

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.12.006

文章编号 : 1005-8982 (2025) 12-0031-06

实验研究·论著

## NLRP-3抑制剂MCC950对胃酸刺激诱导HEECs氧化应激、抗氧化蛋白及炎症因子表达的作用\*

阿布力克木·吾拉音<sup>1,2</sup>,麦麦提依明·买买吐尔逊<sup>2</sup>,买买提·依斯热依力<sup>1,2</sup>,王永康<sup>1,2</sup>,吴朝阳<sup>2</sup>,克力木·阿不都热依木<sup>2</sup>

(1.新疆医科大学研究生学院,新疆 乌鲁木齐 830017; 2.新疆维吾尔自治区人民医院,新疆 乌鲁木齐 830001)

**摘要:目的** 探讨NOD样受体蛋白3(NLRP-3)抑制剂MCC950对胃酸刺激诱导人食管上皮细胞(HEECs)氧化应激、抗氧化蛋白及炎症因子表达的作用。**方法** HEECs细胞经传代培养,将细胞分为空白对照组、酸刺激组、胆盐刺激组、脂多糖(LPS)处理组、MCC950预处理+酸刺激组、MCC950预处理+胆盐刺激组、MCC950预处理+LPS刺激组、N-乙酰半胱氨酸(NAC)预处理+酸刺激组、NAC预处理+胆盐刺激组、NAC预处理+LPS组等,每组细胞孵育48 h;并提取总RNA,后进行逆转录聚合酶链反应检测并分析氧化应激、抗氧化蛋白和炎症因子指标mRNA表达水平。**结果** 酸刺激组、胆盐刺激组和LPS处理组Nox-4 mRNA相对表达量较空白对照组高( $P < 0.05$ ),酸刺激组、胆盐刺激组和LPS处理组Nrf-2、HO-1 mRNA相对表达量较空白对照组低( $P < 0.05$ )。MCC950+酸刺激组、MCC950+胆盐刺激组、MCC950+胆盐刺激组Nox-4 mRNA相对表达量分别较酸刺激组、胆盐刺激组、LPS处理组低( $P < 0.05$ ),MCC950+酸刺激组、NAC+酸刺激组、MCC950+胆盐刺激组、NAC+胆盐刺激组、MCC950+LPS处理组、NAC+LPS处理组Nrf-2、HO-1 mRNA相对表达量分别较酸刺激组、胆盐刺激组、LPS处理组高( $P < 0.05$ )。酸刺激组、胆盐刺激组和LPS处理组MCP-1、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)mRNA相对表达量较空白对照组高( $P < 0.05$ ),CC950+酸刺激组、NAC+酸刺激组、MCC950+胆盐刺激组、NAC+胆盐刺激组、MCC950+LPS处理组、NAC+LPS处理组MCP-1、IL-6、TNF-α mRNA相对表达量分别较酸刺激组、胆盐刺激组、LPS处理组低( $P < 0.05$ )。**结论** 胃酸诱导HEECs细胞Nox-4高表达和抗氧化蛋白低表达,促进炎症因子的过量表达,MCC950能有效抑制炎症损伤的发生。

**关键词:** 胃酸;人食管上皮细胞;氧化应激;抗氧化蛋白;炎症因子;MCC950

**中图分类号:** R573.9

**文献标识码:** A

## Effects of the NLRP-3 inhibitor MCC950 on oxidative stress and expressions of antioxidant proteins and inflammatory cytokines in HEECs induced by gastric acid stimulation\*

Abulikemu Wulayin<sup>1,2</sup>, Maimaitiyiming Maimaituerxun<sup>2</sup>, Maimaiti Yisireyili<sup>1,2</sup>, Wang Yong-kang<sup>1,2</sup>, Wu Zhao-yang<sup>2</sup>, Kelimu Abudureyimu<sup>2</sup>

(1. Graduate School, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830017, China; 2. Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi, Xinjiang 830001, China)

**Abstract: Objective** To explore the effects of the NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inhibitor on oxidative stress and expressions of antioxidant proteins and inflammatory cytokines in human esophageal epithelial

收稿日期: 2025-01-21

\* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(No:2022D01C107)

