

DOI:10.13350/j.cjpb.241125

• 综述 •

NLRP3 炎症小体在感染性疾病中的作用研究进展*

高雪涵¹, 卫麟娜¹, 董品志¹, 陈晋¹, 柯源¹, 张浪浪¹, 王海燕², 覃明^{1*}, 罗军敏^{1**}

(1. 遵义医科大学基础医学院免疫学教研室, 贵州遵义 563000; 2. 遵义医科大学流行病学与卫生统计学教研室)

【摘要】 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) 是一类存在于胞浆中的大分子蛋白复合物, 作为炎症反应的核心, 能够感知外源性病原体和内源性危险信号, 在多种感染性疾病的发生发展中发挥重要作用。因此, 本文对 NLRP3 炎症小体的激活机制以及 NLRP3 炎症小体在感染性疾病中的研究进展予以综述, 旨在为感染性疾病的治疗提供新的靶点。

【关键词】 固有免疫; 模式识别受体; NLRP3 炎症小体; 感染性疾病; 综述

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)11-1371-06

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Nov.; 19(11):1371-1376.]

Research progress on the role of NLRP3 inflammasome in infectious diseases

GAO Xuehan¹, WEI Linna¹, DONG Pinzhi¹, CHEN Jin¹, KE Yuan¹, ZHANG Langlang¹, WANG Haiyan², QIN Ming¹, LUO Junmin¹ (1. Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China; 2. Department of Epidemiology and Health Statistics, Zunyi Medical University)

【Abstract】 Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) is a cytosolic multiprotein complex. As the core of inflammatory response, it plays a crucial role in recognizing both external pathogens and internal danger signals, influencing the onset and progression of various infectious diseases. Therefore, this review delves into the activation mechanism of the NLRP3 inflammasome and the current research advancements regarding its role in infectious diseases, aiming to provide new perspectives on the diagnosis and treatment of infectious diseases.

【Keywords】 Inherent immunity; pattern recognition receptors; NLRP3 inflammasome; infectious diseases; review

*** 感染性疾病是指在病原微生物如细菌、病毒、真菌等侵袭下, 机体各组织器官出现感染甚至损伤所引起的一大类疾病。据统计, 全球范围内每年约有 1 300~1 500 万人死于感染, 严重危害人类健康^[1]。固有免疫是机体抵御病原生物入侵的首要手段, 在清除外来病原体和引导机体产生特异免疫应答方面发挥着至关重要的作用, 当机体感受到抗原刺激或损伤时会通过固有免疫起始炎症反应, 巨噬细胞和树突状细胞 (Dendritic cells, DCs) 等固有免疫细胞通过其表面的模式识别受体识别来自病原体或受损细胞的分子模式, 包括病原体相关分子模式 (Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (Damage-associated molecular pattern, DAMPs)。在识别这些分子模式的过程中, 固有免疫细胞能够快速启动机体的防御机制, 从而保护机体免受感染和伤害^[2]。研究表明, NLRP3 炎症小体能够识别 PAMPs 和 DAMPs 来源的多种炎症刺激, 其活化后能够激活半胱天冬酶-1 (Cysteiny aspartate specific proteinase-1, Caspase-1), 进而对白细胞介素 (Interleukin, IL)-1 β 和 IL-18 等无生物活性的炎性因子前体进行剪切, 促使其成熟并释放至细胞外, 引发机体炎症反应, 在先天免疫防御和稳态维持等方面具有重要作用^[3]。

1 NLRP3 炎症小体

炎症小体 (Inflammasome) 的概念最早由 Jurg Tschopp 研究团队于 2002 年提出^[4]。炎症小体是一类多蛋白复合物, 主要由传感器、适配器和效应器三部分构成, 各部分之间的协同

作用是确保炎症小体发挥功能的关键。目前, 已发现的炎症小体的种类主要包括 NLRP1、NLRP3、NLRC4、NLRP6、NLRP12、AIM2、Pyrin 以及 IFI16 等^[5,6]。目前研究最为广泛的是 NLRP3 炎症小体, 它主要存在于巨噬细胞、DCs 等免疫细胞或上皮细胞中, 由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (Apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC) 和 Caspase-1 组成。NLRP3 和其他 NLRs 家族成员一样, 具有 NACHT 结构域、LRRs 结构域和 CARD 或 PYD 结构域。研究表明, NLRP3 缺乏 CARD 结构域, 故需要 ASC 蛋白作为“桥梁”来连接 NLRP3 和半胱天冬酶-1 前体 (pro-cysteiny aspartate specific proteinase-1, pro-Caspase-1)。ASC 蛋白通过 PYD-PYD 和 CARD-CARD 的方式募集 NLRP3 和 pro-Caspase-1, 促使 pro-Caspase-1 自体水解生成具有活性的 Caspase-1, Caspase-1 促使无生物活性的炎性因子前体 pro-IL-

* **【基金项目】** 贵州省科技计划项目 (黔科合基础-ZK[2024]一般 281); 贵州省科技计划项目 (黔科合基础-ZK[2024]一般 268); 遵义医科大学大学生创新创业训练计划项目 (ZYDC2022054)。

** **【通讯作者】** 覃明, E-mail: 158277563@qq.com

罗军敏, E-mail: luojm16128@163.com

【作者简介】 高雪涵 (1998-), 女, 山东泰安人, 在读研究生, 主要从事感染免疫 (结核分枝杆菌感染) 研究。E-mail: gxxh980312@163.com

