



乳铁蛋白通过调节HMGB1/TLR4炎症反应改善放射性肺损伤

陈玉中, 赵琳, 顾佳, 堵雅芳, 李云虹, 段广新, 秦立强, 徐加英

引用本文:

陈玉中, 赵琳, 顾佳, 等. 乳铁蛋白通过调节HMGB1/TLR4炎症反应改善放射性肺损伤[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2021, 41(3): 161–165.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.03.001>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

萝卜硫素对小鼠放射性肺损伤的防护作用机制

Mechanism of protective effect of sulforaphane against radiation-induced lung injury in mice

中华放射医学与防护杂志. 2017, 37(4): 251–258 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2017.04.003>

大鼠放射性脑损伤模型中核转录因子- κ B表达的动态变化规律

The dynamic changes of nuclear factor- κ B during brain injury of irradiated rats

中华放射医学与防护杂志. 2015, 35(9): 657–662 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.09.004>

肿节风在大鼠腮腺放射性损伤中的防护作用研究

Protective effect of *Sarcandra glabra* on radiation-induced parotid injury in rats

中华放射医学与防护杂志. 2020, 40(1): 11–18 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.01.002>

机械通气对大鼠照射后肺组织及细胞凋亡的影响

Effect of high volume mechanical ventilation on radiation-induced lung toxicity in rats

中华放射医学与防护杂志. 2015, 35(5): 344–348 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.05.006>

miR-223通过抑制NLRP3防护小鼠急性放射性肺损伤

MiR-223 protects mice from acute radiation-induced lung injury by inhibiting NLRP3

中华放射医学与防护杂志. 2019, 39(3): 166–171 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2019.03.002>

乳铁蛋白通过调节 HMGB1/TLR4 炎症反应改善放射性肺损伤

陈玉中¹ 赵琳¹ 顾佳¹ 堵雅芳² 李云虹² 段广新¹ 秦立强² 徐加英¹

¹苏州大学放射医学与防护学院 放射医学与辐射防护国家重点实验室 放射医学协同创新中心, 215123; ²苏州大学医学部公共卫生学院营养与食品卫生学教研室 215123

通信作者: 徐加英, Email: xujiaying@suda.edu.cn

【摘要】 目的 研究乳铁蛋白对放射性肺损伤的防护作用。**方法** 将 15 只 C57BL/6 J 小鼠按随机数表法分为健康对照组、15 Gy 照射组(单纯照射组)和乳铁蛋白联合 15 Gy 照射组(联合组), 每组 5 只。联合组全程饮用 10 mg/ml 乳铁蛋白水溶液, 3 d 后单纯照射组和联合组给予单次 15 Gy X 射线全胸照射。于照后 14 d 处死, 苏木素-伊红(HE)染色观察肺病理组织学改变、酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清炎症因子高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 1 β (IL-1 β)及 IL-6 的水平, 免疫组织化学染色和 Western blot 法检测肺组织中 HMGB1、Toll 样受体 4(TLR4)、MyD88 及核转录因子 κ B(NF- κ B)炎症因子蛋白表达。**结果** 与健康对照组比较, 单纯照射组小鼠肺重明显增加($t=3.20, P<0.05$)、肺充血水肿并伴有炎性细胞浸润, 血清促炎因子 TNF- α 健康对照组为(291.80 \pm 5.49)pg/ml, 单纯照射组为(332.25 \pm 22.18)pg/ml, 两组比较差异有统计学意义($t=3.07, P<0.05$); 免疫组织化学染色显示 HMGB1 和 NF- κ B 阳性明显增多。肺组织中 HMGB1、TLR4、MyD88 及 NF- κ B 蛋白的表达明显增加, 差异有统计学意义($t=4.04, 4.78, 3.77, 6.14, P<0.05$); 与单纯照射组相比, 乳铁蛋白干预能显著降低受照小鼠肺重($t=2.18, P<0.05$)、HMGB1、TNF- α 和 IL-1 β 水平($t=4.67, 2.97, 3.49, P<0.05$)。联合组肺组织中 HMGB1 和 NF- κ B 表达阳性细胞数减少, 并下调 HMGB1、TLR4、MyD88 及 NF- κ B 蛋白表达水平, 差异有统计学意义($t=8.06, 9.80, 3.07, 5.56, P<0.05$)。**结论** 乳铁蛋白能够减轻放射性肺损伤, 其机制可能与下调炎症相关的 HMGB1/TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路有关。

