

论著 DOI: 10.16369/j.ohcr.issn.1007-1326.2025.250101

· 实验研究 ·

Sirt3/NLRP3 通路在百草枯致人单核巨噬细胞炎症反应中的作用机制

方思俊¹, 刘永生^{1,2}, 许商成^{1,2}, 段维霞^{1,2}

1. 南京医科大学, 江苏 南京 211100; 2. 重庆市职业病防治院, 重庆 400060

摘要: 目的 探讨巨噬细胞中 Sirt3/NLRP3 通路在百草枯(PQ)致人单核巨噬细胞炎症反应中的作用及机制,以期为 PQ 中毒引起肺损伤的治疗提供新思路。**方法** 用 100 ng/mL 佛波酯处理人单核细胞白血病细胞(THP-1)36 h,将其诱导分化为 THP-1 巨噬细胞,待细胞贴壁后,用不同浓度(0、200、400、600、800、1 000、1 200 μmol/L)的 PQ 对 THP-1 巨噬细胞染毒 24 h;通过 CCK-8 试剂盒检测染毒后细胞活力变化,为后续实验选择合适的 PQ 染毒剂量。灵芝酸 D(GAD)是 Sirt3 激动剂,将 THP-1 巨噬细胞分为对照组、PQ 组、GAD 组、PQ + GAD 组,分别染毒处理 24 h 后收集各组细胞,使用逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)测定 Sirt3 的 mRNA 表达水平;免疫印迹(Western blot)检测细胞内 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3(NLRP3)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)、白细胞介素-1β(IL-1β)蛋白表达水平;免疫荧光检测 NLRP3 表达情况;用腺苷三磷酸(ATP)、活性氧(ROS)检测试剂盒检测细胞内 ATP、ROS 水平。结果 PQ 降低了 THP-1 巨噬细胞内 Sirt3 蛋白的表达($P < 0.001$),引起细胞内 ATP 水平降低,ROS 水平升高,同时升高了 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1β 的蛋白表达水平。加入 GAD 后,相对于 PQ 组,细胞内 Sirt3 的 mRNA 水平升高,ROS 水平下降,而 NLRP3、Caspase-1、IL-1β 蛋白表达水平降低,细胞活性的降低也得以改善。以上差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 PQ 可以抑制 THP-1 巨噬细胞内 Sirt3 蛋白的表达,引起 ROS 水平升高,激活 NLRP3 炎症小体从而引起 THP-1 巨噬细胞中的炎症反应。

关键词: 百草枯; Sirt3; 巨噬细胞; NLRP3; 活性氧

中图分类号: R114; R595 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-1326(2025)02-0233-06

引用: 方思俊, 刘永生, 许商成, 等. Sirt3/NLRP3 通路在百草枯致人单核巨噬细胞炎症反应中的作用机制[J]. 职业卫生与应急救援, 2025, 43(2): 233-238.

Mechanism of Sirt3/NLRP3 pathway in paraquat-induced inflammatory response of THP-1 macrophages FANG Sijun¹, LIU Yongsheng^{1,2}, XU Shangcheng^{1,2}, DUAN Weixia^{1,2} (1. Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211100, China; 2. Chongqing Occupational Disease Prevention and Control Hospital, Chongqing 400060, China)

Abstract: Objective To explore the role and mechanism of the Sirt3/NLRP3 pathway in macrophages during the inflammatory response of human monocyte-derived macrophages induced by paraquat(PQ), with the aim of providing new perspectives for treating lung injury caused by PQ poisoning. **Methods** Human monocyte leukemia cells (THP-1) were treated with 100 ng/mL phorbol 12-myristate 13-acetate(PMA) for 36 hours to induce differentiation into THP-1 macrophages. After cell adhesion, THP-1 macrophages were exposed to varying concentrations of PQ(0, 200, 400, 600, 800, 1 000, 1 200 μmol/L) for 24 hours. Cell viability was assessed using a CCK-8 assay to determine an appropriate dose of PQ for subsequent experiments. Ganoderic acid D (GAD), a Sirt3 agonist, was used to divide THP-1 macrophages into control, PQ, GAD, and PQ + GAD groups. After 24 hours of respective treatments, cells were collected. Reverse Transcription-PCR (RT-PCR) was performed to measure Sirt3 mRNA expression levels; Western blot was employed to detect the expression levels of NOD-like receptor thermal protein domain containing protein 3 (NLRP3), cysteinyl aspartate specific proteinase-1 (Caspase-1), and interleukin-1β (IL-1β) proteins. Immunofluorescence was used to examine NLRP3 expression, while intracellular adenosine triphosphate (ATP) and reactive oxygen species (ROS) levels were assessed using

