

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.04.034

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.04.034>

NOD1, NOD2和NLRP3炎症小体与牙髓炎

王雪纯¹ 综述 薛丽英² 审校

(河北医科大学 1. 口腔医学院; 2. 病理学研究室, 石家庄 050011)

[摘要] 模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别病原相关分子模式(pathogen associated molecule patterns, PAMP)激活固有免疫系统, 是抵抗病原微生物入侵的第一道防线。核苷酸结合寡聚化结构域蛋白(nucleotide-binding oligomerization domains, NODs)和NOD样受体蛋白3(NOD like protein 3, NLRP3)属胞质内PRRs家族。NOD1和NOD2激活NF- κ B, MAPK, JNK, p38和ERK信号通路, 促进TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8和IL-12等多种炎症因子的转录表达。NLRP3炎症小体激活caspase-1, 并促进IL-18和IL-1 β 表达。牙髓位于低顺应性根管系统中, 牙髓环境环境与机体其他组织不同。目前的研究表明NOD1, NOD2和NLRP3炎症小体与牙髓固有免疫及牙髓炎的发生、发展有关。

[关键词] NOD1; NOD2; NLRP3炎症小体; 牙髓炎; 固有免疫

NOD1, NOD2 and NLRP3 inflammasome in pulpitis

WANG Xuechun¹, XUE Liying²

(1. College of Stomatology; 2. Department of Pathology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract Pathogen associated molecule patterns (PAMPs) recognition by pattern recognition receptors (PRRs) activates the initiation of innate immunity, which plays a key role in first-line defense. Nucleotide-binding oligomerization domains (NODs) and NOD like protein 3 (NLRP3) are a group of evolutionarily conserved intracellular PRRs. NOD1 and NOD2 activates NF- κ B, MAPK, JNK, p38 and ERK signaling pathways and stimulates the expression of various inflammatory factors, such as TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 and IL-12. NLRP3 inflammasome activates caspase1 and mediates the release of IL-18 and IL-1 β . The environment of the dental pulp is substantially different from that of other tissues of the body, which resides in a low compliance root canal system. Accumulated data indicate that NOD1, NOD2 and NLRP3 play a key role in the innate immunity of pulp and modulatory effect in the immune defense responses during the progression of pulpitis.

Keywords NOD1; NOD2; NLRP3 inflammasome; pulpitis; innate immunity

收稿日期 (Date of reception): 2017-01-16

通信作者 (Corresponding author): 薛丽英, Email: xueliying123@163.com

模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)是固有免疫系统的重要组成部分,为抵御病原微生物入侵的第一道防线。巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)及上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞通过PRRs识别病原微生物表面的病原相关分子模式(pathogen associated molecule patterns, PAMP)而发挥抗菌作用。目前鉴定发现的PRRs有5个家族,膜表面的Toll样受体家族(Toll like receptors, TLRs)和C型植物血凝素受体(C-type lectin receptors, CLRs)为跨膜受体,视黄酸诱导型基因I样受体(retinoic acid inducible gene-1-like receptors, RLRs)、AIM2样受体(AIM2-like receptors, ALRs)和核苷酸结合寡聚化结构域样受体(NOD-like receptors, NLRs)为胞质内受体。PRRs的激活对固有免疫是至关重要的,在特异性适应性免疫起作用之前是机体防御的第一道防线。不同的PRRs其组织分布、激活途径、下游信号转导和宿主反应均不同^[1-3]。牙髓位于低顺应性根管系统中,在过去10余年中,对固有免疫的研究,特别是关于识别病原微生物的机制及其信号转导和免疫效应方面取得了快速进展,越来越多的证据表明PRRs与牙髓固有免疫和牙髓炎症过程相关^[4-5]。本文重点论述NOD1, NOD2和NLRP3的最新进展、免疫激活机制、在牙髓组织的表达及其在牙髓炎中的作用。

