

TOLL样受体信号转导通路在内质网应激致炎症反应中的作用

杨思园¹ 李辉² 李鑫² 蒋荣猛² 马成杰² 魏红山³ 李兴旺²

【摘要】目的 探讨TOLL样受体信号转导通路在衣霉素(TM)致人肝癌细胞系HepG2和人正常肝细胞系L02内质网应激及炎症反应过程中的作用。**方法** 利用实时荧光定量PCR检测衣霉素作用后HepG2和L02细胞中细胞因子IRAK1、TAK1和NF- κ B的基因表达水平,利用Western blot检测相应细胞因子的表达水平。**结果** 两种细胞系经TM刺激后,内质网应激标志物GRP78蛋白表达增高;炎症反应标志因子NF- κ B在基因水平和蛋白水平表达均呈现增高趋势;TOLL样受体信号转导通路中关键细胞因子IRAK1、TAK1在基因水平和蛋白水平表达呈现增高趋势,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** TM刺激HepG2和L02细胞系之后,可诱导出现内质网应激状态并引起细胞内的炎症反应;在内质网应激致炎症反应过程中伴TOLL样受体信号转导通路的激活,TOLL样受体信号转导通路对其发生、发展可能具有一定的调节作用。

【关键词】 内质网应激; 炎症反应; TOLL样受体信号转导通路; 衣霉素

Role of TOLL-like receptor signal transduction pathway in inflammatory reaction induced by endoplasmic reticulum stress Yang Siyuan¹, Li Hui², Li Xin², Jiang Rongmeng², Ma Chengjie², Wei Hongshan³, Li Xingwang². ¹Beijing Ditan Hospital, Peking University Teaching Hospital, Beijing 100015, China; ²Department of Infectious Diseases, ³Institute of Infection Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Li Xingwang, Email: ditanlxw@163.com

【Abstract】Objective To investigate the role of Toll-like receptor signal transduction pathway on the process of endoplasmic reticulum stress and inflammatory reaction induced by tunicamycin (TM). **Methods** The transcription levels of IRAK1, TAK1 and NF- κ B genes in HepG2 and L02 cells treated by TM were detected by real-time reverse transcription PCR, and the expression level of protein related cytokines was detected by Western blot. **Results** The levels of GRP78 (marker of endoplasmic reticulum stress) in HepG2 cells and L02 cells significantly increased after treated by TM. The gene transcription and protein expression level of NF- κ B (marker of inflammatory response) were both significantly increased in accordance with the concentration and action time compared with those untreated by TM. In Toll-like receptor signal transduction pathway, the expression of key cytokines like IRAK1 and TAK1 showed an increasing trend at gene and protein levels, all with significant differences (all $P < 0.05$). **Conclusions** After the stimulation of TM, endoplasmic reticulum stress and inflammatory reaction were induced in HepG2 and L02 cell lines. In the endoplasmic reticulum stress induced activation inflammatory reaction associated with Toll-like receptor signaling pathway, Toll-like receptor signal transduction pathway in the occurrence and development may have a regulatory role.

【Key words】 Endoplasmic reticulum stress; Inflammatory reaction; Toll-like receptor signal transduction pathway; Tunicamycin

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.03.004

基金项目: 感染病科国家临床重点专科建设项目; 北京市医院管理局重点医学专业发展计划-肝炎专业 (No. ZY201402)

作者单位: 100015 北京, 北京大学地坛医院教学医院, 北京大学医学部¹; 100015 北京首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病诊治与研究中心²、传染病研究所³

