

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.12.006

糖脂毒性诱导胰岛  $\beta$  细胞炎症因子过表达的研究\*胡朝恩<sup>1</sup>, 钟大鹏<sup>2</sup>, 艾智华<sup>2△</sup>

(1. 四川省攀枝花市中心医院重症医学科 617000; 2. 成都军区总医院内分泌科, 成都 610083)

**摘要:**目的 了解高糖、高脂环境对胰岛  $\beta$  细胞功能和 Toll 受体 3 (TLR3)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP)、补体 C3 及补体 C4 表达的影响。方法 培养小鼠胰岛  $\beta$  细胞株 (NIT-1) 经高糖高脂刺激后, 应用 CCK-8 试剂盒检测细胞增殖情况, 采用实时荧光定量聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测 TLR3 mRNA 的表达, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测细胞培养上清液中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、CRP、补体 C3 及补体 C4 的表达。结果 高糖高脂刺激后, 胰岛  $\beta$  细胞增殖被抑制, TLR3 mRNA、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、CRP、补体 C3 及补体 C4 的表达明显增加; 并且高糖高脂 (GZ) 组胰岛  $\beta$  细胞损伤和炎症因子过表达程度明显高于高糖 (G) 组和高脂 (Z) 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 高糖高脂可能通过激活 TLR3 信号通路等途径产生大量炎症因子和免疫因子, 抑制胰岛  $\beta$  细胞增殖, 导致胰岛  $\beta$  细胞功能障碍, 并且糖、脂协同作用明显大于单独的糖、脂毒性。

**关键词:** 糖脂毒性; 胰岛  $\beta$  细胞功能障碍; 炎症因子; 慢性炎症

**中图分类号:** R446.11

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1672-9455(2018)12-1716-04

## Overexpression of inflammatory cytokines in pancreatic beta cells induced by glucolipototoxicity\*

HU Chaoen<sup>1</sup>, ZHONG Da peng<sup>2</sup>, AI Zhihua<sup>2△</sup>

(1. Department of Intensive Care Unit, Init Panzhihua Central Hospital, Panzhihua, Sichuan 617000, China;

2. Department of Endocrinology, Chengdu Military General Hospital, Chengdu, Sichuan 610083, China)

**Abstract: Objective** This study was designed to investigate the effects of high glucose and high fat environment on the function of islet  $\beta$ -cell and expression of Toll receptor 3 (TLR3), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin 6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), complement C3 and complement C4. **Methods** The cultured islet  $\beta$  cell line (NIT-1) was stimulated by high glucose and high fat, and the cell proliferation was detected by CCK-8 method, TLR3 mRNA expression was detected by real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR) and the levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, CRP, complement C3 and complement C4 in cell culture supernatant were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The proliferation of islet beta cells was inhibited after high glucose and high fat stimulation, however, the expression of TLR3 mRNA, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, CRP, complement C3 and complement C4 were increase significantly. The extent of islet  $\beta$  cell damage and over-expression of inflammatory cytokines were significantly higher in high glucose and lipid (GZ) group than those in high glucose (G) group or high fat (Z) group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** High glucose and high lipid may produce a large number of inflammatory factors and immune factors through the activation of TLR3 signaling pathway, inhibit the proliferation of islet beta cells and lead to islet beta cell dysfunction, and the synergistic effect of sugar and fat is significantly greater than that of individual glucose and lipid toxicity.

