

DOI: 10.13376/j.cbils/2022045

文章编号: 1004-0374(2022)04-0385-07

糖脂代谢参与NLRP3炎症小体活化的研究进展

张 坦^{1,2*}, 王 茹^{1,2}, 丁树哲³

(1 上海体育学院运动科学学院, 上海 200438; 2 上海市运动与代谢健康前沿科学研究基地, 上海 200438; 3 华东师范大学青少年健康评价与运动干预教育部重点实验室, 上海 200241)

摘 要: 长期以来的研究认为慢性炎症与代谢性疾病的发生发展紧密相关, 但二者之间的关系并不很明确。近年来研究发现, 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 不仅是先天性免疫系统的模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 之一, 同时也是代谢紊乱的一种感应器。研究表明, 糖脂代谢在 NLRP3 炎症小体活化过程中具有重要调控作用, 其中糖有氧氧化、糖酵解、磷酸戊糖途径以及脂肪酸合成分解、脂类合成产物和代谢物及其衍生物和类脂等均参与调控 NLRP3 炎症小体活化。基于此, 该文将对糖脂代谢在活化 NLRP3 炎症小体中的作用进行综述, 旨在为炎症相关疾病, 尤其是代谢性疾病的防治提供理论依据。

关键词: NLRP3 炎症小体; 糖代谢; 脂代谢; 代谢性疾病

中图分类号: Q591.4; Q591.5; R589 **文献标志码:** A

Research progress on the regulation of NLRP3 inflammasome activation by glucose and lipid metabolism

ZHANG Tan^{1,2*}, WANG Ru^{1,2}, DING Shu-Zhe³

(1 School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China; 2 Shanghai Frontiers Science Research Base of Exercise and Metabolic Health, Shanghai 200438, China; 3 Key Laboratory of Adolescent Health Assessment and Exercise Intervention, Ministry of Education, East China Normal University, Shanghai 200241, China)

Abstract: It has been believed that chronic inflammation is closely related to the occurrence and development of metabolic diseases for a long time. However, the relationship between these two events is not completely clear. Recent studies have shown that nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) is not only one of the pattern recognition receptors (PRRs) of the innate immune system, but also a sensor for metabolic disorder. It is well-established that glucose and lipid metabolism play vital roles in NLRP3 inflammasome activation. Especially, aerobic oxidation, glycolysis, pentose phosphate pathway, lipid synthesis, lipid oxidation, lipid metabolites, lipid derivatives and lipoid are all involved in NLRP3 inflammasome activation. Therefore, this paper summarizes the role of glucose and lipid metabolism in NLRP3 inflammasome activation, hoping to provide theoretical evidence for preventing and treating inflammatory-associated diseases, especially the metabolic diseases.

Key words: NLRP3 inflammasome; glucose metabolism; lipid metabolism; metabolic diseases

先天性免疫系统是机体抵抗外来入侵的第一道防线, 对于维持机体稳态至关重要。先天性免疫细胞依赖模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 来识别病原体相关分子模式。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 是

重要的胞内 PRRs 之一, 其被活化后诱导炎症因子白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和白介素-18 (interleukin-18, IL-18) 的大量合成与分泌, 进而触发炎症

收稿日期: 2021-09-26; 修回日期: 2021-10-28

基金项目: 国家自然科学基金项目(31671241)

*通信作者: E-mail: zhangtan@sus.edu.cn

反应。因此, NLRP3 炎症小体活化失调可导致过度炎症反应, 参与多种人类重大疾病, 如痛风、类风湿关节炎、肿瘤、2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM)、神经退行性疾病等的病理进程。

