

## • 综述 •

## 炎症小体 NLRP3 信号通路调控机制及其小分子靶点抑制剂的研究进展

穆瑞旭<sup>1</sup>, 勾文峰<sup>1</sup>, 魏会强<sup>1</sup>, 侯文彬<sup>1</sup>, 李祎亮<sup>1\*</sup>, 朱蕾<sup>2\*</sup>

1. 中国医学科学院 北京协和医学院 放射医学研究所, 天津 300192

2. 中国医学科学院 北京协和医学院 基础医学研究所, 北京 100730

**摘要:** 炎症反应是机体常见的生理、病理活动, 炎症小体在该反应中发挥重要调控作用。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)是炎症小体中关键的调控蛋白之一。研究发现激活NLRP3的刺激因子及其相关分子调控信号通路与多种疾病的发生、发展密切相关, 并越来越受到广泛关注, 是临床药物研究开发的前沿热点方向。总结NLRP3炎症小体的生物结构、调控功能、信号通路和作用机制等研究进展, 并梳理与其相关靶点抑制剂的研究结果, 对开展炎症相关疾病的新靶标药物发现及其临床应用研究具有重要的参考价值。

**关键词:** 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3; 信号通路; 调控机制; 抑制剂

中图分类号: R962 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)11-2283-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.11.035

## Regulatory mechanism of inflammasome NLRP3 signaling pathway and its small molecular inhibitors

MU Rui-xu<sup>1</sup>, GOU Wen-feng<sup>1</sup>, WEI Hui-qiang<sup>1</sup>, HOU Wen-bin<sup>1</sup>, LI Yi-liang<sup>1</sup>, ZHU Lei<sup>2</sup>

1. Institute of Radiation Medicine, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

2. Institute of Basic Medicine, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 1007302, China

**Abstract:** The inflammatory response is a common physiological and pathological process of the body, which is generally induced by the activation of various inflammatory factors. NLRP3 is a key regulatory protein. It has been found that there are a variety of stimulating factors and molecular regulatory signal pathways involved in NLRP3 activation closely related to the occurrence and development of a variety of diseases, and have attracted more and more attention. It is one of the frontier hot topics in clinical drug research and development. This paper summarizes the research progress in biological structure, regulatory pathway and inhibitors development of NLRP3 inflammasome, which is helpful for the target seeking and clinical drug development.

**Key words:** NLRP3; signal pathways; regulatory mechanism; inhibitor

炎症反应是机体受到外界侵害、环境压力下产生的一种应激反应, 具有双重调控功能, 一方面它可以清除体内受损或死亡细胞, 维持机体的健康; 另一方面, 机体产生的自发炎症、长期慢性炎症会加重病情, 并引发一系列并发症<sup>[1-2]</sup>。如幽门螺杆菌引起长期胃黏膜炎症, 诱发胃癌<sup>[3]</sup>; 类风湿性关节炎关节滑膜组织长期、慢性无菌炎症会导致关节发

炎、疼痛、甚至变形<sup>[4]</sup>; 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)能激活机体释放炎症因子引发细胞因子风暴, 导致患者多器官衰竭、死亡<sup>[5]</sup>。炎症反应由多种炎症小体诱导引发, 炎症小体核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)是关键调控蛋白, 深入了解NLRP3在信号通路的作用和调控机制对疾病预防、药物发现具有重要的研究指导意义。

收稿日期: 2020-10-13

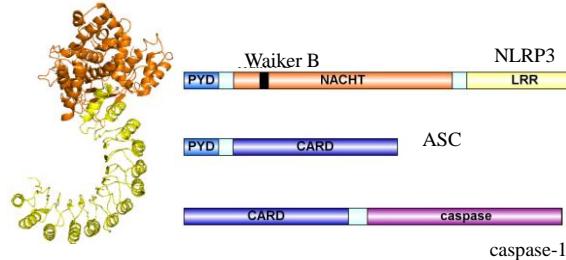
基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程资助项目(2016-I2M-3-022); 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(3332018117); 天津市科技计划资助项目(18ZXXYSY00110); 天津市自然科学基金资助项目(18JCQNJC09500)

