

槲皮素脂质体抑制小鼠肺组织炎症作用的研究

翟芷淇, 付悦, 张馨月, 黄晓佳*

常州大学 生物医学工程与健康科学研究院、药学院、生物与食品工程学院, 江苏 常州 213164

摘要: 目的 制备槲皮素脂质体以提高水溶性, 研究槲皮素脂质体对脂多糖(LPS)诱导的小鼠炎症性肺损伤的作用。方法 采用薄膜分散法将槲皮素包裹于脂质体中, 使用粒度分析仪测定其粒径和电位, 使用透射电镜观察脂质体形貌特征。将20只C57BL/6小鼠随机分为5组: 对照组、模型组、空白脂质体组、槲皮素($20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组和槲皮素脂质体(以槲皮素计 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组, 每组4只。对照组不做处理, 其余各组ip $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ LPS, 2 h后ip相应药物, 24 h后取出肺组织进行苏木素-伊红染色观察肺组织病理变化; Western blotting法检测白细胞介素(IL)-1 β 蛋白表达; 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法检测IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的mRNA表达。结果 槲皮素脂质体呈圆球状, 粒径135 nm, 多分散系数0.260, 电位(-4.28 ± 0.66) mV。与模型组比较, 槲皮素脂质体 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 能显著改善炎症引发的肺部结构变化, 减轻免疫细胞浸润肺组织导致的肺泡壁增厚和肺泡结构紊乱, 而槲皮素 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 没有表现出治疗效果; 与模型组比较, 槲皮素脂质体 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可显著抑制肺组织成熟IL-1 β 蛋白表达($P<0.01$), 显著下调IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的mRNA表达($P<0.01$), 而槲皮素 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 不具有抑制作用。结论 脂质体制剂增强了槲皮素对小鼠肺部炎症的抑制作用, 减轻了LPS引起的肺组织损伤。

关键词: 槲皮素; 脂质体; 脂多糖; 肺组织炎症; 细胞因子; 白细胞介素-1 β ; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R283.6, R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)01-0050-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.01.007

Study on inhibitory effects of quercetin-loaded liposome on lung inflammation

ZHAI Zhiqi, FU Yue, ZHANG Xinyue, HUANG Xiaojia

Institute of Biomedical Engineering and Health Sciences, School of Pharmacy & School of Biological and Food Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China

Abstract: Objective To improve the water solubility of free quercetin via liposomal encapsulation and investigate the effects of quercetin-loaded liposomes on inflammatory lung injury in mice. **Methods** The quercetin-loaded liposome was prepared via the thin-film dispersion method. The particle size and potential of liposomes were measured by particle size analyzer, and the morphology of liposomes was observed by transmission electron microscopy. Twenty wildtype mice were randomly allocated into five groups: control group, model group, blank liposome group, quercetin ($20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) group, and quercetin-loaded liposome ($20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) group, with four mice for each group. The mice, except control group, were ip administered with $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ of LPS followed by the drug treatment 2 h later, and the lung tissues were collected 24 h after the LPS challenge. The pathological changes in lung tissues were determined by hematoxylin-eosin staining. The expression of interleukin (IL)-1 β was detected by Western blotting. Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the mRNA expression of IL-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Results** Compared with model group, quercetin-loaded liposome $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ could significantly improve the pulmonary structural changes induced by inflammation, and alleviate the alveolar wall thickening and alveolar structure disorder caused by the infiltration of immune cells into the lung tissue, while quercetin $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ showed no therapeutic effect. Compared with model group, quercetin-loaded liposome $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ could significantly inhibit the expression of IL-1 β protein in mature lung tissue ($P<0.01$), and significantly down-regulate the mRNA expressions of IL-1 β , IL-6 and TNF- α ($P<0.01$), but quercetin $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ had no inhibitory effect. **Conclusions** Liposome enhanced the inhibitory effect of quercetin on lung inflammation and reduced lung tissue injury induced by LPS.

