

• 临床研究 •

外周血 NLRP3 炎性小体-Caspase-1-IL-1 β 信号轴与肺癌相关性分析徐兆云^{1,2}, 王 蕾^{1,3*}, 李世宝^{1*}¹徐州医科大学医学技术学院, 江苏 徐州 221000; ²连云港市赣榆区人民医院输血科, 江苏 连云港 222000; ³南京医科大学连云港临床医学院(连云港市第一人民医院)中心实验室, 江苏 连云港 222000

[摘要] 目的: 分析外周血核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide binding oligomerization domain like receptor protein 3, NLRP3)-半胱氨酸蛋白酶1(cysteine-aspartic acid protease 1, Caspase-1)-白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 信号轴与肺癌的相关性。方法: 选取2021年6月—2023年8月江苏省连云港市赣榆区人民医院收治的肺癌住院患者72例初诊患者(肺癌组)和72例健康体检者(健康对照组)。比较两组外周血单核细胞、NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 水平及肺功能[1秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、FEV₁/FVC], 并分析肺癌组外周血中NLRP3、IL-1 β 水平与FEV₁、FVC、FEV₁/FVC的相关性。结果: 肺癌组患者FEV₁、FVC、FEV₁/FVC水平均显著低于健康对照组, 差异有统计学意义(P 均 <0.05); 外周血中NLRP3、Caspase-1、IL-1 β mRNA相对表达水平和Caspase-1和IL-1 β 分泌水平均高于健康对照组, 差异有统计学意义(P 均 <0.05); Spearman相关分析显示, 肺癌组患者外周血单核细胞NLRP3基因mRNA相对表达量与FEV₁、FEV₁/FVC水平呈负相关($P<0.05$); 而外周血IL-1 β 分泌水平与FEV₁/FVC水平呈正相关($P<0.05$)。结论: 外周血单核细胞中NLRP3 mRNA相对表达水平及外周血IL-1 β 分泌水平与肺癌进展呈负相关, 可反映肺癌进展程度, 对肺癌的筛查和诊断具有潜在的参考价值。

[关键词] NLRP3炎性小体; 半胱氨酸蛋白酶1; 白细胞介素1 β ; 肺癌; 相关性分析**[中图分类号]** R734.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2024)08-1134-06**doi:** 10.7655/NYDXBNS20231081Correlation analysis of peripheral blood NLRP3 inflammasome-caspase-1-IL-1 β signal axis and lung cancerXU Zhaoyun^{1,2}, WANG Lei^{1,3*}, LI Shibao^{1*}¹School of Medical Technology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000; ²Blood Transfusion Department, Ganyu District People's Hospital, Lianyungang 222000; ³Central Laboratory of Hospital, Lianyungang Clinical Medical College of Nanjing Medical University(Lianyungang First People's Hospital), Lianyungang 222000, China

[Abstract] **Objective:** To analyze the correlation between peripheral blood nucleotide binding oligomerization domain like receptor protein 3(NLRP3) inflammasome-cysteine protease 1(Caspase-1)-interleukin 1 β (IL-1 β) signaling axis and lung cancer. **Methods:** From June 2021 to August 2023, 72 patients with lung cancer in our hospital (lung cancer group) and 72 healthy subjects (healthy control group) were selected. The levels of NLRP3, Caspase-1, IL-1 β in peripheral blood and peripheral blood of lung cancer control and healthy group subjects were compared and analyzed. The levels of pulmonary function [forced expiratory volume in one second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), and ratio of forced expiratory volume in the first second to forced vital capacity (FEV₁/FVC)] were compared. The correlation between peripheral blood NLRP3 and IL-1 β levels and FEV₁, FVC and FEV₁/FVC was analyzed. **Results:** The levels of FEV₁, FVC and FEV₁/FVC in lung cancer group were significantly lower than those in healthy control group ($P<0.05$). The relative mRNA expression levels of NLRP3, Caspase-1 and IL-1 β , as well as the secretion levels of Caspase-1 and IL-1 β in peripheral blood of lung cancer group were significantly higher than those of healthy control group ($P<0.05$). Spearman correlation