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82404236); 重庆医药高等专科学校附属第一医院重点项目(2022—2023ZD01)

作者简介: 方思俊(1998—),女,硕士在读

通信作者: 刘永生, E-mail: 466300367@qq.com

respective detection kits. **Results** PQ significantly reduced Sirt3 protein expression in THP-1 macrophages ($P < 0.001$), leading to decreased intracellular ATP levels, increased ROS levels, and elevated protein expression levels of NLRP3, Caspase-1, and IL-1 β . Following the addition of GAD, relative to the PQ group, Sirt3 mRNA levels in THP-1 macrophages were significantly upregulated, ROS levels decreased, while NLRP3, Caspase-1, and IL-1 β protein levels were markedly reduced. Cell viability was also improved. All the above differences were statistically significant ($P < 0.05$).

Conclusions PQ treatments inhibited Sirt3 protein expression in THP-1 macrophages, increased ROS levels, and activated the NLRP3 inflammasome, thereby inducing an inflammatory response in THP-1 macrophages.

Keywords: paraquat; Sirt3; macrophages; NLRP3; ROS

百草枯(paraquat,PQ)是一种对人体危害巨大的除草剂,毒性高,经皮肤、呼吸道、消化道吸收。PQ可在肺部蓄积,导致急性肺损伤,急性中毒时可引起肺纤维化^[1]。PQ引起肺毒性的机制非常复杂,涉及氧化应激、炎症反应中多种信号通路等^[2]。巨噬细胞是肺部含量最多的免疫细胞,在机体免疫防御中起着重要作用^[3]。损伤初期,巨噬细胞可调控免疫应答,启动炎症反应。随着病程的发展,巨噬细胞也可通过清除凋亡细胞碎片或分泌抗炎因子发挥细胞抗炎作用^[4]。线粒体功能障碍被认为是PQ毒性的关键机制之一^[5]。沉默信息调节因子3(Sirtuin3,Sirt3)作为主要定位于线粒体的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性去乙酰化酶,参与调控细胞的氧化应激和能量代谢^[6]。在脂多糖引起的急性肺损伤等多种疾病模型中,Sirt3蛋白表达水平下降^[7]。研究^[8]发现,Sirt3可通过抑制NOD样受体热蛋白结构域蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain containing protein 3,NLRP3)炎症小体的激活负向调节炎症反应。NLRP3作为模式识别受体,其过度激活会触发半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(cysteinyl aspartate specific proteinase-1,Caspase-1)介导的白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β ,IL-1 β)释放,发挥炎症因子的作用^[9],这一通路与急性肺损伤密切相关。炎症因子释放到细胞外,对其他肺部细胞产生影响,加剧肺部的炎症反应,导致肺泡毛细血管膜进一步损伤,血管通透性增加,促进炎症细胞的募集和活化,形成了炎症级联放大效应,最终导致急性肺损伤的发生、发展^[10]。然而,Sirt3对于NLRP3炎症小体激活的调节作用尚不明确。有研究^[11]表明,Sirt3表达水平降低会导致细胞内线粒体功能紊乱,进而促进活性氧(reactive oxygen species,ROS)的生成。ROS是细胞内重要的信号分子,但当其水平过高时,将诱导细胞发生氧化应激,损伤细胞的脂质、蛋白质和DNA等生物大分子^[12]。ROS水平升高又能够激活NLRP3炎症小体^[13]。因此,推测Sirt3可通过调控线粒体氧化应激,调节细胞内ROS水平,

从而参与NLRP3通路的激活。为了验证这一推论,本研究拟通过建立PQ致巨噬细胞损伤体外模型,探究Sirt3/NLRP3通路在PQ致炎症反应的作用机制,以期为PQ致机体急性肺损伤探索新的治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 实验试剂

