

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.10.010

加味参苓白术散对 COPD 大鼠血清 IL-8 和 TNF- α 的影响 *

韩思思¹ 孙春斌¹ 刘飞羽¹ 韩妮萍^{1,2} 邢海晶^{1,2} 袁嘉丽^{1,2 Δ}

(1 云南中医药大学基础医学院 云南昆明 650500;

2 云南省高校中医药调节机体微环境应用基础研究科技创新团队 云南昆明 650500)

摘要 目的:观察加味参苓白术散对 COPD 肺脾气虚证大鼠血清 IL-8 和 TNF- α 的影响。**方法:**将大鼠随机分为空白组、模型组及加味参苓白术散低、中、高剂量组。除空白组外,其余四组采用气管滴注脂多糖加烟熏 28 天的方法复制 COPD 模型,大黄水煎液灌胃 8 天的方法复制肺脾气虚证的模型,药物干预组给予加味参苓白术散治疗。HE 染色观察肺组织病理情况,酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中 IL-8、TNF- α 的表达情况。**结果:**药物干预组大鼠炎症细胞浸润以及肺大泡融合等症状相较于模型组明显缓解,血清 IL-8、TNF- α 的表达降低。**结论:**加味参苓白术散能够改善 COPD 肺脾气虚证大鼠肺组织病理损伤,降低血清炎症因子 IL-8、TNF- α 的表达,改善炎症。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;加味参苓白术散;炎症因子;肺组织病理

中图分类号:R-33;R563;R285.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)10-1846-04

Effect of Modified Shenling Baizhu Powder on Serum IL-8 and TNF- α in COPD Rats*

HAN Si-si¹, SUN Chun-bin¹, LIU Fei-yu¹, HAN Ni-ping^{1,2}, XING Hai-jing^{1,2}, YUAN Jia-li^{1,2 Δ}

(1 School of Basic Medicine, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming, Yunnan, 650500, China;

2 Scientific and Technological Innovation Team of Basic Research on the Application of Traditional Chinese Medicine in Regulating Body Microenvironment in Yunnan Universities, Kunming, Yunnan, 650500, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of Modified Shenling Baizhu Powder on lung tissue, serum IL-8 and TNF- α in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) lung-spleen-deficiency rats. **Methods:** The rats were randomly divided into blank group, model group and low, medium and high dose group. Except the blank group, the rest four groups used tracheal drip lipopolysaccharide and smoke for 28 days to replicate the COPD model, rhubarb decoction was administered for 8 days to replicate the model of lung-spleen deficiency syndrome. The drug intervention group was treated with Modified Shenling Baizhu Powder. HE staining was used to observe the pathological conditions of lung tissues. The expression of IL-8 and TNF- α in serum was detected by ELISA. **Results:** Compared with the model group, the symptoms of inflammatory cell infiltration and pulmonary bullae fusion in the drug intervention group were significantly relieved, and the expression of serum IL-8 and TNF- α was decreased. **Conclusions:** Modified Shenling Baizhu Powder can improve the pathological injury of lung tissue in COPD rats with lung-spleen deficiency syndrome, reduce the expression of serum inflammatory cytokines IL-8 and TNF- α , and improve the inflammatory.

Key words: COPD; Modified Shenling Baizhu Powder; Inflammatory factor; Pulmonary histopathology

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R563; R285.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)10-1846-04

前言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种可预防和治疗的常见疾病,其特征为持续存在的呼吸道症状和气流受限,通常由有害颗粒或气体暴露引起的气道和(或)肺泡异常而导致^[1]。目前,我国的发病率为 8.6%且有

上升趋势,男性多于女性^[2]。COPD 的发病机制尚未明确,受多种因素影响,其中炎症损伤为关键因素^[3],持续存在的异常炎症反应促进了 COPD 的发生发展^[4],也是临床上导致 COPD 急性发作的主要诱因^[5]。因此,在 COPD 的治疗中,有效控制炎症反应具有重要的意义^[6]。

加味参苓白术散是云南省著名中医李庆生教授治疗

* 基金项目:云南省高校中医药调节机体微环境应用基础研究科技创新团队(2018HC011);

云南省科学技术厅应用基础研究联合专项[2018FF001(-001)]

