

· 临床论著 ·

痛风患者血小板来源 NLRP3 和高迁移率族蛋白 1 的表达水平及临床意义

张春泽^{1,2}, 刘慧慧³, 李学梅⁴, 苏娟³

1. 青海大学研究生院, 青海 西宁 810016;

2. 青海大学高原医学研究中心 青海省高原医学应用基础重点实验室, 青海 西宁 810016;

3. 青海大学附属医院风湿免疫科, 青海 西宁 810001; 4. 青海大学附属医院检验科, 青海 西宁 810001

摘要: **目的** 探讨痛风患者血小板来源含 pyrin 结构域 NOD 样受体家族 3 (NLRP3) 与高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 的表达水平, 以及两者在痛风中的临床意义。 **方法** 收集 2022 年 1 月至 2023 年 1 月青海大学附属医院风湿免疫科痛风性关节炎 (GA) 男性患者 25 例, 高尿酸血症 (HUA) 男性患者 23 例, 同时于医院体检中心选取年龄相匹配的男性健康对照 (HC) 者 15 例。提取所有研究对象血小板, 采用流式细胞术 (FCM) 检测血小板来源 NLRP3、HMGB1 的表达水平。同时收集所有研究对象的一般资料及实验室指标, 并对 NLRP3、HMGB1 与其实验室指标进行 Pearson 线性相关和 Spearman 秩相关分析。 **结果** GA 组 NLRP3、HMGB1 阳性细胞率高于 HUA 组、HC 组, HUA 组高于 HC 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。GA 组身体质量指数 (BMI)、红细胞沉降率 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、中性粒细胞计数 (NEUT)、血小板计数 (PLT)、尿酸 (UA)、纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体 (DD) 水平高于 HUA 组、HC 组, HUA 组 BMI、PLT、UA 水平高于 HC 组 ($P < 0.05$); GA 组饮酒比例、三酰甘油 (TG) 水平高于 HC 组, HUA 组饮酒比例、TG 水平高于 HC 组 ($P < 0.05$); GA 组血小板平均体积 (MPV) 水平低于 HC 组 ($P < 0.05$)。GA 组 NLRP3 阳性细胞率分别与 ESR、CRP、NEUT、PLT、TG、UA、FIB、DD 呈正相关, 与 MPV 呈负相关 ($P < 0.05$); GA 组 HMGB1 阳性细胞率分别与 CRP、NEUT、PLT、TG、FIB、DD 呈正相关 ($P < 0.05$); HUA 组 NLRP3 阳性细胞率分别与 PLT、TG、UA 呈正相关 ($P < 0.05$); HUA 组 HMGB1 阳性细胞率分别与 PLT、TG 呈正相关 ($P < 0.05$)。 **结论** 血小板来源的 NLRP3、HMGB1 可间接反映痛风患者体内炎症及疾病的活动程度, 可能参与了痛风的发生及发展, 或有望成为评估痛风的生物学指标。

关键词: 痛风; 高尿酸血症; 血小板; 含 pyrin 结构域 NOD 样受体家族 3; 高迁移率族蛋白 1

中图分类号: R593.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)07-1085-06

Expression levels and clinical significance of NLRP3 and HMGB1 derived from platelets in patients with gout

ZHANG Chunze*, LIU Huihui, LI Xuemei, SU Juan

* Graduate School of Qinghai University, Xining, Qinghai 810016, China

Corresponding author: SU Juan, E-mail: sujuanqh@163.com

Abstract: Objective To investigate the expression levels of NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3) and high mobility group box-1 protein (HMGB1) in platelets derived from patients with gout, as well as their clinical significance in gout. **Methods** A total of 25 male patients with gout arthritis (GA), 23 male patients with hyperuricemia (HUA), and 15 age-matched male healthy controls (HC) were recruited from the Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of Qinghai University from January 2022 to January 2023. Platelet samples were obtained from all subjects and the expression levels of platelet-derived NLRP3 and HMGB1 were detected using flow cytometry (FCM). General information and laboratory indicators of all subjects were collected, and Pearson

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.07.020

基金项目: 第三批青海省“高端创新人才千人计划”引进培养人才项目(青人才字〔2018〕2号)