通信作者: 李兴旺, Email: ditanlxw@163.com

Toll样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 家族在哺乳动物中已发现13个成员, 其中人类基因组中发现10个, TLRs属于模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 家族, 识别高度保守的微生物组分-病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) [1-2]。目前, 对TLRs及其介导的信号转导通路具有广泛研究, 其主要作用包括: 促进细胞因子的合成及释放, 引发炎症反应[3]; 活化免疫细胞, 介导机体天然性免疫向获得性免疫转化[4]。内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 是指在各种刺激因素的作用下, 内质网功能紊乱出现Ca²⁺分布失衡及未折叠蛋白集聚, 相关信号转导通路被激活的状态[5]。ERS可诱导葡萄糖调节蛋白78 (glucose regular protein 78, GRP78) 的表达[6], 激活GRP78基因转录使其表达增高, 因此, 对GRP78蛋白的检测常被用作检测ERS状态的出现。而ERS和炎症反应间存在着广泛的联系, 已有研究表明ERS可通过未/错误折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 诱导NF-κB的活化从而参与炎症反应, 最终导致炎症因子的表达及细胞凋亡的发生[7-8]。但ERS参与及引起炎症反应的精确分子机制仍缺乏准确的报导。本研究对TOLL样受体信号转导通路在内质网应激偶联炎症反应过程中的变化及其可能发挥的作用进行了实验性探究, 现报道如下。

材料和方法

一、实验试剂

衣霉素 (tunicamycin, TM) 购自美国Sigma公司 (货号: T0652)。HepG2和L02细胞系为本研究所保存细胞系, 置于胎牛血清-180℃液氮长期保存。RPMI 1640培养基 (货号: 21875) 和胎牛血清为Gibco公司产品 (美国, 货号: 10099)。Total RNA 提取试剂盒E.Z.N.A.[®] Total RNA Kit I 购自美国Omega Bio-Tek公司 (货号: R6834)。一步法逆转录试剂盒为Thermo Scientific公司产品 (美国, 货号: K1622)。GRP78、IRAK1、TAK1、pp65单克隆抗体均购自美国Abcom公司 (货号依次为: ab21685、ab67841、ab109526、ab6503), GAPDH一抗 (货号: sc-25778) 及荧光二抗 (货号: ZDJ-5306/5307) 为北京中杉金桥生物技术有限公司产品。本研究引物合成由生工生

物有限公司 (上海) 完成, 详见表1。

二、实验方法

1. 细胞株培养: HepG2和L02细胞系由本实验室于液氮中长期保存, 于使用前取出, 经预热水浴锅37℃快速复苏, 1 200 r/min离心 (离心半径r = 13.5 cm)、5 min, 弃上清液, 加适量培养基重悬移入培养瓶。放入37℃、5% CO₂、饱和湿度细胞培养箱中培养, 每日观察1次, 每2天根据细胞培养情况选择更换培养基。给细胞更换培养基或传代前, 以清洗用PBS和培养基37℃预热10 min。

2. 细胞系使用: 显微镜下观察细胞生长情况, 选择对数期生长细胞进行衣霉素的分组刺激。分别用5 mg/ml和10 mg/ml浓度衣霉素刺激HepG2和L02细胞, 药物刺激12 h和24 h后收取细胞。弃去培养瓶内培养基, 预热后PBS清洗3次, 加入胰酶在细胞培养箱内消化2 min, 加入1 ml培养基终止胰酶消化。离心机1 200 r/min离心、5 min, 弃上清液, 留取细胞分别为提取总RNA或蛋白备用, -80℃保存。

3. 实时荧光定量PCR法检测IRAK1、TAK1、NF-κB mRNA表达: 采用E.Z.N.A Total RNA Kit试剂盒分离和纯化各组细胞总RNA, 分光光度计测定提取的总RNA浓度和含量。按照逆转录试剂盒说明书步骤进行RT-PCR操作, 总反应体系50 μl, 反应体系具体如下, 5× OneStep RT-PCR buffer 10.0 μl, Dntp Mix 2.0 μl, OneStep RT-PCR Enzyme Mix 2.0 μl, 5× Q-Solution 10.0 μl, RNase inhibitor 10 μl, RNA模板1.0 μg, 引物浓度为0.6 μmol/L。

PCR反应条件: T_m值分别为52℃、58℃以及52℃, β-actin作为内参基因。使用ABI 7500实时荧光定量PCR仪, 7500 system SDS 软件进行数据分析。

