

NALP3 炎性复合体及 p38 MAPK 信号通路在氧化应激中的作用及阿魏酸钠的干预机制*

汪 莲, 谢 敏[△], 况 菊

四川大学华西医院 呼吸与危重症医学科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨氧化应激时成纤维细胞(NIH-3T3)中 NALP3 炎性复合体、p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的变化及阿魏酸钠的干预机制。**方法** 将 NIH-3T3 细胞分为 6 组:对照组;H₂O₂ (200 μmol/L)刺激组;阿魏酸钠(400 μg/mL)组;H₂O₂ + N-乙酰半胱氨酸(H₂O₂ 200 μmol/L + NAC 5 mmol/L)组(抗氧化组);H₂O₂ + p38 MAPK 抑制剂(H₂O₂ 200 μmol/L + SB203580 5 μmol/L)组(p38 MAPK 阻断剂组);阿魏酸钠干预(H₂O₂ 200 μmol/L + 阿魏酸钠 400 μg/mL)组。培养 24 h 后,荧光定量 PCR 检测各组 NIH-3T3 细胞中 NALP3、Caspase-1 及 p38α mRNA 的表达;培养 48 h 后,Western blot 检测各组 NIH-3T3 细胞中 NALP3、p-p38 和 p38 蛋白的表达量(p-p38 为 p38 活化表示形式,p38 MAPK 信号通路的活化用 p-p38/p38 表示);培养 24 h 后,ELISA 检测各组细胞的上清液中白细胞介素(IL)-1β 的含量。**结果** 相比于对照组,H₂O₂ 的刺激可以上调 NIH-3T3 细胞中 NALP3、Caspase-1 及 p38α mRNA 的表达,NALP3 及 p-p38/p38 蛋白的表达量,以及 IL-1β 分泌均增加(*P* 均 < 0.05);抗氧化组、p38 MAPK 阻断剂组及阿魏酸钠干预组相较于 H₂O₂ 刺激组,NALP3、Caspase-1 及 p38α mRNA 的表达量以及 NALP3、p-p38/p38 蛋白的表达量均降低,IL-1β 的释放也减少(*P* 均 < 0.05);而抗氧化组、p38 MAPK 阻断剂组及阿魏酸钠干预组间上述指标的差异无统计学意义(*P* > 0.05)。**结论** 阿魏酸钠可能通过抑制 p38 MAPK 通路的活化降低 NALP3 炎性复合体、Caspase-1 和 IL-1β 的表达,从而下调炎症级联反应。

【关键词】 H₂O₂ NALP3 炎性复合体 p38 MAPK 阿魏酸钠 IL-1β

Sodium Ferulate Attenuates Oxidative Stress Induced Inflammation via Suppressing NALP3 Inflammasome and p38 MAPK Signal Pathway WANG Lian, XIE Min[△], KUANG Ju. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: Xieminhuaxi@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes of NACHT-PYD-containing protein 3 (NALP3) inflammasome and p38 mitogen-activated protein kinase (MARK), and the interventional mechanism of sodium ferulate (SF) in mouse embryonic fibroblasts (NIH-3T3 cells) under oxidative stress. **Methods** NIH-3T3 cells cultured *in vitro* were divided into 6 groups, including control group, H₂O₂ stress group (H₂O₂ 200 μmol/L), SF group (SF 400 μg/mL), antioxidant group (H₂O₂ 200 μmol/L + NAC 5 mmol/L), p38 MAPK blockers group (H₂O₂ 200 μmol/L + SB203580 5 μmol/L), H₂O₂ + SF group (H₂O₂ 200 μmol/L + SF 400 μg/mL). The mRNA expression levels of NALP3, Caspase-1 and p38α were evaluated by fluorescent quantitative real-time PCR (qRT-PCR) at 24 h after cell culture; Western blot was performed to detect the expressions of NALP3, p-p38 to p38 protein (the activation of p38 MAPK signaling pathway expressed by the ratio of p-p38 to p38) at 48 h after cell culture; The levels of interleukin-1beta (IL-1β) in different groups were detected by ELISA at 2 h after cell culture. **Results** Compared with control group, H₂O₂ could not only increase the expression levels of NALP3, Caspase-1, p38α mRNAs and NALP3, p-p38/p38 proteins but also the secretion of IL-1β in NIH-3T3 cells when compared with the control group (*P* < 0.05); Antioxidant NAC, p38 MAPK blockers and H₂O₂ + SF group could partly resisted the effects of H₂O₂ on NIH-3T3 cells, that decreased the level of mRNA expressions of NALP3, Caspase-1, p38α and protein expressions of NALP3 and p-p38/p38, and reduced the secretion of IL-1β when compared to the H₂O₂ stress group (*P* < 0.05); However, H₂O₂ + NAC group, SB203580 group and H₂O₂ + SF group showed no statistical difference of those indicators (*P* > 0.05). **Conclusion** The mechanism of sodium ferulate attenuated oxidative stress induced inflammation may be through blunting p38 MAPK signal pathway, the expression of NALP3 inflammasome, Caspase-1 and the secretion of IL-1β are reduced.

