

左氧氟沙星通过下调核苷酸结合寡聚化结构域 2 抑制脂多糖诱导的肺泡上皮细胞凋亡及炎症反应

苗润新¹ 齐宜涛¹ 王凤侠²

¹北京中医药大学枣庄医院急诊科, 山东枣庄 277000; ²滕州市中等职业教育中心学校医药卫生教研室, 山东滕州 277599

摘要 目的:探讨左氧氟沙星对脂多糖(LPS)诱导的人肺泡上皮细胞凋亡及炎症因子表达的影响及其对核苷酸结合寡聚化结构域 2(NOD2)的调控作用。方法:体外培养肺泡上皮细胞,使用浓度为 15 $\mu\text{g/mL}$ 的 LPS 处理 24 h,设置实验 1、2、3 组(左氧氟沙星分别为 0.3、0.6、0.9 $\mu\text{mol/mL}$ 与 LPS 共同处理细胞 24 h)。流式细胞术检测细胞凋亡率;酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白介素(IL)-10、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-18 的水平;NOD2 过表达后,采用上述方法检测细胞凋亡率及 IL-10、TNF- α 、IL-18 水平;蛋白免疫印迹法(WB)检测天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶 3(caspase 3)、裂解的 caspase 3(cleaved-caspase 3)、NOD2 的表达量。结果:LPS 诱导后与对照组比较,模型组细胞凋亡率、caspase 3、cleaved-caspase 3、NOD2 蛋白水平、TNF- α 及 IL-18 水平升高,而 IL-10 水平降低(P 均 < 0.05);0.3 $\mu\text{mol/mL}$ (实验 1 组)、0.6 $\mu\text{mol/mL}$ (实验 2 组)、0.9 $\mu\text{mol/mL}$ (实验 3 组)左氧氟沙星可明显降低 LPS 诱导的细胞凋亡率、caspase 3、cleaved-caspase 3、NOD2 蛋白水平、TNF- α 及 IL-18 水平,而提高 IL-10 水平(P 均 < 0.05)。NOD2 过表达可明显降低 0.9 $\mu\text{mol/mL}$ 左氧氟沙星对肺泡上皮细胞凋亡及炎症反应的作用。结论:左氧氟沙星可能通过调控 NOD2 的表达抑制肺泡上皮细胞凋亡及炎症反应。

关键词 左氧氟沙星;核苷酸结合寡聚化结构域 2;肺炎;凋亡;炎症因子

中图分类号 R563.1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20250316

Levofloxacin inhibits lipopolysaccharide-induced apoptosis and inflammatory response of alveolar epithelial cells by down-regulating nucleotide-binding oligomerization domain 2 MIAO Run-xin¹, QI Yi-tao¹, WANG Feng-xia². ¹ Emergency Department, Zaozhuang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Shandong Zaozhuang 277000, China; ² Medical and Health Teaching and Research Section, Tengzhou Secondary Vocational Education Center School, Shandong Tengzhou 277599, China

Corresponding author: MIAO Run-xin, E-mail: mrlb8g@163.com

Abstract Objective: To investigate the effect of levofloxacin on lipopolysaccharide (LPS)-induced alveolar epithelial cell apoptosis and expression of inflammatory factors and its regulatory effect on nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2). Methods: Alveolar epithelial cells were cultured in vitro, and treated with LPS at a concentration of 15 $\mu\text{g/mL}$ for 24 h. The experiment set up the experimental group 1, experimental group 2 and the experimental group 3 (the cells were treated with 0.3, 0.6, 0.9 $\mu\text{mol/mL}$ levofloxacin and LPS for 24 h, respectively). Flow cytometry was used to detect the apoptotic rate. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of interleukin (IL)-10, tumor necrosis factor (TNF)- α and IL-18. After NOD2 overexpression, the apoptosis rate and the levels of IL-10, TNF- α , and IL-18 were detected by the above methods. Western blotting was used to detect the expression of cysteinyl aspartate specific proteinase 3 (caspase 3), cleaved cysteinyl aspartate specific proteinase 3 (cleaved-caspase 3) and NOD2. Results: After LPS induction, compared with control group, the apoptosis rate, the protein levels of caspase 3, cleaved-caspase 3, NOD2, and the levels of TNF- α and IL-18 were increased in the model group, while the level of IL-10 was decreased (all $P < 0.05$). 0.3 $\mu\text{mol/mL}$ (experimental group 1), 0.6 $\mu\text{mol/mL}$ (experimental group 2), 0.9 $\mu\text{mol/mL}$ (experimental group 3) levofloxacin could significantly reduce the LPS-induced apoptosis rate, the protein levels of caspase 3, cleaved-caspase 3, NOD2, and the levels of TNF- α and IL-18, while increase the level of IL-10 (all $P < 0.05$). Overexpression of NOD2 could significantly reduce the effect of 0.9 $\mu\text{mol/mL}$ levofloxacin on the apoptosis and inflammatory response of alveolar epithelial cells. Conclusion: Levofloxacin may inhibit alveolar epithelial cell apoptosis and inflammatory response by regulating the expression of NOD2.

