

慢性阻塞性肺疾病患者外周血核苷酸结合寡聚化结构域 2、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 及下游炎性因子表达情况及其关系研究

宋 珊, 贾钦尧, 陈绍平, 毛 建, 韩美玲, 廖俊蕾

【摘要】 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者外周血核苷酸结合寡聚化结构域 2 (NOD2)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 及下游炎性因子表达情况及其关系。方法 选取 2015 年 1 月—2017 年 1 月川北医学院附属医院收治的 COPD 患者 200 例, 其中慢性阻塞性肺疾病急性发作期 (AECOPD) 患者 100 例作为 A 组, COPD 缓解期患者 100 例作为 B 组, 并根据肺功能分级及 1 年内急性发作次数将 B 组患者分为低风险组与高风险组, 每组 50 例; 另选取同期体检健康者 100 例作为对照组。比较 A 组、B 组、对照组和低风险组、高风险组、对照组受试者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清白介素 1 β (IL-1 β) 和白介素 18 (IL-18) 水平, NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量与 COPD 患者血清 IL-1 β 水平、血清 IL-18 水平、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值 (FEV₁/FVC)、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV₁%) 的相关性分析采用 Pearson 相关性分析。结果 A 组、B 组患者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1 β 和 IL-18 水平高于对照组 ($P < 0.05$); A 组患者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1 β 和 IL-18 水平高于 B 组 ($P < 0.05$)。低风险组、高风险组患者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1 β 和 IL-18 水平高于对照组 ($P < 0.05$); 高风险组患者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1 β 和 IL-18 水平高于低风险组 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量与 COPD 患者血清 IL-1 β 水平 (r 值分别为 0.625、0.656)、血清 IL-18 水平 (r 值分别为 0.701、0.723) 呈正相关, 与 FEV₁/FVC (r 值分别为 -0.389、-0.415)、FEV₁% (r 值分别为 -0.513、-0.558) 呈负相关 ($P < 0.05$)。结论 COPD 患者外周血 NOD2、NLRP3 表达水平及血清 IL-1 β 、IL-18 水平较高, 且 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量与 COPD 患者血清 IL-1 β 、IL-18 水平及肺功能有关。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性; 核苷酸结合寡聚化结构域 2; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3; 炎性因子

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.09.010

宋珊, 贾钦尧, 陈绍平, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血核苷酸结合寡聚化结构域 2、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 及下游炎性因子表达情况及其关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (9): 42-46. [www.syxnf.net]

SONG S, JIA Q R, CHEN S P, et al. Peripheral blood expressions of NOD2, NLRP3 and downstream inflammatory cytokines in patients with COPD and their correlations [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (9): 42-46.

Peripheral Blood Expressions of NOD2, NLRP3 and Downstream Inflammatory Cytokines in Patients with COPD and Their Correlations

SONG Shan, JIA Qin-rao, CHEN Shao-ping, MAO Jian, HAN Mei-ling, LIAO Jun-lei
Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China
Corresponding author: CHEN Shao-ping, E-mail: chenshaoping836@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the peripheral blood expressions of NOD2, NLRP3 and downstream inflammatory cytokines in patients with COPD and their correlations. **Methods** A total of 200 patients with COPD were selected in the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from January 2015 to January 2017, thereinto 100 patients with acute exacerbation of COPD were served as A group, other 100 patients with stable COPD were served as B group, and then patients of

基金项目: 四川省教育厅基金资助项目 (16ZB0230)
637000 四川省南充市, 川北医学院附属医院呼吸内科
通信作者: 陈绍平, E-mail: chenshaoping836@163.com

