

细胞超活化在炎症相关性疾病中的作用机制

金杨 温宗梅

200433 上海, 同济大学附属上海市肺科医院麻醉科

通讯作者: 温宗梅, Email: wzm1103@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.09.018

【摘要】 炎症小体是一种炎症信号平台, 可以识别多种内源性和外源性刺激, 介导细胞焦亡的发生和细胞因子的释放。最近的研究表明, 炎症小体的激活能够导致活细胞释放白细胞介素-1 (IL-1), 并将这种细胞状态定义为细胞超活化。细胞超活化可导致 IL-1 的持续释放, 刺激机体的免疫反应, 在沙门菌、金黄色葡萄球菌等感染和脓毒症中发挥了重要作用。因此, 探究细胞超活化在不同炎症相关性疾病中的作用机制具有重要意义。通过总结细胞超活化在细菌、病毒所致感染、脓毒症和急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 等炎症相关性疾病中的可能作用机制, 为临床上炎症相关疾病的治疗提供理论依据。

【关键词】 细胞超活化; 炎症小体; 白细胞介素-1; 急性呼吸窘迫综合征

基金项目: 国家自然科学基金 (81400052)

Pivotal role of cell hyperactivation in the pathogenesis of different diseases and its mechanism Jin Yang, Wen Zongmei

Department of Anesthesiology, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Wen Zongmei, Email: wzm1103@126.com

【Abstract】 Inflammasomes are key inflammatory signaling platforms that detect several stimulus derived from microbial substances and sterile environmental insults, eliciting pyroptosis and the release of cytokines. Recent studies have found that inflammasomes could also elicit cell hyperactivation which is defined as living cells that release interleukin-1 (IL-1). Hyperactive cells promote long-term IL-1 release and then activate adaptive immune response, which has a pivotal role in the infection of *Salmonella* and *Staphylococcus aureus*, as well as in non-lethal inflammatory sepsis. So it is of great significance to explore the pathogenesis of cell hyperactivation in several inflammatory diseases. Here, we summarized the possible pathogenesis of cell hyperactivation in different inflammatory diseases, such as infection, sepsis and acute respiratory distress syndrome (ARDS), providing a theoretical basis for clinical treatment of these diseases.

【Key words】 Cell hyperactivation; Inflammasome; Interleukin-1; Acute respiratory distress syndrome

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81400052)

活细胞释放白细胞介素-1 (IL-1) 的细胞状态称为细胞超活化。树突细胞、单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞均存在细胞超活化现象, 但介导不同细胞发生超活化的刺激物不同。细胞发生超活化后能持续分泌 IL-1 β 等炎性因子介导机体的适应性免疫反应, 而不会导致细胞死亡, 细胞仍能继续执行其免疫功能。以往的研究表明, 细胞超活化在控制沙门菌^[1]、金黄色葡萄球菌^[2]和巨细胞病毒^[3]感染中发挥了重要的作用, 同时细胞超活化也能引起小鼠非致死性脓毒症的发生^[4]。现针对细胞超活化在不同疾病中作用机制的研究进展进行综述, 并进一步探究细胞超活化在急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 发病机制中的可能作用, 为临床上 ARDS 等炎症相关性疾病的研究提供一个新的视角。

1 细胞超活化的提出

Zanoni 等^[5]于 2016 年发表在 *Science* 杂志上的文章中首次提出了细胞超活化概念, 将活细胞释放 IL-1 的细胞状态称为细胞超活化。他发现氧化磷脂 (oxPAPC) 可以通过天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 11 (caspase-11)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体依赖的途径

介导树突细胞超活化, 从而引起 IL-1 β 的持续分泌, 参与机体的适应性免疫反应。

2 多种免疫细胞能发生细胞超活化

有研究结果显示, 沙门菌感染^[1]、脂多糖 (LPS)^[6]、细菌肽聚糖 (PGN)^[7]、环鸟苷单磷酸腺苷磷酸盐 (cGAMP)^[3]、oxPAPC 及其组分 1-棕榈酰基-2-戊二酰基-SN-甘油-3-磷酸胆碱 (PGPC) 和 1-棕榈酰基-2-(5'-氧化戊酰基)-SN-甘油-3-磷酸胆碱 (POVPC)^[4]均能够通过不同的机制导致相应的免疫细胞超活化。

oxPAPC 是一种损伤相关分子模式 (DAMPs) 分子, 存在于死亡细胞中, 在损伤组织中浓度达 10 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$ ^[8-10]。有研究表明, oxPAPC 能够介导树突细胞超活化, 却不会引起巨噬细胞超活化, 而 oxPAPC 的两种组分 PGPC 和 POVPC 不仅能够介导树突细胞超活化, 还能够介导巨噬细胞超活化^[4-5]。细菌细胞壁成分 PGN 中的 N-乙酰葡萄糖胺 (NAG) 能够介导巨噬细胞分泌 IL-1 β 和 IL-18, 而不导致细胞焦亡的发生^[7], 即巨噬细胞超活化。不仅树突细胞和巨噬细胞中存在细胞超活化现象, 单核细胞也能发生细胞超活化。

