

旋覆代赭汤对 RE 模型大鼠 NLRP3/Caspase-1 的影响

柳媛¹, 刘菊^{2*}, 刘亚婷¹, 苗嘉萌¹, 袁红霞¹, 于盼盼³

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 昆山市中医医院, 江苏昆山 215300;
3. 天津市中西医结合医院南开医院, 天津 300100)

[摘要] **目的:**通过观察旋覆代赭汤对反流性食管炎(RE)模型大鼠炎症小体组成成分及相关炎症因子表达的影响,探究 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)/半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-1 信号通路食管炎症的相关性,阐明旋覆代赭汤治疗 RE 的作用机制。**方法:**将 60 只健康雄性 Wistar 大鼠,随机分为 4 组,分别为正常组,模型组,旋覆代赭汤组(9.89 g·kg⁻¹),阳性药组(奥美拉唑镁肠溶片+枸橼酸莫沙必利片,2.58 mg·kg⁻¹),每组 15 只。除正常组外,其余各组大鼠行“4.2 mm 幽门夹+2/3 胃底结扎术”方法造模。从术后第 8 天开始,给予相应的药物进行灌胃干预,每日 2 次,共 14 d,第 15 天处死取动脉血及食管组织。肉眼及光镜下观察食管组织病理学形态,应用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清中 Caspase-1,白细胞介素-1 β (IL-1 β)的分泌情况,采用蛋白免疫印迹法(Western blot)检测食管组织中 NLRP3, Caspase-1, IL-1 β 的蛋白表达情况。**结果:**食管黏膜肉眼及镜下观察,与正常组比较,模型组损伤最为严重,积分最高。与正常组比较,模型组大鼠血清中 Caspase-1, IL-1 β 的含量和食管组织中 NLRP3, Caspase-1, IL-1 β 的蛋白表达明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);与模型组比较,旋覆代赭汤可明显降低大鼠血清中 Caspase-1, IL-1 β 的含量,下调食管组织中 NLRP3, Caspase-1, IL-1 β 的蛋白表达水平($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论:**旋覆代赭汤可以下调炎症小体蛋白组分 NLRP3, Caspase-1 的表达,降低炎症因子 IL-1 β 的含量,表明此方可能通过抑制 NLRP3/Caspase-1 信号通路的激活,拮抗食管炎症反应,减少食管炎症损伤,治疗 RE。

[关键词] 反流性食管炎; 旋覆代赭汤; NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3); 半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-1; 白细胞介素-1 β (IL-1 β)

[中图分类号] R2-0; R22; R285.5; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)20-0013-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191906

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190617.1409.025.html>

[网络出版时间] 2019-06-19 14:54

Effect of Xuanfu Daizhe Tang on NLRP3/Caspase-1 Pathway of RE Model Rats

LIU Yuan¹, LIU Ju^{2*}, LIU Ya-ting¹, MIAO Jia-meng¹, YUAN Hong-xia¹, YU Pan-pan³

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 300193, China;

2. TCM Hospital of Kunshan, Kunshan 215300, China;

3. Tianjin Hospital of ITCMW Nankai Hospital, Tianjin 300100, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between NOD-like receptor pyrin domain containing 3 (NLRP3) /cysteine aspartate-specific protease (Caspase) -1 signaling pathway and esophageal inflammation by observing the effect of Xuanfu Daizhe Tang on the composition of inflammatory body and the expression of relevant inflammatory factors in rats with reflux esophagitis (RE), so as to explain the mechanism of Xuanfu Daizhe Tang in treating RE. **Method:** Sixty healthy male Wistar rats were randomly divided into four groups: the normal control group, the model control group, the Xuanfu Daizhe Tang group (9.89 g·kg⁻¹) and the positive control group (omeprazole enteric-coated tablets + mosapride, 2.58 mg·kg⁻¹), with 15 rats in each group. Except for the

[收稿日期] 20190419(005)

[基金项目] 江苏省自然科学基金项目(SBK2018043775)

