



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.011  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.011  
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(5):686-692.

· 基础研究 ·

## 白藜芦醇对细菌脂多糖耐受的 THP-1 细胞 TNF- $\alpha$ 启动子区的影响

李文革, 陈小萍

(中国疾病预防控制中心传染病预防控制所 国家重点实验室, 北京 102206)

### 摘要

**目的:** 探讨白藜芦醇对细菌脂多糖(LPS)耐受的人原单核细胞 THP-1 细胞中 TNF- $\alpha$  启动子区的影响。  
**方法:** 首先建立 LPS 耐受 THP-1 细胞模型后, 然后用 LPS 分别刺激正常 THP-1 细胞(对照组)、LPS 耐受 THP-1 细胞(耐受组)、白藜芦醇处理的 LPS 耐受 THP-1 细胞(耐受+白藜芦醇组), 检测各组细胞 TNF- $\alpha$  mRNA 的表达及 TNF- $\alpha$  启动子区各转录因子的结合情况。

**结果:** LPS 刺激后, TNF- $\alpha$  mRNA 表达在对照组细胞迅速升高, 耐受组缓慢升高, 而耐受+白藜芦醇组略微升高, 表达量明显低于前两组(均  $P < 0.05$ )。染色体免疫沉淀(ChIP)分析显示, LPS 刺激前, 耐受组与耐受+白藜芦醇组 p65 及乙酰化 p65(ace-p65)、RelB、G9a 对 TNF-p 启动子区的结合量均明显高于对照组(均  $P < 0.05$ ), 而 p50 的结合量各组细胞间无统计学差异( $P > 0.05$ ); LPS 刺激后, p65 和 ace-p65 对 TNF- $\alpha$  启动子区的结合量在对照组明显增加, 而在耐受+白藜芦醇组明显降低, G9a 结合量在对照组量明显降低(均  $P < 0.05$ ), 其余转录因子较刺激前无明显改变(均  $P > 0.05$ )。

**结论:** 白藜芦醇可以抑制 LPS 耐受的 THP-1 细胞中 TNF- $\alpha$  mRNA 的表达, 可能部分通过抑制 p65/ace-p65 对 TNF- $\alpha$  启动子区的结合, 因此可考虑将白藜芦醇用于治疗脓毒症的辅助治疗。

### 关键词

脓毒症; 沉默信息调节蛋白类; 白藜芦醇; 脂多糖类  
中图分类号: R631.4

## Effect of resveratrol on TNF- $\alpha$ promoter region in THP-1 cells tolerant to bacterial lipopolysaccharide

LI Wenge, CHEN Xiaoping

(State Key Laboratory for Infectious Disease Prevention and Control, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China)

### Abstract

**Objective:** To investigate the effect of resveratrol on TNF- $\alpha$  promoter region in human monocyte THP-1 cells tolerated to bacterial lipopolysaccharide (LPS).

**Methods:** The LPS-tolerated THP-1 cells were induced, next the untreated THP-1 cells (control group), LPS-tolerated THP-1 cells (tolerance group) and resveratrol treated LPS-tolerated THP-1 cells (tolerance plus resveratrol group) were stimulated with LPS respectively, and then, the TNF- $\alpha$  mRNA expression and the

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81201250); 国家科技支撑计划资助项目(2012BAI11B05)。

收稿日期: 2015-03-08; 修订日期: 2016-04-20。

作者简介: 李文革, 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所副主任技师, 主要从事病原菌分子流行病学及致病机理方面的研究。

通信作者: 陈小萍, Email: chenxiaoping@icdc.cn

bindings of transcription factors to the promoter region of TNF- $\alpha$  were determined.

**Results:** After LPS stimulation, the TNF- $\alpha$  mRNA level was increased rapidly in control group, and increased slowly in tolerance group, but were slightly decreased in tolerance plus resveratrol group, which was significantly lower than that in either former group (both  $P < 0.05$ ). Results of chromatin immunoprecipitation (ChIP) showed that before LPS stimulation, the levels of p65 along with acetylated p65 (ace-p65), RelB and G9a binding to the promoter region of TNF- $\alpha$  in both tolerance group and tolerance plus resveratrol group were significantly higher than those in control group (all  $P < 0.05$ ), while the binding level of p50 had no significant difference among the three groups ( $P > 0.05$ ); after LPS stimulation, the levels of p65 and ace-p65 binding to the promoter region of TNF- $\alpha$  were significantly increased in control group, but significantly decreased in tolerance plus resveratrol group, and level of G9a binding to the promoter region of TNF- $\alpha$  was decreased in control group (all  $P < 0.05$ ), and all other factors had no significant change compared with those before LPS stimulation (all  $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** Resveratrol can inhibit TNF- $\alpha$  mRNA expression in LPS-tolerated THP-1 cells, which may be partially associated with its inhibiting the bindings of p65/ace-p65 to TNF- $\alpha$  promoter. So, Resveratrol may potentially be used in supplementary treatment of sepsis.

