

[文章编号] 1007-7669(2024)04-0291-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.04.10

## 右美托咪定上调 NLRC3 改善大鼠机械通气相关性肺损伤

乐林莉, 李娜

(湖北省妇幼保健院 麻醉科, 湖北 武汉 430070)

[关键词] 右美托咪定; 机械通气; 呼吸机相关性肺损伤; 炎症; NLR 家族, 热蛋白结构域包含蛋白 3

[摘要] 目的 观察右美托咪定对机械通气相关性肺损伤 (VILI) 大鼠 NLR 家族含 CARD 结构域蛋白 3 (NLRC3) 表达的影响。方法 36 只 SD 大鼠随机分为正常对照组、模型组和右美托咪定组, 每组各 12 只。接呼吸机机械通气制备 VILI 模型, 右美托咪定组于制模前 20 min 静脉注射右美托咪定  $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 随后以  $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  的剂量维持。正常对照组和模型组于制模前 20 min 静脉持续输注生理盐水  $0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。光镜下观察各组大鼠肺组织病理学结果, 检测肺组织湿重 - 干重比。Western blot 和 qRT-PCR 法分别检测肺组织中 NLRC3、NLR 家族热蛋白结构域包含蛋白 3 (NLRP3)、凋亡相关斑点蛋白 (ASC)、caspase-1、NF- $\kappa$ B p65 的蛋白和 mRNA 表达, ELISA 法测定血清中白细胞介素 (IL) -1 $\beta$ 、IL-18 和 IL-33 的浓度。结果 与正常对照组相比, 模型组肺组织病理损伤严重, 肺损伤定量评价指标 (IQA) 和肺组织湿重 - 干重比显著增加 ( $P < 0.05$ ); 肺组织中 NLRC3 蛋白和 mRNA 表达显著下调 ( $P < 0.05$ ), NLRP3、ASC、caspase-1 和 NF- $\kappa$ B p65 蛋白及 mRNA 的表达显著上调 ( $P < 0.05$ ), 血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 和 IL-33 的浓度显著增加 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 右美托咪定组肺组织病理损伤减轻, 肺组织湿重 - 干重比和 IQA 降低 ( $P < 0.05$ ), 肺组织中 NLRC3 蛋白及 mRNA 表达显著增加 ( $P < 0.05$ ), NLRP3、ASC、caspase-1 和 NF- $\kappa$ B p65 蛋白和 mRNA 的表达显著下调 ( $P < 0.05$ ), 血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 和 IL-33 的浓度显著降低 ( $P < 0.05$ )。结论 右美托咪定通过上调肺组织中 NLRC3 的表达改善大鼠 VILI, 其机制可能与抑制 NLRP3 炎症小体的激活有关。

[中图分类号] R971.2

[文献标志码] A

## Dexmedetomidine ameliorates ventilator-induced lung injury in rats via up-regulating NLRC3

YUE Lin-li, LI Na

(Department of Anesthesiology, Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Wuhan HUBEI 430070, China)

[KEY WORDS] dexmedetomidine; mechanical ventilations; ventilator-induced lung injury; inflammation; NLR family, pyrin domain-containing 3 protein

[ABSTRACT] AIM To observe the effect of dexmedetomidine on the expression of NLR family CARD domain containing-3 (NLRC3), a nucleotide oligomeric domain like receptor, in rats with ventilator-associated lung injury (VILI). METHODS A total of 36 SD rats were randomly divided into normal control group, model group, and dexmedetomidine group ( $n=12$  in each group). VILI model were made by mechanical ventilation with a ventilator. The dexmedetomidine

[收稿日期] 2022-09-15 [接受日期] 2023-12-14

[基金项目] 湖北省卫生健康委联合基金项目 (WJ2019H278)

[作者简介] 乐林莉, 女, 副主任医师, 硕士, 主要从事重症医学、器官保护方面的研究, E-mail: yll316@qq.com。李娜, 女, 副主任医师, 硕士生导师, 博士, 主要从事重症医学、妇产科麻醉方面的研究, E-mail: lina@hbfcy.com