[第一作者] 柳媛,在读硕士,从事中医药治疗脾胃病的研究,E-mail:897401316@qq.com

[通信作者] *刘菊,博士,主治医师,从事中医药治疗胃食管反流病的临床及实验研究,E-mail:liujupopo@126.com

blank control group, the remaining rats were operated by "4.2 mm pyloric clip + 2/3 gastric fundus ligation" to establish models. Since the 8th day after the operation, the rats were given corresponding drugs twice a day for 14 days. The arterial blood and esophageal tissues were taken out at the 15th day after the intervention. The pathological morphology of esophagus was observed by naked eyes and under light microscopy. The secretion of cytokines Caspase-1 and interleukin (IL) -1 β in serum was detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The expressions of NLRP3, Caspase-1 and IL-1 β in esophagus were detected by Western blot. **Result:** Compared with the normal group, the injury of esophageal mucosa in the model group was the most serious. Compared with the normal group, the levels of Caspase-1 and IL-1 β in serum and the expression of NLRP3 protein in esophageal tissue of the model group were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the model group, Xuanfu Daizhe Tang could significantly reduce the contents of Caspase-1 and IL-1 β in serum of rats, and down-regulate the expressions of NLRP3, Caspase-1 and IL-1 β protein in esophageal tissue ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Xuanfu Daizhe Tang can regulate the expressions of NLRP3 and Caspase-1, and reduce the content of IL-1 β , suggesting that it may antagonize esophageal inflammatory response, reduce esophageal inflammatory injury and treat RE by inhibiting the activation of NLRP3/Caspase-1 signaling pathway.

[**Key words**] reflux esophagitis; Xuanfu Daizhe Tang; NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3); cysteine aspartate-specific protease (Caspase) -1; interleukin (IL) -1 β

反流性食管炎(RE)是一种慢性难治性消化系统疾病,近年来其发病率逐渐升高,我国发病率约为6.1%^[1],即在中国有近8千万人受该病困扰。因此,探索治疗RE的有效疗法,一直深受医学界关注。目前现代医学临床上治疗RE多采用抑酸剂、抗酸剂、促胃肠动力药及黏膜保护剂等,但不能从根本上解决反流问题^[2]。近年来研究表明NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体作为机体天然免疫的重要组成部分,参与了胃食管反流病的发生发展。鉴于食管炎症性疾病阶梯式进程:正常鳞状上皮-RE-Barrett食管-异型增生-腺癌的特点^[2],笔者认为NLRP3炎症小体参与介导了反流性食管炎的炎症损伤,故NLRP3炎症小体是食管炎症性疾病的重要抗炎靶点。经方旋覆代赭汤源于东汉张仲景所著《伤寒论》第161条,由旋覆花、代赭石、生姜、清半夏、人参片、炙甘草、大枣7味中药组成,具有益气健脾,和胃降逆之功效。天津市名中医袁红霞教授总结二十多年临床实践提出“脾胃虚弱,胃虚气逆”为RE关键病机,运用“健脾益气,和胃降逆”之旋覆代赭汤加减治疗RE,疗效显著,能有效改善反流症状,减少复发率^[3-4]。

有研究发现线粒体损伤可以通过启动损伤相关分子模式激活NLRP3/半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)信号通路,介导食管炎症反应^[5-9]。通过课题组前期研究已经证实了RE中存在食管上皮细胞的线粒体损伤,而旋覆代赭汤可以通过调节线粒体,修复食管黏膜病理损伤,治疗RE^[10-12]。因此,本研究拟

通过观察旋覆代赭汤对RE模型大鼠NLRP3/Caspase-1信号通路的影响,探究NLRP3/Caspase-1信号通路与食管炎症的相关性,明确旋覆代赭汤治疗RE的作用机制。从炎症拮抗角度,探讨旋覆代赭汤组方特色及和胃降逆法的科学内涵,为临床治疗提供新的理论指导。

1 材料

1.1 动物 健康雄性Wistar大鼠,共60只,体质量(220 \pm 20)g。由北京斯贝福生物技术有限公司提供,动物合格证号SCXK(京)2016-0002。动物实验伦理审查经天津市南开医院实验动物伦理委员会审查符合要求,委员会编号NKYY-DWLL-2019-083。

