

2015年度“中国生命科学领域十大进展”:细胞炎性坏死机制研究



◀ 牵头科学家韩家淮,中国科学院院士,“千人计划”特聘教授,教育部“长江学者”特聘教授,厦门大学生命科学学院教授。现任厦门大学副校长,厦门大学医学与生命科学学部(医学部)主任,细胞应激生物学国家重点实验室主任,细胞信号网络协同创新中心主任,厦门大学实验动物中心主任。

中国科协生命科学学会联合体:免疫细胞在病原菌的清除中发挥关键作用。病原菌入侵免疫细胞后能引起免疫细胞的炎性坏死即细胞焦亡(pyroptosis),这是机体的重要免疫防御反应,在清除病原感染和内源危险信号中发挥重要作用。细胞焦亡由炎性蛋白酶 caspase 介导,但具体机制完全未知。北京生命科学研究所邵峰团队和厦门大学韩家淮团队分别独立鉴定出一个新蛋白 GSDMD,并证明炎性 caspase 对 GSDMD 的切割是诱导细胞焦亡的关键步骤。这些工作不仅揭示细胞焦亡的关键分子机制,而且也多种自身炎症性疾病和内毒素诱导的败血症提供了新的药物靶点。邵峰和韩家淮的论文分别在 2015 年 10 月的《Nature》和 2015 年 12 月的《Cell Research》上发表。

# 免疫系统——人类与大自然抗争的武器

韩家淮

厦门大学,厦门 361005

大约 20 万年前,解剖学意义上的人类诞生了,同其他物种相比,经过相对短时间的进化和进步,人类成为了地球上主宰万物的物种,食物链的顶层。然而,人类的生存和繁衍并非一帆风顺,在大自然的作用下,人类时刻经受着来自内外因素的威胁和侵害。从自身角度看,20 万年的进化尚不足以产生“完美”的人类,我们在遗传上有各种不足和缺陷,这些缺陷,有些是非常危险和致命的,会产生一系列先天性疾病,导致胎儿夭折或者早年个体的死亡。但是有些缺陷的致病是慢性的、隐性的,会随着精卵结合,传递给下一代。携带这些缺陷的人群,罹患某些疾病的概率往往高于不携带该缺陷的人群。从外界环境角度看,人类面临着来自细菌、病毒、寄生虫等生物因素,辐

射、紫外线等物理因素以及各种人工合成的化合物等化学因素的威胁。仅就细菌而言,它的祖先单细胞微生物是 40 亿年前地球上最早出现的生物,而细菌本身,也作为主导统治了地球将近 30 亿年。细菌不仅资历老,而且进化快。例如大肠杆菌约 20 min 繁殖 1 次。快速繁殖加上结构简单,使他们很容易进化出对抗生素的抗药性,变成更加强大的人类劲敌。

在如此复杂而强大的内外劲敌面前,人类是靠什么武器繁衍生息至今呢?除了日益完善的医疗卫生手段,还有一个天然的防御屏障——自身的免疫系统。

## 1 什么是免疫系统

免疫系统是机体用于抵御疾病的

生物学结构和生物学过程的集合体。从结构上看,免疫系统包括免疫器官、免疫细胞和免疫分子。免疫器官可以分为中枢免疫器官(胸腺和骨髓)、外周免疫器官和免疫组织(扁桃体、淋巴结、脾脏等)。免疫细胞包括多功能造血干细胞及其分化出来的淋巴样干细胞和髓样干细胞。淋巴样干细胞又可以分化出 NK 细胞、T 细胞(图 1<sup>[1]</sup>)、B 细胞和淋巴系 DC,髓样干细胞又可以分化出髓系 DC、中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞。免疫分子是辅助免疫系统功能的一些蛋白分子,其中包括免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily),这个家族的很多成员是细胞表面的抗原受体、辅助受体、免疫激活分子、抗原呈递相关分子、细胞黏附分子和特定细胞因子受体等,对免疫系统功能的正常

