

DOI:10.13350/j.cjpb.221205

• 论著 •

蓝萼甲素调节 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路 对克雷伯菌肺炎大鼠炎性损伤的影响

李柏新¹, 冷晓雪^{2*}, 陈之光²

(1. 中国医科大学附属盛京医院康复中心, 辽宁沈阳 110100; 2. 中国医科大学附属盛京医院急诊科)

【摘要】 目的 研究蓝萼甲素(GLA)对高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)/Toll样受体 4(TLR4)/核转录因子(NF- κ B)信号通路的调节作用,探讨其减轻克雷伯菌肺炎大鼠炎性损伤的作用机制。 方法 将SD大鼠分为正常对照组(NC组)、模型组(M组)、GLA低剂量组(10 mg/kg组)、GLA中剂量组(20 mg/kg组)、GLA高剂量组(40 mg/kg组)和左氧氟沙星组(10 mg/kg),每组10只。通过将克雷伯菌注入气管建立大鼠肺炎模型。造模成功第2 d开始给药,连续7 d。将小鼠处死,取左肺组织称重,计算干重/湿重;HE、TUNEL染色观察肺组织病理变化及细胞凋亡情况;ELISA检测血清中白介素-6(IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量;Western blot检测肺组织 HMGB1、TLR4、NF- κ B p65 蛋白表达。

结果 与NC组相比,M组小鼠肺组织出现肺泡塌陷、肺泡壁厚度增加等病理现象,W/D值、肺细胞凋亡率、cleaved-caspase3、cleaved-caspase9蛋白水平、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 含量及HMGB1、TLR4、NF- κ B p65蛋白水平均显著上升(均 $P < 0.05$);与M组相比,GLA低、中、高剂量组和左氧氟沙星组肺组织损伤减轻,W/D值、肺细胞凋亡率、cleaved-caspase3、cleaved-caspase9蛋白水平,IL-6、TNF- α 、IL-1 β 含量及HMGB1、TLR4、NF- κ B p65蛋白水平均显著下降(均 $P < 0.05$)。 **结论** GLA可减轻机体炎性损伤,改善克雷伯菌感染引发的肺炎病情,其机制可能与抑制HMGB1/TLR4/NF- κ B信号通路有关。

【关键词】 蓝萼甲素;克雷伯菌肺炎;炎性损伤;HMGB1/TLR4/NF- κ B通路

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)12-1387-05

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Dec;17(12):1387-1391.]

Influence of glaucocalyxin A on inflammatory injury in rats with *Klebsiella pneumoniae* by regulating HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway

LI Bai-xin¹, LENG Xiao-xue², CHEN Zhi-guang² (1. Shengjing Hospital Rehabilitation Center, Chinese Medical Sciences University; Shenyang 110100, China; 2. Emergency Department of Shengjing Hospital, Chinese Medical Sciences University)*

【Abstract】 **Objective** To investigate the regulatory effect of glaucocalyxin A (GLA) on high mobility group box protein B1 (HMGB1)/Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear transcription factor (NF- κ B) signaling pathway, and to explore its mechanism of reducing inflammatory injury in rats with *Klebsiella pneumoniae*. **Methods** SD rats were separated into normal control group (NC group), model group (M group), low GLA (10 mg/kg) group, middle GLA (20 mg/kg) group, and high GLA (40 mg/kg) group, group, and positive group (10 mg/kg levofloxacin), 10 in each group. A rat pneumonia model was established by instilling *Klebsiella* into the trachea. Dosing was started on the second day after successful modeling, and continued for 7 days. The mice were killed, the left lung tissue was weighed, and the dry weight/wet weight was calculated; HE and TUNEL staining were applied to observe the pathological changes and apoptosis of lung tissue; ELISA was applied to detect serum levels of interleukin-6 (IL-6), IL-1 β , and tumor necrosis factor- α (TNF- α); Western blot was applied to detect the protein expression of HMGB1, TLR4, and NF- κ B p65 in lung tissue. **Results** Compared with the NC group, pathological phenomena such as alveolar collapse and increased alveolar wall thickness occurred in the lung tissue of the M group, the W/D value, lung cell apoptosis rate, the protein levels of cleaved-caspase3 and cleaved-caspase9, the levels of IL-6, TNF- α and IL-1 β , and the protein levels of HMGB1, TLR4 and NF- κ B p65 were obviously increased ($P < 0.05$); compared with the M group, the lung tissue damage in the GLA low, medium and high dose groups and the positive drug group was reduced, the W/D value, lung cell apoptosis rate, the protein levels of cleaved-caspase3 and cleaved-caspase9, the levels of IL-6, TNF- α and IL-1 β , and the protein levels of HMGB1, TLR4 and NF- κ B p65 were obviously decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** GLA can reduce the inflammatory injury and ameliorate the

