

乌司他丁对百草枯中毒大鼠 NF- κ B 及 TNF- α 变化的研究*

张金英¹ 李伟华¹ 郭立莎¹ 王莎莎¹ 李民涛¹ 张志强¹

[摘要] 目的:观察百草枯中毒大鼠核转录因子 κ B(NF- κ B)活性及肿瘤坏死因子(TNF- α)水平的变化,探讨乌司他丁对百草枯中毒后炎症介质的干预机制。方法:90 只清洁级雄性 SD 大鼠随机等量分为 3 组(中毒组、干预组和对照组),中毒组和干预组均用百草枯一次性灌胃造模,对照组用等量生理盐水一次性灌胃造模;干预组在造模 30 min 腹腔内注射乌司他丁,对照组和中毒组在相同时间点腹腔注射等量生理盐水;各组在乌司他丁用药后 1 h、4 h、8 h、12 h、24 h、48 h,用 NF- κ Bp65 免疫组化试剂盒对肺组织切片并测定 NF- κ Bp65 的表达;酶联免疫吸附法(ELISA)测定 TNF- α 水平的变化;光镜下观察肺组织病理变化。结果:中毒组、干预组肺组织内 NF- κ Bp65 活性,TNF- α 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);干预组肺组织内 NF- κ Bp65 活性,TNF- α 水平低于中毒组,差异有统计学意义($P < 0.05$);在中毒组和干预组 NF- κ Bp65 活性与 TNF- α 水平的变化存在显著相关性,差异有统计学意义($P < 0.05$);肺组织病理显示干预组肺损伤情况较中毒组明显减轻。结论:百草枯中毒后早期可激活 NF- κ B,进而诱导炎症介质合成、释放,促发失控的炎症反应;乌司他丁可抑制 NF- κ B 的活性,减少炎症介质 TNF- α 的表达,减轻肺损伤。

[关键词] 百草枯;中毒;乌司他丁;核转录因子 κ B;肿瘤坏死因子

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.08.008

[中图分类号] R631.4 **[文献标志码]** A

Study of ulinastatin on the changes of NF- κ B and TNF- α in rats with paraquat poisoning

ZHANG Jinying LI Weihua GUO Lisha WANG Shasha LI Mintao ZHANG Zhiqiang
(Department of Emergency, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou, Shandong, 256603, China)

Corresponding author: ZHANG Zhiqiang, E-mail: djf120@yeah.net

Abstract Objective: To observe the changes of nuclear transcription factor κ B(NF- κ B) activity and tumor necrosis factor(TNF- α) levels in paraquat poisoned rats, and to explore the intervention mechanism of ulinastatin on inflammatory mediators after paraquat poisoning. **Methods:** Ninety clean male SD rats were randomly divided into 3 groups(poisoning group, intervention group and control group). Rats of both the poisoning group and the intervention group were given paraquat one-time gavage for modeling, and the rats of the control group were given the same amount of normal saline. The rats of intervention group were intraperitoneally injected with ulinastatin 30 minutes after modeling, at the same time equivalent amount of normal saline was injected into the rats of other two groups. Rats were killed at 1 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h and 48 h after taking ulinastatin, blood and pulmonary tissue were collected to determined TNF- α level with ELISA and NF- κ Bp65 expression with immunohistochemistry on the pulmonary tissue sections. **Results:** NF- κ Bp65 activity and TNF- α level in lung tissues of poisoning group and intervention group were higher than those of control group, and the difference was statistically significant($P < 0.05$). NF- κ Bp65 activity and TNF- α level in lung tissue of intervention group were lower in the poisoning group, and the difference was statistically significant($P < 0.05$). Between the poisoning group and the intervention group, there was a significant correlation between NF- κ Bp65 activity and TNF- α levels($P < 0.05$). Lung tissue pathology showed lung injury in the intervention group The situation was significantly ameliorated compared with the poisoned group. **Conclusion:** NF- κ B activation occurred in the early stage of paraquat poisoning, which induced the synthesis and release of inflammatory mediators, promoting uncontrolled inflammation. Ulinastatin can inhibit the activity of NF- κ B, reduce the expression of inflammatory mediator TNF- α , and improve lung injury.

