

NLRP3 炎性体与代谢性疾病的研究进展*

李金凤^{1)**} 谢 笛^{1)**} 何平平^{1, 2)} 唐艳艳¹⁾ 涂玉林^{1)***} 尹 凯^{1, 3)***}

¹⁾ 南华大学心血管疾病研究所, 动脉硬化学湖南省重点实验室, 衡阳 421001;

²⁾ 南华大学护理学院, 衡阳 421001; ³⁾ 南华大学医学院诊断学教研室, 衡阳 421001)

摘要 代谢性疾病是由体内氨基酸、葡萄糖和脂质代谢紊乱引起的一类疾病, 慢性炎症反应是其重要特征之一。Nod 样受体蛋白 3(Nod-like receptor protein 3, NLRP3)炎性体是位于细胞内的一种蛋白质复合体, 主要功能为活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1(caspase-1)以间接调控白介素 1 β (IL-1 β)、IL-18 和 IL-33 等的成熟和分泌。NLRP3 炎性体是炎性体相关研究的热点, 多种内源性或外源性危险信号通过激活这一蛋白质复合体上调炎症因子的表达水平, 从而促进多种代谢性疾病的发生发展。本文对 NLRP3 炎性体的结构、功能、调节以及在代谢性疾病中的作用做一综述, 以为代谢性疾病的防治提供新靶点。

关键词 NLRP3 炎性体, 代谢性疾病, 炎症因子

学科分类号 R363, R5

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00166

Nod 样受体蛋白 3(NLRP3)炎性体具有调控机体慢性炎症反应的功能, 其组成包括 NLRP3 (NLR family, pyrin domain containing 3)、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 (cysteine-requiring aspartate protease-1, caspase-1), 是内源性或外源性危险信号的胞质内感受器, 是活化 caspase-1 的分子平台, 调控白介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白介素 18(IL-18)等促炎细胞因子的成熟和分泌^[1]。IL-1 β 是一个经典的促炎性细胞因子, 活化的 IL-1 β 与靶细胞上的 IL-1 受体结合, 激活 IL-1 信号通路和髓样分化因子(myeloid differentiation factor, MyD88)依赖的 NF- κ B 通路, 促进 IL-1 等促炎因子转录, 诱导机体炎症反应。研究证实, IL-1 β 是促进多种代谢性疾病发生发展的重要炎症因子, 阻断其生物学效应能有效缓解代谢性疾病的进展^[2]。研究发现, 在 2 型糖尿病(type2 diabetes, T2D)^[3]、动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)^[4]、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steato hepatitis, NASH)^[5]、肥胖病^[6]、痛风^[7]和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)^[8]中, 相应的胰岛淀粉样多肽(islet amyloid, IAPP)、

胆固醇晶体、棕榈酸盐、神经酰胺、尿酸盐晶体(monosodium urate monohydrate crystals, MSU)和 β 淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)均可通过激活 NLRP3 炎性体促进 IL-1 β 成熟与分泌, 提示 NLRP3 炎性体活化在机体异常代谢促进代谢性疾病进展中发挥关键作用。本文从 NLRP3 炎性体的结构、功能和调控机制以及在代谢性疾病中的作用做一综述, 为代谢性疾病提供新的防治靶点和理论依据。

1 NLRP3 炎性体的结构、功能与调节机制

1.1 NLRP3 炎性体的结构与功能

NLRP3 炎性体是由 NLRP3、ASC 和无活性的 caspase-1 前体组成的复合体^[9]。NLRP3 是模式识别胞内受体 Nod 样受体(Nod-like receptors, NLRs)蛋

* 国家自然科学基金(81100213), 湖南省研究生科研创新项目(2012SCX13)和国家级大学生创新创业训练计划(201210555018)资助项目。

** 共同第一作者。

*** 通讯联系人。

Tel: 0734-8281412, E-mail: kaiyinby@hotmail.com

收稿日期: 2013-04-18, 接受日期: 2013-08-29

白家族的成员,广泛表达于树突细胞、单核细胞和巨噬细胞,具有识别病原体的功能. NLRP3 具有 NLRs 蛋白家族的特征性结构域——羧基端富含一个亮氨酸重复区域(leucine rich repeat, LRR),可以识别相应的配体;中间的区域称为 NBD(也称为 NOD 或 NACHT),NBD 属于 NTPase 超家族成员,可以使 ATP 水解为 GTP;氨基端含有一个 PYD (pyrin domain) (或称 CARD (caspase recruitment domain)或 BIRs(baculovirus inhibitory repeats))结构域,能够与具有同样结构域的分子结合参与细胞的炎症反应,例如通过 PYD-PYD 相互作用方式募集 ASC. ASC 是 NLRP3 炎性体的衔接蛋白,氨基端含有一个与 NLRP3 相同的 PYD 结构域,羧基端含有一个与 caspase-1 前体相同的 CARD 募集结构域,作为双重衔接蛋白分子,能够以 PYD-PYD 和 CARD-CARD 桥梁的形式将 NLRP3 和 caspase-1 前体连接起来,形成 caspase-1 前体的相对高浓度,此时酶原以水解的方式形成四聚体发生自身活化,形成具有酶活性的异二聚体 caspase-1. 作为炎性体的效应蛋白, caspase-1 能够将无活性的 IL-18 和 IL-1 β 前体剪切为成熟的 IL-18 和 IL-1 β ,促进其成熟分泌^[10].

1.2 NLRP3 炎性体的调节机制

1.2.1 NLRP3 炎性体的激活及其机制.

NLRP3 炎性体能够感知多种微生物及代谢产物激活信号(表 1),如 MSU、焦磷酸钙晶体(calcium pyrophosphate dihydrate, CPPD)、二氧化硅(silica)、日本脑炎病毒(Japanese encephalitis

virus, JEV)、棕榈酸盐(palmitate)、人呼吸道合胞病毒(human respiratory syncytial virus, RSV)、 β 淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)、二氧化硅晶体(silica crystals)、胆固醇晶体(cholesterol crystals)等,不同信号激活 NLRP3 炎性体的机制不同. 目前主要有以下 3 种假说:线粒体 DNA 假说、活性氧假说和溶酶体破裂假说(图 1).

a. 线粒体 DNA 假说. 线粒体损伤释放的线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 通过与 NLRP3 结合可以激活 NLRP3 炎性体^[17]. 目前关于线粒体损伤激活 NLRP3 炎性体的机制有两种,钾离子外流机制和钙波传递机制.

