

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2017.06.002

## 萝卜硫素对免疫抑制小鼠免疫功能的影响\*

李臻<sup>1</sup> 信珊珊<sup>2</sup> 董晓磊<sup>1</sup> 王北<sup>1</sup> 高慧婕<sup>3</sup> 刘超<sup>3Δ</sup>

(<sup>1</sup> 济宁医学院生物科学学院,日照 276826;<sup>2</sup> 青岛医保城药品连锁有限公司,青岛 266199;<sup>3</sup> 济宁医学院药学院,日照 276826)

**摘要** **目的** 观察萝卜硫素(SF)对环磷酰胺(Cy)所致免疫抑制小鼠的迟发性超敏反应及 IL-10 及 TNF- $\alpha$  表达的影响,探讨 SF 对机体免疫系统的调节机制。**方法** ICR 小鼠随机分 4 组:正常对照组、Cy 模型组、SF 高剂量组(50mg/kg)、SF 低剂量组(25mg/kg),每组 10 只。采取灌胃给药法。实验 10d 后,检测小鼠胸腺(脾脏)指数、小鼠血清溶血素的浓度;DNFB 致敏观察小鼠迟发型超敏反应(DTH 反应);ELISA 测定外周血脾脏细胞白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的表达水平;RT-PCR 检测小鼠细胞 IL-10、TNF- $\alpha$  mRNA 的表达水平。**结果** 相对于 Cy 模型组,SF 高、低剂量组胸腺指数、脾脏指数以及小鼠耳廓的肿胀度增大,血清溶血素水平升高,外周血 TNF- $\alpha$  的表达升高,IL-10 的表达降低,差异具有统计学意义( $P_{均} < 0.05$ );与 Cy 模型组相比,SF 高、低剂量组的脾脏细胞 TNF- $\alpha$  mRNA 表达升高,IL-10mRNA 表达降低,差异具有统计学意义( $P_{均} < 0.05$ )。**结论** SF 对 Cy 所致的免疫低下小鼠有较强的免疫保护作用,可能通过促进 TNF- $\alpha$  的分泌上调免疫功能,或通过抑制 IL-10 的表达降低机体的免疫负调节。

**关键词** 萝卜硫素;DTH;IL-10;TNF- $\alpha$

中图分类号:R967;R285.5 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2017)12-393-05

### The immunoregulation effect of sulforaphane in immunosuppressed mice

LI Zhen<sup>1</sup>, XIN Shanshan<sup>2</sup>, DONG Xiaolei<sup>1</sup>, WANG Bei<sup>1</sup>, GAO Huijie<sup>3</sup>, LIU Chao<sup>3Δ</sup>

(<sup>1</sup> College of Biological Sciences, Jining Medical University, Rizhao 276826, China;

<sup>2</sup> Qingdao Medical Insurance City Pharmaceutical Group Limited, Qingdao 266199, China;

<sup>3</sup> College of Pharmacy, Jining Medical University, Rizhao 276826, China)

**Abstract: Objective** To study the immunoregulation effect of Sulforaphane by observing its effect on IL-10, TNF- $\alpha$  expressions and the delayed type hypersensitivity (DTH) in cyclophosphamide induced immunosuppressed mice. **Methods** The ICR mice were divided into four groups randomly (10 mice in each group): control group, cyclophosphamide (Cy) group, Sulforaphane high-dose group (50mg/kg) and Sulforaphane low-dose group (25mg/kg). The intragastric administration was used, and the thymus and spleen index, the content of serum hemolysin, the DTH reaction, the expression of Interleukin (IL-10) and Tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) was analyzed after 10 days. **Results** Compared with Cy model group, Sulforaphane high-dose and low-dose groups increased the number of spleen index, thymus index, hemolysin OD value and the TNF- $\alpha$  concentration. the expression of TNF- $\alpha$  mRNA, and decreased the IL-10 concentration, the expression of IL-10 mRNA ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Sulforaphane can notably improve the immune function in immune-suppressive mice by increasing the expression of TNF- $\alpha$  or decreasing the expression of IL-10.

