

NLRP3 炎性小体对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺功能及炎性因子分泌的影响

刘一鹏, 欧宗兴*, 陈忠仁, 王 蕾, 沈 彬, 梁海梅

(中南大学湘雅医学院附属海口医院呼吸内科, 海南 海口 570208)

摘要: 为了探讨核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体在慢性阻塞性肺疾病(COPD)发病中的作用,并分析白细胞介素-18(IL-18)及白细胞介素-1 β (IL-1 β)在 COPD 大鼠体内分泌与肺功能的关系,按照随机原则将 36 只 wistar 大鼠平均分为空白组、COPD 组及干预组,其中 COPD 组及干预组建造大鼠模型,干预组在造模的同时给予 AC-YVAD-CMK 抑制剂处理,造模结束后测定 3 组大鼠的呼吸阻力、肺总量、肺顺应性及血清、支气管肺泡灌洗液(BALF)中 IL-18 和 IL-1 β 的水平.结果显示:1) COPD 组大鼠的肺总量和肺顺应性均低于干预组和空白组($p < 0.05$),呼吸阻力大小依次为 COPD 组 > 干预组 > 空白组($p < 0.05$);2) COPD 组大鼠血清中 IL-1 β 水平高于空白组和干预组($p < 0.05$),COPD 组和干预组大鼠血清中 IL-18 水平高于空白组($p < 0.05$);3) COPD 组大鼠 BALF 中 IL-18 水平高于干预组和空白组($p < 0.05$),BALF 中 IL-1 β 水平大小依次为 COPD 组 > 干预组 > 空白组($p < 0.05$);4) 大鼠 BALF 中 IL-18 水平与其呼吸阻力呈显著正相关($p < 0.05$).由上述结果可知:COPD 模型大鼠的肺总量、肺顺应性降低而呼吸阻力升高,体内 IL-18 和 IL-1 β 水平升高,且 BALF 中 IL-18 水平与大鼠呼吸阻力呈正相关性,提示 IL-18 参与了 COPD 炎症反应;阻断 NLRP3 炎性小体中 caspase-1 活化可以改善 COPD 模型大鼠肺功能并降低 IL-18 和 IL-1 β 水平,提示 NLRP3 炎性小体可能参与了大鼠 COPD 的发病过程.

关键词: 慢性阻塞性肺疾病;NLRP3 炎性小体;白细胞介素-18;白细胞介素-1 β ;肺功能

中图分类号: R 563.3

文献标志码: A

文章编号: 0438-0479(2019)04-0526-06

慢性阻塞性肺疾病(COPD)的发病原因及其致病机制目前还不十分明确,主要观点认为是由个体疾病易获得因素和外界因素共同造成^[1].在环境因素方面,吸烟是目前公认的最主要病因.烟草燃烧产生的大量毒性物能够活化肺组织中的巨噬细胞和呼吸上皮细胞,促进其释放白细胞介素-18(IL-18)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等炎性因子,将本该存在于血管中的中性粒细胞透过肺泡毛细血管募集至呼吸系统,然后在呼吸系内发生活化和脱颗粒效应使之具有生物学活性;具有生物学活性的中性粒细胞再通过释放氧自由基等导致呼吸道发生病理性改变,造成气道及肺组织的大量组织损伤,从而促进 COPD 发生和发展^[2].因此,COPD 与呼吸系统对毒性颗粒物及其他物

质造成的长期炎症反应过度相关,肺的多个部位出现炎性细胞聚集,炎性细胞进而释放出大量炎性物质.上述细胞和物质联合作用导致肺部的慢性炎症发生,造成肺部反复损伤、修复,最终使肺部结构改变.

炎性小体是指由多种蛋白形成的一个多蛋白复合体,其中核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体是目前研究得最透彻的一种.多种病原微生物和内源性危险信号均可被 NLRP3 感知而激活,且后者可引起多种物质聚合,从而形成 NLRP3 炎性小体^[3].在 NLRP3 炎性小体活化的经典通路中,NLRP3 炎性小体首先生成,接着由凋亡相关斑点样蛋白募集含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 1 前体(pro-caspase-1),并将其剪切形成能够发挥生物学效

收稿日期:2018-08-22 录用日期:2018-11-26

基金项目:海南省自然科学基金(2017817386)

* 通信作者:ouzongxing@163.com

引文格式:刘一鹏,欧宗兴,陈忠仁,等. NLRP3 炎性小体对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺功能及炎性因子分泌的影响[J]. 厦门大学学报(自然科学版),2019,58(4):526-531.

