

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.03.005  
文章编号: 1005-8982 (2026) 03-0026-06

实验研究·论著

## 胶霉毒素对肺泡Ⅱ型上皮细胞的作用研究\*

李莎莎<sup>1,2</sup>, 焦婷婷<sup>3</sup>, 李刚<sup>1,2</sup>, 马红<sup>1</sup>, 师志云<sup>1</sup>, 郭雅琪<sup>1</sup>

[1. 宁夏医科大学总医院 医学实验中心, 宁夏 银川 750004; 2. 宁夏医科大学总医院(宁夏临床病原微生物重点实验室), 宁夏 银川 750004; 3. 宁夏医科大学总医院心脑血管病医院 检验科, 宁夏 银川 750001]

**摘要: 目的** 探讨胶霉毒素(GT)对肺泡Ⅱ型上皮细胞损伤的影响及其潜在作用机制。**方法** 以GT作用于A549细胞制备体外模型。A549细胞与不同浓度GT共同孵育24 h后, 采用CCK-8法检测细胞活性; 采用流式细胞术检测细胞内活性氧(ROS)含量和细胞凋亡水平; 采用Western blotting检测凋亡相关蛋白Caspase-3、Bax、Bcl-2的表达。**结果** 与对照组相比, 不同浓度的GT均能抑制A549细胞的增殖活性, 0.500 000 μmol/L组、1.000 000 μmol/L组、2.000 000 μmol/L组、4.000 000 μmol/L组的A549细胞活性均低于对照组( $P < 0.05$ ), 可以认为在浓度达到0.5 μmol/L时A549细胞活性开始下降, 并随着药物浓度的增加呈浓度依赖性; 与对照组相比, 2.0 μmol/L组和4.0 μmol/L组的细胞内ROS含量、细胞凋亡率、Caspase-3和Bax表达均升高, Bcl-2表达降低( $P < 0.05$ )。**结论** GT能降低A549细胞活性, 使其ROS活性增强, 并通过Caspase-3和Bax表达升高, Bcl-2表达降低, 经线粒体介导的内源性凋亡途径导致细胞凋亡。

**关键词:** 胶霉毒素; 肺泡Ⅱ型上皮细胞; 烟曲霉; 损伤

**中图分类号:** R363.2+2

**文献标识码:** A

## A study on the damaging effects of gliotoxin on alveolar type II epithelial cell\*

Li Sha-sha<sup>1,2</sup>, Jiao Ting-ting<sup>3</sup>, Li Gang<sup>1,2</sup>, Ma Hong<sup>1</sup>, Shi Zhi-yun<sup>1</sup>, Guo Ya-qi<sup>1</sup>

[1. Medical Experiment Center of General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 2. General Hospital of Ningxia Medical University(Ningxia Key Laboratory of Clinical and Pathogenic Microbiology), Yinchuan, Ningxia 750004, China; 3. Laboratory Department, Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Hospital of General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750001, China]

**Abstract: Objective** This study aimed to investigate the effects of gliotoxin on type II alveolar epithelial cell injury and explore its underlying mechanisms. **Methods** An in vitro model was established by treating A549 cells with gliotoxin (GT). The CCK-8 assay was used to detect the viability of A549 cells after 24-hour co-incubation with different concentrations of GT. Intracellular reactive oxygen species (ROS) content and apoptosis levels were measured by flow cytometry. Western blotting was performed to detect the expression of apoptosis-related proteins Caspase-3, Bax, and Bcl-2. **Results** As compared with the control group, different concentrations of GT exhibited an inhibitory effect on the proliferative activity of A549 cells. The viability of A549 cells in the 0.500 000 μmol/L, 1.000 000 μmol/L, 2.000 000 μmol/L, and 4.000 000 μmol/L GT groups was all lower than that in the control group,

收稿日期: 2025-07-04

\* 基金项目: 宁夏自然科学基金 (No: 2023AAC03531)

[通信作者] 郭雅琪, E-mail: guo yaqi860117@163.com

with statistically significant differences in all pairwise comparisons ( $P < 0.05$ ). These results indicate that the viability of A549 cells starts to decrease at a GT concentration of  $0.5 \mu\text{mol/L}$ , and the inhibitory effect shows a concentration-dependent manner with the increase in GT concentration. Compared with the control group, the  $2.0 \mu\text{mol/L}$  and  $4.0 \mu\text{mol/L}$  groups exhibited increased intracellular ROS content, apoptosis rate, and expression levels of Caspase-3 and Bax, while the expression of Bcl-2 was decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** GT can reduce the activity of A549 cells, increase their ROS activity, and induce cell apoptosis through the mitochondria-mediated intrinsic apoptotic pathway by upregulating the expressions of Caspase-3 and Bax and downregulating the expression of Bcl-2.

