



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.015

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.015>

• 临床研究 •

# 微小 RNA-206 减轻结肠上皮 NCM-460 细胞炎症反应的机制研究

胡斌 张孝堂 闫旭 杨晨光

**【摘要】 目的** 探究微小 RNA (miR)-206 对人结肠上皮 NCM-460 细胞炎症反应及核转录因子 (NF)- $\kappa$ B 信号通路的调控作用。**方法** 体外培养人结肠上皮 NCM-460 细胞,根据不同干预手段将其分为 Con 组、脂多糖 (LPS) 组、Inhibitor NC + LPS 组和 miR-206 inhibitor + LPS 组,每组 3 次重复。分别采用实时荧光定量 PCR、倒置显微镜、细胞计数试剂盒 (CCK)-8、5-乙炔基-2' 脱氧尿嘧啶核苷 (EdU)、Hoechst 33258 染色、酶联免疫吸附测定 (ELISA) 及蛋白免疫印迹法 (Western blot) 对 miR-206 表达水平、细胞形态、细胞活力、增殖率、凋亡率、炎症细胞因子及相关蛋白表达水平进行分析。**结果** 与 Con 组比较,LPS 组细胞生长受到抑制,细胞活力及增殖率、IL-10、细胞周期蛋白 (Cyclin) D1 蛋白表达水平均显著降低,而 miR-206 表达水平、细胞凋亡率、肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ 、半胱氨酸蛋白酶 (Caspase)-3 蛋白表达水平和 p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65 均显著增加;与 Inhibitor NC + LPS 组相比,miR-206 inhibitor + LPS 组细胞生长得到改善,细胞活力、细胞增殖率、IL-10、Cyclin D1 蛋白表达水平均显著升高,而 miR-206 表达水平、细胞凋亡率、TNF- $\alpha$ 、Caspase-3 蛋白表达水平和 p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65 均显著减少 ( $P < 0.05$ )。**结论** 下调 miR-206 可减轻人结肠上皮 NCM-460 细胞的炎症反应,促进细胞增殖并抑制其凋亡,作用机制可能与负调控 NF- $\kappa$ B 通路的信号转导相关。

**【关键词】** 结肠炎; 微小 RNA-206; 核转录因子- $\kappa$ B 信号通路; 炎症细胞因子; 增殖; 凋亡

[中图分类号] R516.1;R574.62

[文献标识码] A

**Study on the mechanism of microRNA-206 alleviating inflammatory response of colon epithelial NCM-460 cells** Hu Bin, Zhang Xiaotang, Yan Xu, Yang Chenguang. Department of General Surgery, Sinopharm Tongmei General Hospital, Datong 037003, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the regulatory effect of microRNA (miR)-206 on inflammatory response and nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway in human colon epithelial NCM-460 cells. **Methods** Human colon epithelial NCM-460 cells were cultured in vitro and divided into Con group, lipopolysaccharide (LPS) group, Inhibitor NC + LPS group and miR-206 inhibitor + LPS group according to different interventions, with 3 repeats in each group. The expression level of miR-206, cell morphology, cell viability, proliferation rate, apoptosis rate, inflammatory cytokines and related proteins were analyzed by Real-time fluorescence quantitative PCR, inverted microscope, cell counting kit (CCK)-8, 5-acetyne-2' deoxyuracil (EdU), Hoechst 33258 staining, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and western blot, respectively. **Results** Compared with Con group, cell growth was inhibited, cell viability and proliferation rate, the expression levels of IL-10 and Cyclin D1 were significantly decreased in LPS group, while the expression levels of miR-206, apoptosis rate, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , Caspase-3 protein expression levels and p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65 were significantly increased; Compared with Inhibitor NC + LPS group, cell growth was improved, cell viability, cell proliferation rate, IL-10 and Cyclin D1 protein expression levels were significantly increased, while the expression levels of miR-206, apoptosis rate, TNF- $\alpha$ , Caspase-3 protein and p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65 were significantly decreased in miR-206 inhibitor + LPS group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Down-regulation of miR-206 can reduce the inflammatory response, promote proliferation and inhibit apoptosis of human colon epithelial NCM-460 cells, and its mechanism may be related to the negative regulation of NF- $\kappa$ B pathway signal transduction.

