

• 论 著 •

NLRP3 炎性小体及下游炎性通路对脓毒症预后的诊断价值*

陈俞余, 尹昌林[△]

(陆军军医大学第一附属医院重症医学科, 重庆 400038)

摘要:目的 探讨核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体及下游炎性通路对脓毒症预后的诊断价值。方法 采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)、Western blot 检测脓毒症患者及健康对照组单个核细胞(PBMCs)中 NLRP3、半胱氨酸蛋白酶 1(Caspase-1)的 mRNA 及蛋白表达,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测相关细胞因子白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18 水平,分别比较不同严重程度及预后组间的差异,评价 NLRP3 mRNA 水平对脓毒症患者预后的评估价值。结果 与健康对照组比较,脓毒症组患者 PBMCs NLRP3、Caspase-1 mRNA 及蛋白表达、外周血 IL-1 β 和 IL-18 水平明显升高($P < 0.05$)。不同严重程度脓毒症组间 NLRP3 和 Caspase-1 mRNA 比较,脓毒症休克组最高,严重脓毒症组次之,普通脓毒症组最低($P < 0.05$)。生存分析显示,相比于低 NLRP3 mRNA 组,高 NLRP3 mRNA 组患者的生存率明显降低($\chi^2 = 5.953, P = 0.015$)。脓毒症患者 PBMCs NLRP3 mRNA 表达与 Caspase-1 mRNA ($r = 0.780, P = 0.000$)、IL-1 β ($r = 0.690, P = 0.005$)、IL-18 ($r = 0.665, P = 0.009$)、急性生理与慢性健康状况评分($r = 0.704, P = 0.003$)呈显著正相关。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析显示,NLRP3 mRNA 水平曲线下面积为 0.858(95%CI: 0.738~0.979),最佳工作点为 2.08,此时预测脓毒症患者预后不佳的灵敏度和特异度分别为 85.50% 和 78.95%。结论 NLRP3 炎性小体及下游炎性通路的激活与脓毒症的发生、发展密切相关,同时该指标可有效的评估脓毒症患者预后。

关键词:核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3; 白细胞介素-1 β ; 脓毒症; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.19.007 **中图法分类号:**R459.7

文章编号:1673-4130(2020)19-2328-05 **文献标识码:**A

The diagnostic value of NLRP3 inflammasome and downstream
inflammatory pathways in the prognosis of sepsis*

CHEN Yuyu, YIN Changlin[△]

(Department of Intensive Care Unit, First Affiliated Hospital of Army Medical
University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic of nucleotide-binding oligomeric domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome and downstream inflammatory pathways in the prognosis of sepsis. **Methods** The mRNA and protein expression levels of NLRP3 and Caspase-1 in mononuclear cells were measured by qRT-PCR and Western blot. The levels of related cytokines (IL-1 β and IL-18) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The differences of the above indicators were compared and the predictive value of NLRP3 was evaluated on the prognosis of patients with sepsis. **Results** Compared with the healthy control group, the expression of NLRP3, Caspase-1 mRNA and protein in PBMCs and the levels of IL-1 β and IL-18 in peripheral blood were significantly increased in the sepsis group ($P < 0.05$). The mRNA expression levels of NLRP3 and Caspase-1 in peripheral blood in different severity groups were significant different ($P < 0.05$). The mRNA expression level of the NLRP3 and Caspase-1 in the septic shock group was the highest, followed by the severe sepsis group, and the lowest in the general sepsis group ($P < 0.05$). Survival analysis showed that compared with the group with low NLRP3 mRNA, the survival rate of with high NLRP3 mRNA group was significantly reduced ($\chi^2 = 5.953, P = 0.015$). The expression of NLRP3 mRNA in PBMCs

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81600585)。

作者简介:陈俞余,女,主治医师,主要从事脓毒症相关临床研究。 [△] 通信作者, E-mail: yuyy126@163.com。

本文引用格式:陈俞余,尹昌林. NLRP3 炎性小体及下游炎性通路对脓毒症预后的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(19): 2328-

of patients with sepsis positively correlated with Caspase-1 mRNA ($r=0.780, P=0.000$), IL-1 β ($r=0.690, P=0.005$) and IL-18 ($r=0.665, P=0.009$) in peripheral blood and APACHE II score ($r=0.704, P=0.003$). ROC curves analysis showed that the area under curve of NLRP3 was 0.858 (95% CI: 0.738—0.979), and optimal operating point (OOP) was 2.08, which had 85.50% sensitivity and 78.95% specificity in predicting the poor prognosis of patients with sepsis. **Conclusion** The activation of NLRP3 inflammasome and downstream inflammatory pathways is closely related to the occurrence and development of sepsis, and this indicator can effectively evaluate the prognosis of patients with sepsis.