**Keywords:** Sulforaphane (SF); DTH (delayed type hypersensitivity); IL-10; TNF- $\alpha$

\* [基金项目] 济宁医学院大学生创新计划项目(cx2016029); 济宁市科技发展计划项目(2015-57-114); 济宁医学院博士科研基金项目(JY2015BS23)

Δ [通信作者] 刘超, E-mail: mianyigao@163.com

传统的化学药物治疗会产生很多无法耐受的不良反应。因此在使用传统的化疗药物进行治疗的同时,如何减轻癌症患者的痛苦,提高生存质量,成为一个亟待解决的问题。使用具有免疫保护力的天然药物来预防及治疗癌症,既可减轻传统化疗药物的毒副作用,同时又保护和提高患者的自身免疫力。西兰花是十字花科植物—甘蓝种的一个变种,又名青菜花或木兰花椰菜或绿菜花或意大利芥蓝,具有极高的营养价值,被誉为“蔬菜皇冠”<sup>[1]</sup>。在西兰花中最著名的化学预防成分为萝卜硫素(sulforaphane, SF),它是由硫苷经植物体内的苷酶水解产生,也可以在生物体内由肠道菌群水解而产生<sup>[2]</sup>。SF 现已成为公认的植物当中活性最强的抗癌成分之一<sup>[3-5]</sup>。近年来,国内外学者更多的研究主要面向于西兰花有效成分的提取以及 SF 抗肿瘤方面的研究,而缺乏对其免疫调节方面深入、全面的探讨。因此,本实验研究西兰花提取物 SF 对机体多方面免疫功能的影响,观察其对环磷酰胺(Cy)所导致免疫抑制小鼠的迟发型超敏反应(DTH 反应)及 IL-10、TNF- $\alpha$  表达的影响,探讨 SF 在细胞因子水平免疫调节作用及其机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 动物** 4~8 周龄 ICR 小鼠[购自郑州市华兴实验动物养殖场,生产证号:SCX(鄂)2016-0007],体重 19~22g,雌雄各半。

**1.1.2 实验仪器** 酶联免疫检测仪(赛默飞世尔(上海)仪器有限公司);离心机(LD5-2A 型,湘潭离心机有限公司);凝胶图像分析系统(北京麦思奇 MSD-2000A)。

**1.1.3 实验用试剂** SF(购自 Aladdin 试剂公司,货号:S111997);Cy(购自江苏恒瑞医药股份有限公司,货号:H32020857);1% 二硝基氟苯(DNFB);IL-10、TNF- $\alpha$  检测试剂盒(晶美生物工程有限公司)。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 试验动物分组及给药** ICR 小鼠随机分为正常对照组、Cy 模型组、SF 高剂量组以及 SF 低剂量组,每组 10 只。实验开始前,正常饲喂 3d,除正常对照组以外,其余 3 组均在实验的第 3 天注射 Cy(80mg/kg)进行免疫抑制,正常对照组注射等量

的生理盐水。实验第 1 天开始,SF 高、低剂量组需每日灌胃高、低剂量的 SF,共 10d,其余两组灌胃等体积的生理盐水。

**1.2.2 小鼠胸腺(脾脏)指数测定** 最后一次给药 2h 后,称重,做好标记,小鼠脱颈椎处死,无菌解剖条件下取其胸腺及脾脏,使用精密天平称量重量并记录。计算公式:胸腺(脾脏)指数 = 胸腺(脾脏)质量(mg)/体重(g)。

**1.2.3 小鼠血清溶血素测定** 实验开始第 6 天,每组小鼠腹腔注射 10% 的绵羊红细胞,每鼠 0.2ml,且在最后一次给药 2h 后,用眼科镊眼眶取血 2ml,室温放置 30min,2000r/min,离 10min,取上清,用 PBS 将上述血清分别做 1:25、1:100、1:500、1:1000、1:2000、1:3200 递减稀释,取稀释后的血清 0.1ml 置于酶标板中,然后加入等量的 0.2% 的 SRBC 和豚鼠血清(1:20),实验均做 4 个复孔,且分别设置血清对照、绵羊红细胞对照、豚鼠血清对照以及 PBS 空白对照,快速放置于 37℃ 水浴箱中温浴时间 60min 后,2000r/min,10min。最后取上清 150 $\mu$ l,放置于一个新的酶标板中,在 450nm 下,用酶标仪测定 OD 值。

