

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.09.006

双氢青蒿素调控巨噬细胞增殖和迁移的作用研究*

刘 冲 郜赵伟 王会平 马海航 丁聪聪 何 婷 董 轲[△]

(空军军医大学第二附属医院检验科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:探讨双氢青蒿素在体外对小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7 的增殖、克隆形成、周期、凋亡和迁移的影响。**方法:**采用梯度浓度(2.5 $\mu\text{g/mL}$, 5 $\mu\text{g/mL}$, 10 $\mu\text{g/mL}$, 20 $\mu\text{g/mL}$)的双氢青蒿素处理 RAW264.7 细胞,利用 CCK8 实验检测双氢青蒿素对巨噬细胞增殖能力的影响,利用克隆形成实验检测双氢青蒿素对 RAW264.7 细胞克隆形成能力的影响,利用流式细胞术检测双氢青蒿素对 RAW264.7 细胞周期和凋亡的影响,利用划痕修复实验检测 RAW264.7 细胞迁移能力。**结果:**CCK8 实验结果显示,双氢青蒿素可以显著抑制 RAW264.7 巨噬细胞的增殖能力,且抑制效果与双氢青蒿素的浓度呈正相关性。克隆形成实验结果显示,双氢青蒿素可以抑制细胞的克隆形成能力。双氢青蒿素处理使 RAW264.7 细胞 G0/G1 期比例显著升高,S 期与 G2/M 期细胞比例显著降低。双氢青蒿素对巨噬细胞凋亡具有诱导作用,且凋亡诱导作用呈现浓度依赖的特性。划痕修复实验结果显示,双氢青蒿素可以显著抑制 RAW264.7 巨噬细胞的迁移能力。**结论:**双氢青蒿素可以导致巨噬细胞的细胞周期 G0/G1 阻滞,并且诱导细胞凋亡,对巨噬细胞增殖和迁移具有抑制作用。

关键词:双氢青蒿素;巨噬细胞;增殖;周期;迁移

中图分类号:R-33;Q78;R91 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)09-1631-05

The Effect of Dihydroartemisinin on Macrophage Cells Proliferation and Migration*

LIU Chong, GAO Zhao-wei, WANG Hui-ping, MA Hai-hang, DING Cong-cong, HE Ting, DONG Ke[△]

(Department of Clinical Laboratory, The Second Affiliated Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of dihydroartemisinin (DHA) on biological behavior of mouse macrophage cell, including cells proliferation, clone formation, cell cycle, apoptosis and migration. **Methods:** RAW264.7 cells were treatment with gradient concentration of DHA. The effect of DHA on macrophage cells proliferation was detected by CCK8. Clone formation assay was used to evaluate the effect of DHA on macrophage cells cloning ability. Cell apoptosis and cell cycle were examined by flow cytometry. And scratch assay was used to detect the effect of DHA on macrophage cells migration. **Results:** DHA significantly inhibited the proliferation of RAW264.7 cells in a dose and time dependent manner. And moreover, DHA could also suppressed the clone formation ability of RAW264.7 cells. The flow cytometry analysis showed that DHA treatment lead to markedly elevate the proportion of cells in G0/G1 period. The flow cytometry analysis showed that DHA significantly induce RAW264.7 cell apoptosis in a dose dependent manner. Moreover, DHA treatment could decrease the migration capabilities of RAW264.7 cells. **Conclusions:** DHA treatment can suppress RAW264.7 cells proliferation and migration. And moreover, DHA induce cell apoptosis and cell cycle G0/G1 arrest.

Key words: Dihydroartemisinin; Macrophage; Proliferation; Cycle; Migration

Chinese Library Classification(CLC): R-33; Q78; R91 **Document code:**A

Article ID:1673-6273(2020)09-1631-05

前言

免疫系统是机体抵御疾病的关键屏障,巨噬细胞是机体免疫系统的重要组成部分,在机体的固有免疫反应中发挥重要作用。巨噬细胞既可以通过对病原体、衰老细胞、凋亡细胞等的吞噬作用清除体内有害物质,同时巨噬细胞还可以通过分泌 IL-6、IL-10、TNF α 、IL-18 等多种细胞因子调节炎症反应^[1,2],协

同发挥免疫监视和免疫防御功能。目前的研究显示,巨噬细胞活性或功能的异常在自身免疫性疾病、心血管疾病、恶性肿瘤等多种疾病的发生、发展过程中扮演重要角色^[3-6]。研究可以调控巨噬细胞生长、凋亡、迁移的药物,可为巨噬细胞相关疾病的临床治疗提供参考。

青蒿素是我国科学家屠呦呦于 1972 年首次在菊科植物黄蒿发现的一种中药成分,因具有显著的抗疟功效而广为人知^[7]。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81702732)

