

论著·临床研究

NLRP1、NLRP3 炎性体信号通路在儿童炎症性肠病免疫机制中的作用研究

王洪¹ 马燕春²

(1. 青海省妇女儿童医院消化感染科, 青海 西宁 810700;
2. 青海省妇女儿童医院急诊内科, 青海 西宁 810700)

[摘要] **目的** 探究核苷酸结合寡聚化结构域样受体-3 (NLRP3)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体-1 (NLRP1) 炎性体信号通路在儿童炎症性肠病 (IBD) 免疫机制中的作用。**方法** 选取 126 例 IBD 患儿作为研究组, 根据疾病类型分为克罗恩病 (CD) ($n=32$)、溃疡性结肠炎 (UC) ($n=94$) 亚组; 选取同期行结肠切除手术的结肠息肉/先天性巨结肠患儿 120 例作为对照组。比较各组肠黏膜 NLRP3 mRNA、NLRP1 mRNA、Caspase-1 mRNA、IL-1 β mRNA 表达情况。**结果** 研究组 NLRP3 mRNA、NLRP1 mRNA、Caspase-1 mRNA、IL-1 β mRNA 水平高于对照组, 随 CD、UC 病情严重程度增加呈升高趋势 (均 $P<0.05$); UC、CD 组患儿 NLRP3 mRNA、NLRP1 mRNA、Caspase-1 mRNA、IL-1 β mRNA 均与血清 IgM、IgG 呈正相关 (均 $P<0.05$), NLRP3 mRNA、NLRP1 mRNA 均与 Caspase-1 mRNA、IL-1 β mRNA 呈正相关 (均 $P<0.05$)。**结论** NLRP3、NLRP1 炎性体信号通路可能通过上调 Caspase-1、IL-1 β 表达参与儿童 IBD 的免疫机制调节。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(8): 854-859]

[关键词] 炎症性肠病; NLRP1; NLRP3; 炎性体; 信号通路; 免疫机制; 儿童

Role of NLRP1 and NLRP3 inflammasome signaling pathways in the immune mechanism of inflammatory bowel disease in children

WANG Hong, MA Yan-Chun. Department of Gastrointestinal and Infectious Diseases, Women and Children's Hospital of Qinghai Province, Xining 810700, China (Email: 609077870@qq.com)

Abstract: Objective To study the role of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor proteins 1 and 3 (NLRP1 and NLRP3) inflammasome signaling pathways in the immune mechanism of inflammatory bowel disease (IBD) in children. **Methods** A total of 126 children with IBD were enrolled as the study group, including 32 children with Crohn's disease (CD) and 94 children with ulcerative colitis (UC). A total of 120 children who underwent colectomy were enrolled as the control group. The mRNA expression of NLRP1, NLRP3, Caspase-1, and interleukin-1 β (IL-1 β) was compared between groups. **Results** The study group had significantly higher mRNA expression of NLRP1, NLRP3, Caspase-1, and IL-1 β than the control group, and their mRNA expression levels tended to increase with the severity of CD or UC ($P<0.05$). In the children with UC or CD, the mRNA expression levels of NLRP1, NLRP3, Caspase-1, and IL-1 β were positively correlated with serum IgM and IgG levels ($P<0.05$), and the mRNA expression levels of NLRP1 and NLRP3 were positively correlated with those of Caspase-1 and IL-1 β ($P<0.05$). **Conclusions** The NLRP1 and NLRP3 inflammasome signaling pathways may regulate the immune mechanism of IBD in children by upregulating the expression of Caspase-1 and IL-1 β . [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(8): 854-859]

Key words: Inflammatory bowel disease; Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 1; Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3; Inflammasome; Signaling pathway; Immune mechanism; Child

