

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.06.029

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250311.1426.005\(2025-03-11\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250311.1426.005(2025-03-11))

NLRP3 炎症小体在白血病中的研究进展*

孙海燕^{1,2}, 周士燕^{1,3}, 张杉杉², 张 茜¹

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院血液科, 兰州 730050; 2. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730030; 3. 西北民族大学医学院, 兰州 730030)

[摘要] 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体是一种细胞内多聚体蛋白复合物,它在炎症和免疫反应中发挥重要作用。近年来,关于 NLRP3 炎症小体在血液系统恶性肿瘤中的研究已成为热点话题。白血病是影响骨髓或淋巴细胞成熟和/或增殖的一大类克隆性血液恶性肿瘤,越来越多的研究显示,NLRP3 炎症小体能参与白血病的发生发展,未来有望成为白血病重要的治疗靶点。该文综述了 NLRP3 炎症小体的结构、生物学功能、激活通路及其与不同类型的白血病关系的研究进展,并探讨了其在白血病治疗中的潜在应用前景。

[关键词] NLRP3 炎症小体;激活通路;白血病;骨髓增生异常综合征;细胞焦亡

[中图法分类号] R552 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)06-1447-06

Research progress of NLRP3 inflammasome in the treatment of leukemia

SUN Haiyan^{1,2}, ZHOU Shiyan^{1,3}, ZHANG Shanshan², ZHANG Qian¹

(1. The 940th Hospital of Joint Service and Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730050, China; 2. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730040, China; 3. School of Medicine, Northwest University for Nationalities, Lanzhou, Gansu 730030, China)

[Abstract] The nucleotide binding oligomerization domain like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome is an intracellular polymeric protein complex that plays an important role in inflammation and immune response. In recent years, the study of NLRP3 inflammasome in hematological malignancies has become a hot topic. Leukemia is a large group of clonal hematologic malignancies that affect the maturation and/or proliferation of bone marrow or lymphocytes. More and more studies have shown that NLRP3 inflammatory micro-molecules are involved in the occurrence and development of leukemia, and it is expected to become an important therapeutic target for leukemia in the future. In this review, the structure, biological function, activation pathway of NLRP3 inflammasome and its relationship with different types of leukemia were reviewed, and its potential application in the treatment of leukemia was discussed.

[Key words] nucleotide binding oligomerization domain like receptor protein 3 inflammasome; activation pathway; leukemia; myelodysplastic syndrome; pyrodeath

在全世界范围内,每年血液病恶性肿瘤患者有 100 多万例。白血病是一种由于未成熟白细胞(也称为原细胞)突变而发生的癌症,这种突变会导致骨髓、脾脏、肝脏等人体造血组织中的原细胞生长停滞。2018 年,白血病新发病例约 43 万例,加上淋巴瘤和骨髓瘤,新增病例超过 110 万例^[1]。白血病的治疗主要包括细胞毒性化疗、放射治疗和靶向治疗。有文献表明,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体在血液系统恶性肿瘤中

发挥至关重要的作用,例如多种淋巴瘤、多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)、急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)、急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)、慢性髓系白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)、慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)^[2]。近年来, NLRP3 炎症小体引起了广大学者的关注,有证据表明, NLRP3 在不同类型的肿瘤中具有保护性抗肿瘤作用及促肿瘤作用^[3]。目前 NLRP3 炎症小体在白血病中是否促进疾病进展或发挥保护性抗肿瘤

* 基金项目:甘肃省自然科学基金项目(21JRJA183);甘肃省卫生健康行业科研计划项目(GSWSKY2021-044);西北民族大学中央高校重大需求培育项目(31920220110);联勤保障部队第九四〇医院基础和临床培育项目(2021yxky042)。[△] 通信作者, E-mail: zhangqianxyk2006@163.com。

作用仍存在争议。本文主要对 NLRP3 炎症小体在白血病发生发展中的作用机制进行综述,明确 NLRP3 炎症小体在肿瘤增殖、扩散中的作用,寻找合适的治疗白血病的炎症小体靶点,为开发新的治疗思路和新药物提供方向。

