综 述

NLRP3炎症小体在卵巢病理生理中的作用及其调控

毕菁菁[1] 综述 唐宗浩[2] 审校
1.西南医科大学 外国语学院(泸州 646000);2.西南医科大学药物研究中心(泸州 646000)

【摘 要】炎症小体是由感受蛋白、衔接蛋白以及效应蛋白组装形成的复合体,细胞在应激或感染条件下炎症小体的激活是调控炎症反应的重要机制。不同类型的炎症小体调控方式存在较大差异,NLRP3炎症小体是目前研究较为透彻也是功能最为全面的炎症小体类型。NLRP3炎症小体调控紊乱在多种人类疾病的发生、发展中起到重要的病理作用。在哺乳动物卵巢中,NLRP3不仅是参与卵泡的正常发育,其过度激活也是导致多囊卵巢以及卵巢功能退化的重要因素。因此,总结并阐明NLRP3炎症小体在卵巢生理和疾病中的作用及其调控机制对于后续相关研究的开展及临床治疗手段的开发都具有重要意义。

【关键词】NLRP3炎症小体;卵巢;卵泡发育;病理;生理
【中图分类号】 R711.6 文献标志码 A DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2022.02.016

Role and regulation of NOD-like receptor protein 3 inflammasome in ovarian pathophysiology

BI Jingjing[1] reviewing *TANG Zonghao*[2] checking
1.*School of foreign language, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 2.*Drug discovery center, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*

【**Abstract**】The inflammasome is a multimolecular complex formed by chemosensory protein, adapter protein, and effector protein, and the activation of inflammasome is an important mechanism of regulating inflammatory response under the condition of stress or infection. Different types of inflammasome have different regulatory mechanisms, and at present, NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome is a well-studied pleiotropic subtype of inflammasome. Disordered regulation of NLRP3 inflammasome has an important pathological role in the development and progression of various human diseases. In mammalian ovary, NLRP3 inflammasome is involved in the normal development of follicles, while the excessive activation of NLRP3 inflammasome is also a crucial factor for polycystic ovarian syndrome and functional ovarian degeneration. Therefore, it is of great significance to summarize and clarify the role of NLRP3 inflammasome in ovarian physiology and diseases and its regulatory mechanisms, which is important for subsequent studies.

【**Key words**】NOD-like receptor protein 3 inflammasome; Ovary; Follicular development; Pathology; Physiology

炎症反应是哺乳动物细胞应对外界病原体刺激的重要保护机制,而炎症的过度激活与细胞功能紊乱密切相关。细胞通过模式识别受体(pattern-recognition receptors,PRRs)识别内源性的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns,DAMPs)和外源性的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns,PAMPs)引起细胞自身的免疫应答并激活炎症反应。PRRs分为定位于细胞膜的TLR受体(Toll-like receptor)、CLR受体(C-type lectin receptor)以及位于胞内的黑素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2,AIM2)和NOD样受体(NOD-like receptor,NLR)[1]。近年来的研究表明,NLR诱导的炎症小体激活在细胞的炎症反应调节中起到重要作用。不同NLR家族蛋白构成的炎症小体对炎症信号的识别能力存在明显的差异。其中,NLRP3炎症小体是目前发现的能够识别信号种类最多的炎症小体类型[1]。

NLRP3在多种人类以及啮齿类动物的细胞中表达,并参与炎症水平的调控[2]。近些年的证据显示,炎症小体的调控紊乱是导致糖尿病、癌症、自身免疫性疾病等多种人类疾病形成、发展的重要机制[2]。然而长期以

基金项目:西南医科大学自然科学基金重点项目(00031753)
第一作者简介:毕菁菁,讲师,硕士。
通信作者:唐宗浩,副教授,博士。E-mail: tangzonghao@163.com
引用本文:毕菁菁,唐宗浩.NLRP3炎症小体在卵巢病理生理中的作用及其调控[J].西南医科大学学报,2022,45(2):166-171.DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2022.02.016.

