

# 肥大细胞源活性介质激活 NLRP3 炎症小体在过敏性炎症反应中的作用

潘越月, 舒文, 尹悦, 崔泽林<sup>#</sup>, 廖焕金<sup>#</sup>

(上海交通大学附属第一人民医院 检验科, 上海 200080)

**摘要:** 肥大细胞(mast cells, MC)是广泛存在于全身皮肤和黏膜组织下的固有免疫细胞, 当受到外源或内源性物质激活后, 能快速将细胞内的细胞因子、蛋白酶和脂质等活性介质释放到胞外, 参与抵抗细菌、病毒和寄生虫感染, 以及过敏性炎症反应等。NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3(NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎症小体作为固有免疫的重要组分, 在机体抵抗细菌和病毒感染, 以及过敏原引起的炎症反应中具有重要作用, 也是治疗各种炎症性疾病潜在的新靶点。虽然 MC 和 NLRP3 均在过敏性炎症反应中起着关键性的作用, 但是 MC 的活化、NLRP3 激活和表达, 以及在过敏性炎症反应之间的调控机制尚不完全明确。因此, 该研究通过总结和分析 MC 活化释放活性介质在调控 NLRP3 激活和表达在过敏性炎症反应中的作用, 以期阐明 MC 在调控过敏性炎症反应中的机制, 将有助于全面了解过敏性炎症反应的信号调控机制, 为开发抗炎治疗策略和联合治疗提供理论依据。

**关键词:** 肥大细胞; NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 炎症小体; 炎性介质; 炎症反应

中图分类号: R392.8

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2025)02-0198-05

肥大细胞(mast cells, MC)是一种异质性的、多功能的组织常驻细胞, 作为重要的区域定居免疫细胞之一, 起着宿主防御和免疫调节的作用。MC 广泛存在于皮肤及内脏黏膜下的微血管周围, 细胞表面表达众多免疫调节、细胞间黏附和共刺激信号分子, 胞浆中存在大量预先合成的颗粒和炎症介质, 具有调控局部组织微环境平衡和稳定的作用<sup>[1-2]</sup>。MC 一直被认为是介导过敏反应的效应细胞, 其活化后可分泌多种炎症介质如白三烯、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺、糜酶、类胰蛋白酶、TNF- $\alpha$  等细胞因子参与过敏性炎症反应<sup>[3]</sup>。此外, MC 也与细菌和寄生虫感染, 以及非特异性炎症反应如伤口愈合、毛细血管化、纤维化、自身免疫性疾病等<sup>[1,4]</sup>。

NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3(NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎症小体作为固有免疫的重要组分, 在机体抵抗细菌和病毒感染, 以及过敏原引起的炎症反应中具有重要作用, 也是治疗各种炎症性疾病潜在的新靶点。虽然 MC 和 NLRP3 均在过敏性炎症反应中起着关键性的作用, 但是 MC 的活化、NLRP3 激活和表达, 以及在过敏性炎症反应之间的调控机制尚不完全明确。因此, 该研究通过总结和分析 MC 活化释放活性介质在调控 NLRP3 激活和表达在过敏性炎症反应中的作用, 以期阐明 MC 在调控过敏性炎症反应中的机制, 将有助于全面了解过敏性炎症反应的信号调控机制, 为开发抗炎治疗策略和联合治疗提供理论依据。

tein 3, NLRP3)炎症小体及其相关信号通路作为固有免疫系统中的重要组分, 被多种类型的病原体或危险信号激活后, 在细菌性感染, 过敏性炎症, 和自身免疫性炎症等都发挥了关键作用<sup>[5]</sup>。因此, NLRP3 作为炎症反应的核心, 可能是治疗各种炎症性疾病潜在的新靶点。研究表明外源的过敏原和药物等可通过激活 MC 释放蛋白酶, 脂质介质和细胞因子等活性介质, 激活 NLRP3 炎症小体, 促进细胞释放 IL-1 $\beta$  和 IL-18。但是色甘酸钠和白藜芦醇抑制 MC 脱颗粒后, 或者使用白三烯受体拮抗剂孟鲁司特和细胞因子拮抗剂后, 可抑制 NLRP3 炎症小体激活和 IL-1 $\beta$  的分泌, 从而缓解炎症反应<sup>[6]</sup>。表明 MC 激活后释放的大量炎症介质可通过激活 NLRP3 参与机体的炎症反应。