**【Key words】** Colitis; microRNA-206; Nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway; Inflammatory cytokines; Proliferation; Apoptosis

肠炎在临床中发病率很高,治疗主要以甾体、非甾体抗炎药和抗生素为主,使用时往往难以把控剂量,易产生不良反应,并伴有严重的药物残留问题,黏膜屏障易受到破坏从而引起全身性炎症、代谢和肠道疾病<sup>[1]</sup>。脂多糖(LPS)是一种由保守的脂质 A 和多糖组成的内毒素,其强促炎作用已被证明能影响肠道黏膜屏障功能<sup>[2]</sup>。微小 RNA(miRNA, miR)发挥的作用与其所调节的下游基因有关,可介导机体免疫调节、炎症调节、肠道屏障功能等多种过程<sup>[3-5]</sup>。Minacapelli 等<sup>[6]</sup>发现 miR-206 在肠病患者肠黏膜组织中的表达水平较健康及缓解期患者明显上调,但具体发病机制未明确阐明。核转录因子(NF)- $\kappa$ B 是细胞内重要的转录因子,多种疾病的发生与其表达水平异常上调有关,如炎性肠病、关节炎和肿瘤<sup>[7]</sup>。相关研究表明,miR-206 可通过下调 NF- $\kappa$ B 信号通路从而抑制自身免疫性甲状腺炎的发生、发展,但 miR-206 在结肠炎中的作用及机制鲜有报道<sup>[8]</sup>。本研究以 LPS 刺激结肠上皮细胞诱发炎症反应为研究模型,从 miRNA 调节炎症反应的角度去阐述结肠上皮细胞诱发炎症反应的分子机制。

## 材料与方法

1. 材料:(1)细胞株:人结肠上皮细胞 NCM-460 购自北纳生物。(2)药品与试剂:Lipofectamine 2000 转染试剂(美国 Invitrogen 公司),胎牛血清(FBS)、DMEM-H 培养基(美国 Gibco 公司),逆转录试剂盒试剂盒(杭州主诺生物技术有限公司),细胞计数试剂盒(CCK)-8(南京诺唯赞生物科技股份有限公司),5-乙炔基-2-脱氧尿嘧啶核苷(EdU)细胞增殖检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司),Hoechst 33258 染色试剂盒(江苏凯基生物科技股份有限公司),RIPA 裂解液(美国 ABW 公司),鼠抗人 NF- $\kappa$ B p65、p-NF- $\kappa$ B p65、细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)、半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)等抗体、碱性磷酸酶标记的山羊抗鼠 IgG(H+G)(美国 CST 公司);miR-206 inhibitor、Inhibitor NC(北京华大基因)。(3)仪器:Unano-2000 超微量分光光度计购自杭州优米仪器有限公司;BZ-X 型倒置荧光显微镜购自日本 NAKATA 公司;ABI7500 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)仪购自美国 Applied Biosystems 公司;IMARK 型酶标仪来源于美国 BIO-RAD 公司;Champ Gd5000 型凝胶成像系统购自北京赛智创业科技有限公司;RYX-150 型细胞培养箱购自天津泰斯特有限公司。

## 2. 方法

(1)人结肠上皮 NCM-460 细胞培养:将人结肠上皮细胞 NCM-460 接种于含 10% FBS 的 DMEM-H 培养

基中,培养条件为 37℃ 温度、70%~80% 湿度、95% 空气和 5% CO<sub>2</sub> 浓度,培养液每 2~3 d 更换一次,细胞传代的前提条件是细胞密度达到  $\geq 90\%$ ;细胞转染的前提条件是细胞密度达到 60%~70%。

(2)分组及细胞转染:对 NCM-460 细胞采用不同干预手段并分为 4 组,每组重复 3 次。Con 组:不干预;LPS 组:用 8 mg/L LPS 诱导 NCM-460 细胞 24 h,构建结肠炎症细胞模型;Inhibitor NC + LPS 组:参照 Lipofectamine™2000 说明书将 Inhibitor NC 转至 NCM-460 细胞,转染 24 h,采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)鉴定转染成功后用 8 mg/L LPS 诱导 NCM-460 细胞 24 h;miR-206 inhibitor + LPS 组:将 miR-206 inhibitor 转至 NCM-460 细胞中,转染 24 h,RT-qPCR 鉴定转染成功后用 8 mg/L LPS 诱导 NCM-460 细胞 24 h。各组干预完成后,进行后续指标测定。