来，NLRP3在卵巢生理和病理中的作用并未被揭示。近期，有研究对NLRP3炎症小体在卵巢中的作用进行了报道，显示其在多囊卵巢综合征（polycystic ovarian syndrome，PCOS）和卵巢衰老中发挥重要作用[3-6]。同时，有研究表明NLRP3在正常的卵泡发育中也起到一定作用[7]。这些研究为阐明卵巢相关疾病的病理机制以及治疗手段的开发提供了新的思路。

1 炎症小体的调控机制

1.1 NLRP3的激活步骤

NLRP3的激活主要分为预激活（priming）和激活（activation）两个步骤[2]。NLRP3炎症小体的预激活和激活信号对于功能性NLRP3炎症小体的产生都是十分必要的。通常认为，静息状态下细胞中NLRP3的水平不足以启动炎症小体的激活。同时，游离NLRP3的LRR区域在静息状态下被泛素化无法进行寡聚化也是NLRP3无法激活的重要原因[2]。因此，为了促进炎症小体的激活需要在预激活信号的刺激下首先激活NLRP3的上游转录因子NF-κB，进而促进NLRP3转录的水平的上调。这些预激活刺激包括IL-1R1、TLRs和NLRs的配体以及细胞因子受体TNFR1、TNFR2的配体[8]。脂多糖（Lipopolysaccharides，LPS）能够通过非转录依赖的预激活信号诱导炎症小体的激活，而无需诱导NLRP3水平的上调[9]。同时，预激活信号还能够通过去泛素化酶BRCC3（在人体中为BRCC36），将NLRP3去泛素化促进其激活[10]。

在预激活信号刺激后，NLRP3炎症小体能够被多种促炎信号所激活，包括离子浓度变化、溶酶体损伤、线粒体损伤与活性氧（Reactive oxygen species，ROS）、ATP以及病原RNA等[2]。值得注意的是，NLRP3炎症小体除受到促炎信号的调控外还受到自噬的调节，自噬调控紊乱是造成NLRP3过度激活的重要因素[11]。目前的研究已经证实，自噬水平降低是造成NLRP3炎症小体在糖尿病[11]、动脉粥样硬化[12]以及自身免疫性疾病[13]中过度激活的重要原因。

1.2 ROS与线粒体损伤诱导的炎症小体激活

ROS是线粒体呼吸的副产物，细胞通过多种抗氧化机制将ROS水平维持在一定的范围进而防止ROS失衡和氧化应激。目前的研究发现，代谢水平增加、缺氧以及一些外源性刺激引起的细胞应激都能够导致线粒体的损伤以及ROS水平的增加[14]。利用Complex I或Complex III抑制剂处理细胞都能够导致ROS水平增加以及NLRP3炎症小体的激活[15]。ROS对NLRP3炎症小体的调控作用也在基因敲除中得到了进一步验证，例如敲除人THP1巨噬细胞或小鼠BMDMs（bone-marrow-derived macrophages）细胞中的NLRP3后抑制线粒体呼吸链不会导致IL-1β的激活[15]。这些实验直接证明了ROS在NLRP3炎症小体激活中的作用。有意思的是，高浓度的线粒体解偶联剂CCCP处理并不会导致ROS的明显上升和NLRP3的激活，而低浓度的CCCP处理则会引起NLRP3的激活，提示膜电位失衡的线粒体所产生的ROS才能引起NLRP3炎症小体的激活[15]。最近的研究发现，ROS水平过度上调是导致缺血再灌注后脑、心脏、血管以及睾丸组织NLRP3炎症小体激活的重要原因[16]。

目前，ROS对NLRP3炎症小体的激活作用是否存在普遍性尚存在一定的争议。例如，有研究表明抑制小鼠或人细胞中的NADPH氧化酶却并不影响NLRP3炎症小体的激活[17]。近期的研究发现，在小鼠缺血损伤模型中敲除NADPH氧化酶2（NOX2）能够减少NLRP3在脑部损伤部位的表达并抑制NLRP3-TXNIP的结合[18]。然而在脐静脉内皮细胞中却并未观察到类似现象，这一结果提示ROS对NLRP3的促进作用可能存在组织或细胞特异性[18]。有观点认为，造成这一现象的原因是由于这些ROS的产生并不依赖NADPH氧化酶而是由线粒体所产生[19]。