IL-1 β 和 pro-IL-18 成熟并释放至细胞外, 触发炎症反应, 完成炎症小体的活化组装过程, NLRP3 炎症小体的活化组装过程是一个复杂的信号传导过程, 需要多个蛋白相互作用协调完成^[7,8]。

2 NLRP3 炎症小体的激活机制

2.1 经典 NLRP3 炎症小体激活

NLRP3 在静息状态下的表达量较低, NLRP3 炎症小体的激活和组装过程需要两个不同的信号来触发。第一信号为“启动信号”, 通过激活 TLRs 或 NF- κ B 信号通路可以上调 NLRP3、pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 的表达, 高水平的 NLRP3、pro-IL-1 β 以及 pro-IL-18 表达是形成炎症小体必不可少的关键因素; 第二信号为“激活信号”, 主要包括 PAMPs 和 DAMPs 来源的多种炎症刺激, 例如外源性病原微生物(结核分枝杆菌、单增李斯特菌、沙门菌)、尿酸、二氧化硅、石棉、内源性晶体、ATP 及病毒核酸等, 这些信号可以触发 NLRP3 炎症小体蛋白复合物的组装, 进而激活 Caspase-1, 并释放出成熟的 IL-1 β , 从而调节免疫应答和炎症反应^[9]。目前, 公认的经典 NLRP3 炎症小体的激活机制主要包括: 离子流动^[10-12](K⁺ 外流、Ca²⁺ 流动、Cl⁻ 外流); 线粒体损伤与活性氧(Reactive oxygen species, ROS) 产生^[13]; 吞噬溶酶体破裂^[14]; 反式高尔基体拆解^[15]; 补体级联组分膜攻击复合物形成^[16]。

2.2 非经典 NLRP3 炎症小体激活

在革兰阴性菌感染时, 人源 Caspase-4/5 和鼠源 Caspase-11 可以通过直接识别细菌释放到细胞质中的脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)来激活 NLRP3 炎症小体, 这一过程被称为非经典 NLRP3 炎症小体激活。LPS 在进入细胞时结合并激活 pro-Caspase-11, 诱导消皮素 D (Gasdermin D, GSDMD) 切割, 引发 Caspase-1 的活化和 IL-1 β 的释放, GSDMD 的切割和细胞膜孔洞形成是 NLRP3 炎症小体激活中不可或缺的关键步骤, 这进一步促进了细胞焦亡的发生^[17]。Zhu 等^[18] 和 Orzalli 等^[19] 针对非经典 NLRP3 炎症小体激活过程的分子机制展开了深入的探索, 发现了新的 LPS 胞内传感器—Nur77。Nur77 又被称为神经生长因子诱导的基因 B (Nerve growth factor-induced gene B, NGFI-B), 属于 NR4A 孤儿核受体超家族, 可参与炎症、代谢、生长、分化及凋亡等多个过程的调控。Nur77 和 NLRP3 之间的结合需要 LPS 和双链 DNA(Double-stranded DNA, dsDNA) 的存在, Nur77 可作为孤儿核受体蛋白与 LPS 结合, 并且可以检测到经由线粒体上 GSDMD 孔洞释放的 dsDNA。而在非经典 NLRP3 炎症小体激活刺激下, GSDMD 的 N 端引起线粒体 DNA (Mitochondrial DNA, mtDNA) 释放, Nur77 同时结合 mtDNA 和 LPS 后能与 NLRP3 产生相互作用并活化 NLRP3 炎症小体, 这一发现为深入理解非经典 NLRP3 炎症小体的激活机制提供了新的思路。

2.3 替代性 NLRP3 炎症小体激活

除上述经典和非经典激活方式外, 还发现了替代性 NLRP3 炎症小体激活方式。单独的 LPS 刺激可以通过 TLR4 激活人和猪单核细胞中 Caspase-1 或诱导 IL-1 β 的成熟和分泌, 但不可以激活小鼠单核细胞中 NLRP3 炎症小体^[20]。早期的研究认为, K⁺ 外流是激活 NLRP3 所必需的, LPS 刺激会引起 ATP 释放, 释放到胞外的 ATP 与嘌呤受体 P2X 配体门控性离子通道 7 (Purinergic receptor P2X ligand-gated ion channel 7, P2X7R) 结合, 触发 K⁺ 外流。值得注意的是, 最近的研究表明, 在 NLRP3 炎症小体活化的替代性方式中, ATP 依赖的 K⁺ 外流不是必需的, LPS 通过 TLR4-TRIF-RIPK1-FADD-CASP8 信号通路激活 NLRP3

炎症小体, 促进 Caspase-1 的活化和 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和释放。尽管替代性 NLRP3 炎症小体激活也需要 NLRP3-ASC-Caspase-1 信号转导, 但这种炎症小体缺乏任何经典和非经典 NLRP3 炎症小体激活的特征, 例如 ASC 斑点形成和细胞焦亡^[21]。研究表明, 载脂蛋白 C3 (Apolipoprotein C3, ApoC3) 与 TLR2 和 TLR4 相互作用, 诱导其异质二聚化, 然后通过 TLR-SCIMP-Lyn-Syk-TRPM2 轴促进 Ca²⁺ 内流, ROS 产生, NADPH 氧化酶和 Caspase-8 活化, 进而激活替代性 NLRP3 炎症小体^[22]。