收稿日期: 2022-10-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81300059)

第一作者: 翟芷淇, 女, 硕士研究生。E-mail: 200817z1021@smail.cczu.edu.cn

*通信作者: 黄晓佳, 男, 博士, 副教授, 从事肺损伤的分子机制研究。E-mail: huangxj@cczu.edu.cn

Key words: quercetin; liposome; lipopolysaccharide; lung inflammation; cytokine; IL-1 β ; IL-6; TNF- α

炎症是机体受到致炎因子刺激后产生的一系列具有防御功能的应答反应,可保护宿主免受系统性感染,促进组织恢复稳态^[1]。然而,紊乱且持续性的炎症可导致组织损伤^[1]。尤其在肺组织中,过度的炎症反应可导致肺部气道-血管屏障破坏,肺泡壁增厚以及肺部机械结构紊乱,肺脏通气能力减退^[2-3],患者出现咳嗽、呼吸困难等症状。过度肺部炎症若不及时缓解,则会发展为急性呼吸窘迫综合征、哮喘等疾病^[4]。因此,抑制过度炎症是治疗肺损伤的策略之一^[3,5]。

槲皮素是一种天然类黄酮,广泛存在于蔬菜、水果、橄榄油等食物中,可作为膳食补充剂^[6-7]。槲皮素具有广泛的药理学特性,但由于其水溶性差,溶解度仅有0.166~7.700 mg·L⁻¹^[8],生物利用度非常低,在制药领域的应用受到限制^[9]。因此,提高槲皮素的溶解度和生物利用度对于槲皮素药理作用的发挥、扩大其临床应用具有重要意义^[10]。目前改善难溶性药物生物利用度的方法^[11-12]主要有:化学方法修饰药物结构、提高药物比表面积、利用药物递送载体来提高药物体内输送效率。与前2种方式相比,药物递送载体操作简单、成本低,可以直接将药物递送进细胞内部,在提高药物利用度的同时,可以降低给药浓度,避免高浓度给药带来的不良反应^[13]。目前,脂质体已经被证明是一种安全有效的药物输送载体,并且已经应用于临床^[14]。本研究构建了一种脂质体药物递送系统,将槲皮素包封于其中,探讨槲皮素脂质体对小鼠肺部炎症的治疗作用。

1 材料

1.1 实验动物

6~8周龄 SPF 级野生型 C57BL/6 小鼠,体质量 20~25 g,20 只,购于常州卡文斯模式动物研究有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK(苏)2018-0002。给予标准实验动物饲料,自由饮水,室温 20~25 °C,湿度 45%~60%。本研究严格遵守《江苏省实验动物管理办法》,经过常州大学动物使用伦理委员会批准,批准文号 XH-2022-01。

1.2 药物与主要试剂

槲皮素(货号 Q111274,质量分数 95%)、大豆卵磷脂(货号 L105733)、胆固醇(货号 C104028),均购自阿拉丁公司;白细胞介素(IL)-1 β 抗体(货号# 12242,美国 Cell Signaling Technology 公司); β -actin

抗体(货号 ab8227,美国 Abcam 公司)。

1.3 主要仪器

N-1100V-W 旋转蒸发仪(日本 EYELA 公司); VCX130 超声波细胞破碎机(美国 SONICS 公司); Nano ZS 90 纳米粒度电位分析仪(英国 Malvern Instruments 公司); JEM-2100V 透射电镜(日本 JEOL 公司); HistoCore BIOCUC 石蜡切片机(德国 Leica 公司); Stepone plus 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)仪(美国 Thermo 公司)。

2 方法

2.1 槲皮素脂质体的制备和表征

使用薄膜分散法制备槲皮素脂质体。将大豆卵磷脂、胆固醇和槲皮素以 24:12:1 质量比溶解在氯仿和甲醇(体积比 3:1)混合液中,水浴超声处理 5 min 使药品充分溶解,旋转蒸发仪 45 °C 水浴旋转蒸发 20 min 去除有机溶剂。成膜后,加入适量磷酸盐平衡生理盐水(PBS)水化 30 min,水浴超声处理 5 min 使脂质膜水合。以超声波细胞破碎机处理悬浮液 10 min(110 W),用孔径 400 nm 的聚醚砜滤膜滤过 3 次以除去游离药物。自然冷却至室温后置入 4 °C 保存备用。空白脂质体使用相同方式制备。

用超纯水适当稀释脂质体溶液,使用粒度分析仪测定其粒径和电位。使用透射电镜观察脂质体形貌特征。

2.2 动物分组与造模

将 20 只 C57BL/6 小鼠随机分为 5 组,每组 4 只。4 只作为对照组,其余 16 只 ip 3 mg·kg⁻¹ 脂多糖(LPS)建立肺部炎症模型^[15]。

