

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.08.042

NLRP3 炎症小体及其相关通路与动脉粥样硬化研究进展*

李 想¹ 郭淑媛² 郭心蕊³ 盛思琪² 田 野^{1,2Δ}

(1 哈尔滨医科大学病理学与病理生理学教研室 黑龙江 哈尔滨 150086;

2 哈尔滨医科大学附属第一医院心脏病研究所 黑龙江 哈尔滨 150001;

3 哈尔滨医科大学附属第一医院超声科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:动脉粥样硬化所导致的心血管病是人类致死致残的重要原因。炎症因素作为重要危险因素已得到研究者共识,越来越多的证据表明炎症参与了从早期内皮功能障碍到晚期斑块破裂的 AS 形成的各个阶段。CANTOS 研究作为测试 AS 炎症假说的第一个大规模临床试验,为寻找 IL-1 β 介导的炎症性 AS 的潜在治疗靶点提供依据。Nod 样受体蛋白 3 炎症小体作为固有免疫系统的一种识别受体,可引起半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 1 激活,产生和释放成熟的促炎因子白细胞介素 1- β ,参与炎症反应发生发展。本文对胆固醇结晶,氧化低密度脂蛋白,血流动力学改变,斑块内细胞代谢方式变化等对 NLRP3 炎症小体激活机制以及 NLRP3 炎症小体的激活途径和临床治疗方法进行综述,以期通过对 NLRP3 及其相关通路的研究,为临床动脉粥样硬化治疗提供新思路。

关键词:Nod 样受体蛋白 3 炎症小体;半胱氨酸天冬氨酸酶-1;白细胞介素 1- β ;瓦伯格效应;动脉粥样硬化

中图分类号:R543.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)08-1587-04

Roles of NLRP3 Inflammasome and Its Related Pathways in Atherosclerosis*

LI Xiang¹, GUO Shu-yuan², GUO Xin-rui³, SHENG Si-qi², TIAN Ye^{1,2Δ}

(1 Department of Pathology and Pathophysiology, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150086, China; 2 Department of

Cardiology, the First Affiliated Hospital, Cardiovascular Institute, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

3 Department of ultrasound, the First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Cardiovascular disease caused by atherosclerosis is an important cause of death and disability in humans. Inflammatory factors as an important risk factor has been the consensus of researchers. The Nod-like Receptor 3 inflammasome, a recognition receptor of the innate immune system, triggers the activation of caspase-1 and the production and release of mature pro-Interleukin-1 β , an inflammatory factor, is involved in the development of inflammatory response. Including cholesterol crystallization, oxidized low-density lipoprotein, hemodynamic changes, changes in plaque cell metabolism, etc., can cause inflammation of NLRP3 body activation. The study of NLRP3 and its related pathways can provide new ideas for the clinical treatment of atherosclerosis.

Key words: NLRP3 inflammasome; Caspase-1; Interleukin 1 β ; Warburg's effect; Atherosclerosis

Chinese Library Classification(CLC): R543.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)08-1587-04

前言

1999 年, Ross 等^[1]在损伤反应学说基础上首次提出了动脉粥样硬化炎症学说, 目前已成为 AS 发生发展过程的主流学说之一。2017 年欧洲心脏病学会(ESC 2017)年会上公布了 CANTOS 研究结果, 该研究首次证明抗炎药物可以减少心血管疾病的发病风险, 进一步论证和强化了炎症反应学说在 AS 发展中的核心地位^[2]。该研究表明, 人源单克隆抗体——卡纳单抗(Canakinumab), 可中和 IL-1 β 信号, 从而抑制炎症反应。其中 IL-1 β 作为一种主要促炎因子, 可通过 IL-1 β 受体信号通路促进其他炎症因子的产生, 如 IL-18, IL-6 和 TNF α , 从而加剧炎症反应^[3]。NLRP3 作为现阶段研究最为广泛的炎症小体(In-

flammasome), 在人体第一道屏障——固有免疫中, 作为其重要组分, 能被多种病原或损伤相关分子模式激活, 活化 caspase-1, 介导炎症反应, 是 IL-1 β 产生的重要上游之一^[4]。本文将对 NLRP3 炎症小体参与 AS 进程的病理生理机制, 以及针对 NLRP3 的治疗方式做一综述, 以期对动脉粥样硬化发掘更多的潜在治疗靶点。

