

DOI:10.13350/j.cjpb.250801

• 论著 •

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)耗竭系统相关 DSR1 蛋白的表达及功能预测*

花蕾^{1,2}, 刘嘉瑶¹, 李帛伦¹, 尚坤^{1*}

(1. 延安大学延安医学院基础医学院, 陕西延安 716000; 2. 中国医学科学院 & 北京协和医学院病原生物学研究所)

【摘要】 目的 了解 NAD^+ 系统相关 DSR1 蛋白的结构功能。 **方法** PCR 扩增获得 DSR1 相关目的基因, 将目的基因克隆至 pET28a-SUMO 载体上, 构建 pET28a-SUMO-DSR1 质粒, 将质粒转化到大肠埃希菌表达菌株中, 经过异丙基- β -D-硫代半乳糖苷(IPTG)诱导表达, 利用镍柱层析柱和离子交换法纯化目的蛋白, 经 12% SDS-PAGE 鉴定蛋白纯度, 并通过生物信息学软件和 AlphaFold3 对目标分子的结构功能进行预测。 **结果** 成功构建 pET28a-SUMO-DSR1 质粒, 并通过大肠埃希菌表达系统成功表达并纯化出 DSR1 蛋白, 蛋白大小为 142 ku。pET28a-SUMO-DSR1 蛋白分子质量单位 326 212.22, 等电点为 4.80, 不稳定性指数计算为 42.58, 脂肪族指数为 32.63, 消光系数为 50 375 L/(mol·cm), 体外半衰期为 4.4 h。蛋白无跨膜螺旋结构, 无信号肽, 二级结构存在 α -螺旋(54%)和 β -折叠(4%)与无规则卷曲(42%)。AlphaFold3 预测的蛋白结构 pLDDT 评分为 0.78, pTM 值为 0.76, 该模型质量较高。预测到的 DSR1 蛋白与已知的 DSR2 蛋白结构进行比较, 尽管均含有 SIR2 结构域, 其整体的相似度极低, 二者结构 RMSD=45.2 Å, TM 评分为 0.17, 说明 DSR1 可能使用与 DSR2 不同的作用机制引发诱发 NAD^+ 耗竭。 **结论** 成功在原核表达系统中表达并纯化出了 pET28a-SUMO-DSR1 蛋白, 为后续通过 Cryo-EM 解析 DSR1 的结构揭示 DSR1 防御系统的作用机制提供了基础。

【关键词】 原核表达; DSR 防御系统; 蛋白纯化; AlphaFold3 结构预测; 功能预测

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)08-0971-05

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Aug.; 20(08):971-975.]

Expression and structure-function prediction of DSR1 protein related to NAD^+ depletion system

HUA Lei^{1,2}, LIU Jiayao¹, LI Bolun¹, SHANG Kun¹ (1. Yan'an University, Yan'an Medical College, School of Basic Medical Sciences, Yan'an 716000, Shannxi, China; 2. Key Laboratory of Systems Biology of Pathogens, National Institute of Pathogen Biology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College) **

