·论著·一次研究·

28SC 细胞骨化三醇活化前后对热原物质反应性对比研究



沈　薇，梁一博，谢　楠

甘肃省药品检验研究院（兰州 730070）

【摘要】目的 对比骨化三醇活化前后28SC人单核细胞对细菌内毒素（Endo）、酵母多糖（ZM）、脂磷壁酸（LTA）3种典型热原物质的应答差异，为体外单核细胞活化试验（MAT）热原检测方法的优化提供实验依据。**方法** 设置28SC细胞未活化组与0.05%骨化三醇活化组，分别采用梯度浓度的Endo、ZM、LTA进行刺激；采用ELISA法检测细胞上清白细胞介素-6（IL-6）分泌水平，计算各组方法最低检测限（LOD），比较2组细胞对热原的应答强度与浓度-效应依赖关系。**结果** 未活化28SC细胞组Endo、ZM、LTA四参数拟合相关系数r分别为0.994、0.350、0.960，LOD依次为0.809、0.142、5.90×10^{-3} μg/mL；骨化三醇活化后细胞组相关系数r分别为0.984、0.990、0.964，LOD依次为0.148、0.328、5.50×10^{-3} μg/mL。**结论** 在本实验条件下，骨化三醇活化可显著改善28SC细胞对酵母多糖的浓度-效应相关性，提升细胞受热原刺激后的免疫应答水平；开展MAT方法学建立时，应当预先明确热原的有效作用浓度窗口，规避高浓度带来的细胞毒性干扰。

【关键词】28SC细胞；骨化三醇；单核细胞活化试验；白细胞介素-6

【中图分类号】R917　　**【文献标识码】**A

Comparative study on the reactivity of 28SC cells to pyrogens before and after calcitriol activation

SHEN Wei, LIANG Yibo, XIE Nan

Gansu Institute of Drug Control, Lanzhou 730070, China

Corresponding author: XIE Nan, Email: 373634899@qq.com

【Abstract】Objective To compare the reactivity differences of human 28SC monocytes to three typical pyrogens including endotoxin (Endo), zymosan (ZM) and lipoteichoic acid (LTA) before and after calcitriol activation, and to provide experimental support for optimizing an *in-vitro* pyrogen detection method based on the monocyte activation test (MAT). **Methods** Non-activated 28SC cells and 28SC cells activated with 0.05% calcitriol were prepared. Cells from both groups were stimulated with serial concentrations of Endo, ZM, and LTA. The secretion of interleukin-6 (IL-6) in cell supernatants was quantified by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The limit of detection (LOD) of each group was calculated. The pyrogen-response intensity and concentration-effect relationship were compared between the two groups. **Results** For non-activated 28SC cells, the correlation coefficients (r) of four-parameter logistic regression fitting for Endo, ZM and LTA were 0.994, 0.350 and 0.960, with corresponding LOD values of 0.809, 0.142

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202605047

基金项目：甘肃省自然科学基金项目（23JRRA1367）

通信作者：谢楠，正高级工程师，Email：373634899@qq.com

and 5.90×10^{-3} μg/mL. After calcitriol activation, the *r* values were 0.984, 0.990 and 0.964, and the LOD values were 0.148, 0.328 and 5.50×10^{-3} μg/mL. **Conclusion** Under the experimental conditions, calcitriol activation significantly improves the concentration-effect correlation of 28SC cells responding to ZM and enhances cellular immune response upon pyrogen stimulation. Valid concentration windows of pyrogens should be defined in MAT methodological establishment to avoid cytotoxic interference from excessive concentrations.

