

杨根梦,洪仕君,王一航,等. Keap1/Nrf2/p62 和 NLRP3 炎性小体与自噬调节作用的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(3): 103-107.

Yang GM, Hong SJ, Wang YH, et al. Progress of research in the regulation of Nrf2/keap1/p62, NLRP3 Inflammasome and autophagy [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(3): 103-107.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.03.018

Keap1/Nrf2/p62 和 NLRP3 炎性小体与自噬 调节作用的研究进展

杨根梦,洪仕君,王一航,沈宝玉,于浩,曾晓锋*,李利华*

(昆明医科大学法医学院,昆明 650500)

【摘要】 自噬 (autophagy) 是利用溶酶体对细胞自身成分如细胞器等进行降解的过程。细胞自噬是一个连续动态发展的过程,首先细胞内膜包裹形成自噬囊泡,囊泡相互融合形成自噬小体,紧接着自噬小体与溶酶体融合,形成自噬溶酶体,最后包裹内容物被溶酶体降解。细胞自噬对维持细胞内环境的稳态和生存尤为重要。在应激状态时,机体会诱导自噬,同时激活体内抗应激防御体系来对应激做出响应,从而保持稳态。研究表明,Keap1/Nrf2/p62 和 NLRP3 炎性小体对机体应激状态的调节具有重要作用,而细胞自噬的调节机制复杂多样,其受多个重要信号转导通路和关键分子的调控。本文主要从 Keap1/Nrf2/p62 和 NLRP3 炎性小体与自噬的调节方面进行探讨,旨在为研究自噬调控机制和药物开发与治疗提供参考。

【关键词】 Keap1, Nrf2, p62, NLRP3 炎性小体, 自噬

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 03-0103-05

Progress of research in the regulation of Nrf2/keap1/p62, NLRP3 inflammasome and autophagy

YANG Genmeng, HONG Shijun, WANG Yihang, SHEN Baoyu, YU Hao, ZENG Xiaofeng*, LI Lihua*

(The School of Forensic Medicine, Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

【Abstract】 Autophagy is a continuous dynamic process in which lysosomes are used to degrade cellular components. First, intima-encapsulated fusion occurs to form autophagic vesicles and autophagosomes, and then the autophagosomes fuse with lysosomes to form autophagosomes. Finally, the autophagosomes are degraded by lysosomes. Autophagy is particularly important to maintain homeostasis and cell survival. Under stress, to maintain homeostasis, autophagy and an anti-stress defense system activate. Studies have shown that Keap1/Nrf2/p62 and the NLRP3 inflammasome play an important role in regulation of the stress state, while regulation of autophagy is complex and involves several important pathways and key molecules. In this article, we review the regulation of Keap1/Nrf2/p62, the NLRP3 inflammasome, and autophagy to provide a reference for studying the mechanisms, drug development, and treatment of autophagy.

【Keywords】 Nrf2, Keap1, p62, NLRP3 inflammasome, autophagy

【基金项目】 国家自然科学基金(81860332,81760337,81560302)。

【作者简介】 杨根梦(1992—),女,博士在读,研究方向:毒品滥用机制及戒断干预治疗。E-mail:1223984885@qq.com

【通信作者】 曾晓锋,男,博士,副教授,研究方向:毒品滥用机制及戒断干预治疗。E-mail:zxf2004033@163.com

李利华,男,硕士,教授,博导,研究方向:毒品滥用机制及戒断干预治疗。E-mail:lilihua1229@sohu.com *共同通信作者

细胞自噬 (autophagy) 分为 3 种不同的形式: 小自噬 (microautophagy)、分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy) 和大自噬 (macroautophagy)。通常所说的自噬是指大自噬, 其发生过程可分为 4 个阶段: 分隔膜的形成; 自噬体的形成; 自噬体的运输、融合; 自噬体的降解。自噬由自噬相关基因 (autophagy related gene, Atg) 进行调控, 截至目前为止, 可作为自噬标志物的基因有 *LC3*、*Beclin1*、*Atg5* 及 *Atg7* 等^[1-3]。细胞自噬参与机体多种疾病如肿瘤, 炎症, 神经退行性疾病和心血管疾病等的调节。但自噬的调控机制非常复杂, 至今尚未完全阐明。