【Key words】 H₂O₂ NACHT-PYD-containing protein 3 inflammasome p38 mitogen-activated protein kinase Sodium ferulate Interleukin-1beta

* 四川省科技厅科技支撑计划项目(No. 2013SZ0001)资助

△ 通信作者, E-mail: Xieminhuaxi@163.com

NALP3 作为目前研究较为清楚的炎性复合体之一,近年来相关研究发现其可参与炎症性疾病、免疫性疾病及应激性疾病等多种疾病的发生与发展过程中。NALP3 炎性复合体活化后可激活 Caspase-1、促进促炎因子白细胞介素(IL)-1 β 的分泌,而 IL-1 β 又可以进一步诱导自身及 IL-6、IL-18、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等多种促炎及趋化因子的表达从而导致级联炎症反应^[1-3]。p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是 MAPK 的一个亚类,是存在于大多数细胞内的一类重要信号转导酶。目前已知一些促炎因子(IL-1、TNF- α 等)及应激刺激(H₂O₂、缺血/再灌注损伤、紫外照射等)可激活 p38 MAPK 信号转导通路,其活化可级联放大相关刺激信号传导至胞核内,调控基因的转录及表达,从而影响细胞的增殖、分化、凋亡等生物过程,并可参与到炎症反应、癌症等疾病过程中^[4]。阿魏酸钠(也称川芎素)的化学名称是 3-甲氧基-4-羟基桂皮酸钠盐二水合物,是阿魏酸的钠盐,因其具有抗炎、清除自由基及抗凝等作用,相关研究提示其可参与到抗氧化及抗炎的生理过程中^[5]。本课题组前期研究发现在氧化应激反应中阿魏酸钠可能通过抑制核因子(NF)- κ B 及细胞外信号调节激酶(ERK)通路的活化,减少 NALP3、Caspase-1 及 IL-1 β 的表达,从而发挥抗炎作用^[6-7]。鉴于此,本文继续探究 NALP3 炎性复合体在氧化应激模型中与 p38 MAPK 信号转导通路的关系及阿魏酸钠在其中可能的干预机制。

1 材料与方法

1.1 材料

小鼠胚胎成纤维细胞 NIH-3T3(四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室干细胞研究室),羊抗人 NALP3 (Abcam),兔抗人磷酸化 p38 (p-p38)、p38 抗体(CST);兔抗人 β -actin 抗体(Abcam);10% 胎牛血清(杭州四季青);DMEM/高糖培养基(Hyclone);IL-1 β ELISA 试剂盒(eBioScience);p38 MAPK 抑制剂 SB203580(碧云天);阿魏酸钠(大连美仑生物公司);N-乙酰半胱氨酸(NAC, Sigma);BCA 蛋白浓度测定试剂盒(碧云天);发光显迹液(美国 Milipore);逆转录试剂盒及荧光定量试剂盒(TOYOBO);Trizol Reagent(Invitrogen);引物合成(成都擎科梓熙公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞的培养 NIH-3T3 细胞复苏后于

37℃、体积分数 5%CO₂ 的培养箱中用含 10% 胎牛血清的 DMEM/高糖培养基培养,待细胞融合 80% 左右开始进行传代,传代 4 次后用于实验。

1.2.2 探索 SB203580 刺激的最适浓度 用 6 孔板培养细胞,每个实验组分别设置 3 个复孔,实验分为对照组(0 μ mol/L)及不同浓度(1、5、10 μ mol/L)SB203580 组,按分组用不同浓度的 SB203580 预处理 NIH-3T3 细胞 30 min,而后均换用含 200 μ mol/L H₂O₂ 的 DMEM/高糖培养基培养。培养 24 h 后收集各组细胞提取 RNA,经逆转录后用实时荧光定量 PCR 检测各组 p38 α mRNA 的表达量(方法见 1.2.4)。