近年来关于代谢性疾病的研究越来越多地聚焦于免疫炎症领域。1993 年, Hotamisligil 等^[1]首次报道在肥胖及糖尿病的啮齿动物模型中, 其脂肪组织中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF α) 的表达水平显著升高, 而减少 TNF α 产生可提高胰岛素刺激的葡萄糖摄取, 从而降低血糖, 缓解胰岛素抵抗症状。随后的诸多研究表明, 肥胖、T2DM、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝和痛风等一系列代谢类疾病均伴随有炎症水平的升高, 而且这种慢性低度炎症反应是促进肥胖、T2DM 等代谢性疾病的关键因素^[2]。然而, 虽然在代谢性疾病中检测到慢性炎症反应参与的证据, 但一直以来关于慢性炎症反应与代谢性疾病的关系并不很明确。近年来, 随着对先天性免疫领域研究的不断深入, 越来越多的研究表明 NLRP3 不仅是先天性免疫系统的 PRRs 之一, 同时也是一种代谢异常的感应器, 机体代谢紊乱时所释放的多种危险信号, 如胆固醇晶体^[3]、棕榈酸盐^[4]和胰岛淀粉样多肽^[5]等均能够被免疫细胞识别, 进而激活 NLRP3 炎症小体, 随后产生的大量 IL-1 β 被证实可通过多种途径引发胰岛素抵抗。因此, 探究 NLRP3 炎症小体的活化机制并以分子机制为基础开发靶向治疗药物对于代谢性疾病的防治具有重要意义。

1 NLRP3 炎症小体

2002 年, Martinon 等^[6]首次提出炎症小体 (又称炎性小体) 的概念, 炎性小体是由多种蛋白质组成的复合体, 相对分子质量为 700 kD, 对于抵御外界病原菌感染及自身产生的一些异常危险信号具有重要作用。NLRP3 炎症小体是由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis associated speck like protein containing a CARD, ASC) 和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 1 前体 (precursor cysteinyl aspartate specific proteinase-1, pro-caspase-1) 组成的多蛋白复合体。NLRP3 的结构由三部分组成: N-末端是蛋白-蛋白相互作用的结构域, 如募集并活化半胱天冬酶的结构域, 又被称为 PYD 结合域或 BIRs 结构域; 中间段是核苷酸结合的寡聚化结构域, 又称为 NACHT 结构域, 能够水解 ATP 为 GTP, 进而促进 NLR 寡聚化; C-末端是富含亮氨酸重复序列的结

构域, 主要负责识别配体。ASC 是 NLRP3 的适配器, pro-caspase-1 是 NLRP3 的效应器。NLRP3 是目前研究最为广泛的炎症小体, 不仅胞内离子流动、线粒体损伤、高尔基体解体等信号可激活 NLRP3 炎症小体, 众多代谢物同样也能够调控 NLRP3 炎症小体活化^[7-8]。值得注意的是, 有研究把这些能够调控炎症反应的代谢物统称为代谢相关分子模式^[9] (metabolic associated molecular patterns, MAMPs), 而且大量的研究证实, 糖脂代谢在 NLRP3 炎症小体活化中具有重要作用^[8-9]。

2 糖代谢与 NLRP3 炎症小体

长期以来的研究认为糖代谢紊乱, 尤其是高血糖是引发慢性炎症的关键因素之一^[9-10]。进一步的机制研究发现, 这可能与糖代谢对 NLRP3 炎症小体活化的调控有着密不可分的关系。葡萄糖可通过识别 Toll 样受体, 激活三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)/P2X 嘌呤能受体 4 (purinergic receptors P2X 4, P2X4) 途径, 促进硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 表达等多条途径激活 NLRP3 炎症小体^[9]。

2.1 糖的有氧氧化与 NLRP3 炎症小体

已知参与糖有氧氧化过程的诸多酶均影响 NLRP3 炎症小体活性。其中丙酮酸脱氢酶 (pyruvate dehydrogenase, PDH) 催化丙酮酸氧化脱羧生成乙酰 CoA, 而沉默信息因子 2 相关酶 1 (silent information regulator factor 2 related enzyme 1, Sirt1) 通过激活 Akt 信号通路, 抑制 PDH 活性, 增加 ROS 生成, 进而激活 NLRP3 炎症小体, 导致心肌损伤^[11]。柠檬酸合酶催化 1 分子乙酰 CoA 与 1 分子草酰乙酸缩合生成柠檬酸, 是三羧酸循环的第一个限速步骤, 而且柠檬酸合酶促进 NLRP3 炎症小体活化^[12]。顺乌头酸酶催化柠檬酸为异柠檬酸, 而顺乌头酸酶抑制 NLRP3 炎症小体活化^[12]。异柠檬酸脱氢酶催化异柠檬酸转变为 α -酮戊二酸, 是三羧酸循环中的第二个限速步骤, 而异柠檬酸脱氢酶抑制 NLRP3 炎症小体活化^[12]。琥珀酸由琥珀酰 CoA 水解生成, 进一步研究发现低氧环境诱导的琥珀酸堆积能够激活 NLRP3 炎症小体^[13]。延胡索酸由琥珀酸脱氢生成, 而延胡索酸被证实能够抑制 NLRP3 炎症小体活化^[14]。以上研究说明, 参与调控葡萄糖有氧氧化过程的不同酶对 NLRP3 炎症小体活化的影响不同, 推测正是由于这些酶的不同效应才使得 NLRP3 炎症小体活性在正常生理状态下维持在较低水平, 从

