

• 综述 •

NOD 样受体蛋白炎性小体在休克致器官损伤中的作用

刘桂青 赵自刚 牛春雨

休克是多种严重致病因素导致的有效循环血量减少、组织灌流不足、细胞代谢紊乱、器官功能障碍与结构损伤的全身性病理过程。炎性介质大量释放引起失控的全身炎症反应,是休克导致多器官损伤的关键环节^[1-2]。大量的研究表明,炎性小体(inflammasome)是胞质内由多蛋白组成的复合体,具有活化天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1(caspase-1),促进白细胞介素(IL-1 β 、IL-18)前体分子成熟、活化和释放 IL-1 β 及 IL-18 的功能,是炎症反应的核心^[3]。核苷酸结合寡聚域(NOD)样受体(NLRs)是一类含有 NOD 的蛋白质家族,主要成员为 NLRs 蛋白(NLRP),包括 NLRP1~14。其中, NLRP3 炎性小体能被各种类型的分子、细菌或病毒激活,在炎症、代谢等多种疾病发展中发挥重要作用^[4-7],是目前研究最多的一种炎性小体^[8]。现就失血性休克引发的多种“危险信号”,主要对 NLRP3 炎性小体在休克后多器官损伤中的作用进行综述。

1 NLRP3 炎性小体

1.1 NLRP3 炎性小体的构成: NLRP3 是 NLRP 家族的主要成员之一,与其他成员 NLRP1、NLRP4、NLRP6、NLRP12 类似,由中央核苷酸结合寡聚化区域(NACHT)、N 端热蛋白结构域(PYD)以及 C 端富含亮氨酸的重复序列(LRR)组成^[8]。NLRP3 炎性小体由 NLRP3、含 caspase 募集和活化结构域(CARD)的凋亡相关微粒蛋白(ASC)、caspase-1 组成^[9]。其中 ASC 含 CARD 结构域和 PYD 结构域,是 NLRP3 与 caspase-1 前体结合的桥梁^[10]。在小鼠体内, NLRP3 炎性小体主要在肺、肝、肾、结肠和卵巢等组织表达,特别在皮肤和眼睛高表达^[11-12]。

1.2 NLRP3 炎性小体的活化: NLRP3 炎性小体是参与机体固有免疫的重要成分。一般情况下,在 NLRP3 炎性小体活化之前, NLRP3 的 LRR 结构域通过小谷氨酰胺三角四肽重复区蛋白 1(SGT-1)和分子伴侣热休克蛋白 90(HSP90)结合,使 NLRP3 处于自身抑制状态以及易激活状态^[13-14]。NLRP3 炎性小体的活化过程涉及下列几个方面: NLRP3 通过 NACHT 结构域发生自身寡聚化^[14]; NLRP3 通过 PYD 结构域招募 ASC 形成与细胞凋亡相关的“焦亚小体”(pyroptosome)^[15]; NLRP3 通过 ASC 募集 caspase-1 前体^[9]。现已发现, NLRP3 炎性小体的活化涉及以下 3 种模式。

1.2.1 第一种模式:三磷酸腺苷(ATP)介导的 NLRP3 活化。

研究表明,微生物或者细胞因子需要 ATP 才能激活吞噬细胞中的 NLRP3^[16],而缺血/再灌注(I/R)损伤后 NLRP3 的活化是由损伤或坏死细胞的线粒体产生、释放的 ATP 介导的^[17]。进一步研究表明, ATP 可结合 ATP 门控的 P2X7 受体,形成 ATP 控制的细胞膜钾离子通道,增加 K⁺ 外流,直接活化 NLRP3^[18]; P2X7 受体与半通道蛋白泛连接蛋白-1(pannexin-1)耦联,在细胞膜上形成小孔,开放 pannexin-1 孔道,使细菌肽聚糖衍生物胞壁酰二肽(MDP)、毒素等进入胞内,活化 NLRP3^[19]。

