

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.20.007

文章编号: 1005-8982 (2024) 20-0040-05

实验研究·论著

三磷酸腺苷对脂多糖诱导大鼠肺泡巨噬细胞焦亡的作用及其机制研究*

杨航, 凌涛, 郑艳娥, 秦基米

(深圳市龙岗中心医院 急诊科, 广东 深圳 518116)

摘要: **目的** 探讨三磷酸腺苷(ATP)对脂多糖(LPS)诱导大鼠肺泡巨噬细胞焦亡的影响。**方法** 将大鼠肺泡巨噬细胞随机分为Control组、LPS组、ATP组和LPS + ATP组;应用双抗体夹心法测定标本白细胞介素-1 β (IL-1 β)表达水平,应用Western blotting检测GSDMD、GSDMD-N、Caspase-1、NLRP3蛋白表达;用TUNEL染色法检测各组细胞焦亡情况。**结果** Control组、LPS组、ATP组、LPS + ATP组的大鼠肺泡巨噬细胞IL-1 β 水平比较,经析因设计的方差分析,结果:①LPS的效应差异有统计学意义($P < 0.05$);②ATP的效应差异有统计学意义($P < 0.05$);③LPS和ATP交互效应差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N、NLRP3蛋白相对表达量比较,经析因设计的方差分析,结果:①LPS的效应差异有统计学意义($P < 0.05$);②ATP的效应差异有统计学意义($P < 0.05$);③LPS和ATP交互效应差异有统计学意义($P < 0.05$)。Control组、LPS组、ATP组、LPS+ATP组的大鼠肺泡巨噬细胞焦亡率比较,经析因设计的方差分析,结果:①LPS的效应差异有统计学意义($P < 0.05$);②ATP的效应差异有统计学意义($P < 0.05$);③LPS和ATP交互效应差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** ATP对LPS诱导大鼠肺泡巨噬细胞的焦亡具有一定的促进作用,为深入探讨细胞焦亡的作用及其机制提供了初步的实验依据和理论基础。

关键词: 细胞焦亡;三磷酸腺苷;脂多糖;肺泡巨噬细胞;大鼠

中图分类号: R563

文献标识码: A

Role and mechanism of adenosine triphosphate in pyroptosis of rat alveolar macrophages induced by lipopolysaccharide*

Yang Hang, Ling Tao, Zheng Yan-e, Qin Ji-mi

(Department of Emergency, Shenzhen Longgang Central Hospital, Shenzhen, Guangdong 518116, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of adenosine triphosphate (ATP) on pyroptosis of alveolar macrophages induced by lipopolysaccharide (LPS) in rats. **Methods** Rat alveolar macrophages were randomly divided into the control group, LPS group, ATP group and LPS + ATP group. The level of interleukin 1 β (IL-1 β) in rats was determined by double antibody sandwich method, and the protein expressions of GSDMD, GSDMD-N, Caspase-1 and NLRP3 were detected by Western blotting. The rate of pyroptosis in each group was detected by TUNEL staining. **Results** Comparison of IL-1 β levels in rat alveolar macrophages among the control group, LPS group, ATP group, and LPS + ATP group was conducted using factorial ANOVA, and the results showed that the main effects of LPS and ATP were statistically significant ($P < 0.05$) and there was an interaction effect between LPS and ATP ($P < 0.05$). Comparison of the protein expressions of Caspase-1, GSDMD, GSDMD-N and NLRP3 among

收稿日期: 2024-04-15

*基金项目: 广东省自然科学基金(No: 2021A1515011433); 深圳市龙岗区经济与科技发展专项资金医疗卫生科技计划项目(No: LGWJ2021-4)

[通信作者] 凌涛, E-mail: 307499495@qq.com; Tel: 13538001526

the groups via factorial ANOVA revealed that the main effects of LPS and ATP were statistically significant ($P < 0.05$), and that there was an interaction effect between LPS and ATP ($P < 0.05$). Regarding the rate of pyroptosis of rat alveolar macrophages in different groups as compared by factorial ANOVA, the main effects of LPS and ATP were statistically significant ($P < 0.05$), and there was an interaction effect between LPS and ATP ($P < 0.05$).

