DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0518　　**文章编号** 1671-8852(2025)02-0160-06

川陈皮素通过调控内质网应激减轻脓毒症急性肺损伤

刘世平[1]　张云龙[1]　邹丽绢[1]　王慧娟[1]　潘明亮[1]　竹　雪[1]　张召才[2]　詹丽英[1]
[1]武汉大学人民医院重症医学科　湖北　武汉　430060；
[2]浙江大学医学院附属第二医院重症医学科/浙江省急危重症临床医学研究中心
浙江　杭州　310009

摘要　目的：探讨川陈皮素减轻脓毒症急性肺损伤的作用机制。方法：雄性C57BL/6小鼠随机分为Sham组、CLP组和CLP+NOB（川陈皮素）组。所有小鼠术后24 h取肺组织，HE染色观察肺组织病理形态及Smith评分；计算肺组织湿重干重比（W/D）；蛋白质免疫印迹法检测肺组织中内质网应激蛋白IRE1的表达水平。小鼠肺泡巨噬细胞（MHS）分为PBS组、LPS组和LPS+NOB组。流式细胞术检测巨噬细胞M1极化；使用DCFH-DA荧光探针检测细胞中活性氧（ROS）水平；酶联免疫吸附试验（ELISA）检测细胞上清液中炎症因子IL-6和TNF-α的含量。结果：与Sham组小鼠比较，CLP组小鼠肺组织损伤程度加重，Smith评分及W/D显著升高，肺组织中内质网应激蛋白IRE1的表达水平显著升高（$P<0.05$）；与CLP组比较，CLP+NOB组小鼠肺组织损伤程度减轻，Smith评分及W/D显著下降，肺组织内质网应激蛋白IRE1表达水平显著降低（$P<0.05$）。细胞实验结果显示：与PBS比较，LPS组MHS细胞向M1极化增加，炎症因子和ROS产生显著增多（$P<0.05$）；而与LPS组比较，LPS+NOB组MHS细胞向M1极化显著减少，炎症因子和ROS水平降低（$P<0.05$）。结论：川陈皮素可能通过调控内质网应激减轻小鼠脓毒症急性肺损伤。

关键词　脓毒症；急性肺损伤；川陈皮素；内质网应激
中图分类号　R34
文献标识码　A　　**开放科学（资源服务）标识码（OSID）：**

Nobiletin alleviates sepsis-induced acute lung injury by regulating endoplasmic reticulum stress

LIU Shiping[1], ZHANG Yunlong[1], ZOU Lijuan[1], WANG Huijuan[1], PAN Mingliang[1], ZHU Xue[1], ZHANG Zhaocai[2], ZHAN Liying[1]
[1]Dept. of Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China; [2]Dept. of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine & Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Emergency and Critical Care Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang, China

Abstract

Objective: To investigate the mechanism of Nobiletin in alleviating sepsis-induced acute lung injury. **Methods:** Male C57BL/6 mice were randomly divided into three groups: the Sham group, the

课题来源：国家重点研发计划项目（编号：2021YFC2501800）；国家自然科学基金资助项目（编号：82272226）；武汉市知识创新专项项目（编号：2023020201010165）；武汉大学人民医院交叉创新人才项目（编号：JCRCZN-2022-017）
作者简介：刘世平，女，1998—，医学硕士生，主要从事急性肺损伤相关研究，E-mail:liushiping@whu.edu.cn
通信作者：詹丽英，女，1971—，医学博士，主任医师，主要从事ARDS临床及机制研究，E-mail:zhanliying@whu.edu.cn