钾离子外流是最常见的激活 NLRP3 炎性体的机制. 其可能途径是钾离子通道开放介导细胞内 K⁺ 外流导致细胞内低 K⁺,进而诱导线粒体功能受损、凋亡,释放 ROS 和氧化的 mtDNA,从而激活 NLRP3 炎性体^[18]. 目前关于细胞内 K⁺ 外流的解释主要有以下 3 种. 第一种,细菌毒素等破坏了细胞膜的完整性,使 K⁺ 顺浓度梯度外流^[19]. 第二种,细胞外的 ATP 结合细胞膜表面具有选择性 K⁺ 通道的嘌呤受体 P2X7 受体(P2X7R),促进 K⁺ 外流,而且活化的 P2X7R 还可以募集缝隙连接蛋白 pannexin-1 形成较大孔径通道,诱导 K⁺ 快速外流使细胞内低 K⁺^[20]. 此外, pannexin-1 通道还可以介导胞壁酰二肽(muramyl dipeptide, MDP)进入细胞内激活 NLRP3 炎性体^[21],而 ATP 的衍生物 ADP 和 UTP 可以通过嘌呤型受体 P2R 介导晶体物质(如二氧化硅, MSU 等)激活 NLRP3 炎性体^[22]. 第三种,微生物毒素通过介导微孔结构促进 K⁺ 外流,活化 NLRP3 炎性体^[23]. 进一步研究发现, K⁺ 外流还参与酸性环境诱导的 NLRP3 炎性体活化^[24]. 但有文献报道,仅有 K⁺ 外流不足以活化 NLRP3 炎性体,提示 K⁺ 外流不是活化 NLRP3 炎性体的唯一信号途径^[19],其具体机制尚需进一步探讨.

最新研究发现,钙波传递机制也参与激活 NLRP3 炎性体. 钙波是细胞间信息传递的一个重要方式,有关钙波传递信息的解释有两种:其一是 pannexin-1 通道介导的细胞内途径,即 Ca²⁺ 本身或 Ca²⁺ 激活的第二信使通过细胞间的 pannexin-1 通道传递钙波到临近细胞,诱导内质网释放 Ca²⁺ 使细胞内 Ca²⁺ 增高^[25];其二是受体介导的细胞外途径,即细胞外 ATP 通过作用于临近细胞 ATP 受体 P2X7R 使细胞内 Ca²⁺ 增高^[26]. 钙波传递参与激活 NLRP3 炎性体的可能机制是, Ca²⁺ 与 Ca²⁺ 受体

Table 1 The activators of NLRP3 inflammasome activation and the mechanism in diseases

表 1 NLRP3 炎性体的活化信号及其在相关疾病中的激活机制

机制	活化信号	疾病	参考文献
钾离子外流	尿酸钠晶体和焦磷酸钙晶体	痛风和假性痛风	[7]
	二氧化硅	矽肺	[11]
	日本脑炎病毒	日本脑炎	[12]
活性氧	二氧化硅	矽肺	[11]
	日本脑炎病毒	日本脑炎	[12]
	胰岛淀粉样多肽	2 型糖尿病	[3]
溶酶体破裂	人呼吸道合胞病毒	肺炎和细支气管炎	[13]
	β 淀粉样蛋白	阿尔茨海默病	[14]
	二氧化硅晶体	矽肺	[15-16]
	胆固醇晶体	动脉粥样硬化	[4]

(calcium-sensing receptor, CASR)结合激活 NLRP3 炎性体. 活化的 CASR 在 Ca^{2+} 激活 NLRP3 炎性体过程有两个方面的作用, 一方面降低细胞内的环磷酸腺苷(cyclic AMP, cAMP), 从而解除 cAMP 对 NLRP3 的抑制作用, 另一方面还可以诱导内质网释放 Ca^{2+} , 使细胞内 Ca^{2+} 水平持续升高, 导致线粒体功能受损释放 mtDNA, 诱导 NLRP3 炎性体活化^[27-28]. Ca^{2+} 除了与 CASR 结合激活 NLRP3 炎性体外, 细胞外的 Ca^{2+} 还可以通过 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)激活 NLRP3 炎性体^[29].

b. 活性氧假说. 线粒体来源的活性氧(reactive oxygen species, ROS)是调控 NLRP3 炎性体活化的关键信号^[30]. ROS 的产生可能与 NADPH 氧化酶有关, 当细胞吞噬功能障碍时, 晶体物质可通过激活 NADPH 氧化酶诱导大量 ROS 生成, 在 ROS 应答中, 硫氧还蛋白交互蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)与硫氧还蛋白(thioredoxin, TRX)分离, 导致 NLRP3 炎性体活化^[30-32]. 正常生理情况下, TXNIP 与 TRX 结合, 当 ROS 增加时, TRX 充当氧化物的清道夫, 从而发生自身氧化, 而 TXNIP 与氧化的 TRX 分离后结合至 NLRP3 上, 从而募集 ASC 和 caspase-1 前体完成炎性体的组装活化^[32]. 高糖诱导 NLRP3 炎性体活化和 IL-1 β 分

泌的机制与 TXNIP 有关, 进一步研究发现, 当线粒体自噬功能受损时, NLRP3 炎性体活化增强, 这与 ROS 假说相符^[18].

c. 溶酶体破裂假说. 细胞吞噬晶体或颗粒等物质后导致溶酶体酸化, 肿胀破裂释放内容物至胞浆, 激活 NLRP3 炎性体, 其中组织蛋白酶 B (cathepsinB)是 NLRP3 炎性体活化最重要的上游信号^[15]. CathepsinB 通过与 NLRP3 的 LRR 区域结合至 NLRP3 上, 降解 NLRP3 的抑制蛋白, 从而激活 NLRP3 募集 ASC 和 procaspase-1 进而激活炎性体^[33]. 因此溶酶体破裂释放的内容物是激活 NLRP3 炎性体的又一个机制.

