

# SiO<sub>2</sub>对大鼠气道表面微环境和NEK7/NLRP3炎性小体的影响研究

杭文璐<sup>1,2</sup>, 武琦<sup>3</sup>, 李婉君<sup>3</sup>, 薄芸<sup>3</sup>, 周贤梅<sup>2,4</sup>

1.徐州医科大学第二附属医院呼吸与危重症医学科, 江苏 徐州 221000; 2.南京中医药大学, 江苏 南京 210023;  
3.徐州医科大学, 江苏 徐州 221000; 4.南京中医药大学附属医院江苏省中医院, 江苏 南京 210023

**摘要:** **目的** 探讨二氧化硅(SiO<sub>2</sub>)暴露对大鼠气道表面微环境、有丝分裂A(NIMA)相关激酶7(NEK7)/Nod样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体的影响。**方法** 24只清洁级雄性SD大鼠随机分配入对照组和模型组。模型组采用一次性气管插管灌注SiO<sub>2</sub>混悬液法建立硅肺大鼠模型, 对照组灌注等量生理盐水。造模后第14、28天, 采集支气管肺泡灌洗液(BALF)检测pH值和葡萄糖含量。取肺组织进行HE、Masson染色, 光镜下观察肺组织炎症细胞分布和肺间质胶原沉积情况。采用免疫组化法检测转化生长因子β1(TGF-β1)、I型胶原蛋白(Col I)、III型胶原蛋白(Col III)、白介素1β(IL-1β)、NLRP3、GSDMD-NT、caspase-1和NEK7的表达水平。**结果** 模型组大鼠在SiO<sub>2</sub>暴露14 d和28 d的BALF pH值分别为6.38±0.05、6.63±0.14, 低于对照组的6.68±0.08、6.86±0.05, 葡萄糖水平分别为(0.39±0.06)、(0.39±0.08) mg/dL, 高于对照组的(0.31±0.04)、(0.31±0.06) mg/dL (均P<0.05)。HE染色和Masson染色显示, SiO<sub>2</sub>暴露14 d后大鼠肺组织呈轻中度肺泡炎和肺纤维化, 28 d后呈中重度肺泡炎和肺纤维化。模型组大鼠SiO<sub>2</sub>暴露14 d和28 d肺组织的TGF-β1、Col I、Col III、IL-1β、NLRP3、GSDMD-NT、caspase-1和NEK7表达水平均高于对照组(均P<0.05)。**结论** SiO<sub>2</sub>暴露可导致气道表面微环境变化, 包括BALF酸化和葡萄糖升高; NEK7相关的NLRP3炎性小体活化引起细胞焦亡可能是硅肺病肺纤维化的重要机制。

**关键词:** 硅肺; 二氧化硅; 肺纤维化; 气道表面微环境; NEK7; NLRP3; 细胞焦亡

**中图分类号:** R563 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2023) 02-0180-05

## Effect of silicon dioxide exposure on airway surface microenvironment and NEK7/NLPR3 inflammasome in rats

HANG Wenlu<sup>1,2</sup>, WU Qi<sup>3</sup>, LI Wanjun<sup>3</sup>, BO Yun<sup>3</sup>, ZHOU Xianmei<sup>2,4</sup>

1.Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China; 2.Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210023, China; 3.Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China; 4.Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210023, China

**Abstract: Objective** To examine the effect of SiO<sub>2</sub> exposure on the airway surface microenvironment and NIMA-related kinase 7 (NEK7)/nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor containing pyrin domain 3 (NLRP3) inflammasome in rats. **Methods** Twenty-four specific pathogen-free male rats of the SD strain were randomly divided into the control group and the model group, of 12 rats in each group. Rats in the model group were given SiO<sub>2</sub> suspensions through disposable tracheal intubation perfusion to model silicosis in rats, while rats in the control group was perfused

