

积雪草苷脂质体凝胶改善糖尿病足溃疡大鼠氧化应激的机制研究

张勇¹ 周芸¹ 刘晓珂¹ 喻伟光^{1△}

[摘要] 目的:探究积雪草苷脂质体凝胶通过 Toll 样受体 4(TLR4)/核因子 κ B(NF- κ B)通路对糖尿病足溃疡(DFU)大鼠氧化应激的影响。方法:将大鼠随机分为对照组、模型组(复制糖尿病后钕铁硼磁铁按压足背)、药物低剂量组、药物高剂量组及药物高剂量+激活剂组,每组 12 只。末次给药 24 h 后,检测创面愈合率;酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α),以及创面组织碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和血管性血友病因子(vWF)水平;用试剂盒检测创面组织中超氧化物歧化酶(SOD)及丙二醛(MDA)水平;苏木精-伊红(HE)染色观察创面组织病理变化;Western Blot 法检测创面组织中 TLR4/NF- κ B 通路相关蛋白表达。结果:相较于对照组,模型组创面愈合率、VEGF、bFGF、vWF、SOD 水平降低,TNF- α 、MDA、TLR4、p-NF- κ B/NF- κ B 水平增高($P<0.05$);相较于模型组,药物低剂量组和药物高剂量组创面愈合率、VEGF、bFGF、vWF、SOD 增高,TNF- α 、MDA、TLR4、p-NF- κ B/NF- κ B 水平下降($P<0.05$);TLR4 激活剂可减弱药物高剂量对糖尿病足溃疡大鼠上述指标的影响($P<0.05$)。结论:积雪草苷脂质体凝胶可能通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,改善糖尿病足溃疡大鼠新生血管生成及氧化应激情况。

[关键词] 积雪草苷脂质体凝胶;糖尿病足溃疡大鼠;新生血管生成;氧化应激

[中图分类号] R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]**1005-0205(2025)08-0007-05

DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.250802

Mechanism Study of Asiaticoside Liposome Gel in Improving Oxidative Stress in Diabetic Foot Ulcer Rats

ZHANG Yong¹ ZHOU Yun¹ LIU Xiaoke¹ YU Weiguang^{1△}

¹ Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050011, China.

Abstract Objective: To investigate the impacts of asiaticoside liposome gel on neovascularization and oxidative stress in diabetic foot ulcer (DFU) rats through toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathways. **Methods:** Rats were stochastically assigned into control group, model group (after replicating diabetes, NdFeB magnet pressing on the dorsum of the foot), drug low-dose group, drug high-dose group, and drug high-dose + activator group, with 12 rats in each group. 24 h after the last administration, the wound healing rate was measured. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrosis faction- α (TNF- α) in the serum, and basic fibroblast growth factor (bFGF) and von Willefibrilia factor (vWF) in wound tissue. The reagent kit was used to detect superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) in the wound tissues. The pathological changes of wound tissue was observed by hematoxylin-eosin (HE) staining; Western Blot was used to detect TLR4/NF- κ B pathway related protein expression in wound tissue. **Results:** Compared with the control group, the wound healing rate, VEGF, bFGF, vWF, and SOD levels in model group were lower, while TNF- α , MDA, TLR4, and p-NF- κ B/NF- κ B were higher ($P<0.05$). Compared with the model group, the wound healing rate, VEGF, bFGF, vWF, and SOD in drug low-dose group and drug high-dose group were higher, while TNF- α , MDA, TLR4, and p-NF- κ B/NF- κ B were lower ($P<0.05$). TLR4 activator can reduce the effects of drug high-dose on DFU rats ($P<0.05$). **Conclusion:** Asiaticoside liposome gel

may improve neovascularization and oxidative stress in DFU rats by inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway.