3 NLRP3 在感染性疾病中的作用

3.1 呼吸系统感染性疾病

结核病(Tuberculosis, TB)是一种由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)感染引起的严重传染性疾病^[23]。研究发现, 炎症小体的活化与 TB 的发生发展密切相关^[24]。Mtb 通过多种成分激活 NLRP3 炎症小体, 如 ESX-1 分泌系统^[25]、Mtb 重要分泌蛋白 EST12 (Rv1579c)^[26]、Mtb 感染早期分泌蛋白 PPE13 (Rv0878c)^[27]、细胞壁成分甘露糖化脂阿拉伯甘露聚糖^[28] 和 dsRNA^[29]。Basu 等^[29] 研究发现, ESAT6 和细菌 RNA (特别是 ds RNA) 可以诱导视网膜色素上皮(Retinal pigment epithelium, RPE)中的 NLRP3 炎症小体激活。张燕等^[30] 研究发现, 活动性肺结核患者外周血单个核细胞中 NLRP3 的表达量显著高于潜伏期肺结核患者以及正常人, 这表明 NLRP3 可能参与了 TB 活动期的炎症反应。McElvania 等^[31] 研究发现, 衔接蛋白 ASC 对于宿主保护性免疫和结核肉芽肿形的形成至关重要, ASC 基因缺失导致小鼠易感性升高, 且 Mtb 感染后小鼠存活率降低。研究发现, 堪萨斯分支杆菌 (*Mycobacterium kansasii*, Mk) 活化 NLRP3 炎症小体后可导致巨噬细胞 K⁺ 外流、ROS 产生、组织蛋白酶 B (Cathepsin B, CTSB) 的释放, 激活 NLRP3 炎症小体, 触发巨噬细胞 Caspase-1 的激活以及 IL-1 β 的释放, 从而限制细胞内 Mk 的生长^[32]。

金黄色葡萄球菌肺炎是由金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*, SA) 感染所引起的急性肺化脓性炎症。研究表明, 金黄色葡萄球菌肺炎会导致肺组织中 NLRP3 炎症小体过度激活, 这种过度激活会进一步加重肺损伤。因此, 减弱 NLRP3 炎症小体的活性可能是降低肺损伤的有效方法之一, 通过控制 NLRP3 炎症小体的激活水平, 可能能够更有效地治疗金黄色葡萄球菌引起的肺炎和相关并发症^[33]。在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (*Methicillin resistant staphylococcus aureus*, MRSA) 感染小鼠模型中, α -溶血素可激活 NLRP3 炎症小体, 促进 IL-1 β 和 IL-18 等促炎因子的释放, 最终导致细胞凋亡, 这表明 α -溶血素可能是引发炎症和细胞凋亡的关键因素之一, 这一发现为更深入探究 MRSA 感染机制提供了重要线索, 有望为相关疾病的治疗与预防提供新的思路和策略^[34]。Zeng 等^[35] 系统地总结了, PM2.5 暴露激活 NLRP3 炎症小体的研究进展。此外, 黄佳伟等^[36] 研究发现, PM2.5 的暴露对小鼠肺部造成损伤并促进了金黄色葡萄球菌肺炎的发展, 随着 PM2.5 浓度的增加, 肺部的气道重塑、炎症细胞浸润以及肺纤维化程度也会加剧, 这一过程的分子机制包括 PM2.5 引发氧化应激, 激活 NF- κ B 信号通路, 进而促使 NLRP3 炎症小体活化, 加速炎症因子如 IL-1 β 和 TNF- α 的表达, 最终导致金黄色葡萄球菌

肺炎恶化。徐芳等^[37]研究发现,醉茄素 A(WFA)治疗能有效抑制金黄色葡萄球菌肺炎小鼠体内 NLRP3 炎症小体的激活,从而改善患者的症状。

肺炎衣原体感染是由肺炎衣原体 (*Chlamydia pneumoniae*, Cpn)引起的急性呼吸道感染性疾病。Shimada 等^[38]研究发现,当小鼠感染 Cpn 时可激活 NLRP3 炎症小体并在小鼠肺部产生大量 IL-1 β ,更进一步地研究发现,IL-1 β 缺失会导致小鼠易感性升高,且 Cpn 感染后小鼠存活率降低。另一项研究表明,Cpn 利用宿主 NLRP3 炎症小体介导的 Caspase-1 激活,从巨噬细胞中获取营养^[39]。肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*, SP)是一种常定植在呼吸道的革兰阳性条件致病菌,可引起细菌性肺炎、中耳炎、脑膜炎、心内膜炎以及菌血症等多种疾病。肺炎链球菌溶血素 (Pneumolysin, PLY)作为 SP 产生的最主要的溶细胞毒素之一,在 SP 致病过程中发挥着重要作用。SP 感染会激活多种免疫细胞,包括巨噬细胞^[40]、神经胶质细胞^[41]和中性粒细胞^[42],从而促进 NLRP3 炎症小体的组装和 Caspase-1 的活化,最终诱导细胞焦亡。综上所述,深入探索炎症小体在抗 SP 感染过程中的作用,对于 SP 的预防和治疗具有重要意义。

