

# NLRP3炎性小体在口腔鳞状细胞癌中的调控机制

程倩钰<sup>1</sup>, 庄璇<sup>2</sup>, 薛泮珊<sup>2\*</sup>, 刘桐<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>莱西市中医医院口腔科, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院心血管外科监护室, 山东 青岛

<sup>3</sup>青岛大学附属泰安市中心医院口腔科, 山东 泰安

收稿日期: 2024年5月28日; 录用日期: 2024年6月23日; 发布日期: 2024年6月30日

## 摘要

口腔鳞状细胞癌(OSCC)是头颈部最常见的恶性肿瘤, 越来越多的证据强调炎症在OSCC进展中的重要性。急性和慢性炎症的主要信号通路包括NLR家族含pyrin结构域3 (NLRP3)炎性小体的激活, 随后是胱天蛋白酶-1依赖性的促炎细胞因子IL-1 $\beta$ 和IL-18的释放, 以及由gasdermin-D介导细胞死亡。许多研究表明NLRP3炎性小体参与OSCC的发生, 但是具体作用机制仍需进一步探索。因此, 本文综述了NLRP3炎性小体的作用机制, 并为开发新的OSCC治疗策略提供研究基础。

## 关键词

口腔鳞状细胞癌, NLRP3炎性小体, 炎症, 分子机制

# The Regulatory Mechanism of NLRP3 Inflammatory Body in Oral Squamous Cell Carcinoma

Qianyu Cheng<sup>1</sup>, Xuan Zhuang<sup>2</sup>, Fengshan Xue<sup>2\*</sup>, Tong Liu<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Stomatology, Laixi Traditional Chinese Medicine Hospital, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Cardiac Surgery Intensive Care Unit II, Qingdao University Affiliated Hospital, Qingdao Shandong

<sup>3</sup>Department of Stomatology, Tai'an Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Tai'an Shandong

Received: May 28<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jun. 23<sup>rd</sup>, 2024; published: Jun. 30<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 程倩钰, 庄璇, 薛泮珊, 刘桐. NLRP3 炎性小体在口腔鳞状细胞癌中的调控机制[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 1571-1580. DOI: 10.12677/acm.2024.1461950

## Abstract

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common malignant tumor in the head and neck, and increasing evidence emphasizes the importance of inflammation in the progression of OSCC. The main signaling pathways of acute and chronic inflammation include the activation of NLR family pyrin domain 3 (NLRP3) inflammasomes, followed by the caspase-1-dependent pro-inflammatory cytokine IL-1 $\beta$  and the release of IL-18, as well as cell death mediated by gasdermin-D. Many studies have shown that NLRP3 inflammasomes are involved in the occurrence of OSCC, but the specific mechanism of action still needs further exploration. Therefore, this article reviews the mechanism of action of NLRP3 inflammasome and provides a research basis for the development of new OSCC treatment strategies.

## Keywords

Oral Squamous Cell Carcinoma, NLRP3 Inflammasome, Inflammation, Molecular Mechanism

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

口腔鳞状细胞癌(OSCC)是口腔中最常见的癌症类型, 占有口腔癌的 90% 以上[1]。尽管目前形成了包括手术、放疗、化疗、免疫、靶向的综合序列治疗, 但 OSCC 患者的总生存率仍在 50%~60% 之间[2]。因此, 发现调节 OSCC 发生和发展的分子机制, 从根本上提高患者的五年生存率, 是目前临床亟待解决的问题。

先天免疫反应由模式识别受体(PRRs)启动[3], 它是抵御病原体入侵和维持体内平衡的第一道防线。PRR 识别独特微生物成分的存在, 即病原体。内源性应激诱导相关分子模式(PAMP)或损伤相关分子模式的释放, 进而激活下游炎症途径, 消除微生物感染并修复受损组织[4]。炎性小体是一组细胞内多肽复合物, 可识别 PAMP、DAMP 并激活炎症性半胱氨酸蛋白酶-1 [5]。NLRP3 炎性小体是一种胞质多蛋白复合物, 由先天免疫受体蛋白 NLRP3、衔接蛋白 ASC 和蛋白酶胱天蛋白酶 1 组成[6]。它对微生物感染、内源性危险信号和环境刺激有反应。组装的 NLRP3 炎性小体通过激活胱天蛋白酶-1 诱导 GSDMD 依赖性细胞焦亡和 IL-1 $\beta$  和 IL-18 [7], 同时活性胱天蛋白酶-1 还可以切割 GSDMD, 其 N 端结构域在质膜上形成孔, 从而引发溶解的促炎性细胞焦亡。

NLRP3 炎性小体对于触发免疫防御至关重要[8] [9]。然而, NLRP3 炎性小体和 OSCC 之间的具体调控机制需要进一步详细的澄清。因此, 本文总结了 NLRP3 炎性小体的发生机制及其与 OSCC 的关系, 为开发 OSCC 新治疗策略提供理论依据。

## 2. NLRP3 炎性小体的结构

炎性小体由其传感器蛋白(PRR)定义, 该蛋白响应 DAMP 的释放而聚集, 形成前胱天蛋白酶 1, 激活 PAMPs [5]。五个 PRR 成员形成炎性小体: 核苷酸结合寡聚结构域(NOD)、富含亮氨酸重复序列的蛋白质家族成员 NLRP1、NLRP3、NLRC4、黑色素瘤 2 (AIM2)和黑色素瘤中缺失的 pyrin。NLRP3 炎性小

