

NLRP3 炎性小体与初诊 2 型糖尿病的临床相关性

胡龙江¹, 周音频¹, 曹运兰², 吕湛³, 蓝运竞¹, 宁琳¹, 向立权¹, 肖鹏¹

1. 重庆市涪陵中心医院心血管内科, 重庆 408000; 2. 贵州省人民医院心血管内科, 贵州 贵阳 550002;
3. 川北医学院附属医院心血管内科, 四川 南充 637000

摘要: **目的** 探讨核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体与初诊 2 型糖尿病 (T2DM) 的临床相关性。**方法** 选择 2016 年 1 月至 2017 年 6 月健康体检者 30 例为对照组及内分泌科初诊的 40 例 T2DM 患者为 T2DM 组, 收集所有研究对象的性别、年龄、吸烟史、体质指数 (BMI)、平均动脉压 (MAP)、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、血脂等临床资料, 采用实时荧光定量聚合酶链反应技术检测两组对象外周单个核细胞 (PBMCs) 中 NLRP3 炎性小体各组分 mRNA 的表达水平, Western blot 法检测其蛋白表达水平, 酶联免疫吸附试验测定空腹血浆白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-18 水平。应用 SPSS20.0 软件进行统计分析。**结果** PBMCs 中 NLRP3、凋亡相关微粒蛋白 (ASC)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Caspase)-1 mRNA 表达水平在 T2DM 组和对对照组之间无统计学差异 (P 均 >0.05), 但三者蛋白表达水平及血浆 IL-1 β 、IL-18 水平在 T2DM 组和对对照组之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。Spearman 相关分析显示, 在 T2DM 组, ASC 与 MAP ($r = 0.465$, $P = 0.039$)、FPG ($r = 0.626$, $P = 0.003$)、总胆固醇 (TC, $r = 0.564$, $P = 0.010$)、IL-1 β ($r = 0.502$, $P = 0.024$)、IL-18 ($r = 0.480$, $P = 0.032$) 分别呈正相关; Caspase-1 与吸烟 ($r = 0.546$, $P = 0.013$)、FPG ($r = 0.585$, $P = 0.007$)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C, $r = 0.662$, $P = 0.010$)、IL-1 β ($r = 0.624$, $P = 0.003$) 分别呈正相关。**结论** 初诊 T2DM 患者 PBMCs 来源的 NLRP3 炎性小体各组分蛋白表达的增加及 NLRP3 炎性小体的活化会促进血浆 IL-1 β 和 IL-18 等炎症因子的分泌, 可能在血糖代谢紊乱致 T2DM 的发生、发展过程中起重要作用。高血压、高血糖、高 TC、高 LDL-C、吸烟是激活 NLRP3 炎性小体的重要危险因素。

关键词: 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3; 炎性小体; 2 型糖尿病; 白细胞介素-18; 白细胞介素-1 β
中图分类号: R 587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)04-0481-05

Relationship between NLRP3 inflammasome and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus

HU Long-jiang*, ZHOU Yin-pin, CAO Yun-lan, LYU Zhan, LAN Yun-jing, NING Lin, XIANG Li-quan, XIAO Peng

* Department of Cardiology, Fuling Central Hospital of Chongqing City, Chongqing 408000, China

Corresponding author: ZHOU Yin-pin, E-mail: zhouyinpin@163.com

Abstract: Objective To investigate the correlation of nucleotides binding oligomeric domain like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Thirty healthy subjects for physical examination (control group) and 40 T2DM patients (T2DM group) conforming to the inclusion criteria were selected. The clinical data including sex, age, smoking history, body mass index (BMI), mean artery pressure (MAP), fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and blood lipids in all research objects were collected. Real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR) and Western blot were used to respectively detect the expression levels of mRNAs and proteins of components of NLRP3 inflammasome in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of fasting plasma interleukin (IL)-1 β and IL-18. SPSS20.0 software was used for making statistical analysis. **Results** There were no significant differences in mRNAs expression levels of NLRP3, apoptosis-associated speck-like protein containing CARD domain (ASC) and cysteine aspartase-1 (Caspase-1) in PBMCs between T2DM group and control group (all $P > 0.05$), but there were significant differences in expression levels of NLRP3, ASC and Caspase-1 proteins in PBMCs along with the levels of plasma IL-1 β and IL-18 between T2DM group and control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Spearman correlation analysis showed that ASC protein

were positively correlated with MAP ($r = 0.465, P = 0.039$), FPG ($r = 0.626, P = 0.003$), total cholesterol (TC, $r = 0.564, P = 0.010$), IL-1 β ($r = 0.502, P = 0.024$) and IL-18 ($r = 0.480, P = 0.032$), respectively in T2DM group. Caspase-1 protein were positively correlated with smoking ($r = 0.546, P = 0.013$), FPG ($r = 0.585, P = 0.007$), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C, $0.662, P = 0.010$) and IL-1 β ($0.624 (P = 0.003)$), respectively in T2DM group.

