

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.04.008

TLR4、TRAF6、IL-6 和 IL-1 β 在深静脉血栓大鼠模型中的表达和意义 *

王喜尧 王育文 齐桂云 徐洪伟 杜桂芹

(哈尔滨医科大学附属第二医院检验科 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要 目的:探究 4 个炎症因子 Toll 样受体 4(TLR4)、TNF 受体相关因子 6(TRAF6)、白细胞介素 -6(IL-6)和白细胞介素 -1 β (IL-1 β) 在深静脉血栓大鼠体内的表达及在深静脉血栓形成的作用。**方法:**将 SD 大鼠随机分成对照组(n=10)和模型组(n=90),采用血管钳夹结合固定制动的方式建立深静脉血栓模型,建模后分别于 1 h、6 h、12 h、1 d、3 d、7 d、14 d、21 d、28 d 处死,检测血栓重量/长度比值、血浆中 4 个炎症因子的浓度,并进行组织学观察。**结果:**(1)1 h、6 h、12 h 的血栓重量/长度比值较低,组间无显著性差异($P>0.05$);1 d、3 d、7 d 的血栓重量/长度比值维持在较高水平,组间无显著性差异($P>0.05$);14 d、21 d、28 d 的血栓重量/长度比值均降低,组间无显著性差异($P>0.05$)。(2)模型组中 1-7 d 的血栓重量/长度比值均明显高于正常组($P<0.05$)。(3)模型组中 1-7 d 的 TLR4、TRAF6、IL-6 和 IL-1 β 浓度水平均明显高于正常组($P<0.05$)。(4)Pearson 相关性分析显示 TLR4、TRAF6、IL-6 和 IL-1 β 浓度与血栓程度具有正相关性。**结论:**深静脉血栓大鼠体内的 TLR4、TRAF6、IL-6 和 IL-1 β 表达上调可能在深静脉血栓形成中发挥了重要作用。

关键词:深静脉血栓;TLR4;TRAF6;IL-6;IL-1 β

中图分类号:R-33;R364.15 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)04-641-04

Expression and Significance of TLR4, TRAF6, IL-6 and IL-1 β
in Rat Model of Deep Vein Thrombosis*

WANG Xi-yao, WANG Yu-wen, QI Gui-yun, XU Hong-wei, DU Gui-qin

(Department of Laboratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University,
Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of four inflammatory factors (Toll-like receptor 4, TLR4; TNF receptor-related factor 6, TRAF6; interleukin-6, IL-6; interleukin-1 β , IL-1 β) in rats with deep vein thrombosis expression and role in deep vein thrombosis. **Methods:** SD rats were randomly divided into control group (n=10) and model group (n=90), and the deep vein thrombosis model was established by vascular clamp combined with immobilization. After modeling, the rats were sacrificed at 1 h, 6 h, 12 h, 1 d, 3 d, 7 d, 14 d, 21 d, and 28 d, respectively. The thrombus weight/length ratio and the concentration of 4 inflammatory factors in plasma were detected, and histological observation was performed. **Results:** (1) The thrombus weight/length ratio at 1 h, 6 h, and 12 h was lower, and there was no significant difference between the groups ($P>0.05$); the thrombus weight/length ratio at 1 d, 3 d, and 7 d remained at a high level, and there was no significant difference between the groups. The thrombus weight/length ratio decreased on 14 d, 21 d, and 28 d, and there was no significant difference between groups ($P>0.05$). (2) The thrombus weight/length ratios in the model group from 1 to 7 days were significantly higher than those in the normal group ($P<0.05$). (3) The concentrations of TLR4, TRAF6, IL-6 and IL-1 β in the model group from 1 to 7 days were significantly higher than those in the normal group ($P<0.05$). (4) Pearson correlation analysis showed that the concentrations of TLR4, TRAF6, IL-6 and IL-1 β were positively correlated with the degree of thrombosis. **Conclusion:** Up-regulation of TLR4, TRAF6, IL-6 and IL-1 β in rats with deep vein thrombosis may play an important role in deep vein thrombosis.

