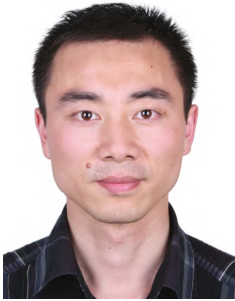


特约综述



2012年刚成立的结构分子生物学与信号转导研究室的研究内容主要包括以下两个方面: 1.免疫学领域的重要生物大分子的结构和功能的关系; 2.天然免疫系统激活的新基因及其信号通路的研究, 免疫细胞(如巨噬细胞)分化、活性调节的信号分子及其信号转导机制。我们采用整合的研究方法对上述领域的课题进行研究, 这一系列研究手段包括大分子X射线晶体学、生物化学、分子细胞生物学以及小鼠遗传学等。将结构与体内外功能研究密切结合, 从分子、细胞以及个体水平等多个层次, 以较全视野研究目标蛋白质(复合物)的分子结构和功能及其信号调控机制。

炎症体研究进展

吴丹 黄志伟*

(哈尔滨工业大学生命科学与技术学院, 哈尔滨 150080)

摘要 炎症体(inflammasome)是一种多蛋白复合体, 通过激活半胱天冬酶-1(caspase-1), 调控白细胞介素-1 β (IL-1 β)和IL-18的加工和成熟, 进而参与机体的免疫反应。炎症体作为炎症和细胞死亡的重要调节因子, 在天然免疫和免疫炎症性疾病的发展中具有重要作用。该文就炎症体的结构与作用机制、信号调节及相关疾病等几方面的最新研究进展作一综述。

关键词 炎症体; 炎症; 免疫反应; 白细胞介素-1 β

Research Advances in Inflammasome

Wu Dan, Huang Zhiwei*

(School of Life Science and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin 150080, China)

Abstract Inflammasome, a kind of polyprotein complexes, can activate caspase-1, regulate interleukin-1 β (IL-1 β) and IL-18 processing and mature, thereby inducing the body's immune response. As the important regulatory factor of inflammation and cell death, inflammasome plays an important role in innate immunity and inflammatory disease development. In this review, we focus on the recent progress in the studies of the structure of inflammasome, mechanism of inflammation and related diseases and so on.

Key words inflammasome; inflammation; immune response; IL-1 β

炎症体(inflammasome)是一种多蛋白复合体, 分子量约700 kDa, 能够活化半胱天冬酶-1(caspase-1), 调控白细胞介素-1 β (IL-1 β)和IL-18的加工和成熟, 进

而参与机体的免疫反应。炎症体激活caspase-1, 产生一种被称为“pyroptosis”的特殊形式的细胞死亡, 在宿主抵御微生物感染方面具有重要作用, 有的学

教育部2011新世纪优秀人才支持计划和哈工大百人计划资助的课题

*通讯作者。Tel: 0451-86403163, E-mail: huangzhiwei@hit.edu.cn

This work was supported by the Program for New Century Excellent Talents in University and “100 Talents Project” of Harbin Institute of Technology

*Corresponding author. Tel: +86-451-86403163, E-mail: huangzhiwei@hit.edu.cn

者形象的称之为“焦亡”^[1]。炎症体作为炎症和细胞死亡的重要调节因子,在天然免疫和免疫性疾病的发展中起到重要作用。自2002年Martinon等^[2]发现炎症体复合物以来,针对它们结构、组成、功能及其作用机制的研究很多,人们对于炎症体的认识也在不断完善。本文着重就近年来炎症体的结构与作用机制、信号调节及相关的疾病等几方面的研究进展作一综述。

1 炎症体的结构及其作用机制

炎症体是由NLRs家族的部分成员(NLRP1、NLRC4、NLRP3、NAIP5、NLRP6和NLRC5等)或细胞质DNA传感器黑色素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2)、衔接蛋白(ASC或TUCAN/CARD-8)、以及炎性caspases组成的复合物。目前在人体中已发现多种类型的炎症体复合物,近年来研究较多的主要有: NLRP1、NLRP3、NLRC4、NLRC5、NLRP6和AIM2炎症体。

1.1 NLRP1炎症体复合物

NLRP1炎症体由感受器NLRP1、效应蛋白caspase-1和衔接蛋白ASC组成^[3]。受到相应配体刺激后,各组分发发生寡聚化,通过CARD-CARD同型作用招募pro-caspase-1。两个相邻pro-caspase-1寡聚化并自身酶解生成caspase-1^[4]。在该炎症体的活化中

ASC并非必需的,但ASC可增强活化效应^[5]。

NLRP1炎症体的主要激活物包括:胞壁酰二肽(muramyl dipeptide, MDP)^[6]、炭疽致死毒素(anthrax lethal toxin, LT)^[7]及寄生虫,如弓形虫等^[8]。在无激活物刺激时,NLRP1抑制自身寡聚化,处于无活性状态;一旦受到刺激,PYD结构域与ASC结合,人NLRP1独有的CARD结构域可以直接与caspase-5前体相互作用,装配炎症体。NLRP1炎症体促进IL-1 β 、IL-18及IL-33的加工和成熟,在免疫炎症反应和抗感染机制中起到重要作用。

同时,在正常机体中存在NLRP1炎症体的负向调控,从而可以严格调控炎症体的活化。调控途径有:自身抑制、含有PYD结构域的蛋白、含有CARD结构域的蛋白、抗凋亡蛋白^[9]和病毒蛋白^[10]。

1.2 NLRP3炎症体复合物

NLRP3炎症体由NLRP3、衔接蛋白ASC和CARDINAL以及效应蛋白caspase-1组成。在受到相应刺激后,它能通过PYD-PYD相互作用招募ASC,ASC通过CARD-CARD相互作用招募前体caspase-1^[11]。

