

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*

魏小林, 谢敏[△], 何高燕

四川大学华西医院 呼吸内科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨氧化应激时人肺上皮细胞(A549)中 NALP3 炎性复合体、细胞外调节蛋白激酶(ERK)的表达变化,阿魏酸钠(SF)的干预作用及其可能的机制。**方法** 培养 A549 细胞,分为空白对照组, H₂O₂ 刺激组,阿魏酸钠组, caspase-1 抑制剂(Z-VAD)组, ERK 阻断剂(PD98059)组, 阿魏酸钠+H₂O₂ 组。其中 H₂O₂ 刺激组用 H₂O₂ 200 μmol/L 培养细胞 2 h,阿魏酸钠组用阿魏酸钠 400 μg/mL 处理细胞 30 min, Z-VAD 组、PD98059 组、阿魏酸钠+H₂O₂ 组分别用 Z-VAD 20 μmol/L、PD98059 50 μmol/L、阿魏酸钠 400 μg/mL 预处理 A549 细胞 30 min 后加入 H₂O₂ 200 μmol/L 培养 2 h,采用实时荧光定量 PCR 检测各组 A549 中 caspase-1、NALP3 mRNA 的表达, Western blot 检测 caspase-1、NALP3、磷酸化 ERK(p-ERK)、ERK 蛋白含量; ELISA 法检测各组 A549 上清液中白细胞介素-1β(IL-1β)含量。**结果** 与空白对照组比较, H₂O₂ 可使 A549 细胞 caspase-1、NALP3 mRNA 及 caspase-1、NALP3、p-ERK/ERK 蛋白水平表达增强, IL-1β 分泌增加(P 均 <0.05), 而阿魏酸钠组与空白对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。与 H₂O₂ 刺激组比较, Z-VAD 组、PD98059 组和阿魏酸钠+H₂O₂ 组 caspase-1、NALP3 mRNA 及蛋白表达降低, p-ERK/ERK 蛋白表达降低, IL-1β 分泌下降(P 均 <0.05), Z-VAD 组或 PD98059 组与阿魏酸钠+H₂O₂ 组间上述作用差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 阿魏酸钠可能通过抑制 ERK 活化,减少 caspase-1、NALP3 及 IL-1β 的表达,从而减轻氧化应激导致的炎症级联反应。

【关键词】 H₂O₂ 人肺上皮细胞 A549 NALP3 Caspase-1 ERK 阿魏酸钠

Sodium Ferulate Attenuates Oxidative Stress via Suppressing NALP3 Inflammasome and ERK Signal Pathway WEI Xiao-lin, XIE Min[△], HE Gao-yan. Department of Respiratory Disease, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

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

【Abstract】 Objective Study the gene and protein expression of NACHT-PYD-containing protein 3 (NALP3) inflammasome and extracellular regulated protein kinase (ERK), the intervention effects of sodium ferulate (SF) in human lung epithelial cells A549 under oxidative stress, and to investigate the possible mechanism. **Methods** Human lung epithelial cells A549 cultured *in vitro* were divided into 6 groups, including control group, H₂O₂ (200 μmol/L) group, SF group (400 μg/mL), caspase-1 blockers (Z-VAD) group (Z-VAD 20 μmol/L+H₂O₂ 200 μmol/L), ERK blockers (PD98059) group (PD98059 50 μmol/L+H₂O₂ 200 μmol/L), and SF+H₂O₂ group (SF 400 μg/mL+H₂O₂ 200 μmol/L). Fluorescent quantitative real-time PCR (qRT-PCR) was performed to detect the mRNA levels of caspase-1 and NALP3, the expression of caspase-1, NALP3, phosphorylated ERK p-ERK, ERK protein were evaluated by Western blot. The level of interleukin-1 beta (IL-1β) were detected by ELISA. **Results** Compared with the control group, H₂O₂ not only increased the mRNA and protein expression levels of caspase-1 and NALP3 and the protein expression levels of p-ERK/ERK, but also enhanced the secretion of IL-1β in human lung epithelial cells A549 ($P<0.05$), while SF group showed no statistic significance of those indicators above ($P>0.05$). The Z-VAD group, the PD98059 group and the SF+H₂O₂ group resisted the effects of H₂O₂ on A549 cells by decreasing the mRNA and protein expressions of caspase-1 and NALP3, and the protein expression of p-ERK/ERK, as well as reducing the secretion of IL-1β ($P<0.05$), when compared with the H₂O₂ group. **Conclusion** SF may reduce the expression of caspase-1, NALP3 and IL-1β by inhibiting ERK, so as to reduce the inflammation caused by oxidative stress.