1 NLRP3 炎症小体概述

机体固有免疫应答通过模式识别受体^[5](Pattern-recognition Receptor, PRR)识别病原相关分子模式^[6](Pathogen-associated Molecular Pattern, PAMP), 如脂多糖, 微生物核酸分子和晶体物质等。PRR 作为一种表达于免疫细胞表面的识别分子,

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81701848)

作者简介: 李想, 硕士研究生, 研究方向: 动脉粥样硬化, E-mail: 18646001528@163.com

Δ 通讯作者: 田野, 教授, 主任医师, 博士, 博士后, 主要从事心血管病研究, E-mail: yetian@ems.hrbmu.edu.cn

(收稿日期: 2018-06-07 接受日期: 2018-06-30)

主要包括 Toll 样受体 (Toll-like Receptor, TLR), 甘露糖受体 (Mannose Receptor, MR), 和核酸结合的寡聚化结构域样受体 (Nucleotide Binding Oligomerization Domain-like receptor, NLR)。NLRs 是一种进化高度保守的胞质受体家族, 其结构为: 中间是 NOD 结构域, 能介导自身寡聚化反应; N 端是热结构域 (Pyrin Domain, PYD) 或 caspase 寡聚结构域 (Caspase Recruitment Domain, CARD), 可介导下游信号转导; C 端为亮氨酸富集结构域 (Leucine-rich repeat, LRR), 用于识别配体^[7]。NLRP3 作为 NLRs 家族一员, 由 NLRP3 支架, 凋亡相关样蛋白 (Apoptosis-associated Speck-like Protein Containing, ASC)、caspase-1/5 组成, 该复合体对 caspase-1 的激活可以切割 IL-1 β 和 IL-18 前体, 使其成熟后释放, 参与多种炎症疾病, 如胰岛素抵抗、内毒素血症和酸中毒等^[8]。有研究表明, 在 II 型糖尿病病人和高脂饮食的小鼠中, 肥胖刺激信号会引起 NLRP3 炎症体活化和 IL-1 β 产生。研究证实饱和脂肪酸活化造血细胞炎症体后, 小鼠患乳糖不耐症的几率升高^[9]。另有研究证明, 肠道微生物 *P.mirabilis* 通过 NLRP3、IL-1 受体信号途径产生溶血素造成肠道上皮损伤, 从而募集大量 CCR2 Ly6C 高表达的单核细胞, 通过激活 NLRP3 炎症小体, 产生大量 IL-1 β , 促进肠道炎症及肠损伤^[10]。相比于 NLR 家族的其他成员, 在血管平滑肌细胞中 NLRP3 炎症小体激活是导致斑块内 IL-1 β 升高的主要原因, 在 AS 发生发展中起到重要作用^[11]。

2 NLRP3 炎症小体的激活途径

参与固有免疫的多种细胞都表达炎症小体。NLRP3 炎症体在细胞静息状态下的表达量远低于被激活的发挥生物学效应的细胞。NLRP3 在被激活之前, 受到热休克蛋白 90 (Heat Shock Protein 90, HSP90) 调控处于自身抑制状态, NLRP3 配体与受体区域结合后, NACHT 结构发生自身寡聚化, PYD 招募 ASC 分子激活 caspase-1, 而后剪切 proIL-1 β , 形成活化的 IL-1 β 。这个过程需要双重信号的刺激, 第一信号为预刺激信号 (Pre-stimulation Signal), 由 TLR 或其他模式识别受体介导, 通过活化核因子 NF- κ B (Nuclear Factor Kappa, NF- κ B) 途径上调 NLRP3 基因表达。第二信号又叫活化信号 (Activated-stimulation Signal), 即 ATP, 活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS)、胆固醇晶体、低密度脂蛋白等诱导 NLR 的变构, 从而募集 ASC, 激活 caspase-1^[12]。

