

血管性血友病因子在感染性关节炎发生发展中的作用*

胡智成^{1,2,3***}, 金涛³, 费樱^{1,2***}

(1. 贵州医科大学 医学检验学院, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附院 临床检验中心, 贵州 贵阳 550004; 3. 瑞典哥德堡大学 风湿与炎症医学研究中心, 瑞典 41346)

[摘要] 目的: 研究血管性血友病因子(VWF)在感染性关节炎发生发展中的作用。方法: 采用金黄色葡萄球菌尾静脉注射方法建立小鼠感染性关节炎模型,分为两个阶段实验;第一阶段研究去除 VWF 对感染性关节炎的影响,使用 7 只 VWF 基因敲除小鼠作为实验组,7 只 NMRI 小鼠作为对照组,于建模后第 3、4、7、10 天观察小鼠的一般情况,计算体质量变化率,评定关节炎指数和关节炎频率;第二阶研究 VWF 对感染性关节炎的影响,使用 NMRI 小鼠 25 只,随机分为 Minirin 组($n=13$)和 PBS 组($n=12$),Minirin 组于建模前 1 h 腹腔注射醋酸去氨加压素(DDAVP),PBS 组注射等量 PBS 处理,分别于建模后第 3、4、7、10 天观察小鼠的一般情况,称量并计算小鼠的体质量变化率和存活率,评定关节炎指数、关节炎频率和多关节炎频率,计算肾脏肿胀指数及肾脏进行细菌承载量,实验结束时取两组小鼠关节进行影像学检查,并评估骨损伤指数和骨损伤频率;于实验第 10 天处死小鼠后收集血清检测白细胞介素-6(IL-6)和角质形成细胞衍生的细胞因子(KC)水平。结果: 第一阶段实验,实验组和对照组小鼠的体质量变化率比较,差异无统计学意义($P<0.05$);从实验第 3 天起,实验组小鼠关节炎指数和关节炎频率均明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$);第二阶段实验,两组小鼠在感染后第 3 天开始出现不同程度的关节炎症状,关节及皮肤表面出现红肿等炎症变化;影像学显示,Minirin 组和 PBS 组均出现骨损伤;与 PBS 组比较,Minirin 组小鼠存活率、关节炎指数、关节炎频率、多关节炎频率、肾脏脓肿程度、肾脏细菌承载量、骨损伤指数、骨损伤频率以及小鼠血清中 IL-6、KC 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: VWF 减少是影响金黄色葡萄球菌感染性关节炎的关键因素,DDAVP 对关节炎的发生发展无明显作用。

[关键词] 葡萄球菌,金黄色; 毒力因子类; 小鼠; 醋酸去氨加压素; 血管性血友病因子; 感染性关节炎

[中图分类号] R452 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2020)04-0396-06

DOI:10. 19367/j. cnki. 1000-2707. 2020. 04. 005

Role of Von Willebrand Factor in Development of Infectious Arthritis

HU Zhicheng^{1,2,3}, JIN Tao³, FEI Ying^{1,2}

(1. College of Medical Laboratory, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Center of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 3. Centre of Medical Research on Rheumatism and Inflammation, University of Gothenburg, Sweden 41346)

[Abstract] **Objective:** To explore the effects of von willebrand factor (VWF) on the development of infectious arthritis. **Methods:** The infectious arthritis model of mice was established by means of *Staphylococcus aureus* tail vein injection, which was divided into two stages. Effect of removal VWF on infectious arthritis was studied at the first stage, and 7 VWF knockout mice were used as experimental group and 7 NMRI mice as control group. On the 3rd, 4th, 7th and 10th days after modeling, the general condition of mice was observed, the weight change rate was calculated, and the arthritis index and arthritis frequency were evaluated. Effect of VWF on infectious arthritis was studied at the second

