

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.01.001

· 论 著 ·

桑白皮提取物抑制高迁移率族蛋白/Toll 样受体 4 通路对肺炎支原体肺炎大鼠的保护机制

夏家敏, 马娟萍, 张蓉, 于英 (甘肃省酒泉市人民医院, 甘肃酒泉 735000)

[摘要]目的:探究桑白皮提取物对肺炎支原体(MP)肺炎大鼠的药效,以及对高迁移率族蛋白(HMGB-1)/Toll 样受体 4(TLR4)信号通路的影响。方法:将 Wistar 雄性大鼠随机分为对照组、MP 肺炎模型组、阿奇霉素(阳性对照)组及桑白皮提取物低、中、高剂量组[2、4、8 g/(kg·d)],每组各 12 只。除对照组外,其余大鼠构建 MP 肺炎大鼠模型,并给予相应剂量的药物处理。显微镜下计数肺泡灌洗液(BALF)中炎性细胞计数;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清中炎性细胞因子水平;苏木精-伊红(HE)染色观察肺组织病理变化;Western blotting 法和免疫组化检测肺组织 HMGB-1、TLR4、p-NF- κ B p65 蛋白表达水平。结果:对照组大鼠肺组织细胞排列正常,无病变;MP 肺炎模型组大鼠肺组织异常,大量炎性细胞浸润;经桑白皮提取物给药后,大鼠肺组织损伤明显减轻,炎性细胞浸润明显减少。与对照组相比,MP 肺炎模型组大鼠肺系数、BALF 中炎性细胞计数、血清中白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平及肺组织中 HMGB-1、TLR4、p-NF- κ B p65 蛋白水平升高,IL-10 水平降低($P<0.05$)。与模型组相比,桑白皮提取物各剂量组和阿奇霉素组大鼠上述指标趋势相反($P<0.05$)。结论:桑白皮提取物可能通过抑制 HMGB-1/TLR4 信号通路,减轻炎症反应,发挥对 MP 肺炎大鼠的保护作用。

[关键词]桑白皮提取物;肺炎支原体;炎症反应;高迁移率族蛋白;Toll 样受体 4

[中图分类号]R969

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2024)01-0001-05

Protective Mechanism of Cortex Mori Extract in Inhibiting High Mobility Group Protein/Toll-Like Receptor 4 Pathway in Rats with *Mycoplasma Pneumoniae* Pneumonia

Xia Jiamin, Ma Juanping, Zhang Rong, Yu Ying (People's Hospital of Jiuquan, Gansu Jiuquan 735000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the efficacy of cortex mori extract in the treatment of rats with *Mycoplasma pneumoniae* (MP) pneumonia and its effects on high mobility group protein (HMGB-1)/Toll-like receptor 4 (TLR4) signaling pathway. **Methods:** Wistar male rats were randomly divided into the control group, MP pneumonia model group, azithromycin group (positive control), and low, medium and high dose cortex mori extract groups (2, 4 and 8 g/(kg·d)), with 12 rats in each group. Except for the control group, other rats were used to establish the MP pneumonia rat model and given the corresponding doses of drugs. The total number of inflammatory cells in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was counted under the microscope, the levels of inflammatory cytokines in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), the pathological changes of lung tissue were observed by Hematoxylin-Eosin (HE) staining, the expression levels of HMGB-1, TLR4, and p-NF- κ B p65 proteins in lung tissues were determined by Western blotting and immunohistochemistry. **Results:** The pulmonary tissue cells of rats in the control group were arranged normally without any lesions, the pulmonary tissue of rats in the MP pneumonia model group displayed abnormalities with a large number of inflammatory cells infiltration. After the administration of cortex mori extract, the pulmonary tissue damage of rats decreased significantly, and the inflammatory cell infiltration decreased markedly. Compared with the control group, the MP pneumonia model group exhibited a significant increases in the pulmonary coefficient, total number of inflammatory cells in BALF, serum levels of interleukin (IL)-6 and tumor necrosis factor (TNF)- α , as well as the protein levels of HMGB-1, TLR4 and p-NF- κ B p65 in pulmonary tissue, along with a significant decrease in IL-10 levels ($P<0.05$). Compared with the model group, the above mentioned indicators of rats in each dose group of cortex mori extract and azithromycin group showed reverse trends ($P<0.05$). **Conclusion:** Cortex mori extract may reduce inflammation by inhibiting HMGB-1/TLR4 signaling pathway, and play a protective role in rats with MP pneumonia.

