

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.12.007

脂蛋白受体激动剂调节 COPD 小鼠炎症反应机制研究 *

李 宏 阳 甜 陈天君 庞亚梅 杨 岚

(西安交通大学第一附属医院呼吸与危重症医学科 陕西 西安 710061)

摘要 目的:探究脂蛋白受体激动剂 BML-111 调节 COPD 小鼠炎症反应的机制。**方法:**构建 COPD 小鼠模型,通过 HE 染色检测小鼠肺组织和血管周围炎症细胞浸润程度;通过 ELISA 检测小鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中 TGF- β 、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-10 的含量;通过 Western blot 检测小鼠肺组织中 NLRP3、Cleaved-IL-1 β 、Cleaved-caspase-1 和 Nrf-2 的表达。**结果:**番红染色结果显示,与对照组相比,COPD 模型组显示出严重的炎症反应,炎症细胞浸润程度增加,肺泡囊和间隙增大,支气管壁增厚。与模型组相比,低 BML、高 BML 和 Dex 组的肺组织和血管周围的炎症细胞浸润程度明显降低 ($P<0.05$)。ELISA 检测结果显示,COPD 模型组中 TGF- β 、TNF- α 、IL-10 和 IL-1 β 的表达均明显高于对照组($P<0.05$);在高 BML 组中,TGF- β 、TNF- α 、IL-10 和 IL-1 β 的表达明显低于 COPD 模型组中的表达($P<0.05$)。与 COPD 模型组相比,Dex 组的 TNF- α 、IL-10 和 IL-1 β 的表达显著下调($P<0.05$),TGF- β 的表达无显著差异($P>0.05$)。Western blot 检测结果显示,与对照组相比,COPD 模型组中 NLRP3、cleaved-IL-1 β 和 cleaved-caspase-1 的表达显著上调 ($P<0.05$);与 COPD 模型组相比,低剂量 BML 组、高剂量 BML 组和 Dex 组中 NLRP3、cleaved-IL-1 β 和 cleaved-caspase-1 的表达显著下调 ($P<0.05$)。活性检测结果显示,与对照组相比,COPD 模型组的 SOD 活性显著降低($P<0.05$),MDA 活性显著增强($P<0.05$)。BML-111 处理后,与模型组相比,10 mg/kg 的 BML-111 和 2 mg/kg 的 Dex 显著提高 SOD 活性,并显著降低 MDA 活性($P<0.05$)。与对照组相比,COPD 模型组的 Nrf-2 的表达显著下调;而低剂量 BML 组,高剂量 BML 组和 Dex 组中 Nrf-2 的表达明显高于 COPD 模型组($P<0.05$)。**结论:**BML-111 对 COPD 小鼠的抗炎作用可能是通过调节 NLRP3 炎症小体激活和 ROS 的产生来介导。

关键词:COPD;炎症反应;脂蛋白受体激动剂;活性氧

中图分类号:R-33;R563 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)12-2234-05

Lipoprotein Receptor Agonist Regulates the Inflammatory Response of COPD Mice*

LI Hong, YANG Tian, CHEN Tian-jun, PANG Ya-mei, YANG Lan

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China)

ABSTRACT Objective: Investigate the mechanism of lipoprotein receptor agonist BML-111 regulating the inflammatory response in COPD mice. **Methods:** Modelling of COPD mice was established. The degree of inflammatory cell invasion in the lung tissue and surrounding blood vessels was detected by HE staining. The contents of TGF- β , TNF- α , IL-1 β and IL-10 in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of mice were detected by ELISA. The expressions of NLRP3, Cleaved-IL-1 β , Cleaved-caspase-1 and Nrf-2 in lung tissue of mice were detected by Western blot. **Results:** Saffron staining results showed that compared with the control group, the COPD model group showed a severe inflammatory response, increased inflammatory cell invasion, increased alveolar sacs and spaces, and thickened bronchial walls. Compared with the model group, the levels of inflammatory cells in the lung tissue and blood vessels around the low BML, high BML, and Dex groups were significantly reduced ($P<0.05$). ELISA results showed that the expressions of TGF- β , TNF- α , IL-10 and IL-1 β in the COPD model group were significantly higher than those in the control group; in the high BML group, the expressions of TGF- β , TNF- α , IL-10 and IL-1 β were significantly lower than those in the COPD model group ($P<0.05$). Compared with the COPD model group, the expressions of TNF- α , IL-10 and IL-1 β in the Dex group were significantly down-regulated ($P<0.05$), while the expressions of TGF- β was not significantly different ($P>0.05$). Western blot results showed that compared with the control group, the expressions of NLRP3, cleaved-IL-1 β and cleaved-caspase-1 in the COPD model group were significantly up-regulated ($P<0.05$). And compared with the COPD model group, the expressions of NLRP3, cleaved-IL-1 β , and cleaved-caspase-1 in the low-dose BML group, the high-dose BML group, and the Dex group were significantly down-regulated ($P<0.05$). Activity test results showed that compared with the control group, the SOD activity of the COPD model group was significantly reduced ($P<0.05$), but the MDA activity was significantly enhanced ($P<0.05$). After BML-111 treatment, compared with the model group, 10 mg/kg BML-111 and 2 mg/kg Dex

* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2018JQ8040)

作者简介:李宏(1981-),女,博士研究生,副主任医师,主要研究方向:呼吸与危重症,E-mail:lk_570@126.com,电话:15829556260

(收稿日期:2020-02-18 接受日期:2020-03-12)

significantly increased SOD activity and significantly reduced MDA activity ($P<0.05$). In addition, compared with the control group, the expression of Nrf-2 in the COPD model group was significantly down-regulated; while the expression of Nrf-2 in the low-dose BML group, the high-dose BML group and the Dex group was significantly higher than in the COPD model group ($P<0.05$). **Conclusion:** The anti-inflammatory effect of BML-111 on COPD mice may be mediated by regulating NLRP3 inflammatory body activation and ROS production.

Key words: COPD; Inflammatory response; Lipoprotein receptor agonist; Reactive oxygen species

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R563 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2020)12-2234-05

前言

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)是一种进行性、可预防和可治疗的疾病,表现为持续的呼吸受限和不完全的可逆性^[1,2]。近年来,COPD严重威胁着人类健康,预计到2020年将成为全球第三大死亡原因^[3]。目前,全世界40岁以上成年人的COPD患病率已达到9%~10%^[4,5],因此,寻求有效的治疗药物是近年来的研究热点。

在COPD进展过程中,NLRP3炎性小体诱导肺功能的降低和炎性细胞浸润^[6]。IL-1 β 是炎症小体的下游因子,在COPD患者的炎症反应中起关键作用,并且与COPD严重程度呈正相关^[7,8]。因此,了解调节炎症细胞和细胞内炎症小体活性的机制对于减缓COPD患者的炎症至关重要。

脂氧素类(lipoxins, LXs)是花生四烯酸的生物活性自噬代谢产物由各种细胞类型产生,LX对预防和解决炎症具有至关重要的作用^[9]。LXs抑制多种炎症反应,包括表皮炎症、局部缺血-再灌注损伤、腹膜炎、结肠炎、哮喘和肠胃炎等^[10,11]。尽管LXs在COPD患者中的抗炎作用未见报导,但它是一种脂蛋白受体激动剂已经得到证实。脂蛋白受体激动剂BML-111是脂氧素类似物中的一种,可与脂氧素受体结合,产生和脂氧素相同的生物作用^[12]。有研究表明,BML-111在酵母聚糖诱导的关节炎中发挥抗炎作用^[13]。BML-111可能通过调节lncRNA MALAT1的表达减轻急性肺损伤^[14]。然而,BML-111在COPD小鼠的作用机制还不清楚。

本研究旨在探究BML-111在调节COPD小鼠炎症反应中的作用,以期为COPD相关药物的开发和治疗方案的制定提供新的理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物和试剂

40只SPF雄性小鼠(2-4个月大,26-28g)购自西安交通大学医学部医学实验动物中心[SYXK(陕)2018-001]。在标准条件下以12h的明/暗周期饲养小鼠,并提供标准的食物和水。将小鼠随机分为以下5组:对照组(Ctrl);COPD模型组(COPD组);BML-111低剂量组(1mg/kg,低BML组);BML-111高剂量组(10mg/kg,高BML组)和地塞米松组(2mg/kg,Dex组)。

二甲苯、乙醇溶液、脂多糖和布恩溶液购自北京索莱宝生物科技有限公司;庐山卷烟购自江西烟草工业公司;ELISA检测试剂盒、蛋白质提取液、SOD和MDA活性检测试剂盒、HE染色试剂盒、caspase-1、IL-1 β 、Nrf2和 β -actin特异性抗体均购自美国Abcam公司;ECL检测试剂盒购自美国Millipore公

司;酶标仪购自美国Thermo公司;Image J分析软件源自美国Waltham公司;GraphPad Prism 6分析软件源自加拿大San Diego公司。

1.2 方法

1.2.1 动物分组和处理 该COPD小鼠模型通过将小鼠暴露于烟雾中和气管内滴注脂多糖(LPS)建立^[15]。将40只小鼠按照随机区组分组法分为5组,分别为对照组(Ctrl):正常小鼠注射0.9%生理盐水;COPD模型组(COPD):正常小鼠经气管内滴注LPS;低BML组(Low-BML):给予COPD小鼠注射1mg/kg BML-111;高BML组(High-BML):给予COPD小鼠注射10mg/kg BML-111;Dex组(Dex):给予COPD小鼠注射2mg/kg地塞米松。低剂量BML组、高剂量BML组和Dex组的实验小鼠全身暴露于12支未过滤的庐山卷烟的烟气中(焦油:11mg,尼古丁:9mg,一氧化碳:14mg/支)。在烟草烟雾室中每天2次,每次间隔2h无烟,持续4个星期。烟与空气的比例为1:7,以保护小鼠免于急性烟中毒和死亡。对照组的小鼠暴露于空气中。**1.2.2 BALF的制备** 通过气管插管用1mL预冷的磷酸盐缓冲液(PBS)原位冲洗肺。洗涤3遍后,回收约2mL的BALF,并在4℃(1500r/min)下离心10min。快速收集上清液并冷冻以使用ELISA测量细胞因子水平。