B group were divided into low - risk group and high - risk group according to the pulmonary function grading and acute exacerbation frequency within 1 year, each of 50 cases; meanwhile 100 healthy people admitted to this hospital for physical examination were selected as control group. Expressions of NOD2 mRNA and NLRP3 mRNA, serum levels of IL-1 β and IL-18 were compared among A group, B group and control group, among low - risk group, high - risk group and control group; Pearson correlation analysis was used to analyze the correlations of expressions of NOD2 mRNA and NLRP3 mRNA with serum levels of IL-1 β and IL-18, FEV₁/FVC and FEV₁% in patients with COPD. **Results** Expressions of NOD2 mRNA and NLRP3 mRNA, serum levels of IL-1 β and IL-18 of A group and B group were statistically significantly higher than those of control group, meanwhile expressions of NOD2 mRNA and NLRP3 mRNA, serum levels of IL-1 β and IL-18 of A group were statistically significantly higher than those of B group ($P < 0.05$). Expressions of NOD2 mRNA and NLRP3 mRNA, serum levels of IL-1 β and IL-18 of low - risk group and high - risk group were statistically significantly higher than those of control group, meanwhile expressions of NOD2 mRNA and NLRP3 mRNA, serum levels of IL-1 β and IL-18 of high - risk group were statistically significantly higher than those of low - risk group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that, NOD2 mRNA expression and NLRP3 mRNA expression was positively correlated with serum levels of IL-1 β ($r = 0.625$; $r = 0.656$) and IL-18 ($r = 0.701$; $r = 0.723$), respectively, was negatively correlated with FEV₁/FVC ($r = -0.389$; $r = -0.415$) and FEV₁% ($r = -0.513$; $r = -0.558$), respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** Peripheral blood expressions of NOD2, NLRP3, serum levels of IL-1 β and IL-18 are significantly elevated in patients with COPD; expressions of NOD2 mRNA and NLRP3 mRNA are significantly correlated with serum levels of IL-1 β and IL-18, pulmonary function of patients with COPD.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Nucleotide binding oligomerization domain containing 2; Nucleotide binding oligomerization domain like receptor protein 3; Inflammatory factors

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种慢性炎性疾病, 主要特征为持续性气流受限, 存在不同程度的气道损伤、肺功能下降及免疫功能异常^[1]。COPD 的发病机制较为复杂, 目前尚无确切发病机制。研究表明, 固有免疫与慢性阻塞性肺疾病急性发作期 (AECOPD) 有关^[2]。

核苷酸结合寡聚化结构域 2 (NOD2) 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 均属于细胞内模式识别受体 - NOD 样受体 (NLRs) 家族, 在机体固有免疫中发挥着重要作用。研究表明, NOD2 通过激活核因子 κ B (NF- κ B) 而启动炎性反应, NLRP3 激活后形成 NLRP3 炎性小体活化促炎蛋白酶, 两者均通过介导下游炎性因子 [白介素 1 β (IL-1 β)、白介素 18 (IL-18)] 而参与炎性反应过程^[3]; NOD2 和 NLRP3 作为机体固有免疫系统的重要防御成分, 可参与多种疾病的发生发展过程^[4]。本研究旨在探讨 NOD2、NLRP3 及下游炎性因子在 COPD 患者外周血中的表达及关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月—2017 年 1 月川北医学院附属医院收治的 COPD 患者 200 例, 均符合中华医学会呼吸病学分会制定的 COPD 诊断标准。纳入标准: (1) 沙丁胺醇支气管扩张试验阴性; (2) 未使用影响白三烯代谢药物; (3) 能配合肺功能检查。排除标准: (1) 合并支气管哮喘、肺纤维化、支气管扩张、肺结核等肺部疾病者; (2) 合并气胸、大咯血及胸腔积液者; (3) 近期 (4 周内) 行胸腹手术者; (4) 合并心