**1.2.4 小鼠迟发型超敏反应检测** 实验第 2 天,用肥皂水涂湿每组小鼠的腹部,然后用手术刀轻轻刮去小鼠腹部的毛发。面积大约为 3cm $\times$ 3cm,待腹部变干后,向去毛部位涂抹 50 $\mu$ l 的 1% 的 DNFB,次日再强化 1 次,在实验的最后一天,在小鼠的右耳部位涂抹 10 $\mu$ l 的 0.2% 的 DNFB,以便给小鼠充分的攻击,最后一次给药 24h 后,将小鼠脱颈处死,用打孔器将其左右耳取下,用精密电子天平分别称取小鼠左右耳的重量,左右耳的重量之差代表小鼠耳朵的肿胀度。

**1.2.5 ELISA 法测定小鼠外周血的 TNF- $\alpha$  及 IL-10 因子的表达** 最后一次给药 2h 后,每组小鼠眼眶取血。室温下静置 30min,然后 2000r/min,离心 10min,取上清,依照 ELISA 试剂盒说明书进行操作。酶标仪在 450nm 条件分别测定 IL-10 及 TNF- $\alpha$  的 OD 值,由标准品 OD 值和空白组的 OD 值得到实际标准品 OD 值,根据 ELISA 试剂盒上的标准品浓度,以 OD 值作纵坐标,标准品浓度为横坐标,绘制出标准曲线,根据实际样本的 OD 值分别计算出两者的实际浓度。

**1.2.6 RT-PCR 检测小鼠脾脏 TNF- $\alpha$  及 IL-**

10mRNA 的表达 采用匀浆法收集脾细胞, Trizol-RNA 提取小鼠脾细胞总 RNA, 逆转录为 c DNA。半定量 RT-PCR 法检测小鼠脾脏 TNF- $\alpha$  及 IL-10mRNA 的表达。TNF- $\alpha$  引物 (209 bp) 上游 5'-ACCGTCAGCCGATTTGCTAT-3', 下游 5'-CCGGACTCCGCAAAGTCTAA-3'; IL-10 引物 (489bp) 上游 5'-AGGCGCTGTCATCGATTCT-3', 下游 5'-AGGAAGAACCCCTCCCATCA-3'。采用 GAPDH (183bp) 作为内参, 序列: 上游 5'-ATTCAACGGCACAGTCAAGG-3', 下游 5'-GCAGAAGGGCCGGAGATGA-3'。PCR 产物进行 2% 琼脂糖凝胶电泳, 凝胶扫描分析 DNA 电泳条带光量子强度, 以目的 DNA 电泳条带光量子强度与 GAPDH 电泳条带光量子强度比值为其表达水平的参数。

1.3 统计学方法

实验数据用 SPSS18.0 统计软件进行分析。计量单位以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用方差分析进行多组间比较, 采用 SNK-*q* 检验进一步两两比较。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SF 对各组小鼠胸腺(脾脏)指数的影响

与正常对照组相比, Cy 模型组胸腺(脾脏)的指数明显缩小 ( $P < 0.05$ ), 建模成功。与 Cy 模型组相比, SF 高、低剂量组的胸腺(脾脏)指数显著增大 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 4 组小鼠胸腺指数与脾指数的比较 ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别	胸腺指数/g · mg <sup>-1</sup>	脾指数/g · mg <sup>-1</sup>
正常对照组	2.61 ± 0.18	5.34 ± 0.14
Cy 模型组	0.93 ± 0.13*	4.20 ± 0.15*
SF 低剂量组	1.29 ± 0.18**	4.72 ± 0.03**
SF 高剂量组	1.70 ± 0.25**	5.56 ± 0.16**
F 值	143.39	228.08
P	<0.05	<0.05

注: 与正常对照组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 Cy 模型组比较, \*\*  $P < 0.05$

2.2 SF 对各组小鼠血清溶血素的影响

与正常对照组比较, Cy 模型组的 OD 值显著低于正常对照组 ( $P < 0.05$ ), SF 高、低剂量组的 OD 值均明显高于 Cy 模型组 ( $P < 0.05$ ), 说明 SF 能够增加小鼠的血清溶血素的含量, 提高小鼠抗体生成率。见表 2。

