· 放射生物学 ·

miR-223 通过抑制 NLRP3 防护小鼠急性放射性肺损伤

王锃[1] 苏丽[2] 陈瑞庆[1] 蓝瑞隆[1] 傅冷西[1]
[1]福建医科大学附属第一医院中心实验室 放射生物福建省高等学校重点实验室,福州 350005;[2] 福建医科大学附属第一医院放疗科,福州 350005
通信作者:陈瑞庆,Email: crq209ted@163.com

【摘要】 **目的** 研究 miR-223 通过抑制 NLRP3 对小鼠急性放射性肺损伤的防护。**方法** 将 40 只雌性 C57BL/6 J 小鼠,按随机数表法将小鼠分成 4 个组:健康对照组、单纯照射组、照射+miR-223 组和照射+阴性对照(NC)组,每组 10 只。其中 3 个照射组给予 15 Gy X 射线全肺单次照射,照射+miR-223 组和照射+NC 组自照射前 1 d 开始至照射后 14 d,隔天尾静脉注射 10 nmol miR-223 agomir 或 agomir-NC。照射后第 14 d 取肺组织标本,HE 染色观察病理变化,免疫组织化学法观察 IL-1β和 IL-18 的定位和表达,实时荧光定量 PCR 检测 miR-223 和 NLRP3 的表达,Western blot 检测 NLRP3 和 Caspase-1 的表达,ELISA 检测肺组织中 IL-1β 和 IL-18 的表达。**结果** 辐射导致小鼠肺组织内 miR-223 表达下降和 NLRP3 的表达升高,给予 miR-223 agomir 可以抑制 NLRP3 的升高,同时减轻肺部炎症。实验结果显示,与单纯照射组相比,miR-223 可以减轻小鼠肺组织的急性炎症反应。使得肺组织中 IL-1β 和 IL-18 表达下降(t=10.16、6.00,P<0.05)。肺组织 NLRP3 mRNA 表达下降(t=3.22,P<0.05)。Western blot 结果显示,与单纯照射组相比,照射+miR-223 组的 NLRP3,Caspase-1 蛋白表达下降(t=12.47、4.95,P<0.05)。Elisa 结果也表明,在照射+miR-223 组中炎症因子 IL-1β 和 IL-18 表达下降(t=8.22、8.47,P<0.05)。**结论** miR-223 通过抑制 NLRP3 的表达,抑制炎症因子 IL-1β 和 IL-18 的分泌,减轻炎症反应,对急性放射性肺损伤具有保护作用。

【关键词】 微小核糖核酸-223; 放射性肺损伤; NLRP3
基金项目:福建省自然科学基金项目(2016J05182)
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2019.03.002

MiR-223 protects mice from acute radiation-induced lung injury by inhibiting NLRP3

Wang Zeng[1], *Su Li*[2], *Chen Ruiqing*[1], *Lan Ruilong*[1], *Fu Lengxi*[1]
[1]*Central Lab, First Affiliated Hospital to Fujian Medical University, Key Laboratory of Radiation Biology of Fujian Province Universities, Fuzhou 350005, China*; [2]*Department of Radiotherapy, First Affiliated Hospital to Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China*
Corresponding author: Chen Ruiqing, Email: crq209ted@163.com

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the radioprotective function and its mechanism of miR-223 in acute radiation-induced lung injury in mice. **Methods** Forty female C57BL/6 J mice were randomly divided into healthy control group, irradiation group, irradiation plus miR-223 group and irradiation plus NC group. Radiation groups were exposed with a single dose of 15 Gy of 6 MV X-rays delivered by a linear accelerator. The mice in drug group were administered by tail vein injection with miR-223 agomir or agomir-NC every other day from 1 d before irradiation to 14 d after irradiation. The lung tissue samples of mice were taken at 14 d post-irradiation. The pathological changes were observed by HE staining. The localization and expressions of IL-1β and IL-18 were observed by immunohistochemistry (IHC). Real-time PCR was used to detect miR-223, but NLRP3 mRNA expression in lung tissue. Western blot was used to detect the protein expressions of NLRP3 and Caspase-1, and ELISA assay was used to detect the expressions of IL-1β and IL-18 in lung homogenate. **Results** Radiation decreased the expression of miR-223, but increased the expression of NLRP3 in lung tissue. Administration of miR-223 agomir inhibited the expression of NLRP3 and attenuated lung inflammation. HE and IHC staining showed that miR-223 reduced the acute inflammatory response and the expressions of IL-1β and IL-18 in lung tissue compared with irradiation group (t=10.16, 6.00, P<0.05). The expressions of NLRP3 and Caspase-1 protein in lung tissue of

