

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.09.042

NLRP3 炎性小体研究新进展 *

张 懿 刘 磊 刘韵资 张 婷 蒋春雷[△]

(第二军医大学军事航海医学国家重点实验室 上海 200433)

摘要: NLRP3 炎性小体是一种分子量约为 700Kda 的大分子多蛋白复合体,能被多种病原相关的分子模式或损伤相关的分子模式活化,对固有免疫系统免疫功能的发挥具有极其重要的作用。但如果其被过度激活则可通过活化的半胱天冬酶-1 持续地将 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 剪切为成熟的 IL-1 β 和 IL-18,进而激活下游信号转导通路,产生大量的炎性介质,引起机体发生严重的炎症反应,最终促进多种炎症性疾病的发生与发展,如 Muckle-Wells 综合征、2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝、动脉粥样硬化、炎症性肠病和阿尔兹海默病等。因此,对 NLRP3 炎性小体进行深入的研究不仅有助于阐释固有免疫系统如何有效地发挥其免疫功能,而且作为系列炎症反应的核心,NLRP3 炎性小体还可能成为多种炎症性疾病防治的新靶点。我们就 NLRP3 炎性小体的结构与功能,激活与调控,分布与疾病的近期研究作一综述。

关键词: NLRP3 炎性小体;半胱天冬酶-1;白细胞介素-1 β ;白细胞介素-18;炎症性疾病

中图分类号: R392 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)09-1763-03

Recent Research Progress of the NLRP3 Inflammasome*

ZHANG Yi, LIU Lei, LIU Yun-zi, ZHANG Ting, JIANG Chun-lei[△]

(Department of Military Nautical Medicine, Laboratory of Stress Medicine, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China)

ABSTRACT: The NLRP3 inflammasome is a multimolecular protein complex activated upon cellular infection or stress. The complex stimulates caspase-1 activation that triggers the maturation and secretion of pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-1 β , interleukin-18 and interleukin-33. Normal function of the NLRP3 inflammasome and interleukin-1 β is required to efficiently control viral, bacterial and fungal pathogen infections. But, excess interleukin-1 β activity contributes to a series of human diseases, and its inhibition has proved therapeutically beneficial in the treatment of a spectrum of serious heritable inflammasomopathies, such as familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), Muckle-Wells syndrome (MWS), and chronic infantile cutaneous neurological articular syndrome (CINCA; also called neonatal-onset multisystem inflammatory disease, NOMID) and familial Mediterranean fever. While interleukin-1 β plays an important role in combating the invading pathogens as part of the innate immune response, its dysregulation is responsible for a number of auto-inflammatory disorders. A number of recent landmark studies have implicated the activation of the NLRP3 inflammasome, an interleukin-1 β family cytokine activating protein complex, in a variety of metabolic diseases including obesity, non-alcoholic fatty liver diseases, atherosclerosis and type 2 diabetes. This raises the possibility that anti-interleukin-1 β therapeutics may have broader applications than anticipated previously. Here, we review components of the NLRP3 inflammasome and mechanisms directing its normal function and dysregulation in a series of inflammatory diseases. Activation mechanisms and regulatory mechanisms that potentiate or limit the NLRP3 inflammasome activation are discussed, as well as the role of NLRP3 inflammasome in pyroptosis.

Key words: NLRP3 Inflammasome; ASC; Caspase-1; IL-1 β ; IL-18; Inflammasomes

Chinese Library Classification(CLC): R392 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)09-1763-03

固有免疫系统作为机体的第一道保护屏障,能够通过模式识别受体(PRRs)识别病原相关分子模式(PAMP)和损伤相关分子模式(DAMP),进而激活下游信号转导通路,引起炎症反应及诱导机体产生有效的适应性免疫应答,以抵抗外来病原体的入侵和修复其导致的机体损伤^[1]。NOD 样受体 NLRP3,一种胞内的模式识别受体,可被多种不同外源性和内源性的刺激信号激活,组装形成一个多蛋白复合体即 "NLRP3 炎性小体",激活半胱天冬酶-1(即 IL-1 β 转化酶),进而促进促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的剪切成熟和分泌,引起系列炎症反应^[2]。因 IL-1 β 和

