

DOI: 10.13376/j.cbbs/2017120

文章编号: 1004-0374(2017)09-0898-10



王迪, 国家优秀青年科学基金、浙江省杰出青年基金获得者。2008年毕业于武汉大学生命科学学院病毒学国家重点实验室获得博士学位。2008年起进入浙江大学医学院免疫学研究所任讲师、副教授。2012年底进入哈佛大学医学院免疫学系从事博士后研究工作, 跟随美国科学院院士 Diane Mathis 和美国科学院院士 Christophe Benoist 从事免疫代谢学研究。2014年底, 任浙江大学医学院免疫学系教授, 组建免疫代谢研究组。主要研究代谢调节通路对 NLRP3 炎症小体的调控作用以及免疫-代谢的互调机制, 同时关注这些调控机制在免疫代谢性疾病发生发展中的病理作用。以通讯作者和第一作者身份在 *Immunity*、*Nature Immunology*、*JEM*、*PNAS*、*JBC* 等学术杂志上发表多篇研究论文。

NLRP3炎症小体介导的炎症相关疾病研究进展

蒋丹露, 刘阳阳, 孙如愚, 陈 晟, 王 迪*

(浙江大学基础医学系免疫代谢研究组, 杭州 310058)

摘 要: 炎症小体在炎症相关疾病的发生发展中发挥重要作用, 其中 NLRP3 炎症小体能够被多种病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 激活, 进而活化 caspase-1, 释放成熟形式的 IL-1 β 和 IL-18, 引起机体的炎症反应, 并参与多种疾病的发生发展, 包括 2 型糖尿病、痛风、动脉粥样硬化、神经退行性疾病、肿瘤、炎症性肠病等。因此, 研究 NLRP3 炎症小体的作用机制不仅有助于加深对炎症性疾病发生发展的认识, 也为寻找此类疾病的潜在治疗靶点提供了新的思路。就 NLRP3 炎症小体在炎症相关疾病中的研究进展作一综述。

关键词: NLRP3 炎症小体; 炎症相关疾病; IL-1 β ; IL-18

中图分类号: Q946.5; Q591.4

文献标志码: A

NLRP3 inflammasome and its role in inflammation-related diseases

JIANG Dan-Lu, LIU Yang-Yang, SUN Ru-Yu, CHEN Sheng, WANG Di*

(Research Group of Immune Metabolism, Institute of Immunology,
Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China)

Abstract: Inflammasomes play an important role in the initial and progressive process among various inflammation-related diseases. The NLRP3 inflammasome is vital in the innate immune system. It could recognize series of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and damage-associated molecular patterns (DAMPs) and be activated. Activated NLRP3 inflammasome stimulates caspase-1 activation that triggers maturation and secretion of pro-inflammatory cytokines, including interleukin-1 β and interleukin-18. A number of recent landmark studies revealed that inflammation-related diseases such as type 2 diabetes, gout, atherosclerosis, neurodegenerative diseases, cancer, inflammatory bowel disease (IBD) are closely related with NLRP3 inflammasome. Thus, study on

收稿日期: 2017-05-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(31670926); 国家自然科学基金优秀青年基金项目(31522020)

*通信作者: E-mail: diwang@zju.edu.cn; Tel: 0571-88981722

the NLRP3 inflammasome in inflammation-related diseases not only expands our understanding on these diseases, but also provides a potential therapeutic target for these diseases. Here we review the recent studies on the pathological contributions of NLRP3 inflammasome in various inflammation-related diseases.

Key words: NLRP3 inflammasome; inflammation-related disease; IL-1 β ; IL-18

“炎症小体”的概念最早由 Tschopp 等^[1]在 2002 年首次提出,用于描述免疫细胞激活后其胞质中一类介导 caspase-1 (半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1) 活化的大分子复合物。Caspase-1 的活化导致 IL-1 β 和 IL-18 的切割成熟,并介导细胞发生焦亡 (pyroptosis)。近些年关于炎症小体的研究成为免疫学研究中的重要方向,包括各种炎症小体的结构功能、作用机制及其在炎症相关疾病发生发展中的作用等。

炎症反应是机体应对外界刺激时的保护性免疫反应。机体产生炎症反应的能力下降易导致病原体感染,而炎症反应过强则会诱发炎症相关疾病。病原体的 PAMP 和机体损伤释放的 DAMP 均可激活各种炎症小体^[2],而其中 NLRP3 炎症小体是目前研究最为深入的炎症小体^[3],并被证实参与多种炎症相关疾病的发生发展,例如 2 型糖尿病^[4]、痛风^[5]、动脉粥样硬化^[6]、神经退行性疾病^[7]、肿瘤^[8]、炎症性肠病^[9]等。

1 炎症小体的结构

炎症小体主要由受体蛋白、ASC (apoptosis-associated speck-like protein) 和 pro-caspase-1 三部分构成^[10]。目前已确定能够组装成为炎症小体的受体蛋白包括 NLR (nucleotide-binding oligomerization domain (NOD), leucine-rich repeat (LRR)-containing protein) 家族成员 NLRP1、NLRP3、NAIP、NLRC4 等, AIM2 蛋白 (protein absent in melanoma 2) 和 Pypin^[11]。不同的感受蛋白感知不同信号,从而介导炎症小体的组装。作为调节蛋白,ASC 含有两个结构域,即 N 端的 PYD (Pypin domain) 和 C 端的 CARD (caspase activation and recruitment domain),两者可以通过 PYD-PYD 或 CARD-CARD 结构域将受体蛋白和 pro-caspase-1 连接起来,组装成炎症小体。作为效应蛋白,pro-caspase-1 自我切割后产生有活性的 caspase-1,进而切割 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 并释放其成熟形式,介导炎症反应。NLRP3 炎症小体的受体蛋白 NLRP3 由中央的 NACHT 结构域 (或称 NOD 结构域)、C 端的 LRR 结构域和 N 端的 PYD 结构域组成^[12]。NLRP3 的 N 端为 PYD 结构域,能够通过直接通过 PYD-PYD 结合方式与 ASC 连接^[3]。NLR

家族的另外两个成员, NLRP1 和 NLRC4 的 N 端均为 CARD 结构域,需先与 ASC 的 CARD 结构域结合,再通过 ASC 分子间的相互结合进行组装,但是也有可能 CARD 结构域会直接结合 pro-caspase-1^[13] (图 1)。