作者简介:韩思思(1991-),女,硕士研究生,主要研究方向:中医基础理论多学科研究,电话:18008840477,E-mail:347655457@qq.com

Δ 通讯作者:袁嘉丽(1963-),女,博士,教授,博士研究生导师,主要研究方向:中医药调节免疫及微生态平衡防治感染性疾病应用基础研究,E-mail:2748132800@qq.com

(收稿日期:2019-09-23 接受日期:2019-10-18)

COPD 的临床验方,该方以《太平惠民和剂局方》中的参苓白术散为基础方进行加减,由党参、炙黄芪、山药、白术、茯苓、莲肉、桔梗、砂仁、陈皮、五味子、防风、甘草十二味组成,主治肺脾气虚、卫表不固之证。本实验拟通过观察加味参苓白术散对 COPD 肺脾气虚证大鼠血清 IL-8、TNF- α 的影响,初步探讨该药治疗 COPD 的作用机理。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SPF 级雄性 Wistar 大鼠,购于辽宁长生生物技术股份有限公司[动物许可证号 SCXK(辽)2015-0001]。

1.1.2 实验药剂 加味参苓白术散(党参、炙黄芪、山药、白术、茯苓、莲肉、桔梗、砂仁、陈皮、五味子、防风、甘草)全方共 126 克,中剂量组浓度为 11.34 g/(kg·d),低剂量:中剂量:高剂量=1:2:4。

1.1.3 试剂及仪器 云烟(烟气烟碱量 1.1 mg,焦油量 10 mg,烟气一氧化碳量 12 mg);脂多糖(美国 Sigma 公司),IL-8、TNF- α 酶联免疫吸附检测(ELISA)试剂盒(武汉华美公司);Synergy H1 多功能全波段酶标仪(美国伯滕仪器有限公司);台式高速冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);组织研磨仪(Bullet Blender Storm);显微镜型号(NIKON Eclipse ci)。

1.2 方法

1.2.1 分组及造模 60 只雄性 Wistar 大鼠随机分为 5 组:空白组、模型组、加味参苓白术散低、中、高剂量组,提供充足的食物和水。除空白组外的大鼠在造模开始的第 1 天、第 14 天进行气管切开滴注脂多糖操作,腹腔麻醉后充分暴露咽喉部,气管插管后滴入脂多糖(200 μ L/只),旋转 10-20 秒,空白组滴注等体积生理盐水,第 2-13 天、第 15-28 天,在自制的有机玻璃箱中持续吸入香烟烟雾每日 2 次,每次半小时,造模第 7 天起用大黄水煎液(1 g·mL⁻¹)灌胃,2 mL/天,共 8 天,复制 COPD 肺脾气虚证模型。

1.2.2 给药方法 药物干预组从造模第 15 天起给予各浓度加味参苓白术散灌胃,其余组灌胃等容积的无菌蒸馏水,每日 1

次,连续 14 天。

1.2.3 观察指标及其方法 (1)HE 染色观察肺组织的病理改变:①固定;②洗涤;③脱水、透明、浸蜡;④包埋、切片、展片、贴片、烤片。(2)苏木精-伊红(HE)染色:①脱蜡至水;②苏木素染色;③分化、蓝化;④复染;⑤脱水、透明;⑥封片,400 倍显微镜下观察肺组织病理切片。(3)酶联免疫吸附法(ELISA 法)检测各组大鼠血清中 IL-8、TNF- α 的表达情况。腹主动脉取血 5 mL 置于预冷的采血管中,静置 2 h 后,以 1000 r/min 于离心机中离心 15 min,取上清液,定量测量血清 IL-8、TNF- α 含量。具体步骤为:①室温下平衡 30 分钟;②加标准品和待测样品,37℃温育 2 小时;③弃液、甩干;④加生物素标记抗体工作液,温育 1 小时;⑤弃液、甩干、洗板 3 次;⑥加辣根过氧化物酶,37℃温育 1 小时;⑦弃液、甩干、洗板 5 次;⑧加底物,37℃避光显色 30 分钟;⑨加终止液终止反应;⑩用酶标仪在 450 nm 波长测光密度(OD 值)。