irradiated plus miR-223 group was lower than that in the irradiation alone group (t = 12.47, 4.95, P< 0.05). ELISA assay also showed a decrease of inflammatory factors IL-1β and IL-18 in lung tissue homogenate of the irradiation plus miR-223 group (t = 8.22, 8.47, P<0.05). **Conclusions** MiR-223 effectively reduces the secretion of radiation-induced inflammatory factors IL-1β and IL-18 by inhibiting the expression of NLRP3 in lung tissue of mice, and thus has protective effect on radiation-induced lung injury.

【**Key words**】 miR-223; Radiation-induced lung injury; NLRP3

Fund program: Natural Science Foundation of Fujian Province (2016J05182)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2019.03.002

放射治疗作为胸部恶性肿瘤最主要的治疗手段之一,常常会引起肺部组织不同程度的放射性损伤,如果放射损伤严重,就会在一定程度对放疗的剂量产生限制,从而影响治疗的疗效[1]。NLRP3 炎症复合体是由 NLRP3、接头蛋白(ASC)和半胱天冬酶-1(Caspase-1)前体组成的多蛋白复合物。当 NLRP3 激活时,会招募和激活促炎症蛋白酶 Caspase-1,而活化的 Caspase-1 会剪切 IL-1β 和 IL-18 的无活性前体,生成有活性的 IL-1β 和 IL-18 释放至细胞外,从而调节免疫应答和炎症反应。

miR-223 是一种高度保守的 miRNA,在多种炎症相关的疾病中,miR-223 都被发现是通过抑制其靶基因 NLRP3 的表达来参与炎症反应的调控[2-3],在放射性肺损伤中未见有 miR-223 的相关研究。推测在放射性肺损伤中 miR-223 通过调控 NLRP3 的表达,抑制炎症因子 IL-1β 和 IL-18 的分泌,减轻了放射性炎症,防护放射性肺损伤,本研究对此进行了验证。

材料与方法

1. 主要试剂和仪器:直线加速器 Clinac600C/D(美国 Varian 医疗系统公司);QuantStudio 5 定量 PCR 仪(美国 ABI 公司);FluorChem E 超灵敏全自动成像分析系统(美国 Protein Simple 公司);TRIzol Reagent(美国 Invitrogen 公司);miR-223 Agomir/NC(广州市锐博生物科技有限公司);BCA 蛋白浓度测定试剂盒(美国 Thermo Scientific 公司);qPCR 试剂盒(美国 Promega 公司);小鼠 IL-1β 及 IL-18 Elisa 检测试剂盒(武汉博士德公司);NLRP3(货号 15101S)、Caspase-1(货号 3866S)和 β-肌动蛋白(货号 3700S)单克隆抗体(美国 CST 公司);Western blot 试剂盒、山羊抗小鼠二抗、ELC 发光液(江苏碧云天公司)。

2. 实验动物与照射方法:SPF 级雌性 C57BL/6J 小鼠,体重(20±2)g,购于上海斯莱克实验动物有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK(闽)2010G0001,质量合格证号 0000419。动物使用协议已经审查委员会批准,实验中动物的处置符合动物伦理学标准。给小鼠喂食 SPF 级饲料,环境温度(24±2)℃,相对湿度 50%,白天和黑夜 12 h 交替。用随机数表法将小鼠分为健康对照组、单纯照射组、照射+miR-223 组和照射+阴性对照(NC)组,每组 10 只小鼠。用 4% 水合氯醛注射小鼠腹腔(0.1 ml/10 g),将麻醉后小鼠固定于塑料鼠夹内,确保小鼠体位不发生改变,照射区域由前肢腋窝至剑突水平位置,宽约 1.2 cm。采用 6 MV X 射线,吸收剂量率 0.4 Gy/min,单次全肺照射 15 Gy。

