

# 槲皮素对肺泡巨噬细胞表达TGF- $\beta$ 1、TNF的影响

彭海兵<sup>1\*</sup> 王建行<sup>1</sup> 刘燕<sup>2</sup> 田家莉<sup>1</sup> 王献华<sup>2</sup> 秦丽娟<sup>2</sup> 穆玉<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>河北联合大学冀唐学院, 唐山 063300; <sup>2</sup>河北联合大学基础医学院, 唐山 063000)

**摘要** 收集矽肺患者支气管肺泡灌洗液中的肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage, AM), 将其分为空白对照组、SiO<sub>2</sub>组、槲皮素10, 20, 40  $\mu$ mol/L组, 各组分别培养2, 6, 12, 18, 24, 36 h后, 检测AM中TGF- $\beta$ 1和TNF, 以及上清液中P-p38MAPK的表达情况。结果显示: SiO<sub>2</sub>组TGF- $\beta$ 1、TNF、P-p38MAPK的表达与同期空白对照组相比明显增加; 加入不同浓度的槲皮素后, TGF- $\beta$ 1、TNF、P-p38MAPK的表达均减少, 且槲皮素浓度愈大, 表达愈少。推测槲皮素可能通过抑制p38MAPK的激活从而起到抑制肺泡巨噬细胞表达TGF- $\beta$ 1、TNF的作用。

**关键词** 槲皮素; 肺泡巨噬细胞; SiO<sub>2</sub>; TGF- $\beta$ 1; TNF; P-p38MAPK

## Effect of Quercetin on the Expression of TGF- $\beta$ 1, TNF in Alveolar Macrophage

Peng Haibing<sup>1\*</sup>, Wang Jianxing<sup>1</sup>, Liu Yan<sup>2</sup>, Tian Jiali<sup>1</sup>, Wang Xianhua<sup>2</sup>, Qin Lijuan<sup>2</sup>, Mu Yu<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Jitang College, Hebei United University, Tangshan 063300, China; <sup>2</sup>College of Basic Medical Sciences, Hebei United University, Tangshan 063000, China)

**Abstract** The silicotic alveolar macrophages were collected by bronchoalveolar lavage and were incubated *in vitro*. Alveolar macrophages were allocated into a blank group, a silicotic group and groups containing quercetin 10, 20, 40  $\mu$ mol/L, respectively. Alveolar Macrophages were incubated for 2, 6, 12, 18, 24, 36 h. The expression levels of TGF- $\beta$ 1 and TNF in alveolar macrophage and P-p38MAPK in supernatant were analyzed. We found that the expression level of TGF- $\beta$ 1, TNF and P-p38MAPK were significantly ( $P < 0.05$ ) higher in silicotic groups than the blank groups in the same period. After treated with different concentration of quercetins, the expression levels of TGF- $\beta$ 1, TNF and P-p38MAPK were lower. The greater the concentration of quercetin, the less they were detected. We speculate that quercetin could down-regulate TGF- $\beta$ 1 and TNF expressions in AM upon silicotic exposure by regulating p38 MAPK signal transduction pathway.

**Key words** quercetin; alveolar macrophages; SiO<sub>2</sub>; TGF- $\beta$ 1; TNF; P-p38MAPK

矽肺是由于长期吸入游离SiO<sub>2</sub>粉尘引起的以肺部弥漫性纤维化为主的一种常见职业病。其致病机理目前尚未完全明了, 目前认为肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage, AM)在矽肺的发病过程中起关键

性作用。槲皮素(quercetin)是一种天然黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤和抗纤维化等多种生物活性<sup>[1]</sup>。本研究以体外培养人肺泡AM为研究对象, 观察不同浓度的槲皮素是否对AM表达致纤维化细胞因子TGF- $\beta$ 1、TNF有影响, 以探讨槲皮素抗肺纤维化的作用机理, 为槲皮素治疗纤维化提供实验依据, 为槲皮素进一步开发应用提供理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

槲皮素购自Sigma公司; SiO<sub>2</sub>粉尘购自中国预

收稿日期: 2013-04-17 接受日期: 2013-09-06

唐山市科技局科研基金(批准号: 13130296z)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0315-8114064, E-mail: leizi19760728@sina.com

Received: April 17, 2013 Accepted: September 6, 2013

This work was supported by Tangshan Science & Technology Bureau (Grant No.13130296z)

