

NLRP3 炎性小体与急性呼吸窘迫综合征关系的研究进展

董 珏, 蒋玉洁, 黄 霞(综述), 廖品琥(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81760350)

作者单位: 533000 广西, 右江民族医学院附属医院呼吸内科(董 珏, 蒋玉洁, 黄 霞); 530000 南宁, 广西医科大学第一附属医院急诊科(廖品琥)

作者简介: 董 珏, 在读硕士研究生, 研究方向: 急性呼吸窘迫综合征的诊疗。E-mail: dongjuesn@163.com

通信作者: 廖品琥, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 急性呼吸窘迫综合征的诊疗。E-mail: liaopinhu@163.com

[摘要] 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是临床常见的危重症, NLRP3 炎性小体是固有免疫反应的重要组成部分, 参与炎性反应的过程。该文就 NLRP3 炎性小体在 ARDS 发生发展中的作用作一综述。

[关键词] 急性呼吸窘迫综合征; NLRP3 炎性小体; 细胞焦亡

[中图分类号] R 56 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)04-0362-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.04.18

Research progress on the relationship between NLRP3 inflammasome and acute respiratory distress syndrome

DONG Jue, JIANG Yu-jie, HUANG Xia, et al. Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Guangxi 533000, China

[Abstract] Acute respiratory distress syndrome(ARDS) is a common critical disease in clinic. NLRP3 inflammasome is an important component of innate immune response and participates in the inflammatory process. This paper reviews the role of NLRP3 inflammasome in the occurrence and development of ARDS.

[Key words] Acute respiratory distress syndrome(ARDS); NLRP3 inflammasome; Pyroptosis

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)发病机制尚未完全清楚, 病死率仍高达 40%~60%^[1]。研究表明, 炎性介质过度分泌、凝血纤溶失衡、内皮功能障碍等因素参与了 ARDS 的发生、发展过程^[2-4]。NLRP3 炎性小体与多种炎性疾病及自身免疫性疾病发病相关^[5-9], 其与 ARDS 的关系已成为目前医学领域研究热点之一。

1 NLRP3 炎性小体结构及功能

NLRP3 炎性小体主要由感应蛋白 NLRP3、适配蛋白 ASC 和效应器 caspase-1 组成^[10], 三者由 C-端的 caspase 招募结构域(caspase recruit domain, CARD)及 N-端的效应结构域(pyrin domain, PYD)连接, 可识别多种病原体, 如阿米巴、疟原虫、白假丝酵母菌、金黄色葡萄球菌、李斯特菌和流感病毒等, 还可识别尿酸结石、二氧化硅、石棉和氢氧化铝等物质^[11]。当机体受到上述病原相关分子模式和(或)损伤相

关分子模式刺激后激活模式识别受体寡聚化形成 procaspase-1 活化平台, ASC 通过 CARD 结构域连接(ASC^{CARD}-pro-caspase-1^{CARD})招募 procaspase-1, 诱导其活化, 同时通过 PYD 结构域(ASC^{PYD}-NLRP3^{PYD})连接 NLRP3 形成 NLRP3 炎性小体^[12-14], 随后 ASC^{PYD}寡聚形成螺旋状微丝, ASC^{CARD}使微丝密集形成直径为 1~2 μm 的斑点, 即焦亡小体介导后续细胞焦亡^[15]。白细胞介素(interleukin, IL)-1β 和 IL-18 触发炎性介质(如 IL-6 以及 C-反应蛋白)的升高, 促进内皮细胞黏附因子及趋化因子的释放, 加重炎症反应^[16-17]。

2 NLRP3 炎性小体与 ARDS 关系

NLRP3 炎性小体分布于巨噬细胞、单核细胞、树突样细胞及内皮细胞中, 其表达水平的变化可影响肺泡上皮及毛细血管内皮连续性, 加重肺水肿, 还可通过上调组织因子及膜结合小体微粒促进凝血机制激活。