Key words: Deep vein thrombosis; TLR4; TRAF6; IL-6; IL-1 β

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R364.15 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2023)04-641-04

前言

深静脉血栓指的是血液在深静脉内的凝集功能出现异常,会导致血液回流功能出现障碍,使得下肢表现出高度肿胀。当血栓脱落后进入血液后,会引发严重的肺动脉栓塞,对患者的生命造成极大的威胁^[1]。深静脉血栓的致病因素多种多样,包括

血液瘀滞、血液高凝性和血管内皮功能异常,目前研究显示,炎症的发生也与其紧密相关^[2]。深静脉血栓的病理机制比较复杂,与其相关的凝血/抗凝系统及纤溶/抗纤溶系统的失衡,会导致血管内各种细胞因子的调控失衡,从而引起血管内皮细胞、血白细胞和血小板之间的相互聚集和黏附,进而导致凝血级联反应启动,最终使得局部形成血栓^[3]。

* 基金项目:黑龙江省卫生健康委项目(2019-235)

作者简介:王喜尧(1971-),女,本科,主管技师,研究方向:检验相关方面,E-mail:wangxiyao19710228@163.com

(收稿日期:2022-06-27 接受日期:2022-07-23)

目前对于深静脉血栓的诊断仍无可靠的标志物,因此探寻可供预防和诊断该疾病标志物具有重要意义。由于机体内炎症反应是启动机体凝血的主要途径,相关的炎症因子有 TLR4、TRAF6、IL-6 和 IL-1 β ,其中 TLR4 分布于内皮细胞和淋巴细胞的表面,该炎症因子的激活会损伤内皮血管,使得血管产生黏附,促使凝血反应的发生,最终造成血栓形成;TRAF6 是 TLR4 信号的下流关键分子,TRAF6 被诱导后,会加快机体炎症反应,参与血栓的形成;IL-6 是炎症发生和发展过程中重要的炎症因子,其可刺激炎症细胞释放炎症因子,并能激活 NK-rB 信号通路,促使血管内皮细胞上黏度因子的表达和中性粒细胞的迁移,加快血栓的形成;IL-1 β 能够激活 NK-rB 信号通路,促进细胞表面黏度因子的表达,同时还能促进单核细胞朝内皮细胞聚集,介导血小板与细胞发生黏附,进而导致血栓的形成。本研究拟探究 TLR4、TRAF6、IL-6 和 IL-1 β 在深静脉血栓大鼠血液中的表达变化,为探寻预诊该疾病的标志物提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 100 只 SD 雄性大鼠 (SPF 级,10-12 周龄,250-300 g),由哈医大动物实验中心提供,饲养条件为:温度 20~25 $^{\circ}\text{C}$,湿度恒定,光线和通风良好,饲养期间大鼠自由饮水和进食,饲养 2 周。此外,本研究过程及相关操作均按照国际动物伦理相关内容开展。

1.1.2 仪器与试剂 XT-X-4A 手术显微镜(上海精密仪器有限公司)、显微手术器械(上海逸倍医疗器械有限公司)、HMIAS 彩色病理图像分析仪(武汉千屏影像技术有限公司)、显微镜摄像头(上海豫光仪器有限公司)、JQ1002 直柄式电动石膏锯(四川科仪诚科技有限公司)、无水石膏绷带(上海尚兰特医疗用品有限公司)、MS-104TS 电子天平(北京海富达科技有限公司)、TLR4 ELISA 试剂盒(上海博耀生物科技有限公司)、TRAF6 ELISA 试剂盒(上海博耀生物科技有限公司)、IL-6 ELISA 试剂盒(上海博耀生物科技有限公司)、IL-1 β ELISA 试剂盒(上海博耀生物科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组 将 100 只 SD 大鼠随机分成正常组(10 只)和模型组(90 只)。

1.2.2 深静脉血栓大鼠模型建立 大鼠术前 12 h 禁食,饮水不限,称重后,腹腔注射 0.3% 的戊巴比妥钠(30 mg/kg)进行麻醉,沿大腿内侧纵行切开约 1 cm 的皮肤将股静脉血管显露出来,用 12# 蚊式钳紧扣于股静脉血管的 3 个不同位置,造模后将切口关闭,分别于 1 h、6 h、12 h、1 d、3 d、7 d、14 d、21 d、28 d 观察血栓形成情况。

