基础研究 DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2011.10.011

硫化氢通过核因子 -kappa B 途径抑制肿瘤坏死因子 alpha 诱导的角质形成细胞的炎症反应

Ammar K H Alshorafa，郭 庆，曾凡钦，陈敏春，谭国珍，唐增奇，尹若菲
（中山大学孙逸仙纪念医院皮肤科，广州 510120）

【摘 要】目的：探讨外源性硫化氢（Hydrogen sulfide，H_2S）对肿瘤坏死因子 alpha（Tumor necrosis factor alpha，TNF-α）诱导的角质形成细胞分泌炎症因子白细胞介素 6（Interleukin 6，IL-6）、白细胞介素 8（Interleukin 8，IL-8）以及一氧化氮（Nitric oxide，NO）的影响，并探讨核转录因子 kappa B（Nuclear factor kappa B，NF-κB）信号通路途径是否参与此过程。方法：应用 TNF-α 诱导 HaCat 细胞分泌炎症因子，以硫氢化钠（Sodium hydrosulfide，NaHS）作为 H_2S 的供体，设置不同浓度的量效组。采用 ELISA 法测定 HaCat 细胞分泌 IL-6 和 IL-8 的水平，RT-PCR 法检测 HaCat 细胞 IL-6 和 IL-8 的 mRNA 水平，Griess 法检测 HaCat 细胞分泌 NO 水平，Western blot 检测 HaCat 细胞胞内诱导型一氧化氮合酶（Inducible nitric oxide synthase，iNOS）、磷酸化 I-kappa B-alpha（Phosphorylation of I-kappa B-alpha，p-IKB-α）和胞核内 NF-κB P65 水平。结果：10 ng/ml 的 TNF-α 能显著诱导 HaCat 细胞内 IL-6 和 IL-8 因子的转录和分泌，培养上清 NO 产量和胞内 iNOS 含量明显增高，胞内 p-IKB-α 和胞核 P65 水平明显提高。在 TNF-α 诱导 HaCat 细胞前 1 h，给与 20~400 μmol/L 的 NaHS 做预处理，结果显示 NaHS 呈剂量依赖性地抑制 HaCat 细胞分泌 IL-6、IL-8 和 NO，并能部分抑制 NF-κB 信号通路的活化。结论：H_2S 通过抑制 NF-κB 信号通路的活化来抑制 TNF-α 诱导角质形成细胞的炎症反应。

【关键词】硫化氢；角质形成细胞；白细胞介-6；白细胞介-8；一氧化氮；诱导型一氧化氮合酶；核转录因子 kappa B
【中国图书分类法分类号】R758.63 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-07-21

Hydrogen sulfide inhibits tumor necrosis factor alpha induced inflammatory response of keratinocytes via nuclear factor-kappa B pathway

Ammar K H Alshorafa，GUO Qing，ZENG Fan-qin，CHEN Min-chun，TAN Guo-zhen，TANG Zeng-qi，YIN Ruo-fei
（*Department of Dermatology，Sun Yat-sen Memorial Hospital，Yat-sen University*）

【Abstract】*Objective*：To investigate the effects of exogenous hydrogen sulfide（H_2S）on the production of interleukin 6（IL-6），interleukin 8（IL-8），and nitric oxide（NO）in keratinocytes induced by tumor necrosis factor alpha（TNF-α），and to explore whether nuclear factor kappa B（NF-κB）signaling pathway is involved in this process. *Methods*：HaCat cells were induced by TNF-α to secrete inflammatory factors，and the H_2S donor，sodium hydro-

作者介绍：Ammar K H Alshorafa（1980-），男，博士，
研究方向：皮肤病与性病学，银屑病。
通信作者：曾凡钦，男，教授，Email：537039401@qq.com。