力衰竭者; (5) 不宜行肺功能检查及长期接受糖皮质激素治疗者。其中 AECOPD 患者 100 例作为 A 组, COPD 缓解期患者 100 例作为 B 组。A 组患者中男 56 例, 女 44 例; 年龄 52 ~ 80 岁, 平均年龄 (68.3 \pm 5.2) 岁。B 组患者中男 59 例, 女 41 例; 年龄 54 ~ 79 岁, 平均年龄 (69.1 \pm 5.5) 岁。根据病情将 B 组患者分为低风险组 (肺功能分级 I ~ II 级, 1 年内急性发作 \leq 1 次) 与高风险组 (肺功能分级 III ~ IV 级, 1 年内急性发作 \geq 2 次), 每组 50 例。低风险组中男 28 例, 女 22 例; 年龄 56 ~ 82 岁, 平均年龄 (70.3 \pm 5.2) 岁。高风险组中男 27 例, 女 23 例; 年龄 55 ~ 84 岁, 平均年龄 (70.6 \pm 5.8) 岁。另选取同期于川北医学院附属医院体检健康者 100 例作为对照组, 其中男 55 例, 女 45 例; 年龄 52 ~ 82 岁, 平均年龄 (69.4 \pm 5.8) 岁; 肺功能正常; 无吸烟史; 近期 (4 周内) 无呼吸系统疾病症状。A 组、B 组和对照组受试者性别 ($\chi^2 = 0.35$)、年龄 ($F = 1.07$) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经川北医学院附属医院医学伦理委员会审核批准, 受试者及其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 低温高速离心机 (德国 Legend RT 公司生产), Elx 800 酶标仪 (美国 BioTek 公司生产), ABI 7300 型荧光定量 PCR 仪 (美国 Applied Biosystems 公司生产), HP - Deskjet 3748 肺功能仪 (德国耶格公司生产)。磷酸盐缓冲液 (PBS) (北京中杉金桥生物技术有限公司生产), 人淋巴细胞分离液 (天津灏洋生物公司生产), Trizol (美国 Invitrogen 公司生产), 三氯甲

烷（上海迈瑞尔化学技术有限公司生产），异丙醇（上海迈瑞尔化学技术有限公司生产），无水乙醇（上海迈瑞尔化学技术有限公司生产），焦碳酸二乙酯（DEPC）（Gibco 公司生产），反转录 - 聚合酶链反应（RT-PCR）试剂盒购自日本 Taka Ra 公司（由上海生工生物公司合成所需引物），聚合酶链反应（PCR）所需试剂由美国 Invitrogen 公司提供，酶联免疫吸附试验（ELISA）试剂盒购自欣博盛生物科技有限公司。

1.2.2 标本采集与外周血单个核细胞（PBMCs）分离
采集所有受试者清晨空腹外周血 5 ml，置于含有乙二胺四乙酸（EDTA）的真空采血管中，于 4 °C 保存；后以 3 000 r/min 离心 10 min，取上清，置于 -80 °C 保存；使用吸管吸取血清 1 ml 置于加入 0.01M PBS 1 ml 离心管，反复吹打，混匀；将混悬液转移至 15 ml 离心管，加入人淋巴细胞分离液 2 ml，2 000 r/min 离心 15 min，分 4 层，取第 2 层（即 PBMCs）置于 1.5 ml 去酶 EP 管中，后继续加入一定量的 0.01M PBS，3 000 r/min 离心 10 min，弃上清，经 2 次洗涤后留沉淀备用，再继续加入 Trizol 1 ml，反复吹打后于室温下静置 5 min，于 -80 °C 超低温冰箱保存。

1.2.3 RNA 提取及 RT-PCR （1）RNA 提取采用 Trizol 法，取 PBMCs，加入三氯甲烷 200 μl（按 Trizol：三氯甲烷 = 1:5），剧烈振荡后静置 5 min，于 4 °C 环境下以 12 000 r/min 离心 10 min，取上层水相 400 μl，置于 1.5 ml EP 管中；加入异丙醇 400 μl，轻轻振荡后静置 5 min，于 4 °C 下以 12 000 r/min 离心 15 min，弃上清；加入 75% 乙醇 1 ml 进行洗涤，于 4 °C 下以 12 000 r/min 离心 15 min，弃上清，洗涤 2 次，后将 EP 管风干，加入 0.1% DEPC 20 μl，反复吹打，溶解沉淀，将提取的 RNA 置于 -80 °C 超低温冰箱保存。（2）RT-PCR 采用 SYBR Premix Ex Taq™ 试剂盒（日本 Taka Ra 公司生产），反应体系为 20 μl/孔，包括 SYBR Green Premix Ex Taq 10 μl、ROX Reference Dye II (50x) 0.4 μl、PCR Reverse Primer (10 μM) 0.3 μl、PCR Forward Primer (10 μM) 0.3 μl、DNA 模板 2 μl、灭菌蒸馏水 7 μl；反应条件：94 °C 预变性 4 min 进入主循环，其中 94 °C 预变性 30 s，56 °C 变性 60 s，72 °C 延伸 40 s，经 40 个循环；记录循环次数（CT 值），并计算 NOD2 mRNA 和 NLRP3 mRNA 表达量。NOD2 正向引物序列为 5'-CACCCTGACCGTGCCTGT-3'；反向引物序列为 5'-CACCTTGGCGGCATTCTT-3'；扩增长度为 159 bp；NLRP3 正向引物序列为 5'-CTTCCTTCCAGTTTGCTGC-3'；反向引物序列为 5'-TCTCGCAGTCCACTTCCTTT-3'；扩增长度为 212 bp。

