

• 综述 •

NLRP3 炎性小体与急性胰腺炎的研究进展



金洪忠, 赵凯亮, 梅方超, 杨晓佳, 王卫星

武汉大学人民医院普通外科(武汉 430060)

【摘要】 目的 探讨 NLRP3 炎性小体与急性胰腺炎病情的发展, 以及与急性胰腺炎导致的胰腺原位和胰腺外损伤的关系。方法 对近年来国内外有关 NLRP3 炎性小体与急性胰腺炎病情发展, 胰腺原位和胰腺外脏器损伤研究的相关文献进行综述。结果 急性胰腺炎发生时, NLRP3 炎性小体激活参与了急性胰腺炎时各脏器的损伤, NLRP3 炎性小体激活越多, 对机体的损伤越严重, 通过对 NLRP3 炎性小体激活机制的调节, 可以减少 NLRP3 炎性小体的激活, 并最终减轻各脏器的损伤。结论 NLRP3 炎性小体的激活参与了急性胰腺炎的进程, 但仍需进一步临床研究予以验证。

【关键词】 NLRP3 炎性小体; 急性胰腺炎; 非经典炎性小体; 替代性炎性小体; NIMA 相关蛋白激酶 7

Research progress on relationship between NLRP3 inflammasome and acute pancreatitis

JIN Hongzhong, ZHAO Kailiang, MEI Fangchao, YANG Xiaojia, WANG Weixin

Department of General Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, P. R. China

Corresponding author: WANG Weixin, Email: sate.llite@163.com

【Abstract】 Objective To investigate relationship between nod-like-receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome and acute pancreatitis induced pancreas and extrapancreatic organs injury. **Method** The related literatures on the relationship between the nod-like-receptor protein 1 inflammasome (NLRP3 inflammasome) and the acute pancreatitis in recent years were reviewed. **Results** The activation and regulation of NLRP3 inflammatory corpuscle are involved in the injury of various organs in acute pancreatitis. The more the activation of NLRP3 inflammatory corpuscle, the more severe the damage to the body. Through the regulation of the activation mechanism of NLRP3 inflammatory corpuscle, the activation of NLRP3 inflammatory corpuscle can be reduced, and finally the injury of various organs can be reduced. **Conclusion** The activation of NLRP3 inflammatory corpuscle is involved in the process of acute pancreatitis, but it still needs to be verified by further clinical studies.

【Keywords】 NLRP3 inflammasome; acute pancreatitis; non-canonical inflammasome; alternative inflammasome; never in mitosis gene A related kinase 7

NOD 样受体蛋白 3 炎性小体 (nod-like-receptor protein 3 inflammasome, NLRP3 inflammasome) 是先天免疫和人类多种疾病病理生理机制的重要组成部分, 参与介导了宿主对微生物感染和细胞损伤的免疫应答^[1]。激活的炎性小体可以将不具活性的前体半胱天冬酶-1 (pro-cysteinyll aspartate-specific proteinase, pro-caspase-1) 转化为具有活性的半胱天冬酶-1 (cysteinyll aspartate-

specific proteinase, caspase-1), 最终将细胞因子前体 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 分别转化为成熟的和具有生物活性的 IL-1 β 和 IL-18^[2]。成熟的 IL-1 β 是许多免疫反应中的有效促炎介质, 包括先天免疫细胞向感染部位的募集和适应性免疫细胞的调节, 而成熟的 IL-18 对自然杀伤细胞干扰素- γ 的产生和 T 细胞的细胞溶解活性的增强具有重要意义^[3]。急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是临床常见的急腹症的一种, 其病情进展快, 可转变为重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP), SAP 的死亡率高达 30%^[4]。因此, 了解 NLRP3 炎性小体在机体的激活和调节以及与 SAP 的关系具有重要意义。笔者

DOI: 10.7507/1007-9424.201811051

基金项目: 国家自然科学基金(青年)(项目编号: 81700567)

通信作者: 王卫星, Email: sate.llite@163.com

现就 NLRP3 炎性小体的结构、功能、激活途径和调控机制作一综述。尽管到目前为止所取得的成果仍然需要进一步的临床试验研究, 但由 NLRP3 炎性小体调节 SAP 进展的精确分子机制可能作为一项新的靶向治疗方案。

