

NLRP3 炎症小体在肝病中的研究进展

钟 严^{1,2}, 刘哲睿², 杨彦娣³, 朱 云²

¹云南大学, 云南昆明 650504; ²解放军总医院第五医学中心肝病医学部, 北京 100039; ³陆军第82集团军医院, 河北保定 071000

摘要: NLRP3 炎症小体是一种重要的先天免疫信号复合体, 通过激活 caspase-1 促进 IL-1 β 和 IL-18 的释放, 触发炎症反应与细胞焦亡。随着对 NLRP3 炎症小体的深入研究, 其异常激活在多种肝病的发生、发展中起关键作用。本文系统综述了 NLRP3 炎症小体的调控机制及其在病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝病、药物性肝损伤、肝纤维化和肝癌中的研究进展, 以及整合 NLRP3 炎症小体通过“肠-肝轴”、多通路交互(如 TLR4/NF- κ B、SIRT1/Nrf2、FLI1/TGF- β /Smad 与 NLRP3)等在肝病中的作用, 并详细介绍了靶向 NLRP3 的治疗策略, 为开发协同疗法提供了新的理论依据和研究方向。

关键词: NLRP3 炎症小体; 慢性肝病; 免疫; 作用机制; 细胞焦亡; 治疗靶点

中图分类号: R575; R361

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2025)10-1003-08

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2025.25062401

引用本文: 钟严, 刘哲睿, 杨彦娣, 等. NLRP3 炎症小体在肝病中的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46(10): 1003-1010.

Research advances in NLRP3 inflammasome in liver disease disorders

ZHONG Yan^{1,2}, LIU Zherui², YANG Yandi³, ZHU Yun²

¹Yunnan University, Kunming 650504, Yunnan Province, China; ²Department of Hepatology, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China; ³Army Group 82 Military Hospital, Baoding 071000, Hebei Province, China

Corresponding author: ZHU Yun. Email: zynorway@126.com

Abstract: The Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor-family pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome is a crucial innate immune signaling complex that facilitates the release of IL-1 β and IL-18 through the activation of caspase-1, thereby triggering inflammatory responses and pyroptosis. With extensive studies on the NLRP3 inflammasome, its aberrant activation has been identified as a key driver of the onset and progression of various liver diseases. Consequently, this review primarily focuses on the regulatory mechanisms of the NLRP3 inflammasome and summarizes recent research advances in viral hepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, autoimmune liver disease, drug-induced liver injury, liver fibrosis, and hepatocellular carcinoma. Furthermore, it highlights the role of the NLRP3 inflammasome in liver diseases via the "gut-liver axis" and its crosstalk with multiple signaling pathways, including TLR4/NF- κ B, SIRT1/Nrf2, and FLI1/TGF- β /Smad. This review also systematically discusses therapeutic strategies targeting the NLRP3 inflammasome, providing novel insights into the development of synergistic therapies.

Keywords: NLRP3 inflammasome; chronic liver disease; immunity; mechanism; pyroptosis; therapeutic target

Cited as: Zhong Y, Liu ZHR, Yang YD, et al. Research advances in NLRP3 inflammasome in liver disease disorders [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(10): 1003-1010.

肝脏疾病一直是全球关注的热点话题。据报道全球每年死于肝病的人数有200多万, 约占全球总死亡人数的4%, 肝病患者中每25例就出现1例死亡^[1]。常见的肝病病因有病毒、乙醇、代谢、免疫、药物等, 均可导致肝产生不同程度的炎症;

如果炎症未能及时控制, 则会进一步恶化为肝硬化、肝癌等终末期肝病。各类肝病在炎症发展过程中, 涉及多种炎症信号通路。目前研究较多的包括核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路、Toll样受体(toll-like receptor, TLR)信号通路、环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合成酶-干扰素基因刺激物(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)信号通路和NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)信

收稿日期: 2025-06-24

基金项目: 北京市自然科学基金面上项目(7232322)

第一作者: 钟严, 在读硕士。Email: zhongyan0117@126.com

通信作者: 朱云, 博士, 副主任医师。Email: zynorway@126.com

号通路等^[2-4]。其中，NLRP3 信号通路直接参与各类肝脏疾病的炎症反应和免疫调节，在肝病的发病机制中发挥着重要的作用，是肝病潜在的重要治疗靶点^[5]。因此，本文就NLRP3 炎症小体及其信号通路在肝病领域的最新进展进行综述。

1 NLRP3 炎症小体及其调控机制

NLRP3 炎症小体属于多蛋白信号复合体，由 NLRP3、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(cysteinyll aspartate specific proteinase-1, caspase-1)和凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain, ASC)三部分组成，其中NLRP3 是模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs)中的重要炎症传感器，介导 caspase-1 的活化和促炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和 IL-18 的成熟与分泌，进而切割消皮素 D(gasdermin D, GSDMD)产生 GSDMD 的 N-末端片段，引起细胞焦亡并加剧炎症反应^[6]。NLRP3 炎症小体的激活通常需要 2 个阶段，即启动阶段和激活阶段，见图 1。

在启动阶段，TLR4 通过胞外结构域识别 TLR 配体，如脂多糖、病毒 RNA 等病原体相关分子模

式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)来招募髓样细胞分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)传递信号，从而激活 NF- κ B，介导 NLRP3、pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 的转录^[7]。启动信号还介导 NLRP3 的多个翻译后修饰，如蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTP)、c-Jun 氨基末端激酶 1(c-Jun N-terminal kinase 1, JNK1)和 E3 泛素连接酶参与的 NLRP3 磷酸化与泛素化等^[8]。

