

· 综 述 ·

二氧化硅通过肺泡巨噬细胞的识别反应 启动肺内炎性损伤的机制

余杰, 毛丽君, 赵金垣

(北京大学第三医院职业病研究中心, 北京 100191)

摘要:矽肺是指长期接触二氧化硅粉尘后, 滞留肺内的粉尘引起的以肺组织慢性持续性炎症与进行性纤维化为主要病理特点的全身性疾病, 其基本病理变化过程为肺泡炎、肺肉芽肿、肺纤维化。肺泡巨噬细胞介导的固有免疫在矽肺炎症反应中起着重要的作用: 由于吸入性二氧化硅尘粒形态十分类似病原体相关分子模式 (PAMPs) 或危险相关分子模式 (DAMPs), 可引起肺泡巨噬细胞的清道夫受体 (SR)、Toll 样受体 (TLRs) 或核苷酸结合寡聚化结构域 (NOD) 样受体 (NLRs) 等模式识别受体 (PRRs) 识别, 从而通过激活胞内 NLRP3 炎症体, 介导肺泡巨噬细胞的细胞焦亡 (pyroptosis), 进而释放白介素、前列腺素等促炎因子, 导致肺组织炎症反应; 与此同时, 部分活化的肺泡巨噬细胞还会发挥抗原递呈作用, 启动 T 细胞免疫机制, 加剧肺内炎症反应, 最终导致肺组织纤维化。

关键词:矽肺; 模式识别受体 (PRRs); 危险相关分子模式 (DAMPs); 固有免疫; 炎症反应; 肺泡巨噬细胞

中图分类号: R135.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2015)04-0265-05 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2015.04.010

Mechanism of intrapulmonary inflammatory injury initiated by recognition response of alveolar macrophages by silica

YU Jie, MAO Li-jun, ZHAO Jin-yuan

(Research Center of Occupational Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Abstract: Silicosis is a sort of systemic disease resulted from long-term exposure to silica dust, characterized by chronic persistent inflammation and progressive fibrosis in lung tissue, and its basic pathological changes present alveolitis, pulmonary granulomas, pulmonary fibrosis. The innate immune response mediated by alveolar plays an important role in inflammatory reaction during the process of silicosis. Owing to the morphology of inhalable silicon particles in very similar to pathogen associated molecular patterns (PAMPs) or danger associated molecular patterns (DAMPs), they may be easily recognized by scavenger receptors (SR), pattern recognition receptors (PRRs) including Toll like receptor (TLRs) and nucleotide binding oligomerization domain (NOD) receptors (NLRs) located on the surface of alveolar macrophages. Thereby, the NLRP3 inflammasomes are activated, which to results in the pyroptosis of alveolar macrophages, then the release of various inflammatory factors such as interleukin, prostaglandin etc. At the same time, some activated alveolar macrophages may act as antigen presenting cells to initiate T cell immunity, aggravate inflammatory reaction.

Key words: silicosis; pattern recognition receptors (PRRs); danger associated molecular patterns (DAMPs); innate immunity; inflammatory reaction; alveolar macrophages

矽肺 (silicosis) 是一类最为常见、且最严重的尘肺病 (pneumoconiosis), 发病机制十分复杂, 至今尚未完全澄清, 其基本病理改变按时间次序主要可归纳为三大类, 即肺泡炎 (alveolitis)、肺肉芽肿 (pulmonary granuloma) 和肺纤维化 (pulmonary fibrosis)^[1]。在二氧化硅致矽肺过程中, 肺泡巨噬细胞 (alveolar macrophages, AMs) 介导的固有免疫 (innate immunity) 机制开始引起广泛关注, 成为目前矽肺发病机制研究的热点之一。可吸入的 (inhalable) 致病性二氧化硅粉尘 (<5 μm) 进入肺内后, 可通过 AMs 的识别机制激活 AMs, 活