**Keywords:** gliotoxin; type II alveolar epithelial cells; aspergillus fumigatus; damage

烟曲霉是一种腐生的丝状真菌,在自然环境中广泛存在,通过产生的分生孢子进行繁殖和传播,可引起多种疾病,称为曲霉病<sup>[1-3]</sup>,这些疾病中最严重的是侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)。IPA指由曲霉引起的支气管肺部真菌感染,这是免疫抑制患者中一种危及生命的感染。免疫功能低下患者吸入的曲霉分生孢子首先附着于肺上皮细胞,随后萌发并转化为菌丝,最终侵入肺组织。抗真菌药物耐药性的出现,是导致侵袭性真菌感染患者治疗失败和高病死率的主要原因之一<sup>[4-5]</sup>。由于疾病的高病死率,抗烟曲霉治疗仍面临巨大挑战。治疗失败的一个主要原因可能是对烟曲霉的定植、病理生物学特性及毒力因子了解不足,因为许多病原体在感染过程中能演化出多种策略,促进菌丝生长扩散并逃避宿主的免疫监视。为了对抗宿主的一线先天性免疫反应,烟曲霉会采取释放真菌毒素的策略,以此破坏呼吸道的上皮/内皮屏障<sup>[6]</sup>。

真菌毒素是真菌的次级代谢产物,虽对真菌自身的生命周期并非必需,却能使其在与宿主免疫系统的对抗中获得竞争性生存优势<sup>[6]</sup>。烟曲霉分泌的真菌毒素对其毒力和致病性至关重要<sup>[2]</sup>。胶霉毒素(Gliotoxin, GT)是烟曲霉感染早期产生最多的真菌毒素,是其主要的毒力因子,也是一种研究较为深入的免疫抑制性真菌毒素,具有广泛的毒性作用,主要针对宿主上皮屏障的一线免疫反应而产生,损害人体免疫细胞功能<sup>[6-11]</sup>。

因此,本研究旨在通过体外实验,探究GT对肺上皮细胞屏障影响的分子机制。通过观察不同浓度GT诱导肺泡Ⅱ型上皮细胞损伤的影响及诱导细胞凋亡的途径,探讨其可能的作用机制,为进一步研究GT致病的分子机制奠定基础,并为有效干预和治疗烟曲霉感染提供新的思路和理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞株及试验药物

GT(美国MCE, HY-N6727),人肺泡Ⅱ型上皮细胞A549(广州科珞捷生物, KC0202)。

### 1.2 主要试剂

CCK-8检测试剂盒(美国Abmole公司, M4839),细胞凋亡检测试剂盒(上海笛医生物科技有限公司, DY20202),活性氧(reactive oxygen species, ROS)试剂盒(美国Thermo公司, C2938),BCA Protein Assay kit(江苏康为世纪生物科技有限公司, CW0014),ECL发光试剂盒(天津中实同创科技有限公司, ZS-PRO-2005),Caspase-3(美国Proteintech公司, 19677-1-AP),Caspase-9(美国Proteintech公司, 66169-1-Ig),Bax(美国Proteintech公司, 50599-2-Ig),Bcl-2(美国Proteintech公司, 26593-1-Ap)。

### 1.3 主要仪器

酶标仪(美国BIO-TEK公司,型号:Synergy2),二氧化碳培养箱(新加坡ESCO公司,型号:CLM-170B-8-TC),倒置显微镜(广州明美光电技术有限公司,型号:MF52-N),DxFLEX流式细胞仪(美国Beckman Coulter公司,型号:CytoFLEX),小型垂直电泳仪(美国BioRad公司,型号:1658001),化学发光成像系统(北京赛智创业科技有限公司,型号:Minichemi 610),转膜仪(美国BioRad公司,型号:170-4070),台式高速冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司,型号:TGL-16M)。