[责任作者] 李娜

group was intravenously injected with dexmedetomidine  $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  at 20 minutes before VILI, then maintain a dose of  $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ . The normal control group and model group received continuous intravenous infusion of  $0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  of physiological saline. The pathological results of lung tissue in each group of rats were observed under the light microscope and the wet dry weight ratio of lung tissue was detected. Western blot and qRT-PCR were used to detect of protein and mRNA expression of NLRC3, NLR family pyrin domain containing 3 protein (NLRP3), apoptosis associated speck-like protein containing a CARD domain (ASC), caspase-1, and NF- $\kappa$ B p65. The protein level of IL-1 $\beta$ , IL-18 and IL-33 in serum were detected by ELISA. RESULTS Compared with the normal control group, severe pathological damage in the lung tissue were showed in the model group, the wet to dry weight ratio and IQA of lung tissue increased significantly ( $P < 0.05$ ). NLRC3 protein and mRNA expression in lung tissue down regulated ( $P < 0.05$ ), NLRP3, ASC, caspase-1, and NF- $\kappa$ B p65 protein and mRNA upregulated significantly ( $P < 0.05$ ), and the concentration of IL-1 $\beta$ , IL-18 and IL-33 in serum increased significantly ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, the pathological damage of lung tissue in the dexmedetomidine group showed reduced, and the wet to dry weight ratio and IQA of lung tissue decreased ( $P < 0.05$ ), the expression of NLRC3 protein and mRNA in lung tissue increased significantly ( $P < 0.05$ ), NLRP3, ASC, caspase-1, and NF- $\kappa$ B p65 protein and mRNA downregulated ( $P < 0.05$ ), the concentrations of IL-1 $\beta$ , IL-18 and IL-33 reduced significantly ( $P < 0.05$ ). CONCLUSION Dexmedetomidine improves VILI in rats by upregulating the expression of NLRC3 in lung tissue, and its mechanism may be related to the inhibition of NLRP3 inflammasome activation.

机械通经常用于全身麻醉、急危重患者的呼吸支持。机械通气实施的是正压通气,这种反正常生理模式的呼吸方式使用不当可导致肺损伤,甚至加重原有的肺损伤,引起纵隔气肿、气胸以及肺部炎症、全身炎症反应等严重并发症,称为机械通气相关性肺损伤(ventilator induced lung injury, VILI)<sup>[1]</sup>。有研究表明,NLR 家族含 CARD 结构域蛋白 3 (NLRC3) 在 LPS 诱导的脓毒血症与急性肺损伤小鼠中表达降低,且 NLRC3 基因敲除小鼠的肺组织损伤较野生型更为严重<sup>[2]</sup>。右美托咪定(dexmedetomidine)是肾上腺素  $\alpha_2$  受体激动剂,具有镇静、镇痛、抗焦虑、催眠等作用而广泛应用于临床。随着研究的深入,研究者发现右美托咪定具有一定的肺保护作用<sup>[3]</sup>。因此本研究拟观察右美托咪定对 VILI 大鼠 NLRC3 表达的影响,探讨右美托咪定的肺保护作用机制,为临床治疗肺损伤提供依据和方法。

### 资料与方法

**药品、试剂和仪器** 右美托咪定(扬子江药业集团,规格为  $2 \text{ mL} : 200 \mu\text{g}$ ,批号为 19121931)。qRT-PCR 试剂盒(美国 FermentasLife Science 公司);Bio-Rad 蛋白定量试剂盒(北京索莱宝科技有限公司);兔多克隆抗体 NLR、caspase-1、NF- $\kappa$ B p65,鼠单克隆抗体家族热蛋白结构域包含蛋白 3 (NLRP3)、抗凋亡相关斑点蛋白(ASC)、NLRC3 和荧光二抗均购自武汉贝茵莱生物科技有限公司;ECL 化学发光试剂盒(武汉华联科生物);ELISA 试剂盒(武汉贝茵莱生物科技有限公司)。

小动物呼吸机(美国 HarvardApparatus 公司),qRT-PCR 仪(Light Cyeler 480,美国 Roche 公司)。

**实验动物和分组** 本实验经湖北省妇幼保健院动物实验伦理委员会批准,选择 4~6 周龄清洁级健康雄性 SD 大鼠 36 只(购买自武汉市华联科生物工程有限公司),体重( $220 \pm 20$ )g,将所有大鼠置入  $21 \sim 25 \text{ }^\circ\text{C}$  的标准动物饲养间内,适应性饲养 1 周,饲养期间大鼠自由饮食水,将大鼠按照随机数字表法分为正常对照组、模型组和右美托咪定组(均  $n=12$ )。

