

丁世彬,高丽云,李玉春,等. 慢性 PM2.5 暴露对 C57BL/6J 小鼠肺组织炎症和 NLRP3 炎性小体活性的影响[J].中国实验动物学报, 2019,27(4):444 - 449.

Ding SB,Gao LY,Li YC, et al. Effects of chronic PM2.5 exposure on lung inflammation and NLRP3 inflammasome activation in C57BL/6J mice[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(4):444 - 449.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.04.004

慢性 PM2.5 暴露对 C57BL/6J 小鼠肺组织炎症和 NLRP3 炎性小体活性的影响

丁世彬^{1,2*},高丽云¹,李玉春¹,卜勇军¹,张国富¹

(1. 新乡医学院,河南新乡 453003; 2. 河南省分子诊断与检验医学协同创新中心,新乡 453003)

【摘要】 目的 研究慢性 PM2.5 暴露对小鼠肺炎症和 NLRP3 炎性小体活性的影响,为防治 PM2.5 所致肺损伤提供新靶点。**方法** 雄性 C57BL/6J 小鼠通过不同剂量气管滴注法进行 PM2.5 染毒,剂量为 2, 10 mg/(kg·bw),对照组小鼠滴注生理盐水。小鼠连续滴注 20 次,每 3 d 染毒 1 次后,取血和肺组织。三组小鼠进行血细胞计数;用免疫荧光染色法检测肺组织巨噬细胞水平;用试剂盒测定肺组织中白细胞介素(interleukin,IL)-1 β ,IL-18 水平及 caspase-1 活性;用实时定量 PCR 法检测肺组织 NLRP3 炎性小体相关 mRNA 表达水平。**结果** 两个剂量 PM2.5 染毒均能明显降低单核细胞百分比($P<0.01$),增加中性粒白细胞百分比($P<0.01$);导致肺炎症发生;增加肺组织 caspase-1 活性($P<0.01$)及 NLRP3 和 ASC 的 mRNA 表达($P<0.01$)。与对照组相比,两个剂量组小鼠肺组织 IL-1 β 和 IL-18 水平均显著增高($P<0.01$)。**结论** 慢性 PM2.5 暴露可能通过激活肺组织 NLRP3 炎性小体导致肺炎症发生。

【关键词】 小鼠; PM2.5; NLRP3 炎性小体; 肺炎症

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 04-0444-06

Effects of chronic PM2.5 exposure on lung inflammation and NLRP3 inflammasome activation in C57BL/6J mice

DING Shibin^{1,2*}, GAO Liyun¹, LI Yuchun¹, BU Yongjun¹, ZHANG Guofu¹

(1. Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan, China. 2. Henan Collaborative Innovation Center of Molecular Diagnosis and Laboratory Medicine, Xinxiang 453003)
Corresponding author: DING Shibin. E-mail: dingshibin@163.com

【Abstract】 Objective To study the effects of chronic PM2.5 exposure on lung inflammation and NLRP3 inflammasome activation in mice, and to provide a new target for prevention and treatment of lung injury caused by PM2.5. **Methods** Male C57BL/6J mice were exposed to two doses of PM2.5 by tracheal instillation [2, 10 mg/(kg.bw)], and the control mice were instilled with normal saline. After mice had been instilled for 20 times (1 time every 3 days), blood and lung tissues were collected. Blood cells were counted, and lung tissue macrophage levels were measured using immunofluorescence staining. Interleukin (IL)-1 β and IL-18 levels and caspase-1 activity in lung tissues were determined using ELISA and caspase-1 activity measurement kits. The expression levels of NLRP3 inflammasome-associated mRNA in lung tissue were detected using real-time PCR. **Results** The two doses of PM2.5 significantly reduced the percentage of

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81502843);河南省高等学校重点科研项目(16A330002)。
Funded by National Natural Science Foundation of China (81502843), and the Key Scientific Research Project of Universities in Henan Province (16A330002).