【Abstract】 Objective To investigate the structural and functional properties of the DSR1 protein associated with the NAD^+ system. **Methods** The target gene associated with DSR1 was obtained by PCR amplification and subsequently cloned into the pET28a-SUMO vector to construct the pET28a-SUMO-DSR1 plasmid. The recombinant plasmid was then transformed into *Escherichia coli* expression strains. Following induction with isopropyl β -D-1-thiogalactopyranoside (IPTG), the target protein was purified using nickel-affinity chromatography and ion-exchange chromatography. Protein purity was verified by 12% SDS-PAGE, and the structural and functional characteristics of the protein were predicted using bioinformatics tools and AlphaFold3. **Results** The pET28a-SUMO-DSR1 plasmid was successfully constructed, and the DSR1 protein was efficiently expressed and purified using an *Escherichia coli* expression system. The purified DSR1 protein exhibited a molecular weight of 142 ku. The molecular mass of the pET28a-SUMO-DSR1 fusion protein was calculated to be 326 212.22, with a theoretical isoelectric point (pI) of 4.80. The instability index was predicted to be 42.58, the aliphatic index 32.63, and the extinction coefficient 50 375 L/(mol·cm). The in vitro half-life was estimated at 4.4 hours. Analysis revealed that the protein lacks transmembrane helices and signal peptides. Secondary structure prediction indicated the presence of α -helices (54%), β -sheets (4%), and random coils (42%). AlphaFold3-predicted structural models demonstrated high confidence, with a pLDDT score of 0.78 and a pTM value of 0.76. Comparative structural analysis between DSR1 and the known DSR2 protein revealed that despite both containing a Sir2 domain, their overall structural similarity was remarkably low (RMSD = 45.2 Å, TM-score = 0.17). This suggests that DSR1 may employ a distinct mechanism from DSR2 in triggering NAD^+ depletion. **Conclusion** The successful expression and

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 82272308)。

** **【通信作者】** 尚 坤, E-mail: puospumu@yeah.net

【作者简介】 花 蕾(2000-), 女, 陕西西安人, 硕士研究生, 主要研究方向为病毒入侵宿主感染机制。E-mail: 474003218@qq.com
花蕾和刘嘉瑶对本文有同等贡献。

purification of the pET28a-SUMO-DSR1 protein in a prokaryotic expression system has laid the foundation for subsequent structural determination of DSR2 via cryo-EM, which will help elucidate the mechanistic basis of the DSR1 defense system.

【Keywords】 prokaryotic expression; DSR1 protein; protein purification; structure prediction by AlphaFold3; function prediction

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)及其还原形式 NADH(还原型辅酶 I)在细胞的核心代谢过程中发挥着重要作用, NAD^+ 是氧化还原反应必不可少的辅助因子^[1], NAD^+ 代谢对于噬菌体防御有至关重要的作用^[2-5]。许多细菌在发现噬菌体入侵后,通过耗竭细胞中的 NAD^+ ,消耗细胞能量,从而抑制噬菌体的复制和传播^[6]。这种 NAD^+ 耗竭机制主要依赖于细菌中存在的特定蛋白家族-防御相关 Sirtuin (Defense-associated sirtuin DSR)蛋白家族,主要分为 DSR1 和 DSR2 两种系统^[3,7]。

沉默信息调节因子 2 (Silent information regulator 2, SIR2)是一个依赖 NAD^+ 的去乙酰化酶家族成员,广泛存在于真核生物中,参与基因表达调控、重组、衰老及炎症等生理活动^[8-12]。细菌中的 SIR2 结构域同样在多种蛋白质家族中存在,尤其是在 DSR 蛋白家族中。DSR 蛋白家族的 N 端含有 SIR2 结构域,这使得 DSR1 和 DSR2 系统在细菌免疫反应中发挥着重要作用^[7]。DSR2 免疫系统通过识别噬菌体的尾管蛋白,激活自身的 NADase 结构域,消耗体系中的 NAD^+ ,启动流产感染的免疫机制^[13]。含 DSR1 的细胞的 NAD^+ 水平在初始被耗竭^[3],说明 DSR1 和 DSR2 都具有抗噬菌体活性,这是由于 N 端 SIR2 结构域的存在所造成^[7]。目前 DSR2 蛋白的抗噬菌体的免疫防御机制已经非常明确,而 DSR1 系统虽然也具有类似的抗噬菌体活性,但其分子机制尚不清楚,尤其是如何通过 NAD^+ 耗竭机制启动免疫反应这一过程仍然是一个亟待解答的问题。

