

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.21.002

百草枯通过 SOCE 途径促进肺纤维化的发生 *

杨雯雨¹ 马新润² 朱 勇¹ 孟潇潇¹ 杨正峰² 田 锐^{1Δ}

(1 上海交通大学附属第一人民医院急诊危重病科 上海 201620;

2 上海交通大学附属第一人民医院临床转化研究院 上海 201620)

摘要 目的:探讨 SOCE 对百草枯(PQ)致肺纤维化过程的具体调控作用。**方法:**体外培养肺泡上皮 A549 细胞,设置分组为对照组、PQ 组和 PQ+SKF96365 组。对照组不作任何处理;PQ 组给予 800 μ M 的 PQ 溶液处理细胞 24 h;PQ+SKF96365 组先加入 10 μ M 的 SKF96365 预处理细胞 2 h,然后再加 800 μ M PQ 处理 24 h。免疫荧光检测 PQ 染毒后 SOCE 相关蛋白的活化和胞内分布、NFATc1 的表达和入核情况。清洁级小鼠 40 只,随机分为空白对照组、PQ 组、SKF96365 组和 PQ+SKF96365 组。PQ 组及 PQ+SKF96365 组给予百草枯(20 mg/kg)一次性腹腔注射,对照组给予等量生理盐水;SKF96365 组及 PQ+SKF96365 组每天腹腔注射一次 10 mg/kg 的 SKF96365 溶液,持续 3 天,行 HE 染色、Masson 染色观察肺组织病理状态改变以及胶原纤维的变化情况。**结果:**与正常组相比,PQ 染毒组 STIM1 蛋白活化出现寡聚化现象并且 ORAI1、TRPC1 膜定位显著;PQ 引起细胞质内 NFATc1 信号向细胞核内转移,密度差异具有统计学意义($P<0.01$),使用 SOCE 抑制剂后 NFATc1 信号减弱向细胞质内转移($P<0.01$)。与对照组相比,PQ 中毒的小鼠肺泡结构被破坏,肺间质大量胶原纤维沉积;与 PQ 组相比,PQ+SKF96365 组肺泡结构相对完整并且间质胶原纤维沉积减少。**结论:**PQ 中毒可活化 SOCE 并通过增加 NFAT 入核激活下游转录信号,促进肺纤维化的发生。

关键词:百草枯;肺纤维化;SOCE;NFAT;胶原纤维;肺泡上皮细胞

中图分类号:R-33;R563 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)21-4006-05

Paraquat Promotes Pulmonary Fibrosis through SOCE Pathway*

YANG Wen-yu¹, MA Xin-run², ZHU Yong¹, MENG Xiao-xiao¹, YANG Zheng-feng², TIAN Rui^{1Δ}

(1 Department of Critical Care Medicine, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai, 201620, China; 2 Institute of Clinical Immunology, Center for Translational Medicine, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai, 201620, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of SOCE in PQ-induced pulmonary fibrosis. **Methods:** A549 cells were cultured in vitro and divided into control group, PQ group and PQ+SKF96365 group. The control group did not take any treatments, the cells of PQ group were given 800 μ M PQ for 24 h while the cells of PQ+SKF96365 group were given 10 μ M SKF96365 before given 800 μ M PQ for 24 h. The activation of SOCE-associated proteins and the translocation of NFATc1 after PQ poisoning was detected by immunofluorescence. A total of forty C57BL/6 mice were divided randomly into control group, PQ group, SKF96365 group and PQ+SKF96365 group, with 10 mice in each group. The mice of PQ group and PQ+SKF96365 group were given PQ (20 mg/kg) by intraperitoneal injection and the mice of control group were given the equal volume of sterile saline solution instead; The mice of SKF96365 group and PQ+SKF96365 group were given SKF96365 (10 mg/kg) once a day for 3 days. The pathological changes of lung tissues and the distribution of collagen fibers were observed by HE and Masson staining. **Results:** Compared with control group, PQ treated cells exhibit STIM1 aggregation and enhanced membrane distribution of ORAI1 and TRPC1. NFATc1 is significant translocated from cytosol into nucleus after PQ poisoning. The inhibitor of SOCE can decrease the expression and the translocation of NFATc1. Compared with the control group, the alveolar structure of PQ poisoned mice was destroyed and a large area of collagen fiber deposition can be observed. Compared with the PQ group, the alveolar structure of PQ+SKF96365 exhibited is maintained relatively complete intact and the deposition of collagen fiber was largely decreased. **Conclusion:** PQ poisoning can activate SOCE and promote the occurrence of pulmonary fibrosis by increasing the translocation of NFATc1 from cytosol into nucleus to activate downstream transcription.