Key words paraquat; poisoning; ulinastatin; nuclear transcription factor κ B; tumor necrosis factor

*基金项目:滨州医学院科技计划项目(No:BY2010KJ039)

¹滨州医学院附属医院急诊科(山东滨州,256603)

通信作者:张志强,E-mail:djf120@yeah.net

急性百草枯(Paraquat, PQ)中毒患者病情进展迅速,病死率高,较大剂量可致多脏器功能损害,肺损伤是其重要死因^[1]。一项研究发现人体在 PQ 中毒后 7 d 便出现弥漫性炎症反应,大量炎性细胞积聚和浸润,并释放细胞因子及蛋白水解酶,提示细胞因子和炎性介质在 PQ 中毒的急性损伤中发挥重要作用^[2]。核转录因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)是一个二聚体 DNA 结合转录因子家族,可通过调节多种效应基因的表达使细胞产生多种生物学反应^[3]。一项研究示, NF- κ B 在 PQ 中毒大鼠模型中表达增高,且抑制其表达可减轻急性期损伤程度^[4]。乌司他丁(utinastatin, UTI)是人体内源性抑炎介质,可稳定细胞膜和抑制炎症介质的释放,目前已被广泛应用于胰腺炎、脓毒症等治疗^[5]。目前关于 UTI 是否对 PQ 中毒所致的炎症反应和脏器损伤有干预作用的研究较少,本实验应用大鼠 PQ 中毒模型,测定 NF- κ Bp65 的活性和 TNF- α 的水平,以及 UTI 干预下 NF- κ Bp65 和 TNF- α 的变化,并探讨 UTI 对 PQ 中毒的干预作用。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 动物 清洁级 6 周龄雄性 Sprague-Dawley 大鼠 90 只,体重为(285±30)g,山东省实验动物中心提供。

1.1.2 主要试剂 UTI 广东天普医药有限公司, NF- κ Bp65 免疫组化试剂盒:美国 Cytimmune Sciences 公司;TNF- α ELISA 试剂盒:美国 Santa Cruz 公司;4%多聚甲醛:北京赛驰生物科技有限公司, 20%百草枯溶液:河北沧州天河农药厂。

1.1.3 主要实验仪器 低温高速离心机:北京市捷瑞仪器厂;电磁平衡式电子天平:上海市科弘科学仪器有限公司;Thermo 超低温冰箱(705 型):北京市美其林科技设备有限公司;全自动酶标分析仪:上海市英美达实验器械厂;丹瑞数显恒温仪(HHW-420):浙江省顺和进口设备有限公司。

1.2 方 法

1.2.1 分组和造模 动物以完全随机分组方式分为 3 组:生理盐水对照组(对照组)、PQ 中毒组(中毒组)和 UTI 干预组(干预组),每组 30 只。用 PQ (80 mg/kg)一次性灌胃,制备 PQ 中毒大鼠模型,造模后再随机分为中毒组和干预组;对照组用等量生理盐水一次性灌胃。

1.2.2 方法 干预组在灌注 PQ 后 30 min 立即腹腔注射 UTI(10 000 U/kg),以后每 8 h 腹腔注射 UTI(10 000 U/kg)一次;对照组和中毒组在干预组腹腔注射 UTI 的相同时间点腹腔注射等量生理盐水;动物按分组造模,每日特定时间测定其行为状态、呼吸及存活情况。各组于 UTI 用药后

1 h、4 h、8 h、12 h、24 h、48 h,用脊椎脱臼法处死 5 只动物,开腹后经静脉取血 3 mL,离心(3000 r/min, 4℃, 10 min),分离血清中标本并置于 -20℃ 冰箱,测定 TNF- α 的变化。收集肺脏标本,用 NF- κ Bp65 免疫组化试剂盒对肺组织切片进行免疫组化染色,光镜观察分子表达情况;肺组织切片行苏木精-伊红染色,光镜了解肺组织病理变化。

1.2.3 指标测定 血清中 TNF- α 水平测定:用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒由美国 Santa Cruz 公司提供,操作步骤严格按试剂盒说明书进行,批内变异系数 < 5%,批间变异系数 < 10%。肺组织 NF- κ B 的测定:将肺组织块脱水透明后制成腊块,切片机切片,厚度 4 μ m;石蜡切片烤片 2 h 后脱蜡,水化;0.3%的 H₂O₂ 去离子水孵育 15 min;微波抗原修复(pH 6.0 的 0.01 mol/L 枸缘酸盐缓冲液),加热至 95℃ 以上后维持 10 min;用山羊血清处理非特异性抗原,37℃ 孵育 20 min;弃去封闭血清,滴加一抗(NF- κ B P65 多克隆抗体,1:100 稀释),4℃ 孵育 24 h;PBS(0.1 mol/L 的磷酸盐缓冲液, pH 7.4)洗 3 次,每次 5 min;滴加生物素标记二抗 IgG 工作液,37℃ 孵育 40 min;PBS 洗 3 次,每次 5 min;加辣根酶标记链霉卵白素工作液,37℃ 孵育 30 min;PBS 洗 3 次,每次 5 min;DAB 显色后显微镜观察强度,适时终止,流水冲洗;苏木素复染 6 min,流水冲洗,脱水并树脂封片。用 PBS 代替一抗做对照组。NF- κ B 定位于细胞质和细胞核为阳性结果,显微镜下阳性者呈黄褐色、黄色或淡黄色。

