【基础研究】

微小 RNA-181b 对胰岛 β 细胞增殖、凋亡和胰岛素分泌水平的影响

王 婷，何燕霞*，宋改芳
（郑州大学第二附属医院检验科，河南郑州 450014）

摘要：目的 研究微小 RNA（micro RNA，miR）-181b 对脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）诱导的胰岛β细胞增殖、凋亡、胰岛素分泌水平和核因子（nuclear factor，NF）-κB 信号通路激活的影响及作用机制。**方法** 将 MIN6 小鼠胰岛 β 细胞随机分为空白对照组、LPS 组、anti-miR-NC ＋ LPS 组（转染 inhibitor control）、anti-miR-181b ＋ LPS 组（转染 miR-181b inhibitor）和 anti-miR-181b ＋ NF-κB 信号通路激活剂佛波酯（phorbol myristate acetate，PMA）＋ LPS 组（转染 miR-181b inhibitor ＋ PMA）。分别测定细胞增殖、凋亡、胰岛素分泌及细胞中 B 细胞淋巴瘤 / 白血病 -2（B cell lymphoma/leukemia-2，Bcl-2）蛋白、Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2 related X protein，Bax）、NF-κB p65 蛋白表达水平。**结果** 与空白对照组比较，LPS 组 miR-181b 水平、凋亡率、Bax 和 NF-κB p65 蛋白表达升高，细胞增殖活性、Bcl-2 蛋白表达和胰岛素分泌水平降低（$P < 0.01$）；与 LPS 组比较，anti-miR-181b ＋ LPS 组 miR-181b 水平、凋亡率、Bax 和 NF-κB p65 蛋白表达降低（$P < 0.01$），细胞增殖活性、Bcl-2 蛋白表达和胰岛素分泌水平略有升高，但差异无统计学意义（$P > 0.01$）；PMA 能够轻微逆转下调 miR-181b 对 LPS 诱导的胰岛 β 细胞增殖、凋亡和胰岛素分泌的影响，但作用不显著。**结论** 下调 miR-181b 可明显抑制 LPS 诱导的胰岛 β 细胞凋亡，但对其增殖和胰岛素分泌的促进作用不显著，这可能与抑制 NF-κB 信号通路相关。

关键词：微小RNA-181b；胰岛β细胞；凋亡；核因子-κB；增殖活性
中图分类号：R335.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188（2022）09-1093-08
DOI：10.13683/j.wph.2022.09.004

Effects of micro RNA-181b on proliferation, apoptosis and insulin secretion of islet β cells

WANG Ting, HE Yanxia*, SONG Gaifang
(*Department of Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, Henan Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To study the effects of micro RNA (miR)-181b on lipopolysaccharide (LPS)-induced pancreatic islet β cells proliferation, apoptosis, insulin secretion level and activation of nuclear factor (NF)-κB signaling pathway and its mechanism. ***Methods*** Islet β cells from MIN6 mice were randomly divided into control group, LPS group, anti-miR-NC＋LPS group (transfection inhibitor control), anti-miR-181b＋LPS group (transfection miR-181b inhibitor) and anti-miR-181b＋NF-κB signal activator pathway phorbol myristate acetate (PMA)＋LPS group (transfection miR-181b inhibitor＋PMA). The cell proliferation, apoptosis, insulin secretion and the protein expression of B cell lymphoma/leukemia (Bcl)-2 protein, Bcl-2 related X protein (Bax) and NF-κB p65 were measured, respectively. ***Results*** Compared with the control group, the levels of miR-181b, apoptosis rate, protein expression of Bax and NF-κB p65 in the LPS group were increased, while cell proliferation activity, Bcl-2 protein expression and insulin secretion were decreased ($P<0.01$). Compared with the LPS group, the level of miR-181b, apoptosis rate, Bax and NF-κB p65 protein expression in the anti-miR-181b＋LPS group were decreased ($P<0.01$), while the cell proliferation activity, Bcl-2 protein expression and insulin secretion were slightly increased, but there was no significant differences ($P>0.01$). PMA could slightly reverse the effects of down-regulation of miR-181b on the proliferation, apoptosis and insulin secretion of pancreatic β cells induced by LPS, but the reverse effect

收稿日期：2021-10-18；**修回日期**：2022-06-23
作者简介：王婷，副主任技师，研究方向：疾病分子诊断。
通信作者：何燕霞，主任技师，研究方向：临床生物化学。

was not significant. ***Conclusion*** Downregulation of miR-181b can significantly inhibit the apoptosis of islet β cells induced by LPS, but has no significant effects on their proliferation and insulin secretion, which may be related to the inhibition of NF-κB signaling.