2 NLRP3炎症小体的激活

NLRP3 炎症小体的激活需要第一和第二信号^[3]。第一信号包括不同的 TLR (Toll-like receptor) 配体,如 LPS 或其他危险信号等,主要通过激活 NF- κ B 通路上调 NLRP3 和 pro-IL-1 β 的蛋白表达^[14]。第二信号包括一些晶体物质 (比如尿酸结晶、二氧化硅、石棉和铝)、细胞外 ATP、穿孔毒素、线粒体 DNA 以及病原体相关组分等^[15] (图 2)。

关于 NLRP3 炎症小体的激活,可能的机制包括钾离子外流^[16]、线粒体 DNA 释放^[17]、线粒体功能障碍及 ROS 产生^[18]、破坏的溶酶体释放组织蛋白酶 B^[19]、胞内钙离子浓度改变^[20]、细胞膜孔道形成等^[21],而 NEK7 也可能与 NLRP3 的 LRR 结合^[22],参与 NLRP3 寡聚化组装与激活。钾离子外流几乎与所有激活通路相关,单一的低钾环境就能激活 NLRP3 炎症小体^[23],说明钾离子外流可能是 NLRP3 炎症小体活化的共通机制。但是,钾离子外流是否直接导致 NLRP3 活化,或者中间是否还存在其他调节方式,仍需进一步研究。关于线粒体 ROS 在其中的作用,目前仍存在争议。有研究者认为 ROS 能够作为第二信号激活 NLRP3 炎症小体^[24],但是也有证据表明 ROS 可对 NLRP3 炎症小体的激活起抑制作用^[25]。另外,近期的研究结果显示 NLRP3 的翻译后修饰也是调控其活化的重要分子机制^[26-27]。本底表达的 NLRP3 由于特定修饰如泛素化而处于抑制状态,在去泛素化后可以被激活^[27]。另外,PKA 激酶可以在 291 丝氨酸位点磷酸化 NLRP3,并进一步导致其泛素化,从而抑制其活性^[28],暗示这些修饰位点可能作为调节 NLRP3 炎症小体活化的重要靶点。