Keywords: asiaticoside liposome gel; diabetic foot ulcer rats; neovascularization; oxidative stress

基金项目:石家庄市科技计划项目(231200903)

¹ 石家庄市人民医院(石家庄,050011)

[△]通信作者 E-mail:xuar7n@163.com

糖尿病足溃疡(Diabetic Foot Ulcer,DFU)是糖尿病引起的最严重的并发症之一,糖尿病足溃疡患者的5年存活率低至50.9%,严重威胁患者身体健康^[1]。积雪草苷是积雪草的活性成分,呈弱酸性、难电离,水溶和脂溶性较低,极大限制其经皮给药制剂的开发。脂质体具有与细胞膜融合的特点,积雪草苷脂质体凝胶可将药物送入细胞内部,促进积雪草苷经皮渗透^[2],积雪草苷和一氧化氮凝胶对糖尿病皮肤溃疡伤口愈合疗效显著^[3],推测积雪草苷脂质体凝胶可促进糖尿病足溃疡伤口愈合。Toll样受体4(Toll-like Receptor 4,TLR4)激活下游效应因子核因子 κ B(Nuclear Factor- κ B,NF- κ B),从而调节细胞增殖及炎症反应等过程。激活TLR4/NF- κ B通路可使肥胖小鼠体内炎症反应情况恶化并使伤口愈合速度变慢^[4],且积雪草苷可通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路缓解小鼠溃疡性结肠炎^[5]。因此,本研究通过构建糖尿病足溃疡大鼠模型,探究积雪草苷脂质体凝胶通过TLR4/NF- κ B通路对糖尿病足溃疡大鼠新生血管生成及氧化应激的影响,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 实验动物

无特定病原体(SPF)级SD雄性大鼠,7周龄,体重为(180±10)g(贝赛生物有限公司,生产许可证号为SCXK(鄂)2022-0009,动物合格证号为41000500016924)。均在同一鼠房中适应1周,鼠房环境:湿度63%,温度24℃,光周期12h/12h。本研究已经过动物伦理委员会批准(批号为院科伦审[2023]第68号)。

1.2 积雪草苷脂质体凝胶制作

用乙醇注入-高压均质法制备积雪草苷脂质体凝胶,将积雪草苷、胆固醇和豆磷脂溶于无水乙醇中搅拌均匀。将胆酸钠溶于磷酸盐缓冲液并在50℃下保存,后将其缓慢加入上述混合液中,经高压均质机3个循环后,得到半透明状且具有淡蓝色乳光的积雪草苷脂质体凝胶。后经电位粒径、多分散性系数和包封率评价,在单因素实验基础上用Box-Behnken响应面法优化配方,并对优化后的积雪草苷脂质体凝胶进行体外释放模型、透皮吸收及各种理化指标检测,筛选获得最优积雪草苷脂质体凝胶。对照实验使用普通凝胶,仅将积雪草苷替换为等量生理盐水。

1.3 主要试剂

积雪草苷(纯度为90%,批号为16830-15-2,南京泽朗医药);大豆磷脂(批号为G100,德固赛);胆固醇、胆酸钠、TLR4激活剂脂多糖(Lipopolysaccharide,LPS)、链脲佐菌素(批号分别为60332ES72、55930ES60、60748ES08、60256ES60,上海翌圣生物);超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase,SOD)试剂盒、丙二醛

(Malondialdehyde,MDA)试剂盒(批号分别为ml092620、ml094963,上海酶联生物);碱性成纤维细胞生长因子(Basic Fibroblast Growth Factor,bFGF)、血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor,VEGF)、血管性血友病因子(von Willebrand Factor,vWF)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α ,TNF- α)ELISA检测试剂盒(批号分别为CSB-E08002r、CSB-E04757r、CSB-E08438r、CSB-E11987r,武汉华美生物);苏木精-伊红(Hematoxylin-Eosin,HE)试剂盒、BCA试剂盒(批号分别为C0105S、P0010S,上海碧云天);山羊抗兔(批号为F020208,北京百奥莱博);兔抗TLR4(批号为48-2300,美国赛默飞);兔抗NF- κ B、磷酸化NF- κ B(Phosphorylated NF- κ B,p-NF- κ B)抗体(批号分别为ab16502、ab239882,英国abcam公司);GAPDH抗体(兔源,批号为60004-1-Ig,武汉三鹰)。

