



新乡医学院2023年学术活动月优秀成果展示

姓名：申凤鸽 院系：基础医学院人体解剖学与组织胚胎学系

申凤鸽，博士，副教授，硕士研究生导师。2016年7月入职新乡医学院基础医学院人体解剖学与组织胚胎学系。主要从事人体解剖学教学工作，中国解剖学会会员。研究方向为中药单体化合物的新型药理作用，主要聚焦于抗金黄色葡萄球菌和非小细胞肺癌中药单体化合物的分子机制。近年来，主持国家自然科学基金1项，以第一作者发表SCI论文6篇。



项目介绍

项目名称：甘草查尔酮A调节中性粒细胞胞外陷阱清除金黄色葡萄球菌的作用机制研究

项目来源：国家自然科学基金青年项目

项目编号：31802245

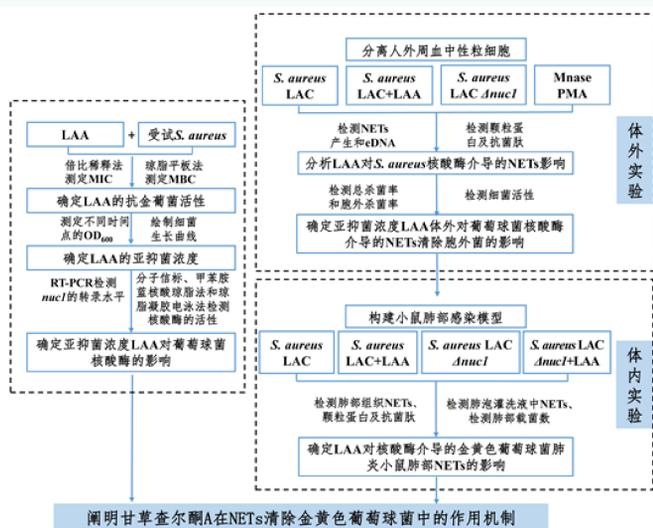
项目摘要：耐甲氧西林金黄色葡萄球菌是侵袭性肺部感染的重要原因，极易造成肺损伤。金黄色葡萄球菌产生的多种毒力因子（如SPA、Sbi、脱氧核糖核酸酶等）有助于菌体侵袭宿主后在宿主中有效定植并逃避宿主的天然免疫防卫。在金黄色葡萄球菌感染中，调节胞外陷阱（ET）形成和抑制NLRP3炎性小体激活已成为一种潜在的抗菌和抗感染策略。甘草的药理作用广且毒副作用小，主要成分为甘草查耳酮A（LAA），是极具开发潜力的小分子药物。本项目构建金黄色葡萄球菌感染的细胞和动物模型，系统研究LAA调节NETs清除金黄色葡萄球菌和抗感染的作用机制。

项目研究内容与技术路线

研究内容

- （一）甘草查尔酮A对葡萄球菌核酸酶的影响；
- （二）甘草查尔酮A对核酸酶介导的NETs降解的调节作用研究；
- （三）甘草查尔酮A对核酸酶介导的肺炎小鼠肺部NETs降解的影响；

技术路线



研究进展及已取得的研究结果

Table 1. MIC and MBC of Lincosamide A and LAA of various antibiotics for 13 strains of *S. aureus*.

Strain	LAA			Lincosamide A			Clindamycin			Vancomycin		
	MIC	MBC	Zone	MIC	MBC	Zone	MIC	MBC	Zone	MIC	MBC	Zone
ATCC25922	4	8	16	4	8	16	4	8	16	4	8	16
ATCC29521	4	8	16	4	8	16	4	8	16	4	8	16
ATCC29522	4	8	16	4	8	16	4	8	16	4	8	16
ATCC29523	4	8	16	4	8	16	4	8	16	4	8	16
ATCC29524	4	8	16	4	8	16	4	8	16	4	8	16
ATCC29525	4	8	16	4	8	16	4	8	16	4	8	16
ATCC29526	4	8	16	4	8	16	4	8	16	4	8	16
ATCC29527	4	8	16	4	8	16	4	8	16	4	8	16
ATCC29528	4	8	16	4	8	16	4	8	16	4	8	16
ATCC29529	4	8	16	4	8	16	4	8	16	4	8	16
ATCC29530	4	8	16	4	8	16	4	8	16	4	8	16
ATCC29531	4	8	16	4	8	16	4	8	16	4	8	16
ATCC29532	4	8	16	4	8	16	4	8	16	4	8	16

Table 2. The docking results in 9 clusters with the energies and RMSD.

