

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.02.0182

· 研究快报 ·

免疫复合物抑制 B 淋巴细胞内 Toll 样受体 9 激活的 JNK 和 p38 通路

钱莉^{1*}, 董改琴², 吴梦芸¹, 荣于馨¹, 陈文艳¹, 刘阳¹, 叶枫¹, 刘露¹

1. 扬州大学医学院转化医学研究院, 扬州 225001

2. 扬州大学附属医院儿科, 扬州 225001

[摘要] **目的** 考察 B 淋巴细胞内免疫复合物 (IC) 对 Toll 样受体 9 (TLR9) 激动剂 CpG 寡脱氧核苷酸 (ODN) 诱导的 CD40 和 CD80 高表达信号通路的抑制作用。**方法** 给小鼠腹腔注射 CpG ODN 和 IC 后, 用免疫磁珠法分选小鼠脾脏 CD19⁺ B 淋巴细胞, 流式细胞术检测 B 淋巴细胞表面 CD40 和 CD80 的表达。免疫磁珠法分选野生型和免疫球蛋白 G Fc γ 段受体 IIb (*Fc γ RIIb*) 缺陷小鼠脾脏 B 淋巴细胞, 体外用 CpG ODN 和 (或) IC 刺激后, 蛋白质印迹法检测细胞内相关蛋白激酶的磷酸化水平。用 JNK 抑制剂 (SP600125, 50 μ mol/L) 和 p38 抑制剂 (SB203580, 20 mg/L) 处理后, 流式细胞术检测 CpG ODN 活化 B 淋巴细胞表面 CD40 和 CD80 的表达。**结果** 体内实验结果显示, IC 抑制 CpG ODN 活化 B 淋巴细胞表面 CD40 和 CD80 的表达 (P 均 < 0.05)。IC 抑制 B 淋巴细胞内 CpG ODN 诱导的 JNK 和 p38 磷酸化水平, 但不能抑制 *Fc γ RIIb* 缺陷小鼠 B 淋巴细胞 JNK 和 p38 的磷酸化水平。SP600125 和 SB203580 处理后, CpG ODN 活化 B 淋巴细胞表面 CD40 和 CD80 的表达均下调 (P 均 < 0.01)。**结论** B 淋巴细胞内 IC 通过抑制 JNK 和 p38 通路抑制 TLR9 激动剂 CpG ODN 诱导的 CD40 和 CD80 表达。

[关键词] 免疫复合物; Toll 样受体; Fc 片段; B 淋巴细胞; 分化群**[中图分类号]** R 392.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)02-0182-06

Immune complex inhibits Toll-like receptor 9-activated JNK and p38 pathways in B lymphocytes

QIAN Li^{1*}, DONG Gai-qin², WU Meng-yun¹, RONG Yu-xin¹, CHEN Wen-yan¹, LIU Yang¹, YE Feng¹, LIU Lu¹

1. Institute of Translational Medicine, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu, China

2. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective** To explore the inhibitory effect of immune complex (IC) on the signal pathways of high-expressed CD40 and CD80 induced by Toll-like receptor (TLR9) agonist CpG oligodeoxynucleotide (ODN) in B lymphocytes. **Methods** The mice were intraperitoneally injected with CpG ODN or IC plus CpG ODN, and the spleen CD19⁺ B lymphocytes were sorted by magnetic-activated cell sorting (MACS). The expressions of CD40 and CD80 on the B lymphocytes were detected by flow cytometry. The spleen B lymphocytes were isolated from wild type and immunoglobulin G Fc γ receptor IIb (*Fc γ RIIb*) knockout mice by MACS. After the isolated cells were stimulated with CpG ODN or IC plus CpG ODN *in vitro*, the phosphorylation levels of related protein kinases were detected in the B lymphocytes by Western blotting. Following CpG ODN stimulation, the B lymphocytes were treated with JNK p38 inhibitor SP600125 (50 μ mol/L) or p38 inhibitor SB203580 (20 mg/L), and then the CD40 and CD80 expression levels on the CpG ODN-activated B lymphocytes were detected by flow cytometry. **Results** IC inhibited CD40 and CD80 expressions on the CpG ODN-activated B lymphocytes *in vivo* (both $P < 0.05$). IC inhibited the phosphorylation levels of JNK and p38 induced by CpG ODN in B lymphocytes, but did not inhibit them in the B lymphocytes from *Fc γ RIIb*^{-/-} mice. The CD40 and CD80 expressions on the CpG ODN-activated B lymphocytes were significantly decreased after treated with SP600125 and SB203580 (both $P < 0.01$). **Conclusion** IC can inhibit the CD40 and CD80 expressions induced by TLR9 agonist CpG ODN through inhibiting the JNK and p38 pathways in B lymphocytes.