3.2 消化系统感染性疾病 消化系统疾病仍然是人类健康面临的严峻挑战,NLRP3 炎症小体在消化系统疾病的发展中起着至关重要的作用。幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp)是一种微需氧革兰阴性杆菌,可以在人类胃上皮细胞上定植并引起慢性胃炎、消化性溃疡和胃癌等疾病。研究发现,Hp 感染的慢性胃炎患者中 NLRP3、Caspase-1 和 pro IL-1 β 的 mRNA 表达明显上调,在感染过程中,IL-1 β 和 IL-18 的产生对免疫反应和控制 Hp 至关重要,与 NLRP3 炎症小体活化密切相关。促炎细胞因子的产生在感染过程中扮演着重要角色,特别是 IL-1 β 和 IL-18 对控制 Hp 具有关键性影响,这些细胞因子的产生能够调控机体的免疫反应,帮助清除病原体并维持免疫稳态^[43-45]。Benoit 等^[46]研究表明,ASC 参与 Hp 感染的免疫应答过程,ASC 基因缺失小鼠宿主免疫反应降低,Hp 定植增多。Zhang 等^[47]研究发现,Hp 分泌的毒力因子毒素相关基因 A (Cytotoxin associated gene A, CagA)可以激活 NLRP3 炎症小体,促进胃癌细胞迁移和侵袭。研究表明,Hp 感染会激活巨噬细胞^[48]、DCs^[49]和中性粒细胞^[50]的 NLRP3 炎症小体。此外,Hp 感染还导致大量巨噬细胞浸润,浸润的巨噬细胞数量与细胞因子转录水平及胃炎严重程度密切相关。因此,在 Hp 感染过程中巨噬细胞等免疫细胞的活化和炎症反应发挥着重要作用,影响胃炎发生发展的过程。Hp 能够激活巨噬细胞的炎症反应并诱导细胞产生 IL-1 β 和 IL-18,同时也诱导 ROS 的生成,使用 ROS 抑制剂可以有效抑制 Hp 所引发的炎症反应^[51]。另一项研究发现,Hp 激活 Caspase-1,介导 IL-1 β 和 IL-18 的释放,并促使 DCs 的 NLRP3 炎症小体活化^[52]。然而,目前关于 NLRP3 炎症小体在 Hp 感染中的作用机制尚未阐明,NLRP3 如何识别 Hp 以及 Hp 是否通过其它机制激活 NLRP3 炎症小体仍需进一步研究。

肠道是细菌定植的主要器官,也是感染发生的常见场所,沙门菌是一种常见的食源性致病菌,破坏肠道屏障并引发肠道内剧烈炎症反应,导致腹泻、发热和胃腹部绞痛。大量研究表

明,炎症小体在抵御沙门菌感染中发挥着重要的作用^[53],鼠伤寒沙门菌感染单核细胞和巨噬细胞会引发不同类型的炎症小体的激活,特别是感染巨噬细胞时,还会促进 Caspase-1 的活化以及 IL-1 β 、IL-18 等炎性细胞因子的分泌,这表明鼠伤寒沙门菌感染不同类型的细胞会引发炎症反应和细胞焦亡,揭示了其在炎症过程中的作用机制^[54]。研究发现,Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 缺陷型小鼠对口服途径感染的沙门菌更易感,且派伊尔淋巴结、肠系膜淋巴结和脾脏的细菌定植显著增加^[55,56]。沙门菌感染后,能够激活宿主的免疫防御系统,但在沙门菌和宿主的长期博弈中,为了更好地在肠道内定植和存活,沙门菌逐渐进化出一套逃逸机制。郭亚鑫等^[57]研究发现,肠炎沙门菌 SiiD 蛋白能够抑制胞内线粒体活性氧 (Mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)生成,进而阻断 mtROS 介导的 ASC 的形成,最终抑制 NLRP3 炎症小体的激活。此外,黄婷婷等^[58]也做了相似的研究,肠炎沙门菌 DinJ 蛋白抑制 NLRP3 炎症小体活化,沙门菌效应蛋白 SopB 可以被直接分泌到宿主细胞内阻断 ASC 的寡聚化,从而抑制炎症小体的活化,协助沙门菌逃避宿主免疫系统的清除。

3.3 神经系统感染性疾病 中枢神经系统感染是不同种类病原微生物侵入脑部实质、被膜、血管和脊髓组织导致的急性或慢性感染。研究发现,急性感染所致中枢神经系统感染可激活 NLRP3 炎症小体,而过度炎症反应可致脑组织损伤及神经元功能失调^[59]。乙型脑炎病毒 (*Japanese encephalitis virus*, JEV)是急性流行性病毒性脑炎的常见病因。研究表明 JEV 能够使小胶质细胞中 NLRP3 炎症小体活化,并抑制 NLRP3 的表达,从而导致 Caspase-1 活性及下游细胞因子水平的降低。Kaushik 等^[60]的研究结果表明,JEV 可能通过影响小胶质细胞中的 NLRP3 炎症小体,进而影响炎症反应的调控过程,这一发现为深入了解 JEV 对脑炎病理过程的影响提供了新的线索。但另一项研究表明,在猪感染 JEV 后,只检测到 IL-1 β 的大量表达,而 NLRP3 以及 Caspase-1 的表达并没有明显改变。NLRP3 炎症小体在乙脑中的活化机制尚未阐明,值得进一步探索^[61]。

新生隐球菌 (*Cryptococcus neoformans*)是一种潜在致病性真菌,主要感染对象为免疫功能受损的个体,如艾滋病患者和接受器官移植的病人。感染后,该真菌可以在人体内扩散,并且有可能穿过血脑屏障,侵袭中枢神经系统。多项研究表明,NLRP3 炎症小体可以识别新生隐球菌的生物膜,NLRP3 缺陷的小鼠肺组织中菌载量与野生型相比显著增加,并且 NLRP3 或 ASC 基因缺陷小鼠感染新生隐球菌后死亡率明显高于野生型,提示 NLRP3 炎症小体在宿主抗隐球菌感染中发挥重要作用^[62-64]。

