

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.11.009

❖ 基础研究 ❖

# 右美托咪定对脓毒症小鼠急性肾损伤及其 NLRP3/TF 信号通路表达的影响

郝书航<sup>1</sup>, 张占峰<sup>1</sup>, 赵景昕<sup>2</sup>

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院麻醉科, 河北 石家庄 050000; 2. 中国人民解放军海军军医大学第一附属医院麻醉科, 上海 200433)

**【摘要】目的:** 探讨右美托咪定 (Dex) 对脓毒症 (Sepsis) 小鼠急性肾损伤 (AKI) 及其 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3)/组织因子 (TF) 信号通路表达的影响。**方法:** 将 32 只雄性 C57BL/6 小鼠随机均分为假手术组、模型组和 Dex 低、高剂量组, 每组各 8 只。除假手术组外, 其它组小鼠采用盲肠结扎穿孔法 (CLP) 复制脓毒症相关的急性肾损伤 (SA-AKI) 模型; 关腹即刻, Dex 低、高剂量组分别腹腔注射 Dex 15、30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 假手术组、模型组腹腔注射等体积生理盐水。造模后 12 h, 比较各组肾功能指标, 分别使用 HE 染色、ELISA 法和 Western blot 法检测肾组织病理学改变、炎症因子水平和 Caspase-1、NLRP3、TF 蛋白表达水平。**结果:** 假手术组肾组织结构无异常, 模型组肾小管上皮细胞有水肿、脱落情况, 肾小球萎缩或塌陷, Dex 低、高剂量组小鼠的肾组织病理学改变情况较模型组有明显改善且高剂量组改善更明显。与假手术组比较, 模型组血清肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL)、胱抑素 C (Cystatin C) 水平和肾组织白介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$  水平、Caspase-1、NLRP3 及 TF 蛋白表达水平均升高 ( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, Dex 低、高剂量组小鼠血清 SCr、BUN、NGAL 和 Cystatin C 水平及肾组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  水平和 Caspase-1、NLRP3、TF 蛋白表达水平均降低 ( $P < 0.05$ ), 且 Dex 高剂量组低于 Dex 低剂量组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** Dex 可以缓解 SA-AKI 小鼠的严重程度, 降低炎症反应, 可能与抑制 NLRP3/TF 信号通路表达有关。

**【关键词】** 脓毒症; 肾损伤; 右美托咪定; 炎症反应; NLRP3/TF

**【中图分类号】** R631.2; R692.5 **【文献标志码】** A

## Effects of dexmedetomidine on acute kidney injury and NLRP3/TF signaling pathways in mice with sepsis

HAO Shu-hang<sup>1</sup>, ZHANG Zhan-feng<sup>1</sup>, ZHAO Jing-xin<sup>2</sup>

(Department of Anesthesiology, 1. No. 980 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Shijiazhuang 050000, Hebei; 2. The First Affiliated Hospital of the Chinese People's Liberation Army Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the effects of dexmedetomidine (Dex) on acute kidney injury (AKI) and NOD-like receptor pyrin domain containing 3 (NLRP3)/tissue factor (TF) signaling pathways in mice with sepsis. **Methods:** The male C57BL/6 mice were randomly divided into sham operation group, model group and Dex low, high dose group, with 8 mice in each group. Except sham operation group, models of sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) were prepared by cecal ligation and perforation (CLP) in the other groups. Immediately after abdominal closure, Dex low dose group and high dose group were given intraperitoneal injection of Dex (15, 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), while sham operation group and model group were given the same volume of normal saline. At 12 h after modeling, renal function indexes in different groups were compared. The pathological changes of renal tissues, levels of inflammatory factors and expressions of Caspase-1, NLRP3 and TF proteins were detected by HE staining, ELISA, and Western blot. **Results:** In sham operation group, structure of renal tissues was normal. In model group, there was edema and exfoliation of renal tubular epithelial cells, and atrophy or collapse of glomerulus. Compared with model group, pathological changes of renal tissues were significantly improved in Dex low dose group and high dose group, and the improvement was more obvious in high dose group. Compared with sham operation group, levels of serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C (Cystatin C), levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and IL-1 $\beta$ , and expressions of Caspase-1, NLRP3 and TF proteins in renal tissues were increased in model group ( $P < 0.05$ ). Compared with model group, levels of serum SCr, BUN, NGAL and

