

NLRP3 炎症小体与抑郁症的相关性研究进展

周鑫鑫 胡建

150000 哈尔滨医科大学附属第一医院精神卫生中心

通信作者: 胡建, Email: hujian0451@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.11.013

【摘要】 抑郁症严重影响人们的身心健康,其发病机制涉及神经递质紊乱、内分泌、炎症、氧化应激等多方面。近几年来,有关抑郁症在炎症免疫系统方面的研究日益增多, NLRP3 炎症小体在免疫系统功能中起重要的作用。现针对 NLRP3 炎症小体在抑郁症发病中的机制作简要综述,为抑郁症的诊断和治疗提供新的参考。

【关键词】 抑郁症; NLRP3 炎症小体; 发病机制; 综述

Research progress on the relationship between NLRP3 inflammatory body and depression

Zhou Xinxin, Hu Jian

Mental Health Center, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Hu Jian, Email: hujian0451@163.com

【Abstract】 Depression seriously affects people's physical and mental health, and its pathogenesis involves neurotransmitter disorder, endocrine, inflammation, oxidative stress and so on. In recent years, the study of depression in the inflammatory immune system has been increasing. NLRP3 inflammatory body plays an important role in the immune system function. This article reviews the mechanism of NLRP3 inflammatory body in the pathogenesis of depression, and provides a new reference for the diagnosis and treatment of depression.

【Key words】 Depression; NLRP3 inflammatory body; Pathogenesis; Review

-
- [15] Bögels SM, Brechman-Toussaint ML. Family issues in child anxiety: attachment, family functioning, parental rearing and beliefs[J]. Clin Psychol Rev, 2006, 26(7): 834-856. DOI: 10.1016/j.cpr.2005.08.001.
- [16] Beato A, Pereira AI, Barros L, et al. The Relationship Between Different Parenting Typologies in Fathers and Mothers and Children's Anxiety[J]. J Child and Family Studies, 2015, 25(5): 1691-1701. DOI: 10.1007/s10826-015-0337-x.
- [17] Guberman C, Manassis K. Symptomatology and family functioning in children and adolescents with comorbid anxiety and depression[J]. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry, 2011, 20(3): 186-195.
- [18] Higa-McMillan CK, Francis SE, Rith-Najarian L, et al. Evidence Base Update: 50 Years of Research on Treatment for Child and Adolescent Anxiety[J]. J Clin Child Adolesc Psychol, 2016, 45(2): 91-113. DOI: 10.1080/15374416.2015.1046177.
- [19] Ducasse D, Jaussent I, Arpon-Brand V, et al. Acceptance and Commitment Therapy for the Management of Suicidal Patients: A Randomized Controlled Trial[J]. Psychother Psychosom, 2018, 87(4): 211-222. DOI: 10.1159/000488715.
- [20] Christensen H, Batterham PJ, Gosling JA, et al. Effectiveness of an online insomnia program (SHUTi) for prevention of depressive episodes (the GoodNight Study): a randomised controlled trial[J]. Lancet Psychiatry, 2016, 3(4): 333-341. DOI: 10.1016/S2215-0366(15)00536-2.
- [21] Kaslow NJ, Broth MR, Smith CO, et al. Family-based interventions for child and adolescent disorders[J]. J Marital Fam Ther, 2012, 38(1): 82-100. DOI: 10.1111/j.1752-0606.2011.00257.x.
- [22] Thomas R, Abell B, Webb HJ, et al. Parent-Child Interaction Therapy: A Meta-analysis[J]. Pediatrics, 2017, 140(3). DOI: 10.1542/peds.2017-0352.
- [23] Miklowitz DJ, Chung B. Family-Focused Therapy for Bipolar Disorder: Reflections on 30 Years of Research[J]. Fam Process, 2016, 55(3): 483-499. DOI: 10.1111/famp.12237.
- [24] Neely J, Miklowitz D, Le Couteur A, et al. A feasibility study of a Family Focused Treatment for Adolescents with Bipolar Disorder-the FAB study[J]. Pilot Feasibility Stud, 2015, 1: 43. DOI: 10.1186/s40814-015-0038-7.
- [25] Ewing ES, Diamond G, Levy S. Attachment-based family therapy for depressed and suicidal adolescents: theory, clinical model and empirical support[J]. Attach Hum Dev, 2015, 17(2): 136-156. DOI: 10.1080/14616734.2015.1006384.
- (收稿日期: 2018-09-11)
(本文编辑: 戚红丹)

