研究进展

NLRP3 炎症小体在肝疾病中的作用

孔德龙[1],崔　洁[2*]

(1. 徐州医科大学病原生物学与免疫学教研室,江苏省免疫与代谢重点实验室,江苏 徐州　221004;
2. 徐州医科大学生理学教研室,江苏 徐州　221004)

【摘要】 NLRP3 炎症小体是一种多蛋白复合物,能识别来自损伤细胞和病原生物释放的信号分子,介导 caspase-1 活化,从而剪切活化细胞因子 IL-1β 和 IL-18。IL-1β 是一种正反馈式促炎因子,可放大炎症反应。与其他炎症反应不同,NLRP3 炎症小体活化需要两种信号参与,因而具有较高的激活阈值。NLRP3 炎症小体活化与肝疾病发病机制有密切关系,在不同病因诱导的肝疾病及实验动物模型研究中已证明,NLRP3 炎症小体活化在肝细胞损伤、细胞活化以及促进肝纤维化中发挥重要作用。这些研究有助于转化应用到临床治疗实践中,为肝疾病的治疗提供理论依据和新的药物作用靶点。本文主要探讨了炎症小体的功能、活化机制及其不同肝损伤过程中的活化及生物学功能效应,并根据国内外最新相关研究报道,对 NLRP3 炎症小体在酒精性肝病、非酒精性肝病、慢性 HCV 感染和肝纤维化中的作用进行综述。

【关键词】 肝脏疾病;NLRP3 炎症小体;信号通路
【中图分类号】R-33　【文献标识码】A　【文章编号】1671-7856(2018) 08-0129-06
doi: 10.3969/j.issn.1671 -7856. 2018.08.023

Progress in research on the NLRP3 inflammasome in hepatic disease

KONG Delong[1], CUI Jie[2*]
(1. Department of Pathogen Biology and Immunology, Jiangsu Key Laboratory of Immunity and Metabolism, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; 2. Department of physiology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004)

【Abstract】 The NLRP3 inflammasome is a multiprotein complex that recognizes signaling molecules released from damaged cells and pathogens and mediates caspase-1 activation, thereby cleaving the activated cytokines IL-1β and IL-18. IL-1β is a pro-inflammatory cytokine that amplifies the inflammatory response via positive feedback. Activation of the NLRP3 inflammasome requires two signals and therefore needs a higher activation threshold. This activation is closely related to the pathogenesis of liver disease. It has been demonstrated that NLRP3 inflammasome activation plays an important role in liver cell injury, cell activation, and liver fibrosis in different etiologies and experimental animal models. These studies should help to transform the clinical treatment of liver disease. In this review, we explore the function of the inflammasome, its activation mechanism, and its biological function in different liver injuries. Meanwhile, based on the latest reports published both domestically and internationally, we review the effect of the NLRP3 inflammasome on alcoholic liver disease, non-alcoholic liver disease, chronic HCV infection, and liver fibrosis.

【Keywords】 hepatic disease; NLRP3 inflammasome; signaling pathway

[基金项目] 江苏省自然科学基金(BK20150212);徐州医学院科研课题(2012KJ13);高等学校大学生实践创新训练计划项目(2012JSSPITP1850)。
[作者简介] 孔德龙(1982—),男,博士,讲师,研究方向:病原体感染免疫。E-mail:delong0101@126.com
[通信作者] 崔洁(1985—),女,博士,讲师,研究方向:分子生物学。E-mail:cuijie@xzhmu.edu.cn

机体内免疫细胞通过表面和细胞质内的受体识别病原体或其产物而活化,活化的受体介导下游信号通路,启动炎症应答反应的发生。随着“危险信号假说”的逐渐发展,人们发现免疫细胞也可以在没有致病体存在的情况下,通过识别损伤细胞释放的内源性信号活化[1]。这两种情况相互补充,逐渐形成了炎症反应可由病原体入侵或来源于宿主的危险信号所诱发形成的观点,并且越来越多的证据表明其参与了许多疾病的致病机理过程,包括肝疾病。