目前 NAD^+ 的耗竭的分子机制尚未明确,因此深入研究 DSR1 系统的免疫机制及其对 NAD^+ 代谢的影响,对进一步理解细菌免疫防御系统的复杂性至关重要。本研究旨在通过原核表达系统成功表达并纯化 DSR1 蛋白,利用生物信息学软件及 AlphaFold3 对其结构和功能进行预测,为后续深入探讨 DSR1 防御系统在免疫反应中的作用以及其在 NAD^+ 代谢中的潜在机制提供理论基础。

材料与方法

1 材料

1.1 质粒和菌株 *E. coli* 3016 菌株和 pET28a-SUMO 载体来自中国医学科学院 & 北京协和医学院

病原生物学研究所。

1.2 主要试剂 质粒 DNA 小量提取试剂盒和 DNA 凝胶回收试剂盒购自苏州优逸兰迪生物有限公司,限制性核酸内切酶 BamHI 和 XhoI 购自美国 Thermo Scientific 公司,PCR 扩增酶、One-Step PAGE Gel Fast Preparation Kit(15%)、protein marker 购自南京维克赛生物技术有限公司,异丙基- β -D-硫代半乳糖苷 (IPTG),酵母与胰蛋白酶购自英国 Oxoid 公司,DNA marker 购自北京博奥龙免疫技术有限公司,5 $\times$ In-fusion HD Enzyme 购自日本 Takara 公司,PMSF 购自生工生物工程(上海)有限公司。

2 方法

2.1 引物设计与合成 在 NCBI 数据库中寻找 *Bacillus cereus* 菌株相关的 DSR1 蛋白序列(NCBI: ALC52358.1)在南京金斯瑞公司进行密码子优化并合成基因,根据合成的基因序列和载体序列设计引物,本研究所用引物序列见表 1,引物由北京睿博兴科生物技术有限公司合成。

表 1 研究所用引物
Table 1 Primers used in this study

功能	名称	序列(5'-3')
pET28a-sumo-DSR1 载体构建	pET28a-SUMO-DSR1-F	agagaacacattgggtggtccATGAATG TAGATAAAAAGATAATTAACA AACA
pET28a-SUMO-DSR1 construction	pET28a-SUMO-DSR1-R	gtggtggtggtggtgctcgacTTTGTAT TCTCAAGGTACGTGTCCC

2.2 PCR 扩增目的基因序列 将合成的 DSR1 质粒作为模板,利用引物对 DSR1 目的序列进行扩增,PCR 扩增体系:模板 0.5 μL ,上游引物(10 $\mu\text{mol/L}$) 1.5 μL ,下游引物(10 $\mu\text{mol/L}$) 1.5 μL ,1 $\times$ PCR Mix 15 μL ,ddH₂O 补足至 30 μL 。扩增反应条件:98 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 30 s,98 $^{\circ}\text{C}$ 变性 10 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 1 min,共 30 个循环;72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 1 min。

2.3 原核表达载体的构建 PCR 产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳,将目的片段回收。用限制性内切酶 BamHI 和 XhoI 对 pET28a-SUMO 载体进行双酶切,将酶切载体与目的片段以同源重组法(载体:片段=1:4)加入连接反应体系中,50 $^{\circ}\text{C}$ 连接 15 min。将连接产物转化进大肠埃希菌 3016 之中,涂布于含卡那霉素(Kana+)的 LB 固体培养基上,37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 12 h,挑取平板上的所有菌落进行菌落 PCR 鉴定,选取菌落 PCR 成功

的菌落接入液体 LB 培养基中培养,提取质粒并送至北京睿博兴科生物技术有限公司进行测序。

2.4 目的蛋白的表达 参考王文婷等^[14]的方法,将测序正确之后的 pET28a-SUMO-DSR1 质粒转化至大肠埃希菌 3016 感受态细胞中,挑单克隆菌落到含有 10 mL 卡那抗性的 LB 液体培养基中,37 ℃ 210 r/min 培养 8 h,至 A₆₀₀=0.6。将 10 mL 液体培养的大肠埃希菌按照 1:100 的比例扩大培养至 1 L 的 LB 液体培养基中,37 ℃ 200 r/min 培养 4~6 h,A₆₀₀=0.6 时,加入 0.25 mmol/L IPTG 诱导表达,18 ℃ 培养 12~16 h,将诱导后的菌液离心,收集菌泥,冷冻后备用。