2.1 NLRP3 炎性小体增加炎性因子释放加重肺水肿 肺泡巨噬细胞焦亡过程促进中性粒细胞迁移至损伤部位,增加肺泡局部 IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和 IL-1 β 聚集,ARDS 患者肺泡 II 型细胞胞浆中可见活化的 NLRP3 炎性小体表达,提示 NLRP3 炎性小体在 ARDS 发病中起到重要作用^[18]。体外研究发现,作为炎性小体组成部分的 caspase-1 可切割消素 D 导致其 N-端暴露与胞膜上胞膜磷酸肌醇结合成孔,增加细胞表面通透性,造成细胞肿胀、裂解和死亡,焦亡细胞释放大量炎性因子、趋化因子等内容物,形成损伤相关分子模式引发二次炎症反应^[18]。焦亡过程促进大量中性粒细胞迁移、聚集形成中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs),其分泌的中性粒细胞弹性蛋白酶可裂解钙黏着蛋白及内皮细胞骨架蛋白,导致血管通透性增加和上皮细胞凋亡^[19],加重肺损伤。炎性小体下游产物 IL-1 β 可促进肺内皮细胞之间胞旁间隙形成,直接增加肺泡 II 型细胞通透性,其程度呈剂量与时间依赖性,但在阻断 α v β 6/TGF- β 通路情况下,这种现象能够被完全抑制,表明 IL-1 β 很可能是通过 α v β 6/TGF- β 通路增加肺血管通透性和蛋白跨膜转运至肺泡 II 型细胞中加重肺水肿^[20]。由此可见,体内、体外实验均表明 NLRP3 炎性小体、下游产物以及焦亡过程可通过不同机制介导肺损伤,为 ARDS 的诊疗提供新的方向。

2.2 NLRP3 炎性小体对肺泡上皮细胞间黏附力的作用 有研究报道,NLRP3 炎性小体可通过促进肺泡上皮细胞附着至富含纤连蛋白的基层上,增加上皮细胞间黏附力,起到维护肺泡上皮完整性作用^[21]。另有研究显示,肺炎球菌毒素结合至细胞膜上后通过寡聚化使胞膜成孔,造成细胞裂解、死亡,导致毛细血管内皮和肺泡上皮屏障功能失调,但 NLRP3 炎性小体基因敲除小鼠的肺泡上皮细胞功能失调情况更为明显^[22]。因此,NLRP3 炎性小体对于肺泡上皮细胞间黏附力的作用尚存在争议,需进一步深入研究。

2.3 NLRP3 炎性小体与毛细血管内皮细胞 作为气血屏障的组成部分,肺毛细血管内皮细胞是细胞介质的主要作用靶点。肺损伤模型的肺毛细血管内皮细胞内可见 IL-1 β 高表达,后者促进黏附分子和趋化因子分泌及转录过程,增加内皮细胞和白细胞之间的黏附力,还可激活细胞中的核因子- κ B 靶向作用,促进白细胞边集、滚动、黏附和渗出^[23-24],推动炎症反应进展。

2.4 NLRP3 炎性小体促进凝血过程 凝血功能异常是 ARDS 的发病机制之一,有研究发现 ARDS 患者肺

泡灌洗液中存在大量的组织因子(tissue factor, TF)、凝血因子 V II a(FV II a)和 FXa。TF-FV II a 途径的阻断可明显改善 ARDS 患者肺泡内纤维蛋白沉积,减轻肺部炎症程度^[25]。血管受损使活化的内皮细胞及平滑肌细胞释放 TF,后者可促进 FV II 裂解,使其活化形成活性形式 FV II a,并与之结合形成 TF/FV II a 复合体,参与其他凝血因子的裂解、活化以及凝血酶的产生、促进凝血过程进展^[26]。NLRP3 炎性小体可上调表达 TF 的膜结合小体微粒释放,促进凝血过程。Hottz 等^[27]发现,共聚焦显微镜下可观察到大量 NLRP3 与 ASC 共定位于登革热患者血小板膜结合小体细胞质中,caspase-1 激活的强度也明显高于同期健康志愿者膜结合小体内表达量。Rothmeier 等^[28]于共聚焦显微镜下观察到 TF 大量滞留于细胞体中,减少了 TF 释放,同时观察到巨噬细胞丝状伪足长度增加,导致巨噬细胞整体更为平坦。据此推测 NLRP3 炎性小体在血小板中明显表达,并与 TF 分泌量呈正相关。活化的 NLRP3 炎性小体可通过调控血小板 α II b β 3 整合信号促进血小板的聚集回缩,促进凝血过程^[29]。TF/FV II a 途径作为炎症反应和凝血过程的交点,通过阻断 NLRP3 炎性小体减少 TF 的膜结合小体微粒释放,降低 TF/FV II a 复合体合成,可能有益于延缓 ARDS 疾病进展。

