

受体相互作用蛋白对凋亡和坏死性凋亡 以及炎症反应的调控机制

钱永兵 王瑞兰

201620 上海,南京医科大学附属上海一院临床医学院(钱永兵);201620 上海交通大学附属
第一人民医院危重病科(钱永兵、王瑞兰)

通讯作者:王瑞兰, Email: wangyusun@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.020

【摘要】 受体相互作用蛋白(RIP)是细胞坏死性凋亡中的关键因子,在创伤、缺血/再灌注(I/R)损伤及全身炎症反应综合征(SIRS)等过程中具有致炎作用。RIP1是坏死性凋亡小体(Ripoptosome)的主要成分,而Ripoptosome是调节细胞凋亡或坏死性凋亡形式的复合体。从RIP依赖的细胞死亡及炎症反应等分子机制入手,通过总结RIP介导凋亡、坏死性凋亡及炎症反应的机制,发现RIP位于凋亡、坏死性凋亡及炎症反应的网络信号调控的中心环节。因此,深入研究RIP介导的坏死性凋亡,将为I/R损伤、创伤、SIRS及肿瘤等多种疾病的治疗提供新的治疗靶点。

【关键词】 受体相互作用蛋白; 细胞凋亡; 坏死性凋亡; 炎症反应

基金项目:上海市科技发展基金(14411971100);上海市青年医师培养资助计划项目(2012-114)

Receptor-interacting protein activation results in apoptosis, necroptosis and inflammation Qian Yongbing,
Wang Ruilan

Shanghai General Hospital of Nanjing Medical University, Shanghai 201620, China (Qian YB); Department of Critical
Care Medicine, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 201620, China
(Qian YB, Wang RL)

Corresponding author: Wang Ruilan, Email: wangyusun@hotmail.com

【Abstract】 The receptor-interacting protein (RIP) has been identified to play a critical role in necroptosis, which is an inflammatory form of programmed necrosis in trauma, ischemia/reperfusion (I/R), and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Ripoptosome, a newly defined intracellular signaling complex with essential molecule of RIP1, can switch cell death mode between apoptosis and necroptosis. Based on molecular mechanism of RIP-dependent cell death and inflammation, with the understanding of the mechanisms of RIP-dependent apoptosis/necroptosis and its role in inflammation was summed up, and it was found that RIP plays a crucial role in regulating programmed cell death and inflammation. Therefore, further advances in understanding the mechanisms of necroptosis would be important in order to manipulate programmed cell death for therapeutic purposes in I/R injury, trauma, SIRS, and tumor.

【Key words】 Receptor-interacting protein; Apoptosis; Necroptosis; Inflammatory reaction

Fund program: Shanghai Municipal Science and Technology Commission (14411971100); Shanghai Young Doctor Training Program (2012-114)

细胞的生理学及病理性淘汰机制是一个细胞分化与死亡不断调节的紧密过程,涉及一系列分子的激活、表达与调控^[1-2]。凋亡和坏死性凋亡是两种不同的程序性细胞死亡形式,在不同的调控下决定了细胞的死亡方式。凋亡是依赖于天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase-8、caspase-9)和细胞色素C的程序性细胞死亡,形成的凋亡小体被巨噬细胞或相邻细胞吞噬。坏死性凋亡则是依赖于受体相互作用蛋白(RIP1和RIP3)的特定调控作用,且具有细胞死亡形态学特征的程序性细胞死亡,参与细胞发育及组织稳态等重要生理过程,其信号的改变与缺血/再灌注(I/R)损伤、胰腺炎、脓毒症等多种疾病的发生发展密切相关^[3-5]。另外,坏死性

凋亡可刺激炎症小体释放白细胞介素-1 β (IL-1 β),激活免疫细胞,导致组织稳态失调^[6-7]。因此,凋亡、坏死性凋亡及炎症反应与疾病发生发展过程中的病理生理变化密切相关,其中RIP处于细胞不同死亡途径的信号网络中心,是联系三者的核心。

