



## NLRP6 在感染性和非感染性疾病中的作用

陶旗<sup>1#</sup>, 徐冬怡<sup>1#</sup>, 方仁东<sup>1,2,3\*</sup>

1 西南大学动物医学院动物健康与动物性食品安全国际合作联合实验室, 重庆 400715

2 西南大学医学研究院免疫学研究中心, 重庆 402460

3 草食动物科学重庆市重点实验室, 重庆 400715

陶旗, 徐冬怡, 方仁东. NLRP6 在感染性和非感染性疾病中的作用. *微生物学报*, 2022, 62(4): 1190–1201.

Tao Qi, Xu Dongyi, Fang Rendong. Role of NLRP6 in infectious and non-infectious diseases. *Acta Microbiologica Sinica*, 2022, 62(4): 1190–1201.

**摘要:** 核苷酸结合寡聚化结构域样受体含 pyrin 结构域蛋白 6 (NLRP6) 属于核苷酸结合寡聚化结构域样受体(NLRs)家族蛋白。NLRP6 可以作为受体蛋白参与炎症小体的组装, 引起白细胞介素 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的成熟与分泌。NLRP6 在病原体感染诱导宿主天然免疫应答中发挥重要作用。此外, NLRP6 在维持肠道上皮完整、调控代谢性疾病及神经性炎症等方面也发挥重要功能。本文将对 NLRP6 炎症小体的激活与调控机制、NLRP6 在感染性和非感染性疾病中的作用等研究进展进行综述。

**关键词:** NLRP6; 炎症小体; 宿主防御

## Role of NLRP6 in infectious and non-infectious diseases

TAO Qi<sup>1#</sup>, XU Dongyi<sup>1#</sup>, FANG Rendong<sup>1,2,3\*</sup>

1 Joint International Research Laboratory of Animal Health and Animal Food Safety, College of Veterinary Medicine, Southwest University, Chongqing 400715, China

2 Immunology Research Center, Medical Research Institute, Southwest University, Chongqing 402460, China

3 Chongqing Key Laboratory of Herbivore Science, Chongqing 400715, China

**Abstract:** Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor family pyrin domain

**基金项目:** 国家自然科学基金(32172850); 重庆市自然科学基金(cstc2021jcyj-msxmX0504); 重庆生猪产业技术体系项目(20211105); 重庆市高校创新研究群体项目(CXQT20004)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (32172850), by the Chongqing Science & Technology Commission (cstc2021jcyj-msxmX0504), by the Chongqing Pig Industry Technology System (20211105) and by the Foundation for Innovation Research Group in Chongqing Universities (CXQT20004)

<sup>#</sup>Those authors contributed equally to this work.

\*Corresponding author. Tel/Fax: +86-23-68251255; E-mail: rdfang@swu.edu.cn

Received: 30 July 2021; Revised: 16 September 2021; Published online: 24 September 2021

containing 6 (NLRP6) is a member of the NOD-like receptor (NLR) family. It participates in inflammasome assembly to mediate the maturation and secretion of the pro-inflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and IL-18. In addition, it plays an important role in host innate immune response to pathogen, maintaining intestinal epithelial integrity, and regulating metabolic diseases and neuroinflammation. In this paper, we reviewed the activation and regulation mechanism of NLRP6 inflammasome, as well as the role of NLRP6 in infectious and non-infectious diseases.

**Keywords:** NLRP6; inflammasome; host defense

先天免疫系统作为宿主防御的第一道防线, 依赖于模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)产生免疫反应<sup>[1-2]</sup>。PRRs 包括 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)和 NOD 样受体(NOD-like receptors, NLRs)等, PRRs 介导的信号传导级联反应会引发一系列先天免疫应答, 包括炎症小体的激活、细胞因子分泌和细胞焦亡<sup>[3-4]</sup>。NLRP6 最早由 Grenier 等<sup>[5]</sup>于 2002 年提出, 与家族中其他成员一样, 由 C 端富含亮氨酸的重复序列(leucine-rich repeats, LRR)、N 端热蛋白结构域(pyrin domain, PYD)以及中间核苷酸偶联结构域(NACHT/NOD) 3 部分组成, LRR 能识别不同的 DAMPs 和 PAMPs<sup>[6-7]</sup>。NLRP6 在骨髓源细胞中表达, 包括树突状细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和 T 细胞, 也在肠道上皮细胞中高表达<sup>[8-11]</sup>。NLRP6 可以组装成炎症小体复合物介导促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18 成熟分泌, 并且可以裂解消皮素 D (GSDMD)诱导细胞焦亡, 也可独立于炎症小体发挥功能<sup>[12-13]</sup>。NLRP6 已被证明在调节炎症和宿主防御中发挥重要作用, 本文结合本课题组及国内外最新研究进展, 就 NLRP6 炎症小体的激活机制、NLRP6 在感染性与非感染性疾病中的作用等方面进行阐述。

## 1 NLRP6 炎症小体激活与调控机制

### 1.1 NLRP6 炎症小体的组装与激活

炎症小体是胞浆内一种蛋白复合体, 通过募集半胱天冬酶(caspases)来促进细胞因子成熟与分泌, 诱导细胞焦亡, 在识别病原体并产生免疫应答中起关键作用<sup>[14]</sup>。NLRPs 是 NLRs 家族中最大的蛋白亚族, NLRP6 在某些条件下被激活后通过 PYD-PYD 同源蛋白相互作用招募凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC), ASC 进一步通过半胱天冬酶募集结构域 CARD 与 caspase-1 和/或 caspase-11 结合形成完整的 NLRP6 炎症小体<sup>[13,15-16]</sup>。最近, Shen 等<sup>[17]</sup>通过冷冻电镜技术和分子动力学方法揭示了 NLRP6 的 PYD 结构域能够自组装成丝状结构, 伴随构象变化, 募集 ASC 的 PYD 结构域。

越来越多的数据表明, 多种微生物组分和代谢物可以调控 NLRP6 炎症小体组装。微生物代谢产物牛磺酸可以诱导 NLRP6 炎症小体激活, 促进 IL-18 成熟分泌, IL-18 又能够调节抗菌肽产生, 在肠道中形成化学屏障, 保护肠道免受炎症损伤, 组胺和精胺则表现出抑制作用<sup>[18]</sup>。另有研究表明, 胃旁路术(Roux-en-Y gastric bypass)通过提高肠道中牛磺酸水平来活化 NLRP6 炎症小体, 从而恢复肠道通透性, 减轻炎症<sup>[19]</sup>。

