

• 实验研究 •



开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

TIFA 通过 NF- κ B 信号通路调控焦亡对脓毒症急性肾损伤的影响

李一鸣 钱瑶瑶 锁进猛 虎亚男 彭志勇

武汉大学中南医院重症医学科,重症医学国家临床重点专科,湖北省重症医学临床医学研究中心,武汉 430071

通信作者:彭志勇,Email:pengzy5@whu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨肿瘤坏死因子受体相关因子相互作用的具有叉形头相关结构域的蛋白 (TRAF-interacting protein with FHA domain-containing protein A, TIFA) 对肾小管上皮细胞焦亡的影响,以及是否通过核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路发挥作用。**方法** 收集重症监护病房 12 对脓毒症和诊断脓毒症后发生急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者的血液标本,检测 2 组患者中肌酐的含量和 TIFA 的含量。用 TIFA siRNA 敲低肾小管上皮细胞中的 TIFA, Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)4 及 TLR9 激动剂刺激肾小管上皮细胞,蛋白质印迹法检测 TIFA、Caspase-1、GSDMD 表达,JC-1 检测线粒体膜电位。采用盲肠结扎穿孔的方法构建脓毒症模型,小鼠腹腔注射 TLR4 抑制剂,检测小鼠肾脏组织病理、焦亡情况,观察脓毒症小鼠生存率。**结果** 脓症患者发生肾损伤后的尿液中 TIFA 增高。在肾小管上皮细胞中,敲低 TIFA 可抑制焦亡相关蛋白 Caspase-1、GSDMD 表达,减少炎症因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和 IL-18 产生,降低线粒体膜电位。在脓毒症 AKI 小鼠中,抑制 TLR4 信号通路可抑制 TIFA 和 NF- κ B,减少炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 产生,改善肾脏病理,提高脓毒症小鼠生存率。**结论** 在脓毒症 AKI 中 TIFA 可能通过抑制 NF- κ B 信号通路降低焦亡发生,靶向 TIFA 的治疗可能是改善脓毒症 AKI 的有效方法。

【关键词】 脓毒症;急性肾损伤;肾小管上皮细胞;细胞焦亡

基金项目:国家自然科学基金(81971816;82102273)

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.07.009

Effect of TRAF-interacting protein with FHA domain-containing protein A on acute kidney injury during sepsis by regulating pyroptosis through NF- κ B

Li Yi-ming, Qian Yao-yao, Suo Jin-meng, Hu Ya-nan, Peng Zhi-yong

Department of Critical Care Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, State Key Clinical Specialty of Critical Care Medicine, Hubei Clinical Research Center of Critical Care Medicine, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Peng Zhi-yong, Email: pengzy5@whu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the effect of TRAF-interacting protein with FHA domain-containing protein A (TIFA) on pyroptosis of renal tubular epithelial cells and examine whether or not it operates through NF- κ B signaling pathway. **Methods** Blood specimens were collected from 12 septic patients with acute kidney injury (AKI) in intensive care unit (ICU). The levels of creatinine and TIFA were measured. The expressions of TIFA, caspase-1 and GSDMD were detected by Western blot and mitochondrial membrane potential by JC-1. Septic model was established by cecal ligation and puncture and the mice received an intraperitoneal injection of TLR4 inhibitor for detecting renal injury and the expression of TIFA. **Results** Urinary TIFA rose after renal injury in septic patients. In renal tubular epithelial cells, a knockdown of TIFA could suppress the expressions of Caspase-1 and GSDMD and minimize the change of mitochondrial membrane potential. In septic AKI mice, an inhibition of TLR4 signal-

ing pathway could suppress TIFA and NF- κ B, reduce the production of inflammatory cytokines IL-1 β and IL-18 and improve renal pathology and survival rate. **Conclusion** TIFA may reduce pyroptosis by inhibiting NF- κ B signaling pathway in septic AKI. Targeted treatment of TIFA may improve septic AKI.