【关键词】 乳铁蛋白; 炎症因子; 放射; 肺损伤

基金项目:国家自然科学基金(81673101, 81703159, 81973024, 82073482); 中国博士后科学基金(2015M571889); 江苏省高等学校自然科学研究重大项目(18KJA310006); 江苏省博士后科学基金(1601121C)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.03.001

Lactoferrin improved radioactive lung damage by regulating HMGB1/TLR4 inflammation

Chen Yuzhong¹, Zhao Lin¹, Gu Jia¹, Du Yafang², Li Yunhong², Duan Guangxin¹, Qin Liqiang², Xu Jiaying¹

¹State Key Laboratory of Radiation Medicine and Protection, School of Radiation Medicine and Protection, Collaborative Innovation Center of Radiation Medicine of Jiangsu Higher Education Institutions, Soochow University, Suzhou 215123, China; ²Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Soochow University, Suzhou 215123, China

Corresponding author: Xu Jiaying, Email: xujiaying@suda.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the protective effect of lactoferrin (Lf) on lung injury in mice exposed to irradiation. **Methods** C57BL/6 J mice were randomly divided into control group, 15 Gy irradiation group (IR group) and lactoferrin combined 15 Gy irradiation group (Lf+IR group), with 5 mice in each group. The mice in the Lf+15 Gy group drank lactoferrin solution (10 mg/ml) from 3 days before irradiation and contained the whole experiments. Then, single chest 15 Gy irradiation was performed both in the IR and Lf+IR groups. The body weight and other characteristics were monitored during the experiment. The mice were killed at day 14 after irradiation. The lung histopathology was observed by HE staining. Serum inflammatory cytokine such as HMGB1, TNF- α , IL-1 β and IL-6 was determined by ELISA method.

The expression of inflammatory related protein in lung tissue including HMGB1, TLR4, MyD88 and NF- κ B were performed by immune histochemistry and Western blot method. **Results** Compared with the control group, lung weight was significantly increased ($t = 3.20$, $P < 0.05$), pulmonary hyperemia and inflammatory cell infiltration was observed in the IR group. Exposure also significantly increased serum level of TNF- α [(291.80 ± 5.49) vs. (332.25 ± 22.18) pg/ml] ($t = 3.07$, $P < 0.05$), up-regulated the expression of inflammatory related protein in lung tissue ($t = 4.04, 4.78, 3.77, 6.14$, $P < 0.05$). Lactoferrin intervention (Lf+IR group) significantly decreased lung weight ($t = 2.18$, $P < 0.05$), alleviated histopathologic changes, decrease serum levels of HMGB1, TNF- α and IL-1 β ($t = 4.67, 2.97, 3.49$, $P < 0.05$). On the other hand, lactoferrin intervention decreased the positive cell number of HMGB1 and NF- κ B, and down-regulated the protein expression of HMGB1, TLR4, MyD88 and NF- κ B in lung tissues, with significant difference with the IR group ($t = 8.06, 9.80, 3.07, 5.56$, $P < 0.05$). **Conclusions** Lactoferrin plays the protective effect of radiation-induced lung injury through the downregulation of inflammatory response, such as HMGB1/TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway.

【Key words】 Lactoferrin; Inflammatory cytokine; Radiation; Lung injury

Fund programs: Natural Natural Science Foundation of China (81673101, 81703159, 81973024, 82073482); China Postdoctoral Science Foundation (2015M571889); Natural Science Foundation of the Jiangsu Higher Education institutions of China (18KJA310006); Postdoctoral Research Funding Plan In Jiangsu Province (1601121C)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.03.001

放射治疗是肺癌的主要治疗手段之一,但放射性肺损伤仍是临床的棘手问题。现用于放射性肺损伤的药物较少,且特异性差、价格昂贵,一些研究者把目光转向食物营养素及其活性成分^[1]。