1 RIP的分子结构和功能

RIP属于丝氨酸/酪氨酸激酶家族,包括7个调节细胞存活或死亡的家族成员。其中RIP1的结构包括N端激酶区域(RHIM)和C端死亡区域,而死亡区域又含有凋亡蛋白酶募集区域(CARD)、死亡效应区域(DED)及Pyrin区域(PYD)的高度保守死亡折叠模序^[8]。该模序主要呈六环

反 α 螺旋折叠结构,介导蛋白与蛋白之间的相互作用,可与许多受体结合,包括肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体1/2 (TRAILR1/2)、肿瘤坏死因子受体1 (TNFR1)、肿瘤坏死因子受体相关死亡区域 (TRADD)、Fas 及 Fas 相关死亡区域 (FADD) 等^[9]。RIP1 激酶是参与坏死性凋亡的关键分子,其抑制剂 necrostatin-1 具有抑制程序性细胞死亡的功能,在创伤失血性休克、脑外伤、I/R 损伤及全身炎症反应综合征 (SIRS) 等模型中具有保护作用^[4, 10-13]。

2 坏死性凋亡小体 (Ripoptosome) 及其功能

RIP1 是 Ripoptosome 的主要成分,该复合体为细胞凋亡和坏死性凋亡的死亡方式之间提供转换信号平台。在 Toll 样受体 3 (TLR3)、CD95 或依托泊苷诱导的坏死性凋亡通路中,死亡信号转导复合体 Ripoptosome 的形成不可或缺。该复合体主要包含 RIP1、caspase-8、FADD 及细胞型 Fas 相关死亡区域蛋白样白细胞介素-1 β 转换酶抑制蛋白 (cFLIP) 等^[14]。研究发现,复合体 Ripoptosome 的相对分子质量约为 2×10^6 ,细胞内抗凋亡蛋白 (cIAPs) 与 RIP1 的表达平衡及功能共同决定了该复合体的形成^[15]。RIP1 与 RIP3 的 RHIM 结构结合形成丝状二聚异构体,当 RIP1 与 RIP3 的 RHIM 结构发生突变时,可导致 RIP1 激酶失活,从而阻止坏死性凋亡的发生。生化及蛋白组学研究均发现,caspase-8 和 10 与 cFLIP 形成死亡效应区域链,Ripoptosome 亦可通过促进死亡效应区域链的形成及延长死亡效应区域链来增强信号转导,caspase 可能通过抑制死亡效应区域链的延长及 Ripoptosome 复合体的形成,从而阻止坏死性凋亡的发生^[16]。

3 RIP 介导凋亡、坏死性凋亡及炎症反应的机制

3.1 RIP 介导凋亡的机制:

在不同的病理生理状态下,细胞具有不同的死亡机制,如存活、凋亡或坏死性凋亡等,且其相互之间联系密切^[17-18]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 是主要炎症介质,在不同情况下能够诱导细胞存活、凋亡或坏死性凋亡等多种形式,其调控机制已被广泛研究^[19]。当 TNF- α 与配体结合后,TNFR1 募集 TRADD、RIP1、cIAP1、cIAP2、肿瘤坏死因子受体相关因子 (TRAF2 和 TRAF5),在细胞膜上形成复合体 I。其中 cIAP 通过结合 RIP1 并抑制其下游凋亡蛋白酶激活,泛素化 RIP1 的 K63 链,进一步募集转化生长因子 β 激活激酶 1 结合蛋白 2/3 (TAB2/3) 和转化生长因子 β 激活激酶 1 (TAK1),促进核转录因子- κ B (NF- κ B) 表达^[1, 9]。当去泛素化酶 A20 或 CYLD 去泛素化 RIP1 后,则形成复合体 II,导致细胞凋亡。当复合体 II 募集 FADD 及促凋亡蛋白酶-8 后,凋亡蛋白酶-8 剪切 RIP1 和 RIP3,形成含死亡区域的 C 端,进一步放大激活促凋亡蛋白酶-8,从而增强细胞凋亡效应^[8]。