4. Western blot检测IRAK1、TAK1、GRP78、pp65

表1 引物序列

引物名称	引物序列 (5'→3')
β-actin	F: ATTGGCAATGAGCGGTTC
	R: CGTGGATGCCACAGGACT
IRAK1	F: TGCCAGGACCAAGTATCTGA
	R: GTGCTTCTCAAAGCCACTCC
TAK1	F: AGCTTATGAGCCTGCTTG
	R: AGAGCCCCCTTCAGCATATT
NF-κB	F: ATGCGCTTCCGCTACAAGT
	R: TGGTGGTATCTGTGCTCCTTC

蛋白表达:不同浓度衣霉素刺激HepG2和L02细胞12 h或24 h后,细胞经胰酶消化后离心并于 -80°C 冻存。取 $4.5 \times 10^6/\text{ml}$ 细胞转移到1.5 ml离心管加入蛋白抽提裂解液(RIPA) 50 μl ,振荡器充分震荡,冰浴30 min。 4°C 、12000 r/min离心15 min,取上清液后加入新的1.5 ml离心管。提取的蛋白经BCA试剂盒检测浓度后判定上样体积,取20 μg 蛋白上样量至10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶,220 V恒压电泳至最小蛋白Marker完全分开,常规转膜。转膜后使用含5% BSA的封闭液摇床室温封闭1 h。按适量一抗浓度于 4°C 冰箱内孵育过夜,TBST洗膜3次后适宜浓度二抗室温摇床孵育1 h。应用全自动化学发光仪拍照,留存曝光图。

三、统计学处理

使用SPSS 16.0软件进行数据分析。RT-PCR检测衣霉素作用后HepG2和L02细胞中各基因表达相对量以及Western blot检测各蛋白表达的相对量,均为计数资料且呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组分别与

空白对照组进行方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、实时荧光定量PCR检测

使用不同衣霉素浓度和时间刺激HepG2和L02细胞后,IRAK1、TAK1和NF- κB 基因表达具有统计学差异,各实验组同空白对照组相比较基因表达升高(P 均 < 0.001),且10 mg/ml刺激24 h组水平升高最为显著,见表2;各实验组及空白对照组各基因表达趋势见图1。

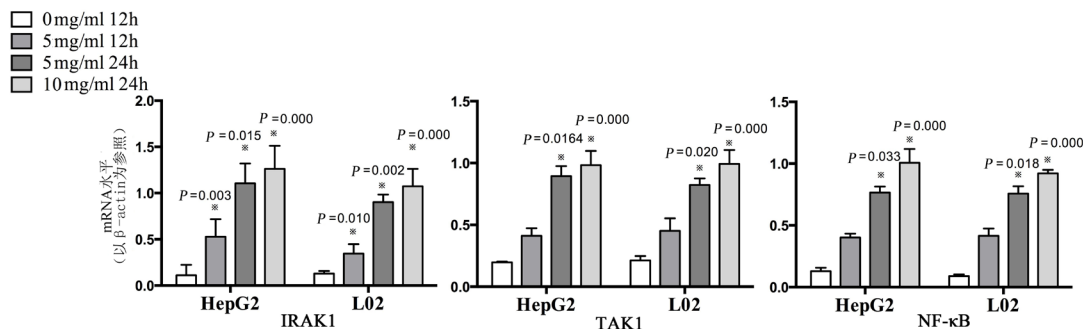
二、GRP78、IRAK1、TAK1和pp65蛋白表达

与空白对照组相比,GRP78、IRAK1、TAK1和pp65蛋白在实验组中的表达呈增高趋势,与空白对照组差异均具有统计学意义($P < 0.05$),其中TM 10 mg/ml浓度刺激24 h组各蛋白表达量最高,各组灰度分析值详见表3~4;GRP78、IRAK1、