1.4 方法

1.4.1 大鼠的分组及处理 将大鼠分为对照组和模型组,复制糖尿病后用钨铁硼磁铁按压足背造成足背溃疡^[6],当足背溃疡伤口有渗血及渗出液,且呈暗红色表示模型建立成功。根据前期预实验结果,用积雪草苷脂质体凝胶涂抹模型组大鼠创面并用纱布包裹,积雪草苷脂质体凝胶的剂量分别为1g/只和2g/只,再于腹腔注射等量生理盐水,记为药物低剂量组和药物高剂量组;用2g积雪草苷脂质体凝胶涂抹模型组大鼠创面并用纱布包裹,再于腹腔注射0.58mg/kg TLR4激活剂脂多糖^[7],记为药物高剂量+激活剂组,1次/d,持续15d。每组12例。

1.4.2 创面愈合率的测定 末次处理24h后,将大鼠溃疡圆形创面处贴上网格透明膜并扫描记录,后用AdobePhotoshop CS6软件计算大鼠创面愈合率。创面愈合率=(1-愈合后创面面积/愈合前创面面积)×100%。

1.4.3 样本收集 采大鼠腹主动脉血3mL,离心后收集血清并于-80℃下冰箱保存。后将大鼠处死,取其创面组织,一部分保存在液氮中,一部分用4%的多聚甲醛固定。

1.4.4 ELISA法检测血清VEGF、TNF- α 及创面组织bFGF、vWF水平 将各组大鼠的血清及创面组织取出,血清于冰上溶解,创面组织用低温冷冻研磨仪磨碎,后根据VEGF、TNF- α 、bFGF、vWF等的ELISA检测试剂盒说明书,按要求依次加样,完成后用设置波长450nm的酶标仪检测吸光度,绘制标准曲线,最后计算各组样本中VEGF、TNF- α 、bFGF及vWF的水平。

1.4.5 各组大鼠创面组织中SOD及MDA水平的检

测 取出保存的大鼠创面组织,研磨、离心后取上清,再严格按照 SOD 和 MDA 试剂盒说明书步骤加样,测定各组大鼠创面组织中 SOD 和 MDA 的水平。

1.4.6 HE 染色观察创面组织的病理变化 取出固定过夜的大鼠创面组织,包埋机包埋后切片,厚度为 4 μm,符合要求的切片 4 °C 下冰箱保存。染色时提前脱蜡和水化,然后依据 HE 染色试剂盒说明书,分别将创面组织的细胞核和细胞质着色,符合要求的切片用中性树脂封片,用光学显微镜观察创面组织的病理变化。

1.4.7 Western Blot 法检测创面组织中 TLR4/NF-κB 通路相关蛋白表达 取冻存的创面组织,匀浆后将其裂解,离心收集上清即为提取总蛋白,BCA 法定量测定蛋白浓度,热处理变性后于 -80 °C 下冰箱保存。各组依据浓度吸取同质量蛋白样品,电泳分离蛋白,用转膜仪使蛋白移到膜上,封闭 1 h,对应一抗,TLR4、p-NF-κB 和 NF-κB 一抗浓度分别为 1:500,1:300 和 1:1 000,过夜孵育回收一抗。二抗(1:1 000)孵育 1 h, TBST 洗膜后加入显色试剂,凝胶成像仪曝光并记录。内参为 GAPDH,后续量化蛋白表达量用 Image J 软件计算。

1.5 统计学方法

采用 Graphpad prism 8.0 统计软件进行分析,符合正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,多组间比较用单因素方差分析;两两组间多重比较用 Tukey's 事后检验。P<0.05 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 积雪草苷脂质体凝胶对创面愈合率的影响