1 NLRs 模式识别受体

不同的病原体如肝炎病毒及肠道菌群的成分等都能够激活肝先天免疫反应,促进肝病变的发展[2]。这些微生物组分和病毒衍生分子通常称为病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)[3];除微生物和病毒等外源性分子外,肝暴露于实质或非实质细胞受损伤时所释放的非病原体刺激物后也会诱发免疫反应,这些来自宿主的有害物质统称为损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),DAMPs 代表内源性信号,在组织细胞损伤时释放并活化细胞的各种受体进而活化靶细胞,发挥各种生物学功能[4]。这些 PAMPs 或 DAMPs 通过与肝内表达于细胞膜或细胞质内的各种模式识别受体(pattern recognition receptors,PRRs)相结合,诱导炎症反应的发生;PRRs 作为机体抵抗各种危险因素的第一道防线,迄今为止已有四种不同家族被发现和证实,分别是跨膜蛋白类的 Toll-样受体(toll like receptor, TLRs)、C 型凝集素受体(C-type lectin receptors, CLRs)以及属于胞浆内蛋白类的维甲酸可诱导基因 I 样受体(retinoic acid-inducible gene I-like receptor, RLR)和 NOD 样受体(nucleotide binding and oligomerization domain like receptors, NLRs)[5]。NOD 样受体是一类主要表达于胞浆内的重要 PRRs,目前已发现的 NOD 样受体家族成员在人体内有 22 种,小鼠则有 34 种[6]。NLRs 在感知不同的危险信号后能够诱发细胞质中称为“炎症小体”的蛋白复合物组装,其信号通路被激活后,NLR 形成一个包含效应分子丝氨酸蛋白酶 Caspase-1 前体蛋白和 ASC(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD)的复合物,活化的 Caspase-1 剪切加工并促进 IL-1β 等促炎细胞因子的成熟和分泌,进而构成组织局部炎症微环境的形成[7]。

2 NLRP3 炎症小体的活化及功能

在众多能形成炎症小体的分子中,已发现在肝疾病中发挥功能作用的主要为 NLRP3,AIM2 和 NLRP6,其中 NLRP3 在肝疾病中的研究最为广泛[8]。NLPR3 炎症小体的活化主要包含两个过程:(1)病原体信号。如:脂多糖(LPS)能够通过 NF-κB 依赖的信号通路上调 NLRP3 表达[9];(2)损伤相关信号。其中在肝疾病中典型的信号分别是 ATP,尿酸,棕榈酸,胆固醇结晶和活性氧(ROS)[10-14]。目前,对于诱导 NLRP3 炎症小体活化的机制仍然是一个没有明确且存在众多争论的论题。不同的疾病或模型中其活化各不相同。较为普遍认可的理论主要有三个:(1)细胞外 ATP 通过 P2X7 受体导致细胞钾离子外流诱导 NLRP3 的活化[15];(2)细胞吞噬胆固醇结晶,尿酸和淀粉酶等导致细胞内溶酶体破裂释放溶酶体组织蛋白酶 B 活化炎症小体[16];(3)ROS 依赖的方式活化[17]。然而目前并没有一个令人信服的理论能够更为全面详细的阐明 NLRP3 炎症小体活化的确切机制。

研究表明,炎症小体在肝疾病中的主要作用是其在肝不同细胞内活化后释放 IL-1β 进而诱发炎症反应[18]。此外,炎症小体活化诱导的趋化因子表达,进而招募各种免疫细胞到达受损的肝部位,在肝疾病的发生发展中也发挥重要作用[19]。有研究报道,IL-1β 的促炎作用可能是由于其与 TLR 信号的协同效应显著扩大了 LPS 诱导的炎症因子释放[20];而且,IL-1β 信号可以进一步通过自分泌和旁分泌的方式而增强,例如:炎症小体介导的 IL-1β 释放促进其自身前体(pro-IL-1β)的转录水平升高、其他炎症小体组分的生成以及炎症因子和趋化因子的产生[21],这样形成一种正反馈式的方式促进局部病变的不断加重。在肝疾病中,IL-1β 能够促进肝脏中炎症细胞募集和肝星状细胞(HSCs)活化,参与肝纤维化发生[22],也能促进甘油三酯在肝细胞中累积,进而联合肿瘤坏死因子(TNF)诱导肝细胞凋亡[23]。