作者简介:刘冲(1987-),男,本科,助理实验师,主要研究方向:恶性肿瘤发生、发展机制研究,电话:029-84777823,

E-mail:lc83832578@163.com

[△] 通讯作者:董轲(1971-),男,副主任医师,副教授,主要研究方向:肿瘤分子生物学研究及临床检验诊断学相关工作,

E-mail:tdjyk3@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2019-10-23 接受日期:2019-11-19)

双氢青蒿素(dihydroartemisinin,DHA)是青蒿素衍生物的主要形式之一^[8]。近年的研究显示,除了抗疟疾作用之外,双氢青蒿素对多种肿瘤细胞的生物学行为具有显著调控作用,如抑制细胞增殖、诱导凋亡、改变细胞周期等^[9-13]。2019年6月有关青蒿素的重大新闻披露,双氢青蒿素治疗系统性红斑狼疮开展临床试验的申请已经获得批准。由于免疫系统调节紊乱是造成系统性红斑狼疮等自身免疫病的重要原因,尤其是近期的研究指出巨噬细胞功能调控的异常对系统性红斑狼疮具有重要促进作用^[14],表明双氢青蒿素对机体巨噬细胞具有调控作用。然而双氢青蒿素对免疫系统的作用研究相对较少,对免疫细胞的调控作用尚未阐明。

本实验以小鼠单核巨噬细胞为研究对象,探讨双氢青蒿素对巨噬细胞的调节作用。研究结果对于揭示双氢青蒿素对免疫系统的调控作用具有重要意义,同时为双氢青蒿素的“老药新用”研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 细胞、试剂与仪器

小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7 由本实验室保存。培养条件 10% 小牛血清, 90% 高糖 DMEM 培养液, 37℃、5% CO₂ 培养箱中。

双氢青蒿素购自源叶生物科技有限公司, CCK8 试剂盒购自同仁化学研究所, 细胞周期检测试剂盒、细胞凋亡检测试剂盒均购自凯基生物技术股份有限公司。

Calibur 流式细胞仪(美国 BD 公司); Epoch 超微量分光光度计(美国 BIO-TEK 公司); IX71 倒置显微镜(日本奥林巴斯株式会社)。

1.2 方法

1.2.1 CCK8 检测细胞增殖 取对数生长期的 RAW264.7 细胞, 采用 0.25% 的胰酶消化, 离心收集细胞, 调整细胞浓度至 5×10^4 /mL, 接种细胞至 96 孔板中, 100 μ L / 孔。培养 24h 待细胞贴壁后, 吸弃培养液, 加入含不同浓度 DHA 的培养液(浓度梯度为: 0(对照组)、2.5、5、10、20 μ g/mL) 每组设置 6 个复孔, 分别培养 24 h、48 h 和 72 h, 每孔加入 10 μ L 的 CCK8, 继续培养 3 h, 检测 450 nm 吸光值。相对增殖速率 = OD 实验组 / OD 对照组 $\times 100\%$

1.2.2 细胞克隆形成实验 取对数生长期的 RAW264.7 细胞, 接种 200 个细胞至 9 cm 培养皿中, 分别加入 8 mL 含不同浓度(0、0.5 μ g/mL、1 μ g/mL) DHA 培养液, 培养 10 天至克隆形成, 弃培养液, PBS 洗三次, 75% 乙醇固定 15 min, 加入 1 mL 结晶紫染液, 染色 10 min。流水冲洗至背景干净, 室温晾干, 观察计数。

1.2.3 细胞周期检测 接种 RAW264.7 细胞至 6 孔板中, 5×10^5 个 / 孔, 加入含 0(对照)及 2.5 μ g/mL 的 DHA, 分别培养 6、15、24 h, 胰酶消化收集细胞, 100 L PBS 重悬细胞, 加入 1 mL 75% 预冷无水乙醇固定 2 h, 离心收集细胞, PBS 洗涤一次, 加入 450 μ L Propidium Iodide (PI) 及 50 μ L RNaseA, 室温避光 30-60 min, 流式细胞仪检测细胞周期分布。

1.2.4 细胞凋亡检测 接种 RAW264.7 细胞 5×10^5 至 6 孔板中, 5×10^5 个 / 孔, 加入含不同浓度(0(对照)、2.5、10、20 μ g/mL)

的 DHA, 培养 24 h, 采用无 EDTA 的胰酶消化收集细胞, PBS 洗涤细胞 2 次, 加入 500 μ L 的 Binding Buffer 重悬细胞, 分别加入 5 μ L Annexin V-FITC 与 5 LPI, 混匀, 室温避光反应 5-15 min, 流式细胞仪检测。