1.2.2 NLRP3 炎性体活化的负调控机制.

NLRP3 炎性体具有促进 IL-1 β 、IL-18 和 IL-33 分泌的功能, 这些因子的产生对于病理性感染的控制非常重要, 但细胞因子产生过量会对机体造成危害. 因此, NLRP3 炎性体的活化必须受到严格的调控以维持机体稳态. 目前已经发现负向调控 NLRP3 炎性体活化的机制主要有以下 4 种.

a. 负调控子机制. 根据负调控子结构的差异性大致可以分为两类^[34]: 一类具有 PYD 结构域, 包括热蛋白、POP 和病毒热蛋白(vPYDs), 它们通过 PYD-PYD 方式干扰 ASC 和 NLRP3 之间的作用, 从而负向调控 NLRP3 炎性体的组装. 另一类

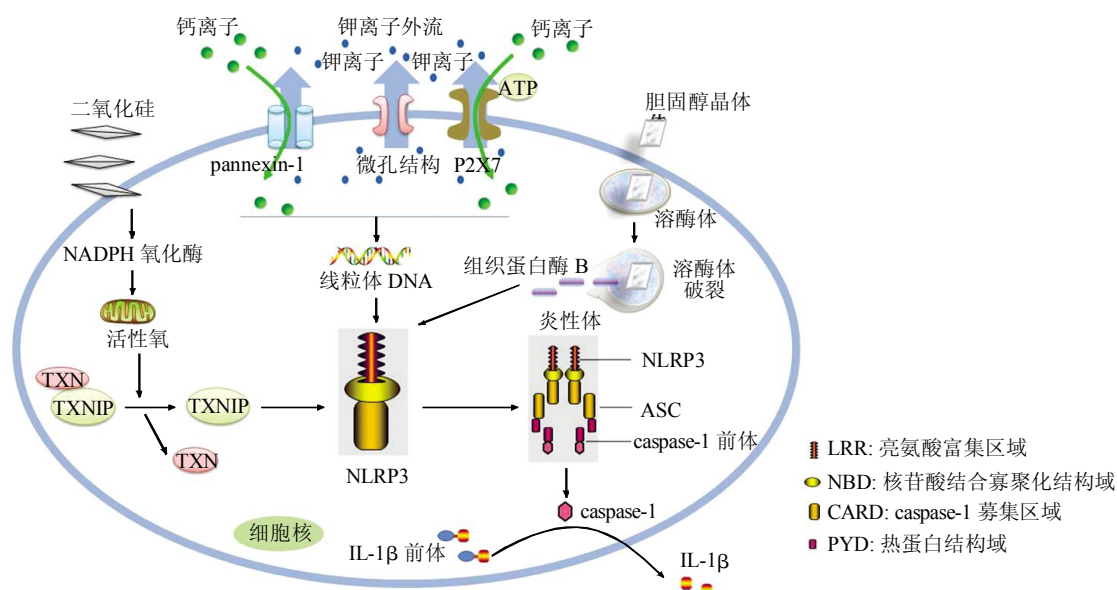


Fig. 1 A model for activation of NLR-related protein 3 (NLRP3) inflammasome

图 1 NLRP3 炎性体活化模式图

ATP: 三磷酸腺苷; pannexin-1: 缝隙连接蛋白家族的成员 pannexins 之一; P2X7: 配体门控性离子通道 P2X 家族成员之一; TXN: 硫氧还蛋白; TXNIP: 硫氧还蛋白交互蛋白; NLRP3: Nod 样受体蛋白 3; ASC: 凋亡相关斑点样蛋白; caspase-1: 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1; IL-1 β : 白介素 1 β .

具有 CARD 结构域, 包括 Iceberg、COP1、INCA 和 caspase-12 等, 这一类蛋白质的 CARD 与 caspase-1 的 CARD 具有高度同源性, 通过 CARD-CARD 方式与 caspase-1 竞争性结合 ASC, 从而负调控 NLRP3 炎性体的活化. 此外, 麻疹病毒 (measles virus, MV) 表达的 V 蛋白通过与 NLRP3 的 C 端结构域结合抑制 NLRP3 炎性体激活^[35], 蛋白酶抑制剂 (PI)-9 是 caspase-1 的一种抑制剂, 通过与 caspase-1 活性位点结合抑制 caspase-1 活化^[36].

b. 细胞自噬机制. 自噬是对已经损伤的细胞成分或器官进行降解和再循环利用机制. 研究表明, 自噬功能受损, NLRP3 炎性体活性增强, 有活性的 caspase-1 表达增加^[37]. 另外, 自噬蛋白 LC3B 和 beclin1 敲除后, caspase-1 活性增强, IL-1 β 和 IL-18 分泌增多, 其可能机制是自噬功能受损, 线粒体清除能力下降, 导致 ROS 水平升高, 从而激活 NLRP3 炎性体, 说明自噬负向调节 NLRP3 炎性体活化^[17-18, 38].

c. 细胞和细胞因子机制. T 细胞 (CD4⁺ 和 CD45RO⁺)^[39] 和干扰素 (type I interferon, IFN)^[40-41]

分别通过下调 P2X7R 的表达和抑制 STAT1 途径抑制 NLRP3 炎性体活化.

d. 其他机制. 一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和 miR-223 均可以抑制 NLRP3 炎性体活化, 其中 miR-223 通过负向调节 NLRP3 的转录水平抑制 NLRP3 炎性体活化^[42-43].

2 NLRP3 炎性体与代谢性疾病

2.1 NLRP3 炎性体与 2 型糖尿病

2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2D), 又称非胰岛素依赖型糖尿病, 是一种与胰岛素异常相关、以长期高血糖为主要特征并伴有慢性炎症反应的代谢性疾病. 在慢性炎症反应中, 其中 IL-1 β 是促进 T2D 发展的主要炎症因子, 其作用主要体现在两个方面: a. IL-1 β 可引起 β 细胞功能衰退及胰岛素抵抗^[44]; b. IL-1 β 和其他炎症因子如肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 等协同干扰体内葡萄糖代谢平衡^[45]. 而糖代谢紊乱危险信号也可以激活 IL-1 β 的平台 NLRP3 炎性体, 由此, NLRP3 炎性体是糖代谢紊乱诱导 T2D 发生发展的中心环节 (图 2).