1.2.3 ELISA检测炎症因子 ELISA试剂盒用于检测BALF中的IL-1 β 、IL-10、TGF- β 和TNF- α 水平。将0.1mL离心BALF的上清液添加到ELISA 96孔微孔板的每个孔中,并在37℃孵育60min。用PBS清洗孔3次后,通过将细胞与新鲜稀释的生物素化抗体溶液在37℃下孵育1h,检测反应孔中存在的目标炎症因子。随后,将孔用PBS洗涤5次,并在黑暗中于37℃与0.1mL的酶联溶液孵育30min。重复洗涤步骤,并将样品与TMB底物在37℃下于黑暗中孵育30min。用终止溶液终止酶促过氧化物酶的反应,并混合10min。通过在酶标仪上测量450nm的吸光度来计算所有孔的OD值。

1.2.4 Western blot检测 将小鼠右肺收集的組織在1mL蛋白质提取液中匀浆,并在冰上放置30min。12000r/min,4℃下离心匀浆10min后收集悬浮液。将悬浮液匀浆并与上样缓冲液煮沸5min。使用BCA蛋白质检测试剂盒对蛋白质浓度进行定量。将蛋白样品在SDS-聚丙烯酰胺凝胶上进行电泳,然后电泳转移至PVDF膜上。将膜用5%脱脂奶粉封闭1h后,将其与一抗(caspase-1, IL-1 β , Nrf2和 β -actin,)在4℃下过夜孵育。然后,将膜用TBST洗涤3次,并与过氧化物酶偶联的山羊抗小鼠IgG二抗孵育1h。使用ECL检测试剂盒通过化学发光使条带可视化,并通过Image J系统进行分析。

1.2.5 SOD和MDA活性测定 从每组中取适量的肺组织,用

生理盐水以 1:9(w/v)的比例制备组织匀浆(10%)。将匀浆液在 4℃下以 2500 r/min 离心 10 min。然后,收集上清液,并根据SOD 和 MDA 活性检测试剂盒操作说明测量 SOD 和 MDA 活性。

1.2.6 HE 染色 处死小鼠后,将左肺置于布恩溶液中,固定 24 h,并用水冲洗 2 h。随后,将组织在乙醇梯度溶液中脱水(50%的乙醇 30 min,60%的乙醇 30 min,70%的乙醇 30 min,80%的乙醇 30 min,90%的乙醇 30 min,95%乙醇 I 30 min,95%乙醇 II 30 min,无水乙醇 30 min,无水乙醇 II 30 min。接着用二甲苯:无水乙醇混合溶液(1:1)孵育 5 min,再用透明的二甲苯 I 溶液孵育 2 min,并用二甲苯 II 溶液孵育 2 min。最后,将组织包埋在石蜡中,切片并使用 HE 染色试剂盒进行染色以进行组织学分析。

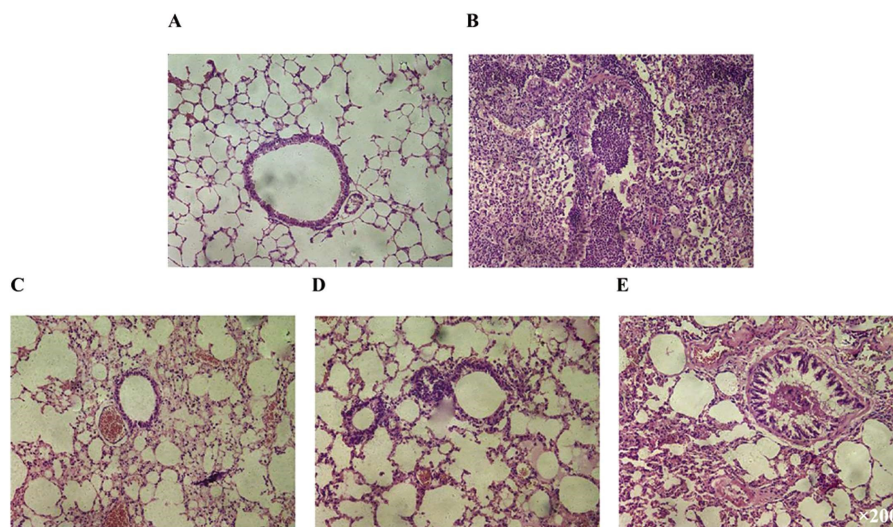


图 1 H&E 染色检测小鼠肺组织的病理学变化($\times 200$)

Fig.1 Pathological changes of mice lung tissues detected by H&E staining ($\times 200$)

Note: A: Lung tissue of control group mice; B: Lung tissue of COPD model group mice; C: Lung tissue of low dose of BML-111 group mice; D: Lung tissue of high dose of BML-111 group mice; E: Lung tissue of injection Dex group mice.

