

## 黄芪甲苷调控 CD45 PTPase 介导抗脓毒症免疫机制的研究

杨海浩<sup>1,2</sup>, 应 赛<sup>1</sup>, 顾茜兰<sup>3</sup>, 邹楠婷<sup>1</sup>, 吴 招<sup>1</sup>, 张春菲<sup>1</sup>, 张浩洪<sup>1</sup>, 万春平<sup>1\*</sup>

(1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500; 2. 云南经济管理学院, 云南 昆明 650106;

3. 镇雄县中医医院, 云南 昭通 657200)

**摘要:** **目的** 研究黄芪甲苷(Astragaloside IV, ASI IV)抗脓毒症效应及免疫学机制,为黄芪临床应用脓毒症治疗提供科学依据。**方法** 采用盲肠结扎穿孔术(Cecal ligation and puncture, CLP)构建脓毒症小鼠模型,随机分为假手术组、模型组、黄芪甲苷组、Anti-CD45 单抗组、Anti-CD45 单抗+黄芪甲苷组。H&E 染色检测肺组织病理损伤;流式细胞术检测脾脏 Th1 细胞表达水平;实时荧光定量 PCR(Real-time PCR)检测 Th1 细胞相关基因(IL-2、T-bet、STAT1 和 STAT4)mRNA 的表达。**结果** 与模型组比较,黄芪甲苷干预显著提高脓毒症模型小鼠生存率,减轻模型小鼠肺组织病理损伤。CD45 抗体干预后,阻断了黄芪甲苷提高生存率和减轻肺组织病理损伤的作用。机制研究表明,黄芪皂苷显著增加模型小鼠 Th1 细胞(CD4<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>)比例,上调 Th1 细胞相关基因(IL-2、T-bet、STAT1、STAT4)mRNA 表达,CD45 抗体干预后,减少了黄芪甲苷促脾淋巴细胞 Th1 细胞比例,阻断黄芪皂苷促 Th1 细胞相关基因。**结论** 黄芪甲苷通过调控 CD45 分子,提高 Th1 细胞介导的免疫反应,介导抗脓毒症效应。

**关键词:** 脓毒症;黄芪甲苷;CD45 蛋白酪氨酸磷酸酶;Th1 细胞;盲肠结扎穿孔术

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2024)01-0057-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2024.01.011

### Anti-Sepsis Immunological Mechanism of Astragaloside IV through Activating CD45 PTPase

YANG Haihao<sup>1,2</sup>, YING Sai<sup>1</sup>, GU Qianlan<sup>3</sup>, ZOU Nanting<sup>1</sup>, WU Zhao<sup>1</sup>,  
ZHANG Chunfei<sup>1</sup>, ZHANG Haohong<sup>1</sup>, WAN Chunping<sup>1</sup>

(1. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2. Yunnan College of Business Management, Kunming 650106, China; 3. Zhengxiong Country Hospital of traditional medicine, Zhaotong 657200, China)

**ABSTRACT: Objective** The aim of this study was designed to investigate the effect of Astragaloside IV on sepsis and its immunological mechanism. This study will provide a basis for the theoretical foundation of anti-sepsis immunotherapy of Astragalus. **Methods** CLP (Cecal ligation and puncture) model was established to investigate the anti-septic potential and reveal its underlying mechanisms, the mice with CLP were divided into five groups including sham group, model group, Astragaloside IV group, Anti-CD45 Ab group and Astragaloside II+Anti-CD45 Ab group. Lung injury in sepsis mice was assessed by H&E staining. The percentage of Th1 cells (CD4<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>) were detected by flow cytometry. The mRNA expression of Th1 cytokine and transcript factor T-bet were examined by q-PCR analysis. **Results** Compared with model group, treatment of Astragaloside IV can markedly improve the survival rate and reduce inflammatory lung injury in sepsis mice. However, anti-CD45 Ab treatment intensely blocked anti-septic effect including the enhanced survival rate and lung injury, which induced by Astragaloside IV. Furthermore, expression of Th1 cells (CD4<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>) and Th1 cells related gene (IL-2, T-bet, STAT1, STAT4) mRNA expression were markedly increased in Astragaloside IV group comparison with model group. Whereas, the percentage of Th1 cells and Th1 cells related gene were significantly decreased in Astragaloside IV + Anti-CD45 Ab group. **Conclusion** Astragaloside IV might promote Th1 cell-mediated immune response in sepsis through CD45 protein tyrosine phosphatase activity. This mechanism will provide a basis for the clinical application of Astragalus in treating sepsis.