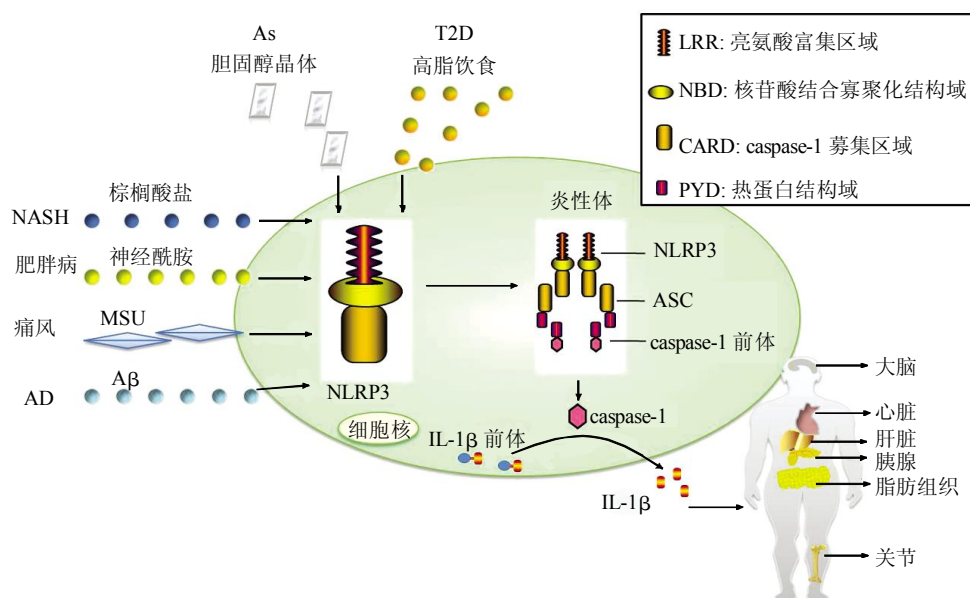


Fig. 2 The role of NLRP3 inflammasome activation in metabolic diseases

图 2 NLRP3 炎性体与代谢性疾病模式图

T2D: 2 型糖尿病; As: 动脉粥样硬化; NASH: 非酒精性脂肪性肝炎; AD: 阿尔茨海默病; MSU: 尿酸盐晶体; A β : β 淀粉样蛋白; NLRP3: Nod 样受体蛋白 3; ASC: 凋亡相关斑点样蛋白; caspase-1: 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1; IL-1 β : 白介素 1 β .

高血糖和 IL-1 β 促进 T2D 进展, 这一作用与 NLRP3 炎性体关系密切. Lee 等^[46]在 57 名健康对照组和 47 名 T2D 患者组骨髓细胞中观察 NLRP3

炎性体活化水平发现, 无论是在基础水平还是在 NLRP3 炎性体激活信号 (FFA, ATP or urate) 处理水平, T2D 患者组中 caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 水平

均升高, 进一步研究发现, T2D 患者经二甲双胍治疗后, NLRP3 炎性体活化水平和炎症因子表达水平均降低, 提示 NLRP3 炎性体活化促进 T2D 进展。动物水平相关研究发现, 在高脂饮食(high-fat diet, HFD)喂养的 NLRP3^{-/-}、ASC^{-/-} 和 caspase-1^{-/-} 小鼠中, 胰岛素敏感性显著低于野生型小鼠, 提示 NLRP3 炎性体促进 T2D 进展^[32]。另外, NLRP3 炎性体介导的 IL-1 β 通过阻断胰岛素信号抑制葡萄糖摄取, 反过来, 在高糖环境下, NLRP3^{-/-} 小鼠胰岛 β 细胞分泌的 IL-1 β 水平显著低于野生型小鼠^[32]。高糖诱导 NLRP3 炎性体活化和 IL-1 β 分泌的机制可能与 TXNIP 有关^[32]。综上所述, NLRP3 炎性体是糖代谢异常诱导 T2D 发生发展的关键环节, 临床上如果无有效的干预, T2D 的发展可导致多种并发症。临床试验已经证明双胍类药物在治疗 T2D 中有一定作用。但是, 在双胍类药物作用下 NLRP3 炎性体活化程度、血脂下降程度以及炎症反应程度之间的关联性需要进一步研究证实, 这方面的研究可望成为防治 T2D 的新策略。

2.2 NLRP3 炎性体与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性炎症性病变, 以病变区域脂质蓄积和免疫细胞的募集为特点, 并伴有慢性炎症反应的特征。IL-1 β 是 As 发生发展的关键因素, 促进内皮细胞损伤和血栓形成^[47]。在动物实验中发现, IL-1 β 基因敲除对 Apo-E^{-/-} As 易感小鼠具有保护作用, 提示 IL-1 β 促进 As 进展^[48]。新近研究发现, 高脂喂养的小鼠在动脉病变早期不但可以看到炎症细胞募集浸润, 还可以看到胆固醇晶体^[4]。而 NLRP3 炎性体作为胆固醇晶体的激活靶点和 IL-1 β 成熟的平台, 在促进 As 进展中发挥关键作用(图 2)。

NLRP3 炎性体在胆固醇结晶促进 As 进展中发挥着重要作用。用胆固醇晶体刺激 LPS 预处理的人外周血单核细胞和鼠巨噬细胞后发现, caspase-1 表达水平升高, IL-1 β 和 IL-18 表达增加, 证实 NLRP3 炎性体介导胆固醇晶体信号诱导炎症因子表达^[49]。与体外研究一致, 对 LDLR^{-/-} 小鼠, 分别移植 NLRP3^{-/-}、ASC^{-/-}、IL-1 α/β ^{-/-} 和野生型小鼠的骨髓, 再给予高脂胆固醇饮食, 可观察到基因敲除骨髓移植组小鼠 As 斑块病变面积减少、血清中 IL-18 和 IL-1 水平较野生型骨髓移植组小鼠降低, 进一步证实 NLRP3 炎性体介导高脂饮食促进 As 进展^[4]。但同样易感 As 的 Apo-E^{-/-} 小鼠与 NLRP3^{-/-}、ASC^{-/-} 和 caspase-1^{-/-} 小鼠杂交, 却未发现

敲除基因对 As 的保护作用^[50]。导致这一差异的原因尚不清楚, 因此针对 NLRP3 炎性体在 As 中的作用还有待进一步探索。新近研究发现, 在冠状动脉粥样硬化患者主动脉中, NLRP3 高表达, 并且与疾病的危险因素(如总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和脂蛋白(a))成正相关^[51]。此外, 研究还发现, 代谢因素 LDL 的主要修饰产物 ox-LDL 也是 As 的一个危险因素, ox-LDL 蓄积激活 NLRP3 炎性体促进 As 发展, 其机制与 ROS 有关^[52]。我们前期研究发现, 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1)介导细胞内胆固醇流出, 从而抑制巨噬细胞炎症反应, 其是否能够抑制 NLRP3 炎性体的激活还有待进一步探讨^[53-54]。As 是一个与多种心脑血管危险因素(包括血脂异常)相关的炎症性疾病, 临床上如果无有效的干预, As 可逐步发展为冠状动脉和脑血管疾病。临床试验已经证明 NLRP3 炎性体在心血管事件中的作用, 但是 NLRP3 炎性体活化程度与血脂水平以及炎症反应程度之间的关联性需要进一步研究证实, 这方面的研究也将为临床心脑血管疾病的抗炎及降脂治疗提供新视野。

