

瘦素抑制巨噬细胞中马尔尼菲篮状菌增殖的机制研究

文刘方，唐 俏，王心维，陈 洁，陈 秀，韦吴迪，陈荣凤，梁 浩，蒋俊俊

基金项目：国家自然科学基金项目(编号:81971934)；广西自然科学基金“杰出青年”项目(编号:2018GXNSFFA281001)

作者单位：530021 南宁,广西医科大学公共卫生学院,广西艾滋病防治研究重点实验室(文刘方,唐 俏,王心维,陈 洁,陈 秀,韦吴迪,陈荣凤,梁 浩,蒋俊俊),生物医药协同创新中心(陈 洁,陈 秀,韦吴迪,陈荣凤,梁 浩,蒋俊俊)
作者简介：文刘方(1995 -),女,在读硕士研究生,研究方向:艾滋病及机会性感染的基础研究。E-mail:1782825240@qq.com
通信作者：蒋俊俊(1983 -),男,医学博士,研究员,博士研究生导师,研究方向:艾滋病及机会性感染的基础研究。E-mail:jiangjunjun@gxmu.edu.cn

[摘要] **目的** 探讨瘦素抑制巨噬细胞中马尔尼菲篮状菌(TM)增殖的机制。**方法** 培养 THP-1 细胞并经佛波酯(PMA)刺激诱导分化为 THP-1 巨噬细胞,加入 TM 共培养,洗去未被吞噬的 TM 孢子。实验组给予瘦素进行干预,对照组不予瘦素干预。应用菌落形成单位(CFU)实验检测 THP-1 巨噬细胞中 TM 的增殖情况。应用实时荧光定量 PCR 法检测 Toll 样受体(TLRs)及其下游信号通路因子的 mRNA 表达水平。**结果** CFU 实验结果显示,终浓度为 1~15 μg/ml 瘦素均可有效抑制 THP-1 巨噬细胞中 TM 的增殖($P<0.05$),且在终浓度为 5 μg/ml 时即可获得最佳的抑制效应。实时荧光定量 PCR 结果显示,实验组 TLR2、TLR6 mRNA 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组 TLR3、TLR4、TLR7 mRNA 表达水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。实验组髓样分化原发反应基因 88(MyD88)、促分裂原活化蛋白激酶 1(MAPK1)、白介素(IL)-1β mRNA 表达水平高于对照组,IL-6 mRNA 表达水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组肿瘤坏死因子(TNF)-α 和巨噬细胞炎症蛋白 1α(MIP-1α) mRNA 表达水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 瘦素可以抑制 THP-1 巨噬细胞中 TM 的增殖,这可能是通过上调 TLR2/6 信号通路、激活炎症因子实现的。

[关键词] 瘦素； 马尔尼菲篮状菌； Toll 样受体； 炎症因子
[中图分类号] R 392.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)12-1187-05
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.12.05

A study on the mechanism of leptin inhibiting proliferation of Talaromyces marneffei in macrophages WEN Liu-fang, TANG Qiao, WANG Xin-wei, et al. School of Public Health, Guangxi Medical University, Guangxi Key Laboratory of Acquired Immune Deficiency Syndrome Prevention and Treatment, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To explore the mechanism of leptin inhibiting proliferation of Talaromyces marneffei(TM) in macrophages. **Methods** THP-1 cells were cultured and induced to differentiate into THP-1 macrophages by stimulation of phorbol 12-myristate 13-acetate(PMA), and TM was add for co-culture, and the unswallowed TM spores were washed away. The experimental group was treated with leptin, and the control group was not treated with leptin. The colony forming unit(CFU) experiment was used to detect the proliferation of TM in THP-1 macrophages. Real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction(PCR) was used to detect the mRNA expression levels of Toll-like receptors(TLRs) and its downstream signal pathway factors. **Results** The results of CFU experiment showed that leptin could effectively inhibit the proliferation of TM in THP-1 macrophages at a final concentration of 1-15 μg/ml($P<0.05$), and the best inhibition effect could be obtained at a final concentration of 5 μg/ml. The results of real-time fluorescent quantitative PCR showed that the expression levels of TLR2 and TLR6 mRNA in the experimental group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant($P<0.05$), but there were no significant differences in the expression levels of TLR3, TLR4, and TLR7 mRNA between the two groups($P>0.05$).

