

基于 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路探讨 针灸预防应激性胃溃疡细胞焦亡的作用机制

兰永利 霍新慧 李盼 韦芳 阿力米热·阿布都热西提
(新疆医科大学中医学院, 新疆乌鲁木齐 830054)

摘要 目的:观察针刺与艾灸对应激性胃溃疡模型大鼠的防治作用及其对模型大鼠胃黏膜NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)/消皮素D(GSDMD)细胞焦亡通路的干预作用,探索其作用机制。方法:将SD大鼠随机分为正常组、模型组、预灸组和预针刺组。预灸组和预针刺组大鼠分别予艾灸、针刺中脘、足三里,每穴刺激20 min,连续7 d;正常组、模型组大鼠仅予艾灸支架固定。除正常组外,其余各组大鼠采用无水乙醇与阿司匹林混悬液灌胃制备应激性胃溃疡模型。造模结束后次日,各组大鼠麻醉后取血分离血清,取胃黏膜组织。评估胃黏膜损伤指数(UI),苏木精-伊红(HE)染色法观察胃黏膜组织的病理形态变化,酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-18水平,蛋白质免疫印迹(Western blot)法分析胃黏膜组织NLRP3、Caspase-1及GSDMD蛋白表达。结果:模型组大鼠UI值明显高于正常组($P < 0.01$),胃黏膜组织明显损伤,存在出血灶,病理显示大量红细胞渗出;预灸组和预针刺组大鼠UI值均明显低于模型组($P < 0.01$),其中预灸组UI值明显低于预针刺组($P < 0.05$);预灸组和预针刺组胃黏膜组织表面只有少量出血灶,病理显示胃黏膜大体完整,有少量红细胞渗出,其中预灸组胃黏膜病变程度更轻。模型组大鼠血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18水平均明显高于正常组($P < 0.01$);预灸组和预针刺组上述指标水平均明显低于模型组($P < 0.05$, $P < 0.01$),其中预灸组上述指标水平均明显低于预针刺组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。模型组大鼠胃黏膜组织NLRP3、Caspase-1及GSDMD蛋白表达水平均显著高于正常组($P < 0.05$);预灸组和预针刺组上述蛋白表达水平均明显低于模型组($P < 0.05$),其中预灸组Caspase-1蛋白表达水平明显低于预针刺组($P < 0.05$)。结论:针刺与艾灸均可以预防应激性胃溃疡胃黏膜损伤,其可能通过调控胃黏膜组织中NLRP3/Caspase-1/GSDMD细胞焦亡通路蛋白表达水平,缓解胃黏膜炎症反应,其中艾灸预处理对炎症因子的改善更具优势。

关键词 应激性胃溃疡;针刺;艾灸;预处理;细胞焦亡;NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号通路;炎症因子

基金项目 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2021D01C224);新疆维吾尔自治区天山英才计划第三期培养项目(新人社函[2021]37号);“十四五”新疆维吾尔自治区高等学校重点学科项目(新教函[2022]112号);新疆医科大学第四附属医院院级重点课题(ZYY2019ZD04)

应激性胃溃疡(stress-induced gastric ulcers, SGU)被认为是一种与应激相关的黏膜损伤,一般是由胃黏膜缺血、血液灌注不足或再灌注损伤应激所引起的^[1]。引起SGU发生发展的因素有很多,由酒精刺激胃黏膜导致黏膜应激反应,从而使黏膜自身防御下降引起缺血、灌注不足是SGU发生的主要原因之一。而胃黏膜组织的正常生理功能关系着人们饮食生活的正常进行,胃黏膜的病变损伤,会引起人们饮食方式和营养摄入的改变,从而导致健康水平下降。因此,提高胃黏膜自身保护防御能力,预防SGU的发生发展成为当前的研究热点。本课题组前期研究发现,针灸预处理可通过