[基金项目] 徐州市医学重点人才(XWRCHT20220065); 江苏省预防医学课题(Y12023029)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: sdjnsb@xzhmu.edu.cn; wangleiwendy@126.com

analysis showed that *Nlrp3* gene mRNA relative expression levels in peripheral blood were significantly negatively correlated with FEV₁/FVC in lung cancer group ($P < 0.05$). The peripheral blood IL-1 β secretion levels were significantly positively correlated with FEV₁ and FEV₁/FVC in lung cancer group ($P < 0.05$). **Conclusion:** *Nlrp3* gene mRNA relative expression level in peripheral blood monocytes and peripheral blood IL-1 β secretion level are positively correlated with the progression of lung cancer and can reflect the progression of lung cancer to a certain extent, which has potential reference value for the screening and diagnosis of lung cancer.

[Key words] NLRP3 inflammasome; cysteine protease 1; interleukin 1 β ; lung cancer; correlation analysis

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(08): 1134-1139]

肺癌是临床常见的上皮来源恶性肿瘤,是癌症致死亡最常见病因之一,呈世界范围流行^[1]。目前,肺癌是仅次于乳腺癌和前列腺癌的第三大常见癌症,每年约有160万人死于肺癌,但在所有癌症相关死亡中占比最大(22%),且5年生存率低至15%^[2]。肺癌的治疗方法包括手术、放疗、化疗和靶向治疗,虽然新药物和新疗法不断涌现,但肺癌患者的预后仍然不理想,发病率和死亡率仍然较高^[3-4]。因此,在精准治疗时代寻找肺癌生物标志物至关重要。

模式样识别受体通过识别多种类型病原相关分子模式和损伤相关分子模式激活天然免疫系统,调控获得性免疫反应^[5]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor, NLR),是一族细胞内胞浆病原模式识别受体,能识别侵入细胞的“内部”信号,以“细胞内监视”的方式调控机体的天然免疫系统。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide binding oligomerization domain like receptor protein 3, NLRP3)可识别多种信号,招募半胱氨酸蛋白酶1(cysteine-aspartic acid protease 1, Caspase-1)和凋亡相关的斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC),形成炎症小体,参与多种疾病的发生发展^[6-7]。在炎症小体复合物中,Caspase-1被自动切割并激活。活化的Caspase-1可以加工白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 前体和IL-18前体至成熟形式,成熟的IL-1 β 可促进嗜酸粒细胞聚集,并维持相关细胞因子水平^[8]。IL-18增加自然杀伤细胞的溶细胞活性和 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)的产生,并影响中性粒细胞的募集和激活^[9]。然而NLRP3炎性小体在肺癌疾病发生发展过程中的作用及分子机制尚不明确。为了深入探索血液NLRP3炎性小体表达与肺癌的关系,本研究采集肺癌初诊患者血液,测定外周血单核细胞和外周血中NLRP3炎性小体水平及其与肺癌的相关性,旨在为肺癌临床筛查和诊断提

供生物标志物。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料

选取2021年6月—2023年8月江苏省连云港市赣榆区人民医院收治的肺癌住院患者72例初诊患者作为肺癌组(其中腺癌34例、鳞癌31例、肉瘤样癌1例、大细胞癌6例),男47例,女25例;年龄(52.41 ± 7.04)岁,范围(38~74岁)。选取同期在同一医院行健康体检且身体健康者72例作为健康对照组。其中,男39例,女33例;年龄(33.68 ± 5.72)岁,范围(17~69岁)。纳入标准:符合“肺癌诊断与治疗进展”中肺癌诊断标准^[10],病理活检确诊为肺癌者;未经手术、靶向药治疗、化疗等;临床资料完整。排除标准:临床资料不完整;除肺癌外伴其他恶性肿瘤;有手术、药物治疗史;对本次研究拒绝者。本研究经连云港市赣榆区人民医院医学伦理委员会批准(许可证号:2021020),所有患者及家属均签署知情同意书。