在激活阶段，NLRP3 可被多种刺激激活，包括离子通量(K⁺/Cl⁻ 外排)、Ca²⁺ 动员、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、线粒体功能障碍及溶酶体破坏等^[9]。K⁺ 外流通过嘌呤能受体 P2X7 (purinergic receptor P2X7, P2X7)或钾通道双孔域蛋白 2(tandem of weak inward-rectifying K⁺ channels 2, TWIK2)解除 NLRP3 的离子抑制、暴露 NACHT 结构域，促进其与 NEK7 结合及寡聚化^[10-11]；Cl⁻ 经细胞内氯离子通道(chloride intracellular channel proteins, CLICs)外排后改变膜电位，增强 NLRP3-NEK7 静电相互作用^[12]。Ca²⁺ 动员通过刺激 G 蛋白偶联钙感受受体(calcium-sensing receptor, CASR)或瞬时受体电位褪黑素 2(transient receptor potential

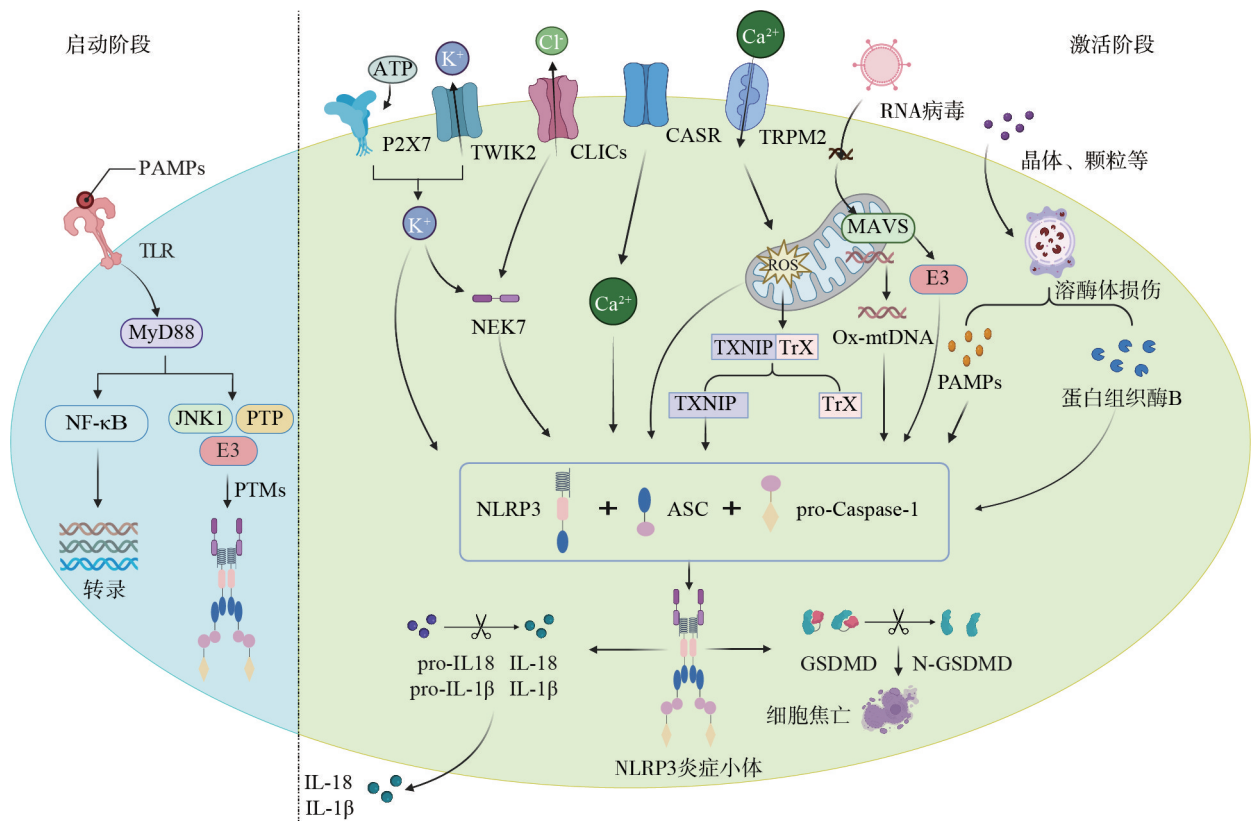


图1 NLRP3 炎症小体相关途径的激活
Fig. 1 Activation of the NLRP3 inflammasome-related pathway

melastatin 2, TRPM2)通道升高胞内 Ca^{2+} , 降低 cAMP 或加剧 ROS, 从而促进炎症小体组装^[13]。ROS 可直接氧化修饰 NLRP3 诱导寡聚化, 或通过破坏 Trx-TXNIP 结合使硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 激活 NLRP3^[14]。线粒体功能障碍可导致线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 释放或通过线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial antiviral-signaling protein, MAVS) 促进 ASC 泛素化, 进而激活 NLRP3^[15]。溶酶体破裂后释放的 DAMPs (如尿酸晶体) 或组织蛋白酶 B 可被细胞识别或直接作用于 NLRP3, 诱导其构象改变和炎症小体组装^[16]。

2 NLRP3 炎症小体在各类肝脏疾病中的作用

2.1 病毒性肝炎

病毒性肝炎是由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 等病毒引起的传染性疾病, 而 NLRP3 炎症小体在 HBV 和 HCV 中发挥着重要作用^[17]。最新研究发现, HBV 的 cccDNA 存在于细胞核内, 其介导的肝细胞损伤会释放 DAMPs 从而间接激活 NLRP3^[18]。乙型肝炎病毒 X 蛋白 (hepatitis B virus X protein, HBx) 是诱导 HBV 的关键因子, HBx 会导致线粒体损伤和 ROS 增加, 从而激活 NLRP3 加剧肝细胞焦亡与炎症损伤^[19]。另外, 有研究表明 HBV 通过抑制 NF- κ B 的磷酸化和 ROS 的产生两种方式抑制 LPS 诱导的 NLRP3 炎症小体激活, 揭示了 HBV 通过双重抑制削弱 NLRP3 介导的先天免疫应答, 帮助病毒逃避免疫清除, 这可能是 HBV 慢性化的重要原因之一^[20]。