引用格式:韩家淮. 免疫系统——人类与大自然抗争的武器[J]. 科技导报, 2016, 34(13): 40-45; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2016.13.006

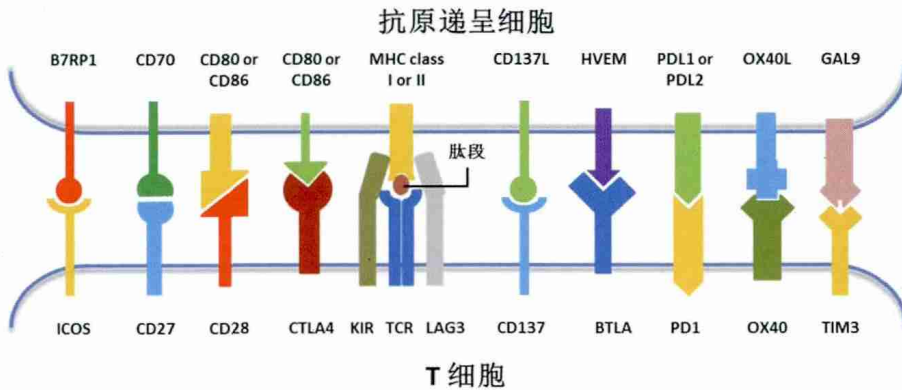


图1 调控T细胞应答的多种共激活/抑制分子

发挥起到了重要的作用。

从功能上看,免疫系统可以分为先天免疫系统和获得性免疫系统,或者体液免疫和细胞免疫。先天免疫屏障包括生物性屏障(肺和胃肠道等)、化学性屏障(皮肤分泌的抗菌肽,唾液、眼泪里含有的溶菌酶等)、炎症反应、补体系统和先天免疫细胞屏障(巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和自然杀伤细胞)。获得性免疫的参与者主要有各类T淋巴细胞、B淋巴细胞和相关的效应分子。在首次接触到特定病原体后,获得性免疫系统会产生免疫记忆,这有助于机体之后接触到同一病原体后,产生更强的免疫应答。这也是接种疫苗的理论基础。

## 2 免疫系统的重要性

作为人体的天然屏障,免疫系统的重要性不言而喻。如果没有免疫系统,暴露在各种威胁之中,我们就可能在两天内死去。免疫系统故障,将导致各种疾病,包括自身免疫疾病、炎性疾病甚至癌症。免疫系统的问题可以归结为两种极端:一种是免疫系统缺陷,即使只是免疫系统很小的一部分,如中性粒细胞缺乏,就可以导致免疫系统紊乱,严重感染等。导致免疫缺陷的原因有很多,包括遗传性疾病、获得性疾病(如HIV/艾滋病)或者免疫抑制治疗带来的免疫缺陷。而自身免疫疾病是免疫系统问题的另一种极端表现——免疫系统过分活跃,从而将“自己”误认为“异

己”,集中火力,攻击自身正常的组织或器官,常见的自身免疫性疾病有淋巴瘤性(样)甲状腺肿、类风湿性关节炎、1型糖尿病和系统性红斑狼疮等。而目前严重威胁到人类健康的癌症,正是免疫系统无法有效地监视和清除癌变细胞,正不压邪的结果。据统计,世界范围内每年约有6千万人死于各种原因,其中,直接由感染导致的死亡占了1/4,其他与免疫相关的疾病也占了很大比例(图2)<sup>[2]</sup>。

随着生命科学领域研究的深入,人们逐渐意识到,免疫系统是一把双刃剑,利用好它,就可以发挥其清除致病原的作用,提高人类抵御内外胁迫的战斗力。加快对免疫系统抵御内外界侵害机制的研究,并尽可能帮助和调动免疫系统发挥出最大的功效,将是人们有效治疗免疫相关疾病的最佳途径之一。