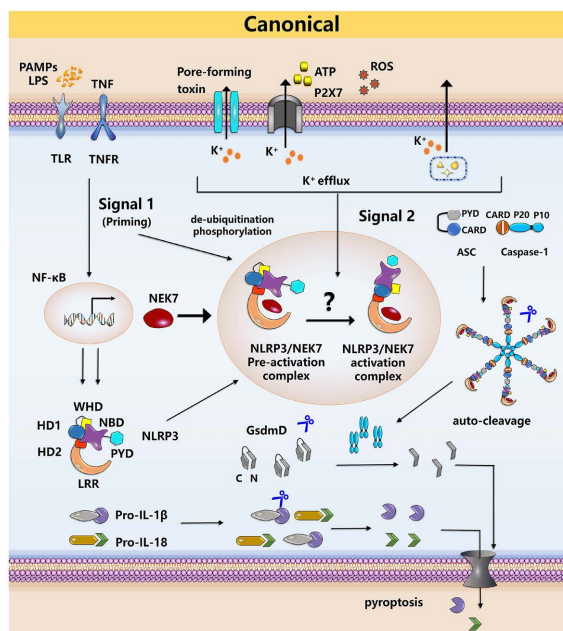
体是细胞质中一个重要的 PRR [10]。它有一个三重结构域组织：一个具有自身抑制功能和信号识别能力的富含羧基末端亮氨酸的重复结构域、一个具有 ATP 酶活性并介导自身低聚的中心核苷酸结合结构域 (NACHT) [11]、一个募集含有 CARD (ASC)的凋亡相关斑点样蛋白的氨基末端 pyrin 结构域。

### 3. NLRP3 炎性小体的激活

NLRP3 炎性小体可以被多种激动剂激活，包括 PAMP，如病毒 RNA、微生物毒素和细菌表面成分，以及 DAMP，如尿酸晶体、ATP 和铝佐剂[12]。NLRP3 炎性小体的激活机制非常复杂。到目前为止，研究表明 NLRP3 炎性小体可以通过三种不同的信号通路在体内被激活：经典通路、非经典通路和替代通路。

#### 3.1. 典型途径

经典 NLRP3 炎性小体途径的激活需要两个步骤：启动步骤和激活步骤[13]。启动步骤涉及配体(如 LPS、pam3csk4、IL-1 TNF- $\alpha$  和壁酰二肽)、toll 样受体(TLRs, 如 TLR2 和 TLR4)、细胞因子受体(如 IL-1 受体和 TNF- $\alpha$  受体)、模式识别受体(如 NOD1 和 NOD2) [12]。NF- $\kappa$ B 激活并促进 NLRP3 炎性小体和 IL-1 $\beta$  的表达。启动步骤增加了作为胱天蛋白酶-1 底物的 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18 的表达。炎性小体成分, 如 NLRP3, 在 AIM2、ASC 和胱天蛋白酶也被上调。启动步骤还调节 NLRP3 去泛素化[14], 这是其激活的先决条件。激活步骤通过 NACHT 结构域的低聚发生, 然后 ASC 被募集以产生胱天蛋白酶-1。这三种蛋白质被组装成一种称为 NLRP3 炎性小体的多聚蛋白质。活化的胱天蛋白酶 1 将 IL-1 $\beta$  和 IL-18 转化为其活性形式, 从而诱导炎症, 并裂解 GSDMD, 从而引发一种称为焦亡的特定形式的细胞死亡(见图 1)。

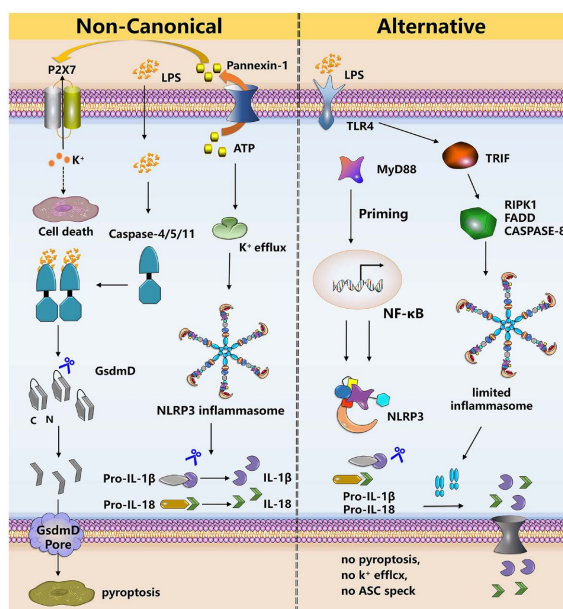


NLRP3 炎性小体激活的典型途径至少需要两个信号：信号 1，也称为起始信号，由微生物配体或细胞因子如 TNF- $\alpha$  介导。信号 1 激活 NF- $\kappa$ B 途径，导致前 il-1 $\beta$  和 NLRP3 蛋白水平上调。信号 2 是介导的 PAMP 或 DAMP 刺激，其促进 ASC 和前胱天蛋白酶-1 的组装，导致 NLRP3 炎性小体复合物的激活。