除微生物代谢物与 NLRP6 炎症小体激活

有关, 单增李斯特菌(*Listeria monocytogens*)细胞壁组分脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)可以结合并激活 NLRP6 炎症小体<sup>[20]</sup>。对于革兰阴性菌, 细胞外膜主要成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可直接与 NLRP6 结合, 诱导 NLRP6 整体构象改变形成二聚体, 在 ATP 的刺激下二聚体组装成四聚体、六聚体甚至十二聚体等低聚物以此来招募 ASC<sup>[21]</sup>。Lu 等<sup>[22]</sup>使用大肠杆菌(*Escherichia coli*) LPS 刺激人牙周膜细胞后, NLRP6 表达上调。此外, 去泛素化酶 CylD 可抑制 NLRP6 与 ASC 结合, 减少 IL-18 成熟, 防止过度炎症<sup>[23]</sup>。

## 1.2 *Nlrp6* 转录调控

*Nlrp6* 基因转录表达受到多种物质的调控, *Nlrp6* 基因启动子区存在大量的过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )、视黄醇受体  $\alpha$  (retinoid X receptor  $\alpha$ , RXR $\alpha$ )和鸡卵清蛋白上游启动子转录因子 1 (chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor 1, COUP-TF 1)结合序列<sup>[24]</sup>。人上皮细胞系 Caco-2 与 PPAR $\gamma$  激动剂罗格列酮共培养后, *Nlrp6* mRNA 表达上调, 并且罗格列酮能够诱导肠上皮细胞表达 NLRP6, 减轻避水应激(water-avoidance stress)引起的肠炎。以上体内外试验表明 PPAR $\gamma$  参与 *Nlrp6* 的代谢调节<sup>[24-25]</sup>。同样利用 Caco-2 细胞系, 无论有无活性的白色念珠菌(*Candida albicans*)均能够抑制 *Nlrp6* mRNA 转录<sup>[26]</sup>。最近研究发现, *Nlrp6* mRNA 转录水平受到表观遗传学调控, microRNA-650 (miR-650)作为 *Nlrp6* 基因的上游调控因子, 在溃疡性结肠炎的发病机制中发挥重要作用, miR-650 通过与 *Nlrp6* 的 3'端非编码区结合抑制 NLRP6 表达<sup>[27]</sup>。在脑内出血(intracerebral hemorrhage, ICH)的研究中发现 microRNA-331-3p (miR-331-3p)也能负调控 NLRP6 的表达<sup>[28]</sup>。NLRP6 之前被

证实可以抑制胃肿瘤的发生, 长链非编码 RNA OIP5-AS1(lncRNA OIP5-AS1)可以直接与组蛋白甲基化转移酶 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2)结合抑制 NLRP6 表达, 进而促进胃癌发生<sup>[29-30]</sup>。NLRP6 表达还受到激素调节, 促肾上腺皮质激素在肠易激综合征(irritable bowel syndrome)中释放增加并下调 NLRP6 表达<sup>[25,31]</sup>。

## 1.3 NLRP6 对 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路的调控

与其他 NOD 样受体不同, NLRP6 不仅通过产生 IL-1 $\beta$  和 IL-18 参与炎症反应, 还可以抑制核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路从而抑制炎症和预防病理损伤。NLRP6 敲除(NLRP6<sup>-/-</sup>)小鼠巨噬细胞感染单增李斯特菌后或在暴露于 TLR2/4 配体时, 造成 TNF- $\alpha$  和 IL-6 等细胞因子表达上升, 表明 NLRP6 特异性抑制 TLR2/4 依赖的 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路激活<sup>[32]</sup>。在酒精性肝炎(alcoholic hepatitis, AH)和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)模型中, NLRP6 均能抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活, 起到保护肝脏作用<sup>[33-34]</sup>。本课题组最新研究发现, 在肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)分别感染 NLRP6<sup>-/-</sup>、WT 小鼠的腹腔巨噬细胞时, NLRP6 敲除组中的 p-p65、p-ERK1/2 和 p-I $\kappa$ B $\alpha$  表达水平明显升高<sup>[35]</sup>, 表明 NLRP6 负调节炎症性 NF- $\kappa$ B 和 ERK 信号通路。NLRP6 缺失时, NLRP3 激活可能作为一种补偿机制, 两种炎症小体在多数情况下表现出相反作用, 但是这两种炎症小体之间具体是如何调控的尚不清楚, 需更多实验数据加以阐述。鼠 NLRP6 和 NLRP3 氨基酸序列相似度高达 33%, 主要差异位于 LRR 结构域<sup>[36]</sup>, 提示 NLRP6 与 NLRP3 能识别不同配体。将 *Nlrp6* 基因沉默, 大肠杆菌 LPS

刺激人牙周膜细胞可诱导 NF- $\kappa$ B 和 ERK 信号通路激活, IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平升高, 同时 NLRP3、pro-IL-1 $\beta$  和 pro-caspase-1 表达上调<sup>[22]</sup>。Chen 等<sup>[37]</sup>发现在碱烧伤后, caspase-8 信号通路通过 NF- $\kappa$ B 途径上调 NLRP3 表达, 而 NLRP6 表达则被抑制。在异基因造血干细胞移植诱导的肝损伤中, NLRP6<sup>-/-</sup>小鼠相对于野生型(WT)小鼠, I $\kappa$ B $\alpha$ 、p38-MAPK 磷酸化增强, 以及细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18、IL-6 和 TNF- $\alpha$  表达增加, NLRP3 表达水平也明显升高<sup>[38]</sup>。

## 2 NLRP6 与感染性疾病

NLR 家族成员比如 NOD1、NOD2、NLRC4 以及 NLRP3 对清除微生物病原体起到积极保

护作用, 缺失这些受体将增加宿主的发病率和死亡率<sup>[39-42]</sup>。NLRP6 作为 NLR 家族成员之一, 对宿主防御细菌、病毒和寄生虫等病原体同样具有重要调节作用。在不同微生物感染肺脏和肠道期间, NLRP6 表现出对宿主起保护或损害作用(表 1)。

