

细胞焦亡在病毒性疾病中的研究进展

李飞 孙航*

(重庆医科大学附属第二医院病毒性肝炎研究所, 重庆 400010)

摘要 细胞焦亡(pyroptosis)是一种依赖炎性caspase(caspase-1/-4/-5/-11)激活的由焦亡蛋白(gasdermin D, GSDMD)介导的细胞程序性坏死, 表现为细胞肿胀、破裂, 内容物释出并伴随强烈的炎症反应, 诱导细胞死亡。深入研究发现, 细胞焦亡与多种病毒性疾病的发生发展密切相关。该文就细胞焦亡的机制以及其在病毒性疾病发生发展中作用作一综述。

关键词 细胞焦亡; 细胞焦亡机制; 病毒性疾病

Advances in the Study of Pyroptosis in Viral Disease

LI Fei, SUN Hang*

(Institute of Viral Hepatitis, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract Pyroptosis is a programmed cell necrosis mediated by GSDMD (gasdermin D) activated by inflammatory caspase-1/-4/-5/-11, which is characterized by cell swelling, rupture, release of contents and strong inflammatory response, inducing cell death. With the in-depth study, pyroptosis is found to be closely related to the occurrence and development of many viral diseases. This paper reviews the mechanism of pyroptosis and its role in the occurrence and development of viral diseases.

Keywords pyroptosis; pyroptosis mechanism; viral disease

1992年, ZYCHLINSKY及其同事^[1]首次在福氏志贺菌感染的巨噬细胞中观察到溶解形式的细胞死亡方式, 起初因这种死亡方式与细胞凋亡相似: 两者均可出现染色质凝聚、核浓缩以及均依赖半胱天冬酶, 该细胞死亡方式最初被误认为是细胞凋亡。随着对该死亡方式研究的不断深入, 发现它与细胞凋亡存在很大不同, 首先其细胞死亡过程中会表现出细胞肿胀破裂、炎性因子外释等, 继而引发一系列炎症反应, 而细胞凋亡则是无炎的细胞死亡方式; 其次是两者依赖的半胱天冬酶不同: 细胞焦亡主要依赖于炎性caspase-1激活, 而与凋亡相关的caspase-3/-6/-7的激活无关; BRENNAN和COOKSON^[2]于2001年将其命名为细胞焦亡(pyroptosis)。Pyroptosis源自希腊

语pyro, 与火或发烧有关, 表明此类细胞死亡方式可引起炎症反应, ptosis则意为下降, 用来描述caspase-1依赖性程序性细胞死亡的固有炎症过程^[3]。大量研究表明, 细胞焦亡在感染性疾病、动脉粥样硬化、神经性疾病、肿瘤、自身免疫性等多种疾病的发生发展以及转归过程中发挥着重要作用。近年来, 对病毒性疾病的深入研究发现, 细胞焦亡与病毒性疾病的发生发展密切相关。

1 细胞焦亡与细胞凋亡的区别与联系

1.1 形态学的区别与联系

细胞焦亡与细胞凋亡存在明显不同的形态学特征。首先, 在细胞死亡初始阶段, 细胞焦亡表现的

收稿日期: 2020-04-24 接受日期: 2020-05-25

国家自然科学基金面上项目(批准号: 81871608)资助的课题

*通讯作者: Tel: 13527599558, E-mail: 300613@cqmu.edu.cn

Received: April 24, 2020 Accepted: May 25, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81871608)

*Corresponding author. Tel: +86-13527599558, E-mail: 300613@cqmu.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5344>

最明显特征为细胞肿胀, 而细胞凋亡则表现为细胞收缩。其次, 焦亡细胞的细胞核表现为染色质浓缩、没有DNA断裂, 而凋亡细胞的核形态特征为核固缩(边缘染色质不可逆的凝结)和DNA片段化。最后, 细胞焦亡会形成气孔, 导致细胞膜肿胀破裂, 而细胞凋亡仅会导致直径为1~5 μm的膜泡或凋亡小体形成^[4](图1)。当然, 细胞焦亡与细胞凋亡也存在一定的相似性: 例如二者膜联蛋白V(Annexin V)染色阳性, 其主要原因为细胞焦亡导致细胞膜破裂后, 质膜的内叶隔离的脂质磷脂酰丝氨酸(phosphatidyl serine, PS)暴露于胞外液中, 可被Annexin V结合染色; 而在凋

