

细胞焦亡相关分子在急性胰腺炎模型小鼠胰腺中的表达

赵梦琦 崔梦妍 江巧丽 陆颖影

【摘要】目的 探究 3 种不同造模方式制备的急性胰腺炎 (AP) 模型小鼠胰腺中细胞焦亡相关分子的表达水平和意义。**方法** 选取 20 只 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠, 采用随机数表法分为对照组、雨蛙肽组 (CAE 组)、CAE+脂多糖 (LPS) 组、L-精氨酸 (L-Arg) 组, 每组 5 只, 后 3 组分别制备 AP 模型。观察 4 组的胰腺组织病理变化并予以评分, 检测血清淀粉酶、脂肪酶、TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 水平, 应用实时荧光定量 PCR 法检测胰腺组织中凋亡相关斑点样蛋白 (ASC)、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1)、Gasdermin D (GSDMD)、IL-1 β 的 mRNA 表达水平, 应用蛋白质印迹法和免疫荧光染色法检测胰腺组织中 NLRP3、Caspase-1 及 IL-1 β 的蛋白表达水平。**结果** 3 组 AP 模型小鼠的血清淀粉酶、脂肪酶、TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 及病理评分均较对照组升高, 除 CAE 组的血清 TNF- α 和 IL-18 水平与对照组的差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 外, 各组间其余指标的差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。3 组 AP 模型小鼠的胰腺组织中 ASC、Caspase-1、GSDMD 及 IL-1 β 的 mRNA 表达水平均较对照组明显升高, 除 CAE 组 ASC 和 GSDMD 的 mRNA 表达水平与对照组的差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 外, 各组间其余指标的差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。对照组胰腺组织中 NLRP3、活化的 Caspase-1 (Cleaved-Caspase-1)、IL-1 β 蛋白呈低表达, Caspase-1 前体 (Pro-Caspase-1) 和 IL-1 β 前体 (Pro-IL-1 β) 蛋白呈高表达; 3 组 AP 模型小鼠的胰腺组织中 NLRP3、Cleaved-Caspase-1、IL-1 β 蛋白表达水平较对照组升高, 除 L-Arg 组与对照组的 NLRP3 表达水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 外, 其余差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05); 而 3 组 AP 模型小鼠的胰腺组织中 Pro-Caspase-1 和 Pro-IL-1 β 表达水平则较对照组降低, 其中 Pro-Caspase-1 与对照组的差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。**结论** AP 模型小鼠的胰腺组织中细胞焦亡相关分子 NLRP3、Caspase-1、ASC、GSDMD、IL-1 β 的表达均上调, 提示细胞焦亡可能在 AP 发生和发展过程中发挥了重要作用。

【关键词】 细胞焦亡; 急性胰腺炎; Caspase-1; NLRP3; IL-1 β

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2022. 05. 012

Expression of pyroptosis-related molecules in pancreas of acute pancreatitis model mice ZHAO Mengqi, CUI Mengyan, JIANG Qiaoli, LU Yingying. Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201620, China

【Abstract】Objective This paper intends to explore the expression levels and significance of pyroptosis-related molecules in the pancreas of acute pancreatitis (AP) model mice prepared by three different modeling methods. **Methods** Twenty SPF grade male C57BL/6 mice were selected and randomly assigned to the control group, the cerulein group (CAE group), the CAE+lipopolysaccharide (LPS) group, and the L-arginine (L-Arg) group according to the number table method. Each group had 5 mice, and AP