#### Key words

Sepsis; Silent Information Regulator Proteins; Resveratrol; Lipopolysaccharides

CLC number: R631.4

脓毒症 (sepsis) 和脓毒性休克 (sepsis shock) 是机体对感染的系统性炎症反应综合征, 是临床上急性感染性疾病的重要并发症, 尤其是腹部外科术后感染, 目前尚无有效治疗手段, 病死率高达30%~70%。血液中单核细胞在外来病原微生物及其组分如细菌脂多糖 (LPS) 的刺激下, 可以大量分泌包括IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 在内的炎症因子。单核细胞对LPS的高反应性甚至可以导致临床的脓毒症和脓毒性休克<sup>[1]</sup>。NF- $\kappa$ B转录因子家族是调节免疫和炎症反应的主要细胞内成分, 能调节包括TNF- $\alpha$ 在内的各种炎症因子的表达。NF- $\kappa$ B转录因子家族最常见的是由p65 (RelA) 和p50构成的具有激活基因表达作用的二聚体。p65是具有最强转录活性的Rel蛋白, p50则具有最强的DNA结合活性<sup>[2]</sup>。p65 lys310乙酰化后活性增加, 结合于目标基因启动子区的NF- $\kappa$ B转录因子结合区, 激活炎症基因的表达<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>发现, 沉默信息调节因子1 (SIRT1) 对p65的去乙酰化作用能抑制NF- $\kappa$ B依赖的基因的转录; 而笔者前期的研究<sup>[5]</sup>发现, SIRT1沉默导致IL-1 $\beta$ 启动子区乙酰化增加及IL-1 $\beta$  mRNA转录增加, 而不影响细胞中总的p65乙酰化水平。其它的转录因子如RelB、表观遗传修饰子G9a也参与了对炎症因子启动子区的调节作用<sup>[6]</sup>, 而它们与p65/ace-p65及p50之间的关系未

知。本研究用LPS长时间刺激THP-1细胞作为模拟脓毒症的体外细胞模型, 研究用SIRT1激活剂白藜芦醇 (resveratrol) 刺激LPS耐受的THP-1细胞, 通过染色体免疫沉淀 (ChIP) 方法研究转录因子p65、ace-p65、RelB、p50和G9a的结合情况, 从而阐明SIRT1对LPS耐受的THP-1细胞中炎症因子TNF- $\alpha$ 基因启动子区的影响, 进一步揭示出SIRT1对炎症因子调节的分子机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要材料和试剂

人原单核细胞THP-1购自美国标准物培养库 (ATCC); 革兰阴性菌LPS (Escherichia coli 0111: B4)、白藜芦醇购自美国Sigma; ChIP试剂盒以及Ab-p65、Ab-ace-p65、Ab-RelB、Ab-G9a、Ab-p50购自美国Upstate Biotechnology; RNA提取试剂盒购自美国QIAGEN; MuLV反转录酶、TNF- $\alpha$ 或GAPDH predesigned TaqMan primer/probe sets购自美国ABI公司。

### 1.2 LPS耐受细胞的建立及白藜芦醇的处理

THP-1细胞培养液 (添加了10%的胎牛血清的RPMI 1640) 中添加1  $\mu$ g/mL革兰阴性菌LPS培养16 h造成LPS耐受<sup>[6]</sup> (此时细胞产生的炎症因子

绝对水平是增加的,只是在LPS刺激下产生的炎症因子的反应性降低)。每次试验前,LPS耐受细胞和LPS反应正常细胞均用少量培养液洗涤,调整到 $1 \times 10^6$ 个/mL,并用 $1 \mu\text{g/mL}$ 的LPS刺激相应的时间。而白藜芦醇处理的LPS耐受细胞则在LPS刺激前用( $10 \mu\text{mol/L}$ )白藜芦醇处理 $30 \text{ min}^{[7]}$ 。