1.2.5 划痕修复实验 将 RAW264.7 按每孔 5×10^5 个细胞接种于 6 孔板中, 培养细胞至密度达 80%, 制备划痕, PBS 清洗 3 次, 洗去脱落细胞, 每孔加 2 mL 含不同浓度(0、0.5、1、2.5 μ g/mL) DHA 的无血清培养液, 每隔 6 h 在显微镜下观察并拍照, 相对迁移速率 = (初始划痕宽度 - 培养后划痕宽度) / 初始划痕宽度 $\times 100\%$ 。

2 结果

2.1 DHA 抑制 RAW264.7 细胞增殖

CCK8 增殖实验结果显示(图 1), DHA 处理可以显著抑制巨噬细胞 RAW264.7 细胞的增殖能力, 且抑制率与 DHA 的处理浓度及处理时间呈现正相关性。

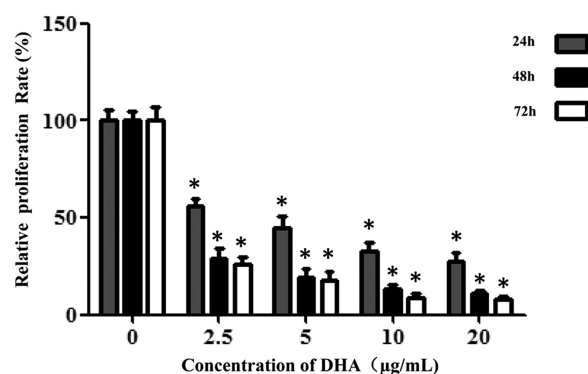


图 1 不同浓度的 DHA 对 RAW264.7 细胞增殖抑制作用, * $p < 0.05$

Fig.1 The inhibitory effects of DHA on the proliferation of RAW264.7, * $p < 0.05$

2.2 DHA 抑制 RAW264.7 细胞克隆形成

克隆形成实验结果显示(图 2), 与对照组相比, DHA 处理的细胞, 克隆数显著减少, 且细胞克隆较小。DHA 对 RAW264.7 克隆形成能力的抑制作用与 DHA 浓度正相关。

2.3 DHA 处理导致 RAW264.7 细胞周期改变

流式细胞术分析发现, DHA 处理可导致 RAW264.7 细胞周期分布发生显著改变(图 3), 结果表明 DHA 处理 15h, 即可以导致 RAW264.7 细胞周期发生 G0/G1 期阻滞。

2.4 DHA 诱导 RAW264.7 细胞凋亡

流式细胞术分析显示(图 4), DHA 处理 RAW264.7 细胞 24 h, 可诱导 RAW264.7 发生凋亡, 凋亡细胞比率随 DHA 处理浓度的升高而提高。

2.5 DHA 抑制 RAW264.7 细胞迁移能力

划痕修复实验结果显示(图 5), 与对照组相比, DHA 处理 RAW264.7 细胞 12 h 后, 细胞的相对迁移率受到明显的抑制, 抑制效应与 DHA 处理浓度呈正相关性。