作者简介: 穆瑞旭, 女, 在读硕士研究生。Tel: (022) 58287600 E-mail: muruixu1996@126.com

\*通信作者 李祎亮, 男, 研究员, 博士生导师。E-mail: liyiliang@irm-cams.ac.cn

朱蕾, 女, 研究员, 博士生导师。E-mail: leizhu2004@126.com

NLRP3 依据蛋白的结构和功能可划分为 PYD、NACHT、LRR 3 个部分。位于 N-端的 PYD 区域可以与其他蛋白 PYD 结构域结合, 形成 PYD-PYD 复合物, 从而激活下游反应, 具有募集和连接作用。如与 ASC 末端 PYD 区域结合形成 NLRP3-ASC 复合物<sup>[6]</sup>。NACHT 与 ATP 结合, 可将其水解为二磷酸腺苷 ADP 释放能量, 并对 NLRP3 下游蛋白发挥重要调控功能; LRR 区域富含高度保守的亮氨酸重复序列, 具有正电性, 激活后可通过离子能与无丝分裂基因 A (never in mitosis gene A, NIMA) 相关蛋白激酶 7 (NIMA related kinase 7, NEK7) 形成 NEK7-NLRP3 复合物, 易被泛素化修饰, 导致 NLRP3 自身抑制<sup>[7]</sup>。见图 1。



蛋白区域划分示意图 NLRP3 电镜结构示意图 (PDB 编码 6NPY)<sup>[8]</sup>

图 1 NLRP3 及相关蛋白结构示意图

Fig. 1 Structure of NLRP3 and its related proteins

## 1 NLRP3 经典活化通路的调控和抑制

### 1.1 NLRP3 经典信号通路调控机制

静息状态下吞噬细胞中 NLRP3 的含量很低, 多以泛素化无活性、稳定状态存在<sup>[9]</sup>。NLRP3 的经典活化一般由 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的刺激下与胞内髓样分化分子 2 (myeloid differentiation factor 2, MD-2) 形成 (TLR4/MD-2/LPS)<sub>2</sub> 六聚体复合物<sup>[10]</sup>, 通过髓样分化因子 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 激活 IL-1 受体相关激酶 (IL-1 receptor associated kinase 1, IRAK1)/肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 受体相关因子 6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6) 通路, 促进核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB) 入核。

NLRP3 的刺激因子结构、来源均具有多样性的特点, 如病毒 RNA、真菌菌丝、过量 ATP、透明质酸、活性氧自由基 (ROS) 等; 此外细胞内外阳离子的跨膜流动、β-淀粉样蛋白、尿酸盐结晶等也能驱动 NLRP3 激活, 引起体内无菌性炎症。如图 2 区域 B 所示, NLRP3 刺激因子能促使细胞内的高