表2 各组细胞因子 mRNA 相对表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	目的基因相对表达量					
	IRAK1		TAK1		NF- κB	
	HepG2	L02	HepG2	L02	HepG2	L02
空白对照组	0.111 \pm 0.113	0.130 \pm 0.027	0.197 \pm 0.007	0.213 \pm 0.036	0.129 \pm 0.028	0.090 \pm 0.013
5 mg/ml 刺激12 h组	0.527 \pm 0.190	0.346 \pm 0.101	0.412 \pm 0.061	0.452 \pm 0.100	0.401 \pm 0.032	0.415 \pm 0.059
5 mg/ml 刺激24 h组	1.106 \pm 0.215	0.903 \pm 0.081	0.894 \pm 0.081	0.824 \pm 0.052	0.766 \pm 0.048	0.756 \pm 0.060
10 mg/ml 刺激24 h组	1.263 \pm 0.249	1.073 \pm 0.189	0.983 \pm 0.115	0.994 \pm 0.112	1.007 \pm 0.122	0.920 \pm 0.029
P_1	0.003	0.010	0.068	0.545	0.631	0.051
P_2	0.015	0.002	0.016	0.020	0.033	0.018
P_3	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: P_1 : 5 mg/ml 刺激 12 h 组 vs. 空白组, P_2 : 5 mg/ml 刺激 24 h 组 vs. 空白组, P_3 : 10 mg/ml 刺激 24 h 组 vs. 空白组



注: 将 HepG2 细胞和 L02 细胞分为 4 组, 分别是 0 mg/ml 刺激 12 h 组、5 mg/ml 刺激 12 h 组、5 mg/ml 刺激 24 h 组、10 mg/ml 刺激 24 h 组。各实验组同 0 mg/ml 12 h 组相比较, * 表示 $P < 0.05$

图1 HepG2和L02细胞经不同浓度、衣霉素处理不同时间后mRNA的表达

TAK1和pp65蛋白表达曝光图, 参见图2~3。

讨 论

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是广泛存在于真核细胞的细胞器, 具有对蛋白质的合成、折叠、组装和修饰的功能, 同也具有合成脂肪和甾体、储存胞内游离钙离子的作用^[9]。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)一般指细胞内质网生物学功能受损时, 其功能、稳态被打破的状

态^[10]。细胞ERS状态形成的过程中可激活以未/错误折叠蛋白反应(unfold protein response, UPR)为主以及其他细胞内信号转导通路^[11]。有文献报道, ERS状态下破坏细胞内稳态使UPR活化, 可以引发炎症反应, 该信号转导通路的激活与许多慢性疾病的发病机制有关。ERS关联炎症反应的报道见于病毒性感染^[12]、2型糖尿病^[13]、动脉粥样硬化^[14]、阿尔茨海默病^[15]及某些肿瘤^[16]等疾病。有研究指出, 炎症和ERS之间存在着复杂而广泛的关联, 由LPS、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6和补体等其他细胞活

表3 HepG2 细胞系 GRP78、IRAK1、TAK1 和 pp65 蛋白相对表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

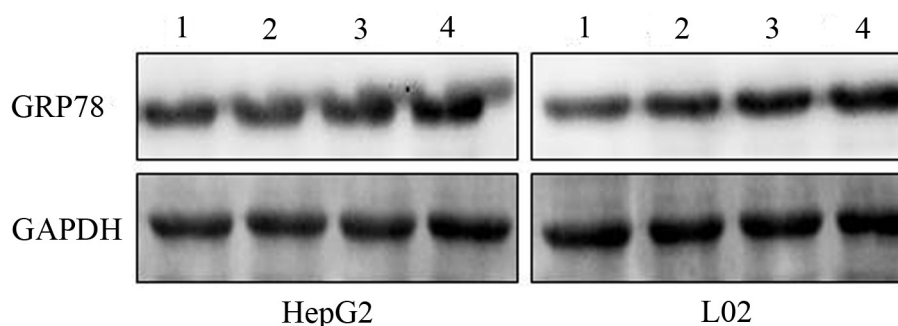
组别	灰度分值比较			
	IRAK1	TAK1	pp65	GRP78
空白对照组	1.000	1.000	1.000	1.000
5 mg/ml 12 h组	1.033 \pm 0.023	1.432 \pm 0.372	1.020 \pm 0.012	1.038 \pm 0.033
5 mg/ml 24 h组	1.925 \pm 0.073	2.095 \pm 0.481	1.236 \pm 0.048	1.326 \pm 0.271
10 mg/ml 24 h组	2.016 \pm 0.049	2.882 \pm 0.715	1.507 \pm 0.092	1.926 \pm 0.249
P_1 值	0.007	0.015	0.399	0.001
P_2 值	< 0.001	0.010	0.001	0.005
P_3 值	< 0.001	0.019	< 0.001	< 0.001