表 2 4 组小鼠血清溶血功能的比较 ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别	OD 值(450nm)
正常对照组	0.873 ± 0.035
Cy 模型组	0.650 ± 0.031*
SF 低剂量组	0.826 ± 0.016**
SF 高剂量组	0.840 ± 0.019**
F 值	142.49
P	<0.05

注: 与正常对照组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 Cy 模型组比较, \*\*  $P < 0.05$

2.3 SF 对各组小鼠 DTH 的影响

与正常对照组相比, Cy 模型组的小鼠耳廓的肿胀度要明显变小 ( $P < 0.05$ ), 说明本实验造模成功, 而 SF 高、低剂量组与 Cy 模型组相比显著增大, 说明 SF 高、低剂量组对 Cy 抑制的小鼠 DTH 均有拮抗作用, 在此实验中高、低剂量的 SF 均增强免疫低下小鼠的 DTH 反应, 增强机体细胞免疫能力。见表 3。

表 3 4 组小鼠 DTH 的比较 ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别	肿胀度/mg
正常对照组	9.90 ± 2.331
Cy 模型组	1.60 ± 0.699*
SF 低剂量组	3.92 ± 0.996**
SF 高剂量组	4.92 ± 1.505**
F 值	55.32
P	<0.05

注: 与正常对照组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 Cy 模型组比较, \*\*  $P < 0.05$

2.4 SF 对各组小鼠外周血 TNF- $\alpha$  和 IL-10 表达的影响

2.4.1 SF 对小鼠外周血 TNF- $\alpha$  表达的影响 与正常对照组相比, Cy 模型组的 TNF- $\alpha$  的表达水平明显降低 ( $P < 0.05$ ), 而 SF 高、低剂量组的 TNF- $\alpha$  的表达水平相对于 Cy 模型组均显著增加 ( $P < 0.05$ ), 说明 SF 显著提高小鼠 TNF- $\alpha$  的表达水平, 且 SF 高剂量组效果更好。见表 4。

表 4 4 组小鼠 TNF- $\alpha$  的比较 ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别	浓度/ng · L
正常对照组	396.30 ± 11.255
Cy 模型组	286.80 ± 10.779*
SF 低剂量组	346.80 ± 7.146**
SF 高剂量组	370.30 ± 4.900**
F 值	275.12
P	<0.05

注: 与正常对照组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 Cy 模型组比较, \*\*  $P < 0.05$

2.4.2 SF 对小鼠外周血 IL-10 表达的影响 与正

常对照组相比, Cy 模型组小鼠外周血 IL-10 的表达水平明显升高( $P < 0.05$ ), 作为免疫抑制性细胞因子, IL-10 表达水平的升高说明造模成功。与 Cy 组相比, SF 低剂量组的 IL-10 的表达水平却明显降低( $P < 0.05$ ), 且与低剂量组相比, SF 高剂量组降低的更加明显( $P < 0.05$ ), 由此说明, SF 高剂量组、SF 低剂量组对 Cy 所致的免疫低下小鼠均具有很好的免疫保护作用, 且 SF 高剂量组优于 SF 低剂量组。见表 5。

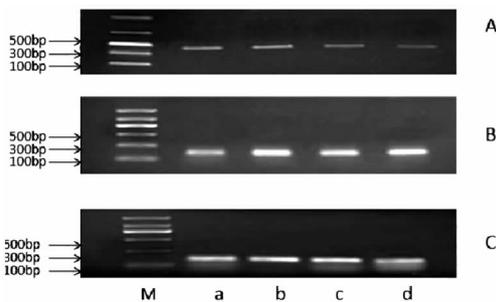
表 5 4 组小鼠 IL-10 表达的比较 ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别	浓度/ng · L
正常对照组	1170.00 ± 99.555
Cy 模型组	2350.00 ± 439.090*
SF 低剂量组	1773.00 ± 138.648**
SF 高剂量组	1265.00 ± 97.4398**
<i>F</i> 值	50.89
<i>P</i>	< 0.05

注: 与正常对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 Cy 模型组比较, \*\* $P < 0.05$

