· 论著 ·

线粒体 DNA 介导细胞焦亡放大肺泡巨噬细胞炎症反应

赵宁 李勇 刘芬 江榕 邵强 胡世林 陈家泉 钱克俭

330006 江西南昌,南昌大学第一附属医院重症医学科(赵宁、刘芬、江榕、邵强、胡世林、陈家泉、钱克俭),肿瘤科(李勇)

通讯作者:钱克俭,Email:ndyfyicu@email.ncu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.02.001

【摘要】 目的 观察线粒体 DNA(mtDNA)对脂多糖(LPS)诱导的大鼠肺泡巨噬细胞炎症反应的放大作用,并初步探讨其可能机制。**方法** 提取 SD 大鼠肝脏组织 mtDNA,采用超微量分光光度计及 1% 琼脂糖凝胶电泳检测其浓度及质量。分离和培养 SD 大鼠肺泡巨噬细胞,取处于对数生长期的细胞,并将其分为磷酸盐缓冲液(PBS)对照组、LPS 组、mtDNA 组和 LPS+mtDNA 组 4 组,前 3 组分别在肺泡巨噬细胞培养基中加入等体积的 PBS、LPS 1 mg/L 或 mtDNA 10 mg/L 刺激 6 h 和 12 h;LPS+mtDNA 组在肺泡巨噬细胞培养基中加入 1 mg/L LPS 刺激 6 h 后再加入 10 mg/L mtDNA 共同刺激 6 h。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测细胞上清液中白细胞介素 -1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子 -α(TNF-α)含量;采用蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测细胞焦亡关键蛋白 Gasdermin D(GSDMD)的表达。**结果** ① 所提取的大鼠肝脏组织 mtDNA 在波长 260 nm 和 280 nm 处的吸光度比值($A_{260/280}$)介于 1.8~2.0,琼脂糖凝胶电泳可见大小约 16 kb 的单一条带。② LPS、mtDNA 分别刺激肺泡巨噬细胞 6 h 和 12 h 后 IL-1β、TNF-α 含量均较 PBS 组明显升高。LPS 刺激 6 h 后再加入 mtDNA 共同刺激 6 h 组 IL-1β 含量较 LPS 12 h 组进一步升高(ng/L:366.27±23.35 比 154.70±23.32,$P<0.01$),而 TNF-α 含量与 LPS 12 h 组相比差异无统计学意义(ng/L:836.13±25.01 比 802.67±30.48,$P>0.05$)。③ LPS 组、mtDNA 组、LPS+mtDNA 组 GSDMD 蛋白表达均较 PBS 组明显升高(GSDMD/β-actin:1.77±0.05、1.65±0.04、2.40±0.05 比 1.00±0.02,均 $P<0.01$),且 LPS+mtDNA 组 GSDMD 蛋白表达较 LPS 组进一步升高($P<0.01$)。**结论** mtDNA 对 LPS 诱导的大鼠肺泡巨噬细胞炎症反应具有放大作用,其机制可能与 mtDNA 增加细胞焦亡有关。

【关键词】 线粒体 DNA; 细胞焦亡; 肺泡巨噬细胞; 炎症反应

基金项目:国家自然科学基金(81460292,81671894)

Pyroptosis mediated by mitochondrial DNA amplifies the inflammatory response of alveolar macrophage

Zhao Ning, Li Yong, Liu Fen, Jiang Rong, Shao Qiang, Hu Shilin, Chen Jiaquan, Qian Kejian

Department of Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China (Zhao N, Liu F, Jiang R, Shao Q, Hu SL, Chen JQ, Qian KJ); Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China (Li Y)