Citation: LIU Y P, OU Z X, CHEN Z R, et al. Influence of NLRP3 inflammasome on lung function and inflammatory cytokines secretion in chronic obstructive pulmonary disease rats[J]. J Xiamen Univ Nat Sci, 2019, 58(4): 526-531. (in Chinese)



应的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1 (caspase-1); caspase-1 再继续剪切 pro-IL-18 和 pro-IL-1 β 生成成熟的 IL-18 和 IL-1 β , 两者最终被分泌到细胞外发挥其生物学作用而造成对应的炎性反应^[4].

本研究通过建造 COPD 大鼠模型, 并使用 AC-YVAD-CMK 抑制剂阻断 NLRP3 炎性小体中 caspase-1 活化后, 分析其对呼吸道和血液中 IL-18、IL-1 β 水平以及肺功能的影响, 进而探讨 COPD 大鼠肺组织和血清中 IL-18、IL-1 β 水平与肺功能的关系, 以期 COPD 的防治提供新的思路和方法.

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

健康 1 月龄清洁级 wistar 大鼠 36 只, 平均体质量 100 g, 由海南省动物实验中心提供.

1.1.2 主要试剂

IL-18 酶联免疫吸附实验 (ELISA) 试剂盒、IL-1 β ELISA 试剂盒 (R&D 公司); 内毒素 (上海信裕生物公司); AC-YVAD-CMK 抑制剂 (zzstandard 公司); 红梅牌香烟 (红塔集团).

1.1.3 主要仪器与设备

强迫震荡式小动物肺功能检测仪 (SCIREQ 公司); 酶标仪 (BIO-RAD 公司); 烟熏染毒箱 (自制).

1.2 方法

1.2.1 大鼠模型的建造及分组

采用随机数字表法将 36 只 1 月龄清洁级 wistar 大鼠随机等分成 3 组 (性别相同), 分别为空白组、COPD 组和干预组. COPD 组参考宋一平等^[5]的方法建造模型: 第 1 天和第 14 天经气管滴入 2 000 μ L (质量浓度为 1 μ g/ μ L) 内毒素, 后 2~30 d (第 14 天除外) 将大鼠放入 5% (体积分数) 香烟烟雾中每天烟熏 0.5 h. 干预组在每次烟熏前, 均按 10 mg/kg (体质量) 的剂量给予腹腔注射质量浓度为 1 mg/mL 的 AC-YVAD-CMK (一种 caspase-1 的特异性抑制剂, 已被大量实验证实具有抑制 caspase-1 活化的作用^[6-7]); COPD 组和空白组则在烟熏前腹腔注射等量的生理盐水.

1.2.2 肺功能检查

采用强迫震荡式小动物肺功能检测仪, 将大鼠用 2% (质量分数) 戊巴比妥钠按 0.3 mL/100 g (体质量) 腹腔注射麻醉后, 将其仰卧位固定于密闭体描箱内,

气管插管后使气管导管另一端与动物呼吸机的皮管连接; 大鼠呼吸时一个传感器受大鼠气管中压力变化, 另一个传感器感受体记录箱内压力的变化并经过专业设备转化为电信号; 最后由计算机处理后得到肺功能的各项指标, 包括肺总量、肺顺应性和呼吸阻力.

1.2.3 标本制备

以 2% 戊巴比妥钠按 0.3 mL/100 g (体质量) 腹腔注射麻醉大鼠, 将其固定于仰卧位, 然后从腹主动脉抽取血液 5 mL, 放入离心机 3 000 r/min 离心 10 min 后采集上清液检测, 2~8 $^{\circ}$ C 保存 1 d, 需长期保持时置于 -20 $^{\circ}$ C, 避免反复冻融. 在胸骨柄上方约 5 mm 处备皮并依次切开皮肤、皮下组织、肌层, 小心将气管剪开一斜向切口, 导入气管导管置气管隆突上 10~15 mm 处后用细线扎好, 用 5 mL 重蒸水灌洗肺部, 反复冲洗 3 次, 并使其回抽重蒸水量在 2 mL 以上, 灌洗及回抽速度控制在 1~2 mL/min, 将最后回抽的支气管肺泡灌洗液 (BALF) 以 1 500 r/min 离心 10 min, 使用移液器将其上清液转移至带有分组标记的 EP 管中待测.