**DOI:** 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2023.02.022

**基金项目:** 江苏省自然科学基金青年项目(BK20220236); 徐州市卫生健康委科技项目(XWKYHT20200041); 徐州市科技局医药卫生面上项目(KC22212)

**作者简介:** 杭文璐, 博士研究生在读, 副主任中医师, 主要从事呼吸系统疾病诊治工作

**通信作者:** 周贤梅, E-mail: zhouxianmeijs@aliyun.com

with the same amount of physiological saline. The pH value and glucose level were measured in the rat bronchoalveolar lavage fluid (BALF) 14 and 28 days after modeling. Lung tissues were stained with HE and Masson and the distribution of inflammatory cells and the deposition of pulmonary interstitial collagens were observed in lung tissues under a light microscope. The expression of transforming growth factor  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), collagen type I (Col I), collagen type III (Col III), interleukin- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), NLRP3, N-terminal domain of Gasdermin D (GSDMD-NT), caspase-1, and NEK7 was quantified in lung specimens using immunohistochemistry. **Results** Lower pH values were measured in rat BALF in the model group than in the control group 14 [(6.38 $\pm$ 0.05) vs. (6.68 $\pm$ 0.08),  $P < 0.05$ ] and 28 days after modeling [(6.63 $\pm$ 0.14) vs. (6.86 $\pm$ 0.05),  $P < 0.05$ ], while higher glucose levels were seen in the model group than in the control group 14 [(0.39 $\pm$ 0.06) vs. (0.31 $\pm$ 0.04) mg/dL,  $P < 0.05$ ] and 28 days after modeling [(0.39 $\pm$ 0.08) vs. (0.31 $\pm$ 0.06) mg/dL,  $P < 0.05$ ]. HE and Masson staining showed mild to moderate alveolitis and pulmonary fibrosis in rats 14 days post-exposure to SiO<sub>2</sub>, and showed moderate to severe alveolitis and pulmonary fibrosis 28 days post-exposure. Immunohistochemistry detected higher TGF- $\beta 1$ , Col I, Col III, IL- $1\beta$ , NLRP3, GSDMD-NT, caspase-1 and NEK7 expression in rat lung tissues in the model group than in the control group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** SiO<sub>2</sub> exposure may cause changes in rat airway surface microenvironment, including BALF acidification and elevated glucose. Pyroptosis induced by activation of NEK7-associated NLRP3 inflammasome may be an important mechanism of pulmonary fibrosis caused by silicosis.

**Keywords:** silicosis; silicon dioxide; pulmonary fibrosis; airway surface microenvironment; NEK7; NLRP3; pyroptosis

二氧化硅 (SiO<sub>2</sub>) 暴露可导致肺泡炎症和肺组织纤维化, 是硅肺形成的关键诱因<sup>[1]</sup>。研究表明, 硅颗粒诱导的毒性作用可导致气道表面微环境变化, 同时激活 Nod 样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor containing pyrin domain 3, NLRP3) 炎性小体, 诱导肺泡巨噬细胞焦亡, 是肺纤维化形成的重要环节<sup>[2-3]</sup>。有丝分裂 A 相关激酶 7 (never in mitosis gene a-related kinase 7, NEK7) 在 NLRP3 炎性小体组装中发挥重要协同作用<sup>[4]</sup>, 但尚不清楚 NEK7 是否在 SiO<sub>2</sub> 诱导肺纤维化形成过程中参与 NLRP3 炎性小体活化过程。本研究通过建立硅肺大鼠模型, 探索气道表面微环境及 NEK7/NLRP3 信号轴在硅诱导肺纤维化形成中的作用, 为气道微环境稳态和细胞焦亡在硅肺发生发展中的作用提供实验依据。

## 1 材料与方法

**1.1 仪器与试剂** SiO<sub>2</sub> 颗粒 (美国 Sigma); 成像系统 (日本 Nikon DS-U3); 显微镜 (日本 Nikon E100)。无水乙醇、二甲苯、正丁醇 (国药集团化学试剂有限公司); pH 精密试纸 (上海三爱思试剂有限公司); CheKine™ 葡萄糖检测试剂盒 (亚科因武汉生物技术有限公司); 超敏二步法免疫组化检测试剂盒、HE 染色试剂、Masson 染液套装、转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) - $\beta 1$  一抗 (GB11179)、I 型胶原 (Col I) 一抗 (GB11022 - 3)、III 型胶原 (Col III) 一抗 (GB11629)、白介素 (interleukin, IL) - $1\beta$  一抗 (GB11113)、NLRP3 一抗 (GB11300)、caspase-1 一