[Key words] immune complex; Toll-like receptor 9; Fc fragment; B lymphocyte; cluster of differentiation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(2): 182-187]

[收稿日期] 2017-08-24 **[接受日期]** 2017-10-17**[基金项目]** 国家自然科学基金(81001308, 81373130, 81771689), 江苏省自然科学基金(BK2010315), 扬州大学中青年学术带头人资助项。Supported by National Natural Science Foundation of China (81001308, 81373130, 81771689), Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK2010315), and Young Academic Leaders Project of Yangzhou University.**[作者简介]** 钱莉, 博士, 副教授。

*通信作者(Corresponding author). Tel: 0514-87978860, E-mail: liqianxh@163.com

Toll样受体9 (Toll-like receptor 9, TLR9) 可以识别细菌和病毒DNA中的非甲基化CpG基序, 在机体清除细菌和病毒的防御机制中发挥重要作用, 但过度的TLR9应答会对机体造成损害^[1-2]。TLR9与系统性红斑狼疮 (system lupus erythmatosis, SLE) 等自身免疫病的发生和发展密切相关^[3], 如SLE患者外周血中B淋巴细胞表达高水平的TLR9且与血清中抗双链DNA抗体水平呈正相关^[4]; 特异性阻断狼疮小鼠模型中TLR9的表达, 导致血清中抗双链DNA抗体和抗Sm抗体的水平均降低^[5]。因此, 负向调节B淋巴细胞上的TLR9信号可能为自身免疫性疾病的治疗提供新思路。

Fc γ 段受体 (Fc γ receptor, Fc γ R) II b 是免疫球蛋白 (immune globulin, Ig) G 的Fc γ R中唯一的抑制性受体^[6]。免疫复合物 (immune complex, IC) 与B淋巴细胞表面的Fc γ R II b交联可以抑制B淋巴细胞活化及产生抗体^[7]。我们前期研究发现, IC还能够通过Fc γ R II b抑制TLR9介导的免疫应答, 如体外实验发现IC通过Fc γ R II b抑制B淋巴细胞TLR9配体CpG寡脱氧核苷酸 (oligodeoxynucleotide, ODN) 刺激的CD40和CD80高表达^[8]。本研究进一步探讨IC对TLR9的这一负向调节作用在体内实验中是否同样存在, 以及IC通过抑制哪些TLR9信号通路从而抑制CD40和CD80的表达。

1 材料和方法

1.1 材料与试剂 C57BL/6小鼠购自扬州大学实验动物中心; 背景品系为C57BL/6的Fc γ R II b缺陷小鼠购自美国杰克逊实验室, 由扬州大学医学院转化医学研究院保种[实验动物使用许可证号: SYXK (苏) 2012-0029]。CpG ODN由生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成, 序列: 5'-TCC ATG ACG TTC CTG ACG TT-3', 序列全部硫代化, 经去内毒素纯化后使用; 抗小鼠CD19磁珠购自美国美天旎生物技术有限公司; 抗CD19、抗CD40和抗CD80的荧光标记抗体均购自美国Biolegend公司; 细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 抑制剂PD98059、c-Jun氨基末端蛋白激酶 (c-Jun N-terminal protein kinase, JNK) 抑制剂SP600125和p38抑制剂SB203580均购自上海碧云天生