1.2 药物及试剂 根据《伤寒论》第161条原方剂量折算,旋覆代赭汤颗粒剂由旋覆花15g,代赭石5g,生姜25g,清半夏15g,人参片10g,炙甘草15g,大枣10g组成,江阴天江药业有限公司提供,调制0.496g \cdot mL⁻¹溶液,奥美拉唑镁肠溶片+枸橼酸莫沙必利片(分别由阿斯利康制药有限公司、鲁南贝特制药有限公司生产,批号分别为J20130093, H19990317),配制质量浓度为0.129g \cdot L⁻¹的悬液后装瓶,根据“人和动物体表面积折算等效剂量比率表”计算大鼠的用药剂量为6.25Xmg \cdot kg⁻¹(人的临床用药剂量为Xmg \cdot kg⁻¹),于4 $^{\circ}$ C冰箱保存备用。苏木素染液,伊红染液,浸蜡脱蜡透明液,RIPA裂解液(北京Solarbio公司,批号分别为20170517,20180612,1204F031,20181026);二甲苯(天津渤化化学试剂有限公司,批号

181015);95%乙醇,90%乙醇,80%乙醇(吉林省新天龙实业股份有限公司,批号分别为180326,180221,180322);大鼠血清Caspase-1,白细胞介素-1 β (IL-1 β)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(上海蓝基生物科技有限公司,批号分别为BG190308RAC,BG190308RAC);NLRP3,Caspase-1,IL-1 β ,甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体(英国Abcam公司,批号分别为ab210491,ab191860,ab200478,ab210543);BCA蛋白浓度测定试剂盒(Bioswamp公司,批号PAB180002)。

1.3 仪器 EMUC6型超薄切片机,DM400B+DFC500+LA型正置荧光显微镜(德国Leica公司);IX71型倒置相差光学显微镜(日本Olympus公司);H7650型透射电子显微镜(日本Hitachi公司);Universal Hood II型凝胶成像系统,ChemiDocXRS型化学发光分析仪,MiNi Proteom 3 Cell型电泳仪及转膜仪(美国Bio-Rad公司);DW-9405B型水平摇床(北京市六一仪器厂);H2050R型台式冷冻离心机(湖南湘仪集团);DZKW-4型恒温水浴箱(北京中兴伟业仪器有限公司);KHB-ST-360型分光光度计(上海科华生物工程股份有限公司);RT-3000型洗板机(深圳雷杜生命科学股份有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组 将60只健康雄性Wistar大鼠,随机分为4组,正常组(未造模干预),模型组,旋覆代赭汤组(9.89 g·kg⁻¹),阳性药组(奥美拉唑镁肠溶片+枸橼酸莫沙必利片,2.58 mg·kg⁻¹);每组15只大鼠。模型组大鼠应用“4.2 mm幽门夹+2/3胃底结扎术”^[13]进行造模。

2.2 给药方法 各治疗组于手术后7 d予相应药物灌胃,即旋覆代赭汤组给予颗粒冲剂9.89 g·kg⁻¹灌胃,阳性药组给予奥美拉唑+莫沙必利水溶液2.58 mg·kg⁻¹灌胃,每天2次,共14 d,其间称取实验前后体质量变化。

2.3 动物取材 取材前一晚禁食不禁水,用10%水合氯醛(3 mL·kg⁻¹)腹腔注射麻醉,经腹主动脉采血4 mL并取出食管组织。将食管组织纵切成2份,其中1份置于离心管中室温静置1 h以上,常温3 000 r·min⁻¹离心10 min,取上清,置于离心管中,-80℃保存待检;1份放入10%多聚甲醛固定液中,送病理检测。

2.4 指标检测

2.4.1 苏木素-伊红(HE)染色通过肉眼及光学显

微镜观察食管下段黏膜组织形态学变化 各组大鼠开腹取出食管组织,用预冷生理盐水漂洗并切成3份后,首先肉眼观察大体表现,然后取其中1份食管组织于10%多聚甲醛中,常规制备病理切片,HE染色后在光镜下观察,并进行RE病理分级(大体表现及病理分级均采用2010年中华医学会消化内镜分会颁布的《反流性食管炎诊断及治疗指南》中标准)。