### 2.1 NLRP6 在病原体感染肺脏中的作用

Ghimire 等<sup>[43]</sup>用金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)感染 WT 和 NLRP6<sup>-/-</sup>小鼠的肺炎模型研究发现, 与 WT 小鼠相比, NLRP6<sup>-/-</sup>小鼠对细菌的敏感性降低, 表现出更高的存活率和细菌清除力; 同时其肺部中性粒细胞、自然杀伤性细胞和 CD4<sup>+</sup>T 细胞募集增加。金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)作为细胞外病原菌, 通过 NLRP6 诱导细

表 1 NLRP6 调节宿主防御病原微生物

Table 1 NLRP6 regulates host defense against pathogenic microorganisms

Pathogens	Tissue	NLRP6 plays a protective or damaging role	Mechanism of action	References
<i>S. aureus</i>	Lung	Damage	Deletion of NLRP6 enhances bacterial killing of neutrophils through increased IFN- $\gamma$ and ROS production.	[43]
<i>K. pneumoniae</i>	Lung	Protection	NLRP6 promotes NET formation and NET-mediated bacterial killing.	[44]
<i>S. pneumoniae</i>	Lung	Damage	NLRP6 inhibits the recruitment of neutrophils and macrophages in the lungs.	[35]
<i>L. monocytogenes</i>	Intestine	Damage	Deletion of NLRP6 enhances the NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways, and increases the recruitment of neutrophils, which is conducive to enhancing the ability of host bacteria to clear. NLRP6 inflammasome mediates the secretion of IL-18, which aggravates systemic bacterial infections.	[8,20]
<i>S. typhimurium</i>	Intestine	Damage	NLRP6 inhibits neutrophil recruitment mediated by NF- $\kappa$ B signaling pathway.	[8]
<i>E. coli</i>	Intestine	Damage	Deletion of NLRP6 increases neutrophil recruitment.	[8]
<i>C. rodentium</i>	Intestine	Protection	NLRP6 regulates the secretion of mucus by goblet cells to form mucosal defense bacteria.	[46-47]
EMCV, norovirus	Intestine	Protection	The activated NLRP6-DHX15-MAVS axis augments the expression of ISGs to limit virus in the intestine.	[48]
<i>C. tyzzeri</i>	Intestine	Protection	NLRP6 inflammasome eliminates <i>Cryptosporidium</i> by promoting the maturation of IL-18 and GSDMD.	[50]

胞坏死性凋亡, 促进炎症发生, 最终对宿主产生损害作用, 但 NLRP6 调控细胞坏死性凋亡的具体机制还有待进一步研究。

在大多数研究中, NLRP6 是作为负调控因子抑制宿主的防御应答, 但是在肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 败血症中, NLRP6 能够调节中性粒细胞的稳态。NLRP6<sup>-/-</sup>小鼠感染肺炎克雷伯菌后, 小鼠肺泡灌洗液中中性粒细胞数量下降, 髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 分泌减少, 趋化因子 (CXCL1、CXCL2 和 CXCL5) 以及细胞因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-6、G-CSF、IL- $\beta$ ) 表达下降, 细菌向脾脏扩散导致死亡率升高<sup>[44]</sup>。中性粒细胞外诱捕网 (NETs) 的形成对中性粒细胞杀死细胞外病原体至关重要<sup>[45]</sup>, 将 *Nlrp6* 基因敲除后, 小鼠 NETs 形成受损, 肺部细菌定殖量上升。进一步研究发现, 向 NLRP6<sup>-/-</sup>小鼠注射重组 CXCL1 后, 宿主防御能力增强, NETs 形成得到修复<sup>[44]</sup>。因此推测 NLRP6 作为中性粒细胞募集、生成和功能的中心调节因子, 在肺炎克雷伯菌感染肺部期间起保护作用。

本课题组通过 NLRP6<sup>-/-</sup>小鼠模型证实 NLRP6 在肺炎链球菌感染防御中起损害作用<sup>[35]</sup>。与 WT 小鼠相比, NLRP6<sup>-/-</sup>小鼠感染肺炎链球菌后, 死亡率更低。WT 小鼠肺部细菌定殖量明显高于 NLRP6<sup>-/-</sup>小鼠, 肺部中性粒细胞与巨噬细胞募集降低, 炎症加重, 表现为间质增生、炎性细胞浸润等<sup>[35]</sup>。NLRP6 在肺炎链球菌感染过程中的损害作用可能是由于其抑制肺部免疫细胞募集以及降低中性粒细胞细菌清除能力。

## 2.2 NLRP6 在病原体感染肠道中的作用

### 2.2.1 NLRP6 与肠道病原菌感染

NLRP6 在肠道中防御病原菌感染具有调节作用, Anand 等<sup>[8]</sup>报道称 NLRP6 负调控炎症信号通路, NLRP6<sup>-/-</sup>小鼠对单增李斯特菌的耐药

性增强。感染上述细菌后, NLRP6<sup>-/-</sup>小鼠各脏器细菌定殖量下降, 具有更高的存活率, 外周血中性粒细胞和单核细胞募集增加<sup>[8,20]</sup>。NLRP6 可能通过分泌 IL-18 加重单增李斯特菌全身感染, 单增李斯特菌的 LTA 能够直接与 NLRP6 结合形成受体蛋白复合物, 引起 ASC 寡聚化, 同时募集 caspase-1 和 caspase-11 形成炎症小体, 促进巨噬细胞分泌 IL-18 和 IL-1 $\beta$  (图 1A), 向敲除型小鼠注射 IL-18 后, 小鼠对单增李斯特菌的易感性增加<sup>[20]</sup>。

为排除 NLRP6 调节宿主防御细菌病原体是与细菌特性有关, Anand 等<sup>[8]</sup>还使用沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*) 和大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 通过腹腔注射的感染方式感染 WT 小鼠和 NLRP6<sup>-/-</sup>小鼠。结果与单增李斯特菌感染结果一致, NLRP6<sup>-/-</sup>小鼠的肝脏和脾脏细菌定殖量下降, 宿主存活率上升<sup>[8]</sup>。

Wlodarska 等<sup>[46]</sup>利用啮齿柠檬酸杆菌 (*Citrobacter rodentium*) 诱导的小鼠肠炎模型发现 NLRP6 通过调节杯状细胞分泌黏液维持肠道稳态。位于结肠隐窝处的杯状细胞能够非特异性地胞吞 LPS、脂质 A、三酰脂肽 Pam3CSK4 以及鞭毛蛋白等 Toll 样受体的配体, 然后诱导胞内产生 ROS, 进一步激活 NLRP6, 随后调节杯状细胞分泌黏蛋白 Muc2 形成黏膜以防御细菌病原体<sup>[47]</sup> (图 1B)。与 WT 小鼠相比, 感染啮齿柠檬酸杆菌后, NLRP6<sup>-/-</sup>小鼠肠道细菌定殖量增加, 黏膜溃疡、水肿和增生, 宿主防御受损<sup>[46]</sup>。