调控炎症反应通路、氧化应激等预防应激性胃溃疡^[2]。而近来有研究得出结论,一种促炎性、程序性细胞的死亡形式是细胞焦亡^[3],细胞焦亡的经典通路在胃黏膜损伤过程中发挥着重要作用,随着应激强度的增加,胃黏膜上皮细胞的增殖减少、焦亡增多,加重胃黏膜损伤。NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)/消皮素D(GSDMD)是细胞焦亡经典通路,以NLRP3炎症小体形成、Caspase-1激活、GSDMD切割为特征^[4]。

在治疗已经发生的胃黏膜损伤方面,西医疗手段疗效已经得到了广泛的认可,但其在预防方面

并不具备优势。“治未病”是中医特色,有研究证明,针灸在“治未病”方面发挥着较好的作用^[5],但目前尚未有研究基于细胞焦亡通路探索针刺与艾灸预防SGU的作用机制。本研究观察针刺与艾灸预处理对SGU的预防作用及其对细胞焦亡经典通路NLRP3/Caspase-1/GSDMD的干预作用,探讨针刺与艾灸预防应激性胃溃疡的作用机制,为针灸进一步应用于临床预防SGU提供实验依据。

1 实验材料

1.1 实验动物 SPF级SD大鼠52只,雌雄各半,体质量(180±20)g,购自新疆医科大学动物实验中心,动物合格证号:SYXK(新)2018-0003。大鼠自由摄食、摄水,饲养室温度:20~25℃,相对湿度:50%~54%,自然昼夜交替。在实验开始前适应性饲养7d。实验过程符合新疆医科大学动物实验中心伦理学标准(伦理批号:IACUC-20230227-3)。

1.2 药物与试剂 无水乙醇,购自天津市凯通化学试剂有限公司;阿司匹林肠溶片(拜耳医药有限公司,国药准字:J20130078),研磨成粉状后,与生理盐水按照2000 mg:100 mL配置成阿司匹林混悬液;酶联免疫吸附(ELISA)法肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-18试剂盒(批号:YX-E21174、YX-E20958、YX-E21122、YX-E21189),购自上海优选生物科技有限公司;Invent总蛋白提取试剂盒(批号:SD001/SN002),购自美国Invent公司;SDS-PAGE分离胶制备试剂盒(批号:BP112)、SDS-PAGE浓缩胶制备试剂盒(批号:BP108)、BCA蛋白含量检测试剂盒(批号:BP104)、预染蛋白分子量标准(批号:BP117)、蛋白质免疫印迹(Western blot)法专用型转印滤纸(批号:BP202),购自中国Bio-Platform公司;ECL检测试剂盒(批号:34580),购自美国Thermo公司。

1.3 主要仪器 一次性针灸针(华佗牌,规格0.25 mm×13 mm),购自苏州医疗用品厂有限公司;艾灸条(规格4 mm×120 mm),购自南阳汉医艾绒有限公司;大鼠固定支架,购自蕲春上工记艾灸器具开发有限公司;酶标分析仪(型号:Infinite F50),购自上海优选生物科技有限公司;蛋白印迹仪(型号:Yrdimes SW07D0567)、KETA M多用凝胶成像系统,购自台湾威泰克有限公司;台式恒温振荡器(型号:THZ-312),购自上海精宏实验设备有限公司。

2 实验方法

2.1 分组与预处理 采用数字编号法对52只SD大鼠进行标号,而后按照随机数字法将其分为4组,分别为正常组、模型组、预灸组、预针刺组,每组13只。适应性饲养7d后,于每日上午10:00开始进行干预操作。正常组与模型组:支架固定,不做其他处理,20 min/次,1次/d,连续7d;预灸组:支架固定,温和灸悬灸中脘、足三里(双),20 min/次,1次/d,连续7d;预针刺组:支架固定,针刺中脘、足三里(双),平补平泻,留针20 min,1次/d,连续7d。每次干预操作结束后,解除大鼠支架固定,回饲养室进行正常喂养。大鼠中脘和足三里取穴参照《实验动物常用穴位名称与定位第2部分:大鼠》^[6]确定穴位位置,中脘穴位于脐上约20 mm处,足三里穴位于膝关节后外侧,在腓骨小头下约3 mm处。