模型组大鼠的创面愈合率显著低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);药物低剂量组和药物高剂量组大鼠的创面愈合率显著高于模型组,差异有统计学意义(P<0.05);药物高剂量+激活剂组的创面愈合率显著低于药物高剂量组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。

2.2 积雪草苷脂质体凝胶对血清中 VEGF 和 TNF-α 水平的影响

表 3 积雪草苷脂质体凝胶对创面组织中 bFGF、vWF、SOD 及 MDA 水平的影响(n=12, $\bar{x} \pm s$)

组别	bFGF/(ng · mg ⁻¹)	vWF/(ng · mg ⁻¹)	SOD/(U · mg ⁻¹)	MDA/(μg · g ⁻¹)
对照组	17.33 ± 3.07	1.63 ± 0.21	37.54 ± 3.64	1.76 ± 0.14
模型组	6.94 ± 1.74 ¹⁾	0.38 ± 0.09 ¹⁾	14.26 ± 1.13 ¹⁾	6.54 ± 0.45 ¹⁾
药物低剂量组	10.38 ± 2.27 ²⁾	0.81 ± 0.14 ²⁾	20.49 ± 2.35 ²⁾	4.28 ± 0.37 ²⁾
药物高剂量组	14.07 ± 3.34 ²⁾	1.26 ± 0.16 ²⁾	29.94 ± 2.97 ²⁾	2.22 ± 0.26 ²⁾
药物高剂量+激活剂组	9.57 ± 3.02 ³⁾	0.87 ± 0.13 ³⁾	22.36 ± 2.73 ³⁾	4.11 ± 0.38 ³⁾

注:1)与对照组比,P<0.05;2)与模型组比,P<0.05;3)与药物高剂量组比,P<0.05。

2.4 积雪草苷脂质体凝胶对创面组织病理变化的影响

对照组创面组织无炎性细胞,细胞排列紧密,结构

表 1 积雪草苷脂质体凝胶对创面愈合率的影响(n=12, $\bar{x} \pm s$)

组别	创面愈合率/%
对照组	36.52 ± 3.43
模型组	13.57 ± 2.24 ¹⁾
药物低剂量组	21.75 ± 2.41 ²⁾
药物高剂量组	29.39 ± 2.86 ²⁾
药物高剂量+激活剂组	22.21 ± 2.54 ³⁾

注:1)与对照组比,P<0.05;2)与模型组比,P<0.05;3)与药物高剂量组比,P<0.05。

模型组 VEGF 水平显著低于对照组,TNF-α 水平显著高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);药物低剂量组和药物高剂量组 VEGF 显著高于模型组,TNF-α 水平显著低于模型组,差异有统计学意义(P<0.05);药物高剂量+激活剂组 VEGF 显著低于药物高剂量组,TNF-α 水平显著高于药物高剂量组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 2。

表 2 积雪草苷脂质体凝胶对血清中 VEGF 和 TNF-α 水平的影响(n=12, $\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	VEGF	TNF-α
对照组	145.39 ± 15.54	12.24 ± 1.39
模型组	85.63 ± 10.67 ¹⁾	28.43 ± 2.59 ¹⁾
药物低剂量组	107.94 ± 13.76 ²⁾	19.75 ± 2.19 ²⁾
药物高剂量组	128.87 ± 13.98 ²⁾	15.37 ± 2.02 ²⁾
药物高剂量+激活剂组	101.35 ± 11.82 ³⁾	18.95 ± 2.48 ³⁾

注:1)与对照组比,P<0.05;2)与模型组比,P<0.05;3)与药物高剂量组比,P<0.05。

2.3 积雪草苷脂质体凝胶对创面组织中 bFGF、vWF、SOD 及 MDA 水平的影响

模型组 bFGF、vWF 及 SOD 水平显著低于对照组,MDA 水平显著高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);药物低剂量组和药物高剂量组 bFGF、vWF 及 SOD 显著高于模型组,MDA 水平显著低于模型组,差异有统计学意义(P<0.05);药物高剂量+激活剂组 bFGF、vWF 及 SOD 显著低于药物高剂量组,MDA 水平显著高于药物高剂量组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 3。

