DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0033　　**文章编号** 1671-8852(2025)12-1552-07

脂多糖通过CCR5促进炎症细胞迁移加剧小鼠急性肺损伤

张睿昱　雷雨溪　刘　智　赵东赤
武汉大学中南医院儿科　湖北　武汉　430071

摘要　目的：探讨趋化因子受体5(CCR5)在脂多糖(LPS)诱导小鼠急性肺损伤中的作用机制。方法：从GEO数据库下载基因集，用R软件分析CCR5及相应配体的差异表达水平。采用气管滴注LPS制备急性肺损伤小鼠模型。24 h后取材，HE染色观察肺组织病理形态并评分，计算肺组织湿重干重比；瑞氏-吉姆萨染色观察各组小鼠肺泡灌洗液(BALF)中炎症细胞数量，qRT-PCR与Western Blot法检测肺组织中CCR5 mRNA与蛋白质表达水平。构建细胞炎症模型，Western Blot法检测CCR5蛋白表达情况，体外进行划痕实验用以观察巨噬细胞的迁移能力。结果：转录组分析(GSE18341数据集，n=16)显示，LPS诱导的急性肺损伤模型中，幼年(21 d)及成年(16周)小鼠肺组织CCR5及其配体表达均显著上调(P<0.05)，提示CCR5信号通路在肺损伤发病机制中的关键作用。在动物模型中，与对照组相比，LPS可引起小鼠肺损伤，肺湿/干重比明显升高，BALF中炎性细胞数目增加，肺组织中CCR5 mRNA及蛋白表达增加(P<0.05)；与LPS组相比，马拉维若(Maraviroc)可缓解LPS诱导的小鼠肺组织损伤，降低肺湿/干重比，BALF中炎性细胞数量减少。体外抑制巨噬细胞CCR5可降低LPS诱导的巨噬细胞迁移。结论：CCR5参与LPS诱导的小鼠急性肺损伤，CCR5抑制剂马拉维若可以抑制肺泡巨噬细胞迁移，减轻急性肺损伤。

关键词　CCR5；急性肺损伤；细胞迁移
中图分类号　R725.6
文献标识码　A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Lipopolysaccharide exacerbates acute lung injury in mice by promoting the migration of inflammatory cells via the CCR5 pathway

ZHANG Ruiyu, LEI Yuxi, LIU Zhi, ZHAO Dongchi
Department of Pediatrics, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the role of CCR5 in acute lung injury (ALI) induced by lipopolysaccharide (LPS) in mice. **Methods:** Gene sets were obtained from the GEO database, and the differential expression of CCR5 and its ligands was analyzed using R software. An acute lung injury model was created in mice through tracheal instillation of LPS. After 24 hours, samples were collected for HE staining to assess the pathological changes in lung tissue and to score them. The wet/dry weight ratio of lung tissue was calculated, and Wright-Giemsa staining was used to evaluate the number of inflammatory cells in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) from each group of mice. The qRT-PCR and Western blot techniques were employed to measure the expression levels of CCR5 mRNA and protein in lung tissue. A cellular inflammation model was also developed, and Western Blot was used to as-

作者简介：张睿昱，男，1994—，医学硕士生，主要从事新生儿疾病及儿童呼吸道病毒与免疫研究，E-mail: 252764398@qq.com
通信作者：赵东赤，男，1964—，主任医师，教授，主要从事儿童呼吸道病毒感染与免疫研究，E-mail: zhao_wh2004@hotmail.com

sess CCR5 protein expression. Additionally, a scratch assay was performed *in vitro* to evaluate the migration ability of macrophages. **Results:** Bioinformatic analysis of the GSE18341 dataset (n=16) revealed significant upregulation of CCR5 and its cognate ligands in lung tissues from both juvenile (21-day-old) and adult (16-week-old) mice following LPS-induced acute lung injury (P<0.05). These findings demonstrated a critical role for CCR5 signaling in the pathogenesis of pulmonary injury. In our animal models, comparative analysis showed LPS exposure resulted in lung injury in mice, significantly increasing the wet/dry weight ratio and the number of inflammatory cells in BALF, along with elevated CCR5 mRNA and protein levels in lung tissue (P<0.05). Treatment with Maraviroc reduced LPS-induced lung damage, lowered the wet/dry weight ratio, and decreased inflammatory cell counts in BALF compared with the LPS group. *In vitro*, inhibiting CCR5 in macrophages diminished their migration in response to LPS. **Conclusion:** CCR5 is implicated in LPS-induced acute lung injury in mice, and the CCR5 inhibitor Maraviroc can reduce the migration of alveolar macrophages, thereby mitigating acute lung injury.

