

NLRP3 炎性小体诱导的焦亡及其在肿瘤中的作用

邬一鸣,宋东峰,李燕京,白玉贤
(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:程序性细胞死亡(PCD)是指细胞通过基因编码方式发生了自发性细胞死亡,包括凋亡、焦亡、自噬、坏死性凋亡(又称程序性坏死)4种方式,其中焦亡是近期发现的一种全新的程序性细胞死亡模式。与凋亡不同,焦亡通过诱导细胞膜上膜孔的形成,引起细胞外炎症反应。目前已经发现了4种焦亡诱导途径。诱导焦亡发生需要多个细胞因子的介导,而炎性小体是大多数焦亡激活途径所必需的。炎性小体是一种多聚体蛋白质复合物,其中NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体是目前研究较为深入的一种炎性小体,它在不同类型的肿瘤中介导焦亡的发生。NLRP3炎性小体诱导的焦亡对不同肿瘤的影响具有特异性。在某些肿瘤,如胃癌、结直肠癌和肺癌中,焦亡诱导的细胞炎症反应促进了肿瘤的发展;而在另一些肿瘤中,如肝细胞癌和部分直肠癌中,焦亡诱导的细胞炎症反应则抑制了肿瘤的发展。由于在肿瘤中表现出了“双刃剑”的作用,NLRP3炎性小体诱导的焦亡受到了广泛关注。全文就焦亡的机制和途径,以及NLRP3炎性小体介导的焦亡在肿瘤中的作用作一综述。

关键词:NLRP3炎性小体;焦亡;肿瘤;炎症反应

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2021)09-0695-06
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2021.09.A010

The Pyroptosis Induced by NLRP3 Inflammasome and Its Role in Tumor

WU Yi-ming, SONG Dong-feng, LI Yan-jing, BAI Yu-xian
(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: Programmed cell death refers to the spontaneous cell death through the mode of gene coding, including apoptosis, pyroptosis, autophagy, necroptosis (also known as programmed necrosis), while pyroptosis is newly found recently. Different from apoptosis, pyroptosis induces the formation of membrane pores on the cell membrane, which leads to the occurrence of extracellular inflammatory reactions. So far, four pathways inducing pyroptosis have been found. The activation of pyroptosis needs to be mediated by multiple cytokines, and inflammasomes are necessary for most pyroptosis-activated pathways. Inflammasomes are polymeric protein complexes, including NOD-like receptor protein 3(NLRP3) inflammasome, which is one of the hotspots in this field because of its ability to mediate pyroptosis in different types of tumors. Researchers have found that NLRP3 inflammasome plays different roles in different tumors. In some tumors, such as gastric cancer, colorectal cancer and lung cancer, pyroptosis induces the reaction of inflammatory to promote the progress of tumor cells; while in others, like hepatocellular cancer and some colorectal cancers, it inhibits the development of tumor. NLRP3 inflammasome-induced pyroptosis has attracted much attention due to its “double-edged sword” role in tumors. In this paper, the mechanism and pathway of pyroptosis, as well as the role of NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in tumors are discussed.

Key words: NLRP3 inflammasome; pyroptosis; tumor; inflammatory reaction

近年来,肿瘤逐渐成为了影响人类寿命的主要

因素,全球众多学者都在积极进行肿瘤临床和基础研究,从而不断提高肿瘤患者的治愈率及生存率。焦亡(pyroptosis)作为一种近年来发现的程序性细胞死亡(programmed cell death,PCD)模式,可以释放细胞内容物促炎介质,导致炎症的发生,从而对肿瘤的进

收稿日期:2021-01-18;修回日期:2021-05-16
基金项目:国家自然科学基金(81602662);吴阶平基金(320.6750.2020-05-17);哈尔滨医科大学附属肿瘤医院科学研究基金(BJQN2018-02)
通信作者:白玉贤,E-mail:bai_yuxian@126.com

程造成影响。炎性小体(inflammasome)是诱导焦亡发生的因子之一,其中 NLRP3 (NOD-like receptor protein 3,NLRP3)炎性小体是目前研究较为深入的一种炎性小体。由于在焦亡影响肿瘤的通路中发挥了不可或缺的作用,NLRP3 受到了研究人员的广泛关注。本文综述了焦亡发生的 4 种途径,以及 NLRP3 炎性小体介导的焦亡在不同肿瘤中的作用,以期拓宽肿瘤治疗思路。