【Key words】 H₂O₂ Human lung epithelial cells A549 NACHT-PYD-containing protein 3 Caspase-1 Extracellular regulated protein kinase Sodium ferulate

* 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

肺纤维化是慢性进行性、致死性的肺疾病,其组织学特征为上皮细胞损伤,间充质细胞过度增殖,不同程度纤维化,大量胶原蛋白及细胞外基质(ECM)

沉积,最终导致肺结构破坏及蜂窝肺形成^[1]。氧化应激可引起炎症介质及促纤维化因子释放导致肺纤维化^[2]。炎性复合体是活化炎症过程的细胞机器,在众多的炎性复合体中,NALP3 炎性复合体是其中的经典代表。NALP3 (也即 NLRP3 或 cryopyrin)炎性复合体与多种疾病相关,在免疫及炎症反应中起着重要的调控作用^[3-4],其在氧化应激所致炎症中的活化机制尚不完全清楚。阿魏酸钠是阿魏酸的钠盐,它是当归、川芎等的有效成分,具有抗氧化、抗纤维化的作用^[5]。鉴于此,我们通过研究氧化应激状态下细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路及 NALP3 炎性复合体的表达变化,探讨氧化应激时 NALP3 炎性复合体的活化机制及阿魏酸钠的可能干预途径。

1 材料和方法

1.1 材料

人肺上皮细胞 A549 细胞株(购自 ATCC, Manassas, VA);兔抗人 NALP3、caspase-1 抗体(Abcam);兔抗人磷酸化 ERK(p-ERK)、ERK 抗体(CST);鼠抗人 GAPDH 抗体(北京博奥森);10% 小牛血清(明海);1640 培养基(Hyclone);发光显迹液(美国 Milipore);人白细胞介素-1 β (IL-1 β) ELISA 试剂盒(eBioscience);ERK 阻断剂 PD98059 (selleck);caspase-1 抑制剂 Z-VAD(碧云天);阿魏酸钠(成都亨达药业有限公司);GoScriptTM Reverse Transcription System (东洋纺);GoTaq[®] qPCR Master Mix (Promega);引物序列设计合成(Invitrogen);Trizol Reagent (Invitrogen);DEPC(北京鼎国)。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 用含 10% 小牛血清的 1640 培养基培养 A549 细胞并传代,置于 37 °C、体积分数为 5% 的 CO₂ 恒温孵箱培养至 80% 融合后换用无血清的培养基同步化处理 5 h,进行细胞分组。

1.2.2 H₂O₂ 对 A549 细胞的影响

1.2.2.1 H₂O₂ 刺激的最适浓度 实验分为对照组(0 μ mol/L)及不同浓度 H₂O₂ (100、200、300、400、500 μ mol/L)组,A549 细胞加入不同浓度 H₂O₂ 后培养 2 h,然后收集细胞用实时荧光定量-PCR(qRT-PCR)检测各组 caspase-1 mRNA 的表达。

1.2.2.2 H₂O₂ 刺激的最适时间 实验分为对照组(0 h)和不同刺激时间(H₂O₂ 分别刺激 2 h、12 h、

24 h)组,H₂O₂ 的最适浓度由 1.2.2.1 实验结果确定,A549 细胞加入最适浓度 H₂O₂ 后分别培养 0 h、2 h、12 h、24 h,然后收集细胞用 qRT-PCR 检测各组 caspase-1 mRNA 的表达。