CLP group, and the CLP+NOB (Nobiletin) group. Lung samples were collected 24 hours after modeling, and the pathological morphology of the lung tissue was observed and scored using HE staining. Additionally, the wet-to-dry weight ratio was calculated. Western Blot was used to detect the levels of the endoplasmic reticulum stress protein IRE1 in lung tissue. Mouse alveolar macrophages (MHS) were divided into three groups: the PBS group, the LPS group, and the LPS+NOB group. Flow cytometry was used to detect the level of M1-like macrophages, the level of reactive oxygen species (ROS) was detected using the DCFH-DA fluorescence probe, and the levels of inflammatory factors IL-6 and TNF-α in the cell supernatant were assessed by ELISA. **Results:** Compared with the Sham group, the CLP group exhibited severe lung tissue injury, significant increases in Smith score and lung wet-to-dry weight ratio, and remarkably elevated protein levels of the endoplasmic reticulum stress protein IRE1 in lung tissue ($P<0.05$). Compared with the CLP group, the CLP+NOB group showed remarkable alleviation of lung tissue injury, notable reductions in Smith score and lung wet-to-dry weight ratio, and decreased levels of endoplasmic reticulum stress protein IRE1 in lung tissue ($P<0.05$). Results of the cell experiment showed that, compared with the PBS group, the LPS group exhibited increased levels of M1-like macrophages, elevated levels of ROS, and increased levels of inflammatory factors ($P<0.05$). Compared with the LPS group, the LPS+NOB group exhibited inhibition polarization of MHS macrophages to M1, and reduced levels of ROS and inflammatory factors ($P<0.05$). **Conclusion:** Nobiletin can alleviate sepsis-induced acute lung injury in mice, potentially through its mechanism of regulating endoplasmic reticulum stress.

Key Words　Sepsis; Acute Lung Injury; Nobiletin; Endoplasmic Reticulum Stress

脓毒症是机体对感染的免疫反应失调所致的危及生命的器官功能障碍[1]。随着脓毒症的进展，大量炎症因子释放导致肺泡上皮屏障功能受损，进而造成弥漫性肺间质及肺泡水肿，即为脓毒症诱导的急性肺损伤（sepsis-induced acute lung injury，SI-ALI）[2]。急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）是 ALI 进展中最严重的阶段，是多器官功能障碍综合征（multiple organ dysfunction syndrome，MODS）中最早出现的器官功能障碍，也是导致脓毒症死亡率增加的重要因素[3]。内质网负责脂质和蛋白质的生物合成，并为修饰和折叠新生的整合膜蛋白和分泌蛋白提供了重要的场所。病理刺激内质网内错误折叠或未折叠蛋白质集聚的过程称为内质网应激（endoplasmic reticulum stress，ER Stress）[4]。内质网应激是脓毒症急性肺损伤发病进程中的重要机制，未折叠蛋白反应（unfolded protein response，UPR）中的 IRE1（inositol-requiring enzyme 1）是其加重脓毒症急性肺损伤的重要因素[5]。

川陈皮素（nobiletin，NOB）是从柑橘皮中分离出来的一类多甲氧基黄酮，黄酮类物质具有减少细胞凋亡、抗炎和抗氧化等生物学效应，可用于免疫系统、内分泌和肿瘤等疾病的预防和治疗[6]。已有研究[7]表明川陈皮素对急性肺损伤具有良好的治疗作用。然而川陈皮素在脓毒症诱导的急性肺损伤中的作用机制尚不明确，因此本研究旨在探讨川陈皮素对脓毒症急性肺损伤的影响及作用机制。

1　材料与方法

1.1　实验材料

1.1.1　*实验动物*　5 周龄 SPF 级 C57BL/6 小鼠 30 只，体质量为 20～25 g，购自鼠来宝生物科技有限公司，在武汉大学人民医院实验动物中心的 SPF 环境中适应性饲养 1 周，提供标准食物和水。所有实验程序严格按照中国实验动物管理立法规定进行，该实验经武汉大学人民医院动物研究伦理委员会批准（WDRM NO 20230406A，Date：2023-04-16）。

1.1.2　*实验细胞*　MHS 细胞由武汉大学细胞典藏中心提供，培养于含有 10% 胎牛血清、5% 双抗、10%β-巯基乙醇的 RPMI 1640 细胞培养基中，培养环境为 37 ℃、5% CO_2。

1.1.3　*主要药物、试剂及仪器*　NOB 购自上海麦克林生化科技股份有限公司，胎牛血清购自普诺赛公司，RPMI 1640 培养基购自上海源培生物科技股份有限公司，胰酶购自武汉塞维尔生物科技有限公

