

DOI:10.13350/j.cjpb.221009

• 论著 •

疟疾感染过程中 Th17 对 DCs 功能的调控作用及机制研究*

吴双^{1,2}, 李欣^{1,3}, 廖国燕^{1,2}, 田爽^{1,3}, 陈光^{1,2**}

(1. 河北北方学院研究生学院, 河北张家口 075132; 2. 台州学院医学院; 3. 佳木斯大学研究生学院)

【摘要】 目的 探讨辅助性 T 细胞 17(Th17)在疟疾的发生发展过程中对 DCs 功能的调控作用及机制。方法 构建 P. y17XL 感染的 BABL/c 小鼠模型和 Th17 消除的疟疾感染小鼠模型,记录红细胞感染率和生存率。于感染后第 0、3 和 5 d,分别进行脾细胞悬液的制备,FACS 检测脾脏中 DCs 亚群数量、表面分子 CD86、MHC-II 和 CD80 的表达水平及分泌 IL-10、IL-12 的 DCs 数量变化。结果 相比较正常感染组小鼠,P. y17XL 感染小鼠于感染后 3 d Th17 约占 CD4⁺ T 细胞的(16.7±3.3)%,感染后 5 d 达峰值,约占 CD4⁺ T 细胞的(19.6±2.6)%,均显著高于正常对照组(2.4±0.3)%。IL-17A 消除组小鼠 CD4⁺ T 细胞中 Th17 的比例均低于对照组,第 3 d 和第 5 d 分别减少 86.2%和 84.1%。Th17 消除组小鼠在感染后第 3 d,DCs 亚群、CD86、MHC-II 和 CD80 表面分子的表达都有较显著的增加;在感染后第 5 d,DCs 亚群、CD80 和 MHC-II 表面分子的表达都有较显著的减少;在感染后第 5 d 分泌 IL-12 和 IL-10 的 DCs 数量百分比显著增加,是同天感染鼠的 5.8 和 2.5 倍。结论 P. y17XL 感染早期,Th17 细胞能有效的短期抑制 DCs 的免疫功能,后 DCs 功能迅速恢复;可能与 Th17 调控 DCs 的细胞因子分泌模式、亚群以及表型等密切相关。

【关键词】 免疫调控;作用机制;Th 17;DCs;疟疾感染

【中图分类号】 R382.31

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)10-1155-05

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Oct.;17(10):1155-1159.]

Regulation and Mechanism effects of Th17 on DCs Function in Malaria

WU Shuang^{1,2}, LI Xin^{1,3}, LIAO Guo-yan^{1,2}, TIAN Shuang^{1,3}, CHEN Guang^{1,2} (1. Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou 075132, Hebei, China; 2. Medical College of Taizhou University Hebei North University; 3. Graduate School of Jiamusi University)

【Abstract】 **Objective** To investigate the regulatory effect and mechanism of helper T cell 17(Th17)on DCs function in the occurrence and development of malaria. **Methods** The BABL / c mouse model infected with P. y17XL and the malaria infection mouse model eliminated by Th17 were constructed to record the erythrocyte infection rate and survival rate. At 0,3 and 5 days after infection,spleen cell suspension was prepared. The number of DCs subsets,the expression levels of surface molecules CD86,MHC-II and CD80,and the number of DCs secreting IL-10 and IL-12 were detected by FACS.

Results Compared with the normal infection group,Th17 accounted for(16.7 ± 3.3)% of CD4⁺ T cells in P. y17XL infected mice at 3 d after infection,and reached the peak at 5 d after infection,accounting for(19.6 ± 2.6)% of CD4⁺ T cells,which were significantly higher than those in the normal control group(2.4 ± 0.3)%. The proportion of Th17 cells in CD4⁺ T cells in IL-17A-eliminated group was lower than that in control group,and decreased by 86.2% and 84.1% on day 3 and 5,respectively. The expression of DCs subsets,CD86,MHC-II and CD80 surface molecules in Th17 elimination group increased significantly on the 3rd day after infection. On day 5 after infection,the expression of DCs subsets,CD80 and MHC-II surface molecules decreased significantly. The percentage of DCs secreting IL-12 and IL-10 on the 5th day after infection was significantly increased,5.8 and 2.5 times that of the infected rats on the same day. **Conclusion** In the early stage of P. y17XL infection,Th17 cells can effectively inhibit the immune function of DCs in the short term,and then the DCs function recovers rapidly. It may be closely related to Th17 regulating cytokine secretion patterns,subsets and phenotypes of DCs.