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种慢性特发性肠病, 主要包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)。数据统计显示, UC 或 CD 发病率可达 (344~758) /10 万, 尤其是伴有基础性自身免疫性疾病及免疫系统尚未发育完全的儿童人群发病风险更高^[1-2]。同时, 多项研究表明, IBD 发病机制与机体免疫内环境改变直接相关^[3-4]。故参与 IBD 免疫机制调节的信号通路已成为研究热点。有文献报道称, 核苷酸结合寡聚化结构域样受体 -1 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 1, NLRP1)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体 -3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 可作为炎性体参与 IBD 发生、进展及免疫机制调节过程, 从而影响肠道内环境和炎症的严重程度^[5]。而 Caspase-1、IL-1 β 是 NLRP3、NLRP1 炎性体信号通路的下游因子。为此, 本研究推测 NLRP3、NLRP1 炎性体及其信号通路下游因子 Caspase-1、IL-1 β 可能在儿童 IBD 免疫机制中发挥重要作用, 但既往鲜有报道分析其在儿童 IBD 中的表达与免疫调节作用。故本研究选取 126 例 IBD 患儿进行分组研究, 旨在为临床诊治提供参考依据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院 2018 年 1 月至 2019 年 3 月间 IBD 患儿 126 例作为研究组, 其中男 70 例, 女 56 例, 年龄 3~12 岁, 平均年龄 6.0 ± 1.4 岁。根据疾病类型分为 CD 亚组 ($n=32$) 与 UC 亚组 ($n=94$)。纳入标准: (1) 经结肠镜检查、实验室检查, 并结合临床症状、体征确诊为儿童 IBD; (2) 符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2012 年·广州)》中相关诊断标准^[6]; (3) 临床资料完整, 患儿监护人知情本研究, 自愿签订知情同意书。排除标准: (1) 存在消化道肿瘤者; (2) 伴有严重感染性疾病者; (3) 合并严重营养不良者; (4) 伴有内分泌疾病、代谢性疾病者; (5) 存在恶性结、直肠疾病者; (6) 合并心、肝、肾等重要脏器功能障碍者; (7) 临床资料缺失者;

(8) 伴有消化道大出血者。

另选取同期因结肠息肉 / 先天性巨结肠行结肠切除手术的患儿 120 例作为对照组, 其中男 66 例, 女 54 例, 年龄 4~13 岁, 平均年龄 6.2 ± 1.2 岁; 85 例为小结肠息肉, 35 例为先天性巨结肠。纳入标准: (1) 患儿均具备手术指征; (2) 临床资料完整者, 且患儿监护人均知情本研究, 自愿签订知情同意书。排除标准: (1) 存在结肠感染者; (2) 临床资料缺失者。

两组患儿年龄 ($t=0.906$, $P=0.366$)、性别 ($\chi^2=0.008$, $P=0.930$) 差异无统计学意义。本研究经我院伦理委员会审批通过 (2018090119)。

1.2 实时逆转录-聚合酶链反应检测各 mRNA

研究组在结肠内镜检查时采集患儿发病部位肠黏膜 4 g, 对照组采集手术切除结肠组织断端正常肠黏膜 4 g。样本中加入组织裂解液, 采用北京离心机厂的 LDZ5-2 型离心机进行离心处理, 10 000 r/min、15 min, 于 1 mL TRIzol 试剂裂解的样品中加入 0.2 mL 氯仿, 剧烈摇晃, 持续 30 s, 室温下放置 3 min, 于 4℃ 条件下进行离心处理, 12 000 r/min、15 min, 提取 RNA。加入等体积异丙醇, 于 -20℃ 条件下放置 30 min, 弃上清液, 加入 1 mL 75% 乙醇, 振荡, 加入 DEPC 水 (20 μ L), 室温下放置 5 min, 待完全溶解后, 加入 5 μ L 逆转录酶, 室温下放置 20 min, 置入 37℃ 水浴锅内, 孵育 30 min。于其底物中加入上下游引物 (表 1), 进行实时逆转录-聚合酶链反应 (rRT-PCR), 实施琼脂糖凝胶电泳、上样, 进行凝胶成像, 采用凝胶图像分析软件定量, 得出 PCR 产物的光密度值, 以目的基因的光密度值表示其 mRNA 相对表达水平。

表 1 各基因引物序列

基因	引物序列
NLRP3	上游: 5'-GCAGCAAACCTGAAAGGAAG-3'
	下游: 5'-CTTCTCTGATGAGGCCCAAG-3'
NLRP1	上游: 5'-CCACAACCTCTGTCTACATTAC-3'
	下游: 5'-GCCCCATCTAACCCATGCTTC-3'
Caspase-1	上游: 5'-CCGAAGGTGATCATCATCCA-3'
	下游: 5'-ATAGCATCATCCTCAAACCTCTTCTG-3'
IL-1 β	上游: 5'-TTACAGTGGCAATGAGGATGAC-3'
	下游: 5'-GTCGGAGATTCTAGCTGGA-3'