Key words Levofloxacin; Nucleotide-binding oligomerization domain 2; Pneumonia; Apoptosis; Inflammatory factors

肺泡上皮细胞属于肺组织肺泡上的一层细胞,具有屏障功能,若肺组织发生损伤,肺泡上皮细胞在修复过程中可发挥调控作用。肺泡上皮细胞凋亡是引发肺炎的重要生理变化^[1],核苷酸结合寡聚化结构域 2 (nucleotide binding oligomerization domain 2, NOD2) 在肺炎组织中表达上调^[2,3]。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 是革兰氏阴性菌细胞壁的主要生物活性成分,与炎症反应有关^[4~6]。左氧氟沙星可用于治疗获得性肺炎,并可降低炎症因子水平^[7]。但左氧氟沙星对肺泡上皮细胞凋亡及炎症因子表达水平的影响尚未阐明。本研究以 LPS 建立肺泡上皮细胞损伤模型^[8,9],探讨左氧氟沙星对肺泡上皮细胞凋亡、炎症反应和 NOD2 表达的影响。

材料与方法

1. 材料与试剂:左氧氟沙星(上海丹施,粉剂); LPS(美国 Sigma 公司);人肺泡上皮细胞(美国 ATCC 细胞库);pcDNA3. 1(上海索宝生物);Lipo-fectamine2000(美国 Invitrogen 公司);细胞凋亡试剂盒(上海润成生物);白介素(interleukin, IL)-10、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α、IL-18 酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒(上海恒远生物);兔抗人天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶 3 (cysteiny l aspartate specific proteinase 3, caspase 3)、裂解的 caspase 3 (cleaved-caspase 3)、磷酸甘油醛脱氢酶(reduced glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体(美国 CST 公司);兔抗人 NOD2 抗体(美国 Santa Cruz 公司)。

2. 方法:

(1)实验处理与分组:模型组肺泡上皮细胞(1×10^5 个/mL)以 15 μg/mL 的 LPS 刺激 24 h^[10],对照组肺泡上皮细胞(1×10^5 个/mL)正常培养。设置实验 1、2、3 组:分别以左氧氟沙星 0.3 μmol/mL、0.6 μmol/mL、0.9 μmol/mL 与 LPS 共同处理细胞(1×10^5 个/mL)24 h^[11]。

分别将 pcDNA3. 1、pcDNA3. 1-NOD2 转染至肺泡上皮细胞(1×10^5 个/mL),使用浓度为 15 μg/mL 的 LPS 与左氧氟沙星 0.9 μmol/mL 共同处理细胞 24 h,分别记作实验 3 + pcDNA3. 1 组、实验 3 + pcD-NA3. 1-NOD2 组。

(2)四甲基偶氮唑蓝(methyl thiazolyl tetrazoli-um, MTT)法检测细胞增殖:将对照组、模型组与实验 1、2、3 组的细胞接种至 96 孔板中,添加 MTT 溶

液(5 mg/mL),37℃ 孵育 4 h。将 200 μL 二甲亚砜溶液移入每孔,使结晶甲瓚溶解。使用酶标仪在 550 nm 处捕获吸光度并计算增殖抑制率。增殖抑制率 = 100% - 实验组吸光度/对照组吸光度 × 100%。