[15] Monu N，Frey A B.Suppression of proximal T cell receptor signaling and lytic function in CD8+ tumor-infiltrating T cells[J].Cancer Res，2007，67(23)：11447-11454.
[16] Carter L，Fouser L A，Jussif J，el al.PD-1：PD-L inhibitory pathway affects both CD4（+）and CD8（+）T cells and is overcome by IL-2[J].Eur Immunol，2002，32(3)：634-643.
[17] Golden-Masonl，Palmer B，Klarquist J，et al.Upregulation of PD-1 expression on circulating and intrahepatic hepatitis C virus-specific CD8+T cells associated with reversible immune dysfunction[J].J Virology，2007，81(17)：9249-9258.
[18] Shin T，Kennedy G，Gorski K，et al.Cooperative B7-1/2（CD80/CD86 and B7-DC costimulation of CD4+T cells independent of the PD-1 receptor[J].J Exp Med，2003，198(1)：31-38.
[19] Dong H，Zhu G，Tamada K，et al.B7-H1 determines accumulation and deletion of intrahepatic CD8(+) T lymphocytes[J].Immunity，2004，20(3)：327-336.
[20] Liu X，Gao J X，Wen J，et al.B7DC/PDL2 promotes tumor immunity by a PD-1-independent mechanism[J].Exp Med，2003，197(12)：1721-1730.
[21] Yamaura K，Watanabe T，Boenisch O，et al.In vivo function of immune inhibitory molecule B7-H4 in alloimmune responses[J].Am J Transplant，2010，10(10)：2355-2362.
[22] Inman B A，Frigola X，Dong H，et al.Costimulation，coinhibition and cancer[J].Current Cancer Drug Targets，2007，7(1)：15-30.
[23] Chen L.Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T cell immunity[J].Nature Rev Immunol，2004，4(5)：336-347.
[24] Sun Y，Wang Y，Zhao J，et al.B7-H3 and B7-H4 expression in non-small-cell lung cancer[J].Lung Cancer，2006，53(2)：143-151.
[25] Qian Y，Shen L，Cheng L，et al.B7-H4 expression in various tumors determined using a novel developed monoclonal antibody[J].Clin Exp Med，2011，11(3)：163-170.

（责任编辑：关蕴良）

sulfide (NaHS), was added to the medium with different concentrations. The levels of IL-6 and IL-8 secreted by HaCat cells were measured by ELISA method; RT-PCR was performed to detect IL-6 and IL-8 mRNA levels. Griess method was used to determine the production of NO. The intracellular inducible nitric oxide synthase (iNOS), phosphorylation of I-kappa B-alpha (p-IKB-α) and nucleus NF-κB P65 levels were assayed by Western blot. *Results*: 10 ng/ml TNF-α could significantly increase the transcriptional and secretion levels of IL-6 and IL-8 in HaCat cells. The NO production in the culture supernatant and the intracellular level of iNOS were significantly increased; intracellular p-IKB-α and nucleus P65 levels were also significantly increased. 20~400 μmol/L NaHS was given as pretreatment one hour prior to the induction by TNF-α. The results showed dose-dependent inhibition of the secretion of IL-6, IL-8 and NO, and partial inhibition of NF-κB signaling pathway. *Conclusion*: H_2S can inhibit TNF-α-induced inflammatory response of keratinocytes via NF-κB pathway.

【Key words】hydrogen sulfide; HaCat cells; interleukin 6; interleukin 8; nitric oxide; inducible nitric oxide synthase; nuclear factor kappa B

银屑病是一种常见的以角质形成细胞过度增生、炎症细胞浸润和新生血管形成为主要组织病理改变的慢性炎症性皮肤病。银屑病的发病机制非常复杂，目前仍不清楚，近年来，大量的资料表明免疫异常是其发病的重要机制之一，而且免疫治疗的疗效也得到了肯定[1]。

硫化氢（Hydrogen sulfide，H_2S）作为一种新型的气体信号分子，参与体内多种疾病的病理生理过程，前期的动物实验研究也表明 H_2S 具有很强的抗炎作用[2]。H_2S 能否抑制肿瘤坏死因子 alpha（Tumor necrosis factor alpha，TNF-α）诱导的角质形成细胞（Keratinocytes，KC）的炎症反应，目前尚未见相关报道。本研究应用重组人 TNF-α 在人 KC 株 HaCat 上建立炎症反应细胞模型，以硫氢化钠（Sodium hydrosulfide，NaHS）作为 H_2S 的供体，探讨 H_2S 的抗炎作用并初步探讨其作用机制，为防治银屑病提供新的治疗靶点及新策略，为研发防治银屑病的药物提供新的实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

胎牛血清（Hyclone 公司）、重组人 TNF-α（Peprotech 公司）；NaHS、PDTC（Sigma 公司）；人 IL-6、人 IL-8 ELISA 试剂盒（上海依科赛生物制品有限公司）；NO 检测试剂盒、细胞核蛋白和细胞浆蛋白抽提试剂盒（碧云天生物技术有限公司）；Trizol（Invitrogen 公司）；逆转录及 PCR 试剂盒（北京天根生化科技有限公司）；兔抗人诱导型一氧化氮合酶（Inducible nitric oxide synthase，iNOS）、磷酸化 I-kappa B-alpha（Phosphorylation of I-kappa B-alpha，p-IKB-α）、P65 抗体（美国 Santa Cruz 公司）。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 人角质形成细胞株 HaCat 购自南京凯基生物科技发展有限公司。细胞生长于含 10%的胎牛血清、1%双抗的高糖 DMEM 培养基中，置于 37°C，95%饱和湿度，含 5%CO_2 培养箱中常规培养。