Key words: Paraquat; Pulmonary fibrosis; SOCE; NFAT; Collagen fiber; Alveolar epithelial cells

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)21-4006-05

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81971555)

作者简介:杨雯雨(1994-),女,硕士研究生,主要研究方向:肺纤维化与钙稳态,E-mail: wenyuyang2018@163.com

Δ 通讯作者:田锐(1976-),男,硕士生导师,教授,主要研究方向:肺纤维化,E-mail: thunder021@hotmail.com

(收稿日期:2021-03-18 接受日期:2021-04-13)

前言

百草枯(Paraquat, PQ)是一种高效能除草剂,在上世纪就用于农业生产过程中。PQ 本身具有强毒性,致死率高达 50 % -90 %。肺纤维化是引起百草枯中毒的主要致死原因,因此控制 PQ 中毒后肺纤维化的发生是降低患者死亡率的关键^[12]。目前有关 PQ 中毒的研究机制尚未完全明晰。钙库操纵的钙离子内流(Store-operated Ca^{2+} entry, SOCE)表现为当内质网中钙离子耗竭时,基质相关分子(Stromal interaction molecule 1, STIM1)与钙离子解离,寡聚化并易位至内质网膜-细胞膜连接处与膜定位的 ORAI1 或 TRP 家族通道蛋白结合,形成钙离子通道引发钙内流^[34]。近年发现在 PQ 刺激的支气管上皮细胞中存在 SOCE 的激活并调控细胞周期,但 SOCE 在 PQ 致肺纤维化进展中发挥何种作用尚不清楚^[5]。本研究旨在探讨 SOCE 如何调控 PQ 中毒致肺纤维化过程,为 PQ 中毒提供新的靶点和理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

人肺泡上皮细胞 A549 由中国科学院干细胞库提供; C57BL/6 小鼠购自上海吉辉实验动物饲养有限公司; F-12K 培养基、0.25 %胰酶 Trypsin、PS(青霉素+链霉素)购自杭州吉诺生物医药有限公司;胎牛血清购自 Gibco 公司;二甲基亚砜(DMSO)购自美国 Invitrogen 公司;PQ 标准品购自美国 Sigma 公司;SKF96365 购自美国 MCE 公司;多聚甲醛、BSA 购自上海生工生物有限公司;TritonX-100 购自 Biosharp 公司;NFATc1、ORAI1 抗体购自美国 Santa Cruz 公司;STIM1 抗体购自美国 CST 公司;TRPC1 抗体购自美国 Proteintech 公司;荧光二抗购自 Thermo 公司;DAPI 染色液购自上海碧云天生物技术有限公司;无水乙醇、二甲苯、中性树胶购自国药集团化学试剂有限公司;Masson、HE 染液套装购自 Servicebio 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 A549 细胞培养在含 10 %胎牛血清+1 %双抗的 F-12K 培养基中,位于 37 °C、5% CO_2 的培养箱中生长,待细胞汇合度达到 80 %-90 %后用 0.25 %胰酶消化并以 1:3 的比例传代继续扩大培养。选对数生长期的细胞铺板并进行下一步处理。

1.2.2 细胞处理与分组 SKF96365 是 SOCE 非选择性抑制剂^[6]。细胞数以 $5 \times 10^4/\text{mL}$ 接种于 24 孔板中,在孔底置入经酒精消毒烘干后的爬片,置于培养箱中培养 24 h,待贴壁后更换 0.5 mL 新鲜完全培养基继续培养。细胞分为 3 组:对照组、PQ 组及 PQ+SKF96365 组。对照组:不作任何处理。PQ 组:根据课题组前期研究数据选择 A549 细胞半数致死浓度即 800 μM 的 PQ 作为干预浓度处理细胞 24 h^[7]。PQ+SKF96365 组:根据已有文献报道选择加入 10 μM SKF96365 预处理 A549 细胞 2 h,然后再加 800 μM PQ 处理细胞 24 h^[8]。