3 讨论

巨噬细胞在机体的免疫保护作用中扮演重要角色, 巨噬细胞可以通过吞噬作用和分泌相关炎症因子发挥免疫杀伤作

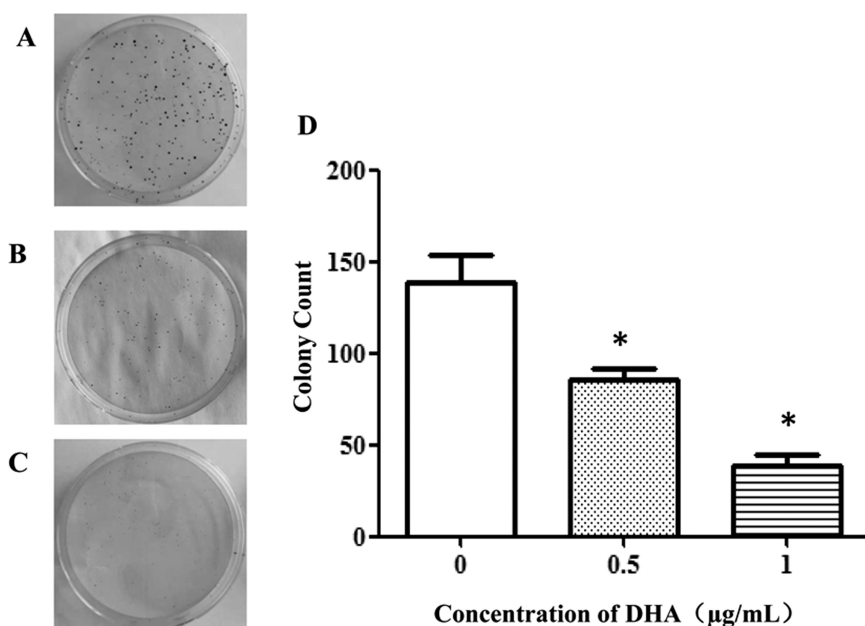


图2 细胞的克隆形成; A 对照组细胞的克隆形成; B 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 的 DHA 处理 RAW264.7 细胞后的克隆形成; C 1 $\mu\text{g/mL}$ 的 DHA 处理 RAW264.7 细胞后的克隆形成; D 不同浓度 DHA 处理细胞后生成的细胞克隆数. 与对照组相比, * $P < 0.05$

Fig.2 The colony formation of cell: A The colony formation of control; B The colony formation of RAW264.7 cells treated with DHA (0.5 $\mu\text{g/mL}$); (C) The colony formation of RAW264.7 cells treated with DHA (1 $\mu\text{g/mL}$) (D) Number of cell clones produced by DHA treatment with different concentrations. compared with the control group, * $P < 0.05$

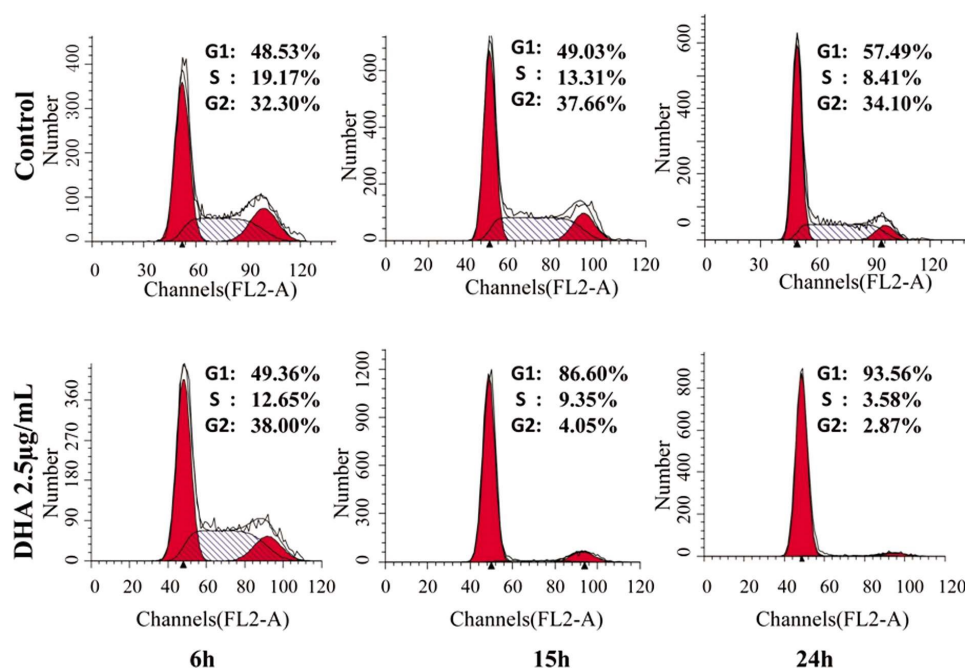


图3 流式细胞仪检测细胞周期

Fig.3 The cell cycle was detected by flow cytometry

用^[15]。在正常情况下,巨噬细胞的数量和活性处于动态平衡,其异常将会导致机体免疫调节失衡,如巨噬细胞异常减少或活性受到抑制时,病原体更易入侵,引发感染性疾病;除此之外,机体内衰老、发生病变的细胞不能得到及时吞噬清除,可能发生癌变,发展为恶性肿瘤。另一方面,当巨噬细胞数量或活性异常升高时,炎症因子分泌过多,使机体免疫耐受遭到破坏,导致自身免疫性疾病的发生和发展。大量的研究已经表明,巨噬细胞在肿瘤、自身免疫性疾病发生发展过程中发挥重要作用^[16-19]。

近些年,免疫治疗已经成为药物研发的热点,尤其是在针对肿瘤开发的免疫检查点治疗药物,已成为明星药物,然而这些药物大都通过调节T细胞免疫反应发挥作用^[20]。而针对巨噬细胞的免疫治疗的研究目前尚处于起步阶段,发现对巨噬细胞数量或活性具有调控作用的药物,对于开发新的免疫治疗策略具有重要意义^[21,22]。

