

● 论 著 ●

肺曲菌病患者外周血中 NLRP3-RIP2-NF-κB 信号通路的表达及意义

黄应翔

(福建省老年医院呼吸与危重症医学科 福州 350009)

摘要:目的:研究 NLRP3-RIP2-NF-κB 信号通路在肺曲菌病患者外周血中的表达水平,及其介导炎症反应的作用机制。方法:选取 2016 年 5 月~2019 年 10 月收治的肺曲菌病患者 62 例为研究对象,分为侵袭性肺曲霉病组(IPA 组)24 例和非侵袭性肺曲霉病组(NIPA 组)38 例,并选取同期 20 例非真菌感染者作为对照组。采用 RT-PCR 法检测三组 NLRP3、RIP2、NF-κB mRNA 表达水平;Western Blot 法检测 NLRP3、RIP2、NF-κB 蛋白水平;ELISA 法检测炎症介质 hs-CRP、IL-6 水平,对三组上述指标进行比较,并采用 Spearman 相关性分析分析 NLRP3 mRNA 与 RIP2、NF-κB、IL-6、hs-CRP 之间的相关性。结果:(1)IPA 组、NIPA 组 NLRP3、RIP2、NF-κB mRNA 表达水平均高于对照组,且 IPA 组高于 NIPA 组($P<0.05$)。(2)IPA 组、NIPA 组 NLRP3、RIP2、NF-κB 蛋白表达水平均高于对照组,且 IPA 组高于 NIPA 组($P<0.05$)。(3)IPA 组、NIPA 组 IL-6、hs-CRP 水平均高于对照组,且 IPA 组高于 NIPA 组($P<0.05$)。(4)相关性分析发现外周血中 NLRP3 mRNA 水平与下游基因 RIP2、NF-κB mRNA 水平呈正相关(相关指数 $r=0.676, P<0.001$; $r=0.513, P<0.001$);与炎症介质 IL-6、hs-CRP 及 NLRP3 水平呈正相关(相关指数 $r=0.467, P<0.001$; $r=0.621, P<0.001$)。结论:肺曲菌病患者外周血中 NLRP3、RIP2、NF-κB mRNA 和蛋白表达均升高,NLRP3 可能通过 RIP2 依赖的 NF-κB 信号通道介导肺曲菌病患者致炎过程。

关键词:肺曲菌病;核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3;受体相互作用蛋白 2;核因子-κB

Expression and Significance of NLRP3-RIP2-NF-κB Signaling Pathway in Peripheral Blood of Patients with Pulmonary Aspergillosis

HUANG Ying-xiang

(The Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Fujian Provincial Geriatric Hospital, Fuzhou 350009)

Abstract: Objective: To study the expression level of NLRP3-RIP2-NF-κB signaling pathway in peripheral blood of patients with pulmonary aspergillosis and its mechanism of mediating inflammatory response. Methods: From May 2016 to October 2019, 62 patients with pulmonary aspergillosis were selected as research objects, they were divided into the invasive pulmonary aspergillosis group (IPA group) with 24 cases and the non-invasive pulmonary aspergillosis group (NIPA Group) with 38 cases, and 20 cases of non fungal infection in the same period were selected as the control group. The expression levels of NLRP3, RIP2, NF-κB mRNA were detected by RT-PCR. NLRP3, RIP2 and NF-κB protein levels were detected by Western Blot. The levels of inflammatory mediators hs-CRP, IL-6 were detected by ELISA method. The above indicators of three groups were Compared. The correlation between NLRP3 mRNA, RIP2, NF-κB, IL-6 and hs-CRP was analyzed by Spearman correlation analysis. Results: (1) The mRNA expression levels of NLRP3, RIP2, NF-κB in IPA group and NIPA group were higher than those in control group, and IPA group was higher than those in NIPA group ($P<0.05$). (2) The protein expression levels of NLRP3, RIP2, NF-κB in the IPA group and the NIPA group were higher than those in the control group, and IPA group was higher than those in NIPA group ($P<0.05$). (3) The levels of IL-6 and hs-CRP in IPA group and NIPA group were higher than those in the control group, and IPA group was higher than those in NIPA group ($P<0.05$). (4) correlation analysis showed that NLRP3 mRNA level in peripheral blood was positively correlated with downstream gene RIP2 and NF-κB mRNA levels (correlation index $r=0.676, P<0.001$; $r=0.513, P<0.001$); It was positively correlated with levels of inflammatory mediators IL-6, hs-CRP and NLRP3 (correlation index $r=0.467, P<0.001$; $r=0.621, P<0.001$). Conclusion: The levels of NLRP3, RIP2, NF-κB mRNA and protein expression in peripheral blood of patients with pulmonary aspergillosis were all increased. NLRP3 may mediate the inflammatory process in patients with pulmonary aspergillosis through the RIP2-dependent NF-κB signaling pathway.