**KEY WORDS:** sepsis; Astragaloside IV; CD45 protein tyrosine phosphatase; T1 help cells; cecal ligation and puncture

基金项目: 国家自然科学基金项目(81960745)

作者简介: 杨海浩(1995-),男,硕士研究生,E-mail: yhh187863@163.com

\* 通信作者: 万春平(1981-),男,副研究员,博士生导师,研究方向:中医药治疗炎症免疫相关疾病的基础研究及临床评价,  
E-mail: wanchunping1012@163.com

脓毒症(sepsis)是由感染因素引起的全身炎症反应综合征,进而诱发脓毒性休克、多器官功能障碍综合征,是急诊及重症加强治疗病房(ICU)患者主要死亡原因之一,目前尚缺乏有效的治疗措施<sup>[1]</sup>。研究已证实,后期免疫抑制及继发感染是脓毒症患者的主要死亡原因。脓毒症免疫抑制的机制包括:Th1/Th2平衡的改变、不同免疫细胞亚群能失常、T细胞凋亡增加等<sup>[2]</sup>。因此,如何通过药物干预逆转脓毒症患者免疫失能状态,已成为脓毒症治疗的重要手段。

黄芪为治一切“气衰血虚”之症常用补益中药,具有健脾补中、升阳举陷、益卫固表、利尿、托毒生肌之功效。研究表明,黄芪皂苷为黄芪主要活性成分,具有广泛的生物活性,药理作用主要集中在免疫调节、抗肿瘤、抗感染和抗炎等方面<sup>[3]</sup>。而这些药理作用对于改善脓毒症机体免疫抑制状态及清除病原体具有重要的治疗意义。最新研究已报道,黄芪甲苷具有显著抗脓毒症的效应,但确切的免疫学机制尚未明确。课题组前期通过CD45高通量小分子调节剂筛选模型,首次发现黄芪皂苷能够显著激活CD45蛋白酪氨酸磷酸酯酶(PTPase)酶活性,从而促进Th1细胞免疫反应,介导抗肿瘤免疫反应<sup>[4-7]</sup>。最新研究已证实,CD45分子在T细胞抗原受体信号通路中发挥关键调控作用,而T淋巴细胞与脓毒症的发生与转归密切相关。基于此,提出“黄芪甲苷激活CD45 PTPase影响T淋巴细胞免疫反应介导抗脓毒症作用”为科学假设,本研究通过构建盲肠结扎穿孔术后脓毒血症模型,研究黄芪甲苷抗脓毒症的效应及免疫学机制,为黄芪临床应用脓毒症治疗提供科学依据。

## 1 材料和方法

1.1 实验动物 C57BL/6小鼠,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司提供,7~8周龄,体质量20~22g,雄性,合格证号:SCXK(京)2019-0010。动物饲养在SPF级动物房,实验动物至少适应性饲养1周后使用。饲养条件:温度(22±1)℃,湿度55%±5%。饲料和水均经过消毒,并由动物自由摄取。全部动物实验均严格按照实验动物有关条例实施。实验方案通过云南中医药大学第一附属医院医学伦理委员会审查(DW2023-003)。

1.2 药物与试剂 黄芪甲苷(批号:110783-201713)购自美仑生物;生理盐水(批号:H53020469)购自昆明南疆制药有限公司;碘酒(批号:20160908)购自江西

