

• 论 著 •

外周血单个核细胞 NLRP3 的表达与脓毒症
急性肾损伤发生及进展的相关性分析*

龚光远¹, 张文军^{1△}, 陈 兰²

1. 重庆市綦江区人民医院重症医学科, 重庆 401420; 2. 重庆医科大学
附属第一医院重症医学科, 重庆 400016

摘要:目的 探讨外周血单个核细胞核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)的表达与脓毒症急性肾损伤发生及进展的相关性。方法 选取 2016 年 2 月至 2020 年 1 月重庆市綦江区人民医院收治的普通脓毒症患者为普通脓毒症组(55 例)及脓毒症急性肾损伤患者为脓毒症急性肾损伤组(154 例),另选取同期体检健康者 50 例为对照组。采用 qRT-PCR 检测各组单个核细胞中 NLRP3、半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)的 mRNA 相对表达水平;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测相关炎症因子[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平,分别比较各组上述指标的差异。结果 脓毒症急性肾损伤组 NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA、IL-1 β 及 TNF- α 水平较对照组和普通脓毒症组明显升高($P<0.05$)。脓毒症急性肾损伤不同分期组间上述指标及肌酐(Cr)水平比较,Ⅲ期组最高,Ⅱ期组次之,Ⅰ期组最低($P<0.05$);死亡组上述指标明显高于存活组($P<0.05$)。脓毒症急性肾损伤患者 NLRP3 mRNA 相对表达水平分别与 Caspase-1 mRNA、IL-1 β 、TNF- α 及 Cr 水平呈正相关($r=0.802, 0.720, 0.621, 0.633, P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示, NLRP3 mRNA 相对表达水平区分脓毒症急性肾损伤组存活和死亡的曲线下面积(AUC)明显大于 Cr、Caspase-1 mRNA、IL-1 β 和 TNF- α ($P<0.05$)。结论 NLRP3 参与了脓毒症急性肾损伤的发生、发展过程,对于脓毒症急性肾损伤患者预后的评估,具有一定的应用价值。

关键词:脓毒症; 急性肾损伤; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.19.010 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2021)19-2342-05 **文献标志码:**A

Correlation analysis between the expression of NLRP3 in peripheral blood mononuclear cells
and the occurrence and progression of sepsis with acute kidney injury*

GONG Guangyuan¹, ZHANG Wenjun^{1△}, CHEN Lan²

1. Department of Intensive Care Unit, People's Hospital of Qijiang District, Chongqing 401420, China;
2. Department of Intensive Care Unit, First Affiliated Hospital of Chongqing
Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between the expression of nucleotide-binding oligomeric domain-like receptor protein 3 (NLRP3) in peripheral blood mononuclear cells and the occurrence and progression sepsis patients with acute lung injury. **Methods** The general sepsis patients (55 cases) and sepsis patients with acute kidney injury (154 cases) admitted in People's Hospital of Qijiang District were enrolled in the study, and healthy subjects (50 cases) in the same period were selected as the control group. The mRNA relative expression of NLRP3 and Caspase-1 in mononuclear cells were measured by qRT-PCR. The levels of related inflammatory factors interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor α (TNF- α) were detected by enzyme linked immuno sorbent assay (ELISA). The differences of the above indicators were compared. **Results** Compared with the control group and the general sepsis group, the levels of NLRP3 mRNA, Caspase-1 mRNA, IL-1 β and TNF- α in sepsis patients with acute kidney injury were significantly increased ($P<0.05$). The

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81600160)。

作者简介:龚光远,男,主治医师,主要从事脓毒症相关并发症临床诊治方向的研究。△ 通信作者, E-mail:ggycq2006@163.com。

本文引用格式:龚光远, 张文军, 陈兰. 外周血单个核细胞 NLRP3 的表达与脓毒症急性肾损伤发生及进展的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(19): 2342-2346.

levels of the above indicators and creatinine (Cr) in different stages of sepsis with acute kidney injury were compared, the stage III group was the highest, the stage II group was the second, and the stage I group was the lowest ($P < 0.05$). The levels of the above indicators were significantly higher in death group than the survival group ($P < 0.05$). The correlation analysis showed that there were significant positive correlation among the relative expression of NLRP3 mRNA in peripheral blood and Caspase-1 mRNA, IL-1 β , TNF- α and Cr levels ($r = 0.802, 0.720, 0.621, 0.633, P < 0.05$). ROC curves analysis showed that the area under curve (AUC) of the NLRP3 mRNA in distinguishing surviving and non-surviving in sepsis patients with acute kidney injury was significantly greater than those of Cr, Caspase-1 mRNA, IL-1 β and TNF- α ($P < 0.05$). **Conclusion** NLRP3 is involved in the occurrence and development of sepsis with acute kidney injury, which has important clinical value for predicting the prognosis of sepsis with acute kidney injury.

