

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.17.001
文章编号: 1005-8982 (2023) 17-0001-06

慢性阻塞性肺疾病专题·论著

MCC950下调NLRP3炎症小体对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气管重塑及嗜酸性粒细胞水平的影响*

陈培¹, 陈小菊¹, 杜竺蔓¹, 汪操会²

(1. 成都大学附属医院 呼吸与危重症医学科, 四川 成都 610081; 2. 成都市金牛区
营门口社区卫生服务中心 全科医学科, 四川 成都 610031)

摘要: 目的 探究MCC950下调NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体对慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠气管重塑及嗜酸性粒细胞水平的影响。**方法** 将60只小鼠随机分为对照组、COPD组和MCC950组。采用脂多糖联合香烟烟雾的方法复制COPD大鼠模型。HE染色分析各组大鼠肺组织病理变化; 酶联免疫吸附试验(ELISA)测定各组大鼠基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)、基质金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平; Western blotting检测各组大鼠NLRP3相关蛋白表达; 检测大鼠嗜酸性粒细胞及趋化因子水平。**结果** 与对照组比较, COPD组大鼠肺组织中NLRP3、Cleaved caspase-1和ASC蛋白相对表达量升高($P < 0.05$); 肺组织表现出严重病理损伤和炎症细胞大量聚集($P < 0.05$); 血清MMP-2、MMP-9、TNF- α 和IL-6水平升高($P < 0.05$), TIMP-1和TIMP-2水平降低($P < 0.05$); 细支气管壁厚、管壁面积和管壁面积/腔周长均增加($P < 0.05$); 静脉血嗜酸性粒细胞水平增加($P < 0.05$)。预先注射MCC950后, 以上指标均得到逆转($P < 0.05$)。**结论** MCC950下调NLRP3炎症小体后, 能够影响COPD大鼠气管重塑, 改善COPD大鼠的肺组织损伤, 以及降低静脉血嗜酸性粒细胞的水平。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; MCC950; NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3; 嗜酸性粒细胞

中图分类号: R562.21

文献标识码: A

Effects of MCC950 down-regulating NLRP3 inflammatory vesicles on airway remodeling and EOS levels in rats with COPD*

Chen Pei¹, Chen Xiao-ju¹, Du Zhu-man¹, Wang Cao-hui²

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu, Sichuan 610081, China; 2. Department of General Medicine, Yingmenkou Community Health Service Center, Jinniu District, Chengdu, Sichuan 610031, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammatory vesicles down-regulated by MCC950 on airway remodeling and eosinophils (EOS) level in rats with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Sixty mice were randomly divided into three groups: control group, COPD group and MCC950 treatment group. A rat model of COPD was established by lipopolysaccharide combined with smoke. HE staining, ELISA, western blot and flow cytometry were used to analyze the structural changes of lung tissue, bronchiolar wall thickness, wall area, wall area/lumen perimeter, NLRP3-related protein expression, airway remodeling-related factor levels and venous eosinophil content in each

收稿日期: 2023-02-15

* 基金项目: 四川省卫生健康委员会医学科技项目(No:21PJ126); 成都大学本科教育教学改革项目(No:cdjgb2019088)

[通信作者] 陈小菊, E-mail: cxj9592@163.com; Tel: 13989185102

group. **Results** Compared with control group, the levels of NLRP3, Cleaved caspase-1 and ASC were increased in COPD group ($P < 0.05$). The lung tissue showed serious pathological injury and large accumulation of inflammatory cells ($P < 0.05$). The contents of MMP-2, MMP-9, TNF- α and IL-6 in serum were increased ($P < 0.05$), while the contents of TIMP-1 and TIMP-2 were decreased ($P < 0.05$). Bronchial wall thickness, tube wall area and tube wall area / cavity circumference were increased ($P < 0.05$). The content of eosinophil in venous blood was increased ($P < 0.05$). After pre-injection of MCC950, the above indexes were reversed ($P < 0.05$). **Conclusion** Down-regulation of NLRP3 inflammatory vesicles by MCC950 can affect airway remodeling, ameliorate lung tissue injury and decrease the content of EOS in venous blood of COPD rats.