【Key words】 Immune regulation;Mechanism of action;Th17;DCs;Malaria infection

***疟疾是由疟原虫引起的一类全球感染性的寄生虫病。2020年,世界卫生组织(World Health Organization,WHO)疟疾报告全球预计有 2.29 亿新的疟疾病例,期中非洲区域占有所有病例的 93%,其次是东南亚地区(3.4%)和东地中海区域(2%),全球每年约有 400 万人死于疟疾,其中 5 岁以下儿童占 2020 年世界

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 81101278);台州学院杰出青年项目(No. 2019JQ003)。

** **【通讯作者】** 陈光,E-mail:misschenguang75@163.com

【作者简介】 吴双(1996-),男,安徽合肥人,硕士研究生,主要从事病原感染与免疫学研究。E-mail:m15156550841@163.com

疟疾死亡人数的2/3(67%)^[1]。非洲已经出现了抗青蒿素的疟原虫虫株,如在非洲地区主要流行的疟原虫由这些突变疟原虫蔓延而来,五年内将会在导致7800万例新增病例和409 000例死亡^[2]。目前,药物抗性及其无有效疫苗一直是疟疾防治的最大障碍^[3-4],亟待研发可作用于虫体靶点的新型药物及有效疫苗。

和其他多数感染性疾病一样,疟疾也同样需要通过免疫效应机制对其控制和消除。在清除疟原虫同时防止宿主发生严重的病理损伤过程中,前炎性/抗炎性免疫应答之间的协调和平衡起到了至关重要的作用。不同免疫应答类型的启动和强度是影响感染结局的重要原因^[5]。然而,机体如何调控免疫应答之间的平衡,目前尚不清楚。

免疫调节平衡作用最主要的调节因素之一是Th17细胞/树突细胞(dendritic cells, DC)之间的相互作用紧密联系。Th17细胞与Th1/Th2细胞不同,是一种新的CD4⁺T细胞亚群。其主要效应因子IL-17与炎症病理过程密切相关,参与了类风湿性关节炎、哮喘、红斑狼疮^[6-9]等诸多疾病的促炎反应。Th17可调节DCs功能、激活中性粒细胞导致病原体破坏和外周组织损伤^[10]。DCs的增加可通过减少浸润性中性粒细胞数量促进疾病的恢复^[11]。在无外源性刺激或LPS刺激的情况下,Th17细胞明显增加了外周血中DCs的分化和激活,而DCs在正反馈回路中优先促进IL-17的应答^[12]。但是有关疟疾感染后Th17和DCs之间的相互作用鲜有相关文献报道。因此本实验利用*P. y 17XL*感染鼠疟模型,对比分析Th17与DCs功能和表型的变化特点;利用Th17消除的鼠疟模型探讨Th17-DCs交互式作用与疟疾发生发展的相关性,为疟疾等相关感染性疾病的控制提供实验和理论支持。

材料与方法

1 疟原虫

由中国医学科学院实验动物研究所(许可证编号:SCXK京2004-0001)提供的雌性6~8周龄,疟原虫种株由日本爱媛大学分子寄生虫学教研室惠赠。

2 方法

2.1 实验动物感染 小鼠(BALB/c),经腹腔感染 1×10^6 *P. y 17XL* 寄生的RBCs,固定时间点小鼠尾静脉采血,制备薄血膜,Giemsa染色,动态监测原虫血症水平及生存率。