1.2.3 免疫荧光检测 SOCE 相关蛋白和 NFATc1 的表达 圆形玻片置于酒精中浸泡,铺板前置于 24 孔板中并用 PBS 清洗 2 遍,待其晾干后进行铺板处理。以合适密度细胞混悬液铺板并摇匀置于培养箱中培养,待贴壁后对照组不作任何处理,PQ

组给予 800 μM PQ 溶液培养 24 h。弃培养基,PBS 清洗两遍并加入 4 %多聚甲醛固定 10 min,0.1 % TritonX-100 透化细胞 6 min,PBS 洗涤 5 min $\times$ 2 次,0.2 % BSA 封闭细胞 30 min。一抗孵育(STIM1 浓度为 1:100、ORAI1 浓度为 1:50、TRPC1 浓度为 1:100、NFATc1 浓度为 1:50)置湿盒室温孵育 1 h,PBS 洗涤 5 min $\times$ 2 次。荧光标记的二抗室温孵育 1 h,PBS 洗涤 5 min $\times$ 2 次,DAPI 室温孵育 2 min。将玻片取出置于含抗荧光淬灭剂的载玻片上,轻轻加盖玻片并保证没有气泡,避光并移至激光共聚焦显微镜下观察拍照。

1.2.4 动物模型的建立与处理 选择 6-8 周龄,体重 20 g 左右的 C57BL/6 小鼠饲养在恒温 25 °C,湿度为 55%的清洁区域。将小鼠随机分为对照组、PQ 组、SKF96365 组和 PQ+SKF96365 组,每组 10 只。对照组的小鼠腹腔注射等量生理盐水;根据已有文献报道,PQ 组小鼠一次性腹腔注射 20 mg/kg 的 PQ 溶液,造模 3 天^[9];SKF96365 组的小鼠每天给予一次 10 mg/kg 的 SKF96365 溶液,直至造模结束^[10];PQ+SKF96365 组的小鼠一次腹腔注射 20 mg/kg 的 PQ 溶液并同时每天给予一次 10 mg/kg 的 SKF96365 溶液。3 天后处死小鼠并收集肺组织标本于 4 %多聚甲醛中固定 24 h,并进行下一步处理。本研究涉及的动物实验已经上海交通大学附属第一人民医院伦理委员会审核通过。

1.2.5 苏木精伊红(HE)与 Masson 染色 取出多聚甲醛中固定的肺组织用清水冲洗,利用梯度乙醇脱水的方法处理肺组织并固定于液体石蜡中,冷却后在石蜡切片机连续冠状切片,片厚约 5 μm ;依次将切片放入两份二甲苯中 20 min,两份无水乙醇中 5 min,75 %酒精中 5 min 进行脱蜡,水化。下一步用 HE 染色试剂或 Masson 染色试剂进行染色,脱水,透明封片,并于正置光学显微镜下进行观察,采集图像进行分析。

1.3 统计学分析

采用 Image-Pro Plus 6.0 软件分析 NFATc1 的入核信号差异并利用 Prism 软件绘图及数据分析,所有结果使用均数 $\pm$ 标准差表示并采用 One-way ANOVA 检验进行差异性分析,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$ 。

2 结果

2.1 PQ 染毒活化 STIM1 蛋白

体外培养人肺上皮细胞 A549,给予 PQ 染毒处理并利用激光共聚焦显微镜观察 A549 细胞中 STIM1 蛋白的活化情况。结果显示,与对照组相比,PQ 染毒组细胞绿染的 STIM1 蛋白呈现寡聚化现象并且光斑倾向于细胞膜定位,提示 PQ 可以引起 A549 细胞中 STIM1 蛋白的活化,见图 1。

2.2 PQ 处理组 ORAI1、TRPC1 膜定位增强

PQ 处理 A549 细胞后利用激光共聚焦显微镜观察 A549 细胞中 ORAI1 和 TRPC1 的胞内定位分布情况。结果显示与对照组相比,PQ 处理组细胞钙通道蛋白 ORAI1 与 TRPC1 的细胞膜定位显著增强,提示 PQ 处理后 STIM1 蛋白活化并易位至细胞膜,并激活膜定位的钙通道蛋白 ORAI1 和 TRPC1,见图 2。