注: P_1 : 5 mg/ml 刺激 12 h 组 vs. 空白组, P_2 : 5 mg/ml 刺激 24 h 组 vs. 空白组, P_3 : 10 mg/ml 刺激 24 h 组 vs. 空白组

表4 L02 细胞系 GRP78、IRAK1、TAK1、pp65 蛋白相对表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

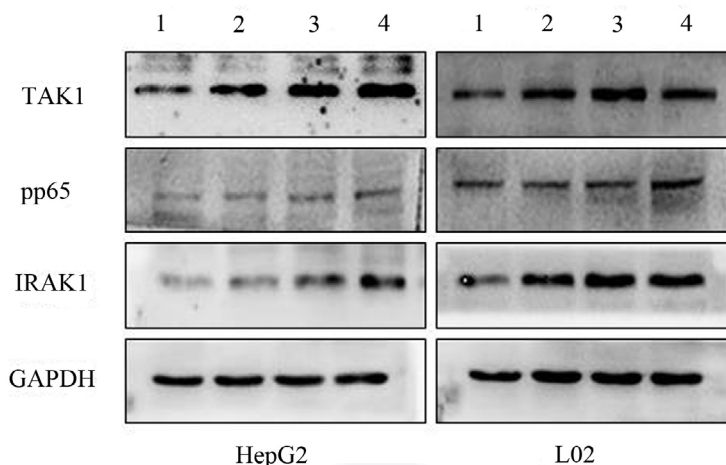
组别	灰度分值			
	IRAK1	TAK1	pp65	GRP78
空白对照组	1.000	1.000	1.000	1.000
5 mg/ml 12 h组	1.844 \pm 0.115	1.952 \pm 0.090	1.015 \pm 0.029	1.140 \pm 0.114
5 mg/ml 24 h组	2.038 \pm 0.145	2.523 \pm 0.052	1.952 \pm 0.063	1.483 \pm 0.341
10 mg/ml 24 h组	2.227 \pm 0.089	2.934 \pm 0.102	2.002 \pm 0.049	1.873 \pm 0.189
P_1 值	0.002	0.001	0.059	0.041
P_2 值	< 0.001	0.001	< 0.001	< 0.001
P_3 值	< 0.001	< 0.001	0.001	< 0.001

注: P_1 : 5 mg/ml 刺激 12 h 组 vs. 空白组, P_2 : 5 mg/ml 刺激 24 h 组 vs. 空白组, P_3 : 10 mg/ml 刺激 24 h 组 vs. 空白组



注: 泳道1为空白对照组0 mg/ml刺激12 h; 泳道2为衣霉素5 mg/ml刺激12 h; 泳道3为衣霉素5 mg/ml刺激24 h; 泳道4为衣霉素10 mg/ml刺激24 h

图2 HepG2和L02细胞内GRP78表达



注:泳道1为空白对照组0 mg/ml 刺激12 h;泳道2为衣霉素5 mg/ml刺激12 h;泳道3为衣霉素5 mg/ml刺激24 h;泳道4为衣霉素10 mg/ml刺激24 h