Key words: sepsis; acute kidney injury; nucleotide-binding oligomeric domain-like receptor protein 3; prognosis

目前,随着生物医学研究的不断深入,脓毒症的发病机制已得到初步明确。但脓毒症的病死率仍居高不下,脓毒症作为一类急性炎症性疾病,可通过激活炎性通路,导致重要脏器损伤。有研究显示,肾脏是脓毒症引起损伤的首要脏器,肾损伤发病急且进展快,是导致脓毒症患者死亡的重要原因之一^[1]。以往相关研究运用缺血-再灌注损伤来解释脓毒症急性肾损伤的发生机制,但随着近年来相关研究的深入,发现感染后机体炎性反应的激活与放大导致的肾小管细胞损伤及过度凋亡是脓毒症急性肾损伤发生与进展的重要机制^[2]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体及下游信号通路的激活是机体炎性反应持续及放大的重要原因之一,该信号通路与炎症性疾病的发生及进展密切相关^[3]。本研究通过观察脓毒症急性肾损伤患者外周血单个核细胞(PBMCs)中 NLRP3 表达水平,分析其与疾病发生及进展的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 2 月至 2020 年 1 月重庆市綦江区人民医院收治的脓毒症急性肾损伤患者 154 例作为脓毒症急性肾损伤组,普通脓毒症患者 55 例作为普通脓毒症组。脓毒症急性肾损伤组中男 79 例,女 75 例;年龄 41~82 岁,中位年龄 60.5 岁。普通脓毒症组中男 29 例,女 26 例;年龄 42~81 岁,中位年龄 61.2 岁。纳入标准:诊断脓毒症及脓毒症急性肾损伤患者均需满足脓毒症国际共识指南^[4];脓毒症急性肾损伤患者还需满足脓毒症急性肾损伤诊断标准^[5]。排除标准:既往已存在肾功能不全的患者;合并自身免疫系统疾病的患者;合并恶性肿瘤的患者;近期有服用免疫抑制剂的患者。此外,选取同期门诊体检健康者 50 例为对照组。依据急性肾损伤诊断标准,包括血清肌酐(Cr)水平和尿量,将脓毒症急性肾损伤组分为 I 期组(51 例)、II 期组(52 例)和 III

期组(51 例)。根据患者临床结局,分为存活组(124 例)和死亡组(30 例)。各组间及亚组间一般临床资料(包括性别、年龄等)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得了重庆市綦江区人民医院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 患者入院 24 h 内收集一般临床资料,如性别、年龄、脓毒症感染病因(包括重症肺炎、腹腔感染、胆道感染、外科创伤及其他)等,检测患者肝功能、肾功能、血常规等指标,收集患者 24 h 尿量。

1.2.2 分离外周血 PBMCs 抽取静脉血 2 mL,置入乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管,随后加入等体积淋巴细胞分离液,经混匀后离心,分离得到 PBMCs。

1.2.3 PBMCs 中 NLRP3 和半胱氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1) mRNA 相对表达水平的检测 采用 qRT-PCR 检测各组单个核细胞中 NLRP3、Caspase-1 的 mRNA 相对表达水平,具体步骤如下。在每组 PBMCs 试管中加入 1 mL Trizol,经反复高速离心后提取总 RNA,测定 RNA 含量。RNA 反转录按反转录试剂盒(美国赛默飞公司)说明书进行。NLRP3 上游引物为 5'-CAT GAG TGC TGC TTC GAC AT-3';下游引物为 5'-GCT TCA GTC CCA CAC AGA-3';Caspase-1 上游引物为 5'-ATC GCT TTC TGC TCT TCC AC-3';下游引物为 5'-TCC TCC ACA TCA CAG GAA CA-3'。内参 GAPDH 上游引物为 5'-AGA CAG CCG CAT CTT CTT GT-3';下游引物为 5'-CTT GCC GTG GGT AGA GTC AT-3'。将反转录产物进行 PCR 反应,依据荧光定量 PCR 试剂盒说明书(美国赛默飞公司)建立 25.0 μ L 反应体系,包括经焦碳酸二乙酯处理的水 17.5 μ L、10 $\times$ Taq 缓冲液 2.5 μ L、氯化镁 2.0 μ L、脱氧核糖核苷三磷酸混合物 0.5 μ L、上下游引物各 0.5 μ L、Taq 酶 0.5 μ L。扩增条件^[6]:95 $^{\circ}$ C 预变性 120 s,95 $^{\circ}$ C 变性 5 s,60 $^{\circ}$ C 退