3 NLRP3 炎性小体与 ARDS 治疗

阻断 NLRP3 炎性小体活化通路可影响 ARDS 转归。NLRP3 炎性小体活化途径常分为活性氧途径、三磷酸腺苷-嘌呤受体途径以及溶酶体途径^[30-31]。有学者^[32-33]通过免疫组化观察到,NLRP3 炎性小体特异性抑制剂 MCC950 治疗后,小鼠的肺组织内巨噬细胞、抗原呈递细胞、中性粒细胞和淋巴细胞总量显著减少,肺水肿程度得到明显改善。将内毒素 + 嘌呤能受体(P2X7)抑制剂 A438079 和考马斯亮蓝 G 处理后的小鼠分别与内毒素小鼠对比,均可见肺泡灌洗液中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、NLRP3、ASC、caspase-1-p20 表达量显著下降($P < 0.01$),免疫组化染色发现肺间质中炎性细胞渗透量以及 F4/80⁺ 巨噬细胞表达量明显减少($P < 0.01$)^[34],表明特异性抑制剂及活化通路的阻断可以抑制 NLRP3 炎性小体通路激活、中性粒细胞积累和细胞因子产生,减轻肺损伤。细胞因子抑制信号 1 属于细胞因子信号通路抑制家族,被称为促炎细胞因子信号转导的有效负调节因子。Zhang 等^[35]使用烟雾暴露 ARDS 模型小鼠发现,造模第 3 天,对照组小鼠全部死亡,而实验组小鼠存活率达 60%,并观察到对照组肺泡壁毛细血管肿胀、肺泡上皮水肿、

肺间质中性粒细胞及单核细胞浸润和肺泡内明显出血,而实验组小鼠肺泡间隔薄而光滑,同时发现细胞因子抑制信号1转染小鼠肺巨噬细胞中 caspase-1 活性及 IL-1 β 分泌水平较对照组显著降低,由此推测细胞因子抑制剂可能通过下调炎性小体活性和表达水平而减轻肺损伤,提高小鼠的存活率。

4 结语

NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡有促炎细胞因子产生、调节肺上皮细胞和内皮细胞功能以及调控凝血过程等作用,参与 ARDS 发生、发展过程,阻断 NLRP3 炎性小体活化通路,影响 ARDS 转归。

