

## 论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.01.004

## 奥司他韦对流感病毒肺炎模型幼鼠的治疗效果及其对血清免疫球蛋白水平的影响

许斌<sup>1</sup>,任春梅<sup>2△</sup>,范贵荣<sup>3</sup>,刘冰<sup>1</sup>,陶永进<sup>3</sup>

(四川绵阳四〇四医院:1.感染科;2.消化内科;3.检验科 621000)

**[摘要]** **目的** 探讨奥司他韦对流感病毒肺炎模型幼鼠的治疗效果及其对血清免疫球蛋白(Ig)G、IgM 及 IgA 水平的影响。**方法** 建立幼鼠流感病毒肺炎模型,随机分为模型组和奥司他韦组,每组各 8 只,对照组幼鼠 5 只。显微镜下观察病理学特征,采用小动物肺功能仪进行机械通气,肺功能检测指标主要包括 50%用力呼气流量(FEF50)、75%用力呼气流量(FEF75)、最大呼气中段流量(MMF)及呼气峰流速值(PEF)。双抗体夹心检测血清 IgG、IgM、IgA,Western blot 检测 Notch1、Notch 胞内结构域(NICD)及 Notch 配体(Jagged1)蛋白。**结果** 模型组和奥司他韦组 FEF50、FEF75、MMF 及 PEF 均明显低于对照组,肺系数均明显高于对照组( $P < 0.05$ );奥司他韦组 FEF50、FEF75、MMF 及 PEF 均明显高于模型组,肺系数明显低于模型组( $P < 0.05$ )。模型组和奥司他韦组 IgG、IgM、IgA 水平均明显低于对照组( $P < 0.05$ );奥司他韦组 IgG、IgM、IgA 水平均明显高于模型组( $P < 0.05$ )。模型组和奥司他韦组 Notch1、NICD、Jagged1 蛋白水平均明显高于对照组( $P < 0.05$ );奥司他韦组 Notch1、NICD、Jagged1 蛋白水平均明显低于模型组( $P < 0.05$ )。**结论** 奥司他韦治疗流感病毒肺炎模型幼鼠效果明显,可有效改善小鼠的肺功能及血清 Ig 水平。

**[关键词]** 奥司他韦;肺炎;甲型流感病毒;肺功能;免疫球蛋白类**[中图分类号]** R285**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)01-0017-05

## Therapeutic effect of Oseltamivir on influenza virus pneumonia in infant mice and its effect on serum immunoglobulin level

XU Bin<sup>1</sup>,REN Chunmei<sup>2△</sup>,FAN Guirong<sup>3</sup>,LIU Bing<sup>1</sup>,TAO Yongjin<sup>3</sup>

(1. Department of Infectious Diseases; 2. Department of Gastroenterology; 3. Department of Clinical Laboratory, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the therapeutic effect of Oseltamivir on influenza virus pneumonia model mice and its effects on levels of serum immunoglobulin G (IgG), IgM and IgA. **Methods** Influenza virus pneumonia model was established and randomly divided into the model group and the Oseltamivir group, with 8 rats in each group and 5 rats in the normal group. Pathological characteristics were observed under microscope. Mechanical ventilation was performed with pulmonary function of small animals. The pulmonary function indexes included 50% forced expiratory flow (FEF50), 75% forced expiratory flow (FEF75), and maximum mid-expiratory flow (MMF), peak expiratory flow (PEF). Serum IgG, IgM and IgA were detected by double antibody sandwich assay. Notch1, Notch intracellular domain (NICD) and Notch ligand (Jagged1) protein were detected by Western blot. **Results** The levels of FEF50, FEF75, MMF and PEF in the model group and the Oseltamivir group were lower than those in the normal group, and the lung coefficient was higher than that in the normal group ( $P < 0.05$ ). The FEF50, FEF75, MMF and PEF and PEF levels in the Oseltamivir group were higher than those in the model group, and the lung coefficient was lower than that in the model group ( $P < 0.05$ ). The levels of IgG, IgM and IgA in the model group and the Oseltamivir group were lower than those in the normal group ( $P < 0.05$ ). The levels of IgG, IgM and IgA in the Oseltamivir group were all higher than those in the model group ( $P < 0.05$ ). Protein levels of Notch1, NICD and Jagged1 in the model group and the Oseltamivir group were all higher than those in the normal group ( $P < 0.05$ ), which in the Oseltamivir group were all lower than those in the model group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Oseltamivir has a significant effect on influenza virus pneumonia model mice, which can effectively improve the lung function and serum Ig level.