2.2 BML-111 调控 COPD 小鼠肺部炎症因子的表达

COPD 模型组小鼠 TGF- β 、TNF- α 、IL-10 和 IL-1 β 的表达均明显高于对照组 ($P<0.05$)。高 BML 组小鼠 TGF- β 、IL-1 β 、TNF- α 和 IL-10 的表达明显低于 COPD 模型组 ($P<0.05$)。与 COPD 模型组比较,Dex 组小鼠 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-10 的表达显著下调($P<0.05$);TGF- β 的表达无显著差异($P>0.05$)。COPD 模型组和低 BML 组小鼠之间的 TGF- β 、TNF- α 、IL-10 和 IL-1 β 的表达无显著差异($P>0.05$)。见图 2。

2.3 BML-111 抑制 COPD 中 NLRP3 炎性体活化

小鼠肺组织中 NLRP3 蛋白、caspase-1 和 IL-1 β 的表达结果显示,与对照组相比,COPD 模型组小鼠中 NLRP3、cleaved-IL-1 β 和 cleaved-caspase-1 的表达显著上调($P<0.05$)。与 COPD 模型组相比,低 BML 组、高 BML 组和 Dex 组中 NLRP3、cleaved-IL-1 β 和 cleaved-caspase-1 的表达显著下调($P<0.05$)。见图 3。

2.4 BML-111 调节 ROS 标记物的表达

ROS 标记物 SOD 和 MDA 的活性检测结果显示,与对照组相比,COPD 模型组小鼠的 SOD 活性显著降低,MDA 活性显著增强($P<0.05$)。BML-111 处理后,与 COPD 模型组相比,

1.3 统计学分析

使用 GraphPad Prism 6(San Diego,CA)进行统计学分析。所有数据表示为 3 次独立重复实验的平均值 $\pm$ SEM。使用配对 t 检验或单向 ANOVA 进行对照组和实验组之间的平均值的比较。 $P<0.05$ 表示差异显著具有统计学意义。

2 结果

2.1 BML-111 减缓 COPD 小鼠肺组织和血管周围炎性细胞浸润

与对照组相比,COPD 模型组小鼠显示出严重的炎症反应,炎症细胞浸润程度增加,肺泡囊和间隙增大,支气管壁增厚。与模型组相比,低 BML 组、高 BML 组和 Dex 组的肺组织和血管周围的炎性细胞浸润程度明显降低。见图 1。

高 BML 组和 Dex 组小鼠的 SOD 活性显著升高,MDA 活性显著降低($P<0.05$)。进一步评估 Nrf-2 蛋白在小鼠肺组织中的表达,与对照组相比,COPD 模型组小鼠的 Nrf-2 的表达显著下调($P<0.05$)。而低 BML 组、高 BML 组和 Dex 组小鼠中 Nrf-2 的表达显著高于 COPD 模型组($P<0.05$)。见图 4。

3 讨论

脂氧素类(lipoxins, LXs)是一种新型的内源性介质,具有抗炎作用,可显著降低各种炎症细胞和炎症相关基因的表达,因此,LX 被称为炎症的 " 停止信号 " [16]。LXs 在各种疾病中发挥强大的抗炎作用,LXs 能够缓解肠胃、皮炎、关节炎、牙周炎和哮喘等炎症反应 [17]。然而,LXs 在 COPD 中的调控作用尚不清楚,需要进一步阐明。本研究旨在研究脂蛋白受体激动剂 BML-111 调节 COPD 小鼠炎症反应的机制。研究结果表明,BML-111 对 COPD 小鼠的抗炎作用可能是通过调节 NLRP3 炎症小体激活和 ROS 的产生来介导。

在单核细胞 - 巨噬细胞系中,COPD 的病理变化与炎症反应之间存在紧密的联系 [17-20]。巨噬细胞在 COPD 中的作用主要取决于 NLRP3 炎性小体,炎症小体是由 NLR 传感器、凋亡相

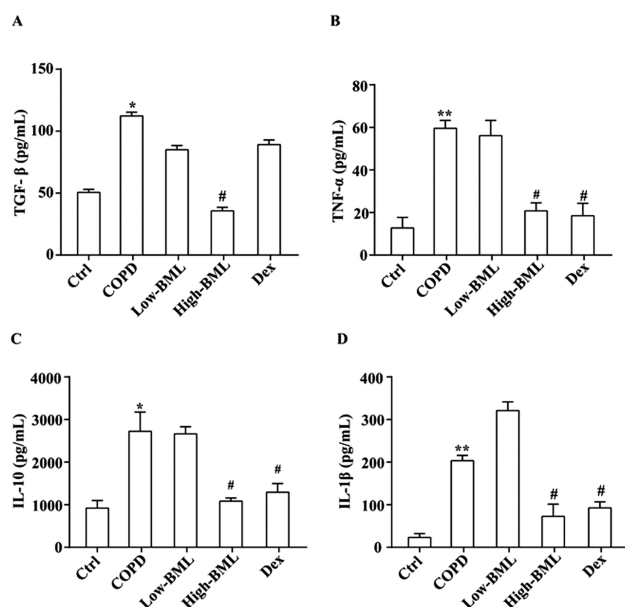


图2 ELISA 检测 COPD 小鼠支气管肺泡灌洗液中 TGF- β , TNF- α , IL-10 和 IL-1 β 的表达

Fig.2 The expression of TGF- β , TNF- α , IL-10 and IL-1 β in BALF of COPD mice was detected by ELISA

Note: A: TGF- β expression; B: TNF- α expression; C: IL-10 expression; D: IL-1 β expression. Compared with control group, * P <0.05, ** P <0.01; Compared with COPD model group, # P <0.05.