参考文献

- [1] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. *JAMA*, 2016,315(8):788-800.
- [2] Nova Z, Skovierova H, Calkovska A. Alveolar-capillary membrane-related pulmonary cells as a target in endotoxin-induced acute lung injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(4):831.
- [3] Claser C, Ngeue SYT, Balachander A, et al. Lung endothelial cell antigen cross-presentation to CD8⁺ T cells drives malaria-associated lung injury[J]. *Nat Commun*, 2019,10(1):4241.
- [4] Hecker L. Mechanisms and consequences of oxidative stress in lung disease;therapeutic implications for an aging populace[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018,314(4):L642-L653.
- [5] Jin Y, Li C, Xu D, et al. Jagged1-mediated myeloid Notch1 signaling activates HSF1/Snail and controls NLRP3 inflammasome activation in liver inflammatory injury[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020,17(12):1245-1256.
- [6] Cordaro M, Fusco R, D'Amico R, et al. Cashew (Anacardium occidentale L.) nuts modulate the Nr2 and NLRP3 pathways in pancreas and lung after induction of acute pancreatitis by cerulein[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020,9(10):992.
- [7] Wu Z, Wu S, Liang T. Association of NLRP3 rs35829419 and rs10754558 polymorphisms with risks of autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Genet*, 2021,12:690860.
- [8] Yoganathan P, Rossel JB, Jordi SBU, et al. Genotype-phenotype associations of polymorphisms within the gene locus of NOD-like receptor pyrin domain containing 3 in Swiss inflammatory bowel disease patients[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021,21(1):310.
- [9] 林凯玲,薛艳. NLRP3 炎性小体与慢性炎症相关疾病的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2020,13(7):733-737.
- [10] O'Connor W Jr, Harton JA, Zhu X, et al. Cutting edge: CIAS1/cryopyrin/PYPAFI/NALP3/CATERPILLER 1.1 is an inducible inflammatory mediator with NF- κ B suppressive properties[J]. *J Immunol*, 2003,171(12):6329-6333.
- [11] Man SM, Kanneganti TD. Regulation of inflammasome activation[J]. *Immunol Rev*, 2015,265(1):6-21.
- [12] Vajjhala PR, Mirams RE, Hill JM. Multiple binding sites on the pyrin domain of ASC protein allow self-association and interaction with NLRP3 protein[J]. *J Biol Chem*, 2012,287(50):41732-41743.
- [13] Zhu K, Jin X, Chi Z, et al. Priming of NLRP3 inflammasome activation by Msn kinase MINK1 in macrophages[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021,18(10):2372-2382.
- [14] 郑虹,赵明一,杨明华. 焦亡的分子机制及其在血液肿瘤中的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2021,14(2):121-126.
- [15] Tsuchiya K, Nakajima S, Hosojima S, et al. Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D[J]. *Nat Commun*, 2019,10(1):2091.
- [16] Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2018,122(12):1722-1740.
- [17] Jiang D, Chen S, Sun R, et al. The NLRP3 inflammasome: role in metabolic disorders and regulation by metabolic pathways[J]. *Cancer Lett*, 2018,419:8-19.
- [18] Bortolotti P, Faure E, Kipnis E. Inflammasomes in tissue damages and immune disorders after trauma[J]. *Front Immunol*, 2018,9:1900.
- [19] Zawrotniak M, Rapala-Kozik M. Neutrophil extracellular traps (NETs)—formation and implications[J]. *Acta Biochim Pol*, 2013,60(3):277-284.
- [20] Yu J, Ni L, Zhang X, et al. Surfactant protein D dampens lung injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation and NF- κ B signaling in acute pancreatitis[J]. *Shock*, 2019,51(5):557-568.
- [21] Kostadinova E, Chaput C, Gutbier B, et al. NLRP3 protects alveolar barrier integrity by an inflammasome-independent increase of epithelial cell adherence[J]. *Sci Rep*, 2016,6:30943.
- [22] Witzenth M, Pache F, Lorenz D, et al. The NLRP3 inflammasome is differentially activated by pneumolysin variants and contributes to host defense in pneumococcal pneumonia[J]. *J Immunol*, 2011,187(1):434-440.
- [23] Zhang XX, Wang HY, Yang XF, et al. Alleviation of acute pancreatitis-associated lung injury by inhibiting the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in pulmonary microvascular endothelial cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2021,27(18):2141-2159.
- [24] Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, et al. Cell type-specific roles of NF- κ B linking inflammation and thrombosis[J]. *Front Immunol*, 2019,10:85.
- [25] Vassiliou AG, Kotanidou A, Dimopoulou I, et al. Endothelial damage in acute respiratory distress syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(22):8793.
- [26] Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015,15:130.
- [27] Hottz ED, Lopes JF, Freitas C, et al. Platelets mediate increased endothelium permeability in dengue through NLRP3-inflammasome activation[J]. *Blood*, 2013,122(20):3405-3414.
- [28] Rothmeier AS, Marchese P, Petrich BG, et al. Caspase-1-mediated pathway promotes generation of thromboinflammatory microparticles[J]. *J Clin Invest*, 2015,125(4):1471-1484.
- [29] Qiao J, Wu X, Luo Q, et al. NLRP3 regulates platelet integrin α IIb β 3 outside-in signaling, hemostasis and arterial thrombosis[J]. *Haematologica*, 2018,103(9):1568-1576.