2.4.2 ELISA检测血清中细胞因子Caspase-1,IL-1 β 的分泌情况 将取材所得的动脉血进行分离血清,采用ELISA检测,具体操作步骤按试剂盒说明进行。

2.4.3 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测食管组织NLRP3,Caspase-1,IL-1 β 蛋白表达 提取组织总蛋白,采用BCA蛋白定量法测定样本蛋白浓度;根据测得的蛋白浓度计算蛋白体积,每个样本加入Loading Buffer置于金属浴,100℃蛋白变性5 min后,放于-80℃保存备用;制备SDS-PAGE凝胶;电泳仪设成稳压状态并接通电源,使样品通过浓缩胶(80V电压,30 min)与分离胶(120V电压,60 min)进行分离。电泳使Loading Buffer至分离胶适当位置时,结束电泳;将凝胶上分离到的蛋白条带通过转移电泳方式转印至固相支持物上,然后分别用非标记一抗及辣根过氧化物酶标记的二抗对其进行孵育,最后于凝胶呈象系统进行显影。

2.5 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据处理,Graphpad 6.0进行图表处理,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组均数比较采用单因素方差分析,方差不齐时采用秩和检验,两组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对RE模型大鼠体质量变化的影响 实验过程中正常组大鼠无死亡,造模组大鼠共死亡8只,死亡率约为17.78%。死亡原因分别为幽门梗阻(2只)、腹腔感染(3只)、肠梗阻(2只)、肺感染(1只)。剩余大鼠各组为模型组12只,旋覆代赭汤组13只,奥美拉唑+莫沙必利组12只。正常组大鼠状态良好,模型组大鼠表现为动作迟缓,口角反流物增多;奥美拉唑+莫沙必利组大鼠口角反流物减少,反应较迟钝;旋覆代赭汤组大鼠动作较灵活,口角反流物不明显。实验后与正常组比较,模型组大鼠的体质量下降迅速($P < 0.05$);与模型组比较,实验后旋覆代赭汤组、奥美拉唑+莫沙必

利组 2 组大鼠的体质量均显著升高 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 旋覆代赭汤对 RE 模型大鼠体质量变化的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of Xuanfu Daizhe Tang on weight changes in rats model of RE ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	实验前后体质量变化/g
正常	15	-	32.0 ± 4.5
模型	12	-	-40.7 ± 5.0 ¹⁾
旋覆代赭汤	13	9.89	-17.2 ± 5.1 ⁴⁾
奥美拉唑 + 莫沙必利	12	2.58 × 10 ⁻³	-17.7 ± 1.0 ⁴⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

表 2 旋覆代赭汤对 RE 大鼠食管黏膜病理分级及积分的影响

Table 2 Effect of Xuanfu Daizhe Tang on pathological grading and integration of esophageal mucosa in rat model of RE

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	正常	轻度	中度	重度	积分($\bar{x} \pm s$)/分
正常	15	-	0	0	0	0	0
模型	12	-	0	1	3	8	2.58 ± 0.64 ¹⁾
旋覆代赭汤	13	9.89	0	8	4	1	1.46 ± 0.63 ⁴⁾
奥美拉唑 + 莫沙必利	12	2.58 × 10 ⁻³	0	7	4	1	1.50 ± 0.65 ³⁾

3.3 对 RE 大鼠血清中 Caspase-1, IL-1 β 表达水平的影响 与正常组比较,模型组大鼠血清 Caspase-1, IL-1 β 水平显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,各

3.2 对 RE 大鼠食管黏膜病理分级及积分的影响

3.2.1 各组大鼠食管黏膜肉眼表现 正常组大鼠食管黏膜光滑。模型组大鼠食管黏膜粗糙,一些糜烂部分融合为溃疡,少数食管下端黏膜层出现“树皮样”增生白斑。旋覆代赭汤组大鼠的食管黏膜层结构分明,未见糜烂性溃疡及增生白斑。奥美拉唑 + 莫沙必利组食管黏膜较光滑平整。

