

· 综述 ·

经NLRP3通路的细胞焦亡在神经退行性疾病中的研究进展

贾露露 何茂锐 陶鹏

400010 重庆医科大学附属第二医院内科(贾露露), 感染病科(陶鹏); 400700 重庆市第九人民医院全科医疗科(何茂锐)

通信作者: 何茂锐, Email: 28119481@qq.com; 陶鹏, Email: konghu128@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.02.014

【摘要】 越来越多的研究发现, 参与细胞焦亡中的NLRP3炎症小体被抑制启动或激活后, 可以起到一定的减少神经炎症反应、延缓神经退行性疾病进展的作用。因此, 现就依赖NLRP3炎症小体的细胞焦亡在神经退行性疾病中的最新研究进展进行综述。

【关键词】 NLRP3炎症小体; 细胞焦亡; 神经退行性疾病; 综述

基金项目: 重庆市北碚区技术创新与应用示范社会民生类项目(2019-34)

Research progress of pyroptosis via NLRP3 pathway in neurodegenerative diseases Jia Lulu, He Maorui, Tao Peng

Department of Internal Medicine, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China (Jia LL); Department of General Medicine, Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400070, China (He MR); Department of Infectious Disease, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China (Tao P)

Corresponding authors: He Maorui, Email: 28119481@qq.com; Tao Peng, Email: konghu128@126.com

【Abstract】 A growing number of studies have found that NLRP3 inflammatory bodies involved in pyroptosis plays a role in reducing the neuroinflammatory response and delaying the progression of neurodegenerative disease when being inhibited starting or activated. Therefore, this article reviews the recent research progress of NLRP3 inflammasome dependent pyroptosis in neurodegenerative diseases.

【Key words】 NLRP3 inflammatory body; Pyroptosis; Neurodegenerative disease; Review

Fund program: Chongqing Beibei District Technological Innovation and Application Demonstration Social Livelihood Project (2019-34)

细胞焦亡作为一种程序性细胞死亡途径, 是一种由激活的炎症小体引发的细胞死亡形式, 其中炎症小体以核苷酸结合寡聚结构域样受体(NLR)家族为代表^[1-2]。随着细胞焦亡研究的逐渐深入, 越来越多的研究证明其与神经退行性疾病之间存在着密不可分的联系。本文就依赖NLRP3炎症小体的细胞焦亡在神经退行性疾病中的最新研究进展进行综述, 探寻通过抑制NLRP3炎症小体的启动或激活作为治疗神经退行性疾病新靶点的可行性。

一、经典及非经典细胞焦亡途径

细胞焦亡不同于其他形式的程序性细胞死亡, 其主要依赖于半胱天冬蛋白酶-1(caspase-1)、4、5、11, 基本特征是细胞肿胀、形成质膜孔(溶解)以

及释放促炎细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和 IL-18^[3-5], 但本质仍是以NLR家族为代表的一种引发细胞死亡的新型细胞死亡方式。在NLR家族中, 又因NLRP3炎症小体与临床关系密切^[6-7], 被广泛研究并为研究者所熟知。NLRP3炎症小体由3个部分组成, 分别为感受器(NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)及效应蛋白(活化的caspase-1)。在经典细胞焦亡途径中的激活依赖于caspase-1切割关键介质Gasdermin D(GSDMD), 而GSDMD的氨基末端结构域在细胞焦亡中又可以通过激活NLRP3炎症小体引起一系列的炎症级联反应^[8-9]。激活后的NLRP3炎症小体将导致活性caspase-1的产生, 进

而产生活化的IL-1 β 和IL-18,从而引发细胞焦亡。因此,NLRP3炎症小体在经典焦亡途径中的地位不言而喻。除了经典的激活过程外,还有涉及小鼠caspase-1(或caspase-4、5)介导的非经典焦亡途径,其拥有促进经典NLRP3炎症小体成熟的功能,提示经典途径与非经典途径以NLRP3炎症小体相联系,两者并不是互相割裂的单体。同时,也更加印证了依赖NLRP3炎症小体的细胞焦亡在焦亡研究中的重要性。

二、细胞焦亡在阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)中的作用机制

AD作为常见的痴呆类型以及常见的中枢神经系统退行性疾病,基本特征是细胞外聚集的淀粉样 β 蛋白(amyloid β -protein, A β)的沉积、高度磷酸化tau蛋白组成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)^[10-11]、神经元缺失及胶质增生。尽管目前发表的研究结果并不一致,但明确的是,神经炎症在AD的早期就已发生,并极可能推动疾病的进展。A β 作为AD患者的主要毒性蛋白,通过激活AD模型小胶质细胞中的NLRP3炎症小体引起IL-18和IL-1 β 表达上调,触发细胞焦亡,加重体内A β 的病理沉积^[12],进而加重AD病理进程。此外,有报道显示^[13],ASC作为NLRP3接头蛋白,在缺乏或抑制时,APP/PS1小鼠大脑中的A β 沉积减少,空间记忆功能改善。不仅如此,近年来的研究也表明,NLRP3炎症小体与tau蛋白也密切相关。例如,一项研究显示^[14],NLRP3炎症小体的缺乏可降低tau蛋白的过度磷酸化和聚集性,从而减轻AD神经症状。另外,有研究还指出^[15],炎症小体介导的细胞焦亡可能是过度磷酸化tau蛋白诱导PC12细胞和痴呆模型大鼠神经毒性的一个病理机制,当抑制细胞焦亡途径后,不仅可以减轻神经元损伤,还可以改善AD大鼠的认知功能。这些研究表明与细胞焦亡密切相关的NLRP3炎症小体可以通过影响A β 和tau蛋白两方面参与AD的病理生理机制,也证明NLRP3炎症小体与AD关系密切。因此,NLRP3炎症小体有望成为未来药物治疗AD的新靶点^[16-18],但是关于炎症小体具体是如何通过细胞焦亡途径影响AD的发生、发展,仍是未来的研究重点。

