

基于 SIRT1/ROR- γ t 通路探讨白藜芦醇对铜绿假单胞菌诱导的免疫抑制肺炎小鼠的治疗作用*

罗劲松 夏利平 刘宏

(武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060)

【摘要】 目的 基于沉默信息调节蛋白 1(SIRT1)/核孤儿受体- γ t(ROR- γ t)通路探讨白藜芦醇对铜绿假单胞菌肺炎免疫抑制小鼠的治疗作用。方法 将小鼠随机分成空白组、铜绿假单胞菌肺炎(PA)组、免疫抑制组、免疫抑制+PA 组及免疫抑制+PA+白藜芦醇组,每组 18 只。各组小鼠于造模成功后的 4、8、24h 处死,苏木素-伊红(HE)染色观察小鼠肺组织病理变化,进行肺组织病理学评分,酶联免疫吸附(ELISA)法检测外周血中 IL-17 表达水平,实时荧光定量 PCR 技术检测肺组织 SIRT1、ROR- γ t mRNA 表达,蛋白质免疫印迹(Western blot)法检测肺组织 SIRT1、ROR- γ t 蛋白水平。结果 与空白组相比,PA 组、免疫抑制组和免疫抑制+PA 组肺泡结构严重破坏,肺泡内可见大量中性粒细胞和炎性细胞浸润,小鼠肺组织病理学评分、IL-17 的含量、ROR- γ t mRNA 和蛋白表达水平均显著升高(均 $P < 0.05$),SIRT1 mRNA 和蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$)。与免疫抑制+PA 组相比,免疫抑制+PA+白藜芦醇组小鼠肺组织的病理症状减轻,炎性细胞浸润减少,小鼠肺组织病理学评分、IL-17 的含量、ROR- γ t mRNA 和蛋白表达水平均显著降低(均 $P < 0.05$),SIRT1 mRNA 和蛋白表达水平显著升高(均 $P < 0.05$)。结论 白藜芦醇可能通过上调 SIRT1 表达,下调 ROR- γ t 表达,抑制炎症反应,从而减轻铜绿假单胞菌诱导的免疫抑制肺炎小鼠的肺组织损伤。

【关键词】 白藜芦醇;铜绿假单胞菌;免疫抑制;沉默信息调节蛋白 1;核孤儿受体- γ t

【中图分类号】 R563.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2021. 11. 004

Therapeutic effect of resveratrol on immunosuppressive pneumonia mice induced by *Pseudomonas aeruginosa* based on SIRT1/ROR- γ t pathway

LUO Jinsong, XIA Liping, LIU Hong

(The People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the therapeutic effect of resveratrol on *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia immunosuppressive mice based on SIRT1/ROR- γ t pathway. **Methods** The mice were randomly divided into blank group, *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia (PA) group, immunosuppression group, immunosuppression+PA group and immunosuppression+PA+resveratrol group, with 18 mice in each group. The mice in each group were killed at 4, 8 and 24 hours after successful modeling. The hematoxylin eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes of lung tissue in mice. The lung histopathological score was performed. The expression level of IL-17 was detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The mRNA expression levels of SIRT1 and ROR- γ t in lung tissue were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. The protein levels of SIRT1 and ROR- γ t were detected by Western blot. **Results** Compared with the blank group, the alveolar structure of PA group, immunosuppressive group and immunosuppressive + PA group was seriously damaged, and a large number of neutrophils and inflammatory cells were observed in the alveoli. The histopathological score, the content of IL 17 and ROR γ The expression levels of T mRNA and protein increased significantly ($P < 0.05$), and the expression levels of SIRT1 mRNA and protein decreased significantly ($P < 0.05$). Compared with immunosuppression + PA group, the pathological symptoms, inflammatory cell infiltration, lung histopathological score, IL 17 content and ror in immunosuppression + PA + resveratrol group were reduced. The expression levels of γ T mRNA and protein decreased significantly (all $P < 0.05$), and the expression levels of SIRT1 mRNA and protein increased significantly (all $P < 0.05$). **Conclusion** Resveratrol may inhibit inflammatory

reaction and alleviate lung tissue injury in immunosuppressive pneumonia mice induced by *Pseudomonas aeruginosa* by up-regulating SIRT1 expression and down-regulating ROR- γ t expression.