2.5 目的蛋白的纯化 参考方瑞康等^[15]的方法,将冷冻的菌泥加入裂解缓冲液解冻重悬,超声破碎,将破碎后的菌液以 20 000 r/min 离心 1 h,收集上清液。收集的上清液经过镍柱亲和纯化,用裂解缓冲液冲洗杂蛋白,用洗脱液洗脱目的蛋白。洗脱后的目的蛋白通过离子交换层析(AKTA explorer)肝素柱和凝胶过滤层析(AKTA pure),将蛋白进一步纯化。收集凝胶过滤层析洗脱峰的样品,使用超滤管浓缩样品,获得高纯度目的蛋白,留取 20 μL 样品后续进行 12%SDS-PAGE 检测。

2.6 二级结构与功能预测分析 通过在线软件对该蛋白进行二级结构与功能的预测分析,见表 2。

表 2 蛋白质二级结构与功能预测功能软件 Table 2 Protein structure prediction and functional analysis software		
预测	在线软件	网址
理化性质	ProtParam	https://web.expasy.org/protparam/
跨膜结构	TMHMM Server v. 2.0	http://www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM-2.0/
信号肽	SignalP 5.0 Server	http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP/
二级结构	PSIPRED	http://bioinf.cs.ucl.ac.uk/psipred/

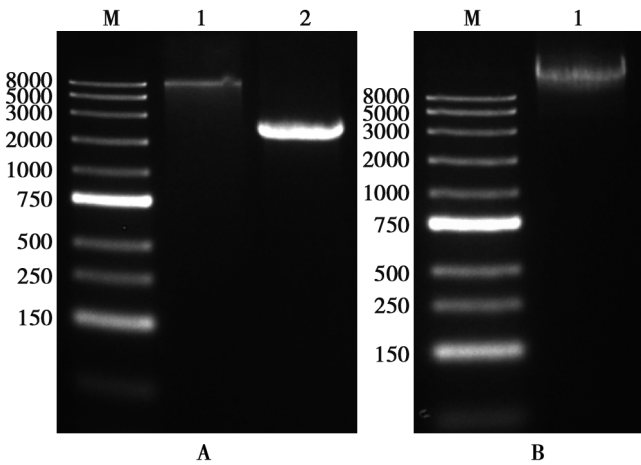
2.7 三级结构的建模与优化 根据 DSR1 蛋白氨基酸序列,利用 AlphaFold 3 构建 DSR1 蛋白的三级结构。选择残基置信度分数(Predicted Local Distance Difference Test pLDDT)最高的模型进行评价,并使用 PyMol 将 DSR1 预测结构与 DSR2 结构进行比较,使用 PyMol 展示最终构建的模型。