NLRP3能被多种不同的外源性和内源性因素刺激,外源性刺激物包括病毒如流感病毒^[12],细菌及细菌来源的产物如MDP、细菌RNA等^[13],真菌如酿酒酵母^[14],晶体或微粒如二氧化硅、石棉^[15]等;内源性刺激物如尿酸钠结晶(monosodium urate crystals,

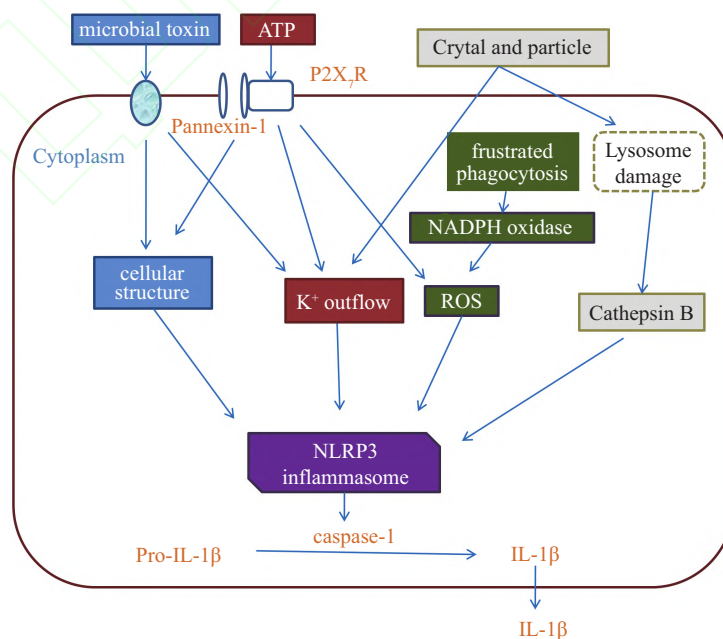


图1 NLRP3炎症体的活化信号通路

Fig.1 The signaling pathway of NLRP3 inflammasome activation

MSU)、淀粉体- β 等^[16]。

研究发现, NLRP3炎症体主要有四条活化信号通路(图1): 一是微生物毒素或III型及IV型分泌系统(T3SS, T4SS)的转位元件来活化^[17]; 二是胞外ATP激活嘌呤型P2X₇受体, 造成K⁺外流从而活化^[18]; 三是激活信号诱导产生活性氧, 引起蛋白构像变化来导致活化^[19]; 四是二氧化硅、尿酸钠等被细胞吞噬, 溶酶体破裂, 释放组织蛋白酶-B, 活化炎症体^[20]。此外, 近来有研究表明: 巨噬细胞暴露在细胞外Ca²⁺下, 会通过钙感受体激活NLRP3炎症体, 从而导致IL-1 β 的分泌; 增加的cAMP水平抑制IL-1 β 分泌通过cAMP与NLRP3核苷酸结合域的相互作用, 从而阻止炎症体装配^[21]; IFN- γ 诱导的NO通过亚硝化NLRP3改变NLRP3炎症体装备, 进而抑制炎症体装配和IL-1 β 的加工^[22-23]。

1.3 NLRC4 炎症体复合物

NLRC4炎症体复合物由NLRC4、pro-caspase-1和ASC组成, 研究表明神经元凋亡抑制蛋白5(NAIP5)也参与了NLRC4炎症体复合物的构成。NLRC4不依赖ASC就可自身招募caspase-1。但只有NLRC4与ASC相互作用才能促进成熟IL-1 β 的分泌^[24]。

激活NLRC4炎症体复合物形成的刺激物主要是一些革兰阴性菌, 如鼠伤寒沙门氏菌、铜绿假单胞菌及弗氏志贺菌等。这些细菌通过T3SS、T4SS将鞭毛蛋白和其他刺激物注入细胞浆内, 启动NLRC4炎症体的组装^[25]。

1.4 AIM2炎症体复合物

AIM2炎症体复合物由AIM2、caspase-1和ASC组成。AIM2有一个N端PYD结构域和一个C端HIN200结构域。AIM2通过HIN-200结构域特异性识别双链DNA, 诱导AIM2寡聚化, ASC通过CARD-CARD相互作用与caspase-1相连, 组装成复合物。激活AIM2炎症体复合物的主要是来自病原体的dsDNA^[26-27]。

1.5 其它炎症体复合物

除了以上几种炎症体复合物, 近年来关于NLRC5和NLRP6炎症体的研究也日益增多。

研究表明: 病原体激活NLRC5炎症体, 通过RNA干扰下调NLRC5的表达, 下调caspase-1、IL-1 β 和IL-18的生成^[28]。Kumar等^[29]指出: NLRC5过表达能够促进IL-1 β 生成, 表明NLRC5参与炎症体的形成, 但在NLRC5缺陷细胞应对刺激时IL-1 β 的生成并

未减少。

NLRP6是人们发现的第一个抑制与天然免疫反应相关信号通路而非激活的NLR蛋白家族成员^[30]; Elinav等^[31]发现了NLRP6炎症体复合体能调节多种细胞在正常状态和炎症时的功能, 缺乏这种炎症体可导致肠内微生物环境变化, 增加炎症肠病(IBD)的发病率。

2 炎症体信号调节

严格控制炎症体信号通路对于预防炎症反应发生是十分关键的。未能控制炎症体活性的例子如炎症体激活失调与自发炎症或自身免疫性疾病(如地中海热或周期性综合征)有关^[32]。IL-1 β 的产生依赖转录、翻译、成熟和分泌机制, 所有这些途径都受到严格调控。这些途径可以由微生物病原体操纵去颠覆宿主防御。此外, 越来越多的细胞检查点已经被识别, 能够阻止IL-1 β 或IL-18驱动的炎症过度激活。