1.2.3 实验分组 实验分为 6 组。对照组:NIH-3T3 细胞单纯用 DMEM/高糖培养基培养;H₂O₂ 刺激组:培养基中加入 200 μ mol/L H₂O₂^[7] 培养;阿魏酸钠组:含单纯阿魏酸钠 400 μ g/mL 的培养基培养细胞;H₂O₂ + NAC 组(抗氧化组):5 mmol/L NAC 预处理 30 min 后加入 200 μ mol/L H₂O₂ 培养;H₂O₂ + p38 MAPK 抑制剂组(p38 MAPK 阻断剂组):5 μ mol/L SB203580 预处理 30 min 后加入 200 μ mol/L H₂O₂ 培养;阿魏酸钠干预组:400 μ g/mL 阿魏酸钠^[4] 预处理 30 min 后加入 200 μ mol/L H₂O₂ 培养。用 6 孔板培养细胞,每个实验组均设置 3 个复孔,各组细胞培养 24 h 后分别收取细胞总 RNA,经逆转录后保存于 -80℃ 以便测定各组 mRNA 表达;培养 48 h 后分别收取各组细胞总蛋白,存储于 -80℃ 以测定各组蛋白表达量。

1.2.4 NALP3、Caspase-1 及 p38 α mRNA 表达的检测 培养 24 h 后收集各组细胞,用 Trizol 法提取细胞总 RNA,按照逆转录试剂盒说明进行操作得到 cDNA,然后用 BIO-IQ5 Real-time PCR 仪进行基因片段扩增。引物设计:首先在 GenBank 里查找 NALP3、Caspase-1 及 p38 α mRNA 的 cDNA 序列,然后用 Primer5.0 软件设计引物,引物片段跨内含子。NALP3 上游引物 5'-TGTCCTCGGTACTCAGCACTAA-3',下游引物 5'-GGTCAGAGTGTTGGAAGATCC-3';Caspase-1 上游引物 5'-AATACAACCACTCGTACACGTC-3',下游引物 5'-AGCTCCAACCTCGGAGAAA-3';p38 α 上游引物 5'-CCCCAGAGATCATGCTGAAT-3',下游引物 5'-ACAACGTTCTTCCGGTCAAC-3'; β -actin 上游引物 5'-GTGACGTTGACATCCGTAAAGA-3',下游引物 5'-GCCGGACTCATCGTACTCC-3'。实时荧光定量 PCR 时每个实验样本设置

3个重复孔,按试剂盒说明进行操作,并设置反应条件为:预变性 95 ℃ 1 min,95 ℃变性 15 s,60 ℃延伸 60 s,共循环 40 次。以 β -actin 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算目的基因的相对表达量。

1.2.5 NALP3 及 p-p38、p38 蛋白表达的检测 培养 48 h 后收集各组细胞,提取总蛋白,取少量蛋白用 BCA 法测定所得总蛋白浓度,并将剩余蛋白液变性,变性后蛋白加上样缓冲液以 120 g/L SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳,完毕后用半干法电转移至 PVDF 膜(NALP3 蛋白用湿转法),用含 5%牛血清白蛋白(BSA)的 TBST 缓冲液封闭,一抗(NALP3 为 1:500;p-p38、p38 及 β -actin 均 1:1 000)4 ℃孵育过夜之后二抗(1:5 000)室温孵育 2 h,洗膜 30 min 后增强化学发光显影。使用 Image Lab 5.1 软件对 Western blot 条带进行灰度分析,NALP3 灰度值/ β -actin 灰度值、p-p38 灰度值/p38 灰度值的比值代表目的蛋白的相对表达量(p-p38 为 p38 的活化形式,p38 MAPK 信号通路的活化用 p-p38/p38 表示)。

1.2.6 酶联免疫吸附(ELISA)实验测定细胞上清中 IL-1 β 的表达 实验分组方法同 1.2.3,用 6 孔板培养细胞,每组设置 5 个复孔,培养 2 h 后分别收集各组细胞上清液,以 3 000 r/min 离心 10 min 后再次收集上清液分装于 EP 管。按照 ELISA 试剂盒步骤说明测定各组上清液中 IL-1 β 蛋白含量。