Key words: NLRP3; interleukin-1 β ; sepsis; prognosis

脓毒症是由严重感染、创伤等介导的炎症反应，是临床常见的危重症之一。有研究报道，脓毒症的发病率及病死率呈现逐年上升趋势，虽然脓毒症的临床诊断与治疗已取得了较大进展，但对于部分重度脓毒症及脓毒症休克患者，其预后较差，病死率极高^[1]。因此，针对脓症患者预后不佳的有效评估与诊断，是目前危重症医学领域研究的重点。近年研究表明，脓毒症作为一类全身炎症性疾病，其发生及进展均与炎症反应的激活密切相关^[2]。炎症反应的激活机制复杂，多种信号通路及效应分子参与该过程，其中 NOD 样受体家族核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体作为炎症反应激活的上游信号，通过级联信号反应参与炎症性疾病的发生、发展^[3]。脓毒症动物模型及相关细胞研究均证实，NLRP3 炎性小体及下游炎症通路的激活是脓毒症发生及进展的重要机制，通过实验手段抑制上述通路激活，可明显改善脓毒症动物模型的器官功能^[4]。然而，目前脓症患者体内 NLRP3 炎性小体及下游炎症通路的激活与疾病预后的关系尚未阐明。本研究通过检测不同严重程度及预后的脓症患者 NLRP3 炎性小体及下游炎症因子水平，旨在探讨 NLRP3 炎性小体在脓毒症中发挥的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月至 2019 年 5 月于陆军军医大学第一附属医院重症医学科就诊和住院的脓症患者 158 例，性别和年龄参数如下：男 82 例，女 76 例；年龄 34~78 岁，中位年龄 56.5 岁。另选取同期于本院门诊体检健康者 60 例作为对照组，男 31 例，女 29 例；年龄 33~76 岁，中位年龄 55.9 岁。所有脓症患者均满足 2012 年脓毒症诊治指南^[5]。排除标准：(1)合并重要器官功能不全，如肝及肾功能不全患者；(2)合并恶性肿瘤，特别是中晚期癌症患者；(3)存在炎症性疾病，特别是自身免疫性疾病或免疫缺陷患者。根据脓毒症病情严重程度，将入选患者分为普通脓毒症组(55 例)，严重脓毒症组(53 例)及脓毒症休克组(50 例)；根据患者临床结局，将其分为存活组(130 例)和死亡组(28 例)。该研究获得了我院伦理委员会的批准，并征得患者及其家属书面知情同意。

1.2 仪器与试剂 仪器：荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-rad 公司)。主要试剂：反转录试剂盒、实时荧光定量试剂盒(Takara 公司)；PCR 引物(上海生工公司)；淋巴细胞分离液(中国北京索莱宝公司)；酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-18，中国南京建成生物公司]；抗 NLRP3、Caspase-1、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体及辣根过氧化物酶标记的二抗(美国 Santa Cruz 公司)。

1.3 方法

1.3.1 一般资料采集 入住本院重症医学科时，详细记录患者年龄、性别、基础疾病等一般资料，同时记录患者入院 24 h 的急性生理与慢性健康状况(APACHE II)评分。

1.3.2 分离外周血单个核细胞(PBMCs) 采用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管收集患者静脉血 5 mL，按照 1:1 比例加入人外周血淋巴细胞分离液，经充分混匀后离心，分离 PBMCs。

1.3.3 NLRP3 炎性小体及 Caspase-1 mRNA 水平测定 采用 RT-qPCR 检测 NLRP3 炎性小体及 Caspase-1 mRNA 水平。运用 Trizol 法提取总 RNA，然后按反转录试剂盒说明书进行反转录，PCR 方法参考文献[6]进行操作。

