

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.17.003

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220422.1108.004.html\(2022-04-22\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220422.1108.004.html(2022-04-22))

连翘酯苷 A 通过 TLR4/NF- κ B p65/NLRP3 轴对宫内感染所致新生大鼠肺损伤及免疫功能的影响研究*

王云¹, 赵亚丽¹, 郎明瑶², 尹红亚³

(1. 河北省保定市第二医院儿科 071000; 2. 河北省保定市第二中心医院儿科 072750;

3. 河北省儿童医院妇产科, 石家庄 050031)

[摘要] **目的** 探讨连翘酯苷 A 对宫内感染所致新生大鼠肺损伤及免疫功能的影响, 以及对 Toll 样受体 4 (TLR4)/核因子- κ B (NF- κ B) p65/NOD 样受体 3 (NLRP3) 轴的调节作用。**方法** 40 只孕鼠建立宫内感染模型, 分为模型组、连翘酯苷 A 组、脂多糖组和脂多糖+连翘酯苷 A 组, 每组 10 只, 另取 10 只孕鼠作为对照组。各组大鼠给予相应药物处理直至分娩, 苏木素-伊红 (HE) 染色观察胎盘病理损伤, 测定新生大鼠呼吸频率和肺指数, ELISA 检测白细胞介素 (IL)-6、IL-8 和 IL-1 β 水平, HE 染色观察肺组织病理损伤, 流式细胞仪检测外周血 CD4⁺ 和 CD8⁺ 淋巴细胞比例 (CD4⁺/CD8⁺), Western blot 检测肺组织 TLR4、p-p65、NF- κ B p65 和 NLRP3 蛋白相对表达水平。**结果** 与模型组比较, 连翘酯苷 A 组新生大鼠呼吸频率、IL-8、IL-6、IL-1 β 、TLR4、p-p65 和 NLRP3 水平更低, 肺指数、CD4⁺/CD8⁺ 更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与脂多糖+连翘酯苷 A 组比较, 脂多糖组新生大鼠呼吸频率、IL-8、IL-6、IL-1 β 、TLR4、p-p65 和 NLRP3 水平更高, 肺指数、CD4⁺/CD8⁺ 更低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 连翘酯苷 A 可抑制 TLR4/NF- κ B p65/NLRP3 信号通路改善宫内感染致新生大鼠肺损伤。

[关键词] 宫内感染; 肺损伤; 连翘酯苷 A; 脂多糖; 免疫; TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路**[中图分类号]** R722.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)17-2891-05

Effect of forsythiaside A on lung injury and immune function of neonatal mice induced by intrauterine infection through TLR4/NF- κ B p65/NLRP3 axis*

WANG Yun¹, ZHAO Yali¹, LANG Mingyao², YIN Hongya³

(1. Department of Pediatrics, Baoding Second Hospital, Baoding, Hebei 071000, China;

2. Department of Pediatrics, Baoding Second Central Hospital, Baoding, Hebei 072750, China;

3. Department of Obstetrics and Gynecology, Hebei

Children's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050031, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of forsythiaside A on lung injury and immune function in neonatal rats induced by intrauterine infection, and the regulation of toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor-kappa B (NF- κ B) p65/NOD-like receptor 3 (NLRP3) axis. **Methods** A total of 40 pregnant rats were randomly divided into the model group, the forsythiaside A group, the lipopolysaccharide group and the lipopolysaccharide + forsythiaside A group, with 10 rats in each group. Another 10 pregnant rats were selected as control group. Rats in each group were treated with corresponding drugs until delivery, and the placental pathological damage was observed by Hematoxylin eosin (HE) staining, respiratory rate and lung index were measured; levels of interleukin-6 (IL-6), IL-8 and IL-1 β were detected by ELISA; lung tissue pathological damage was observed by Hematoxylin eosin (HE) staining; peripheral blood CD4⁺ and CD8⁺ lymphocyte ratio (CD4⁺/CD8⁺) were detected by flow cytometry, and lung tissue TLR4, p-p65, NF- κ B p65 and NLRP protein expression level were detected by Western blot. **Results** Compared with model group, the levels of respiratory rate, IL-8, IL-6 and IL-1 β , TLR4, p-p65 and NLRP3 in forsythiaside A group were lower than those in forsythiaside A group, and lung index, CD4⁺/CD8⁺ were higher than those in forsythiaside A group ($P < 0.05$). Compared with lipopolysaccharide + forsythiaside A group, the levels of respiratory rate, IL-8, IL-6 and

