

儿童脓毒性休克早期诊断标志物的转录组学筛选与热毒清颗粒网络药理学研究

刘怡闻¹, 张华丽¹, 张嵩亭¹, 王文宝², 朱吾元², 袁磊²

1. 漯河市第三人民医院, 河南 漯河 462300; 2. 漯河医学高等专科学校, 河南 漯河 462002

[摘要] 目的: 本研究旨在通过转录组学分析鉴定儿童脓毒性休克 (PSS) 的早期诊断标志物, 并分析中药复方热毒清颗粒抗 PSS 的活性成分及作用机制。方法: 通过比较 PSS 患儿与正常对照样本的转录组数据筛选差异表达基因 (DEGs), 并进行京都基因与基因组百科全书 (KEGG)、基因本体 (GO) 富集分析以及基因集变异分析 (GSVA)。结合 GeneCards 数据库的脓毒性休克相关基因 (SSRGs), 采用 LASSO 回归和随机森林算法筛选关键标志物, 并通过受试者工作特征 (ROC) 曲线评估诊断效能。利用网络药理学和分子对接技术分析热毒清颗粒的活性成分及其潜在靶点。结果: 共鉴定到 672 个 DEGs, 主要富集于补体与凝血级联反应、中性粒细胞胞外诱捕网形成、Th17 细胞分化、抗原加工与呈递等免疫炎症通路。筛选出 Toll 样受体 5 (TLR5)、谷胱甘肽还原酶 (GSR)、杀菌通透性增加蛋白 (BPI)、白细胞介素 2 受体亚基 β (IL2RB)、S100 钙结合蛋白 A9 (S100A9) 等 5 个 PSS 早期标志物, 联合指标的 ROC 曲线下面积 (AUC) 达 0.99。热毒清颗粒的 5 种主要活性成分 (色胺酮、羽扇豆醇、维生素 D3、 β -胡萝卜素、乌苏酸) 可能通过调控 7 个核心靶点结合珠蛋白 (HP)、中性粒细胞弹性蛋白酶 (ELANE)、穿孔素 1 (PRF1)、脂质运载蛋白 2 (LCN2)、S100A9、热休克蛋白 $\beta 1$ (HSP $\beta 1$)、肝细胞生长因子 (HGF) 发挥抗 PSS 作用。分子对接显示维生素 D3 和 β -胡萝卜素与 LCN2 的结合最稳定。结论: TLR5、GSR、BPI、IL2RB、S100A9 等 5 个基因可作为 PSS 的早期诊断标志物, 热毒清颗粒可能通过多成分-多靶点调控免疫炎症反应发挥治疗 PSS 的作用。

[关键词] 儿童脓毒性休克; 早期诊断; 热毒清颗粒; 治疗靶点; 生物信息学; 网络药理学; 分子对接

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2025) 23-0236-07

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2025.23.038

Transcriptomic Screening of Early Diagnostic Biomarkers for Pediatric Septic Shock and Network Pharmacology of Redu Qing Granules

LIU Yiwen¹, ZHANG Huali¹, ZHANG Songting¹, WANG Wenbao², ZHU Wuyuan², YUAN Lei²

1. Luohe Third People's Hospital, Luohe Henan 462300, China; 2. Luohe Medical College, Luohe Henan 462002, China

Abstract: **Objective:** To identify early diagnostic biomarkers for pediatric septic shock (PSS) through transcriptomic analysis and to investigate the active components and mechanisms of action of the traditional Chinese medicine compound Redu Qing Granules against PSS. **Methods:** Differentially expressed genes (DEGs) were screened by comparing the transcriptomic data of PSS children with normal controls, and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), Gene Ontology (GO) enrichment analyses, and gene set variation analysis (GSVA) were performed. Combined with septic shock-related genes (SSRGs) from the GeneCards database, key biomarkers were screened using LASSO regression and random forest algorithms, and diagnostic efficacy was evaluated using the receiver operating characteristic (ROC) curve. Network pharmacology and molecular docking techniques were used to analyze the active components and potential targets of Redu Qing Granules. **Results:** A total of 672 DEGs were

[收稿日期] 2025-05-27

[修回日期] 2025-09-23

[基金项目] 河南省科技攻关项目 (252102310502); 河南省高等学校重点科研项目 (25A360003)

[作者简介] 刘怡闻 (1989-), 女, 主治医师, E-mail: 405005036@qq.com。

[通信作者] 袁磊 (1982-), 男, 副教授, E-mail: fzyx_yl@163.com。

identified, mainly enriched in immune-inflammatory pathways such as complement and coagulation cascades, neutrophil extracellular trap formation, Th17 cell differentiation, and antigen processing and presentation. Five early PSS biomarkers (TLR5, GSR, BPI, IL2RB, and S100A9) were screened, with a combined ROC area under the curve (AUC) of 0.99. The five main active components of Redu Qing Granules (tryptanthrin, lupeol, vitamin D3, β -carotene, and ursolic acid) may exert anti-PSS effects by regulating seven core target proteins (HP, ELANE, PRF1, LCN2, S100A9, HSPB1, and HGF). Molecular docking showed that vitamin D3 and β -carotene had the most stable binding with LCN2. **Conclusion:** The five genes TLR5, GSR, BPI, IL2RB, and S100A9 can serve as early diagnostic biomarkers for PSS, and Redu Qing Granules may exert therapeutic effects on PSS through multi-component and multi-target regulation of immune-inflammatory responses.