The expression levels of myeloid differentiation factor 88 (MyD88), mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1), interleukin-1 β (IL-1 β) mRNA in the experimental group were higher than those in the control group, and the expression level of IL-6 mRNA in the experimental group was lower than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$), but there were no significant differences in the expression levels of tumor necrosis factor α (TNF- α) and macrophage inflammatory protein 1 α (MIP-1 α) mRNA between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion Leptin can inhibit the proliferation of TM in THP-1 macrophages, which may be achieved by up-regulating the TLR2/6 signaling pathway and activating inflammatory factors.

[**Key words**] Leptin; Talaromyces marneffeii(TM); Toll-like receptors(TLRs); Inflammatory factors

马尔尼菲篮状菌(*Talaromyces marneffeii*, TM)是主要流行于东南亚^[1]和中国南部^[2-3]的地方性条件致病菌。它属于温度双相的机会性感染真菌,酵母相是其致病的主要形态。TM 常见的感染途径是呼吸道吸入孢子,随后在体内转变为酵母相入血导致马尔尼菲篮状菌病^[4]。TM 感染潜伏期长,无特异症状,病死率较高^[5]。虽然抗真菌药物可以获得不错的治疗效果^[2],但并不能完全清除潜伏状态下的TM。瘦素(leptin)是一种由白色脂肪细胞分泌的多效蛋白质^[6],可作为细胞因子参与先天免疫反应,例如促进单核/巨噬细胞的吞噬功能和促炎细胞因子的释放^[7]。巨噬细胞是 TM 感染的主要靶细胞,其表面存在多种模式识别受体,其中包括经典的Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)。有研究显示, TM 感染与巨噬细胞上的 TLRs 相关^[8], TLRs 单克隆抗体可抑制分生孢子生长,且这一效应具有剂量依赖性^[9]。研究发现, TLRs 家族的 TLR 1-9^[10]以及 TLR 11-13^[11]都呈现出瘦素浓度依赖性。此外,瘦素也与多种病原体感染具有关联^[12],故推测瘦素可能具有抑制巨噬细胞中 TM 增殖的作用,并可能通过 TLRs 信号通路引起炎症因子变化而发挥作用。本研究就瘦素抑制巨噬细胞中 TM 增殖的影响及机制进行探讨,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 主要材料及试剂 THP-1 细胞购自中国科学院上海生命科学院细胞库。TM 为由本实验室从患者血液中分离后经形态学和测序比对鉴定后建立的菌株。瘦素购自 PeproTech 公司。佛波酯(phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA)购自美国 Sigma 公司。Trizol Reagent 购自赛默飞(美国)公司。逆转录试剂(Takara Prime Script™ RT Master Mix-RR036A)和实时荧光定量 PCR(real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction)试剂(Takara SYBR Premix Ex Taq™ II-RR820A)购自大连宝生物工程有限公司。引物由生工生物工程(上海)公司合成,引物序列见表 1。

表 1 引物序列		
基 因	方向	基因引物序列
GAPDH	上游	5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3'
	下游	5'-GGCTGTTGTACATACTTCTCATGG-3'
TNF- α	上游	5'-CCTCTCTCTAATCAGCCCTCTG-3'
	下游	5'-GAGGACCTGGGAGTAGATGAG-3'
IL-6	上游	5'-AGGAGACTTGCCTGCTGAAA-3'
	下游	5'-CAGGGGTGCTTATTGCATCT-3'
IL-1 β	上游	5'-CAGGCTGCTCTGGGATTCTC-3'
	下游	5'-GTCCTGGAAGGAGCACTTCAT-3'
TLR2	上游	5'-GGCTTCTCTCTCTTGTGACC-3'
	下游	5'-CGGCTTGAACCAAGAACG-3'
TLR3	上游	5'-GGCTAGCAGTCATCCAACAGAA-3'
	下游	5'-TGAAGTTGGCGCTGGTAAT-3'
TLR6	上游	5'-CAGAGTGAGTGCTGCCATTACGA-3'
	下游	5'-GCCTTCAGCTTGTGGTACTTGTG-3'
MyD88	上游	5'-CCGCGCTGGCGGAGGAGATGGAC-3'
	下游	5'-GCAGATGAAGGCATCGAAACGCTC-3'
MIP-1 α	上游	5'-GCATCACTTGCTGCTGACAC-3'
	下游	5'-CGGCTTCGCTTGGTTAGGA-3'
MAPK1	上游	5'-TGAAGACACAACCTCAGCAATG-3'
	下游	5'-GTTGAGCAGCAGGTTGGAAGG-3'