完整,毛细血管分布较多;模型组创面组织炎性细胞较多,细胞排列紊乱,没有或少见新生毛细血管;药物低剂量组和药物高剂量组组织中炎性细胞明显减少,新

生毛细血管增多;药物高剂量+激活剂组组织中炎性

细胞多于药物高剂量组(见图1)。

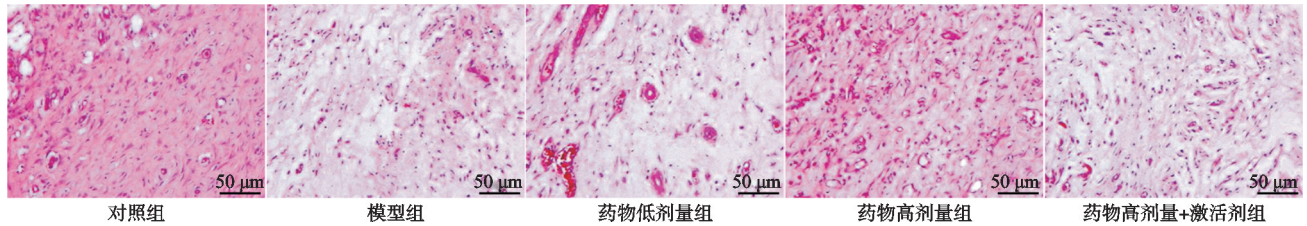
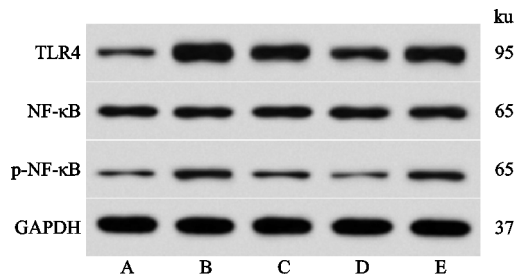


图1 创面组织的病理形态(HE染色,×200)

2.5 积雪草苷脂质体凝胶对创面组织中 TLR4/NF-κB 通路相关蛋白的影响

模型组 TLR4、p-NF-κB/NF-κB 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$); 药物低剂量组和药物高剂量组 TLR4、p-NF-κB/NF-κB 水平显著低于模型组 ($P < 0.05$); 药物高剂量+激活剂组 TLR4、p-NF-κB/NF-κB 水平显著高于药物高剂量组 ($P < 0.05$), 见图2和表4。



A-对照组; B-模型组; C-药物低剂量组; D-药物高剂量组; E-药物高剂量+激活剂组

图2 创面组织中 TLR4/NF-κB 通路相关蛋白的表达

表4 创面组织中 TLR4/NF-κB 通路相关蛋白表达 ($n=12, \bar{x} \pm s$)

组别	TLR4	p-NF-κB/NF-κB
对照组	0.29 ± 0.04	0.23 ± 0.05
模型组	1.26 ± 0.09 ¹⁾	0.94 ± 0.06 ¹⁾
药物低剂量组	0.83 ± 0.06 ²⁾	0.63 ± 0.05 ²⁾
药物高剂量组	0.45 ± 0.07 ²⁾	0.34 ± 0.04 ²⁾
药物高剂量+激活剂组	0.93 ± 0.11 ³⁾	0.81 ± 0.07 ³⁾

