

胆绿素对脂多糖诱导小鼠 RAW264.7 巨噬细胞 NLRP3 炎性体激活的作用

龚睿 蒋磊 宋宁 费东生 杨松林 刘文 赵鸣雁

摘要 **目的** 探讨胆绿素(biliverdin, BV)对脂多糖诱导 RAW264.7 巨噬细胞 NLRP3 炎性体激活的影响及其作用机制。**方法** 用不同浓度胆绿素(10、20、30 $\mu\text{mol/L}$)处理小鼠 RAW264.7 巨噬细胞 30min 后再用 LPS(1 $\mu\text{g/ml}$)处理细胞 6h, ELISA 法检测培养上清液 IL- β 和 IL-18 的分泌量。30 $\mu\text{mol/L}$ 胆绿素处理细胞 30min 后再用 LPS 处理细胞 6h, Western blot 法检测胞内 NLRP3、caspase-1、ASC 和磷酸化 I κ B(p-I κ B)的蛋白表达水平;NF- κ B 抑制剂 BAY11-7082 处理细胞 1h 后,然后给予细胞 30 $\mu\text{mol/L}$ 胆绿素孵育 30min,经 1 $\mu\text{g/ml}$ LPS 孵育 6h,ELISA 法检测细胞培养上清液中 IL- β 、IL-18 的表达水平。**结果** (1)在受到 LPS 作用后,RAW264.7 巨噬细胞分泌 IL- β 、IL-18 水平显著升高;而在预先给予胆绿素后,抑制了 LPS 诱导的 IL- β 、IL-18 表达,并且呈剂量依赖性($P < 0.05$)。(2)与空白对照组相比,LPS 处理巨噬细胞 6h 后,NLRP3 炎性体各组分蛋白和 p-I κ B 蛋白表达明显上调(P 均 < 0.05),在同时间点,巨噬细胞在 LPS 处理前经过胆绿素预处理后,NLRP3 炎性体各组分蛋白和 p-I κ B 蛋白表达都显著降低(均 $P < 0.05$)。(3)与 LPS 组相比,BAY+胆绿素明显抑制了 LPS 诱导的 IL- β 、IL-18 的表达($P < 0.05$),并且 BAY 和胆绿素的对于 LPS 诱导炎性反应的联合抑制作用显著的高于 BAY 或者胆绿素的单独作用($P < 0.05$)。**结论** 在 RAW264.7 巨噬细胞中,胆绿素可以通过抑制 NF- κ B 的活性进而抑制 NLRP3 炎性体的形成,从而发挥抗炎作用。

关键词 胆绿素 脂多糖 NLRP3 炎性体

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.10.010

Effect of Biliverdin on NLRP3 Inflammasome Activation in Mouse Macrophage RAW264.7 Induced by Lipopolysaccharide and Its Mechanism. Gong Rui, Jiang Lei, Song Ning, et al. The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang 150086, China

Abstract **Objective** To investigate the effects of biliverdin on NLRP3 inflammasome pathway in LPS-induced RAW264.7 macrophages. **Methods** RAW264.7 macrophage was pre-treated with different concentrations (10, 20, 30 $\mu\text{mol/L}$) of biliverdin (BV) for 30 minutes, then administrated with LPS (1 $\mu\text{g/ml}$) for 6 hours, and the expression of supernatant levels of proinflammatory cytokine IL- β , IL-18 were measured respectively by ELISA. Cells were treated with LPS (1 $\mu\text{g/ml}$) for 6h, and pretreated with BV (30 $\mu\text{mol/L}$) for 30min before LPS stimulation, the protein expression of NLRP3, caspase-1, ASC and phosphorylated I κ B were determined by western blot. Cells were preincubated with BAY11-7082 (an inhibitor of NF- κ B) for 1 hour, followed by BV treatment and then LPS stimulation. Meanwhile, the levels of pro-inflammatory cytokine IL- β , IL-18 in the supernatant were measured by ELISA. **Results** LPS significantly increased IL- β , IL-18 secretion levels in the supernatant, however, pretreatment with BV suppressed the LPS-induced IL- β , IL-18 in a concentration-dependent manner ($P < 0.05$). The protein expressions of NLRP3 inflammasome and phosphorylated I κ B were up-regulated significantly 6 hours after LPS stimulation compared with control group ($P < 0.05$), while downregulated by BV on the same time point ($P < 0.05$). Compared with LPS group, a large reduction in IL- β , IL-18 expression were observed in BAY+BV+LPS group ($P < 0.05$). Furthermore, these cytokines were much less in BAY+BV+LPS group than in BAY+LPS group or BV+LPS group ($P < 0.05$). **Conclusion** Biliverdin exerted anti-inflammatory effects by regulating NLRP3 expression partially through the NF- κ B pathway in RAW264.7 macrophages.