**Figure 1.** NLRP3 inflammasome classical activation pathway  
**图 1.** NLRP3 炎性小体经典激活途径

### 3.2. 非经典途径

非经典途径是对革兰氏阴性菌独特的免疫反应[15]。革兰氏阴性菌的 LPS 可以直接结合胱天蛋白酶-4、胱天蛋白酶-5 和胱天蛋白酶-11 诱导细胞焦亡，而这一过程不需要胱天蛋白酶-1。Pannexin-1 (Panx-1) 是一种膜半通道蛋白，可以通过打开细胞的通道参与细胞焦亡的非经典途径[16]。首先，LPS 通过转染进入细胞质，然后胱天蛋白酶-4、胱天蛋白酶-5 和胱天蛋白酶-11 被激活。胱天蛋白酶-5 和胱天蛋白酶-11 切割 GSDMD 形成 N 端 p30 结构，并通过膜孔破坏细胞功能，从而引发细胞焦亡[17]。它们还可以触发间隙连接蛋白 Panx-1 通道的打开，促进  $K^+$  流出，并诱导 NLRP3 炎性小体和 IL-1 $\beta$  的激活。ATP 由 Panx-1 通道释放，通过激活嘌呤能受体 P2X 光门控离子通道 7 (P2X7) 促进  $K^+$  流出并刺激炎性小体的组装，最终导致细胞焦亡[18]。目前，对非经典途径的研究还不完整，与经典途径的关系还需要进一步研究(见图 2)。



非经典 NLRP3 炎性小体的激活(左)是通过转染或内化感染到细胞质中来诱导的。Caspase-11/4/5 通过切割 GSDMD 诱导细胞炭化。这一过程还通过胱天蛋白酶-11 激活 pannexin-1, 释放 ATP 并诱导  $K^+$  eflux, 从而驱动 NLRP3 炎性小体的组装和 IL-1b 的释放。替代性 NLRP3 炎性小体(右)在人类单核细胞中对 LPS 的反应中被激活, 需要受体相互作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(RIPK1)、FADD 和胱天蛋白酶-8 来激活。该途径是  $K^+$  独立的, 不会导致焦炭死亡。

**Figure 2.** Activation mechanisms of non classical and alternative NLRP3 inflammasome pathways

**图 2.** 非经典和替代 NLRP3 炎性小体途径的激活机制

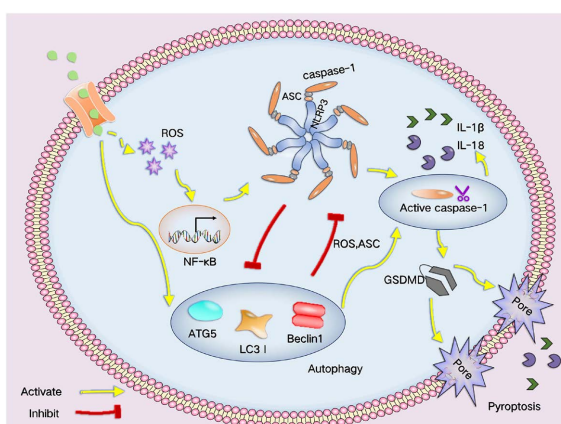
### 3.3. 替代途径

替代途径中的 TLR 配体不足以激活胱天蛋白酶-1 或诱导人和猪单核细胞的成熟和 IL-1 $\beta$  的分泌[19]。替代的 NLRP3 炎性小体通过 NLRP3 上游的 TLR4-TRIF RIPK1-FADD-CASP8 信号通路被激活, 但这种新的内层在 NLRP3 炎性小体中缺乏任何典型和非典型途径的激活[20], 包括 ASC 斑点形成、局灶性死亡诱导或  $K^+$  流出。最近的研究表明, 载脂蛋白 C3 也激活人单核细胞中胱天蛋白酶-8 依赖性替代 NLRP3

炎性小体[21]。此外,这种载脂蛋白与 Tlr2 和 Tlr4 相互作用,诱导它们形成异二聚体,从而通过 TLR-SCIMP/Lyn-Syk/TRPM2 轴、NADPH 氧化酶和胱天蛋白酶-8 促进  $\text{Ca}^{2+}$  的激活[22]。尽管胱天蛋白酶-8 是激活 NLRP3 内质体的关键上游分子,但其确切机制尚不清楚。因此,NLRP3 炎性小体和胱天蛋白酶-8 之间相互作用的详细机制可能是为替代途径打开新大门的下一步(见图 2)。

#### 4. 自噬与 NLRP3 炎性小体的关系

NLRP3 炎性小体的激活诱导炎症反应,帮助宿主抵抗微生物感染。当调节失衡时,NLRP3 炎性小体与许多炎症性疾病的发病机制有关。因此,NLRP3 炎性小体激活的精确调节对于在不诱导任何损伤的情况下提供足够的免疫保护至关重要。已经确定了一些调节 NLRP3 炎性小体激活的机制,如:自噬、磷酸化、去泛素化等,在这篇综述主要描述炎性小体中的自噬的相关作用机制(见图 3)。