Keywords: pulmonary disease, chronic obstructive; MCC950; NOD-like receptor family pyrin domain containing 3; eosinophils

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以持续存在的气流受限为特征的常见、多发呼吸道疾病, 因其气流受限不完全可逆, 病情常呈现逐年缓慢进展合并急性加重的临床特点^[1]。急性加重性炎症的反复发作及氧化应激导致的呼吸道组织细胞损伤是 COPD 患者死亡的主要原因^[2]。目前临床仍缺乏有效治疗 COPD 的手段^[3], 因此探索新的 COPD 治疗策略具有重要意义。长期暴露于香烟环境是诱发 COPD 的关键危险因素之一^[4]。以往研究表明, 连续暴露于香烟环境 6 个月以上可复制稳定的 COPD 动物模型^[5]。近年来, 应用香烟烟雾联合脂多糖导致 COPD 炎症和黏液分泌过多的 COPD 动物模型得到了广泛应用。研究指出香烟烟雾联合脂多糖可以诱导促炎症细胞因子的释放, 如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和干扰素- γ (Interferon- γ , INF- γ) 等炎症因子, 从而更有效地模拟 COPD 病程发展及特征性呼吸道病理学改变^[6-7]。

NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 的炎症体研究最广泛, 其能感知一系列致病、环境和宿主衍生的因素^[8]。既往研究指出 NLRP3 参与 COPD 的发生、发展^[9-12]。NLRP3 激活后结合并激活凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase-recruitment domain, ASC), 促进半胱氨酸蛋白酶-1 (cysteinyll aspartate specific proteinase 1, Caspase-1) 形成炎症体复合物, 启动 Caspase-1 的自催化裂解并促进白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素-18 (Interleukin-18, IL-18) 的分泌, 最终引起呼吸道组织细胞破坏, 引发 COPD^[13-14]。因此, 针对 NLRP3 这一潜在治疗靶点改善或逆转 COPD 的发生、发展

具有很高的研究价值。本研究通过复制 COPD 大鼠模型, 探讨 NLRP3 抑制剂 MCC950 对 COPD 的潜在治疗效果。

1 材料与方法

1.1 主要材料和仪器

NLRP3 抑制剂 MCC950 (上海陶术生物科技有限公司), 脂多糖 (北京金克隆生物技术), NLRP3 抗体 (深圳欣博盛生物科技), 裂解的半胱氨酸蛋白酶-1 (cleaved cysteinyl aspartate specific proteinase 1, Cleaved caspase-1) 抗体 (武汉菲恩生物科技有限公司), ASC 抗体、 β -肌动蛋白 (β -actin) 抗体 (美国 Santa Cruz 公司), Goat Anti-Rabbit IgG (H+L) HRP (普健生物武汉科技有限公司), Mouse ELISA 试剂盒 (杭州联科生物技术股份有限公司), 苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色试剂盒 (上海歌凡生物科技有限公司), RIPA (Radio Immunoprecipitation Assay) 裂解液 (上海康朗生物科技有限公司), 磷酸盐缓冲液 (phosphate-buffered saline, PBS) (上海碧云天生物技术有限公司), 戊巴比妥钠 (北京索莱宝科技有限公司), 石蜡切片机、低温高速离心机 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司), 荧光显微镜 (上海光密仪器有限公司), 凝胶成像系统 (上海嘉鹏科技有限公司), 酶标仪 (美国 BioTek 公司), 蛋白免疫印迹实验全套设备 (德国 Protec 公司)。

1.2 动物模型复制和分组

雄性 SD 大鼠 (6~8 周龄) 60 只购自南京集萃药康公司 (实验动物生产许可证号: SCXK 苏 2021-0013; 实验动物使用许可证号: SYXK 苏 2021-00162023-06-05), 饲养在 (23 \pm 1) $^{\circ}$ C、12/12 h 昼夜交替环境中, 正常给予饲料和纯净水。小鼠随机分为对照组、COPD 组和 MCC950 组, 每组 20 只。

