

· 基础医学 ·

稳定脑肥大细胞减轻脂多糖诱导的肝脏炎症

朱友^{1,2},董洪权³,李梦羽¹,张姝⁴,周希乔^{1*}

¹南京医科大学第一附属医院消化科,江苏 南京 210029;²中大医院江北院区消化内科,江苏 南京 210044;³南京医科大学第一附属医院麻醉科,⁴临床医学研究院,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:应用肥大细胞稳定剂观察中枢神经系统中肥大细胞在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的肝脏炎症中的作用。方法:利用脑立体定位仪在大鼠下丘脑定位注射色甘酸钠以稳定脑肥大细胞。采用苏木精和伊红染色观察肝脏组织的病理改变;酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)和甲状腺素(thyroxine, T4)的水平;蛋白免疫印迹分析细胞信号蛋白的表达。结果:脂多糖能够诱导血清TNF- α 和IL-6水平升高,导致肝脏病理改变和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)、丝/苏氨酸蛋白激酶(serine-threonine kinase, AKT)和核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的信号激活。脑立体定位注射肥大细胞稳定剂能够改善脂多糖诱导的肝脏炎症、抑制MAPK、AKT和NF- κ B信号通路在体内的激活,减轻脂多糖引起的外周血和下丘脑中TSH和T3水平下降以及T4水平的升高。结论:中枢神经系统肥大细胞的稳定能够延缓脂多糖诱导的肝脏炎症,该延缓作用有下丘脑-垂体-甲状腺轴参与。

[关键词] 肥大细胞;肝炎;下丘脑-垂体-甲状腺轴

[中图分类号] R575.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)07-1015-06

doi:10.7655/NYDXBNS20210712

Stabilization of brain mast cells alleviates lipopolysaccharide-induced liver inflammation

ZHU You^{1,2}, DONG Hongquan³, LI Mengyu¹, ZHANG Shu⁴, ZHOU Xiqiao^{1*}

¹Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029;

²Department of Gastroenterology, Jiangbei District of the Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing

210044; ³Department of Anesthesiology, ⁴Clinical Research Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** Applied mast cell stabilizers to investigate the role of central nervous system (CNS) mast cells in lipopolysaccharide (LPS)-induced liver inflammation. **Methods:** Stabilized brain mast cells by site-directed injection of cromolyn in rat right hypothalamus using stereotaxic techniques *in vivo*. Liver histopathological changes were evaluated by hematoxylin and eosin staining. Tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), and thyroxine (T4) were measured with commercial ELISA kits. Cell signaling proteins were analyzed by Western blot. **Results:** LPS administration induced increase of serum TNF- α and IL-6 levels, liver pathology and mitogen activated protein kinases (MAPK), serine-threonine kinase (AKT), and nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling activation. Furthermore, stabilization of CNS mast cells can ameliorate LPS-induced liver inflammation and MAPK, AKT, and NF- κ B signaling pathway activation *in vivo*. Stabilization of CNS mast cells also alleviated LPS-induced decrease of TSH and T3 levels, and increase of T4 level in the peripheral blood and brain hypothalamus. **Conclusion:** Stabilization of CNS mast cells can delay the pathogenesis of LPS-induced liver inflammation, which is participated by the hypothalamic-pituitary-thyroid axis.

[Key words] mast cells; liver inflammation; hypothalamic-pituitary-thyroid axis

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(07): 1015-1020]

[基金项目] 国家自然科学基金(81570522, 81701375);江苏省卫健委强卫工程青年人才(QNRC2016568)