Key words: micro RNA-181b; islet β cell; apoptosis; nuclear factor-κB; proliferation activity

糖尿病（diabetes mellitus，DM）是威胁全球人类生命健康的重要疾病之一，其患病率逐年上升[1]。2型DM（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者血清脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）表达水平升高，而LPS促进胰岛β细胞凋亡，胰岛素分泌减少，胰岛β细胞功能异常[2]。研究显示，胰岛β细胞功能异常与基因表达调控有关，是DM诊断的潜在分子标记物，也是潜在治疗靶点[3]。微小RNA（micro RNA，miR）对细胞分化、免疫反应等均有调节作用，并有望成为疾病诊断的分子标记物和治疗靶点[4-5]。miR-181b是miR-181家族成员之一，在DM肾病（diabetic nephropathy，DN）患者血清中表达水平升高，并且miR-181b表达改变与肾损伤程度呈正相关[6-7]。DM患者血清中miR-181b表达水平升高，其在T2DM的诊断及预后评估中具有重要意义[8]。目前miR-181b在胰岛β细胞中的作用尚未明确，故本文探讨了下调miR-181b对LPS诱导的胰岛β细胞增殖活力、凋亡和胰岛素分泌的影响，为寻找有效的T2DM分子靶向标记物提供新思路。

1 材料与方法

1.1 材料

胰岛素检测试剂盒购自武汉艾美捷科技有限公司；定量反转录聚合酶链反应（quantitative reverse transcriptase-mediated polymerase chain reaction，qRT-PCR）所使用的Roche荧光定量试剂盒购自上海浩然生物技术有限公司；反转录试剂盒购自日本Takara公司。紫外分光光度计（JC-UT2000）购自青岛聚创环保集团有限公司；荧光定量PCR扩增仪（ABI 7500）购自北京赛百奥科技有限公司。

B细胞淋巴瘤/白血病-2（B cell lymphoma/leukemia-2，Bcl-2）抗体（QY-M0974）购自上海乔羽生物科技有限公司；inhibitor control、miR-181b inhibitor购自美国赛默飞世尔科技有限公司；核因子（nuclear factor，NF）-κB p65抗体（BM0610）购自博士德生物工程有限公司；胰岛β细胞MIN6购自上海素尔生物科技有限公司；Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2 associated X Protein，Bax）抗体（3032-100）购自美国BioVision公司；Lipofectamine 2000购自美国Invitrogen公司；LPS购自美国Sigma公司。内参甘油醛-3-磷酸脱氢酶抗体（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH，ab70699）抗体购自美国abcam公司。

1.2 细胞转染和分组

MIN6小鼠胰岛β细胞复苏后，于5% CO_2培养箱中使用RPMI-1640培养基培养。收集对数生长期的胰岛β细胞，将其接种到12孔板（5×10^4个/孔）内，分成空白对照组、LPS组、anti-miR-NC＋LPS组、anti-miR-181b＋LPS组。LPS组用含有1 μg/ml的LPS（LPS溶解于DMEM培养基中）细胞培养液处理细胞24 h；anti-miR-NC＋LPS组、anti-miR-181b＋LPS组于实验开始前24 h，分别按照Lipofectamine 2000转染试剂说明书转染inhibitor control、miR-181b inhibitor，之后用LPS处理24 h。

1.2.1 qRT-PCR法检测miR-181b表达

采用TRIzol试剂提取细胞总RNA，将得到的RNA样品经紫外分光光度计测定其光密度（optical density，OD）值，OD260/OD280在1.8～2.0中间。使用反转录试剂盒将其逆转录成互补DNA，并以此为模板配置50 μl反应体系，反应条件为：95 ℃ 10 min，95 ℃ 10 s，60 ℃ 20 s，72 ℃ 10 s，共40个循环。以*U6*为内参基因，依照$2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算各组miR-181b的相对表达量。实验重复3次。引物序列见表1。