Key words Biliverdin; Lipopolysaccharide; NLRP3 inflammasome

脓毒症(sepsis)是指对感染发生的宿主反应失调

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81171785);黑龙江省自然科学基金资助项目(ZJY0704-02);哈尔滨医科大学研究生创新科研项目(YJSCX2015-21HYD)

作者单位:150086 哈尔滨医科大学附属第一医院 ICU

通讯作者:赵鸣雁,电子邮箱:13796118989@126.com

导致危及生命的器官功能障碍,是创伤、休克、感染、胰腺炎等临床急危重患者的严重并发症之一,也是目前重症监护病房(ICU)患者死亡的主要原因^[1]。脓毒症以全身炎性反应为特征,由固有免疫细胞所介导,包括中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞,过度产生的促炎因子导致毛细血管渗漏,组织损伤和多器官功

能衰竭(MODS)^[2]。有研究显示,促炎因子的水平直接与临床患者的危重程度和病死率相关,因此能否短时间内控制炎症反应成为其治疗的关键^[3]。

NLRP3 炎性体(Nod-like receptor protein 3 inflammasome)是一种多蛋白复合体,是胱天蛋白酶-1(caspase-1)的激活平台,而 caspase-1 具有促炎活性,激活后促使成熟的细胞因子 IL-1 β 、IL-18 从细胞释放出来,参与多种炎症疾病的病理机制。NLRP3 炎性体在脓毒症病理机制中的作用正逐渐在揭开,发现炎性体的调节异常在脓毒症形成中起到了重要作用,脓毒症时 NLRP3 炎性体过度激活,会促进 IL-1 β 和 IL-18 过度释放,促进过度的炎症反应;同时,有文献报道 NLRP3 缺陷能起到对抗内毒素致死效应的部分保护作用,以及 ASC 缺陷小鼠也能对抗 LPS 诱导的脓毒症,因而 NLRP3 炎性体可以作为脓毒症预防和治疗新靶点^[4]。

胆绿素是一种线性水溶性吡咯色素,无毒,呈绿色,是血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)分解血红素的代谢产物之一。近年来有研究表明,胆绿素除了具有抗氧化应激、抗凋亡作用外,还具有抗炎作用^[5]。已有研究证实胆绿素能够通过负向调节 TLR 信号,抑制 NF- κ B 的激活,减轻炎症反应^[6]。另外,有研究报道 NLRP3 炎性体转录表达依赖于核转录因子 NF- κ B 的激活,这为本研究提供了一定的理论基础^[7]。本研究将使用 LPS 处理巨噬细胞建立体外脓毒症炎症反应模型,观察胆绿素对 LPS 处理后 RAW264.7 巨噬细胞 NLRP3 炎性体各组分及其相关炎症因子表达的影响,并对其作用机制进行初步探讨。

材料与方法

1. 细胞与试剂:小鼠 RAW264.7 巨噬细胞株购自上海中国科学院细胞学研究所;胆绿素、脂多糖(LPS)、核因子 κ B(NF- κ B)抑制剂 Bay11-1082、青霉素-链霉素溶液均购自美国 Sigma 公司;IL-1 β 和 IL-18 ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司;兔 ASC、NLRP3、caspase-1p10 及磷酸化 I κ B 多克隆抗体和小鼠 β -actin 单克隆抗体购自美国 Abcam 公司;辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔、小鼠抗小鼠抗体均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。细胞培养材料:DMEM 高糖培养基、胎牛血清购自美国 Hyclone 公司;胰蛋白酶-EDTA 购自吉诺生物有限公司。