化的 AMs 可吞噬二氧化硅尘粒, 同时生成大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 及炎症细胞因子, 如肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素 (interleukin, IL)、趋化因子 (chemokines)、转化生长因子-β (transforming growth factor, TGF-β)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF)、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、金属蛋白酶组织抑制因子 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs) 等, 同时造成该区域炎性细胞聚集、激活, 这些变化能直接或间接地造成肺内实质细胞 (上皮细胞或内皮细胞等) 损伤, 在尔后的修复过程中, 由于成纤维细胞大量增殖、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 大量合成并不断沉积, 最终导致肺纤维化^[2]。

AMs 是肺脏固有免疫机制的第一道防线, 也是主要效应细胞, 起着清除吸入性异物的作用。吸入性尘粒由于其形态

收稿日期: 2015-05-04

基金项目: 国家自然科学基金 (内源性溶血磷脂酸及受体调节矽肺病发生的作用及机制, 编号: 81141037)

作者简介: 余杰 (1982—), 男, 在读博士研究生, 研究方向: 矽肺纤维化的分子机制与调控。

通讯作者: 赵金垣, 教授, E-mail: zhaojinyuan@sina.com。

十分类似病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 或危险相关分子模式 (danger-associated molecular patterns, DAMPs), 故可引发肺泡巨噬细胞上一些模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 识别反应^[3], 主要的 PRRs 有清道夫受体 (scavenger receptors, SRs)、Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs)、核苷酸结合寡聚化结构域 (nucleotide binding oligomerization domain, NOD) 样受体 (NOD like receptors, NLRs) 等。在矽肺发病过程的早期, AMs 可以通过上述 PRRs 识别吸入肺脏的二氧化硅颗粒, 活化的 AMs 产生吞噬作用; 在吞噬二氧化硅的过程中, 通过 ROS、ATP 等细胞内信号途径激活 NLRP3 炎性体, 释放 IL-1 β 、IL-6 等炎症因子, 诱发肺炎炎症。

本文拟就 AMs 对二氧化硅的识别、吞噬, AMs 激活后介导的固有免疫及其所产生的炎症反应作较细致的阐述, 以为今后的深入研究及临床工作提供理论基础及新的思路。

1 PRRs 对二氧化硅的识别作用

1.1 SRs 对二氧化硅的识别

SRs 为细胞表面的糖蛋白, 广泛分布于巨噬细胞和内皮细胞等细胞膜上, 主要识别多聚阴离子, 包括化学修饰的脂蛋白、多聚核糖核苷酸、阴离子的磷脂、细菌脂多糖和硫酸多糖等^[4], 需要指出的是, 并非所有的多聚阴离子都是 SR 的配体。目前已经明确的 SR 种类主要有 SR-A、SR-B、SR-C、SR-D、SR-E、SR-F、SR-G 与 SR-H 等^[5]。其中 SR-C 受体只存在于黑腹果蝇中, 在此不做介绍。SR-A 受体含有胶原结构域, 同时含有富含半胱氨酸清道夫受体结构域 (scavenger receptor cysteine-rich domain, SRCR) 或 C 型凝集素结构域 (C-type lectin domain, CLEC); SR-B 受体含有 CD36 结构域; SR-D 受体含有类粘蛋白和溶酶体膜糖蛋白 (lysosome-associated membrane glycoprotein, LAMP) 结构域^[6]; SR-E 只含有 CLEC 结构域; SR-F 富含表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 与类 EGF 结构域。SR-G 受体仅含有 CXC-趋化因子结构域^[7]; SR-H 受体与 SR-F 受体相似, 含有 EGF 与类 EGF 结构域, 但是同时还含有成束蛋白 1 (FAS1) 与 LINK (结合透明质酸) 结构域; 其他新发现的 SR 亚类 (如 CD5、CD6、CD163 等) 还有待进一步认识。