(3)流式细胞术检测细胞凋亡率:根据凋亡试剂盒的说明步骤,各组肺泡上皮细胞加入 500 μL 结合缓冲液,在流式细胞仪上检测细胞凋亡率。

(4)ELISA 检测 IL-10、TNF-α、IL-18 水平:根据试剂盒的说明步骤,各组肺泡上皮细胞培养上清液采用 ELISA 法进行 IL-10、TNF-α、IL-18 的水平测定。

(5)蛋白免疫印迹法(western blot, WB)检测 caspase 3、NOD2、cleaved-caspase 3 蛋白表达:采用蛋白提取试剂提取各组肺泡上皮细胞总蛋白,用十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离、转膜、封闭,加入 caspase 3 (1:1000)、cleaved-caspase 3 (1:1000)、NOD2 (1:800)、GAPDH (内参)一抗与相应二抗(1:5000),室温孵育 1 h 后以电化学发光试剂显影,应用 ImageJ 软件分析 caspase 3、cleaved-caspase 3、NOD2 条带灰度值。

3. 统计学分析:采用 SPSS 21.0 统计学软件,计量资料以 3 次重复实验的($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

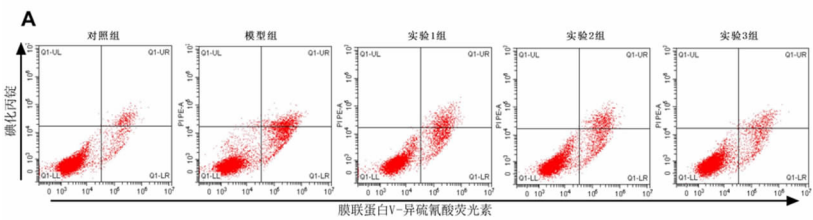
1. 左氧氟沙星增高肺泡上皮细胞增殖抑制率:与对照组比较,模型组细胞增殖抑制率显著升高(*P* < 0.05);与模型组比较,实验 1、2、3 组细胞增殖抑制率降低(*P* 均 < 0.05),实验 3 组间进行两两比较,差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05),见表 1。

表 1 左氧氟沙星对各组肺泡上皮细胞增殖抑制率的影响
(%, $\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	抑制率
对照组	0.00 ± 0.00
模型组	10.43 ± 0.56 *
实验 1 组	4.86 ± 0.41 #
实验 2 组	5.01 ± 0.49 #
实验 3 组	5.62 ± 0.44 #
<i>F</i> 值	224.163
<i>P</i> 值	0.000

注:与对照组比较,**P* < 0.05;与模型组比较,#*P* < 0.05

2. 左氧氟沙星抑制 LPS 诱导的肺泡上皮细胞凋亡:与对照组比较,模型组细胞凋亡率、caspase 3 及 cleaved-caspase 3 蛋白水平升高(P 均 <0.05);与模型组比较,实验 1、2、3 组细胞凋亡率、caspase 3 及 cleaved-caspase 3 蛋白水平降低(P 均 <0.05),且实验 1、2、3 组的凋亡率、caspase 3 及 cleaved-caspase 3 蛋白水平依次降低(P 均 <0.05),见图 1、表 2。



3. 左氧氟沙星抑制 LPS 诱导的肺泡上皮细胞中炎性细胞因子表达:与对照组比较,模型组 IL-10 水平降低,而 TNF- α 、IL-18 水平升高(P 均 <0.05);与模型组比较,实验 1、2、3 组 IL-10 水平升高,而 TNF- α 、IL-18 水平降低(P 均 <0.05),且实验 1、2、3 组 IL-10 水平依次升高,TNF- α 、IL-18 水平依次降低(P 均 <0.05),见表 3。

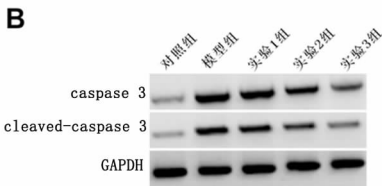


图 1 左氧氟沙星对 LPS 诱导的肺泡上皮细胞凋亡的影响(注:A 为各组细胞凋亡情况;B 为各组细胞 caspase 3、cleaved-caspase 3 蛋白表达情况)