1.2.4 ELISA 检测

采用双抗体两步夹心 ELISA 试剂盒检测 IL-18 和 IL-1 β 的水平. 把待测样本、标准品加入酶标包被板孔内, 37 $^{\circ}$ C 恒温箱内温育并洗涤后加入酶标工作液. 温育后再次彻底洗涤, 分别加入底物 A、B, 显色底物 3,3',5,5'-四甲基联苯胺在辣根过氧化物酶催化下产物改变为蓝色, 在酸的作用下又转为黄色, 颜色的深浅随样品中的待测物质含量增加而增加. 用酶标仪在 450 nm 下检测吸光度, 最后通过 BIO-RAD 公司的 MPM 软件分析得出炎性因子水平^[8].

1.2.5 统计学分析

使用 GraphPad Prism 6.0 和 SPSS 22.0 软件进行数据处理. 数据用平均值 $\pm$ 标准差表示; 正态分布的数据组间差异比较采用单因素方差分析; 相关性及偏相关分析采用 Pearson 法. 所有检验均以 $p < 0.05$ 表示显著.

2 结果与分析

2.1 3 组大鼠基本情况比较

COPD 组和干预组各有 1 只大鼠在造模时死亡, 空白组全部存活. 空白组大鼠营养状况良好, 精神活跃, 目光炯炯有神, 皮毛洁白光泽, 活动灵敏, 反应迅速, 呼吸平顺, 无咳嗽、咳痰、呼吸困难等表现, 未见异

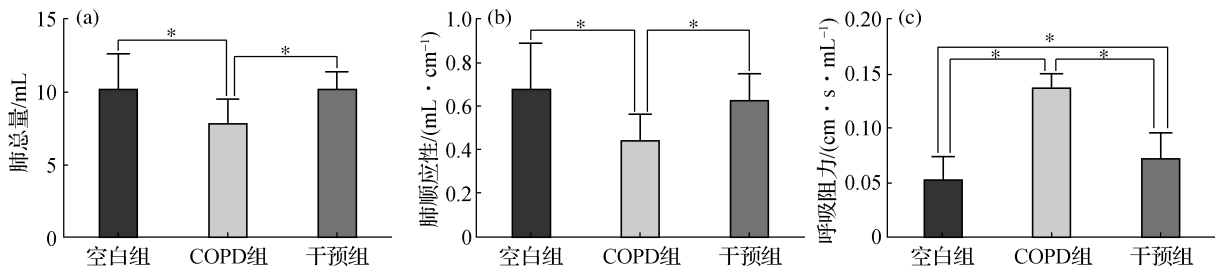
常鼻腔或口腔分泌物,未闻及哮鸣音;而另外 2 组的存活大鼠在造模过程中逐渐表现出营养不良,行动迟缓,精神萎靡,双目无神,反应迟钝,进食减少,皮毛枯槁发黄,触之易脱落,可见倒竖现象,口唇发绀,口角偶见分泌物流出,偶尔闻及哮鸣音。

空白组、COPD 组、干预组大鼠造模结束后体重分别为 (291.99 ± 35.76) g, (302.80 ± 48.95) g, (320.60 ± 50.43) g, 各组间无显著差异 ($p > 0.05$)。

2.2 3 组大鼠肺功能及炎症因子水平差异

2.2.1 肺功能

比较 3 组大鼠肺总量、肺顺应性、呼吸阻力的差



(a)肺总量;(b)肺顺应性;(c)呼吸阻力. * $p < 0.05$,下同.

