

• 口腔科疾病专题

核苷酸结合寡聚化结构域样受体热蛋白结构域相关蛋白3 与牙髓炎的关系及作用机制研究进展

胡景昱, 吴昊, 刘利军*

(内蒙古医科大学第四附属医院口腔科, 内蒙古 包头 014030)

【摘要】核苷酸结合寡聚化结构域样受体热蛋白结构域相关蛋白3 (NLRP3) 是一种重要的炎症小体, 广泛存在于人体各种组织和细胞中。牙髓炎是一种发生在牙体髓腔内的炎症性疾病, 主要由感染、化学刺激、物理损伤等因素引起。NLRP3 在牙髓炎的发生和发展中发挥重要作用。然而, 牙髓炎的病理生理机制尚未完全阐明, 特别是 NLRP3 在牙髓炎中的作用机制尚未得到充分研究。现就牙髓炎的病理生理机制、NLRP3 的生物学功能、NLRP3 与牙髓炎的关系及其作用机制进行综述, 对于理解牙髓炎的发生和发展机制, 以及探索牙髓炎的治疗新靶点提供重要的理论和实践依据。

【关键词】牙髓炎; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体热蛋白结构域相关蛋白3; 作用机制

【中图分类号】R781.31

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2023.17.0026.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.17.009

牙髓炎是一种发生在牙体髓腔内的炎症性疾病, 主要由感染、化学刺激、物理损伤等因素引起, 常表现为一种剧烈的、难以忍受的疼痛, 夜间加重, 受到温度刺激时疼痛也会加剧。由于髓腔具有特殊的生理结构特点, 其处于四壁坚硬的牙髓腔中, 只能通过细小的根尖孔进行血液循环, 因此牙髓自愈能力较差, 一旦发生感染, 渗出物不易引流, 常常以慢性炎症状态持续存在, 炎症不易治愈, 进而导致牙髓组织发生坏死或退行性变, 甚至引发根尖周炎继发病变、牙齿缺失或牙槽骨缺损等, 因此有效控制髓腔内的感染和炎症反应至关重要。牙髓炎的发病机制非常复杂, 在其发病过程中, 多种细胞因子、细胞黏附分子均参与其中^[1]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体热蛋白结构域相关蛋白3 (NLRP3) 是一种多聚体蛋白, 位于细胞质内, 是炎症小体的组成成分之一^[2]。NLRP3 炎症小体是一种能够诱导细胞凋亡和促炎症反应的分子复合体, 它的激活会引起促炎因子的产生, 如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-18 (IL-18) 等^[3]。NLRP3 炎症小体与风湿性疾病、肠道性疾病等多种炎症性疾病有关, 但对牙髓组织中的 NLRP3 的研究则相对较少。有研究表明, 在牙髓炎组织中, NLRP3 炎症小体被激活, 其表达水平明显增加, 与牙髓炎的发病和炎症反应密切相关^[4]。因此, 研究 NLRP3 炎症小体在牙髓炎中的作用及其调节机制, 对于揭示牙髓炎的发病机制和寻找治疗牙髓炎的新靶点具有重要意义。

现就牙髓炎的病理生理机制、NLRP3 的基本概念和生物学功能、NLRP3 与牙髓炎的炎症反应关系、NLRP3 在牙髓炎中的细胞信号传递机制、NLRP3 在牙髓炎治疗中的应用作如下综述。

1 牙髓炎的病理生理机制

牙齿具有独特的结构特征, 牙釉质、牙本质及牙骨质等3种钙化的硬组织构成牙齿坚硬的外壳, 牙齿内部的牙髓腔内则容纳牙髓组织, 牙髓组织是疏松的结缔组织, 由神经、细胞、血管以及丰富的胶原纤维组成。口腔为多种微生物提供栖息地, 形成口腔微生态系统, 生理状态下口腔常驻微生物保持动态平衡。而内环境稳态失衡则可导致牙髓炎的发生、发展, 细菌及其代谢产物渗透至牙髓, 则引起炎症反应, 其发病机制和病理生理学特性较为复杂^[5]。牙髓炎的发生多由细菌感染牙髓引起, 牙髓感染通常继发于龋病、牙体手术操作或创伤等, 当牙釉质遭到破坏, 牙本质暴露于口腔内的多种细菌中, 一旦细菌侵入至牙髓, 将激活牙髓的免疫并诱导牙髓和根尖周炎症反应^[6]。在细菌感染过程中, 宿主细胞释放细胞因子和趋化因子, 这些因子会吸引单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等免疫细胞进入感染部位, 并启动炎症反应^[7]。此外, 牙髓细胞在感染或刺激后也会释放炎症介质, 如白细胞介素-6 (IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等, 这些介质会促进炎