自噬抑制 NLRP3 炎性小体的表达,主要是由于 ASC 的减少、ROS 的清除和 NLRP3 磷酸化水平的增加。自噬增强 NLRP3 的表达,NLRP3 可以通过 ATG5 依赖的非经典途径增强胱天蛋白酶-1 的激活,促进炎性小体的激活,从而增加  $\text{IL-1}\beta$ 。NLRP3 抑制自噬,LC3-II 与 LC3-I 的比例显著降低。自噬与 NLRP3 之间的关系是复杂的。

**Figure 3.** The regulatory mechanism of autophagy and NLRP3 inflammasome

**图 3.** 自噬与 NLRP3 炎性小体的调控机制

自噬对外源和内源性刺激作出反应,以维持宿主防御和细胞内稳态,它由溶酶体降解受损的细胞器、蛋白质和细胞内病原体组成[23]。自噬抑制 NLRP3 炎性小体的机制与 ASC 的减少、NLRP3 炎性小体的磷酸化和线粒体 ROS 的清除有关[24]。氯及其活性物质成熟的钴原卟啉(CoPP)通过减少 ASC 来抑制 NLRP3 炎性小体的组装。然而,当自噬受到抑制时,氯化血红素和 CoPP 不能诱导 ASC 的消耗,这意味着 ASC 的减少与自噬体的形成和自噬流量的增强有关[25]。NLRP3 炎性小体抑制是由自噬引起的,这可能与细胞中 ASC 消耗的减少有关[26]。蛋白质酪氨酸磷酸酶非受体 22 (PTPN22)的缺失导致 NLRP3 磷酸化水平增加,导致炎症的重新激活[26]。此外,当自噬被抑制时,由 PTPN22 的缺失引起的 NLRP3 炎性小体的表达的抑制表明,NLRP3 炎性小体磷酸化通过促进其进入前的自噬介导其失活,从而抑制 NLRP3 炎性小体活化[27]。雷帕霉素诱导的自噬通过去除线粒体 ROS 来抑制 NLRP3 炎性小体诱导的  $\text{IL-1}\beta$  和  $\text{IL-18}$  的释放,从而抑制 NLRP3 炎性小体介导的炎症反应[28]。自噬是通过自噬对受损线粒体的选择性降解,从而抑制 NLRP3 炎性小体的激活。自噬的抑制导致线粒体 ROS 和 mtDNA 的积累,进而激活 NLRP3



炎性小体并诱导 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的分泌[29], 引发炎症反应。

然而, 一些研究表明, 自噬也可以促进 NLRP3 炎性小体的激活。当细胞饥饿时, 自噬通过 ATG5 依赖的非经典途径增强胱天蛋白酶-1 的激活, 促进 NLRP3 炎性小体的激活, 从而释放和增加 IL-1 $\beta$  [30]。另一方面, 由于缺乏一些细胞质蛋白的信号, IL-1 $\beta$  或任何其他因子不能通过内质网的经典途径分解为自噬肽。相反, 自噬促进这些因子分泌到细胞质中, 并加重炎症组织损伤。然而, 哺乳动物的具体机制需要进一步研究。

疾病的发生和发展是一个非常复杂的过程。在许多病理条件下, 自噬不仅可以抑制 NLRP3 炎性小体的激活, 还可以通过激活 NLRP3 炎性小体来抑制自噬, 这在神经炎中最为明显[31]。AD 是最常见的痴呆之一, 因为淀粉样蛋白  $\beta$  肽(A $\beta$ )沉积在神经元中, 激活小胶质细胞中的 NLRP3 炎性小体, 促进 IL-1 $\beta$  的激活, 并介导神经炎症[32]。IL-1 $\beta$  神经炎症是 AD 发病机制中的一个重要因素。许多研究表明, 自噬可以清除这种  $\beta$  自噬功能障碍, 自噬功能障碍发生在 AD 的发展过程中。胶质成熟因子已被发现通过 NLRP3 炎性小体引起的炎症, 并通过自噬抑制 A $\beta$  清除和减弱自噬对人脑颞叶皮层 AD 的治疗作用[33]。此外, 抑郁症也存在同样的抑制作用。事实上, 在脂多糖(LPS)诱导的抑郁症大鼠中, NLRP3 炎性小体被过度激活, 并引发神经炎症, 而 beclin-1 水平和 LC3-II 与 LC3-I 比率的显著降低表明它们体内的自噬受到显著抑制[34]。NLRP3 炎性小体通过半胱氨酸蛋白酶-1 切割信号分子 TRIF 来抑制自噬, 半胱氨酸蛋白酶-1 被 NLRP3 炎性小体激活。信号分子 TRIF 的减少导致 TLR4-TRIF 信号通路诱导的自噬减少。此外, 神经炎症巨噬细胞和小胶质细胞中的长非编码 RNA (lncRNA)也诱导 TRIF 的切割以抑制自噬。lncRNA-Cox2 的敲除增加了 TRIF 介导的自噬, 减弱了 NLRP3 炎性小体中的胱天蛋白酶 1 的激活[35], 并抑制了 IL-1 $\beta$  的分泌。

总之, 自噬和 NLRP3 之间的关系非常复杂, 并且它们受到双向影响(见图 3)。然而, 自噬与炎性小体之间的相互作用还需要进一步研究。对这一方向的进一步探索不仅有助于研究人员和临床医生了解与自噬和炎症相关的生理和病理过程, 也为靶向药物的开发提供了实验证据。