司,IRE1抗体购自武汉爱博泰克生物技术公司,β-actin抗体和二抗山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)购自Affinity生物技术公司,LPS购自北京索莱宝公司,ELISA试剂盒购自深圳达科为技术股份有限公司,ROS试剂盒购自碧云天生物技术有限公司。流式细胞仪贝克曼;激光扫描共聚焦显微镜、光学显微镜(日本OLYMPUS公司);Thermo-max酶标仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)、蛋白电泳仪、转膜仪(美国Bio-Rad公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 小鼠脓毒症急性肺损伤模型构建 先对CLP组和CLP+NOB组小鼠行麻醉处理,即按每克体质量10 μL(10 μL/g)的剂量经腹腔注射0.6%戊巴比妥钠,然后采用盲肠结扎穿孔法(CLP)构建SI-ALI小鼠模型,将小鼠仰卧固定于实验台,腹部手术区域行消毒和剃毛处理,无菌条件下沿小鼠腹中线稍靠右处作一手术切口,经切口进入腹腔并分离回盲部,用丝线将回盲部结扎穿孔。CLP+NOB组在CLP造模前用NOB预处理,连续7 d每日腹腔注射NOB(10 mg/kg)。Sham组和CLP组小鼠造模前均用等体积NOB溶剂预处理,处理方式与CLP+NOB组腹腔注射NOB相同。Sham组小鼠采用假手术处理。造模24 h后取材并进行指标检测。

1.2.2 细胞模型构建 LPS+NOB组细胞中先加入20 μmol/L NOB预处理2 h[8],PBS组和LPS组细胞加入等体积NOB溶剂预处理2 h,随后用1 μg/mL的LPS处理LPS组和LPS+NOB组细胞,等体积PBS处理PBS组细胞。细胞处理24 h后收取样本并进行检测。

1.2.3 肺组织病理学及Smith评分 将右肺上叶置于多聚甲醛固定、包埋和切片后进行苏木精-伊红(H&E)染色,光镜下观察肺组织病理变化并进行Smith评分。每只动物选取10个高倍镜视野,根据肺水肿、肺泡和间质炎症、肺泡和间质出血、肺不张和肺透明膜形成情况分别进行0~4分半定量分析。正常为0分,病变范围<25%为1分,25%≤病变范围<50%为2分,50%≤病变范围<75%为3分,病变范围≥75%为4分,总评分为上述各项之和。

1.2.4 肺组织湿/干重比(W/D)评估肺水肿程度 取左上肺叶在纸上轻轻沾干多余水分,立即称重获得湿重,然后将肺组织放入60 ℃烘箱干燥48 h后取出,再次测量获得干重,计算肺的W/D比。

1.2.5 蛋白质免疫印迹检测肺组织内质网应激蛋白IRE1 取小鼠肺组织20 mg,将组织块放入预冷的PBS洗涤,去除血渍,加入适量RIPA裂解液后置于研磨仪进行低温匀浆,匀浆液转移至1.5 mL离心管中,振荡混匀,冰浴30 min,离心取上清液,使用BCA法测定蛋白浓度。配置12%SDS凝胶,样品均匀加入相应孔后开始进行电泳,条件先设定至80 V,分离胶时设为120 V。恒流200 mA,90 min转移至PVDF膜。转膜完毕后用5%脱脂牛奶封闭1 h,4 ℃摇床孵育IRE1、β-actin一抗过夜。次日使用20%TBST洗膜,室温下孵育二抗1 h,洗涤3次后使用ECL化学发光法显色,并进行定量分析。

1.2.6 流式细胞术检测巨噬细胞M1极化 每个样品取100 μL待测细胞,加入PE抗小鼠CD86抗体,4 ℃避光孵育30 min,然后离心弃上清,用预冷的PBS洗涤后再离心弃上清,并用300 μL PBS重悬细胞,在1 h内用流式细胞仪检测M1型巨噬细胞标志物CD86的表达。

1.2.7 MHS细胞ROS水平检测 将MHS巨噬细胞以每孔1×10^6个/mL的密度接种于6孔板中,用活性氧阳性对照刺激细胞9 h,然后去除培养液,加入用无血清培养基稀释好的DCFH-DA放入37 ℃细胞培养箱孵育染色20 min,无血清培养基洗涤细胞3次,用共聚焦显微镜观察荧光强弱,并采用Image-J软件分析平均荧光强度。