SR 种类繁多, 与矽肺发病机制关系最为密切的是 SR-A, SR-A 又包括 SR-A I、SR-A II、SR-A III、胶原样结构巨噬细胞受体 (macrophage receptor with collagenous structure, MACRO)、SRCL 等亚型^[8-10]。二氧化硅尘粒主要被 MACRO、SR-A I 和 SR-A II 等 SR 亚型识别并结合, 激活 AMs, 然后被 AMs 吞噬, 启动下一级病理生理过程。尽管 SR-A 的亚型不同, 但 MACRO、SR-A I、SR-A II 具有相似的二氧化硅识别结合位点, 即胶原样结构域, 不同的是 MACRO、SR-A I 具有富含半胱氨酸的 C 端, 而 SR-A II 不存在此结构; 此外, SR-A I、SR-A II 靠近胞膜部位均具有 α -螺旋卷曲结构, 而 MACRO 受体的 α -螺旋区缺失, 但却具有更丰富的胶原样结构^[4,11]。事实上, SR 对配体的识别是一种电荷依赖性的构象相互作用, 而这一作用取决于胶原样结构域的长度^[12], 多个 MACRO 受

体可以通过寡聚或二聚化作用聚合在细胞膜表面形成更为宽大的结合位点, 从而识别体积较大的配体^[13]。不同 SR 受体对比研究显示, MACRO 受体是识别结合二氧化硅的主要 SR 受体^[14], 阻断 SR-A 活性可以有效地抑制二氧化硅诱导的细胞毒性^[15]。对 MACRO 基因敲除小鼠的研究显示, MACRO 受体在 AMs 识别清除二氧化硅的功能中起着尤为重要的作用, 它的缺失可导致 AMs 释放大量的炎症因子, 加剧肺部炎症反应^[16]。Biswas 等的研究发现, 此可能与溶酶体反应有关, MACRO 基因敲除以后, AMs 中溶酶体膜通透性 (lysosomal membrane permeabilization, LMP) 增加。此外, 二氧化硅由于更易激活 NLRP3 炎性体而诱发更强烈的炎症反应^[7]。

1.2 TLRs 对二氧化硅的识别

TLRs 属于 I 型跨膜蛋白 (type I transmembrane protein), 分布在细胞表面及胞内囊泡上, 主要由胞外区、跨膜区以及胞内区三个结构区构成, 其中胞外区是富含亮氨酸重复序列 (leucine-rich repeats, LRRs) 的 N 端, 主要功能是特异性识别病原微生物或其产物; 跨膜区富含半胱氨酸; 而胞内区与人白介素-I 受体 (IL-1R) 的胞内区结构类似, 故称为 TIR 结构域 (Toll/IL-1R domain, TIR), 约含 200 个氨基酸, 是 TLRs 胞内下游信号传递的关键元件^[18]。目前已知的 TLRs 种类至少有 15 种, 命名为 TLR1-TLR15, 不同亚型有着各自的结构与功能; 人类的 TLRs 为 TLR1-TLR10 和 TLR14, 不含 TLR12、TLR13、TLR15。其中, 质膜上的 TLR1、TLR2、TLR6 主要识别细菌的脂蛋白, TLR4 主要识别革兰氏阴性菌细胞壁的脂多糖, TLR5 识别细菌的鞭毛蛋白。胞内内质网膜或内体膜上的 TLR3 主要识别病毒的双链 RNA, TLR7、TLR8 识别病毒单链 RNA, TLR9 识别细菌非甲基化 CpG DNA^[19]。

Toll 样受体对二氧化硅尘粒识别主要依赖于其表面上的 Si—OH 结构, 研究显示, 石英尘吸入肺脏后表面的 Si—OH 结构可以与水紧密结合形成具有类似于结晶型单钠尿酸盐 (MSU) 结构的复合体, 此种结构是一种可以被富含亮氨酸的重复序列 (LRRs) 所识别的病原体相关分子模式^[20]——主要被 TLR2 和 TLR4 识别, 然后通过 TLR 胞内的 TIR 区募集髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)^[21], 触发一系列信号转导反应, 最终通过活化核转录因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B), 生成大量炎症因子如肿瘤坏死因子 (TNF)、白介素 (IL), 诱导肺纤维化的产生。