图 1 3 组大鼠肺功能比较

Fig. 1 Comparison of lung function of 3 groups of rats

2.2.2 血清中炎症因子水平

比较 3 组大鼠血清中的炎症因子水平差异,结果发现(图 2):空白组的 IL-18 水平显著低于干预组和 COPD 组 ($p < 0.05$),而 COPD 组和干预组的 IL-18 水平之间差异不显著 ($p > 0.05$);COPD 组的 IL-1 β 水平显著升高 ($p < 0.05$),而空白组和干预组的 IL-1 β 水平之间无显著差异 ($p > 0.05$).由上述结果可知,烟熏和气管注射内毒素可促进炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 分泌至大鼠血清中,表明 COPD 组大鼠全身的炎症反应呈现出增高状态,这与“COPD 的核心是炎症^[9]”的观点一致;同时,在使用 AC-YVAD-CMK 抑制 NLRP3 炎性小体中的 caspase-1 活化后,大鼠血清中 IL-1 β 水

平较 COPD 组显著降低,表明抑制 NLRP3 中的 caspase-1 活化后下游的 IL-1 β 无法被正常分泌,进而减轻了 COPD 大鼠全身的炎症反应。

2.2.3 BALF 中炎症因子水平

比较 3 组大鼠 BALF 中的炎症因子水平差异,结果发现(图 3):COPD 组的 IL-18 水平显著高于干预组和空白组 ($p < 0.05$),而空白组和干预组的 IL-18 水平之间差异不显著 ($p > 0.05$);3 组大鼠 BALF 中 IL-1 β 水平高低依次为 COPD 组 > 干预组 > 空白组,3 组之间均有显著差异 ($p < 0.05$).以上结果表明 COPD 大鼠肺部的炎症反应较严重,而在使用 AC-YVAD-CMK 抑制 NLRP3 炎性小体中 caspase-1 活化后,干

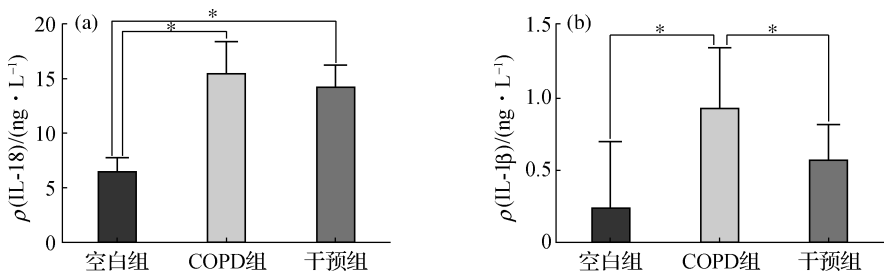


图 2 3 组大鼠血清 IL-18(a)和 IL-1 β (b)水平比较

Fig. 2 Comparison of IL-18 (a) and IL-1 β (b) levels in serum of 3 groups of rats

预组大鼠 BALF 中 IL-18 和 IL-1 β 水平较 COPD 组降低,可见抑制 NLRP3 中的 caspase-1 活化能减轻

COPD 大鼠肺部的炎症。

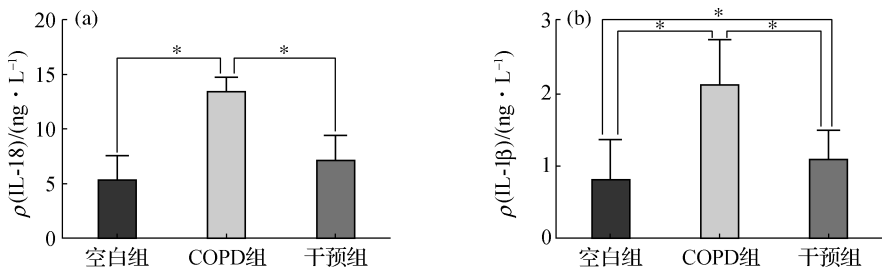


图 3 3 组大鼠 BALF 中 IL-18(a)和 IL-1 β (b)水平比较
Fig. 3 Comparison of IL-18 (a) and IL-1 β (b) levels in BALF of 3 groups of rats

2.3 3 组大鼠肺功能指标与炎性因子水平之间的相关性

大鼠肺功能指标与炎性因子水平的 Pearson 相关性分析结果显示(表 1):肺总量与 BALF 中 IL-18 水平呈显著负相关($p<0.05$),而与 BALF 中 IL-1 β 、血清中 IL-18 和 IL-1 β 水平无显著相关性($p>0.05$);肺顺应性与 BALF 中 IL-18、血清中 IL-1 β 和 IL-18 水平呈显著负相关($p<0.05$),而与 BALF 中 IL-1 β 水平无显著相关性($p>0.05$);呼吸阻力与 BALF、血清中 IL-18 和 IL-1 β 水平均呈显著正相关($p<0.05$).采用偏相关分析法去除混杂因素后,结果发现(表 2):仅 BALF 中 IL-18 水平与呼吸阻力仍呈显著正相关($p<0.05$),而其他指标与各炎性因子水平之间均无显著

