

抵当汤调控 NF- κ B 通路干预 DM 大鼠心肌炎症反应的机制

储全根*, 王玲, 张凯, 潘小凤
(安徽中医药大学, 合肥 230038)

[摘要] **目的:**探讨抵当汤及其蕴含的泻热化瘀通络法对因核转录因子- κ B(NF- κ B)通路激活而导致的糖尿病(diabetes mellitus,DM)大鼠心肌炎症反应的影响。**方法:**选取 130 只体重达到 220~270 g 清洁级 SD 健康雄性大鼠,分为正常组(10 只)和造模组(120 只),后者按 55 mg·kg⁻¹剂量一次性腹腔注射链脲佐菌素(streptozotocin,STZ)溶液建立 DM 模型。72 h 后将造模成功的大鼠随机分为模型组,抵当汤高、中、低剂量组(1.08,0.72,0.54 g·kg⁻¹·d⁻¹),吡咯啉烷二甲基硫脲组(pyrrolidine dithiocarbamate,PDTC 组,0.15 g·kg⁻¹·d⁻¹)以及抵当-吡咯啉烷二甲基硫脲组(DP 组 1.08 g·kg⁻¹·d⁻¹抵当汤+0.15 g·kg⁻¹·d⁻¹PDTC),均采用相应药物 1 次/d 进行灌胃干预。8 周后,麻醉状态下腹主动脉取血处死动物,迅速摘取大鼠心脏,置于液氮中储存备用。以蛋白免疫印迹法(Western blot)检测心肌组织匀浆中转录 NF- κ B p65 蛋白的表达,酶联免疫吸附法(ELISA)测定糖尿病心肌病(DCM)大鼠心肌组织匀浆肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)表达,免疫荧光检测心肌组织细胞黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1,ICAM-1),巨噬细胞趋化性蛋白-1(macrophage chemotaxis protein-1,MCP-1)的表达。**结果:**与正常组比较,模型组 NF- κ B p65 蛋白和 TNF- α 表达均明显升高;且模型组胞浆内观察到被染成绿色荧光的 ICAM-1,MCP-1 蛋白。与模型组比较,各治疗组 NF- κ B p65 蛋白和 TNF- α 表达则明显降低;组间比较发现,DP 组 NF- κ B p65 蛋白表达与正常组最接近,抵当汤高剂量组 TNF- α 表达则较模型组降低更加显著;各治疗组胞浆内观察到被染成绿色荧光的 ICAM-1,MCP-1 蛋白不同程度减少,其中 DP 组被染成绿色的范围最少,与正常组最为接近。**结论:**泻热化瘀通络之抵当汤可通过抑制 NF- κ B 通路的激活来减轻 DM 模型大鼠的心肌炎症反应。

[关键词] 糖尿病心肌病变; 抵当汤; 核转录因子- κ B(NF- κ B)通路; 心肌炎症反应

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)01-0109-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018010109

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171011.1358.022.html>

[网络出版时间] 2017-10-11 13:58

Effect of Didangtang on Inflammatory Reaction in Myocardium of DM Rats of by Modulating NF- κ B Pathway

CHU Quan-gen*, WANG Ling, ZHANG Kai, PAN Xiao-feng
(Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Didangtang in purging heat, dispersing blood stasis and dredging collaterals on myocardial inflammation reaction of diabetes mellitus (DM) rats by activating nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathway. **Method:** A total of 130 clean grade healthy male SD rats weighing between 220 g and 270 g were selected and divided into the normal group (10 rats) and the model group (120 rats). The rats of the model group were injected with 55 mg·kg⁻¹ streptozotocin (STZ) solution to establish the DM model. After 72 hours, the rats were randomly divided into the high-dose group, the model group, the low-dose group (1.08, 0.72, 0.54 g·kg⁻¹·d⁻¹), the pyrrolylene dimethyl thiourea group (PDTC group 0.15 g·kg⁻¹·d⁻¹) and the didangpyrrolidine dimethyl thiourea group (DP group 1.08 g·kg⁻¹·d⁻¹ + 0.15 g·kg⁻¹·d⁻¹PDTC), and intervened with

[收稿日期] 20170818(013)

[基金项目] 安徽省自然科学基金项目(1408085MKL32);安徽中医药大学 2016 年新安医学教育部重点实验室建设项目(2016HACZ3042)