**[Key words]** Oseltamivir; pneumonia; influenza A virus; lung function; immunoglobulins

小儿肺炎是婴幼儿时期的常见病,主要特点是多发并且四季都可能发生,常见症状为发热、咳嗽、气促、呼吸困难及肺部出现啰音等。甲型流感引发肺炎的发生率为 5%~38%<sup>[1]</sup>。流感病毒传染性强,容易变异。奥司他韦属于一种特异性抑制剂,对神经氨酸酶有显著的抑制效果,可促进成熟的流感病毒脱离宿主细胞,从而抑制流感病毒传播<sup>[2]</sup>。免疫球蛋白主要包括抗体免疫球蛋白和膜免疫球蛋白,可与不同的细胞表面受体结合,从而表现出不同的生物学活性<sup>[3]</sup>。研究显示,肺炎的发病机制与免疫球蛋白的免疫反应存在着密切联系<sup>[4]</sup>。本文主要研究奥司他韦对流感病毒肺炎模型幼鼠的治疗效果及其对血清免疫球蛋白(Ig)G、IgM、IgA 水平的影响,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

30 只雄性、健康、清洁昆明幼鼠,3~4 周龄,平均(3.5±0.3)周,体质量 12~14 g,平均(13.5±1.5)g,由河北医科大学实验动物中心提供,所有幼鼠在无病原菌的清洁笼子里喂养,所饮用的水和食物均经过高温、高压消毒。甲型流感病毒(H1N1)株 A/FM1/47 由中国预防医学科学院病毒研究所提供,在本院病毒实验室冻存。奥司他韦(磷酸奥司他韦颗粒,宜昌东阳光长江药业股份有限公司,规格:每袋 15 mg,每盒 10 袋);一抗和二抗购自武汉博士德生物工程有限公司。本研究经过本院伦理委员会批准通过[审批件(2018)伦审第(21)号]。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 肺炎模型建立

从 30 只幼鼠中随机选取 25 只建立病毒性肺炎模型。H1N1 解冻之后在 9 d 龄鸡胚的尿囊腔中进行接种并培养、传代。H1N1 肺炎模型建立参考文献[5],将流感病毒增毒之后的新鲜尿囊液(血凝滴度为 1:1 280)按照 10 倍系数稀释 6 个浓度,用乙醚麻醉幼鼠后,鼻腔内接种 H1N1,每只幼鼠接种 0.05 mL,连续观察幼鼠 14 d,幼鼠出现惊厥、昏迷、腹泻、严重喘息说明建模成功。

#### 1.2.2 分组及给药

将肺炎模型建模成功的 16 只幼鼠随机分为模型组、奥司他韦组,每组各 8 只,设立对照组幼鼠 5 只。奥司他韦组幼鼠均采用灌胃的形式灌注 10 mg/kg 奥司他韦,每天 1 次。模型组和对照组幼鼠采用等体积的无菌蒸馏水灌胃,连续治疗 5 d。

#### 1.2.3 肺功能相关指标检测

3 组幼鼠治疗 5 d 后,采用 5 mL 10%水合氯醛进行腹腔麻醉,气管切开后进行气管插管,幼鼠放置在

体描箱中,头保持低位,与呼吸机管路相连,采用小动物肺功能仪进行检测。外加压力使幼鼠进行深呼吸,给予机械通气,检测肺功能指标:50%用力呼气流量(FEF50)、75%用力呼气流量(FEF75)、最大呼气中段流量(MMF)、呼气峰流速值(PEF)。将幼鼠麻醉后间隔 30 min,在手术台上固定,抽取股动脉血,保存在肝素钠抗凝管中,每管 2 mL,-20℃环境下保存、待测。处死幼鼠,全肺摘除后称质量,肺系数=肺湿重/处死时体质量×100%。

#### 1.2.4 病理形态学观察

处死所有幼鼠后将其肺部组织取出,在 10%甲醛溶液中保持 48 h,脱水、浸蜡、包埋、切片、脱蜡处理后,采用苏木素-伊红(HE)进行染色,在显微镜下(×100)观察幼鼠病理学特征。