### 2.2.2 NLRP6 与肠道病毒感染

NLRP6 不仅能够调节抗菌免疫反应, Wang 等<sup>[48]</sup>首次证实 NLRP6 通过炎症小体非依赖性途径在肠道的抗病毒反应中起关键作用。将脑心肌炎病毒 (encephalomyocarditis virus, EMCV) 通过腹腔注射的方式感染 WT 小鼠和 NLRP6<sup>-/-</sup>

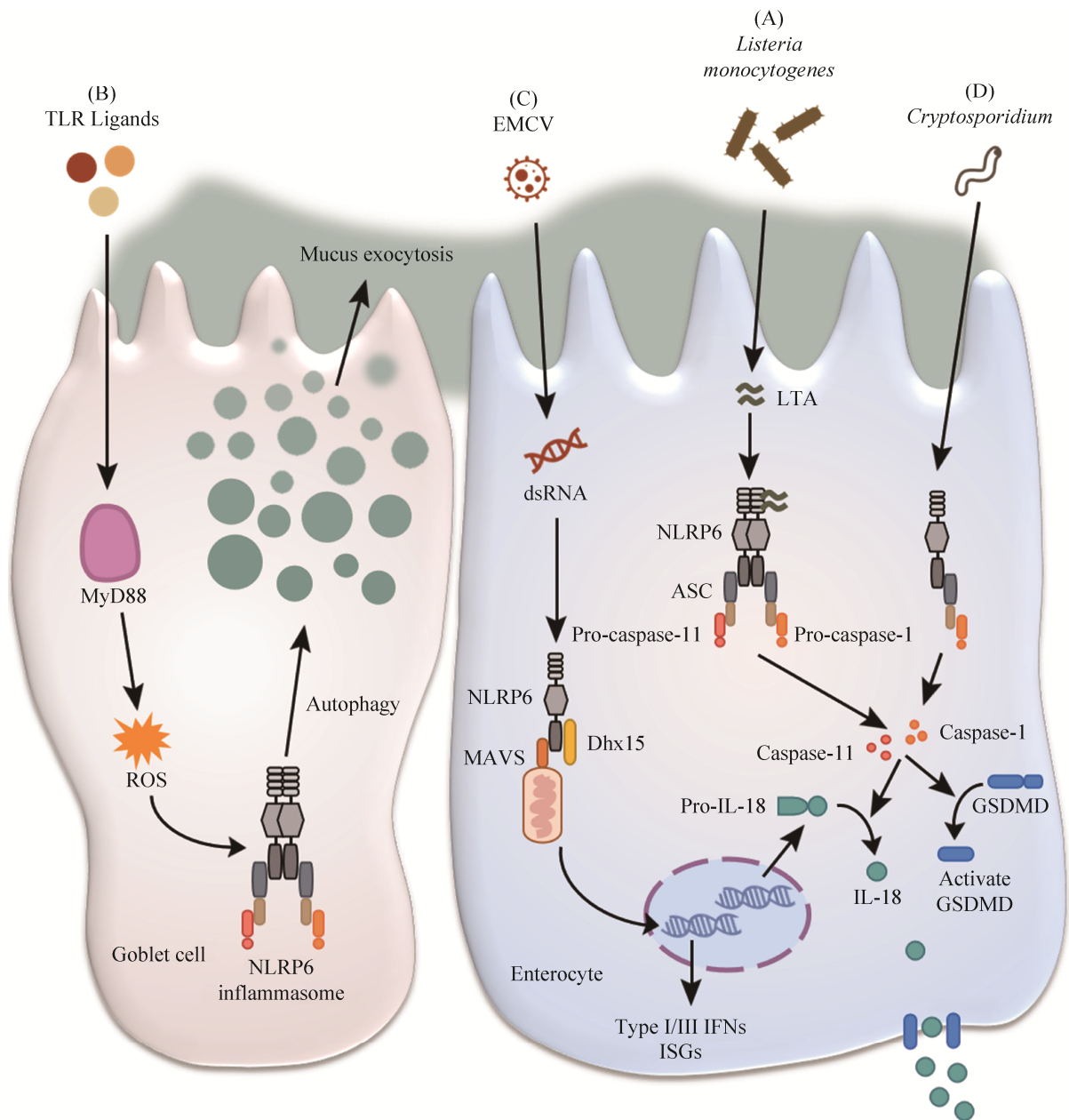


图 1 NLRP6 与肠道病原体相互作用

Figure 1 NLRP6 interacts with intestinal pathogens. A: LTA, a component of *Listeria monocytogenes*, might bind directly to NLRP6, and then NLRP6 recruits ASC and pro-caspase-1/caspase-11 to form the NLRP6 inflammasome which cleaves pro-IL-18 into its active form. B: TLR ligands such as LPS, lipid A, and flagellin activate the Myd88-ROS pathway to activate the NLRP6 inflammasome, to facilitate exocytosis of mucin granules to form a colonic mucus layer above the epithelium. C: NLRP6 recognizes dsRNA of EMCV via the NLRP6–Dhx15 viral sensing complex. This complex further triggers the induction of type I/III IFNs and ISGs through MAVS. D: *Cryptosporidium* activates NLRP6 inflammasome leads to the processing and release of IL-18 in a GSDMD-dependent manner.