抑郁症是一种严重影响人类身心健康的精神疾病,其特征在于情绪的显著变化,例如兴趣减退、快感缺失和情绪低落,睡眠、饮食和认知功能也会受到破坏。据估计,到2030年,抑郁症将成为世界上社会和经济负担最重的重大疾病,超过了缺血性心脏病以外的所有疾病^[1-2]。尽管抑郁症影响全球普通人口的10%左右,但其致病机制仍然难以明确^[3],主要涉及神经递质紊乱、内分泌、炎症、氧化应激等方面。最近的研究表明免疫系统激活和细胞因子水平参与介导抑郁症的形成^[4]。NLRP3炎症小体是近几年来免疫炎症相关疾病研究的热点,本文将对抑郁症与NLRP3炎症小体的相关性进行简要综述,进一步研究抑郁症可能的发病机制。

一、炎症小体概述

2002年首次提出炎症小体(inflammasome)的概念,炎症小体是由核苷酸结合寡聚化结构域样受体[NOD(uncleotid-binding oligomerization domain)-like receptors, NLRs]家族组成的一种多蛋白水解复合物^[5]。NLRs家族是模式识别受体(geemline encoded pattern recognition recetors, PRRs)中的一类。机体通过PRRs来识别感染或损伤。PRRs分为3类:Toll样受体(Toll-like recepteors, TLRs)、NLRs、C型凝集素受体(C-type lectin recetors, CLR),这些PRRs共同识别一组自我和非自我模式,分别称为损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)和病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)。DAMPs是内源性分子,在细胞死亡或受伤期间被释放。PAMPs是病原体相关分子,可识别如脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、DNA、RNA和被PRRs识别的病毒蛋白等。NLRs是PRRs中保守性最高的一类,涉及多种疾病,包括心血管疾病、自身免疫性疾病、自身炎症性疾病、代谢疾病和癌症等^[6]。由NLRs组成的炎症小体可分为4种,分别为NLRP1(NLR family, pyrin domain-containing 1)、NLRP3(NLR family, pyrin domain-containing 3)、NLRC4(NLR family CARD domain-containing protein 4)和AIM2(absent in melanoma-2)炎症小体^[7]。其中NLRP3炎症小体是近几年研究最为广泛的活化炎症小体,由NLRP3受体、凋亡相关微粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a carboxy-terminal, ASC)及半胱氨酸天门冬氨酸酶-1(caspase-1)前体组成。目前对于NLRP3炎症小体主要分布表达的细胞存在不同的研究结果。Zhang等^[8]研究发现,NLRP3炎症小体仅在小胶质细胞和巨噬

细胞中表达。而有研究则与之有异,发现在中枢神经系统中,NLRP3炎症小体不仅在小胶质细胞中有表达,而且在小鼠海马神经元未分化的细胞中也有表达^[9-10]。总的来说,小胶质细胞、巨噬细胞是在基础条件下和临床前抑郁模型中表达NLRP3炎症小体的主要细胞。此外,还应进一步分析血管周围巨噬细胞、脑膜巨噬细胞和脉络丛巨噬细胞或其他骨髓来源细胞对NLRP3炎症小体活化和白细胞介素(interlukin, IL)-1 β 、IL-18分泌的贡献作用,其可能影响抑郁症患者的中枢神经系统的改变。

二、NLRP3炎症小体激活模式

NLRP3炎症小体激活主要有3种模式:(1)NLRP3炎症小体激动剂ATP触发嘌呤型2X7受体的激活,导致细胞外激动剂进入胞质溶胶,进而激活NLRP3炎症小体;(2)DAMPs和PAMPs通过活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)依赖途径激活NLRP3炎症小体的形成;(3)吞噬的结晶或颗粒状的NLRP3炎症小体激动剂可在溶酶体破裂后的胞质中被感知,并激活NLRP3炎症小体。激活的NLRP3炎症小体,可以将caspase-1前体裂解为成熟的caspase-1,进一步促进IL-1 β 及IL-18的成熟,进而引发炎症反应^[11]。