抗 (GB11383)、NEK7 一抗 (GB112643)、辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 标记山羊抗兔二抗 (GB23303)、组化试剂盒 3, 3-二氨基联苯胺 (diaminobezidin, DAB) 显色剂 (武汉赛维尔生物科技公司); GSDMD-NT 一抗 (ER1901-37, 杭州华安生物技术有限公司)。

**1.2 实验动物** 清洁级雄性 SD 大鼠 24 只, 鼠龄 6~8 周, 体重 180~220 g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 生产许可证号: SYXK (鄂) 2018-0101。本研究通过徐州医科大学动物伦理委员会审查 (201810A052)。

**1.3 实验动物分组与染毒** 大鼠适应性饲养 1 周后, 采用随机数表法分配至对照组和模型组, 每组 12 只, 组内再细分为暴露 14 d 组和 28 d 组。采用分析天平称取 SiO<sub>2</sub> 颗粒, 加入生理盐水配制成 50 mg/mL 混悬液, 用超声波粉碎机混匀, 高压灭菌后加入 80 万单位青霉素配成染毒液。用 10% 的水合氯醛按 3 mL/kg 腹腔注射麻醉大鼠, 染尘架固定, 模型组大鼠采用气管插管灌注法一次性注入 1 mL 染毒液建立硅肺大鼠模型<sup>[5]</sup>, 对照组大鼠气管内注入 1 mL 生理盐水。灌注后将染尘架竖起, 左右旋转使 SiO<sub>2</sub> 悬液均匀分布到大鼠肺组织中, 然后将大鼠置于保温通风的环境中。若观察到大鼠肺组织表面出现弥漫的针尖大小灰白色结节, 形态学出现肺纤维化改变即为造模成功。

**1.4 支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 采集** 在造模后的第 14 天和第 28 天, 从对照组和模型组各随机抽取 6 只大鼠, 麻醉后腹主动脉放血处死, 打开胸腔暴露肺, 结扎左侧肺门暴

露气管，气管插管法用灌肺针将 2 mL 37 ℃生理盐水缓慢灌入右侧支气管，充分回收，以无菌管收集 BALF。BALF 分为 2 份，1 份使用 pH 精密试纸在 25 ℃室温下检测 pH 值，另 1 份采用 CheKine™ 葡萄糖检测试剂盒检测葡萄糖含量。

**1.5 肺组织形态学观察** 留取放血处死大鼠的左肺下叶组织，剪除周围组织、气管，纱布吸净肺表面液体，4% 多聚甲醛固定后石蜡包埋，切 4 μm 厚的连续蜡带，放入水温 40 ℃的展片仪水盒内。切片充分摊开展平后，用载玻片捞片，放入烤箱内 65 ℃烤片 2 h。行 HE、Masson 染色，光镜下观察肺组织炎性细胞分布和肺间质胶原沉积。采用 Ashcroft 评分<sup>[6]</sup>评价各组间肺纤维化进展的差异，每个视野根据纤维化程度评为 0~8 分：0 分，组织无纤维化改变；1 分，轻微的肺泡间隔或支气管壁增厚；2~3 分，肺泡壁或支气管壁中度增厚，但肺结构无损坏；4~5 分，纤维组织增生，伴有显著肺结构损害，无纤维带或小纤维团块形成；6~7 分，重度肺结构损坏并大片纤维组织形成，蜂窝肺表现；8 分，纤维组织满视野。剩余肺组织分装，在 -80 ℃冰箱中冻存。

**1.6 免疫组化法检测肺纤维化和细胞焦亡关键标记物的表达** 两组放血处死大鼠的肺组织石蜡切片脱蜡，无水乙醇脱水，蒸馏水洗，放入 3% 双氧水溶液阻断内源性过氧化物酶，血清封闭后，每张切片滴加一滴稀释过的一抗 TGF-β1 (1 : 500, 此为稀释比, 下同)、Col-I (1 : 500)、Col-III (1 : 300)、IL-1β (1 : 300)、NLRP3 (1 : 1 000)、GSDMD-NT (1 : 200)、caspase-1 (1 : 600)、NEK7 (1 : 200) 二抗、HRP 标记山羊抗兔 (1 : 200)，DAB 显色，苏木精复染细胞核，脱水封片，显微镜镜检，用 Image-Pro Plus 6.0 进行图像分析，得到平均光密度值。