【Key words】 Sepsis; Acute kidney injury; Renal tubular epithelial cell; Pyroptosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81971816 ; 82102273)

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.07.009

脓毒症是机体对于感染反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍,是目前世界范围内感染致死的最主要原因^[1],中国脓毒症发病率和病死率高,为486万/年^[2],脓毒症多器官功能障碍发生率高,其中肾脏是最常被累及的器官之一,约有50%的脓症患者发生急性肾损伤,即脓毒症急性肾损伤(septic-acute kidney injury, SA-AKI)^[3]。由于发病机制尚不明确,缺乏特异性治疗方法,SA-AKI的发病率和病死率不断增高。炎症反应、微循环功能障碍和代谢重构是SA-AKI的发病基础^[4],其中炎症反应是SA-AKI发生的中心环节。我们在前期研究中收集了SA-AKI大鼠的尿液标本,应用蛋白质质谱的方法检测尿液中蛋白质谱,发现肿瘤坏死因子受体相关因子相互作用的具有叉形头相关结构域蛋白(TRAFF-interacting protein with FHA domain-containing protein A, TIFA)在SA-AKI大鼠尿液中明显增高,TIFA的C端有叉头相关结构域(forkhead-associated, FHA),能够识别磷酸化的苏氨酸或丝氨酸,TIFA蛋白的N端有连接苏氨酸的位点。在肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)、缺氧等刺激下^[5], α 蛋白激酶1(alpha-kinase 1, ALPK1)诱导TIFA的苏氨酸9号位点发生磷酸化,磷酸化的TIFA首尾结合以反向平行的方式形成二聚体,称之为TIFA小体^[6],TIFA的FHA结构域与肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF)成员2和6结合,激活下游信号通路。有研究表明TIFA在感染性疾病中发挥作用,可识别细胞内的细菌,对DNA损伤做出应答,进而参与胃黏膜上皮幽门螺旋杆菌感染,然而其在SA-AKI中的作用尚不明确。细胞焦亡是一种细胞程序性死亡方式,通过炎症小体介导包含Caspase-1在内的多种Caspases的激活,引起包括GSDMD在内的多种Gasdermin家族成员发生剪切和多聚化^[7],造成细胞穿孔,进而引起细胞死亡,并会伴随着大量促炎症因子的释放。TIFA是否在

SA-AKI中通过细胞焦亡发挥作用尚不清楚,因此本研究将探讨SA-AKI中TIFA是否能通过促进细胞焦亡加重急性肾损伤,以及靶向TIFA对SA-AKI的潜在治疗作用。

材料与方法

一、主要试剂

人肾小管上皮细胞(human renal tubular epithelial cell, HK-2)购自武汉大学典藏中心,DMEM培养基购自Hyclone科技有限公司,胎牛血清购于上海道鹏生物科技有限公司,LPS购自InvivoGen公司,荧光定量试剂盒购自诺唯赞有限公司,凋亡检测试剂盒购自上海翌圣生物科技有限公司,Toll样受体(toll-like receptor, TLR)成员4抑制剂购于MCE公司,C57BL/6J购于北京维通利华公司。

二、细胞处理与分组

制备转染TIFA siRNA的HK-2。用含有10%胎牛血清的培养基培养HK-2,将70%满盘的HK-2的完全培养基更换为OPTI,把Lipofectamine 2000试剂、OPTI和TIFA siRNA混合均匀后加入到HK-2的培养基中,完成转染6 h后加入LPS,LPS刺激24 h后收取肾小管上皮细胞,用于检测肾小管上皮细胞内焦亡相关蛋白GSDMD、Caspase-1的表达,以及炎症因子IL-1 β 和IL-18的mRNA的差异表达情况。

三、实时荧光定量PCR(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)法检测IL-1 β 和IL-18的mRNA

收集LPS刺激后转染TIFA siRNA和未转染TIFA siRNA的肾小管上皮细胞,用Trizol抽提总RNA,逆转录为cDNA,使用qRT-PCR方法检测细胞因子IL-1 β 和IL-18的mRNA表达情况。

