

[药 理]

槲皮素对 LPS 诱导小鼠 RAW264.7 细胞炎症的保护作用

任改艳， 张步有， 黄剑林*
(延安大学附属医院临床药学科, 陕西 延安 716000)

摘要: **目的** 研究槲皮素对脂多糖 (LPS) 诱导小鼠 RAW264.7 细胞炎症的保护作用。**方法** CCK-8 法检测细胞活力, Griess 法检测 NO 释放, RT-PCR 法检测 *TNF-α*、*IL-6*、*IL-1β*、*iNOS*、*COX-2*、*MCP-1*、*TLR2*、*TLR4*、*MyD88* mRNA 表达, Western blot 法检测 iNOS、COX-2、TLR4、IκBα、p-IκBα、p-NF-κB p65 蛋白表达。**结果** 不同浓度 (0~50 μmol/L) 槲皮素对细胞活力无明显影响 ($P>0.05$)。与 LPS 组比较, 槲皮素组 (25、50 μmol/L) 显著抑制 NO 释放 ($P<0.05$); 槲皮素组 (5、15、25 μmol/L) 显著降低 *TNF-α*、*IL-6*、*IL-1β*、*iNOS*、*COX-2*、*MCP-1*、*TLR4*、*MyD88* mRNA 表达和 iNOS、COX-2 蛋白表达 ($P<0.05$, $P<0.01$), 并呈浓度依赖性; 槲皮素组 (25 μmol/L) 显著下调 TLR4、p-IκBα、p-NF-κB p65 蛋白表达 ($P<0.05$), 显著上调 IκBα 蛋白表达 ($P<0.05$)。**结论** 槲皮素可抑制 LPS 诱导小鼠 RAW264.7 细胞炎症, 其机制可能与调节 TLR4/NF-κB 信号通路有关。

关键词: 槲皮素; LPS; RAW264.7 细胞; 炎症
中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)08-1795-05
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.08.009

Protective effects of quercetin on the inflammation of mice RAW264.7 cells induced by LPS

REN Gai-yan, ZHANG Bu-you, HUANG Jian-lin*
(Department of Clinical Pharmacy, the Hospital Affiliated to Yan'an University, Yan'an 716000, China)

ABSTRACT: AIM To study the protective effects of quercetin on inflammation of mice RAW264.7 cells induced by lipopolysaccharide (LPS). **METHODS** Cell viability was detected by CCK-8 method, NO release was detected by Griess method, *TNF-α*, *IL-6*, *IL-1β*, *iNOS*, *COX-2*, *MCP-1*, *TLR2*, *TLR4* and *MyD88* mRNA expressions were detected by RT-PCR, iNOS, COX-2, TLR4, IκBα, p-IκBα and p-NF-κB p65 protein expressions were detected by Western blot. **RESULTS** Different concentrations (0–50 μmol/L) of quercetin demonstrated no obvious effects on cell activity ($P>0.05$). Compared with LPS group, quercetin groups (25, 50 μmol/L) shared significantly inhibited NO release ($P<0.05$); quercetin groups (5, 15, 25 μmol/L) displayed markedly decreased *TNF-α*, *IL-6*, *IL-1β*, *iNOS*, *COX-2*, *MCP-1*, *TLR4* and *MyD88* mRNA expressions, and iNOS and COX-2 protein expressions ($P<0.05$, $P<0.01$) in a concentration-dependent manner; quercetin group (25 μmol/L) demonstrated obviously down-regulated TLR4, p-IκBα and p-NF-κB p65 protein expressions ($P<0.05$), and obviously up-regulated IκBα protein expression ($P<0.05$). **CONCLUSION** Quercetin can inhibit the inflammation of mice RAW264.7 cells induced by LPS, whose mechanism may contribute to the regulation of TLR4/NF-κB signaling pathway.