*通信作者(Corresponding author), E-mail:zhouxiqiao@njmu.edu.cn

大量研究表明,中枢对外周器官的调控可以通过各种神经肽、神经激素和神经递质实现,其中下丘脑-垂体-靶腺轴在调节外周的能量代谢、生长发育中发挥重要作用^[1]。肝脏是糖、氨基酸、脂质和胆固醇等营养素代谢中心,也参与维持免疫系统平衡,是许多生理病理过程的关键枢纽,在消化系统中具有重要地位^[2]。近年来,中枢神经系统在肝脏调节代谢中的作用引起了越来越多的关注^[3]。机体的代谢状态与甲状腺激素水平息息相关,甲状腺激素通过靶基因的转录调控来实现肝脏脂质及能量稳态的调节^[4]。

肥大细胞在中枢神经系统中普遍存在,主要位于丘脑-下丘脑区^[5],通过分泌大量血管活性物质、细胞因子和蛋白酶等参与过敏和局部炎症反应^[6],可能在神经免疫反应中发挥作用^[7]。尽管有研究发现中枢神经系统和炎症肝脏疾病具有相关性^[8],但神经系统内的特异性细胞群在肝脏炎症中的作用研究甚少。因此,本研究旨在阐述脑内的肥大细胞在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的肝脏炎症中的调节作用,并探讨这种调节作用是否与下丘脑-垂体-甲状腺(hypothalamic-pituitary-thyroid, HPT)轴有关。

1 材料和方法

1.1 材料

雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 (220~250 g), 购自南京医科大学医药实验动物中心。在标准实验室条件下 [温度 (25±2) °C, 相对湿度 (60±10)%, 室内换气 12~18 次/h, 室内光/暗循环 12 h] 饲养, 每笼 5 只。适应 1 周后开始本研究, 并按照正常的饮食和水随意喂养。本研究由南京医科大学实验动物福利伦理委员会批准 (IACUC-2104041), 所有实验均按照中华人民共和国国家科学技术委员会制定的《实验动物管理条例》进行。LPS、色甘酸钠均购自美国 Sigma 公司。BCA 蛋白检测试剂盒购于上海碧云天生物技术有限公司。兔多克隆 NF-κB 抗体、c-JNK 抗体、p-JNK 抗体、p38 抗体、p-p38 抗体、ERK 抗体、p-ERK 抗体、AKT 抗体、p-AKT 抗体、Lamin B 抗体及兔单克隆 GAPDH 抗体、羊抗兔二抗均购于美国 Cell Signaling 公司。肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor α, TNF-α)、白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6)、促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T3) 和甲状腺素 (thyroxine, T4) ELISA 试剂盒购于美国 R&D 公司。

1.2 方法

1.2.1 动物造模和给药

将大鼠随机分为 5 组, 分别为对照组 (Ctr)、LPS 造模 30 min 组 (LPS 30 min)、LPS 造模 24 h 组 (LPS 24 h)、色甘酸钠+LPS 30 min 组 (cro+LPS 30 min)、色甘酸钠+LPS 24 h 组 (cro+LPS 24 h), 每组 12 只。

由于脑内肥大细胞富集于下丘脑区域, 肥大细胞稳定剂色甘酸钠脑立体定位给药于单侧下丘脑区域。大鼠经戊巴比妥钠 (50 mg/kg) 腹腔注射麻醉后, 被固定在脑立体定位仪 (Stoelting Instruments 公司, 美国) 中, 并使用加热垫保持在 37 °C。给药套管定位在右侧下丘脑中, 位置如下^[9]: 前囟右 1.80 mm, 前囟后 1.90 mm, 前囟下深 8 mm, 倾斜角度为 10°。手术后, 待动物自然清醒分笼饲养, 每天对动物进行套管检查。14 d 后, 色甘酸钠组大鼠经套管给予 2 μL 色甘酸钠 (100 μg/μL) 预处理。其余组大鼠用 2 μL 无菌生理盐水预处理。预处理 30 min 后, 4 组实验组大鼠腹腔注射 LPS (1 mg/kg), 而对照组注入无菌生理盐水。LPS 注射 30 min 或 24 h 后, 用 50 mg/kg 戊巴比妥钠麻醉大鼠, 然后处死。收集大鼠大脑、肝脏和血液样本, 所有样本均按要求储存。