1.2.3 标本获取和处理方法 分别于 1 h、6 h、12 h、1 d、3 d、7 d、14 d、21 d、28 d 处死大鼠,切开其双侧大腿内侧皮肤,将股静脉血管分离出来,开胸用静脉采血针取血 2 mL,置离心机离心 20 min(4000 r/min),取出血清置 1.5 mL EP 管,待测。随后取下股静脉血管组织,-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱内保存备用。

1.2.4 血栓质量的测定 切取 SD 大鼠股静脉血管组织,测量股静脉血管的长度,并对其称重。

血栓质量 = 血管重量 / 血管长度(单位: $\mu\text{g}/\text{cm}$)

1.2.5 组织学观察 将获取的股静脉血管组织经石蜡包埋,横切片后进行 HE 染色和光镜镜检,观察静脉血栓形成情况及炎症细胞浸润情况。

1.2.6 ELISA 检测血浆中 TLR4、TRAF6、IL-6 和 IL-1 β 表达 采用 ELISA 技术测定各大鼠血清中 TLR4、TRAF6、IL-6 和 IL-1 β 的含量,严格按照试剂盒操作说明书进行。

1.3 数据处理

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析进行组间比较,采用 Pearson 相关分析法进行相关性分析, $P < 0.05$ 表示具有统计学差异。

2 结果

2.1 不同时间血栓重量 / 长度比值变化

从表中可知,1-12 h 的血栓重量 / 长度比值与 0 h 差别不大 ($P > 0.05$);1-3 d 的血栓重量 / 长度比值相比 0 h 显著增大 ($P < 0.05$),提示 1-3 d 为血栓重度期;14-28 d 的血栓重量 / 长度比值逐渐恢复为血栓初期水平,提示 14-28 d 为血栓的消退期。同时还可以看出,模型组大鼠的血栓重量 / 长度比值均比正常大鼠高,即血栓大鼠模型造模成功。

表 1 不同时间血栓重量 / 长度比值变化
Table 1 The thrombus weight/length ratio changes at different times

Time	Thrombus weight/length ratio
0 h	20 $\pm$ 0.50
1 h	21 $\pm$ 0.56
6 h	21 $\pm$ 0.36
12 h	22 $\pm$ 0.89
1 d	57 $\pm$ 0.55*
3 d	60 $\pm$ 0.67*
7 d	63 $\pm$ 0.69*
14 d	23 $\pm$ 0.58
21 d	22 $\pm$ 0.99
28 d	20 $\pm$ 0.87

Note: * means $P < 0.05$ compared with the normal group.

2.2 不同时间炎症细胞浸润情况

从表中可知,1-12 h 血栓组织中主要为少量的中性粒细胞,1-7 d 血栓组织中有大量的中性粒细胞,14-28 d 血栓组织中有少量的淋巴细胞。同时还可以看出,模型组大鼠的炎症细胞数量均比正常大鼠高,即血栓大鼠模型造模成功。

2.3 不同时间大鼠血液中炎症因子浓度比较

从表中可知,1-12 h 和 14-28 d 血液中 4 个炎症因子的浓度水平均与 0 h 无显著性差异 ($P > 0.05$);而 1-7 d 血液中 4 个炎症因子的浓度水平均显著高于 0 h ($P < 0.05$)。同时还可以看出,模型组大鼠血液中 4 个炎症因子的浓度水平均比正常大鼠高。

2.4 血栓程度与炎症因子水平的相关性分析

表 2 不同时间炎症细胞浸润情况[($\bar{x} \pm s$), n = 10 个 /cm², 3HP /n, HP = 200×]Table 2 Inflammatory cell infiltration at different times [($\bar{x} \pm s$), n = 10 pieces/cm², 3HP/n, HP = 200×]

Time	Number	Classification
0 h	3 ± 1	NC
1 h	3 ± 1	NC
6 h	3 ± 1	NC
12 h	3 ± 1	NC
1 d	6 ± 3*	NC is the majority
3 d	15 ± 2*	NC is the majority
7 d	17 ± 3*	NC is the majority
14 d	5 ± 2	NC is the majority
21 d	4 ± 1	NC is the majority
28 d	4 ± 1	NC is the majority

Note: * means $P < 0.05$ compared with the normal group.