2.2 造模 末次干预处理后,禁食不禁水1d,次日开始对模型组、预灸组、预针刺组大鼠进行SGU模型的制备。采用无水乙醇与阿司匹林混悬液灌胃法建立大鼠SGU模型,先予无水乙醇0.6 mL/100 g灌胃,1 h后再予阿司匹林混悬液200 mg/kg灌胃,每日无水乙醇与阿司匹林混悬液各灌胃1次,连续4d。正常组大鼠常规饲养,不作处理。本研究所用造模方法已经课题组前期实验证实,方法可靠,造模成功率高^[7]。

2.3 取材 造模结束后当日22:00开始禁食禁水,次日上午10:00开始取材。各组大鼠采用10%水合氯醛麻醉;腹主动脉取血,离心半径10 cm、3000 r/min离心20 min,收集上清液,-80℃冰箱中储存待测;取出全胃,沿胃大弯剪开,用生理盐水冲洗干净,充分暴露胃黏膜组织,观察并拍照;将每只大鼠胃组织分成两部分,一部分于4%多聚甲醛中固定,另一部分储存于-80℃液氮中。

2.4 指标检测

2.4.1 评定胃黏膜损伤指数(UI) 采用GUTH P H等^[8]的方法评定UI。将冲洗干净的胃黏膜组织平铺于滤纸上,于10倍放大镜下肉眼观察,卡尺测量评估损伤程度:1分,损伤(包括糜烂点)长度小于1 mm;2分,损伤长度介于1~2 mm;3分,损伤长度介于2~3 mm;4分,损伤长度介于3~4 mm;5分,损伤长度大于4 mm;若损伤处宽度大于2 mm,则计分加倍。每只大鼠UI评分为胃黏膜各处损伤计分值之和。

2.4.2 苏木精-伊红(HE)染色法观察胃黏膜组织病理 取应用4%多聚甲醛溶液固定的各组大鼠胃组织,经脱水、石蜡包埋等常规操作,选取胃黏膜糜烂

程度最明显处切厚度为5 μm的薄片,脱蜡脱水、HE染色,于400倍光学显微镜下观察胃黏膜组织的病理形态。

2.4.3 ELISA法检测各组大鼠血清炎症因子水平 取各组大鼠血清,严格遵照ELISA试剂盒说明书进行操作,检测血清TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-18水平。

2.4.4 Western blot法检测NLRP3、Caspase-1、GSDMD蛋白表达 取液氮冻存的每组3只大鼠100 mg胃黏膜组织,在培养皿中剪碎成3 mm×3 mm左右的小块,使用0.5~1 mL冷RIPA裂解液匀浆,充分裂解后,离心20 min(4℃,离心半径10 cm,10 000 r/min)取上清液,蛋白浓度采用BCA法测定。进行电泳、转膜、封闭,加入对应的NLRP3(1:50)、Caspase-1(1:50)、GSDMD(1:50)一抗,4℃孵育过夜,用5%脱脂奶粉封闭液稀释二抗(1:8000),室温摇床振荡反应1~2 h,洗膜10 min×3次后,ECL发光法显色。使用Gel-Pro Analyzer4软件对结果进行灰度分析。

2.5 统计学方法 采用SPSS 26.0软件对数据进行统计学分析,数据均进行正态性和方差齐性检验。本研究所有数据均符合或近似正态分布,采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,方差齐用LSD法分析,方差不齐用Dunnett's T3法分析,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 实验结果

3.1 各组大鼠胃黏膜形态及UI值比较 正常组大鼠胃黏膜组织表面光滑;模型组大鼠胃黏膜组织表面出现显著出血灶,UI值明显高于正常组($P < 0.01$);预灸组和预针刺组大鼠胃黏膜组织表面只有少量出血灶,UI值明显低于模型组($P < 0.01$),提示艾灸或针刺预处理对预防胃黏膜损伤有效;与预针刺组相比,预灸组大鼠胃黏膜组织表面出血灶更少,UI值也更低($P < 0.05$),提示艾灸预处理对SGU的预防效果优于针刺预处理。详见图1、表1。