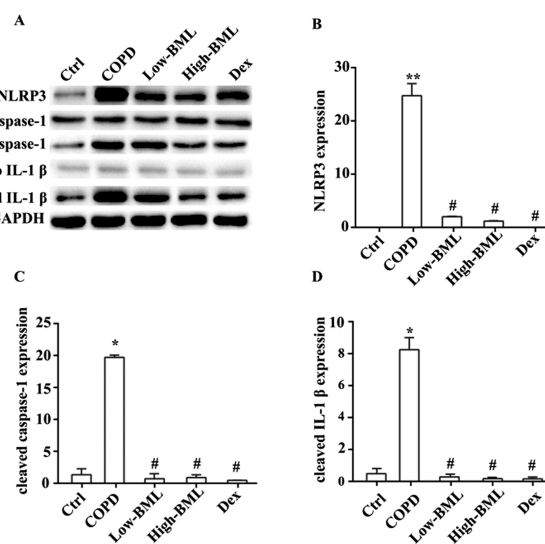


图3 BML-111 抑制 COPD 中 NLRP3 炎性体活化

Fig.3 Bml-111 inhibited the activation of NLRP3 inflammasome in COPD

Note: A: Western blot result of NLRP3, caspase-1 and IL-1 β proteins; B: The expression of NLRP3 protein; C: The activation analysis of caspase-1 protein; D: The activation analysis of IL-1 β protein.

Compared with control group, * P <0.05, ** P <0.01; Compared with COPD model group, # P <0.05.

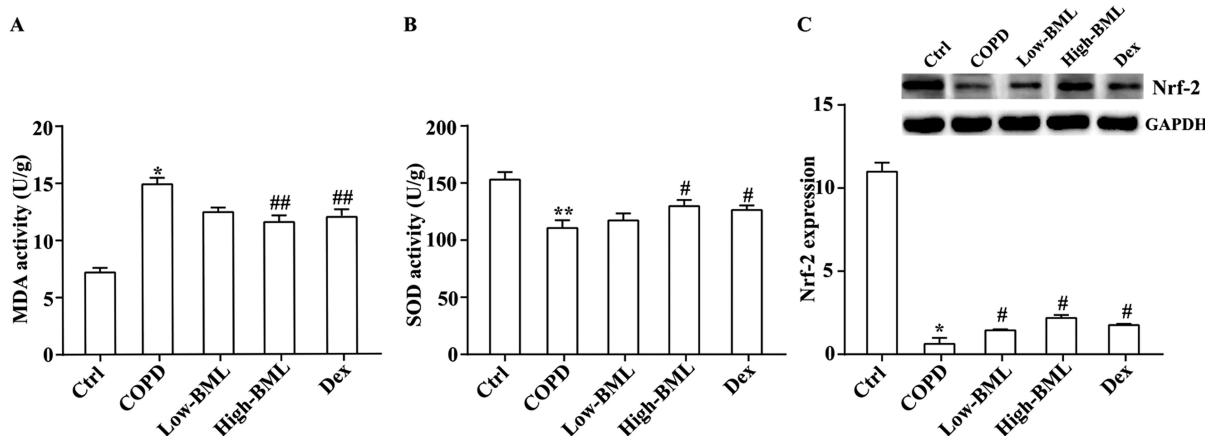


图4 BML-111 调节 ROS 标记物的表达

Fig.4 Bml-111 regulated the expression of ROS markers

Note: A: The activation detection of MDA; B: The activation detection of SOD; C: The expression of Nrf-2.

Compared with control group, * P <0.05, ** P <0.01; Compared with COPD model group, # P <0.05.

关键蛋白 (ASC) 和 caspase-1 的前体组成的多蛋白复合物。成熟的 caspase-1 裂解其细胞因子底物 pro-IL-1 β , 并促进促炎细胞因子 IL-1 β 的成熟和分泌^[21-25]。NLRP3 炎性小体在各类疾病中介导炎症反应的机理已经被广泛报道。例如, 褪黑素通过 SIRT1 依赖性抑制 COPD 大鼠的 NLRP3 炎性体和 IL-1 β 减轻气道炎症^[26]; 淋巴细胞微粒通过 TLR4 途径激活 NLRP3 炎性体加剧气道炎症^[27]; 吡非尼酮可通过阻断 NLRP3 炎性体的活化来改善脂多糖诱导的肺部炎症和纤维化^[28]。本研究, 蛋白质印迹分析结果表明, COPD 模型组小鼠的 NLRP3、IL-1 β 和 caspase-1 表达水平明显高于对照组, 这表明 COPD 模型小鼠的炎症与 NLRP3 炎性体激活密切相关。与模型组相比, 低剂