1.3.4 PBMCs NLRP3、Caspase-1 的蛋白表达水平 采用免疫印迹法检测 PBMCs NLRP3、Caspase-1 的蛋白表达水平，具体方法如下：提取各组总蛋白，经二喹啉甲酸(BCA)测定蛋白浓度后，采用 10%聚丙烯酰胺凝胶电泳分离，然后转移至硝酸纤维素膜，以 5%脱脂牛奶封闭 2 h，孵育抗 NLRP3 抗体(1:300)、抗 Caspase-1 抗体(1:500)及抗 GAPDH 抗体(1:500)，此后 4℃避光孵育过夜。次日孵育二抗(1:10 000)，采用凝胶成像系统测定蛋白条带灰度值，计算目的条带与 GAPDH 条带灰度比值。

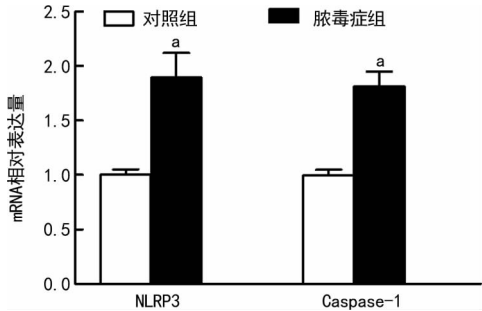
1.3.5 ELISA 检测 取各组静脉血 4 mL，离心后收集上清，采用 ELISA 试剂盒提供的方法测定各组外周血炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 的水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析；采用

Spearman 相关法进行相关性分析;采用 Kaplan-Meier 方法进行生存曲线分析;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行诊断价值分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脓毒症组与对照组 NLRP3 炎性小体、下游炎症因子水平比较 与对照组比较,脓毒症组患者 PBMCs NLRP3、Caspase-1 mRNA 及蛋白表达和外周血 IL-1 β 、IL-18 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1、2 及表 1。

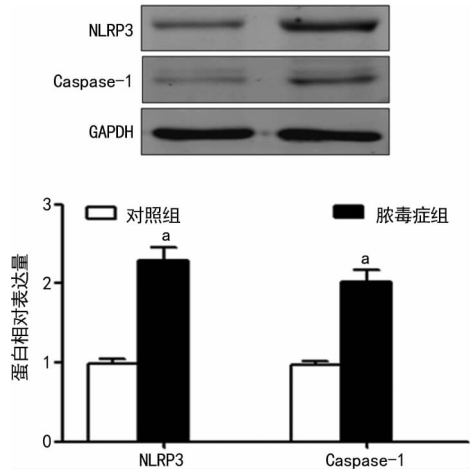


注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

图 1 两组患者 PBMCs NLRP3 和 Caspase-1 mRNA 水平比较

2.2 不同严重程度脓毒症组 NLRP3 炎性小体、下游炎症因子 APACHE II 评分比较 与普通脓毒症组比较,严重脓毒症组和脓毒症休克组的 PBMCs NLRP3、Caspase-1 mRNA 及外周血 IL-1 β 、IL-18 和 APACHE II 评分明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与严重脓毒症组比较,脓毒症休克组 PBMCs

NLRP3、Caspase-1 mRNA 及 APACHE II 评分明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),而两组外周血 IL-1 β 、IL-18 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。



