

实验研究 EXPERIMENTAL STUDY

降脂平肝汤对非酒精性脂肪性肝炎大鼠的抗炎机制研究[※]

 刘 杨 李若瑜 刘晋芳 张冉冉 陈 浩 徐慧超 苗宇船^{*}

(山西中医药大学基础医学院病理教研室,山西 晋中 030619)

摘要:目的 探讨降脂平肝汤对非酒精性脂肪性肝炎(NASH)大鼠的抗炎作用机制,为其临床应用提供实验依据。方法 选取24只SPF级SD雄性大鼠,随机分为正常组、模型组和治疗组($n=8$)。正常组大鼠给予基础饲料常规饲养;模型组和治疗组大鼠均给予“高糖高脂饲料”14周以建立NASH大鼠模型,并分别给予生理盐水 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 灌胃和降脂平肝汤水煎剂(含3g生药/mL) $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 灌胃。灌胃4周后处死大鼠,并提取肝脏组织。采用HE染色法检测肝脏形态学改变,采用Real-time PCR和Western-blot技术检测各实验组大鼠肝内TLR-4/TRIF信号转导通路的活性变化。结果 与正常组比较,模型组大鼠肝脏的脂肪变性及炎症反应程度升高,TLR-4 mRNA和TRIF mRNA相对含量及TLR-4和TRIF相对表达量升高($P<0.05$)。与模型组比较,治疗组大鼠肝脏的脂肪变性及炎症反应程度明显减轻,TLR-4 mRNA和TRIF mRNA相对含量及TLR-4和TRIF相对表达量显著降低($P<0.05$)。结论 降脂平肝汤可有效抑制NASH大鼠肝脏的炎症反应,其作用机制与调节TLR-4/TRIF信号转导通路的活性有关。

关键词:降脂平肝汤;非酒精性脂肪性肝炎;TLR-4/TRIF;信号转导通路;动物实验;痰证

doi:10.3969/j.issn.1672-2779.2019.04.043

文章编号:1672-2779(2019)-04-0104-04

Study on the Anti-inflammatory Mechanism of Jiangzhi Pinggan Decoction on Rats with Non-alcoholic Steatohepatitis

 LIU Yang, LI Ruoyu, LIU Jinfang, ZHANG Ranran, CHEN Hao, XU Huichao, MIAO Yuchuan^{*}

(Department of Pathology, College of Basic Medical Sciences, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shanxi Province, Jinzhong 030619, China)

Abstract: Objective To investigate the anti-inflammatory mechanism of Jiangzhi Pinggan decoction in rats with non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and to provide experimental evidences for its clinical application. **Methods** 24 SPF male SD rats were randomly divided into normal control group, model group and treatment group. The normal control group rats were fed with basic diet, the model group and the treatment group was fed with high glucose and high fat fee for 14 weeks to establish the NASH model. And then, the normal saline and Jiangzhi Pinggan decoction (3 g crude drug/mL) were given intragastrically for 4 weeks at the dosage of $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ in model group and treatment group, respectively. After being executed, the liver tissues of all rats were extracted under aseptic and low temperature conditions, and the degree of steatosis and inflammatory cell infiltration and activity of TLR-4/TRIF signal transduction pathways in liver were detected with HE staining and Real-time PCR, Western-blot technique, respectively. **Results** Compared with the normal control group, the degree of steatosis, relative content of TLR-4 mRNA and TRIF mRNA and the relative expression of TLR-4 and TRIF increased in the rats of model group ($P<0.05$). Compared with the model group, the degree of steatosis, relative content of TLR-4 mRNA and TRIF mRNA and the relative expression of TLR-4 and TRIF decreased in the rats of treatment group ($P<0.05$). **Conclusion** Jiangzhi Pinggan decoction can effectively inhibit the inflammatory response in liver of rats with NASH, and its mechanism is related to regulating the activity of TLR-4/TRIF signal transduction pathway.