### 1.4 细胞培养及分组

用含10%胎牛血清及1%青霉素/链霉素的F-12K培养基,置于5%二氧化碳、37℃培养箱孵育,每日观察细胞贴壁情况并根据生长情况进行换液。贴壁生长良好的细胞经磷酸盐缓冲液清洗、

0.25%胰蛋白酶进行消化传代。倒置显微镜观察细胞形态变化,确定细胞状态良好,用于后续实验。

### 1.5 CCK-8法检测细胞活性

将 A549 细胞按照  $4.5 \times 10^4$  cells/mL 制备细胞悬液。接种细胞至 96 孔板 100  $\mu$ L/well, 共 3 块板, 培养 48 h。细胞换液, 弃培养基后, 分别将不同浓度 (0.015 625、0.031 250、0.062 500、0.125 000、0.250 000、0.500 000、1.000 000、2.000 000、4.000 000  $\mu$ mol/L) 的 GT 加入孔中, 100  $\mu$ L/孔。每组 5 个重复, 并设空白孔作为对照组。各组分别处理 24 h 后每孔加入 10  $\mu$ L CCK-8 溶液, 继续培养 2 h。用酶标仪在 450 nm 波长处测定吸光值(OD)。

### 1.6 ROS 活性检测

将各组细胞以  $3 \times 10^4$  个/孔接种于 6 孔板中, 分别用不同浓度的 GT 处理细胞 24 h, 分为对照组、0.5  $\mu$ mol/L 组、2.0  $\mu$ mol/L 组及 4.0  $\mu$ mol/L 组。使用 DCFH-DA 荧光染料检测细胞总 ROS 水平。平均荧光强度 (mean fluorescence intensity, MFI) 是用于量化细胞内 ROS 水平的指标, 通过检测该指标来反映细胞内 ROS 水平。每孔加入 10  $\mu$ mol/L DCFH-DA 荧光染料, 37  $^{\circ}$ C 下孵育 30 min。PBS 洗 3 次, 去除多余染料。加入胰蛋白酶消化细胞, 收集细胞悬液, 1 000 r/min 离心 5 min, 弃上清液。加入 PBS 重悬细胞上机进行测定, 使用 Image J 软件进行荧光强度分析。

### 1.7 流式细胞术测细胞凋亡率

收集各组(对照组、0.5  $\mu$ mol/L 组、2.0  $\mu$ mol/L 组及 4.0  $\mu$ mol/L 组)处理 24 h 后的细胞, 按 Annexin V-FITC/PI 凋亡试剂盒说明书操作, 重悬细胞后用流式细胞仪检测荧光值并分析结果。

### 1.8 Western blotting 检测相关蛋白表达

使用 BCA 试剂盒测定总蛋白含量, 配胶、上样后电泳, 整个 SDS-PAGE 过程恒压方式, 浓缩胶电压为 80 V, 时间为 30 min; 分离胶电压为 120 V, 时间为 60 min。溴酚蓝到达胶的底端处附近停止电泳。电转至 PVDF 膜, 封闭 1 h 后, 在含有 Caspase-3 (1:1 000, 美国 Proteintech 公司, 19677-1-AP)、Bax (1:8 000, 美国 Proteintech 公司, 50599-2-Ig)、Bcl-2 (1:2 000, 美国 Proteintech 公司, 26593-1-AP) 一抗中 4  $^{\circ}$ C 孵育过夜, 用二抗(兔二抗, 1:15 000, 北京基华

生物技术有限公司, GVK2000100; 鼠二抗, 1:10 000, 美国 SAB 公司, L3032) 稀释液室温振荡孵育 1 h, 加入 ECL 显影, 采用 Image J 软件分析蛋白条带灰度值, 计算目的蛋白相对表达量。

### 1.9 统计学方法

统计学分析采用 SPSS 26.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组比较用方差分析, 两两比较用 LSD-*t* 法或 Dunnett T3 法。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同浓度 GT 对 A549 细胞活性的影响

GT 不同浓度组 A549 细胞活性的比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。0.500 000  $\mu$ mol/L 组、1.000 000  $\mu$ mol/L 组、2.000 000  $\mu$ mol/L 组、4.000 000  $\mu$ mol/L 组的 A549 细胞活性均低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 可以认为当浓度达到 0.500 000  $\mu$ mol/L 时 A549 细胞活性开始下降, 并随着药物浓度增加呈浓度依赖性。见表 1。