1.2.7 统计学方法 数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 LSD 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度 p38 MAPK 抑制剂 SB203580 对 p38 α mRNA 表达的影响

由图 1 可见,SB203580 浓度为 1 μ mol/L 时,NIH-3T3 细胞中 p38 α mRNA 的表达量与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),当 SB203580 浓度达到 5 μ mol/L 及以上时,p38 α mRNA 的表达量降低($P < 0.05$),且趋于稳定,因此我们选择 5 μ mol/L SB203580 作为后续的实验浓度。

2.2 各组细胞 NALP3、Caspase-1 及 p38 α mRNA 的表达

由图 2 可见,与对照组比较,H₂O₂ 的氧化刺激作用使 NIH-3T3 细胞 NALP3、Caspase-1 及 p38 α mRNA 表达量增高($P < 0.05$),但单纯阿魏酸钠对 mRNA 的表达无明显影响;而与 H₂O₂ 刺激组比

较,p38 MAPK 阻断剂组、抗氧化组及阿魏酸钠干预组中 NALP3、Caspase-1 及 p38 α mRNA 表达均下降($P < 0.05$),且这 3 组间 mRNA 表达量的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

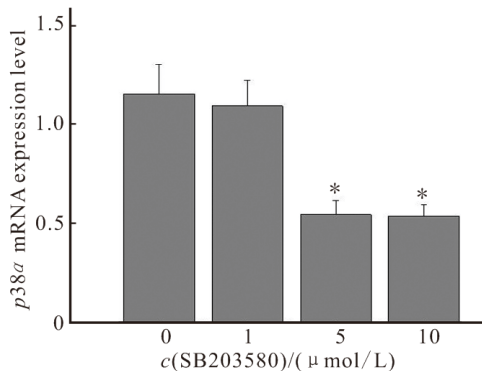


图1 不同浓度 SB203580 对 NIH-3T3 细胞表达 p38 α mRNA 的影响
Fig 1 Expression of p38 α mRNA under different concentrations of SB203580

* $P < 0.05$, vs. 0 μ mol/L SB203580 (control group)

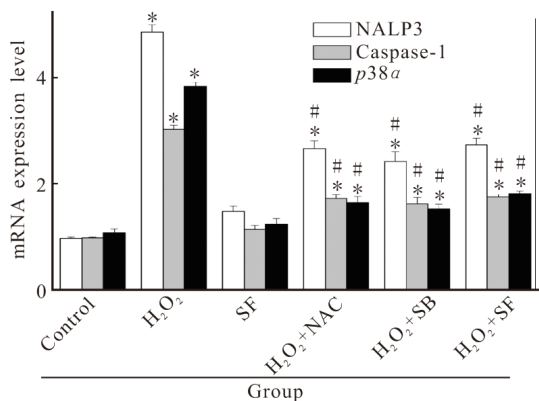


图2 各组 NIH-3T3 细胞 NALP3、Caspase-1 及 p38 α mRNA 的表达量
Fig 2 Expressions of NALP3, Caspase-1 and p38 α mRNAs in different groups

* $P < 0.05$, vs. control group; # $P < 0.05$, vs. H₂O₂ group. SF: Sodium ferulate; NAC: N-Acetyl-L-cysteine; SB: SB203580

2.3 各组细胞 NALP3、p-p38/p38 蛋白的表达

由图 3 可见,与对照组比较,H₂O₂ 的加入使 NIH-3T3 细胞中 NALP3、p-p38/p38 蛋白表达量增加($P < 0.05$),但 NALP3、p-p38/p38 蛋白表达不会受单纯阿魏酸钠的影响;而与 H₂O₂ 刺激组比较,p38 MAPK 阻断剂组、抗氧化组及阿魏酸钠干预组均可使 NALP3、p-p38/p38 蛋白的表达降低($P < 0.05$),且后 3 组间比较蛋白表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 各组细胞上清液中 IL-1 β 蛋白的表达

由图 4 可见,与对照组比较,H₂O₂ 刺激组

NIH-3T3 细胞上清液中 IL-1 β 分泌增多 ($P < 0.05$),但单纯阿魏酸钠的作用对 IL-1 β 分泌无明显影响;而与 H₂O₂ 刺激组比较,p38 MAPK 阻断剂