火 30 s,70 ℃延伸 30 s,共 40 个循环。以 $\Delta\Delta\text{Ct}$ 来计算 mRNA 相对表达水平。

1.2.4 外周血炎性因子水平的检测 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组外周血白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,具体操作见试剂盒说明书(上海信帆生物公司)。简要步骤如下:取各组空腹静脉血 4 mL,经 1 500 r/min 离心 5 min 后收集上清液;设置空白孔、标准孔及待测样品孔,空白孔仅加入显色液和终止液,标准孔加入不同水平标准品稀释液,而待测样品孔加入上清稀释液;经室温孵育、洗涤后,加入抗体工作液(100 微升/孔)、显色液(100 微升/孔)、终止液(50 微升/孔),最后测定各组吸光度(A)₄₅₀ 值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计分析。判断数据是否符合正态分布,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 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。相关性分析采用 Pearson 相关分析。通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线计算相关参数,如曲线下面积(AUC)、最

佳截断值、灵敏度及特异度。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组、普通脓毒症组及脓毒症急性肾损伤组各指标比较 普通脓毒症组和脓毒症急性肾损伤组外周血 NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA、IL-1 β 及 TNF- α 水平均明显高于对照组($P<0.05$);与对照组和普通脓毒症组比较,脓毒症急性肾损伤组上述指标明显升高($P<0.05$),见表 1。

2.2 脓毒症不同感染病因患者之间各指标比较 脓毒症不同感染病因患者之间外周血 NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA、IL-1 β 及 TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 脓毒症急性肾损伤不同分期组间各指标比较 根据脓毒症急性肾损伤病情严重程度,不同分期组间外周血 NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA、IL-1 β 、TNF- α 及 Cr 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。其中,Ⅲ期组上述指标水平最高,Ⅱ期组次之,Ⅰ期组最低($P<0.05$),见表 3。

表 1 对照组、普通脓毒症组及脓毒症急性肾损伤组各指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NLRP3 mRNA	Caspase-1 mRNA	IL-1 β (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
对照组	50	0.98 $\pm$ 0.12	1.01 $\pm$ 0.20	22.10 $\pm$ 4.15	12.30 $\pm$ 4.21
普通脓毒症组	55	1.75 $\pm$ 0.41 ^a	1.80 $\pm$ 0.31 ^a	38.20 $\pm$ 4.60 ^a	23.90 $\pm$ 5.10 ^a
脓毒症急性肾损伤组	154	2.64 $\pm$ 0.40 ^{ab}	2.55 $\pm$ 0.33 ^{ab}	48.71 $\pm$ 6.42 ^{ab}	38.70 $\pm$ 7.40 ^{ab}
<i>F</i>		426.300	513.500	423.200	352.300
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与普通脓毒症组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 不同病因脓症患者组间各指标比较($\bar{x}\pm s$)

病因	<i>n</i>	NLRP3 mRNA	Caspase-1 mRNA	IL-1 β (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
重症肺炎	58	2.30 $\pm$ 0.52	2.28 $\pm$ 0.39	42.64 $\pm$ 6.14	31.36 $\pm$ 7.80
腹腔感染	40	2.34 $\pm$ 0.60	2.31 $\pm$ 0.42	40.62 $\pm$ 8.30	33.20 $\pm$ 8.12
胆道感染	35	2.41 $\pm$ 0.58	2.35 $\pm$ 0.45	44.71 $\pm$ 7.12	30.43 $\pm$ 8.60
外科创伤	30	2.42 $\pm$ 0.76	2.37 $\pm$ 0.47	43.80 $\pm$ 6.63	32.81 $\pm$ 9.20
其他	46	2.23 $\pm$ 0.64	2.40 $\pm$ 0.49	41.30 $\pm$ 8.60	33.51 $\pm$ 8.63
<i>F</i>		0.659	0.564	1.966	0.996
<i>P</i>		0.622	0.689	0.101	0.411