物技术有限公司 (货号分别为S1805、S1876、S1863); 兔抗p-JNK单克隆抗体、兔抗p-ERK单克隆抗体、兔抗p-p38单克隆抗体和兔抗 β -actin单克隆抗体均购自美国Cell Signaling公司 (货号分别为4671、4370、4511、4970)。

1.2 IC的制备 参照文献^[8]方法进行, 简述如下: IC由卵清蛋白 (ovalbumin, OVA) 抗原与抗OVA按1:10的质量比混合, 37℃孵育1h后形成。体外刺激B淋巴细胞的IC为10 μ g/mL OVA抗原和100 μ g/mL抗OVA混合形成; 体内实验中每只小鼠的IC为100 μ g OVA抗原和1 mg抗OVA混合形成。

1.3 IC和CpG ODN体内注射 小鼠腹腔注射IC 24 h后腹腔注射10 μ g CpG ODN, 注射CpG ODN 24 h后取小鼠脾脏, 用免疫磁珠法分选获得脾脏CD19⁺ B淋巴细胞^[9], 并检测其表面CD40和CD80的表达。

1.4 脾脏B淋巴细胞的分选 于无菌条件下取小鼠脾脏, 研磨后收集单细胞悬液, 用Tris-NH₄Cl溶液裂解红细胞, PBS洗涤1次, 用抗CD19磁珠分选后, 流式细胞术测定CD19⁺ B淋巴细胞纯度为95%左右。

1.5 流式细胞术检测B淋巴细胞表面CD40和CD80表达 待检细胞中加入异硫氰酸荧光素 (fluorescein isothiocyanate, FITC)-抗CD19和藻红蛋白 (P-phycoerythrin, PE)-抗CD40或PE-抗CD80, 抗体的终浓度均为1 μ g/mL, 于4℃中放置20 min后用PBS洗涤, 重悬于300 μ L PBS中, 上机检测并分析。

1.6 蛋白质印迹法检测蛋白磷酸化 将B淋巴细胞按 2×10^6 /mL的密度铺入细胞培养板, 用IC和 (或) CpG ODN (终浓度0.3 μ mol/L) 处理30 min, 用蛋白裂解液提取细胞总蛋白, 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白, 后转移至硝酸纤维素膜上, 用5%脱脂奶粉溶液室温封闭2 h, 加入p-JNK、p-ERK、p-p38和 β -actin一抗稀释液 (稀释比例均为1:1 000), 4℃静置孵育过夜, PBST洗涤后加入相应二抗, 室温孵育2 h, PBST洗涤后用增强化学发光法显色。

1.7 抑制剂处理细胞 将B淋巴细胞按 2×10^5 /孔的密度铺至96孔板, 分别加入10 μ mol/L PD98059、50 μ mol/L SP600125和20 mg/L SB203580, 同时

设加 DMSO 作为对照组, 处理细胞 1 h 后, 再用 0.3 μmol/L CpG ODN 刺激细胞 24 h, 收集细胞用流式细胞术检测其表面 CD40 和 CD80 的表达情况。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 12.0 软件对数据进行录入和处理, 正态分布且方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间两两比较采用 *t* 检验。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 IC 抑制 CpG ODN 活化 B 淋巴细胞表面 CD40 和 CD80 的表达 结果如图 1 所示, 体内注射 CpG ODN 能够上调 B 淋巴细胞表面 CD40 和 CD80 的表达 (P 均 < 0.05), IC 预处理可抑制 CpG ODN 活化的 B 淋巴细胞表面 CD40 和 CD80 表达上调 (P 均 < 0.05)。