**Key words:** glucolipototoxicity; islet  $\beta$ -cell dysfunction; inflammatory factor; chronic inflammation

糖尿病发病率在全球范围内持续高速增长, 已严重影响人类健康和生活质量; 糖尿病是胰岛素相对或绝对缺乏引起碳水化合物、脂肪和蛋白质代谢紊乱, 以血浆葡萄糖升高为主要表现的代谢性疾病, 也有学者称之为“糖脂病”<sup>[1]</sup>。Toll 样受体 (TLRs) 是最重要的一类模式识别受体, 可选择性识别病原相关分子模

式, 激活天然免疫系统, 构成抵御病原微生物入侵的第一道屏障。有研究发现, Toll 受体 2 (TLR2) 的激活能够介导上调白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6 (IL-6) 的表达, 诱导胰岛炎症, 导致胰岛素抵抗<sup>[2]</sup>; TLR4 水平的升高参与调节胰岛  $\beta$  细胞功能障碍<sup>[3]</sup>; 而抑制或基因敲除小鼠体内的 TLR2 和 Toll 受体 4

\* 基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会资助项目 (2012JY0030)。

作者简介: 胡朝恩, 男, 住院医师, 主要从事重症医学方面的研究。△ 通信作者, E-mail: AZH871@sina.com。

(TLR4)受体能预防 2 型糖尿病发生胰岛素抵抗,减弱糖尿病和早期糖尿病肾病的轻度炎症状态。主要表达于胰腺组织细胞内的 Toll 受体 3 (TLR3),能识别组织细胞损伤、凋亡释放的内源性产物<sup>[4]</sup>。主要通过 Toll/IL-1 受体接头蛋白分子 (TRIF) 途径激活信号分子核转录因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、干扰素调节因子-3 (IRF-3) 等,引起局部细胞凋亡和促进炎症<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨高糖高脂对胰岛  $\beta$  细胞的损伤及机制,观察 TLR3、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 、IL-6、CRP、补体 C3 及补体 C4 的表达,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

**1.1.1 试验细胞** 小鼠胰岛  $\beta$  细胞株 (NIT-1) 购于上海拜力生物科技有限公司。

**1.1.2 试剂** 细胞培养试剂购自 Gibco 公司, CCK-8 检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司; 胰岛素放免试剂盒购自北京北方生物技术研究所; 棕榈酸 (PA) 购自美国 Sigma 公司; 总 RNA 提取试剂盒、反转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 试剂盒购自大连宝生物工程公司; IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP, 补体 C3、C4 购自美国 eBioscience 公司; 其他常用试剂均为国产分析纯产品。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 高糖、高脂培养基制备和细胞模型建立

**1.2.1.1 高糖、高脂培养基制备** (1) 高脂培养基制备: 高脂培养基中含棕榈酸 0.25 mmol/L, 具体方法: 取 10 mL 0.1 mol/L 的 NaOH 溶液溶解 51.3 mg 棕榈酸配制成 20 mmol/L 的棕榈酸母液; 然后取 1.67 mL 30% 胎牛血清清蛋白与 1.25 mL 20 mmol/L 的棕榈酸母液充分混匀, 最后再加入含 1 mL 双抗溶液 95 mL 于 1640 培养基中, 充分混匀; (2) 高糖培养基制备: 高糖培养基中含葡萄糖 25 mmol/L, 具体方法为 100 mL 高糖培养基即取 90 mL DMEM 高糖培养基、10 mL 胎牛血清、1 mL 双抗混合。

**1.2.1.2 细胞模型建立** NIT-1 细胞待生长至 60%~70% 融合后, 弃原培养基, 分别加入高糖、高脂培养基诱导 48 h 后建立高糖、高脂胰岛  $\beta$  细胞模型。

**1.2.2 细胞培养、传代和分组** 小鼠 NIT-1 培养于含 15% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素和 100 mg/mL 链霉素的 DMEM 低糖培养基中, 隔天换液。根据细胞密度按 1:(1~3) 的比例传代。待细胞数量足够时取对数生长期细胞进行试验分组: 正常组 (C 组)、高糖组 [G 组, 含葡萄糖 (Glucose) 25 mmol/L]、高脂组 (Z 组, 含 PA 0.25 mmol/L)、高糖高脂组 (GZ 组, 含 Glucose 25 mmol/L 和 PA 0.25 mmol/L)。