IL-1 β , TLR4, p-p65 and NLRP3 in lipopolysaccharide group were higher than those in lipopolysaccharide group, and lung index, CD4⁺/CD8⁺ were lower than those in lipopolysaccharide + forsythiaside A group ($P < 0.05$). **Conclusion** Forsythiaside A may inhibit TLR4/NF- κ B p65/NLRP3 signaling pathway and improve lung injury induced by intrauterine infection in neonatal rats.

[Key words] intrauterine infection; lung injury; forsythiaside A; lipopolysaccharide; immune; TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway

宫内感染主要是由于病原微生物侵入羊膜腔导致胎盘、胎膜发生炎症反应引起,炎症因子的“瀑布式”级联反应常引发新生儿肺功能损伤,与胎儿发生支气管肺发育不良密切相关。连翘酯苷 A 可抑制感染 H9N2 禽流感病毒小鼠的炎症反应^[1]。此外,连翘酯苷 A 可增强氧自由基清除力和免疫功能,抑制溃疡性结肠炎大鼠炎症反应^[2]。Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)p65 信号通路激活可促进炎症因子释放。研究发现,芪苈强心胶囊可抑制该信号通路,减轻心力衰竭大鼠心肌组织炎症反应^[3]。本研究通过建立宫内感染所致新生大鼠肺损伤模型,连翘酯苷 A 灌胃治疗,探讨连翘酯苷 A 对肺损伤和免疫功能的影响,以及对 TLR4/NF- κ B p65/NOD 样受体 3(NOD-like receptor 3, NLRP3)信号通路的调节作用,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

健康清洁级雌性 SD 大鼠 50 只,8 周龄,体重 180~200 g;雄性 SD 大鼠 25 只,8 周龄,体重 190~210 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2018-0001。

1.1.2 试剂与仪器

连翘酯苷 A(纯度 > 98%)购自北京国家药品和生物制品控制研究所;脂多糖购自美国 Sigma 公司;大肠杆菌购自中国兽医药品检所;白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8 和 IL-1 β ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司;兔抗鼠 TLR4、NF- κ B p65、p-p65、NLRP3 及 GAPDH 抗体购自美国 Abcam 公司;CD4⁺和 CD8⁺单克隆抗体购自北京同立海源生物科技有限公司;酶标仪购自美国 Biotek 公司;小动物呼吸功能分析系统(AniRes2005)购自北京贝兰博科技公司。

1.2 方法

1.2.1 模型制备^[4]

下午 4:00 后,雌雄大鼠 2:1 比例合笼,次日上午用棉签擦拭雌鼠阴道,对其分泌物做涂片检查,显微镜下观察,以精子布满视野记为妊娠第 0 天。取 40 只雌鼠在孕第 15 天,阴道扩张器暴露孕鼠子宫颈,6 号注射器将 0.2 mL 大肠杆菌稀释液注射入子宫颈肌

肉内,两侧宫颈均进行注射。造模第 2 天起,将 40 只孕鼠分为模型组、连翘酯苷 A 组、脂多糖组和脂多糖+连翘酯苷 A 组,每组 10 只,连翘酯苷 A 组和脂多糖+连翘酯苷 A 组孕鼠灌胃连翘酯苷 A 50 mg/kg,每天 1 次,脂多糖组和脂多糖+连翘酯苷 A 组孕鼠尾静脉注射脂多糖 5 mg/kg,每天 1 次,直至自然分娩,各组新生大鼠选取 10 只用于实验。

1.2.2 宫内感染判断标准

孕鼠分娩后,留取胎盘组织,预冷磷酸盐缓冲液(PBS)清洗干净后,进行苏木素-伊红(HE)染色,显微镜下观察,若出现血管水肿、充血,中性粒细胞增多则说明发生宫内感染。

1.2.3 新生大鼠呼吸频率测定

记录孕鼠分娩情况,7 d 后记录新生大鼠存活情况。于出生后第 8 天将新生大鼠麻醉,切开气管后进行插管,通过导管连接呼吸机和信号调理器,使用肺功能检测软件记录新生大鼠呼吸频率。