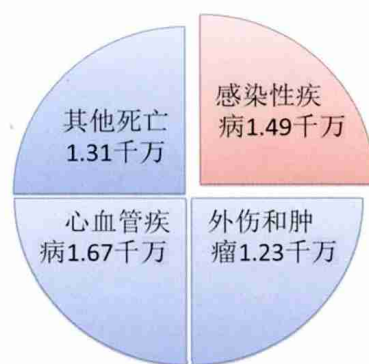


图2 感染性疾病导致的死亡是一个全球性问题

## 3 免疫防治的实例和意义

一系列利用免疫系统防治疾病的实例,让人们看到了人类战胜凶险疾病的曙光。

### 3.1 预防免疫

预防免疫,即通过免疫学手段防止疾病的发生,最常见的就是疫苗的接种。天花是最早通过人类接种疫苗彻底消灭的传染性疾病<sup>[3]</sup>,即使到现在仍然没有有效的治疗方法。在维多利亚时代的英国,天花是导致死亡的最大原因之一。

天花,即由重型天花或类天花病毒引起的强大的、高传染性疾病。天花的起源并不清楚,但是普遍认为它起源于公元前10000年左右的印度<sup>[4]</sup>。天花曾经是历史上战争双方,影响战争天平的武器。经过和天花长期的斗争,欧洲人对天花的免疫有所提高,而新大陆上的人们从未经历过天花,在15世纪西班牙士兵登录之后,他们将天花传给了土著,造成了美洲大陆成千上万的伤亡。被天花感染过后,只有不到50%的感染者能幸存,而幸存者多数重度伤残。它带来的长期危害包括:在面部、颈部和肢体留下特殊的伤疤,男性不育,及偶发的角膜溃疡引起的失明。但幸存者从此对天花产生了免疫,不会再受天花威胁。受到这个现象的启发,人们开始想办法预防天花。早在18世纪之前,非洲、印度和中国的人们就开始尝试用天花病人的脓水皮下注射到未感染个体来达到防治天花的目的<sup>[5]</sup>;18世纪,英国驻土耳其大使的妻子,玛丽·维特雷·蒙塔古从伊斯坦布尔将天花病的接种法带到了欧洲<sup>[6]</sup>;18世纪末期,根据挤牛奶的女工得了牛痘后就不得天花的事实,英国医生爱德华·詹纳成功地将牛痘脓水接种到一个孩子手上(图3),从而成功地使这个孩子无需再接触天花,就对天花产生了免疫<sup>[6]</sup>。经过100多年的努力,世界卫生组织(WHO)终于在1980年宣布,天花成为被人类成功消灭的首例疾病。

疫苗成功防治天花的案例给我们的启示有:1)免疫系统具有记忆性,可以识别之前遇到过的危险物;2)这些





图3 爱德华·詹纳在1796年进行的第一次天花疫苗接种  
(图片来源: Gaston Melingue, 1879年, 巴黎国家医学科学院图书馆)

记忆带来的免疫反应,较于第一次,会更加强烈和迅速;3) 基于同样的原因,人类可以对于某些此前获得的感染性疾病产生耐受;4) 这种宿主与感染物之间的相互关系,还有许多未知的重要问题需要解答。

### 3.2 肿瘤的免疫治疗

天花的防治证明,利用我们的免疫系统是可以战胜恐怖的疾病威胁的。历史上有很多疾病的发现和初期研究都是由临床医生主导,而对疾病的致病机理的研究和药物的研发则需要生物医药基础科研人员的参与。比如,面对肿瘤,凭借着现代生物医药技术的进步,人类再一次拿起了自己的免疫武器。

每年《Science》杂志都会从一系列科研成果中,选出杰出的工作作为“年度突破性进展”。2013年“年度突破性进展”第一名是肿瘤的免疫治疗<sup>[7]</sup>。目前,所谓的肿瘤免疫治疗,主要包括2项技术:一项是通过对免疫检查点的阻断,激活并释放T细胞,让他们能够行使进攻肿瘤细胞的功能;另一项是通过先在体外定向修改个体T细胞的遗传信息,使其更容易靶向肿瘤细胞,再将这样的T细胞注回人体内,发挥功能,它被称为嵌合型抗原受体治疗法(CAR therapy)。其中,嵌合型抗原受