表 1 qRT-PCR 引物序列
Table 1 Primer Sequeces of qRT-PCR

基因	序列信息
miR-181b	上游(5'-3') GCGGATCATTCATTGCTGTCG
	下游(5'-3') GTGCAGGGTCCGAGGT
U6	上游(5'-3') ATTGGAACGATACAGAGAAGATT
	下游(5'-3') GGAACGCTTCACGAATTTG

1.2.2 细胞计数试剂（cell counting Kit-8，CCK-8）法检测细胞增殖活性

将胰岛β细胞接种到96孔板（2×10^3 个/孔）内，处理方法同“**1.2**”，置于37 ℃、5% CO_2 培养箱内孵育24 h后，分别加入10 μl CCK-8溶液孵育3 h。使用酶标仪分别检测每个孔的OD值，OD值表示细胞增殖活性变化。实验重复3次。

1.2.3 流式细胞术检测细胞凋亡

收集转染24 h后的各组细胞，使用磷酸缓冲盐溶液（phosphate buffered saline，PBS）制备成单细胞悬浮液（1×10^6 个/ml）。吸取1 ml细胞溶液，1 200×*g* 离心10 min，弃去上清，在细胞内加入5 μl膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素（fluorescein isothiocyanate，FITC）和5 μl碘化丙啶染色液，室温避光反应15 min，后采用流式细胞仪检测。实验重复3次。

1.2.4 免疫印迹（western blot，WB）测定Bax、Bcl-2和NF-κB p65蛋白表达

收集转染24 h后的各组细胞，使用RIPA溶液裂解提取总蛋白。12 000×*g* 离心10 min。采用二喹啉甲酸（bicinchoninic acid，BCA）方法测定总蛋白浓度。经聚丙烯酰胺凝胶（sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis，SDS-PAGE）电泳分离总蛋白后转膜，使用5%脱脂奶粉封闭1 h，加入Bcl-2(1 ∶ 800)、NF-κB p65(1 ∶ 600)、Bax(1 ∶ 1 000)、GAPDH(1 ∶ 800)一抗，4 ℃过夜孵育；加入二抗稀释液（1 ∶ 2 000），室温孵育1 h。加入电化学发光显影液，蛋白成像仪拍照记录条带。实验重复3次。以Image J软件分析条带灰度值。

1.2.5 酶联免疫吸附测定（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）胰岛素分泌水平

各组细胞培养24 h后，分别以2.8 mmol/L和16.7 mmol/L葡萄糖刺激1 h，吸取上清溶液，按照胰岛素ELISA试剂盒说明书进行。根据标准曲线计算胰岛素水平。实验重复3次。

1.3 NF-κB信号激活剂对下调miR-181b的抑制作用

收集转染miR-181b inhibitor后的胰岛β细胞，用含1 μg/ml LPS和1 μmol/L NF-κB信号激活剂佛波酯（phorbol myristate acetate，PMA）细胞培养液处理细胞，标记为anti-miR-181b ＋ PMA ＋ LPS组，以anti-miR-181b ＋ LPS组为参照，以CCK-8法检测细胞增殖，流式细胞术检测细胞凋亡，ELISA胰岛素分泌水平，WB检测Bax、Bcl-2、NF-κB p65蛋白表达。实验重复3次。

1.4 统计学方法

采用SPSS22.0软件进行统计学分析，计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间比较采用独立样本 *t* 检验，多组间差异比较采用单因素方差分析，组间两两比较用SNK-*q* 检验，以 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MiR-181b inhibitor对LPS诱导的胰岛β细胞中miR-181b表达的影响

与空白对照组比较，LPS组胰岛β细胞中miR-181b水平升高（$P<0.01$）。与LPS组比较，anti-miR-181b ＋ LPS组胰岛β细胞中miR-181b水平降低（$P<0.01$），见表2。

2.2 MiR-181b表达下调对LPS诱导的胰岛β细胞增殖和凋亡的影响

与空白对照组比较，LPS组胰岛β细胞增殖活性降低（$P<0.01$），细胞凋亡率增加（$P<0.01$），细胞中Bax蛋白表达增多（$P<0.01$），Bcl-2蛋白表达减少（$P<0.01$）。与LPS组比较，anti-miR-

表 2 MiR-181b inhibitor 转染后 LPS 诱导的胰岛 β 细胞中 miR-181b 表达水平（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

Table 2 Expression of miR-181b in LPS-induced islet β cells after transfection with miR-181b inhibitor ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	miR-181b表达水平
空白对照组	1.00±0.09
LPS组	1.95±0.16*
anti-miR-NC+LPS组	1.98±0.24*
anti-miR-181b+LPS组	0.92±0.08&
*F*值	41.502
*P*值	<0.001