(3)RT-qPCR:各组细胞中 RNA 由 RNA 提取试剂盒提取,并由超微量分光光度计测量 RNA 水平。反转录合成模板链 cDNA,取 2  $\mu$ l 反转录产物行 PCR 检测。以 U6(上游引物 5'-AGAGAAGATTAGCATGCCCCCTG-3',下游引物 5'-ATCCAGTGCAGGGTCCGAGG-3')为内参,根据循环数(Ct)和  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算 miR-206(上游引物 5'-GGGTGGAATGTAAGGAAGT-3',下游引物 5'-TGCGTGTCTGGAGTC-3')的相对表达水平。

(4)细胞形态学观察:取各组干预 24 h 的 NCM-460 细胞,在倒置显微镜下观察细胞形态并拍照记录。

(5)CCK-8 法:细胞以  $5 \times 10^3$  个/孔的密度铺于 96 孔板中,24 h 后每孔加入 10  $\mu$ l CCK8 试剂,孵育 2 h,用酶标仪测定 450 nm 处的吸光值(OD)。细胞活力(%) = [OD(LPS 组或 Inhibitor NC + LPS 组或 miR-206 inhibitor + LPS 组)/OD(Con 组)]  $\times 100\%$ 。

(6)EdU 法:取各组干预 24 h 细胞,分别与 10  $\mu$ mol/L EdU 溶液孵育培养 2 h;4% 组织细胞固定液室温固定 15 min、0.3% Triton X-100 溶液室温通透 10 min、TAMRA 染色反应体系溶液室温避光孵育 30 min,最后 Hoechst 33342 溶液对细胞进行核复染。并用 ImageJ 软件进行细胞数目确定。细胞增殖率(%) = [红色阳性细胞数/蓝色总细胞数]  $\times 100\%$ 。

(7)Hoechst 33258 染色法:PBS 洗涤细胞 2 次,4% 多聚甲醛 4℃ 固定 10 min, PBS 冲洗 3 次,每孔 100  $\mu$ l Hoechst 33258 染色液并室温避光孵育 15 min,用 PBS 清洗细胞两次后,荧光显微镜拍照观察。细胞凋亡率(%) = (凋亡细胞数/总细胞数)  $\times 100\%$ 。

(8)酶联免疫吸附试验(ELISA):取各组细胞上清液,分别遵循肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  和 IL-10 ELISA 试剂盒说明书测定其表达水平。

(9)蛋白质免疫印迹法(Western blot):提取各组细胞蛋白定量后上样,采用凝胶电泳法分离蛋白,转印目标蛋白,5%脱脂牛奶封闭,一抗、二抗室温孵育2 h,洗膜后显色,在凝胶成像系统上采集蛋白条带并记录蛋白水平。蛋白相对表达水平=目的蛋白/内参蛋白。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两两比较采用 *Tukey* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1.4 组 NCM-460 细胞 miR-206 表达水平比较:Con 组、LPS 组、Inhibitor NC + LPS 组和 miR-206 inhibitor + LPS 组 miR-206 的表达水平分别为  $1.00 \pm 0.14$ 、 $1.50 \pm 0.14$ 、 $1.45 \pm 0.07$ 、 $0.99 \pm 0.16$ ;LPS 组 miR-206 表达水平显著高于 Con 组,miR-206 inhibitor + LPS 组 miR-206 表达水平显著低于 Inhibitor NC + LPS 组( $P < 0.05$ )。

2.4 组 NCM-460 细胞的形态学变化情况:LPS 组和 Inhibitor NC + LPS 组较 Con 组 NCM-460 细胞生长受到抑制、贴壁下降、细胞数量减少、细胞形态改变为不规则状态且细胞碎片增多;转染 miR-206 inhibitor + LPS 组较 Inhibitor NC + LPS 组 NCM-460 细胞生长受到抑制、贴壁下降、细胞数量减少、细胞形态改变及细胞碎片增多情况得到改善。见图 1。

3.4 组 NCM-460 细胞活力、增殖及凋亡情况比较:Con 组、LPS 组、Inhibitor NC + LPS 组以及 miR-206 inhibitor + LPS 组细胞活力分别为  $(100.00 \pm 12.77)\%$ 、 $(64.67 \pm 6.11)\%$ 、 $(68.67 \pm 5.13)\%$ 、 $(99.67 \pm 16.20)\%$ ,细胞增殖率分别为  $(33.05 \pm 3.71)\%$ 、 $(19.15 \pm 1.35)\%$ 、 $(18.13 \pm 6.53)\%$ 、 $(30.62 \pm 2.70)\%$ ,细胞凋亡率分别为  $(3.71 \pm 0.90)\%$ 、 $(24.81 \pm 3.95)\%$ 、 $(22.13 \pm 2.81)\%$ 、 $(7.95 \pm 2.32)\%$ 。