亡过程中, PS则是通过翻转酶转移到质膜的细胞外表面, 从而使Annexin V染色。因此, Annexin V染色不能区分凋亡细胞和焦亡细胞。在区分细胞焦亡与细胞凋亡时不仅仅需要依靠形态学特征, 还需要依靠分子机制加以认证^[5]。

1.2 分子机制的区别与联系

细胞焦亡与细胞凋亡在分子机制上存在较大区别, 参与细胞凋亡的caspase包括caspase-2/-3/-6/-7/-8/-9/-10, 其中, caspase-3为细胞凋亡的主要调控因子^[6](图2)。反观细胞焦亡的启动过程, 其主要依靠炎症caspase的激活, 参与细胞焦亡的炎症caspase主要包

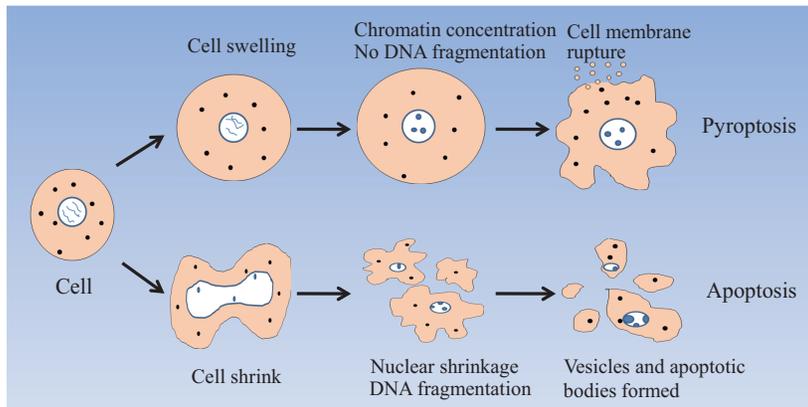
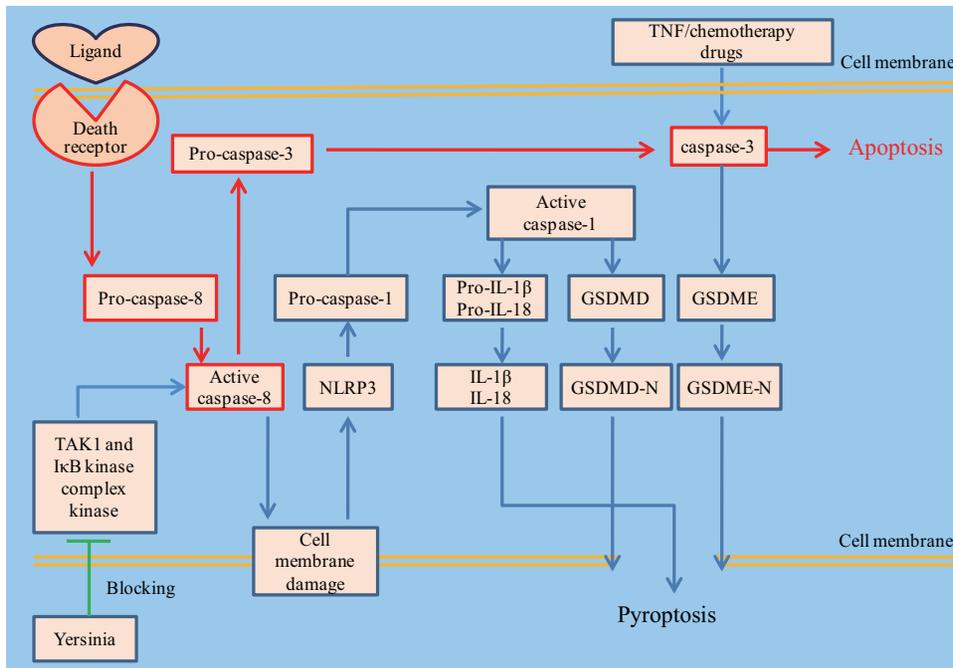