2.3 NLRP3 炎性体与非酒精性脂肪性肝炎

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为临床常见的肝脏性疾病之一, 其发病率呈上升趋势, 是演变为肝硬化的基础。而非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是 NAFLD 向肝硬化演变过程中的一个关键环节^[55]。NASH 发生的机理除与胰岛素抵抗有关外, 脂质代谢异常是一个重要因素。研究发现, 肝脏脂质代谢异常导致游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)增加, 肝细胞内脂质异位沉积, 导致肝细胞脂肪变性, 发展为 NASH^[56]。新近研究发现, NLRP3 炎性体是脂质代谢异常诱导 NASH 发生发展的中心环节(图 2)。

NLRP3 炎性体介导高脂饮食诱导的 NASH 进展。Csak 等^[5]在甲硫氨酸-胆碱缺乏饮食和高脂饮食分别诱导的 NASH 小鼠模型中观察到, 肝细胞中炎性体各组分 NLRP3、ASC 和 caspase-1 前体的 mRNA 表达水平增高, 且有活性的 caspase-1 和 IL-1 β 表达增加, 但在相应的脂肪变性小鼠肝细胞中没有观察到这种现象。另外, 饱和脂肪酸棕榈酸盐促进 NASH 发展。棕榈酸盐刺激小鼠肝细胞后, 发现 NLRP3、ASC 和 caspase-1 表达升高, IL-1 β 分泌增加, 进一步验证了 NLRP3 炎性体在脂质代谢紊乱促进 NASH 发展中发挥关键作

用^[9]。综上所述, NLRP3 炎性体是脂质代谢异常诱导 NASH 发生发展的关键环节, 调控 NLRP3 炎性体表达水平可望成为 NASH 治疗的新思路。

2.4 NLRP3 炎性体与肥胖病

肥胖病是指构成机体的成分中脂肪堆积过度, 超过标准体重 20% 的慢性炎症性病理状态^[57]。肥胖发生的机理除与遗传因素有关外, 还与生活方式有关, 如过度进食、体力活动过少和全身脂肪组织过度增生等, 其中脂肪组织过度增生是一个重要原因。机体脂肪的过量蓄积导致脂肪降解产生大量的 FFAs, 被脂肪组织巨噬细胞摄取, 生成神经酰胺, 诱导机体炎症反应, 促进肥胖发生发展^[58-59]。而 NLRP3 炎性体是脂质蓄积诱导肥胖发生发展的中心环节(图 2)。

正常小鼠随着体重的增加, NLRP3 和 IL-1 β 表达水平增加, 同样在饮食诱导的肥胖小鼠模型中, 脂肪组织中有活性的 caspase-1 表达增加, 证实肥胖相关危险信号可以激活 NLRP3 炎性体^[6]。另外, 与高脂饮食喂养的野生型小鼠相比, NLRP3^{-/-}、ASC^{-/-} 或 caspase-1^{-/-} 小鼠中, 甘油三酯水平降低, 脂肪组织减小, 巨噬细胞浸润减少, 体重减轻, 进而延缓肥胖发展, 进一步证实 NLRP3 炎性体介导脂质代谢异常信号诱导的肥胖^[60]。伴有 T2D 的肥胖患者在限制热量饮食和体育锻炼的情况下, 发现随着体重的减轻, 脂肪组织中 NLRP3 和 IL-1 β 表达下调, 胰岛素敏感性增强; 进一步研究发现, 神经酰胺刺激 LPS 预处理的野生型或 NLRP3^{-/-} 肥胖小鼠的脂肪组织外植体, NLRP3^{-/-} 肥胖小鼠的脂肪组织外植体中 caspase-1 表达下调, 提示 NLRP3 炎性体介导肥胖危险信号促进肥胖发展^[6]。新近研究发现, 肥胖患者中高水平的饱和游离脂肪酸棕榈酸盐, 通过下调 AMP 蛋白酶活性, 诱导自噬功能受损, 导致线粒体释放 ROS, 进而激活 NLRP3 炎性体, 这与 NLRP3 炎性体的 ROS 激活机制一致^[18, 38, 61]。综上所述, NLRP3 炎性体是脂质蓄积危险信号诱导肥胖发生发展的关键环节, 调控 NLRP3 炎性体表达可望成为治疗肥胖病的新策略。

2.5 NLRP3 炎性体与痛风

痛风是由嘌呤代谢异常引起的一种以高尿酸血症和关节内尿酸盐晶体(monosodium urate monohydrate crystals, MSU)沉积为特征并伴有低度炎症反应的代谢性疾病。高尿酸血症是痛风患者的一个特征性指标, 组织或细胞损伤释放的尿酸和 MSU 均可以

激活 NLRP3 炎性体, 上调 IL-1 β 表达, 促进痛风患者炎症反应^[7, 62]。目前研究认为 NLRP3 炎性体是 MSU 导致痛风的核心机制(图 2)。

NLRP3 炎性体介导 MSU 诱导痛风发生发展。Martinon 等^[7]采用 MSU 刺激小鼠腹腔巨噬细胞, 结果显示, 与野生型小鼠相比, 在 NLRP3^{-/-}、ASC^{-/-} 和 caspase-1^{-/-} 小鼠中, IL-1 β 水平降低。进一步采用腹腔注射 MSU 的方式模拟小鼠痛风进程发现, ASC^{-/-} 和 IL-1R^{-/-} 小鼠腹腔内中性粒细胞显著减少。另外, MSU 刺激 THP1 细胞发现, 在加有 caspase-1 抑制剂组中 IL-1 β 表达减少, 进一步证实 NLRP3 炎性体在 MSU 诱导痛风发展中的作用^[15]。研究发现, MSU 激活 NLRP3 炎性体加速痛风发展的机制可能与 MSU 诱导 K⁺ 外流有关。用 MSU 刺激人单核细胞株 THP-1 和原代小鼠巨噬细胞, 结果显示, 当细胞外高钾(KCl 浓度 130 mmol/L)时, K⁺ 外流受阻, 抑制 NLRP3 炎性体活化^[63]。此外, MSU 激活 NLRP3 炎性体还可能与 ROS 释放有关, MSU 刺激 ROS 抑制剂预处理的 THP-1 细胞后, IL-1 β 分泌减少^[18]。另外, 溶酶体破裂也可能是 MSU 激活 NLRP3 炎性体的机制之一^[63]。综上所述, NLRP3 炎性体是机体代谢异常(如 MSU)诱导痛风发生发展的关键环节, 可望成为预防和治疗痛风的有效靶点。