四、蛋白质印迹法(western blotting, WB)检测TIFA小体和焦亡通路相关蛋白的表达

应用BCA试剂盒检测肾小管上皮细胞的蛋白浓度。上样后,进行SDS-PAGE凝胶电泳,通过电转移法,将蛋白质转移至PVDF膜上,PVDF膜置于封闭液中进行封闭,接着依次Caspase-1、TIFA、

GSDMD 一抗、二抗孵育。免疫印迹后的滤膜与特异性抗体结合,进行 ECL 显色,常规曝光、显影、定影。

五、JC-1 检测肾小管上皮细胞线粒体膜电位变化

细胞悬液转入离心管中,在 300 g 离心力下离心 5 min 收集细胞,弃上清液。PBS 洗涤细胞,用无血清培养基按照 1:500 稀释 JC-1,装载探针,流式细胞仪检测线粒体膜电位变化。

六、酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测患者尿液中 TIFA 的含量

应用 ELISA 试剂检测 SA-AKI 患者和健康志愿者尿液中 TIFA 和炎症因子(IL-1β、IL-18)的含量。本研究通过了武汉大学中南医院伦理委员会批准(审批号:WP2020-08022),患者同意参与临床研究并签署知情同意书。

七、构建 SA-AKI 小鼠模型

本实验选用体重为 20~25 g 的雄性 C57/BL6 小鼠,采用盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture, CLP)的方法建立小鼠脓毒症模型。具体操作方法如下:小鼠用异氟烷麻醉后,置于手术操作台上,剃除腹部毛发后进行消毒,打开腹腔分离出盲肠,用 4 号肠线结扎 50% 长度的盲肠,应用 22G 针头贯穿盲肠,以构建中度 SA-AKI 小鼠模型,1 mL 的生理盐水皮下注射,待小鼠麻醉苏醒后,送动物房观察,24 h 后留取血清标本,用市售生化试剂盒检测血肌酐浓度。本研究的动物伦理经武汉大学实验动物福利伦理专业委员会批准,编号为 WP2020-08022。

八、脓毒症小鼠给药和肾脏组织苏木精-伊红染色法(hematoxylin-eosin staining, HE)切片

在用 CLP 方法构建 SA-AKI 模型后,腹腔注射 TLR4 抑制剂(TAK-242),分为低剂量组和高剂量组, TAK-242 低剂量组剂量为 3 mg·kg⁻¹·d⁻¹,高剂量组为 6 mg·kg⁻¹·d⁻¹,对照组给予同体积的生理盐水,在造模 24 h 后取出肾脏,用弯镊去除肾髓质部分,保留肾皮质部分,用于后续 HE 和 WB 检测。

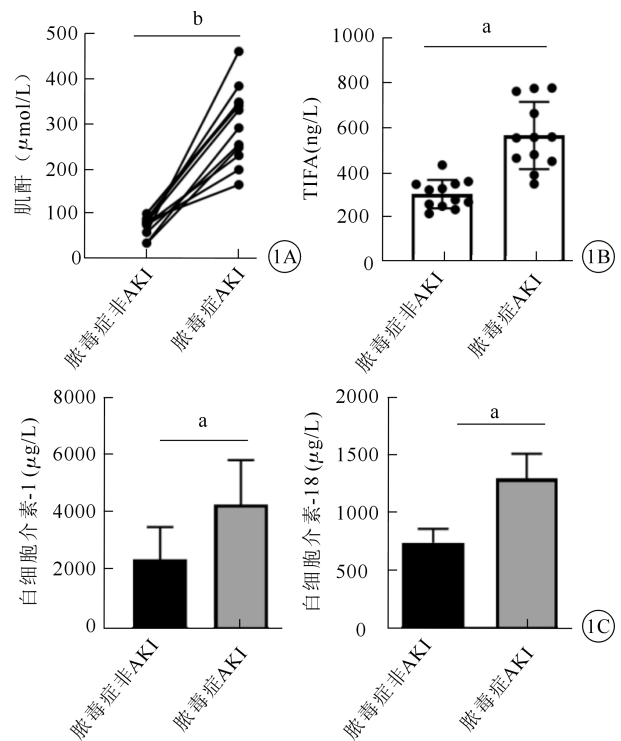
九、统计学方法

数据采用 GraphPad Prism 5.0 software 统计软件进行统计分析,多样本之间的比较采用单因素方差分析,计量资料组间比较采用 t 检验,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。P < 0.05 认为差异有统计学意义。