Conclusions ATP promotes the LPS-induced pyroptosis of rat alveolar macrophages to some extent, providing preliminary experimental evidence and a theoretical basis for further investigation into the role and mechanism of pyroptosis.

Keywords: pyroptosis; adenosine triphosphate; lipopolysaccharide; alveolar macrophages; rat

脓毒症和脓毒症休克患者具有病情重、预后差、病死率高的特点。我国重症监护室中脓毒症患者占 1/5 左右, 90 d 病死率为 35.5%, 且 60% 患者与重症肺部感染有关^[1]。脓毒症期间, 白细胞被大量激活并渗透到肺组织, 释放大量促炎因子, 如白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 等, 加重肺损伤^[2]。脓毒症的宿主对感染反应失调, 引发脏器损伤, 最终导致器官功能障碍, 危及生命。

肺部的主要炎症细胞是肺巨噬细胞, 在脓毒症期间, 巨噬细胞的主要作用是清除病原体。当病原体入侵数量过多, 超过巨噬细胞清除能力后, 则可能导致细胞启动程序性死亡。细胞程序性死亡常见方式的有自噬、凋亡、焦亡、程序性细胞坏死和铁死亡等, 细胞焦亡与凋亡不同, 其是一种细胞出现程序性死亡模式, 该模式主要依赖于半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶的激活。当革兰阴性杆菌的脂多糖 (Lipopolysaccharides, LPS) 被细胞膜模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 准确识别, 激活形成细胞内炎症小体, 炎症小体活化 Caspase-1, 激活的 Caspase-1 不仅促进 IL-1 β 、IL-18 加工, 同时也切割活化 Gasdermin D 蛋白 (GSDMD), 被切割后的 GSDMD N 端可以聚集在细胞膜上并形成孔道, 造成胞外离子内流, 促进细胞肿胀崩解, 并伴随 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子大量释放, 扩大炎症反应。病原体入侵时, 适度的细胞焦亡可起到保护机体抵御病原体的作用, 而过度的细胞焦亡却可能加重感染进而导致脓毒症, 甚至脓毒性休克。

鉴于细胞焦亡在应对外来病原感染时所产生的双刃剑作用, 越来越多的科研人员开始关注这种特殊的炎症细胞死亡方式, 并探索其对感染性疾病发生、发展的作用。目前细胞焦亡模型多采用不同浓度的 LPS 诱导小鼠脓毒症的动物模型^[3-4], 或者采用敲除基因的小鼠模型^[5-6]。体外模型大多为 LPS 和三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 共同作用于

巨噬细胞系诱导焦亡^[4,7-8], 巨噬细胞系焦亡模型有小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 (RAW264.7) 和 J774A.1, 形态和功能都与原代巨噬细胞有一定的差异^[9]。本研究拟通过 ATP 与 LPS 联合诱导成熟稳定的细胞模型, 为细胞焦亡研究提供成熟稳定的细胞模型。

1 材料与方法

1.1 实验对象、主要试剂和仪器

大鼠肺泡巨噬细胞 NR8383 购自上海中国科学院细胞库。LPS、ATP 购自美国 MCE 公司, F-12K 培养基、胎牛血清购自美国 Gibco 公司, 青霉素-链霉素溶液 ($\times 100$) 购自上海碧云天生物技术有限公司, DMSO 购自美国 Sigma 公司, PBS 购自上海生工生物工程股份有限公司, 大鼠 IL-1 β 酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒购自盐城晶美生物科技有限公司, 一抗: Caspase-1 (兔来源) 购自美国 Cell Signaling Technology (CST) 公司 (#83383), 一抗: GSDMD (兔来源) 购自美国 Abcam 公司 (ab219800, GR3256212-8), 一抗: NLRP3 (兔来源) 购自美国 Novusbio 公司 (NBP2-12446SS), 内参一抗: GAPDH (兔来源) 购自上海碧云天生物技术有限公司, 二抗: HRP 标记山羊抗兔免疫球蛋白 G 购自上海碧云天生物技术有限公司, TUNEL 试剂盒购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司。

1.2 大鼠肺泡巨噬细胞 NR8383 培养

将细胞培养于含 20% 优质胎牛血清的 F-12K 培养基中, 胎牛血清中加入 1% 青霉素-链霉素双抗, 每 2 或 3 d 换液 1 次, 在细胞 80% 融合度时进行传代, 然后按照 1:3 进行传代培养, 培养箱设定温度 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% 二氧化碳及饱和湿度。