1.2.2 第二种模式:活性氧(ROS)介导的 NLRP3 活化。各种配体刺激靶细胞产生 ROS,可直接引起 NLRP3 活化,且 ROS 的产生与 NLRP3 炎性小体的活化呈正相关^[20]; ROS 引起 NLRP3 活化的机制与应答 ROS 过程中相互作用的硫氧还蛋白(TXNIP)可直接结合 NLRP3 有关^[21]。最新研究发现, NLRP3 炎性小体活化在蛋白尿引起的肾小管间质炎症反应过程中具有重要作用,这一过程中线粒体 ROS 的产生发挥了积极作用,在白蛋白引起人肾上皮细胞株(HK2)炎症反应模型中,加入 ROS 抑制剂乙酰半胱氨酸(NAC)后, NLRP3 表达以及 IL-1 β 、IL-18 的释放均明显降低^[22]; 在环境因素诱导的干眼病模型中, ROS 介导的 NLRP3 炎性小体活化同样发挥了重要作用,而 NAC 可抑制 NLRP3、ASC、caspase-1 以及 IL-1 β 的 mRNA 表达^[23]。在肿瘤坏死因子- α (TNF- α)引起的人神经母细胞瘤细胞 ROS 介导 NLRP3 炎性小体与 caspase-1 活化、分泌 IL-1 β 过程中, NAC 不但可以抑制 TNF- α 的作用,同时也可以抑制人神经母细胞瘤细胞对 ATP 刺激的应答^[24]。这些研究均表明, NLRP3 活化是通过 ROS 产生实现的,抑制 ROS 可作为炎症疾病的一个有效干预靶点。

1.2.3 第三种模式:溶酶体破坏介导的 NLRP3 活化。大量实验研究表明,溶酶体破坏释放的组织蛋白酶 B 对于 NLRP3 活化发挥了重要作用^[25-26]。如在 β 样淀粉样蛋白(A β)引起的阿尔茨海默病(AD)过程中, NLRP3 炎性小体活化引起的炎症反应起关键作用,其中巨噬细胞对 A β 的吞噬作用以及随之带来的溶酶体损伤及其释放的组织蛋白酶 B 是引起 NLRP3 炎性小体活化的关键因素^[25]。研究表明,除了 A β 外,许多晶体、颗粒类物质,如尿酸^[27]、胆固醇晶体^[26]、硅^[28]、铝剂^[28]、银纳米颗粒^[29]等均可通过被吞噬引起溶酶体破坏并释放的组织蛋白酶 B 使 NLRP3 活化,从而参与多种炎症反应介导的疾病,如高尿酸引起的痛风、高胆固醇引起的动脉粥样硬化、二氧化硅蓄积引起的矽肺等。可见,组织蛋白酶 B 是引起 NLRP3 活化的关键因素之一。但是,应用脂多糖(LPS)和 ATP 及尿素钠晶体刺激组织蛋白

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.11.017

基金项目:河北省科技计划项目(13277743D);河北省科技支撑计划项目(11276103D-84);河北北方学院重大科研项目(ZD201311)

作者单位:075000 河北张家口,河北北方学院微循环研究所

通讯作者:赵自刚, Email: zzghyl@126.com

酶 B 基因敲除的巨噬细胞,并没有减少 caspase-1 的活化与 IL-1 β 的产生,也说明可能有其他途径参与了 NLRP3 的活化,但还需要进一步研究。

2 NLRP3 炎性小体在休克导致器官损伤中的作用

2.1 NLRP3 炎性小体在休克导致肺损伤中的作用:在重症失血性休克引起的多器官损伤发生过程中,肺是最易受累的靶器官,急性肺损伤(ALI)也是引起炎症级联效应、加重全身炎症反应综合征(SIRS)的关键环节^[30-32]。因此,及时有效地防治早期肺损伤成为休克救治的关键。ALI 发病机制复杂,一方面由于炎性介质的级联效应,另一方面由于血流动力学异常,引起中性粒细胞扣押,从而加重炎症反应,形成炎症反应的恶性循环,导致并加重肺组织损伤。可见,失控的炎症反应是 ALI 发生的关键。鉴于 NLRP3 炎性小体在炎症反应中的核心作用,学者们关注了 NLRP3 炎性小体与 ALI 的关系。研究发现,机械通气可通过活化 NLRP3 炎性小体引起肺损伤^[33];尿酸作为肺损伤或肺纤维化的危险因素,是通过活化 NLRP3 炎性小体引起 IL-1 β 过度释放导致的^[34];而干扰 NLRP3 表达可降低神经酰胺引起的上皮细胞通透性,减轻 ALI^[35]。此外,NLRP3 在脓毒症引起的 ALI 过程中也发挥了重要作用^[36-37]。这些研究表明,NLRP3 炎性小体活化是多种致病因素引起 ALI 的重要原因。