models were prepared in the last 3 groups. The pathological changes of the pancreatic tissue in the 4 groups were observed and scored. The serum amylase, lipase, TNF- α , IL-1 β , and IL-18 levels were detected, and real-time quantitative PCR was used to detect *apoptosis-related spotting proteins (ASC)*, *cysteinyl aspartate specific proteinase-1 (Caspase-1)*, *Gasdermin D (GSDMD)*, and *IL-1 β* mRNA expression levels in the pancreatic tissue. Western blotting and immunofluorescence staining were used to detect expression levels of NLRP3, Caspase-1, and IL-1 β protein in pancreatic tissue. **Results** The serum amylase, lipase, TNF- α , IL-1 β , IL-18, and pathological scores of the AP model mice in the three groups are higher than those in the control group. Except for the levels of serum TNF- α and IL-18 in the CAE group and the control group, there are no significant differences ($P>0.05$), and the differences in other indicators between the groups are statistically significant ($P<0.05$). The mRNA expression levels of *ASC*, *Caspase-1*, *GSDMD*, and *IL-1 β* in the pancreatic tissue of the three AP model mice groups are significantly higher than those in the control group. Except for the mRNA expression levels of *ASC* and *GSDMD* between the CAE group and the control group, there are no significant differences ($P>0.05$), and the differences of other indicators between the groups are statistically significant ($P<0.05$). The expression of NLRP3, activated Caspase-1 (Cleaved-Caspase-1), and IL-1 β protein in the pancreatic tissue of the control group is low, and Caspase-1 precursor (Pro-Caspase-1) and IL-1 β precursor (Pro-IL-1 β) protein was highly expressed. The expression levels of NLRP3, Cleaved-Caspase-1 and IL-1 β in the pancreatic tissue of AP model mice in the three groups are higher than those in the control group, except that there is no significant difference in the expression levels of NLRP3 between the L-Arg group and the control group ($P>0.05$), the rest of the differences are statistically significant ($P<0.05$). However, the expression levels of Pro-Caspase-1 and Pro-IL-1 β in the pancreatic tissue of AP model mice in the three groups are lower than those in the control group, and the difference between Pro-Caspase-1 and the control group is statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of pyroptosis-related molecules, including NLRP3, Caspase-1, ASC, GSDMD, and IL-1 β , are all up-regulated in the pancreatic tissue of AP model mice, suggesting that pyroptosis may play an important role in the occurrence and development of AP.

【Key words】 Pyroptosis; Acute pancreatitis; Caspase-1; NLRP3; IL-1 β

急性胰腺炎 (AP) 是临床常见急腹症, 是一种可由轻度自限性病程发展为重度的合并多器官功能衰竭的系统性疾病^[1]。AP 的发病机制较复杂, 目前普遍认为其与炎症反应、氧化应激、微循环障碍、肠道菌群移位等相关。随着研究的不断深入, 近年来发现的一种细胞程序性死亡模式——细胞焦亡, 与细胞凋亡及细胞坏死一同被认为对 AP 的发生及预后具有重要影响。细胞焦亡是一种由天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 (Caspase) 介导的具有促炎和溶解作用的细胞死亡模式, 其有特殊的形态学和作用机制, 主要表现为细胞质膜破裂, 细胞内促炎物质释放, 此外还存在核凝聚、染色体 DNA 断裂和降解等现象^[2]。本研究主要观察以 3 种方式制备的 AP 模型小鼠的细胞焦亡相关因子的表达, 探讨细胞焦亡在 AP 发生和发展中的作用。

1 材料与方 法

1.1 动物模型制备和分组

选取 20 只 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠 (购自上海雷根生物科技有限公司), 体质量为 20~25 g, 采

用随机数表法分为对照组、雨蛙肽组 (CAE 组)、CAE+脂多糖 (LPS) 组和 L-精氨酸 (L-Arg) 组, 每组 5 只, 后 3 组分别制备 AP 模型。L-Arg 组给予腹腔注射 8% L-Arg (4 g/kg, pH=7.0) 2 次, 2 次中间间隔 1 h, 注射完成后 72 h 麻醉小鼠取血, 处死小鼠取胰腺组织; CAE 组给予腹腔注射雨蛙肽 (50 μ g/kg, 1 次/h), 注射 10 次后间隔 1 h 麻醉小鼠取血, 处死小鼠取胰腺组织; CAE+LPS 组给予腹腔注射雨蛙肽 (50 μ g/kg, 1 次/h), 注射 10 次后, 间隔 1 h 再注射 1 次 LPS (5 mg/kg), 间隔 1 h 麻醉小鼠取血, 处死小鼠取胰腺组织; 对照组给予腹腔注射 PBS (50 μ g/kg, 1 次/h), 注射 10 次后, 间隔 1 h 麻醉小鼠取血, 处死小鼠取胰腺组织。分离血浆, 置于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存; 取胰腺组织, 一部分立即放入冻存管后置于液氮中保存, 其余以 4% 多聚甲醛固定备用。

1.2 胰腺组织病理学检查

胰腺组织以 4% 多聚甲醛溶液固定, 经脱水、石蜡包埋、切片后行 H-E 染色, 在光学显微镜下

观察组织病理学变化。胰腺组织病理学评分参考 Schmidt 标准^[3], 从水肿、出血、坏死、炎性细胞浸润 4 个方面进行评分。

1.3 血清学指标检测

3 个 AP 模型组和对照组小鼠麻醉后均于眼球取血, 分离血清, 采用 1500-056 型全自动生物化学分析仪 (德国 Thermo 公司) 检测血清淀粉酶和脂肪酶, 采用 ELISA 法检测血清炎性因子 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-18) 水平 (试剂盒购自上海联科生物科技有限公司), 按照说明书操作。