2.3 抑制 SOCE 后 NFATc1 入核程度减轻

激光共聚焦显微镜下观察不同处理情况下活化 T 细胞核因子(Nuclear factor of activated T cells,NFAT)c1 的活化及入

核情况,并利用软件分析细胞核内外荧光信号的密度情况。正常组细胞 NFATc1 主要定位在细胞质中,以核周居多。在 PQ 处理状态下,NFATc1 开始向细胞核内转移,表现为细胞核内绿染的 NFATc1 信号增强。使用非选择性 SOCE 抑制剂

SKF96365 后,核内 NFATc1 的信号明显减弱并向细胞质内转移,说明 SOCE 抑制剂可以减轻 PQ 引起 NFATc1 的入核情况,见图 3。

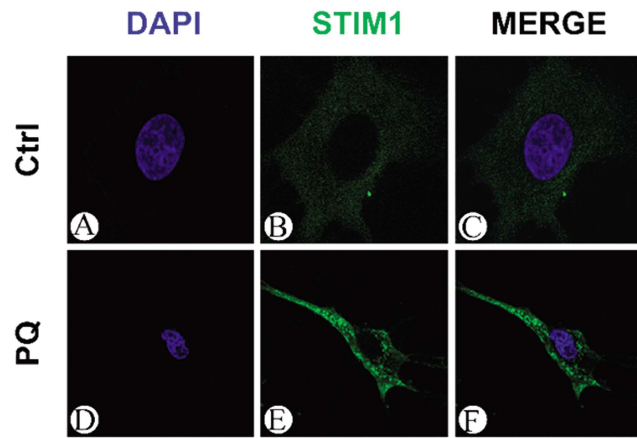


图 1 免疫荧光检测 PQ 染毒 A549 细胞后 STIM1 活化情况

Fig.1 The activation of STIM1 after PQ poisoning in A549 by Immunofluorescent detection

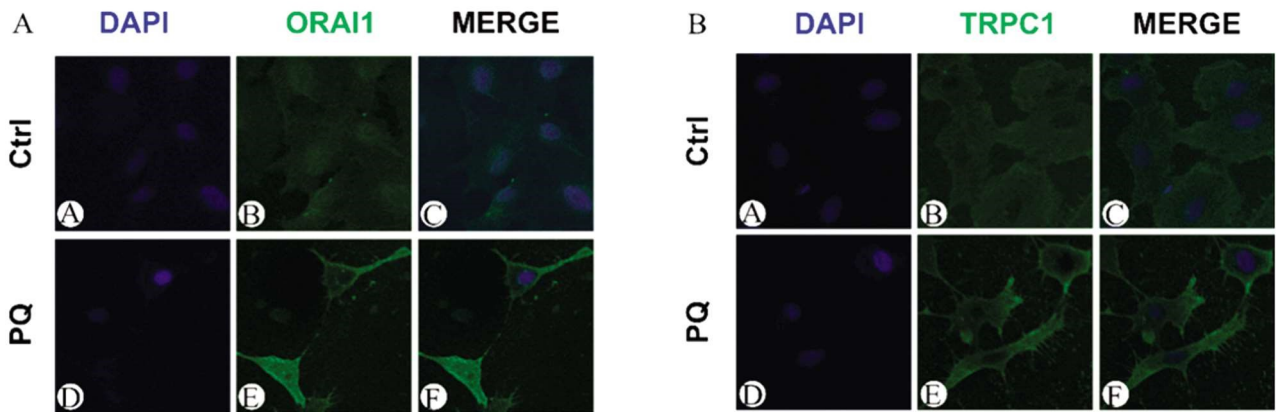


图 2 免疫荧光检测 PQ 染毒后 ORAI1 和 TRPC1 的膜定位分布情况

Fig.2 The distribution and subcellular localization of ORAI1 and TRPC1 after PQ poisoning by Immunofluorescent detection