表 1 不同浓度 GT 对 A549 细胞活性的影响 ( $\%, \bar{x} \pm s$ )

组别	细胞存活率
对照组	100.00 $\pm$ 0.40
0.015 625 $\mu$ mol/L 组	98.13 $\pm$ 1.46
0.031 250 $\mu$ mol/L 组	95.08 $\pm$ 0.47
0.062 500 $\mu$ mol/L 组	95.53 $\pm$ 1.34
0.125 000 $\mu$ mol/L 组	96.64 $\pm$ 1.50
0.250 000 $\mu$ mol/L 组	97.08 $\pm$ 2.80
0.500 000 $\mu$ mol/L 组	88.66 $\pm$ 1.31
1.000 000 $\mu$ mol/L 组	70.78 $\pm$ 4.8
2.000 000 $\mu$ mol/L 组	49.75 $\pm$ 1.79
4.000 000 $\mu$ mol/L 组	19.39 $\pm$ 1.43
<i>F</i> 值	1 508.106
<i>P</i> 值	0.000

### 2.2 不同浓度 GT 对 A549 细胞 ROS 水平的影响

GT 不同浓度组 A549 细胞内 MFI 比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 2.0  $\mu$ mol/L 组、4.0  $\mu$ mol/L 组细胞内 MFI 均高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 其中, 4.0  $\mu$ mol/L 组升高更明显。见表 2。

表2 各组细胞MFI和细胞凋亡率比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	MFI	细胞凋亡率/%
对照组	1.00 ± 0.01	1.47 ± 0.05
0.5 μmol/L	0.89 ± 0.01 <sup>†</sup>	2.31 ± 0.07
2.0 μmol/L	1.77 ± 0.06 <sup>†</sup>	35.17 ± 1.42 <sup>†</sup>
4.0 μmol/L	3.05 ± 0.07 <sup>†</sup>	56.37 ± 2.81 <sup>†</sup>
F值	915.301	866.163
P值	0.000	0.000

注: †与对照组比较, P < 0.05。

### 2.3 不同浓度GT对A549细胞凋亡的影响

GT不同浓度对A549细胞凋亡影响的比较,经方差分析,差异有统计学意义(P < 0.05);与对照组相比,2.0 μmol/L组和4.0 μmol/L组的细胞凋亡率均升高。见图1和表2。