通信作者: 苏娟, E-mail: sujuanqh@163.com

出版日期: 2024-07-20

linear correlation and Spearman rank correlation analysis were performed between NLRP3, HMGB1 and their laboratory indicators. **Results** The positive cell rates of NLRP3 and HMGB1 in GA group were higher than those in HUA group and HC group, while those in HUA group were higher than those in HC group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). In GA group, body mass index (BMI), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), neutrophil count (NEUT), platelet count (PLT), blood uric acid (UA), fibrinogen (FIB), D-dimer (DD) levels were higher than those in HUA group and HC group, while BMI, PLT, and UA levels in HUA group were higher than those in HC group ($P < 0.05$); the proportion of alcohol drinkers, and level of triacylglycerol (TG) in GA group were higher than those in HC group, while those level in HUA group were higher than those in HC group ($P < 0.05$); mean platelet volume (MPV) level in GA group was lower than that in HC group ($P < 0.05$). In GA group, the positive cell rate of NLRP3 was positively correlated with ESR, CRP, NEUT, PLT, TG, UA, FIB, and DD ($P < 0.05$), and negatively correlated with MPV ($P < 0.05$); the positive cell rate of HMGB1 was positively correlated with CRP, NEUT, PLT, TG, FIB, and DD ($P < 0.05$); in HUA group, the positive cell rate of NLRP3 was positively correlated with PLT, TG, and UA ($P < 0.05$); the positive cell rate of HMGB1 was positively correlated with PLT and TG ($P < 0.05$). **Conclusion** Platelet-derived NLRP3 and HMGB1 may indirectly reflect the degree of inflammation and disease activity in gout patients, be involved in the development and progression of gout. They are expected to become biological indicators for assessing gout in the future.

Keywords: Gout; Hyperuricemia; Platelet; NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3; High mobility group box-1 protein

Fund program: The Third Batch of Qinghai Province's "Thousand Talents Plan for High-end Innovative Talents" Introduction and Cultivation of Talents Project (Qing Ren Cai Zi [2018] No. 2)

痛风是一种由于体内单钠尿酸盐晶体沉积于关节、软骨、滑囊、肌腱及软组织中所引起的慢性关节炎性疾病^[1]。近年来,全球痛风的患病率及发病率在逐年增加,在全球范围内造成了巨大的负担^[2]。此外,痛风易合并代谢综合征、心血管疾病、慢性肾脏病以及尿路结石等合并症,这使得痛风患者死亡率上升,预期寿命降低^[3-4]。最近的研究发现,含 pyrin 结构域 NOD 样受体家族 3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)与高迁移率族蛋白 1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)作为炎性蛋白因子,两者能够参与体内免疫与炎症的进展^[5-7]。越来越多的研究表明,NLRP3、HMGB1 与风湿性疾病的发病相关^[8-9]。而血小板作为调节炎症的关键因素,它能够诱导单核细胞、中性粒细胞等炎症细胞募集以及刺激炎性细胞因子的释放,从而有利于促炎环境的形成,加剧血管免疫炎症反应^[10-11]。研究发现,溃疡性结肠炎患者血小板中 NLRP3 的 mRNA 及蛋白表达水平增高^[12]。此外,Yang 等^[13]研究发现, HMGB1 阳性的血小板微粒可能是炎症性肠病的生物标志物。而痛风作为一种与代谢相关的炎症性疾病,其血小板来源的 NLRP3、HMGB1 表达水平尚不清楚。本研究旨在探讨痛风患者中血小板来源 NLRP3、HMGB1 的表达水平,从而进一步了解两者与痛风的关系及其临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 研究对象为 2022 年 1 月至 2023 年 1

月于青海大学附属医院风湿免疫科门诊及住院部初治痛风性关节炎(gout arthritis, GA)男性 25 例,高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)男性 23 例,同时自医院体检中心选取年龄匹配的男性健康对照(HC)者 15 例。纳入标准:(1)符合 2015 年美国风湿病学会(ACR)/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)制定的痛风分类标准^[14];(2)符合 HUA 的诊断标准^[15]:非同日两次血尿酸水平 $\geq 420 \mu\text{mol/L}$ (成年人、不区分性别)。排除标准:(1)继发性痛风;(2)假性痛风;(3)继发性血尿酸升高;(4)合并心肝肾功能不全;(5)合并感染性疾病;(6)合并其他自身免疫性疾病;(7)近 3 个月内使用过激素或免疫抑制剂;(8)女性。本研究通过青海大学附属医院伦理委员会的审核批准,伦理批件号:P-SL-2022-060。