1.2.4 ELISA 检测新生大鼠血清中 IL-8、IL-6 和 IL-1 β 浓度

呼吸频率记录完成后,断头处死,收集 3 mL 主动脉血,离心,吸取上清液。严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作,酶标仪上测定波长 490 nm 处的吸光度(A)值。

1.2.5 流式细胞仪检测血清中 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺淋巴细胞数量

呼吸频率记录完成后,取 3 mL 新生大鼠主动脉血于流式管中,严格按照试剂盒说明书操作,流式细胞仪分析 CD4⁺、CD8⁺及 CD4⁺/CD8⁺比值。

1.2.6 HE 染色观察新生大鼠肺组织病理损伤

采血结束后,迅速取出右侧肺组织,进行 HE 染色,倒置显微镜下观察并拍照,每张切片选取 5 个视野。

1.2.7 Western blot 检测肺组织 TLR4、p-p65、NF- κ B p65 和 NLRP3 蛋白相对表达水平

左侧肺组织液氮中研磨,裂解,离心,吸取上清液,BCA 法测定蛋白浓度,煮沸。上样、电泳、湿转、洗膜、封闭,TLR4、p-p65、NF- κ B p65、NLRP3、GAPDH 一抗 4 °C 孵育过夜,洗膜,二抗孵育 1 h,洗膜,ECL 发光液显色,Image J 软件分析蛋白条带灰度值,目的蛋白相对表达水平 = 目的蛋白条带灰度值/GAPDH 蛋

白条带灰度值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS24.0 软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胎盘组织 HE 染色

模型组和脂多糖组孕鼠胎盘组织轮廓不清晰, 大量炎性细胞浸润; 连翘酯苷 A 组孕鼠胎盘轮廓尚清晰, 少量中性粒细胞浸润; 脂多糖+连翘酯苷 A 组孕鼠胎盘组织病理情况较脂多糖组减轻, 较连翘酯苷 A 组加重, 见图 1。

2.2 孕鼠分娩情况及新生大鼠存活情况

孕鼠分娩情况: 模型组、脂多糖组和脂多糖+连翘酯苷 A 组孕鼠出现早产, 均在孕第 18~20 天分娩, 对照组和连翘酯苷 A 组孕鼠在孕第 22~23 天分娩, 孕鼠无死亡。

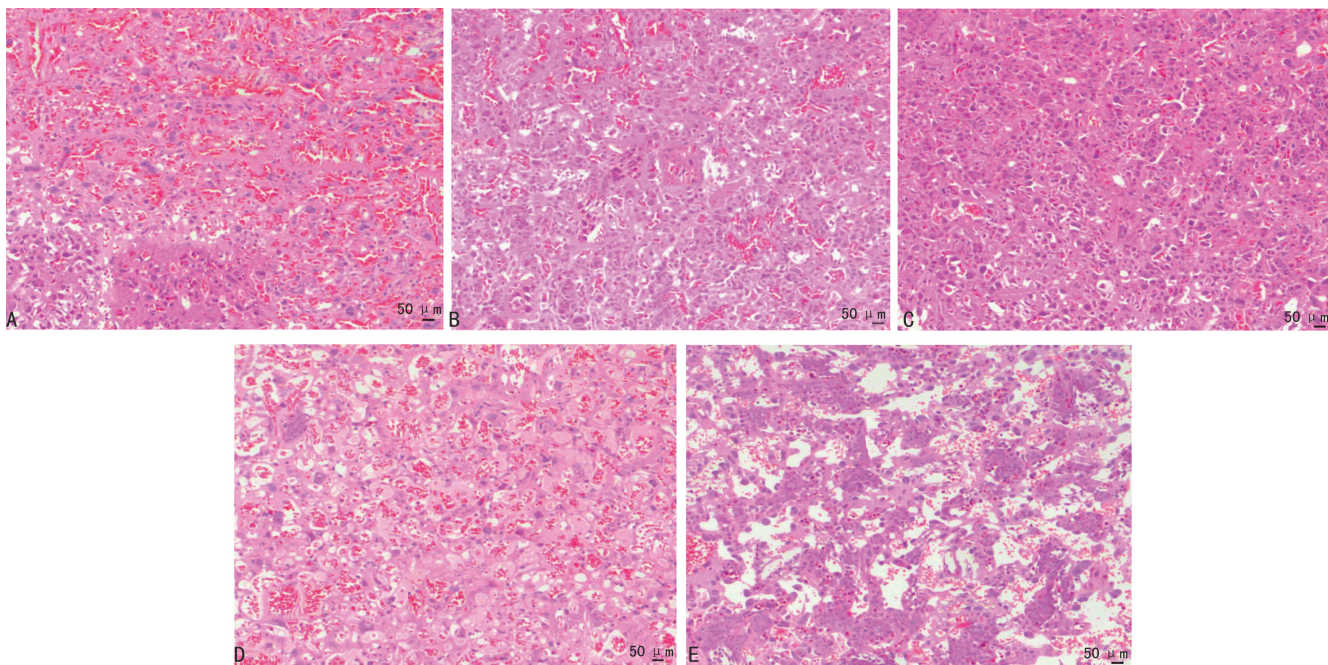
新生大鼠存活情况: 对照组新生大鼠 87 只, 死亡 2 只, 死亡率 2.30%; 模型组新生大鼠共 85 只, 死亡 8 只, 死亡率 9.41%; 连翘酯苷 A 组新生大鼠 82 只, 死亡 3 只, 死亡率 3.65%; 脂多糖组新生大鼠 82 只, 死亡 8 只, 死亡率 9.75%; 脂多糖+连翘酯苷 A 组新生大鼠 80 只, 死亡 5 只, 死亡率 6.25%。