PQ(德国 SIGMA 公司);细胞增殖毒性检测试剂盒(重庆巴尔思生物科技有限公司);RPMI-1640完全培养基(武汉普诺塞生命科技有限公司);佛波酯(phorbol 12-myristate 13-acetate,PMA)、一抗稀释液、二抗稀释液、二喹啉甲酸(BCA)蛋白定量试剂盒、DCFH-DA检测试剂盒、腺苷三磷酸(ATP)检测试剂盒(均购自上海碧云天);Sirt3抗体、 β -Tubulin抗体、TNF- α 抗体(均购自美国 CST 公司);NLRP3抗体(英国 abcam 公司);IL-1 β (武汉爱博泰克生物科技有限公司);灵芝酸D(ganoderic acid D,GAD)、cleaved Caspase-1抗体、HRP山羊抗兔二抗(美国 MedChemExpress 公司);cDNA第一链合成试剂盒、SYBR Green PCR 试剂盒(北京天根生化科技公司)。

1.2 细胞培养、传代及分化

将人单核细胞白血病细胞(THP-1)接种于RPMI-1640完全培养基中,培养于37℃,5%CO₂条件下;根据细胞生长状态,每2~3 d进行离心换液操作,每次更换一半培养基;PMA可诱导单核细胞THP-1向巨噬细胞分化,并促进其贴壁生长^[14]。用100 ng/mL PMA处理THP-1细胞36 h,将其诱导分化为巨噬细胞,以备后续实验。后续实验中提到的THP-1巨噬细胞均为铺板后经PMA诱导36 h得到的贴壁巨噬细胞。

1.3 细胞活力检测

使用CCK-8试剂盒检测细胞活力,将分化的THP-1巨噬细胞以5×10⁴/孔的密度接种于96孔板中,待细胞重新贴壁后,使用Sirt3激动剂GAD进行预处理,GAD可上调Sirt3基因与蛋白的表达。在使用0、10、20、30、40、50 μmol/L的GAD预处理细胞

2 h 后,用 500 $\mu\text{mol/L}$ 的 PQ 进行染毒处理,对照组同步更换培养基。24 h 后弃去培养基,加入 CCK-8 工作液,于 37 ℃条件下孵育 30 min,使用酶标仪在波长 450 nm 处检测吸光度值(optical density, OD),细胞活力=[(处理组 OD-空白 OD)/(对照组 OD-空白 OD)] $\times 100\%$ 。

1.4 NLRP3 蛋白表达水平检测

采用免疫荧光法检测对照组与 PQ 染毒组中 NLRP3 蛋白表达情况,其中 4,6-二氨基-2-苯基吲哚(DAPI)显示为蓝色,NLRP3 蛋白显示为红色,计算 NLRP3 荧光强度与对应 DAPI 的比值,根据对照组均值进行标化并对 NLRP3 蛋白表达水平进行半定量分析。

1.5 ROS 水平检测

以 2,7-二氯荧光黄双乙酸盐(2,7-dichlorodihydrofluorescein diacetate, DCFH-DA)作为 ROS 荧光探针,其进入细胞后被酯酶水解生成 2,7-二氯荧光素(DCFH),DCFH 被 ROS 氧化生成高荧光产物。因此,荧光强度与 ROS 水平呈正相关,可用于定量分析细胞内 ROS 水平。基于此,使用 DCFH-DA 检测试剂盒定量检测细胞内 ROS 水平;按照 ATP 检测试剂盒说明书进行操作,检测 PQ 染毒前后细胞内 ATP 水平,以 BCA 检测蛋白浓度对其进行标化后作图。

1.6 Sirt3、NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 蛋白表达水平检测

应用 Western blot 检测 Sirt3、NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 蛋白表达水平。使用含有蛋白酶抑制剂的放射免疫沉淀分析(RIPA)裂解液裂解细胞提取蛋白,BCA 试剂盒进行蛋白定量,95 ℃加热 10 min 使蛋白变性;蛋白样品在 150 V 条件下电泳 50 min,400 mA 条件下转膜 40 min;转膜后,使用快速封闭液对样品条带封闭 15 min;使用一抗对样品条带进行 4 ℃孵育过夜,TBST 缓冲液洗脱 3 次,再使用二抗对样品条带进行室温孵育 2 h,TBST 缓冲液洗脱 3 次;增强型化学发光法对条带进行显影,Image J 软件分析其灰度值,以 Tubulin 为内参蛋白,计算目的蛋白与对应内参蛋白的灰度值比值,以对照组的均值进行归一化处理。

