



病毒感染与NLRP3炎性小体间的相互作用*

白光桦^{1)**} 陈登金^{2)**} 张 蕾²⁾ 张 倩¹⁾ 刘开东¹⁾ 郝海玉¹⁾ 厉 鹏¹⁾ 衣服德¹⁾
李京林³⁾ 陈 珊⁴⁾ 郝小静^{1)***}

(¹⁾ 青岛市畜牧工作站, 青岛 266100; (²⁾ 中牧实业股份有限公司, 北京 100095;

(³⁾ 平度市蓼兰动物卫生与产品质量检测站, 青岛 266731; (⁴⁾ 青岛金珊生态农业有限公司, 青岛 266731)

摘要 炎症反应是先天免疫反应的基础和重要组成部分, 是机体快速识别和抵抗外来病原微生物入侵过程中的重要防线, 可帮助机体作出反应的一种自发免疫反应。宿主通过模式识别受体识别各种病原体相关分子模式和危险相关分子模式, 可快速识别和抵御病原微生物入侵, 实现细胞监测功能。核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3 (NLRP3) 炎性小体作为目前研究最为广泛的炎性小体之一, 能够帮助机体实现对“自我”和“非自我”的识别, 在炎症反应和抗病毒反应中均发挥重要作用。一方面, 病毒被宿主的先天免疫系统识别并激活NLRP3炎性小体, 调动宿主的免疫和炎症反应, 发挥抗病毒感染作用。另一方面, 病毒也进化出多种抑制NLRP3炎性小体激活的策略, 以逃避免疫反应。本文旨在探讨调控病毒感染与NLRP3炎性小体间的相互作用机制, 综述病毒感染诱导NLRP3炎性小体活化的研究进展, 并分析通过NLRP3炎性小体活性以干预病毒免疫逃逸的策略, 从而为抑制病毒在宿主体内的复制提供理论依据。相关深入研究不仅有助于阐明病毒的致病机制, 还可为临床抗病毒感染的治疗策略与药物研发提供新思路。

关键词 病毒感染, NLRP3炎性小体, 炎症反应, 免疫逃逸

中图分类号 S855.3

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0242

CSTR: 32369.14.pibb.20250242

炎症反应是先天免疫反应的基础和重要组成部分, 可帮助机体快速识别和抵抗外来病原微生物入侵。宿主通过模式识别受体有效识别细菌、病毒等病原体感染时释放的病原体相关分子和细胞损伤时释放的内源性危险相关分子, 从而识别“自我”和“非我”^[1], 达到维持宿主内环境平衡的目的。但某些特殊情况下, 免疫调节功能处于紊乱状态, 炎症反应过弱或过强, 也会导致宿主的促炎和抗炎状态失衡, 最终导致疾病和损伤。

炎性小体作为先天免疫中最重要的复杂蛋白质之一, 尤其核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 炎性小体, 一种大型多蛋白质复合物, 在应答病原体入侵或其他危险信号时进行组装, 对随后的促炎介质加工和释放过程至关重要^[2]。诸如严重急性呼吸综合征冠状病

毒2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2)、甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV) 等均可激活炎性小体, 并通常被认为与侵袭性炎症反应和细胞因子风暴密切相关^[3-4]。然而, 并非所有的病毒入侵都对炎性小体具有激活作用, 目前NLRP3炎性小体的激活机制尚不明晰, 甚至存在争议。本文将重点综述病毒感染诱导NLRP3炎性小体活化的研究进展, 以及病毒靶向NLRP3炎性小体的免疫逃逸策略。

* 国家蛋鸡产业技术体系青岛综合试验站专项 (CARS-40-S13) 资助。

** 共同第一作者。

*** 通讯联系人。

Tel: 15965554129, E-mail: 58690992@qq.com

收稿日期: 2025-05-19, 接受日期: 2025-11-12

1 炎性小体

在内外因素的刺激下,巨噬细胞等多种免疫细胞可诱导各种相关基因的快速变化,通过一系列级联信号调控和激活转录因子,诱导细胞因子的产生和分泌,从而发挥其强大的作用机制。其中白介素(interleukin, IL)-1 β 一直被认为是炎症因子的中心介质,在免疫调节和炎症反应诱导中发挥重要作用。现有证据表明,IL-1 β 在细胞内产生并释放以执行生物学功能,整个过程涉及多个信号转导途径,其成熟和释放依赖于炎性胱天蛋白酶(cysteine aspartic acid specific protease, caspase)家族。然而,在正常细胞中,caspase最初均在无活性的酶原状态下合成,只有切割后激活才能发挥其功能。目前认为,宿主细胞可通过激活炎性小体募集、组装、活化,并触发pro-caspase-1自激活和随后的pro-IL-1 β /pro-IL-18剪切、成熟和分泌,形成具有生物活性的成熟IL-1 β /IL-18,最终分泌到细胞外基质,发挥炎症反应和免疫调节作用^[5]。作为一个大分子复合物信号转导平台,炎性小体通常由受体蛋白、凋亡相关斑点样蛋白质(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和酶前体pro-caspase-1组装而成。炎性小体受体蛋白主要分为两类:以黑色素瘤缺乏2(absent in melanoma, AIM2)为代表的AIM2样受体(AIM2-like receptor, ALRs)家族和典型的NLRP3家族。AIM2主要与细胞内的双链DNA相互作用,识别细胞质内的病毒DNA和细菌^[6],NLRP3则主要识别多种病原体入侵或其他危险信号^[7]。此外,有报道称RNA和线粒体DNA也可诱导NLRP3炎性小体活化^[8]。目前已发现多种病毒,包括水疱性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)、脑心肌炎病毒(encephalomyocarditis virus, EMCV)、呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、日本脑炎病毒(Japanese encephalitis virus, JEV)、猪繁殖与呼吸综合征病毒(porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)、登革病毒(Dengue virus, DENV)、单纯疱疹病毒1(herpes simplex virus-1, HSV-1)、西尼罗病毒(West Nile virus, WNV)、麻疹病毒(measles virus, MV)、狂犬病毒(rabies virus, RV)、肠病毒71(enterovirus 71, EV71)、新城疫病毒(newcastle disease virus, NDV)、口蹄疫病毒

(foot-and-mouth disease virus, FMDV)、寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)和SARS-CoV,均可引起NLRP3炎性小体组装或激活,诱导IL-1 β 成熟和分泌^[6, 9-18]。

2 NLRP3炎性小体

NLRP3是研究最广泛的炎性小体之一,在抗病毒防御和介导炎症反应中发挥重要作用。NLRP3蛋白在髓系细胞中高表达,由3部分组成,根据其位置和功能分为C段、中间段和N段。C段含有丰富亮氨酸重复序列,主要负责识别病原体入侵或危险信号,中间片段有一个特定的结构域NACHT,促进NOD样受体(NOD-like receptor, NLR)的寡聚化。N段由热蛋白结构域(pyrin domain, PYD)和胱天蛋白酶激活募集结构域(caspase activation and recruitment domain, CARD)等关键效应域组成,发挥相关效应分子的募集和信号介导功能。ASC蛋白的结构相对简单,包括N段PYD和C段CARD两个不同的结构域,分别对应NLRP3的PYD和pro-caspase-1的CARD,发挥双重适配蛋白的作用,又称适配蛋白。NLRP3通过PYD-PYD相互作用与ASC结合,随后ASC借助CARD-CARD相互作用募集pro-caspase-1,从而促进caspase-1的二聚化和激活,形成NLRP3/ASC/pro-caspase-1大分子多蛋白质聚合物,又被称为NLRP3炎症小体复合体^[19]。而失活状态的NLRP3则会形成寡聚体,通过亮氨酸重复序列(leucine-rich repeat, LRR)-LRR结构组装成“环状双环”或“笼状”结构,而NACHT结构域很少与其他结构域相互作用,其PYD结构域被包裹在内部,推测是为了防止NLRP3意外激活^[20]。