Corresponding author: Qian Kejian, Email: ndyfyicu@email.ncu.edu.cn

【Abstract】 Objective To observe the amplification effect of mitochondrial DNA (mtNDA) on the inflammatory response of rat alveolar macrophage induced by lipopolysaccharide (LPS), and to preliminarily explore its mechanism. **Methods** mtDNA of Sprague-Dawley (SD) rat liver tissue was harvested, ultra-micro spectrophotometer and 1% agarose gel electrophoresis were used to detect the concentration and quality of mtDNA. The alveolar macrophages of SD rat were isolated and cultured, the macrophages in logarithmic growth phase were divided into phosphatic buffer solution (PBS) group, LPS group, mtDNA group and LPS+mtDNA group. The first three groups were added equal volumes of PBS, LPS 1 mg/L or mtDNA 10 mg/L to the alveolar macrophages medium for 6 hours and 12 hours, respectively; the alveolar macrophage medium of LPS+mtDNA group was stimulated with 1 mg/L LPS for 6 hours and then stimulated with 10 mg/L mtDNA for 6 hours. The levels of interleukin-1β (IL-1β) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in the cell supernatant were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA); the expression of the key protein of Pyroptosis-Gasdermin D (GSDMD) was detected by Western Blot. **Results** ① The mtDNA $A_{260/280}$ ratios were between 1.8-2.0, and agarose gel electrophoresis showed a single band, with a size of about 16 kb. ② After alveolar macrophages stimulated by LPS or mtDNA for 6 hours or 12 hours, respectively, the levels of IL-1β and TNF-α were higher than those in PBS group. When cells were treated with mtDNA for 6 hours after LPS stimulation 6 hours, the levels of IL-1β were higher than those in LPS 12 hours group (ng/L: 366.27±23.35 vs. 154.70±23.32, $P < 0.01$), but the levels of TNF-α had no significant difference compared with LPS 12 hours group (ng/L: 836.13±25.01 vs. 802.67±30.48, $P > 0.05$). ③ The protein expressions of GSDMD in LPS group, mtDNA group and LPS+mtDNA group were significantly higher than those in PBS group (GSDMD/β-actin: 1.77±0.05, 1.65±0.04,

万方数据

2.40±0.05, 1.00±0.02, all $P < 0.01$), and the protein expression of GSDMD in LPS+mtDNA group was higher than that in LPS group ($P < 0.01$). **Conclusion** mtDNA amplifies LPS-induced alveolar macrophage inflammatory responses, which mechanism may be related to the increase in pyroptosis mediated by mtDNA.

【Key words】 Mitochondrial DNA; Pyroptosis; Alveolar macrophage; Inflammatory responses

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81460292, 81671894)

细胞焦亡是一种依赖天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1（caspase-1）/caspase-11 的程序性细胞死亡方式。近年来国内外多项研究证实，细胞焦亡关键蛋白 Gasdermin-D（GSDMD）是所有炎性 caspases 的共有底物，该蛋白在特定位点的裂解是炎性 caspases 诱导细胞焦亡的效应机制[1]。然而，作为内源性危险信号（DAMPs）重要来源之一的线粒体 DNA（mtDNA）是否可以引起肺泡巨噬细胞焦亡，参与脂多糖（LPS）诱导的肺泡巨噬细胞炎症反应尚未见报道。本研究将 mtDNA 加入经 LPS 预处理的肺泡巨噬细胞中共同培养，观察肺泡巨噬细胞 GSDMD 蛋白及白细胞介素 -1β（IL-1β）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）的变化，旨在探讨 mtDNA 在脓毒症肺损伤中的作用及机制，为寻找脓毒症肺损伤治疗新靶点奠定基础。

1　材料与方法

1.1　实验动物及主要试剂：SD 大鼠购自南昌大学动物科学部（合格证号：43004700013905）。锥虫蓝染液购自美国 Sigma 公司；瑞氏 - 姬姆萨染液购自南京建成科技有限公司。DMEM 培养基、胎牛血清购自美国 Gibco 公司；青霉素、链霉素购自山东鲁抗医药股份有限公司；mtDNA 分离试剂盒购自美国 BioVision 公司；磷酸盐缓冲液（PBS）购自北京中杉金桥生物技术有限公司；LPS 购自美国 Sigma-Aldrich 公司；大鼠 IL-1β、TNF-α 酶联免疫吸附试验（ELISA）试剂盒购自上海依科赛科技实业有限公司；GSDMD 抗体购自英国 Abcam 公司，β-肌动蛋白（β-actin）及辣根过氧化物酶标记二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2　大鼠肺泡巨噬细胞的分离与培养：参照何俊等[2]的方法分离和培养 SD 大鼠肺泡巨噬细胞，锥虫蓝拒染试验检测细胞活性，瑞氏 - 姬姆萨染色鉴定肺泡巨噬细胞纯度，加入含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基，置于 37 ℃、5% CO_2 的恒温培养箱中培养，2 ~ 3 d 更换 1 次培养基。取处于对数生长期的细胞进行实验。