### 1.3 ChIP 分析

为了定量分析p65、ace-p65、RelB、G9a、p50在TNF- $\alpha$ 启动子区的结合情况,根据ChIP试剂盒说明书进行核酸免疫沉淀分析。溶液中添加1%甲醛室温孵育10 min固定细胞,加入裂解缓冲液后,超声破碎产生0.5~1 kb的染色体片段。每个样品分成两部分,其中1份作为免疫沉淀前的对照,不与特异性抗体反应(Input),而加入特异性抗体(Ab-p65、Ab-ace-p65、Ab-RelB、Ab-G9a、Ab-p50)的样品在 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 下孵育过夜。非特异性IgG抗体作为阴性对照。通过酚氯仿抽提和乙醇沉淀,最后用 $20 \mu\text{L}$ 双蒸水溶解沉淀DNA。

普通PCR分析:用Primer ExpressR 1.0软件设计TNF- $\alpha$ 启动子区位于转录起始位点-98bp的 $\kappa\text{B}$ 位点引物<sup>[8]</sup>(F: 5'-TAC CGC TTC CTC CAG ATG AG-3'; R: 5'-TGC TGG CTG GGT GTG CCA A-3'),普通PCR(总体积 $25 \mu\text{L}$ )包含 $2 \mu\text{L}$  ChIP DNA或Input,  $1 \mu\text{M}$ 引物,用AmpliTaq Gold DNA polymerase (Applied Biosystems)扩增免疫沉淀的DNA或Input DNA。PCR产物用1.5%琼脂糖凝胶电泳检测并用凝胶成像仪(Bio-Rad, Hercules, CA)成像。

ChIP DNA real-time PCR分析:用real-time PCR对免疫沉淀的DNA进行定量分析。引物同普通PCR引物,荧光探针为5'-6-FAM CTTGGTGGAGAAACC-TAMRA-3'(生工生物工程公司,上海,中国)。使用ABI Prism 7500荧光定量PCR仪持续检测40个循环中的PCR荧光产物。所得的结果用免疫沉淀前的DNA对照进行校正,用与正常细胞LPS刺激前(0 h)的值相比改变的倍数表示。

### 1.4 mRNA 提取、反转录和 real-time PCR 分析

根据试剂盒说明书提取细胞总RNA。取1 mg RNA加入 $20 \mu\text{L}$ 体系进行反转录,包括 $5 \text{ mM}$   $\text{MgCl}_2$ ,  $1 \text{ mM}$  dNTP,  $2.5 \mu\text{M}$  Oligo d(T),  $2.5 \text{ U}/\mu\text{L}$  MuLV反转录酶。real-time PCR反应包括 $3 \mu\text{L}$

cDNA和TNF- $\alpha$ 或GAPDH predesigned TaqMan primer/probe sets。PCR反应条件同上,样品结果用GAPDH值校正,用与正常细胞LPS刺激前(0 h)的值相比改变的倍数表示。

### 1.5 统计学处理

用SPSS 13.0软件进行统计学分析,3次独立的实验结果以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,Student's *t*检验计算组间*P*值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 白藜芦醇对 TNF- $\alpha$ mRNA 表达的影响

对照组细胞随着LPS刺激,TNF- $\alpha$  mRNA表达逐渐升高,在1 h左右达到高峰,随后逐渐降低;耐受组细胞在LPS刺激下产生的TNF- $\alpha$  mRNA表达虽然也增加,但增加幅度明显低于对照组,在1 h时间点上差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),符合LPS耐受的特点(此时耐受组细胞产生的TNF- $\alpha$  mRNA的量并没有绝对降低);耐受+白藜芦醇组在LPS刺激下,TNF- $\alpha$  mRNA表达升高不明显,在1、3 h点均明显低于前两组(均 $P < 0.05$ ) (图1)。

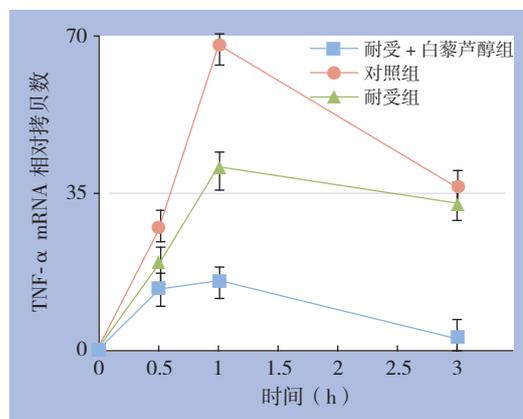


图1 各组细胞 TNF- $\alpha$  mRNA 的表达

Figure 1 TNF- $\alpha$  mRNA expression in each group of cells

### 2.2 白藜芦醇对 LPS 耐受细胞中 TNF- $\alpha$ 启动子区 p65 和 ace-p65 结合的影响

LPS刺激前,耐受组与耐受+白藜芦醇组p65和ace-p65对TNF- $\alpha$ 启动子区的结合量明显高于对照组(均 $P < 0.05$ );对照组细胞随着LPS刺激,TNF- $\alpha$ 启动子区p65和ace-p65均增加;耐受组细胞