#### 1.2.5 双抗体夹心法检测血清免疫球蛋白

将抽取的股动脉血 3 mL 以 1 000 r/min 离心 20 min,分离上层血清,吸附在微量滴板的小孔里进行洗涤,加入待测抗原,如果二者是特异的,则会产生结合反应,洗去多余抗体,加入与待测抗原呈现出特异反应的酶联抗体,使其形成“夹心”现象,加入该酶的底物,如果能看到有色的酶解产物产生,则说明在孔壁上存在相对应的抗原,从而通过显色后读取的具体浓度数据计算 IgG、IgM 及 IgA 表达水平。

#### 1.2.6 Western blot 检测 Notch1、Notch 胞内结构域(NICD)及 Notch 配体(Jagged1)

将采集到的标本使用磷酸盐缓冲溶液(PBS)清洗 3 遍以上,分离缓冲液,加入细胞裂解液,裂解 35 min,提取总蛋白,用二喹啉甲酸(BCA)测定蛋白水平。每孔取 20 μg 总蛋白,通过 10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶进行电泳,加入适量浓缩的 SDS-PAGE 蛋白缓冲液 15 min;100 V 电泳 10 min,将电转膜放在冰浴中转膜,在 37℃环境下摇床上封闭 1.5 h;与一抗结合,加入 TBST(1:1 000)稀释一抗 Tubulin(内参照),在 4℃环境下孵育过夜、保存;次日用 TBST 缓冲液清洗,与二抗结合在室温下孵育 1 h,再次用 TBST 缓冲液反复清洗。最后加入显影剂将其在底物溶液中进行显色,分析 Notch1、NICD、Jagged1 灰度值,目的蛋白相对表达水平=目的蛋白条带灰度值/内参条带灰度值。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间均数比较采用方差分析,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 各组幼鼠肺功能指标比较

模型组和奥司他韦组 FEF50、FEF75、MMF、PEF 均低于对照组,肺系数均高于对照组 ( $P < 0.05$ );奥司他韦组 FEF50、FEF75、MMF、PEF 均高于模型组,肺系数低于模型组 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 各组幼鼠肺组织病理学观察

正常幼鼠肺部组织结构完整,未见炎性细胞浸润;模型组出现炎性细胞浸润,肺泡的细胞壁变宽,出现水肿现象,肺泡间间隔变宽,在肺间质和毛细血管壁之间出现充血,并且出现大量的巨噬细胞及淋巴细胞浸润,渗出纤维素样物,纤维结缔组织出现增生现象;奥司他韦组炎性细胞浸润明显减轻,支气管平滑肌厚度降低,见图 1。

表 1 各组幼鼠肺功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FEF50(mL/s)	FEF75(mL/s)	MMF(mL/s)	PEF(L/s)	肺系数(%)
对照组	5	40.09±4.54	41.58±5.36	30.22±1.00	40.67±2.35	2.63±0.46
模型组	8	25.68±2.72 <sup>a</sup>	21.17±2.66 <sup>a</sup>	29.27±3.49 <sup>a</sup>	30.10±3.19 <sup>a</sup>	4.38±0.57 <sup>a</sup>
奥司他韦组	8	30.75±3.53 <sup>ab</sup>	29.51±2.76 <sup>ab</sup>	34.60±3.68 <sup>ab</sup>	34.76±1.70 <sup>ab</sup>	3.84±0.38 <sup>ab</sup>
F		25.998	53.032	6.099	27.397	16.482
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与对照组比较;<sup>b</sup>:  $P < 0.05$ ,与模型组比较。

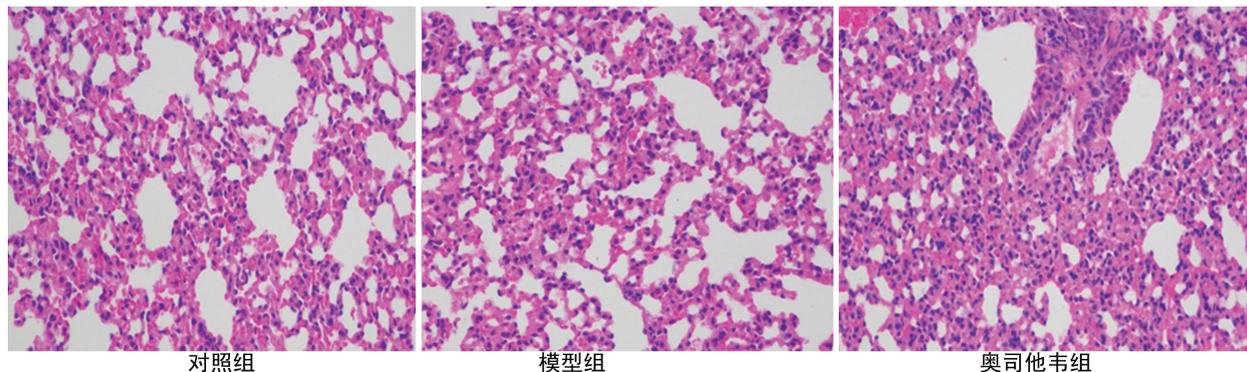


图 1 各组幼鼠肺组织病理学观察 (HE 染色, ×200)

