

• 论 著 •

急性缺血性脑卒中患者外周血 NLRP3 炎性小体表达变化及临床意义^{*}

苏诗涵, 娄方丽[△]

解放军联勤保障部队第九二〇医院神经内科, 云南昆明 650032

摘 要:目的 探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者外周血单个核细胞(PBMCs)中核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体的表达及其临床意义。方法 选取 2016 年 1 月至 2020 年 1 月在该院就诊的 AIS 患者 185 例为观察组,另选同期门诊体检健康者 50 例为对照组。观察组患者依据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分分为轻度组(59 例)、中度组(62 例)和重度组(64 例),依据改良的 Rankin 量表评分(mRS 评分)分为预后良好组(143 例)和预后不良组(42 例)。测定并比较各亚组间 NLRP3 mRNA 相对表达水平的差异,评价其对 AIS 患者预后不良的预测价值。结果 与对照组比较,观察组 PBMCs NLRP3、半胱氨酸蛋白酶 1(Caspase-1) mRNA 相对表达水平及蛋白表达水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。AIS 不同严重程度组间 PBMCs NLRP3、Caspase-1 mRNA 相对表达水平及 IL-1 β 、IL-18 水平比较,重度组最高,中度组次之,轻度组最低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组患者 NLRP3、Caspase-1 mRNA 相对表达水平及 IL-1 β 、IL-18 水平高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。AIS 患者外周血 PBMCs NLRP3 mRNA 相对表达水平与 Caspase-1 mRNA、IL-1 β 、IL-18 呈正相关($r=0.760, P<0.001; r=0.712, P<0.001; r=0.640, P=0.008$),也与 NIHSS 和 mRS 评分呈正相关($r=0.730, P<0.001; r=0.690, P<0.001$)。受试者工作特征曲线分析显示, NLRP3 mRNA 相对表达水平预测 AIS 的曲线下面积为 0.894(95%CI:0.821~0.967),当最佳临界值为 1.84 时,其预测 AIS 患者预后不良的灵敏度和特异度分别为 81.08%和 82.50%,其预测效能优于 mRS 和 NIHSS 评分。结论 NLRP3 炎性小体参与了 AIS 的炎症级联放大,对于 AIS 患者预后不良的预测,具有一定的临床应用价值。

关键词:核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3; 急性缺血性脑卒中; 半胱氨酸蛋白酶 1; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.005

中图法分类号:R743.3

文章编号:1673-4130(2021)11-1299-05

文献标志码:A

The expression and clinical significance of NLRP3 inflammatory corpuscles in peripheral blood of patients with acute ischemic stroke^{*}

SU Shihan, LOU Fangli[△]

Department of Neurology, 920th Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Kunming, Yunnan 650032, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical significance of NLRP3 inflammatory corpuscles in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 185 patients with AIS in the hospital from January 2016 to January 2020 were enrolled as the observation group and 50 healthy outpatients in the same period were selected as the control group. The patients in the observation group were divided into mild group(59 cases), moderate group(62 cases) and severe group(64 cases) according to the National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS) score. According to the modified Rankin scale score (mRS score), they were divided into the good prognosis group(143 cases) and the poor prognosis group(42 cases). The differences in the relative expression levels of NLRP3 mRNA among the subgroups were measured and compared, and its predictive value for the poor prognosis of AIS patients was evaluated. **Results** Compared with the control group, the relative expression levels of NLRP3 and Caspase-1 mRNA and protein expression levels in PBMCs of the observation group increased, and the difference was statistically significant($P<0.05$). Comparison of the relative expression levels of NLRP3, Caspase-1 mRNA and IL-1 β and IL-18 levels in PBMCs among the different severity groups of AIS was the highest in the severe group,