小鼠,发现两者的存活率相似,病毒量在血液、大脑以及心脏中没有明显差异,但是 NLRP6<sup>-/-</sup>小鼠肠道中的病毒量明显高于 WT 小鼠。通过口服的感染方式感染 EMCV, NLRP6<sup>-/-</sup>小鼠对病毒的易感性增强,死亡率升高。造成这一差异的原因可能是 NLRP6 在肠道中发挥抗病毒作用,肠道中的 NLRP6 能够抑制病毒全身扩散。鼠诺如病毒(Norovirus)感染宿主也得到类似的结果。该课题组进一步研究发现, NLRP6 在宿主肠道上皮细胞中,可以和 RNA 解旋酶 DHX15 形成复合体识别并结合病毒 RNA,进而激活线粒体抗病毒信号蛋白(MAVS)。激活的 NLRP6-DHX15-MAVS 轴促进干扰素刺激基因(ISGs)大量表达,从而达到抗病毒效果(图 1C)。该过程不依赖于经典炎症小体途径,且不改变肠道微生物组成。值得注意的是, NLRs 家族中的另一成员 NLRP9b 在肠道中通过 RNA 解旋酶 DHX9 间接识别病毒 RNA,并与 ASC、caspase-1 形成炎症小体促进 IL-18 和 GSDMD 成熟诱导细胞焦亡<sup>[49]</sup>。因此, NLRP6 是否与其他炎症小体共同调节宿主对病毒的防御以及在其他脏器中防御病毒的具体机制还有待进一步研究。

### 2.2.3 NLRP6 与肠道寄生虫感染

最新研究证实,泰泽隐孢子虫(*Cryptosporidium tyzzeri*)感染肠道早期, NLRP6 能够形成炎症小体防御其感染<sup>[50]</sup>。泰泽隐孢子虫在 NLRP6<sup>-/-</sup>、ASC<sup>-/-</sup>、caspase-1<sup>-/-</sup>、GSDMD<sup>-/-</sup>和 IL-18<sup>-/-</sup>小鼠肠道中的定殖量显著高于 WT 小鼠,向 caspase1/11<sup>-/-</sup>小鼠注射重组 IL-18 后,小鼠对泰泽隐孢子虫易感性减弱<sup>[50]</sup>。IL-18 是先天免疫控制隐孢子虫的重要媒介,故认为 NLRP6 炎症小体可能通过促进 IL-18 分泌来清除肠道的隐孢子虫(图 1D),但是这与单增李斯特菌感染肠道研究结果<sup>[20]</sup>相矛盾,因此阐明 NLRP6 识别并清

除隐孢子的分子模式对了解肠细胞如何启动先天免疫应对肠道病原体具有重要意义。

总之, NLRP6 在宿主防御不同病原体中发挥不同作用, NLRP6 介导的宿主防御调控可能依赖于环境以及病原微生物本身。因此,还需要更多的研究来进一步定义 NLRP6 在先天免疫系统中的作用,挖掘 NLRP6 防御病原微生物的具体机制。

## 3 NLRP6 与非感染性疾病

炎症小体已被证明与肠道屏障完整性、微生物组成和肝脏损伤有关<sup>[51]</sup>。NLRP6 在多种组织中均有表达,在小肠、大肠中表达量较高,脾脏和肺中表达程度较低<sup>[10-11]</sup>。NLRP6 不仅与宿主防御多种病原体有关,近年来一些研究报道了 NLRP6 还参与肠道、肝脏等非感染性疾病的调控。

### 3.1 NLRP6 与肠道疾病

由于 NLRP6 在肠道中高表达, NLRP6 功能的研究主要集中在肠道<sup>[52]</sup>。宿主免疫反应的功能障碍和肠道微生物群的病理改变都有助于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发展<sup>[9]</sup>。NLRP6 能够改变肠道微生物菌群组成结构, NLRP6 缺乏会增加与 IBD 相关的菌群丰度,例如嗜黏蛋白-艾克曼菌、普氏菌和 TM7 细菌<sup>[53-54]</sup>,但是目前尚不清楚这些细菌群的富集是否直接受 NLRP6 调控,需更进一步研究。利用硫酸葡聚糖钠盐(dextran sulfate sodium, DSS)诱导结肠炎发现 NLRP6 在 Ly6<sup>Chi</sup>单核细胞中表达特异性上调,将 WT 小鼠 Ly6<sup>Chi</sup>单核细胞转移到 NLRP6<sup>-/-</sup>小鼠中,可显著降低肠道通透性和损伤,提高小鼠存活率<sup>[55]</sup>。另外, NLRP6 表达降低可能导致巨结肠患者结肠微生物组成的改变,并促进巨结肠相关性小肠结肠炎

(hirschsprung's disease associated enterocolitis)发生<sup>[56]</sup>。由此可见, NLRP6 能够保护小鼠免受化学诱导的肠道炎症, 并与肠道微生物群的结构息息相关。

### 3.2 NLRP6 与肝脏疾病

NLRP6 缺失会使 TLR4 激动剂流入门静脉循环导致肝脏脂肪变性和产生炎症<sup>[57]</sup>。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是有效治疗血液疾病如白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征和一些造血系统疾病的方法, 但是, allo-HSCT 会引起肝损伤等并发症, 从而影响患者术后的生存率<sup>[58]</sup>。NLRP6 在 allo-HSCT 后, 肝组织中的表达升高, 与 WT 小鼠相比, NLRP6<sup>-/-</sup>小鼠移植后的肝功能明显受损, 表现为肝组织水肿加重, 伴有炎性细胞浸润、血栓形成和纤维蛋白沉积增多, 这说明 NLRP6 可以减轻 allo-HSCT 后的肝脏损伤, 减少炎症细胞浸润和肝纤维化<sup>[38]</sup>。NLRP6 还在酒精性肝炎发生发展中起保护作用, 在患有酒精性肝炎小鼠体内过表达 NLRP6 可以显著降低血清中谷丙转氨酶和天冬氨酸转氨酶水平<sup>[34]</sup>。NLRP6 可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路降低人肝星状细胞 LX-2 细胞的活化、增殖和迁移能力, 从而减少酒精性肝炎诱导的肝纤维化。在非酒精性脂肪性感染小鼠模型中, NLRP6 缺失同样会加重肝脏脂肪变性、脂质代谢失调和纤维化, 促进炎症发生<sup>[33]</sup>。以上研究表明, NLRP6 可以防止肝脏疾病进一步发展, 维持机体稳态。

### 3.3 NLRP6 与中枢神经系统疾病

炎症小体在中枢神经系统疾病中可引发无菌性炎症, 如创伤性脑损伤(traumatic brain injury)、缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke)和脑内出血等疾病<sup>[59-61]</sup>。脑内出血是一种严重

