

# BMSCs 肝向分化过程中相关信号通路的研究进展

胡竹茜,傅念\*,胡杨

(南华大学附属南华医院消化内科,湖南衡阳 421001)

**摘要:** 肝细胞生长因子(HGF)作为一种多效性的细胞调控因子,通过与肝细胞生长因子受体 c-Met 结合激活下游多种信号路径。HGF 对信号路径的激活效果与骨髓干细胞(BMSCs)的分化密切相关。本文综述了 HGF 对 BMSCs 向肝细胞诱导分化所涉及信号通路的研究进展,为促进肝脏恢复治疗提供参考。

**关键词:** 骨髓干细胞; 肝向分化; 信号通路; 肝细胞

中图分类号:R329 文献标识码:A

骨髓干细胞(Bone marrow stem cells, BMSCs)移植技术治疗肝脏疾病是研究的热点。BMSCs 是一类具有多向分化能力的干细胞,在 BMSCs 分化过程中受到微环境及细胞因子的影响,其中肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)作为一种多功能因子,调控细胞的生长分化及器官的发育等过程。近期研究表明 HGF 对 BMSCs 具有诱导肝向分化作用,本文就 HGF 对 BMSCs 肝向诱导分化过程中相关信号通路进行综述。

## 1 骨髓干细胞

细胞分化是同一起来源的细胞涉及多种细胞因子及信号通道相互影响而逐渐形成各自特有的形态结构、生理功能和生化特征的复杂过程。BMSCs 是多向潜能的干细胞,在特定的细胞微环境中, BMSCs 可定向分化。HGF 在 BMSCs 肝向分化过程中占有重要地位,可在一定的条件下, HGF 诱导 BMSCs 向肝细胞分化<sup>[1]</sup>。因此, HGF 作为体外诱导 BMSCs 向肝细胞方向分化的关键性细胞因子,是肝脏生长发育过程中最基本的细胞因子。

## 2 HGF 及受体 c-Met 的结构及生物学功能

HGF 作为一种多功能因子,参与细胞的增殖,分化,迁移等生物功能。HGF 在人体多种细胞中表

达, HGF 是 BMSCs 以内分泌或旁分泌的形式分泌,由  $\alpha$  链和  $\beta$  链组成,通过生物活性二硫键连接的异源二聚体<sup>[2]</sup>。目前的研究,主要集中在 HGF 诱导 BMSCs 肝向分化上。HGF 通过与其受体 c-Met 结合而起作用。当 HGF 与其受体相结合,招募衔接蛋白生长因子受体结合蛋白 2 (growth factor receptor bound protein 2, Grb2) 和 Grb2 相关结合蛋白 1 (grb2-associated binder 1, Gab1) 磷酸化。Grb2 和 Gab1 是与受体直接相互作用的关键效应物,和其他衔接蛋白一起为更大的网络蛋白装置提供支架,最终促进多个信号传导途径的激活<sup>[3]</sup>。

HGF 特异性受体 c-Met 蛋白由 c-Met 原癌基因编码,是含有酪氨酸激酶结构域的跨膜蛋白质。配体与受体结合导致酪氨酸残基磷酸化,被胞内含有 src 家族同源 2 结构域(src homology domain2, SH2)的信号分子识别并结合,从而激活下游的信号转导通路。

## 3 参与 HGF 诱导 BMSCs 肝向分化的信号通路

研究发现, c-Met 激活后主要通过有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 通路及蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 通路将信号传至细胞核内,调节细胞功能<sup>[4]</sup>(图 1)。