青蒿素及其衍生物自发现以来,以其良好的抗疟疾治疗作用,成为中药研究的典范,屠呦呦更是因此获得诺贝尔医学奖。

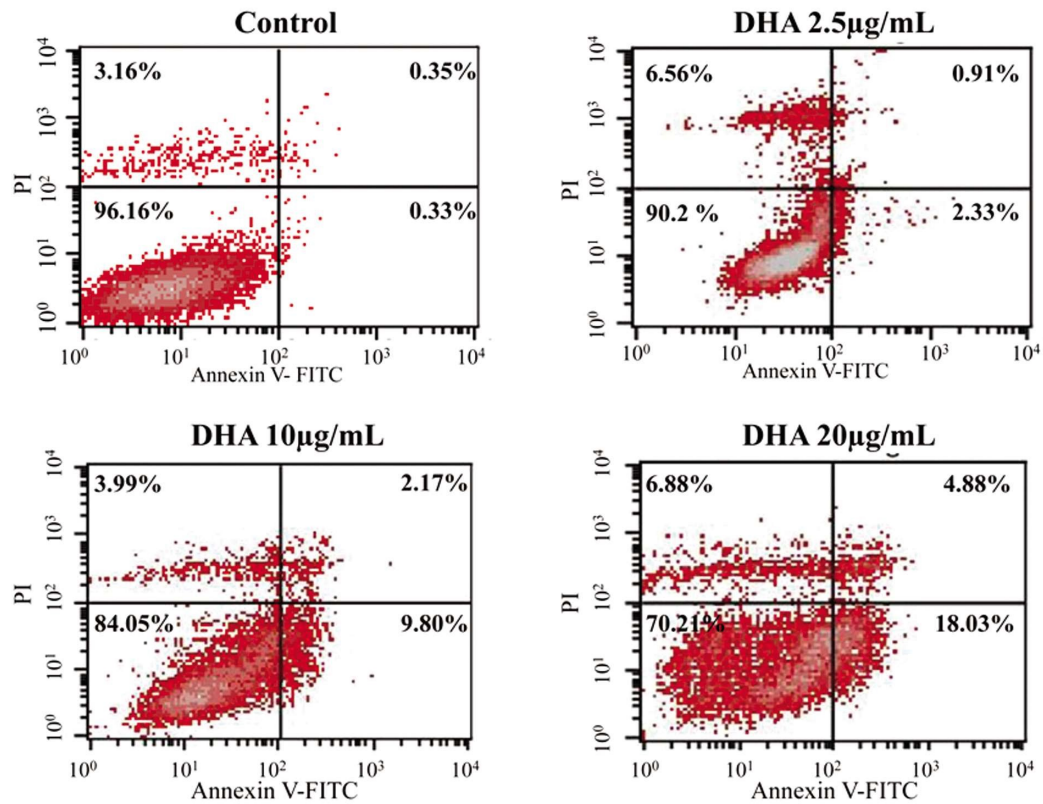


图 4 流式细胞仪检测细胞凋亡

Fig.4 The cell apoptosis was detected by flow cytometry

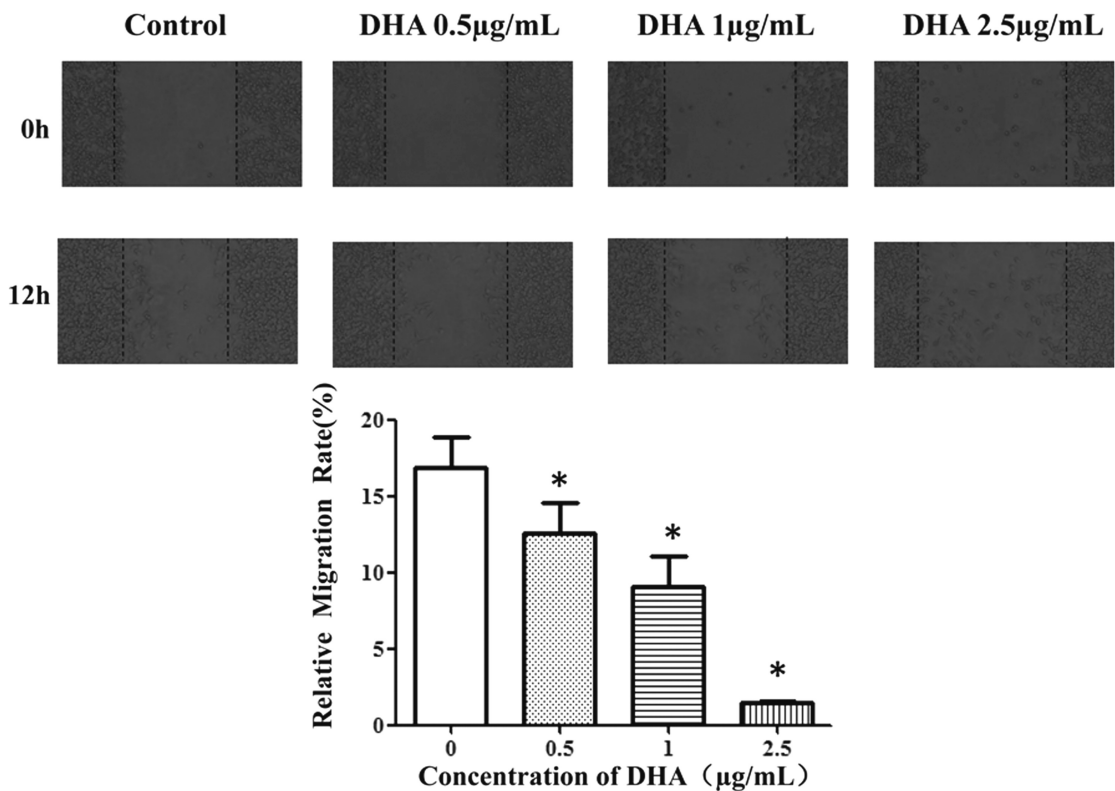


图 5 细胞迁移能力检测($\times 40$) * $P < 0.05$

Fig.5 The analysis of cell migration ability($\times 40$) * $P < 0.05$

DHA 是青蒿素的重要衍生分子之一,具有高效、低毒、代谢迅速等特点^[23,24],是青蒿素临床应用的主要形式。近些年,随着青蒿素研究的深入和扩展,除了抗疟疾作用外,研究人员发现

DHA 对多种肿瘤细胞具有杀伤作用。如 Xu 等研究人员^[25]发现,利用 20 μM 的 DHA 处理可以诱导大鼠神经胶质瘤细胞凋亡,与对照组相比,DHA 处理组细胞凋亡率提升 52.21%。朱文

赫等研究人员^[26,27]报道了 DHA 对肝癌细胞和胰腺癌细胞的增殖能力具有显著的抑制作用,利用 100 μM 的 DHA 处理人肝癌细胞 SMMC-7721 24 h 后,SMMC-7721 细胞的增殖速率下降达 50%。利用 120 μM 的 DHA 处理人胰腺癌细胞 PANC-1 48 h 后,PANC-1 细胞增殖活性下降 40%。