的神经系统疾病, 小胶质细胞在脑内出血时, 反应非常活跃, 被认为是脑内出血后炎症反应的代表细胞<sup>[62]</sup>。氯化血红素处理小胶质细胞 BV2 后, NLRP6 无论是 mRNA 水平还是在蛋白水平均高表达, 随着氯化血红素浓度的增加, BV2 细胞中, 促炎细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达水平也显著升高<sup>[28]</sup>。另有研究发现, NLRP6 可能通过降低原发性高血压的遗传易感性来预防脑内出血的发生<sup>[63]</sup>。Meng 等<sup>[64]</sup>利用大脑中动脉阻塞(middle cerebral artery occlusion/reperfusion)模型模拟脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury)发现 NLRP6 沉默后, 脑梗死体积和脑含水量均下降, 神经功能得到恢复, 脑缺血再灌注损伤引起的炎症级联反应受到抑制。该课题组进一步研究发现, 在体外氧糖剥夺/复(OGD/R)星形胶质细胞模型中, 敲除 NLRP6 可显著降低神经元凋亡率, 提高神经元活力<sup>[65]</sup>。综上, NLRP6 在中枢神经系统中可以感知损伤、介导炎症反应和参与相关疾病的调控。

## 4 小结

NLRP6 是近年来新发现的 NLRs 蛋白家族成员, 且它是该蛋白家族中唯一被证实可以对机体产生负调控作用的蛋白, 近年来成为研究的热点。对于不同病原体甚至在不同器官或细胞中, NLRP6 表现出了截然相反的功能。机体是如何调控 NLRP6 参与炎症反应以及 NLRP6 在不同细胞和器官中所发挥的特异性功能仍需进一步探索。此外, 已有研究表明趋化因子 CXCL1 和 CXCL2 能够通过 G 蛋白偶联受体 CXCR2 诱导 NLRP3 炎症小体激活<sup>[66]</sup>。缺失 NLRP6 的机体受到病原体感染时, 这些趋化因子表达明显上调, 推测 NLRP6 可能通过抑制趋



化因子负调控 NLRP3 表达。总之, NLRP6 在多种疾病发生发展中具有重要意义, 对 NLRP6 的深入研究有利于为多种疾病提供新的治疗靶点和思路。

## 参考文献

- [1] Schaefer L. Complexity of danger: the diverse nature of damage-associated molecular patterns. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(51): 35237–35245.
- [2] Tang DL, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunological Reviews*, 2012, 249(1): 158–175.
- [3] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature Immunology*, 2010, 11(5): 373–384.
- [4] Mukherjee S, Hooper LV. Antimicrobial defense of the intestine. *Immunity*, 2015, 42(1): 28–39.
- [5] Grenier JM, Wang L, Manji GA, Huang WJ, Al-Garawi A, Kelly R, Carlson A, Merriam S, Lora JM, Briskin M, DiStefano PS, Bertin J. Functional screening of five PYPAF family members identifies PYPAF<sub>5</sub> as a novel regulator of NF- $\kappa$ B and caspase-1. *FEBS Letters*, 2002, 530(1/2/3): 73–78.
- [6] Kanneganti TD. Central roles of NLRs and inflammasomes in viral infection. *Nature Reviews Immunology*, 2010, 10(10): 688–698.
- [7] Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*, 2014, 157(5): 1013–1022.
- [8] Anand PK, Malireddi RKS, Lukens JR, Vogel P, Bertin J, Lamkanfi M, Kanneganti TD. NLRP6 negatively regulates innate immunity and host defence against bacterial pathogens. *Nature*, 2012, 488(7411): 389–393.
- [9] Chen GY, Liu MC, Wang FY, Bertin J, Núñez G. A functional role for Nlrp6 in intestinal inflammation and tumorigenesis. *Journal of Immunology*, 2011, 186(12): 7187–7194.
- [10] Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, Peaper DR, Bertin J, Eisenbarth SC, Gordon JI, Flavell RA. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell*, 2011, 145(5): 745–757.
- [11] Normand S, Delanoye-Crespin A, Bressenot A, Huot L, Grandjean T, Peyrin-Biroulet L, Lemoine Y, Hot D, Chamaillard M. Nod-like receptor pyrin domain-containing protein 6 (NLRP6) controls epithelial self-renewal and colorectal carcinogenesis upon injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(23): 9601–9606.
- [12] Ydens E, Demon D, Lornet G, De Winter V, Timmerman V, Lamkanfi M, Janssens S. Nlrp6 promotes recovery after peripheral nerve injury independently of inflammasomes. *Journal of Neuroinflammation*, 2015, 12: 143.
- [13] Zheng DP, Kern L, Elinav E. The NLRP6 inflammasome. *Immunology*, 2021, 162(3): 281–289.
- [14] Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, Walle LV, Louie S, Dong J, Newton K, Qu Y, Liu JF, Heldens S, Zhang J, Lee WP, Roose-Girma M, Dixit VM. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature*, 2011, 479(7371): 117–121.
- [15] Ding JJ, Wang K, Liu W, She Y, Sun Q, Shi JJ, Sun HZ, Wang DC, Shao F. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family. *Nature*, 2016, 535(7610): 111–116.
- [16] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- $\beta$ . *Molecular Cell*, 2002, 10(2): 417–426.
- [17] Shen C, Lu A, Xie WJ, Ruan JB, Negro R, Egelman EH, Fu TM, Wu H. Molecular mechanism for NLRP6 inflammasome assembly and activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(6): 2052–2057.
- [18] Levy M, Thaiss CA, Zeevi D, Dohnalová L, Zilberman-Schapira G, Mahdi JA, David E, Savidor A, Korem T, Herzig Y, Pevsner-Fischer M, Shapiro H, Christ A, Harmelin A, Halpern Z, Latz E, Flavell RA, Amit I, Elinav E. Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling. *Cell*, 2015, 163(6): 1428–1443.
- [19] Wang G, Wang QB, Bai J, Zhao N, Wang Y, Zhou R, Kong W, Zeng TS, Tao KX, Wang GB, Xia ZF. Upregulation of intestinal NLRP6 inflammasomes after roux-en-Y gastric bypass promotes gut immune homeostasis. *Obesity Surgery*, 2020, 30(1): 327–335.
- [20] Hara H, Seregin SS, Yang DH, Fukase K, Chamaillard M, Alnemri ES, Inohara N, Chen GY, Núñez G. The NLRP6 inflammasome recognizes lipoteichoic acid and regulates Gram-positive pathogen infection. *Cell*, 2018, 175(6): 1651–1664.e14.