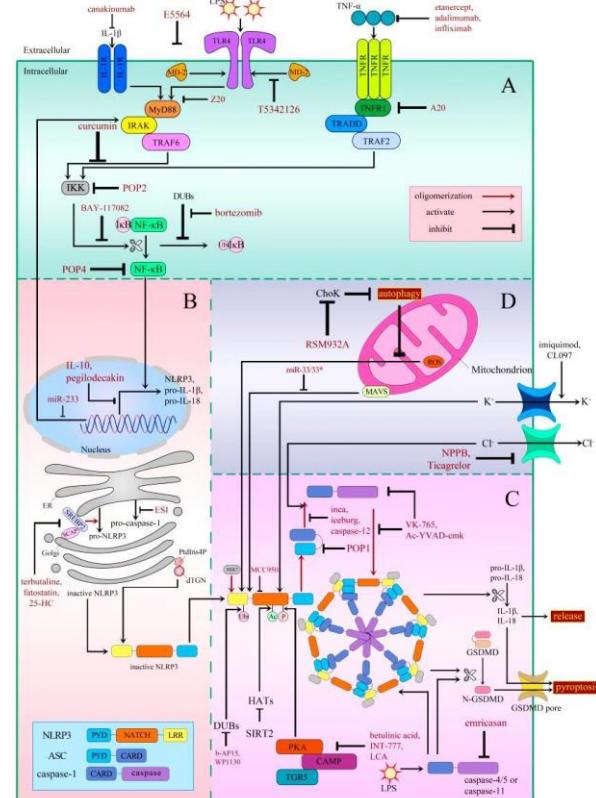


图 2 NLRP3 信号通路与抑制剂示意图

Fig. 2 NLRP3 regulatory pathway and inhibitors

尔基体反面网络结构 (trans-golgi network, TGN) 解体, 形成分散的小型囊泡状特殊结构 (dTGN), 随后 dTGN 膜上富集的负电性磷脂磷脂酰肌醇-4-磷酸激酶 (phosphatidylinositol-4-phosphate, PtdIns4P) 通过离子能吸引 LRR 区域, 招募细胞质基质内的无活性 NLRP3, 组装形成完整的 NLRP3 蛋白<sup>[11]</sup>。

NLRP3 在经 dTGN 募集后, 继续进一步经去泛素化、乙酰化活化, 也可经引入磷酸基团而失活。SIRT2 属于 Sirtuin 家族, 可通过抑制 NLRP3 的乙酰化活化而抑制 NLRP3/ASC/caspase-1 复合物的形成, 达到抑制炎症的目的。SIRT2 酶含量和活性会随年龄的增长而下降, 这也是老年人群免疫系统失衡疾病高发的主要影响因素<sup>[12]</sup>。

NLRP3 的 LRR 区域会吸引 NEK7 的 C-端形成 NLRP3-NEK7 复合物, 随后进一步吸引 ASC 等相关蛋白形成 NLRP3/ASC/caspase-1 复合物。NLRP3 活化后, N-端的 PYD 与 ASC N-端的 PYD 相连, 再通过 ASC 蛋白 C-端的 CARD 区域, 招募 caspase-1 的前体、使其自剪切活化, 并与其 CARD 端连接形成 NLRP3 复合物。NLRP3 复合物可以剪切

pro-IL-1 $\beta$ 、pro-IL-18 为 IL-1 $\beta$ 、IL-18，使其释放到胞外，令其他吞噬细胞响应；活化的 caspase-1 也可剪切 GSDMD 前体，GSDMD 的 N-端可引起膜孔形成，形成 IL-1 $\beta$  的释放通道，并可使细胞焦亡<sup>[8]</sup>。

POPs 是一段仅含 PYD 序列的小蛋白分子，目前已经证实了 POP1、POP2、POP4 3 种亚型可以抑制 NLRP3 信号通路。COPs 是仅含 CARD 序列的蛋白，目前发现的 COPs 有 Inca、Iceburg、caspase-12 等，这些均与 caspase-1 的 CARD 序列有极高的相似性，可以阻止 NLRP3 复合物的形成<sup>[13]</sup>。