细胞静息状态下,NLRP3炎性小体的各种组分和作用底物处于较低水平,只有在感染或应激状态下才能被激活。现有观点认为,NLRP3炎性小体的激活发生在两个不同的阶段(图1)。第一步(启动阶段),微生物成分或内源性因子通过激活如Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)或肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)信号通路调节炎症因子如pro-IL-1 β 的产生和炎性小体各种成分的表达。第二步(激活阶段),在各种内外因子刺激下,宿主激活NLRP3炎性小体,诱导活性蛋白酶caspase-1的产生,最终促进IL-1 β 的成熟和分泌。同时激活的caspase-1也可继续介导气体递质蛋白D(gasdermin D, GSDMD)功能,在感

染细胞的膜上形成孔, 促进 IL-1 β 分泌并诱导一种炎症相关的细胞死亡^[21]。除了经典激活途径外,

NLRP3 炎性小体还可通过 caspase-4/5/11 介导的非经典途径被激活, 促进炎症因子的剪切和成熟。

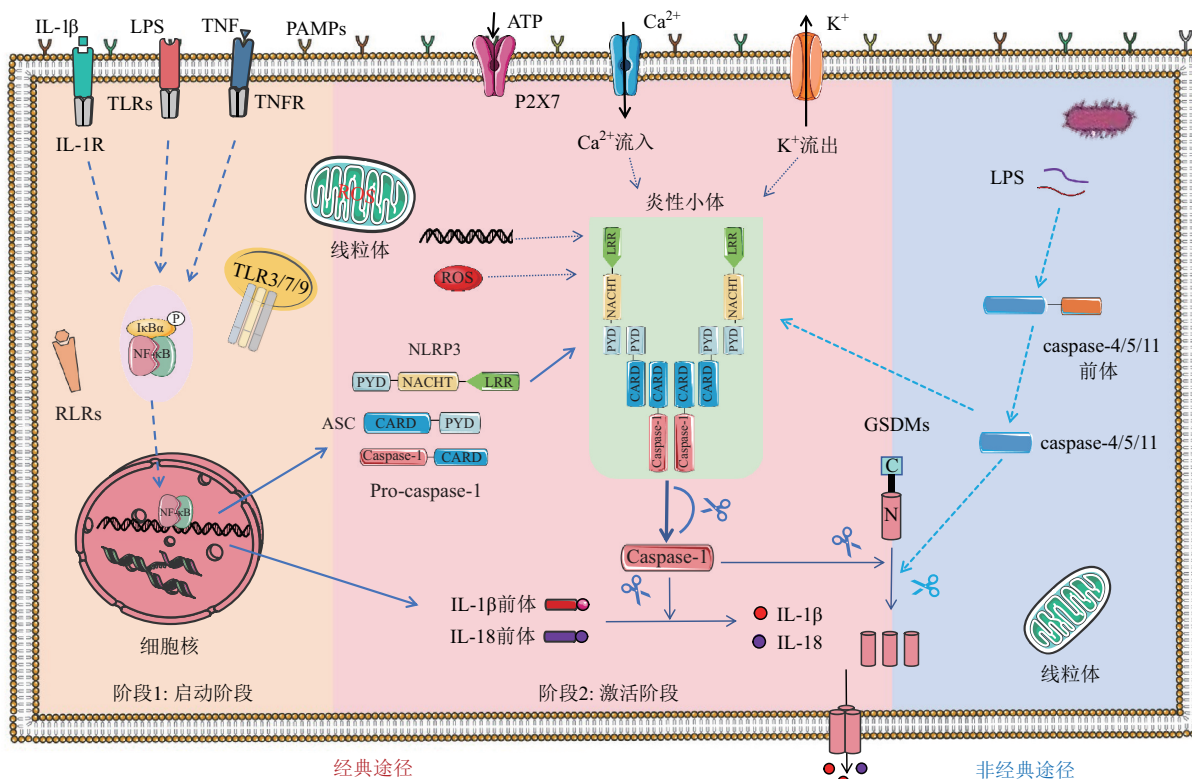


Fig. 1 The mechanisms of NLRP3 inflammasome activation

图1 NLRP3炎性小体激活机制

经典途径: 启动阶段, 微生物成分或内源性因子激活TLRs或肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNFR) 等信号通路, 调节炎症因子产生和炎性小体蛋白质各组分的表达; 激活阶段, 细胞在各种内外因子刺激下, 激活NLRP3炎性小体, 诱导活性蛋白酶caspase-1的产生, 最终促进IL-1 β 、IL-18等炎症因子成熟和分泌。非经典途径: caspase-4/5/11激活NLRP3炎性小体, 促进炎症因子的剪切和成熟。PAMPs: 病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns); IL: 白介素 (interleukin); LPS: 脂多糖 (lipopolysaccharides); TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor); TLR: Toll样受体 (Toll-like receptor); RLR: RIG-I样受体 (RIG-I like receptors); ATP: 三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate); caspase: 胱天蛋白酶 (cysteine aspartic acid specific protease); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); NF- κ B: 核因子 κ B (nuclear factor kappa B); CARD: 胱天蛋白酶激活募集结构域 (caspase activation and recruitment domain); ASC: 凋亡相关斑点样蛋白质 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD); NLRP3: 核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3); LRR: 富含亮氨酸重复序列 (leucine-rich repeat); PYD: 热蛋白结构域 (pyrin domain); GSDMs: 气体递质蛋白 (gasdermins)。

3 病毒感染对NLRP3炎性小体活化的正向调节

病毒感染后, 受体蛋白NLRP3可及时识别炎症信号, 募集ASC, 并与pro-caspase-1形成炎症复合物, 触发一系列激活反应, 启动先天免疫应答。病毒可通过多种策略调控炎性小体的激活, 包括改变宿主细胞内外离子浓度、影响宿主细胞能量代谢、直接作用于NLRP3炎性小体组分等 (图2)。

3.1 改变宿主细胞内外离子浓度

细胞内外离子浓度的动态平衡对许多酶的功能和信号转导过程至关重要, 是维持细胞存活和实现各种功能的必要条件。病毒感染过程中可诱导多种离子浓度发生重要变化, 包括H⁺浓度失衡、K⁺流出、Ca²⁺动员等。有研究报道, 流感病毒编码M2蛋白可定位于高尔基膜, 改变膜通透性, 引起H⁺外排, 导致细胞微环境中离子浓度失衡, 从而诱导NLRP3炎症小体活化^[22]; FMDV编码的2B蛋白可靶向细胞膜的相应位置, 执行“穿孔”功能, 形成