1.3 实验分组及处理

确定实验分为 4 组: ①Control 组: 差异贴壁的巨

噬细胞培养基中加入无菌 PBS 溶液;②LPS 组:用 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ LPS 诱导巨噬细胞 24 h;③ATP 组:5 mmol/L ATP 刺激巨噬细胞 4 h;④LPS + ATP 组:1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ LPS 诱导 24 h 后再加入 5 mmol/L ATP 刺激 4 h。

1.4 ELISA 法检测 IL-1 β 表达

用无菌管收集每组大鼠肺泡巨噬细胞培养细胞的上清液。以 2 000 ~ 3 000 r/min 离心 20 min。标准品的加样:设置标准品孔和样本孔,标准品孔各加不同浓度的标准品 50 μL ;加样:分别设空白孔、待测样品孔,在酶标包被板上待测样品孔中先加样品稀释液 40 μL ,然后再加待测样品 10 μL ;加酶:每孔加入酶标试剂 100 μL ,空白孔除外;温育:用封板膜封板后温育;配液:将浓缩洗涤液用蒸馏水稀释后备用;洗涤:揭掉封板膜,弃去液体,甩干,每孔加满洗涤液,静置 30 s 后弃去,重复 5 次,拍干;显色:每孔先加入显色剂 A 50 μL ,再加入显色剂 B 50 μL ,轻轻震荡混匀,37 $^{\circ}\text{C}$ 避光显色 15 min;终止:每孔加终止液 50 μL ,终止反应(此时蓝色立转黄色);测定:以空白孔调零,450 nm 波长处依序测量各孔的吸光度值。根据合标准浓度曲线,继而计算每组细胞的上清液中 IL-1 β 水平。

1.5 Western blotting 检测细胞焦亡蛋白表达

各组细胞弃培养基, PBS 洗涤 2 次,裂解细胞,收集蛋白。采取 BCA 法进行检测各组蛋白浓度,然后使用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶进行电泳,80 V 电泳 20 min 后转 120 V 电泳 60 min,200 mA 转膜 1 ~ 3 h,5% 脱脂奶粉封闭 1 h, TBST 洗膜 3 次,5 min/次。分别用抗体 GSDMD(1:1 000)、Caspase-1(1:1 000)、NLRP3(1:1 000),冰箱设定 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。用 TBST 洗膜 3 次,然后二抗室温孵育 1 h,用 TBST 洗膜 3 次后,采用电化学发光法检测蛋白条带。通过目的蛋白与 β -actin 的灰度值比值来表示目的蛋白相对表达量。

1.6 TUNEL 染色法检测各组细胞焦亡情况

用 PBS 溶液浸泡润洗样本 2 ~ 3 次,3 ~ 5 min/次,用 PBS 稀释浓度为 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Proteinase K 溶液,将溶液覆盖至全部样本的区域,然后室温孵育 20 min;使用 PBS 溶液浸泡润洗样本 2 或 3 次,浸泡润洗时间 3 ~ 5 min/次。以 1:5 的比例使用 ddH₂O 将 5 \times 平衡缓冲液稀释成 1 \times 平衡缓冲液;滴加 100 μL 1 \times 平衡缓冲液,致其全部覆盖待检样本的区域,室温平衡

10 ~ 30 min;平衡完成后,将封口膜剪成与组织或爬片同等大小,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 60 min;用新鲜的 PBS 溶液清洗 2 次,每次室温孵育 5 min,滴加 DAPI 避光孵育 5 min,对本标进行染核, PBS 浸洗爬片 3 次,3 min/次,洗去多余的 DAPI 用含抗荧光淬灭剂封片;然后在激光扫描聚焦显微镜下观察采集图像。

1.7 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用析因设计的方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠 IL-1 β 水平比较