1 NLRP3 炎性小体的结构和功能

NLRP3 炎性小体是由无活性的 caspase-1 前体、NLRP3 和凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 组成的复合体^[5]。NLRP3 是模式识别胞内受体 Nod 样受体 (nod-like receptors, NLRs) 蛋白家族中的成员, 其广泛表达于巨噬细胞、树突细胞和单核细胞, 具有识别和发现病原体的作用。NLRP3 具有所有 NLRs 蛋白家族的特征性的结构域——富含 1 个亮氨酸重复区域的羧基端 (leucine rich repeat, LRR), 可以识别相对应的配体; 羧基端和氨基端中间的区域 (nucleotide-binding oligomerization domain, NBD), 也称为 NOD 或 NACHT, NBD 是核苷水解酶 (nucleoside-triphosphatase, NTPase) 超家族的成员, 可以将腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 水解为三磷酸鸟苷 (guanosinetriphosphate, GTP)。氨基端是一个含有热蛋白结构域 (pyrin domain, PYD) 或胱天蛋白酶招募结构域 (caspase recruitment domain, CARD) 的结构域, 能够和具有相同结构域的物质结合参与细胞的炎症反应的进程, 例如通过 PYD-PYD 相互作用形式募集 ASC^[6]。ASC 是 NLRP3 炎性小体的衔接蛋白, 羧基端含有 1 个与 caspase-1 前体相同的 CARD 募集结构域, 氨基端含有 1 个与 NLRP3 相同的 PYD 结构域, 作为双重衔接蛋白分子, 能够以 CARD-CARD 和 PYD-PYD 结合的形式将 caspase-1 前体和 NLRP3 连接起来, 形成相对高浓度的 caspase-1 前体, 此时酶原以水解的方式形成四聚体发生自身活化, 形成具有酶活性的异二聚体 caspase-1^[7]。作为炎性小体的效应蛋白, caspase-1 可以将无活性的 IL-18 和 IL-1 β 前体剪切为成熟的具有功能的 IL-18 和 IL-1 β , 促进其成熟和分泌^[8]。

2 NLRP3 炎性小体的激活机制

NLRP3 炎性小体能够感知多种微生物及代谢产物激活信号, 目前主要有以下 6 种可能的机制: 线粒体功能障碍和活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS)、K⁺外排、Ca²⁺信号传导和 NLRP3 炎性小体激活、溶酶体渗漏、非经典炎性小体通路和

替代性 NLRP3 炎性小体通路^[9]。目前, 在 SAP 中发现, 当 SAP 发生时, 胰腺腺泡细胞内会产生大量的 ROS, 清除异常增多的 ROS, 相对应的 NLRP3 炎性小体的激活水平下降^[10]。除此以外, NLRP3 炎性小体的激活机制在 SAP 中的研究甚少, 但值得注意的是, K⁺外排被认为是激活 NLRP3 炎性小体的共同点。Perregaux 等^[11]研究发现, K⁺载体如尼日利亚菌素, 在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激的小鼠巨噬细胞中引发 IL-1 β 成熟。因此, 可以认为细胞内 K⁺浓度的下降在 NLRP3 炎性小体激活中是普遍存在的。不同于 K⁺外流在 NLRP3 炎性小体激活中存在普遍性, Ca²⁺信号介导的 NLRP3 炎性小体激活长期存在着争议。有研究^[12]发现, Ca²⁺螯合剂 BAPTA-AM 能够抑制 IL-1 β 分泌, 并且 Ca²⁺信号通路参与了 NLRP3 炎性小体激活。ROS 和线粒体在 NLRP3 炎性小体激活中的作用是一个长期争论的话题^[5]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶产生的 ROS 最初被认为是 NLRP3 炎性小体的常见激活信号^[13]。然而, 在缺乏 NADPH 氧化酶活性的人外周血单核细胞和小鼠巨噬细胞中, NLRP3 炎性小体的活化是正常的^[9, 14]。总之, 线粒体和 ROS 在 NLRP3 炎性小体激活中的确切作用仍有待确定。研究^[15]发现, 溶酶体吞噬颗粒物时溶酶体膜破坏, 导致组织蛋白酶 B 释放到胞质溶胶中, 能够激活 NLRP3 炎性小体。近年的研究^[16-17]表明, 非经典炎性小体通路和替代性 NLRP3 炎性小体通路参与了 NLRP3 炎性小体的激活, 但是具体的机制还有待于进一步的确定。