3.4 眼部感染性疾病 研究发现,在肺炎链球菌性角膜炎和绿脓杆菌性角膜炎的病例中,角膜溃疡处显示出高表达的 NLRP3、ASC 和 IL-1 β ,这表明 NLRP3 炎症小体在细菌性角膜炎和结膜炎等疾病的发展过程中发挥着重要作用^[65]。单纯疱疹性角膜炎 (Herpes simplex keratitis, HSK)是由单纯疱疹病毒 (*Herpes simplex virus*, HSV)引起的角膜感染,HSV 感染可激活 NLRP3, NLRP12 和 IFI16 炎症小体,促进 IL-1 β 产生^[66]。研究发现,在小鼠角膜感染单纯疱疹病毒 1 型 (Herpes simplex virus type 1, HSV-1)后,NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 的

表达明显增加。在 HSV-1 感染早期, NLRP3 基因缺失小鼠的角膜中 IL-1 β 等促炎因子表达增加, 中性粒细胞浸润明显增加, 并且伴有大量新生血管生成。由此可见, NLRP3 的缺失会加重眼部感染早期的损伤^[67]。

3.5 其它感染性疾病 近年来, NLRP3 炎症小体在利什曼原虫病、枯氏锥虫病、疟疾、刚地弓形虫、血吸虫、阴道毛滴虫等寄生虫感染性疾病^[68], 由细菌或真菌感染的皮肤病^[69]以及梅毒^[70]、艾滋^[71]等疾病中的作用机制相继被报道, 其具体机制仍有待进一步阐明。深入探讨 NLRP3 炎症小体在感染性疾病中的激活及治疗靶点, 有利于为感染性疾病的临床治疗提供新思路。

4 小结

NLRP3 炎症小体作为炎症反应的核心, 可感知外源性病原体 and 内源性危险信号, 参与多种疾病的发生发展。多项研究表明, NLRP3 炎症小体在多种感染性疾病的发展过程中发挥着重要作用。随着对炎症小体的研究逐步深入, NLRP3 炎症小体在感染性疾病中的作用有了较为清晰的认识, 但仍有一些问题尚未明确, 如炎症小体各组成成分发挥免疫作用的详细机制, 针对 NLRP3 炎症小体的特异性抑制剂是否已应用于临床阶段。炎症小体的激活是一把“双刃剑”, 深入探索 NLRP3 炎症小体的活化机制将有助于为感染性疾病的靶向治疗提供新靶点。

【参考文献】

- [1] 袁喆, 王纯睿, 罗华婷, 等. 感染性疾病研究新进展述评及展望[J]. 西部医学, 2023, 35(1): 1-5.
- [2] Gong T, Liu L, Jiang W, et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(2): 95-112.
- [3] Fu J, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation[J]. Annu Rev Immunol, 2023, 41: 301-316.
- [4] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta[J]. Mol Cell, 2002, 10(2): 417-426.
- [5] Oh S, Lee J, Oh J, et al. Integrated NLRP3, AIM2, NLRC4, pyrin inflammasome activation and assembly drive PANoptosis[J]. Cell Mol Immunol, 2023, 20(12): 1513-1526.
- [6] Barnett KC, Li S, Liang K, et al. A 360 degrees view of the inflammasome: Mechanisms of activation, cell death, and diseases[J]. Cell, 2023, 186(11): 2288-2312.
- [7] Pandey A, Shen C, Feng S, et al. Cell biology of inflammasome activation[J]. Trends Cell Biol, 2021, 31(11): 924-939.
- [8] Kodi T, Sankhe R, Gopinathan A, et al. New insights on NLRP3 inflammasome: mechanisms of activation, inhibition, and epigenetic regulation[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2024, 19(1): 7.
- [9] Akbal A, Dernst A, Lovotti M, et al. How location and cellular signaling combine to activate the NLRP3 inflammasome[J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(11): 1201-1214.
- [10] Li C, Chen M, He X, et al. A mini-review on ion fluxes that regulate NLRP3 inflammasome activation[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2021, 53(2): 131-139.
- [11] Di A, Xiong S, Ye Z, et al. The TWIK2 potassium efflux channel in macrophages mediates NLRP3 inflammasome-induced inflammation[J]. Immunity, 2018, 49(1): 56-65.
- [12] Koumangoye R. The role of Cl(-) and K(+) efflux in NLRP3 inflammasome and innate immune response activation[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2022, 322(4): C645-C652.
- [13] Billingham LK, Stoolman JS, Vasani K, et al. Mitochondrial electron transport chain is necessary for NLRP3 inflammasome activation[J]. Nat Immunol, 2022, 23(5): 692-704.
- [14] Wang J, Wang L, Zhang X, et al. Cathepsin B aggravates acute pancreatitis by activating the NLRP3 inflammasome and promoting the caspase-1-induced pyroptosis [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 94: 107496.
- [15] Chen J, Chen ZJ. PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation[J]. Nature, 2018, 564(7734): 71-76.
- [16] Wu XY, Li KT, Yang HX, et al. Complement C1q synergizes with PTX3 in promoting NLRP3 inflammasome over-activation and pyroptosis in rheumatoid arthritis[J]. J Autoimmun, 2020, 106: 102336.
- [17] Kelley N, Jeltama D, Duan Y, et al. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3328.
- [18] Zhu F, Ma J, Li W, et al. The orphan receptor Nur77 binds cytoplasmic LPS to activate the non-canonical NLRP3 inflammasome[J]. Immunity, 2023, 56(4): 753-767.
- [19] Orzalli MH. An orphan no more; Nur77 senses cytosolic LPS[J]. Immunity, 2023, 56(4): 742-744.
- [20] Gaidt MM, Ebert TS, Chauhan D, et al. Human monocytes engage an alternative inflammasome pathway[J]. Immunity, 2016, 44(4): 833-846.
- [21] He Y, Franchi L, Nunez G. TLR agonists stimulate Nlrp3-dependent IL-1beta production independently of the purinergic P2X7 receptor in dendritic cells and in vivo[J]. J Immunol, 2013, 190(1): 334-339.
- [22] Zewinger S, Reiser J, Jankowski V, et al. Apolipoprotein C3 induces inflammation and organ damage by alternative inflammasome activation[J]. Nat Immunol, 2020, 21(1): 30-41.
- [23] 高雪涵, 朱杰华, 刘利萍, 等. 防御素在抗结核分枝杆菌感染中的作用机制研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(1): 121-125.
- [24] 刘丽婷, 吴利先, 王国富. 炎症小体在结核分枝杆菌感染中的作用研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14(7): 857-859.
- [25] Beckwith KS, Beckwith MS, Ullmann S, et al. Plasma membrane damage causes NLRP3 activation and pyroptosis during *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 2270.
- [26] Qu Z, Zhou J, Zhou Y, et al. Mycobacterial EST12 activates a RACK1-NLRP3-gasdermin D pyroptosis-IL-1beta immune pathway[J]. Sci Adv, 2020, 6(43): eaba4733.
- [27] Yang Y, Xu P, He P, et al. Mycobacterial PPE13 activates inflammasome by interacting with the NATCH and LRR domains of NLRP3[J]. FASEB J, 2020, 34(9): 12820-12833.
- [28] Mishra BB, Moura-Alves P, Sonawane A, et al. *Mycobacterium tuberculosis* protein ESAT-6 is a potent activator of the NLRP3/