## 5. NLRP3 炎性小体与 OSCC

慢性炎症可导致细胞生长抑制、自主血管生成和细胞凋亡抑制的消失, 导致细胞从良性转化为恶性, 同时增强转移[36]。肿瘤转移过程中免疫细胞分泌的细胞因子增加, 导致上皮细胞转化为间充质细胞。因此, 了解肿瘤与炎症之间的分子机制是了解预防肿瘤和感染的治疗方法的关键。

研究证明 NLRP3 炎性小体与 OSCC 细胞增殖能力之间的关系, 并发现敲低 NLRP3 显著降低细胞活力并影响 OSCC 细胞的集落形成[37]。这一结果揭示了 NLRP3 炎性小体表达的抑制反过来抑制 OSCC 的增殖。通过将 hnlrp3 转染的细胞(shNLRP3)皮下植入小鼠背部, 在裸鼠中建立 OSCC 异种移植模型。计算肿瘤体积, 并记录肿瘤重量。结果表明, NLRP3 沉默显著降低了肿瘤的大小和重量。因此, 体外和体内实验证明, NLRP3 沉默损害了 NLRP3 的功能, 从而抑制了 OSCC 在体内的生长。OSCC 中 IL-6 与患者预后不良有关。李等人评估确定 IL-6 的功能和所涉及的蛋白质途径[38]。他们的蛋白质印迹结果显示, IL-6 处理显著增加 pJAK2、pSTAT3、Sox4 和 nlrp3 蛋白, 以及 ASC、pro-IL-1 $\beta$  和 IL-1 $\beta$ 。前 IL-18、IL-18 和 NLRP3 在 OSCC 细胞中的表达也随着 IL-6 浓度的增加而增加。这些结果证实, IL-6 可以促进 OSCC 细胞的增殖, 激活 JAK2/STAT3/Sox4/NLRP3 通路, 并上调 Sox4 和 STAT3 通路。Sox4 沉默与肿瘤中 IL-6 介导的 IL-1 $\beta$  和 IL-18 水平的显著降低有关。因此, 他们证明了 Sox4 的抑制也可以显著抑制荷瘤小鼠中 IL-6 引起的肿瘤生长和炎症。上述实验证实, NLRP3 的异常和过度激活显著促进 OSCC 的启动和进展。

## 6. NLRP3 炎性小体在 OSCC 中的治疗潜力

NLRP3 炎性小体涉及多种炎症相关疾病, 是开发新治疗药物的一个有吸引力的潜在靶点[39]。几种

分子和药物可以调节 NLRP3 炎性小体的活性。许多科学家通过靶向其他分子间接影响 NLRP3 炎性小体效应物的功能。到目前为止, 目前对 NLRP3 炎性小体相关疾病的治疗涉及靶向 IL-1 $\beta$  或 IL-1 $\beta$  的  $\beta$  抗体或重组 IL-1 受体拮抗剂。本文总结了 NLRP3 炎性小体的各种小分子抑制剂的功能, 为更好地研究可能对抗 OSCC 的 NLRP3 抑制剂的作用机制奠定了基础。

MCC950 是研究最全面、最有效的 NLRP3 炎性小体抑制剂, 具有高特异性[40]。它主要通过抑制人和小鼠巨噬细胞中 ASC 寡聚化来减少 IL-1 $\beta$ 。雷等人发现[41], 用于阻断 NLRP3 免疫激酶激活的 MCC950 可显著降低 OSCC 小鼠的 IL-1 $\beta$ , 骨髓来源的抑制细胞、调节性 T 细胞和肿瘤相关巨噬细胞的数量被诱导并减少。实验结果表明, NLRP3 酶/IL-1 $\beta$  通路的激活提供了一种促进头颈部鳞状细胞癌进展的炎症微环境。因此, MCC950 可以通过该途径有效抑制 NLRP3 的激活, 从而抑制其进展。

冬凌草甲素是从冬凌草中纯化的一种具有生物活性的二萜类化合物, 冬凌草乙素是一种在许多肿瘤中具有抑制癌症作用的植物[42]。其作用机制包括抑制增殖、细胞周期停滞和诱导自噬。先前的研究表明, 冬凌草甲素通过调节途径调节一系列信号转录并抑制细胞凋亡[43]。它显著上调 OSCC 细胞中的 Bax 蛋白, 下调 Bcl-2 蛋白。Bax/Bcl-2 比值的增加伴随着胱天蛋白酶 9 和下游胱天蛋白酶 3 和 PARP 的裂解, 表明参与 OSCC 细胞凋亡的该蛋白的激活是由冬凌草甲素诱导的。杨等人发现冬凌草甲素通过抑制 OSCC 的增殖以及诱导 OSCC 细胞的 G2/M 期阻滞和凋亡而对 OSCC 有效。冬凌草甲素至少部分通过抑制 PI3K/AKT 信号通路发挥其抗癌能力。这些发现表明冬凌草甲素可能是一种有效治疗 OSCC 的抗癌药物。