【Keywords】 28SC cells; Calcitriol; Monocyte activation test; Interleukin-6

热原是能够诱发机体发热、炎症反应，严重时可造成休克的一类重要外源污染物，是注射剂、医疗器械安全性评价的核心控制指标。传统家兔热原试验存在动物伦理争议、种属差异、检测灵敏度不足等局限[1]，目前该方法已被欧盟全面淘汰，美国仅保留极少数特例，日本、韩国、澳大利亚、新西兰等国家也在持续限制其使用，家兔热原试验已经从通用放行检验手段转变为少数特殊产品的后备验证手段[2]。细菌内毒素（endotoxin，Endo）检查法（鲎试验）仅可检出革兰阴性菌来源内毒素，无法识别真菌、革兰阳性菌等来源的非内毒素类热原。单核细胞活化试验（monocyte activation test，MAT）依靠人源单核固有免疫细胞识别各类致热物质，通过检测白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子-α等细胞因子释放水平实现热原判定，既可以识别内毒素，也能够检出多种非内毒素热原，检测结果更贴合人体实际生理应答[3]，现已被《中国药典》[4]收载，属于体外替代技术重点发展方向。IL-6是MAT体系中优先选用的检测标志物，作为炎症信号通路上游效应分子，直接参与机体发热信号的传导过程；该细胞因子绝大部分能够释放至细胞培养上清，便于开展体外定量测定[5-6]。与其他免疫因子不同，IL-6可以完全分泌至细胞外液中，因此可对其进行完整的估计[7]。

MAT可供选择的细胞材料包含人新鲜全血、外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cell，PBMC）以及体外可连续传代的细胞系[8]。全血与PBMC来源于人体捐献，受个体差异、样本保存转运条件制约，批次波动大，还极易遭受外源热原干扰，不利于不同实验室之间结果比对与方法标准化推广[9]。因此，找到适合MAT的细胞系，既保障了实验材料的可持续性和稳定性，也增加了实验室间结果的可重复性[10]。这对推进该方法的推广有着积极意义。

HL-60细胞是现版《中国药典》[4]提及的单核细胞系，被广泛应用于MAT相关方法探索；但已有研究证实，该细胞对致热物质的敏感性会随细胞来源、传代代次升高出现衰减[11]。因此开发稳定性更好的备选细胞系，对MAT技术落地有现实价值。28SC属于人源单核细胞系，已有文献报道该细胞受到Endo刺激后可以剂量依赖性释放IL-6，具备MAT应用潜力[12]。当前已有研究初步探索28SC用于热原检测的可行性[13]。骨化三醇作为诱导单核细胞分化成熟的诱导剂，可提高单核细胞模式识别受体表达，进而增强对热原的反应性[14]。但骨化三醇分化诱导前后，28SC细胞对不同类别热原物质的应答特征尚未得到系统比对。本研究分别选取革兰阴性菌来源的Endo、真菌来源的酵母多糖（zymosan，ZM）、革兰阳性菌来源的脂磷壁酸（lipoteichoic acid，LTA）作为模式热原，对比诱导前后28SC细胞的细胞因子分泌水平、量效拟合效果以及检测限指标，为该细胞系后续MAT方法开发提供基础实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

Endo工作标准品（中国食品药品检定研究院，批号：150601-202494，规格：70 EU/支）；Iscove改良Dulbecco（IMDM）培养基（美国格兰德岛生物公司，批号：3090885）；胎牛血清（美国格兰德岛生物公司，批号：A3047143CP）；ZM（上海麦克林生化科技股份有限公司，批号：C15942825，纯度≥95%）；LTA（上海安谱实验科技股份有限公司，批号：240620）；骨化三醇（上海麦克林生化科技股份有限公司，批号：C14723979纯度≥97%）；细胞计数试剂盒-8（cell counting kit-8，CCK-8，大连美仑生物技术有限公司，批号：MA0218-May-27K）；人IL-6酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒（深圳欣博盛生物科技有限公司，批号：H250728-007a）；Spectra max PLUS384全

自动酶标仪［美谷分子仪器（上海）有限公司］。

1.2 细胞株

28SC细胞（美国模式培养物集存库ATCC，货号：CRL-9855）；HL-60细胞（武汉普诺赛生命科技有限公司，批号：250922000401）

1.3 细胞处理

未活化组：取对数生长期28SC细胞，培养基添加2%胎牛血清，调整密度至1.0×10^6个/mL，96孔培养板每孔接种150 μL。

骨化三醇活化组：取对数生长期的28SC细胞，加入终浓度0.05%骨化三醇，孵育48 h；调整密度至1.0×10^6个/mL（含2%胎牛血清），96孔板每孔接种150 μL。

HL-60组：取对数生长期HL-60细胞，调整密度至1.0×10^6个/mL（含1%胎牛血清），96孔板每孔接种200 μL。

1.4 CCK-8检测

取对数生长期的28SC细胞，以含10%胎牛血清培养基调整细胞密度1.0×10^6个/mL，分别使用梯度浓度Endo、ZM、LTA处理细胞，持续孵育48 h。各孔加入CCK-8显色工作液，置于细胞培养箱中孵育适当时间；酶标仪读取450 nm波长的吸光度（A_{450}）值，依据A值变化评价不同热原浓度对细胞存活与增殖的影响，以此筛选后续热原刺激实验的可用浓度范围。