Keywords: Pediatric septic shock; Early diagnosis; Redu Qing Granules; Therapeutic targets; Bioinformatics; Network pharmacology; Molecular docking

脓毒症是一种威胁生命的全身性炎症反应,主要由机体对病原体感染的防御功能紊乱引发,常伴随异常免疫反应及多器官功能障碍,其在儿童群体中尤为突出^[1]。全球范围内,每年约有120万名儿童罹患脓毒症^[2]。脓毒性休克是脓毒症最严重的并发症,其特征为急性循环衰竭,且在充分容量复苏后仍存在持续性低血压^[3]。过去20年间,通过早期识别、抗生素规范使用和血流动力学优化等措施,儿童脓毒性休克(PSS)的病死率已显著下降^[4]。然而,在医疗资源不足的地区,PSS的住院死亡率仍高达三分之一^[5]。因此,有必要建立一套简化高效的PSS辅助诊疗体系,以改善患儿预后。

热毒清颗粒,又名金叶败毒颗粒,主要由金银花、大青叶、蒲公英和鱼腥草4味中药组成。具有抗菌、抗内毒素、抗弥漫性血管内凝血、抗病毒、解热、抗炎和免疫调节的药理作用^[6-10]。临床随机对照试验证实,金叶败毒颗粒在辅助治疗烧伤脓毒症中效果显著^[11]。这表明金叶败毒颗粒具有治疗PSS的巨大潜力,但有效成分与作用靶点尚不明确。

本研究依托GEO、STRING、BATMAN、PubChem和AlphaFold Protein Structure等数据库,借助生物信息学鉴定PSS相关蛋白标志物(PSSRPs)以构建诊断系统,并采用网络药理学和分子对接技术分析热毒清颗粒治疗PSS的潜在有效成分与作用靶点,旨在为治疗PSS开拓新视角,为优化诊疗方案提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 生信资料准备 从GEO数据库下载GSE26378、GSE8121和GSE26440数据集,其中PSS样本的病程均在24 h以内。先使用R软件“limma”包消除各数

据集间的批次效应,再对合并后的基因表达谱进行标准化处理。

1.2 差异表达基因筛选及富集分析 利用R软件“limma”包,以 $|\log_2(FC)| > 1$ 且校正后 $P < 0.05$ 为标准,获得PSS与正常对照(NC)样本间的差异表达基因(DEGs)。基于DEGs进行基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,GO分析包括生物学过程(BP)、细胞组成(CC)和分子功能(MF)。同时,基于全基因组表达数据和样本分组进行基因集变异分析(GSVA)。富集结果以校正后 $P < 0.05$ 为显著性标准。

1.3 鉴定PSS早期标志物 从GeneCards数据库获取脓毒性休克相关基因(SSRGs),然后取DEGs与SSRGs的交集作为PSS的关键基因。采用R程序glmnet包进行LASSO回归分析,通过10折交叉验证确定最优 λ 值,对关键基因进行筛选;同时基于关键基因,采用R程序randomForest包进行随机森林回归分析,设定决策树数量为1 000,通过袋外误差(OOB)评估模型性能,计算重要性指标:平均精度下降(MDA)和平均基尼指数下降(MDG),分别筛选两个指标排名前20的基因。最终取上述筛选结果的交集作为PSS早期标志物。

1.4 诊断效能评估 采用R语言glm函数进行过多元逻辑回归,计算所有PSS早期标志物的综合预测概率作为联合指标(Combine)。采用pROC包计算各指标的受试者工作特征(ROC)曲线,通过曲线下面积(AUC)评估诊断效能,并计算95%置信区间(CI), $AUC > 0.9$ 认为效能优异。

1.5 筛选热毒清活性成分及治疗靶点 在

BATMAN-TCM 数据库中以置信度评分值 ≥ 0.84 且校正 P 值 < 0.05 为筛选条件,获得金银花靶基因835个,大青叶靶基因539个,蒲公英靶基因756个,鱼腥草靶基因481个,4味中药的靶基因合计为1361个。取这些靶基因与PSS的DEGs的交集,获得热毒清颗粒抗PSS的治疗靶点。

1.6 药物-活性成分-靶点网络构建与分析 将热毒清颗粒4味中药的“药物-活性成分”和“活性成分-靶点”的对应关系表导入Cytoscape3.10.1软件构建出“药物-活性成分-靶点”网络,再用NetworkAnalyzer插件计算网络中每个节点的中介中心性(BC)、紧密中心性(CC)、边计数(EC)、邻域连通性(NC)和拓扑系数(TC),以BC、CC、EC、NC和TC值都大于其对应均值为条件筛选出主要活性成分。