1.1.2 试剂

人外周血淋巴细胞分离液(上海索莱宝生物技术有限公司),RNAiso Plus、PrimeScript™ II 1st Strand cDNA Synthesis Kit(宝日医公司,日本),基因特异性引物(安徽通用生物有限公司),LightCycler® 480 Multiwell Plate 96, white、96孔板封板膜(罗氏公司,美国),FastStart Universal SYBR® Green Master (ROX, 04913914001)、IL-1 beta Human ELISA Kit (Invitrogen公司,美国),Human Caspase-1/ICE Quantikine ELISA Kit(R&D Systems公司,美国)。

1.2 方法

1.2.1 肺功能检测

采用肺功能检测仪测定肺癌组患者和健康对照者的1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in

one second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)及第1秒用力呼气量占用力肺活量比例(FEV₁/FVC)肺功能指标。

1.2.2 外周血单核细胞 NLRP3 炎性小体转录水平测定

外周血单核细胞分离:取新鲜抗凝血,与等体积生理盐水混匀;加入2倍体积淋巴细胞分离液,经400 g 离心20 min;收集第2层细胞,转入4倍体积生理盐水中,充分洗涤后经400 g 离心20 min;重复2次后收集细胞沉淀。

RNA 抽提:向细胞沉淀中加入1 mL RNAiso Plus,室温裂解5 min,经12 000 g 4 ℃离心5 min;收集上清液加入1/5 体积的氯仿,涡旋混匀,室温作用5 min,经12 000 g 4 ℃离心15 min;收集上清加入等体积的异丙醇,颠倒混匀,室温作用10 min,经12 000 g 4 ℃离心10 min;弃掉上清,加入等体积75% 无水乙醇,颠倒混匀,经7 500 g 4 ℃离心5 min;弃掉上清,风干后加入10 μL 无核酸酶水充

分溶解。
cDNA 合成:向反应管中加入2.5 μg total RNA、1 μL dNTP (10 mmol/L)、1 μL Oligo dT Primer (50 μmol/L),无核酸酶水补足总体积至10 μL,于65 ℃作用5 min,转移至冰上冷却;向反应管中继续加入4 μL 5×PrimeScript II Buffer、0.5 μL RNase Inhibitor (40 U/μL)、1 μL PrimeScript II RTase (200 U/μL)、4.5 μL 无核酸酶水,混匀后依次置于42 ℃ 30 min、95 ℃ 5 min,转移至冰上冷却。

荧光定量:向反应管中加入12.5 μL FastStart Universal SYBR Green Master (ROX)、0.75 μL 上游引物(10 μmol/L)、0.75 μL 下游引物(10 μmol/L)、1 μL cDNA 模板、10 μL 无核酸酶水,充分混匀;按照反应条件95 ℃ 10 min、95 ℃ 15 s、60 ℃ 60 s 40 个循环进行PCR 扩增。引物序列参照表1^[11]。每样本做3 个技术重复,复孔CT 差值不得>0.5。采用2^{-ΔΔCt} 相对定量法测定 *Nlrp3*、*Caspase-1*、*Il-1β* 基因相对管家基因 *Gapdh* 的转录水平。

表1 荧光定量PCR 引物
Table 1 Primers of qPCR

Gene	Primer sequence(5'→3')	Tm(℃)	Size(bp)
<i>Gapdh</i>	Forward: AAGGCTGTGGGCAAGG	56	16
	Reverse: TGGAGGAGTGGGTGTCG	57	17
<i>Nlrp3</i>	Forward: AAGGGCCATGGACTATTTC	55	20
	Reverse: GACTCCACCCGATGACAGTT	57	20
<i>Caspase-1</i>	Forward: TCCAATAATGCAAGTCAAGCC	55	21
	Reverse: GCTGTACCCAGATTTTGTAGCA	58	23
<i>Asc</i>	Forward: AACCCAAGCAAGATGCGGAAG	59	21
	Reverse: TTAGGGCCTGGAGGAGCAAG	59	20
<i>Il-1β</i>	Forward: CACGATGCACCTGTACGATCA	58	21
	Reverse: GTTGCTCCATATCCTGTCCCT	57	21