【Key words】 Resveratrol; *Pseudomonas aeruginosa*; immunosuppression; Silent information regulator protein 1; Retinoic receptor-related orphan receptor- γ t

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)又称绿脓杆菌,属于假单胞菌属,是医院获得性感染和肺部感染的主要致病菌之一^[1]。铜绿假单胞菌耐药性强,耐药谱广,感染后难以清除,易形成慢性感染,为临床治疗带来巨大困难。沉默信息调节蛋白 1(silent information regulator protein 1, SIRT1)属于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖的类组蛋白去乙酰化酶^[2]。SIRT1通过去乙酰化调节下游通路,在炎症、细胞存活等过程中发挥重要作用^[3]。核孤儿受体- γ t(ROR- γ t)与炎症有关,当 ROR- γ t 缺陷时,组织浸润和募集炎症细胞能力降低,炎症性疾病症状减轻^[4]。白藜芦醇(resveratrol, Res)是最初从藜芦花中分离得到的酚类物质,存在于葡萄、虎杖、花生、桑葚等植物,具有抗炎、调节免疫等多种药理学作用^[5-7]。据研究,白藜芦醇可通过调节 SIRT1 介导的信号通路参与抗炎反应的保护因子^[8]。魏晶等^[9]研究发现,白藜芦醇能够促进哮喘幼鼠肺组织中 SIRT1 的表达,从而减轻炎症反应。但目前关于白藜芦醇对免疫抑制肺炎小鼠的治疗作用与 SIRT1 表达是否有关,尚未见相关报道。本研究通过建立铜绿假单胞菌诱导的免疫抑制肺炎小鼠模型,探究白藜芦醇的药效作用以及与 SIRT1/ROR γ t 通路的关系,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 动物 8 周龄雌性 BALB/c 小鼠,体重 25~35g,购自广州医科大学,许可证号:SYXK(粤)2020-0227,实验遵守 3R 原则。

1.2 主要试剂 白藜芦醇(>98%,批号:ZL201785142144,东明格鲁斯生物科技有限公司)。环磷酰胺(CTX)(批号:18022625,江苏盛迪医药有限公司)。IL-17 ELISA 试剂盒(ab100702),SIRT1(ab54334)、ROR- γ t(ab268112)、DAPDH(ab222428)一抗及二抗(货号:ab150077)购自英国 Abcam 公司。伊红苏木精试剂盒(货号:C0105)、蛋白提取试剂盒(货号:P0028)、BCA 试剂盒(货号:P0012)购自上海碧云天公司。总 RNA 提取试剂盒(DP431)购自北京天根生化科技有限公司。反转录试剂盒(RR023A)、荧光定量 PCR 试剂盒(RR086A)购自宝日医生物技术(北京)有限公司。

1.3 实验仪器 荧光定量 PCR 仪和电泳仪购自美国

Bio-Rad 公司,转膜仪购自美国 Invitrogen 公司,凝胶成像仪购自杭州 Miulab 公司,光学显微镜购自德国 Leica 公司。

1.4 方法

1.4.1 铜绿假单胞菌肺炎小鼠动物模型建立及动物分组 将 90 只小鼠随机分为空白组、PA 组、免疫抑制组、免疫抑制+PA 组及免疫抑制+PA+白藜芦醇组(依次命名为 A、B、C、D、E 组),每组各 18 只。所有动物均饲养于无菌动物房,给予无菌饲料及无菌水喂养。经过一周适应性饲养后,如先前所述^[10],经过一定修改后于实验第 1、3、5 天腹腔注射环磷酰胺 150mg/kg,建立免疫抑制模型,对照组腹腔注射等量无菌 PBS 液。于实验第 6 天,在小鼠每侧鼻孔滴入 10 μ L PA 悬液(1×10^9 CFU/mL),将小鼠竖立 30s 左右,保证菌液在肺部均匀分布,建立 PA 模型(对照组给予等量无菌 PBS 液)。二者结合建立免疫抑制+PA 模型。根据李明等^[11]研究结果,使用无菌生理盐水将白藜芦醇配置成 25 μ mol/L 的浓度,在免疫抑制+PA 模型建立后立即以 10mL/kg 白藜芦醇的剂量腹腔注射,即为免疫抑制+PA+白藜芦醇组。本研究符合动物伦理要求,并经医院伦理委员会审核批准。