LPS 组细胞活力及增殖率均低于 Con 组,凋亡率高于 Con 组;miR-206 inhibitor + LPS 组细胞活力及增殖率均高于 Inhibitor NC + LPS 组,而凋亡率低于 Inhibitor NC + LPS 组( $P < 0.05$ )。见图 2 和图 3。

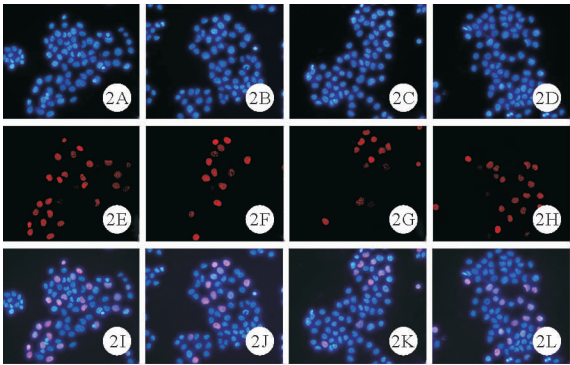


图2 4组 NCM-460 细胞的增殖情况(A、E、I:Con 组;B、F、J:LPS 组;C、G、K:Inhibitor NC + LPS 组;D、H、L:miR-206 inhibitor + LPS 组;A、B、C、D:Hoechst 33342 染色;E、F、G、H:Edu 染色;I、J、K、L:Merge 染色;×20)

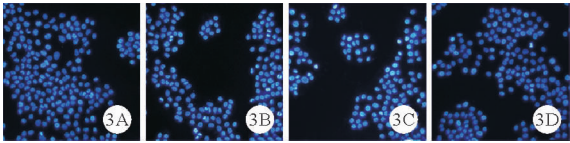


图3 4组 NCM-460 细胞的凋亡情况(A:Con 组;B:LPS 组;C:Inhibitor NC + LPS 组;D:miR-206 inhibitor + LPS 组;Hoechst 33258 染色,×20)

4.4 组 NCM-460 细胞 TNF- $\alpha$ 、IL-10、Caspase-3 和 Cyclin D1 蛋白、NF- $\kappa$ B 通路蛋白表达水平比较:LPS 组 TNF- $\alpha$ 、Caspase-3 蛋白表达水平及 p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65 均高于 Con 组,IL-10、Cyclin D1 蛋白表达水平均低于 Con 组;miR-206 inhibitor + LPS 组 TNF- $\alpha$ 、Caspase-3 蛋白表达水平及 p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65 均低于 Inhibitor NC + LPS 组,IL-10、Cyclin D1 蛋白表达水平均高于 Inhibitor NC + LPS 组( $P < 0.05$ )。见表 1。

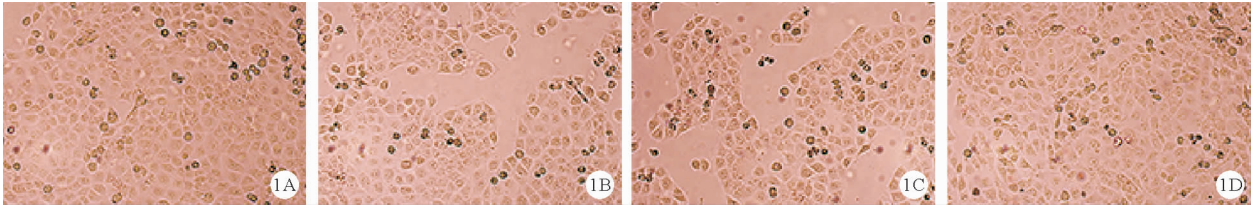


图1 4组 NCM-460 细胞的形态学变化情况(A:Con 组;B:LPS 组;C:Inhibitor NC + LPS 组;D:miR-206 inhibitor + LPS 组;×20)

表1 4组 NCM-460 细胞 TNF- $\alpha$ 、IL-10、Caspase-3 和 Cyclin D1 蛋白、NF- $\kappa$ B 通路蛋白表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ , n=3)