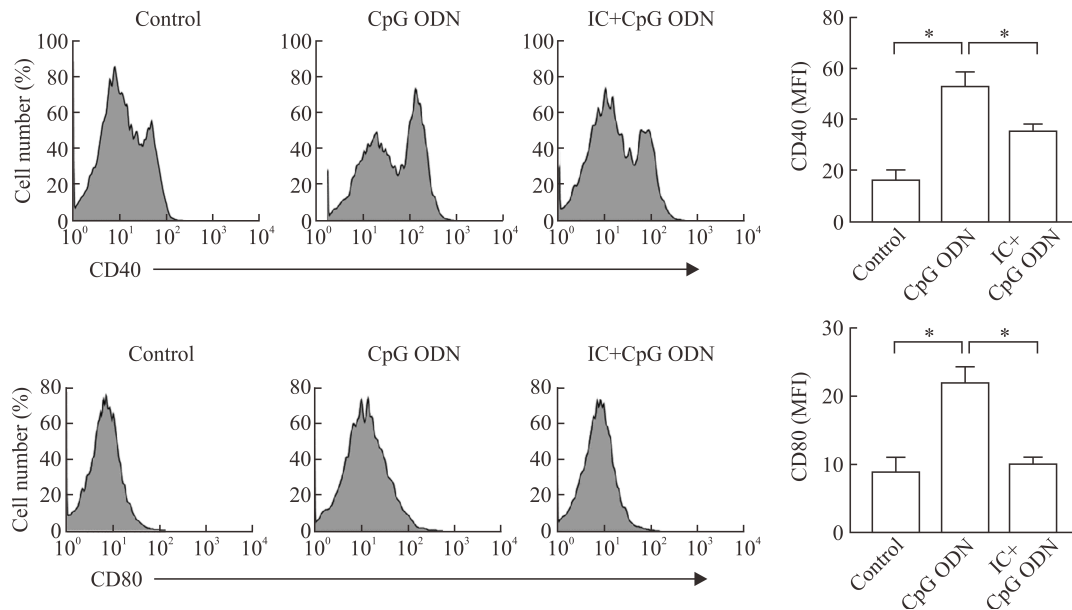


图 1 IC 体内抑制 CpG ODN 活化 B 淋巴细胞表面 CD40 和 CD80 表达上调

Fig 1 IC inhibits the up-regulated CD40 and CD80 expressions on CpG ODN-activated B lymphocytes *in vivo*

IC: Immune complex; ODN: Oligodeoxynucleotide; MFI: Median fluorescent intensity. * $P < 0.05$. $n=3$, $\bar{x} \pm s$

2.2 IC 抑制 CpG ODN 活化 B 淋巴细胞 JNK 和 p38 的磷酸化 CpG ODN 活化 B 淋巴细胞后不能明显诱导 ERK 磷酸化, 但可以诱导 JNK 和 p38 磷酸化。而 IC 能够抑制 CpG ODN 活化 B 淋巴细胞 JNK 和 p38 磷酸化 (图 2)。

2.3 IC 通过 *FcγRIIb* 抑制 CpG ODN 活化 B 淋巴细胞 JNK 和 p38 磷酸化 结果如图 3 所示, IC 对 *FcγRIIb* 缺陷小鼠来源的 CpG ODN 活化 B 淋巴细胞 JNK 和 p38 磷酸化水平无明显抑制作用, 提示 IC 抑制 CpG ODN 活化 B 淋巴细胞 JNK 和 p38 的磷酸化依赖于 *FcγRIIb*。

2.4 JNK 和 p38 抑制剂下调 CpG ODN 活化 B 淋巴细胞表面 CD40 和 CD80 的表达 结果如图 4 所示, JNK 抑制剂 (SP600125) 和 p38 抑制剂 (SB203580) 均下调 CpG ODN 活化 B 淋巴细胞表面 CD40 和 CD80 的表达 (P 均 < 0.01), 提