Key Words　CCR5; Acute Lung Injury; Cell Migration

急性肺损伤(acute lung injury，ALI)与急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome，ARDS)是致死性的肺部炎性疾病。ALI和ARDS的定义包括双肺浸润改变，氧合指数(PaO_2/FiO_2)降低等[1]。根据氧合指数将急性肺损伤归类于轻度ARDS(PaO_2/FiO_2=200～300 mmHg)[2]。急性肺损伤可由多种肺内外因素引起，包括感染如病毒或细菌性肺炎、脓毒症和吸入性肺损伤[3]。根据柏林定义，儿童ARDS发病率为1.8%～3.0%，死亡率为17%～20.0%不等[4-5]，实际发病率可能更高。因此，积极寻找新的药物作用靶点和开发安全有效的治疗方法对于改善儿童ALI患者的预后至关重要。

趋化因子及其相应的受体在调节炎症和免疫反应中起着至关重要的作用，尤其在内环境平衡受到破坏时[6]。CCR5是一种G蛋白偶联受体，在免疫细胞募集到炎症部位中发挥关键作用[7]。CCR5天然配体为CCL3、CCL4和CCL5，这些配体不仅对CCR5阳性免疫细胞具有趋化作用，还能够激活该受体[8]。越来越多研究[9-10]表明CCR5广泛参与肺部疾病发生发展过程。CCR5在LPS诱导的ALI作用机制尚未完全阐明，本研究旨在探讨CCR5在ALI中作用以及潜在的机制。

1　材料与方法

1.1　实验材料

1.1.1　*实验动物*　4～6周龄SPF级C57BL/6J小鼠30只，体质量约为14～20 g，购于赛业(苏州，中国)生物科技有限公司，在武汉大学实验动物中心的SPF环境中饲养，提供标准食物和水。该实验经武汉大学动物伦理委员会批准(No. WP20240088)。

1.1.2　*主要试剂*　脂多糖(LPS)、HRP标记山羊抗兔IgG(H+L)购买于碧云天生物(上海，中国)。细胞培养试剂由普诺赛(武汉，中国)提供。RNA逆转录试剂及qPCR SYBR预混液购买于赛维尔生物(武汉，中国)。吉姆萨染液购买于索莱宝生物(北京，中国)。CCR5抗体购买于巴傲得生物(南京，中国)。马拉维若(Maraviroc，Mvc，CCR5拮抗剂)购买于MCE生物(新泽西，美国)。

1.2　实验方法

1.2.1　*ALI小鼠模型构建*　将30只雄性C57BL/6J小鼠随机分为正常组、LPS组及LPS+Mvc组，每组10只。LPS组通过气管滴注LPS (3 $mg•kg^{-1}$)制作ALI模型，LPS+Mvc在LPS诱导前半小时予以马拉维若灌胃给药。于造模后24 h予以安乐死。

1.2.2　*肺组织HE染色及肺损伤评分*　取右肺组织，石蜡包埋后制备切片，HE染色，光镜下观察肺组织病理学改变。根据美国胸科协会提出的评分法[11]选取5个不同区域在高倍视野下(×200)观察评分。

1.2.3　*肺组织湿/干重比*　解剖后取新鲜的肺组织，立即称取重量记为湿重，后放于1.5 mL EP管置于60 ℃恒温箱中72 h，干燥后称重。计算湿重/干重值。

1.2.4　*qRT-PCR*　用TRIzol试剂从肺组织中提取总RNA，并测定其浓度。逆转录合成cDNA后进行实时荧光定量PCR检测。采用$\Delta\Delta Ct$法计算相对mRNA水平。