胞LPS刺激并不影响p65和ace-p65对TNF- $\alpha$ 启动子区的结合,ChIP显示结合于TNF- $\alpha$ 启动子区的p65和ace-p65的量与正常细胞刺激2 h相当,因为LPS耐受并不是炎症因子产生的量的绝对降低,

而是对LPS刺激的反应性下降;当用SIRT1激活剂白藜芦醇处理LPS耐受细胞后,结合于TNF- $\alpha$ 启动子区的p65和ace-p65均明显降低(均 $P < 0.05$ )(图2)。

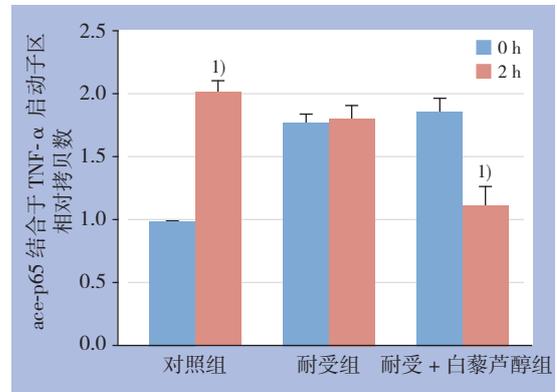
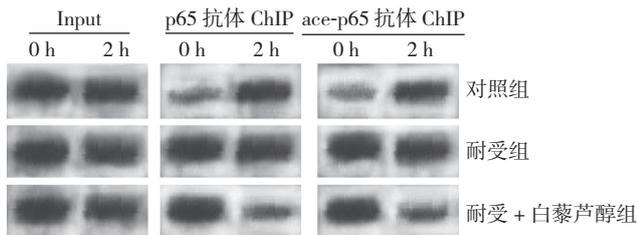


图2 各组 TNF- $\alpha$  启动子区 p65 和 ace-p65 结合情况 注: 1) 与刺激前比较,  $P < 0.05$

Figure 2 Levels of p65 and ace-p65 binding to the promoter region of TNF- $\alpha$  in each group Note: 1)  $P < 0.05$  vs. that before stimulation

### 2.3 白藜芦醇对 LPS 耐受细胞中 TNF- $\alpha$ 启动子区 p50 结合的影响

LPS刺激前,各组细胞p50对TNF- $\alpha$ 启动子区结合量无明显差异( $P > 0.05$ );对照组细胞随着LPS刺激,TNF- $\alpha$ 启动子区p50结合并未发生明显

改变,同样,耐受组细胞中LPS刺激也并不影响p50对TNF- $\alpha$ 启动子区的结合,而白藜芦醇也没有影响LPS耐受细胞中p50对TNF- $\alpha$ 启动子区结合的量(均 $P > 0.05$ )(图3)。

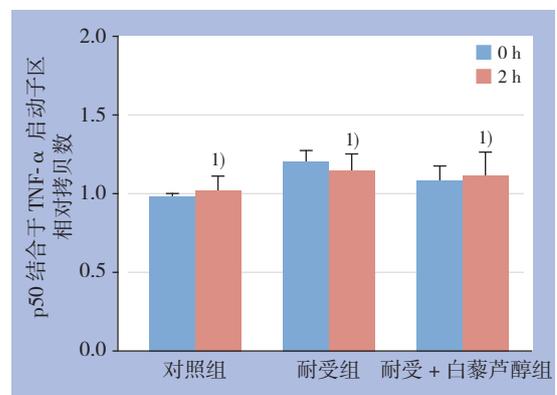
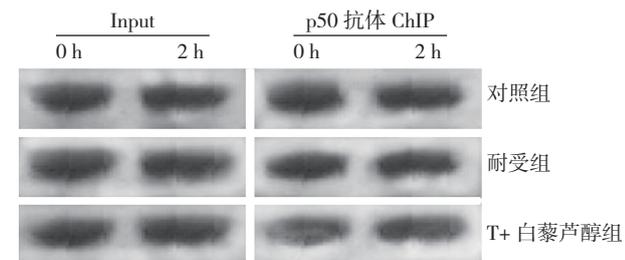