Keywords: Jiangzhi Pinggan decoction; non-alcoholic steatohepatitis; TLR-4/TRIF; signal transduction pathway; animal experiment; phlegm syndrome

近年来,非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率日益升高,全球患病率约为10%~30%(尤以经济发达区域为重),其中约10%~20%的患者已达到非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的程度,如不及时治疗,10年内继发非酒精性脂肪性肝硬化(non-alcoholic fatty cirrhosis)或肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的概率为25%^[1-2]。NASH不仅是人体代谢网络紊乱在肝脏集中体现,而且还与2型糖尿病、动脉粥样硬化等慢性代谢性疾病的发生发展密切

相关^[3-5]。前期研究发现,降脂平肝汤可通过减轻机体的胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)从而发挥调节脂质代谢、防治NASH的作用,对改善NASH患者的临床症状具有良好的疗效^[6-9]。但降脂平肝汤参与NASH的抑炎机制目前尚不清楚。本文拟通过观察降脂平肝汤对NASH大鼠肝脏TLR-4/TRIF炎症信号通路活性的影响,从而对降脂平肝汤的抑炎机制进行探讨,为其临床应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 本实验已获山西中医药大学实验动物伦理委员会批准。24只SPF雄性SD大鼠,体质量(200 ± 20)g,许可证号SCXK(京)2014-0013,购自北京海澱兴旺实验动物养殖场。实验动物经1周适应性饲养后随

[※] 基金项目:国家自然科学基金项目[No.81470190];山西省卫生厅科研课题项目[No.201301100];山西中医药大学“肝脏炎性疾病中西医结合基础研究创新团队”资助项目[No.2018TD-016]

^{*} 通讯作者:mych65@163.com

机分为正常组、模型组和治疗组 ($n=10$)。

1.1.2 药物与试剂 降脂平肝汤含丹参 30 g, 泽泻 30 g, 生山楂 30 g, 大黄 10 g (药物购自北京同仁堂药业有限公司), 常规制成水煎剂, 并浓缩至每毫升含 3 g 生药。RNA 提取试剂盒、反转录试剂盒和 Real-time PCR 试剂盒购自 TaKaRa 公司 (D9108B、DRRO47A、DRR420A); *TLR-4 mRNA*、*TRIF mRNA* 和 *β -actin mRNA* 引物由 TaKaRa 公司合成, 引物序列见表 1; RIPA 组织细胞裂解液和 HRP- 标记 IgG 购自海斯信公司 (PAB180006、PAB160013), BCA 蛋白浓度测定试剂盒购自碧云天公司 (P0010), TLR-4 和 TRIF 单克隆抗体购自 abcom 公司 (ab22048、ab13810), β -actin 单克隆抗体购自 Santa cruz 公司 (sc-47778), ECL 超敏发光液购自普利莱公司 (P1010); 其他相关生化试剂或耗材均购自 Sigma 或 ZSGB-BIO 公司。

表 1 TLR-4 mRNA、TRIF mRNA 和 β -actin mRNA 引物序列

引物名称	引物序列(5'to 3')	大小(bp)
<i>TLR4-F</i>	CTGCATAGAGGTTAGTTCCT	128
<i>TLR4-R</i>	TCCAGCCACTGAAGTTCCTGA	
<i>TRIF-F</i>	AGATCAGCCAGTCGCCACTCT	131
<i>TRIF-R</i>	GTCAGTTCTTCGCAGCCTTCAG	
<i>β-actin-F</i>	ACTCTGTGTGGATTGGTGGC	155
<i>β-actin-R</i>	AGAAAGGCTGTAACCGCAGC	

1.2 实验方法

1.2.1 模型建立 采用“高糖高脂饲料”饲养 14 周的方法, 建立 NASH 大鼠模型。其中“高糖高脂饲料”的配制方法为基础大鼠饲料 (68.6%)、猪油 (20%)、蔗糖 (10%)、胆固醇 (1%)、胆酸钠 (0.2%) 和丙硫氧嘧啶 (0.2%)^[10]。

1.2.2 分组处理 大鼠随机分为正常组、模型组和治疗组 (每组 8 只)。正常组大鼠常规饲料饲养, 模型组和治疗组大鼠在建立 NASH 模型后, 模型组大鼠给予生理盐水 10 mL·kg⁻¹·d⁻¹ 灌胃; 治疗组大鼠参照文献^[7-8]的方法, 给予降脂平肝汤水煎剂 10 mL·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量灌胃 (含 3 g 生药/mL)。上述各实验组大鼠均在灌胃 4 周后处死, 无菌、低温条件下提取肝脏组织, 部分液氮保存, 部分 4% 多聚甲醛固定。

1.2.3 察各实验组大鼠大鼠肝脏形态学改变 上述各实验组大鼠肝组织经 4% 多聚甲醛固定后, 常规制作石蜡切片和进行 HE 染色。参照文献^[10]的方法, 计算炎症积分。