结 果

一、TIFA 在 SA-AKI 患者中高表达

我们收集了重症医学科 12 对脓毒症非 AKI 和 SA-AKI 患者的血液标本,检测 2 组患者中血肌酐和 TIFA 的含量,发现在 SA-AKI 的患者中血肌酐明显增高,血清中 TIFA 显著高表达。SA-AKI 患者的血清中 IL-1 和 IL-18 的含量明显高于脓毒症不合并 AKI 的患者。(图 1)



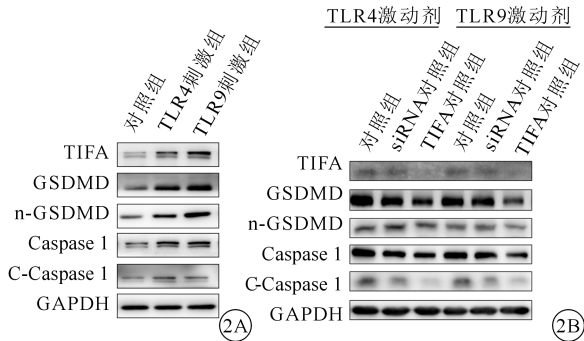
注:两组比较, ^aP < 0.05, ^bP < 0.01; TIFA 为肿瘤坏死因子受体相关因子相互作用的具有叉形头相关结构域蛋白; AKI 为急性肾损伤。

图 1 两组患者血清中血肌酐、TIFA、白细胞介素-1 及白细胞介素-18 含量的比较 1A. 血肌酐; 1B. TIFA; 1C. 白细胞介素-1 和白细胞介素-18

二、脓毒症模型中敲低 TIFA 抑制肾小管细胞焦亡和降低线粒体膜电位

用 lipo2000 转染试剂将 TIFA siRNA 转染到 HK-2 以敲低 TIFA,再加入 LPS 和 TLR9 激动剂(oligodeoxynucleotides containing CpG motifs, ODN)模拟 SA-AKI 中 TLR4 和 TLR9 激活情况。LPS 和 ODN 刺激 24 h 后收集 HK-2 细胞, WB 检测肾小管中 TIFA 和焦亡相关蛋白的表达。如图 2A 所示,在 LPS 和 ODN 刺激情况下,和对照组相比, TIFA 和焦亡关键蛋白 GSDMD、Caspase-1 高表达,和转染空白对照 siRNA 组相比,在 LPS 和 ODN 刺

激时,敲低 TIFA 降低了 Caspase-1 和 GSDMD 的表达,减少了肾小管细胞焦亡。(图 2)

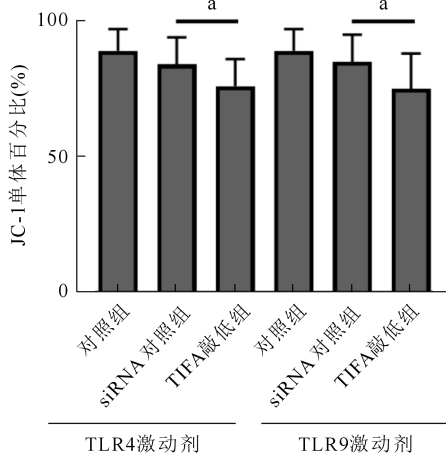


注: TIFA 为肿瘤坏死因子受体相关因子相互作用的具有叉形头相关结构域蛋白; TLR 为 Toll 样受体。

图 2 蛋白质印迹法检测肾小管中 TIFA、Caspase-1 和 GSDMD 的表达 2A. TLR4 激动剂和 TLR9 激动剂刺激后 TIFA、Caspase-1 和 GSDMD 的表达; 2B. 将 TIFA siRNA 转染到肾小管上皮细胞, TLR4 激动剂和 TLR9 激动剂刺激肾小管上皮细胞后 TIFA、Caspase-1 和 GSDMD 的表达