图3 各组 TNF- $\alpha$  启动子区 p50 的结合情况 注: 1) 与刺激前比较,  $P > 0.05$

Figure 3 Level of p50 binding to the promoter region of TNF- $\alpha$  in each group Note: 1)  $P > 0.05$  vs. that before stimulation

### 2.4 白藜芦醇对 LPS 耐受细胞中 TNF- $\alpha$ 启动子区 RelB 结合的影响

LPS刺激前,耐受组与耐受+白藜芦醇组RelB对TNF- $\alpha$ 启动子区的结合量明显高于对照组(均 $P < 0.05$ );对照组细胞随着LPS刺激,TNF- $\alpha$ 启动子区RelB结合并未发生明显改变,耐受组细胞中LPS刺激也并不影响RelB对TNF- $\alpha$ 启动子区的结合(均 $P > 0.05$ )(图4)。

### 2.5 白藜芦醇对 LPS 耐受细胞中 TNF- $\alpha$ 启动子区 G9a 结合的影响

LPS刺激前,耐受组与耐受+白藜芦醇组G9a对TNF- $\alpha$ 启动子区的结合量明显高于对照组(均 $P < 0.05$ );对照组随着LPS刺激,TNF- $\alpha$ 启动子区G9a结合在2 h明显降低( $P < 0.05$ );而LPS耐受组中LPS刺激并不影响G9a对TNF- $\alpha$ 启动子区的结合,白藜芦醇处理也没有影响LPS耐受细胞中G9a对TNF- $\alpha$ 启动子区结合的量(均 $P > 0.05$ )(图5)。

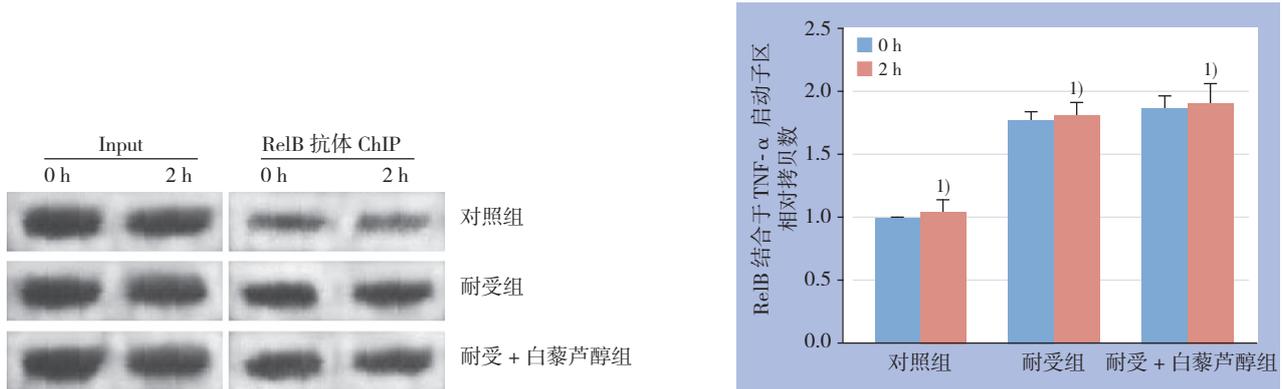


图 4 各组 TNF- $\alpha$  启动子区 ReB 的结合情况 注: 与刺激前比较, 1)  $P>0.05$

Figure 4 Level of ReB binding to the promoter region of TNF- $\alpha$  in each group Note: 1)  $P>0.05$  vs. that before stimulation