研究表明,单独的LPS能够介导人类和猪的单核细胞分泌IL-1 β ,却不引起细胞焦亡的发生^[6],即单核细胞超活化。但是LPS不能介导小鼠单核细胞超活化,其原因目前还不清楚,有待于进一步研究明确。

中性粒细胞是一种吞噬细胞,在对抗病原体入侵中发挥重要作用。当组织感染病原体后,中性粒细胞能迅速渗透到感染组织中,是抵抗病原体感染的“第一道防线”^[11]。以往对炎症小体的研究主要集中于巨噬细胞和树突细胞,中性粒细胞中是否发生炎症小体的激活还不清楚。研究显示,沙门菌感染导致中性粒细胞发生核苷酸结合寡聚化结构域受体家族半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶募集域蛋白质4(NLRP4)炎症小体依赖的caspase-1的活化和IL-1 β 的持续产生,而不会导致细胞焦亡的发生,即中性粒细胞超活化;并且尽管沙门菌感染时也会引起巨噬细胞NLRP4炎症小体依赖的细胞焦亡的发生和炎症因子IL-1 β 产生,但IL-1 β 主要来源于中性粒细胞超活化^[11]。也有研究表明,在金黄色葡萄球菌皮肤感染的小鼠模型中,金黄色葡萄球菌能通过一种 α -毒素依赖的机制激活中性粒细胞中的NLRP3炎症小体,进而导致IL-1 β 的产生,但不引起细胞焦亡的发生^[2]。不仅细菌、病毒等感染性因素能够引起中性粒细胞超活化,而且中性粒细胞超活化也存在于许多内源性配体介导的无菌性炎症反应中。研究表明,三磷酸腺苷(ATP)和二氧化硅结晶能够通过NLRP3-凋亡相关的斑点样蛋白(ASC)-caspase-1途径介导中性粒细胞释放IL-1 β ,但不引起细胞焦亡的发生^[12]。

3 细胞超活化的可能机制

3.1 LPS通过“替代的”NLRP3炎症小体通路介导单核细胞超活化:NLRP3炎症小体是一种多蛋白复合物,目前研究最为广泛,主要由传感器分子nlrp3、适配器分子(即ASC)和效应器分子caspase-1前体(pro-caspase-1)组成^[13]。传感器分子nlrp3的特点是存在一个核苷酸结合寡聚化结构域(NACHT),C末端是发挥配体识别功能的亮氨酸重复序列(LRRs),N末端是胱氨酸结构域(PYD),通过与ASC的PYD结构域结合启动下游信号通路^[14-15]。适配器ASC包含PYD和caspase-1募集结构域(CARD)两部分。当nlrp3接受到刺激信号后,与适配器ASC和效应器pro-caspase-1结合共同完成NLRP3炎症小体的组装并激活pro-caspase-1产生活化的caspase-1^[16-17]。

已知经典的NLRP3炎症小体的激活需要启动和激活两个过程。NLRP3炎症小体的激活剂很多,包括:尿酸钠、二氧化硅、明矾、石棉等结晶;ATP、RNA-DNA杂交产物和透明质酸等核酸杂交产物;细菌、病毒、真菌和原虫等病原体^[18-19]。第一信号分子LPS等NLRP3炎症小体的激动剂通过与细胞膜上的Toll样受体4(TLR4)结合,启动下游信号通路,导致核转录因子- κ B(NF- κ B)等转录因子的表达增加,进而导致nlrp3、pro-caspase-1和IL-1 β 前体(pro-IL-1 β)的表达增加,这一过程称为NLRP3炎症小体的启动^[20]。启动完成后,包括K⁺外流、溶酶体失稳、Ca²⁺内流、Cl⁻外流、线粒体自噬等在内的第二信号分子可以通过改变nlrp3蛋白

结构去除其自我抑制状态,并通过募集ASC和pro-caspase-1结合成一个多蛋白复合物,完成NLRP3炎症小体的组装,这一过程称为炎症小体激活^[13, 21-22]。NLRP3炎症小体组装完成后,pro-caspase-1通过自身裂解产生活化的caspase-1^[23]。活化的caspase-1可以介导pro-IL-1 β 和pro-IL-18的成熟,在细胞内产生具有生物活性的成熟炎症因子,并进一步释放到细胞外发挥促炎作用^[24-25]。