相关性($p>0.05$).大鼠呼吸阻力与 BALF 中 IL-18 水平呈显著正相关的结果提示 IL-18 水平可用来分析 COPD 的病变进展情况。

3 讨论

香烟烟雾吸入是目前公认的导致 COPD 发生的高危因素.香烟燃烧产生的有毒烟雾最终诱导气管局部及全身炎症反应,因此多数学者支持炎症对 COPD 具有影响的理论,认为最终可通过减少体内的炎症水平而达到减少 COPD 发生的目的。

NLRP3 炎性小体是目前研究较为深入的一种炎性小体,当受到某些损伤或刺激后会发生自身寡聚化和信号传导,引起效应蛋白 caspase-1 活化,进而引起炎性因子 IL-18、IL-1 β 的成熟和释放^[10];而对炎性小体进行一定的干预可以有效调控炎性因子的成熟和释放^[11].NLRP3 炎性小体中 caspase-1 蛋白是最重要的蛋白之一,且其在机体受到各种刺激后对炎性因子分泌起到重要的调节作用.本研究结果显示 IL-18、IL-1 β 在 COPD 大鼠肺组织和血液中分泌增加,而 caspase-1 抑制剂 AC-YVAD-CMK 可以降低两者的分泌水平,对 COPD 大鼠的炎症反应起到一定的减轻作用.其作用机制可能是 AC-YVAD-CMK 通过抑制 caspase-1 活化,使其加工 pro-IL-18、pro-IL-1 β 产生成熟 IL-18、IL-1 β 的能力减弱,从而减少 IL-18、IL-1 β 的分泌,减弱呼吸系统炎症反应,进而缓解了 COPD 大鼠肺功能损伤。

IL-18 是一种由巨噬细胞分泌的具有促炎作用的细胞因子,在对病原体天然免疫的防御中起重要作用.通过粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的介导,中性粒细胞能够被 IL-18 诱导并聚集至气管、支气管及肺组织;具有生物学活性的中性粒细胞产生氧自由基和

表 1 大鼠肺功能指标与炎性因子水平之间的相关性
Tab.1 Correlation between lung function indexes and inflammatory factor levels of rats

炎性因子	肺总量	肺顺应性	呼吸阻力
BALF 中 IL-18	-0.546*	-0.587*	0.981*
BALF 中 IL-1 β	-1.600	-0.222	0.572*
血清中 IL-18	-0.330	-0.389*	0.602*
血清中 IL-1 β	-0.321	-0.406*	0.476*

表 2 去除混杂因素后大鼠肺功能指标与炎性因子水平之间的相关性
Tab.2 Correlation between lung function indexes and inflammatory factor levels of rats after removing confounders

炎性因子	肺总量	肺顺应性	呼吸阻力
BALF 中 IL-18	-0.480	-0.208	0.957*
BALF 中 IL-1 β	0.120	0.085	-0.104
血清中 IL-18	0.020	-0.092	0.188
血清中 IL-1 β	0.042	-0.188	0.089

水解酶,后者可使呼吸系统被破坏,最后导致 COPD 发生^[12]. IL-18 可以刺激分泌并释放包括嗜酸性粒细胞趋化因子在内的一系列细胞因子,招募嗜酸性粒细胞等炎性细胞或炎性因子聚集至 COPD 患者的气道中,不断加剧支气管和肺内的炎症作用,推动 COPD 的进展^[13]. 这与临床中建议对嗜酸性粒细胞计数增多的病人使用吸入性类固醇激素的做法一致. 烟草燃烧产生的大量毒性物质是 COPD 的主要病因,同时也是引起 IL-18 水平升高的独立因素^[14]. IL-1 β 是主要由白细胞特别是单核巨噬细胞产生的炎性因子,参与机体的炎症反应、免疫应答过程. IL-1 β 能够与辅助受体作用引起一系列炎性物质的产生^[15]. 吸烟是诱发 COPD 主要的外界危险因素,但并非所有吸烟的人均发展为 COPD 患者. 在对一些患者亲属以及孪生个体的研究中表明此病与遗传有关,可能原因是由于吸烟导致 COPD 患者血清中 IL-1 β 生成过多,IL-1 β 信号通路参与诱导了杯状细胞的化生/增生,而杯状细胞化生和黏液产生过多是 COPD 患者呼吸系统炎症经久不愈的关键组织学异常;同时 IL-1 β 还能与其他炎性物质相互诱导、共同作用,募集并激活中性粒细胞、巨噬细胞等炎性细胞^[16]. 上述炎性细胞和炎性物质共同作用导致肺组织重构,在 COPD 的形成中扮演重要角色.