1.3 NLRs 对二氧化硅的识别

与 TLRs 不同的是, NLRs 为细胞内受体, 其 N 端为效应结构域, 中段为特征性结构域 NACHT, C 端为 LRR 结构域, 可识别细胞内 PAMPs。根据 N 端结构的差异, NLRs 分为如下四个亚组: NLRA (N 端为 AD)、NLRB (N 端为 BIR)、NLRC (N 端为 CARD) 以及 NLRP (N 端为 PYD) 等, 以 NLRP 受体研究最为广泛, 目前已知人类主要有 22 种^[22], 研究较多的是 NLRP1、NLRP3、NLRP4、NLRP6、NLRP10 与 NLRP12。NLRP 主要以细胞内炎性体 (inflammasome) 的方式识别配体, 介导固有免疫, 其中以 NLRP3 (亦称 NALP3) 炎性体与二氧化硅的识别关系最为密切, 它是由 NLRs 家族成员 NALP3、衔

接蛋白 ASC 和 CARDINAL, 以及效应蛋白——含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (caspase-1) 组成的多蛋白复合体, 衔接蛋白 ASC 主要负责连接上游的 NALP3 和下游的 caspase-1 前体 (pro-caspase-1)^[23]; CARDINAL 是 NALP3 炎性体独有的组成元件, 主要功能是募集 caspase-1 的第二个分子, 形成 caspase-1 的二聚体^[24]。NALP3 炎性体激活后, pro-caspase-1 会自动催化生成 caspase-1; caspase-1 又称 IL-1 β 转化酶 (IL-1 β converting enzyme, ICE), 是炎性体的效应蛋白, 负责将无活性 IL-1 β 前体剪切为成熟 IL-1 β , 同时调控 IL-18、IL-33 等促炎细胞因子的成熟和分泌。

NLRP3 可识别的配体很多, 包括自身激动剂 (如胆固醇结晶、尿酸盐结晶、葡萄糖以及透明质酸等)、病原激动剂 (如细菌、病毒、真菌中的毒素、DNA、RNA、糖分子等), 以及环境激动剂 (如机械损伤、紫外线, 以及二氧化硅、石棉或金属粉尘等)。尽管二氧化硅作为环境激动剂, 可以激活肺泡巨噬细胞中的 NLRP3 炎性体, 促发炎症反应, 但尚无证据表明 NLRP3 可以直接识别二氧化硅。事实上, 外源性二氧化硅可被看作第一信号, 其被 SRs 与 TLRs 识别后产生的信号分子如 ATP^[25-27]、钾离子^[28]、ROS^[29,30] 等则是可被 NLRP3 识别的第二信号。NLRP3 的激活在矽肺发病机制中起着非常重要的作用^[31], 它可通过促进 IL、前列腺素的合成释放, 加强炎症反应^[32]。

AMs 吞噬二氧化硅后, 可通过如下三种途径激活细胞内受体 NLRP3: (1) 肺泡巨噬细胞吞噬二氧化硅以后出现应激损伤, 导致胞内 ATP 释放到胞外, ATP 在细胞外激活嘌呤型 P2X₇ 受体非选择性阳离子通道, 使 pannexin-1 通道逐渐开放, 导致钾离子外流、钙离子内流, 最后活化 NLRP3 炎性体^[33,34], 但钙离子内流与 NADPH 氧化酶并不相关^[35]; (2) 吞噬二氧化硅过程产生的大量 ROS, 可活化 NALP3 炎性体^[36-38]; (3) 二氧化硅粉尘在细胞内可以部分溶解并形成聚合硅酸, 其表面的羟基活性基团与溶酶体膜结合, 可使膜的通透性增加乃至破裂, 破裂的溶酶体释放组织蛋白酶 B, 剪切未知的底物, 进一步活化炎性体^[39]。

事实上, 除上述受体以外, 其他模式识别受体也可能参与了尘肺发病中肺泡巨噬细胞识别、结合、激活、吞噬尘粒的过程, 比如清道夫受体-B、甘露糖受体 (mannose receptors)、整合素受体 (integrin receptors)、Ⅲ型补体受体 (CD11b/CD18) 或一些富含半胱氨酸 C 末端的受体等, 目前它们参与尘粒导致尘肺发病的确切过程尚缺少准确的实验数据, 有些受体可能仅仅起到辅助作用^[40], 需要进一步的研究。