3. 动物给药方法:采用尾静脉注射给药,照射+miR-223 组和照射+NC 组将 miR-223 agomir/NC 溶解于经高压灭菌的生理盐水中,调整浓度,使得 20 μl 中含有 10 nmol 药物,每次注射给予 20 μl 药物。照射前 1 d 给药,之后每 2 d 给药 1 次。

4. 苏木素-伊红(HE)及免疫组织化学法检验:照射后第 14 天通过颈椎脱臼法处死小鼠,摘取双肺。将肺右上叶置于 10%甲醛溶液中固定 24 h,后转入 75%乙醇中保存 24 h,石蜡包埋样本。连续石蜡切片,行 HE 染色。镜下观察病理组织结构改变。免疫组织化学法检测步骤:将石蜡切片脱蜡,在 3% 的 H_2O_2 中灭活 15 min,用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗。将切片放抗原修复缓冲液(pH 6.0)中煮沸 15 min,自然冷却至室温后 PBS 冲洗。用血清封闭 10 min 后倾去;再滴加一抗工作液(1∶100),放置于 4℃过夜后用 PBS 冲洗;37℃下用生物素标记的二抗孵育 30 min 后 PBS 冲洗;加入辣根酶标记链霉卵白素(SA/HRP)工作液,37℃孵育 30 min 后 PBS 冲洗;二氨基联苯胺(DAB)溶液显色;使用苏木素-伊红复染后脱水,透明,封片。显微镜下观察靶蛋白在肺组织中的定位及表达水平,每张切片在 200 倍镜下随机选择 10 个视野,以染色强度和阳性细胞的百分比进行评分,总分为两者乘积。染色强度:无棕黄色颗粒为 0 分;淡黄色颗粒为 1 分;棕黄色颗粒为 2 分;大量深棕色或褐色颗粒为 3 分。阳性细胞

的比例：无阳性细胞为 0 分，<25% 为 1 分，25%～50% 为 2 分，51%～80% 为 3 分，>80% 为 4 分。

5. 采用酶联免疫吸附（ELISA）法测定 IL-1β 及 IL-18 的表达量：实验前先将肺组织在预冷的生理盐水中清洗以除去血液，之后用滤纸拭干并称重，用移液枪量取肺组织块重量 9 倍的生理盐水。在冰上用匀浆器研磨，制备肺组织匀浆。将制备好的 10% 匀浆在 4℃ 条件下，采用离心半径 6 cm，3 000 r/min 离心 15 min，离心结束后留上清，弃沉淀。使用 BCA 法测定组织匀浆中的总蛋白含量，并且用生理盐水将所有样品蛋白浓度调整为 1.75 mg/ml。根据对应 ELISA 试剂盒提供的操作步骤，测定组织内 IL-1β 及 IL-18 的表达量，每个样品设置 3 复孔，结果以 pg/mg 表示。

6. 实时荧光定量 PCR 检测肺组织中 miR-223 和 NLRP3 的表达量：取小鼠肺冻存样品 50 mg，加入 1 ml TRIzol，按照试剂说明书方法提取 RNA，用分光光度计检测 RNA 含量和纯度；取 1 μg 总 RNA，分别加入 miR-223 正向引物（CGCGAGCACAGAATTAATACGACTCACTATACGCGGGGGTATT）和 U6 反向引物（AACGCTTCACGAATTTGCGT），使用 GoScript™ 试剂盒反转录 miR-223 和 U6。使用 Oligo（dT）反转录 cDNA。将反转录得到的产物加入 GoTaq © qPCR 反应液中进行 Real-time PCR 扩增，扩增条件 95℃ 5 min、95℃ 20 s、60℃ 20 s、72℃ 30 s，共 40 个循环，分别以 U6 和 β-肌动蛋白为内参，使用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 法对 miR-223 和 NLRP3 的扩增结果进行相对定量分析。每个样本重复 3 次实验。引物序列及产物长度如下：MiR-223 为 57 bp，正向引物为 5′GGCTGTCAGTTTGTCAAATACC3′，反向引物为 5′CGCGAGCACAGAATTAATACG3′；U6 94 bp，正向引物为 5′CTCGCTTCGGCAGCACA3′，反向引物为 5′AACGCTTCACGAATTTGCGT3′；NLRP3 141 bp，正向引物为 5′ATTACCCGCCCGAGAAAGG3′，反向引物为 5′TCGCAGCAAAGATCCACACAG3′；β-肌动蛋白 154 bp，正向引物为 5′GGCTGTATTCCCCTCCATCG3′，反向引物为 5′CCAGTTGGTAACAATGCCATGT3′。