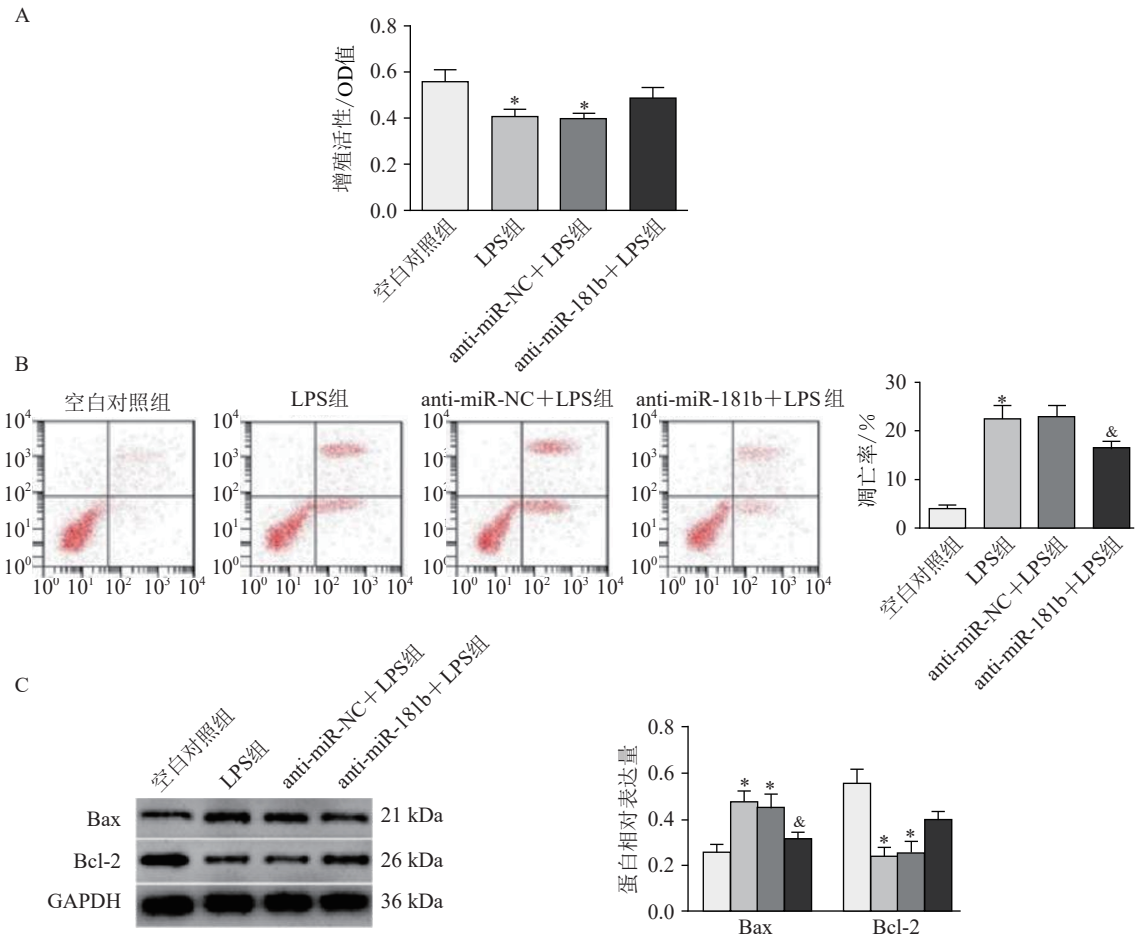
注：与空白对照组比较，*$P<0.01$；与 LPS 组比较，&$P<0.01$

Note: *vs* control group, *$P<0.01$; *vs* LPS group, &$P<0.01$

181b + LPS 组胰岛 β 细胞增殖活性和 Bcl-2 蛋白表达有所升高，但差异无统计学意义（$P>0.01$），细胞凋亡率降低（$P<0.01$），细胞中 Bax 蛋白表达下调（$P<0.01$），见图 1。