BAY 11-7082 是一种磺酸衍生物, 通过抑制 NLRP3 炎性小体的 ATP 酶活性而成为 NLRP3 炎性小体的强抑制剂, 这是 NLRP3 炎性小体活化所必需的[44]。Scuderi 等人通过口腔癌症异种移植模型评估了 BAY-117082 在体外和体内的有益作用[45]。该化合物显著降低 NLRP3、ASC 和胱天蛋白酶-1 的表达。NLRP3 促进 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18 成熟为其生物活性形式 IL-1 $\beta$ IL-18, 后者诱导炎症和细胞坏死。IL-18 的表达显著降低, 表明 BAY-117082 确实抑制了细胞炎症和坏死。此外, 与对照组相比, BAY-117082 治疗以剂量依赖性方式减少 CD4、CD8 和 CD30。因此, BAY-117082 可被认为是减少或抵消 OSCC 进展、调节 NLRP3 炎性小体和细胞凋亡的有效治疗策略。然而, 需要进一步的研究来更好地理解调节这些作用的途径在口腔癌变中的作用。

DDP 是引起 OSCC 局灶性死亡的 OSCC 的一线临床治疗方法[46], 其机制取决于 GSDME/caspase3 途径。与正常细胞相比, 在许多肿瘤细胞中发现低 GSDME 表达, 这是由于高 GSDME 的异常甲基化。因此, DNA 甲基转移酶抑制剂, 如地西他滨, 与 DDP 联合使用可诱导 GSDME 的表达, 并有效促进细胞死亡。当 GSDME 过表达时, 特异性抑制剂 Z-DEVD-FMK 对胱天蛋白酶-3 的抑制抑制了 GSDME 的激活和 OSCC 细胞的焦亡, 表明胱天蛋白酶 3 通过 GSDME 参与调控 OSCC 的焦亡。

## 7. 总结与展望

尽管 NLRP3 炎性小体在免疫系统中具有特定的关键功能, 但其在癌症中的作用仍然复杂而难以捉摸。NLRP3 炎性小体的双刃剑效应取决于癌症中的几个因素, 包括其表达水平、下游效应分子(IL-1 $\beta$  或 IL-18)、癌症类型、肿瘤发生阶段和突变, 所有这些都可能影响 NLRP3 炎性小体表达。因此, 应该进行更多的研究来解决以下问题, 以进一步了解这些影响: 肿瘤中 NLRP3 炎性小体激活的驱动因素。影响 NLRP3 炎性小体调节的潜在串扰途径和分子相互作用; NLRP3 炎性小体对免疫细胞调节、抗肿瘤免疫和免疫治疗效率的影响。在 NLRP3 炎性小体调控肿瘤中靶向其一些下游途径, 单独或与化疗或其他免疫治疗方法相结合, 可能对癌症具有潜在作用。总之, NLRP3 炎性小体在 OSCC 的发病机制和发展中起着至关重要的作用, 并可能成为自身免疫性疾病的一个有前途的治疗靶点。