**分组处理** 所有动物实验前夜禁食 12 h,自由饮水。正常对照组大鼠自主呼吸空气,其余 2 组大鼠腹腔注射体积分数 3% 戊巴比妥  $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,并建立尾静脉通道,麻醉维持采用尾静脉输注戊巴比妥  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ,将大鼠固定于仰卧位,依次备皮、消毒,钝性分离颈部组织,切开气管,插入自制的气管导管并固定,连接小动物呼吸机行机械通气。设置通气参数:潮气量为  $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,吸入氧浓度 21%,呼吸频率为  $40 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$ ,吸呼比为 1:1,呼气末正压(PEEP)为 0。实验过程中保持室温  $26 \sim 28 \text{ }^\circ\text{C}$ 。机械通气前 20 min,模型组静脉输注生理盐水  $0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ,右美托咪定组静脉泵注右美托咪定  $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (10 min 内泵完),随后以  $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  的剂量维持。正常对照组大鼠呼吸空气 4 h,其余 2 组大鼠机械通气 4 h,采集腹主动脉血 10 mL,分离血清,取双肺组织。按实验动物伦理学要求进行实验操作。

### 检测指标

1 肺组织病理学及肺损伤定量评价指标(IQA) 将右

肺中叶组织放置于 4% 多聚甲醛固定 24 h, 依次经脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋、切片 (厚度 4  $\mu\text{m}$ ) 处理, 行 HE 染色。显微镜下观察各组大鼠肺组织病理学结果。在显微镜 ( $\times 200$ ) 下, 检测 50 个视野下的损伤肺泡数目,  $\text{IQA} = \text{损伤肺泡数目} / \text{肺泡总数} \times 100\%$  [4]。

2 肺组织湿重 - 干重比 分离大鼠右肺上叶组织, 用滤纸立即吸干肺组织表面水分、残存血液, 称取肺湿重, 然后将肺组织放置于 80  $^{\circ}\text{C}$  恒温烘箱中烘烤 24 h, 再次称重为肺干重, 计算各组大鼠肺组织湿重 - 干重比。

3 肺组织中 *NLRP3*、*ASC*、*caspase-1*、*NF- $\kappa\text{B}$ p65* 和 *NLRC3* mRNA 的表达 液氮研磨肺组织后 Trizol 法提取总 RNA, 肺组织中 RNA 浓度用紫外分光光度计测定。采用两步法 qRT-PCR 试剂盒进行扩增反应, 将 RNA 逆转录成 cDNA, 严格按照试剂盒说明进行操作。*NLRP3* 引物: (F) 5'-CAGATTGGTAACAAAGGAGCCA-3', (R) 5'-CGTTCGGTTTATCTTCAGAGCA-3'; *ASC* 引物: (F) 5'-TGTGCTTAGAGACATGGGCATACAG-3', (R) 5'-GCCATACAGAGCATCCAGCAA-3'; *caspase-1* 引物: (F) 5'-ACTCGTACACGTCTTGCCTCA-3', (R) 5'-CTGGGCAGGCAGCAAATTC-3'; *NF- $\kappa\text{B}$ p65* 引物: (F) 5'-GGGAAACAGCGCATGAAGGA-3', (R) 5'-CGCGTGATGGTCTGGGTACA-3'; *NLRC3* 引物: (F) 5'-CAGATTGGTAACAAAGGAGCCA-3', (R) 5'-CGTTCGGTTTATCTTCAGAGCA-3'; *GAPDH* 引物: (F) 5'-CAAAGTTGTCATGGATGACC-3', (R) 5'-CCATGGAGAAGGCTGGGTA-3'。采用 25  $\mu\text{L}$  反应体系, 扩增条件: 95  $^{\circ}\text{C}$  变性 30 s, 95  $^{\circ}\text{C}$  变性, 5 s, 60  $^{\circ}\text{C}$  退火 34 s, 共 40 个循环; 72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 10 min; 4  $^{\circ}\text{C}$  保存。使用 qRT-PCR 仪检测各样本的域值循环数 (CT) 值, 采用  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  法计算目的基因 mRNA 相对表达量。