1.3 溶酶体与NLRP3炎症小体激活

溶酶体是细胞中多种水解酶的储存场所，负责胞内冗余蛋白以及部分有害物质的降解。细胞通过自噬途径将蛋白聚集体或微颗粒进行包裹运送至溶酶体降解从而避免对细胞造成损失。然而，一些无法降解的结晶成分被运送至溶酶体后会造成溶酶体功能的失常进而加剧其内容物的释放。目前的研究发现，细胞内β样淀粉蛋白、胆固醇结晶以及钙结晶体等微颗粒引起的溶酶体损伤与炎症小体激活也存在密切联系[20-21]。诱导溶酶体破裂会引起NLRP3炎症小体的显著激活，而通过巴伐洛霉素A抑制溶酶体酸化后能够抑制溶酶体破裂引起的炎症小体激活，表明溶酶体酸化是NLRP3激活的重要前提[22]。同时，也有证据显示cathepsin B在NLRP3的激活中也起到促进作用，抑制cathepsin B也能够阻碍溶酶体引起的NLRP3激活[21]。近期的研究发现，除cathepsin B外cathepsins C、L、S以及Z也参与了溶酶体引起的NLRP3炎症小体的激活[23]。但总体来说cathepsin B是溶酶体促进炎症小体激活的主要蛋白酶，通过基因敲除或siRNA沉默的方法抑制cathepsin B后刺激溶酶体能够降低BMDM细胞中IL-1β的释放[24]。

1.4 自噬与NLRP3炎症小体激活

自噬是真核细胞内进化保守的自我分解代谢机制，在营养匮乏、缺氧等应激条件下细胞能够通过诱导自噬水平的上升降解自身冗余的细胞器以及蛋白质从而维持细胞自身的正常功能[25]。近年研究发现，自噬对NLRP3炎症小体的激活也具有调控作用[26]。针对巨噬

细胞的研究发现，诱导NLRP3炎症小体激活后会促进自噬水平的上调。类似的，通过TLRs配体诱导炎症后自噬也能够通过对pro-IL-1β的识别和降解阻碍NLRP3炎症小体对炎症的诱导，并且这一现象也在体内实验中得到了进一步验证[27]。NLRP3炎症小体的预激活信号和激活信号都能够诱导自噬水平的上升。例如，预激活信号能够通过促进TFEB的表达诱导自噬[28]，而包括ATP、尼日利亚杆菌在内的NLRP3炎症小体的激活信号也能够对自噬起到诱导作用。分子机制研究表明，NLRP3炎症小体组装后能够被自噬相关蛋白p62所识别并将其包裹进自噬体降解[29]，这一现象也在LPS诱导的小胶质神经细胞炎症中得到验证[30]。炎症小体中受体蛋白NLRP3的泛素化是其能够被p62所识别的关键。自噬还能够通过对ASC的降解抑制炎症小体的激活。例如，原卟啉钴能够通过诱导自噬降解ASC，而抑制自噬后原卟啉钴对ASC的作用消失[31]。RalB（RAS like proto-oncogene B）的表达在炎症小体诱导的自噬体组装中也起到重要作用。在营养不足条件下，RalB核苷酸交换引起的GTP-RalB与Exo84的结合为隔离膜的形成和成熟提供了重要平台[32]。NLRP3激动剂处理能够快速地引起小鼠BMDM细胞中的RalB核苷酸交换并促进RalB表达的增加，而利用siRNA敲低RalB则能抑制炎症小体诱导的自噬以及IL-1β分泌[29]。除直接作用于炎症小体外，自噬还能通过对损伤线粒体、ROS等炎症小体上游信号的降解抑制NLRP3炎症小体的激活（图1）。小鼠中LC3B的敲除会导致受损线粒体的明显聚集和胞内游离mtDNA水平的增加，并且在LPS刺激后NLRP3水平以及炎症水平均较正常鼠明显增加[33]。Guo等发现穿心莲内酯对结肠炎的抑制作用也与其对NLRP3炎症小体的抑制有关，穿心莲内酯通过诱导巨噬细胞内的线粒体自噬缓解线粒体膜电位的失衡从而抑制NLRP3的激活，而敲除Beclin1或抑制自噬后抗炎作用消失[34]。因此，在多种疾病或损失引起的炎症小体激活中，诱导自噬成为抑制炎症发展的重要手段。PINK1-parkin通路诱导的线粒体自噬能够通过降解受损线粒体抑制ROS释放来抑制造影剂引起的急性肾脏损伤[35]。同样，利用缺氧诱导自噬也能够缓解NLRP3激活导致的肠道炎症[36]。值得注意的是，虽然自噬是抑制线粒体损伤以及ROS过度释放的重要机制，但对于NADPH氧化酶产生的ROS并不具有抑制作用[37]。

与其在细胞生理中的作用类似，自噬的诱导并不总是起到抑制NLRP3激活的作用。例如，在饥饿条件下诱导酵母细胞自噬能够促进NLRP3炎症小体的激活[38]。但这一现象尚未在哺乳动物细胞中得到进一步验证，因此尚不清楚自噬对于NLRP3炎症小体的促进作用是否也存在于哺乳动物细胞中。