免疫组化阳性强度用 Smart Scape 软件定量分析。测定阳性表达的平均吸光度值表示 NF- κ Bp65 蛋白在肺组织中的表达,随机观察 5 个高倍视野,计算后的均值作为切片的表达值。

1.2.4 肺组织病理学光镜检查 用 4%多聚甲醛固定肺组织,渐变浓度酒精用于脱水,透明后石蜡包埋,制成腊块,光镜切片,厚度 4 μ m,苏木精-伊红染色用于光镜观察切片病理变化。

1.3 统计学方法

用 SPSS 25.0 进行统计分析。计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用方差分析,组内比较用 t 检验;计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。组内 NF- κ Bp65 表达与血清 TNF- α 水平进行 Pearson 相关分析。

2 结 果

2.1 各组 NF- κ Bp65 表达的变化

在 PQ 中毒的早期肺组织 NF- κ Bp65 蛋白表达即出现阳性反应,呈黄褐色或黄色;而且中毒组 NF- κ Bp65 呈强阳性,阳性反映产物分布在细胞质和细胞核中;干预组 NF- κ Bp65 呈弱阳性,阳性反映产物主要分布在细胞质中。用 Smart Scape 对图像阳性程度进行定量分析显示:各组间 NF-

κBP65 在不同时间点变化的趋势不同;对照组各时间点 NF-κBP65 无明显变化,中毒组和干预组 1 h

后 NF-κBP65 显著升高,分别在 24 h、12 h 达高峰;各组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组 NF-κBP65 表达的变化

$\bar{x} \pm s$

组别	各时间点					
	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h
对照组	0.035±0.001	0.035±0.002	0.034±0.002	0.034±0.002	0.037±0.002	0.033±0.002
中毒组	0.069±0.003 ¹⁾	0.100±0.003 ¹⁾²⁾	0.129±0.003 ¹⁾²⁾	0.148±0.003 ¹⁾²⁾	0.158±0.005 ¹⁾²⁾	0.093±0.005 ¹⁾²⁾
干预组	0.068±0.002 ¹⁾	0.076±0.005 ¹⁾	0.090±0.003 ¹⁾	0.110±0.004 ¹⁾	0.092±0.004 ¹⁾	0.056±0.004 ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与干预组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 各组 TNF-α 水平的变化

血清 TNF-α 水平各组在不同时间点变化的趋势不同。其中对照组各时间点 TNF-α 无明显变化,中毒组和干预组 1 h 后 TNF-α 显著升高,分别在 24 h、12 h 达高峰;各组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 NF-κBP65 与 TNF-α 的相关分析

中毒组 1 h、4 h、8 h、12 h、24 h、48 h 的 NF-κBP65 表达与 TNF-α 水平呈显著正相关($P < 0.05$),相关系数分别是 0.527、0.682、0.759、0.775、0.811、0.881。干预组 1 h、4 h、8 h、12 h、24 h、48 h 的 NF-κBP65 表达与 TNF-α 水平呈显著正

相关($P < 0.05$),相关系数分别是 0.768、0.833、0.639、0.820、0.782、0.782。

2.4 肺组织病理学检查

对照组肺组织结构完整,肺泡间隔无变大,肺泡腔内无炎性细胞及浆液渗出,毛细血管无充血和扩张表现,见图 1;干预组肺组织结构基本完整,肺泡间隔轻度变宽,肺泡腔内少量炎症细胞及浆液渗出,毛细血管轻度充血及扩张,见图 2;中毒组肺组织结构不完整,肺泡间隔明显变宽,肺泡腔内大量炎症细胞及浆液渗出,毛细血管有明显充血及扩张,见图 3。