而保证正常机体处于较低炎症状态。

2.2 糖无氧氧化与NLRP3炎症小体

糖无氧氧化反应过程分为糖酵解途径和乳酸生成两个阶段。其中参与糖酵解的多种酶也可影响NLRP3炎症小体活性。己糖激酶催化葡萄糖生成葡萄糖-6-磷酸,是糖酵解的第一个关键酶。2016年,有研究表明,己糖激酶可作为胞内PRRs来识别*N*-乙酰葡萄糖胺(*N*-acetylglucosamine, NAC),使得己糖激酶与线粒体分离,进而激活NLRP3炎症小体^[15]。因此,在胞内ATP浓度较低的情况下,2-脱氧葡萄糖可能通过间接分离己糖激酶与线粒体来激活NLRP3炎症小体。此外,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,参与调控物质代谢、细胞凋亡、细胞自噬等生理过程,有研究认为mTORC1还可通过上调己糖激酶-1依赖性的糖酵解进而活化NLRP3炎症小体,而mTOR抑制剂则阻碍NLRP3炎症小体活化^[16]。然而,值得注意的是,最新研究表明,线粒体动态变化相关蛋白1(dynamins-related protein 1, Drp1)通过抑制己糖激酶1的活性来激活NLRP3炎症小体,引发少突胶质细胞炎症损伤,最终促进阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发生发展^[17]。这说明不仅不同酶对NLRP3炎症小体的活性影响不同,同一种酶对NLRP3炎症小体活性的调控也表现出相反的效果。醛缩酶催化果糖-1,6-二磷酸裂解成两分子磷酸丙糖,且醛缩酶是caspase-1的底物,能够被caspase-1直接清除^[18]。3-磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)催化3-磷酸甘油醛生成1,3-二磷酸甘油酸, α -烯醇化酶催化2-磷酸甘油酸脱水生成磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP),化合物GB111-NH₂通过抑制糖酵解酶GAPDH和 α -烯醇化酶,减少还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)产生,从而增加线粒体活性氧簇(mitochondrial ROS, mtROS)生成,后者进一步活化NLRP3炎症小体^[19]。另外,磷酸甘油酸激酶1(phosphoglycerate kinase 1, PGK1)催化1,3-二磷酸甘油酸变成3-二磷酸甘油酸,NLRP3过表达小鼠的骨髓中PGK1表达显著升高^[20]。此外,糖酵解途径的最后一步是由丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)催化磷酸烯醇式丙酮酸生成丙酮酸。研究发现,巨噬细胞中PKM2通过调节真核翻译起始因子2 α 激酶2(eukaryotic translation initiation factor 2 α kinase 2, EIF2AK2)的

磷酸化来促进糖酵解,进而激活NLRP3炎症小体,降低PKM2或EIF2AK2表达^[21]以及通过自噬途径清除PKM2均可抑制NLRP3炎症小体活化^[22]。同样,糖酵解产物乳酸促进NLRP3炎症小体活化^[23],而葡萄糖类似物2-脱氧葡萄糖则抑制巨噬细胞糖酵解,显著增加琥珀酸含量,进而抑制NLRP3炎症小体活化^[13]。综上,促进葡萄糖无氧氧化过程可激活NLRP3炎症小体,产生一系列促炎表型,这可能是由于宿主细胞的免疫反应更倾向于由糖酵解提供能量。

2.3 磷酸戊糖途径与NLRP3炎症小体

磷酸戊糖途径是指从糖酵解的中间产物葡萄糖-6-磷酸开始,通过氧化、基团转移两个阶段生成果糖-6-磷酸和3-磷酸甘油醛,从而返回糖酵解的代谢途径。研究表明,磷酸戊糖途径同样也影响NLRP3炎症小体活化,其生成的NADPH抑制NLRP3、ASC、caspase-1和IL-1 β 的表达^[24]。