1.2.4 Real-Time PCR 法检测 TLR-4 mRNA 和 TRIF mRNA 的含量 按 RNA 提取试剂盒说明书的方法提取各实验组大鼠肝组织中总 RNA, 并按反转录试剂盒说明书的要求进行反转录反应, 反应条件: 37 °C×15 min, 1 次循环; 85 °C×5 秒, 1 次循环。反转录产物 4 °C 保存。取 2 μ L 反转录产物与 Real-time PCR 试剂盒相关试剂混合后 (总体积为 20 μ L) 进行 PCR 扩增, 反应条件: 95 °C×30

秒, 1 次循环; (95 °C×5 sec, 60 °C×34 sec), 40 个循环。根据 Real-Time PCR 原始检测结果, 按照 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 相对定量计算公式, 计算出各样品的目的基因相对含量结果。

1.2.5 蛋白免疫印迹法 (Western-blot) 检测 TLR-4 和 TRIF 的表达量 取各实验组大鼠肝组织 1 g, 与 1 mL-RIPA 组织细胞裂解液混合后, 冰上研磨后消化 5 min, 4 °C 12 000 r 离心 10 min, 上清液采用 BCA 法进行蛋白质定量 (总蛋白浓度调整为 1 g·L⁻¹)。采用 SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白质 (电泳条件为 10% 浓缩胶 80 V×40 min, 4% 分离胶 120 V×50 min), 湿转法转移蛋白质 (条件为: 90 V×30 min)。常规 5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h, 后分别加入 1:1 000 稀释的 TLR-4 单抗、TRIF 单抗及 β -actin 单抗 4 °C 孵育过夜, TBST 缓冲液洗涤 5 min×3 次; 1:500 稀释的 HRP-IgG 室温孵育 1 h, TBST 缓冲液洗涤 5 min×3 次; 加入 ECL 超敏发光液曝光, 结果输入电脑后, 采用 IMS 图象分析系统计算 TLR-4, TRIF 与 β -actin 条带灰度值的比值, 作为其各自的相对表达量。

1.2.6 统计学方法 所得计量数据均以 ($\bar{x}\pm s$) 形式表示, 并使用 SPSS 13.0 软件进行方差分析和 SNK 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 降脂平肝汤对各实验组大鼠肝脏形态学的影响 与正常组比较, 模型组大鼠肝组织内可见肝细胞中度至重度水肿, 胞质内出现大量脂肪空泡, 肝小叶正常结构破坏, 小叶内可见散在的点状坏死和炎细胞浸润, 其炎性积分显著升高; 与模型组比较, 治疗组大鼠肝组织可见肝细胞脂肪变性程度明显减轻, 细胞内仅可见少许小泡性脂肪滴, 炎细胞浸润程度明显减轻, 其炎性积分显著降低 (结果见图 1~2)。

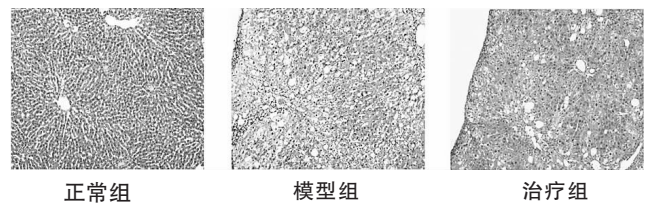
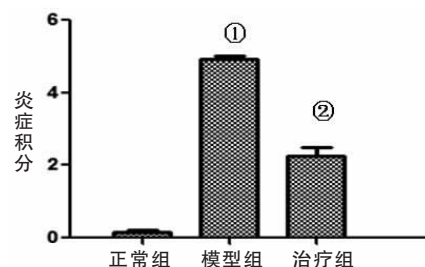


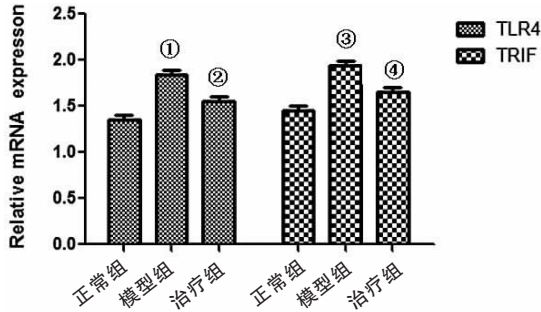
图 1 降脂平肝汤对各实验组大鼠肝细胞脂肪变性及炎性反应的影响 (HE×200)



