

## 炎症性肠病专题

引用:周淳宇,单静怡,蒋风茹,等.NLRP6 炎性小体与炎症性肠病[J].陕西中医药大学学报,2024,47(4):1-6.

# NLRP6 炎性小体与炎症性肠病<sup>\*</sup>

周淳宇 单静怡 蒋风茹 孙博云 袁建业<sup>\*\*</sup>

(上海中医药大学附属龙华医院/上海市中医药研究院脾胃病研究所,上海 200032)

**摘 要:**核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白(Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein, NLRP)6 炎性小体由 NLRP6、胱天蛋白酶-1 和凋亡相关斑点样蛋白组成。NLRP6 是构成 NLRP6 炎性小体的核心蛋白,其由氨基端的热蛋白结构域中间的 NACHT 结构域以及羧基端的富含亮氨酸的重复序列结构域构成。由于 NLRP6 是较新的炎性小体,其在机体病理生理中的作用的许多细节还有待确定。目前已知 NLRP6 炎性小体在慢性炎症、自身免疫综合征和代谢性疾病的发展过程中发挥重要作用。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是与免疫失调密切相关的慢性肠道炎症性疾病,当前已成为在发达国家和发展中国家中广泛存在的全球流行病,但 IBD 的详细发病机制还有待彻底揭示。逐渐增多的证据显示,NLRP6 炎性小体与 IBD 发病密切相关。文章就目前相关研究进展作一综述。

**关键词:**核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 6;炎性小体;炎症性肠病;白介素;肠道菌群

中图分类号:R364.5

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2024)04-0001-06

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2024.04.001

## NLRP6 Inflammasome and Inflammatory Bowel Disease

ZHOU Chunyu SHAN Jingyi JIANG Fengru SUN Boyun YUAN Jianye

(Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Chinese Medicine/Institute of Spleen and Stomach Diseases, Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

**Abstract:** Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein (NLRP) 6 inflammasomes are composed of NLRP6, caspase-1, and apoptosis related spot like proteins. NLRP6 is the core protein that constitutes the NLRP6 inflammasome, consisting of the NACHT domain in the middle of the hot protein domain at the amino end and the leucine rich repetitive sequence domain at the carboxyl end. Due to NLRP6 being a relatively new inflammasome, many details of its role in the pathophysiology of the body remain to be determined. Currently, it is known that NLRP6 inflammasomes play an important role in the development of chronic inflammation, autoimmune syndrome, and metabolic diseases. Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory bowel disease closely related to immune dysfunction, and has become a widely prevalent global epidemic in developed and developing countries. However, the detailed pathogenesis of IBD still needs to be thoroughly revealed. An increasing amount of evidence suggests that NLRP6 inflammasome is closely related to the onset of IBD. The article provides a review of current research progress in related fields.

**Key words:** Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 6; Inflammatory corpuscles; Inflammatory bowel disease; Interleukin; Intestinal microbiota

<sup>\*</sup> 基金项目:国家自然科学基金项目(82104743)

<sup>\*\*</sup> 通讯作者:袁建业,研究员。E-mail:yuanjianye@hotmail.com

炎性小体作为寡聚体在人类病理学中发挥越来越重要的作用,在慢性炎症、自身免疫综合征、代谢性疾病中扮演关键角色<sup>[1-3]</sup>。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白(Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein,NLRP)6炎性小体作为炎性小体家族比较新的成员在维持肠道内环境的稳态、调节宿主肠黏膜-微生物群的相互作用和肠道黏液分泌中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。炎症性肠病(inflammatory bowel diseases,IBD)是一种自身免疫性疾病,其病理特征为肠道的慢性炎症,提示NLRP6炎性小体可能与IBD有着千丝万缕的联系。因此,本文就NLRP6炎性小体与IBD关系的研究进展作一综述。