1.2 主要实验仪器 恒宇生化培养箱(SPX-250-II), 37 ℃二氧化碳培养箱(E-014),赛默飞世尔高速冷冻离心机(ST16R),Bio Tek 多功能酶标仪(Synergy H1),凝胶成像仪,ABI 荧光定量 PCR 系统(Step One Plus)。

1.3 实验方法

1.3.1 细胞培养及诱导分化 37 ℃水浴复苏液氮冻存的 THP-1 细胞,按 10% 胎牛血清、1% 青链霉素(100 U/ml 青霉素 + 100 μ g/ml 链霉素)、89% 1640 培养液比例混合配置完全培养基。培养箱条件设置为 5% CO₂, 37 ℃。

1.3.2 CCK-8 法检测瘦素的细胞增殖毒性 取生长对数期的 THP-1 细胞以 5 $\times$ 10⁴ cells/孔接种于 96 孔板,总体积 100 μ l,共 4 块板。加入 PMA(终浓度为

50 ng/ml) 刺激贴壁,培养箱继续培养 2 d,诱导分化为巨噬细胞。2 d 后更换培养液,并向培养板中加入 10 μ l 瘦素,浓度分别为 0.5 μ g/ml、1 μ g/ml、5 μ g/ml、10 μ g/ml、20 μ g/ml,每个浓度重复 3 孔,放入培养箱继续培养。每块板分别在培养 24 h、48 h 和 72 h 后加入 10 μ l CCK-8 溶液,培养箱内孵育 1 h。应用酶标仪测定其在 450 nm 处的吸光度,根据试剂盒说明书计算细胞活性,以细胞活性 $\geq 80\%$ 认为该浓度下瘦素对细胞增殖影响较小。

1.3.3 菌落形成单位 (colony forming unit, CFU) 实验评估 THP-1 巨噬细胞中 TM 的增殖情况 取生长对数期的 THP-1 细胞 25×10^4 cells/孔接种至 24 孔板,加入 PMA (终浓度为 50 ng/ml) 刺激贴壁,培养箱继续培养 2 d,诱导分化为巨噬细胞。以感染复数 (multiplicity of infection, MOI) = 5 加入 TM,继续培养 6 h,弃去孔内培养液,加入磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer saline, PBS) 轻柔清洗两遍,洗去未被吞噬的孢子。实验组中加入不同终浓度瘦素 (0.5 μ g/ml、1 μ g/ml、5 μ g/ml、10 μ g/ml、15 μ g/ml),对照组加入等体积不含瘦素的完全培养液,每组设置 3 个重复孔,继续培养 48 h。弃去孔内上清液,以 PBS 轻柔洗涤两遍,加入纯净水涨破细胞收集 TM。14 000 g 4 $^{\circ}$ C 离心 10 min,弃上清,加入 1 ml H₂O 进行重悬,在稀释 10 倍、100 倍和 1 000 倍后取 5 μ l 滴加到马铃薯葡萄糖琼脂培养基上,27 $^{\circ}$ C 条件培养 3 d,应用凝胶成像系统进行拍照计数。