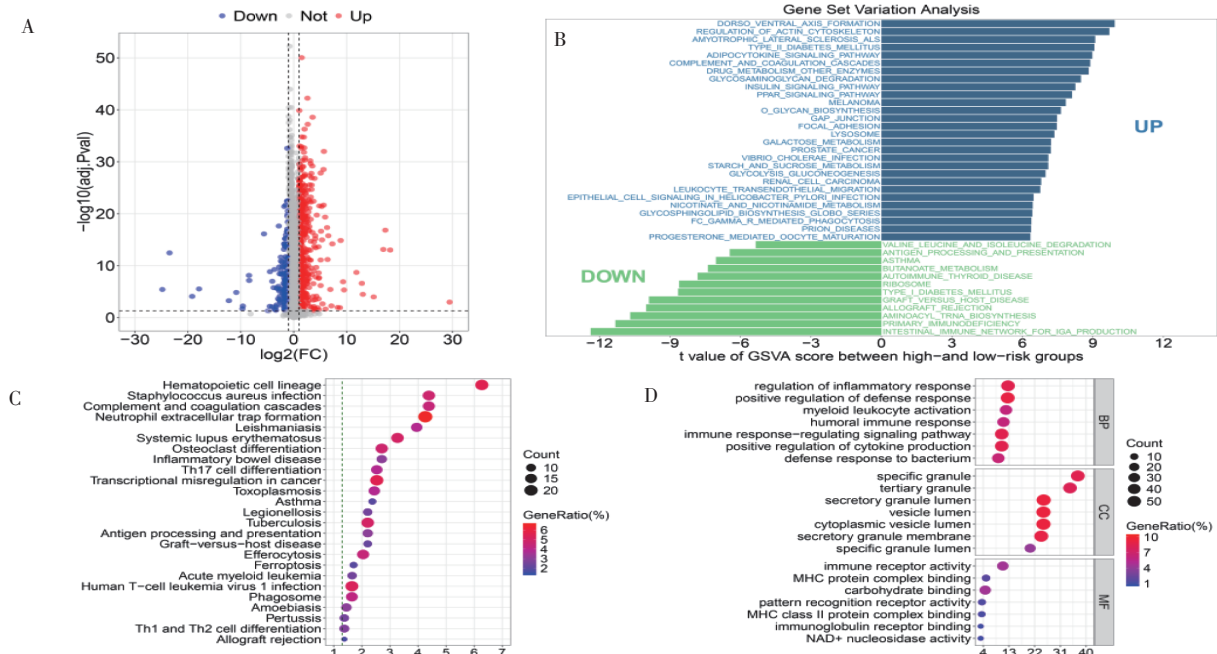
1.7 蛋白质相互作用(PPI)网络构建与分析 利用STRING数据库构建治疗靶点的PPI网络。将PPI网络数据导入Cytoscape 3.10.3软件,再用NetworkAnalyzer插件计算PPI网络中每个节点的BC、CC、EC、NC和TC,以BC、CC、EC、NC和TC值都大于其对应均值为条件筛选关键治疗靶点。

1.8 分子对接验证 从PubChem数据库下载主要活性成分的3D结构(SDF格式),应用Open Babel 3.1.1软件将主要活性成分结构转换为mol2格式。通过

AlphaFold Protein Structure 数据库下载关键治疗靶点蛋白的3D结构(PDB格式)。通过AutoDockTools 4.2.6软件将主要活性成分结构和关键治疗靶点蛋白结构保存为pdbqt格式文件,并进行对接结合能计算,筛选出结合能 < -5 kcal/mol的对接构象。最后使用PyMol 3.1.1软件进行可视化。

2 结果

2.1 PSS与正常样本间DEGs与富集分析 通过比较PSS组与正常对照组转录组数据,共鉴定到672个DEGs,其中上调基因493个,下调基因179个,见图1A。GSVA探究发现,PSS组显著激活脂肪细胞因子信号通路、补体与凝血级联反应、白细胞跨内皮迁移、Fc γ 受体介导的吞噬作用等免疫相关通路,见图1B。对DEGs进行KEGG通路富集,结果显著关联通路包括金黄色葡萄球菌感染、补体与凝血级联反应、中性粒细胞胞外诱捕网形成、Th17细胞分化、抗原加工与呈递等,见图1C。GO富集分析显示:BP显著富集于对炎症反应的调控、髓系白细胞活化、体液免疫反应、对细菌的防御反应等过程,MF主要富集在免疫受体活性、主要组织相容性复合体(MHC)蛋白复合体结合、模式识别受体活性、免疫球蛋白受体结合等功能,CC显著关联于特异颗粒、囊泡腔、分泌颗粒膜等定位,见图1D。