1.2.3 外周血 Caspase-1 和 IL-1β 分泌水平测定

收集血清:采集新鲜血液,4 ℃ 静置过夜,经3 000 g 4 ℃ 离心5 min,收集血清,用于Caspase-1 和IL-1β 分泌水平测定。

IL-1β 水平测定:向试剂盒孔板中依次加入200 μL 梯度稀释的标准品和血清原液、50 μL anti-IL-1β HRP Conjugate solution,混匀后室温作用2 h;弃掉反应板内溶液,加入250 μL 1×Wash Buffer 充分洗涤,重复3 次;加入200 μL TMB 显色液,室温作用15 min;加入100 μL Stop solution,即刻置于450 nm 处读取吸光度值,绘制标准曲线,计算外周血样本中IL-1β 水平。

Caspase-1 水平测定:向试剂盒孔板中依次加入

50 μL Assay Diluent、100 μL 梯度稀释的标准品和外周血原液,混匀后室温作用1.5 h;弃掉反应板内溶液,洗涤3 次;加入100 μL Conjugate solution,室温作用30 min;弃掉反应板内溶液,洗涤3 次;加入200 μL Substrate solution,室温作用20 min;加入50 μL Stop solution,即刻置于540 nm 处读取吸光度值,绘制标准曲线,计算外周血样本中Caspase-1 水平。

1.3 统计学方法

使用SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理。定量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,肺癌组和健康对照组之间的肺功能比较、外周血单核细胞中NLRP3 炎性小体转录水平比较、血清Caspase-1 和IL-1β 分

泌水平比较使用 *t* 检验。肺癌组的外周血单核细胞 NLRP3 炎性小体转录水平比较及血清 Caspase-1/IL-1β 分泌水平与肺功能指标 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 之间的相关性采用 Spearman 相关分析。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组肺功能指标比较

肺癌组 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 水平均显著低于健康对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05,表 2)。

表2 肺癌组和健康对照组肺功能指标比较
Table 2 Comparison of lung function indicators between the lung cancer group and the healthy control group

Variable	Healthy control group(<i>n</i> =72)	Lung cancer group(<i>n</i> =72)	<i>t</i>	<i>P</i>
FEV ₁ (L)	2.48 ± 0.34	1.44 ± 0.19	22.618	< 0.001
FVC(L)	3.44 ± 0.83	2.23 ± 0.20	12.065	< 0.001
FEV ₁ /FVC(%)	74.12 ± 9.41	64.95 ± 8.28	6.206	< 0.001

2.2 两组外周血单核细胞 NLRP3 炎性小体转录水平比较

肺癌组 NLRP3 炎性小体关键基因,包括 *Nlrp3*、*Caspase-1*、*Il-1β*,相对管家基因 *Gapdh* 的 mRNA 相对

表达水平均高于健康对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。而肺癌组 *Asc* 基因的 mRNA 相对表达水平较健康对照组差异无统计学意义(*P* > 0.05,表 3)。

表3 肺癌组和健康对照组外周血单核细胞 NLRP3 炎性小体转录水平比较
Table 3 Comparison of NLRP3 inflammasome transcription levels in peripheral blood mononuclear cells between the lung cancer group and the healthy control group

Variable	Healthy control group(<i>n</i> =72)	Lung cancer group(<i>n</i> =72)	<i>t</i>	<i>P</i>
<i>Nlrp3</i>	1.03 ± 0.10	16.23 ± 6.01	-21.452	< 0.001
<i>Asc</i>	1.04 ± 0.21	1.10 ± 0.25	-1.441	0.152
<i>Caspase-1</i>	1.07 ± 0.19	5.00 ± 3.34	-9.991	< 0.001
<i>Il-1β</i>	1.06 ± 0.23	3.73 ± 2.16	-10.410	< 0.001

2.3 两组外周血 Caspase-1 和 IL-1β 分泌水平比较
肺癌组外周血 Caspase-1 和 IL-1β 分泌水平平均

高于健康对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05,表 4)。

表4 肺癌组和健康对照组外周血 Caspase-1 和 IL-1β 分泌水平比较
Table 4 Comparison of peripheral blood Caspase-1 and IL-1β secretion levels between the lung cancer group and the healthy control group