3 NLRP3炎症小体与炎症相关疾病

3.1 肥胖和2型糖尿病

近年来,肥胖发生率在全球范围内不断上升,

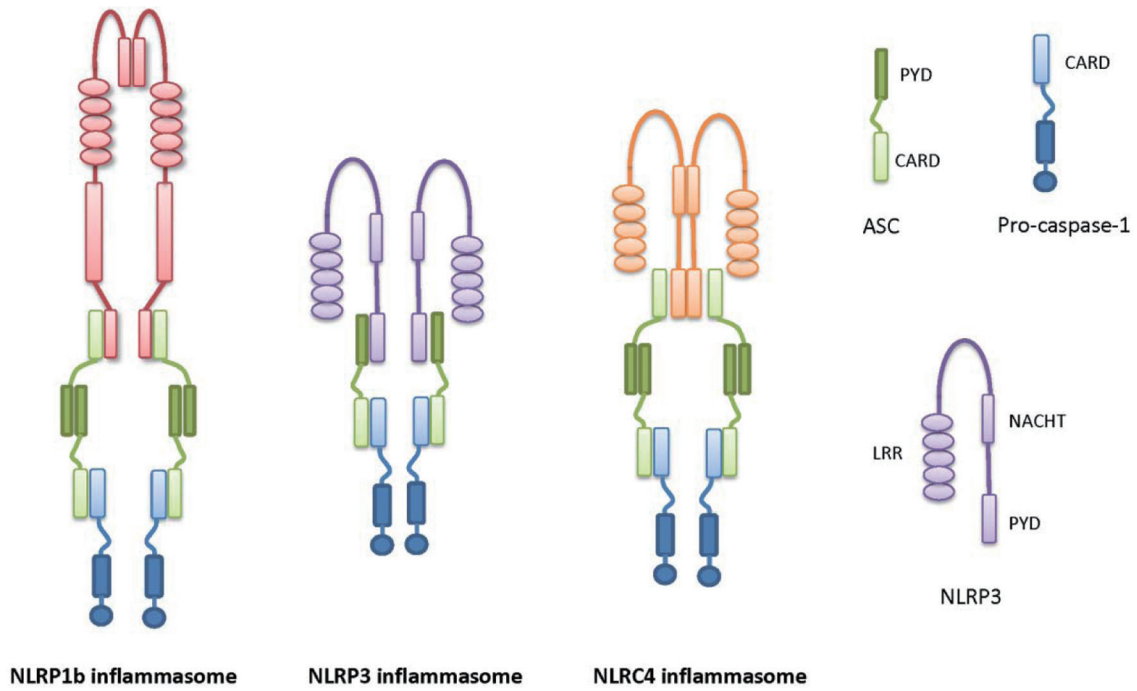


图1 NLRP1b、NLRP3和NLRC4炎症小体结构示意图

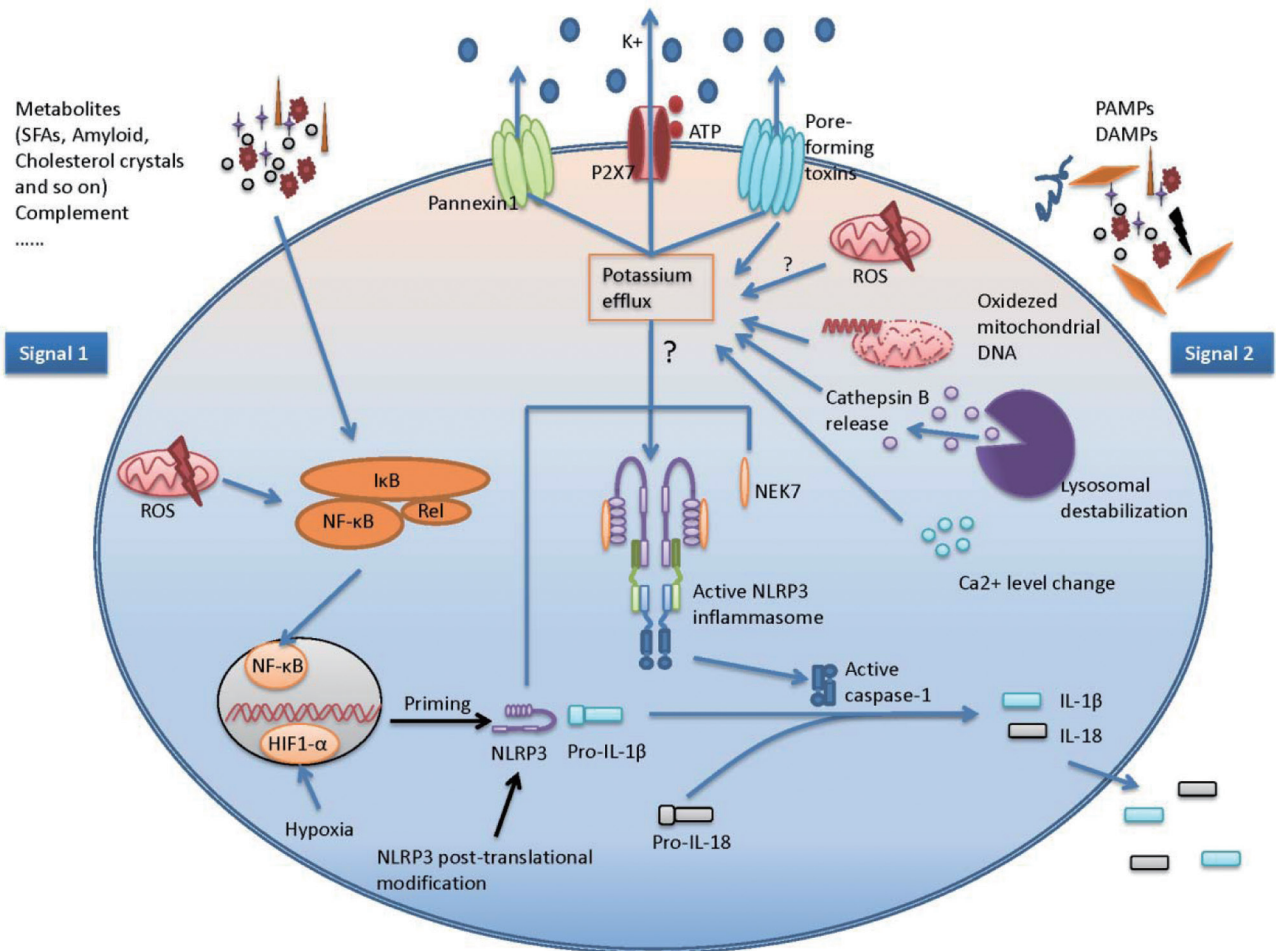


图2 NLRP3炎症小体活化的第一信号和第二信号

是危害人类健康的重要问题。脂肪组织除了储存能量,还能像内分泌器官一样分泌生物活性因子——脂肪因子(adipokine)。在肥胖进展过程中,脂肪细胞体积增大,并伴随功能改变和异常死亡,同时诱导巨噬细胞浸润及脂肪因子分泌失调^[29]。其中,胰岛素敏感的脂肪因子,如脂联素(adiponectin)分泌减少,而炎症因子分泌增多,如IL-1 β 、TNF α 、IL-6等^[30]。这种慢性炎症状态与代谢相关疾病的病理发生发展紧密相关。

肥胖是2型糖尿病重要的危险因素。2型糖尿病患者长期血糖控制紊乱会导致多种并发症,如糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病心肌淀粉样变性等。约95%的2型糖尿病患者胰岛组织会出现淀粉样蛋白包裹的沉积,这些胰岛淀粉样多肽(islet amyloid polypeptide, IAPP)是导致相应病灶组织细胞死亡的重要原因^[31]。同时,IAPP和高浓度的葡萄糖都能作为第二信号激活NLRP3炎症小体,从而促进IL-1 β 的释放,进一步诱发胰岛素抵抗和2型糖尿病^[32]。

IL-1 β 对于2型糖尿病的影响包括可以引起胰岛细胞损伤^[33]。在2型糖尿病患者和肥胖小鼠的胰岛中,都伴有不同程度的巨噬细胞浸润。而IL-1 β 受体在胰岛 β 细胞和浸润的巨噬细胞表面高表达,与IL-1 β 结合后,激活NF- κ B通路,进一步产生IL-1 β ,扩大炎症范围,引起胰岛 β 细胞功能紊乱和损伤^[34],导致胰岛素分泌减少。另一方面,IL-1 β 会诱发胰岛素抵抗(insulin resistance)^[35]。IL-1 β 能够磷酸化胰岛素受体底物1(insulin receptor substance 1, IRS-1)上的抑制性丝氨酸位点,从而抑制胰岛素下游的信号转导。

线粒体损伤在NLRP3炎症小体活化中同样发挥重要的调节功能。肥胖或2型糖尿病可导致线粒体完整性的破坏,使其内容物释放到细胞质中,如线粒体ROS和线粒体DNA等,可以作为第二信号激活NLRP3炎症小体。另外,线粒体膜上的心磷脂可以与NLRP3直接作用,从而促进NLRP3炎症小体的活化^[36]。高脂高糖饮食也可以通过线粒体Rho蛋白1(Miro1)促进胰腺 β 细胞的线粒体ROS释放^[37],进而引起NLRP3介导的炎症反应,破坏胰岛素分泌功能。

由于NLRP3炎症小体在肥胖及2型糖尿病中的重要作用,其单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)还与2型糖尿病大血管并发症相关^[38],因此,其相关成分及下游分子的靶向药物

对于此类疾病的预防和治疗都有重要意义。

2007年,Larsen等^[39]发现2型糖尿病患者皮下注射IL-1受体拮抗剂(IL-1Ra),即Anakinra(重组人IL-1受体拮抗剂),可以有效帮助控制血糖水平,改善 β 细胞功能。2010年,Stienstra等^[40]发现caspase-1在脂肪组织代谢中的重要作用,并提出抑制caspase-1活性可能有助于改善脂肪细胞代谢和提高胰岛素敏感性,用于肥胖及2型糖尿病治疗。

除了IL-1受体拮抗剂,目前临床上还有一些治疗药物与NLRP3炎症小体相关。钠-葡萄糖同向转运体2(SGLT-2)抑制剂依帕列净可以抑制高糖高脂饮食小鼠肾脏及肝脏中NLRP3炎症小体的活化^[41],达格列净可以通过抑制NLRP3炎症小体的活化,缓解2型糖尿病的心肌病变^[42]。二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂沙格列汀也可以抑制2型糖尿病中肾脏和脂肪组织的NLRP3活化,并且与依帕列净联用可以改善糖尿病的心肌病变过程^[42]。

3.2 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心血管系统疾病中的常见病变,也是众多心脑血管疾病共同的病理基础。近年来,越来越多的研究指出,慢性炎症过程不仅加速动脉粥样硬化的发生和发展,而且会引发血栓形成和粥样斑块破裂,导致严重心血管事件^[43]。

机体由于长期受肥胖、高血压、血高胆固醇、胰岛素抵抗等危险因素的刺激,血管内皮发生损伤,血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)等黏附分子表达升高,促进单核/巨噬细胞和淋巴细胞黏附,形成粥样斑块^[43]。这些炎性细胞定位于血管壁并参与炎症反应的扩大。另外,在血管分叉处,由于血流切力作用,血管内皮保护因子,如一氧化氮(NO)减少,黏附分子增多,也会加速粥样硬化斑块的形成^[44]。