3.2 各组大鼠胃黏膜组织病理形态比较 正常组大鼠胃黏膜组织未见病理改变,无红细胞渗出;模型组大鼠出现严重的胃黏膜损伤,有大量红细胞渗出;预灸组和预针刺组大鼠胃黏膜组织基本正常,见少量红细胞渗出。详见图2。

3.3 各组大鼠血清TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-18水平比较 模型组大鼠血清TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-18水平均明显高于正常组($P < 0.01$);预灸组和预针刺组大鼠上述炎症因子水平均明显低于模型组($P < 0.05, P < 0.01$);预灸组大鼠上述炎症因子水平

均明显低于预针刺组($P < 0.05, P < 0.01$)。详见表2。

3.4 各组大鼠胃黏膜组织NLRP3、Caspase-1、GSDMD蛋白表达比较 模型组大鼠胃黏膜组织NLRP3、Caspase-1、GSDMD蛋白表达水平明显高于正常组($P < 0.05$);预灸组和预针刺组大鼠胃黏膜组织上述蛋白表达均明显低于模型组($P < 0.05$);预灸组大鼠胃黏膜组织Caspase-1蛋白表达水平明显低于预针刺组($P < 0.05$)。详见表3、图3。

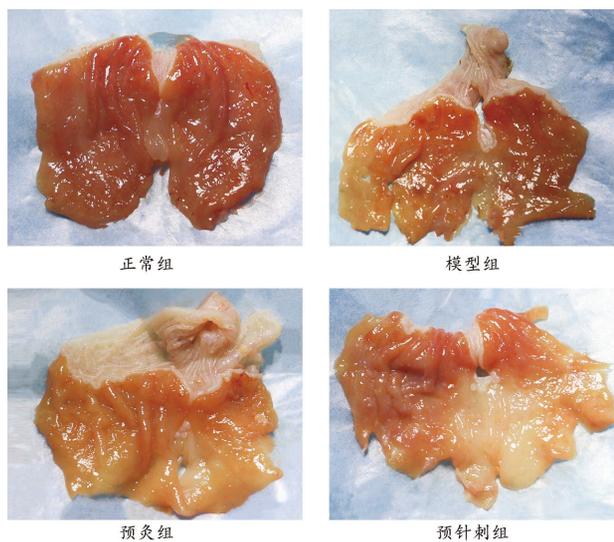
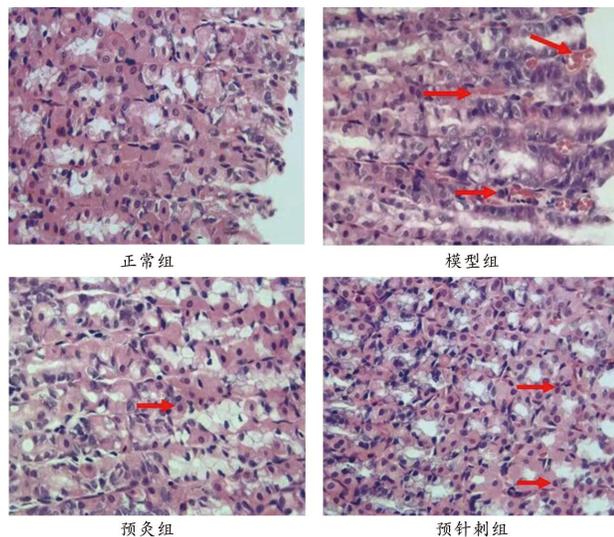


图1 各组大鼠胃黏膜形态

表1 各组大鼠胃黏膜UI值比较 单位:分

组别	动物数/只	UI值
正常组	13	0 ± 0
模型组	13	3.69 ± 0.48**
预灸组	13	0.69 ± 0.75##
预针刺组	13	1.23 ± 0.44##△