IL-18 处于免疫反应的上游,能刺激多种炎性介质的产生,如其生成过多可引起一系列炎症性疾病。因此,对 IL-1 β 和 IL-18 的上游调控靶点 -NLRP3 炎性小体进行深入的研究,为与其相关的炎症性疾病的防治提供新的策略和临床应用的理论依据有着重要意义^[3]。

1 NLRP3 炎性小体的结构与功能

NLRP3 炎性小体是由核苷酸结合寡聚化结构域样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, NLRs)

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81171124)

作者简介:张懿(1987-),男,硕士研究生,主要研究方向:应激医学,E-mail: richardtingalexander@outlook.com, Tel: 18621782892

[△] 通讯作者:蒋春雷,教授,博士生导师,研究方向:应激医学,E-mail: cljiang@vip.163.com

(收稿日期:2013-08-15 接受日期:2013-09-13)

家族成员 NLRP3、接头蛋白 ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) 和效应蛋白 Caspase-1 组成的一种分子量约为 700 kDa 的大分子多蛋白复合体^[4]。

NLRP3 作为其核心蛋白,在胞浆中发挥着外源性微生物或内源性危险信号感受器的作用,由 C-末端的 11 个亮氨酸重复序列(LRR),中间的 NACHT 结构域以及 N-末端的 Pyrin 结构域(PYD)组成,能够募集下游的接头蛋白 ASC 和效应蛋白 Caspase-1,组装形成 NLRP3 炎性小体^[5]。

ASC 接头蛋白分子量为 21.5kDa,有 195 个氨基酸残基,由 Pyrin 结构域(PYD)和 Caspase 募集结构域(CARD)组成,它是 NLRP3 炎性小体的一种重要接头蛋白,连接上游的 NLRP3 和下游的 Caspase-1。ASC 主要分布于人单核/巨噬细胞胞核,在需要时可迅速出核重分布于胞浆,促进 NLRP3 炎性小体的激活,如果阻断 ASC 的出核重分布可抑制 NLRP3 炎性小体的激活^[6]。

Caspase-1 又称 IL-1 β 转化酶(ICE),是 NLRP3 炎性小体的效应蛋白,负责将无活性的促炎细胞因子 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 剪切为成熟的 IL-1 β 和 IL-18。Caspase-1 的前体分子量为 45kD,无催化活性,可通过自身催化作用激活,生成有活性的 p20 和 p10 两个亚单位^[7]。

另外,NLRP3 炎性小体除了促进 IL-1 β 和 IL-18 的剪切成熟外,还可通过激活 Caspase-1,介导一种特殊的介于凋亡与坏死间的程序性细胞死亡-Pyoptosis,其特征为 Caspase-1 依赖的质膜孔径的形成、炎性介质的大量释放及 DNA 损伤等,最终使细胞发生渗透性崩解^[8,9]。

2 NLRP3 炎性小体的激活与调控

三磷酸腺苷 ATP、尿酸晶体、胆固醇晶体、活性氧(ROS)、 β 淀粉样蛋白、细胞外基质成分和溶酶体裂解成分等内源性危险信号及病毒、细菌和真菌等多种外源性因素都能引起 NLRP3 炎性小体的组装活化^[10]。但是,目前尚未证实这些配体能直接结合 NLRP3 炎性小体,其众多的激活因素提示这些配体对 NLRP3 炎性小体的活化可能是间接的。它们通过何种共同的下游通路激活 NLRP3 炎性小体仍不清楚,激活的具体机制还存在着较大的争议,目前主要有以下几种炎性小体的活化模式假说^[11]。