## 1.2 NLRP3 启动转录阶段的抑制

吞噬细胞膜外受体接受刺激因子刺激并 NF- $\kappa$ B 入核上调炎症相关蛋白表达是 NLRP3 启动转录的关键步骤。Z20 靶向结合于 TLR4/MD-2，抑制炎性因子分泌、炎症反应，从而有效减轻 LPS 诱导的小鼠器官损伤，提高脓毒血症小鼠模型的存活率<sup>[14]</sup>。T5342126 是一种新型小分子 TLR4 抑制剂，靶向结合 TLR4，阻止 TLR4 与 MD-2 形成复合物，抑制 TLR4 的活性，还能有效增强吗啡的镇痛效果<sup>[10]</sup>。姜黄素（curcumin）与 MD-2 分子的疏水口袋结合，阻断 TLR4/MD-2 复合物的形成，下调 NF- $\kappa$ B 的激活<sup>[15]</sup>。E5564 能抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路，减轻痛风患者针状尿酸结晶引起的巨噬细胞 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活，产生有效的抗炎作用<sup>[16]</sup>。miR-233 可通过直接靶向 IRAK1 的基因序列，抑制 NF- $\kappa$ B 的激活，从而产生抑制炎症的效果<sup>[17]</sup>。去泛素化酶 A20 可以招募 TNFR1 并裂解其上 Lys-63-连接的多泛素链，使其去泛素化失活，从而抑制 NF- $\kappa$ B 的激活<sup>[18]</sup>。BAY-117082 选择性、不可逆地抑制 IKK 活性，对致心律失常性心肌病模型小鼠具有显著地抗炎活性。硼替佐米（bortezomib）能抑制 I $\kappa$ B 基团泛素化，下调 NF- $\kappa$ B 活性，缩小肺腺癌小鼠体内肿瘤体积，此外临床已证实服用硼替佐米的多发性骨髓瘤患者，存活率改善显著<sup>[19]</sup>。

## 1.3 NLRP3/ASC/caspase-1 复合物形成的抑制

NLRP3/ASC/caspase-1 复合物的形成可以利用 POPs、COPs 通过竞争结合来抑制，也可通过阻止蛋白质去泛素化、磷酸化等活化作用抑制复合物的形成以达到抗炎的目的。VX-765、Ac-YVAD-cmk 均是 caspase-1 的选择性抑制剂，实验证明 VX-765 可显著抑制 polyphyllin VI 引起的 NLRP3 炎症小体激活、细胞死亡<sup>[20]</sup>，Ac-YVAD-cmk 则可通过这一通路改善脑卒中小鼠的认知功能，恢复其海马体体

积<sup>[21]</sup>。b-AP15 靶向结合于 DUBs 中的 UCH37、USP14 亚型，抑制 LPS 引起的 IL-1 $\beta$  分泌、减少尼日利亚菌素引起的细胞死亡；WP1130 靶向 4 个 DUBs 亚型，具有与 b-AP15 类似的活性。有研究认为它们也能通过抑制 caspase-1 的 p10 亚单位脱落而抑制 caspase-1 通路，从而阻碍复合物形成<sup>[22]</sup>。胆汁酸受体（TGR5）激动剂桦木酸（betulinic acid）、INT-777、LCA 可以通过上调 TGR5/cAMP/PKA 通路激活 PKA 激酶，从而在此处引入磷酸基团使 NLRP3 失活，起到抗炎效应<sup>[23]</sup>。MCC950 已经通过药物亲和力靶稳定性等实验证实，其靶向 NLRP3 蛋白 NACHT 区域上的一小段称为 Walker B 的区域，使其构象发生变化，从而抑制 NLRP3 活性，且对 LPS、结核分支杆菌等引起的炎症都有明显抑制效果<sup>[24]</sup>。

## 2 NLRP3 的其他调控通路

### 2.1 NLRP3 非经典活化通路的调控

如图 2 区域 C 所示，caspase-4、5、11 3 种蛋白可被胞内细菌内毒素激活，促使 NLRP3/ASC/caspase-1 复合物释放 IL-1 $\beta$ 、IL-18，此外，这 3 种蛋白也可直接作用于 GSDMD<sup>[25]</sup>，产生与经典活化通路类似的效果。emricasan 已被证明可以抑制肝脏炎症和纤维化，有效缓解酒精引发的肝硬化<sup>[26]</sup>。