### 2.3 各组幼鼠血清免疫球蛋白水平比较

模型组和奥司他韦组血清 IgG、IgM 及 IgA 水平均明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ),奥司他韦组血清 IgG、IgM 及 IgA 水平均明显高于模型组 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 各组幼鼠血清 IgG、IgM 及 IgA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)

组别	n	IgG	IgM	IgA
对照组	5	2.32±0.69	378.07±11.83	81.13±2.03
模型组	8	1.59±0.35 <sup>a</sup>	262.59±16.94 <sup>a</sup>	60.65±4.50 <sup>a</sup>
奥司他韦组	8	2.12±0.67 <sup>ab</sup>	328.74±10.35 <sup>ab</sup>	72.88±1.83 <sup>ab</sup>
F		2.935	117.619	68.724
P		<0.01	<0.01	<0.01

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与对照组比较;<sup>b</sup>:  $P < 0.05$ ,与模型组比较。

### 2.4 奥司他韦对肺炎模型幼鼠 Notch1、NICD 及 Jagged1 蛋白的影响

模型组和奥司他韦组 Notch1、NICD、Jagged1 蛋白水平均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ),奥司他韦组 Notch1、NICD、Jagged1 蛋白水平均明显低于模型组

( $P < 0.05$ ),见表 3、图 2。

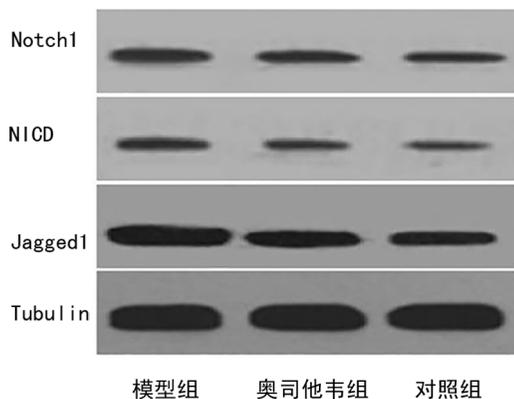


图 2 Notch1、NICD 及 Jagged1 蛋白 Western blot 条带

表 3 奥司他韦对肺炎模型幼鼠 Notch1、NICD 及 Jagged1 蛋白的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Notch1	NICD	Jagged1
对照组	5	0.43±0.10	0.60±0.25	0.71±0.10
模型组	8	0.95±0.18 <sup>a</sup>	0.92±0.19 <sup>a</sup>	0.90±0.13 <sup>a</sup>

续表 3 奥司他韦对肺炎模型幼鼠 Notch1、NICD 及 Jagged1 蛋白的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Notch1	NICD	Jagged1
奥司他韦组	8	0.68±0.12 <sup>ab</sup>	0.73±0.10 <sup>ab</sup>	0.79±0.08 <sup>ab</sup>
F		21.768	5.618	3.002
P		<0.01	<0.01	<0.01

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与模型组比较。

### 3 讨 论

导致病毒性肺炎的原因很多,主要和免疫因素有关,患儿年龄小,免疫功能低下,容易感染,治疗也相对困难<sup>[6-7]</sup>。小儿流感病毒性肺炎初期的临床症状是突发高热、头痛、全身肌肉和关节疼痛等,与其他病毒性肺炎有明显的区别<sup>[8]</sup>。随着病情进展,婴幼儿会出现咳嗽、咳痰、吸气性凹陷、呼吸频率增加等症状<sup>[9]</sup>。如果婴幼儿发生病毒感染后不能及时进行治疗,会进一步发生继发性感染。因此,寻求有效的治疗方式对病毒性肺炎患儿至关重要。本研究主要通过建立流感病毒肺炎幼鼠模型,探讨奥司他韦治疗流感病毒肺炎的效果。