表1对糖代谢与NLRP3炎症小体活化之间的关系进行了汇总。

3 脂质代谢与NLRP3炎症小体

与葡萄糖类似,脂质代谢异常也是慢性炎症的重要诱因之一^[9,25]。脂肪酸通过识别Toll样受体,进而诱导核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)和激活蛋白-1(activated protein-1, AP-1)入核,促进炎症因子在转录水平的表达^[9]。

3.1 脂肪酸合成、氧化与NLRP3炎症小体

脂肪酸合成与分解过程均参与调控NLRP3炎症小体活化。其中线粒体解偶联蛋白2(uncoupling protein 2, UCP2)是脂肪酸合成过程中的关键调控因子,敲除UCP2基因不仅减少脂肪酸合成,同时NLRP3炎症小体下游信号IL-1 β 和IL-18的生成也被显著抑制,采用化学药物降低脂肪酸合成同样也能够抑制NLRP3炎症小体活化^[26],且研究还发现,敲除调控ROS产生的关键酶NADPH氧化酶4(NADPH oxidase 4, NOX4)不仅降低线粒体脂肪酸氧化步骤的关键酶——肉碱棕榈酰转移酶1A的表达,同时NLRP3炎症小体活化也被抑制。采用化学药物降低脂肪酸氧化同样也能够抑制NLRP3炎症小体活化^[27]。以上研究说明,减少脂肪酸合成和氧化均可抑制NLRP3炎症小体活化。

3.2 脂类合成产物和代谢物及其衍生物与NLRP3炎症小体

目前已发现多种脂类合成产物和代谢物及其衍

表1 糖代谢与NLRP3炎症小体活化

名称	功能	参考文献
葡萄糖	通过识别Toll样受体、激活ATP/P2X4途径、促进TXNIP表达等多条途径激活NLRP3炎症小体	[9]
PDH	Sirt1激活Akt信号通路, 抑制PDH活性, 增加ROS生成, 进而激活NLRP3炎症小体, 导致心肌损伤	[11]
柠檬酸合酶	促进NLRP3炎症小体活化	[12]
顺乌头酸酶	伤寒沙门氏菌中去除顺乌头酸酶导致NLRP3炎症小体活化	[12]
异柠檬酸脱氢酶	伤寒沙门氏菌中去除异柠檬酸脱氢酶导致NLRP3炎症小体活化	[12]
琥珀酸	低氧诱导的琥珀酸堆积激活NLRP3炎症小体	[13]
延胡索酸	二甲基延胡索酸抑制NLRP3活化	[14]
乳酸	促进NLRP3炎症小体活化	[23]
2-脱氧葡萄糖	抑制巨噬细胞糖酵解, 增加琥珀酸含量, 抑制NLRP3炎症小体活化	[13]
己糖激酶	识别NAC, 激活NLRP3炎症小体; Drp1抑制己糖激酶1的活性, 进而激活NLRP3炎症小体	[15,17]
醛缩酶	NLRP3炎症小体活化导致caspase-1剪切醛缩酶	[18]
GAPDH	NLRP3炎症小体活化导致caspase-1剪切GAPDH, 进而增加肌少症的发病率	[19]
PGK1	髓系细胞特异性激活NLRP3导致PGK1水平升高	[20]
烯醇化酶	抑制NADH生成, 促进炎症小体形成	[19]
PKM2	调节EIF2AK2磷酸化, 促进糖酵解, 激活NLRP3炎症小体; 被自噬途径清除进而抑制NLRP3炎症小体活化	[21-22]
NADPH	抑制NLRP3、ASC、caspase-1和IL-1 β 的表达	[24]