除产生 IL-1β 影响肝局部微环境外,NLRP3 炎症小体活化所引起的炎症因子 IL-18 和 IL-33 的释放也可能参与了肝疾病的发展。研究发现在使用缺乏蛋氨酸胆碱(MCD)饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)模型中,小鼠 IL-1β 信号的缺失并不影响 NASH 模型肝炎的加重,而 IL-18 的缺失改变了肠道菌群结构而更有利于诱导结肠炎菌群的产生,导致细菌代谢产物从肠道转移至肝,诱导炎症

的发生,促进肝炎病情的恶化[24]。IL-33 在肝疾病中的作用尚不完全清楚,有研究认为它是肝坏死细胞释放的一种警告信号[25];在小鼠酒精性肝病、肝纤维化和缺血再灌注损伤模型中,IL-33 的表达水平显著升高[26]。有报道发现,IL-33 在华支睾吸虫感染所致的肝致病免疫调控中发挥重要作用[27]。然而,在刀豆蛋白-A 诱导的急性肝损伤模型中,阻断 IL-33 信号并没有显著改善肝损伤作用[28]。IL-33 在酒精、非酒精性肝病以及其他病因所诱发的肝损伤中的作用,仍有待进一步阐明。

炎症反应需要迅速高效地发挥作用后立即被机体有效地控制并及时消除已经出现的刺激因素,避免过度炎症应答。炎症小体活化所释放的 IL-1β 和 IL-18 等促炎细胞因子,其持续存在势必导致组织器官的损伤[29],因此,诱发以及活化炎症小体的因素都需要被精细调控。基于此,对于抑制炎症小体的相关机制研究也逐渐受到广泛关注。自噬是由溶酶体介导的细胞自我保护过程,有研究发现,细胞内的自噬作用能够通过间接的抑制内源性刺激因素或者直接降解炎症小体组分从而抑制炎症小体活化[30-31]。另有研究报道,干扰素(IFN)通过调控转录因子 STAT1 的表达进而抑制 NLRP1 和 NLRP3 炎症小体活化[32]。在肝纤维化的药物治疗中也发现,抑制 NLRP3 炎症小体能够很好的改善纤维化的发生发展[33-35]。目前,有关抑制炎症小体活化的研究虽取得了一定成果,然而,具体调控 NLRP3 活化的精确靶点仍不是十分清楚,需要更多的临床及动物模型研究进行深入探讨。

3　NLRP3 炎症小体在不同肝疾病中的作用机制

3.1　酒精性肝病

急性饮酒会诱导脂肪肝的发生,长期酗酒导致脂肪性肝炎、肝纤维化甚至肝硬化。晚期酒精性肝病伴随的肝硬化或严重酒精性肝炎通常是不可逆转的,最终引起肝功能衰竭。在急性酒精性肝病的患者中发现,病人肝中的 Caspase-1、NLRP3 表达水平明显升高[36],并且,严重酒精性肝病患者与正常人相比,血清中 IL-1β 水平显著升高[37]。有研究发现,NLRP3 炎症小体参与酒精诱导的肝细胞死亡[38]。而一些能够活化 NLRP3 炎症小体的小分子物质如尿酸、ATP 等介导了肝内肝细胞和免疫细胞之间的相互作用,加快了病程的恶化[39]。这些研究都表明,NLRP3 炎症小体的活化促进了酒精性肝病的发展。