1.2.2 酶联免疫吸附实验

采用 ELISA 方法测定 TNF-α、IL-6、TSH、T3 和 T4, 按试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 病理组织学检查

用常规方法将 10% 福尔马林固定石蜡包埋的肝组织切片分为 4 μm 切片, 用盖玻片固定于载玻片上。根据标准方案, 用苏木精和伊红 (HE) 对每个固定肝脏的代表性切片进行染色。利用 Leica DM2500 显微镜和图像分析显微系统对切片进行观察。由同一位有经验的组织病理学家以盲法提供所有的组织学分析。

1.2.4 蛋白免疫印迹分析

100 mg 肝脏标本在 200 μL RIPA 裂解缓冲液中匀浆, 置于冰上保存 30 min, 然后在 4 °C, 12 000 g 离心 15 min。采用 BCA 蛋白检测试剂盒测定上清液中的蛋白含量。蛋白质 (60 μg) 用样品缓冲液变性, SDS-PAGE 电泳分离, 将分离的蛋白转移到 PVDF 膜上。在室温下用 5% 脱脂奶粉封闭 1 h 后, 加入一抗在 4 °C 下孵化过夜, 然后加入抗兔二抗孵育 1 h, 用增强化学发光试剂盒显影蛋白条带。每个免疫印迹实验重复 3 次。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。数据以均

值±标准误($\bar{x} \pm s_x$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),两两比较采用LSD-*t*检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 色甘酸钠抑制LPS诱导的肝细胞损伤

LPS可以同时引起中枢和外周的应激反应^[10]。本研究发现,外周给予LPS后,可以诱导肝脏细胞的损伤。如图1所示,对照组肝脏切片显示正常的小叶结构和细胞结构。LPS(1 mg/kg)腹腔注射后30 min和1 h,肝脏切片显示明显的病理变化,表现为细胞肿胀、局灶性坏死、纤维化和炎症细胞浸润,以及有

广泛的门静脉炎症出现。但预先给予肥大细胞稳定剂色甘酸钠预处理后再注入LPS,肝脏的病变明显减弱,表现为细胞肿胀、局灶性坏死、纤维化和门静脉炎症区域减少。这一结果表明,脑室内给予肥大细胞稳定剂色甘酸钠阻断肥大细胞的脱颗粒,可减轻LPS诱导的大鼠肝脏炎症。

2.2 色甘酸钠可以降低LPS诱导的TNF- α 和IL-6水平

ELISA法测定血清和肝组织中TNF- α 和IL-6水平。如图2A所示,与对照组相比,LPS处理30 min后血清TNF- α 和IL-6水平显著升高($P < 0.01$),24 h时下降,但仍高于对照组($P < 0.05$)。然而,色甘酸钠预处理30 min显著降低了LPS诱导的TNF- α 和IL-