1.3　mtDNA 的提取、质量及浓度测定：取 SD 大鼠肝脏，按照 mtDNA 分离试剂盒说明书步骤提取 mtDNA 于 -20 ℃储存。采用 NanoDrop 2000 超微量分光光度计测定 mtDNA 的浓度及其在波长 260 nm 和 280 nm 处的吸光度（$A_{260/280}$）值，采用 1% 琼脂糖凝胶电泳检测 mtDNA 质量。

1.4　实验分组及处理：将肺泡巨噬细胞分为 4 组：① PBS 对照组：肺泡巨噬细胞培养基中加入等体积 PBS，分别刺激 6 h 及 12 h；② LPS 组：肺泡巨噬细胞培养基中加入 1 mg/L LPS，分别刺激 6 h 及 12 h；③ mtDNA 组：肺泡巨噬细胞培养基中加入 10 mg/L mtDNA，分别刺激 6 h 及 12 h；④ LPS+mtDNA 组：肺泡巨噬细胞培养基中加入 1 mg/L LPS 刺激 6 h 后，再加入 10 mg/L mtDNA 共同刺激 6 h。收集各组细胞上清液及细胞沉淀用于后续检测。

1.5　检测指标及方法

1.5.1　炎性因子检测：按照 ELISA 试剂盒说明书步骤检测各组细胞上清液中 IL-1β、TNF-α 水平。

1.5.2　GSDMD 蛋白检测：采用蛋白质免疫印迹试验（Western Blot）检测各组细胞中 GSDMD 蛋白表达。裂解细胞提取细胞总蛋白，采用 BCA 法进行蛋白定量，经十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰氨凝胶电泳（SDS-PAGE）、转膜、封闭后，加入一抗、二抗，洗膜后电化学发光（ECL）增强发光，电化学凝胶成像系统显影，以 GSDMD 与内参 β-actin 的灰度值比值作为表达量。

1.6　统计学分析：使用 SPSS 22.0 软件进行数据分析，计量数据以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步组间比较采用 LSD-t 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　mtDNA 的质量及浓度：提取大鼠肝脏 mtDNA 后，采用超微量分光光度计测定其 $A_{260/280}$ 比值介于 1.8 ~ 2.0，提示所提取的 mtDNA 无蛋白质和酚的污染；mtDNA 浓度为 3 ~ 4 g/L。取 mtDNA 进行琼脂糖凝胶电泳，可见大小约 16 kb 的单一条带（图 1），表明 mtDNA 提取成功，质量较好。

2.2　LPS 及 mtDNA 刺激对肺泡巨噬细胞炎性因子分泌的影响（图 2 ~ 3）：用 LPS、mtDNA 分别刺激肺泡巨噬细胞 6 h 及 12 h 后，细胞上清液中 IL-1β、

万方数据

TNF-α 含量均较 PBS 6 h 或 12 h 组明显升高(均 $P<0.05$),提示 mtDNA 可引起类似 LPS 的致炎作用。肺泡巨噬细胞培养基中加入 LPS 刺激 6 h 后再加入 mtDNA 共同刺激 6 h,细胞上清液中 IL-1β 含量较 LPS 12 h 组明显升高($P<0.01$),而 TNF-α 含量与 LPS 12 h 组差异无统计学意义($P>0.05$),提示 mtDNA 可放大 LPS 诱导的肺泡巨噬细胞炎症反应。

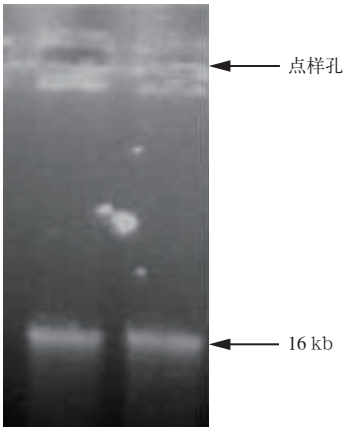
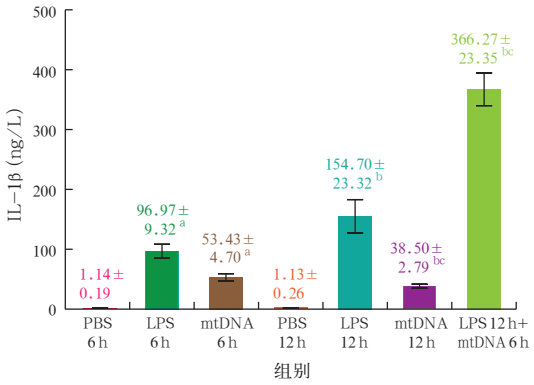
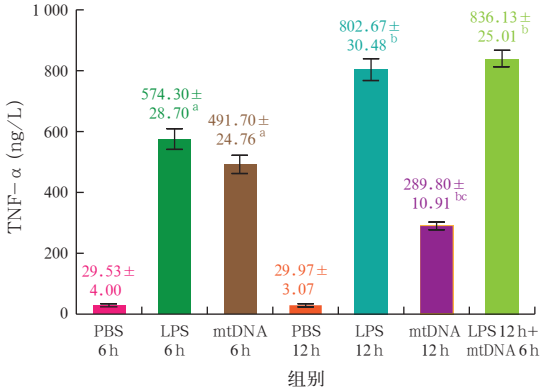