### 2.2 跨膜离子的流动对 NLRP3 的影响和抑制

胞内各蛋白复合物的含量对比实验数据表明，K $^+$ 外流可以驱动 NLRP3 的聚集，而 Cl $^-$ 外流则是促进 ASC 的聚合<sup>[27]</sup>。如图 2 区域 D 所示，抑制离子流动可对 NLRP3 的激活起到抑制作用。部分 NLRP3 激动剂如咪喹莫特（imiquimod）、CL097 是通过引起 K $^+$ 外流而激活的 NLRP3<sup>[28]</sup>。NPBB 是 Cl $^-$ 通道阻滞剂，可以将胞内 Cl $^-$ 维持较低水平，从而抑制 NLRP3 的激活；抗血小板药替格瑞洛（ticagrelor）作用于 Cl $^-$ 通道，通过诱导通道蛋白发生降解和抑制氯离子通道蛋白的细胞膜定位抑制了 Cl $^-$ 的外流<sup>[29]</sup>，达到了抑制 NLRP3 激活的效果。

### 2.3 内质网相关蛋白对 NLRP3 的影响和抑制

SREBP2、SCAP 位于内质网上，两者通过形成 NLRP3/SREBP2/SCAP 三元复合物“护送”NLRP3 由内质网易位到高尔基体膜上，优化了炎症小体组装过程。ESI 的硝基呋喃基团靶向作用于内质网，干扰其稳态，通过影响 caspase-1 的合成减少 IL-1 $\beta$  的分泌，从而产生类似硼替佐米的抗癌效果<sup>[22]</sup>。特布他林（terbutaline）、fatostatin、25-HC 在细胞水

平、小鼠体内实验中均可抑制内质网上 SREBP2/SCAP 通路，影响 NLRP3 的组装，抑制 LPS 引起的炎症反应<sup>[30]</sup>。

#### 2.4 线粒体及相关蛋白对 NLRP3 的影响和抑制

静息状态下 NLRP3 定位于内质网，ASC 则散布于胞质内。如图 2 区域 D 所示，细胞受到外界刺激后，线粒体膜上的 MAVS 蛋白会通过与 NLRP3 的 N-端相互作用将 NLRP3、ASC 招募到一起，促进其活化，MAVS 蛋白是 NLRP3 活化的一个重要蛋白，敲除 MAVS 基因的小鼠能显著抑制 LPS 引起的 IL-1 $\beta$  水平增高。microRNA-33/33\* 是胆固醇稳态的重要调控因子，能通过靶向 AMPK 进行转录后沉默，干扰线粒体内部稳态，降低 MAVS 活性，阻碍其对 NLRP3、ASC 的召集<sup>[31]</sup>。此外，线粒体损伤会释放 ROS，激活 NLRP3 小体，线粒体的自噬可以抑制炎症小体的活化。胆碱激酶 (ChoK) 抑制剂可以促进线粒体自噬，停止胆碱的摄取。LPS 诱导的巨噬细胞经 RSM932A 处理后，能显著抑制炎症效应，有效缓解小鼠 Muckle-Wells 综合征的症状<sup>[32]</sup>。

#### 2.5 炎症细胞因子对 NLRP3 的影响和抑制

炎症细胞因子是由免疫细胞经激活后分泌到胞外的内源性物质，可对周围其他免疫细胞产生激活或抑制效应。卡那奴单抗 (canakinumab) 是一种完全人源的单克隆 IgG1/k 抗体，用于治疗多种 IL-1 介导的炎症性疾病，可通过选择性地结合游离 IL-1 $\beta$ ，阻断其与 IL-1R 的相互作用，从而抑制 IL-1 $\beta$  的活性，在多种疾病的临床实验中具有显著的抗炎作用，如隐索蛋白相关周期性综合征 (CAPS)、系统性幼年特发性关节炎 (sJIA)、肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征 (TRAPS) 等<sup>[33]</sup>。

TNF- $\alpha$  单抗如依那西普 (etanercept)、阿达木单抗 (adalimumab) 和英夫利昔单抗 (infliximab) 可与游离胞外的 TNF- $\alpha$  结合，抑制 NLRP3 的激活。临幊上已经证实阿达木单抗对银屑病、克罗恩病等免疫异常介导的慢性病疗效显著<sup>[34]</sup>。IL-10 靶向降低 NLRP3 的翻译表达，抑制炎症效果显著，但其体内半衰期短、易失活；聚乙二醇化的 IL-10 抑制剂 pegilodecakin 可延长 IL-10 受体的刺激时间，发挥显著抗炎作用，与抗 PD-1 单克隆抗体抑制剂联用的安全性、有效性评价正开展临幊实验<sup>[35]</sup>。