1.3 血清 IgM、IgG 检测

采集清晨空腹静脉血 3 mL，离心处理，离心速度为 2 500 r/min，持续 15 min，取上清液，保存于 -20℃ 条件下待检。采用透射比浊法检测血清 IgM、IgG 水平，试剂盒及全自动生化分析仪购自美国 R&D 公司，所有操作步骤严格遵循试剂盒说明书。

1.4 观察指标

记录 (1) 研究组和对照组 NLRP3 mRNA、NLRP1 mRNA、Caspase-1 mRNA、IL-1β mRNA 的水平；(2) CD、UC 亚组不同病情程度 NLRP3 mRNA、NLRP1 mRNA、Caspase-1 mRNA、IL-1β mRNA 的水平；(3) CD、UC 亚组不同病情程度血清 IgM、IgG 水平。

采用 CD 活动指数 (CDAI) 评估 CD 患儿病情严重程度：<150 分为缓解期，150~220 分为轻度活动，221~450 分为中度活动，>450 分为重度活动^[7]。采用改良 Mayo 评分系统评估 UC 患儿病情严重程度：≤2 分为缓解期，3~5 分为轻度活动，6~10 分为中度活动，11~12 分为重度活动^[8]。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间比较采用两样本 *t* 检验，多组间比较采用方差分析，组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料采用率或构成比 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布且方差齐的计量资料相关性分析采用 Pearson 相关。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组各 mRNA 水平比较

研究组 NLRP3 mRNA、NLRP1 mRNA、Caspase-1 mRNA、IL-1β mRNA 水平高于对照组 (*P* < 0.05)，见表 1。

2.2 CD、UC 亚组不同病情程度各 mRNA 水平比较

NLRP3 mRNA、NLRP1 mRNA、Caspase-1 mRNA、IL-1β mRNA 水平随 CD、UC 病情严重程度增加呈升高趋势 (*P* < 0.05)，见表 2~3。

表 1 研究组与对照组各 mRNA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NLRP3 mRNA	NLRP1 mRNA	Caspase-1 mRNA	IL-1β mRNA
对照组	120	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.5	0.95 ± 0.21	1.01 ± 0.27
研究组	126	4.2 ± 1.0	4.6 ± 1.1	3.74 ± 0.69	3.46 ± 0.81
<i>t</i> 值		32.258	29.500	42.457	31.506
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 CD 亚组不同病情程度各 mRNA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	缓解期 (<i>n</i> =10)	轻度活动 (<i>n</i> =12)	中度活动 (<i>n</i> =6)	重度活动 (<i>n</i> =4)	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
NLRP3 mRNA	3.2 ± 0.4	3.7 ± 0.5 ^a	5.1 ± 1.0 ^{a,b}	6.5 ± 1.2 ^{a,b,c}	27.333	<0.001
NLRP1 mRNA	3.5 ± 0.5	4.0 ± 0.6 ^a	5.6 ± 1.1 ^{a,b}	6.8 ± 1.2 ^{a,b,c}	23.466	<0.001
Caspase-1 mRNA	2.91 ± 0.25	3.45 ± 0.30 ^a	4.82 ± 0.61 ^{a,b}	5.38 ± 0.77 ^{a,b,c}	46.032	<0.001
IL-1β mRNA	2.43 ± 0.22	3.26 ± 0.31 ^a	4.55 ± 0.49 ^{a,b}	5.32 ± 0.83 ^{a,b,c}	62.756	<0.001

注：a 示与缓解期比较，*P* < 0.05；b 示与轻度活动比较，*P* < 0.05；c 示与中度活动比较，*P* < 0.05。

表 3 UC 亚组不同病情程度各 mRNA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	缓解期 (<i>n</i> =25)	轻度活动 (<i>n</i> =31)	中度活动 (<i>n</i> =24)	重度活动 (<i>n</i> =14)	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
NLRP3 mRNA	3.0 ± 0.4	3.5 ± 0.5 ^a	5.3 ± 0.8 ^{a,b}	6.2 ± 1.1 ^{a,b,c}	91.444	<0.001
NLRP1 mRNA	3.2 ± 0.6	4.1 ± 0.7 ^a	5.5 ± 0.8 ^{a,b}	6.6 ± 1.2 ^{a,b,c}	68.476	<0.001
Caspase-1 mRNA	2.65 ± 0.31	3.18 ± 0.47 ^a	4.53 ± 0.55 ^{a,b}	5.51 ± 0.86 ^{a,b,c}	115.568	<0.001
IL-1β mRNA	2.20 ± 0.25	3.04 ± 0.36 ^a	4.17 ± 0.67 ^{a,b}	5.36 ± 0.74 ^{a,b,c}	141.631	<0.001