2. 细胞培养:参照文献[8]的方法,小鼠 RAW264.7 巨噬细胞株接种于含 2mmol/L 甘氨酸、

10% 胎牛血清、100U/ml 青霉素和链霉素的 DMEM 培养液中,浓度约 2×10^9 /L,并置于含 95% O₂ + 5% CO₂ 的 37℃ 培养箱中培养 24h 后,进行下述实验。

3. 分组及处理:(1)不同浓度(10、20、30 μ mol/L)胆绿素处理 LPS 作用下的 Raw264.7 巨噬细胞:采用数字表法,将细胞随机分为 5 组,空白对照组、LPS 组、LPS + BV₁₋₃ 组。Paine 等^[9]和 Durante^[10]的研究结果表明,1 μ g/ml LPS 孵育 RAW264.7 细胞时,细胞大量释放 IL-1 β 和 IL-18,因此本研究采用 1 μ g/ml LPS 孵育细胞 6h,诱发脓毒症时的炎症反应^[11]。空白对照组:不进行任何处理;LPS 组:培养液中加入 LPS,终浓度为 1 μ g/ml,孵育 6h;LPS + BV₁₋₃ 组:向培养液中加入 BV,使其终浓度分别为 10、20、30 μ mol/L,30min 后加入 LPS,终浓度为 1 μ g/ml,孵育 6h。各组处理结束后,提取细胞培养上清液,-20℃ 保存至检测,按 ELISA 试剂盒操作方法测定上清液中 IL-1 β 、IL-18 的表达水平。(2)Western blot 法检测细胞内 NLRP3 炎性体各组分(NLPR3、caspase-1、ASC)和 p-I κ B 蛋白的表达:采用上一步试验结果中对 IL- β 和 IL-18 表达影响最显著的胆绿素浓度(30 μ mol/L)处理细胞 30min,然后向培养液中加入 LPS,使其终浓度为 1 μ g/ml,同时设置空白对照组和 LPS 组,LPS 处理细胞 6h 后,弃培养液后提取细胞总蛋白。BCA 法测蛋白浓度,取 25 μ g 蛋白进行不连续聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),电转移至聚偏二氟乙烯膜(PVDF),用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 室温封闭 1h,加入相应一抗,4℃ 孵育过夜,洗膜,加入相应的辣根过氧化物酶标记的二抗,室温孵育 1h,ECL 化学发光法检测,以 β 肌动蛋白作为内参。(3)用 NF- κ B 抑制剂 BAY11-7082 处理细胞:为了进一步探讨胆绿素是否通过 NF- κ B 通路进而抑制 NLRP3 炎性体介导的炎症反应,本实验应用了 NF- κ B 抑制剂 BAY11-7082^[12]。将生长期的细胞进行分组,给予不同处理:①正常对照组:未做任何处理;②LPS 组:培养液中加入 LPS,终浓度为 1 μ g/ml,孵育 6h;③LPS + BV(30 μ mol/L)组:LPS 干预前 30min 预先给予细胞 30 μ mol/L 的胆绿素,再给予细胞 1 μ g/ml LPS 刺激 6h;④LPS + BAY 组:LPS 干预前 1h 预先给予细胞 5 μ mol/L NF- κ B 抑制剂 BAY11-7082,然后用 1 μ g/ml LPS 刺激细胞 6h;⑤LPS + BAY + BV 组:分别于 LPS 作用前 1h 和 30min 预先给予细胞 5 μ mol/L BAY11-7082 和 30 μ mol/L 的胆绿素,再给予细胞 1 μ g/ml LPS 作用 6h。分别用上述

ELISA 方法检测细胞培养上清液中 IL-1 β 、IL-18 的表达水平。

4. 统计学方法: 使用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析, 以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示统计数据, 先用单因素方差分析 (ANOVA) 进行多组间比较的统计分析, 再进行 SNK- q (*Student-Newman-Keuls*) 检验, 进行两组间多重比较, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