Control 组、LPS 组、ATP 组、LPS+ATP 组的大鼠肺泡巨噬细胞 IL-1 β 水平分别为(9.46 \pm 0.88)、(47.20 \pm 2.73)、(27.44 \pm 2.40)、(55.52 \pm 4.90) pg/mL,经析因设计的方差分析,结果:①LPS 的效应差异有统计学意义($F = 342.161, P = 0.000$);②ATP 的效应差异有统计学意义($F = 54.615, P = 0.000$),说明 LPS 和 ATP 促进肺泡巨噬细胞的 IL-1 β 表达;③LPS 和 ATP 交互效应差异有统计学意义($F = 7.384, P = 0.026$),说明 LPS 和 ATP 对促进肺泡巨噬细胞的 IL-1 β 表达有协同作用。

2.2 各组 Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N、NLRP3 蛋白相对表达量比较

各组 Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N、NLRP3 蛋白相对表达量比较,经析因设计的方差分析,结果:①LPS 的效应差异有统计学意义($P < 0.05$);②ATP 的效应差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 LPS 和 ATP 促进肺泡巨噬细胞的 Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N、NLRP3 蛋白表达;③LPS 和 ATP 交互效应差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 LPS 和 ATP 促进肺泡巨噬细胞的 Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N、NLRP3 蛋白表达有协同作用。见表 1 和图 1。

2.3 TUNEL 染色法下检测焦亡细胞

Control 组、LPS 组、ATP 组、LPS+ATP 组大鼠肺泡巨噬细胞焦亡率分别为(4.53 \pm 2.10)%、(26.37 \pm 4.40)%、(14.77 \pm 4.45)%、(50.50 \pm 4.75)%,经析因设计的方差分析,结果:①LPS 的效应差异有统计学意义($F = 150.223, P = 0.000$);②ATP 的效应差异有统计学意义($F = 55.539, P = 0.000$);③LPS 和 ATP 交互效应差异有

表 1 各组肺巨噬细胞焦亡相关蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Caspase-1	GSDMD	GSDMD-N	NLRP3
Control 组	0.09 ± 0.01	0.07 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.11 ± 0.01
LPS 组	0.27 ± 0.01	0.23 ± 0.00	0.05 ± 0.00	0.23 ± 0.03
ATP 组	0.23 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.04 ± 0.00	0.16 ± 0.02
LPS+ATP 组	0.36 ± 0.03	0.35 ± 0.03	0.05 ± 0.00	0.35 ± 0.01
F_{LPS} 值	112.873	130.561	33.885	190.929
P_{LPS} 值	0.000	0.000	0.000	0.000
F_{ATP} 值	48.224	64.137	11.530	61.725
P_{ATP} 值	0.000	0.000	0.000	0.000
$F_{交互}$ 值	5.719	17.301	6.148	8.862
$P_{交互}$ 值	0.044	0.003	0.038	0.010

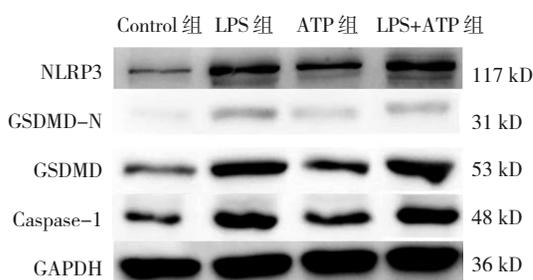
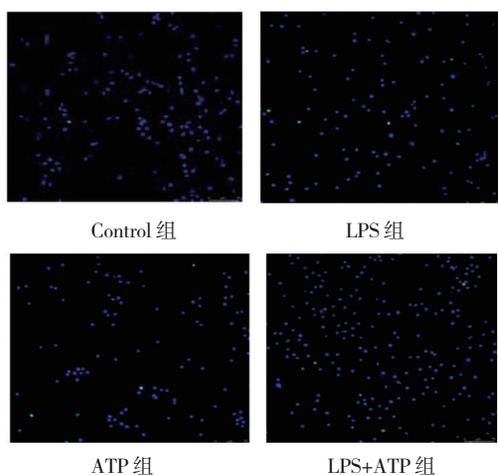


图 1 各组肺巨噬细胞焦亡相关蛋白条带图

统计学意义 ($F=8.758, P=0.018$), 说明 LPS 和 ATP 对促进肺泡巨噬细胞的焦亡有协同作用。见图 2。

图 2 各组肺泡巨噬细胞 TUNEL 荧光阳性表达情况 ($\times 200$)