目前比较公认的 NLRP3 激活模式主要分 4 种: 1) 钾离子外流: 胞外 ATP 刺激 P2X7 嘌呤受体, 从而诱导钾离子选择性通道开放, 致使胞内钾离子外流, 钾离子水平降低是激活 NLRP3 炎症体的主要机制^[13]。2) 溶酶体膜通透性改变: AS 中, 作为激活剂的晶体多为胆固醇结晶。胆固醇晶体经巨噬细胞内吞进入细胞内, 降低溶酶体膜的稳定性, 使溶酶体内容物组蛋白 B (英文) 释放到细胞质, 从而促进 NLRP3 炎症体的激活^[14]。3) 活性氧 ROS 的产生: 线粒体来源的 ROS 可以作为激活炎症体的信号。同时有文献支持, 细胞自噬及线粒体自噬可以调控线粒体的质量, 减少线粒体抑制 ROS 的生成及 NLRP3 炎症小体的活化^[15]。4) 内质网应激, Ca²⁺ 通路: 内质网控制蛋白质的合成更改和折叠, 但当超过内质网的折叠能力时, 错误折叠和未折叠的蛋白质会聚集于内质网腔体中。内质网是 Ca²⁺ 的储

存场所, 并且可以调节细胞质中 Ca²⁺ 的浓度。当内质网 Ca⁺ 水平降低, 会导致内质网中未折叠蛋白增加^[16]。当内质网稳态受损时, 抑制 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 信号传导通路, 增加环 AMP (cAMP) 从而激活 NLRP3 炎症小体^[17]。

以上激活炎症小体的机制并不是单独发挥作用, 而是通过互相作用或组在共同通路共同促进 NLRP3 炎症体的激活。炎症小体的激活受多重因素影响, 鸟苷酸结合蛋白 5 (Guanylate-binding Protein 5, Gbp5)^[18]、微小 RNA223 (miR-223)^[19]、钙敏感受体^[17]、双链 RNA 依赖性蛋白激酶 (Double-strand RNA Activated Protein Kinase, PKR)^[20] 等均在其中发挥了重要作用。

3 NLRP3 炎症小体与 AS

动脉粥样硬化是一种以慢性炎症为主要特征的代谢紊乱疾病, 是缺血性心脏病和卒中的主要致病原因。在 AS 形成过程中, 其主要特点是胆固醇-低密度脂蛋白沉积在血管壁中, 引起局部炎症反应及大量单核-巨噬细胞及 CD4⁺T 细胞等炎症细胞的涌入^[21]。NLRP3 小体是参与 AS 炎症通路的重要组成部分。已有研究证明, 与野生型小鼠相比, 用 NLRP3^{-/-} 或 ASC^{-/-} 小鼠的骨髓移植的 Ldlr^{-/-} 小鼠的动脉粥样硬化斑块减小并且更为稳定^[22]。此外, 最近的研究表明, NLRP3 炎性体抑制剂 Arglabin 在动脉粥样硬化小鼠中发挥显著的抗炎和抗动脉粥样硬化作用^[23]。多重因素参与 NLRP3 在动脉粥样硬化斑块中的激活: 胆固醇结晶、氧化低密度脂蛋白、血流动力学和代谢途径及 Warburg 效应等。

3.1 胆固醇结晶

胆固醇结晶被认为是动脉粥样硬化的标志, 存在于 AS 早期病变血管内壁脂纹、纤维斑块及后期的复杂病变, 参与 AS 的全过程。胆固醇晶体影响 AS 斑块硬度及稳定性。胆固醇结晶出现在 AS 斑块早期, 并与早期阶段浸润的炎症细胞同时出现, 通过 NLRP3 炎症体激活 caspase-1 诱导炎症, 导致白细胞介素 IL-1 家族细胞因子, IL-1 β 、IL-18 的切割和分泌^[14]。沉默巨噬细胞中的 NLRP3 蛋白后, 发现胆固醇诱导 IL-1 β 产生或释放完全被抑制, 此机制可能与细胞中钾离子外流增加, 溶酶体组蛋白 B 流入细胞质有关^[24]。目前研究证实, 酸性鞘磷脂 (Acid Sphingomyelinase, ASM) 信号平台有助于高胆固醇血症期间 NLRP3 炎性体和动脉粥样硬化病变的激活^[25]。当使用 ASM 抑制剂抑制小鼠体内 ASM 功能时, 胆固醇晶体诱导的 caspase-1 活性降低。表明 Asm 基因对于 AS 内炎性体激活发挥关键作用。除此之外, 氧化应激反应转录因子 NF-E2 相关分子 2 (Nrf2) 已被证明为炎症小体激活和 IL-1 介导的血管炎症的重要正向调控因子^[26], 其中具体机制, 还有待进一步明确。