失血性休克后,肺组织 NLRP3 炎性小体的活化程度、caspase-1 前体及 caspase-1 磷酸化水平增加,支气管肺泡灌洗液(BALF)中 IL-1 β 的水平增加;而在 NLRP3-/-、caspase-1-/- 小鼠的失血性休克模型中,肺组织 NLRP3、caspase-1 磷酸化水平则无表达,BALF 中 IL-1 β 水平极低。但在 NLRP3-/- 小鼠,失血性休克后 caspase-1 前体的表达与野生型小鼠未见明显差异;caspase-1-/- 小鼠失血性休克后,caspase-1 前体无表达。这些结果表明,NLRP3 炎性小体是失血性休克引起 ALI 的重要机制^[38]。

应用 Toll 样受体 4 (TLR4)、TLR2、糖基化终末产物受体(RAGE)基因敲除小鼠失血性休克模型的研究发现,基因敲除后肺组织 NLRP3、caspase-1 前体及磷酸化 caspase-1 的表达均降低,同时 BALF 中 IL-1 β 水平也降低,表明 TLR4、TLR2、RAGE 是失血性休克引起 NLRP3 活化的上游基因^[38]。

进一步研究发现,将高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 的中和抗体注入野生型小鼠,其肺组织 NLRP3 表达增加;应用 HMGB1 与来自不同源的小鼠肺血管内皮细胞共孵育后发现,HMGB1 可引起野生型来源肺血管内皮细胞的 NLRP3、磷酸化 caspase-1、caspase-1 高表达,但未对 TLR4、TLR2、RAGE 基因敲除来源肺血管内皮细胞的上述指标发挥作用,但最终均升高了培养上清液中的 IL-1 β 水平。这些结果表明,HMGB1 除了通过 TLR4、TLR2、RAGE 等信号分子发挥活化 NLRP3 的作用外,还可通过另外的通路发挥作用^[38]。

在失血性休克后给予 LPS 刺激的动物模型中发现,失血性休克增加了 LPS 诱导的肺部 NLRP3 炎性小体活化;进一步研究发现,肺组织或肺巨噬细胞 NLRP3 炎性小体的活化是通过降低 IL-10 含量、减少 pyrin 蛋白表达实现的^[39],

提示维持 IL-10 和(或)pyrin 蛋白表达可能防治失血性休克后的炎症反应。

上述这些研究结果表明,以抑制 NLRP3 活化为干预措施,可减轻失血性休克引起的 ALI;探讨抑制 NLRP3 的临床干预措施也是今后的研究重点。

2.2 NLRP3 炎性小体在休克导致肝损伤中的作用:肝脏是失血性休克后首先出现缺血的器官之一^[40],但由于肝脏具有强大的代偿能力,故一般情况下不会出现缺血性损伤。然而,不适当的液体复苏可能会在一定程度上引起肝脏的再灌注损伤。一旦出现肝损伤,可引起一系列的解毒、代谢等过程障碍,成为毒素播散、炎症扩大的因素,加重其他器官损伤。因此,加强肝功能的保护是防治休克的关键环节^[41]。

在肝脏 I/R 损伤模型中发现,再灌注损伤可引起肝组织 NLRP3 炎性小体的形成以及血清 IL-1 β 释放增多,提高 TXNIP 表达;pannexin-1 抑制剂以及抗组织蛋白酶 B 抗体可减轻炎性小体的活化以及肝损伤,而抗氧化剂 NAC 可显著减少 IL-1 β 和组织蛋白酶 B 释放以及降低 pannexin-1 蛋白表达;应用氯化钆耗竭库普弗细胞的同时,NLRP3 炎性小体的表达以及相关信号通路的活化降低,caspase-1 水平也降低^[42]。这些结果表明,NLRP3 炎性小体活化是引起肝损伤的重要因素。