乳铁蛋白(Lactoferrin, Lf)是相对分子质量为 80×10^3 的糖蛋白,具有抗菌抗病毒、调节铁代谢、调节机体免疫、抗炎抗氧化等功能^[2]。动物实验已证实 Lf 能有效改善照射后小鼠的生存状况并延长生存期^[3-5], Nishimura 等^[3]和 Feng 等^[4]认为 Lf 的辐射防护作用与提高自由基清除能力及抗氧化有关。前期研究发现, Lf 干预能显著改善 5 Gy 全身照射小鼠的放射性肠损伤^[5]。目前还没有关于 Lf 能否改善放射性肺损伤的研究,本研究通过建立放射性肺损伤动物模型,观察 Lf 干预对受照射肺的结构与功能保护作用,为肿瘤放疗引起的放射性肺损伤提供新的实验基础。

材料与方法

1. 药品试剂:牛奶来源的食品级 Lf 购于美国 Glanbia Nutritional INC 公司;促炎因子白介素 1 β (IL-1 β)、IL-6 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 试剂盒购于上海碧云天生物技术有限公司;高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 试剂盒购于武汉基因美生物科技有限公司。免疫组织化学染色和 Western blot 用抗体:HMGB1 和 NF- κ B 购于英国 Abcam 公司, Toll 样受体 4 (TLR4) 购于美国 Proteintech 公司, MyD88 购于美国 Immuno Way Biotechnology 公司, β -肌动蛋白购于武汉博士德生物工程有限公司。化

学发光辣根过氧化物酶 (HRP) 底物电化学发光 (ECL) 试剂盒购于美国 Millipore 公司,二喹啉甲酸 (BCA) 蛋白浓度检测试剂盒购于上海碧云天生物技术有限公司。

2. 实验动物及分组:6~8 周龄 C57BL/6 J 雄性 SPF 级小鼠 15 只,体重 (20 ± 2) g,购于中国科学院上海动物史莱克有限公司(合格证号:201903A035)。饲养于苏州大学动物实验中心(许可证号:XCYSK [苏] 2002-0008),环境温度为 22~25℃,湿度为 55%~65%。1 周适应喂养后,根据体重随机数表法分为 3 组,健康对照组、15 Gy 照射组(单纯照射组)和 Lf+15 Gy 照射组(联合组),每组 5 只,自由摄食饮水。联合组于照射前 3 d 开始给予 10 mg/ml 的 Lf 饮用,直至实验结束^[6]。实验期间称量小鼠体重及观察一般生命体征的变化。

3. 照射条件及方法:5%水合氯醛麻醉小鼠,固定小鼠于特制的胸部照射装置上。采用美国 Varian Clinic 600 直线加速器 6 MV 的 X 射线照射,源皮距 100 cm,剂量率为 300 cGy/min,总照射剂量为 15 Gy,照射野 10 cm \times 10 cm,范围为小鼠胸部锁骨上至剑突下,其余用铅板遮挡。

4. 标本采集与处理:照射后 14 d 处死小鼠,眼球取血,3 000 r/min,离心半径 8.37 cm,4℃条件下离心 10 min,取上清, -80℃冻存备用。左肺组织用 10% 甲醛溶液固定,用于肺组织病理观察及免疫组织化学实验,右肺组织 -80℃存储,做分子生物学研究。

5. 肺组织病理观察及评分：取肺组织石蜡包埋切片，5 μm 切片脱蜡后，苏木素-伊红（HE）染色。显微镜观察并作图像采集分析。肺损伤评分参照文献 [7]。

6. 肺组织 HMGB1 和 NF- κB 免疫组织化学分析：取肺组织石蜡切片，脱蜡水化，微波修复，过氧化氢孵育，封闭。加入 50 μl 的一抗 HMGB1（1：500 稀释）和 NF- κB （1：400 稀释），4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜，冲洗后加入二抗，常温孵育 1 h。中性树脂胶封固。HMGB1 和 NF- κB 免疫组织化学染色阳性细胞呈棕黄，染色深者呈褐色，每张切片随机取 5 个视野（ $\times 200$ ； $\times 400$ ）读片，并用 Image Pro Plus 图像分析软件对图像进行定量计算。