本研究发现 COPD 大鼠血清及 BALF 中 IL-18 水平高于健康大鼠,提示大鼠经过烟熏和气管注射内毒素后可能激活了 NLRP3 炎性小体,导致下游的炎性因子 IL-18 成熟、活化,说明 COPD 大鼠不论是呼吸系统还是全身的炎症反应均呈现出增高状态,这与 Kratzer 等^[17]的研究结果一致. 在给予 AC-YVAD-CMK 抑制 caspase-1 活化后 COPD 大鼠的血清中 IL-18 水平未见明显降低,仍高于健康大鼠,但 BALF 中 IL-18 水平较 COPD 大鼠明显降低,表明抑制 NLRP3-caspase1-IL18-IL-1 受体轴后肺组织中 IL-18 无法被活化,COPD 大鼠的炎症反应显著减弱. 同时 COPD 大鼠血清和 BALF 中 IL-1 β 水平高于空白组,给予 AC-YVAD-CMK 抑制 caspase-1 活化后 COPD 大鼠 BALF 中 IL-1 β 水平明显降低,但仍高于健康大鼠,由此看出 AC-YVAD-CMK 可下调 COPD 大鼠肺组织中 IL-1 β 水平,表明抑制 NLRP3 炎性小体能减轻 COPD 大鼠呼吸系统和全身的炎症反应,对 COPD 起到一定的缓解作用.

此外,本研究采用偏相关分析还发现 BALF 中 IL-18 水平与大鼠呼吸阻力呈显著正相关,而其他炎性因子与大鼠呼吸阻力无显著相关性. 由此推测 BALF 中高 IL-18 水平可能会引起 COPD 患者病人相

关的病理学以及病理生理学改变,导致肺功能损害,提示 IL-18 在 COPD 患者气流受限过程中发挥了一定作用,因此减少 NLRP3 炎性小体中 caspase-1 的活化能够抑制 IL-18 的病理性作用,从而可缓解 COPD 病人的临床症状. 香烟烟雾及内毒素可能通过活化 NLRP3 炎性小体而造成呼吸道及机体的炎症应答及肺功能改变,因此在 COPD 病人的治疗方面,NLRP3 炎性小体的拮抗剂可能是一种新的选择.

综上所述,本研究通过构建大鼠 COPD 模型,对 COPD 大鼠的肺功能及其体内 IL-18、IL-1 β 水平进行了分析,发现给予 AC-YVAD-CMK 抑制剂后 COPD 大鼠的肺功能相关指标及 IL-18、IL-1 β 水平均有所恢复,提示 NLRP3 炎性小体或许可以作为抑制 COPD 的位点,有望为临床评估及缓解 COPD 提供参考.

参考文献:

- [1] 蔡柏蔷,李龙芸. 协和呼吸病学[M]. 2 版. 北京:中国协和医科大学出版社,2011:1077.
- [2] BARNES P J, SHAPIRO S D, PAUWELS R A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms[J]. *European Respiratory Journal*, 2003, 14 (2): 672-688.
- [3] MARTINON F, BURNS K, TSCHOPP J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β [J]. *Molecular Cell*, 2002, 10(2):417-426.
- [4] ELLIOTT E I, SUTTERWALA F S. Initiation and perpetuation of NLRP3 inflammasome activation and assembly[J]. *Immunological Reviews*, 2015, 265 (1): 35-52.
- [5] 宋一平,崔德健,茅培英,等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠模型的建立及药物干预的影响[J]. *中华内科杂志*, 2000, 39 (8):556-557.
- [6] SOZEN T, TSUCHIYAMA R, HASEGAWA Y, et al. Role of interleukin-1 β in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice [J]. *Stroke*, 2009, 40 (7):2519.
- [7] 刘莹,董文鹏,陈长富,等. Caspase-1 抑制剂在野百合碱诱导的肺动脉高压大鼠中的作用[J]. *广东医学*, 2017, 38 (23):3566-3570.
- [8] 刘一鹏. 抑制 NLRP3 炎性小体对 COPD 大鼠 IL-18、IL-1 β 及肺功能的影响[D]. 长沙:中南大学,2018:6-7.
- [9] MUNESWARAO J, VERMA A K, HASSALI M A A. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) 2018 report: highlighting an incorrect information [J]. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2017,