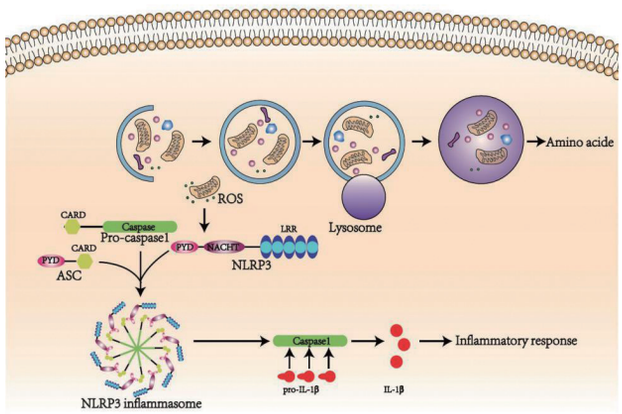


图1　自噬对NLRP3炎症小体激活的影响

Figure 1　The effects of autophagy on inflammasome activation

2　炎症小体在卵巢生理和疾病中的作用

NLRP3炎症小体在人类和啮齿类动物的多种细胞内表达。然而，其在卵巢生理和病理中的作用却长期未被揭示。近两年的研究初步揭示了NLRP3在哺乳动物卵巢生理及病理中的作用。这些研究结果表明NLRP3炎症小体不仅在卵巢功能退化以及多囊卵巢综合征的病理进展中起到重要作用，还参与了正常的卵泡发育过程[7]。NLRP3炎症小体在卵巢生理、病理中作用的揭示为相关卵巢疾病的治疗提供了新的研究方向。

2.1　炎症小体在卵泡发育中的作用

在哺乳动物中，卵泡发育成熟后会进行排卵过程，将卵母细胞排入输卵管从而进行后续的受精准备过程。卵泡作为空腔结构并不存在血管的侵入，然而其外围的卵泡壁却存在大量的血管网络[39]。排卵后这些外围血管的侵入是促进颗粒细胞（granulosa cells，GCs）分化以及黄体结构形成的重要前提[40]。有趣的是，哺乳动物的排卵过程往往也伴随着炎症反应的发生。在卵泡发育过程中IL-18及其受体IL-18R的表达对于促进卵泡发育起到积极的作用，而IL-1β也是促进排卵和卵母细胞成熟的重要因素[41]。过往的观点认为，外围血管内巨噬细胞等促炎细胞的侵入是导致这一现象的重要原因[42]。近期针对大鼠排卵过程的研究发现，NLRP3炎症小体的激活可能也参与了排卵过程的炎症诱导。NLRP3在大鼠卵泡内的表达水平随着卵泡发育的进行逐渐升高。同时，NLRP3炎症小体的衔接蛋白ASC以及效应蛋白caspase-1也都表现出与NLRP3一致的表达趋势，提示在卵泡的发育过程中可能就伴随着NLRP3炎症小体的激活[7]。同时，卵巢内IL-1β水平在卵泡发育阶段始终处于较低水平而在PMSG处理52h后显著升高，进一步提示了NLRP3炎症小体与排卵炎症之间的关联性[7]。然而，这些实验并未进行反向验证，因而还需要相关实验进行进一步阐明。

2.2 炎症小体在多囊卵巢中的作用

PCOS是目前女性常见的内分泌疾病，也是引起育龄女性不孕的重要原因，主要表现为生理周期紊乱、雄激素水平过高、胰岛素抵抗以及多毛等病理现象[43]。长期以来，研究人员观察到PCOS患者通常也伴随着慢性炎症，并且发现炎症对于PCOS的发生起到重要的促进作用。炎症因子能够通过促进卵泡膜细胞（theca cell）的雄激素生成进一步加剧PCOS的发展[44]。因此，抑制炎症的发展成为缓解PCOS的重要途径。最近的研究发现，NLRP3炎症小体的激活是导致PCOS炎症激活的重要原因[4]。基因表达分析结果显示PCOS患者的Nlrp3、Aim2、IL-18以及Asc的基因表达水平显著升高，而Nlrp1、Nlrp12以及Nlrc4等基因的表达则没有发生显著变化。Rostamtabar等认为NLRP3炎症小体以及AIM2炎症小体是导致IL-18激活的重要原因[4]。虽然IL-1β的表达也发生了上调但相对IL-18并不明显，表明IL-18可能是炎症小体激活导致炎症的主要炎症因子[4]。然而，值得注意的是，该研究的样本量相对较小，并且也缺乏验证实验。