2.1 微生物调节炎症体

研究表明: 病毒能够破坏炎症体信号通路(图2)。痘病毒蛋白gp013L和M013能够与ASC绑定, 抑制炎症体激活。这些蛋白质也抑制IL-1 β 编码基因的转录, 从而干扰IL-1 β 的加工^[33]。流感病毒和杆状病毒也使用NS1和p35分别抑制炎症体激活^[34-35]。KSHV表达了NLRP1同系物Orf63, 其与NLRP1和NLRP3相互作用, 导致炎症体激活的抑制, 使病毒避免免疫控制并建立潜伏期^[36]。

细菌性病原体也能调控炎症体活化(图2)。例如假结核耶尔森氏菌的YopK与T3SS易位子有相互作用, 从而阻断炎症体感知致病菌^[37]。一些具有酶活性的细菌蛋白质也调节炎症体激活。例如, 嗜肺性军团菌干扰ASC编码基因的转录和抑制ASC表达以此来阻止炎症体复合物的形成^[38]。结肠炎耶尔森氏菌表达YopE和YopT, 能够调节caspase-1寡聚化并抑制炎症体激活^[39]。据报道肺炎球菌溶血素同时具有炎症体激活和炎症体抑制两种功能^[40-41]。

2.2 自我吞噬调节炎症体

自噬, 一个保守性分解代谢过程, 能够促进受损细胞蛋白质和细胞器的再利用。自噬调节免疫反应的各个方面, 包括细胞死亡和细胞因子的分泌等^[42]。研究证实从小鼠身上有针对性地删除自噬关键组件或给予自噬抑制剂后, 细胞能够增大IL-1 β 和IL-18的产生, 有助于增强由右旋糖酐硫酸酯钠诱

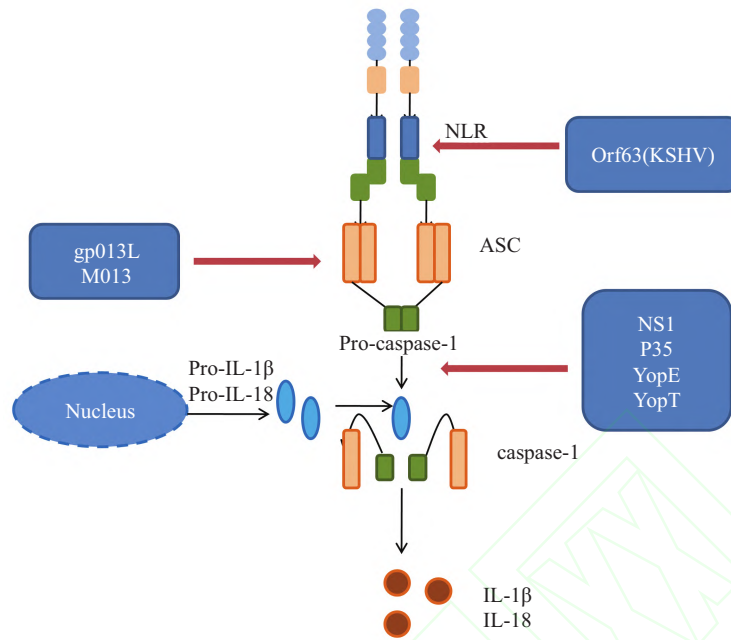


图2 微生物调节炎症体机制

Fig.2 Regulation of inflammasomes by microbial products

导的结肠炎和脂多糖诱导的败血性休克疾病的严重程度^[43]。IL-1 β 和IL-18产生的增加主要是由于增强了caspase-1的活化。增加的caspase-1应答的分子基础是自噬缺陷型细胞不能清除受损线粒体。在缺乏细胞自噬(或线粒体自我吞噬)时,线粒体受损积累并生成过多活性氧和释放线粒体DNA进入细胞质,触发NLRP3炎症体激活^[44-45]。也有证据表明自噬可以正向调节IL-1 β 反应,如饥饿诱导自噬有助于IL-1 β 的释放^[46]。因此,自噬过程从正反两方面调节IL-1 β 的产生。

2.3 干扰素调节炎症体

据报道细胞因子信号与炎症体之间存在重要相互作用,尤其是I和II型干扰素。I型干扰素能够正向调节炎症体激活。例如土拉弗氏菌感染时,I型干扰素能够提高在吞噬体中土拉弗氏菌的死亡和溶解,以生成胞质DNA,激活AIM2炎症体^[47]。某些情况下I型干扰素具有炎症体抑制作用。研究证实:I型干扰素能够通过减少细胞内pro-IL-1 β 或抑制caspase-1激活来抑制IL-1 β 的产生^[48]。用IFN- β 诱导物如poly(I:C)治疗小鼠,能够抑制明矾和白念珠菌诱导的NLRP3激活。I型干扰素阻止caspase-1激活的能力可能特定于NLRP3和NLRP1炎症体,但其确切分子机制尚未确定。

研究表明,II型干扰素IFN- γ 也对IL-1的产生起

到抑制作用^[49]。在小鼠巨噬细胞和树突状细胞中,IFN- γ 能够抑制由脂多糖(LPS)触发的pro-IL-1 β 合成^[50]。IFN- γ 如何调节IL-1家族细胞因子的产生和它在炎症体caspase-1加工过程中的作用仍有待确定。

2.4 其它调节机制

研究指出:T细胞也能够调节炎症体激活。效应和记忆T细胞可以弱化在巨噬细胞和树突状细胞中caspase-1和IL-1 β 的加工^[51]。这种由T细胞产生的负调节只针对NLRP1和NLRP3炎症体,目前其确切机制尚不清楚。除了NLRs, PYHIN蛋白质AIM2和IFI16也可以形成炎症体。IFI16本身可形成响应疱疹病毒的炎症体,也可以通过AIM2和NLRP3炎症体抑制caspase-1的激活^[52]。IFI16因此成为代表I型干扰素抗炎作用的一种新颖的中介物。