示 B 淋巴细胞内 CpG ODN 通过 JNK 和 p38 通路调控 CD40 和 CD80 的表达。而 ERK 抑制剂 (PD98059) 未见相同作用。

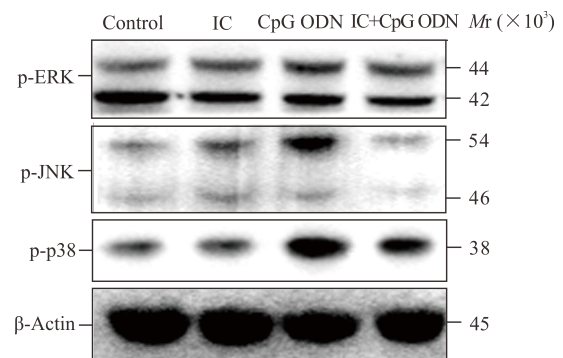


图 2 IC 抑制 CpG ODN 活化 B 淋巴细胞 JNK 和 p38 磷酸化

Fig 2 IC inhibits JNK and p38 phosphorylation in CpG ODN-activated B lymphocytes

IC: Immune complex; ODN: Oligodeoxynucleotide

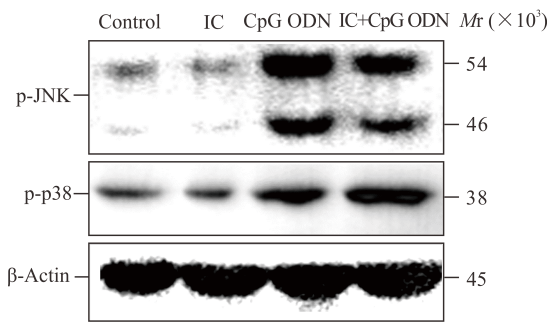


图 3 IC 对 *FcγRIIb* 缺陷小鼠来源 CpG ODN 活化 B 淋巴细胞 JNK 和 p38 磷酸化的作用

Fig 3 Effects of IC on JNK and p38 phosphorylation in CpG ODN-activated B lymphocytes from *FcγRIIb*^{-/-} mice

IC: Immune complex; ODN: Oligodeoxynucleotide; *FcγRIIb*: *Fcγ* receptor IIb

3 讨论

静脉注射 IgG 治疗多种自身免疫性疾病已取得良好的疗效^[10], IgG 与可溶性抗原形成可溶性 IC 后能模拟静脉注射 IgG 的效应用于治疗某些自身免疫性疾病^[11]。静脉注射 Ig 能负向调节树突状细胞表面 CD80 和 CD86 表达^[12], 体外用 IC 可以抑制 CpG ODN 活化 B 淋巴细胞表面 CD40 和 CD80 表达上调^[8]。本研究结果显示, 体内注射 IC 同样能抑制 CpG ODN 活化 B 淋巴细胞表面 CD40 和 CD80 表达。有文献报道, B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞表面 CD40 与 CD40 配体 (CD40L) 相互作用对 SLE 自身抗体的产生有重要作用^[13], 抗 CD40L 能阻断 SLE 小鼠自身抗体的产生^[14], 提示阻断 CD40-CD40L 通路可能对治疗 SLE 有重要作用。