1.2.5　*蛋白质免疫印迹检测*　从组织中提取蛋白

后使用BCA蛋白检测试剂盒测定蛋白浓度。使用10%SDS凝胶电泳分离,再电转到PVDF膜上。用5%脱脂牛奶封闭后4 ℃孵育一抗过夜。用TBST洗涤后,室温下孵育二抗,洗涤后使用ECL对蛋白质条带进行检测。

1.2.6 细胞培养及划痕实验 小鼠单核巨噬细胞白血病细胞(RAW264.7细胞)培养在含有10%胎牛血清(FBS)的高糖DMEM中。在37 ℃和5%CO_2的培养箱中培养直到细胞达到80%融合。然后用无菌枪头对细胞进行划痕处理,予以LPS及马拉维若刺激。在倒置显微镜(Olympus)下捕获24 h的图像。通过与0 h划痕面积相比表示为细胞迁移的程度。

1.2.7 瑞氏-吉姆萨染色 离心后的肺泡灌洗液细胞重悬后用4%多聚甲醛固定,进行瑞氏-吉姆萨染色,在光镜下观察。

1.2.8 GEO转录组获取及差异基因分析 以“acute lung injury”作为检索词,进入美国国立生物中心的GEO数据库(www.ncbi.nlm.nih.gov/geo)中搜索已公布的转录组数据集。数据来源GSE18341中的16个样本,基于R语言limma包进行处理表达谱芯片数据的表达差异。将过滤条件设定为$\log_2$FC>0.5(FC为差异倍数)、P<0.05。

1.2.9 统计学分析 所有数据均用GraphPad Prism 10分析处理,表示为均数±标准差($\bar{x}\pm s$)。两组间的差异采用非配对t检验,多组间的差异比较采用单因素方差分析。P<0.05被视为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 转录组分析揭示急性肺损伤CCR5及配体差异表达 为了确定CCR5及其相应配体在急性肺损伤中的作用,我们从GEO数据库选取16个样本肺总mRNA(GSE号为GSE18341)用以差异表达分析。结果表明,与同龄对照组相比,LPS刺激后幼年小鼠(21 d)肺部CCL3、CCL4及CCL5基因表达上调明显(P<0.05),CCR5表达整体呈上调趋势(如图1A)。在LPS刺激成年鼠中(16周),CCR5与其配体亦上调明显(如图1B)。这些结果表明,CCR5及其配体与LPS诱导的急性肺损伤密切相关。

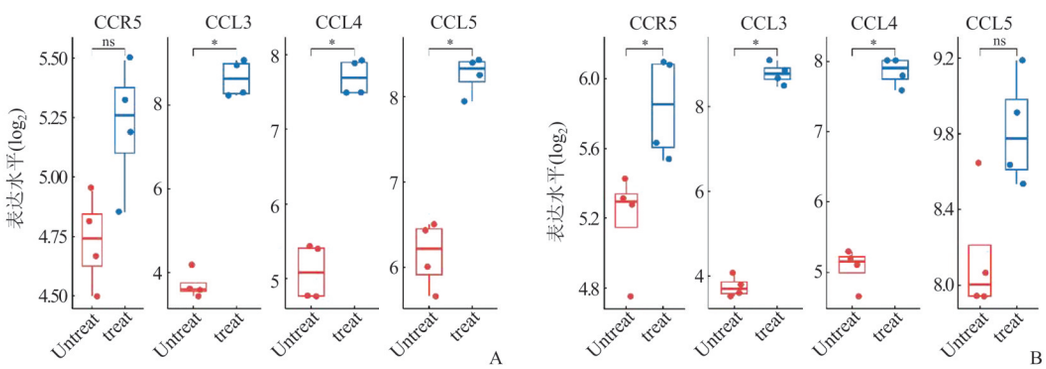


图1 对照组小鼠与LPS刺激小鼠肺组织CCR5等相关基因差异表达水平

A. CCR5、CCL3、CCL4及CCL5基因在幼年小鼠(21 d)不同处理下差异表达水平;B. CCR5、CCL3、CCL4及CCL5基因在成年小鼠(16周)不同处理下差异表达水平。ns:P>0.05,*P<0.05。

2.2 急性肺损伤小鼠肺部CCR5表达升高 为了验证CCR5在ALI中的作用,我们构建了LPS诱导的小鼠模型。通过Western Blot检测小鼠肺组织中CCR5蛋白的表达水平,结果显示LPS组CCR5蛋白表达水平高于对照组,差异具有统计学意义(图2A,P<0.05)。qRT-PCR结果显示LPS组小鼠肺组织CCR5 mRNA水平高于对照组(图2B,P<0.05)。