3 讨论

多项研究表明, 细胞焦亡这种死亡模式在呼吸系统疾病中的作用研究更加深入, 如肺癌、慢性阻塞性肺疾病、非特异性肺部炎症、急性肺损伤、肺结

核、肺纤维化等^[10-12]。脓毒症是感染性疾病严重的并发症, 病死率高达 40%, LPS 是革兰阴性菌细胞壁的主要成分, 免疫系统紊乱是其发生、发展主要机制, 其中大量炎症细胞激活和炎性介质释放是免疫系统紊乱的重要原因。有研究证明 IL-1 β 是脓毒症发病机制中的早期炎性介质^[13], 细胞焦亡的发生伴随着大量炎症因子的释放, 这种大量炎性介质释放的表现可能与脓毒症免疫系统紊乱有关^[14-15]。

细胞焦亡包括由 Caspase-1 激活的经典炎症小体焦亡途径以及非经典炎症小体焦亡途径。经典炎症小体焦亡途径中, 多种病原损伤相关分子模式均可以激活炎症小体, 进一步活化 Caspase-1。目前 NLRP3 是研究最清楚的炎症小体之一, 该炎症小体由凋亡相关斑点样蛋白、模式识别受体和 Caspase-1 组成^[16]。NLRP3 炎症小体在先天免疫和机体微环境中发挥重要作用, 在多种炎症性疾病中加重疾病进展^[17]。在非经典炎症小体途径中, NLRP3 和 ASC 的共同作用下激活 Caspase-1, 在肿瘤的发生和发展中发挥作用^[18]。董娜等^[19]提出 GSDMD 是所有炎症 Caspase 的底物。GSDMD 被认为是细胞焦亡的执行者, 活化的 Caspase-1 可以切割多种底物, 如 GSDMD、pro-IL-1 β , 切割后形成 GSDMD-N^[20]。GSDMD-N 表达其内在致焦活性, GSDMD-N 与细胞膜结合会在胞膜上形成大量孔隙, 导致细胞膜失去完整性, 在水和钙离子流入细胞内的同时, K⁺ 和大量细胞内容物和炎症因子外流, 可释放出成熟的 IL-1 β , 最终导致细胞破裂而发生焦亡^[21]。

本研究以大鼠肺泡巨噬细胞 NR8383 为主要研究对象, 分别采用 LPS、ATP、LPS + ATP 3 种方式作用于大鼠肺泡巨噬细胞尝试诱导细胞焦亡的发生。本研究结果发现, LPS 组、ATP 组、LPS + ATP 组的焦亡关键蛋白 Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N、NLRP3 与炎症细胞因子 IL-1 β 高于 Control 组。LPS + ATP 组的焦亡关键蛋白 Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N、NLRP3 高于对照组、LPS 组、ATP 组。LPS 与 ATP 对肺泡巨噬细胞焦亡有交互作用。在 LPS + ATP 组中, 细胞焦亡比率升高, 证明焦亡模型复制构建。细胞焦亡的发生需要 PAMPs 和 DAMPs 的共同作用, 而 Caspase-1 的升高是因为受 Caspase-1 的影响还是因为经典途径的激活仍需进一步研究。

笔者前期研究发现, 曲古霉素 A 可抑制 LPS 诱

导肺泡巨噬细胞炎症反应^[22]。脓毒症细胞及动物模型试验提示,阻断焦亡对于脓毒症病程的进展利大于弊^[23]。下一步,笔者拟在稳定的大鼠肺泡巨噬细胞焦亡模型基础上,探索曲古霉素 A 能否抑制细胞焦亡而在脓毒症中发挥细胞保护作用。

综上所述,本研究在 LPS 刺激大鼠肺泡巨噬细胞诱导炎症反应之后加入 ATP 成功复制稳定的焦亡模型,ATP 在 LPS 诱导大鼠肺泡巨噬细胞的焦亡模型中具有交互作用,为深入探讨细胞焦亡的作用及其机制提供了初步的实验依据和理论基础。

参 考 文 献 :