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81860715)。

作者简介:苏诗涵,女,主治医师,主要从事脑卒中相关临床研究。 [△] 通信作者, E-mail:zsfsn01@163.com。

本文引用格式:苏诗涵,娄方丽.急性缺血性脑卒中患者外周血 NLRP3 炎性小体表达变化及临床意义[J].国际检验医学杂志,2021,42

followed by the moderate group, and the lowest in the mild group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The relative expression levels of NLRP3, Caspase-1 mRNA and the levels of IL-1 β and IL-18 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The relative expression levels of NLRP3 mRNA in PBMCs of AIS patients were positively correlated with Caspase-1 mRNA, IL-1 β and IL-18 ($r = 0.760, P < 0.001; r = 0.712, P < 0.001; r = 0.640, P = 0.008$), it was also positively correlated with NIHSS and mRS scores ($r = 0.730, P < 0.001; r = 0.690, P < 0.001$). The receiver operating characteristic curve analysis showed that the area under the curve for the relative expression level of NLRP3 mRNA to predict the prognosis of AIS was 0.894 (95% CI: 0.821–0.967). When the best cut-off value was 1.84, the sensitivity and specificity for predicting poor prognosis of AIS patients were 81.08% and 82.50% respectively, and its predictive power was better than mRS and NIHSS scores. **Conclusion** The NLRP3 inflammasome corpuscle participates in the inflammation cascade of AIS, which has certain clinical application value for predicting the poor prognosis of AIS patients.

Key words: nucleotide-binding oligomeric domain-like receptor protein 3; acute ischemic stroke; caspase-1; prognosis

根据最新的中国脑卒中防治报告显示,脑卒中是我国居民致残和死亡的主要原因之一,并且随着我国人口老龄化的进展,其发病率呈明显上升趋势^[1]。其中,急性缺血性脑卒中(AIS)占据了所有脑卒中病例的80%,针对AIS的防治,显得尤为重要^[2]。近年来,相关研究显示,机体炎性反应的激活与放大是AIS发生与进展的重要因素^[3],因此,抑制炎症反应作为AIS免疫治疗的手段之一,是临床研究的重要方向。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体及下游信号通路的激活是机体炎症反应持续及放大的重要原因之一,该信号通路在众多炎症性疾病的发生、进展密切相关,如自身免疫性疾病、恶性肿瘤、动脉粥样硬化等^[4-6]。有研究显示,NLRP3炎性小体的激活可产生炎症级联反应,引起组织细胞损伤及器官功能不全,主要信号通路包括促进下游白细胞介素(IL)-1 β 和IL-18的合成与分泌,激活半胱氨酸蛋白酶1(Caspase-1)焦亡通路^[7]。AIS的发生、发展与机体炎症反应密切相关,而其体内NLRP3炎性小体表达水平如何,目前少见报道,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2020年1月本院收治的185例AIS患者作为观察组,并选择同期门诊体检健康者50例为对照组。入选标准:所有观察组患者均满足AIS的诊断标准^[8]。排除标准:既往已存在严重肝肾功能不全的患者;合并自身免疫系统疾病的患者;合并脑出血的患者;合并恶性肿瘤的患者。依据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对观察组患者病情严重程度进行评分,并根据评分结果将其分为3组,NIHSS评分 ≤ 4 分为轻度组(59例);NIHSS评分5~15分为中度组(62例);NIHSS评分 ≥ 16 分为重度组(64例)。根据改良的Rankin量表(mRS)评分对患者临床预后进行评估,将其分为预后良好组(143例)与预后不良组(42例)。观察组185