1.4 实时荧光定量 PCR 法检测细胞焦亡相关分子的 mRNA 表达水平

应用 TRIzol 试剂 (购自上海新贝生物科技有限公司) 提取胰腺组织总 RNA, 采用实时荧光定量 PCR 法检测 *Caspase-1*、凋亡相关斑点样蛋白 (*ASC*)、*Gasdermin D* (*GSDMD*)、*IL-1 β* 的 mRNA 表达水平 (RT 试剂盒和 SYBGreen 荧光定量 PCR 试剂盒均购自上海新贝生物科技有限公司)。引物由上海新贝生物科技有限公司设计并合成, 以 *Rplpo* 为内参, 引物序列见表 1。根据公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算目的基因 mRNA 的相对表达量。

表 1 引物序列

引物名称	序列
ASC	正向: 5'-CTGCTCAGAGTACGCCAGAAC-3'
	反向: 5'-CTGTCCTTCAGTCAGCACACTG-3'
Caspase-1	正向: 5'-GGCACAITTCCAGGACTGACTG-3'
	反向: 5'-GCAAGACGTGTACGAGTGGTTG-3'
GSDMD	正向: 5'-GCGCTTTGTTCCATCGGAAAG-3'
	反向: 5'-CCAATTTCCAAGCTCTCCAGTTCTG-3'
IL-1 β	正向: 5'-TGGACCTTCCAGGATGAGGACA-3'
	反向: 5'-GTTTCATCTCGGAGCCTGTAGTG-3'
Rplpo	正向: 5'-TTATAACCCTGAAGTGCTCGAC-3'
	反向: 5'-CGCTTGATCCATTGATGATG-3'

1.5 蛋白质印迹法检测相关蛋白表达水平

应用 RIPA 裂解液 (碧云天生物技术有限公司) 提取胰腺组织总蛋白, 应用 BCA 试剂盒 (碧云天生物技术有限公司) 测定蛋白浓度。采用蛋白质印迹法检测胰腺组织中 NLRP3、*Caspase-1* 前体 (Pro-*Caspase-1*)、活化的 *Caspase-1* (Cleaved-*Caspase-1*)、IL-1 β 前体 (Pro-IL-1 β)、IL-1 β 蛋白表达水平, 以 GAPDH 为内参, 最后用 ECL 化学发光试剂 (美国 Thermo 公司) 进行显影。兔抗小鼠 NLRP3、Cleaved-caspase1、Pro-IL-1 β 、IL-1 β 抗体 (美国 CST

公司) 和兔抗小鼠 Pro-*Caspase-1* 抗体 (英国 Abcam 公司) 的工作浓度均为 1 : 1 000 ; 羊抗兔 IgG-HRP 二抗 (美国 CST 公司) 的工作浓度为 1 : 5 000。应用 Amersham Imager 600 全自动化学发光成像分析系统 (美国 GE 公司) 扫描, 以目的条带与内参条带的灰度值比值表示蛋白表达水平。

1.6 免疫荧光染色法检测胰腺组织中 NLRP3、*Caspase-1*、IL-1 β 的蛋白表达水平

采用免疫荧光染色法检测胰腺组织中 NLRP3、*Caspase-1*、IL-1 β 的蛋白表达水平。胰腺组织石蜡切片经烤片、脱蜡、水化、抗原修复后, PBS 冲洗 5 min \times 3 次; 置于湿盒, 始终保持湿润, 组织化学笔封闭后滴加封闭剂, 室温下封闭 1 h ; PBS 冲洗 5 min \times 3 次, 分别孵育 NLRP3、*Caspase-1* 和 IL-1 β 一抗 (1 : 100) 后 4 $^{\circ}$ C 过夜。次日早晨室温下复温 30 min 后, PBS 冲洗 5 min \times 3 次, 孵育相对应的荧光二抗 (1 : 200), 避光放置 1 h ; PBS 冲洗 5 min \times 3 次, 滴加 DAPI, 避光孵育 < 8 min, 再次 PBS 冲洗 5 min \times 3 次, 滴加防荧光淬灭剂, 封片, 每张切片随机选取 10 个不重叠的视野图像, 荧光显微镜下拍照观察。

1.7 统计学分析

应用 GraphPadPrism 7.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 2 组符合正态分布的数据间比较采用 *t* 检验, 3 组及以上的比较采用单因素方差分析, 不符合正态分布的数据采用 Kruskal-Wallis 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组的胰腺组织病理学变化