表 2 左氧氟沙星对 LPS 诱导的肺泡上皮细胞凋亡的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	细胞凋亡率(%)	caspase 3	cleaved-caspase 3
对照组	8.01 $\pm$ 0.91	0.23 $\pm$ 0.01	0.14 $\pm$ 0.02
模型组	23.05 $\pm$ 1.96 [*]	0.71 $\pm$ 0.03 [*]	0.62 $\pm$ 0.06 [*]
实验 1 组	19.31 $\pm$ 1.65 [#]	0.56 $\pm$ 0.02 [#]	0.51 $\pm$ 0.04 [#]
实验 2 组	15.03 $\pm$ 1.35 ^{#Δ}	0.46 $\pm$ 0.02 ^{#Δ}	0.38 $\pm$ 0.03 ^{#Δ}
实验 3 组	11.35 $\pm$ 1.12 ^{#$\Delta$$\blacktriangle$}	0.33 $\pm$ 0.01 ^{#$\Delta$$\blacktriangle$}	0.25 $\pm$ 0.03 ^{#$\Delta$$\blacktriangle$}
F 值	51.921	280.816	75.507
P 值	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$;与实验 1 组比较, ^{Δ} $P < 0.05$;与实验 2 组比较, ^{$\blacktriangle$} $P < 0.05$

表 3 左氧氟沙星对 LPS 诱导的肺泡上皮细胞中炎性细胞因子的影响($\text{ng/L}, \bar{x} \pm s, n=3$)

组别	IL-10	TNF- α	IL-18
对照组	321.16 $\pm$ 30.03	13.15 $\pm$ 1.27	259.30 $\pm$ 24.47
模型组	91.68 $\pm$ 8.19 [*]	47.89 $\pm$ 3.42 [*]	587.69 $\pm$ 43.91 [*]
实验 1 组	133.00 $\pm$ 11.98 [#]	36.45 $\pm$ 2.88 [#]	491.55 $\pm$ 37.66 [#]
实验 2 组	198.75 $\pm$ 17.54 ^{#Δ}	26.43 $\pm$ 1.98 ^{#Δ}	404.73 $\pm$ 30.69 ^{#Δ}
实验 3 组	264.26 $\pm$ 21.08 ^{#$\Delta$$\blacktriangle$}	16.55 $\pm$ 1.56 ^{#$\Delta$$\blacktriangle$}	336.61 $\pm$ 25.81 ^{#$\Delta$$\blacktriangle$}
F 值	70.432	110.130	44.684
P 值	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$;与实验 1 组比较, ^{Δ} $P < 0.05$;与实验 2 组比较, ^{$\blacktriangle$} $P < 0.05$

4. 左氧氟沙星抑制 LPS 诱导的肺泡上皮细胞中 NOD2 表达:与对照组比较,模型组 NOD2 蛋白水平升高($P < 0.05$);与模型组比较,实验 1、2、3 组 NOD2 蛋白水平降低(P 均 <0.05),且实验 1、2、3 组 NOD2 蛋白水平依次降低(P 均 <0.05),见图 2、表 4。

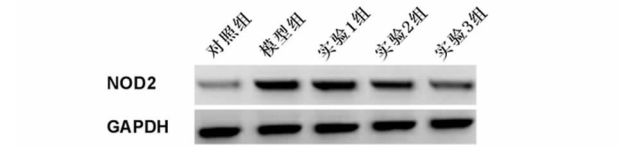


图 2 NOD2 蛋白的表达

表 4 左氧氟沙星对 LPS 诱导的肺泡上皮细胞中 NOD2 表达的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	NOD2
对照组	0.21 $\pm$ 0.01
模型组	0.68 $\pm$ 0.03 [*]
实验 1 组	0.57 $\pm$ 0.02 [#]
实验 2 组	0.41 $\pm$ 0.02 ^{#Δ}
实验 3 组	0.31 $\pm$ 0.01 ^{#$\Delta$$\blacktriangle$}
F 值	286.421
P 值	0.000

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$;与实验 1 组比较, ^{Δ} $P < 0.05$;与实验 2 组比较, ^{$\blacktriangle$} $P < 0.05$

5. 上调 NOD2 表达联合左氧氟沙星对 LPS 诱导肺泡上皮细胞凋亡的影响:与实验 3 + pcDNA3.1 组比较,实验 3 + pcDNA3.1-NOD2 组 NOD2 蛋白水平增高,说明 pcDNA3.1-NOD2 转染成功;同时,细胞凋亡率、caspase 3 及 cleaved-caspase 3 蛋白水平升高(P 均 <0.05),见图 3、表 5。