7. 酶联免疫吸附法（ELISA）检测血清炎症因子：血清炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 HMGB1 按照试剂盒说明书检测，酶标仪 450 nm 波长检测吸光度（ A_{450} ）值，计算各因子水平。

8. 免疫印迹（Western blot）检测炎症相关蛋白：按照试剂盒说明书提取肺组织总蛋白，二喹啉甲酸（BCA）法测定蛋白浓度，进行蛋白定量。聚丙烯酰胺凝胶电泳分离、转膜、封闭。一抗 HMGB1（1：1 000 稀释）、TLR4（1：400 稀释）、MyD88（1：1000 稀释）NF- κB （1：500 稀释）、 β -肌动蛋白（1：1000 稀释），4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜，然后加入对应二抗（1：5000 稀释）室温孵育 2 h，按照 ECL 化学发光试剂盒说明书操作。采用 Image J 软件分析 Western blot 条带的灰度值。所有结果重复 3 次，取均值。

9. 统计学处理：采用 SPSS 24.0 进行统计分析，数据符合正态分布及方差齐性，以 $\bar{x} \pm s$ 表示。单因素方差分析用于多组间比较，组间两两比较采用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 小鼠一般情况、体重和肺重：实验期间无小鼠死亡，照射后，单纯照射组和联合组小鼠体重均有一过性降低，然后缓慢恢复，3 组间差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。照后 14 d，单纯照射组小鼠的肺重（ 0.17 ± 0.01 ）g 显著高于健康对照组（ 0.15 ± 0.01 ）g，两组比较差异有统计学意义（ $t = 3.20$ ， $P < 0.05$ ）；而联合组小鼠肺重（ 0.15 ± 0.02 ）g 显著低于单纯照射组，两组比较差异有统

计学意义（ $t = 2.18$ ， $P < 0.05$ ）。

2. 肺组织病理学改变及评分：HE 染色镜检发现，健康对照组小鼠肺组织及肺泡形态结构完好、清晰，无炎症细胞浸润和出血现象；照射组肺组织结构破坏严重，可见肺泡充血、肺间质水肿，并伴有大量炎症细胞浸润；联合组则明显改善了上述肺损伤（图 1）。3 组评分结果分别为健康对照组（ 0.60 ± 0.89 ）分、单纯照射组（ 3.20 ± 0.45 ）分、联合组（ 1.80 ± 0.84 ）分，差异有统计学意义（ $F = 14.94$ ， $P < 0.01$ ）；联合组显著低于单纯照射组（ $t = 3.30$ ， $P < 0.01$ ）。

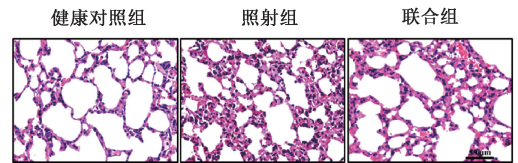


图 1 各组小鼠 15 Gy 照射后 14 d 肺组织病理形态 HE 染色 $\times 400$
Figure 1 The pathological changes in lung tissue of mice at 14 d post-irradiation HE staining $\times 400$

3. 血清炎症因子的水平：ELISA 法检测血清 HMGB1、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平，发现照射组小鼠血清 TNF- α 显著高于健康对照组（ $t = 3.07$ ， $P < 0.05$ ）；Lf 抑制了照射引起的 TNF- α 水平升高，基本恢复到正常水平。与照射组相比，联合组小鼠血清 HMGB1、TNF- α 和 IL-1 β 显著下降（ $t = 4.67$ 、 2.97 、 3.49 ， $P < 0.05$ ），IL-6 水平呈下降趋势，见表 1。

4. 免疫组织化学染色检测肺组织中 HMGB1 和 NF- κB 的表达：照射组小鼠肺组织中 HMGB1 和 NF- κB 阳性细胞表达明显增加，Lf 能够明显减少阳性细胞数（图 2）。健康对照组、照射组、联合组 HMGB1 分别为（ 24.94 ± 2.30 ）%、（ 47.24 ± 3.31 ）%、（ 28.26 ± 3.15 ）%，差异有统计学意义（ $F = 81.91$ ， $P < 0.01$ ）；联合组显著低于照射组（ $t = 9.09$ ， $P < 0.001$ ）。NF- κB 分别为（ 27.88 ± 2.76 ）%、（ 56.95 ± 4.10 ）%、（ 34.31 ± 4.50 ）%，差异有统计学意义（ $F = 78.37$ ， $P < 0.01$ ）；联合组显著低于照射组（ $t = 8.32$ ， $P < 0.001$ ）。