研究表明,LPS能介导人类和猪的单核细胞超活化^[5-6]。研究显示,NLRP3炎症小体在LPS介导的单核细胞超活化中发挥了重要作用,LPS介导的单核细胞超活化依赖于一种不同于经典NLRP3炎症小体的“替代的”NLRP3炎症小体激活途径,只需要LPS一种信号分子^[6]。一方面,LPS与细胞膜表面的TLR4结合促进NLRP3炎症小体相关组分的表达增加,从而完成启动;另一方面,LPS与TLR4结合能够通过TLR4- β -干扰素TIR结构域衔接蛋白(TRIF)-受体相互作用蛋白激酶1(RIPK1)-Fas相关死亡结构域蛋白(FADD)-含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶8(CASP8)的途径激活caspase-8催化活性,进而导致NLRP3炎症小体的激活,这种途径的NLRP3炎症小体激活称为“替代的”NLRP3炎症小体激活途径^[6]。但caspase-8介导NLRP3炎症小体激活的确切机制目前还不清楚,有待于进一步研究明确。NLRP3炎症小体激活后产生具有生物活性的成熟caspase-1,切割pro-IL-1 β 生成成熟的IL-1 β 发挥促炎作用。有文献报道,与经典的炎症小体激活相比,“替代的”NLRP3炎症小体激活介导的单核细胞超活化并不受K⁺外流的影响,同时也不会发生细胞焦亡,并且经典炎症小体激活过程是一个“全或无”的反应,而LPS介导的单核细胞超活化则是一个“量反应”^[6]。

3.2 oxPAPC通过caspase-11、NLRP3炎症小体依赖途径介导树突细胞超活化:Zanoni等^[4-5]的研究表明,oxPAPC能够通过树突细胞膜表面的CD14受体结合内吞进入细胞质中,进入细胞质内的oxPAPC与caspase-11的催化结构域(而非CARD结构域)结合并进一步触发NLRP3炎症小体的激活,因为在caspase-11、nlrp3和caspase-1基因敲除的树突细胞中IL-1 β 、IL-18等炎症因子的分泌明显减少,但能激活经典NLRP3炎症小体的第二信号K⁺外流不会影响oxPAPC介导的树突细胞超活化,说明oxPAPC不通过经典NLRP3炎症小体激活途径介导树突细胞超活化。以上研究说明,oxPAPC作为一种DAMPs,能够通过CD14依赖的方式内吞进入细胞质与caspase-11结合,间接激活NLRP3炎症小体,进而导致树突细胞超活化和IL-1 β 、IL-18等炎症因子释放。

3.3 cGAMP通过黑色素瘤缺乏因子2(AIM2)-NLRP3-ASC依赖途径介导巨噬细胞超活化:cGAMP合成酶(cGAS)是细胞内的一种DNA识别蛋白,广泛表达于各种细胞,通过与进入巨噬细胞细胞质的病原体DNA结合,产生2'3'-cGAMP。一方面,2'3'-cGAMP作为第一信号分子激活干扰素激活蛋白(STING),导致TANK结合激酶1(TBK1)和干扰素调节因子3(IRF3)的激活,进而触发 β -干扰素(IFN- β)的转录

增加和 IFN-I 信号通路的激活,增加炎症小体相关组分的表达,完成启动环节^[3, 26-27];另一方面, 2' 3'-cGAMP 作为第二信号分子,通过 AIM2-NLRP3-ASC 依赖的通路激活巨噬细胞 NLRP3 炎症小体,促进 IL-1 β 、IL-18 的释放,但不会导致细胞焦亡的发生。目前 AIM2 和 NLRP3 共同参与巨噬细胞超活化的机制还不清楚,仍有待于进一步研究明确。

3.4 PGN/NAG 通过 NLRP3 炎症小体依赖途径介导巨噬细胞超活化:来源于细菌细胞壁 PGN 中的 NAG 能够与巨噬细胞细胞质中己糖激酶(HK)结合,抑制 HK 的活性并促进 HK 从线粒体外膜分离,进而激活 NLRP3 炎症小体,导致 IL-1 β 的生成和分泌,这一过程不受 K⁺ 外流的影响,也不会引起细胞焦亡的发生,即细胞超活化^[7]。但究竟是 HK 从线粒体外膜分离导致 NLRP3 炎症小体激活和细胞超活化发生,还是细胞质中 HK 浓度增加引起 NLRP3 炎症小体激活和细胞超活化发生,以及激活 NLRP3 炎症小体的确切机制,目前还不清楚,需要进一步探究。