1 NLRs 家族分子结构和固有免疫

根据NLRs氨基端包含结构域不同将NLRs分为5个亚型22个成员,分别为含酸性反式激活结构域(activation domain, AD)的NLRA(CIITA)、含杆状病毒抑制剂重复(baculoviral IAP repeat, BIR)的NLRB(NAIP),含半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶募集结构域(caspase recruitment domain, CARD)的NLRC(NOD1、NOD2和NLRC3~5)、包含pyrin结构域(pyrin domain, PYD)的NLRP(NLRP1~14)和结构域未知的NLRX(NLRX1)。NLRs家族具有共同的结构特征,包括羧基端富含亮氨酸重复(leucine-rich repeat, LRR)结构域,中心核苷酸结合结构域(nucleotide-binding domain, NBD)也称神经元凋亡抑制蛋白(NACHT或结构域)和可变氨基端结构域三联结构^[2]。NOD1, NOD2和NLRP3的结构示意图见图1。

LRR结构域识别并结合配体病原菌PAMP后NLRs分子发生构象变化,并通过NOD结构域寡聚化,寡聚化的NLRs通过CARD结构域招募并激

活下游信号分子。IL-1 β 是重要的促炎因子,产生于损伤或免疫应答部位,募集细胞到炎症或损伤区,IL-1 β 的分泌是巨噬细胞或其他非免疫细胞中炎症体活化的标志,NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12, NLRC4和NAIP通过与凋亡相关微粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)及含半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(caspase-1)前体(pro-caspase-1)形成的炎症体复合物激活caspase-1,促进IL-18和IL-1 β 的形成,增强对胞内病原体的杀伤活性,并募集活化免疫细胞,激活固有和适应性免疫应答,参与炎症和免疫反应。NOD1, NOD2, NLRP10, NLRX1, CIITA和NLRC5不形成炎症小体激活caspase-1,而是激活NF- κ B, MAPK, JNK, p38和ERK信号通路,转录因子NF- κ B和AP-1转位于核,促进TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12等多种炎症因子的表达,启动自然免疫及适应性免疫应答^[1]。

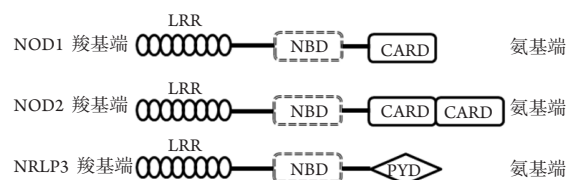


图1 NOD1, NOD2和NLRP3的结构示意图

Figure 1 Structure diagram of NOD1, NOD2 and NLRP3

2 NLRP3 炎症小体的构成与激活

2002年首次提出“炎症小体”的概念。炎症小体是一种由多种蛋白质组成的胞质内复合体,含有凋亡相关微粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC), caspase-1前体及一种NLRs家族蛋白或黑色素瘤缺乏因子2(AIM2)。炎症小体激活caspase-1,促进IL-18和IL-1 β 的释放和细胞程序性死亡(细胞焦亡),参与炎症反应,是固有免疫重要的组成部分^[6-7]。胞质内NLRP3炎症小体由ASC, caspase-1前体和NLRP3组成,与多种炎症和自身免疫性疾病的发生发展有关^[8]。NLRP3炎症小体的激活有两种方式,一种方式为内源性危险相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)或外源性PMAP通过NOD1, NOD2或TLRs途径、或内源性细胞因子caspase-8, FAS相关死亡域蛋白(Fas-associated protein with death domain, FADD)等激活NF- κ B转录前IL-1 β 和NLRP3; Lys-63特异性去泛素

酶(BRCC3)和IL-1受体相关激酶1(IRAK1)直接激活NLRP3炎症小体。另外, K^+ 外流、胞内 Ca^{2+} 浓度增高、ROS生成、ATP门控离子通道嘌呤7(P2X7)及溶酶体破裂均可激活NLRP3炎症小体, 促进IL-18和IL-1 β 的释放和细胞凋亡, Nek7是NLRP3炎症小体激活的关键分子^[9]。