1.2.8 酶联免疫吸附试验检测IL-6、TNF-α 将MHS细胞接种6孔板中,待细胞大部分贴壁后,将细胞上清液吸出作待测样本。设置标准品孔、空白孔、样本孔,标准品孔和样本孔分别加入标准品和样本后,加入辣根过氧化酶(HRP)标记的检测抗体,置于培养箱孵育60 min,孵育后弃液洗涤,加入显色液和终止液后于450 nm波长处的光密度(OD)值,通过绘制标准曲线求出上清液中IL-6和TNF-α的含量。

1.3 统计学分析 采用SPSS 26.0软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用LSD-t检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠肺组织病理变化及肺损伤评分 HE染色结果表明,与Sham组相比,CLP组小鼠出现明显肺水肿,肺泡和间质出血加重,炎性细胞浸润增多

（图 1A）。然而经过 NOB 预处理后，急性肺损伤病理变化明显减轻，并降低了肺损伤评分（$P<0.05$）（图 1A、1B）。与 CLP 组相比，CLP＋NOB 组小鼠肺湿干重比明显下降（$P<0.05$）（图 1C）。这些结果证明，在组织病理层面，川陈皮素能改善脓毒症急性肺损伤。

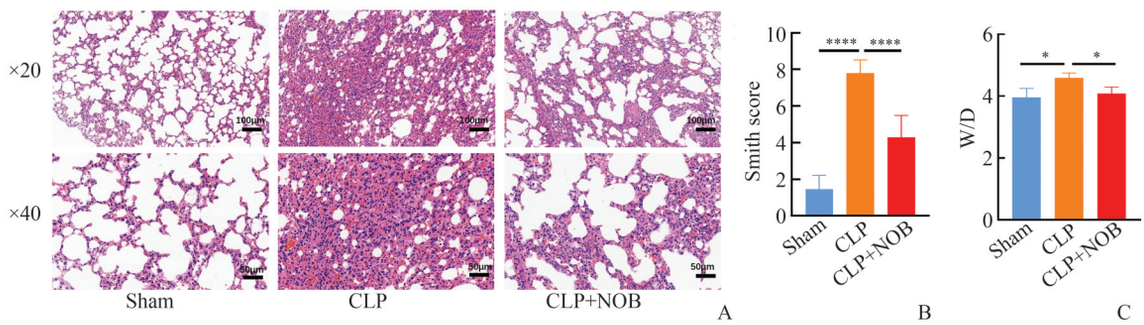


图 1　各组小鼠肺组织病理形态变化、肺损伤评分、肺湿干重比

A. 各组小鼠肺组织 HE 染色病理结果；B. 各组小鼠肺损伤 Smith 评分；C. 各组小鼠肺湿/干重比（W/D）。$^{*}P<0.05$，$^{****}P<0.000\,1$

2.2　小鼠肺组织中内质网应激相关蛋白 IRE1 蛋白表达　与 Sham 组相比，CLP 组小鼠肺组织中 IRE1 蛋白表达明显升高（$P<0.05$）；与 CLP 组相比，CLP＋NOB 组小鼠肺组织中 IRE1 蛋白表达明显降低（$P<0.05$）（图 2）。

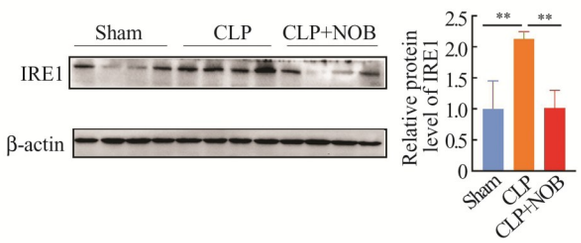


图 2　蛋白质免疫印迹检测各组小鼠肺组织内质网应激蛋白 IRE1 表达

$^{**}P<0.01$

2.3　各组 MHS 巨噬细胞中 M1 细胞的比例变化　在 LPS 诱导的 MHS 巨噬细胞中，M1 型巨噬细胞的占比增加（$P<0.05$）。与 LPS 组 M1 型巨噬细胞（24.184%）比较，NOB 干预组 M1 型巨噬细胞的比例下降至 6.298%（$P<0.05$）（图 3）。