1.2.3 阿魏酸钠在 A549 细胞氧化应激中的干预作用

1.2.3.1 细胞分组 ①对照组;②H₂O₂ 刺激组:加入 200 μ mol/L H₂O₂ 培养 2 h;③阿魏酸钠(SF)组:加入 400 μ g/mL^[6] 阿魏酸钠培养 30 min 后用 1640 培养基培养 2 h;④caspase-1 抑制剂(Z-VAD)组:Z-VAD(20 μ mol/L)预处理 30 min 后用 H₂O₂ (200 μ mol/L)培养 2 h;⑤ERK 阻断剂(PD98059)组:PD98059(50 μ mol/L)预处理 30 min 后用 H₂O₂ (200 μ mol/L)培养 2 h;⑥阿魏酸钠+H₂O₂ 组:阿魏酸钠(400 μ g/mL)预处理 30 min 后用 H₂O₂ (200 μ mol/L)培养 2 h。

1.2.3.2 qRT-PCR 检测各组细胞 caspase-1、NALP3 mRNA 的表达 引物设计:首先在 NCBI 数据库里查找 caspase-1、NALP3 mRNA 的基因序列,然后用 Primer5.0 软件设计引物(引物方向 5'-3')。GAPDH: Forward GTGAACCATGAGAA GTATGACAAC,Reverse CATGAGTCCTTCCAC GATACC。Caspase-1: Forward CTCAGGCTCAG AAGGGAATG,Reverse CGCTGTACCCAGAT TTTGT。NALP3: Forward TGTCCTCGGTACT CAGCACTAA,Reverse GGTCAGAAGTGTGGA AAGATCC。采用 Trizol 法提取各组细胞总 RNA,测定浓度,经过逆转录得到 cDNA,然后用 PCR 仪进行基因片段扩增。反应条件:95 °C 10 min,进入 PCR 循环,循环参数为 95 °C 15 s,60 °C 30 s,循环 40 次。qRT-PCR 按试剂盒说明操作,以 GAPDH 为内参,通过目的基因与内参 Ct 值差值,采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算基因相对表达量。实验重复 3 次。

1.2.3.3 Western blot 检测各组细胞 caspase-1、NALP3、p-ERK、ERK 蛋白的表达 ERK 信号通路的活化程度用 p-ERK/ERK 来表示。用 P60 培养细胞,分组同 1.2.3.1,细胞培养结束后收集各组细胞上清液,用冷 PBS 洗涤 2~3 次,置于冰上,每皿加入 100 μ L 蛋白酶抑制剂及细胞裂解液,裂解 30 min 后刮下细胞,分装放入-80 °C 冰箱过夜,次日解冻后于 4 °C 离心机 1 200 r/min 离心 15 min,吸取上清液用 BCA 法测量蛋白浓度。剩余蛋白样品按蛋白样品与变性缓冲液 4:1 体积比加入蛋白

变性缓冲液,置加热仪上 95 ℃ 10 min 使蛋白变性后分装,置于-80 ℃ 冰箱备用。蛋白样品于适量 Trisbase-Gly-SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳液中电泳,用半干转或湿转法转膜(NALP3 用湿转法,余蛋白用半干转法),用含 5% 牛血清白蛋白(BSA)的 TBST 缓冲液封闭 1~2 h 后孵一抗置于 4 ℃ 冰箱过夜,次日晨洗膜 3 次(共 15 min)后孵二抗 2 h,二抗孵育结束后 TBST 洗膜 3 次(共 15 min),曝光、显影、定影。结果分析用 Quantiy One 图像分析系统,扫描各电泳条带的光密度(OD)值,以目的蛋白与内参 OD 值的比值代表各目的蛋白的相对表达量。实验重复 3 次。

1.2.3.4 酶联免疫吸附(ELISA)实验测定细胞上清 IL-1 β 的含量 分组及干预同 1.2.3.1,用 6 孔板培养细胞,每组细胞设 5 个重复孔,细胞培养结束后,收集各组细胞上清液,3 000 r/min 离心 10 min 后再次吸上清液分装于 EP 管,按照试剂盒说明分别测定各组上清液 IL-1 β 蛋白含量。

1.3 统计学方法

实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组数据比较采用方差分析,两组比较采用 LSD 法,相关性分析用 Spearman 秩相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度 H₂O₂ 对 caspase-1 mRNA 的影响