3 口腔微生物环境和牙髓炎

生理状态下口腔为多种微生物提供栖息地, 口腔常驻微生物与宿主保持动态平衡, 如果这种平衡被打破, 或者某类或者某几类微生物大量繁殖造成口腔感染, 细菌通过牙菌斑的形式对牙齿产生作用, 龋病和牙周病都是菌斑介导性疾病。牙齿具有独特的结构特征, 釉质、牙本质和牙骨质构成牙齿坚硬的外壳, 牙髓位于中央顺应性差的牙髓腔内。牙髓感染通常继发于龋病、牙体手术操作或创伤等, 在龋病牙齿矿化组织和根管内寄生着多种细菌、病毒、真菌和原虫, 当釉质遭到破坏, 牙本质暴露于口腔革兰阳性菌群如链球菌、乳酸杆菌和放线菌等, 一旦龋病进展细菌侵入至牙髓表面, 菌群发生急剧变化, 革兰阳性菌减少而革兰阴性菌和厌氧菌增多, 释放各种细菌毒素, 如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)、肽聚糖(peptidoglycan, PGNs)、 γ -D-谷氨酰基-二氨基庚二酸(iE-DAP)、胞壁酰二肽(muramyl dipeptide, MDP)以及一些有毒的代谢产物, 激活牙髓的免疫并诱导牙髓和根尖周炎症反应。

4 牙髓牙本质复合体的免疫机制

机体炎症反应与免疫反应是对立统一密不可分的, 机体急性炎症反应、先天固有免疫和获得特异性适应性免疫(包括体液免疫和细胞免疫)构成机体抵抗外界病原菌侵入、促进康复的防线。表达PRRs的宿主细胞识别病原体或毒素是固有免疫系统防御感染和应激的第一道屏障, 多种免疫和非免疫细胞表达PRRs介导免疫和炎症反应。固有免疫通过局部炎性介质和吞噬细胞如巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞和DCs介导, 而适应性免疫则由抗原特异性T细胞和B细胞介导。吞噬细胞是固有免疫应答的重要组成部分, 可直接吞噬病原体或者通过释放炎性细胞因子和趋化因子招募其

他免疫细胞到炎症部位。表达PRRs的宿主细胞可识别特定的病原体, 因此, 在某种程度上的可看作是特异性的固有免疫系统; DCs表达PRRs, 并可作为细胞信使将结合抗原输送至淋巴结激活适应性免疫系统。

牙髓牙本质复合体的防御机制包括固有免疫和适应性免疫。牙髓组织中有许多表达II型主要组织相容性复合分子(major histocompatibility complex, MHC-II)的细胞, 如成牙本质细胞、牙髓成纤维细胞(dental pulp fibroblasts, DPFs), 也称牙髓细胞(dental pulp cells, DPCs)、DCs、内皮和神经细胞, 都是免疫应答中最活跃的抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)。在牙髓组织对浅龋的防御中, 牙髓DCs起主要防御作用, 当牙本质遭到破坏, 未成熟的DCs迅速迁移到成牙本质细胞层捕获外来抗原, 随着龋坏不断加深, 牙髓炎症进一步发展逐渐募集T淋巴细胞、B淋巴细胞、巨噬细胞和中性粒细胞。当龋坏进展到牙髓牙本质界面, 牙髓组织中观察到明显炎细胞浸润, 牙髓炎较重时淋巴细胞和肥大细胞浸润明显增多。

越来越多的研究^[10]表明: 成牙本质细胞和人类牙髓成纤维细胞(human dental pulp fibroblasts, HDPFs)均表达多种PRRs, 参与牙髓组织的固有免疫防御和炎症反应。成牙本质细胞位于牙髓组织最外层, 最早接触识别感染过程中病原菌PAMP, 启动固有免疫反应并调节适应性免疫。当成牙本质细胞层部分破坏、严重受损甚至死亡时, HDPFs活化, 释放IL-8, IL-6及血管内皮生长因子(vascular endothelial cells, VEGF)等多种炎症因子发挥免疫和炎症反应。

5 NLRs 与牙髓牙本质复合体的免疫防御和牙髓炎

不同的PRRs在宿主防御病原菌的始动固有免疫应答和炎症反应过程不同, NOD1受体识别部分革兰阳性细菌(包括芽孢杆菌和李斯特菌)和所有革兰阴性细菌PGN中的iE-DAP, NOD2受体识别所有的革兰阳性和阴性细菌中的保守基序MDP^[11-13]。近10年来NLRs在牙髓组织中表达、固有免疫反应及在牙髓炎中的作用及其机制研究取得了很大的进展, 尤其是NLRP3炎症小体、NOD1和NOD2^[14-22](表1)。