**1.7 统计分析** 采用 SPSS 26.0 软件统计分析。定量资料服从正态分布的采用均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 描述，组间比较采用单因素方差分析；进一步两两比较采用 LSD 检验 (方差齐) 或 Dunnett's T3 检验 (方差不齐)。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 大鼠 BALF 的 pH 值和葡萄糖水平比较** 模型组大鼠在 SiO<sub>2</sub> 暴露 14 d 和 28 d 时的 BALF pH 值均低于对照组，葡萄糖水平均高于对照组 (均  $P < 0.05$ )。见表 1。

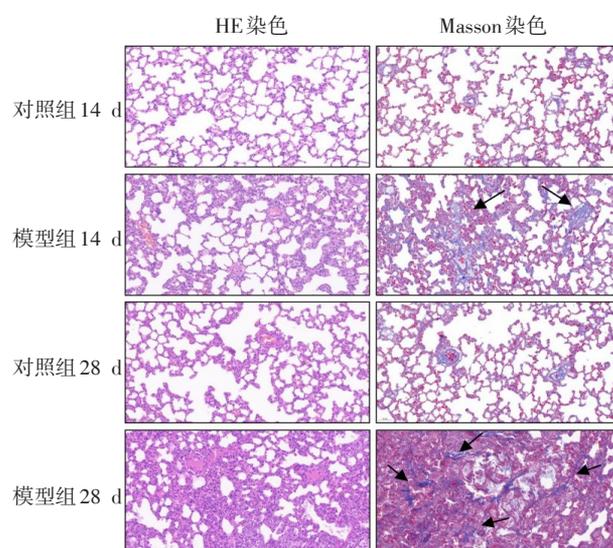
表 1 大鼠 BALF 的 pH 值和葡萄糖水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

Table 1 Comparison of pH value and glucose level in rat BALF ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

组别	pH 值	葡萄糖 (mg/dL)
对照组 14 d	6.68±0.08	0.31±0.04
模型组 14 d	6.38±0.05 <sup>a</sup>	0.39±0.06 <sup>a</sup>
对照组 28 d	6.86±0.05	0.31±0.06
模型组 28 d	6.63±0.14 <sup>b</sup>	0.39±0.08 <sup>b</sup>
F 值	63.793	7.801
P 值	<0.001	<0.001

注：<sup>a</sup>表示与对照组 14 d 比较， $P < 0.05$ ；<sup>b</sup>表示与对照组 28 d 比较， $P < 0.05$ 。

**2.2 大鼠肺泡炎和肺纤维化程度比较** HE 染色显示，对照组大鼠肺组织形态正常，肺泡间隔无增厚，肺泡腔结构良好，未见明显炎症表现；模型组大鼠肺组织出现进行性加重的炎症表现，暴露 14 d 肺泡结构不良，肺泡间隔增厚，肺泡腔和肺间质有大量炎性细胞浸润，为轻中度肺泡炎；暴露 28 d 出现明显塌陷的肺泡腔和硅结节，为中重度肺泡炎。Masson 染色显示，对照组大鼠肺泡内有少量胶原纤维分布；模型组暴露 14 d 出现聚集的炎性细胞和巨噬细胞及排列不规则的胶原纤维，为轻中度纤维化，暴露 28 d 观察到中重度肺组织纤维化，胶原沉积更加致密。见图 1。模型组大鼠暴露 14 d 和 28 d 肺组织纤维化评分分别为 (2.00±0.74) 和 (4.50±1.45) 分，对照组分别为 (0.33±0.49) 和 (0.42±0.51) 分，差异有统计学意义 ( $F=57.986$ ,  $P < 0.001$ )。