第一种活化模式假说,NLRP3 炎性小体的激动剂,如胞外的 ATP 通过与 ATP 门控的胞膜钾离子通道结合,使其开放促进胞内钾离子的外流,进而可激活 NLRP3 炎性小体。同时 P2X7R 还与另外一种通道蛋白 Pannexin-1 相偶联,胞外的 ATP 与 P2X7R 结合后可以利用通道蛋白 Pannexin-1 在胞膜形成开放的孔道,从而使胞外的激动剂进入到胞浆中直接或间接诱导 NLRP3 炎性小体的活化^[12]。

第二种活化模式假说,胆固醇晶体或者颗粒状的硅等 NLRP3 炎性小体的激动剂被内吞后可导致溶酶体损伤或破裂,使其中一些蛋白酶被释放到胞浆中,进而激活 NLRP3 炎性小体,如组织蛋白酶 Cathepsin-B 可直接或间接诱导 NLRP3 炎性小体的激活。另外,也有研究证实单纯溶酶体的破裂即可引起 NLRP3 炎性小体的活化^[13]。

第三种活化模式假说,多种内源性损伤相关的分子模式(DAMP)和外源性病原相关的分子模式(PAMP),如胞外的

ATP、尿酸结晶、胆固醇晶体和细菌、病毒等 NLRP3 炎性小体的激动剂都可导致活性氧 ROS 的大量产生,通过 ROS 依赖的途径诱导 NLRP3 炎性小体的组装活化^[14]。最近的研究发现线粒体功能紊乱时产生的大量活性氧成分 ROS 是 NLRP3 炎性小体活化的关键调控信号,向细胞中加入活性氧 ROS 抑制剂乙酰半胱氨酸(NAC)后,胞内的 Caspase-1 活化水平显著降低,成熟 IL-1 β 的生成也明显减少^[15]。

NLRP3 炎性小体在固有免疫系统免疫功能的正常发挥中具有重要作用,如果对其的调控失去平衡,则可能导致过量的促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 生成,通过下游的信号转导通路,引发一系列炎症瀑布反应,参与多种炎症性疾病的发生与发展,对机体造成严重甚至致命的损伤^[16]。因此,对 NLRP3 炎性小体活化的调控至关重要。

在体内生理条件下 NLRP3 炎性小体如何被精确调控目前还不是很清楚,最近有研究指出小鼠 CD4⁺ 的效应和记忆 T 细胞能够抑制 NLRP3 炎性小体介导的 Caspase-1 激活和 IL-1 β 成熟分泌,但其具体机制仍待研究^[15]。另外,研究发现多种包含 CARD 结构域和 PYD 结构域的蛋白分子可通过阻止 NLRP3 炎性小体的组装活化以抑制其活性及 Caspase-1 的激活和 IL-1 β 的成熟分泌。如 INCA,iceberg,COP 和 Caspase-12 等含有 CARD 结构域,通过 CARD-CARD 结构域之间的相互作用,这些蛋白可以拮抗 Caspase-1 与 ASC 之间的相互作用,阻止 NLRP3 炎性小体的形成,导致 IL-1 β 和 IL-18 无法被剪切成熟和分泌^[16];另一类含有 Pyrin 结构域(PYD)的分子如 Pyrin, POP1 (PYDC1), POP2(PYDC2)和病毒 PYD(vPYD)等,通过与 ASC 或 NLRP3 的 Pyrin 结构域(PYD)相互作用,阻断 NLRP3 炎性小体的形成^[17]。

3 NLRP3 炎性小体的分布与疾病

在粒细胞、单核/巨噬细胞、小胶质细胞、Kupffer 细胞、树突状细胞、B 细胞和 T 细胞等免疫细胞以及肝细胞、上皮细胞和角细胞等非免疫细胞都能检测到 NLRP3 炎性小体。其主要分布在口咽、食管、宫颈和阴道粘膜的非角质化上皮,膀胱和输尿管的上皮细胞也能表达 NLRP3 炎性小体^[18]。

