

· 论 著 · DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 15. 006

## 孤儿核受体 NR4A1 通过 NF- $\kappa$ B/COX-2 对氧化应激诱导的血栓形成的保护作用及机制研究\*

钟华平<sup>1</sup>, 李 林<sup>2</sup>, 谢家和<sup>3△</sup>

赣南医学院第一附属医院: 1. 心脏 ICU; 2. 血液科; 3. 心内科, 江西赣州 341000

**摘要:**目的 分析孤儿核受体 NR4A1 对氧化应激诱导的血栓形成的保护作用及机制。方法 选取健康 SD 大鼠 30 只, 随机分为对照组、模型组和 NR4A1 组, 每组 10 只。用 FeCl<sub>3</sub> 构建颈动脉血栓大鼠模型, 用 NR4A1 激动剂促进大鼠 NR4A1 的表达。称取 3 组小鼠的血栓重量; 采用苏木精-伊红染色观察颈动脉组织切片的血栓形成情况; 采用蛋白质印迹法检测核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)/环氧合酶-2(COX-2) 信号轴相关蛋白表达水平; 采用硝酸还原酶法检测 NO 水平; 采用酶联免疫吸附试验(ELISA) 法检测内皮素-1(ET-1)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1) 水平; 采用放射免疫分析法测定血栓素(TXB) B<sub>2</sub>、6-酮-前列腺素 F<sub>1</sub> $\alpha$ (6-keto-PGF<sub>1</sub> $\alpha$ ) 水平。结果 对照组未形成血栓, NR4A1 组大鼠血栓重量明显低于模型组, 3 组比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。模型组与 NR4A1 组大鼠颈动脉组织 NR4A1 蛋白表达水平均低于对照组, 且模型组低于 NR4A1 组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 模型组与 NR4A1 组大鼠颈动脉组织 p-NF- $\kappa$ B p65 及 COX-2 蛋白表达水平均高于对照组, 且模型组高于 NR4A1 组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。模型组、NR4A1 组大鼠血清 NO、eNOS、6-keto-PGF<sub>1</sub> $\alpha$  水平及 NO/ET-1 均低于对照组, 且模型组均低于 NR4A1 组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 模型组、NR4A1 组大鼠血清 ET-1、PAI-1、TXB<sub>2</sub> 水平及 TXB<sub>2</sub>/6-keto-PGF<sub>1</sub> $\alpha$  均高于对照组, 且模型组均高于 NR4A1 组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 NR4A1 对 NF- $\kappa$ B/COX-2 信号通路相关蛋白表达具有负向调控作用, 进而减轻大鼠深静脉血栓模型中的血栓和炎症。

**关键词:** NR4A1; NF- $\kappa$ B/COX-2; 氧化应激; 血栓

中图分类号: R543

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)15-2166-04

### Protective effects of orphan nuclear receptors NR4A1 on oxidative stress-induced thrombosis via NF- $\kappa$ B/COX-2 and mechanism studies\*

ZHONG Huaping<sup>1</sup>, LI Lin<sup>2</sup>, XIE Jiahe<sup>3△</sup>

1. Cardiac ICU; 2. Department of Hematology; 3. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou, Jiangxi 341000, China.

**Abstract: Objective** To analyze the protective effect and mechanism of orphan nuclear receptor NR4A1 on oxidative stress-induced thrombosis. **Methods** Thirty healthy SD rats were selected and randomly divided into control, model and NR4A1 groups, with 10 rats in each group. The rat model of carotid artery thrombosis was established with FeCl<sub>3</sub>, and NR4A1 agonist was used to promote the expression of NR4A1 in rats. The thrombi of the mice in 3 groups were weighed. Carotid artery thrombosis was observed by HE staining in pathological sections. Western blotting was adopted to detected nuclear factors- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) /COX-2 signal axis related protein expression level. Nitric oxide reductase method was used to detect the level of NO. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect the levels of endothelin 1 (ET-1), endothelial nitric oxide synthase (eNOS), and plasmin activator inhibitor-1 (PAI-1). Radioimmunoassay was employed for the determination of thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) and 6-keto prostaglandin F<sub>1</sub> $\alpha$  (6-keto-prostaglandin F<sub>1</sub> $\alpha$ , 6-keto-PGF<sub>1</sub> $\alpha$ ) level. **Results** The control group did not form thrombus, and the weight of thrombus in NR4A1 group was significantly lower than that in the model group, with a stastically significant difference ( $P < 0.05$ ). The expression level of NR4A1 protein in the carotid tissue of the model group and NR4A1 group was lower than that of the control group, and the model group was lower than the NR4A1 group, and the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). The expression levels of p-NF- $\kappa$ B p65 and COX-2 protein in the carotid artery tissue of the model group and NR4A1 group were higher than those of the control group, and