Key words: Nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3); Receptor interaction protein 2 (RIP2); NF-κB

中图分类号:R563

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2020.07.001

曲霉菌广泛存在于自然界中,为条件致病菌,可在肺或上呼吸道大量繁殖生长并全身播散致病。肺曲霉病(Pulmonary Aspergillosis, PA)是一种临床常见的肺部真菌感染性疾病,临床分为 3 型:肺曲霉球、变态反应性曲霉病、侵袭性肺曲霉病(Invasive Pulmonary Aspergillosis, IPA)^[1]。其中,IPA 严重威胁

着免疫受损患者的生命,IPA 早期症状隐匿,痰培养阳性率低($<10\%$)。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(Nucleotide Binding Oligomerization Domain-like Receptor Protein 3, NLRP3)受体是一种细胞质内的模式识别受体,参与多种疾病炎症反应和免疫应答

[2]。文献报道在应激、炎症、免疫反应状态下,NLRP3 可表达于多种炎性细胞内,NLRP3 激活后可定位到质膜启动下游因子受体相互作用蛋白(RIP2)、核因子-κB(NF-κB)活化,促进多种细胞因子分泌,发生一系列级联式炎症反应,该信号通路贯穿于整个炎症过程[3]。由于对 NLRP3 在曲霉菌感染中发挥作用的研究尚少,NLRP3、RIP2 及 NF-κB 三者 在肺曲霉病发病机制中扮演的角色尚不明确。本研究旨在探讨 NLRP3、RIP2、NF-κB 在肺曲菌病患者外周血中的表达情况,探讨其相关致炎机制。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月~2019 年 10 月福建省老年医院收治的肺曲菌病患者 62 例为研究对象,分为侵袭性肺曲霉菌病组(IPA 组)24 例和非侵袭性肺曲霉菌病组(NIPA 组)38 例,并选取同期 20 例非真菌感染者作为对照组。其中男 45 例,女 37 例;年龄 54~81 岁,平均(57.68± 15.35)岁。所有患者采血前签署知情同意书,本次研究通过我院医学伦理委员会审核。

1.2 纳入标准 根据 2008 年美国感染病学会曲霉病诊治临床实践指南的分级诊断标准,将肺曲霉病分为确诊、拟诊和疑诊 3 级[4]。确诊患者需要组织病理学依据或者符合正常无菌部位标本曲霉培养阳性标准,拟诊需同时满足宿主因素、临床表现和微生物学证据条件,疑诊需满足宿主因素外,还需有临床表现或微生物学证据中一项。非侵袭性肺曲霉病组包括慢性肺曲霉病、过敏性肺曲霉病、慢性坏死性肺曲霉病。

1.3 检测方法

1.3.1 标本处理 入院后留取各组患者外周血 5 ml,2 500 r/min 离心 10 min,将上清转移至新的 EP 管保存。再用 PBS 洗涤血小板 2 次,以 800 r/min 离心 10 min 获得沉淀,加入 1 ml-1Trizol 重悬。按 Trizol 一步法提取总 RNA,加 20 μl 无 RNA 酶的水溶解,按照 Takara 公司逆转录试剂说明书要求合成 cDNA,标本存于 - 80℃。