三、脓毒症模型中敲低 TIFA 降低线粒体膜电位

将 TIFA siRNA 转染到 HK-2 细胞, LPS 和 ODN 刺激 HK-2, 加入 JC-1 试剂, 用流式细胞术的方法检测肾小管上皮细胞线粒体膜电位变化, LPS 和 ODN 刺激后, 敲低 TIFA 使绿色荧光的 JC-1 单体减少, 红色荧光的 JC-1 聚合物增加, 提示敲低 TIFA 可降低肾小管上线粒体膜电位变化。(图 3)



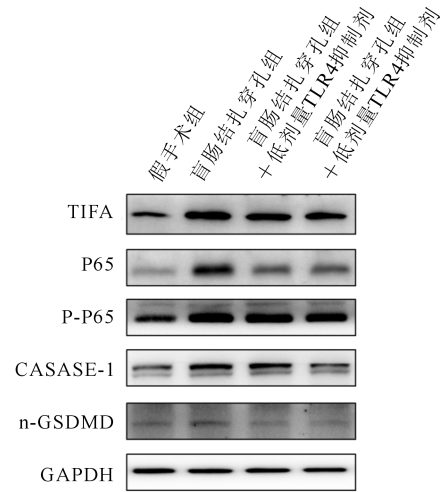
注: HK-2 为人肾小管上皮细胞; TIFA 为肿瘤坏死因子受体相关因子相互作用的具有叉形头相关结构域蛋白; TLR 为 Toll 样受体; 与对照组比较, $^a P < 0.05$ 。

图 3 JC-1 检测敲低 TIFA 对 HK-2 线粒体膜电位的影响

四、抑制 TLR4 信号通路降低 TIFA 表达从而抑制细胞焦亡

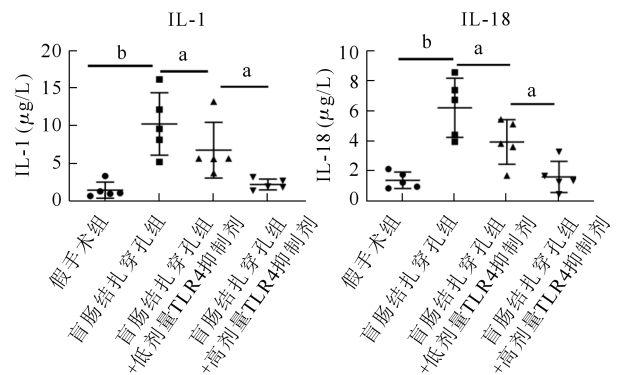
我们用 CLP 法构建了 SA-AKI 模型, 在小鼠腹腔注射高剂量 (TAK-242 high dose, T HD) 和低剂量 (TAK-242 low dose, T LD) TLR4 抑制剂后, WB 检

测小鼠肾皮质 TIFA、Caspase-1、GSDMD 蛋白质表达, 结果为 TIFA 低表达, 焦亡信号通路蛋白 Caspase-1、GSDMD 表达降低, 同时也用 qRT-PCR 和 ELISA 的方法检测肾皮质焦亡相关炎症细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 表达, 结果为 IL-1 β 和 IL-18 表达降低, 提示在脓毒症中, 抑制 TLR4 通路激活会降低 TIFA 表达, 减少焦亡相关炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 产生, 抑制焦亡发生。(图 4~6)