作者简介: 胡景昱, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 牙体牙髓病学。

通信作者: 刘利军, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 牙体牙髓病学。E-mail: 761079080@qq.com

症反应的发生,并参与调节细胞凋亡、增殖和分化等生理过程^[8]。同时,炎症反应会引起细胞和分子的损伤和改变,从而导致牙髓细胞凋亡和功能障碍。随着炎症的发展,牙髓组织的细胞凋亡和坏死会加剧,导致组织坏死和分解^[9]。在坏死组织周围,常常会有成纤维细胞增生和骨质破坏的表现。在近年来的研究中,人们发现 NLRP3 炎症小体在牙髓炎中也起着重要作用^[10]。因此探究 NLRP3 炎症小体在牙髓炎发生发展过程的作用及其机制,有利于为拓展牙髓炎的干预提供新的思路。

2 NLRP3 的基本概念和生物学功能

2.1 NLRP3 的结构和功能特点 模式识别受体是启动固有免疫应答的关键,其可识别病原微生物表面的病原相关分子模式,传递感染信号,从而激活机体的免疫反应,进而对机体内病原微生物进行清除,并诱导程序性细胞死亡,是天然免疫系统的重要组成部分^[11]。NLRP3 炎症小体是一种模式识别受体,与多种炎症性疾病以及自身免疫性疾病相关。NLRP3 是目前研究最广泛的核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)样受体(NLR)家族成员之一,由核苷酸结合寡聚化结构域(NACHT)、羧基端的富含亮氨酸的重复序列(LRR)和氨基端的热蛋白结构域(PYD)3个结构域组成,其中NACHT负责介导信号转导和炎症体形成;LRR主要负责识别配体;PYD通过与程序性细胞死亡相关斑点样蛋白(ASC)中的PYD相关作用,参与炎症小体的装配形成^[12]。NLRP3的功能是调控炎症和免疫反应,其主要作用是在细胞内感知外界的病原体、细胞损伤、代谢产物等多种刺激因子,进而引发炎症反应^[13]。当NLRP3感知到刺激因子时,其结构域会发生构象变化,NLRP3依次经历LRR结构域识别配体和NACHT结构域依赖腺苷三磷酸(ATP)寡聚化,然后通过PYD与ASC的PYD的相互作用而结合,之后ASC通过其羧基端的半胱氨酸蛋白酶(caspase)活化募集结构域(CARD)募集半胱氨酸蛋白酶-1前体蛋白(pro-caspase-1)进而聚集成NLRP3炎症小体^[14]。

2.2 NLRP3 与炎症反应的关系 炎症反应是人体一种重要的免疫防御机制,当组织受到毒素或细菌的破坏或感染,或其他原因的伤害时,就会进入正常的自我保护和损伤修复状态,机体会释放出一系列的细胞因子,将免疫细胞吸引到感染位点并引起炎症,但当炎症反应过度或长期持续时,会引发多种炎症性疾病^[15]。NLRP3炎症小体是识别危险信号的多蛋白复合物,其能被各种类型的分子、细菌或病毒所激活,激活的NLRP3炎症小体将激活半胱氨酸蛋白酶-1(caspase-1),继而促使IL-1 β 、IL-18等炎症因子分泌,以及介导特殊的程序性细胞死亡^[16]。这些炎