3.2.2 各组大鼠食管黏膜病理学观察 正常组可见黏膜层表面为非角化复层鳞状上皮。模型组可见基底细胞增生;鳞状上皮黏膜固有层的乳头变长、水肿,可见黏膜糜烂或溃疡形成,少数有柱状上皮化生。旋覆代赭汤组鳞状上皮未见明显改变,糜烂、溃疡等病理较少出现。奥美拉唑 + 莫沙必利组鳞状上皮细胞略水肿,但黏膜完整,未见溃疡、糜烂等病变。见表 2。

给药组大鼠血清 Caspase-1, IL-1 β 水平明显降低,差异有明显统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 3。

表 3 旋覆代赭汤对 RE 大鼠血清 Caspase-1, IL-1 β 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

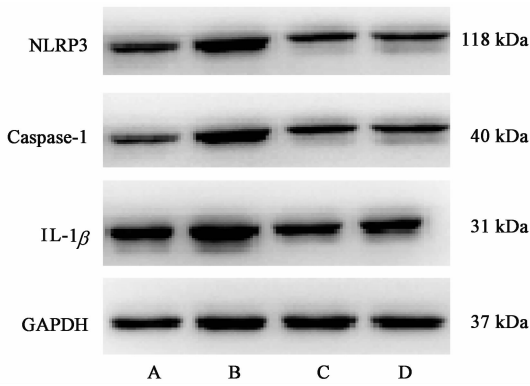
Table 3 Effect of Xuanfu Daizhe Tang on levels of Caspase-1 and IL-1 β in serum of RE rats model ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	Caspase-1	IL-1 β
正常	15	-	7.13 ± 4.20	0.94 ± 0.06
模型	12	-	31.49 ± 5.74 ²⁾	2.34 ± 0.04 ²⁾
旋覆代赭汤	13	9.89	16.69 ± 3.85 ³⁾	1.62 ± 0.07 ³⁾
奥美拉唑 + 莫沙必利	12	2.58 × 10 ⁻³	15.20 ± 3.66 ⁴⁾	1.58 ± 0.08

3.4 对 RE 模型大鼠食管组织 NLRP3, Caspase-1, IL-1 β 蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠食管组织中 NLRP3, Caspase-1, IL-1 β 蛋白表达明显升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$);与模型组比较,各给药组 NLRP3, Caspase-1, IL-1 β 蛋白表达明显降低 ($P < 0.05$),与奥美拉唑 + 莫沙必利组比较,旋覆代赭汤组 NLRP3, Caspase-1, IL-1 β 蛋白表达无明显差异。见图 1,表 4。

4 讨论

RE 病位在食管,病理基础为“胃失和降”,病机关键为“胃虚气逆”。故治疗基本原则应当健脾益气,降逆化痰,并将扶正祛邪、标本兼治贯穿疾病治疗过程的方方面面。治疗大法则以“和胃降逆”为主,选用仲景方旋覆代赭汤治疗切合该病中医病机。课题组在多年的临床实践中发现,旋覆代赭汤在缓解食管症状、修复受损黏膜和抑制反流症状上,临床



A. 正常组; B. 模型组; C. 旋覆代赭汤组; D. 奥美拉唑 + 莫沙必利组

图 1 各组大鼠食管组织 NLRP3, Caspase-1, IL-1 β 蛋白的表达

Fig. 1 Expression of NLRP3, Caspase-1 and IL-1 β proteins in esophageal tissues of rats in each group

表 4 旋覆代赭汤对 RE 模型大鼠食管组织 NLRP3, Caspase-1, IL-1 β 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 4 Effect of Xuanfu Daizhe Tang on expression of NLRP3, Caspase-1 and IL-1 β protein in esophageal tissue of rat model of RE ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	NLRP3/GAPDH	Caspase-1/GAPDH	IL-1 β /GAPDH
正常	-	0.63 ± 0.07	0.32 ± 0.19	0.88 ± 0.05
模型	-	1.19 ± 0.04 ¹⁾	1.04 ± 0.40 ²⁾	1.50 ± 0.07 ¹⁾
旋覆代赭汤	9.89	0.83 ± 0.10 ³⁾	0.66 ± 0.34 ³⁾	1.33 ± 0.05 ³⁾
奥美拉唑 + 莫沙必利	2.58 × 10 ⁻³	0.91 ± 0.20 ³⁾	0.54 ± 0.23 ³⁾	1.28 ± 0.05 ³⁾