*[基金项目] 国家自然科学基金(81460334); 贵州省科技创新人才团队[黔科合平台人才(2019)5610]
** 贵州医科大学 2017 级硕士研究生
*** 通信作者 E-mail:645903661@qq. com

stage, and twenty-five NMRI mice were randomly divided into Minirin groups ($n = 13$) and PBS groups ($n = 12$). The Minirin group was treated with intraperitoneal injection of deaminopressin acetate (DDAVP) 1 hour before modeling, and PBS group was treated with the equivalent injection. On the 3rd, 4th, 7th and 10th days after modeling, the general conditions of mice were observed, and the weight change rate and survival rate of mice were measured and calculated. The arthritis index, arthritis frequency and multi-articular frequency were evaluated, and the swelling index of kidney and the bacterial carrying capacity of kidney were calculated. At the end of the experiment, two groups of mouse joints were examined by imaging, and bone injury index and frequency were evaluated. The serum levels of interleukin-6 (IL-6) and keratinocyte-derived cytokines (KC) were collected after mice were sacrificed on the 10th day of the experiment. **Results:** There was no significant difference in weight change rate between experimental group and control group in the first stage experiment ($P < 0.05$). From the third day of the experiment, the arthritis index and arthritis frequency of the mice in the experimental group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05, P < 0.01$). In the second stage of the experiment, the two groups of mice began to develop different degrees of inflammation in the joints on the 3rd day after infection, and there were inflammatory changes such as redness and swelling on the joints and skin surfaces. Imaging showed bone damage in Minirin and PBS groups. There was no significant difference in survival rate, arthritis index, arthritis frequency, polyarthritis frequency, kidney abscess degree, kidney bacterial load, bone injury index, bone injury frequency and the level of IL-6 and KC in mouse serum compared with PBS group ($P > 0.05$). **Conclusion:** The decrease of VWF is the key factor affecting the infectious arthritis of *Staphylococcus aureus*, and DDAVP has no obvious effect on the development of arthritis.

[**Key words**] *Staphylococcus aureus*; virulence factors; mice; deaminopressin acetate (DDAVP); von willebrand factor (VWF); infectious arthritis

金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 属于葡萄球菌属,为革兰阳性球菌,是人类重要的致病菌之一,可引起社区或医院性感染,如果未能及时治疗,感染可扩散至周围组织或经菌血症转移至其他器官^[1]。金黄色葡萄球菌是导致感染性关节炎最常见的致病菌^[2],该菌可分泌多种毒力因子,血管性血友病因子结合蛋白(von Willebrand factor binding protein, vWbp)是其中之一。vWbp 可与血管性血友病因子(von Willebrand factor, VWF)结合引发凝血反应^[3]。醋酸去氨加压素(desmopressin, DDAVP)是临床上最常用于治疗轻中度血管性血友病(von Willebrand disease, VWD)的药物^[4],可促进病人血液中的 VWF 和凝血因子 VIII 释放,提高血小板功能和机体的凝血功能^[5]。本实验采用小鼠感染性关节炎模型^[6]来研究 VWF 在感染性关节炎的发生发展中的作用机制。

1 材料与方法

1.1 主要材料

1.1.1 实验动物 NMRI 雌性小鼠,6 ~ 12 周龄,购自荷兰实验室 (Envigo, the Netherlands); VWF 基

因敲除鼠,6 ~ 12 周龄,由比利时鲁汶大学血栓研究实验室赠予^[7]。小鼠的饲养条件及动物实验伦理均符合瑞典哥德堡动物研究伦理委员会的要求。

1.1.2 实验试剂 DDAVP 商品名为 Minirin,规格为 4 g/L,购自 Ferring Läkemedel AB 公司(马尔默,瑞典)。

1.1.3 实验菌株 实验中用到的金黄色葡萄球菌菌株为野生型 (WT Newman),菌株由德国图宾根大学微生物遗传学实验室提供。菌株用大豆胰蛋白酶肉汤甘油 - 80 ℃ 保存,每次实验准备的菌液均定量接种血琼脂平板以进行菌液浓度及细菌存活能力的验证,菌株的处理参照文献[8]。

1.2 实验方法

共有两个独立实验。实验一,研究 VWF 在感染性关节炎发病中的作用:随机抽取 VWF 基因敲除鼠(VWF -/-) ($n = 7$) 和 NMRI 小鼠 ($n = 7$) 分别进行编号设立实验组和对照组,每只小鼠通过尾静脉注射 0.3×10^7 CFU 的 WT Newman 菌液。动物采用混养以保证实验组和对照组有相同的饲养条件,每笼 5 ~ 10 只,自由饮水取食。定期监测小鼠的体质量和关节炎的发展情况。10 d 后处死小

鼠,收集血清以检测细胞因子水平,收集四肢用于影像学检测骨损伤情况,收集肾脏用于评估细菌承载量^[9]。实验二,研究在使用 DDAVP 增加小鼠 VWF 含量后对小鼠感染性关节炎的影响:随机抽取 NMRI 小鼠进行编号设立 Minirin 组($n=13$)和 PBS 组($n=12$),Minirin 组每只小鼠腹腔注射 Minirin $0.1\mu\text{g}$ ^[10],PBS 组注射等量的 PBS 1 h 后,每只小鼠通过尾静脉注射 $0.3\times 10^7\text{CFU}$ 的 WT Newman 菌液;其余处理与实验一相同。