2.4　各组 MHS 巨噬细胞中炎症因子 IL-6、TNF-α 和 ROS 比较　与 PBS 对照组巨噬细胞相比，LPS 组巨噬细胞 IL-6、TNF-α、ROS 水平升高（$P<0.05$）。经 NOB 处理后，LPS 组巨噬细胞 IL-6、TNF-α、ROS 水平降低（$P<0.05$）（图 4A、4B）。

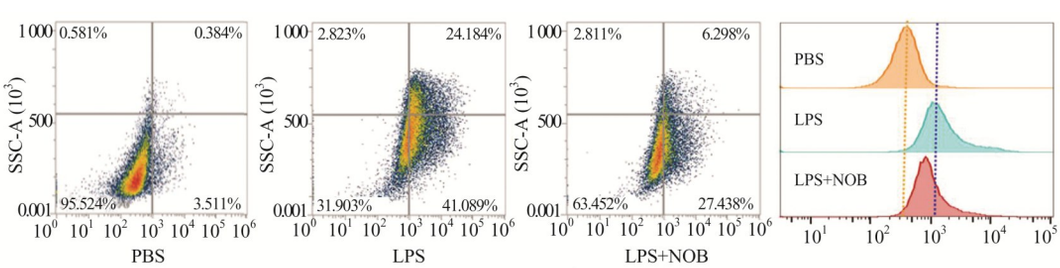


图 3　各组 MHS 巨噬细胞 M1 极化

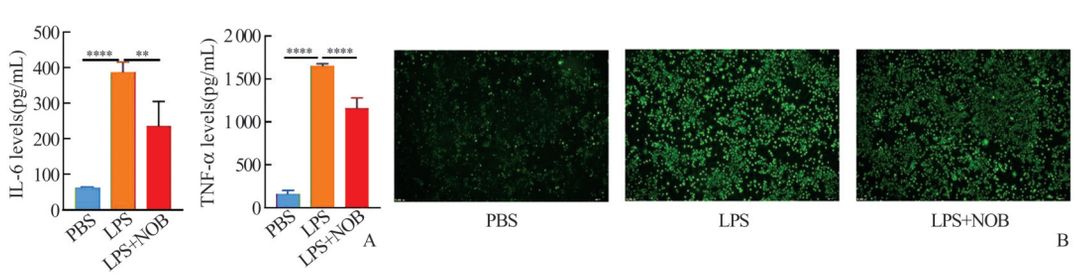


图 4　各组 MHS 巨噬细胞炎症因子和 ROS 水平

A. ELISA 检测各组 MHS 巨噬细胞 IL-6 和 TNF-α 水平；B. 激光扫描共聚焦显微镜下观察各组 MHS 巨噬细胞 ROS 荧光强度。$^{**}P<0.01$，$^{****}P<0.000\,1$

3 讨论

脓毒症引起的急性全身炎症反应导致一系列病理变化是ALI/ARDS的主要病因,也是除了肺炎外最常见的ARDS发病原因[9]。炎症反应和氧化应激是脓毒症急性肺损伤的重要发病机制[10]。研究[11]证明,抑制巨噬细胞M1极化和氧化应激可改善急性肺损伤。此外,氧化应激产物ROS可直接通过诱导M1极化加重组织损伤,而减少细胞内ROS水平可抑制巨噬细胞M1极化,进而减轻急性肺损伤[12]。川陈皮素具有抗炎和抗氧化的作用[13-14]。在骨骼肌衰老模型中川陈皮素通过增强自噬和线粒体功能,进而减少ROS产生,并抑制炎症反应和细胞凋亡[15]。前期有研究[7]证明,川陈皮素具有改善急性肺损伤的重要作用,可通过激活SLC7A11/GPX4通路改善中暑诱导的肺上皮细胞铁死亡。已有研究[16]表明,在脂多糖诱导的急性肺损伤中,川陈皮素通过抑制NF-κB通路减轻急性肺损伤的炎症反应。然而川陈皮素在脓毒症急性肺损伤中的作用是否涉及其他机制尚不明确。