4 肺组织中 *NLRP3*、*ASC*、*caspase-1*、*NF- $\kappa\text{B}$ p65* 和 *NLRC3* 蛋白的表达 取左肺组织 0.1 g, 采用 BCA 法提取细胞总蛋白。Bio-Rad 蛋白定量试剂盒对总蛋白进行定量, 取 50  $\mu\text{g}$  蛋白样品用 10% 分离胶行 SDS-PAGE 电泳, 转膜后用 5% 脱脂牛奶封闭 1 h, 分别加入 *NLRP3* (1:500)、*ASC* (1:500)、*caspase-1* (1:200)、*NF- $\kappa\text{B}$ p65* (1:1 000) 和 *NLRC3* (1:1 000) 一抗 4  $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜, 洗涤后加入荧光二抗 (1:10 000) 室温孵育 1 h, 洗涤后用 ECL 化学发光试剂盒检测成像, 通过 TANONIS 软件读取相关条带灰度值并分析。

5 血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 和 IL-33 水平 取大鼠腹主动脉血 10 mL, 4  $^{\circ}\text{C}$  下高速离心 15 min, 取上层血清, 保存于 -80  $^{\circ}\text{C}$  低温冰箱。采用 ELISA 法测定血清 IL-1 $\beta$ 、IL-18 和 IL-33 水平, 按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作。

统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 符

合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 不同组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验, 以  $P < 0.05$  为有显著差异。

## 结 果

**肺组织病理学变化** 光镜下观察, 正常对照组肺泡形态清晰, 肺泡腔完整, 肺泡间隔无水肿, 未见炎性细胞浸润。模型组光镜下肺泡壁崩解, 肺泡间隔肥厚、水肿、增生, 间质内可见大量炎性细胞, 肺泡腔内可见巨噬细胞及红细胞渗出。右美托咪定组肺泡组织结构尚存在, 间隔稍增宽, 淋巴细胞少量浸润, 肺泡腔内少量巨噬细胞及红细胞渗出。见图 1。

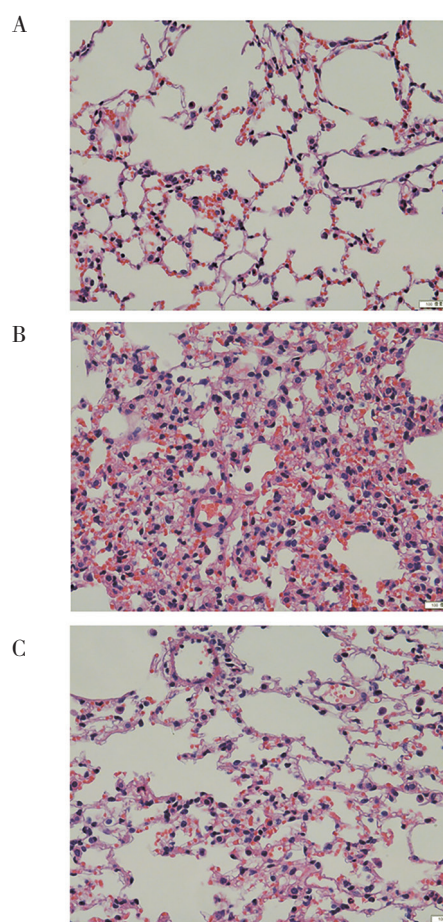


图 1 各组大鼠肺组织病理改变 (HE 染色,  $\times 400$ ) A: 正常对照组, B: 模型组, C: 右美托咪定组

**IQA** 模型组 IQA 显著高于正常对照组 ( $42.5 \pm 4.10$  vs.  $5.35 \pm 0.25$ ,  $P < 0.05$ ), 右美托咪定组 IQA ( $7.26 \pm 0.31$ ) 显著低于模型组 ( $P < 0.05$ )。

**肺组织湿重 - 干重比** 模型组肺组织湿重 - 干重比显著高于正常对照组 ( $6.29 \pm 0.32$  vs.  $4.35 \pm 0.25$ ,  $P < 0.05$ ), 右美托咪定组湿重 - 干重比 ( $4.76 \pm 0.28$ ) 显著低于模型组 ( $P < 0.05$ )。

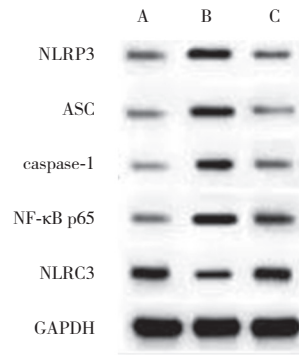
肺组织中 *NLRP3*、*ASC*、*caspase-1*、*NF- $\kappa\text{B}$ p65* 和 *NLRC3*