注：箭头指示胶原沉积区域。

图 1 大鼠肺泡炎和肺纤维化情况 (HE、Masson 染色, ×200)

Figure 1 Alveolitis and pulmonary fibrosis in rats (HE and Masson staining, ×200)

**2.3 大鼠肺组织 TGF-β1、Col I、Col III 和 IL-1β 表达比较** 模型组大鼠 SiO<sub>2</sub> 暴露 14 d、28 d 的 TGF-β1、Col I、Col III 和 IL-1β 表达水平均高于对照组 (均

$P<0.05$ )。模型组大鼠 SiO<sub>2</sub> 暴露 14 d 的 TGF-β1、IL-1β 表达水平均高于同组暴露 28 d 的水平 (均  $P<0.05$ )。见表 2。

**表 2** 大鼠肺组织 TGF-β1、Col I、Col III 和 IL-1β 的平均光密度值比较 ( $\bar{x}\pm s$ )  
**Table 2** Comparison of mean optical density of TGF-β1, Col I, Col III and IL-1β in lung tissues of rats ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	TGF-β1	Col I	Col III	IL-1β
对照组 14 d	0.122 8±0.006 3	0.114 0±0.005 0	0.115 4±0.003 5	0.229 3±0.009 1
模型组 14 d	0.138 0±0.006 9 <sup>ab</sup>	0.123 5±0.004 9 <sup>a</sup>	0.123 0±0.007 2 <sup>a</sup>	0.247 1±0.008 7 <sup>ab</sup>
对照组 28 d	0.123 3±0.005 6	0.113 4±0.003 0	0.112 5±0.005 9	0.226 0±0.007 0
模型组 28 d	0.129 5±0.003 5 <sup>c</sup>	0.121 2±0.003 4 <sup>c</sup>	0.125 6±0.008 4 <sup>c</sup>	0.232 3±0.010 5 <sup>c</sup>
F 值	18.306	17.978	10.770	13.059
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：<sup>a</sup>表示与对照组 14 d 比较， $P<0.05$ ；<sup>b</sup>表示与模型组 28 d 比较， $P<0.05$ ；<sup>c</sup>表示与对照组 28 d 比较， $P<0.05$ 。

**2.4 大鼠肺组织 NLRP3、GSDMD-NT、caspase-1 和 NEK7 表达比较** 模型组大鼠 SiO<sub>2</sub> 暴露 14 d、28 d 的 NLRP3、GSDMD-NT、caspase-1 和 NEK7 表达水

平均高于对照组 (均  $P<0.05$ )。模型组大鼠 SiO<sub>2</sub> 暴露 14 d 的 NLRP3 表达水平高于同组暴露 28 d 的水平 ( $P<0.05$ )。见表 3。

**表 3** 大鼠肺组织 NLRP3、GSDMD-NT、caspase-1 和 NEK7 的平均光密度值比较 ( $\bar{x}\pm s$ )  
**Table 3** Comparison of mean optical density of NLRP3, GSDMD-NT, caspase-1 and NEK7 in lung tissues of rats ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	NLRP3	GSDMD-NT	caspase-1	NEK7
对照组 14 d	0.216 1±0.006 3	0.092 6±0.001 2	0.287 6±0.007 1	0.085 9±0.009 6
模型组 14 d	0.252 4±0.020 2 <sup>ab</sup>	0.094 6±0.001 4 <sup>a</sup>	0.302 8±0.007 7 <sup>a</sup>	0.104 1±0.007 4 <sup>a</sup>
对照组 28 d	0.219 1±0.006 8	0.091 2±0.001 0	0.284 0±0.008 2	0.090 8±0.006 1
模型组 28 d	0.240 2±0.016 1 <sup>c</sup>	0.094 9±0.001 5 <sup>c</sup>	0.303 1±0.010 4 <sup>c</sup>	0.103 8±0.007 6 <sup>c</sup>
F 值	19.092	15.007	16.934	16.686
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：<sup>a</sup>表示与对照组 14 d 比较， $P<0.05$ ；<sup>b</sup>表示与模型组 28 d 比较， $P<0.05$ ；<sup>c</sup>表示与对照组 28 d 比较， $P<0.05$ 。