4 细胞超活化释放 IL-1 β 的可能机制

细胞发生超活化后持续释放 IL-1 β 等炎性因子,而细胞仍保持生存状态,继续行使其免疫功能。已知炎症小体是一种关键的炎症信号平台,可以识别外源性损害和来源于宿主细胞的分子,是对抗病原体感染防御机制等的重要组成部分^[13]。根据目前对细胞超活化的认识,细胞超活化的发生都依赖于炎症小体的激活,如 NLRP3 炎症小体和 NLRP3 炎症小体。炎症小体激活后导致 pro-caspase-1 自身裂解,产生具有生物活性的 caspase-1,活化的 caspase-1 可介导细胞质中 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 的成熟^[24]。但由于缺乏 N 末端的分泌信号,IL-1 β 等炎性因子无法通过经典的分泌途径分泌到细胞外而发挥其促炎作用^[28],因此,细胞内 IL-1 β 等炎性因子释放到细胞外进一步发挥促炎作用的确切机制还不清楚,目前认为可能存在以下几种方式。

4.1 消皮素 D(GSDMD)膜孔介导超活化细胞 IL-1 β 的释放:GSDMD 首次由邵峰团队发现,是一种细胞焦亡的调节蛋白,在细胞焦亡过程中发挥重要作用。当炎症小体信号通路被内源性或外源性的刺激物激活时,产生的具有生物活性的炎性 caspases(caspase-1 或 caspase-11、-4、-5)能够切割 GSDMD,导致 GSDMD 的 N 端在细胞膜上形成多聚体的环形通道,细胞膜破坏,细胞内容物释放,细胞焦亡发生^[29-30]。有研究表明,在巨噬细胞发生超活化的过程中,GSDMD 也发挥了重要作用^[31]。巨噬细胞超活化时,NLRP3 炎症小体激活产生 caspase-1,一方面能够介导 pro-IL-1 β 成熟,产生具有生物活性的成熟炎性因子^[24];另一方面,caspase-1 具有切割 GSDMD 的作用,使抑制性 GSDMD-C 端与 GSDMD-N 端分离,GSDMD-N 端在细胞膜上形成一个多聚体的环形通道,促进超活化的巨噬细胞产生的 IL-1 β 等炎性因子释放到细胞外发挥作用^[29-31]。

4.2 IL-1 通过自噬、外泌体、溶酶体、脱落囊泡等途径分泌至细胞外:研究表明,LPS 通过“替代的”NLRP3 炎症小体途径介导的单核细胞超活化释放 IL-1 β 的过程不依赖于细

胞焦亡的调节器 GSDMD^[32]。说明还存在其他的机制介导超活化的细胞释放 IL-1 β 。以往有研究表明,细胞可以通过自噬体转运直接促进炎症小体激活后产生的 IL-1 β 释放到细胞外发挥促炎作用^[33]。之后的研究显示,细胞内的成熟 IL-1 β 是通过赖氨酸-苯丙氨酸-谷氨酸-精氨酸-谷氨酰胺(KFERQ)序列与热休克蛋白 90(HSP90)结合并进入囊泡中,之后囊泡会转变为一个双层膜的自噬体,IL-1 β 集中于自噬体内外膜之间,自噬体可以直接通过与细胞膜融合将 IL-1 β 释放到细胞外,也可以通过形成多泡体(MVB)释放到细胞外^[34]。也有研究表明,IL-1 β 可以通过溶酶体^[35]、细胞膜的脱落囊泡^[36]、外泌体^[37]等途径释放到细胞外。