三、NLRP3炎症小体与抑郁症的相关性

NLRP3炎症小体是近年来免疫相关疾病研究的焦点。有研究者大胆猜测,NLRP3炎症小体可能与抑郁症存在一定的相关性。将NLRP3炎症小体与抑郁症联系起来的第一个临床前证据来自小鼠全身性LPS给药的急性模型。在这项研究中,发现NLRP3炎症小体参与抑郁症的发生及发展。LPS给药后24h观察到小鼠强迫性游泳试验和蔗糖消耗试验中抑郁样行为的增加,并伴随着NLRP3炎症小体、ASC和caspase-1的mRNA表达增加以及全脑提取物中IL-1 β mRNA和蛋白质水平的增加。另外,用特异性caspase-1抑制剂Ac-YVAD-CMK进行急性治疗,阻止了LPS诱导小鼠的抑郁样行为效应,进一步证明了NLRP3炎症小体参与介导抑郁症的形成^[12]。Liu等^[13]的研究也支持这一结论,发现在抑郁症小鼠模型中,其海马区域NLRP3炎症小体也是被明显激活的。还有学者发现在不存在NLRP3炎症小体的情况下,慢性固定化应激不会在小鼠中产生抑郁行为、快感缺失或社交障碍。除了这些发现之外,在NLRP3炎症小体基因敲除的小鼠中未观察到IL-1 β 的升高、小胶质细胞的活化和海马神经减少,也无法通过应激建立抑郁症小鼠模型^[14-15]。以

上研究结果证实了 NLRP3 炎症小体在抑郁症发生、发展过程中的重要性。

四、NLRP3 炎症小体参与抑郁症可能的机制

1. 外周免疫中神经递质代谢的影响: 压力或应激激活静息态细胞中的 NLRP3 炎症小体, 使其裂解为成熟的 caspase-1, 进而使 pro-IL-1 β 裂解为成熟的 IL-1 β 。Zhang 等^[12]的研究也证实了 NLRP3 炎症小体表达的增加, 可使血清 IL-1 β 升高。作为 NLRP3 炎症小体的活化产物之一的 IL-1 β , 其可通过抑制海马神经元的形成参与诱导抑郁症的发生。Su 等^[16]也发现, 在抑郁症小鼠模型中敲除 NLRP3 基因后, 其外周血中的 IL-1 β 并没有明显升高。这也进一步证明 IL-1 β 受 NLRP3 炎症小体的调节, 进而参与诱导抑郁症的形成。Alcocer-Gómez 等^[17]选取 20 例首发未治疗的抑郁症患者、20 例首发阿米替林治疗的抑郁症患者及 20 名健康对照组, 分别比较外周血单核细胞的 NLRP3 炎症小体和 caspase-1 基因表达情况, 发现抑郁症组患者较健康对照组外周血 NLRP3 炎症小体明显被激活, 阿米替林治疗组 NLRP3 炎症小体有所降低。这表明阿米替林等抗抑郁药可能通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化起到抗抑郁的作用。以上研究表明, NLRP3 炎症小体通过调节外周免疫系统参与介导抑郁症的发生及发展, 并且能够被抗抑郁药改善。

2. 中枢免疫系统中神经递质代谢的影响: 在中枢神经系统中, 小胶质细胞中的 NLRP3 炎症小体的激活可损害血脑屏障的渗透性和完整性, 使外周免疫细胞(巨噬细胞)经主动转运、刺激迷走神经、破坏血管内皮细胞等途径进入中枢神经系统, 参与脑内炎症反应^[18]。此外, NLRP3 炎症小体能够降低脑源性神经营养因子和成体海马神经发生的表达, 参与介导抑郁症状, 主要是因为神经生长因子可以改善神经突触的可塑性, 促进神经元的分化和再生。此外 NLRP3 炎症小体的活化和 IL-1 β /IL-18 的分泌可导致吲哚胺 2, 3-双加氧酶的激活, 导致 5-羟色胺生成减少, 犬尿氨酸及犬尿喹啉酸生成增多, 犬尿喹啉酸具有神经毒性, 可直接损伤中枢神经系统。此外, 海马在抑郁症的发病中也起重要作用, IL-1 β 可抑制海马神经元细胞的形成, 从而介导抑郁症的发生^[19]。Iwata 等^[15]也证实了这一结论, 发现抑郁症小鼠模型的海马中 NLRP3 炎症小体明显被激活, 激活的炎症小体可直接损伤神经细胞的再生。Brydon 等^[20]发现, NLRP3 炎症小体、IL-1 β 等细胞因子通过激活一氧化氮, 进而减少体内多巴胺