[通信作者] 丁世彬(1982—)男,博士,研究方向:空气污染与慢性疾病。Email:dingshibin@163.com

monocytes ($P < 0.01$) and induced lung inflammation. The PM2.5-treated mice had a higher percentage of neutrophils ($P < 0.01$), a higher in caspase-1 activity ($P < 0.01$), and a higher in mRNA expression of NLRP3 and ASC ($P < 0.01$) in lung tissues compared with the control mice. IL-1 β and IL-18 levels in the lung tissues of the two PM2.5-exposed groups were significantly higher than those seen in the control group (both $P < 0.01$). **Conclusion** Chronic PM2.5 exposure may induce lung inflammation by activating the NLRP3 inflammasome in the lung tissue.

【Keywords】 mouse; PM2.5; NLRP3 inflammasome; lung inflammation

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

大气细颗粒物 2.5 (particulate matter 2.5, PM2.5) 是指空气动力学直径小于 2.5 μm 的大气颗粒物, 是目前我国空气污染物主要组成(雾霾)。由于 PM2.5 粒径较小, 它可以随着呼吸过程到达呼吸道细支气管和肺泡腔并沉积^[1], 因此 PM2.5 对人体健康的危害程度远大于其他粒径较大的颗粒物。流行病学和临床研究证实, 大气颗粒物(particulate matter, PM) 污染水平升高与呼吸疾病的入院率及死亡率密切相关^[2-4]。动物实验显示: 急性和亚慢性 PM2.5 暴露均能导致肺炎症^[5-6]; 但慢性 PM2.5 暴露对动物肺炎症的影响尚无报道。机体的先天免疫系统包含多种受体, 称为模式识别受体(PRRs), PRRs 能检测即将发生的危险(如环境污染物或内源性有毒物质), 并引发保护性反应^[7]。目前, NLRP3 炎性小体是 PRRs 中研究较多的一种。越来越多的证据显示, NLRP3 炎性小体与许多呼吸系统疾病(如慢性阻塞性肺疾病, 呼吸系统炎症)的发生关系密切^[8-9], 并且 PM2.5 能激活肺组织 NLRP3 炎性小体^[6], 但 NLRP3 炎性小体在 PM2.5 导致肺损伤的机制尚不十分清楚。本研究旨在明确慢性 PM2.5 暴露对肺炎症和 NLRP3 炎性小体活性的影响, 为 PM2.5 暴露所致肺毒性及其可能分子机制提供动物实验证据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠, 体重 23~25 g, 来自北京维通利华实验动物技术有限公司【SCXK(京) 2015-0012】。小鼠饲养在室温 21~25℃ 和湿度 60%~70% 的环境中, 自由摄食普通饲料和饮水。全部动物实验操作均严格遵守新乡医学院实验动物伦理管理条例, 并经过新乡医学院实验动物伦理委员会许可【XXMU-2016-0007】。

1.1.2 试剂与仪器

白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和 IL-18 ELISA

试剂盒(eBioscience, 美国), Caspase-1 活性检测试剂盒(北京索莱宝科技有限公司, 中国), 引物合成(上海生工生物技术有限公司, 中国), RNA 提取试剂盒和 SYBR 试剂盒(大连宝生物工程有限公司, 中国), 兔单克隆 F4/80 抗体(Cell Signaling Technology, 美国); 石英纤维滤膜(PALL, 美国), 低温离心机(Eppendorf, 德国, 5424R), 血细胞检测仪(Rayto, 美国), 荧光定量 PCR 仪(罗氏, Light Cycler 480, 瑞士), 全自动酶标仪(Thermo, 美国, Enspire)。

1.2 方法

1.2.1 PM2.5 样品采集及处理

2016 年 10 月至 2017 年 3 月间, 在新乡医学院 7 楼楼顶使用大流量 PM2.5 采样器(Tisch Environmental, 美国, TE-6070C)收集 PM2.5, 用石英纤维滤膜(20.3 $\times$ 24.5 cm)作为收集介质。每日连续收集 24 h 后更换滤膜, 并于 -20℃ 保存。将载有 PM2.5 的滤膜剪碎, 于超纯水中超声 20 min, 真空干燥后称重, 用生理盐水配成 2.25 mg/mL 和 7.15 mg/mL 的 PM2.5 悬液待用。