7. 蛋白免疫印迹法（Western blot）检测蛋白表达：使用 RIPA 裂解液提取肺组织样本的总蛋白，通过 BCA 法测定样本蛋白浓度后，取 50 μg 蛋白，于 10%SDS-PAGE 胶中电泳，电泳后进行转膜，将转好的膜置于 TBST 配置的 5% 脱脂奶粉中室温封闭 1 h 后，3（羟甲基）氨基甲烷—盐酸缓冲盐溶液（TBST）洗膜，按目的蛋白大小剪取膜，分别加入一抗（NLRP3 抗体和 Caspase-1 抗体）及内参 β-肌动蛋白抗体，于 4℃ 孵育过夜，使用 TBST 洗膜 3 次后，加入 HRP 标记的对应二抗，37℃ 孵育 1 h，采用电化学发光（ECL）法进行显色，然后于 FluorChem E 系统进行拍照，Quantity One 4.62（美国 Bio-Rad 公司）成像软件进行图像分析，目的蛋白条带的灰度值与内参蛋白条带灰度值的比值表示目的蛋白的相对表达量，上述实验重复 3 次，取其均值。

8. 统计学处理：采用 GraphPad Prism 5 软件进行分析。采用 K-S 法进行正态性检验，数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用非成对 t 检验比较两组间差异。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结　果

1. 病理组织学改变：HE 染色显示，健康对照组小鼠的肺组织结构清晰，肺泡形态正常，肺泡壁薄，毛细血管壁完整，无渗出和出血。而单纯照射组和照射+NC 组小鼠的肺组织病变表现为肺泡壁增厚，肺间质及肺泡壁毛细血管扩张、出血，同时伴有大量炎性细胞的浸润。而照射+miR-223 组的小鼠肺组织炎症、渗出等病理表现较单纯照射组都显著减轻（图 1）。

2. 小鼠肺组织中 miR-223 和 NLRP3 mRNA 的

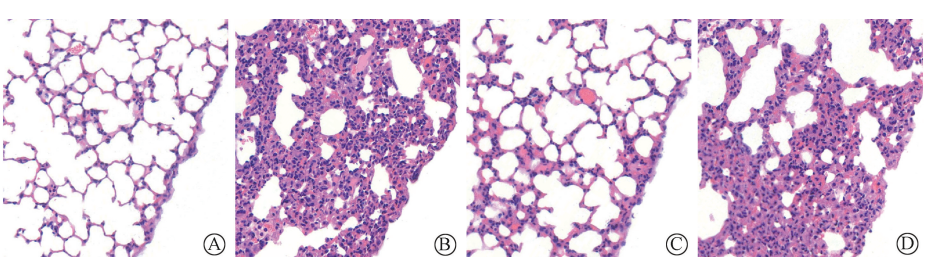


图 1　各组小鼠肺组织的病理改变　HE 染色　×200　A.健康对照组；B.单纯照射组；C.照射+miR-223 组；D. miR-NC 组

Figure 1　The pathological changes in lung tissue of mice　HE staining　×200

表达量:与健康对照组小鼠相比单纯照射组和照射+NC 组小鼠的肺组织样品中 miR-223 的表达量下降(t=8.00、9.29, P<0.05)而 NLRP3 的表达量明显升高(t=4.08、4.74, P<0.05)。照射+miR-223 组的小鼠与单纯照射组相比,NLRP3 mRNA 的表达量下降(t=3.22, P<0.05,表 1)。

表 1　各组小鼠肺组织中 miR-223 与 NLRP3 mRNA 的相对表达水平($\bar{x}\pm s$)