阐明炎症体及其调控子的相互关系是当前研究的一个热点课题。炎症体在传染病、自发炎症和自身免疫性疾病中的具有重要作用,更好地了解炎症体调控机制对研究宿主防御和炎症体相关疾病治疗等方面具有深远的意义。

3 炎症体及其相关疾病

3.1 炎症体与感染性炎症疾病

先天免疫反应能够抵御传染性微生物并启动炎症反应。炎症体复合物是反应过程中的核心组件,

通过其调节IL-1 β 、IL-18和pyroptosis(焦亡)。炎症体通过直接绑定的配体和间接机制来识别微生物产物及损坏或死亡的细胞释放的内生分子。IL-1家族细胞因子引起的组织损伤和慢性炎症的潜能强调了炎症体调节的重要性^[53]。

3.1.1 炎症体与炭疽 炭疽是由炭疽杆菌侵入机体引起的,炭疽杆菌能够释放LT引起小鼠体内NLRP1依赖性的免疫应答,释放细胞质组织蛋白酶,介导细胞pyroptosis^[54]。Fahy等^[55]发现炭疽感染早期,NLRP1炎症体mRNA含量变化与病人的生存期呈正相关。Newman等^[56]发现LT能激活大鼠巨噬细胞NLRP1炎症体和caspase-1,导致感染后LT敏感的巨噬细胞裂解和动物死亡,这表明NLRP1炎症体在机体感染免疫中的复杂作用。

3.1.2 炎症体与弓形虫感染 NLRP1炎症体影响人的先天性弓形虫病的易感性及免疫应答。RNA干扰NLRP1的表达导致细胞免疫应答迟钝,加速了被感染细胞的裂解和死亡^[8]。这表明NLRP1是先天性免疫应答的重要组分,在清除致病菌等方面起到重要作用。

3.1.3 炎症体与沙眼衣原体感染 NLRP3可识别沙眼衣原体(chlamydia trachomatis, Ct)的病原相关分子模式(PAMP)和内源危险信号,激活caspase-1,释放IL-1 β 、IL-18,参与衣原体免疫和炎症反应^[57-58]。caspase-1基因敲除(caspase-1^{-/-})鼠生殖道衣原体感染的模型研究表明其机制可能是:Ct感染细胞后,通过效应蛋白直接与NLRP3结合,或诱导K⁺选择性通道开放而触发K⁺外流,激活炎症体寡聚化,活化caspase-1,导致IL-1 β 的加工与分泌,参与Ct炎症反应^[59]。

3.1.4 炎症体与口腔炎性疾病 研究显示,NLRP3炎症体在牙龈上皮细胞炎症反应中起重要作用^[60]。NLRP3、IL-1 β 和IL-18在牙龈炎、侵袭性牙周炎及慢性牙周炎病人牙龈组织中的表达均明显增加^[61]。在牙龈卟啉单胞菌(*porphyromonas gingivalis*, Pg)诱导细胞死亡过程中需要NLRP3和ASC的参与,并形成ASC斑点^[62]。

3.2 炎症体与非感染性炎症疾病

最初炎症体被认为只是影响感染和炎症的复合物,但后续证据显示炎症体同时也在激活并影响许多代谢疾病,包括动脉粥样硬化、2型糖尿病、痛风和肥胖症等。研究表明NLRP3炎症体和脂质、糖类代谢有密切关系。IL-1 β 在动脉粥样硬化斑块形

成、胰岛素耐受性和2型糖尿病中 β -细胞的损失中的致病作用证明了在这些代谢疾病炎症体的重要性。在动脉粥样硬化中由胆固醇晶体诱导的和在2型糖尿病中胰岛淀粉样多肽诱导的NLRP3炎症体激活作用的加剧,提供了一个正反馈回路。代谢紊乱的另一个产物—尿酸晶体,也是NLRP3炎症体的活化剂,促进痛风中IL-1 β 的产生。洞察这些疾病的分子基础可以帮助设计代谢疾病的新疗法^[63]。

3.2.1 炎症体与2型糖尿病 NLRP3炎症体在2型糖尿病中起到关键作用。Schroder等^[64]发现:持续高糖不仅能诱导胰岛 β 细胞表达大量硫氧环蛋白相互作用蛋白(thioredoxininteractingprotein, TXNIP),而且能产生ROS使得TXNIP直接活化NLRP3炎症体,促进IL-1 β 的加工和成熟,IL-1 β 可直接引起胰岛 β 细胞的损伤和死亡,也可间接加重细胞功能障碍,从而导致2型糖尿病。由此可见,抑制NLRP3炎症体的活化可成为防治2型糖尿病的有效手段。

3.2.2 炎症体与痛风 痛风是自发炎症性关节炎,IL-1 β 是介导痛风性关节炎的重要炎症因子^[65]。Martinon等^[66]研究发现:NLRP3炎症体在MSU介导IL-1 β 引起的痛风性炎症反应中起到重要作用,其机制可能是MSU被巨噬细胞吞噬、钾离子外流或ROS途径活化NLRP3炎症体,分泌成熟的IL-1 β ,促进炎症反应。因此,阻止MSU活化NLRP3炎症体,可以作为防治痛风的新方法。

3.2.3 炎症体与阿尔兹海默病 NLRP3炎症体在阿尔兹海默病中起重要作用。Halle等^[67]研究发现, β 淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)被小鼠小神经胶质细胞吞噬后,溶酶体损伤,激活NALP3炎症体释放IL-1 β ,引发炎症反应和脑组织损伤,这可能是该病发生的重要机制。