注：a 示与缓解期比较，*P* < 0.05；b 示与轻度活动比较，*P* < 0.05；c 示与中度活动比较，*P* < 0.05。

2.3 CD、UC 亚组不同病情程度 IgM、IgG 比较

呈逐渐升高趋势 ($P<0.05$), 见表 4~5。

血清 IgM、IgG 水平随 CD、UC 病情程度增加

表 4 CD 亚组不同病情程度 IgM、IgG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, g/L)

项目	缓解期 (n=10)	轻度活动 (n=12)	中度活动 (n=6)	重度活动 (n=4)	F 值	P 值
IgM	1.33 ± 0.10	1.42 ± 0.13 ^a	1.50 ± 0.16 ^{a,b}	1.69 ± 0.19 ^{a,b,c}	7.241	<0.001
IgG	15.8 ± 1.1	17.4 ± 1.2 ^a	19.1 ± 1.5 ^{a,b}	23.2 ± 2.5 ^{a,b,c}	26.605	<0.001

注: a 示与缓解期比较, $P<0.05$; b 示与轻度活动比较, $P<0.05$; c 示与中度活动比较, $P<0.05$ 。

表 5 UC 亚组不同病情程度 IgM、IgG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, g/L)

项目	缓解期 (n=25)	轻度活动 (n=31)	中度活动 (n=24)	重度活动 (n=14)	F 值	P 值
IgM	1.31 ± 0.05	1.38 ± 0.06 ^a	1.44 ± 0.08 ^{a,b}	1.54 ± 0.11 ^{a,b,c}	33.503	<0.001
IgG	15.3 ± 1.2	17.3 ± 1.3 ^a	19.2 ± 1.8 ^{a,b}	22.3 ± 2.6 ^{a,b,c}	59.615	<0.001

注: a 示与缓解期比较, $P<0.05$; b 示与轻度活动比较, $P<0.05$; c 示与中度活动比较, $P<0.05$ 。

2.4 各 mRNA 与 IgM、IgG 的相关性

Caspase-1 mRNA、IL-1 β mRNA 均与血清 IgM、IgG

UC、CD 患儿 NLRP3 mRNA、NLRP1 mRNA、

呈正相关 ($P<0.05$), 见表 6。

表 6 各 mRNA 与免疫抗体的相关性

项目	CD 亚组				UC 亚组			
	IgM		IgG		IgM		IgG	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
NLRP3 mRNA	0.483	<0.001	0.520	<0.001	0.646	<0.001	0.652	<0.001
NLRP1 mRNA	0.610	<0.001	0.723	<0.001	0.474	<0.001	0.479	<0.001
Caspase-1 mRNA	0.349	<0.001	0.703	<0.001	0.577	<0.001	0.752	<0.001
IL-1 β mRNA	0.557	<0.001	0.854	<0.001	0.698	<0.001	0.669	<0.001

2.5 NLRP3 mRNA、NLRP1 mRNA 与 Caspase-1 mRNA、IL-1 β mRNA 的相关性

NLRP3 mRNA、NLRP1 mRNA 均与 Caspase-1 mRNA、IL-1 β mRNA 呈正相关 ($P<0.05$), 见表 7。

表 7 NLRP3 mRNA、NLRP1 mRNA 与 Caspase-1 mRNA、IL-1 β mRNA 的相关性

项目	NLRP3 mRNA		NLRP1 mRNA	
	r 值	P 值	r 值	P 值
Caspase-1 mRNA	0.720	<0.001	0.647	<0.001
IL-1 β mRNA	0.582	<0.001	0.565	<0.001