例中男102例、女83例,年龄56~78岁、平均(67.1 $\pm$ 9.5)岁,体质指数19.0~26.4 kg/m²、平均(22.9 $\pm$ 2.8)kg/m²,有吸烟史92例;对照组50例中男28例、女22例,年龄54~75岁、平均(65.8 $\pm$ 8.9)岁,体质指数19.3~26.0 kg/m²、平均(22.6 $\pm$ 3.0)kg/m²,有吸烟史24例。观察组与对照组性别、年龄、体质指数、吸烟史比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。该研究征得了患者及家属书面知情同意,并经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 外周血单个核细胞(PBMCs) NLRP3 和 Caspase-1 mRNA 相对表达水平的检测 在一试管中加入2 mL人外周血淋巴细胞分离液,同时在EDTA抗凝管加入静脉血2 mL。将静脉血加入淋巴细胞分离液中,混匀后以3 000 r/min离心5 min,用毛细吸管吸出细胞,得到PBMCs。在各组PBMCs试管中加入1 mL Trizol(美国Invitrogen公司),提取总RNA,采用美国赛默飞公司 Thermo Scientific NanoDrop One 超微量紫外-可见光分光光度计测定RNA水平。然后进行RNA反转录,其方法按反转录试剂盒(美国赛默飞公司)说明书进行。将反转录产物进行PCR反应,依据荧光定量PCR试剂盒说明书(美国赛默飞公司)建立25 μ L反应体系,包括经焦碳酸二乙酯处理的水17.5 μ L、10 $\times$ Taq缓冲液2.5 μ L、氯化镁2.0 μ L、脱氧核糖核苷三磷酸混合物0.5 μ L、上下游引物各0.5 μ L、Taq酶0.5 μ L。反应条件参考相关文献^[9]。结果以GAPDH为内参,计算相应基因mRNA的相对表达水平。

1.2.2 PBMCs NLRP3、Caspase-1 蛋白表达水平的检测 提取各组PBMCs总蛋白,测定蛋白水平。按参考文献^[10]方法进行免疫印迹,检测NLRP3、Caspase-1蛋白表达水平。方法简述如下:取50 μ g蛋白于电泳分离、转膜、封闭,孵育一抗NLRP3抗体(1:400)、Caspase-1抗体(1:400)及抗GAPDH抗

体(1 : 500)过夜。次日孵育二抗(1 : 10 000),测定蛋白条带灰度值,计算目的条带与 GAPDH 灰度比值。

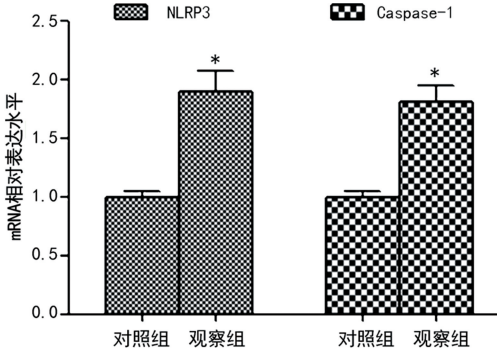
1.2.3 外周血 IL-1 β 和 IL-18 的检测 采用酶联免疫吸附试验法检测各组外周血 IL-1 β 和 IL-18 水平,具体操作见试剂盒说明书(上海信帆生物公司)。简要步骤如下:取各组研究对象空腹静脉血 4 mL,制备样品;设置标准孔和空白孔,标准孔加入不同浓度样品,空白孔仅加入显色液和终止液;经室温孵育、洗涤后,加入抗体工作液(每孔 100 μ L)、显色液(每孔 100 μ L)、终止液(每孔 50 μ L),最后测定各组 A₄₅₀ 值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。计数资料以频数表示。采用 Pearson 相关进行相关性分析。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)计算各评价指标的曲线下面积(AUC)、最佳临界值、灵敏度及特异度。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组与对照组 PBMCs NLRP3、Caspase-1 mRNA 相对表达水平及蛋白表达水平比较 与对照组比较,观察组 PBMCs NLRP3、Caspase-1 mRNA 相