1.2.2 动物分组及 PM2.5 染毒

选取 6 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠, 小鼠饲养于 SPF 级动物房【SYXK(豫) 2014-0005】, 适应性喂养一周后将小鼠随机分为三组(每组 10 只): 对照组给予生理盐水, 低剂量 PM2.5 组[2 mg/(kg·bw)] 和高剂量 PM2.5 组[10 mg/(kg·bw)]。小鼠采用气管滴注的方式染毒, 每 3 d 染毒一次, 连续染毒 20 次。气管滴注方法如下: 小鼠经乙醚麻醉后, 用镊子将小鼠舌头拉出暴露口腔和气管, 用气管滴注套管将 50 μL 液体滴入气管。

1.2.3 动物血液和肺组织提取及指标检测

小鼠染毒结束后, 用戊巴比妥(20 mg/kg)麻醉, 心脏取血后, 脱臼处死, 血细胞检测仪进行血细胞计数。迅速分离肺组织, 称取 100 mg 肺组织, 按 1:9 比例加入生理盐水进行匀浆。将匀浆液 6000 r/min 离心后取上清液, 按照 IL-1 β 和 IL-18 的 ELISA 检测试剂盒说明书测定肺组织匀浆中 IL-1 β 和 IL-18 的水平;

用试剂盒测定肺组织中 caspase-1 的活性。

1. 2. 4 肺组织免疫荧光染色

小鼠处死后,迅速分离右肺组织固定于 4% 多聚甲醛溶液,经酒精梯度脱水、石蜡包埋后进行 F4/80 抗体的免疫荧光染色,在荧光显微镜下观察肺组织 F4/80 水平。

1. 2. 5 肺组织 RNA 提取及 NLRP3 炎性小体相关基因检测

向 50 mg 肺组织中加入 0. 8 mL TRIzol,并用玻璃匀浆器匀浆后按说明书提取肺组织总 RNA。NLRP3 炎性小体相关基因的引物设计:NLRP3 基因的引物序列为 F5'-TGGGTCTCTGCTCAGACACGAG-3', R5'-GGCGGGTAATCTTCCAAATGC-3'; 衔接分子凋亡相关斑点样蛋白(ASC)的引物序列为 F5'-GGAGTCTGATGGCTTGGAGC-3', R5'-CGTCCACTTCTGTGACCCTG-3'; Caspase-1 的引物序列为 F5'-TGCCGTGGAGAGAAACAAGG-3', R5'-CCCCTGACAGGATGTCTCCA-3'; GAPDH 基因的引物序列为 F5'-ATGTGTCCGTCGTGGATCTGA-3', R5'-TGCCTGCTTCACCACCTTCT-3'。按照 RNA 逆转录试剂盒说明书,将 1 μg 总 RNA 加入 20 μL 反应体系逆转录成 cDNA;并依据荧光实时定量 PCR 试剂盒说明书,将 25 μL 反应体系(10 ng cDNA,0. 5 μmol 引物和 SYBR Green PCR 混合试剂)下完成目的基因的扩

增和检测。将 GAPDH 基因作为内参基因。目的基因的表达用 2^{-ΔΔCT}法进行计算。

1. 3 统计学方法

实验数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并应用 SPSS 13. 0 软件包进行统计分析。各组均数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),组间两两比较应用最小显著差法(LSD),检验水准为双侧 α = 0. 05。

2 结果

2. 1 PM2. 5 暴露对小鼠血细胞的影响

由表 1 可见,低剂量 PM2. 5 组和高剂量 PM2. 5 组小鼠的血中性粒细胞百分比明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0. 01$);并且两组小鼠的血单核细胞百分比明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0. 01$)。但三组小鼠的血白细胞总数和淋巴细胞百分比无明显差异($P > 0. 05$)。

2. 2 PM2. 5 暴露对小鼠肺组织巨噬细胞表达的影响

由图 1 的肺组织 F4/80 免疫荧光染色可见,与对照组小鼠相比,低剂量 PM2. 5 组和高剂量 PM2. 5 组小鼠肺组织 F4/80 表达明显增多,这些结果表明低剂量 PM2. 5 暴露和高剂量 PM2. 5 暴露能明显增

表 1 慢性 PM2. 5 染毒对小鼠血细胞的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Effect of PM2. 5 exposure on blood cells in the mice($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别 Groups	白细胞($\times 10^6$ /mL) WBC	中性粒细胞百分比(%) NEUT	单核细胞百分比(%) MONO	淋巴细胞百分比(%) LYMPH
对照组 Control	6. 35 ± 1. 94	17. 3 ± 2. 9	3. 1 ± 1. 5	70. 1 ± 3. 6
低剂量 PM2. 5 组 Low-dose PM2. 5	7. 32 ± 2. 11	26. 9 ± 2. 8 *	1. 4 ± 0. 7 *	64. 9 ± 4. 4
高剂量 PM2. 5 组 High-dose PM2. 5	6. 91 ± 2. 35	27. 2 ± 2. 3 *	1. 5 ± 0. 8 *	67. 2 ± 4. 9

注:与对照组比较,* $P < 0. 01$ 。
Note. Compared with the control group,* $P < 0. 01$.