1.3.4 实时荧光定量 PCR 检测 TLR 信号通路的 mRNA 表达水平 取对数生长期的 THP-1 细胞接种至 24 孔板, 25×10^4 cells/孔,加入 PMA (终浓度为 50 ng/ml) 刺激贴壁,培养箱继续培养 2 d,诱导分化为巨噬细胞。以 MOI = 5 加入 TM,继续培养 6 h,弃去孔内培养液,加入 PBS 轻柔清洗两遍。实验组加入含有瘦素的完全培养液 (瘦素终浓度为 5 μ g/ml),对照组加入不含瘦素的完全培养液,每组设置 3 个重复孔,继续培养 48 h。弃去孔内上清液,采用 Trizol 法提取细胞总 RNA,检测 RNA 浓度和纯度合格后通过逆转录试剂盒获得 cDNA,以 cDNA 为模板通过实时荧光定量 PCR 检测 TLR2、TLR3、TLR4、TLR6、TLR7、髓样分化原发反应基因 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、促分裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、巨噬细胞炎症蛋白 1 α (macrophage inflammatory protein 1 α , MIP-1 α)、白介素 (interleukin, IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 的 mRNA 表达

情况。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量。

1.4 统计学方法 应用 Graphpad 8.0 进行绘图和统计分析,计量资料的组间比较采用成组 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各干预组细胞活性情况 CCK-8 实验结果显示,经 0.5 ~ 20 μ g/ml 终浓度瘦素干预 24 h 和 48 h, THP-1 巨噬细胞活性 $> 80\%$,提示该条件下瘦素未对 THP-1 巨噬细胞产生毒性影响,可用于后续实验。见图 1。

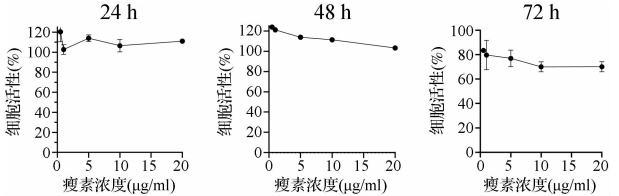


图 1 各干预组细胞活性情况图

2.2 各干预组 THP-1 巨噬细胞中 TM 增殖情况比较 CFU 实验结果显示,除终浓度为 0.5 μ g/ml 外,终浓度为 1 ~ 15 μ g/ml 瘦素均可有效抑制 THP-1 巨噬细胞中 TM 的增殖 ($P < 0.05$),且在终浓度为 5 μ g/ml 时即可获得最佳的抑制效应。见图 2。

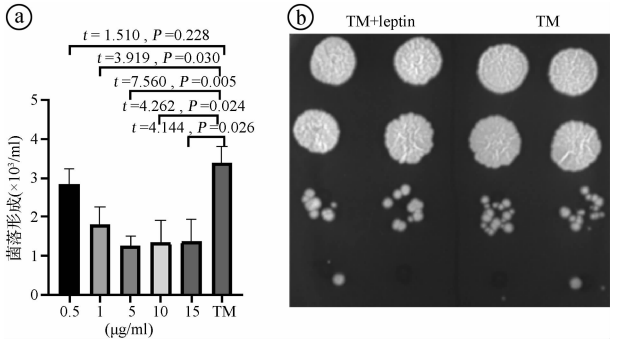


图 2 瘦素对 THP-1 巨噬细胞中 TM 的抑制效果图

2.3 各干预组 TLRs mRNA 表达水平比较 实时荧光定量 PCR 结果显示,实验组 TLR2、TLR6 mRNA 表达水平高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),但两组 TLR3、TLR4、TLR7 mRNA 表达水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 3。

2.4 各干预组 TLRs 信号下游因子 mRNA 表达水平比较 荧光定量 PCR 结果显示,实验组 MyD88、MAPK1、IL-1 β mRNA 表达水平高于对照组,IL-6 mRNA 表达水平低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而两组 TNF- α 和 MIP-1 α mRNA 表达水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 4。