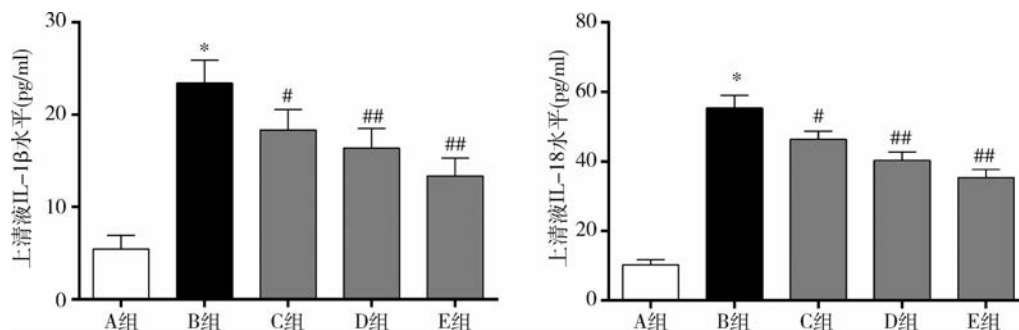


图 1 不同浓度胆绿素对 LPS 诱导 RAW264.7 巨噬细胞上清液 IL-1 β 和 IL-18 的释放情况 ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

A 组. 对照组; B 组. LPS 组; C 组. LPS + BV (10 μ mol/L) 组; D 组. LPS + BV (20 μ mol/L) 组; E 组. LPS + BV (30 μ mol/L) 组。

与 A 组比较, * $P = 0.000$, 与 B 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

2. 胆绿素对 LPS 诱导 RAW264.7 巨噬细胞 NLRP3 炎性体各组蛋白和 p-NF- κ B 蛋白表达的影响: 如图 2 所示, 与空白对照组相比, LPS 处理 RAW264.7 巨噬细胞 6h 后, NLRP3 炎性体各组蛋白 (NLRP3、caspase-1、ASC) 蛋白和 p-I κ B 蛋白表达

明显增加 ($P < 0.05$); 与同时时间点的 LPS 组相比, 巨噬细胞在 LPS 处理前经过胆绿素预处理后, NLRP3 炎性体各组蛋白和 p-I κ B 蛋白表达都显著降低 (P 均 < 0.05), 但仍高于空白对照组 (P 均 < 0.01)。

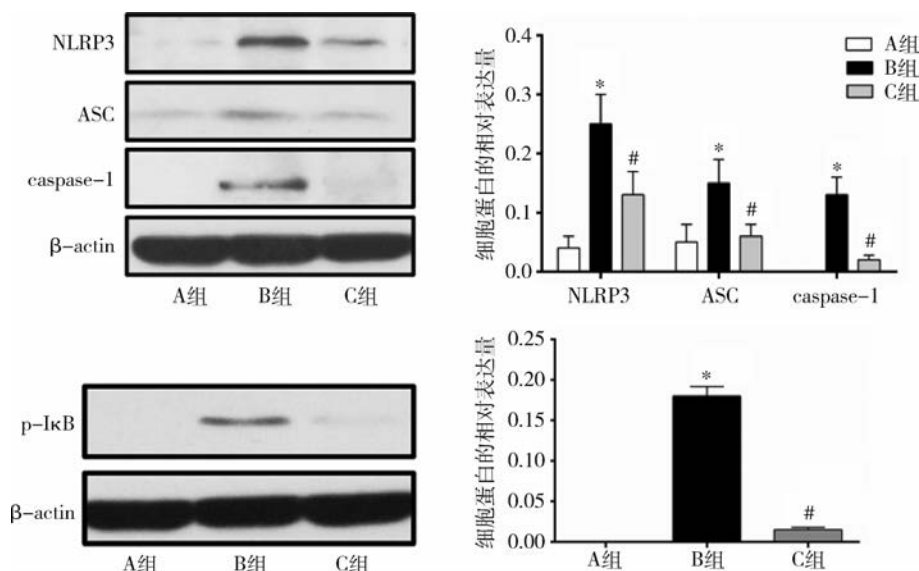


图 2 细胞内 NLRP3 炎性体各组蛋白的表达 ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

A 组. 对照组; B 组. LPS 组; C 组. LPS + BV (30 μ mol/L) 组。与 A 组比较, * $P < 0.05$, 与 B 组比较, # $P < 0.05$