近期另一项关于PCOS的研究对NLRP3炎症小体导致卵巢功能异常的分子调控机制进行了进一步阐述[5]。在睾酮诱导的小鼠PCOS模型中，NLRP3的mRNA以及蛋白表达水平在卵泡颗粒细胞内的表达明显增加，而NLRP1和NLRC4的表达水平则没有明显差异。这一结论与Rostamtabar等的研究结果一致，表明NLRP3炎症小体可能在PCOS的炎症诱导中起到主要作用[4,5]。同时，该研究首次发现细胞焦亡是导致PCOS中颗粒细胞的过度丢失的一个重要因素，而NLRP3激活导致的caspase-1激活参与了GSDM剪切和颗粒细胞焦亡[5]。NLRP3抑制剂INF39处理小鼠能够显著抑制PCOS引起的细胞焦亡和炎症等病理现象。同时，通过双氢睾酮（DHT）处理构建体外PCOS模型发现，DHT处理后颗粒细胞的NLRP3炎症小体相关蛋白、焦亡水平和炎症水平均大幅增加[5]。与体内实验一致，INF39处理可以抑制DHT诱导的NLRP3激活以及细胞焦亡并且对雄激素受体（androgen receptor，AR）和Cyp19α1的表达也起到抑制作用[5]。这些结果提示，NLRP3诱导的炎症是导致PCOS雄激素过度上调的重要原因。另一方面，PCOS对于卵巢的纤维化也具有促进作用，而通过抑制NLRP3的表达能够显著减缓PCOS引起卵巢的纤维化过程[5]。体外实验表明，NLRP3过表达能够显著促进颗粒细胞中α-SMA、CTGF、β-catenin和TGF-β的mRNA表达，而INF39处理对于这一现象具有明显的促进作用[5]。这些结果进一步支持了体内实验的相关结论，即NLRP3的激活是导致卵巢纤维化的重要因素。值得注意的是，虽然雄激素处理与NLRP3过表达都能够促进纤维化过程，但两者所引起的基因表达存在一定的差异。

目前的结果揭示了NLRP3炎症小体在PCOS中的重要作用，提示NLRP3可能作为治疗的潜在靶点。回顾性临床分析表明，吡格列酮和盐酸二甲双胍联用能够抑制NLRP3炎症小体的激活改善PCOS症状[45]。有趣的是，Zhang等发现艾灸能够通过间接的方式抑制NLRP3的激活从而延缓环磷酰胺诱导的卵巢早衰[46]。

2.3 炎症小体在卵巢衰老中的作用

在女性的衰老过程中，通常还会伴随着卵巢功能的进行性退化，从而影响女性体内的激素水平和生育能力。炎症是影响组织功能退化和衰老的重要因素，在自然衰老进程中出现的炎症标志物水平慢性升高的现象也被称为炎性衰老[47]。针对卵巢衰老的研究表明敲除小鼠的肿瘤生长因子-α（tumor growth factor-α，TNF-α）[48]或IL-1α[49]都能够延长卵巢的功能周期，提示炎症在卵巢衰老过程中也起到了十分重要的作用。近期的研究发现，C57小鼠在饲养4个月后NLRP3的表达水平显著升高，同时伴随着caspse-1和IL-1β的激活[6]。并且，NLRP3的表达呈现出与抗穆勒氏管激素（anti-Mullerian hormone，AMH）水平相反的趋势，表明NLRP3激活可能参与了卵巢功能退化。类似的，在卵巢早衰病人的卵巢颗粒细胞样本中也发现了NLRP3的mRNA表达水平增加以及caspase-1和IL-1β激活的现象[6]。与$Nlrp3^{-/-}$小鼠相比，正常小鼠卵巢以及血清样本中的AMH水平在两个月后均显著下降，并且在12个月后$Nlrp3^{-/-}$小鼠依然表现出良好的葡萄糖耐受水平[6]。对比正常和$Nlrp3^{-/-}$小鼠的受孕能力可以发现，正常小鼠在12个月后受孕能力明显降低，而$Nlrp3^{-/-}$小鼠则表现出较好的受孕能力。同样，利用MCC950抑制NLRP3也能够延缓小鼠卵巢的衰老过程[6]。有趣的是，虽然ASC是NLRP3炎症小体的重要组成部分，但$Asc^{-/-}$小鼠表现出与正常小鼠类似的衰老过程，提示NLRP3对卵巢衰老的抑制作用可能并不依赖于ASC[6]。Chei等也发现与6月龄小鼠卵巢相比，12月龄小鼠卵巢中Nlrp3、Asc、Caspase-1以及Pro-IL-1β的基因表达均显著升高，而高丽参能够通过抑制这些基因的表达延缓卵巢衰老[3]。这些研究表明，NLRP3炎症小体的激活是促进卵巢衰老以及功能退化的重要因素，而抑制NLRP3的激活对于卵巢功能以及生育能力的维持具有重要意义，也为卵巢衰老相关药物的开发指明了道路。