1 焦 亡

细胞死亡主要有坏死和程序性细胞死亡(PCD)两种类型,PCD 是指由编码信号或特定基因决定的细胞自发性死亡^[1],包括凋亡(apoptosis)、焦亡、自噬(autophagy)和坏死性凋亡(necroptosis)^[1-2]。其中,焦亡由成孔蛋白(gasdermin)蛋白家族介导,伴有炎症和免疫反应^[1],其特征是在活化的成孔蛋白的作用下,细胞膜上形成膜孔,细胞膜两侧离子浓度失衡,导致细胞肿胀、裂解、多种促炎因子释放,包括白介素(interleukin,IL)-1 β 、IL-18、三磷酸腺苷(ATP)和高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1)^[3]。释放的炎性物质随后在细胞外引发炎症反应,造成了后续一系列的炎症反应。近年来,研究人员发现,焦亡可以抑制一部分肿瘤的发生、发展,而在另外一些肿瘤中,焦亡作为促炎性细胞死亡的一种方式,可以形成适宜肿瘤细胞生长的微环境,促进肿瘤生长^[1]。由于在肿瘤中扮演了“双刃剑”的角色,焦亡也因此抗肿瘤治疗领域受到了越来越多的关注。

目前研究发现的焦亡诱导途径主要有 4 种,包括依赖于半胱天冬酶 1(Caspase-1)的经典焦亡途径、依赖于半胱天冬酶-4/5/11(Caspase-4/5/11)的非经典焦亡途径、GSDME(gasdermin 蛋白家族成员)高表达导致的凋亡—焦亡转化途径,以及颗粒酶诱导焦亡发生途径。有研究证实,化疗药物可以通过激活 Caspase-3 裂解 GSDME 从而诱导高表达 GSDME 的细胞死亡形式由凋亡转变为焦亡^[4]。研究表明,颗粒酶也可以通过某些途径诱导焦亡发生,如颗粒酶 B 可以通过诱导 GSDME 的裂解产生焦亡^[5];而颗粒酶 A 则可以激活 GSDME 的成孔活性导致焦亡^[6]。其中,经典焦亡途径是最早发现、研究最为深入的一种焦

亡途径^[1],它的激活需要两个主要步骤:即启动信号和激活信号^[7],炎性小体在其中起到了关键性的作用。

2 NLRP3 炎性小体

炎性小体是一种细胞内大型多蛋白信号复合物,在胞质内合成。典型的炎性小体由模式识别受体(pattern recognition receptor,PRR)、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD,ASC)和 pro-Caspase-1 组成^[8]。PRR 根据亚细胞定位分为两大类^[9]:一类位于质膜(跨膜蛋白)和核内体中,包括 Toll 样受体(Toll-like receptor,TLR)和 C 型凝集素(C-type lectin,CLR),它们可以识别胞外损伤相关分子(damage associated molecular pattern,DAMP)和病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern,PAMP);第二类 PRR 在细胞内分区中起到了抑制作用,其中包括视黄酸诱导基因、RIG-I 样受体(RIG-I like receptor,RLR)、黑色素瘤缺失 2(absent in melanoma 2,AIM2)样受体(AIM2-like receptor,ALR)、核苷酸结合和寡聚(nucleotide-binding and oligomerization,NOD)域样受体(NOD-domain like receptor,NLR)和细胞感应环 GMP-AMP(cytosolic sensor cyclic GMP-AMP,cGAMP)合酶(cGAS)^[9-10]。

NLRP3 炎性小体是最具特征、目前研究最多的一种炎性小体。在非经典焦亡途径中,乙酰化的脂质多糖(lipopolysaccharide,LPS)可以与小鼠 Caspase-11(人体同源物为 Caspase-4/5)结合,后者活化后诱导了底物蛋白 gasdermin 家族的蛋白裂解,从而介导焦亡的发生^[11]。

NLRP3 炎性小体是先天免疫系统的重要组成部分^[12],主要表达于免疫细胞,尤其是抗原呈递细胞(antigen presenting cell,APC)和触发炎症后的炎性细胞,包括巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cell,DC)、中性粒细胞和单核细胞^[13]。其特征是存在一个中心 NACHT(为神经元凋亡抑制蛋白 NALP、MHC II 类分子反式激活因子 C II TA、柄孢霉不亲和位点蛋白 HET-E 和端粒酶相关蛋白 TP1 的第一、二个字母或首字母的缩写^[14])结构域,其两端为 C 端富亮氨酸重复序列(leucine-rich repeat,LRR)和 N 端 pyrin 结构域(pyrin domain,PYD)^[15]。NLRP3 炎性小