表1 NOD1, NOD2和NLRP3在牙髓炎中的免疫防御作用

Table 1 Immune defense of NOD1, NOD2 and NLRP3 in pulpitis

作者	年份	杂志	地区	PRRs	结论
Lin等 ^[14]	2009	<i>J Endod</i>	中国	NOD2	人正常HDPCs和牙髓组织表达NOD2, NOD2在牙髓免疫防御中发挥重要作用
Hirao等 ^[15]	2009	<i>J Dent Res</i>	日本	NOD1, NOD2	NOD1和NOD2为HDPFs功能性受体, 在牙髓炎中发挥免疫防御作用; NOD2是TLR2通路的调控分子
Keller等 ^[16]	2011	<i>Innate Immun</i>	法国	NOD2	牙本质细胞NOD2表达水平上调在G ₊ 感染引起的牙髓炎中起着重要的免疫防御作用
Lee等 ^[17]	2011	<i>J Endod</i>	中国台北	NOD1	牙髓炎时, HDPCs中NOD1表达水平增高, NOD1激活MAPK信号通路发挥抗炎作用
Lee等 ^[18]	2014	<i>J Dent Res</i>	韩国	NOD2	NOD2可以促进成牙本质细胞的分化和牙本质的形成
Song等 ^[19]	2012	<i>J Endod</i>	中国	NLRP3	牙髓炎时HDPFs中NLRP3表达上调, NLRP3介导的信号通路在牙髓免疫防御中起重要作用
Lee等 ^[20]	2015	<i>Clin Oral Inves</i>	韩国	NLRP3, NOD2	NOD2激活HDPCs中的TLR2, TLR4和NLRP3炎症小体信号通路, 诱导多种炎症介质和抗微生物肽的释放, 促进牙髓免疫防御应对微生物的免疫作用
Zhang等 ^[21]	2015	<i>Mol Immunol</i>	中国	NLRP3	LPS和ATP联合增强HDPCs IL-1 β 释放, LPS通过TLR4/MYD88/NF- κ B信号通路激活NLRP3炎症小体, ATP促进ROS释放激活NLRP3炎症小体活性
Jiang等 ^[22]	2015	<i>Cell Tissue Res</i>	中国	NLRP3	HDPFs和牙本质细胞中NLRP3炎症小体的激活与牙髓牙本质复合体的固有免疫应答有关

5.1 NLRP3 炎症小体与牙髓的免疫防御和牙髓炎

NLRP3表达于成骨细胞、复层上皮细胞、髓系免疫细胞、黏膜非角化鳞状上皮细胞、移行上皮细胞和牙龈成纤维细胞, 在机体抵御病原微生物的固有免疫防御中发挥关键作用^[23-27]。

Song等^[19]首先证明NLRP3在正常人牙髓组织和体外培养的HDPCs中均表达, 但HDPCs中NLRP3蛋白和mRNA表达水平明显低于牙髓组织。免疫组织化学染色证明正常牙髓组织中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, 而HDPFs中未见明显染色; 炎症牙髓组织NLRP3强表达, 无论在浸润的炎症细胞和牙髓成纤维细胞中均可见NLRP3染色。牙髓炎时HDPFs和成牙本质细胞中NLRP3表达上调, 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。

MDP是NOD2受体的配体^[6], 体外实验证明^[7]: MDP促进HDPCs中炎症小体相关蛋白NLRP3, ASC, caspase-1和TLR2, TLR4的表达; MDP上调HDPCs中抗菌肽 β 防御素2(β D2)和诱生型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧化酶2(COX2)、前列腺素E2(PGE2)、TNF- α 、IL-6和IL-8等炎症因子的表达; siRNA沉默NLRP3基因和应用TLR2、

TLR4的抗体后MDP的作用削弱, 提示NOD2激活HDPCs中的NLRP3炎症小体、TLR2和TLR4信号通路, 以诱导多种炎症介质和抗微生物肽的产生, 促进牙髓免疫防御以清除病原微生物。