图3 HepG2和L02细胞内IRAK1、TAK1、pp65蛋白表达

性因子引起的炎症反应可导致ERS^[17-20]。相反,炎症反应引起ERS的同时,内质网应激也是导致炎症反应的作用机制之一。在UPR细胞信号转导通路被激活的状态下,参与炎症反应的作用机制主要有激活核转录因子NF- κ B、内质网钙离子的释放、对细胞内蛋白激酶JNK的激活、诱导急性期反应和促进产生活性氧分子等,不同信号转导通路可引起炎症反应及疾病的发生^[21]。炎症反应过程中,NF- κ B在其中发挥了主要作用,NF- κ B激活后入核并促进炎症性细胞因子基因大量转录。目前研究证实,ERS状态下NF- κ B激活及其调节与钙离子浓度和ROS的调节有关^[22];除此之外,ERS导致的IRE1 α 和PERK信号转导通路活化均可激活NF- κ B,使炎症反应信号转导通路得以活化^[23]。但内质网应激偶联炎症反应的精确分子机制目前尚未得到充分解释,而本研究希望通过对TOLL样受体信号转导通路在该反应过程中作用的探究来解释上述反应过程。

本研究通过衣霉素刺激HepG2和L02细胞系,两种细胞系均会出现内质网应激状态,该结果同其他相关文献在大鼠肝细胞上的研究结果一致^[24];pp65细胞因子作为炎症反应的标志因子,在细胞内的表达增高被看作是细胞出现炎症反应的表现^[25],经过实验数据分析得出,HepG2和L02细胞系在出现内质网应激后伴有炎症反应。但内质网应激诱导、参与炎症反应的精确调控机制目前未有准确而全面的报道,目前已有研究主要针对参与内质网应激或炎症反应的信号转导通路进行单一研究,故两者之间存在的关联、作用机制尚需进一步研究。

TOLL样受体信号转导通路在机体内具有多种调节作用,TLRs激活后通过相应的下游传导途径,激活下游相关效应的相关细胞因子的表达^[26]。本实验中,TOLL样受体信号转导通路中的关键信号分子TAK1、IRAK1在基因和蛋白表达水平均呈现增高趋势,因此,推测内质网应激及炎症反应过程中,TOLL样受体信号转导通路对其发生和发展具有一定激活作用。以上结论是基于细胞实验得出的结果,但在动物体内的具体表现尚不明确,故在动物模型进行相关实验研究为本课题组需要进一步开展的工作。

参 考 文 献

- [1] Mohammad HA, Majidi J, Baradaran B, et al. Toll-Like receptors in the pathogenesis of autoimmune diseases[J]. Adv Pharm Bull,2015,5(Suppl 1):605-614.
- [2] Takeda K, Akira S. TLR signaling pathways[C]. Seminars In Immunology,2004;3-9.
- [3] McGuire VA, Arthur JS. Subverting Toll-like receptor signaling by bacterial pathogens[J]. Front Immuno,2015,6(5):607.
- [4] Aalaei-andabili SH, Rezaei N. Toll like receptor (TLR)-induced differential expression of microRNAs (MiRs) and immune response against infection: a systematic review[J]. J Infection,2013,67(4):251-264.
- [5] Adolph T, Niederreiter L, Blumberg RS, et al. IBD is a disorder of defective autophagy and innate immunity: endoplasmic reticulum stress and inflammation[J]. Digest Dis,2012,30(4):341-346.
- [6] Ni M, Zhang Y, Lee AS. Beyond the endoplasmic reticulum: atypical GRP78 in cell viability, signaling and therapeutic targeting[J]. Biochem J,2011,434(2):181-188.
- [7] Cao SS, Luo KL, Shi L. Endoplasmic reticulum stress interacts with inflammation in human diseases[J]. J Cell Physiol,2016,231(2):288-294.
- [8] Sano R, Reed JC. ER stress-induced cell death mechanisms[J].