然而,在酒精性肝病中,能够激活 NLRP3 炎症小体活化的信号尚没有完全阐明。有研究发现,肠道来源的 LPS 通过 TLR4 信号通路是诱导 IL-1β 释放的第一信号[40]。另有研究报道,酒精诱导的线粒体功能障碍导致尿酸和 ATP 等小分子代谢紊乱是参与 NLRP3 炎症小体活化的第二信号[41]。在小鼠诱导酒精性肝病的模型中发现,酒精处理组的小鼠血清中尿酸水平显著升高,在使用尿酸合成抑制剂后肝炎症和肝损伤程度都得到显著改善[42]。尽管无菌性炎症信号在酒精诱导肝脏炎症中的作用还不十分清楚,但现有的研究提示,来自肠道的 PAMPs 和来源于肝细胞的 DAMPs 在酒精性肝病发病过程中的发挥着重要作用。或许以 NLRP3 炎症小体和 IL-1β 为作用靶点将为酒精性肝病的治疗提供新的治疗手段。

3.2　非酒精性肝病

NLRP3 炎症小体活化在非酒精性肝病中的作用已经引起众多研究者的关注。在代谢综合征和胰岛素抗药性研究中表明,炎症小体的活化参与了疾病的发展[43-44],而这些疾病过程都能够诱发非酒精性肝病。研究发现,在 2 型糖尿病患者血液单核细胞内 NLRP3 炎症小体信号通路显著活化[45]。另有报道,在非酒精性肝病动物模型研究的早期阶段,肝被认为发生脂肪变性但是缺少炎症反应,炎症小体信号通路相关分子 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的 mRNA 水平升高,但是却没有 NLRP3 炎症小体的活化发生(Caspase-1 的剪切活化)[46]。提示我们,组织或细胞特异性炎症小体的启动可能促进了疾病的进展,并最终扩展到其他器官内。基于复杂的肝细胞环境,研究细胞特异性炎症小体活化在非酒精性肝病发展中的作用显得尤为重要。因为在酒精性肝病的研究表明肝中巨噬细胞 NLRP3 炎症小体的活化起重要作用[47],但 NLRP3 炎症小体在非酒精性肝病中的作用比预想的更加复杂。在非酒精性肝炎中,除了肝免疫细胞外,肝实质细胞也介导了 NLRP3 炎症小体的活化。在 MCD 饮食诱导的非酒精性肝炎小鼠模型上表明,无论骨髓来源的单核巨噬细胞还是肝实质细胞均参与了 NLRP3 炎症小体的活化[21]。而在非酒精性肝炎中,NLRP3 炎症小体在肝特异性作用是由不饱和脂肪酸诱导的,它能够上调并且活化肝细胞中 NLRP3 炎症小体,诱导 IL-1β 产生[48]。为了阐明肝细胞中 NLRP3 炎症小体活化的作用,有研究者利用过表达 NLRP3 的小鼠模型,尽管该实验没有特异性的研究非酒精性肝炎的肝病理过程,但是小鼠全身 NLRP3 炎症小体活化介导了肝细胞发生细胞焦亡(一种炎症小体介导的细胞死亡形式)[49]。而 NLRP3 炎症小体在骨髓来

源的细胞中活化并没有明显导致肝病理损伤[50]。另有研究报道,胆碱缺失饮食能够诱导肝细胞死亡以及炎症小体活化和肝纤维化发生,而敲除 NLRP3 后这些症状得到显著减轻[51],提示 NLRP3 炎症小体活化在非酒精性肝炎中是必不可少的。

3.3 HCV 感染所致肝病

全球范围内约有 1.8 亿人感染 HCV[52]。HCV 病毒能够识别 TLR2、3、4、7、8、9 等多种细胞内模式识别受体并且能够诱导 IFN 的生成[53-54]。有研究发现,HCV 感染引起巨噬细胞 IL-1β 的释放促进肝病变[55]。而利用小干扰 RNA(siRNA)阻断 TLR3、TLR7、TLR8 和 TLR9 后,HCV 诱导的炎症小体活化被显著抑制[56]。在感染 HCV 患者单核细胞中炎症小体活化能够导致 IL-18 产生,进一步活化自然杀伤 T 细胞;HCV 病毒能够通过诱导细胞内 NLRP3 炎症小体活化,促进胆固醇调节元件结合蛋白(SREBP)表达,进而诱发脂质代谢紊乱,介导肝脏病变[57]。综合以上数据表明,HCV 感染能够诱发炎症小体活化并参与其引起的肝病变过程,虽然 HCV 感染所诱发肝病变中涉及 NLRP3 炎症小体活化的相关研究,目前仍处于早期阶段,但我们相信,聚焦特定靶细胞及肝内不同细胞间的相互作用,深入探索 HCV 感染致病过程中 NLRP3 炎症小体活化在机体免疫调控中的作用,无疑将为 HCV 感染致病机制的研究及病毒性肝炎的临床治疗,提供新的思路。