2.3 MiR-181b 表达下调对 LPS 诱导的胰岛 β 细胞分泌胰岛素的影响

与空白对照组比较，LPS 组胰岛 β 细胞分泌胰岛素水平降低（$P<0.01$）。与 LPS 组比较，anti-miR-181b + LPS 组胰岛 β 细胞分泌胰岛素水平略有升高，但差异无统计学意义（$P>0.01$），见图 2。



A：CCK-8 法；B：流式细胞术；C：WB

A: CCK-8 method; B: flow cytometry; C: WB

注：与空白对照组比较，*$P<0.01$；与 LPS 组比较，&$P<0.01$

Note: *vs* control group, *$P<0.01$; *vs* LPS group, &$P<0.01$

图 1 MiR-181b 表达下调对 LPS 诱导的胰岛 β 细胞增殖、凋亡和 Bax、Bcl-2 蛋白表达的影响

Figure 1 Effects of down-regulation of miR-181b on the proliferation, apoptosis and expression of Bax and Bcl-2 proteins in LPS-induced islet β cells

2.4 MiR-181b 表达下调对 LPS 诱导的胰岛 β 细胞中 NF-κB 的影响

与空白对照组比较，LPS 组胰岛 β 细胞中 NF-κB p65 蛋白表达水平升高（$P < 0.01$）。与 LPS 组比较，anti-miR-181b ＋ LPS 组胰岛 β 细胞中 NF-κB p65 蛋白表达水平降低（$P < 0.01$），见图 3。

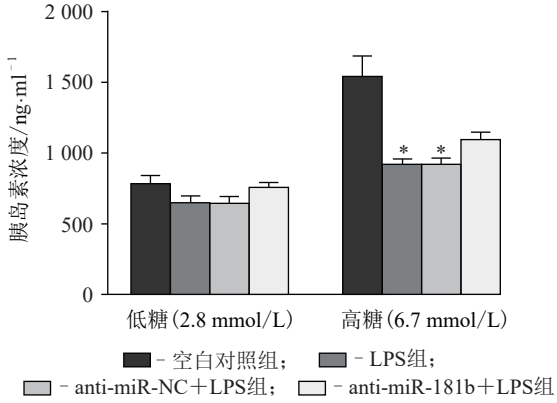
2.5 PMA 对 miR-181b 表达下调后 LPS 诱导的胰岛 β 细胞增殖、凋亡和胰岛素分泌水平的影响

与 anti-miR-181b ＋ LPS 组比较，anti-miR-181b ＋ PMA ＋ LPS 组胰岛 β 细胞中 NF-κB p65 蛋白表达增多（$P < 0.01$），细胞增殖活性、胰岛素分泌水平虽有所下降，但不显著（$P > 0.01$），细胞凋亡率、Bax 蛋白表达略有升高，但不显著（$P > 0.01$），见图 4。

3 讨论

LPS 是革兰阴性菌的主要致病因子，能够诱导胰岛 β 细胞损伤，加快疾病进程 [9]。有研究显示，经 LPS 刺激以后的胰岛 β 细胞凋亡水平升高，细胞分泌的胰岛素水平下降 [10]。Bcl-2 是目前发现的与细胞凋亡有关的蛋白家族，其蛋白成员众多，其中 Bax 是 Bcl-2 蛋白家族的一种促凋亡蛋白，Bcl-2 是 Bcl-2 蛋白家族成员的一种抗凋亡蛋白，二者表达水平的变化与细胞凋亡进程有关 [11]。本研究结果显示，LPS 处理后胰岛 β 细胞增殖活性降低，凋亡率升高，Bax 蛋白表达增多，胰岛素水平降低，提示成功构建了胰岛 β 细胞损伤模型。

有研究报道，miR 与疾病有关，其有望成为疾病诊断的分子标记物和治疗靶点 [12]，在 DM 进展中也发现了多个 miR 表达异常，影响了 DM 的进程 [13]。MiR-181b 是一个具有多种生物学作用的调