## 1 背景介绍

**1.1 炎症性肠病** IBD包括克罗恩病(crohn's diseases,CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)两种类型,其共同特征为肠道慢性和反复性的炎症,二者在临床表现、结肠镜下表现和组织病理学改变等方面有时会有所重叠<sup>[5]</sup>。IBD在不同的国家患病率不尽相同,尽管在过去的20年里,IBD的发病趋势在中国、印度等发展中国家有所上升<sup>[6-7]</sup>,但欧美发达国家的发病上升趋势仍然更为明显。这一趋势的变化与生活习惯的变化,如吸烟的增加、加工食品、糖和脂肪的摄入量增加、抗生素的过度使用以及日常的工作偏向于久坐不动等因素息息相关<sup>[8]</sup>。IBD的诊断需要结合临床表现和内镜检查、患病组织标本的病理学检查等来进行。目前缺乏可以用来诊断IBD或区分UC与CD的单一检查手段<sup>[9]</sup>。UC中的肠道炎症一般限于上皮、固有层及黏膜肌层,而CD的炎症多是肠道透壁性炎症并伴有非干酪化肉芽肿、以及瘘管的形成。IBD的发病机制尚未完全清楚,普遍认为与肠道微生物群的改变、遗传、环境等因素有关<sup>[10]</sup>。有研究认为IBD中的肠黏膜损伤是先天免疫失衡导致的结果<sup>[11]</sup>。因此,了解肠道中诱导先天免疫异常应答的机制或许对阐明IBD的发病机制有着重要的意义。在IBD发病机制的最新研究进展中,遗传因素中的易感基因受到了人们越来越广泛的关注。已有文献报道NLRP6炎性小体可能会影响与肠道屏障、肠道微生物组成、先天免疫等相关的基因位点<sup>[12]</sup>,在IBD的病理生理机制中发挥作用<sup>[13]</sup>。

**1.2 NLRP6** 2000年,在人体中发现了与植物中相

类似的蛋白家族,由于不同的研究需要,它们的命名较混乱,如核苷酸结合寡聚化结构域(Nucleotide-binding oligomerization domain,NOD)、NOD样受体(NOD-like receptors,NLRs)等,2008年,科学家们进行商议后将其统一命名为NLRs<sup>[14]</sup>。NLRP6是NLRs家族成员之一,是一种识别微生物相关分子模式的天然免疫传感器。它在过去曾被命名为“含PYRIN结构域的凋亡蛋白酶激活因子-1样蛋白5”(PYRIN-containing Apoptosis protease activating factor-1-like proteins,PYPAF5)<sup>[15]</sup>。与其他NLRs蛋白家族成员不同的是,NLRP6被报道可以抑制天然免疫相关通路,并抑制核因子(Nuclear factor,NF)- $\kappa$ B及丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase,MAPK)信号通路。NLRP6蛋白主要由3个部分组成,即氨基端的热蛋白结构域(Pyrin domain,PYD),中间的NACHT结构域以及羧基端富含亮氨酸的重复序列(Leucine-rich repeats,LRRs)组成<sup>[15]</sup>。NLRP6蛋白一般含有3个可选择的转录起始位点,第一个位于非翻译区,对在肠道中表达有选择性;第二个位于PYD结构域的中间,其选择性地表达在肺、肝、脾、肾中表达;第三个位于PYD和NACHT结构域之间的区域<sup>[16]</sup>。在肠道中,NLRP6蛋白的转录一般是从第一个转录起始位点开始,意味着肠道中的NLRP6是完整的,全长的。NLRP6的启动子区含有转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体(Peroxisome proliferators-activated receptors,PPAR)- $\gamma$ 的结合位点,因此NLRP6的表达可由PPAR- $\gamma$ 激动剂罗格列酮诱导<sup>[17]</sup>。另外,NLRP6 mRNA转录的增加也会导致PPAR- $\gamma$ 蛋白水平的上升<sup>[18]</sup>。炎症信号如肿瘤坏死因子等可以诱导NLRP6的转录<sup>[19]</sup>。NLRP6的基因主要表达为免疫相关的基因,在小鼠多种组织器官中表达,在脾脏和肝脏中有最高表达。NLRP6基因参与了小鼠的炎症与免疫应答反应,在小鼠先天免疫中发挥一定作用。

**1.3 NLRP6炎性小体的组装与功能** 在某些特定的生理条件下,NLRP6活化后会衔接凋亡相关斑点样蛋白(Adaptor apoptosis-associated speck-like protein,ASC)、胱天蛋白酶(caspase)-1及caspase-11以形成炎症复合物<sup>[20]</sup>,即NLRP6炎性小体,后者能介导促炎细胞因子白介素(Interleukin,IL)-18和IL-1 $\beta$ 的成熟和分泌。NLRP6能够通过自身PYD结构域