2 固有免疫机制介导的炎症反应

AMs 的 PPRs 识别机制被二氧化硅激活后, 其固有免疫反应即被诱发, 进一步介导二氧化硅的致炎反应。目前的研究显示, AMs 一方面通过细胞焦亡 (pyroptosis) 激活炎性体的方式, 释放炎性因子; 另一方面, AMs 还作为抗原递呈细胞, 介导细胞免疫, 加剧炎症反应。

2.1 细胞焦亡

它不同于传统意义上的细胞凋亡 (apoptosis) 或坏死

(necrosis), 细胞焦亡是一种依赖 caspase-1 的炎性细胞死亡方式^[41,42]; 细胞凋亡是主动的程序性细胞死亡 (programmed cell death, PHD), 此过程的激活依赖 caspase-3, 凋亡细胞的细胞膜完整, DNA 片段化, 电泳时出现特征性的“梯状”条带, 不发生炎症反应; 细胞坏死是一种被动过程, 细胞结构崩解, DNA 降解, 电泳呈弥漫条带, 溶酶体破裂, 细胞内容物一旦释放到细胞外会引起炎症反应; 细胞焦亡则介于两者之间, caspase-1 激活后形成细胞质膜孔隙, 胞内合成的促炎因子、片段化的 DNA 可通过此种孔隙释放到胞外, 激活炎性小体, 产生炎症反应。目前已发现的炎性小体主要有 4 种, 即 NLRP1 炎性小体、NLRP3 炎性小体、IPAF 炎性小体和 AIM2 炎性小体, 一般均含有凋亡相关微粒蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)、caspase 蛋白酶以及一种 NOD 样受体 (NOD-like receptor, NLR) 家族蛋白 (如 NLRP1) 或 HIN200 家族蛋白 (如 AIM2)。NLRP3 炎性体由 NLRs 家族成员 NALP3、衔接蛋白 ASC 和 CARDINAL 以及效应蛋白 caspase-1 组成。本质上, NALP3 炎性体介导的炎症反应是由细胞焦亡作用产生的, 因此, 矽肺发病过程中的肺泡炎症反应也是由 AMs 中 NLRP3 炎性体介导的细胞焦亡作用所致, 具体的过程如前所述。

2.2 抗原递呈作用

早期的病理研究发现, 在矽肺结节的形成过程中, 随着病程的迁移, 不断有 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞的浸润发生^[43], 部分肺泡巨噬细胞和树突状结构 (dendritic cells, DC) 在其中起着抗原提呈作用。研究发现, 二氧化硅可以激活处于免疫静息状态的 AMs, 产生大量具有抗原递呈活性的间质巨噬细胞, 刺激 T 淋巴细胞产生 IL-4、IFN- γ 等淋巴细胞因子^[44-46]。Beamer 等对体内矽肺模型研究发现^[45], DC 作为 APC, 正常情况下与 AM 存在一种动态平衡, 在矽肺发病过程中, 由于二氧化硅导致的细胞凋亡可使 AM 数量减少, 而 DC 则可被二氧化硅激活, 且数量大增, 并从肺泡迁移到肺实质, 激活 T 淋巴细胞, 启动细胞免疫反应, 释放大量免疫因子、致纤维化因子, 导致肺纤维化的发生。Th 淋巴细胞有 Th1 和 Th2 两型, Th1 型细胞因子主要包括 IL-2、INF- γ 等, 主要作用为促进 T 淋巴细胞分化成熟和增殖, 增强巨噬细胞的吞噬功能, 调控肺炎反应过程; Th2 型细胞因子包括 IL-4、IL-10 等, 主要作用是加速纤维化进程。矽肺的发病由肺炎到肺纤维化整个过程, 似可视为 T 淋巴细胞的 Th1 免疫应答与 Th2 免疫应答的有序过程, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Th 细胞是 Th1/Th2 免疫平衡的重要调节者, 该细胞缺失或功能障碍可导致 Th1 功能增强而破坏 Th1/Th2 平衡, 延缓纤维化过程^[47]。