由图 1 可见,不同浓度 H₂O₂ 刺激 A549 细胞后对 caspase-1 mRNA 表达的影响有差异,与对照组比较,200 μ mmol/L 浓度组 A549 细胞 的 caspase-1 mRNA 表达量最高,且差异有统计学意义($P < 0.05$),因此选择 200 μ mol/L H₂O₂ 作为实验刺激浓度。

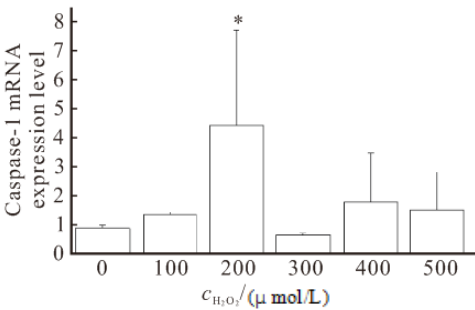


图 1 不同浓度 H₂O₂ 对 A549 细胞表达 caspase-1 mRNA 的影响
Fig 1 Expression of caspase-1 mRNA under different concentrations of H₂O₂
* $P < 0.05$, vs. 0 μ mol/L H₂O₂ (control group)

2.2 H₂O₂ 作用不同时间对 caspase-1 mRNA 的影响

由图 2 可见,相同浓度的 H₂O₂ (200 μ mol/L) 刺激 A549 不同时间(2 h、12 h、24 h)后,caspase-1 mRNA 表达有差异,与对照组比较,刺激 2 h 时 caspase-1 mRNA 表达量最高,且差异有统计学意义($P < 0.05$);刺激 12 h、24 h 时 caspase-1 mRNA 表达差异无统计学意义($P > 0.05$),因此选择 2 h 为后续刺激时间。

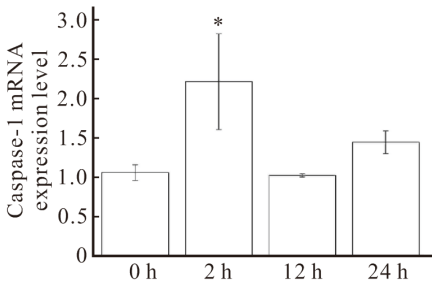


图 2 相同浓度 H₂O₂ 作用不同时间对 A549 细胞表达 caspase-1 mRNA 的影响
Fig 2 Expression of caspase-1 mRNA treated with H₂O₂ at different time
* $P < 0.05$, vs. 0 h (control group)

2.3 各组细胞 caspase-1、NALP3 mRNA 的表达变化

由图 3 可见,与对照组比较,H₂O₂ 刺激可使 A549 细胞 caspase-1、NALP3 mRNA 表达增高($P < 0.05$),阿魏酸钠组 caspase-1、NALP3 mRNA 表达差异无统计学意义($P > 0.05$);与 H₂O₂ 刺激组比较,Z-VAD 组、PD98059 组及阿魏酸钠+H₂O₂ 组 A549 细胞 caspase-1、NALP3 mRNA 表达均降低($P < 0.05$),且后 3 组间 caspase-1、NALP3 mRNA 表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。

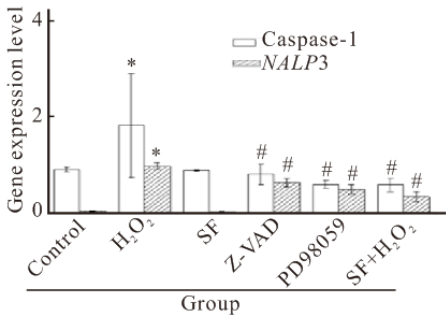


图 3 各组 A549 细胞 caspase-1、NALP3 mRNA 的表达量
Fig 3 Expression of caspase-1、NALP3 mRNA in different groups
* $P < 0.05$, vs. control group; # $P < 0.05$, vs. H₂O₂ group

2.4 各组细胞 caspase-1、NALP3、p-ERK/ERK 蛋白的表达

Western blot 结果显示,与对照组比较,加入 H_2O_2 后, caspase-1、NALP3、p-ERK/ERK 蛋白表达量增多($P<0.05$),阿魏酸钠组较 H_2O_2 刺激组表达降低($P<0.05$),与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与 H_2O_2 刺激组比较,Z-VAD 组、