单独自组装形成丝状结构,该丝状结构可以通过 PYD-PYD 相互作用与 ASC 结合,实现炎性小体的组装<sup>[21]</sup>。然而圆柱瘤去泛素酶(Recombinant cylindromatosis,CYLD)能切割 NLRP6 的 K63 连接的泛素化,从而抑制 NLRP6 与 ASC 相互结合的能力<sup>[22]</sup>。NLRP6 炎性小体的激活可由不同的激动剂或者抑制剂来调节<sup>[23-24]</sup>。例如肠道微生物群被证实可调节 NLRP6 炎性小体的活性。肠道菌群的代谢产物如碳水化合物和长链脂肪酸可能对 NLRP6 炎性小体有激活作用,其他代谢产物如组胺和精胺对 NLRP6 炎性小体的活性有抑制作用<sup>[25]</sup>。组装完成的 NLRP6 炎性小体可以通过将 IL-1 $\beta$  与 IL-18 切割为成熟形式来诱导炎症反应并在调节肠道微生物群组成、杯状细胞功能方面以及在胃肠炎性、感染性和肿瘤性疾病的相关易感性中发挥作用<sup>[26]</sup>。由于 NLRP6 炎性小体是最近发现的炎性小体,其信号转导机制、结构组装和在机体疾病中发挥作用的具体机制还有待进一步明确。

## 2 NLRP6 炎性小体参与 IBD 发病

**2.1 影响肠道菌群稳态** 许多研究证明了肠道微生物群在 IBD 的发病中起着关键作用<sup>[27-28]</sup>,NLRP6 在哺乳动物的肠上皮细胞,包括杯状细胞和肠细胞,有着较高的表达。有实验证实 NLRP6 缺陷小鼠对比普通的 WT 小鼠展现出不同的肠道菌群组成<sup>[25]</sup>,这种差异与葡聚糖硫酸钠(Dextran sulfate sodium salt,DSS)诱导的结肠高敏感性相关。在 Elinav 等<sup>[29]</sup>的实验中对小鼠粪便进行了 16S 核糖体 RNA 分析,结果发现与野生型(Wild type,WT)小鼠相比,NLRP6 缺失小鼠肠道菌群向着普氏菌(*Prevotellaceae*)和 phyla TM7 等细菌家族转变,其对 DSS 诱导的结肠炎也更敏感。有意思的是,将 WT 小鼠与 NLRP6 缺失小鼠置于同一笼中也会导致 WT 小鼠对结肠炎的敏感性增加,可能是 NLRP6 缺失小鼠的肠道菌群被转移到了 WT 小鼠体内。Seregin 等<sup>[30]</sup>的实验结果支持了 Elinav 等人的实验结果。但是,Mamantopoulos 等<sup>[31]</sup>的实验得出了与之相反的结论,因为他们并未观察到 NLRP6 缺失小鼠与 WT 小鼠肠道菌群组成之间存在明显的差异,仅有拟杆菌科的细微差别,他们认为这些差别很可能是由于实验误差引起的,而不是因为 NLRP6 缺陷所致<sup>[31]</sup>。Lemire 等<sup>[32]</sup>的发现验证了 Mamantopoulos

等的研究结论,他们发现同笼饲养的 NLRP6 缺陷小鼠与普通小鼠的肠道菌群组成并无明显的不同。以上实验结果的巨大差异很可能是不同的实验条件造成的。

**2.2 影响自身免疫** IL-18 是一种促炎细胞因子,主要在小鼠和人类的肠道上皮中表达<sup>[33]</sup>,可增强 IFN- $\gamma$  和 Th1 应答的产生。早期研究证明 IL-18 基因单核苷酸的多态性是导致 IBD 的危险因素<sup>[34]</sup>。最近的研究发现 IL-18 可以起到抑制结肠炎或者结肠炎相关肿瘤的作用<sup>[35-37]</sup>。所以 IL-18 被证明在肠道的各种炎症中兼有保护或者伤害作用与炎症性肠病患者疾病严重程度有直接的关联。过高的 IL-18 水平可能会上调 TNF- $\alpha$  等因子发挥促炎作用加重肠道炎症<sup>[38]</sup>,适当降低 IL-18 水平有助于降低炎症水平。然而完全丧失 IL-18 会导致小鼠更易受到肠上皮损伤并加速结肠内肿瘤的生长,概括起来就是结肠黏膜中需要一定水平的 IL-18 来保护结肠免受炎症的损伤,而 IL-18 水平的异常升高会促进炎症和肠道损伤<sup>[39]</sup>。IL-18 的分泌依赖于 caspase-1<sup>[40]</sup>,NLRP6 缺陷小鼠在急性炎症反应中 IL-18 的产生减少以上研究提示 NLRP6 炎性小体能通过介导 IL-18 的产生来影响肠道炎症的严重程度,但其如何平衡 IL-18 有害作用与保护作用的临界点还需要更多的研究来阐明。