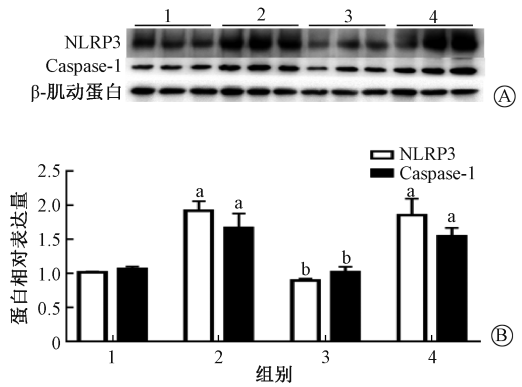
Table 1　The expressions of miR-223 and NLRP3 mRNAs in lung tissue of mice($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	miR-223	NLRP3
健康对照组	10	1.04±0.04	0.88±0.14
单纯照射组	10	0.53±0.05[a]	2.98±0.49[a]
照射+miR-223 组	10	1.43±0.07[b]	1.33±0.13[b]
照射+NC 组	10	0.50±0.04[a]	3.26±0.48[a]

注:[a] 与同指标健康对照组比较, t=8.00、4.08、9.29、4.74, P<0.05;[b] 与同指标单纯照射组比较, t=10.34、3.22, P<0.05;NC.阴性对照

3. Western blot 检测 NLRP3 和 Caspase-1 蛋白表达:Western blot 结果显示,与健康对照组小鼠相比单纯照射组和照射+NC 组小鼠肺组织内的 NLRP3 与 Caspase-1 蛋白表达均显著升高(t=11.19、5.99、4.83、6.46, P<0.05),而照射+miR-223 组小鼠 NLRP3 与 Caspase-1 蛋白表达较单纯照射组均降低(t=12.47、4.95, P<0.05,图 2)。

4. 免疫组织化学法检测肺组织中 IL-1β 和 IL-18 蛋白表达:结果显示,正常小鼠的肺组织中 IL-1β 和 IL-18 表达水平较低,主要在肺上皮细胞中存在少量弱阳性表达;而在单纯照射组肺组织中,IL-1β 和 IL-18 出现明显阳性甚至强阳性表达,主要表达于肺间质及肺上皮细胞胞质,部分巨噬细胞胞质也出现阳性表达;照射+miR-223 组小鼠肺组织中 IL-1β 和 IL-18 蛋白表达较单纯照射组低。健康对照组、单纯照射组、照射+miR-223 组以及照射+NC 组,IL-1β 免疫组织化学评分分别为 1.10+0.23、7.50+0.43、2.10+0.31 及 7.50+0.43;IL-18 免疫组织化学评分分别为 1.00+0.39、6.00+0.61、1.60+0.40 及 5.70+0.59。与健康对照组比较,单纯照射组和照射+NC 组的评分分值均显著升高,差异有统计学意义(t_{IL-1}=13.12、13.12, t_{IL-18}=6.85、6.57, P<0.05);而照射+miR-223 组与单纯照比较,IL-1β 和 IL-18 评分分值有显著下降(t=10.16、6.00, P<0.05,图 3)



注:1.健康对照组;2.单纯照射组;3.照射+miR-223 组;4.照射+NC 组。[a] 与健康对照组比较, t=11.19、5.99、4.83、6.46, P<0.05;[b] 与单纯照射组比较, t=12.47、4.95, P<0.05

图 2　Western blot 检测各组小鼠肺组织中 NLRP3 和 Caspase-1 蛋白表达水平　A. Western blot 蛋白条带;B. 蛋白相对表达量

Figure 2　The expression levels of NLRP3 and Caspase-1 protein in lung tissue of mice　A. Western blot protein bands; B. The relative expression of NLRP3 and Caspase-1