草珊瑚消毒用品有限公司;1640培养基(批号:412600-300)购自北京Solarbio公司;青霉素(批号:H3702081)购自山东鲁抗医药股份有限公司;总RNA提取试剂盒(批号:Q5704)购自天根生化科技有限公司;逆转录试剂盒(批号:AK5002)购自宝生物工程(大连)有限公司;SYBR Premix Ex Taq II(批号:AK4005)购自TaKaRa;Anti-Mouse IFN- $\gamma$ (批号:B307613)均购自美国Biolegend公司;Anti-Mouse CD45(批号:1960973)购自Invitrogen公司。

## 2 实验方法及评价

2.1 盲肠结扎穿孔术小鼠模型的构建 C57BL/6小鼠适应性饲养5d后,术前禁食不禁水。脓毒症造模方法采用国际公认的盲肠结扎穿孔术,具体方法如下:每只小鼠腹腔注射4%的水合氯醛麻醉,注射体积为10 mL/kg麻醉。麻醉后背位固定小鼠,备皮处理,沿腹中线做1 cm切口,开腹分离肠系膜及盲肠,在盲肠近端1/3处用4号线结扎,21G号针在结扎部位中部处贯通穿刺,在穿孔处挤出少量粪便,随后将盲肠回纳入腹腔,逐层缝合关腹。术后立即皮下注射37℃生理盐水5 mL/100 g(补充术中液体丢失)和0.05 mg/kg丁基原啡因(每6 h一次,持续2 d),同时每只小鼠肌注青霉素 $2 \times 10^4$  U以预防切口感染。假手术组找出盲肠后不穿刺迅速将盲肠回纳入腹腔,其余同上述操作。

2.2 分组和给药 术后2 h,将50只小鼠随机分为5组:假手术组、模型组、Anti-CD45单抗组、黄芪甲苷组、Anti-CD45单抗+黄芪甲苷组。假手术组和脓毒症模型组腹腔注射等体积生理盐水;Anti-CD45单抗组腹腔注射Anti-CD45单抗(1 mg/kg);黄芪甲苷组灌胃黄芪甲苷10 mg/kg;Anti-CD45单抗+ASI-IV黄芪甲苷组:腹腔注射Anti-CD45单抗(1 mg/kg)+灌胃黄芪甲苷10 mg/kg,分组完成后,按照上述剂量给药,连续给药7 d。将小鼠饲养于实验室SPF级动物实验室,随时观测其状态和体征,观察脓毒症术后实验小鼠生存状态。

2.3 H&E染色检测肺组织病理损伤 取约0.5 cm×0.3 cm×1 cm大小的右肺叶上叶组织,浸于4%多聚甲醛中12 h,捞出固定好的组织经PBS冲洗,梯度乙醇进行组织脱水,液态石蜡包埋,行4  $\mu$ m切片,载玻片捞片后烘烤2 h。随后二甲苯、乙醇处理脱蜡,苏木素浸染,1%盐酸乙醇分化,伊红浸染,再次进行梯度乙醇脱水,二甲苯透明,最后采用中性树胶封片,显

显微镜下观察肺组织病理学变化。

2.4 流式细胞术检测脾脏 Th1 细胞表达水平 无菌取其脾脏,载玻片轻轻研磨脾脏,滤膜过滤,离心(4 °C 1 200 rpm 离心 5 min),弃上清,使用红细胞裂解液裂解红细胞,加入 2% FBS-1640 终止裂解,PBS 洗 2 次后,加入 10%FBS 1640 培养基,将细胞调至  $5 \times 10^5$  个。对胞内细胞因子染色:各组  $1 \times 10^6$  个小鼠脾淋巴细胞与 PMA、Ionomycin 和 BFA 置于 37 °C 5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 4 h 后,收集细胞,洗液洗 2 次,加入 IgG 抗体,封闭 FcR,进行表面标志染色。完毕后,固定、穿膜,加入荧光标记的抗 IFN- $\gamma$  和 IL-17A 抗体,流式细胞仪检测,Flowjo 软件分析。