2.4 炎症小体在其他卵巢疾病中的作用

炎症小体的持续性激活会增加机体的癌症风险并促进癌症的发展。最近的研究发现，卵巢癌中caspase-1、IL-1β以及IL-18的mRNA以及蛋白水平均表达水平明显上升。同时，这些蛋白的表达区域也发生明显变化，例如在正常卵巢中caspase-1的表达局限于上

皮以及上皮以下部分区域，而在卵巢癌切片中可以发现caspase-1表达于整个卵巢组织[50]。类似的，IL-1β在正常卵巢中表达微弱且主要分布于表皮层，而在卵巢癌样本中IL-1β的表达区域明显增大。然而，在卵巢癌样本中并未观察到NLRP3表达水平的增加。与此不同的是，Wu等发现卵巢癌样本中NLRP3的表达水平显著上升，而miR-22的下调是引起NLRP3激活的重要原因，并且表明NLRP3的过表达与预后成负相关关系[51]。卵巢癌症样本的异质性可能是导致这一争议性结果的主要原因，因而NLRP3在卵巢癌中的作用还有待进一步明确。

同时，NLRP3的过度激活在一些污染物引起的卵巢损伤中也起到重要作用。例如，卵泡中的聚苯乙烯塑料微粒能够通过激活NLRP3/Caspase1通路促进大鼠卵巢颗粒细胞的焦亡和凋亡过程从而引发卵巢功能的紊乱[52]。

3 小结与展望

炎症反应的持续性激活是引起细胞和组织病变的一个重要因素。在卵巢中，炎症伴随着正常卵泡的发育过程，然而其过度上调也是促进卵泡发育异常和激素调控紊乱的重要因素。目前，卵巢内炎症的形成机制还远未阐明。近期的研究表明NLRP3炎症小体激活参与了卵巢炎症的调控过程，并初步揭示了NLRP3炎症小体在卵巢功能调控中的作用机制。这些发现为未来卵巢相关疾病的治疗提供了新的理论基础。然而，相关研究报道仍然十分匮乏，多数研究均为首次发现，且研究数据并不完善，尚未形成较为稳定的理论共识。因此，对于NLRP3炎症小体在卵巢中的病理性作用还有待进一步阐明。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] SCHRODER K, TSCHOPP J. The inflammasomes[J]. Cell, 2010,140(6): 821-832.

[2] KELLEY N,JELTEMA D,DUAN Y,*et al*. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation[J]. Int J Mol Sci,2019,20(13):3328.

[3] CHEI S,OH H J,JANG H,*et al*. Korean Red Ginseng Suppresses the Expression of Oxidative Stress Response and NLRP3 Inflammasome Genes in Aged C57BL/6 Mouse Ovaries[J]. Foods, 2020,9(4):526.

[4] ROSTAMTABAR M, ESMAEILZADEH S, KARKHAH A, *et al*. Elevated expression of IL-18 but not IL-1β gene is associated with NALP3 and AIM2 inflammasome in Polycystic Ovary Syndrome[J]. Gene,2020,731: 144352.

[5] WaNG D, WENG Y, ZHANG Y, *et al*. Exposure to hyperandrogen drives ovarian dysfunction and fibrosis by activating the NLRP3 inflammasome in mice[J]. Sci Total Environ, 2020, 745: 141049.

[6] NAVARRO-PANDO J M, ALCOCER-GÓMEZ E, CASTEJÓN-VEGA B,*et al*. Inhibition of the NLRP3 inflammasome prevents ovarian aging[J]. Sci Adv,2021,7(1): eabc7409.

[7] ZHANG Z, WANG F, ZHANG Y. Expression and Contribution of NLRP3 Inflammasome During the Follicular Development Induced by PMSG[J]. Front Cell Dev Biol,2019,7: 256.

[8] FRANCHI L, EIGENBROD T, NÚÑEZ G. Cutting edge: TNF-alpha mediates sensitization to ATP and silica via the NLRP3 inflammasome in the absence of microbial stimulation[J]. Journal of Immunology,2009,183(2): 792-796.

