

DOI: 10.13376/j.cblls/2025031

文章编号: 1004-0374(2025)03-0304-09

NLRP3炎症小体在肝脏疾病中的研究进展

曹丽丽, 额尔德木图, 莲花, 布仁其其格, 王羚鸿, 赵林昀, 马春丽*, 包玉龙*
(内蒙古医科大学, 呼和浩特 010000)

摘要: 核苷酸结合寡聚化结构域样受体含 pyrin 结构域蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing 3, NLRP3) 炎症小体作为一种关键的多蛋白复合体, 在肝脏疾病的发病机制中发挥重要作用。本文综述了 NLRP3 炎症小体的激活机制及其与急性肝损伤、肝纤维化、非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病和肝细胞癌等疾病的关联, 强调了 NLRP3 抑制剂在治疗肝脏疾病中的潜力。尽管已有多种 NLRP3 抑制剂在实验模型中展现出良好的疗效, 但其临床应用仍面临挑战。NLRP3 炎症小体的异常激活与多种肝脏疾病密切相关, 深入理解其作用机制对于开发新型防治手段具有重要价值。未来的研究应关注 NLRP3 的调控机制及个性化治疗方案的开发, 以期为肝脏疾病的治疗提供新的方向。

关键词: 肝脏疾病; NLRP3 炎症小体; 发病机制

中图分类号: R392 **文献标志码:** A

Research progress of NLRP3 inflammasome in liver diseases

CAO Li-Li, E ER DE Mu-Tu, LIAN Hua, BU REN Qi-Qi-Ge, WANG Ling-Hong,
ZHAO Lin-Yun, MA Chun-Li*, BAO Yu-Long*
(Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010000, China)

Abstract: The nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family, pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome is a key multiprotein complex that plays an important role in the pathogenesis of liver diseases. This article describes the activation mechanism of NLRP3 inflammasome and its association with acute liver injury, hepatic fibrosis, non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma, as well as the potential of NLRP3 inhibitors in the treatment of liver diseases. Although a variety of NLRP3 inflammasome inhibitors have shown good efficacy in experimental models, there are still challenges in clinical application. Abnormal activation of NLRP3 inflammasome is closely related to a variety of liver diseases, so in-depth understanding of its mechanism is of great value for the development of novel prevention and treatment methods. In the future, we should pay more attention to the regulatory mechanism of NLRP3 inflammasome and the development of personalized treatment, hoping to provide a new direction for the treatment of liver diseases.

Key words: liver diseases; NLRP3 inflammasome; pathogenesis

肝脏是人体最大的内脏器官, 不仅承担着新陈代谢的核心职能, 还履行着多种关键生理功能, 包括代谢、分泌和储存各类营养物质, 以及在外源性

和内源性物质的解毒与排泄中发挥重要作用。这一系列复杂功能使肝脏成为易受多种因素影响的器官之一, 尤其是在药物代谢和毒性反应方面, 导致肝

收稿日期: 2024-09-08; 修回日期: 2024-10-23

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2021MS08029, 2024MS08054, 2024LHMS08024); 内蒙古自治区高等学校青年科技英才支持计划(NJYT23052); 内蒙古自治区高等学校创新团队发展计划(NMGIRT2418); 内蒙古医科大学面上项目(YKD2021MS043); 内蒙古自治区“一流学科”科研专项项目(YLXKZX-NYD-009)

*通信作者: E-mail: 472689713@qq.com (包玉龙); ma200614127@126.com (马春丽)

损伤发生率居高不下。若肝脏受损且未能及时修复,持续的炎症反应可能逐步演变为肝纤维化,进而可能发展为肝硬化乃至肝癌,严重威胁患者的生命健康。因此,寻找新的治疗靶点以有效防治肝损伤,成为当前医学研究的重要课题。

在肝脏疾病的发病机制中,炎症反应扮演了至关重要的角色。炎症反应不仅是机体对损伤或感染的一种防御机制,也是多种慢性疾病进展的关键因素。炎症小体是生物细胞内一种关键的多蛋白复合体,近年来在肝脏疾病中的作用受到了广泛关注。炎症小体由感应蛋白、衔接蛋白和效应蛋白三部分构成,其激活后释放大量促炎因子,参与机体的免疫调节及炎症反应过程^[1]。目前,已发现多种类型的炎症小体,其中核苷酸结合寡聚化结构域样受体含 pyrin 结构域蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing 3, NLRP3) 炎症小体因其广泛的分布和重要的生理功能,成为了研究的热点。

NLRP3 炎症小体是 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis speck-like protein containing a caspase recruitment domain, ASC) 及半胱天冬酶-1 前体 (precursor cysteinyl aspartate specific proteinase-1, pro-caspase-1) 组成的蛋白复合体,激活后能够介导炎症反应。当肝脏受损时,肝细胞会激活核因子- κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 等信号通路,这些通路可以阻碍细胞自噬,加剧氧化应激,并引起活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的大量释放^[2]。基于 NLRP3 炎症小体在肝脏疾病中的关键作用,深入探究其募集与激活机制,以及其与肝脏疾病发病机制之间的关联,不仅有助于更好地理解肝脏疾病的发病过程,还为开发新型防治手段提供重要思路。近年来,随着研究的不断深入,NLRP3 炎症小体在急性肝损伤、肝纤维化、非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病以及肝细胞癌等多种肝脏疾病中的作用逐渐明晰。