3.2.4 炎症体与肾脏疾病 研究表明,NLRP3炎症体在慢性肾脏病发生及非免疫介导的间质性肾损伤中有重要作用^[68-70]。抑制NLRP3炎症体可有效减少急性肾脏炎症和肾脏损伤^[71]。糖尿病肾病除了受代谢、遗传、血流动力学等多种因素影响外,炎症体的激活也参与其发生发展过程^[72]。此外,抑制NLRP3炎症体活化可预防狼疮性肾炎的发展^[73]。

3.3 炎症体与自身免疫性疾病

由于炎症体在天然免疫中的重要作用,炎症体与自身免疫性疾病的关系也受到广泛关注。

泛发型白癜风(generalized vitiligo, GV)是一种

自身免疫性疾病。有报道指出: NLRP1基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)与GV的发病有相关性^[74]。肠炎是由免疫失调引起的肠粘膜慢性炎症性疾病, 研究表明: 炎症体的过度激活可能是肠炎发生的一个重要原因^[75]。研究人员检测牛皮癣患者皮肤发现caspase-5和炎症体与牛皮癣的发病有关^[76]。此外, 炎症体相关的自身免疫性疾病有镰刀状细胞性贫血(sickle cell anaemia)、自身免疫性阿荻森病(autoimmune addison)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、乳糜泻(coeliac disease)等^[77]。

NLRP3炎症体与3种自身免疫性疾病相关^[78-79]。这3种疾病分别为: Muckle-wells综合征(Muckle-Wells syndrome, MWS)、慢性婴儿期皮肤关节综合征(chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome, CINCA)以及家族性荨麻疹(familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS)^[80]。这些疾病的特点是IL-1 β 增多, 导致炎症的周期性发作^[81]。到目前为止, 利用受体阻断剂IL-1Ra(Anakinra)治疗仍是唯一的方法^[82], 其他新方法如使用caspase-1阻滞剂等仍在研究阶段^[83]。

3.4 炎症体与肿瘤

在恶性肿瘤细胞和其微环境间的相互作用中, 炎症体具有显著的对比性作用。炎症体可在细胞自发水平通过程序化细胞死亡的方式清除恶性前体细胞, 或相反地刺激激活癌细胞和它们营养因子的产生。在炎症细胞中, caspase-1激活能引起炎症反应和致癌作用, 然而在抗原提呈细胞中, 炎症体能激活抗癌免疫反应。炎症体的抑制作用或它的产物IL-1 β 和IL-18的中和作用, 对致癌作用和肿瘤发展有重要作用。研究表明, 晚期黑色素瘤细胞通过激活炎症体刺激IL-1 β 的分泌, 促进黑色素瘤的发生发展^[84]。张全波等^[85]检测NLRP3炎症体在癌旁正常组织、结肠腺瘤样息肉及结肠癌中的表达差异, 结果显示: NLRP3炎症体在正常组织-慢性炎症-恶性肿瘤发展中有着重要作用, 变化可能与机体及肿瘤免疫状态相关。因此, 炎症体是在癌症相关临床研究中很有潜力的靶向治疗剂^[86]。

4 展望

在过去的十年里, 炎症体响应微生物的激活、调控和功能的研究已经取得了许多进步, 研究表明

炎症体有助宿主防御多种病原体。炎症体作为炎症和细胞死亡的重要调节因子, 在天然免疫和免疫炎症性疾病的发展中具有重要的意义, 同时, 在许多疾病发生发展中也起到了关键作用^[87-88]。虽然目前关于炎症体的研究取得了重大的进展, 但仍存在许多问题亟待解决, 如炎症体和其他信号通路在体内如何共同作用去调控天然和适应性免疫反应; 炎症信号如何被关闭的? 炎症体解体是如何被调控的? 以及炎症体在各种疾病中的作用机制仍需要进一步明确和探索。炎症体结构和作用机制的深入研究将有助于人们对免疫炎症反应及相关疾病发生机制的理解, 对于寻找相关疾病的靶向治疗新途径具有重要的意义。

参考文献 (References)

- 1 Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: Host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7(2): 99-109.
- 2 Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002; 10(2): 417-26.
- 3 Ferwerda G, Kramer M, de Jong D, Piccini A, Joosten LA, Devesaginer I, *et al.* Engagement of NOD2 has a dual effect on proIL-1beta mRNA transcription and secretion of bioactive IL-1beta. *Eur J Immunol* 2008; 38(1): 184-91.
- 4 Stutz A, Golenbock DT, Latz E. Inflammasomes: Too big to miss. *J Clin Invest* 2009; 119(12): 3502-11.
- 5 Faustin B, Lartigue L, Bruey JM, Luciano F, Sergienko E, Bailly-Maitre B, *et al.* Reconstituted NALP1 inflammasome reveals twostep mechanism of caspase-1 activation. *Mol Cell* 2007; 25(5): 713-24.
- 6 Hsu LC, Ali SR, McGillivray S, Tseng PH, Mariathasan S, Humke EW, *et al.* A NOD2-NALP1 complex mediates caspase-1-dependent IL-1 β secretion in response to Bacillus anthracis infection and muramyl dipeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(22): 7803-8.
- 7 Newman ZL, Crown D, Leppla SH, Moayeri M. Anthrax lethal toxin activates the inflammasome in sensitive rat macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 398(4): 785-9.
- 8 Witola WH, Mui E, Hargrave A, Liu S, Hypolite M, Montpetit A, *et al.* NALP1 influences susceptibility to human congenital toxoplasmosis, proinflammatory cytokine response, and fate of toxoplasma gondii-infected monocytic cells. *Infect Immun* 2011; 79(2): 756-66.
- 9 Bruey JM, Bruey-Sedano N, Luciano F, Zhai D, Balpai R, Xu C, *et al.* Bcl-2 and Bcl-XL regulate proinflammatory caspase-1 activation by interaction with NALP1. *Cell* 2007; 129(1): 45-56.
- 10 Gregory SM, Davis BK, West JA, Taxman DJ, Matsuzawa S, Reed JC, *et al.* Discovery of a viral NLR homolog that inhibits the inflammasome. *Science* 2011; 331(6015): 330-4.
- 11 Manji GA, Wang L, Geddes BJ, Brown M, Merriam S, Al-Garawi A, *et al.* PYPAF1, a PYRIN-containing Apaf1-like protein that assembles with ASC and regulates activation of NF-kappa B.