注: TIFA 为肿瘤坏死因子受体相关因子相互作用的具有叉形头相关结构域蛋白; TLR 为 Toll 样受体。

图 4 蛋白质印迹法检测各组小鼠肾组织中焦亡相关蛋白的表达量

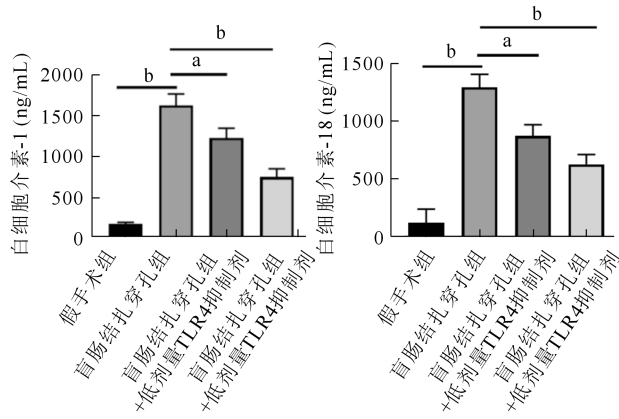


注: 与对照组比较, $^a P < 0.05$, $^b P < 0.01$; TLR 为 Toll 样受体; IL 为白细胞介素; qRT-PCR 为实时荧光定量 PCR。

图 5 qRT-PCR 法检测小鼠肾皮质中 IL-1 β 和 IL-18 的 mRNA 含量

五、抑制 TIFA 表达可改善 SA-AKI

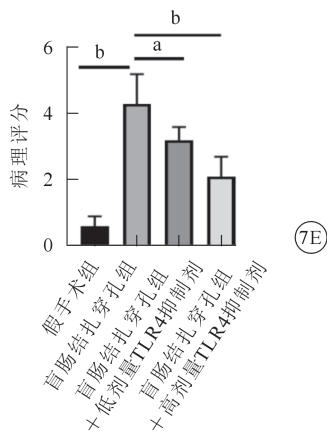
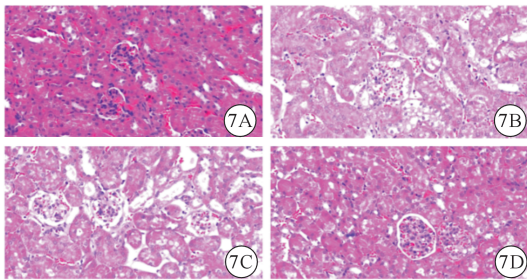
用 CLP 法构建 SA-AKI 模型, 将不同浓度的 TLR4 抑制剂 TAK242 注射到腹腔, 分为 CLP+T HD 和 CLP+T LD, 仅用同等体积的生理盐水进行腹腔注射作为对照, 收集小鼠肾皮质, 将肾皮质进行切片, 观察肾脏的病理损伤程度, 结果发现抑制 TLR4 信号通路, TIFA 表达降低, 肾小管细胞间质水肿、空



注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;TLR为Toll样受体;ELISA为酶联免疫吸附测定。

图6 ELISA法检测小鼠肾皮质中白细胞介素-1 β 和白细胞介素-18的蛋白质含量

泡变性明显减轻,改善肾脏病理,同时血肌酐水平降低,高剂量组小鼠生存率提高,差异具有统计学意义,表明抑制TIFA表达可改善SA-AKI。(图7~9)

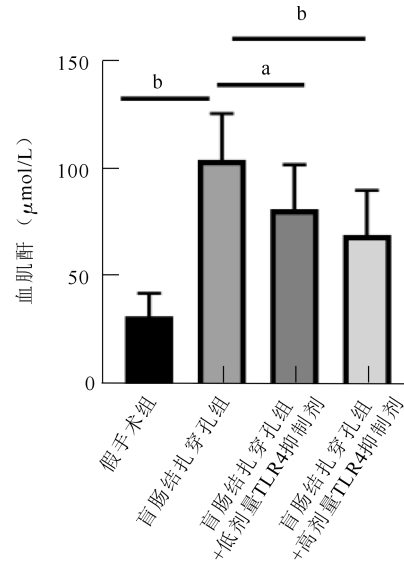


注:与盲肠结扎穿孔组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;TLR为Toll样受体。

图7 各组小鼠肾组织苏木精-伊红染色($\times 400$)及病理评分比较 7A.假手术组;7B.盲肠结扎穿孔组;7C.盲肠结扎穿孔组+低剂量TLR4抑制剂;7D.盲肠结扎穿孔组+高剂量TLR4抑制剂;7E.各组病理评分比较