LPS是TLR4的配体, 为革兰阴性杆菌细胞壁的主要组分。进一步探讨牙髓炎时HDPCs中NLRP3的作用机制时发现, 在HDPCs细胞LPS和ATP联合诱导NLRP3炎症小体活化和IL-1 β , LPS通过TLR4/MYD88/NF- κ B信号通路增强NLRP3炎症小体诱导的IL-1 β 的释放, ATP通过ROS依赖的途径促进ROS释放, 激活NLRP3炎症小体活性^[1]。

最近Jiang等^[22]研究发现生理情况下NLRP3和caspase-1在成牙本质细胞层表达, 牙髓炎时成牙本质细胞表达增加、caspase-1活化, 并且不可逆牙髓炎时表达水平高于可逆牙髓炎时; 免疫荧光染色显示: 牙髓炎时成牙本质细胞、免疫细胞、HDPFs均表达NLRP3, caspase-1。大鼠牙髓炎模型显示炎症初期NLRP3基因显著增加, 随后增幅减弱, 而caspase-1, IL-1 β 基因变化趋势与NLRP3基本一致。牙髓炎成牙本质细胞层破坏后, HDPFs细胞NLRP3和caspase-1呈阳性表达。此外, NLRP3炎症小体激活机制研究发现, LPS能够穿透细胞质并激活NLRP3炎症小体; ATP激活细胞膜P2X7受

体, 触发 K^+ 外排和募集膜孔蛋白pannexin-1, 激活NLRP3炎症小体。

5.2 NOD1 和 NOD2 与牙髓的免疫防御和牙髓炎

NOD1和NOD2识别病原菌PAMP, 启动固有免疫, 并成为联系适应性免疫的纽带。Lin等^[14]首次证明NOD2 mRNA和蛋白在健康完整人恒牙牙髓组织和体外培养的HDPCs中表达, 而炎症牙髓组织和牙髓细胞中表达水平为正常的18倍; 免疫组织化学染色发现健康牙髓组织成牙本质细胞层NOD2蛋白阳性表达, 部分牙髓内血管内皮细胞可见环状着色, HDPCs中未见或偶见NOD2阳性细胞。而慢性牙髓炎症组织中大量炎症细胞如巨噬细胞、中性粒细胞等浸润, 这些细胞中NOD2蛋白强阳性表达; 并且炎症牙髓HDPCs中NOD2蛋白表达呈强阳性。随后, 陆续有研究^[15-18]证实正常牙髓组织中和体外培养的成牙本质细胞和HDPCs表达NOD1和NOD2, 且炎症牙髓组织中NOD1和NOD2的表达水平明显增高并刺激多种炎症因子的释放, 其配体及龋病相关细菌激活能激活体外培养HDPCs和成牙本质细胞样细胞NOD1和NOD2的表达和活性。TLR2和NOD2激动剂具有协同作用, TLR2激动剂刺激NOD2的表达, 提示在牙髓免疫应答中NOD2是TLR2信号通路调节分子^[15-16]。以上研究结果强有力地说明NOD1和NOD2参与正常牙髓牙本质复合体的固有免疫反应, 在识别抵御病原微生物的宿主免疫防御中起重要作用, 参与了牙髓炎症发生发展的过程。

6 结语

NOD1, NOD2和NLRP3是NLRs家族重要的胞质受体, 识别进入细胞内的PAMP或者细胞应激产生的DAMPs, 使宿主免疫系统对各种口腔病原菌刺激产生应答。激活NOD1, NOD2还是NLRP3与菌属有关。目前对牙髓牙本质复合体免疫防御机制的了解尚存在着许多空白, 需要进一步的研究进一步确定NOD1, NOD2和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, 探讨NOD1, NOD2和NLRP3通路在牙髓炎中潜在的预防和治疗价值。