\*Corresponding author. Tel: +86-315-8114064, E-mail: leizi19760728@sina.com

网络出版时间: 2013-10-25 10:27

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20131025.1027.002.html>

防科学院劳卫所, 95%以上颗粒直径 $<5\ \mu\text{m}$ , 游离 $\text{SiO}_2>97\%$ ,  $180\ ^\circ\text{C}$ 恒温下烘烤6 h, 用无血清培养液DMEM配成浓度为 $50\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 粉尘悬液,  $4\ ^\circ\text{C}$ 储存备用; SP免疫组织化学试剂盒购自北京中山生物技术有限公司; 兔抗人TGF- $\beta$ 1/TNF多克隆抗体及P-p38MAPK抗体和羊抗兔IgG购自Santa Cruz公司。

## 1.2 方法

**1.2.1 支气管肺泡灌洗液(BALF) AM的收集** 矽肺患者支气管肺泡灌洗液由中国煤炭工人北戴河疗养院尘肺康复中心友好提供。选取其中5位患者, 平均年龄48岁, 临床诊断为III期矽肺, 无其他合并症。患者在全麻状态下行双肺灌洗术, 灌洗液于冰浴条件下移至紫外线消毒的实验室内。经四层无菌纱布过滤后,  $4\ ^\circ\text{C}$ 、 $2\ 000\ \text{r}/\text{min}$ , 离心15 min。灰黑色的细胞团用磷酸盐缓冲液(phosphate-buffered saline, PBS)洗涤、离心三次后, 加入DMEM培养液(Dulbeccos Modified Eagles's Medium, DMEM)与细胞混匀, 常规计数和台盼蓝排斥试验, 计得细胞总数为 $4.5\times 10^8$ , 细胞存活率达95%以上。吸取适量DMEM培养液将细胞稀释成 $1\times 10^6/\text{mL}$ 细胞悬液, 分装至无菌培养瓶和预先放置玻片的培养板,  $37\ ^\circ\text{C}$ 、 $5\%\ \text{CO}_2$ 培养箱内培养1.5 h, 使AM贴壁。

**1.2.2 肺泡AM的实验分组及实验过程** 如参考文献[2]所述, 在超净台中弃去培养液及未贴壁的混杂细胞, 将细胞分为三组: (1)空白对照组: 加入含1% FBS的DMEM培养液1 mL。(2) $\text{SiO}_2$ 组: 加入含 $\text{SiO}_2$ 粉尘1% FBS的DMEM培养液1 mL, 使 $\text{SiO}_2$ 终浓度为 $50\ \mu\text{g}/\text{mL}$ (DMEM 950 mL+ $\text{SiO}_2$ 粉尘悬液50 mL)。(3)槲皮素组(Que组): 加入用含 $\text{SiO}_2$ 粉尘1% FBS的DMEM培养液稀释的槲皮素, 使槲皮素终浓度分别为 $10\ \mu\text{mol}/\text{L}$ 、 $20\ \mu\text{mol}/\text{L}$ 、 $40\ \mu\text{mol}/\text{L}$ 。各组分别在 $37\ ^\circ\text{C}$ 、 $5\%\ \text{CO}_2$ 培养箱内培养2, 6, 12, 18, 24, 36 h后, 吸出培养液于 $-70\ ^\circ\text{C}$ 冰箱备用。将贴壁的AM, 用PBS冲洗三遍, 4%多聚甲醛固定15 min后置于 $-20\ ^\circ\text{C}$ 冰箱备用。每组实验重复5次。

**1.2.3 肺泡AM中TGF- $\beta$ 1和TNF的检测** 取贴壁的AM细胞爬片, 用SP二步法检测。TGF- $\beta$ 1和TNF单克隆抗体稀释度均为1:200, 用PBS代替一抗作为空白对照,  $4\ ^\circ\text{C}$ 湿盒过夜, 其余步骤按试剂盒使用说明书操作。结果以胞浆内出现棕黄色颗粒状物质为阳性表达。

**1.2.4 Western blot法检测AM培养上清P-p38MAPK**

**的表达** 取培养18 h的各组AM培养上清, 用考马斯亮蓝法测定蛋白浓度, 取总蛋白含量为 $40\ \mu\text{g}/\text{孔}$ 上样进行SDS-PAGE电泳约2 h, 电转移于NC膜上( $180\ \text{mA}$ , 1 h)上,  $50\ \text{mL}/\text{L}$ 牛血清白蛋白室温封闭1 h, PBST漂洗, 小鼠抗人P-p38MAPK抗体(1:500),  $4\ ^\circ\text{C}$ 过夜, 辣根过氧化物酶标记的兔抗小鼠IgG(1:500),  $37\ ^\circ\text{C}$ 孵育60 min, 显色剂显色。同时以Total p38MAPK进行对照, 染色方法同上。