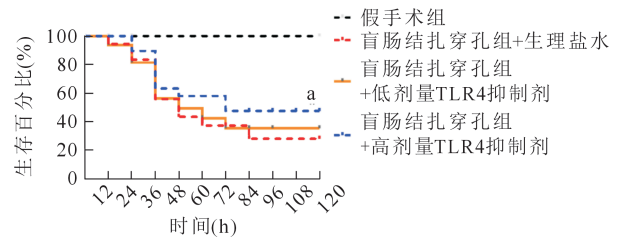
讨论

脓毒症是机体对于感染反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍,肾脏是脓毒症最易累及的器



注:与盲肠结扎穿孔组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;TLR为Toll样受体。

图8 各组小鼠血肌酐含量比较



注:与盲肠结扎穿孔组+高剂量TLR4抑制剂组比较,^a $P < 0.05$;TLR为Toll样受体。

图9 各组小鼠多时间点生存情况

官,SA-AKI的发病率逐年增加^[8],既往研究表明TIFA在SA-AKI的早期增高,本研究通过应用TIFA siRNA敲低HK-2 TIFA表达,以及在SA-AKI动物中抑制TLR4信号通路,抑制TIFA表达,减少肾小管上皮细胞焦亡,降低细胞因子IL-1 β 和IL-18产生,改善小鼠肾脏病理,提高脓毒症小鼠生存率。

在脓毒症中,损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)和病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)进入血液循环,小分子量的DAMPs、PAMPs可被肾小球滤过,接触到DAMPs和PAMPs的近端肾小管上皮细胞出现氧化应激^[9],导致活性氧产生和线粒体损伤,对于处在炎症细胞浸润环境中的肾小管上皮细胞会发生细胞自噬、线粒体功能障碍、细胞极性丧失、细胞凋亡及坏死,进而肾小球滤过率降低,最终发生肾损伤^[10]。肾小管上皮细胞是肾损伤的主要细胞,炎症反应是导致SA-AKI的关键因素。

炎症反应促进TIFA小体形成,TIFA小体具有

迅速而强大的促炎效应,同时还能调节增殖、抑制凋亡、调控细胞周期。目前认为 TIFA 小体和多种重大疾病如肝癌、慢性髓系白血病、肺腺癌密切相关^[11-13]。近年来研究其与细菌感染的关系也日益受到重视,包括耶尔森菌、肠致病性大肠杆菌、幽门螺旋杆菌在内的诸多革兰氏阴性菌,这些细菌释放的糖代谢中间产物二磷酸腺苷庚糖(ADP-heptose)或者 HBP(LPS 的代谢前体)可以激活 ALPK1 激酶,继而磷酸化 TIFA 的苏氨酸位点,多个 TIFA 以反向平行的方式形成二聚体^[14],释放大量炎症因子,导致上皮细胞中迅速发生剧烈而持久的炎症反应^[15-16]。LPS 内核寡糖的结构多样,富含庚糖,ADP 是 LPS 的核心骨架成分,既往有研究应用人胚肾细胞系进行基于流式细胞术分选的 CRISPR-Cas9 全基因组筛选,发现了 ADP 促进 TIFA 小体的快速形成,且 TIFA 信号通路对于 ADP 激活 NF- κ B 通路是不可或缺的^[17]。此外,在动脉粥样硬化和高脂血症中,TIFA 通过激活 NF- κ B 通路促进 NLRP3 炎症小体形成^[18]。本研究结果表明在 SA-AKI 中,TIFA 高表达可激活下游 NF- κ B 通路,而 NF- κ B 调控炎症小体的形成,应用 TLR4 抑制剂,抑制 TIFA 表达,进而减少 NF- κ B 产生,抑制焦亡,减少炎症因子释放,进而证实 TIFA 小体能够通过影响炎症小体的形成从而影响肾功能。