[通信作者] 克力木·阿不都热依木; E-mail: klm6075@163.com; Tel: 13809956075

cells (HEECs) induced by gastric acid stimulation. **Methods** HEECs were cultured and divided into the blank control group, acid group, bile salt group, lipopolysaccharide (LPS) group, MCC950 pretreatment + acid group, MCC950 pretreatment + bile salt group, MCC950 pretreatment + LPS group, N-acetylcysteine (NAC) pretreatment + acid group, NAC pretreatment + bile salt group, and NAC pretreatment + LPS group. Cells were subjected to various treatment conditions for 48 hours. The total RNA was extracted, and quantitative real-time polymerase chain reaction was performed to detect the mRNA expression levels of oxidative stress indicators, antioxidant proteins, and inflammatory cytokines. **Results** As compared to the blank control group, the relative mRNA expression of Nox-4 was higher ( $P < 0.05$ ) and that of Nrf-2 and HO-1 was lower ( $P < 0.05$ ) in the acid group, bile salt group, and LPS group. The relative mRNA expression of Nox-4 in the MCC950 pretreatment + acid group, MCC950 pretreatment + bile salt group, and MCC950 pretreatment + LPS group was lower than that in the acid group, bile salt group, and LPS group, respectively ( $P < 0.05$ ). The relative mRNA expressions of Nrf-2 and HO-1 in the MCC950 pretreatment + acid group, NAC pretreatment + acid group, MCC950 pretreatment + bile salt group, NAC pretreatment + bile salt group, MCC950 pretreatment + LPS group, and NAC pretreatment + LPS group were higher compared to those in the acid group, bile salt group, and LPS group, respectively ( $P < 0.05$ ). The relative mRNA expressions of MCP-1, interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in the acid group, bile salt group, and LPS group were higher than those in the blank control group ( $P < 0.05$ ), while they were lower in the MCC950 pretreatment + acid group, NAC pretreatment + acid group, MCC950 pretreatment + bile salt group, NAC pretreatment + bile salt group, MCC950 pretreatment + LPS group, and NAC pretreatment + LPS group compared to those in the acid group, bile salt group, and LPS group, respectively ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Gastric acid induces high expression of Nox-4 and low expression of antioxidant proteins in HEECs cells, resulting in excessive production of inflammatory cytokines. MCC950 effectively attenuates the inflammation-mediated cellular injury.

**Keywords:** gastric acid; human esophageal epithelial cells; oxidative stress; antioxidant protein; inflammatory factors; MCC950

胃食管腔过度暴露胃内容物时(如胃酸、胃蛋白酶、胆汁等)会出现胸痛、胃灼热、吞咽困难等临床症状,这种病叫胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)<sup>[1]</sup>。当食管黏膜上皮屏障开放且其防御功能受损时,食管的正常保护机制被削弱,这使得即使是生理性反流,也可能对食管黏膜造成明显伤害<sup>[2]</sup>。

GERD食管病变的发生、发展与化学损伤与免疫因子和氧化应激等关系密切。研究表明,氧化应激参与反流性食管黏膜的损伤过程,激活细胞内核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)信号通路并促进炎症因子如白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )转录,使炎症效应继续扩大,食管黏膜的损伤不断加重<sup>[3]</sup>。

食管黏膜氧化/抗氧化防御系统的平衡受影响时会促进局部炎症反应,炎症小体在该反应中发挥重要调控作用,并介导细胞损伤的免疫应答<sup>[4]</sup>。MCC950是一种选择性NLRP3炎症小体抑制剂,常以钠盐形式提供,具有高效的抗炎作用,主要通过抑制NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP-3)的活化来减少炎症因子产生<sup>[5]</sup>。受损的食

管黏膜长期暴露的情况下,胃酸通过何种途径促进食管炎症损伤的相关机制仍未探明。因此,本研究拟探讨胃酸诱导人食管上皮细胞(human esophageal epithelial cells, HEECs)氧化应激和炎症因子高表达的作用,并探究炎症小体抑制剂MCC950对其抑制的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验细胞与试剂