Pose	Affinity	RMSD (h)	RMSD (sb.)
1	-7.23	0	0
2	-7.3	2.161	7.459
3	-7.1	1.888	2.799
4	-7	2.149	7.658
5	-6.9	1.923	7.416
6	-6.6	2.026	3.25
7	-6.3	2.1	2.766
8	-6.2	2.761	3.51
9	-6.2	3.867	7.312

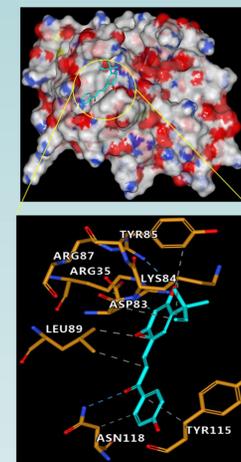
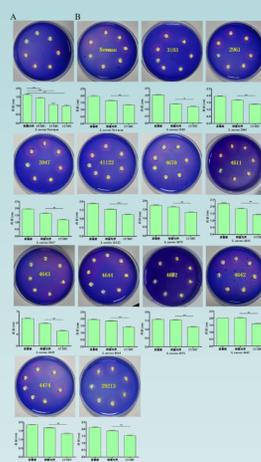


Fig. 2. LAA inhibits *S. aureus* nuclease. Fig. 3. LAA binding assay for MNase and docking studies..

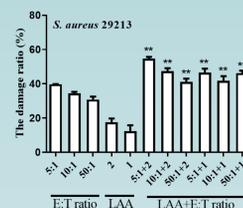


Fig. 4. LAA enhanced the phagocyte bactericidal effect against *S. aureus*.

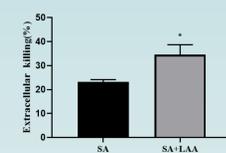


Fig. 6. LAA strengthened the extracellular killing of *S. aureus* by ETs.

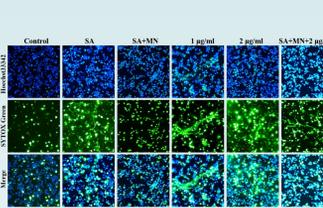


Fig. 5. LAA strengthened the MET production.

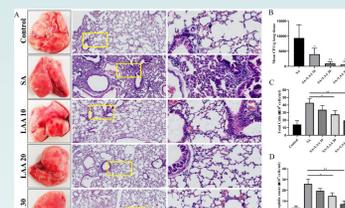


Fig. 7. Effects of LAA on *S. aureus*-induced mouse pneumonia.

结论或项目创新点

本项目研究发现：LAA对临床分离株有很强的抑制作用，而这些菌株对常用抗生素却有不同程度的耐药，因此，LAA是非常有价值的抗金黄色葡萄球菌感染的候选药物。LAA能直接与金黄色葡萄球菌核酸酶结合抑制核酸酶活性，增强METs的产生及胞外金黄色葡萄球菌的杀伤活性，提示LAA可能通过抑制金黄色葡萄球菌核酸酶的活性增强METs对金黄色葡萄球菌的捕杀。LAA降低金黄色葡萄球菌肺炎小鼠的病理学损伤及肺组织的载菌数和肺泡灌洗液中总细胞数和中性粒细胞数，及小鼠血清和肺泡灌洗液中炎症因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的水平，起到保护金黄色葡萄球菌肺炎的作用，这与LAA抑制NLRP3炎性小体、MAPK及NF- κ B信号通路有关。此外，LAA还能抑制金黄色葡萄球菌免疫抑制蛋白SPA和Sbi介导的NLRP3炎性小体的活化，及Sbi介导的NF- κ B信号通路活化和细胞凋亡。

本项目从金黄色葡萄球菌毒力因子出发，研究以核酸酶、SPA和Sbi为靶标的小分子药物的作用机制，为LAA作为免疫增强剂抗金黄色葡萄球菌感染的治疗方向提供新思路。

取得的研究成果

发表论文：

1. Eur J Pharmacol. 2020 Nov 5; 886:173550. (中科院三区, IF: 4.432)
2. Front Microbiol. 2020 Sep 18; 11:538572. (中科院二区, IF: 5.64)

主持项目：

- 1.国家自然科学基金青年项目 (31802245)