## 1 MC 源活性介质在过敏性炎症反应中的作用

MC 的功能与胞浆内预先合成和新合成的丰富颗粒活性物质密不可分, 通过脱颗粒的方式释放大量活性介质, 包括: 蛋白酶、生物胺、蛋白聚糖、溶酶体酶、细胞因子等<sup>[3]</sup>。活化后的 MC 脱颗粒释放组胺、白三烯、前列腺素及一系列细胞因子、趋化因子, 参与白细胞招募、T 细胞迁移等炎症过

收稿日期: 2023-12-04

基金项目: 上海市“科技创新行动计划”启明星项目(扬帆专项)(22YF1435600)

作者简介: 潘越月(2000—), 女, 学士, 检验师, 主要从事肥大细胞和过敏性疾病相关研究

通信作者: 崔泽林(E-mail: czl@sjtu.edu.cn); 廖焕金(E-mail: 1285252025@qq.com); <sup>#</sup>为共同通信作者

程<sup>[7]</sup>。蛋白酶会损害支气管上皮的完整性、类胰蛋白酶等蛋白酶被释放到胞外后, 可诱导气道上皮细胞功能失调, 中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等炎症细胞的浸润, 增加血管的通透性<sup>[8-9]</sup>。类胰蛋白酶与膀胱上皮的 PAR2 受体结合后会破坏膀胱上皮屏障功能, 引起膀胱炎症反应<sup>[10]</sup>。白三烯和前列腺素等脂质介质, 通过趋化中性粒细胞和嗜酸性粒细胞向炎症部位聚集, 促进溶酶体酶释放, 增加超氧阴离子产生, 加重气道痉挛和哮喘的反应<sup>[11]</sup>。前列腺素 D2 是 MC 产生的主要前列腺素之一, 通过结合 D 型前列腺素受体 2, 抑制环磷酸腺苷活性, 促进效应细胞释放炎症介质促进炎症反应<sup>[12]</sup>。

## 2 NLRP3 炎症小体在过敏性炎症反应中的作用

NLRP3 炎症小体是目前研究最广泛的 NOD 样受体家族成员, 由多种蛋白组成的复合物, 主要表达于上皮细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞等。NLRP3 炎症小体可识别多种危险信号, 启动细胞死亡, 诱导细胞释放 IL-1 $\beta$  和 IL-18, 参与机体的炎症反应<sup>[13]</sup>。

气道上皮细胞作为阻挡和清除随空气进入呼吸道的颗粒、过敏原等外来异物的第一道屏障。病毒、细菌、真菌和环境污染物(如烟雾、二氧化硅、香烟烟雾等)通过激活气道上皮细胞中 NLRP3, 诱导气道上皮细胞损伤和释放 IL-1 $\beta$  和 IL-18, 增强气道炎症反应<sup>[14]</sup>。外源的过敏原也可以通过激活气道上皮细胞 NLRP3, 增强过敏性哮喘的炎症反应, 如尘螨主要成分 Der f1 通过激活 NLRP3/Caspase-1 信号通路诱导人支气管上皮细胞焦亡, 释放 IL-1 $\beta$ <sup>[15]</sup>。体内研究进一步表明 NLRP3 的激活与重症/难治性哮喘的发生呈正相关, 而通过干预 NLRP3 的表达或者使用 NLRP3 特异性抑制剂靶向 NLRP3 激活, 均可显著抑制重症哮喘小鼠呼吸道炎症反应及气道高反应性<sup>[16]</sup>。MCC950 (NLRP3 选择性抑制剂) 通过抑制 NLRP3 激活, 减少 Caspase-1、ASC、IL-1 $\beta$  和 IL-18 水平, 从而抑制各种炎性细胞因子的分泌、组胺的释放和嗜酸性粒细胞浸润, 从而缓解炎症反应<sup>[17]</sup>。而且, NLRP3<sup>-/-</sup> 小鼠经卵清蛋白诱发哮喘后, 与模型组比较, 小鼠肺泡灌洗液嗜酸性粒细胞减少、IL-1 $\beta$  表达水平降低、气道高反应性降低<sup>[18]</sup>。