6. 上调 NOD2 表达联合左氧氟沙星对 LPS 诱导的肺泡上皮细胞中炎性细胞因子的影响:与实验 3 + pcDNA3.1 组比较,实验 3 + pcDNA3.1-NOD2 组 IL-10 水平降低,而 TNF- α 、IL-18 水平升高(P 均 <0.05),见表 6。

讨 论

左氧氟沙星可用于治疗肺炎^[12]。本研究 LPS 刺激后,肺泡上皮细胞凋亡率增加,与 Xiong 等^[13]的研究结果一致,且随左氧氟沙星浓度的增加而显著降低,提示左氧氟沙星能够以剂量依赖性方式减弱 LPS 诱导的肺泡上皮细胞凋亡,左氧氟沙星通过下调 caspase 3 表达而抑制 LPS 诱导的肺泡上皮细胞凋亡,减轻细胞损伤。本研究中炎症反应发生时 IL-10 水平降低,而 TNF- α 、IL-18 水平升高,与既往

研究结果一致^[14,15],TNF- α 等炎症因子的释放可促进细胞凋亡,随左氧氟沙星浓度的增加,IL-10 水平逐渐升高,TNF- α 、IL-18 水平逐渐降低,提示左氧氟沙星可能通过降低 TNF- α 、IL-18 水平及提高 IL-10 水平,抑制炎症反应进而抑制细胞凋亡,且呈剂量依赖效应。

NOD2 通过介导人气道平滑肌细胞中胸腺基质淋巴细胞生成素的表达促进细胞增殖及炎症反应^[16]。NOD2 通过转化生长因子 β 激活激酶 1 (transforming growth factor β activated kinase 1, TAK1)-核因子-KB (nuclear factor κ B, NF- κ B) 途径及自噬激活而调节肺炎球菌脑膜炎小鼠的小胶质细胞炎症反应^[17]。文献报道 NOD2 在肺炎球菌性肺炎中发挥重要调控作用^[18]。本研究显示 LPS 处理后肺泡上皮细胞中 NOD2 表达上调,而经不同浓度的左氧氟沙星处理后肺泡上皮细胞中 NOD2 表达下调,下调 NOD2 的表达后肺泡上皮细胞凋亡率降低,IL-10 水平升高,TNF- α 、IL-18 水平降低,上调 NOD2 的表达后细胞凋亡率显著升高,IL-10 水平降低,TNF- α 、IL-18 水平升高,逆转左氧氟沙星对肺泡上皮细胞凋亡及炎症反应的作用,提示左氧氟沙星可能通过调控 NOD2 的表达从而抑制肺泡上皮细胞凋亡及炎症反应。

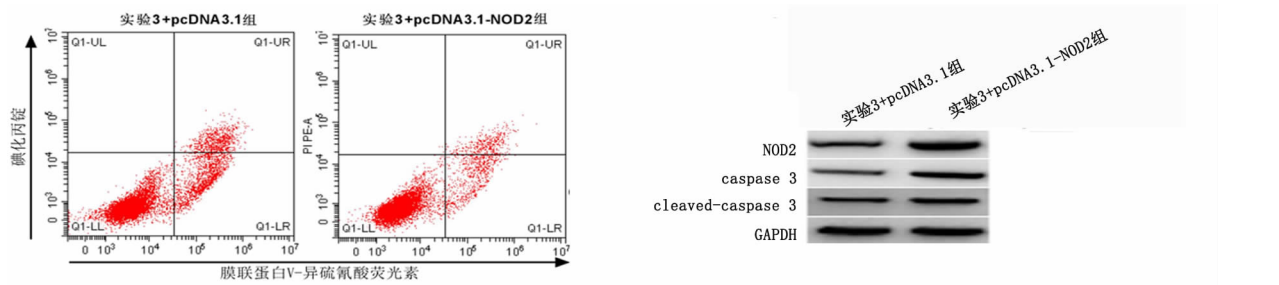


图3 上调 NOD2 表达联合左氧氟沙星对 LPS 诱导的肺泡上皮细胞凋亡的影响(注:A 为各组细胞凋亡情况;B 为各组细胞 caspase 3、cleaved-caspase 3 蛋白表达情况)