5 细胞超活化在炎症相关性疾病中的作用

目前对细胞超活化的研究较少,细胞超活化与炎症相关性疾病之间的确切关系还不清楚,但超活化细胞能够持续释放 IL-1 β 等炎性因子,因此我们大胆推测,细胞超活化在炎症相关性疾病中具有重要作用。以往的研究表明,当发生沙门菌感染时,感染部位的巨噬细胞首先通过激活 NLRP3 炎症小体激活介导细胞焦亡的发生和 IL-1 β 的产生,然后释放的 IL-1 β 会募集中性粒细胞,使中性粒细胞发生超活化,超活化的中性粒细胞将成为 IL-1 β 的主要来源,中性粒细胞超活化产生的 IL-1 β 进一步募集和激活中性粒细胞,对抗侵入机体的病原体^[1]。另外,该研究还显示,中性粒细胞超活化能抑制巨噬细胞焦亡的发生,使炎性因子持续产生^[1]。因此,中性粒细胞超活化在对抗人类感染相关性疾病中可能有重要作用。还有研究表明,oxPAPC 介导的树突细胞超活化能够促进 T 细胞激活,进而介导适应性免疫反应,因此推测,细胞超活化在组织损伤严重和微生物产物丰富的感染中具有重要作用^[5]。另外,在小鼠巨细胞病毒感染模型中,cGAMP 通过 AIM2-NLRP3-ASC 信号途径介导 IL-1 β 和 IL-18 的释放对于控制小鼠巨细胞病毒感染具有重要作用,因为在 AIM2、nlrp3 基因敲除的细胞中,巨细胞病毒复制明显增加^[3, 5]。还有研究显示,细胞焦亡(通过注射 2 次 LPS 诱导)能够介导小鼠致死性脓毒症,而细胞超活化(通过注射 LPS/oxPAPC 诱发)会导致小鼠发生炎症反应但不会导致死亡^[4]。说明单独的炎性因子产生(如细胞超活化)不会导致小鼠致死性脓毒症,只有炎性因子释放和细胞焦亡同时发生才会引起小鼠死亡。因此推测,细胞超活化可能是抵抗病原体感染和损伤的一种对机体有益的细胞激活状态。

6 细胞超活化与 ARDS 发生发展的关系密切

ARDS 是一类由多种肺内和肺外因素如重症肺炎、脓毒症、胃酸误吸、休克、创伤等引起的临床危急重症,临床表现为严重低氧血症、呼吸困难、双肺弥漫性浸润和非心源性肺水肿^[38-39]。以往主要从肺泡损伤和通气功能角度探究 ARDS 的发病机制,尽管进行了大量研究,但确切的发病机制仍未明确,ARDS 的病死率依然高达 40%^[40-41]。由于缺乏对 ARDS 确切发病机制的了解,目前临床上还没有治疗 ARDS 的特效药物,主要采用病因治疗和小潮气量、呼气末正压通气等支持治疗手段,但效果有限^[42-43]。有证据表明,

炎性因子的大量释放以及 TLR4 炎症信号通路激活是 ARDS 的共同发病途径;促炎因子 IL-1、IL-6 等的过度释放,抗炎因子 IL-10、IL-17 等的过度抑制引起的促炎/抗炎失衡是导致 ARDS 进行性发展的“助推手”,因此,炎性因子对 ARDS 的发病和转归有至关重要的影响^[44-45]。IL-1 β 是细胞超活化的一个重要产物,同时也是参与 ARDS 发病机制的一个最为有效的炎性蛋白质^[5, 46-47]。

细胞超活化释放到细胞外的 IL-1 β 、IL-18 等炎性因子能够募集和激活吞噬细胞,触发炎症级联反应。从这一角度,细胞超活化对于 ARDS 的发生发展似乎起到促进和加重的作用。细胞焦亡在内毒素血症、失血性休克导致的肺损伤中均发挥了重要的作用^[48-49],抑制细胞焦亡能够明显减轻小鼠急性肺损伤(ALI)的程度^[50]。沙门菌可以通过激活 NLR4 炎症小体介导中性粒细胞超活化而抑制细胞焦亡的发生^[1],从细胞超活化能够抑制细胞焦亡的角度来看,超活化似乎对 ALI 具有改善作用。同时,以往的研究表明,LPS 通过与细胞膜表面的 CD14 结合,促进细胞膜上的 TLR 内吞进入核内体,进而引发由 TLR4 介导的炎症反应^[51]。oxPAPC 介导的树突细胞超活化能够减少细胞膜表面 CD14,进而对 TLR4 介导的炎症反应具有一定的抑制作用。从这个角度而言,细胞超活化似乎也对 ARDS 的发生发展有一定的抑制作用。目前还不能明确细胞超活化在 ARDS 发病机制中的作用,确切的作用以及机制值得我们进一步探索。

7 细胞超活化可能作为 ARDS 等炎症相关性疾病治疗的潜在靶点

超活化是新近提出的一种细胞活化状态,伴随着 IL-1 炎性因子的释放。ARDS 是一种炎症相关性疾病,IL-1 家族的细胞因子在 ARDS 的发生发展中发挥了重要作用,因此我们推测,细胞超活化可能在 ARDS 的发病机制中发挥了至关重要的作用。根据以往发表的文章对细胞超活化的研究,表明细胞超活化对巨细胞病毒感染^[3]和沙门菌感染^[1]有一定的控制作用,也能够介导小鼠非致死性脓毒症的发生^[4]。因此,探究细胞超活化在 ARDS 发病机制中的可能作用及机制具有重要的临床意义。