Conclusions The increase of expressions of PBMC-derived NLRP3 inflammasome components and their activation in newly diagnosed T2DM patients will promote the secretion of inflammatory factors such as IL-1 β and IL-18, and they might play an important role in the occurrence and development of T2DM caused by metabolic disorder of blood glucose. Hypertension, hyperglycemia, high level TC, high level LDL-C and smoking are the important risk factors activating NLRP3 inflammasome.

Key words: Nucleotides binding oligomeric domain like receptor protein 3; Inflammasome; Type 2 diabetes; Interleukin-18; Interleukin-1 β

T2DM 是一种多基因遗传性、进展性疾病,截止 2016 年,我国 T2DM 患者已达 1.5 亿,但其发病机制目前尚未完全明确。2002 年, Tschoop 研究小组首次发现并提出炎性小体^[1], 到目前为止, 已发现的炎性小体主要有核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 (NLRP) 1、NLRP3、IL-1 β 转换酶蛋白酶激活因子 (IPAF) 和黑色素瘤缺乏因子 (AIM) 2 炎性小体四种, 其中 NLRP3 炎性小体是迄今为止结构和功能研究最为明确的, 其主要由 NLRP3、凋亡相关微粒蛋白 (ASC) 和无活性的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Caspase)-1 前体组成的蛋白复合体, 它是机体固有免疫系统的一员, 是炎性免疫反应的重要组成部分, 不仅是炎性反应的“感受器”, 亦是炎性反应的“调节器”。而越来越多的实验和临床研究证明炎症与免疫是 T2DM 发生、发展的驱动力^[2-4], 因此, 本课题组观察初诊的 T2DM 患者外周单个核细胞 (PBMCs) 中 NLRP3 炎性小体及其相关分子的表达, 以探讨 NLRP3 炎性小体与初诊 T2DM 的临床相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2017 年 6 月我院健康体检中心健康体检者 30 例为对照组, 内分泌科初诊的 T2DM 患者 40 例为 T2DM 组, 年龄均在 30~80 岁。(1) 对照组: 需肝心肾肺检查均正常者; 排除急性和慢性感染性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病、痛风、近期创伤、正在使用抗炎药物者及代谢性疾病, 排除有生育能力的妇女, 排除妊娠试验阳性者及家族中有传染病及遗传病史者。(2) T2DM 组: 需符合初诊 T2DM (诊断依据为 1999 年 WHO 制定的糖尿病诊断分型标准), 未使用降糖、降脂药物治疗者, 亦未正规采用饮食及运动疗法者; 排除 1 型糖尿病 (在 30 岁以前诊断为糖尿病并使用胰岛素治疗) 及内分泌相关糖尿病, 排除 T2DM 合并急性并发症 (如糖尿病酮症酸中毒、糖尿病乳酸酸中毒者等), 排除严重慢性

并发症如心肝肾功能不全、急性和慢性感染性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病、痛风、近期创伤、正在使用抗炎药物者及其他代谢性疾病, 排除有生育能力的妇女及妊娠试验阳性者。所有操作程序由涪陵中心医院伦理委员会批准, 所有入选对象均对本研究内容知晓并签署知情同意书。

1.2 主要试剂及仪器 人淋巴细胞分离液 (北京达科为生物技术); Western 及 IP 细胞裂解液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒、十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺电泳 (SDS-PAGE) 蛋白上样缓冲液、SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒 (上海碧云天生物有限公司); RNAiso plus 试剂盒、PrimeScriptTM RT reagent Kit、SYBR Premix Ex TaqTM II 荧光定量试剂盒 (Takara 公司); Anti-NLRP3 antibody (ASC)、Anti-TMS1 antibody、Anti-Caspase-1 antibody (abcam 公司); 人白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-18 ELISA 试剂盒 (上海广锐生物科技); Step One PlusTM 荧光定量 PCR 测定仪 (新加坡 ABI 公司); Neofuge1600R 台式高速冷冻离心机 (香港力康科技); PTC-2000PCR 测定仪 (美国 MJR 公司); AllegraTM 64R 高速台式离心机 (美国 BECKMAN 公司); NANODROP2000 超微量紫外分光光度计 (美国 Thermo 公司); LAS 4000mini 凝胶成像系统 (美国 GE 公司); 酶标仪 (美国 Emax 公司), 电泳装置 (美国 Bio-rad 公司); 隔水式电热恒温培养箱 (重庆帝凡商贸); HB-100 恒温金属浴 (杭州博日科技)。