\* 基金项目: 江西省卫生健康委员会科技计划项目(202130655); 江西省赣州市指导性科技计划项目(GZ2020ZSF031)。

作者简介: 钟华平, 男, 主治医师, 主要从事临床医学方面的研究。△ 通信作者, E-mail: xiejiahezg@126.com。

the model group was higher than the NR4A1 group, and the differences had statistical significance ( $P < 0.05$ ). Serum levels of NO, eNOS, 6-keto-PGF $1\alpha$  and NO/ET-1 in the model group and the NR4A1 group were lower than those in the control group, and the model group was lower than the NR4A1 group, with statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). Serum levels of ET-1, PAI-1, TXB2 and TXB2/6-keto-PGF $1\alpha$  in the model group and the NR4A1 group were higher than those in the control group, and the model group was higher than the NR4A1 group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** NR4A1 negatively regulates the expression of NF- $\kappa$ B/COX-2 signaling pathway related proteins, which in turn attenuates thrombosis and inflammation in the rat model of deep vein thrombosis.

**Key words:** orphan nuclear receptor; NR4A1; NF- $\kappa$ B/COX-2; oxidative stress; thrombus

血栓性疾病近年来因其发病率高居各大疾病之首而受到重视,已成为全球疾病负担和人口死亡的重要原因,严重威胁人类健康<sup>[1]</sup>。孤儿核受体 NR4A1 是一种即刻早期基因,参与体内多个病理生理过程。NR4A1 可通过影响血栓调节蛋白及 ET-1 的表达抑制血栓形成<sup>[2]</sup>。然而,仍不能完全解释 NR4A1 参与调节血栓形成的确切机制。核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) 信号通路是经典的炎症信号通路,有研究报道利伐沙班等药物通过 NF- $\kappa$ B 进而抑制血栓形成<sup>[3]</sup>,但其是否参与由 NR4A1 调控的血栓形成,国内外相关研究较少见。目前血栓形成病因较多,其中氧化应激是重要的病因之一。本研究拟研究 NR4A1 对氧化应激诱导的血栓形成的保护作用及其是否通过调节 NF- $\kappa$ B/环氧化酶-2(COX-2)信号轴从而调节血栓形成经典下游分子 NO/内皮素-1(ET-1)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)、血栓素(TX)A<sub>2</sub>/前列环素(PGI<sub>2</sub>)的表达。

## 1 材料与方 法

**1.1 实验动物** 选取健康 SD 大鼠 30 只,雌雄各半,每只体质量 200~240 g。适应性饲养 1 周后,随机分为对照组、模型组和 NR4A1 组,每组 10 只。本实验通过赣南医学院实验动物伦理委员会批准,审批号:2022109。

**1.2 试剂与仪器** 壳孢菌素 B(Csn-B)、3%戊巴比妥钠、4%多聚甲醛(美国 Sigma 公司);PBS 缓冲液(HyClone 公司);无水三氯化铁(FeCl<sub>3</sub>)试剂(阿拉丁试剂有限公司);硝酸还原酶试剂盒(北京索莱宝科技有限公司);放射免疫分析试剂盒(北京科美生物技术有限公司);酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(大连 TaKaRa 公司);电子分析天平(美国 Thermo 公司);病理切片扫描仪(Hamamatsu 公司)。