1 炎症小体

炎症小体是一种细胞内多蛋白信号转导平台,在激活先天免疫系统中发挥关键作用。它们属于模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)家族,将关键的微生物和/或内源性危险信号与天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白水解酶-1(caspase-1)激活和随后的白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 分泌联系起来^[4]。炎症小体家族由至少 5 个成员组成:NLRP1、NLRP3、NLRC4、AIM2 和 Pyrin。NLRP3 炎症小体是核苷酸寡聚化结构域(nucleotide oligomerization domain, NOD)样受体 NLRP 亚家族中特征最强的成员^[5]。NLRP3 炎症小体在先天免疫细胞(单核细胞、巨噬细胞、粒细胞和树突状细胞)中表达,但也在 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞及造血干祖细胞中表达^[2]。作为微环境、细胞活化和代谢活动变化的传感器,它由 3 种蛋白组成,必须组装才能形成活性复合物,包括 NLRP3、细胞凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和前 caspase-1^[6]。

1.1 NLRP3 炎症小体的结构及功能

NLRP3 炎症小体是人类 22 个不同 NLR 家族成员中最受欢迎和研究最充分的成员之一,由上游传感器蛋白 NLRP3、下游效应蛋白 caspase-1 和含有 ASC 的细胞凋亡相关斑点样蛋白组成。NLRP3 的结构包括 3 个结构域:N 端 Pyrin 结构域(Pyrin domain, PYD)、C 端富含亮氨酸重复序列(leucine rich repeat, LRR)和位于中心的核苷酸结合和寡聚化结构域(nucleotide binding and oligomerization domain, NACHT 结构域)^[7]。NLRP3 中的 PYD 本身可以形成纤维,它还相互作用和招募 ASC,促进 ASC 组装^[8]。相比之下,LRR 的作用是模棱两可的。据推测,它参与了炎症小体激活的自我抑制,因为无 LRR 的 NLRP3 仍然活跃。NACHT 结构域可进一步分为 4 个子结构域:核苷酸结合结构域(nucleotide binding domain, NBD)、螺旋结构域 1(helical domain 1, HD1)、有翼螺旋结构域(winged helical domain, WHD)和螺旋结构域 2(helix domain 2, HD2)^[4,9]。其中,NBD 与 ATP 结合促进 NLRP3 的寡聚化,而 HD1 和 WHD 介导 NLRP3 与细胞周期调控蛋白激酶相关激酶结合后的构象变化,导致 PYD 暴露和随后的 ASC 成核。通过半胱天冬酶激活和募集结构域相互作用,ASC 又募集效应子前 caspase-1 的前体,该前体随后被激活并经历自蛋白水解以形成活性半胱天冬酶-1。活性 caspase-1 进一步裂解预先存在的细

胞因子前体 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18,产生活性细胞因子 IL-1 β 和 IL-18^[10]。同时,由活性 caspase-1 加工的 N 端 Gasdermin-D 重新定位到质膜并在其中打孔,最终导致成熟炎症细胞因子的释放和细胞焦亡,这是一种高度炎症的调节细胞死亡形式^[11-12]。

1.2 NLRP3 炎症小体的激活

NLRP3 在 NLR 受体家族中是独一无二的,因为它是唯一已知的成员,间接地被许多致病性和无菌炎症信号激活,包括病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),如病毒 RNA、微生物毒素和细菌表面成分;损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),如尿酸晶体、ATP、铝佐剂和 β 淀粉样肽,其激活机制极其复杂。迄今为止,研究表明,NLRP3 炎症小体可以通过 3 种不同的信号通路激活:典型或经典途径,非典型途径,以及替代途径^[4,13]。