**3.1 有丝分裂原活化蛋白激酶信号通路** MAPK 信号可被生长因子激活,通过它们的同源酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptor, TRK)发出信号。MAPK 通路的信号通过由 MAPK 激酶(MAP kinase kinase, MKKK)、MAPK 激酶(MAP kinase ki-

nase, MKK) 和 MAPK 构成的三级激酶的依次激活, 调节细胞的生长、分化等多种重要的细胞生理过程。

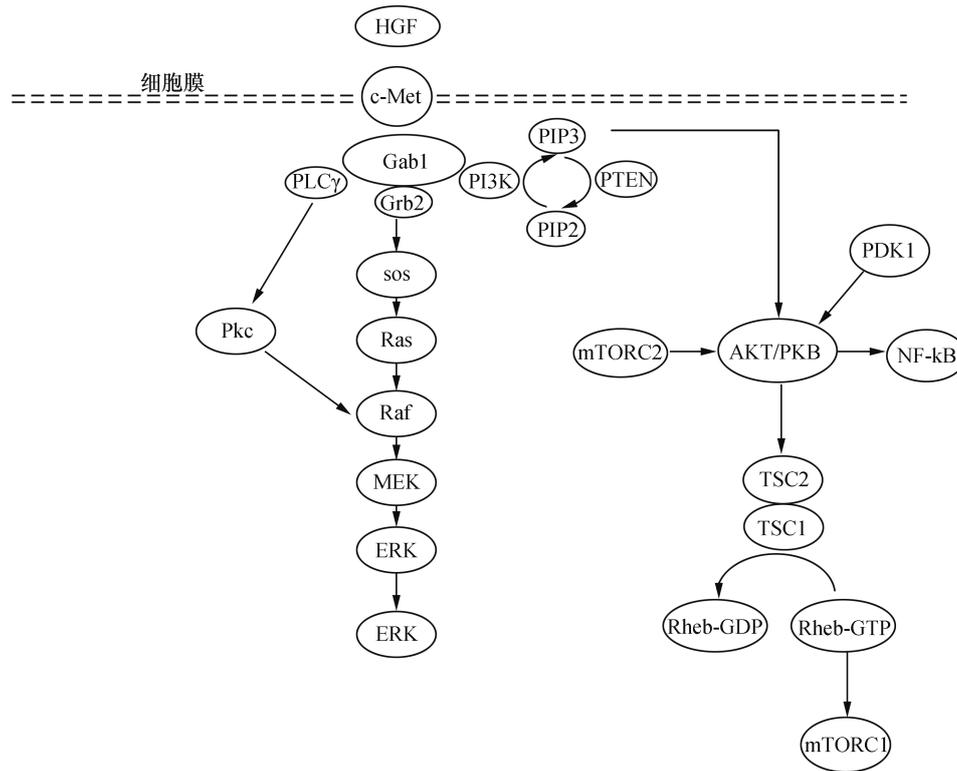


图 1 HGF/c-Met 信号通路调节 BMSCs 分化的途径

注:当 HGF 与 BMSCs 上的 c-Met 受体结合,促进自磷酸化,激活不同的下游信号传导途径。Grb2:生长因子受体结合蛋白 2; Gab1:Grb2 相关结合蛋白 1; sos:鸟苷核苷酸交换因子; Ras: Ras 激酶; Raf: Raf 激酶; ERK: 细胞外调节蛋白激酶; PI3k: 磷脂酰肌醇 3-激酶; PKB: 蛋白激酶 B(又称 AKT 或 Rac); MEK, 丝裂原活化的细胞外信号调节激酶。PLCγ: 磷脂酶 Cγ1; Pkc: 蛋白激酶 C

MAPK 的活性受 Ras 激酶 (rat sarcoma, Ras)/ Raf 激酶 (rapidly Accelerated Fibrosarcoma, Raf) 表达调控, 主要由细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERKs), c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNKs) 和 p38MAPKs 三部分组成。一般而言, ERK 信号通常与有丝分裂刺激激活的细胞存活, 增殖和分化有关, 而 JNK 和 p38 路径通常参与细胞生长和凋亡<sup>[3]</sup>。BMSCs 分化可通过激活 ERK/MAPK 信号转导通路实现。T. Lu 等<sup>[5]</sup>证实 HGF 和其他生长因子通过 MAPK 通路促进了 BMSCs 向肝细胞的分化, 当 ERK/MAPK 信号通路受到抑制, 肝向分化细胞比例显著降低, 进一步证明了 ERK/MAPK 信号通路参与了 BMSCs 的肝向分化。

c-Met 受体具有酪氨酸激酶活性, 与生长因子结合导致自磷酸化, 为含有 SH2 或磷酸酪氨酸结合 (phosphotyrosine binding, PTB) 结构域的蛋白如 Grb2 提供对接位点。这些衔接蛋白招募更多的效应物, 如鸟苷酸交换因子 (son of sevenless, SOS)。Gab1 可以与 c-Met 结合被酪氨酸磷酸化, 也可间接