对照组胰腺组织病理无明显变化, CAE 组、CAE+LPS 组和 L-Arg 组小鼠的胰腺组织均出现不同程度的水肿 (叶内、小叶内、腺泡间、细胞间隔增大)、出血、坏死和炎性细胞浸润等病理改变, 4 组的病理评分分别为 0.6 ± 0.1 、 3.4 ± 0.4 、 10.1 ± 0.8 和 9.3 ± 0.8 , 3 组 AP 模型小鼠的胰腺组织病理评分均显著高于对照组, 差异均有统计学意义 (*P* 均 < 0.05), 胰腺组织病理改变以 CAE+LPS 组和 L-Arg 组较为严重。见图 1。

2.2 各组的血清淀粉酶、脂肪酶水平比较

对照组、CAE 组、CAE+LPS 组和 L-Arg 组的血清淀粉酶水平分别为 (574.6 ± 67.3) U/L、($1\ 388.0 \pm 264.5$) U/L、($1\ 196.0 \pm 142.4$) U/L 和 ($1\ 755.0 \pm 233.4$) U/L ; 血清脂肪酶水平分别为

(253.0±29.5) U/L、(775.7±14.2) U/L、(586.8±26.5) U/L 和 (629.9±15.6) U/L。与对照组相比，

3 组 AP 模型小鼠的血清淀粉酶、脂肪酶水平均显著升高,差异均有统计学意义(P 均<0.05)。见图 2。

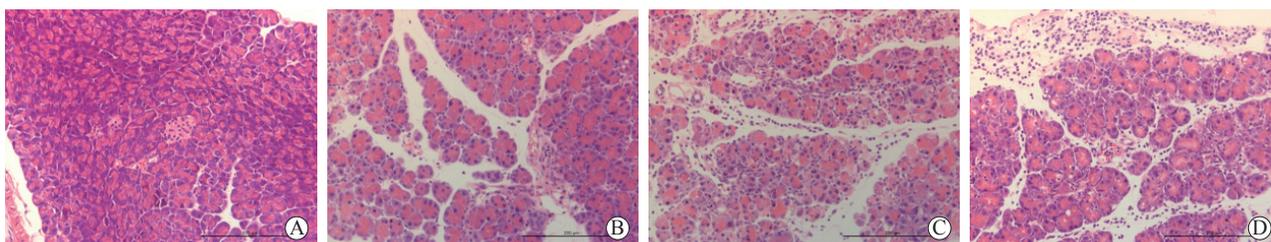
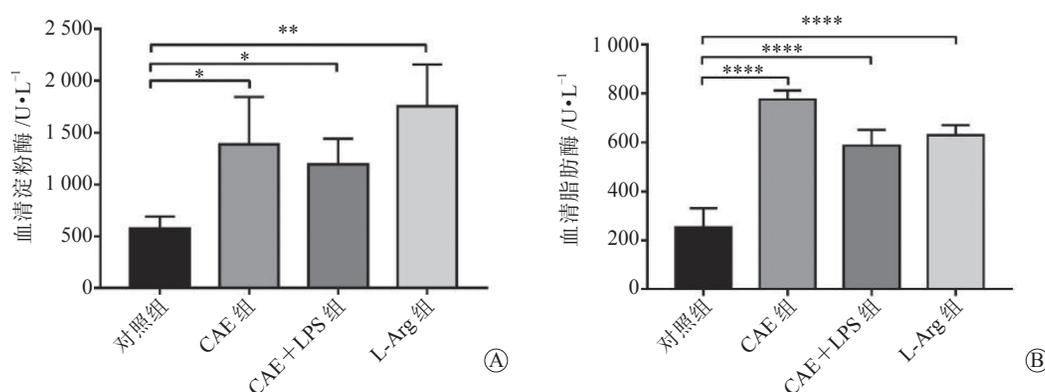


图 1 4 组小鼠的胰腺组织病理图像 H-E 染色 ×200 A 对照组 B CAE 组 C CAE+LPS 组 D L-Arg 组



注:与对照组相比,* P <0.05,** P <0.01,**** P <0.0001

图 2 4 组小鼠的血清淀粉酶和脂肪酶水平比较 A 血清淀粉酶 B 血清脂肪酶

2.3 各组的血清中炎症因子水平比较

ELISA 法检测结果显示,对照组、CAE 组、CAE+LPS 组、L-Arg 组的血清 TNF- α 水平分别为 (24.7±4.5) pg/mL、(29.3±6.0) pg/mL、(96.0±16.5) pg/mL 和 (103.8±31.2) pg/mL;血清 IL-1 β 水平分别为 (1.5±0.4) pg/mL、(3.0±0.4) pg/mL、(18.5±2.4) pg/mL 和 (3.9±0.4) pg/mL;血清 IL-18 水平分别为 (88.9±4.7) pg/mL、(178.7±37.2) pg/mL、(173.7±33.8) pg/mL 和 (250.0±67.0) pg/mL。3 组 AP 模型小鼠的血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 水平均较对照组升高,除 CAE 组的血清 TNF- α 和 IL-18 水平与对照组的差异无统计学意义(P >0.05)外,各组间其余指标的差异均有统计学意义(P 均<0.05)。见图 3。