1.2.1 典型途径

NLRP3 炎症小体的典型激活需要两个过程,包括启动信号和激活信号。启动由细胞因子或 PAMPs 的激活提供,与 PRR 如 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)或核苷酸结合寡聚化结构域 2(nucleotide Binding oligomerization domain, NOD2)结合,或通过细胞因子[如肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)和 IL-1 β]导致核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)激活和基因转录^[4]。NF- κ B 是一种有效的炎症激活剂,可诱导相对较高的 NLRP3、pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 表达,并使其随时准备激活^[14]。激活信号由众多 PAMPs 或 DAMPs 中的任何一种提供,如颗粒、晶体和 ATP,它们激活多个上游信号转导事件,如 K⁺ 外排、Ca²⁺ 通量、Cl⁻ 外排、线粒体活性氧产生、氧化线粒体 DNA 的释放、溶酶体损伤和高尔基体分解^[15]。激活后,NLRP3 通过募集含有 ASC 和效应分子前半胱天冬酶-1 的接头蛋白凋亡相关斑点样蛋白,寡聚成大分子炎症小体复合体^[16]。激活的炎症小体介导 IL-1 β 和 IL-18 的成熟,并通过裂解其效应子 Gasdermin-D 诱导细胞焦亡。

1.2.2 非典型途径

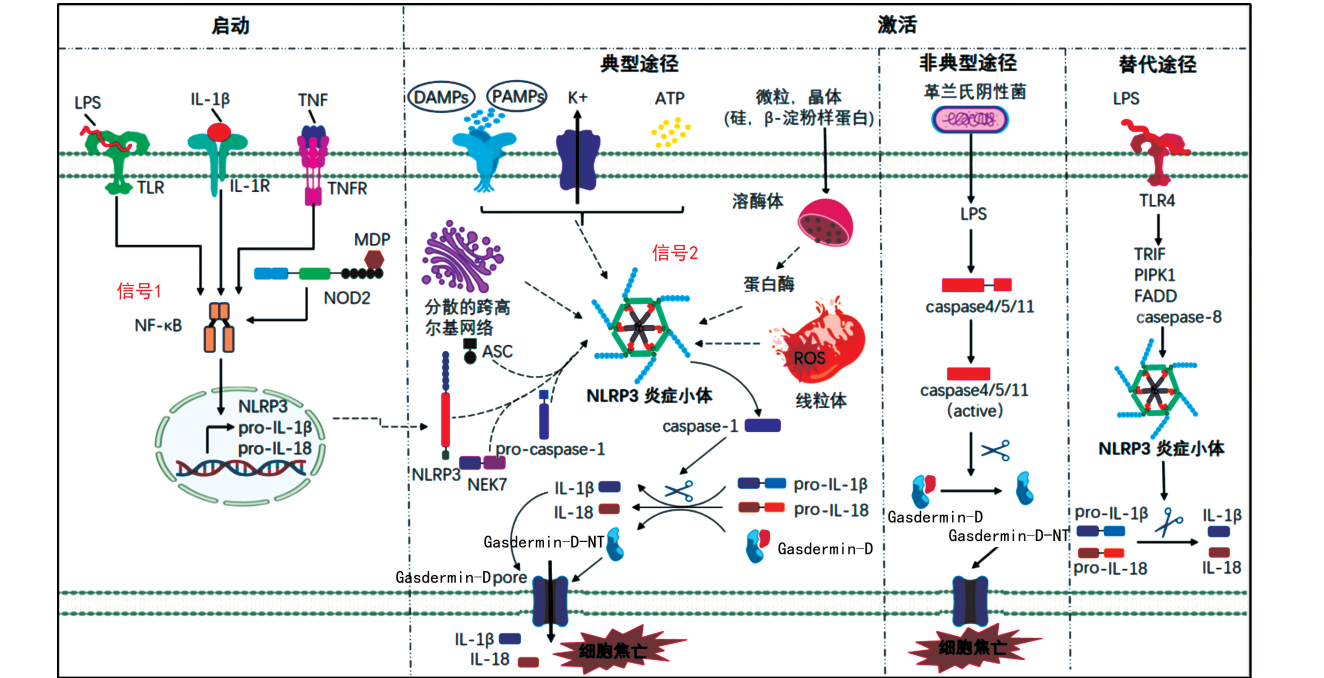
非典型炎症小体涉及人类的 caspase-4/5 和小鼠的 caspase-11,而不是 caspase-1^[17]。这些半胱天冬酶通过直接与脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)结合,独立于 TLR4 感知细胞内 LPS^[18]。最近的研究表明,LPS 和脂质 A 直接与小鼠 caspase-11 或人类同源物 caspase-4 和 caspase-5 的半胱天冬酶募集结构域结合,导致半胱天冬酶寡聚化和自蛋白水解^[18]。活化的 caspase-4/5/11 蛋白水解性切割 Asp276(人 Gasdermin-D 中的 Asp275)小鼠 Gasdermin-D 并释放 N 末端结构域,该结构域与质膜中的心磷脂、磷脂酰肌醇磷酸盐和磷脂酰丝氨酸结合,并诱导孔形成、细胞焦亡^[19],以及随后的 K⁺ 外排依赖性经典 NLRP3 炎症