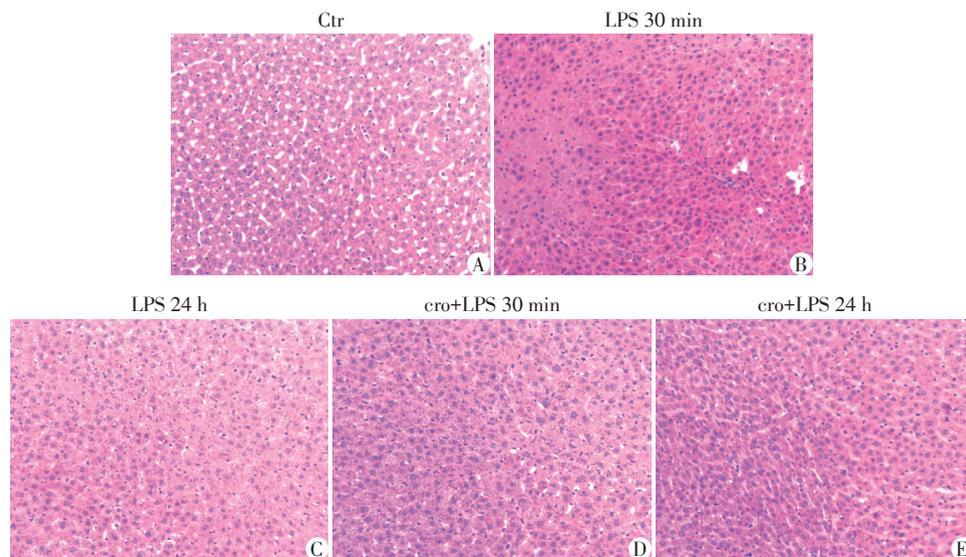


图1 色甘酸钠对LPS诱导的肝脏组织病理改变的影响(HE,×200)

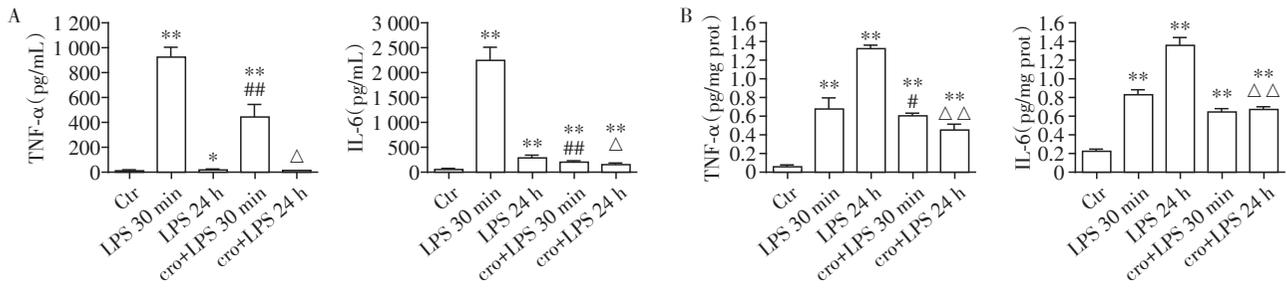
Figure 1 Effects of cromolyn on LPS-induced liver histopathological changes (HE,×200)

-6分泌增加($P < 0.05$)。进一步检测肝标本中TNF- α 和IL-6水平,如图2B所示,在LPS注射后30 min和24 h,大鼠肝脏中的TNF- α 和IL-6水平显著升高($P < 0.01$)。色甘酸钠预处理30 min减轻了LPS作用30 min诱导的TNF- α 产生($P < 0.05$)及LPS作用24 h诱导的肝脏TNF- α 和IL-6水平的升高($P < 0.01$)。

2.3 色甘酸钠缓解LPS诱导的大鼠HPT轴激素水平的改变

我们推测肥大细胞稳定剂色甘酸钠减轻肝脏炎症的作用可能与甲状腺激素水平有关。ELISA法测定血清和下丘脑标本中TSH、T3、T4水平。如图3A所示,与对照组相比,腹腔注射LPS(1 mg/kg)后30 min或24 h显著降低血清TSH水平(与对照组相比,分别降低了34.46%或41.61%, $P < 0.01$)和T3水平(与对照组相比,分别降低了31.48%或

38.17%, $P < 0.05$);LPS作用30 min有增加血清中T4水平的趋势,但无显著性差异(与对照组相比,增加了21.77%),LPS作用24 h显著增加血清中T4水平(与对照组相比,增加了24.29%, $P < 0.05$)。然而,色甘酸钠(200 μ g)可以缓解LPS作用24 h引起的血清中TSH和T3水平降低,以及T4水平升高($P < 0.05$)。但只能缓解LPS作用30 min引起的TSH升高,对T3和T4水平无显著影响;如图3B所示,腹腔注射LPS(1 mg/kg)后30 min显著降低了下丘脑中TSH水平(与对照组相比,降低了18.63%, $P < 0.05$),但是LPS作用24 h对下丘脑中TSH有抑制作用但无显著性差异(与对照组相比,降低了22.25%)。LPS作用30 min对下丘脑T3水平无显著影响(与对照组相比,降低了8.24%),但LPS作用24 h显著抑制下丘脑T3水平(与对照组相比,降低了