3 NLRP3 炎性小体的调节机制

目前已经发现, 调控 NLRP3 炎性小体活化调节的机制主要有以下 3 种, 包括双链 RNA 依赖性蛋白激酶 (PKR)、鸟苷酸结合蛋白 5 (GBP5) 和 Nek7 (never in mitosis gene A related kinase 7, Nek7)。虽然 NLRP3 炎性小体活化的调节机制被广泛研究, 但在 SAP 中的研究甚少。已知的是, 双链 RNA 依赖的蛋白质激酶 (double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR) 能够调节所有已知炎性小体的激活, 包括 Nod 样受体蛋白 1 (nod-like receptor protein 1, NLRP1)、NLRP3、Nod 样受体蛋白 4 (nod-like receptor protein 1, NLRP4) 和黑色素瘤缺乏因子 (absent in melanoma 2, AIM2)^[18]。敲除或者抑制 PKR 会导致 caspase-1 活化减少, 进而影响 IL-1 β 和 IL-18 的成熟。然而, He 等^[19]研究认为,

PKR 在炎性小体激活中的作用并不能被证实。因此,对于 PKR 在 NLRP3 炎性小体激活中的作用还需要进一步的阐明。与 PKR 相似,鸟苷酸结合蛋白 5 (guanylate binding protein 5, GBP5) 在 NLRP3 炎性小体激活中的作用仍存在争议。Shenoy 等^[20]研究发现,GBP5 可促进由 ATP、尼日利亚菌素和细菌导致的 NLRP3 炎性小体激活,但不会促进颗粒物导致的 NLRP3 炎性小体的激活。与之相反,另一项研究^[21]观察到,在 GBP5 缺陷小鼠系的巨噬细胞中,NLRP3 炎性小体能够正常活化。总之,目前尚不清楚以上研究中存在差异的原因。与 PKR 和 GBP5 不同,Nek7 在 NLRP3 炎性小体激活中的关键作用已在三项研究^[22-24]中被证实。Nek7 属于与 NIMA (never in mitosis gene A, NIMA) 相关的激酶家族,可调节有丝分裂进程和 DNA 损伤反应^[25]。Nek7 被认为是所有 NLRP3 炎性小体激活剂诱导 NLRP3 炎性小体激活所必需的,包括 ATP、尼日利亚细菌、尿酸单钠和明矾^[22,24]。此外,Nek7 被证实可以控制 K^+ 外排下游的 NLRP3 寡聚化、ASC 斑点形成和 caspase-1 活化^[24]。这些结果清楚地表明,Nek7 是 NLRP3 炎性小体激活的真正调节剂。因此,理解 Nek7 作为调控 NLRP3 激活的信号传导机制,将为 NLRP3 炎性小体激活的分子机制提供新的见解。

4 NLRP3 炎性小体与 SAP

NLRP3 炎性小体在 SAP 中的研究还处于起步阶段,其具体的参与机制尚不明确,可能是通过促进 SAP 时胰腺及胰周组织局部的 IL-1 β 等促炎因子产生引起。成熟的 IL-1 β 是一种强而有力的致炎因子,能够活化内皮细胞和淋巴细胞,引起急性炎症反应^[26]。在雨蛙素或牛黄胆酸钠诱导的 SAP 模型中可以观察到这些促炎因子水平的明显升高。IL-1 β 的产生和成熟取决于 caspase-1 是否获得蛋白水解的能力和活性,而 caspase-1 是否具有这种能力和活性又是在 NLRP3 炎性小体激活和形成的前提下获得的^[27]。CARD 作为一种能够双向衔接的蛋白,其通过蛋白两端的结构域 PYD 分别与 caspase-1 和 NLRP3 炎性小体结合,使其成为 NLRP3 炎性小体活化的必要组成成分。在 SAP 的实验动物模型中,通过检测 NLRP3 炎性小体的各种组成成分,发现 CARD 和 NLRP3 炎性小体的表达量上调,进一步使得 CARD 的寡聚化程度增强,从而导致 caspase-1 的活化水平升高,并最终导致 IL-1 β 等促炎因子的产生,引起胰腺及胰周组织的损伤,参与 SAP 的

生发展^[10]。值得注意的是,NLRP3 炎性小体的激活不仅参与了 SAP 时胰腺原位的损伤过程,同时也有证据表明^[28,29],NLRP3 炎性小体的激活参与了 SAP 时胰外脏器的损伤过程。