小体激活^[20]。自编码的氧化磷脂 1-棕榈酰基-2-花生四烯酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱已被证明可直接与小鼠 caspase-11 和直系同源人 caspase-4 结合,并激活树突状细胞中的非经典 NLRP3 炎症小体^[21]。

1.2.3 替代途径

除了典型和非典型途径外,还有另一种不同的 NLRP3 激活途径,该途径具有细胞类型和物种特异性。仅通过 LPS 刺激人类和猪单核细胞而不是小鼠单核细胞,通过 TLR4 发出信号^[22]。在早期的研究中,提出了基于 LPS 诱导 ATP 释放的激活机制。在

这种机制中,细胞外 ATP 与 ATP 门控离子通道 P2X7 结合,触发 K⁺ 外溢,从而激活 NLRP3 炎性体和 IL-1 β 成熟。在最近的研究中,已经证明这种依赖 ATP 的 K⁺ 外流不是必需的^[23]。在人和猪单核细胞中,替代途径炎症小体激活是由 NLRP3 上游的 TLR4/TRIF/RIPK1/FADD/CASP8 信号传导介导的^[15]。与经典途径不同,替代途径中细胞因子 NLRP3 炎症小体的启动和各种激活途径成熟和释放仍然需要 ASC 和 caspase-1,但 NLRP3 的激活不会引起 ASC 斑点形成、焦亡实体或焦亡的产生,见图 1。



IL-1R:白细胞介素受体 1 型;TNFR:肿瘤坏死因子受体;MDP:胞壁二肽;NEK7:NIMA 相关激酶 7;GSDMD;Gasdermin-D-NT;Gasdermin-D 的 N 末端结构域;pro-IL-1 β :白细胞介素 1 β 前体;pro-caspase-1:caspase-1 前体;TRIF:Toll 样受体结构域含衔接子诱导干扰素 β ;PIPK1:丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1;FADD:Fas 相关死亡域蛋白。

图 1 NLRP3 炎症小体的启动和各种激活途径

2 NLRP3 炎症小体与白血病

众所周知,肿瘤微环境中的炎症与各种生长因子和促炎细胞因子的释放有关,如 IL-1、IL-4、IL-6、TNF- α 、转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,TGF- β)和 IL-10,能够促进肿瘤发生^[24-28]。这不仅适用于实体瘤,也适用于造血恶性肿瘤,如白血病和骨髓增生异常综合征,这些疾病通常以炎症细胞因子过量产生刺激的强烈慢性炎症为特征^[29]。

然而,在免疫细胞中驱动炎症过程和炎症细胞因子 IL-1 β 产生的关键机制是 NLRP3 炎症小体的激活。根据癌症的类型,NLRP3 可能具有相反的功能,可促进肿瘤形成,也可抵消肿瘤的发展^[30]。当前,关于 NLRP3 炎症小体在白血病中的作用研究较少,且意见尚不统一。NLRP3 炎症小体既可以通过相关的炎症信号通路促进白血病进展,又能够通过引起细胞焦亡抑制白血病进展,并且在白血病发生、发展的不

同时期发挥作用也不同。

2.1 NLRP3 炎症小体与 AML

AML 是一种骨髓母细胞在造血系统中增殖的恶性肿瘤,是 19~39 岁患者中最常见的白血病。目前 AML 的潜在分子机制和发病机制尚不清楚,但研究表明,NLRP3 炎症小体在 AML 骨髓白血病细胞中过表达和高度激活,与不良预后相关^[31-33]。ZHONG 等^[34]发现 AML 细胞中 NLRP3 炎症小体的激活促进白血病细胞增殖,抑制细胞凋亡并增加对化疗的耐药性,而 caspase-1 或 NF- κ B 抑制剂对 NLRP3 的失活显示出白血病抑制作用。该研究者还通过贝叶斯网络分析和细胞共培养测试进一步表明,NLRP3 炎症小体在 AML 中通过 IL-1 β 起作用,但 IL-18 几乎无效果。敲低内源性 IL-1 β 或抗 IL-1 β 抗体可抑制白血病细胞,而 IL-1 β 细胞因子可促进白血病细胞增殖。在 AML 小鼠模型中,NLRP3 的上调增加了骨髓、脾脏