KEY WORDS: quercetin; LPS; RAW264.7 cells; inflammation

炎症是一种非常重要的基本病理过程, 通常伴随着多种疾病的发生发展, 有时会加重疾病进程, 有时甚至会产生恶性肿瘤。在炎症分子机制研究中, 基于炎症信号通路中的关键分子筛选抗炎药物

收稿日期: 2018-10-25
作者简介: 任改艳 (1989—), 女, 硕士, 研究方向为分子药理学。Tel: (0911) 2881106, E-mail: rengaiyan@126.com
* 通信作者: 黄剑林 (1963—), 女, 主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: hjl615612@163.com

受到广泛关注，其中 NF-κB 是一种多效性转录因子，参与多种炎症介质的转录调控，包括前炎性细胞因子 (TNF-α、IL-6、IL-1β 等)、趋化因子、免疫受体等^[1-2]，在其上游信号分子中 Toll 样受体 (TLRs) 在炎症反应及相关疾病中的角色备受关注^[3]。机体或细胞在 LPS 刺激下，TLRs 通过髓样分化因子 88 (MyD88) 依赖性途径活化 NF-κB，IκBα 发生磷酸化并降解，NF-κB 异源二聚体转移到核内，启动炎症靶基因的转录，进而放大炎症信号^[4]。因此，针对性抑制 NF-κB 活化及其炎症信号通路关键分子的表达，被认为是防治炎症反应及相关疾病的有效策略。

槲皮素是多羟基黄酮类化合物，广泛存在于多种植物中，目前已知有 100 多种中草药中含有该成分，如败酱草、鱼腥草、旋复花、车前子、槐花等，具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、保护心血管、降压等多方面生物活性^[5-7]。大量研究表明，槲皮素抑制细胞中丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 级联激活^[8]、一氧化氮合酶^[9] (iNOS)、环氧合酶-2^[10] (COX-2) 异常上调与 NF-κB 信号通路有关，但尚无基于 TLRs/NF-κB 信号转导途径考察该成分抗炎活性及其机制的报道，故本实验研究槲皮素对 LPS 诱导小鼠巨噬细胞 RAW264.7 炎症的保护作用，探讨其可能的分子机制。

1 材料

槲皮素由广东一方制药有限公司提供 (含有量 ≥ 98%，编号 P0242)。小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 购自中国科学院上海细胞所；DMEM 培养基、胎牛血清、脂多糖 (LPS) 购自美国 Bio-Rad 公司；CCK-8 试剂盒、Griess 试剂盒、TRIzol reagent、DMSO、ECL 显影试剂盒购自南京建成生物工程研究所；反转录试剂盒、荧光定量 PCR 试剂盒、BCA 蛋白定量试剂盒购自日本 TaKaRa 公司；β-actin、iNOS、IκBα、p-IκBα 及 p-NF-κB p65 抗体购自美国 CST 公司；TLR4 抗体购自美国 Santa Cruz 公司。

2 方法

2.1 细胞培养 RAW264.7 细胞用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基培养，置于 37 ℃、5% CO₂ 培养箱中，每 2 d 换液 1 次，取对数期细胞用于实验。

2.2 细胞活力检测 RAW264.7 细胞悬液按照 1×10⁶/mL 的密度接种于 96 孔板中，每孔 100 μL，设置空白组 (培养基)、对照组 (细胞+培养基)、

槲皮素组 (1、5、15、25、35、50 μmol/L)，每组 4 个复孔，药物干预 12 h，24 h 后弃去培养基，每孔加入 10 μL CCK-8 试剂孵育 1 h，450 nm 波长处测定吸光度 (A)，计算细胞存活率，公式为存活率=[(A_{实验组}-A_{空白组})/(A_{对照组}-A_{空白组})] ×100%。

2.3 NO 水平检测 采用 Griess 法。RAW264.7 细胞悬液按照 1×10⁵/mL 的密度接种于 96 孔板，1、5、15、25、35、50 μmol/L 槲皮素预处理 2 h 后，加入 LPS (2 μg/mL) 共同孵育 12 h，设置空白组 (培养基)、对照组 (细胞+培养基)、LPS 组、LPS+槲皮素组，每组 6 个复孔，按照 Griess 试剂盒操作步骤测定上清亚硝酸盐 (NO₂⁻) 含量。