组别	TNF- $\alpha$ (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)	Caspase-3 蛋白	Cyclin D1 蛋白	p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65
Con 组	$1.68 \pm 0.13$	$352.67 \pm 3.66$	$0.67 \pm 0.06$	$1.20 \pm 0.02$	$0.74 \pm 0.02$
LPS 组	$5.88 \pm 0.47^a$	$152.86 \pm 5.78^a$	$0.87 \pm 0.02^a$	$0.88 \pm 0.04^a$	$1.13 \pm 0.02^a$
Inhibitor NC + LPS 组	$5.88 \pm 0.13$	$157.12 \pm 2.89$	$0.84 \pm 0.02$	$0.91 \pm 0.02$	$1.22 \pm 0.06$
miR-206 inhibitor + LPS 组	$2.91 \pm 0.10^b$	$251.19 \pm 4.44^b$	$0.48 \pm 0.03^b$	$1.25 \pm 0.02^b$	$0.69 \pm 0.02^b$

注:与 Con 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 Inhibitor NC + LPS 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

## 讨 论

肠上皮是肠道黏膜屏障的重要组成部分,可有效将肠道细菌与外界隔离,若其受到外界刺激肠道菌群,会导致肠道黏膜屏障受损,进而引起全身性炎症<sup>[9]</sup>。LPS 刺激 U251 细胞可促进 miR-206 的表达,在 LPS 处理的 U251 细胞中抑制内源性 miR-206 表达,可减弱 IL-6、IL-1 $\beta$  和 CCL5 的表达<sup>[10]</sup>;miR-206 在肠炎患者中呈高表达<sup>[11]</sup>,但仍未阐明具体的发病机制。本研究发现,与 Inhibitor NC + LPS 组相比,miR-206 inhibitor + LPS 组 miR-206 表达水平减少,证明 miR-206 inhibitor 转染成功,且 LPS 刺激人结肠上皮 NCM-460 后与 Con 组相比 miR-206 表达水平升高,细胞生长状态变差,IL-10 的表达水平、细胞增殖率、Cyclin D1 蛋白表达水平均降低,TNF- $\alpha$  表达水平、凋亡率及 Caspase 3 蛋白表达水平均升高。该结果提示 LPS 诱导 NCM-460 细胞中 miR-206 表达上调,说明 miR-206 在发生肠道炎症时高表达,且 LPS 诱导抑制了结肠炎细胞增殖和诱导细胞凋亡,在 LPS 基础上敲低 miR-206 后扭转了上述指标的变化趋势,提示 miR-206 在结肠炎中可通过下调 Cyclin D1 表达水平抑制细胞增殖,上调 Caspase-3 诱导细胞凋亡。

NF- $\kappa$ B 参与体内几乎所有细胞类型的增殖、凋亡、感染和炎症免疫反应及肿瘤形成等生物学过程<sup>[12]</sup>。Toll 样受体 4/髓样分化蛋白 2 复合物识别促炎信号,使 NF- $\kappa$ B 由细胞浆转入细胞核,启动相关基因转录,合成促炎因子,诱发机体各种炎症性疾病,如结肠炎、肺炎、肝炎、肾炎等<sup>[13]</sup>。Zuo 等<sup>[14]</sup>指出木犀草素可显著减轻右旋糖酐硫酸钠诱导小鼠结肠炎,显著降低小鼠肠道 HMGB1-TLR-NF- $\kappa$ B 信号通路蛋白的表达。NF- $\kappa$ B 在炎症疾病中起着关键的作用,能影响 IL-6、IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  等炎症因子释放<sup>[15]</sup>。Mou 等<sup>[8]</sup>的研究发现,熊果酸可通过下调肺腺癌转移相关转录物 1/miR-206/环加氧酶 1 ceRNA 抑制 NF- $\kappa$ B 通路来缓解 IL-1 $\beta$  诱导的人甲状腺滤泡上皮细胞损伤。本研究结果显示,与 Con 组相比,LPS 组 p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65 上调,与 LPS 组相比,miR-206 inhibitor + LPS 组炎症结肠上皮细胞 NCM-460 的 p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65 降低。这与 Wu 等<sup>[16]</sup>研究发现 miR-206 过表达和敲低分别增加和减少 TNF- $\alpha$  诱导的核 NF- $\kappa$ B-p65、p-I $\kappa$ B- $\alpha$ 、IKK $\alpha$ 、p-IKK $\alpha$  和 IL-8/IL-1 $\beta$  的分泌结果一致。