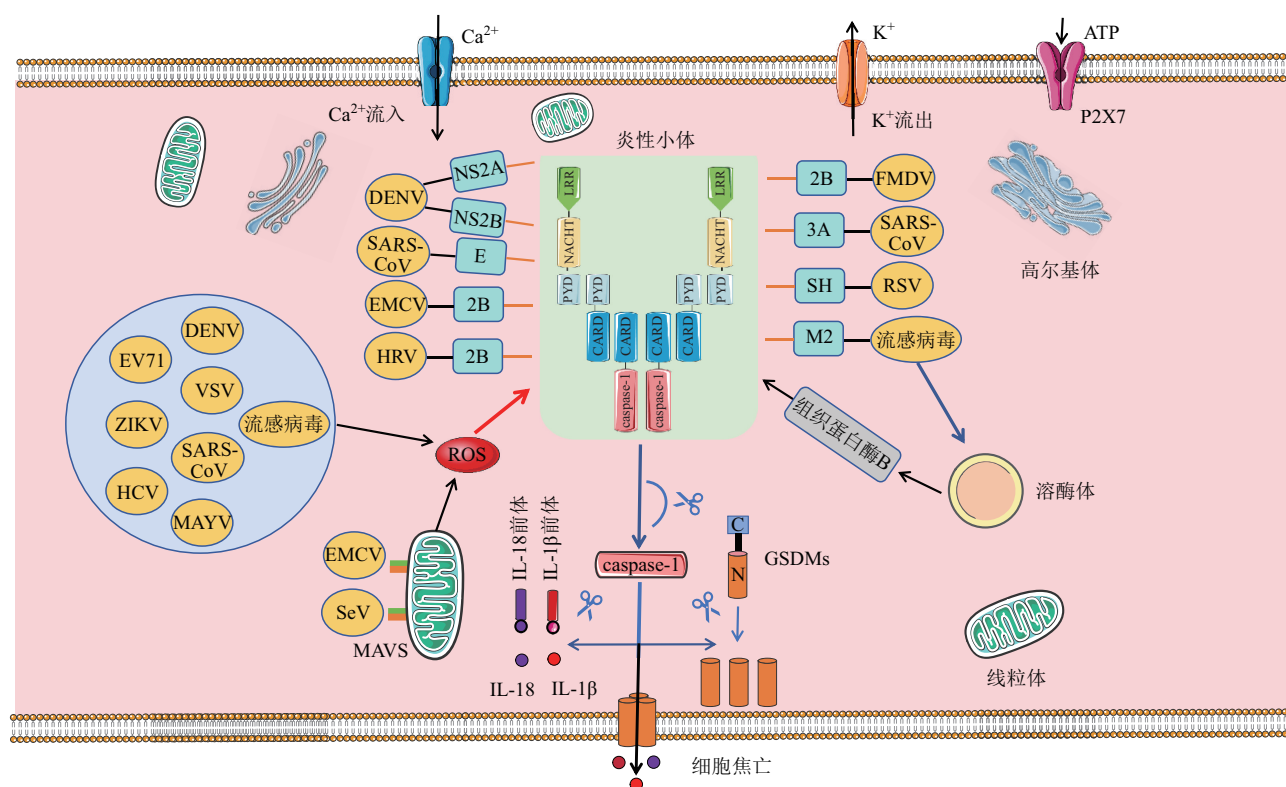


Fig. 2 Various viruses could activate the NLRP3 inflammasome

图2 多种病毒激活NLRP3炎症小体

EV71、ZIKV、HCV、DENV、VSV、SARS-CoV、MAYV、EMCV、仙台病毒 (Sendai virus, SeV) 和流感病毒通过ROS依赖途径形成NLRP3炎症小体复合物。流感病毒可破坏溶酶体, 然后通过组织蛋白酶B激活NLRP3炎症小体。SARS-CoV E、EMCV 2B、HRV 2B、DENV NS2A和NS2B蛋白通过Ca²⁺模型诱导NLRP3炎症小体激活, 而FMDV 2B、SARS-CoV 3A、RSV SH和流感M2则依赖K⁺模型或高尔基网络激活NLRP3炎症小体。IL: 白介素 (interleukin); P2X7R: 嘌呤能2X7受体 (purinergic 2X7 receptor); ATP: 三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate); caspase: 胱天蛋白酶 (cysteine aspartic acid specific protease); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); CARD: 胱天蛋白酶激活募集结构域 (caspase activation and recruitment domain); LRR: 富含亮氨酸重复序列 (leucine-rich repeat); PYD: 热蛋白结构域 (pyrin domain); GSDMs: 气体递质蛋白 (gasdermins); MAVS: 线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial antiviral signaling protein); EV71: 肠病毒71 (enterovirus 71); ZIKV: 寨卡病毒 (Zika virus); HCV: 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus); DENV: 登革病毒 (Dengue virus); VSV: 水疱性口炎病毒 (vesicular stomatitis virus); SARS-CoV: 严重急性呼吸综合征冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus); MAYV: 马雅罗病毒 (Mayaro virus); EMCV: 脑心肌炎病毒 (encephalomyocarditis virus); HRV: 人类鼻病毒 (human rhinovirus); SeV: 仙台病毒 (Sendai virus); FMDV: 口蹄疫病毒 (foot-and-mouth disease virus); RSV: 呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus); NS: 非结构 (non-structure) 蛋白。

K⁺囊泡孔, 诱导NLRP3炎症小体激活及IL-1β释放^[23]; VSV则在病毒复制过程中触发K⁺外排, 引起宿主细胞钠、钾泵功能改变, 激活NLRP3炎症小体, 诱导炎症因子大量表达^[24]。EMCV不仅可触发K⁺外排, 还可下调高尔基体中Ca²⁺浓度^[10], 从而调节NLRP3炎症小体组装和激活。SARS-CoV-2可通过开放阅读框3a (open reading frame 3a, ORF3a) 编码的蛋白质激活caspase-1触发K⁺效应, 同时编码E蛋白在高尔基体附近形成Ca²⁺通道, 导致离子浓度失衡, 诱导NLRP3炎症小体激活^[25]。DENV-2感染及其编码的非结构 (non-

structure, NS) 蛋白2A和NS2B均可诱导NLRP3炎症小体组装, 促进IL-1β成熟和分泌, 并且与Ca²⁺动员密切相关^[26]。此外, 包括小核糖核酸病毒、EMCV、HRV在内的多种病毒也可通过相应的病毒孔蛋白引起局部Ca²⁺离子浓度失衡, 从而触发NLRP3炎症小体活化。综上所述, 离子浓度平衡是NLRP3炎症小体调控病毒感染的重要途径。

3.2 影响宿主细胞能量代谢

早期研究发现, 包括SeV、VSV和DENV在内的许多RNA病毒感染诱导NLRP3炎症小体激活, 同时伴有线粒体损伤, 提示线粒体功能障碍与

NLRP3 炎性小体激活有关。DENV-2 感染过程中, NS2A 可导致线粒体破碎和延长的实体或核周定位以及膜电位极化, 从而促进 NLRP3 炎症小体的激活^[26]。猪流行性腹泻病毒 (porcine epidemic diarrhea virus, PEDV) 感染猪肠上皮细胞可导致线粒体 DNA 释放和 NLRP3 炎性小体激活介导 IL-1 β 分泌^[8]。流感病毒不仅可编辑 PB1-F2 蛋白易位至线粒体内膜, 下调线粒体内电位, 还可通过 RIPK2 诱导线粒体自噬, 有效抑制炎性小体激活, 防止过度炎症反应的发生^[27]。并且, 大量研究显示, 线粒体功能障碍, 包括代谢率升高、缺氧等, 可显著诱导 ROS 产生, 而后者在促进 NLRP3 炎性小体激活中扮演重要角色^[28]。脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 和 ATP 共同作用也可使线粒体功能失调, 诱导 ROS 产生, 激活 NLRP3 炎性小体, 而阻断 ROS 的产生可有效降低病毒感染诱导的 IL-1 β 表达水平^[28]。综上所述, 能量代谢在 NLRP3 炎性小体激活中发挥关键作用。