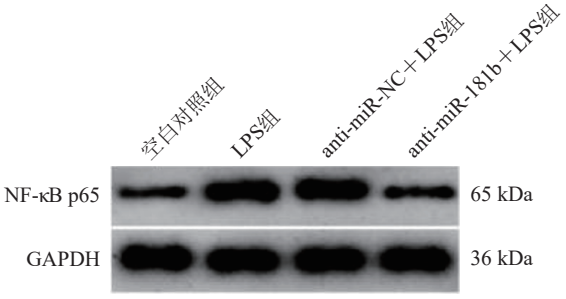


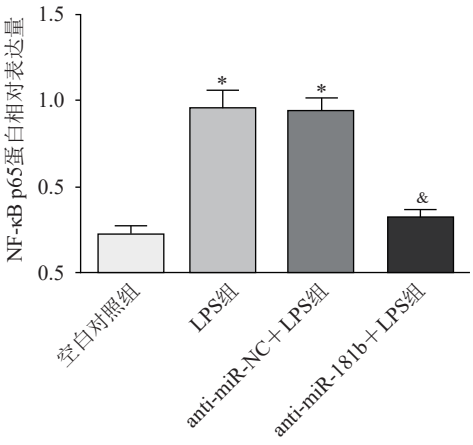
注：与空白对照组比较，*$P < 0.01$

Note: *vs* control group, *$P < 0.01$

图 2 MiR-181b 表达下调对 LPS 诱导的胰岛 β 细胞分泌胰岛素的影响

Figure 2 Effects of miR-181b down-regulation on LPS-induced insulin secretion by islet β cells