1.3 方法

1.3.1 基本资料及临床生化资料采集 收集所有研究对象的性别、年龄、吸烟史、血压、身高、体重等基本资料, 计算体质指数 (BMI)、平均动脉压 (MAP), 所有研究对象均夜间空腹 8 h 以上, 次晨空腹抽取肘静脉血 20 ml, 取 2 ml 全血抗凝离心获得血浆后置于 -80℃ 冰箱备用, 剩余全血利用 Ficoll-Hypaque 密度梯度分离法分离人 PBMCs 备用。在我院检验科检测所有入选对象的空腹血糖 (FPG)、甘油三酯 (TG)、总

表 1 引物序列

基因	正向引物	反向引物
NLRP3	5'-AAAGCCAAGAATCCACAGTGTAAAC-3'	5'-TTGCCTCGCAGGTAAGGT-3'
ASC	5'-GGATGCTCTGTACGGGAAGG-3'	5'-CGCATCTTGCTTGGGTTG-3'
Caspase-1	5'-AGGCATGACAATGCTGTACAA-3'	5'-TGTGCAAATGCCCTCCAGCTC-3'
GAPDH	5'-CTTTGGTATCGTGAAGGACTC-3'	5'-GTAGAGGCAGGGATGATGTTCT-3'

胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)等生化指标。

1.3.2 RNA 提取及逆转录 严格按照 RNAiso plus 试剂盒说明书操作提取人 PBMCs 总 RNA,采用超微量紫外分光光度仪定量及检测其纯度,符合实验要求后,严格按照 PrimeScript™ RT reagent Kit 试剂盒说明书操作进行逆转录,合成 cDNA。引物序列见表 1,由 Takara 公司合成。

1.3.3 实时荧光定量聚合酶链反应(Real-time PCR)检测 NLRP3、ASC、Caspase-1 mRNA 表达情况 采用 SYBR Premix Ex Taq™ II 荧光定量试剂盒进行 Real-time PCR 检测,甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为内参,反应体系严格参照说明书配置,反应条件为 95 ℃ 30 s,95 ℃ 5 s,60 ℃ 30 s,共 50 个循环。每个待测基因均设置 3 个复孔,取均值进行统计,反应结束后,确认每个 PCR 反应的扩增及溶解曲线,采用 CT 值计算目的基因的相对表达量: $\Delta\Delta CT = (CT_{病例组} - CT_{GAPDH}) - (CT_{对照组} - CT_{GAPDH})$, T2DM 组目的基因 mRNA 的相对表达量 = $2^{-\Delta\Delta CT}$ 。

1.3.4 Western blot 检测 NLRP3、ASC、Caspase-1 蛋白表达情况 运用 Western 及 IP 细胞裂解液严格按照说明书操作提取人 PBMCs 总蛋白,并采用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度。取 40 μg 总蛋白进行 8% SDS-PAGE 凝胶电泳(条件:80 V 30 min,100 V 60 min)后,裁剪聚偏氟乙烯(PDVF)膜,甲醛浸泡 15 s,转膜 60 min,半血清白蛋白-Tris 缓冲液(BSA-TBS)封闭液封闭 4 h,浸入含目的蛋白 NLRP3(1:100),ASC(1:1 000),Caspase-1(2.5 μg/ml),内参蛋白 GAPDH(1:500)的一抗稀释液中,4 ℃ 孵育过夜,次日 TBST 缓冲液洗膜 5 min × 5 次,加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1:5 000),室温孵育 1 h,TBST 缓冲液再次洗膜 5 min × 6 次,凝胶成像系统扫描蛋白条带,目的蛋白与内参蛋白 GAPDH 的比值为蛋白相对表达量。实验重复 3 次,取均值进行统计分析。

1.3.5 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IL-1β、IL-18 蛋白表达情况 采用人 IL-1β、IL-18 ELISA 试剂盒严格参照说明书操作测定血浆 IL-1β、IL-18,反应终止后,酶标仪检测 450 nm 处的 OD 值。根据标准