因此,本文旨在综述 NLRP3 炎症小体的募集与激活机制,探讨其与肝脏疾病发病机制之间的关联,并总结 NLRP3 炎症小体抑制剂在肝脏疾病治疗方面的最新进展,以期为肝脏疾病的研究和治疗提供新的思路 and 方向。

1 NLRP3炎症小体

NLRP3 是一种分子传感器,在免疫反应中发挥着至关重要的作用。它通常以无活性形式存在,

当与病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 相互作用时被激活。NLRP3 蛋白被激活后会募集衔接蛋白 ASC 与之结合,这一过程不仅增强了 NLRP3 的活性,同时还招募了 pro-caspase-1。Pro-caspase-1 的聚集会导致其水解,并产生具有酶活性的 caspase-1。活化的 caspase-1 能够切割底物蛋白使之成熟并具备活性,其中就包括白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18) 和 IL-1 β 。这些炎症因子在炎症反应中起着核心作用,能够调节免疫反应、促进细胞增殖和分化,并在一定程度上影响组织的修复过程^[3]。活化的 caspase-1 还能通过裂解 gasdermin-D (GSDMD) 来进一步增强炎症反应。GSDMD 在 caspase-1 的作用下被切割,形成 N-末端 GSDMD 片段,这些片段能够在细胞膜上形成孔洞,使得 IL-18、IL-1 β 等炎症因子释放到细胞外,从而进一步扩大炎症反应,并诱导细胞焦亡^[4]。

NLRP3 炎症小体的激活途径有多种方式,主要可分为经典途径、非经典途径和替代激活三种类型。经典途径是 NLRP3 炎症小体激活的主要方式之一,包含两个关键步骤:引发 (信号 1) 和激活 (信号 2)^[5]。在信号 1 阶段,细胞外刺激信号,如 PAMPs 或损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 作用于细胞,导致核因子抑制蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B) 的翻译后修饰或泛素化,进而促使其降解。这一过程使得原本与 I κ B 结合的 NF- κ B 得以释放并被激活进入细胞核,启动与炎症小体相关蛋白的翻译^[6]。此外,细菌成分也能通过与 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 结合,经过一系列信号转导途径,最终导致 NF- κ B 的激活^[7]。

尽管信号 1 已经提升了与炎症小体相关蛋白的表达,但仍需信号 2 来激发 NLRP3 炎症小体的组装与激活。信号 2 通常源于某些细胞内的应激信号或损伤信号,这些信号能够导致 NLRP3 蛋白发生构象变化,进而引发一系列反应,最终形成并激活炎症小体。钾外流是信号 2 中最具代表性的激活方式^[8]。通过内吞机制形成的 DAMPs 和 PAMPs 能够构成吞噬溶酶体小泡,这些小泡破裂后会释放 ROS、DAMPs、PAMPs 和组织蛋白酶 B 等物质,促进 NLRP3 的激活^[9]。

与经典途径不同,非经典途径涉及不同的激活机制。在革兰氏阴性细菌感染中,细菌的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 能够直接与宿主细胞内的半胱天冬酶 (如小鼠中的 caspase-11 或人类中的

caspase-4 和 caspase-5) 发生相互作用^[10]。这些半胱天冬酶的 N-末端结构域具有高度的特异性,能够准确识别并结合 LPS 中的脂质 A 部分。这种结合诱导了 caspase-11、caspase-4 和 caspase-5 的寡聚化与激活^[11]。一旦被激活, caspase-11、caspase-4 和 caspase-5 会切割 GSDMD 蛋白,在细胞膜上形成跨膜孔,导致细胞焦亡^[12]。此外, caspase-11 还可以通过 GSDMD 切割形成的膜孔使 K⁺ 外流及释放 ATP,并进一步激活 NLRP3 炎症小体,从而增强炎症反应^[13]。这些半胱天冬酶在非经典激活途径中的作用不仅限于直接识别 LPS,还包括通过切割共同的底物蛋白来激活 NLRP3 炎症小体,从而引发一系列免疫反应,如 IL-1 β 和 IL-18 的成熟释放^[14]。

此外, NLRP3 炎症小体的非经典激活或许还涉及孤儿核受体 Nur77 与 NLRP3 之间的相互作用,以及线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的释放等因素。GSDMD 在非经典激活过程中通过在线粒体上打孔释放 mtDNA,这对 Nur77 的激活至关重要^[15]。除了经典途径和非经典途径外,还存在一种替代激活方式,亦称为一步激活。这种激活方式无须预处理,直接由危险信号如 ATP、尿酸晶体等引发 NLRP3 炎症小体的激活^[16]。这种激活方式简化了经典途径中的两步过程,直接响应于细胞损伤或应激信号,从而更迅速地启动炎症反应。

2 肝脏疾病的发生与 NLRP3 炎症小体

2.1 急性肝损伤与 NLRP3 炎症小体

急性肝损伤 (acute liver injury, ALI) 是一种严重的病理状态,其特征在于大量肝细胞的坏死与凋亡。在这一过程中, NLRP3 炎症小体发挥着至关重要的作用,它不仅参与调控多种类型的程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD),还影响损伤后的免疫炎症反应,进一步加重肝脏损伤^[17]。

NLRP3 炎症小体的激活是 ALI 发病机制中的关键环节。一旦被激活,它能够通过 caspase-1 的活化启动细胞凋亡与典型的焦亡途径,这些过程共同促进了肝细胞的死亡。同时,坏死性凋亡通路的激活与 NLRP3 炎症小体之间存在相互促进的关系,形成了一个恶性循环,加剧了肝脏的损伤。此外,自噬作为一种细胞自我修复机制,其与 NLRP3 炎症小体之间通过多种方式相互拮抗,以维持细胞生存与死亡之间的平衡^[18]。