3.2 RIP 介导坏死性凋亡的机制:

细胞死亡在哺乳动物的发育及组织稳态的功能中发挥着重要的调节作用。自从在 CD95 诱导 T 淋巴细胞和 TNF- α 诱导小鼠胚胎成纤维细胞 (MEF) 模型中发现 RIP1 蛋白是坏死性凋亡的特定分子后,有研究发现死亡也是可以调控的,从而开启了坏死性凋

亡的研究征程^[1]。Yuan 教授团队进一步合成了 RIP1 抑制剂 necrostatins,证实神经细胞坏死性凋亡是清除延迟性缺血性脑损伤时损伤细胞的“备份”机制,其具有细胞坏死的形态,且可激活细胞自噬^[20]。RIP1 和 RIP3 的 C 端 RHIM 结构互作,并分别在 Ser161 和 Ser199 位点磷酸化,但突变该位点后并未显著减少坏死性凋亡,表明可能还有其他磷酸化位点也参与了 RIP1 和 RIP3 的磷酸化^[21]。Sun 等^[22] 研究发现,在坏死性凋亡过程中,混合连接激酶结构域样蛋白 (MLKL) 抑制剂 necrosulfonamide 能抑制 RIP3 依赖的坏死性凋亡,RIP3 能磷酸化 MLKL 的 Thr357 及 Ser358 两个位点,表明 MLKL 是 RIP3 的下游分子,形成 RIP1-RIP3-MLKL 坏死小体后启动坏死性凋亡。Wang 等^[23] 进一步研究发现,敲除磷酸甘油酸变位酶 5 (PGAM5) 可减弱坏死性凋亡、氧化应激反应及钙离子载体等,但敲除 RIP3 或 MLKL 仅可减轻 TNF- α 介导的坏死性凋亡;同时,PGAM5 能够使线粒体分裂蛋白 1 (DRP-1) 的 Ser637 位点去磷酸化,形成线粒体碎片,即细胞执行死亡的早期必经阶段。

3.3 RIP 介导炎症反应的机制:

近来研究表明,程序性细胞死亡可直接或间接引起炎症反应,其主要机制包括释放危险相关模式分子 (DAMPs) 及激活 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体^[24]。通常情况下,细胞凋亡仅释放少量 DAMPs,难以引起免疫炎症反应;而坏死性凋亡则释放大量 DAMPs,特定的 DAMPs 是重要的炎症介质^[25]。有研究证实,高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、S100 蛋白、IL-33 及线粒体 DNA (mtDNA) 等 DAMPs 分子在 SIRS、I/R 损伤、创伤等疾病中,与坏死性凋亡导致的炎症反应密切相关^[26],但坏死性凋亡在免疫调节中的功能尚需进一步研究。Zhang 等^[27] 研究发现,创伤患者血浆线粒体 DAMPs 分子表达高低与患者预后显著相关;同时体外实验提示,线粒体 DAMPs 通过钙离子内流及丝裂素活化蛋白激酶 (MAPK) 磷酸化,从而促进中性粒细胞迁移及脱颗粒,引起炎症反应。在 TNF- α 诱导的坏死性凋亡模型中,完整的线粒体增多,且能够调节巨噬细胞释放炎症因子和树突细胞成熟,表明完整的线粒体也是真正的危险信号模式分子^[28]。

NLRP3 炎症小体活化是炎症反应的重要分子机制之一,炎症小体包含受体分子、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 及 pro-caspase-1 的大分子,这些炎症小体被寡聚化激活后释放促炎因子 IL-1 家族成员^[7, 29-30]。NLRP3 是 NOD 样受体 (NLR) 家族的主要成员,主要包含 3 个功能区:C 端的亮氨酸重复序列可识别微生物及内源性危险信号;中段的特征性核苷酸寡聚化结构域可介导 NLR 寡聚化,并形成炎症小体的核心结构;N 端的效应结构域主要包括热蛋白结构域、胱天蛋白酶募集结构域及杆状病毒凋亡抑制重复结构域等,参与机体清除病原体及产生适应性免疫应答反应^[31]。研究发现,在病毒感染模型中,RIP1/RIP3 复合体通过激活鸟苷三磷酸酶 (GTP 酶) 促进线粒体分裂蛋白 1 (Drp1) 向线粒体内转运,从而活化 NLRP3 炎症小体,导致细胞死亡^[32]。然而,也有研究发现,在自身炎症及免疫性疾病中,RIP1 通过失调节