PD98059 组及阿魏酸钠+ H_2O_2 组均可使氧化应激产生的 caspase-1、NALP3、p-ERK/ERK 蛋白表达量降低($P<0.05$),但阿魏酸钠+ H_2O_2 组蛋白表达与 Z-VAD 组或 PD98059 组相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见图 4。

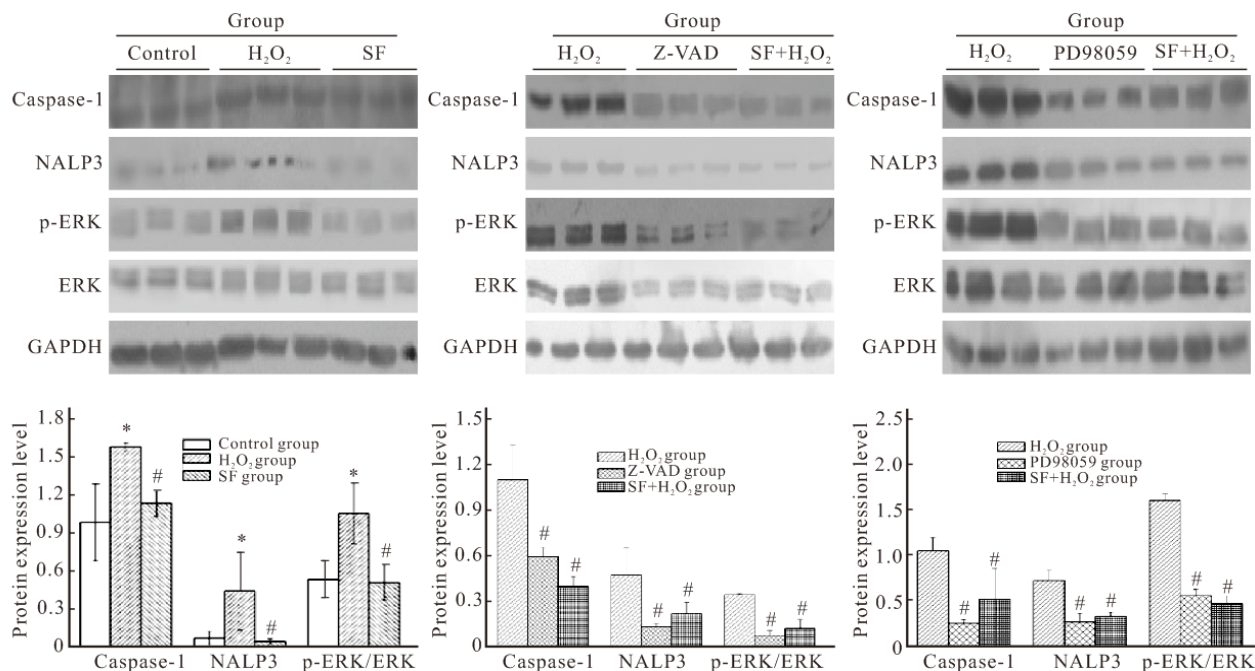


图 4 各组 A549 细胞 caspase-1、NALP3 和 p-ERK/ERK 蛋白的表达量

Fig 4 Expressions of caspase-1, NALP3 and p-ERK/ERK proteins in different groups

* $P<0.05$, vs. control group; # $P<0.05$, vs. H_2O_2 group

2.5 各组细胞上清液中 IL-1 β 蛋白含量

由图 5 可见, H_2O_2 刺激 A549 后可使细胞上清液中 IL-1 β 分泌增多($P<0.05$),而单纯阿魏酸钠对 A549 表达 IL-1 β 无明显影响($P>0.05$)。与 H_2O_2 刺激组比较,Z-VAD 组、PD98059 组及阿魏酸钠+ H_2O_2 组 IL-1 β 分泌均被抑制,差异有统计学意义($P<0.05$),但后 3 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