随着研究的深入,不断有文献报道多种内外因素都可使 NLRP3 炎性小体组装活化,同时越来越多的研究证实 NLRP3 炎性小体与多种炎症性疾病的发生发展密切相关。

最早有报道指出 NLRP3 炎性小体与一些家族性遗传性疾病的发病有关,如家族性地中海发热和 Muckle-Wells 综合征等。后经研究发现这类患者 1 号染色体上编码 NLRP3 的 C1as1 基因发生了突变,使 NLRP3 不能被自身抑制,始终处于激活状态,通过形成 NLRP3 炎性小体,持续地将 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 剪切为成熟的 IL-1 β 和 IL-18,导致其大量分泌,引起机体过度的炎症反应^[19]。

尿酸盐晶体是痛风的关键诱导因素,同时也是 NLRP3 炎性小体的激动剂。尿酸盐晶体被巨噬细胞吞噬后可能通过促进钾离子外流和诱导线粒体产生大量活性氧 ROS,使 NLRP3 炎性小体活化,激活 Caspase-1,使 IL-1 β 剪切成熟和分泌。成熟的 IL-1 β 与靶细胞的 IL-1 受体结合后,激活下游信号转导因子,如 NF- κ B 等,生成大量炎症介质,进一步加重其诱导的炎症反应^[20]。

很早就有文献报道 β 淀粉样蛋白与阿尔兹海默病的发生密切相关, 后来又有研究通过小鼠模型和临床实验证实, β 淀粉样蛋白可通过激活小胶质细胞的 NLRP3 炎性小体, 导致脑内炎症反应, 引起神经元的损伤和死亡, 进而引起阿尔兹海默病等神经退行性疾病的发生^[21]。

心脑血管意外是一种严重威胁人类特别是中老年人健康的常见病, 我国目前心脑血管疾病患者已经超过 2.7 亿人, 具有 " 发病率高、死亡率高、致残率高、复发率高、并发症多 " 等特点, 动脉粥样硬化是其关键致病因素。内皮细胞和巨噬细胞从血液中摄取的胆固醇, 可形成微小胆固醇结晶, 参与动脉粥样硬化的发生与发展, 有文献报道内皮细胞和巨噬细胞的 NLRP3 炎性小体在介导这一过程中起着重要作用^[22]。

国内外有很多文献报道 2 型糖尿病的发生也与 NLRP3 炎性小体密切相关。体内长期高浓度的葡萄糖能刺激胰岛细胞激活 NLRP3 炎性小体, 产生成熟的 IL-1 β , 引发一系列炎症反应, 诱导 IL-1 β 依赖的 β 细胞损伤和死亡, 进一步加重胰岛 β 细胞功能障碍, 最终导致 2 型糖尿病的发生发展^[23]。有文献证实格列苯脲可通过特异性抑制 NLRP3 炎性小体, 发挥其降糖作用^[24]。

作为代谢综合征之一的非酒精性脂肪肝与 2 型糖尿病的发生机制有着许多共同点, 有文献报道 NLRP3 炎性小体在非酒精性脂肪肝小鼠模型中表达明显升高^[25]。在高脂高胆固醇饮食诱导的小鼠非酒精性脂肪肝模型中, IL-1 β 和 IL-18 基因敲除可明显减少单纯脂肪变向脂肪性肝炎的转变, 提示调控 IL-1 β 和 IL-18 成熟和分泌的关键靶点 -NLRP3 炎性小体与非酒精性脂肪肝的发生密切相关^[26]。

NLRP3 炎性小体在肾脏相关疾病中的作用目前也受到了较多关注。有研究指出在非免疫介导的间质性肾损伤中, 双糖链蛋白聚糖可以使 NLRP3 炎性小体活化, 激活 Caspase-1, 剪切无活性的 IL-1 β 前体, 最后分泌和释放成熟的 IL-1 β , 导致急性间质性肾损伤^[27]。