作者简介: 郝书航 (1990 -), 男, 住院医师。E-mail: haoshuhang0717@126.com

通讯作者: 赵景昕。E-mail: zzjx1899@163.com

Cystatin C were decreased in Dex low-dose group and high-dose group ( $P < 0.05$ ), and levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$ , and expressions of Caspase-1, NLRP3 and TF proteins in renal tissues were decreased ( $P < 0.05$ ), showing dose effect ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Dex can alleviate SA-AKI and reduce inflammatory response in mice, which may be related to inhibiting expressions of NLRP3/TF signaling pathways.

**【Key words】** Sepsis; Kidney injury; Dexmedetomidine; Inflammatory response; NLRP3/TF

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是脓毒症所致常见并发症,若 AKI 未得到有效救治可引起肾功能衰竭,严重创伤或感染性疾病患者是发生脓毒症相关的急性肾损伤(SA-AKI)的高风险人群<sup>[1]</sup>。尽管 SA-AKI 发病机制复杂,但分析其病机对疾病早期诊断、预防和治疗有重要参考意义,SA-AKI 发病涉及细胞凋亡、纤溶系统反应、凝血反应和炎症反应等多个方面,随着疾病进展炎症反应逐渐增强,致使机体内环境失衡,进而引起器官功能障碍<sup>[2-3]</sup>。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)是 AKI 瀑布式炎症反应的启动者,NLRP3 炎症小体活化状态可使组织因子(TF)表达上调,加重脂多糖所致的器官组织损伤<sup>[4]</sup>,有研究显示抑制 NLRP3/TF 信号通路可降低促炎因子分泌以缓解脓毒症相关的急性肺损伤<sup>[5]</sup>,NLRP3/TF 有望成为脓毒症的治疗靶点。右美托咪定(Dex)为常用麻醉药物,可以通过抑制炎症介质释放发挥止痛作用<sup>[6]</sup>。研究<sup>[7]</sup>表明 Dex 可以改善机械通气儿童脓毒症的预后并降低患儿入院后的血清肌酐水平,提示 Dex 可能对 SA-AKI 起到改善和保护作用,但其作用机制尚未阐明。本研究通过制备 SA-AKI 小鼠模型以探讨 Dex 对小鼠 SA-AKI 和 NLRP3/TF 信号通路的影响。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验动物

SPF 级 16 周龄雄性 C57BL/6 小鼠,购于上海吉辉实验动物饲养有限公司[SCXK(沪)2022-0009],饲养房温度 21 ~ 25 °C,湿度 40% ~ 60%,人工光照/黑暗各 12 h,进食、饮水自由,遵守 3R 原则。

### 1.2 主要试剂和仪器

盐酸右美托咪定注射液(湖南科伦制药有限公司),苏木素、伊红染色液、高效 RIPA 组织/细胞快速裂解液试剂盒(solarbio),EasySee Western blot kit (TRANS),血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)试剂盒(KMEMo011436、KMEMo010708,温州科森生物科技有限公司),胱抑素 C(Cystatin C)、白细胞介素 6(IL-6)、IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )试剂盒和兔抗鼠 NLRP3/GAPDH 抗体(Sigma),兔抗鼠 Caspase-1、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、TF 抗体(solarbio)。石蜡切片机(RM2125 RTS, Leica),酶标仪(Multiskan FC,北京凯奥),光学显微镜