根据文献报道^[16]可知,ip 用于减轻肺组织炎症时,游离态槲皮素的有效剂量为 50 mg·kg⁻¹。为了验证脂质体包封对槲皮素药理作用的影响,本研究选用无效剂量 20 mg·kg⁻¹^[17]作为槲皮素注射剂量。LPS 处理 2 h 后分别对小鼠 ip 空白脂质体、游离态槲皮素(20 mg·kg⁻¹)和槲皮素脂质体(以槲皮素计 20 mg·kg⁻¹),模型组与对照组不给药。LPS 注射 24 h 后处死所有动物,取肺组织保存。

2.3 肺组织石蜡切片和苏木素-伊红(HE)染色

将福尔马林固定的肺组织用梯度浓度乙醇脱水、二甲苯透明化、石蜡包埋,用石蜡切片机将组织切成 6 μ m 薄片,进行 HE 染色后于光学显微镜下观察。

2.4 Western blotting 法检测炎症因子表达

冰冻组织加入适量细胞裂解液进行组织匀浆,

测定蛋白浓度后进行 Western blotting 实验。取 40 μg 蛋白样品进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,之后将转印有蛋白质的 PVDF 膜置于脱脂牛奶中,室温下封闭 1 h,继而与抗 IL-1 β 抗体(1:1 000)反应,4 $^{\circ}\text{C}$ 避光过夜。次日将 PVDF 膜在室温下与二抗 RIDye 680RD(1:12 000)反应 1 h,使用近红外双色激光成像系统(LI-COR Biosciences, USA)成像。采用 Image J 180 软件读取蛋白条带灰度值,计算相对蛋白表达量。

2.5 qRT-PCR 法检测炎症因子 mRNA 表达

采用 Trizol 试剂盒提取肺组织总 RNA,测定浓度后取 1 μg RNA 进行反转录,使用 qRT-PCR 仪检测 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的基因表达。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参基因,以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算目的基因相对表达量。引物序列见表 1。

2.6 统计学分析

结果均以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,采用 SPSS 22.0 统计软件对结果进行单因素方差分析。

表 1 引物序列

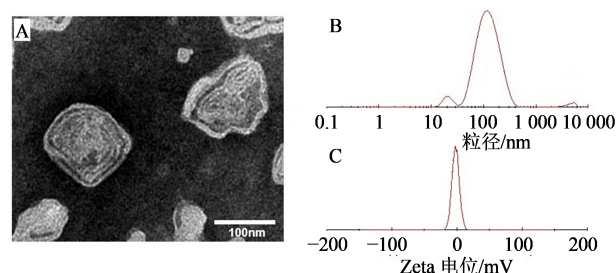
Table 1 Primer sequences

基因	引物序列(5'→3')
IL-1 β	F:GCAGGCAGTATCACTCATTGTGG R:GAGTCACAGAGGATGGGCTCTTC
IL-6	F:GAGGAGACTTCACAGAGGATACCAC R:TTGCCATTGCACAACCTCTTTTC
TNF- α	F:TGACAAGCCTGTAGCCACG R:TTGTCTTTGAGATCCATGCCG
GAPDH	F:TCTTGTGCAGTGCCAGCCT R:TGAGGTCAATGAAGGGGTCTC

3 结果

3.1 槲皮素脂质体的表征

透射电镜观察脂质体的形貌特征,如图 1-A 所示,槲皮素脂质体表现为球形外观,形态圆整。使用粒径电位分析仪检测槲皮素脂质体的粒径和电位,如图 1-B、C 所示,槲皮素脂质体平均粒径为 135.8 nm,多分散系数为 0.260,显示出脂质体分散性良好,表面电位(-4.28 ± 0.66) mV。