品浓度及 OD 值作出标准曲线,再利用标准曲线求出各样本浓度。每个样本均设 2 个复孔,取均值进行统计。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理分析。计量数据经检验均符合正态分布及方差齐性后,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,其组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布、方差不齐者,组间比较采用非参数 Mann-Whitney 秩和检验;偏态分布资料与其它变量之间的相关性分析采用 Spearman 相关;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本情况及血脂、血糖、IL-1β、IL-18 水平变化比较 两组性别、吸烟、年龄、MAP、TCH、LDL-C 无统计学差异(P 均 > 0.05);BMI、FPG、HbA1c、TG、VLDL-C、IL-1β、IL-18 在 T2DM 组高于对照组,HDL-C 在 T2DM 组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

2.2 两组 NLRP3、ASC、Caspase-1 mRNA 表达水平比较 Real-time PCR 检测结果显示,两组对象 PBMCs 中 NLRP3、ASC、Caspase-1 mRNA 相对表达量差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见图 1。

表 2 两组间基本情况及血脂、FPG、HbA1c、IL-1β、IL-18 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

变量	对照组 (n=30)	T2DM 组 (n=40)	χ^2/t 值	P 值
男/女(例)	16/14	26/14	0.972	0.324
是/否吸烟(例)	5/25	6/34	0.036	0.850
年龄(岁)	59.40 ± 8.80	61.65 ± 8.95	0.880	0.383
BMI(kg/m ²)	24.24 ± 2.55	26.00 ± 2.90	2.258	0.029
MAP(mm Hg [◆])	90.83 ± 11.64	94.67 ± 10.80	1.174	0.246
FPG(mmol/L)	4.70 ± 0.63	7.15 ± 2.59	4.145	0.000
HbA1c(%)	5.77 ± 0.36	6.94 ± 0.70	6.341	0.000
TG*	1.29 ± 0.55	1.84 ± 1.21	2.163	0.036
TC*	4.27 ± 1.05	4.12 ± 1.21	0.455	0.651
HDL-C*	1.24 ± 0.30	1.09 ± 0.23	2.369	0.021
LDL-C*	2.73 ± 0.86	2.37 ± 0.82	1.780	0.079
VLDL-C*	0.59 ± 0.25	0.84 ± 0.55	2.163	0.036
IL-1β(ng/L)	12.53 ± 2.79	22.86 ± 1.66	16.377	0.000
IL-18(ng/L)	50.02 ± 10.18	144.14 ± 14.20	25.585	0.000

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;◆1 mm Hg = 0.133 kPa;*表示单位为 mmol/L。

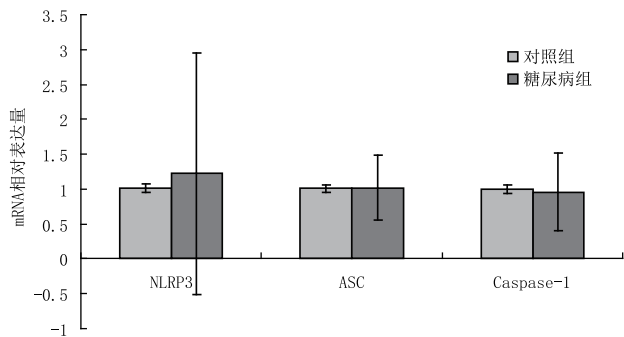
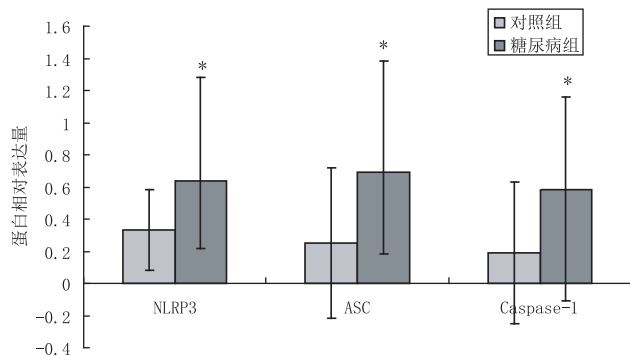


图1 两组对象 PBMCs 中 NLRP3、ASC、Caspase-1 mRNA 相对表达量比较



注:与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

图2 两组对象 PBMCs 中 NLRP3、ASC、Caspase-1 蛋白相对表达量比较

2.3 两组 NLRP3、ASC、Caspase-1 蛋白表达水平比较 Western blot 检测结果显示, T2DM 组患者 PBMCs 中 NLRP3、ASC、Caspase-1 的蛋白相对表达量均较对照组增高 (P 均 < 0.05)。见图 2。