2.3 新生大鼠呼吸频率、肺指数测定

与模型组比较, 连翘酯苷 A 组呼吸频率减慢、肺指数升高, 脂多糖组呼吸频率加快、肺指数降低 ($P < 0.05$); 与脂多糖+连翘酯苷 A 组比较, 连翘酯苷 A 组呼吸频率减慢、肺指数升高, 而脂多糖组呼吸频率加快、肺指数降低 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.4 ELISA 检测结果

与模型组比较, 连翘酯苷 A 组 IL-8、IL-6 和 IL-1 β 水平降低, 脂多糖组升高 ($P < 0.05$); 与脂多糖+连翘酯苷 A 组比较, 连翘酯苷 A 组 IL-8、IL-6 和 IL-1 β 水平降低, 脂多糖组升高 ($P < 0.05$), 见表 2。



A: 对照组; B: 模型组; C: 连翘酯苷 A 组; D: 脂多糖组; E: 脂多糖+连翘酯苷 A 组。

图 1 胎盘组织病理损伤程度 (HE, 200 \times)

表 1 新生大鼠呼吸频率、肺指数比较 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

项目	对照组	模型组	连翘酯苷 A 组	脂多糖组	脂多糖+连翘酯苷 A 组	F	P
呼吸频率(次/分钟)	102.28 \pm 3.16	113.37 \pm 2.21 ^a	105.62 \pm 3.02 ^{ab}	116.43 \pm 2.84 ^{abc}	108.57 \pm 2.10 ^{abcd}	44.818	<0.001
肺指数(%)	0.95 \pm 0.07	0.72 \pm 0.05 ^a	0.86 \pm 0.05 ^{ab}	0.60 \pm 0.07 ^{abc}	0.79 \pm 0.06 ^{abcd}	48.451	<0.001

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与模型组比较; ^c: $P < 0.05$, 与连翘酯苷 A 组比较; ^d: $P < 0.05$, 与脂多糖组比较。