三、细胞焦亡在帕金森病(Parkinson disease, PD)发生发展中的作用

PD作为世界上发病率仅次于AD的第二大神经退行性疾病,在60岁以上的人群中覆盖率超过了1.5%^[19]。PD的主要病理特征是黑质和纹状体中

控制运动的多巴胺能神经元的进行性丧失,而神经元多巴胺浓度受细胞内多巴胺的生物合成和再摄取系统的调节。对于引起PD多巴胺能神经元丢失的原因,目前尚缺乏统一的理论支持。但随着细胞焦亡的提出,有研究指出PD的发生、发展可能与依赖NLRP3炎症小体的细胞焦亡有关^[20-22],例如PD患者中发现代表细胞焦亡的IL-1 β 和IL-18水平显著升高^[23-25]。NLRP3炎症小体可以通过激活caspase-1促进IL-1 β 、IL-18的分泌以及GSDMD孔的形成^[25-26]。这些研究均提示依赖NLRP3炎症小体的细胞焦亡在PD中占有关键位置。然而,就目前针对PD的治疗而言,对症治疗尚还有一席之地,能起到有效缓解或阻止PD发生、发展的治疗手段却极其匮乏^[27],但这同时也给了研究者们一个方向,即通过NLRP3炎症小体与PD的关系研究更为有效的潜在标志物或者有效的治疗药物。目前,关于PD确切的发病机制并无足够的证据支撑,但随着NLRP3炎症小体及细胞焦亡的研究,抑制NLRP3炎症小体通路或将成为治疗PD的潜在靶点和新方向。

四、细胞焦亡在颅脑损伤(traumatic brain injury, TBI)病理进程中的作用

TBI涵盖范围广泛、病理进程复杂,因此文章仅从与神经退行性疾病相关的病理机制角度进行阐述。TBI是由外力引起的颅脑功能的变化和病理学形态的改变,通常认为神经炎症和神经元死亡是影响TBI病理进程的主要原因,表明在此病理机制中,TBI与神经退行性疾病关系密切。近年来有研究指出,在TBI的动物模型中发现细胞焦亡可能作为一种重要的病理机制参与了TBI的病理进程^[28-30]。例如,在敲除TBI小鼠中的caspase-1基因或给予caspase-1抑制剂后,可以观察到TBI小鼠的细胞焦亡进程受到了抑制,而神经损伤的程度也得到了改善^[28]。另外,有研究发现^[5],小鼠脑外伤后的24~72 h内,脑皮质中观察到了明显升高的caspase-1、caspase-1p20、caspase-11、caspase-11p20、GSDMD-FL和GSDMD-N,表明与细胞焦亡密切相关的细胞因子与TBI的发生、发展也密切相关。提到细胞焦亡,必然会提到NLRP3炎症小体,NLRP3炎症小体在TBI后,可以通过增强caspase-1和IL-1 β 的表达参与细胞焦亡中的无菌炎症反应^[31]。不仅如此,有研究还发现^[32-33],MCC950作为NLRP3炎症小体的一种选择性抑制剂,可以通过抑制TBI动物小胶质细胞的激活和促炎细胞因子的释放显著减轻神经功能障碍、神经炎症以及脑水肿的发生。这

些研究均提示依赖NLRP3炎症体的细胞焦亡在TBI中占有重要作用。以上研究表明NLRP3炎症小体将是未来研究的重点,且可能成为潜在的TBI生物标志物及治疗靶点。

五、细胞焦亡在肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)发病机制中的作用

ALS也被称为Lou Gehrig病,又称“渐冻症”,是一种成人起病、慢性、进行性的神经系统变性疾病,多累及运动神经元,表现为进行性加重的骨骼肌无力、萎缩等^[34]。多数ALS患者病因不明,但目前有研究指出^[35],在ALS患者和ALS小鼠模型中观察到了NLRP3炎症小体以及caspase-1和IL-1 β 的激活和上调。另外的一项研究中也提到,SOD1G93小鼠模型不仅表达NLRP3,而且在病理状态下还能升高NLRP3水平,该研究还指出SOD1G93A蛋白表现出特异性激活NLRP3炎症体复合体,诱导caspase-1和IL-1 β 裂解及分泌^[36]。因此,依赖NLRP3炎症小体的细胞焦亡在ALS的发病机制中占有重要地位,通过抑制NLRP3炎症小体的激活将是阻止ALS疾病进展的一种潜在的治疗方式。