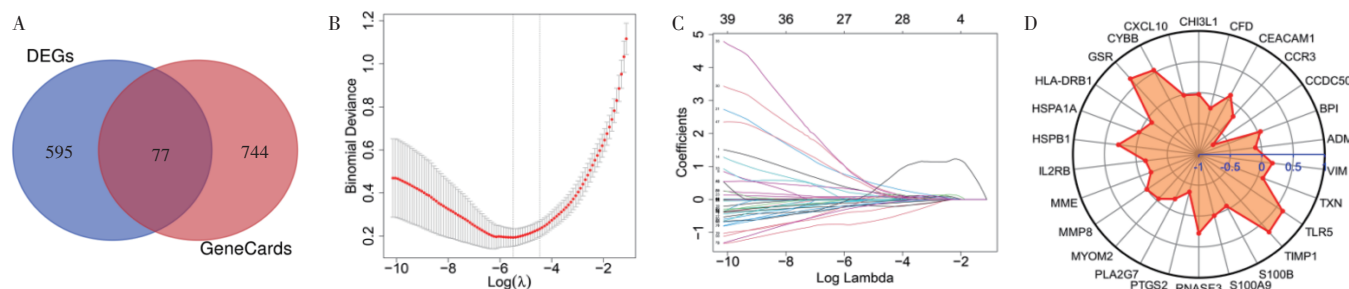


注: A为DEGs的火山图, B为GSVA富集结果排名前40位的发散条形图, C为KEGG富集结果排名前25位的气泡图, D为GO富集结果3个类别各排名前7位的气泡图。

图1 SPP与正常样本间DEGs与富集分析

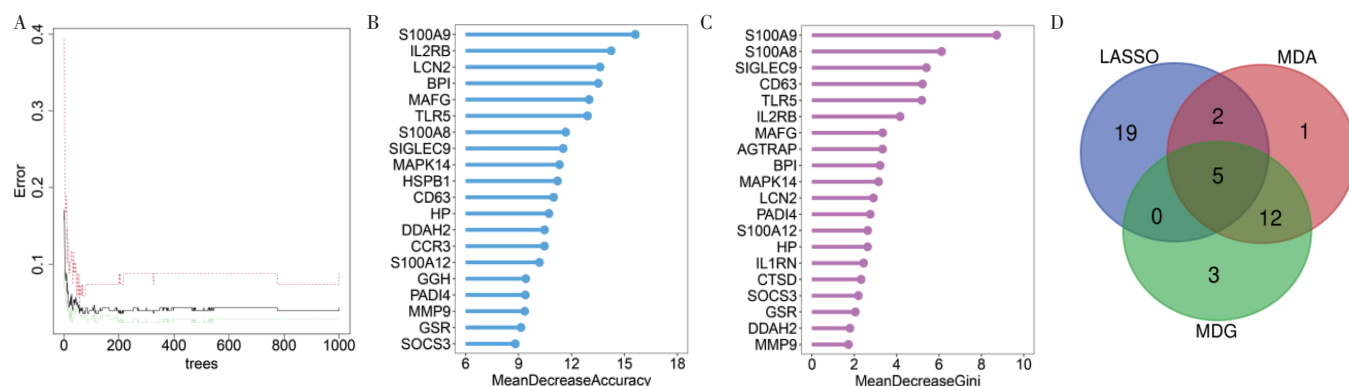
2.2 PSS早期标志物 从GeneCards数据库共获取821个SSRGs, 与之前的672个DEGs取交集, 得到77个关键基因, 见图2A。采用LASSO回归分析对关键基因进行进一步筛选, 获得具有潜在诊断价值的26个基因, 见图2B、C、D。随机森林回归模型的OOB误差在约200棵树后快速达到稳定状态, 这表明模型具有较好的计算效率和稳定性, 见图3A; 进一

步评估关键基因的重要性, 分别获得MDA和MDG两个指标排名前20的基因, 见图3B、C。对LASSO回归分析与随机森林回归分析的结果取交集, 最终获得5个PSS早期标志物, 分别为: Toll样受体5(TLR5)、谷胱甘肽还原酶(GSR)、杀菌通透性增加蛋白(BPI)、白细胞介素2受体亚基 β (IL2RB)、S100钙结合蛋白A9(S100A9), 见图3D。



注: A为DEGs与SSRGs交集的韦恩图, B为LASSO回归10折交叉验证图, C为LASSO回归分析的变量轨迹图, D为LASSO回归筛选基因的系数分布雷达图。

图2 PSS关键基因筛选与LASSO回归分析



注: A为随机森林回归模型的OOB误差曲线图, B为MDA指数排名前20关键基因的棒棒糖图, C为MDG指数排名前20关键基因的棒棒糖图, D为LASSO回归分析与随机森林回归分析结果交集的韦恩图。

图3 随机森林回归分析与PSS早期标志物鉴定

2.3 诊断效能评估 见图4。ROC分析结果显示, TLR5、GSR、BPI、IL2RB、S100A9这5个PSS早期标志物都展现出了优良的诊断效能, 其AUC分别达到0.944、0.914、0.921、0.906和0.940; 这5个标志物的联合指标(Combine)的AUC更是达到了0.990, 特异性和敏感性分别为92.6%和97.1%。