5. 肺组织中炎症相关因子蛋白表达差异：蛋白的相对表达量见图 3。单纯照射组小鼠肺组织中 HMGB1、TLR4、MyD88 和 NF- κB 蛋白表达显著上调（ $t = 4.04$ 、 4.78 、 3.77 、 6.14 ， $P < 0.05$ ）。与单纯照射组比较，联合组小鼠肺组织中 HMGB1、

表 1 3 组小鼠照后 14 d 血清炎症因子的表达 (pg/ml, $\bar{x}\pm s$)

Table 1 Expression of serum inflammatory factors in each group at 14 d post-irradiation (pg/ml, $\bar{x}\pm s$)					
组别	只数	HMGB1	TNF- α	IL-1 β	IL-6
健康对照组	5	296.32 \pm 30.68	291.80 \pm 5.49	51.98 \pm 6.38	74.95 \pm 5.39
单纯照射组	5	316.78 \pm 9.18	332.25 \pm 22.18 ^b	51.18 \pm 9.22	74.76 \pm 7.12
联合组	5	275.24 \pm 24.72 ^a	292.75 \pm 6.27 ^a	32.53 \pm 0.81 ^{ab}	69.07 \pm 4.51
F 值		3.25	8.55	8.63	1.00
P 值		0.07	0.02	0.02	0.42

注: HMGB1. 高迁移率族蛋白 B1; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; IL. 白介素。^a与单纯照射组比较, $t=4.67$ 、 2.97 、 3.49 , $P<0.05$; ^b与健康对照组比较, $t=3.07$ 、 5.24 , $P<0.05$

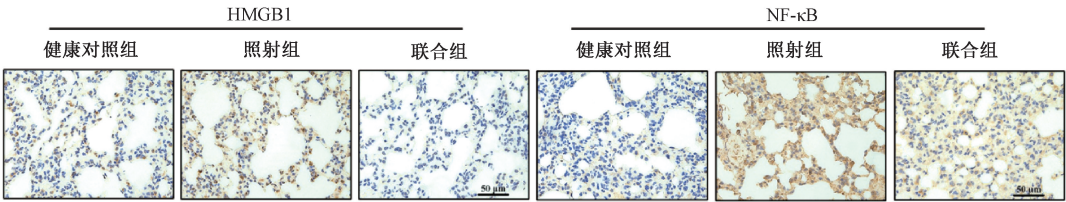


图 2 各处理组小鼠照后 14 d 肺组织 HMGB1 和 NF- κ B 阳性细胞比例 免疫组织化学染色 $\times 400$

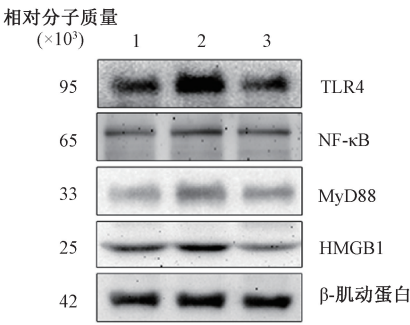
Figure 2 Expression of HMGB1 and NF- κ B protein and the percentage of positive staining cells in mice lung tissue in each group at 14 d post-irradiation Immunohistochemistry assay $\times 400$

TLR4、MyD88 及 NF- κ B 的蛋白表达均显著下调 ($t=8.06$ 、 9.80 、 3.07 、 5.56 , $P<0.05$), 见表 2。

讨 论

本研究发现, 饮水给予 Lf 对胸部照射小鼠的体重影响不大, 但降低了 14 d 照射小鼠的肺湿重, 特别是改善了小鼠肺组织出血、肺间质水肿及炎症细胞浸润。Han 等^[8]用脓毒症诱导的肺损伤模型也发现 Lf 灌胃 30 d 显著减低了肺湿/干比。因此, Lf 对外界环境急性刺激所致的肺损伤具有一定的保护作用。