HCV 感染依赖胞质复制, 免疫相关 GTP 酶 M (immunity-related GTPase M, IRGM) 是高尔基体驻留蛋白, 在 HCV 感染后被招募至高尔基体膜表面, 通过其 GTP 酶活性促使 ASC 从 IRGM-高尔基体复合体中解离, 并使其 CARD 结构域与 NLRP3 的 PYD 结构域结合, 从而直接激活 NLRP3^[21]。另外, HCV 核心蛋白可通过调节与磷脂酶-C 激活相关的钙信号传导从而激活肝脏巨噬细胞中的 NLRP3 炎症小体, 驱动肝脏炎症^[22]。HCV 核心蛋白激活 NLRP3 导致 IL-1 β 持续释放, 促进肝细胞增殖和上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 与肝癌侵袭性相关。还会导致线粒体膜电位异常, 即使病毒清除, 仍可通过线粒体 ROS 持

续激活 NLRP3, 驱动肝纤维化与肝癌的发生^[23]。

2.2 非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是以肝细胞内脂肪过度堆积为特征的肝脏疾病, 包括单纯性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 及其相关肝硬化。NLRP3 炎症小体已被证明是 NAFLD 发展的一个重要促成因素^[24]。游离脂肪酸过量累积会导致线粒体 β 氧化超负荷, 线粒体受损持续释放 ROS、mtDNA 等 DAMPs 从而激活 NLRP3 炎症小体, 其分泌的 IL-1 β 导致肝细胞损伤和代谢紊乱, 进而推动 NAFL 向 NASH 进展^[25]。最新研究发现, 在棕榈酸诱导的 HepG2 肝细胞脂变模型中, 通过抑制 NLRP3 减少 IL-1 β 的分泌, 从而能够恢复脂质分解并改善胰岛素敏感性, 最终减少脂滴沉积^[26]。在另一项 NAFLD 动物模型研究中, 赶黄草提取物通过抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 介导的细胞焦亡, 减少氧化应激并促进脂质分解, 最终减少肝脏脂肪变性, 为靶向 NLRP3 治疗 NAFLD 提供了实验依据^[27]。

2.3 酒精性肝病

乙醇摄入后, 经乙醇脱氢酶和细胞色素 P450 2E1 代谢生成乙醛并产生大量 ROS, ROS 会导致线粒体功能障碍释放 mtDNA、ATP 等 DAMPs 并激活 HMGB1 分泌, 从而直接激活 NLRP3, 乙醛也会通过修饰 NLRP3 蛋白增加其稳定性从而促进炎症小体组装^[28]。HMGB1 通过结合 TLR4 激活下游 NF- κ B 信号通路, 上调 NLRP3、pro-IL-1 β 等前体分子的表达, TLR4 信号通路激活会导致 mtROS 增加和组织蛋白酶 B 的释放, 从而促进炎症小体组装。洋地黄酮竞争性结合 HMGB1 或 TLR4, 抑制其相互作用从而阻断二者结合, 最终抑制 NLRP3 的组装与活化并降低 IL-1 β 分泌, 缓解肝细胞焦亡和肝纤维化^[29]。研究发现, 豆甾醇苷一方面抑制 p38 MAPK 磷酸化减少 NF- κ B 核转位从而降低 NLRP3 和 pro-IL-1 β 表达, 另一方面减少 caspase-1 活化从而抑制 NLRP3 炎症小体组装, 通过调控 p38/NF- κ B/NLRP3 信号通路减轻乙醇诱导的肝损伤和炎症反应^[30]。在另一项研究中, 乙醇破坏肠道屏障功能, 导致肠道菌群失调释放 LPS。其通过门静脉进入肝激活 NLRP3 引发炎症级联反应, 同时形成“肠-肝”的恶性循环。NLRP3 与肠-肝轴的交互机制为临床多靶点协同治疗酒精性肝病 (alcoholic

liver disease, ALD)提供理论依据^[31]。

2.4 自身免疫性肝病

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是一种机体免疫系统异常激活、攻击肝自身组织导致的慢性肝病,主要包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)。NLRP3炎症小体参与AILD的发生发展,具体机制因疾病类型略有差异,但核心通路一致。

在AIH中主要以肝细胞为主要靶标,肝细胞损伤释放的DAMPs激活NLRP3并释放IL-1 β 和IL-18,通过招募炎症细胞(如巨噬细胞等)浸润肝小叶,导致肝细胞持续坏死和界面性肝炎^[32]。此外,当PAMPs或DAMPs触发NLRP3炎症小体组装后,NLRP3介导的IL-1 β 会促进Th17分化,影响Treg/Th17失衡,推动自身免疫性疾病的发生^[33]。在刀豆蛋白A诱导的AIH模型中,紫甘薯多糖一方面通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路阻断NLRP3炎症小体组装,减轻炎症级联反应;另一方面上调抗氧化酶活性增强ROS清除能力,通过“炎症-氧化应激”双重通路发挥保肝作用,为开发天然药物治疗AIH提供理论依据^[34]。葫芦素E葡萄糖苷通过上调沉默信息调节因子2同源蛋白1(Silent information regulator type 1, SIRT1)的表达激活SIRT1,增强核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)的核转位,进一步激活下游抗氧化基因血红素氧合酶-1,从而减轻氧化应激,促进抗氧化防御,SIRT1激活可协同抑制NF- κ B的激活,阻断NLRP3炎症小体组装,葫芦素E葡萄糖苷通过调控SIRT1/Nrf2通路与NF- κ B/NLRP3通路的交互作用,共同协调炎症与氧化应激平衡,为治疗AIH提供新的靶点和思路^[35]。有研究发现,木蝴蝶素A通过抑制NLRP3激活减轻炎症损伤,还通过阻断STAT3磷酸化抑制Th17分化,使得Treg/Th17平衡向Treg倾斜,恢复免疫耐受,通过“抑制炎症小体+调节T细胞平衡”的协同效应阻止疾病进展,靶向NLRP3和调控Treg/Th17平衡可能成为治疗AIH的新策略^[36]。