在 ALI 中, NF- κ B 途径作为典型的促炎信号转导路径,其激活是引发后续炎症反应的关键步骤。

受损的肝细胞中 NF- κ B 信号被激活,导致了 NLRP3 炎症小体的招募,进而上调了促炎细胞因子的表达,如 IL-1 β 等。这些细胞因子的释放不仅加剧了细胞凋亡与焦亡,还进一步加重了肝脏的损伤。此外,受损肝细胞中的氧化应激反应也是激活 NLRP3 炎症小体的重要因素。在高 ROS 水平和氧化应激条件下,硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 与硫氧还蛋白分离,并与 NLRP3 结合,从而激活炎症小体,引发细胞焦亡^[19-20]。

除了 NF- κ B 途径和氧化应激反应外,丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路在急性肝损伤中同样发挥关键作用。其中, c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 作为 MAPK 信号通路的重要分支,其磷酸化后可以通过间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 调节 NLRP3 的分子伴侣 NIMA 相关蛋白激酶 7 (never in mitosis gene related kinase 7, NEK7),促进 NLRP3 炎症小体的激活^[21]。在这一过程中, JNK 信号通路与 p38 及磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K) 等信号通路相互作用,形成一个复杂的调控网络,共同影响 NLRP3 炎症小体的活化状态。

PI3K-蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)/AKT 通路受到抑制会导致线粒体膜凋亡途径的激活,从而引发肝细胞损伤。同时,该通路作为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 公认的上游,可以通过激活 PKB-mTOR 通路阻断自噬,导致 ROS 的过度积累,从而激活 NLRP3 炎症小体并加剧炎症反应^[22]。

NLRP3 炎症小体在巨噬细胞中高度表达。当肝脏发生炎症时, Kupffer 细胞 (KC) 被激活并释放趋化因子及炎性细胞因子,进一步招募免疫细胞以增强炎症信号。腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)-mTOR 信号通路则能够抑制 KC 介导的自噬过程,促进 M1 型巨噬细胞的极化,并诱导 NLRP3 炎症小体的激活,加剧肝脏的损伤^[23]。

2.2 肝纤维化与 NLRP3 炎症小体

肝纤维化 (hepatic fibrosis, HF) 是指肝脏内弥漫性细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 过度积累的病理过程,而肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 的激活则是肝纤维化发生的核心环节。NLRP3 炎症小体在 HSC 中受到多种因素的激活,包括 PAMPs、ATP、嘌呤 2X7 受体 (purinergic 2X7 receptor,

P2X7R) 和血管紧张素 II 受体 (angiotensin type 2 receptor, AT2R) 等。这些激活过程导致 HSC 的活化, 并促进胶原蛋白的分泌, 进一步加剧肝纤维化的发展^[24]。此外, NLRP3 炎症小体的激活还与 HSC 的焦亡相关, 焦亡过程中释放的促炎因子如 IL-1 β 会进一步加剧炎症反应, 推动纤维化进程^[25]。

慢性肝损伤引发的细胞死亡与炎症是促使肝纤维化发展的两个关键因素。在受损的肝细胞中, NF- κ B、ALK-JNK、AMPK 等信号通路被激活, 从而诱发炎症反应。同时, 肝细胞的不同死亡形式伴随着大量炎症介质的释放, 这些介质能够激活 NLRP3 炎症小体, 进一步加剧炎症反应^[26], 并激活肝脏中的 HSC 和 KC, 促进肝脏纤维化的进程。NADPH 氧化酶 4 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX4) 在这一过程中发挥重要作用。NOX4 通过其产生的 ROS 介导氧化应激, 并促进 HSC 的激活与增殖^[27]。一旦 NOX4-NLRP3 信号通路被激活, 便会释放大量的 ROS、IL-18 和 IL-1 β , 从而激活 HSC, 并引发肠道微生物失调, 最终导致肝纤维化的加重^[28]。

肝-肠轴中肠道微生物群的失衡是导致肝纤维化的重要因素之一, NLRP3 炎症小体能够识别肠道细菌及其代谢产物, 并发挥肠道免疫功能, 从而保护肠道。当肠道微生物群失衡时, NLRP3 炎症小体被激活, NLRP3 的活化随后激活 HSC, HSC 活化后将释放转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)。TGF- β 通过典型的 Smads (*Drosophila* mothers against decapentaplegic proteins) 和非典型的 MAPK 等信号通路, 引起肌成纤维细胞的激活、细胞外基质的过度生成以及细胞凋亡, 这些过程进一步加重了肝脏纤维化^[29-30]。

在肝细胞受损后, 其线粒体亦会遭受损害, 这将导致肝细胞中线粒体活性氧 (mitochondrial ROS, mtROS) 过度产生, 激活环状 GMP-AMP 合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 信号通路, 并启动炎症反应, 进而激活 NLRP3 并引发细胞焦亡, 最终导致肝纤维化^[31]。

此外, 细胞间隙连接通讯 (gap junctional intercellular communication, GJIC) 的功能在肝纤维化的进展中同样扮演着重要角色。GJIC 由两个细胞之间的半通道构成, 半通道的开启会导致 ATP 及钙离子大量流出。激活 ATP-P2X4/P2X7 信号通路能够增强半通道功能及细胞内的钙流入, 介导 HSC