图 1 大鼠肝脏线粒体 DNA(mtDNA)琼脂糖凝胶电泳图



注:IL-1β 为白细胞介素-1β,PBS 为磷酸盐缓冲液,LPS 为脂多糖,mtDNA 为线粒体 DNA;与 PBS 6 h 组比较,$^aP<0.01$;与 PBS 12 h 组比较,$^bP<0.05$;与 LPS 12 h 组比较,$^cP<0.01$

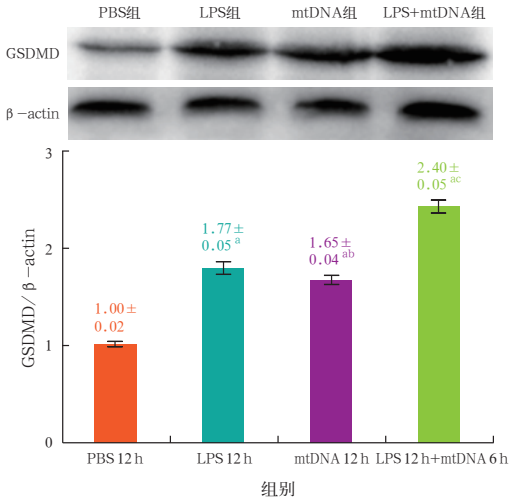
图 2 各组大鼠肺泡巨噬细胞上清液中 IL-1β 含量变化比较



注:TNF-α 为肿瘤坏死因子-α,PBS 为磷酸盐缓冲液,LPS 为脂多糖,mtDNA 为线粒体 DNA;与 PBS 6 h 组比较,$^aP<0.01$;与 PBS 12 h 组比较,$^bP<0.01$;与 LPS 12 h 组比较,$^cP<0.01$

图 3 各组大鼠肺泡巨噬细胞上清液中 TNF-α 含量变化比较

2.3 LPS 及 mtDNA 刺激对肺泡巨噬细胞 GSDMD 蛋白表达的影响(图 4):LPS、mtDNA 分别刺激肺泡巨噬细胞细胞 12 h,细胞焦亡关键蛋白 GSDMD 表达均较 PBS 组明显升高(均 $P<0.01$);LPS 刺激 6 h 后再加入 mtDNA 刺激 6 h,肺泡巨噬细胞 GSDMD 蛋白表达较 LPS 组进一步升高($P<0.01$)。



Western Blot 为蛋白质免疫印迹试验,PBS 为磷酸盐缓冲液,LPS 为脂多糖,mtDNA 为线粒体 DNA,β-actin 为 β-肌动蛋白;与 PBS 12 h 组比较,$^aP<0.01$;与 LPS 12 h 组比较,$^bP<0.05$,$^cP<0.01$

图 4 Western Blot 检测各组大鼠肺泡巨噬细胞中细胞焦亡关键蛋白 Gasdermin-D(GSDMD)的表达

3 讨 论

研究表明,当机体受到细菌和病毒等外源性危险信号(PAMPs)或机体受损时释放的 DAMPs 刺激时,可启动一系列信号级联反应,活化 caspase-1 前体,诱导细胞焦亡发生,进而释放 IL-1β 和 IL-18 等大量促炎细胞因子[3-7],这些细胞因子过度释放可导致机体自身器官受损[8-9]。众所周知,LPS 是微生物 PAMPs 之一;DAMPs 主要包括高迁移率族蛋白 B1、线粒体损伤相关分子模式〔mtDNA、N-甲酰肽、三磷酸腺苷(ATP)等〕、细胞外基质、热休克蛋白、ATP、尿酸等[10-12],其中 mtDNA 是一种重要的 DAMP。研究表明,mtDNA 与促进大鼠呼吸机相关性肺损伤(VILI)相关[13];本课题组前期研究也表明,mtDNA 可以诱导肺泡巨噬细胞促炎细胞因子表达[14]。