**1.2.5 图像分析** 将染色后的细胞和NC膜经北京航空航天大学自动图像分析系统进行定量分析, 每张玻片随机选取6个视野, 取其平均光密度值为量化指标。

**1.2.6 统计学方法** 计量资料数值以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。采用SPSS 16.0软件进行统计分析, 用单因素方差分析进行组间均数比较, 以 $P<0.05$ 表示差异有显著性。

## 2 结果

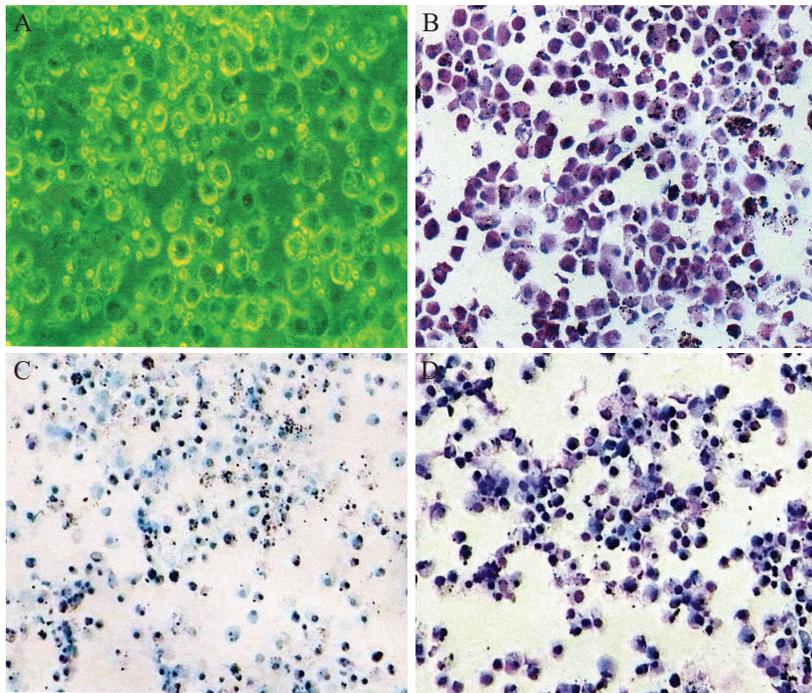
### 2.1 矽肺患者AM的光镜形态观察

AM贴壁后, 取其中一个空白对照组培养板细胞倒掉培养液, 用PBS冲洗三次, 4%多聚甲醛 $4\ ^\circ\text{C}$ 固定15 min, 分别进行苏木素-伊红(HE)、抗酸染色及瑞氏(Wright)染色观察。HE染色可见AM体积较大, 呈圆形、椭圆形, 核呈嗜碱性, 位于中央或胞体的一侧, 胞浆呈嗜酸性, 含有较多黑色吞噬颗粒。抗酸染色所见, 胞浆呈紫蓝色, 其内未见结核杆菌, 排除患者结核杆菌感染。瑞氏染色所见, 胞核呈圆形或肾形, 紫红色, 位于胞体中央或一侧, 胞质呈紫蓝色, 胞浆内可见大量的吞噬颗粒。从形态角度观察(图1), 均符合AM特点。

倒置相差显微镜下观察: 与空白对照组相比,  $\text{SiO}_2$ 组AM生长迅速, 细胞排列密集, 呈多层分布, 体积增大, 核也大, 位于中央或胞体的一侧; 槲皮素组较 $\text{SiO}_2$ 组AM生长缓慢, 细胞排列稍密集, 呈多层分布,  $40\ \mu\text{mol}/\text{L}$ 槲皮素组AM生长尤为缓慢, 细胞呈单层分布, 但细胞形态未见改变(结果未显示)。