- J Biol Chem 2002; 277(13): 11570-5.
- 12 Barlan AU, Griffin TM, McGuire KA, Wiethoff CM. Adenovirus membrane penetration activates the NLRP3 inflammasome. *J Virol* 2011; 85(1): 146-55.
 - 13 McNeela EA, Burke A, Neill DR, Baxter C, Fernandes VE, Ferreira D, *et al.* Pneumolysin activates the NLRP3 inflammasome and promotes proinflammatory cytokines independently of TLR4. *PLoS Pathog* 2010; 6(11): e1001191.
 - 14 Gross O, Poeck H, Bscheidler M, Dostert C, Hanneschläger N, Endres S, *et al.* Syk kinase signalling couples to the Nlrp3 inflammasome for anti-fungal host defence. *Nature* 2009; 459(7245): 433-6.
 - 15 Dostert C, Pétrilli V, van Bruggen R, Steele C, Mossman BT, Tschopp J. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science* 2008; 320(5876): 674-7.
 - 16 Saïd-Sadier N, Padilla E, Langsley G, Ojcius DM. *Aspergillus fumigatus* stimulates the NLRP3 inflammasome through a pathway requiring ROS production and the Syk tyrosine kinase. *PLoS One* 2010; 5(4): e10008.
 - 17 Yu HB, Finlay BB. The caspase-1 inflammasome: A pilot of innate immune responses. *Cell Host Microbe* 2008; 4(3): 198-208.
 - 18 Marina-García N, Franchi L, Kim YG, Miller D, McDonald C, Boons GJ, *et al.* Pannexin-1-mediated intracellular delivery of muramyl dipeptide induces caspase-1 activation via cryopyrin /NLRP3 independently of Nod2. *J Immunol* 2008; 180(6): 4050-7.
 - 19 Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 229-65.
 - 20 Halle A, Hornung V, Petzold GC, Stewart CR, Monks BG, Reinheckel T, *et al.* The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. *Nat Immunol* 2008; 9(8): 857-65.
 - 21 Lee GS, Subramanian N, Kim AI, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R, Sacks DB, *et al.* The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca²⁺ and cAMP. *Nature* 2012; 492(7427): 123-7.
 - 22 Mishra BB, Rathinam VA, Martens GW, Martinot AJ, Kornfeld H, Fitzgerald KA, *et al.* Nitric oxide controls the immunopathology of tuberculosis by inhibiting NLRP3 inflammasome-dependent processing of IL-1 β . *Nat Immunol* 2013; 14(1): 52-60.
 - 23 Leavy O. Inflammasome: Turning on and off NLRP3. *Nat Rev Immunol* 2013; 13(1): 1.
 - 24 Geddes BJ, Wang L, Huang WJ, Lavellee M, Manji GA, Brown M, *et al.* Human CARD12 is a novel CED4 /Apaf-1 family member that induces apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284(1): 77-82.
 - 25 Bryant C, Fitzgerald KA. Molecular mechanisms involved in inflammasome activation. *Trends Cell Biol* 2009; 19(9): 455-64.
 - 26 Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, Bauernfeind F, Horvath G, Caffrey DR, *et al.* AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature* 2009; 458(7237): 514-8.
 - 27 Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Juliana C, Solorzano L, Kang S, Wu J, *et al.* The AIM2 inflammasome is critical for innate immunity to *Francisella tularensis*. *Nat Immunol* 2010; 11(5): 385-93.
 - 28 Davis BK, Roberts RA, Huang MT, Willingham SB, Conti BJ, Brickey WJ, *et al.* Cutting edge: NLRC5-dependent activation of the inflammasome. *J Immunol* 2011; 186(3): 1333-1337.
 - 29 Kumar H, Pandey S, Zou J, Kumagai Y, Takahashi K, Akira S, *et al.* NLRC5 deficiency does not influence cytokine induction by virus and bacteria infections. *J Immunol* 2011; 186(2): 994-1000.
 - 30 Anand PK, Malireddi RK, Lukens JR, Vogel P, Bertin J, Lamkanfi M, *et al.* NLRP6 negatively regulates innate immunity and host defence against bacterial pathogens. *Nature* 2012; 488(7411): 389-93.
 - 31 Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, *et al.* NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell* 2011; 145(5): 745-57.
 - 32 Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(3): 183-95.
 - 33 Rahman MM, Mohamed MR, Kim M, Smallwood S, McFadden G. Co-regulation of NF-kappaB and inflammasome-mediated inflammatory responses by myxoma virus pyrin domain-containing protein M013. *PLoS Pathog* 2009; 5(10): e1000635.
 - 34 Stasakova J, Ferko B, Kittel C, Sereinig S, Romanova J, Katinger H, *et al.* Influenza A mutant viruses with altered NS1 protein function provoke caspase-1 activation in primary human macrophages, resulting in fast apoptosis and release of high levels of interleukins 1beta and 18. *J Gen Virol* 2005; 86(Pt1): 185-95.
 - 35 Bump NJ, Hackett M, Hugunin M, Seshagiri S, Brady K, Chen P, *et al.* Inhibition of ICE family proteases by baculovirus antiapoptotic protein p35. *Science* 1995; 269(5232): 1885-8.
 - 36 Gregory SM, Davis BK, West JA, Taxman DJ, Matsuzawa S, Reed JC, *et al.* Discovery of a viral NLR homolog that inhibits the inflammasome. *Science* 2011; 331(6015): 330-4.
 - 37 Brodsky IE, Palm NW, Sadanand S, Ryndak MB, Sutterwala FS, Flavell RA, *et al.* A *Yersinia* effector protein promotes virulence by preventing inflammasome recognition of the type III secretion system. *Cell Host Microbe* 2010; 7(5): 376-87.
 - 38 Abdelaziz DH, Gavrilin MA, Akhter A, Caution K, Kotrange S, Khweek AA, *et al.* Apoptosis-associated speck-like protein (ASC) controls *Legionella pneumophila* infection in human monocytes. *J Biol Chem* 2011; 286(5): 3203-8.
 - 39 Schotte P, Denecker G, van Den Broeke A, Vandenaabeele P, Cornelis GR, Beyaert R. Targeting Rac1 by the *Yersinia* effector protein YopE inhibits caspase-1-mediated maturation and release of interleukin-1beta. *J Biol Chem* 2004; 279(24): 25134-42.
 - 40 Witzenth M, Pache F, Lorenz D, Koppe U, Gutbier B, Tabeling C, *et al.* The NLRP3 inflammasome is differentially activated by pneumolysin variants and contributes to host defense in pneumococcal pneumonia. *J Immunol* 2011; 187(1): 434-40.
 - 41 Fang R, Tsuchiya K, Kawamura I, Shen Y, Hara H, Sakai S, *et al.* Critical roles of ASC inflammasomes in caspase-1 activation and host innate resistance to *Streptococcus pneumoniae* infection. *J Immunol* 2011; 187(9): 4890-9.
 - 42 Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature* 2011; 469(7330): 323-35.
 - 43 Saitoh T, Fujita N, Jang MH, Uematsu S, Yang BG, Satoh T, *et al.* Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-