1.4.2 样本采集 各组小鼠于造模成功后 4、8 及 24h 后分批处死,每组每个时间点随机选取 6 只。小鼠经过量麻醉后处死,经眼眶收集外周血 1mL 左右,离心收集血清,置于-80℃中保存备用。完整取出小鼠肺组织,左肺置于甲醛中固定,右肺液氮速冻后,置于-80℃中保存。

1.4.3 外周血 IL-17 浓度检测 取各个时间点的冻存血清,按照 ELISA 试剂盒说明书检测 IL-17 浓度,每个标本设置 3 个复孔,酶标仪读取各孔吸光度(OD₄₅₀),取平均值。

1.4.4 肺组织病理学检测及评分 取出各个时间点固定在甲醛中的小鼠肺组织,经过包埋、切片,HE 染色后在光学显微镜下观察病理学变化,并根据急性肺损伤评分标准,从肺内毛细血管淤血、肺泡腔纤维蛋白渗出、中性粒细胞浸润、气道黏膜上皮脱落、肺泡间隔增宽等 5 方面,按病变程度分为 5 级评分,0 分:无,1 分:可疑,2 分:轻度,3 分:明显,4 分:重度改变。

1.4.5 qRT-PCR 检测 SIRT1、ROR γ t mRNA 表达水平 用 Trizol 法提取 24h 时间点各组小鼠肺组织

总 RNA,使用 Nanodrop 检测 RNA 浓度及纯度,然后使用逆转录试剂盒合成 cDNA,进行 qRT-PCR 检测。使用 primer premier 5.0 软件设计荧光定量 PCR 引物(表 1),并由上海生工生物工程有限公司合成。qRT-PCR 的反应条件:95℃ 30s;95℃ 5s,60℃ 34s,共 40 个循环;95℃ 15s,60℃ 1min,95℃ 15s。其中,以 GAPDH 为内参基因。

表 1 SIRT1、RORγt、GADPH 引物序列		
Table 1 The primer sequence of SIRT1, RORγt and GADPH		
基因名称	引物名称	引物序列
SIRT1	SIRT1-F	TGTGTGTGGGTCTATGCCTT
	SIRT1-R	CCTGCAATCCCAGGTACTTT
RORγt	RORγt-F	AGTGTAATGTGGCCTACTCCT
	RORγt-R	GCTGCTGTTGCAGTTGTTTCT
GADPH	GADPH-F	GCAGCTATTCTGTCAAACG
	GADPH-R	CCATGGACAGATAAAGATGG

1.4.6 Western blot 法检测 SIRT1、RORγt 蛋白表达水平 选取 24h 时间点各组小鼠,提取肺组织总蛋白,Western blot 检测 SIRT1、RORγt 蛋白表达水平,以 GAPDH 为内参蛋白。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较,采用 SNK-*q* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 白藜芦醇对外周血 IL-17 浓度的影响 在同一

时间进行比较,结果发现各个时间点,与空白组相比,PA 组和免疫抑制组小鼠血清中 IL-17 含量均显著升高($P < 0.05$);与免疫抑制组相比,免疫抑制+PA 组小鼠血清中 IL-17 含量均显著升高($P < 0.05$);与免疫抑制+PA 组相比,免疫抑制+PA+白藜芦醇组血清中 IL-17 含量均显著降低($P < 0.05$),见表 2。

表 2 血清中 IL-17 检测结果(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)				
Table 2 Detection results of IL-17 in serum				
分组	<i>n</i>	IL-17		
		4h	8h	24h
A 组	6	6.45±1.48	6.34±1.51	6.53±1.35
B 组	6	28.46±5.26 ^①	36.17±6.83 ^①	41.94±7.16 ^①
C 组	6	9.72±1.67 ^②	11.53±2.14 ^②	12.87±2.75 ^②
D 组	6	42.48±6.21 ^②	45.49±5.96 ^②	59.12±3.04 ^②
E 组	6	35.61±3.69 ^③	39.42±4.72 ^③	32.58±4.38 ^③