体治疗法尚处于实验性阶段,而基于免疫检查点阻断的抗体,已通过临床检验,走向市场。免疫检查点指免疫系统中的一些对免疫反应有抑制性作用的信号分子和通路。在20世纪80年代末,法国科学家在T细胞表面发现了一个新的蛋白受体,命名为细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T-lymphocyte antigen

4,CTLA-4)。然而,这个时期的研究并未把CTLA-4与肿瘤关联起来。直到1995年,现任于休斯敦德克萨斯大学MD Anderson癌症中心的詹姆斯·艾利森在《实验医学杂志》上发表论文,证明CTLA-4对T细胞的功能起了抑制作用,它会阻止T细胞攻击靶细胞。紧接着,艾利森于1996年在《Science》杂志上报了卓越的工作,证实CTLA-4的抗体可以清除小鼠身上的肿瘤。另一个类似的,已经投入应用的发现是程序性死亡1(PD-1)的抗体,PD-1是另一个T细胞上的免疫检查点蛋白,它的抗体在临床上效果更好,副作用也更小。这些基于免疫检查点的免疫治疗的雏形,都遵循了目前疾病研究和治疗的新路径:从实验科学走向临床医学。

仔细点说,现有的免疫疗法的原理是:在各种外界有害物质的作用下,比如UV,人的细胞(比如黑色素细胞)的遗传物质会受到损伤(DNA damage),经过错误修复后发生变异,进而导致黑色素瘤的产生,它是皮肤癌的一种。随着黑色素瘤的生长,癌细胞会最终扩散到其他组织和器官,比如肺和肝脏。当然,在这种危险之中,机体的免疫系统会调动起来,自然杀伤细胞(NK细胞)会识别癌细胞上的应激相关分子(stress-associated molecule);树突状细

胞(dendritic cell)会激活细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell),后者会识别癌细胞上的肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen),并通过自身的T细胞受体和辅助受体与之结合。受到激活之后,NK细胞和细胞毒性T细胞就会释放出穿孔素(perforin)和颗粒溶解酶(granzyme),这些分子会导致癌细胞最终发生凋亡;辅助性T细胞会辅助DC去激活细胞毒性T细胞,他们自身也会分泌细胞因子,如干扰素 $\gamma$ ,进而募集和活化更多的NK细胞。然而,在这种逆境下,肿瘤细胞会通过自身遗传物质的变异,进化出能在机体里抵御免疫系统杀害的能力:它们可能不会再表达会募集免疫细胞的肿瘤相关抗原,这样就可以躲过免疫细胞的识别和杀伤;或者它们会表达可以抑制细胞毒性T细胞活性的蛋白,如PDL1。PDL1会结合细胞毒性T细胞表面的PD1,从而抑制细胞毒性T细胞的功能,这就是所谓的“免疫检查点”;另一方面,癌细胞还会“绑架”具有免疫抑制能力的免疫细胞来支持肿瘤的生长,如调节性T细胞和巨噬细胞,这些细胞能够抑制其他免疫细胞的活性,因此,肿瘤的生长是癌细胞和抑制性免疫细胞同抗癌的免疫细胞之间的对峙(图4<sup>[8]</sup>)。基于此,科学家采取了上述2个思路进行免疫治疗:一是通过再注入更强大的细胞毒性T细胞,增强抗癌的免疫细胞的实力;另一方面,也是现在应用最广的,就是利用PD-1或者CTLA-4的抗体,阻断免疫检查点对T细胞的抑制作用,从而发挥和增强T细胞对肿瘤的杀伤效果(图5<sup>[8]</sup>)。尽管还有很多药物处于研发阶段(表1),但该方案已经在肺癌、肾癌和皮肤癌等表现出令人振奋的疗效<sup>[1,8]</sup>。