在AS粥样斑块形成早期,内皮下即已形成微小的胆固醇结晶(cholesterol crystal)^[45],进而促进吞噬这些胆固醇的巨噬细胞聚集,并最终形成泡沫细胞。胆固醇晶体作为第二信号,能够直接激活NLRP3炎症小体^[46],释放成熟的IL-1 β ,与TNF- α 等细胞因子共同作用,损伤血管平滑肌细胞的正常功能,同时又能导致炎性细胞的集聚活化,分泌更多IL-1 β 、IL-18,形成恶性循环,引发多种心脑血管病。

此外,在AS发病过程中,NLRP3炎症小体还有其他可能的激活途径。比如高血压等疾病导致的

血流动力学变化能够通过激活固醇调节元件结合蛋白 2 (sterol regulatory element binding protein-2, SREBP2) 活化血管内皮细胞中的 NLRP3 炎症小体, 释放 IL-1 β , 进而导致内皮血管损伤^[47]。高同型半胱氨酸血症会促进血管炎症及 AS 发生, 同型半胱氨酸可以通过 ROS 激活 NLRP3 炎症小体, 而这一作用又可以被抗氧化剂 N 乙酰 L 半胱氨酸 (N-acetyl-L-cysteine, NAC) 阻断^[48]。

氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 作为携带胆固醇的脂蛋白, 在参与 AS 的发病进程中, 也与 NLRP3 炎症小体激活相关。巨噬细胞通过 CD36 介导的途径摄取可溶性氧化低密度脂蛋白, 在溶酶体中转化为胆固醇晶体, 通过溶酶体破裂机制激活 NLRP3 炎症小体^[49]。

AS 疾病模型小鼠主要有两种, 第一种为低密度脂蛋白受体基因敲除小鼠 (LDL-receptor-deficient), 这种小鼠易产生胆固醇晶体沉积而形成粥样斑块, 在与髓系来源的 NLRP3、ASC、IL-1 β 基因敲除小鼠重组后, 其体内 IL-1 β 、IL-18 和 TNF- α 水平显著降低, 炎症细胞浸润被抑制, 粥样斑块面积减小, AS 发病减缓^[46]。这揭示了 NLRP3 炎症小体的活化及 IL-1 β 的分泌是 AS 发病早期的重要事件。但是, 也有研究证实, 在另一种常用动脉粥样硬化疾病模型 ApoE 基因敲除小鼠中, NLRP3 炎症小体的活化并不是这类 AS 病理发展中的重要因素, 提示 NLRP3 炎症小体在 AS 中的病理贡献还需要更深入的研究^[50]。

3.3 痛风

痛风是一种以高尿酸血症为主要表现的慢性疾病, 病理特征为单钠尿酸 (monosodium urate, MSU) 结晶慢性沉积。高尿酸血症主要与尿酸酶活性降低^[51]、尿酸转运体 (URAT1) 基因突变^[52] 及高嘌呤、高果糖^[53] 饮食习惯相关。

NLRP3 炎症小体的激活和 IL-1 β 释放在痛风进展中发挥了重要作用。2006 年, Martinon 等^[54] 首次发现痛风患者关节中 MSU 结晶可以激活 NLRP3, 进而活化 caspase-1, 促进 IL-1 β 切割成熟。关于 MSU 如何激活 NLRP3, 目前已经有较多研究。MSU 结晶会引发细胞内一系列改变, 比如线粒体损伤^[55]、黄嘌呤氧化酶 (XO) 活性升高^[24]、ROS 生成^[56]、细胞内 ATP 减少^[55]、AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 受抑制^[57] 以及 Nrf2 转录^[58] 等。

降尿酸治疗一线药物别嘌呤醇能够抑制黄嘌呤氧化酶, 降低尿酸浓度^[5]。动物实验提示别嘌呤醇

能够抑制紫外线照射引起的尿酸浓度增高, 并且与抑制 NLRP3 的上调相关^[59]。 β - 羟基丁酸能够通过抑制巨噬细胞^[60] 和中性粒细胞中^[61] NLRP3 的活化来缓解痛风急性发作。P2X7R (ATP 受体, 见图 2) 拮抗剂, 如阿斯利康的 AZ11645373、AZD9056、AZ11645373 和 AZ106-06120、辉瑞的 ES-224.535 和葛兰素史的 GSK314181A 能够抑制 NLRP3 活化, 从而缓解痛风, 在临床前研究中已有一定效果^[62]。

3.4 神经退行性疾病

IL-1 β 除了能促使巨噬细胞增殖之外, 还能引起神经炎症相关细胞——如小胶质细胞和星形胶质细胞增殖^[63]。在中枢神经系统受损或产生炎症时, 这些细胞会被招募到相应部位, 介导神经炎症的发生。同时, 这种机制也与阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 和帕金森综合征 (Parkinson's disease, PD) 等多种神经退行性疾病相关^[64-65]。NLRP3 炎症小体在其中发挥了重要作用, 并且可能作为治疗的靶标^[66-67]。

AD 作为老年患者痴呆的首要原因, 在人口老龄化的今天备受关注。Griffin 等^[68] 最初发现细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 可能与 AD 相关, 而后, 小胶质细胞被证实在 AD 发病中具有重要作用^[69]。2008 年, Halle 等^[70] 发现 AD 患者中重要的病理改变—— β 淀粉样蛋白能够激活小鼠小胶质细胞中的 NLRP3 炎症小体。这种激活依赖于溶酶体损伤及组织蛋白酶 B 释放。

可溶性的以及纤维化的 β 淀粉样蛋白均能激活 NLRP3 炎症小体 (图 3)。纤维化 β 淀粉样蛋白经由小胶质细胞内吞后在溶酶体内改变其膜结构, 导致组织蛋白酶 B 释放到胞质中, 从而激活 NLRP3 炎症小体^[71]。然而其激活机制, 以及 AD 动物或患者体内是否存在这种现象仍有待进一步研究。NLRP3 炎症小体一方面可以介导 IL-1 β 生成, 导致神经元炎症或毒性, 另一方面, 它还会减少 β 淀粉样蛋白的降解, 导致其持续活化, 加重 AD 进展^[72]。而模式识别受体 CD36 可能介导可溶性 β 淀粉样蛋白激活 NLRP3 炎症小体^[49]。CD36 通过 CD36/TLR4/6 受体复合物激活 NF- κ B 通路, 引起 NLRP3 和 IL-1 β 前体转录, 发挥第一信号的作用。除了 β 淀粉样蛋白, 临床研究发现 AD 患者大脑中 P2X7 表达增高, 退化或失活的神经元释放 ATP 激活 P2X7^[73], 也可能是此类疾病发生的一种机制。