[通信作者] * 储全根,博士,教授,从事经方治疗疑难病症研究,Tel:13956007364,E-mail:chuqg@ahtcm.edu.cn

the corresponding drugs once a day by gavage. After 8 weeks, the animals were put to death by drawing blood from the abdominal aorta in anesthesia. And then the rats' hearts were quickly removed and stored in liquid nitrogen. The NF- κ B p65 protein expression in myocardium homogenate was detected by Western blot, the expression of tumor necrosis factor- α (TNF- α) was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method, and the expressions of intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) and macrophage chemotaxis protein-1 (MCP-1) in myocardium were detected by immunofluorescence. **Result:** The expressions of NF- κ B p65 and TNF- α of the model group were significantly higher than those in the normal group. And we observed that ICAM-1 and MCP-1 proteins were dyed as green fluorescent in cytoplasm in the model group. Compared with the model group, the expressions of NF- κ B p65 protein and TNF- α in the treatment groups were significantly lower. According to the inter-group comparison, the expression of NF- κ B p65 protein in the DP group was the closest to that in the normal group, and the expression of TNF- α in the high-dose Didangtang group was significantly lower than that in the model group; the treatment groups showed that cytoplasm were dyed as green fluorescent and ICAM-1 and MCP-1 proteins decreased in different degrees, and the DP group was the closest to the normal group, with the least range of dyed green. **Conclusion:** Didangtang for purging heat, dispersing blood stasis and dredging collaterals can reduce the myocardial inflammation of DM rats by inhibiting activation of NF- κ B pathway.

[**Key words**] diabetic cardiomyopathy; Didangtang; nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathway; myocardium inflammatory response

糖尿病(DM)是一类重要的慢性、代谢性疾病,该病主要以高血糖为特征。机体长期处于高血糖状态,各组织器官正常运行受阻,因而产生一系列并发症,主要包括扩张型糖尿病心肌病(DCM),糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变以及糖尿病神经病变等等。DCM是心血管系统的严重的并发症之一,是一项引起充血性心力衰竭的重要的危险因素,甚至可危及患者生命^[1]。关于该病的发生和发展机制,国内外研究者报道的甚是繁多,包括代谢异常、氧化应激、胰岛素抵抗以及各信号通路等等。其中,信号通路因其靶向性高、具有一定的可控性,因而成为近年来的研究热点。心肌炎症反应是DM心肌病变的一类特色的病理反应,是导致心肌其他病理变化的一项重要因素^[2]。核转录因子- κ B(NF- κ B)通路作为炎症反应链的始动因素,参与许多细胞因子的表达调控,故而近年来通过阻断NF- κ B通路的激活来抑制炎症反应从而达到防治DM心肌病变的研究得到关注^[3-4]。

抵当汤由水蛭、虻虫、大黄、桃仁4味药组成,方中大黄、桃仁主要用于泻热,水蛭、虻虫二虫能直入血络,化瘀破结。全方药性偏凉,具有泻热化瘀通络之功效,一般用于治疗下焦蓄血证。该方出自张仲景的《伤寒论》,且仲景已将该方用于治疗消渴:“病人……脉数不解,合热则消谷善饥,至六七日不大便者,有瘀血,宜抵当汤”(《伤寒论》257条)。其中的“脉数”、“消谷善饥”、“不大便”等与DM的典型表

现基本一致,且描述中提到“合热”、“有瘀血”等即为消渴病的病机——“瘀热阻络”。笔者的前期研究抵当汤及其拆方对DM大鼠心肌组织的影响时发现,具有泻热化瘀通络作用的抵当汤通过抑制转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/Smads通路和JAK/STAT通路,对阻止心肌纤维化和心肌肥大具有较好作用,可明显减轻DM大鼠的心肌损害^[5]。结合现有研究报道及前期研究结果,本课题组认为,心肌炎症反应符合中医“内热”病机,可与之相关联;而炎症反应所致的一系列病理改变(如心肌纤维化、微血管病变等)又符合中医“脉络瘀阻”病机,且“内热”与“脉络瘀阻”交织在一起,构成“瘀热阻络”。为此,笔者提出从脉络瘀阻论治DCM的观点^[6],认为泻热与化瘀通络等法并用应该成为论治DCM的主要治则。因此,笔者选择在心肌炎症反应和心肌纤维化病变中均起关键作用的重要因素——NF- κ B通路激活的相关指标为研究内容,进一步探讨抵当汤及其所具有的泻热化瘀通络治法对该通路激活而导致的DM大鼠心肌炎症反应的干预作用。