核因子 NF-E2 相关因子 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 是机体抗氧化应答反应的核心途径之一, Nrf2 的缺失或激活障碍, 会加重机体氧化应激状态、破坏细胞内正常的氧化还原平衡的稳态, 导致细胞功能障碍, 引起细胞毒性, 甚至死亡。在正常生理状态下, Nrf2 的激活依赖于 Keap1, Nrf2 和 Keap1 在细胞质内形成复合体处于抑制状态, 并通过 Keap1 介导的泛素化对 Nrf2 持续进行降解以维持转录形成的 Nrf2 之间的平衡^[4]。p62, 也称 SQSTM-1, 是一种多面衔接蛋白, 其主要功能是将泛素化的蛋白质带到蛋白酶体中进行降解, p62 对 Keap1 具有调节作用。研究表明, Keap1/Nrf2/p62 可参与中毒、肿瘤、凋亡和自噬等的调节^[5-7]。NLRP3 炎性小体是一种多聚体蛋白复合物, 由 NLRP3, ASC 和 pro-caspase-1 组成。NLRP3 炎性小体作为一种重要的促炎性细胞内受体, 在炎症反应中发挥重要作用。研究表明, NLRP3 炎性小体可参与自噬的调节^[8]。因此, 本文主要从 Keap1/Nrf2/p62 和 NLRP3 炎性小体与自噬的调节方面进行综述。

1 细胞自噬的双重作用

在生理情况下, 自噬主要是一种应激适应机制, 促进细胞的生存。但过度应激时, 细胞自噬可看成是一种特殊形式的死亡。近年来, 尤其是用 *Atg* 基因敲除研究, 证实了细胞自噬与细胞死亡之间的相互关系。但到目前为止还不能断定究竟是何种因素决定细胞自噬过程是保护作用还是毒性作用。细胞自噬与细胞生死之间具有复杂的关系, 这种复杂性反映了细胞自噬在疾病调节中具有复杂多变的作用。激活自噬可作为抗氧化途径, 通过

清除受损或功能失调的蛋白质和细胞器, 对神经退行性疾病和癌症等具有保护作用^[9-10]。在毒品滥用机制研究中发现, 抑制自噬可使大鼠多巴胺能细胞通过激活 caspase-3 促进甲基苯丙胺诱导的细胞凋亡, 说明自噬对甲基苯丙胺诱导的神经毒性作用具有保护作用^[11]。然而, 有研究表明, 甲基苯丙胺诱导自噬对神经细胞具有明显的毒性作用^[12-13]。说明自噬对机体的调节是一把“双刃剑”, 自噬一旦激活, 必须在渡过危机后适时停止, 否则自噬过度激活将导致细胞发生不可逆的损伤。

2 Keap1/Nrf2/p62 的结构及相互调节作用

Keap1 是 Cul3-泛素 E3 连接酶复合物的衔接子, 由 624 个氨基酸组成, 包括 5 个区, 即 NTR、BTB/POZ、IVR、DGR/Kelch 和 CTR。Nrf2 是机体较为重要的抗氧化防御体系, 其发挥作用需要与抗氧化反应元件 (ARE) 相结合, 调控下游抗氧化酶和 II 相解毒酶基因的转录活性, 增强细胞清除活性氧自由基的能力, 从而降低氧化应激对细胞、组织及器官造成的损伤^[14]。Keap1 对 Nrf2 具有负调控作用, 正常情况下 Keap1/Nrf2 形成复合物定位于细胞质中, Nrf2 被 Keap1-Cul3-E3 泛素连接酶复合物泛素化并被 26S 蛋白酶降解以维持其稳态水平, 而处于抑制状态。在应激条件下, Keap1 中的半胱氨酸残基可发生修饰而使 Keap1 构象发生改变, 从而使 Nrf2 从 Keap1/Nrf2 复合物中分离出来, 同时半胱氨酸残基可抑制 E3 泛素连接酶的活性, 使 Nrf2 不能泛素化和降解, 最终激活 Nrf2, 激活的 Nrf2 从胞质进入核内, 与小 Maf 蛋白形成二聚体, 该二聚体可与 ARE 结合, 激活抗氧化基因和蛋白的表达, 从而发挥抗氧化应激和细胞保护的作用^[5, 15-16]。p62 主要功能是将泛素化的蛋白质带到蛋白酶体中进行降解, 此外, p62 可通过 LC3 相互作用区与自噬标志性蛋白 LC3 直接相互作用。因此, p62 被认为是泛素化蛋白和自噬之间的联系^[16], 同时, p62 已广泛作为自噬流的标志。Keap1/Nrf2 是抗氧化应激的关键调控因子。p62 也可调节 Nrf2 的活性, p62 结构中含有 STGE 序列可与 Keap1 中 kelch 结构域相结合, 从而破坏 Keap1/Nrf2 复合物的稳定性, 使 Nrf2 从复合物中解离出来而激活 Nrf2。由于 p62 可与 LC3 相互作用, 因此 Keap1/Nrf2/p62 与自噬的调节具有相互作用。若 p62 异位表达或自噬缺陷, 使 p62 与 Keap1 结合形成聚集体, 使 Nrf2 泛素化和降