袁冕等<sup>[10]</sup>研究显示,磷酸奥司他韦颗粒在治疗儿童病毒性肺炎中效果显著,可以有效抑制病毒在患儿体内传播。奥司他韦的主要特点是具有较高的特异性,对其他类型的病毒、细菌及人体中的神经氨酸酶没有抑制效果,而机体对流感病毒感染后的免疫应答不具有抑制作用<sup>[11-12]</sup>。本研究显示,与模型组比较,奥司他韦组 FEF50、FEF75、MMF、PEF 均升高,肺系数降低,表明奥司他韦可以改善幼鼠肺功能,降低幼鼠的气管反应,有助于幼鼠恢复。相关研究显示,口服奥司他韦肠道易吸收,其通过肝、肠酯酶转化为羧酸奥司他韦,可作用于肺、气管、支气管及肺泡中病毒感染处<sup>[13-14]</sup>。本研究结果显示,奥司他韦组幼鼠肺组织中炎性细胞浸润较模型组明显改善,表明奥司他韦可以减轻幼鼠体内的炎性反应,促进肺功能恢复。

免疫球蛋白有激活补体的作用,可与细胞表面的 Fc 受体结合,表现出不同的生物学作用。近年来有研究表明,病毒性肺炎的发病机制与免疫球蛋白的免疫反应也存在着密切的关系,其中 IgA 就是关联性较强的指标,活性增强后的辅助性 T 淋巴细胞产生大量 IgA,可形成免疫复合物沉积在全身小血管壁上<sup>[15]</sup>。在患儿发病的同时,其他免疫指标 IgM、IgG 及 IgE 等也会发生不同的特异性反应,这些指标水平的变化对疾病的诊疗也具有重要的参考价值<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,与模型组比较,奥司他韦组 IgG、IgM 及 IgA 水平明显提高,表明奥司他韦可以有效改善幼鼠免疫球蛋白水平,对病毒复制有干扰作用,影响病毒在机

体内的表达。

Notch 属于一种高度保守的信号,其主要的受体是 Notch1 蛋白,在调控细胞分化过程中发挥着关键性的作用,同时在肺炎的发生、发展过程中发挥着重要作用。Notch1 蛋白在炎症、免疫反应中,以及微血管的形成中起到重要作用<sup>[17]</sup>。研究显示,Notch 信号在肺纤维化病变的上皮干细胞中起决定性作用,Notch1 促进白细胞介素分泌,与肺炎的发病有紧密的联系<sup>[18]</sup>。研究认为,通过对 Notch 信号进行干预,可以减轻肺炎的发展进程,减少肺功能的损伤<sup>[19]</sup>。Jagged1 是 Notch 信号通路中的最主要的配体,对 Notch1 信号激活有帮助。NICD 是 Notch1 活性形式的存在,NICD 表达水平可有效反映 Jagged1/Notch1 的活化情况<sup>[20]</sup>。肺纤维化的发生与 Notch 信号通路有紧密的联系。本研究结果显示,与模型组比较,奥司他韦组 Notch1、NICD 及 Jagged1 蛋白水平下调。

综上所述,奥司他韦有助于激活 Notch1/Jagged1 通路,促进 IgG、IgM、IgA 水平升高,下调 Notch1、NICD、Jagged1 表达,促进幼鼠肺功能恢复,达到治疗流感病毒性肺炎的作用。

### 参考文献

- [1] 杨健捷,叶雨华,元焯成,等. 奥司他韦联合热毒宁注射液治疗病毒性肺炎的临床疗效观察[J]. 中国临床医生杂志,2016,44(11):84-86.
- [2] 曾双志,易仟仞,陈彩连,等. 奥司他韦联合炎琥宁治疗小儿病毒性肺炎的临床效果[J]. 吉林医学,2016,37(2):288-289.
- [3] 郑肖瑾,蔡江云,张耀. 人免疫球蛋白对新生儿感染性肺炎免疫指标的影响及疗效[J]. 检验医学与临床,2017,14(22):3404-3406.
- [4] 温建英. 感染性肺炎患儿血清 IL-5 和免疫球蛋白检测结果分析[J]. 医学理论与实践,2016,29(16):2247-2248.
- [5] 张桂菊,赵红梅,吴金勇,等. 中西医结合治疗小儿流感病毒性肺炎临床疗效观察[J]. 山东医药,2015,55(5):30-31.
- [6] 陈远彬,何冰,林琳,等. 流感双解方治疗轻型流感病毒性肺炎 26 例临床观察[J]. 中医杂志,2017,58(2):128-132.
- [7] 张立,王春燕,孙昕,等. 甲型 H1N1 流感病毒性重症肺炎患者临床实验室检验及肺功能的随访研究[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(24):34-37.