2.2 Th17消除小鼠模型的构建 于感染后1d腹腔注射100 mg抗IL-17A单克隆抗体(Biolegend, clone TC11-18H10.1),对照组给予相同体积PBS。感染后0、3和5d制备脾细胞悬液,流式分析检测Th17细胞

的百分比,确定Th17消除效率。

2.3 流式分析检测DCs亚群数量 固定时间点无菌取出小鼠脾脏并制备脾细胞悬液。用10% FBS的RPMI1640培养基将脾细胞终浓度调为 1×10^6 /mL。每一个样品用抗CD45R/220-PerCP、CD11c-FITC与CD11b-PE单克隆抗体来进行三色分析,以检测DCs亚群数量的变化,另设CD11为阴性对照。将0.1 mL脾细胞悬液和FcγIII/II封闭抗体放入流式专用染色管盛装,再分别加入抗CD45R/B220-PerCP单抗、CD11c-FITC单抗与抗CD11b-PE单抗再进行表面染色同时离心去上清,再重悬细胞进行流式细胞仪检测。

2.4 流式分析检测DCs表面分子的表达 FACS检测DCs表面共刺激分子CD86、MHC-II和CD80分子的表达水平。3种抗体分别是抗MHCII-PE、CD80-PerCP和CD86-PE进行荧光标记同时再用CD11c-FITC标记DCs,同型对照用FITC rat IgG2b。使用FACSCELLQUEST软件对每个样品10 000个细胞进行分析,淋巴细胞群的确定是利用前向散射角(FSC)及侧向散射角(SSC),使用阴性对照参考方式,本底扣除要将对照管里的非特异荧光的99%以上计算在内,DCs表面分子表达水平是用二维点阵图显示的方式将其百分率记录下来。

2.5 流式分析检测分泌IL-10和IL-12的DCs数量

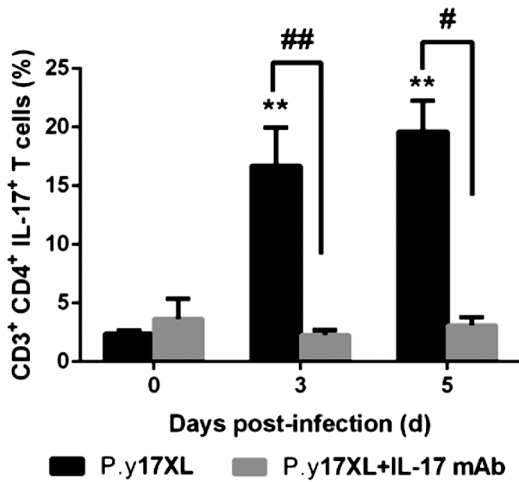
用抗IL-10-PE、IL-12-PE和CD11c-FITC进行双色标记,另设阴性对照管。将0.1 mL的 1×10^6 /mL脾细胞悬液和Fcγ III/II封闭抗体混合放入流式专用染色管中。温度需要维持在37℃将PMA和伊屋诺霉素刺激2 h,然后加入高尔基阻断剂再共同培养4 h,3%FCS洗涤后用抗FITC-anti-CD11c表面染色30 min,3%FCS洗涤后加入固定透膜剂孵育,用抗PE-anti-IL-12、抗PE-anti-IL-10荧光抗体进行胞内染色,FITC rat IgG2b作为同型对照^[14]。

2.6 统计学分析 利用平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)来显示数据。组间的统计学差异利用双尾t检验分析比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 *P. y 17XL*感染BALB/c小鼠Th17消除后的效果观察

相比较于与正常感染的小鼠,IL-17A单克隆抗体消除小鼠CD4⁺T细胞中Th17的比例均低于对照组,第3d和第5d分别减少86.2%($t = 7.57, P < 0.01$)和84.1%($t = 10.51, P < 0.05$)。此外,中和消除方法在感染后第3d有较明显的差异性(图1)。



注(Note):结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示(The results were expressed by the form of mean \pm standard deviation (SD)). 相比于正常感染组(Compared with the normal infection group), * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 实验组间比较(In comparison between experimental groups), # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