另外,刘洪伟等人发现了 DHA 可以抑制胃癌细胞的迁移和侵袭能力,当利用 SKL2001 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路时,DHA 对胃癌细胞迁移和侵袭的抑制作用被逆转,当利用 XAV939 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,DHA 对胃癌细胞迁移和侵袭的抑制作用得到进一步加强^[28]。上述的研究结果提示我们 DHA 可能是一种潜在的肿瘤治疗药物,尚需进一步的临床研究。

除了对肿瘤细胞的作用之外,研究人员还发现 DHA 具有调节机体免疫系统的功能,如任泽明等研究人员利用小鼠模型试验发现,发现 DHA 可以显著增强自然杀伤(NK)细胞的杀伤活性^[29]。国家药品监督管理局《药物临床试验批件》显示,由屠呦呦团队所在的中国中医科学院中药研究所提交的“双氢青蒿素片剂治疗系统性红斑狼疮、盘状系统性红斑狼疮的适应症临床试验”申请已获批准,且首批志愿者已入组开展试验。系统性红斑狼疮是临床常见的自身免疫性疾病,致病机制尚未阐明。研究显示,免疫稳态调节紊乱是系统性红斑狼疮发生发展的重要因素,系统性红斑狼疮患者具有巨噬细胞调控异常现象^[30-32]。因此,研究 DHA 对巨噬细胞的调控作用,对于揭示其对系统性红斑狼疮患者的治疗效果及机制具有重要意义。本文的研究结果也显示了 DHA 对巨噬细胞的增殖、凋亡、周期等生物学行为具有显著的调控作用。