过敏性哮喘患者 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的升高, 进一步地说明 NLRP3 参与过敏性哮喘炎症反应, 多项研究表明哮喘患者血清 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的含量显著上升<sup>[16,19-20]</sup>。IL-1 $\beta$  的升高会诱导气道炎症和气道重塑, 而 IL-1 $\beta$  基因敲除小鼠的哮喘症状显著降低<sup>[20]</sup>。NLRP3 激活释放的 IL-1 $\beta$  可通过招募和促进炎症细胞表达细胞因子, 如 IL-6, TNF- $\alpha$  和趋化因子, 从而启动急性炎症反应<sup>[16]</sup>。IL-18 可以增加血清 IgE 及 Th2 细胞因子表达, 促进嗜酸性粒细胞聚集, 加重过敏性小鼠哮喘症状<sup>[19]</sup>。这些结果表明 NLRP3 的激活及其下游细胞因子的释放是加重过敏性哮喘炎症反应的重要原因。

## 3 MC 源活性介质激活 NLRP3 在促进炎症反应中的作用

MC 作为过敏性炎症反应的主要效应细胞之一, 其释放的一些蛋白酶类、脂质、生物胺和细胞因子等, 在调控 NLRP3 活性和炎症反应中具有重要作用。

**3.1 蛋白酶** MC 中蛋白酶的含量占肥大细胞蛋白总量的 1/4 以上, 大多以活性形式储存, 组织蛋白酶 B(cathepsin B, CTSB) 作为 MC 胞内的主要蛋白酶之一, 在激活 NLRP3 中具有重要作用。Liu 等<sup>[21]</sup>发现 CTSB 在糖尿病性心肌病小鼠心肌细胞中升高, CTSB 通过与含有 NLRP3 的 NLR 家族 pyrin 结构域结合, 激活 NLRP3/Caspase-1 信号通路, 使心肌细胞发生焦亡, 加重糖尿病心肌病, 而 CTSB 敲除小鼠的心脏功能得到改善, 心脏炎症水平下降。Wang 等<sup>[22]</sup>发现 IL-6 通过 CTSB/S100A9 途径激活胶原诱导关节炎小鼠巨噬细胞的 NLRP3, 促进关节炎症反应, 但是通过阻断 IL-6 和 CTSB/S100A9 途径后, 类风湿性关节炎症反应得到缓解。此外, NaAsO<sub>2</sub> 可促进小胶质细胞内 CTSB 的表达, 而 CTSB 则进一步激活 NLRP3, 释放炎性因子, 引起神经系统损伤, 但用 CTSB 抑制剂(CA-074Me) 处理小胶质细胞后, 胞内 CTSB 和 NLRP3 的水平下降, 神经系统炎症反应缓解<sup>[23]</sup>。由此可见 CTSB 通过激活 NLRP3 后, 促进细胞释放炎性因子, 诱导炎症反应。MC 作为机体内 CTSB 来源的主要细胞之一, MC 是否通过释放 CTSB 激活周边细胞的 NLRP3 参与炎症反应, 尚需深入研究。