1.2.2 细胞分组及处理 取对数增长期细胞，按照 2×10^5 个/ml 的浓度接种于培养瓶中，实验细胞分对照组、模型组、20 μmol/L 组、50 μmol/L 组、100 μmol/L 组、200 μmol/L 组、400 μmol/L 组、PDTC 组。对照组细胞只加培养基常规培养；模型组细胞培养基中加入终浓度为 10 ng/ml 的 TNF-α；20 μmol/L 组、50 μmol/L 组、100 μmol/L 组、200 μmol/L 组、400 μmol/L 组，则是在加入 TNF-α 前 1 h，分别加入最终浓度为对应数值的 NaHS，PDTC 组是加入终浓度为 100 μmol/L PDTC。每组设 6 个平行。

1.2.3 ELISA 法检测细胞培养上清 IL-6 和 IL-8 水平 取对照组以及其余各组加入 TNF-α 后 24 h 的培养上清各 300 μl，3 000 r/min 10 min 离心，收集上清，按照人 IL-6、人 IL-8 ELISA 试剂盒操作说明书检测各上清 IL-6 和 IL-8 的浓度。

1.2.4 RT-PCR 法检测细胞 IL-6 和 IL-8 mRNA 水平 取对照组以及其余各组加入 TNF-α 后 24 h 的细胞，按照操作说明书用 Trizol 提取 RNA，逆转录试剂盒合成 cDNA，含 SYBR Green 的 RealMasterMix 进行 PCR 反应。IL-6 的引物序列为：上游引物 5'-ATTCCTTCTTCTGGTCAGAAACC，下游引物 3'-ACAAAGGATATTCAAACTGCATAGC；IL-8 的引物序列为：上游引物 5'-AACAGTGGCTGAACCAGAG，下游引物 3'-AGGAGGGCTTCAATAGAGG；内参 GAPDH 的引物序列为：上游引物 5'-CAGCCTGATGGTGCTGTG，下游引物 3'-TCTGCTCCTCCTGTTCGACT。逆转录反应条件：42°C 50 min，95°C 5 min。PCR 反应条件：95°C 5 min，95°C 45 s，60°C 30 s，72°C 30 s。共 40 个循环。以融解曲线来判断引物的特异性，用 $2^{-\Delta\Delta Q}$ 法对细胞 IL-6 和 IL-8 mRNA 水平进行相对定量分析。

1.2.5 Griess 法检测细胞培养上清 NO 水平 取对照组以及其余各组加入 TNF-α 后 24 h 的培养上清各 100 μl，按照试剂说明书操作，检测各上清亚硝酸盐的含量，来反应 NO 的产量。

1.2.6 Western blot 法检测细胞胞浆内 iNOS、p-IKB-α 和胞核内 NF-κB P65 水平 取对照组以及其余各组加入 TNF-α 后 24 h 的细胞，按照操作说明书抽提细胞胞浆蛋白和核蛋白，BCA 法进行蛋白定量。灌制 10%分离胶，5%浓缩胶的 SDS-PAGE 凝胶电泳。每孔加入 60 μg 蛋白，恒压 80 V，待溴酚蓝进入分离胶，将电压提到 120 V，直至溴酚蓝到达分离胶底部。300 mA 恒流湿转将蛋白由凝胶转到 PVDF 膜上。5%

的 BSA 室温封闭 2 h，TBST 洗涤后将 PVDF 膜放入 1:1 000 稀释的抗体溶液中，4°C 孵育过夜，洗涤后，加入 1:2 000 稀释的二抗溶液，室温 1 h，洗涤后，将增强化学发光液（ECL）均匀涂于 PVDF 膜表面，暗室内放入 X 光片夹中曝光，显影，定影。

1.3　统计学分析

实验数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 SPSS13.0 统计软件包统计分析。采用 t 检验法分别进行 20 μmol/L组、50 μmol/L组、100 μmol/L组、200 μmol/L组、400 μmol/L组、PDTC 组与对照组和模型组的比较，以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　H_2S 能抑制 TNF-α 诱导 HaCat 细胞分泌 IL-6 和 IL-8（见表 1）