2.6 NLRP3 炎性体与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病, 多发生在老年阶段, 是老年期痴呆的主要原因, 其临床表现为记忆能力减退, 持续性认知能力下降以及运动障碍等, 并伴有炎症症状, 其特征性病理表现是神经元纤维缠结、老年斑和神经元细胞丢失等^[64-65]。目前关于其发病机制涉及多种因素, 包括: 胆碱能神经异常因素、代谢障碍因素和基因遗传因素等, 其中 β 淀粉样蛋白(β -amyloid peptide, A β)已被证实是老年斑的主要成分, 老年斑是 AD 典型的病理改变。另外, A β 能够诱导大量的 IL-1 β 表达, 加速疾病进展^[66]。因此 A β 所诱导的炎症因子 IL-1 β 也参与了 AD 进展, 在此过程中 NLRP3 炎性体起到了关键作用(图 2)。

AD 认知功能障碍患者中 caspase-1 表达水平升高, 在 APP/PS1 小鼠 AD 模型中, NLRP3 敲除小鼠中, A β 沉积减少, 空间记忆能力得到改善, caspase-1 和 IL-1 β 表达水平降低, AD 症状得到改善, 提示 NLRP3 炎性体介导 A β 促进 AD 发展^[67]。

进一步研究发现, A β 促进 AD 发展的机制与溶酶体破裂释放的 cathepsin B 激活 NLRP3 炎性体有关. Halle 等^[14]用 A β 处理小神经胶质细胞, 加有溶酶体抑制剂细胞松弛素 D(cytochalasin D)或组织蛋白酶 B(cathepsin B)抑制剂处理组中, IL-1 β 表达减少, 而在相应的 ATP 加 cytochalasin D 或 cathepsin B 抑制剂处理组中, IL-1 β 的表达没有变化, 提示 A β 通过溶酶体破裂途径激活 NLRP3 炎性体诱导 IL-1 β 表达, 促进 AD 进展. 综上所述, NLRP3 炎性体是机体 A β 代谢异常诱导 AD 发生发展的关键环节, 可望成为治疗 AD 的新靶点.

3 问题与展望

代谢性疾病是由于体内氨基酸、葡萄糖和脂类的代谢异常所引起的疾病, 而 NLRP3 炎性体是代谢性危险信号诱导代谢性疾病发生发展的中心环节. 机体代谢性危险信号可以激活 NLRP3 炎性体, 促进 IL-1 β 成熟分泌, 加速疾病进展. 在 T2D、As、NASH、肥胖、痛风和 AD 中, 相应的 IAPP、胆固醇晶体、棕榈酸盐、神经酰胺、MSU 和 A β 均可通过 NLRP3 炎性体活化途径上调 IL-1 β 表达, 促进疾病发生发展. 另外, NLRP3 炎性体还可以介导草酸钙(calcium oxalate, CaOx)促进肾病发展^[68]. 因此, NLRP3 炎性体是多种危险因素诱导代谢性疾病发展的中心环节, 促进了机体炎症反应. Caspase-1 介导的炎症反应与代谢性疾病是相互联系的, 随着炎性体代谢性刺激的增加, 其机体的炎症反应程度随之加重, 而代谢性物质的蓄积又进一步促进了炎症反应的发展. 但目前没有针对 NLRP3 炎性体治疗代谢性疾病的药物, 而针对它的下游产物 IL-1 β 采用阻断剂 IL-1R α 可以有效缓解 T2D 患者症状^[69]. 但到目前为止, IL-1R α 仍是临床上唯一的治疗方法. 因此, 调控 NLRP3 炎性体的组装及其激活可望成为治疗代谢性疾病的新靶点. 文献报道, 抑制 caspase-1 可以改善小鼠肥胖和胰岛素敏感性^[44]. 口服 caspase-1 抑制剂 VX-765 已被证实能有效阻断家族性寒冷性自身炎症综合征(FCAS)患者 IL-1 生成, 但在代谢性疾病方面的应用尚未见报道. 类似地, caspase-1 抑制剂也能阻断 IL-18 成熟, 为从分子水平防治疾病提供新靶点. 目前对 NLRP3 炎性体的结构、功能的认识, 促进我们对机体识别微生物的机制有了进一步的了解. 但关于 NLRP3 炎性体组装及调控的具体机制尚不明确, 有待进一步研究, 有关 NLRP3 炎性体

激活的详细过程需进一步研究, 以期阐明 NLRP3 炎性体、caspase-1 活化及 IL-1 β 和 IL-18 等炎症因子生成的机制, 为通过干预炎性体相关通路指导治疗代谢性疾病提供新理论依据和防治靶点. 为拓展代谢性因素所致的炎症性疾病的治疗途径提供理论依据, 具有广阔的临床应用前景.