2.5 实时荧光定量 PCR(Real-time PCR)检测 mRNA 的表达 常规制备各组小鼠脾淋巴细胞,调细胞浓度为  $1 \times 10^7$  个,离心,弃上清,加入 Trizol 裂解液 1 mL,裂解脾淋巴细胞。参照总 RNA 提取试剂盒说明书,提取总 RNA。采用超微量核酸蛋白检测仪 RNA 定量,反转成 cDNA。以转录所得的 cDNA 为模版,取同一份 cDNA 作为扩增模板,按照 SYBR Premix Ex Taq 染料使用说明书,Real-time PCR 检测 Th1 细胞相关基因(IL-2、T-bet、STAT1 和 STAT4)的表达,结果以 Ct 值显示。目的基因表达的相对差异量用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法进行统计分析,详细的 PCR 引物序列如下表:

引物名称	引物序列
IL-2	(Forward):5'-TGAGCAGGATGGAGAATTACAGG-3' (Reverse):5'-GTCCAAGTTCATCTTCTAGGCAC-3'
STAT1	(Forward):5'-CAAGTGTTATGGACCGCAC-3' (Reverse):5'-CTCTCATTCACATCTCTCAACTTCA-3'
STAT4	(Forward):5'-AGCCATCTCGGAGGAATA-3' (Reverse):5'-CAGACAACCGGCCTTTAT-3'
T-bet	(Forward):5'-GATCACTCAGCTGAAAATCGAC-3' (Reverse):5'-GATCACTCAGCTGAAAATCGAC-3'
b-actin	(Forward):5'-GGCTGTATTCCCCTCCATCG--3' (Reverse):5'-CCAGTTGGTAACAATGCCATGT-3'

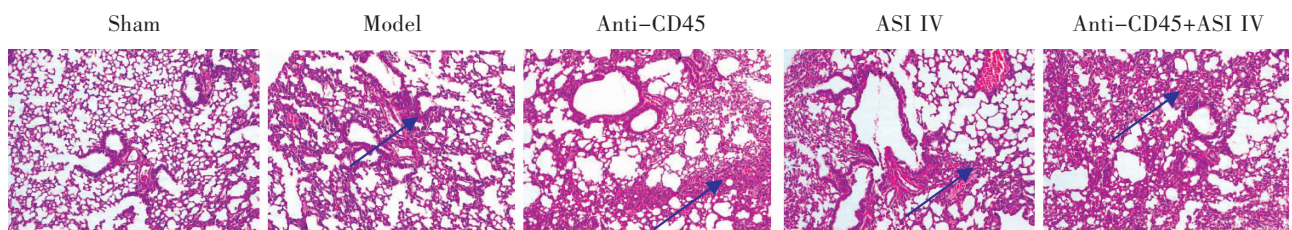


图 2 各组小鼠肺组织形态(HE×200)

2.6 统计学处理 所有实验数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间差异行单因素方差(One-Way ANOVA)分析;方差不齐,采用 LSD 法分析, $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

### 3 实验结果

3.1 黄芪甲苷调控 CD45 PTPase 介导提高脓毒症小鼠生存率 采用盲肠结扎穿刺法构建脓毒症小鼠模型,首先以 Anti-CD45 抗体为研究工具,明确黄芪甲苷是否通过激活 CD45 PTPase 提高脓毒症小鼠生存率。结果如图 1 显示,手术第 7 天,假手术组小鼠生存率为 100%,而脓毒症模型组小鼠为 10%。与模型组比较,黄芪甲苷药物干预后,显著提高脓毒症组小鼠的生存率,其 7 d 生存率达 70%。Anti-CD45 抗体干预后,取消了黄芪甲苷提高脓毒症组小鼠生存率的效应,生存率降为 30%。提示黄芪甲苷可能通过调控 CD45 PTPase 提高脓毒症小鼠生存率。