对表达水平及蛋白表达水平升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见图 1、图 2。



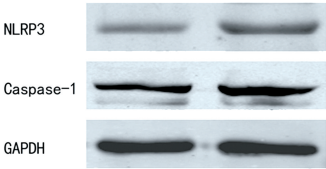
注:与对照组比较,**P* < 0.05。

图 1 观察组与对照组 PBMCs NLRP3、Caspase-1 mRNA 相对表达水平比较

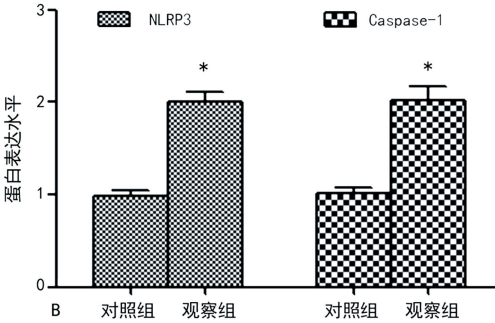
2.2 不同严重程度 AIS 患者间 PBMCs NLRP3、Caspase-1 mRNA 相对表达水平及 IL-1 β 、IL-18 水平比较 轻度组、中度组、重度组患者间 PBMCs NLRP3、Caspase-1 mRNA 相对表达水平及 IL-1 β 、IL-18 水平比较,重度组最高,中度组次之,轻度组最低,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 不同严重程度 AIS 患者间 PBMCs NLRP3、Caspase-1 mRNA 相对表达水平及 IL-1 β 、IL-18 水平比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	NLRP3 mRNA	Caspase-1 mRNA	IL-1 β (pg/mL)	IL-18(pg/mL)
轻度组	59	1.56 $\pm$ 0.20	1.54 $\pm$ 0.15	24.32 $\pm$ 5.16	30.23 $\pm$ 6.20
中度组	62	1.81 $\pm$ 0.22 ^a	1.83 $\pm$ 0.18 ^a	30.20 $\pm$ 6.05 ^a	38.22 $\pm$ 6.16 ^a
重度组	64	2.10 $\pm$ 0.24 ^{ab}	2.06 $\pm$ 0.20 ^{ab}	39.30 $\pm$ 6.24 ^{ab}	45.41 $\pm$ 7.03 ^{ab}
<i>F</i>		91.920	130.500	102.800	84.070
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001	0.001

注:与轻度组比较,^a*P* < 0.05;与中度组比较,^b*P* < 0.05。



A 对照组 观察组



B 对照组 观察组

注:A 为免疫印迹检测 NLRP3、Caspase-1 蛋白表达水平,B 为观察组与对照组 NLRP3、Caspase-1 蛋白表达水平柱状图;与对照组比较,**P* < 0.05。

图 2 观察组与对照组 PBMCs NLRP3、Caspase-1 蛋白表达水平比较

2.3 不同预后 AIS 患者间 PBMCs NLRP3、Caspase-

1 mRNA 相对表达水平及 IL-1 β 、IL-18 水平比较 预后不良组患者 PBMCs NLRP3、Caspase-1 mRNA 相对表达水平及 IL-1 β 、IL-18 水平均高于预后良好组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 不同预后 AIS 患者间 NLRP3、Caspase-1 mRNA 相对表达水平及 IL-1 β 、IL-18 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NLRP3 mRNA	Caspase-1 mRNA	IL-1 β (pg/mL)	IL-18(pg/mL)
预后良好组	143	1.85 $\pm$ 0.25	1.80 $\pm$ 0.22	32.40 $\pm$ 6.15	37.30 $\pm$ 6.20
预后不良组	42	2.10 $\pm$ 0.20	2.08 $\pm$ 0.23	38.58 $\pm$ 6.85	44.10 $\pm$ 6.80
<i>t</i>		5.942	7.177	5.577	6.112
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001	0.001

2.4 相关性分析 Pearson 相关性分析显示,AIS 患者 PBMCs NLRP3 mRNA 相对表达水平与 Caspase-1 mRNA、IL-1 β 、IL-18 呈正相关(*r* = 0.760,*P* < 0.001;*r* = 0.712,*P* < 0.001;*r* = 0.640,*P* = 0.008),也与 NIHSS 评分和 mRS 评分呈正相关(*r* = 0.730,*P* < 0.001;*r* = 0.690,*P* < 0.001)。