## 参考文献

- [1] Wang, Y., Hu, H., Wang, Q., Li, Z., Zhu, Y., Zhang, W., *et al.* (2017) The Level and Clinical Significance of 5-Hydroxymethylcytosine in Oral Squamous Cell Carcinoma: An Immunohistochemical Study in 95 Patients. *Pathology—Research and Practice*, **213**, 969-974. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.04.016>
- [2] Panarese, I., Aquino, G., Ronchi, A., Longo, F., Montella, M., Cozzolino, I., *et al.* (2019) Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Prognostic and Predictive Parameters in the Etiopathogenetic Route. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **19**, 105-119. <https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1561288>
- [3] Takeuchi, O. and Akira, S. (2010) Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*, **140**, 805-820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>
- [4] Kim, Y.K., Shin, J. and Nahm, M.H. (2016) Nod-Like Receptors in Infection, Immunity, and Diseases. *Yonsei Medical Journal*, **57**, 5-14. <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.1.5>
- [5] Liston, A. and Masters, S.L. (2017) Homeostasis-Altering Molecular Processes as Mechanisms of Inflammasome Activation. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 208-214. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.151>
- [6] Mangan, M.S.J., Olhava, E.J., Roush, W.R., Seidel, H.M., Glick, G.D. and Latz, E. (2018) Targeting the NLRP3 Inflammasome in Inflammatory Diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, **17**, 588-606. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.97>
- [7] Kelley, N., Jeltema, D., Duan, Y. and He, Y. (2019) The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3328. <https://doi.org/10.3390/ijms20133328>
- [8] Vandanmagsar, B., Youm, Y., Ravussin, A., Galgani, J.E., Stadler, K., Mynatt, R.L., *et al.* (2011) The NLRP3 Inflammasome Instigates Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance. *Nature Medicine*, **17**, 179-188. <https://doi.org/10.1038/nm.2279>
- [9] He, Y., Hara, H. and Núñez, G. (2016) Mechanism and Regulation of NLRP3 Inflammasome Activation. *Trends in Biochemical Sciences*, **41**, 1012-1021. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.09.002>
- [10] Xue, Y., Enosi Tuipulotu, D., Tan, W.H., Kay, C. and Man, S.M. (2019) Emerging Activators and Regulators of Inflammasomes and Pyroptosis. *Trends in Immunology*, **40**, 1035-1052. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.09.005>
- [11] Rathinam, V.A.K. and Fitzgerald, K.A. (2016) Inflammasome Complexes: Emerging Mechanisms and Effector Functions. *Cell*, **165**, 792-800. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.046>
- [12] De Nardo, D. and Latz, E. (2011) NLRP3 Inflammasomes Link Inflammation and Metabolic Disease. *Trends in Immunology*, **32**, 373-379. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.05.004>
- [13] Davis, B.K., Wen, H. and Ting, J.P.-. (2011) The Inflammasome NLRs in Immunity, Inflammation, and Associated Diseases. *Annual Review of Immunology*, **29**, 707-735. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101405>
- [14] Martinon, F., Burns, K. and Tschopp, J. (2002) The Inflammasome. *Molecular Cell*, **10**, 417-426. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(02\)00599-3](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(02)00599-3)
- [15] Doyle, S., Ozaki, E. and Campbell, M. (2015) Targeting the NLRP3 Inflammasome in Chronic Inflammatory Diseases: Current Perspectives. *Journal of Inflammation Research*, **8**, 15-27. <https://doi.org/10.2147/jir.s51250>
- [16] Menu, P. and Vince, J.E. (2011) The NLRP3 Inflammasome in Health and Disease: The Good, the Bad and the Ugly. *Clinical and Experimental Immunology*, **166**, 1-15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04440.x>
- [17] Mason, D.R., Beck, P.L. and Muruve, D.A. (2011) Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptors and Inflammasomes in the Pathogenesis of Non-Microbial Inflammation and Diseases. *Journal of Innate Immunity*, **4**, 16-30. <https://doi.org/10.1159/000334247>
- [18] Gurung, P. and Kanneganti, T. (2015) Novel Roles for Caspase-8 in Il-1 $\beta$  and Inflammasome Regulation. *The American Journal of Pathology*, **185**, 17-25. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.08.025>
- [19] O'Connor, W., Harton, J.A., Zhu, X., Linhoff, M.W. and Ting, J.P. (2003) Cutting Edge: CIAS1/Cryopyrin/PYPAF1/NALP3/CATERPILLER<sub>1,1</sub> Is an Inducible Inflammatory Mediator with NF- $\kappa$ B Suppressive Properties. *The Journal of Immunology*, **171**, 6329-6333. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.12.6329>
- [20] Hoffman, H.M., Mueller, J.L., Broide, D.H., Wanderer, A.A. and Kolodner, R.D. (2001) Mutation of a New Gene Encoding a Putative Pyrin-Like Protein Causes Familial Cold Autoinflammatory Syndrome and Muckle-Wells Syndrome. *Nature Genetics*, **29**, 301-305. <https://doi.org/10.1038/ng756>
- [21] Lupfer, C. and Kanneganti, T. (2013) The Expanding Role of NLRs in Antiviral Immunity. *Immunological Reviews*, **255**, 13-24. <https://doi.org/10.1111/imr.12089>
- [22] Duncan, J.A., Gao, X., Huang, M.T., O'Connor, B.P., Thomas, C.E., Willingham, S.B., *et al.* (2009) *Neisseria gonorrhoeae* Activates the Proteinase Cathepsin B to Mediate the Signaling Activities of the NLRP3 and ASC-Containing