Lf 在外界刺激所致的细胞免疫反应和维持生理稳态中发挥重要作用。这种保护作用可能与调节炎症反应有关。前期研究观察到 Lf 可降低全身照射小鼠血清 TNF- α 和 IL-6 水平^[8]。Han 等^[8]也发现可显著降低脓毒症诱导的肺损伤小鼠的 TNF- α 、IL-8 和转移抑制因子水平。本研究虽然发现 Lf 降低了小鼠血清 TNF- α 和 IL-1 β 水平, IL-1 β 甚至



注: 1. 健康对照组; 2. 单纯照射组; 3. 联合组

图 3 组小鼠肺组织炎症相关通路的蛋白表达

Figure 3 Expression of proteins of inflammatory pathways in lung tissues of third group mice

低于健康对照组, 但是无论照射还是 Lf 干预, 对 IL-6 水平影响不明显, 这可能与机体免疫系统和炎症反应相互调节的复杂过程有关。

HMGB1 是损伤相关分子模式成员的典型代表, 在急性肺损伤中高表达的 HMGB1 由核内释放到细

表 2 3 组小鼠肺组织炎症相关通路蛋白的相对表达量 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Relative expression level of proteins of inflammatory pathways in lung tissues of three groups of mice ($\bar{x}\pm s$)					
组别	只数	HMGB1	TLR4	MyD88	NF- κ B
健康对照组	3	1.00 \pm 0.11	1.00 \pm 0.06	1.00 \pm 0.15	1.00 \pm 0.06
单纯照射组	3	1.25 \pm 0.03 ^a	1.19 \pm 0.03 ^a	1.58 \pm 0.22 ^a	1.23 \pm 0.02 ^a
联合组	3	1.05 \pm 0.05 ^b	0.98 \pm 0.03 ^b	1.17 \pm 0.07 ^b	1.13 \pm 0.02 ^b
F 值		13.26	26.68	10.58	26.22
P 值		<0.01	<0.01	0.01	<0.01

注: HMGB1. 高迁移率族蛋白 B1; TLR4. Toll 样受体 4; MyD88. 髓样分化因子 88; NF- κ B. 核转录因子 κ B。^a与健康对照组比较, $t=4.04$ 、 4.78 、 3.77 、 6.14 , $P<0.05$; ^b与单纯照射组比较, $t=8.06$ 、 9.80 、 3.07 、 5.56 , $P<0.05$

胞外,作为促炎因子参与急性肺损伤的发生发展^[9]。本研究发现,饮水给予 Lf 能显著降低受照小鼠血清 HMGB1 水平,并且免疫组织化学染色和 Western blot 均证实其显著抑制了照射引起的肺组织 HMGB1 蛋白的上调。Wang 等^[10]用 15 Gy 全胸照射小鼠后腹腔注射 HMGB1 中和抗体,1 周后发现 HMGB1 拮抗能缓解照射诱导的肺泡炎症反应,并显著降低肺组织炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-17 A 水平,下调 p65 NF- κ B 蛋白表达,也同样证实了降低 HMGB1 在缓解照射所致肺损伤中的作用。

本研究发现 Lf 干预显著下调了肺组织 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路的蛋白表达。TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路在免疫和炎症机制中发挥重要作用,IL-1 受体相关激酶及 TNF 受体相关因子 6 等募集到 TLR4/MyD88 复合体,将 I κ B 激酶 (IKK α 和 IKK β) 磷酸化,活化的 IKK 将细胞内 NF- κ B-I κ B 复合物中 I κ B 亚基泛素化降解,释放 NF- κ B 进入细胞核,启动转录进程,分泌促炎细胞因子^[11]。Wang 等^[12]发现 IKK β 抑制剂 IMD0354 阻止了照射诱导 p65 NF- κ B 从肺癌细胞株 A549 和 PC9 细胞的胞浆转移至细胞核,小鼠全胸 12 Gy 照射后,IMD0354 腹腔注射降低了急慢性肺损伤和炎症细胞浸润。采用活体成像系统,Yen 等^[13]发现 Lf 灌胃 2 周能显著缓解高氧诱导的 NF- κ B/荧光素酶转基因小鼠的肺损伤,并且降低肺组织 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 表达,增加 I κ B 的表达。因此,NF- κ B 及其通路在 Lf 缓解放射性肺损伤中起到重要作用,但直接的作用靶点还需进一步的研究。