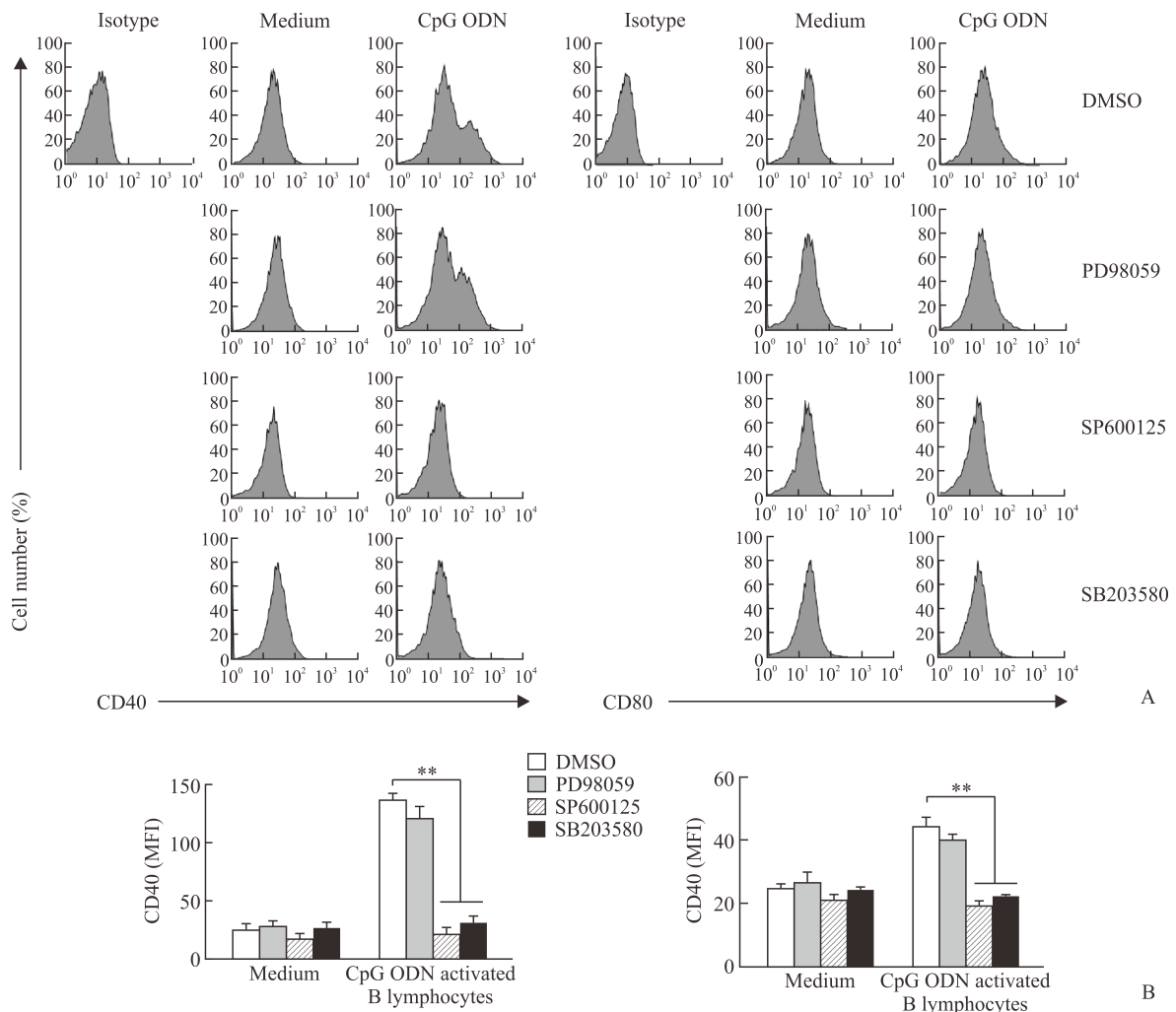


图 4 JNK 和 p38 对 CpG ODN 活化 B 淋巴细胞表面 CD40 和 CD80 表达的影响

Fig 4 Effects of JNK and p38 on CD40 and CD80 expressions in CpG ODN-activated B lymphocytes

A: Flow cytometry results; B: Quantitative analysis. PD98059: ERK inhibitor, 10 μmol/L; SP600125: JNK inhibitor, 50 μmol/L; SB203580: p38 inhibitor, 20 mg/L. ODN: Oligodeoxynucleotide; DMSO: Dimethyl sulphoxide; MFI: Median fluorescent intensity. ***P*<0.01. *n*=3, $\bar{x} \pm s$