表 5 上调 NOD2 表达联合左氧氟沙星对 LPS 诱导的肺泡上皮细胞凋亡的影响($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	NOD2	细胞凋亡率(%)	caspase 3	cleaved-caspase 3
实验 3 + pcDNA3.1 组	0.13 $\pm$ 0.01	11.35 $\pm$ 1.19	0.33 $\pm$ 0.01	0.22 $\pm$ 0.02
实验 3 + pcDNA3.1-NOD2 组	0.31 $\pm$ 0.01	20.59 $\pm$ 2.00	0.59 $\pm$ 0.02	0.51 $\pm$ 0.05
t 值	22.045	6.877	20.140	9.327
P 值	0.000	0.002	0.000	0.001

表 6 上调 NOD2 表达联合左氧氟沙星对 LPS 诱导的肺泡上皮细胞中炎性细胞因子的影响($\text{ng/L}, \bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	IL-10	TNF- α	IL-18
实验 3 + pcDNA3.1 组	321.10 $\pm$ 30.37	16.56 $\pm$ 1.60	336.60 $\pm$ 26.16
实验 3 + pcDNA3.1-NOD2 组	116.74 $\pm$ 12.53	40.33 $\pm$ 2.14	531.29 $\pm$ 32.76
t 值	10.774	15.408	8.044
P 值	0.000	0.000	0.001

57 Sun Y, Ma L. A milestone in epithelial-mesenchymal transition[J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(1): 29-30.

58 Mottais A, Riberi L, Falco A, et al. Epithelial-mesenchymal transition mechanisms in chronic airway diseases; a common process to target? [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 12412.

59 Tabei Y, Nakajima Y. IL-1 β -activated PI3K/AKT and MEK/ERK pathways coordinately promote induction of partial epithelial-mesenchymal transition[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 392.

60 Hellings PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145(6): 1499-1509.

61 Heijink IH, Kuchibhotla VNS, Roffel MP, et al. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development[J]. Allergy, 2020, 75(8): 1902-1917.

62 Qin L, Yue J, Guo M, et al. Estrogen Receptor- α Exacerbates EGF-Inducing airway remodeling and mucus production in bronchial epithelium of asthmatics [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2023, 15(5): 614-635.

63 Jia Z, Bao K, Wei P, et al. EGFR activation-induced decreases in claudin1 promote MUC5AC expression and exacerbate asthma in mice [J]. Mucosal Immunol, 2021, 14(1): 125-134.

64 Liu MJ, Gao FS, Liu YQ, et al. EGFR plays an essential role in lipopolysaccharide (LPS)-induced MUC5AC hypersecretion in human bronchial epithelial cells[J]. Allied Academies, 2018, 29(11): 2523.

65 Kuchibhotla VNS, Jonker MR, de Bruin HG, et al. Inhibition of β -catenin/CBP signalling improves airway epithelial barrier function and

suppresses CCL20 release[J]. Allergy, 2020, 75(7): 1786-1789.

66 Kim KW, Ober C. Lessons learned from GWAS of asthma[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2019, 11(2): 170-187.

67 Liao H, Chang X, Gao L, et al. IL-17A promotes tumorigenesis and upregulates PD-L1 expression in non-small cell lung cancer [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 828.

68 代丽, 武军思, 程宏, 等. IL-17 基因多态性与非小细胞肺癌风险的相关性分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(2): 4-7.

69 Liao T, Fan J, Lv Z, et al. Comprehensive genomic and prognostic analysis of the IL-17 family genes in lung cancer[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(6): 4906-4918.

70 Ji L, Xu F, Zhang J, et al. ADRB2 expression predicts the clinical outcomes and is associated with immune cells infiltration in lung adenocarcinoma[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 15994.

71 Wang Z, Li X, Chen H, et al. Decreased HLF expression predicts poor survival in lung adenocarcinoma [J]. Med Sci Monit, 2021, 27: e929333.

72 Fnu T, Shi P, Zhang W, et al. Sympathetic neurons promote small cell lung cancer through the β 2-Adrenergic Receptor[J]. Cancer Discov, 2025, 15(3): 616-632.

73 刘冲, 杨振邦, 郭锦翠, 等. MBL2 关键遗传变异对肺癌发病风险的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(1): 14-15.

74 赵华, 李慧, 于津浦, 等. TSLP 在肺癌组织中的表达及其与调节性 T 细胞的相关性[J]. 中国肿瘤临床, 2010, 37(3): 126-130.