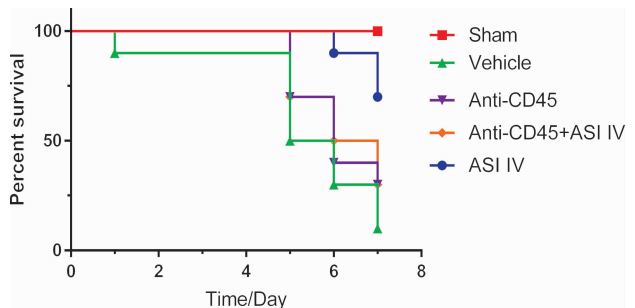
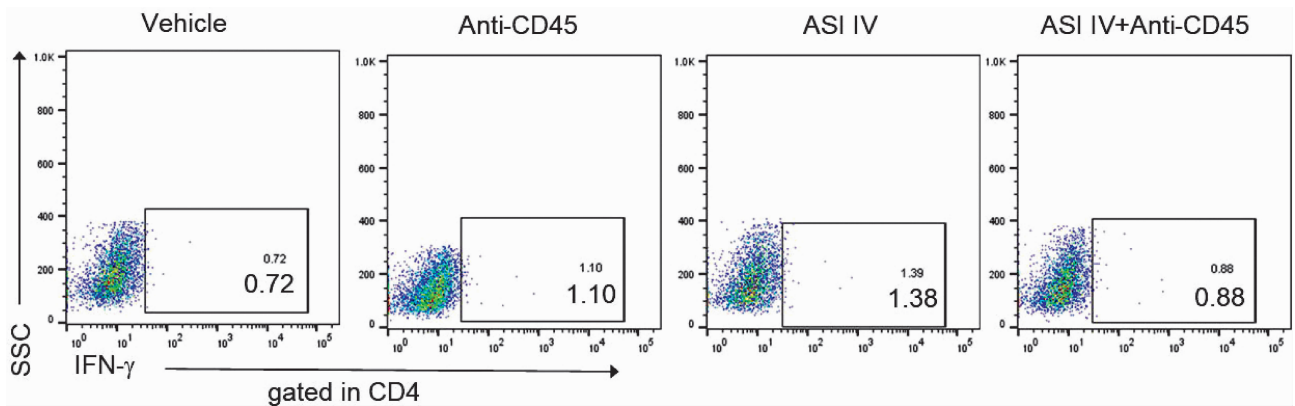


图 1 各组小鼠 7d 生存率比较

3.2 黄芪甲苷调控 CD45 PTPase 介导改善脓毒症模型小鼠肺组织病理损伤程度 如图 2 所示:假手术组小鼠肺组织结构正常,细胞间隔少量渗出,肺泡结构规则完整;脓毒症模型组小鼠较假手术炎症细胞浸润严重,毛细血管扩张出血,炎症加重。与脓毒症病理模型组比较,黄芪甲苷组干预后,显著减轻小鼠肺组织病理损伤,而 Anti-CD45+黄芪甲苷组小鼠肺组织病理损伤无明显改善,提示黄芪甲苷调控 CD45 PTPase 介导改善脓毒症模型小鼠肺组织病理损伤。

3.3 黄芪甲苷调控 CD45 PTPase 介导提高脓毒症 Th1 细胞免疫反应 Th1 细胞主要参与细胞免疫,在抗病原体感染方面发挥关键作用。我们进一步采用荧光定量 PCR 检测脓毒症模型小鼠脾脏 Th1 细胞相关基因表达。结果如图 3 所示,与假手术组比较,脓毒症病理模型组脾淋巴细胞 Th1 细胞相关基因 IL-2、T-bet、STAT1 和 STAT4 mRNA 显著下降,差异具有显

著性意义 ( $P < 0.01$ )。黄芪甲苷干预后,IL-2、T-bet、STAT1、STAT4 的 mRNA 均显著上调,且差异均具有显著性意义 ( $P < 0.05$ 、或  $P < 0.01$ ),而给予 Anti-CD45 单抗干预后,取消了 Th1 细胞相关基因 mRNA 表达,提示黄芪甲苷可能通过激活 CD45 PTPase,提高 Th1 细胞的介导的免疫反应。



注:-- $P < 0.01$ , Sham 组与 Vehicle 比较; \* $P < 0.05$ , Vehicle 组与 ASI IV 组比较; \*\* $P < 0.01$ , Vehicle 组与 ASI IV 组比较; \* $P < 0.05$ , ASI IV 组与 Anti-CD45+ASI IV 组比较; \*\* $P < 0.01$ , ASI IV 组与 Anti-CD45+ASI IV 组比较。