- Inflammasome. *The Journal of Immunology*, **182**, 6460-6469. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0802696>
- [23] Deretic, V. (2011) Autophagy in Immunity and Cell-autonomous Defense against Intracellular Microbes. *Immunological Reviews*, **240**, 92-104. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2010.00995.x>
- [24] Galluzzi, L. and Green, D.R. (2019) Autophagy-independent Functions of the Autophagy Machinery. *Cell*, **177**, 1682-1699. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.026>
- [25] Zaheer, A., Zaheer, S., Sahu, S.K., Knight, S., Khosravi, H., Mathur, S.N., *et al.* (2006) A Novel Role of Glia Maturation Factor: Induction of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor and Pro-Inflammatory Cytokines. *Journal of Neurochemistry*, **101**, 364-376. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04385.x>
- [26] Deretic, V., Jiang, S. and Dupont, N. (2012) Autophagy Intersections with Conventional and Unconventional Secretion in Tissue Development, Remodeling and Inflammation. *Trends in Cell Biology*, **22**, 397-406. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2012.04.008>
- [27] Zhou, H., Feng, L., Xu, F., Sun, Y., Ma, Y., Zhang, X., *et al.* (2017) Berberine Inhibits Palmitate-Induced NLRP3 Inflammasome Activation by Triggering Autophagy in Macrophages: A New Mechanism Linking Berberine to Insulin Resistance Improvement. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **89**, 864-874. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.003>
- [28] Liu, P., Huang, G., Wei, T., Gao, J., Huang, C., Sun, M., *et al.* (2018) Sirtuin 3-Induced Macrophage Autophagy in Regulating NLRP3 Inflammasome Activation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1864**, 764-777. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.12.027>
- [29] Spalinger, M.R., Kasper, S., Gottier, C., Lang, S., Atrott, K., Vavricka, S.R., *et al.* (2016) NLRP3 Tyrosine Phosphorylation Is Controlled by Protein Tyrosine Phosphatase PTPN22. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 1783-1800. <https://doi.org/10.1172/jci83669>
- [30] Nurmi, K., Kareinen, I., Virkanen, J., Rajamäki, K., Kouri, V., Vaali, K., *et al.* (2016) Hemin and Cobalt Protoporphyrin Inhibit NLRP3 Inflammasome Activation by Enhancing Autophagy: A Novel Mechanism of Inflammasome Regulation. *Journal of Innate Immunity*, **9**, 65-82. <https://doi.org/10.1159/000448894>
- [31] Spalinger, M.R., Lang, S., Gottier, C., Dai, X., Rawlings, D.J., Chan, A.C., *et al.* (2017) PTPN22 Regulates NLRP3-Mediated IL1B Secretion in an Autophagy-Dependent Manner. *Autophagy*, **13**, 1590-1601. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1341453>
- [32] Yang, S., Xia, C., Li, S., Du, L., Zhang, L. and Zhou, R. (2014) Defective Mitophagy Driven by Dysregulation of Rheb and KIF5B Contributes to Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS)-Induced Nod-Like Receptor 3 (NLRP3) Dependent Proinflammatory Response and Aggravates Lipotoxicity. *Redox Biology*, **3**, 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.04.001>
- [33] Wu, J., Li, X., Zhu, G., Zhang, Y., He, M. and Zhang, J. (2016) The Role of Resveratrol-Induced Mitophagy/Autophagy in Peritoneal Mesothelial Cells Inflammatory Injury via NLRP3 Inflammasome Activation Triggered by Mitochondrial ROS. *Experimental Cell Research*, **341**, 42-53. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.01.014>
- [34] Wang, H., Peng, W., Ouyang, X., Li, W. and Dai, Y. (2012) Circulating microRNAs as Candidate Biomarkers in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Translational Research*, **160**, 198-206. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.04.002>
- [35] Bachar-Wikstrom, E., Wikstrom, J.D., Kaiser, N., Cerasi, E. and Leibowitz, G. (2013) Improvement of ER Stress-Induced Diabetes by Stimulating Autophagy. *Autophagy*, **9**, 626-628. <https://doi.org/10.4161/auto.23642>
- [36] Shi, H., Zhang, Z., Wang, X., Li, R., Hou, W., Bi, W., *et al.* (2015) Inhibition of Autophagy Induces IL-1 $\beta$  Release from ARPE-19 Cells via ROS Mediated NLRP3 Inflammasome Activation under High Glucose Stress. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **463**, 1071-1076. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.06.060>
- [37] Apte, R.N., Krelin, Y., Song, X., Dotan, S., Recih, E., Elkabets, M., *et al.* (2006) Effects of Micro-Environment- and Malignant Cell-Derived Interleukin-1 in Carcinogenesis, Tumour Invasiveness and Tumour-Host Interactions. *European Journal of Cancer*, **42**, 751-759. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.01.010>
- [38] Apte, R.N. and Voronov, E. (2008) Is Interleukin-1 a Good or Bad 'Guy' in Tumor Immunobiology and Immunotherapy? *Immunological Reviews*, **222**, 222-241. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2008.00615.x>
- [39] 叶玉妹, 陈隆望, 张万里, 等. NLRP3 炎症小体抑制剂 MCC950 通过抑制 Th1/Th17 和促进 Tregs 改善脓毒症小鼠器官损伤[J]. 温州医科大学学报, 2024, 54(3): 190-198.
- [40] Shinriki, S., Jono, H., Ueda, M., Ota, K., Ota, T., Sueyoshi, T., *et al.* (2011) Interleukin-6 Signalling Regulates Vascular Endothelial Growth Factor-C Synthesis and Lymphangiogenesis in Human Oral Squamous Cell Carcinoma. *The Journal of Pathology*, **225**, 142-150. <https://doi.org/10.1002/path.2935>
- [41] Shintani, S., Ishikawa, T., Nonaka, T., Li, C., Nakashiro, K., Wong, D.T.W., *et al.* (2004) Growth-Regulated Oncogene-1 Expression Is Associated with Angiogenesis and Lymph Node Metastasis in Human Oral Cancer. *Oncology*, **66**, 316-322. <https://doi.org/10.1159/000078333>

- [42] 史国军, 王永生, 何国浓, 等. 冬凌草甲素逆转 BEL-7402/5-FU 化疗耐药作用的体内研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2023, 33(10): 888-892, 908.
- [43] Scuderi, S.A., Casili, G., Basilotta, R., Lanza, M., Filippone, A., Raciti, G., *et al.* (2021) NLRP3 Inflammasome Inhibitor BAY-117082 Reduces Oral Squamous Cell Carcinoma Progression. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 11108. <https://doi.org/10.3390/ijms222011108>
- [44] Zi, M., Chen, X.Y., Yang, C., Su, X.D., Lv, S.X. and Wei, S.C. (2022) Improved Antitumor Immunity of Chemotherapy in OSCC Treatment by Gasdermin-E Mediated Pyroptosis. *Apoptosis*, **28**, 348-361. <https://doi.org/10.1007/s10495-022-01792-3>
- [45] Yang, J., Ren, X., Zhang, L., Li, Y., Cheng, B. and Xia, J. (2018) Oridonin Inhibits Oral Cancer Growth and PI3K/Akt Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **100**, 226-232. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.011>
- [46] 李雯. 卡瑞利珠单抗联合 DDP 化疗方案对晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. 吉林医学, 2024, 45(5): 1149-1152.