**2.3 保护肠黏膜屏障** 肠黏膜屏障在肠道健康中具有重要的生理意义,正常的肠黏膜屏障是由机械屏障、生物屏障、化学屏障及免疫屏障构成。机械屏障由彼此紧密连接的肠上皮细胞组成,可以有效防止有害物质透过肠黏膜进入血液;生物屏障是肠道内定植的正常微生物群,对外来有害菌有着抵抗作用;化学屏障是肠黏膜上皮分泌的黏液、消化液和肠道菌群代谢产物构成;免疫屏障由肠黏膜淋巴组织和肠道内浆细胞分泌型抗体组成<sup>[41]</sup>。若有肠黏膜屏障损伤,致病微生物则会突破肠道屏障侵入肠道组织导致病理性肠道炎症<sup>[42]</sup>。肠道菌群对肠黏膜屏障有重要的调节作用,可影响肠道黏液的产生、肠道通透性、肠黏膜免疫等<sup>[43]</sup>。NLRP6 可以调节肠道菌群的组成,提示 NLRP6 可能通过改变肠道菌群的组成来影响肠黏膜屏障,维持肠黏膜屏障稳定性。Wlodarska 等<sup>[4]</sup>的研究表明,NLRP6 对杯状细胞分泌稳态黏蛋白起着至关重要的作用,NLRP6 缺陷小



鼠的杯状细胞分泌减少并从而导致上皮黏液层变薄,且增强肠道感染的易感性,提示 NLRP6 可能通过维持肠道化学屏障的稳定来起到保护肠道的作用。Chen 等<sup>[44]</sup>的研究发现 NLRP6 缺失小鼠无法像普通 WT 小鼠一般有效修复受损的肠上皮并减轻炎症。另外,在 UC 患者和 DSS 诱导的结肠炎小鼠中常常可以观察到结肠上皮黏液合成和分泌减少导致肠道屏障受损<sup>[45]</sup>,Hu 等<sup>[46]</sup>的研究发现 NLRP6 可以通过激活局部 IL-6 促进肠上皮细胞增殖修复肠道损伤。

### 3 中医药可调节 NLRP6 炎性小体治疗 IBD

IBD 的西医治疗效果尚不令人满意,长期使用常用西药如 5 氨基水杨酸及糖皮质激素等易导致不良反应且会反复发作<sup>[47]</sup>。中医则将 IBD 归于“痢疾”“泄泻”“便血”“肠癖”等范畴,病机多为湿热蕴积于肠。IBD 的中医诊疗依托于整体观念和辨证论治,从多角度分析 IBD 的病因病机,制定因人而异的诊疗方案<sup>[48]</sup>。Zhang 等<sup>[49]</sup>使用平胃散干预 DSS 诱导的结肠炎小鼠,发现平胃散可以显著下调结肠炎小鼠结肠组织 ASC 及 caspase-1 等 NLRP6 炎性小体组成蛋白的表达。曾于恒等<sup>[50]</sup>的研究证实白芍七物颗粒可以降低 UC 小鼠炎性小体组成成分及下游产物的表达。中药石斛也被证实可以降低 DSS 诱导的结肠炎小鼠肠中 ASC 和 caspase-1 的 mRNA 表达,提示其可以抑制炎性小体的激活以改善 IBD 的症状<sup>[51]</sup>。中医药通过调节 NLRP6 改善 IBD 确切疗效和详细机制还需要更多的研究通过临床和基础研究去阐释。