- [30] Sorbara MT, Girardin SE. Mitochondrial ROS fuel the inflammatory[J]. Cell Res, 2011,21(4):558-560.
- [31] Bae JY, Lee SW, Shin YH, et al. P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome activation in head and neck cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(30):48972-48982.
- [32] Malinczak CA, Schuler CF, Duran AJ, et al. NLRP3-inflammasome inhibition during respiratory virus infection abrogates lung immunopathology and long-term airway disease development[J]. Viruses, 2021,13(4):692.
- [33] Cornelius DC, Travis OK, Tramel RW, et al. NLRP3 inflammasome inhibition attenuates sepsis-induced platelet activation and prevents multi-organ injury in cecal-ligation puncture[J]. PLoS One, 2020, 15(6):e0234039.
- [34] Wang S, Zhao J, Wang H, et al. Blockage of P2X7 attenuates acute lung injury in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome[J]. Int Immunopharmacol, 2015,27(1):38-45.
- [35] Zhang L, Xu C, Chen X, et al. SOCS-1 suppresses inflammation through inhibition of NALP3 inflammasome formation in smoke inhalation-induced acute lung injury[J]. Inflammation, 2018,41(4):1557-1567.

[收稿日期 2021-10-16][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

董珏,蒋玉洁,黄霞,等. NLRP3 炎性小体与急性呼吸窘迫综合征关系的研究进展[J]. 中国临床新医学,2022,15(4):362-365.

新进展综述**活性氧影响精子超微结构的研究进展**

张喜艳, 阎一鑫, 秦红平, 宋诚(综述), 王玲(审校)

基金项目: 军队后勤卫生计生专项科研课题基金项目(编号:20JSZ09)

作者单位: 730000 兰州,甘肃中医药大学第一临床医学院(张喜艳,宋诚);解放军联勤保障部队第九四〇医院生殖医学中心(阎一鑫,秦红平,王玲)

作者简介: 张喜艳,在读硕士研究生,研究方向:生殖医学。E-mail:1055232322@qq.com

通信作者: 王玲,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:生殖医学。E-mail:348237853@qq.com

[摘要] 活性氧(ROS)是有氧呼吸和新陈代谢的副产物,是精子发育生理、获能和功能的组成部分。当ROS的浓度超过抗氧化剂的缓冲能力时,就会发生氧化应激,并可能对精子超微结构、形态及功能产生负面影响。该文对ROS影响精子超微结构的研究现状作一综述。

[关键词] 活性氧; 精子超微结构; 研究进展

[中图分类号] R 698 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)04-0365-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.04.19

Research progress in the effect of reactive oxygen species on sperm ultrastructure ZHANG Xi-yan, YAN Yi-xin, QIN Hong-ping, et al. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

[Abstract] Reactive oxygen species(ROS) are by-products of aerobic respiration and metabolism, and are an integral part of sperm development physiology, capacitation and function. Oxidative stress occurs when the concentration of ROS exceeds the buffering capacity of antioxidants, and may have a negative impact on the ultrastructure, morphology and function of sperms. The research status of ROS affecting sperm ultrastructure is reviewed in this paper.

[Key words] Reactive oxygen species(ROS); Sperm ultrastructure; Research progress

成熟的精子是高度分化的单细胞,其包括头部和尾部区域。精子的头部有一个高度浓缩的细胞核,核的前三分之二部有顶体覆盖。尾部是精子的运动

装置,尾部的中段包有一圈线粒体鞘,线粒体为鞭毛摆动提供能量。在《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册》^[1]关于精液质量的分析评价标准