生物, 如棕榈酸、丁酸盐、Omega-3 脂肪酸、酮体和前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 等均参与调控 NLRP3 炎症小体活化。软脂酸又称棕榈酸, 内源性脂肪酸的合成需先合成软脂酸, 软脂酸由乙酰 CoA 在脂肪酸合酶催化下合成。研究发现棕榈酸可抑制 AMP 激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 活性, 进而抑制细胞自噬, 使得机体对损伤线粒体的清除受阻, 导致损伤线粒体堆积增加并产生大量 mtROS, 从而激活 NLRP3 炎症小体^[28]。此外, 棕榈酸还可降低肝脏巨噬细胞的线粒体膜电位以及诱导线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 向细胞质释放, 从而激活 NLRP3 炎症小体^[29]。丁酸盐是一类结构特殊的短链脂肪酸, 一直以来丁酸盐被认为对于 ATP 及微粒介导的 NLRP3 炎症小体活化无影响, 但 2018 年的一项报道发现, 其参与棕榈酸介导的 NLRP3 炎症小体活化, 并且主要是通过降低 IL-1 β 前体生成发挥作用^[30]。Omega-3 脂肪酸是一类多不饱和脂肪酸, 周荣斌课题组研究表明, Omega-3 脂肪酸除传统的促进智力发育的作用外, 其还能够抑制 NLRP3 炎症小体活化, 进而降低炎症关键因子的分泌, 从而缓解 T2DM^[31]。这项研究将饮食与炎症联系起来, 为 T2DM 的防治提供了新的研究思路。另外, 在禁食或饥饿情况下, 脂肪酸动员增加, 酮体的生成相应也增加, 其中 β -羟基丁酸 (β -hydroxybutyric acid, BHB) 被证实能够

通过减少 K⁺ 外流进而抑制巨噬细胞中棕榈酸和 ATP 等介导的 NLRP3 炎症小体活化^[32], 而且由生酮饮食所产生的酮体 BHB 还可降低氧化应激, 减少 mtROS 生成, 进而抑制 NLRP3 炎症小体活化^[33]; 12 h 禁食也可通过增加 BHB 水平, 抑制 NLRP3 炎症小体活化, 进而缓解肝脏缺血再灌注损伤^[34]。进一步的人体实验结果表明, BHB 含量增加能够抑制糖尿病、高心血管病发病的风险因素^[35] 以及高盐饮食^[36] 导致的 NLRP3 炎症小体活化, 但也有研究发现单次摄取酮单酯饮料对肥胖个体全血中 LPS 诱导的 NLRP3 炎症小体活化并无影响^[37], 但是, 另外一项研究则发现单次摄取酮盐或者酮单酯饮料进一步加剧健康年轻个体全血中 LPS 诱导的 NLRP3 炎症小体活化^[38]。这说明, 关于酮体 BHB 在 NLRP3 炎症小体活化中的作用仍需更多的实验数据支撑。除 BHB 外, 最新研究发现, 每日补充酮体 3- 羟丁酸能够抑制 NLRP3 炎症小体活化, 降低促炎巨噬细胞比例, 进而改善小鼠动脉粥样硬化^[39]。此外, 多不饱和脂肪酸衍生物 PGE₂ 与其受体结合后也可激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA), 后者进一步磷酸化人 NLRP3 的 Ser295 位点 (小鼠 Ser291) 来诱导 NLRP3 的泛素化和降解, 从而抑制 NLRP3 炎症小体活化^[40]。由以上研究可知, 诸多脂类合成产物和代谢物及其衍生物均参与调控 NLRP3 炎症小体活化。

3.3 类脂与NLRP3炎症小体

脂质是脂肪和类脂的总称, 其中类脂包括固醇及其酯、磷脂和糖脂等。胆固醇已被证实能够激活NLRP3炎症小体^[41-42]。此外, 胆汁酸不仅参与调控胆固醇代谢, 研究还发现胆汁酸与其受体结合后, 导致cAMP含量显著增加并激活PKA, 后者进一步通过磷酸化人NLRP3的Ser295位点(小鼠Ser291)来诱导NLRP3的泛素化和降解, 从而抑制NLRP3炎症小体活化^[43]。低密度脂蛋白是运载内源性胆固醇的主要形式, 可被氧化生成氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoproteins, ox-LDLs), 当ox-LDLs过量时, 其携带的胆固醇便积存在动脉壁上, 促进动脉粥样硬化的形成。最新研究表明, ox-LDLs处理细胞还能够激活NLRP3炎症小体通路^[44-45]。与此类似, 氧化的磷脂酰胆碱(oxidized phosphatidylcholines, oxPCs)也被证实能够激活巨噬细胞内的NLRP3炎症小体通路^[46]。此外, 神经酰胺是一类磷脂, 其同样也能够活化NLRP3炎症小体^[47]。以上研究说明, 除已知的作为细胞膜结构的基本原料外, 类脂还参与调控NLRP3炎症小体活化, 进而影响机体的炎症状态, 但这一领域的研究还较少, 尤其是其他类脂与NLRP3炎症小体的关系尚不可知。