3.4 肝纤维化

炎症小体可以通过直接或间接作用调节肝纤维化过程。其直接调节主要通过肝星状细胞(HSCs)内炎症小体的表达进而促进肝纤维化发生[58]。研究发现,经典的诱导炎症小体活化物质如尿酸结晶,可以活化小鼠原代 HSCs 和人肝星状细胞系 LX-2,尿酸结晶可以上调转化生长因子(TGF-β)表达诱导 HSCs 活化并且诱导胶原等细胞外基质的产生和积累,而当敲低 HSCs 内 ASC 基因后,细胞外基质的过量产生得到显著改善[59]。炎症小体间接调节肝纤维化过程是通过诱导肝巨噬细胞分泌 IL-1β 和 IL-18 进而促进 HSCs 活化发挥作用。肠道来源的 PAMPs 和肝细胞损伤释放的 DAMPs 都能够活化肝巨噬细胞炎症小体,诱导 HSCs 活化促进肝纤维化发生[60]。在肝纤维化小鼠模型中,IL-1β 水平显著升高,并且减少 IL-1 受体的表达能够显著抑制纤维化发生[61]。此外,在大鼠模型中,阻断 IL-1β 信号能够抑制四氯化碳诱导和硫代乙酰胺诱导的肝纤维化发生,敲低 NLRP3 或 ASC 的表达能够显著减少 TGF-β 和 1 型胶原蛋白的表达[62]。另有研究表明,Caspase-1 作为关键的调控因子,在高脂诱导的肝纤维化中同样发挥重要作用[63]。而且研究发现,NLRP3 通过 IL-1R/MyD88 参与了肝纤维化关键分子 MMP 与 TIMP 平衡的调控,促进了细胞外基质的沉积[64]。这些报道都表明,NLRP3 炎症小体参与了肝纤维化的发生发展。

纤维化形成的一般机制可能适用于大多数慢性肝病,但是,目前有关炎症小体在除了酒精性肝病和非酒精性肝病外,其他肝纤维化疾病中作用的研究报道还是比较少。NLRP3 炎症小体在肝纤维化中的作用机制还有待于进一步阐明,其是通过 DAMPs 对 HSCs 的直接活化作用还是通过 DAMPs 间接诱导肝内免疫细胞分泌 IL-1β 和 IL-18 进而激活 HSCs 促进纤维化发生,仍需更多的相关理论及疾病模型进行深入探讨和研究。

4 总结

综上所述,肝病变中,来自损伤肝细胞的无菌炎症信号和来自肠道细菌或病毒感染细胞的病原体相关分子模式参与了肝致病过程。这些信号分子通过不同的信号转导途径诱导 NLRP3 炎症小体蛋白复合物的组装和活化,最终导致生物活性分子 IL-1β、IL-18 和 IL-33 的产生以及诱发细胞焦亡,而炎症小体活化促使 IL-1β 等促炎因子在肝沉积,诱导肝细胞死亡以及更为关键的诱导炎症小体瀑布式级联反应在肝损伤过程中发挥重要的生物学效应。然而,在不同病因所诱发肝病理损伤中,NLRP3 炎症小体的具体激活途径、调控 NLRP3 活化的不同靶点及其相互联系以及肝微环境对炎症小体活化的影响等仍需更多疾病模型进行探讨。我们希望通过对 NLRP3 炎症小体在酒精性肝病、非酒精性肝病、慢性 HCV 感染和肝纤维化中的作用及主要的最新研究成果的整合及分析,进而能更加深入的了解 NLRP3 炎症小体功能及在肝致病中的重要性,这既有助于为将来确切阐明其在肝疾病发病中的作用机制,也有利于寻找有效的调控 NLRP3 炎症小体活化的相关信号分子或药物,从而为临床肝疾病的治疗提供更加直接有效的药物作用靶点。

参考文献:

[1] Mortensen ES, Fenton KA, Rekvig OP. Lupus nephritis: the central role of nucleosomes revealed[J]. Am J Pathol, 2008, 172(2):275-283.