图 3 各组小鼠脾淋巴细胞 IL-2、T-bet、STAT1、STAT4 mRNA 水平比较

3.4 黄芪甲苷调控 CD45 PTPase 介导提高脓毒症 Th1 细胞(IFN- $\gamma$ )表达水平 流式细胞术检测结果显示,与脓毒症病理模型组比较,黄芪甲苷药物干预显著上调 CLP 模型小鼠脾淋巴细胞 Th1 细胞 ( $CD4^+$

IFN- $\gamma^+$ )表达,而与黄芪甲苷治疗组比较,黄芪甲苷+Anti-CD45 抗体组脾淋巴细胞 Th1 细胞表达下降,结果见图 4。提示 Anti-CD45 单抗干预后,取消了黄芪甲苷促脾淋巴细胞 Th1 细胞效应。

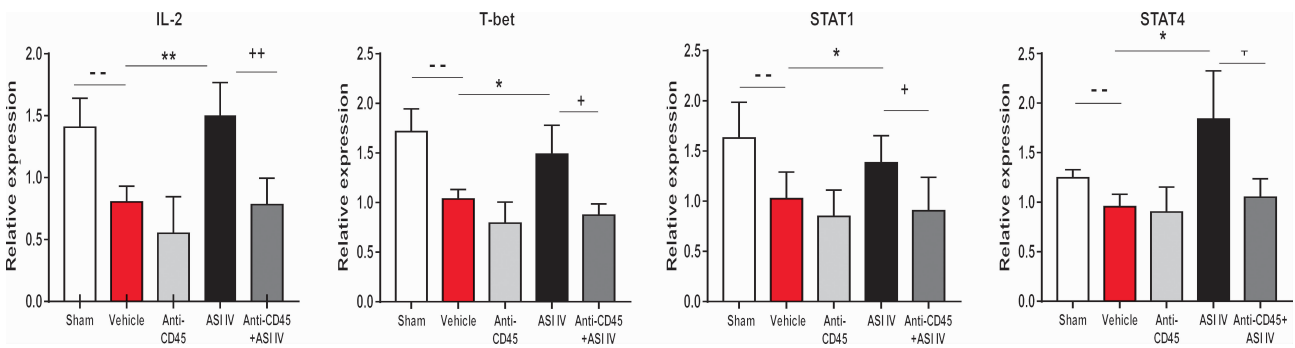


图 4 各组小鼠脾淋巴细胞 Th1 细胞( $CD4^+$  IFN- $\gamma^+$ )表达水平比较

#### 4 讨论

研究已证实,在脓毒症病理机制中,免疫功能紊乱是脓毒症主要病理生理机制之一,尤其后期免疫抑制及继发感染是脓毒症患者的主要死亡原因。机体的免疫反应中,T 淋巴细胞发挥着重要作用,T 淋巴细

胞不仅是细胞免疫功能的承担者,而且也是免疫应答的调节者,其功能状态与脓毒症的发生和转归<sup>[2]</sup>密切相关。CD45 分子广泛表达在淋巴细胞表面跨膜蛋白酪氨酸磷酸酯酶(PTPase),在酪氨酸磷酸化过程中发挥重要作用。研究表明,CD45 分子在 T 细胞抗原受

体信号通路中发挥关键调控作用,而 T 淋巴细胞与脓毒症的发生与转归密切相关<sup>[8-10]</sup>。

课题组前期在 CD45 高通量小分子调节剂筛选模型和细胞模型,发现黄芪甲苷能够激活 CD45 PTPase,诱导 Th1 细胞介导免疫反应,增强抗肿瘤免疫反应和抗复发转移。研究已证实,黄芪皂苷对脓毒症具有显著的疗效,然而其抗脓毒症的免疫学机制尚未明确<sup>[11]</sup>。由于后期免疫抑制及继发感染是脓毒症患者的主要死亡原因,而课题组前期发现黄芪皂苷激活 CD45 PTPase 介导免疫增强作用新机制。基于此,在脓毒症免疫抑制状态病理环境下,我们提出“黄芪皂苷调控 CD45 PTPase 影响 T 淋巴细胞免疫反应介导抗脓毒症作用”的科学假设。因此,本研究为进一步验证这种推测,我们进一步使用 CD45 抗体作为工具,进一步研究黄芪甲苷抗脓毒症的免疫学机制。本研究结果显示,黄芪甲苷能够显著提高脓毒症小鼠生存率,减轻脓毒症模型小鼠肺组织病理损伤,且该作用能够被 Anti-CD45 单抗所取消,进一步提示黄芪甲苷可能通过调控 CD45 分子介导抗脓毒症效应。