### 2.2 $\text{SiO}_2$ 活化的矽肺患者AM中TGF- $\beta$ 1的表达

由图2可见, 空白对照组AM中有TGF- $\beta$ 1表达, 随着培养时间的延长, TGF- $\beta$ 1表达增加, 18 h达高峰, 之后稍微下降。 $\text{SiO}_2$ 组AM表达TGF- $\beta$ 1分别是同期空白对照组的1.26、1.15、1.17、1.10、1.10、1.19倍, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。加入不同浓度的槲皮素后, TGF- $\beta$ 1表达减少, 其中Que20组和

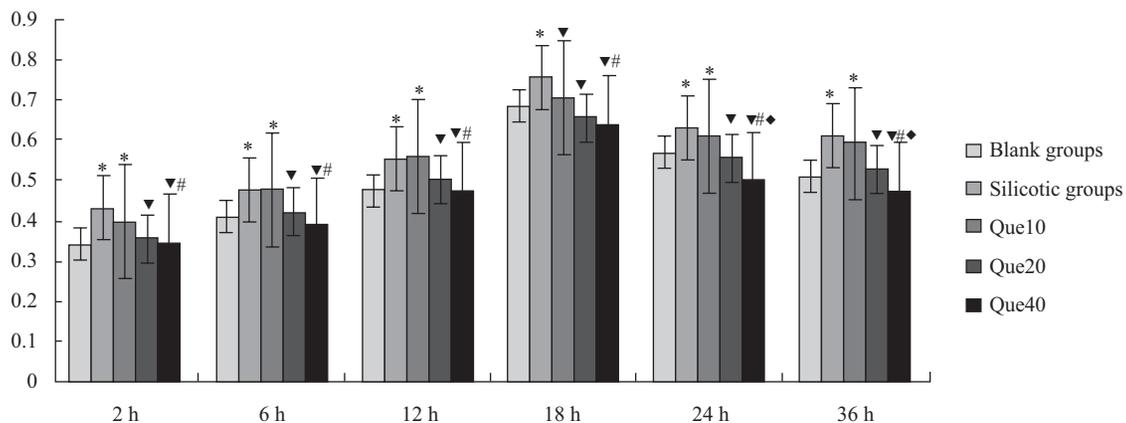


A: 倒置相差显微镜; B: HE染色; C: 抗酸染色; D: 瑞氏染色。

A: inverted phase contrast microscope; B: HE staining; C: acid-fast staining; D: Wright staining.

图1 矽肺患者AM的光镜形态特点(空白对照组, 200×)

Fig.1 Morphological characteristics of AM in silicosis patients by light microscopy (black groups, 200×)



\* $P < 0.05$ 与空白对照组比较,  $\nabla P < 0.05$ 与SiO<sub>2</sub>组比较, # $P < 0.05$ 与Que10组比较,  $\blacklozenge P < 0.05$ 与Que20组比较。

\* $P < 0.05$  vs blank groups,  $\nabla P < 0.05$  vs silicotic groups, # $P < 0.05$  vs Que10 group,  $\blacklozenge P < 0.05$  vs Que20 group.

图2 槲皮素对体外培养的矽肺患者AM中TGF-β1的表达影响(平均光密度值,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=5$ )

Fig.2 Effect of quercetin on TGF-β1 expression in alveolar macrophages of silicosis *in vitro* (D,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=5$ )

Que40组与同期SiO<sub>2</sub>组相比差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 与同期空白对照组相比差异不具有统计学意义 ( $P > 0.05$ )。Que40组与Que10组相比明显下调 ( $P < 0.05$ )。