解减少,而激活 Nrf2,该过程称为 Nrf2 激活的非经典机制^[5-7]。

3 NLRP3 炎性小体的结构

Nod 样受体(nod-like receptor, NLRs)是一种细胞质识别受体,主要负责 IL-1 β 和 IL-18 的加工和释放。截至目前为止,在人类中已发现 22 个 NLR 成员,小鼠中有 34 个,而根据它们 N 末端区域的不同分为 NLRA, NLRB, NLRC 和 NLRP 四个亚家族。其中 NLRP3 是研究最多且研究较为透彻的亚基^[17-18]。NLRP3 炎性小体作为一种重要的促炎性细胞内受体,在应激状态下, NLRP3 将募集 ASC 蛋白并作为激活 pro-caspase-1 的支架,无活性的 pro-caspase-1 将寡聚化并自动水解切割形成具有活性形式的 caspase-1,激活的 caspase-1 直接诱导 IL-1 β 和 IL-18 前体的加工,促进 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和释放^[19-20]。研究表明,氧化应激释放的 ROS 可激活 NF- κ B, NF- κ B 又激活 NLRP3 炎症小体,促进 IL-1 β 和 IL-18 分泌增多, IL-1 β 是一种正反馈式促炎因子,可放大炎症反应。由于 NLRP3 炎症小体的激活可释放大量 IL-1 β , IL-18 和其他炎性因子,从而激活程序性的炎症坏死,此过程称为细胞焦亡(pyroptosis)^[15,21]。然而,在应激状态下,针对 NLRP3 炎症小体的激活对细胞命运走向的影响,目前仍然是一个没有明确且存在众多争论的论题。

4 Keap1/Nrf2/p62 和 NLRP3 炎性小体与自噬的关系

4.1 Keap1/Nrf2/p62 与自噬的调控作用

大量研究证实, Nrf2 通过 Nrf2-Keap1-p62 反馈环参与氧化应激诱导自噬的调节^[22-23]。Tang 等人^[6]对椎间盘退化研究中发现,在衰老过程中,缺乏 Nrf2 可加重椎间盘的退化,同时自噬相关基因(LC3, p62, Atg5, Atg7)的表达减少。并且椎间盘退化过程中髓核细胞发生明显氧化应激,同时自噬水平明显上调,而缺乏自噬的细胞发生氧化应激毒性作用较为明显,说明自噬可通过 Keap1/Nrf2/p62 通路被激活而发挥抗氧化作用。此外,氧化应激状态下,听觉细胞的死亡取决于自噬与 ATP 耗尽所致坏死之间的平衡,而自噬通过 p62 与 Keap1/Nrf2 相互作用而对氧化应激诱导细胞坏死发挥保护作用^[23]。总之,自噬依靠 p62 与 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路相互作用^[24], p62 的磷酸化在选择性自噬期间可激活 Keap1-Nrf2 通路而发挥相应的作用^[7]。当机体发生

氧化应激时可激活自噬和 p62 介导的 Keap1-Nrf2 系统。自噬和 Keap1/Nrf2/p62 系统之间相互作用,对控制氧化还原稳态和保护细胞完成适应性应激反应至关重要^[25]。