2.4 各组 NLRP3、ASC、Caspase-1 与表 2 各变量的 Spearman 相关分析 Spearman 相关分析结果显示, 在对照组, NLRP3 与性别呈正相关 ($r = 0.429, P = 0.020$), 在 T2DM 组未发现相关性; 在对照组, ASC 与 FPG 呈正相关 ($r = 0.405, P = 0.026$), 在 T2DM 组, ASC 与 MAP ($r = 0.465, P = 0.039$)、FPG ($r = 0.626, P = 0.003$)、TC ($r = 0.564, P = 0.010$)、IL-1 β ($r = 0.502, P = 0.024$)、IL-18 ($r = 0.480, P = 0.032$) 分别呈正相关; 在对照组, Caspase-1 与 MAP ($r = 0.447, P = 0.013$)、FPG ($r = 0.396, P = 0.030$) 分别呈正相关, 在 T2DM 组, Caspase-1 与吸烟 ($r = 0.546, P = 0.013$)、FPG ($r = 0.585, P = 0.007$)、LDL-C ($r = 0.662, P = 0.010$)、IL-1 β ($r = 0.624, P = 0.003$) 分别呈正相关。

3 讨论

T2DM 又称非胰岛素依赖型糖尿病, 是一种与胰岛素异常相关、以长期高血糖为主要特征并伴有慢性炎症反应的代谢性疾病。T2DM 发病机制目前尚不完全清楚, 近年来随着固有免疫研究的迅速进展, 有

固有免疫细胞炎性体途径介导的炎症反应在自身免疫炎症性疾病中的作用越来越受到关注。炎性小体是由多种蛋白质组成的复合体, 其分子量约 700 000, 主要表达于中性粒细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞、T、B 淋巴细胞等细胞的胞浆中。炎性小体蛋白质复合体形成后能激活 Caspase-1, 活化的 Caspase-1 继而通过酶切 IL-1 β 和 IL-18 前体分子而生成具有生物学活性的 IL-1 β 和 IL-18, 进而调节炎症反应。如前所述, 目前已发现的主要四种炎性小体中, NLRP3 炎性小体的结构和功能最明确, 它主要由 NLRP3、ASC、Caspase-1 组成, 多种内源性刺激物如葡萄糖、游离脂肪酸、尿酸钠结晶及胞质外 ATP 和外源性刺激物如细菌、病毒等成分能诱导 NLRP3 的活化^[5-6], 进而诱导促炎性细胞因子如 IL-1 β 、IL-18 的产生, 因此 NLRP3 炎性小体在如 T2DM^[7-8]、动脉粥样硬化^[9-10] 等免疫炎症性疾病^[11-13] 中的作用日益受到重视。

本研究显示, 初诊 T2DM 患者血浆中 IL-1 β 和 IL-18 水平显著高于对照组, 不仅提示 IL-1 β 、IL-18 是 T2DM 发生、发展的危险因素, 而且提示 T2DM 患者存在慢性低度炎症状态。为进一步研究 T2DM 患者固有免疫细胞中 NLRP3 炎性小体相关分子的表达及其相关性, 本研究将 PBMCs 分离后, 采用 Real-time PCR 检测其中 NLRP3、ASC、Caspase-1 的 mRNA 表达, 发现该三者的表达在初诊 T2DM 患者与对照组的 PBMCs 中并无统计学差异, 提示 T2DM 患者的炎性小体在转录水平的表达并未明显增加。本研究进一步提取 PBMCs 总蛋白, 并测定组成 NLRP3 炎性小体的相关蛋白即 NLRP3、ASC、Caspase-1 在 PBMCs 中的浓度, 发现 T2DM 组 NLRP3、ASC、Caspase-1 在 PBMCs 中的表达均较对照组增高, 说明 T2DM 患者炎性小体在翻译水平的表达明显增加, 为 NLRP3 蛋白复合体在 T2DM 患者中通过高血糖、硫氧还蛋白结合蛋白 (TXNIP)、活性氧簇 (ROS)、神经酰胺浓聚物、胰岛淀粉样多肽 (IAPP) 的低聚物等物质^[14] 激活创造了条件。最后, 对各组 NLRP3、ASC、Caspase-1 分别与其他变量进行 Spearman 相关分析发现, ASC 在 T2DM 组与 MAP、FPG、TC、IL-1 β 、IL-18 呈正相关, Caspase-1 在 T2DM 组与吸烟、FPG、LDL-C、IL-1 β 呈正相关。这一方面提示 T2DM 患者高血压、高血糖状态、高 TC、高 LDL-C、吸烟是激活 NLRP3 炎性小体各个组分的危险因素, 但激活 NLRP3 炎性小体的危险因素不尽相同; 另一方面提示 NLRP3 炎性小体的激活可进一步导致 IL-1 β 和 IL-18 等炎性分子表达增加, 进而可能促进 T2DM 及其并发症的发生、发展^[15-16]。