3 展望

对于矽肺的发病机制而言, 二氧化硅介导的固有免疫所致的肺组织炎症反应是纤维化过程中的早期事件, 二氧化硅粉尘被识别反应活化的肺泡巨噬细胞吞噬后, 通过一系列细胞信号转导事件, 使 AMs 进而释放大量 ROS 及促炎、促纤维化因子, 增强氧化应激及炎症反应, 并激活纤维细胞增殖分化, 分泌 ECM, 最后导致肺组织的纤维化。由此可见, 肺泡

巨噬细胞对二氧化硅的识别是启动整个矽肺发病机制的关键点,因此,发现更多的识别受体,阐明其识别机制,找出相应对策,对矽肺防治当有重要意义,目前已陆续发现不少 PRRs,但其与矽肺发病机制的关系亟需进一步厘清。此外,被激活的肺泡巨噬细胞所介导的固有免疫在矽肺发病机制中的作用也不容忽视,弄清其细节,并加以干预调控可能是今后矽肺防治的另一重要临床策略,也值得深入探讨。

参考文献:

- [1] 史志澄,毛丽君. 尘肺病//赵金垣. 临床职业病学 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 146-152.
- [2] Leung C C, Yu I T, Chen W. Silicosis [J]. Lancet, 2012, 379 (9830): 2008-2018.
- [3] Kumagai Y, Akira S. Identification and functions of pattern-recognition receptors [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125 (5): 985-992.
- [4] Peiser L, Mukhopadhyay S, Gordon S. Scavenger receptors in innate immunity [J]. Curr Opin Immunol, 2002, 14 (1): 123-128.
- [5] Canton J, Neculai D, Grinstein S. Scavenger receptors in homeostasis and immunity [J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13 (9): 621-634.
- [6] Song L, Lee C, Schindler C. Deletion of the murine scavenger receptor CD68 [J]. J Lipid Res, 2011, 52 (8): 1542-1550.
- [7] Sheikine Y, Sirsjo A. CXCL16/SR-PSOX—A friend or a foe in atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2008, 197 (2): 487-495.
- [8] Arredouani M S, Kobzik L. The structure and function of marco, a macrophage class a scavenger receptor [EB]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2004, 50 Online Pub: OL657-665.
- [9] Elshourbagy N A, Li X, Terrett J, et al. Molecular characterization of a human scavenger receptor, human MARCO [J]. Eur J Biochem, 2000, 267 (3): 919-926.
- [10] Nakamura K, Funakoshi H, Tokunaga F, et al. Molecular cloning of a mouse scavenger receptor with C-type lectin (SRCL) (1), a novel member of the scavenger receptor family [J]. Biochim Biophys Acta, 2001, 1522 (1): 53-58.
- [11] Murphy J E, Tedbury P R, Homer-Vanniasinkam S, et al. Biochemistry and cell biology of mammalian scavenger receptors [J]. Atherosclerosis, 2005, 182 (1): 1-15.
- [12] Andersson L, Freeman M W. Functional changes in scavenger receptor binding conformation are induced by charge mutants spanning the entire collagen domain [J]. J Biol Chem, 1998, 273 (31): 19592-19601.
- [13] Ojala J R, Pikkarainen T, Tuuttila A, et al. Crystal structure of the cysteine-rich domain of scavenger receptor MARCO reveals the presence of a basic and an acidic cluster that both contribute to ligand recognition [J]. J Biol Chem, 2007, 282 (22): 16654-16666.
- [14] Hamilton R F Jr, Thakur S A, Mayfair J K, et al. MARCO mediates silica uptake and toxicity in alveolar macrophages from C57BL/6 mice [J]. J Biol Chem, 2006, 281 (45): 34218-34226.
- [15] Chao S K, Hamilton R F, Pfau J C, et al. Cell surface regulation of silica-induced apoptosis by the SR-A scavenger receptor in a murine lung macrophage cell line (MH-S) [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2001, 174 (1): 10-16.