(DM2500 LED, Leica)。

### 1.3 方 法

动物实验方案获伦理委员会批准[CHEC(A.E)2024-012]。将 C57BL/6 小鼠随机分为假手术组、模型组和 Dex 低、高剂量组,每组各 8 只。除假手术组外,其它组小鼠均采用盲肠结扎穿孔法(CLP)制成脓毒症急性肾损伤模型,制模详细操作见文献<sup>[8]</sup>,于盲肠长度的 25% (距离盲肠盲端)处使用 2.0 号线结扎,使用无菌针头对穿盲肠 1 次,挤出米粒大小粪便后将盲肠回纳腹腔,逐层缝合关腹,给予小鼠生理盐水复苏,假手术组小鼠只进行暴露腹腔、关腹操作。依据研究<sup>[9]</sup>对 Dex 低、高剂量组小鼠于关腹即刻腹腔注射右美托咪定 15、30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,假手术组、模型组小鼠腹腔注射等量生理盐水。

### 1.4 观察指标

1.4.1 样本采集 术后 12 h,异氟烷吸入麻醉小鼠后心脏取血,室温静置 2 h,3 500 r/min 离心 10 min, -20 °C 保存上清液,分离肾组织,1/2 右肾固定于 10% 甲醛溶液,余下肾组织于 -80 °C 保存。

1.4.2 肾功能指标检测 使用 ELISA 法(根据试剂盒说明书操作)检测血 SCr、BUN、NGAL 和 Cystatin C 水平。

1.4.3 肾组织病理学检测 将固定好的肾组织常规石蜡包埋、切片,厚度为 5  $\mu\text{m}$ ,脱蜡液中脱蜡,经水化后,分别于苏木素、伊红染色 10 min、3 min,脱水,中性树胶封片,显微镜下观察。

1.4.4 肾组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  水平检测 取肾组织 0.5 g,制成匀浆,3 000 r/min 离心 20 min,取上清液,ELISA 法检测上清液 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  水平。

1.4.5 肾组织 Caspase-1、NLRP3、TF 蛋白表达检测 液氮环境研磨肾组织,加入预冷高效 RIPA 组织裂解液(9 倍组织体积)冰浴 1 h 后,4 °C、12 000 r/min 离心 20 min,收集上清并测定蛋白浓度。取蛋白 70  $\mu\text{g}$ ,浓缩胶恒压 80 V 电泳 20 min,分离胶恒压 120 V 电泳 1 h,恒压 70 V 转膜 1.5 h,5% BSA-TBST 室温封闭 1 h,加入兔抗鼠 GAPDH、Caspase-1、NLRP3、TF 一抗(1:1 000)4 °C 过夜,TBST 洗膜,加入山羊抗兔标记的二抗(1:2 000)室温孵育 30 min,TBST 洗膜,加入 ECL 反应 5 min,曝光,Image J 软件分析条带灰度值。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件分析数据。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )描述,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 小鼠肾功能比较

与假手术组相比,模型组小鼠血清 SCr、BUN、NGAL 和 Cystatin C 水平均升高( $P < 0.05$ );与模型组小鼠相比,Dex 低剂量组、高剂量组小鼠血清 SCr、BUN、NGAL 和 Cystatin C 水平均降低( $P < 0.05$ ),且 Dex 高剂量组低于 Dex 低剂量组( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 小鼠肾组织病理变化