参考文献

1. Cao X. Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016,

- 16(1): 35-50.
2. Corridoni D, Arseneau KO, Cifone MG, et al. The dual role of nod-like receptors in mucosal innate immunity and chronic intestinal inflammation[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 317.
3. Pizzolla A, Smith JM, Brooks AG, et al. Pattern recognition receptor immunomodulation of innate immunity as a strategy to limit the impact of influenza virus[J]. *J Leukoc Biol*, 2016, Epub ahead of print.
4. Staquet MJ, Carrouel F, Keller JF, et al. Pattern-recognition receptors in pulp defense[J]. *Adv Dent Res*, 2011, 23(3): 296-301.
5. Jang JH, Shin HW, Lee JM, et al. An overview of pathogen recognition receptors for innate immunity in dental pulp[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 794143.
6. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta[J]. *Mol Cell*, 2002, 10(2): 417-426.
7. Sutterwala FS, Ogura Y, Szczepanik M, et al. Critical role for NALP3/CIAS1/Cryopyrin in innate and adaptive immunity through its regulation of caspase-1[J]. *Immunity*, 2006, 24(3): 317-327.
8. 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.
9. He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(12): 1012-1021.
10. Chen M, Wang H, Chen W, et al. Regulation of adaptive immunity by the NLRP3 inflammasome[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(5): 549-554.
11. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(8): 5509-5512.
12. Philpott DJ, Sorbara MT, Robertson SJ, et al. NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(1): 9-23.
13. Caruso R, Warner N, Inohara N, et al. NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease[J]. *Immunity*, 2014, 41(6): 898-908.
14. Lin ZM, Song Z, Qin W, et al. Expression of nucleotide-binding oligomerization domain 2 in normal human dental pulp cells and dental pulp tissues[J]. *J Endod*, 2009, 35(6): 838-842.
15. Hirao K, Yumoto H, Takahashi K, et al. Roles of TLR2, TLR4, NOD2, and NOD1 in pulp fibroblasts[J]. *J Dent Res*, 2009, 88(8): 762-767.
16. Keller JF, Carrouel F, Staquet MJ, et al. Expression of NOD2 is increased in inflamed human dental pulps and lipoteichoic acid-stimulated odontoblast-like cells[J]. *Innate Immun*, 2011, 17(1): 29-34.
17. Lee YY, Chan CH, Hung SL, et al. Up-regulation of nucleotide-binding

- oligomerization domain 1 in inflamed human dental pulp[J]. *J Endod*, 2011, 37(10): 1370-1375.
18. Lee SI, Kim GT, Kim HJ, et al. NOD2 mediates odontoblast differentiation and RANKL expression[J]. *J Dent Res*, 2014, 93(7): 678-684.
 19. Song Z, Lin Z, He F, et al. NLRP3 is expressed in human dental pulp cells and tissues[J]. *J Endod*, 2012, 38(12): 1592-1597.
 20. Lee SI, Kang SK, Jung HJ, et al. Muramyl dipeptide activates human beta defensin 2 and pro-inflammatory mediators through Toll-like receptors and NLRP3 inflammasomes in human dental pulp cells[J]. *Clin Oral Investig*, 2015, 19(6): 1419-1428.
 21. Zhang A, Wang P, Ma X, 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.
 22. Jiang W, Lv H, Wang H, et al. Activation of the NLRP3/caspase-1 inflammasome in human dental pulp tissue and human dental pulp fibroblasts[J]. *Cell Tissue Res*, 2015, 361(2): 541-555.
 23. Shao BZ, Xu ZQ, Han BZ, et al. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 262.
 24. Guarda G, Zenger M, Yazdi AS, et al. Differential expression of NLRP3 among hematopoietic cells[J]. *J Immunol*, 2011, 186(4): 2529-2534.
 25. Kummer JA, Broekhuizen R, Everett H, et al. Inflammasome components NALP 1 and 3 show distinct but separate expression profiles in human tissues suggesting a site-specific role in the inflammatory response[J]. *J Histochem Cytochem*, 2007, 55(5): 443-452.
 26. Yilmaz O, Sater AA, Yao L, et al. ATP-dependent activation of an inflammasome in primary gingival epithelial cells infected by *Porphyromonas gingivalis*[J]. *Cell Microbiol*, 2010, 12(2): 188-198.
 27. Bostanci N, Meier A, Guggenheim B, et al. Regulation of NLRP3 and AIM2 inflammasome gene expression levels in gingival fibroblasts by oral biofilms[J]. *Cell Immunol*, 2011, 270(1): 88-93.

本文引用: 王雪纯, 薛丽英. 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. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.04.034

Cite this article as: WANG Xuechun, XUE Liying. NOD1, NOD2 and NLRP3 inflammasome in pulpitis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(4): 849-854. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.04.034