和肝脏的疾病负担,缩短了生存时间;此外,敲除 NLRP3 可抑制白血病进展。同时又在 LI 等^[35]的研究中发现糖皮质激素诱导的基因 TSC22D3 通过抑制 NF- κ B/NLRP3 信号通路来减少 IL-1 β 的释放,从而抑制巨噬细胞极化为 M1 亚型,并减弱促炎性肿瘤微环境。另外,LIU 等^[36]人在研究应激对 AML 进展的影响及相关分子机制时建立了小鼠慢性抑制应激模型,发现 NLRP3 和 IL-1 β 在 AML 小鼠模型中明显升高并且高迁移率组框 1 通过 TLR4 介导的 NLRP3 炎症小体在体内上调参与 AML 发病机制。这些证据表明敲除 NLRP3 能够减轻白血病负担,中和 IL-1 β 也具有类似的效果。然而,在一项研究^[37]中发现 AML 骨髓中细胞亚群和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 水平下调,NLRP3 激活的骨髓树突状细胞 (bone marrow dendritic cells, BMDCs) 通过分泌 IL-1 β 促进 CD4⁺ T 细胞向 Th1 细胞分化,值得注意的是,Th1 细胞水平升高通过体外和体内分泌 IFN- γ 促进白血病细胞凋亡和抑制增殖。因此,BMDCs 中的 NLRP3 激活显示出很强的抗白血病活性,可能为 AML 患者白血病免疫治疗的基础提供依据。总之,靶向炎症小体的成分来治疗髓系恶性肿瘤可能是现有疗法的一个补充。然而,由于其在髓系恶性肿瘤中的二分作用,更多的机制研究对于了解在哪种情况下炎症小体靶向可能为有益或有害是必不可少的。

2.2 NLRP3 炎症小体与 ALL

ALL 是最常见的儿童恶性肿瘤。随着现代联合化疗的出现,ALL 的预后得到了极大的改善,糖皮质激素 (glucocorticoid, GC),如泼尼松 (prednisolone, PRD),是小儿 ALL 多药化疗方案的重要组成部分,PRD 通过诱导细胞凋亡对白血病细胞产生细胞毒性作用^[38]。白血病细胞对 GC 的耐药性与疾病进展和预后不良有关。PAUGH 等^[39]通过全基因组关联研究评估了 PRD 对 444 例 ALL 原发性白血病儿童细胞的反应。他们发现,与 GC 敏感的白血病细胞相比,NLRP3 通路的关键成分编码 caspase-1 及其激活因子 NLRP3 在 GC 耐药白血病细胞中的表达增加,与 DNA 甲基化的全基因组分析相比,GC 耐药 ALL 细胞中 caspase-1 和 NLRP3 基因启动子的体细胞甲基化明显降低。进一步研究表明,caspase-1 通过切割和失活 GC 的受体来调节 GC 的生物学和药理作用。还有研究显示^[40],来自印度的 148 例急性 B 淋巴细胞白血病儿科患者接受了一种改良的柏林-法兰克福-明斯特治疗方案,该研究显示,表皮膜蛋白 1 (epithelial membrane protein 1, EMP1)、caspase-1 和 NLRP3 基因在 PRD 反应中发挥潜在作用,与从实体瘤患者收集的无病正常骨髓相比,ALL 标本表现出更高的 EMP1 表达及较低的 caspase-1 和 NLRP3 表达;在单因素生存分析中,较高的 EMP1 表达与较差的预后指标相关,而较高的 NLRP3 和 caspase-1 表达与较好的