3.3 直接作用于NLRP3炎性小体组分

先前研究表明, 许多病毒可通过作用于 NLRP3 炎性小体成分来影响炎性小体的激活。FMDV L^{pro} 与 NLRP3 的 NACHT 和 LRR 结构域相互作用, 促进 NLRP3-ASC 组装并激活 NLRP3 炎性小体^[17]。EV71 编码的 3D 蛋白直接与 NLRP3 的 NACHT 和 LRR 结构域相互作用, 改变 NLRP3、ASC 和 pro-caspase-1 的亚细胞分布, 形成 3D-NLRP3-ASC 环结构, 促进炎性小体活化^[29]。同样, ZIKV 编码的 NS5 蛋白可直接结合 NLRP3 蛋白诱导炎性小体复合物的组装, 促进 NS5-NLRP3-ASC 形成, 最终促进 IL-1 β 成熟和分泌^[30]。然而 DENV 的 NS5 蛋白却没有类似作用, 但其膜蛋白 M 可与 NLRP3 蛋白结合, 促进 ASC 寡聚化和 NLRP3 炎性小体组装及激活^[31]。此外, 有报道称 SARS-CoV 的 ORF3a 可与 ASC 相互作用, 促进斑点形成, 诱导 NLRP3 炎性小体活化^[32]。同样, SARS-CoV-2 可触发炎性小体依赖性 IL-1 β 释放和焦亡, 究其原因在于其编码的 N 蛋白直接与 NLRP3 蛋白相互作用, 促使炎性小体组装^[3]。然而, 其机制尚不清楚, 需进一步探索。

4 病毒感染对NLRP3炎性小体激活的负向调控

NLRP3 炎性小体作为先天免疫应答的重要表现形式, 病毒被宿主的先天免疫系统识别并具有与

宿主免疫抑制相关的机制并不新奇, 部分病毒也进化出各种策略来调节 NLRP3 炎性小体激活, 以逃避免疫反应 (图 3)。

4.1 调节NLRP3泛素化和蛋白质降解

NLRP3 泛素化和蛋白质降解是 NLRP3 炎性小体激活的关键调控机制, 其中 EV71 编码的 2A 和 3C 蛋白酶可特异性切割 NLRP3 蛋白, 阻止炎性小体组装和活化^[33], 同时, 3C 蛋白酶还直接切割 GSDMs 蛋白的特定位点对, 抑制细胞焦亡并逃避免疫反应^[34]。塞内加谷病毒 (Seneca valley virus, SVV) 通过 3C 蛋白酶靶向 NLRP3 抑制炎性小体激活, 降低 caspase-1 和 IL-1 β 表达^[35]。ZIKV 的丝氨酸蛋白酶 NS3 则直接作用于 NLRP3, 抑制其激活^[36]。IAV 的 NS1 可招募宿主去泛素化酶 USP8, 以切割 caspase-1 的多聚泛素链, 从而抑制蛋白酶降解, 同时 H1N1 的 NS1 蛋白 C 端抑制 ASC 泛素化进而阻断 NLRP3 炎性小体介导的 IL-1 β 生成^[37]。此外, HPIV 3 型 C 蛋白可通过与 NLRP3 相互作用促进其泛素化, 进而介导其蛋白酶体降解^[38]。

4.2 抑制NLRP3炎性小体的组装和激活

研究表明, SeV 编码的 V 蛋白可与 NLRP3 蛋白相互作用抑制 ASC 募集, 阻止 NLRP3 依赖性 ASC 寡聚化, 并破坏 NLRP3 分子间相互作用, 从而抑制炎性小体激活^[39]。流感病毒的 PB1-F2 蛋白则直接与 NLRP3 蛋白结合, 阻碍其与其他效应分子的结合, 抑制炎性小体的组装和活化, 促进病毒逃逸^[40]。MV 则能够编码 NS 蛋白直接与 NLRP3 蛋白作用, 阻碍炎性小体激活, 拮抗先天免疫^[41]。近期研究报道, 非洲猪瘟病毒 (African swine fever virus, ASFV) 既可编码 H240R 蛋白与 NLRP3 相互作用抑制其寡聚^[42], 也可通过多基因家族成员 MGF505-7R 蛋白与 IKK 复合物相互作用并靶向 NLRP3 炎性小体进而抑制 IL-1 β 分泌^[43]。同样, SARS-CoV-2 的 NSP1 和 NSP13 蛋白可下调 NLRP3 炎性小体各组分及 IL-1 β 等底物表达, 干扰炎性小体激活^[44]。此外, NLRP3 与人副流感病毒 (human parainfluenza virus, HPIV) 3C 型蛋白的相互作用同样能阻止炎性小体组装和激活^[38]。这些证据表明, 病毒可通过其蛋白质和/或核酸直接拮抗 NLRP3 炎性小体的组装和激活, 从而逃避免疫系统的天然防御机制。