还有研究发现在炎症性肠病模型中, NLRP3 炎性小体的激活可维持肠道菌群平衡, 对于肠炎具有保护作用, 可抑制肠炎相关性肿瘤的发生^[28]。

另外, 也有文献报道 NLRP3 炎性小体在流感病毒感染过程中可参与激活机体的适应性免疫应答, 增强其对病毒的抵抗力^[29]。我们实验室的研究发现 NLRP3 炎性小体参与了脂多糖 LPS 诱导的小鼠抑郁样行为的发生。

经过国内外专家学者近十年来的深入研究, 对 NLRP3 炎性小体的结构功能、激活调控和相关疾病目前已经有了较多的认识, 不仅发现了越来越多不同的激动剂, 同时还发现其与许多炎症性疾病的发生发展密切相关。但是, 仍有许多关于 NLRP3 炎性小体的问题需要更多的研究来解决, 目前的几种活化假说都只能部分解释 NLRP3 炎性小体的激活模式, 其不同的激动剂是否有最终的共同通路能够使其活化? 在体内 NLRP3 炎性小体如何被精确地调控, 如何有效地抑制其激活或促进其正常功能的发挥? 除了促进 IL-1 β 和 IL-18 的剪切成熟, 介导 Caspase-1 依赖的 Pyroptosis 的发生, NLRP3 炎性小体是否还有别的重要功能? NLRP3 炎性小体与其它炎性小体是否有着复杂的相互作用? 这些问题的解决有利于为多种与 NLRP3 炎性小体相关的炎症性疾病的防治提供新的策略, 并为临床应用提供新的理论依据。

参考文献(References)

- [1] Schroder, K. and J. Tschopp. The inflammasomes [J]. Cell, 2010, 140(6): 821-832
- [2] Franchi, L. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis [J]. Nat Immunol, 2009, 10(3): 241-247
- [3] Cook, G.P. The NLRP3 inflammasome, a target for therapy in diverse disease states[J]. Eur J Immunol, 2010, 40(3): 631-634
- [4] Petrilli, V. The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity[J]. Curr Opin Immunol, 2007, 19(6): 615-622
- [5] Sutterwala, F.S. NALP3: a key player in caspase-1 activation[J]. J Endotoxin Res, 2006, 12(4): 251-256
- [6] Bryan, N.B. Activation of inflammasomes requires intracellular redistribution of the apoptotic speck-like protein containing a caspase recruitment domain[J]. J Immunol, 2009, 182(5): 3173-3182
- [7] Eisenbarth, S.C. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants[J]. Nature, 2008, 453(7198): 1122-1126
- [8] Bergsbaken, T., S.L. Fink, B.T. Cookson. Pyroptosis: host cell death and inflammation [J]. Nat Rev Microbiol, 2009, 7(2): 99-109
- [9] Kepp, O., et al. Pyroptosis - a cell death modality of its kind? [J]. Eur J Immunol, 2010, 40(3): 627-630
- [10] Cassel, S.L., S. Joly, F.S. Sutterwala. The NLRP3 inflammasome: a sensor of immune danger signals [J]. Semin Immunol, 2009, 21(4): 194-198
- [11] Jin, C. and R.A. Flavell. Molecular mechanism of NLRP3 inflammasome activation [J]. J Clin Immunol, 2010, 30(5): 628-631
- [12] Pelegrin, P. A. Surprenant. Pannexin-1 mediates large pore formation and interleukin-1 β release by the ATP-gated P2X7 receptor [J]. EMBO J, 2006, 25(21): 5071-5082
- [13] Zhou, R. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. Nature, 2011, 469(7329): 221-225
- [14] Arend, W.P., G. Palmer, C. Gabay. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines[J]. Immunol Rev, 2008, 223: 20-38
- [15] Guarda, G. T cells dampen innate immune responses through inhibition of NLRP1 and NLRP3 inflammasomes [J]. Nature, 2009, 460(7252): 269-273
- [16] Lee, S.H., C. Stehlik, J.C. Reed. Cop, a caspase recruitment domain-containing protein and inhibitor of caspase-1 activation processing [J]. J Biol Chem, 2001, 276(37): 34495-500
- [17] Johnston, J.B. A poxvirus-encoded pyrin domain protein interacts with ASC-1 to inhibit host inflammatory and apoptotic responses to infection[J]. Immunity, 2005, 23(6): 587-598
- [18] Lamkanfi, M. T.D. Kanneganti. Nlrp3: an immune sensor of cellular stress and infection[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2010, 42(6): 792-795
- [19] Hoffman, H.M. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome[J]. Nat Genet, 2001, 29(3): 301-305
- [20] Martinon, F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation [J]. Immunol Rev, 2010, 233(1): 218-232
- [21] Halle, A. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta [J]. Nat Immunol, 2008, 9(8): 857-865