1.3.2 实时荧光定量 PCR 法检测 NLRP3、RIP2 和 NF-κB mRNA 水平 每组取 1 ml 的外周血标本,加入 200 ul 的 Trizol 裂解液中,先提取总 RNA,并按照逆转录试剂说明书逆转录为 cDNA,依据 GenBank 设计 NLRP3、RIP2、NF-κB、β-actin 引物序列。见表 1。扩增 PCR 反应体系,反应条件:94℃预变性 1 min 30 s;94℃变性 30 s,57℃退火 30 s,72℃延伸 30 s,循环 40 次;最后 72℃延伸 5 min。每份

标本 3 个复孔,复孔间 Ct 值差异<0.5,以 β-actin 为内参,Ct 值减去内参的 Ct 值作为 ΔCt,用 2-ΔΔCt 表示目的基因的表达量。

表 1 依据 GenBank 序列设计引物

引物名称	序列	扩增片段
NLRP3	上游 5' TGGTTCAGCCTCTCACGATGA 3'	162 bp
	下游 5' CAGGACACTCTCGAAGCCTT 3'	
RIP2	上游 5' GAGGTCACCAATCCTTTGCAG 3'	180 bp
	下游 5' GCGCCATCCACTCTGT ATT 3'	
NF-κB	上游 5' TTTCCAATTGTTACTTCACCA 3'	231 bp
	下游 5' ATCTCCTGACACACCGCTTCC 3'	
β-actin	上游 5' AGAGCTACGAGCTGCCTGAC 3'	179 bp
	下游 5' AGCACTGTGTTGGCGTACAG 3'	

1.3.3 Western Blot 法检测 NLRP3、RIP2、NF-κB 蛋白表达 每条泳道上样后,在聚丙烯酰胺凝胶电泳,转膜,封闭后分别加入一抗、二抗孵育,ECL 发光试剂显色后摄像,图像分析,测定灰度值,以 NLRP3、RIP2、NF-κB 与对应的内参 β-actin 蛋白灰度值对比作为相对表达量。

1.3.4 ELISA 检测外周血超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与白细胞介素-6(IL-6)表达水平 严格根据人 hs-CRP 和 IL-6 的 ELISA 试剂盒说明书进行操作。

1.4 观察指标 比较三组 NLRP3、RIP2、NF-κB mRNA 及蛋白表达水平,三组外周血 hs-CRP 与 IL-6 表达水平,采用 Spearman 相关性分析分析 NLRP3 mRNA 与 RIP2、NF-κB、IL-6、hs-CRP 之间的相关性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件分析数据。数据符合正态分布,计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析。不符合正态分布的数据,采用 Spearman 相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组 NLRP3、RIP2 和 NF-κB mRNA 表达水平比较 所有标本重复 3 次,并计算各组均值,将 3 组数据进行比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。IPA 组、NIPA 组 NLRP3、RIP2、NF-κB mRNA 表达水平均高于对照组,且 IPA 组高于 NIPA 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 三组 NLRP3、RIP2、NF-κB mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NLRP3 mRNA	RIP2 mRNA	NF-κB mRNA
对照组	20	1.34± 0.35	1.59± 0.33	12.43± 3.31
NIPA 组	24	3.45± 0.85*	7.93± 1.93*	36.63± 9.11*
IPA 组	38	7.57± 1.71**	12.09± 3.21**	59.73± 13.03**
F		22.361	18.482	19.453
P		0.009	0.018	0.011

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 NIPA 组比较,** $P<0.05$ 。

2.2 三组 NLRP3、RIP2 和 NF-κB 蛋白表达水平比较 将三组数据进行比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。IPA 组、NIPA 组 NLRP3、RIP2、NF-κB 蛋白表

达水平均高于对照组,且 IPA 组高于 NIPA 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 三组 NLRP3、RIP2、NF-κB 蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	n	NLRP3	RIP2	NF-κB
对照组	20	0.76± 0.09	0.59± 0.12	0.48± 0.11
NIPA 组	24	1.21± 0.22*	1.23± 0.57*	0.98± 0.22*
IPA 组	38	1.84± 0.63**	1.78± 0.47**	1.42± 0.53**
F		32.281	28.637	23.691
P		0.004	0.010	0.023