预后指标相关。此外,多变量分析显示高 caspase-1 和 NLRP3 与更好的预后独立相关。因此,ALL 细胞对 GC 敏感的患者预后明显优于细胞对 GC 耐药的患者^[38]。这些发现为未来确定 caspase-1 小分子抑制剂的研发奠定了基础,此类抑制剂可以逆转 GC 耐药机制,从而改善 ALL 的治疗效果。ZHANG 等^[41]为了确定 NLRP3 炎症小体在 ALL 中的易感性和临床意义,研究了 NLRP3 炎症小体相关基因 NF- κ B、NLRP3、IL-1 β 、IL-18、caspase-1 和 ASC 的单核苷酸多态性和表达。他们发现 CARD8 rs2043211A/T 和 T/T 基因型与易感性、较低的白细胞计数和 T 细胞免疫表型相关,炎症小体相关基因的遗传变异有助于 ALL 发病机制研究和预后改善。NF- κ B-94 ins/del ATTG 与 ALL 易感性保护相关。此外,IL-1 β 的 TT 基因型 (rs16944) 和 IL-18 的 TT 基因型 (rs1946518) 似乎增加了 NLRP3 的 mRNA 表达和下游细胞因子的分泌。然而需要进一步更大的样本量和深入的研究来阐明其机制。

2.3 NLRP3 炎症小体与 CML

CML 属于骨髓增生性肿瘤,其特征是骨髓细胞在不同成熟阶段不受控制地生长^[42],患者可能出现 3 个疾病阶段:慢性期、加速期和原始细胞期或原始细胞危象。最近 NLRP3 炎症小体被报道为癌症发展的一个重要危险因素。但 NLRP3 炎症小体相关基因多态性与 CML 的关系鲜有报道。一项研究^[43]首次分析了 NLRP3 炎症小体遗传多态性与 CML 的关系,发现 CML 患者与健康对照组相比,NLRP3 和 IL-1 β mRNA 表达水平在 CML 中降低,而 IL-18 mRNA 表达水平升高。在 CML CARD8、IL-18 和 IL-1 β 病例中,单核苷酸多态性与治疗后的风险分层和分子反应相关。总之,IL-1 β (rs16944)、CARD8 的 AT 基因型 (rs2043211) 和 NF- κ B -94ins/del ATTG 多态性与 CML 患者的临床特征和治疗相关,未来可能作为 CML 预后和治疗的新预测因子。由于髓系恶性肿瘤在遗传上是异质性的,因此调节炎症小体活性可以为特定途径提供一种靶向方法,对 CML 产生更大的影响。

2.4 NLRP3 炎症小体与 CLL

CLL 是最常见的白血病类型之一。它通常发生在老年患者中,并且具有高度可变的临床病程。白血病转化是由特定的基因组改变引发的,这些改变干扰了克隆 B 细胞的增殖和凋亡的调节^[44]。细胞死亡通常分为非程序性细胞死亡和程序性细胞死亡。细胞焦亡是程序性细胞死亡的一种新型形式,由 gasdermin 家族介导,并伴有炎症和免疫应答^[45],细胞焦亡与恶性肿瘤密切相关,可能在肿瘤的发病机制和治疗机制中发挥双重作用。一方面,在焦亡过程中释放的多种炎症介质与致癌作用及对化疗药物的耐药性密切相关^[3]。另一方面,刺激焦亡可能是肿瘤死亡的新

治疗靶点。但焦亡基因与 CLL 之间的关系在很大程度上仍是未知的。SHA 等^[46]研究并提出了具有 3 个细胞焦亡相关基因 GSDME、NLRP3 和 PLCG1 的模型,发现它们可以预测 CLL 患者的总生存期和首次治疗时间,NLRP3 炎症小体激活导致 caspase-1 依赖性释放促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-18 和 Gasdermin-D 介导的细胞焦亡^[4],研究表明,NLRP3 在 CLL 中明显下调,NLRP3 的低表达表明预后不良,可以通过上调炎症小体相关基因或促进炎症小体的激活为策略,促进细胞焦亡,可起到肿瘤免疫的作用。另外,SALARO 等^[47]研究了 23 例 CLL 患者中淋巴细胞中的 P2X7R/NLRP3 炎症小体轴,发现 P2X7R 在 CLL 患者中过表达并与 12 号染色体三体相关,ASC mRNA 和蛋白也过表达;相反,NLRP3 在 CLL 淋巴细胞中明显下调,NLRP3 沉默增强了 P2X7R 的表达并促进了细胞生长。相反,NLRP3 过表达导致细胞凋亡加速。虽然 NLRP3 可能通过调节肿瘤微环境的炎症状态来干扰癌细胞生长,但 NLRP3 也可直接作用于负责调节细胞生长或凋亡的细胞内途径。NLRP3 可能为一种新的生长抑制因子,在 CLL 中为潜在的治疗靶点。