1.2 研究方法

1.2.1 血小板标本采集 清晨空腹抽取所有研究对象 5 mL 肘静脉血置于枸橼酸抗凝血采血管中,离心得到富含血小板的血浆(platelet-rich plasma, PRP)。将 PRP 转移至 15 mL 的离心管中,每 1 mL PRP 中加入解冻的 2 μL 前列腺素 E1 (prostaglandin E1, PGE1)溶液。再次使用离心机以 1 500r/min 离心 20 min,离心管中的白色颗粒沉淀即为血小板,其余液体为贫血小板血浆(platelet-poor plasma, PPP),记录 PPP 的体积,并舍弃 PPP。缓慢加入与弃掉 PPP 等量的缓冲液到血小板颗粒沉淀中,加入解冻的 6 μL PGE1 溶液。最后使用离心机以 1 500 r/min 离心

20 min, 舍弃上清液。加入 1 mL 含牛血清白蛋白 (BSA) 的 PBS 缓冲液, 轻轻重悬血小板颗粒沉淀使其形成血小板悬液。

1.2.2 血小板来源 NLRP3、HMGB1 的荧光抗体染色 取 100 μ L 血小板悬液至 1.5 mL 的离心管中。加入 5 μ L CD41-PE/Cyanine7 荧光抗体 (美国 BioLegend 公司和武汉 Elabscience 公司), 室温条件下 (20~25 $^{\circ}$ C) 避光孵育 20 min, 再加入 10 μ L NLRP3-PE/5 μ L HMGB1-Alexa Flour 488 荧光抗体 (美国 R&D Systems 公司), 室温条件下避光孵育 30 min。加入 500 μ L 含 BSA 的 PBS 缓冲液, 使用离心机以 1 500 r/min 离心 5 min, 舍弃上清液后即获得染好荧光抗体的血小板颗粒沉淀。用 500 μ L 含 BSA 的 PBS 缓冲液重悬荧光抗体染色的血小板颗粒沉淀形成荧光抗体染色的血小板悬液并转移到流式上机管中, 用于流式细胞仪分析。

1.2.3 流式细胞术 (FCM) 检测血小板来源 NLRP3、HMGB1 的表达水平 流式细胞仪开机后, 清洗流式细胞仪 (约 20 min)。将孵育 NLRP3-PE 荧光抗体染色的血小板悬液流式上机管放入 1 号上机盘中, 将孵育 HMGB1-Alexa Flour 488 荧光抗体染色的血小板悬液流式上机管放入 2 号上机盘中。FCM 检测到细胞后, 圈出血小板的位置, 再联合 CD41-NLRP3 或 CD41-HMGB1 检测 NLRP3 和 HMGB1 的表达水平, 进而建立两个模型。根据此模型即可检测 63 例研究对象血小板来源 NLRP3、HMGB1 的表达水平 [即血小板来源 NLRP3 阳性细胞率 (%) 和 HMGB1 阳性细胞率 (%)]。

1.3 临床资料的收集 收集所有研究对象的一般资料和实验室指标。(1) 一般资料: 年龄、身体质量指数 (BMI)、吸烟、饮酒;(2) 实验室指标: 红细胞沉降率 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、中性粒细胞计数 (NEUT)、血小板计数 (PLT)、血小板分布宽度 (PDW)、血小板平均体积 (MPV)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、空腹血糖 (FBG)、尿酸 (UA)、凝血酶原时间 (PT)、部分活化凝血活酶时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体 (DD)。