(2025-01-02 收稿 2025-03-28 修回)

(上接第 274 页)

参考文献

1 Ma DB, Zhang H, Wang XL, et al. METTL3 aggravates cell damage induced by Streptococcus pneumoniae via the NEAT1/CTCF/MUC19 axis[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2024, 40(8): 722-731.

2 温顺航, 吴沪军, 郭书真, 等. TLR2 和 NOD2 在金黄色葡萄球菌肺炎小鼠中的表达[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(3): 77-80.

3 Yang Y, Yao Z, Zhang J, et al. Inhibiting peptidoglycan hydrolase alleviates MRSA pneumonia through autolysin-mediated MDP-NOD2 pathway[J]. Infect Drug Resist, 2024, 17: 1231-1242.

4 Zhang L, Yan HL, Wang H, et al. MicroRNA (miR)-429 promotes inflammatory injury by targeting kruppel-like factor 4 (KLF4) in neonatal pneumonia[J]. Curr Neurovasc Res, 2020, 28(1): 1-10.

5 Zhang Y, Zhu Y, Gao G, et al. Knockdown XIST alleviates LPS-induced WI-38 cell apoptosis and inflammation injury via targeting miR-370-3p/TLR4 in acute pneumonia[J]. Cell Biochem Funct, 2019, 37(5): 348-358.

6 俞艳华, 赵瑞彪, 单会艳, 等. 长链非编码 RNA NORA 影响脂多糖诱导的心肌细胞炎症反应及细胞凋亡损伤的机制研究[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(4): 332-336.

7 Zhao M, Chi Z, Pan X, et al. Economic evaluation of nemonoxacin, moxifloxacin and levofloxacin in the treatment of early community-acquired pneumonia with possible pulmonary tuberculosis[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(8): 4816-4826.

8 Zeng H, Zhou Y, Liu Z, et al. MiR-21-5p modulates LPS-induced acute injury in alveolar epithelial cells by targeting SLC16A10[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 11160.

9 Gatera VA, Lesmana R, Musfiroh I, et al. Vitamin D inhibits lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation in A549 cells by downregulating inflammatory cytokines[J]. Med Sci Monit Basic Res, 2021,

27: e931481.

10 周航, 李同林, 官帅. miR-1247-3p 靶向 SFTPC 基因对 LPS 诱导的肺泡上皮细胞损伤的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2020, 23(6): 573-579.

11 于莹. 左氧氟沙星对肺炎克雷伯菌肺部感染小鼠的合理用药方案研究[D]. 中国医科大学, 2013: 1-55.

12 Zhu J, Qiu J, Chen K, et al. Tea polyphenols and levofloxacin alleviate the lung injury of hepatopulmonary syndrome in common bile duct ligation rats through Endotoxin -TNF signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137(1): 111263-111273.

13 Xiong X, Dou J, Shi J, et al. RAGE inhibition alleviates lipopolysaccharides-induced lung injury via directly suppressing autophagic apoptosis of type II alveolar epithelial cells[J]. Respir Res, 2023, 24(1): 24.

14 李史来, 刘新民, 黄钊藩. 利福布丁联合莫西沙星治疗复治涂阳肺结核疗效及对 TNF- α 、IL-10 和 IL-18 水平的影响[J]. 中国临床研究, 2015, 28(4): 451-453.

15 曹岩岩, 汪璐芸, 苗琨, 等. 暴发性心肌炎患者降钙素原及细胞因子水平增高[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(6): 455-458, 464.

16 Ni G, Chen Y, Wu F, et al. NOD2 promotes cell proliferation and inflammatory response by mediating expression of TSLP in human airway smooth muscle cells[J]. Cell Immunol, 2017, 312(1): 35-41.

17 Wang G, Fu Y, Ma K, et al. NOD2 regulates microglial inflammation through the TAK1-NF- κ B pathway and autophagy activation in murine pneumococcal meningitis[J]. Brain Res Bull, 2020, 158(1): 20-30.

18 Hommes TJ, van Lieshout MH, van't Veer C, et al. Role of nucleotide-binding oligomerization domain-containing (NOD) 2 in host defense during pneumococcal pneumonia [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0145138-e0145148.

(2021-01-18 收稿 2025-03-05 修回)