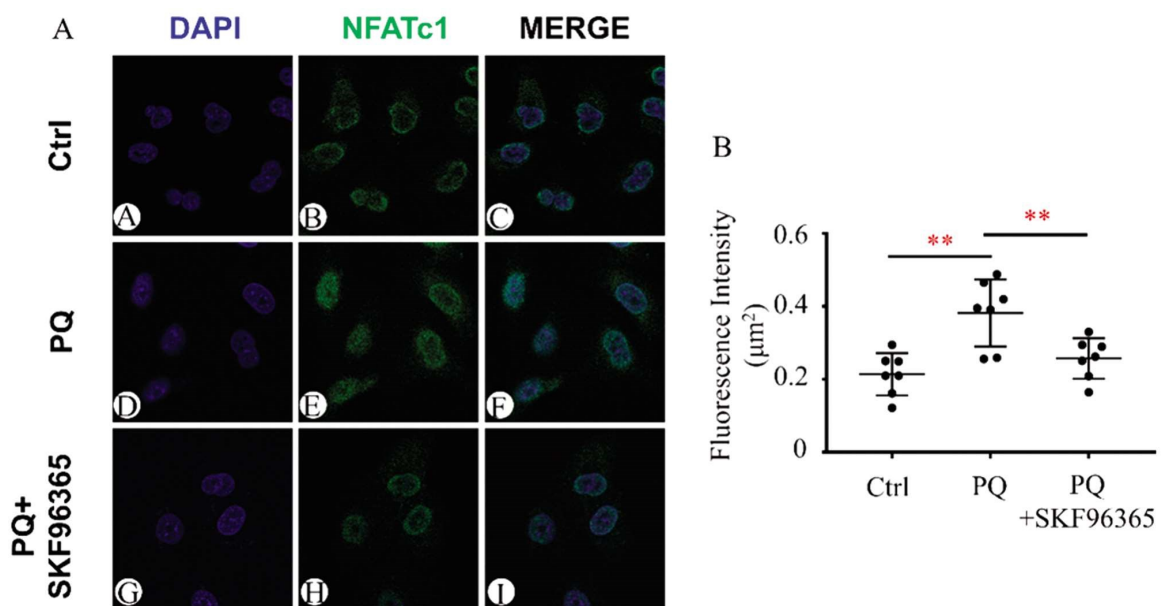


图 3 免疫荧光检测各组 NFATc1 入核情况

Fig.3 The translocation of NFATc1 from cytosol to nucleus by Immunofluorescent detection

Note: Data are expressed as mean $\pm$ SD, n=7; **, compared with ctrl group, $P<0.01$; **, compared with PQ group, $P<0.01$.

2.4 SOCE 抑制剂可以缓解 PQ 所致肺纤维化症状

为研究 SOCE 在介导 PQ 致肺纤维化中潜在的调控作用,我们构建了 PQ 染毒小鼠模型。造模后 3 天,通过 HE 染色检测发现,对照组肺泡结构正常,无炎症细胞浸润;在 PQ 中毒组的 C57BL/6 小鼠中,肺泡完整性被破坏并伴随大量炎症细胞浸润;使用 SOCE 抑制剂 SKF96365 可以缓解炎症细胞的浸润并

且维持一定的细胞结构。为进一步观察肺纤维化的病变情况,我们对小鼠肺组织进行 Masson 染色。结果显示,对照组肺组织结构正常,肺间质胶原纤维无明显沉积;PQ 组肺泡结构被破坏并伴随肺间质出现大量蓝染的胶原纤维,提示肺纤维化程度加重;PQ+SKF96365 组小鼠肺泡结构相对完整并且肺间质胶原纤维沉积减少,提示肺纤维化程度减轻。