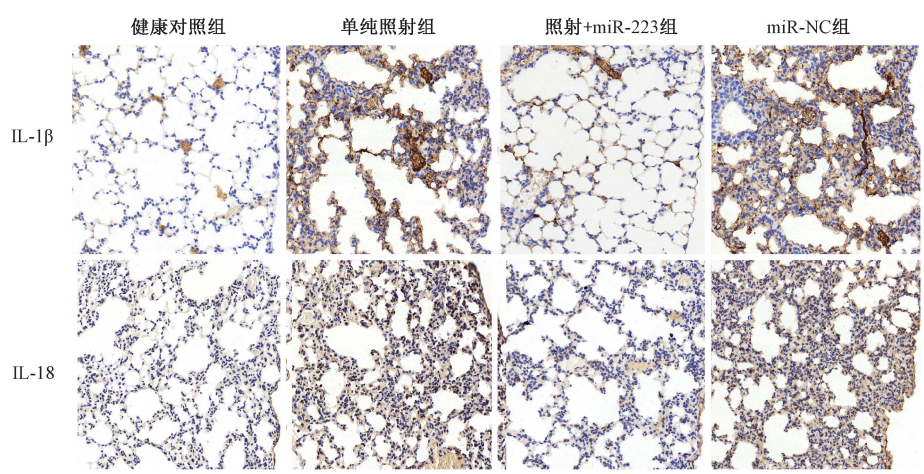


图 3　各组小鼠肺组织的 IL-1β 及 IL-18 蛋白表达　免疫组织化学染色　×200

Figure 3　The expressions of IL-1β and IL-18 protein in lung tissue of mice　Immunohistochemical staining ×200

5. 小鼠肺组织匀浆中炎症因子的表达：由表 2 可知，与健康对照组比较，单纯照射组小鼠肺组织匀浆中 IL-1β 和 IL-18 含量均明显增高（t = 18.06、12.79，P<0.05）。照射+miR-223 组 IL-1β 和 IL-18 的表达量相对于单纯照射组明显降低（t = 8.22、8.47，P<0.05）。

表 2　各组小鼠肺组织匀浆中 IL-1β 和 IL-18 含量（pg/mg，$\bar{x}\pm s$）

Table 2　The levels of IL-1β and IL-18 in lung tissue of mice（pg/mg，$\bar{x}\pm s$）

组别	只数	IL-1β	IL-18
健康对照组	5	362.50±15.01	148.10±16.56
单纯照射组	5	932.00±27.73[a]	610.30±32.11[a]
照射+miR-223 组	5	479.40±47.56[b]	239.80±29.70[b]
照射+NC 组	5	957.60±59.63[a]	612.00±26.98[a]

注：[a] 与同指标健康对照组比较，t = 18.06、12.79、9.97、14.65，P<0.05；[b] 与同指标单纯照射组比较，t = 8.22、8.47，P<0.05

讨　论

放射性肺损伤包括急性放射性肺炎和放射性肺纤维化，而在急性炎症期，肺上皮细胞和巨噬细胞由于受到辐射损伤而分泌的多种炎症因子和趋化因子会导致级联放大效应，造成严重炎症反应，从而导致后期严重的纤维化[4]。因此，在急性炎症期就进行积极主动地的药物干预，减轻肺部的炎症反应，可以预防和阻止后期肺纤维化的发生和进展。但是，目前对于放射性肺损伤，尚无很理想的预防和治疗的措施。寻找有效防治放射性肺损伤的药物，成为近年来放射防护研究的热点问题[5-6]。

MiR-223 是一种调节炎症的 microRNA，通常在骨髓来源的细胞中高表达[7]。miR-223 在许多炎症相关的疾病中都起到了重要的调控作用[8-10]。在肺部疾病的相关研究中，miR-223 通过调控不同的靶基因表达呈现出多种作用。在研究感染引起的急性肺损伤研究中，发现来自多形核中性粒细胞的 miR-223 可以穿梭至肺上皮细胞中，并通过调控靶基因 PARP-1 的表达，抑制肺部炎症，减轻由金黄色葡萄球菌引起的急性肺损伤[9]。而在肺动脉高压相关的研究中发现，miR-223 可通过抑制其靶基因 RhoB 和 MLC2 的表达，调节肺动脉平滑肌细胞增殖，迁移和肌动蛋白重组，导致血管重塑同时抑制肺动脉高压的发展[11]。