Variable	Healthy control group(<i>n</i> =72)	Lung cancer group(<i>n</i> =72)	<i>t</i>	<i>P</i>
Caspase-1	13.12 ± 4.59	214.45 ± 123.25	-13.851	< 0.001
IL-1β	3.80 ± 2.77	21.17 ± 13.61	-10.613	< 0.001

2.4 肺癌组 NLRP3 炎性小体水平与 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 相关性分析

Spearman 相关性分析结果表明,肺癌组外周血单核细胞 *Nlrp3* 基因相对表达量与 FEV₁、FEV₁/FVC 水平呈负相关(*P* < 0.05);肺癌组外周血 IL-1β 分泌水平平均与 FEV₁/FVC 水平呈正相关(*P* < 0.05,表 5,图 1)。

3 讨 论

肺癌来源于上皮细胞不受控制的生长而引发的肺恶性肿瘤。全世界每年约有 760 万例癌症引发的死亡,而肺癌占其中的 137 万例^[12]。吸烟、空气污染、遗传因素等均有助于肺癌的发生。早期肺癌可以手术治疗,生存率高,然而,大多数病例是在晚期

表5 肺癌组NLRP3炎性小体水平、IL-1β与FEV₁、FVC、FEV₁/FVC相关性分析

Table 5 Correlation analysis of NLRP3 inflammasome levels with FEV₁, FVC, FEV₁/FVC in the lung cancer group

Variable	FEV ₁		FVC		FEV ₁ /FVC	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
<i>Nlrp3</i> mRNA	-0.335	0.004	-0.184	0.122	-0.245	0.038
IL-1β	-0.140	0.016	-0.152	0.900	0.290	0.013

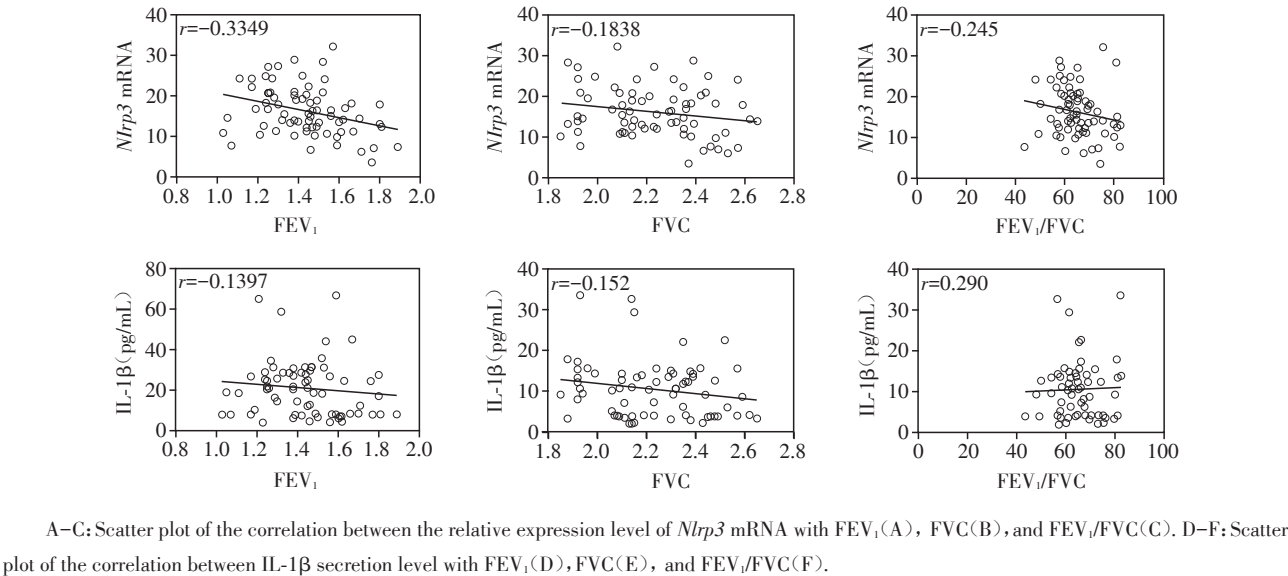


图1 肺癌组中*Nlrp3* mRNA相对表达水平和外周血IL-1β分泌水平与FEV₁、FVC以及FEV₁/FVC的相关性散点图
Figure 1 Scatter plots of the correlations between the relative expression levels of *Nlrp3* mRNA and peripheral blood IL-1β secretion levels with FEV₁, FVC, and FEV₁/FVC in the lung cancer group