[Keywords] cortex mori extract; *Mycoplasma pneumoniae*; inflammatory response; high mobility group protein; Toll-like receptor 4

肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)肺炎是由 MP 感染引起的一种常见获得性肺炎,是全球三大儿科疾病之一^[1]。近年来,MP 对抗生素的耐药性越来越强,导致 MP 肺炎的发病率逐渐增加,难以治愈,且易复发^[2],因此,开发有效的 MP 肺炎治疗方法迫在眉睫。近年来,中医药以具备多靶点、无严重不良反应等优势在

临床应用广泛。有研究发现,桑白皮提取物可用于治疗骨质疏松症、胰腺炎等^[3]。临床药理学显示,桑白皮提取物可能通过调整炎症因子合成,从而发挥抗炎作用^[4]。然而,目前关于桑白皮提取物对 MP 肺炎的作用机制不明,故构建 MP 肺炎模型以探究桑白皮提取物对 MP 肺炎大鼠的药效作用及相关机制。

作者简介:夏家敏(1972.02-),男,大学本科,副主任医师,主要从事儿童呼吸系统和重症医学疾病研究,E-mail: xiamjer0215@163.com。

1 材料和方法

1.1 动物、试剂及仪器

72 只 Wistar 雄性大鼠, SPF 级, 6~8 周龄, 体质量 150~180 g, 购自河南省实验动物中心, 生产许可证号 SCXK(豫) 2017-0001。大鼠被饲养在恒定的室温(22 ± 2)℃、湿度为 $50\%\pm 5\%$ 、明暗周期为 12 h: 12 h 的环境下自由饮水进食。实验前适应性饲养 1 周。均按《实验动物使用指南》规定进行, 并通过甘肃省酒泉市人民医院动物伦理委员会审核, 实验过程遵循“3R”原则。

MP ATCC155531 菌株购自中国科学院细胞库。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(批号 H007、H009、H052)均购自南京建成生物工程研究所。Anti-HMGB1 抗体、Anti-TLR4 抗体、Anti-NF- κ B p65(phospho S536)抗体(批号 ab79823、ab13867、ab76302)均购自美国 abcam 公司。酶标仪 Fax-20100(美国 INStat 公司); 光学显微镜(德国 Leica 公司); ECL 检测系统(美国 GE Healthcare 公司)及电泳仪(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 方法

1.2.1 桑白皮提取物的制备 首先将桑白皮(亳州市亿弘堂药业有限公司)根皮或皮层剥下, 切成小块在搅拌机中磨成粉末。然后将桑白皮粉末浸泡在 8 倍甲醇中, 并在摇床上连续搅拌 24 h 后过滤提取物, 再用 4 倍新鲜甲醇再次萃取残留物以确保完全萃取。将 2 次滤液合并, 风干成粉末(提取率 14.5%), 过筛后储存在 4℃下密封容器中。所提取的桑白皮提取物使用气相色谱仪进行气相色谱-质谱法(GC-MS)分析从而质控[49.35% D-(+)-纤维二糖八乙酸酯、12.20% 亚油酸、6.84% 亚麻酰氯等]。实验过程中使用二甲基亚砜(DMSO)将桑白皮提取物粉末溶解, 用蒸馏水稀释制备成所需溶液^[4]。

1.2.2 大鼠 MP 肺炎模型的建立 按照随机数表法将 Wistar 大鼠分为对照组、MP 模型组、阿奇霉素(阳性对照)组和桑白皮提取物低、中、高剂量组[2、4、8 g/(kg·d)], 每组各 12 只。除对照组外, 其余大鼠以 150 μ L MP 溶液(10^8 CCU/mL 浓度)鼻腔反复滴注感染, 每天 1 次, 共感染 4 d^[5]。各组大鼠在末次感染 24 h 后, 将桑白皮提取物配制成 144 mg/mL 药液, 给予桑白皮提取物低、中、高剂量组大鼠灌胃 2、4、8 g/(kg·d) 的桑白皮提取物溶液, 给予阿奇霉素组大鼠灌胃 25 mg/(kg·d) 阿奇霉素^[6]。对照组和 MP 模型组大鼠灌胃 10 mL 生理盐水, 以上给药体积不足 10 mL 者灌胃生理盐水补齐。