适应性免疫参与脓毒症炎症反应抗原提呈细胞(APC)在提呈抗原的同时,可分泌细胞因子诱导初始 T 细胞分化为 CD4<sup>+</sup>γ 细胞亚群,包括 Th1、Th2、Th17 及 Treg 的产生和分化<sup>[12-14]</sup>。Th1 细胞主要分泌 IFN-γ、IL-2 等细胞因子,主要介导细胞免疫、细胞毒性 T 细胞、巨噬细胞活化等功能。T-bet 作为 Th1 细胞分化调控的关键转录因子,能够促进 Th1 特征性基因 IFN-γ 和 IL-2 的表达。STAT1、STAT4 作为 Th1 细胞关键蛋白,在 Th1 细胞分化中起着重要作用。研究表明,Th1 细胞优势反应利于机体清除感染原,其中 IFN-γ 是体内重要的细胞因子,机体初始和过继免疫系统抵抗各种细菌和病毒感染中发挥着重要的作用,因此 IFN-γ 是判断是否存在脓毒症免疫抑制的重要指标之一<sup>[15-18]</sup>。重组 IFN-γ 作为脓毒症治疗的免疫疗法,已取得显著疗效。研究显示,重组 IFN-γ 能够逆转脓毒症单核细胞功能,清除病原微生物,提高脓毒症患者的生存率<sup>[18]</sup>。研究结果显示,黄芪甲苷提高脓毒症模型小鼠脾淋巴细胞 Th1 细胞(CD4<sup>+</sup> IFN-γ<sup>+</sup>)表达,显著上调 IL-2、T-bet、STAT1 和 STAT4 的 mRNA, Anti-CD45 单抗干预后,取消了黄芪甲苷促脾淋

巴细胞 Th1 细胞效应。进一步明确黄芪甲苷调控 CD45 PTPase 介导提高脓毒症 Th1 细胞免疫反应。

综上所述,本研究进一步证实黄芪皂苷通过调控 CD45 分子,提高淋巴细胞 Th1 细胞反应效应,改善脓毒症免疫抑制状态和炎症,增强清除病原体能力,从而产生对脓毒症的治疗作用。

#### 参考文献:

- [1] ARORA J, MENDELSON A A, FOX-ROBICHAUD A. Sepsis: network pathophysiology and implications for early diagnosis[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2023, 324(5):R613-R624.
- [2] WIERSINGA W J, VAN DER POLL T. Immunopathophysiology of human sepsis[J]. *EBioMedicine*, 2022, 86: 104363.
- [3] QI Y, GAO F, HOU L, et al. Anti-inflammatory and immunostimulatory activities of astragalosides[J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(6):1157-1167.
- [4] 王敏, 郑喜, 普晓佳, 等. 黄芪皂苷 II 调控 CD45 PTPase 诱导抗肿瘤免疫效应的研究[J]. *云南中医学院学报*, 2021, 44(2):1-6.
- [5] 王敏, 郑喜, 祁燕, 等. 黄芪皂苷 II 抗肝癌肺转移效应及作用机理的研究[J]. *中药药理与临床*, 2019, 6(35):41-45.
- [6] 赵榕慧, 顾瑛媛, 张霞, 等. 黄芪皂苷 II 调控 CD45 分子介导 CD4<sup>+</sup>T 细胞活化效应的研究[J]. *国际中医中药杂志*, 2019, 41(5):481-486.
- [7] WAN C P, GAO L X, HOU L F, et al. Astragaloside II triggers T cell activation through regulation of CD45 protein tyrosine phosphatase activity[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(4):522-530.
- [8] 张丽君, 刘蓓, 祁燕, 等. CD45 分子与免疫调节剂的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(11):2871-2874.
- [9] 李玉璐, 毛华伟. 蛋白酪氨酸磷酸酶受体 C 的免疫功能及其相关疾病研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2023, 38(3):228-234.
- [10] MARTIN M D, BADOVINAC V P, GRIFFITH T S. CD4 T cell responses and the sepsis-induced immunoparalysis state[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1364.
- [11] TANG J L, XIN M, ZHANG L C. Protective effect of *Astragalus membranaceus* and Astragaloside (下转第 78 页)