4.2 NLRP3 炎性小体与自噬的调控作用

研究表明,通过自噬可诱导 NLRP3 炎性小体的激活, NLRP3 发生磷酸化后可减少 NLRP3 炎性小体的激活从而减少 IL-1 β 和 IL-18 的分泌^[26]。大量 ROS 可激活 NLRP3 炎性小体而破坏肠屏障功能,同时 NLRP3 炎性小体的激活可诱导自噬, NLRP3 炎症小体的激活和自噬对肠屏障功能的破坏具有相互协同作用^[27]。急性肾损伤时,线粒体可释放大量 ROS 并激活 NLRP3 炎性小体,同时可激活自噬,该选择性自噬可通过 PINK1-parkin 途径降解受损的线粒体和减少 ROS 的释放来抑制 NLRP3 炎性小体的激活,从而对肾具有保护作用^[28]。此外,锰可使小鼠海马和 BV2 细胞自噬功能障碍而激活 NLRP3 炎性小体,使大量促炎因子 IL-1 β 和 IL-18 在体内聚集引起神经炎症反应而损害海马神经细胞,从而导致海马依赖的学习和记忆障碍,这可能与阿尔茨海默病的发病机制有关^[29]。总之, NLRP3 炎性小体和自噬之间具有密切联系。NLRP3 炎性小体可激活自噬,自噬也可激活 NLRP3 炎性小体,两者之间的调节具有双重^[8]和双向作用^[8,30]。

4.3 Keap1/Nrf2/p62 和 NLRP3 炎性小体与自噬之间的相互作用

Nrf2 系统和 NLRP3 炎性小体之间可相互作用, Nrf2 系统可调节 NLRP3 炎性小体下游基因的表达,而 NLRP3 炎性小体的激活又可调节 Nrf2 系统,两者的相互作用与许多急性和慢性炎症,氧化应激以及自噬有关^[31-32]。急性肾损伤过程中,机体 Nrf2/ARE/HO-1 通路的抗氧化防御体系明显减弱,大量 ROS 聚集可激活 NLRP3 炎性小体,从而使肾损伤^[15]和肾毒性^[33]更加明显。而脑缺血再灌注损伤后,机体可激活 Nrf2/ARE 信号通路来抑制 ROS 诱导 NLRP3 炎性小体的激活,从而对脑损伤具有保护作用^[34]。上述研究说明机体存在危险信号时, Nrf2 系统与 NLRP3 炎性小体之间可相互调节。然而 Nrf2 体系和 NLRP3 炎症小体对自噬的调节存在复杂的关系,激活 Nrf2 诱导的自噬可激活 NLRP3 炎症小体,但在某些情况下,自噬的激活可抑制 NLRP3 炎症小体的活化,同时也说明自噬对机体的调控具有双重作用。研究表明,自噬激动剂雷帕霉

素可通过 p62/SQSTM1 依赖的方式激活自噬,通过自噬清除线粒体 ROS 和 pro-IL1 β ,从而减少 IL-1 β 和 IL-18 的产生。同时雷帕霉素上调 p62/SQSTM1 激活 Nrf2 通路,更进一步清除 mtROS,使 IL-1 β 明显减少^[35]。此外,Nrf2 激动剂萝卜硫素可激活 Nrf2 通路而抑制 NLRP3 炎症小体,从而对糖尿病患者视网膜病变起保护作用。总之,上述研究均表明,Keap1/Nrf2/p62 和 NLRP3 炎症小体与自噬之间相辅相成,在炎症和损伤性疾病中相互调节,相互作用。

5 药物的开发和治疗

Nrf2 通路和 NLRP3 炎症小体以及自噬均参与了许多病理生理过程,和许多疾病的发展及治疗紧密相关。针对关键蛋白和重要信号通路设计和寻找药物,可达到治疗疾病的目的。研究表明,菊苣酸^[15]和阿魏酸^[33]可通过激活 Nrf2/ARE/HO-1 通路抑制 NF- κ B /NLRP3 炎症小体来预防甲氨蝶呤诱导的肾毒性。短链脂肪酸可通过抑制 NLRP3 炎症小体和自噬对肠屏障功能障碍具有治疗作用^[27]。冬凌草甲素可通过调节 Nrf2 介导的氧化应激和 Nrf2 非依赖性 NLRP3 炎症小体/ NF- κ B 通路对脂多糖诱导的急性肺损伤具有保护作用^[36]。萝卜硫素可通过激活 Nrf2 和抑制 NLRP3 炎症小体对糖尿病患者视网膜病变具有治疗作用^[37]。