2.4 炎症因子 mRNA 表达检测 采用 RT-PCR 法。RAW264.7 细胞悬液按照 1×10⁶/mL 的密度接种于 6 孔板中，每孔 3 mL，同法处理、培养细胞，每组 3 个复孔，培养结束后 TRIzol 试剂提取总 RNA，定量蛋白。按照 TaKaRa 反转录试剂盒操作步骤合成槲皮素，SYBR Green PCR 试剂联合荧光定量 PCR 仪进行 PCR 扩增和检测，反应条件为 95 ℃ 预变性 1 min，95 ℃ 变性 15 s，60 ℃ 退火 60 s，共 43 个循环。再通过 Primer 5.0 软件设计引物，并采用 Blast 程序进行验证，涉及引物由西安西今生物科技公司合成，见表 1，每次扩增以 β-Actin 基因为内标，对 PCR 产物进行分析，比较各组 mRNA 表达。

表 1 引物序列
Tab.1 Primer sequences

引物	序列
IL-6	正向 5'-ATGGCATGGCTTACACCACC-3'
	反向 5'-TTGGTCCTTAGCCACTCCTTC-3'
TNF-α	正向 5'-CGTGGAAGTGGCAGAAGAGG-3'
	反向 5'-AGACAGAAGAGCGTGGTGGC-3'
COX-2	正向 5'-GAAGTCTTTGGTCTGGTGCCT-3'
	反向 5'-GCTCCTGCTTGAGTATGTCG-3'
iNOS	正向 5'-GGGAATCTGGAGCGAGTTG-3'
	反向 5'-GTGAGGGCTTGGCTGAGTGA-3'
IL-1β	正向 5'-GGCTGGACTGTTTCTAATGC-3'
	反向 5' ATGGTTTCTTGACCCCTGA-3'
MCP-1	正向 5'-AAGTTGACCCGTAATCTGA-3'
	反向 5'-TGAAAGGGAATACCATAACA-3'
TLR2	正向 5'-GCAAACGCTGTCTGCTCAG-3'
	反向 5'-AGGCGTCTCCCTCTATTGTATT-3'
TLR4	正向 5'-TTCAGAGCCGTTGGTGTATC-3'
	反向 5'-CCCATTCCAGGTAGGTGTTT-3'
MyD88	正向 5'-AGGACAAACGCCGAACCTTTT-3'
	反向 5'-GCCGATAGTCTGTCTGTTCTAGT-3'
β-actin	正向 5'-CAGCCTTCCTTCTTGGGTAT-3'
	反向 5'-TGGCATAGAGCTCTTTACGG-3'

2.5 NF-κB 信号通路相关蛋白表达检测 采用

Western blot 法。同法处理、培养细胞，培养结束后弃去上清，预冷 PBS 液洗涤，使用含蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液于冰上裂解蛋白，离心取上清，按照 BCA 试剂盒操作步骤定量蛋白，95 ℃灭活 15 min，10% SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白，湿转 100 min 后将蛋白转移至 PVDF 膜上，5% 脱脂牛奶封闭 2 h，分别用一抗 iNOS、COX-2、TLR4、IkBα、p-IkBα、p-NF-κB p65、β-actin 于 4 ℃下孵育过夜。PBST 缓冲液洗膜 3 次，每次 10 min，与二抗共孵 1 h 后 ECL 显影。以 β-actin 为内标，定量分析蛋白表达。

2.6 统计学分析 通过 SPSS 18.0 软件进行处理，数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用单向方差分析及 LSD 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 槲皮素对 RAW264.7 细胞活力的影响 图 1 显示，RAW264.7 细胞经 0~50 μmol/L 槲皮素处理 12、24 h 后，其活力无明显变化 ($P > 0.05$)。

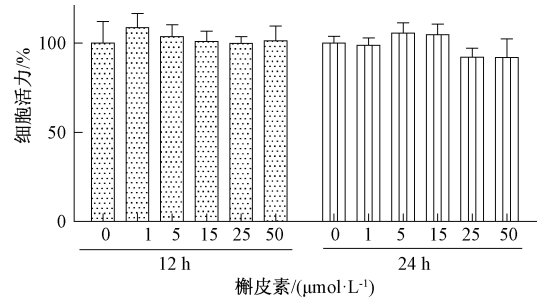
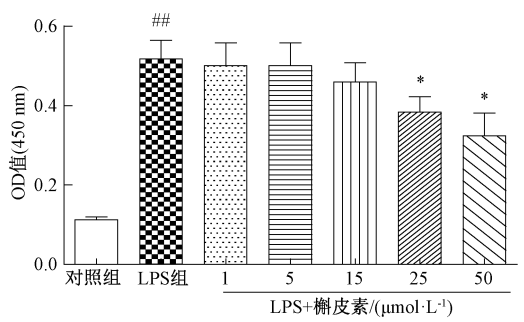