1.3 观察指标

1.3.1 小鼠体质量、存活率和关节炎指数 于实验开始后每日观察小鼠一般情况、记录存活数,且于实验第 3、5、7、10 天记录小鼠的体质量,计算体质量变化率 = 检测体质量(第 n 天)/原始体质量 $\times 100\%$;评估小鼠的关节炎严重程度,评估标准参照文献[11],0 分为无炎症,1 分为轻微的可见肿大和红斑,2 分为中等的肿大和红斑,3 分为明显的肿大和红斑;关节炎指数统计的是每只小鼠四肢评分总和的均值,关节炎频率是指有关节炎的小鼠数占总数的百分比,多关节炎的定义是指两个或两个以上关节同时有关节炎症状。

1.3.2 小鼠双肾脓肿程度和双肾细菌承载量 小鼠处死后,收集双侧肾脏并对其脓肿程度进行评估,标准参照文献[12]。0 分为完全健康的双肾;1 分为双肾无形状改变,但有 1~2 处小型脓肿形成;2 分为多于 2 处脓肿,但总面积 $<75\%$;3 分为大面积的脓肿,且分布面积 $>75\%$ 。评估之后将肾脏研磨用定量的 PBS 稀释后转种血平板,培养 24 h 后进行菌落计数并估算双肾的细菌承载量。

1.3.3 小鼠四肢的影像学分析 小鼠处死后,收集的小鼠四肢关节用 4% 福尔马林保存,使用微型 CT 扫描仪进行扫描,所得图像进行三维立体(3D)结构重建。所用仪器型号为 Skyscan1176 micro-CT (Bruker, Antwerp, Belgium),参数为 55 kV、455 mA、0.2 mm 铝滤光片,曝光时间 47 ms;得到的图像用软件 NRECON (版本 1.5.1, Bruker) 进行 3D 重构,然后使用软件 CT-vox (版本 2.4, Bruker) 进行分析。每个关节都由两名对实验分组未知的课题组成员进行评估:0 分,完全健康的关节;1 分,有轻度骨破坏;2 分,中度骨破坏;3 分,明显的骨破坏。骨损伤指数是每个关节评分的均值骨损伤频率是有骨破坏的关节数占总关节数的比例。

1.3.4 白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和角质形成细胞衍生的细胞因子(keratinocyte-derived cy-

tokine, KC) 检测 使用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测小鼠血清中的 IL-6 和 KC,使用试剂为 DuoSet ELISA Development Kit(R&D Systems Europe, Ltd)。

1.4 统计学分析

所有数据使用 Prism 8 软件分析(Prism 8 for Mac, Version 8.00, GraphPad Software)。组间比较使用 t 检验,使用 Mann-Whitney U 检验和 χ^2 检验分析其他非参数数据。除非另有说明,否则所有结果以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 第一阶段实验结果

2.1.1 一般情况 随实验进程,实验组和对照组小鼠精神逐渐萎靡,活动量、摄食量减少,出现关节红肿、关节僵直等情况,严重可出现跛行甚至残疾。

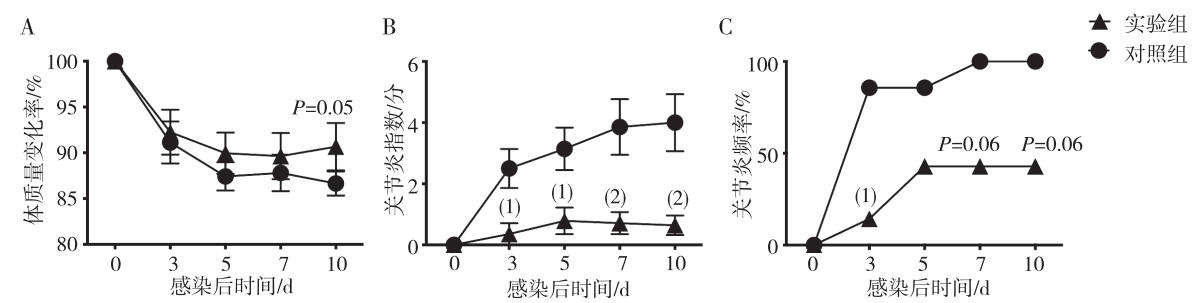
2.1.2 小鼠体质量变化率、关节炎指数和关节炎发生频率 实验组与对照组小鼠体质量变化率比较,差异无统计学意义($P=0.05$),见图 1A;从实验第 3 天起,实验组小鼠关节炎指数和关节炎频率均明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),见图 1B 和图 1C。