PBC是一种胆汁淤积性肝损伤疾病,以胆管上皮细胞为主要靶标。胆管上皮细胞损伤后释放胆汁酸,会介导细胞内信号紊乱释放ATP、尿酸结晶等DAMPs从而激活NLRP3,其分泌的IL-1 β 会招募巨噬细胞、T细胞等浸润胆管周围,形成胆管

炎,最终导致胆管结构破坏和胆汁淤积^[37]。赤芍苷能够抑制NLRP3的组装,进而减轻胆管周围炎症浸润、肝星状细胞活化受抑制、胶原沉积减少,最终减轻PBC诱导的肝纤维化^[38]。PBC现有治疗主要以熊去氧胆酸针对胆汁淤积为主,但是对部分患者应答不佳,且难以阻止纤维化进展。NLRP3是连接胆管炎与纤维化的核心分子,因而靶向NLRP3可作为熊去氧胆酸应答不佳患者的补充治疗策略,但是在临床应用中仍面临多重挑战^[39]。尽管多数PBC研究中,胆汁酸会直接激活NLRP3炎症小体导致肝细胞死亡和肝损伤。但是,在慢性胆汁淤积中,肠道菌群失调和肠道屏障功能受损会使得肠道内的细菌代谢物更容易进入肝,从而通过TLR2信号通路激活免疫细胞。而NLRP3在这个过程中作为负向调节因子,抑制TLR2过度激活所驱动的有害炎症反应。NLRP3炎症小体在PBC中扮演着“双向角色”针对NLRP3这一靶点的治疗需要充分考虑患者的疾病分期,在急性胆汁淤积和慢性胆汁淤积中采用不同的治疗策略^[40]。

PSC是一种慢性胆管疾病,以肝内胆管酸毒性和“肠-肝轴”紊乱为主要靶标。毒性胆汁酸诱导产生的ROS和K⁺外流是激活NLRP3的强效信号,通过激活NLRP3炎症小体会加剧炎症反应,导致胆管上皮细胞损伤和胆管屏障破裂,形成“胆汁淤积-NLRP3激活-强烈炎症-更严重淤积”的恶性循环^[41]。菌群失调影响肠道紧密连接蛋白表达减少,肠道通透性增加,导致LPS、细菌DNA等PAMPs通过门静脉进入肝从而激活NLRP3炎症小体加速PSC的进展。这表明NLRP3是肠道菌群失调与PSC进展之间的“桥梁”,联合靶向“肠道菌群-NLRP3”从而为PSC治疗提供新方案^[42]。

2.5 药物性肝损伤

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由药物或其代谢产物直接或间接导致的肝炎反应,严重时可发展为急性肝衰竭,且NLRP3炎症小体在DILI的发生发展中起关键作用。对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)过量时,CYP450酶会将APAP转化为N-乙酰对苯醌亚胺导致氧化应激和线粒体损伤,从而释放ATP激活P2X7受体调节K⁺外流和Ca²⁺内流,激活NLRP3炎症小体进而加剧肝损伤^[43]。淫羊藿苷II在线粒体ROS的协同诱导下能够增强NLRP3炎症小体的激活,导致特异性肝损伤,而NLRP3敲除或用MCC950预处理后可减轻肝损伤,淫羊藿苷II的肝毒性机制强调了

NLRP3 炎症小体在 DILI 中的重要性^[44]。氯丙嗪、氟西汀等精神药物处理后建立的 DILI 小鼠模型中, 药物会导致线粒体损伤和溶酶体破裂, 释放 ROS 与组织蛋白酶 B, 从而激活 NLRP3 炎症小体, 加剧肝损伤^[45]。在 DILI 的最新研究中, 药物诱导的 NLRP3-caspase-1-GSDMD 通路导致细胞焦亡, 同时释放的 IL-1 β 和 IL-18 会招募中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞浸润肝形成“炎症风暴”, 焦亡与凋亡的交互作用最终加剧肝损伤。苯乙基异硫氰酸酯通过靶向抑制 NLRP3 阻断焦亡, 打破焦亡和凋亡的恶性循环, 从而减轻肝损伤^[46]。以上研究结果表明, 靶向 NLRP3 阻断炎症与细胞死亡的核心通路, 有望突破传统治疗的局限性。