PD 是另一种常见的神经退行性疾病, 主要表现为黑质中多巴胺能神经元减少。另外一个重要特

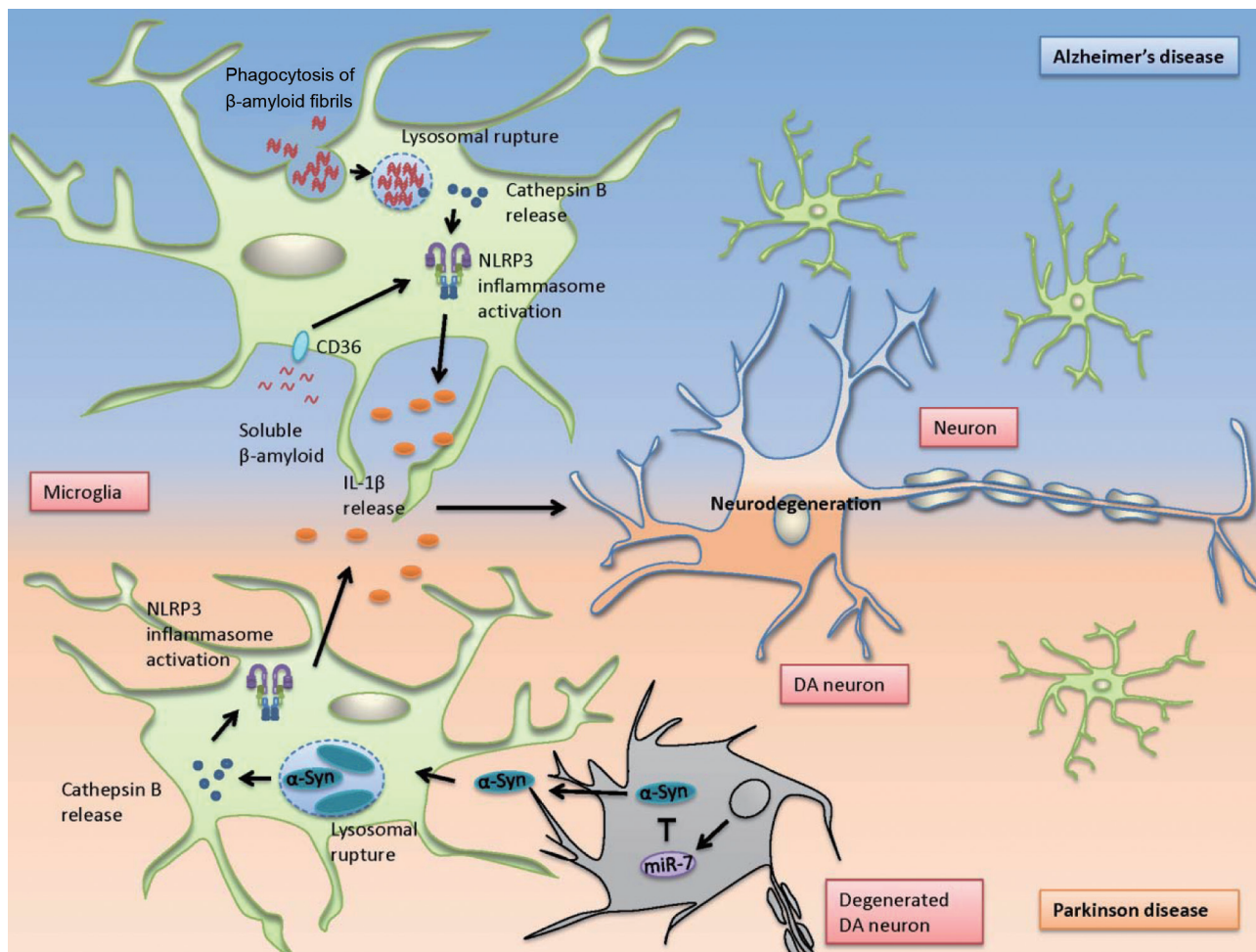


图3 AD和PD发生发展中NLRP3炎症小体的作用

征为路易士小体 (Lewy body) 形成, 主要由 α 突触核蛋白 (α -Syn) 构成^[74]。 α -Syn 作为一种危险相关分子, 能够激活小胶质细胞, 导致神经炎症发生, 在 PD 进展中发挥重要作用^[65]。Codolo 等^[75] 发现 α -Syn 能够促进 IL-1 β 合成以及在体外激活单核细胞中的炎症小体。2016 年, Zhou 等^[76] 发现 α -Syn 能够通过小胶质细胞内吞和溶酶体损伤来激活 NLRP3 炎症小体, 导致神经炎症发生以及多巴胺能神经元退化, 从而促进 PD 进展。而在这个过程中, miR-7 作为一种调节 α -Syn 的 microRNA, 能够抑制 PD 小鼠模型中 NLRP3 的表达, 抑制 PD 进程 (图 3)。

鉴于 NLRP3 在神经退行性疾病中的重要作用, 其靶向治疗存在一定潜力。但是由于其机制研究尚不完善, 而单纯应用 NLRP3 炎症小体相关的抑制剂等可能会引起系统性反应, 带来严重副作用^[72]。因此, 研究新型治疗方法需要着眼于中枢神经系统中 NLRP3 激活的特异性通路, 探究可能的相关受

体或者抑制剂等。

3.5 肿瘤

越来越多的研究显示, 肿瘤的发生发展与慢性炎症存在一定关联。早在 1863 年, Virchow^[77] 就发现乳腺癌组织中存在白细胞浸润, 并推测肿瘤和炎症存在密切联系。目前, 大约有 25% 的恶性肿瘤与慢性炎症或慢性感染相关^[78]。大量研究提示慢性炎症会导致细胞生长抑制消失、自主血管新生、凋亡逃避、良性向恶性转化以及转移能力增强^[79]。肿瘤形成初期, 免疫细胞浸润产生的活性氧和活性氮物质会导致癌基因和抑癌基因表观遗传学改变, 从而促进肿瘤发生^[80]。肿瘤进展及转移时, 免疫细胞分泌的细胞因子会导致细胞生存力、侵袭力等增强, 产生上皮细胞向间质细胞转化等现象^[81]。因此, 肿瘤与炎症的具体联系及其间的分子机制对于肿瘤的预防和治疗有重要意义。