- ASC inflammasome[J]. Cell Microbiol, 2010, 12(8):1046-1063.
- [29] Basu S, Fowler BJ, Kerur N, et al. NLRP3 inflammasome activation by mycobacterial ESAT-6 and dsRNA in intraocular tuberculosis[J]. Microb Pathog, 2018, 114:219-224.
- [30] 张燕, 周琳, 唱凯, 等. 结核感染者外周血单个核细胞 NLRP3 的表达研究[J]. 西部医学, 2016, 28(10):1459-1461.
- [31] McElvania TE, Allen IC, Hulseberg PD, et al. Granuloma formation and host defense in chronic *Mycobacterium tuberculosis* infection requires PYCARD/ASC but not NLRP3 or caspase-1[J]. PLoS One, 2010, 5(8):e12320.
- [32] Chen CC, Tsai SH, Lu CC, et al. Activation of an NLRP3 inflammasome restricts *Mycobacterium kansasii* infection[J]. PLoS One, 2012, 7(4):e36292.
- [33] Liu R, Liu Y, Liu C, et al. NEK7-Mediated activation of NLRP3 inflammasome is coordinated by potassium Efflux/Syk/JNK signaling during *Staphylococcus aureus* infection [J]. Front Immunol, 2021, 12:747370.
- [34] An Y, Wang Y, Zhan J, et al. Fosfomycin protects mice from *Staphylococcus aureus* pneumonia caused by alpha-hemolysin in extracellular vesicles by inhibiting MAPK-Regulated NLRP3 inflammasomes[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9:253.
- [35] Zeng X, Liu D, Wu W, et al. PM(2.5) exposure inducing ATP alteration links with NLRP3 inflammasome activation [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2022, 29(17):24445-24456.
- [36] 黄佳伟, 鲁娴娟, 崔海燕, 等. PM_{2.5}通过 NF- κ B/NLRP3 途径促进金黄色葡萄球菌肺炎的研究[J]. 生态毒理学报, 2019, 14(5):133-143.
- [37] 徐芳, 张海泉, 卢春风, 等. 醉茄素 A 对金黄色葡萄球菌肺炎小鼠的抗炎作用[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2022, 31(2):139-145.
- [38] Shimada K, Crother TR, Arditi M. Innate immune responses to *Chlamydia pneumoniae* infection; role of TLRs, NLRs, and the inflammasome[J]. Microbes Infect, 2012, 14(14):1301-1307.
- [39] Itoh R, Murakami I, Chou B, et al. *Chlamydia pneumoniae* harness host NLRP3 inflammasome-mediated caspase-1 activation for optimal intracellular growth in murine macrophages[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 452(3):689-694.
- [40] Feng S, Huang Q, Ye C, et al. Syk and JNK signaling pathways are involved in inflammasome activation in macrophages infected with *Streptococcus pneumoniae* [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 507(1-4):217-222.
- [41] Kim JY, Paton JC, Briles DE, et al. *Streptococcus pneumoniae* induces pyroptosis through the regulation of autophagy in murine microglia[J]. Oncotarget, 2015, 6(42):44161-44178.
- [42] Karmakar M, Katsnelson M, Malak H A, et al. Neutrophil IL-1beta processing induced by pneumolysin is mediated by the NLRP3/ASC inflammasome and caspase-1 activation and is dependent on K⁺ efflux[J]. J Immunol, 2015, 194(4):1763-1775.
- [43] Engler DB, Leonardi I, Hartung ML, et al. *Helicobacter pylori*-specific protection against inflammatory bowel disease requires the NLRP3 inflammasome and IL-18[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(4):854-861.