* **【通讯作者】** 冷晓雪, E-mail: lengxiaoxue8886@163.com

【作者简介】 李柏新(1982-),男,辽宁朝阳人,本科,主要从事呼吸相关肺炎、感染及脓毒症等研究。E-mail: liboxin8880@163.com

pneumonia caused by *Klebsiella* infection, and its mechanism may be related to the inhibition of HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway.

【Key words】 Glucocalyxin A; *Klebsiella pneumoniae*; inflammatory injury; HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)感染引起肺炎克雷伯菌肺炎,也称克雷伯菌肺炎,该肺炎极易恶化为败血症,具有较高病死率,危害人类健康^[1-2]。克雷伯菌肺炎常发生于免疫力低下的患者,临床可表现为发展迅速的多囊性肺脓肿,治疗难度较高^[3-4]。因此,分析克雷伯菌肺炎发病机制,寻找其临床治疗药物具有重要意义。

高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)由巨噬细胞分泌,与机体炎性反应、免疫系统功能、肿瘤细胞增殖分化和迁移等密切相关^[5],HMGB1 可与 Toll 样受体 4(TLR4)协同诱导促炎反应,并参与细胞自噬过程^[6]。研究发现 HMGB1/TLR4/核转录因子(NF- κ B)通路与肺损伤、哮喘、呼吸窘迫症等疾病的发生发展相关^[7]。蓝萼甲素(glucocalyxin A, GLA)是自药用植物蓝萼香茶菜中分离提取的二萜化合物,具有抗血栓、抗炎抑菌、抗肿瘤等多种活性^[8-10]。有研究表明,GLA 可通过 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路调节减轻细胞炎症反应及免疫反应^[11]。本研究通过建立克雷伯菌肺炎大鼠模型,分析 GLA 对 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路的影响,探讨 GLA 减轻肺炎大鼠炎性损伤的机制。

材料与方 法

1 材料

1.1 实验动物 雄性 SD 大鼠 60 只,体质量 190~210 g,6 周龄,购自广东至远生物医药科技有限公司,许可证号:SCXK(粤)2021-0057。大鼠饲养于本院实验动物中心,环境温度 22~25 °C,湿度 55%~60%,12/12 h 光暗交替照明,通风良好,自由饮食水。大鼠适应性饲养 1 周无异常后用于实验。

1.2 主要试剂与仪器 GLA(纯度:HPLC98%)购自上海麦克林生化科技有限公司;戊巴比妥购自国药集团化学试剂有限公司;HE 染色试剂盒和 TUNEL 染色试剂盒购自索莱宝生物科技有限公司;HMGB1,cleaved-caspase-3,cleaved-caspase-9,TLR4 及 NF- κ B P65 多克隆抗体购自英国 Abcam 公司;ELISA 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司;肺炎克雷伯菌(1.6×10^8 cfu/mL)购自中国食品药品检定研究院。冷冻离心机购自美国 Sigma 公司;多功能酶标仪购自赛默飞世尔科技中国有限公司;光学显微镜购自日本奥林巴斯公司。

2 方法

2.1 造模、分组与样品采集 造模前 12 h 大鼠禁食,可自由饮水。参考文献[7]的方法将克雷伯菌悬液经气管穿刺滴入大鼠。将建模大鼠随机分为模型组(M组)、GLA 低剂量组(10 mg/kg)组、GLA 中剂量组(20 mg/kg)组、GLA 高剂量组(40 mg/kg)组和左氧氟沙星组(10 mg/kg),另设置健康 SD 大鼠为正常对照组(NC组),每组 10 只。造模成功第 2 d 开始给药,其中 GLA 剂量参考文献[12]施用,左氧氟沙星剂量参考文献[13]施用,均腹腔注射给药。NC 组、M 组均腹腔注射生理盐水 10 mL/kg,1 次/d,连续 7 d。