4.3 调控NLRP3炎性小体的效应功能

研究表明, EV71 的 3C 蛋白酶不仅直接作用于阻止炎性小体组装和活化, 还可切割炎性小体的激

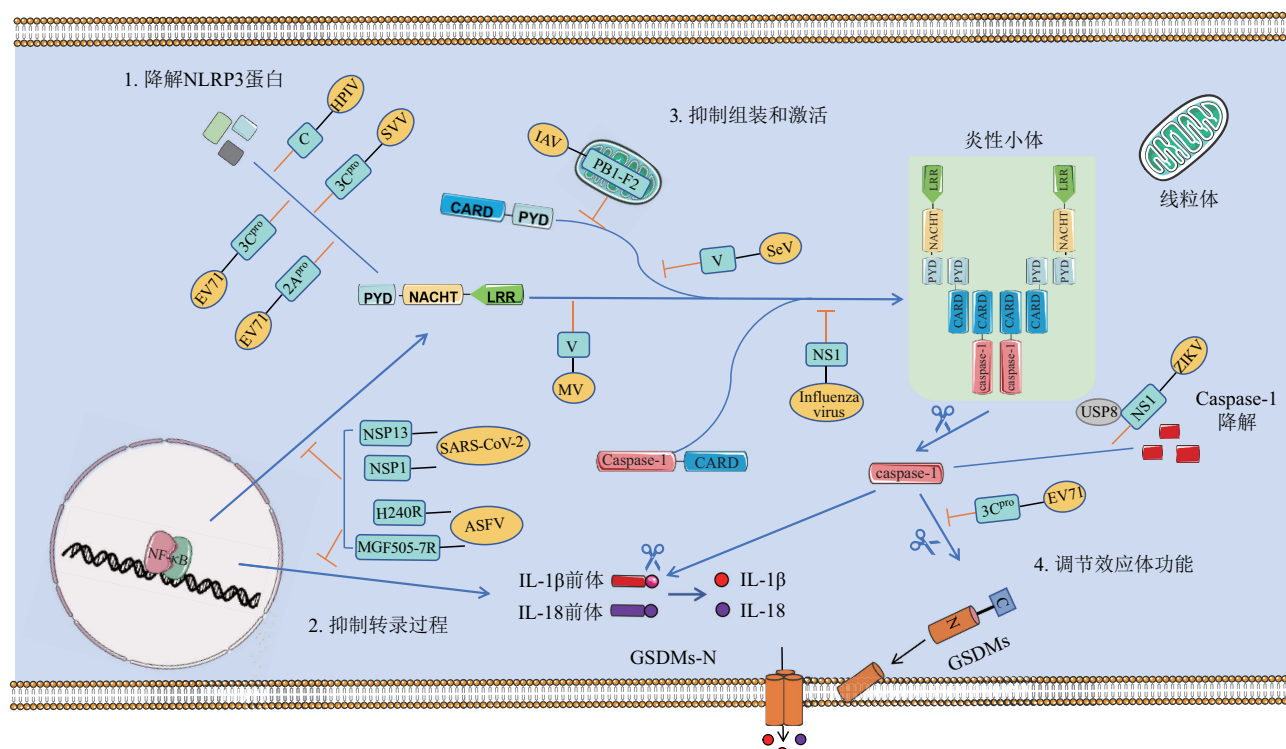


Fig. 3 Viral immune evasion strategies by targeting the NLRP3 inflammasome

图3 针对NLRP3炎性小体的病毒免疫逃逸策略

IL: 白介素 (interleukin); caspase: 胱天蛋白酶 (cysteine aspartic acid specific protease); CARD: 胱天蛋白酶激活募集结构域 (caspase activation and recruitment domain); LRR: 富含亮氨酸重复序列 (leucine-rich repeat); PYD: 热蛋白结构域 (pyrin domain); GSDMs: 气体递质蛋白 (gasdermins); EV71: 肠病毒71 (enterovirus 71); HPIV: 人副流感病毒 (human parainfluenza virus); SVV: 塞内加谷病毒 (Seneca valley virus); IAV: 甲型流感病毒 (influenza A virus); SeV: 仙台病毒 (Sendai virus); MV: 麻疹病毒 (measles virus); SARS-CoV-2: 严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2); ASFV: 非洲猪瘟病毒 (African swine fever virus); ZIKV: 寨卡病毒 (Zika virus); NS: 非结构 (non-structure) 蛋白。

活效应因子GSDMD特定位点的氨基酸残基,产生异常产物,进而抑制细胞焦亡的发生^[34]。流感病毒的NS1蛋白可通过与NLRP3相互作用,阻止NLRP3的自我寡聚化进而抑制其活化,减少IL-1 β 分泌^[39, 45-46]。另一方面,该病毒可通过阻断NS1蛋白对ASC的翻译后修饰,从而阻止炎性小体组装。爱拉斯汀-巴尔病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 的miR-BART15则通过特异性靶向NLRP3蛋白3'端UTR的miR-223结合位点,从而抑制NLRP3的激活^[47]。腺病毒可通过靶向细胞促炎蛋白PKR来抑制NLRP3炎性体激活^[48]。此外,SARS-CoV-2部分NS蛋白(NSP1和NSP13),可抑制caspase-1活性干扰NLRP3的激活^[49],未来可为治疗提供潜在突破口。

5 NLRP3炎性小体对病毒复制的影响

5.1 抑制病毒复制

在应对病毒感染时,NLRP3炎性小体激活可帮助快速清除病毒,对于抵抗病毒感染具有重要意义。研究表明,裂谷热病毒(rift valley fever virus, RVFV)感染小鼠后可激活NLRP3炎性小体进而有效抑制病毒复制,减轻中枢神经系统损伤^[50]。同样,WNV感染小鼠模型实验中也观察到了类似现象^[51]。EV71则进化出了通过2A蛋白酶和3C蛋白酶切割和抵抗NLRP3炎性小体激活的策略,避免诱导感染细胞发生细胞焦亡,从而抑制病毒复制并实现保护宿主免受病毒感染的目标^[52]。ASFV感染的研究中发现,缺失H240R基因可以有效增强NLRP3介导的炎症反应,降低病毒的毒力,减弱

对无特定病原 (specific pathogen free, SPF) 猪的致病性^[53], 而缺失 MGF505-7R 基因的重组 ASFV 毒株也显著降低对仔猪的致病性, 提示 NLRP3 介导的炎症反应在 ASFV 毒力中发挥有重要作用^[43]。

5.2 促进病毒复制

病毒被宿主先天免疫系统识别并具备调节宿主免疫的机制并不令人意外。然而, 病毒能够逃避免疫机制的拦截, 实现自主复制和增殖。在 SARS-CoV-2 感染初期, 病毒早期产物 (如 NSP1 和 NSP13) 通过抑制 NLRP3 炎性小体激活来促进病毒复制与组装^[49]; 而晚期产物 (如 N 和 ORF3a) 则会激活 NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡, 加速病毒扩散并引发致病过程^[54]。在伪狂犬病毒 (pseudorabies virus, PRV) 感染过程中, 成熟 IL-1 β 的分泌严格依赖于 ATP-P2 $\times$ 7R 相互作用、K⁺效应和随后的 NLRP3 激活, 而 ATP 注射以 NLRP3 依赖的方式显著促进 PRV 感染, 可有效增强 PRV 在小鼠体内的致病性^[55]。人类免疫缺陷病毒 1 (human immunodeficiency virus-1, HIV-1) 编码的包膜蛋白 gp120 能够有效诱导 NLRP3 炎性小体激活, 增强病毒的复制及致病性, 引发神经炎症和神经元死亡^[56]。ZIKV 通过激活 NLRP3 炎性小体来逃避宿主的抗病毒应答, 其潜在机制为 NS1 蛋白募集宿主去泛素酶 USP8, 抑制蛋白酶体 caspase-1 降解。同时, caspase-1 可靶向环鸟苷酸-腺苷酸合酶 (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) 进行切割, 降低 I 型干扰素 (interferon-I, IFN-I) 信号通路活性, 增强病毒复制^[57]。NDV 感染则利用编码的 P 和 V 蛋白与 NLRP3 蛋白发生共定位, 抑制炎性小体活性, 延长病毒复制时间, 提高病毒滴度^[58]。因此, 深入理解炎性小体激活与病毒复制间的作用机制, 将有助于精准有效预防和治疗目前难以攻克的病毒性疾病。

6 结论与展望

NLRP3 炎性小体作为宿主对病毒感染自然免疫反应的重要表现, 其诱导激活和随后的炎症反应在防御病毒感染中发挥重要作用。然而, NLRP3 炎性小体异常激活或慢性炎症也可导致严重的病理性损伤。尽管目前对病毒感染与 NLRP3 炎性小体活化间的研究已取得一定成果, 但诸多细节仍如迷雾般待解。例如, NLRP3 能直接感知病毒成分吗?