1.3 统计方法

实验结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)方式表示,使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。组间比较采用方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 行为学改变

空白组大鼠精神活跃,状况良好,模型组大鼠有饮食饮水减少,体重增加缓慢,精神萎靡,毛发蓬乱,扎堆拱背,腹胀便溏,肛周污秽等症状,符合郭建辉^[7]等确定的大鼠肺脾气虚证的表现,药物干预组大鼠饮食饮水增多,毛发光泽,腹胀便溏等症状有所好转。

2.2 肺组织病理 HE 染色切片比较

空白组大鼠肺部上皮及肺泡结构完整,未见气管管壁增厚及淋巴细胞浸润等病理改变情况。模型组与空白组相比,出现肺泡破裂融合,形成肺大泡,以及炎性细胞浸润等改变。药物干预组与模型组相比炎性细胞浸润以及肺大泡融合等症状明显缓解,其中加味参苓白术散中剂量组作用最为明显,如图 1。

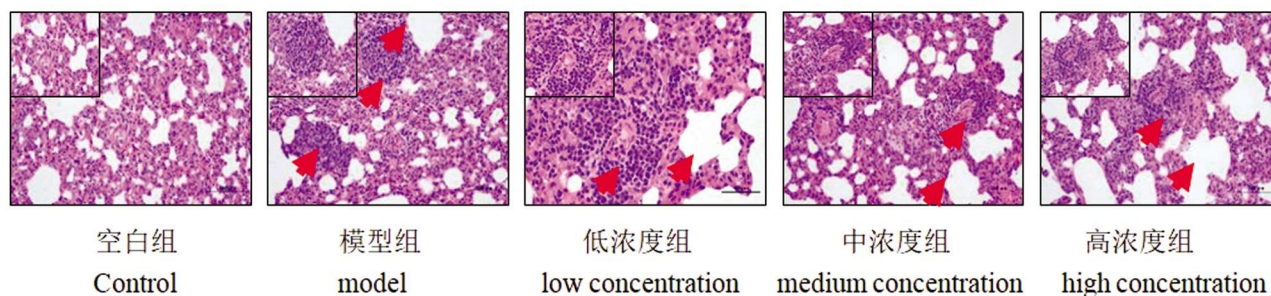


图 1 COPD 肺脾气虚证大鼠肺组织 HE 染色图片(10 $\times$ 40)

Fig.1 HE staining of lung tissue of rats with COPD syndrome of lung qi deficiency(10 $\times$ 40)

2.3 血清炎症因子 IL-8、TNF- α 的变化

血清炎症因子 IL-8:模型组与空白组相比有所升高($P<0.05$),差异有统计学意义,加味参苓白术散低剂量组与模型组相比有所降低($P>0.05$),差异无统计学意义,中、高剂量组与模型组相比显著降低($P<0.01$),差异有统计学意义,结果表明加味参苓白术散可以降低 COPD 大鼠血清 IL-8 的表达,中高浓度效果较明显。

血清炎症因子 TNF- α : 模型组与空白组相比显著升高($P<0.01$),差异有统计学意义,加味参苓白术散低、中剂量组与模型组相比有所降低($P<0.05$),差异有统计学意义,高剂量组与模型组相比显著降低($P<0.01$),差异有统计学意义,结果表明加味参苓白术散可以降低 COPD 大鼠血清 TNF- α 的表达,且高剂量组效果最明显,如表 1。

表 1 各组大鼠血清 IL-8、TNF- α 的比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of serum il-8 and TNF- alpha in each group of rats($\bar{x} \pm s$)

Groups	Amount(n)	IL-8($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF- α ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
Control Group	12	72.07 $\pm$ 12.10	262.25 $\pm$ 32.62
Model Group	12	89.90 $\pm$ 8.79 ^a	341.00 $\pm$ 49.50 ^a
Low Concentration Group	12	81.94 $\pm$ 7.38	280.06 $\pm$ 37.12*
Medium Concentration Group	12	73.18 $\pm$ 7.07**	283.19 $\pm$ 38.38*
High Concentration Group	12	72.96 $\pm$ 4.95**	270.06 $\pm$ 15.55**

Note: compared with the blank control group, ^a $P < 0.05$, [△] $P < 0.01$; compared with model group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