越来越多的研究表明,组织或细胞受损时释放的 DAMPs 在机体炎症反应中发挥了十分重要的作用[15-17]。本研究中用 LPS 刺激肺泡巨噬细胞 6 h 后再加入 mtDNA 共同刺激 6 h,IL-1β 含量较 LPS 12 h 组和 mtDNA 12 h 组均明显升高,表明 mtDNA 可放大 LPS 诱导的肺泡巨噬细胞炎症反应。刘蓓桦等[18]研究显示,用 LPS 与 ATP 共同刺激小鼠巨

万方数据

噬细胞(RAW264.7),可导致 IL-1β 表达显著升高,该研究者认为 LPS 作用于巨噬细胞时仅激活启动信号,而 ATP 激活 NOD 样受体蛋白酶 3(NLRP3),从而引发 NLRP3 炎性小体的集合,活化 caspase-1,活化的 caspase-1 剪切前体 IL-1β 使其成为成熟的 IL-1β 并释放到细胞外,因此小鼠巨噬细胞 IL-1β 的分泌是 LPS 与 ATP 共同作用引起的。本课题组前期研究显示,用线粒体碎片(包含 mtDNA)刺激肺泡巨噬细胞后,可以引起炎性体的活化,caspase-1 表达及 IL-1β 分泌增加,提示线粒体碎片与 DAMPs 的 ATP 作用类似[19]。

研究表明,IL-1β 的分泌一方面依赖于 caspase-1 剪切前体 IL-1β 使其成为成熟的 IL-1β,另一方面依赖于 caspase-1 切割焦亡蛋白 GSDMD 产生一个有活性的 N 端片段,该片段能与细胞膜紧密结合导致细胞膜形成穿孔,发生细胞焦亡,引起 IL-1β 的释放[20]。因此我们推测,脓毒症时机体受损细胞释放的 mtDNA 可以通过增加肺泡巨噬细胞焦亡,放大肺泡巨噬细胞炎症反应。为此,本研究检测了肺泡巨噬细胞焦亡关键蛋白 GSDMD 的表达情况,结果显示,LPS+mtDNA 组 GSDMD 表达较 LPS 组和 mtDNA 组均进一步升高。提示 mtDNA 放大了 LPS 诱导的肺泡巨噬细胞炎症反应,其机制可能与 mtDNA 增加细胞焦亡有关,这一发现将为寻找脓毒症肺损伤治疗新靶点奠定基础。

参考文献

[1] 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.

[2] 何俊, 徐文莉, 曾思, 等. 大鼠肺泡巨噬细胞原代培养技术的改良措施 [J]. 徐州医学院学报, 2010, 30 (5): 325-327. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2065.2010.05.013.
He J, Xu WL, Zeng S, et al. Modifications of the primary culture technique for rat alveolar macrophages [J]. Acta Acad Med Xuzhou, 2010, 30 (5): 325-327. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2065.2010.05.013.

[3] Brennan MA, Cookson BT. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis [J]. Mol Microbiol, 2000, 38 (1): 31-40. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2000.02103.x.

[4] Zhang Q, Itagaki K, Hauser CJ. Mitochondrial DNA is released by shock and activates neutrophils via p38 map kinase [J]. Shock, 2010, 34 (1): 55-59. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181cd8c08.

[5] Kung CT, Hsiao SY, Tsai TC, et al. Plasma nuclear and mitochondrial DNA levels as predictors of outcome in severe sepsis patients in the emergency room [J]. J Transl Med, 2012, 10: 130. DOI: 10.1186/1479-5876-10-130.

[6] Garrabou G, Morén C, López S, et al. The effects of sepsis on mitochondria [J]. J Infect Dis, 2012, 205 (3): 392-400. DOI: 10.1093/infdis/jir764.

[7] 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.

[8] 郝昱芳, 耿立霞. 脓毒症中介质的最新研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (2): 188-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.021.
He YF, Geng LX. The latest research advance in media involved in sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (2): 188-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.021.