3 总 结

综上所述,本文通过阐明 NLRP3 炎症小体的结构、生物学功能、激活通路及其与不同类型的白血病的发病机制,发现 NLRP3 炎症小体在白血病发生、发展过程中的功能具有双向性,这种双重作用一方面是由于 NLRP3 炎症小体被激活,释放多种炎性细胞因子,形成肿瘤细胞发生、发展的炎性微环境,最终促进肿瘤的发生;另一方面,NLRP3 炎症小体可介导细胞焦亡途径或通过敲除 NLRP3 炎症小体抑制白血病的恶性进展。因此,NLRP3 炎症小体是一种潜在治疗白血病的靶点,靶向调控 NLRP3 炎症小体激活通路上的相关炎性因子、基因和蛋白的表达在白血病中的作用主要取决于以上两种机制中哪种受主要影响,但如何充分利用炎症小体这把“双刃剑”,使其既能达到抗肿瘤效应,又能保持有利于这种效应的动态平衡状态仍值得探索。由于 NLRP3 炎症小体激活机制及其在白血病中的调控仍然存在争议,因此未来还需要对炎症、NLRP3 炎症小体和白血病发生之间的关系进行更深入的研究,以改善白血病患者的治疗结果。

参考文献

[1] IZUEGBUNA O. Leukemia chemoprevention and therapeutic potentials: selected medicinal plants with anti-leukemic activities [J]. *Nutr Cancer*, 2022,74(2):437-449.

[2] RATAJCZAK M Z, BUJKO K, CYMER M, et al. The NLRP3 inflammasome as a “rising star”

in studies of normal and malignant hematopoiesis[J]. *Leukemia*, 2020,34(6):1512-1523.

[3] XIA X, WANG X, CHENG Z, et al. The role of pyroptosis in cancer: pro-cancer or pro-“host”? [J]. *Cell Death Dis*, 2019,10(9):650.

[4] SWANSON K V, DENG M, TING J P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019,19(8):477-489.

[5] SHARMA D, KANNEGANTI T D. The cell biology of inflammasomes: mechanisms of inflammasome activation and regulation[J]. *J Cell Biol*, 2016,213(6):617-629.

[6] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(13):3328.

[7] PAIK S, KIM J K, SILWAL P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021,18(5):1141-1160.

[8] HOCHHEISER I V, BEHRMANN H, HAGE-LUEKEN G, et al. Directionality of PYD filament growth determined by the transition of NLRP3 nucleation seeds to ASC elongation[J]. *Sci Adv*, 2022,8(19):eabn7583.

[9] HAFNER-BRATKOVIĆ I, SUŠJAN P, LAINŠČEK D, et al. NLRP3 lacking the leucine-rich repeat domain can be fully activated via the canonical inflammasome pathway[J]. *Nat Commun*, 2018,9(1):5182.

[10] DE SOUZA J G, STAROBINAS N, IBÁÑEZ O C M. Unknown/enigmatic functions of extracellular ASC[J]. *Immunology*, 2021,163(4):377-388.

[11] SHARMA M, DE ALBA E. Structure, activation and regulation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(2):872.

[12] YANG Y, WANG H, KOUADIR M, et al. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors[J]. *Cell Death Dis*, 2019,10(2):128.

[13] BARNETT K C, LI S, LIANG K, et al. A 360° view of the inflammasome: mechanisms of activation, cell death, and diseases[J]. *Cell*, 2023,186(11):2288-2312.