1.5 热原刺激实验

根据CCK-8细胞活性检测结果选取适宜的热原作用浓度，向已完成接种的细胞孔中分别加入系列梯度热原溶液，每孔加样体积100 μL；将细胞置于培养孵箱刺激24 h后，收集细胞培养上清液，用于IL-6的ELISA检测。其中Endo设置浓度梯度为0.039、0.078、0.156、0.312、0.625、1.25、2.5、5、10 EU/mL；ZM设置浓度梯度为0.005、0.010、0.020、0.039、0.078、0.156、0.312、0.625、1.25、2.5、5、10 mg/mL；LTA设置浓度梯度为6.25×10^{-3}、12.5×10^{-3}、25×10^{-3}、50×10^{-3}、0.1、0.2、0.39、0.78、1.56、3.13、6.25、12.5、25、50 μg/mL。

1.6 指标检测与数据分析

采用ELISA法检测细胞上清液中IL-6含量，读取各样本对应的A值。基于Endo标准品检测结果，构建四参数拟合标准曲线，并以此计算方法的最低检测限（limit of detection，LOD）。

将标准曲线的最低浓度作为初始LOD，验证该浓度热原刺激单核细胞所诱导的内源性热原分泌量，判定其是否高于临界阈值，其中阈值定义为空白对照A值的均值与3倍阴性对照标准偏差之和。若标准曲线最低浓度对应的细胞应答水平低于设定阈值，则将该临界阈值代入四参数拟合标准曲线方程，对应求解得到的浓度值即为该检测体系的最终LOD。

2 结果

2.1 不同热原对28SC细胞活性的影响

CCK-8检测结果如表1所示。Endo在所测试的全部浓度范围内，28SC细胞的A值未出现明显

表1 3种热原孵育后28SC细胞CCK-8测定的A值（$\bar{x} \pm s$）

Table 1. A value of 28SC cells determined by CCK-8 assay after incubation with 3 kinds of pyrogens ($\bar{x} \pm s$)

Endo（EU/mL）	A值	ZM（mg/mL）	A值	LTA（μg/mL）	A值
0	3.236 ± 0.078	0	3.115 ± 0.068	0	3.243 ± 0.132
0.078	3.019 ± 0.085	0.005	3.275 ± 0.097	6.25×10^{-3}	3.366 ± 0.115
0.156	3.128 ± 0.071	0.010	3.222 ± 0.113	12.5×10^{-3}	3.211 ± 0.094
0.312	3.212 ± 0.092	0.020	3.218 ± 0.092	25×10^{-3}	3.231 ± 0.011
0.625	3.257 ± 0.116	0.039	3.135 ± 0.108	50×10^{-3}	3.354 ± 0.116
1.25	3.174 ± 0.088	0.078	3.273 ± 0.078	0.1	3.217 ± 0.073
2.5	3.329 ± 0.103	0.156	3.182 ± 0.121	0.2	3.205 ± 0.133
5	3.113 ± 0.084	0.312	3.255 ± 0.087	0.39	3.218 ± 0.141
10	3.138 ± 0.067	0.625	3.195 ± 0.106	0.78	3.187 ± 0.142
		1.25	2.863 ± 0.122	1.56	3.257 ± 0.093
		2.5	1.633 ± 0.128	3.13	3.336 ± 0.139
		5	0.456 ± 0.009	6.25	2.012 ± 0.132
		10	0.423 ± 0.003	12.5	1.082 ± 0.034
				25	0.401 ± 0.010
				50	0.419 ± 0.007

下降；ZM 浓度 ≥ 1.25 mg/mL 时细胞 *A* 值显著降低；LTA 高于 6.25 μg/mL 后 *A* 值大幅下降，提示高浓度 ZM 与 LTA 会产生细胞毒性效应。