组、抗氧化组及阿魏酸钠干预组均可使 IL-1 β 分泌减少($P < 0.05$),且后 3 组间比较 IL-1 β 分泌量差异无统计学意义($P > 0.05$)。

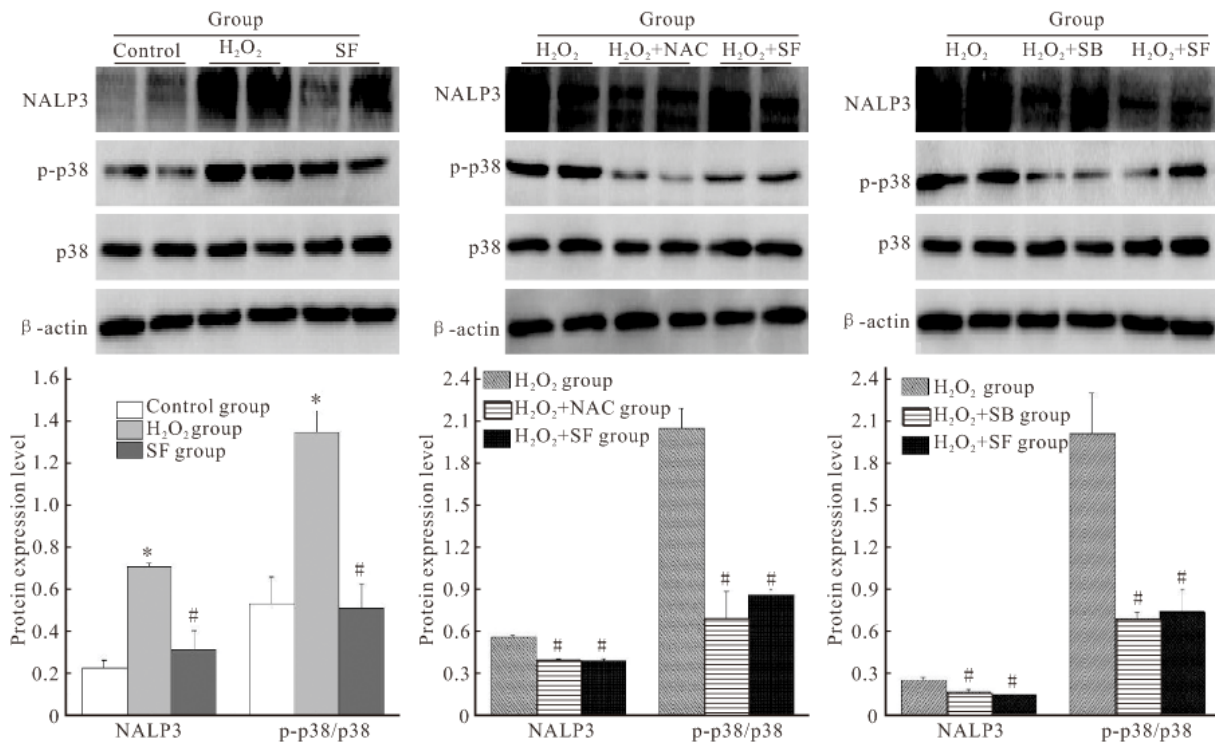


图 3 各组细胞 NALP3、p-p38/p38 蛋白的表达

Fig 3 Expressions of NALP3 and p-p38/p38 proteins in different groups

* $P < 0.05$, vs. control group; # $P < 0.05$, vs. H₂O₂ group. SF, NAC and SB denote the same as those in fig 2

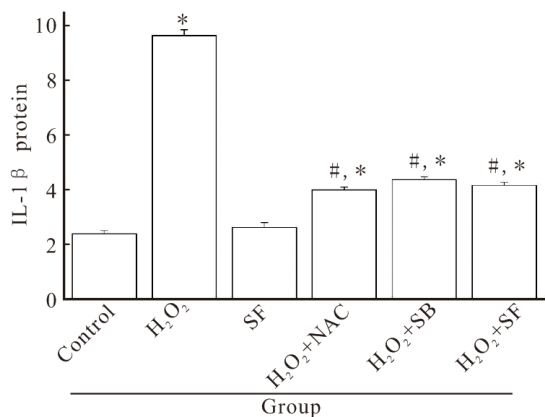


图 4 各组细胞中 IL-1 β 蛋白的表达

Fig 4 Expression of IL-1 β protein in different groups

* $P < 0.05$, vs. control group; # $P < 0.05$, vs. H₂O₂ group.