注:与 A 组相比,① $P < 0.05$;与 C 组相比,② $P < 0.05$;与 D 组相比,③ $P < 0.05$

2.2 白藜芦醇对肺组织病理学的影响 HE 染色后,光学显微镜下可观察到,空白组各时间点肺泡结构完整,肺泡腔内无明显渗出物和炎性细胞浸润,肺泡间隔均一,无出血和水肿。免疫抑制组肺泡结构较为完整,部分有少许炎性细胞浸润。PA 组和免疫抑制+PA 组肺泡结构严重破坏,肺泡内可见大量中性粒细胞浸润,肺间质水肿,肺泡隔增厚,增宽。白藜芦醇处理组肺组织的病理症状减轻,且随着时间的增加,症状越来越轻,见图 1。

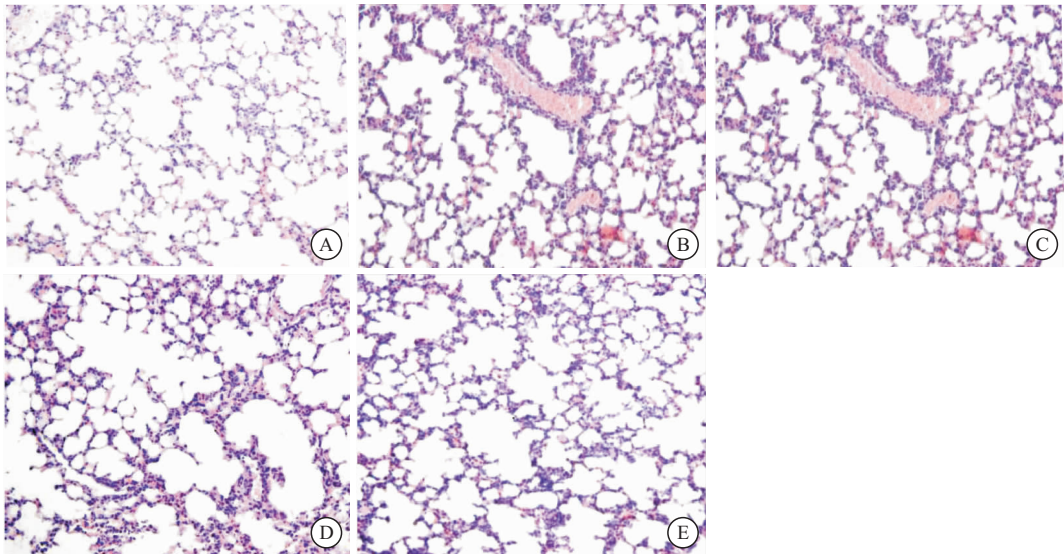


图 1 24h 时间点小鼠肺组织 HE 染色结果(100×)
Figure 1 HE staining results of mouse lung tissue at 24h
注:A.空白组;B.PA 组;C.免疫抑制组;D.免疫抑制+PA 组;E.免疫抑制+PA+白藜芦醇组

2.3 白藜芦醇对肺组织病理学评分的影响 与空白组相比,PA 组和免疫抑制组小鼠肺组织病理学评分

显著升高($P < 0.05$);与免疫抑制组相比,免疫抑制+PA 组小鼠肺组织病理学评分显著升高($P < 0.05$);与

免疫抑制+PA 组相比,免疫抑制+PA+白藜芦醇组肺组织病理学评分显著降低($P<0.05$),见表 3。

表 3 各组小鼠肺组织病理学评分($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Lung histopathological scores of mice in each group

分组	n	肺组织病理学评分		
		4h	8h	24h
A 组	6	0.12±0.03	0.10±0.04	0.15±0.03
B 组	6	2.82±0.45 ^①	3.04±0.58 ^①	3.95±0.37 ^①
C 组	6	0.86±0.19 ^①	0.97±0.26 ^①	1.13±0.25 ^①
D 组	6	3.54±0.41 ^②	4.06±0.47 ^②	4.67±0.28 ^②
E 组	6	2.12±0.28 ^③	2.48±0.39 ^③	2.04±0.15 ^③