NLRP3 炎症小体和恶性肿瘤的关系较为复杂, 且有一定组织或细胞特异性。NLRP3 多态性和黑色

素瘤发病、结直肠癌预后以及骨髓瘤总体生存率相关^[82]。NLRP3 炎症小体一方面可以促进恶性肿瘤发展。在小鼠肉瘤和转移性黑色素瘤模型中，NLRP3 炎症小体活化会抑制 NK 细胞和 T 细胞介导的抗肿瘤效应^[83]。而 NLRP3 缺失或沉默则有一定肿瘤预防作用^[84]，并且能减少小鼠乳腺癌肺转移^[85]。此外，一些化疗药物，比如吉西他滨或 5-氟尿嘧啶会激活 NLRP3 炎症小体，导致抗肿瘤效果降低^[86]，而在 NLRP3 或 caspase-1 敲除小鼠中，它们的抗肿瘤效果则增强^[86]。这种促进作用可能通过 NF- κ B-STAT1/3 通路或者抑制细胞毒性免疫细胞浸润来促进肿瘤细胞生存^[8]。

除了促进肿瘤发展，NLRP3 炎症小体在另一方面对肿瘤也有抑制作用。在结肠癌中，NLRP3 敲除小鼠肿瘤发生和进展均加快，这种效果与 IL-18 显著降低相关^[87]。另外，在肝癌细胞活检样本中，NLRP3 的 mRNA 和蛋白表达量均显著低于正常肝组织^[88]。这种抑制肿瘤作用可能通过激活肿瘤微环境中线粒体凋亡途径或促进免疫细胞因子释放来实现^[8]。

3.6 炎症性肠病

炎症性肠病 (IBD) 主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病，是由胃肠道中黏膜免疫系统慢性功能障碍所导致的一种慢性反复性炎症状态^[89]。该病年轻人发病率较高，同时治疗较为困难，会给社会造成巨大的负担。IBD 目前的治疗方案主要是对症抗炎治疗，应用糖皮质激素缓解症状^[90]。但是这种方法仅能暂时缓解疾病，反复使用后会打乱正常的免疫机制，造成激素依赖，给疾病治疗带来更大困难^[90]。英夫利昔 (Infliximab) 单抗作为 TNF- α 特异性阻断剂，在 IBD 治疗中有一定效果，但是会增加机会感染的可能性^[91]，而且有些患者对其不敏感^[92]。

IBD 与肠道黏膜免疫系统功能障碍相关。其中，NLRP3 炎症小体的重要作用不容忽视。IL-1 β 能够调节树突状细胞、巨噬细胞和中性粒细胞的功能，还能调节 Th17 细胞分化，引起 T 细胞介导的炎症反应^[93]。但是 NLRP3 炎症小体在 IBD 中的具体作用效果尚不明确。有研究指出，NLRP3 敲除小鼠在 DSS (硫酸葡聚糖钠盐, Dextran Sulfate Sodium Salt) 处理后会呈现更严重的炎症反应^[94]。也有研究提示，在 NLRP3 或 caspase-1 缺失的情况下，小鼠在 DSS 诱导结肠炎后症状减轻，抑制 caspase-1 可以缓解结肠炎^[95]。

由于 NLRP3 炎症小体的重要作用，针对 NLRP3

炎症小体的治疗研究逐渐增多。探讨最多的治疗方案包括抑制转录因子 NF- κ B 激活、减少线粒体损伤、激活 Keap-1/Nrf2 抗氧化通路和抑制 pro-caspase-1 切割^[96]。上述均为间接抑制 NLRP3 的方案，也有研究者通过合成 NLRP3 抑制分子并评估其在动物模型中的治疗效果^[97]。目前有许多 NLRP3 相关抑制剂进入或即将进入临床试验，比如 IL-1 β 阻断剂卡纳单抗、IL-18 阻断剂 GSK1070806、间接 NLRP3 抑制剂格列本脲、NLRP3 ATP 酶抑制剂 Bay 11-7082、caspase-1 抑制剂欧昔菊和 P2X7 拮抗剂 AZD9056^[98]。NLRP3 相关的抑制分子能够显著抑制 NLRP3 炎症小体的活化，但是，由于 NLRP3 炎症小体在 IBD 中的作用尚不明确^[96]，因此其在 IBD 治疗中的应用仍需进一步的临床研究。

4 结论

NLRP3 炎症小体作为固有免疫系统重要成分，在多种炎症相关疾病中发挥了关键作用。目前对于 NLRP3 炎症小体在各种疾病中的作用机制有了进一步深入的了解，但是它在各疾病中的具体作用机制尚不完全明确，而且可能会有不同作用，如肿瘤、IBD 等。针对 NLRP3 炎症小体的靶向治疗也已有了一定进展，如果能够对其中的机理做更深入的探讨，对于相关疾病的预防和治疗都将具有重大意义。

[参 考 文 献]

- [1] Tschopp J, Martinon F, Burns K. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1 β . *Mol Cell*, 2002, 10: 417-26
- [2] Petrilli V, Dostert C, Muruve DA. The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19: 615-22
- [3] Sutterwala FS, Haasken S, Cassel SL. Mechanism of NLRP3 inflammasome activation. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1319: 82-95
- [4] Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*, 2011, 17: 179-88
- [5] Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *The Lancet*, 2016, 388: 2039-52
- [6] Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24: 443-51
- [7] Freeman LC, Ting JP. The pathogenic role of the inflammasome in neurodegenerative diseases. *J Neurochem*, 2016, 136 Suppl 1: 29-38
- [8] Wang ZY, Wang N, Wang Q, et al. The inflammasome: an emerging therapeutic oncotarget for cancer prevention.