体的激活遵循两个步骤:第一步是 TLR 配体或内源性分子产生的炎性刺激导致活化,诱导了 NF- κ B 的表达^[9]。此外,其他内源性因素和机制,如活性氧(reactive oxygen species,ROS)、缺氧、代谢物、氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein,oxLDL)、淀粉样蛋白和补体等,可以在无菌炎症疾病中启动炎性小体^[15-16]。第二步通常由 PAMP 和 DAMP 促进,引发钾离子(K⁺)外排、钙离子(Ca²⁺)通量增加、溶酶体损伤或 ROS 产生^[16],导致 NLRP3 炎性小体的活化,活化后的 NLRP3 发生构相改变,NACHT 域因此暴露,NLRP3 通过后者结构域间的相互作用而寡聚化^[9]。寡聚化后的 NLRP3 的 PYD 结构域暴露,招募并与 ASC 连接。ASC 由于含有 PYD 域和 CARD 域,也被称为 PYCARD^[7]。与 NLRP3 结合的 ASC,以 CARD-CARD 的同型相互作用方式募集并裂解活化 pro-Caspase-1,后者活化后形成 Caspase-1。经过上述多重步骤形成的 NLRP3-ASC-Caspase-1 即为 NLRP3 炎性小体^[9]。

NLRP3 炎性小体随后通过裂解 gasdermin 家族蛋白介导焦亡的发生^[17]。Gasdermin 家族包括 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD 和 GSDME/DFNA5^[8]。虽然它们具有相同的能使细胞焦亡的结构,但诱导焦亡的方式却各不相同。GSDME 可以通过颗粒酶途径或 Caspase-3 的调节从而介导下游焦亡的发生,而 GSDMD 则是 NLRP3 炎性小体诱导焦亡的主要底物^[17]。Gasdermin 家族的其他成员虽然也可以诱导焦亡,但是目前鲜有它们与 NLRP3 炎性小体之间关系的研究报道。GSDMD 由具有成孔活性的-N 端域和具有自抑制活性的-C 端域组成^[18]。活化的 Caspase-1 裂解 GSDMD,-N 端域和-C 端域分离,自抑制失效,释放出 GSDMD-N 端域的成孔活性,后者作用于细胞膜上,引发细胞焦亡的典型特征^[19-20]。同时,Caspase-1 切割了 IL-1 β 和 IL-18 的前体——pro-IL-1 β 和 pro-IL-18,形成了活化的 IL-1 β 及 IL-18,它们均可通过 GSDMD-N 端域形成的通道释放,从而引发了焦亡形成之后的炎症反应^[20]。

3 NLRP3 炎性小体在肿瘤中的作用

研究发现,焦亡可以诱导细胞外炎性反应的发生。一方面,炎性反应可以清除体内受损或死亡的

细胞;另一方面,某些炎性反应反而导致了病情的加重。说明 NLRP3 炎性小体诱导的焦亡在不同肿瘤中发挥了不同作用,以下将围绕 NLRP3 炎性小体诱导焦亡的“双刃剑”作用进行叙述。

3.1 NLRP3 炎性小体的促癌作用

胃癌是一种高发恶性肿瘤,在全球范围内对人类的健康造成了严重的影响^[21]。幽门螺杆菌(*Hp*)是胃癌的易感因素之一^[21],有研究证明 NLRP3 可能参与 *Hp* 感染和随后 IL-1 β 的生成中^[22]。在由 *Hp* 诱导引起的胃癌中,NOD1 蛋白及其随后引起的炎症现象显著增加^[23]。NLRP3 炎性小体通过调控周期蛋白(cyclin)-D1,诱导 IL-1 β 的生成从而强化了胃癌细胞的分化。IL-1 β 与其受体结合并活化了 NF- κ B,后者启动了 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)信号通路,导致了肿瘤的增殖、侵袭和进展^[24]。说明 NLRP3 炎性小体通过炎性小体通路促进了胃癌的发生、发展。NLRP3 的下调可以改变胃癌的进展机制,包括芳烃受体(arylhydrocarbon receptor,AhR)、多巴胺 D1 受体(dopamine receptor D1,DRD1)及 G 蛋白耦联胆汁酸受体 1(G protein-coupled bile acid receptor 1,GPBAR1),上述因素导致 NLRP3 炎性小体的表达缺失,从而控制焦亡的发生,进而影响胃癌的进程^[9]。此外,有研究表明,miR-22 作为一种胃内调节剂,可以逆转 cyclin-D1 启动子,并通过下调干黏膜细胞和巨噬细胞中 NLRP3 炎性小体的表达,从而抑制焦亡的产生^[25]。