SF, NAC and SB denote the same as those in fig 2

3 讨论

2002 年 MARTINON 等^[8]发现一类存在于细胞内可参与炎症反应的相对分子质量约为 700×10^3 的多蛋白复合体,后经与 SCHRODER 等^[9]共

同研究发现其主要由 NALP3、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)及 Caspase-1 构成,其即为 NALP3 炎性复合体。其中 NALP3 作为 NALP3 炎性复合体中的核心蛋白成分,属于核苷酸结合寡聚化结构域受体(NLRs)家族成员之一,也是一种细胞内信号识别受体,可特异性识别相关配体。NALP3 不仅可以识别病原相关分子模式(PAMP),还可以识别损伤相关分子模式(DAMP)^[2,9-10]。NALP3 炎性复合体在识别相应配体后可激活作为促炎反应蛋白的 Caspase-1,进而启动一系列细胞程序导致炎症反应,间接对促炎因子 IL-1 β 前体进行加工处理使其形成成熟型 IL-1 β ^[2,8]。IL-1 β 作为炎症介质可诱导多种促炎因子的表达进而促进炎症级联反应。NALP3 炎性复合体确切的活化机制仍不明确,而目前相关研究认为钾流出、活性氧(ROS)的产生及组织蛋白酶 B 的释放等参与了炎性复合体的活化^[3,11]。虽然确切机制仍不清楚,但 ROS 确实可以激活 NALP3 炎性复合体^[11-12]。ROS 是细胞线粒体内氧化还原电子传递链的产物,包括: H₂O₂、

O₂⁻、超氧化物、羟自由基等,由于其分子外层只含有一个电子,故生物性质相当活跃。本研究也证实:未受到 H₂O₂ 刺激的成纤维细胞 NIH-3T3 表达 NALP3 很少,IL-1 β 分泌的量也很少,而在经 H₂O₂ 刺激的成纤维细胞中可见转录水平的 NALP3 及 Caspase-1 均上升,IL-1 β 分泌的量也增加。这些都进一步提示氧化应激可以促使 NALP3 炎性复合体及 Caspase-1 的活化,由此可导致促炎因子 IL-1 β 的合成及释放而诱导炎症级联反应。

p38 于 1993 年由 BREWSTER 等^[13] 研究发现,它是由 360 个氨基酸组成的相对分子质量约 38×10^3 的蛋白质。p38 MAPK 是 MAPKs 家族的一个亚家族〔其它包括 ERK、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)〕。而 p38 α 是 p38 中第一个被发现的异构体,也是吡啶咪唑类药物作用的靶点。吡啶咪唑类药物作为一种细胞可透性分子,也是第一个被发现的 p38 MAPK 信号通路的抑制剂,它通过竞争性结合 p38 MAPK 上的 ATP 结合位点而发挥抑制作用^[14]。对受到脂多糖(LPS)刺激的细胞使用吡啶咪唑类药物发现其可抑制细胞 IL-1 β 、TNF 等炎症因子的产生^[15]。p38 MAPK 信号转导通路可以针对炎症因子(IL-1、TNF- α 等)、应激刺激(H₂O₂、缺血/再灌注损伤、紫外照射等)及 LPS 等细胞外刺激而促发胞内级联反应从而诱导细胞进行相应的生物学响应^[4,15]。NALP3 炎性复合体与 p38 MAPK 信号通路之间的关系错综复杂,一方面作为识别危险信号的受体 NALP3 在受到刺激信号后可以引起 p38 MAPK 的磷酸化而激活通路^[16],且研究发现与 NALP3 有着相同结构的核苷酸结合寡聚化结构域 2(NOD2),可通过识别细菌细胞壁上的胞壁酰二肽,从而介导 p38 MAPK 信号通路的激活^[17];另一方面,p38 MAPK 信号通路的活化可以进一步活化 NALP3 炎性复合体,经相关研究证实,ROS 不仅可以磷酸化 p38 MAPK,还可以进一步激活 NALP3 炎性复合体,进而促进 Caspase-1 的活化及 IL-1 β 、IL-18、IL-33 等促炎因子的分泌^[18]。本研究同样也发现:氧化应激状态下成纤维细胞中 p-p38/p38 蛋白表达量升高,同时 NALP3 及 IL-1 β 亦增加,p38 MAPK 特异性抑制剂 SB203580 可以部分抑制 NALP3 炎性复合体的活化及下游 IL-1 β 的分泌。因此,我们推断:p38 MAPK 信号通路参与了 NALP3 炎性复合体的活化。