图1 细胞焦亡与细胞凋亡形态学区别

Fig.1 Morphological difference between pyroptosis and apoptosis



红色箭头指示凋亡通路, 蓝色箭头指示焦亡通路, 绿色箭头表示抑制作用。

Red arrow indicates the apoptosis pathway, blue arrow indicates the pyroptosis pathway, and green arrow indicates the inhibitory effect.

图2 细胞焦亡与细胞凋亡分子机制的联系

Fig.2 The relationship between pyroptosis and apoptosis molecular mechanism

括人源性的caspase-1/-4/-5和鼠源性的caspase-1/-11; caspase-1需在炎性小体内被激活。炎性小体是由三部分构成的一种大型胞质蛋白复合物, 包括一个传感器, 如NOD样受体(NOD-like receptor, NLR)蛋白, 一个适配器蛋白, 即凋亡相关斑点状蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 和一个蛋白酶caspase-1; 炎性小体作为一种胞质免疫监视装置起着模式识别受体的作用, 可由内源性毒素、微生物、化学或环境刺激物诱导^[7-9]。炎性小体与多种免疫和细胞死亡途径相关, 其中核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLR family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎性小体是目前研究最深入的类节点受体, NLRP3炎性小体激活可控制caspase-1的活化和裂解, 导致效应性促炎细胞因子, 如IL-1 β 前体和IL-18前体的成熟和释放, 从而引发一系列的炎症反应^[10]。

细胞焦亡与细胞凋亡在发生过程中也存在一定的联系, 例如caspase-8虽然作为凋亡caspase, 但是研究发现, 在针对耶尔森氏菌属的感染中, 如果转化生长因子 β 激活激酶1(transforming growth factor β -activated kinase 1, TAK1)和NF- κ B抑制蛋白(inhibitor of κ B, I κ B)激酶复合物激酶的活性受到阻滞, 则会激活caspase-8途径, 而caspase-8可能通过诱导细胞膜损伤而触发NLRP3的组装, 从而导致该部位的GSDMD(gasdermin D)裂解和活化。对比与焦亡相关的caspase-1和caspase-11, caspase-1似乎是裂解GSDMD导致细胞焦亡的最强的驱动因素, 而caspase-8是最弱的驱动因素, 在其他caspase受损的情况下, caspase-8可能更像是一种后备手段^[11]。除此之外, caspase-3也参与到焦亡中, 肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)或化疗药物可诱导caspase-3裂解GSDME(gasdermin E), 将其介导的凋亡转化为焦亡, 这是一种凋亡后继发坏死的机制, 但GSDME不被caspase-1/-4/-6/-7/-8或-9裂解^[12]。

GSDME又被称为DFNA5(deafness, autosomal dominant 5), 是与常染色体显性遗传相关的非综合征型听力损害基因, GSDME某些突变可导致听力损失, 这些突变大多影响GSDME蛋白的C-端抑制域, 并可诱发自发的孔形成和焦亡。GSDME属于Gasdermin家族, 该家族是与免疫反应有关的成孔蛋白家族^[13-14]。人类Gasdermin基因家族由GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME、DFNB5(Pejvakina)组成。

除DFNB59外, 所有Gasdermin都采用了类似的结构, 主要包括一个形成孔的N-端结构域和一个C-端调节域, 这两个结构域的分离裂解被认为是激活该类蛋白所必需的^[14]。虽然GSDMA、GSDMB和GSDMC均具有形成孔隙的N-端结构域, 但在生理或病理刺激下, 它们尚未被证实可在细胞膜上形成有功能的膜孔; 在Gasdermin蛋白中, 只有GSDMD和GSDME在其N-端结构域和C-端调节域之间可被caspase裂解形成膜孔^[15], 而GSDMD在细胞焦亡中有着不可替代的地位。