2.2 样品采集 大鼠给药 7 d 后用 3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉,然后腹主动脉取血处死,开胸取肺,左肺用于干湿重测定,右肺上叶于 4%甲醛固定,右肺中、下叶分别于 -80 °C 冰箱保存待测。

2.3 肺部干湿重测定 取大鼠左肺用冷却的 PBS 充分洗涤,吸水纸吸去多余水分后用电子分析天平称定湿重(W)。80 °C 烘干 48 h,称定干重(D),计算 W/D。

2.4 HE 染色观察肺组织病理学变化 用甲醛固定的右肺上叶经脱水、浸蜡、包埋后切片(4 μ m),经苏木素-伊红染色,光学显微镜下观察肺组织病理学变化。

2.5 TUNEL 染色观察肺细胞凋亡 取鼠肺组织石蜡切片脱蜡并用乙醇脱水至水化,用 TUNEL 检测试剂盒检测细胞凋亡情况;用 DAPI 复染核,荧光显微镜下观察并拍照。使用 Image-pro plus 6.0 分析染色呈阳性的细胞数目。

2.6 血清 IL-6、TNF- α 、和 IL-1 β 检测 将 2.2 采集的血样在 4 °C 下 3 000 r/min 离心 10 min,取血清,按照 ELISA 试剂盒操作说明书方法检测 IL-6、TNF- α 、和 IL-1 β 含量。

2.7 Western blot 检测相关蛋白的表达 将 2.2 采集的右肺中、下叶利用 RIPA 裂解,用 BCA 测定蛋白浓度并调平。每组取等量蛋白样品经 12% SDS-PAGE 分离后转移至 PVDF 膜,5%脱脂牛奶室温封闭 2 h,加 cleaved-caspase-3、cleaved-caspase-9、HMGB1、TLR4、NF- κ B p65、 β -actin 一抗(1:1000 稀释)4 °C 孵育过夜,用缓冲液清洗 PVDF 膜;加入二抗,室温封闭 1 h,洗涤;滴加 ECL 显影,利用 Amersham Imager 600 成像仪采集图像。

2.8 统计分析 采用 SPSS24.0 统计软件对实验数据进行分析。数据均采用平均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 GLA 对克雷伯菌肺炎大鼠肺组织 W/D 的影响

大鼠的 W/D 值见表 1。与 NC 组比较, M 组大鼠右肺 W/D 值显著增加 ($P < 0.05$); 与 M 组比较, GLA 低、中、高剂量组及左氧氟沙星组大鼠右肺 W/D 值均显著下降 (均 $P < 0.05$)。比较 GLA 各剂量组的 W/D 值: GLA 低剂量组 $>$ GLA 中剂量组 $>$ GLA 高剂量组。各剂量组间比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 GLA 对于肺炎大鼠肺组织 W/D 的影响

分组 (n=10) Group	W/D ($\bar{x} \pm s, \%$)
NC 组	4.02 \pm 0.11
M 组	6.12 \pm 0.18 ^a
GLA 低组	5.21 \pm 0.23 ^b
GLA 中组	4.56 \pm 0.16 ^b
GLA 高组	4.11 \pm 0.23 ^b
左氧氟沙星组	4.08 \pm 0.15 ^b

注(Notes): a 与对照组比较 (Compared with control group), $P < 0.05$; b 与 M 组比较 (Compared with M group), $P < 0.05$ 。

2 GLA 对肺组织损伤的影响

NC 组大鼠肺组织结构基本完整, 未见炎症细胞浸润; M 组出现包括肺泡塌陷、肺泡壁厚度增加、炎症细胞浸润和肺泡壁血管充血等损伤; 随着 GLA 给药剂量增加, GLA 治疗组大鼠肺组织炎症细胞逐渐减少, 肺泡间隔逐渐减小。左氧氟沙星组可见轻度炎性细胞浸润, 病理学变化减轻 (图 1)。

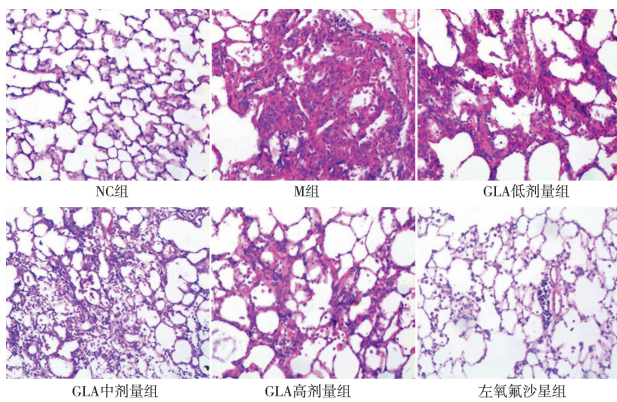


图 1 HE 染色观察大鼠肺组织病理学变化 (200 \times)
Fig. 1 Observation of pathological changes of rat lung tissue with HE staining (200 \times)