表2对脂代谢与NLRP3炎症小体活化之间的关系进行了汇总。

4 结语

近年来, 炎症相关代谢性疾病的发病率及死亡率日益攀升。因此, 本文综述了糖脂代谢对NLRP3炎症小体通路介导的炎症反应的影响。研究表明, 糖脂代谢在NLRP3炎症小体活化过程中具有重要调控作用, 其中糖有氧氧化、糖酵解、磷酸戊糖途径以及脂肪酸合成分解、脂类合成产物和代谢物及其衍生物和类脂等均参与调控NLRP3炎症小体活化(图1), 而这对于炎症相关代谢性疾病的病理机制探究及药物靶点研发具有重要价值。但不可否认的是, 目前仍存在一些亟待解决的问题: (1)除上述已知的糖脂代谢物参与调控NLRP3炎症小体活化外, 其他一些代谢物、代谢酶在NLRP3炎症小体活化过程中的作用仍是未知; (2)糖脂代谢物通过与相应的受体结合进而激活NLRP3炎症小体通路, 但介导其结合的具体机制仍很不明确; (3)除经典的免疫细胞外, 其他非免疫细胞, 如内皮细胞、上皮细胞、心肌细胞和视网膜细胞等也参与代谢紊乱引发的炎症反应, 而且PRRs在这些非免疫细胞中也有表达, 因此, 非免疫细胞中MAMP-PRRs信

表2 脂代谢与NLRP3炎症小体活化

名称	功能	参考文献
脂肪酸	识别Toll样受体, 进而诱导NF- κ B和AP-1入核, 促进炎症因子的表达	[9]
UCP2	促进脂肪酸合成, 进而激活NLRP3炎症小体	[26]
NOX4	促进脂肪酸氧化, 进而激活NLRP3炎症小体	[27]
棕榈酸	抑制AMPK活性, 进而抑制细胞自噬, 导致损伤线粒体堆积增加并产生大量mtROS, 从而激活NLRP3炎症小体; 还可引发肝脏巨噬细胞的线粒体膜电位降低以及mtDNA向细胞质释放, 从而激活NLRP3炎症小体	[28-29]
丁酸盐	降低IL-1 β 前体生成, 进而抑制NLRP3炎症小体通路	[30]
Omega-3脂肪酸	抑制NLRP3炎症小体活化, 进而降低炎症关键因子的分泌, 从而缓解T2DM	[31]
BHB	动物实验结果表明, BHB通过减少K ⁺ 外流和mtROS生成进而抑制NLRP3炎症小体活化; 但人体实验结果显示, 单次口服BHB可激活NLRP3炎症小体或无显著变化	[32-33,35-38]
3-羟丁酸	每日补充3-羟基丁酸可抑制NLRP3炎症小体活化, 进而降低促炎巨噬细胞比例, 缓解小鼠动脉粥样硬化	[39]
PGE2	与其受体结合后激活PKA, 后者进一步磷酸化人NLRP3的Ser295位点(小鼠Ser291)来诱导NLRP3的泛素化和降解, 从而抑制NLRP3炎症小体活化	[40]
胆固醇	激活NLRP3炎症小体	[41-42]
胆汁酸	与其受体结合, 导致cAMP含量显著增加并激活PKA, 后者进一步通过磷酸化NLRP3的Ser295位点(小鼠Ser291)来诱导NLRP3的泛素化和降解, 从而抑制NLRP3炎症小体活化	[43]
ox-LDLs	ox-LDLs处理细胞能够激活NLRP3炎症小体通路	[44-45]
ox-PCs	激活巨噬细胞内的NLRP3炎症小体通路	[46]
神经酰胺	活化NLRP3炎症小体	[47]