2.4 热毒清颗粒抗PSS主要活性成分 取热毒清颗粒靶基因与PSS DEGs的交集得到88个治疗靶点。在热毒清颗粒中靶向这88个治疗靶点的活性成分有111种, 其中金银花涉及58种, 大青叶涉及35种,

蒲公英涉及23种, 鱼腥草涉及22种。基于以上结果构建出“药物-活性成分-靶点”网络, 见图5。并筛选出19种主要活性成分为: 乙醛、色胺酮、DL-焦谷氨酸、羽扇豆醇、虫草素、香草醛、亚麻酸、棕榈酸甲酯、咖啡酸、芦丁、山柰酚、维生素D3、 β -胡萝卜素、(E, Z)-法尼醇、粗糠柴苦素、维生素E、乌苏酸、月桂酸和木犀草素。

2.5 热毒清颗粒抗PSS主要治疗靶点 见图6。基于88个热毒清颗粒抗PSS的治疗靶点构建PPI网络, 获得7个热毒清颗粒抗PSS的主要治疗靶点, 分别

为：结合珠蛋白(HP)、中性粒细胞弹性蛋白酶(ELANE)、穿孔素-1(PRF1)、脂质运载蛋白-2(LCN2)、S100A9、热休克蛋白 β 1(HSP β 1)和肝细胞生长因子(HGF)。

2.6 分子对接验证 针对热毒清颗粒抗PSS的7个主要治疗靶点与5种主要活性成分进行分子对接验证,结果发现色胺酮、羽扇豆醇、维生素D3、 β -胡萝卜

素和乌苏酸与7个主要治疗靶点均表现出较强结合力,结合能均 <-5 kcal/mol,见图7。其中,维生素D3和 β -胡萝卜素与LCN2的结合最稳定,分子对接可视化结果见图8。