2.4 各组的胰腺组织中细胞焦亡相关分子的 mRNA 表达水平比较

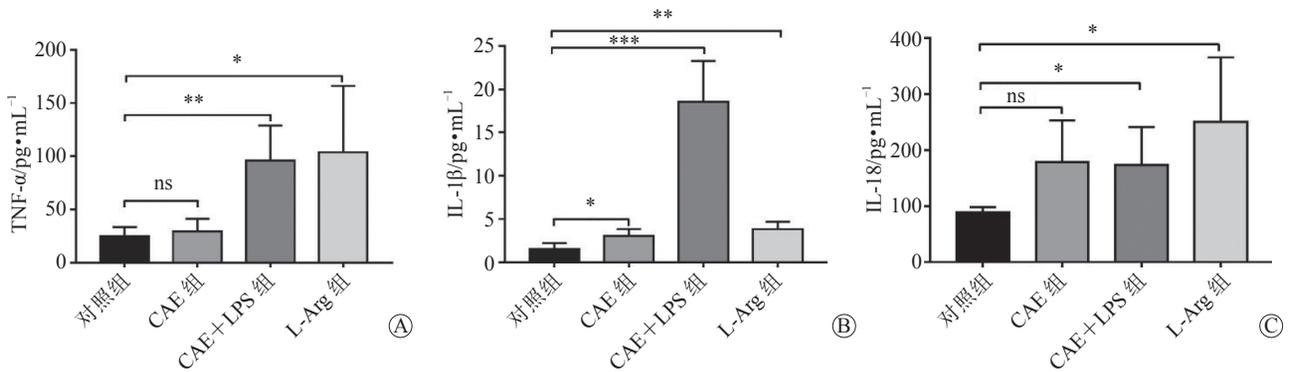
3 组 AP 模型小鼠的胰腺组织中细胞焦亡相关分子 ASC、Caspase-1、GSDMD 及 IL-1 β 的 mRNA 表达水平均较对照组升高,除 CAE 组 ASC 和 GSDMD 的 mRNA 表达水平与对照组的差异无统计

学意义(P >0.05)外,各组间其余指标的差异均有统计学意义(P 均<0.05)。见图 4。

2.5 各组的胰腺组织中 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 的蛋白表达水平比较

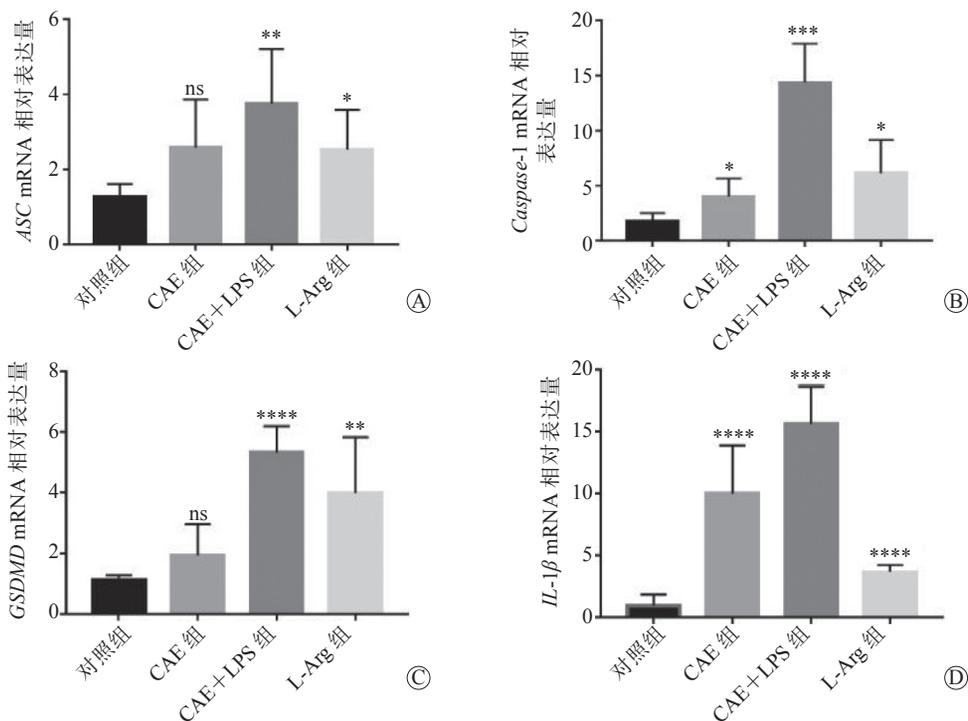
蛋白质印迹法检测结果显示,对照组胰腺组织中 NLRP3、Cleaved-Caspase-1、IL-1 β 蛋白呈低表达,Pro-Caspase-1 和 Pro-IL-1 β 蛋白呈高表达。3 组 AP 模型小鼠的胰腺组织中 NLRP3、Cleaved-Caspase-1、IL-1 β 蛋白表达水平较对照组升高,除 L-Arg 组与对照组的 NLRP3 表达水平差异无统计学意义(P >0.05)外,其余差异均有统计学意义(P 均<0.05);而 3 组 AP 模型小鼠的胰腺组织中 Pro-Caspase-1 和 Pro-IL-1 β 表达水平则较对照组降低,其中 Pro-Caspase-1 与对照组的差异均有统计学意义(P 均<0.05)。这说明 AP 造模后前体蛋白转为活性状态,AP 时胰腺腺泡细胞发生焦亡。见图 5。