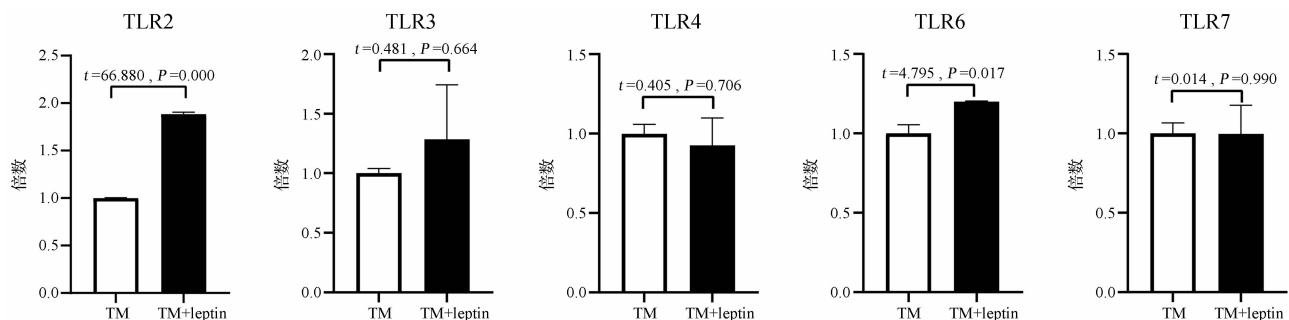


图3 各干预组 TLRs mRNA 表达水平比较图

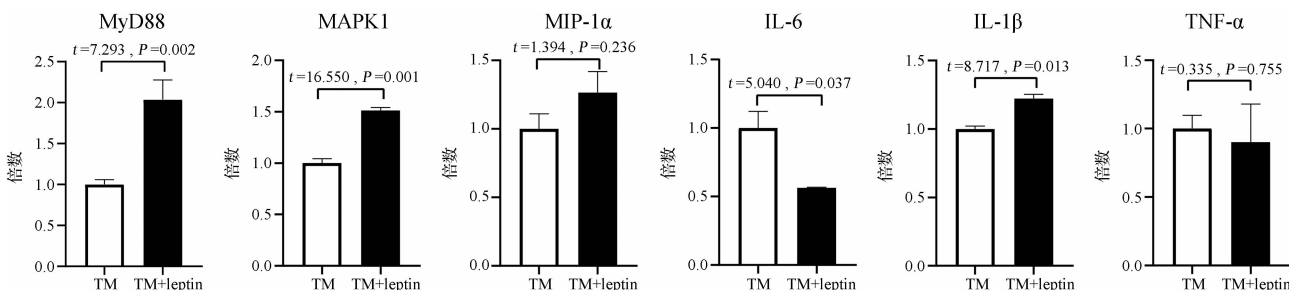


图4 各干预组 TLRs 信号下游因子 mRNA 表达水平比较图

3 讨论

3.1 TM 是一种机会感染性病原体,其可感染机体中的巨噬细胞,同时巨噬细胞也可将其吞噬和杀灭,但仍有部分 TM 出现免疫逃逸,导致病情往复^[13-14]。瘦素是人体脂肪组织产生的一类蛋白质,研究显示其具有调节 TNF-α 表达和激活巨噬细胞的功能^[15]。但目前关于瘦素能否抑制巨噬细胞中 TM 的增殖,或增强巨噬细胞吞噬、消灭 TM 的能力仍鲜有报道。本研究结果显示,经瘦素处理后,THP-1 巨噬细胞中 TM 的增殖减弱,这与既往研究^[12,16]认为较高浓度的瘦素可拮抗多种病原体感染的结论相符。

3.2 TLRs 是巨噬细胞识别 TM 的主要模式识别受体之一,通过与病原体相关分子模式结合,从而激活免疫系统。本研究结果显示,实验组 TLR2、TLR6 mRNA 表达水平显著上升,但对 TLR3、TLR4、TLR7 影响不大,提示瘦素可能是通过上调巨噬细胞 TLR2、TLR6 表达来抑制 TM 的增殖。Wang 等^[17]的研究对 TLR2、TLR4 和 TLR9 基因中可能影响 TM 易感性的单核苷酸多态性进行了探讨,结果发现 TLR2 中存在与 TM 感染疾病严重程度相关的单核苷酸多态性位点,提示 TLR2 与 TM 感染具有关联性。另外也有研究发现,TLR2 和 TLR6 通过识别白色念珠菌细胞壁上的酵母多糖和登革热病毒配体在抗病毒和抗真菌上发挥着关键作用^[18-19]。登革热病毒感染人单核细胞后可通过激活 TLR2 和 TLR6 通路上调促炎因子的表达,这与本研究结果相似。