注: ① $P < 0.05$ vs 正常组; ② $P < 0.05$ vs 模型组

图 2 降脂平肝汤对各实验组大鼠肝脏炎症积分的影响

2.2 降脂平肝汤对大鼠肝脏 TLR-4 mRNA 和 TRIF mRNA 相对含量的影响 与正常组比较, 模型组大鼠 TLR-4 mRNA 和 TRIF mRNA 相对含量升高 ($P<0.05$); 与模型组比较, 治疗组大鼠肝脏内 TLR-4 mRNA 和 TRIF mRNA 相对含量显著降低 ($P<0.05$) (结果见图3)。



注: ① $P<0.05$ vs 正常组, ② $P<0.05$ vs 模型组; ③ $P<0.05$ vs 正常组, ④ $P<0.05$ vs 模型组

图3 降脂平肝汤对各实验组大鼠 TLR-4 mRNA 和 TRIF mRNA 相对含量的影响

2.3 降脂平肝汤对大鼠肝脏 TLR-4 和 TRIF 相对表达量的影响 与正常组比较, 模型组大鼠肝组织内 TLR-4 和 TRIF 的相对表达量升高 ($P<0.05$); 与模型组比较, 治疗组大鼠肝组织内 TLR-4 和 TRIF 相对表达量显著降低 ($P<0.05$) (结果见图4~5)。

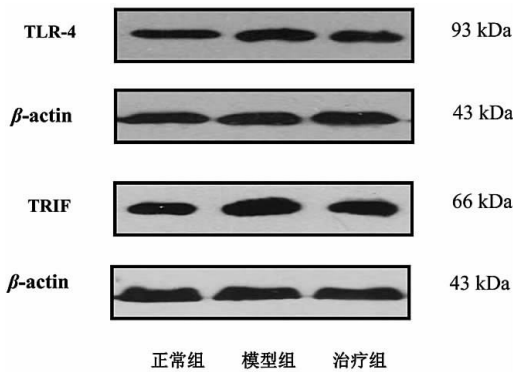
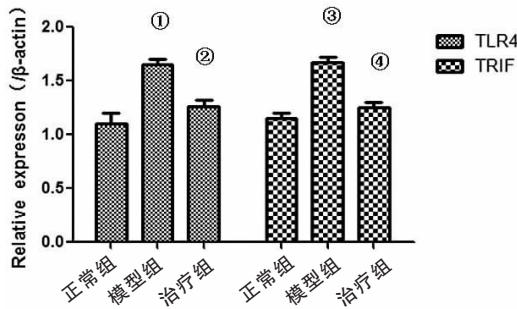


图4 各实验组大鼠肝脏 TLR-4 和 TRIF 蛋白的表达变化



注: ① $P<0.05$ vs 正常组, ② $P<0.05$ vs 模型组; ③ $P<0.05$ vs 正常组, ④ $P<0.05$ vs 模型组

图5 降脂平肝汤对各实验组大鼠 TLR-4 和 TRIF 相对表达量的影响

3 讨论

根据中医学的基础理论, NASH 属“痰浊”“积聚”“湿阻”等范畴, 临证多因饮食不节、劳逸无度、情志失调、久病体虚引起, 导致肝失疏泄、脾失健运、湿邪内侵、痰浊内蕴、痰浊不化, 湿、痰、瘀、积互结, 痹阻于肝脏脉络而至发病^[11-13]。因此, 应以“疏肝健脾、化痰利湿、活血化瘀、通腑降浊”作为 NASH 基本治法。降脂平肝汤由大黄、丹参、泽泻、生山楂等药物组成, 其中丹参、大黄具活血化瘀之功, 泽泻有除湿消痰之效, 而生山楂可祛瘀消积。诸药合方, 可达“祛痰湿、化瘀积、调肝脾、通气血”之功效。本次实验结果显示, NASH 大鼠经降脂平肝汤治疗 4 周后, 大鼠肝脏内脂肪变性及炎性反应程度显著降低, 表明降脂平肝汤可有效抑制 NASH 大鼠肝脏内的炎症反应。