A: ELISA法测定血清中TNF-α和IL-6蛋白水平(n为10~12); B: ELISA法测定肝脏中TNF-α和IL-6蛋白水平(n=6)。与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与LPS 30 min组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与LPS 24 h组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

图2 色甘酸钠降低LPS诱导的TNF-α和IL-6水平

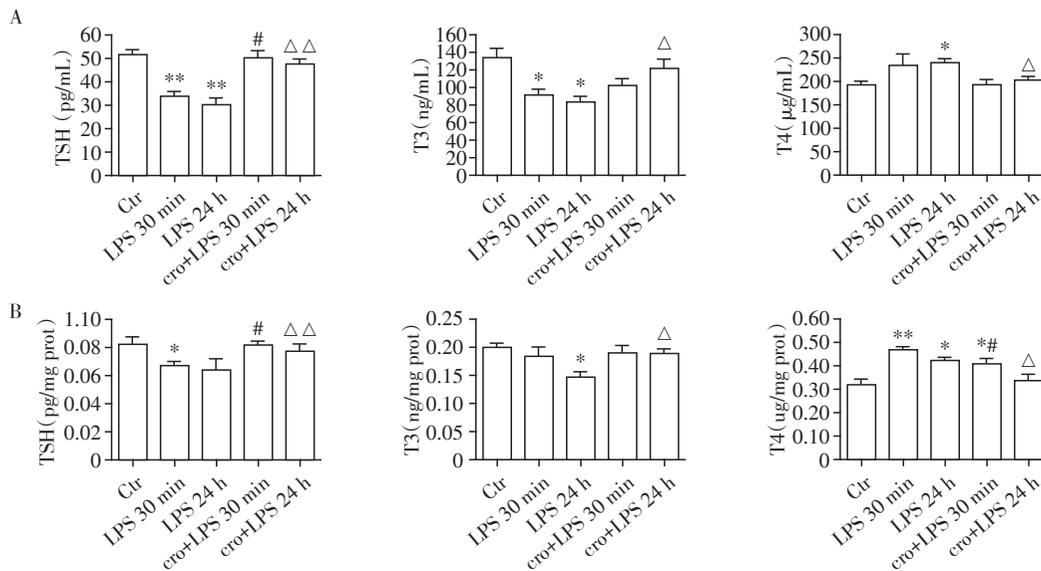
Figure 2 Cromolyn reduced TNF-α and IL-6 levels induced by LPS

26.82%, $P < 0.05$)。LPS作用30 min和24 h均显著增加下丘脑中T4的水平(与对照组相比,分别增加了46.93%或32.45%, $P < 0.05$)。色甘酸钠可以缓解LPS作用30 min诱导的下丘脑中TSH水平的减少和部分缓解T4水平的增高($P < 0.05$)。同时色甘酸钠可以缓解LPS作用24 h引起的下丘脑中T3水平的下降和T4水平的增高($P < 0.05$)。这些结果表明,脑内肥大细胞可能通过HPT轴对肝脏炎症进行调节。

2.4 色甘酸钠抑制LPS诱导的肝脏AKT、MAPK和NF-κB信号通路的激活

NF-κB是一种主导炎症的转录因子,一旦激活,NF-κB发生核转位,调节细胞因子介导的炎症反应^[11]。我们检测了色甘酸钠对NF-κB激活的影响。与对照组相比,实验组大鼠LPS腹腔注射30 min和