[2] Chassaing B, Etienne-Mesmin L, Gewirtz AT. Microbiota-liver

axis in hepatic disease[J]. Hepatology, 2014, 59(1): 328 -339.

[3] Gao B, Seki E, Brenner DA, et al. Innate immunity in alcoholic liver disease[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011, 300(4):G516 - G525.

[4] Kubes P, Mehal WZ. Sterile inflammation in the liver[J]. Gastroenterology, 2012,143(5):1158 - 1172.

[5] Chen G, Shaw MH, Kim YG, et al. NOD-like receptors: role in innate immunity and inflammatory disease [J]. Annu Rev Pathol, 2009,4:365 - 398.

[6] Gurung P, Lukens JR, Kanneganti TD. Mitochondria: diversity in the regulation of the NLRP3 inflammasome[J]. Trends Mol Med, 2015,21(3):193 - 201.

[7] Szabo G, Csak T. Inflammasomes in liver diseases[J]. J Hepatol, 2012,57(3):642 - 654.

[8] Csak T, Pillai A, Ganz M, et al. Both bone marrow-derived and non-bone marrow-derived cells contribute to AIM2 and NLRP3 inflammasome activation in a MyD88-dependent manner in dietary steatohepatitis[J]. Liver Int, 2014,34(9):1402 - 1413.

[9] Zhong Z, Umemura A, Sanchez-Lopez E, et al. NF-kappaB Restricts Inflammasome Activation via Elimination of Damaged Mitochondria[J]. Cell, 2016,164(5):896 - 910.

[10] Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP[J]. Nature, 2006,440(7081):228 - 232.

[11] Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities[J]. Nat Rev Rheumatol, 2013,9(1):13 - 23.

[12] Csak T, Ganz M, Pespisa J, et al. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells[J]. Hepatology, 2011,54(1): 133 - 144.

[13] Matsuzaka T, Atsumi A, Matsumori R, et al. Elovl6 promotes nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2012,56(6):2199 - 2208.

[14] Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance[J]. Nat Med, 2011,17(2):179 - 188.

[15] Howrylak JA, Nakahira K. Inflammasomes: Key Mediators of Lung Immunity[J]. Annu Rev Physiol, 2017, 79(5): 471 - 494.

[16] Ioannou GN, Van Rooyen DM, Savard C, et al. Cholesterol-lowering drugs cause dissolution of cholesterol crystals and disperse Kupffer cell crown-like structures during resolution of NASH[J]. J Lipid Res, 2015,56(2):277 - 285.

[17] Sharma D, Kanneganti TD. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation[J]. J Cell Biol, 2016,213(6):617 - 629.

[18] Petrasek J, Bala S, Csak T, et al. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome- dependent alcoholic steatohepatitis in mice [J]. J Clin Invest, 2012,122(10):3476 - 3489.

[19] Mandrekar P, Ambade A, Lim A, et al. An essential role for monocyte chemoattractant protein - 1 in alcoholic liver injury: regulation of proinflammatory cytokines and hepatic steatosis in mice[J]. Hepatology, 2011,54(6): 2185 - 2197.

[20] Shulga N, Pastorino JG. Hexokinase II binding to mitochondria is necessary for Kupffer cell activation and is potentiated by ethanol exposure[J]. J Biol Chem, 2016,291(24):12574.

[21] Granowitz EV, Vannier E, Poutsiaka DD, et al. Effect of interleukin-1 (IL-1) blockade on cytokine synthesis: II. IL-1 receptor antagonist inhibits lipopolysaccharide-induced cytokine synthesis by human monocytes[J]. Blood, 1992,79(9):2364 - 2369.

[22] Mehal W, Imaeda A. Cell death and fibrogenesis[J]. Semin Liver Dis, 2010,30(3):226 - 231.