和酪氨酸酶的辅助因子四氢生物蝶呤(BH4)的生成。BH4 也是多巴胺合成过程中重要的限速酶, 从而影响多巴胺的形成, 参与抑郁症的发生及发展。NLRP3 炎症小体还会通过 P38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号转导通路和胞外信号调节激酶通路, 来增加 5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺的转运活性, 进而调节单胺类神经递质的再摄取, 5-羟色胺等神经递质水平是参与抑郁症形成的重要神经生化机制。上述研究从多个层面证实, NLRP3 炎症小体可能通过影响中枢神经系统水平, 进而参与抑郁症的发生及发展。但是目前对 NLRP3 炎症小体在中枢神经细胞可塑性及对细胞发生等方面的研究较少, 需要今后加强对这几方面的相关研究, 将可能在抑郁症相关机制中有新的发现或突破, 为临床诊断和治疗提供新的思路和治疗靶点。

3. 神经内分泌的影响: 下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的失调及紊乱在抑郁症的发生及发展中起一定的作用。NLRP3 炎症小体可刺激 HPA 轴释放糖皮质激素, 随之皮质醇激素水平也明显升高, 其进一步加剧应激反应。长期暴露于糖皮质激素还可降低外周免疫细胞对抗炎性反应的敏感性, 导致炎症调节降低。Wellman^[21]发现糖皮质激素水平的升高, 可导致海马及前额皮质神经的萎缩, 进而导致抑郁症。Zhang 等^[12]验证了该结论, 在慢性不可预测性应激诱导的抑郁动物模型中发现, 小鼠血清 NLRP3 炎症小体与糖皮质激素水平同时增高, 当对小鼠用 NLRP3 炎症小体抑制剂进行处理时, 可明显降低小鼠血清及海马中 IL-1 β 水平, 并有效缓解了小鼠的抑郁样行为。

同时, 有很多关于 NLRP3 炎症小体与中枢神经系统疾病相关研究的报道, 如神经退行性疾病、感染性疾病等。在多发性硬化相关研究中发现, 退化的神经元可释放髓磷脂蛋白, 从而激活小胶质细胞, 释放的促炎细胞因子激活 NLRP3 炎症小体, 可加重髓鞘改变^[22]。此外, 在慢性乙醇处理的小鼠中发现, NLRP3 炎症小体的活化参与诱导乙醇导致的神经炎症反应^[23]。在有关阿尔茨海默病的研究中发现, 淀粉样蛋白 β 可激活 NLRP3 炎症小体和随后 IL-1 β 的释放^[24]。NLRP3 炎症小体已被证明通过介导小胶质细胞活化参与朊病毒的病理过程^[25]。

近年来关于 NLRP3 炎症小体与抑郁症的研究也越来越多, 发现 NLRP3 炎症小体在抑郁症的发生、发展及治疗过程中起重要作用。NLRP3 炎症小

体通路的表达和组装可能有助于解释应激或应激后外周免疫反应的异质性以及抑郁症患者临床表现和治疗反应的差异。在今后的研究中应继续加强对NLRP3炎症小体相关通路的研究,进一步深入探索抑郁症可能的发病机制及可能成为抑郁症新的治疗靶点。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集与整理及论文撰写为周鑫鑫,选题设计及论文修改为胡建