发现的,手术和药物干预效果不佳,病死率高^[13]。因此,发现肺癌生物标志性分子对诊断、治疗和预防肺癌尤为重要。

炎性小体是一种蛋白质复合物,在多种炎症性疾病中起着重要作用。炎性小体形成先天免疫系统的一部分,触发炎症细胞因子IL-1β和IL-18的激活。NLRP3炎性小体因能被多种病原相关分子模式和损伤相关分子模式识别而被广泛研究。NLRP3可以使适配器蛋白ASC寡聚化,招募和激活蛋白酶Caspase-1。活化的Caspase-1催化IL-1β和IL-18的加工和释放,诱发机体炎症反应^[14]。炎症反应是组织清除致病因子,以恢复正常生理功能的主要反应。虽然炎症促进癌症的机制尚不完全清楚,但有两种相互关联的假说:一种内在途径,由导致肿瘤和炎症的基因改变驱动,另一种外在途径,由炎症条件驱动,增加癌症风险^[15-16]。肺癌和炎症密切相关,炎症反应增强可能会增加肺癌疾病发展的风险^[16]。IL-1β是具有免疫调节功能的炎性因子,IL-1β与其受体结合可激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核

因子κB(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB)信号通路,导致巨噬细胞激活,免疫抑制髓细胞在瘤内积聚,肿瘤生长、侵袭性、转移和血管生成。有证据表明,IL-1β及其一些下游效应物,如IL-6、IL-8、环氧合酶2,在许多恶性肿瘤中作为预后标志物^[17]。有研究发现:IL-1β通过p38信号通路促进肺腺癌细胞糖酵解,从而引起肿瘤细胞的迁移和侵袭,靶向IL-1β和糖酵解途径可能是一种潜在的治疗肺癌的策略^[18]。还有研究发现:环鸟苷单磷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)信号转导是新生儿肺功能和发育的重要调节因子,可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylyl cyclase alpha 1 subunit, sGCα1)是肺cGMP信号转导的主要效应因子,而IL-1β的表达足可降低sGCα1蛋白水平,通过抑制新生儿肺中sGCα1表达而抑制cGMP信号,影响肺功能^[19]。本研究结果显示,肺癌组NLRP3炎性小体关键基因,包括*Nlrp3*、*caspase-1*、*Il-1β*的mRNA相对表达水平均高于健康对照组,说明肺癌患者体内的NLRP3炎性小体被激活。但*Asc*基因的mRNA相对表达水平较健康对照组差异无

统计学意义,这可能与 NLRP3 炎性小体激活时,ASC 发生寡聚化而未引起表达量改变有关。此外,本研究还检测了 NLRP3 炎性小体激活的效应因子 Caspase-1 及其切割引起活化的 IL-1 β 分泌水平,发现肺癌组外周血 Caspase-1 和 IL-1 β 分泌水平均高于健康对照组,提示 IL-1 β 参与肺癌疾病进展。

肺功能重要指标包括 FEV₁、FVC、每分钟最大通气量(maximum voluntary ventilation, MVV)等^[19],大多数肺癌会伴随肺功能指标降低。本研究比较了肺癌组和健康对照组的 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 水平,结果表明,肺癌组 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 水平均显著低于健康对照组。为了深入探讨 NLRP3 炎性小体与肺癌的相关性,本研究选择了肺癌组 NLRP3 炎性小体标志分子, *Nlrp3* 基因的 mRNA 相对表达水平和 IL-1 β 分泌水平,与肺癌组 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 水平进行相关性分析。Spearman 相关分析显示, *Nlrp3* 基因相对表达量与 FEV₁、FEV₁/FVC 水平呈显著负相关;肺癌组 IL-1 β 分泌水平与 FEV₁/FVC 水平均呈显著正相关。综上所述,通过分析外周血单核细胞中 NLRP3 mRNA 的相对表达水平和外周血 IL-1 β 的分泌水平,可以了解炎症性调节因子在肺癌进展中的作用。高 NLRP3 mRNA 表达和 IL-1 β 分泌水平可能与肺癌的恶性程度和进展阶段相关。这可能是因为 NLRP3 是炎症小体的一个组成部分,而 IL-1 β 是一种由炎症小体激活释放的炎症介质。进一步研究揭示 NLRP3/IL-1 β 信号轴在肺癌中的具体作用机制,血液 NLRP3 炎性小体水平与肺癌存在相关性,有望成为肺癌诊断的生物标志物。