### 3 讨论

气道表面微环境稳态破坏、NLRP3 炎性小体活化导致细胞焦亡可能是硅肺进展为肺纤维化的重要因素。本研究通过建立硅肺大鼠模型进一步探讨二者在硅肺病情进展中的意义。

实验采用一次性气管灌注 SiO<sub>2</sub> 混悬液造模，在 4 周左右观察到大鼠肺组织表面出现弥漫的细密灰白色结节，部分融合成块，肺泡严重塌陷，肺泡间隔明显增厚，出现肺纤维化病理学改变，局部形成结节，表明 SiO<sub>2</sub> 能够诱导肺部炎症和纤维化，成功建立了硅肺模型。

研究探讨了 SiO<sub>2</sub> 暴露对气道表面微环境变化的影响。气道表面衬液 (airway surface liquid, ASL) 是

呼吸系统的重要防线<sup>[7]</sup>，酸碱度和葡萄糖等维持气道微环境的稳态，体内研究通过采集 BALF 可探索 ASL 的功能与状态<sup>[8]</sup>。本研究检测到硅暴露后大鼠 BALF 的 pH 值较对照组下降，提示 ASL 呈酸化表现，表明 SiO<sub>2</sub> 可通过影响 pH 值干扰 ASL 发挥生理功能。气道酸化可引起缓冲系统调节异常，导致黏液厚度增加、先天防御缺陷、细菌定植及炎症<sup>[9]</sup>。气道葡萄糖稳态是维持较低的 ASL 葡萄糖浓度对抗跨上皮梯度的一系列过程，ASL 葡萄糖浓度低可通过限制营养抑制细菌生长<sup>[10]</sup>。本研究检测发现 BALF 葡萄糖浓度较对照组明显升高。前期研究也表明硅肺患者存在气道病原体定植诱发反复呼吸道感染<sup>[11]</sup>，这一过程可能与硅导致的气道表面微环境紊乱有关。

研究进一步探索了 NLRP3 炎性小体活化致细胞

焦亡与硅诱导肺纤维化的关系。细胞焦亡是由 caspase 诱导的一种细胞程序性死亡。细胞肿胀、快速溶解、细胞内容物和促炎介质释放是焦亡的显著特征<sup>[12]</sup>。在此过程中, NLRP3 炎性小体活化是细胞焦亡发生的关键。NLRP3 由核苷酸结合寡聚化结构域样受体 (nucleotide-bound oligomerized domain-like receptors, NLRs)、衔接蛋白-凋亡相关的斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 和效应蛋白 pro-caspase-1 构成。上游信号传递并激活 NLRs 后, 招募 ASC 和 pro-caspase-1, 转化为 caspase-1, 促进 IL-1 $\beta$  的成熟和分泌, 并切割 GSDMD, 产生具有焦亡活性的 GSDMD-NT, 使细胞焦亡。本研究发现, SiO<sub>2</sub> 进入肺部后, TGF- $\beta$ 1 在硅暴露 14 d 后迅速升高, 在 28 d 下降, 但仍显著高于对照组, 同时 Col I、Col III 含量升高, 表明硅会激活大量 TGF- $\beta$ 1 等促纤维化细胞因子, 诱导肺泡上皮损伤引起细胞外基质胶原蛋白沉积, 促进 Col I、Col III 合成, 最终致肺纤维化形成。与此同时, NLRP3、GSDMD-NT、caspase-1 和 IL-1 $\beta$  表达均增加, 证实了 NLRP3 炎性小体活化导致的细胞焦亡与硅肺病肺纤维化形成的趋势一致, 细胞焦亡是硅肺形成的重要机制。

然而, SiO<sub>2</sub> 作为外源性危险信号是否具有特殊的 NLRP3 激活机制尚不明确。研究表明, NEK7 为 NLRP3 炎症小体激活的选择性上游调节因子, NEK7 缺乏会抑制 caspase-1 活化和 IL-1 $\beta$  释放, 无法启动 NLRP3 激活信号, 因此特定条件下 NEK7 与 NLRP3 相互作用可能是 NLRP3 活化的关键<sup>[13]</sup>。本研究观察到 SiO<sub>2</sub> 暴露早期肺组织 NEK7 表达升高, 提示 NEK7 可能参与调控 SiO<sub>2</sub> 暴露后 NLRP3 炎症小体活化致细胞焦亡的过程。但也有研究表明, 人诱导多能干细胞衍生的巨噬细胞中存在独立于 NEK7 的 NLRP3 炎症小体的激活通路<sup>[14]</sup>。