表 3 脓毒症急性肾损伤不同分期组间各指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NLRP3 mRNA	Caspase-1 mRNA	IL-1 β (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	Cr(μ mol/L)
Ⅰ期组	51	2.26 $\pm$ 0.20	2.19 $\pm$ 0.16	39.82 $\pm$ 5.20	30.12 $\pm$ 5.52	135.18 $\pm$ 35.80
Ⅱ期组	52	2.55 $\pm$ 0.18 ^a	2.45 $\pm$ 0.20 ^a	45.29 $\pm$ 4.12 ^a	35.78 $\pm$ 5.14 ^a	208.26 $\pm$ 27.62 ^a
Ⅲ期组	51	2.92 $\pm$ 0.19 ^{ab}	2.78 $\pm$ 0.14 ^{ab}	51.54 $\pm$ 5.02 ^{ab}	42.13 $\pm$ 6.26 ^{ab}	245.13 $\pm$ 29.51 ^{ab}
<i>F</i>		154.400	156.600	76.150	57.550	164.700
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与Ⅰ期比较,^a $P<0.05$;与Ⅱ期比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 脓毒症急性肾损伤不同预后组间各指标水平比较
与脓毒症急性肾损伤存活组患者 NLRP3 mRNA、

Caspase-1 mRNA、IL-1 β 、TNF- α 及 Cr 水平比较,死亡组患者上述指标明显升高($P<0.05$),见表 4。

表 4 脓毒症急性肾损伤不同预后组间各指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NLRP3 mRNA	Caspase-1 mRNA	IL-1 β (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	Cr(μ mol/L)
存活组	124	2.40 $\pm$ 0.38	2.37 $\pm$ 0.29	43.45 $\pm$ 5.84	36.32 $\pm$ 5.26	175.19 $\pm$ 28.50
死亡组	30	2.84 $\pm$ 0.45 ^a	2.75 $\pm$ 0.35 ^a	52.51 $\pm$ 6.13 ^a	44.15 $\pm$ 5.67 ^a	233.27 $\pm$ 35.13 ^a

注:与存活组比较,^a $P<0.05$ 。

2.5 相关性分析 相关性分析显示,脓毒症急性肾损伤患者 NLRP3 mRNA 水平与 Caspase-1 mRNA、IL-1 β 、TNF- α 及 Cr 水平呈正相关($r=0.802,0.720,0.621,0.633,P<0.05$)。

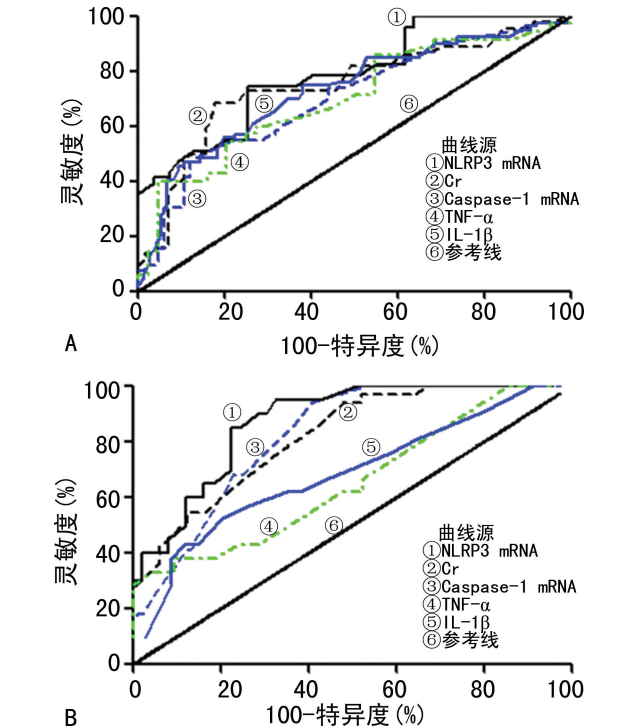
2.6 NLRP3 mRNA 水平区分脓毒症是否并发肾损伤及评估脓毒症急性肾损伤组预后的 ROC 曲线分析