表 1　H_2S 对 TNF-α 诱导的 HaCat 细胞分泌 IL-6 和 IL-8 水平的影响（$\bar{x}\pm s$）

组别	IL-6（pg/ml）	IL-8（pg/ml）
正常组	13.57 ± 3.75	29.06 ± 10.91
模型组	203.96 ± 13.16*	301.24 ± 30.17*
20 μmol/L H_2S 组	187.16 ± 15.66	280.40 ± 40.47
50 μmol/L H_2S 组	146.3 ± 18.67#	208.49 ± 17.86#
100 μmol/L H_2S 组	105.71 ± 16.62#	177.73 ± 28.93#
200 μmol/L H_2S 组	68.33 ± 9.97#	138.48 ± 21.44#
400 μmol/L H_2S 组	55.99 ± 12.15#	100.39 ± 20.70#
PDTC 组	30.98 ± 8.57#	72.26 ± 16.00#

注：*，$P<0.05$ 与正常组相比较；#，$P<0.05$ 与模型组相比较

从表 1 中可以看出，10 ng/ml 剂量的 TNF-α 能明显诱导 HaCat 细胞分泌 IL-6 和 IL-8（$P<0.05$）。H_2S 呈剂量依赖性地抑制 TNF-α 诱导 HaCat 细胞分泌这两种细胞因子。

2.2　H_2S 能抑制 TNF-α 诱导 HaCat 细胞 IL-6 和 IL-8 的 mRNA 水平（见表 2）

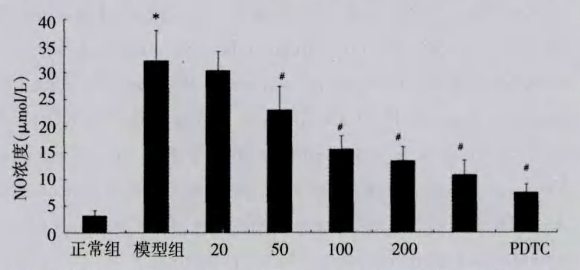
表 2　H_2S 对 TNF-α 诱导的 HaCat 细胞 IL-6 和 IL-8mRNA 转录水平的影响（$\bar{x}\pm s$）

组别	IL-6（pg/ml）	IL-8（pg/ml）
正常组	1.07 ± 0.45	1.15 ± 0.77
模型组	30.96 ± 5.33*	15.40 ± 3.10*
20 μmol/L H_2S 组	28.54 ± 6.02	13.20 ± 3.50
50 μmol/L H_2S 组	12.51 ± 4.25#	7.07 ± 1.56#
100 μmol/L H_2S 组	9.41 ± 2.57#	6.06 ± 1.39#
200 μmol/L H_2S 组	5.52 ± 0.82#	3.45 ± 0.54#
400 μmol/L H_2S 组	4.69 ± 1.10#	3.26 ± 0.59#
PDTC 组	2.11 ± 0.40#	2.15 ± 0.41#

注：*，$P<0.05$ 与正常组相比较；#，$P<0.05$ 与模型组相比较

从表 2 中可以看出，经 TNF-α 诱导的 HaCat 细胞内 IL-6 和 IL-8 转录水平明显增高（$P<0.05$）。同表 1 的结果类似，H_2S 呈剂量依赖性地抑制 TNF-α 诱导 HaCat 细胞分泌这 2 种细胞因子的转录。

2.3　H_2S 能抑制 TNF-α 诱导 HaCat 细胞分泌 NO（见图 1）



数值用均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，*，$P<0.05$ 与正常组相比较；#，$P<0.05$ 与模型组相比较。

图 1　HaCat 细胞分泌 NO 分析

从图 1 中可以看出，HaCat 细胞本身很少释放 NO，但是经过 10 ng/ml 的 TNF-α 诱导后，HaCat 细胞能明显释放 NO。在加入 TNF-α 前 1 h 前给与 NaHS 预处理，发现 50、100、200、400 μmol/L 均能明显抑制 TNF-α 诱导 HaCat 细胞释放 NO，而且呈现剂量依赖性。