A-槲皮素脂质体透射电镜照片;B-槲皮素脂质体的粒径分布;C-槲皮素脂质体电位分布

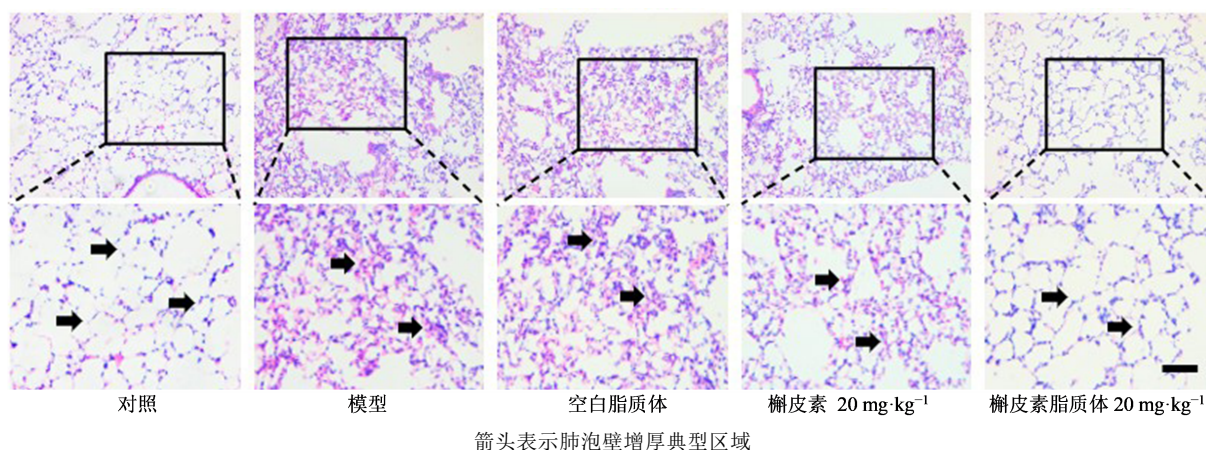
A-representative transmission electron microscopy graphs of quercetin-loaded liposome; B-particle size of quercetin-loaded liposome; C-Zeta potential of quercetin-loaded liposome

图 1 槲皮素脂质体的表征

Fig. 1 Characterization of quercetin-loaded liposome

3.2 槲皮素脂质体对小鼠炎症性肺损伤的保护作用

如图 2 所示,对照组小鼠肺组织正常,模型组肺组织炎症表现为肺组织免疫细胞浸润,肺泡机械结构紊乱;与模型组比较,槲皮素脂质体 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 能显著改善炎症引发的肺部结构变化,减轻免疫细胞浸润肺组织导致的肺泡壁增厚和肺泡结构紊乱,表现为视野内总细胞数量减少,肺泡壁相对完整,而槲皮素 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 没有表现出治疗效果。



箭头表示肺泡壁增厚典型区域

Arrows indicate typical areas of alveolar wall thickening

图 2 槲皮素脂质体对小鼠肺部炎症的抑制作用(HE 染色)

Fig. 2 Inhibitory effect of quercetin-loaded liposome on lung inflammation (HE staining)

3.3 槲皮素脂质体下调炎症因子蛋白表达

如图3所示,各种处理均不影响IL-1 β 前体蛋白的表达。与对照组比较,模型组IL-1 β 蛋白表达显著增加($P<0.01$);与模型组比较,槲皮素脂质体20 mg·kg⁻¹可显著抑制成熟IL-1 β 蛋白表达($P<0.01$),而槲皮素20 mg·kg⁻¹不具有抑制作用。

3.4 槲皮素脂质体下调炎症相关mRNA的表达

如图4所示,与对照组比较,模型组IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的mRNA表达水平显著升高($P<0.01$);与模

型组比较,槲皮素脂质体20 mg·kg⁻¹显著下调IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的mRNA表达($P<0.01$),而槲皮素未表现出下调作用。上述实验结果表明,脂质体包裹提高了槲皮素抑制肺组织炎症的药理效应,证明槲皮素脂质体通过抑制炎症因子的表达,发挥治疗小鼠炎症性肺损伤的作用。