的激活, 从而诱导 NLRP3 炎症小体的激活, 引发炎症反应。此外, ATP-P2X4/P2X7 信号通路的激活还能够强化肝脏成纤维细胞的活化, 促进这些细胞合成和分泌细胞外基质, 进一步推动肝纤维化的进展^[32-33]。

2.3 非酒精性脂肪性肝病与NLRP3炎症小体

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种以肝细胞内脂肪过度积聚为特征的临床综合征, 可能进展为非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化及肝癌。在 NAFLD 及 NASH 的病理过程中, 脂毒性、线粒体功能障碍、ROS 及抗氧化系统的失衡均可激活 NLRP3, 活化的 NLRP3 则会加剧肝脏炎症和肝纤维化, 进一步推动 NAFLD 的进展^[34]。

多种信号通路如 PI3K、TGF- β 和 AMPK 等, 不仅调控肝脏炎症及肝纤维化的进程, 还通过 NLRP3 影响脂肪代谢和肠道菌群, 从而对 NAFLD 的进展产生影响^[35]。同时, ROS-TXNIP 轴通过激活 NLRP3, 导致肝脏炎症和脂质积累, 加重 NAFLD。当胆固醇水平升高时, KC 和肝细胞会产生 NLRP3 炎症小体, 介导炎症反应, 并引起脂质代谢的紊乱, 增强 IL-1 β 的生成, 推动 NAFLD 的发展^[36-37]。

此外, 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 能够调节抗氧化机制, 血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 作为 Nrf2 的下游因子, 具备抗氧化和抗炎特性。调节 Nrf2-HO-1 信号通路可以促进氧化应激反应, 导致 ROS 释放, 激活 NLRP3, 从而引发细胞凋亡和焦亡, 并抑制肝细胞自噬。NLRP3 的过度激活将加剧肝脂肪变性, 而肝细胞自噬功能的缺陷则是非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 进展的显著特征^[38]。

法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 在胆汁酸、脂质和葡萄糖代谢中发挥关键作用, 并通过调节 miR-186 及其靶标酪氨酸激酶衔接蛋白 1 (NCK adaptor protein 1, NCK1) 的非催化区, 抑制内质网应激介导的蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) 的激活, 进而抑制 NLRP3 的过度表达, 减轻肝脏损伤及纤维化, 有助于改善 NAFLD^[39]。

2.4 酒精性肝病与NLRP3炎症小体

酒精性肝病 (alcohol-related liver disease, ALD) 涵盖了一系列由长期乙醇毒性及复杂免疫反应引起的肝脏损伤, 从早期的脂肪变性发展到酒精性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎、肝硬化及其相关并发症。

长期暴露于乙醇环境会导致中性粒细胞和巨噬细胞的聚集,扰乱肠道微生物群并促进巨噬细胞 M1 的极化。乙醇通过 NF- κ B 通路促进 NLRP3 炎症小体的激活及促炎细胞因子的释放,引起肠道轴及脂肪代谢的紊乱,最终加重 ALD 的发展^[40]。此外,酒精代谢还加剧氧化应激反应,诱导 ROS 的产生,进一步激活 NLRP3 炎症小体^[41]。

酒精能够通过叉头状转录因子 O1 (Forkhead box protein O1, FoxO1)-TXNIP 轴降低肝细胞的 miR-148a 表达,促进 NLRP3 炎症小体的激活,引发肝细胞焦亡,加重酒精性肝病 (ALD)^[42]。抗衰老调节剂 Sirtuins (SIRT6) 的不足同样能够激活 NLRP3 并诱导炎症。乙醇刺激 SIRT6 的过度表达,从而引发 T 细胞核因子 4 (nuclear factor of activated T cells 4, NFATc4) 及 PI3K-AKT 的活化,抑制 ROS 的产生并促进细胞自噬。同时, SIRT6 通过抑癌基因肝激酶 B (liver kinase B, LKB)-AMPK 信号通路加速肝细胞的脂质积累,还能通过含 DEP 结构域的 mTOR 结合蛋白 (DEP domain containing mTOR interacting protein, DEPTOR)-mTOR 复合物 1 (mTOR complex 1, mTORC1) 信号转导促进 ALD 的进展^[43]。

此外,乙醇还会激活与炎症相关的 NF- κ B、TLR4、mTOR 等信号通路,并影响纤维化相关的 P2X7R/P2X4R、TGF- β -Smads、ROS 等信号通路,以及参与脂质代谢的 Nrf2-HO-1、FXR、PERK 等多种信号转导通路的激活。这些通路在 ALD 的脂质代谢、氧化应激、炎症反应、线粒体稳态、自噬及内质网等方面发挥了多重作用。

2.5 肝细胞癌与 NLRP3 炎症小体

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是常见的肝脏恶性肿瘤类型,也是慢性肝病和肝硬化患者病程的最终阶段。HCC 以肝脏炎症、纤维化及细胞凋亡为特征。NLRP3 炎症小体在 HCC 的进展中发挥了关键作用,它不仅参与肝脏炎症和纤维化的过程,还对肿瘤的生长产生影响^[44]。

PI3K-AKT 信号通路在 30%~55% 的 HCC 病例中处于活跃状态^[45],激活后的 PI3K-AKT 信号通路可以通过 mTOR-NLRP3 轴抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭,同时通过抑制细胞外基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 的表达,进一步对肿瘤的生长产生抑制作用^[46]。

此外, Nrf2-HO-1-NF- κ B 通路具备抗炎和抗氧化的特性,它通过抑制丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶

(aspartate transaminase, AST) 的活性,下调 IL-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA),同时恢复超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的活性,从而抑制肝细胞癌的进展^[47]。

此外, TLR4-NF- κ B-MyD88 信号通路在 HCC 的发展中扮演了关键角色,它不仅能够诱导 NLRP3 炎症小体的形成,还通过与 NLRP3 相互作用调节细胞凋亡,并促进与衰老相关的分泌表型 (senescence associated secretory phenotype, SASP),从而加速小鼠肝细胞癌的进展。最后, JNK 信号通路能够调节肿瘤细胞的迁移,并通过组织蛋白酶 B (cathepsin B) 介导的自噬依赖性机制激活 NLRP3 炎症小体,促进肿瘤生长及肝细胞癌的进展^[48-50]。上述各个机制相互交织,共同影响肝细胞癌的发生与发展。

3 肝脏疾病的治疗与 NLRP3 炎症小体抑制剂

在肝脏疾病的治疗中, NLRP3 炎症小体抑制剂展现出了显著的潜力与重要性。这类抑制剂通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活,减少炎症因子的释放,从而有效缓解肝脏的炎症与损伤。随着对 NLRP3 炎症小体作用机制的深入探索,越来越多的抑制剂在肝脏疾病的治疗中显示出良好的疗效。

目前,已有多种 NLRP3 炎症小体抑制剂被研发并应用于肝脏疾病。其中, MCC950 是一种高度特异性的 NLRP3 炎症小体抑制剂,它通过调节巨噬细胞极化并增强髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 功能,促进这些细胞在脾脏、血液和肝脏中的增殖,从而缓解 ALI 的症状^[51]。此外, MCC950 在 NASH 模型中展现了显著的抗炎作用,能够抑制胆固醇晶体诱导的 KC 和骨髓来源巨噬细胞的 NLRP3 激活,减少炎症细胞浸润和肝脏纤维化^[52]。

另一种重要的 NLRP3 抑制剂是 CY-09,作为一种选择性且直接的抑制剂,它通过阻止 ATP 与 NLRP3 的结合,抑制 NLRP3 的激活,表现出剂量依赖性减轻尿酸钠引起的肝脏损伤的能力^[53]。此外, CY-09 还在 NAFLD 患者中展现出改善肝脂肪变性的潜力^[54]。

OLT1177 是一种口服选择性 NLRP3 抑制剂,在小鼠模型中展现出显著的抗炎效果。它能够有效减少卵清蛋白 (ovalbumin, OVA) 刺激所引发的 IL-1 β 释放,并抑制 caspase-1 的激活,进一步推动其在临床应用中的前景^[55-56]。

此外, 广谱抑制剂 BAY11-7082 通过抑制 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体通路^[57], 在小鼠 NASH 模型中下调 TNF- α 和 IL-6 的表达, 并减少 mtDNA 的释放^[58-59]。新型口服 NLRP3 抑制剂 NT-0796 和 NT-0249 具备穿越血脑屏障的优势, 展现出在高脂饮食引发的肥胖模型中逆转体重增加的潜力, 为 NLRP3 抑制剂治疗系统性炎症及代谢性疾病提供了新的思路^[60-61]。

4 小结与展望

NLRP3 炎症小体在肝脏疾病中的研究近年来引起了广泛关注。肝脏作为关键的代谢器官, 其功能的正常运作依赖于复杂的细胞间信号转导。

NLRP3 炎症小体是细胞内的多聚体, 是一种重要的炎症信号转导机制, 能够感知外部刺激并诱导炎症反应。NLRP3 的异常激活与多种肝脏疾病密切相关, 主要通过多条信号通路参与 ALI、NASH、ALD 和 HCC 等疾病的进展 (图 1)。因此, 针对 NLRP3 炎症小体的研究, 尤其是其抑制剂的开发, 对治疗肝脏疾病具有重要意义。

尽管近年来的研究揭示了 NLRP3 在肝脏疾病中的重要作用, 但具体的分子机制仍需深入探讨。例如, NLRP3 如何协调肝脏内不同细胞类型 (如肝细胞、KC 及其他免疫细胞) 之间的相互作用, 尤其是在多种肝病不同阶段, NLRP3 炎症小体的激活是否会受到细胞微环境的调节, 这些问题仍待