COPD 组和 MCC950 组大鼠参考文献[10]的方法使用脂多糖和香烟烟雾联合诱导 30 d 复制 COPD 大鼠模型, 对照组不做任何处理。模型复制前 24 h MCC950 组大鼠腹腔注射 60 mg/kg MCC950, 对照组与 COPD 组大鼠注射等量 PBS。第 31 天使用戊巴比妥钠 (200 mg/kg) 安乐死所有大鼠, 并收集实验标本。本实验得到医院动物伦理委员会批准。

1.3 HE 染色分析大鼠肺组织病理变化

通过戊巴比妥钠安乐死大鼠后, 立即使用 PBS 灌注肺部, 4 ℃ 条件下 4% 多聚甲醛中固定过夜, 次日酒精梯度脱水, 石蜡包埋肺组织, 切片(厚度 5 μm)。苏木精和伊红依次染色。炎症程度评估标准采用 0~4 分的 5 点法进行评估: 0 分, 无炎症表现; 1 分, 轻度炎症; 2 分, 中度炎症; 3 分, 重度炎症; 4 分, 非常重度炎症。使用 Image J 图像分析软件测量各组大鼠细支气管壁厚度, 并计算管壁面积和管壁面积/腔周长。

1.4 酶联免疫吸附试验测定大鼠气管重塑相关因子水平

大鼠安乐死后, 用软管通过气管插管后, 用 5 μL 预冷 PBS 进行灌洗, 重复 3 次, 收集其支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF)。采用酶联免疫吸附试验测定 BALF 中的基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、基质金属蛋白酶组织抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1)、基质金属蛋白酶组织抑制剂-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2, TIMP-2)、TNF-α、白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6) 水平, 操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 Western blotting 检测 NLRP3、Cleaved caspase-1 和 ASC 蛋白表达

大鼠肺组织经 PBS 清洗后, 用 RIPA 缓冲液匀浆, 并在 100 ℃ 下煮沸 10 min。总蛋白在 4%~12% 的 SDS-PAGE 上分离并转移到 PVDF 膜上。室温下用 TBST (50 nmol Tris-HCl, 150 mmol NaCl, 0.05% Tween 20, pH 7.5) 中的 5% 脱脂牛奶阻断 1 h 后, 4 ℃ 条件下用一级特异性抗体 (NLRP3、Cleaved caspase-1、ASC 和 GAPDH) 孵育过夜, 随后在室温下用二级 HRP 结合的抗体孵育 4 h。使用增强型化学发光检测试剂盒对蛋白显影。GAPDH 为内参蛋

白, 使用 Quantity One 软件分析各组蛋白灰度值。

1.6 大鼠嗜酸性粒细胞及趋化因子水平检测

模型复制第 30 天时, 使用戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 麻醉大鼠, 抽取各组大鼠静脉血 2 mL, 采用美国贝克曼库尔特公司 dXh 800 型全自动血液分析仪测定嗜酸性粒细胞水平; 采用酶联免疫吸附试验测定血清嗜酸性粒细胞趋化因子水平。

1.7 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件。计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析, 两两比较用 LSD-*t* 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠肺组织病理结构变化

HE 染色结果显示, 对照组大鼠的肺组织形态正常, 而 COPD 组表现出严重的病理损伤和炎症细胞大量聚集。与 COPD 组比较, MCC950 组大鼠的肺组织损伤得到改善, 炎症细胞数量减少。见图 1。

对照组、COPD 组和 MCC950 组炎症程度评分分别为 (0.52 ± 0.01)、(3.76 ± 0.05)、(1.34 ± 0.02) 分, 3 组比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 14.673, P = 0.000$); 与对照组比较, COPD 组炎症程度评分增加 ($P < 0.05$); 与 COPD 组比较, MCC950 组炎症程度评分降低 ($P < 0.05$)。

2.2 各组大鼠细支气管壁厚度、管壁面积、管壁面积/腔周长比较

对照组、COPD 组和 MCC950 组大鼠细支气管壁厚度、管壁面积和管壁面积/腔周长比较, 经方差分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组比较, COPD 组大鼠细支气管壁厚度、管壁面积和管壁面积/腔周长均升高 ($P < 0.05$); 与 COPD 组比较, MCC950 组大鼠细支气管壁厚度、管壁面积和管壁面积/腔周长均降低 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 各组大鼠 MMP-2、MMP-9、TNF-α、TIMP-1、TIMP-2 和 IL-6 水平比较