4 讨论

脂质体是一种有前途的纳米药物载体,具有低毒性、高生物相容性和生物降解性,并具有运输大

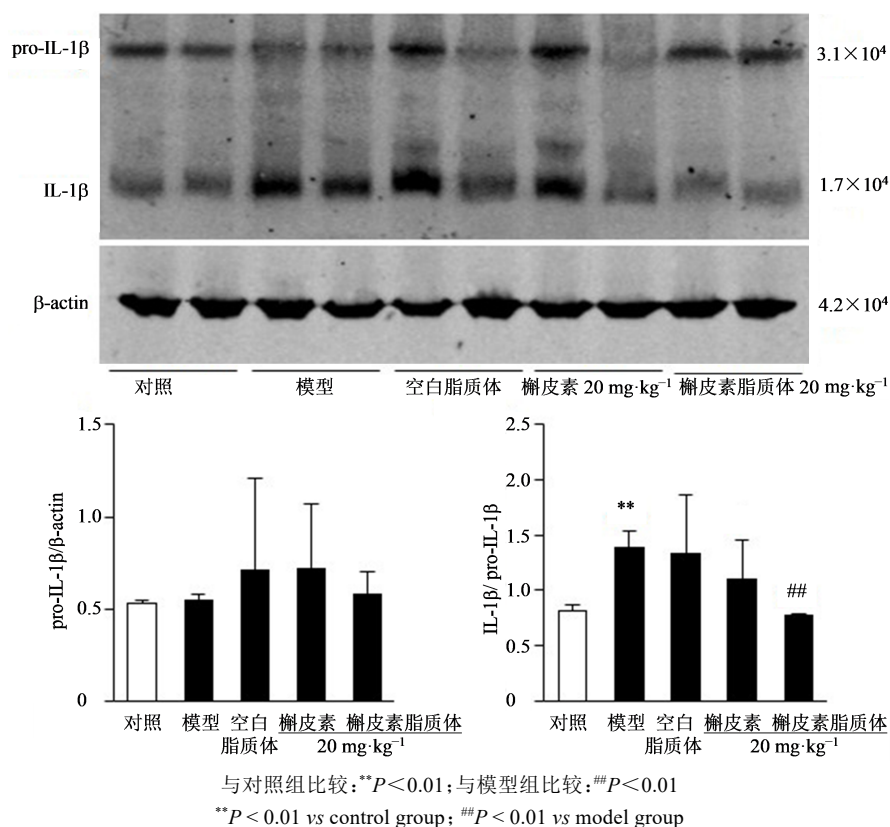


图3 槲皮素脂质体下调炎症因子蛋白表达($\bar{x}\pm s, n=4$)

Fig. 3 Quercetin-loaded liposome inhibits upregulation of inflammatory factors ($\bar{x}\pm s, n=4$)

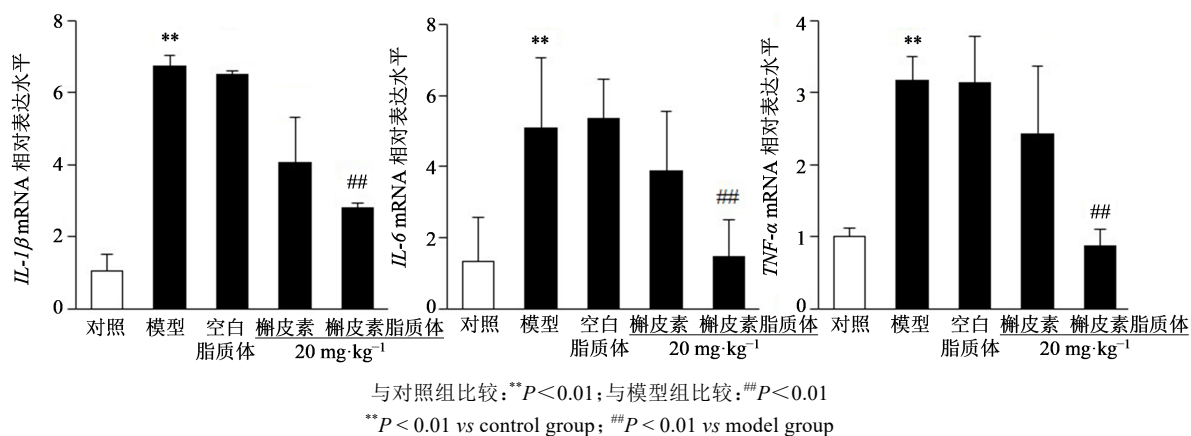


图4 槲皮素脂质体降低炎症因子mRNA的表达($\bar{x}\pm s, n=4$)

Fig. 4 Quercetin-loaded liposome decreases mRNA levels of pro-inflammatory mediators ($\bar{x}\pm s, n=4$)

量药物的能力^[18]。本研究使用薄膜分散法合成槲皮素脂质体,并评价了其小鼠肺组织炎症的治疗效果。结果表明,在LPS诱导的小鼠肺脏炎症模型中,槲皮素脂质体可显著减轻肺部炎症,逆转免疫细胞浸润肺组织造成的肺泡壁增厚和肺泡结构紊乱,下调炎症因子 $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ 和 $TNF-\alpha$ 的mRNA表达,而未包裹的游离槲皮素 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量下没有表现出任何保护作用。