图 1 槲皮素对 RAW264.7 细胞活力的影响
Fig. 1 Effects of quercetin on RAW264.7 cell viability

3.2 槲皮素对 NO 释放及 iNOS、COX-2 蛋白表达的影响 图 2 显示，与对照组比较，LPS 组 NO 释放显著升高 ($P < 0.01$)；与 LPS 组比较，LPS+槲皮素 (25、50 μmol/L) 组其释放显著降低 ($P < 0.05$)。图 3 显示，与对照组比较，LPS 组 iNOS、COX-2 蛋白表达显著升高 ($P < 0.01$)；与 LPS 组比较，LPS+槲皮素组能剂量依赖性地显著抑制两者蛋白表达 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

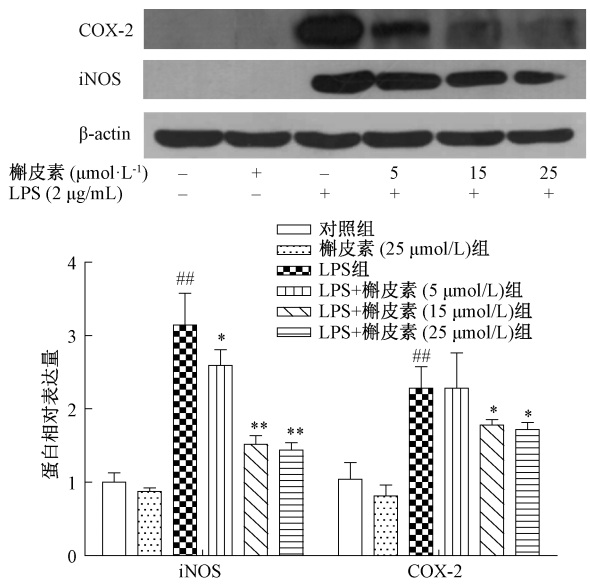
3.3 槲皮素对炎症因子 mRNA 表达的影响 图 4 显示，与对照组比较，LPS 组 *TNF-α*、*IL-6*、*IL-1β*、*iNOS*、*COX-2*、*MCP-1* mRNA 表达显著上调 ($P < 0.01$)；与 LPS 组比较，LPS+槲皮素组六者 mRNA 表达不同程度地下调，有些差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

3.4 槲皮素对 NF-κB 信号通路相关蛋白表达的影响 图 5 显示，与对照组比较，LPS 组 p-IkBα、p-



注：与对照组比较， $^{##}P < 0.01$ ；与 LPS 组比较， $^{*}P < 0.05$

图 2 槲皮素对 NO 释放的影响
Fig. 2 Effects of quercetin on NO release



注：与对照组比较， $^{##}P < 0.01$ ；与 LPS 组比较， $^{*}P < 0.05$ ， $^{**}P < 0.01$

图 3 槲皮素对 iNOS、COX-2 蛋白表达的影响
Fig. 3 Effects of quercetin on iNOS and COX-2 protein expressions

NF-κB p65 蛋白表达显著升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，IkBα 蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$)；与 LPS 组比较，LPS+槲皮素 (25 μmol/L) 组前两者蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$)，后者蛋白表达显著升高 ($P < 0.05$)。

3.5 槲皮素对 Toll 样受体及其信号分子表达的影响 图 4 显示，与对照组比较，LPS 组 *TLR2*、*TLR4*、*MyD88* mRNA 表达显著上调 ($P < 0.01$)；与 LPS 组比较，槲皮组 *TLR2* mRNA 表达无显著变化 ($P > 0.05$)，而 *TLR4* (15、25 μmol/L)、*MyD88* (5、25 μmol/L) mRNA 表达显著下调 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。图 5 显示，与对照组比较，LPS 组 TLR4 蛋白表达显著升高 ($P < 0.05$)；与 LPS 组比较，LPS+槲皮素 (25 μmol/L) 组其蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$)。