2.5 PBMCs NLRP3 mRNA 相对表达水平、mRS 和

NIHSS 评分对 AIS 患者预后不良的预测价值 ROC 曲线分析显示, PBMCs NLRP3 mRNA 相对表达水平、mRS 和 NIHSS 评分预测 AIS 患者预后不良的 AUC 为 0.894 (95% CI 0.821~0.967)、0.780 (0.626~0.934) 和 0.783 (0.708~0.858), 最佳临界值为 1.84、3.70 分和 14.20 分, 灵敏度为 81.08%、78.57% 和 68.57%, 特异度为 82.50%、73.68% 和 73.42%。NLRP3 mRNA 相对表达水平预测 AIS 患者预后不良的效能优于 mRS、NIHSS 评分的预测效能。见图 3、表 3。

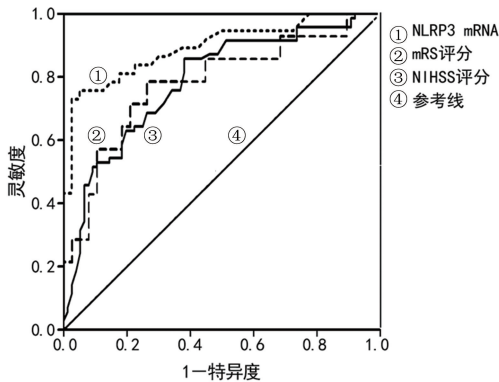


图 3 NLRP3 mRNA 相对表达水平及 mRS、NIHSS 评分预测 AIS 患者预后不良的 ROC 曲线

表 3 各指标评估 AIS 患者预后不良的 ROC 曲线分析						
项目	AUC(95%CI)	P	最佳 临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	
NLRP3 mRNA	0.894(0.821~0.967)	<0.001*	1.84	81.08	82.50	
mRS 评分	0.780(0.626~0.934)	<0.001*	3.70 分	78.57	73.68	
NIHSS 评分	0.783(0.708~0.858)	<0.001*	14.20 分	68.57	73.42	

注:与 AUC=0.5 比较, * P<0.001。

3 讨 论

随着我国人口老龄化进程的加快, AIS 已成为导致我国居民致死和致残的重要疾病之一, 并且发生率呈逐年上升趋势。目前, 对于 AIS 病情及预后的评估, 临床常采用 NIHSS 和 mRS 评分等, 但该方法往往存在一定的滞后性。近年来, 随着相关研究的不断深入, 有学者发现炎症反应的激活参与了 AIS 的发生、发展过程。NLRP3 炎性小体作为炎症反应的重要启动因子, 其与 AIS 患者病情及预后的关系如何, 目前, 少见相关研究报道。

免疫炎性小体的激活是促进下游炎症级联反应的启动因子之一, 在免疫炎性小体分类方面, NLRP3 是重要成员之一, 参与了天然免疫系统的构建^[11]。NLRP3 在细胞及动物实验中, 研究较为广泛而深入, 它可激活下游 Caspase-1/IL-1 β 及 IL-18 通路, 是促进炎症反应的重要信号通路之一^[12]。相关研究显示, NLRP3 相关通路的激活与炎症性疾病的发生、发展密切相关, 同时其可作为潜在的治疗靶点^[9]。本研究结果显示, AIS 患者机体 NLRP3 及相关下游信号通路呈激活状态, 主要表现为 PBMCs NLRP3、Caspase-