2.2 第二阶段实验结果

2.2.1 小鼠体质量变化率、存活率 两组小鼠体质量在感染后呈持续下降趋势(图 2A);小鼠病死情况于感染后第 6 天开始出现,最终 Minirin 组的存活率为 76.9%,PBS 组的存活率为 91.7%,但差异无统计学意义($P=0.4$),见图 2B。

2.2.2 小鼠关节炎表现、关节炎指数、关节炎频率和多关节炎频率 两组小鼠在感染后第 3 天开始均出现程度不一的关节炎症状、关节及皮肤表面出现红肿等炎症变化。与 PBS 组比较,Minirin 组关节炎指数、关节炎频率和多关节炎频率较低,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 2C、图 2D 和图 2E。

2.2.3 小鼠关节影像学检查 Minirin 组和 PBS 组骨损伤指数和骨损伤频率比较,差异无统计学意义($P=0.18$),见图 3A。PBS 组小鼠骨损伤频率为 21.7%,Minirin 组为 30.1%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.99$),见图 3B。影像学检查显示,Minirin 组和 PBS 组均出现骨损伤表现,与无损伤的关节比较,受损的骨关节可见骨结构不完整,骨质表面粗糙,并有空洞形成,见图 4A~图 4E。



注: ⁽¹⁾ 与对照组相比, $P < 0.05$; ⁽²⁾ 与对照组相比, $P < 0.01$ 。

图 1 两组小鼠体质量、关节炎指数和关节炎频率的变化

Fig. 1 The changes of body weight, arthritis index and arthritis frequency in two groups

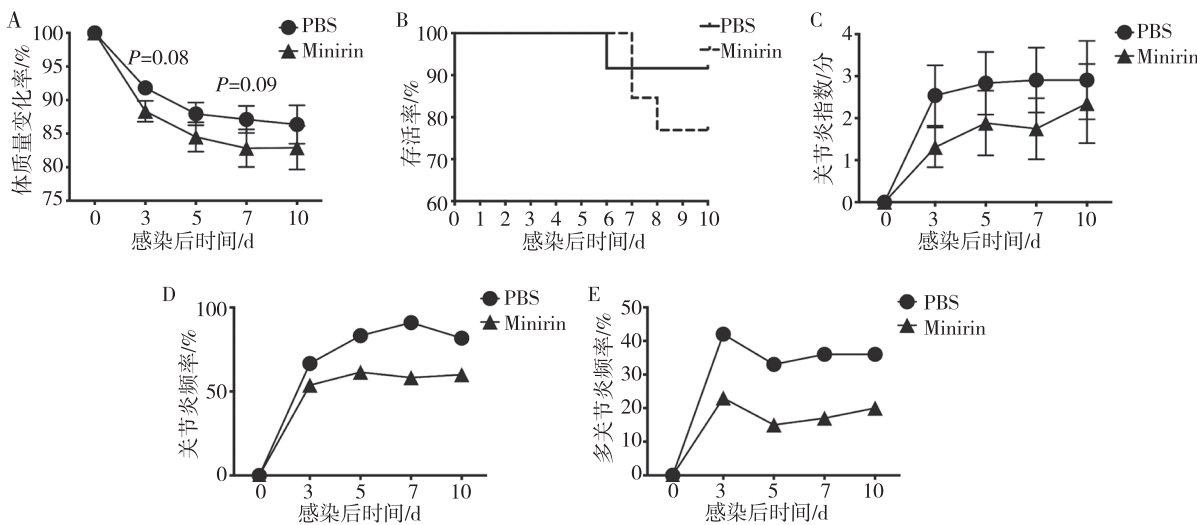


图 2 Minirin 组和 PBS 组小鼠体质量、存活率、关节炎指数、关节炎频率和多关节炎频率的变化

Fig. 2 The changes of body weight, survival rate, arthritis index, arthritis frequency, and multiple arthritis frequency in Minirin and PBS groups