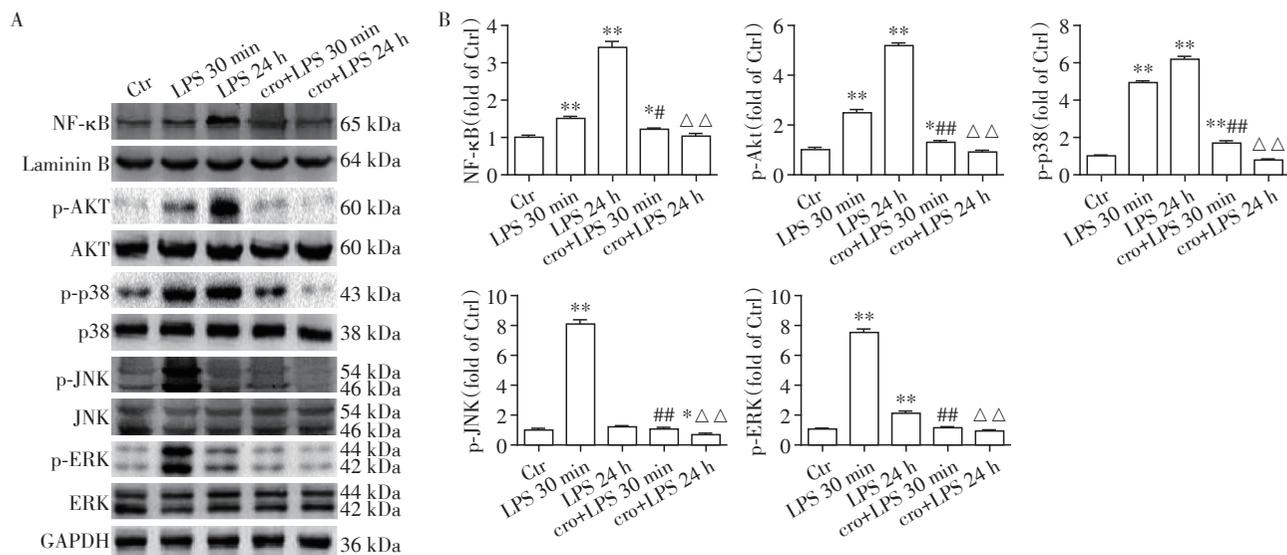
24 h后,肝组织细胞核中NF-κB表达显著增加,但均可以被色甘酸钠所抑制,差异具有统计学意义($P < 0.05$,图4)。AKT和MAPK是主要的信号转导的通路效应因子,负责促炎因子的合成和产生,MAPK主要包括以下家族成员:细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNK)和p38MAPK^[12]。LPS处理可导致肝内AKT、p38和ERK的快速磷酸化。与对照组相比,在LPS注射后30 min和24 h,AKT、p38和ERK均被激活发生磷酸化。然而,JNK仅在LPS注射后30 min发生磷酸化($P < 0.05$,图4)。色甘酸钠预处理显著抑制了肝脏中LPS作用30 min和24 h时引起的MAPK活化。这些结果表明,色甘酸钠可以抑制LPS诱导的MAPK、AKT和NF-κB肝脏信号通路的激活。



A: ELISA法测定血清TSH、T3和T4水平(n为10~12); B: ELISA法测定下丘脑中TSH、T3和T4水平(n=6)。与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与LPS 30 min组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与LPS 24 h组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

图3 色甘酸钠对HPT轴功能的影响

Figure 3 Effects of cromolyn on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis



A: 蛋白免疫印迹法检测大鼠肝脏中 p-AKT、p-JNK、p-p38、p-ERK 和 NF- κ B 水平; B: 将 p-AKT、p-JNK、p-p38、p-ERK 和 NF- κ B 水平用各自的总 AKT、JNK、p38、ERK 或层黏连蛋白 B(Laminin B) 水平进行标准化, 然后将每个值相对于设置为 1 的对照组进行统计; 与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 LPS 30 min 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与 LPS 24 h 组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