表 3 不同时间大鼠血液中 4 个炎症因子的浓度

Table 3 Concentrations of four inflammatory factors in rat blood at different times

Time	TLR4(μg/mL)	TRAF6(μg/mL)	IL-6(μg/mL)	IL-1β(μg/mL)
0h	101.53±35.36	71.77±33.25	428.26±56.98	290.23±55.36
1h	102.83±33.89	78.17±40.12	431.65±57.36	299.51±55.54
6h	103.10±40.12	81.46±42.15	436.22±61.02	301.83±55.24
12h	109.43±36.78	83.25±43.11	439.91±44.28	309.71±62.11
1d	178.20±33.68*	180.38±56.21*	633.54±45.37*	454.27±52.14*
3d	181.57±35.68*	185.40±55.29*	686.28±45.69*	475.91±55.14*
7d	195.66±36.99*	188.24±57.13*	699.13±55.69*	478.43±56.38*
14d	111.57±56.31	93.77±57.35	439.32±58.39	309.61±61.23
21d	105.25±55.39	90.43±60.22	438.77±36.21	310.46±62.14
28d	104.58±35.21	84.26±36.88	430.49±36.14	318.20±58.90

Note: * means $P < 0.05$ compared with the normal group.

从表中可知,血栓重度期的 4 个炎症因子浓度水平显著高于血栓轻度期和血栓消退期($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示,TLR4、TRAF6、IL-6 和 IL-1β 与深静脉血栓程度呈正相关($P < 0.05$)。

3 讨论

建立科学合理的深静脉血栓动物模型对研究深静脉血栓疾病的病理机制具有重要意义,并对该疾病的预防、诊断和治疗产生很大的帮助^[4-6]。深静脉血栓大鼠模型建立部位有肠系膜上静脉、下腔静脉和股总静脉等^[7],其中下腔静脉部位建模具有成栓率高的优势^[8,9],常见的下腔静脉部位建模方法有 " 完全结扎法 "、" 狭窄法 "、" FeCl₃ 注射法 " 和 " 电刺激法 " ^[10,11]。血栓重量 / 长度比值是衡量血栓演变过程的重要指标,本研究通过血管钳夹结合固定制动的方式建立深静脉血栓模型,血栓重量 / 长度比值检测结果显示,模型组大鼠在造模 1-12 h 的血栓重量 / 长度比值比较低,在造模 1-7 d 的血栓重量 / 长度比值明显高于 1-12 h ($P < 0.05$),在造模 14-28 d 的血栓重量 / 长度比值恢

复较低水平,该结果与 Zhang W 和 Meng Y 等研究血栓形成过程的结果一致^[12,13],说明血栓的形成存在从轻度期 - 重度期 - 消退期的演变过程。

炎症反应与深静脉血栓的形成密切先关,本研究通过组织学观察,发现建模后不同时间的炎症细胞浸润类别不同,其中建模后 1-12 h 表现为少量中性粒细胞浸润,建模后 1-7 d 表现为大量的中性粒细胞浸润和淋巴细胞浸润,但以中性粒细胞浸润为主,建模后 14-28 d 表现为少量的淋巴细胞浸润,与正常组的炎症细胞浸润无明显差异,以上结果与 Ferraccioli G 等人的报道一致^[14],说明深静脉血栓的形成过程伴随着炎症从急性到慢性的转化过程。

IL-6 来源于 TNF-α 和 IL-1 诱导的细胞(B 细胞、单核 / 巨噬细胞及活化的 T 细胞)和组织,是一种由炎症细胞产生的炎症因子,具有白细胞趋化和免疫调节作用^[15,16]。研究表明,IL-6 具有致炎和抗炎双重作用^[17],致炎作用表现在其可激活中性粒细胞,阻碍吞噬细胞对丧失功能的中性粒细胞及衰老中性粒细胞的吞噬,导致炎症的加剧^[18];抗炎作用表现在其可通过促进