2 细胞焦亡机制

研究表明, 细胞焦亡的主要执行者为GSDMD, 它是典型和非典型炎性小体信号通路下游的效应分子, 是炎性caspase-1/-4/-5/-11的底物^[16]。GSDMD在两条焦亡通路中均扮演着关键的角色, 它的存在直接决定了焦亡。GSDMD是一种含有487个氨基酸的胞质蛋白, 它含有一个特征不明显的Gasdermin结构域, 并缺乏任何明显的信号肽或跨膜片段^[17]。GSDMD存在于人类和小鼠细胞中, 且它是一种主要在免疫细胞中表达的蛋白^[18]。GSDMD的缺失虽然不会影响caspase-1对IL-1 β 的加工, 但会阻止成熟的IL-1 β 分泌^[19]。在焦亡过程中, 活化的caspase-1和caspase-11可以特异性地裂解GSDMD中的C-端调节域和N-端结构域之间的连接子, 从而释放有活性的N-端结构域^[20]。正常情况下, C-端对N-端有抑制作用, 但当GSDMD被炎性caspase裂解后, N-端结构域可与细胞内膜结合并低聚化形成环状复合物, 随后在细胞膜上进一步扩展为直径为10~14 nm的非选择性孔道, 细胞膜失去完整性, 细胞膜屏障功能消失, 导致小分子进入细胞内, 进一步引起细胞肿胀溶解, 释放大量乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH), 并且直径较小的底物, 例如IL-1 β 和IL-18, 可通过该孔被分泌释放, 从而募集更多炎性因子, 进一步加强炎症反应^[19]。细胞焦亡发生过程中, 根据依赖的炎性caspase的不同, 可将其分为依赖于caspase-1的经典途径和依赖于caspase-4/-5/-11的非经典途径。在机体面临各种感染性和免疫性挑战时, 可通过不同的炎性小体激活caspase-1, 启动经典焦亡途径。当病原体入侵, 炎性小体可直接募集caspase-1前体或通过ASC募集caspase-1前体, caspase-1前体活化后发生水解, 产生具有活性的caspase-1, 激活的caspase-1可特异性地裂

解GSDMD, 使其发生“打孔”作用, 使细胞膜失去完整性, 激活的caspase-1还可裂解IL-1 β 前体和IL-18前体, 将其转化为成熟的IL-1 β 和IL-18并分泌出胞外, 进而募集更多炎性因子, 扩大炎症反应, 引发细胞焦亡。

而人源caspase-4/-5和鼠源caspase-11可以在胞内通过Toll样受体通路直接识别并结合细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS), 从而介导炎症坏死, 这条依赖caspase-4/-5/-11的细胞死亡方式被称为非经典的细胞焦亡途径。其机制是结合了LPS的caspase-11的水解活性被激活, 直接裂解GSDMD, 引发细胞焦亡。caspase-11激活后还可与NLRP3和ASC一起触发caspase-1的激活, 进一步引发细胞焦亡^[7]; 但需注意的是, 启动caspase-11需要I型干扰素的产生^[21]。炎性小体与炎性caspase的激活在细胞焦亡机制过程中占据着十分重要的作用, 并且它们的激活通路并非独立发挥作用, 两者有着千丝万缕的联系, 具体的激活通路还需进一步的探索。

3 细胞焦亡与病毒性疾病

3.1 艾滋病

人类的艾滋病毒感染是由两种相关但不同的病毒引起的: 人类免疫缺陷病毒-1型(human immunodeficiency virus type-1, HIV-1)和人类免疫缺陷病毒-2型(human immunodeficiency virus type-2, HIV-2)。HIV-1是艾滋病的主要病原体, 现在大多数研究者认为, 其致病机制主要是HIV-1病毒感染宿主后攻击CD4⁺ T细胞, 导致细胞数量逐渐减少, 造成淋巴细胞耗竭所致的^[22]。