2.6 肝纤维化

肝纤维化(liver fibrosis, LF)是指肝细胞外基质的弥漫性过度沉积与异常分布, 是肝对慢性损伤的病理性修复反应, 其核心是肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)激活并过度分泌细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 肝纤维化也是各种慢性肝病向肝硬化发展过程中的关键步骤。NLRP3 炎症小体驱动炎症反应和 HSC 活化, 从而增加胶原蛋白的表达和 ECM 的合成, 最终加剧肝损伤并促进肝纤维化的发生, NLRP3 是连接肝损伤与纤维化的关键分子节点^[47](图 2)。研究发现, 白芍总苷一方面通过上调 Friend 白血病整合因子 1(friend leukemia integration 1, FLI1)的表达从而抑制 NLRP3 激活, 减少 IL-1 β 的分泌进而阻断炎症级联反应。另一方面通过抑制 TGF- β /Smad 通路的信号传导减少 ECM 的沉积, 从而抑制 HSC 活化延缓肝纤维化进展。此外, 还能够增强抗氧化酶活性, 缓解氧化应激对肝细胞的损伤。白芍总苷同时调控 FLI1/NLRP3 轴、TGF- β /Smad 通路和氧化应激, 实现“抗炎-抗纤维化-肝细胞保护”的多通路协同作用, 克服了传统单一靶点药物的局限性^[48]。在最新研究中, TLR2 信号通过 MyD88 激活 NF- κ B, 同时又激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)磷酸化。NF- κ B 激活会直接结合 NLRP3 基因的启动子, 促进其转录和炎症小体组装, 而 ERK 可增强 NLRP3 的表达, 二者形成正反馈循环。白藜芦醇通过双重抑制 TLR2/MyD88/ERK 和 NF- κ B/NLRP3 两条通路, 阻断巨噬细胞驱动的炎症-纤维化级联反应, 其多靶点特性为肝纤维化治疗提供新策略^[49]。

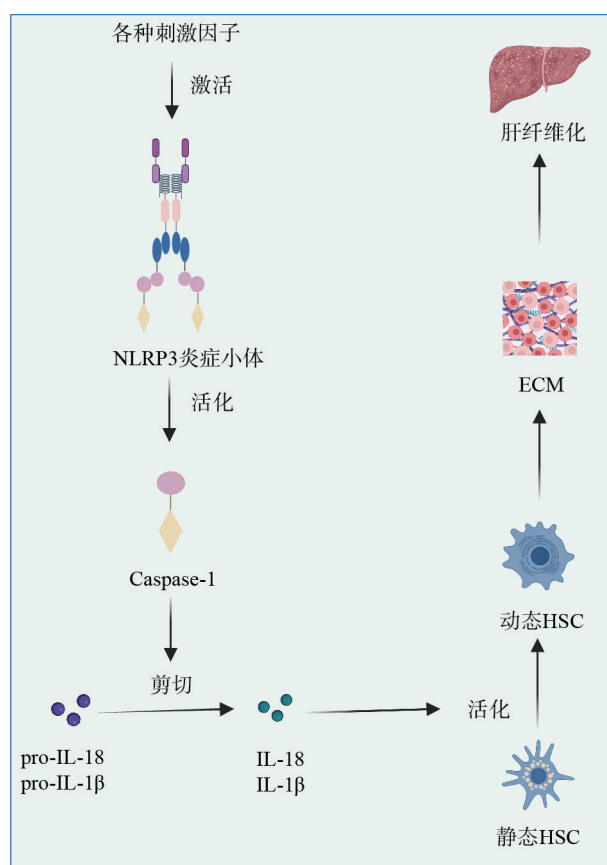


图2 NLRP3 炎症小体在肝纤维化中的作用

Fig. 2 Role of NLRP3 inflammasome in liver fibrosis

2.7 肝细胞癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生发展与慢性炎症、免疫调节紊乱密切相关, 而 NLRP3 在其中扮演着“双面角色”。多数研究认为其促炎特性会创造利于肿瘤发生的微环境; 然而, 也有证据表明它可能通过诱导细胞焦亡抑制肿瘤。

一方面, NLRP3 释放的 IL-1 β 和 IL-18 会上调肿瘤相关基因的表达, 促进肝癌细胞的增殖、存活与侵袭转移。同时招募 M2 型巨噬细胞和髓系来源抑制细胞浸润肿瘤组织, 从而重塑肿瘤微环境驱动慢性炎症向肝癌的转化^[50]。研究发现, IL-1 受体相关激酶 1(interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK1)通过调控 NLRP3 炎症小体发挥促癌作用。肿瘤相关巨噬细胞表面的 TLR 通过识别肿瘤微环境中的 PAMPs 或 DAPMs 后招募 MyD88 形成 MyD88-IRAK1 复合物, 从而激活 NLRP3 炎症小体。其分泌的 IL-1 β 、IL-18 进一步通过 NF- κ B 信号促进肿瘤相关巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化, 同时诱导肿瘤细胞 EMT 增强其迁移和侵袭能力。IRAK1 通过“TLR-IRAK1-NLRP3-IL-1 β /IL-18”轴促进 HCC 发展, 该研究为 HCC 的治疗提供了多维

度的干预策略^[51]。

另一方面, NLRP3介导肿瘤细胞焦亡会诱导免疫原性细胞死亡, 从而激活适应性免疫。其分泌的IL-1 β 通过上调T细胞表面趋化因子受体增强其向肿瘤部位的迁移能力, 强化抗肿瘤免疫应答。而IL-18可直接增强自然杀伤细胞的细胞毒性, 促进其对肝癌细胞的识别与清除, 二者协同发挥抗肿瘤作用^[52]。华蟾素通过激活NADPH氧化酶4 (NADPH oxidase 4, NOX4)导致ROS水平升高从而激活NLRP3炎症小体, NLRP3介导的细胞焦亡导致肝癌细胞裂解死亡, 直接抑制其增殖能力, 焦亡过程中释放的促炎因子会抑制肝癌细胞EMT从而减弱其迁移和侵袭能力。华蟾素通过靶向NOX4/NLRP3/GSDMD通路增强肝癌细胞焦亡来抑制肿瘤, 为新型HCC药物开发提供新策略, 尤其是对索拉非尼耐药患者^[53]。