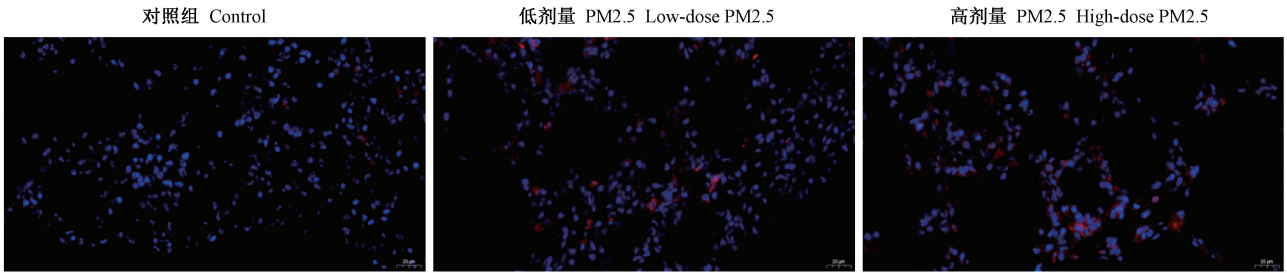


图 1 三组小鼠肺组织 F4/80 表达情况(免疫荧光染色,×400)

Figure 1 Expression of F4/80 in the mouse lung tissues of three groups(Immunofluorescence staining,×400)

加小鼠肺组织的巨噬细胞浸润。

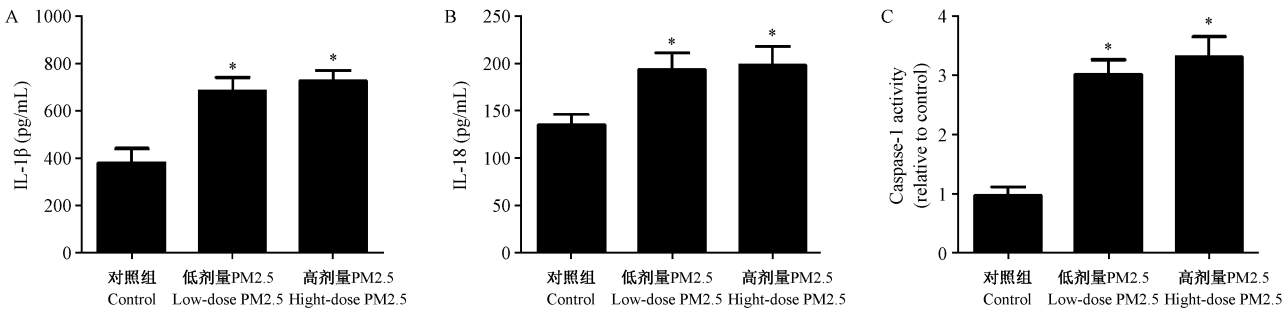
2.3 PM2.5 暴露对小鼠肺组织 IL-1β 和 IL-18 表达水平及 caspase-1 活性的影响

由图 2 可见,与对照组相比较,低剂量 PM2.5 组和高剂量 PM2.5 组小鼠的肺组织 IL-1β 和 IL-18 表达水平及 caspase-1 活性均明显增加,差异有统计学意义($P < 0.01$);然而,低剂量 PM2.5 组和高剂量 PM2.5 组小鼠的肺组织 IL-1β 和 IL-18 表达水平

及 caspase-1 活性差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 PM2.5 暴露对小鼠肺组织 NLRP3 炎症小体相关基因表达的影响