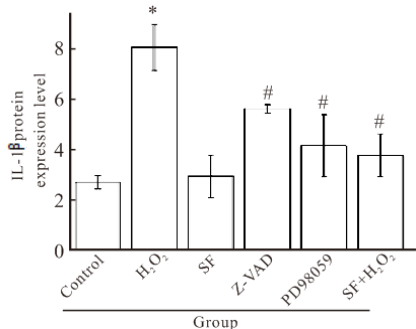


图 5 各组细胞上清液中 IL-1 β 蛋白的表达

Fig 5 Expression of IL-1 β protein in different groups

* $P<0.05$, vs. control group; # $P<0.05$, vs. H_2O_2 group

3 讨论

NALP3 炎性复合体由 NALP3、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)及 caspase-1 组成,在炎症过程中起转化作用^[3]。其中 NALP3 是组成 NALP3 炎性复合体的核心蛋白,是寡核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族成员之一^[7],后者能形成炎性复合体并介导 IL-1 β 的分泌^[8]。NALP3 在 NALP3 炎性复合体中的功能主要是特异性地识别配体, NALP3 与 ASC 结合,招募并激活 caspase-1^[9]。Caspase-1 的活化则进一步促使 pro-IL-1 β 被加工为成熟有生物活性的 IL-1 β 并分泌到细胞外^[10]。IL-1 β 是重要的炎症介质,在机体的炎症级联反应中发挥着至关重要的作用,其活化受 NALP3 炎性复合体调控^[11]。 H_2O_2 是活性氧(ROS)的重要成分,ROS 是细胞内重要的氧化还原信号,持续生成的 ROS 可通过激活转录因子和丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号通路活化 NALP3 炎性复合体,介导 IL-1 β 分泌,引起下游促

炎因子和黏附因子、趋化因子等的表达,导致细胞损伤^[12-13]。本实验证实:氧化应激可增加 A549 细胞 caspase-1、NALP3 基因及蛋白表达,促进 IL-1 β 的分泌;抑制 caspase-1 后, NALP3 表达、IL-1 β 分泌同样受到抑制。进而提示 H₂O₂ 氧化应激可在转录及翻译水平活化 NALP3 炎性复合体,促进下游 IL-1 β 的成熟与释放,推动下游炎症级联反应,引起肺泡炎症、损伤。

ERK 包括 ERK1 和 ERK2,它可被蛋白激酶级联放大机制活化,且广泛存在于信号传递途径中^[14],能将信号从表面受体传导至细胞核,进而介导 Elk-1、转录激活因子(ATF)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、激活蛋白-1(Ap-1)、c-fos 和 c-Jun 的转录活化,参与细胞增殖与分化、细胞形态维持、细胞骨架的构建、细胞凋亡和细胞的恶变等多种生物学反应。MAPK/MAPK 激酶(MEK)/ERK 的信号级联是控制细胞发生纤维过程的主要途径,包括细胞的生长、增殖和生存。IL-1 β 等炎性介质的分泌和释放与炎症反应有关,此过程被许多相关机制调节,其中最重要的机制是 MAPK 信号途径^[15]。ROS 可活化 ERK 信号通路,进而活化 NALP3 炎性复合体,ERK 信号通路在 NALP3 的活化中也起着重要作用^[16]。本实验发现:ERK 磷酸化可导致 caspase-1、NALP3 蛋白表达增强,IL-1 β 分泌增多。此外,ERK 信号通路抑制剂 PD98059 可部分抑制 H₂O₂ 引起的 NALP3 炎性复合体活化及下游 IL-1 β 分泌。因此,我们推断:ERK 信号通路可能是活化 NALP3 炎性复合体的上游通路之一。

研究发现,阿魏酸钠可通过抑制超氧化物、细胞间黏附分子-1(ICM-1)、髓过氧化物酶(MPO)等细胞因子表达发挥其抗氧化、抗炎症反应的作用^[17],可通过干扰 ERK 及 Smad 信号通路抑制肝星状细胞激活,进而干预肝纤维化^[18],抑制 Smad/整合素偶联激酶(ILK)/Snail 信号途径干预肾纤维化的形成^[19]。由此我们推测:阿魏酸钠可能通过抗炎、抗氧化应激减轻肺损伤,进而抑制肺纤维化的形成。本实验结果显示:单纯阿魏酸钠对 NALP3 炎性复合体活化无明显影响,但其可抑制氧化应激诱导的 caspase-1、NALP3 基因及蛋白表达,IL-1 β 分泌释放,能减少 H₂O₂ 刺激引起的 p-ERK/ERK 蛋白表达,并且阿魏酸钠在氧化应激下对 p-ERK/ERK 蛋白的干预作用与 ERK 抑制剂组比较,两者差异无统计学意义($P>0.05$),提示阿魏酸钠可抑制 ERK 信号通路活化,其干预机制可能是通过抑制 ERK