3.2 低密度脂蛋白

目前研究关于 oxLDL 对于 NLRP3 炎症体作用是存在争议的, 因无法区分 oxLDL 到底是直接作用于 NLRP3 小体, 还是其被巨噬细胞吞噬后形成的胆固醇结晶继而刺激 NLRP3 炎症小体产生作用。另外与正常形式的胆固醇和 LDL 相比, 大部分循环中的 oxLDL 可与其抗体结合, 形成免疫复合物 (oxLDL ICs), 在巨噬细胞中引起剧烈炎症反应。OxLDL 通过激活 NLRP3 炎症小体促进巨噬细胞依赖的 caspase-1 编程性细胞死亡, 从而影响 AS 斑块的稳定性^[27]。将 oxLDL ICs 与骨髓

来源的树突状细胞 (BMDcs) 共孵育 24 小时, 发现与游离 oxLDL 处理的 BMDc 相比, ICs 处理组炎症小体相关基因 IL-1 α , IL-1 β 和 NLRP3 的表达明显增加。并且抑制 CD36, TLR4 和 Fc γ R 后显著降低 oxLDL ICs 刺激的 IL-1 β 分泌。这些受体传递炎症信号聚集在适配蛋白 CARD9 上, 促进 NF- κ B 易位^[28]。这些数据表明, oxLDL ICs 相比于 oxLDL 单独作用, 能够更有效的机制诱导炎症小体活化。另外将巨噬细胞与 oxLDL 孵育 24H, 进一步证实巨噬细胞是通过 CD36 吞噬可溶性 oxLDL, 继而转化为胆固醇晶体, 导致溶酶体的破坏和 NLRP3 活化^[29]。故并不能确定是 oxLDL 还是胆固醇的作用。所以关于 oxLDL 对于 NLRP3 作用的直接证据, 需要进一步的研究证实。

3.3 血流动力学

长期慢性高血压、高血脂易造成血流动力学异常, 促使炎症因子的持续分泌, 触发炎症级联反应。目前主要认为其作用与内皮细胞损伤有关。AS 中, 内皮细胞的剪切力改变, 可能是 NLRP3 炎症小体激活的初始触发因素之一。研究发现, 促 AS 血流 Atheroprone 流通过固醇调节激活原件蛋白 (Sterol Regulatory Element Binding Protein-2, SREBP2), SREBP2 参与胆固醇合成及 LDL 摄取以维持体内胆固醇的平衡, 但当 SREBP2 表达增强与高血脂协同作用时, 可激活内皮中的 NLRP3 炎症小体, 从而释放炎症因子, 导致内皮血管的损伤, 促进动脉粥样硬化斑块的形成^[30]。研究认为这种血流动力学改变引起的内皮中炎症因子的增加与高血脂作用共同决定了动脉粥样硬化病变斑块的区域分布。

3.4 代谢途径改变

在炎症条件下激活树突细胞和巨噬细胞中可发生氧糖酵解, 即“Warburg”效应, 最先在肿瘤组织中被提出, 线粒体呼吸作用和三羧酸循环被抑制, 糖酵解增强, ATP 释放大量增加^[31]。研究表明, 葡萄糖类似物 2-脱氧葡萄糖 (2-DG) 对糖酵解的抑制显示, 巨噬细胞中 LPS 刺激下诱导的 IL-1 β mRNA 产生减少。另给予巨噬细胞 LPS 刺激后, PKM2 依赖的糖酵解增加, 导致糖酵解产物乳酸产生增加, 从而对 NLRP3 炎症小体活化, IL-1 β 产生增加^[32]。已有研究表明 PKM2 在巨噬细胞中对 NLRP3 炎症小体的活化作用, 当敲除 PKM2 基因或使用紫草素抑制炎症反应, 发现可以抑制 NLRP3 炎症小体对 IL-1 β 的切割。当条件性敲除 PKM2 时, 也可以阻断体内 NLRP3 的激活^[33]。综上所述, 代谢模式的变化可以影响 NLRP3 炎症小体的激活。