2.3 马拉维若减轻小鼠急性肺损伤病理损伤 使用马拉维若来抑制CCR5通路,观察其对LPS引起的急性肺损伤的影响。小鼠经LPS刺激后,24 h取肺组织行病理检查,肉眼及HE染色结果见图3A、3B。LPS刺激后小鼠肺组织出血肿胀明显,部分肺泡腔正常结构遭到破坏,肺泡壁明显增厚,肺泡和间质中可见红细胞及大量炎症细胞浸润。予以马拉维若预处理后,LPS引起的鼠肺组织的损伤得到大幅度改善,肺湿/干重比及损伤评分也随之降低(图3C,P<0.05)。

2.4 马拉维若减少鼠肺泡灌洗液炎症细胞数量 取各组小鼠的肺泡灌洗液,瑞氏-吉姆萨染色检测马拉维若对急性肺损伤炎症细胞浸润影响。结果如图4所示,马拉维若处理后的鼠肺泡灌洗液中炎症细胞

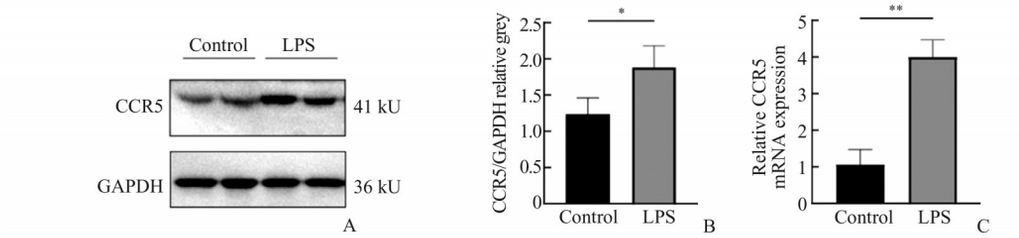


图 2　对照组与 LPS 组小鼠肺组织 CCR5 蛋白、mRNA 相对表达量

A. Western Blot 检测小鼠肺组织中 CCR5 的蛋白表达水平；B. CCR5 蛋白条带灰度值量化分析；C. 肺组织中 CCR5 mRNA 的相对表达量。$n=3$，数据结果用均数±标准差表示。$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$。