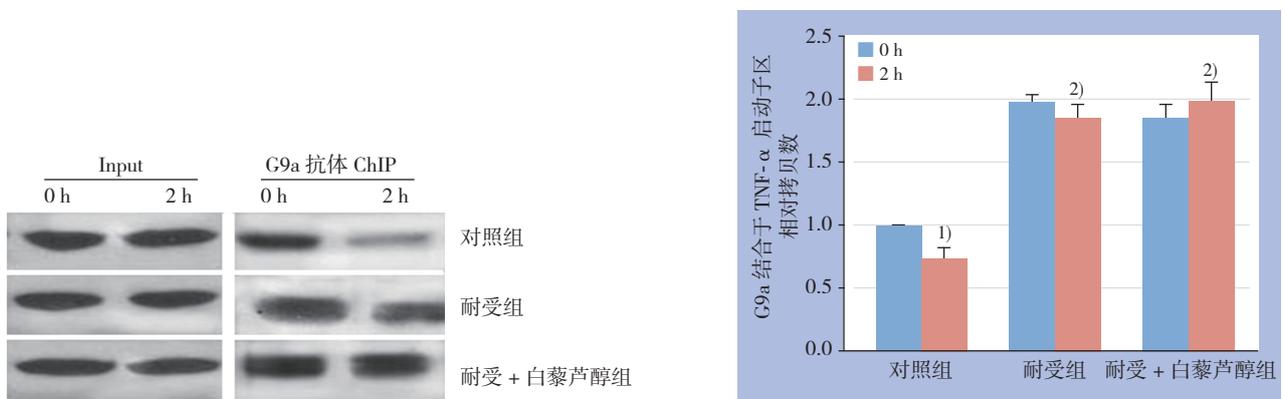


图 5 各组 TNF- $\alpha$  启动子区 G9a 的结合情况 注: 与刺激前比较, 1)  $P<0.05$ ; 2)  $P>0.05$ ;

Figure 5 Level of G9a binding to the promoter region of TNF- $\alpha$  in each group Note: 1)  $P<0.05$ ; 2)  $P>0.05$  vs. that before stimulation

### 3 讨 论

关于脓毒症的治疗, 目前还没有很好的方法, 如何降低 TNF- $\alpha$  的产生是目前研究的重点。临床上抑制 TNF- $\alpha$  产生的研究, 如 TNF- $\alpha$  抗体和激素疗法均显示出了明显的副作用<sup>[9-10]</sup>, 因而亟需找到新的治疗方法。本研究结果显示, SIRT1 激活剂白藜芦醇抑制 LPS 耐受的 THP-1 细胞中 TNF- $\alpha$  的转录, 说明白藜芦醇可能对脓毒症的治疗有一定作用。SIRT1 是哺乳动物中氨基酸序列最接近酵母基因沉默信息调节因子 2 (Sir2) 的同源蛋白, 具有强大的依赖 NAD<sup>+</sup> 的脱乙酰基酶活性, 其对诸多底物如 p53、FOXO、Ku70、NF- $\kappa$ B、PGC-1 $\alpha$ 、p300、PCAF 等均具有强大的去乙酰化作用<sup>[11-13]</sup>。人 SIRT1 由 747 个氨基酸构成, 分为 4 个主要的区域: N 端区域 (由氨基酸残基 1-182 构成)、变构位点 (由氨基酸残基 183-243 构成)、催化核心 (由氨基酸残基 244-498 构成)、C 端区域 (由氨

基酸残基 499-747 构成)<sup>[14]</sup>。SIRT1 的催化核心催化蛋白质的去乙酰化, 催化核心由 2 个子区域构成, 包括 NAD<sup>+</sup> 结合域和底物结合域。SIRT1 激活剂白藜芦醇结合于紧邻 N 端催化核心区, 从而激活 sirtuin 活性<sup>[15]</sup>。SIRT1 广泛参与各种细胞的功能调节, 包括细胞凋亡、细胞周期调控、基因转录、物质代谢和一些其它的细胞调节通路。SIRT1 活性的降低与许多疾病的发生有关, 如糖尿病、癌症、老化等<sup>[16-18]</sup>。而 SIRT1 与炎症的关系也越来越受到关注, 研究<sup>[19]</sup>显示, SIRT1 蛋白水平降低与某些疾病中 TNF- $\alpha$  的增加有关, 以 LPS 刺激巨噬细胞发现 SIRT1 转录、翻译和蛋白活性均降低, 而抑制或沉默 SIRT1 则导致 TNF- $\alpha$  产生增加, 说明 SIRT1 抑制巨噬细胞中 TNF- $\alpha$  的生成。老年鼠大动脉血管中 NF- $\kappa$ B 活性及 TNF- $\alpha$  增加, 而 SIRT1 激活剂 SIRT1720 则可导致 NF- $\kappa$ B 活性回复到正常水平, 并降低 TNF- $\alpha$  水平<sup>[20]</sup>。我们以前用 LPS 耐受 THP-1 细胞研究显示, SIRT1 沉默导致 IL-1 $\beta$  转录