**1.2.3 细胞活力检测** 取对数生长期密度约为 80%~90% 的 NIT-1 细胞, 用适量稀释的 0.25% 胰蛋白酶消化为单细胞悬液, 按每孔  $7 \times 10^3$  个细胞密度接种于 96 孔板, 置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱培养

24 h, 待细胞贴壁后, 将细胞分为 C 组、G 组、Z 组和 GZ 组, 分别给予完全培养基、高糖培养基、高脂培养基和高糖高脂培养基培养 48 h。采用 CCK-8 试剂盒检测细胞活力; CCK-8 试剂盒是基于 WST-8 [2-(2-甲氧基-4-硝苯基)-3-(4-硝苯基)-5-(2,4-二磺基苯)-2H-四唑单钠盐] 广泛应用于细胞增殖和细胞毒性的一种快速高灵敏度检测试剂盒, 水溶性四唑盐 WST-8 在电子载体 1-Methoxy PMS 作用下, 可被细胞线粒体中的一些脱氢酶还原成水溶性橙黄色甲臞染料, 颜色深浅与细胞增殖呈正比, 与细胞毒性呈反比; 细胞增殖越多越快, 则颜色越深, 而细胞毒性越大, 则颜色越浅; 对于同样的细胞, 颜色深浅和细胞数目呈良好线性关系; 使用酶标仪测定 450 nm 波长处的 OD 值, 间接反映活细胞数量。

#### 1.2.4 TLR3 mRNA 检测

**1.2.4.1 总 RNA 提取** (1) 吸取培养液, 使用预冷 1×磷酸盐缓冲液 (PBS) 清洗 2 次; (2) 按试剂盒推荐最佳剂量, 向培养细胞中加入适量的裂解液 Buffer RL (使用前已加入 50×DTT Solution 溶液), 在水平位置轻轻摇晃, 使裂解液均匀分布于细胞表面, 以便充分裂解细胞, 然后使用移液枪反复吹打细胞, 使其脱落; (3) 将内含细胞的裂解液转移至无菌离心管中, 用移液枪反复吹吸直至裂解液中无明显沉淀, 裂解液室温静置 2 min; (4) 将去 gDNA 吸附柱安放到 2 mL 的 Collection Tube 上, 将裂解液转移到去 gDNA 吸附柱中, 12 000 r/min 离心 1 min, 弃去 gDNA 吸附柱, 保留 2 mL Tube 中的滤液; (5) 加入与液体等体积的 70% 乙醇, 使用移液枪将溶液混合均匀, 立即将混合液 (含沉淀) 全部转入到 RNA Spin Column (含 2 mL Collection Tube) 中, 12 000 r/min 离心 1 min, 弃滤液; (6) 将 RNA Spin Column 放回到 2 mL Collection Tube 中, 将 500  $\mu$ L 的 Buffer RWA 加入至 RNA Spin Column 中, 12 000 r/min 离心 30 s, 弃滤液; (7) 将含等体积 100% 乙醇的 600  $\mu$ L Buffer RWB 沿管壁四周加入至 RNA Spin Column 中, 12 000 r/min 离心 30 s, 弃滤液, 再重复本操作 1 次; (8) 将 RNA Spin Column 重新安置于 2 mL Collection Tube 上, 12 000 r/min 离心 2 min, 再将 RNA Spin Column 安置于 1.5 mL 的 RNase Free Collection Tube 上, 向 RNA Spin Column 膜中央处加入 50~200  $\mu$ L 的 0.1% DEPC 处理水, 室温静置 5 min; (9) 12 000 r/min 离心 2 min 洗脱 RNA。

**1.2.4.2 紫外定量和检测** 先用稀释用的 TE 溶液将分光光度计调零, 然后取少量 RNA 溶液用 TE 稀释 (1:100) 后, 读取其在分光光度计 260 nm 和 280 nm 处的 OD 值, 测定 RNA 溶液的浓度和纯度。