6 小结与展望

自噬在 NLRP3 炎症小体激活和炎症因子分泌调节方面具有重要的作用,但作用是复杂的。此外,自噬在 Nrf2 系统调节细胞稳态,细胞死亡和存活等方面中也发挥着关键作用。Keap1/Nrf2/p62 和 NLRP3 炎症小体通路对自噬均具有双向调节作用,因此揭示上述两个通路对自噬的调控机制及其作用将有助于于人们开发和与治疗与自噬相关疾病的药物和策略,可为药物的发现和临床治疗提供新思路。

参考文献:

[1] Mizushima N. A brief history of autophagy from cell biology to physiology and disease [J]. Nat Cell Biol, 2018, 20(5):521-527.
[2] Larabi A, Barnieh N, Nguyen HTT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD [J]. Autophagy, 2019,16(1): 38-51

[3] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues [J]. Cell, 2011, 147(4): 728-741.
[4] 邢会杰, 宋琳亮, 方梅霞, 等. Nrf2 在酒精性肝损伤模型中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(4): 74-77.
[5] Lau AG. The role of the Nrf2-Keap1 pathway in autophagy and how it contributes to arsenic carcinogenicity [M]. The University of Arizona, 2017.
[6] Tang Z, Hu B, Zang F, et al. Nrf2 drives oxidative stress-induced autophagy in nucleus pulposus cells via a Keap1/Nrf2/p62 feedback loop to protect intervertebral disc from degeneration [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(7): 510.
[7] Ichimura Y, Waguri S, Sou YS, et al. Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy [J]. Mol Cell, 2013, 51(5): 618-631.
[8] Harris J, Lang T, Thomas JPW, et al. Autophagy and inflammasomes [J]. Mol Immunol, 2017, 86: 10-15.
[9] Giordano S, Darley-Usmar V, Zhang J. Autophagy as an essential cellular antioxidant pathway in neurodegenerative disease [J]. Redox Biol, 2013, 2: 82-90.
[10] Gonzalez Y, Aryal B, Chehab L, et al. Atg7-and Keap1-dependent autophagy protects breast cancer cell lines against mitoquinone-induced oxidative stress [J]. Oncotarget, 2014, 5(6): 1526-1537.
[11] Ma J, Wan J, Meng J, et al. Methamphetamine induces autophagy as a pro-survival response against apoptotic endothelial cell death through the Kappa opioid receptor [J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1099.
[12] Kongsuphol P, Mukda S, Nopparat C, et al. Melatonin attenuates methamphetamine-induced deactivation of the mammalian target of rapamycin signaling to induce autophagy in SK-N-SH cells [J]. J Pineal Res, 2009, 46(2): 199-206.
[13] Li Y, Hu Z, Chen B, et al. Taurine attenuates methamphetamine-induced autophagy and apoptosis in PC12 cells through mTOR signaling pathway [J]. Toxicol Lett, 2012, 215(1): 1-7.
[14] Mitsuishi Y, Motohashi H, Yamamoto M. The Keap1-Nrf2 system in cancers: stress response and anabolic metabolism [J]. Front Oncol, 2012, 2: 200.
[15] Abd El-Twab SM, Hussein OE, Hozayen WG, et al. Chicoric acid prevents methotrexate-induced kidney injury by suppressing NF-kappaB/NLRP3 inflammasome activation and up-regulating Nrf2/ARE/HO-1 signaling [J]. Inflamm Res, 2019, 68(6): 511-523.
[16] Lau A, Wang XJ, Zhao F, et al. A noncanonical mechanism of Nrf2 activation by autophagy deficiency: direct interaction between Keap1 and p62 [J]. Mol Cell Biol, 2010, 30(13): 3275-3285.
[17] Motta V, Soares F, Sun T, et al. NOD-like receptors: versatile cytosolic sentinels [J]. Physiol Rev, 2015, 95(1): 149-178.
[18] Kong X, Yuan Z, Cheng J. The function of NOD-like receptors in central nervous system diseases [J]. J Neurosci Res, 2017, 95(8): 1565-1573.