1 mRNA 相对表达水平及蛋白表达水平明显升高 ($P<0.05$)。随着 AIS 患者病情的进展, 患者 PBMCs NLRP3 及相关下游信号通路进行性升高或激活。为进一步明确 PBMCs NLRP3 mRNA 相对表达水平与 NIHSS 评分及相关炎症细胞因子的关系, 通过相关性分析, 结果显示 AIS 患者 PBMCs NLRP3 mRNA 相对表达水平与 NIHSS 评分及下游炎症细胞因子水平呈正相关 ($P<0.05$), 提示 AIS 患者外周血 NLRP3 炎性小体水平越高, 其病情越危重。外周血 NLRP3 炎性小体水平升高引起 AIS 的发生、进展, 可能与多种因素相互作用有关。有研究证实, 外周血 NLRP3 炎性小体可直接促进低密度脂蛋白的氧化及脂质的过氧化, 引起氧自由基生成明显增加, 从而损伤内皮细胞, 导致内皮素及炎症因子的释放, 促进了动脉粥样硬化的形成, 从而导致脑卒中的发生^[13]。其次, 外周血 NLRP3 炎性小体可激活体内血小板, 促进血小板的黏附与聚集, 导致血栓形成^[14]。

为进一步分析外周血 NLRP3 炎性小体与 AIS 患者预后的关系, 将 AIS 患者分为预后良好组与预后不良组, 分析这 2 组中 PBMCs NLRP3 mRNA 相对表达水平的差异。本研究结果显示, 预后不良组 PBMCs NLRP3 mRNA 相对表达水平高于预后良好组 ($P<0.05$), 同时与 mRS 评分呈正相关 ($P<0.05$), 提示外周血 NLRP3 炎性小体水平可有效地反映 AIS 患者临床预后, ROC 曲线分析也显示其对 AIS 患者预后不良的预测价值较高。对于炎症性疾病的有效治疗, 是困扰临床的重大问题, 所以抑制 NLRP3 及相关下游通路激活可能是相关新药研究的重要方向^[15]。

综上所述, NLRP3 炎性小体与 AIS 的病情进展密切相关。通过检测外周血 NLRP3 炎性小体表达水平, 可有效地评估 AIS 患者病情严重程度及预后。但本研究也存在一定的局限性, 由于 AIS 患者样本量偏少, 需要进一步加大样本量, 采取多中心联合的方式对外周血 NLRP3 炎性小体预测 AIS 患者病情严重程度及预后的临床价值做进一步的研究。

参考文献

[1] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等.《中国脑卒中防治报告 2017》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15(11): 611-617.

[2] 乔寒子, 廖文静, 倪小佳, 等. 缺血性卒中药物防治相关中国指南的系统评价[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(4): 327-332.

[3] JAVARAJ R L, AZIMULLAH S, BEIRAM R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 142.

[4] THEOFANI E, SEMITEKOLOU M, MORIANOS I, et al. Targeting NLRP3 inflammasome activation in severe asthma[J]. J Clin Med, 2019, 8(10): 1615-1618.

[5] ERSHAID N, SHARON Y, DORON H, et al. NLRP3 inflammasome in fibroblasts links tissue damage with inflammation in breast cancer progression and metastasis[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4375-4378. (下转第 1307 页)

社区门诊也可将 NLR 作为 T2DM 患者监测早期肾损伤的参考指标。

参考文献

- [1] 梁珊珊,刘茜辉,罗开宏,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值与糖尿病肾病的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(13):1545-1547.
- [2] ÖZTÜRK Z A, KUYUMCU M E, YESIL Y, et al. Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in geriatric diabetic patients [J]. J Endocrinol Invest, 2013, 36(8): 593-599.
- [3] WAN H, WANG Y Y, FANG S J, et al. Associations between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic complications in adults with diabetes: a cross-sectional study[J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 6219545.
- [4] 修贤杰,张萍,陈光. NLR 比值在 2 型糖尿病慢性肾脏疾病中的意义[J]. 广东化工, 2020, 47(7): 106-120.
- [5] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553.
- [6] MOGENSEN C E, SCHMITZ A, CHRISTENSEN C K. Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients [J]. Diabetes Metab Rev, 1988, 4(5): 453-483.
- [7] ROUSE R L, STEWART S R, THOMPSON K L, et al. Kidney injury biomarkers in hypertensive, diabetic, and nephropathy rat models treated with contrast media[J]. Toxicol Pathol, 2013, 41(4): 662-680.
- [8] BETHEA M, FORMAN D T. β 2-Microglobulin: its sig-

nificance and clinical usefulness[J]. Ann Clin Lab Sci, 1990, 20(3): 163-168.