如果细胞超活化确实参与 ARDS 的发病机制中,那么细胞超活化参与 ARDS 的机制是什么?已知细胞外组蛋白是一种近年发现的 DAMPs 分子,是 ARDS 发病机制中一种重要的炎性介质,血浆和支气管肺泡灌洗液(BALF)中细胞外组蛋白水平与 ARDS 的严重程度和预后密切相关^[52]。以往的研究表明,细胞外组蛋白能够通过树突细胞和巨噬细胞膜上的 TLR2/TLR4 结合启动下游信号通路,参与脓毒性和缺血造成的急性肾损伤(AKI)的发病机制中^[53]。对细胞超活化的研究结果显示,LPS 能够与 TLR4 结合,通过 TLR4-TRIF-RIPK1-FADD-CASP8-NLRP3 炎症小体的途径导致人类和猪的单核细胞发生超活化,释放 IL-1^[6]。已知固定于组织中的单核细胞称为巨噬细胞,通常存在于淋巴结、肺泡壁、骨髓、肝脏和脾脏等器官中。通过以上研究结果我们猜想,细胞外组蛋白能否与巨噬细胞膜上的 TLR4 结

合,通过 TLR4-TRIF-RIPK1-FADD-CASP8 途径激活 NLRP3 炎症小体,进而介导巨噬细胞超活化,并在 ARDS 的发生发展中发挥重要作用?目前,对细胞超活化的研究还处于初级阶段,很多内容和机制还不清楚,需要进一步研究和求证。

综上所述,通过以一种新近提出的细胞活化方式,即细胞超活化为切入点,针对细胞超活化在细菌、病毒所致感染和非致死性脓毒症等炎症相关性疾病中的关键作用以及可能的相关分子机制进行总结分析,因感染因素和脓毒症是临床上导致 ARDS 的主要原因,故进一步讨论了细胞超活化在 ARDS 中可能发挥的关键作用以及其分子机制,为 ARDS 的研究提供了一个新的视角,探究细胞超活化与 ARDS 之间的密切关系可为临床上 ARDS 的治疗提供新的理论依据。

参考文献

- [1] Chen KW, Groß CJ, Sotomayor FV, et al. The neutrophil NLR4 inflammasome selectively promotes IL-1 β maturation without pyroptosis during acute *Salmonella* challenge [J]. Cell Rep, 2014, 8 (2): 570-582. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.06.028.
- [2] Cho JS, Guo Y, Ramos RI, et al. Neutrophil-derived IL-1 β is sufficient for abscess formation in immunity against *Staphylococcus aureus* in mice [J]. PLoS Pathog, 2012, 8 (11): e1003047. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003047.
- [3] Swanson KV, Junkins RD, Kurkjian CJ, et al. A noncanonical function of cGAMP in inflammasome priming and activation [J]. J Exp Med, 2017, 214 (12): 3611-3626. DOI: 10.1084/jem.20171749.
- [4] Zandoni I, Tan Y, Di Gioia M, et al. By capturing inflammatory lipids released from dying cells, the receptor CD14 induces inflammasome-dependent phagocyte hyperactivation [J]. Immunity, 2017, 47 (4): 697-709. e3. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.09.010.
- [5] Zandoni I, Tan Y, Di Gioia M, et al. An endogenous caspase-11 ligand elicits interleukin-1 release from living dendritic cells [J]. Science, 2016, 352 (6290): 1232-1236. DOI: 10.1126/science.aaf3036.
- [6] Gaidt MM, Ebert TS, Chauhan D, et al. Human monocytes engage an alternative inflammasome pathway [J]. Immunity, 2016, 44 (4): 833-846. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.01.012.
- [7] Wolf AJ, Reyes CN, Liang W, et al. Hexokinase is an innate immune receptor for the detection of bacterial peptidoglycan [J]. Cell, 2016, 166 (3): 624-636. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.076.
- [8] Chang MK, Binder CJ, Miller YI, et al. Apoptotic cells with oxidation-specific epitopes are immunogenic and proinflammatory [J]. J Exp Med, 2004, 200 (11): 1359-1370. DOI: 10.1084/jem.20031763.
- [9] Berliner JA, Watson AD. A role for oxidized phospholipids in atherosclerosis [J]. N Engl J Med, 2005, 353 (1): 9-11. DOI: 10.1056/NEJMp058118.
- [10] Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis [J]. Curr Opin Lipidol, 2003, 14 (5): 421-430. DOI: 10.1097/01.mol.0000092616.86399.de.
- [11] Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities [J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6 (3): 173-182. DOI: 10.1038/nri1785.
- [12] Mankan AK, Dau T, Jenne D, et al. The NLRP3/ASC/caspase-1 axis regulates IL-1 β processing in neutrophils [J]. Eur J Immunol, 2012, 42 (3): 710-715. DOI: 10.1002/eji.201141921.
- [13] Howrylak JA, Nakahira K. Inflammasomes: key mediators of lung immunity [J]. Annu Rev Physiol, 2017, 79: 471-494. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105229.
- [14] Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes [J]. Cell, 2010, 140 (6): 821-832. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.040.
- [15] 王金凤,刘晓菊,曾晓丽. NLRP3 炎症小体与肺部疾病 [J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34 (2): 115-118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2014.02.008.
- [16] Wang JF, Liu XJ, Zeng XL. NLRP3 inflammasome and pulmonary diseases [J]. Int J Respir, 2014, 34 (2): 115-118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2014.02.008.
- [17] Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, et al. Inflammasomes in health and disease [J]. Nature, 2012, 481 (7381): 278-286. DOI: 10.1038/nature10759.
- [17] 刘桂青,赵自刚,牛春雨. NOD 样受体蛋白炎症小体在休克