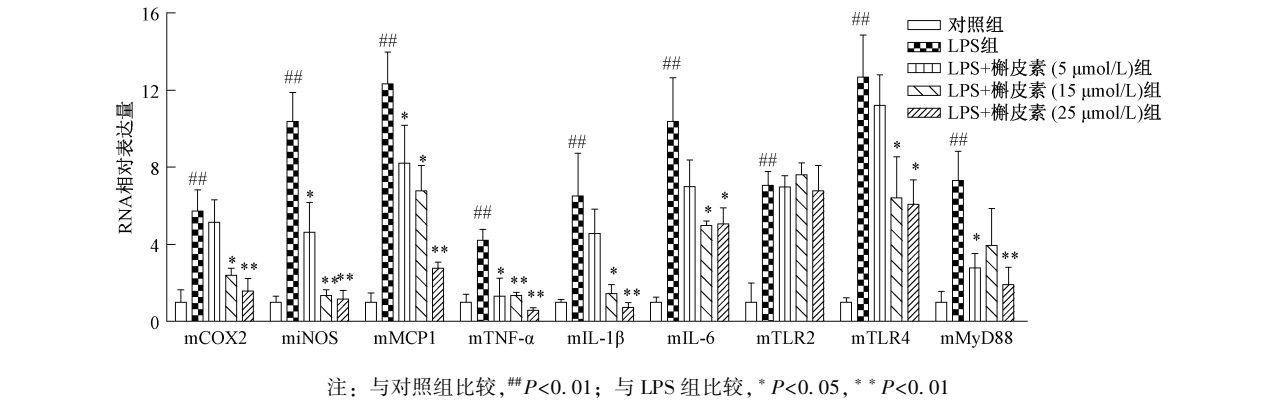


图4 槲皮素对*TNF-α*、*IL-6*、*IL-1β*、*iNOS*、*COX-2*、*MCP-1*、*TLR2*、*TLR4*、*MyD88* mRNA 表达的影响

Fig. 4 Effects of quercetin on *TNF-α*, *IL-6*, *IL-1β*, *iNOS*, *COX-2*, *MCP-1*, *TLR2*, *TLR4* and *MyD88* mRNA expressions

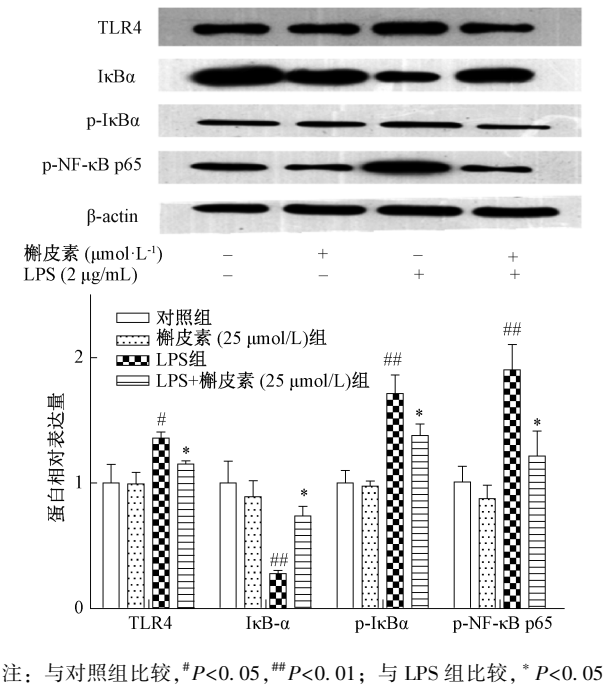


图5 槲皮素对TLR4、IκBα、p-IκBα、p-NF-κB p65蛋白表达的影响

Fig. 5 Effects of quercetin on TLR4, IκBα, p-IκBα and p-NF-κB p65 protein expressions

4 讨论

炎症为常见的基本病理过程，是对刺激产生的防御性免疫反应，各种细菌、病毒、内毒素等都能导致人体各组织、器官、细胞炎症的发生^[11]。在炎症反应及相关疾病发生过程中，巨噬细胞是主要的炎症细胞，以LPS诱导小鼠巨噬细胞RAW264.7作为体外炎症模型，可诱导细胞产生多种炎性介质、细胞因子、趋化因子等^[12]，均可促进炎症反应，故该模型被广泛用于抗炎药物筛选评价。本实验采用不同浓度槲皮素处理RAW264.7细胞，发现在0~50 μmol/L时对细胞活力无明显影响，提