1.4 统计学方法 采用 Flow Jo 10.8.1 流式细胞图处理软件分析血小板来源 NLRP3 阳性细胞率与 HMGB1 阳性细胞率, 并采用 SPSS 25.0 软件进行数据统计学分析、GraphPad Prism 9.4.0 软件进行数据绘图处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。计量资料组间比较采用单因素方差分析或 Kruskal-Wallis H 检验, 两两比较采用 LSD- t 或 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例 (%) 表示, 组间采用

χ^2 检验, 两两比较采用 χ^2 检验分割法。采用 Pearson 线性相关和 Spearman 秩相关作相关性分析。检验水准 $\alpha=0.05, \alpha'=0.017$ (分割 χ^2 检验时)。

2 结果

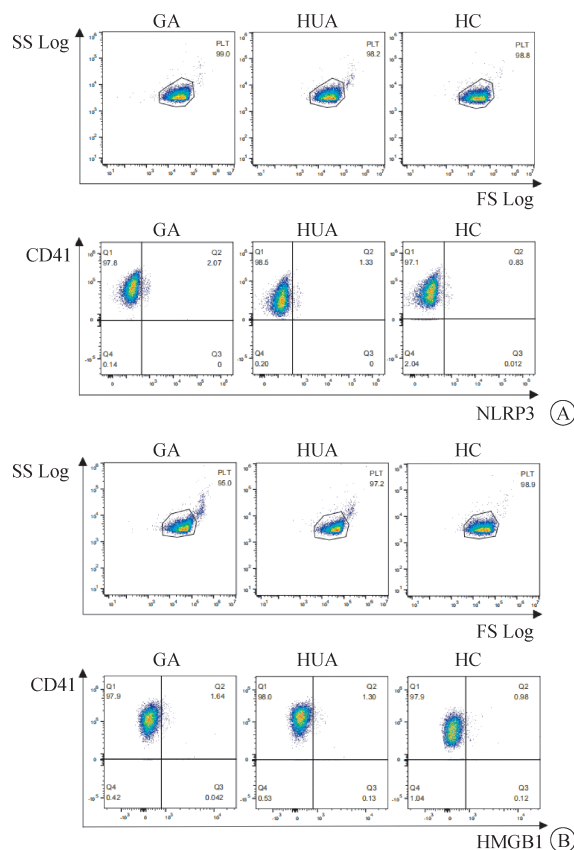
2.1 三组 NLRP3 与 HMGB1 阳性细胞率比较 GA 组 NLRP3、HMGB1 阳性细胞率高于 HUA 组、HC 组, HUA 组高于 HC 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。三组研究对象血小板圈门策略及 NLRP3、HMGB1 阳性细胞率的流式细胞图见图 1A、图 1B。

表 1 三组 NLRP3、HMGB1 阳性细胞率的比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of positive cell rates of NLRP3 and HMGB1 among three groups (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NLRP3 阳性细胞率	HMGB1 阳性细胞率
GA 组	25	2.27 \pm 0.94 ^{ab}	1.84 \pm 0.64 ^{ab}
HUA 组	23	1.41 \pm 0.56 ^b	1.38 \pm 0.50 ^b
HC 组	15	0.71 \pm 0.34	0.80 \pm 0.46
F 值		31.953	16.803
P 值		<0.001	<0.001

注: 与 HUA 组比较, ^a $P<0.05$; 与 HC 组比较, ^b $P<0.05$ 。



注: A 为 NLRP3; B 为 HMGB1; SS (侧向散射光) 测定; FS (前向散射光) 测定。

图 1 三组血小板圈门策略及 NLRP3、HMGB1 阳性细胞率的流式细胞图

Fig. 1 Flow cytometry analysis of platelet gating strategy and positive cell rates of NLRP3 and HMGB1 in three groups

2.2 三组临床资料的比较 三组研究对象年龄、吸烟比例、PDW、TC、FBG、PT、APTT 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。GA 组 BMI、ESR、CRP、NEUT、PLT、UA、FIB、DD 水平高于 HUA 组、HC 组, HUA 组 BMI、PLT、UA 水平高于 HC 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。GA 组饮酒比例、TG 水平高于 HC 组,MPV 水平低于 HC 组, HUA 组饮酒比例、TG 水平高于 HC 组,差异有统计学意义 ($P < 0.017, P < 0.05$)。见表 2。