[9] SCHRODER K, SAGULENKO V, ZAMOSHNIKOVA A, *et al*. Acute lipopolysaccharide priming boosts inflammasome activation independently of inflammasome sensor induction[J]. Immunobiology,2012,217(12): 1325-1329.

[10] JULIANA C, FERNANDES-ALNEMRI T, KANG S, *et al*. Non-transcriptional priming and deubiquitination regulate NLRP3 inflammasome activation[J]. J Biol Chem, 2012, 287(43): 36617-36622.

[11] SPALINGER M R,LANG S,GOTTIER C,*et al*. PTPN22 regulates NLRP3-mediated IL1B secretion in an autophagy-dependent manner[J]. Autophagy,2017,13(9): 1590-1601.

[12] YUAN X,BHAT O M,MENG N,*et al*. Protective Role of Autophagy in Nlrp3 Inflammasome Activation and Medial Thickening of Mouse Coronary Arteries[J]. American Journal of Pathology,2018,188(12): 2948-2959.

[13] ZHONG Z, SANCHEZ-LOPEZ E, KARIN M. Autophagy, NLRP3 inflammasome and auto-inflammatory/immune diseases [J]. Clin Exp Rheumatol,2016,34(4 Suppl 98): 12-16.

[14] WILLEMS P H,ROSSIGNOL R,DIETEREN C E,*et al*. Redox Homeostasis and Mitochondrial Dynamics[J]. Cell Metabolism,2015,22(2): 207-218.

[15] ZHOU R, YAZDI A S, MENU P, *et al*. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation[J]. Nature, 2011, 469(7329): 221-225.

[16] MINUTOLI L, PUZZOLO D, RINALDI M, *et al*. ROS-Mediated NLRP3 Inflammasome Activation in Brain, Heart, Kidney, and Testis Ischemia/Reperfusion Injury[J]. Oxid Med Cell Longev,2016,2016: 2183026.

[17] HORNUNG V, BAUERNFEIND F, HALLE A, *et al*. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization[J]. Nat Immunol, 2008, 9(8): 847-856.

[18] Ma M W,WANG J,DHANDAPANI K M,*et al*. NADPH Oxidase 2 Regulates NLRP3 Inflammasome Activation in the Brain after Traumatic Brain Injury[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 6057609.

[19] IYER S S,HE Q,JANCZY J R,*et al*. Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflammasome activation[J]. Immunity, 2013,39(2): 311-323.

[20] DUEWELL P,KONO H,RAYNER K J,*et al*. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. Nature,2010,464(7293): 1357-1361.

[21] HALLE A,HORNUNG V,PETZOLD G C,*et al*. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta[J]. Nat Immunol,2008,9(8): 857-865.

[22] MARTINON F,PÉTRILLI V,MAYOR A,*et al*. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome[J]. Nature,2006,440(7081): 237-241.

[23] CAMPDEN R I, ZHANG Y. The role of lysosomal cysteine cathepsins in NLRP3 inflammasome activation[J]. Arch Biochem Biophys,2019,670: 32-42.

[24] BAUER C,DUEWELL P,MAYER C,*et al*. Colitis induced in mice with dextran sulfate sodium (DSS) is mediated by the NLRP3 inflammasome[J]. Gut,2010,59(9): 1192-1199.