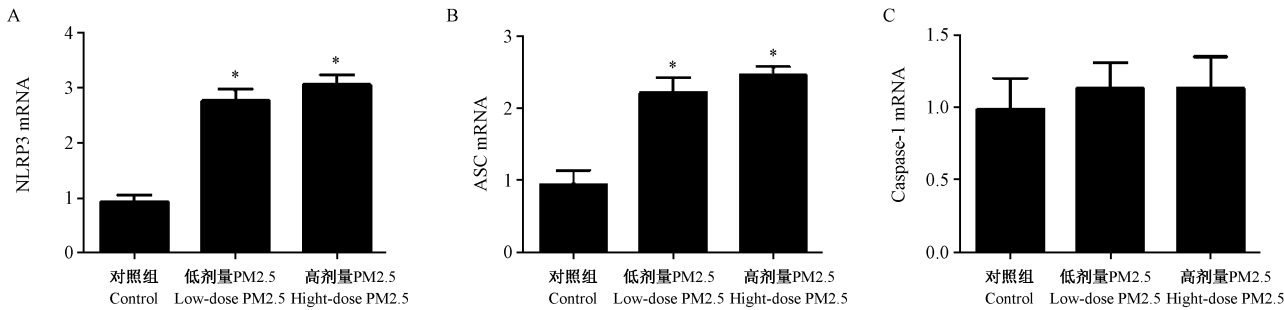
由图 3 可见,与对照组相比较,低剂量 PM2.5 组和高剂量 PM2.5 组小鼠的肺组织 NLRP3 和 ASC 的 mRNA 表达水平均明显增加,差异有统计学意义($P < 0.01$)。但三组小鼠的肺组织 caspase-1 的 mRNA 表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。



注:A. IL-1β 水平;B. IL-18 水平;C. Caspase-1 活性;与对照组比较, * $P < 0.01$ 。
图 2 PM2.5 暴露对小鼠肺组织 IL-1β 和 IL-18 表达水平及 caspase-1 活性的影响

Note. A. IL-1β. B. IL-18. C. Caspase-1 activity. Compared with the control group, * $P < 0.01$.

Figure 2 Effects of PM2.5 exposure on IL-1β, IL-18 expression and caspase-1 activity in the mouse lung tissues



注:A. 肺 NLRP3 mRNA 水平;B. 肺 ASC mRNA 水平;C. 肺 Caspase-1 mRNA 水平;与对照组比较, * $P < 0.01$ 。
图 3 PM2.5 暴露对小鼠肺组织 NLRP3 炎症小体相关基因 mRNA 表达的影响

Note. A. NLRP3 mRNA. B. ASC mRNA. C. Caspase-1 mRNA. Compared with the control group, * $P < 0.01$.

Figure 3 Effects of PM2.5 exposure on the mRNA expression of NLRP3 inflammasome-related genes in the mouse lung tissues

3 讨论

近年来,由于工业生产,化石燃料的燃烧及汽车尾气的排放等造成我国中北部平原,长江三角洲和珠江三角洲地区经常频繁遭受空气污染(尤其是雾霾)的困扰^[10]。PM2.5 是雾霾的主要组成,由于其粒径较小,并且能在空气中悬浮较长时间,因此 PM2.5 暴露对肺等靶器官的影响受到越来越多研究者的关注。之前的研究已经证明,炎症在 PM 暴露导致的人和动物的肺部疾病发生、发展的全过程都发挥至关重要作用^[11-12]。许多动物实验研究都

关注急性 PM2.5 暴露对肺的影响,并发现急性 PM2.5 暴露能导致动物的肺损伤发生^[13-15]。本实验主要研究慢性低剂量 PM2.5 暴露对肺炎症和 NLRP3 炎症小体活性的影响,并分析慢性 PM2.5 暴露造成肺损伤的可能机制。

本实验根据小鼠的生理参数和世界卫生组织(WHO)的第一个过渡阶段标准(24 h 平均 PM2.5 浓度为 75 μg/m³)将 10 mg/(kg · bw)的 PM2.5 暴露剂量作为高剂量^[16],将 2 mg/(kg · bw)的 PM2.5 剂量作为低剂量开展暴露研究。肺泡巨噬细胞是肺组织的第一道免疫屏障,其可对进入肺内的细菌、多种颗粒物(例如 PM2.5)等异物进行吞噬。本