总之,Lf 通过调节 HMGB1/TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,降低促炎因子分泌,从而改善放射性肺损伤。本动物实验还存在一定缺陷,如干预剂量和观察时点单一以及检测指标较少等,因此需要进一步的实验室研究进行验证。

利益冲突 所有研究者均未因进行该研究而接受任何不正当的职务或财务利益,在此对研究的独立性和科学性予以保证

作者贡献声明 陈玉中负责实验运行、数据处理和论文撰写;顾佳、堵雅芳、李云虹负责动物处理及样本收集;段广新、赵琳、秦立强、徐加英负责实验设计论文思路指导及修改

参 考 文 献

- [1] Smith TA, Kirkpatrick DR, Smith S, et al. Radioprotective agents to prevent cellular damage dueto ionizing radiation [J]. J Transl Med, 2017, 15 (1): 232. DOI: 10.1186/s12967-017-1338-x.
- [2] Hao L, Shan Q, Wei J, et al. Lactoferrin: major physiological functions and applications [J]. Curr Protein Pept Sci, 2019, 20 (2): 139-144. DOI: 10.2174/1389203719666180514150921.
- [3] Nishimura Y, Homma-Takeda S, Kim HS, et al. Radioprotection of mice by lactoferrin against irradiation with sublethal X-rays [J]. J Radiat Res, 2014, 55 (2): 277-282. DOI: 10.1093/jrr/rtt117.
- [4] Feng L, Li J, Qin L, et al. Radioprotective effect of lactoferrin in mice exposed to sublethal X-ray irradiation [J]. Exp Ther Med, 2018, 16 (4): 3143-3148. DOI: 10.3892/etm.2018.6570.
- [5] Wei YL, Xu JY, Zhang R, et al. Effects of lactoferrin on X-ray-induced intestinal injury in BALB/C mice [J]. Appl Radiat Isot, 2019, 146: 72-77. DOI: 10.1016/j.apradiso.2019.01.014.
- [6] Ling CJ, Min QQ, Yang JR, et al. Lactoferrin alleviates the progression of atherosclerosis in apoE^{-/-} mice fed with high-fat/cholesterol diet through cholesterol homeostasis [J]. J Med Food, 2019, 22 (10): 1000-1008. DOI: 10.1089/jmf.2018.4389.
- [7] Zhang J, Cui R, Feng Y, et al. Serotonin exhibits accelerated bleomycin-induced pulmonary fibrosis through TPH1 knockout mouse experiments [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 7967868. DOI: 10.1155/2018/7967868.
- [8] Han N, Li H, Li G, et al. Effect of bovine lactoferrin as a novel therapeutic agent in a rat model of sepsis-induced acute lung injury [J]. AMB Express, 2019, 9 (1): 177. DOI: 10.1186/s13568-019-0900-8.
- [9] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment [J]. JAMA, 2018, 319 (7): 698-710. DOI: 10.1001/jama.2017.21907.
- [10] Wang L, Zhang J, Wang B, et al. Blocking HMGB1 signal pathway protects early radiation-induced lung injury [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8 (5): 4815-4822.
- [11] 鲍璐璐,崔立红. TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28 (5): 568-572. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.
- [12] Bao LL, Cui LH. Advances in TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2019, 28 (5): 568-572. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.
- [13] Wang R, Peng S, Zhang X, et al. Inhibition of NF- κ B improves sensitivity to irradiation and EGFR-TkTs and decreases irradiation-induced lung toxicity [J]. Int J Cancer, 2019, 144 (1): 200-209. DOI: 10.1002/ijc.31907.
- [13] Yen CC, Chang WH, Tung MC, et al. Lactoferrin protects hyperoxia-induced lung and kidney systemic inflammation in an *in vivo* imaging model of NF- κ B/luciferase transgenic mice [J]. Mol Imaging Biol, 2020, 22 (3): 526-538. DOI: 10.1007/s11307-019-01390-x.

(收稿日期: 2020-11-09)