或 L3-4 用特制联合穿刺针进行穿刺^[19,20]。

通过本研究可见,无论是靶控输注静脉麻醉的方式还是腰硬联合麻醉的方式,对直肠癌根治术患者 IL-6 及 TNF- α 以及 CD3、CD4 的水平均有明显的影响,说明其对患者免疫系统均有影响,但靶控输注静脉的麻醉方式影响更为显著,较腰硬联合麻醉比较差异有统计学意义($P<0.05$)。综上所述,对直肠癌根治术的患者而言,在临床中可酌情选用腰硬联合麻醉的方式进行麻醉。

参考文献(References)

- [1] Thomas R, Madani R, Worthington T, et al. The usefulness of P-POS-SUM score in patients undergoing elective liver resection for benign disease, metastatic colorectal cancer and non-colorectal cancer [J]. Hepatogastroenterology, 2012,59(120):2421-2427
- [2] Kim KY, Hwang DW, Park YK, et al. A single surgeon's experience with 54 consecutive cases of multivisceral resection for locally advanced primary colorectal cancer: can the laparoscopic approach be performed safely?[J]. Surg Endosc, 2012,26(2):493-500
- [3] Shantha Kumara HM, Kirchoff D, Naffouje S, et al. Plasma from the second and third weeks after open colorectal resection for cancer stimulates in vitro endothelial cell growth, migration, and invasion[J]. Surg Endosc, 2012,26(3):790-795
- [4] Li GZ, Turley RS, Lidsky M E, et al. Impact of simultaneous diaphragm resection during hepatectomy for treatment of metastatic colorectal cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2012,16(8):1508-1515
- [5] Kim HJ, Choi GS, Park JS, et al. Simultaneous laparoscopic multi-organ resection combined with colorectal cancer: comparison with non-combined surgery[J]. World J Gastroenterol, 2012,18(8):806-813
- [6] 王恺,张建立,孙振清,等.腹腔镜直肠癌根治术与开腹手术患者术后生活质量对比分析[J].现代生物医学进展,2010,10(16):3089-3093
Wang Kai, Zhang Jian-li, Sun Zhen-qing, et al. Laparoscopic Operation and Traditional Operation on Rectal Cancer: Comparison of Quality of Life after Operation [J]. Progress In Modern Biomedicine, 2010,10(16):3089-3093
- [7] Tsutsumi S, Watanabe R, Tabe Y, et al. Feasibility of solo laparoscopic colorectal resection[J]. Hepatogastroenterology, 2012,59(113):101-103
- [8] Spelt L, Norman P, Törnqvist L, et al. Combined portal vein embolization and preoperative chemotherapy prior to liver resection for colorectal cancer metastases [J]. Scand J Gastroenterol, 2012,47(8-9): 975-983
- [9] Spelt L, Andersson B, Nilsson J, et al. Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review[J]. European Journal of Surgical Oncology, 2012,38(1):16-24
- [10] Kim CH, Huh JW, Kim HJ, et al. Factors influencing oncological outcomes in patients who develop pulmonary metastases after curative resection of colorectal cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2012,55(4): 459-464
- [11] Shantha Kumara HM, Tohme ST, Herath SA, et al. Plasma soluble vascular adhesion molecule-1 levels are persistently elevated during the first month after colorectal cancer resection [J]. Surg Endosc, 2012,26(6):1759-1764
- [12] Jang JH, Balik E, Kirchoff D, et al. Oncologic colorectal resection, not advanced endoscopic polypectomy, is the best treatment for large dysplastic adenomas[J]. J Gastrointest Surg, 2012,16(1):165-171
- [13] Inoue Y, Hayashi M, Komeda K, et al. Resection margin with anatomic or nonanatomic hepatectomy for liver metastasis from colorectal cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2012,16(6):1171-1180