表 4 血栓程度与 4 个炎症因子的相关性分析

Table 4 Correlation analysis between the degree of thrombus and four inflammatory factors

Groups	Time	TLR4($\mu\text{g/mL}$)	TRAF6($\mu\text{g/mL}$)	IL-6($\mu\text{g/mL}$)	IL-1 β ($\mu\text{g/mL}$)
Mild period	1h	102 $\pm$ 33.89	78 $\pm$ 40.12	431 $\pm$ 57.36	299 $\pm$ 55.54
	6h	103 $\pm$ 40.12	81 $\pm$ 42.15	436 $\pm$ 61.02	301 $\pm$ 55.24
	12h	109 $\pm$ 36.78	83 $\pm$ 43.11	439 $\pm$ 44.28	309 $\pm$ 62.11
Severe period	1d	178 $\pm$ 33.68 ^{*#}	180 $\pm$ 56.21 ^{*#}	633 $\pm$ 45.37 ^{*#}	454 $\pm$ 52.14 ^{*#}
	3d	181 $\pm$ 35.68 ^{*#}	185 $\pm$ 55.29 ^{*#}	686 $\pm$ 45.69 ^{*#}	475 $\pm$ 55.14 ^{*#}
	7d	195 $\pm$ 36.99 ^{*#}	188 $\pm$ 57.13 ^{*#}	699 $\pm$ 55.69 ^{*#}	478 $\pm$ 56.38 ^{*#}
Extinction period	14d	106 $\pm$ 56.31	103 $\pm$ 57.35	449 $\pm$ 58.39	328 $\pm$ 61.23
	21d	105 $\pm$ 55.39	103 $\pm$ 60.22	448 $\pm$ 36.21	336 $\pm$ 62.14
	28d	104 $\pm$ 35.21	101 $\pm$ 36.88	440 $\pm$ 36.14	316 $\pm$ 58.90

Note: * means $P < 0.05$ compared with the mild period, # means $P < 0.05$ compared with the extinction period.

释放 sTNFRs 和 IL-1R2, 进而减弱 TNF- α 和 IL-1 的作用, 从而起到抗炎作用。研究表明, IL-6 参与了血栓的形成, 其参与血栓的形成机制可能有: (1) 其可增加血小板活性, 增加血小板凝集因子的形成, 从而引发血栓; (2) 其可通过诱导 C-反应蛋白、纤维蛋白原等急性蛋白增加凝血因子, 促进血栓形成^[9]; (3) 其可促进表达组织间黏附因子, 进而促进中性粒细胞的黏附作用和中性粒细胞的释放氧自由基能力, 加重内皮细胞的损伤, 进而形成血栓^[20]。研究表明, 创伤深静脉血栓模型大鼠血液中的 IL-6 水平比正常大鼠高^[21], 本研究通过检测和对深静脉血栓大鼠和正常大鼠血液中的 IL-6 炎症因子浓度水平, 发现了与以上研究相同的结果。同时, 本研究还发现 IL-6 浓度水平与血栓严重程度具有正相关性, 说明 IL-6 是诊断深静脉血栓的重要指标。

TLR4 存在于内皮细胞和淋巴细胞的表面, 是维持血管内皮功能的重要因子, 研究表明, TLR4 的释放会在短时间内引起血栓^[22], 而通过植入保护性 TLR4 基因, 可降低炎症反应的发生, 从而降低血栓的发生率^[23]。以上研究结果提示, TLR4 的存在会引起血栓的发生, 本研究通过检测和对深静脉血栓大鼠和正常大鼠血液中的 TLR4 炎症因子浓度水平, 发现深静脉血栓模型大鼠血液中的 TLR4 浓度水平显著高于正常大鼠, 同时 TLR4 浓度水平与血栓严重程度具有正相关性, 提示 TLR4 可作为诊断深静脉血栓的重要指标。