免疫荧光染色结果显示,NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 蛋白在胰腺腺泡细胞胞质中表达,且与对照组相比,3 组 AP 模型小鼠胰腺组织中 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 的蛋白表达水平均明显升高。与



注：与对照组相比，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ ，ns为 $P > 0.05$

图 3 4 组小鼠的血清中炎症因子水平比较 A TNF- α B IL-1 β C IL-18



注：与对照组相比，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ ，**** $P < 0.0001$ ，ns为 $P > 0.05$

图 4 4 组小鼠的胰腺组织中细胞焦亡相关分子的 mRNA 表达水平 A ASC mRNA B Caspase-1 mRNA C GSDMD mRNA D IL-1 β mRNA

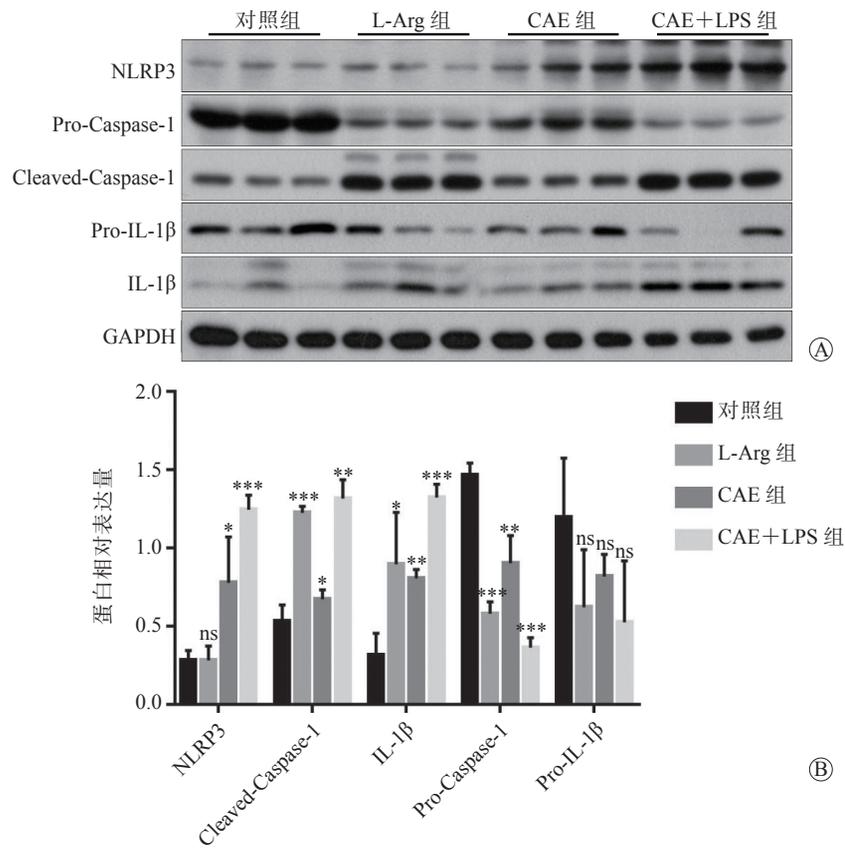
CAE 组相比，CAE+LPS 组和 L-Arg 组的 NLRP3、IL-1 β 蛋白表达水平明显升高，而 3 组 AP 模型小鼠胰腺组织中 Caspase-1 蛋白的表达水平相似。见图 6。