部分回复,说明SIRT1抑制LPS耐受细胞中IL-1 $\beta$ 的转录<sup>[5]</sup>。

SIRT1对炎症因子转录的抑制的分子机理还不完全清楚。NF- $\kappa$ B通路激活后,CBP/p300催化NF- $\kappa$ B p65 lys310乙酰化而活性增加,向细胞核内转移并结合到炎症基因启动子区,激活基因转录。SIRT1可以导致p65 lys310去乙酰化从而抑制其向细胞核转移,降低NF- $\kappa$ B p65的转录活性<sup>[21]</sup>。研究发现在LPS耐受的THP-1细胞中,虽然此时细胞产生的炎症因子的绝对量很高,但是在LPS再次刺激下,p65结合到炎症因子启动子区的增加明显低于正常细胞<sup>[22]</sup>。而在笔者前期研究<sup>[5]</sup>中,并未发现耐受细胞和正常细胞p65 lys310乙酰化程度有明显差异,说明LPS耐受的THP-1细胞中,p65结合到IL-1 $\beta$ 启动子区的降低并不是由于p65 lys310去乙酰化造成的,可能是由于耐受细胞中IL-1 $\beta$ 启动子区组蛋白乙酰化水平降低有关。而在本研究中进一步发现,SIRT1激活剂可以降低TNF- $\alpha$ 启动子区p65和ace-p65水平,从而降低TNF- $\alpha$ 的转录。这些研究结果表明,LPS耐受的THP-1细胞中,SIRT1活性增加一方面通过抑制ace-p65与炎症基因启动子的结合,另一方面降低炎症基因启动子区组蛋白乙酰化水平而降低炎症因子的转录。而炎症基因启动子区乙酰化水平与ace-p65结合之间的相互关系不很清楚。

笔者前期研究<sup>[23]</sup>发现,LPS耐受细胞在LPS再次刺激下,虽然p65与炎症因子启动子区结合降低,但其它的转录因子如RelB与IL-1 $\beta$ 启动子区的结合增加,敲除RelB可使耐受细胞中IL-1 $\beta$ 转录增加。进一步研究发现,RelB可以募集G9a对染色体组蛋白进行甲基化修饰而抑制基因转录<sup>[6]</sup>。G9a是一种组蛋白甲基化酶(methyltransferases, HMTs),可以导致染色体组蛋白H3 lysine甲基化的形成(H3K9me2/3),从而使染色体由松弛型常染色体向紧密型异染色体转变和基因转录抑制<sup>[24]</sup>。本研究中,SIRT1激活剂虽然降低了耐受细胞中ace-p65对TNF- $\alpha$ 启动子的结合,但是并未影响RelB和G9a的结合情况,也没有影响p65与DNA结合的锚定蛋白p50的结合情况,而p50也可以与其它的转录因子如RelB在炎症因子启动子区形成具有抑制功能的二聚体。因此,SIRT1激活剂作用下,p65/ace-p65结合虽然降低,但是由于其它转录

因子如RelB的结合不变,锚定蛋白p50的结合并未出现明显的改变。

综上所述,SIRT1激活剂白藜芦醇可以降低LPS耐受细胞中TNF- $\alpha$ 的转录,部分通过降低p65/ace-p65对TNF- $\alpha$ 启动子区的结合导致的,白藜芦醇可能作为临床治疗脓毒症的辅助疗法。

#### 参考文献

- [1] Suffredini AF, Munford RS. Novel therapies for septic shock over the past 4 decades[J]. JAMA, 2011, 306(2):194-199.
- [2] Simon PS, Sharman SK, Lu C, et al. The NF- $\kappa$ B p65 and p50 homodimer cooperate with IRF8 to activate iNOS transcription[J]. BMC Cancer, 2015, 15:770. doi: 10.1186/s12885-015-1808-6.
- [3] Rothgiesser KM, Erener S, Waibel S, et al. SIRT2 regulates NF- $\kappa$ B dependent gene expression through deacetylation of p65 Lys310[J]. J Cell Sci, 2010, 123(Pt 24):4251-4258.
- [4] Wang W, Bai L, Qiao H, et al. The protective effect of fenofibrate against TNF- $\alpha$ -induced CD40 expression through SIRT1 mediated deacetylation of NF- $\kappa$ B in endothelial cells[J]. Inflammation, 2014, 37(1):177-185.
- [5] 陈小萍,李明慧,从美丽,等. SIRT1抑制细菌脂多糖耐受THP-1细胞中IL-11 mRNA的转录[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(6):613-616.  
Chen XP, Li MH, Cong ML, et al. SIRT1 inhibits IL-1 $\beta$  mRNA transcription in lipopolysaccharide tolerant THP-1 cells[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2011, 32(6):613-616.
- [6] Chen X, El Gazzar M, Yoza BK, et al. The NF- $\kappa$ B factor RelB and histone H3 lysine methyltransferase G9a directly interact to generate epigenetic silencing in endotoxin tolerance[J]. J Biol Chem, 2009, 284(41):27857-27865.
- [7] Orecchia A, Scarponi C, Di Felice F, et al. Sirtinol treatment reduces inflammation in human dermal microvascular endothelial cells[J]. PLoS One, 2011, 6(9):e24307. doi: 10.1371/journal.pone.0024307.
- [8] El Gazzar M, Yoza BK, Chen X, et al. G9a and HP1 couple histone and DNA methylation to TNF $\alpha$  transcription silencing during endotoxin tolerance[J]. J Biol Chem, 2008, 283(47):32198-32208.
- [9] Fei Y, Wang W, Kwiecinski J, et al. The combination of a tumor necrosis factor inhibitor and antibiotic alleviates staphylococcal arthritis and sepsis in mice[J]. J Infect Dis, 2011, 204(3):348-357.
- [10] Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock[J]. N Engl J Med, 2008, 358(2):111-124.
- [11] Abdesslem H, Madani A, Hani A, et al. SIRT1 limits adipocyte hyperplasia through c-Myc inhibition[J]. J Biol Chem, 2016, 291(5):2119-2135.