- Oncotarget, 2016, 7: 50766-80
- [9] Opipari A, Franchi L. Role of inflammasomes in intestinal inflammation and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21: 173-81
- [10] Rathinam VA, Fitzgerald KA. Inflammasome complexes: Emerging mechanisms and effector functions. *Cell*, 2016, 165: 792-800
- [11] von Moltke J, Ayres JS, Kofoed EM, et al. Recognition of bacteria by inflammasomes. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 73-106
- [12] Wilmanski JM, Petnicki-Ocwieja T, Kobayashi KS. NLR proteins: integral members of innate immunity and mediators of inflammatory diseases. *J Leukoc Biol*, 2008, 83: 13-30
- [13] Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16: 407-20
- [14] Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, et al. Cutting edge: NF- κ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol*, 2009, 183: 787-91
- [15] Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13: 397-411
- [16] Petrilli V, Papin S, Dostert C, et al. Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration. *Cell Death Differ*, 2007, 14: 1583-9
- [17] Shimada K, Crother TR, Karlin J, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity*, 2012, 36: 401-14
- [18] Zhou R, Yazdi AS, Menu P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, 2011, 469: 221-5
- [19] Hornung V, Latz E. Critical functions of priming and lysosomal damage for NLRP3 activation. *Eur J Immunol*, 2010, 40: 620-3
- [20] Rossol M, Pierer M, Raulien N, et al. Extracellular Ca²⁺ is a danger signal activating the NLRP3 inflammasome through G protein-coupled calcium sensing receptors. *Nat Commun*, 2012, 3: 1329
- [21] Locovei S, Wang J, Dahl G. Activation of pannexin 1 channels by ATP through P2Y receptors and by cytoplasmic calcium. *FEBS Lett*, 2006, 580: 239-44
- [22] He Y, Zeng MY, Yang D, et al. NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux. *Nature*, 2016, 530: 354-7
- [23] Ives A, Nomura J, Martinon F, et al. Xanthine oxidoreductase regulates macrophage IL1 β secretion upon NLRP3 inflammasome activation. *Nat Commun*, 2015, 6: 6555
- [24] Bauernfeind F, Bartok E, Rieger A, et al. Cutting edge: reactive oxygen species inhibitors block priming, but not activation, of the NLRP3 inflammasome. *J Immunol*, 2011, 187: 613-7
- [25] Munoz-Planillo R, Kuffa P, Martinez-Colon G, et al. K(+) efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. *Immunity*, 2013, 38: 1142-53
- [26] Juliana C, Fernandes-Alnemri T, Kang S, et al. Non-transcriptional priming and deubiquitination regulate NLRP3 inflammasome activation. *J Biol Chem*, 2012, 287: 36617-22
- [27] Patel MN, Carroll RG, Galvan-Pena S, et al. Inflammasome priming in sterile inflammatory disease. *Trends Mol Med*, 2017, 23: 165-80
- [28] Guo CS, Xie SJ, Chi ZX, et al. Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome. *Immunity*, 2016, 45: 802-16
- [29] Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*, 2003, 112: 1796-808
- [30] Yang H, Youm YH, Vandanmagsar B, et al. Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance. *J Immunol*, 2010, 185: 1836-45
- [31] Westwell-Roper C, Dunne A, Kim ML, et al. Activating the NLRP3 inflammasome using the amyloidogenic peptide IAPP. *Methods Mol Biol*, 2013, 1040: 9-18
- [32] Masters SL, Dunne A, Subramanian SL, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 β in type 2 diabetes. *Nat Immunol*, 2010, 11: 897-904
- [33] Dinarello CA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Role of IL-1 β in type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2010, 17: 314-21
- [34] Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, et al. Inflammatory process in type 2 diabetes: The role of cytokines. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1084: 89-117
- [35] Stienstra R, Diepen JA, Tack CJ, et al. Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 15324-9
- [36] Iyer SS, He Q, Janczy JR, et al. Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflammasome activation. *Immunity*, 2013, 39: 311-23
- [37] Gao J, Sang M, Zhang X, et al. Miro1-mediated mitochondrial dysfunction under high nutrient stress is linked to NOD-like receptor 3 (NLRP3)-dependent inflammatory responses in rat pancreatic β cells. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89: 322-32
- [38] Klen J, Goricar K, Janez A, et al. NLRP3 inflammasome polymorphism and macrovascular complications in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 616747
- [39] Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1517-26
- [40] Stienstra R, Joosten LA, Koenen T, et al. The inflammasome-mediated caspase-1 activation controls adipocyte differentiation and insulin sensitivity. *Cell Metab*, 2010, 12: 593-605
- [41] Benetti E, Mastrocola R, Vitarelli G, et al. Empagliflozin protects against diet-induced NLRP-3 inflammasome activation and lipid accumulation. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 359: 45-53
- [42] Ye Y, Bajaj M, Yang HC, et al. SGLT-2 inhibition with

- dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31: 119-32
- [43] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002, 105: 1135-43
- [44] Knowles JW, Reddick RL, Jennette JC, et al. Enhanced atherosclerosis and kidney dysfunction in eNOS(-/-) apoE(-/-) mice are ameliorated by enalapril treatment. *J Clin Invest*, 2000, 105: 451-8
- [45] Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*, 2000, 407: 233-41
- [46] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*, 2010, 464: 1357-61
- [47] Xiao H, Lu M, Lin TY, et al. Sterol regulatory element binding protein 2 activation of NLRP3 inflammasome in endothelium mediates hemodynamic-induced atherosclerosis susceptibility. *Circulation*, 2013, 128: 632-42
- [48] Wang R, Wang Y, Mu N, et al. Activation of NLRP3 inflammasomes contributes to hyperhomocysteinemia-aggravated inflammation and atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Lab Invest*, 2017, 97: 922-34
- [49] Sheedy FJ, Grebe A, Rayner KJ, et al. CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation. *Nat Immunol*, 2013, 14: 812-20
- [50] Menu P, Pellegrin M, Aubert JF, et al. Atherosclerosis in ApoE-deficient mice progresses independently of the NLRP3 inflammasome. *Cell Death Dis*, 2011, 2: e137
- [51] Kratzer JT, Lanaspá MA, Murphy MN, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 3763-8
- [52] Tan PK, Farrar JE, Gaucher EA, et al. Coevolution of URAT1 and uricase during primate evolution: Implications for serum urate homeostasis and gout. *Mol Biol Evol*, 2016, 33: 2193-200
- [53] Vieira AT, Galvão I, Macia LM, et al. Dietary fiber and the short-chain fatty acid acetate promote resolution of neutrophilic inflammation in a model of gout in mice. *J Leukoc Biol*, 2017, 101: 275-84
- [54] Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*, 2006, 440: 237-41
- [55] Nomura J, So A, Tamura M, et al. Intracellular ATP decrease mediates NLRP3 inflammasome activation upon nigericin and crystal stimulation. *J Immunol*, 2015, 195: 5718-24
- [56] Zhong Z, Umemura A, Sanchez-Lopez E, et al. NF- κ B restricts inflammasome activation via elimination of damaged mitochondria. *Cell*, 2016, 164: 896-910
- [57] Wang Y, Viollet B, Terkeltaub R, et al. AMP-activated protein kinase suppresses urate crystal-induced inflammation and transduces colchicine effects in macrophages. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75: 286-94
- [58] Jhang JJ, Cheng YT, Ho CY, et al. Monosodium urate crystals trigger Nrf2- and heme oxygenase-1-dependent inflammation in THP-1 cells. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12: 424-34
- [59] Leighton S, Kok LF, Halliday GM, et al. Inhibition of UV-induced uric acid production using allopurinol prevents suppression of the contact hypersensitivity response. *Exp Dermatol*, 2013, 22: 189-94
- [60] Goldberg EL, Asher JL, Molony RD, et al. β -Hydroxybutyrate deactivates neutrophil NLRP3 inflammasome to relieve gout flares. *Cell Rep*, 2017, 18: 2077-87
- [61] Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med*, 2015, 21: 263-9
- [62] Arulkumaran N, Unwin RJ, Tam FW. A potential therapeutic role for P2X7 receptor (P2X7R) antagonists in the treatment of inflammatory diseases. *Expert Opin Investig Drugs*, 2011, 20: 897-915
- [63] Feder LS, Laskin DL. Regulation of hepatic endothelial cell and macrophage proliferation and nitric oxide production by GM-CSF, M-CSF, and IL-1 β following acute endotoxemia. *J Leukocyte Biol*, 1994, 44: 507-13
- [64] Meyer-Luehmann M, Spiess-Jones TL, Prada C, et al. Rapid appearance and local toxicity of amyloid- β plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature*, 2008, 451: 720-4
- [65] Zhang W, Wang T, Pei Z, et al. Aggregated α -synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *FASEB J*, 2005, 19: 533-42
- [66] Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14: 463-77
- [67] Marcellino D, Suarez-Boomgaard D, Sanchez-Reina MD, et al. On the role of P2X(7) receptors in dopamine nerve cell degeneration in a rat model of Parkinson's disease: studies with the P2X(7) receptor antagonist A-438079. *J Neural Transm: Vienna*, 2010, 117: 681-7
- [68] Griffin WS, Stanley LC, Ling C, et al. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86: 7611-5
- [69] El Khoury J, Toft M, Hickman SE, et al. Ccr2 deficiency impairs microglial accumulation and accelerates progression of Alzheimer-like disease. *Nat Med*, 2007, 13: 432-8
- [70] Halle A, Hornung V, Petzold GC, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β . *Nat Immunol*, 2008, 9: 857-65
- [71] Heneka MT. Inflammasome activation and innate immunity in Alzheimer's disease. *Brain Pathol*, 2017, 27: 220-2
- [72] Gold M, El Khoury J. β -amyloid, microglia, and the inflammasome in Alzheimer's disease. *Semin Immunopathol*, 2015, 37: 607-11
- [73] Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature*, 2006, 440: 228-32
- [74] Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, et al. α -Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Proc Natl Acad*