量 BML 组和高剂量 BML 组的 NLRP3、IL-1 β 和 caspase-1 表达水平均显著降低, 表明 BML-111 可能通过调节炎症小体激活, 从而抑制了 COPD 模型小鼠的肺部炎症。ELISA 结果表明, 高剂量 BML 组 BALF 中的 IL-1 β 含量明显低于 COPD 模型组中的含量, 因此, IL-1 β 的表达可能与 NLRP3 炎性体的激活紧密相关。BML-111 可能通过抑制 COPD 中 NLRP3 炎性体活化, 从而抑制 IL-1 β 的分泌, 进而缓解 COPD 小鼠炎症反应。

活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是激活炎症小体的关键因素, 正常水平的 ROS 可以维持细胞的各种生理功能, 但是当细胞中的 ROS 含量超过抗氧化机制的能力时, 细胞就会发生氧化应激^[29-33]。临床上, SOD 和 MDA 通常被认为是 ROS 标记

物, SOD 水平与自由基清除能力有关, 而 MDA 水平则反映了自由基对细胞造成的损害程度。对氧化应激敏感的 Nrf-2 位于各种抗氧化剂酶的上游, 在氧化胁迫下, Nrf-2 可以诱导几种抗氧化酶的表达水平发生变化^[30,31,34]。例如, 在多肽刺激下 Nrf-2 激活 SOD 活性并调节线粒体功能减轻镉诱导的氧化应激^[35]; 益母草碱通过 Nrf-2 促进 SOD, CAT 和 Bcl-2 的表达, 降低 MDA 和 Bax 的含量以及改善线粒体的超微结构, 减缓缺氧诱导的大脑损伤^[36]。为进一步探讨 BML-111 对 COPD 小鼠肺组织的抗炎作用的潜在机制, 本研究分析了 BML-111 对 COPD 小鼠肺组织中 Nrf-2 蛋白表达以及 SOD 和 MDA 活性的影响。结果显示, 与对照组相比, Nrf-2 在 COPD 模型组中被显著下调, 即 Nrf2 的上调和激活可能是 COPD 小鼠模型的一种保护机制。此外, 氧化应激的测量结果表明, BML-111 明显提高了 SOD 活性, 但降低了 MDA 含量。因此, 可以 BML-111 可能通过抑制 NLRP3 炎性体活化, 并通过抗氧化和上调 Nrf-2 的表达来提高对氧自由基的清除能力, 进而实现 BML-111 对 COPD 小鼠的保护作用。

综上所述, ML-111 可能通过阻止 NLRP3 炎性体激活来抑制 COPD 小鼠的肺部炎症。其中, BML-111 可通过增加 Nrf-2 介导的 ROS 产生来抑制 NLRP3 炎性体激活。这些结果可为 COPD 的临床治疗提供理论基础。

参考文献(References)