图1 P.y17XL感染BALB/c小鼠Th17消除效果

Fig. 1 Effect of Th17 blocked in BALB/c mice by Flow cytometric

2 P.y17XL感染BALB/c小鼠Th17消除之后原虫血症水平及生存率

P.y17XL感染BALB/c小鼠外周血中出现疟原虫感染的红细胞是在感染后的第3d,红细胞的感染率达到10%左右是在感染后的第4d。随后小鼠的原虫血症水平快速升高,于感染后第6d达峰值约50%。在感染后第6~7d小鼠全部死亡;相比较于P.y17XL感染BALB/c小鼠,Th17消除鼠在其原虫血症水平的攀升速度上相似。感染后第4d原虫血症水平达10%左右,在感染后第6d其红细胞感染率会到达峰值且小鼠会全部死亡(图2A,2B)。

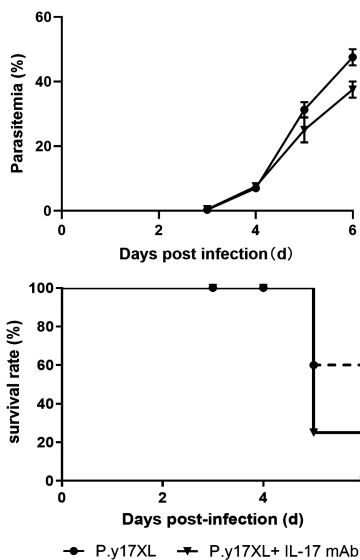
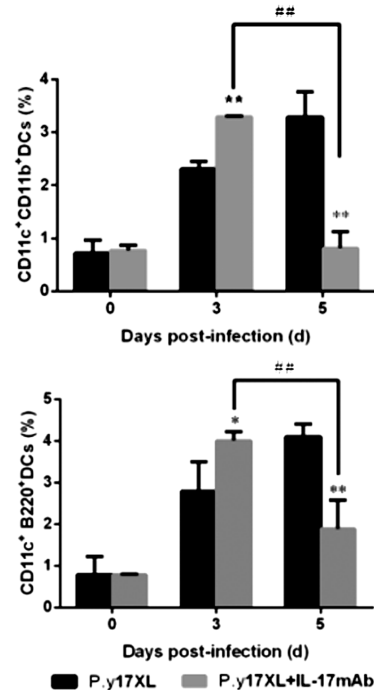


图2 Th17消除小鼠原虫血症水平及生存率

Fig. 2 Parasitemia and survival rate of Th17 blocked mice in different time after infection

3 P.y17XL感染BALB/c小鼠Th17消除之后DCs亚群的数量变化

相比较于与正常感染的小鼠,Th17消除组小鼠在感染后第3d DC1和DC2细胞数量均明显增加($t = 12.50, 2.87, P < 0.05$),与感染后3d比较,Th17消除组小鼠在感染后第5d的DC1降低($t = 14.21, P < 0.01$);然而感染后5d DC1和DC2的数量则迅速下降($t = 7.48, 5.06, P < 0.01$)与感染后3d比较,Th17消除组小鼠在感染后第5d的DC2降低($t = 14.21, 5.11, P < 0.05$)(图3A,3B)。



注(Note):结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示(The results were expressed by the form of mean \pm standard deviation (SD)). 相比于正常感染组(Compared with the normal infection group), * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 实验组间比较(In comparison between experimental groups), # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

图3 Th17消除小鼠感染后不同时间脾脏DC1/DC2的数量

Fig. 3 Percentage of DC1 and DC2 in supernatants from Th17 blocked mice in different time after infection

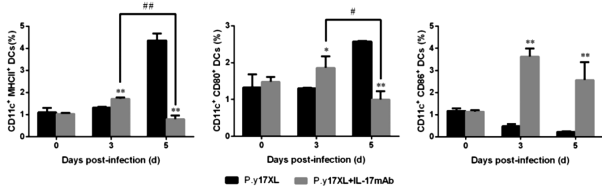
4 P.y17XL感染BALB/c小鼠Th17消除后DCs表面分子的表达水平

相比较于正常感染组小鼠,Th17消除组小鼠感染后第3d MHC-II和CD80CD86表达水平出现明显的增高($t = 10.31, 3.09, 14.90, P < 0.01$),与感染后3d相比Th17消除组感染后的5d,MHC-II和CD80的表达水平明显增加($t = 8.98, 3.92, P < 0.05$)(图4)。