3.3 本研究发现,经瘦素干预后 THP-1 巨噬细胞 TLRs 下游因子 MyD88、MAPK1 mRNA 表达上升。TLRs 同源分子都属于 I 型跨膜蛋白,当 TLRs 被激活时就会募集 MyD88、含 TIR 结构域的衔接子蛋白(TIR domain-containing adaptor protein, TIRAP)等衔接分子,通过 MyD88 依赖性或非依赖性途径发挥信号转导作用,激活 MAPK 和(或)核因子 κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)通路后级联上调促炎因子的表达^[20-21],这与我们的实验结果相符。另外,本研究结果还显示,经瘦素干预后 THP-1 巨噬细胞 IL-1β mRNA 的表达显著上升,而 IL-6 mRNA 表达显著下降。IL-1β 和 IL-6 同属于炎症因子家族。IL-1β 属于 IL-1 家族中的关键促炎因子之一^[22],其表达升高有利于病毒^[23]、真菌^[24]等病原体的清除,这与本研究发现瘦素可以促进 THP-1 巨噬细胞杀灭 TM 相符。而 IL-6 具有抗炎和促炎两种特性,在经典的信号转导通路中它发挥抑炎作用,而在非经典的反式信号通路中则表现出促炎活性^[25]。有研究发现 TM 感染后 IL-6 表达下降^[26],且高水平 IL-6 会促进 TM 感染病情恶化^[27]。也有临床研究结果显示,人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染患者合并 TM 感染后 IL-6 水平上升^[28],与本研究结果有所差异,这可能是感染 HIV 所造成的影响。因此,本研究结果提示瘦素促进 THP-1 巨噬细胞杀灭 TM 可能是通过 MyD88 依赖性激活 MAPK1 通路,并上调促炎因子 IL-1β 和下调抑炎因子 IL-6 发挥作用。

综上所述,瘦素可促进 THP-1 巨噬细胞杀灭 TM,这可能是通过上调 TLR2/6-MyD88-MAPK1 信号通路,激活炎症因子发挥作用。但本研究仅是针对 mRNA 水平进行,后期尚需要补充蛋白水平和动物实验进一步验证。