综上所述,本研究证实在 SA-AKI 中 TIFA 可能通过抑制 NF- κ B 信号通路降低焦亡发生,减少炎症因子产生,改善肾损伤,进而表明靶向 TIFA 的疗法是 SA-AKI 有效治疗方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [2] 江伟,杜斌. 中国脓毒症流行病学现状[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(1): 5-8. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2019.01.002.
Jiang W, Du B. Epidemiology of sepsis in China[J]. *J Med Postgrad*, 2019, 32(1): 5-8. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2019.01.002.
- [3] Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury[J]. *Lancet*, 2012, 380(9843): 756-766. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61454-2.
- [4] Peerapomratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(5): 1083-1099. DOI: 10.1016/j.kint.2019.05.026.
- [5] Ding N, Zhang Y, Loughran PA, et al. TIFA upregulation after hypoxia-reoxygenation is TLR4- and MyD88-dependent and associated with HMGB1 upregulation and release[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 63: 361-367. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.029.
- [6] Weng JH, Hsieh YC, Huang CCF, et al. Uncovering the mechanism of forkhead-associated domain-mediated TIFA oligomerization that plays a central role in immune responses[J]. *Biochemistry*, 2015, 54(40): 6219-6229. DOI: 10.1021/acs.biochem.5b00500.
- [7] Shi JJ, Gao WQ, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245-254. DOI: 10.1016/j.tibs.2016.10.004.
- [8] Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury[J]. *BMJ*, 2019; k4891. DOI: 10.1136/bmj.k4891.
- [9] Karbani N, Abutbul A, El-Amore R, et al. Apoptotic cell therapy for cytokine storm associated with acute severe sepsis[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 535. DOI: 10.1038/s41419-020-02748-8.
- [10] Dellepiane S, Marengo M, Cantaluppi V. Detrimental cross-talk between sepsis and acute kidney injury: new pathogenic mechanisms, early biomarkers and targeted therapies[J]. *Crit Care*, 2016, 20: 61. DOI: 10.1186/s13054-016-1219-3.
- [11] Shen WZ, Du RL, Li J, et al. TIFA suppresses hepatocellular carcinoma progression via MALT1-dependent and-independent signaling pathways[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2016, 1: 16013. DOI: 10.1038/sigtrans.2016.13.
- [12] Wei TYW, Wu PY, Wu TJ, et al. Aurora A and NF- κ B survival pathway drive chemoresistance in acute myeloid leukemia via the TRAF-interacting protein TIFA[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(2): 494-508. DOI: 10.1158/0008-5472.can-16-1004.
- [13] Men WF, Li WY, Zhao JG, et al. TIFA promotes cell survival and migration in lung adenocarcinoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(5): 2097-2108. DOI: 10.1159/000491478.
- [14] Zimmermann S, Pfannkuch L, Al-Zeer MA, et al. ALPK1- and TIFA-dependent innate immune response triggered by the helicobacter pylori type IV secretion system[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(10): 2384-2395. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.08.039.
- [15] Pachathundikandi K, Backert S. Heptose 1, 7-bisphosphate directed TIFA oligomerization: a novel PAMP-recognizing signaling platform in the control of bacterial infections[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4): 778-783. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.009.
- [16] Gaudet RG, Sintsova A, Buckwalter CM, et al. Cytosolic detection of the bacterial metabolite HBP activates TIFA-dependent innate immunity[J]. *Science*, 2015, 348(6240): 1251-1255. DOI: 10.1126/science.aaa4921.
- [17] Zhou P, She Y, Dong N, et al. Alpha-kinase 1 is a cytosolic innate immune receptor for bacterial ADP-heptose[J]. *Nature*, 2018, 561(7721): 122-126. DOI: 10.1038/s41586-018-0433-3.
- [18] Lin TY, Wei TYW, Li S, et al. TIFA as a crucial mediator for NLRP3 inflammasome[J]. *PNAS*, 2016, 113(52): 15078-15083. DOI: 10.1073/pnas.1618773114.

(收稿日期:2022-02-25)