- induced IL-1beta production. *Nature* 2008; 456(7219): 264-8.
- 44 Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature* 2011; 469(7329): 221-5.
- 45 Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, Lee SJ, Dolinay T, Lam HC, *et al.* Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat Immunol* 2011; 12(3): 222-30.
- 46 Dupont N, Jiang S, Pilli M, Ornatsowski W, Bhattacharya D, Deretic V. Autophagy-based unconventional secretory pathway for extracellular delivery of IL-1 β . *EMBO J* 2011; 30(23): 4701-11.
- 47 Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Juliana C, Solorzano L, Kang S, Wu J, *et al.* The AIM2 inflammasome is critical for innate immunity to *Francisella tularensis*. *Nat Immunol* 2010; 11(5): 385-93.
- 48 Guarda G, Braun M, Staehli F, Tardivel A, Mattmann C, Förster I, *et al.* Type I interferon inhibits interleukin-1 production and inflammasome activation. *Immunity* 2011; 34(2): 213-23.
- 49 Mayer-Barber KD, Andrade BB, Barber DL, Hieny S, Feng CG, Caspar P, *et al.* Innate and adaptive interferons suppress IL-1 α and IL-1 β production by distinct pulmonary myeloid subsets during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Immunity* 2011; 35(6): 1023-34.
- 50 Masters SL, Mielke LA, Cornish AL, Sutton CE, O' Donnell J, Cengia LH, *et al.* Regulation of interleukin-1beta by interferon-gamma is species specific, limited by suppressor of cytokine signalling 1 and influences interleukin-17 production. *EMBO Rep* 2010; 11(8): 640-6.
- 51 Guarda G, Dostert C, Staehli F, Cabalzar K, Castillo R, Tardivel A, *et al.* T cells dampen innate immune responses through inhibition of NLRP1 and NLRP3 inflammasomes. *Nature* 2009; 460(7252): 269-73.
- 52 Veeranki S, Duan X, Panchanathan R, Liu H, Choubey D. IFI16 protein mediates the anti-inflammatory actions of the type-I interferons through suppression of activation of caspase-1 by inflammasomes. *PLoS One* 2011; 6(10): e27040.
- 53 Rathinam VA, Vanaja SK, Fitzgerald KA. Regulation of inflammasome signaling. *Nat Immunol* 2012; 13(4): 333-2.
- 54 Averette KM, Pratt MR, Yang Y, Bassilian S, Whitelegge JP, Loo JA, *et al.* Anthrax lethal toxin induced lysosomal membrane permeabilization and cytosolic cathepsin release is Nlrp1b/Nalp1b-dependent. *PLoS One* 2009; 4(11): e7913.
- 55 Fahy RJ, Exline MC, Gavrilin MA, Bhatt NY, Besecker BY, Sarkar A, *et al.* Inflammasome mRNA expression in human monocytes during early septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(9): 983-8.
- 56 Newman ZL, Crown D, Leppla SH, Moayeri M. Anthrax lethal toxin activates the inflammasome in sensitive rat macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 398(4): 785-9.
- 57 Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, *et al.* The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011; 17(2): 179-88.
- 58 Bauernfeind F, Ablasser A, Bartok E, Kim S, Schmid-Burgk J, Cavlar T, *et al.* Inflammasomes: Current understanding and open questions. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68(5): 765-83.
- 59 Cheng W, Shivshankar P, Li Z, Chen L, Yeh IT, Zhong G. *et al.* Caspase-1 contributes to *Chlamydia trachomatis*-induced upper urogenital tract inflammatory pathologies without affecting the course of infection. *Infect Immun* 2008; 76(2): 515-22.
- 60 Yilmaz O, Sater AA, Yao L, Koutouzis T, Pettengill M, Ojcius DM. ATP-dependent activation of an inflammasome in primary gingival epithelial cells infected by *Porphyromonas gingivalis*. *Cell Microbiol* 2010; 12(2): 188-98.
- 61 Bostanci N, Emingil G, Saygan B, Turkoglu O, Atilla G, Curtis MA, *et al.* Expression and regulation of the NALP3 inflammasome complex in periodontal diseases. *Clin Exp Immunol* 2009; 157(3): 415-22.
- 62 Huang MT, Taxman DJ, Holley-Guthrie EA. Critical role of apoptotic speck protein containing a caspase recruitment domain (ASC) and NLRP3 in causing necrosis and ASC speck formation induced by *Porphyromonas gingivalis* in human cells. *J Immunol* 2009; 182(4): 2395-404.
- 63 Wen H, Ting JP, O' Neill LA. A role for the NLRP3 inflammasome in metabolic diseases—did Warburg miss inflammation? *Nat Immunol* 2012; 13(4): 352-7.
- 64 Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: A sensor for metabolic danger. *Science* 2010; 327: 296-300.
- 65 Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev* 2010; 233(1): 218-32.
- 66 Yu HB, Finlay BB. The caspase-1 inflammasome: A pilot of innate immune responses. *Cell Host Microbe* 2008; 4(3): 198-208.
- 67 Halle A, Hornung V, Petzold GC, Stewart CR, Monks BG, Reinheckel T, *et al.* The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. *Nat Immunol* 2008; 9(8): 857-65.
- 68 Iyer SS, Pulsikens WP, Sadler JJ, Butter LM, Teske GJ, Ulland TK, *et al.* Necrotic cells trigger a sterile inflammatory response through the Nlrp3 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(48): 20388-93.
- 69 Gauer S, Sichler O, Obermüller N, Holzmann Y, Kiss E, Sobkowiak E, *et al.* IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney. *Kidney Int* 2007; 72(9): 1081-7.
- 70 Liang D, Liu HF, Yao CW, Liu HY, Huang-Fu CM, Chen XW, *et al.* Effects of interleukin 18 on injury and activation of human proximal tubular epithelial cells. *Nephrology(Carlton)* 2007; 12(1): 53-61.
- 71 Shigeoka AA, Mueller JL, Kambo A, Mathison JC, King AJ, Hall WF, *et al.* An inflammasome independent role for epithelial-expressed Nlrp3 in renal ischemia-reperfusion injury. *J Immunol* 2010; 185(10): 6277-85.
- 72 Wong CK, Ho AW, Tong PC, Yeung CY, Kong AP, Lun SW, *et al.* Aberrant activation profile of cytokines and mitogen-activated protein kinases in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Clin Exp Immunol* 2007; 149(1): 123-31.
- 73 Hu D, Liu X, Chen S, Bao C. Expressions of IL-18 and its binding protein in peripheral blood leukocytes and kidney tissues of lupus nephritis patients. *Clin Rheumatol* 2010; 29(7): 717-21.
- 74 Jin Y, Riccardi SL, Gowan K, Fain PR, Spritz RA. Fine-Mapping of vitiligo susceptibility loci on Chromosomes 7 and 9 and interactions with NLRP1 (NALP1). *J Invest Dermatol* 2010; 130(3): 774-83.