### 4 讨论

NLRP6 炎性小体作为比较新的炎性小体家族成员<sup>[52]</sup>,人们对其尚不完全了解。但已有研究发现 NLRP6 可以同时募集 caspase-11 和 caspase-1,而其他 NLR 家族成员仅募集其中之一,因此,理解 NLRP6 如何实现这一与众不同的功能可能对其在 IBD 中的研究有所帮助。同时,近年来,对 NLRP6 的促炎与抗炎作用<sup>[53]</sup>和其在肠道中作用的研究不断取得进展<sup>[54]</sup>,极大的增加了人们对 NLRP6 如何影响肠道的认识。然而正如上文叙述目前对于基于 IBD 背景的 NLRP6 的研究大部分都是使用小鼠模型,小鼠不同的遗传背景、肠道菌群的差异、实验环境的不同都可能导致不一样的结果。不同小鼠实验

结果之间尚存在差异,NLRP6 对小鼠模型与人体的影响更可能存在不同。对 IBD 患者而言,NLRP6 是增强肠道炎症加重肠道损伤,还是作为炎症应答改善 IBD 的症状?在人体中,NLRP6 主要表达于小肠<sup>[55]</sup>,同时 CD 累及包括小肠在内的整个消化道,UC 主要累及直肠与结肠,两病发病部位 NLRP6 含量的不同,是否提示 NLRP6 在两病中的作用也不尽相同呢?这可能需要更多的研究去证实。现有的研究证明了 NLRP6 对不同的肠道微生物群有不同的作用,既有有害作用也有保护作用,关于 NLRP6 在肠道微生物组成中的作用也有很大的争议,肠道菌群与性别、年龄、饮食、遗传、环境、心理状态等因素密切相关。增强理解 NLRP6 与肠道菌群及其宿主相互作用的具体机制或许有助于阐明 IBD 的发病机制。肠道微生物群不同的代谢产物影响 NLRP6 的活化<sup>[53]</sup>,这可能给予人们启示,基于肠道微生物群代谢产物介导的免疫调节可能是治疗 IBD 的新的方向。

本文讨论了 NLRP6 炎性小体在调节与 IBD 发病机制相关的肠道微生物组成、肠黏膜屏障和自身免疫方面所起的作用以及中医药通过调节 NLRP6 治疗 IBD 的相关研究进展。但 IBD 的发病机制复杂,时至今日人们也未完全理解,或许 NLRP6 在 IBD 发病机制中还存在许多尚未被了解的作用,这需要未来更多的研究去阐明。

### 参考文献

- [1] ISING C, VENEGAS C, ZHANG SS, et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology [J]. *Nature*, 2019, 575 (7784): 669-673.
- [2] BOOSHEHRI LM, HOFFMAN HM. Caps and NLRP3 [J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2019, 39 (3): 277-286.
- [3] JIANG DL, CHEN S, SUN RY, et al. The NLRP3 inflammasome: role in metabolic disorders and regulation by metabolic pathways [J]. *Cancer Letters*, 2018, 419: 8-19.
- [4] WLODARSKA M, THAISS CA, NOWARSKI R, et al. NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion [J]. *Cell*, 2014, 156 (5): 1045-1059.
- [5] TREMAINE WJ. Diagnosis and treatment of indeterminate colitis [J]. *Gastroenterology & Hepatology*, 2011, 7 (12): 826-828.
- [6] NG SC, TANG W, CHING JY, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145 (1): 158-165.e2.
- [7] RAY G. Inflammatory bowel disease in India -Past, present and future [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2016, 22 (36): 8123-8136.