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 NIPA 组比较,** $P<0.05$ 。

2.3 三组 IL-6、hs-CRP 水平比较 将三组数据进行比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。IPA 组、NIPA 组炎症介质 IL-6、hs-CRP 水平均高于对照组,且 IPA 组高于 NIPA 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 三组 IL-6 与 hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	IL-6 (ng/ml)	hs-CRP (mg/L)
对照组	20	6.32± 1.37	3.98± 0.89
NIPA 组	24	19.47± 4.85*	12.46± 3.42*
IPA 组	38	25.53± 6.02**	19.27± 4.25**
<i>F</i>		19.522	22.752
<i>P</i>		0.017	0.008

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 NIPA 组比较,** $P<0.05$ 。

2.4 NLRP3 mRNA 与 RIP2、NF-κB、IL-6、hs-CRP 的相关性分析 Spearman 相关性分析显示,NLRP3 mRNA 水平与下游基因 RIP2、NF-κB mRNA 水平呈正相关(相关指数 $r=0.676, P<0.001$; $r=0.513, P<0.001$);炎症介质 IL-6、hs-CRP 水平与 NLRP3 mRNA 水平呈正相关(相关指数 $r=0.467, P<0.001$; $r=0.621, P<0.001$)。随着炎症介质水平的升高,NLRP3 mRNA 表达水平亦上升。

3 讨论

曲霉菌是一类条件致病性真菌,对机体致病的曲霉包括烟曲霉、黄曲霉、黑曲霉、土曲霉、构巢曲霉等,肺是曲霉菌最常累及的部位^[5]。肺曲霉病可分布在不同临床科室,临床特点缺乏特异性,实验室检查阳性率低,故极易被漏诊。曲霉菌侵入呼吸道,随即吸入的分生孢子可以激活肺泡中性粒细胞和巨噬细胞产生固有免疫,存活下来的曲霉菌株可触发炎症细胞的吞噬作用。肺泡中炎症细胞在介导肺炎症反应中具有重要作用,激活多种信号通路,释放炎症介质,启动炎症反应和免疫应答^[6]。本研究通过观察 NLRP3-RIP2-NF-κB 信号途径在肺曲霉病患者外周血中的表达情况,进一步探讨肺曲霉菌的发病机制,以期临床靶向治疗提供依据。

NLRP3 激活后可定位到细胞质膜,RIP2 激酶作为其下游激活物,进一步启动 NF-κB 因子活化,调节相关靶基因转录,促进一系列炎症介质分泌^[3]。

关于炎症小体 NLRP3 在肺曲霉病患者中的表达情况的研究尚少,故本研究通过观察肺曲霉病患者外周血中 NLRP3、RIP2、NF-κB 的表达情况,进一步讨论炎症小体在肺曲霉病患者发病机制中发挥的作用。我们发现 IPA 组和 NIPA 组 NLRP3、RIP2、NF-κB mRNA 和蛋白的表达水平均较对照组高,NLRP3 mRNA 水平与下游基因 RIP2、NF-κB mRNA 水平呈正相关($P<0.001$)。说明炎症小体 NLRP3 参与肺曲霉患者的发病过程,发病机制可能是通过激活下游信号 RIP2,进一步活化 NF-κB,诱导下游炎症介质、黏附分子及相关细胞凋亡蛋白等转录、表达^[7]。在肺曲霉菌侵袭的状态下,经过上述一系列级联式反应活化肺泡巨噬细胞和诱导炎症细胞聚集,促进肺泡巨噬细胞自噬,导致细胞凋亡或坏死,恶性循环使炎症反应扩大化,最终加重肺损伤,这与国外 Gresnigt MS 等^[8]人报道结果相一致。可见本研究结果提示 NLRP3 为肺曲霉菌发病过程的重要始动因子,且参与了发病过程的调控,将其作为防治肺曲霉病的重要靶点具有一定的临床价值。