2.2 28SC 细胞对热原的反应性

IL-6 检测 *A* 值经四参数拟合，得到各组相关系数 *r* 与 LOD，见表 2 和表 3。未诱导 28SC 细胞对 ZM 拟合的量效关系较差，*r* 值仅为 0.350；经过骨化三醇诱导分化后 *r* 值提升至 0.990，量效相关性得到明显改善。Endo 与 LTA 2 组的 *r* 值差异较小。骨化三醇诱导后，28SC 细胞检测 Endo 的 LOD 显著优于未诱导组；LTA 诱导前后 LOD 水平接近，且优于 HL-60 对照组；ZM 的 LOD 较 HL-60 对照组偏高。

不同梯度热原刺激后各组 IL-6 的 *A* 值检测结果见表 4~表 6。相同热原刺激条件下，骨化三醇诱导后的 28SC 细胞 *A* 值普遍高于 HL-60 对照组，提示该细胞可释放更高水平 IL-6；但当热原浓度超过一定阈值时，IL-6 分泌水平出现回落，表现出高浓度抑制效应。

表 2 3 种热原处理后各细胞组四参数拟合曲线的相关系数 *r*

Table 2. Correlation coefficients *r* of four-parameter logistic curves for each cell group after treatment with 3 types of pyrogens

热原名称	未活化组	骨化三醇活化组	HL-60 组
Endo	0.994	0.984	0.990
ZM	0.350	0.990	0.939
LTA	0.960	0.964	0.988

表 3 各细胞组 3 种热原的 LOD

Table 3. LOD of 3 pyrogens for each cell group

热原名称	未活化组	骨化三醇活化组	HL-60 组
Endo（EU/mL）	0.809	0.148	0.101
ZM（mg/ml）	0.142	0.328	0.087
LTA（μg/mL）	5.90×10^{-3}	5.50×10^{-3}	0.092

表 4 不同浓度 Endo 刺激各组 SC28 细胞分泌 IL-6 的 *A* 值（$\bar{x} \pm s$，$n = 4$）

Table 4. *A* values of IL-6 produced by 28SC cells in each group following stimulation with graded concentrations of Endo ($\bar{x} \pm s$, $n = 4$)

Endo 浓度（EU/mL）	未活化组	骨化三醇活化组	HL-60 组
0（空白 IMDM）	0.129 ± 0.046	0.133 ± 0.041	0.083 ± 0.004
0.078	0.152 ± 0.041	0.121 ± 0.059	0.094 ± 0.006
0.156	0.186 ± 0.067	0.333 ± 0.097	0.105 ± 0.005
0.312	0.195 ± 0.034	0.418 ± 0.072	0.136 ± 0.012
0.625	0.228 ± 0.022	0.480 ± 0.086	0.229 ± 0.022
1.25	0.490 ± 0.064	0.671 ± 0.020	0.260 ± 0.030
2.5	0.699 ± 0.075	1.054 ± 0.078	0.376 ± 0.025
5	1.635 ± 0.076	1.172 ± 0.061	0.409 ± 0.035
10	2.301 ± 0.212	1.366 ± 0.133	0.438 ± 0.058

表 5 不同浓度 ZM 刺激各组 SC28 细胞分泌 IL-6 的 *A* 值（$\bar{x} \pm s$，$n = 4$）

Table 5. *A* values of IL-6 produced by 28SC cells in each group following stimulation with graded concentrations of zymosan ($\bar{x} \pm s$, $n = 4$)

ZM 浓度（mg/mL）	未活化组	骨化三醇活化组	HL-60 组
0（空白 IMDM）	0.081 ± 0.009	0.087 ± 0.023	0.072 ± 0.008
0.005	0.088 ± 0.030	0.097 ± 0.050	0.080 ± 0.007
0.010	0.093 ± 0.004	0.083 ± 0.034	0.111 ± 0.012
0.020	0.104 ± 0.030	0.092 ± 0.029	0.124 ± 0.024
0.039	0.176 ± 0.025	0.124 ± 0.066	0.162 ± 0.020
0.078	0.164 ± 0.054	0.108 ± 0.046	0.194 ± 0.005
0.156	0.191 ± 0.028	0.111 ± 0.055	0.193 ± 0.005
0.312	0.273 ± 0.052	0.231 ± 0.024	0.199 ± 0.003
0.625	0.291 ± 0.037	0.271 ± 0.028	0.180 ± 0.010
1.25	0.153 ± 0.031	0.475 ± 0.047	0.225 ± 0.013
2.5	0.136 ± 0.026	0.666 ± 0.092	0.198 ± 0.029
5	0.103 ± 0.001	1.539 ± 0.178	0.178 ± 0.033
10	0.096 ± 0.011	2.016 ± 0.535	0.156 ± 0.046