以 NLRP3 mRNA 相对表达水平区分脓毒症并发肾损伤与未并发肾损伤的 AUC 为 0.787(95%CI: 0.703~0.872),最佳截断值为 2.31,其灵敏度和特异度分别为 74.51%和 74.55%,其 AUC 稍大于 Cr、Caspase-1 mRNA、IL-1 β 和 TNF- α ,但差异无统计学意义($P>0.05$);以 NLRP3 mRNA 相对表达水平区分脓毒症急性肾损伤组存活和死亡的 AUC 为 0.872(95%CI:0.790~0.954),最佳截断值为 2.65,其灵敏度和特异度分别为 85.00%和 75.55%,其 AUC 明显大于 Cr、Caspase-1 mRNA、IL-1 β 、TNF- α ,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。

3 讨 论

急性肾损伤是脓毒症最严重的并发症之一,主要表现为肾功能进行性衰退,是预测脓症患者死亡的独立危险因素^[7]。目前,随着相关临床研究的持续深入,已有研究者对常规指标如血清 Cr 及急性生理与慢性健康状况评分(APACHE II)等在脓毒症急性肾损伤病情评估中的作用进行了相关研究,但上述指标灵敏度或特异度不高^[8-9]。针对脓毒症急性肾损伤,如何通过有效的指标来评估其病情及预后,是临床面临的重大难题。

目前,脓毒症急性肾损伤的发病机制仍不明确,肾缺血再灌注损伤、氧化应激、内皮功能障碍及微小 RNA 等可能参与了其发病过程^[10-13]。随着近年来相关研究的深入,研究者发现,炎症反应的激活与放大是脓毒症发生及进展的重要因素,抑制炎症反应是脓毒症临床治疗的重要手段^[14]。免疫炎症小体的激活是促进下游炎症级联反应的启动因子之一,在免疫炎症小体分类中,NLRP3 是重要成员之一,参与了天然免疫系统的构建^[15]。有研究者发现,NLRP3 在细胞及动物实验中可激活下游 Caspase-1/IL-1 β 及 TNF- α 通路,是促进炎症反应的重要信号通路之一,抑制 NLRP3 的激活,可抑制炎症反应的靶点^[16]。NLRP3 可表达于人体外周血 PBMCs,通过检测 PBMCs 中 NLRP3 相对表达水平,可反映机体炎症反应强度。相关研究显示,在急性胰腺炎患者中,PBMCs 中 NLRP3 mRNA 相对表达水平明显升高,其与患者病情严重程度及预后呈一定的相关性^[17]。同样作为炎症性疾病之一,脓毒症急性肾损伤患者外周血 PBMCs 中 NLRP3 及下游信号通路水平如何,目前尚不明确。本研究结果显示,脓毒症急性肾损伤患者 NLRP3 及下游炎症信号通路呈明显激活状态,主要表现为外周血 PBMCs 中 NLRP3、Caspase-1 mRNA 相对表达水平明显升高。进一步检测相关炎症细胞因子水平,外周血 IL-1 β 和 TNF- α 水平也明显升高,与 NLRP3 和 Caspase-1 变化趋势一致。NLRP3 炎症信号通路的激活,是脓毒症急性肾损伤病情进展的重要因素,通过检测不同严重程度患者 NLRP3 及下游相



注:A为区分脓毒症并发肾损伤与未并发肾损伤的 ROC 曲线;B为区分脓毒症急性肾损伤组存活和死亡的 ROC 曲线。

图 1 NLRP3 mRNA 水平区分脓毒症是否并发肾损伤及评估脓毒症急性肾损伤组预后的 ROC 曲线分析

关指标水平,结果提示随着患者病情进展,上述指标水平均进行性升高。相关动物实验研究已表明,NLRP3 的激活与急性肾损伤的作用机制与激活下游炎症通路,促进肾小管细胞发生凋亡或焦亡,破坏蛋白酶-抗蛋白酶平衡,降解细胞外基质有关^[18-20]。既往发现的脓毒症急性肾损伤预后评估的相关指标如血清 Cr、尿蛋白等,特异度相对偏低,本研究 ROC 曲线分析显示,NLRP3 mRNA 对脓毒症急性肾损伤预后的评估价值较高,其 AUC 大于血清 Cr、Caspase-1 mRNA、IL-1 β 、TNF- α 指标。

综上所述,NLRP3 下游信号通路的激活与脓毒症急性肾损伤的发生及病情进展密切相关,外周血 PBMCs 中 NLRP3 mRNA 相对表达水平不仅可作为患者预后的评估指标,还可能成为未来该类疾病治疗的靶点。但由于该研究入选患者样本量偏少,下一步需要扩大样本量,采取多中心联合的方式加以验证。

参考文献

[1] GOTO Y,KOYAMA K,KATAYAMA S,et al. Influence of contrast media on renal function and outcomes in patients with sepsis-associated acute kidney injury: a propensity-matched cohort study [J]. Crit Care,2019,23(1): 249.