注:与正常组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,## $P < 0.01$;与预针刺组比较,△ $P < 0.05$ 。



注:箭头指向表示出现红细胞渗出。

图2 各组大鼠胃黏膜组织病理学形态(HE, ×400)

表2 各组大鼠血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18水平比较($\bar{x}\pm s$) 单位: pg/mL

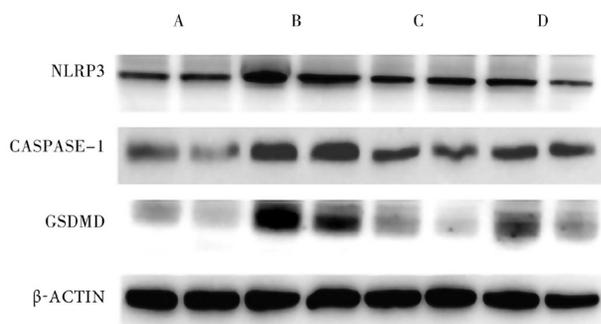
组别	动物数/只	TNF- α	IL-1 β	IL-6	IL-18
正常组	13	148.33 \pm 12.14	64.03 \pm 14.22	87.33 \pm 14.58	108.45 \pm 13.22
模型组	13	311.12 \pm 11.28**	137.18 \pm 9.11**	202.90 \pm 16.17**	214.60 \pm 13.42**
预灸组	13	202.59 \pm 21.35** $\Delta\Delta$	91.53 \pm 10.37** Δ	124.43 \pm 12.29** $\Delta\Delta$	141.48 \pm 16.17** $\Delta\Delta$
预针刺组	13	267.84 \pm 25.32 [#]	106.76 \pm 9.89 [#]	174.81 \pm 16.56 [#]	186.12 \pm 14.48 [#]

注:与正常组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$;与预针刺组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

表3 各组大鼠胃黏膜组织NLRP3、Caspase-1和GSDMD蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数/只	NLRP3	Caspase-1	GSDMD
正常组	3	0.208 \pm 0.001	0.193 \pm 0.001	0.191 \pm 0.000
模型组	3	0.802 \pm 0.000 [*]	0.951 \pm 0.002 [*]	1.358 \pm 0.340 [*]
预灸组	3	0.537 \pm 0.003 [#]	0.302 \pm 0.003 ^{#Δ}	0.242 \pm 0.011 [#]
预针刺组	3	0.449 \pm 0.021 [#]	0.429 \pm 0.002 [#]	0.417 \pm 0.015 [#]

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与预针刺组比较, $\Delta P<0.05$ 。



注:A-正常组;B-模型组;C-预灸组;D-预针刺组
图3 各组大鼠胃黏膜组织NLRP3、Caspase-1、GSDMD蛋白电泳图

4 讨论

胃黏膜组织的完整性对于胃维持正常的生理功能十分重要,胃黏膜在正常的生理条件下,依托自身完整的结构来进行防御和修复^[9]。然而,近年来人们对自身胃组织的保护意识逐渐淡漠,导致胃黏膜的自我修复和防御机能下降,引发炎症反应,导致应激性胃溃疡的发病率越来越高^[10]。

本研究采用无水乙醇联合阿司匹林混悬液灌胃的方法建立应激性胃溃疡模型,其中无水乙醇可引起胃黏膜上皮细胞变性坏死^[11],阿司匹林会使环氧合酶的活性降低,使胃黏膜黏液、血流量降低,防御力下降^[12],从而导致胃黏膜急性损伤,进而引起应激性胃溃疡。使用两种药物造模相较于单一药物造模对胃黏膜组织的刺激性更大,从而可以减少造模时间和提高成功率。本研究结果表明,模型组大鼠UI值明显高于正常组,出现严重的胃黏膜损伤,有大量红细胞渗出,表明SGU模型制备成功。