表 2 各组 TNF-α 水平的变化

$\bar{x} \pm s$

组别	各时间点					
	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h
对照组	41.432±1.205	42.256±1.297	42.092±1.350	40.942±1.67	40.866±1.606	38.662±1.621
中毒组	74.210±3.770 ¹⁾	98.115±2.121 ¹⁾²⁾	117.071±2.135 ¹⁾²⁾	131.077±2.135 ¹⁾²⁾	137.785±2.213 ¹⁾²⁾	98.458±2.213 ¹⁾²⁾
干预组	72.977±2.320 ¹⁾	70.183±2.783 ¹⁾	88.834±2.748 ¹⁾	108.680±2.748 ¹⁾	88.690±2.721 ¹⁾	53.490±2.721 ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与干预组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

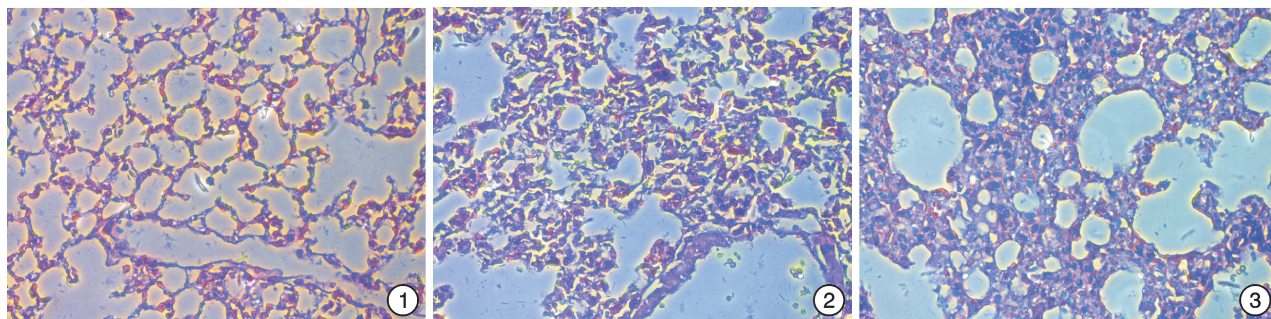


图 1 对照组; 图 2 干预组; 图 3 中毒组

3 讨论

急性 PQ 中毒机制尚未明确,目前认为 PQ 作用于机体后,作为电子受体,通过参与一系列氧化还原反应,激活大量活性氧簇(reactive oxygen

species, ROS), ROS 可诱发脂质过氧化、干扰细胞功能,介导炎症反应中细胞信号转导,激活如 PI3K、NF-κB、活化蛋白-1 等蛋白复合物,影响 DNA 转录,进而促发炎症反应^[6-8]。

NF- κ B 是急性炎症反应中的主要炎症介质和转录因子,可特异性结合 κ B 位点的各种基因启动子或增强子并促进其转录,在细胞因子的级联作用中起转换作用^[9]。目前研究发现炎症因子 TNF- α 、IL-1 和 ROS 是 NF- κ B 的强烈激活剂^[10]。而 NF- κ B 的激活又使 TNF- α 、IL-6 等表达增加,TNF- α 被公认是细胞因子网络的关键部分^[8,11-12]。UTI 是从男性尿液中分离纯化的一种高效、广谱的蛋白酶抑制剂,能抑制胰蛋白酶、透明质酸酶、弹性蛋白酶、组织蛋白酶等多种水解酶的活性^[13]。一项研究发现提供外源性 UTI 对于急性肺损伤患者机体免遭炎症介质损害尤为必要^[14]。

本研究结果显示:在 PQ 中毒的早期,肺组织 NF- κ BP65 蛋白表达即出现阳性反应、TNF- α 水平升高,而且中毒组 NF- κ BP65 活性和 TNF- α 水平均明显高于干预组和对照组;通过 Pearson 相关分析提示:NF- κ BP65 活性和 TNF- α 水平呈显著正相关。证实了 NF- κ B 在 PQ 中毒中参与炎症介质的转录和调控,它的过度活化导致炎症因子过度释放,加重炎症反应的级联放大,造成机体的严重损伤。另有研究也证实,急性 PQ 中毒患者巨噬细胞的 NF- κ B 表达增高,且 NF- κ B 的激活与肺间质纤维化的严重程度关联密切,阻断 NF- κ B 途径对即使肺部炎症有一定的缓解作用^[15]。