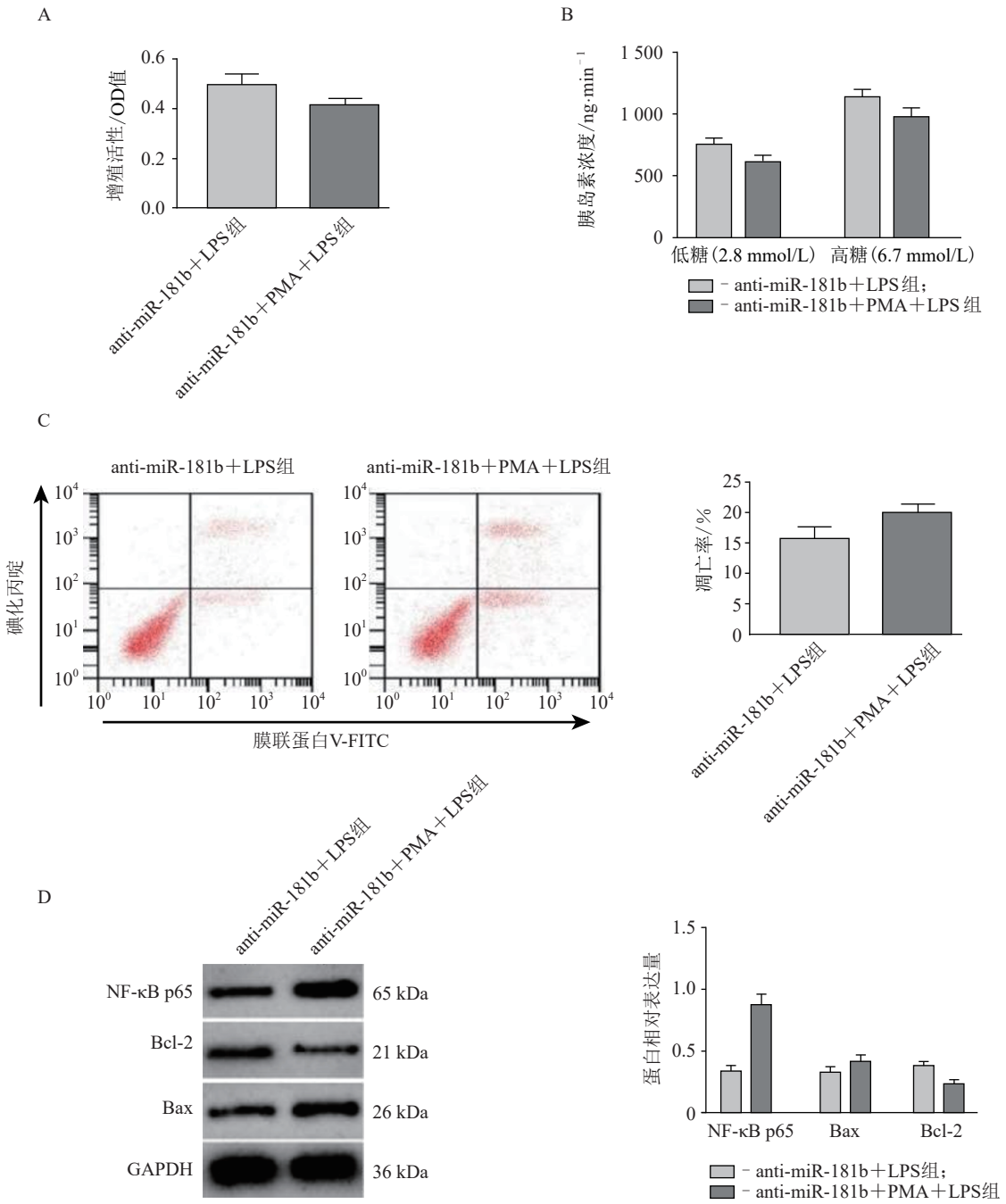


注：与空白对照组比较，*$P < 0.01$；与 LPS 组比较，$^{\&}P < 0.01$

Note: *vs* control group, *$P < 0.01$; *vs* LPS group, $^{\&}P < 0.01$

图 3 MiR-181b 表达下调后 LPS 诱导的胰岛 β 细胞中 NF-κB p65 蛋白水平

Figure 3 Expression of NF-κB p65 in LPS-induced islet β-cells after down-regulation of miR-181b



A：CCK-8 法；B：ELISA；C：流式细胞术；D：WB

A: CCK-8 method; B: ELISA; C: flow cytometry; D: WB

图 4 PMA 对 miR-181b 表达下调后 LPS 诱导的胰岛 β 细胞增殖、凋亡和 Bax、Bcl-2、NF-κB p65 蛋白表达的影响

Figure 4 Effects of PMA on proliferation, apoptosis and Bax, Bcl-2 and and NF-κB p65 of islet β cells induced by LPS after down-regulation of miR-181b expression

控因子，与细胞生长、新陈代谢及炎症反应等相关，miR-181b 参与肿瘤、心力衰竭等疾病进展[14-15]。在 DM 和 DN 患者血清中 miR-181b 表达水平升高，并且 miR-181b 表达改变与疾病进展程度、预后等相关，可能是评估 DM 进程的分子标记物之一[7-8]。在体外 DM 血管内皮细胞损伤中发现，miR-181b 表达下调能够减弱细胞损伤[16]。本研究结果显示，LPS 诱导的胰岛 β 细胞中 miR-181b 表达上调，并且 miR-181b 能够显著减少细胞凋亡，对胰岛 β 细胞增殖活性和胰岛素分泌的促进作用不显著，说明下调 miR-181b 可通过抑制细胞凋亡改善 LPS 诱导的胰岛 β 细胞损伤。

MiR 能够通过调控下游基因或信号通路发挥多种生物学功能[17]。NF-κB 信号通路与细胞生长、胚胎发育、细胞凋亡等有关，该信号通路由多个成员组成，其中 NF-κB p65 是 NF-κB 信号通路发挥作用的关键亚单位[18]。有研究显示，NF-κB 在 DM 中被过度激活，抑制 NF-κB 能够减少胰岛 β 细胞的损伤[2,10,19-20]。本研究结果显示，被 LPS 刺激后，胰岛 β 细胞中的 NF-κB p65 表达水平升高，使 miR-181b 表达下调可抑制 NF-κB p65 表达，而激活 NF-κB 则能够逆转下调 miR-181b 后对胰岛 β 细胞增殖、凋亡和胰岛素分泌的影响，但逆转作用不显著，提示下调 miR-181b 可能通过 NF-κB 影响 LPS 诱导的胰岛 β 细胞损伤，但这一点仍需进一步验证。

4 结论

MiR-181b 表达下调可能通过降低 NF-κB 信号通路激活水平来提高 LPS 诱导的胰岛 β 细胞增殖活性，减少细胞凋亡，促进细胞分泌胰岛素，这为分子靶向治疗 DM 提供了参考。但由于本实验重复次数较少，结果可能存在一定的偏差，后续笔者将通过增加实验重复次数完善结果。另外，本研究尚未分析 miR-181b 通过何种靶向机制影响 NF-κB 信号通路，进而调控细胞增殖、凋亡和胰岛素分泌水平，在以后工作中会继续对此进行探讨。

参考文献：

[1] Zhou Y, Zhang Y, Wang J. Trefoil factor 2 regulates proliferation and apoptosis of pancreatic cancer cells and LPS-induced normal pancreatic duct cells by β-catenin pathway[J]. Cancer Manag Res, 2020, 29(12): 10705-10713.