3 讨论

流行病学调查显示, IBD 已逐渐成为全球范围内重要公共卫生问题, 明显增加全球负担, 防治形势极为严峻^[9]。目前, 儿童 IBD 发病机制尚未完全清楚, 普遍认为主要与变态反应、遗传倾向性、环境、免疫应答失调、自身免疫性疾病等多种因素密切相关^[10]。有学者认为, 免疫机制紊乱在 CD、UC 等 IBD 发生、进展中占主要地位^[11]。因此, 明确 IBD 免疫机制相关信号通路的调节作用成为临床重要的研究方向。

NLRP3、NLRP1 属于核苷酸调节因子成员,主要通过调节肠道上皮细胞的自身性核苷酸代谢,促进炎症反应,还可增加 T 淋巴细胞毒性,促使自然杀伤性 T 淋巴细胞浸润,导致病情恶化。临床研究显示,NLRP3、NLRP1 炎性体过度活化可引发自身炎症性疾病和自身免疫性疾病^[12]。张目涵等^[13]研究显示,NLRP3、NLRP1 参与 IBD 疾病发生、病情进展过程,可能与炎症的严重程度有关。本研究发现,与正常肠黏膜相比,IBD 患儿肠黏膜 NLRP3 mRNA、NLRP1 mRNA 水平明显升高,提示 NLRP3、NLRP1 可能参与儿童 IBD 的发病,与上述研究结果相符^[13]。NLRP3、NLRP1 可作为机体固有免疫感受器参与固有免疫应答,异常表达可引发免疫紊乱,还能改变肠道微生物固免疫应答,促进炎性因子释放,减弱肠道微生物固有免疫应答,从而引发 IBD。同时,有文献指出,NLRP3 基因突变可增加 IBD 易感性,其炎性体在 UC、CD 等不同类型 IBD 发病中均具有重要作用^[14]。说明其基因表达升高可促使 CD、UC 病情程度加重。因此,检测肠黏膜 NLRP3 mRNA、NLRP1 mRNA 可能成为临床诊治新途径。

NLRP3、NLRP1 炎性体属于 Th1 适应性免疫应答的重要组成部分,其中 NLRP3 炎性体主要聚集于 CD4⁺T 细胞中,被激活后可启动 Caspase-1 依赖的 IL-1 β 分泌,并以自分泌途径加快 γ -干扰素产生,促进 Th1 分化,引发免疫失衡^[15]。肠黏膜 Caspase-1 mRNA、IL-1 mRNA 水平在 IBD 患者中呈异常升高表达^[16]。本研究发现,Caspase-1 mRNA、IL-1 β mRNA 不仅显著升高,还与 UC、CD 病情严重程度密切相关,可见 Caspase-1、IL-1 β 以过表达方式参与儿童 IBD 的发生发展。在机体慢性炎症阶段,NLRP3、NLRP1 炎性体长时间处于被过度激活状态,不断转化为有活性的 Caspase-1,促进固有层巨噬细胞、树突状细胞释放 IL-18、IL-1 β ,而 IL-18、IL-1 β 释放后可诱导 T 细胞分化为致病性 Th1、Th17 表型,从而导致炎症反应发生并维持,进而参与 IBD 发生进展过程^[17]。同时,Caspase-1 作为炎性体因子成员,可促进凋亡蛋白、凋亡因子损伤巨噬细胞或单核细胞,还能增加氧化应激损伤,加快 UC、CD 患儿发生持续性黏膜柱状上皮细胞凋亡,导致病情恶化。此外,研究表明,NLRP3 炎性体激活后可迅速产生 IL-

1 β , IL-1 β 作为炎症主要调节因子之一,过表达可造成 Th17/Treg 失衡,而 Th17 细胞、Treg 细胞是调节肠道免疫反应、炎症反应的重要机制^[18]。故 NLRP3、NLRP1 炎性体信号通路可能通过上调其相关因子 Caspase-1、IL-1 β 表达参与儿童 IBD 免疫机制调节过程,从而对疾病进展产生影响。抑制 Caspase-1、IL-1 β 表达可能成为减轻 IBD 患儿炎症反应、调节免疫紊乱的重要环节。