综上所述,DHA 对巨噬细胞生长及迁移具有调节作用,提示 DHA 可以调节机体免疫系统,为青蒿素类药物的老药新用研究提供参考,有助于青蒿素类药物进一步扩大临床应用。本研究的不足之处在于,虽从细胞水平上研究 DHA 对巨噬细胞的生物学行为影响,但其作用的分子机制仍尚不清楚,有待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Sica A, Erreni M, Allavena P, et al. Macrophage polarization in pathology [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2015, 72(21): 4111-4126
- [2] Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease[J]. Nature, 2013, 496(7446): 445-455
- [3] Jiang Z, Jiang JX, Zhang GX. Macrophages: a double-edged sword in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Immunology Letters, 2014, 160(1): 17-22
- [4] Lu X. Impact of macrophages in atherosclerosis[J]. Current Medicinal Chemistry, 2016, 23(18): 1926-1937
- [5] Chittethath M, Dhillon MK, Lim JY, et al. Molecular profiling reveals a tumor-promoting phenotype of monocytes and macrophages in human cancer progression[J]. Immunity, 2014, 41(5): 815-829
- [6] Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer[J]. Cancer Cell, 2015, 27(4): 462-472
- [7] 刘静明,倪慕云,樊菊芬,等. 青蒿素(Artemisinin)的结构和反应[J]. 化学学报, 1979, 1(02): 129-143
- [8] Wu L, Cheng Y, Deng J, et al. Dihydroartemisinin inhibits proliferation and induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma cell by

- upregulating tumor necrosis factor via JNK/NF-kappaB pathways[J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2019, 2019: 9581327
- [9] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008 [J]. A Cancer Journal for Clinicians, 2008, 58(2): 71-96
- [10] Du S, Xu G, Zou W, et al. Effect of dihydroartemisinin on UHRF1 gene expression in human prostate cancer PC-3 cells [J]. Anti-cancer Drugs, 2017, 28(4): 384-391
- [11] Wang D, Zhong B, Li Y, et al. Dihydroartemisinin increases apoptosis of colon cancer cells through targeting Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 signaling [J]. Oncology Letters, 2018, 15(2): 1949-1954
- [12] Chen T, Li M, Zhang R, et al. Dihydroartemisinin induces apoptosis and sensitizes human ovarian cancer cells to carboplatin therapy[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2009, 13(7): 1358-1370
- [13] Li YW, Zhang W, Xu N, et al. Dihydroartemisinin inhibits proliferation of pancreatic cancer JF-305 cells by regulating expression of apoptosis related proteins and production of reactive oxygen species [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2017, 42(15): 3026-3030
- [14] Li F, Zhu X, Yang Y, et al. TIPE2 alleviates systemic lupus erythematosus through regulating macrophage polarization. cellular physiology and biochemistry[J]. International Journal of Experimental Cellular Physiology, 2016, 38(1): 330-339
- [15] Schultze JL, Schmidt SV. Molecular features of macrophage activation[J]. Seminars in Immunology, 2015, 27(6): 416-423
- [16] Belgiovine C, D'Incalci M, Allavena P, et al. Tumor-associated macrophages and anti-tumor therapies: complex links[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2016, 73(13): 2411-2424
- [17] Nielsen SR, Schmid MC. Macrophages as key drivers of cancer progression and metastasis[J]. Mediators of Inflammation, 2017, 2017: 9624760
- [18] Cuda CM, Pope RM, Perlman H. The inflammatory role of phagocyte apoptotic pathways in rheumatic diseases [J]. Nature Reviews Rheumatology, 2016, 12(9): 543-558
- [19] Udalova IA, Mantovani A, Feldmann M. Macrophage heterogeneity in the context of rheumatoid arthritis [J]. Nature Reviews Rheumatology, 2016, 12(8): 472-485
- [20] Zhang T, Zhang Y, Jiang N, et al. Dihydroartemisinin regulates the immune system by promotion of CD8⁺ T lymphocytes and suppression of B cell responses[J]. Science China Life Sciences, 2019
- [21] Hsieh JY, Smith TD, Meli VS, et al. Differential regulation of macrophage inflammatory activation by fibrin and fibrinogen[J]. Acta biomaterialia, 2017, 47: 14-24
- [22] Yang Y, Kong W, Xia Z, et al. Regulation mechanism of PDK1 on macrophage metabolism and function [J]. Cell Biochemistry and Function, 2016, 34(8): 546-553
- [23] Jiang LB, Meng DH, Lee SM, et al. Dihydroartemisinin inhibits catabolism in rat chondrocytes by activating autophagy via inhibition of the NF-kappaB pathway[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 38979
- [24] 尹怡,曹臻,李飞,等. 双氢青蒿素促进胶质瘤 GL261 细胞的凋亡[J].第三军医大学学报, 2013, 35(12): 1179-1182