需要说明的是,不是所有病人对免疫疗法都有反应,并且不是所有反应的强弱都一致,因此需要把免疫疗法同化疗和放疗结合起来,并且把不同的免疫疗法结合起来对病人进行治疗。并且免疫疗法也有副作用,这些增强的免疫细胞也可能攻击健康的细胞和组织,因此临床的治疗是相当复杂的,还需要更

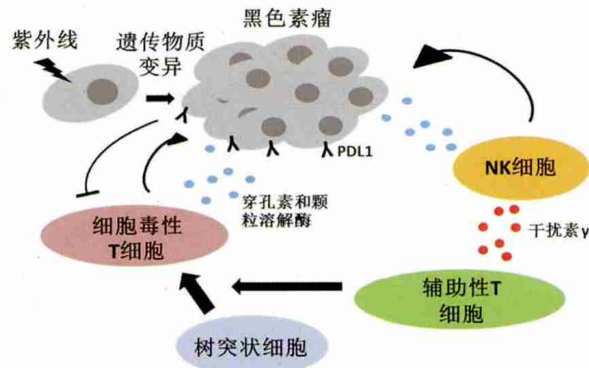


图4 机体的抗肿瘤免疫调节

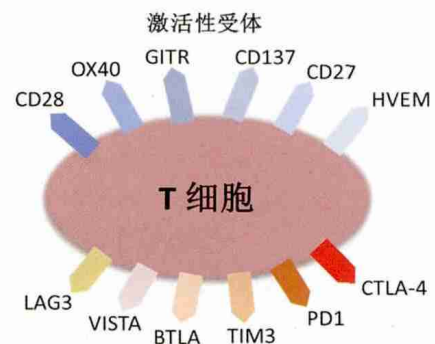


图5 T细胞上可用于免疫治疗的抗体靶点

表1 免疫检查点相关的免疫治疗药物及其发展阶段

药物	针对的肿瘤类型	研发阶段
MEDI4736(anti-PDL1)	非小细胞肺癌	III期
Tremelimumab(anti-CTLA4)	间皮瘤	III期
Ipilimumab(anti-CTLA4)	黑色素瘤	批准
Nivolumab(anti-PD1)	黑色素瘤	批准
pembrolizumab(anti-PD1)	黑色素瘤	批准

多的实验科学的成果来改进临床的癌症治疗<sup>[9]</sup>。

#### 4 炎性小体介导的细胞因子分泌和细胞焦亡

我们知道,免疫系统的作用可以分为先天免疫和获得性免疫,二者相辅相成,同时也分工明确。它们的差异归纳起来有:先天免疫产生的免疫反应无特异性,初次与抗原接触即能发挥最大效应,并且它不具有记忆性,几乎所有生物都具有自己的先天免疫系统(小到参与先天免疫的蛋白,大到行使特定功能的先天免疫细胞和器官);而获得性免疫是具有病菌和抗原特异性的免疫反应,它从与抗原接触到发挥最大的效应,需要一段反应时间,但是它具有记忆性,是仅存于脊椎动物体内的进化的产物。在内外来源的各种刺激下,先天免疫和获得性免疫共同肩负起了保护机体的重任。

炎性小体(inflammasome)是先天免疫系统中在各种信号刺激下形成的胞内信号转导复合物。它可以识别多种病原相关分子(MAMPs,如脂多糖、

细菌、真菌、病毒等)和非病原相关宿主来源的危险信号分子(DAMPs,如ATP、胆固醇等),并促进先天免疫细胞(如巨噬细胞和树突状细胞)分泌白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和白介素-18(IL-18),同时诱发细胞焦亡(pyroptosis)。炎性小体由多个蛋白构成,包括NLR蛋白(nucleotide-binding oligomerization domain(NOD)-containing protein-like receptors)、构架蛋白ASC(apoptotic-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain)和半胱天冬酶-1前体(procaspase-1)。NLR蛋白在先天免疫系统中是一个重要的受体蛋白,负责识别胞内不同的信号刺激,它在进化上很保守,在简单生物如海胆中都可以检测得到。根据所具有的NLR蛋白的不同,炎性小体可以被分为NLRP1炎性小体、NLRP3炎性小体和IPAF炎性小体。最近,第4种炎性小体被报道出来,它是AIM2(absent in melanoma 2)炎性小体。炎性小体里的另一个重要成员是半胱天冬酶-1前体,它可以发生自剪切,形成有活性的半胱天冬酶-1。有活性的半胱天冬酶-1随后剪切并促进促炎细胞