酶联免疫吸附试验结果显示, 对照组、COPD 组和 MCC950 组的 MMP-2、MMP-9、TNF-α、TIMP-1、TIMP-2 和 IL-6 水平比较, 经方差分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组相比, COPD 组大鼠血清 MMP-2、MMP-9、TNF-α 和 IL-6 水平均增加, TIMP-1 和 TIMP-2 水平均降低 ($P < 0.05$); 与 COPD 组

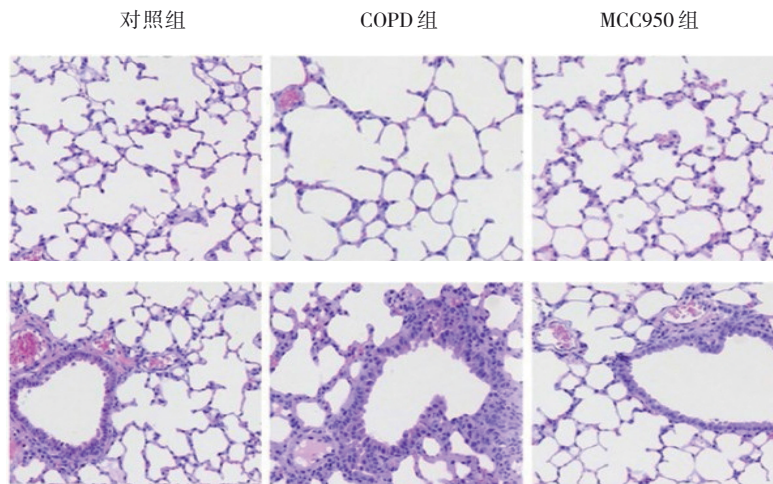


图 1 各组大鼠肺组织病理变化 (HE 染色 × 400)

表 1 各组大鼠细支气管壁厚、管壁面积和管壁面积/腔周长比较 (n=20, $\bar{x} \pm s$)

组别	细支气管壁厚/ μm	管壁面积/ mm^2	管壁面积/腔周长/ $(\mu\text{m}/\text{mm}^2)$
对照组	3.92 ± 0.02	3.23 ± 0.07	3.22 ± 0.03
COPD 组	4.33 ± 0.03 ^①	5.12 ± 0.06 ^①	5.02 ± 0.09 ^①
MCC950 组	4.14 ± 0.03 ^{①②}	3.63 ± 0.01 ^{①②}	4.33 ± 0.01 ^{①②}
F 值	11.181	21.161	17.582
P 值	0.000	0.000	0.000

注：①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与 COPD 组比较, $P < 0.05$ 。

相比, MCC950 组大鼠血清 MMP-2、MMP-9、TNF- α

和 IL-6 水平均降低, TIMP-1 和 TIMP-2 水平均增加 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 各组大鼠 NLRP3、Cleaved caspase-1 和 ASC 蛋白相对表达量比较

对照组、COPD 组、MCC950 组大鼠的 NLRP3、Cleaved caspase-1 和 ASC 蛋白相对表达量比较, 经方差分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组比较, COPD 组 NLRP3、Cleaved caspase-1 和 ASC 蛋白相对表达量均升高 ($P < 0.05$), 与 COPD 组比较, MCC950 组 NLRP3、Cleaved caspase-1 和 ASC 蛋白相对表达量均降低 ($P < 0.05$)。见图 2 和表 3。

表 2 各组大鼠的气管重塑相关因子水平比较 (n=20, $\bar{x} \pm s$)

组别	MMP-2	MMP-9	TNF- α	TIMP-1	TIMP-2	IL-6
对照组	50.12 ± 3.03	120.12 ± 5.01	49.62 ± 1.01	98.92 ± 8.03	125.32 ± 10.01	51.36 ± 7.01
COPD 组	101.26 ± 6.05 ^①	243.16 ± 6.05 ^①	132.27 ± 2.05 ^①	39.76 ± 9.05 ^①	46.26 ± 9.05 ^①	152.17 ± 6.05 ^①
MCC950 组	55.16 ± 1.02 ^{①②}	179.62 ± 8.01 ^{①②}	73.41 ± 2.01 ^{①②}	72.46 ± 2.02 ^{①②}	70.32 ± 6.01 ^{①②}	73.41 ± 2.01 ^{①②}
F 值	17.846	18.861	26.052	13.213	15.571	16.982
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注：①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与 COPD 组比较, $P < 0.05$ 。