3 讨论

AP 是一种复杂的胰腺炎性反应，大多数患者病情为轻度且具有自限性，但根据 2012 年修订版 AP 亚特兰大分类标准，约有 30% 的 AP 患者被归为中度 AP，约有 10% 患者被归为重度 AP^[4]，重度 AP 患者多伴有多器官损伤。胰腺腺泡细胞死亡方式及途径一直是研究的热点。近年来细胞焦亡已

在免疫性疾病、感染性疾病、动脉粥样硬化、恶性肿瘤等多种疾病的研究中被报道，其在疾病中发挥的作用也越来越受到重视。细胞焦亡的特征是将 Pro-Caspase-1 激活为 Cleaved-Caspase-1，后者可切割 GSDMD 形成具有打孔功能的 N 端，使细胞完整性丧失后发生渗透性溶解而导致细胞死亡，其也可切割 Pro-IL-1 β 、Pro-IL-18 形成成熟的促炎因子 IL-1 β 和 IL-18 并促进其释放^[5]，进而募集炎症细胞，加重炎症反应。

细胞焦亡相关分子包括炎症小体、效应分子、“杀手蛋白” GSDMD 等，其中炎症小体是一



注：与对照组相比，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ ，ns为 $P > 0.05$

图 5 4 组小鼠的胰腺组织中 NLRP3、Pro-Caspase1、Cleaved-Caspase-1、Pro-IL-1β、IL-1β 的蛋白表达水平比较 A 蛋白电泳图 B 柱形图

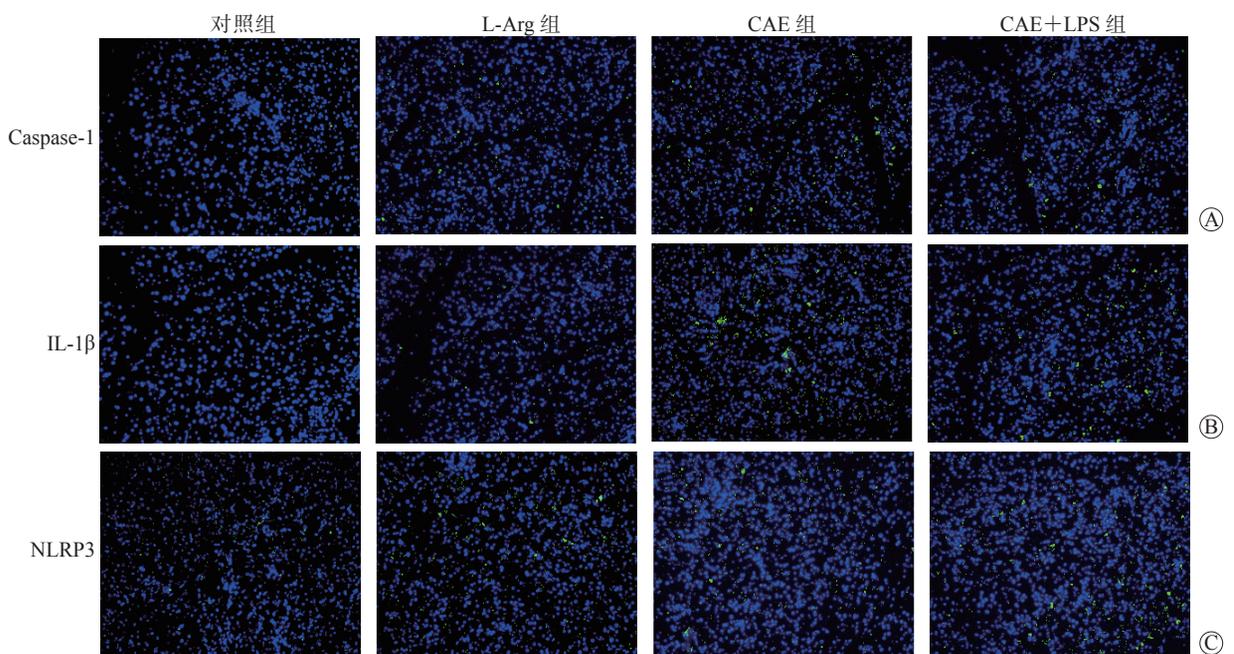


图 6 4 组小鼠胰腺组织中 NLRP3、Caspase-1、IL-1β 的蛋白表达水平比较 免疫荧光染色法 ×200 A Caspase-1 蛋白 B IL-1β 蛋白 C NLRP3 蛋白