- 75 Saleh M, Trinchieri G. Innate immune mechanisms of colitis and colitis-associated colorectal cancer. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(1): 9-20.
- 76 Salskov-Iversen ML, Johansen C, Kragballe K, Iversen L. Caspase-5 expression is upregulated in lesional psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 2011; 131(3): 670-5.
- 77 Cerqueira BA, Boas WV, Zanette AD, Reis MG, Goncalves MS. Increased concentrations of IL-18 and uric acid in sickle cell anemia: contribution of hemolysis, endothelial activation and the inflammasome. *Cytokine* 2011; 56(2): 471-6.
- 78 Martinon F, Gaide O, Pétrilli V, Mayor A, Tschopp J. NALP inflammasomes: A central role in innate immunity. *Semin Immunopathol* 2007; 29(3): 213-29.
- 79 Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(3): 183-95.
- 80 Bihl T, Vassina E, Boettger MK, Goldbach-Mansky R, Seitz M, Villiger PM, *et al.* The T348M mutated form of cryopyrin is associated with defective lipopolysaccharide-induced interleukin 10 production in CINCA syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(9): 1380-1.
- 81 Masters SL, Lobito AA, Chae J, Kastner DL. Recent advances in the molecular pathogenesis of hereditary recurrent fevers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6(6): 428-33.
- 82 Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, Cho JY, Nayar J, Mueller JL, *et al.* Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004; 364(9447): 1779-85.
- 83 McCulloch CA, Downey GP, El-Gabalawy H. Signalling platforms that modulate the inflammatory response: new targets for drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5(10): 864-76.
- 84 CREGAHA E M, O' Neilla L A. TLRs, NLRs and RLRs: A trinity of pathogen sensors that cooperate in innate immunity. *Trends Immunol* 2006; 27(8): 352-7.
- 85 张全波, 蓝 凤, 青玉凤, 周京国. NALP3炎症体在结直肠腺瘤样息肉与结直肠癌中的表达及意义. *广东医学*(Zhang Quanbo, Lan Feng, Qing Yufeng, Zhou Jingguo. *Guangdong Medical Journal*) 2012; 33(3): 363-5.
- 86 Zitvogel L, Kepp O, Galluzzi L, Kroemer G. Inflammasomes in carcinogenesis and anticancer immune responses. *Nat Immunol* 2012; 13(4): 343-51.
- 87 Franchi L, Muñoz-Planillo R, Núñez G. Sensing and reacting to microbes through the inflammasomes. *Nat Immunol* 2012; 13(4): 325-32.
- 88 Henao-Mejia J, Elinav E, Strowig T, Flavell RA. Inflammasomes: Far beyond inflammation. *Nat Immunol* 2012; 13(4): 321-4.

中国知网