2.4　H_2S 能抑制 TNF-α 诱导 HaCat 细胞 iNOs 的表达和 NF-κB 信号通路的活化（见图 2）

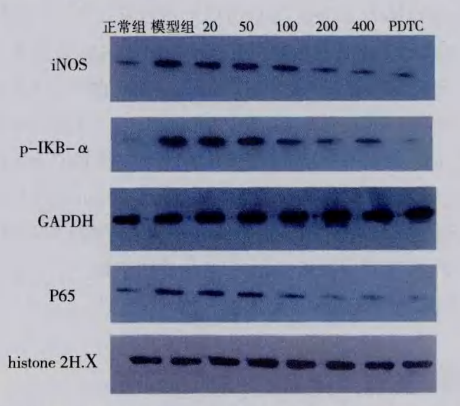


图 2　HaCat 细胞的 NF-κB 通路活化和 iNOS 表达的免疫印迹分析

从图 2 中可以看出，10 ng/ml 的 TNF-α 能显著诱导 HaCat 细胞内 iNOS 含量明显增高，胞内 p-IKB-α 和胞核 P65 水平明显提高。在 TNF-α 诱导 HaCat 细胞前 1 h，给与 20~400 μmol/L 的 NaHS 做预处理，结果显示 NaHS 呈剂量依赖性地抑制 HaCat 抑制 iNOS 的表达和部分抑制 NF-κB 信号通路的活化。

3　讨　论

KC占表皮细胞的 95%左右，一般认为，KC 不仅具有防御功能，而且能够分泌一系列与炎症有关的细胞因子和介质参与了银屑病的免疫发病机制。在银屑病患者皮损区的 KC 中已经证实有 TNF-α、IL-1、IL-6、IL-8，转化生长因子以及 iNOs 的过度表达[3,4]。由人腹部表皮衍化而成的 HaCat 细胞株具有与正常 KC 相似的分化特征，且体外易培养，是体外

研究抗炎药物的良好对象[5]。TNF-α 是皮肤免疫和炎症过程中具有重要作用的初级细胞因子，在皮肤炎症的产生和进展中起着重要作用。H_2S 作为一种新型的气体信号分子，参与体内多种疾病的病理生理过程，动物实验研究也表明 H_2S 具有很强的抗炎作用[2]。在本实验中，我们采用 HaCat 细胞作为靶细胞，用TNF-α 诱导 HaCat 细胞建立皮损的细胞炎症模型，探讨 H_2S 的抗炎作用并初步探讨其作用机制。

H_2S 是继 NO 和一氧化碳之后发现的体内第 3 种气体信号分子，H_2S 主要通过开放 ATP 敏感钾通道（K_{ATP} 通道）发挥其心血管效应和免疫调节及代谢调节等作用。体内1/3 的 H_2S 以气体形式存在，NaHS 在体内可解离成 Na^+ 和 HS^-，后者与 H^+ 结合生成 H_2S，H_2S 和 NaHS 形成动态平衡[6]。在本研究中，我们以 NaHS 为 H_2S 供体来探讨 H_2S 的抗炎机制。

IL-6 和 IL-8 具有多种免疫学活性并参与银屑病病理生理相关的免疫性过程[7]。前期的临床研究也表明，银屑病患者外周血 IL-6 和 IL-8 水平在治疗前明显高于正常对照组，与银屑病的 PASI 评分成正相关，与血清 H_2S 成负相关。经综合治疗，患者症状好转，PASI 评分减少，外周血 IL-6 和 IL-8 水平虽然仍然高于正常对照组，但是较治疗前已经明显降低。本研究结果表明，10 ng/ml 的 TNF-α 能明显上调 HaCat 细胞内 IL-6 和 IL-8 mRNA 水平，促进这 2 种因子的分泌。NaHS 呈剂量依赖性地抑制 TNF-α 对 IL-6 和 IL-8 的诱导作用，提示外源性的 H_2S 具有明显的抗炎作用。

NO 作为体内重要生物信息分子和细胞毒性效应分子，由一氧化氮合酶（Nitric oxide synthase，NOS）催化底物左旋精氨酸（L-Arg）而生成。已经证实，哺乳动物体内存在两种类型的 NOS，一种是由血管内皮细胞和神经细胞持续合成的 NOS，称之为组成型一氧化氮合酶（cNOS），它的活力依赖于 Ca^{2+}/钙调蛋白（CaM），可被迅速激活，但其活性维持时间较短。另一种是 iNOS，主要存在于单核-巨噬细胞中，它在生理状态下不表达，可被脂多糖或某些细胞因子，如 TNF-α、IL-1β、γ-干扰素（IFN-γ）等刺激激活。iNOS 的活性不依赖于 Ca^{2+}/CaM，作用缓慢持久，其催化能力远强于 cNOS。NO 反应活泼性极强，与 O_2 反应生成的 $O_2^{-}\cdot$、H_2O_2 及 $NO_2\cdot$、$ONOO^-$、$OH\cdot$ 等均有较强的细胞毒作用，而且能够参与特异性与非特异性免疫反应，影响淋巴细胞的增殖及细胞因子的释放[8]。最近的研究表明，KC 在紫外照射、炎症细胞因子等的作用下，也能够分泌 NO，在局部形成持续的炎症反应[9]。在本实验中，我们的研究结果也表明，10 ng/ml 的 TNF-α 能明显诱导 HaCat 细胞表达 iNOs，释放 NO，NaHS 呈剂量依赖性地抑制 TNF-α 对 iNOs 的诱导作用。