### 1.3 方 法

**1.3.1 颈动脉血栓模型制备** NR4A1 组大鼠灌胃给予 10 mg/kg PBS 溶解的 Csn-B,对照组、模型组大鼠灌胃给予等量 PBS。给药 1 周后,腹腔注射 3%戊巴比妥钠(2 mL/kg)麻醉大鼠,取仰卧位固定,分离两侧颈总动脉,右侧颈总动脉备采血用,分离左侧颈总动脉长度 3 cm,下置小片塑料薄膜(4 cm×2 cm),保护血管周围组织。模型组、NR4A1 组用完全浸透 50% FeCl<sub>3</sub> 溶液的滤纸条(2 cm×1 cm)环敷于左侧

颈总动脉段上,对照组敷生理盐水滤纸条,30 min 后去除滤纸条,去除滤纸条后 30 min,从右侧颈总动脉插管取血 4 mL,4 °C 3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,于-20 °C 保存备用。

**1.3.2 测定血栓重量** 取血后迅速剪下左侧颈总动脉血栓部位血管段,用滤纸吸干表面血液,用电子分析天平称取血栓湿重。

**1.3.3 观察病理情况** 左侧颈总动脉血栓部位血管段称重后,浸泡于 4%多聚甲醛中固定,用于苏木精-伊红(HE)染色,并使用病理切片扫描仪对切片进行扫描。

**1.3.4 测定血清部分指标水平** 采用硝酸还原酶法检测 NO 水平,ELISA 法检测 ET-1、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、PAI-1 的水平,用放射免疫分析法测定 TXA<sub>2</sub>、前列环素(PGI<sub>2</sub>)的稳定代谢产物 TXB<sub>2</sub>、6-酮-前列腺素 F<sub>1</sub> $\alpha$ (6-keto-PGF $1\alpha$ )水平。以上检测均按照试剂盒使用说明书进行操作。

**1.3.5 测定大鼠颈动脉组织蛋白表达水平** 取大鼠左侧颈动脉组织剪碎,加入 RIPA 蛋白裂解液,提取总蛋白。BCA 法测定蛋白浓度,得出样品总浓度后进行上样、电泳、转膜、封闭。加入 Toll 样受体 4(TLR4)、髓样分化蛋白抗原(MyD88)、NF- $\kappa$ B 一抗(稀释浓度均为 1:1 000)4 °C 孵育过夜;清洗,加入二抗(稀释浓度 1:3 000)孵育。按照电化学发光试剂盒说明书进行显色,采用凝胶成像系统扫描图像测定条带灰度值,以 GAPDH 为内参蛋白,计算 NR4A1、NF- $\kappa$ B、COX-2 蛋白的相对表达量。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 各组大鼠血栓重量比较** 对照组未形成血栓 [(0.00±0.00) mg],NR4A1 组大鼠血栓重量为 (4.96±1.42) mg,明显低于模型组的 (8.74±2.36) mg,差异有统计学意义 ( $F = 75.875, P < 0.05$ )。

**2.2 各组大鼠颈动脉病理情况** 对照组血管结构完整,内皮细胞未见增生或脱落,管腔内无明显血栓形成,管壁均匀。而模型组血管管腔内存在大面积的连

续血栓,几乎完全阻断血管,镜下见血管壁变薄,结构不清晰。与模型组相比,NR4A1 组血栓形成明显减少,镜下见血管壁各层结构较模型组清晰。

**2.3 各组大鼠颈动脉组织 NR4A1、p-NF-κB p65、COX-2 蛋白表达水平比较** 模型组与 NR4A1 组大鼠颈动脉组织 NR4A1 蛋白表达水平均低于对照组 ( $P < 0.05$ ),且模型组低于 NR4A1 组 ( $P < 0.05$ );模型组与 NR4A1 组大鼠颈动脉组织 p-NF-κB p65、COX-2 蛋白表达水平均高于对照组 ( $P < 0.05$ ),且模型组均高于 NR4A1 组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**表 1 各组大鼠颈动脉组织蛋白表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	NR4A1	p-NF-κB p65	COX-2
对照组	10	1.49 ± 0.06	0.74 ± 0.05	0.41 ± 0.02
模型组	10	0.93 ± 0.08 <sup>a</sup>	1.64 ± 0.27 <sup>a</sup>	1.27 ± 0.18 <sup>a</sup>
NR4A1 组	10	1.25 ± 0.04 <sup>ab</sup>	0.91 ± 0.16 <sup>ab</sup>	0.63 ± 0.12 <sup>ab</sup>
F		214.148	67.776	122.464
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与模型组相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.4 各组大鼠血清部分指标水平比较** 模型组、