在盲肠结扎穿孔术(CLP)导致脓毒性休克的模型中,CLP 引起了 NLRP3 的高表达,NLRP3 基因沉默可显著降低 NLRP3 表达以及炎性细胞因子水平,减少肝组织中中性粒细胞扣押与巨噬细胞死亡^[43]。在一项 NLRP3 基因敲除小鼠合并双侧骨折的失血性休克模型研究中发现,反映肝损伤的指标血清天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)的活性未见明显升高,肝损伤程度较轻^[44];但在 caspase-1 基因敲除小鼠却发现了高水平的炎性因子,如 IL-6、IL-12、单核细胞趋化蛋白-1 等。这一结果表明,caspase-1 具有一定的保肝作用,但这与 NLRP3 在肝损伤中的作用是矛盾的,因此,相关作用机制还需要深入研究。最近,张立亚等^[45]的研究发现,程序性坏死特异性抑制剂-1 可减轻失血性休克大鼠的肝脏损伤,其机制与降低炎性介质 TNF- α 、IL-1 β 的表达有关,但该作用是否与抑制 NLRP3 活化有关,还有待进一步研究。

2.3 NLRP3 炎性小体在休克导致肾损伤中的作用:肾脏是多种原因引起失血性休克后第一批缺血的器官之一,其主要原因是儿茶酚胺、血管紧张素 II 等缩血管物质引起肾小球出入动脉收缩导致的。同样,肾脏也是脓毒性休克引起损伤的首要靶器官之一^[46]。肾损伤引起代谢产物蓄积,从而发生一系列内环境紊乱(如酸中毒、高钾血症),这又成为引起其他器官损伤的中间环节^[47-49],是休克难治的关键因素。近年来有学者关注了 NLRP3 在肾损伤发病过程中的作用。在原代小鼠肾小管上皮细胞,TLR2 可上调 NLRP3 表达,增加 IL-1 β 释放,加重细胞死亡;而 NLRP3 基因敲除则可清除 TLR2 的作用^[50]。Martinon 等^[27]的研究发现,NLRP3 缺陷鼠对于肾脏 I/R 损伤有较好的耐受性,具有显著的肾脏保护

作用。但目前还没有关于 NLRP3 与失血性休克后肾损伤之间关系的更多报道。因为失血性休克引起的一系列氧化应激(包括 ROS 产生、炎症反应)参与了肾损伤的发生,而这些因素又是失血性休克导致肾损伤的关键因素。因此,相信 NLRP3 炎性小体参与了失血性休克后肾损伤的过程,但还需要进一步研究。

3 小结与展望

综上,NLRP3 炎性小体通过激活 caspase-1,促进 IL-1 β 和 IL-18 等细胞因子前体的成熟与活化,引起炎症反应,并参与多种疾病的发生发展。在失血性休克导致器官损伤的过程中,NLRP3 炎性小体活化引起的炎症反应具有重要作用。以 NLRP3 为药物靶点,干扰 NLRP3 炎性小体表达,可能对防治失血性休克引起的器官损伤具有一定作用。

近年来的研究表明,失血性休克后肠道屏障功能障碍成为肠源性感染的重要发病学机制,以减少失血性休克后的肠损伤与肠屏障为方向的一系列措施,也可有效降低炎症反应^[51-52],但这些作用是否与降低 NLRP3 表达有关还有待深入观察。大量的实验研究也表明,肠淋巴液回流是失血性休克后多器官损伤的一个重要机制,以肠淋巴管结扎或肠淋巴液引流等手段减少肠淋巴液回流至全身,均可减轻失血性休克后的多器官损伤,其机制与减轻炎症反应有关^[53]。鉴于 NLRP3 在休克导致器官损伤的发病机制中发挥了重要作用,那么,失血性休克后肠淋巴液介导器官损伤的机制是否与 NLRP3 的活化有关,减少肠淋巴液回流是否可以减少 NLRP3 的活化,均值得进一步研究。