4.1 NLRP3 炎性小体与 SAP 时胰腺损伤

胰腺作为 SAP 时的主要损伤器官,有证据表明 NLRP3 炎性小体参与了胰腺的损伤。Ren 等^[10]研究发现,通过清除胰腺腺泡细胞内的 ROS 能够降低 NLRP3 炎性小体的激活,从而进一步降低 caspase-1 的激活,有效地减少 IL-1 β 的表达,并最终减轻 SAP 时胰腺的损伤。Hoque 等^[30]研究发现,Toll 样受体 9 (toll-like receptors 9, TLR9) 和 NLRP3 炎性小体在 SAP 时与腺泡细胞死亡和炎症具有相互联系,抑制 TLR9 能够减少 NLRP3 炎性小体复合体的激活,降低 IL-1 β 和 IL-18 的生成,最终减轻胰腺的损伤。York 等^[31]研究发现,抑制 NLRP3 炎性小体 pyrin 结构域,能够有效减轻 SAP 时的胰腺损伤。Dong 等^[32]研究发现,SAP 时转录因子 NF-E2 相关因子 (NF-E2-related factor 2, NrF2) 介导的氧化应激能够调控 NLRP3 炎性小体的炎症通路参与 SAP 的病理过程。我们发现,在 SAP 时不管调控 NLRP3 炎性小体的上游激活信号,还是调节 NLRP3 炎性小体复合体的结构成分,降低 NLRP3 炎性小体的形成和激活,都能够减少炎性因子 IL-1 β 的产生,并最终减轻胰腺的损伤,这也为 SAP 的治疗提供了潜在靶点。

4.2 NLRP3 炎性小体与 SAP 时胰外脏器损伤

SAP 时除了胰腺本身的损伤,当胰腺炎加重时还可导致全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 的发生,可累及包括肺、肠、肾等胰外脏器^[33]。研究表明,NLRP3 炎性小体的激活参与了 SAP 时胰外脏器的损伤。Yu 等^[34]研究发现,在 SAP 导致的肺损伤中,表面活性蛋白 D (surfactant protein D, SP-D) 能够调节 NLRP3 炎性小体的活性,当敲除 SP-D 基因时,NLRP3 炎性小体的激活明显增多,同时 caspase-1 和 IL-1 β 的表达量均增加,肺损伤加重;与之相反,当 SP-D 过表达时,SAP 时 NLRP3 炎性小体的激活下降,caspase-1 和 IL-1 β 的表达量降低,肺损伤减轻。Xu 等^[35]研究发现,SAP 时大鼠肠道发生损伤,同时在损伤肠道中检测到 NLRP3 炎性小体的表达增加,IL-1 β 的水平升高。总之,NLRP3 炎性小体参与 SAP 胰外脏器的损伤是确切的,其最终的结果是导致炎性因子 IL-1 β 的水平上升,但是其在 SAP 中启动激活的因素还有待于进一步的研究。

5 结论与展望

在过去的 10 年中,人们一直在努力研究 NLRP3 炎性小体的激活和调节机制,但尚未得出统一的结论。近年来,NLRP3 炎性小体与 SAP 的胰腺原位和胰外脏器损伤的关系得到了研究者的关注。统一的结论是:NLRP3 炎性小体的激活参与了 SAP 时胰腺原位和胰外脏器的损伤,作用方式是增加局部和全身的致炎因子 IL-1 β 和 IL-18 的表达,从而加重局部和全身的损伤。值得注意的是,在 NLRP3 炎性小体的激活条件上并没有统一的结论,其中 K⁺外排、Ca²⁺信号传导、线粒体功能障碍和 ROS 的异常增加被认为是 NLRP3 炎性小体激活的可能因素。虽然激活条件尚不清楚,但是抑制 NLRP3 炎性小体的激活和复合体的形成,在减轻 SAP 的胰腺原位和胰外脏器损伤中的作用是确切的。因此,临床上在面对 SAP 所导致的胰腺原位和胰外脏器损伤时,抑制 NLRP3 炎性小体的激活可能是潜在的治疗靶点之一。在此基础上,进一步的研究和探索 SAP 时,NLRP3 炎性小体的激活机制对临床理解和治疗 SAP 所导致胰腺原位和胰外脏器损伤具有重要的意义。