1.2.4 血清 IL-1β、IL-18 水平 采集所有受试者清晨

空腹外周血 5 ml，3 000 r/min 离心 10 min，取上清，置于 -80 °C 环境下保存待测，严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作，显色后在 Elx 800 酶标仪下进行光密度（OD）值测定，波长为 450 nm，根据 OD 值作出标准曲线，并计算样本浓度。

1.2.5 肺功能指标 检查前 24 h 停用长效支气管扩张剂，检查前 12 h 停用短效 β₂ - 受体激动剂，吸入沙丁胺醇 200 μg，15 min 后采用 HP - Deskjet 3748 肺功能仪检查肺功能指标〔第 1 秒用力呼气容积（FEV₁）、用力肺活量（FVC）、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值（FEV₁/FVC）、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比（FEV₁%）〕，测量 3 次取平均值。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组间比较采用方差分析，两两比较采用 *q* 检验；计数资料分析采用 χ^2 检验；相关性分析采用 Pearson 相关性分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、A 组、B 组受试者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1β 和 IL-18 水平比较 3 组受试者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1β 和 IL-18 水平比较，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)；A 组、B 组患者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1β 和 IL-18 水平高于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)；A 组患者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1β 和 IL-18 水平高于 B 组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05，见表 1)。

表 1 对照组、A 组、B 组受试者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1β 和 IL-18 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of expressions of NOD2 mRNA and NLRP3 mRNA, serum levels of IL-1β and IL-18 among control group, A group and B group

组别	例数	NOD2 mRNA	NLRP3 mRNA	IL-1β (ng/L)	IL-18 (ng/L)
对照组	100	0.11 ± 0.06	1.04 ± 0.09	29.45 ± 4.62	247.43 ± 24.13
A 组	100	0.44 ± 0.12 ^a	7.23 ± 2.14 ^a	48.89 ± 7.21 ^a	420.54 ± 51.29 ^a
B 组	100	0.32 ± 0.11 ^{ab}	5.16 ± 1.86 ^{ab}	39.23 ± 5.79 ^{ab}	345.29 ± 28.67 ^{ab}
F 值		278.07	370.16	265.26	560.19
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：NOD2 = 核苷酸结合寡聚化结构域 2，NLRP3 = 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3，IL-1β = 白介素 1β，IL-18 = 白介素 18；与对照组比较，^a*P* < 0.05；与 A 组比较，^b*P* < 0.05

2.2 对照组、低风险组、高风险组受试者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1β 和 IL-18 水平比较 3 组受试者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1β 和 IL-18 水平比较，差异有

统计学意义 ($P < 0.05$); 低风险组、高风险组患者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1 β 和 IL-18 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 高风险组患者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1 β 和 IL-18 水平高于低风险组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

表 2 对照组、低风险组、高风险组受试者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1 β 和 IL-18 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of expressions of NOD2 mRNA and NLRP3 mRNA, serum levels of IL-1 β and IL-18 among control group, low-risk group, and high-risk group