3. NF- κ B 抑制剂对 LPS 诱导 RAW264.7 巨噬细胞分泌 IL-1 β 、IL-18 的影响: 如图 3 所示, BV +

LPS 组和 BAY + LPS 组巨噬细胞分泌 IL-1 β 和 IL-18 水平均低于 LPS 组 ($P < 0.05$), 而 BV + LPS 组细

胞上清液中炎性因子水平稍高于 BAY + LPS 组, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 同时, BAY + BV + LPS 组 IL-1 β 和 IL-18 细胞分泌水平均显著低于 BV +

LPS 组或者 BAY + LPS 组 ($P < 0.05$), 但仍高于对照组 ($P < 0.05$)。

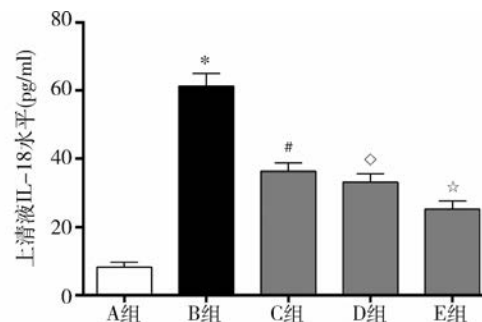
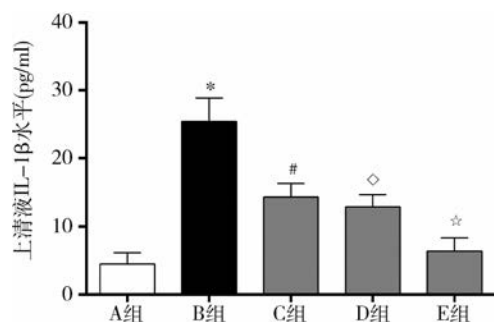


图3 NF- κ B 抑制剂对 LPS 诱导 RAW264.7 巨噬细胞上清液 IL-1 β 和 IL-18 的释放情况 ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

A 组. 对照组; B 组. LPS 组; C 组. LPS + BV (30 μ mol/L) 组; D 组. LPS + BAY (5 μ mol/L) 组; E 组. LPS + BV + BAY 组。与对照组比较, * $P = 0.000$; 与 B 组比较, # $P < 0.005$; 与 D 组比较, ◇ $P < 0.005$; 与 E 组比较, ☆ $P = 0.000$

讨 论

白细胞介素-1 β (interleukin, IL-1 β) 是一种非常重要的促炎性因子, 它在炎症反应的过程中起重要作用, IL-1 β 不仅本身能够引起机体的炎症反应, 而且还可以通过诱导 iNOS、环氧化酶 2 (COX-2)、IL-6 等其他炎性因子的表达, 从而进一步激活基质细胞和免疫细胞产生更多的 IL-1 β 参与炎症反应^[13]。其次, IL-1 β 具有免疫调节作用, 可协同刺激 T 细胞, 并诱导多种细胞产生其他淋巴因子。有研究证实, 抑制 IL-1 途径能够改善脓毒症动物 ALI 损伤评分, 同时, Berry 等^[14] 研究发现 IL-1 β 敲除能够显著减少缺血-再灌注诱导的炎症细胞浸润。IL-18 在脓毒症中也扮演了相当重要的角色, 可以作为脓毒症预后的判断指标。多项研究显示, 血浆中 IL-18 水平与脓毒症预后有关, 通过干预 caspase-1 或者输注 IL-18 结合蛋白中和 IL-18 可能起到一定的治疗作用^[15,16]。

上述炎性介质的生成很大程度上依赖于炎性体, 其中 NLRP3 炎性体最为常见和重要, NLRP3 炎性体的过度激活, 必定会导致过度的炎症反应, 继而造成组织器官的损伤^[17]。越来越多的文献报道 NLRP3 炎性体及相关介质参与脓毒症的发病机制, 抑制 NLRP3 炎性体的活性可能是治疗脓毒症的有效手段。He 等^[18] 研究显示, 芒果素能够通过抑制 NLRP3 炎性体来减轻脓毒症所诱导的脏器损伤。本课题组最新研究也证实, NLRP3 的基因敲除能够减轻脓毒症诱导的 AKI^[19]。胆绿素则具有明显的抗炎、抗氧化、抗凋亡的活性, 能对抗脓毒症的致病性, 减轻脓毒症