- [16] Thakur S A, Beamer C A, Migliaccio C T, et al. Critical role of MARCO in crystalline silica-induced pulmonary inflammation [J]. Toxicol Sci, 2009, 108 (2): 462-471.
- [17] Biswas R, Hamilton R F Jr, Holian A. Role of lysosomes in silica-induced inflammasome activation and inflammation in absence of MARCO [J]. J Immunol Res, 2014: 304180.
- [18] Seitz M. Toll-like receptors: sensors of the innate immune system [J]. Allergy, 2003, 58 (12): 1247-1249.
- [19] Blasius A L, Beutler B. Intracellular toll-like receptors [J]. Immunity, 2010, 32 (3): 305-315.
- [20] Zhang D, Zhang G, Hayden M S, et al. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria [J]. Science, 2004, 303 (5663): 1522-1526.
- [21] Couillin I, Vasseur V, Charron S, et al. IL-1R1/MyD88 signaling is critical for elastase-induced lung inflammation and emphysema [J]. J Immunol, 2009, 183 (12): 8195-8202.
- [22] Motta V, Soares F, Sun T, et al. NOD-Like receptors: versatile cytosolic sentinels [J]. Physiol Rev, 2015, 95 (1): 149-178.
- [23] Bryan N B, Dorfleutner A, Rojanasakul Y, et al. Activation of inflammasomes requires intracellular redistribution of the apoptotic speck-like protein containing a caspase recruitment domain [J]. J Immunol, 2009, 182 (5): 3173-3182.
- [24] Yazdi A S, Guarda G, D'Ombain M C, et al. Inflammatory caspases in innate immunity and inflammation [J]. J Innate Immun, 2010, 2 (3): 228-237.
- [25] Cauwels A, Rogge E, Vandendriessche B, et al. Extracellular ATP drives systemic inflammation, tissue damage and mortality [J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1102.
- [26] Gombault A, Baron L, Couillin I. ATP release and purinergic signaling in NLRP3 inflammasome activation [J]. Front Immunol, 2013, 3: 414.
- [27] Baron L, Gombault A, Fanny M, et al. The NLRP3 inflammasome is activated by nanoparticles through ATP, ADP and adenosine [J]. Cell Death Dis, 2015, 6: e1629.
- [28] Muñoz-Planillo R, Kuffa P, Martínez-Colón G, et al. K⁺ efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter [J]. Immunity, 2013, 38 (6): 1142-1153.
- [29] Martinon F. Signaling by ROS drives inflammasome activation [J]. Eur J Immunol, 2010, 40 (3): 616-619.
- [30] Harijith A, Ebenezer D L, Natarajan V. Reactive oxygen species at the crossroads of inflammasome and inflammation [J]. Front Physiol, 2014, 5: 352.
- [31] Cassel S L, Eisenbarth S C, Iyer S S, et al. The Nalp3 inflammasome is essential for the development of silicosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105 (26): 9035-9040.
- [32] Kuroda E, Ishii K J, Uematsu S, et al. Silica crystals and aluminum salts regulate the production of prostaglandin in macrophages via NALP3 inflammasome-independent mechanisms [J]. Immunity, 2011, 34 (4): 514-526.
- [33] Franchi L, Eigenbrod T, Núñez G, et al. TNF-alpha mediates sensitization to ATP and silica via the NLRP3 inflammasome in the absence of microbial stimulation [J]. J Immunol, 2009, 183 (2): 792-796.