NAC 是一种典型的易透过细胞膜的抗氧化剂,可作为谷胱甘肽(GSH)的前体促进细胞内 GSH 的

合成,进而起到维持细胞内环境的氧化还原电势稳定的作用。在氧化应激状态下,抗氧化剂 NAC 可通过抑制 p38 MAPK 信号转导通路进而影响细胞的功能^[19]。本研究也证实:NAC 可以下调由 H₂O₂ 氧化应激作用引起的 NALP3 高表达,并减少 IL-1 β 的分泌;而与 H₂O₂ 刺激组比较,NAC 的干预可以使 p-p38/p38 蛋白表达量降低,且与 p38 MAPK 阻断剂组及阿魏酸钠干预组相当,也提示了 NAC 在氧化应激模型中抗氧化作用机制可能为通过抑制 p38 MAPK 信号通路下调 NALP3 炎性复合体,从而降低 Caspase-1 活性,进而减少促炎因子 IL-1 β 的释放,最终减轻炎症反应。本研究也进一步证实:在氧化应激模型中,阿魏酸钠的干预可抑制 p38 MAPK 信号通路的活化,其抑制作用可能是直接抑制 NALP3 炎性复合体,也可能是通过抑制 p38 MAPK 通路从而进一步抑制 NALP3 炎性复合体及下游炎症级联反应。

综上,NALP3 炎性复合体可以激活 p38 MAPK 通路,而 p38 MAPK 也在 NALP3 炎性复合体活化的上游通路中起重要作用。氧化应激所致的氧化/抗氧化失衡引起的炎症反应被认为是肺纤维化的一个重要发病机制。本研究证实阿魏酸钠可以通过抑制 p38 MAPK 信号通路的活化进一步发挥其抗氧化应激作用,这也进一步为阿魏酸钠用于肺纤维化的防治提供了理论依据。但氧化应激所致的 NALP3 炎性复合体的激活的确切机制、p38 MAPK 通路对信号的转导及其与其它信号通路相互作用的信号网络还需要进一步的研究来完善,以期对肺纤维化治疗的研究方向提供更多的选择。

参 考 文 献

- [1] SHAO BZ, XU ZQ, HAN BZ, *et al.* NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 262 [2017-03-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4633676/>. doi: 10.3389/fphar.2015.00262.
- [2] LEE S, SUH GY, RYTER SW, *et al.* Regulation and function of the nucleotide binding domain leucine-rich repeat-containing receptor, pyrin domain-containing-3 inflammasome in lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 54(2): 151-160.
- [3] PÉTRILLI V, PAPIN S, DOSTERT C, *et al.* Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration. *Cell Death Differ*, 2007, 14(9): 1583-1589.
- [4] BACHSTETTER AD, VAN ELDIK LJ. The p38 MAP kinase family as regulators of proinflammatory cytokine