1.7 逆转录聚合酶链式反应(reverse transcription chain reaction, RT-PCR)

TRIzol 可以通过试剂中的化学成分(苯酚、异硫氰酸胍、 β -巯基乙醇)快速裂解细胞、抑制 RNA 酶活性,并分离 RNA 与其他生物大分子(如 DNA 和蛋白质)。使用 TRIzol 法提取细胞中的 RNA,将蛋白样

品加入 TRIzol 试剂中充分裂解,然后加入氯仿,振荡后离心,取上清液,加入异丙醇沉淀 RNA,最后用体积分数 75% 的乙醇洗涤 RNA 沉淀,晾干后用无酶水溶解沉淀,移液枪反复吹打,混匀后检测浓度。用 cDNA 合成试剂盒进行逆转录合成 cDNA,按照 SYBRGreen PCR 试剂盒配制 RT-PCR 反应体系,涡旋后,按照 95 ℃变性 5 min;95 ℃变性 1 min,55 ℃复性 90 s,72 ℃延伸 90 s,运行 40 个循环;72 ℃延伸 20 s。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参,用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算 Sirt3 mRNA 的相对表达水平。

1.8 统计学分析

所有数据用 SPSS 22.0 软件进行分析处理,定量数据表达为均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$),每个实验均进行 3 次生物学重复,组间差异采用 t 检验或单因素方差分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 PQ 对 THP-1 巨噬细胞活力的影响

与对照组相比,随着 PQ 染毒剂量的升高,细胞活力逐渐下降,见图 1。经计算,PQ 对 THP-1 巨噬细胞的半抑制浓度(IC_{50})值为 470.6 $\mu\text{mol/L}$,然而在后续重复实验时发现细胞传代后对药物的敏感性会降低,PQ 浓度在 500 $\mu\text{mol/L}$ 时,模型表现更为稳定。综合文献^[15-16]及多次实验结果,选择 500 $\mu\text{mol/L}$ 作为后续实验中 PQ 的染毒剂量。

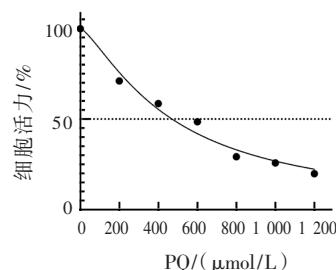
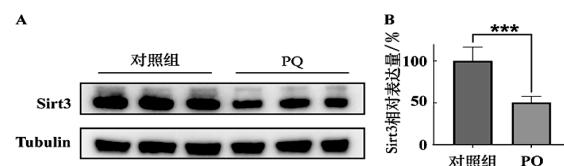


图 1 不同浓度 PQ 染毒对 THP-1 巨噬细胞活力的影响

2.2 PQ 诱导 Sirt3 蛋白表达下调

Westernblot 结果显示,与对照组相比,在 500 $\mu\text{mol/L}$ 的 PQ 染毒 24 h 时,THP-1 巨噬细胞中 Sirt3 蛋白表达水平降低($P < 0.001$),见图 2。

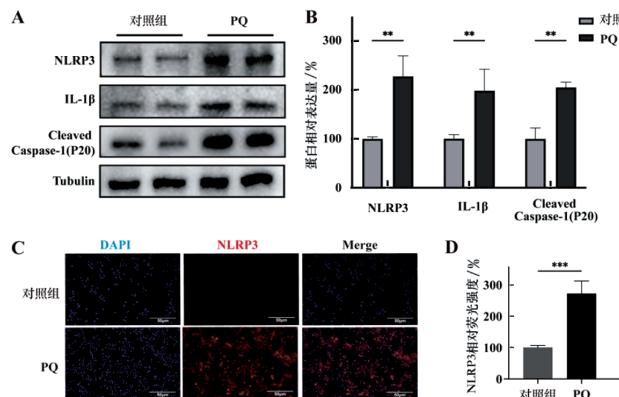


注: 图 A 为 Western blot 检测 Sirt3 蛋白表达特征性条带;图 B 为 Sirt3 蛋白表达水平的半定量分析,*** $P < 0.001$ 。