- [8] KAPLAN GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025 [J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2015, 12 ( 12 ) : 720-727.
- [9] SMIDS C, HORJUS TALABUR HORJE CS, GROENEN MJM, et al. The value of serum antibodies in differentiating inflammatory bowel disease, predicting disease activity and disease course in the newly diagnosed patient [J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2017, 52 ( 10 ) : 1104-1112.
- [10] GUAN QD. A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Journal of Immunology Research*, 2019, 2019 : 7247238.
- [11] ZHANG YZ, LI YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20 ( 1 ) : 91-99.
- [12] LIU TC, STAPPENBECK TS. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Annual Review of Pathology*, 2016, 11 : 127-148.
- [13] ZHENG DP, KERN L, ELINAV E. The NLRP6 inflammasome [J]. *Immunology*, 2021, 162 ( 3 ) : 281-289.
- [14] TING JPY, LOVERING RC, ALNEMRI ES, et al. The NLR gene family: a standard nomenclature [J]. *Immunity*, 2008, 28 ( 3 ) : 285-287.
- [15] 温哲, 唐朝晖. NLRP6 的研究进展 [J]. *中华临床医师杂志 ( 电子版 )*, 2014, 8 ( 15 ) : 2847-2851.
- [16] BRACEY NA, PLATNICH JM, LAU A, et al. Tissue-selective alternate promoters guide NLRP6 expression [J]. *Life Science Alliance*, 2020, 4 ( 3 ) : e202000897.
- [17] JANANI C, RANJITHA KUMARI BD. PPAR gamma gene: a review [J]. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 2015, 9 ( 1 ) : 46-50.
- [18] KEMPSTER SL, BELTEKI G, FORHEAD AJ, et al. Developmental control of the Nlrp6 inflammasome and a substrate, IL-18, in mammalian intestine [J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2011, 300 ( 2 ) : G253-G263.
- [19] WANG PH, ZHU S, YANG L, et al. Nlrp6 regulates intestinal antiviral innate immunity [J]. *Science*, 2015, 350 ( 6262 ) : 826-830.
- [20] MARTINON F, BURNS K, TSCHOPP J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta [J]. *Molecular Cell*, 2002, 10 ( 2 ) : 417-426.
- [21] SHEN C, LU A, XIE WJ, et al. Molecular mechanism for NLRP6 inflammasome assembly and activation [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116 ( 6 ) : 2052-2057.
- [22] MUKHERJEE S, KUMAR R, TSAKEM LENOUE E, et al. Deubiquitination of NLRP6 inflammasome by Cyld critically regulates intestinal inflammation [J]. *Nature Immunology*, 2020, 21 ( 6 ) : 626-635.
- [23] HARA H, SEREGIN SS, YANG DH, et al. The NLRP6 inflammasome recognizes lipoteichoic acid and regulates gram-positive pathogen infection [J]. *Cell*, 2018, 175 ( 6 ) : 1651-1664.e14.
- [24] GHIMIRE L, PAUDEL S, JIN LL, et al. NLRP6 negatively regulates pulmonary host defense in Gram-positive bacterial infection through modulating neutrophil recruitment and function [J]. *PLoS Pathogens*, 2018, 14 ( 9 ) : e1007308.
- [25] LEVY M, THAISS CA, ZEEVI D, et al. Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling [J]. *Cell*, 2015, 163 ( 6 ) : 1428-1443.
- [26] LAMKANFI M, DIXIT VM. Mechanisms and functions of inflammasomes [J]. *Cell*, 2014, 157 ( 5 ) : 1013-1022.
- [27] NISHIDA A, INOUE R, INATOMI O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 2018, 11 ( 1 ) : 1-10.
- [28] LAVELLE A, SOKOL H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease [J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2020, 17 ( 4 ) : 223-237.
- [29] ELINAV E, STROWIG T, KAU AL, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis [J]. *Cell*, 2011, 145 ( 5 ) : 745-757.
- [30] SEREGIN SS, GOLOVCHENKO N, SCHAF B, et al. NLRP6 protects Il10-/- mice from colitis by limiting colonization of *Akkermansia muciniphila* [J]. *Cell Reports*, 2017, 19 ( 4 ) : 733-745.
- [31] MAMANTOPOULOS M, RONCHI F, VAN HAUWERMEIREN F, et al. Nlrp6- and ASC-dependent inflammasomes do not shape the commensal gut microbiota composition [J]. *Immunity*, 2017, 47 ( 2 ) : 339-348.e4.
- [32] LEMIRE P, ROBERTSON SJ, MAUGHAN H, et al. The NLR protein NLRP6 does not impact gut microbiota composition [J]. *Cell Reports*, 2017, 21 ( 13 ) : 3653-3661.
- [33] ZHU S, DING SY, WANG PH, et al. Nlrp9b inflammasome restricts rotavirus infection in intestinal epithelial cells [J]. *Nature*, 2017, 546 ( 7660 ) : 667-670.
- [34] AIZAWA Y, SUTOH S, MATSUOKA M, et al. Association of interleukin-18 gene single-nucleotide polymorphisms with susceptibility to inflammatory bowel disease [J]. *Tissue Antigens*, 2005, 65 ( 1 ) : 88-92.
- [35] RATSIMANDRESY RA, INDRAMOHAN M, DORFLEUTNER A, et al. The AIM2 inflammasome is a central regulator of intestinal homeostasis through the IL-18/IL-22/STAT3 pathway [J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2017, 14 ( 1 ) : 127-142.
- [36] SEREGIN SS, GOLOVCHENKO N, SCHAF B, et al. NLRP6 function in inflammatory monocytes reduces susceptibility to chemically induced intestinal injury [J]. *Mucosal Immunology*, 2017, 10 ( 2 ) : 434-445.
- [37] ITANI S, WATANABE T, NADATANI Y, et al. NLRP3 inflammasome has a protective effect against oxazolone-induced colitis: a possible role in ulcerative colitis [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6 : 39075.
- [38] MONTELEONE G, TRAPASSO F, PARRELLO T, et al. Bioactive IL-18 expression is up-regulated in Crohn's disease [J]. *Journal of Immunology*, 1999, 163 ( 1 ) : 143-147.
- [39] YASUDA K, NAKANISHI K, TSUTSUI H. Interleukin-18 in health and disease [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019,