被 Grb2 激活。当 Gab1 被受体 c-Met 直接激活时, Gab1 酪氨酸磷酸化持续时间较长, 伴有 MAPK 及蛋白激酶 B (Protein Kinase B, PKB) 的活化, 从而引起细胞的变形分化。GRB2 与 SOS 结合, 然后被募集到质膜。SOS 蛋白是一种鸟苷核苷酸交换因子 (guanine Nucleotide Exchange Factor, GEF), 可促进 Ras 蛋白释放 GDP, 结合 GTP, 导致活性 GTP 结合形式的 Ras 增加。

Ras 是一种单一的 GTP 酶分子。Ras 蛋白在活性 GTP 结合形式和非活性 GDP 结合形式之间循环。在正常的静息细胞中, Ras 与 GDP 结合并处于非活动的状态, 而在细胞外刺激下, Ras 结合 GTP, 其具有比 GDP 更多的磷酸基团, Ras 被激活。因此, Ras 蛋白在控制细胞增殖、分化等生理活动的信号传导途径中起开关作用。

Raf 介导的 MAPK 途径是 Ras 几个重要的下游级联之一。激活的 Ras 导致 Raf 途径的第一个 MKKK 的活化。Raf 磷酸化并激活 MAPK 激酶 (包括 MEK1、MEK2), 后者继续磷酸化并激活细胞外调

节蛋白激酶(包括 ERK1、ERK2)。ERK1/2 是最终的效应物,并对大量的下游分子(核和胞质)发挥作用。ERK1/2 底物包括核成分,转录因子,膜蛋白和蛋白激酶,进而调控细胞的生物功能<sup>[6]</sup>。

信号通路也受到负反馈回路的很大影响。ERK 磷酸化并抑制 SOS, Raf 和 MEK1,减少 ERK 激活。这种复杂的调节方式反应了 MAPK 信号通路在 BMSCs 分化中的精确平衡。

有研究表明,通过 MAPK 信号通路还可以进一步影响其他信号通路,如 MAPKs 在 NF- $\kappa$ B 信号通路的活化中发挥重要的作用,可刺激细胞生长,抑制细胞凋亡<sup>[7]</sup>。当阻滞 ERK 通路时,导致转录因子  $\beta$ -链蛋白( $\beta$ -catenin)核定位的减少,从而抑制了 Wnt 信号通路的信号传导<sup>[8]</sup>。

**3.2 磷脂酰肌醇激酶通路** PI3K 信号通路在哺乳动物细胞中广泛存在,调节细胞增殖、分化、衰老、生存等细胞功能。PI3K 属脂类激酶家族,其中 I 类 PI3K 是研究最多的,是由催化亚基(p110)和调节亚基(p85)组成的异源二聚体,可被酪氨酸激酶活性受体和 G 蛋白偶联受体、Ras 基因激活<sup>[9]</sup>。PI3K 招募到细胞膜上,在体外可将 PI4-磷酸酯转化成 PI3,4 二磷酸酯,磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(PIP2)转化成磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸(PIP3)<sup>[10]</sup>。PIP3 与 PKB 和 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1(3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1)的 PH 结构域结合,将两个分子都募集到紧邻的质膜上,其中 PKB 通过 PDK1 在 Tyr-308 处的磷酸化被激活<sup>[11]</sup>。