参考文献

- Coll RC, Holley CL, Schroder K. Mitochondrial DNA synthesis fuels NLRP3 inflammasome. *Cell Res*, 2018, 28(11): 1046-1047.
- Qiu H, Liu W, Lan T, *et al.* Salvianolate reduces atrial fibrillation through suppressing atrial interstitial fibrosis by inhibiting TGF-beta1/Smad2/3 and TXNIP/NLRP3 inflammasome signaling pathways in post-MI rats. *Phytomedicine*, 2018, 51: 255-265.
- Mao L, Kitani A, Strober W, *et al.* The role of NLRP3 and IL-1beta in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Front Immunol*, 2018, 9: 2566.
- Gutierrez Lopez J, Licata J, Pypker T, *et al.* Effects of heater wattage on sap flux density estimates using an improved tree-cut experiment. *Tree Physiol*, 2018 Dec 31.[Epub ahead of print].
- Elliott EI, Sutterwala FS. Initiation and perpetuation of NLRP3 inflammasome activation and assembly. *Immunol Rev*, 2015, 265(1): 35-52.
- Song N, Li T. Regulation of NLRP3 inflammasome by phosphorylation. *Front Immunol*, 2018, 9: 2305.
- Hoss F, Rodriguez-Alcazar JF, Latz E. Assembly and regulation of ASC specks. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(7): 1211-1229.
- Shao BZ, Xu ZQ, Han BZ, *et al.* NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 262.
- Artlett CM, Thacker JD. Molecular activation of the NLRP3 inflammasome in fibrosis: common threads linking divergent fibrogenic diseases. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(13): 1162-1175.
- Ren JD, Ma J, Hou J, *et al.* Hydrogen-rich saline inhibits NLRP3 inflammasome activation and attenuates experimental acute pancreatitis in mice. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 930894.
- Perregaux D, Gabel CA. Interleukin-1 beta maturation and release in response to ATP and nigericin. Evidence that potassium depletion mediated by these agents is a necessary and common feature of their activity. *J Biol Chem*, 1994, 269(21): 15195-15203.
- Wang S, Yuan YH, Chen NH, *et al.* The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in Parkinson's disease. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 458-464.
- Sho T, Xu J. Role and mechanism of ROS scavengers in alleviating NLRP3-mediated inflammation. *Biotechnol Appl Biochem*, 2019, 66(1): 4-13.
- Bordt EA, Polster BM. NADPH oxidase- and mitochondria-derived reactive oxygen species in proinflammatory microglial activation: a bipartisan affair? *Free Radic Biol Med*, 2014, 76: 34-46.
- Man SM, Place DE, Kuriakose T, *et al.* Interferon-inducible guanylate-binding proteins at the interface of cell-autonomous immunity and inflammasome activation. *J Leukoc Biol*, 2017, 101(1): 143-150.
- Yang J, Zhao Y, Shao F. Non-canonical activation of inflammatory caspases by cytosolic LPS in innate immunity. *Curr Opin Immunol*, 2015, 32: 78-83.
- Gaidt MM, Ebert TS, Chauhan D, *et al.* Human monocytes engage an alternative inflammasome pathway. *Immunity*, 2016, 44(4): 833-846.
- Lu B, Nakamura T, Inouye K, *et al.* Novel role of PKR in inflammasome activation and HMGB1 release. *Nature*, 2012, 488(7413): 670-674.
- He Y, Franchi L, Nunez G. The protein kinase PKR is critical for LPS-induced iNOS production but dispensable for inflammasome activation in macrophages. *Eur J Immunol*, 2013, 43(5): 1147-1152.
- Shenoy AR, Wellington DA, Kumar P, *et al.* MacMicking, GBP5 promotes NLRP3 inflammasome assembly and immunity in mammals. *Science*, 2012, 336(6080): 481-485.
- Meunier E, Dick MS, Dreier RF, *et al.* Caspase-11 activation requires lysis of pathogen-containing vacuoles by IFN-induced GTPases. *Nature*, 2014, 509(7500): 366-370.
- Shi H, Wang Y, Li X, *et al.* NLRP3 activation and mitosis are mutually exclusive events coordinated by NEK7, a new inflammasome component. *Nat Immunol*, 2016, 17(3): 250-258.
- Schmid-Burgk JL, Chauhan D, Schmidt T, *et al.* A Genome-wide CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) screen identifies NEK7 as an essential component of NLRP3 inflammasome activation. *J Biol Chem*, 2016, 291(1): 103-109.
- He Y, Zeng MY, Yang D, *et al.* NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux. *Nature*, 2016, 530(7590): 354-357.
- Fry AM, O'Regan L, Sabir SR, *et al.* Cell cycle regulation by the NEK family of protein kinases. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 19): 4423-4433.
- Kanak MA, Shahbazov R, Yoshimatsu G, *et al.* A small molecule inhibitor of NFkappaB blocks ER stress and the NLRP3 inflammasome and prevents progression of pancreatitis. *J Gastroenterol*, 2017, 52(3): 352-365.
- Aruna R, Geetha A, Suguna P. Rutin modulates ASC expression in NLRP3 inflammasome: a study in alcohol and cerulein-induced rat model of pancreatitis. *Mol Cell Biochem*, 2014, 396(1-2): 269-280.

