

## NLRP3在乙型肝炎病毒感染中的研究进展

马小雨 梁雅慧 李丽\*<sup>通讯作者</sup>

(陕西省延安大学附属医院 陕西延安 716000)

概述: 固有免疫系统是宿主抵御内外源性损伤的第一道防线, NLRP3 炎症小体作为固有免疫系统的关键成分, 通过促进炎症因子分泌及细胞焦亡参与损伤的发生<sup>[1]</sup>。乙型肝炎病毒(HBV)感染后由 Kupffer 细胞识别并产生 IL-1 $\beta$  和 IL-18 等炎症因子参与肝损伤的发生发展。以往研究认为, 机体特异性免疫应答是 HBV 感染后介导肝脏免疫性损伤的关键。然而, 越来越多的研究发现固有免疫系统在 HBV 感染过程中同样具有重要作用。NLRP3 炎症小体在 HBV 感染所致疾病中均发挥了巨大作用<sup>[2]</sup>。以下将通过综述国内外文献来介绍 NLRP3 炎症小体在 HBV 感染所致疾病中的研究进展。

## 一、NLRP3 炎症小体的组成、功能及作用机制

NLRP3 炎症小体是由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白及无活性的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 构成<sup>[3]</sup>。NLRP3 由 C 末端富亮氨酸重复序列, N 末端热蛋白结构域和中心核苷酸结合寡聚化结构域组成<sup>[4]</sup>。procaspase-1 是活化后自身剪切成为 Caspase-1 发挥作用。活化的 caspase-1 既可以活化 IL-1 $\beta$  和 IL-18 发挥功能<sup>[5]</sup>, 也可以通过 GasderminD 将炎症因子释放到细胞外诱导细胞焦亡发生<sup>[6]</sup>。

目前提出 NLRP3 炎症小体活化的双信号模型: 第一信号作用于受体激活转录因子 NF- $\kappa$ B。NF- $\kappa$ B 活化后使 NLRP3、pro-IL-1 及 pro-IL-1 $\beta$  的表达上调, 为后续炎症小体的激活做准备<sup>[7,8]</sup>。第二信号通过多种分子或细胞信号传递信息激活炎症小体, 促使 caspase-1 的活化促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 释放发挥作用, 并触发细胞焦亡。离子通量改变、线粒体功能障碍、活性氧生成及溶酶体损伤, 均已证明可激活 NLRP3 炎症小体。

## 二、HBV 感染与 NLRP3 炎症小体的关系

HBV 感染是一个全球卫生问题, 它可造成乙型肝炎的慢性感染。疫苗的产生使 HBV 感染率下降, 其对乙肝的保护率可达 98%~100%。但据世界卫生组织估计, 2019 年全世界仍有 2.96 亿慢性乙型肝炎患者, 有 82 万乙型肝炎患者死亡, 每年仍有 150 万新发感染者<sup>[9]</sup>。

HBV 基因组: 由不完全双链环状 DNA 组成, 长的为负链, 含完整的 HBV 基因组, 短的为正链, 长度可变。HBV 负链中含 4 个开放读码框, 分别是 S 区、C 区、P 区、X 区。S 区由 S、前 S1 及前 S2 基因组成, 分别编码 HBsAg、前 S1 蛋白及前 S2 蛋白。C 区由前 C 基因和 C 基因组成, 编码 HBeAg 和 HcAg。P 区编码 DNA 聚合酶。X 基因编码 X 蛋白, 可激活细胞内原癌基因、HBV 基因及多种信号通路, 可促进 HBV 的复制并与肝癌的发生发展密切相关。

有实验发现, 在 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎和肝癌患者的肝脏组织和血清标本中, NLRP3 相关蛋白和 IL-1 $\beta$  的表达降低。HBeAg 可通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的活化和 ROS 的产生抑制 LPS 诱导的 NLRP3 炎症小体的活化<sup>[10]</sup>。这可能与 HBV 感染后发免疫抑制及免疫逃逸有关。HcAg 可促进外周单核细胞 IL-18 和 IL-12 的表达, 抑制 caspase-1 即可消除这种作用, HBeAg 也可部分抵消这种作用<sup>[11]</sup>。有研究发现, HBeAg 可通过激活 NF- $\kappa$ B 的磷酸化促进 LPS 诱导的 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达, 激活 NLRP3 炎症小体。但 ORF C 对 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达及 NLRP3 的激活却没有明显作用, 这可能与 HBeAg 对 NLRP3 炎症小体的抑制作用有关<sup>[12]</sup>。在氧化应激环境下, HBx 可介导线粒体损伤产生 ROS 激活 NLRP3 炎症小体。