2.3 GA 组 NLRP3、HMGB1 阳性细胞率与实验室指标的相关性 相关性分析显示,GA 组 NLRP3 阳性细胞率分别与 ESR、CRP、NEUT、PLT、TG、UA、FIB、DD 呈正相关 (r 分别为 0.415、0.497、0.522、0.513、0.399、0.480、0.490、0.426, $P < 0.05$),与 MPV 呈负相关 (r 为 -0.451, $P < 0.05$)。GA 组 HMGB1 阳性细胞率分别与 CRP、NEUT、PLT、TG、FIB、DD 呈正相关 (r 分别为 0.583、0.509、0.570、0.396、0.503、0.484, $P < 0.05$)。

2.4 HUA 组 NLRP3、HMGB1 阳性细胞率与实验室指标的相关性 相关性分析显示,HUA 组 NLRP3 阳性细胞率分别与 PLT、TG、UA 呈正相关 (r 分别为 0.429、0.434、0.435, $P < 0.05$)。HUA 组 HMGB1 阳性细胞率分别与 PLT、TG 呈正相关 (r 分别为 0.470、0.445, $P < 0.05$)。

3 讨论

NLRP3 作为一种细胞内受体,其包含 N 末端 pyrin 结构域、中心核苷酸结合 NACHT 结构域以及 C

末端富含亮氨酸的重复序列三部分,可感知入侵的病原体以及多种刺激,进而诱导 NLRP3 炎症小体复合物的形成和进一步的激活^[16]。此外,NLRP3 炎症小体是目前研究最多的炎症小体复合物,其主要是由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)以及半胱天冬酶-1 前体(pro-cysteiny l aspartate specific proteinase-1, pro-caspase-1)三部分组成^[17],这三种蛋白质之间能够紧密协调并参与体内的免疫与炎症反应。党万太等^[18]研究发现急性 GA 患者外周血单个核细胞中 NLRP3 的 mRNA、蛋白表达异常,血清白细胞介素 1 β 水平升高,提示 NLRP3 蛋白及相关炎症因子可能在痛风炎症反应中发挥一定的作用。同时, HMGB1 是一种在哺乳动物中高度进化保守的核蛋白,由 215 个氨基酸残基组成,它主要包括两个 DNA 结合结构域,即 A-box(9-79 个氨基酸)、B-box(95-163 个氨基酸),以及一个 C 端酸性 tail(186-215 个氨基酸),其中 B-box 主要表现出促炎作用^[19]。HMGB1 能够通过主动分泌或被动释放至胞外,细胞外的 HMGB1 作为一种危险相关的分子模式,能够与晚期糖基化终末产物受体和 Toll 样受体相互作用,在免疫和炎症中发挥不同的生物效能^[8]。Choe 等^[20]研究发现,活动性痛风患者外周血单个核细胞中 HMGB1 的转录表达显著高于非活动性痛风患者和健康对照者,同时体外 MSU 晶体刺激 U937 巨噬细胞能够导致 HMGB1 的易位和释放,表明 HMGB1 与痛风的发病相关。此外,血小板作为调节免疫与炎症的重要细胞之一,对于痛风患者