HEECs(货号:CP-H031,规格: $1 \times 10^6$ 个细胞/T25培养瓶)购自武汉普诺赛生命科技有限公司;脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)(货号:L4516)、胆盐(货号:48305)、N-乙酰基-L-半胱氨酸(货号:A9165)及MCC950 Sodium(货号:HY-12815A)均购自美国Sigma公司。

### 1.2 体外细胞培养及传代

HEECs复苏后接种于10 cm培养皿,用含10%胎牛血清、100 u/mL青霉素和100  $\mu$ g/mL链霉素的高糖DMEM培养液放在37 °C、5%二氧化碳培养箱中培养,24 h后首次换液,以后每48 h换液1次。待

细胞生长达80%~90%时,进行传代,将2~8代细胞用于后续实验。

### 1.3 实验分组及预处理

0.25%胰酶消化HEECs,1200 r/min离心3 min,以1%胎牛血清DMEM悬浮细胞密度至 $1.0 \times 10^5$ 个/mL,将2 mL铺于35 mm培养皿,并分为10组<sup>[6]</sup>。①空白对照组:培养皿加入培养液中正常培养不进行任何刺激;②酸刺激组:培养皿使用酸性培养基(pH=4)0.5 mL,刺激3次/d,15 min/次,培养48 h;③胆盐刺激组:培养皿加入400 μmol/L胆盐混合物,刺激3次/d,15 min/次,培养48 h;④LPS处理组:培养皿加入10 μL 100 ng/mL浓度的LPS孵育刺激48 h;⑤MCC950+酸刺激组:培养皿加入10 μL 7.5 ng/mL浓度的MCC950,孵育4 h,加入酸刺激HEECs细胞孵育48 h;⑥MCC950+胆盐刺激组:培养皿加入10 μL 7.5 ng/mL浓度的MCC950,孵育4 h,加入胆盐刺激HEECs细胞孵育48 h;⑦MCC950+LPS组:培养皿加入10 μL 7.5 ng/mL浓度的MCC950,孵育4 h后,加入LPS刺激HEECs细胞孵育48 h;⑧NAC+酸刺激组:加入1 mmol/L抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸[N-Acetyl-L-cysteine (N-Acetylcysteine), NAC],孵育4 h,加入酸刺激HEECs细胞孵育48 h;⑨NAC+胆盐刺激组:加入1 mmol/L NAC,孵育4 h,加入胆盐刺激HEECs细胞孵育48 h;⑩NAC+LPS组:加入1 mmol/L NAC,孵育4 h,加入LPS刺激HEECs细胞孵育48 h。每组细胞培养后,PBS冲洗,分别加入TRIzol试剂盒(美国赛默飞世尔科技公司,货号:15596-026),离心,收集上清液。

### 1.4 逆转录聚合酶链反应检测mRNA相对表达量

每组HEECs细胞经PBS冲洗3次后,采用TRIzol试剂盒提取细胞的总RNA,紫外分光光度仪检测纯度和浓度(A260/A280比值1.8~2.0),按逆转录聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)试剂盒(南京诺唯赞生物科技股份有限公司,货号:R233-01)说明书合成cDNA。采用天根生化科技(北京)有限公司的Fast Quant RT试剂盒合成第一链cDNA,将5 μg模板RNA与4 μL 4×gDNA wiper Mix混合,RNase-free ddH<sub>2</sub>O补足至16 μL,42 °C孵育2 min。向上述反应液中加入4 μL 5×HiScript II qRT SuperMix II,混匀后依次于50 °C反应15 min(cDNA合成)、85 °C加热5 s(逆转录酶失

活),4 °C终止反应10 min。所得cDNA于-20 °C保存备用。反应体系:每20 μL体系含4 μL cDNA模板、正反向引物各0.4 μL(10 μmol/L)、10 μL SYBR Green Master Mix、0.4 μL 50×ROX Reference Dye 2及4.8 μL去离子水。反应程序:95 °C预变性10 min,扩增循环40次后,95 °C变性15 s,60 °C退火并延伸60 s。用GAPDH作为内参,反应结束后由电脑自动得出荧光曲线及CT值,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算各目的基因的相对表达量。引物序列见表1。