[25] GALLUZZI L, PIETROCOLA F, LEVINE B, *et al*. Metabolic control of autophagy[J]. Cell, 2014, 159(6): 1263-1276.
[26] 胡笑燊,张增乔,何静,等. 炎症小体介导细胞焦亡和自噬的相关研究[J]. 现代免疫学, 2020, 40(5): 412-418.
[27] HARRIS J, HARTMAN M, ROCHE C, *et al*. Autophagy controls IL-1beta secretion by targeting pro-IL-1beta for degradation[J]. J Biol Chem, 2011, 286(11): 9587-9597.
[28] PASTORE N, BRADY O A, DIAB H I, *et al*. TFEB and TFE3 cooperate in the regulation of the innate immune response in activated macrophages[J]. Autophagy, 2016, 12(8): 1240-1258.
[29] SHI CS, SHENDEROV K, HUANG NN, *et al*. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1β production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction[J]. Nat Immunol, 2012, 13(3): 255-263.
[30] HOUTMAN J, FREITAG K, GIMBER N, *et al*. Beclin1-driven autophagy modulates the inflammatory response of microglia via NLRP3[J]. Embo Journal, 2019, 38(4).e99430.
[31] SPALINGER M R, KASPER S, GOTTIER C, *et al*. NLRP3 tyrosine phosphorylation is controlled by protein tyrosine phosphatase PTPN22[J]. J Clin Invest, 2016, 126(5): 1783-1800.
[32] BODEMANN B O, ORVEDAHL A, CHENG T, *et al*. RalB and the exocyst mediate the cellular starvation response by direct activation of autophagosome assembly[J]. Cell, 2011, 144 (2): 253-267.
[33] NAKAHIRA K, HASPEL J A, RATHINAM V A, *et al*. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome[J]. Nat Immunol, 2011, 12(3): 222-230.
[34] GUO W, SUN Y, LIU W, *et al*. Small molecule-driven mitophagy-mediated NLRP3 inflammasome inhibition is responsible for the prevention of colitis-associated cancer[J]. Autophagy, 2014, 10(6): 972-985.
[35] LIN Q, LI S, JIANG N, *et al*. PINK1-parkin pathway of mitophagy protects against contrast-induced acute kidney injury via decreasing mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome activation[J]. Redox Biology, 2019, 26: 101254.
[36] COSIN-ROGER J, SIMMEN S, MELHEM H, *et al*. Hypoxia ameliorates intestinal inflammation through NLRP3/mTOR downregulation and autophagy activation[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 98.
[37] LEE J P, FOOTE A, FAN H, *et al*. Loss of autophagy enhances MIF/macrophage migration inhibitory factor release by macrophages[J]. Autophagy, 2016, 12(6): 907-916.
[38] DUPONT N, JIANG S, PILLI M, *et al*. Autophagy-based unconventional secretory pathway for extracellular delivery of IL-1β [J]. Embo Journal, 2011, 30(23): 4701-4711.
[39] DUFFY D M, KO C, JO M, *et al*. Ovulation: Parallels With Inflammatory Processes[J]. Endocr Rev, 2019, 40(2): 369-416.
[40] STOCCO C, TELLERIA C, GIBORI G. The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression[J]. Endocr Rev, 2007, 28(1): 117-149.
[41] SALMASSI A, FATTAHI A, NOURI M, *et al*. Expression of mRNA and protein of IL-18 and its receptor in human follicular granulosa cells[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(4): 447-454.
[42] NISWENDER G D, JUENGEL J L, SILVA P J, *et al*. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum [J]. Physiological Reviews, 2000, 80(1): 1-29.
[43] ROSTAMTABAR M, ESMAEILZADEH S, TOURANI M, *et al*. Pathophysiological roles of chronic low-grade inflammation mediators in polycystic ovary syndrome[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(2):824-838.
[44] GONZÁLEZ F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction[J]. Steroids, 2012, 77(4): 300-305.
[45] GUO Q-J, SHAN J, XU Y-F, *et al*. Pioglitazone metformin complex improves polycystic ovary syndrome comorbid psychological distress via inhibiting NLRP3 inflammasome activation: a prospective clinical study[J]. Mediators Inflamm, 2020, 3050487. DOI:10.11551.202013050487.
[46] ZHANG C-R, ZHU W-N, TAO W, *et al*. Moxibustion against Cyclophosphamide-Induced Premature Ovarian Failure in Rats through Inhibiting NLRP3-/Caspase-1-/GSDMD-Dependent Pyroptosis[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021:8874757.DOI:1155/202118874757.
[47] FRANCESCHI C, BONAFÈ M, VALENSIN S, *et al*. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence [J]. Ann N Y Acad Sci, 2000, 908(1): 244-254.
[48] CUI L L, YANG G, PAN J, *et al*. Tumor necrosis factor α knockout increases fertility of mice[J]. Theriogenology, 2011, 75 (5): 867-876.
[49] URI-BELAPOLSKY S, SHAISH A, ELIYAHU E, *et al*. Interleukin-1 deficiency prolongs ovarian lifespan in mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(34): 12492-12497.
[50] LUBORSKY J, BARUA A, EDASSERY S, *et al*. Inflammasome expression is higher in ovarian tumors than in normal ovary[J]. PLoS One, 2020, 15(1): e0227081.
[51] WU H, LIU J, ZHANG Y, *et al*. miR-22 suppresses cell viability and EMT of ovarian cancer cells via NLRP3 and inhibits PI3K/AKT signaling pathway[J]. Clinical and Translational Oncology, 2021, 23(2): 257-264.
[52] HOU J, LEI Z, CUI L, *et al*. Polystyrene microplastics lead to pyroptosis and apoptosis of ovarian granulosa cells via NLRP3/Caspase-1 signaling pathway in rats[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2021, 212: 112012.

（2021-03-28收稿，2021-12-03修回）