- [34] Riteau N, Baron L, Villeret B, *et al.* ATP release and purinergic signaling: a common pathway for particle-mediated inflammasome activation [J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3: e403.
- [35] Rada B, Park J J, Sil P, *et al.* NLRP3 inflammasome activation and interleukin-1 β release in macrophages require calcium but are independent of calcium-activated NADPH oxidases [J]. *Inflamm Res*, 2014, 63 (10): 821-830.
- [36] Davis B K, Wen H, Ting J P. The inflammasome NLRP3 in immunity inflammation, and associated diseases [J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 707-735.
- [37] Dostert C, Pétrilli V, Van Bruggen R, *et al.* Innate immune activation through NALP3 inflammasome sensing of asbestos and silica [J]. *Science*, 2008, 320 (5876): 674-677.
- [38] Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 229-265.
- [39] Hornung V, Bauernfeind F, Halls A, *et al.* Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9 (8): 847-856.
- [40] Hamilton R F Jr, Thakur S A, Holian A. Silica binding and toxicity in alveolar macrophages [J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44 (7): 1246-1258.
- [41] Bergsbaken T, Fink S L, Cookson B T. Pyroptosis: host cell death and inflammation [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7 (2): 99-109.
- [42] LaRock C N, Cookson B T. Burning down the house: cellular actions during pyroptosis [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9 (12): e1003793.
- [43] Hamilton R F Jr, Pfau J C, Marshall G D, *et al.* Silica and PM1648 modify human alveolar macrophage antigen-presenting cell activity in vitro [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2001, 20: 75-84.
- [44] Holian A, Uthman M O, Goltsova T, *et al.* Asbestos and silica-induced changes in human alveolar macrophage phenotype [J]. *Environ Health Perspect*, 1997, 105: 1139-1142.
- [45] Beamer C A, Holian A. Antigen Presenting cell population dynamics during murine silicosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 37 (6): 729-738.
- [46] Brown J M, Archer A J, Pfau J C, *et al.* Silica accelerated systemic autoimmune disease in lupus-prone New Zealand mixed mice [J]. *Clin Exp Immunol*, 2003, 131: 415-421.
- [47] Liu F, Liu J, Weng D, *et al.* CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells depletion may attenuate the development of silica-induced lung fibrosis in mice [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (11): e15404.

纳洛酮在急性中毒救治中的临床应用

刘扬, 毕玉磊, 胡英华, 丁国华, 冯克玉

(黑龙江省第二医院暨黑龙江省中毒抢救中心, 黑龙江 哈尔滨 150010)

摘要: 纳洛酮系二氢吗啡酮的衍生物, 为阿片受体拮抗剂。随着医药科学的发展, 临床上已将纳洛酮应用在药品说明书推荐适应证以外的疾病, 特别是在急性中毒以及危重症救治中的应用。本文就纳洛酮在急性中毒救治中的作用机制、应用现状作一概述, 为纳洛酮新的临床用途提供参考。

关键词: 纳洛酮; 急性中毒; 临床应用

中图分类号: R595 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2015)04-0269-03 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2015.04.011

Clinical application of naloxone in treatment of acute poisoning

LIU Yang, BI Yu-lei, HU Ying-hua, DING Guo-hua, FENG Ke-yu

(Heilongjiang No. 2 Provincial Hospital, Haerbin 150010, China)

Abstract: Naloxone is a dihydromorphinone derivant, a opioid receptor antagonist. With the development of medical science, naloxone has been more widely applied in clinical practice that far beyond the scope of the indications recommended by the drug instructions, especially in the application of acute poisoning and critical patients. This paper will give a brief introduction on its action mechanism and present status of the clinical application, thereby offer a reference of its new uses for doctors.

Key words: naloxone; acute poisoning; clinical use

纳洛酮 (naloxone) 又称丙烯吗啡酮、金尔伦, 是二氢吗啡酮的衍生物, 为阿片受体拮抗剂。1960 年首次合成, 1971 年将其应用于临床, 1985 年中华医学会将其列为危重症抢救

必备药^[1]。本文拟对近年纳洛酮在急性中毒 (或药物过量) 中的临床应用现状做一综述, 为其在临床上的合理应用提供参考依据。

1 纳洛酮的作用机制

纳洛酮作为阿片类药物拮抗药, 主要通过竞争性拮抗各类阿片受体而发挥作用。但治疗 (或对抗) 各类中毒的作用机制可能是多方面的, 概括为以下几点。

1.1 拮抗内源性阿片样物质

毒物通过激动阿片受体, 使血液内啡肽 (β -EP)、脑啡肽

收稿日期: 2014-10-14; 修回日期: 2015-03-18

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目 “常见特殊解毒药的药动学研究” (编号: D201142)

作者简介: 刘扬 (1977—), 女, 副主任药师, 硕士, 研究方向: 临床药学、药动学。

通讯作者: 丁国华, 研究员, 博士, E-mail: dinggh1955@126.com。