实验我们通过对小鼠肺组织 F4/80 免疫荧光染色发现,慢性 PM2.5 暴露能导致肺组织巨噬细胞增多,这表明慢性 PM2.5 暴露导致小鼠肺组织发生了广泛的炎症。NLRP3 炎性小体是先天免疫系统中的细胞内多蛋白细胞质复合物组成的 NOD 样受体,它由 NLRP3 蛋白、衔接分子凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和丝氨酸蛋白酶 caspase-1 组成^[17-18]。NLRP3 炎性小体控制 IL-18 的分泌及 IL-1 β 的成熟和分泌^[18-19];而促炎细胞因子 IL-1 β 募集巨噬细胞,中性粒细胞和肥大细胞以引发炎症反应^[20]。据报道,PM2.5 可激活人单核细胞白血病细胞(THP-1)中的 NLRP3 并诱导 BALB/c 小鼠的肺纤维化^[6]。此外,急性 5 mg/(kg·bw)剂量的 PM2.5 暴露能增加 NLRP3 表达,并导致了肺炎症;而 0.5 mg/(kg·bw)和 2.0 mg/(kg·bw)两个剂量的 PM2.5 急性暴露未能影响 NLRP3 表达,不会导致肺炎症^[21]。我们还发现:两个剂量的 PM2.5 慢性暴露均能显著增加肺组织 NLRP3 和 ASC 的 mRNA 表达和 caspase-1 的活性,这表明慢性低剂量 PM2.5 暴露也能激活肺组织 NLRP3 炎性小体。研究报道,PM2.5 [5、10、15 mg/(kg·bw)]暴露 3 d 能导致大鼠肺巨噬细胞 caspase-1 表达增加^[21],但本研究中只观察到 caspase-1 的活性增加,没有观察到肺组织中 caspase-1 表达增加,这表明慢性低剂量 PM2.5 可能通过调节 caspase-1 活性参与 NLRP3 炎性小体的活性上调。促炎细胞因子 IL-1 β 是肺中炎性细胞因子 IL-1 家族的重要成员,它是介导炎症的关键因子;IL-18 可与 IL-12 协同作用,通过激活 T 细胞和 NK 细胞诱导干扰素- γ 的产生^[7]。Wang 等^[22]的研究发现,PM2.5 急性暴露能导致 BALB/c 小鼠急性肺炎症,增加肺泡灌洗液和肺组织 IL-1 β 表达水平。与之前的研究一致,我们观察到慢性低剂量 PM2.5 暴露能增加肺组织的 IL-1 β 和 IL-18 的蛋白表达水平。以上结果表明:PM2.5 可能激活肺组织 NLRP3 炎性小体,并增加 IL-1 β 和 IL-18 分泌;即使低剂量的 PM2.5 长期暴露也会造成肺组织的炎症损伤。据报道,急性 PM2.5 暴露能升高中性粒细胞百分比,降低单核细胞百分比和淋巴细胞百分比^[23]。与之前的结果一致,本研究发现:慢性 PM2.5 [2、10 mg/(kg·bw)]暴露能导致白细胞分类中中性粒细胞百分比升高,单核细胞百分比降低。以上研究结果表明:慢性 PM2.5 暴露有可能导致系统炎症发生。

综上所述,慢性 PM2.5 暴露可能通过激活肺组织 NLRP3 炎性小体进而导致肺组织炎症发生,这提示抑制 NLRP3 炎性小体的活性及其调控可能成为防治 PM2.5 所致呼吸系统疾病的新靶点。

参 考 文 献(References)