**3.2 白三烯** 白三烯是花生四烯酸经 5-脂氧合酶

途径代谢产生的一类炎症介质,包括白三烯 B4 (leukotriene B4, LTB4)、LTC4、LTD4 和 LTE4 等。LTB4 及其受体 BLT1 和 BLT2 在促进中性粒细胞哮喘气道炎症反应中具有重要作用。在 HDM/LPS 诱导的中性粒细胞哮喘小鼠气道炎症反应中, LTB4 以及 BLT1 和 BLT2 水平升高, NLRP3 表达和 IL-1 $\beta$  的释放显著增加;但是阻断 BLT1 或 BLT2 后, NLRP3 表达和 IL-1 $\beta$  的释放显著降低,小鼠哮喘气道炎症反应减轻,表明 LTB4 通过调控 NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$  信号通路促进小鼠的气道炎症反应<sup>[24]</sup>。LTB4 可能通过诱导巨噬细胞产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 激活 NLRP3 和 Caspase-1, 从而诱导巨噬细胞产生 IL-1 $\beta$ , 而用 LTB4 受体拮抗剂 (CP105696) 预处理后, 则可抑制 IL-1 $\beta$  的产生<sup>[25]</sup>。此外, 使用白三烯受体拮抗剂孟鲁司特处理后, 也可通过下调 NLRP3、ASC、pro-Caspase1、pro-IL-1 $\beta$  的表达, 抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-12、IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  分泌, 重建 Th1/Th2 平衡, 降低肺脏和脊髓损伤过程<sup>[24,26]</sup>。

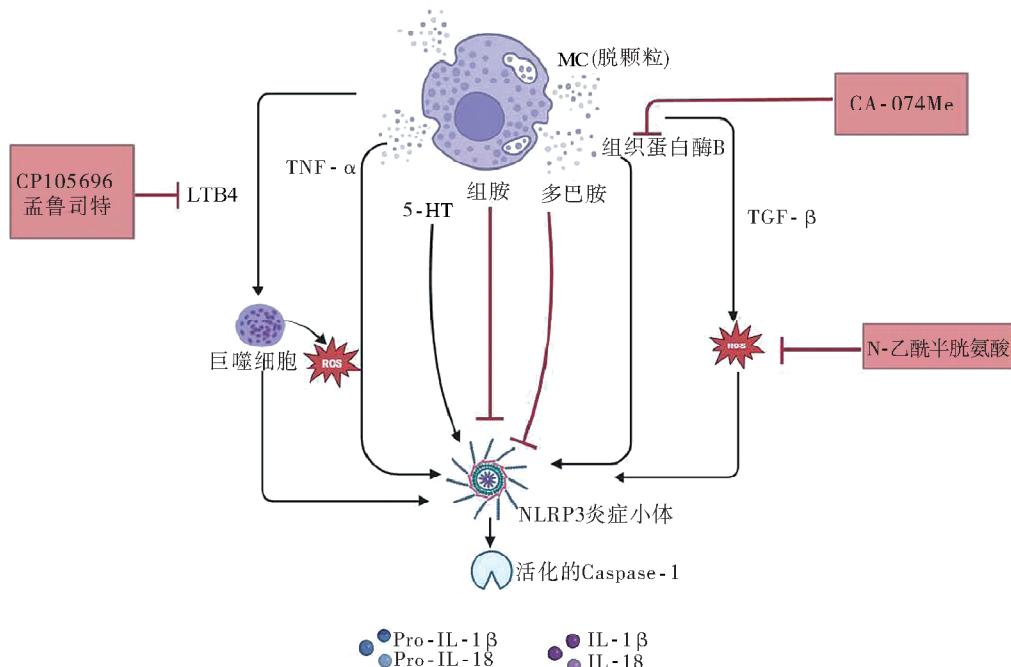
**3.3 细胞因子** TGF- $\beta$  是肝脏的关键调节因子, 在调节肝病的各个阶段均有重要作用。研究表明 TGF- $\beta$  可通过激活 NLRP3 放大肝脏炎症反应, 主要是因为 TGF- $\beta$  可促进 LX-2 细胞中 p-Smad2/3-NOX4 表达, 引起 ROS 水平上升, ROS 则进一步激活 NLRP3 炎症小体, 从而增强肝脏炎症反应。而用 ROS 清除剂 N-乙酰半胱氨酸预处理后, 可以抑制肝脏细胞焦亡, 降低炎性因子的表达<sup>[27-28]</sup>。Wree 等<sup>[29]</sup> 也发现 NLRP3 激活的小鼠, 肝脏出现严重的炎症反应, 大量中性粒细胞浸润和巨噬细胞活化, C-X-C 基序趋化因子配体 1 (C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL-1)、CXCL-2、IL-17 和 TNF 水平升高。但是, TNF 和 IL-17 $\alpha$  基因敲除小鼠的 NLRP3 和 IL-1 $\beta$  表达水平, 以及炎症水平显著下降。TNF- $\alpha$  主要通过活化 Caspase-1 和 Caspase-3, 切割焦孔素 D (gasdermin D, GSDMD) 和 GSDME/DFNA5, 促进 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-18 的释放, 进而诱导人脐静脉内皮细胞焦亡, 引起强烈的炎症反应<sup>[30]</sup>。