**mRNA 表达** 与正常对照组相比, 模型组肺组织中 *NLR3* mRNA 表达显著下调 ( $P<0.05$ ), *NLRP3*、*caspase-1*、*ASC* 和 *NF-κB p65* mRNA 表达上调 ( $P<0.05$ )。与模型组相比, 右美托咪定组肺组织中 *NLR3* mRNA 的表达显著上调 ( $P<0.05$ ), *NLRP3*、*caspase-1*、*ASC* 和 *NF-κB p65* mRNA 的表达显著下调 ( $P<0.05$ ), 见表 1。  
**肺组织中 NLRP3、ASC、caspase-1、NF-κB p65 和 NLRC3 蛋白的表达** 与正常对照组相比, 模型组肺组织中 NLRC3 蛋白表达显著下调 ( $P<0.05$ ), *NLRP3*、*caspase-1*、*ASC* 和 *NF-κB p65* 蛋白表达显著上调 ( $P<0.05$ )。与模型组比较, 右美托咪定组肺组织中 NLRC3 的蛋白表达显著上调 ( $P<0.05$ ), *NLRP3*、*caspase-1*、*ASC* 和 *NF-κB p65* 的表达显著下调 ( $P<0.05$ ), 见图 2、表 2。

**血清炎症细胞因子水平** 与正常对照组相比, 模型组血清中 IL-1β、IL-18 和 IL-33 的浓度增加 ( $P<0.05$ ); 与模型组相比, 右美托咪定组血清中 IL-1β、IL-18 和 IL-33 的浓度显著降低 ( $P<0.05$ ), 见表 3。

### 讨 论

VILI 早期是由于机械应力作用导致肺泡膜损伤以及间质结构破坏的机械性损伤, 随后则是以炎症细胞因子的大量释放, 相关信号转导通路被激活的炎症失衡性生物伤为主的病理生理过程<sup>[5]</sup>。细胞因子是



**图 2 各组大鼠肺组织中 NLRP3、caspase-1、ASC、NF-κB p65 和 NLRC3 蛋白印迹图** A: 正常对照组, B: 模型组, C: 右美托咪定组。NLRP3: NLR 家族热蛋白结构域包含蛋白 3, ASC: 凋亡相关斑点蛋白, NLRC3: NLR 家族含 CARD 结构域蛋白 3

急性肺损伤发展的关键介质, 肺泡巨噬细胞在急性肺损伤病程中释放过多的 IL-6 和 IL-1β 等细胞因子, 而 IL-1β 可以改变肺泡上皮和血管内皮通透性, 诱发肺泡水肿, 是肺损伤的关键因素<sup>[6]</sup>。与正常对照组比较, 模型组 IQA 和肺组织湿重 - 干重比显著升高, 血清中 IL-1β、IL-18 和 IL-33 浓度显著升高, 表明机械通气导致了肺损伤。经过右美托咪定预处理, 肺组织病理损伤减轻、IQA 和肺组织湿重 - 干重比显著降低, 血清中 IL-1β、IL-18 和 IL-33 的浓度显著降低, 提示右美托咪定可以降低炎症细胞因子水平从而减轻 VILI。

NLRP3 属于 NLR 家族, 主要表达在巨噬细胞、淋巴细胞、上皮细胞和其他免疫细胞中<sup>[4]</sup>, 正常状

**表 1 各组肺组织中 NLRP3、ASC、caspase-1、NF-κB p65 和 NLRC3 mRNA 的表达比较** n=12,  $\bar{x} \pm s$

组别	<i>NLRP3</i>	<i>ASC</i>	<i>caspase-1</i>	<i>NF-κB p65</i>	<i>NLRC3</i>
正常对照	1.04 ± 0.12	1.03 ± 0.10	0.63 ± 0.11	1.15 ± 0.12	2.05 ± 0.17
模型	7.53 ± 0.36 <sup>b</sup>	9.16 ± 0.36 <sup>b</sup>	9.43 ± 0.37 <sup>b</sup>	8.87 ± 0.32 <sup>b</sup>	1.68 ± 0.13 <sup>b</sup>
右美托咪定	2.76 ± 0.18 <sup>c</sup>	3.15 ± 0.14 <sup>c</sup>	2.88 ± 0.21 <sup>c</sup>	3.35 ± 0.14 <sup>c</sup>	2.03 ± 0.21 <sup>c</sup>