1.2.3 样本采集 连续给药 7 d 结束, 次日每组大鼠随机选取 6 只, 4% 水合氯醛腹腔麻醉, 经气管插管, 将 3 mL 磷酸盐缓冲溶液(PBS)分 3 次注入右肺中叶并回抽, 收集肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF), 5 000 r/min 离心 10 min 分离碎片。用台盼蓝染色去除

死亡细胞后, 在显微镜下检测 BALF 中的炎性细胞计数。然后将各组剩余的 6 只大鼠麻醉, 采集血液, 取血清-20℃保存。处死大鼠后, 无菌打开胸腔取肺称质量, 并计算肺系数。肺系数=肺质量/体质量。左肺置于 4% 甲醛中固定, 右肺液氮速冻保存。

1.3 检测指标

采用 ELISA 法检测血清 IL-6、IL-10、TNF- α 水平。取 4% 甲醛固定的肺组织, 制备石蜡切片, 苏木精-伊红(HE)染色, 光学显微镜下观察肺组织病理学。将肺组织切片脱蜡和高温修复后, 分别用 10% 的胎牛血清和 3% 的过氧化氢溶液封闭 40 min, 并与高迁移率族蛋白(high mobility group box-1, HMGB-1)抗体或 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)抗体在 4℃下过夜。洗片后孵二抗, 然后使用二氨基联苯胺(DAB)显色和 HE 染色, 并用中性树脂封片在显微镜下观察。Western blotting 检测肺组织 HMGB-1、TLR4、p-NF- κ B p65 蛋白表达水平。取液氮中保存的肺组织, 研磨匀浆化, 使用蛋白质提取试剂盒提取总蛋白。蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳分离, 移到聚偏氟乙烯(PVDF)膜。用 5% 脱脂牛奶封闭 1 h, 与 HMGB-1、TLR4、p-NF- κ B p65、 β -actin 一抗 4℃孵育过夜。将膜与辣根过氧化物酶偶联二抗 37℃孵育 1 h。使用 ECL 检测系统、Image J 软件分析蛋白质相对表达量。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 24.0 软件, 所有统计数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 多组间比较行单因素方差分析, 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 桑白皮提取物对 MP 肺炎大鼠肺系数及 BALF 中炎性细胞计数的影响

MP 肺炎模型组大鼠肺系数较对照组升高($P<0.05$); 桑白皮提取物低、中、高剂量组和阿奇霉素组大鼠肺系数较 MP 肺炎模型组降低($P<0.05$)。MP 肺炎模型组大鼠 BALF 中炎性细胞计数较对照组增加($P<0.05$); 桑白皮提取物低、中、高剂量组和阿奇霉素组大鼠 BALF 中炎性细胞计数与 MP 肺炎模型组比较显著减少($P<0.05$)。见表 1。

表 1 桑白皮提取物对 MP 肺炎大鼠肺系数及炎性细胞计数的影响

组别	只数	肺系数/(mg/g)	炎性细胞计数/(个/mL)
对照组	6	2.67 $\pm$ 0.29	651.59 $\pm$ 71.34
MP 肺炎模型组	6	6.02 $\pm$ 0.61 ^a	3 376.46 $\pm$ 154.68 ^a
桑白皮提取物低剂量组	6	5.13 $\pm$ 0.37 ^b	2 552.73 $\pm$ 204.82 ^b
桑白皮提取物中剂量组	6	4.38 $\pm$ 0.43 ^{bc}	1 732.46 $\pm$ 163.25 ^{bc}
桑白皮提取物高剂量组	6	3.54 $\pm$ 0.35 ^{bcd}	953.27 $\pm$ 95.81 ^{bcd}
阿奇霉素组	6	3.85 $\pm$ 0.31 ^{bc}	1 120.12 $\pm$ 103.55 ^{bcd}

注: a 与对照组比较, $P<0.05$; b 与 MP 肺炎模型组比较, $P<0.05$; c 与桑白皮提取物低剂量组比较, $P<0.05$; d 与桑白皮提取物中剂量组比较, $P<0.05$