表 2 三组临床资料的比较

Tab. 2 Comparison of clinical data among three groups

项目	GA (n=25)	HUA (n=23)	HC (n=15)	F/ χ^2 /H 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	46.00 \pm 9.16	45.96 \pm 8.15	47.20 \pm 6.14	0.128	0.880
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	27.84 \pm 2.78 ^{ab}	25.53 \pm 2.77 ^b	22.88 \pm 2.05	16.877	<0.001
吸烟[例(%)]	11(44.00)	9(39.13)	4(26.77)	1.034	0.596
饮酒[例(%)]	19(76.00) ^c	13(56.52) ^c	3(20.00)	11.921	0.003
ESR[mm/1h, M(P_{25}, P_{75})]	28.00(21.50, 38.00) ^{ab}	6.00(2.00, 13.00)	5.00(2.00, 8.00)	35.942	<0.001
CRP[mg/L, M(P_{25}, P_{75})]	32.00(24.95, 51.75) ^{ab}	3.00(1.56, 4.71)	2.36(2.14, 3.55)	42.379	<0.001
NEUT($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)	6.50 \pm 2.23 ^{ab}	4.19 \pm 1.38	3.63 \pm 0.86	16.323	<0.001
PLT($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)	272.44 \pm 92.10 ^{ab}	211.35 \pm 74.69 ^b	162.67 \pm 35.64	15.107	<0.001
PDW(fL, $\bar{x} \pm s$)	15.15 \pm 3.67	15.24 \pm 3.05	15.87 \pm 2.77	0.250	0.780
MPV(fL, $\bar{x} \pm s$)	10.75 \pm 1.19 ^b	11.38 \pm 1.29	11.91 \pm 1.44	3.922	0.025
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.92 \pm 0.95 ^b	1.83 \pm 0.68 ^b	1.38 \pm 0.33	9.004	0.001
TC[mmol/L, M(P_{25}, P_{75})]	4.50(3.94, 5.20)	4.36(3.62, 4.91)	4.10(3.25, 4.60)	2.119	0.347
FBG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.72 \pm 2.72	5.41 \pm 1.08	4.91 \pm 0.56	0.893	0.415
UA(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	564.00 \pm 146.86 ^{ab}	470.17 \pm 48.21 ^b	370.80 \pm 47.37	28.885	<0.001
PT(s, $\bar{x} \pm s$)	12.18 \pm 6.01	10.41 \pm 0.86	10.09 \pm 0.71	1.862	0.164
APTT(s, $\bar{x} \pm s$)	30.16 \pm 6.04	28.53 \pm 4.64	27.11 \pm 2.55	1.888	0.160
FIB[g/L, M(P_{25}, P_{75})]	4.56(3.57, 5.70) ^{ab}	2.74(2.62, 3.21)	2.54(2.34, 2.84)	32.846	<0.001
DD[mg/L, M(P_{25}, P_{75})]	1.10(0.55, 1.60) ^{ab}	0.50(0.30, 0.70)	0.40(0.30, 0.60)	18.488	<0.001

注:与 HUA 组比较,^a $P < 0.05$;与 HC 组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.017$ 。

血小板来源 NLRP3、HMGB1 的表达情况如何,可能需要进一步研究。

本研究发现,GA 组和 HUA 组血小板来源 NLRP3、HMGB1 的表达水平明显升高,提示两者的过表达可能参与了痛风的炎症病理过程。本研究评估了 GA 组和 HUA 组血小板来源 NLRP3、HMGB1 与其相关实验室指标的相关性,结果发现,GA 组血小板来源 NLRP3 分别与 ESR、CRP、NEUT 呈正相关, HMGB1 分别与 CRP、NEUT 呈正相关,这也提示 NLRP3、HMGB1 两者能够间接反映 GA 患者体内炎症及疾病活动程度。与此同时, NLRP3 作为一种炎性蛋白,能够参与免疫与炎症反应,且 MPV 是主要反映体内炎症程度的相关指标,但它在全身炎症反应较重时水平会降低。本研究发现,GA 组血小板来源 NLRP3 与 MPV 呈负相关,进一步提示痛风患者体内炎症反应较为剧烈。此外,Unamuno 等^[21]研究发现, NLRP3/IL-1 β 通路在脂肪组织诱导的炎症和肥胖相关合并症的发展中起重要的作用,同时阻断 NLRP3 及其炎症小体,能够减少脂肪组织炎症和细胞外基质重塑。与此同时, Guzmán-Ruiz 等^[22]研究发现 HMGB1 作为一种新型脂肪因子能够对脂肪组织生物学产生新的影响,同时也在肥胖机制中发挥潜在的作用。本研究显示,GA 组和 HUA 组血小板来源 NLRP3、HMGB1 分别与 TG 呈一定的正相关性。另外, Martinon 等^[23]研究表明,痛风相关 UA 晶体能够激活 NLRP3 炎症小体诱导痛风的发病。本研究也发现,GA 组和 HUA 组血小板来源 NLRP3 与 UA 呈正相关,进一步提示 NLRP3/UA 与痛风的发病密切相关。此外,本研究还发现 GA 组血小板来源 NLRP3、HMGB1 分别与 FIB 及 DD 呈正相关。因 NLRP3 与 HMGB1 均为参与炎症反应的蛋白因子,而 FIB、DD 主要提示机体的凝血情况,它们之间呈正相关性可进一步表明 GA 的发病与炎症、凝血两者共同作用有关,提示临床医生在检测 ESR、CRP、NEUT 等炎症指标时,也应关注患者的凝血情况。