- [1] XIE J F, WANG H L, KANG Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(3): e209-e218.
- [2] SANTOS C L, SANTOS R S, MORAES L, et al. Effects of pressure support and pressure-controlled ventilation on lung damage in a model of mild extrapulmonary acute lung injury with intra-abdominal hypertension[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178207.
- [3] LI N, ZHOU H, WU H M, et al. STING-IRF3 contributes to lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction, inflammation, apoptosis and pyroptosis by activating NLRP3[J]. *Redox Biol*, 2019, 24: 101215.
- [4] WANG Y, ZHANG H Y, CHEN Q, et al. TNF- α /HMGB1 inflammation signalling pathway regulates pyroptosis during liver failure and acute kidney injury[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(6): e12829.
- [5] WREE A, EGUCHI A, MCGEOUGH M D, et al. NLRP3 inflammasome activation results in hepatocyte pyroptosis, liver inflammation, and fibrosis in mice[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3): 898-910.
- [6] GAO L, DONG X W, GONG W J, et al. Acinar cell NLRP3 inflammasome and gasdermin D (GSDMD) activation mediates pyroptosis and systemic inflammation in acute pancreatitis[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(17): 3533-3552.
- [7] HUNG Y L, WANG S C, SUZUKI K, et al. Bavachin attenuates LPS-induced inflammatory response and inhibits the activation of NLRP3 inflammasome in macrophages[J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152785.
- [8] 黄清宇, 杜楚江, 张雨竹, 等. 细胞焦亡研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(2): 245-250.
- [9] MAURYA M R, GUPTA S, LI X, et al. Analysis of inflammatory and lipid metabolic networks across RAW264.7 and thioglycolate-elicited macrophages[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(9): 2525-2542.
- [10] WANG Y C, LIU Q X, ZHENG Q, et al. Dihydropyridinone alleviates Sepsis-Induced acute lung injury through inhibiting NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis in mice model[J]. *Inflammation*, 2019, 42(4): 1301-1310.
- [11] LI N, XIONG R, HE R Y, et al. Mangiferin mitigates lipopolysaccharide-induced lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 2289-2300.
- [12] TENG J F, MEI Q B, ZHOU X G, et al. Polyphyllin VI induces caspase-1-Mediated pyroptosis via the induction of ROS/NF- κ B/NLRP3/GSDMD signal axis in non-small cell lung cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(1): 193.
- [13] BOOMER J S, TO K, CHANG K C, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure[J]. *JAMA*, 2011, 306(23): 2594-2605.
- [14] FINK S L, COOKSON B T. Pillars article: caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *cell microbiol*[J]. *J Immunol*, 2019, 202(7): 1913-1926.
- [15] FINK S L, COOKSON B T. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages[J]. *Cell Microbiol*, 2006, 8(11): 1812-1825.
- [16] 刘丹, 李玲霞, 吴锦艳, 等. NLRP3 炎性小体及其调控机制研究进展[J]. *动物医学进展*, 2020, 41(12): 90-95.
- [17] COLL R C, SCHRODER K, PELEGRÍN P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(8): 653-668.
- [18] 张倩雨, 肖莉, 彭艳霜, 等. NLRP3 炎性小体对口腔鳞状细胞癌作用的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(4): 76-80.
- [19] 董娜, 邵峰. 细胞焦亡的机制和功能[J]. *中国科学(生命科学)*, 2019, 49(12): 1606-1634.
- [20] HUANG C C, ZHANG C T, YANG P P, et al. Eldecalcitol inhibits LPS-induced NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis in human gingival fibroblasts by activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 4901-4913.
- [21] ENOSI TUIPULOTU D, FENG S Y, PANDEY A, et al. Immunity against *Moraxella catarrhalis* requires guanylate-binding proteins and caspase-11-NLRP3 inflammasomes[J]. *EMBO J*, 2023, 42(6): e112558.
- [22] 凌涛, 谢佳, 沈玉松, 等. 曲古霉素 A 对脂多糖诱导的肺泡巨噬细胞炎症反应的影响[J]. *广州医科大学学报*, 2019, 47(4): 1-5.
- [23] SHI J J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660-665.

(李科 编辑)

本文引用格式: 杨航, 凌涛, 郑艳娥, 等. 三磷酸腺苷对脂多糖诱导大鼠肺泡巨噬细胞焦亡的作用及其机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(20): 40-44.

Cite this article as: YANG H, LING T, ZHENG Y E, et al. Role and mechanism of adenosine triphosphate in pyroptosis of rat alveolar macrophages induced by lipopolysaccharide[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(20): 40-44.