在本研究中,中毒组 NF- κ BP65 活性和 TNF- α 水平均明显高于干预组;中毒组和干预组 1 h 后 NF- κ BP65 活性和 TNF- α 水平开始升高,中毒组在 24 h 达高峰,干预组 12 h 达高峰。肺组织病理学检查显示;干预组肺损伤情况较中毒组明显减轻。进一步证实了在 PQ 诱导产生的大鼠急性中毒损伤时,早期应用 UTI 能有效减轻百草枯中毒后的炎症反应和肺组织损伤;其机制可能是通过抑制 NF- κ B 的过度激活,从而抑制 TNF- α 过度释放,控制炎症反应,减轻肺部毛细血管通透性,改善肺部间质水肿,减轻肺组织病理改变。王振杰等^[16]采用动物模型研究发现:UTI 可抑制 NF- κ B 信号转导通路并减少 TNF- α 的表达。Halvarsson 等^[17]也证实:UTI 能通过抑制 PKC 及 NF- κ B 信号通路,抑制 TNF- α 的释放,从而抑制炎症介质,减少巨噬细胞的激活,减轻肺内炎症介质、细胞因子对肺泡上皮细胞的损伤。

综上,虽然参与 PQ 中毒的因子很多,而 NF- κ B 又与其他转录因子有协同作用,在转录水平形成复杂的基因调控网络,但是,UTI 通过抑制 NF- κ B 的激活通路,抑制 TNF- α 的过度释放,控制炎症反应,抑制大量粒细胞弹性蛋白酶对肺组织的损伤,可能是使其提高 PQ 中毒救治成功率的机制之一。

参考文献

- [1] 吴超,孙明,姚成洲,等. 血液净化联合乙酰半胱氨酸对急性百草枯中毒患者肺纤维化的影响[J]. 临床急诊杂志,2021,22(1):6-10.
- [2] Meng Z,Dong Y,Gao H,et al. The effects of ω -3 fish oil emulsion-based parenteral nutrition plus combination treatment for acute paraquat poisoning[J]. J Int Med Res,2019,47(2):600-614.
- [3] Mulero MC, Wang VY, Huxford T, et al. Genome reading by the NF- κ B transcription factors[J]. Nucleic Acids Res,2019,47(19):9967-9989.
- [4] Chen D, Ma T, Liu XW, et al. Rapamycin reverses paraquat-induced acute lung injury in a rat model through inhibition of NF κ B activation[J]. Int J Clin Exp Pathol,2015,8(5):4627-4638.
- [5] Lv H, Wei X, Yi X, et al. High-dose ulinastatin to prevent late-onset acute renal failure after orthotopic liver transplantation[J]. Ren Fail,2020,42(1):137-145.
- [6] 何梅英,陈文婷. 乌司他丁对脓毒症急性肺损伤的保护作用研究[J]. 临床急诊杂志,2019,20(3):232-234.
- [7] 杨俊礼,韩永燕,李伟,等. 乌司他丁用于早期需呼吸支持的急性重度一氧化碳中毒合并心肌损伤的疗效观察[J]. 临床急诊杂志,2021,22(1):1-5.
- [8] Morozzi G, Beccafico S, Bianchi R, et al. Oxidative stress-induced S100B accumulation converts myoblasts into brown adipocytes via an NF- κ B/YY1/miR-133 axis and NF- κ B/YY1/BMP-7 axis[J]. Cell Death Differ, 2017,24(12): 2077-2088.
- [9] Han X, Dong XX, Shi MY, et al. SUMOylation and deacetylation affect NF- κ B p65 activity induced by high glucose in human lens epithelial cells[J]. Int J Ophthalmol,2019,12(9): 1371-1379.
- [10] Tjandra I, Soeharso P, Artini W, et al. Ganglion cells apoptosis in diabetic rats as early prediction of glaucoma: a study of Brn3b gene expression and association with change of quantity of NO, caspase-3, NF- κ B, and TNF- α [J]. Int J Ophthalmol,2020,13(12):1872-1879.
- [11] Zheng F, Zhu J, Zhang W, et al. Thal protects against paraquat-induced lung injury through a microRNA-141/HDAC6/I κ B α -NF- κ B axis in rat and cell models[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2021, 128(2): 334-347.
- [12] Wang Y, Duan X, Liu X, et al. Rho kinase Blockade Ameliorates DSS-Induced Ulcerative Colitis in Mice Through Dual Inhibition of the NF- κ B and IL-6/STAT3 Pathways[J]. Inflammation, 2020, 43(3): 857-867.
- [13] 穆盛田,唐洁,阎东莉,等. 乌司他丁通过抑制氧化应激反应改善 TNF- α 引起的人肺微血管内皮细胞屏障功能障碍[J]. 中国医科大学学报,2020,49(1):52-57.
- [14] Abhyankar SV, Vartak AM. Impact of Ulinastatin on Outcomes in Acute Burns Patients[J]. J Burn Care Res,2018,39(1):109-116.