综上所述, SiO<sub>2</sub> 暴露可导致气道微环境变化, 包括气道酸化和葡萄糖升高, 但由于动物 BALF 相关检测易受到回收量、温度等因素的影响, 今后需要更加严格的质控及大样本实验进一步研究。NLRP3 炎性小体活化引起的细胞焦亡也参与了硅诱导的肺纤维化过程, 其中 NEK7 可能是 NLRP3 炎性小体活化的重要环节, 但 SiO<sub>2</sub> 对 NEK7/NLRP3 信号通路的具体活化作用尚需进一步探讨。

## 参考文献

- [1] MANDRIOLI D, SCHLUNSEN V, ÁDÁM B, et al. WHO/ILO work-related burden of disease and injury: protocol for systematic reviews of occupational exposure to dusts and/or fibres and of the effect of occupational exposure to dusts and/or fibres on pneumococcal pneumonia [J]. *Environ Int*, 2018, 119: 174-185.
- [2] BAROJA-MAZO A, MARTÍN-SÁNCHEZ F, GÓMEZ A I, et al. The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response [J]. *Nat Immunol*, 2014, 15 (8): 738-748.
- [3] 宋占帅, 邵华, 陈艳芹, 等. NLRP3/IL-1 $\beta$ /TGF- $\beta$ 1 信号轴在矽肺纤维化大鼠模型中的表达及意义 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2018, 36 (11): 819-823.
- [4] HE Y, ZENG M Y, YANG D, et al. NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux [J]. *Nature*, 2016, 530 (7590): 354-357.
- [5] HANG W L, ZHAO J, LI Y, et al. Experimental study on the effect of Si and P ion content in SiO<sub>2</sub> exposure environment on the degree of pulmonary fibrosis [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2021, 64 (4): 644-650.
- [6] SCHNIERING J, GUO L, BRUNNER M, et al. Evaluation of <sup>99m</sup>Tc-rhAnnexin V-128 SPECT/CT as a diagnostic tool for early stages of interstitial lung disease associated with systemic sclerosis [J/OL]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20 (1) [2022-12-22]. <http://doi.org/10.1186/s13075-018-1681-1>.
- [7] 王东, 李凤芝, 张波. 气道表面微环境稳态与肺部感染 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43 (9): 801-804.
- [8] QIU Z E, XU J B, CHEN L, et al. Allicin facilitates airway surface liquid hydration by activation of CFTR [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13 [2022-12-22]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.890284>.
- [9] SHAH V S, MEYERHOLZ D K, TANG X X, et al. Airway acidification initiates host defense abnormalities in cystic fibrosis mice [J]. *Science*, 2016, 351 (6272): 503-507.
- [10] BAKER E H, BAINES D L. Airway glucose homeostasis: a new target in the prevention and treatment of pulmonary infection [J]. *Chest*, 2018, 153 (2): 507-514.
- [11] 杭文璐, 赵杰, 李佛萧, 等. 呼吸道病原体核酸检测在稳定期矽肺患者中的应用价值 [J]. *医药论坛杂志*, 2021, 42 (22): 5-8.
- [12] FRANK D, VINCE J E. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26 (1): 99-114.
- [13] SHARIF H, WANG L, WANG W L, et al. Structural mechanism for NEK7-licensed activation of NLRP3 inflammasome [J]. *Nature*, 2019, 570 (7761): 338-343.
- [14] SCHMACKE N A, O'DUILL F, et al. IKK $\beta$  primes inflammasome formation by recruiting NLRP3 to the trans-Golgi network [J]. *Immunity*, 2022, 55 (12): 2271-2284.

收稿日期: 2022-11-15 修回日期: 2022-12-22 本文编辑: 徐文璐