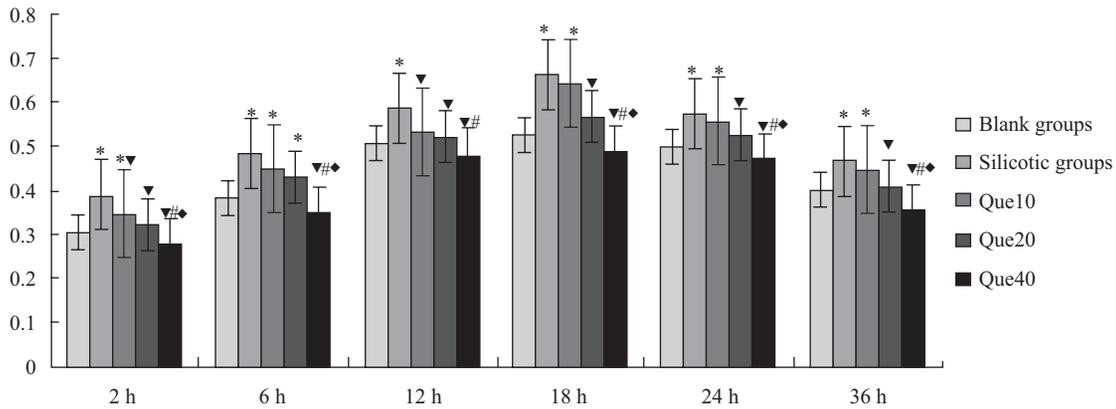
### 2.3 SiO<sub>2</sub>活化的矽肺患者AM中TNF的表达

由图3可见, 空白对照组AM随着培养时间的延长TNF表达增加, 于18 h达高峰, 之后稍微下降。SiO<sub>2</sub>组AM表达TNF比同期空白对照组增加, 分别是同期空白对照组的1.28、1.27、1.16、1.26、1.15、

1.17倍, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。加入不同浓度的槲皮素后, TNF表达减少, 呈现浓度依赖效应。Que20组和Que40组与同期SiO<sub>2</sub>组相比差异显著 ( $P < 0.05$ ), 与同期空白对照组相比差异不显著 ( $P > 0.05$ )。Que40组与Que10组相比TNF表达明显下调 ( $P < 0.05$ )。Que40组与Que20组相比除12 h外其它时间点差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 2.4 Western blot法检测AM表达P-p38MAPK

空白对照组AM有少量的P-p38MAPK表达, SiO<sub>2</sub>

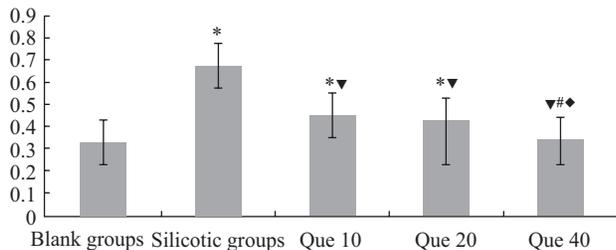
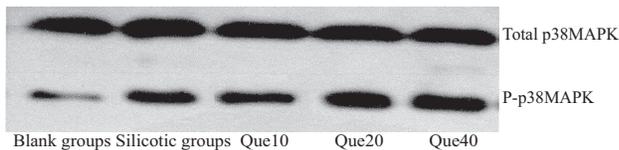


\* $P < 0.05$ 与空白对照组比较,  $\nabla P < 0.05$ 与 $\text{SiO}_2$ 组比较,  $\#P < 0.05$ 与Que10组比较,  $\blacklozenge P < 0.05$ 与Que20组比较。

\* $P < 0.05$  vs blank groups,  $\nabla P < 0.05$  vs silicotic groups,  $\#P < 0.05$  vs Que10 group,  $\blacklozenge P < 0.05$  vs Que20 group.

图3 槲皮素对体外培养的矽肺患者AM中TNF表达的影响(平均光密度值,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=5$ )

Fig.3 Effect of quercetin on TNF expression in alveolar macrophages of silicosis *in vitro* ( $D$ ,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=5$ )



\* $P < 0.05$ 与空白对照组比较,  $\nabla P < 0.01$ 与 $\text{SiO}_2$ 组比较,  $\#P < 0.01$ 与Que10组比较,  $\blacklozenge P < 0.05$ 与Que20组比较。

\* $P < 0.05$  vs blank groups,  $\nabla P < 0.01$  vs silicotic groups,  $\#P < 0.01$  vs Que10 group,  $\blacklozenge P < 0.05$  vs Que20 group.

图4 槲皮素对AM上清液中P-p38MAPK表达影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=5$ )

Fig.4 Effect of quercetin on P-p38MAPK expression in culture supernatant of alveolar macrophages for 18 h with silicosis ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=5$ )

组P-p38MAPK表达增加,与空白对照组相比,差异有统计学意义(图4,  $P < 0.05$ )。槲皮素组P-p38MAPK表达有所减少,浓度愈大表达愈少,Que40组与Que20组和Que10组比较差异明显,有统计学意义( $P < 0.01$ );3个浓度的槲皮素组平均光密度值分别是 $\text{SiO}_2$ 组的67.3%、62.9%、50.6%,差异均具有统计学意义( $P < 0.01$ ),但是槲皮素组Que40组与空白对照组相比差异没有统计学意义。这提示槲皮素对 $\text{SiO}_2$ 活化的矽肺患者AM表达P-p38MAPK有较明显的抑制作用,并且浓度愈大抑制作用愈强。