磷酸化,干扰 NALP3 炎性复合体通路,降低下游 IL-1 β 等炎性介质释放,减轻炎症级联反应,进而干预炎症反应导致的纤维化改变,这对肺纤维化的防治有积极的应用前景。

综上所述,氧化应激可磷酸化 ERK 信号通路促进 NALP3 炎性复合体活化推动下游炎症级联反应,阿魏酸钠可通过抑制 ERK 磷酸化发挥抗炎、抗纤维化作用。然而,NALP3 炎性复合体也可能通过其它机制参与氧化应激反应,阿魏酸钠还可能通过干预其他信号通路抑制炎症反应及纤维化过程,这有待于更进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] ZHANG L, JI Y, KANG Z, *et al.* Protocatechuic aldehyde ameliorates experimental pulmonary fibrosis by modulating HMGB1/RAGE pathway. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 283(1):50-56.
- [2] LIU R, AHMED KM, NANTAJIT D, *et al.* Therapeutic effects of alpha-lipoic acid on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Int J Mol Med*, 2007, 19(6):865-873.
- [3] ZHANG C, BOINI KM, LI P, *et al.* Activation of NALP3 inflammasomes turns on podocyte injury and glomerular sclerosis in hyperhomocysteinemia. *Hypertension*, 2012, 60(1):154-162.
- [4] CARNEIRO LAM, MAGALHAES JG, TATTOLI I, *et al.* Nod-like proteins in inflammation and disease. *J Pathol*, 2008, 214(2):136-148.
- [5] YUAN X, WANG Y, DU D, *et al.* The effects of the combination of sodium ferulate and oxymatrine on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Inflammation*, 2012, 35(3):1161-1168.
- [6] 何高燕, 谢 敏, 高 艳, 等. NALP3 及 NF- κ B 信号通路在氧化应激所致炎症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] HALLE A, HORNUNG V, GOLENBOCK DT, *et al.* The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β . *Nat Immunol*, 2008, 9(8):857-865.
- [8] BURTON L, PAGET D, NIKOLAUS B, *et al.* Binder orthopedic wear debris mediated inflammatory osteolysis is mediated in part by NALP3 inflammasome activation. *J Orthop Res*, 2013, 31(1):73-80.
- [9] SEGOVIA J, SABBAB A, MGBEMENA V, *et al.* TLR2/MyD88/NF- κ B pathway, reactive oxygen species, potassium efflux activates NLRP3/ASC inflammasome during respiratory syncytial virus infection. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29695[2015-07-05]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3266238/>. doi:10.1371/journal.pone.0029695.
- [10] SADEGHI H, LOCKMANN A, HUND AC, *et al.* Caspase-1-independent IL-1 release mediates blister formation in autoantibody-induced tissue injury through modulation of endothelial adhesion molecules. *J Immunol*, 2015, 194(8):3656-3663.

(下转第 690 页)