- [44] Semper RP, Mejias-Luque R, Gross C, et al. *Helicobacter pylori*-induced IL-1beta secretion in innate immune cells is regulated by the NLRP3 inflammasome and requires the cag pathogenicity island[J]. J Immunol, 2014, 193(7):3566-3576.
- [45] Castano-Rodriguez N, Kaakoush NO, Goh KL, et al. The NOD-like receptor signalling pathway in *Helicobacter pylori* infection and related gastric cancer: a case-control study and gene expression analyses[J]. PLoS One, 2015, 10(1):e117870.
- [46] Benoit BN, Kobayashi M, Kawakubo M, et al. Role of ASC in the mouse model of *Helicobacter pylori* infection [J]. J Histochem Cytochem, 2009, 57(4):327-338.
- [47] Zhang X, Li C, Chen D, et al. *H. pylori* CagA activates the NLRP3 inflammasome to promote gastric cancer cell migration and invasion[J]. Inflamm Res, 2022, 71(1):141-155.
- [48] Kameoka S, Kameyama T, Hayashi T, et al. *Helicobacter pylori* induces IL-1beta protein through the inflammasome activation in differentiated macrophagic cells[J]. Biomed Res, 2016, 37(1):21-27.
- [49] Kim JE, Lee JY, Kang MJ, et al. Withaferin A inhibits *Helicobacter pylori*-induced production of IL-1beta in dendritic cells by regulating NF-kappaB and NLRP3 inflammasome activation[J]. Immune Netw, 2015, 15(6):269-277.
- [50] Perez-Figueroa E, Torres J, Sanchez-Zaucu N, et al. Activation of NLRP3 inflammasome in human neutrophils by *Helicobacter pylori* infection[J]. Innate Immun, 2016, 22(2):103-112.
- [51] 李翔, 何跃平, 刘胜, 等. 幽门螺杆菌经 ROS 通路激活 NLRP3 炎症复合体诱导 THP-1 细胞分泌 IL-1 β 和 IL-18[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(03):308-313.
- [52] Hitzler I, Sayi A, Kohler E, et al. Caspase-1 has both proinflammatory and regulatory properties in *Helicobacter* infections, which are differentially mediated by its substrates IL-1beta and IL-18[J]. J Immunol, 2012, 188(8):3594-3602.
- [53] Clare B. Inflammasome activation by *Salmonella*[J]. Curr Opin Microbiol, 2021, 64:27-32.
- [54] Bierschenk D, Monteleone M, Moghaddas F, et al. The *Salmonella* pathogenicity island-2 subverts human NLRP3 and NLR4 inflammasome responses[J]. J Leukoc Biol, 2019, 105(2):401-410.
- [55] Lara-Tejero M, Sutterwala FS, Ogura Y, et al. Role of the caspase-1 inflammasome in *Salmonella typhimurium* pathogenesis[J]. J Exp Med, 2006, 203(6):1407-1412.
- [56] Raupach B, Peuschel SK, Monack DM, et al. Caspase-1-mediated activation of interleukin-1beta (IL-1beta) and IL-18 contributes to innate immune defenses against *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* infection[J]. Infect Immun, 2006, 74(8):4922-4926.
- [57] 郭亚鑫. 肠炎沙门菌 T1SS 蛋白 SiiD 抑制 NLRP3 炎症小体激活的机制研究[D]. 扬州大学, 2022.
- [58] 黄婷婷. 肠炎沙门菌抑制炎症小体活化基因的筛选及功能研究[D]. 扬州大学, 2022.
- [59] Song L, Pei L, Yao S, et al. NLRP3 Inflammasome in neurological diseases, from functions to therapies[J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11:63.
- [60] Kaushik DK, Gupta M, Kumawat KL, et al. NLRP3 inflammasome: key mediator of neuroinflammation in murine Japanese encephalitis[J]. PLoS One, 2012, 7(2):e32270.