5 P.y17XL感染BALB/c小鼠Th17消除之后分泌IL-10和IL-12的DCs数量

相比较于正常感染小鼠,Th17消除组小鼠分泌IL-10的DCs数量在感染后第5d明显增加($t = 10.87, P < 0.01$);而分泌IL-12的DCs的数量在感染

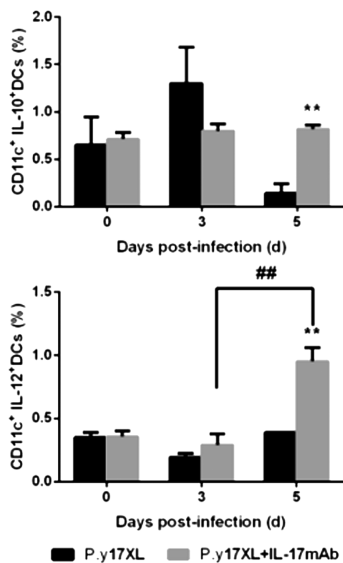
后 5 d 也出现显著性增加 ($t = 9.35, P < 0.01$)。与 Th17 消除组小鼠感染后第 3 d 相比,第 5 d 小鼠分泌 IL-12 的 DCs 数量明显增加 ($t = 8.41, P < 0.01$) (图 5)。



注 (Note): 结果以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示 (The results were expressed by the form of mean ± standard deviation (SD)). 相比于正常感染组 (Compared with the normal infection group), * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 实验组间比较 (In comparison between experimental groups), # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

图 4 Th17 消除小鼠感染后不同时间点脾脏 DCs 表面分子 MHC-II、CD80 和 CD86 表达水平

Fig. 4 Levels of MHC-II, CD80 and CD86 expression in supernatants from Th17 blocked mice in different time after infection



注 (Note): 结果以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示 (The results were expressed by the form of mean ± standard deviation (SD)). 相比于正常感染组 (Compared with the normal infection group), * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 实验组间比较 (In comparison between experimental groups), # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

图 5 Th17 消除小鼠感染后不同时间脾脏分泌 IL-10 和 IL-12 的 DCs 数量

Fig. 5 Percentage of DC-secreting-IL-10, IL-12 in supernatants from Th17 blocked mice in different time after infection

讨论

Th17 细胞可分泌 IL-17 在抗寄生虫免疫中发挥了重要作用。在固有免疫反应阶段, Th17 细胞的诱导分化依赖于 DCs 上 CD209a 的表达。CD209a 诱导了 DCs 分泌 IL-1 β 和 IL-23, Th17 分化发育依赖细胞因子 IL-1 β 和 IL-23。在固有免疫系统中 Th17 细胞的分化发育是由 CD209a 诱导而来的, 并且 CD209a 可以介导炎症反应^[15]。在适应性免疫反应时, 由于 CD4⁺

T 细胞表面上的抗原识别受体接受刺激, 同时在多种细胞因子的刺激下激活信号转导通路促进其分化发育成 Th17 细胞。维甲酸相关孤儿核受体 γ (retinoid-related orphan nuclear receptor gamma, ROR γ t) 是小鼠 Th17 细胞的特异性转录因子, IL-17 基因启动子上游区域的 ROR γ t 位点可以与其结合促进细胞分泌 IL-17^[16]。Th17/IL-17 参与对抗病原体感染, 包括细菌和病毒, 其主要原因与 Th17 调节 DCs 功能、中性粒细胞募集、Th1 应答的调节和 Th17/Tregs 的平衡有关^[17]。