**1.2.4.3 相关引物合成** 按照 Genebank 给出的基因序列, 设计小鼠 TLR3 mRNA 引物, 引物系列: 上游, 5'-TCA CTT GCT CAT TCT CCC TT-3', 157

bp;下游,5'-GAC CTC TCC ATT CCT GGC-3'。

**1.2.4.4 RT-PCR** 严格按照 TaKaRa 的 One Step SYBR® PrimeScript™ RT-PCR Kit (Perfect Real Time)DRR066A 试剂盒说明书进行操作。

**1.2.5 IL-1β、IL-6、TNF-α、CRP 及补体 C3、C4 检测** 取对数生长期密度为 80%~90% 的 NIT-1 细胞,用适量稀释的 0.25% 胰蛋白酶消化为单细胞悬液,按每孔  $7 \times 10^3$  个细胞密度接种于 96 孔板,置于 37℃、5%CO<sub>2</sub> 培养箱培养 24 h,待细胞贴壁后,将细胞分为 C 组、G 组、Z 组和 GZ 组,分别给予完全培养基、高糖培养基、高脂培养基和高糖高脂培养基培养 48 h,收集细胞上清液,分别检测 TNF-α、IL-1β、IL-6、CRP 及补体 C3、C4 的表达。本试验采用夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)测定各检测指标,具体操作严格按照 ELISA 说明书进行。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS18.0 软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,单因素样本均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),多样本均数间的两两比较采用 LSD-*t* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 高糖高脂抑制胰岛 β 细胞增殖** 与 C 组比较,G 组、Z 组及 GZ 组胰岛 β 细胞增殖水平明显受到抑制,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),且胰岛 β 细胞增殖情况呈 C 组向 G 组、Z 组、GZ 组逐渐下降的趋势,G 组胰岛 β 细胞增殖率低于 C 组,GZ 组又低于 G 组和 Z 组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),但 G 组与 Z 组胰岛 β 细胞增殖率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。可见糖脂毒性协同抑制胰岛 β 细胞增殖的能力远远大于单独的高糖或高脂作用(图 1)。

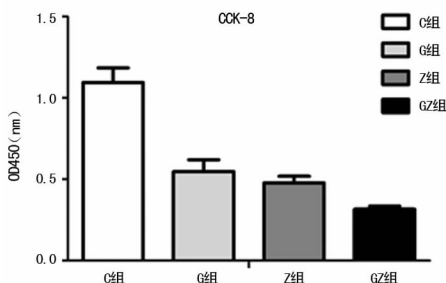


图 1 各组胰岛 β 细胞活力比较(以 OD 值表示)

**2.2 高糖高脂诱导胰岛 β 细胞 TLR3、TNF-α、IL-1β、IL-6、CRP、补体 C3 及补体 C4 过表达**

**2.2.1 TLR3 表达情况** 与 C 组比较,各组胰岛 β 细胞 TLR3 mRNA 的表达明显增高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );GZ 组 TLR3 mRNA 的表达明显高于其他各组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );而 Z 组与 GZ 组 TLR3 mRNA 表达差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。糖脂协同作用产生的毒性作用明显高于高糖、高脂的单独作用(图 2)。

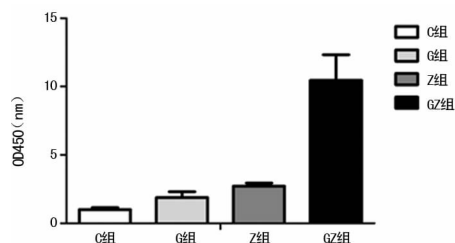


图 2 各组 TLR3 mRNA 表达情况(以 OD 值表示)

**2.2.2 TNF-α、IL-1β、IL-6、CRP、补体 C3 及补体 C4 表达情况** 见表 1。由表 1 可见,G 组、Z 组、GZ 组 TNF-α 的表达明显高于 C 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 G 组、Z 组、GZ 组间 TNF-α 的表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ );经高糖、高脂处理后,各组胰岛 β 细胞 IL-1β 和 IL-6 的表达均明显增加,与 C 组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );CRP 在各组表达均明显高于 C 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且 G 组和 GZ 组 CRP 水平明显高于 Z 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );经过高糖、高脂处理后,各组胰岛 β 细胞表达补体 C3 与 C4 水平均明显高于 C 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 各组 TNF-α、IL-1β、IL-6、CRP、补体 C3 及补体 C4 表达情况(以 OD 值表示)