含 SH2 区域的磷酸化酶 SHP-1 介导造血细胞分泌促炎因子 IL-1, 而不依赖于 RIP3 介导的坏死性凋亡和炎症小体信号通路^[33]。

4 小结与展望

RIP1 及 RIP3 是坏死性凋亡信号调控中的关键分子, 凋亡与坏死性凋亡间存在着密切联系, 而 RIP 处于凋亡与坏死性凋亡的“十字路口”, 对死亡方式的选择具有重要的调控作用。RIP 位于凋亡、坏死性凋亡及炎症反应信号网络调控的中心环节, 对 RIP1 的选择性调控将影响疾病的转归。目前认为, 坏死性凋亡在 I/R 损伤、创伤、SIRS、肿瘤等多种疾病发生发展中起重要作用^[5, 12, 25-27], 深入研究 RIP 介导的坏死性凋亡将为上述疾病的治疗提供新的靶点。

参考文献

- [1] Han J, Zhong CQ, Zhang DW. Programmed necrosis: backup to and competitor with apoptosis in the immune system [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12 (12): 1143-1149. DOI: 10.1038/ni.2159.
- [2] 李澎, 任钧国, 付建华, 等. Necroptosis——一种新的程序性死亡的研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26 (12): 2487-2492, 2496. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2010.12.041.
Li P, Ren JG, Fu JH, et al. Progress of research on necroptosis: a new type of programmed cell death [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2010, 26 (12): 2487-2492, 2496. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2010.12.041.
- [3] Linkermann A, Green DR. Necroptosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (5): 455-465. DOI: 10.1056/NEJMr1310050.
- [4] 张立亚, 崔尧丽, 王兵, 等. 程序性坏死特异性抑制剂 -1 对创伤失血性休克大鼠肝脏保护作用的研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (1): 17-22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.01.004.
Zhang LY, Cui YL, Wang B, et al. Protective effect of necrostatin-1 on the liver of rats with trauma induced hemorrhagic shock [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (1): 17-22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.01.004.
- [5] 王钢, 安吉洋, 宋锦宁, 等. 坏死性凋亡在大鼠蛛网膜下腔出血后早期脑损伤中的作用 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2013, 34 (6): 722-727. DOI: 10.7652/jdyxb201306005.
Wang G, An JY, Song JN, et al. Role of necroptosis in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *J Xi'an Jiaotong Univ (Med Sci)*, 2013, 34 (6): 722-727. DOI: 10.7652/jdyxb201306005.
- [6] Wree A, Eguchi A, McGeough MD, et al. NLRP3 inflammasome activation results in hepatocyte pyroptosis, liver inflammation, and fibrosis in mice [J]. *Hepatology*, 2014, 59 (3): 898-910. DOI: 10.1002/hep.26592.
- [7] 张维康, 潘灵辉. NOD 样受体蛋白 3 炎症小体在呼吸机相关性肺损伤中的作用机制研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (10): 821-825. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.10.008.
Zhang WK, Pan LH. Role and mechanism of the NOD-like receptor 3 inflammasome in ventilator-induced lung injury in rats [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (10): 821-825. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.10.008.
- [8] Festjens N, Vanden BT, Cornelis S, et al. RIP1, a kinase on the crossroads of a cell's decision to live or die [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14 (3): 400-410. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402085.
- [9] Kung G, Konstantinidis K, Kitsis RN. Programmed necrosis, not apoptosis, in the heart [J]. *Circ Res*, 2011, 108 (8): 1017-1036. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.225730.
- [10] Oerlemans MI, Liu J, Arslan F, et al. Inhibition of RIP1-dependent necrosis prevents adverse cardiac remodeling after myocardial ischemia-reperfusion in vivo [J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107 (4): 270. DOI: 10.1007/s00395-012-0270-8.
- [11] Wang YQ, Wang L, Zhang MY, et al. Necrostatin-1 suppresses autophagy and apoptosis in mice traumatic brain injury model [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37 (9): 1849-1858. DOI: 10.1007/s11064-012-0791-4.