IL-6、hs-CRP 作为下游重要的炎症介质,启动调节急性应激反应,加重炎症损伤,其水平与疾病的严重程度密切相关。IL-6 是一类趋化炎症介质,主要由巨噬细胞、中性粒细胞产生,具有多种生物学特点,能够刺激参与细胞增殖、分化并提高其功能,促进炎症损伤,加重肺部感染。hs-CRP 作为一种急性时相反应蛋白,在肺部真菌感染的早期 CRP 与细胞膜形成复合物沉积于血管内皮细胞,促进炎症渗出^[9]。我们研究发现肺曲霉病患者炎症介质 IL-6 与 hs-CRP 水平与正常对照组比较明显升高,尤其 IPA 组患者升高明显($P<0.001$);相关性分析提示炎症介质 IL-6、hs-CRP 水平与 NLRP3 mRNA 水平呈正相关($P<0.001$)。说明炎症介质 IL-6、hs-CRP 升高与肺曲霉菌感染严重程度具有一定关系,可以将 NLRP3 受体定量水平及下游炎症介质作为评估肺部曲霉菌感染严重程度的辅助效应指标。

综上所述,外周血中 NLRP3 基因表达水平升高在肺曲霉病的发生、发展过程中发挥着重要作用。其机制可能与 NLRP3-RIP2-NF-κB 信号途径有关,激活下游炎症介质 hs-CRP、IL-6 等释放,可导致炎症反应加重。可考虑将 NLRP3 受体水平及下游炎症介质作为诊断曲霉菌感染严重程度的辅助指标,但关于肺曲霉病的具体发病机制仍需进一步研究。

参考文献

[1]Takazono T,Ito Y,Tashiro M,et al.Evaluation (下转第 106 页)

2.2 两组不同时间点 VAS 疼痛评分对比 观察组 T2、T3、T4 时 VAS 疼痛评分均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组不同时间点 VAS 疼痛评分对比(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	T2	T3	T4
对照组	43	4.32± 1.03	4.41± 0.92	4.35± 0.89
观察组	43	1.52± 0.97	2.10± 0.83	2.24± 0.91
t		12.977	12.225	10.870
P		0.000	0.000	0.000

2.3 两组不良反应发生情况对比 观察组出现皮肤瘙痒 1 例、恶心呕吐 2 例,不良反应发生率 6.98% (3/43),对照组出现恶心呕吐、躁动各 3 例,不良反应发生率 13.95% (6/43); 两组不良反应发生率对比,差异无统计学意义($\chi^2=0.496, P=0.291$)。

3 讨论

疼痛作为生命体征重要指标,可影响患者呼吸、循环及内分泌等功能,导致患者出现焦虑、恐惧,对身心健康影响较大,为此减轻甚至消除疼痛对患者术后康复具有重要意义。超前镇痛多是指在手术开始前即给予镇痛药物,在手术创伤刺激作用于机体前实施阻断,能够避免中枢敏化,减少伤害性刺激的传入,进而发挥减轻疼痛的作用^[4]。

局部麻醉药、非甾体类抗炎药及阿片类药物在超前镇痛中使用普遍,其中阿片类药物凭借多方面镇痛作用机制已在超前镇痛中广泛应用,可直接作用于疼痛中枢,对疼痛下行传导产生抑制,还可抑制 P 物质释放,镇痛效果确切^[5]。盐酸氢吗啡酮属于吗啡衍生物,属于半合成阿片类药物,可对中枢神经神经 p 受体、κ 受体发挥激动作用,达到镇痛效果,且起效快速、作用持续时间长,代谢产物无毒性,临床应用安全性较高^[6-7]。本研究结果显示,观察组 T2、T3、T4 时 VAS 疼痛评分低于对照组,且两组不良反