表1 实时定量RT-PCR引物序列

基因	引物序列(5'-3')	长度/bp
Nox-4	正向:GCCAACGAAGGGGTAAACA 反向:TCCTAGCCCCAACATCTGGT	132
Nrf-2	正向:AGACAAACATTCAAGCGGCT 反向:CCCCTCCTACGTATATCCCG	186
HO-1	正向:TCTTGAGGAGTTGCAGGAGC 反向:ACTCTAACGGACCCATCCGAGAA	184
MCP-1	正向:GCTCATAGCAGCCACCTCA 反向:TGAACCCACTTCTGCTTGGG	219
IL-6	正向:TCTTCTCCTGGGGTACTGG 反向:TCTTCTCCTGGGGTACTGG	241
TNF-α	正向:CTGGCAGGTCTACTTTGGG 反向:CTGGAGGCCAGTTGAAT	272
GAPDH	正向:TCAAGAAGGTGGTAAGCAGG 反向:TCAGGAGGTGGAGGTGGGT	115

### 1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 24.0统计软件。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用方差分析,进一步的两两比较用LSD-t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 酸刺激对HEECs氧化/抗氧化蛋白表达的影响

各组Nox-4、Nrf-2和HO-1 mRNA相对表达量比较,经单因素方差分析,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。酸刺激组、胆盐刺激组和LPS处理组Nox-4 mRNA相对表达量较空白对照组高( $P < 0.05$ ),酸刺激组、胆盐刺激组和LPS处理组Nrf-2、HO-1 mRNA相对表达量较空白对照组低( $P < 0.05$ )。见表2~4。

## 2.2 MCC950 及 NAC 干预对 HEECs 氧化/抗氧化蛋白表达的调节作用

各组 Nox-4、Nrf-2 和 HO-1 mRNA 相对表达量比较, 经单因素方差分析, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。MCC950 + 酸刺激组、MCC950+胆盐刺激组、MCC950+胆盐刺激组 Nox-4 mRNA 相对表达量分别较酸刺激组、胆盐刺激组、LPS 处理组低( $P < 0.05$ ), MCC950+酸刺激组、NAC+酸刺激组、MCC950+胆盐刺激组、NAC+胆盐刺激组、MCC950+LPS 处理组、NAC+LPS 处理组 Nrf-2、HO-1 mRNA 相对表达量分别较酸刺激组、胆盐刺激组、LPS 处理组高( $P <$

0.05)。见表 2~4。

## 2.3 酸刺激对 HEECs 炎症因子表达的影响

各组 MCP-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  mRNA 相对表达量比较, 经单因素方差分析, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。酸刺激组、胆盐刺激组和 LPS 处理组 MCP-1、IL-6、TNF- $\alpha$  mRNA 相对表达量较空白对照组高( $P < 0.05$ ), CC950+酸刺激组、NAC+酸刺激组、MCC950+胆盐刺激组、NAC+胆盐刺激组、MCC950+LPS 处理组、NAC+LPS 处理组 MCP-1、IL-6、TNF- $\alpha$  mRNA 相对表达量分别较酸刺激组、胆盐刺激组、LPS 处理组低( $P < 0.05$ )。见表 2~4。

表 2 空白对照组与各酸刺激组氧化应激、抗氧化蛋白和炎症因子指标 mRNA 相对表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Nox-4 mRNA	Nrf-2 mRNA	HO-1 mRNA	MCP-1 mRNA	IL-6 mRNA	TNF- $\alpha$ mRNA
空白对照组	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
酸刺激组	2.39 ± 0.52	0.27 ± 0.08	0.32 ± 0.10	2.95 ± 0.34	3.37 ± 0.30	3.30 ± 0.42
MCC950 + 酸刺激组	1.58 ± 0.18	1.01 ± 0.11	1.00 ± 0.16	1.17 ± 0.19	1.27 ± 0.16	1.22 ± 0.19
NAC+酸刺激组	1.41 ± 0.21	1.02 ± 0.22	0.93 ± 0.22	1.08 ± 0.36	1.10 ± 0.10	1.07 ± 0.04
F 值	11.625	22.058	14.727	35.549	115.910	65.935
P 值	0.003	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000