- 49;10.
- [10] HAASKEN S, SUTTERWALA F S. Damage control: management of cellular stress by the NLRP3 inflammasome[J]. *European Journal of Immunology*, 2013, 43(8):2003-2005.
- [11] DINARELLO C A, SIMON A, VAN DER MEER J W. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(8):633-652.
- [12] FURUTATE R, ISHII T, MOTEGI T, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio is related to disease severity and exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Internal Medicine*, 2016, 55(3):223.
- [13] KITASATO Y, HOSHINO T, OKAMOTO M, et al. Enhanced expression of interleukin-18 and its receptor in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *American Journal of Respiratory Cell & Molecular Biology*, 2004, 31(6):619-625.
- [14] ROVINA N, DIMA E, GERASSIMOU C, et al. Interleukin-1 in induced sputum; association with lung function chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Med*, 2009, 103(7):1056-1062.
- [15] DE NAROO D, DE NAROO C M, LATZ E. New insights into mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome and its role in lung disease[J]. *The American Journal of Pathology*, 2014, 184(1):42-54.
- [16] SATOH T, OTSUKA A, CONTASSOT E, et al. The inflammasome and IL-1 β : implications for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Immunotherapy*, 2015, 7(3):243-254.
- [17] KRATZER A, SALYS J, NOLD-PETRY C, et al. Role of IL-18 in second-hand smoke-induced emphysema[J]. *American Journal of Respiratory Cell & Molecular Biology*, 2013, 48(6):725-732.

Influence of NLRP3 inflammasome on lung function and inflammatory cytokines secretion in chronic obstructive pulmonary disease rats

LIU Yipeng, OU Zongxing*, CHEN Zhongren, WANG Lei, SHEN Bin, LIANG Haimei

(Department of Respiratory Medicine, Central South University Xiangya School of Medicine Affiliated Haikou Hospital, Haikou 570208, China)

Abstract: To investigate the pathogenesis of leotide-binding oligomerization domain-like receptors family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as well as to explore the relationship between the secretion of IL-18, IL-1 β in COPD rats and lung function, we randomized 36 wistar rats into three groups: the control group, the COPD group and the intervention group, and built the COPD rat models. The intervention group was given AC-YVAD-CMK inhibitor at the same time as building. Respiratory resistance (Rrs), total lung capacity (TLC), lung compliance (Crs), IL-18 and IL-1 β levels in serum and broncho-alveolar lavage fluid (BALF) were determined after building. Results showed as following: 1) The TLC and Crs of COPD group were lower than those in the intervention group and the control group ($p < 0.05$), and the decreasing order in the levels of Rrs were the COPD group, the intervention group and the control group ($p < 0.05$). 2) IL-1 β level in serum of rats in the COPD group were higher than that in the control group and the intervention group, and the IL-18 level in serum of the COPD group and the intervention group was higher than that in the control group ($p < 0.05$). 3) The IL-18 level in BALF of the COPD group was higher than that in the intervention group and the control group. The IL-1 β level in BALF of the three groups was the greatest in the COPD group, followed by the intervention group and then the control group, and all of difference were significant ($p < 0.05$). 4) Rrs showed significant positive correlation with the IL-18 level in BALF. Taken together, the TLC and Crs decreased in the COPD model rats, but Rrs, IL-18 and IL-1 β levels increased, and the IL-18 level in BLAF of rats was correlated with the Rrs, which indicated that IL-18 was involved in the inflammatory response in COPD. Moreover, the lung function might be improved, and IL-18 and IL-1 β levels might decreased in COPD rats by inhibition of caspase-1 activation in NLRP3 inflammasome, which indicated that NLRP3 inflammasome was involved in the pathogenesis of COPD rats.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; NLRP3 inflammasome; IL-18; IL-1 β ; lung function