既往几乎所有的体内及体外实验研究均认为, CD4⁺ T细胞逐渐死亡主要与细胞凋亡有关, 细胞凋亡与艾滋病进展存在相关性^[22], 并且在最初研究中认为, 感染HIV病毒后细胞凋亡所致淋巴细胞耗竭这一现象仅发生在已感染病毒的CD4⁺ T细胞中^[10]。但随后的研究证实, 仅有5%感染HIV病毒的CD4⁺ T淋巴细胞耗竭是通过细胞凋亡发生的, 其余95%处于休眠期的CD4⁺ T淋巴细胞则死于由caspase-1介导的细胞焦亡^[10]。

DOITSH等^[23]利用体外人淋巴细胞聚集培养(human lymphoid aggregate culture, HLAC)系统(由新鲜的人扁桃体或脾脏组织组成), 研究CD4⁺ T细胞在HIV感染过程中的死亡方式; 为了探索caspase-1在垂死的被HIV感染的CD4⁺ T细胞中的作用, 采用由

HIV-1的X4嗜性NL4-3菌株制备的GFP报告基因病毒感染HLAC, 后使用荧光标记caspases抑制剂探针确定活化的caspase-1和caspase-3在死亡的CD4⁺ T细胞中的分布, 发现大量非生产性感染的CD4⁺ T细胞显示出caspase-1的活性。相反, 在产生感染的细胞中基本没有检测到caspase-1活性, caspase-3活性明显较低, 且主要局限于产生感染的细胞亚群, 证明caspase-1与细胞焦亡相关。在随后的研究中, caspase-1抑制剂VX-765成功抑制caspase-1的裂解以及IL- β 的分泌, 进而抑制了感染HIV的HLAC系统中的CD4⁺ T细胞死亡, 进一步证明, HIV感染后引起人体免疫细胞耗竭的原因与细胞焦亡的关系密切^[23]。细胞焦亡作为新发现的细胞程序性死亡方式无疑为HIV感染提供了潜在的新的治疗靶点。

3.2 病毒性肝炎

病毒性肝炎是由肝炎病毒引起的传染病, 而被乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染后发展为肝纤维化、肝硬化甚至肝癌的风险很高; 肝炎病毒进一步引起肝损伤的机制是众多学者关注的焦点。众所周知, 肝巨噬细胞又被称为库普弗细胞(kupffer cells, KCs), 是肝脏中一种常见的非实质细胞类型, 它在维持体内平衡、抗菌防御和正常的新陈代谢方面有重要作用, 而KCs是炎性小体主要来源^[24]。HBV侵入宿主后可感染宿主肝脏的KCs, KCs通过表达炎性细胞因子(如IL-18)和刺激自然杀伤细胞(natural killer, NK)进行应答^[25]。KCs被LPS刺激后, 可表达足够数量的NLRP3和IL-1 β 启动细胞焦亡。但HBV感染宿主后, HBeAg可通过抑制活性氧产生, 抑制caspase-1激活和IL-1 β 成熟及表达, 有益于HBV的持久性和免疫耐受^[26]。

KOFAHI等^[27]使用一株适应组织培养的HCV(JFH1 T)来测试HCV感染对Huh-7.5细胞诱导程序性细胞死亡的影响, 发现感染HCV后可降低感染细胞的增殖率, 并诱导caspase-3介导的细胞凋亡; 而且使用FAM-YVAD-FMK FLICA试剂对感染HCV病毒的细胞进行染色, 测定caspase-1的活性, 发现HCV可导致活化的caspase-1比例显著增加; 进一步研究发现, 使用caspase-1抑制剂可使半数以上的HCV诱导的程序性死亡细胞获救, 从而证实, 细胞焦亡是感染HCV细胞的重要死亡方式。将HCV感染的Huh-7.5细胞与HCV非受纳细胞系共培养, 证实HCV亦可在未感染