组别	例数	NOD2 mRNA	NLRP3 mRNA	IL-1 β (ng/L)	IL-18(ng/L)
对照组	100	0.11 \pm 0.06	1.04 \pm 0.09	29.45 \pm 4.62	247.43 \pm 24.13
低风险组	50	0.30 \pm 0.10 ^a	5.08 \pm 1.14 ^a	37.78 \pm 6.98 ^a	330.78 \pm 23.62 ^a
高风险组	50	0.49 \pm 0.18 ^{ab}	9.32 \pm 2.07 ^{ab}	57.31 \pm 10.54 ^{ab}	445.71 \pm 40.83 ^{ab}
F 值		200.88	842.26	256.62	781.10
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与低风险组比较, ^b $P < 0.05$

2.3 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量与血清 IL-1 β 水平、血清 IL-18 水平、FEV₁/FVC、FEV₁% 的相关性 Pearson 相关性分析结果显示, NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量与 COPD 患者血清 IL-1 β 水平 (r 值分别为 0.625、0.656)、血清 IL-18 水平 (r 值分别为 0.701、0.723) 呈正相关, 与 FEV₁/FVC (r 值分别为 -0.389、-0.415)、FEV₁% (r 值分别为 -0.513、-0.558) 呈负相关 ($P < 0.05$)。

3 讨论

COPD 发病机制复杂, 炎症是其中心环节, 临床常表现为气道、肺实质的慢性炎症反应, 且炎症反应反复发生可损伤气道, 导致气道重塑^[5]。吸烟、烟雾、有害气体和病原微生物感染可导致气道炎症和损伤的发生, 是 COPD 发生发展的影响因素^[6]。

固有免疫能有效清除病原体及外源性有害物质, 其中病原体的保守结构 [即病原体相关分子模式 (PAMPs)] 识别可通过模式识别受体 (PRRs) 实现, PRRs 和 PAMPs 相互作用可激活下游信号通路, 介导多种炎症因子分泌和释放, 从而引发炎症反应及免疫应答^[7]。PRRs 包括 Toll 样受体、NLRs 等, 目前研究较多的 NLRs 家族成员主要包括 NOD2、NLRP3 等^[8]。NOD2 与其特异性配体结合后可激活 NF- κ B 经典信号通路和丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 信号通路, 产生大量促炎因子, 导致炎症反应; 同时激活 NF- κ B 可增强 NOD2 mRNA 表达, 促进促炎因子前体转录, 使促炎因子分泌, 具有调控炎症反应的作用^[9]。NLRP3 经 PAMPs 激

活后耦联酶和相关蛋白形成 NLRP3 炎性小体, 可参与机体固有免疫过程, 在多种炎症反应中发挥了重要作用; 同时, NLRP3 炎性小体可在多种危险信号下被激活, 调控 IL-1 β 和 IL-18 前体分泌, 从而介导下游炎症反应发生。

本研究结果显示, A 组、B 组患者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1 β 和 IL-18 水平高于对照组, A 组患者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1 β 和 IL-18 水平高于 B 组, 与既往研究结果一致^[10-12], 提示 COPD 患者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1 β 和 IL-18 水平较高, 且 AECOPD 患者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1 β 和 IL-18 水平更高; 低风险组、高风险组患者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1 β 和 IL-18 水平高于对照组, 高风险组患者 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1 β 和 IL-18 水平高于低风险组, 与既往研究结果一致^[13]。研究表明, COPD 患者由于感染、烟雾及有害气体等刺激而导致 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量、血清 IL-1 β 和 IL-18 水平升高, 引发炎症反应, 造成患者病情进展^[14-15]。Pearson 相关性分析结果显示, NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量与 COPD 患者血清 IL-1 β 、IL-18 水平呈正相关, 与 FEV₁/FVC、FEV₁% 呈负相关, 提示 NOD2、NLRP3 可参与 COPD 患者炎症反应过程, 可影响患者肺功能。