1 材料

1.1 动物 体重220~270g清洁级SD健康雄性大鼠130只,合格证号SCXK(皖)2011-0002,由安徽医科大学实验动物中心提供。每4~5只放一笼进行喂养,均自由饮水及觅食,湿度45%~55%,室温约25℃,适应性饲养1周后进行实验处理。本实验由安徽中医药大学第一附属医院动物伦理委员会

批准(编号 2013AH-059)。

1.2 药物和试剂 抵当汤中药制剂由桃核 25 g, 熟大黄 15 g, 水蛭 10 g, 虻虫 10 g 组成, 统一购自亳州市中药材市场, 经安徽中医药大学余年军教授鉴定为正品, 均符合 2015 年版《中国药典》规范。吡咯啉烷二甲基硫脲(PDTC, 碧云天生物技术研究, 批号 033016160728); 链脲佐菌素(STZ, Sigma 公司, 批号 20130320546); RIPA 细胞裂解液(强)(碧云天生物技术研究, 货号 P0013B), SDS(美国 Sigma 公司, 批号 151-21-3); NF- κ B p65(美国 Bioworld 公司, 批号 CA36131); MCP-1 和 ICAM-1(美国 Bioworld 公司, 货号分别为 BS2980, CA33685); TNF- α (上海源叶生物科技有限公司, 批号 201604); 磷酸盐缓冲液(PBS, 北京中杉公司, 批号 16062101); DAPI(谷歌生物公司, 货号 G1012); SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒(碧云天生物技术研究, 批号 P0012A); ECL 超敏发光试剂盒(美国 Thermo 公司, 批号 QE218149); 通用型二抗试剂盒(北京中杉公司, 批号 K155922D)。

1.3 仪器 EPS 300 型电泳仪, VE-180 型电泳槽, VE-186 型转膜仪(美国 Tanon 公司); pH 计(美国 Mettler Toledo 公司), PVDF 膜(Millipore 公司), RT-6000 型酶标仪(雷杜公司); DNP-9052BS-III 型电热恒温箱(上海三发有限公司); ECLIPSE CI 型正置荧光显微镜, DS-U3 型成像系统(日本尼康公司)。

2 方法

2.1 动物造模、分组及给药 将 130 只大鼠按照随机数表法分为两大组, 其中 10 只作为正常组, 剩下 120 只为造模组, 按照前期实验摸索的方法进行 DM 模型建立^[6]。将待造模动物禁食不禁水 24 h, 一次性左下腹按 55 mg·kg⁻¹ 剂量注射 STZ 溶液, 正常组则给予等量的缓冲液。DM 模型造模成功标志为 72 h 后, 空腹血糖 > 11.1 mmol·L⁻¹, 非空腹血糖 > 16.7 mmol·L⁻¹。将已成模的大鼠按照随机数表法分为 6 组: 模型组, 抵当汤高剂量组(DDG), 抵当汤中剂量组(DDZ), 抵当汤低剂量组(DDD), PDTC 组以及 DDG + PDTC 组(DP), 每组 20 只。正常组及模型组按照 5 mL·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量给予生理盐水, 中药组按照《动物与人的每公斤体重剂量折算系数表》分别给予 DDG, DDZ, DDD 组按 1.08, 0.72, 0.54 g·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量, PDTC 组则依据文献给予 0.15 g·kg⁻¹·d⁻¹, DP 组使用 1.08 g·kg⁻¹·d⁻¹ 抵当汤 + 0.15 g·kg⁻¹·d⁻¹ PDTC, 给药途径均为灌胃^[5]。于每日早上 8 点灌药 1 次, 持续 8 周后水合氯醛麻

醉取材。

2.2 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测心肌组织匀浆中 NF- κ B p65 蛋白的表达 剪取约 10 mg 左右心肌组织后加入 RIPA 细胞裂解液进行裂解, 将匀浆离心后收集上清液, 配制好 SDS-PAGE 凝胶, 经电泳后转移到 PVDF 膜上, 加入 5% 脱脂奶粉室温封闭, 分别加入一抗(1:2 000)4℃ 孵育过夜, TBS-T 溶液漂洗 3 次, 每次 10 min, 再加入二抗(1:10 000)室温孵育 2 h, 再用 TBS-T 溶液如上法洗涤, 最后使用 ECL 发光试剂盒来检测 NF- κ B p65 蛋白的表达。