表 3 空白对照组与各胆盐刺激组氧化应激、抗氧化蛋白和炎症因子指标 mRNA 相对表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Nox-4 mRNA	Nrf-2 mRNA	HO-1 mRNA	MCP-1 mRNA	IL-6 mRNA	TNF- $\alpha$ mRNA
空白对照组	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
胆盐刺激组	3.07 ± 0.71	0.32 ± 0.07	0.36 ± 0.07	3.01 ± 0.49	3.21 ± 0.46	3.09 ± 0.61
MCC950+胆盐刺激组	1.46 ± 0.17	0.94 ± 0.08	0.96 ± 0.12	1.16 ± 0.18	1.22 ± 0.18	1.06 ± 0.09
NAC+胆盐刺激组	1.49 ± 0.18	1.03 ± 0.15	1.11 ± 0.11	1.06 ± 0.07	1.18 ± 0.14	1.01 ± 0.14
F 值	17.110	38.786	41.049	40.007	47.174	31.493
P 值	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 空白对照组与各 LPS 处理组氧化应激、抗氧化蛋白和炎症因子指标 mRNA 相对表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Nox-4 mRNA	Nrf-2 mRNA	HO-1 mRNA	MCP-1 mRNA	IL-6 mRNA	TNF- $\alpha$ mRNA
空白对照组	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
LPS 处理组	3.51 ± 0.62	0.41 ± 0.03	0.42 ± 0.15	3.29 ± 0.95	3.28 ± 0.21	3.30 ± 0.15
MCC950+LPS 处理组	1.40 ± 0.20	0.92 ± 0.16	1.08 ± 0.14	1.06 ± 0.16	1.11 ± 0.10	1.01 ± 0.09
NAC+LPS 处理组	1.41 ± 0.15	1.13 ± 0.17	1.13 ± 0.13	1.03 ± 0.10	1.03 ± 0.10	1.01 ± 0.14
F 值	34.456	19.464	20.925	16.037	222.499	291.177
P 值	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000

## 3 讨论

GERD 食管黏膜损伤的重要病理改变是食管黏

膜屏障受损, 酸反流引起食管黏膜的炎症、糜烂、溃疡和纤维化等病变, 但其分子机制尚未明确<sup>[6]</sup>。近年

研究表明,胃酸和胆汁酸反流不仅通过物理化学刺激破坏食管黏膜屏障,其内含的活性氧还可直接诱导上皮细胞DNA损伤及线粒体功能障碍<sup>[7]</sup>。

氧化应激的直接或间接作用破坏食管黏膜的抗氧化防御系统,氧化应激可以激活炎症细胞(巨噬细胞、中性粒细胞等),释放炎症因子(IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等),这些炎症因子进一步加重食管黏膜的炎症反应。而炎症反应又会产生更多的氧化物质,形成恶性循环,加剧食管黏膜的损伤<sup>[8]</sup>。Nox-4是食管上皮细胞内一组具有氧化活性的酶复合体,是主要的活性氧来源,是与细胞氧化损伤关系较密切的氧化酶<sup>[9]</sup>。除Nox-4外,线粒体电子传递链泄漏的ROS(如超氧阴离子)及黄嘌呤氧化酶也被证实参与食管黏膜氧化损伤<sup>[10]</sup>。此外,反流液中的胆盐可通过激活瞬时受体电位香草酸亚型1通道,促进钙内流并触发NADPH氧化酶依赖性ROS爆发,进一步加剧细胞凋亡<sup>[11]</sup>。