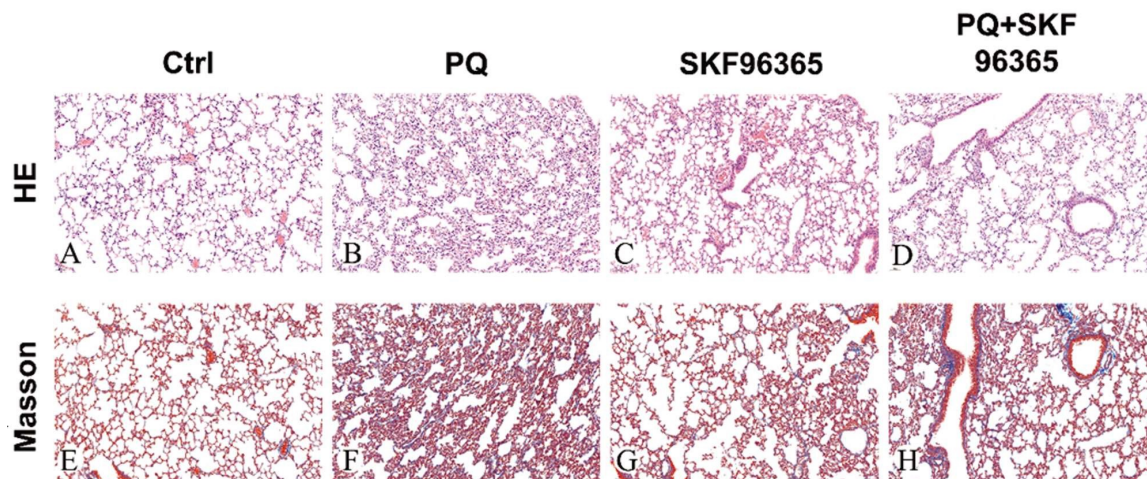


图 4 各组小鼠肺组织病理学观察

Fig.4 The pathology of lung tissues in C57BL/6 mice

3 讨论

PQ 作为一种高效除草剂,早在 1962 年就获得生产许可并广泛应用于全世界范围内 130 多个国家和地区的农业生产过程中^[1],但通过自服或误服会引起急性中毒反应,故对人畜具有极强的毒性作用^[2]。肺是 PQ 最主要的靶器官,具体表现为 PQ 吸收入血后通过聚胺类物质转运体(polyamine uptake system, PUS)被肺泡上皮细胞膜主动摄入因而选择性聚集在肺部^[13-15]。轻者可引起急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征,程度严重会导致难以逆转的肺泡内及肺间质纤维化,是 PQ 中毒患者死亡的最主要原因^[16,17]。临床上至今没有 PQ 的特效解毒剂,其根本原因在于作用靶点不清、致病机制尚未明确^[18]。有研究证实 PQ 进入体内期间,伴随大量活性氧(Reactive oxygen species, ROS)产生,对细胞及多脏器造成氧化性损伤,因此临床上给予抗氧自由基治疗,但疗效有限,提示可能存在其他致病机制有待进一步挖掘^[19]。

非兴奋性细胞胞质中钙离子浓度变化主要受钙库操纵的钙离子内流(Store-operated calcium entry, SOCE)调控。这一过程具体概括为:外源性刺激通过 PLC 家族引起下游三磷酸肌醇(Inositol triphosphate, IP3)含量增加,后者与内质网膜上的 IP3 受体结合导致内质网钙库钙离子释放致浓度骤减甚至耗竭,内质网膜上的 STIM1 感知钙库中钙离子浓度降低进而发生寡聚化,随后进一步与 Orai1 或 TRP 家族蛋白结合使钙通道打开并触发钙内流,以此补充钙库中缺少的钙离子达成钙稳态^[20,21]。有研究报道,SOCE 在支气管上皮细胞中可被激活^[5,22],我们发现 PQ 染毒肺泡上皮细胞后 STIM1 蛋白出现寡聚化现象并伴随 Orai1、TRPC1 蛋白的膜定位分布增加,提示 SOCE 可能参与 PQ 中毒过程,但其是否在 PQ 引起的肺纤维化过程