图 2 PQ 对 Sirt3 蛋白表达水平的影响

2.3 PQ 染毒促进 NLRP3 炎症小体的表达

Western blot 结果显示,与对照组相比,PQ 染毒组 THP-1 巨噬细胞中 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 蛋白表达水平均上升($P < 0.01$),见图 3A、B;免疫荧光结果同样显示,PQ 染毒组 NLRP3 蛋白表达水平增加($P < 0.001$),见图 3C、D。

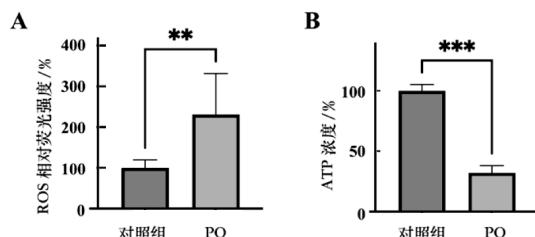


注:图 A 为 Western blot 检测 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 蛋白表达特征性条带;图 B 为图 A 的半定量分析, ** $P < 0.01$;图 C 为免疫荧光检测 NLRP3 蛋白表达情况, DAPI(蓝色), NLRP3(红色);图 D 为图 C 中 NLRP3 蛋白的半定量分析, *** $P < 0.001$ 。

图 3 PQ 对 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 蛋白表达水平的影响

2.4 PQ 染毒引起 THP-1 巨噬细胞线粒体内 ROS 升高

与对照组相比,ROS 荧光强度结果显示,PQ 染毒组 THP-1 巨噬细胞中 ROS 水平升高($P < 0.01$),见图 4A;蛋白浓度标准化后的 ATP 浓度结果显示,PQ 染毒组中 ATP 水平降低($P < 0.001$),见图 4B。



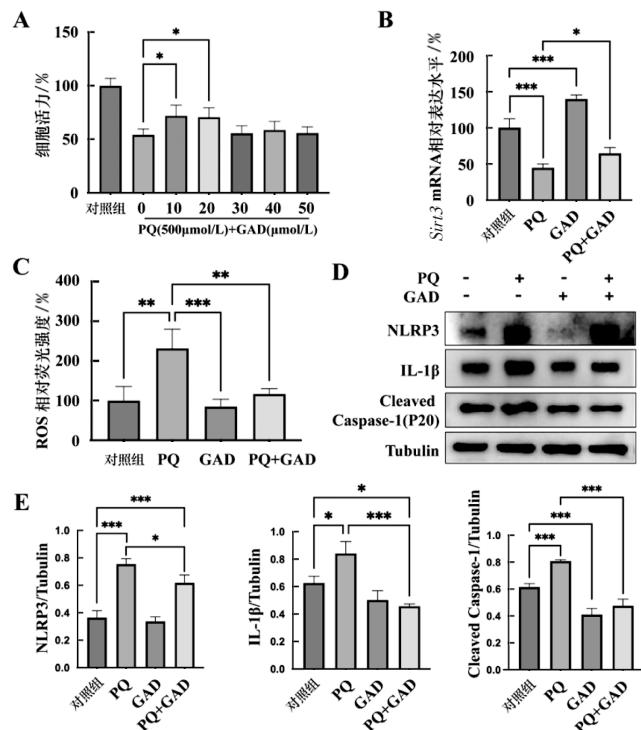
注:图 A 为酶标仪检测 ROS 荧光强度的半定量分析(激发波长 485 nm, 发射波长 535 nm), ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图 4 PQ 对细胞内 ROS 及 ATP 水平的影响

2.5 上调 Sirt3 基因表达能够降低 ROS 水平,抑制 NLRP3 炎症小体的激活

CCK-8 检测结果显示,GAD 为 10、20 $\mu\text{mol/L}$ 时,其对细胞活力的改善有统计学意义($P < 0.05$),见图 5A;后续实验中,选择有效果的较小剂量给药(10 $\mu\text{mol/L}$)。RT-PCR 结果显示,10 $\mu\text{mol/L}$ 的 GAD 能够上调 Sirt3 的 mRNA 表达水平($P < 0.001$),见图 5B;与对照组相比,PQ 染毒组 ROS 水平升高,GAD 能够抑制 ROS 的升高,见图 5C;Western blot