根据现代分子生物学理论分析, 降脂平肝汤对 NASH 大鼠的抑炎机制可能与调节 TLR-4/TRIF 信号转导通路的活性有关。TLR-4 属于 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 家族之一 (包括 TLR1~TLR11^[14-16])。TLRs 识别内、外源性配体后, 可以启动炎症应答信号通路、诱导炎症因子表达, 从而对机体产生保护或损伤作用。TLR-4 可通过介导髓样分化因子 (myeloid differentiation primary response gene, MyD)-88 依赖性信号转导通路和非 MyD88 依赖性信号转导通路 (TLR-4/TRIF 信号转导通路), 激活核转录因子 (nuclear transcription factor, NF) $-\kappa B$ ^[17-18]。

在正常状态下, NF- κB 在细胞质内与 I κB 结合, 构成非激活状态的复合物。而脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等致炎因子可以通过激活 TLR-4 及其下游的 MyD-88 或 TRIF, 引起 I κB 的磷酸化和降解, 从而使 NF- κB 与 I κB 解离、活化, 并向细胞核内转移, 进一步介导大量炎症因子的合成与释放 (见图6), 从而导致包括 NASH、自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH)、类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 等在内的多种慢性炎症性疾病的发生、发展^[19-23]。

本次实验结果显示, 与正常组大鼠比较, NASH 模型大鼠肝组织内 TLR-4/TRIF 信号转导通路的活性显著升高, 表明 MyD88 非依赖性转导途径的 TLR-4/TRIF 信号转导通路是“高糖高脂饮食”所致肝脏炎症反应及肝组织损伤的分子生物学机制之一。而与 NASH 模型比较, 治疗组大鼠肝组织内 TLR-4/TRIF 信号转导通路的活性显著降低, 表明降脂平肝汤的“祛痰湿、化瘀积、调肝脾、通气血”功效, 可能就是与抑制 TLR-4/TRIF 信号转导通路的活性, 从而抑制肝组织内的炎症反应有关。

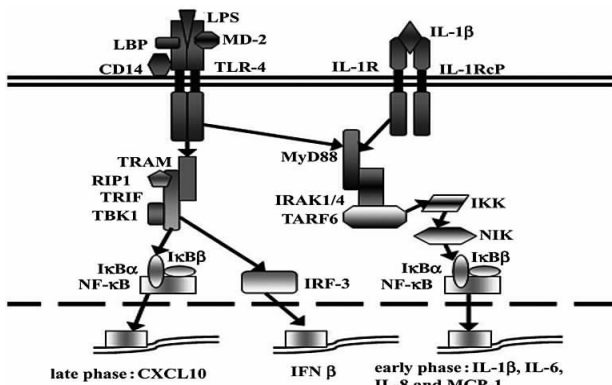


图 6 TLR-4 参与炎症的调控机制 (引自 Meng G, et al, 2010)

降脂平肝汤调节 TLR-4/TRIF 信号转导通路活性的机制, 我们分析认为可能与丹参以及大黄所含的大黄素有关。有研究发现, RAW 264.7 细胞株经丹参乙醇提取物预处理后, TLR-4 的表达明显受到抑制, 同时细胞所产生的促炎因子显著降低 (包括 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等), 抗炎因子显著升高 (包括 IL-4、IL-10、TGF- β 和 IL-1Ra 等), 提示丹参可以通过抑制 TLR-4 的表达从而参与炎症的调控^[24]。而 Meng G 等^[25] 研究发现, 经 LPS 诱导后, 人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 中 TLR-4 的表达水平、I κ B 的降解水平以及 NF- κ B 的活化水平均显示升高, 同时促炎因子 (包括 IL-1 β 、IL-6) 以及趋化因子 (IL-8、CCL2) 的含量显著增多; 而经过大黄素预处理后, HUVECs 中 TLR-4 的表达水平、I κ B 的降解水平以及 NF- κ B 的活化水平均显示降低, 同时促炎因子 (包括 IL-1 β 、IL-6) 以及趋化因子 (IL-8、CCL2) 的含量显著减少, 并且上述效应呈大黄素浓度依赖性变化。上述研究均提示, 大黄以及丹参可以通过调节 TLR-4 的表达, 进而发挥抑制炎症反应的作用。因此, 二者可能是降脂平肝汤抗炎机制的关键组分。但由于上述研究均为离体细胞研究, 因此, 丹参及大黄的在体动物实验研究, 将是我们今后研究降脂平肝汤抗炎机制的重点。

综上所述, TLR-4/TRIF 炎性信号转导通路可能是降脂平肝汤治疗 NASH 的关键抗炎靶点之一, 而大黄及丹参可能是降脂平肝汤抗炎机制中的关键组分。

参考文献

[1] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1):73-84.