注:1)与对照组比, $P < 0.05$; 2)与模型组比, $P < 0.05$; 3)与药物高剂量组比, $P < 0.05$ 。

3 讨论

积雪草苷是三萜类化合物, 药理研究表明其在抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗纤维化及加速伤口愈合等方面具有重要作用^[8]。研究发现积雪草苷能通过促进细胞外基质的合成和成纤维细胞增生加速伤口愈合^[9]。将积雪草苷制成纳米柔性脂质体, 通过透皮给药可提高其经皮吸收和利用度^[10]。本研究发现模型大鼠创面愈合率、VEGF、bFGF、vWF 及 SOD 下降, TNF-α 和 MDA 水平上升, 且创面组织炎性细胞增多, 新生毛细血管减少, 与黎珊珊等^[11]的研究结果一致; 低、高剂量积雪草苷脂质体凝胶干预后, 创面愈合率、VEGF、bFGF、vWF 及 SOD 增高, TNF-α 和 MDA 水平下降,

且创面组织炎性细胞减少, 新生毛细血管增多。在伤口愈合过程中, VEGF 是一种促进血管生成的因子, bFGF 是一种促进成纤维细胞及胶原纤维合成的因子, vWF 是一种指示血管内皮损伤程度的标志物^[11]; 而 TNF-α、MDA 及 SOD 水平反映了炎症及氧化应激发生情况, TNF-α 和 MDA 水平降低, SOD 水平升高, 表明糖尿病足溃疡大鼠的炎症反应和氧化应激情况得到缓解^[11-12]; 可知积雪草苷脂质体凝胶可以使糖尿病足溃疡大鼠新生血管生成, 炎症反应及氧化应激情况得到改善。

研究发现 TLR4 是使脂多糖由胞外到胞内的跨膜信号转导的受体, TLR4 与脂多糖结合可激活 NF-κB 信号通路。NF-κB 属于核转录因子, 未活化的 NF-κB 存在于细胞质中, 一旦 NF-κB 磷酸化被激活, 其将通过核孔到达细胞核内并促进 TNF-α、IL-1β 及 IL-6 等炎性因子合成和释放^[13]。研究表明积雪草苷可通过抑制 TLR4/NF-κB 通路减轻哮喘幼鼠肺组织炎症^[14], 本研究中积雪草苷脂质体凝胶同样对 TLR4/NF-κB 通路有抑制作用, 表现为 TLR4 和 p-NF-κB/NF-κB 水平下降, 且积雪草苷可使糖尿病足溃疡大鼠创面愈合情况得到改善。据报道激活 TLR4 可使 NF-κB 磷酸化以减缓创面愈合速度^[15], 本研究通过 TLR4 激活剂回补实验发现, 积雪草苷脂质体凝胶高剂量+激活剂组大鼠创面愈合率、新生血管生成、炎症反应及氧化应激情况较积雪草苷脂质体凝胶高剂量组均出现恶化, 表明积雪草苷对糖尿病足溃疡大鼠创面愈合的促进可能与抑制 TLR4/NF-κB 通路相关。

综上所述, 积雪草苷脂质体凝胶可能通过抑制 TLR4/NF-κB 信号通路, 改善糖尿病足溃疡大鼠新生血管生成及氧化应激情况。本研究证实了积雪草苷对糖尿病足溃疡大鼠的治疗作用, 并阐述了其相关作用机制, 但关于新生血管生成的研究较少, 未来需增加相关实验, 验证积雪草苷脂质体凝胶对新生血管生成的促进作用; 另外, 积雪草苷疗效还需在其他动物及临床试验中继续探索。

参考文献

- [1] CHEN L, SUN S, GAO Y, et al. Global mortality of diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Diabetes Obes Metab, 2023, 25

