] 邓燕, 杜先智. IL-37 抑制结核分枝杆菌感染巨噬细胞炎症因子分泌的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(2): 190-195.
- [9] 吕翎娜, 贾红彦, 李自慧, 等. 不同毒性结核分枝杆菌感染巨噬细胞后基因组 DNA 甲基化水平的变化[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(7): 509-514.
- [10] 秦龙, 姜宁, 张爱忠, 等. Toll 样受体 4 在机体免疫中的作用机制及一些营养因子对其的影响[J]. 动物营养学报, 2017, 29(9): 3075-3082.
- [11] 黄丽华, 侯林, 薛海南, 等. 没食子酸通过拮抗脂多糖诱导的 TLR4/NF- κ B 活化抑制 RAW264.7 巨噬细胞炎症反应[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(12): 1610-1614.
- [12] XUE X, LIU Y, WANG Y, et al. MiR-21 and MiR-155 promote non-small cell lung cancer progression by downregulating(下转第 377 页)

- of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a review [J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42(4):484-493.
- [2] 沈漫, 吴宇娟, 李医明, 等. 桔梗皂苷药理学及临床应用研究进展 [J]. *上海中医药大学学报*, 2018, 32(5):92-97.
- [3] YE Y, PEI L, DING J, et al. Effects of Platycodin D on S100A8/A9-induced inflammatory response in murine mammary carcinoma 4T1 cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67(12):239-247.
- [4] HUANG M Y, JIANG X M, XU Y L, et al. Platycodin D triggers the extracellular release of programmed death Ligand-1 in lung cancer cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 131(3):110537.
- [5] NEWBY L K. Inflammation as a treatment target after acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26):2562-2563.
- [6] ZHANG Y, SHEN T, LIU B, et al. Cardiac shock wave therapy attenuates cardiomyocyte apoptosis after acute myocardial infarction in rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(5):1734-1746.
- [7] 宋占春, 白静慧, 汪琦, 等. 瑞舒伐他汀对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡的拮抗作用及可能机制 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(45):3695-3700.
- [8] ZHANG W, HOU J, YAN X, et al. Platycodon grandiflorum saponins ameliorate cisplatin-induced acute nephrotoxicity through the NF- κ B-mediated inflammation and PI3K/Akt/apoptosis signaling pathways [J]. *Nutrients*, 2018, 10(9):321-342.
- [9] KHAN M, MARYAM A, ZHANG H, et al. Killing cancer with platycodin D through multiple mechanisms [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(3):389-402.
- [10] JEON D, KIM S W, KIM H S. Platycodin D, a bioactive component of *Platycodon grandiflorum*, induces cancer cell death associated with extreme vacuolation [J]. *Anim Cells Syst*, 2019, 23(2):118-127.
- [11] LI W, TIAN Y H, LIU Y, et al. Platycodin D exerts anti-tumor efficacy in H22 tumor-bearing mice via improving immune function and inducing apoptosis [J]. *J Toxicol Sci*, 2016, 41(3):417-428.
- [12] HE F, LIU H, GUO J, et al. Inhibition of MicroRNA-124 reduces cardiomyocyte apoptosis following myocardial infarction via targeting STAT3 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(1):186-200.
- [13] ALENTA I, PACHER P, DILSIZIAN V, et al. Novel myocardial PET/CT receptor imaging and potential therapeutic targets [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2019, 21(7):55-62.
- [14] CHO E, KANG H, KANG D K, et al. Myocardial-specific ablation of Jumonji and AT-rich interaction domain-containing 2 (Jarid2) leads to dilated cardiomyopathy in mice [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(13):4981-4996.
- [15] NOMURA S, SATOH M, FUJITA T, et al. Cardiomyocyte gene programs encoding morphological and functional signatures in cardiac hypertrophy and failure [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):4435-4451.

(收稿日期:2020-04-16 修回日期:2020-09-23)

(上接第 371 页)

- SOCS1, SOCS6, and PTEN [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51):84508-84519.
- [13] LIU Y, LUO F, WANG B, et al. STAT3-regulated exosomal miR-21 promotes angiogenesis and is involved in neoplastic processes of transformed human bronchial epithelial cells [J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(1):125-135.
- [14] 许瑞, 黄华萍, 韩忠, 等. miR-21 靶向 TLR-4/MyD88 信号通路介导冷空气诱导的气道免疫失调 [J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(1):98-102.
- [15] CHUNG S S, WU Y, OKOBI Q, et al. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α Increased telomerase activity through NF- κ B/STAT1/STAT3 activation, and withaferin a inhibited the signaling in colorectal cancer cells [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017:5958429.

(收稿日期:2020-05-11 修回日期:2020-10-13)