结 果

1 重组表达质粒 pET28a-SUMO-DSR1 的鉴定

SUMO-DSR1 基因片段的理论长度为 3 996 bp,琼脂糖电泳显示在目标位置可见目的条带(图 1A),目的基因扩增成功,酶切后显示载体片段大小正确(图

1A)。将载体和片段与 pET28a-SUMO-DSR1(图 1B)进行比较,大小相同,成功构建了原核表达质粒 pET28a-SUMO-DSR1。

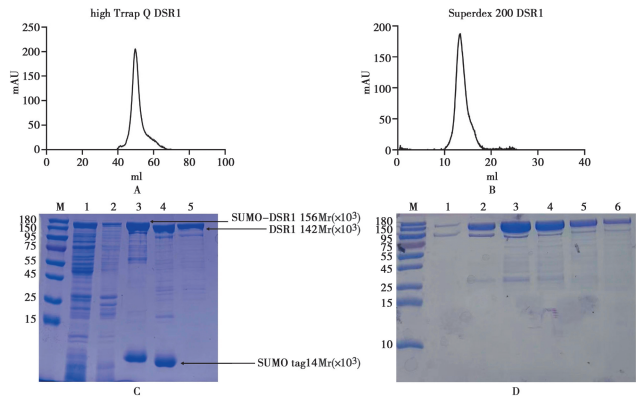


A M DL5000 marker 1 pET28a-SUMO-DSR1 2
SUMO-DSR1 PCR 扩增产物 B M DL5000 marker 1 pET28a-SUMO-DSR1

图 1 PCR 扩增结果和双酶切鉴定
Fig. 1 PCR amplification results and double enzymatic digestion identification

2 目的蛋白的纯化与检测

经检测,在 156 ku 处出现了一个目的条带,但这个目的条带的分子质量大小略大于目标蛋白的理论分子质量,这是由于载体中 SUMO 标签的存在导致的。经 Ulp1 蛋白酶过夜酶切掉 SUMO 标签之后,目的蛋白大小变为 142 ku,与目标蛋白的理论大小一致,目的蛋白纯化成功,见图 2。



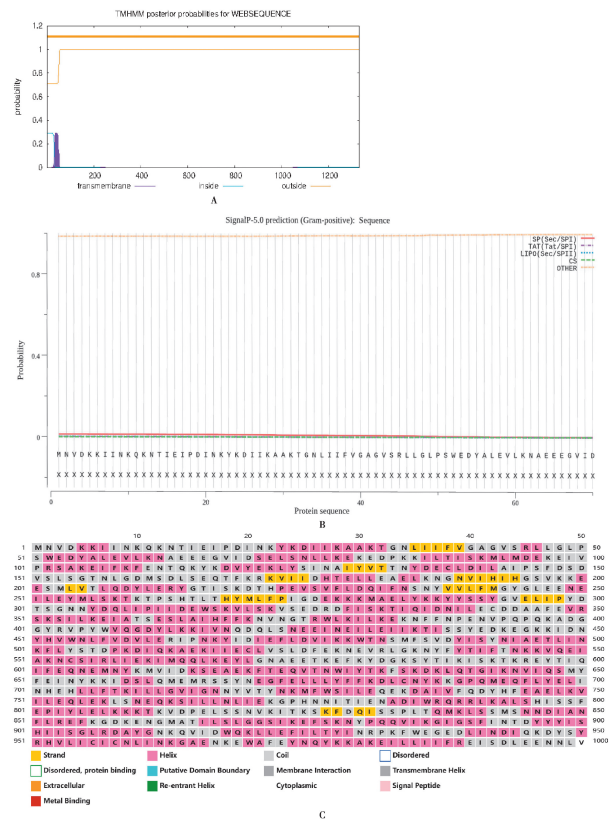
A DSR1 蛋白离子交换柱层析曲线 B DSR1 蛋白凝胶过滤层析曲线 C M Marker 1 细菌裂解液的上清液 2 细菌高速离心后的沉淀物 3 从 Ni-NTA 柱中洗脱的含有 6×His-SUMO 标签的 DSR1 4 Ulp1 蛋白酶的过夜消化后从 Ni-NTA 柱中流出的切掉 6×His-SUMO 标签的流穿物 D 进行离子交换层析后的 DSR1 蛋白

图 2 pET28a-SUMO-DSR1 蛋白纯化产物检测
Fig. 2 Detection of purified pET28a-SUMO-DSR1 protein product

3 目的蛋白的二级结构与功能预测

pET28a-SUMO-DSR1 蛋白分子质量单位 326 212.22,等电点为 4.80,不稳定性指数计算为

42.58,脂肪族指数为32.63,消光系数为50 375 L/(mol·cm),体外半衰期为4.4 h。通过预测信号肽和跨膜结构域,结果显示该蛋白没有信号肽(图3A),没有跨膜结构区(图3B),二级结构预测结果显示,蛋白结构中 α -螺旋占54%, β -折叠占4%左右,无规则卷曲占42%,无其他构象(图3C)。