[23] Petrasek J, Dolganiuc A, Csak T, et al. Type I interferons protect from Toll-like receptor 9-associated liver injury and regulate IL-1 receptor antagonist in mice[J]. Gastroenterology, 2011, 140(2):697 - 708.

[24] Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity[J]. Nature, 2012,482(7384):179 - 185.

[25] Arshad MI, Piquet-Pellorce C, Samson M. IL-33 and HMGB1 alarmins: sensors of cellular death and their involvement in liver pathology[J]. Liver Int, 2012,32(8):1200 - 1210.

[26] Volarevic V, Mitrovic M, Milovanovic M, et al. Protective role of IL-33/ST2 axis in Con A-induced hepatitis[J]. J Hepatol, 2012,56(1):26 - 33.

[27] Yu Q, Li XY, Cheng XD, et al. Expression and potential roles of IL-33/ST2 in the immune regulation during Clonorchis sinensis infection[J]. Parasitol Res, 2016,115(6):2299 - 2305.

[28] Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, et al. IL-33 is a crucial amplifier of innate rather than acquired immunity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010,107(43):18581 - 18586.

[29] He Y, Zeng MY, Yang D, et al. NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux[J]. Nature, 2016,530(7590):354 - 357.

[30] Shi CS, Shenderov K, Huang NN, et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1beta production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction[J]. Nat Immunol, 2012,13(3):255 - 263.

[31] Mortimer L, Moreau F, MacDonald JA, et al. NLRP3 inflammasome inhibition is disrupted in a group of auto-inflammatory disease CAPS mutations[J]. Nat Immunol, 2016,17(10):1176 - 1186.

[32] Ludwig-Portugall I, Bartok E, Dhana E, et al. An NLRP3-specific inflammasome inhibitor attenuates crystal-induced kidney fibrosis in mice[J]. Kidney Int, 2016,90(3):525 - 539.

[33] Coll RC, Robertson AA, Chae JJ, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases[J]. Nat Med, 2015,21(3):248 - 255.

[34] Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, et al. The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease[J]. Nat Med, 2015,21(3):263 - 269.

[35] Schmid-Burgk JL, Chauhan D, Schmidt T, et al. A genome-wide CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic

repeats) screen identifies NEK7 as an essential component of NLRP3 inflammasome activation[J]. J Biol Chem, 2016,291(1): 103 – 109.

[36] Peng Y, French BA, Tillman B, et al. The inflammasome in alcoholic hepatitis: Its relationship with Mallory-Denk body formation[J]. Exp Mol Pathol, 2014,97(2):305 – 313.

[37] Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets[J]. Gastroenterology, 2011,141(5): 1572 – 1585.

[38] Xiao J, Zhu Y, Liu Y, et al. Lycium barbarum polysaccharide attenuates alcoholic cellular injury through TXNIP-NLRP3 inflammasome pathway[J]. Int J Biol Macromol, 2014,69:73 – 78.

[39] Petrasek J, Iracheta-Vellve A, Saha B, et al. Metabolic danger signals, uric acid and ATP, mediate inflammatory cross-talk between hepatocytes and immune cells in alcoholic liver disease [J]. J Leukoc Biol, 2015, 98(2):249 – 256.

[40] Kirpich IA, Marsano LS, McClain CJ. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Clin Biochem, 2015, 48(13 – 14):923 – 930.

[41] Stiburkova B, Pavlikova M, Sokolova J, et al. Metabolic syndrome, alcohol consumption and genetic factors are associated with serum uric acid concentration[J]. PLoS One, 2014,9(5): e97646.

[42] Primiano MJ, Lefker BA, Bowman MR, et al. Efficacy and Pharmacology of the NLRP3 Inflammasome Inhibitor CP – 456, 773 (CRID3) in Murine Models of Dermal and Pulmonary Inflammation[J]. J Immunol, 2016,197(6):2421 – 2433.

[43] Lamkanfi M, Kanneganti TD. The inflammasome: a remote control for metabolic syndrome[J]. Cell Res, 2012, 22(7):1095 – 1098.