HCV的细胞中诱导细胞焦亡。因此,进一步研究细胞焦亡在肝炎病毒的致病过程中的作用以及细胞焦亡在肝炎病毒躲避机体免疫攻击方式中的机制,可为病毒性肝炎的治疗提供新的方向。

3.3 登革热

登革热是由登革热病毒(dengue virus, DENV)感染引起的一种轻度和自限性疾病,但少数患者可能会出现病情恶化,导致更严重和危及生命的登革出血热/登革休克综合征。虽然其致病机制尚不明确,但TAN等^[28]利用感染DENV的原代单核细胞,检测caspase-1在不同水平的基因表达及caspase-1前体的激活情况,发现在DENV感染的单核细胞中,caspase-1的晚期激活与细胞焦亡有关,并且可能有助于在登革热免疫发病机制中发挥促炎作用。

WU等^[29]在被DENV感染的人类单核细胞来源的巨噬细胞中观察到与caspase-1激活相关的IL-1 β 前体、IL-18前体和NLRP3的上调,并且使用C型凝集素5A(C-type lectin 5A, CLEC5A/MDL1)成功抑制炎症巨噬细胞中NLRP3炎性小体激活和焦亡。因此,可以推测登革热病毒感染发病机制与焦亡关系密切。

3.4 流感

流感病毒由于其高突变率和基因重组,感染后可导致疾病大流行,并且流感病毒引起的过度炎症反应易导致严重疾病和高死亡率。NLRP3炎性小体是流感病毒感染过程中主要的抗病毒宿主防御机制,正如前文所述,NLRP3炎性小体激活可控制caspase-1的裂解和激活,导致IL-1 β 前体和IL-18前体的成熟与释放,从而导致细胞焦亡。

Galectin-3是广泛分布于免疫细胞和上皮细胞的 β -半乳糖侧结合蛋白,能够调节多种免疫功能和微生物感染。CHEN等^[30]使用H5N1流感病毒感染Galectin-3基因敲除小鼠和野生型小鼠肺组织后,发现Galectin-3可促进NLRP3炎症小体的激活,增强H5N1型禽流感病毒诱导的肺部炎症。

KURIAKOSE等^[31]研究发现,Z-DNA结合蛋白1可以激发先天免疫反应,可调节甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)感染细胞的NLRP3炎性小体激活,并诱导细胞凋亡、坏死和焦亡,在IAV感染的发病机制中具有重要意义。所以,由此可推断阻断细胞焦亡可为阻止流感大流行提供新的预防途径。

3.5 其他

KORAKA等^[32]分别使用不同遗传背景(BALB/

c和C57BL/6)的成年雌性小鼠,经右后腿肌内途径感染致死剂量的野生型银发蝙蝠狂犬病毒,建立狂犬病模型后,在模型脑样本中检测焦亡相关基因的mRNA水平,发现与焦亡相关的caspase-1、IL-1 β 以及IL-18的表达上调,证实狂犬病毒感染期间可激活小鼠的焦亡通路,并且在使用caspase-1抑制剂进行治疗后,发现可显著延长中位生存时间1.5天。

LEI等^[33]研究发现,肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)感染降低了GSDMD的表达,并且在这一过程中,EV71的病毒蛋白酶3C在Q193-G194对上裂解GSDMD,产生了一个由GSDMD₁₋₁₉₃组成的非功能性GSDMD片段,其不能抑制EV71的复制,而由caspase-1裂解的GSDMD₁₋₂₇₅组成的GSDMD片段能够抑制EV71的复制,这类结果提示了EV71病毒逃避抗病毒反应的机制。

ZHU等^[34]在野生型及基因敲除幼鼠口服接种小鼠轮状病毒建模后研究发现,GSDMD基因缺陷小鼠对轮状病毒感染表现出明显的易感性,并且观察到Nlrp9b-、Casp1/11-和GSDMD-缺陷的肠管状组织具有更强的轮状病毒复制能力。与野生型小鼠相比,缺乏两种常见炎性小体成分ASC或caspase-1的小鼠在小肠中表现出更高的病毒载量、更多的带有病毒抗原的粪便脱落,以及更频繁的腹泻发生率,表明炎性小体信号可以保护小鼠免受轮状病毒感染。该团队研究结果表明,Nlrp9b与适配器ASC和caspase-1共同组装炎性小体并介导肠上皮细胞焦亡以限制轮状病毒的复制。