图4 色甘酸钠抑制LPS诱导的MAPK信号通路和NF- κ B活化

Figure 4 Cromolyn inhibits LPS induced MAPK signaling pathway and NF- κ B activation

3 讨论

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)疾病谱包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化及肝癌,已成为严重威胁人类健康的全球性疾病,是美国肝移植的第一大原因,现也超越病毒性肝炎成为我国慢性肝损伤的第一大原因。LPS作为细菌代谢的主要产物,通过肠肝循环经门静脉进入肝脏,导致TNF- α 和IL-6等炎症因子生成增加,进而引起肝细胞损伤、变性、凋亡,参与NAFLD的发生发展^[13-15]。本研究也证实了腹腔注射LPS可以引起肝脏炎症,以及血清和肝脏组织中炎症因子水平的增高。

我们前期研究发现,腹腔注射LPS可以诱导大鼠下丘脑的肥大细胞激活,而肥大细胞稳定剂可以抑制这种激活^[16]。在本研究中我们也发现下丘脑定位给予肥大细胞稳定剂色甘酸钠可以抑制LPS引起的外周血和肝脏中炎症因子水平的上升。由于血脑屏障的存在,脑定位给予的色甘酸钠无法影响到肝脏中的肥大细胞,因此色甘酸钠肝脏炎症的这种抑制作用,来自于稳定脑内肥大细胞。我们还发现色甘酸钠作用30 min和24 h均可以抑制LPS引起的炎症因子生成,说明脑内肥大细胞对于肝脏炎症的作用是快速且持续的。本研究结果表明,脑内肥大细胞在调节肝脏炎症中发挥了作用。

大量研究证实LPS可以诱导下丘脑和垂体激素发生代谢改变^[17-18]。但是恢复下丘脑和垂体激素水平是否能缓解LPS诱导的肝脏炎症尚不清楚。甲状腺激素的释放受HPT轴的严密监督,甲状腺激素与炎症之间的相互联系^[19],尽管已广为人知,但尚未得到充分研究。本实验发现在LPS引起的肝脏炎症过程中,血清和下丘脑中TSH和T3激素水平显著下降而T4水平显著升高,这表明LPS诱导了脑神经递质改变和HPT轴的激活。富含肥大细胞的下丘脑区是HPT轴的核心区域。本研究还发现,下丘脑内给予肥大细胞稳定剂色甘酸钠可以恢复LPS诱导的激素水平改变,并抑制LPS诱导的肝脏炎症。说明中枢神经系统中肥大细胞对肝脏炎症的调节作用可能是通过HPT轴实现的。

NF- κ B信号通路参与了炎症反应^[20]。一旦激活,NF- κ B进入细胞核,调节炎症细胞因子的表达^[21]。本研究发现,色甘酸钠抑制LPS诱导的肝脏NF- κ B激活。AKT和MAPK通路也参与了LPS诱导的炎症反应,我们进一步评估了色甘酸钠对AKT和MAPK信号通路的影响,发现色甘酸钠抑制了LPS诱导的肝脏中AKT和MAPK的激活。这进一步说明中枢神经系统中肥大细胞在调节肝脏炎症促炎因子信号通路中发挥作用,是否涉及其他促炎因子及信号通路,尚待后续的实验深入研究。

综上所述,本研究表明脂多糖可引起肝脏炎

症,稳定脑内肥大细胞可能通过HPT轴抑制脂多糖诱导的肝脏炎症。因此,进一步深入研究中枢神经系统肥大细胞激活在肝脏炎症中的作用机制,将为肝脏炎症相关性疾病的预防和治疗提供新的思路。本研究的创新点在于将肝脏炎症性的调节与下丘脑中肥大细胞的激活相联系,中枢神经系统对肝脏炎症的调节作用为治疗炎症性肝病拓展了治疗思路。

[参考文献]