TRAF6 是 TLR4 信号通路下游的关键因子, 研究表明, TRAF6 的诱导会刺激血管内皮细胞产生 THP-1, 促进了血栓的形成^[24]。本研究通过检测和对深静脉血栓大鼠和正常大鼠血液中的 TRAF6 炎症因子浓度水平, 发现深静脉血栓模型大鼠血液中的 TRAF6 浓度水平显著高于正常大鼠, 同时 TRAF6 浓度水平与血栓严重程度具有正相关性, 提示 TRAF6 与深静脉血栓的发生密切相关, 可作为诊断深静脉血栓的重要指标。

IL-1 β 是机体中重要的炎症因子^[25,26], IL-1 β 可通过四种路径促进血栓形成, 第一种路径是其通过激活 NK-rB 信号通路使得细胞表面的黏度因子表达增加, 使得血小板与细胞发生黏附, 导致血栓形成^[27]; 第二种路径是其通过促进单核细胞朝内皮细胞聚集, 使得血小板与细胞发生黏附, 导致血栓形成^[28];

第三种路径是其通过活化中性粒细胞, 使得中性粒细胞迁移和黏附与内皮细胞, 导致血栓形成^[29]; 第四种是其可通过激活炎症信号通路抑制下游基因的表达, 从而降低血液纤溶能力, 促使血栓形成^[30]。以上研究表明, IL-1 β 在血栓的形成中发挥重要作用。本研究通过检测和对深静脉血栓大鼠和正常大鼠血液中的 IL-1 β 炎症因子浓度水平, 发现深静脉血栓模型大鼠血液中的 IL-1 β 浓度水平显著高于正常大鼠, 可得出与上述研究相同的结论。同时 IL-1 β 浓度水平与血栓严重程度具有正相关性, 提示 TRAF6 可作为诊断深静脉血栓的重要指标。

4 结论

本研究通过探究 TLR4、TRAF6、IL-6 和 IL-1 β 在深静脉血栓大鼠体内的表达, 发现这 4 个炎症因子与深静脉血栓的严重程度具有正相关性, 说明 TLR4、TRAF6、IL-6 和 IL-1 β 是诊断深静脉血栓的重要依据。

参考文献(References)

- [1] Carli G, Nichele I, Ruggeri M, et al. Deep vein thrombosis (DVT) occurring shortly after the second dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine[J]. Intern Emerg Med, 2021, 16(3): 803-804
- [2] Sergeant SR, Galuska M, Ashurst J. Management of deep vein thrombosis in the emergency department[J]. Emerg Med Pract, 2020, 22(10): 1-24
- [3] 高彬, 郑铁钢, 刘宝平, 等. C 反应蛋白、D-二聚体及 Wells 评分与脊柱骨折患者术后深静脉血栓的关系及其诊断价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(11): 2164-2168
- [4] Zhang QY, Ding M, Chen L, et al. Application evaluation of different approaches for catheter-directed thrombolysis in acute lower-extremity deep venous thrombosis [J]. Chin Med Herald, 2017, 14(29): 111-114
- [5] KONSTANTINIDES S V, MEYER G, BECATTINI C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology(ESC)[J]. Eur Heart J, 2020, 41(4): 543-603