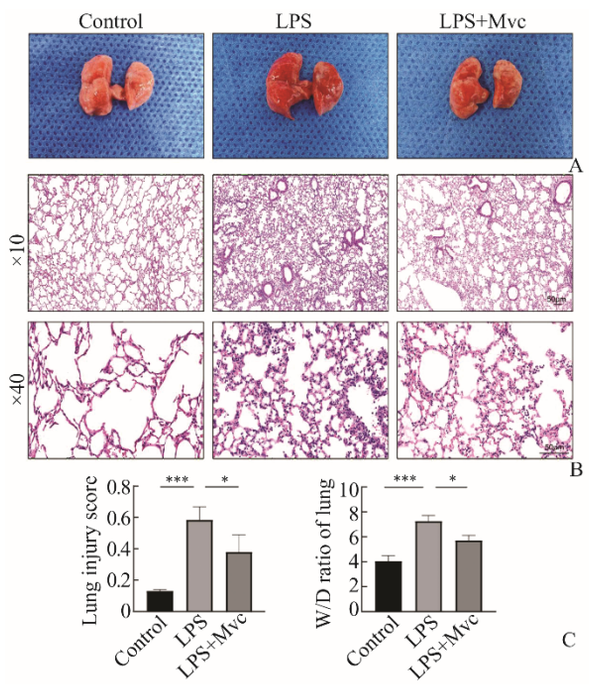


图 3　各组小鼠肺组织病理变化

A. 小鼠肺组织；B. 小鼠肺组织 HE 染色病理结果；C. 小鼠肺损伤定量评分及肺湿/干重比。比例尺为 50 μm，$n=5$，数据结果用均数±标准差表示。$^{*}P<0.05$，$^{***}P<0.001$。

数量显著减少（$P<0.05$）。该结果表明，马拉维若预处理可缓解肺损伤中肺组织中炎症细胞的聚集。

2.5　马拉维若降低巨噬细胞的迁移　通过构建细胞炎症模型，我们发现在 LPS 刺激下巨噬细胞 CCR5 表达增加（图 5A，$P<0.05$）。接触外界病原体后，外周白细胞向肺部感染部位迁移，尤其是中性粒细胞和巨噬细胞，在加重肺上皮损伤中起着重要作用。我们在此研究调节 CCR5 蛋白是否对 LPS 诱导下的 RAW264.7 细胞迁移产生影响。通过划痕实验，我们发现抑制 CCR5 后在 LPS 的刺激下 RAW264.7 细胞的迁移被显著抑制（图 5B，$P<0.05$）。说明 CCR5 可介导炎症反应中巨噬细胞浸润。

3　讨论

急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征可由多种因素引起，尤其是病原微生物入侵多见，重者可导致死亡。然而，对于急性肺损伤目前尚未找到有效治疗药物，仍然威胁着儿童的生命安全。因此，进一步了解其发病机制具有潜在的治疗意义。中性粒细胞、巨噬细胞等多种炎症细胞向肺内迁移，释放炎症介质，导致促炎/抗炎介质失衡以及血管内皮细胞的功能受损在 ALI 发生发展过程中起重要作用[12]。故重建肺部炎症微环境平衡是治疗 ALI 的研究热点。