症因子将引发炎症反应,包括血管扩张、渗透性增加、白细胞浸润等一系列生理反应,以清除病原体,避免组织的结构和功能受到损伤^[17]。其中IL-1 β 在炎症发生、发展中起着重要作用,其产生于损伤或免疫应激部位,刺激炎症和引起自身免疫性疾病相关基因的表达,诱导干扰素 γ 、环氧化酶2及黏附分子等效应蛋白的表达,促进炎症进程^[18]。

3 NLRP3 与牙髓炎的关系及其作用机制

3.1 NLRP3 在牙髓炎中的分布和表达 牙髓腔是一种相对封闭的解剖结构,仅通过根尖孔与外界相通。牙髓组织中的成牙本质细胞及成纤维细胞参与牙髓组织的免疫防御反应,前者位于牙髓组织最外层,最早接触侵入牙本质小管中的细菌、细菌分解产物,而成纤维细胞是牙髓中的主要细胞,表面有多种Toll样受体(TLRs)表达,可对病原体进行识别,同时分泌促炎因子^[19]。NLRP3表达于牙龈成纤维细胞、成骨细胞、淋巴细胞、单核-巨噬细胞、粒细胞等,在先天免疫和炎症相关的疾病发生过程中具有重要作用。NLRP3在牙髓炎中的表达方式有两种,一种是在发生炎症的牙髓细胞内部表达,损害牙髓内部组织,加剧炎症反应;另一种是游离至细胞外表达后,侵袭损害牙髓周围组织^[20]。SONG等^[21]的免疫组织化学染色结果证明,NLRP3在正常人牙髓组织中有所表达,正常牙髓组织中NLRP3在成牙本质细胞中强阳性,牙髓血管内皮细胞中可见NLRP3染色,牙髓成纤维细胞中未见明显染色;而发生牙髓炎时,NLRP3强表达,且牙髓成纤维细胞中可见NLRP3染色,提示NLRP3可能参与了牙髓炎的炎症反应。

3.2 NLRP3 与牙髓炎的炎症反应关系 当机体受到外来微生物感染或来自本身的损伤信号刺激时,便会启动先天性免疫系统,借助种系编码的模式识别受体能够有效识别内源性和外源性危险信号。NLRP3炎症小体活化可介导促炎因子产生与细胞凋亡,从而抵御病原微生物感染、维持自身稳态,这是机体的一种自我保护性措施,而炎症细胞因子过度分泌会致使细胞凋亡,使组织损伤加重,使得炎症相关性疾病发生、发展^[22]。病原微生物感染、牙本质缺损、蛋白质酶水解产物及氧化应激等刺激能够激活NLRP3炎症小体,NLRP3炎症小体的激活能够引发细胞内的炎症反应,促进炎症细胞因子释放,从而促进炎症反应的发生和发展,导致细胞凋亡和坏死,加剧牙髓组织的损伤^[23]。ZHANG等^[24]的研究表明,发生牙髓炎时,牙髓成纤维细胞和成牙本质细胞中NLRP3的表达量明显升高,表明NLRP3介导的信号通路在牙髓成牙本质复合体免疫防御中起重要作用。胡乐等^[25]的研究也表明,牙髓炎组NLRP3表达明显强于正常组,且牙髓炎组IL-1 β 信

使核糖核酸 (mRNA) 和蛋白相对表达量均明显高于正常组, 表明 NLRP3 在牙髓炎组织中高表达, 参与了牙髓的炎症反应。此外, NLRP3 的激活还可影响一系列与炎症反应相关的信号通路, 包括核因子- κ B (NF- κ B) 通路和线粒体通路等。NLRP3 通路的激活可以引起 NF- κ B 的激活和线粒体功能的紊乱, 进而导致炎症反应的进一步加剧^[26]。

3.3 NLRP3 在牙髓炎中的细胞信号传递机制 NLRP3 在牙髓炎中的作用是通过多种信号通路参与炎症反应的调控, 影响炎症介质的释放、细胞凋亡、神经元的活动等多个方面, 进一步促进炎症反应的发生和发展, NLRP3 在牙髓炎中的细胞信号传递机制主要包括以下几个方面。