中医学未病先防理念与现代医学所认为的提

前激发胃黏膜自身防御和修复机制理念不谋而合,而针灸可通过激发人体正气,减少胃黏膜的损伤^[13]。有研究表明,针灸治疗胃黏膜损伤有独特的优势^[14]。尤其是灸法,以温热之力刺激来调节自身免疫代谢,应用灸法可使胃黏膜的自我保护得到激发,使黏液达到最佳水平,修复和保护胃黏膜,来达到避免胃黏膜损伤的目的^[15-16]。

作为足阳明胃经合穴的足三里,在《针灸大成》中治疗脾胃系统疾病时出现的频率最高^[17],《四总穴歌》中的“肚腹三里留”也证实了足三里对于治疗脾胃病的独特疗效。现代研究发现,针刺足三里能促进胃肠蠕动,提高胃血流量,保护胃黏膜^[18],且足三里作为保健要穴,常灸足三里可以提高机体自我防御能力。中脘为胃之募穴,是胃气所聚之处,文献显示,电针足三里、中脘对于改善胃黏膜损伤有显著疗效^[19]。

细胞焦亡是一种伴随着炎症反应的新型细胞程序性死亡^[20]。在NLRP3/Caspase-1/GSDMD经典焦亡通路中,NLRP3是炎症反应的核心^[21],会通过作用形成NLRP3炎症小体,最终使Caspase-1活化。活化后的Caspase-1使无活性的炎症因子前体成熟和分泌,切割GSDMD的N端序列,使其结合到膜上产生膜孔,引起细胞的渗透性肿胀、质膜破裂以及IL-1 β 和IL-6等炎症因子大量释放,使炎症反应扩大^[22]。有研究证明,NLRP3、Caspase-1、GSDMD等蛋白大量表达是细胞焦亡的重要标志^[23]。TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18为炎症因子,炎症因子的大量释放,会促使炎症反应发生,进而引起胃黏膜的损伤。本研究结果表明,模型组大鼠血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18水平,胃黏膜组织NLRP3、Caspase-1及GSDMD蛋白表达水平均明显高于正常组,而预灸组和预针刺组大鼠上述指标均明显低于模型组,其中预灸组在改善血清炎症因子、降低Caspase-1蛋白表达水平方面更具优势。结果说明艾灸、针刺预处理可能通过抑制NLRP3蛋白的表达,从而降低NLRP3炎症小体合成,进而抑制焦亡标志蛋白的形成,减少炎症反应发生,使胃黏膜防御和自我修复力增强,而艾灸预防胃黏膜损伤的效果优于针刺。

综上,针刺和艾灸都可以预防应激性胃溃疡,提高胃黏膜自我修复和防御,减轻胃黏膜损伤程度,其可能的作用机制是对NLRP-3/Caspase-1/GSDMD细

胞焦亡经典通路的调控。本课题组猜测,艾灸因其以温热之力刺激,刺激作用持久、渗透力强,因此作用效果优于针刺,但具体情况还有待进一步研究。下一步课题组拟对焦亡蛋白进行研究,更加深入地探讨细胞焦亡通路在应激性胃溃疡中的具体效应机制,为艾灸、针刺预处理的作用效果对比寻求充分的实验基础。