综上所述, COPD 患者外周血 NOD2、NLRP3 表达水平及血清 IL-1 β 、IL-18 水平较高, 且 NOD2 mRNA 表达量、NLRP3 mRNA 表达量与 COPD 患者血清 IL-1 β 、IL-18 水平及肺功能有关。但本研究样本量较小, 且研究对象多为中老年人, 结果结论存在一定局限性, 而 NOD2、NLRP3 影响 COPD 患者肺功能的具体机制仍有待扩大样本量进一步深入研究。

作者贡献: 宋珊进行文章的构思与设计, 撰写论文; 陈绍平进行研究的实施与可行性分析, 负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责, 监督管理; 毛建、韩美玲、廖俊蕾进行数据收集、整理、分析; 贾钦尧进行结果分析与解释; 贾钦尧、韩美玲进行论文的修订; 廖俊蕾进行英文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 杨其彬, 周京国, 青玉凤, 等. 痛性关节炎患者外周血单个核细胞 NLRP3 炎性体 mRNA 表达的研究 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14 (10): 686-689. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.10.008.
- [2] 毛建, 宋珊, 贾钦尧, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血淋巴细胞 NLRP3 mRNA 的表达及血清 IL-1 β 、IL-18 检测的意义 [J].

临床肺科杂志, 2017, 22 (6): 1060 - 1063. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009 - 6663. 2017. 06. 026.

[3] 黄巧玲, 覃聪, 黄广群, 等. NLRP3 炎症小体及其下游炎症因子在动脉粥样硬化炎症反应中的作用 [J]. 海南医学, 2017, 28 (1): 86 - 88. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003 - 6350. 2017. 01. 026.

[4] 丁焕发, 徐晓辰, 王尚云, 等. 急性痛风性关节炎患者治疗前后外周血单核细胞 NLRP3 炎性体 mRNA 表达及血清 IL-18 水平的研究 [J]. 中国医药指南, 2016, 14 (14): 1 - 3.

[5] 孙志芬, 张媚霞, 曲桂红, 等. 噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床疗效及对血清白介素 18、肿瘤坏死因子 α 、基质金属蛋白酶 9 水平的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (8): 50 - 53.

[6] 陈愉生, 陈小燕, 陈正伟, 等. 单纯烟雾暴露建立慢性阻塞性肺疾病大鼠模型的方法学研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (10): 58 - 62. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008 - 5971. 2016. 10. 016.

[7] 王国强, 牟佳, 李元, 等. NLRP3、AIM2 和 CASP1 基因在慢性阻塞性肺疾病急性加重发病中的作用 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2016, 42 (1): 130 - 133. DOI: 10. 13481/j. 1671 - 587x. 20160126.

[8] 田岚. 痛风性关节炎患者外周血单个核细胞中 TRF1、TRF2 及 NLRP3 炎性体的变化 [J]. 中国医药导报, 2015, 12 (34): 82

- 85.

[9] 韩浩贤, 王虹艳, 曲鹏, 等. NLRP3 与 NOD2 受体激活对下游炎症因子表达的影响 [J]. 重庆医学, 2016, 45 (23): 3182 - 3184. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671 - 8348. 2016. 23. 005.

[10] 王金凤. NOD1、NOD2 及 NLRP3 炎症小体在肺部疾病中的研究进展 [D]. 兰州: 兰州大学, 2013.

[11] 贾钦尧, 陈绍平, 李新胜, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血单个核细胞 NOD2 mRNA 表达及白细胞介素 - 6 的水平及意义 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37 (14): 3529 - 3531.

[12] 杨其彬. NLRP3 炎性体信号通路在急性痛风性关节炎患者中变化的研究 [D]. 南充: 川北医学院, 2011.

[13] 王师, 王华英, 翁跃颂, 等. NLRP3 炎症小体通路在慢性阻塞性肺病发展中的作用研究 [J]. 浙江医学, 2017, 39 (1): 32 - 36.

[14] HAMDAD D R, ELGAZZAR A G, ESSAWY T S, et al. Evaluation of serum interleukin - 1 beta as an inflammatory marker in COPD patients [J]. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis, 2015, 64 (2): 347 - 352. DOI: 10. 1016/j. ejcdt. 2015. 01. 005.