4 结语

细胞焦亡是一种新发现的促炎的细胞程序性死亡方式,多方学者深入研究发现,细胞焦亡广泛涉猎于病毒侵入机体后引起的各种疾病。病毒侵入机体后可激活caspase-1进而诱导细胞焦亡的发生。纵观细胞焦亡在病毒性疾病中的作用,不难发现,细胞焦亡作为一把“双刃剑”,一方面有助于清除病原体防止感染,对维持机体正常运行有着不可或缺的重要作用;而另一方面过度的焦亡则会导致级联炎症反应的发生,从而加重疾病的发生发展。目前对多种病毒性疾病的研究表明,抑制caspase-1可阻断细胞焦亡进程,降低IL-1 β 和IL-18的血清表达水平,从而达到对病毒性疾病相应的治疗效果。病毒感染宿主后其致病机制与细胞焦亡密不可分,因此,充分深

入研究细胞焦亡在病毒性疾病中的致病机制及免疫逃逸机制, 必将为病毒性疾病的防治提供新的治疗方向。

参考文献 (References)

- [1] ZYCHLINSKY A, PREVOST M C, SANSONETTI P J. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages [J]. Nature, 1992, 358 (6382): 167-9.
- [2] BRENNAN M A, COOKSON B T. *Salmonella* induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis [J]. Mol Microbiol, 2000, 38(1): 31-40.
- [3] COOKSON B T, BRENNAN M A. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. Trends Microbiol, 2001, 9(3): 113-4.
- [4] HERR D R, YAM T Y A, TAN W S D, et al. Ultrastructural characteristics of DHA-induced pyroptosis [J]. Neuromolecular Med, 2020, 22(2): 293-303.
- [5] JORGENSEN I, MIAO E A. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens [J]. Immunol Rev, 2015, 265(1): 130-42.
- [6] DOMINIC P D R, AMGALAN D, LINKERMANN A, et al. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease [J]. Physiol Rev, 2019, 99(4): 1765-817.
- [7] VANAJA S K, RUSSO A J, BEHL B, et al. Bacterial outer membrane vesicles mediate cytosolic localization of LPS and caspase-11 activation [J]. Cell, 2016, 165(5): 1106-19.
- [8] YAZDI A S, GUARDA G, D'OMBRAIN M C, et al. Inflammatory caspases in innate immunity and inflammation [J]. J Innate Immun, 2010, 2(3): 228-37.
- [9] WANG K, SUN Q, ZHONG X, et al. Structural mechanism for GSDMD targeting by autoprocessed caspases in pyroptosis [J]. Cell, 2020, 180(5): 941-55.
- [10] DOITSH G, GREENE W C. Dissecting how CD4 T cells are lost during HIV infection [J]. Cell Host Microbe, 2016, 19(3): 280-91.
- [11] CHEN K W, DEMARCO B, HEILIG R, et al. Extrinsic and intrinsic apoptosis activate pannexin-1 to drive NLRP3 inflammasome assembly [J]. EMBO J, 2019, 38(10): e101638.
- [12] WANG Y, GAO W, SHI X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin [J]. Nature, 2017, 547(7661): 99-103.
- [13] WANG Y, YIN B, LI D, et al. GSDME mediates caspase-3-dependent pyroptosis in gastric cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(1): 1418-25.
- [14] ORNING P, LIEN E, FITZGERALD K A. Gasdermins and their role in immunity and inflammation [J]. J Exp Med, 2019, 216(11): 2453-65.
- [15] ROGERS C, ERKES D A, NARDONE A, et al. Gasdermin pores permeabilize mitochondria to augment caspase-3 activation during apoptosis and inflammasome activation [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1689.
- [16] LIU Z, WANG C, YANG J, et al. Crystal structures of the full-length murine and human gasdermin D reveal mechanisms of autoinhibition, lipid binding, and oligomerization [J]. Immunity, 2019, 51(1): 43-9.
- [17] KAYAGAKI N, STOWE I B, LEE B L, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signaling [J]. Nature, 2015, 526(7575): 666-71.