- [8] GALVÁN J M, RAJAS O, ASPA J. Review of non-bacterial infections in respiratory medicine: viral pneumonia[J]. Arch Bronconeumol, 2015, 51(11):590-597.
- [9] CROTTY M P, MEYERS S, HAMPTON N, et al. Epidemiology, co-infections, and outcomes of viral pneumonia in adults: an observational cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(50):e2332.
- [10] 袁冕, 杨彦环. 磷酸奥司他韦颗粒治疗儿童病毒性肺炎的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(8):1043-1044, 1047.
- [11] 袁向尚, 王晓东. 奥司他韦联合炎琥宁治疗小儿病毒性肺炎的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(12):47-48.
- [12] 余霞. 磷酸奥司他韦胶囊治疗成人病毒性肺炎 52 例临床观察[J]. 医药前沿, 2018, 8(13):218-219.
- [13] 王晓红, 林燕, 胡丹, 等. 奥司他韦联合炎琥宁在小儿病毒性肺炎中的应用[J]. 河北医学, 2017, 23(4):535-539.
- [14] 罗伟. 热毒宁注射液联合磷酸奥司他韦治疗儿童病毒性肺炎的临床研究[J]. 中国社区医师, 2017, 33(30):110-111.
- [15] 宋宏玲. 异丙托溴胺联合布地奈德雾化吸入对病毒性肺炎患儿血清免疫球蛋白、T 淋巴细胞和炎性因子的影响[J]. 河北医药, 2016, 38(13):1946-1949.
- [16] 沈林. 白细胞、C 反应蛋白和免疫球蛋白检测在小儿肺炎中的运用分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(7):159-160.
- [17] 杨煜峰. 感染性肺炎患者血清白细胞介素-5 和免疫球蛋白检测结果分析[J]. 包头医学院学报, 2016, 32(6):66-67.
- [18] 彭思璐, 刘冰, 罗大勇, 等. 慢性乙型肝炎患者感染病原菌分布与 Notch 信号通路蛋白异常研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(3):543-545.
- [19] 杜许芳, 周炯英. Th17/Treg 失衡在肺炎支原体肺炎患儿中的作用及其机制[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(12):2017-2021.
- [20] 董广通, 张知云, 祁鑫, 等. 养阴清肺方调控放射性肺炎大鼠外周血 T 细胞 Notch1, Jagged1 信号通路[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(24):121-127.

(收稿日期:2020-02-17 修回日期:2020-10-02)

(上接第 16 页)

- [9] 李光艳, 薛明辉, 张兰芳, 等. 胃癌组织中 IFN- $\gamma$ 、IL-4、SOX-2 蛋白的表达特点及与 Hp 感染的相关性[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(3):430-432.
- [10] BRYANT A H, BEVAN R J, SPENCER-HARTY S, et al. Expression and function of NOD-like receptors by human term gestation-associated tissues[J]. Placenta, 2017, 58:25-32.
- [11] ZHE X L, YU M W, FU B T, et al. NOD1 and NOD2 genetic variants in association with risk of gastric cancer and its precursors in a Chinese population [J]. PLoS One, 2015, 10(5):e0124949.
- [12] GU J, LIU G, XING J, et al. Fecal bacteria from Crohn's disease patients more potently activated NOD-like receptors and Toll-like receptors in macrophages, in an IL-4-repressible fashion [J]. Microb Pathog, 2018, 121:40-44.
- [13] 路滢, 徐耀初, 沈洪兵. NOD1 和 NOD2 基因多态性与胃癌遗传易感性的研究 [J]. 中华疾病控制杂志, 2011, 15(9):735-739.
- [14] DEWOLF S E, SHIGEOKA A A, SCHEINOK A, et al. Expression of TLR2, NOD1, and NOD2 and the NLRP3 inflammasome in renal tubular epithelial cells of male versus female mice [J]. Nephron, 2017, 137(1):68-76.
- [15] AMIRI R M, TEHRANI M, TAGHI-ZADEH S, et al. Association of nucleotide-binding oligomerization domain receptors with peptic ulcer and gastric cancer[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2016, 15(5):355-362.

(收稿日期:2020-02-14 修回日期:2020-08-09)