2.3 酶联免疫吸附法(ELISA)测定 DCM 大鼠心肌组织匀浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达 剪取适量心肌组织后, 称取质量, 加入一定量的 PBS(pH 7.4), 用匀浆器将标本匀浆充分, 离心后收集上清。采用 ELISA 检测 TNF- α 的表达, 具体操作均按试剂盒说明书完成。

2.4 免疫荧光检测心肌组织细胞黏附分子(ICAM-1), 巨噬细胞趋化性蛋白-1(MCP-1)的表达 常规石蜡包埋、切片后将组织切片依次进行如下染色, 二甲苯 10 min, 无水乙醇, 95%, 80%, 75% 乙醇和蒸馏水各 5 min, 3% 双氧水-甲醇溶液 37℃ 孵育 10 min。经孵育后, 在避光条件下依次滴加对应的标有荧光素的一抗、二抗, 1:10 的 DAPI 进行核染色。封片后, 静待 30 min, 在荧光显微镜下观察。

2.5 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件进行数据的统计学处理, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用方差分析法, 采用 LSD-*t* 检验表明两组间的显著性差异, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 一般情况比较 同样条件下喂养的正常组毛色光亮, 活动灵活, 反应灵敏, 体重逐渐增加; 相比之下, 模型组和各治疗组大鼠在未造模前情况与正常组一致, 而造模后各组大鼠均表现出体毛缺乏光泽, 精神不振, 活动迟缓, 反应迟钝, 尿量、饮食饮水量均明显增多, 体重逐渐减轻。

3.2 抵当汤对 DM 大鼠心肌组织 NF- κ B p65 蛋白的影响 8 周后, 与正常组比较, 模型组大鼠心肌组织 NF- κ B p65 蛋白的表达量显著增高($P < 0.01$); 与模型比较, 各治疗组蛋白含量的则表达下调($P < 0.05$); 各治疗组间比较, DP 组蛋白表达与正常组最接近。见表 1, 图 1。

3.3 抵当汤对 DM 大鼠心肌组织匀浆 TNF- α 表达的影响 与正常组比较, 模型组 TNF- α 表达均明显

表 1 抵当汤对大鼠心肌组织 NF-κB p65 蛋白的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Effect of Didangtang on NF-κB p65 protein in myocardial tissue of rats ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	NF-κB p65
正常	-	0.24 ± 0.03
模型	-	2.68 ± 0.08 ¹⁾
抵当汤	1.08	0.94 ± 0.06 ²⁾
	0.72	1.32 ± 0.09 ²⁾
	0.54	2.30 ± 0.04 ²⁾
PDTC	0.15	0.73 ± 0.07 ²⁾
DP	1.08 + 0.15	0.75 ± 0.09 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

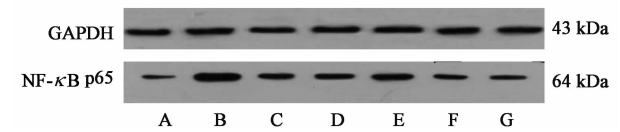


图 1 抵当汤对 DM 大鼠心肌组织 NF-κB p65 蛋白表达的影响
Fig. 1 Effect of Didangtang on expression of NF-κB p65 protein in myocardial tissue of DM rats

升高 ($P < 0.01$);与模型组相比,各治疗组 TNF-α 的表达均有不同程度下降 ($P < 0.05$);组间比较可见,DDG 组下降程度最为显著,与正常组接近。见表 2。

升高 ($P < 0.01$);与模型组相比,各治疗组 TNF-α 的表达均有不同程度下降 ($P < 0.05$);组间比较可见,DDG 组下降程度最为显著,与正常组接近。见表 2。