- [45] WANG K, MAO W, NI J, et al. Infiltration of inflammatory factors induced penile damage in chronic prostatitis[J]. *Andrologia*, 2021, 53(8): 14113.
- [46] ZHANG Y, LI X, ZHOU K, et al. Influence of experimental autoimmune prostatitis on sexual function and the anti-inflammatory efficacy of celecoxib in a rat model[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 574212.
- [47] SHOSKES D A, ALBAKRI Q, THOMAS K, et al. Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: association with diagnosis and treatment response[J]. *The Journal of Urology*, 2002, 168(1): 331-335.
- [48] KANG S W, PARK J H, SEOK H, et al. The effects of korea red ginseng on inflammatory cytokines and apoptosis in rat model with chronic nonbacterial prostatitis[J]. *BioMed Research International*, 2019, 2019: 2462561.
- [49] WANG K, KARIN M. Tumor-Elicited Inflammation and colorectal cancer[J]. *Advances in Cancer Research*, 2015, 128: 173-196.
- [50] SFANOS K S, YEGNASUBRAMANIAN S, NELSON W G, et al. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development[J]. *Nature Reviews Urology*, 2018, 15(1): 11-24.
- [51] 廖开森, 周玮, 任黎刚. 病原微生物、慢性炎症与前列腺癌[J]. *中华男科学杂志*, 2021, 27(1): 70-74.
- [52] 张钰菲, 任正举, 曹德宏, 等. 前列腺“炎-癌转化”的研究进展[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2020, 25(5): 453-456.
- [53] 张燕宇, 王婧, 黄艺顺. NF- $\kappa$ B 信号通路与前列腺炎、前列腺癌形成的关系[J]. *中国药理学杂志*, 2020, 55(20): 1653-1658.
- [54] 王建, 丁聪聪, 陆岩, 等. NLK 通过维持 NF- $\kappa$ B/P53 平衡抑制前列腺炎-癌转化[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(7): 614-623.

(收稿日期: 2023-11-15)

- (上接第 61 页) IV in sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Aging(Albany NY)*, 2022, 14(14): 5855-5877.
- [12] RENDON J L, CHOUDHRY M A. Th17 cells: critical mediators of host responses to burn injury and sepsis[J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 92(3): 529-538.
- [13] KESSEL A, BAMBERGER E, MASALHA M, et al. The role of T regulatory cells in human sepsis[J]. *J Autoimmun*, 2009, 32(3-4): 211-215.
- [14] MCGEACHY M J, CUA D J. T cells doing it for themselves: TGF- $\beta$  regulation of Th1 and Th17 cells[J]. *Immunity*, 2007, 26(5): 547-549.
- [15] HOTCHKISS R S, KARL I E. The pathophysiology and treatment of sepsis[J]. *New Engl J Med*, 2003, 348(2): 138-150.
- [16] DE METZ J, ROMIJN J A, ENDERT E, et al. Interferon-gamma increases monocyte HLA-DR expression without effects on glucose and fat metabolism in postoperative patients[J]. *J Appl Physiol*, 2004, 96(2): 597-603.
- [17] NALOS M, SANTNER-NANAN B, PARNELL G, et al. Immune effects of interferon gamma in persistent staphylococcal sepsis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(1): 110-112.
- [18] HOTCHKISS R S, MONNERET G, PAYEN D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(12): 862-874.

(收稿日期: 2023-07-19)