中发挥作用尚无报道,值得进一步挖掘^[23]。

细胞内钙离子浓度持续增加会激活 NFATc1,具体而言,钙离子通过激活靶蛋白钙调磷酸酶,引起下游分子 NFAT 去磷酸化,此时去磷酸化的 NFAT 具有核转移的能力,当其入核后可作为重要转录因子调控下游基因表达^[24]。有文献显示,NFAT 作为转录因子可调控 TGF- β 诱导的上皮间质转换(EMT)^[25]。EMT 是肺纤维化的重要诱因之一,具体表现为 II 型肺泡上皮细胞在包括 TGF- α 等因子的刺激下失去上皮特征与正常功能,转化为运动的并能侵入细胞外基质的间质细胞并由此导致肺纤维化的发生^[26]。此外,NFAT 活化还引起肺纤维化相关炎症因子的转录表达,例如 TNF- α 、IL-2、IL-4 和 IL-5 等^[27,28]。因此 NFAT 通过诱导 EMT 发生发展是肺纤维化进展的潜在重要机制。NFAT 家族可被钙离子调控的成员有以下四种,包括 NFAT1 (或称 NFATc2、NFATp)、NFAT2 (或称 NFATc1、NFATc)、NFAT3 (或称 NFATc4) 和 NFAT4 (或称 NFATx、NFATc3)^[29]。本研究发现,PQ 染毒肺泡上皮细胞后,NFATc1 活性增加,说明 NFATc1 是应激 PQ 活化的主要 NFAT 家族成员。NFATc1 的活化主要表现为细胞核内信号明显聚集,有意思的是,使用 SKF96365 处理细胞后,NFATc1 信号主要驻留在细胞质中。以上结果提示,SOCE 抑制剂可以减轻 PQ 引起的 NFATc1 活化。同时,我们构建 PQ 染毒小鼠急性肺纤维化模型,并给予 SKF96365 干预,随后利用 HE 和 Masson 染色判断肺纤维化程度。文献显示^[30],20 mg/kg 的 PQ 给药 3 d 后小鼠出现死亡,因此为了全面评估 SKF96365 在死亡窗口期前对 PQ 致肺纤维化的潜在作用,我们选取建模第 3 天为检验终点,此时小鼠无死亡现象但已发生体重下降。另外,通过 HE 和 Masson 染色,我们发现对照组中肺泡结构被破坏并有大量胶原纤维沉积,而 SKF96365 处理组中肺泡结构的破坏程度与胶原纤

维的沉积情况都得到了一定程度的缓解,说明 SKF96365 可以减轻 PQ 造成的肺纤维化症状。尽管上述研究阐明了 SOCE 潜在促进 PQ 致肺纤维化的功能与下游关键分子途径,但本项目仍有不足之处:SOCE 如何影响胞内下游分子机制改变从而调控 PQ 引起肺纤维化进程,其相应细胞和分子机理有待从生化水平上进行进一步研究挖掘。

综上所述,PQ 促进 SOCE 活化,而活化的 SOCE 可能进一步促进 PQ 所致肺纤维化的发生发展,但具体机制仍需进一步研究探索。

参考文献(References)