综上所述, HBV 的不同抗原对 NLRP3 炎症小体作用各有不同, 其作用尚不清楚。免疫系统在感染早期清除 HBV 的同时造成肝细胞损伤。此时巨噬细胞可激活 NLRP3 炎症小体协同介导肝炎的发生发展。当病毒和宿主之间达到平衡后, 机体形成免疫耐受或者病毒产生免疫逃逸时, HBV 可能通过减少炎症小体的表达而避免免疫细胞清除。目前研究证实, 在多种疾病中, NLRP3 炎症小体组成的改变都包含着重要的病理信息, 因此, 研究 HBV 与 NLRP3 炎症小体的关系, 将可能为临床疾病的诊治提供新的思路。

## 参考文献

[1]STIENSTRAR, TACK CJ, KANNEGANTI TD, et al. The inflammasome puts obesity in the danger zone[J]. *Cell Metab*, 2012, 15 (1): 10-18.

[2]Bae J Y, Lee S W, Shin Y H, et al. P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome activation in head and neck cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (30): 48972-48982.

[3]WANG W, XIAO F, WAN P, et al. EV71 3D protein binds with NLRP3 and enhances the assembly of inflammasome complex[J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13 (1): e1006123.

[4]Schroder K, Sagulenko V, Zamoshnikova A, et al. Acute lipopolysaccharide priming boosts inflammasome activation independently of inflammasome sensor induction [J]. *Immunobiology*, 2012, 217 (12): 1325-1329.

[5]Kahlenberg J M, DUBYAK G R. Mechanisms of caspase-1 activation by P2X7 receptor-mediated K<sup>+</sup> release [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 286 (5): C1100-C1108.

[6]Ding, J., Wang, K., Liu, W. et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family. *Nature* 535, 111-116 (2016). <https://doi.org/10.1038/nature18590>

[7]Bauernfeind F.G., Horvath G., Stutz A., Alnemri E.S., McDonald K., Speert D., Fernandes-Alnemri T., Wu J., Monks B.G., Fitzgerald K.A., et al. Cutting Edge: NF- $\kappa$ B Activating Pattern Recognition and Cytokine Receptors License NLRP3 Inflammasome Activation by Regulating NLRP3 Expression. *J. Immunol.* 2009; 183: 779-791. doi: 10.4049/jimmunol.0901363.

[8]Franchi L., Eigenbrod T., Núñez G. Cutting Edge: TNF- $\alpha$  Mediates Sensitization to ATP and Silica via the NLRP3 Inflammasome in the Absence of Microbial Stimulation. *J. Immunol.* 2009; 183: 792-796. doi: 10.4049/jimmunol.0900173.

[9]WHO. Hepatitis B. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. Accessed July 2022

[10]Vajjhala P.R., Mirams R.E., Hill J.M. Multiple binding sites on the pyrin domain of ASC protein allow self-association and interaction with NLRP3 protein. *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 41732-41733. doi: 10.1074/jbc.M112.381228.

[11]Duncan J.A., Bergstralh D.T., Wang Y., Willingham S.B., Ye Z., Zimmermann A.G., Ting J.P.-Y. Cryopyrin/NALP3 binds ATP/dATP, is an ATPase, and requires ATP binding to mediate inflammatory signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104: 8041-8046. doi: 10.1073/pnas.0611496104.

[12]Yu X, Lan P, Hou X, Han Q, Lu N, Li T, Jiao C, Zhang J, Zhang C, Tian Z. HBV inhibits LPS-induced NLRP3 inflammasome activation and IL-1 $\beta$  production via suppressing the NF- $\kappa$ B pathway and ROS production. *J Hepatol.* 2017 Apr; 66 (4): 693-702. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.018. Epub 2016 Dec 24. PMID: 28027970.

[13]Al-Mahtab M, Akbar SM, Aguilar JC, Uddin MH, Khan MS, Rahman S. Therapeutic potential of a combined hepatitis B virus surface and core antigen vaccine in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 2013 Oct; 7 (4): 981-9. doi: 10.1007/s12072-013-9486-4. Epub 2013 Nov 9. PMID: 26202028.

[14]Ding X, Lei Q, Li T, Li L, Qin B. Hepatitis B core antigen can regulate NLRP3 inflammasome pathway in HepG2 cells. *J Med Virol.* 2019 Aug; 91 (8): 1528-1536. doi: 10.1002/jmv.25490. Epub 2019 May 16. PMID: 31017673.