参考文献

- [1] Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues [J]. *Am Surg*, 2012, 78 (1): 1-8.
- [2] 张艳杰,潘景业,王明山. 抗凝血酶Ⅲ对失血性休克大鼠凝血、炎症反应的双重调节作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2006, 22 (6): 1152-1154.
- [3] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1 β [J]. *Mol Cell*, 2002, 10 (2): 417-426.
- [4] Wen H, Ting JP, O'Neill LA. A role for the NLRP3 inflammasome in metabolic diseases—did Warburg miss inflammation? [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13 (4): 352-357.
- [5] Zambetti LP, Laudisi F, Licandro G, et al. The rhapsody of NLRPs: master players of inflammation and a lot more [J]. *Immunol Res*, 2012, 53 (1-3): 78-90.
- [6] Yang CS, Shin DM, Jo EK. The role of NLR-related protein 3 inflammasome in host defense and inflammatory diseases [J]. *Int Neurol J*, 2012, 16 (1): 2-12.
- [7] Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, et al. Inflammasomes in health and disease [J]. *Nature*, 2012, 481 (7381): 278-286.
- [8] Benetti E, Chiazza F, Patel NS, et al. The NLRP3 Inflammasome as a novel player of the intercellular crosstalk in metabolic disorders [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 678627.
- [9] 赵西宝,陈玮琳. 炎症小体的活化及调控机制研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30 (1): 101-103, 107.
- [10] Lu A, Wu H. Structural mechanisms of inflammasome assembly [J]. *FEBS J*, 2015, 282 (3): 435-444.
- [11] Sutterwala FS, Ogura Y, Szczepanik M, et al. Critical role for NALP3/CIAS1/Cryopyrin in innate and adaptive immunity through its regulation of caspase-1 [J]. *Immunity*, 2006, 24 (3): 317-327.
- [12] Anderson JP, Mueller JL, Rosengren S, et al. Structural, expression, and evolutionary analysis of mouse CIAS1 [J]. *Gene*, 2004, 338 (1): 25-34.
- [13] Mayor A, Martinon F, De Smedt T, et al. A crucial function of SGT1 and HSP90 in inflammasome activity links mammalian and plant innate immune responses [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8 (5): 497-503.
- [14] 毛开睿,孙兵. NLRP3 炎症小体研究进展[J]. *现代免疫学*, 2011, 31 (1): 1-4.
- [15] Fernandes-Alnemri T, Wu J, Yu JW, et al. The pyroptosome: a supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14 (9): 1590-1604.
- [16] Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP [J]. *Nature*, 2006, 440 (7081): 228-232.
- [17] Iyer SS, Pulsikens WP, Sadler JJ, et al. Necrotic cells trigger a sterile inflammatory response through the Nlrp3 inflammasome [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (48): 20388-93.
- [18] Miao EA, Ernst RK, Dors M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* activates caspase 1 through Ipaf [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (7): 2562-2567.
- [19] Pelegri P, Surprenant A. Pannexin-1 mediates large pore formation and interleukin-1 β release by the ATP-gated P2X7 receptor [J]. *EMBO J*, 2006, 25 (21): 5071-5082.
- [20] Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10 (3): 210-215.
- [21] Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11 (2): 136-140.
- [22] Liu D, Xu M, Ding LH, et al. Activation of the Nlrp3 inflammasome by mitochondrial reactive oxygen species: a novel mechanism of albumin-induced tubulointerstitial inflammation [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 57: 7-19.
- [23] Zheng Q, Ren Y, Reinach PS, et al. Reactive oxygen species activated NLRP3 inflammasomes prime environment-induced murine dry eye [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 125: 1-8.
- [24] Álvarez S, Muñoz-Fernández MÁ. TNF- α may mediate inflammasome activation in the absence of bacterial infection in more than one way [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (8): e71477.
- [25] Halle A, Hornung V, Petzold GC, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9 (8): 857-865.
- [26] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. *Nature*, 2010, 464 (7293): 1357-1361.
- [27] Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome [J]. *Nature*, 2006, 440 (7081): 237-241.
- [28] Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9 (8): 847-856.
- [29] Yang EJ, Kim S, Kim JS, et al. Inflammasome formation and IL-1 β release by human blood monocytes in response to silver nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2012, 33 (28): 6858-6867.
- [30] 蒋龙元,杨炼红,钟娃,等. 乌司他丁对失血性休克大鼠的保护作用及其机制的研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2005, 21 (9): 1701-1704.
- [31] 张丽娜,岳子勇. 核转录因子- κ B 信号通路与失血性休克致急性肺损伤[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (8): 599-602.
- [32] 石海梅,周华成,贾雅蕊,等. 氢气对失血性休克大鼠急性肺损伤的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (6): 347-350.
- [33] Kuipers MT, Aslami H, Janczy JR, et al. Ventilator-induced lung injury is mediated by the NLRP3 inflammasome [J]. *Anesthesiology*, 2012, 116 (5): 1104-1115.
- [34] Gasse P, Riteau N, Charron S, et al. Uric acid is a danger signal