2.5 肺组织 HE 染色

模型组新生大鼠肺泡体积明显增大, 多数肺泡隔

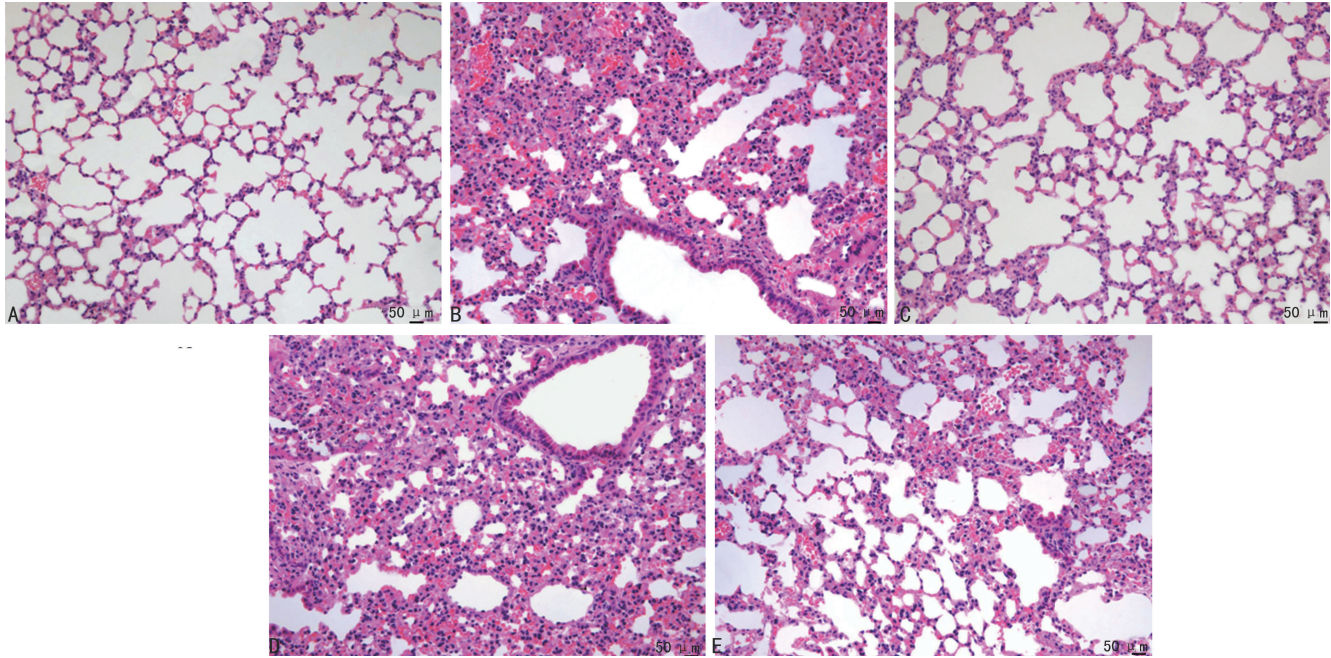
增厚, 且可见大量炎性细胞浸润; 连翘酯苷 A 组肺泡稍扩张, 少量肺泡隔增厚, 少量炎性细胞浸润; 脂多糖

组新生大鼠肺组织病理改变较模型组严重;脂多糖+连翘酯苷 A 新生大鼠肺组织病理变化较连翘酯苷 A 组加重,较脂多糖组减轻,见图 2。

表 2 血清 IL-8、IL-6 和 IL-1 β 水平比较 ($n=10, \bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

项目	对照组	模型组	连翘酯苷 A 组	脂多糖组	脂多糖+连翘酯苷 A 组	F	P
IL-8	25.62 \pm 4.77	62.51 \pm 5.62 ^a	33.13 \pm 4.80 ^{ab}	78.34 \pm 6.20 ^{abc}	56.30 \pm 6.17 ^{abcd}	152.009	<0.001
IL-6	36.24 \pm 6.09	66.92 \pm 8.44 ^a	42.28 \pm 7.72 ^{ab}	87.96 \pm 8.36 ^{abc}	57.43 \pm 7.40 ^{abcd}	72.546	<0.001
IL-1 β	54.83 \pm 8.73	96.30 \pm 9.25 ^a	65.48 \pm 8.06 ^{ab}	113.83 \pm 10.62 ^{abc}	78.65 \pm 7.47 ^{abcd}	70.822	<0.001

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与模型组比较; ^c: $P < 0.05$, 与连翘酯苷 A 组比较; ^d: $P < 0.05$, 与脂多糖组比较。



A: 对照组; B: 模型组; C: 连翘酯苷 A 组; D: 脂多糖组; E: 脂多糖+连翘酯苷 A 组。

图 2 肺组织病理损伤程度 (HE, 200 \times)