2.2 桑白皮提取物对 MP 肺炎大鼠血清中炎症因子水平的影响

MP 肺炎模型组大鼠血清中 IL-6、TNF- α 水平较对照组显著升高,而 IL-10 水平降低($P<0.05$);桑白皮提取物低、中、高剂量组和阿奇霉素组大鼠上述炎症因子水平与 MP 肺炎模型组比较呈相反趋势($P<0.05$)。见表 2。

表 2 桑白皮提取物对 MP 肺炎大鼠血清中炎症因子水平的影响

		因子水平的影响			ng/mL
组别	只数	IL-6	IL-10	TNF- α	
对照组	6	441.42 $\pm$ 31.25	3.42 $\pm$ 0.19	0.98 $\pm$ 0.23	
MP 肺炎模型组	6	613.28 $\pm$ 24.24 ^a	1.72 $\pm$ 0.24 ^a	2.18 $\pm$ 0.31 ^a	
桑白皮提取物低剂量组	6	561.54 $\pm$ 19.38 ^b	2.41 $\pm$ 0.16 ^b	1.80 $\pm$ 0.22 ^{bc}	
桑白皮提取物中剂量组	6	508.16 $\pm$ 24.09 ^{bc}	2.86 $\pm$ 0.21 ^{bc}	1.41 $\pm$ 0.15 ^{bc}	
桑白皮提取物高剂量组	6	457.28 $\pm$ 31.15 ^{bcd}	3.36 $\pm$ 0.17 ^{bcd}	1.02 $\pm$ 0.21 ^{bcd}	
阿奇霉素组	6	470.37 $\pm$ 27.53 ^{bc}	3.13 $\pm$ 0.25 ^{bc}	1.13 $\pm$ 0.19 ^{bc}	

注:a 与对照组比较, $P<0.05$;b 与 MP 肺炎模型组比较, $P<0.05$;c 与桑白皮提取物低剂量组比较, $P<0.05$;d 与桑白皮提取物中剂量组比较, $P<0.05$

2.3 桑白皮提取物对 MP 肺炎大鼠肺组织病理变化的影响

对照组大鼠肺组织细胞排列正常,炎性细胞无明显浸润,细支气管和肺泡未见病变。MP 肺炎模型组大鼠肺组织出现异常,其特征为肺泡萎缩,肺实质消失,支气管、血管扩张充血,以及大量炎性细胞浸润。桑白皮提取物低、中、高剂量组和阿奇霉素组的大鼠较 MP 肺炎模型组肺组织异常程度减轻,炎性细胞浸润减少,且随着桑白皮提取物的剂量增加,改善效果更明显。见图 1。

2.4 桑白皮提取物对 MP 肺炎大鼠肺组织 HMGB-1、TLR4 免疫组化染色的影响

MP 肺炎模型组大鼠肺组织中 HMGB-1、TLR4 蛋白阳性表达率较对照组升高($P<0.05$);桑白皮提取物低、中、高剂量组和阿奇霉素组大鼠肺组织中 HMGB-1、TLR4 蛋白阳性表达率较 MP 肺炎模型组降低($P<0.05$)。见图 2 和表 3。