4 炎症途径相关治疗方式

现阶段针对抑制 NLRP3 炎症小体活性的药物相继被研制出。如 MCC950^[34]和 Arglabir^[35], 都是有效的选择性 NLRP3 抑制剂, 可以通过减少 IL-1 β 和 IL-18 的水平减轻炎症, 但暂时未投入临床使用。另有阿托伐他汀 (Atorvastatin)^[36]和别嘌醇 (Allopurinol)^[37], 二者分别通过抑制 HMG-CoA 还原酶和黄嘌呤氧化酶, 减少上游激活物对 NLRP3 炎症小体的抑制作用, 然而该类药物并不针对 NLRP3 炎症小体途径。目前针对炎症小体激活的治疗方法主要是直接通过阻断该途径的终产物 IL-1 β 的功能。但是, IL-1 β 是许多炎症小体的下游产物。直接靶向抑制 IL-1 可能导致机会性感染的增加和肿瘤的发生风险增加。因此, 对于炎症途径的治疗需要更好和更具体的 NLRP3 目标。

5 总结与展望

NLRP3 小体作为多种炎症途径的上游, 参与了 AS 进展全过程。尽管近年在动脉粥样硬化领域针对炎症学说有突破性进展, 下游产物 IL-1 β 在 AS 炎症进程中扮演重要角色, 尤其是在 ASM 基因协同高血脂激活 NLRP3、血流动力学的异常造成 SREBP2 对于 NLRP3 炎症小体的激活机制和 NLRP3 对 AS 代谢途径及 Warburg 效应的改变机制方面的探究都有了新的发现和突破。但是 NLRP3 炎症小体或是其蛋白组分与 AS 的发病机制仍不十分明确, 亟需更多的基础研究及临床试验加以阐述, 为 AS 或其他炎症性疾病发病机制提供新的研究方向和思路。

参考文献 (References)

- [1] Ross R. Atherosclerosis-- an inflammatory disease [J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126
- [2] Ridker P M, MacFadyen J G, Thuren T, et al. Effect of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2017, 390(10105): 1833-1842
- [3] Ridker P M, Everett B M, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377(12): 1119-1131
- [4] Liu D, Zeng X, Li X, et al. Role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases [J]. Basic Res Cardiol, 2017, 113(1): 5
- [5] Zapisek B, Piatkowski J. PPR proteins--modular factors regulating expression of organellar genomes [J]. Postepy Biochem, 2015, 61(4): 403-415
- [6] Leavy O. Innate immunity: New PAMP discovered [J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(7): 402-403
- [7] Hu Z, Chai J. Structural Mechanisms in NLR inflammasome assembly and signaling[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2016, 397: 23-42
- [8] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1beta[J]. Mol Cell, 2002, 10(2): 417-426
- [9] Vandanmagsar B, Youm Y H, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance[J]. Nat Med, 2011, 17(2): 179-188
- [10] Seo S U, Kamada N, Munoz-Planillo R, et al. Distinct commensals induce interleukin-1beta via NLRP3 inflammasome in inflammatory monocytes to promote intestinal inflammation in response to injury [J]. Immunity, 2015, 42(4): 744-755
- [11] Tang T N, Elmabsout A A, Bengtsson T, et al. Role of NLRP3 and CARD8 in the regulation of TNF-alpha induced IL-1beta release in vascular smooth muscle cells [J]. Int J Mol Med, 2012, 30 (3): 697-702
- [12] He Y, Hara H, Nunez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation [J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41 (12): 1012-1021
- [13] Karmakar M, Katsnelson M, Malak H A, et al. Neutrophil IL-1beta processing induced by pneumolysin is mediated by the NLRP3/ ASC inflammasome and caspase-1 activation and is dependent on K⁺ efflux