- Biochim Biophys Acta,2013,1833(12):3460-3470.
- [9] Agrawal G, Subramani S. Emerging role of the endoplasmic reticulum in peroxisome biogenesis[J]. Front Physiol,2013,4:286.
- [10] Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response[J]. Nature,2008,454(7203):455-462.
- [11] Kitamura M. Control of NF- κ B and Inflammation by the unfolded protein response[J]. Int Rev Immunol,2011,30(1):4-15.
- [12] Fung TS, Torres J, Liu DX. The emerging roles of viroporins in ER stress response and autophagy induction during virus infection[J]. Viruses,2015,7(6):2834-2857.
- [13] Zhang X, Zhang G, Zhang H, et al. Hypothalamic IKK β /NF- κ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity[J]. Cell,2008,135(1):61-73.
- [14] Sanson M, Augé N, Vindis C, et al. Oxidized low-density lipoproteins trigger endoplasmic reticulum stress in vascular cells: prevention by oxygen-regulated protein 150 expression[J]. Circ Res,2009,104(3):328-336.
- [15] Lin W, Popko B. Endoplasmic reticulum stress in disorders of myelinating cells[J]. Nat Neurosci,2009,12(4):379-385.
- [16] Udono H, Levey DL, Srivastava PK. Cellular requirements for tumor-specific immunity elicited by heat shock proteins: tumor rejection antigen gp96 primes CD8⁺ T cells in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci USA,1994,91(8):3077-3081.
- [17] Park YJ, Yoo SA, Kim WU. Role of endoplasmic reticulum stress in rheumatoid arthritis pathogenesis[J]. J Korean Med Sci,2014,29(1):2-11.
- [18] Piechota-Polanczyk A, Fichna J. Review article: the role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases[J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol,2014,387(7):605-620.
- [19] Kato K, Tokuda H, Matsushima-Nishiwaki R, et al. AMPK limits IL-1-stimulated IL-6 synthesis in osteoblasts: involvement of I κ B/NF- κ B pathway[J]. Cell Signal,2012,24(8):1706-1712.
- [20] Cortez M, Carmo LS, Rogero MM, et al. A high-fat diet increases IL-1, IL-6, and TNF- α production by increasing NF- κ B and attenuating PPAR- γ expression in bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Inflammation,2013,36(2):379-386.
- [21] Sari AN, Korkmaz B, Serin MS, et al. Effects of 5, 14-HEDGE, a 20-HETE mimetic, on lipopolysaccharide-induced changes in MyD88/TAK1/IKK β /I κ B- α /NF- κ B pathway and circulating miR-150, miR-223, and miR-297 levels in a rat model of septic shock[J]. Inflamm Res,2014,63(9):741-756.
- [22] Malhotra JD, Miao H, Zhang K, et al. Antioxidants reduce endoplasmic reticulum stress and improve protein secretion[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2008,105(47):18525-18530.
- [23] Verfaillie T, Rubio N, Garg AD, et al. PERK is required at the ER-mitochondrial contact sites to convey apoptosis after ROS-based ER stress[J]. Cell Death Differ,2012,19(11):1880-1891.
- [24] Bae EY, Lee SW, Seong S, et al. Inhibitory effects of verrucarin A on tunicamycin-induced ER stress in FaO rat liver cells[J]. Molecules,2015,20(5):8988-8996.
- [25] Zhao Y, Feng G, Wang Y, et al. A key mediator, PTX3, of IKK/I κ B/NF- κ B exacerbates human umbilical vein endothelial cell injury and dysfunction[J]. Int J Clin Exp Pathol,2014,7(11):7699-7707.
- [26] De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation[J]. ICIS Awardee Reviews Cytokine,2015,74(2):181-189.

(收稿日期: 2016-03-16)

(本文编辑: 孙荣华)

杨思园, 李辉, 李鑫, 等. TOLL样受体信号转导通路在内质网应激致炎症反应中的作用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017,11(3):222-227.