3 GLA 对肺炎大鼠肺细胞凋亡的影响

大鼠肺细胞凋亡情况和肺组织中 cleaved-caspase3、cleaved-caspase9 蛋白水平见图 2、图 3 和表 2。与 NC 组比较, M 组大鼠肺细胞凋亡率和肺组织中 cleaved-caspase3、cleaved-caspase9 蛋白水平均显著上升 (均 $P < 0.05$); 与 M 组比较, GLA 低、中、高剂

量组和左氧氟沙星组大鼠肺细胞凋亡率和肺组织中 cleaved-caspase3、cleaved-caspase9 蛋白水平均显著降低 (均 $P < 0.05$)。GLA 各剂量组肺细胞凋亡率和肺组织中 cleaved-caspase3、cleaved-caspase9 蛋白水平为: GLA 低剂量组 $>$ GLA 中剂量组 $>$ GLA 高剂量组。各剂量组间比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 2 大鼠肺组织中 cleaved-caspase 3 和 cleaved-caspase 9 水平及肺细胞凋亡情况比较

分组 (n=10) Group	凋亡率 Apoptosis rate ($\bar{x} \pm s, \%$)	cleaved-caspase -3/ β -actin ($\bar{x} \pm s$)	cleaved-caspase 9/ β -actin ($\bar{x} \pm s$)
NC 组	2.04 \pm 0.41	0.35 \pm 0.05	0.42 \pm 0.11
M 组	30.18 \pm 6.18 ^a	1.38 \pm 0.18 ^a	1.52 \pm 0.28 ^a
GLA 低剂量组	25.03 \pm 5.23 ^b	1.01 \pm 0.13 ^b	1.12 \pm 0.33 ^b
GLA 中剂量组	19.16 \pm 5.16 ^b	0.75 \pm 0.21 ^b	0.85 \pm 0.26 ^b
GLA 高剂量组	12.11 \pm 0.23 ^b	0.41 \pm 0.11 ^b	0.46 \pm 0.13 ^b
左氧氟沙星组	11.88 \pm 0.15 ^b	0.45 \pm 0.08 ^b	0.41 \pm 0.11 ^b

注(Notes): a 与对照组药物比较 (Compared with control group), $P < 0.05$; 与 M 组比较 (Compared with M group), $P < 0.05$ 。

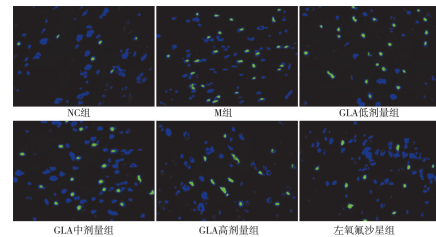


图 2 TUNEL 检测大鼠肺细胞凋亡情况 (200 \times)
Fig. 2 TUNEL Detection of Lung Cell Apoptosis in Rats (200 \times)

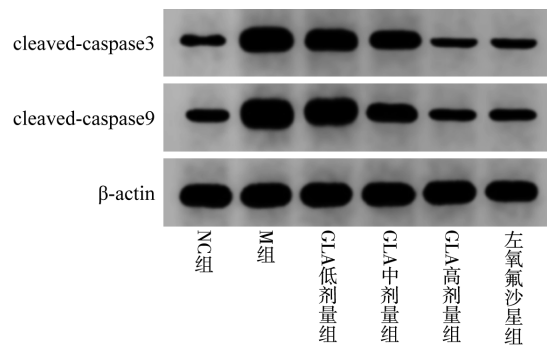


图 3 Western blot 检测大鼠肺组织中的 cleaved-caspase 3 和 cleaved-caspase 9 水平
Fig. 3 Detection of cleaved caspase 3 and cleaved caspase 9 in rat lung tissues by Western blot