- [12] Duprez L, Takahashi N, Van Hauwermeiren F, et al. RIP kinase-dependent necrosis drives lethal systemic inflammatory response syndrome [J]. *Immunity*, 2011, 35 (6): 908-918. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.09.020.
- [13] 褚立梅, 杨光辉, 董丽娟, 等. 右美托咪定对大鼠移植肝缺血/再灌注所致急性肺损伤中细胞凋亡及 CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (3): 262-266. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.009.
Chu LM, Yang GH, Dong LJ, et al. Effects of dexmedetomidine on pneumocyte apoptosis and CCAAT/enhancer binding protein homologous protein in acute lung injury induced by ischemia/reperfusion during liver transplantation in rats [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (3): 262-266. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.009.
- [14] Feoktistova M, Geserick P, Panayotova-Dimitrova D, et al. Pick your poison: the Ripoptosome, a cell death platform regulating apoptosis and necroptosis [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11 (3): 460-467. DOI: 10.4161/cc.11.3.19060.
- [15] Schilling R, Geserick P, Leverkus M. Characterization of the ripoptosome and its components: implications for anti-inflammatory and cancer therapy [J]. *Methods Enzymol*, 2014, 545: 83-102. DOI: 10.1016/B978-0-12-801430-1.00004-4.
- [16] Feoktistova M, Leverkus M. Programmed necrosis and necroptosis signalling [J]. *FEBS J*, 2015, 282 (1): 19-31. DOI: 10.1111/febs.13120.
- [17] 张艳敏, 崔乃强, 张淑坤. 清肺承气汤对严重腹腔感染大鼠肺组织细胞凋亡的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (3): 165-169. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.002.
Zhang YM, Cui NQ, Zhang SK. The effect of Qingfei Chengqi decoction on lung tissue cell apoptosis in rats with severe intraperitoneal infection [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2014, 21 (3): 165-169. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.002.
- [18] 郝延璋, 叶艳, 谢奇朋, 等. 顺铂诱导凋亡耐受胃癌癌细胞坏死性死亡 [J]. *安徽医科大学学报*, 2006, 41 (1): 4-7. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1492.2006.01.002.
Hao YZ, Ye Y, Xie QP, et al. Inductive effects of cisplatin on necrotic death of gastric adenocarcinoma cells resistant to apoptosis [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2006, 41 (1): 4-7. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1492.2006.01.002.
- [19] Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9 (5): 361-371. DOI: 10.1038/nrc2628.
- [20] Degtarev A, Huang Z, Boyce M, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury [J]. *Nat Chem Biol*, 2005, 1 (2): 112-119. DOI: 10.1038/nchembio711.
- [21] Christofferson DE, Yuan J. Necroptosis as an alternative form of programmed cell death [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22 (2): 263-268. DOI: 10.1016/j.ceb.2009.12.003.
- [22] Sun L, Wang H, Wang Z, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase [J]. *Cell*, 2012, 148 (1-2): 213-227. DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.031.
- [23] Wang Z, Jiang H, Chen S, et al. The mitochondrial phosphatase PGAM5 functions at the convergence point of multiple necrotic death pathways [J]. *Cell*, 2012, 148 (1-2): 228-243. DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.030.
- [24] Lawlor KE, Khan N, Mildenhall A, et al. RIPK3 promotes cell death and NLRP3 inflammasome activation in the absence of MLKL [J]. *Nat Commun*, 2015, 6 : 6282. DOI: 10.1038/ncomms7282.