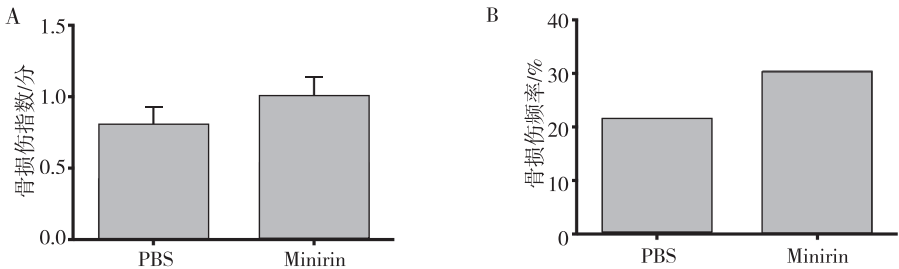
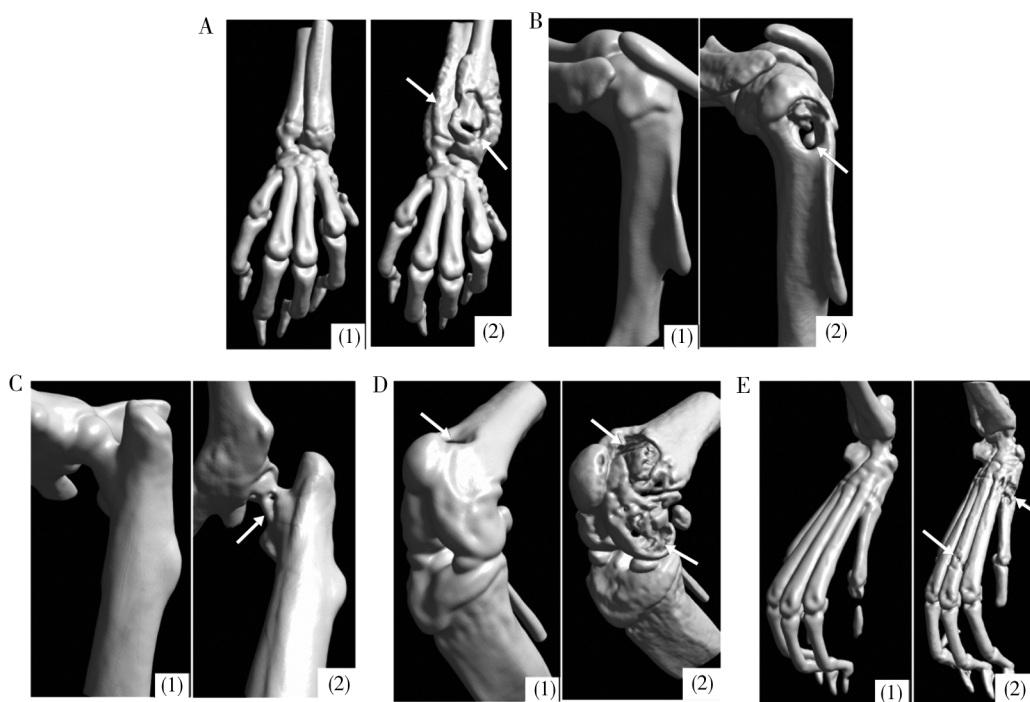


图 3 Minirin 组和 PBS 组小鼠骨损伤指数和骨损伤频率

Fig. 3 Bone injury index and frequency of bone injury in Minirin and PBS groups

2.2.4 肾脏肿胀指数、双肾细菌承载量及小鼠血清中 IL-6、KC 表达水平 在肾脏的脓肿程度和细菌承载量方面, Minirin 组和 PBS 组比较, 差异无统

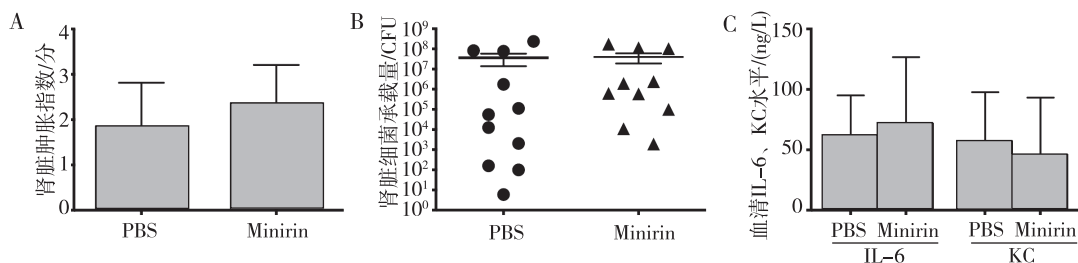
计学意义 ($P = 0.22, P = 0.22$), 见图 5A 和图 5B。小鼠血清中 IL-6、KC 的表达水平进行比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.81, P = 0.31$), 见图 5C。