结直肠癌同样是影响人类健康的恶性肿瘤^[26]。NLRP3 炎性小体在直肠癌中的作用具有多态性,大多数相关研究表明,其对癌症的发展具有抑制作用。也有报道指出,NLRP3 炎性小体在间叶细胞样结肠癌细胞(SW620)中高表达,且在上皮细胞—间充质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)过程中,NLRP3 通过肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor,TNF- α)和转化生长因子- β 1(transforming growth factor,TGF- β 1)在结肠癌上皮细胞 HCT116 和 HT29 中上调,从而导致了癌症的进展,不过在这一过程中并未检测到 ASC 及裂解的 Caspase-1。因此,该过程的必要条件是 NLRP3 炎性小体的表达,并非激活^[27]。

肺癌可由多种因素导致,其中一个关键因素是慢性炎症^[28]。石棉在间皮细胞中通过诱导激活 NLRP3 炎性小体导致炎症反应,最终导致癌症的发生、

发展^[29]。恶性间皮瘤的发展与炎性小体复合物的生成以及 IL-1 β 的分泌相关^[30-31]。除石棉外,纳米颗粒如二氧化硅也能导致 NLRP3 炎性小体、Caspase-1 及 IL-1 β 的分泌增加,这也是纳米颗粒可增加慢性肺部疾病易感性的原因^[32]。此外,NLRP3 炎性小体的激活还可以通过 Akt、ERK1/2、CREB 和 Snail 的上调来增强肺腺癌细胞株 A549 的增殖和转移^[33]。此外,肺纤维化是一种“类肿瘤疾病”,博来霉素可以通过诱导 NLRP3 炎性小体活化,从而诱导肺纤维化的发生^[34]。

有研究表明,在黑色素瘤中降低炎性小体和 IL-1 β 的表达可以抑制癌细胞的发展^[35]。NLRP3 炎性小体通过增强肿瘤相关骨髓源性抑制细胞的积累,破坏机体的抗肿瘤反应^[36]。组成 NLRP3 炎性小体的因子,如 NLRP3、Caspase-1 及 ASC,它们的缺陷可以延缓癌症的进展,这一观点已在小鼠模型中被证实了^[37],且黑色素瘤中 NLRP3 炎性小体的表达与肿瘤的分级呈正相关^[38]。另一个可以支持这一观点的实验数据是,在用百里香醌治疗的小鼠模型中,百里香醌通过抑制 NLRP3、IL-1 β 及 IL-18 的分泌,抑制了转移性黑色素瘤的进展^[39]。头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma,HNSCC)中的焦亡激活导致了肿瘤的增殖^[40]。在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma,PDA)中,NLRP3 促进 CD4⁺ T 细胞向促 Th2 细胞、Th17 细胞和调节性 T 细胞群分化,并且抑制了 IL-10 介导的细胞毒性 CD8⁺ T 细胞的增殖。因此,靶向 NLRP3 炎性小体是 PDA 免疫治疗的一个新方向^[41]。在乳腺癌中,NLRP3 炎性小体和 IL-1 β 高表达提供了炎症环境,通过浸润骨髓细胞促进肿瘤的生长和转移^[42]。

总之,基于不同因素的影响,NLRP3 炎性小体诱导的焦亡能够导致部分肿瘤的发展,提示了一种治疗肿瘤的新思路,即通过抑制焦亡的发生,从而治疗疾病或改善预后。

3.2 NLRP3 炎性小体的抑癌作用

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)同样是一种常见癌症,威胁着人类健康^[43]。研究证明,NLRP3 炎性小体在肝癌中发挥了一定的作用^[44]。同正常的肝脏组织相比,HCC 中的 NLRP3 炎性小体水平明显降低^[45],其缺失也导致了临床晚期较差的病理分化类型^[46]。提示通过诱导 HCC 中 NLRP3 炎性小体的生成,或许可以有效抑制其增殖和转移^[47]。流