• 论著-研究报告 •

心肺联合超声结合临床评估在急诊科诊断急性心衰的研究

张运玮¹ 曹春艳² 张进祥³

[摘要] 目的:探讨心肺联合超声在急诊科诊断急性心衰的价值研究。方法:选取2021年1月—2021年5月期间我院急诊科收治的44例急性呼吸困难患者,通过初步临床评估及患者心肺联合超声或BNP的结果进行假定病因(急性心衰组与非急性心衰组)。根据最终的诊断结果评估心肺联合超声诊断的准确性和临床应用价值。结果:心肺联合超声结合临床评估诊断急性心衰患者的敏感度为0.68,特异度为0.63;BNP结合临床评估诊断急性心衰患者的敏感度为0.40,特异度为0.26;心肺联合超声结合临床评估诊断急性心衰患者的敏感度及特异度均大于BNP结合临床评估($P<0.05$)。结论:对于急诊科急性呼吸困难患者应用心肺联合超声分析有助于快速诊断急性心衰。

[关键词] 心肺超声;急诊科;BNP;急性心衰

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.08.009

[中图分类号] R563.1 **[文献标志码]** A

A study of cardiopulmonary ultrasound combined with clinical assessment in the diagnosis of acute heart failure in the emergency department

ZHANG Yunwei¹ CAO Chunyan² ZHANG Jinxiang³

(¹Department of Emergency, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China; ²Department of ultrasound, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; ³Department of Emergency Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology)

Corresponding author: ZHANG Jinxiang, E-mail: zhangjinxiang@hust.edu.cn

Abstract Objective: To explore the value of cardiopulmonary ultrasound in the diagnosis of acute heart failure(AHF) patients from the emergency department. **Methods:** Forty-four patients with acute dyspnea admitted to the emergency department of our hospital from January 2021 to May 2021 were enrolled. After initial clinical evaluation and considering the result of cardiopulmonary combined ultrasound or B-type natriuretic peptide(BNP), these patients were classified according to presumptive aetiology(AHF or non-AHF). According to the final diagnosis results, the diagnostic accuracy and clinical application value of cardiopulmonary combined ultrasound or BNP were evaluated. **Results:** Cardiopulmonary ultrasound combined with clinical evaluation had a sensitivity of 0.68 and a specificity of 0.63 in the diagnosis of acute heart failure; However, BNP combined with clinical evaluation has a sensitivity of 0.40 and a specificity of 0.26 for the diagnosis of acute heart failure; The sensitivity and specificity of cardiopulmonary ultrasound combined with clinical evaluation in the diagnosis of AHF patients were greater than those of BNP combined with clinical evaluation($P<0.05$). **Conclusion:** The cardiopulmonary combined ultrasound integrated with clinical evaluation seems to help quickly diagnose the patients of AHF in patients with acute dyspnea.

Key words cardiopulmonary combined ultrasound; emergency department; BNP; acute heart failure

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊科(武汉,430022)

²华中科技大学同济医学院附属协和医院超声医学科

³华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊创伤外科

通信作者:张进祥,E-mail:zhangjinxiang@hust.edu.cn

[15] Lee J, Park A, Kim MJ, et al. Spirulina Extract Enhanced a Protective Effect in Type 1 Diabetes by Anti-Apoptosis and Anti-ROS Production[J]. *Nutrients*, 2017,9(12):1363.

[16] 王振杰,陈硬,宋琦,等.乌司他丁通过 miR-146a 调节 TLR4/NF- κ B 信号通路减轻失血性休克大鼠肾炎症损伤研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2020,45(3):286-290,

295.

[17] Halvarsson C, Rörby E, Eliasson P, et al. Putative Role of Nuclear Factor-Kappa B But Not Hypoxia-Inducible Factor-1 α in Hypoxia-Dependent Regulation of Oxidative Stress in Hematopoietic Stem and Progenitor Cells[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019,31(3):211-226.

(收稿日期:2021-05-18)