结果显示,与 PQ 组相比,PQ + GAD 组中 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 蛋白表达水平均降低($P < 0.05$),提示 GAD 可以抑制 PQ 染毒引起的 NLRP3 炎症小体的激活,见图 5D、E。



注:图 A 为不同浓度 GAD 预处理后,PQ 染毒 24 h 后的细胞活力;图 B 为 RT-PCR 检测 Sirt3 的 mRNA 水平;图 C 为细胞内 ROS 水平;图 D 为 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 蛋白表达特征性条带;图 E 为图 D 的半定量分析; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图 5 各组细胞内 ROS 水平及 Sirt3 mRNA、NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 表达水平

3 讨论

PQ 是一种广泛使用的除草剂,根据世界卫生组织(WHO)的农药分类,PQ 属于中等毒性,但具有致命风险。在我国的农药毒性分级中,PQ 被列为剧毒性^[1]。自 2016 年 PQ 水剂在我国被禁用以来,中毒案例显著减少,但由于其高效的除草性能,仍在某些地区被偷用,中毒及混合暴露中毒的病例屡见不鲜。PQ 中毒致死率高,预后差,大剂量中毒患者多死于多器官衰竭。肺作为 PQ 的主要靶器官^[17],可主动吸收和蓄积 PQ,因此,PQ 中毒早期多表现为急性肺损伤,后逐渐发展成肺泡内和肺间质纤维化。肺泡巨噬细胞在肺部免疫防御中起着重要作用^[18],PQ 进入体内后,导致肺泡巨噬细胞的功能发生改变^[15]。肺泡巨噬细胞在 PQ 毒性中具有双重作用:中毒早期,肺泡巨噬细胞通过吞噬功能清除毒物并启动修复信号;但在 PQ 持续暴露后,肺泡巨噬细胞转化为促炎作用,释放大量 IL-1 β 、TNF- α 等炎症

细胞因子,加剧肺上皮细胞损伤并驱动成纤维细胞异常活化^[4]。基于此,本研究建立了巨噬细胞 PQ 染毒模型,探究 PQ 导致 THP-1 巨噬细胞炎症反应的作用机制。

PQ 引起肺毒性的关键机制是细胞内线粒体的氧化应激,Sirt3 参与调节氧化应激反应,并且可通过去乙酰化作用调控多种线粒体蛋白,从而影响线粒体的生物合成、代谢和功能。例如,Sirt3 可以去乙酰化线粒体呼吸链复合物的亚基,提高其活性,促进电子传递和 ATP 的生成^[19]。此外,Sirt3 还参与调节线粒体自噬,通过去乙酰化 PINK1 和 Parkin 等蛋白^[20],促进受损线粒体的清除。为了验证在 PQ 致巨噬细胞炎症及损伤的过程中是否有 Sirt3 参与,本研究检测了 Sirt3 蛋白表达水平。结果表明,PQ 引起 THP-1 巨噬细胞中 Sirt3 蛋白表达下调。与此同时,Western blot 的结果也显示,在 PQ 致 THP-1 巨噬细胞损伤过程中,炎症小体 NLRP3 表达水平升高,并促进了炎症因子 IL-1β 的释放,进一步参与了炎症反应。

当 Sirt3 功能缺失或表达下调时,线粒体功能受损,抗氧化酶活性降低,导致线粒体氧化应激和 ROS 水平升高^[21]。研究^[22]显示,Sirt3 基因敲除小鼠的线粒体中 ROS 生成增加,抗氧化酶活性显著降低。细胞内 ROS 积累会进一步损伤线粒体 DNA 和蛋白质,导致线粒体功能障碍,引起线粒体 DNA 的逃逸释放,形成恶性循环。抑制 Sirt3 导致线粒体功能障碍,进而引发线粒体氧化应激。本研究结果表明,PQ 诱导 THP-1 巨噬细胞炎症过程中,ROS 过量积累,ATP 合成减少,并通过 Sirt3 激动剂 GAD 上调了 Sirt3 的 mRNA 和蛋白的表达,可以观察到 PQ 导致的线粒体氧化应激被抑制,NLRP3 炎症小体的激活也同样被抑制,下游炎症因子 IL-1β 的释放也减少。同样地,THP-1 巨噬细胞的细胞活力得以逆转,提示了 Sirt3 可以通过调节氧化应激维持线粒体功能,抑制炎症小体的激活,从而减轻 PQ 导致的 THP-1 巨噬细胞炎症反应。