注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

图 2 两组患者 PBMCs NLRP3 和 Caspase-1 蛋白表达水平比较

表 1 两组外周血 IL-1 β 和 IL-18 水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	IL-1 β	IL-18
对照组	60	20.11 $\pm$ 3.85	25.02 $\pm$ 4.57
脓毒症组	158	34.21 $\pm$ 5.23	35.23 $\pm$ 6.28
<i>t</i>		19.01	11.48
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 不同严重程度脓毒症组间 NLRP3 炎性小体、下游炎症因子 APACHE II 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NLRP3 mRNA	Caspase-1 mRNA	IL-1 β (pg/mL)	IL-18(pg/mL)	APACHE II 评分(分)
普通脓毒症组	55	1.62 $\pm$ 0.13	1.51 $\pm$ 0.11	29.81 $\pm$ 3.22	30.03 $\pm$ 3.26	12.37 $\pm$ 3.58
严重脓毒症组	53	1.85 $\pm$ 0.17 ^a	1.79 $\pm$ 0.10 ^a	35.28 $\pm$ 3.49 ^a	37.48 $\pm$ 4.52 ^a	18.26 $\pm$ 4.23 ^a
脓毒症休克组	50	2.13 $\pm$ 0.15 ^{ab}	1.94 $\pm$ 0.13 ^{ab}	35.92 $\pm$ 4.12 ^a	38.10 $\pm$ 5.21 ^a	21.35 $\pm$ 3.84 ^{ab}
<i>F</i>		150.20	195.20	46.26	56.54	72.83
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与普通脓毒症组比较,^a $P<0.05$;与严重脓毒症组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 NLRP3 mRNA 对脓毒症患者的生存分析 住院期间,158 例脓症患者中死亡 28 例,脓症患者依据 NLRP3 mRNA 水平的中位数(1.89)分为高 NLRP3 mRNA 组与低 NLRP3 mRNA 组。相比低 NLRP3 mRNA 组,高 NLRP3 mRNA 组患者的生存率明显降低,差异有统计学意义($\chi^2=5.953$, $P=0.015$)。见图 3。

2.4 相关性分析 脓症患者 PBMCs NLRP3 mRNA 表达与 Caspase-1 mRNA($r=0.780$, $P=0.000$)、IL-1 β ($r=0.690$, $P=0.005$)、IL-18($r=0.665$, $P=0.009$)、APACHE II 评分($r=0.704$, $P=0.003$)均呈显

著正相关。

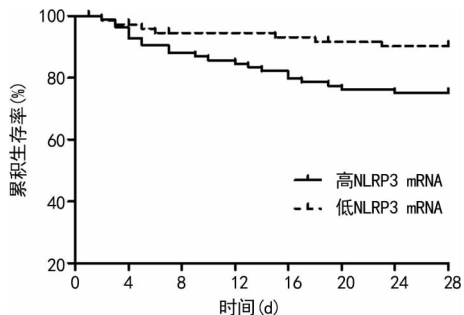


图 3 NLRP3 mRNA 水平与脓毒症患者的生存分析

2.5 NLRP3 对脓毒症患者预后评估的诊断价值
ROC 曲线分析结果显示, NLRP3 mRNA 水平的曲线下面积(AUC)为 0. 858(95%CI: 0. 738~0. 979), 最佳工作点(OOP)为 2. 08, 对应灵敏度和特异度分别为 85. 50%和 78. 95%。见图 4。

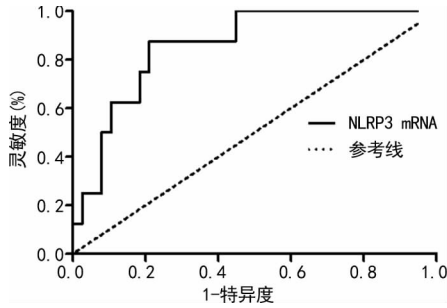


图 4 NLRP3 mRNA 评估脓毒症患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

脓毒症是严重感染、创伤等引起的炎症反应, 可导致多器官功能障碍, 严重者引起休克死亡。为了有效地检测脓毒症患者病情变化及评估预后, 各种炎症指标及病情评分已广泛运用于临床。例如, 采用 A-PACHE II 评分、序贯器官衰竭估计评分(SOFA 评分)等对脓毒症患者病情严重程度进行评估, 这些评分有一定的临床应用价值, 但存在一定的滞后性, 针对脓毒症患者病情无法提前预测^[7]。脓毒症作为一类炎症性疾病, 对于其病情及预后的评估, 以往常用炎症指标, 如 C 反应蛋白、中性粒细胞比例等, 但上述指标存在特异性偏低, 临床运用受到一定限制^[8]。因此, 探寻特异性指标, 是目前针对脓毒症有效诊断与治疗的前提。

全身炎症反应的激活与放大是脓毒症病情进展的核心环节, 相关研究显示, 多个炎症信号通路的激活参与了脓毒症炎症反应过程, 其中 NLRP3 炎症小体介导的炎症级联反应作为重要的炎症信号通路, 参与了这一重要反应过程^[9]。相关研究证实, 多种炎症性疾病如肾缺血再灌注损伤、类风湿关节炎、膀胱癌等的发生、发展均与 NLRP3 炎症小体及下游炎症信号通路激活密切相关^[10-12]。