4 GLA 对肺炎大鼠血清 IL-6、TNF- α 、和 IL-1 β 含量的影响

大鼠血清 IL-6、TNF- α 、和 IL-1 β 检测结果见表 3。与 NC 组比较, M 组大鼠血清中 IL-6、TNF- α 、和 IL-1 β 含量均显著上升 (均 $P < 0.05$); 与 M 组比较, GLA 低、中、高剂量组及左氧氟沙星组大鼠血清中 IL-6、

TNF- α 和 IL-1 β 含量均显著降低(均 $P < 0.05$),其中以 GLA 高剂量组血清炎症因子含量最低。

表 3 GLA 对大鼠血清炎症因子含量的影响
Table 3 Effect of GLA on the content of serum inflammatory factors in rats

分组(n=10) Group	IL-6 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	TNF- α ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	IL-1 β ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)
NC 组	16.23 \pm 3.51	49.36 \pm 5.25	25.16 \pm 4.11
M 组	79.26 \pm 8.23 ^a	275.26 \pm 6.18 ^a	141.25 \pm 8.28 ^a
GLA 低组	65.03 \pm 7.13 ^b	195.12 \pm 6.13 ^b	101.35 \pm 7.33 ^b
GLA 中组	41.2 \pm 6.12 ^b	143.45 \pm 8.22 ^b	76.85 \pm 6.4 ^b
GLA 高组	22.11 \pm 4.23 ^b	98.56 \pm 7.11 ^b	47.26 \pm 5.18 ^b
左氧氟沙星组	19.99 \pm 4.15 ^b	95.45 \pm 8.18 ^b	43.02 \pm 6.11 ^b

注(Notes): a 与对照组比较(Compared with control group), $P < 0.05$; b 与 M 组比较(Compared with M group), $P < 0.05$ 。

5 GLA 对肺炎大鼠 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路的影响

大鼠肺组织 HMGB1、TLR4、NF- κ B 水平见图 4 和表 4。与 NC 组比较, M 组大鼠肺组织 HMGB1、TLR4、NF- κ B p65 蛋白水平均显著上升(均 $P < 0.05$); 与 M 组比较, GLA 低、中、高剂量组及左氧氟沙星组大鼠肺组织 HMGB1、TLR4、NF- κ B p65 蛋白水平均显著降低(均 $P < 0.05$), 其中以 GLA 高剂量组上述蛋白水平最低。

表 4 大鼠肺组织 HMGB1、TLR4、NF- κ B 水平比较
Table 4 HMGB1, TLR4, NF in rat lung tissue- κ B level comparison

分组(n=10) Group	HMGB1 ($\bar{x} \pm s$)	TLR4 ($\bar{x} \pm s$)	NF- κ B p65 ($\bar{x} \pm s$)
NC 组	0.23 \pm 0.05	1.01 \pm 0.11	0.18 \pm 0.02
M 组	1.95 \pm 0.13 ^a	2.75 \pm 0.18 ^a	1.21 \pm 0.16
GLA 低组	1.35 \pm 0.16 ^b	1.92 \pm 0.23 ^b	0.91 \pm 0.19
GLA 中组	0.95 \pm 0.15 ^b	1.45 \pm 8.22 ^b	0.45 \pm 0.12
GLA 高组	0.48 \pm 0.11 ^b	1.11 \pm 0.11 ^b	0.23 \pm 0.09
阳性药物组	0.39 \pm 0.09 ^b	1.02 \pm 0.18 ^b	0.29 \pm 0.04

注(Notes): a 与对照组比较(Compared with control group), $P < 0.05$; b 与 M 组比较(Compared with M group), $P < 0.05$ 。

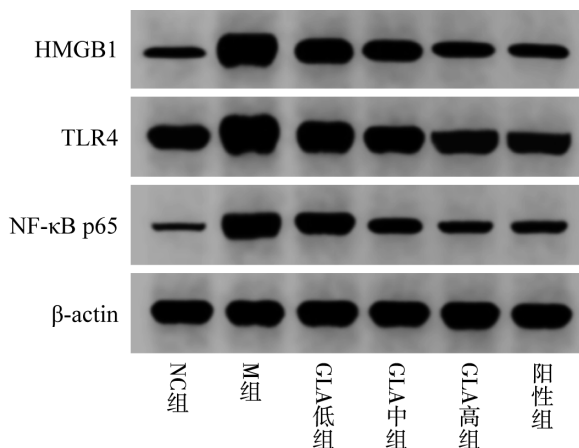


图 4 GLA 对大鼠肺组织中 HMGB1/TLR4/NF- κ B 蛋白水平的影响
Fig. 4 Effect of GLA on HMGB1/TLR4/NF in rat lung tissue- κ B protein level