在 miR-223 众多的靶基因中，NLRP3 是其经典的靶基因之一，参与炎症复合体的组装，构成了炎症复合体的核心部分。近年来的肺部疾病研究中发现，NLRP3 与肺损伤及纤维化有着密切的联系，可作为肺损伤疾病新的潜在治疗靶点。如苦杏仁甙可以通过对 NLRP3 信号通路的抑制，保护由 LPS 诱导的急性肺损伤[12]；在由博来霉素诱导的特发性肺纤维化中，NLRP3 又通过 TGF-β 调控了肺上皮细胞发生上皮间质转化的过程，抑制 NLRP3 的活化可以减轻肺纤维化的程度[13]；在矽肺病的研究中，NLRP3 炎性小体参与介导了上皮间质转化，可能是阻止肺纤维化的靶点[14]。在放射性肺损伤中，辐射可损伤组成肺结构的细胞（如成纤维细胞和上皮细胞）并激活巨噬细胞中的 NLRP3 炎性体。这导致 IL-1 的释放和嗜酸性粒细胞聚集，从而促进 Th2 细胞介导的免疫应答，分泌细胞因子诱导放射性肺炎和纤维化。而靶向抑制这些促炎途径可以显著减轻辐射诱导的肺损伤[15]。在放射性肺损伤近年的研究中也发现 X 射线的照射可以激活 NLRP3 炎性体，并进一步刺激 Caspase-1 和 Caspase-4/5/11 的激活，从而释放大量炎性细胞因子 IL-1β 和 IL-18 和炎性细胞内容物，引起炎症反应，最终导致细胞崩解[16]。以上的研究都说明，抑制 NLRP3 炎性体的激活可能是减轻放射性肺损伤的一条有效途径。

本研究探讨了在急性放射性肺损伤中 miR-223 能否通过抑制 NLRP3 的表达，减轻放射性肺炎的程度，起到防护放射性肺损伤的作用。结果显示，15 Gy X 射线单次照射小鼠肺部，导致肺组织中 miR-223 表达降低和 NLRP3 的表达升高。而伴随 NLRP3 的升高，活化的 Caspase-1 的表达也随之升高，而 Caspase-1 会将无活性的细胞因子前体 pro-IL-1β 和 pro-IL-18 转化为成熟的 IL-1β 和 IL-18，并促进其分泌，引起炎症反应。因此，本研究在多种检测手段中均观察到 NLRP3、Caspase-1、IL-1β 以及 IL-18 表达的升高，造成小鼠放射性肺炎。当给予 miR-223 agomir 治疗后，小鼠肺部的炎症情况明显减轻，并且一系列蛋白如 NLRP3、Caspase-1、IL-1β 以及 IL-18 的表达水平显著降低。这表明 miR-223 对小鼠急性放射性肺损伤有一定的防治作用。其作用机制可能是通过抑制靶基因 NLRP3 的表达，降低 NLRP3 炎症复合体的活化水平，从而抑制复合体中的效应蛋白 Caspase-1 的活化，最终减少炎症因子 IL-1β 和 IL-18 的分泌减轻炎症反应。总之，miR-

223 通过阻断急性放射性肺损伤中发生级联式的炎症反应,减轻了放射性肺炎的程度,起到了防护放射性肺损伤的作用。

利益冲突　所有研究者未因进行该研究而接受任何不正当的职务或财务利益,在此对研究的独立性和科学性予以保证

志谢　本研究还得到 2016 年福建医科大学启航基金(2016QH043)资助

作者贡献声明　王锃负责实验操作及论文撰写;苏丽、蓝瑞隆负责动物照射;陈瑞庆负责数据统计分析;傅冷西指导论文撰写

参　考　文　献

[1] 郑苗丽, 冯勤付. 放射性肺损伤的研究进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(7): 692-695. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2018.07.015.
Zheng ML, Feng QF. Research progress in radiation-induced lung injury[J]. Chin J Radiat Oncol, 2018, 27(7): 692-695. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2018.07.015.

[2] Feng Z, Qi S, Zhang Y, et al. Ly6G+ neutrophil-derived miR-223 inhibits the NLRP3 inflammasome in mitochondrial DAMP-induced acute lung injury[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(11): e3170. DOI: 10.1038/cddis.2017.549.