结节性硬化复合物(tuberous sclerosis complex, TSC)作为 Ras 同源脑富集蛋白(rashomologenriched in brain, RHEB)的 GTP 酶活化蛋白,在稳定状态下可引起 RHEB 对 GTP 进行水解,从而将该蛋白从其活性 GTP 结合形式转化为其无活性 GDP 结合态。TSC 被活化的 PKB 磷酸化,抑制 RHEB 活性,从而激活雷帕霉素(the mammalian target of rapamycin, mTOR)。在 PI3K 途径活化后,上游激酶 PKB 也可直接磷酸化 TSC2,并使得能够通过 RHEB 活化 mTOR,从而允许信号传播<sup>[12]</sup>。

mTOR 是一种非典型的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,通过两种不同的多蛋白复合物 mTORC1 和 mTORC2 发挥细胞生物调节重要作用。mTORC1 是主要的下游效应物,控制下游靶标蛋白质合成。激活的 mTORC1 通过磷酸化两种主要的下游分子:翻译调控因子真核起始因子 4E 结合蛋白 1(eIF4E-binding protein 1, 4E-BP1)和核糖体蛋白 S6 激酶

(ribosomal S6 kinase, S6K),进一步调控细胞的生物功能<sup>[13]</sup>。激活的 S6K 使 mTORC2 失活,通过负反馈回路抑制 PI3K 信号转导。而 mTORC2 通过 PKB 促进细胞存活,它可直接磷酸化 Ser473 上的 PKB,对 PKB 的活化起到积极的作用。另一方面, mTORC2 可以进一步调控肌动蛋白细胞骨架和细胞极性的组织,从而决定细胞的形态。

PI3K-PKB 通路还可以影响其它信号通路的传递,如通过其介导的转录因子家族(E-twenty six, ETS)和核因子  $\kappa$ B(nuclear Factor-KappaB, NF- $\kappa$ B)参与基因表达和细胞周期的调控。激活的 PKB 启动下游信号事件的级联,促进细胞生长,代谢,增殖,存活等生物功能,并间接触发级联事件,进而激活下游多种效应蛋白及通路,这些信号蛋白包括丝氨酸-苏氨酸激酶(PKB 和 PDK1)、蛋白酪氨酸激酶(Tec/BTK 家族)、GTP 结合蛋白的交换因子(grp1 和 Rac 交换因子)、细胞骨架蛋白和 Gab1,影响包括 p38 MAPK、NF- $\kappa$ B 和 JNK/SAPK 途径<sup>[11]</sup>。

PI3K 信号通路被人第 10 号染色体缺失的磷酸酶(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)和 II 型多磷酸肌醇 4-磷酸酶(inositol polyphosphate 4-phosphatase type II, INPP4B)精确调控。PTEN 是一种抑癌基因,具有蛋白磷酸酶活性剂脂质磷酸酶活性,对细胞周期、多种信号途径起负性调控作用。PTEN 将 PIP3 去磷酸化 PIP2,下调 PI3K/PKB 信号通路,使细胞的生长、增殖等活动受到抑制。INPP4B 是一种脂质磷酸酶,促进细胞内磷酸肌醇的稳定,将磷脂酰肌醇 3,4-二磷酸去磷酸化为 3-磷酸磷脂酰肌醇,使 PKB 的激活受到抑制,导致 PI3K/PKB 信号通路被阻断<sup>[14]</sup>。提示 PTEN 通过调控 PI3K 信号通路抑制细胞的增殖、分化、凋亡等。

PI3K 是存在于细胞质中的脂类激酶,被 HGF 激活后,可活化下游关键蛋白 PKB,调节细胞的多种生物功能。有研究发现, BMSCs 分化过程中有下游蛋白 PKB 的表达,通过应用 PI3K 抑制剂 LY294002 阻断该通路在 BMSCs 中的活化,观察到 BMSCs 在增殖分化过程中受到了抑制,这主要表现在 PKB 的表达减少<sup>[15]</sup>。BMSCs 的增殖分化能力明显下调,证明了阻断 PI3K 通路将抑制细胞的活性。

**3.3 蛋白激酶 C 通路** HGF/c-Met 还可以激活磷脂酶  $C\gamma$ 1/二脂酰甘油/蛋白激酶 C 信号转导通路(PLC $\gamma$ 1/DAG/PKC 信号通路),广泛存在于多种细胞内,参与调控细胞生长、增殖、分裂等生理活动。在体外实验中,PKC 的持续激活是一些细胞分化所