- Sci USA, 1998, 95: 6469-73
- [75] Codolo G, Plotegher N, Pozzobon T, et al. Triggering of inflammasome by aggregated α -synuclein, an inflammatory response in synucleinopathies. *PLoS One*, 2013, 8: e55375
- [76] Zhou Y, Lu M, Du RH, et al. MicroRNA-7 targets Nod-like receptor protein 3 inflammasome to modulate neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Mol Neurodegener*, 2016, 11: 28
- [77] Die krankhaften Geschwülste: Erster Band: Dreissig Vorlesungen, gehalten während des Wintersemesters 1862–1863 an der Universität zu Berlin [M]. Berlin: Springer, 1978: 543
- [78] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature*, 2008, 454: 436-44
- [79] Shalpour S, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. *J Clin Invest*, 2015, 125: 3347-55
- [80] Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*, 2010, 49: 1603-16
- [81] Cohen EN, Gao H, Anfossi S, et al. Inflammation mediated metastasis: Immune induced epithelial-to-mesenchymal transition in inflammatory breast cancer cells. *PLoS One*, 2015, 10: e0132710
- [82] Cook GP, Savic S, Wittmann M, et al. The NLRP3 inflammasome, a target for therapy in diverse disease states. *Eur J Immunol*, 2010, 40: 631-4
- [83] Chow MT, Sceneay J, Paget C, et al. NLRP3 suppresses NK cell-mediated responses to carcinogen-induced tumors and metastases. *Cancer Res*, 2012, 72: 5721-32
- [84] van Deventer HW, Burgents JE, Wu QP, et al. The inflammasome component NLRP3 impairs antitumor vaccine by enhancing the accumulation of tumor-associated myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res*, 2010, 70: 10161-9
- [85] Ghiringhelli F, Apetoh L, Tesniere A, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1 β -dependent adaptive immunity against tumors. *Nat Med*, 2009, 15: 1170-8
- [86] Bruchard M, Mignot G, Derangere V, et al. Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth. *Nat Med*, 2013, 19: 57-64
- [87] Dupaul-Chicoine J, Yeretssian G, Doiron K, et al. Control of intestinal homeostasis, colitis, and colitis-associated colorectal cancer by the inflammatory caspases. *Immunity*, 2010, 32: 367-78
- [88] Wei Q, Mu K, Li T, et al. Dereglulation of the NLRP3 inflammasome in hepatic parenchymal cells during liver cancer progression. *J Tech Methods Pathol*, 2014, 94: 52-62
- [89] Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 2002, 347: 417-29
- [90] Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology*, 2001, 121: 255-60
- [91] Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease - a prospective observational cohort study. *Lancet*, 2009, 374: 1617-25
- [92] Naija N, Karoui S, Serghini M, et al. Management of failure of infliximab in inflammatory bowel disease. *Tunis Med*, 2011, 89: 517-21
- [93] Coccia M, Harrison OJ, Schiering C. IL-1 β mediates chronic intestinal inflammation by promoting the accumulation of IL-17A secreting innate lymphoid cells and CD4(+) Th17 cells. *J Exp Med*, 2012, 209: 1595-609
- [94] Zaki MH, Boyd KL, Vogel P, et al. The NLRP3 inflammasome protects against loss of epithelial integrity and mortality during experimental colitis. *Immunity*, 2010, 32: 379-91
- [95] Bauer C, Duewell P, Mayer C. Colitis induced in mice with dextran sulfate sodium (DSS) is mediated by the NLRP3 inflammasome. *Gut*, 2010, 59: 1192-9
- [96] Perera AP, Kunde D, Eri R. NLRP3 inhibitors as potential therapeutic agents for treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Design*, 2017, 23:1-7
- [97] Cocco M, Pellegrini C, Martinez-Banaclocha H, et al. Development of an acrylate derivative targeting the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory bowel disease. *J Med Chem*, 2017, 60: 3656-71
- [98] Ozaki E, Campbell M, Doyle SL. Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: current perspectives. *J Inflamm Res*, 2015, 8: 15-27