注：(1)为 PBS 组小鼠无损伤骨影像学图片，(2)为 Minirin 组损伤骨影像学图片；
A 为前掌，B 为肩关节，C 为髋关节，D 为膝关节，E 为后脚掌；箭头为骨损伤处。

图 4 Minirin 组和 PBS 组小鼠的关节影像学表现

Fig. 4 The joint imaging findings of mice in Minirin and PBS groups



注：A 为肾脏肿胀指数，B 为肾脏细菌承载量，C 为小鼠血清中 IL-6、KC 水平。

图 5 Minirin 组和 PBS 组小鼠肾脏肿胀指数、肾脏细菌承载量及小鼠血清中 IL-6、KC 水平

Fig. 5 The kidney swelling index, kidney bacterial load and the levels of serum

IL-6 and KC in Minirin and PBS groups

3 讨论

感染性关节炎主要由细菌感染引起，常累及一个或多个关节，以膝关节和髋关节最为常见^[13]。因病情进展迅速、死亡率高、愈后差，被认为是最危险的关节疾病之一^[14]。其发病机制涉及到固有免疫、获得免疫系统的启动和促炎症因子的激活，最终因一系列复杂的炎症反应导致受感染关节骨损伤及骨质破坏^[15]，如果不予及时治疗，数日内将会导致关节的不可逆损伤。

感染性关节炎发病机制的关键是细菌侵入关节，而金黄色葡萄球菌作为最常见的病原菌^[16]，通过血源性传播到达关节滑膜是其主要的致病途径^[17]。金黄色葡萄球菌的致病力与其产生的凝固酶和毒力因子有关。vWbp 一方面可激活凝血酶原，将纤维蛋白原裂解成纤维蛋白，将菌体包裹其中利于抵抗宿主免疫系统的清除^[18]；另一方面，vWbp 通过与 VWF 的结合，帮助金黄色葡萄球菌粘附于血管内皮细胞^[19]，从而有助于细菌侵入组织。之前有研究显示敲除 vWbp 基因后将会降低金黄色葡萄球菌的致病力^[20]，本实验室近期的实

验结果也证明,对比野生型金黄色葡萄球菌,敲除 vWbp 的菌株对关节炎的致病能力有明显下降,进一步发现 vWbp 与 VWF 的结合更是导致感染性关节炎的关键(此部分数据暂未发表)。

因此本文通过 DDAVP 能够增加体内 VWF 的释放,以改善机体凝血功能为切入点来研究机体 VWF 增高后金黄色葡萄球菌毒力因子对感染性关节炎的影响,对于临床的治疗和预后具有一定的指导价值。DDAVP 是对天然精氨酸加压素的化学结构进行修饰后人工合成的类似物,它具有类似的生理功能,即能够促进机体血液中的 VWF 的释放。VWF 近年被发现是多种炎症疾病的新的炎症标志物,炎症时由血管上皮细胞迅速释放,它能够直接与白细胞结合或通过募集血小板而使白细胞聚集,从而进一步使炎症反应加重^[21]。基于此,机体内的 VWF 是否是影响感染性关节炎的主要关键因素,以及若在机体内 VWF 相对较高的前提下,关节炎的发生率是否会相应增高是本次研究的目的。在本研究中,相较于普通小鼠,VWF 基因敲除小鼠体质量减轻明显较少,关节炎的发生频率和严重程度都明显降低。说明 VWF 参与了感染性关节炎的发生发展。那若通过给予小鼠 DDAVP 增加其体内 VWF 含量,是否会使关节炎的发生率增加、骨质破坏程度加重?在第二阶段实验中,小鼠接受 DDAVP 预处理后,无论在关节炎的发生发展,还是骨质损伤和体内促炎症因子的表达水平上均无明显差异,但是可以看出 Minirin 组在体质量下降率、死亡率及关节的损伤程度上比 PBS 组要高。说明在感染性关节炎时,病情发生发展可能与当时体内 VWF 的浓度在一定的程度上有相关性,这可能与小鼠血浆中 VWF 与金黄色葡萄球菌分泌的 vWbp 结合受体内复杂环境所限制,亦或是体内 VWF 的本底表达量已足够有关。

综上,VWF 是影响感染性关节炎的因素之一,且在一定程度上 VWF 与 vWbp 的结合对感染性关节炎的发生发展具有一定的影响,但关节炎的病情牵涉到复杂的病理发展过程,因此,要想寻找抗感染治疗的新的可行方向,还需要对其致病的机制和治疗方案进行更深入的研究。

4 参考文献

[1] 糜琛蓉,倪语星,唐毅,等. 2010 - 2014 年医院金黄色葡萄球菌感染的流行病学研究与耐消毒剂分析[J].