讨论

肺炎克雷伯菌为革兰阴性杆菌,在机体抵抗力下降时易感染肺部,引起患者肺部肺叶融合性病变^[14],进而引起肺炎等病症。调查显示,肺炎克雷伯菌肺炎多发于老人、新生儿和重症患者,重症监护室病人感染率极高^[15]。重症肺炎常采用抗感染和对症支持治疗,但死亡率仍居高不下^[16]。本研究通过建立克雷伯菌肺炎大鼠模型,经检测 M 组肺组织 W/D 值显著增高,出现肺泡塌陷、肺泡壁厚度增加、炎症细胞浸润和肺泡壁血管充血等病理现象,表明大鼠造模成功。患者感染肺炎克雷伯菌后肺细胞会受到损伤,导致 TNF- α 、IL-4 等炎症因子大量释放,造成肺组织炎症损伤及功能下降,甚至引起呼吸衰竭而死亡^[17]。有研究发现中药在延缓细菌、病毒、真菌等感染性肺炎患者的死亡及肺损伤进程中发挥重要作用^[18],GLA 从中草药中提取,活性强、毒性低,可用于抗炎、抗肿瘤治疗^[19]。本研究分别用中药活性成分 GLA 和左氧氟沙星处理克雷伯菌肺炎大鼠,结果显示两者均能显著改善肺组织炎性损伤症状,表现为肺组织 W/D 值显著下降,炎性细胞浸润减轻,肺泡间隔减小,并且 GLA 剂量越高,其对肺组织病理改善作用越明显,提示 GLA 对克雷伯菌肺炎有缓解作用。

有研究发现通过降低机体心肌组织中 HMGB1 含量可减轻心肌细胞凋亡^[20]。本研究结果显示,经过 GLA 和左氧氟沙星处理后的大鼠肺组织 HMGB1 蛋白水平下降,大鼠肺细胞凋亡明显减轻,凋亡相关蛋白 cleaved-caspase3、cleaved-caspase9 表达水平与 M 组相比显著下降,提示 GLA 干预治疗克雷伯菌肺炎大鼠可降低肺细胞凋亡。IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 是常见的促炎细胞因子,在炎症发展中起重要作用^[21]。其中, TNF- α 与机体感染和炎症密切相关,IL-6 的含量可反映细胞、组织受损程度,IL-1 β 含量在炎症患者体内会升高^[22-23]。本研究建立的 M 组大鼠血清中 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 含量均显著升高,经过 GLA 处理后三者含量均显著下降,说明 GLA 可降低肺炎大鼠的炎症水平,起到抗炎作用。

机体受病原菌入侵后,会激活免疫系统抵抗病原菌的感染,通过信号通路之间的级联反应刺激全身炎症反应,释放 TNF- α 、IL-6 等炎症介质^[24],进一步刺激 HMGB1 激活;而 HMGB1 可激活 TLR4,进而通过活化核转录因子 NF- κ B 导致下游炎症反应发生^[25]。有研究发现 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路激活参与肺炎大鼠致病过程,采用药物处理抑制该通路后肺损伤明显降低^[7]。本研究结果显示,经过 GLA 和左氧氟沙星处理的大鼠肺组织 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通

路蛋白水平显著下降,炎症反应降低,与文献[7]报道的抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路可降低机体炎性损伤结果一致。

综上所述,GLA 可改善克雷伯菌肺炎大鼠的肺部病变,降低促炎因子含量,减少肺细胞凋亡,可能通过抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路实现,提示 GLA 具有作为临床治疗克雷伯菌肺炎药物的潜力。细菌性肺炎肺损伤机制复杂,GLA 减轻肺损伤过程中是否有其他通路参与仍需进一步研究。