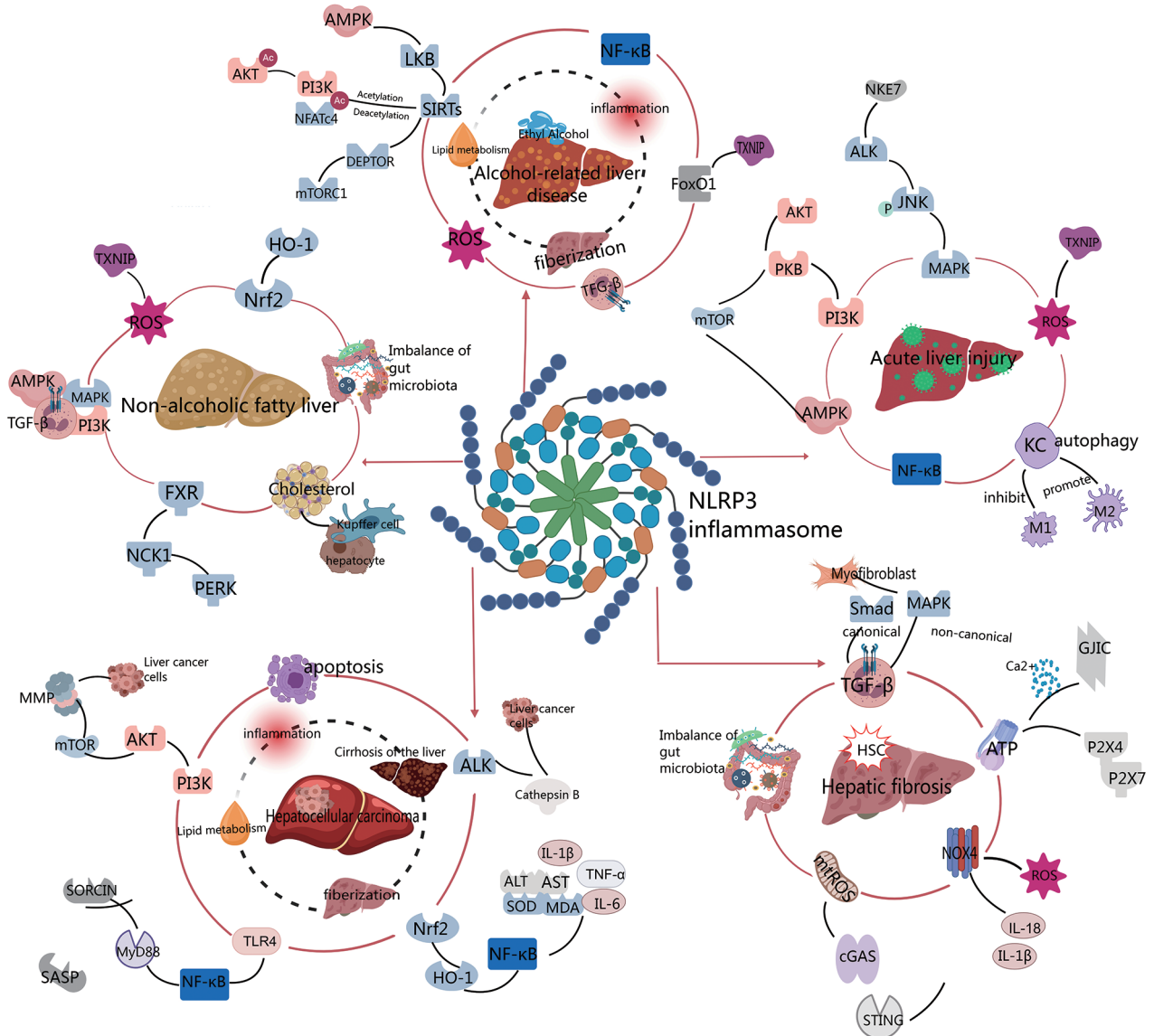


图1 NLRP3与肝脏疾病相关信号通路的总结图

解答。NLRP3 炎症小体的激活通常是由细胞内外的刺激引发,如病原体感染、细胞损伤及代谢异常等。当体内出现这些激活信号时,NLRP3 与 ASC 和 caspase-1 等蛋白形成聚合体,进而引发下游炎症因子的产生。这一过程对于清除病原体和维持组织稳态至关重要。然而,在肝脏疾病中,NLRP3 的异常激活却可能导致慢性炎症和细胞损伤,引发 NAFLD、ALD 和心衰等病理改变。此外,NLRP3 炎症小体的调控机制也尚未完全阐明。尽管某些代谢途径、内源性和外源性刺激会影响 NLRP3 的激活,例如脂质代谢异常和氧化应激,但其具体的信号通路和调控网络仍需进一步探索。研究这些机制将为针对 NLRP3 的靶向治疗提供新的方向。

目前,已有多种 NLRP3 炎症小体抑制剂在肝脏疾病中展现出优异的疗效。例如,MCC950 作为一种高度选择性的 NLRP3 抑制剂,通过抑制胆固醇晶体诱导的 NLRP3 活化,显著减少了肝脏的炎症与纤维化。此外,CY-09 通过阻断 ATP 与 NLRP3 的结合,成功减轻了尿酸钠引发的肝脏损伤。OLT1177 也展现出良好的临床前效果,能够有效降低与肝功能损害相关的炎症因子。

然而,尽管 NLRP3 炎症小体抑制剂在实验模型中展现出良好的效果,但将其转化为临床应用依然面临诸多挑战。例如,长期使用抑制剂可能影响机体的免疫平衡,导致感染风险上升。如何在抑制炎症的同时,维持宿主的免疫防御能力,将是未来研究的关键。此外,针对特定肝脏疾病的个性化治疗以及相关生物标志物的识别,也是未来研究的重要方向。

总而言之,NLRP3 炎症小体在肝脏疾病的治疗中展现出广阔的前景,持续探究其作用机制和治疗靶点,将有助于研发有效的抗肝炎药物,为肝脏疾病的治疗带来新的希望。

[参 考 文 献]