- [25] Pasparakis M, Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation [J]. *Nature*, 2015, 517 (7534): 311–320. DOI: 10.1038/nature14191.
- [26] Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko DV. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance [J]. *Immunity*, 2013, 38 (2): 209–223. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.02.003.
- [27] Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury [J]. *Nature*, 2010, 464 (7285): 104–107. DOI: 10.1038/nature08780.
- [28] Maeda A, Fadeel B. Mitochondria released by cells undergoing TNF- α -induced necroptosis act as danger signals [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5 : e1312. DOI: 10.1038/cddis.2014.277.
- [29] De Nardo D, De Nardo CM, Latz E. New insights into mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome and its role in lung disease [J]. *Am J Pathol*, 2014, 184 (1): 42–54. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.09.007.
- [30] 肖元廷, 李国逊, 王西墨. NOD 样受体通路在急性腹腔感染早期对大鼠肠屏障的作用机制初探 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (9): 527–532. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.09.005.
- [31] Xiao YT, Li GX, Wang XM. Effect mechanism of NOD like receptor signaling pathway on intestinal mucosal barrier of rat during early phase of acute intra-abdominal infection [J]. *Chin Crit Care Med*, 2013, 25 (9): 527–532. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.09.005.
- [32] Haneklaus M, O'Neill LA, Coll RC. Modulatory mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome in inflammation: recent developments [J]. *Curr Opin Immunol*, 2013, 25 (1): 40–45. DOI: 10.1016/j.coi.2012.12.004.
- [33] Wang X, Jiang W, Yan Y, et al. RNA viruses promote activation of the NLRP3 inflammasome through a RIP1–RIP3–DRP1 signaling pathway [J]. *Nat Immunol*, 2014, 15 (12): 1126–1133. DOI: 10.1038/ni.3015.
- [34] Lukens JR, Vogel P, Johnson GR, et al. RIP1-driven autoinflammation targets IL-1 α independently of inflammasomes and RIP3 [J]. *Nature*, 2013, 498 (7453): 224–227. DOI: 10.1038/nature12174.

(收稿日期: 2015-12-31)

(本文编辑: 孙茜, 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用不需要标注中文的缩略语 (二)

- 多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF)
 急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS)
 重症加强治疗病房 (intensive care unit, ICU)
 活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS)
 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)
 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)
 核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)
 α -银环蛇毒素 (α -bungarotoxin, α -BGT)
 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)
 天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)
 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)
 乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE)
 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)
 胆碱乙酰转移酶 (choline acetyltransferase, ChAT)
 国际标准化比值 (international normalized ratio, INR)
 受体相互作用蛋白 (receptor-interacting protein, RIP)
 氧合指数 (oxygenation index, PaO₂/FiO₂, OI)
 平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)
 中心静脉压 (central venous pressure, CVP)
 富含血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP)
 凝血酶原活动度 (prothrombin activity, PTA)
 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer saline, PBS)
 血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC)
 异硫氰酸荧光素 (fluorescein isothiocyanate, FITC)
 盲肠结扎穿孔术 (cecal ligation and puncture, CLP)
 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)
 早期目标导向治疗 (early goal-directed therapy, EGDT)
 脓毒症相关性脑病 (sepsis associated encephalopathy, SAE)
 弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)
 动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)
 超敏 C-反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)
 神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)
 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 (cysteine-containing aspartate-specific proteases, caspase)
 诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)
 肌酸激酶同工酶 (MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB)
 髓源性抑制细胞 (myeloid derived suppressor cell, MDSC)
 碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)
 血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)
 肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNFR)
 高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1)
 单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)
 细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)
 突触融合蛋白结合蛋白 1 (syntaxin binding protein 1, STXBP-1)
 内皮源性舒张因子 (endothelium-derived relaxing factor, EDRF)
 酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)
 全心舒张期末容积指数 (global end-diastolic volume index, GEDVI)
 连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT)
 受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC)
 序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA)
 简化急性生理学评分 (simplified acute physiology score, SAPS)
 急性生理学及慢性健康状况评分系统 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE)
 美国胸科医师协会 (American College of Chest Physicians, ACCP)