**3.4 生物胺** 组胺、5-HT 和多巴胺等生物胺也是 MC 颗粒的重要组成部分。5-HT 水平和色氨酸羟

化酶 1 (5-HT 生物合成限速酶) 在结直肠癌患者和结直肠癌小鼠模型的肿瘤组织中的表达显著升高, 结直肠癌细胞来源的 5-HT 可以通过离子通道受体 HTR3A 激活 THP-1 细胞和巨噬细胞的 NLRP3, HTR3A 活化后可介导细胞  $\text{Ca}^{2+}$  内流和 CaMK II  $\alpha$  磷酸化, 诱导 NLRP3 的磷酸化和组装, 促进 IL-1 $\beta$  成熟和释放;而 IL-1 $\beta$  又能促进 5-HT 的合成, 形成 5-HT 和 NLRP3 信号传导之间的正反馈回路<sup>[31]</sup>。但是, 组胺和多巴胺的作用可能与 5-HT 相反, 可以抑制 NLRP3 的活性和炎症反应。奥氮平、喹硫平、利培酮和氟哌啶醇等抗精神病药物可以诱导星形胶质细胞膜孔的形成, 促进 NLRP3、Caspase-1 和 GSDMD 的表达。但是与 H1 受体激动剂 [2-(3-三氟甲基苯基)组胺] 共同治疗后, NLRP3、Caspase-1 和 GSDMD 的表达水平下降, 提示组胺激活 H1 受体可以抑制抗精神病药物诱导的星形胶质细胞焦亡引起的炎症反应<sup>[32]</sup>。此外, 神经递质多巴胺通过多巴胺 D1 受体激活环磷酸腺苷, 在 E3 泛素连接酶作用下促进 NLRP3 泛素化和降解, 抑制 NLRP3 炎症小体的表达和活化, 从而预防神经毒素诱导的神经炎症, LPS 诱导的全身炎症和尿酸单钠晶体诱导的腹膜炎症等 NLRP3 炎症小体依赖性炎症的发生<sup>[33]</sup>。这些研究表明 MC 释放的生物胺在不同的病理生理中对 NLRP3 可能具有双向调控作用。

#### 4 结论与展望

虽然本研究总结分析了 MC 主要的活性介质对 NLRP3 的调控作用 (图 1), 但是由 MC 源活性介质种类众多, 是否还有其它介质参与对 NLRP3 的调控尚需进一步确定。而且, 在体内, 白三烯、蛋白酶和细胞因子等活性介质的来源细胞较多, MC 分泌的活性介质在过敏性炎症反应中起多大的作用尚需进一步明确。此外, MC 作为过敏性炎症反应中的关键效应细胞之一, 如何调控 NLRP3 参与过敏性炎症反应也尚不完全明确。总之, 本研究初步分析了 MC 激活后可通过释放大量的蛋白酶、脂质介质和细胞因子等, 调控周围免疫细胞的 NLRP3 活性和表达, 参与自身免疫性疾病和过敏性疾病的炎症反应。