应发生率相近。由此可见,盐酸氢吗啡酮超前镇痛用于妇科腹腔镜手术中镇痛效果确切,能够减轻患者术后疼痛,且临床应用安全可靠。手术创伤及术后疼痛作为应激源,可导致 NE、E 等应激激素水平上升,且 NE、E 与应激反应严重程度呈正相关^[8]。本研究中,T1、T2 时观察组 NE、E 水平低于对照组,提示盐酸氢吗啡酮超前镇痛有助于降低 NE、E 水平,减轻妇科腹腔镜手术患者应激反应。分析原因可能为盐酸氢吗啡酮超前镇痛能够对中枢和外周敏化进行抑制,且利用 μ 受体、κ 受体激动作用,减少伤害性刺激的传入,进而有利于缓解应激反应,减少 NE、E 释放。综上所述,盐酸氢吗啡酮超前镇痛用于全麻妇科腹腔镜手术中有助于减轻患者术后疼痛感,降低 NE、E 水平,减轻应激反应,且不良反应少。

参考文献

[1]覃兆军,赖建平,占乐云,等.右美托咪定混合罗哌卡因腹横肌平面阻滞对妇科腹腔镜术中应激反应的影响[J].国际麻醉学与复苏杂志,2019,40(9):843-847

[2]柏耀林,许克路,范光洁.不同剂量盐酸氢吗啡酮应用于剖宫产术后镇痛效果及预后影响[J].解放军预防医学杂志,2019,37(8):177-178

[3]王军霞,张宏.氢吗啡酮联合舒芬太尼用于脊柱手术的超前镇痛效果评价[J].广东医学,2017,38(6):949-951

[4]张亮,余革.羟考酮超前镇痛对妇科腹腔镜手术患者术后疼痛及炎症因子水平影响研究[J].临床军医杂志,2019,47(7):730-732

[5]徐华琴,翁浩,蔡明珍.氢吗啡酮超前镇痛对腹腔镜胆囊切除术患者血流动力学及应激反应的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(5):556-559

[6]张杨,丁楠楠,徐阳,等.氢吗啡酮超前镇痛对妇科腹腔镜手术应激反应的影响[J].医药导报,2017,36(4):417-419

[7]曾长洲.氢吗啡酮超前镇痛对腹腔镜阑尾切除术患者全麻苏醒拔管期的影响[J].广西医科大学学报,2018,35(7):990-993

[8]安玉明,孙铁娜.基于应激反应及血流动力学变化观察不同麻醉方法在妇科腹腔镜手术中的应用[J].检验医学与临床,2017,14(5):670-672

(收稿日期: 2020-05-07)

(上接第 3 页) of aspergillus-specific lateral-flow device test using serum and bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis[J].J Clin Microbiol,2019,57(5):e00095-19

[2]Johansson ME,Zhang XY,Edfeldt K,et al.Innate immune receptor NLRP3 promotes vascular inflammation and formation of lipid rich necrotic cores in hypercholesterolemic mice [J].Eur J Immunol, 2014,44(10):3081-3092

[3]Pellegrini E,Desfosses A,Wallmann A,et al.RIP2 filament formation is required for NLRP3 dependent NF-κB signalling[J].Nat Commun, 2018,9(1):4043

[4]周为. 2008 年美国感染病学会曲霉菌病诊治临床实践指南解读[J].中国医刊,2009,44 (1):62-67

[5]Hardak E,Fuchs E, Leskes H,et al.Diagnostic role of polymerase chain reaction in bronchoalveolar lavage fluid for invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients-a

retrospective cohort study[J].Int J Infect Dis,2019,83:20-25

[6]Denning DW,Cadranel J,Beigelman-Aubry C,et al.Chronic pulmonary aspergillosis:rationale and clinical guidelines for diagnosis and management[J].Eur Respir J,2016,47(1):45-68

[7]甄庆洁,曹秀琴,卢敬敬,等.嗜肺军团菌 MOMP 通过激活 NOD2/RIP2 信号通路抑制 RAW264.7 巨噬细胞的吞噬功能并增强其趋化能力 [J].细胞分子免疫杂志,2018,34(6):488-494

[8]Gresnigt MS,Cunha C,Jaeger M,et al.Genetic deficiency of NLRP3 confers resistance to invasive aspergillosis [J].Nat Commun,2018,9(1):2636

[9]Macrea MM,Owens RL,Martin T,et al.The effect of isolated nocturnal oxygen desaturations on serum hs-CRP and IL-6 in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J].Clin Respir J,2019,13(2):120-124

(收稿日期: 2020-01-14)