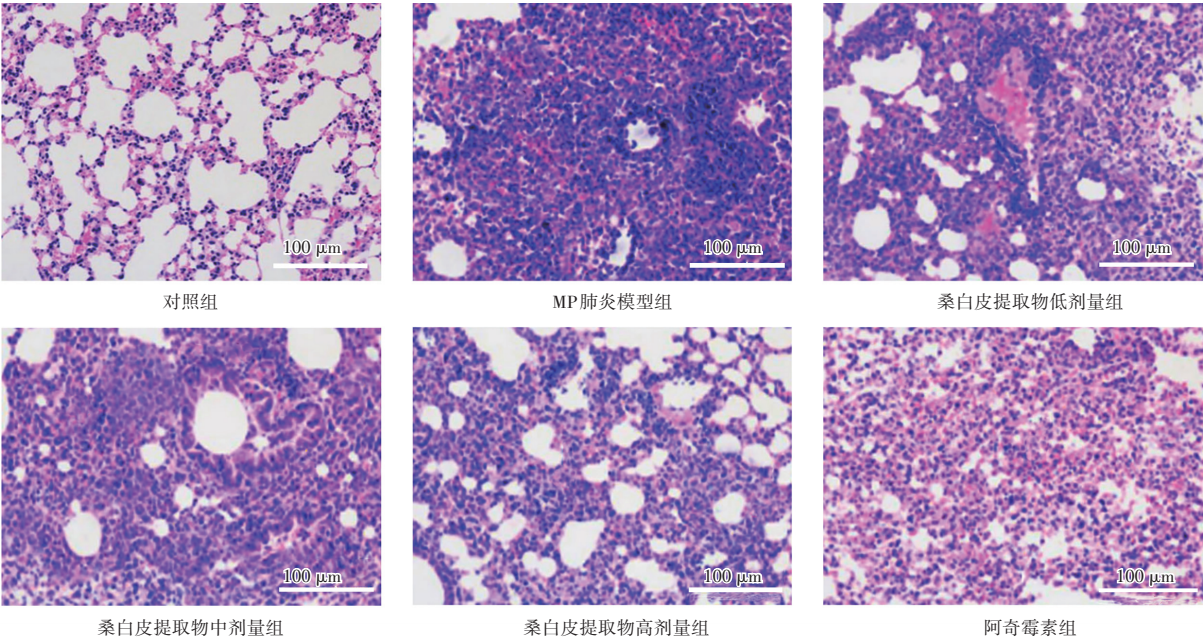


图 1 各组大鼠肺组织 HE 染色结果($\times 200$)

2.5 桑白皮提取物对 MP 肺炎大鼠肺组织 HMGB-1、TLR4、p-NF- κ B p65 蛋白表达水平的影响

MP 肺炎模型组大鼠肺组织中 HMGB-1、TLR4、p-NF- κ B p65 蛋白水平较对照组显著升高($P<0.05$);桑白皮提取物低、中、高剂量组和阿奇霉素组大鼠上述蛋白水平较 MP 肺炎模型组显著降低($P<0.05$)。见图 3、表 4。

3 讨论

肺炎是儿童的常见病,已被世界卫生组织(WHO)列为全球三大儿科疾病之一^[7]。肺炎是肺部的一种炎症状态,主要影响被称为肺泡的微小气囊,肺炎一般由病毒、细菌感染引起,也有少量由其他微生物、某些疾病(如自身免疫性疾病)和药物引起^[8]。MP 是儿童和成人

社区获得性肺炎的主要病原体之一,可引起上呼吸道和下呼吸道感染,约占所有社区获得性肺炎发病率的 10%~30%,占肺炎发病率的 3%~10%^[9-10]。此外,MP 还可引起几乎所有器官的肺外问题,近年来儿童中与 MP 相关的肺炎事件有增加的趋势^[11]。在 MP 肺炎患者中,过度的炎症反应是肺部炎症的主要原因^[12],但导致 MP 肺炎炎症反应的机制仍不清楚,还需进一步研究。因此,本研究采用 MP ATCC 155531 菌株感染大鼠,构建 MP 肺炎模型,结果显示,大鼠肺系数升高,BALF 中炎性细胞计数(包括中性粒细胞、嗜酸粒细胞、单核巨噬细胞、淋巴细胞和浆细胞)升高,肺组织有大量炎性细胞浸润,且 BALF 中肺炎支原体 PCR 检测为阳性,提示 MP 肺炎大鼠模型构建成功。