综上所述, 靶向NLRP3炎症小体可能是治疗HCC的新方向, 而NLRP3在HCC促癌和抑癌的转变过程仍需要进一步研究, 从而阐明其具体作用机制。此外, 其他炎症小体在HCC中的具体作用也是未来需要探讨的方向。

3 结语

近年来, 随着对NLRP3炎症小体激活机制及其下游信号通路的深入研究, 其在肝病领域的作用逐渐明晰, NLRP3炎症小体刺激剂和抑制剂以及各类肝病中的作用机制均已开展研究, 为肝病的治疗提供了新的靶点。在病毒性肝炎中, NLRP3炎症小体通过识别病毒蛋白(如HBx等)被激活, 促进炎症反应, 加剧肝细胞损伤。然而, 过度激活可能导致慢性炎症和纤维化。在NAFLD和ALD中, 脂毒性、氧化应激和线粒体功能障碍均可激活NLRP3, 驱动肝脏炎症和脂肪变性向纤维化发展。AILD和DILI中, NLRP3的活化与异常免疫应答和药物代谢产物的毒性作用相关, 进而导致肝细胞凋亡和炎症浸润。在肝纤维化阶段, NLRP3通过促进HSC的活化, 加速细胞外基质沉积。而在HCC中, NLRP3的双重作用尤为突出: 早期可能通过炎症促进肿瘤发生, 而后期可能通过调控肿瘤微环境抑制肿瘤进展。NLRP3的功能实现依赖与多通路的互相作用: 其激活需NF- κ B通路先提供前体蛋白合成的“起始信号”, 与焦亡通路交叉, 通过GSDMD介导肝细胞焦亡放大肝损伤。受代谢通路调控, 如肠道菌群失调导致“肠-

肝”的恶性循环。此外, TLR4-MyD88通路可通过协同信号增强NLRP3活性, 形成炎症放大网络; TLR2/MyD88/ERK和NF- κ B/NLRP3两条通路亦可形成正反馈循环, 加剧肝脏炎症; FLI1/NLRP3轴、TGF- β /Smad通路和氧化应激的多通路协同作用, 驱动肝纤维化的发展。综上, NLRP3炎症小体在肝病中扮演复杂而关键的角色, 其与多种通路的互作不仅深化了对肝病机制的理解, 也为新型治疗策略提供了重要靶点。

NLRP3炎症小体的激活是多种肝病共同的分子枢纽, 其具体作用机制在不同肝病类型、不同细胞类型乃至疾病不同阶段展现出显著的异质性与复杂性, 因此在临床应用上存在难度。首先, NLRP3在不同肝病乃至同一疾病不同阶段作用的异质性甚至矛盾性, 是药物开发的首要难点。例如, 在HBV感染中, 是应该抑制还是增强NLRP3活性, 取决于治疗目标是清除病毒还是减轻炎症损伤, 这意味着未来的治疗策略需要精准区分疾病类型、阶段和细胞靶点。其次, NLRP3作为天然免疫系统的核心传感器, 长期抑制可能增加机体对感染的易感性, 损害正常的免疫防御系统。最后, NLRP3相关抑制剂在临床应用中存在不良反应, 如何解决这一难题并实现临床转化是一项严峻挑战。

作者贡献 钟严: 论文撰写; 刘哲睿、杨彦娣: 审读和修订; 朱云: 监督指导。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update [J]. *J Hepatol*, 2023, 79 (2): 516-537.
- He GB, Karin M. NF- κ B and STAT3 - key players in liver inflammation and cancer [J]. *Cell Res*, 2011, 21 (1): 159-168.
- Takeda K, Akira S. TLR signaling pathways [J]. *Semin Immunol*, 2004, 16 (1): 3-9.
- Chen RH, Du JM, Zhu H, et al. The role of cGAS-STING signalling in liver diseases [J]. *JHEP Rep*, 2021, 3 (5): 100324.
- de Carvalho Ribeiro M, Szabo G. Role of the inflammasome in liver disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17: 345-365.
- Fu JN, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301-316.
- Huang Y, Xu W, Zhou RB. NLRP3 inflammasome activation and cell death [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18 (9): 2114-2127.
- Qin Y, Zhao W. Posttranslational modifications of NLRP3 and their regulatory roles in inflammasome activation [J]. *Eur J Immunol*, 2023, 53 (10): e2350382.