必须的。PKC 信号通路中的下游信号分子如 cdc2, cyclinB 磷酸化调节细胞的分裂和生长。PKC 通过 Raf-1 激活 MAPK 通路,把信号传入核内。另外, PKC 的直接磷酸化底物还包括核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白 (inhibitor of NF- $\kappa$ B, I- $\kappa$ B) 和豆蔻酰化富丙氨酸 C 激酶底物蛋白 (myristoylated alanine-rich C-kinase substrate, MARCKs)。其中 I- $\kappa$ B 在 PKC 的磷酸化下解离出有活性的 NF- $\kappa$ B, 它作为转录因子,也调节着许多早期反应基因 c-fos, c-jun 等的转录,调节细胞的增殖与分化等<sup>[16]</sup>。综上所述 PKC 信号通路在细胞的增殖分化中发挥重要作用,促进细胞的生长发育。

#### 4 诱导分化时细胞的变化

BMSCs 肝向分化是一个综合变化的复杂过程,随着细胞信号的传导,细胞在分化过程中逐渐出现相关基因的改变及表达的改变,对细胞的代谢、生长等有着密切的影响,并出现肝细胞特有的代谢产物。

**4.1 基因表达的改变** 研究发现, BMSCs 肝向分化过程中有 121 个基因表达发生了变化,其中约 73% 基因上调,约 27% 基因下调。这些基因涉及信号转导、能量代谢、基因转录及蛋白质合成等<sup>[17]</sup>。研究进一步指出,血清和糖皮质激素调节蛋白激酶 (serum and Glucocorticoid Induced Kinase, SGK) 基因可以通过 HGF 被激活,参与调节细胞存活,以及细胞-细胞和细胞-基质相互作用的信号通路。通过 HGF 联合其他因子诱导 BMSCs 研究发现, HGF 可促进血清和 SGK 的上调,有利于细胞的存活及增殖,为 BMSCs 肝向分化提供了基础。姜华等<sup>[18]</sup> 通过研究发现,在大鼠骨髓 MSCs 肝向分化模型中,利用芯片检测出, Fas、G6pc、S100a1、Ndufa7 基因表达增加。Fas 为内源性脂肪酸合成过程中的关键酶,参与脂肪代谢。G6pc 为葡萄糖-6-磷酸酶,是糖代谢过程中的关键酶。S100a1 参与大量细胞的周期调控、分化等过程。Ndufa7 是泛醌氧化还原酶,存在于细胞线粒体上,参与线粒体呼吸链的调节,生成 ATP。

**4.2 特殊蛋白的表达及代谢的改变** 甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP)、白蛋白、细胞角蛋白 18 (cytokeratin 18, CK18)、 $\alpha$ -1 抗胰蛋白酶 ( $\alpha$ 1-antitrypsin, AAT)、酪氨酸氨基转移酶 (tyrosine aminotransferase, TAT) 是肝细胞特异性标志物。AFP 及白蛋白是肝前体细胞分泌的一种胞浆蛋白,在幼稚的肝前体细胞中表达,是肝细胞未成熟的标志,随着细胞的成

熟而消失。CK18 是骨架蛋白,和白蛋白一起表达在成熟肝细胞中。有研究发现,利用 HGF 等诱导 BMSCs 肝向分化后,可以检测到白蛋白和 CK-18 蛋白的表达,提示 BMSCs 逐渐分化为成熟肝细胞<sup>[18]</sup>。

只有肝细胞才能产生、储存糖原,因此,在骨髓肝细胞分化为肝细胞,可检测出糖原的存在。Li 等<sup>[19]</sup> 对 BMSCs 进行体外培养,加入 HGF 等生长因子诱导后,观察到 BMSCs 糖原的产生,并进一步检测到 BMSCs 产生的 AFP、CK18、ALB 的表达,提示骨髓间充质干细胞在 HGF 等生长因子诱导下,可向肝样细胞分化。Al Ghrbawy NM 等<sup>[20]</sup> 通过实验发现, BMSCs 经肝细胞分化培养基处理后,出现上皮细胞多边形的变化,并表达肝相关基因和蛋白质,证明了 BMSCs 成功分化为肝样细胞。