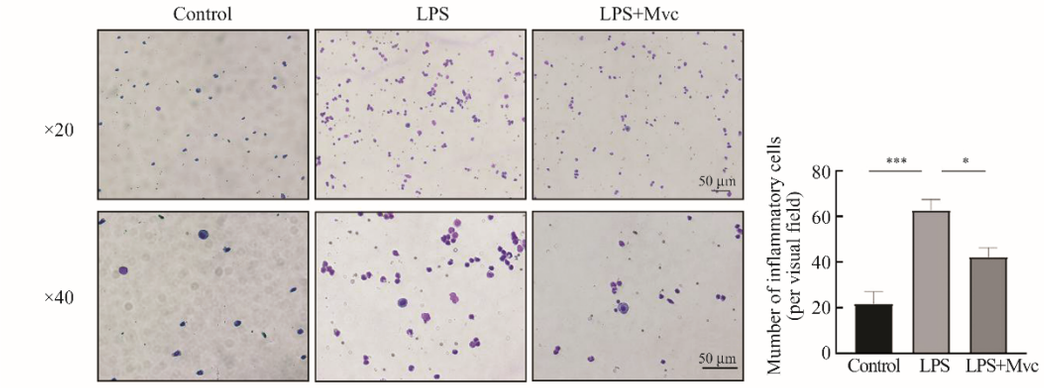


图 4　吉姆萨染色检测各组小鼠肺泡灌洗液中的炎症细胞以及定量分析

比例尺为 50 μm。$^{*}P<0.05$，$^{***}P<0.001$。

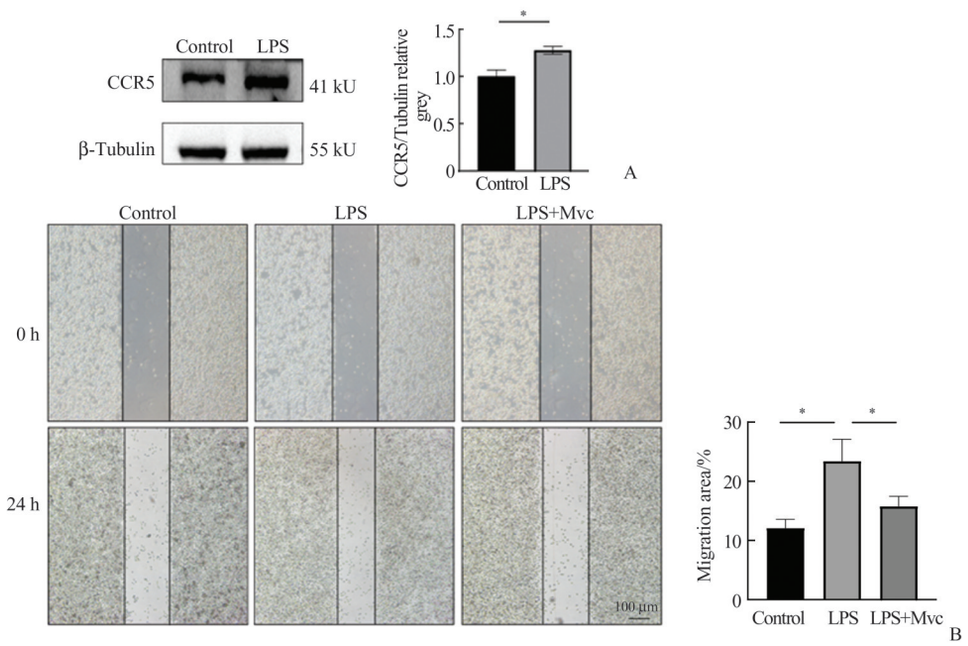


图5 RAW264.7细胞中CCR5表达情况以及马拉维若对其迁移的影响

A. Western Blot检测不同情况下RAW264.7细胞中CCR5表达情况以及量化分析;B. 划痕实验用以检测马拉维若对RAW264.7细胞迁移的影响以及量化分析24 h相对迁移率。$n=3$,放大倍数为×4,比例尺为100 μm,数据结果用均数±标准差表示。$^{*}P<0.05$。

趋化因子是体内重要的细胞因子,与相应趋化因子受体结合后,可募集炎症细胞释放细胞因子,从而在机体炎症中发挥作用[13]。既往研究[14]表明,活化的免疫细胞产生CCL3和CCL4,刺激中性粒细胞响应并上调相应受体,顺浓度梯度迁移来进一步放大最初的急性炎症反应。此外,CCL3和CCL4是多方面趋化因子,可结合单核细胞上CCR5及嗜酸粒细胞上CCR3发挥趋化作用[15]。CCL5的N端的前两个氨基酸经修饰后降低其与其他受体的结合,增加与CCR5亲和力,这使得CCR5成为CCL5的主要作用靶点[16]。本研究首先基于GEO公共数据库,以LPS刺激小鼠肺组织mRNA为实验组,以健康小鼠为对照组,通过R语言分别对幼年小鼠(21 d)及成年小鼠(16周)肺组织CCR5及相应配体(CCL3、CCL4及CCL5)进行差异分析。结果显示LPS刺激后两个年龄组小鼠肺组织CCR5及配体基因呈上调表达。这提示CCR5及相应配体参与不同年龄段急性肺损伤病理过程。幼年组间CCR5表达差异虽无统计学意义,但这可能与分析样本量偏少有关。本研究中,为了更好地模拟临床中的社区获得性肺炎,并展现出与人类ALI/ARDS相似的肺部病理特征,我们通过气管直接滴注LPS构建了ALI小鼠模型,发现与对照组相比,LPS组小鼠肺组织CCR5 mRNA及蛋白质表达量升高,与前人研究[17]结果一致。