中华医院感染学杂志,2016,26(11):2445.
[2] 覃禹,毛晓丽. 感染性关节炎的病原学特点及抗菌药物治疗分析[J]. 广西医学,2019,41(16):2136 - 2138.
[3] ATIQ F, MAUSER-BUNSCHOTEN E P, EIKENBOOM J, et al. Sports participation and physical activity in patients with von Willebrand disease [J]. Haemophilia, 2019, 25(1):101 - 108
[4] BERNTORP E. Replacement therapy during surgery in von Willebrand disease needs personalization[J]. Haemophilia, 2018, 24(3):338 - 340.
[5] HEIJDR A J M, CNOSEN M H, LEEBEEK F W G. Current and emerging options for the management of inherited von Willebrand disease [J]. Drugs, 2017, 77: 1531 - 1547.
[6] NA M, JAENEBOORN A, ALI A, et al. Deficiency of the complement component 3 but not factor B aggravates *Staphylococcus aureus* septic arthritis in mice [J]. Infection and Immunity, 2016, 84(4):930 - 939
[7] LAURENS L, MARIJKE P, JORIEN C, et al. Shear-resistant binding to von willebrand factor allows *staphylococcus lugdunensis* to adhere to the cardiac valves and initiate endocarditis[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2016, 213(7):1148 - 1156
[8] JIN T, MOHAMMAD M, HU Z, et al. A novel mouse model for septic arthritis induced by *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Scientific Reports, 2019, 9(1):16868
[9] MOHAMMAD M, NA M, WELIN A, et al. RAGE deficiency impairs bacterial clearance in murine staphylococcal sepsis, but has no significant impact on staphylococcal septic arthritis [J]. PLoS ONE, 2016, 11(12):e0167287.
[10] LEEBEEK F W G, FERDOWS A. How I manage severe von willebrand disease[J]. British Journal of Haematology 2019, 187(4):418 - 430.
[11] FEI Y, WANG W, KWIECINSKI J, et al. The combination of a tumor necrosis factor inhibitor and antibiotic alleviates staphylococcal arthritis and sepsis in mice[J]. J Infect Dis, 2011, 204(3):348 - 357.
[12] ALI A, WELIN A, SCHWARZE J C, et al. CTLA4 immunoglobulin but not anti-tumor necrosis factor therapy promotes staphylococcal septic arthritis in mice[J]. J Infect Dis, 2015, 212:1308 - 1316.
[13] FATIMA F, FEI Y, ALI A, et al. Radiological features of experimental staphylococcal septic arthritis by micro computed tomography scan [J]. PLoS ONE, 2017, 12(2):e0171222.
[14] NA M, JARNEBOORN A, ALI A, et al. Deficiency of the complement component 3 but not factor B aggravates *Staphylococcus aureus* septic arthritis in mice[J]. Infect Immun, 2016, 84:930 - 939.

(下转第 407 页)