[2] Oliveira C P, Stefano J T, Carrilho F J. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a multicenter prospective study [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2017, 6(5):350-352.

[3] Dai W, Ye L, Liu A, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (39) :e8179.

[4] Dharmalingam M, Yamasandhi P G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2018, 22(3):421-428.

[5] Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, et al. Hypertension, diabetes,

atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(2):335-352.

[6] 苗宇船, 李明磊, 刘杨, 等. 降脂平肝汤含药血清对 HepG2 细胞胰岛素抵抗的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(5):201-210.

[7] 苗宇船, 张志岗, 柴宝, 等. 降脂平肝汤对脂肪肝大鼠胰岛素抵抗的影响 [J]. *山西中医*, 2008, 24(3):45-47.

[8] 苗宇船, 张志岗, 柴宝, 等. 脂平肝汤对非酒精性脂肪性肝病大鼠肠源性内毒素血症的影响 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2008, 18(4):238-239.

[9] 苗宇船, 李美蕊. 降脂平肝汤治疗肥胖性脂肪肝 39 例临床观察 [J]. *山西中医*, 2003, 19(2):14.

[10] 苗宇船, 刘杨, 李若瑜, 等. 大鼠非酒精性脂肪性肝炎肝郁脾虚证模型的建立 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(4):445-448, 461.

[11] 吴丽, 张峰, 郑仕中, 等. 中医药治疗非酒精性脂肪肝的研究进展 [J]. *中成药*, 2015, 37(5):1072-1075.

[12] 司晓雪, 白光. 从脾论治脂肪肝 [J]. *实用中医内科杂志*, 2016, 30(8):30-32.

[13] 徐亮, 宓余强, 李萍. 非酒精性脂肪肝中医证型客观化研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(7):2544-2547.

[14] Gao X X, Cui J, Zheng X Y, et al. An investigation of the antidepressant action of Xiaoyao powder in rats using ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry combined with metabolomics [J]. *Phytotherapy Research*, 2013, 27(7):1074-1085.

[15] Vijay K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 59:391-412.

[16] Hernández-Aquino E, Muriel P. Beneficial effects of naringenin in liver diseases: Molecular mechanisms [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(16):1679-1707.

[17] Miura K, Yang L, van Rooijen N, et al. Toll-like receptor 2 and palmitic acid cooperatively contribute to the development of nonalcoholic steatohepatitis through inflammasome activation in mice [J]. *Hepatology*, 2013, 57(2):577-89.

[18] Broering R, Lu M, Schlaak J F. Role of Toll-like receptors in liver health and disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 121(10):415-26.

[19] Li J, Sasaki G Y, Dey P, et al. Green tea extract protects against hepatic NF κ B activation along the gut-liver axis in diet-induced obese mice with nonalcoholic steatohepatitis by reducing endotoxin and TLR4/MyD88 signaling [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 53:58-65.

[20] Chi G, Feng X X, Ru Y X, et al. TLR2/4 ligand-amplified liver inflammation promotes initiation of autoimmune hepatitis due to sustained IL-6/IL-12/IL-4/IL-25 expression [J]. *Mol Immunol*, 2018, 99:171-181.

[21] Eser B, Sahin N. Evaluation of toll-like receptor-2 and 4 and interleukin-6 gene expressions in Turkish rheumatoid arthritis patients [J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(11):2693-2697.

[22] Dias A T, de Castro SBR, de Souza Alves CC, et al. Genistein modulates the expression of Toll-like receptors in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(7):597-608.

[23] Ferreira T B, Hygino J, Wing A C, et al. Different interleukin-17-secreting Toll-like receptor+ T-cell subsets are associated with disease activity in multiple sclerosis [J]. *Immunology*. 2018 Jun;154(2):239-252.

[24] Moon S, Shin S, Kim S, et al. Role of Salvia miltiorrhiza for modulation of Th2-derived cytokines in the resolution of inflammation [J]. *Immune Netw*, 2011, 11(5):288-298.

[25] Meng G, Liu Y, Lou C, et al. Emodin suppresses lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory responses and NF- κ B activation by disrupting lipid rafts in CD14-negative endothelial cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 161(7):1628-1644.

(本文编辑:李海燕 本文校对:赵焕新 收稿日期:2018-09-27)