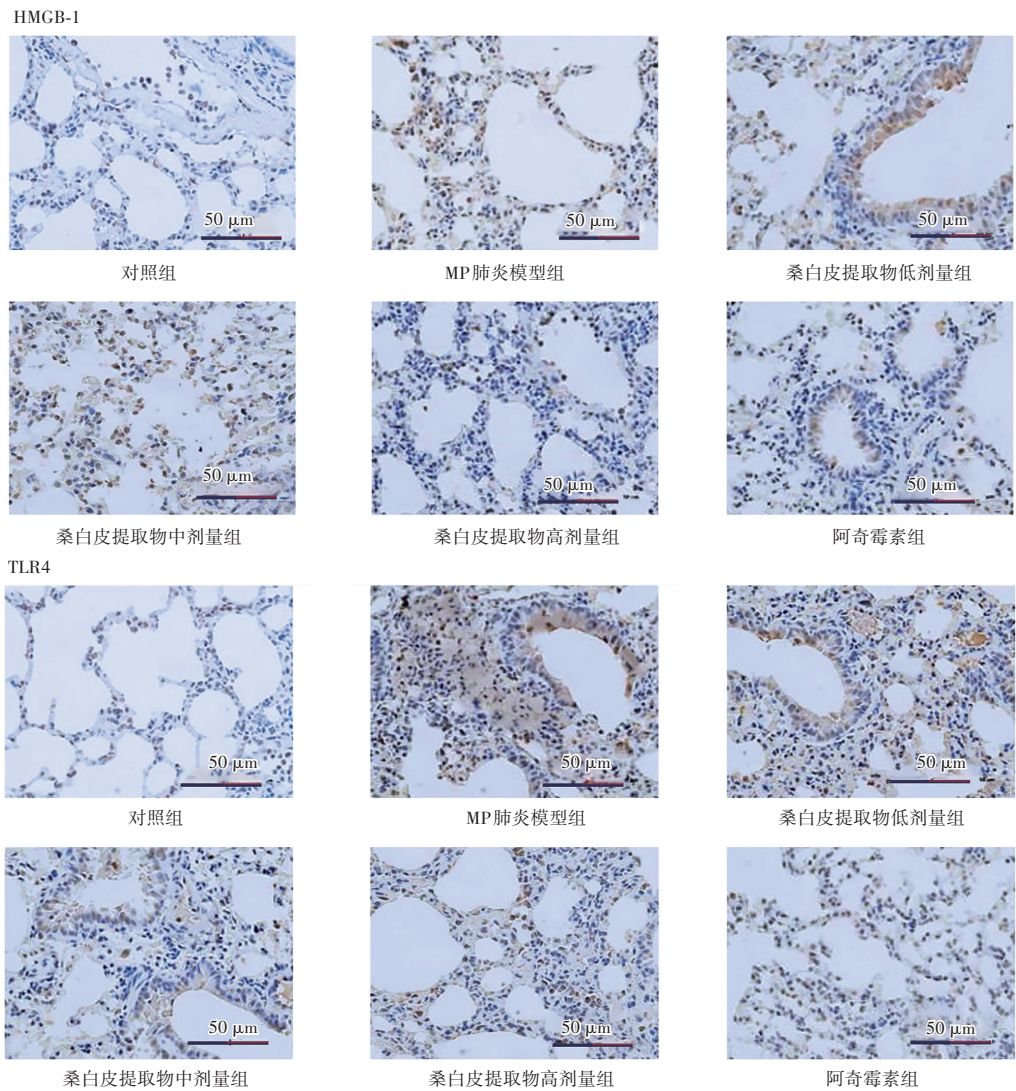
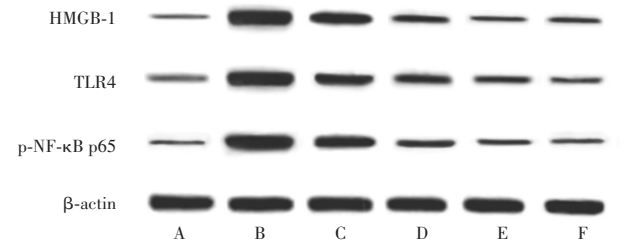


图 2 各组大鼠肺组织 HMGB-1、TLR4 蛋白免疫组化染色结果 (200×)

表 3 桑白皮提取物对 MP 肺炎大鼠肺组织 HMGB-1、TLR4 蛋白阳性表达率 %

组别	只数	HMGB-1	TLR4
对照组	6	4.46±0.94	6.29±1.16
MP 肺炎模型组	6	49.81±3.45 ^a	60.34±3.37 ^a
桑白皮提取物低剂量组	6	41.54±2.55 ^b	47.53±2.04 ^b
桑白皮提取物中剂量组	6	29.98±1.29 ^{bc}	33.84±2.09 ^{bc}
桑白皮提取物高剂量组	6	18.31±1.06 ^{bcd}	24.62±1.16 ^{bcd}
阿奇霉素组	6	20.65±1.23 ^{bcd}	25.19±1.18 ^{bcd}

注:a 与对照组比较, $P<0.05$;b 与 MP 肺炎模型组比较, $P<0.05$;c 与桑白皮提取物低剂量组比较, $P<0.05$;d 与桑白皮提取物中剂量组比较, $P<0.05$