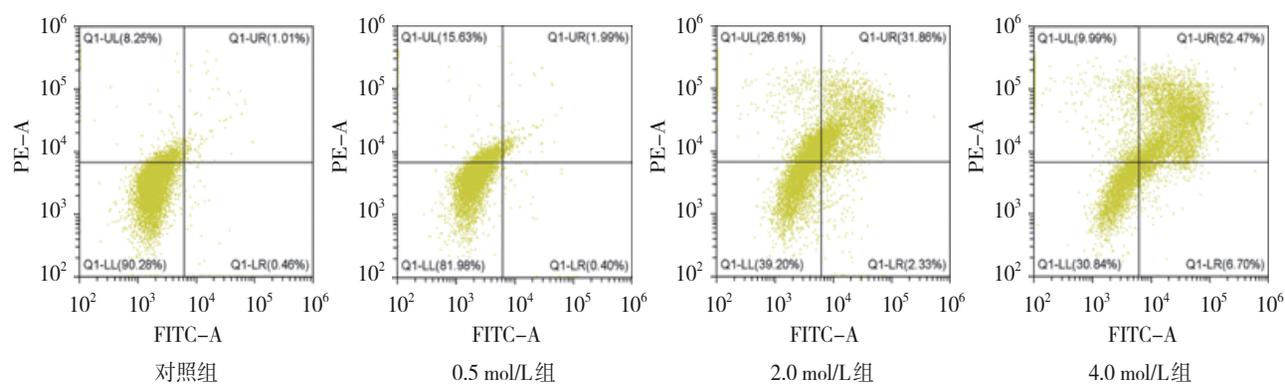


图1 A549细胞流式细胞图

表3 各组Bax、Bcl-2、Caspase-3蛋白相对表达量比较

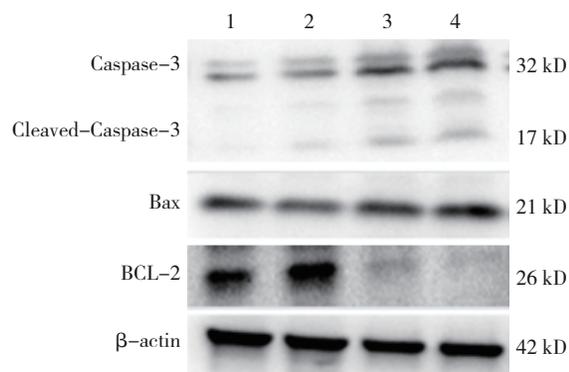
( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Bax蛋白	Bcl-2蛋白	Caspase-3蛋白
对照组	0.40 ± 0.03	0.31 ± 0.03	0.20 ± 0.03
0.5 μmol/L	0.45 ± 0.02 <sup>†</sup>	0.36 ± 0.01	0.32 ± 0.09
2.0 μmol/L	0.60 ± 0.03 <sup>†</sup>	0.21 ± 0.02 <sup>†</sup>	0.50 ± 0.05 <sup>†</sup>
4.0 μmol/L	0.66 ± 0.01 <sup>†</sup>	0.19 ± 0.03 <sup>†</sup>	0.60 ± 0.10 <sup>†</sup>
F值	88.965	31.215	18.747
P值	0.000	0.000	0.000

注: †与对照组比较, P < 0.05。

### 2.4 不同浓度GT对A549细胞凋亡相关蛋白表达的影响

Western blotting检测A549细胞内促凋亡蛋白Caspase-3、Bax,以及凋亡抑制蛋白Bcl-2表达,结果显示,GT不同浓度组A549细胞内促凋亡蛋白Caspase-3相对表达量比较,经方差分析,差异有统计学意义(P < 0.05);2.0 μmol/L组、4.0 μmol/L组Caspase-3相对表达量均高于对照组(P < 0.05);GT不同浓度组A549细胞内促凋亡蛋白Bax相对表达量比较,经方差分析,差异有统计学意义(P < 0.05);0.5 μmol/L组、2.0 μmol/L组和4.0 μmol/L组Bax相对表达量均高于对照组(P < 0.05);GT不同浓度组A549细胞内凋亡抑制蛋白Bcl-2相对表达量比较,经方差分析,差异有统计学意义(P < 0.05);2.0 μmol/L组和4.0 μmol/L组Bcl-2蛋白相对表达量均低于对照组(P < 0.05)。见表3和图2。



1: 对照组; 2: 0.5 μmol/L; 3: 2.0 μmol/L; 4: 4.0 μmol/L。

图2 Bax、Bcl-2和Caspase-3蛋白表达

### 3 讨论

烟曲霉是侵袭性曲霉病最常见的病原菌，近年来支气管上皮细胞与烟曲霉的相互作用成为研究热点，但关于支气管上皮细胞在抗曲霉菌防御中的作用尚不明确<sup>[12]</sup>。烟曲霉可产生多种免疫抑制性真菌毒素，例如 GT、烟曲霉素、烟曲霉溶血素等。GT 属于真菌代谢产物 Epipolythiodioxopiperazine (ETP) 家族，是最主要和最强有力的毒素，也是重要的毒力因子，在曲霉代谢产物的毒性发挥中起着重要的作用<sup>[12-16]</sup>。有研究报道，从继发感染侵袭性曲霉病的癌症患者体内分离到的烟曲霉中，超过 90% 的菌株能够产生 GT，其中，烟曲霉培养物中 GT 浓度最高<sup>[17]</sup>。目前研究发现，GT 具有广泛的生物学活性，例如 GT 可以干扰巨噬细胞的吞噬，导致巨噬细胞膜收缩从而抑制巨噬细胞的吞噬功能；抑制巨噬细胞分泌促炎因子和抑制 NF $\kappa$ B 调控复合物的激活；干扰 NADPH 氧化酶的正确组装；抑制中性粒细胞的趋化作用等<sup>[18-21]</sup>。