表6 不同浓度LTA刺激各组SC28细胞分泌IL-6的*A*值（$\bar{x} \pm s$，$n = 4$）

Table 6. *A* values of IL-6 produced by 28SC cells in each group following stimulation with graded concentrations of LTA ($\bar{x} \pm s$, $n = 4$)

LTA浓度（μg/mL）	未活化组	骨化三醇活化组	HL-60组
0（空白IMDM）	0.071 ± 0.011	0.073 ± 0.009	0.082 ± 0.005
6.25×10^{-3}	0.075 ± 0.023	0.061 ± 0.013	0.072 ± 0.010
12.5×10^{-3}	0.244 ± 0.018	0.196 ± 0.024	0.091 ± 0.008
25×10^{-3}	0.427 ± 0.030	0.333 ± 0.019	0.102 ± 0.021
50×10^{-3}	0.592 ± 0.022	0.451 ± 0.038	0.089 ± 0.016
0.1	0.743 ± 0.055	0.537 ± 0.057	0.096 ± 0.024
0.2	0.912 ± 0.048	0.705 ± 0.074	0.128 ± 0.031
0.39	0.732 ± 0.070	0.691 ± 0.048	0.182 ± 0.026
0.78	0.777 ± 0.036	0.729 ± 0.027	0.223 ± 0.019
1.56	0.842 ± 0.048	0.793 ± 0.060	0.256 ± 0.031
3.13	0.693 ± 0.066	0.613 ± 0.050	0.249 ± 0.028
6.25	0.667 ± 0.043	0.352 ± 0.029	0.186 ± 0.003
12.5	0.724 ± 0.059	0.140 ± 0.034	0.207 ± 0.005
25	0.531 ± 0.015	0.081 ± 0.007	0.203 ± 0.002
50	0.419 ± 0.013	0.067 ± 0.003	0.115 ± 0.015

3 讨论

本研究结果表明，经骨化三醇分化诱导后，28SC细胞可对Endo、ZM及LTA 3类典型热原产生显著的固有免疫应答。在同等热原暴露条件下，28SC细胞的IL-6分泌水平显著优于HL-60细胞，表现出更高的免疫信号响应幅度。本研究同时发现，热原浓度与细胞因子分泌水平并非呈单一正向量效关系，当热原物质浓度超出适宜作用区间后，细胞因子分泌水平呈下降趋势。结合CCK-8细胞活性检测结果可推测，高浓度热原可诱发细胞损伤、凋亡，或导致细胞模式识别受体脱敏下调，进而抑制细胞因子的释放，打破热原刺激与细胞应答的正常量效依赖规律。该结果提示，在建立基于28SC细胞的MAT时，需通过预实验明确各类热原的有效应答浓度区间，规避高浓度热原的细胞毒性作用对检测结果造成的系统偏差。

MAT作为经典的体外热原替代检测技术，可实现无动物化热原筛查，完全契合实验动物替代、减少、优化的“3R”伦理原则，具备良好的应用价值与伦理优势[15]。目前国内外MAT相关研究多以HL-60细胞系为工具细胞，但该细胞存在明显的应用局限性：其有效传代区间较窄，实验通常需控制在20代以内使用；且市面细胞供货来源繁杂、代次溯源记录不完整，极易导致不同实验室检测结果重复性差等问题。已有文献证实，28SC细胞传代至45代仍可维持稳定的免疫应答表型[8]，相较于HL-60细胞具备更优异的传代稳定性与性状一致性，可作为MAT检测体系的新型备选工具细胞，具备良好的开发潜力。

此外，本研究证实骨化三醇诱导处理可有效优化28SC细胞对ZM的应答量效拟合效果，为28SC细胞应用于MAT方法体系的构建与优化提供了重要的实验依据。本研究仍存在一定局限性：实验仅采用单一固定浓度的骨化三醇及固定诱导时长开展分化处理，且仅验证了3类典型模式热原的细胞应答效应，尚未考察药品基质干扰、方法学耐用性及实际供试样品的检测效能。后续研究可进一步优化骨化三醇的作用浓度、诱导孵育时长等关键实验参数，完成完整的MAT方法学验证体系，系统评价28SC细胞在药品实际热原检测中的适用性与推广价值。

参考文献

1 Cirefice G, Schütte K, Spreitzer I, et al. The future of pyrogenicity testing: phasing out the rabbit pyrogen test. A meeting report[J]. Biologicals, 2023, 84: 101702. DOI: 10.1016/j.biologicals.2023.101702.