- activating NALP3 inflammasome in lung injury inflammation and fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179 (10): 903-913.
- [35] Kolliputi N, Galam L, Parthasarathy PT, et al. NALP-3 inflammasome silencing attenuates ceramide-induced transepithelial permeability [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227 (9): 3310-3316.
- [36] Luo YP, Jiang L, Kang K, et al. Hemin inhibits NLRP3 inflammasome activation in sepsis-induced acute lung injury, involving heme oxygenase-1 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 20 (1): 24-32.
- [37] Jones HD, Crother TR, Gonzalez-Villalobos RA, et al. The NLRP3 inflammasome is required for the development of hypoxemia in LPS/mechanical ventilation acute lung injury [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50 (2): 270-280.
- [38] Xiang M, Shi X, Li Y, et al. Hemorrhagic shock activation of NLRP3 inflammasome in lung endothelial cells [J]. *J Immunol*, 2011, 187 (9): 4809-4817.
- [39] Xu P, Wen Z, Shi X, et al. Hemorrhagic shock augments Nlrp3 inflammasome activation in the lung through impaired pyrin induction [J]. *J Immunol*, 2013, 190 (10): 5247-5255.
- [40] 赵自刚, 牛春雨, 张静, 等. 肠淋巴途径在大鼠休克致肝脏炎症反应中的作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2008, 20 (7): 385-389.
- [41] 马晓春. 应提高对脓毒症肝损伤的认识[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (4): 198-200.
- [42] Kim HY, Kim SJ, Lee SM. Activation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes in Kupffer cells in hepatic ischemia/reperfusion [J]. *FEBS J*, 2015, 282 (2): 259-270.
- [43] Wu Y, Ren J, Zhou B, et al. Gene silencing of non-obese diabetic receptor family (NLRP3) protects against the sepsis-induced hyper-bile acidemia in a rat model [J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 179 (2): 277-293.
- [44] Menzel CL, Sun Q, Loughran PA, et al. Caspase-1 is hepatoprotective during trauma and hemorrhagic shock by reducing liver injury and inflammation [J]. *Mol Med*, 2011, 17 (9-10): 1031-1038.
- [45] 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.
- [46] 林钦汉, 张明, 陈军, 等. 早期连续性肾脏替代治疗对严重脓毒症患者的治疗意义[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (1): 46-49.
- [47] Yang HY, Yen TH, Lin CY, et al. Early identification of leptospirosis as an ignored cause of multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Shock*, 2012, 38 (1): 24-29.
- [48] 李家瑞. 重症监护病房的急性肾损伤[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (3): 238-240.
- [49] 喻安永, 潘勇, 段海真, 等. 大黄减轻多发伤合并休克肾脏损伤[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20 (4): 252-253.
- [50] Kasimsetty SG, DeWolf SE, Shigeoka AA, et al. Regulation of TLR2 and NLRP3 in primary murine renal tubular epithelial cells [J]. *Nephron Clin Pract*, 2014, 127 (1-4): 119-123.
- [51] 杨红梅. 灵芝多糖对失血性休克兔肠黏膜屏障功能及肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (6): 412-415.
- [52] 邓哲, 曾红科, 梁实, 等. 辅助腹腔复苏对大鼠失血性休克早期肠损伤的动态影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (1): 59-63.
- [53] Deitch EA. Gut-origin sepsis: evolution of a concept [J]. *Surgeon*, 2012, 10 (6): 350-356.

(收稿日期: 2014-12-15)

(本文编辑: 保健媛)