类大分子蛋白复合体, 主要包括 NLRP3、NLRP1、NLRC4、NLRP6、AIM2、pyrin 等, 其中被研究得较多的是 NLRP3。有研究报道, 抑制 NLRP3 激活, 可通过抑制炎症反应减轻 AP 症状, NLRP3 活性增强也是诱导急性肺损伤 (ALI) 的原因之一^[6-7]。这些研究结果均表明抑制 NLRP3 活性对于 AP 及其诱导的 ALI 具有治疗潜力。炎性 Caspase 可特异性作用于 GSDMD 蛋白, 即使被不同类型的 Caspase 作用, 也都可导致细胞焦亡, 是介导细胞焦亡过程的关键蛋白^[2,8]。有研究表明, 下调 GSDMD 蛋白的表达可抑制与炎症反应相关的细胞焦亡^[9]。细胞焦亡过程中的效应分子包括 IL-1 β 、IL-18 和高迁移率组蛋白 1 (HMGB1) 等, 它们是诱导细胞因子和趋化因子释放、促进炎症级联反应的关键环节, 与 AP 病情严重程度密切相关^[10]。HMGB1 可导致多器官损伤, 是在 AP 病程中介导肠道细菌移位的重要因素之一^[11]。根据既往研究结果推测, HMGB1 可能通过抑制 NF- κ B 通路和 NLRP3 激活, 阻遏肠道细胞焦亡进程, 进而抑制肠道炎症反应, 维持肠道稳态, 从而减轻胰腺的炎症反应^[12-13], 但胰腺与肠道细胞焦亡之间的关系有待进一步探讨。

本研究结果显示, 与对照组相比, 以 3 种方式制备的 AP 模型小鼠的胰腺组织病理损伤明显, 血清淀粉酶、脂肪酶及炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 水平升高, 胰腺组织中细胞焦亡相关分子 (Caspase-1、ASC、GSDMD 和 IL-1 β) 的表达水平升高, 提示在 AP 小鼠中存在细胞焦亡, 且可加重炎症反应。本文探究了以不同造模方式制备的 AP 小鼠胰腺中细胞发生焦亡的情况, 但仅观察了 AP 中 Caspase-1 介导的需炎性小体参与的经典途径的细胞焦亡相关分子表达情况, 而未对 Caspase-4/5/11 介导的不需炎性小体参与的非经典途径进行研究, 并且尚未探索在 AP 进程中哪种胰腺的细胞发生焦亡而发挥了作用。目前研究已经发现细胞焦亡的发生、发展对于 AP 病情严重程度及预后具有重要意义, 但细胞焦亡在 AP 病程中的具体作用机制还有待深入研究, 其在 AP 治疗及预后方面的应用潜力也需进一步探索。

参 考 文 献

- 1 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. Gut, 2013, 62(1): 102-111.
- 2 Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. Nature, 2015, 526(7575): 660-665.
- 3 Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, et al. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy[J]. Ann Surg, 1992, 215(1): 44-56.
- 4 Párniczky A, Kui B, Szentesi A, et al. Prospective, multicentre, nationwide clinical data from 600 cases of acute pancreatitis[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0165309.
- 5 Vande Walle L, Lamkanfi M. Pyroptosis[J]. Curr Biol, 2016, 26(13): R568-R572.
- 6 Yu J, Ni L, Zhang X, et al. Surfactant protein D dampens lung injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation and NF- κ B signaling in acute pancreatitis[J]. Shock, 2019, 51(5): 557-568.
- 7 Jin HZ, Yang XJ, Zhao KL, et al. Apocynin alleviates lung injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation and NF- κ B signaling in acute pancreatitis[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75: 105821.
- 8 Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling[J]. Nature, 2015, 526(7575): 666-671.
- 9 Lin T, Song J, Pan X, et al. Downregulating Gasdermin D reduces severe acute pancreatitis associated with pyroptosis[J]. Med Sci Monit, 2021, 27: e927968.
- 10 Leema G, Tamizhselvi R. Protective effect of scopoletin against cerulein-induced acute pancreatitis and associated lung injury in mice[J]. Pancreas, 2018, 47(5): 577-585.
- 11 Yang R, Tenhunen J, Tonnessen TI. HMGB1 and histones play a significant role in inducing systemic inflammation and multiple organ dysfunctions in severe acute pancreatitis[J]. Int J Inflam, 2017, 2017: 1817564.
- 12 Xu S, Wei S, Guo Y, et al. Involvement of nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptors in the intestinal injury of severe acute pancreatitis in rats[J]. Pancreas, 2018, 47(2): 245-251.
- 13 Pan X, Fang X, Wang F, et al. Butyrate ameliorates caerulein-induced acute pancreatitis and associated intestinal injury by tissue-specific mechanisms[J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(23): 4446-4461.

(收稿日期: 2021-12-23)

(本文编辑: 林磊)