参考文献

- [1] Sethuraman N, Thirunarayan MA, Gopalakrishnan R, et al. Talaromyces marneffei outside endemic areas in India: an emerging infection with atypical clinical presentations and review of published reports from India[J]. Mycopathologia, 2020, 185(5):893-904.
- [2] Hu Y, Zhang J, Li X, et al. Penicillium marneffei infection: an emerging disease in mainland China[J]. Mycopathologia, 2013, 175(1-2):57-67.
- [3] Guo J, Li BK, Li TM, et al. Characteristics and prognosis of Talaromyces marneffei infection in non-HIV-infected children in southern China [J]. Mycopathologia, 2019, 184(6):735-745.
- [4] Cao C, Xi L, Chaturvedi V. Talaromycosis (penicilliosis) due to Talaromyces (penicillium) marneffei: insights into the clinical trends of a major fungal disease 60 years after the discovery of the pathogen[J]. Mycopathologia, 2019, 184(6):709-720.
- [5] Pan M, Qiu Y, Zeng W, et al. Talaromycosis-associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in nine human immunodeficiency virus-negative patients: a multicenter retrospective study[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12:3807-3816.
- [6] Buschmann K, Wrobel J, Chaban R, et al. Body mass index (BMI) and its influence on the cardiovascular and operative risk profile in coronary artery bypass grafting patients: impact of inflammation and leptin [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:5724024.
- [7] Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe RA, et al. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes[J]. J Immunol, 2001, 167(8):4593-4599.
- [8] 赵文杰, 席丽艳, 马黎, 等. 马尔尼菲青霉对巨噬细胞模式识别受体 TLR-2、TLR-4、Dectin-1 的表达及 TNF- α 分泌的影响[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(1):37-40.
- [9] Srinoulprasert Y, Pongtanalert P, Chawengkirtikul R, et al. Engagement of penicillium marneffei conidia with multiple pattern recognition receptors on human monocytes[J]. Microbiol Immunol, 2009, 53(3):162-172.
- [10] Batra A, Pietsch J, Fedke I, et al. Leptin-dependent Toll-like receptor expression and responsiveness in preadipocytes and adipocytes[J]. Am J Pathol, 2007, 170(6):1931-1941.
- [11] Kim SJ, Choi Y, Choi YH, et al. Obesity activates Toll-like receptor-mediated proinflammatory signaling cascades in the adipose tissue of mice[J]. J Nutr Biochem, 2012, 23(2):113-122.
- [12] Maurya R, Bhattacharya P, Dey R, et al. Leptin functions in infectious diseases[J]. Front Immunol, 2018, 9:2741.
- [13] Pongpom M, Vanittanakom P, Nimmanee P, et al. Adaptation to macrophage killing by Talaromyces marneffei[J]. Future Sci OA, 2017, 3(3):FSO215.
- [14] Ouyang Y, Cai S, Liang H, et al. Administration of voriconazole in disseminated Talaromyces (penicillium) marneffei infection: a retrospective study[J]. Mycopathologia, 2017, 182(5-6):569-575.
- [15] Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance[J]. Eur Cytokine Netw, 2006, 17(1):4-12.
- [16] Hsu A, Aronoff DM, Phipps J, et al. Leptin improves pulmonary bacterial clearance and survival in ob/ob mice during pneumococcal pneumonia[J]. Clin Exp Immunol, 2007, 150(2):332-339.
- [17] Wang M, Li L, Xiao S, et al. The association of TLR2, TLR3, and TLR9 gene polymorphisms with susceptibility to talaromycosis among Han Chinese AIDS patients in Guangdong[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11:625461.
- [18] Chen J, Ng MM, Chu JJ. Activation of TLR2 and TLR6 by dengue NS1 protein and its implications in the immunopathogenesis of dengue virus infection[J]. PLoS Pathog, 2015, 11(7):e1005053.
- [19] Choteau L, Vancraeynest H, Le Roy D, et al. Role of TLR1, TLR2 and TLR6 in the modulation of intestinal inflammation and Candida albicans elimination[J]. Gut Pathog, 2017, 9:9.
- [20] Gorbushin AM. Toll-like signaling pathway in the transcriptome of Littorina littorea[J]. Fish Shellfish Immunol, 2020, 106:640-644.
- [21] Jiang G, Gong M, Song H, et al. Tob2 inhibits TLR-induced inflammatory responses by association with TRAF6 and MyD88[J]. J Immunol, 2020, 205(4):981-986.
- [22] Chan AH, Schroder K. Inflammasome signaling and regulation of interleukin-1 family cytokines[J]. J Exp Med, 2020, 217(1):e20190314.
- [23] Aarberg LD, Esser-Nobis K, Driscoll C, et al. Interleukin-1 β induces mtDNA release to activate innate immune signaling via cGAS-STING [J]. Mol Cell, 2019, 74(4):801-815.
- [24] Drummond RA, Swamydas M, Oikonomou V, et al. CARD9⁺ microglia promote antifungal immunity via IL-1 β - and CXCL1-mediated neutrophil recruitment[J]. Nat Immunol, 2019, 20(5):559-570.
- [25] Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, et al. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1813(5):878-888.
- [26] Li Y, Chen H, Li S, et al. LncSSBPI functions as a negative regulator of IL-6 through interaction with hnRNPK in bronchial epithelial cells infected with Talaromyces marneffei[J]. Front Immunol, 2020, 10:2977.
- [27] Dong RJ, Zhang YG, Zhu L, et al. Innate immunity acts as the major regulator in Talaromyces marneffei coinfecting AIDS patients: cytokine profile surveillance during initial 6-month antifungal therapy[J]. Open Forum Infect Dis, 2019, 6(6):ofz205.
- [28] 罗朝莲, 谢志满, 秦英梅, 等. 白介素-6 在 HIV 合并马尔尼菲篮状菌感染人群中的表达及作用初步研究[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(5):514-518.

[收稿日期 2021-08-28][本文编辑 余军 吕文娟]

本文引用格式

文刘方, 唐 俏, 王心维, 等. 瘦素抑制巨噬细胞中马尔尼菲篮状菌增殖的机制研究[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(12):1187-1191.