槲皮素可作为膳食补充剂用于预防或治疗自身免疫病^[19],具有多种药理活性,如神经保护、抗过敏、抗氧化、抗炎和抗肿瘤等^[20-24]。槲皮素的抗炎作用与其抑制细胞因子的产生,降低环氧合酶和脂氧合酶的表达,抑制丝裂原活化蛋白激酶p38、细胞外信号相关激酶和核转录因子- κB 的激活有关^[25-26]。在LPS处理的小鼠单核巨噬细胞中,槲皮素抑制了 $TNF-\alpha$ 和一氧化氮合酶的生成^[27];在人脐静脉内皮细胞炎症模型中,槲皮素能显著抑制血管细胞黏附分子1的表达^[28]。除了抑制促炎因子表达以外,槲皮素还能促进抗炎细胞因子,如IL-10的分泌^[29]。

在本研究中, $ip\ 20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 槲皮素不能抑制LPS诱导的小鼠肺组织炎症,而同等剂量的槲皮素脂质体制剂则可以显著抑制肺部炎症,下调促炎因子的表达,表现出良好的抗炎作用。研究表明,发挥抗炎作用时,游离态槲皮素的剂量需提高至 $50\sim 100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[16,30-31],或者多次给药^[30],这样会增加药物毒性,造成肝脏损伤^[32]。本研究中,脂质体包裹的槲皮素起效剂量为起效游离药物剂量的 $1/6\sim 1/2$,表现出脂质体具有更高的药物输送潜力。

由于炎症发生过程的复杂性,槲皮素脂质体的具体分子机制研究、脂质体包裹对降低槲皮素毒性的作用尚需进一步完善。本研究制备了槲皮素脂质体,证明了脂质体纳米制剂增强了槲皮素对小鼠肺部炎症的抑制作用,减轻了LPS引起的肺组织损伤,为槲皮素纳米制剂的剂型开发应用提供了理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis—from experimental insights to the clinic [J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(8): 589-610.
- [2] Hotamisligil G S. Inflammation and metabolic disorders [J]. Nature, 2006, 444(7121): 860-867.
- [3] Robb C T, Regan K H, Dorward D A, et al. Key mechanisms governing resolution of lung inflammation [J]. Semin Immunopathol, 2016, 38(4): 425-448.
- [4] Herold S, Mayer K, Lohmeyer J. Acute lung injury: How macrophages orchestrate resolution of inflammation and tissue repair [J]. Front Immunol, 2011, 2: 65.
- [5] Marzec J M, Nadadur S S. Inflammation resolution in environmental pulmonary health and morbidity [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2022, 449: 116070.
- [6] Sul O J, Ra S W. Quercetin prevents LPS-induced oxidative stress and inflammation by modulating NOX2/ROS/NF- κB in lung epithelial cells [J]. Molecules, 2021, 26(22): 6949.
- [7] Li Y, Yao J Y, Han C Y, et al. Quercetin, inflammation and immunity [J]. Nutrients, 2016, 8(3): 167.
- [8] Yin H L, Ma J, Han J C, et al. Pharmacokinetic comparison of quercetin, isoquercitrin, and quercetin-3-O- β -D-glucuronide in rats by HPLC-MS [J]. Peer J, 2019, 7: e6665.
- [9] Cai X, Fang Z, Dou J, et al. Bioavailability of quercetin: Problems and promises [J]. Curr Med Chem, 2013, 20(20): 2572-2582.
- [10] 胡菲, 沈成英, 申宝德, 等. 不同稳定剂对槲皮素纳米晶体外溶出及大鼠体内口服药动学的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6485-6492.
- [11] Hu F, Shen C Y, Shen B D, et al. Effect of different stabilizers on *in vitro* dissolution and oral pharmacokinetics of quercetin nanocrystals in rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(21): 6485-6492.
- [12] Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs [J]. Drug Discov Today, 2007, 12(23/24): 1068-1075.
- [13] Zhou Y Q, Du J, Wang L L, et al. Nanocrystals technology for improving bioavailability of poorly soluble drugs: A mini-review [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2017, 17(1): 18-28.
- [14] Duan Y T, Dhar A, Patel C, et al. A brief review on solid lipid nanoparticles: Part and parcel of contemporary drug delivery systems [J]. RSC Adv, 2020, 10(45): 26777-26791.
- [15] Eloy J O, Claro de Souza M, Petrilli R, et al. Liposomes as carriers of hydrophilic small molecule drugs: Strategies to enhance encapsulation and delivery [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2014, 123: 345-363.
- [16] Li J C, Lu K M, Sun F L, et al. Panaxydol attenuates ferroptosis against LPS-induced acute lung injury in mice by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway [J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 96.
- [17] Huang R S, Zhong T, Wu H. Quercetin protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats

- through suppression of inflammation and oxidative stress [J]. Arch Med Sci, 2015, 11(2): 427-432.
- [17] Rinwa P, Kumar A. Quercetin along with piperine prevents cognitive dysfunction, oxidative stress and neuro-inflammation associated with mouse model of chronic unpredictable stress [J]. Arch Pharm Res, 2017, 40(10): 1166-1175.
- [18] Allen T M, Cullis P R. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 65(1): 36-48.
- [19] Shen P, Lin W J, Deng X, et al. Potential implications of quercetin in autoimmune diseases [J]. Front Immunol, 2021, 12: 689044.
- [20] Dhiman P, Malik N, Sobarzo-Sánchez E, et al. Quercetin and related chromenone derivatives as monoamine oxidase inhibitors: Targeting neurological and mental disorders [J]. Molecules, 2019, 24(3): 418.
- [21] Sato S, Mukai Y. Modulation of chronic inflammation by quercetin: The beneficial effects on obesity [J]. J Inflamm Res, 2020, 13: 421-431.
- [22] Darband S G, Kaviani M, Yousefi B, et al. Quercetin: A functional dietary flavonoid with potential chemopreventive properties in colorectal cancer [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6544-6560.
- [23] Santangelo R, Silvestrini A, Mancuso C. Ginsenosides, catechins, quercetin and gut microbiota: Current evidence of challenging interactions [J]. Food Chem Toxicol, 2019, 123: 42-49.
- [24] 任莉, 王凯杰, 宗阳. 基于网络药理学和分子对接法探讨槲皮素治疗2型糖尿病的作用机制 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(10): 1964-1970.
- Ren L, Wang K J, Zong Y. Mechanism of quercetin in treatment of type 2 diabetes mellitus based on network pharmacology and molecular docking method [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(10): 1964-1970.
- [25] Dower J I, Geleijnse J M, Gijsbers L, et al. Supplementation of the pure flavonoids epicatechin and quercetin affects some biomarkers of endothelial dysfunction and inflammation in (pre)hypertensive adults: A randomized double-blind, placebo-controlled, crossover trial [J]. J Nutr, 2015, 145(7): 1459-1463.
- [26] Murakami A, Ashida H, Terao J J. Multitargeted cancer prevention by quercetin [J]. Cancer Lett, 2008, 269(2): 315-325.
- [27] Endale M, Park S C, Kim S, et al. Quercetin disrupts tyrosine-phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase and myeloid differentiation factor-88 association, and inhibits MAPK/AP-1 and IKK/NF- κ B-induced inflammatory mediators production in RAW 264.7 cells [J]. Immunobiology, 2013, 218(12): 1452-1467.
- [28] Yang D W, Liu X Y, Liu M, et al. Protective effects of quercetin and taraxasterol against H₂O₂-induced human umbilical vein endothelial cell injury *in vitro* [J]. Exp Ther Med, 2015, 10(4): 1253-1260.
- [29] Seo M J, Lee Y J, Hwang J H, et al. The inhibitory effects of quercetin on obesity and obesity-induced inflammation by regulation of MAPK signaling [J]. J Nutr Biochem, 2015, 26(11): 1308-1316.
- [30] Dong J, et al. Quercetin reduces obesity-associated ATM infiltration and inflammation in mice: A mechanism including AMPK α 1/SIRT1 [J]. J Lipid Res, 2014, 55(3): 363-374.
- [31] Tang Y H, Li J, Gao C, et al. Hepatoprotective effect of quercetin on endoplasmic reticulum stress and inflammation after intense exercise in mice through phosphoinositide 3-kinase and nuclear factor-kappa B [J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 8696587.
- [32] Ahmed O M, Elkomy M H, Fahim H I, et al. Rutin and quercetin counter doxorubicin-induced liver toxicity in wistar rats via their modulatory effects on inflammation, oxidative stress, apoptosis, and Nrf2 [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 2710607.

[责任编辑 兰新新]