综上所述,本研究发现,初诊 T2DM 患者 PBMCs 来源的 NLRP3 炎性小体相关分子的蛋白表达水平高于对照组,且 NLRP3 炎性小体蛋白表达的增加及活化可能促进血浆 IL-1 β 和 IL-18 等炎性因子的分泌^[15-16];高血压、高血糖、高 TC、高 LDL-C、吸烟是激活 NLRP3 炎性小体表达的危险因素。提示,NLRP3 炎性小体蛋白表达的增加及其活化在血糖代谢紊乱致 T2DM 的发生、发展中可能起着中心作用;阻断 NLRP3 炎性小体蛋白的表达及活化途径,加强对 TC、LDL-C、血压、血糖水平的控制及禁烟,可能对 T2DM 的发生、发展起到抑制作用。近来研究发现炎性体活化途径抑制剂在炎性体相关疾病的治疗中取得较好的效果^[17],为进一步研制开发有效的防治 T2DM 药物提供了一定的策略。

参考文献

- [1] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta[J]. *Mol Cell*,2002,10(2):417-426.
- [2] Lackey DE, Olefsky JM. Regulation of metabolism by the innate immune system[J]. *Nat Rev Endocrinol*,2016,12(1):15-28.
- [3] Wada J, Makino H. Innate immunity in diabetes and diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*,2016,12(1):13-26.
- [4] Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2014,105(2):141-150.
- [5] Shin JJ, Lee EK, Park TJ, et al. Damage-associated molecular patterns and their pathological relevance in diabetes mellitus[J]. *Ageing Res Rev*,2015,24(Pt A):66-76.
- [6] Jo EK, Kim JK, Shin DM, et al. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Mol Immunol*,2016,13(2):148-159.
- [7] Grant RW, Dixit VD. Mechanisms of disease: inflammasome activation and the development of type 2 diabetes[J]. *Front Immunol*,2013,4:50.
- [8] Lee HM, Kim JJ, Kim HJ, et al. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*,2013,62(1):194-204.
- [9] Li WL, Hua LG, Qu P, et al. NLRP3 inflammasome: a novel link between lipoproteins and atherosclerosis[J]. *Arch Med Sci*,2016,12(5):950-958.
- [10] Rajamäki K, Mäyränpää MI, Risco A, et al. p38 δ MAPK: A Novel Regulator of NLRP3 Inflammasome Activation With Increased Expression in Coronary Atherogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2016,36(9):1937-1946.
- [11] Lukens JR, Kanneganti TD. Beyond canonical inflammasomes: emerging pathways in IL-1-mediated autoinflammatory disease[J]. *Semin Immunopathol*,2014,36(5):595-609.
- [12] 洪宝建,苏丽韞,朱月霞,等. NLRP3 炎性体在糖尿病肾病肾间质炎症反应中的作用[J]. *中华全科医学*,2017,15(1):72-75.
- [13] 尹敏,冯伟,金巧霞,等. 慢性牙周炎患者牙龈卟啉单菌感染与 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 在牙周膜细胞中的表达研究[J]. *中华全科医学*,2017,15(7):1102-1104.
- [14] 胡龙江,周音频,吕湛,等. NLRP3 炎性小体与 2 型糖尿病及冠心病并发症的关系[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*,2015,9(23):4428-4431.
- [15] Negi SI, Pankow JS, Fernstrom K, et al. Racial differences in association of elevated interleukin-18 levels with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study[J]. *Diabetes Care*,2012,35(7):1513-1518.
- [16] Zhao G, Dharmadhikari G, Maedler K, et al. Possible role of interleukin-1 β in type 2 diabetes onset and implications for anti-inflammatory therapy strategies [J]. *PLoS Comput Biol*,2014,10(8):e1003798.
- [17] Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes[J]. *Annu Rev Med*,2014,65(1):223-244.

收稿日期:2017-10-21 修回日期:2017-12-01 编辑:王国品