- (1):36-45.
- [2] 刘敏敏,李锂,马小来.积雪草苷柔性纳米脂质体凝胶剂的研制及体外评价[J].中国医药工业杂志,2013,44(11):1120-1122.
- [3] NIE X,ZHANG H,SHI X,et al. Asiaticoside nitric oxide gel accelerates diabetic cutaneous ulcers healing by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*,2020,79:106109.
- [4] FRANZ S,ERTEL A,ENGEL K M,et al. Overexpression of S100A9 in obesity impairs macrophage differentiation via TLR4-NF- κ B-signaling worsening inflammation and wound healing[J]. *Theranostics*,2022,12(4):1659-1682.
- [5] LIU K,YIN Y,SHI C,et al. Asiaticoside ameliorates DSS-induced colitis in mice by inhibiting inflammatory response, protecting intestinal barrier and regulating intestinal microecology[J]. *Phytother Res*,2024,38(4):2023-2040.
- [6] 雷霆,孙东旭,周军,等.基于 Wnt/ β -catenin 信号通路的三七/白及胶海绵促进糖尿病足溃疡模型大鼠创面愈合的作用机制研究[J].中国药房,2019,30(4):483-487.
- [7] 张晶,贾翠楠,何冰,等.金丝桃苷抑制 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88/核因子- κ B 信号通路减轻牙周炎大鼠牙周组织损伤实验研究[J].陕西医学杂志,2023,52(11):1463-1467.
- [8] FENG L,LIU Y,CHEN Y,et al. Injectable antibacterial hydrogel with asiaticoside-loaded liposomes and ultrafine silver nanosilver particles promotes healing of burn-infected wounds [J]. *Adv Healthc Mater*,2023,12(22):e2203201.
- [9] LEE J H,KIM H L,LEE M H,et al. Asiaticoside enhances normal human skin cell migration, attachment and growth in vitro wound healing model[J]. *Phytomedicine*,2012,19(13):1223-1227.
- [10] SGUIZZATO M,ESPOSITO E,CORTESI R. Lipid-based nanosystems as a tool to overcome skin barrier[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(15):8319.
- [11] 黎珊珊,区岛良,张梅,等.大黄酚通过核因子 E2 相关因子 2/血红素氧合酶-1 信号通路对糖尿病足溃疡大鼠新生血管生成及氧化应激的影响[J].陕西医学杂志,2023,52(12):1660-1664.
- [12] 刘吉斌,周宇,于庆瑞.正骨紫金丸对骨关节炎大鼠软组织的保护作用及其机制[J].中国中医骨伤科杂志,2023,31(8):7-12.
- [13] TANG J,XU L,ZENG Y,et al. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*,2021,91:107272.
- [14] 徐琛,徐辉甫,苏文.积雪草苷对哮喘幼鼠肺组织炎症和 Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号影响[J].中国临床药理学杂志,2022,38(6):546-550.
- [15] WANG N,HONG B,ZHAO Y,et al. Dopamine-grafted oxidized hyaluronic acid/gelatin/cordycepin nanofiber membranes modulate the TLR4/NF- κ B signaling pathway to promote diabetic wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*,2024,262(Pt 1):130079.

(收稿日期:2025-02-03)

(上接第 6 页)

- [9] O-SULLIVAN I,KC R,SINGH G,et al. Sensory neuron-specific deletion of tropomyosin receptor kinase a (TrkA) in mice abolishes osteoarthritis (OA) pain via NGF/TrkA intervention of peripheral sensitization[J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(20):12076.
- [10] 康俊峰,揭立士,伏厚宇,等.膝痹宁 II 联合脂肪干细胞外泌体调控线粒体自噬改善膝骨关节炎的机制[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(11):111-119.
- [11] CABAÑERO D,VILLALBA-RIQUELME E,FERNÁNDEZ-BALLESTER G,et al. ThermoTRP channels in pain sexual dimorphism: new insights for drug intervention[J]. *Pharmacol Ther*,2022,240:108297.
- [12] XIA X,HU Z,WANG S,et al. Netrin-1: an emerging player in inflammatory diseases[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*,2022,64:46-56.
- [13] MA Z,WEI Y,LIAO T,et al. Activation of vascular endothelial cells by synovial fibrosis promotes Netrin-1-induced sensory nerve sprouting and exacerbates pain sensitivity[J]. *J Cell Mol Med*,2023,27(23):3773-3785.

(收稿日期:2025-01-01)