行病学研究表明,即使在暴露于同样的易感危险因素之下,男性患 HCC 的概率约为女性的 2~7 倍^[48]。因此,研究人员猜测,女性特有的 17 β -雌二醇(estradiol,E2)及雌激素受体(estrogen receptor,ER)信号可以预防 HCC,这一猜测得到了实验结果的证实。研究表明,E2 可以在 HCC 中激活 NLRP3 炎性小体,这一结论通过 Caspase-1 和 IL-1 β 的水平在 E2 治疗处理后的 HCC 细胞中以剂量依赖的形式上调而证实^[48]。此外,NLRP3 炎性小体可以抑制 HCC 中的自噬作用,而自噬缺陷可以促进肝癌细胞的焦亡^[48]。丙型肝炎病毒也可以通过影响 NLRP3 炎性小体从而影响 HCC 的焦亡现象^[49]。上述研究结果表明,NLRP3 炎性小体可以通过不同途径在 HCC 中发挥抑癌作用。

在直肠癌中,NLRP3 炎性小体的多态性与侵袭性结直肠癌(colorectal cancer,CRC)患者较差的生存率有关。肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白质 3(tumor necrosis factor α -induced protein 3,TNFAIP3)、NLRP3 和 NF- κ B 基因与 CRC 的易感性有关,可作为预后标志物,且 TNFAIP3 在 CRC 中起到抑癌作用^[50]。NLRP3 炎性小体诱导产生的 IL-18 可以阻止肿瘤的发生,抑制血管生成,还有可能诱导上皮细胞的恢复^[51]。通过构建一个 AOM/DSS 诱导的 NLRP3 及 Caspase-1 缺陷模型,人为地降低 IL-18 在肠道内的表达水平,可以促进肿瘤的发展^[52]。相反,在 AOM/DSS 小鼠中重组 IL-18,可以显著阻止肿瘤的进展^[52]。这说明了 NLRP3 炎性小体诱导分泌的 IL-18 可以保护结肠炎在癌变过程中免于恶性转化,促进肠上皮细胞的分化以及肠上皮的完整。另一项研究指出,与 NLRP3 炎性小体缺陷的小鼠模型相比,Caspase-1 缺陷小鼠表现出了更严重的肿瘤发生、STAT1 和 IL-1 β 的减少^[53]。也有报道显示,NLRP3 炎性小体通过增加由 IL-18 诱导,且不依赖于 INF- γ 作用的 NK 细胞的活性,增强了后者杀死肿瘤的功能,从而抑制 CRC 的转移及增殖,而基因敲除 NLRP3 炎性小体的小鼠其 CRC 肝转移的风险增加^[54]。

相比较于 NLRP3 炎性小体诱导焦亡的促癌作用,目前对其抑癌作用的研究报道虽然较少,但也说明了 NLRP3 诱导的焦亡在肿瘤的发生、发展中扮演了重要的角色。这也是未来研究的重点方向之一,通过探索并完善这一通路,可以利用焦亡在不同肿瘤中的影响,从而达到治疗疾病的最终目的。