组别	TNF-α	IL-1β	IL-6	CRP	补体 C3	补体 C4
C 组	0.155	1.542	1.489	1.522	1.527	1.512
G 组	1.557	2.453	2.444	2.451	2.446	2.439
Z 组	1.339	2.121	2.181	2.112	2.111	2.101
GZ 组	1.585	2.578	2.567	2.578	2.572	2.566

**3 讨 论**

糖尿病与免疫炎症的关系最早有学者于 1993 年在动物试验中发现。之后许多研究也证实,糖尿病患者血清中各种炎症标志物水平较对照者明显增加,如 IL、CRP、TNF-α 等<sup>[6-8]</sup>;在糖耐量减低或受损阶段就存在炎症因子水平的变化,慢性低水平的持续性炎症可能是糖尿病持续发展的关键。“炎症与糖尿病”的关系已成为全球内分泌学者共同关注的热点。无论 1 型糖尿病还是 2 型糖尿病,都是一种机体系统性轻度炎症状态,而这种轻度炎症状态来源于内源性和外源性配体刺激先天免疫细胞产生和分泌前炎症因子<sup>[9]</sup>。目前普遍认为,糖尿病是由细胞因子介导的一种自身免疫和慢性低度炎性疾病,表现为一些非特异性的炎症标志物水平升高,包括免疫炎症细胞(如白细胞)、急性期反应蛋白(如 CRP)、细胞因子(如 TNF-α、IL 系列)、脂肪因子、补体系统和细胞黏附分子等<sup>[10-11]</sup>。

有研究证实,炎症标志物参与了糖尿病及其并发症的发生和发展,但具体作用机制还尚待研究<sup>[12-13]</sup>。TNF-α、IL-6 及 CRP 是目前公认的敏感的亚临床炎症标志物<sup>[14]</sup>。CRP 是主要的急性时相蛋白,主要由

TNF- $\alpha$ 、IL-6 等刺激肝脏产生,具有免疫识别和调节功能,能激活补体系统,进一步释放炎症介质,加剧免疫炎症,如此形成一个反馈循环<sup>[15]</sup>。炎症可减少周围组织对葡萄糖的利用,降低  $\beta$  细胞对葡萄糖的敏感性,诱导胰岛素抵抗,抑制胰岛  $\beta$  细胞生长和分化,诱导  $\beta$  细胞凋亡和功能障碍,最终导致胰岛素分泌相对或绝对不足。

本研究应用高糖、高脂刺激后发现,胰岛  $\beta$  细胞大量表达 TLR3 mRNA、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、CRP 及补体 C3、C4,诱导  $\beta$  细胞炎症,进而导致  $\beta$  细胞功能障碍、细胞增殖和胰岛素分泌受到明显抑制。高糖、高脂环境下 TLR3 过量表达,在受到内、外源性配体刺激后,激活 TLR3 信号通路,主要通过 TRIF 途径完成一系列信号转导,使 NF- $\kappa$ B 和 IRF-3 活化,最终导致多种炎症因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等)合成和释放,TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  又促进 CRP 生成,而 CRP 能激活补体系统,诱导补体 C3、C4 增加,进一步释放炎症介质,加剧免疫炎症,如此形成一个反馈循环;抑制胰岛  $\beta$  细胞的生长活力和胰岛素分泌,诱导  $\beta$  细胞凋亡和功能障碍,最终导致糖尿病的发生和发展。