参考文献

- [1] LIU Y, LI D D, WEN A P. Pharmacologic prophylaxis of stress ulcer in non-ICU patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Ther, 2020, 42 (3): 488.
- [2] 赫吉铭, 霍新慧, 郭梓杰, 等. 灸预处理对急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜微循环屏障相关因子作用的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41 (6): 785.
- [3] CAO Z H, HUANG D, TANG C F, et al. Pyroptosis in diabetes and diabetic nephropathy[J]. Clin Chim Acta, 2022, 531: 188.
- [4] LIN J W, CHENG A, CHENG K, et al. New insights into the mechanisms of pyroptosis and implications for diabetic kidney disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (19): 7057.
- [5] 郭月圆, 尹海燕. 针灸治未病研究现状与展望[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36 (11): 6592.
- [6] 中国针灸学会. 实验动物常用穴位名称与定位第2部分: 大鼠[J]. 针刺研究, 2021, 46 (4): 351.
- [7] 霍新慧, 智勇, 赫吉铭, 等. 针灸预处理对胃黏膜损伤大鼠胃黏膜微循环相关因子一氧化氮、内皮素的影响[J]. 吉林中医药, 2018, 38 (12): 1434.
- [8] GUTH P H, AURES D, PAULSEN G. Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine, and probanthine[J]. Gastroenterology, 1979, 76 (1): 88.
- [9] REN S C, WEI Y, WANG R L, et al. Rutaecarpine ameliorates ethanol-induced gastric mucosal injury in mice by modulating genes related to inflammation, oxidative stress and apoptosis[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 600295. doi: 10.3389/fphar.2020.600295.
- [10] 汪婧修, 梁娟. 针刺对胃溃疡大鼠胃黏膜损伤及MEK/ERK通路相关蛋白表达的影响[J]. 上海针灸杂志, 2022, 41 (7): 720.
- [11] 高柳芳, 张海燕, 张瑞, 等. 黄芪山药粉对急性酒精性大鼠胃黏膜损伤保护作用的实验研究[J]. 山西中医, 2022, 38 (8): 59.
- [12] OBASI N A, ALOKE C, OBASI S E, et al. Protective effects of Dialium guineense pulp on aspirin-induced gastric mucosal injury in albino rats[J]. J Appl Biomed, 2021, 19 (3): 170.
- [13] 霍新慧, 智勇, 赫吉铭, 等. 针灸预处理对胃黏膜损伤大鼠胃黏膜微循环相关因子一氧化氮、内皮素的影响[J]. 吉林中医药, 2018, 38 (12): 1434.
- [14] 周丹, 陈路, 王学东, 等. 针灸防治胃溃疡作用机制的研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38 (5): 573.
- [15] 金琦, 李欣, 李文宁, 等. 艾灸足三里对胃黏膜病变的作用机制研究[J]. 中医外治杂志, 2020, 29 (1): 71.
- [16] 吴焕淦, 朱璐, 刘慧荣, 等. 灸法治疗胃肠疾病的效应机制研究[J]. 世界中医药, 2022, 17 (3): 287.
- [17] 揭丽桦, 谢煜, 徐振华. 《针灸大成》足三里穴的临床应用规律探析[J]. 环球中医药, 2018, 11 (9): 1398.
- [18] 王培颖. 足三里穴位注射胃复安治疗急性胃肠炎引起呕吐的效果及其作用机制[J]. 黑龙江中医药, 2020, 49 (2): 6.
- [19] 汪婧修, 梁娟. 针刺对胃溃疡大鼠胃黏膜损伤及MEK/ERK通路相关蛋白表达的影响[J]. 上海针灸杂志, 2022, 41 (7): 720.
- [20] JIN H F, XIE W Q, HE M, et al. Pyroptosis and sarcopenia: frontier perspective of disease mechanism[J]. Cells, 2022, 11 (7): 1078.
- [21] MO G X, LIU X, ZHONG Y Y, et al. IP3R1 regulates Ca²⁺ transport and pyroptosis through the NLRP3/Caspase-1 pathway in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Cell Death Discov, 2021, 7 (1): 31.
- [22] 贾评评, 宋纯东, 段凤阳, 等. 益气养阴活血方对糖尿病肾病大鼠NLRP3/Caspase-1/GSDMD细胞焦亡通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29 (1): 75.
- [23] TENG J F, MEI Q B, ZHOU X G, et al. Polyphyllin VI induces caspase-1-mediated pyroptosis via the induction of ROS/NF- κ B/NLRP3/GSDMD signal axis in non-small cell lung cancer[J]. Cancers, 2020, 12 (1): 193.

第一作者: 兰永利 (1996—), 男, 硕士研究生在读, 研究方向为灸法未病先防的基础研究。

通讯作者: 霍新慧, 医学博士, 教授, 硕士研究生导师。xjhuoxinhui@126.com

修回日期: 2023-07-09

编辑: 吴宁