因子白介素-1 $\beta$ 和白介素-18的分泌。白介素-1家族成员是先天免疫和获得性免疫中强有力的调节分子,也是宿主抵御各种感染的重要手段。白介素-1 $\beta$ 在诸多疾病的发生发展中起到了重要作用,如关节炎性疾病(arthritic disease)和感染性休克(septic shock)<sup>[10]</sup>。白介素-18的未成熟形式在很多类型的细胞中都能表达,但只有类似于巨噬细胞、树突状细胞和库弗氏细胞(Kupffer cell)这种表达有活性的炎症小体的细胞,才能释放出成熟的有活性的白介素-18。经典的炎症小体里含有半胱天冬酶-1前体,但在其他情况下,半胱天冬酶-1前体可以被半胱天冬酶-11(人体中的被命名为半胱天冬酶-4或-5)所取代,称为非经典炎症小体。半胱天冬酶-11可以直接作为受体和胞质里的细菌脂多糖结合并被活化,进而诱发细胞焦亡,但是它对白介素-1 $\beta$ 和白介素-18的作用需要在NLRP3作用下的激活的半胱天冬酶-1的协助下完成(图6<sup>[10]</sup>)。由此可见,正是炎症小体这种通过NLR蛋白承接上游信号并通过半胱天冬酶-1前体传递信号到白介素的承上启下的作用,使它在先天免疫中有着重要的地位,并且和一系列疾病紧密相连,其中包括一系列名为CAPS(cryopyrin-associated periodic syndromes)的罕见的遗传性自身炎症性疾病。由于白介素-1 $\beta$ 在多种自身免疫性疾病、病原体清除以及肿瘤发生发展中均具有作用,因此除了先天免疫,有研究认为炎症小体还和病原



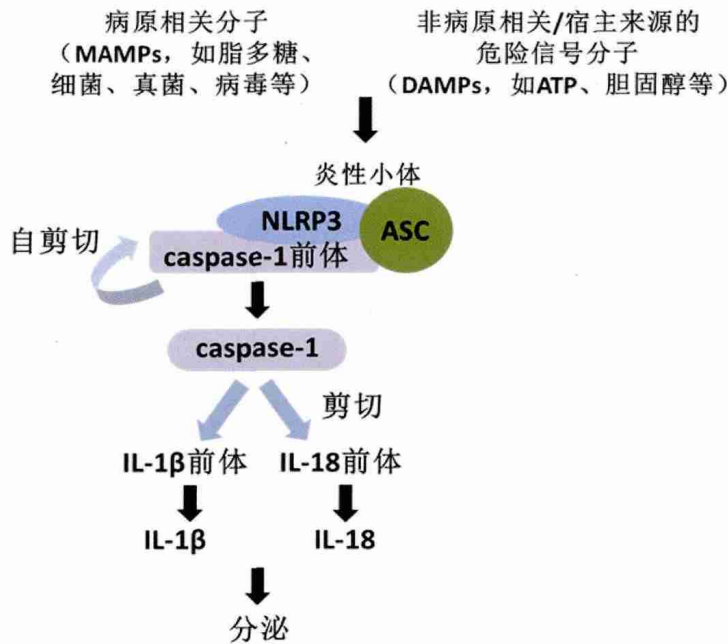


图6 NLRP3炎症小体受激活后的信号通路

体感染(如结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*/MTB)和A型流感病毒(influenza A)、获得性免疫相关疾病(如幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis)、食物过敏、阿司匹林诱发的哮喘和荨麻疹(urticaria))以及慢性组织损伤(如II型糖尿病、肝损伤、肌营养不良和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease))有关<sup>[10]</sup>。