综上所述,PQ 通过抑制 Sirt3 的表达,引起 THP-1 巨噬细胞氧化应激,ROS 水平升高,激活 NLRP3 炎症小体,促进了巨噬细胞炎症反应。本研究初步探讨了在 PQ 染毒对 Sirt3/NLRP3 通路及炎症反应的影响,为理解 PQ 中毒的病理生理过程提供了新视角,并为急性肺损伤的治疗策略探索了潜在的靶点。但本研究仅建立了体外模型,尚存在不足,后续可在体内模型中进一步探讨。

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

参考文献

- [1] 中国医师协会急诊医师分会. 急性百草枯中毒诊治专家共识(2022)[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(11): 1435–1444.
- [2] LIU X, YANG H, LIU Z. Signaling pathways involved in paraquat-induced pulmonary toxicity:molecular mechanisms and potential therapeutic drugs [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 113 (Pt A): 109301.
- [3] AEGERTER H, LAMBRECHT B N, JAKUBZICK C V. Biology of lung macrophages in health and disease [J]. Immunity, 2022, 55(9): 1564–1580.
- [4] ZHANG Y, YUAN D, LI Y, et al. Paraquat promotes acute lung injury in rats by regulating alveolar macrophage polarization through glycolysis[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 223: 112571.
- [5] LIU C, SUN Z, WANG M, et al. Mitoquinone mitigates paraquat-induced A549 lung epithelial cell injury by promoting MFN1/MFN2-mediated mitochondrial fusion [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2022, 36(9): e23127.
- [6] AHN B H, KIM H S, SONG S, et al. A role for the mitochondrial deacetylase Sirt3 in regulating energy homeostasis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(38): 14447–14452.
- [7] REHAN M, KURUNDKAR D, KURUNDKAR A R, et al. Restoration of SIRT3 gene expression by airway delivery resolves age-associated persistent lung fibrosis in mice [J]. Nat Aging, 2021, 1(2): 205–217.
- [8] YAN C, LIN X, GUAN J, et al. SIRT3 deficiency promotes lung endothelial pyroptosis through impairing mitophagy to activate NLRP3 inflammasome during sepsis-induced acute lung injury [J]. Mol Cell Biol, 2025, 45(1): 1–16.
- [9] FU J, WU H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation[J]. Annu Rev Immunol, 2023, 41: 301–316.
- [10] YANG J, HUANG X, YU Q, et al. Extracellular vesicles derived from M2-like macrophages alleviate acute lung injury in a miR-709-mediated manner [J]. J Extracell Vesicles, 2024, 13(4): e12437.
- [11] LIU J, LI D, ZHANG T, et al. SIRT3 protects hepatocytes from oxidative injury by enhancing ROS scavenging and mitochondrial integrity[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(10): e3158.
- [12] LI M, KIM C. Chloroplast ROS and stress signaling [J]. Plant Commun, 2022, 3(1): 100264.
- [13] BILLINGHAM L K, STOOLMAN J S, VASAN K, et al. Mitochondrial electron transport chain is necessary for NLRP3 inflammasome activation[J]. Nat Immunol, 2022, 23(5): 692–704.
- [14] SCHWENDE H, FITZKE E, AMBS P, et al. Differences in the state of differentiation of THP-1 cells induced by phorbol ester and 1,25-dihydroxyvitamin D3[J]. J Leukoc Biol, 1996, 59(4): 555–561.
- [15] PU Y, HAN S, CHEN J, et al. MANF inhibits NLRP3 inflammasome activation by competitively binding to DDX3X in paraquat-stimulated alveolar macrophages[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2024, 287: 117331.