### 3 结论与展望

NLRP3 的激活因子多种多样，该通路与众多疑难疾病发生、发展密切相关，探索新型的 NLRP3

抑制剂研究具有广泛的应用前景，如抑制 NLRP3 炎症小体活性可显著减轻急性肾损伤、脓毒症心肌炎损伤<sup>[36-37]</sup>。近年来炎症小体 NLRP3 的调控机制研究已成为前沿热点，小分子抑制剂 MCC950 首次证实可直接作用于 NLRP3 产生抑制活性，受到重点关注。深入理解炎症反应的生理、病理过程，并根据其激活途径探寻新靶点、高选择性的抑制剂可为治疗重大炎性疾病提供全新的思路。

### 参考文献

- [1] 刘雯, 郭文洁, 徐强, 等. NLRP3 炎症小体调控机制研究进展 [J]. 药学学报, 2016, 51(10): 1505-1512.
- [2] 毛开睿, 孙兵. NLRP3 炎症小体研究进展 [J]. 现代免疫学, 2011, 31(1): 1-4.
- [3] Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2001, 346(1): 65-67.
- [4] Wei K, Korsunsky I, Marshall J L, et al. Notch signalling drives synovial fibroblast identity and arthritis pathology [J]. *Nature*, 2020, 582(7811): 259-264.
- [5] Filippou P S, Karagiannis G S. Cytokine storm during chemotherapy: a new companion diagnostic emerges? [J]. *Oncotarget*, 2020, 11(3): 213-215.
- [6] Sharif H, Wang L, Wang W L, et al. Structural mechanism for NEK7-licensed activation of NLRP3 inflammasome [J]. *Nature*, 2019, 570(7761): 338-343.
- [7] Swanson K V, Deng M, Ting J P Y. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics [J]. *Nature Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477-489.
- [8] Chen X, Liu G, Yuan Y, et al. NEK7 interacts with NLRP3 to modulate the pyroptosis in inflammatory bowel disease via NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 906-918.
- [9] Qiao Y, Wang P, Qi J, et al. TLR-induced NF- $\kappa$ B activation regulates NLRP3 expression in murine macrophages [J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(7): 1022-1026.
- [10] Wang Y, Zhang S, Li H, et al. Small-molecule modulators of Toll-like receptors [J]. *Acc Chem Res*, 2020, 53(5): 6621-6626.
- [11] Chen J, Chen Z. PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2018, 564: 71-76.
- [12] He M, Chiang H H, Luo H, et al. An acetylation switch of the NLRP3 inflammasome regulates aging-associated chronic inflammation and insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(3): 580-591.
- [13] Indramohan M, Stehlík C, Dorfler A. COPs and POPs Patrol inflammasome activation [J]. *J Mol Biol*,