4 小 结

细胞焦亡作为一种近年来新发现的 PCD 方式,可以在不同的肿瘤中诱导不同的肿瘤结局,因此在肿瘤治疗领域得到了前所未有的重视。通过抑制或促进焦亡通路,从而更好地治疗肿瘤,是目前肿瘤治疗的一种新思路。然而,焦亡是通过何种途径影响肿瘤以及其分子机制仍缺乏令人信服的解释。NLRP3 炎性小体在介导焦亡过程中具有重要的作用,因此在肿瘤的启动和促进中具有重要的研究价值。通过实验研究 NLRP3 炎性小体如何参与体内肿瘤进程,可以更好地将焦亡这一 PCD 模式运用到肿瘤治疗中,为预防及治疗肿瘤提供新的思路。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012 [J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(1): 107–120.
- [3] Tang R, Xu J, Zhang B, et al. Ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in anticancer immunity [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 110.
- [4] Wang YP, Gao WQ, Shi XY, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin [J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 99–103.
- [5] Zhang ZB, Zhang Y, Xia SY, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity [J]. *Nature*, 2020, 579(7799): 415–420.
- [6] Zhou ZW, He HB, Wang K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells [J]. *Science*, 2020, 368(6494): eaaz7548.
- [7] Hamarshah S, Zeiser R. NLRP3 inflammasome activation in cancer: a double-edged sword [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1444.
- [8] Lu FF, Lan ZX, Xin ZQ, et al. Emerging insights into molecular mechanisms underlying pyroptosis and functions of inflammasomes in diseases [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3207–3221.
- [9] Moossavi M, Parsamanesh N, Bahrami A, et al. Role of the NLRP3 inflammasome in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 158.
- [10] Seo GJ, Kim C, Shin WJ, et al. TRIM56-mediated monoubiquitination of cGAS for cytosolic DNA sensing [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 613.
- [11] Shi JJ, Zhao Y, Wang YP, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS [J]. *Nature*, 2014, 514(7521): 187–192.
- [12] Duan Y, Zhang L, Angosto-Bazarra D, et al. RACK1 mediates NLRP3 inflammasome activation by promoting NLRP3 active conformation and inflammasome assembly [J]. *Cell Rep*, 2020, 33(7): 108405.
- [13] Zhong YF, Kinio A, Saleh M. Functions of NOD-like receptors in human diseases [J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 333.
- [14] 李文艳, 董明倩, 王亚光, 等. 单增李斯特菌感染过程中炎性体激活的研究进展 [J]. *微生物学通报*, 2016, 43(3): 634–639.
Li WY, Dong MQ, Wang YG, et al. Activation of inflammasome during *Listeria monocytogenes* infection [J]. *Microbiology China*, 2016, 43(3): 634–639.
- [15] Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? [J]. *Science*, 2010, 327(5963): 296–300.
- [16] Malik A, Kanneganti TD. Inflammasome activation and assembly at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2017, 130(23): 3955–3963.
- [17] Shi JJ, Gao WQ, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245–254.
- [18] Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling [J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 666–671.
- [19] Kuang SY, Zheng J, Yang H, et al. Structure insight of GSDMD reveals the basis of GSDMD autoinhibition in cell pyroptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(40): 10642–10647.
- [20] Shi JJ, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660–665.
- [21] Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(4): 719–731, e3.
- [22] Semper RP, Mejías-Luque R, Groß C, et al. *Helicobacter pylori*-induced IL-1 β secretion in innate immune cells is regulated by the NLRP3 inflammasome and requires the cag pathogenicity island [J]. *J Immunol*, 2014, 193(7): 3566–3576.
- [23] Suarez G, Romero-Gallo J, Piazuelo MB, et al. Modification of *Helicobacter pylori* peptidoglycan enhances NOD1 activation and promotes cancer of the stomach [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(8): 1749–1759.
- [24] Ping PH, Bo TF, Li L, et al. IL-1 β /NF- κ B signaling promotes colorectal cancer cell growth through miR-181a/PTEN axis [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2016, 604: 20–26.
- [25] Li S, Liang X, Ma L, et al. MiR-22 sustains NLRP3 expression and attenuates *H. pylori*-induced gastric carcinogenesis [J]. *Oncogene*, 2018, 37(7): 884–896.