NLRP3: NLR 家族热蛋白结构域包含蛋白 3, ASC: 凋亡相关斑点蛋白, NLRC3: NLR 家族含 CARD 结构域蛋白 3。经单因素方差分析和 LSD-t 检验: 与正常对照组比较, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; 与模型组比较, <sup>c</sup> $P<0.05$

**表 2 各组大鼠肺组织中 NLRP3、ASC、caspase-1、NF-κB p65 和 NLRC3 蛋白表达比较** n=12,  $\bar{x} \pm s$

组别	NLRP3	ASC	caspase-1	NF-κB p65	NLRC3
正常对照	0.24 ± 0.01	0.23 ± 0.02	0.19 ± 0.02	0.25 ± 0.04	0.65 ± 0.05
模型	0.53 ± 0.04 <sup>b</sup>	0.48 ± 0.05 <sup>b</sup>	0.47 ± 0.06 <sup>b</sup>	0.57 ± 0.05 <sup>b</sup>	0.31 ± 0.03 <sup>b</sup>
右美托咪定	0.31 ± 0.03 <sup>c</sup>	0.33 ± 0.04 <sup>c</sup>	0.22 ± 0.03 <sup>c</sup>	0.35 ± 0.02 <sup>c</sup>	0.55 ± 0.04 <sup>c</sup>

NLRP3: NLR 家族热蛋白结构域包含蛋白 3, ASC: 凋亡相关斑点蛋白, NLRC3: NLR 家族含 CARD 结构域蛋白 3。经单因素方差分析和 LSD-t 检验: 与正常对照组比较, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; 与模型组比较, <sup>c</sup> $P<0.05$

**表 3 各组大鼠血清中炎症细胞因子水平的比较** n=12,  $\bar{x} \pm s$ , pg · mL<sup>-1</sup>

组别	IL-1β	IL-18	IL-33
正常对照	20.31 ± 5.17	53.76 ± 8.36	89.53 ± 9.78
模型	129.68 ± 29.23 <sup>b</sup>	153.21 ± 58.37 <sup>b</sup>	210.15 ± 75.35 <sup>b</sup>
右美托咪定	45.31 ± 8.17 <sup>c</sup>	79.13 ± 10.23 <sup>c</sup>	104.34 ± 35.17 <sup>c</sup>

IL: 白细胞介素。经单因素方差分析和 LSD-t 检验: 与正常对照组比较, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; 与模型组比较, <sup>c</sup> $P<0.05$

态下细胞内 NLRP3 的表达量极低, 细胞在受到机械外力刺激后, NLRP3、pro-caspase-1 以及 ASC 组成多蛋白复合体, 即 NLRP3 炎症小体, 炎症小体激活后将 pro-caspase-1 活化成 caspase-1, 并引起下游 IL-1 $\beta$ 、IL-18 和 IL-33 等炎性细胞因子的活化释放, 导致瀑布式炎症级联反应的激活, 在炎症介质、细胞因子的共同作用下导致或加重肺部损伤<sup>[7]</sup>。本研究结果显示, 模型组肺组织中 NLRP3、ASC 和 caspase-1 的表达明显增加, 血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 以及 IL-33 的浓度增加, 提示 NLRP3 炎症小体参与了机械通气引起的肺损伤。