2.6 流式细胞仪检测结果

连翘酯苷 A 组 CD4⁺/CD8⁺ (1.27 \pm 0.10) 高于模型组 (1.03 \pm 0.12), 脂多糖组 (0.82 \pm 0.17) 低于模型组 ($P < 0.05$); 脂多糖+连翘酯苷 A 组 CD4⁺/CD8⁺ (1.15 \pm 0.11) 低于连翘酯苷 A 组, 高于脂多糖组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

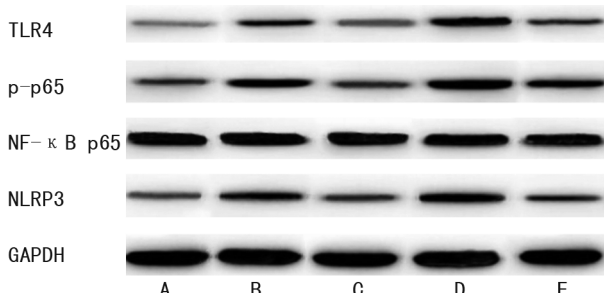
2.7 Western blot 检测结果

与模型组比较, 连翘酯苷 A 组 TLR4、p-p65 和 NLRP3 蛋白相对表达水平降低, 脂多糖组 TLR4、p-p65 和 NLRP3 蛋白相对表达水平升高 ($P < 0.05$); 与脂多糖+连翘酯苷 A 组比较, 连翘酯苷 A 组 TLR4、p-p65 和 NLRP3 蛋白相对表达水平降低, 脂多糖组 TLR4、p-p65 和 NLRP3 蛋白相对表达水平升高 ($P < 0.05$), 见表 3、图 3。

表 3 肺组织中 TLR4、p-p65、NF- κ B p65 和 NLRP3 蛋白相对表达水平比较 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

项目	对照组	模型组	连翘酯苷 A 组	脂多糖组	脂多糖+连翘酯苷 A 组	F	P
TLR4	0.13 \pm 0.05	0.37 \pm 0.06 ^a	0.22 \pm 0.06 ^{ab}	0.68 \pm 0.07 ^{abc}	0.30 \pm 0.05 ^{abcd}	129.094	<0.001
p-p65	0.18 \pm 0.06	0.57 \pm 0.05 ^a	0.36 \pm 0.06 ^{ab}	0.83 \pm 0.07 ^{abc}	0.48 \pm 0.06 ^{abcd}	161.346	<0.001
NF- κ B p65	0.84 \pm 0.06	0.87 \pm 0.07	0.85 \pm 0.05	0.89 \pm 0.06	0.84 \pm 0.05	1.374	0.258
NLRP3	0.12 \pm 0.04	0.44 \pm 0.05 ^a	0.23 \pm 0.06 ^{ab}	0.65 \pm 0.06 ^{abc}	0.34 \pm 0.07 ^{abcd}	127.562	<0.001

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与模型组比较; ^c: $P < 0.05$, 与连翘酯苷 A 组比较; ^d: $P < 0.05$, 与脂多糖组比较。



A: 对照组; B: 模型组; C: 连翘酯苷 A 组; D: 脂多糖组; E: 脂多糖 + 连翘酯苷 A 组。

图3 Western blot 检测各组大鼠肺组织 TLR4、p-p65、NF- κ B p65 和 NLRP3 蛋白表达情况

3 讨论

宫内感染常通过胎盘垂直传播造成胎儿先天性感染,胎龄越小,发生宫内感染的概率越高,是引起早产儿不良结局的重要原因^[5]。支气管肺发育不良是早产儿常发生的一种慢性肺部疾病,其主要的病理学改变为肺泡及肺微血管发育不良,而宫内感染引起羊水、胎盘和胎膜中炎性细胞积聚,并分泌大量炎性因子,被认为是支气管肺发育不良的主要因素^[6]。