- [6] MAZZOLAI L, AGENO W, ALATRI A, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(8): 1248-1263
- [7] Wang Y, Chen JL, Chen JM, et al. Establishment of a rat model of superior mesenteric vein thrombosis [J]. *Chin J Comp Med*, 2017, 27(7): 64-69
- [8] DIAZ J A, SAHA P, COOLEY B, et al. Choosing a mouse model of venous thrombosis: a consensus assessment of utility and application [J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(4): 699-707
- [9] CAMPOS J, BRILL A. By word of mouse: using animal models in venous thrombosis research[J]. *Platelets*, 2019, 31(4): 447-454
- [10] 郭闻廷, 张丽梅, 王悬峰, 等. 深静脉血栓形成动物模型现状及展望[J]. *赣南医学院学报*, 2021, 41(02): 136-141
- [11] DIAZ J A, SAHA P, COOLEY B, et al. Choosing a mouse model of venous thrombosis: a consensus assessment of utility and application [J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(4): 699-707
- [12] Zhang W, Chen P, Zong H, et al. MiR-143-3p targets ATG2B to inhibit autophagy and promote endothelial progenitor cells tube formation in deep vein thrombosis[J]. *Tissue Cell*, 2020, 67: 101453
- [13] Meng Y, Yin Q, Ma Q, et al. FXII regulates the formation of deep vein thrombosis via the PI3K/AKT signaling pathway in mice[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(5): 87
- [14] FERRACCIOLI G, GREM ESE E. Thrombogenicity of TNF alpha in rheumatoid arthritis defined through bio-logical probes: TNF alpha blockers[J]. *Autoimmun Rev*, 2004, 3(4): 261-266
- [15] CHENG J, XU X, LI Y, et al. Arctigenin ameliorates depression-like behaviors in *Toxoplasma gondii*-infected intermediate hosts via the TLR4/NF- κ B and TNFR1/NF- κ B signaling pathways [J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 82: 16302-16316
- [16] JIAZHEN W, YUXUAN G, MUXIA L, et al. Patchouli alcohol attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis via TLR2/MyD88/NF- κ B pathway and regulation of microbiota[J]. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2020, 124: 109883-109897
- [17] THOMAS A, BURKHARD M, GEORG G, et al. Comparing the Diagnostic Value of Serum D-Dimer to CRP and IL-6 in the Diagnosis of Chronic Prosthetic Joint Infection [J]. *Journal of clinical medicine*, 2020, 9(9): 2917
- [18] XIA C, XIHUI Z, CONG S, et al. Long noncoding RNA HULC in acute ischemic stroke: Association with disease risk, severity, and recurrence-free survival and relation with IL-6, ICAM1, miR-9, and miR-195[J]. *Journal of clinical laboratory analysis*, 2020: e235000
- [19] 张丹. 血清 IL-6、CRP 和 D-D 联合检测对下肢静脉血栓形成患者预后的评估价值[J]. *河南医学研究*, 2020, 29(08): 1488-1489
- [20] SENCHENKOVA E Y, RUSSELL J, YILDIRIM A, et al. Novel Role of T Cells and IL-6 (Interleukin-6) in Angiotensin II -Induced Microvascular Dysfunction[J]. *Hypertension*, 2019, 73(4): 829-838
- [21] OU M, ZHANG Y, CUI S, et al. Upregulated MiR-9-5p Protects Against Inflammatory Response in Rats with Deep Vein Thrombosis via Inhibition of NF- κ B p50[J]. *Inflammation*, 2019, 42(6): 1925-1938
- [22] Angelina HA, Srivastava S, Garg I, et al. MicroRNAs in venous thrombo-embolism [J]. *Clinical chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 2020, 504: 66-72
- [23] Li K, Qu S, Chen X, et al. Promising targets for cancer immunotherapy: TLRs, RLRs, and STING-mediated innate immune pathways[J]. *International journal of molecular sciences*, 2017, 18(2): 404
- [24] Liu XQ, Lin ZF, Xu Yf. Pellino1 promoted inflammation in lung injury model of sepsis by TRAF6/ NF- κ B signal pathway [J]. *Journal of Inflammation*, 2021, 18(1): 11
- [25] 方青波, 田广磊, 朱兵, 等. 白细胞介素-1 β 及相关标志物在下肢深静脉血栓中的表达变化与作用机制相关性研究[J]. *国际外科学杂志*, 2019, 46(3): 164-169
- [26] Campos PC, Gomes MTR, Marinho FAV, et al. Brucella abortus nitric oxide metabolite regulates inflammasome activation and IL-1 β secretion in murine macrophages [J]. *Eur J Immunol*, 2019, 49(7): 1023-1037
- [27] ALI A F, ABDELWAHAB M G. Interleukin-1 β tumor necrosis factor- α , and oxidative stress biomarkers in cows with acute Brucella abortus infection [J]. *Comparative clinical pathology*, 2021(30): 311-315
- [28] Y HOU, LIN S, QIU J, et al. NLRP3 inflammasome negatively regulates podocyte autophagy in diabetic nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(3): 791-798
- [29] G LI, KIDD J, LI PL. Podocyte Lysosome Dysfunction in Chronic Glomerular Diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1559
- [30] 顾燕妮, 谢春毅. 深静脉血栓形成炎症信号通路研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(01): 113-118