机体 NLRP3 炎症小体活性易受多种因素刺激如脂多糖、创伤、应激等激活, 进一步促进下游炎症信号如 Caspase-1 及 IL-1 β 、IL-18 活化^[13]。相关动物模型研究证实, 脓毒症大鼠中外周血及重要组织器官 NLRP3 炎症小体呈高表达, 同时炎症因子水平明显升高, 通过抑制 NLRP3 炎症小体活化, 可明显改善脓毒症大鼠器官功能, 降低病死率^[14]。NLRP3 炎症小体及下游炎症通路是否参与了脓毒症患者的发生、发展过程, 目前尚无相关研究报道。本研究通过分析脓毒症组与对照组外周血 NLRP3 炎症小体及下游炎症因子表达水平, 结果显示脓毒症组患者 NLRP3 炎症小

体及下游炎症信号通路明显上调, 表明 NLRP3 炎症小体的激活可能参与了脓毒症的发生。随着脓毒症患者病情严重程度的增加, 患者 PBMCs 中 NLRP3 mRNA 及下游 Caspase-1 mRNA 均明显升高。由此推断, NLRP3 炎症小体及下游炎症通路的激活是脓毒症发生及进展的重要机制。但外周血 IL-1 β 和 IL-18 水平未进一步升高, 推测可能与过度的炎症信号激活引起机体保护性代偿机制有关。既往研究显示, 细胞过度凋亡是一类病理反应, 常见于炎症状态, 如脓毒症, 其是造成组织器官功能障碍的主要原因之一, Caspase-1 是细胞凋亡信号通路过程中的重要剪切酶, 抑制其活性可明显减少细胞凋亡^[15]。

本研究结果显示, 其 Caspase-1 表达随着病情进展明显升高, 同时死亡组患者 NLRP3 炎症小体及下游炎症通路较存活组上述指标明显升高, 该信号通路的激活可能与患者预后有一定相关性。就 NLRP3 炎症小体绘制 ROC 曲线, 分析其对脓毒症患者预后的预测价值, 结果显示, ROC 曲线 AUC 较大, 为 0. 858(95%CI: 0. 738~0. 979), 提示 NLRP3 炎症小体对脓毒症患者预后的预测价值较高。

4 结论

综上所述, NLRP3 炎症小体及下游炎症通路参与了脓毒症患者的炎症反应, NLRP3 炎症小体可能成为脓毒症患者预后评估的有效指标。

参考文献

- [1] HENSLEY M K, DONNELLY J P, CARLTON E F, et al. Epidemiology and outcomes of cancer-related versus non-cancer-related sepsis hospitalizations[J]. Crit Care Med, 2019, 47(10): 1310-1316.
- [2] WANG Y, FU X, YU B, et al. Long non-coding RNA THRIL predicts increased acute respiratory distress syndrome risk and positively correlates with disease severity, inflammation, and mortality in sepsis patients[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(6): e22882.
- [3] 杨连雷, 陈梦娜, 李善高, 等. NOD 样受体蛋白 3 炎症小体表达水平与溃疡性结肠炎病变活动的关系[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(4): 229-236.
- [4] 屠越兴, 俞云松, 韩芳, 等. 三七对脓毒症急性肾损伤大鼠肾组织 Toll 样受体 2/4 和 NOD 样受体 P1/3 表达的干预作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(1): 5-10.
- [5] DELLINGER R P, LEVY M M, RHODES A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637.
- [6] 夏炳杰, 强占荣, 李桂鲜, 等. NLRP3 炎症小体在急性胰腺炎中的表达及临床意义[J]. 现代免疫学, 2019, 39(6): 460-464.
- [7] CHEN D, WU X, YANG J, et al. Serum plasminogen activator urokinase receptor predicts elevated(下转第 2336 页)

氨苄西林、喹诺酮类、青霉素 G、红霉素的耐药率明显高于粪肠球菌。对于肠球菌引起的胆道感染,菌种鉴定及体外药敏试验结果对选用抗菌药物尤为重要。屎肠球菌对高浓度庆大霉素的耐药率为 34.3%,高于文献[8]报道的 22.8%。

4 结 论

综上所述,贵州地区胆道感染病原菌以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌为主,其次为屎肠球菌、粪肠球菌等肠球菌,耐药细菌较多。检验人员应重视胆汁标本培养及药敏试验,定期获得可靠的细菌耐药性动态监测数据,从而有效指导临床用药。

参考文献

[1] GOMI H, SOLOMKIN J S, TAKADA T, et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2013, 20(1): 60-70.