[15] 王莉莉. NLRP3 炎症小体及其下游炎症因子在动脉粥样硬化炎症反应中的作用 [D]. 大连: 大连医科大学, 2013.

(收稿日期: 2017 - 06 - 01; 修回日期: 2017 - 08 - 29)
(本文编辑: 李洁晨)

(上接第 36 页)

[8] BEUMER D, VAN BOXTEL T H, SCHIPPEREN S, et al. The relationship between interventionists' experience and clinical and radiological outcome in intra - arterial treatment for acute ischemic stroke. A MR CLEAN pretrial survey [J]. J Neurol Sci, 2017, 377: 97 - 101. DOI: 10. 1016/j. jns. 2017. 04. 002.

[9] FIOLAKI A, KATSANOS A H, KYRITSIS A P, et al. High on treatment platelet reactivity to aspirin and clopidogrel in ischemic stroke: A systematic review and meta - analysis [J]. J Neurol Sci, 2017, 376: 112 - 116. DOI: 10. 1016/j. jns. 2017. 03. 010.

[10] MILIONIS H J, GEROTZIFAS G, KOSTAPANOS M S, et al. Clopidogrel vs. aspirin treatment on admission improves 5 - year survival after a first - ever acute ischemic stroke. data from the Athens Stroke Outcome Project [J]. Arch Med Res, 2011, 42 (6): 443 - 450. DOI: 10. 1016/j. arcomed. 2011. 09. 001.

[11] 周艳, 孙宏侠, 张明明, 等. 丁苯酞辅治老年急性脑梗死的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33 (12): 2895 - 2897. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005 - 9202. 2013. 12. 078.

[12] 李静. 丁苯酞序贯疗法对短暂性脑缺血患者神经功能的影响 [J]. 中国实用神经病杂志, 2015, 18 (22): 135 - 136.

[13] 吉智, 范秀博, 何媛. 丁苯酞联合奥拉西坦对脑梗死后认知障碍患者神经功能、认知功能及生活质量的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (5): 43 - 46. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008 - 5971. 2016. 05. 010.

[14] 黄涛, 王海侨. PAC-1、CD62p 和 D - Dimer 含量与急性脑梗死患者梗死体积的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33

(14): 3302 - 3303. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005 - 9202. 2013. 14. 011.

[15] YIN W, LAN L, HUANG Z, et al. Discovery of a ring - opened derivative of 3 - n - butylphthalide bearing NO/H2S - donating moieties as a potential anti - ischemic stroke agent [J]. Eur J Med Chem, 2016, 115: 369 - 380. DOI: 10. 1016/j. ejmech. 2016. 03. 044.

[16] 聂黎虹, 胡雅洁, 李显科, 等. 宫内香烟烟雾暴露对新生大鼠延髓 3 - 巯基丙酮酸转硫酶表达的影响 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2013, 44 (4): 526 - 530.

[17] 马涛, 辛文锋, 张文生, 等. 三七皂苷 R1 对 $A\beta_{1-42}$ 诱导的 SH - SY5Y 细胞凋亡的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40 (2): 303 - 307. DOI: 10. 4268/ejcm20150226.

[18] 张松江, 邬力祥. β - 淀粉样蛋白及其膜内片段抗血清的神经保护作用 [J]. 免疫学杂志, 2012, 28 (12): 1032 - 1035. DOI: 10. 13431/j. cnki. immunol. j. 20120240.

[19] 张越, 陈惠芳, 郑娜, 等. 女贞苷对 $A\beta_{42}$ 诱导的神经细胞凋亡及相关蛋白 NF - κ B、Bel - 2 变化的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27 (2): 215 - 219.

[20] 杨国锋, 高雅, 王伟, 等. 丁苯酞对缺氧致 PC12 细胞损伤保护作用比较蛋白质组研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12 (3): 251 - 255. DOI: 10. 3760/ema. j. issn. 1671 - 8925. 2013. 03. 008.

(收稿日期: 2017 - 05 - 15; 修回日期: 2017 - 08 - 15)
(本文编辑: 李伟)