假手术组的肾小管、肾小球组织结构清晰且无水肿病理变化;模型组小鼠肾小管上皮细胞出现水

肿、脱落等病理变化,肾小球有萎缩或塌陷;Dex 低剂量组、高剂量组肾小管、肾小球病理变化较模型组得到明显改善,且 Dex 高剂量组小鼠改善情况更明显。见图 1。

表 1 各组小鼠血清 SCr、BUN、NGAL 和 Cystatin C 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	SCr( $\mu\text{mol/L}$ )	BUN(mmol/L)	NGAL(ng/mL)	Cystatin C(ng/mL)
假手术组( $n=8$ )	9.84 ± 1.55	3.27 ± 0.98	11.49 ± 1.28	31.79 ± 3.44
模型组( $n=8$ )	34.69 ± 2.48 *	19.32 ± 2.55 *	28.93 ± 2.66 *	121.74 ± 5.36 *
Dex 低剂量组( $n=8$ )	25.72 ± 2.73 #	14.84 ± 2.29 #	22.74 ± 2.58 #	85.29 ± 4.88 #
Dex 高剂量组( $n=8$ )	13.94 ± 2.34 # $\Delta$	8.43 ± 1.72 # $\Delta$	15.32 ± 2.46 # $\Delta$	56.64 ± 5.21 # $\Delta$
F 值	190.714	101.769	90.124	516.045
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与假手术组比较;# $P < 0.05$ ,与模型组比较; $\Delta P < 0.05$ ,与 Dex 低剂量组比较。

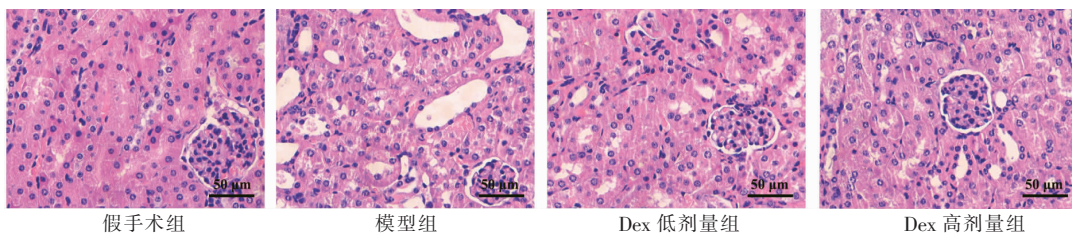


图 1 小鼠肾组织病理变化(HE×400)

### 2.3 小鼠肾组织炎症因子比较

模型组小鼠肾组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  水平高于假手术组( $P < 0.05$ ),Dex 低、高剂量组肾组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  水平低于模型组( $P < 0.05$ ),且 Dex 高剂量组低于 Dex 低剂量组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组小鼠肾组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,pg/mL)

组别	TNF- $\alpha$	IL-6	IL-1 $\beta$
假手术组( $n=8$ )	86.98 ± 9.46	42.36 ± 12.25	35.89 ± 4.29
模型组( $n=8$ )	224.72 ± 10.29 *	157.75 ± 11.21 *	104.69 ± 5.32 *
Dex 低剂量组( $n=8$ )	179.63 ± 11.82 #	118.63 ± 9.84 #	70.93 ± 6.41 #
Dex 高剂量组( $n=8$ )	133.04 ± 10.96 # $\Delta$	64.46 ± 7.98 # $\Delta$	57.68 ± 5.73 # $\Delta$
F 值	247.721	200.432	220.210
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与假手术组比较;# $P < 0.05$ ,与模型组比较; $\Delta P < 0.05$ ,与 Dex 低剂量组比较。

### 2.4 小鼠肾组织 Caspase-1、NLRP3、TF 蛋白表达

模型组肾组织 Caspase-1、NLRP3、TF 蛋白表达高于假手术组( $P < 0.05$ ),Dex 低、高剂量组肾组织 Caspase-1、NLRP3、TF 蛋白表达低于模型组( $P < 0.05$ ),且 Dex 高剂量组低于 Dex 低剂量组( $P < 0.05$ )。见表 3 及图 2。

表 3 各组小鼠肾组织 Caspase-1、NLRP3、TF 蛋白表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Caspase-1	NLRP3	TF
假手术组( $n=8$ )	0.16 ± 0.04	0.23 ± 0.05	0.18 ± 0.05
模型组( $n=8$ )	0.86 ± 0.06 *	0.98 ± 0.07 *	0.93 ± 0.08 *
Dex 低剂量组( $n=8$ )	0.60 ± 0.05 #	0.71 ± 0.07 #	0.67 ± 0.05 #
Dex 高剂量组( $n=8$ )	0.38 ± 0.06 # $\Delta$	0.43 ± 0.05 # $\Delta$	0.42 ± 0.06 # $\Delta$
F 值	254.490	231.838	222.293
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与假手术组比较;# $P < 0.05$ ,与模型组比较; $\Delta P < 0.05$ ,与 Dex 低剂量组比较。