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. The global burden of disease; 2004 update[R]. Geneva; World Health Organization, 2008; 39-51.
- [2] Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study [J]. Lancet, 1997, 349(9064): 1498-1504. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)07492-2.
- [3] Kessler RC. The costs of depression[J]. Psychiatr Clin North Am, 2012, 35(1): 1-14. DOI: 10.1016/j.psc.2011.11.005.
- [4] 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): 119-124. DOI: 10.1111/cns.12170.
- [5] 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. DOI: 10.1016/S1097-2765(02)00599-3.
- [6] Singh S, Jha S. NLRs as Helpline in the Brain: Mechanisms and Therapeutic Implications[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(10): 8154-8178. DOI: 10.1007/s12035-018-0957-4.
- [7] 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. DOI: 10.1016/S1097-2765(02)00599-3.
- [8] Zhang Y, Chen K, Sloan SA, et al. An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex[J]. J Neurosci, 2014, 34(36): 11929-11947. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1860-14.2014.
- [9] de Rivero Vaccari JP, Dietrich WD, Keane RW. Activation and regulation of cellular inflammasomes: gaps in our knowledge for central nervous system injury[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(3): 369-375. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.227.
- [10] Wang L, Wang W, Zhang L, et al. Oxygen-glucose deprivation inducing B1 RNA inhibits neuronal cells metabolic activity by NLRP3 and associated proinflammatory cytokines production [J]. Neurosci Lett, 2015, 588: 147-153. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.12.045.
- [11] Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes[J]. Cell, 2010, 140(6): 821-832. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.040.
- [12] 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): 119-124. DOI: 10.1111/cns.12170.
- [13] Liu B, Xu C, Wu X, et al. Icariin exerts an antidepressant effect in an unpredictable chronic mild stress model of depression in rats and is associated with the regulation of hippocampal neuroinflammation[J]. Neuroscience, 2015, 294: 193-205. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.02.053.
- [14] Alcocer-Gómez E, Ulecia-Morón C, Marín-Aguilar F, et al. Stress-Induced Depressive Behaviors Require a Functional NLRP3 Inflammasome[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(7): 4874-4882. DOI: 10.1007/s12035-015-9408-7.
- [15] Iwata M, Ota KT, Li XY, et al. Psychological Stress Activates the Inflammasome via Release of Adenosine Triphosphate and Stimulation of the Purinergic Type 2X7 Receptor[J]. Biol Psychiatry, 2016, 80(1): 12-22. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.11.026.
- [16] Su WJ, Zhang Y, Chen Y, et al. NLRP3 gene knockout blocks NF-κ B and MAPK signaling pathway in CUMS-induced depression mouse model[J]. Behav Brain Res, 2017, 322(Pt A): 1-8. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.01.018.
- [17] Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Casas-Barquero N, et al. NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder[J]. Brain Behav Immun, 2014, 36: 111-117. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.10.017.
- [18] Wohleb ES, Franklin T, Iwata M, et al. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression[J]. Nat Rev Neurosci, 2016, 17(8): 497-511. DOI: 10.1038/nrn.2016.69.
- [19] Réus GZ, Jansen K, Titus S, et al. Kynurenine pathway dysfunction in the pathophysiology and treatment of depression: Evidences from animal and human studies[J]. J Psychiatr Res, 2015, 68: 316-328. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.05.007.
- [20] Brydon L, Harrison NA, Walker C, et al. Peripheral inflammation is associated with altered substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans[J]. Biol Psychiatry, 2008, 63(11): 1022-1029. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.12.007.
- [21] Wellman CL. Dendritic reorganization in pyramidal neurons in medial prefrontal cortex after chronic corticosterone administration[J]. J Neurobiol, 2001, 49(3): 245-253.
- [22] Singh S, Jha S. NLRs as Helpline in the Brain: Mechanisms and Therapeutic Implications[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(10): 8154-8178. DOI: 10.1007/s12035-018-0957-4.
- [23] Lippai D, Bala S, Petrasek J, et al. Alcohol-induced IL-1β in the brain is mediated by NLRP3/ASC inflammasome activation that amplifies neuroinflammation[J]. J Leukoc Biol, 2013, 94(1): 171-182. DOI: 10.1189/jlb.1212659.
- [24] Halle A, Hornung V, Petzold GC, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta[J]. Nat Immunol, 2008, 9(8): 857-865. DOI: 10.1038/ni.1636.
- [25] Hafner-Bratkovič I, Benčina M, Fitzgerald KA, et al. NLRP3 inflammasome activation in macrophage cell lines by prion protein fibrils as the source of IL-1β and neuronal toxicity[J]. Cell Mol Life Sci, 2012, 69(24): 4215-4228. DOI: 10.1007/s00018-012-1140-0.

(收稿日期: 2018-10-07)

(本文编辑: 戚红丹)