- [J]. *J Immunol*, 2015, 194(4): 1763-1775
- [14] Duewell P, Kono H, Rayner K J, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1357-1361
- [15] Zhou R, Yazdi A S, Menu P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469(7329): 221-225
- [16] Osowski C M, Urano F. Measuring ER stress and the unfolded protein response using mammalian tissue culture system [J]. *Methods Enzymol*, 2011, 490: 71-92
- [17] Lee G S, Subramanian N, Kim A I, et al. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca^{2+} and cAMP [J]. *Nature*, 2012, 492(7427): 123-127
- [18] Shenoy A R, Wellington D A, Kumar P, et al. GBP5 promotes NLRP3 inflammasome assembly and immunity in mammals [J]. *Science*, 2012, 336(6080): 481-485
- [19] Neudecker V, Haneklaus M, Jensen O, et al. Myeloid-derived miR-223 regulates intestinal inflammation via repression of the NLRP3 inflammasome [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(6): 1737-1752
- [20] Boriushkin E, Wang J J, Li J, et al. p58 (IPK) suppresses NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production via inhibition of PKR in macrophages [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25013
- [21] Momiyama Y, Adachi H, Fairweather D, et al. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease [J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2014, 8(Suppl 3): 67-70
- [22] Hendrikx T, Jeurissen M L, van Gorp P J, et al. Bone marrow-specific caspase-1/11 deficiency inhibits atherosclerosis development in *Ldlr*^{-/-} mice [J]. *FEBS J*, 2015, 282(12): 2327-2338
- [23] Abderrazak A, Couchie D, Mahmood D F, et al. Anti-inflammatory and antiatherogenic effects of the NLRP3 inflammasome inhibitor arglabin in ApoE2. *Ki* mice fed a high-fat diet [J]. *Circulation*, 2015, 131(12): 1061-1070
- [24] 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 [J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11765
- [25] Koka S, Xia M, Chen Y, et al. Endothelial NLRP3 inflammasome activation and arterial neointima formation associated with acid sphingomyelinase during hypercholesterolemia [J]. *Redox Biol*, 2017, 13: 336-344
- [26] Freigang S, Ampenberger F, Spohn G, et al. Nrf2 is essential for cholesterol crystal-induced inflammasome activation and exacerbation of atherosclerosis [J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(7): 2040-2051
- [27] Liu W, Yin Y, Zhou Z, et al. OxLDL-induced IL-1 β secretion promoting foam cells formation was mainly via CD36 mediated ROS production leading to NLRP3 inflammasome activation [J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(1): 33-43
- [28] Rhoads J P, Lukens J R, Wilhelm A J, et al. Oxidized low-density lipoprotein immune complex priming of the Nlrp3 inflammasome involves TLR and TLR cooperation and is dependent on CARD9 [J]. *J Immunol*, 2017, 198(5): 2105-2114
- [29] Sheedy F J, Grebe A, Rayner K J, et al. CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(8): 812-820
- [30] Xiao H, Lu M, Lin T Y, et al. Sterol regulatory element binding protein 2 activation of NLRP3 inflammasome in endothelium mediates hemodynamic-induced atherosclerosis susceptibility [J]. *Circulation*, 2013, 128(6): 632-642
- [31] Krawczyk C M, Holowka T, Sun J, et al. Toll-like receptor-induced changes in glycolytic metabolism regulate dendritic cell activation [J]. *Blood*, 2010, 115(23): 4742-4749
- [32] Tannahill G M, Curtis A M, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α [J]. *Nature*, 2013, 496(7444): 238-242
- [33] Xie M, Yu Y, Kang R, et al. PKM2-dependent glycolysis promotes NLRP3 and AIM2 inflammasome activation [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13280
- [34] Coll R C, Robertson A A, Chae J J, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases [J]. *Nat Med*, 2015, 21(3): 248-255
- [35] Shao B Z, Xu Z Q, Han B Z, et al. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review [J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 262
- [36] Tian B, Al-Moujahed A, Bouzika P, et al. Atorvastatin promotes phagocytosis and attenuates pro-inflammatory response in human retinal pigment epithelial cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2329
- [37] Singh J A, Yu S. Allopurinol and the risk of stroke in older adults receiving medicare [J]. *BMC Neurol*, 2016, 16(1): 164