- 2018, 430(2): 153-173.
- [14] Zeng L, Wang Y, Li N, et al. Protective effect of a novel (2S,3R,4S)-chromene-3-carboxamide derivative, Z20 against sepsis-induced organ injury [J]. *Inflammation*, 2020, 43(4): 1222-1332.
- [15] Kim H M, Park B S, Kim J I, et al. Crystal structure of the TLR4-MD-2 complex with bound endotoxin antagonist Eritoran [J]. *Cell*, 2007, 130(5): 906-917.
- [16] Hassanzadeh S, Read M I, Bland A R, et al. Curcumin: an inflammasome silencer [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104921.
- [17] Wang H, Hao P, Zhang H, et al. MicroRNA-223 inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response by directly targeting Irak1 in the nucleus pulposus cells of intervertebral disc [J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(6): 479-490.
- [18] Razani B, Whang M I, Kim F S, et al. Non-catalytic ubiquitin binding by A20 prevents psoriatic arthritis-like disease and inflammation [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21: 422-433.
- [19] Xue W, Meylan E, Oliver T G, et al. Response and resistance to NF-κB inhibitors in mouse models of lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(3): 236-247.
- [20] Teng J F, Mei Q B, Zhou X G, et al. Polyphyllin VI induces caspase-1-mediated pyroptosis via the induction of ROS/NF-κB/NLRP3/GSDMD signal axis in non-small cell lung cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(1): 193-220.
- [21] Hoyle C, Redondo-castro E, Cook J, et al. Hallmarks of NLRP3 inflammasome activation are observed in organotypic hippocampal slice culture [J]. *Immunology*, 2020, 161(1): 39-52.
- [22] Lopez-castejon G, Luheshi N M, Compan V, et al. Deubiquitinases regulate the activity of caspase-1 and interleukin-1β secretion via assembly of the inflammasome [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(4): 2721-2733.
- [23] Guo C, Xie S, Chi Z, et al. Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome [J]. *Immunity*, 2016, 45(4): 802-816.
- [24] Tapia-abell N A, Angosto-bazarraga D, Mart Nez Banaclocha H, et al. MCC950 closes the active conformation of NLRP3 to an inactive state [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(6): 560-564.
- [25] Matikainen S, Nyman T A, Cypryk W. Function and regulation of noncanonical caspase-4/5/11 inflammasome [J]. *J Immunol*, 2020, 204(12): 3063-3069.
- [26] Frenette C T, Morelli G, Shiffman M L, et al. Emricasan improves liver function in patients with cirrhosis and high model for end-stage liver disease scores compared with placebo [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(4): 774-783.
- [27] Green J P, Yu S, Martín-Sánchez F, et al. Chloride regulates dynamic NLRP3-dependent ASC oligomerization and inflammasome priming [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(40): E9371-E9380.
- [28] Gro C J, Mishra R, Schneider K S, et al. K<sup>+</sup> efflux-independent NLRP3 inflammasome activation by small molecules targeting mitochondria [J]. *Immunity*, 2016, 45(4): 761-773.
- [29] Huang B, Qian Y, Xie S, et al. Ticagrelor inhibits the NLRP3 inflammasome to protect against inflammatory disease independent of the P2Y signaling pathway [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020: doi: 10.1038/s41423-020-0444-5. Online ahead of print.
- [30] Guo C, Chi Z, Jiang D, et al. Cholesterol homeostatic regulator SCAP-SREBP2 integrates NLRP3 inflammasome activation and cholesterol biosynthetic signaling in macrophages [J]. *Immunity*, 2018, 49(5): 842-856.
- [31] Liu D, Tan Q, Zhu J, et al. MicroRNA-33/33\* inhibit the activation of MAVS through AMPK in antiviral innate immunity [J]. *Cell Mol Immunol*, 2019: doi: 10.1038/s41423-019-0326-x. Online ahead of print.
- [32] Sanchez-Lopez E, Zhong Z, Stabelius A, et al. Choline uptake and metabolism modulate macrophage IL-1β and IL-18 production [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(6): 1350-1362.
- [33] Nirmala N, Brachet A, Feist E, et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2015, 13: 50.
- [34] D'Amico F, Peyrin-Biroulet L, Vandromme L, et al. Motivation to pursue anti-TNFα treatment in patients with Crohn's disease - the SPACE motivation study [J]. *Dig Liver Dis*, 2020, 52(9):995-1001.
- [35] Kumar R, Ng S, Engwerda C. The role of IL-10 in Malaria: A double edged sword [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 229.
- [36] Zhou L, Jiang Z M, Qiu X M, et al. Carbachol alleviates myocardial injury in septic rats through PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(10): 5650-5658.
- [37] Cao J Y, Zhou L T, Li Z L, et al. Dopamine D1 receptor agonist A68930 attenuates acute kidney injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Pharmacol Sci*, 2020, 143(3): 226-233.