- [1] 王晓红. 慢性阻塞性肺疾病的治疗进展[J]. 临床肺科杂志, 2016, 22(3): 29-32
- [2] 郭文平. 慢性阻塞性肺疾病的临床治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(11): 130-131
- [3] 兰丰铃, 王胜锋, 曹卫华, 等. 慢性阻塞性肺疾病危险因素流行病学研究新进展[J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(10): 998-1002
- [4] 钟南山. 慢性阻塞性肺疾病在中国 [J]. 中国实用内科杂志, 2011, 5: 8-9
- [5] 秦国双, 温昊于, 宇传华. 中国 copd 的患病发病及 yld 现状及趋势[J]. 公共卫生与预防医学, 2019, 30(2): 4-8
- [6] Zhang X, Xu A, Lv J, et al. Development of small molecule inhibitors targeting nlrp3 inflammasome pathway for inflammatory diseases [J]. Eur J Med Chem, 2020, 185: 111822
- [7] Bucher H, Mang S, Keck M, et al. Neutralization of both il-1 α /il-1 β plays a major role in suppressing combined cigarette smoke/ virus-induced pulmonary inflammation in mice[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2017, 44: 96-105
- [8] 宋淑范, 辛平. 炎症细胞因子 IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8 对慢性阻塞性肺疾病模型小鼠肺癌生长及转移的影响[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(11): 2323-2331
- [9] Chiang N, Arita M, Serhan CN. Anti-inflammatory circuitry: Lipoxin, aspirin-triggered lipoxins and their receptor alx [J]. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 2005, 73(3): 163-177
- [10] 艾凤庭, 高莉莉. 脂氧素 a4 及其在炎症反应和免疫调节中的研究进展 [J]. 国际免疫学杂志, 2012, 35(4): 286-288
- [11] 张永超, 周广玺, 孔令斌. 炎症相关信号通路对结肠炎相关结肠癌发生的影响研究进展[J]. 中国临床实用医学, 2019, 10(2): 59-61
- [12] 李元涛 黄陈齐曹. 脂氧素受体激动剂 bml-111 缓解大鼠失血性休克复苏后肝脏损伤和炎症反应 [J]. 中华实验外科杂志, 2015, 6(32): 1332
- [13] Wu X, Pan C, Chen R, et al. Bml-111 attenuates high glucose- induced inflammation, oxidative stress and reduces extracellular matrix accumulation via targeting nrf2 in rat glomerular mesangial cells[J]. International Immunopharmacology, 2020, 79: 106108
- [14] Li H, Shi H, Ma N, et al. Bml-111 alleviates acute lung injury through regulating the expression of lncrna malat1 [J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2018, 649(1): 15-21
- [15] Wang Y, Xue C, Dong F, et al. Hydroxysafflor yellow a attenuates small airway remodeling in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2014, 37 (10): 1591-1598
- [16] 胡珊, 王志福, 田瑜, 等. 脂氧素的抗炎镇痛与神经保护作用研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2014, 36(12): 1601-1608
- [17] 程露露, 陈朝晖, 张慧, 等. 脂氧素与类风湿关节炎的相关性研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(11): 1721-1724
- [18] 刘蕾, 李宇航. 慢性阻塞性肺疾病(copd)相关生物学标志物研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(9): 67-71
- [19] Li S, Jiang L, Yang Y, et al. Siglec1 enhances inflammation through mir-1260-dependent degradation of ikk β in copd [J]. Experimental and Molecular Pathology, 2020, 113: 104398
- [20] Cheng Q, Fang L, Feng D, et al. Memantine ameliorates pulmonary inflammation in a mice model of copd induced by cigarette smoke combined with lps [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 109: 2005-2013
- [21] 顾娜, 张桂贤, 史鹏程, 等. 肺巨噬细胞 NLRP3 炎性小体活化与 PM2.5 肺损伤 [C]. 第十四届中国中西医结合基础理论学术年会, 2018
- [22] 杨文林, 顾慧玲, 倪红燕, 等. COPD 患者血清和诱导痰中 nlrp3 炎性小体的表达及临床意义[J]. 江苏医药, 2019, 45(2): 136-139
- [23] Zhou Z, Li H, Tian S, et al. Critical roles of nlrp3 inflammasome in il-1 β secretion induced by corynebacterium pseudotuberculosis in vitro[J]. Molecular Immunology, 2019, 116: 11-17
- [24] Dai Y, Zhang J, Xiang J, et al. Calcitriol inhibits ros-nlrp3-il-1 β signaling axis via activation of nrf2-antioxidant signaling in hyperosmotic stress stimulated human corneal epithelial cells [J]. Redox Biology, 2019, 21: 101093
- [25] Niu J, Wu S, Chen M, et al. Hyperactivation of the nlrp3 inflammasome protects mice against influenza a virus infection via il-1 β mediated neutrophil recruitment[J]. Cytokine, 2019, 120: 115-124
- [26] Peng Z, Zhang W, Qiao J, et al. Melatonin attenuates airway inflammation via sirt1 dependent inhibition of nlrp3 inflammasome and il-1 β in rats with copd [J]. International Immunopharmacology, 2018, 62: 23-28
- [27] Qiu Q, Yang Z, Cao F, et al. Activation of nlrp3 inflammasome by lymphocytic microparticles via tlr4 pathway contributes to airway inflammation[J]. Experimental Cell Research, 2020, 386(2): 111737
- [28] Li Y, Li H, Liu S, et al. Pirfenidone ameliorates lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation and fibrosis by blocking nlrp3 inflammasome activation[J]. Molecular Immunology, 2018, 99: 134-144