- [1] BLACK P H. Immune system-central nervous system interactions; effect and immunomodulatory consequences of immune system mediators on the brain [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994, 38(1): 7-12
- [2] TREFTS E, GANNON M, WASSERMAN D H. The liver [J]. *Curr Biol*, 2017, 27(21): R1147-R1151
- [3] BRANDT C, NOLTE H, HENSCHKE S, et al. Food perception primes hepatic ER homeostasis via melanocortin-dependent control of mTOR activation [J]. *Cell*, 2018, 175(5): 1321-1335. e20
- [4] SINHA R A, SINGH B K, YEN P M. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 259-269
- [5] THEOHARIDES T C, STEWART J M, PANAGIOTIDOU S, et al. Mast cells, brain inflammation and autism [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 778: 96-102
- [6] CHO K A, PARK M, KIM Y H, et al. Benzoxazole derivatives suppress lipopolysaccharide-induced mast cell activation [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 6723-6730
- [7] HENDRIKSEN E, VAN BERGEIJK D, OOSTING R S, et al. Mast cells in neuroinflammation and brain disorders [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 79: 119-133
- [8] D'ELLO C, SWAIN M G. Liver-brain interactions in inflammatory liver diseases: implications for fatigue and mood disorders [J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 35: 9-20
- [9] PAXINOS G, WATSON C. The rat brain in stereotaxic coordinates [M]. Orlando: Academic Press, Inc, 1986: 32887
- [10] SKELLY D T, HENNESSY E, DANSEREAU M, et al. A systematic analysis of the peripheral and CNS effects of systemic LPS, IL-1B, TNF- α and IL-6 challenges in C57BL/6 mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69123-e69142
- [11] 尹超云,潘雅妮,刘彬,等.丹参酮II A 磺酸钠对LPS引起的HUVEC功能异常和凋亡调控作用的研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(11): 1590-1596
- [12] ZHU M, MIAO S, ZHOU W, et al. MAPK, AKT/FoxO3a and mTOR pathways are involved in cadmium regulating the cell cycle, proliferation and apoptosis of chicken follicular granulosa cells [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 214: 112091-112101
- [13] NAGATA K, SUZUKI H, SAKAGUCHI S. Common pathogenic mechanism in development progression of liver injury caused by non-alcoholic or alcoholic steatohepatitis [J]. *J Toxicol Sci*, 2007, 32(5): 453-468
- [14] WU H M, NI X X, XU Q Y, et al. Regulation of lipid-induced macrophage polarization through modulating peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity affects hepatic lipid metabolism via a Toll-like receptor 4/NF- κ B signaling pathway [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(11): 1998-2008
- [15] TAO Y, WANG M, CHEN E, et al. Liver regeneration: analysis of the main relevant signaling molecules [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 4256352-4256360
- [16] DONG H, WANG Y, ZHANG X, et al. Stabilization of brain mast cells alleviates LPS-Induced neuroinflammation by inhibiting microglia activation [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 191-205
- [17] 茅江峰,黄炳昆,孙昭,等.脂多糖和地塞米松对雄性小鼠下丘脑 Kisspeptin/GPR54 表达的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(11): 897-900
- [18] CORDER R B, FLATLAND B, FRY M M, et al. Cortisol, progesterone, 17 α -hydroxyprogesterone, and TSH responses in dogs injected with low-dose lipopolysaccharide [J]. *PeerJ*, 2019, 7: e7468-e7484
- [19] DE LUCA R, DAVIS P J, LIN H Y, et al. Thyroid hormones interaction with immune response, inflammation and non-thyroidal illness syndrome [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 614030-614038
- [20] LI Q, VERMA I M. NF-kappaB regulation in the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(10): 725-734
- [21] GILMORE T D. Introduction to NF-kappa B: players, pathways, perspectives [J]. *Oncogene*, 2006, 25(51): 6680-6684

[收稿日期] 2020-11-31