- [1] Falcon-Rodriguez CI, Osorio-Vargas AR, Sada-Ovalle I, et al. Aeroparticles, composition, and lung diseases [J]. Front Immunol, 2016, 7: 3.
- [2] Makar M, Antonelli J, Di Q, et al. Estimating the causal effect of low levels of fine particulate matter on hospitalization [J]. Epidemiology, 2017, 28(5): 627-634.
- [3] Losacco C, Perillo A. Particulate matter air pollution and respiratory impact on humans and animals [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2018, 25(34): 33901-33910.
- [4] Zhao Y, Wang S, Lang L, et al. Ambient fine and coarse particulate matter pollution and respiratory morbidity in Dongguan, China [J]. Environ Pollut, 2017, 222: 126-131.
- [5] Xu C, Shi Q, Zhang L, et al. High molecular weight hyaluronan attenuates fine particulate matter-induced acute lung injury through inhibition of ROS-ASK1-p38/JNK-mediated epithelial apoptosis [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2018, 59: 190-198.
- [6] Zheng R, Tao L, Jian H, et al. NLRP3 inflammasome activation and lung fibrosis caused by airborne fine particulate matter [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2018, 163: 612-619.
- [7] Sayan M, Mossman BT. The NLRP3 inflammasome in pathogenic particle and fibre-associated lung inflammation and diseases [J]. Part Fibre Toxicol, 2016, 13(1): 51.
- [8] Colarusso C, Terlizzi M, Molino A, et al. Role of the inflammasome in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. Oncotarget, 2017, 8(47): 81813-81824.
- [9] Kang MJ, Jo SG, Kim DJ, et al. NLRP3 inflammasome mediates interleukin-1 β production in immune cells in response to *Acinetobacter baumannii* and contributes to pulmonary inflammation in mice [J]. Immunology, 2017, 150(4): 495-505.
- [10] Zhang XY, Wang YQ, Niu T, et al. Atmospheric aerosol compositions in China: spatial/temporal variability, chemical signature, regional haze distribution and comparisons with global aerosols [J]. Atmos Chem Phys, 2012, 12: 779-799.
- [11] Kelly FJ, Fussell JC. Air pollution and airway disease [J]. Clin Exp Allergy, 2011, 41(8): 1059-1071.
- [12] Cliff R, Curran J, Hirota JA, et al. Effect of diesel exhaust inhalation on bloodmarkers of inflammation and neurotoxicity: a controlled, blinded crossover study [J]. Inhal Toxicol, 2016, 8(3): 145-153.
- [13] Xu C, Shi Q, Zhang L, et al. High molecular weight hyaluronan attenuates fine particulate matter-induced acute lung injury through inhibition of ROS-ASK1-p38/JNK-mediated epithelial apoptosis [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2018, 59: 190-198.
- [14] Zhao Y, Xu G, Wang S, et al. Chitosan oligosaccharides

alleviate PM2.5-induced lung inflammation in rats [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2018, 25(34): 34221–34227.

[15] Yang B, Guo J, Xiao C. Effect of PM2.5 environmental pollution on rat lung [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2018, 25(36): 36136–36146.

[16] Zhang Y, Hu H, Shi Y, et al. ¹H NMR-based metabolomics study on repeat dose toxicity of fine particulate matter in rats after intratracheal instillation [J]. Sci Total Environ, 2017, 589: 212–221.

[17] Abderrazak A, Syrovets T, Couchie D, et al. NLRP3 inflammasome: from a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases [J]. Redox Biol, 2015, 4: 296–307.

[18] He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation [J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(12): 1012–1021.

[19] Mills KH, Dungan LS, Jones SA, et al. The role of inflammasome-derived IL-1 in driving IL-17 responses [J]. J Leukoc Biol, 2013, 93(4): 489–497.

[20] Dos Santos G, Kutuzov MA, Ridge KM. The inflammasome in lung diseases [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 303(8): L627–633.

[21] 顾娜, 张桂贤, 史鹏程, 等. PM2.5 致大鼠肺损伤模型中巨噬细胞 NLRP3 炎性小体活化研究 [J]. 天津医药, 2018, 46(11): 1171–1175.

Gu N, Zhang GX, Shi PC, et al. Study on NLRP3 inflammasome activation of alveolar macrophages in rat model of lung injury induced by PM2.5 [J]. Tianjin Med, 2018, 46(11): 1171–1175.

[22] Wang H, Song L, Ju W, et al. The acute airway inflammation induced by PM2.5 exposure and the treatment of essential oils in Balb/c mice [J]. Sci Rep, 2017, 7: 44256.

[23] 全国辉, 李煜, 郑德生, 等. PM_{2.5} 通过激活 Nlrp3 炎性小体诱导肺炎发生 [J]. 毒理学杂志, 2017, 31(3): 176–181.

Tong GH, Li Y, Zheng DS, et al. PM_{2.5} induces lung inflammation response of mice by activation of Nlrp3 inflammasome [J]. Toxicology, 2017, 31(3): 176–181.

[收稿日期] 2019-02-21