- [14] 韩刚,王以东,曹羽,等.直肠癌腹腔镜与开腹根治术的近远期疗效及安全性评估[J].现代生物医学进展,2013,13(8):1511-1513,1553
Han Gang, Wang Yi-dong, Cao Yu, et al. Study on the Short-Term and Long-Term Effect and Safety of Laparoscopic Versus Open Radical Resection for Rectal Cancer[J]. Progress In Modern Biomedicine, 2013,13(8):1511-1513,1553
- [15] Truong T, Arnaoutakis D, Awad ZT, et al. Laparoscopic hybrid NOTES liver resection for metastatic colorectal cancer [J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2012,22(1):e5-7
- [16] Tashiro J, Yamaguchi S, Ishii T, et al. Efficacy of laparoscopic colorectal resection for risk patients with severe comorbidity[J]. Hepatogastroenterology, 2012,59(119):2173-2176
- [17] Law WL, Poon JT C, Fan JK M, et al. Survival following laparoscopic versus open resection for colorectal cancer [J]. Int J Colorectal Dis, 2012,27(8):1077-1085
- [18] Wolf PS, Park JO, Bao F, et al. Preoperative chemotherapy and the risk of hepatotoxicity and morbidity after liver resection for metastatic colorectal cancer: a single institution experience [J]. J Am Coll Surg, 2013,216(1):41-49
- [19] Byrne BE, Geddes T, Welsh FK, et al. The incidence and outcome of brain metastases after liver resection for colorectal cancer metastases [J]. Colorectal Dis, 2012,14(6):721-726
- [20] Ono K, Idani H, Hidaka H, et al. Effect of aspirin continuation on blood loss and postoperative morbidity in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy or colorectal cancer resection [J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2013,23(1):97-100
- [21] Kamari, Y. Lack of interleukin-1 α or interleukin-1 β inhibits transformation of steatosis to steatohepatitis and liver fibrosis in hypercholesterolemic mice [J]. J Hepatol, 2011, 55(5): 1086-1094
- [22] Hansson, G.K., L. Klareskog. Pulling down the plug on atherosclerosis: cooling down the inflammasome [J]. Nat Med, 2011, 17(7): 790-791
- [23] Schroder, K., R. Zhou, J. Tschopp. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? [J]. Science, 2010, 327(5963): 296-300
- [24] Lamkanfi, M., et al. Glyburide inhibits the Cryopyrin/Nalp3 inflammasome [J]. J Cell Biol, 2009, 187(1): 61-70
- [25] Csak, T. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells [J]. Hepatology, 2011, 54(1): 133-144
- [26] Kamari, Y. Lack of interleukin-1 α or interleukin-1 β inhibits transformation of steatosis to steatohepatitis and liver fibrosis in hypercholesterolemic mice [J]. J Hepatol, 2011, 55(5): 1086-1094
- [27] Babelova, A. Biglycan, a danger signal that activates the NLRP3 inflammasome via toll-like and P2X receptors [J]. J Biol Chem, 2009, 284(36): 24035-24048
- [28] Allen, I.C. The NLRP3 inflammasome functions as a negative regulator of tumorigenesis during colitis-associated cancer [J]. J Exp Med, 2010, 207(5): 1045-1056
- [29] Ichinohe, T. Inflammasome recognition of influenza virus is essential for adaptive immune responses[J]. J Exp Med, 2009, 206(1): 79-87