在细胞水平, NLRC3 可通过对固有免疫进行负调控, 抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活等多种途径减轻炎症反应<sup>[8,9]</sup>。此外, NLRC3 还可通过与 ASC 竞争结合 pro-caspase-1, 从而影响 NLRP3 炎症小体的形成及其活性<sup>[10]</sup>。NLRC3 的 CARD 结构域可以抑制 NLRP3 炎症小体突变体诱导的 IL-1 $\beta$  分泌和 ASC 形成, 但目前关于 NLRC3 是否参与了 VILI 的研究较少。本研究结果显示, 模型组肺组织中 NLRC3 的蛋白和 mRNA 表达较正常对照组显著降低, 表明 NLRC3 也参与了 VILI, NLRC3 表达的下调或可加重大鼠 VILI。右美托咪定是一种高度选择性肾上腺素  $\alpha$ 2 受体激动剂, 除用于麻醉辅助用药、ICU 患者的镇静镇痛、门诊儿童镇静外, 关于其肺保护作用的研究也逐渐增多, 赵诗雯等<sup>[11]</sup>研究表明, 右美托咪定通过抑制 NLRP3 炎症小体活性下调炎症反应, 从而减轻 LPS 诱导的大鼠急性肺损伤。本研究结果显示, 右美托咪定组肺组织病理损伤、IQA 和肺组织湿重 - 干重比显著降低, 肺组织 NLRC3 的蛋白及 mRNA 表达较模型组显著升高, 而 NLRP3、ASC 和 caspase-1 蛋白的表达较模型组显著降低, 血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 以及 IL-33 的浓度显著降低, 表明右美托咪定可通过上调肺组织中 NLRC3 的表达减轻大鼠 VILI, 其机制可能与抑制 NLRP3 炎症小体的激活有关, 但具体作用机制仍有待进一步研究。

综上所述, 右美托咪定通过上调肺组织中 NLRC3 的表达减轻大鼠 VILI, 其机制可能与抑制 NLRP3 炎症小体的激活有关。

## [ 参考文献 ]

- [ 1 ] PARKER JC. Mitochondrial damage pathways in ventilator induced lung injury ( VILI ): an update [ J ]. J Lung Health Dis, 2018, 2( 2 ): 18-22.
- [ 2 ] 萧颖畴. 金合欢素与 NLRC3 在急性肺损伤中的防治作用与机制研究 [ D ]. 延安: 延安大学, 2023.
- [ 3 ] 蒋柳明, 周 森, 卓 谦, 等. 右美托咪定预先给药下调 HMGB1 和 sRAGE 水平减轻肢体缺血再灌注远隔肺损伤 [ J ]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36 ( 3 ): 146-150. JIANG LM, ZHOU S, ZHUO Q, *et al.* Dexmedetomidine preconditioning mitigates remote lung injury following limb ischemia-reperfusion by downregulation of HMGB1 and sRAGE levels [ J ]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2017, 36 ( 3 ): 146-150.
- [ 4 ] ZHA LH, ZHOU J, LI TZ, *et al.* NLRC3 inhibits MCT-induced pulmonary hypertension in rats via attenuating PI3K activation [ J ]. J Cell Physiol, 2019, 234 ( 9 ): 15963-15976
- [ 5 ] SHEKAR K, FRASER JF. Ventilator-induced lung injury [ J ]. N Engl J Med, 2016, 37 ( 4 ): 633-646.
- [ 6 ] WONNENBERG B, BISCHOFF M, BEISSWENGER C, *et al.* The role of IL-1 $\beta$  in *Pseudomonas aeruginosa* in lung infection [ J ]. Cell Tissue Res, 2016, 364 ( 2 ): 225-229.
- [ 7 ] CHEN H, DING Y, CHEN W, *et al.* Glibenclamide alleviates inflammation in oleic acid model of acute lung injury through NLRP3 inflammasome signaling pathway [ J ]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 1545-1554.
- [ 8 ] SCHNEIDER M, ZIMMERMANN AG, ROBERTS RA, *et al.* The innate immune sensor NLRC3 attenuates Toll-like receptor signaling via modification of the signaling adaptor TRAF6 and transcription factor NF- $\kappa$ B immunol [ J ]. Nat Immunol, 2012, 13 ( 9 ): 823-831.
- [ 9 ] UCHIMURA T, OYAMA Y, DENG M, *et al.* The innate immune sensor NLRC3 acts as a rheostat that fine-tunes T cell responses in infection and autoimmunity [ J ]. Immunity, 2018, 49 ( 6 ): 1049-1061.
- [ 10 ] EREN E, BERBER M, OZOREN N. NLRC3 protein inhibits inflammation by disrupting NALP3 inflammasome assembly via competition with the adaptor protein ASC for pro-caspase-1 binding [ J ]. J Biol Chem, 2017, 292 ( 30 ): 12691-12701
- [ 11 ] 赵诗雯, 张宗泽. 右美托咪定预处理抑制 NLRP3 炎性体活性减轻脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤 [ J ]. 武汉大学学报: 医学版, 2020, 41 ( 4 ): 578-582.