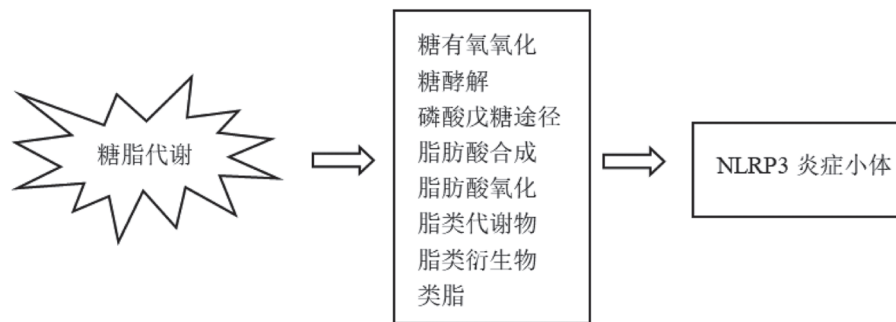


图1 糖脂代谢参与调控NLRP3炎症小体活化的示意图

号通路介导的炎症反应同样也不容忽视；(4) 本文主要综述了NLRP3炎症小体与糖脂代谢相关代谢性疾病的研究进展，而NLRP3炎症小体活化异常也是其他炎症性疾病，如炎症性肠病、强直性脊柱炎等的病理因素之一，未来的研究应多聚焦于此。

[参 考 文 献]

- [1] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993, 259: 87-91
- [2] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006, 444: 860-7
- [3] Guo C, Chi Z, Jiang D, et al. Cholesterol homeostatic regulator SCAP-SREBP2 integrates NLRP3 inflammasome activation and cholesterol biosynthetic signaling in macrophages. *Immunity*, 2018, 49: 842-56.e7
- [4] Rheinheimer J, de Souza BM, Cardoso NS, et al. Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: a systematic review. *Metabolism*, 2017, 74: 1-9
- [5] 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
- [6] Martinon F, Burns K, Tschoop J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Mol Cell*, 2002, 10: 417-26
- [7] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19: 477-89
- [8] Paik S, Kim JK, Silwal P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 1141-60
- [9] Wang X, Wang Y, Antony V, et al. Metabolism-associated molecular patterns (MAMPs). *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31: 712-24
- [10] Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 1835
- [11] Han Y, Sun W, Ren D, et al. SIRT1 agonism modulates cardiac NLRP3 inflammasome through pyruvate dehydrogenase during ischemia and reperfusion. *Redox Biol*, 2020, 34: 101538
- [12] Wynosky-Dolfi MA, Snyder AG, Philip NH, et al. Oxidative metabolism enables *Salmonella* evasion of the NLRP3 inflammasome. *J Exp Med*, 2014, 211: 653-68
- [13] Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*, 2013, 496: 238-42
- [14] Liu X, Zhou W, Zhang X, et al. Dimethyl fumarate ameliorates dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis by activating Nrf2 and suppressing NLRP3 inflammasome activation. *Biochem Pharmacol*, 2016, 112: 37-49
- [15] Wolf AJ, Reyes CN, Liang W, et al. Hexokinase is an innate immune receptor for the detection of bacterial peptidoglycan. *Cell*, 2016, 166: 624-36
- [16] Moon JS, Hisata S, Park MA, et al. mTORC1-induced HK1-dependent glycolysis regulates NLRP3 inflammasome activation. *Cell Rep*, 2015, 12: 102-15
- [17] Zhang X, Wang R, Hu D, et al. Oligodendroglial glycolytic stress triggers inflammasome activation and neuropathology in Alzheimer's disease. *Sci Adv*, 2020, 6: eabb8680
- [18] Shao W, Yeretssian G, Doiron K, et al. The caspase-1 digestome identifies the glycolysis pathway as a target during infection and septic shock. *J Biol Chem*, 2007, 282: 36321-9
- [19] Sanman LE, Qian Y, Eisele NA, et al. Disruption of glycolytic flux is a signal for inflammasome signaling and pyroptotic cell death. *Elife*, 2016, 5: e13663
- [20] Wang C, Xu CX, Alippe Y, et al. Chronic inflammation triggered by the NLRP3 inflammasome in myeloid cells promotes growth plate dysplasia by mesenchymal cells. *Sci Rep*, 2017, 7: 4880
- [21] Xie M, Yu Y, Kang R, et al. PKM2-dependent glycolysis promotes NLRP3 and AIM2 inflammasome activation. *Nat Commun*, 2016, 7: 13280
- [22] Zhang B, Chen H, Ouyang J, et al. SQSTM1-dependent autophagic degradation of PKM2 inhibits the production of mature IL1 β /IL-1 β and contributes to LIPUS-mediated anti-inflammatory effect. *Autophagy*, 2020, 16: 1262-78