3 讨论

COPD 属中医 " 肺胀 " 的范畴,其病理性质为 " 本虚标实", 本虚多为肺、脾、肾三脏虚损,标实以痰浊、水饮、血瘀为主^[8,9]。国医大师洪广祥教授认为宗气不足是 COPD 发病的中心环节^[10],其本源在肺脾,肺脾气虚是 COPD 发病的关键病理阶段^[11,12],也是给予积极治疗的关键时期^[13,14]。有 Meta 分析表明健脾益肺法相较于单纯治肺法在改善患者肺功能方面效果更为明显^[15],其物质基础是通过调理脾胃的功能,使气血化生有源,脏腑机能恢复正常。加味参苓白术散以培土生金、健脾益肺为功用,方中党参甘平,擅补脾肺之气;白术甘温,既可益气补虚,又能健脾燥湿;茯苓甘淡,为利水渗湿、健脾助运之要药;参、术相合,益气补脾效果显著,苓、术为伍,除湿运脾之效更彰,三味合而用之为君药。山药莲肉助参、术以健脾益气,黄芪助白术以益气固表,加之配伍防风为臣药。五味子酸能收敛,性温而润,能益肺润肺;陈皮苦温,入肺脾经,为治痰要药;砂仁辛温芳香,化湿醒脾,行气和胃;桔梗宣开肺气,通利水道,并载诸药上行以益肺气而为佐药。炙甘草益气和中,调和诸药为使药。在参苓白术散原方的基础上去生姜以免辛烈燥热,去大枣避免过于甘味而碍湿生痰,去薏苡仁、白扁豆以免渗利之功太过,加炙黄芪以补益脾肺之气,加五味子益肺润肺,加防风增强固表益肺之功。

吸烟是引起 COPD 发病的最重要因素^[1],烟雾或其他有害颗粒可导致肺部和气道发生炎症反应,局部炎症损伤可诱发全身炎症,加速疾病进程^[16-18]。有研究表明 COPD 患者血液中炎性细胞增多^[19,20],以肺泡巨噬细胞、中性粒细胞为主,释放多种炎性介质如 IL-8、TNF- α 等^[21],促进炎症反应的发生^[22],破坏肺的结构,加重病情。IL-8 是趋化因子家族中的重要细胞因子^[23],它不仅能诱导中性粒细胞的趋化和变形,而且能影响其活化^[24],活化后的中性粒细胞释放弹性蛋白酶等诱导 IL-8 分泌进一步增多,加重气道炎症,形成 " 炎性循环 "。TNF- α 是由单核细胞和巨噬细胞分泌的细胞因子,是炎症进程、免疫应答和宿主防御系统的关键介质^[25],也是导致 COPD 慢性炎症反应和肺实质损伤的重要炎症因子,通过介导炎症反应使气道上皮细胞受损,黏液分泌增多,纤维组织增生,肺泡弹性纤维断裂,诱发气道重塑^[26]。本研究的实验数据表明,模型组血清 IL-8、TNF- α 的表达显著升高,与文献报道的研究结果基本一致^[27-30],药物干预组 IL-8、TNF- α 表达降低,表明加味参苓白术散对 COPD 大鼠血清中炎症水平有调节作用。但本研究仍有部分问题尚未解决,未讨论 COPD 大鼠肺部与血清之间的炎症变化是否具有

致性,下一步应重点关注,另 IL-8、TNF- α 虽是 COPD 的重要致炎因子,但在 COPD 的发病中有大量炎症因子参与,过程复杂,故用 IL-8、TNF- α 的表达水平代表其炎症水平不够准确。

本研究结果显示,致炎因子在 COPD 的进程中有促进作用,故研究抑制其表达的药物可能会为 COPD 的临床防治提供方向,通过抑制其表达进而达到改善临床症状的目的。加味参苓白术散能够缓解 COPD 大鼠肺组织病理损伤,降低血清 IL-8、TNF- α 的表达,通过健脾益肺对 COPD 的炎症反应有调节作用。研究结果为加味参苓白术散的临床应用提供了理论依据,也为中医中药治疗 COPD 提供了新的研究思路。

参考文献(References)