A: 对照组; B: MP 肺炎模型组; C: 桑白皮提取物低剂量组; D: 桑白皮提取物中剂量组; E: 桑白皮提取物高剂量组; F: 阿奇霉素组

图 3 各组大鼠肺组织 HMGB-1、TLR4、p-NF-κB p65 蛋白 Western blotting 检测结果

表 4 桑白皮提取物对 MP 肺炎大鼠肺组织 HMGB-1、TLR4、p-NF-κB p65 蛋白表达水平的影响

组别	只数	HMGB-1/β-actin	TLR4/β-actin	p-NF-κB p65/β-actin
对照组	6	0.17±0.07	0.21±0.04	0.15±0.05
MP 肺炎模型组	6	1.23±0.21 ^a	1.25±0.18 ^a	1.16±0.16 ^a
桑白皮提取物低剂量组	6	0.86±0.12 ^b	0.78±0.09 ^b	0.82±0.11 ^b
桑白皮提取物中剂量组	6	0.45±0.10 ^{bc}	0.51±0.06 ^{bc}	0.43±0.08 ^{bc}
桑白皮提取物高剂量组	6	0.16±0.04 ^{bcd}	0.20±0.07 ^{bcd}	0.17±0.05 ^{bcd}
阿奇霉素组	6	0.18±0.06 ^{bcd}	0.19±0.03 ^{bcd}	0.18±0.04 ^{bcd}

注:a 与对照组比较, $P<0.05$;b 与 MP 肺炎模型组比较, $P<0.05$;c 与桑白皮提取物低剂量组比较, $P<0.05$;d 与桑白皮提取物中剂量组比较, $P<0.05$

桑白皮提取物是由桑 (*Morus alba* L.) 中的根皮提取而来,初载于《神农本草经》,归为肺经,可发挥抗炎、利水、平喘、泻肺及利肿等功效^[13]。哮喘动物模型研究显示,桑白皮提取物桑辛素 M 能够明显抑制炎症细胞浸润,且对舒张气管平滑肌、抑制气道组织重塑等具有明显作用,可有效治疗哮喘^[14]。有研究表明,桑白皮提取物可能通过抑制过度免疫减轻 MP 肺炎小鼠的炎症程度,及早下调 IL-6、IFN-γ 水平,但对于其作用机制未研究明确^[15]。MP 肺炎大鼠经桑白皮提取物干预后,肺组

织细胞损伤明显减轻,炎性细胞浸润减少,BALF 中炎性细胞计数降低,表明桑白皮提取物可减轻 MP 肺炎大鼠肺组织的炎性细胞损伤。

HMGB-1 是一种核蛋白,定位于所有哺乳动物的细胞核中,与 DNA 结合能稳定 DNA 结构,控制转录活性^[16]。此外,HMGB-1 也可能由炎性细胞主动或由坏死被动释放到细胞外间隙,从而导致炎症^[17]。而被动释放的 HMGB-1 与 TLR4 等受体高亲和力结合,诱导促炎反应,进而激活 NF- κ B,导致相关细胞因子表达失衡,进一步触发炎症级联反应^[18]。该途径已被证明参与类风湿性关节炎、动脉粥样硬化和败血症等各种疾病的发病机制^[19]。细胞因子 IL-6、IL-10、TNF- α 在 NF- κ B 下游炎症级联反应中发挥着重要作用^[20],这些炎性细胞因子可激活淋巴细胞、中性粒细胞,提高血管内皮细胞通透性,进而促进其他细胞因子的合成和释放^[8]。本研究中,MP 肺炎大鼠肺组织中 HMGB-1、TLR4、p-NF- κ B p65 蛋白表达水平及血清 IL-10 水平明显升高,血清 IL-6、TNF- α 水平降低,经桑白皮提取物给药后,其表达受到逆转,表明 HMGB-1/TLR4 信号通路激活与 MP 肺炎大鼠发病过程有关;而桑白皮提取物可抑制 HMGB-1/TLR4 信号通路的激活,进而下调促炎因子水平,上调抗炎因子水平,改善 MP 肺炎大鼠的炎性损伤,推测 HMGB-1/TLR4 信号通路可能是桑白皮提取物发挥对 MP 肺炎大鼠肺组织损伤改善作用的靶点。

综上所述,桑白皮提取物可能经抑制 HMGB-1/TLR4 通路以减轻炎症损伤,从而对 MP 肺炎大鼠发挥明显的保护作用。因此,桑白皮提取物可作为治疗 MP 肺炎的有效候选药物,但仍需进一步研究以阐明桑白皮提取物的深层机制,并研究其临床应用。