- [21] Leng FW, Yin H, Qin SY, Zhang K, Guan YK, Fang R, Wang HL, Li GH, Jiang ZF, Sun F, Wang DC, Xie C. NLRP6 self-assembles into a linear molecular platform following LPS binding and ATP stimulation. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 198.
- [22] Lu WL, Zhang L, Song DZ, Yi XW, Xu WZ, Ye L, Huang DM. NLRP6 suppresses the inflammatory response of human periodontal ligament cells by inhibiting NF- $\kappa$ B and ERK signal pathways. *International Endodontic Journal*, 2019, 52(7): 999–1009.
- [23] Mukherjee S, Kumar R, Tsakem Lenou E, Basrur V, Kontoyiannis DL, Ioakeimidis F, Mosialos G, Theiss AL, Flavell RA, Venuprasad K. Deubiquitination of NLRP6 inflammasome by Cyld critically regulates intestinal inflammation. *Nature Immunology*, 2020, 21(6): 626–635.
- [24] Kempster SL, Belteki G, Forhead AJ, Fowden AL, Catalano RD, Lam BY, McFarlane I, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Developmental control of the Nlrp6 inflammasome and a substrate, IL-18, in mammalian intestine. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2011, 300(2): G253–G263.
- [25] Sun YD, Zhang M, Chen CC, Gilliland M III, Sun X, El-Zaatari M, Huffnagle GB, Young VB, Zhang, Hong SC, Chang YM, Gumucio DL, Owyang C, Kao JY. Stress-induced corticotropin-releasing hormone-mediated NLRP6 inflammasome inhibition and transmissible enteritis in mice. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1478–1487.e8.
- [26] Mao XQ, Qiu XY, Jiao CH, Lu MJ, Zhao XJ, Li XT, Li JJ, Ma JJ, Zhang HJ. *Candida albicans* SC5314 inhibits NLRP3/NLRP6 inflammasome expression and dampens human intestinal barrier activity in Caco-2 cell monolayer model. *Cytokine*, 2020, 126: 154882.
- [27] Xu XW, Zhu X, Wang CY, Li Y, Fan CG, Kao XM. microRNA-650 promotes inflammation induced apoptosis of intestinal epithelioid cells by targeting NLRP6. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 517(4): 551–556.
- [28] Nie H, Hu Y, Guo WL, Wang WZ, Yang QW, Dong Q, Tang YP, Li Q, Tang ZP. miR-331-3p inhibits inflammatory response after intracerebral hemorrhage by directly targeting NLRP6. *BioMed Research International*, 2020, 2020: 6182464.
- [29] Bai YL, Li S. Long noncoding RNA OIP5-AS1 aggravates cell proliferation, migration in gastric cancer by epigenetically silencing NLRP6 expression via binding EZH2. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2020, 121(1): 353–362.
- [30] Wang QQ, Wang CM, Chen JL. NLRP6, decreased in gastric cancer, suppresses tumorigenicity of gastric cancer cells. *Cancer Management and Research*, 2018, 10: 6431–6444.
- [31] Yu LM, Zhao KJ, Wang SS, Wang X, Lu B. Corticotropin-releasing factor induces inflammatory cytokines via the NLRP6-inflammatory cytokine axis in a murine model of irritable bowel syndrome. *Journal of Digestive Diseases*, 2019, 20(3): 143–151.
- [32] Anand PK, Kanneganti TD. NLRP6 in infection and inflammation. *Microbes and Infection*, 2013, 15(10/11): 661–668.
- [33] Huang CY, Liu QH, Tang Q, Jing XD, Wu T, Zhang JH, Zhang GR, Zhou J, Zhang ZJ, Zhao YN, Huang H, Xia Y, Yan JM, Xiao J, Li YP, He JH. Hepatocyte-specific deletion of *Nlrp6* in mice exacerbates the development of non-alcoholic steatohepatitis. *Free Radical Biology & Medicine*, 2021, 169: 110–121.
- [34] Ji XY, Li LL, Lu PP, Li X, Tian DA, Liu M. NLRP6 exerts a protective role via NF- $\kappa$ B with involvement of CCL20 in a mouse model of alcoholic hepatitis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 528(3): 485–492.
- [35] Xu DY, Wu XP, Peng LC, Chen TT, Huang QY, Wang Y, Ye C, Peng YY, Hu DL, Fang RD. The critical role of NLRP6 inflammasome in *Streptococcus pneumoniae* infection *in vitro* and *in vivo*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(8): 3876.
- [36] Li RZ, Zhu S. NLRP6 inflammasome. *Molecular Aspects of Medicine*, 2020, 76: 100859.
- [37] Chen H, Li YH, Gu JJ, Yin L, Bian F, Su LS, Hong YH, Deng Y, Chi W. TLR4-MyD88 pathway promotes the imbalanced activation of NLRP3/NLRP6 via caspase-8 stimulation after alkali burn injury. *Experimental Eye Research*, 2018, 176: 59–68.
- [38] Li MF, Chen YT, Shi JR, Ju W, Qi K, Fu CL, Li ZY, Zhang X, Qiao JL, Xu KL, Zeng LY. NLRP6 deficiency aggravates liver injury after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *International Immunopharmacology*, 2019, 74: 105740.
- [39] Girardin SE, Boneca IG, Carneiro LAM, Antignac A, Jéhanno M, Viala J, Tedin K, Taha MK, Labigne A, Zähringer U, Coyle AJ, DiStefano PS, Bertin J, Sansonetti PJ, Philpott DJ. Nod1 detects a unique muropeptide from Gram-negative bacterial