本研究利用 P.y17XL 感染小鼠模型, 通过 anti-IL-17A mAb 腹腔注射消除 Th17 后观察了 DCs 数量和表型变化。结果显示 P.y17XL 感染小鼠于感染后 3d Th17 约占 CD4⁺ T 细胞的 (16.7 ± 3.3)%, 感染后 5 d 达峰值, 约占 CD4⁺ T 细胞的 (19.6 ± 2.6)%, 均显著高于正常对照组 (2.4 ± 0.3)% ($P < 0.01$)。与感染组相比, Th17 消除组小鼠 Th17 细胞数量均出现有意义的减少, 感染后 3 d 和 5 d 分别减少 86.2% 和 84.1%, Th17 消除的 P.y17XL 感染小鼠模型构建成功。

DCs 作为一种专职的抗原提呈细胞 (APC), 具有向 T 细胞呈递抗原的高度专一性^[5, 18]。活化的 DCs 分泌细胞因子刺激 CD4⁺ T 淋巴细胞的分化^[19-20]。中和 IL-17 后 DCs 的功能和激活受到损害, CD40、MHC II 和 IL-12 的表达降低, IL-10 水平升高, 攻击感染的能力降低, 由此表明 IL-17/Th17 能通过影响表面分子的表达来调控 DCs 的功能^[21-22]。与此结果相一致, Th17 消除对感染小鼠原虫血症及生存率无明显影响, 但是 DCs 的数量、表型和功能均出现了改变。与正常感染组小鼠相比, 在感染后第 3d Th17 消除组小鼠 DCs 亚群数量、CD86、CD80 和 MHC II 表面分子的表达都有较显著的增加; DCs 亚群数量、MHC II 和 CD80 表面分子表达显著下降是在感染后第 5 d; 但分泌 IL-10 和 IL-12 的 DCs 数量的显著增加也是在感染后第 5 d, 是同天感染鼠的 5.8 和 2.5 倍 (图 3D)。Th17 可以通过调控 DCs 亚群的数量、活化和分泌细胞因子影响 DCs 的功能细胞。

综上所述, 在 P.y17XL 的感染早期, BALB/c 小鼠 DCs 功能和激活受到损害, 与 Th17 密切相关。Th17 细胞能有效的短期抑制 DCs 免疫功能的发挥, 随后 DCs 功能迅速恢复, 潜在的作用机制与 DCs 的细胞因子分泌模式、亚群及表型等方面受 Th17 调控有关, 但是它们在抗疟疾免疫中的真正临床作用和调节机制仍有许多疑问, 有待进一步研究和阐明。