- [61] Redant V, Favoreel HW, Dallmeier K, et al. Efficient control of Japanese encephalitis virus in the central nervous system of infected pigs occurs in the absence of a pronounced inflammatory immune response[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1):315.
- [62] Lei G, Chen M, Li H, et al. Biofilm from a clinical strain of *Cryptococcus neoformans* activates the NLRP3 inflammasome[J]. Cell Res, 2013, 23(7):965-968.
- [63] Guo C, Chen M, Fa Z, et al. Acapsular *Cryptococcus neoformans* activates the NLRP3 inflammasome[J]. Microbes Infect, 2014, 16(10):845-854.
- [64] 孟广勋, 郭彩琴, 陈明宽. 天然免疫系统与新生隐球菌感染[J]. 中国真菌学杂志, 2015, 10(4):193-196.
- [65] Oh JY, Ko JH, Ryu JS, et al. Transcription profiling of NOD-like receptors in the human cornea with disease[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2017, 25(3):364-369.
- [66] Coulon PG, Dhanushkodi N, Prakash S, et al. NLRP3, NLRP12, and IFI16 inflammasomes induction and caspase-1 activation triggered by virulent HSV-1 strains are associated with severe corneal inflammatory herpetic disease[J]. Front Immunol, 2019, 10:1631.
- [67] Gimenez F, Bhela S, Dogra P, et al. The inflammasome NLRP3 plays a protective role against a viral immunopathological lesion[J]. J Leukoc Biol, 2016, 99(5):647-657.
- [68] 唐巧然, 韩甦, 曹建平, 等. NLRP3 炎性小体在寄生虫感染性疾病中的研究进展[J]. 热带病与寄生虫学, 2017, 15(1):60-62.
- [69] Li W, Wang T, Huang WB, et al. Malassezia globosa activates NLRP3 inflammasome in human sebocytes[J]. J Invest Dermatol, 2022, 142(7):2042-2046.
- [70] Xu SL, Lin Y, Zhu XZ, et al. Autophagy promotes phagocytosis and clearance of *Treponema pallidum* via the NLRP3 inflammasome in macrophages[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020, 34(9):2111-2119.
- [71] He X, Yang W, Zeng Z, et al. NLRP3-dependent pyroptosis is required for HIV-1 gp120-induced neuropathology[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(3):283-299.
- 【收稿日期】 2024-06-07 【修回日期】 2024-08-24
-
- (上接 1366 页)
- [5] 田小珍, 冯长利, 邹先阶, 等. 新生儿脓毒症病原学及血清 hs-CRP、sTREM-1 联合检测的早期诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(1):152-155.
- [6] 刘坤珍, 吴青, 阳倩. 新生儿脓毒症的临床特征及病原学分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(2):191-195.
- [7] 蔡璇, 施金玲, 李从荣, 等. 重症监护病房病原菌分布及药敏分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(11):1403-1407.
- [8] 余湛, 王军, 何飞, 等. 2015-2017 年重症监护病房患者分离菌监测及耐药性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(08):1229-1234.
- [9] 刘克锋, 孟海阳, 孟宪春, 等. 2010-2020 年河南省某三甲医院临床病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(14):2084-2088.
- [10] 翟群超, 黄海泉, 明慧, 等. 2 型糖尿病合并血流感染的病原菌分布及耐药性研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(3):294-300.
- [11] Xia Y, Tang Y, Huang Z, et al. Artesunate-loaded solid lipid nanoparticles resist esophageal squamous cell carcinoma by inducing Ferroptosis through inhibiting the AKT/mTOR signaling[J]. Cellular Signalling, 2024, 11(7):111108-.
- [12] 朱慧花, 赵玫, 赵培丽. 脓毒症新生儿耐碳青霉烯类高毒性肺炎克雷伯菌检出、耐药性分布以及对预后的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(1):61-66.
- [13] Witt TL, Greenfield GK, Knoop AK. *Streptococcus agalactiae* and *Escherichia coli* induce distinct effector $\gamma\delta$ T cell responses during neonatal sepsis[J]. iScience, 2024, 27(5):109669.
- [14] 阿力米热? 艾买提, 孙哲伟, 徐大庆, 等. 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌对喹诺酮类的高度耐药性及其耐药机制[J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24(3):326-331.
- [15] 崔聪聪, 梁文娟, 杨海燕, 等. 肺炎克雷伯菌中 CRISPR 调控耐药机制及其分布特征与分离地点的关系[J]. 中华疾病控制杂志, 2020, 24(8):939-945.
- [16] Youssouf S, Cecile S, Helene F, et al. A live attenuated vaccine to prevent severe neonatal *Escherichia coli* K1 infections[J]. Nat Communicat, 2024, 15(1):3021-3021.
- [17] J A M, Patricia M, Emilie C, et al. The genotoxin colibactin is a determinant of virulence in *Escherichia coli* K1 experimental neonatal systemic infection[J]. Infect Immunity, 2015, 83(9):3704-3711.
- [18] Riga SP, Boutsikou T, Kouis P, et al. Epidemiology, risk factors, clinical presentation and complications of late-onset neonatal sepsis among preterm neonates in Cyprus: a prospective case-control study[J]. BMC Pediatrics, 2024, 24(1):50.
- [19] Patrizia N, Gustafsson GH, Alessandro Q, et al. Antibiotic abuse and antimicrobial resistance in hospital environment: A Retrospective observational comparative study[J]. Medicina, 2022, 58(9):1257.
- [20] 巫一立. 儿童急性白血病多重耐药菌血流感染的临床特征和高危因素分析[D]. 南方医科大学, 2019.
- [21] 王红心, 樊文龙, 杨晓雨, 等. 中国 1990 年与 2019 年新生儿疾病负担比较[J]. 中国公共卫生, 2023, 39(5):556-561.
- [22] 张玉玺, 吴冰冰, 左志平, 等. 乙型肝炎表面抗原阳性母亲所生早产儿和低体重儿 4 剂次乙型肝炎疫苗和第 1 剂疫苗与乙型肝炎免疫球蛋白联合免疫的免疫原性[J]. 中国疫苗和免疫, 2021, 27(5):504-508.
- [23] 刘亚兰, 宋越, 陈燕, 等. 早产儿早发败血症与胸腺大小及功能之间的关系[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2021, 50(3):331-334.
- [24] 殷亚丹. 早发型新生儿败血症的高危因素、病原菌分布特点及耐药性分析[D]. 南昌大学, 2022.
- 【收稿日期】 2024-07-15 【修回日期】 2024-09-17