马拉维若(Mvc)是一种高效的CCR5受体拮抗剂,其作用机制是通过与CCR5受体特异性结合,改变受体构象,从而阻断趋化因子CCL3、CCL4和CCL5与CCR5的结合。这种抑制作用不仅有效抑制了CCR5的信号转导及其功能活性[18],还能够阻止HIV病毒通过与CCR5受体结合而进入$CD4^{+}$ T细胞,进而发挥其抗病毒作用[19]。研究表明,Mvc对CCR5受体具有高度选择性和亲和力,这为其在HIV感染治疗中的重要地位提供了理论依据。此外,其独特的分子作用机制也为CCR5相关信号通路的研究提供了重要的理论参考。除了在HIV感染者的临床治疗中展现出显著疗效外,Mvc在实验性炎症性疾病的治疗中也表现出潜在的有益作用。既往研究[20]已证实,Mvc能够有效抑制LPS诱导的人脂肪细胞中促炎因子的表达,表明其在调控炎症反应中的重要作用。此外,最新研究[21]进一步揭示了Mvc通过靶向抑制CCR5,显著减少自身免疫性脑炎模型中的炎性细胞浸润及细胞因子的释放,为其在炎症性疾病中的治疗提供了新的理论依据。在本研究中,通过肉眼观察及HE染色分析发现,LPS诱导的小鼠肺出血现象明显,部分肺泡结构严重破坏,肺泡壁明显增厚,间质及肺泡腔内可见大量炎症细胞浸润。这些病理改变进一步验证了炎症反应的严重性,同时也为Mvc的潜在抗炎作用提供了研究基础。进一步通过肺湿/干重比与炎症细胞数量来评估肺泡毛细血管屏障功能及肺部炎症

反应，发现 LPS＋Mvc 组湿/干重比 LPS 组降低，BALF 中炎症细胞数减少。以上结果说明 LPS 诱导 ALI 小鼠模型构建成功，而 Mvc 预处理减少肺部炎症细胞浸润。在 LPS 诱导的急性肺损伤期间，中性粒细胞是首先被募集到肺部的细胞，其次是促炎性单核细胞[22]。募集而来的中性粒细胞进一步释放趋化因子诱导单核细胞迁移到疾病部位，过载的免疫反应再次加重肺部损伤。既往研究[23]认为，CCR5 主要参与肺损伤中性粒细胞迁移。本研究通过构建细胞炎症模型发现 LPS 刺激后巨噬细胞表达 CCR5 增加，同时体外实验发现 LPS 刺激后巨噬细胞迁移能力增强，而抑制 CCR5 导致巨噬细胞对 LPS 的反应性受损，迁移受阻。综上结果说明，LPS 可通过 CCR5 介导炎症细胞迁移，加剧小鼠急性肺损伤，而调控 CCR5 活性可作为一种有效策略在 ALI 中发挥作用。

本研究同样存在局限性。ALI 发生发展涉及多种细胞的激活或损伤，并存在多种通路的共同参与。我们仅仅探究了 CCR5 在 ALI 中作用以及其中对巨噬细胞影响。我们希望未来通过进一步的研究来阐明其潜在机制。同时尚不清楚降低儿童肺部巨噬细胞的数量是否会减轻肺部病变或加重感染期间的细菌复制。然而，本研究发现通过调节趋化因子受体抑制幼鼠肺巨噬细胞迁移，可能为改善 ALI 结局的替代疗法提供新见解。

参考文献

[1] BERNARD G R, ARTIGAS A, BRIGHAM K L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149(3 Pt 1): 818-824.

[2] RANIERI V M, RUBENFELD G D, THOMPSON B T, et al. Acute respiratory distress syndrome: The berlin definition [J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533.

[3] LONG M E, MALLAMPALLI R K, HOROWITZ J C. Pathogenesis of pneumonia and acute lung injury [J]. Clin Sci (Lond), 2022, 136(10): 747-769.

[4] KILLIEN E Y, MILLS B, WATSON R S, et al. Morbidity and mortality among critically injured children with acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2019, 47(2): e112-e119.

[5] KHEMANI R G, SMITH L, LOPEZ-FERNANDEZ Y M, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (pardie): An international, observational study [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(2): 115-128.

[6] LOPEZ-COTARELO P, GOMEZ-MOREIRA C, CRIADO-GARCIA O, et al. Beyond chemoattraction: Multifunctionality of chemokine receptors in leukocytes [J]. Trends Immunol, 2017, 38(12): 927-941.

[7] ZENG Z, LAN T, WEI Y, et al. CCL5/CCR5 axis in human diseases and related treatments [J]. Genes Dis, 2022, 9(1): 12-27.

[8] LIN Y, LIU S, SUN Y, et al. CCR5 and inflammatory storm [J]. Ageing Res Rev, 2024, 96: 102286.

[9] FERRERO M R, TAVARES L P, GARCIA C C. The dual role of CCR5 in the course of influenza infection: Exploring treatment opportunities [J]. Front Immunol, 2021, 12: 826621.