- [23] Lin HC, Chen YJ, Wei YH, et al. Lactic acid fermentation is required for NLRP3 inflammasome activation. *Front Immunol*, 2021, 12: 630380
- [24] Qin YY, Li M, Feng X, et al. Combined NADPH and the NOX inhibitor apocynin provides greater anti-inflammatory and neuroprotective effects in a mouse model of stroke. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104: 333-45
- [25] Zhang C, Wang K, Yang L, et al. Lipid metabolism in inflammation-related diseases. *Analyst*, 2018, 143: 4526-36
- [26] Moon JS, Lee S, Park MA, et al. UCP2-induced fatty acid synthase promotes NLRP3 inflammasome activation during sepsis. *J Clin Invest*, 2015, 125: 665-80
- [27] Moon JS, Nakahira K, Chung KP, et al. NOX4-dependent fatty acid oxidation promotes NLRP3 inflammasome activation in macrophages. *Nat Med*, 2016, 22: 1002-12
- [28] Wen H, Gris D, Lei Y, et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol*, 2011, 12: 408-15
- [29] Pan J, Ou Z, Cai C, et al. Fatty acid activates NLRP3 inflammasomes in mouse Kupffer cells through mitochondrial DNA release. *Cell Immunol*, 2018, 332: 111-20
- [30] Truax AD, Chen L, Tam JW, et al. The inhibitory innate immune sensor NLRP12 maintains a threshold against obesity by regulating gut microbiota homeostasis. *Cell Host Microbe*, 2018, 24: 364-78.e6
- [31] Yan Y, Jiang W, Spinetti T, et al. Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Immunity*, 2013, 38: 1154-63
- [32] 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
- [33] Kong G, Huang Z, Ji W, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate attenuates oxidative stress in spinal cord injury by suppression of class I histone deacetylases. *J Neurotrauma*, 2017, 34: 2645-55
- [34] Miyauchi T, Uchida Y, Kadono K, et al. Up-regulation of FOXO1 and reduced inflammation by β -hydroxybutyric acid are essential diet restriction benefits against liver injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 13533-42
- [35] Bharmal SH, Cho J, Ramos GCA, et al. Acute nutritional ketosis and its implications for plasma glucose and glucoregulatory peptides in adults with prediabetes: a crossover placebo-controlled randomized trial. *J Nutr*, 2021, 151: 921-9
- [36] Chakraborty S, Galla S, Cheng X, et al. Salt-responsive metabolite, β -hydroxybutyrate, attenuates hypertension. *Cell Rep*, 2018, 25: 677-89.e4
- [37] Neudorf H, Myette-Cote E, Little JP. The impact of acute ingestion of a ketone monoester drink on LPS-stimulated NLRP3 activation in humans with obesity. *Nutrients*, 2020, 12: 854
- [38] Neudorf H, Durrer C, Myette-Cote E, et al. Oral ketone supplementation acutely increases markers of NLRP3 inflammasome activation in human monocytes. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63: e1801171
- [39] Zhang SJ, Li ZH, Zhang YD, et al. Ketone body 3-hydroxybutyrate ameliorates atherosclerosis via receptor Gpr109a-mediated calcium influx. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8: 2003410
- [40] Mortimer L, Moreau F, MacDonald JA, et al. NLRP3 inflammasome inhibition is disrupted in a group of auto-inflammatory disease CAPS mutations. *Nat Immunol*, 2016, 17: 1176-86
- [41] DUEWELL P, KONO H, RAYNER KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*, 2010, 464: 1357-61
- [42] Rajamaki K, Lappalainen J, Oorni K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One*, 2010, 5: e11765
- [43] Guo C, Xie S, Chi Z, et al. Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome. *Immunity*, 2016, 45: 802-16
- [44] Hang L, Peng Y, Xiang R, et al. Ox-LDL causes endothelial cell injury through ASK1/NLRP3-mediated inflammasome activation via endoplasmic reticulum stress. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 731-44
- [45] Zhou Z, Zhu X, Yin R, et al. K63 ubiquitin chains target NLRP3 inflammasome for autophagic degradation in ox-LDL-stimulated THP-1 macrophages. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 1747-59
- [46] Yeon SH, Yang G, Lee HE, et al. Oxidized phosphatidylcholine induces the activation of NLRP3 inflammasome in macrophages. *J Leukoc Biol*, 2017, 101: 205-15
- [47] Scheiblich H, Schlutter A, Golenbock DT, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome in microglia: the role of ceramide. *J Neurochem*, 2017, 143: 534-50