- [1] Sharma D, Kanneganti TD. The cell biology of inflammasomes: mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J Cell Biol*, 2016, 213: 617-29
- [2] Liang X, Zhao Y, Xu T, et al. Catalpol alleviates depression by inhibiting NLRP3 inflammasome via TLR4/MAPK/NF- κ B pathway. *Iran J Public Health*, 2023, 52: 722-31
- [3] Guan Y, Gu Y, Li H, et al. NLRP3 inflammasome activation mechanism and its role in autoimmune liver disease. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54: 1577-86
- [4] Shao BZ, Xu ZQ, Han BZ, et al. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 262
- [5] Kelley N, Jeltema D, Duan Y, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 3328
- [6] Hari A, Zhang Y, Tu Z, et al. Activation of NLRP3 inflammasome by crystalline structures via cell surface contact. *Sci Rep*, 2014, 4: 7281
- [7] Netea MG, Nold-Petry CA, Nold MF, et al. Differential requirement for the activation of the inflammasome for processing and release of IL-1 β in monocytes and macrophages. *Blood*, 2009, 113: 2324-35
- [8] Muñoz-Planillo R, Kuffa P, Martínez-Colón G, et al. K⁺ efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. *Immunity*, 2013, 38: 1142-53
- [9] Xiao Y, Zhang L. Mechanistic and therapeutic insights into the function of NLRP3 inflammasome in sterile arthritis. *Front Immunol*, 2023, 14: 1273174
- [10] Moretti J, Jia B, Hutchins Z, et al. Caspase-11 interaction with NLRP3 potentiates the noncanonical activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*, 2022, 23: 705-17
- [11] Shi J, Zhao Y, Wang Y, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. *Nature*, 2014, 514: 187-92
- [12] Wang K, Sun Q, Zhong X, et al. Structural mechanism for GSDMD targeting by autoprocessed caspases in pyroptosis. *Cell*, 2020, 180: 941-55.e20
- [13] Yang D, He Y, Muñoz-Planillo R, et al. Caspase-11 requires the pannexin-1 channel and the purinergic P2X7 pore to mediate pyroptosis and endotoxic shock. *Immunity*, 2015, 43: 923-32
- [14] Xue Y, Enosi Tuipulotu D, Tan WH, et al. Emerging activators and regulators of inflammasomes and pyroptosis. *Trends Immunol*, 2019, 40: 1035-52
- [15] Zhu F, Ma J, Li W, et al. The orphan receptor Nur77 binds cytoplasmic LPS to activate the non-canonical NLRP3 inflammasome. *Immunity*, 2023, 56: 753-67.e8
- [16] Swanson KV, Deng M, Ting JPY. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19: 477-89
- [17] Huang Y, Xu W, Zhou R. NLRP3 inflammasome activation and cell death. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 2114-27
- [18] Yu C, Chen P, Miao L, et al. The role of the NLRP3 inflammasome and programmed cell death in acute liver injury. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 3067
- [19] Li Q, Tan Y, Chen S, et al. Irisin alleviates LPS-induced liver injury and inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome and NF- κ B signaling. *J Recept Signal Transduct Res*, 2021, 41: 294-303
- [20] Deng J, Qin L, Qin S, et al. ncRNA regulated pyroptosis in liver diseases and traditional chinese medicine intervention: a narrative review. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 2073-88
- [21] Wang X, Zhao Y, Wang D, et al. ALK-JNK signaling promotes NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis

- via NEK7 during *Streptococcus pneumoniae* infection. *Mol Immunol*, 2023, 157: 78-90
- [22] Yu Z, Xie X, Su X, et al. ATRA-mediated-crosstalk between stellate cells and Kupffer cells inhibits autophagy and promotes NLRP3 activation in acute liver injury. *Cell Signal*, 2022, 93: 110304
- [23] Wang Q, Wei S, Zhou S, et al. Hyperglycemia aggravates acute liver injury by promoting liver-resident macrophage NLRP3 inflammasome activation via the inhibition of AMPK/mTOR-mediated autophagy induction. *Immunol Cell Biol*, 2020, 98: 54-66
- [24] Charan HV, Dwivedi DK, Khan S, et al. Mechanisms of NLRP3 inflammasome-mediated hepatic stellate cell activation: therapeutic potential for liver fibrosis. *Genes Dis*, 2023, 10: 480-94
- [25] Gaul S, Leszczynska A, Alegre F, et al. Hepatocyte pyroptosis and release of inflammasome particles induce stellate cell activation and liver fibrosis. *J Hepatol*, 2021, 74: 156-67
- [26] Shojaie L, Iorga A, Dara L. Cell death in liver diseases: a review. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 9682
- [27] Lan T, Kisseleva T, Brenner DA. Deficiency of NOX1 or NOX4 prevents liver inflammation and fibrosis in mice through inhibition of hepatic stellate cell activation. *PLoS One*, 2015, 10: e0129743
- [28] Nie Y, Liu Q, Zhang W, et al. Ursolic acid reverses liver fibrosis by inhibiting NOX4/NLRP3 inflammasome pathways and bacterial dysbiosis. *Gut Microbes*, 2021, 13: 1972746
- [29] Hirota SA, Ng J, Lueng A, et al. NLRP3 inflammasome plays a key role in the regulation of intestinal homeostasis. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17: 1359-72
- [30] Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12: 325-38
- [31] Zhang X, Du J, Huo S, et al. Hexafluoropropylene oxide trimer acid causes fibrosis in mice liver via mitochondrial ROS/cGAS-STING/NLRP3-mediated pyroptosis. *Food Chem Toxicol*, 2023, 174: 113706
- [32] Sun J, Qu H, Ali W, et al. Co-exposure to cadmium and microplastics promotes liver fibrosis through the hemichannels -ATP-P2X7 pathway. *Chemosphere*, 2023, 344: 140372
- [33] Le Guilcher C, Garcin I, Dellis O, et al. The P2X4 purinergic receptor regulates hepatic myofibroblast activation during liver fibrogenesis. *J Hepatol*, 2018, 69: 644-53
- [34] Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Ramírez B, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces adipose tissue inflammation and extracellular matrix remodeling. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 1045-57
- [35] Liu T, Xu G, Liang L, et al. Pharmacological effects of Chinese medicine modulating NLRP3 inflammasomes in fatty liver treatment. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 967594
- [36] Muriel P, López-Sánchez P, Ramos-Tovar E. Fructose and the liver. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 6969
- [37] Weng Z, Xu C, Zhang X, et al. Autophagy mediates perfluorooctanoic acid-induced lipid metabolism disorder and NLRP3 inflammasome activation in hepatocytes. *Environ Pollut*, 2020, 267: 115655
- [38] Kuo NC, Huang SY, Yang CY, et al. Involvement of HO-1 and autophagy in the protective effect of magnolol in hepatic steatosis-induced NLRP3 inflammasome activation *in vivo* and *in vitro*. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9: 924
- [39] Han CY, Rho HS, Kim A, et al. FXR inhibits endoplasmic reticulum stress-induced NLRP3 inflammasome in hepatocytes and ameliorates liver injury. *Cell Rep*, 2018, 24: 2985-99
- [40] Liu SX, Liu H, Wang S, et al. Diallyl disulfide ameliorates ethanol-induced liver steatosis and inflammation by maintaining the fatty acid catabolism and regulating the gut-liver axis. *Food Chem Toxicol*, 2022, 164: 113108
- [41] Kai J, Yang X, Wang Z, et al. Oroxylin A promotes PGC-1 α /Mfn2 signaling to attenuate hepatocyte pyroptosis via blocking mitochondrial ROS in alcoholic liver disease. *Free Radic Biol Med*, 2020, 153: 89-102
- [42] Heo MJ, Kim TH, You JS, et al. Alcohol dysregulates miR-148a in hepatocytes through FoxO1, facilitating pyroptosis via TXNIP overexpression. *Gut*, 2019, 68: 708-20
- [43] Zhao X, Xue X, Wang C, et al. Emerging roles of Sirtuins in alleviating alcoholic liver disease: a comprehensive review. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108712
- [44] Wei Q, Mu K, Li T, et al. Dereglulation of the NLRP3 inflammasome in hepatic parenchymal cells during liver cancer progression. *Lab Invest*, 2014, 94: 52-62
- [45] Wei S, Sun Y, Wang L, et al. Hyperoside suppresses BMP-7-dependent PI3K/AKT pathway in human hepatocellular carcinoma cells. *Ann Transl Med*, 2021, 9: 1233
- [46] Fu K, Wang C, Ma C, et al. The potential application of Chinese medicine in liver diseases: a new opportunity. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 771459
- [47] Zheng G, Peng H, Li M, et al. Antihepatocarcinoma effect of *Portulaca oleracea* L. in mice by PI3K/Akt/mTOR and Nrf2/HO-1/NF- κ B pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 8231358
- [48] Liu B, Zhou Z, Jin Y, et al. Hepatic stellate cell activation and senescence induced by intrahepatic microbiota disturbances drive progression of liver cirrhosis toward hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer*, 2022, 10: e003069
- [49] Li Z, Yang Z, Zhu Y, et al. Sorcin regulate pyroptosis by interacting with NLRP3 inflammasomes to facilitate the progression of hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 678
- [50] Nguyen T, Kumar RP, Park PH. Cathepsin B maturation plays a critical role in leptin-induced hepatic cancer cell growth through activation of NLRP3 inflammasomes. *Arch Pharm Res*, 2023, 46: 160-76
- [51] Yan W, Shen Y, Huang J, et al. MCC950 ameliorates acute liver injury through modulating macrophage polarization and myeloid-derived suppressor cells function. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 752223

- [52] Mridha AR, Wree A, Robertson AAB, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice. *J Hepatol*, 2017, 66: 1037-46
- [53] Yang M, Zhao L. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor CY-09 ameliorates kidney injury in diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3-inflammasome activation. *Curr Med Chem*, 2023, 30: 3261-70
- [54] Wang X, Sun K, Zhou Y, et al. NLRP3 inflammasome inhibitor CY-09 reduces hepatic steatosis in experimental NAFLD mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 534: 734-9
- [55] Lunding LP, Skouras DB, Vock C, et al. The NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177® ameliorates experimental allergic asthma in mice. *Allergy*, 2022, 77: 1035-8
- [56] Marchetti C, Swartzwelter B, Gamboni F, et al. OLT1177, a β -sulfonyl nitrile compound, safe in humans, inhibits the NLRP3 inflammasome and reverses the metabolic cost of inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115: E1530-9
- [57] Irrera N, Vaccaro M, Bitto A, et al. BAY 11-7082 inhibits the NF- κ B and NLRP3 inflammasome pathways and protects against IMQ-induced psoriasis. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131: 487-98
- [58] Yu Y, Liu Y, An W, et al. STING-mediated inflammation in Kupffer cells contributes to progression of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest*, 2019, 129: 546-55
- [59] Ying Y, Zhang H, Yu D, et al. Gegen Qinlian decoction ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in rats *via* oxidative stress, inflammation, and the NLRP3 Signal axis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6659445
- [60] Thornton P, Reader V, Digby Z, et al. Reversal of high fat diet-induced obesity, systemic inflammation, and astrogliosis by the NLRP3 inflammasome inhibitors NT-0249 and NT-0796. *J Pharmacol Exp Ther*, 2024, 388: 813-26
- [61] Harrison D, Billinton A, Bock MG, et al. Discovery of clinical candidate NT-0796, a brain-penetrant and highly potent NLRP3 inflammasome inhibitor for neuroinflammatory disorders. *J Med Chem*, 2023, 66: 14897-911