- [26] Boyle P, Leon ME. Epidemiology of colorectal cancer[J]. Br Med Bull, 2002, 64: 1–25.
- [27] Wang H, Wang YJ, Du QM, et al. Inflammasome-independent NLRP3 is required for epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells [J]. Exp Cell Res, 2016, 342(2): 184–192.
- [28] Siegel R, Ma JM, Zou ZH, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9–29.
- [29] Goldberg JL, Zanella CL, Janssen YM, et al. Novel cell imaging techniques show induction of apoptosis and proliferation in mesothelial cells by asbestos [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1997, 17(3): 265–271.
- [30] Sayan M, Mossman BT. The NLRP3 inflammasome in pathogenic particle and fibre-associated lung inflammation and diseases[J]. Part Fibre Toxicol, 2016, 13(1): 51.
- [31] Chow MT, Sceneay J, Paget C, et al. NLRP3 suppresses NK cell-mediated responses to carcinogen-induced tumors and metastases[J]. Cancer Res, 2012, 72(22): 5721–5732.
- [32] Cao ZW, Fang YL, Lu YH, et al. Exposure to nickel oxide nanoparticles induces pulmonary inflammation through NLRP3 inflammasome activation in rats [J]. Int J Nanomedicine, 2016, 11: 3331–3346.
- [33] Wang YL, Kong H, Zeng XN, et al. Activation of NLRP3 inflammasome enhances the proliferation and migration of A549 lung cancer cells[J]. Oncol Rep, 2016, 35(4): 2053–2064.
- [34] Liang Q, Cai WY, Zhao YX, et al. Lycorine ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis[J]. Pharmacol Res, 2020, 158: 104884.
- [35] Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, et al. Epidemiological trends in skin cancer[J]. Dermatol Pract Concept, 2017, 7(2): 1–6.
- [36] van Deventer HW, Burgents JE, Wu QP, et al. The inflammasome component NLRP3 impairs antitumor vaccine by enhancing the accumulation of tumor-associated myeloid-derived suppressor cells [J]. Cancer Res, 2010, 70(24): 10161–10169.
- [37] Guarda G, Zenger M, Yazdi AS, et al. Differential expression of NLRP3 among hematopoietic cells [J]. J Immunol, 2011, 186(4): 2529–2534.
- [38] Okamoto M, Liu WM, Luo YC, et al. Constitutively active inflammasome in human melanoma cells mediating autoinflammation via caspase-1 processing and secretion of interleukin-1 beta[J]. J Biol Chem, 2010, 285(9): 6477–6488.
- [39] Ahmad I, Muneer KM, Tamimi IA, et al. Thymoquinone suppresses metastasis of melanoma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 270(1): 70–76.
- [40] Zhang MJ, Gao W, Liu S, et al. CD38 triggers inflammasome-mediated pyroptotic cell death in head and neck squamous cell carcinoma [J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(9): 2895–2908.
- [41] Daley D, Mani VR, Mohan N, et al. NLRP3 signaling drives macrophage-induced adaptive immune suppression in pancreatic carcinoma[J]. J Exp Med, 2017, 214(6): 1711–1724.
- [42] Guo BC, Fu SJ, Zhang JY, et al. Targeting inflammasome/IL-1 pathways for cancer immunotherapy [J]. Sci Rep, 2016, 6: 36107.
- [43] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69–90.
- [44] Kim SJ, Lee SM. NLRP3 inflammasome activation in D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced acute liver failure: role of heme oxygenase-1[J]. Free Radic Biol Med, 2013, 65: 997–1004.
- [45] Wei Q, Mu K, Li T, et al. Deregulation of the NLRP3 inflammasome in hepatic parenchymal cells during liver cancer progression[J]. Lab Invest, 2014, 94(1): 52–62.
- [46] Imaeda AB, Watanabe A, Sohail MA, et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice is dependent on Tlr9 and the Nalp3 inflammasome [J]. J Clin Invest, 2009, 119(2): 305–314.
- [47] Fan SH, Wang YY, Lu J, et al. Luteoloside suppresses proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e89961.
- [48] Wei Q, Zhu R, Zhu JY, et al. E2-induced activation of the NLRP3 inflammasome triggers pyroptosis and inhibits autophagy in HCC cells[J]. Oncol Res, 2019, 27(7): 827–834.
- [49] Kofahi HM, Taylor NGA, Hirasawa K, et al. Hepatitis C virus infection of cultured human hepatoma cells causes apoptosis and pyroptosis in both infected and bystander cells[J]. Sci Rep, 2016, 6: 37433.
- [50] Ungerback J, Belenki D, Jawad ul-Hassan A, et al. Genetic variation and alterations of genes involved in NFκB/TNFAIP3- and NLRP3-inflammasome signaling affect susceptibility and outcome of colorectal cancer [J]. Carcinogenesis, 2012, 33(11): 2126–2134.
- [51] Dupaul-Chicoine J, Yeretssian G, Doiron K, et al. Control of intestinal homeostasis, colitis, and colitis-associated colorectal cancer by the inflammatory caspases [J]. Immunity, 2010, 32(3): 367–378.
- [52] Zaki MH, Vogel P, Body-Malapel M, et al. IL-18 production downstream of the Nlrp3 inflammasome confers protection against colorectal tumor formation [J]. J Immunol, 2010, 185(8): 4912–4920.
- [53] Dulai PS, Singh S, Ohno-Machado L, et al. Population health management for inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterology, 2018, 154(1): 37–45.
- [54] Dupaul-Chicoine J, Arabzadeh A, Dagenais M, et al. The Nlrp3 inflammasome suppresses colorectal cancer metastatic growth in the liver by promoting natural killer cell tumoricidal activity[J]. Immunity, 2015, 43(4): 751–763.