示安全用药范围为≤50 μmol/L。

iNOS与炎症密切相关，主要在炎症及LPS刺激下表达，可催化L-精氨酸持续产生NO，过量NO将导致细胞损伤、组织坏死，进而促进炎症性疾病发生发展，而且其产生能活化自身的环氧合酶COX，其中COX-2是诱生型表达的酶，与炎症性疾病关系密切，其表达与炎症严重程度有关，各种炎症反应中均发现其蛋白、mRNA表达升高^[13]。本实验用1、5、15、25、35、50 μmol/L槲皮素分别预处理RAW264.7细胞2 h，与LPS共同作用后通过Griess试剂法检测细胞上清亚硝酸盐含量，Western blot法检测iNOS、COX-2表达，RT-PCR法检测iNOS、COX-2 mRNA表达，发现中、高剂量组（25、50 μmol/L）呈浓度依赖性地抑制由LPS诱导RAW264.7细胞NO的释放，并且不同程度地下调iNOS、COX-2蛋白、mRNA表达，初步验证该成分的体外炎症保护作用。

RAW264.7细胞表面具有天然免疫的TLRs病原体模式识别受体，能识别外源性同源配体LPS，后者信号分子通过TLRs转导至RAW264.7细胞内，激活转录因子NF-κB，进而启动*TNF-α*、*IL-1β*、*IL-6*、单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）等炎症级联效应酶mRNA表达，引发系列免疫炎症反应，后者又可诱导NF-κB进一步活化，形成正反馈作用，加重炎症反应^[14-16]。TLRs转导途径主要包括MyD88依赖性、非依赖性途径，前者介导大部分TLRs，而后者仅介导TLR3，而且TLR4由2种途径共同介导^[17]。本实验发现，RAW264.7细胞经LPS诱导后*TLR2*、*TLR4*、*MyD88* mRNA表达显著上调，表明RAW264.7细胞炎症反应是由TLRs识别LPS后引起的TLRs级联免疫炎症反应；槲皮素能下调*MyD88*、*TLR4* mRNA表达，但对*TLR2* mRNA表达无明显作用；25 μmol/L浓度下

能明显下调 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞中 TLR4 蛋白表达,表明该成分可通过下调 RAW264.7 细胞 TLR4 蛋白、mRNA 表达,抑制其募集接头分子 MyD88,进而抑制 NF-κB 活化。

TNF-α、IL-1β、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 主要是由 LPS 诱导的单核巨噬细胞产生的前炎细胞因子,是机体早期炎症标志物,可在损伤、感染、免疫反应等情况下大量分泌释放,为炎症反应的促发剂^[1]。本实验通过 RT-PCR 法检测细胞中炎性细胞因子、趋化因子 mRNA 表达,发现经 LPS 诱导后 RAW264.7 细胞中 *TNF-α*、*IL-1β*、*IL-6*、*MCP-1* mRNA 表达均升高,而槲皮素对其均有剂量依赖性的抑制作用。

NF-κB 是炎症反应中的关键转录因子,静息状态下以非活性 NF-κB/IκB 复合物形式存在于细胞质中,当细胞受到 LPS 等刺激后,IκB 发生磷酸化并降解,NF-κB、IκB 解离,然后转移至核内参与调节细胞因子、趋化因子表达及炎症反应^[18]。本实验通过 Western blot 法对 NF-κB 通路相关蛋白表达进行检测,发现 RAW264.7 细胞经 LPS 诱导后,细胞中 p-IκB、p-NF-κB p65 蛋白表达增加,IκB 蛋白表达减少,而 25 μmol/L 槲皮素能下调两者蛋白表达,上调后者蛋白表达,提示该成分可通过抑制 IκB 磷酸化和降解,从而减少 NF-κB 核转位。

综上所述,槲皮素对 LPS 诱导 RAW264.7 细胞炎症有一定保护作用,其作用机制可能与该成分参与调控 TLR4/NF-κB 通路,进而抑制细胞炎性介质 (iNOS、COX-2)、炎性细胞因子 (TNF-α、IL-1β、IL-6)、趋化因子 (MCP-1) 表达有关。今后,将进一步探讨槲皮素炎症保护作用的具体分子机制,寻找其他更有效的上游分子靶点及信号调控通路,为相关药理研究和药物开发提供理论依据。

参考文献:

[1]

Dou W, Zhang J, Ren G, *et al.* Mangiferin attenuates the symptoms of dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via NF-κB and MAPK signaling inactivation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1): 170-178.