如果能, 又是如何感知的? 有没有受体可以与 NLRP3 协同识别病毒? 针对 DNA 病毒、RNA 病毒以及逆转录病毒等, 其如何通过各自独特的病毒蛋白或核酸结构与宿主细胞内的信号分子相互作用, 进而激活 NLRP3 炎性小体? 病毒 DNA 能否通过 DNA 传感器激活 NLRP3? HBV 等病毒本身不能激活 NLRP3 炎性小体^[59], 那么它如何逃脱免疫系统监视呢? 阐明 NLRP3 炎性小体在病毒感染过程中的激活机制, 有助于更好地理解炎症相关疾病的发病机制, 发现适合病毒性疾病的治疗靶点。技术上可考虑结合先进的分子生物学技术, 如单细胞测序、蛋白质组学和代谢组学等, 全面揭示活化过程中涉及的基因表达谱变化、蛋白质相互作用网络以及代谢通路的调控, 这将有助于精准定位关键的调控节点, 为开发针对 NLRP3 炎性小体活化的特异性干预药物提供坚实的理论基础。

调节 NLRP3 炎性小体的活性被证明是一种有前途的策略, 以干预病毒性疾病。病毒为逃避免疫反应, 进化出了多种抑制 NLRP3 炎性小体激活的策略, 深入研究不仅有助于理解病毒的致病机制, 还能为制定有效的联合治疗方案提供思路。后续可着重分析、探索针对病毒免疫逃逸策略的干预措施, 例如开发能够阻断病毒蛋白与宿主细胞相互作用的小分子抑制剂或抗体药物。同时结合现有的抗病毒药物和免疫调节剂, 开展联合治疗的临床试验, 评估不同药物组合对病毒感染的治疗效果和安全性。通过多靶点、多途径的联合治疗, 有望打破病毒的免疫逃逸防线, 从而提高抗病毒治疗的疗效。

参 考 文 献

- [1] Medzhitov R, Janeway C. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol Rev*, 2000, **173**(1): 89-97
- [2] Shi W, Jin M, Chen H, *et al*. Inflammasome activation by viral infection: mechanisms of activation and regulation. *Front Microbiol*, 2023, **14**: 1247377
- [3] Liu M H, Lin X L, Xiao L L. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein promotes TMAO-induced NLRP3 inflammasome activation by SCAP-SREBP signaling pathway. *Tissue Cell*, 2024, **86**: 102276
- [4] Zhao M, Deng D, Liu H, *et al*. Berberine suppresses influenza A virus-triggered pyroptosis in macrophages *via* intervening in the mtROS-MAVS-NLRP3 inflammasome pathway. *Viruses*, 2025, **17**(4): 539
- [5] Khare S, Luc N, Dorfleutner A, *et al*. Inflammasomes and their activation. *Crit Rev Immunol*, 2010, **30**(5): 463-487
- [6] Alanazi M, Weng T, McLeod L, *et al*. Cytosolic DNA sensor AIM2

- promotes KRAS-driven lung cancer independent of inflammasomes. *Cancer Sci*, 2024, **115**(6): 1834-1850
- [7] Borsky P, Holmannova D, Andrys C, *et al.* Evaluation of potential aging biomarkers in healthy individuals: telomerase, AGEs, GDF11/15, sirtuin 1, NAD⁺, NLRP3, DNA/RNA damage, and klotho. *Biogerontology*, 2023, **24**(6): 937-955
- [8] Bao D, Yi S, Zhao L, *et al.* Porcine epidemic diarrhea virus infection of porcine intestinal epithelial cells causes mitochondrial DNA release and the activation of the NLRP3 inflammasome to mediate interleukin-1 β secretion. *Vet Sci*, 2024, **11**(12): 643
- [9] Rajan J V, Rodriguez D, Miao E A, *et al.* The NLRP3 inflammasome detects encephalomyocarditis virus and vesicular stomatitis virus infection. *J Virol*, 2011, **85**(9): 4167-4172
- [10] Ito M, Yanagi Y, Ichinohe T. Encephalomyocarditis virus viroporin 2B activates NLRP3 inflammasome. *PLoS Pathog*, 2012, **8**(8): e1002857
- [11] Wang X, Ren W, Wang P, *et al.* Investigating the active components and mechanistic effects of *Forsythia suspensa* Leaf against RSV via the PI3K/Akt-NLRP3 pathway. *Heliyon*, 2024, **10**(19): e38285
- [12] Niu B, Xia X, Ma L, *et al.* LncRNA AC040162.3 promotes HCV-induced T2DM deterioration through the miRNA-223-3p/NLRP3 molecular axis. *Anal Cell Pathol*, 2023, **2023**(1): 5350999
- [13] Zhang L, Gao Y, Zhou H, *et al.* PRRSV-2 nsp2 Ignites NLRP3 inflammasome through IKK β -dependent dispersed trans-Golgi network translocation. *PLoS Pathog*, 2025, **21**(1): e1012915
- [14] Huang H, He X, Shi L, *et al.* Tanreqing injection inhibits dengue virus encephalitis by suppressing the activation of NLRP3 inflammasome. *Chin Med*, 2024, **19**(1): 24
- [15] Zhang Y, Li J, Deng H, *et al.* High mobility group box 1 knockdown inhibits EV71 replication and attenuates cell pyroptosis through TLR4/NF- κ B/NLRP3 axis. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, **38**(1): e23620
- [16] Li M, Zhu Y, Li M. Newcastle disease virus induces pyroptosis in canine mammary tumour CMT-U27 cells via the TNF α /NF- κ B/NLRP3 signalling pathway. *Vet Comp Oncol*, 2025, **23**(2): 224-235
- [17] Choudhury S M, Ma X, Li Y, *et al.* FMDV leader protein interacts with the NACHT and LRR domains of NLRP3 to promote IL-1 β production. *Viruses*, 2021, **14**(1): 22
- [18] Chiarini A, Gui L, Viviani C, *et al.* NLRP3 inflammasome's activation in acute and chronic brain diseases-an update on pathogenetic mechanisms and therapeutic perspectives with respect to other inflammasomes. *Biomedicines*, 2023, **11**(4): 999
- [19] Zhang Y, Lin Z, Chen D, *et al.* CY-09 attenuates the progression of osteoarthritis via inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, **553**: 119-125
- [20] Hochheiser I V, Pils M, Hagelueken G, *et al.* Structure of the NLRP3 decamer bound to the cytokine release inhibitor CRID3. *Nature*, 2022, **604**(7904): 184-189
- [21] Niu J, Wu S, Chen M, *et al.* Hyperactivation of the NLRP3 inflammasome protects mice against influenza A virus infection via IL-1 β mediated neutrophil recruitment. *Cytokine*, 2019, **120**: 115-124
- [22] Opriessnig T, Gauger P C, Filippesen Favaro P, *et al.* An experimental universal swine influenza a virus (IAV) vaccine candidate based on the M2 ectodomain (M2e) peptide does not provide protection against H1N1 IAV challenge in pigs. *Vaccine*, 2024, **42**(2): 220-228
- [23] Zhi X, Zhang Y, Sun S, *et al.* NLRP3 inflammasome activation by Foot-and-mouth disease virus infection mainly induced by viral RNA and non-structural protein 2B. *RNA Biol*, 2020, **17**(3): 335-349
- [24] Li Y, Luo Y, Wang C, *et al.* VSV infection and LPS treatment alter serum bile acid profiles, bile acid biosynthesis, and bile acid receptors in mice. *Microbiol Spectr*, 2024, **12**(11): e0083624
- [25] Ambrožek-Latecka M, Kozłowski P, Hoser G, *et al.* SARS-CoV-2 and its ORF3a, E and M viroporins activate inflammasome in human macrophages and induce of IL-1 α in pulmonary epithelial and endothelial cells. *Cell Death Discov*, 2024, **10**(1): 191
- [26] Shrivastava G, Visoso-Carvajal G, Garcia-Cordero J, *et al.* Dengue virus serotype 2 and its non-structural proteins 2A and 2B activate NLRP3 inflammasome. *Front Immunol*, 2020, **11**: 352
- [27] Zhang L, Qin Y, Chen M. Viral strategies for triggering and manipulating mitophagy. *Autophagy*, 2018, **14**(10): 1665-1673
- [28] Tan J J, Dai Y F, Wang F, *et al.* Pepsin-mediated inflammation in laryngopharyngeal reflux via the ROS/NLRP3/IL-1 β signaling pathway. *Cytokine*, 2024, **178**: 156568
- [29] Wang W, Xiao F, Wan P, *et al.* EV71 3D protein binds with NLRP3 and enhances the assembly of inflammasome complex. *PLoS Pathog*, 2017, **13**(1): e1006123
- [30] Wang W, Li G, De Wu, *et al.* Zika virus infection induces host inflammatory responses by facilitating NLRP3 inflammasome assembly and interleukin-1 β secretion. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 106
- [31] Pan P, Zhang Q, Liu W, *et al.* Dengue virus M protein promotes NLRP3 inflammasome activation to induce vascular leakage in mice. *J Virol*, 2019, **93**(21): e00996-19
- [32] Siu K L, Yuen K S, Castano-Rodriguez C, *et al.* Severe acute respiratory syndrome Coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *FASEB J*, 2019, **33**(8): 8865-8877
- [33] 田芷华, 杨清清, 陈欣, 等. 精胺抑制巨噬细胞中 GBP5 介导的 NLRP3 炎性小体活化减轻感染肠道病毒 71 型的新生小鼠脏器损伤. *南方医科大学学报*, **45**(5): 901-910
- Tian Z, Yang Q, Chen X, *et al.* *J Southern Med Uni*, 2025, **45**(5): 901-910
- [34] Lei X, Zhang Z, Xiao X, *et al.* Enterovirus 71 inhibits pyroptosis through cleavage of gasdermin D. *J Virol*, 2017, **91**(18): e01069-17
- [35] Wen W, Li X, Wang H, *et al.* Seneca valley virus 3C protease induces pyroptosis by directly cleaving porcine gasdermin D. *J Immunol*, 2021, **207**(1): 189-199
- [36] Gim E, Shim D W, Hwang I, *et al.* Zika virus impairs host NLRP3-mediated inflammasome activation in an NS3-dependent manner. *Immune Netw*, 2019, **19**(6): e40