**表 2 各组大鼠血清部分指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	NO ( $\mu\text{mol/L}$ )	eNOS (U/L)	ET-1 (pg/mL)	NO/ET-1	PAI-1 (AU/mL)	TXB2 (ng/L)	6-keto-PGF1 $\alpha$ (ng/L)	TXB2/6-keto- PGF1 $\alpha$
对照组	10	36.07 ± 4.29	32.27 ± 4.06	74.83 ± 14.81	0.50 ± 0.11	0.76 ± 0.08	287.88 ± 73.13	92.94 ± 24.05	3.29 ± 1.16
模型组	10	25.92 ± 2.78 <sup>a</sup>	24.18 ± 2.12 <sup>a</sup>	115.16 ± 21.92 <sup>a</sup>	0.23 ± 0.06 <sup>a</sup>	1.12 ± 0.05 <sup>a</sup>	463.71 ± 104.25 <sup>a</sup>	45.06 ± 13.70 <sup>a</sup>	10.87 ± 2.79 <sup>a</sup>
NR4A1 组	10	30.65 ± 3.16 <sup>ab</sup>	28.52 ± 1.74 <sup>ab</sup>	88.14 ± 18.94 <sup>b</sup>	0.36 ± 0.09 <sup>ab</sup>	0.87 ± 0.04 <sup>ab</sup>	372.13 ± 82.61 <sup>ab</sup>	69.01 ± 15.96 <sup>ab</sup>	5.53 ± 1.23 <sup>ab</sup>
F		21.425	20.47	11.965	23.581	96.525	10.069	16.84	42.744
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

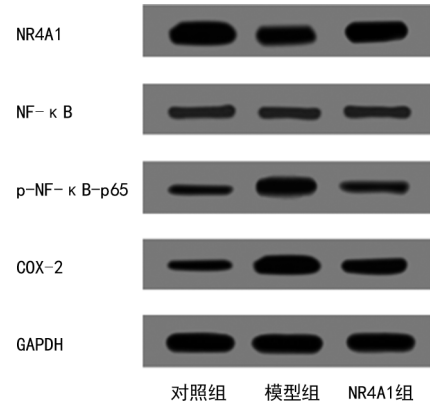
注:与对照组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与模型组相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**3 讨 论**

血栓形成可引起血栓栓塞性疾病,其致死率、致残率较高,而且发病率逐年增加,对人类健康造成极大损害。故寻找抗血栓治疗的潜在靶点具有重要意义。本研究用 FeCl<sub>3</sub> 构建颈动脉血栓大鼠模型,通过腹腔注射 NR4A1 激动剂促进大鼠 NR4A1 的表达,同时检测 NF-κB/COX-2 信号轴相关蛋白表达水平及 NO/ET-1、PAI-1、TXA2/PGI<sub>2</sub> 的表达,以期分析 NR4A1 对氧化应激诱导的血栓形成的保护作用机制。

NR4A1 广泛表达于各组织、器官。相关研究显示,NR4A1 主要参与细胞存活、凋亡、代谢、血管重塑和胆固醇合成等过程,具有调节葡萄糖代谢,调控血管新生,调节内皮细胞功能等作用<sup>[4-6]</sup>。NF-κB 作为炎症的关键转录因子,其激活可调节下游炎症介质 COX-2 水平。COX-2 为诱导型环氧化酶,在生理状态下不表达或低水平表达,出现炎症时其表达上调,通过催化产物前列腺素、TX、细胞间黏附分子等炎症介质参与血栓形成<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,NR4A1 组