- 20(3):649.
- [40] YAO XM, ZHANG CH, XING Y, et al. Remodelling of the gut microbiota by hyperactive NLRP3 induces regulatory T cells to maintain homeostasis[J]. *Nature Communications*, 2017, 8:1896.
- [41] 吴国豪. 肠道屏障功能[J]. *肠外与肠内营养*, 2004, 11(1):44-47.
- [42] SHARMA D, MALIK A, GUY CS, et al. Pyrin inflammasome regulates tight junction integrity to restrict colitis and tumorigenesis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4):948-964.e8.
- [43] 黄艳芬, 刘湘红, 伍浩, 等. 肠黏膜屏障与肠道菌群的相互关系[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(12):1465-1469, 1474.
- [44] CHEN GY, LIU MC, WANG FY, et al. A functional role for Nlrp6 in intestinal inflammation and tumorigenesis[J]. *Journal of Immunology*, 2011, 186(12):7187-7194.
- [45] SWIDSINSKI A, LOENING-BAUCKE V, THEISSIG F, et al. Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon[J]. *Gut*, 2007, 56(3):343-350.
- [46] HU B, ELINAV E, HUBER S, et al. Microbiota-induced activation of epithelial IL-6 signaling links inflammasome-driven inflammation with transmissible cancer[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(24):9862-9867.
- [47] 卞莹莹, 王洁, 李安, 等. 炎症性肠病的药物治疗现状[J]. *药学实践杂志*, 2017, 35(3):197-200, 228.
- [48] 苏晓兰, 国嵩, 张涛, 等. 炎症性肠病诊治现状及中医药治疗特色与优势[J]. *北京中医药*, 2020, 39(3):211-215.
- [49] ZHANG ZC, SHEN P, XIE WB, et al. Pingwei San ameliorates dextran sulfate sodium-induced chronic colitis in mice[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2019, 236:91-99.
- [50] 曾于恒, 杨芳, 何永恒. 白芍七物颗粒对 NLRP3 炎症体介导溃疡性结肠炎调控研究[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(4):782-785.
- [51] LIANG J, CHEN SX, CHEN JH, et al. Therapeutic roles of polysaccharides from *Dendrobium Officinale* on colitis and its underlying mechanisms[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2018, 185:159-168.
- [52] GHIMIRE L, PAUDEL S, JIN LL, et al. The NLRP6 inflammasome in health and disease[J]. *Mucosal Immunology*, 2020, 13(3):388-398.
- [53] ANGOSTO-BAZARRA D, MOLINA-LÓPEZ C, PELEGRÍN P. Physiological and pathophysiological functions of NLRP6: pro- and anti-inflammatory roles[J]. *Communications Biology*, 2022, 5:524.
- [54] VENUPRASAD K, THEISS AL. NLRP6 in host defense and intestinal inflammation[J]. *Cell Reports*, 2021, 35(4):109043.
- [55] GREMEL G, WANDERS A, CEDERNAES J, et al. The human gastrointestinal tract-specific transcriptome and proteome as defined by RNA sequencing and antibody-based profiling[J]. *Journal of Gastroenterology*, 2015, 50(1):46-57.

(修回日期:2023-04-10 编辑:巩振东)