所有 B 淋巴细胞亚群均表达 TLR9 且能被 TLR9 配体活化^[15]。TLR9 不仅能被病毒和细菌 DNA 非甲基化 CpG 基序活化,同样也能被人工合成短的单链 ODN 活化^[16]。因而,无论来源如何,所有富含 CpG 基序均能活化 B 淋巴细胞。B 淋巴细胞 TLR9 介导的信号通路与树突状细胞类似,即 TLR9 配体作用于 TLR9 后引起丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和 NF- κ B 途径活化^[17]。本实验发现, CpG ODN 活化 B 淋巴细胞后引起 NF- κ B 途径 (数据未显示) 以及 JNK 和 p38-MAPK 途径的活化,但不能明显诱导 ERK-MAPK 途径的活化; IC 作用后 CpG ODN 诱导的 NF- κ B 活化并没有受到明显影响 (数据未显示), 而 JNK 和 p38 的活化被明显抑制, 提示 IC 并不是通过抑制 NF- κ B 通路抑制 CD40 和 CD80 的表达, 而有可能通过抑制 JNK 和 p38-MAPK 途径从而对 CD40 和 CD80 的表达发挥抑制作用。本实验结果表明, JNK 和 p38 抑制剂能下调 CpG ODN 活化 B 淋巴细胞表面 CD40 和 CD80 的表达, 提示 JNK 和 p38-MAPK 途径确实参与了对 CD40 和 CD80 表达的调控。

IC 抑制 TLR9 通路的机制目前还不清楚。前期检测了 IC 刺激后的 B 淋巴细胞内某些蛋白激酶的磷酸化水平, 发现 IC 刺激不引起脾酪氨酸激酶和 Bruton 酪氨酸激酶的活化, 但能使酪氨酸激酶 Lyn 活化。抑制 Lyn 会导致 TLR4 介导的 CD40 表达进一步增加, 提示 IC 通过活化 Lyn 抑制 TLR4 介导的 CD40 高表达^[18]。有文献报道, Lyn 可以磷酸化接头蛋白 Dok, 维持含 SH2 区域肌醇 5' 磷酸酶 1 的活化, 从而抑制 NF- κ B 通路的活化^[19-20]。此外, 前期研究还发现激活 B 淋巴细胞 Lyn 可以抑制 NF- κ B 通路的活化^[21]。那么 IC 能否通过活化 Lyn 抑制 TLR9 通路中的 JNK 和 p38-MAPK 信号通路, 从而抑制 CD40 和 CD80 的表达, 仍需要进一步的实验研究。

综上所述, 本研究发现 IC 与 B 淋巴细胞的 Fc γ RIIb 结合抑制 TLR9 激动剂 CpG ODN 诱导的 JNK 和 p38-MAPK 途径, 从而抑制 B 淋巴细胞表面 CD40 和 CD80 的表达。本实验结果有助于更全面地认识 IC 对 TLR 介导的免疫应答负向调节机

制, 也为治疗 B 淋巴细胞内过度 TLR9 应答提供了线索。

[参考文献]