2 刘思华, 方昱, 洪启浩, 等. 单核细胞活化反应检查法在热原检测中的应用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(18): 1944-1951. [Liu SH, Fang Y, Hong QH, et al. Advances in the application of monocyte activation test assay in the detection of pyrogens[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2025, 34(18): 1944-1951.] DOI: 10.20251/j.cnki.1003-3734.2025.18.006.

3 Hoffmann S, Peterbauer A, Schindler S, et al. International validation of novel pyrogen tests based on human monocytoid cells[J]. J Immunol Methods, 2005, 298(1-2): 161-173. DOI: 10.1016/j.jim.2005.01.010.

4 中国药典2020年版. 四部[S]. 2020: 518.

5 Dinarello CA, Gatti S, Bartfai T. Fever: links with an ancient receptor[J]. Curr Biol, 1999, 9(4): R147-R150. DOI: 10.1016/s0960-9822(99)80085-2.

6 Solati S, Zhang T, Timman S. The monocyte activation test detects potentiated cytokine release resulting from the synergistic effect of endotoxin and non-endotoxin pyrogens[J]. Innate Immun, 2022, 28(3-4): 130-137. DOI: 10.1177/17534259221097948.

7 吴昊, 贺庆, 蔡彤, 等. 单核细胞活化检测法应用研究进展[J]. 中国药物警戒, 2026, 23(2): 213-218. [Wu H, He Q, Cai T, et al. Research progress in applications of MAT[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2026, 23(2): 213-218.] DOI: 10.19803/j.1672-8629.20250672.

8 秦媛媛, 吴彦霖, 刘倩, 等. 三类体外热原检测方法的研究进展[J]. 中国药事, 2012, 26(5): 507-512. [Qin YY, Wu YL, Liu Q. Research progress of three types of *in vitro* pyrogen test methods[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2012, 26(5): 507-512.] DOI: 10.16153/j.1002-7777.2012.05.031.

9 Jeon Y, Jeon S, Lim JY,et al. Monocyte activation test (MAT) as an ethical alternative to animal testing[J]. BMB Rep, 2025, 58(3): 105-115. DOI: 10.5483/BMBRep.2024-0089.

10 Solati S, Aarden L, Zeerleder S, et al. An improved monocyte activation test using cryopreserved pooled human mononuclear cells[J]. Innate Immun, 2015, 21(7): 677-684. DOI: 10.1177/1753425915583365.

11 杨泽岸, 陈晨, 张媛, 等. 冻干狂犬病疫苗热原检测在HL-60单核细胞激活实验中的方法转移和验证研究[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(10): 1586-1590. [Yang ZA, Chen C, Zhang Y, et al. The method transfer and validation of freeze-dried rabies vaccine pyrogen detection in HL-60 monocyte activation assay[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2022, 38(10): 1586-1590.] DOI: 10.12360/CPB202112116.

12 Yamamoto A, Sakai T, Ochiai M, et al. A cell line assay system for predicting the response of human blood to endotoxin[J]. Jpn J Infect Dis, 2003, 56(3): 93-100. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12944673/.

13 杨泽岸, 陈晨, 郭龙静, 等. 人源单核细胞系28SC体外热原检查体系的可行性研究[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(19): 3416-3420. [Yang ZA, Chen C, Guo LJ, et al. Feasibility study of an *in vitro* pyrogen detection system for human-derived monocyte cell line 28SC[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2025, 42(19): 3416-3420.] DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20240162.

14 Eisman JA. 1,25-dihydroxyvitamin D_3 regulation of cell replication and differentiation[J]. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 1992, Spec: 71-74. DOI: 10.3177/jnsv.38.special_71.

15 Jeon Y, Jeon S, Lim JY, et al. Monocyte activation test (MAT) as an ethical alternative to animal testing[J]. BMB Rep, 2025, 58(3): 105-115. DOI: 10.5483/BMBRep.2024-0089.

收稿日期：2026 年 05 月 13 日 修回日期：2026 年 09 月 01 日
本文编辑：周璐敏 冼静怡