- [37] Park H S, Liu G, Thulasi Raman S N, *et al.* NS1 protein of 2009 pandemic influenza A virus inhibits porcine NLRP3 inflammasome-mediated interleukin-1 β production by suppressing ASC ubiquitination. *J Virol*, 2018, **92**(8): e00022-18
- [38] Shil N K, Pokharel S M, Banerjee A K, *et al.* Inflammasome antagonism by human parainfluenza virus type 3 C protein. *J Virol*, 2018, **92**(4): e01776-17
- [39] Komatsu T, Tanaka Y, Kitagawa Y, *et al.* Sendai virus V protein inhibits the secretion of interleukin-1 β by preventing NLRP3 inflammasome assembly. *J Virol*, 2018, **92**(19): e00842-18
- [40] Boal-Carvalho I, Mazel-Sanchez B, Silva F, *et al.* Influenza A viruses limit NLRP3-NEK7-complex formation and pyroptosis in human macrophages. *EMBO Rep*, 2020, **21**(12): e50421
- [41] Suwanmanee S, Ghimire S, Edwards J, *et al.* Infection of pro- and anti-inflammatory macrophages by wild type and vaccine strains of measles virus: NLRP3 inflammasome activation independent of virus production. *Viruses*, 2023, **15**(2): 260
- [42] Zhou P, Dai J, Zhang K, *et al.* The H240R protein of African swine fever virus inhibits interleukin 1 β production by inhibiting NEMO expression and NLRP3 oligomerization. *J Virol*, 2022, **96**(22): e0095422
- [43] Li J, Song J, Kang L, *et al.* pMGF505-7R determines pathogenicity of African swine fever virus infection by inhibiting IL-1 β and type I IFN production. *PLoS Pathog*, 2021, **17**(7): e1009733
- [44] Rogozin I B, Agranovsky A A. Nonstructural p26 proteins encoded by the 3'-proximal genes of velariviruses and criniviruses are orthologs. *Arch Virol*, 2020, **165**(2): 439-443
- [45] Komune N, Ichinohe T, Ito M, *et al.* Measles virus V protein inhibits NLRP3 inflammasome-mediated interleukin-1 β secretion. *J Virol*, 2011, **85**(24): 13019-13026
- [46] Moriyama M, Chen I Y, Kawaguchi A, *et al.* The RNA- and TRIM25-binding domains of influenza virus NS1 protein are essential for suppression of NLRP3 inflammasome-mediated interleukin-1 β secretion. *J Virol*, 2016, **90**(8): 4105-4114
- [47] Haneklaus M, Gerlic M, Kurowska-Stolarska M, *et al.* Cutting edge: miR-223 and EBV miR-BART15 regulate the NLRP3 inflammasome and IL-1 β production. *J Immunol*, 2012, **189**(8): 3795-3799
- [48] Darweesh M, Kamel W, Gavrillin M A, *et al.* Adenovirus VARNAI blocks ASC oligomerization and inhibits NLRP3 inflammasome activation. *Front Immunol*, 2019, **10**: 2791
- [49] Kim N E, Kim D K, Song Y J. SARS-CoV-2 nonstructural proteins 1 and 13 suppress caspase-1 and the NLRP3 inflammasome activation. *Microorganisms*, 2021, **9**(3): 494
- [50] Guan Z, Li H, Zhang C, *et al.* RVFV virulence factor NSs triggers the mitochondrial MCL-1-BAK axis to activate pathogenic NLRP3 pyroptosis. *PLoS Pathog*, 2024, **20**(8): e1012387
- [51] Riccetti S, Sinigaglia A, Desole G, *et al.* Modelling west Nile virus and usutu virus pathogenicity in human neural stem cells. *Viruses*, 2020, **12**(8): 882
- [52] Wang H, Lei X, Xiao X, *et al.* Reciprocal regulation between enterovirus 71 and the NLRP3 inflammasome. *Cell Rep*, 2015, **12**(1): 42-48
- [53] Huang L, Liu H, Ye G, *et al.* Deletion of African swine fever virus (ASFV) H240R gene attenuates the virulence of ASFV by enhancing NLRP3-mediated inflammatory responses. *J Virol*, 2023, **97**(2): e0122722
- [54] Nieto-Torres J L, DeDiego M L, Verdiá-Báguena C, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog*, 2014, **10**(5): e1004077
- [55] Ye C, Huang Q, Jiang J, *et al.* ATP-dependent activation of NLRP3 inflammasome in primary murine macrophages infected by pseudorabies virus. *Vet Microbiol*, 2021, **259**: 109130
- [56] Dutta D, Liu J, Xu E, *et al.* Methamphetamine enhancement of HIV-1 gp120-mediated NLRP3 inflammasome activation and resultant proinflammatory responses in rat microglial cultures. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(7): 3588
- [57] Zheng Y, Liu Q, Wu Y, *et al.* Zika virus elicits inflammation to evade antiviral response by cleaving cGAS via NS1-caspase-1 axis. *EMBO J*, 2018, **37**(18): e99347
- [58] Wang B, Zhu J, Li D, *et al.* Newcastle disease virus infection induces activation of the NLRP3 inflammasome. *Virology*, 2016, **496**: 90-96
- [59] Yu X, Lan P, Hou X, *et al.* HBV inhibits LPS-induced NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production via suppressing the NF- κ B pathway and ROS production. *J Hepatol*, 2017, **66**(4): 693-702