- [1] Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide To Diagnosis, Management, And Prevention A Guide For Health Care Professionals (2019 Edition)[EB/OL]. Sydney: Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease, 2018, 11
- [2] Chen W, Xu J, Lan Y, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. Lancet, 2018, 391: 1706-1717
- [3] Chakraborty A, Boer J C, Selomulya C, et al. Insights into endotoxin-mediated lung inflammation and future treatment strategies[J]. Expert Rev Respir Med, 2018, 12(11): 941-955
- [4] Lin S H, Kuo P H, Kuo S H, et al. Severity Staging of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Differences in Pre- and Post-Bronchodilator Spirometry[J]. Yonsei Med J, 2009, 50(5): 672-676
- [5] Bin Y, Xiao Y, Huang D, et al. Theophylline inhibits cigarette smoke-induced inflammation in skeletal muscle by upregulating HDAC2 expression and decreasing NF- κ B activation[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2018, 316(1): 197-205
- [6] Somiya M, Yoshioka Y, Ochiya T. Biocompatibility of highly purified bovine milk-derived extracellular vesicles [J]. JEV, 2018, 7 (1): 1440132
- [7] 郭建辉.健脾益肺口服液对慢阻肺 " 肺脾气虚证 " 大鼠免疫功能及气道炎症的影响[D].南京中医药大学, 2012
- [8] Liu J, Gao F, Li Z, et al. Effect of Yiqibushenhuoxue decoction on chronic obstructive pulmonary disease measured by St. George's respiratory disease questionnaire scores and forced expiratory volume[J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(4): 445-449
- [9] 吴珂,尚立芝,谢文英,等.二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病细支气管壁细胞外基质重塑的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(14): 122-127

- [10] 洪广祥.对慢性阻塞性肺疾病诊治指南的若干思考[J]. 中华中医药杂志, 2009, (1): 16-18
- [11] 王丽华,张元兵,兰智慧,等.国医大师洪广祥教授治疗慢性阻塞性肺疾病经验[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2590-2592
- [12] 黄少君,傅汝梅.培土生金方对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者气道重塑机制的观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(01): 174-179
- [13] Gao Z, Jing J, Xu D, et al. A Randomized Controlled Study of the Yi Qi Gu Biao Pill in the Treatment of Frequent Exacerbator Phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Lung and Spleen Qi Deficiency Syndrome)[J]. Evid-Based Compl Alt, 2017, 2017: 1-10
- [14] Gao Z, Jing J, Xu D, et al. A Randomized Controlled Study of the Yi Qi Gu Biao Pill in the Treatment of Frequent Exacerbator Phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Lung and Spleen Qi Deficiency Syndrome)[J]. Evid-Based Compl Alt, 2017, 1(10): 1055-1065
- [15] 王益斐,酆岳,周杨,等.培土生金法治疗慢性阻塞性肺疾病临床疗效的 Meta 分析[J]. 中国中医急症, 2017, 26(11): 1899-1902
- [16] Anzalone G, Gagliardo, Rosalia, et al. IL-17A induces chromatin remodeling promoting IL-8 release in bronchial epithelial cells: Effect of Tiotropium[J]. Life, 2016, 152: 107-116
- [17] Elena T, Andreas C, Hildur H A, et al. Comparison of procalcitonin, C-reactive protein, white blood cell count and clinical status in diagnosing pneumonia in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD[J]. Chron Respir Dis, 2018, 6(30): 1177-1187
- [18] Eapen M S, Myers S, Walters E H, et al. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a true paradox[J]. Expert Rev Respir Med, 2017, 11(10): 827-839
- [19] Zhou M, Zhuo L, Cai C. Astragaloside IV Inhibits Cigarette Smoke-Induced Pulmonary Inflammation in Mice [J]. Inflammation, 2018, 41(5): 1671-1680
- [20] Kaur G, Bagam P, Pinkston R, et al. Cigarette smoke-induced inflammation: NLRP10-mediated mechanisms [J]. Toxicology, 2018, 02 (10): 52-67
- [21] Damera G, Pham T H, Zhang J, et al. A Sputum Proteomic Signature That Associates with Increased IL-1 β Levels and Bacterial Exacerbations of COPD[J]. Lung, 2016, 194(3): 363-369
- [22] Panzner P, Lafitte J J, Tscopoulos A, et al. Marked up-regulation of T lymphocytes and expression of interleukin-9 in bronchial biopsies from patients With chronic bronchitis with obstruction [J]. Chest, 2003, 124(5): 1909-1915
- [23] Lin J, He Y, Wang B, et al. Blocking of YY1 Reduce Neutrophil Infiltration by Inhibiting IL-8 Production via PI3K-Akt-mTOR Signaling Pathway in Rheumatoid Arthritis [J]. Clin Exp Immunol, 2018, 195(2): 226-236
- [24] 杜秀婷,林海雄,卓桂锋,等.苏子降气汤对慢性支气管炎模型小鼠 TNF- α 、IL-8 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, (10): 2311-2313
- [25] Kammerl I E, Dann A, Mossina A, et al. Impairment of Immunoproteasome Function by Cigarette Smoke and in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(11): 1230-1241
- [26] Sanja M, Jozsef P, Sanja P G, et al. Cytokines and statin therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. Scand J Clin Lab Inv, 2018, 78(7-8): 533-538
- [27] Janna B, Rita H A, May-Bente B, et al. Levels and prognostic impact of circulating markers of inflammation, endothelial activation and extracellular matrix remodelling in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease [J]. BMC Cancer, 2018, 18 (1): 739-749
- [28] Górská, Katarzyna, Paplińska-Goryca, et al. Eosinophilic and Neutrophilic Airway Inflammation in the Phenotyping of Mild-to-Moderate Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. COPD, 2017, 14(2): 181-189
- [29] Christenson S A, Steiling K, Hijazi K, et al. Asthma-COPD Overlap: Clinical Relevance of Genomic Signatures of Type 2 Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(7): 758-766
- [30] Vasileiadis I E, Goudis C A, Giannakopoulou P T, et al. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Promising Medication for Chronic Obstructive Pulmonary Disease? [J]. COPD, 2018, 15(2): 148-156