- [1] Agudelo Higueta NI, White BP, Franco-Paredes C, et al. An update on prevention of malaria in travelers[J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2021(8):20499361211040690.
- [2] Balikagala B, Fukuda N, Ikeda M, et al. Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Africa[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(13):1163-1171.
- [3] Cooper RA, Kirkman L. Can repurposing drugs play a role in malaria control? [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(12):e20211512.
- [4] Patel PN, Tolia N. Structural vaccinology of malaria transmission-blocking vaccines[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2021, 20(2):199-214.
- [5] Chen G, Du JW, Nie Q, et al. *Plasmodium yoelii* 17XL infection modified maturation and function of dendritic cells by skewing Tregs and amplifying Th17[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1):266.
- [6] Komiyama YS, Nakae T, Matsuki A, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Immunol*, 2006, 177(1):566-573.
- [7] Chen Y, Thai P, Zhao YH, et al. Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/autocrine loop[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(19):17036-17043.
- [8] Wong CK, Ho CY, Li EK, et al. Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2000, 9(8):589-593.
- [9] Yoshida S, Haque A, Mizobuchi T, et al. Anti-type V collagen lymphocytes that express IL-17 and IL-23 induce rejection pathology in fresh and well-healed lung transplants[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(4):724-735.
- [10] Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011(11):519-531.
- [11] Davidson MG, Alonso MN, Yuan R, et al. Th17 cells induce Th1-polarizing monocyte-derived dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2013, 191(3):1175-1187.
- [12] Wang J, Sun W, Bond A, et al. A positive feedback loop between th17 cells and dendritic cells in patients with endplate inflammation[J]. *Immunol Invest*, 2019, 48(1):39-51.
- [13] 陈光, 曹钰, 郑丽, 等. 约氏疟原虫感染早期 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺调节性 T 细胞的作用[J]. *中国病原生物学杂志*, 2009, 4(11):827-830.
- [14] 陈光, 刘蕾, 王芳芳, 等. 疟疾感染过程中 Tregs 对 DCs 免疫功能的抑制作用与机理[J]. *中国人兽共患病学报*, 2015, 31(5):427-431.
- [15] Ponichtera HE, Stadecker MJ. Dendritic cell expression of the C-type lectin receptor CD209a: A novel innate parasite-sensing mechanism inducing Th17 cells that drive severe immunopathology in murine schistosome infection [J]. *Exp Parasitol*, 2015(158):42-47.
- [16] Dann SM, Mantney CF, Le C, et al. IL-17A promotes protective IgA responses and expression of other potential effectors against the lumen-dwelling enteric parasite *Giardia*[J]. *Exp Parasitol*, 2015(156):68-78.
- [17] Li Y, Wei C, Xu H, et al. The Immunoregulation of Th17 in host against intracellular bacterial infection [J]. *Mediat Inflamm*, 2018(2018):6587296.
- [18] Wu Y, Wang QH, Zheng L, et al. *Plasmodium yoelii*: distinct CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell responses during the early stages of infection in susceptible and resistant mice[J]. *Exp Parasitol*, 2007(115):301-304.
- [19] Germain RN, Robey EA, Cahalan MD. A decade of imaging cellular motility and interaction dynamics in the immune system [J]. *Science*, 2012, 336(6089):1676-1681.
- [20] van Panhuys N. Studying dendritic cell-t cell interactions under in vivo conditions[J]. *Methods Mol Biol*, 2017(1584):569-583.
- [21] Block MS, Dietz AB, Gustafson MP, et al. Th17-inducing autologous dendritic cell vaccination promotes antigen-specific cellular and humoral immunity in ovarian cancer patients[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):5173.
- [22] Zheng K, Jia J, Yan S, et al. Paeoniflorin ameliorates ulcerative colitis by modulating the dendritic cell-mediated TH17/Treg balance[J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(6):1705-1716.

【收稿日期】 2022-04-22 【修回日期】 2022-07-12

(上接 1154 页)

- [13] Regev-Yochay G, Reisenberg K, Katzir M, et al. Pneumococcal meningitis in adults after introduction of PCV7 and PCV13, Israel, July 2009-June 2015[J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24(7):1275-1284.
- [14] Wei L, Xue Z, Lan B, et al. Arctigenin exerts neuroprotective effect by ameliorating cortical activities in experimental autoimmune encephalomyelitis *in vivo* [J]. *Front Immunol*, 2021(12):691590.
- [15] Tang S, Zhou W, Zhong X, et al. Arctigenin prevents the progression of osteoarthritis by targeting PI3K/Akt/NF- κ B axis: *In vitro* and *in vivo* studies[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(7):4183-4193.
- [16] Liu X, Wang J, Dou P, et al. The ameliorative effects of arctiin and arctigenin on the oxidative injury of lung induced by silica via TLR-4/NLRP3/TGF- β ? signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021(2021):5598980.
- [17] Yuan Q, Wu Y, Wang G, et al. Preventive effects of arctigenin from *Arctium lappa* L against LPS-induced neuroinflammation and cognitive impairments in mice[J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(6):2039-2052.
- [18] Sun Z, Nyanzu M, Yang S, et al. VX765 Attenuates pyroptosis and HMGB1/TLR4/NF- κ B pathways to improve functional outcomes in TBI mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020(2020):7879629.
- [19] Fang X, Wang H, Zhuo Z, et al. miR-141-3p inhibits the activation of astrocytes and the release of inflammatory cytokines in bacterial meningitis through down-regulating HMGB1[J]. *Brain Res*, 2021(1770):147611.

【收稿日期】 2022-06-22 【修回日期】 2022-09-07