- [1] Dinis-Oliveira R J, J A Duarte, Sanchez-Navarro, et al. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment [J]. Crit Rev Toxicol, 2008, 38(1): 13-71
- [2] 孟潇潇,朱勇,杨雯雨,等.百草枯染毒肺泡上皮细胞中 KCa3.1 对 NLRP3 炎症小体的调控用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(06): 805-809
- [3] Yang Z, Z Yue, X Ma, et al. Calcium Homeostasis: A Potential Vicious Cycle of Bone Metastasis in Breast Cancers [J]. Front Oncol, 2020, 10: 293
- [4] Ambudkar I S, L B de Souza, H L Ong. TRPC1, Orail, and STIM1 in SOCE: Friends in tight spaces[J]. Cell Calcium, 2017, 63: 33-39
- [5] Fan H, H Huang, L Hu, et al. The activation of STIM1 mediates S-phase arrest and cell death in paraquat induced acute lung intoxication[J]. Toxicol Lett, 2018, 292: 123-135
- [6] Zhu M, B Lv, W Ge, et al. Suppression of store-operated Ca(2+) entry regulated by silencing Orail inhibits C6 glioma cell motility via decreasing Pyk2 activity and promoting focal adhesion [J]. Cell Cycle, 2020, 19(24): 3468-3479
- [7] Zhu Y, J Tan, H Xie, et al. HIF-1alpha regulates EMT via the Snail and beta-catenin pathways in paraquat poisoning-induced early pulmonary fibrosis[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(4): 688-697
- [8] Li W, M Zhang, L Xu, et al. The apoptosis of non-small cell lung cancer induced by cisplatin through modulation of STIM1 [J]. Exp Toxicol Pathol, 2013, 65(7-8): 1073-1081
- [9] Yang Z, Y Shao, Y Zhao, et al. Endoplasmic reticulum stress-related neuroinflammation and neural stem cells decrease in mice exposure to paraquat[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 17757
- [10] Yang S, J J Zhang, X Y Huang. Orail and STIM1 are critical for breast tumor cell migration and metastasis. Cancer Cell, 2009, 15(2): 124-134
- [11] Xu L, J Xu, Z Wang. Molecular mechanisms of paraquat-induced acute lung injury: a current review [J]. Drug Chem Toxicol, 2014, 37(2): 130-134
- [12] Gao L, H Yuan, E Xu, et al. Toxicology of paraquat and pharmacology of the protective effect of 5-hydroxy-1-methylhydantoin on lung injury caused by paraquat based on metabolomics. Sci Rep, 2020, 10(1): 1790
- [13] Zhao H W, H Liu, L Y Liu, et al. Analysis of microRNA expression profiling during paraquat -induced injury of murine lung alveolar epithelial cells[J]. J Toxicol Sci, 2020, 45(8): 423-434
- [14] Wang N, Y Li, X Wang, et al. Inhibition of TBK1 by amlexanox attenuates paraquat-induced acute lung injury [J]. Toxicology, 2020, 443: 152555
- [15] Yu F, N Agrebi, R Mackeh, et al. Novel ORAI1 Mutation Disrupts Channel Trafficking Resulting in Combined Immunodeficiency [J]. J Clin Immunol, 2021
- [16] Subbiah R, R R Tiwari. The herbicide paraquat-induced molecular mechanisms in the development of acute lung injury and lung fibrosis [J]. Crit Rev Toxicol, 2021: 1-97
- [17] Ntshalintshali S D, T C Manzini. Paraquat poisoning: Acute lung injury - a missed diagnosis [J]. S Afr Med J, 2017. 107(5): 399-401
- [18] 中国医师协会急诊医师分会. 急性百草枯中毒诊治专家共识[J]. 中国急救医学, 2013, 33(6)
- [19] Zhang Z, Q Nian, G Chen, et al. Klotho Alleviates Lung Injury Caused by Paraquat via Suppressing ROS/P38 MAPK-Regulated Inflammatory Responses and Apoptosis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 1854206
- [20] Prakriya M, R S Lewis. Store-Operated Calcium Channels[J]. Physiol Rev, 2015, 95(4): 1383-1436
- [21] Lagos-Cabre R. A Ivanova, C W Taylor. Ca (2+) Release by IP3 Receptors Is Required to Orient the Mitotic Spindle [J]. Cell Rep, 2020, 33(11): 108483
- [22] Jairaman A, M Yamashita, R P Schleimer, et al. Store-Operated Ca²⁺ Release-Activated Ca²⁺ Channels Regulate PAR2-Activated Ca²⁺ Signaling and Cytokine Production in Airway Epithelial Cells [J]. J Immunol, 2015, 195(5): 2122-2133
- [23] Jairaman A, C H Maguire, R P Schleimer, et al. Allergens stimulate store-operated calcium entry and cytokine production in airway epithelial cells[J]. Sci Rep, 2016, 6: 32311
- [24] Clapham D E. Calcium signaling[J]. Cell, 2007, 131(6): 1047-1058
- [25] Sengupta S, S Jana, S Biswas, et al. Cooperative involvement of NFAT and SnoN mediates transforming growth factor-beta (TGF-beta) induced EMT in metastatic breast cancer (MDA-MB 231) cells[J]. Clin Exp Metastasis, 2013, 30(8): 1019-1031
- [26] Lamouille S, J Xu, R Derynck. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(3): 178-196
- [27] Ke Q, J Li, J Ding, et al. Essential role of ROS-mediated NFAT activation in TNF-alpha induction by crystalline silica exposure[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006, 291(2): L257-264
- [28] 李广军, 姜银松, 王占青, 等. 百草枯中毒大鼠 TNF-α、IL-10 的表达及大黄保护作用的研究 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(04): 649-651
- [29] Zhang Y, S G English, K B Storey. Regulation of nuclear factor of activated T cells (NFAT) and downstream myogenic proteins during dehydration in the African clawed frog [J]. Mol Biol Rep, 2018, 45(5): 751-761
- [30] 杨珊珊, 贾晓民, 赵杰, 等. 三个品系小鼠百草枯肺纤维化模型的比较[J]. 山西医科大学学报, 2014, 45(6): 456-459