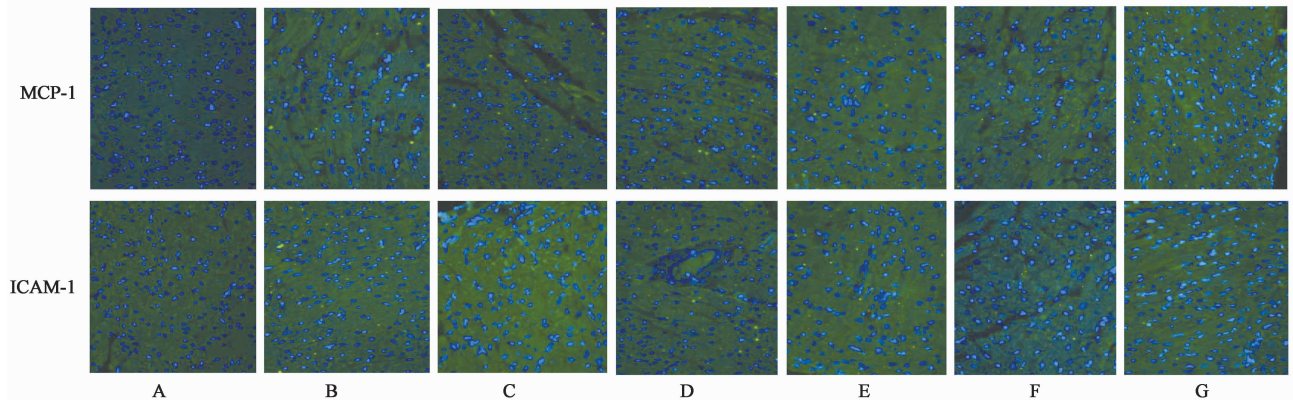


图 2 抵当汤对大鼠心肌组织 ICAM-1, MCP-1 表达的影响 (免疫荧光, ×400)

Fig. 2 Effect of Didangtang on expression of ICAM-1 and MCP-1 in myocardium of rats (Immunofluorescence, ×400)

《灵枢·本脏》:“心脆则善病消瘵热中。”《伤寒论·辨厥阴病脉证并治》中也记载到:“消渴,气上撞心,心中疼热……”等,说明消渴病及心络已得到医家们的一致认可。作为糖尿病重要的血管并发症之一的 DCM 中医病机即是在“内热”的基础上并发的心络损伤,因此从“泻热化瘀通络”着手治疗 DM 心肌病成为该病治疗的主要治则。近年研究发现,抵当汤在防治心脑血管疾病方面具有特殊疗效,如常柏

表 2 抵当汤对大鼠心肌组织匀浆 TNF-α 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of Didangtang on TNF-α expression in myocardial tissue homogenate of rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	TNF-α/ng·L ⁻¹
正常	10	-	182.76 ± 23.30
模型	12	-	237.52 ± 44.65 ¹⁾
抵当汤	16	1.08	188.27 ± 39.97 ²⁾
	15	0.72	190.64 ± 52.17 ²⁾
	12	0.54	201.87 ± 28.76 ²⁾
PDTC	15	0.15	189.78 ± 45.07 ²⁾
DP	17	1.08 + 0.15	188.35 ± 15.40 ²⁾

3.4 抵当汤对 DM 大鼠心肌组织 ICAM-1, MCP-1 表达的影响 模型组和各治疗组均可见胞浆内散在分布的被染成绿色荧光的 ICAM-1, MCP-1 蛋白,说明这两种蛋白都存在阳性表达;组间比较发现,DDG 组的 ICAM-1 蛋白表达与正常组最为接近,而 DP 组 MCP-1 蛋白的表达则与正常组最接近。见图 2。

4 讨论

DM 归属于中医“消渴”病或是“消瘵”病的范畴,明·张介宾在《类经》中明确提出:“瘵,热也”,故该病的中医基本病机为“内热”。而消渴病和心肌病变的关联性早在《灵枢》和《伤寒论》中就已提及,如《灵枢·邪气脏腑病形篇》:“心脉微小为消瘵。”

等^[8]发现,抵当汤对 2 型糖尿病患者血管内皮功能具有较好的干预作用,不仅能够上调一氧化氮(NO)的表达,使患者血清内皮素-1(ET-1)水平下降,而且能够显著增加肱动脉舒张率;而现代药理学也发现,抵当汤在抗血小板凝集、改变血液流变学等方面具有特殊治疗作用^[9]。故本实验采用具有泻热化瘀通络之效的经方抵当汤治疗 DM 符合该病的病理改变和中医病机。