注:与 A 组相比,① $P<0.05$;与 C 组相比,② $P<0.05$;与 D 组相比,③ $P<0.05$

2.4 白藜芦醇对 SIRT1、ROR γ t mRNA 表达水平的影响 造模成功后 24h,与空白组相比,PA 组和免疫抑制组小鼠肺组织 ROR γ t mRNA 表达水平显著升高($P<0.05$),SIRT1 mRNA 表达水平显著降低($P<0.05$);与免疫抑制组相比,免疫抑制+PA 组小鼠肺组织 ROR γ t mRNA 表达水平显著升高($P<0.05$),SIRT1 mRNA 表达水平显著降低($P<0.05$);与免疫抑制+PA 组相比,免疫抑制+PA+白藜芦醇组肺组织 ROR γ t mRNA 表达水平显著降低($P<0.05$),SIRT1 mRNA 表达水平显著升高($P<0.05$),见表 4。

表 4 24h 时间点各组小鼠 SIRT1、ROR γ t mRNA 表达水平($\bar{x}\pm s$)

Table 4 The expression levels of SIRT1 and ROR γ t mRNA in each group at 24h time point

分组	n	SIRT1 mRNA	ROR γ t mRNA
A 组	6	0.85±0.15	0.95±0.29
B 组	6	0.29±0.14 ^①	8.69±0.97 ^①
C 组	6	0.39±0.07 ^①	6.16±0.81 ^①
D 组	6	0.11±0.03 ^②	11.84±1.16 ^②
E 组	6	2.17±0.32 ^③	6.71±0.57 ^③

注:与 A 组相比,① $P<0.05$;与 C 组相比,② $P<0.05$;与 D 组相比,③ $P<0.05$

2.5 白藜芦醇对 SIRT1、ROR γ t 蛋白表达水平的影响 造模成功后 24h,与空白组相比,PA 组和免疫抑制组小鼠肺组织 ROR γ t 蛋白表达水平显著升高($P<0.05$),SIRT1 蛋白表达水平显著降低($P<0.05$);与免疫抑制组相比,免疫抑制+PA 组小鼠肺组织 ROR γ t 蛋白表达水平显著升高($P<0.05$),SIRT1 蛋白表达水平显著降低($P<0.05$);与免疫抑制+PA 组相比,免疫抑制+PA+白藜芦醇组肺组织 ROR γ t 蛋白表达水平显著降低($P<0.05$),SIRT1 蛋白表达水平显著升高($P<0.05$),见图 2、表 5。

3 讨论

PA 是引起医院获得性肺炎最常见的革兰氏阴性菌之一^[12],生长繁殖所需营养条件低,抵抗力强,耐药

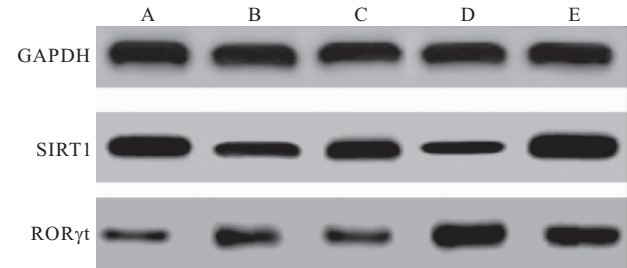


图 2 24h 时间点各组小鼠 SIRT1、ROR γ t 蛋白 WB 检测结果

Figure 2 WB detection results of SIRT1 and ROR γ t protein in each group at 24h

注:A. 空白组;B. PA 组;C. 免疫抑制组;D. 免疫抑制+PA 组;E. 免疫抑制+PA+白藜芦醇组

表 5 24h 时间点各组小鼠 SIRT1、ROR γ t 蛋白表达水平($\bar{x}\pm s$)

Table 5 The expression levels of SIRT1 and ROR γ t protein in each group at 24h time point

分组	n	SIRT1/GAPDH	ROR γ t/GAPDH
A 组	6	0.89±0.12	0.36±0.06
B 组	6	0.47±0.07 ^①	0.74±0.13 ^①
C 组	6	0.63±0.14 ^①	0.61±0.08 ^①
D 组	6	0.25±0.09 ^②	1.24±0.16 ^②
E 组	6	1.04±0.18 ^③	1.03±0.17 ^③