- 9 Kelley N, Jeltema D, Duan YH, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (13): 3328.
- 10 Di AK, Xiong SQ, Ye ZM, et al. The TWIK2 potassium efflux channel in macrophages mediates NLRP3 inflammasome-induced inflammation [J]. *Immunity*, 2018, 49 (1): 56-65. e4.
- 11 Zhao N, Li CC, Di B, et al. Recent advances in the NEK7-licensed NLRP3 inflammasome activation: Mechanisms, role in diseases and related inhibitors [J]. *J Autoimmun*, 2020, 113: 102515.
- 12 Tang TT, Lang XT, Xu CF, et al. CLICs-dependent chloride efflux is an essential and proximal upstream event for NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 (1): 202.
- 13 Wang LF, Negro R, Wu H. TRPM2, linking oxidative stress and Ca (2+) permeation to NLRP3 inflammasome activation [J]. *Curr Opin Immunol*, 2020, 62: 131-135.
- 14 Yu JW, Lee MS. Mitochondria and the NLRP3 inflammasome: physiological and pathological relevance [J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39 (11): 1503-1518.
- 15 Guan K, Wei CW, Zheng ZR, et al. MAVS promotes inflammasome activation by targeting ASC for K63-linked ubiquitination via the E3 ligase TRAF3 [J]. *J Immunol*, 2015, 194 (10): 4880-4890.
- 16 Zhan XY, Li Q, Xu G, et al. The mechanism of NLRP3 inflammasome activation and its pharmacological inhibitors [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1109938.
- 17 Wan P, Yang G, Cheng Q, et al. The role of inflammasome in chronic viral hepatitis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1382029.
- 18 He MJ, Chu TH, Wang ZT, et al. Inhibition of macrophages inflammasome activation via autophagic degradation of HMGB1 by EGCG ameliorates HBV-induced liver injury and fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1147379.
- 19 Xie WH, Ding J, Xie XX, et al. Hepatitis B virus X protein promotes liver cell pyroptosis under oxidative stress through NLRP3 inflammasome activation [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69 (7): 683-696.
- 20 Yu X, Lan PX, Hou XB, et al. HBV inhibits LPS-induced NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production via suppressing the NF- κ B pathway and ROS production [J]. *J Hepatol*, 2017, 66 (4): 693-702.
- 21 Daussy CF, Monard SC, Guy C, et al. The inflammasome components NLRP3 and ASC act in concert with IRGM to rearrange the Golgi apparatus during hepatitis C virus infection [J]. *J Virol*, 2021, 95 (3): e00826-20.
- 22 Negash AA, Olson RM, Griffin S, et al. Modulation of calcium signaling pathway by hepatitis C virus core protein stimulates NLRP3 inflammasome activation [J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15 (2): e1007593.
- 23 Fiehn F, Beisel C, Binder M. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma: carcinogenesis in the era of direct-acting antivirals [J]. *Curr Opin Virol*, 2024, 67: 101423.
- 24 Yu LL, Hong W, Lu S, et al. The NLRP3 inflammasome in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: therapeutic targets and treatment [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 780496.
- 25 Zhang NP, Liu XJ, Xie L, et al. Impaired mitophagy triggers NLRP3 inflammasome activation during the progression from nonalcoholic fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Lab Invest*, 2019, 99 (6): 749-763.
- 26 Sun JH, Chen CL, Wang JW. Artesunate inhibits lipid accumulation and inflammation by regulating the NLRP3 inflammasome in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Discov Med*, 2024, 36 (181): 385-392.
- 27 Luo RX, Hu YD, Wang L, et al. Penthorum chinense Pursh extract ameliorates hepatic steatosis by suppressing pyroptosis via the NLRP3/Caspase-1/GSDMD pathway [J]. *Food Sci Nutr*, 2024, 12 (7): 5176-5187.
- 28 Brahadeeswaran S, Dasgupta T, Manickam V, et al. NLRP3: a new therapeutic target in alcoholic liver disease [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1215333.
- 29 Shang Y, Jiang M, Chen N, et al. Inhibition of HMGB1/TLR4 signaling pathway by digitoflavone: a potential therapeutic role in alcohol-associated liver disease [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70 (9): 2968-2983.
- 30 Zhang F, Wang MY, Zha Y, et al. Daucosterol alleviates alcohol-induced hepatic injury and inflammation through P38/NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Nutrients*, 2023, 15 (1): 223.
- 31 Dong L, Zhang HT, Kang YY, et al. NLRP3 and gut - liver axis: new possibility for the treatment of alcohol-associated liver disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2025, 40 (5): 1070-1078.
- 32 Luan JY, Zhang XY, Wang SF, et al. NOD-like receptor protein 3 inflammasome-dependent IL-1 β accelerated ConA-induced hepatitis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 758.
- 33 Wang H, Wang GD, Liang YJ, et al. Redox regulation of hepatic NLRP3 inflammasome activation and immune dysregulation in trichloroethene-mediated autoimmunity [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 143: 223-231.
- 34 Ding X, Fan SH. Purple sweet potato polysaccharide ameliorates concanavalin A-induced hepatic injury by inhibiting inflammation and oxidative stress [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155652.
- 35 Mohamed GA, Ibrahim SRM, El-Agamy DS, et al. Cucurbitacin E glucoside alleviates concanavalin A-induced hepatitis through enhancing SIRT1/Nrf2/HO-1 and inhibiting NF- κ B/NLRP3 signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 292: 115223.
- 36 Zhu JX, Chen HX, Cui JJ, et al. Oroxylin A inhibited autoimmune hepatitis-induced liver injury and shifted Treg/Th17 balance to Treg differentiation [J]. *Exp Anim*, 2023, 72 (3): 367-378.
- 37 Guan YL, Gu YY, Li H, et al. NLRP3 inflammasome activation mechanism and its role in autoimmune liver disease [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2022, 54 (11): 1577-1586.
- 38 Zhang YZ, Zhang SJ, Luo X, et al. Paeoniflorin mitigates PBC-induced liver fibrosis by repressing NLRP3 formation [J]. *Acta Cir Bras*, 2022, 36 (11): e361106.
- 39 Liu CH, Bowlus CL. Treatment of primary biliary cholangitis: first-line and second-line therapies [J]. *Clin Liver Dis*, 2022, 26 (4): 705-726.
- 40 Frissen M, Liao LJ, Schneider KM, et al. Bidirectional role of NLRP3 during acute and chronic cholestatic liver injury [J]. *Hepatology*, 2021, 73 (5): 1836-1854.
- 41 Li Y, Tang RQ, Leung PSC, et al. Bile acids and intestinal microbiota in autoimmune cholestatic liver diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16 (9): 885-896.
- 42 Liao LJ, Schneider KM, Galvez EJC, et al. Intestinal dysbiosis augments liver disease progression via NLRP3 in a murine model of primary sclerosing cholangitis [J]. *Gut*, 2019, 68 (8): 1477-1492.