NLRP3, 凋亡相关斑点样蛋白(ASC)以及Caspase-1。其中Caspase-1作为重要的水解酶能够促进其下游炎症因子IL-1 β 的活化,在加重炎症反应的同时,还介导其他炎症因子的释放,产生炎症级联反应,加重食管炎症反应^[26-27]。

本次实验结果显示,旋覆代赭汤能够抑制NLRP3/Caspase-1信号通路的活化,下调食管组织中炎症小体蛋白组分NLRP3, Caspase-1的表达,降低炎症因子IL-1 β 的含量,拮抗食管炎症反应,减少食管炎症损伤。旋覆代赭汤中旋覆花、代赭石下气止噎,使清阳得升,浊阴能降;清半夏、生姜降逆化痰,使痰浊自消,气逆以平;人参片、大枣、炙甘草益气补中,扶正祛邪;全方升降相因,攻补兼施,标本兼顾。通过调节脾胃气机升降,恢复脾胃正常生理功能,使气血生化有源,机体正常的生理活动得以维持,进而改善机体的内环境,增强机体免疫力,减少外界致炎因子的刺激,从而降低炎症的发生率。实验结果证实了NLRP3/Caspase-1信号通路与食管炎症的相关性,提示旋覆代赭汤可以有效缓解RE模型大鼠食管病理表现,其对食管炎症的拮抗作用可能是通过调节NLRP3/Caspase-1信号通路来实现的。

效果显著^[10-12]。

NLRP3炎症小体作为一种多分子复合物,与多种炎症性疾病的发生密切相关^[14-19]。当人体受到外来的或内在的危险刺激时,机体自身防御系统会通过炎症小体引起炎症反应以抵御各种危险刺激造成的损伤,尤其在机体正气虚弱时,外界的各种致炎因子更易袭击机体,引起炎症反应,使机体处于一个正气不足,邪气有余的炎性微环境^[20]。炎症反应的最初阶段由炎症小体所构成,其可通过2种方式发生活化,一种为识别细菌^[21-22]、真菌^[23-25]等微生物,启动识别病原相关分子模式而发生活化;另一种为识别损伤组织、坏死细胞,启动损伤相关的分子模式而发生活化。炎症小体包含3部分结构,分别为

[参考文献]

[1] Richter J E, Rubenstein J H. Presentation and epidemiology of gastroesoph- ageal reflux disease [J]. Gastroenterology, 2018, 154(2):267-276.

[2] 陈懿榕, 阙任焯, 沈艳婷, 等. 难治性反流性食管炎中西医研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(6):575-577, 584.

[3] 戚经天, 秦宝玥, 刘菊, 等. 袁红霞教授运用食管康加减治疗反流性食管炎经验[J]. 四川中医, 2016, 34(1):5-6.

[4] 杜昕, 袁红霞, 檀金川. 旋覆代赭汤加减治疗反流性食管炎临床研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(1):162-164.

[5] Abais J M, XIA M, ZHANG Y, et al. Redox regulation of NLRP3 inflammasomes: ROS as trigger or effector [J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 22(13):1111-1129.

[6] Pérez S, Taléns-Visconti R, Rius-Pérez S, et al. Redox signaling in the gastrointestinal tract [J]. Free Radic Biol Med, 2017, 104:75-103.

[7] YU J. Inflammasome activation leads to Caspase-1-dependent mitochondrial damage and block of mitophagy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(43):15514-15519.