- peptidoglycan. *Science*, 2003, 300(5625): 1584–1587.
- [40] Gross O, Poeck H, Bscheider M, Dostert C, Hanneschläger N, Endres S, Hartmann G, Tardivel A, Schweighoffer E, Tybulewicz V, Mocsai A, Tschopp J, Ruland J. Syk kinase signalling couples to the Nlrp3 inflammasome for anti-fungal host defence. *Nature*, 2009, 459(7245): 433–436.
- [41] Kobayashi KS, Chamailard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nuñez G, Flavell RA. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science*, 2005, 307(5710): 731–734.
- [42] Paudel S, Ghimire L, Jin LL, Baral P, Cai SS, Jeyaseelan S. NLR4 suppresses IL-17A-mediated neutrophil-dependent host defense through upregulation of IL-18 and induction of necroptosis during Gram-positive pneumonia. *Mucosal Immunology*, 2019, 12(1): 247–257.
- [43] Ghimire L, Paudel S, Jin LL, Baral P, Cai SS, Jeyaseelan S. NLRP6 negatively regulates pulmonary host defense in Gram-positive bacterial infection through modulating neutrophil recruitment and function. *PLoS Pathogens*, 2018, 14(9): e1007308.
- [44] Cai SS, Paudel S, Jin LL, Ghimire L, Taylor CM, Wakamatsu N, Bhattarai D, Jeyaseelan S. NLRP6 modulates neutrophil homeostasis in bacterial pneumonia-derived Sepsis. *Mucosal Immunology*, 2021, 14(3): 574–584.
- [45] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science: New York, N Y*, 2004, 303(5663): 1532–1535.
- [46] Wlodarska M, Thaiss CA, Nowarski R, Henao-Mejia J, Zhang JP, Brown EM, Frankel G, Levy M, Katz MN, Philbrick WM, Elinav E, Finlay BB, Flavell RA. NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell*, 2014, 156(5): 1045–1059.
- [47] Birchenough GM, Nyström EE, Johansson ME, Hansson GC. A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion. *Science: New York, N Y*, 2016, 352(6293): 1535–1542.
- [48] Wang PH, Zhu S, Yang L, Cui S, Pan W, Jackson R, Zheng YJ, Rongvaux A, Sun QM, Yang G, Gao SD, Lin RT, You FP, Flavell R, Fikrig E. Nlrp6 regulates intestinal antiviral innate immunity. *Science*, 2015, 350(6262): 826–830.
- [49] Zhu S, Ding SY, Wang PH, Wei Z, Pan W, Palm NW, Yang Y, Yu H, Li HB, Wang G, Lei XQ, de Zoete MR, Zhao J, Zheng YJ, Chen HW, Zhao YJ, Jurado KA, Feng NG, Shan L, Kluger Y, Lu J, Abraham C, Fikrig E, Greenberg HB, Flavell RA. Nlrp9b inflammasome restricts *Rotavirus* infection in intestinal epithelial cells. *Nature*, 2017, 546(7660): 667–670.
- [50] Sateriale A, Gullicksrud JA, Engiles JB, McLeod BI, Kugler EM, Henao-Mejia J, Zhou T, Ring AM, Brodsky IE, Hunter CA, Striepen B. The intestinal parasite *Cryptosporidium* is controlled by an enterocyte intrinsic inflammasome that depends on NLRP6. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2021, 118(2): e2007807118.
- [51] Wang JF, Dong R, Zheng S. Roles of the inflammasome in the gut-liver axis (Review). *Molecular Medicine Reports*, 2019, 19(1): 3–14.
- [52] Levy M, Shapiro H, Thaiss CA, Elinav E. NLRP6: a multifaceted innate immune sensor. *Trends in Immunology*, 2017, 38(4): 248–260.
- [53] Seregin SS, Golovchenko N, Schaf B, Chen JC, Pudlo NA, Mitchell J, Baxter NT, Zhao LL, Schloss PD, Martens EC, Eaton KA, Chen GY. NLRP6 protects *Il10<sup>-/-</sup>* mice from colitis by limiting colonization of *Akkermansia muciniphila*. *Cell Reports*, 2017, 19(4): 733–745.
- [54] 温哲, 唐朝晖. NLRP6 的研究进展. 中华临床医师杂: 电子版, 2014, 8(15): 2847–2851.  
Wen Z, Tang ZH. Research progress of NLRP6. *Chinese Journal of Clinicians: Electronic Edition*, 2014, 8(15): 2847–2851. (in Chinese)
- [55] Seregin SS, Golovchenko N, Schaf B, Chen J, Eaton KA, Chen GY. NLRP6 function in inflammatory monocytes reduces susceptibility to chemically induced intestinal injury. *Mucosal Immunology*, 2017, 10(2): 434–445.
- [56] Tomuschat C, Virbel CR, O'Donnell AM, Puri P. Reduced expression of the NLRP6 inflammasome in the colon of patients with Hirschsprung's disease. *Journal of Pediatric Surgery*, 2019, 54(8): 1573–1577.
- [57] Henao-Mejia J, Elinav E, Jin CC, Hao LM, Mehal WZ, Strowig T, Thaiss CA, Kau AL, Eisenbarth SC, Jurczak MJ, Camporez JP, Shulman GI, Gordon JI, Hoffman HM, Flavell RA. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*, 2012, 482(7384): 179–185.
- [58] Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation.

- New England Journal of Medicine*, 2006, 354(17): 1813–1826.
- [59] Abulafia DP, De Rivero Vaccari JP, Lozano JD, Lotocki G, Keane RW, Dietrich WD. Inhibition of the inflammasome complex reduces the inflammatory response after thromboembolic stroke in mice. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2009, 29(3): 534–544.
- [60] Ma QY, Chen S, Hu Q, Feng H, Zhang JH, Tang JP. NLRP3 inflammasome contributes to inflammation after intracerebral hemorrhage. *Annals of Neurology*, 2014, 75(2): 209–219.
- [61] Tomura S, de Rivero Vaccari JP, Keane RW, Bramlett HM, Dietrich WD. Effects of therapeutic hypothermia on inflammasome signaling after traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2012, 32(10): 1939–1947.
- [62] Zhao XR, Sun GH, Zhang J, Strong R, Song WT, Gonzales N, Grotta JC, Aronowski J. Hematoma resolution as a target for intracerebral hemorrhage treatment: role for peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in microglia/macrophages. *Annals of Neurology*, 2007, 61(4): 352–362.
- [63] Herrera VLM, Bagamasbad P, Didishvili T, Decano JL, Ruiz-Opazo N. Overlapping genes in *Nalp6/PYPAF5* locus encode two V2-type vasopressin isoreceptors: angiotensin-vasopressin receptor (AVR) and non-AVR. *Physiological Genomics*, 2008, 34(1): 65–77.
- [64] Meng CC, Zhang JY, Zhang LY, Wang YT, Li ZY, Zhao J. Effects of NLRP6 in cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury in rats. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2019, 69(3): 411–418.
- [65] Zhang JY, Jiang N, Zhang LY, Meng CC, Zhao J, Wu JX. NLRP6 expressed in astrocytes aggravates neurons injury after OGD/R through activating the inflammasome and inducing pyroptosis. *International Immunopharmacology*, 2020, 80: 106183.
- [66] Boro M, Balaji KN. CXCL1 and CXCL2 regulate NLRP3 inflammasome activation via G-protein-coupled receptor CXCR2. *Journal of Immunology*, 2017, 199(5): 1660–1671.

(本文责编 张晓丽)