- 致器官损伤中的作用[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (11): 934-937. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.11.017.
- Liu GQ, Zhao ZG, Niu CY. Role of NOD like receptor protein inflammatory corpuscle in organ damage induced by shock [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (11): 934-937. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.11.017.
- [18] Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes [J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13 (6): 397-411. DOI: 10.1038/nri3452.
- [19] Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes and their roles in health and disease [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2012, 28: 137-161. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101011-155745.
- [20] Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, et al. Cutting edge: NF- κ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression [J]. J Immunol, 2009, 183 (2): 787-791. DOI: 10.4049/jimmunol.0901363.
- [21] Tang T, Lang X, Xu C, et al. CLICs-dependent chloride efflux is an essential and proximal upstream event for NLRP3 inflammasome activation [J]. Nat Commun, 2017, 8 (1): 202. DOI: 10.1038/s41467-017-00227-x.
- [22] Graier JJ, Canning BA, Kalbitz M, et al. Critical role for the NLRP3 inflammasome during acute lung injury [J]. J Immunol, 2014, 192 (12): 5974-5983. DOI: 10.4049/jimmunol.1400368.
- [23] Ruland J. Inflammasome: putting the pieces together [J]. Cell, 2014, 156 (6): 1127-1129. DOI: 10.1016/j.cell.2014.02.038.
- [24] Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes [J]. Cell, 2014, 157 (5): 1013-1022. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.007.
- [25] 丁杨, 胡容. NLRP3 炎症小体激活及调节机制的研究进展 [J]. 药学进展, 2018, 42 (4): 294-302.
- Ding Y, Hu R. Research progress in mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and regulation [J]. Prog Pharm Sci, 2018, 42 (4): 294-302.
- [26] Sun L, Wu J, Du F, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway [J]. Science, 2013, 339 (6121): 786-791. DOI: 10.1126/science.1232458.
- [27] Wu J, Sun L, Chen X, et al. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA [J]. Science, 2013, 339 (6121): 826-830. DOI: 10.1126/science.1229963.
- [28] Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future [J]. Immunity, 2013, 39 (6): 1003-1018. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.11.010.
- [29] Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. Nature, 2015, 526 (7575): 660-665. DOI: 10.1038/nature15514.
- [30] 赵宁, 李勇, 刘芬, 等. 线粒体 DNA 介导细胞焦亡放大肺泡巨噬细胞炎症反应 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (2): 97-100. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.02.001.
- Zhao N, Li Y, Liu F, et al. Pyroptosis mediated by mitochondrial DNA amplifies the inflammatory response of alveolar macrophage [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (2): 97-100. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.02.001.
- [31] Evavold CL, Ruan J, Tan Y, et al. The pore-forming protein gasdermin D regulates interleukin-1 secretion from living macrophages [J]. Immunity, 2018, 48 (1): 35-44. e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.11.013.
- [32] Gaidt MM, Hornung V. Alternative inflammasome activation enables IL-1 β release from living cells [J]. Curr Opin Immunol, 2017, 44: 7-13. DOI: 10.1016/j.coi.2016.10.007.
- [33] Dupont N, Jiang S, Pilli M, et al. Autophagy-based unconventional secretory pathway for extracellular delivery of IL-1 β [J]. EMBO J, 2011, 30 (23): 4701-4711. DOI: 10.1038/emboj.2011.398.
- [34] Zhang M, Kenny SJ, Ge L, et al. Translocation of interleukin-1 β into a vesicle intermediate in autophagy-mediated secretion [J]. Elife, 2015, 4. pii: e11205. DOI: 10.7554/eLife.11205.
- [35] Andrei C, Margiocco P, Poggi A, et al. Phospholipases C and A₂ control lysosome-mediated IL-1 beta secretion: Implications for inflammatory processes [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101 (26): 9745-9750. DOI: 10.1073/pnas.0308558101.
- [36] Bianco F, Pravettoni E, Colombo A, et al. Astrocyte-derived ATP induces vesicle shedding and IL-1 beta release from microglia [J]. J Immunol, 2005, 174 (11): 7268-7277.