近年来,Nrf-2对食管黏膜的保护作用引起了学者们的注意。Nrf-2是一种重要的转录因子,属于调节蛋白家族,具有调节细胞氧化还原功能的能力,近来研究发现,Nrf2蛋白对各种以氧化应激和凋亡为主要发病机制的疾病都具有保护作用<sup>[12-13]</sup>。一般来说,Nrf-2存在于细胞质中,氧化应激诱导其转移到细胞核。Nrf-2与抗氧化反应元件结合并诱导抗氧化酶如HO-1、过氧化氢酶和GPx的转录。有研究显示,栀子50%乙醇提取物的口服给药使Nrf-2表达水平呈剂量依赖性增加,可上调抗氧化因子并有效消除反流性食管炎引起的氧化应激<sup>[14]</sup>。HO-1是一种可诱导的抗氧化酶,属于血红素氧合酶家族。其能够通过降解血红素产生胆红素、一氧化碳和铁离子,这些产物在抗氧化应激过程中发挥重要作用<sup>[15]</sup>。研究显示,HO-1的保护作用与其抗氧化、维持微环境稳定、抗炎症反应和抗凋亡有关<sup>[16]</sup>。HO-1是Nrf-2下游的一个重要抗氧化基因。在氧化应激条件下,Nrf-2激活能够诱导HO-1表达,进而增强细胞的抗氧化能力<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,胃酸、胆汁酸及LPS均显著增加氧化应激指标Nox-4 mRNA表达水平,明显降低抗氧化蛋白Nrf-2、HO-1 mRNA表达水平;同时3组明显增加炎症因子指标mRNA表达水平,提示胃酸通过破坏HEECs细胞氧化/抗氧化平衡,增加炎症效应。

MCC950已被广泛用于研究炎症小体在多种疾病中的作用,包括自身免疫性疾病、胃肠道肿瘤和肥胖代谢性疾病及感染性疾病等。MCC950下调NLRP3炎症小体后,能够影响COPD大鼠气管重塑,改善COPD大鼠的肺组织损伤,降低静脉血嗜酸性粒细胞的水平<sup>[18]</sup>。国外有研究发现,MCC950通过抑制ROS/NLRP3/IL-1 $\beta$ 通路来减轻血液中性粒细胞的焦亡,进而抑制LPS诱导的全身免疫反应,提高脓毒血症小鼠生存率<sup>[19]</sup>。MCC950可以抑制NLRP3炎症小体激活,显著降低炎症反应并延缓胰腺炎进程,在治疗急性胰腺炎方面具有治疗潜力<sup>[20]</sup>。MCC950通过NLRP-3炎症小体的关键蛋白结合,阻止其形成活性复合体,从而抑制炎症因子的释放;MCC950能够阻断NLRP3炎症小体的组装和激活,进而减少IL-1 $\beta$ 和半胱氨酸肽酶-1等炎症因子分泌,MCC950能够减轻炎症反应和组织损伤,为疾病的治疗提供新思路<sup>[21]</sup>。本研究的结果显示,MCC950和抗氧化剂NAC均能够阻断胃酸刺激诱导HEECs细胞氧化应激和炎症因子的高表达,并增加抗氧化蛋白的表达;提示MCC950对胃酸诱导上述机制具有保护作用。

综上所述,胃酸诱发食管黏膜的氧化损伤的病理生理过程极其复杂,本研究初步分析了胃酸引起食管炎症的分子机制,然而GERD的发生、发展的深入的机制仍有待进一步研究。

## 参 考 文 献 :

- [1] 王永康,买买提·依斯热依力,克力木·阿不都热依木.不同细胞因子与胃食管反流病的研究进展[J].中华胃食管反流病电子杂志,2023,10(4): 207-211.
- [2] 阿布拉江·米吉提,买买提·依斯热依力,克力木·阿不都热依木.炎症因子及氧化应激在GERD食管黏膜炎症损伤发生中的作用[J].中华胃食管反流病电子杂志,2018,5(3): 130-134.
- [3] 买买提·依斯热依力,吾布力卡斯木·吾拉木,李义亮,等.心理应激诱导ROS产生在食管上皮细胞间隙增宽发生中的作用机制[J].医学研究杂志,2019,48(10): 74-79.
- [4] 吾布力卡斯木·吾拉木,买买提·依斯热依力,克力木·阿不都热依木.酸敏感受体与心理因素在胃食管反流病内脏高敏感产生的作用研究[J].中华胃食管反流病电子杂志,2018,5(4): 179-182.
- [5] HUANG S X, CHEN Z, FAN B L, et al. A selective NLRP3 inflammasome inhibitor attenuates behavioral deficits and neuroinflammation in a mouse model of Parkinson's disease[J]. J Neuroimmunol, 2021, 354: 577543.
- [6] 买买提·依斯热依力,尹强,尹海龙,等.传统医药治疗胃食管