- [19] Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics [J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 677-687.
- [20] Xu E, Liu J, Wang X, et al. Inflammasome in drug abuse [J]. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2017, 9(6): 165-177.
- [21] Fink SL, Cookson BT. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells [J]. *Infect Immun*, 2005, 73(4): 1907-1916.
- [22] Kapuy O, Papp D, Vellai T, et al. Systems-level feedbacks of NRF2 controlling autophagy upon oxidative stress response [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2018, 7(3).
- [23] Hayashi K, Dan K, Goto F, et al. The autophagy pathway maintained signaling crosstalk with the Keap1-Nrf2 system through p62 in auditory cells under oxidative stress [J]. *Cell Signal*, 2015, 27(2): 382-393.
- [24] Jiang T, Harder B, Rojo de la Vega M, et al. p62 links autophagy and Nrf2 signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88(Pt B): 199-204.
- [25] Bartolini D, Dallaglio K, Torquato P, et al. Nrf2-p62 autophagy pathway and its response to oxidative stress in hepatocellular carcinoma [J]. *Transl Res*, 2018, 193: 54-71.
- [26] Spalinger MR, Lang S, Gottier C, et al. PTPN22 regulates NLRP3-mediated IL1B secretion in an autophagy-dependent manner [J]. *Autophagy*, 2017, 13(9): 1590-1601.
- [27] Feng Y, Wang Y, Wang P, et al. Short-chain fatty acids manifest stimulative and protective effects on intestinal barrier function through the inhibition of NLRP3 inflammasome and autophagy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(1): 190-205.
- [28] Lin Q, Li S, Jiang N, et al. PINK1-parkin pathway of mitophagy protects against contrast-induced acute kidney injury via decreasing mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101254.
- [29] Wang D, Zhang J, Jiang W, et al. The role of NLRP3-CASP1 in inflammasome-mediated neuroinflammation and autophagy dysfunction in manganese-induced, hippocampal-dependent impairment of learning and memory ability [J]. *Autophagy*, 2017, 13(5): 914-927.
- [30] Sun Q, Fan J, Billiar TR, et al. Inflammasome and autophagy regulation - a two-way street [J]. *Mol Med*, 2017, 23: 188-195.
- [31] Hennig P, Garstkiewicz M, Grossi S, et al. The crosstalk between Nrf2 and inflammasomes [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2).
- [32] Jhang JJ, Yen GC. The role of Nrf2 in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(12): 1011-1012.
- [33] Mahmoud AM, Hussein OE, Abd El-Twab SM, et al. Ferulic acid protects against methotrexate nephrotoxicity via activation of Nrf2/ARE/HO-1 signaling and PPARgamma, and suppression of NF-kappaB/NLRP3 inflammasome axis [J]. *Food Funct*, 2019, 10(8): 4593-4607.
- [34] Xu X, Zhang L, Ye X, et al. Nrf2/ARE pathway inhibits ROS-induced NLRP3 inflammasome activation in BV2 cells after cerebral ischemia reperfusion [J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(1): 57-65.
- [35] Ko JH, Yoon SO, Lee HJ, et al. Rapamycin regulates macrophage activation by inhibiting NLRP3 inflammasome-p38 MAPK-NFkappaB pathways in autophagy- and p62-dependent manners [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 40817-40831.
- [36] Yang H, Lv H, Li H, et al. Oridonin protects LPS-induced acute lung injury by modulating Nrf2-mediated oxidative stress and Nrf2-independent NLRP3 and NF-kappaB pathways [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 62.
- [37] Li S, Yang H, Chen X. Protective effects of sulforaphane on diabetic retinopathy: activation of the Nrf2 pathway and inhibition of NLRP3 inflammasome formation [J]. *Exp Anim*, 2019, 68(2): 221-231.

[收稿日期]2019-09-23