The Crosstalk Between Viral Infection and The NLRP3 Inflammasome*

BAI Guang-Ye^{1)**}, CHEN Deng-Jin^{2)**}, ZHANG Lei²⁾, ZHANG Qian¹⁾, LIU Kai-Dong¹⁾,
HAO Hai-Yu¹⁾, LI Peng¹⁾, YI Fu-De¹⁾, LI Jing-Lin³⁾, CHEN Shan⁴⁾, HAO Xiao-Jing^{1)***}

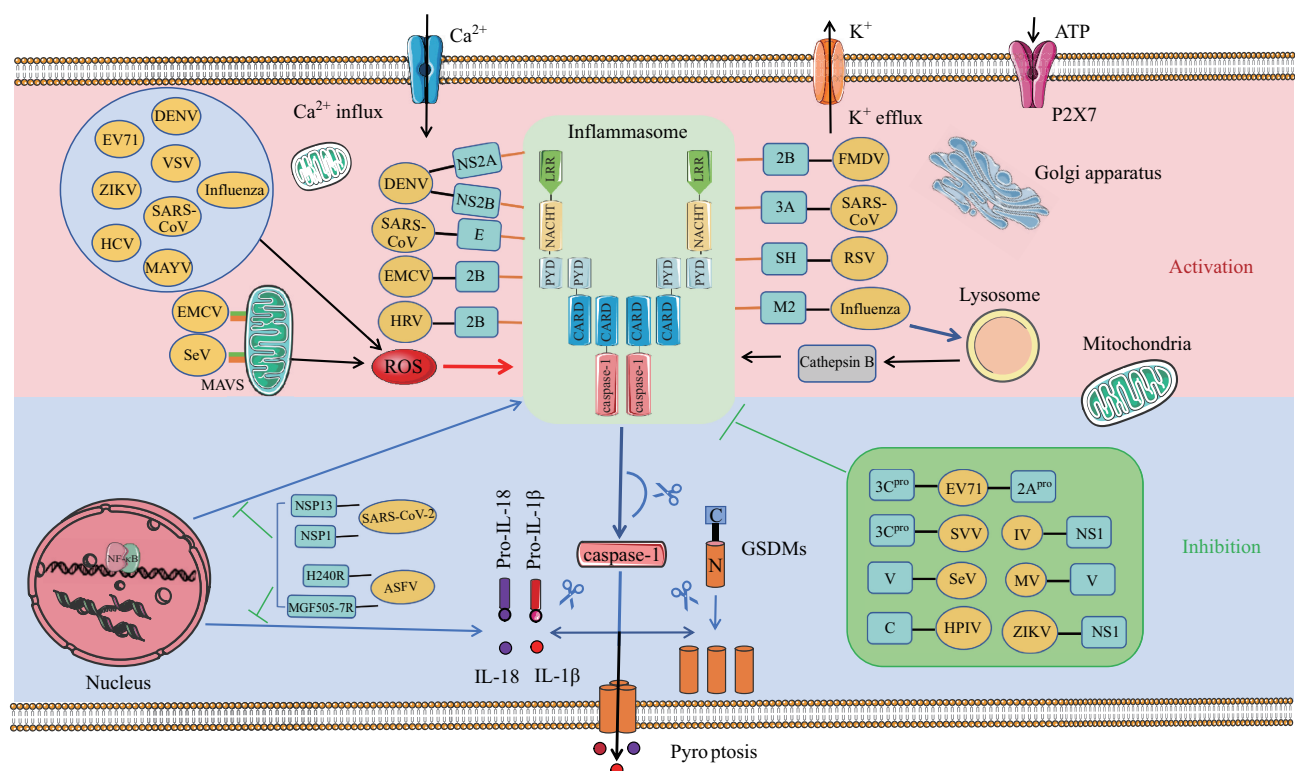
¹⁾Qingdao Animal Husbandry Workstation, Qingdao 266100, China;

²⁾Zhongmu Institutes of China Animal Husbandry Industry Co. Ltd, Beijing 100095, China;

³⁾Pingdu Polygonum Orchid Animal Health and Product Quality Testing Station, Qingdao 266731, China;

⁴⁾Qingdao Jinshi Ecological Agriculture Co., Ltd, Qingdao 266731, China)

Graphical abstract



* This work was supported by a grant from Specialized Fund for the Qingdao Comprehensive Experimental Station of the National Layer Industry Technology System (CARS-40-S13).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-15965554129, E-mail: 58690992@qq.com

Received: May 19, 2025 Accepted: November 12, 2025

Abstract The inflammatory response is the foundation and a critical component of innate immunity. It serves as a vital defense mechanism, enabling the body to rapidly recognize and resist the invasion of foreign pathogenic microorganisms through a spontaneous immune reaction. Through pattern recognition receptors (PRRs), the host can effectively identify pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) from microbes like bacteria and viruses, as well as damage-associated molecular patterns (DAMPs) released by injured cells. This allows for swift identification and resistance against pathogenic invasions, fulfilling a cellular surveillance function. As one of the most important protein complexes in innate immunity, the NLRP3 inflammasome—a large multi-protein complex—is among the most extensively studied inflammasomes. It assembles in response to pathogenic invasion or other danger signals and is crucial for the processing and release of pro-inflammatory mediators. This process helps the body distinguish between “self” and “non-self” and plays a significant role in both inflammatory and antiviral responses, thereby maintaining the host’s internal homeostasis. However, under certain conditions, immune regulation can become dysregulated, leading to an inflammatory response that is either too weak or too strong. This imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory states can ultimately result in disease and tissue damage. Notably, not all viral infections activate the inflammasome. The activation mechanism of the NLRP3 inflammasome remains unclear and is even a subject of debate. On one hand, viruses are recognized by the host’s innate immune system, which can activate the NLRP3 inflammasome to mobilize immune and inflammatory responses for antiviral defense. Upon viral infection, the host receptor protein NLRP3 recognizes inflammatory signals, recruits the adapter protein ASC, and forms an inflammasome complex with pro-caspase-1. This triggers a cascade of activation events that initiate the innate immune response. Strategies involved in this process include altering intracellular and extracellular ion concentrations, affecting host cell energy metabolism, and directly interacting with components of the NLRP3 inflammasome to regulate its activation. On the other hand, viruses have evolved multiple strategies to inhibit NLRP3 inflammasome activation and evade immune responses. These include regulating NLRP3 ubiquitination and degradation, inhibiting the assembly and activation of the NLRP3 inflammasome, and modulating its effector functions. Furthermore, while NLRP3 inflammasome activation upon viral infection helps clear the virus and is crucial for antiviral defense, viruses can also evade this immune mechanism to facilitate their own replication and proliferation. A deeper understanding of the interplay between inflammasome activation and viral replication will contribute to the precise and effective prevention and treatment of currently incurable viral diseases. Therefore, this article will focus on the complex interactions between viral infection and the NLRP3 inflammasome. It will review recent advances in understanding virus-induced NLRP3 inflammasome activation and the immune evasion strategies viruses employ by modulating NLRP3 inflammasome activity, with the ultimate goal of fundamentally controlling viral replication in the host. In-depth research in this area will not only enhance our understanding of viral pathogenesis but also provide new strategies for clinical antiviral therapy and drug development.

Key words viral infection, NLRP3 inflammasome, inflammatory response, immune evasion

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0242

CSTR: 32369.14.pibb.20250242