### 3 讨论

$\text{SiO}_2$ 诱发肺纤维化的机制较为一致的观点是: $\text{SiO}_2$ 被肺泡AM吞噬后,在游离 $\text{SiO}_2$ 的毒性作用下,AM大量死亡崩解或发生功能和生物学行为改变,释放许多细胞因子和炎性介质,如TGF- $\beta$ 、PDGF、IL-1等,这些细胞因子和炎性介质可以促进炎症细胞趋化聚集等,还可以激活成纤维细胞(fibroblast, FB),引起胶原纤维增生,在肺纤维化发生发展过程中起着重要作用。越来越多的证据表明,细胞因子调控导致硅肺纤维化的形成是目前较为公认的一种假设。国内外研究表明,细胞因子构成一个复杂的细胞信号转导的分子网络系统,共同调控肺纤维化相关基因的表达。其中,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)通路是多种生长因子和细胞因子的共同信号通路,参与细胞分裂和增殖的调控,在形成细胞信号转导网络中占有重要位置<sup>[3-4]</sup>。 $\text{SiO}_2$ 作为一种刺激信号可活化MAPK信号通路中的p38MAPK与纤维化发生密切相关。

TGF- $\beta$ 1和TNF- $\alpha$ 被认为是两个关键性致纤维化细胞因子。TGF- $\beta$ 1可以通过自分泌、旁分泌等不同的方式,调节细胞增殖、分化、移行。它可作用于多个环节刺激细胞外基质成分的合成和沉积,包括上调基质成分的转录、翻译和翻译后的步骤,促进基质蛋白的产生,减少基质降解酶以及增加降解酶抑制剂的合成。同时,TGF- $\beta$ 1还可刺激多种细胞因子的产生,并与这些细胞因子协调作用,共同刺激成纤维细胞增殖和胶原合成。TNF- $\alpha$ 主要参与机体的炎症反应以及免疫应答等过程,促进纤维母细胞

增殖、诱导纤维母细胞合成I型、III型前胶原的作用。有研究表明,在博来霉素引起的鼠肺纤维化模型及IPF患者肺组织中发现有TGF- $\beta$ 、TNF等细胞因子含量的异常升高,采用单抗或者受体拮抗剂特异性地阻断TGF- $\beta$ 、TNF的表达,能够有效减轻肺炎症反应,进而抑制博来霉素引起的肺纤维化<sup>[5]</sup>。本实验结果也证实,在体外培养的肺泡AM中(SiO<sub>2</sub>组),随着培养时间延长,TGF- $\beta$ 、TNF表达增多,于18 h左右达最高值。推测在BALF中,有一些处在激活状态和未曾接触粉尘的AM,经SiO<sub>2</sub>粉尘再次刺激后,AM可能更活跃,释放细胞因子的能力更强。

据报道,槲皮素作为一种具有多种生物活性的黄酮类化合物,可通过下调TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 含量,对大鼠脓毒症急性肺损伤(ALI)起保护作用,并减轻由LPS诱导的组织损伤<sup>[6-7]</sup>。体外实验表明,槲皮素的衍生物生物活性与槲皮素相同。Lee等<sup>[8]</sup>证实槲皮素酯类衍生物通过抑制NF- $\kappa$ B通路和MAPK信号通路保护TNF- $\alpha$ 等促炎症介质的产生。Nakamura等<sup>[9]</sup>的实验表明,在NIH3T3细胞和正常人肺成纤维细胞中,槲皮素通过抑制MAPKs和Smads信号转导通路,进而抑制TGF- $\beta$ 引起的胶原蛋白的产生。槲皮素抗纤维化作用与其抗氧化活性密切相关。Kim等<sup>[10]</sup>在鼠巨噬细胞中证实槲皮素因结构不同,可通过激活不同的通路(PKA和PKC)来发挥其抗氧化活性。研究发现,槲皮素减少巨噬细胞炎症因子的分泌、抑制PDGF-BB诱导的HSMCs的增殖和迁移,可能与抑制MARK等多条通路有关<sup>[11-12]</sup>。本实验结果显示,20  $\mu$ mol/L和40  $\mu$ mol/L槲皮素能够明显下调AM表达TGF- $\beta$ 1和TNF,抑制p38MAPK通路,并且浓度愈大抑制作用愈强,表明槲皮素可能通过抑制MAPK/p38信号通路的激活减少TGF- $\beta$ 1和TNF等细胞因子的产生,为槲皮素的进一步开发应用提供可靠的实验依据。