- [12] Hori YS, Kuno A, Hosoda R, et al. Regulation of FOXOs and p53 by SIRT1 modulators under oxidative stress[J]. PLoS One, 2013, 8(9):e73875. doi: 10.1371/journal.pone.0073875.
- [13] Tan M, Tang C, Zhang Y, et al. SIRT1/PGC-1 $\alpha$  signaling protects hepatocytes against mitochondrial oxidative stress induced by bile acids[J]. Free Radic Res, 2015, 49(8):935-945.
- [14] Autiero I, Costantini S, Colonna G. Human sirt-1: molecular modeling and structure-function relationships of an unordered protein[J]. PLoS One, 2009, 4(10):e7350. doi: 10.1371/journal.pone.0007350.
- [15] Kim EJ, Kho JH, Kang MR, et al. Active regulator of SIRT1 cooperates with SIRT1 and facilitates suppression of p53 activity[J]. Mol Cell, 2007, 28(2):277-290.
- [16] Cao Y, Jiang X, Ma H, et al. SIRT1 and insulin resistance[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(1):178-183.
- [17] Yang H, Bi Y, Xue L, et al. Multifaceted Modulation of SIRT1 in Cancer and Inflammation[J]. Crit Rev Oncog, 2015, 20(1/2): 49-64.
- [18] Lu TM, Tsai JY, Chen YC, et al. Downregulation of Sirt1 as aging change in advanced heart failure[J]. J Biomed Sci, 2014, 21:57. doi: 10.1186/1423-0127-21-57.
- [19] Shen Z, Ajmo JM, Rogers CQ, et al. Role of SIRT1 in regulation of LPS-or two ethanol metabolites-induced TNF-alpha production in cultured macrophage cell lines[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2009, 296(5):G1047-1053.
- [20] Gano LB, Donato AJ, Pasha HM, et al. The SIRT1 activator SRT1720 reverses vascular endothelial dysfunction, excessive superoxide production, and inflammation with aging in mice[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 307(12):H1754-1763.
- [21] Shinozaki S, Chang K, Sakai M, et al. Inflammatory stimuli induce inhibitory S-nitrosylation of the deacetylase SIRT1 to increase acetylation and activation of p53 and p65[J]. Sci Signal, 2014, 7(351):ra106. doi: 10.1126/scisignal.2005375.
- [22] Chan C, Li L, McCall CE, et al. Endotoxin toicratxce disrupts chromatin remodeling and NF-kappaB transactivation at the IL-1 beta promoter[J]. J Immunol, 2005, 175(1):461-468.
- [23] Chen X, Yoza BK, El Gazzar M, et al. RelB sustains IkappaBalpha expression during endotoxin tolerance[J]. Clin Vaccine Immunol, 2009, 16(1):104-110.
- [24] Casciello F, Windloch K, Gannon F, et al. Functional Role of G9a Histone Methyltransferase in Cancer[J]. Front Immunol, 2015, 6:487. doi: 10.3389/fimmu.2015.00487.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 李文革, 陈小萍. 白藜芦醇对细菌脂多糖耐受的 THP-1 细胞 TNF- $\alpha$  启动子区的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(5):686-692. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.011

**Cite this article as:** Li WG, Chen XP. Effect of resveratrol on TNF- $\alpha$  promoter region in THP-1 cells tolerant to bacterial lipopolysaccharide[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(5):686-692. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.011



微信扫一扫  
关注该公众号

## 敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(微信号: ZGPTWKZZ), 我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知等, 以及国内外最新研究成果与进展等。同时, 您也可在微信上留言, 向我们咨询相关问题, 并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是我们在移动互联网时代背景下的创新求变之举, 希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码, 关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部