[2] GOMI H, SOLOMKIN J S, SCHLOSSBERG D, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis [J]. J Hepatobil Pancreat Sci, 2018, 25(1): 3-16.

[3] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 南京: 人民卫生出版社, 2014: 560-790.

[4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-eight Informantional Supplement M100-S28[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2018.

[5] MOHAMMAD M B, REZA I. Bacteria isolated from patients with cholelithiasis and their antibacterial susceptibility pattern[J]. Iran Red Cres Med J, 2013, 15(8): 759-761.

[6] 蔡轶伦, 刘玉国, 张磊, 等. 胆道感染患者病原菌分布与临床特征分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(8): 1801-

1803.

[7] 邹丽娜, 宋毓飞, 周云, 等. 宁波地区 3410 例胆道感染患者胆汁培养病原菌分布及耐药性调查分析[J]. 现代实用医学, 2019, 31(5): 649-700.

[8] 徐红云, 陈弟, 袁文丽, 等. 胆结石合并胆道感染病原菌谱及耐药机制分析[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(10): 1252-1256.

[9] WU P S, CHUANG C, WU P F, et al. Anaerobic coverage as definitive therapy does not affect clinical outcomes in community-onset bacteremic biliary tract infection without anaerobic bacteremia [J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 277.

[10] 汪倩钰, 李从荣, 郭静. 胆道疾病患者胆汁病原菌谱与耐药监测[J]. 肝胆胰外科杂志, 2019, 31(7): 417-421.

[11] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.

[12] HU F P, GUO Y, ZHU D M, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005 — 2014[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(Suppl 1): S9-S14.

[13] 罗湘蓉, 罗力, 胡方芳, 等. 贵阳某医院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的分子流行病学分析[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(5): 624-629.

[14] GOO J C, SEONG M H, SHIM Y K, et al. Extended spectrum-β-lactamase or carbapenemase producing bacteria isolated from patients with acute cholangitis[J]. Clin Endosc, 2012, 45: 155-160.

[15] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.

(收稿日期: 2019-12-30 修回日期: 2020-06-02)

(上接第 2331 页)

risk of acute respiratory distress syndrome in patients with sepsis and is positively associated with disease severity, inflammation and mortality[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(4): 2984-2992.

[8] AYDEMIR C, AYDEMIR H, KOKTURK F, et al. The cut-off levels of procalcitonin and C-reactive protein and the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis[J]. BMC Pediatr, 2018, 18(1): 253.

[9] CORNELIUS D C, BAIK C H, TRAVIS O K, et al. NLRP3 inflammasome activation in platelets in response to sepsis[J]. Physiol Rep, 2019, 7(9): e14073.

[10] 王全胜, 艾热提, 路菲菲. 炎性小体在右美托咪定减轻大鼠肾缺血再灌注损伤中的作用[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(7): 146-149.

[11] 陆光辉, 褚志华, 曾守逵. 类风湿性关节炎患者外周血 Nod 样受体蛋白 3 炎症小体和白细胞介素 1β 表达[J].

贵州医科大学学报, 2019, 44(6): 725-729.

[12] 张惟, 贾招辉, 张建国, 等. NLRP3 在膀胱癌中的表达及意义[J]. 广东医学, 2018, 39(4): 524-527.

[13] 张西玲, 刘春来. TRPV4 活化调控炎性小体 Nod 样受体家族 3 在小鼠膀胱上皮细胞损伤中作用和机制研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(6): 524-527.

[14] FU Q, WU J, ZHOU XY, et al. NLRP3/Caspase-1 pathway-induced pyroptosis mediated cognitive deficits in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy[J]. Inflammation, 2019, 42(1): 306-318.

[15] HAO H, CAO L, JIANG C, et al. Farnesoid X receptor regulation of the NLRP3 inflammasome underlies cholestasis-associated sepsis[J]. Cell Metab, 2017, 25(4): 856-867.

(收稿日期: 2019-12-14 修回日期: 2020-05-08)