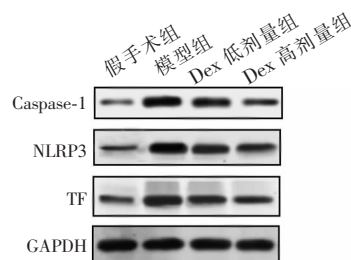


图 2 小鼠肾组织 Caspase-1、NLRP3、TF 蛋白表达

## 3 讨论

SA-AKI 会引起肾小球滤过功能受损,使含氮物质在体内大量累积,从而引发机体代谢紊乱<sup>[10]</sup>,因

此分析其发病机制对 SA-AKI 预防和治疗方案制定有重要意义。CLP 通过结扎盲肠、穿孔后使粪便流入腹腔引起腹腔感染,其中混合多种细菌引起全身性感染和器官功能障碍,符合临床 SA 疾病发生、进展情况<sup>[11]</sup>,因此本研究将 CLP 用于 SA-AKI 小鼠模型制备。SCr、BUN 是评估肾功能的常见指标,NGAL 为一种脂质运载蛋白,肾缺血或毒性损伤发生时,肾小管上皮细胞 NGAL 表达水平增强,是 AKI 的早期标志物<sup>[12]</sup>。Cystatin C 可由人体有核细胞产生,Cystatin C 分子从肾小球自由滤过,并在近曲小管上皮细胞内分解代谢,机体循环中的 Cystatin C 仅由肾小球滤过被清除,故 Cystatin C 是能反映肾小球滤过率变化的内源性标志物<sup>[13]</sup>。本研究通过比较模型制备后 12 h 小鼠肾组织和肾功能发现,SA-AKI 小鼠血清 SCr、BUN、NGAL 和 Cystatin C 水平较假手术小鼠明显升高,且肾组织病理结果呈现出肾小管上皮细胞水肿、脱落和肾小球萎缩或塌陷的病理变化,说明此次 SA-AKI 小鼠模型制备成功。本研究给予 SA-AKI 小鼠 Dex 干预,结果显示两种 Dex 剂量干预下小鼠血清 SCr、BUN、NGAL 和 Cystatin C 水平均显著低于模型组小鼠,肾小管上皮细胞水肿、肾小球萎缩塌陷的病理变化得到明显改善,且存在剂量依赖性,与文献<sup>[14]</sup>研究结果一致,说明 Dex 能缓解 SA-AKI 小鼠肾组织损伤和改善肾功能。

临床研究<sup>[15]</sup>证实 Dex 能降低老年肾切除患者围术期炎症反应,还能降低心脏手术患者术后 AKI 发生率。有研究<sup>[16]</sup>表明血清 NLRP3 水平与 SA-AKI 患者的病情严重程度关系密切,可由机体内源性因子(如 TNF- $\alpha$ )或微生物衍生分子(如脂多糖)激活 NLRP3 炎症小体,NLRP3 炎症小体由 NLRP3 和 Caspase-1 结合形成,促进其下游 IL-1 $\beta$ 、TF 表达,激发机体免疫,分泌大量炎症介质,引发或加重炎症反应,最终引起器官组织损伤<sup>[17]</sup>。TF 为细胞因子受体家族成员,有研究表明其参与肾脏免疫稳态调节,其低表达与肾功能损伤正相关<sup>[18]</sup>。本研究结果显示 SA-AKI 小鼠的肾组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  水平和 Caspase-1、NLRP3、TF 蛋白表达均较假手术小鼠升高,而 Dex 能够逆转这些因子的升高趋势,且有剂量依赖性,说明 SA-AKI 小鼠肾组织存在过度活化的炎症反应,给予 Dex 干预可以缓解小鼠 SA-AKI,抑制 NLRP3/TF 通路活化。