### 2.5 SF 对各组小鼠脾脏细胞 TNF- $\alpha$ 和 IL-10 mRNA 表达的影响

与正常对照组相比, Cy 模型组 IL-10 mRNA 表达显著增加, TNF- $\alpha$  mRNA 表达显著降低( $P < 0.05$ )。而 SF 高、低剂量组与 Cy 模型组 IL-10 mRNA, 表达显著降低 TNF- $\alpha$  mRNA 表达显著增加, ( $P < 0.05$ )。这与脾脏细胞 ELISA 检测结果一致。见图 1、表 6、表 7。



注: M. Marker; a. Cy 模型组; b. SF 高剂量组; c. SF 低剂量组 d. 正常对照组

A. IL-10mRNA; B. TNF- $\alpha$  mRNA; C. GADPH mRNA

图 1 RT-PCR 测定 TNF- $\alpha$  mRNA 和 IL-10 mRNA 的表达

表 6 4 组小鼠血清 IL-10 的比较 ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别	IL
正常对照组	0.46 ± 0.04
Cy 模型组	0.76 ± 0.04*
SF 低剂量组	0.53 ± 0.05**
SF 高剂量组	0.63 ± 0.04**
<i>F</i> 值	71.19
<i>P</i>	< 0.05

注: 与正常对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 Cy 模型组比较, \*\* $P < 0.05$

表 7 4 组小鼠血清 TNF- $\alpha$  的比较 ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$
正常对照组	1.42 ± 0.05
Cy 模型组	0.87 ± 0.06*
SF 低剂量组	1.00 ± 0.05**
SF 高剂量组	1.22 ± 0.03**
<i>F</i> 值	73.19
<i>P</i>	< 0.05

注: 与正常对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 Cy 模型组比较, \*\* $P < 0.05$

### 3 讨论

本实验利用 Cy 对 ICR 小鼠进行造模<sup>[6-9]</sup>, 以破坏小鼠的免疫功能, 然后在此基础上给予不同剂量的 SF, 以考察 SF 对于免疫低下小鼠的免疫调节作用。胸腺和脾脏是机体极为重要的免疫器官, 且当机体的免疫力升高时, 二者的质量也会增大, 而当免疫低下时, 则与之相反。因此, 本实验首先观察小鼠胸腺、脾脏指数的变化。本文结果显示, SF 高、低剂量组的胸腺(脾脏)指数均高于 Cy 模型组, 说明 SF 对 Cy 致免疫抑制小鼠的免疫器官具有很好的保护作用。其次测定血清溶血素水平实验以检测小鼠体液免疫水平的改变, 结果显示, SF 高、低剂量组均能显著提高小鼠血清抗体生成率, 增强机体的体液免疫应答水平。而对于 DTH 来讲, 其反应强度是机体的淋巴细胞参与的结果。当机体的免疫功能较高时, 可以增强 DTH 反应, 则左右耳之差(即肿胀度)随之也会变大。小鼠 DTH 检测发现, SF 高、低剂量组的肿胀度要高于 Cy 模型组, 且剂量越高肿胀度越大。SF 可明显增强免疫低下小鼠的 DTH 反应, 表明其可大大增强 Th1 细胞免疫功能。上述实验结果表明, 无论从体液免疫还是细胞免疫, SF 均显示出很好的免疫增强活性, 是一种非常好的免疫保护剂。

TNF- $\alpha$  是由体内单核巨噬细胞、肥大细胞合成

和分泌的一种细胞因子,具有广泛的生物学活性,在杀伤靶细胞、促进炎症反应及免疫调节等多方面发挥重要作用<sup>[10-11]</sup>。其在机体内的含量与机体的免疫功能状态呈正相关。本文结果显示 SF 高、低剂量组的小鼠 TNF- $\alpha$  外周血的表达及免疫器官 mRNA 的表达水平相对于 Cy 模型组明显升高,则说明 SF 提升机体整体的免疫功能,刺激活化的巨噬细胞释放 TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  的水平增加,提升机体免疫力。