综上所述,糖尿病的发生和发展可能是糖脂代谢紊乱和慢性免疫炎症等多因素共同作用的结果,而且这些因素可能在血糖调节受损阶段就已出现。糖脂代谢紊乱与慢性低度炎症有极为密切的关系;长期高糖、高脂刺激会诱导胰岛  $\beta$  细胞产生大量炎症因子,引发  $\beta$  细胞的慢性免疫炎症,导致胰岛  $\beta$  细胞的损伤和功能障碍,抑制胰岛素分泌和  $\beta$  细胞增殖,造成胰岛素分泌相对或绝对缺乏;慢性免疫炎症又反过来加剧糖脂代谢进一步紊乱,最终二者共同促进糖尿病及其并发症的发生和发展。

### 参考文献

[1] GUO H, INGOLIA N T, WEISSMAN J S, et al. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels[J]. *Nature*, 2010, 466(738): 835-840.

[2] WANG P, HOU J, LIN L, et al. Inducible microRNA-155 feedback promotes type I IFN signaling in antiviral innate immunity by targeting suppressor of cytokine signaling 1[J]. *J Immunol*, 2010, 185(10): 6226-6233.

[3] ZHOU H, HUANG X, CUI H, et al. miR-155 and its star-form partner miR-155\* cooperatively regulate type I interferon production by human plasmacytoid dendritic cells[J]. *Blood*, 2010, 116(26): 5885-5894.

[4] ANDROULIDAKI A, ILIOPOULOS D, ARRANZ A, et al. The kinase akt1 controls macrophage response to lipopolysaccharide by regulating microRNAs[J]. *Immuni-*

ty, 2009, 31(2): 220-231.

[5] CURTALE G, CITARELLA F, CARISSIMI C, et al. An emerging player in the adaptive immune response: microRNA-146a is a modulator of IL-2 expression and activation-induced cell death in T lymphocytes[J]. *Blood*, 2010, 115(2): 265-273.

[6] CHASSIN C, KOCUR M, POTT J, et al. miR-146a mediates protective innate immune tolerance in the neonate intestine[J]. *Cell Host Microbe*, 2010, 8(4): 358-368.

[7] JURKIN J, SCHICHL Y M, KOEFFEL R, et al. miR-146a is differentially expressed by myeloid dendritic cell subsets and desensitizes cells to TLR2-dependent activation[J]. *J Immunol*, 2010, 184(9): 4955-4965.

[8] CEPPI M, PEREIRA P M, DUNAND-SAUTHIER I, et al. MicroRNA-155 modulates the interleukin-1 signaling pathway in activated human monocyte-derived dendritic cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(8): 2735-2740.

[9] LACKEY D E, OLEFSKY J M. Regulation of metabolism by the innate immune system[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(1): 15-28.

[10] RECCHIUTI A, KRISHNAMOORTHY S, FREDMAN G, et al. MicroRNAs in resolution of acute inflammation: identification of novel resolvin D1-miRNA circuits[J]. *FASEB J*, 2011, 25(2): 544-560.

[11] THULASINGAM S, MASSILAMANY C, GANGAPLARA A, et al. miR-27b\*, an oxidative stress-responsive microRNA modulates nuclear factor- $\kappa$ B pathway in RAW 264.7 cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 352(1/2): 181-188.

[12] LIU G, FRIGGERI A, YANG Y, et al. miR-147, a microRNA that is induced upon toll-like receptor stimulation, regulates murine macrophage inflammatory responses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(37): 15819-15824.

[13] XU Z, XIAO S B, XU P, et al. miR-365, a novel negative regulator of interleukin-6 gene expression, is cooperatively regulated by Sp1 and NF- $\kappa$ B[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(24): 21401-21412.

[14] RODRIGUEZ A, VIGORITO E, CLARE S, et al. Requirement of Bic/microRNA-155 for normal immune-function[J]. *Science*, 2007, 316(5824): 608-611.

[15] TAGANOV K D, BOLDIN M P, CHANG K J, et al. NF- $\kappa$ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(33): 12481-12486.

(收稿日期:2017-11-21 修回日期:2018-02-18)