综上所述,血小板来源的 NLRP3、HMGB1 可能参与了痛风的发生及发展,提示两者可能间接反映痛风患者体内炎症及疾病的活动程度,或有望成为评估痛风疾病的生物学指标。本研究有一定的新颖性,但收集患者血液样本量较少,导致试验结果可能会有相应的误差,因此,还需要大样本研究来进一步验证血小板来源 NLRP3、HMGB1 与痛风疾病的相关性。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Sculler A, Pascart T, Bernard A, et al. Gout[J]. Rev Med Interne, 2020, 41(6): 396-403.
- [2] Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities[J]. Semin Arthritis Rheum, 2020, 50(3S): S11-S16.
- [3] Richette P, Bardin T. Gout[J]. Lancet, 2010, 375(9711): 318.
- [4] Jaffe DH, Klein AB, Benis A, et al. Incident gout and chronic kidney disease: healthcare utilization and survival[J]. BMC Rheumatol, 2019, 3: 11.
- [5] Wang Z, Zhang SM, Xiao Y, et al. NLRP3 inflammasome and inflammatory diseases [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 4063562.
- [6] Yang H, Wang HC, Andersson U. Targeting inflammation driven by HMGB1[J]. Front Immunol, 2020, 11: 484.
- [7] 曾婷,李书芹,吴忆帆,等.痛风患者外周血单个核细胞中 miR-223 和 NLRP3 表达水平及意义[J].热带医学杂志,2023,23(12):1751-1754,1758.
Zeng T, Li SQ, Wu YF, et al. The expression and significance of miR-223 and NLRP3 in peripheral blood mononuclear cells of patients with gout [J]. J Trop Med, 2023, 23(12): 1751-1754, 1758.
- [8] Kong RX, Sun LL, Li H, et al. The role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of rheumatic disease[J]. Autoimmunity, 2022, 55(1): 1-7.
- [9] Dong YJ, Ming BX, Dong LL. The role of HMGB1 in rheumatic diseases[J]. Front Immunol, 2022, 13: 815257.
- [10] Oggero S, de Gaetano M, Marcone S, et al. Extracellular vesicles from monocyte/platelet aggregates modulate human atherosclerotic plaque reactivity[J]. J Extracell Vesicles, 2021, 10(6): 12084.
- [11] Vajen T, Benedikter BJ, Heinzmann ACA, et al. Platelet extracellular vesicles induce a pro-inflammatory smooth muscle cell phenotype[J]. J Extracell Vesicles, 2017, 6(1): 1322454.
- [12] 叶盛林,梅咏玉,韩玮,等.溃疡性结肠炎血小板中钾通道和 NLRP3 表达的临床意义[J].安徽医科大学学报,2018,53(3): 401-405.
Ye SL, Mei YY, Han W, et al. Clinical significance of potassium channel and NLRP3 expression in platelets of ulcerative colitis[J]. Acta Univ Med Anhui, 2018, 53(3): 401-405.
- [13] Yang B, Liu XC, Mei Q. HMGB1-positive platelet microparticles may be a biomarker of inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2020, 26(2): e10.
- [14] Neogi T, Th A Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(10): 1789-1798.