【参考文献】

- [1] NASIM F, SABATH B F, EAPEN G A. Lung cancer[J]. Med Clin North Am, 2019, 103(3):463-473
- [2] JONES G S, BALDWIN D R. Recent advances in the management of lung cancer[J]. Clin Med, 2018, 18(Suppl2): s41-s46
- [3] ROMASZKO A, DOBOSZY ŃSKA A. Multiple primary lung cancer: a literature review[J]. Adv Clin ExpMed, 2018, 27(5):725-730
- [4] LEMJABBAR-ALAOUI H, HASSAN O U, YANG Y W, et al. Lung cancer: biology and treatment options[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1856(2):189-210
- [5] BRUBAKER S W, BONHAM K S, ZANONI I, et al. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective[J]. Annu Rev Immunol, 2015, 33:257-290
- [6] CHEN X L, LIU G L, YUAN Y Y, et al. NEK7 interacts with NLRP3 to modulate the pyroptosis in inflammatory-bowel disease via NF- κ B signaling[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(12):906
- [7] MOOSSAVI M, PARSAMANESH N, BAHRAMI A, et al. Role of the NLRP3 inflammasome in cancer[J]. Mol-Cancer, 2018, 17(1):158
- [8] 曾明曦, 康长明, 王琼芳, 等. 炎症因子 IL-32、IL-1 β 、IL-18 及 EpCAM 在肝细胞肝癌诊断和生存预测中的作用[J]. 陕西医学杂志, 2017, 3(12):1672-1673
- [9] PALOMO J, DIETRICH D, MARTIN P, et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family -balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases[J]. Cytokine, 2015, 76(1):25-37
- [10] 杨德昌, 杨拴盈. 肺癌诊断及治疗进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27(1):131-133
- [11] WANG W B, XIAO F, WAN P, et al. EV71 3D protein binds with NLRP3 and enhances the assembly of inflammasome complex[J]. PLoS Pathog, 2017, 13(1): e1006123
- [12] KANWAL M, DING X J, CAO Y. Familial risk for lung cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 13(2):535-542
- [13] CHAMBERS A, ROUTLEDGE T, PILLING J, et al. In elderly patients with lung cancer is resection justified in terms of morbidity, mortality and residual quality of life?[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2010, 10(6):1015-1021
- [14] HUANG Y, XU W, ZHOU R B. NLRP3 inflammasome activation and cell death[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(9):2114-2127
- [15] CONWAY E M, PIKOR L A, KUNG S H Y, et al. Macrophages, inflammation, and lung cancer[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(2):116-130
- [16] GOMES M, TEIXEIRA A L, COELHO A, et al. The role of inflammation in lung cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 816:1-23
- [17] GARON E B, YANG J C H, DUBINETT S M. The role of interleukin 1 β in the pathogenesis of lung cancer[J]. JTO Clin Res Rep, 2020, 1(1):100001
- [18] TAN Q, DUAN L M, HUANG Q, et al. Interleukin-1 β promotes lung adenocarcinoma growth and invasion through promoting glycolysis via p38 pathway[J]. J Inflamm Res, 2021, 14:6491-6509
- [19] ZHONG Y, BRY K, JR ROBERTS J D. IL-1 β dysregulates cGMP signaling in the newborn lung[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2020, 319(1):L21-L34

【收稿日期】 2023-11-22
(本文编辑:戴王娟)