3 讨论

本研究通过比较PSS组与正常对照组的转录组数据,鉴定到672个DEGs,其中上调基因493个,下

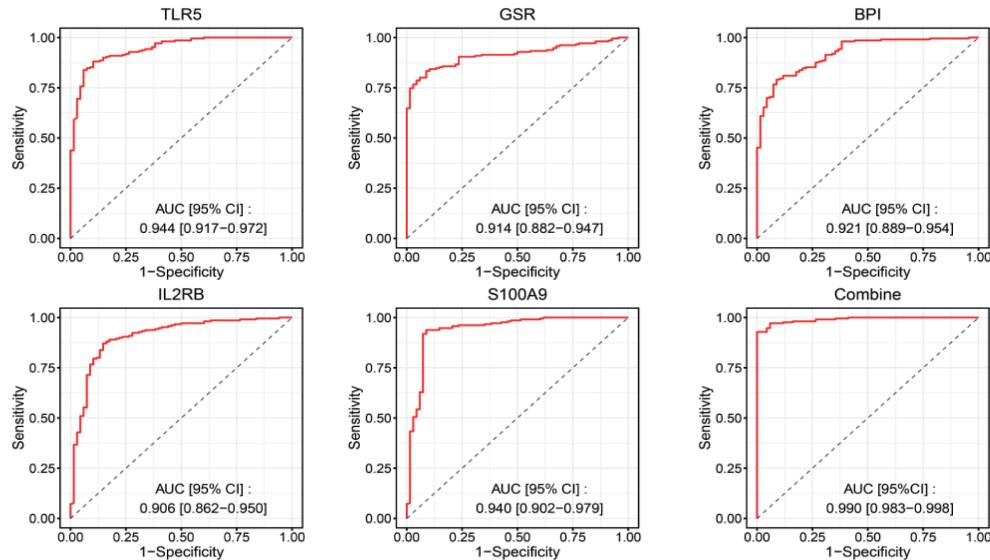
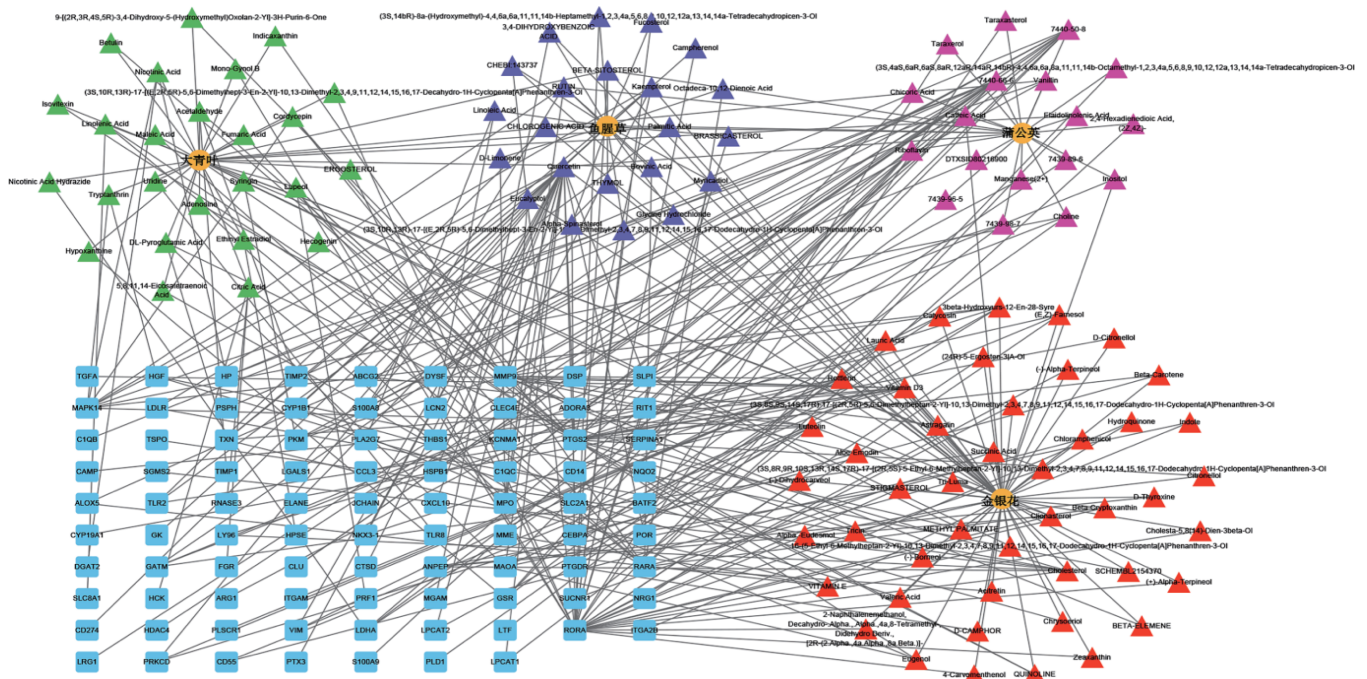
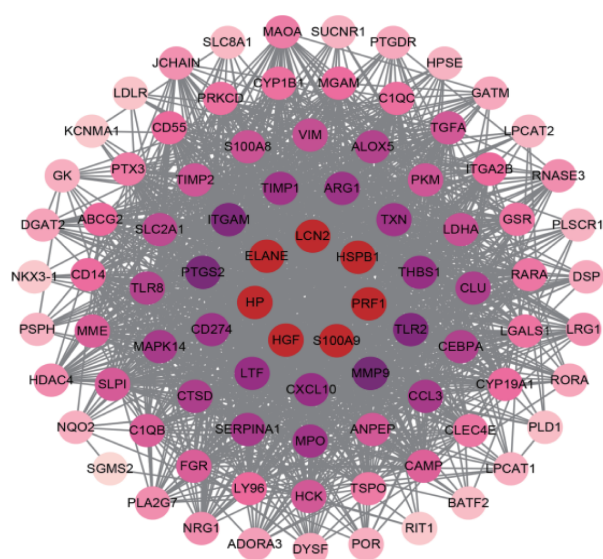


图4 5个PSS早期标志物及其联合指标的诊断效能



注：黄色节点为热毒清的4味中药，橙色节点为金银花的抗PSS的活性成分，绿色节点为大青叶的抗PSS的活性成分，粉色为蒲公英的抗PSS的活性成分，紫色节点为鱼腥草的抗PSS的活性成分，蓝色节点为热毒清抗PSS的治疗靶点。