IL-10 多由体内 Th2 细胞和巨噬细胞产生,对单核巨噬细胞、NK 细胞、Th2 细胞均有一定的抑制活性<sup>[12-13]</sup>。与 TNF- $\alpha$  相反,IL-10 是一种免疫抑制剂,它的表达水平与机体的免疫功能呈负相关,当机体的免疫功能增强时,IL-10 的表达水平将会降低,反之,当机体的免疫功能下降时,IL-10 的表达水平就会升高。本文结果显示,无论是外周血细胞因子的表达,还是脾细胞 mRNA 的表达,均显示 Cy 模型组的 IL-10 表达水平均高于 SF 高、低剂量组。由此,SF 可促使 IL-10 表达下降,提高了机体 Th2 细胞亚群分化和成熟,提高机体免疫力。外周血中 IL-10 和 TNF- $\alpha$  因子的分泌水平的测定,让我们进一步观察研究了 SF 对机体的免疫增强作用的具体调节机制。上述结果与我们前期的实验结果保持一致<sup>[14]</sup>,再次证明 SF 对机体具有良好的免疫保护作用。从而为 SF 在免疫保护和调节方面提供更多的更为全面的研究资料,进一步为 SF 在癌症的预防和治疗、提高机体免疫力等多方面提供有效的参考。

**参考文献:**

[1] 吴广辉,毕韬韬. 西兰花营养价值及深加工研究进展 [J]. 农产品加工(下半月),2015(11):61-63. DOI: 10.16693/j.cnki.1671-9646(X).2015.11.019.

[2] Appendino G, Bardelli A. Broccoli, PTEN deletion and prostate cancer: where is the link [J]. Mol Cancer, 2010,9:308. DOI:10.1186/1476-4598-9-308.

[3] 贺云冲,贾侃,王川,等. 西兰花提取物萝卜硫素抑制胃癌和胰腺癌的生长与侵袭[J]. 科技通报,2015,31(9):62-67,88. DOI: 10.3969/j.issn.1001-7119.2015.09.014.

[4] Talalay P, Fahey JW. Phytochemicals from cruciferous plants protect against cancer by modulating carcinogen metabolism[J]. J Nutr, 2001, 131(11 Suppl):3027-3033S.

[5] 姚丹燕,吴秋云,李倩,等. 萝卜硫素调控机制的研究进展[J]. 园艺学报,2014,41(5):1020-1026.

[6] Habibi E, Shokrzadeh M, Ahmadi A, et al. Genoprotective effects of Origanum vulgare ethanolic extract against cyclophosphamide-induced genotoxicity in mouse bone marrow cells[J]. Pharm Biol, 2015, 53(1):92-97. DOI: 10.3109/13880209.2014.910674.

[7] 王颖飞,龙飞,唐振,等. 化疗减毒汤对环磷酰胺所致小鼠骨髓抑制的保护作用[J]. 四川大学学报(医学版),2016,47(2):214-216,261.

[8] Nishikawa T, Miyahara E, Kurauchi K, et al. Mechanisms of Fatal Cardiotoxicity following High-Dose Cyclophosphamide Therapy and a Method for Its Prevention [J]. PloS One, 2015, 10(6):e0131394.

[9] Le XY, Luo P, Gu YP, et al. Interventional effects of squid ink polysaccharides on cyclophosphamide-associated testicular damage in mice [J]. Bratisl Lek Listy., 2015, 116(5):334-339. DOI:10.4149/blil\_2015\_063.

[10] 刘杨,陈利琴,王文斌,等. 乳腺癌患者血浆中 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  的表达 [J]. 贵阳医学院学报,2016,41(3):348-350,355.

[11] 高远,白宇娜,韩名宝,等. 姜黄素对肿瘤坏死因子- $\alpha$  刺激的 INS-1 细胞脂联素受体通路的影响 [J]. 营养学报,2016,38(2):181-185.

[12] 周琳,周光炎,路丽明. IL-10 的双向免疫调节作用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志,2012,28(10):1100-1102,1106.

[13] Li C, Zhang L, Chen Y, et al. Protective role of adenovirus vector-mediated interleukin-10 gene therapy on endogenous islet  $\beta$ -cells in recent-onset type 1 diabetes in NOD mice [J]. Exp Ther Med, 2016, 11(5):1625-1632. DOI:10.3892/etm.2016.3169.

[14] 高慧婕,李春霞,陈玉杰. 萝卜硫素对免疫抑制小鼠的免疫调节作用 [J]. 肿瘤防治研究,2015,42(6):564-567. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2015.06.007.

(收稿日期 2017-11-09)

(本文编辑:石俊强)