- veloping country: a retrospective study [J]. *Diagn Cytopathol*, 2019, 47 (6) : 571 – 578.
- [13] 胡春阳, 殷国田, 余悦欣. 不同年龄大鼠急性心肌梗死后早期胶原纤维变化与心功能的关系 [J]. *广东医学*, 2017, 38 (Sup2) : 13 – 16.
- [14] FIUZA F P, SILVA K D A, PESSOA R A, et al. Age-related changes in neurochemical components and retinal projections of rat intergeniculate leaflet [J]. *AGE*, 2016, 38 (4) : 1 – 9.
- [15] HA B J, LEE G Y, CHO H, et al. Age- and sex-dependence of five major elements in the development of human scalp hair [J]. *Biomater Res*, 2019, 23 : 29.
- [16] 张海霞, 李林, 张昆亚, 等. 兔眼角膜生物力学特性的年龄相关性 [J]. *医用生物力学*, 2014, 29 (3) : 271 – 275.
- [17] MUNOZ M J, BEA J A, RODRÍGUEZ J F, et al. An experimental study of the mouse skin behaviour: damage and inelastic aspects [J]. *Journal of Biomechanics*, 2008, 41 (1) : 93 – 99.
- [18] TONGE T K, MURIENNE B J, COUDRILLIER B. Minimal preconditioning effects observed for inflation tests of planar tissues [J]. *J Biomech Eng*, 2013, 135 (11) : 114502 – 114516.
- [19] JOR J W Y, NASH M P, NIELSEN P M F, et al. Estimating material parameters of a structurally based constitutive relation for skin mechanics [J]. *Biomechanics & Modeling in Mechanobiology*, 2011, 10 (5) : 767 – 778.
- [20] OTTENIO M, TRAN D, ANNAIDH A N, et al. Strain rate and anisotropy effects on the tensile failure characteristics of human skin [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2015, 41 : 241 – 250.
- [21] GAMBOROTTA L, MASSABO R, MORBIDUCCI R, et al. *In vivo* experimental testing and model identification of human scalp skin [J]. *Journal of Biomechanics*, 2005, 38 (11) : 2237 – 2247.
- [22] HENSLEY S, CHRISTENSEN M, SMALL S, et al. Digital image correlation technique for strain measurement in a variety of biomechanical test models [J]. *Acta Bioeng Biomech*, 2017, 19 (3) : 187 – 195.
- (2020-01-23 收稿, 2020-03-26 修回)
中文编辑: 文箫颖; 英文编辑: 丁廷森

(上接第 391 页)

- [22] LIN J L J, NAKAGAWA A, SKEEN-GAAR R, et al. Oxidative stress impairs cell death by repressing the nuclease activity of mitochondrial endonuclease G [J]. *Cell Reports*, 2016, 2 (16) : 279 – 287.
- [23] GALLUZZI L, KEPP O, TROJEL-HANSEN C, et al. Non-apoptotic functions of apoptosis-regulatory proteins [J]. *Embo Reports*, 2012, 13 (4) : 322 – 330.
- [24] 马丽焱. 线粒体膜间隙蛋白在细胞凋亡中的作用 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2004, 1 (2004) : 32 – 36.
- [25] 韩学超, 徐菁蔓, 徐森, 等. 线粒体通透性转换孔在天麻素抗心肌细胞氧化应激损伤中的作用 [J]. *南方医科大学学报*, 38 (11) : 36 – 41.
- [26] 张会芳. 丁基苯酚对慢性脑缺血老龄大鼠脑组织 TR-PM2 和 EndoG 的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2011.
- (2020-01-12 收稿, 2020-03-30 修回)
中文编辑: 文箫颖; 英文编辑: 张启芳

(上接第 401 页)

- [15] MOHAMMAD M, NGUYEN M, ENGDAHL C, et al. The YIN and YANG of lipoproteins in developing and preventing infectious arthritis by *Staphylococcus aureus* [J]. *PLoS Pathogens*, 2019, 15 (6) : e1007877.
- [16] WANG, TAMBYAH. Septic arthritis in immunocompetent and immunosuppressed hosts [J]. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2015, 29 (2) : 275 – 289.
- [17] MATHEWS C, WESTON V, JONES A, et al. Bacterial septic arthritis in adults [J]. *The Lancet*, 2010, 375 (9717) : 846 – 855.
- [18] SINGH V, PHUKAN UJ. Interaction of host and *Staphylococcus aureus* protease-system regulates virulence and pathogenicity [J]. *Medical Microbiology and Immunology*, 2019, 208 (5) : 585 – 607.
- [19] CLAES J, LIESENBOGHES L, PEETERMANS M, et al. Clumping factor A, von Willebrand factor-binding protein and von Willebrand factor anchor *Staphylococcus aureus* to the vessel wall [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15 (5) : 1009 – 1019.
- [20] CLEAS J, VANASSCHE T, PEETERMANS M, et al. Adhesion of *Staphylococcus aureus* to the vessel wall under flow is mediated by von Willebrand factor binding protein [J]. *Blood*, 2014, 124 (10) : 1669 – 1676.
- [21] KAWECKI C, LENTING P J, DENIS C V. Von Willebrand Factor and Inflammation [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2017, 15 (7) : 1285 – 1294.
- (2020-01-08 收稿, 2020-03-18 修回)
中文编辑: 文箫颖; 英文编辑: 乐 萍