[3] Neudecker V, Haneklaus M, Jensen O, et al. Myeloid-derived miR-223 regulates intestinal inflammation via repression of the NLRP3 inflammasome[J]. J Exp Med, 2017, 214(6): 1737-1752. DOI: 10.1084/jem.20160462.

[4] 姚逸临, 李和根. 放射性肺损伤的研究进展[J]. 西部医学, 2018, 30(5): 773-775, 780. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2018.05.036.
Yao YL, Li HG. The research progress of radioactive lung injury[J]. Med J West China, 2018, 30(5): 773-775, 780. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2018.05.036.

[5] 孙丹丹, 肖莉, 于悦. LY2109761 对小鼠放射性肺纤维化的治疗作用[J].中华放射医学与防护杂志,2017,37(9):651-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2017.09.002.
Sun DD, Xiao L, Yu Y. Role of LY2109761 in radiation-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. Chin J Radiol Med Prot, 2017, 37(9): 651-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2017.09.002.

[6] 康亚辉, 王金凤, 张曲, 等. 穿心莲内酯对小鼠放射性肺损伤的防护作用[J].中华放射医学与防护杂志,2014,34(7):507-511. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2014.07.007.
Kang YH, Wang JF, Zhang Q, et al. Andrographolide protects against radiation-induced lung injury in mice[J]. Chin J Radiol Med Prot, 2014, 34(7): 507-511. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2014.07.007.

[7] Haneklaus M, Gerlic M, O'Neill LA, et al. miR-223: infection, inflammation and cancer[J]. J Intern Med, 2013, 274(3): 215-226. DOI: 10.1111/joim.12099.

[8] Yang F, Xu Y, Liu C, et al. NF-κB/miR-223-3p/ARID1A axis is involved in Helicobacter pylori CagA-induced gastric carcinogenesis and progression[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(1): 12. DOI: 10.1038/s41419-017-0020-9.

[9] Neudecker V, Brodsky KS, Clambey ET, et al. Neutrophil transfer of miR-223 to lung epithelial cells dampens acute lung injury in mice[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(408): eaah5360 DOI: 10.1126/scitranslmed.aah5360.

[10] Gou W, Zhang Z, Yang C, et al. MiR-223/Pknox1 axis protects mice from CVB3-induced viral myocarditis by modulating macrophage polarization[J]. Exp Cell Res, 2018, 366(1): 41-48. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.03.004.

[11] Zeng Y, Zhang X, Kang K, et al. MicroRNA-223 attenuates hypoxia-induced vascular remodeling by targeting RhoB/MLC2 in pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. Sci Rep, 2016, 6: 24900. DOI: 10.1038/srep24900.

[12] Zhang A, Pan W, Lv J, et al. Protective effect of amygdalin on LPS-induced acute lung injury by inhibiting NF-κB and NLRP3 signaling pathways[J].Inflammation,2017,40(3):745-751. DOI: 10.1007/s10753-017-0518-4.

[13] Tian R, Zhu Y, Yao J, et al. NLRP3 participates in the regulation of EMT in bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. Exp Cell Res, 2017, 357(2): 328-334. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.05.028.

[14] Li X, Yan X, Wang Y, et al. NLRP3 inflammasome inhibition attenuates silica-induced epithelial to mesenchymal transition (EMT) in human bronchial epithelial cells[J]. Exp Cell Res, 2018, 362(2): 489-497. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.12.013.

[15] Sohn SH, Lee JM, Park S, et al. The inflammasome accelerates radiation-induced lung inflammation and fibrosis in mice[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2015, 39(2): 917-926. DOI: 10.1016/j.etap.2015.02.019.

[16] 韩蓉, 吴东明, 邓仕华, 等. X 线辐照激活 NLRP3 炎性体引起损伤肺组织细胞焦亡(pyroptosis)[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(9): 1206-1211. DOI: 10.13423/j.cnki.cjcmi.008426.
Han R, Wu DM, Deng SH, et al. NLRP3 inflammasome induces pyroptosis in lung tissues of radiation-induced lung injury in mice[J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2017, 33(9): 1206-1211. DOI: 10.13423/j.cnki.cjcmi.008426.

(收稿日期: 2018-10-09)