注:与 A 组相比,① $P<0.05$;与 C 组相比,② $P<0.05$;与 D 组相比,③ $P<0.05$

性强。当 PA 感染机体后,机体会启动自身免疫机制,释放相应的炎症介质,促进机体的炎症和损伤。TH17 细胞是新发现的一类 CD4⁺ T 细胞亚群,能通过分泌 IL-17 等细胞炎症因子激活机体炎症反应^[13-14]。IL-17 作为 Th17 细胞特异性细胞分子,通过结合 Act1、TRAF6 等受体而促进多种趋化因子及基质蛋白分泌,招募大量中性粒细胞聚集,引起炎症反应,导致组织器官的炎症损伤^[15-16]。环磷酰胺为临床上常用免疫抑制药物,能够影响机体免疫反应,造成机体免疫功能低下。本研究使用环磷酰胺制备免疫抑制小鼠模型,并在此基础上制备 PA 感染肺炎模型,可观察到肺炎小鼠毛发紊乱,行动缓慢,反应迟钝,呼吸急促,采食量减少,镜下可见 PA 组和免疫抑制+PA 组小鼠肺组织损伤严重,肺泡结构被破坏,同时大量中性粒细胞和炎性细胞浸润,肺泡壁增宽、充血,小鼠肺组织病理学评分及血清中 IL-17 的含量显著升高,表明 PA 感染免疫抑制小鼠,小鼠肺组织的病理变化严重,炎症反应明显,揭示小鼠模型建立成功。

白藜芦醇是一种天然植物多酚,具有广泛的药理活性,在抗炎症方面效果显著。黄晓军等^[17]研究发现,白藜芦醇可降低急性肺损伤模型小鼠血清中促炎症介质水平,从而减轻急性肺损伤的炎症程度。李明等^[11]研究发现,白藜芦醇可以抑制呼吸道合胞病毒所

致的信号通路激活,从而减轻炎症反应,发挥对肺损伤的保护作用。本研究发现,PA 诱导的免疫抑制肺炎小鼠经白藜芦醇处理后,小鼠肺组织病理症状减轻,中性粒细胞和炎症细胞减少,肺组织病理学评分和血清中 IL-17 的含量显著降低,且随着时间增加,症状减轻更明显,表明白藜芦醇可减轻 PA 诱导的免疫抑制肺炎小鼠的肺组织病变,减轻炎症反应,且随着时间的增加,效果更显著。

SIRT1 为广泛存在于哺乳动物 NAD⁺ 依赖的去乙酰化酶,与炎症反应有关。ROR γ t 是 TH17 细胞分化过程中的关键转录因子,抑制 ROR γ t 表达可直接抑制未致敏 T 细胞向 TH17 细胞分化,进而降低 TH17 细胞水平,减轻炎症反应^[18-19]。本研究结果显示,与空白组相比,免疫抑制+PA 组小鼠肺组织 ROR γ t mRNA 和蛋白表达水平显著升高,SIRT1mRNA 和蛋白表达水平显著降低,表明上调 ROR γ t 蛋白,下调 SIRT1 蛋白,可能与小鼠炎症反应增强有关,加剧小鼠肺组织损伤。白藜芦醇为去乙酰化酶 SIRT1 最有效的激活剂之一,具有明显促进 SIRT1 激活作用^[20]。李传文等^[21]研究发现,白藜芦醇使 SIRT1 激活可促进脑缺血再灌注大鼠的神经功能缺损恢复,减轻炎症反应。李方等^[8]研究发现,白藜芦醇可明显提高大鼠肾组织 SIRT1 蛋白表达水平,减轻炎症反应。本研究中,免疫抑制+PA 组小鼠经过白藜芦醇处理后,ROR γ t 的 mRNA 和蛋白表达水平显著降低,SIRT1mRNA 和蛋白表达水平显著升高,表明白藜芦醇可促进 SIRT1 表达,抑制 ROR γ t 表达,进而抑制未致敏 T 细胞向 TH17 细胞分化,降低 TH17 细胞水平,减轻炎症反应,发挥保护作用。

4 结论

本研究结果显示,白藜芦醇可能通过上调 SIRT1 表达,下调 ROR γ t 表达,抑制炎症反应,减轻铜绿假单胞菌免疫抑制肺炎小鼠肺组织损伤,保护肺组织,为临床治疗 PA 肺炎提供了新思路,但其具体作用机制仍需进一步研究。