(上接第 1814 页)

- [20] Posadas E, Fisher J. Pediatric bacterial meningitis: an update on early identification and management[J]. Pediatr Emerg Med Pract, 2018, 15 (11): 1-20
- [21] Posadas E, Fisher J, Pade K. Points & Pearls: Pediatric bacterial meningitis: an update on early identification and management[J]. Pediatr Emerg Med Pract, 2018, 15(Suppl 11): 1-2
- [22] Dunbar M, Shah H, Shinde S, et al. Stroke in Pediatric Bacterial Meningitis: Population-Based Epidemiology[J]. Pediatr Neurol, 2018 Epub ahead of print]
- [23] Balamuth F, Cruz A T, Freedman S B, et al. Test Characteristics of Cerebrospinal Fluid Gram Stain to Identify Bacterial Meningitis in Infants Younger Than 60 Days [J]. Pediatr Emerg Care, 2018 [Epub ahead of print]
- [24] Valian S K, Mahmoudi S, Pourakbari B, et al. The causative organisms of bacterial meningitis and their antimicrobial resistance profiles in Iranian children in 2011-2016[J]. Infect Disord Drug Targets, 2018 [Epub ahead of print]
- [25] Li Z, Li B, Zhu X, et al. Neuroprotective effects of anti-high-mobility group box 1 antibody in juvenile rat hippocampus after kainic acid-induced status epilepticus[J]. Neuroreport, 2013, 24(14): 785-790
- [26] Weber M D, Frank M G, Tracey K J, et al. Stress Induces the Danger-Associated Molecular Pattern HMGB-1 in the Hippocampus of Male Sprague Dawley Rats: A Priming Stimulus of Microglia and the NLRP3 Inflammasome [J]. Journal of Neuroscience, 2015, 35 (1): 316-324
- [27] Weber M D, Frank M G, Sobesky J L, et al. Blocking toll-like receptor 2 and 4 signaling during a stressor prevents stress-induced priming of neuroinflammatory responses to a subsequent immune challenge [J]. Brain, Behavior, and Immunity, 2013, 32: 112-121
- [28] Olarte L. Vancomycin Should Be Part of Empiric Therapy for Suspected Bacterial Meningitis[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2018[Epub ahead of print]