A 信号肽预测 B 跨膜结构区预测 C 蛋白二级结构预测

图3 pET28a-SUMO-DSR1 蛋白结构和功能预测

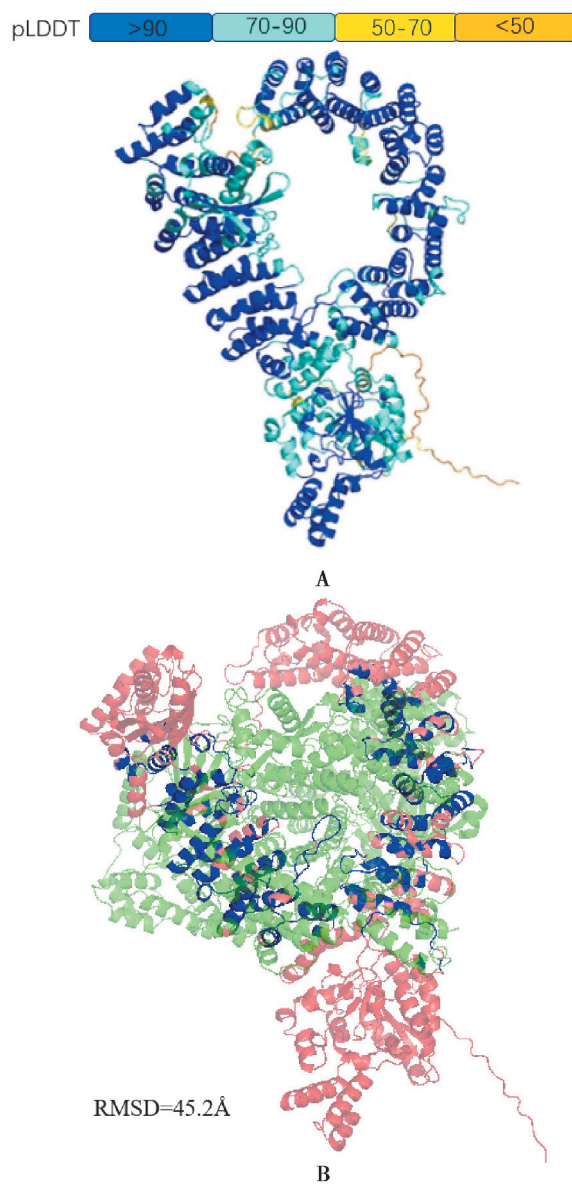
Fig. 3 Protein structure and function prediction of PET28a-SUMO-DSR1

4 目的蛋白的三级结构预测

AlphaFold 3 构建的 DSR1 蛋白模型如图 4A 所示,pLDDT 评分为 0.78,pTM 值为 0.76,模型质量较高,将 DSR1 预测结构与已知 DSR2 结构进行比对,RMSD=45.2 Å, TM-Core 为 0.17,DSR1 蛋白与 DSR2 蛋白核心结构相似性极低,二者三级结构无相似性(图 4B)。

讨论

DSR1 蛋白是防御相关 sirtuins (DSR) 家族的一员^[18],某些细菌的防御系统在检测到噬菌体感染后,会通过消耗细胞中的 NAD⁺ 导致 NAD⁺ 耗竭,从而阻止噬菌体的传播。而面对细菌的 DSR 系统的免疫防御,噬菌体也进化出了逃逸策略,例如噬菌体 SPbeta/phi3T 编码抗 DSR2 蛋白(DSAD1),可以结合 DSR2 并抑制其 NADase 活性来逃避该防御机制^[13],表明噬