ZHENG 等^[7]研究表明连翘酯苷 A 可调节免疫细胞平衡,降低甲型流感病毒 FM1 株在小鼠肺脏中引起的炎性反应。此外,连翘酯苷 A 可减轻脂多糖诱导的肺损伤^[8]。T 淋巴细胞是免疫反应的中心环节,CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞亚群之间比例失衡可导致免疫反应紊乱,从而引起炎性反应,造成组织损伤。IL-6 是炎性反应中重要的炎性递质,IL-8 是启动炎性反应的关键因子^[9]。本研究结果显示宫内感染造成新生大鼠呼吸频率加快、肺指数降低,连翘酯苷 A 可减慢呼吸频率、升高肺指数。宫内感染后新生大鼠肺泡数量明显减少,且肺泡隔内可见大量炎性细胞浸润,连翘酯苷 A 治疗后少量炎性细胞浸润;孕鼠宫内感染造成新生大鼠肺组织中 CD4⁺/CD8⁺ 降低,炎性因子 IL-6、IL-8 和 IL-1 β 水平升高,连翘酯苷 A 治疗后 CD4⁺/CD8⁺ 升高、炎性因子水平降低。此结果提示,连翘酯苷 A 可降低宫内感染新生大鼠炎性反应、改善免疫功能和肺损伤。

脂多糖作用于 TLR4 受体激活炎症下游信号通路,NF- κ B 即为其重要的靶点之一^[10]。NF- κ B 是多种炎性因子基因的靶点,通常以 p65/p50 组成的异源二聚体形式存在于细胞质中,一般情况下不表现其活性,当细胞受到刺激时,抑制因子 I κ B 发生磷酸化降解,NF- κ B 解离并活化进入细胞核,调节下游因子表达^[11]。NLRP3 炎性小体是固有免疫信号通路中重要的多蛋白炎性体,细胞受到刺激时被活化,活化后的 NLRP3 炎性体切割含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny aspartate specific proteinase, caspase)-

1,使其成熟后促进炎性因子前体(pro-IL-1 β 、IL-18)成熟活化,发挥其生物功能,而炎性因子前体的产生依赖于 NF- κ B 的激活^[12]。研究发现,在脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠模型中,肺组织 p65、TLR4、NLRP3 及 caspase-1 蛋白表达增加,肺组织损伤严重,而喘可治可减轻小鼠肺损伤,降低 p65、TLR4、NLRP3 及 caspase-1 蛋白在肺组织中的表达水平^[13]。在脂多糖诱导的肺损伤小鼠模型中,脂多糖抑制 TLR4/NF- κ B p65 信号通路激活及 NLRP3 炎性小体表达,降低氧化应激和炎性反应,改善肺功能障碍^[14]。急性脓毒症大鼠肺组织中 p65 和 TLR4 蛋白表达升高,肺水肿明显,炎性因子水平升高,萝卜硫素可降低 p65 和 TLR4 表达,降低肺水肿程度^[15]。本研究通过脂多糖激活 TLR4 受体,探讨连翘酯苷 A 是否通过该信号通路改善宫内感染新生大鼠肺损伤和免疫功能。结果显示,脂多糖上调宫内感染新生大鼠肺组织中 TLR4、p-p65 和 NLRP3 蛋白表达,而连翘酯苷 A 治疗后可抑制脂多糖的激活作用。此结果提示,连翘酯苷 A 可抑制 TLR4/NF- κ B p65/NLRP3 信号通路激活。

综上所述,连翘酯苷 A 可改善宫内感染新生大鼠肺损伤及免疫功能,其可能是通过抑制 TLR4/NF- κ B p65/NLRP3 信号通路激活发挥作用,为临床治疗肺支气管发育不良等疾病提供理论依据。

参考文献

- [1] 盛楠,鲁冠杰,付岳,等. 连翘酯苷 A 对感染 H9N2-AIV 小鼠的炎症基因水平表达的影响[J]. 中国动物保健,2020,22(4):49-50.
- [2] 余亮,江惠丽,刘豪杰. 连翘酯苷 A 对溃疡性结肠炎模型大鼠免疫功能的影响[J]. 中国病理生理杂志,2020,36(6):1128-1132.
- [3] 黄政,方存明,马小林,等. 芪苈强心胶囊通过 TLR4/NF- κ B 通路减轻心力衰竭大鼠心肌炎性反应的研究[J]. 重庆医学,2020,49(2):183-187.
- [4] 沈盈,孙逸,顾伟忠,等. 宫内感染对新生大鼠早期生长及神经行为发育的影响[J]. 浙江大学学报(医学版),2019,48(1):58-64.
- [5] BOYLE A K, RINALDI S F, NORMAN J E, et al. Preterm birth: inflammation, fetal injury and treatment strategies [J]. J Reprod Immunol, 2017, 119: 62-66.
- [6] 蓝国锋,王艺瑾,黎云芳,等. 布地奈德对宫内感染致支气管肺发育不良新生大鼠肺部血管发育及血管内皮生长因子、核苷酸结合寡聚化结构域样蛋白 3 表达的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志,2021,36(2):128-133. (下转第 2900 页)