图5 热毒清颗粒抗PSS药物-活性成分-靶点网络



注：中央7个红色节点为热毒清颗粒抗 PSS 的主要治疗靶点，
外圈的 81 个紫色节点的颜色越深其 Degree 值越高。

图6 热毒清颗粒抗 PSS 治疗靶点 PPI 网络

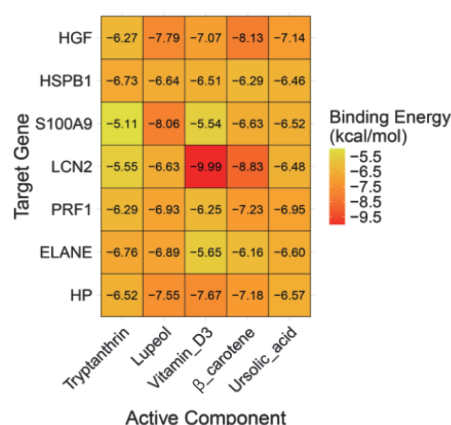


图7 分子对接结合能热图

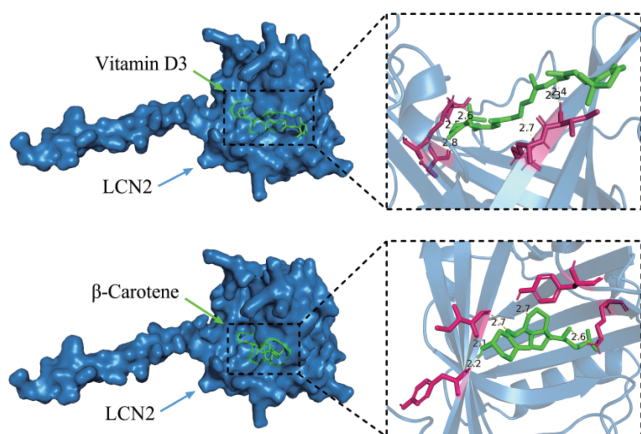


图8 分子对接可视化图

调基因 179 个。KEGG 和 GO 富集分析显示，这些 DEGs 主要富集于金黄色葡萄球菌感染、补体与凝血级联反应、中性粒细胞胞外诱捕网形成、Th17 细胞分化、抗原加工与呈递等通路，这表明 PSS 的发病机制涉及先天免疫和适应性免疫的异常激活。GSVA 进一步证实，补体与凝血级联反应、白细胞跨内皮迁移、Fcγ 受体介导的吞噬作用等通路在 PSS 组显著激活，提示 PSS 患儿存在广泛的免疫和炎症反应激活。这与既往研究一致，脓毒症早期过度炎症反应可能诱发后续免疫抑制，这种持续存在的免疫抑制状态使其易继发机会性感染^[12]。

本研究通过整合 DEGs 与 SSRGs，结合 LASSO 回归和随机森林算法，最终筛选出 5 个 PSS 早期标志物，即 TLR5、GSR、BPI、IL2RB、S100A9。TLR5 可识别细菌鞭毛蛋白，激活核因子(NF)-κB 信号通路，促进炎症因子释放^[13-14]。GSR 通过维持谷胱甘肽的还原状态来清除氧自由基，GSR 表达上调可能是机体为了对抗炎症过程中产生的氧化应激而做出的适应性反应^[15]。BPI 具有抗革兰阴性菌和中和内毒素的作用，其水平越高提示菌血症或内毒素血症程度越严重^[16]。IL2RB 是 IL-2 信号转导的核心受体，一方面可促进炎症因子释放而加重器官损伤^[17]，另一方面又激活调节性 T 细胞维持免疫耐受^[18]。S100A9 可通过活化炎症细胞维持炎症反应持续发生^[19]。可见，这些基因在免疫调节和炎症反应中都发挥着关键作用。

ROC 分析显示，这 5 个 PSS 早期标志物均具有极高的 AUC(0.906 ~ 0.944)，尤其是它们的联合指标的 AUC 高达 0.99，表明其可作为 PSS 早期筛查的潜在生物标志物。未来需扩大样本量并进行多中心验证，以提高其临床适用性。

网络药理学分析表明，热毒清颗粒中的 111 种活性成分可能通过 88 个靶点发挥抗 PSS 作用，其中金银花的贡献较大。筛选出的 19 种主要活性成分多数具有抗炎、抗菌、抗氧化或免疫调节作用，如羽扇豆醇、虫草素、β-胡萝卜素、维生素 D3 等^[20-23]。分子对接进一步证实，色胺酮、羽扇豆醇、维生素 D3、β-胡萝卜素和乌苏酸与 7 个核心靶点(HP、ELANE、PRF1、LCN2、S100A9、HSPB1、HGF)具有强结合力，尤其是维生素 D3 和 β-胡萝卜素与 LCN2 的结合能最低，结合最稳定。下调 LCN2 能有效改善脓毒症引起的突触和认知功能缺陷，并减轻活性氧相关的

神经元损伤^[24]。在脓毒症患者体内HP的岩藻糖基化水平显著升高,岩藻糖基化HP会加剧炎症反应^[25]。靶向抑制ELANE和HSPB1可能会降低脓毒症中过度的炎症反应,并减轻多器官损伤^[26-27]。在脓毒症早期,抑制PRF1可能会减少细胞毒性T细胞对自身组织的杀伤而减轻器官损伤^[28]。这些证据提示热毒清的主要活性成分可能通过调控氧化应激、免疫细胞功能和炎症反应发挥治疗作用。

综上所述,本研究揭示了PSS的免疫炎症特征,鉴定了TLR5、GSR、BPI、IL2RB、S100A9作为早期诊断标志物,并从网络药理学的角度阐明了热毒清颗粒通过多成分-多靶点调控网络抗PSS的潜在机制,为PSS的精准诊断和中药治疗提供了新思路。未来需扩大临床样本以验证标志物的稳定性,并通过体外和动物实验进一步验证热毒清颗粒活性成分的功能。

[参考文献]