[8] Harris J, Deen N, Zamani S, et al. Mitophagy and the

- release of inflammatory cytokines [J]. *Mitochondrion*, 2017, doi:10.1016/j.mito.2017.10.009.
- [9] Iyer S S, HE Q, Janczy J R, et al. Mitochondrial cardiolipin is required for NLRP3 inflammasome activation[J]. *Immunity*, 2013, 39(2):311-323.
- [10] 降晨皓, 杨幼新, 詹观生, 等. 旋覆代赭汤及其拆方对 RE 模型大鼠食管线粒体膜电位的影响[J]. *山东中医杂志*, 2016, 35(8):732-735.
- [11] 詹观生, 杨幼新, 降晨皓, 等. 旋覆代赭汤及其拆方对反流性食管炎模型大鼠食管线粒体 UCP2 表达的影响[J]. *四川中医*, 2016, 34(10):34-37.
- [12] 李姿, 韩慧, 杨幼新, 等. 旋覆代赭汤对 RE 模型大鼠食管组织线粒体超微结构及 SDH 活性的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2016, 24(7):499-503.
- [13] 邹方明. 慢性反流性食管炎大鼠模型的建立及 5-羟色胺 4 受体激动剂的抗食管黏膜炎症作用[D]. 福州:福建医科大学, 2012.
- [14] 金晓敏, 张晓熙, 郭璐, 等. 基于 NLRP3 炎性体轴探讨土茯苓总黄酮对痛风性关节炎的作用和机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(4):90-95.
- [15] 程艳刚, 李国艳, 刘艳, 等. 基于氧化应激和 NLRP3 炎性小体探讨锦鹤养心方总黄酮抗心肌缺血的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(18):93-100.
- [16] 王文倩, 童东, 黄婉奕, 等. 桂枝拮抗麻黄中枢氧化应激损伤及 NLRP3 炎症小体上调作用分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(17):133-137.
- [17] 张文杰, 潘华新, 巫燕莉, 等. 补中益气丸对 IEC-6 细胞损伤模型 NLRP3 炎性体及相关细胞因子的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(12):114-118.
- [18] 王涛, 刘宏祥, 王颖, 等. 清热化痰解毒方对脑缺血再灌注大鼠肺组织 TXNIP/NLRP3 炎性通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(12):114-122.
- [19] 刘富群, 高崎, 王丹丹, 等. 银杏酮酯抑制 LPS/ATP 诱导原代小胶质细胞 NLRP3 炎症小体的激活机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(16):3346-3352.
- [20] 荣震, 陈羽娜, 莫春梅, 等. 中医药干预 NLRP3 炎症小体治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(11):2447-2449.
- [21] Toma C, Higa N, Koizumi Y, et al. Pathogenic *Vibrio* activate NLRP3 inflammasome via cytotoxins and TLR/nucleotide-binding oligomerization domain-mediated NF- κ B signaling [J]. *J Immunol*, 2010, 184(9):5287-5297.
- [22] Miller L S, Pietras E M, Uricchio L H, et al. Inflammasome-mediated production of IL-1 β is required for neutrophil recruitment against *Staphylococcus aureus* *in vivo* [J]. *J Immunol*, 2007, 179(10):6933-6942.
- [23] Gross O, Poeck H, Bscheid M, et al. Syk kinase signalling couples to the Nlrp3 inflammasome for anti-fungal host defence [J]. *Nature*, 2009, 459(7245):433-436.
- [24] Hise A G. An essential role for the NLRP3 inflammasome in host defense against the human fungal pathogen *Candida albicans* [J]. *Cell Host Microbe*, 2009, 5(5):487-497.
- [25] SaidSadier, N. Padilla E, Langsley G, et al. *Aspergillus fumigatus* stimulates the NLRP3 inflammasome through a pathway requiring ROS production and the Syk tyrosine kinase [J]. *PLoS One*, 2010, 5(4):e10008.
- [26] Lamkanfi M, Dixit V M. Mechanisms and functions of inflammasomes [J]. *Cell*, 2014, 157(5):1013-1022.
- [27] Nadatani Y, HUO X, ZHANG X, et al. NOD-like receptor protein 3 inflammasome priming and activation in Barrett's epithelial cells [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2(4):439-453.

[责任编辑 周冰冰]