[2]

Shukla R, Banerjee S, Tripathi Y B. Pueraria tuberosa extract inhibits iNOS and IL-6 through suppression of PKC-α and NF-κB pathway in diabetes-induced nephropathy [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2018, 70(8): 1102-1112.

[3]

Zhang T, Wu J, Ungvijanpunya N, *et al.* Smad6 methylation represses NF-κB activation and periodontal inflammation [J]. *J Dent Res*, 2018, 97(7): 810-819.

[4]

Zhang J J, Dou W, Zhang E Y, *et al.* Paeoniflorin abrogates

DSS-induced colitis via a TLR4-dependent pathway [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 306(1): G27-G36.

[5]

Chen K C, Hsu W H, Ho J Y, *et al.* Flavonoids luteolin and quercetin inhibit RPS19 and contributes to metastasis of cancer cells through c-Myc reduction[J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(3): 1180-1191.

[6]

Men K, Duan X, Wei X W, *et al.* Nanoparticle-delivered quercetin for cancer therapy [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2014, 14(6): 826-832.

[7]

Li S J, Liao Y F, Du Q. Research and application of quercetin-loaded nano drug delivery system[J]. *China J Chin Mater Med*, 2018, 43(10): 1978-1984.

[8]

Song Y, Liu J, Zhang F, *et al.* Antioxidant effect of quercetin against acute spinal cord injury in rats and its correlation with the p38MAPK/iNOS signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2013, 92(24-26): 1215-1221.

[9]

Sekhar S, Sampath-Kumara K K, Niranjana S R, *et al.* Attenuation of reactive oxygen/nitrogen species with suppression of inducible nitric oxide synthase expression in RAW 264.7 macrophages by bark extract of Buchanania lanzan[J]. *Pharmacogn Mag*, 2015, 11(42): 283-291.

[10]

Carlsen I, Frøkiær J, Nørregaard R, *et al.* Quercetin attenuates cyclooxygenase-2 expression in response to acute ureteral obstruction[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 308(11): F1297-F1305.

[11]

Lee H N, Na H K, Surh Y J, *et al.* Resolution of inflammation as a novel chemopreventive strategy[J]. *Semin Immunopathol*, 2013, 35(2): 151-161.

[12]

Tebakari M, Daigo Y, Ishikawa H, *et al.* Anti-inflammatory effect of the water-soluble portion of porcine placental extract in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 murine macrophage cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(8): 1251-1256.

[13]

Terrin L, Agostini M, Ruvoletto M, *et al.* SerpinB3 upregulates the Cyclooxygenase-2/β-Catenin positive loop in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 15732-15743.

[14]

卫智权, 阎 莉, 邓家刚, 等. 芒果苷调控单核细胞 NF-κB (P65) 与 IκBα 表达对慢性支气管炎大鼠的保护作用[J]. *药学报*, 2014, 49(5): 596-601.

[15]

Yue B, Ren Y J, Zhang J J, *et al.* Anti-Inflammatory effects of fargesin on chemically induced inflammatory bowel disease in mice[J]. *Molecules*, 2018, 23(6): 1380.

[16]

Lin M H, Chen M C, Chen T H, *et al.* Magnolol ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats through PPAR-γ-dependent inhibition of NF-κB activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 270-278.

[17]

Langlet C, Springeal C, Johnson J, *et al.* PKC-α controls MYD88-dependent TLR/IL-1R signaling and cytokine production in mouse and human dendritic cells[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(2): 505-515.

[18]

任改艳, 孙阿宁, 张晶晶, 等. NF-κB 在细胞凋亡中调节作用的研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, 29(2): 323-327.