多种因素可导致气道上皮细胞发生损伤<sup>[22]</sup>。炎症和凋亡是细胞损伤的关键因素，而 ROS 积聚可诱导炎症和凋亡的发生<sup>[15]</sup>。本研究结果显示，GT 对肺泡 II 型上皮细胞 A549 细胞有损伤作用，包括细胞活性降低、细胞凋亡率升高及细胞 ROS 活性增强。ROS 是细胞代谢的副产物，过量的 ROS 在气道和肺部可引发各种病理变化，包括气道反应性增加和肺部炎症等<sup>[12]</sup>。本研究结果显示，2.0  $\mu$ mol/L 组和 4.0  $\mu$ mol/L 组细胞内 ROS 含量显著升高；随着 GT 浓度增加，2.0  $\mu$ mol/L 组和 4.0  $\mu$ mol/L 组细胞凋亡率增加。结果表明，在 2.0  $\mu$ mol/L 组和 4.0  $\mu$ mol/L 组中，GT 对 A549 细胞损伤作用明显，包括细胞活性降低和细胞凋亡率升高，细胞 ROS 水平升高，且在 4.0  $\mu$ mol/L 浓度时效果更显著。

细胞凋亡是由多种体内外因素触发细胞内预存的死亡程序，由半胱氨酸蛋白酶 (Caspase) 家族调节。细胞凋亡途径复杂，参与调控细胞凋亡的通路很多，且各通路之间复杂交错。目前，研究最多且被公认起主要调节作用的通路分别是：内源性（线粒体）通路、外源性（死亡受体）通路及内质网应激的凋亡途径。内源通路引起的凋亡主要是线粒体上游信号分子作用于线粒体膜，Bcl-2 蛋白家族活化形成蛋白通道，线粒体 PT 孔开

放，随后凋亡活性物质（细胞色素 C）从线粒体释放，最终引起下游的 Caspase 家族蛋白活化并作用于相应底物引起细胞凋亡<sup>[23-24]</sup>。细胞凋亡机制复杂，凋亡途径的阐明对疾病的发生及治疗具有重要意义。本研究采用 Western blotting 分析 GT 对 A549 细胞线粒体通路相关分子蛋白表达的影响。Caspase-3 为凋亡执行分子，2.0  $\mu$ mol/L 组和 4.0  $\mu$ mol/L 组的 Caspase-3 活性显著高于对照组；Bax 和 Bcl-2 为线粒体通路相关分子，随着 GT 浓度的升高，促凋亡蛋白 Bax 相对表达量升高，2.0  $\mu$ mol/L 组和 4.0  $\mu$ mol/L 组凋亡抑制蛋白 Bcl-2 相对表达量降低。本研究进一步的凋亡相关蛋白检测结果显示，GT 诱导 A549 细胞发生线粒体途径的凋亡。

综上所述，GT 可诱导肺泡 II 型上皮细胞 A549 细胞发生损伤，包括细胞活性降低、细胞凋亡率升高及细胞 ROS 活性增强，且损伤程度与 GT 浓度有关。GT 可诱导 A549 细胞发生线粒体途径的凋亡。

#### 参 考 文 献：

- [1] 高飞飞, 马彦. 烟曲霉相关基因、转录因子在其细胞壁重塑、稳态和生长定位中的作用[J]. 中国真菌学杂志, 2022, 17(1): 74-77.
- [2] ALVES de CASTRO P, FIGUEIREDO PINZAN C, DOS REIS T F, et al. *Aspergillus fumigatus* mitogen-activated protein kinase MpkA is involved in gliotoxin production and self-protection[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 33.
- [3] 薛怡欣, 王丽, 贺丹. 天然产物的抗曲霉机制研究[J]. 中国真菌学杂志, 2024, 19(6): 645-648.
- [4] de CASTRO P A, COLABARDINI A C, MORAES M, et al. Regulation of gliotoxin biosynthesis and protection in *Aspergillus* species[J]. PLoS Genet, 2022, 18(1): e1009965.
- [5] 万清清, 彭丽. 肺曲霉病诊断方法的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2024, 40(22): 3923-3928.
- [6] GAYATHRI L, AKBARSHA M A, RUCKMANI K. *In vitro* study on aspects of molecular mechanisms underlying invasive *Aspergillosis* caused by gliotoxin and fumagillin, alone and in combination[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 14473.
- [7] GEISLER A, HAUN F, FRANK D O, et al. Apoptosis induced by the fungal pathogen gliotoxin requires a triple phosphorylation of Bim by JNK[J]. Cell Death Differ, 2013, 20(10): 1317-1329.
- [8] RIES L N A, PARDESHI L, DONG Z Q, et al. The *Aspergillus fumigatus* transcription factor RglT is important for gliotoxin biosynthesis and self-protection, and virulence[J]. PLoS Pathog, 2020, 16(7): e1008645.
- [9] TRAYNOR A M, SARIKAYA-BAYRAM Ö, BAYRAM Ö, et al.