[9] 曾文美, 毛璞, 黄勇波, 等. 脓毒症预后影响因素分析及预后价值评估 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (2): 118-123. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.003.
Zeng WM, Mao P, Huang YB, et al. Analyses of factors affecting prognosis of patients with sepsis and evaluation of their predicting values [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (2): 118-123. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.003.

[10] 陈德昌, 李红江, 乔林, 等. 大黄对创伤后脓毒症大鼠肝细胞线粒体功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9 (1): 9-11. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2002.01.014.
Chen DC, Li HJ, Qiao L, et al. The effects of rhubarb on the function of mitochondria of hepatic cell in posttrauma sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2002, 9 (1): 9-11. DOI: 10.10.3969/j.issn.1008-9691.2002.01.014.

[11] 童森, 祝筱梅, 吴瑶, 等. 拮抗高迁移率族蛋白 B1 对烫伤小鼠白细胞介素 -35 表达及 T 淋巴细胞免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (1): 11-15. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.004.
Tong S, Zhu XM, Wu Y, et al. Effects of antagonist of high mobility group box-1 protein on interleukin-35 expression and T cell-mediated immunity in mice after thermal injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (1): 11-15. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.004.

[12] 栾正刚, 马晓春. 损伤相关分子模式与炎症反应 [J]. 中华危重病急救医学, 2009, 21 (9): 566-569. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.09.018.
Luan ZG, Ma XC. The relationship between damage associated molecular patterns, pathogen associated molecular patterns, Alarmins and inflammatory response [J]. Chin Crit Care Med, 2009, 21 (9): 566-569. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.09.018.

[13] 荆忍, 潘灵辉. 线粒体自噬在大鼠 VILI 中的作用及机制 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (1): 6-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.01.002.
Jing R, Pan LH. Role and mechanism of mitophagy in ventilator-induced lung injury in rats [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (1): 6-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.01.002.

[14] 刘芬, 曾振国, 李勇, 等. 线粒体 DNA 诱导肺泡巨噬细胞炎症反应的实验研究 [J]. 南昌大学学报(医学版), 2014, 54 (1): 1-3. DOI: 10.13764/j.cnki.ncdm.2014.01.001.
Liu F, Zeng ZG, Li Y, et al. Induction of alveolar macrophage inflammatory response by mitochondrial DNA [J]. J Nanchang Univ (Med Sci), 2014, 54 (1): 1-3. DOI: 10.13764/j.cnki.ncdm.2014.01.001.

[15] Tolle LB, Standiford TJ. Danger-associated molecular patterns (DAMPs) in acute lung injury [J]. J Pathol, 2013, 229 (2): 145-156. DOI: 10.1002/path.4124.

[16] Müller MC, Tuinman PR, Vlaar AP, et al. Contribution of damage-associated molecular patterns to transfusion-related acute lung injury in cardiac surgery [J]. Blood Transfus, 2014, 12 (3): 368-375. DOI: 10.2450/2014.0184-13.

[17] Raymond SL, Holden DC, Mira JC, et al. Microbial recognition and danger signals in sepsis and trauma [J]. Biochim Biophys Acta, 2017, 1863 (10 Pt B): 2564-2573. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.01.013.

[18] 刘蓓桦, 候梁, 罗伟珏, 等. LPS 与 ATP 共同诱导巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体的激活 [J]. 北京农学院学报, 2018, 33 (1): 1-4. DOI: 10.13473/j.cnki.issn.1002-3186.2018.0119.
Liu BH, Hou L, Luo WJ, et al. Mechanisms of lipopolysaccharide induced the activation of NLRP3 inflammation immune response in macrophages [J]. J Beijing Univ Agricul, 2018, 33 (1): 1-4. DOI: 10.13473/j.cnki.issn.1002-3186.2018.0119.

[19] 彭菲菲, 曾振国, 邵强, 等. MCC950 能减轻线粒体损伤相关分子模式对肺泡巨噬细胞的致炎效应 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (11): 978-982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.11.006.
Peng FF, Zeng ZG, Shao Q, et al. MCC950 alleviate the inflammatory effect of mitochondrial damage associated molecular patterns in alveolar macrophages [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (11): 978-982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.11.006.

[20] Gaidt MM, Hornung V. Pore formation by GSDMD is the effector mechanism of pyroptosis [J]. EMBO J, 2016, 35 (20): 2167-2169. DOI: 10.15252/embj.201695415.

(收稿日期:2017-12-18)

万方数据