炎症小体在协助细胞分泌促炎因子的同时,还诱导了一种炎症性的细胞程序性死亡方式——细胞焦亡。细胞焦亡的特征是细胞膜上形成孔洞、细胞胀大和细胞膜破裂,这些特征跟细胞坏死很像,但有别于细胞凋亡。尽管细胞焦亡在宿主抵御外界刺激过程中的作用尚未被解析清楚,但有证据表明,它可以限制病原体在体内的复制和扩散<sup>[11]</sup>。

尽管目前关于炎症小体已有大量研究,但是半胱天冬酶-1或者半胱天冬酶-11被激活后,如何调节白介素-1 $\beta$ 和白介素-18的产生,以及预防细胞焦亡的发生,仍然属于未知。同时,细胞焦亡同细胞的其他程序性死亡方式之间的区别与联系,也属于未知。

经典的炎症小体的激活主要发生在巨噬细胞和树突状细胞里<sup>[12]</sup>。尼日利亚菌素(Nigericin)是从吸水链霉菌(*Streptomyces hygroscopicus*)里提取出来的一种抗生素,用它刺激脂多糖预处理

后的巨噬细胞,可以激活NLRP3炎症小体,表现为半胱天冬酶-1活化,半胱天冬酶-1介导的细胞焦亡和白介素-1 $\beta$ 的分泌<sup>[13]</sup>。J774细胞是一种巨噬细胞株,它在脂多糖和尼日利亚菌素刺激下的炎症小体激活方面的表现,和骨髓来源的巨噬细胞相似<sup>[14]</sup>。GSDMD是一个53 kD的含有gasdermin结构域的蛋白,它的生物学功能还未知。通过对J774细胞进行CRISPR(clustered regularly interspaced palindromic repeat)-Cas9介导的基因改造和高灵敏度的定量质谱分析,我们发现GSDMD可以随着时间的推移,动态地被募集到NLRP3上,并且将它从细胞中敲除后,可以抑制半胱天冬酶-1剪切体p20向细胞培养液中的释放。随后经过一系列实验验证,我们证实了GSDMD是经典的和非经典的炎症小体的组成成分,它不仅介导了细胞焦亡,还负责介导成熟白介素-1 $\beta$ 的分泌,它同半胱天冬酶-1前体一样,以类似的动态变化被募集到NLRP3上,并且它的募集不需要ASC的参与。但是ASC可以通过增加GSDMD募集到炎症小