- 反流病的研究进展[J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2023, 10(2): 100-104.
- [7] 阿布力克木·吾拉音, 买买提·依斯热依力, 王永康, 等. MCC950抑制HEECs细胞NLRP-3炎症小体活化及焦亡的作用机制研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2025, 32(1): 93-99.
- [8] YISIREYILI M, WULAMU W, AILI A, et al. Chronic restraint stress induces esophageal fibrosis with enhanced oxidative stress in a murine model[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(2): 1375-1383.
- [9] 赵长伟, 买买提·依斯热依力, 迪丽达尔·阿迪里, 等. 莫沙必利对心理应激诱导小鼠食管炎症发生的影响及作用[J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2022, 09(3): 156-160.
- [10] SAVIO L E B, LEITE-AGUIAR R, ALVES V S, et al. Purinergic signaling in the modulation of redox biology[J]. Redox Biol, 2021, 47: 102137.
- [11] CUI G L, WANG M L, LI X F, et al. Berberine in combination with evodiamine ameliorates gastroesophageal reflux disease through TAS2R38/TRPV1-mediated regulation of MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathways and macrophage polarization[J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156251.
- [12] 买买提·依斯热依力, 阿孜古丽·阿力木江, 李义亮, 等. NADPH氧化酶-4和酸敏感受体在心理应激小鼠食管中的表达及作用[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(7): 1000-1004.
- [13] 朱丽华, 李佳, 李兵. 核因子E2相关因子2在晶状体上皮细胞抗氧化损伤中的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(11): 25-30.
- [14] KIM S H, SHIN M R, LEE A R, et al. Improvement of inflammation through antioxidant pathway of gardeniae fructus 50% EtOH extract (GE) from acute reflux esophagitis rats[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 4826176.
- [15] WULAMU W, YISIREYILI M, AILI A, et al. Chronic stress augments esophageal inflammation, and alters the expression of transient receptor potential vanilloid 1 and protease-activated receptor 2 in a murine model[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(6): 5386-5396.
- [16] 吕强, 刘宇, 胡云霞, 等. 帕瑞昔布对缺血再灌注后肺组织血红素加氧酶-1表达水平及凋亡程度的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(11): 14-18.
- [17] 刘沙沙, 董树安, 史佳, 等. 核因子E2相关因子2通过上调细胞紧密连接蛋白Claudin-18表达减轻内毒素致急性肺损伤[J]. 中华危重症急救医学, 2024, 36(4): 377-380.
- [18] 陈培, 陈小菊, 杜竺蔓, 等. MCC950下调NLRP3炎症小体对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气管重塑及嗜酸性粒细胞水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(17): 1-6.
- [19] MIAO R F, HUANG J. MCC950 improves lipopolysaccharide-induced systemic inflammation in mice by relieving pyroptosis in blood neutrophils[J]. Exp Ther Med, 2023, 26(3): 417.
- [20] SHEN Y H, YANG H B, WU D S, et al. NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 can reduce the damage of pancreatic and intestinal barrier function in mice with acute pancreatitis[J]. Acta Cir Bras, 2022, 37(7): e370706.
- [21] MARÍN-AGUILAR F, CASTEJÓN-VEGA B, ALCOCER-GÓMEZ E, et al. NLRP3 inflammasome inhibition by MCC950 in aged mice improves health via enhanced autophagy and PPAR $\alpha$  activity[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2020, 75(8): 1457-1464.

(李科 编辑)

**本文引用格式:** 阿布力克木·吾拉音, 麦麦提依明·买买吐尔逊, 买买提·依斯热依力, 等. NLRP-3抑制剂MCC950对胃酸刺激诱导HEECs氧化应激、抗氧化蛋白及炎症因子表达的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(12): 31-36.

**Cite this article as:** ABULIKEMU W, MAIMAITIYIMING M, MAIMAITI Y, et al. Effects of the NLRP-3 inhibitor MCC950 on oxidative stress and expressions of antioxidant proteins and inflammatory cytokines in HECCs induced by gastric acid stimulation[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(12): 31-36.