- 28 尤运冬, 赵亮, 梅方超, 等. 巨噬细胞移动抑制因子抑制剂 ISO-1 在妊娠大鼠急性坏死性胰腺炎肠损伤中的作用. 中国普外基础与临床杂志, 2018, 25(11): 1308-1312.
- 29 武永胜, 李得溪, 赵海平, 等. 银杏叶提取物对重症急性胰腺炎大鼠脑组织中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 表达水平的影响. 中国普外基础与临床杂志, 2012, 19(6): 616-621.
- 30 Hoque R, Sohail M, Malik A, *et al.* TLR9 and the NLRP3 inflammasome link acinar cell death with inflammation in acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 2011, 141(1): 358-369.
- 31 York JM, Castellanos KJ, Cabay RJ, *et al.* Inhibition of the nucleotide-binding domain, leucine-rich containing family, pyrin-domain containing 3 inflammasome reduces the severity of experimentally induced acute pancreatitis in obese mice. *Transl Res*, 2014, 164(4): 259-269.
- 32 Dong Z, Shang H, Chen YQ, *et al.* Sulforaphane protects pancreatic acinar cell injury by modulating Nrf2-mediated oxidative stress and NLRP3 inflammatory pathway. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 7864150.
- 33 Jakkampudi A, Jangala R, Reddy R, *et al.* Acinar injury and early cytokine response in human acute biliary pancreatitis. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15276.
- 34 Yu J, Ni L, Zhang X, *et al.* Surfactant protein D dampens lung injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation and NF-kappaB signaling in acute pancreatitis. *Shock*, (2018).
- 35 Xu S, Wei S, Guo Y, *et al.* Involvement of nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptors in the intestinal injury of severe acute pancreatitis in rats. *Pancreas*, 2018, 47(2): 245-251.

收稿日期: 2018-11-16 修回日期: 2019-03-02
 本文编辑: 李缨来

• 读者•作者•编者 •

《中国普外基础与临床杂志》 对投稿的特别说明

1、所投稿件的文中作者署名及其排序以初投稿件中的为准, 不得更改

2、投稿的同时请务必提交下列资料

① 伦理审批文件复印件 干预性的临床研究需提供临床试验注册号 and 伦理审批文件; 回顾性的临床分析报告也需提交伦理审批文件; 动物实验需提交伦理审批文件和动物使用许可证。

② 基金批文复印件 若系基金课题文章, 请提供电子版基金项目的证明材料复印件(包括基金项目名称、课题负责人姓名、项目编号等)以备核查, 未提供材料者文中不得标注基金项目。

③ 著作权转让协议 稿件一经录用, 请登录本刊网站(<http://www.gensurg.cn>)打开“投稿指南”, 在其最后点击相关的下载链接并打印后, 请文中署名的每位作者务必按文中作者的排序依次亲笔签名, 以电子版形式上传到投稿系统(点击文题后面上上传授权书图标完成上传)。

④ 利益冲突声明 投稿时作者须告知与该研究有关的潜在利益冲突即是否存在经济利益或其他关系造成的利益冲突, 由通信作者汇总所有作者的利益申明, 并代表所有作者在投稿时向编辑部说明。

⑤ 原始数据及结果分析截图 与本文有关的原始数据及其结果分析截图请以投稿附件形式一并上传以备审稿之需。

3、重要声明

这是文章的重要组成部分之一, 该部分内容应放在正文结束后参考文献之前, 包括:

① 利益冲突声明 其参考格式为: 本文全体作者阅读并理解了中国普外基础与临床杂志的政策声明, 我们没有相互竞争的利益。或: 本文全体作者已经阅读并理解了中国普外基础与临床杂志政策声明, 并讨论了以下利益: AA 是 XX 集团为 ZZ 制定指导方针的无酬成员。

② 作者贡献声明 说明每一位作者对本文的贡献, 包括未达到作者署名标准的贡献者(该部分人员可以志谢形式列出)。

③ 伦理批准声明 若文章所述研究涉及伦理问题, 应说明该研究已通过伦理审核批准。

《中国普外基础与临床杂志》编辑部