对各器官的损害。目前胆绿素和 NLRP3 炎性体之间的关系和相互作用鲜有报道, 本研究试着在脓毒症体外模型中, 初步探索胆绿素对 NLRP3 炎性体活性及相关炎性介质的影响。

本研究显示, RAW264.7 巨噬细胞在受到 LPS 作用后, 引发细胞内的 IL-1 β 、IL-18 分泌增多, 提示脓毒症模型构建成功。在剂量递增型的预先给予胆绿素, 再经过 LPS 处理后, 胆绿素剂量越大, IL-1 β 、IL-18 的分泌水平越低, 提示胆绿素具有抵抗 LPS 诱发的 IL-1 β 、IL-18 的分泌作用, 进而可以减轻机体由 NLRP3 炎性体相关炎性因子产生的炎症反应。

NLRP3 炎性体是由 NLRP3、ASC、caspase-1 组成的多蛋白复合体, 是单核-吞噬细胞应答危险信号, 启动固有免疫反应的主要功能单位, 一旦被危险信号激活, 该复合体就会切割 proIL-1 β 、proIL-18 使之转化为成熟的细胞因子 IL-1 β 、IL-18, 从而导致炎症反应。本研究发现, 用 LPS 处理细胞 2h 后, 细胞内 NLRP3、ASC、caspase-1 蛋白表达水平明显增加, 6h 后上述蛋白表达会减弱, 提示 LPS 能激活 RAW264.7 巨噬细胞的 NLRP3 炎性体。结合第一部分试验中细胞分泌 IL-1 β 、IL-18 的变化, 可以发现 LPS 引起 NLRP3 蛋白高表达的同时, IL-1 β 、IL-18 的分泌水平也显著上升, 并且趋势和 NLRP3 的变化是一致的, 说明 LPS 通过 NLRP3 通路引起 IL-1 β 、IL-18 升高。为了研究胆绿素对 NLRP3 炎性体的作用, 本试验在 LPS 干预巨噬细胞前应用胆绿素, 笔者发现胆绿素能够显著抑制 LPS 诱导巨噬细胞内

NLRP3 炎性体各组分蛋白的表达,提示胆绿素可通过抑制 NLRP3 炎性体通路来减轻 LPS 所致 IL-1 β 、IL-18 的升高。

先前的研究显示,胆绿素能够通过抑制 NF- κ B 的激活来发挥细胞保护作用。同时,Gibbs 等^[6]研究证实胆绿素可以通过负向调节 TLR 信号,抑制 NF- κ B 的转录活性,来减轻脓毒症炎症反应。在本试验中,胆绿素能抑制 LPS 诱导巨噬细胞内磷酸化 I κ B 蛋白的表达,说明胆绿素抑制炎症反应可能与抑制 NF- κ B 活性相关,这与先前的结果相似。目前关于 NLRP3 炎性体的调节机制可以明确是其转录表达依赖于 NF- κ B 的激活^[7],并且 IL-1 β 、IL-18 的成熟需要 NLRP3 炎性体的加工,为了进一步探讨胆绿素是否通过 NF- κ B 通路进而抑制 LPS 诱导的 IL-1 β 、IL-18 表达,本实验应用 NF- κ B 抑制剂 BAY11-7082。结果显示,笔者给予巨噬细胞 NF- κ B 抑制剂后,LPS 诱导产生的 IL-1 β 和 IL-18 明显下降,说明 NF- κ B 在 LPS 引起的炎症中起到了重要的作用。同时,笔者也发现 BAY+BV 组明显抑制了 LPS 诱导的 IL-1 β 、IL-18 的表达,并且 BAY 和胆绿素的这种对 IL-1 β 、IL-18 表达的联合抑制作用显著的高于 BAY 或者胆绿素的单独抑制作用,说明胆绿素可以抑制 LPS 诱导的 IL-1 β 、IL-18 表达,并且这种抑制作用是通过 NF- κ B 依赖途径的。但是,用胆绿素或者 BAY 处理过的细胞,发现 IL-1 β 和 IL-18 的表达量仍高于空白对照组,提示阻断 NF- κ B 通路只能部分逆转 LPS 促进巨噬细胞炎症因子生成的作用。