- [5] SATO S, VASAIKAR S, ESKAROS A, et al. EPHB2 carried on small extracellular vesicles induces tumor angiogenesis via activation of ephrin reverse signaling[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(23):e132447.
- [6] DU M R, YAN L, LI N S, et al. Asymmetric dimethylarginine contributes to retinal neovascularization of diabetic retinopathy through EphrinB2 pathway [J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 108:46-56.
- [7] GROPPA E, BRKIC S, UCCELLI A, et al. EphrinB2/EphB4 signaling regulates non-sprouting angiogenesis by VEGF[J]. *EMBO Rep*, 2018, 19(5):e45054.
- [8] KACZMAREK R, GAJDZIS P, GAJDZIS M. Eph receptors and ephrins in retinal diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12):6207.
- [9] WOLF K, HU H, ISAJI T, et al. Molecular identity of arteries, veins, and lymphatics[J]. *J Vasc Surg*, 2019, 69(1):253-262.
- [10] EHLKEN C, GUICHARD MM, SCHLUNCK G, et al. Expression of angiogenic and inflammatory factors in choroidal neovascularisation-derived retinal pigment epithelium [J]. *Ophthalmic Res*, 2019, 61(3):174-182.
- [11] DUN X P, PARKINSON D B. Classic axon guidance molecules control correct nerve bridge tissue formation and precise axon regeneration[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(1):6-9.
- [12] WANG W, LO A C Y. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6):E1816.
- [13] KACZMAREK R, ZIMMER K, GAJDZIS P, et al. The role of eph receptors and ephrins in corneal physiology and diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4567.
- [14] LIU F, YAO Z, LÜ P, et al. Pathophysiologic role of molecules determining arteriovenous differentiation in adult life [J]. *J Vasc Res*, 2020, 57(5):245-253.
- [15] NANDAKUMAR R, DINU V. Developing a machine learning model to identify protein-protein interaction hotspots to facilitate drug discovery[J]. *Peer J*, 2020, 8:e10381.

(收稿日期:2021-10-18 修回日期:2022-01-08)

(上接第 2895 页)

- [7] ZHENG X, FU Y, SHI S S, et al. Effect of forsythiaside A on the RLRs signaling pathway in the lungs of mice infected with the influenza A virus FM1 strain[J]. *Molecules*, 2019, 24(23):4219.
- [8] LU Z, YANG H, CAO H, et al. Forsythoside A protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury through up-regulating microRNA-124[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(19):2549-2563.
- [9] WISEMAN D J, THWAITES R S, DRYSDALE S B, et al. Immunological and inflammatory biomarkers of susceptibility and severity in adult respiratory syncytial virus infections[J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(Suppl 7):S584-591.
- [10] WANG B, SHEN P F, QU Y X, et al. MiR-940 promotes spinal cord injury recovery by inhibiting TLR4/NF- κ B pathway-mediated inflammation[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(8):3190-3197.
- [11] SONG K, LI S. The role of ubiquitination in NF- κ B signaling during virus infection[J]. *Viruses*, 2021, 13(2):145.
- [12] PAIK S, KIM J K, SILWAL P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5):1141-1160.
- [13] 王凯, 刘小虹. 喘可治对小鼠急性肺损伤 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(22):143-148.
- [14] NIU X, ZANG L, LI W, et al. Anti-inflammatory effect of Yam Glycoprotein on lipopolysaccharide-induced acute lung injury via the NLRP3 and NF- κ B/TLR4 signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81:106024.
- [15] 汤鲁明, 柯迦勒, 徐晨希, 等. 萝卜硫素对脓毒症急性肺损伤大鼠肺组织 Toll 样受体 4/核因子 κ B 信号通路的影响[J]. *中华危重症医学杂志*, 2019, 12(1):3-8.

(收稿日期:2021-12-08 修回日期:2022-04-11)