- [1] HAMERMAN J A, POTTLE J, NI M, HE Y, ZHANG Z Y, BUCKNER J H. Negative regulation of TLR signaling in myeloid cells—implications for autoimmune diseases[J]. *Immunol Rev*, 2016, 269: 212-227.
- [2] LIEW F Y, XU D, BRINT E K, O'NEILL L A. Negative regulation of Toll-like receptor-mediated immune responses[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5: 446-458.
- [3] CELHAR T, MAGALHÃES R, FAIRHURST A M. TLR7 and TLR9 in SLE: when sensing self goes wrong[J]. *Immunol Res*, 2012, 53: 58-77.
- [4] PAPANIMITRAKI E D, CHOULAK C, KOUTALA E, BERTSIAS G, TSATSANIS C, GERGIANAKI I, et al. Expansion of Toll-like receptor 9-expressing B lymphocytes in active systemic lupus erythematosus: implications for the induction and maintenance of the autoimmune process[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 3601-3611.
- [5] PAWAR R D, RAMANJANEYULU A, KULKAMI O P, LECH M, SEGERER S, ANDERS H J. Inhibition of Toll-like receptor-7 (TLR-7) or TLR-7 plus TLR-9 attenuates glomerulonephritis and lung injury in experimental lupus[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 1721-1731.
- [6] SMITH K G, CLATWORTH M R. Fc γ RIIb in autoimmunity and infection: evolutionary and therapeutic implications[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10: 328-343.
- [7] WENINK M H, SANTEGOETS K C, ROELOFS M F, HUIJBENS R, KOENEN H J, VAN BEEK R, et al. The inhibitory Fc γ RIIb receptor dampens TLR4-mediated immune responses and is selectively up-regulated on dendritic cells from rheumatoid arthritis patients with quiescent disease[J]. *J Immunol*, 2009, 183: 4509-4520.
- [8] QIAN L, CHEN W, QIN H, RUI C, JIA X, FU Y, et al. Immune complex negatively regulates Toll-like receptor 9-mediated immune responses in B lymphocytes through the inhibitory Fc- γ receptor II b[J]. *Microbiol Immunol*, 2015, 59: 142-151.
- [9] 钱莉,佟大可,潘兴元,田芳,龚卫娟,季明春. 脂多糖对 B 细胞的活化作用及机制的初步研究[J]. *第二军医大学学报*, 2011, 32: 1231-1234.
- QIAN L, TONG D K, PAN X Y, TIAN F, GONG W J, JI M C. Lipopolysaccharide activates B lymphocytes and the underlying mechanisms[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2011, 32: 1231-1234.

- [10] SCHWAB I, NIMMERJAHN F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system?[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13: 176-189.
- [11] SIRAGAM V, BRINC D, CROW A R, SONG S, FREEDMAN J, LAZARUS A H. Can antibodies with specificity for soluble antigens mimic the therapeutic effects of intravenous IgG in the treatment of autoimmune disease?[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115: 155-160.
- [12] BAYRY J, LACROIX-DESMAZES S, CARBONNEIL C, MISRA N, DONKOVA V, PASHOV A, et al. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin[J]. *Blood*, 2003, 101: 758-765.
- [13] NÉRON S, BOIRE G, DUSSAULT N, RACINE C, DE BRUM-FERNANDES A J, CÔTÉ S, et al. CD40-activated B lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus can be modulated by therapeutic immunoglobulins *in vitro*[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2009, 57: 447-458.
- [14] DRIVER C B, ISHIMORI M, WEISMAN M H. The B lymphocyte in systemic lupus erythematosus: a rational target for more effective therapy[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67: 1374-1381.
- [15] RAWLINGS D J, SCHWARTZ M A, JACKON S W, MEYER-BAHLBURG A. Integration of B lymphocyte responses through Toll-like receptors and antigen receptors[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12: 282-294.
- [16] BLASIUS A L, BEUTLER B. Intracellular Toll-like receptors[J]. *Immunity*, 2010, 32: 305-315.
- [17] PENG S L. Signaling in B lymphocytes via Toll-like receptors[J]. *Curr Opin Immunol*, 2005, 17: 230-236.
- [18] 钱莉,王少卿,刘阳,陈文艳,龚卫娟,田芳,等. FcγRIIb 抑制 B 细胞内 TLR4 介导的 CD40 和 CD80 表达[J]. *扬州大学学报(农业与生命科学版)*, 2016, 37: 15-19.
- [19] HUGHAN S C, SPRING C M, SCHOENWAEELDER S M, STURGEON S, ALWIS I, YUAN Y, et al. Dok-2 adaptor protein regulates the shear-dependent adhesive function of platelet integrin αIIbβ3 in mice[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289: 5051-5060.
- [20] NG C H, XU S, LAM K P. Dok-3 plays a nonredundant role in negative regulation of B-cell activation [J]. *Blood*, 2007, 110: 259-266.
- [21] QIAN L, CHEN W, WANG S, LIU Y, JIA X, FU Y, et al. FcγRIIb attenuates TLR4-mediated NF-κB signaling in B lymphocytes[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16: 5693-5698.

[本文编辑] 尹 茶