A DSR1 蛋白三级结构模型 B DSR1 预测结构与 DSR2 蛋白结构比对,红色为 DSR1 预测蛋白,绿色为 DSR2 蛋白,蓝色为二者重叠的蛋白结构域

图4 DSR1 蛋白的三级结构及其评价

Fig. 4 The three-dimensional structure of DSR1 protein and its evaluation

菌体能够通过编码特定的蛋白来抑制 DSR 蛋白家族的活性,从而抵抗细菌的免疫反应。DSR1 作为防御相关 sirtuins 家族(DSR)的一员,具有 N 端 SIR2 结构域,该结构域在细菌免疫防御中可能通过 NAD⁺ 的耗竭抑制噬菌体的复制。本研究对 DSR1 蛋白进行结构功能预测,通过与 DSR2 的结构进行比对,发现 DSR1 蛋白与 DSR2 蛋白在核心结构上的相似性极低(RMSD=45.2 Å, TM-Core=0.17),说明 DSR1 蛋白和 DSR2 蛋白可能具有不同的结构和免疫防御机制。该结论为细菌免疫系统中的 DSR 家族蛋白功能多样性提供了新的证据,揭示了不同 DSR 蛋白在抗噬菌体防御作用中的潜在差异。

DSR1 蛋白通过 NAD⁺ 耗竭机制抑制噬菌体的复制,揭示了其作为细菌免疫防御系统中潜在药物靶点的可能性。通过靶向调控 NAD⁺ 代谢途径研发新型抗菌药物,有望为临床治疗细菌耐药性感染提供解决方案,通过针对 DSR1 蛋白及其相关免疫机制的药物干预,可能为对抗细菌感染提供更为高效的治疗方法。基于 AlphaFold 3 构建的 DSR1 的三级结构模型具有重要参考价值,但其本质还属于计算预测,可能与实际结构存在偏差。因此,未来的研究需要通过 X 射线晶体学或冷冻电镜技术对 DSR1 相关免疫分子进行进一步的实验验证,以获得更准确的结构数据。综上所述,本研究通过对 DSR1 蛋白的表达、纯化和结构功能预测,预测了其在细菌免疫防御中的潜在作用,为抗耐药菌策略的探索提供了理论基础。