- [18] HUANG X, FENG Y, XIONG G, et al. Caspase-11, a specific sensor for intracellular lipopolysaccharide recognition, mediates the non-canonical inflammatory pathway of pyroptosis [J]. Cell Biosci, 2019, 9: 31.
- [19] DING J, WANG K, LIU W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family [J]. Nature, 2016, 535(7610): 111-6.
- [20] SHI J, ZHAO Y, WANG Y, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. Nature, 2015, 526(7575): 660-5.
- [21] SANTOS J C, DICK M S, LAGRANGE B, et al. LPS targets host guanylate-binding proteins to the bacterial outer membrane for non-canonical inflammasome activation [J]. EMBO J, 2018, 37(6): e98089.
- [22] VIDYA VIJAYAN K K, KARTHIGEYAN K P, TRIPATHI S P, et al. Pathophysiology of CD4⁺ T-cell depletion in HIV-1 and HIV-2 infections [J]. Front Immunol, 2017, 8: 580.
- [23] DOITSH G, GALLOWAY N L, GENG X, et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection [J]. Nature, 2014, 505(7484): 509-14.
- [24] WREE A, EGUCHI A, MCGEOUGH M D, et al. NLRP3 inflammasome activation results in hepatocyte pyroptosis, liver inflammation, and fibrosis in mice [J]. Hepatology, 2014, 59(3): 898-910.
- [25] TACKE F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases [J]. J Hepatol, 2017, 66(6): 1300-12.
- [26] YU X, LAN P, HOU X, et al. HBV inhibits LPS-induced NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production via suppressing NF- κ B pathway and ROS production [J]. J Hepatol, 2017, 66(4): 693-702.
- [27] KOFARI H M, TAYLOR N G, HIRASAWA K, et al. Hepatitis C virus infection of cultured human hepatoma cells causes apoptosis and pyroptosis in both infected and bystander cells [J]. Sci Rep, 2016, 6: 37433.
- [28] TAN T Y, CHU J J H. Dengue virus-infected human monocytes trigger late activation of caspase-1, which mediates pro-inflammatory IL-1 β secretion and pyroptosis [J]. J Gen Virol, 2013, 94 (Pt 10): 2215-20.
- [29] WU M F, CHEN S T, YANG A H, et al. CLEC5A is critical for dengue virus-induced inflammasome activation in Human macrophages [J]. Blood, 2013, 121(1): 95-106.
- [30] CHEN Y J, WANG S F, WENG I C, et al. Galectin-3 enhances avian H5N1 influenza a virus-induced pulmonary inflammation by promoting NLRP3 inflammasome activation [J]. Am J Pathol, 2018, 188(4): 1031-42.
- [31] KURIAKOSE T, MAN S M, MALIREDDI R K, et al. ZBP1/DAI is an innate sensor of influenza virus triggering the NLRP3 inflammasome and programmed cell death pathways [J]. Sci Immunol, 2016, 1(2): aag2045.
- [32] KORAKA P, MARTINA B E E, SMRECZAK M, et al. Inhibition of caspase-1 prolongs survival of mice infected with rabies virus [J]. Vaccine, 2019, 37(33): 4681-5.
- [33] LEI X, ZHANG Z, XIAO X, et al. Enterovirus 71 inhibits pyroptosis through cleavage of gasdermin D [J]. J Virol, 2017, 91(18): e01069-17.
- [34] ZHU S, DING S, WANG P, et al. Nlrp9b inflammasome restricts rotavirus infection in intestinal epithelial cells [J]. Nature, 2017, 546(7660): 667-70.