- 43 Allison R, Guraka A, Shawa IT, et al. Drug induced liver injury - a 2023 update [J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2023, 26 (8): 442-467.
- 44 Wang ZL, Xu G, Wang HB, et al. Icariside II, a main compound in *Epimedium Folium*, induces idiosyncratic hepatotoxicity by enhancing NLRP3 inflammasome activation [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10 (9): 1619-1633.
- 45 Mu WQ, Xu G, Wei ZY, et al. The role of NLRP3 inflammasome in psychotropic drug-induced hepatotoxicity [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8 (1): 313.
- 46 An N, Wang XR, Qin J, et al. Phenylethyl isothiocyanate mitigates drug-induced liver injury in mice by inhibiting hepatocyte pyroptosis through the NLRP3-caspase-1-GSDMD pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1539934.
- 47 Alyaseer AAA, de Lima MHS, Braga TT. The role of NLRP3 inflammasome activation in the epithelial to mesenchymal transition process during the fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 883.
- 48 Zhang J, Fu YW, Yang B, et al. Total glucosides of paeony inhibits liver fibrosis and inflammatory response associated with cirrhosis via the FL11/NLRP3 axis [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14 (6): 4321-4336.
- 49 Lei JQ, Xie QL, Li QP, et al. Resveratrol alleviates liver fibrosis by targeting cross-talk between TLR2/MyD88/ERK and NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathways in macrophages [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2025, 39 (3): e70208.
- 50 Ding Y, Yan YL, Dong YH, et al. NLRP3 promotes immune escape by regulating immune checkpoints: A pan-cancer analysis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 104: 108512.
- 51 Chen W, Hu MJ, Wei T, et al. IL-1 receptor-associated kinase 1 participates in the modulation of the NLRP3 inflammasome by tumor-associated macrophages in hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13 (3): 1317-1329.
- 52 Papadakis SP, Dedes N, Kouroumalis E, et al. The role of the NLRP3 inflammasome in HCC carcinogenesis and treatment: harnessing innate immunity [J]. *Cancers*, 2022, 14 (13): 3150.
- 53 Liu C, Wu JM, Li ZW, et al. Cinobufotalin inhibits proliferation, migration and invasion in hepatocellular carcinoma by triggering NOX4/NLRP3/GSDMD-dependent pyroptosis [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1438306.

(责任编辑:施晓亚,潘越)

(上接第1002页)

- 12 Pandiya A. Readability and comprehensibility of informed consent forms for clinical trials [J]. *Perspect Clin Res*, 2010, 1 (3): 98-100.
- 13 Świczkowski D, Kułacz S. The use of the Gunning Fog Index to evaluate the readability of Polish and English drug leaflets in the context of Health Literacy challenges in Medical Linguistics: An exploratory study [J]. *Cardiol J*, 2021, 28 (4): 627-631.
- 14 Grabeel KL, Russomanno J, Oelschlegel S, et al. Computerized versus hand-scored health literacy tools: a comparison of Simple Measure of Gobbledygook (SMOG) and Flesch-Kincaid in printed patient education materials [J]. *J Med Libr Assoc*, 2018, 106 (1): 38-45.
- 15 O' Sullivan L, Sukumar P, Crowley R, et al. Readability and understandability of clinical research patient information leaflets and consent forms in Ireland and the UK: a retrospective quantitative analysis [J]. *BMJ Open*, 2020, 10 (9): e037994.
- 16 LeCompte LL, Young SJ. Revised common rule changes to the consent process and consent form [J]. *Ochsner J*, 2020, 20 (1): 62-75.
- 17 Tirunch G, Yilma M, Wakuma B, et al. Compliance with research ethics in epidemiological studies targeted to conflict-affected areas in Western Ethiopia: validity of informed consent (VIC) by information comprehension and voluntariness (ICV) [J]. *BMC Med Ethics*, 2024, 25 (1): 9.
- 18 Marshall PA, Adebamowo CA, Adeyemo AA, et al. Voluntary participation and comprehension of informed consent in a genetic epidemiological study of breast cancer in Nigeria [J]. *BMC Med Ethics*, 2014, 15: 38.
- 19 Bergenmar M, Johansson H, Wilking N. Levels of knowledge and perceived understanding among participants in cancer clinical trials - factors related to the informed consent procedure [J]. *Clin Trials*, 2011, 8 (1): 77-84.
- 20 Cho MK, Magnus D, Constantine M, et al. Attitudes toward risk and informed consent for research on medical practices: a cross-sectional survey [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162 (10): 690-696.
- 21 Ahmed SK. How to choose a sampling technique and determine sample size for research: A simplified guide for researchers [J]. *Oral Oncol Rep*, 2024, 12: 100662.
- 22 Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics* [M]. 5th ed. Oxford; Tokyo: Oxford University Press, 2001.
- 23 Dellson P, Nilbert M, Carlsson C. Patient representatives' views on patient information in clinical cancer trials [J]. *BMC Health Serv Res*, 2016, 16: 36.
- 24 柳沁怡, 姜柏生. 临床试验中知情同意书的简化问题研究 [J]. *医学与哲学 (A)*, 2017, 38 (3): 30-33.
- 25 王全虹, 张红宇, 白家琪. 医疗知情同意书的规范书写与实施 [J]. *中国病案*, 2018, 19 (12): 14-16.
- 26 Nebeker C, Gholami M, Kareem D, et al. Applying a digital health checklist and readability tools to improve informed consent for digital health research [J]. *Front Digit Health*, 2021, 3: 690901.
- 27 Hadden KB, Prince LY, Moore TD, et al. Improving readability of informed consents for research at an academic medical institution [J]. *J Clin Transl Sci*, 2017, 1 (6): 361-365.

(责任编辑:施晓亚,潘越)