- [1] WEISS S L, FITZGERALD J C. Pediatric sepsis diagnosis, management, and sub-phenotypes[J]. *Pediatrics*, 2024, 153(1): e2023062967.
- [2] FLEISCHMANN-STRUZEK C, GOLDFARB D M, SCHLATTMANN P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(3): 223-230.
- [3] MEYER N J, PRESCOTT H C. Sepsis and Septic Shock[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(22): 2133-2146.
- [4] RANJIT S, KISSOON N, ARGENT A, et al. Haemodynamic support for paediatric septic shock: a global perspective[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2023, 7(8): 588-598.
- [5] SCHLAPBACH L J, WATSON R S, SORCE L R, et al. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock[J]. *JAMA*, 2024, 331(8): 665-674.
- [6] 李鸣真,叶望云. 抗炎6号注射液治疗282例急性感染性疾病[J]. *湖北中医杂志*, 1984(5): 14-17.
- [7] 高永林,李春梅,吴立夫,等. 热毒清对内毒素化家兔凝血指标的影响及机制[J]. *中草药*, 2005, 36(2): 251-253.
- [8] 龙文,夏明珠,熊素芳,等. 热毒清对内毒素所致DIC大鼠肝损伤的防护作用[J]. *中西医结合肝病杂志*, 1997, 7(3): 153-155.
- [9] 余恒毅,祁星星,方一念,等. 基于倾向性评分匹配法评价金叶败毒颗粒与连花清瘟胶囊治疗新冠重症患者疗效的回顾性队列研究[J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(1): 66-70.
- [10] 杨明炜,陆付耳,李鸣真,等. 金叶败毒颗粒抗炎与免疫药理作用的研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2000, 6(3): 26-28.
- [11] 郑伟才,于爱香. 金叶败毒颗粒辅助治疗烧伤脓毒症的临床效果研究[J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(6): 190-192.
- [12] DAS U N. Infection, inflammation, and immunity in sepsis[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(9): 1332.
- [13] CLASEN S J, BELL M E W, BORBÓN A, et al. Silent recognition of flagellins from human gut commensal bacteria by Toll-like receptor 5[J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(79): eabq7001.
- [14] REFAIE M M M, SHEHATA S, IBRAHIM R A, et al. Dose-dependent cardioprotective effect of hemin in doxorubicin-induced cardiotoxicity via Nrf-2/HO-1 and TLR-5/NF- κ B/TNF- α signaling pathways[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2021, 21(12): 1033-1044.
- [15] LONGHITANO L, DISTEFANO A, MUSSO N, et al. (+)-Lipoic acid reduces mitochondrial unfolded protein response and attenuates oxidative stress and aging in an in vitro model of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 82.
- [16] LEVY O. Therapeutic potential of the bactericidal/permeability-increasing protein[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, 11(2): 159-167.
- [17] LOU W, YAN J P, WANG W S. Downregulation of miR-497-5p improves sepsis-induced acute lung injury by targeting IL2RB[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6624702.
- [18] GHELANI A, BATES D, CONNER K, et al. Defining the Threshold IL-2 Signal Required for Induction of Selective Treg Cell Responses Using Engineered IL-2 Muteins[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1106.
- [19] XIA P P, JI X D, YAN L, et al. Roles of S100A8, S100A9 and S100A12 in infection, inflammation and immunity[J]. *Immunology*, 2024, 171(3): 365-376.
- [20] 方红育,周少怀,黄涛,等. 羽扇豆醇调节PI3K/AKT/NF- κ B信号通路对骨质疏松大鼠炎症反应的影响[J]. *免疫学杂志*, 2023, 39(7): 608-615.
- [21] 高苏,马婕馨,刘警鞠,等. 虫草素的抑菌活性及机理研究[J]. *生物技术通报*, 2021, 37(4): 137-144.
- [22] 符贻武,吴志凯,李佩璇,等. β -胡萝卜素对脂多糖诱导小鼠急性肾损伤的保护作用及机制[J]. *中国药理学杂志*, 2023, 58(4): 331-337.
- [23] 罗书曼,朱星,陈帅,等. 四妙汤对类风湿关节炎大鼠维生素D系统及中性粒细胞胞外诱捕网的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2024, 27(3): 348-356.
- [24] GUO C P, LI W S, LIU Y, et al. LCN2 induces neuronal loss and facilitates sepsis-associated cognitive impairments[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 146.
- [25] ROH T, JU S, PARK S Y, et al. Fucosylated haptoglobin promotes inflammation via Mincle in sepsis: an observational study[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1342.
- [26] CAI M H, DENG J X, WU S J, et al. Alpha-1 antitrypsin targeted neutrophil elastase protects against sepsis-induced inflammation and coagulation in mice via inhibiting neutrophil extracellular trap formation[J]. *Life Sci*, 2024, 353: 122923.
- [27] OGBODO E, MICHELANGELO F, WILLIAMS J H H. Exogenous heat shock proteins HSPA1A and HSPB1 regulate TNF- α , IL-1 β and IL-10 secretion from monocytic cells[J]. *FEBS Open Bio*, 2023, 13(10): 1922-1940.
- [28] VEMULAWADA C, RENAIVIKAR P S, CRAWFORD M P, et al. Disruption of IFN γ , GZMB, PRF1, or LYST results in reduced suppressive function in human CD8+ T cells[J]. *J Immunol*, 2024, 212(11): 1722-1732.

[责任编辑:钟志敏,蒋维超(英文)]