[2] JIAN W,GU L,WILLIAMS B,et al. Toll-like receptor 7 contributes to inflammation,organ injury,and mortality in murine sepsis[J]. Anesthesiology,2019,131(1):105-118.

[3] 赵明,宋勇,戴伟,等. NLRP3 炎症小体表达与慢性阻塞性肺疾病合并肺癌的相关性研究 [J]. 现代生物医学进展,2019,19(8):1436-1440.

[4] 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.

[5] KEIR I,KELLUM J A. Acute kidney injury in severe sepsis:pathophysiology,diagnosis,and treatment recommendations [J]. J Vet Emerg Crit Care(San Antonio), 2015,25(1):200-209.

[6] 夏炳杰,强占荣,李桂鲜,等. 血必净注射液对老年重症急性胰腺炎患者外周血单核细胞 NLRP3 炎性小体表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(1):74-77.

[7] MARTIN-LOECHES I,GUIA M C,VALLECOCIA M S,et al. Risk factors for mortality in elderly and very elderly critically ill patients with sepsis:a prospective,observational, multicenter cohort study [J]. Ann Intensive

Care,2019,9(1):26-33.

[8] XIE Y,TIAN R,JIN W,et al. Antithrombin III expression predicts acute kidney injury in elderly patients with sepsis [J]. Exp Ther Med,2020,19(2):1024-1032.

[9] GONG Y,DING F,ZHANG F,et al. Investigate predictive capacity of in-hospital mortality of four severity score systems on critically ill patients with acute kidney injury [J]. J Investig Med,2019,67(8):1103-1109.

[10] HAN S J,LEE H T. Mechanisms and therapeutic targets of ischemic acute kidney injury [J]. Kidney Res Clin Pract,2019,38(4):427-440.

[11] XIA S,LIN H,LIU H,et al. Honokiol attenuates sepsis-associated acute kidney injury via the inhibition of oxidative stress and inflammation[J]. Inflammation,2019,42(3):826-834.

[12] YU W K,MCNEIL J B,WICKERSHAM N E,et al. Vascular endothelial cadherin shedding is more severe in sepsis patients with severe acute kidney injury[J]. Crit Care, 2019,23(1):18-21.

[13] 李大勇,刘冠兰,袁新科. 脓毒症合并急性肾损伤患者血清 miR-21,miR-233 和 miR-107 的表达水平及临床意义 [J]. 热带医学杂志,2018,18(12):1580-1584.

[14] 杨蕊,许华,王兵,等. PI3K/AKT 信号通路在大鼠腹腔感染性脓毒症急性肾损伤中的作用[J]. 天津医药,2018,46(6):581-584.

[15] YANG Y,WANG H,KOUADIR M,et al. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors [J]. Cell Death Dis,2019,10(2): 128-132.

[16] ZHANG L,LI H,ZANG Y,et al. NLRP3 inflammasome inactivation driven by miR-223-3p reduces tumor growth and increases anticancer immunity in breast cancer[J]. Mol Med Rep,2019,19(3):2180-2188.

[17] 夏炳杰,强占荣,李桂鲜,等. NLRP3 炎性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.

[18] 周翠,张璐,丁国华. 细胞焦亡在肾脏疾病中的作用[J]. 医学研究杂志,2019,48(2):161-165.

[19] 李威,刘明鑫,唐艳红. NLRP3 炎性小体在心肌病和心律失常中的作用及研究进展[J]. 心脏杂志,2019,31(3):334-338.

[20] 肖瑛,袁质平,彭灿,等. α -硫辛酸抑制炎症信号 TLR4 和 NLRP3 的活化在糖尿病大鼠肾组织纤维化中的保护作用[J]. 中国药理学通报,2019,35(3):335-340.