### 参考文献 (References)

- 1 Kleemann R, Verschuren L, Morrison M, Zadelaar S, van Erk MJ, Wielinga PY, *et al*. Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human *in vitro* and *in vivo* models. *Atherosclerosis* 2011; 218(1): 44-52.
- 2 彭海兵, 刘燕, 王建行, 赵霞, 王献华. 槲皮素对SiO<sub>2</sub>介导人

- 胚肺成纤维细胞增殖及TGF- $\beta$ 1表达的影响. *卫生研究*(Peng Haibing, Liu Yan, Wang Jianhang, Zhao Xia, Wang Xianhua. Effect of quercetin on the expression of TGF-beta1 in human embryonic lung fibroblasts activated by the silicotic alveolar macrophages. *Wei Sheng Yan Jiu*) 2013; 42(1): 99-102.
- 3 Peng Y, Yang H, Zhu T, Zhao M, Deng Y, Liu B, *et al*. The antihepatic fibrotic effects of fluorofenidone via MAPK signalling pathways. *Eur J Clin Invest* 2013; 43(4): 358-68.
- 4 Leivonen SK, Lazaridis K, Decock J, Chantry A, Edwards DR, Kähäri VM. TGF- $\beta$ -elicited induction of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-3 expression in fibroblasts involves complex interplay between Smad3,p38 $\alpha$ ,and ERK1/2. *PLoS One* 2013; 8(2): e57474.
- 5 Kuroki M, Noguchi Y, Shimono M, Tomono K, Tashiro T, Obata Y, *et al*. Repression of bleomycin-induced pneumopathy by TNF. *J Immunol* 2003; 170(1): 567-74.
- 6 白静慧, 丁环, 蒋雷, 马建齐, 俞伟平, 臧彬. 槲皮素对脓毒症急性肺损伤大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ /白细胞介素-1 $\beta$ 的影响. *中国中西医结合急救杂志*(Bai Jinghui, Ding Huan, Jiang Lei, Ma Jianqi, Chou Weiping, Zang Bin. The effects of quercetin on levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  in rats with acute lung injury associated with sepsis. *Chin J TCM WM Crit Care*) 2011; 18(5): 293-5.
- 7 Tang D, Kang R, Xiao W, Zhang H, Lotze MT, Wang H, *et al*. Quercetin prevents LPS-induced high-mobility group box 1 release and proinflammatory function. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41(6): 651-60.
- 8 Lee CS, Jeong EB, Kim YI, Lee MS, Seo SJ, Park KH, *et al*. Quercetin-3-O-(2"-galloyl)- $\alpha$ -l-rhamnopyranoside inhibits TNF- $\alpha$ -activated NF- $\kappa$ B-induced inflammatory mediator production by suppressing ERK activation. *Int Immunopharmacol* 2013; 16(4): 481-7.
- 9 Nakamura T, Matsushima M, Hayashi Y, Shibasaki M, Imai-zumi K, Hashimoto N, *et al*. Attenuation of transforming growth factor- $\beta$ -stimulated collagen production in fibroblasts by quercetin-induced heme oxygenase-1. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 44(5): 614-20.
- 10 Kim BH, Choi JS, Yi EH, Lee JK, Won C, Ye SK, *et al*. Relative antioxidant activities of quercetin and its structurally related substances and their effects on NF- $\kappa$ B/CRE/AP-1 signaling in murine macrophages. *Mol Cell* 2013; 35(5): 410-20.
- 11 李森, 于新辉. 槲皮素对脂多糖刺激巨噬细胞炎症因子释放的影响. *国际中医中药杂志*(Li Sen, Yu Xinhui. Effect of quercetin on LPS-stimulated macrophage inflammatory cytokine release. *International Journal of Traditional Chinese Medicine*) 2012; 34(9): 797-800.
- 12 吕蓓丽, 丁晓婧, 韩曙光, 张洁, 黄茂. Quercetin对人气道平滑肌细胞增殖和迁移的影响及机制. *国际呼吸杂志*(Lü Beili, Ding Xiaojing, Han Shuguang, Zhang Jie, Huang Mao. Effects and mechanisms of Quercetin on human airway smooth muscle cells proliferation and migration. *International Journal of Respiration*) 2012; 32(11): 847-53.