注: MC 释放 CTSB、LTB4、5-HT、TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等活性介质以激活 NLRP3 炎症小体, 释放出活化的 Caspase-1, 然后将 pro-IL-1 $\beta$ 、pro-IL-18 转化为成熟的 IL-1 $\beta$ 、IL-18。但组胺及多巴胺具有抑制 NLRP3 炎症小体活化的作用。

图 1 MC 主要的活性介质对 NLRP3 的调控作用

## 参考文献

- [1] Olivera A, Beaven MA, Metcalfe DD. Mast cells signal their importance in health and disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(2): 381-393.
- [2] 廖焕金, 李莉. 肥大细胞分化与成熟[J]. 现代免疫学, 2019, 39(2): 150-154.
- [3] Li Y, Leung PSC, Gershwin ME, et al. New mechanistic advances in Fc $\epsilon$ RI-mast cell-mediated allergic signaling[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2022, 63(3): 431-446.
- [4] Elieh Ali Komi D, Wöhrl S, Bielory L. Mast cell biology at molecular level: a comprehensive review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 58(3): 342-365.
- [5] Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(8): 588-606.
- [6] Zhao WC, Huang XL, Han X, et al. Resveratrol suppresses gut-derived NLRP3 inflammasome partly through stabilizing mast cells in a rat model[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 6158671.
- [7] Mukai, Tsai M, Saito H, et al. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors[J]. *Immunol Rev*, 2018, 282(1): 121-150.
- [8] Pejler G. The emerging role of mast cell proteases in asthma [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(4): 1900685.
- [9] Wu ZL, Li Y, Liu QG, et al. Pyroptosis engagement and bladder urothelial cell-derived exosomes recruit mast cells and induce barrier dysfunction of bladder urothelium after uropathogenic *E. coli* infection[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(3): C544-C555.
- [10] 史本康, 朱耀丰, 李顺, 等. Nrf2 和 NF $\kappa$ B 信号通路在糖尿病膀胱发生发展中的作用及机制研究[Z]. 山东省, 山东大学齐鲁医院, 2018-12-19.
- [11] Kwon SY, Kim JH. Role of leukotriene B 4 receptor-2 in mast cells in allergic airway inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 2897.
- [12] Peebles RS Jr. Prostaglandins in asthma and allergic diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 193: 1-19.
- [13] Swanson KV, Deng M, Ting JPY. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477-489.
- [14] Pinkerton JW, Kim RY, Robertson AAB, et al. Inflammasomes in the lung[J]. *Mol Immunol*, 2017, 86: 44-55.
- [15] Tsai YM, Chiang KH, Hung JY, et al. Der f1 induces pyroptosis in human bronchial epithelia via the NLRP3 inflammasome[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2): 757-764.
- [16] Theofani E, Semitekolou M, Morianos I, et al. Targeting NLRP3 inflammasome activation in severe asthma[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10): 1615.
- [17] Zhang L, Jiang YH, Fan CD, et al. MCC950 attenuates doxorubicin-induced myocardial injury *in vivo* and *in vitro* by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 143: 112133.
- [18] Ritter M, Straubinger K, Schmidt S, et al. Functional relevance of NLRP3 inflammasome-mediated interleukin (IL)-1 $\beta$  during acute allergic airway inflammation[J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 178(2): 212-223.
- [19] Wong CK, Ho CY, Ko FW, et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN-gamma, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with aller-