参 考 文 献

- [1] Shaw P J, McDermott M F, Kanneganti T D. Inflammasomes and autoimmunity. *Trends in Molecular Medicine*, 2011, **17**(2): 57-64
- [2] Peters V A, Joesting J J, Freund G G. IL-1 receptor 2 (IL-1R2) and its role in immune regulation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2012
- [3] Westermarck P, Andersson A, Westermarck G T. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiological Reviews*, 2011, **91**(3): 795-826
- [4] Duewell P, Kono H, Rayner K J, *et al.* NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*, 2010, **464**(7293): 1357-1361
- [5] 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. *Hepatology*, 2011, **54**(1): 133-144
- [6] Vandanmagsar B, Youm Y H, Ravussin A, *et al.* The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature Medicine*, 2011, **17**(2): 179-188
- [7] Martinon F, Petrilli V, Mayor A, *et al.* Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*, 2006, **440**(7081): 237-241
- [8] Salminen A, Ojala J, Suuronen T, *et al.* Amyloid-beta oligomers set fire to inflammasomes and induce Alzheimer's pathology. *J Cell Mol Med*, 2008, **12**(6A): 2255-2262
- [9] Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger?. *Science*, 2010, **327**(5963): 296-300
- [10] Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*, 2010, **140**(6): 821-832
- [11] Cassel S L, Eisenbarth S C, Iyer S S, *et al.* The Nalp3 inflammasome is essential for the development of silicosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(26): 9035-9040
- [12] Kaushik D K, Gupta M, Kumawat K L, *et al.* NLRP3 inflammasome: key mediator of neuroinflammation in murine Japanese encephalitis. *PloS One*, 2012, **7**(2): e32270
- [13] Segovia J, Sabbah A, Mgbemena V, *et al.* TLR2/MyD88/NF-kappaB pathway, reactive oxygen species, potassium efflux activates NLRP3/ASC inflammasome during respiratory syncytial virus infection. *PloS One*, 2012, **7**(1): e29695
- [14] Halle A, Hornung V, Petzold G C, *et al.* The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. *Nature Immunology*, 2008, **9**(8): 857-865
- [15] Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, *et al.* Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nature Immunology*, 2008, **9** (8): 847-856

- [16] Peeters P M, Perkins T N, Wouters E F, *et al.* Silica induces NLRP3 inflammasome activation in human lung epithelial cells. *Particle and Fibre Toxicology*, 2013, **10**: 3
- [17] Shimada K, Crother T R, Karlin J, *et al.* Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity*, 2012, **36**(3): 401–414
- [18] Zhou R, Yazdi A S, Menu P, *et al.* A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, 2011, **469**(7329): 221–225
- [19] Sutterwala F S, Ogura Y, Zamboni D S, *et al.* NALP3: a key player in caspase-1 activation. *J Endo Res*, 2006, **12**(4): 251–256
- [20] Pelegrin P, Surprenant A. Pannexin-1 couples to maitotoxin- and nigericin-induced interleukin-1 β release through a dye uptake-independent pathway. *J Biol Chem*, 2007, **282**(4): 2386–2394
- [21] Marina-Garcia N, Franchi L, Kim Y G, *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): 4050–4057
- [22] Riteau N, Baron L, Villeret B, *et al.* ATP release and purinergic signaling: a common pathway for particle-mediated inflammasome activation. *Cell Death & Disease*, 2012, **3**: e403
- [23] Gurcel L, Abrami L, Girardin S, *et al.* Caspase-1 activation of lipid metabolic pathways in response to bacterial pore-forming toxins promotes cell survival. *Cell*, 2006, **126**(6): 1135–1145
- [24] Rajamaki K, Nordstrom T, Nurmi K, *et al.* Extracellular acidosis is a novel danger signal alerting innate immunity via the NLRP3 inflammasome. *J Biol Chem*, 2013, **288**(19): 13410–13419
- [25] Vanden Abeele F, Bidaux G, Gordienko D, *et al.* Functional implications of calcium permeability of the channel formed by pannexin 1. *J Cell Biol*, 2006, **174**(4): 535–546
- [26] Suadican S O, Brosnan C F, Scemes E. P2X7 receptors mediate ATP release and amplification of astrocytic intercellular Ca²⁺ signaling. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 2006, **26**(5): 1378–1385
- [27] Lee G S, Subramanian N, Kim A I, *et al.* The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca²⁺ and cAMP. *Nature*, 2012, **492**(7427): 123–127
- [28] Murakami T, Ockinger J, Yu J, *et al.* Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(28): 11282–11287
- [29] Rossol M, Pierer M, Raulien N, *et al.* Extracellular Ca²⁺ is a danger signal activating the NLRP3 inflammasome through G protein-coupled calcium sensing receptors. *Nature Communications*, 2012, **3**: 1329
- [30] Dostert C, Petrilli V, Van Bruggen R, *et al.* Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science*, 2008, **320**(5876): 674–677
- [31] Martinon F. Signaling by ROS drives inflammasome activation. *European Journal of Immunology*, 2010, **40**(3): 616–619
- [32] Zhou R, Tardivel A, Thorens B, *et al.* Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nature Immunology*, 2010, **11**(2): 136–140
- [33] Bruchard M, Mignot G, Derangere V, *et al.* Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth. *Nature Medicine*, 2013, **19**(1): 57–64
- [34] Stehlik C, Dorfleutner A. COPs and POPs: modulators of inflammasome activity. *J Immunol*, 2007, **179**(12): 7993–7998
- [35] Komune N, Ichinohe T, Ito M, *et al.* Measles virus V protein inhibits NLRP3 inflammasome-mediated interleukin-1 β secretion. *Journal of Virology*, 2011, **85**(24): 13019–13026
- [36] Young J L, Sukhova G K, Foster D, *et al.* The serpin proteinase inhibitor 9 is an endogenous inhibitor of interleukin 1 β -converting enzyme (caspase-1) activity in human vascular smooth muscle cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 2000, **191**(9): 1535–1544
- [37] Saitoh T, Fujita N, Jang M H, *et al.* Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 β production. *Nature*, 2008, **456**(7219): 264–268
- [38] Nakahira K, Haspel J A, Rathinam V A, *et al.* Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nature Immunology*, 2011, **12**(3): 222–230
- [39] Beynon V, Quintana F J, Weiner H L. Activated human CD4⁺CD45RO⁺ memory T-cells indirectly inhibit NLRP3 inflammasome activation through downregulation of P2X7R signalling. *PloS One*, 2012, **7**(6): e39576
- [40] Guarda G, Braun M, Staehli F, *et al.* Type I interferon inhibits interleukin-1 production and inflammasome activation. *Immunity*, 2011, **34**(2): 213–223
- [41] Guarda G, Dostert C, Staehli F, *et al.* T cells dampen innate immune responses through inhibition of NLRP1 and NLRP3 inflammasomes. *Nature*, 2009, **460**(7252): 269–273
- [42] Bauernfeind F, Rieger A, Schildberg F A, *et al.* NLRP3 inflammasome activity is negatively controlled by miR-223. *J Immunol*, 2012, **189**(8): 4175–4181
- [43] Mao K, Chen S, Chen M, *et al.* Nitric oxide suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against LPS-induced septic shock. *Cell Research*, 2013, **23**(2): 201–212
- [44] Stienstra R, Joosten L A, Koenen T, *et al.* The inflammasome-mediated caspase-1 activation controls adipocyte differentiation and insulin sensitivity. *Cell Metabolism*, 2010, **12**(6): 593–605
- [45] Stanley T L, Zanni M V, Johnsen S, *et al.* TNF- α antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinology and Metabolism*, 2011, **96**(1): E146–150
- [46] Lee H M, Kim J J, Kim H J, *et al.* Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2013, **62**(1): 194–204
- [47] Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiological Reviews*, 2006, **86**(2): 515–581
- [48] Kirii H, Niwa T, Yamada Y, *et al.* Lack of interleukin-1 β

- decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2003, **23**(4): 656–660
- [49] Rajamaki K, Lappalainen J, Oorni K, *et al.* Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PloS One*, 2010, **5**(7): e11765
- [50] Menu P, Pellegrin M, Aubert J F, *et al.* Atherosclerosis in ApoE-deficient mice progresses independently of the NLRP3 inflammasome. *Cell Death & Disease*, 2011, **2**: e137
- [51] Zheng F, Xing S, Gong Z, *et al.* NLRP3 Inflammasomes Show High Expression in Aorta of Patients with Atherosclerosis. *Heart Lung Circ*, 2013, **22**(9): 746–750
- [52] Jiang Y, Wang M, Huang K, *et al.* Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1 β by macrophages *via* reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, **425**(2): 121–126
- [53] Yin K, Chen W J, Zhou Z G, *et al.* Apolipoprotein A-I inhibits CD40 proinflammatory signaling *via* ATP-binding cassette transporter A1-mediated modulation of lipid raft in macrophages. *J Atheroscl Thromb*, 2012, **19**(9): 823–836
- [54] Yin K, Deng X, Mo Z C, *et al.* Tristetraprolin-dependent post-transcriptional regulation of inflammatory cytokine mRNA expression by apolipoprotein A-I: role of ATP-binding membrane cassette transporter A1 and signal transducer and activator of transcription 3. *J Biological Chem*, 2011, **286**(16): 13834–13845
- [55] Tiniakos D G, Vos M B, Brunt E M. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol*, 2010, **5**: 145–171
- [56] de Almeida I T, Cortez-Pinto H, Fidalgo G, *et al.* Plasma total and free fatty acids composition in human non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Nutr*, 2002, **21**(3): 219–223
- [57] Odegaard J I, Chawla A. Mechanisms of macrophage activation in obesity-induced insulin resistance. *Nat Clin Pract Endoc*, 2008, **4**(11): 619–626
- [58] Shah C, Yang G, Lee I, *et al.* Protection from high fat diet-induced increase in ceramide in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. *J Biol Chem*, 2008, **283**(20): 13538–13548
- [59] Klop B, Elte J W, Cabezas M C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 2013, **5**(4): 1218–1240
- [60] Stienstra R, van Diepen J A, Tack C J, *et al.* Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(37): 15324–15329
- [61] Wen H, Gris D, Lei Y, *et al.* Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nature Immunology*, 2011, **12**(5): 408–415
- [62] Gotsch F, Romero R, Chaiworapongsa T, *et al.* Evidence of the involvement of caspase-1 under physiologic and pathologic cellular stress during human pregnancy: a link between the inflammasome and parturition. *J Maternal-Fetal Neonat Med*, 2008, **21**(9): 605–616
- [63] Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunological Reviews*, 2010, **233**(1): 218–232
- [64] Peri A, Serio M. Neuroprotective effects of the Alzheimer's disease-related gene seladin-1. *J Mol Endocrinol*, 2008, **41**(5): 251–261
- [65] Pamplona FA, Pandolfo P, Duarte FS, *et al.* Altered emotionality leads to increased pain tolerance in amyloid beta (A β 1–40) peptide-treated mice. *Behavioural Brain Research*, 2010, **212**(1): 96–102
- [66] Simard A R, Soulet D, Gowing G, *et al.* Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease. *Neuron*, 2006, **49**(4): 489–502
- [67] Heneka M T, Kummer M P, Stutz A, *et al.* NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature*, 2013, **493**(7434): 674–678
- [68] Mulay S R, Kulkarni O P, Rupanagudi K V, *et al.* Calcium oxalate crystals induce renal inflammation by NLRP3-mediated IL-1 β secretion. *J Clin Invest*, 2013, **123**(1): 236–246
- [69] Akash M S, Shen Q, Rehman K, *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist: a new therapy for type 2 diabetes mellitus. *J Pharm Sci*, 2012, **101**(5): 1647–1658

Research Advances of The NLRP3 Inflammasome and Metabolic Disease*

LI Jin-Feng^{1)**}, XIE Di^{1)**}, HE Ping-Ping^{1,2)}, Tang Yan-Yan¹⁾, TU Yu-Lin^{1)***}, YIN Kai^{1,3)***}

⁽¹⁾ Institute of Cardiovascular Disease, Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province, University of South China, Hengyang 421001, China;

²⁾ School of Nursing, University of South China, Hengyang 421001, China;

³⁾ Department of Traditional Chinese Diagnostics, Hunan University of Chinese Medicine, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract Metabolic diseases are caused by amino acid, glucose and lipid metabolism disorder, chronic inflammation is one of its important characteristics. The Nod-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome is a protein complexes located in cellular, the main function is to activate caspase -1, and then to indirectly regulate the mature and secretion of interleukin 1 β (IL-1 β), IL-18 and IL-33. The NLRP3 inflammasome is a hotspot in inflammasome associated studies, a variety of endogenous or exogenous danger signals up-regulated the expression of inflammatory cytokines through the activation of this protein complex, and promoted the occurrence and development of many metabolic diseases. Here we reviewed the structure, function and the regulation of the NLRP3 inflammasome, then discussed its role in metabolic diseases, in order to provide the new targets for the prevention and treatment of metabolic diseases.

Key words NLRP3 inflammasome, metabolic diseases, inflammatory cytokines

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00166

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81100213), The Innovation Foundation for Postgraduate of Hunan Province (2012SCX13), The National College Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program (201210555018).

**These authors contributed equally to this work.

***Corresponding author.

Tel: 86-734-8281412, E-mail: kaiyinby@hotmail.com

Received: April 18, 2013 Accepted: August 29, 2013