- [9] MELNIKOV V Y, FAUBEL S, SIEGMUND B, et al. Neutrophil-independent mechanisms of caspase-1 and IL-18-mediated ischemic acute tubular necrosis in mice[J]. J Clin Invest, 2002, 110(8): 1083-1091.
- [10] 杨旭升. 尿 Uba52 联合尿 β -2 微球蛋白对糖尿病肾病的早期诊断价值[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2015.
- [11] ASSULYN T, KHAMISY-FARAH R, NSEIR W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width as predictors of microalbuminuria in type 2 diabetes[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(7): e23259.
- [12] MAE Y, TAKATA T, IDA A, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for renal outcomes in patients with rapidly progressive glomerulonephritis[J]. J Clin Med, 2020, 9(4): 1128-1132.
- [13] LIU J X, LIU X G, LI Y P, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width with diabetic retinopathy and nephropathy: a meta-analysis [J]. Biosci Rep, 2018, 38(3): BSR20180172.
- [14] HUANG W J, HUANG J H, LIU Q X, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 82(2): 229-233.
- [15] 何枝荣, 吴媛, 陈鹏飞. NLR 联合 ACR 评估 2 型糖尿病早期肾损伤的临床分析[J]. 临床医学工程, 2020, 27(2): 173-174.

(收稿日期: 2020-08-16 修回日期: 2021-03-07)

(上接第 1302 页)

- [6] 陈国伟, 吴小兰, 陈冬梅, 等. 动脉粥样硬化患者 NLRP3 炎性体分子表达及临床意义 [J]. 浙江医学, 2018, 40(11): 1242-1245.
- [7] 刘晨, 唐其柱. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 在心肌重构中的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(12): 1327-1329.
- [8] POWERS W J, DERDEYN C P, BILLER J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2015, 46(10): 3020-3035.
- [9] 夏炳杰, 强占荣, 李桂鲜, 等. 血必净注射液对老年重症急性胰腺炎患者外周血单核细胞 NLRP3 炎性小体表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(1): 74-77.
- [10] 罗浩, 王娜, 陈彩宇, 等. 氧化应激在孕期糖尿病致子代大鼠肾脏多巴胺 D1 受体功能障碍中的作用 [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(5): 393-398.

- [11] FANG R D, UCHIYAMA R, SAKAI S, et al. ASC and NLRP3 maintain innate immune homeostasis in the airway through an inflammasome-independent mechanism [J]. Mucosal Immunol, 2019, 12(5): 1092-1103.
- [12] LI S, LIN Q S, SHAO X H, et al. NLRP3 inflammasome inhibition attenuates cisplatin-induced renal fibrosis by decreasing oxidative stress and inflammation [J]. Exp Cell Res, 2019, 383(1): 111488-111492.
- [13] ZHUANG T, LIU J, CHEN X L, et al. Endothelial foxp1 suppresses atherosclerosis via modulation of Nlrp3 inflammasome activation [J]. Circ Res, 2019, 125(6): 590-605.
- [14] DENG M, GUO H T, TAM J W, et al. Platelet-activating factor (PAF) mediates NLRP3-NEK7 inflammasome induction independently of PAFR [J]. J Exp Med, 2019, 216(12): 2838-2853.
- [15] 贾合磊, 卢长青, 王娟, 等. shRNA 干扰 NLRP3 对晚期糖基化终末产物诱导的心肌细胞炎症反应的影响 [J]. 四川大学学报(医学版), 2019, 50(1): 7-12.

(收稿日期: 2020-10-28 修回日期: 2021-03-13)