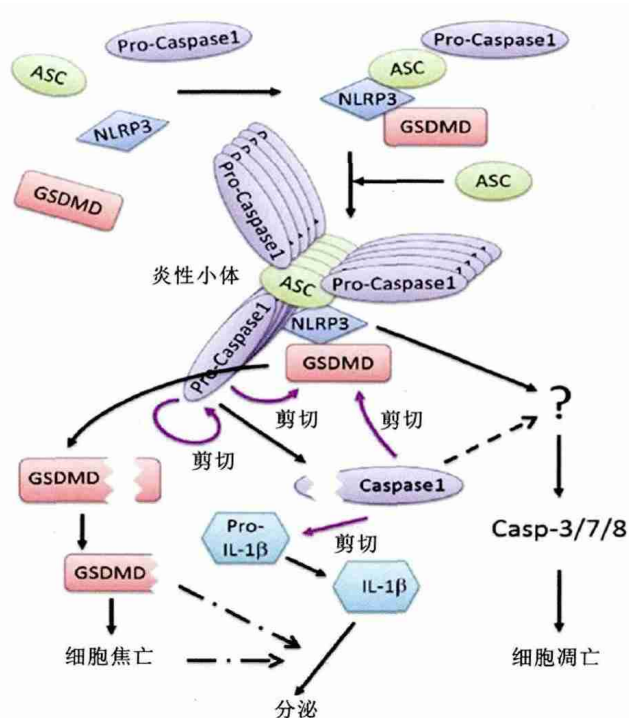


图7 NLRP3炎症小体促进细胞焦亡和白介素-1 $\beta$ 分泌的模式

体上的数量,来增强 GSDMD 的活化。同时,我们还证明了半胱天冬酶-1 前体可以剪切 GSDMD,剪切产生的 N 端片段负责执行细胞焦亡,并且促进成熟白介素-1 $\beta$  的分泌。另一方面我们发现,在 GSDMD 敲除的细胞里,脂多糖和尼日利亚菌素会引起显著的细胞凋亡,这种细胞凋亡需要 NLRP3 和 ASC 的参与,并且在正常情况下是受细胞焦亡所

抑制的(图 7<sup>[17]</sup>)。因此,我们的工作和同一时期另外 2 个实验室的工作,共同为细胞焦亡的机制研究提供了新的视角<sup>[15,16]</sup>,并揭示了细胞焦亡和细胞凋亡之间出人意料的相互作用方式。

## 5 结论

免疫系统是保护生物体的兼顾“攘外”和“安内”的强大武器。肿瘤的免疫

治疗是科研成果从实验室走向临床的典型病例。面对日益复杂的内在(肿瘤等)和外界(感染等)胁迫,只有通过免疫学领域的基础研究,更好地了解我们的免疫系统,才能更好地武装自己,利用免疫系统的强大武器,战胜来自大自然的生存压力。

## 参考文献

- [1] Pardoll D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nature Reviews, Cancer*, 2012, 12: 252–264.
- [2] Morens D M, Folkers G K, Fauci A S. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases[J]. *Nature*, 2004, 430: 242–249.
- [3] Tognotti E. The eradication of smallpox, a success story for modern medicine and public health: What lessons for the future?[J]. *Journal of Infection in Developing Countries*, 2010, 4: 264–266.
- [4] Gross C P, Sepkowitz K A. The myth of the medical breakthrough: smallpox, vaccination, and Jenner reconsidered[J]. *International Journal of Infectious Diseases: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 1998, 3: 54–60.
- [5] Stearns R P, Pasti G, Jr. Remarks upon the introduction of inoculation for smallpox in England[J]. *Bulletin of the History of Medicine*, 1950, 24: 103–122.
- [6] Willis N J. Edward Jenner and the eradication of smallpox[J]. *Scottish Medical Journal*, 1997, 42: 118–121.
- [7] Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013: Cancer Immunotherapy[J]. *Science*, 2013, 342: 1432–1433.
- [8] Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age[J]. *Nature*, 2011, 480: 480–489.
- [9] Pardoll D M. Spinning molecular immunology into successful immunotherapy[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2002, 2: 227–238.
- [10] Conforti-Andreoni C, Ricciardi-Castagnoli P, Mortellaro A. The inflammasomes in health and disease: From genetics to molecular mechanisms of autoinflammation and beyond[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2011, 8: 135–145.
- [11] Miao E A, Leaf I A, Treuting P M, et al. Caspase-1-induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria[J]. *Nature Immunology*, 2010, 11: 1136–1142.
- [12] Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes[J]. *Cell*, 2010, 140: 821–832.
- [13] Mariathasan S, Weiss D S, Newton K, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP[J]. *Nature*, 2006, 440: 228–232.
- [14] Hu Y, Mao K, Zeng Y, et al. Tripartite-motif protein 30 negatively regulates NLRP3 inflammasome activation by modulating reactive oxygen species production[J]. *Journal of Immunology*, 2010, 185: 7699–7705.
- [15] Kayagaki N, Stowe I B, Lee B L, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling[J]. *Nature*, 2015, 526: 666–671.
- [16] Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. *Nature*, 2015, 526: 660–665.
- [17] He W T, Wan H, Hu L, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 $\beta$  secretion[J]. *Cell Research*, 2015, 25: 1285–1298.

(责任编辑 王媛媛)