- gic asthma[J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 125(2): 177-183.
- [20] Nakae S, Komiyama Y, Yokoyama H, et al. IL-1 is required for allergen-specific Th2 cell activation and the development of airway hypersensitivity response[J]. *Int Immunol*, 2003, 15(4): 483-490.
- [21] Liu C, Yao Q, Hu TT, et al. Cathepsin B deteriorates diabetic cardiomyopathy induced by streptozotocin via promoting NLRP3-mediated pyroptosis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 30: 198-207.
- [22] Wang HY, Wang ZY, Wang LQ, et al. IL-6 promotes collagen-induced arthritis by activating the NLRP3 inflammasome through the cathepsin B/S100A9-mediated pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106985.
- [23] 张哲昱, 皮若铮, 刘吉, 等. 组织蛋白酶 B 介导 NLRP3 小体在砷致小胶质细胞炎症激活中的作用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2022, 49(11): 2215-2223.
- [24] 柳立岩, 张雪云, 王岩. 白三烯受体拮抗剂介导 NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$  信号通路改善支原体肺炎小鼠 Th1/Th2 免疫失衡[J]. *解剖科学进展*, 2022, 28(3): 347-350.
- [25] Amaral FA, Costa VV, Tavares LD, et al. NLRP3 inflammasome-mediated neutrophil recruitment and hypernociception depend on leukotriene B(4) in a murine model of gout [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(2): 474-484.
- [26] 季英楠, 东黎阳, 冯时. 白三烯受体拮抗剂孟鲁司特对脊髓损伤大鼠的神经保护作用及可能机制[J]. *解剖科学进展*, 2021, 27(6): 709-712.
- [27] Wu XX, Zhang HY, Qi W, et al. Nicotine promotes atherosclerosis via ROS-NLRP3-mediated endothelial cell pyroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 171.
- [28] Kang H, Seo E, Oh YS, et al. TGF- $\beta$  activates NLRP3 inflammasome by an autocrine production of TGF- $\beta$  in LX-2 human hepatic stellate cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(5): 1329-1338.
- [29] Wree A, McGeough MD, Inzaugarat ME, et al. NLRP3 inflammasome driven liver injury and fibrosis: Roles of IL-17 and TNF in mice[J]. *Hepatology*, 2018, 67(2): 736-749.
- [30] Yao F, Jin Z, Zheng ZH, et al. HDAC11 promotes both NLRP3/Caspase-1/GSDMD and Caspase-3/GSDME pathways causing pyroptosis via ERG in vascular endothelial cells[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 112.
- [31] Li T, Fu B, Zhang X, et al. Overproduction of gastrointestinal 5-HT promotes colitis-associated colorectal cancer progression via enhancing NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(9): 1008-1023.
- [32] He M, Fan J, Zhou RQ, et al. NLRP3/Caspase-1-mediated pyroptosis of astrocytes induced by antipsychotics is inhibited by a histamine H1 receptor-selective agonist[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 847561.
- [33] Yan YQ, Jiang W, Liu L, et al. Dopamine controls systemic inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome [J]. *Cell*, 2015, 160(1/2): 62-73.

## The important role of mast cell-derived mediators in the activation of the NLRP3 inflammasome during allergic inflammatory response

PAN Yue-yue, SHU Wen, YIN Yue, CUI Ze-lin, LIAO Huan-jin (*Department of Laboratory Medicine, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China*)

**Abstract:** As an integral component of the innate immune system, mast cells (MC) are ubiquitously distributed throughout the skin and mucosal tissues. Upon activation by exogenous or endogenous stimuli, these cells rapidly secrete intracellular mediators, including cytokines, proteases, and lipids, thereby playing a crucial role in the defense against bacterial, viral, and parasitic infections, as well as in mediating allergic inflammatory responses. The NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome is a critical element of innate immunity, significantly contributing to the body's defense against bacterial and viral infections, and allergen-induced inflammatory responses. Furthermore, it represents a promising therapeutic target for the treatment of various inflammatory diseases. While mast cells and NLRP3 are both integral to the processes underlying allergic inflammatory responses, the mechanisms governing mast cell activation, NLRP3 activation and expression, as well as the regulatory interactions between these components in the context of allergic inflammation remain inadequately elucidated. This review systematically summarizes and discusses the role of mast cell activation and the mediator releasing in modulating NLRP3 activation and expression in the context of allergic inflammatory responses. The objective is to elucidate the mechanisms by which mast cells regulate allergic inflammation, thereby enhancing the comprehensive understanding of the signaling pathways involved in allergic inflammatory responses. This review aims to provide a theoretical foundation for the development of anti-inflammatory treatment strategies and combination therapies.

**Key words:** mast cells; NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3 inflammasome; inflammatory mediator; inflammatory response