3.3.1 激活 NLRP3 炎症小体的信号通路 在牙髓炎的炎症反应过程中, 一些刺激物质可以激活细胞内的 NLRP3 炎症小体, 从而引发炎症反应。这一过程主要包括两个步骤: 第一步是 NLRP3 激活, 需要与刺激物结合; 第二步是 ASC 和前炎症因子, 如白细胞介素-1 β 前体 (pro-IL-1 β) 和白细胞介素-18 前体 (pro-IL-18) 聚合成炎症小体。在这一过程中, NLRP3 的激活与多种细胞信号通路密切相关, 第一种激活途径为钾离子外流, 当细胞内的钾离子外流至细胞外时, 细胞膜上会形成孔隙, NLRP3 炎症小体的活化物质可通过这些孔隙进入细胞内, 从而使 NLRP3 炎症小体被激活; 第二种为线粒体来源的活性氧 (ROS), 细胞内 ROS 可随着病原体相关的分子模式 (PAMPs) 或损伤相关的分子模式 (DAMPs) 的侵入而被刺激生成, 产生的 ROS 和硫氧还蛋白互作蛋白 (TXNIP) 发生反应, 然后从硫氧还蛋白 (TRX) 释放, 进而激活 NLRP3 炎症小体; 第三种为溶酶体损伤, 当一些源于细胞外的大颗粒物质被细胞吞噬掉后, 会损伤细胞内的溶酶体, 致使大量溶酶体内容物被释放出来, 导致 NLRP3 炎症小体以直接或间接的方式被激活^[27]。此外, 细胞内钙离子增加可诱导线粒体损伤, 引起线粒体功能紊乱, 从而激活 NLRP3 炎症小体^[28]。

3.3.2 促炎症因子的表达和分泌 被激活的 NLRP3 炎症小体可促使 ASC 将 pro-caspase-1 切割成具有活性的 caspase-1, caspase-1 被激活后, 会将无活性的促炎细胞因子 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 切割成成熟的 IL-1 β 和 IL-18, 从而诱导炎症, 进一步加剧了牙髓炎的炎症反应导致疾病严重程度加重^[29]。

3.3.3 诱导细胞凋亡 NLRP3 炎症小体的激活还能够诱导细胞凋亡, 这可能是牙髓炎病变组织中细胞死亡的重要机制之一。研究发现, NLRP3 炎症小体激活后会导致细胞内 ROS 的产生, ROS 进一步激活 caspase-1 家族酶的级联反应, 引发牙髓细胞凋亡, 导致牙髓组织坏死, 进一步促使疾病进展^[30]。

4 NLRP3 在牙髓炎治疗中的应用

根管治疗是牙髓炎的首选治疗方法, 分成清除牙髓、根管塑形预备、根管充填 3 个步骤, 其通过机械清创和化学消毒制备根管, 彻底清除髓腔中的感染性物质, 并将其紧密填充以防止再感染。此外, 小范围、可逆的根尖周病可考虑药物治疗, 主要针对是感染、疼痛症状的治疗。深入理解炎症反应的生理、病理过程, 并根据其激活途径探寻新靶点、高选择性的抑制剂可为治疗牙髓炎提供全新的干预思路。近年来, 随着对 NLRP3 的深入研究, 人们发现针对 NLRP3 的治疗策略可能成为牙髓炎的一种新的治疗手段。

4.1 抗炎药物 非甾体类抗炎药、激素、解热镇痛剂等药物可以通过抑制炎症反应和抑制细胞凋亡等方式来减轻牙髓炎的症状。同时, 这些药物也可以通过抑制 NLRP3 炎症小体的形成和功能, 减少炎症反应和细胞损伤。有研究表明, 非甾体类抗炎药物, 如阿司匹林, 可以通过抑制 NLRP3 炎症小体的形成和促炎因子 IL-1 β 的分泌, 减轻炎症反应和疼痛程度^[31]。