心肌炎症反应在 DCM 的病程中发挥着主要作用,研究发现众多炎症因子参与该病的发生和发展^[10]。TNF- α 是炎症反应过程中产生的最重要的一种细胞因子,它通过刺激静息状态下存在于细胞质中处于无活性状态的 NF- κ B,使其活化后从细胞质中移位到细胞核中与靶基因结合,通过转录调控,促使一些如 ICAM-1, MCP-1 等的促炎症基因的表达,进而诱发一系列的炎症反应^[11-12]。NF- κ B 通路的激活在炎症的级联反应中起到“基因开关”的作用,因而选择该通路激活的关键蛋白 NF- κ B p65 蛋白作为观察指标之一。

本实验各治疗组与模型组比较,一般情况均有不同程度改善,其中 DP 组改善最为显著。就检测结果来看,一方面,Western blot 检测结果,模型组 NF- κ B p65 蛋白表达升高,提示 NF- κ B 信号通路参与了 DM 心肌病变的发生和发展过程;与模型组比较,各治疗组该蛋白的表达又不同程度降低,说明各组药物对于该通路的激活具有抑制作用,可能是该方防治 DCM 的机制之一。另一方面,ELISA 检测炎症因子 TNF- α 在模型组的表达升高及 DDG 组对其的显著降低作用,不仅提示 DCM 病程中心肌炎症反应的存在,更说明 DDG 组对心肌炎症反应的防治效果显著。与此同时,免疫荧光检测促炎症基因 ICAM-1, MCP-1 提示,DDG 组对 ICAM-1 蛋白表达明显改善,而 DP 组对 MCP-1 蛋白表达的改善更佳。

综合本实验结果表明,抵挡汤可有效改善 DM 大鼠的心肌炎症反应从而延缓 DCM 病程的进展,与调控 NF- κ B 信号通路密切相关。这不仅说明抵挡汤对 DCM 的防治效果,同时也提示泻热化痰通络法可作为治疗 DCM 的一积极有效的思路。

[参考文献]

[1] Standl E, Schnell O, Mcguire D K. Heart failure considerations of antihyperglycemic medications for type 2 diabetes [J]. Circ Res, 2016, 118(11):1830-1843.
[2] 张凯,储全根,刘新萍,等. 抵挡汤及其拆方对糖尿病大鼠心肌病变的影响[J]. 中医杂志, 2015, 56(13):

1136-1139.

[3] GUO X, XUE M, LI C J, et al. Protective effects of triptolide on TLR-4 mediated autoimmune and inflammatory response induced myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 193(4):333-344.
[4] WAN Z, YE S, JING L. Expression of retinol binding protein 4 and nuclear factor- κ B in diabetic rats with atherosclerosis and the intervention effect of pioglitazone [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(2):15-17.
[5] 储全根,张凯,刘新萍,等. 抵挡汤及其拆方对糖尿病大鼠心肌 Ang II 含量和 TGF- β /Smads 信号通路的影响[J]. 中药材, 2016, 39(2):408-410.
[6] 金锋,储全根,李敏. 从“瘀”论治糖尿病心肌病[J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(1):6-8.
[7] 刘新萍,张凯,储全根,等. 不同剂量链脲佐菌素腹腔注射制备大鼠糖尿病心肌病模型的病理学观察[J]. 生物学杂志, 2013, 30(6):14-17.
[8] 常柏,潘从清,孟东,等. 抵挡汤对 2 型糖尿病患者血管内皮功能影响的临床研究[J]. 天津中医药, 2011, 28(6):457-458.
[9] 储全根,刘新萍,张凯等. 抵挡汤及其拆方对糖尿病大鼠心肌 TGF- β_1 , TGF- β R II 及 Smad7 蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1):93-97.
[10] Suzuki H, Kayama Y, Sakamoto M, et al. Arachidonate 12/15-lipoxygenase-induced inflammation and oxidative stress are involved in the development of diabetic cardiomyopathy [J]. Diabetes, 2015, 64(2):618-630.
[11] WU S, XU H, PENG J, et al. Potent anti-inflammatory effect of dioscin mediated by suppression of TNF- α -induced VCAM-1, ICAM-1 and EL expression via the NF- κ B pathway [J]. Biochimie, 2015, doi. org/10.1016/j.biochi.2014.12.022.
[12] DING Y, LIAO W, HE X, et al. CSTMP exerts anti-inflammatory effects on LPS-induced human renal proximal tubular epithelial cells by inhibiting TLR4-mediated NF- κ B pathway [J]. Inflammation, 2016, 39(2):1-11.

[责任编辑 邹晓翠]