- [16] CHOWDHURY A R, ZIELONKA J, KALYANARAMAN B, et al. Mitochondria -targeted paraquat and metformin mediate ROS production to induce multiple pathways of retrograde signaling:a dose-dependent phenomenon [J]. Redox Biol, 2020, 36:101606.
- [17] DINIS-OLIVEIRA R J, DUARTE J A, SÁNCHEZ-NAVARRO A, et al. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment [J]. Crit Rev Toxicol, 2008, 38(1):13-71.
- [18] WANG G, MA X, HUANG W, et al. Macrophage biomimetic nanoparticle-targeted functional extracellular vesicle micro-RNAs revealed via multiomics analysis alleviate sepsis-induced acute lung injury [J]. J Nanobiotechnol, 2024, 22(1):362.
- [19] ZHANG Y, LIU Y, HOU M, et al. Reprogramming of mitochondrial respiratory chain complex by targeting SIRT3-COX4I2 axis attenuates osteoarthritis progression [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(10):e2206144.
- [20] EWEES M G E, MOSTAFA-HADEAB G, SABER S, et al. Linagliptin mitigates cisplatin-induced kidney impairment via mitophagy regulation in rats, with emphasis on SIRT-3/PGC-1alpha, PINK-1 and Parkin-2 [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2024, 491:117048.
- [21] WANG X, SHEN T, LIAN J, et al. Resveratrol reduces ROS-induced ferroptosis by activating SIRT3 and compensating the GSH/GPX4 pathway [J]. Mol Med, 2023, 29(1):137.
- [22] 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.

收稿日期:2025-02-25

(上接第 212 页)

- unit: the perspective of experienced nurses [J]. App Nurs Res, 2015, 28(4):305-310.
- [14] MAHON P R. A critical ethnographic look at paediatric intensive care nurses and the determinants of nurses' job satisfaction [J]. Intensive Crit Care Nurs, 2014, 30(1):45-53.
- [15] HESSELINK C, BRANJE F, ZEGERS M. What are the factors that influence job satisfaction of nurses working in the intensive care unit? A multicenter qualitative study [J]. J Nurs Manage, 2023(1):6674773.
- [16] VAN OSCH M, SCARBOROUGH K, CROWE S, et al. Understanding the factors which promote registered nurses' intent to stay in emergency and critical care areas [J]. J Clin Nurs, 2018, 27(5-6):1209-1215.
- [17] JARDEN R J, SANDHAM M, SIEGERT R J, et al. Strengthening workplace well-being: perceptions of intensive care nurses [J]. Nurs Crit Care, 2019, 24(1):15-23.
- [18] 朱明, 汪张毅, 方治平, 等. 456 名临床护士工作场所灵性现状及影响因素分析 [J]. 护理学报, 2023, 30(5):7-11.
- [19] LIN Y, JIANG C, PAN Y, et al. The impact of mindfulness on nurses' perceived professional benefits: the mediating roles of workplace spirituality and work-life balance [J]. Front Psychol, 2024, 15:1346326.
- [20] 高晓红, 张三桃. 浅谈重症监护室护士应具备的素质和能力 [J]. 现代临床护理, 2008, 7(2):52-53.
- [21] 王晨, 屈燕花, 邵静, 等. 精神科护士职业获益感与组织支持感和社会支持的关系研究 [J]. 护理管理杂志, 2022, 22(12):884-888.
- [22] 秦秀宝, 丁淑贞. 护士职业获益感研究进展 [J]. 护理学杂志, 2017, 32(15):102-105.
- [23] 雷丹, 黄馨兰, 何琼, 等. ICU 护士职业获益感调查分析 [J]. 遵循护理, 2017, 3(4):390-393.
- [24] WAWORUNTU E C, KAINDE S J R, MANDAGI D W. Work-life balance, job satisfaction and performance among millennial and gen Z employees: a systematic review [J]. Society, 2022, 10(2):286-300.
- [25] LUO Y, LI Q, MA Z, et al. Cognitive changes in professional value and career development amid the COVID-19 pandemic: a qualitative study of nurses' experiences [J]. Nurs Open, 2024, 11(6):e2205.
- [26] 王明雪, 孙运波, 方巍, 等. ICU 医护合作与护士职业获益感的相关性研究 [J]. 护理学杂志, 2017, 32(16):52-55.
- [27] AMBROSE J W, CATCHPOLE K, EVANS H L, et al. Healthcare team resilience during COVID-19: a qualitative study [J]. BMC Health Serv Res, 2024, 24(1):459.
- [28] 王立娇, 刘雅玲. 挑战性——障碍性压力对 ICU 护士职业获益感的影响 [J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(4):180-182.
- [29] KIME, KIM H, LEE T. How are new nurses satisfied with their jobs? From the work value perspective of Generations Y and Z nurses [J]. BMC Nurs, 2024, 23(1):252.

收稿日期:2024-09-09