【参考文献】

- [1] Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(2): 213-225.
- [2] Yamasaki S, Shigemura K, Osawa K, et al. Genetic analysis of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from UTI patients in Indonesia[J]. J Infect Chemother, 2021, 27(1): 55-61.
- [3] Yang X, Dong N, Chan EW, et al. Carbapenem resistance-encoding and virulence-encoding conjugative plasmids in *Klebsiella pneumoniae*[J]. Trends Microbiol, 2021, 29(1): 65-83.
- [4] Li PF, Yu T, Chu XM, et al. The NLRP3 inflammasome regulates adipose tissue metabolism[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(6): 1089-1107.
- [5] Chen RC, Zhu S, Fan XG, et al. High mobility group protein B1 controls liver cancer initiation through yes-associated protein-dependent aerobic glycolysis[J]. Hepatology, 2018, 67(5): 1823-1841.
- [6] Shi YB, Zhang LL, Teng JF, et al. HMGB1 mediates microglia activation via the TLR4/NF- κ B pathway in Coriaria lactone induced epilepsy[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(4): 5125-5131.
- [7] 张泽莲, 刘培俊, 陈娟, 等. 桑黄素通过抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路改善重症肺炎大鼠肺损伤[J]. 免疫学杂志, 2022, 38(6): 478-486.
- [8] Shi FZ, Xue DF, Jiang QK, et al. Glaucocalyxin A induces apoptosis and autophagy in tongue squamous cell carcinoma cells by regulating ROS[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2021, 88(2): 1-12.
- [9] Liu HC, Qiao LM, Zheng W, et al. Synthesis and cytotoxicity assessment of novel 7-O- and 14-O-derivatives of glaucocalyxin A[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2020, 20(10): 1241-1249.
- [10] Xu L, Liu H, Dai Y, et al. Andrographolide-releasing collagen scaffold enhance the ability of chondrocytes to maintain their specific phenotype under inflammatory environment *in vitro*[J]. J Bromed Eng, 2018, 35(6): 905-913.
- [11] 朴艺花, 王知广, 姜京植, 等. 蓝萼甲素通过 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路缓解卵清蛋白诱导的哮喘小鼠气道炎症[J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(9): 738-744.
- [12] 冯徐俊, 冯丽华, 付云杰, 等. 褪黑素对肺炎克雷伯菌感染大鼠炎症因子和 NF- κ B 表达的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(9): 1286-1291.
- [13] Russo TA, Olson R, Fang CT, et al. Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae* [J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(9): e00776-18.
- [14] Gu DX, Dong N, Zheng ZW, et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(1): 37-46.
- [15] Wang Z, Ma K, Chen Z, et al. Successful treatment of early post-transplant bloodstream and pulmonary infection caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with a combination of ceftazidime avibactam and carbapenem: A case report [J]. Transplant Proc, 2020, 52(9): 2742-2746.
- [16] Tian F, Chen LP, Yuan G, et al. Differences of TNF- α , IL-6 and Gal-3 in lobar pneumonia and bronchial pneumonia caused by mycoplasma pneumoniae[J]. Technol Health Care, 2020, 28(6): 711-719.
- [17] 宗阳, 姚卫峰, 单进军, 等. 基于网络药理学和分子对接法探寻清宣止咳颗粒治疗儿童新型冠状病毒肺炎活性化合物[J]. 世界中医药, 2020, 15(4): 477-483.
- [18] Ren LL, Wang JJ, Chen GG. Preparation optimization of the inclusion complex of glaucocalyxin A with sulfobutylether- β -cyclodextrin and antitumor study[J]. Drug Deliv, 2019, 26(1): 309-317.
- [19] 俞超楠. 表儿茶素抑制 HMGB1 信号通路修复心肌细胞缺氧/复氧损伤[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(12): 2418-2423.
- [20] McGinley AM, Sutton CE, Edwards SC, et al. Interleukin-17A Serves a priming role in autoimmunity by recruiting IL-1 β -producing myeloid cells that promote pathogenic T cells[J]. Immunity, 2020, 52(2): 342-356.
- [21] Baj T, Seth R. Role of curcumin in regulation of TNF- α mediated brain inflammatory responses[J]. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov, 2018, 12(1): 69-77.
- [22] 陈永宏, 余海燕, 向江琳, 等. 奥司他韦对成人急性重症病毒性肺炎患者 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及免疫功能的影响[J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(3): 307-310.
- [23] Liu QY, Wang YX, Wu ZS, et al. High mobility group protein 1 reverses immune system paralysis in late-phase sepsis[J]. Infect Immun, 2018, 86(9): e00455-18.
- [24] Jiang H, Duan J, Xu K, et al. Resveratrol protects against asthma-induced airway inflammation and remodeling by inhibiting the HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1): 459-466.

【收稿日期】 2022-08-19 【修回日期】 2022-10-20