我们通过CLP法和LPS诱导MHS巨噬细胞分别构建SI-ALI的体内和体外模型。在动物试验中,研究结果表明CLP组小鼠肺泡上皮屏障功能受损,大量炎性细胞渗出,肺湿干重比上升。然而,相较于CLP组小鼠,经NOB干预的NOB+CLP组小鼠肺组织损伤程度显著减轻,炎性细胞减少,肺湿干重比显著下降。体外实验结果显示,与LPS组巨噬细胞相比,NOB干预组巨噬细胞M1极化、ROS、炎症因子均显著减少。这表明川陈皮素能抑制炎症和氧化应激,进而保护肺泡上皮屏障功能,减轻肺水肿严重程度。

目前研究证明内质网应激在急性肺损伤中具有重要作用[5,17]。在病理条件下,如炎症和氧化应激状态,细胞通过UPR通路启动内质网应激,而持续的内质网应激诱导细胞凋亡,破坏肺泡上皮屏障功能。血红素加氧酶(heme oxygenase-1,HO-1)可以通过UPR通路抑制内质网应激,进而减少脓毒症急性肺损伤的细胞凋亡[18]。内质网应激是LPS诱导炎症的关键启动子,内质网应激抑制剂4-苯基丁酸(4-phenyl butyric acid,4-PBA)可减少炎症因子释放,避免过度的炎症反应加剧急性肺损伤[17]。

我们采用Western Blot法检测SI-ALI小鼠肺组织中内质网应激蛋白IRE1的表达水平,结果显示IRE1蛋白表达显著增加,而NOB干预组小鼠IRE1蛋白表达相对减少。这提示川陈皮素改善脓毒症急性肺损伤的机制可能与减轻内质网应激有关。

然而,我们的研究仍然存在局限性。内质网在维持内环境稳态中发挥重要作用,其具体保护机制较为复杂。在此研究中,我们仅验证了川陈皮素对脓毒症急性肺损伤具有保护作用,并且可能与内质网应激有关,然而川陈皮素调控内质网应激的具体作用机制我们尚未探究清楚。因此,进一步探明川陈皮素对内质网应激调控机制,有利于完善对脓毒症急性肺损伤机制研究。

综上所述,我们的研究证明了川陈皮素对改善脓毒症急性肺损伤具有重要作用,并且与减轻内质网应激有关。通过靶向调控内质网应激以改善SI-ALI患者预后,为寻找ALI/ARDS有效治疗策略提供重要线索。

参考文献

[1] Seymour C W, Liu V X, Iwashyna T J, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 762-774.

[2] Guillamat-Prats R, Camprubí-Rimblas M, Bringué J, et al. Cell therapy for the treatment of sepsis and acute respiratory distress syndrome[J]. Ann Transl Med, 2017, 5(22): 446.

[3] Jiao Y, Zhang T, Zhang C M, et al. Exosomal miR-30d-5p of neutrophils induces M1 macrophage polarization and primes macrophage pyroptosis in sepsis-related acute lung injury[J]. Crit Care, 2021, 25(1): 356.

[4] Yao R Q, Ren C, Xia Z F, et al. Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: A potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles[J]. Autophagy, 2021, 17(2): 385-401.

[5] Huang C Y, Deng J S, Huang W C, et al. Attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury by hispolon in mice, through regulating the TLR4/PI3K/Akt/mTOR and Keap1/Nrf2/HO-1 pathways, and suppressing oxidative stress-mediated ER stress-induced apoptosis and autophagy[J]. Nutrients, 2020, 12(6): 1742.

[6] Cajas Y N, Cañón-Beltrán K, Ladrón de Guevara M, et al. Antioxidant nobiletin enhances oocyte maturation and subsequent embryo development and quality[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5340.