综上,Dex 可以缓解 SA-AKI 小鼠的严重程度,改善小鼠的肾功能,减轻肾组织损伤和炎症反应,其可能是通过抑制 NLRP3/TF 信号通路表达实现,具体作用机制还需要深入探究。

## 参考文献

- [1] Manrique-Caballero CL, Del Rio-Pertuz G, Gomez H. Sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Critical Care Clinics*, 2021, 37(2): 279–301.
- [2] 亢志琴,黄静,杨美霞. 脓毒症合并急性肾损伤患者炎症因子、血流动力学变化与肾功能转归的关系[J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(11): 1492–1495, 1521.
- [3] Molema G, Zijlstra JG, Van Meurs M, et al. Renal microvascular endothelial cell responses in sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2022, 18(2): 95–112.
- [4] Wu C, Lu W, Zhang Y, et al. Inflammasome activation triggers blood clotting and host death through pyroptosis[J]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1401–1411. e4.
- [5] 昂扬,李茜,施敏,等. 氢气对脓毒症小鼠急性肺损伤及 NLRP3/TF 信号通路表达的影响[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2023, 44(11): 1126–1132.
- [6] 付利英,赵月红,时卫刚,等. 右美托咪定复合硬膜外阻滞对老年妇科腹腔镜手术患者血流动力学、炎症反应和认知功能的影响[J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(5): 621–625.
- [7] Zhao C, Yin Y, Zhang T, et al. Dexmedetomidine improves the outcomes for pediatric severe sepsis with mechanical ventilation[J]. *BMC Pediatrics*, 2023, 23(1): 406.
- [8] 金魁,刘宝,邵敏,等. 小鼠脓毒症急性肾损伤模型制备及肾功能损伤指标评价[J]. *中国急救医学*, 2015, 35(5): 394–397.
- [9] 童茜,李玉兰,马小芳,等. 右美托咪定对脓毒症小鼠体液免疫功能的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(10): 1271–1273.
- [10] Deng Z, He M, Hu H, et al. Melatonin attenuates sepsis-induced acute kidney injury by promoting mitophagy through SIRT3-mediated TFAM deacetylation[J]. *Autophagy*, 2024, 20(1): 151–165.
- [11] 王佳丽,邹龑,陈淑萍,等. 不同造模方法建立脓毒症大鼠模型的炎症指标及器官功能障碍指标的比较[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(21): 4009–4013.
- [12] Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The review of current knowledge on neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(13): 10470.
- [13] 王鹭,吴晓娟,蔡蓓,等. 胱抑素 C 估算肾小球滤过率对人工肝治疗 HBV 相关性慢性急性肝衰竭短期预后的预测价值[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(5): 862–867.
- [14] 周文杰,杨海荣,张楠,等. 右美托咪定预处理对脓毒症急性肾损伤大鼠肾功能的影响[J]. *宁夏医科大学学报*, 2022, 44(8): 763–767, 773.
- [15] 苏雨薇,刘永哲,董钰妍,等. 右美托咪定对老年患者腹腔镜下根治性肾切除术围术期氧化应激、炎症及急性肾损伤的影响[J]. *实用药物与临床*, 2023, 26(7): 614–619.
- [16] 吴彦立,周文杰,李晓玲,等. 血清 Nod 样蛋白受体 3、白介素-18 水平与脓毒症急性肾损伤患者病情严重程度的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(4): 484–488.
- [17] Xian H, Watari K, Sanchez-Lopez E, et al. Oxidized DNA fragments exit mitochondria via mPTP- and VDAC-dependent channels to activate NLRP3 inflammasome and interferon signaling[J]. *Immunity*, 2022, 55(8): 1370–1385. e8.
- [18] Manoharan J, Rana R, Kuenze G, et al. Tissue factor binds to and inhibits interferon- $\alpha$  receptor 1 signaling[J]. *Immunity*, 2024, 57(1): 68–85. e11.

(收稿日期:2024-03-20)

修回日期:2024-05-09)