- Chemicals, 2010, 38(10): 1814-1819
- [12] Mahfouz RZ, Jankowska A, Ebrahim Q, et al. Increased CDA expression/activity in males contributes to decreased cytidine analog half-life and likely contributes to worse outcomes with 5-azacytidine or decitabine therapy[J]. *Clinical Cancer Research*, 2013, 19(4): 938-948
- [13] Kim G S, Heo J R, Kim S U, et al. Cancer-specific inhibitory effects of genetically engineered stem cells expressing cytosine deaminase and interferon- β against choriocarcinoma in xenografted metastatic mouse models[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(1): 74-85
- [14] 李红光, 赵利红, 张振华, 等. 黏蛋白 1 基因调控酪氨酸蛋白激酶 / 信号转导与转录激活因子 3 信号通路抑制甲状腺癌细胞增殖及促进细胞凋亡机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(11): 1889-1891
- [15] 解建中, 赵睿, 王亮, 等. 青藤碱对体外人肝星状细胞增殖与凋亡的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(2): 146-148
- [16] Zhao T, Fu Y, Sun H, et al. Ligustrazine suppresses neuron apoptosis via the Bax/Bcl 2 and caspase 3 pathway in PC12 cells and in rats with vascular dementia[J]. *Iubmb Life*, 2018, 70(1): 60-70
- [17] Jiang W, Chen Y, Li B, et al. DBA-induced caspase-3-dependent apoptosis occurs through mitochondrial translocation of cyt-c in rat hippocampus[J]. *Molecular Biosystems*, 2017, 13(9): 1863-1873
- [18] Fu X, Wen H, Jing L, et al. MicroRNA-155-5p promotes hepatocellular carcinoma progression by suppressing PTEN through the PI3K/Akt pathway[J]. *Cancer Science*, 2017, 108(4): 620-631
- [19] Bahrami A, Hasanzadeh M, Hassanian SM, et al. The Potential Value of the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway for Assessing Prognosis in Cervical Cancer and as a Target for Therapy[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2017, 118(12): 4163-4169
- [20] Ebrahimi S, Hosseini M, Shahidsales S, et al. Targeting the Akt/PI3K signaling pathway as a potential therapeutic strategy for the treatment of pancreatic cancer[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2017, 24(13): 1321-1331
- [21] 辛敏行. 选择性 PI3K δ 抑制剂的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2016, 47(5): 503-510
- [22] 蔡鹏涛, 吴志强, 郭会, 等. 中药抑制非小细胞肺癌 PI3K/Akt /mTOR 信号通路克服 EGFR-TKIs 获得性耐药研究进展[J]. *中草药*, 2015, 46(12): 1849-1852
- [23] 程玉, 薛晶, 次云哲, 等. Oct4 和 PI3K 在胃癌组织中的表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2016, 56(34): 27-29
- [24] 史晓莉, 申红梅. PI3K/AKT 信号通路相关基因拷贝数变异与甲状腺癌关系的研究进展[J]. *中华地方病学杂志*, 2019, 38(1): 83-86
- [25] Soumyajit B M, Chakraborty P K, Sanghamitra R, et al. Modulation of Akt and ERK1/2 Pathways by Resveratrol in Chronic Myelogenous Leukemia (CML) Cells Results in the Downregulation of Hsp70[J]. *PLoS ONE*, 2010, 5(1): e8719
- [26] 林永良, 陈良岂, 杜荣国, 等. 阿司匹林引起胰腺癌细胞株 SW1990 对吉西他滨耐药及其机制研究[J]. *重庆医学*, 2010, 39(17): 2267-2269
- [27] Cheng SM, Ho TJ, Yang AL, et al. Exercise training enhances cardiac IGF1-R/PI3K/Akt and Bcl-2 family associated pro-survival pathways in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(2): 478-485
- [28] Dufour C, Holy X, Marie PJ. Transforming growth factor-beta prevents osteoblast apoptosis induced by skeletal unloading via PI3K/Akt, Bcl-2, and phospho-Bad signaling[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294(4): 794-801
- [29] Swanton E, Savory P, Cosulich S, et al. Bcl-2 regulates a caspase-3/ caspase-2 apoptotic cascade in cytosolic extracts[J]. *Oncogene*, 1999, 18(10): 1781-1787
- [30] Reshi L, Wang H V, Hui C F, et al. Anti-apoptotic genes Bcl-2 and Bcl-xL overexpression can block iridovirus serine/threonine kinase-induced Bax/mitochondria-mediated cell death in GF-1 cells[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2017, 61: 120-129

(上接第 2238 页)

- [29] 金呈强, 董海新, 刘仿. Itp 小鼠模型中 no/nos 对 ros 生成影响作用的研究[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(3): 417-420
- [30] Gao XJ, Tang B, Liang HH, et al. Selenium deficiency inhibits micrna-146a to promote ros-induced inflammation via regulation of the mapk pathway in the head kidney of carp [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2019, 91: 284-292
- [31] Wang F, Liu J, Zhou L, et al. Senescence-specific change in ros scavenging enzyme activities and regulation of various sod isozymes to ros levels in psf mutant rice leaves [J]. *Plant Physiol Biochem*, 2016, 109: 248-261
- [32] Wang Y, Huo T, Feng C, et al. Chrysotile asbestos induces apoptosis via activation of the p53-regulated mitochondrial pathway mediated by ros in a549 cells[J]. *Applied Clay Science*, 2019, 182: 105245
- [33] Qi C, Lin X, Li S, et al. Sohc70 positively regulates thermotolerance by alleviating cell membrane damage, reducing ros accumulation, and improving activities of antioxidant enzymes [J]. *Plant Science*, 2019, 283: 385-395
- [34] 田华, 李严严, 丁明德, 等. 载脂蛋白 a-i 模拟肽 d4f 通过抑制 caspase-12 减轻氧化低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞凋亡[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(10): 1750-1755
- [35] Zhang Y, Li Y, Feng Q, et al. Polydatin attenuates cadmium-induced oxidative stress via stimulating sod activity and regulating mitochondrial function in musca domestica larvae [J]. *Chemosphere*, 2020, 248: 126009
- [36] Liu H, Zhang X, Du Y, et al. Leonurine protects brain injury by increased activities of ucp4, sod, cat and bcl-2, decreased levels of mda and bax, and ameliorated ultrastructure of mitochondria in experimental stroke[J]. *Brain Research*, 2012, 1474: 73-81