4.2 NLRP3 炎症小体抑制剂 NLRP3 的激活因子多种多样, 该通路在众多疑难疾病发生、发展密切相关, 探索新型的 NLRP3 抑制剂已成为前沿热点, 也具有广泛的应用前景, 可为治疗重大炎症相关疾病提供全新的思路, 如抑制 NLRP3 炎症小体活性可显著减轻急性肺损伤^[32]。小分子抑制剂 MCC950 证实可直接抑制 NLRP3 炎症小体的信号通路, 受到重点关注^[33]。有研究表明, 针对 NLRP3 信号通路的干扰剂可能具有治疗牙髓炎的潜力, 微小 RNA-22 (miR-22) 作为一种协同负调控因子, 可通过靶向 NLRP3 和低氧诱导因子-1 (HIF-1 α), 参与控制 NLRP3/caspase-1 炎症小体途径介导的促炎细胞因子的分泌^[34]。这些结果提供了 miR-22-HIF-1 α -NLRP3 信号传导在控制促炎细胞因子分泌中的新功能 and 机制, 从而为未来的牙髓炎靶向治疗药物的开发提供了新的治疗策略。

5 小结与展望

NLRP3 炎症小体活化可导致 caspase-1 自身裂解和活化, 从而促进 IL-1 β 和 IL-18 成熟和分泌, 介导免疫炎症反应。但炎症因子过度分泌可导致过度的炎症反应, 对宿主组织造成损伤。NLRP3 在牙髓炎的发病机制和炎症反应中发挥着重要作用, 因此深入研究 NLRP3 在牙髓炎中的作用机制将有助于揭示牙髓炎的发病机制, 并且针对 NLRP3 信号通路的干扰剂可能具有治疗牙髓炎的潜力。但是, 目前关于 NLRP3 在牙髓防御和炎症中的激活机制及激活后的信号转导通路和相互作用的分子的研究尚不充分, NLRP3 炎症小体抑制剂治疗牙髓炎的相关研究还比较少, 关于 NLRP3 在牙髓炎治疗中的应用还需要进一步研究和探索。