[7] Chen H, Xie W D, Peng Z L, et al. Nobiletin ameliorates heatstroke-induced acute lung injury by inhibiting

ferroptosis *via* p53/slc7a11 pathway[J]. Shock, 2024, 61(1): 105-111.
[8] Murata T, Ishiwa S, Lin X, et al. The *Citrus* flavonoid, nobiletin inhibits neuronal inflammation by preventing the activation of NF-κB[J]. Neurochem Int, 2023, 171: 105613.
[9] Huang X, Zhang R, Fan G, et al. Incidence and outcomes of acute respiratory distress syndrome in intensive care units of mainland China: A multicentre prospective longitudinal study [J]. Crit Care, 2020, 24 (1): 515.
[10] Zhang J, Zheng Y P, Wang Y, et al. YAP1 alleviates sepsis-induced acute lung injury *via* inhibiting ferritinophagy-mediated ferroptosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 884362.
[11] Fernández A, Ordóñez R, Reiter R J, et al. Melatonin and endoplasmic reticulum stress: Relation to autophagy and apoptosis[J]. J Pineal Res, 2015, 59(3): 292-307.
[12] Li X, Xiao C, Yuan J, et al. Rhein-attenuates LPS-induced acute lung injury *via* targeting NFATc1/Trem2 axis[J]. Inflamm Res, 2023, 72(6): 1237-1255.
[13] Yang X S, Deng Y D, Tu Y L, et al. Nobiletin mitigates NAFLD *via* lipophagy and inflammation[J]. Food Funct, 2022, 13(19): 10186-10199.
[14] Wang Z Q, Yang B, Chen X P, et al. Nobiletin regulates ROS/ADMA/DDAHII/eNOS/NO pathway and alleviates vascular endothelium injury by iron overload [J]. Biol Trace Elem Res, 2020, 198(1): 87-97.
[15] Wang H H, Sun Y N, Qu T Q, et al. Nobiletin prevents *D*-galactose-induced C2C12 cell aging by improving mitochondrial function[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (19): 11963.
[16] Li W F, Zhao R Q, Wang X M, et al. Nobiletin-ameliorated lipopolysaccharide-induced inflammation in acute lung injury by suppression of NF-κB pathway *in vivo* and *vitro*[J]. Inflammation, 2018, 41(3): 996-1007.
[17] Zeng M C, Sang W H, Chen S, et al. 4-PBA inhibits LPS-induced inflammation through regulating ER stress and autophagy in acute lung injury models[J]. Toxicol Lett, 2017, 271: 26-37.
[18] Chen X Z, Wang Y L, Xie X, et al. Heme oxygenase-1 reduces sepsis-induced endoplasmic reticulum stress and acute lung injury[J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 9413876.

(2024-07-10 收稿)
编辑　沈建国

(上接第 146 页)

[9] Kim D M, Seo J W, Kim Y, et al. Eosinophil-mediated lung inflammation associated with elevated natural killer T cell response in COVID-19 patients [J]. Korean J Intern Med, 2022, 37(1): 201-209.
[10] Crosby C M, Kronenberg M. Tissue-specific functions of invariant natural killer T cells [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(9): 559-574.
[11] Bourgeois E A, Levescot A, Diem S, et al. A natural protective function of invariant NKT cells in a mouse model of innate-cell-driven lung inflammation [J]. Eur J Immunol, 2011, 41(2): 299-305.
[12] Zhao L, Gao X, Bai H, et al. The important role of dendritic cell (DC) in iNKT-mediated modulation of NK cell function in chlamydia pneumoniae lung infection [J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 4742634.
[13] Shekhar S, Joyee A G, Gao X, et al. Invariant natural killer T cells promote T cell immunity by modulating the function of lung dendritic cells during chlamydia pneumoniae infection [J]. J Innate Immun, 2015, 7(3): 260-274.
[14] Shekhar S, Joyee A G, Gao X, et al. Invariant NKT cells preferentially modulate the function of CD8 alpha^{+} dendritic cell subset in inducing type 1 immunity against infection [J]. J Immunol, 2010, 184(4): 2095-2106.
[15] Wang L, Wang T, Li H, et al. Receptor interacting protein 3-mediated necroptosis promotes lipopolysaccharide-induced inflammation and acute respiratory distress syndrome in mice [J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0155723.

(2024-07-07 收稿)
编辑　孙孝云