NR4A1 组大鼠血清 NO、eNOS、6-keto-PGF1 $\alpha$  水平及 NO/ET-1 均低于对照组 ( $P < 0.05$ ),且模型组均低于 NR4A1 组 ( $P < 0.05$ );模型组、NR4A1 组大鼠血清 ET-1、PAI-1、TXB2 水平及 TXB2/6-keto-PGF1 $\alpha$  均高于对照组 ( $P < 0.05$ ),且模型组高于 NR4A1 组 ( $P < 0.05$ )。见表 2、图 1。



**图 1 各组大鼠颈动脉组织蛋白印迹图**

大鼠血栓重量明显低于模型组 ( $P < 0.05$ );模型组大鼠颈动脉组织 NR4A1 蛋白表达水平低于 NR4A1 组 ( $P < 0.05$ );模型组大鼠颈动脉组织 p-NF-κB p65 及 COX-2 蛋白均高于 NR4A1 组 ( $P < 0.05$ )。提示上调 NR4A1 水平,可抑制 NF-κB/COX-2 信号通路,进而改善颈动脉血栓大鼠模型中血栓情况。有研究发现,抑制 NF-κB 信号通路,可减轻大鼠深静脉血栓模型中的血栓和炎症<sup>[8]</sup>,与本研究结果一致。

NO 和 ET-1 均为血管内皮细胞合成、释放的血管活性因子,可反映血管内皮功能。NO/ET-1 比值的调节对血栓形成起着重要作用。eNOS 可通过释放 NO 来调节正常的血管张力及血栓阻力,维持内皮细胞的稳态。当血管内皮损伤时,会导致氧自由基生成增加,NO 分泌减少。PGI<sub>2</sub> 具有舒张血管,抑制血小板活化,抗血栓形成的作用,6-keto-PGF1 $\alpha$  可反映 PGI<sub>2</sub> 的水平;TXA<sub>2</sub> 具有强烈的促使血管收缩及活化血小板、促进血栓形成的作用,TXB<sub>2</sub> 可反映 TXA<sub>2</sub> 的水平;PGI<sub>2</sub> 和 TXA<sub>2</sub> 平衡失调与血栓形成密切相关<sup>[9]</sup>。PAI-1 在纤溶系统中起着决定性作用,能够调

节纤维蛋白溶解的过程,进而促进血栓形成并抑制血栓的降解和重塑<sup>[10]</sup>。本研究中,模型组、NR4A1 组大鼠血清 NO、eNOS、6-keto-PGF1 $\alpha$  水平及 NO/ET-1 均低于对照组( $P < 0.05$ ),且模型组均低于 NR4A1 组( $P < 0.05$ );模型组、NR4A1 组大鼠血清 ET-1、PAI-1、TXB2 水平及 TXB2/6-keto-PGF1 $\alpha$  均高于对照组( $P < 0.05$ ),且模型组均高于 NR4A1 组( $P < 0.05$ )。提示 NR4A1 可上调 NO、eNOS、6-keto-PGF1 $\alpha$  水平及 NO/ET-1,下调 ET-1、PAI-1、TXB2 水平及 TXB2/6-keto-PGF1 $\alpha$ ,进而减轻大鼠颈动脉血栓模型中的血栓和炎症。

综上所述,NR4A1 对 NF- $\kappa$ B/COX-2 信号通路相关蛋白表达具有负向调控作用,进而减轻大鼠深静脉血栓模型中的血栓和炎症,为临床血栓栓塞性疾病的治疗提供了新的思路和策略。

### 参考文献

[1] 魏安华,贡雪芃,李志勤,等. 选择性凝血因子 XIa 抑制剂防治血栓性疾病的临床研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022,31(17):1707-1711.  
 [2] NUS M, BASATEMUR G, GALAN M, et al. NR4A1 deletion in marginal zone b cells exacerbates atherosclerosis in mice-brief report[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020,40(11):2598-2604.  
 [3] 田坤,孟路阳,陈世伟. 利伐沙班对下肢动脉硬化闭塞症大鼠血管内皮功能及 p38MAPK/NF- $\kappa$ B 通路的影响[J].