免疫抗体在 IBD 免疫紊乱过程中发挥重要作用。本研究发现,血清 IgM、IgG 水平随 CD、UC 病情严重程度增加呈逐渐升高趋势,提示 IgM、IgG 参与 CD、UC 病情进展,可能与两者异常表达导致免疫失衡,加剧炎症反应有关。同时,本研究首次尝试分析 NLRP3、NLRP1 炎性体及相关因子与免疫抗体的关系,结果显示,UC、CD 患儿 NLRP3 mRNA、NLRP1 mRNA、Caspase-1 mRNA、IL-1 β mRNA 与血清 IgM、IgG 均呈正相关,说明 NLRP3、NLRP1 炎性体及相关因子可能通过上调 IgM、IgG 表达调节 IBD 患儿免疫机制。此外,本研究进一步显示,NLRP3 mRNA、NLRP1 mRNA 与 Caspase-1 mRNA、IL-1 β mRNA 均呈正相关。提示 NLRP3、NLRP1 与 Caspase-1、IL-1 β 密切相关,调节此信号通路对治疗 IBD 患儿具有重要意义。但本研究未详细探讨 IBD 患儿治疗前后 NLRP3、NLRP1 炎性体及相关因子变化趋势及其对免疫调节、病情改善的影响,需作进一步分析与探究。

综上可知,NLRP3、NLRP1 炎性体信号通路可能通过上调 IgM、IgG、Caspase-1、IL-1 β 表达参与儿童 IBD 免疫机制调节过程,且与疾病发生、病情严重程度密切相关,有助于为临床诊治提供更多参考依据。

[参 考 文 献]

- [1] Dibley L, Bager P, Czuber-Dochan W, et al. Identification of research priorities for inflammatory bowel disease nursing in Europe: a Nurses-European Crohn's and Colitis Organisation Delphi survey[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(3): 353-359.
- [2] Mählmann L, Gerber M, Furlano RI, et al. Psychological wellbeing and physical activity in children and adolescents with inflammatory bowel disease compared to healthy controls[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 160.
- [3] 田佳雯. 固有免疫细胞在炎症性肠病发病机制中的作用[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(5): 357-360.
- [4] Gonçalves P, Araújo JR, Di Santo JP. A cross-talk between

- microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(3): 558-572.
- [5] 任改艳, 黄剑林. NLRP3 炎症小体与炎症性肠病的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(13): 1662-1665.
- [6] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(12): 763-781.
- [7] 沈玲燕, 杜娟, 张冰凌, 等. 不同胶囊内镜评分指数评估克罗恩病活动程度的相关性分析[J]. *中华消化杂志*, 2015, 35(10): 654-658.
- [8] 杨晓燕, 周丽莎, 董帆, 等. 活动期溃疡性结肠炎 MSCT 表现与 Mayo 评分的相关性[J]. *临床放射学杂志*, 2015, 34(10): 1594-1597.
- [9] Holtman GA, Lisan-van Leeuwen Y, Day AS, et al. Use of laboratory markers in addition to symptoms for diagnosis of inflammatory bowel disease in children: a meta-analysis of individual patient data[J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(10): 984-991.
- [10] 姚佳伟, 李晓露, 邵佩, 等. 儿童炎症性肠病病因及发病机制研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(6): 517-522.
- [11] Zeissig S, Rosati E, Dowds CM, et al. Vedolizumab is associated with changes in innate rather than adaptive immunity in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2019, 68(1): 25-39.
- [12] 李艳蝶, 卢美萍. NLRP3 炎症小体与儿童自身炎症性疾病研究进展[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2017, 46(4): 449-453.
- [13] 张目涵, 周力为, 贺欣, 等. IL-27 在小鼠结肠炎中的作用及对 NLRP3 炎症小体的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(6): 1089-1094.
- [14] 李展. NLRP3 炎症小体在炎症性肠病患者肠组织中的表达及意义[D]. 郑州: 郑州大学, 2016.
- [15] 郭庆玲. 炎症小体在自身免疫甲状腺炎发病机制中的作用及机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [16] 高永利, 叶明, 高乐, 等. 肠黏膜核苷酸结合寡聚化结构域样受体-3 炎症小体在肠炎组织中的表达及意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(22): 2218-2221.
- [17] 郑沁薇, 郝微微, 王凯强, 等. NLRP3 炎症小体对炎症性肠病免疫机制影响的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2019, 27(6): 389-394.
- [18] Swaroop S, Mahadevan A, Shankar SK, et al. Correction to: HSP60 critically regulates endogenous IL-1 β production in activated microglia by stimulating NLRP3 inflammasome pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 317.

(本文编辑: 王颖)