[44] Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014,105(2):141 – 150.

[45] Lee HM, Kim JJ, Kim HJ, et al. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2013,62(1):194 – 204.

[46] Ganz M, Csak T, Szabo G. High fat diet feeding results in gender specific steatohepatitis and inflammasome activation [J]. World J Gastroenterol, 2014,20(26):8525 – 8534.

[47] Ganz M, Bukong TN, Csak T, et al. Progression of non-alcoholic steatosis to steatohepatitis and fibrosis parallels cumulative accumulation of danger signals that promote inflammation and liver tumors in a high fat-cholesterol-sugar diet model in mice[J]. J Transl Med, 2015,13:193 – 206.

[48] Csak T, Ganz M, Pespisa J, et al. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells[J]. Hepatology, 2011,54(1): 133 – 144.

[49] Liu X, Zhang Z, Ruan J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores[J]. Nature, 2016,535(7610):153 – 158.

[50] Wree A, Eguchi A, McGeough MD, et al. NLRP3 inflammasome activation results in hepatocyte pyroptosis, liver inflammation, and fibrosis in mice[J]. Hepatology, 2014,59(3):898 – 910.

[51] Raghawan AK, Sripada A, Gopinath G, et al. A Disease-associated Mutant of NLRC4 Shows Enhanced Interaction with SUG1 Leading to Constitutive FADD-dependent Caspase-8 Activation and Cell Death[J]. J Biol Chem, 2017,292(4):1218 – 1230.

[52] Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes[J]. Hepatology, 2015,61(1):77 – 87.

[53] Saha B, Szabo G. Innate immune cell networking in hepatitis C virus infection[J]. J Leukoc Biol, 2014,96(5):757 – 766.

[54] Heim MH. Innate immunity and HCV[J]. J Hepatol, 2013,58 (3):564 – 574.

[55] N. S. Farag, U. Breitinger, M. El-Azizi, et al. The p7 viroporin of the hepatitis C virus contributes to liver inflammation by stimulating production of Interleukin-1β[J]. Biochim Biophys Acta, 2017,1863(3):712 – 720.

[56] Chattergoon MA, Latanich R, Quinn J, et al. HIV and HCV activate the inflammasome in monocytes and macrophages via endosomal Toll-like receptors without induction of type 1 interferon [J]. PLoS Pathog, 2014,10(5):e1004082.

[57] McRae S, Iqbal J, Sarkar-Dutta M, et al. The Hepatitis C Virus-induced NLRP3 Inflammasome Activates the Sterol Regulatory Element-binding Protein (SREBP) and Regulates Lipid Metabolism[J]. J Biol Chem,2016,291(7):3254 – 3267.

[58] Ouyang X, Ghani A, Mehal WZ. Inflammasome biology in fibrogenesis[J]. Biochimica et biophysica acta, 2013, 1832(7): 979 – 988.

[59] Watanabe A, Sohail MA, Gomes DA, et al. Inflammasome-mediated regulation of hepatic stellate cells[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2009,296(6):G1248 – G1257.

[60] Weiskirchen R, Tacke F. Cellular and molecular functions of hepatic stellate cells in inflammatory responses and liver immunology[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2014,3(6):344 – 363.

[61] Gieling RG, Wallace K, Han YP. Interleukin-1 participates in the progression from liver injury to fibrosis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2009,296(6):G1324 – 1331.

[62] Kamari Y, Shaish A, Vax E, et al. Lack of interleukin-1alpha or interleukin-1beta inhibits transformation of steatosis to steatohepatitis and liver fibrosis in hypercholesterolemic mice[J]. J Hepatol, 2011,55(5): 1086 – 1094.

[63] Snouwaert JN, Nguyen M, Repenning PW, et al. An NLRP3 Mutation Causes Arthropathy and Osteoporosis in Humanized Mice[J]. Cell Rep, 2016,17(11):3077 – 3088.

[64] Robert S, Gicquel T, Victoni T, et al. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis [J]. Biosci Rep, 2016, 36 (4): e00360.

〔收稿日期〕2018 – 03 – 06