- production in degenerative diseases of the CNS. *Aging Dis*, 2010, 1(3): 199-211.
- [5] WANG W, PEI X, XU M, *et al*. The protective effect of sodium ferulate and oxymatrine combination on paraquat-induced lung injury. *Iran J Pharm Res*, 2015, 14(2): 573-583.
- [6] 何高艳, 谢敏, 高艳, 等. NALP3 及 NF- κ B 信号通路在氧化应激反应中的作用及阿魏酸钠的干预效应. *四川大学学报(医学版)*, 2015, 46(3): 367-371.
- [7] 魏小林, 谢敏, 何高燕. NALP3 炎性复合体及 ERK 信号通路在氧化应激中的作用及阿魏酸钠的干预机制. *四川大学学报(医学版)*, 2016, 47(5): 655-659.
- [8] MARTINON F, BURNS K, TSCHOPP J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1 β . *Mol Cell*, 2002, 10(2): 417-426.
- [9] SCHRODER K, TSCHOPP J. The inflammasomes. *Cell*, 2010, 140(6): 821-832.
- [10] LAMKANFI M, DIXIT VM. Inflammasomes and their roles in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2012, 28: 137-161[2017-03-06]. http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-cellbio-101011-155745? url_ver=Z39.88-2003&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=cellbio. doi: 10.1146/annurev-cellbio-101011-155745.
- [11] ELLIOTT EI, SUTTERWALA FS. Initiation and perpetuation of NLRP3 inflammasome activation and assembly. *Immunol Rev*, 2015, 265(1): 35-52.
- [12] MARTINON F. Signaling by ROS drives inflammasome activation. *Eur J Immunol*, 2010, 40(3): 616-619.
- [13] BREWSTER JL, DE VALIOR T, DWYER DC, *et al*. An osmosensing signal transduction pathway in yeast. *Science*, 1993, 259(5012): 1760-1763.
- [14] JITTEETAT T, SHIN YS, HWANG HS, *et al*. Tolfenamic acid inhibits the proliferation, migration, and invasion of nasopharyngeal carcinoma: involvement of p38-mediated down-regulation of slug. *Yonsei Med J*, 2016, 57(3): 588-598.
- [15] TALWAR H, BAUERFELD C, BOUHAMDAN M, *et al*. MKP-1 negatively regulates LPS-mediated IL-1 β production through p38 activation and HIF-1 α expression. *Cell Signal*, 2017, 34: 1-10 [2017-03-15]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089865681730058X>. doi: 10.1016/j.cellsig.2017.02.018.
- [16] CAO W, ZOU Y, SU S, *et al*. Chlamydial plasmid-encoded protein pORF5 induces production of IL-1 β and IL-18 via NALP3 inflammasome activation and p38 MAPK pathway. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11): 20368-20379.
- [17] TAO M, SCACHERI PC, MARINIS JM, *et al*. ITCH K63-ubiquitinates the NOD2 binding protein, RIP2, to influence inflammatory signaling pathways. *Curr Biol*, 2009, 19(15): 1255-1263.
- [18] CORSINI E, GALBIATI V, NIKITOVIC D, *et al*. Role of oxidative stress in chemical allergens induced skin cells activation. *Food Chem Toxicol*, 2013, 61: 74-81 [2017-04-03]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691513001476? via%3Dihub>. doi: 10.1016/j.fct.2013.02.038.
- [19] USATYUK PV, VEPA S, WATKINS T, *et al*. Redox regulation of reactive oxygen species-induced p38 MAP kinase activation and barrier dysfunction in lung microvascular endothelial cells. *Antioxid Redox Signal*, 2003, 5(6): 723-730.

(2017-09-10 收稿, 2017-12-20 修回)

编辑 余琳

本刊征稿启事

《四川大学学报(医学版)》(原《华西医科大学学报》)是中文核心期刊,曾荣获全国优秀科技期刊一等奖,首届国家期刊奖提名奖,第二、三届全国期刊奖百种重点期刊,四川省十佳科技期刊称号和第一、二、三、四、五届中国高校精品科技期刊奖,2016 年度中国高校百佳科技期刊,2016 中国国际影响力优秀学术期刊。本刊被美国《医学索引》(INDEX MEDICUS, IM/MEDLINE),《生物学文摘》(BIOLOGICAL ABSTRACTS, BA),《化学文摘》(CHEMICAL ABSTRACTS, CA),荷兰《医学文摘》(EXCERPTA MEDICA, EM),中国科技论文与引文数据库(CSTPCD),中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc),中文生物医学期刊文献数据库(CMCC),中国学术期刊网全文数据库(CNKI),中国学术期刊(光盘版),万方数据-数字化期刊群等数据库收录。

为了更好地开展国内外学术交流,促进医药卫生事业的发展,凡符合编辑部稿件要求(见每卷末期稿约),均可向本刊投稿。凡属于国家自然科学基金及其他省部级以上科研基金资助的来稿,编辑部将适当地给予优先。

本刊在线投稿网址: <http://scdx.cnjournals.com>

地址:四川省成都市人民南路三段 17 号四川大学学报(医学版)编辑部

邮政编码: 610041

电话/传真: (028) 85501320

E-mail: scuxbyxb@scu.edu.cn

四川大学学报(医学版)编辑部