综上所述,下调 miR-206 可减轻 LPS 作用的人结肠上皮 NCM-460 细胞的炎症反应,抑制凋亡、促进增殖,其作用机制可能与抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路有关。本

文研究了下调 miR-206 影响人结肠上皮 NCM-460 细胞的可能作用机制,下一步继续沿着 NF- $\kappa$ B 信号通路这个方向进行通路双向验证研究,以及选择多个细胞系寻找 miR-206 作用的靶基因探究,以完善整个体外研究的结论,为治疗结肠炎提供新的切入点。

## 参 考 文 献

- [1] Gene H, Bu HF, Liu F, et al. In inflamed intestinal tissues and epithelial cells, interleukin 22 signaling increases expression of H19 long non-coding RNA, which promotes mucosal regeneration[J]. Gastroenterology, 2018, 155(1): 144-155.
- [2] Xiong W, Ma H, Zhang Z, et al. The protective effect of icariin and phosphorylated icariin against LPS-induced intestinal goblet cell dysfunction[J]. Innate Immunity, 2020, 26(2): 97-106.
- [3] Johnston DGW, Williams MA, Thaiss CA, et al. Loss of microRNAs-21 influences the gut microbiota, causing reduced susceptibility in a murine model of colitis[J]. J Crohns Colitis, 2018, 12(7): 835-848.
- [4] Li M, Zhang S, Qiu Y, et al. Upregulation of miR-665 promotes apoptosis and colitis in inflammatory bowel disease by repressing the endoplasmic reticulum stress components XBP1 and ORMDL3[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(3): e2699.
- [5] 赵杰, 王宏刚, 汤黎明. circRNA 在炎症性肠病中的作用研究进展[J]. 中华炎症肠病杂志, 2022, 6(1): 87-90.
- [6] Minacapelli CD, Bajpai M, Geng X, et al. miR-206 as a biomarker for response to mesalamine treatment in ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2019, 25(1): 78-84.
- [7] Verstrepen L, Beyaert R. Receptor proximal kinases in NF- $\kappa$ B signaling as potential therapeutic targets in cancer and inflammation[J]. Biochem Pharmacol, 2014, 92(4): 519-529.
- [8] Mou L, Liao L, Zhang Y, et al. Ursolic acid ameliorates Nthy-ori 3-1 cells injury induced by IL-1 $\beta$  through limiting MALAT1/miR-206/PTGS1 ceRNA network and NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. J Psychopharmacology, 2021, 238(4): 1141-1156.
- [9] Peng Y, Li H, Chen D. Silencing astrocyte elevated gene-1 attenuates lipopolysaccharide induced inflammation and mucosal barrier injury in NCM460 cells by suppressing the activation of NLRP3 inflammasome[J]. Cell Biol Int, 2019, 43(1): 56-64.
- [10] 段小冬. MiR-206 调控 LPS 介导胶质细胞炎症反应的机制研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2015.
- [11] 李红, 刘震雄, 窦维佳. 溃疡性结肠炎患者 miR-21 和 miR-206 的表达及临床意义[J]. 医学综述, 2019, 25(15): 3085-3089.
- [12] Capece D, Verzella D, Flati I, et al. NF- $\kappa$ B: blending metabolism, immunity, and inflammation[J]. Trends Immunol, 2022, 43(9): 757-775.
- [13] Mishra V, Pathak C. Structural insights into pharmacophore-assisted in silico identification of protein-protein interaction inhibitors for inhibition of human toll-like receptor 4-myeloid differentiation factor-2 (hTLR4-MD-2) complex[J]. J Biomol Struct Dyn, 2019, 37(8): 1968-1991.
- [14] Zuo T, Yue Y, Wang X, et al. Luteolin Relieved DSS-Induced Colitis in Mice via HMGB1-TLR-NF- $\kappa$ B Signaling Pathway[J]. Inflammation, 2021, 44(2): 570-579.
- [15] Ali I, Manzoor Z, Koo JE, et al. Monoolein, isolated from *Ishige sinicola*, inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response by attenuating mitogen activated protein kinase and NF-kappa B pathways[J]. Food Sci Biotechnol, 2017, 26(2): 507-511.
- [16] Wu W, He Y, Feng X, et al. MicroRNA-206 is involved in the pathogenesis of ulcerative colitis via regulation of adenosine A3 receptor[J]. Oncotarget, 2017, 8(1): 705-721.

(收稿日期: 2023-01-04)

(本文编辑: 高婷)