2.5 各组大鼠嗜酸性粒细胞及趋化因子水平比较

对照组、COPD 组和 MCC950 组大鼠静脉血嗜酸性粒细胞和嗜酸性粒细胞趋化因子水平比较, 经方差分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组比较, COPD 组大鼠静脉血嗜酸性粒细胞和嗜酸性粒细胞趋化因子水平均增加 ($P < 0.05$); 与 COPD 组比较, MCC950 组大鼠静脉血嗜酸性粒细胞和嗜酸性粒细胞趋化因子水平均降低 ($P < 0.05$)。见表 4。

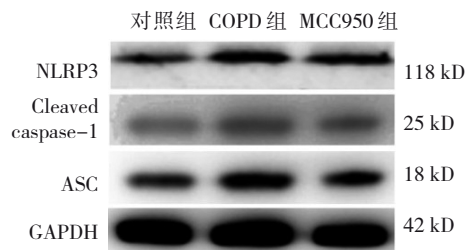


图 2 各组大鼠 NLRP3 相关蛋白表达

表 3 各组的 NLRP3、Cleaved caspase-1 和 ASC 蛋白相对表达量的比较 ($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	NLRP3	Cleaved caspase-1	ASC
对照组	0.22 ± 0.03	0.12 ± 0.01	0.32 ± 0.01
COPD 组	0.96 ± 0.05 ^①	0.59 ± 0.05 ^①	0.77 ± 0.05 ^①
MCC950 组	0.44 ± 0.02 ^{①②}	0.32 ± 0.01 ^{①②}	0.41 ± 0.01 ^{①②}
F 值	12.002	16.301	16.002
P 值	0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与 COPD 组比较, $P < 0.05$ 。

表 4 各组大鼠嗜酸性粒细胞和嗜酸性粒细胞趋化因子水平比较 ($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	嗜酸性粒细胞/%	嗜酸性粒细胞趋化因子/(g/L)
对照组	2.56 ± 0.02	0.13 ± 0.01
COPD 组	4.93 ± 0.03 ^①	0.32 ± 0.02 ^①
MCC950 组	2.63 ± 0.03 ^{①②}	0.22 ± 0.01 ^{①②}
F 值	19.109	13.313
P 值	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与 COPD 组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

COPD 是一种常见的慢性肺疾病, 常造成不完全可逆气流受限, 严重影响患者预后。探寻参与 COPD 发病的关键因子是治疗 COPD 的临床热点, 既往研究证实香烟是发生 COPD 的重要诱因之一, 而 NLRP3 参与了 COPD 病程的进展^[4-14], 因此本研究采用香烟烟雾联合 LPS 复制 COPD 大鼠模型。MCC950 作为 NLRP3 抑制剂治疗相关疾病已在多项研究中得到证实, MCC950 与 NLRP3 特征性结合后通过影响后者翻译后修饰过程, 从而影响后者的活化, 继而阻断 NLRP3 介导的炎症通路^[15-16]。目前, MCC950 已在治疗动脉粥样硬化^[17]、缺血再灌注损伤^[18]及多种炎症疾病的动物模型中得到了积极的效果^[19], 但对 COPD 动物模型的治疗效果尚且缺乏相关研究, 因此本研究探索了 MCC950 在 COPD 动物模型中的治疗效果。

本研究组织病理学分析结果证实 COPD 组大鼠支气管黏液分泌, 炎症细胞和大鼠的细支气管壁厚、管壁面积、管壁面积和腔周长增加, 而 MCC950 处理后 COPD 呼吸道相关炎症表现及组织损伤得到显著缓解。MMP-2/TIMP-2、MMP-9/TIMP-1 是 COPD 潜在生物学标志物, COPD 患者其血清水平升