(下转第 1096 页)

- Gastrointest Surg, 2020, 24(3): 590-597.
- [31] 邱竹箐,高青.高脂血症性胰腺炎行血液净化时机选择[J].重庆医科大学学报,2016,41(6):598-601.
- Qiu ZQ, Gao Q. Selection of appropriate period of blood purification for patients with hyperlipidemic pancreatitis [J]. J Chongqing Med Univ, 2016, 41(6): 598-601.
- [32] Husu HL, Leppäniemi AK, Lehtonen TM, et al. Short- and long-term survival after severe acute pancreatitis: a retrospective 17 years' cohort study from a single center[J]. J Crit Care, 2019, 53: 81.
- [33] 姜春晖,曾彦博,汪丽,等.血液净化治疗中度重症急性胰腺炎和重症急性胰腺炎 102 例临床分析[J].中华胰腺病杂志,2020,20(2): 102-108.
- Jiang CH, Zeng YB, Wang L, et al. Clinical analysis of blood purification in the treatment of 102 patients with moderately severe acute pancreatitis and severe acute pancreatitis [J]. Chin J Pancreatol, 2020, 20(2): 102-108.
- [34] 刘永振,薛彦霞,刘伟.连续性血液净化在重症急性胰腺炎伴发全身炎症反应综合征患者中的应用效果[J].微创医学,2023,18(3):333-336.
- Liu YZ, Xue YX, Liu W. Effect of continuous blood purification in patients with severe acute pancreatitis complicated with systemic inflammatory response syndrome[J]. J Minim Invasive Med, 2023, 18(3): 333-336.
- [35] 闫阳,许铁,卓越,等.不同时机连续血液净化治疗重症急性胰腺炎临床疗效的比较[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2023,18(3):348-352.
- Yan Y, Xu T, Zhuo Y, et al. Comparison of clinical effects of continuous blood purification in different periods on the treatment of severe acute pancreatitis[J]. China J Emerg Resusc Disaster Med, 2023, 18(3): 348-352.
- [36] Zhang XJ, Sun SR, Li SJ, et al. Early classic hemofiltration exhibits no benefits in severe acute pancreatitis with early organ failure: a retrospective case-matched study[J]. Artif Organs, 2014, 38(4): 335-341.
- [37] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. N Engl J Med, 2003, 348(16): 1546-1554.
- [38] Vincent JL, Taccone F, Schmit X. Classification, incidence, and outcomes of sepsis and multiple organ failure [J]. Contrib Nephrol, 2007, 156: 64-74.
- [39] Huang HW, Zhou Q, Chen MH. High-volume hemofiltration reduces short-term mortality with no influence on the incidence of MODS, hospital stay, and hospitalization cost in patients with severe-acute pancreatitis: a meta-analysis [J]. Artif Organs, 2021, 45(12): 1456-1465.
- 收稿日期:2023-09-20 修回日期:2023-11-26 编辑:王娜娜

(上接第 1089 页)

- [15] 林淑芃.《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》解读[J].临床内科杂志,2020,37(6):460-462.
- Lin SP. Interpretation of China guidelines for diagnosis and treatment of hyperuricemia and gout (2019) [J]. J Clin Intern Med, 2020, 37(6): 460-462.
- [16] Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(9): 688.
- [17] Swanson KV, Deng M, Ting JPY. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics [J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8): 477-489.
- [18] 党万太,周京国,谢文光,等.NLRP3 炎性体在痛风性关节炎患者炎症反应中的机制研究[J].中国免疫学杂志,2014,30(3):373-377,382.
- Dang WT, Zhou JG, Xie WG, et al. Mechanism of NLRP3 inflammasome in inflammatory response with gouty arthritis [J]. Chin J Immunol, 2014, 30(3): 373-377, 382.
- [19] Bianchi ME, Falciola L, Ferrari S, et al. The DNA binding site of HMG1 protein is composed of two similar segments (HMG boxes), both of which have counterparts in other eukaryotic regulatory proteins [J]. EMBO J, 1992, 11(3): 1055-1063.
- [20] Choe JY, Choi CH, Park KY, et al. High-mobility group box 1 is responsible for monosodium urate crystal-induced inflammation in human U937 macrophages [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(4): 3248-3255.
- [21] Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Ramírez B, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces adipose tissue inflammation and extracellular matrix remodeling [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(4): 1045-1057.
- [22] Guzmán-Ruiz R, Tercero-Alcázar C, López-Alcalá J, et al. The potential role of the adipokine HMGB1 in obesity and insulin resistance. Novel effects on adipose tissue biology [J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 536: 111417.
- [23] Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome [J]. Nature, 2006, 440(7081): 237-241.
- 收稿日期:2023-08-28 修回日期:2023-10-19 编辑:王娜娜