- [14] He X, Liu LY, Ji XK, et al. Low interferon-gamma release in response to phytohemagglutinin predicts the high severity of diseases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(22): e15843
- [15] Ching CB, Gupta S, Li B, et al. Interleukin-6/Stat3 signaling has an essential role in the host antimicrobial response to urinary tract infection[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(6): 1320-1329
- [16] Wagner NM, Van Aken C, Butschkau A, et al. Procalcitonin Impairs Endothelial Cell Function and Viability [J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(3): 836-845
- [17] Pandey S, Garg R, Kant S, et al. Serum procalcitonin levels in chronic obstructive pulmonary disease patients in North Indian Population[J]. *Ann Afr Med*, 2019, 18(2): 103-107
- [18] Kalra L, Smith CJ, Hodsoll J, et al. Elevated C-reactive protein increases diagnostic accuracy of algorithm-defined stroke-associated pneumonia in afebrile patients[J]. *Int J Stroke*, 2019, 14(2): 167-173
- [19] Loh G, Ryaboy I, Skabelund A, et al. Procalcitonin, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in acute pulmonary exacerbations of cystic fibrosis[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(4): 1545-1549
- [20] Zhang L, Shen ZY, Wang K, et al. C-reactive protein exacerbates epithelial-mesenchymal transition through Wnt/ β -catenin and ERK signaling in streptozocin-induced diabetic nephropathy [J]. *FASEB J*, 2019, 33(5): 6551-6563
- [21] Febvre-James M, Lecureur V, Fardel O. Potent repression of C-reactive protein (CRP) expression by the JAK1/2 inhibitor ruxolitinib in inflammatory human hepatocytes[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(1): 51-62
- [22] Zhao Z, Li X, Zhao Y, et al. Role of C-reactive protein and procalcitonin in discriminating between infectious fever and tumor fever in non-neutropenic lung cancer patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(33): e11930
- [23] Boucherat O, Landry-Truchon K, Aoudi R, et al. Lung development requires an active ERK/MAPK pathway in the lung mesenchyme[J]. *Dev Dyn*, 2017, 246(1): 72-82
- [24] Gamez-Nava JI, Bonilla-Lara D, Ponce-Guarneros JM, et al. Utility of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as biomarker to predict therapeutic response to methotrexate in rheumatoid arthritis [J]. *Innate Immun*, 2017, 23(7): 606-614
- [25] Chang W, Peng F, Meng SS, et al. Diagnostic value of serum soluble triggering expressed receptor on myeloid cells 1 (sTREM-1) in suspected sepsis: a meta-analysis[J]. *BMC Immunol*, 2020, 21(1): 2
- [26] Dong L, Zhou Y, Zhu ZQ, et al. Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitor Suppresses the Expression of Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 by Inhibiting NF- κ B Activation in Murine Macrophage[J]. *Inflammation*, 2017, 40(1): 13-20
- [27] Đerek L, Servis D, Unić A. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 and Inflammatory Markers in Colorectal Cancer Surgery: A Prospective Cohort Study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(22): 2691-2696
- [28] Cui N, Wang H, Su LX, et al. Role of Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cell-1 Expression in Mammalian Target of Rapamycin Modulation of CD8⁺ T-cell Differentiation during the Immune Response to Invasive Pulmonary Aspergillosis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(10): 1211-1217
- [29] 杜赢, 牛煥红, 温慧, 等. 甘利欣联合阿奇霉素治疗支原体肺炎伴肝功能损害患儿的效果及对血清炎症因子、KL-6 及 NF- κ B 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(32): 6348-6352
- [30] Zhong J, Huang W, Deng Q, et al. Inhibition of TREM-1 and Dectin-1 Alleviates the Severity of Fungal Keratitis by Modulating Innate Immune Responses[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e150114

(上接第 1635 页)

- [25] Xu CH, Liu Y, Xiao LM, et al. Dihydroartemisinin treatment exhibits antitumor effects in glioma cells through induction of apoptosis[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 16(6): 9528-9532
- [26] 朱文赫, 陈丽红, 许娜, 等. 双氢青蒿素诱导人肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡及其分子机制研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2018, 53(03): 187-192
- [27] 朱文赫, 许娜, 徐俊杰, 等. 双氢青蒿素对人胰腺癌细胞系增殖和凋亡的影响[J]. *解剖学报*, 2018, 9(01): 70-74
- [28] 刘洪伟, 梅基雄. 双氢青蒿素通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制胃癌细胞的增殖和侵袭 [J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(05): 387-394
- [29] 任泽明, 彭茨克, 符君, 等. 双氢青蒿素对 Balb/c 小鼠免疫功能的影响[J]. *毒理学杂志*, 2011, 25(03): 176-179
- [30] Li Q, Wu H, Liao W, et al. A comprehensive review of immune-mediated dermatopathology in systemic lupus erythematosus[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2018, 93: 1-15
- [31] Wang D, Huang S, Yuan X, et al. The regulation of the Treg/Th17 balance by mesenchymal stem cells in human systemic lupus erythematosus[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2017, 14(5): 423-431
- [32] Li F, Yang Y, Zhu X, et al. Macrophage polarization modulates development of systemic lupus erythematosus [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 2015, 37(4): 1279-1288