- Proteomic dissection of the role of GliZ in gliotoxin biosynthesis in *Aspergillus fumigatus*[J]. Fungal Genet Biol, 2023, 166: 103795.
- [10] CHEN H B, ZHAO R Y, GE M, et al. Gliotoxin, a natural product with ferroptosis inducing properties[J]. Bioorg Chem, 2023, 133: 106415.
- [11] VASILCHENKO A S, GURINA E V, DROZDOV K A, et al. Exploring the antibacterial action of gliotoxin: does it induce oxidative stress or protein damage[J]. Biochimie, 2023, 214(Pt B): 86-95.
- [12] 王侨, 曾紫菱, 王星, 等. 烟曲霉对人支气管上皮细胞 DNA 损伤和 IL-33 表达的影响及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(5): 1205-1216.
- [13] GUO Y H, AUFIERO M A, MILLS K A M, et al. An IFN-STAT1-CYBB axis defines protective plasmacytoid DC to neutrophil crosstalk during *Aspergillus fumigatus* infection[J/OL]. bioRxiv. (2024-12-04) [2025-05-25]. <https://doi.org/10.1101/2024.10.24.620079>.
- [14] MACHADO M, FORTÚN J, MUÑOZ P. Invasive *Aspergillosis*: a comprehensive review[J]. Med Clin (Barc), 2024, 163(4): 189-198.
- [15] GÜNTHER K, NISCHANG V, CSERESNYÉS Z, et al. *Aspergillus fumigatus*-derived gliotoxin impacts innate immune cell activation through modulating lipid mediator production in macrophages[J]. Immunology, 2024, 173(4): 748-767.
- [16] KÖNIG S, PACE S, PEIN H, et al. Gliotoxin from *Aspergillus fumigatus* abrogates leukotriene B<sub>4</sub> formation through inhibition of leukotriene A<sub>4</sub> hydrolase[J]. Cell Chem Biol, 2019, 26(4): 524-534.e5.
- [17] ALVES de CASTRO P, FIGUEIREDO PINZAN C, DOS REIS T F, et al. *Aspergillus fumigatus* mitogen-activated protein kinase MpkA is involved in gliotoxin production and self-protection[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 33.
- [18] SCHLAM D, CANTON J, CARREÑO M, et al. Gliotoxin suppresses macrophage immune function by subverting phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate homeostasis[J]. mBio, 2016, 7(2): e02242.
- [19] ARIAS M, SANTIAGO L, VIDAL-GARCÍA M, et al. Preparations for invasion: modulation of host lung immunity during pulmonary *Aspergillosis* by gliotoxin and other fungal secondary metabolites[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2549.
- [20] TSUNAWAKI S, YOSHIDA L S, NISHIDA S, et al. Fungal metabolite gliotoxin inhibits assembly of the human respiratory burst NADPH oxidase[J]. Infect Immun, 2004, 72(6): 3373-3382.
- [21] 孟楚滢, 鲁美丽, 隋海娟, 等. 和厚朴酚对脂多糖诱导心肌细胞自噬和凋亡的影响[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(7): 57-62.
- [22] 刘婷婷, 张文美, 邓静, 等. 烟曲霉提取物诱导气道上皮细胞铁死亡并通过分泌的三磷酸腺苷促进哮喘血管新生机制研究[J]. 心肺血管病杂志, 2024, 43(11): 1208-1215.
- [23] 尹琦, 胡彦建, 崔普泽, 等. Notch 信号通路调控肿瘤细胞凋亡机制研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2021, 35(2): 165-169.
- [24] GE L L, WANG Q L, HU S N, et al. Rs217727 polymorphism in H19 promotes cell apoptosis by regulating the expressions of H19 and the activation of its downstream signaling pathway[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 7279-7291.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 李莎莎, 焦婷婷, 李刚, 等. 胶霉毒素对肺泡 II 型上皮细胞的作用研究[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(3): 26-31.

Cite this article as: LI S S, JIAO T T, LI G, et al. A study on the damaging effects of gliotoxin on alveolar type II epithelial cell[J]. China Journal of Modern Medicine, 2026, 36(3): 26-31.