HGF/c-Met 信号通路具有介导细胞增殖、迁移、分化、凋亡等功能,在 BMSCs 分化中发挥重要的作用,其中有 PI-3K、MAPK、PKC 等信号通路的参与。通过调控基因表达, BMSCs 分化为肝细胞,表达 AFP、白蛋白、CK18 等肝细胞特异性标志物,并产生糖原及尿素。目前人们对 HGF 涉及的通路认识还不完善,比如 HGF 与受体 c-Met 结合后其大量的生物学结点研究较少,各通路相互之间的联系,及其它信号通路的激活状态等仍有未知。HGF 诱导的 BMSCs 肝向分化,有利于肝脏的组织修复,随着 BMSCs 肝向分化研究的不断完善,将为肝病的治疗提供理论依据和参考。

#### 参考文献:

- [1] YANG T, WANG Y, JIANG S, et al. Hepatocyte growth factor-induced differentiation of bone mesenchymal stem cells toward hepatocyte-like cells occurs through nuclear factor-kappa B signaling in vitro[J]. Cell BiolInt, 2016, 40(9):1017-23.
- [2] GONZALEZ MN, DE MELLO W, BUTLER-BROWNE GS, et al. HGF potentiates extracellular matrix-driven migration of human myoblasts: involvement of matrix metalloproteinases and MAPK/ERK pathway[J]. Skelet Muscle, 2017, 7(1):20.
- [3] WU X, LIU H, ZHOU L, et al. Partial hepatectomy promotes pancreatic regeneration through HGF/Gab1 pathway in db/db mice[J]. Int J Clin Exp Med[J]. 2017, 10(5):7725-33.
- [4] 丘玉昌. HGF/C—Met 促进肝细胞生长的跨膜信号转导[J]. 国际病理科学与临床杂志, 1998, 18(4):300-2.
- [5] LU T, YANG C, SUN H, et al. FGF4 and HGF promote differentiation of mouse bone marrow mesenchymal stem cells into hepatocytes via the MAPK pathway[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(1):415-24.
- [6] ZHANG Y, XIA M, JIN K, et al. Function of the c-Met receptor tyrosine kinase in carcinogenesis and associated therapeutic opportunities[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1):45.
- [7] DONG J, LI J, CUI L, et al. Cortisol modulates inflammatory re-

- sponses in LPS-stimulated RAW264.7 cells via the NF- $\kappa$ B and MAPK pathways[J]. *BMC Vet Res*, 2018, 14(1):30.
- [8] 高伟. 酒精对人胚胎干细胞向肝细胞分化的影响[D]. 湖南大学, 2015.
- [9] CHANG L, GRAHAM PH, NI J, et al. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in the treatment of prostate cancer radioresistance[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 96(3):507-17.
- [10] JING X, CHENG W, WANG S, et al. Resveratrol induces cell cycle arrest in human gastric cancer MGC803 cells via the PTEN-regulated PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1):472-8.
- [11] AKINLEYE A, AVVARU P, FURQAN M, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as cancer therapeutics[J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6(1):88.
- [12] POLIVKA J JR, JANKU F. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(2):164-75.
- [13] 胡木, 张永生, 孔柄坛, 等. mTOR 信号通路与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(12):1269-72.
- [14] 张洋洋, 李建生, 贺德志, 等. INPP4B 和 PTEN 蛋白在肝细胞癌中的表达及其意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2014(5):695-9.
- [15] 王雪鹏, 李茂强, 边振宇, 等. PI3K/Akt 信号通路在骨髓间充质干细胞增殖及成骨分化调控中的作用[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2014, 7(3):250-7.
- [16] 林明群, 张宗梁. 蛋白激酶 C 的激活转位和它介导的信号通路[J]. *生命科学*, 1996, 8(1):15-8.
- [17] 李蔚, 张慧霞, 樊红琨, 等. 体外诱导导入骨髓间充质干细胞向肝系细胞分化过程中的基因表达谱变化[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2013, 22(9):927-30.
- [18] 姜华, 高建鹏, 王辉, 等. 大鼠骨髓间充质干细胞分化成肝细胞过程中差异基因的功能研究[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2018, 27(2):167-71.
- [19] LI F, LIU Y, CAI Y, et al. Ultrasound irradiation combined with hepatocyte growth factor accelerate the hepatic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(5):1044-52.
- [20] AL GHRBAWY NM, AFIFY RA, DYAA N, et al. Differentiation of bone marrow: derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2016, 32(3):276-83.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第 443 页)