高^[20-23]。TNF- α 、IL-6 作为炎症反应关键效应分子, 也参与 COPD 的病程进展, 在 COPD 急性加重期发挥重要作用^[24-25]。本研究结果提示 COPD 组大鼠血清气管重塑相关因子 MMP-2、MMP-9、TNF- α 、IL-6 水平升高, TIMP-1、TIMP-2 水平降低, 而 MCC950 处理后, 以上指标得到逆转。既往研究证实 COPD 患者中, 高浓度的痰液和血液嗜酸性粒细胞计数与特定的临床表型有关^[26]。在稳定期和加重期 COPD 患者中, 约 40% 患者观察到嗜酸性气管炎症, 约 28% 加重期患者发现痰嗜酸性气管炎症^[27]。因此, 嗜酸性粒细胞炎症被认为是 COPD 患者的特征。在一项随机、平行组研究中^[28], 血液嗜酸性粒细胞计数 $\geq 2\%$, 即细胞接近于 ≥ 150 个/ μL , 与 COPD 加重有关; 在初级保健机构中约 50% COPD 患者的细胞计数持续 ≥ 150 个/ μL 。本研究发现, 与 COPD 组比较, MCC950 组大鼠静脉血嗜酸性粒细胞水平降低。这一结果再次佐证抑制 NLRP3 可有效缓解 COPD 大鼠肺组织损伤。

本研究首次证实, MCC950 通过下调 NLRP3 炎症小体可有效缓解 COPD 大鼠模型气管重塑、肺组织损伤并改善相关细胞因子及嗜酸性粒细胞血清学水平, 提示 MCC950 可作为未来治疗 COPD 的潜在药物, 为其后续作为 COPD 药物的研发提供了理论依据。本研究作为探索性研究尚存在一些不足, 既往研究表明 COPD 还存在多种炎症细胞因子参与, 如 IL-8、LTB4、PGE2、sTREM-1、suPAR、sICAM-1 等^[29-30]。但本研究尚未关注以上细胞因子在 COPD 大鼠模型及 MCC950 处理下的改变, 后续研究可进一步关注和探索。

参 考 文 献:

- [1] 荣健, 戈艳红, 陈贵梅, 等. 2010-2019 年中国 40 岁及以上成人慢性阻塞性肺疾病患病率的 Meta 分析[J]. 现代预防医学, 2020, 47(13): 2305-2309.
- [2] 陈锴, 张蓝熙, 田燕歌, 等. 慢性阻塞性肺疾病氧化应激机制及中医药治疗进展[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(19): 4881-4885.
- [3] 成玮, 陈平. 我国慢性阻塞性肺疾病的特点及治疗现状[J]. 中内药学, 2022, 20(10): 2228-2230.
- [4] 项文勤, 俞浩, 苏健, 等. 2015 年与 2019 年江苏省 40 岁及以上人群慢性阻塞性肺疾病疾病负担及吸烟归因疾病负担研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2022, 30(2): 81-86.
- [5] 周利润, 崔晓兰. 慢性阻塞性肺疾病相关动物模型研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(8): 1121-1127.