【参考文献】

- [1] 白春艳,白艳红,徐英.噬菌体治疗对铜绿假单胞菌诱导的肺炎小鼠细菌负荷和炎症水平的影响[J].基因组学与应用生物学,2020,39(3):1369-1375.
- [2] 曹自为,李传文,刘学春,等.白藜芦醇通过 SIRT1/FoxO1 路径改善大鼠脑缺血/再灌注损伤机制研究[J].安徽医科大学学报,2019,54(5):719-723.
- [3] HAIGIS M C, SINCLAIR D A. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance[J]. Annu Rev Pathol, 2010, 5 (1):253-295.

- [4] ZHOU L, LOPES J E, CHONG M M, *et al.* TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgammat function[J]. Nature, 2008, 453(7192):236-240.
- [5] BREUSS J M, ATANASOV A G, UHRIN P. Resveratrol and Its Effects on the Vascular System[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (7):1523.
- [6] 安梅,周瑾,陈晓宇.白藜芦醇药理学作用的研究进展[J].肿瘤药,2014,4(04):242-246.
- [7] MOORE A, BEIDLER J, HONG M Y. Resveratrol and Depression in Animal Models: A Systematic Review of the Biological Mechanisms[J]. Molecules, 2018, 23(9):2197.
- [8] 李方,曹建民,王传军,等.白藜芦醇通过调节 SIRT1/NF- κ B 通路减轻力竭训练致大鼠肾的炎症反应[J].中国生物化学与分子生物学报,2019,35(7):773-779.
- [9] 魏晶,王青筠,王颖,等.白藜芦醇抑制哮喘幼鼠肺组织 Sirt1 与 AMPK 的表达[J].解剖科学进展,2018,24(6):573-576.
- [10] KONG X, HELLERMANN G R, PATTON G, *et al.* An immunocompromised BALB/c mouse model for respiratory syncytial virus infection[J]. Virol J, 2005, 2(1):3.
- [11] 李明,李天苏,杨倩文.基于 PI3K/Akt 信号通路观察白藜芦醇对呼吸道合胞病毒致肺炎小鼠的保护作用机制[J/OL].中药材,2020(4):989-993.
- [12] BIELEN K, S JONGERS B, MALHOTRA-KUMAR S, *et al.* Animal models of hospital-acquired pneumonia: current practices and future perspectives[J]. Ann Transl Med, 2017, 5(6):132.
- [13] LEE G R. The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3):730.
- [14] BUNTE K, BEIKLER T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14):3394.
- [15] WU H, YAN S, CHEN J, *et al.* JAK1-STAT3 blockade by JAK inhibitor SHR0302 attenuates inflammatory responses of adjuvant-induced arthritis rats and decreases Th17 and total B cells. [J]. Joint Bone Spine Revue Du Rhumatisme, 2016, 83 (5):525-532.
- [16] BUNTE K, BEIKLER T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14):3394.
- [17] 黄晓军,陈茜圆,任卓越,等.白藜芦醇对急性肺损伤小鼠的保护作用研究[J].浙江医学,2020,42(5):422-425.
- [18] ETESAM Z, NEMATI M, EBRAHIMIZADEH M A, *et al.* Altered Expression of Specific Transcription Factors of Th17 (ROR γ t, ROR α) and Treg Lymphocytes (FOXP3) by Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Multiple Sclerosis [J]. J Mol Neurosci, 2016, 60(1):94-101.
- [19] 爱琴,卞坤鹏,翟伟,等.老年银屑病患者外周血 Th17 细胞的表达变化及 ROR γ t 基因表达意义[J].实用预防医学,2017,24 (10):1264-1266.
- [20] 迟利业,原超,卢义,等.淫羊藿含药血清对 BMSCs 中 Sirt1mRNA 的表达的影响[J].时珍国医国药,2018,29(11):2575-2577.
- [21] 李传文,张嵘,侯亮,等. SIRT1/NF- κ B 通路参与白藜芦醇改善大鼠脑缺血再灌注损伤炎症反应[J].安徽医科大学学报,2018,53(1):6-9.

(收稿日期:2020-11-05;修回日期:2021-01-14;编辑:张翰林)