【参考文献】

- [1] Chen Y, Ying Y, Lalsiamthara J, et al. From bacteria to biomedicine: Developing therapies exploiting NAD⁺ metabolism[J]. *Bioorg Chem*, 2024, 142: 106974.
- [2] Millman A, Melamed S, Leavitt A, et al. An expanded arsenal of immune systems that protect bacteria from phages[J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(11): 1556-1569.
- [3] Garb J, Lopatina A, Bernheim A, et al. Multiple phage resistance systems inhibit infection via SIR2-dependent NAD⁺ depletion[J]. *Nat Microbiol*, 2022, 7(11): 1849-1856.
- [4] Ofir G, Herbst E, Baroz M, et al. Antiviral activity of bacterial TIR domains via immune signalling molecules[J]. *Nature*, 2021, 600(7887): 116-120.
- [5] Zaremba M, Dakineviciene D, Golovinas E, et al. Short prokaryotic Argonautes provide defence against incoming mobile genetic elements through NAD⁺ depletion[J]. *Nat Microbiol*, 2022, 7(11): 1857-1869.
- [6] Osterman I, Samra H, Rousset F, et al. Phages reconstitute NAD⁺ to counter bacterial immunity[J]. *Nature*, 2024, 634(8036): 1160-1167.
- [7] Gao L, Han AT, Bhning F, et al. Diverse enzymatic activities mediate antiviral immunity in prokaryotes[J]. *Science*, 2020, 369(6507): 1077-1084.
- [8] North BJ, Verdin E. Sirtuins: Sir2-related NAD-dependent protein deacetylases[J]. *Genome Biol*, 2004, 5(5): 224.
- [9] Hannan A, Abraham NM, Goyal S, et al. Sumoylation of Sir2 differentially regulates transcriptional silencing in yeast[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(21): 10213-10226.
- [10] Wan W, Hua F, Fang P, et al. Regulation of mitophagy by sirtuin family proteins: A Vital role in aging and age-related diseases[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 845330.
- [11] Chakraborty C, Doss CG. Sirtuins family-recent development as a drug target for aging, metabolism, and age related diseases. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(6): 666-675.
- [12] Preyat N, Leo O. Sirtuin deacetylases: a molecular link between metabolism and immunity[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93(5): 669-680.
- [13] Zhang JT, Liu YX, Li ZL, et al. Structural basis for phage-mediated activation and repression of bacterial DSR2 anti-phage defense system[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2797.
- [14] 王文婷, 张晨燕, 赵可冉, 等. 软腐病菌 *Dickeya fangzhongdai* Onc5 菌株 vfmH 和 vfmI 基因的克隆、原核表达及蛋白纯化[J]. *福建农林大学学报(自然科学版)*, 2024, 3(8): 1-11.
- [15] 方瑞康, 肖妍, 李菁菁, 等. 人 7 型腺病毒 Hexon 蛋白原核表达及蛋白纯化[J]. *中国病原生物学杂志*, 2024, 19(2): 1004-1008.
- [16] Laskowski RA, MacArthur MW, Moss DS, et al. PROCHECK: a program to check the stereochemical quality of protein structures[J]. *J Appl Cryst*, 1993, 26: 283-291.
- [17] L. thy R, Bowie JU, Eisenberg D. Assessment of protein models with three-dimensional profiles[J]. *Nature*, 1992, 356(6364): 83-85.
- [18] Wang R, Xu Q, Wu Z, et al. The structural basis of the activation and inhibition of DSR2 NADase by phage proteins[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 6185.
- 【收稿日期】 2025-02-14 【修回日期】 2025-05-03
- ~~~~~
- (上接 981 页)
- [9] Jiang E, Qian K, Wang L, et al. Efficacy and safety of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells versus placebo added to second-line therapy in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A multicentre, randomized, double-blind, phase 2 trial.[J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 555.
- [10] Wang Z, Wei H, Li Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes effectively ameliorate the outcomes of rats with acute graft-versus-host disease[J]. *Fed Am SocExp Biol*, 2024, 38(13): e23751.
- [11] Silva DNK, Marim MF, Rocha VG, et al. Functional heterogeneity of mesenchymal stem cells and their therapeutic potential in the K18-hACE2 mouse model of SARS-CoV-2 infection[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 15.
- [12] He Y, Luo Z, Nie X, et al. An injectable multi-functional composite bioactive hydrogel for bone regeneration via immunoregulatory and osteogenesis effects[J]. *Adv Comp Hybrid Mater*, 2025, 8(1): 128-128.
- [13] Hui SN, Zhisheng H, Rashidah O, et al. Expansion of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells with enhanced immunomodulatory properties[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 259.
- [14] 李娟娟, 王有为, 马凤霞, 等. 比较人脐带和胎盘间充质干细胞对小鼠急性移植抗宿主病的预防作用[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(5): 693-700.
- [15] 何俊伟, 薛丽虹, 张一攀. 骨髓间充质干细胞移植通过 JAK/STAT 通路对缺血性脑梗死大鼠 Th17/Treg 平衡以及神经炎症和凋亡的影响[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(12): 1029-1036.
- [16] 王琳, 米旭光, 林秀英, 等. 脐带间充质干细胞外泌体对子宫内膜基质细胞氧化损伤和炎症因子表达的影响[J/OL]. *中国免疫学杂志*, 1-16[2025-02-25].
- [17] 王正冬, 马钰栋, 周爱明. 肠外瘘并发腹腔感染患者病原菌、耐药性及风险预测模型构建[J]. *中国病原生物学杂志*, 2024, 19(9): 1104-1108.
- 【收稿日期】 2025-03-07 【修回日期】 2025-05-20