NF-κB 是由 Rel 蛋白家族成员组成的一类重要转录因子，激活后能特异性地结合与炎症和免疫有关基因的启动子和增强子，从而激活这些基因的转录。在静息状态下，NF-κB 与 IκB 结合，以无活性状态存在于细胞胞浆中。当受到胞外信号的刺激时，IκB 磷酸化，释放出具 DNA 结合活性的 NF-κB 异源二聚体 p50/p65 并转位至核，启动或增强靶基因的转录。目前，已经证实的受 NF-κB 调控的基因有 IL-1 beta、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、TNF-α、iNOs 等[10,11]。近年来的研究发现，KC 中 NF-κB 的过度活化与银屑病的发病密切相关[12]。我们的 Western blot 结果表明，NaHS 呈剂量依赖性地抑制 TNF-α 引起的 IκB 磷酸化，从而抑制 NF-κB 的活化。

以内源性 H_2S 为靶向的研究日益受到临床医学关注，本研究为 H_2S 治疗炎症以及银屑病提供了理论依据，我们相信提高内源性的 H_2S 的药物必定会成为非常有前景的治疗银屑病药物。目前，银屑病的发病机制仍然不是很明确，H_2S 对 KC 细胞增殖以及血管生成的影响仍需要进一步探讨。

参 考 文 献

[1] 满孝勇，郑 敏.银屑病发病的遗传与免疫机制[J].中华皮肤科杂志，2006，39(4)：238-240.

[2] 黄新莉，周晓红，周君琳，等.中性粒细胞在外源性硫化氢抗内毒素致急性肺损伤中的作用[J].生理学报，2009，61(4)：356-360.

[3] Wolfram J A，Diaconu D，Hatala D A，et al.Keratinocyte but not endothelial cell-specific overexpression of Tie2 leads to the development of psoriasis[J].Am J Pathol，2009，174(4)：1443-1458.

[4] Portugal-Cohen M，Kohen R.Exposure of human keratinocytes to ischemia，hyperglycemia and their combination induces oxidative stress via the enzymes inducible nitric oxide synthase and xanthine oxidase[J].J Dermatol Sci，2009，55(2)：82-90.

[5] Yu B，Koga T，Urabe K，Moroi Y，et al.Differential regulation of thymus-and activation-regulated chemokine induced by IL-4，IL-13，TNF-alpha and IFN-gamma in human keratinocyte and fibroblast[J].J Dermatol Sci，2002，30(1)：29-36.

[6] 孟金兰，兰爱平，郭瑞鲜，等.硫化氢对化学性缺氧诱导 PC12 细胞凋亡的影响[J].中山大学学报（医学科学版），2010，31(1)：79-84.

[7] Zalewska A，Głowacka E，Wyczółkowska J，et al.Interleukin 6 and 8 levels in plasma and fibroblast cultures in psoriasis[J].Mediators Inflamm，2006，2006(1)：1-6.

[8] Higuchi M，Higashi N，Taki H.et al.Cytolytic mechanisms of activated macrophages：tumor necrosis factor and L-arginine-dependent *mechanisms act synergistically as the major cytolytic mechanisms of* activated macrophages[J].J Immunol，1990，144：1245-1451.

[9] Hong I，Rho H S，Kim D H，et al.Activation of LXRα induces lipogenesis in HaCaT cells[J].Arch Pharm Res.，2010，33(9)：1443-1449.

[10] 金伯泉.细胞和分子免疫学[M].第 2 版.北京：科学出版社，2001.480-494.

[11] Kuryłowicz A，Nauman J.The role of nuclear factor-kappa B in the development of autoimmune diseases：a link between genes and environment[J].Acta Biochim Pol，2008，55(4)：629-647.

[12] Tsuruta D.NF-kappaB links keratinocytes and lymphocytes in the pathogenesis of psoriasis[J].Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.，2009，3(1)：40-48.

（责任编辑：冉明会）