参考文献

- [1] 努尔比亚木·麦提依明, 吴龙, 赵今. 牙髓炎的发病机制和分子靶标研究 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(1): 22-26.
- [2] SWANSON K V, DENG M, TING J P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8): 477-489.
- [3] 张懿, 刘磊, 刘韵资, 等. NLRP3 炎症小体研究新进展 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(9): 1763-1765, 1743.
- [4] 王雪纯. NOD1、NOD2 和 NLRP3 炎症小体与牙髓炎 [J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(4): 849-854.
- [5] 李丹, 张旗. 牙髓成纤维细胞内质网应激在牙髓炎中的作用 [J]. 口腔医学研究, 2022, 38(11): 1064-1070.
- [6] 封黎明, 赵西珍. 口腔厌氧菌牙髓感染患者血清免疫球蛋白和炎症介质检测的临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(6): 978-980.
- [7] 丁灿灿, 李适廷. 连接蛋白 43 与牙髓组织炎症和修复关系的研究进展 [J]. 江苏医药, 2021, 47(2): 196-199.
- [8] 黄松靖, 雷雅燕, 余睿, 等. 云南白药在 P.g-LPS 诱导的炎症环境下对牙髓细胞分泌 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的影响 [J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(8): 73-78.
- [9] 林珊如, 钱虹, 吕婧雯, 等. Caspase 家族参与乳牙根吸收牙髓组织细胞凋亡的研究进展 [J]. 口腔医学, 2022, 42(2): 180-183.
- [10] 王海婧. NLRP3/Caspase-1 在牙髓组织中的表达及其与牙髓损伤修复的关系研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2013.
- [11] 付思思, 刘磊, 吕玲, 等. NOD 样受体家族核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 炎症小体与自身免疫病研究进展 [J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(8): 561-565.
- [12] 王位, 马远方, 韩根成. NLRP3 炎症小体激活调控机制研究新进展 [J]. 国际免疫学杂志, 2015, 38(4): 343-347.
- [13] 黄谦, 谢青. NLRP3 炎症小体与适应性免疫研究进展 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2012, 39(2): 125-128.
- [14] 丁杨, 胡容. NLRP3 炎症小体激活及调节机制的研究进展 [J]. 药学进展, 2018, 42(4): 294-302.
- [15] CHEN X L, LIU G L, YUAN Y Y, et al. NEK7 interacts with NLRP3 to modulate the pyroptosis in inflammatory bowel disease via NF- κ B signaling [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(12): 906-918.
- [16] 刘艳辉, 范永会, 王建文. 重症肺炎患者外周血 NLRP3 炎症小体表达水平的变化及临床意义 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(6): 970-974.
- [17] 梅群广. 牙周炎组织中 NLRP3 炎症小体表达量与炎症反应、牙槽骨吸收的相关性研究 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24(12): 1215-1218.
- [18] 张帆, 苏爱峰, 李彦芳, 等. NLRP3 炎症小体促分泌产物 IL-1 β 、IL-18 评估 RA-IP 预后的临床价值 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(1): 107-110.
- [19] 张安生, 张海欧, 倪龙兴. 炎症环境下牙髓成纤维细胞中 NOD 样受体蛋白 3 炎症体相关分子表达的调节 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(26): 4107-4112.
- [20] 王培娜, 王海婧, 蒋文凯, 等. NLRP3 炎症体在小鼠实验性急性牙髓炎中的表达 [J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2015, 25(5): 259-262.
- [21] SONG Z, LIN Z M, HE F, et al. NLRP3 is expressed in human dental pulp cells and tissues [J]. J Endod, 2012, 38(12): 1592-1597.
- [22] 李翔, 刘红梅. NLRP3 炎症小体在炎症疾病中的研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(24): 4451-4454.
- [23] 吴冷, 王骏, 赵蕾, 等. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体热蛋白结构域亚家族成员 3 炎症小体的活化调节与牙周疾病的关系 [J]. 国际口腔医学杂志, 2015, 42(6): 710-714.
- [24] ZHANG A S, WANG P N, MA X Y, et al. Mechanisms that lead to the regulation of NLRP3 inflammasome expression and activation in human dental pulp fibroblasts [J]. Mol Immunol, 2015, 66(2): 253-262.
- [25] 胡乐, 沈浩, 许佳丽. NLRP3 与牙髓炎的相关性分析 [J/CD]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2018, 10(8): 69-72.
- [26] 陈江龙, 陈砜, 吕志宝. NLRP3 炎症小体激活转录后及翻译后调节机制研究进展 [J]. 国际免疫学杂志, 2020, 43(6): 670-676.
- [27] 唐园园, 贺樟平, 吴移谋. P2X7 受体及 NLRP3 炎症小体在炎症性疾病中的研究进展 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2023, 43(4): 316-321.
- [28] 穆瑞旭, 勾文峰, 魏会强, 等. 炎症小体 NLRP3 信号通路调控机制及其小分子靶点抑制剂的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(11): 2283-2287.
- [29] 张国华, 胡淑橙, 郁利. 大黄素对大鼠实验性牙周炎模型中 NLRP3 炎症小体通路的影响研究 [J]. 中国药师, 2019, 22(9): 1596-1601.
- [30] 王娜娜, 陈莉丽, 丁佩惠. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族热蛋白结构域 3 炎症小体与牙周炎 [J]. 国际口腔医学杂志, 2017, 44(4): 484-487.
- [31] 杜秀明. 阿司匹林能过抑制 NLRP3 炎症小体激活对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的帕金森病小鼠模型发挥神经保护作用 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2016.
- [32] 江勇, 宋剑刚, 朱大侠, 等. 柚皮素通过调控巨噬细胞 NLRP3 炎症小体活化对脓毒症致急性肺损伤的影响 [J]. 山东大学学报 (医学版), 2021, 59(1): 14-21.
- [33] 陈凌, 茅松, 朱若尘, 等. NLRP3 抑制剂 MCC950 对中性粒细胞性哮喘气道炎症的影响及其作用机制 [J]. 中国生物制品学杂志, 2022, 35(7): 829-835.
- [34] JING W K, SUN S K, WANG D Y, et al. MicroRNA -22 suppresses NLRP3 / CASP1 inflammasome pathway-mediated proinflammatory cytokine production by targeting the HIF -1 α and NLRP3 in human dental pulp fibroblasts [J]. Int J Endod, 2022, 55(11): 1225-1240.