[2] Chen D, Cao D, Sui P. Tetramethylpyrazine relieves LPS-induced pancreatic β-cell Min6 injury via regulation of miR-101/MKP-1[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 2545-2552.

[3] Werneck-de-Castro JP, Blandino-Rosano M, Hilfiker-Kleiner D, *et al*. Glucose stimulates micro RNA-199 expression in murine pancreatic β-cells[J]. J Biol Chem, 2020, 295(5): 1261-1270.

[4] Pan G, Liu Q, Xin H, *et al*. The key regulation of miR-124-3p during reprogramming of primary mouse hepatocytes into insulin-producing cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 522(2): 315-321.

[5] Qiu H, Ma L, Feng F. PICK1 attenuates high glucose-induced pancreatic β-cell death through the PI3K/Akt pathway and is negatively regulated by miR-139-5p[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 522(1): 14-20.

[6] 顾丽红, 孙争宇, 李林. Micro RNA-181b在多种疾病中的作用机制研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2018(7): 506-510.

[7] 陆帅, 王文安, 张耀文. 血清miR-181b在糖尿病肾病患者中的表达及与预后的相关性[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(8): 685-688.

[8] 王琳琳, 冯佳莉, 刘俊芬, 等. 2型糖尿病和糖尿病肾病患者血清miR-181b水平及意义[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(18): 2853-2856.

[9] Chen C, Ma X, Yang C, *et al*. Hypoxia potentiates LPS-induced inflammatory response and increases cell death by promoting NLRP3 inflammasome activation in pancreatic β cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(4): 2512-2518.

[10] He W, Rebello O, Savino R, *et al*. TLR4 triggered complex inflammation in human pancreatic islets[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(1): 86-97.

[11] Nasehi M, Torabinejad S, Hashemi M, *et al*. Effect of cholestasis and NeuroAid treatment on the expression of *Bax*, *Bcl-2*, *Pgc-1α* and *Tfam* genes involved in apoptosis and mitochondrial biogenesis in the striatum of male rats[J]. Metab Brain Dis, 2020, 35(1): 183-192.

[12] Khan R, Kadamkode V, Kesharwani D, *et al*. Circulatory miR-98-5p levels are deregulated during diabetes and it inhibits proliferation and promotes apoptosis by targeting PPP1R15B in keratinocytes[J]. RNA Biol, 2020, 17(2): 188-201.

[13] Machado IF, Teodoro JS, Palmeira CM, *et al*. MiR-378a: a new emerging micro RNA in metabolism[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(10): 1947-1958.

[14] Han Z, Zhan R, Chen S, *et al*. MiR-181b/Oncostatin m axis inhibits prostate cancer bone metastasis via modulating osteoclast differentiation[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(2): 1664-1674.

[15] 祁缘, 荆黎. Micro RNA-181b对心血管疾病的调控作用及机制的研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2019, 40(3): 396-401.

[16] 吴源, 白淑荣, 任红梅, 等. MiR-181b-5p靶向*PDCD4*基因调控高糖诱导血管内皮细胞增殖和凋亡的机制[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(19): 4195-4199.

[17] Li S, Cui W, Song Q, *et al*. MiRNA-302e attenuates inflammation in infantile pneumonia though the RelA/BRD4/NF-κB signaling pathway[J]. Int J Mol Med, 2019, 44(1): 47-56.

[18] Khan H, Ullah H, Castilho PCMF, *et al*. Targeting NF-κB signaling pathway in cancer by dietary polyphenols[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 60(16): 2790-2800.

[19] Taghian T, Metelev VG, Zhang S, *et al*. Imaging NF-κB activity in a murine model of early stage diabetes[J]. FASEB J, 2020, 34(1): 1198-1210.

[20] You W, Wang K, Yu C, *et al*. Baicalin prevents tumor necrosis factor-α-induced apoptosis and dysfunction of pancreatic β-cell line Min6 via upregulation of miR-205[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(10): 8547-8554.

（编辑：史琦琪）

广 告 索 引

封二 华领医药技术(上海)有限公司
封三 CSL Behring
封底 中国医药工业信息中心
前彩插1 赛诺菲(中国)投资有限公司
前彩插2 北京诺华制药有限公司
中彩插1 山东罗欣药业集团股份有限公司
中彩插2 《世界临床药物》杂志征订信息
后彩插1 山东齐鲁制药集团有限公司
后彩插2 上海君实生物医药科技股份有限公司
1198页：公益广告