参考文献:

- [1] CHEN P, HUANG Z, CHEN L, et al. The relationships between lncRNA NNT-AS1, CRP, PCT and their interactions and the refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 2059.
- [2] XIAO Z, JIANG Y, GAO X, et al. Comparison of the ameliorative effects of Qingfei Tongluo formula and azithromycin on *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. J Nat Med, 2017, 71(4): 685-692.
- [3] 郭东贵, 俸婷婷, 张敏, 等. 桑白皮提取物对破骨细胞和成骨细胞活性的影响[J]. 食品工业科技, 2020, 41(8): 316-320.
- [4] KAVITHA Y, GEETHA A. Anti-inflammatory and preventive activity of white mulberry root bark extract in an experimental model of pancreatitis [J]. J Tradit Complement Med, 2018, 8(4): 497-505.
- [5] GUO S, BAO L, QU T, et al. Ameliorative effects of infantilefire kechuan oral solution on *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in infant mouse and rat models [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018(1): 1-10.
- [6] 方丽琴, 姚英, 任玲君, 等. 芩百清肺浓缩丸治疗肺炎支原体感染大鼠模型细胞因子表达水平变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(2): 166-170.
- [7] YANG Y, SONG W, CHEN Z, et al. Ameliorative effect of synthesized silvernanoparticles by green route method from Zingiber zerumbet on *Mycoplasmal pneumonia* in experimental mice [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 2146-2154.
- [8] JIANG Y H, YU J E, GUO A H, et al. Ameliorative effects of Qingfei Tongluo formula on experimental *Mycoplasmal pneumonia* in mice [J]. J Nat Med, 2016, 70(2): 145-151.
- [9] TASHIRO M, FUSHIMI K, KAWANO K, et al. Adjunctive corticosteroid therapy for inpatients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. BMC Pulm Med, 2017, 17(1): 1-10.
- [10] SARAYA T. *Mycoplasma pneumoniae* infection: basics [J]. J Gen Fam Med, 2017, 18(3): 118-125.
- [11] YU L, LU M, ZHANG W, et al. Ameliorative effect of Albizia chinensis synthesized ZnO-NPs on *Mycoplasma pneumoniae* infected pneumonia mice model [J]. Microb Pathog, 2020, 141(1): 1-38.
- [12] GU H, ZHU Y, ZHOU Y, et al. lncRNA MALAT1 affects *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia via NF- κ B regulation [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8(1): 1-12.
- [13] 余丽芳, 饶智国, 章必成, 等. 桑白皮提取物对 HepG2 细胞增殖和迁移的抑制作用[J]. 华南国防医学杂志, 2014, 28(11): 1057-1060.
- [14] 马飞, 廖东江, 雷玉, 等. 基于 PDE-4 靶标的桑白皮提取物桑辛素 M 对小鼠哮喘模型的治疗作用和机制研究[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(7): 485-489.
- [15] 岑凯莹, 王海颖. 鱼腥草、地龙、桑白皮提取物对肺炎支原体感染小鼠模型 IL-6 和 IFN- γ 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2018, 27(7): 1140-1143.
- [16] ANDERSSON U, YANG H, HARRIS H. Extracellular HMGB1 as a therapeutic target in inflammatory diseases [J]. Expert Opin Ther Targets, 2018, 22(3): 263-277.
- [17] 陈川斌, 黄锋. 高迁移率族蛋白 1 在心肌缺血再灌注损伤中作用的研究进展[J]. 天津医药, 2020, 48(11): 1125-1130.
- [18] YANG H, WANG H, ANDERSSON U. Targeting inflammation driven by HMGB1 [J]. Front Immunol, 2020, 11(1): 1-9.
- [19] YUN B H, CHON S J, CHOI Y S, et al. Pathophysiology of endometriosis: role of high mobility group Box-1 and Toll-like receptor 4 developing inflammation in endometrium [J]. PLoS One, 2016, 11(2): 1-17.
- [20] CHEN C, WANG J, CHEN J, et al. Morusin alleviates *Mycoplasma pneumonia* via the inhibition of Wnt/ β -catenin and NF- κ B signaling [J]. Biosci Rep, 2019, 39(6): 1-6.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2022-09-11 修回日期:2022-11-15)

《儿科药理学杂志》投稿网址: <http://www.ekyxxz.com.cn>。