- [2] ZENDEDEL A, JOHANN S, MEHRABI S, et al. Activation and regulation of NLRP3 inflammasome by intrathecal application of SDF-1 $\alpha$  in a spinal cord injury model [J]. *MolNeurobiol*, 2016, 53(5):3063-75.
- [3] GARRIDO-MARAVER J, COTAN D, ALVAREZ-CORDOBA M, et al. The connections among autophagy, inflammasome and mitochondria [J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18(9):1030-8.
- [4] RÜHL S, BROZ P. Caspase-11 activates a canonical NLRP3 inflammasome by promoting K<sup>+</sup> efflux [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(10):2927-36.
- [5] ORLOWSK GM, COLBERT JD, SHARMA S, et al. Multiple-cathepsins promote Pro-IL-1 $\beta$  synthesis and NLRP3-Mediated IL-1 $\beta$  activation [J]. *J Immunol*, 2015, 195(4):1685-97.
- [6] SHI H, WANG Y, LI X, et al. NLRP3 activation and mitosis are mutually exclusive events coordinated by NEK7, a new inflammasome component [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(3):250-8.
- [7] HE Y, ZENG MY, YANG D, et al. Nek7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux [J]. *Nature*, 2016, 530(7590):354-7.
- [8] ZHANG Y, LIU L, PENG YL, et al. Involvement of inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced mice depressive-like behaviors [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(2):119-24.
- [9] ALCOCER-GÓMEZ E, ULECIA-MORÓO C, MARÍN-AGUILAR F, et al. Stress-induced depressive behaviors require a functional NLRP3 inflammasome [J]. *MolNeurobiol*, 2016, 53(7):4874-2.
- [10] XU Y, SHENG H, BAO Q, et al. NLRP3 inflammasome activation mediates estrogen deficiency-induced depression- and anxiety-like behavior and hippocampal inflammation in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 56:175-86.
- [11] ZHANG Y, LIU L, LIU YZ, et al. NLRP3 inflammasome mediates chronic mild stress-induced depression in mice via neuroinflammation [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(8):pii:pyw006.
- [12] PARK HJ, SHIM HS, AN K, et al. IL-4 inhibits IL-1 $\beta$ -induced depressive-like behavior and central neurotransmitter alterations [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015:941413.
- [13] TARTTERM, HAMMEN C, BOWER JE, et al. Effects of chronic interpersonal stress exposure on depressive symptoms are moderated by genetic variation at IL6 and IL1 $\beta$  in youth [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 46:104-11.
- [14] 陈颖, 张志珺, 徐治. IL1B 基因多态性与儿童期创伤交互作用对抗抑郁剂疗效的影响[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2015, 32(6):801-4.
- [15] DU RH, TAN J, SUN XY, et al. Fluoxetine inhibits NLRP3 inflammasome activation: implication in depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19(9):pii:pyw037.
- [16] DENG XY, LI HY, CHEN JJ, et al. Thymol produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 291:12-9.
- [17] LI R, WANG X, QIN T, et al. Apigenin ameliorates chronic mild stress-induced depressive behavior by inhibiting interleukin-1 $\beta$  production and NLRP3 inflammasome activation in the rat brain [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 296:318-25.
- [18] DENG XY, XUE JS, LI HY, et al. Geraniol produces antidepressant-like effects in a chronic unpredictable mild stress mice model [J]. *Physiol Behav*, 2015, 152(Pt A):264-71.
- [19] SHARON G, SAMPSON TR, GESCHWIND DH, et al. The central nervous system and the gut microbiome [J]. *Cell*, 2016, 167(4):915-32.

(本文编辑:蒋湘莲)