中国药师,2018,21(05):757-760.

[4] MIAO L, YANG Y, LIU Y, et al. Glycerol kinase interacts with nuclear receptor NR4A1 and regulates glucose metabolism in the liver[J]. FASEB J, 2019,33(6):6736-6747.  
 [5] YE T, PENG J, LIU X, et al. Orphan nuclear receptor TR3/Nur77 differentially regulates the expression of integrins in angiogenesis[J]. Microvasc Res, 2019,122:22-33.  
 [6] LI P, BAI Y, ZHAO X, et al. NR4A1 contributes to high-fat associated endothelial dysfunction by promoting CaMKII-Parkin-mitophagy pathways[J]. Cell Stress Chaperones, 2018,23(4):749-761.  
 [7] 郭阆廷,石锦,陈曦,等. COX-2 靶向干扰对大鼠创伤性深静脉血栓形成的影响[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2022,19(1):11-14.  
 [8] 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- $\kappa$ B p50[J]. Inflammation, 2019,42(6):1925-1938.  
 [9] 董泉彬,唐燕华,王维雪,等. 心房颤动患者心房组织 FGF23/FGFR4 表达与心房纤维化的相关性[J]. 中华医学杂志, 2018,98(13):1003-1007.  
 [10] 李帅,金爱莲,刘青,等. Cys C、PAI-1 与急性心肌梗死的早期诊断及疾病严重程度的相关性分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022,14(11):1968-1971.

(收稿日期:2023-02-03 修回日期:2023-06-10)

(上接第 2165 页)

[11] LIU W, LIU S, LI P, et al. Retinitis pigmentosa: progress in molecular pathology and biotherapeutic strategies [J]. Int J Mol Sci, 2022,23(9):4883.  
 [12] BARIS A, BAYRAKTAR B. Identification of the mycobacterial strains isolated from clinical specimens using hsp65 PCR-RFLP method[J]. Sisli Etfal Hastan Tip Bul, 2020,54(3):364-370.  
 [13] 黄永红. 非结核分枝杆菌感染的实验诊断应用进展[J]. 实用医技杂志, 2013,20(1):44-46.  
 [14] PATEL R. MALDI-TOF MS for the diagnosis of infectious diseases[J]. Clin Chem, 2015,61(1):100-111.  
 [15] CROXATTO A, PROD' HOM G, GREUB G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology[J]. FEMS Microbiol Rev, 2012,36(2):380-407.  
 [16] RINDI L, PUGLISI V, FRANCONI I, et al. Rapid and accurate identification of nontuberculous mycobacteria directly from positive primary MGIT cultures by MALDI-TOF MS[J]. Microorganisms, 2022,10(7):1447.  
 [17] LI B, ZHU C, SUN L, et al. Performance evaluation and clinical validation of optimized nucleotide MALDI-TOF-

MS for mycobacterial identification[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022,12:1079184.

[18] BAGNARINO J, BARBARINI D, RUSSELLO G, et al. Mycobacterium chimaera identification using MALDI-TOF MS technology: a practical approach for the clinical microbiology laboratories[J]. Microorganisms, 2022,10(6):1184.  
 [19] PASTRONE L, CURTONI A, CRISCIONE G, et al. Evaluation of two different preparation protocols for MALDI-TOF MS nontuberculous mycobacteria identification from liquid and solid media[J]. Microorganisms, 2023,11(1):120.  
 [20] MOUSSA M, CAUVIN E, LE PIOUFFLE A, et al. A MALDI-TOF MS database for fast identification of Vibrio spp. potentially pathogenic to marine mollusks[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2021,105(6):2527-2539.  
 [21] HONNAVAR P, GHOSH A K, PAUL S, et al. Identification of malassezia species by MALDI-TOF MS after expansion of database[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2018,92(2):118-123.

(收稿日期:2022-12-20 修回日期:2023-06-10)