- [6] 田燕歌, 刘学芳, 陈锴, 等. 慢性阻塞性肺疾病动物模型肺组织病理评价方法研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(6): 1495-1498.
- [7] 崔莉莉, 梅晓峰, 卢瑞龙, 等. 不同刺激因素诱导的慢性阻塞性肺疾病小鼠模型肺小血管重塑的比较研究[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(12): 24-31.
- [8] WU Y X, DI X, ZHAO M, et al. The role of the NLRP3 inflammasome in chronic inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2022, 10(12): e750.
- [9] 从人愿, 袁静, 夏金婵. NLRP3 炎症小体在慢性阻塞性肺疾病中作用的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(22): 2500-2504.
- [10] 樊蓉, 王海静, 陈旭. COPD 稳定期患者外周血 NLRP3 与肺功能及血清炎症因子的相关性[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42(18): 1370-1375.
- [11] 王海滨, 韩蕃颖, 杨文平, 等. COPD 患者血清 PGRN、GDF-15 和 NLRP3 炎症小体水平与病情严重程度及相关性及发病危险因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(7): 886-890.
- [12] 郭岩岩. NLRP3 炎症体分子与 AECOPD 患者的相关性研究[J]. 河南大学学报(医学版), 2020, 39(2): 92-94.
- [13] ZHANG J, XU Q Y, SUN W C, et al. New insights into the role of NLRP3 inflammasome in pathogenesis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 4155-4168.
- [14] 王蕾, 陈忠仁, 沈彬, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血浆 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 水平及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(35): 48-52.
- [15] COLL R C, ROBERTSON A A B, CHAE J J, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Nat Med*, 2015, 21(3): 248-255.
- [16] CORCORAN S E, HALAI R, COOPER M A. Pharmacological inhibition of the nod-like receptor family pyrin domain containing 3 inflammasome with MCC950[J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3): 968-1000.
- [17] ISMAILANI U S, BUCHLER A, MACMULLIN N, et al. Synthesis and evaluation of [¹¹C]MCC950 for imaging NLRP3-mediated inflammation in atherosclerosis[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(3): 1709-1716.
- [18] WU X, WANG B, ZHOU Y F, et al. NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 reduces cerebral ischemia/reperfusion induced neuronal ferroptosis[J]. *Neurosci Lett*, 2023, 795: 137032.
- [19] BAKHSHI S, SHAMSI S. MCC950 in the treatment of NLRP3-mediated inflammatory diseases: latest evidence and therapeutic outcomes[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 106: 108595.
- [20] MAHOR D, KUMARI V, VASHISHT K, et al. Elevated serum matrix metalloprotease (MMP-2) as a candidate biomarker for stable COPD[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 302.
- [21] TACHEVA T, DIMOV D, GEORGIEVA Y, et al. Plasma levels of TIMP-2 in patients with COPD[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(suppl 60): PA883.
- [22] ARELLANO-ORDEN E, CALERO-ACUÑA C, SÁNCHEZ-LÓPEZ V, et al. Inflammatory response in human lung cells stimulated with plasma from COPD patients[J]. *Multidiscip Respir Med*, 2022, 17: 817.
- [23] LI H, SHI K H, ZHAO Y, et al. TIMP-1 and MMP-9 expressions in COPD patients complicated with spontaneous pneumothorax and their correlations with treatment outcomes[J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(2): 192-197.
- [24] 曹焕飞. 血清 IL-6、IL-8、C 反应蛋白、TNF- α 在 COPD 急性加重期患者中的表达及意义[J]. 中国卫生工程学, 2021, 20(1): 139-140.
- [25] 黄明儒, 许忠波, 何帆, 等. 补中益气汤加味联合缩唇呼吸疗法对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清 TNF- α 、IL-8、IL-6、IL-1 β 、Cys-C 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(22): 60-65.
- [26] MATHIOUDAKIS A G, BIKOV A, FODEN P, et al. Change in blood eosinophils following treatment with inhaled corticosteroids may predict long-term clinical response in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(5): 1902119.
- [27] DALIN D A, LØKKE A, KRISTIANSEN P, et al. A systematic review of blood eosinophils and continued treatment with inhaled corticosteroids in patients with COPD[J]. *Respir Med*, 2022, 198: 106880.
- [28] CITGEZ E, van der PALEN J, van der VALK P, et al. Stability in eosinophil categorisation during subsequent severe exacerbations of COPD[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2021, 8(1): e000960.
- [29] 李霞, 荣庆娜, 江丽娟, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者 IL-8、LTB₄、PGE₂ 水平及与肺功能受损严重程度的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(18): 18-21.
- [30] 何海栋, 柴秀娟, 徐卫华, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 sTREM-1、suPAR、sICAM-1 水平及与病情程度的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(20): 78-81.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 陈培, 陈小菊, 杜竺蔓, 等. MCC950 下调 NLRP3 炎症小体对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气管重塑及嗜酸性粒细胞水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(17): 1-6.

Cite this article as: CHEN P, CHEN X J, DU Z M, et al. Effects of MCC950 down-regulating NLRP3 inflammatory vesicles on airway remodeling and EOS levels in rats with COPD[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(17): 1-6.