- [37] Qu Y, Franchi L, Nunez G, et al. Nonclassical IL-1 beta secretion stimulated by P2X7 receptors is dependent on inflammasome activation and correlated with exosome release in murine macrophages [J]. J Immunol, 2007, 179 (3): 1913-1925. DOI: 10.4049/jimmunol.179.3.1913.
- [38] ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition [J]. JAMA, 2012, 307 (23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [39] 喻文亮. 急性呼吸窘迫综合征的诊断 [J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27 (18): 1381-1384. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2012.18.002.
- Yu WL. Diagnosis of acute respiratory distress syndrome [J]. J Appl Clin Pediatr, 2012, 27 (18): 1381-1384. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2012.18.002.
- [40] Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment [J]. Annu Rev Pathol, 2011, 6: 147-163. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130158.
- [41] Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome [J]. J Clin Invest, 2012, 122 (8): 2731-2740. DOI: 10.1172/JCI60331.
- [42] 刘伟, 金发光. 急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征的治疗新进展 [J/CD]. 中华肺部疾病杂志 (电子版), 2013, 6 (1): 61-64. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2013.01.014.
- Liu W, Jin FG. New progress of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J/CD]. Chin J Lung Diseases (Electronic Edition), 2013, 6 (1): 61-64. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2013.01.014.
- [43] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. ARDS 的诊疗新进展 [J]. 罗红敏, 译. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (3): 203.
- Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment [J]. Luo HM, trans. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (3): 203.
- [44] Ambrosio AM, Luo R, Fantoni DT, et al. Effects of positive end-expiratory pressure titration and recruitment maneuver on lung inflammation and hyperinflation in experimental acute aspiration-induced lung injury [J]. Anesthesiology, 2012, 117 (6): 1322-1334. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31827542aa.
- [45] 何流漾, 郑建洲, 夏蕾, 等. 炎症反应在 ARDS 中的作用机制研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (7): 651-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.017.
- He LY, Zheng JZ, Xia L, et al. Research advances of the role of inflammatory responses in ARDS [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (7): 651-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.017.
- [46] Meduri GU, Headley S, Kohler G, et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time [J]. Chest, 1995, 107 (4): 1062-1073.
- [47] Pugin J, Ricou B, Steinberg KP, et al. Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-1 [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153 (6 Pt 1): 1850-1856. DOI: 10.1164/ajrccm.153.6.8665045.
- [48] Cheng KT, Xiong S, Ye Z, et al. Caspase-11-mediated endothelial pyroptosis underlies endotoxemia-induced lung injury [J]. J Clin Invest, 2017, 127 (11): 4124-4135. DOI: 10.1172/JCI94495.
- [49] Yang J, Zhao Y, Zhang P, et al. Hemorrhagic shock primes for lung vascular endothelial cell pyroptosis: role in pulmonary inflammation following LPS [J]. Cell Death Dis, 2016, 7 (9): e2363. DOI: 10.1038/cddis.2016.274.
- [50] Wu DD, Pan PH, Liu B, et al. Inhibition of alveolar macrophage pyroptosis reduces lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128 (19): 2638-2645. DOI: 10.4103/0366-6999.166039.
- [51] Tan Y, Zanoni I, Cullen TW, et al. Mechanisms of toll-like receptor 4 endocytosis reveal a common immune-evasion strategy used by pathogenic and commensal bacteria [J]. Immunity, 2015, 43 (5): 909-922. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.10.008.
- [52] Zhang Y, Wen Z, Guan L, et al. Extracellular histones play an inflammatory role in acid aspiration-induced acute respiratory distress syndrome [J]. Anesthesiology, 2015, 122 (1): 127-139. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000429.
- [53] Allam R, Scherbaum CR, Darisipudi MN, et al. Histones from dying renal cells aggravate kidney injury via TLR2 and TLR4 [J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23 (8): 1375-1388. DOI: 10.1681/ASN.2011111077.