当然,本研究的不足之处:①胆绿素在自然条件下经过胆绿素还原酶的作用可以还原成胆红素,这就不能排除胆绿素还原酶和胆红素在抑制炎症反应中的作用;②没有使用 NF- κ B 和 NLRP3 炎性体基因敲除小鼠,也不能完全确定胆绿素其他效应在其中的作用。

综上所述,本研究基本证实了胆绿素可以通过抑制 NF- κ B 通路进而下调 NLRP3 炎性体的生成起到抗炎作用,这也为胆绿素的抗炎作用提供了新的理论基础。胆绿素对于 LPS 诱导炎症反应的保护作用可能涉及其他机制,需要在今后试验中加以证实。同样,胆绿素抑制炎症反应是否通过胆绿素还原酶和胆红素而起作用也需要进一步的研究。

参考文献

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)

- [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810
- Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis[J]. Nature, 2002, 420(6917): 885-891
- 马岳峰,徐正宽,刘志海. 脓毒症抗炎治疗的研究进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(2): 120-123
- Mariathasan S, Newton K, Monack DM, *et al.* Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf[J]. Nature, 2004, 430(6996): 213-218
- Overhaus M, Moore BA, Barbato JE, *et al.* Biliverdin protects against polymicrobial sepsis by modulating inflammatory mediators[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006, 290(4): G695-703
- Gibbs PE, Maines MD. Biliverdin inhibits activation of NF-kappaB: reversal of inhibition by human biliverdin reductase[J]. Int J Cancer, 2007, 121(11): 2567-2574
- Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, *et al.* Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression[J]. J Immunol, 2009, 183(2): 787-791
- 朱洁萍,苏椿淋,陈敏,等. 睾酮对小鼠 RAW264.7 巨噬细胞肿瘤坏死因子- α 和单核细胞趋化蛋白-1 表达的影响及其分子机制[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(35): 2500-2503
- Paine A, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, *et al.* Signaling to heme oxygenase-1 and its anti-inflammatory therapeutic potential[J]. Biochem Pharmacol, 2010, 80(12): 1895-1903
- Durante W. Protective role of heme oxygenase-1 against inflammation in atherosclerosis[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2011, 16: 2372-2388
- Xiang P, Chen T, Mou Y, *et al.* NZ suppresses TLR4/NF-kappaB signalings and NLRP3 inflammasome activation in LPS-induced RAW264.7 macrophages[J]. Inflamm Res, 2015, 64(10): 799-808
- Fu Y, Wang Y, Du L, *et al.* Resveratrol inhibits ionising irradiation-induced inflammation in MSCs by activating SIRT1 and limiting NLRP-3 inflammasome activation[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(7): 14105-14118
- Tsuzaki M, Guyton G, Garrett W, *et al.* IL-1 beta induces COX2, MMP-1, -3 and -13, ADAMTS-4, IL-1 beta and IL-6 in human tendon cells[J]. J Orthop Res, 2003, 21(2): 256-264
- Berry M, Clatworthy MR. Immunotherapy for acute kidney injury[J]. Immunotherapy, 2012, 4(3): 323-334
- Grobmyer SR, Lin E, Lowry SF, *et al.* Elevation of IL-18 in human sepsis[J]. J Clin Immunol, 2000, 20(3): 212-215
- Tschoeke SK, Oberholzer A, Moldawer LL. Interleukin-18: a novel prognostic cytokine in bacteria-induced sepsis[J]. Crit Care Med, 2006, 34(4): 1225-1233
- Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, *et al.* Inflammasomes in health and disease[J]. Nature, 2012, 481(7381): 278-286
- He L, Peng X, Zhu J, *et al.* Mangiferin attenuate sepsis-induced acute kidney injury via antioxidant and anti-inflammatory effects[J]. Am J Nephrol, 2014, 40(5): 441-450
- Cao Y, Fei D, Chen M, *et al.* Role of the nucleotide-binding domain-like receptor protein 3 inflammasome in acute kidney injury[J]. FEBS J, 2015, 282(19): 3799-3807

(收稿日期:2017-01-03)

(修回日期:2017-02-01)