[14] CHAN A H, SCHRODER K. Inflammasome signaling and regulation of interleukin-1 family

- cytokines[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(1): e20190314.
- [15] ZHAN X, LI Q, XU G, et al. The mechanism of NLRP3 inflammasome activation and its pharmacological inhibitors [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1109938.
 - [16] ZHENG D, LIWINSKI T, ELINAV E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms [J]. *Cell Discov*, 2020, 6: 36.
 - [17] FLIS W, SOCHA M W. The role of the NLRP3 inflammasome in the molecular and biochemical mechanisms of cervical ripening: a comprehensive review[J]. *Cells*, 2024, 13(7): 600.
 - [18] ZAMYATINA A, HEINE H. Lipopolysaccharide recognition in the crossroads of TLR4 and caspase-4/11 mediated inflammatory pathways [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 585146.
 - [19] CHEN C, LIU J, LIN X, et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and regulated cell death in tumors: insights into apoptosis, autophagy, ferroptosis, and pyroptosis[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 189.
 - [20] YI Y S. Roles of the caspase-11 non-canonical inflammasome in rheumatic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2091.
 - [21] ZANONI I, TAN Y, DI GIOIA M, et al. An endogenous caspase-11 ligand elicits interleukin-1 release from living dendritic cells[J]. *Science*, 2016, 352(6290): 1232-1236.
 - [22] XU Z, KOMBE KOMBE A J, DENG S, et al. NLRP inflammasomes in health and disease [J]. *Mol Biomed*, 2024, 5(1): 14.
 - [23] FU J, WU H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301-316.
 - [24] 杜晓亮, 温凯丽, 孟月, 等. 799 例急性淋巴细胞白血病流行病学研究 [J]. *中国病案*, 2021, 22(6): 101-104.
 - [25] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33.
 - [26] AL-QUDAH B M, YASSIN M A, ABDULLA M A J, et al. Chronic myeloid leukemia preceded by tuberculosis[J]. *Case Rep Oncol*, 2020, 13(2): 708-711.
 - [27] SASAKI K, JABBOUR E, SHORT N J, et al. Acute lymphoblastic leukemia: a population-based study of outcome in the United States based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 1980—2017[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(6): 650-658.
 - [28] ZHU Z, PARIKH P, ZHAO H, et al. Targeting immunometabolism of neoplasms by interleukins: a promising immunotherapeutic strategy for cancer treatment [J]. *Cancer Lett*, 2021, 518: 94-101.
 - [29] BALANDRÁN J C, LASRY A, AIFANTIS I. The role of inflammation in the initiation and progression of myeloid neoplasms [J]. *Blood Cancer Discov*, 2023, 4(4): 254-266.
 - [30] LEE P, YIM R, YUNG Y, et al. Molecular targeted therapy and immunotherapy for myelodysplastic syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10232.
 - [31] WARD G A, DALTON R P 3RD, MEYER B S, et al. Oxidized mitochondrial DNA engages TLR9 to activate the NLRP3 inflammasome in myelodysplastic syndromes[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3896.
 - [32] YIN W, SHEN Y, ZHANG L, et al. Effect of miR-223-3p on cell pyroptosis in myelodysplastic syndrome and its mechanism via regulating the expression of NLRP3 [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 68(2): 31-41.
 - [33] SHI L, ZHAO Y, FEI C, et al. Cellular senescence induced by S100A9 in mesenchymal stromal cells through NLRP3 inflammasome activation[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(21): 9626-9642.
 - [34] ZHONG C, WANG R, HUA M, et al. NLRP3 inflammasome promotes the progression of acute myeloid leukemia via IL-1 β pathway[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 661939.
 - [35] LI Y, HUANG H, ZHU Z, et al. TSC22D3 as an immune-related prognostic biomarker for acute myeloid leukemia [J]. *iScience*, 2023, 26(8): 107451.
 - [36] LIU N, WU Y, WEN X, et al. Chronic stress promotes acute myeloid leukemia progression through HMGB1/NLRP3/IL-1 β signaling pathway[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(3): 403-414.
 - [37] LIU Q, HUA M, ZHANG C, et al. NLRP3-activated bone marrow dendritic cells play anti-leukemic roles via IL-1 β /Th1/IFN- γ in acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Lett*, 2021, 520: 109-120.