- [12] 张 娜, 辛 琪, 杨 艳, 等. 胃癌组织 CXCR7、HIF-1 α 及 VEGF 的表达及意义. 山东医药, 2015, 55(29): 53-55.
- [13] 张 娜, 辛 琪, 杨 艳, 等. CXCR7 对胃癌生长、黏附及侵袭的影响. 天津医药, 2014, 42(9): 870-873.
- [14] 王 隽, 符 炜. 重组腺病毒 CXCR7-siRNA 对人胃癌细胞增殖及迁移的影响. 徐州医学院学报, 2013, 33(11): 717-720.
- [15] 赵东文, 李 谌, 王海龙, 等. 慢病毒载体介导的 CXCR7-shRNA 联合重楼总皂苷对胃癌细胞 SGC7901 特异性靶向干预的实验研究. 中国生化药物杂志, 2014, 334(2): 22-25.
- [16] XU H, WU Q, DANG S, *et al.* Alteration of CXCR7 expression mediated by TLR4 promotes tumor cell proliferation and migration in human colorectal carcinoma. PLoS One, 2011, 6(12): e27399 [2015-09-09]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3236747/pdf/pone.0027399.pdf>. doi:10.1371/journal.pone.0027399.
- [17] ZHENG K, LI HY, SU XL, *et al.* Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 29(1): 31.
- [18] MA M, YE JY, DENG R, *et al.* Mesenchymal stromal cells may enhance metastasis of neuroblastoma via SDF-1/CXCR4 and SDF-1/CXCR7 signaling. Cancer Lett, 2011, 312(1): 1-10.
- [19] LIU C, PHAM K, LUO D, *et al.* Expression and functional heterogeneity of chemokine receptors CXCR4 and CXCR7 in primary patient-derived glioblastoma cells. PLoS One, 2013, 8(3): e59750 [2015-09-09]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3605406/pdf/pone.0059750.pdf>. doi:10.1371/journal.pone.0059750.
- [20] ZHAO BC, WANG ZJ, MAO WZ, *et al.* CXCR4/SDF-1 axis is involved in lymph node metastasis of gastric carcinoma. World J Gastroenterol, 2011, 17(19): 2389-2396.
- [21] LEE HJ, KIM SW, KIM HY, *et al.* Chemokine receptor CXCR4 expression, function, and clinical implications in gastric cancer. Int J Oncol, 2009, 34(2): 473-480.

(2015-12-25 收稿, 2016-04-23 修回)

编辑 吕 熙

(上接第 659 页)

- [11] HUA KF, CHOU JC, KA SM, *et al.* Cyclooxygenase-2 regulates NLRP3 inflammasome-derived IL-1 β production. J Cell Physiol, 2015, 230(4): 863-874.
- [12] 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 [2015-07-25]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691513001476>. doi:10.1016/j.fct.2013.02.038.
- [13] ABAIS JM, ZHANG C, XIA M, *et al.* NADPH oxidase-mediated triggering of inflammasome activation in mouse podocytes and glomeruli during hyperhomocysteinemia. Antioxid Redox Signal, 2013, 18(13): 1537-1548.
- [14] MADALA SK, SCHMIDT S, DAVIDSON C, *et al.* MEK-ERK pathway modulation ameliorates pulmonary fibrosis associated with epidermal growth factor receptor activation. Am J Respir Cell Mol Biol, 2012, 46(3): 380-388.
- [15] TURNER MD, CHAUDHRY A, NEDJAI B. Tumour necrosis factor receptor trafficking dysfunction opens the TRAPS door to pro-inflammatory cytokine secretion. Bioscience, 2011, 32(2): 105-112.
- [16] LIAO P, CHAO LK, CHOU JC, *et al.* Lipopolysaccharide/adenosine triphosphate-mediated signal transduction in the regulation of NLRP3 protein expression and caspase-1-mediated interleukin-1 β secretion. Inflamm Res, 2013, 62(1): 89-96.
- [17] CHENG CY, HO TY, LEE EJ, *et al.* Ferulic acid reduces cerebral infarct through its antioxidative and anti-inflammatory effects following transient focal cerebral ischemia in rats. Am J Chin Med, 2008, 36(6): 1105-1119.
- [18] XU T, PAN Z, DONG M, *et al.* Ferulic acid suppresses activation of hepatic stellate cells through ERK1/2 and Smad signaling pathways in vitro. Biochem Pharmacol, 2015, 93(1): 49-58.
- [19] WEI MG, SUN W, HE WM, *et al.* Ferulic acid attenuates TGF- β 1-induced renal cellular fibrosis in NRK-52E cells by inhibiting Smad/ILK/Snail pathway. Evid Based Complement Alternat Med, 2015(2015): 619720 [2015-08-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4408646/>. doi:10.1155/2015/619720.

(2015-11-17 收稿, 2016-03-10 修回)

编辑 余 琳