[10] GAUTHIER M, KALE S L, ORISS T B, et al. Dual role for CXCR3 and CCR5 in asthmatic type 1 inflammation [J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 149(1): 113-124. e7.

[11] KULKARNI H S, LEE J S, BASTARACHE J A, et al. Update on the features and measurements of experimental acute lung injury in animals: An official american thoracic society workshop report [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2022, 66(2): e1-e14.

[12] KUMAR V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and sepsis-associated acute lung injury [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1722.

[13] HUGHES C E, NIBBS R J B. A guide to chemokines and their receptors [J]. FEBS J, 2018, 285(16): 2944-2971.

[14] BENNOUNA S, BLISS S K, CURIEL T J, et al. Cross-talk in the innate immune system: Neutrophils instruct recruitment and activation of dendritic cells during microbial infection [J]. J Immunol, 2003, 171(11): 6052-6058.

[15] BHATIA M, ZEMANS R L, JEYASEELAN S. Role of chemokines in the pathogenesis of acute lung injury [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2012, 46(5): 566-572.

[16] BARCZAK K, DROŹDZIK A, BOSIACKI M, et al. CCL5′s role in periodontal disease: A narrative review [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(24):17332.

[17] ZHENG L, ZHANG Z, SONG K, et al. Potential biomarkers for inflammatory response in acute lung injury [J]. Open Med (Wars), 2022, 17(1): 1066-1076.

[18] DE LA TORRE TARAZONA E, PASSAES C, MORENO S, et al. High concentrations of maraviroc do not alter immunological and metabolic parameters of CD4 T cells [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 13980.

[19] KANMOGNE G D. HIV infection, antiretroviral drugs, and the vascular endothelium [J]. Cells, 2024, 13(8): 672.

[20] DÍAZ-DELFÍN J, DOMINGO P, GIRALT M, et al. Maraviroc reduces cytokine expression and secretion in human adipose cells without altering adipogenic differentiation [J]. Cytokine, 2013, 61(3): 808-815.

[21] KARAMPOOR S, ZAHEDNASAB H, AMINI R, et al. Maraviroc attenuates the pathogenesis of experimental autoimmune encephalitis [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106138.
[22] JIAO Y, ZHANG T, ZHANG C, 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.
[23] GROMMES J, ALARD J E, DRECHSLER M, et al. Disruption of platelet-derived chemokine heteromers prevents neutrophil extravasation in acute lung injury [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(6): 628-636.

(2025-01-08收稿)
编辑 孙孝云

(上接第1543页)

[8] BOSWELL N D, SINGLA S, GORDON K B. Sequencing of targeted therapy in psoriasis: Does it matter?[J]. Am J Clin Dermatol, 2024, 25(5): 795-810.
[9] YANG S, HU X B, WANG Z Z. Network pharmacology analysis of traditional Chinese medicine for treating psoriasis: Identifying core components, mechanisms, and dosing patterns[J]. Altern Ther Health Med, 2024: AT9699.
[10] XUE X, LIU Q, XU W C, et al. Imbalanced Th17/Treg in peripheral blood of adult patients with immunoglobulin A vasculitis nephritis[J]. Cent Eur J Immunol, 2021, 46(2): 191-198.
[11] ZHANG Y M, CHANG J, GAO H, et al. Huaiqihuang (HQH) granule alleviates cyclophosphamide-induced nephrotoxicity *via* suppressing the MAPK/NF-κB pathway and NLRP3 inflammasome activation[J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 1425-1431.
[12] LIANG P, PENG S, ZHANG M, et al. Huai Qi Huang corrects the balance of Th1/Th2 and Treg/Th17 in an ovalbumin-induced asthma mouse model[J]. Biosci Rep, 2017, 37(6): BSR20171071.
[13] LI J Q, CHANG W J, LI J Q, et al. IL-22-mediated microRNA-124-3p/GRB2 axis regulates hyperproliferation and inflammatory response of keratinocytes in psoriasis[J]. Arch Dermatol Res, 2025, 317(1): 227.

(2025-07-28收稿)
编辑 张 峻