六、总结和展望

细胞焦亡在神经退行性疾病中起着重要作用,而作为近年来研究最多的炎症小体——NLRP3炎症小体,在诸多动物试验中被证实,其启动或激活被抑制后,可以有效地减轻神经炎症反应和改善神经退行性疾病相关的行为异常,表明以抑制NLRP3炎症小体的启动或激活作为治疗神经退行性疾病的新靶点是可行的。但这种治疗方式在人类患者中是否也能起到同样效果,且安全性如何,都需要进一步验证后答复。关于NLRP3炎症小体的激活或抑制是如何影响神经退行性疾病的机制也尚不清楚,需进一步研究明确,为探索神经退行性疾病的治疗新方向提供更多的理论证据。

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 文章的构思、撰写与修改为贾露露,参与拟题、审校与修改为何茂锐、陶鹏

参 考 文 献

- [1] Fang Y, Tian S, Pan Y, et al. Pyroptosis: a new frontier in cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109595. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109595.
- [2] Li Q, Wang Q, Guan H, et al. Schisandrin inhibits NLRP1 inflammasome-mediated neuronal pyroptosis in mouse models of Alzheimer's disease [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 261-268. DOI: 10.2147/NDT.S279147.
- [3] Fink SL, Cookson BT. Pillars article: caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Microbiol*. 2006. 8: 1812-1825 [J]. *J Immunol*, 2019, 202(7): 1913-1926. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00751.x.
- [4] Lu F, Lan Z, Xin Z, et al. Emerging insights into molecular mechanisms underlying pyroptosis and functions of inflammasomes in diseases [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3207-3221. DOI: 10.1002/jcp.29268.
- [5] Wang P, Pan B, Tian J, et al. Ac-FLTD-CMK inhibits pyroptosis and exerts neuroprotective effect in a mice model of traumatic brain injury [J]. *Neuroreport*, 2021, 32(3): 188-197. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001580.
- [6] Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP [J]. *Nature*, 2006, 440(7081): 228-232. DOI: 10.1038/nature04515.
- [7] Xu Z, Chen ZM, Wu X, et al. Distinct molecular mechanisms underlying potassium efflux for NLRP3 inflammasome activation [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 609441. DOI: 10.3389/fimmu.2020.609441.
- [8] Ding J, Wang K, Liu W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 111-116. DOI: 10.1038/nature18590.
- [9] Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases [J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 61-75. DOI: 10.1111/immr.12534.
- [10] Baufeld C, O'Loughlin E, Calcagno N, et al. Differential contribution of microglia and monocytes in neurodegenerative diseases [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018, 125(5): 809-826. DOI: 10.1007/s00702-017-1795-7.
- [11] Prince M, Ali GC, Guerchet M, et al. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2016, 8(1): 23. DOI: 10.1186/s13195-016-0188-8.
- [12] Heneka MT, Kummer MP, Stutz A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice [J]. *Nature*, 2013, 493(7434): 674-678. DOI: 10.1038/nature11729.
- [13] Venegas C, Kumar S, Franklin BS, et al. Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid-beta in Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2017, 552(7685): 355-361. DOI: 10.1038/nature25158.
- [14] Ising C, Venegas C, Zhang S, et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 669-673. DOI: 10.1038/s41586-019-1769-z.
- [15] Li Y, Xu P, Shan J, et al. Interaction between hyperphosphorylated tau and pyroptosis in forskolin and streptozotocin induced AD models [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109618. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109618.
- [16] Luciunaite A, McManus RM, Jankunec M, et al. Soluble Abeta oligomers and protofibrils induce NLRP3 inflammasome activation in microglia [J]. *J Neurochem*, 2020, 155(6): 650-661. DOI: 10.1111/jnc.14945.
- [17] Nakanishi A, Kaneko N, Takeda H, et al. Amyloid beta directly interacts with NLRP3 to initiate inflammasome activation: identification of an intrinsic NLRP3 ligand in a cell-free system [J]. *Inflamm Regen*, 2018, 38: 27. DOI: 10.1186/s41232-018-0085-6.

- [18] Yin J, Zhao F, Chojnacki JE, et al. NLRP3 inflammasome inhibitor ameliorates amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(3): 1977-1987. DOI: 10.1007/s12035-017-0467-9.
- [19] Massaquoi MS, Liguore WA, Churchill MJ, et al. Gait deficits and loss of striatal tyrosine hydroxylase/Trk-B are restored following 7, 8-dihydroxyflavone treatment in a progressive MPTP mouse model of Parkinson's disease[J]. *Neuroscience*, 2020, 433: 53-71. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.02.046.
- [20] Zeng R, Luo DX, Li HP, et al. MicroRNA-135b alleviates MPP(+)-mediated Parkinson's disease in in vitro model through suppressing FoxO1-induced NLRP3 inflammasome and pyroptosis[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 65: 125-133. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.04.004.
- [21] Wang X, Yin H, Zhang L, et al. The construction and analysis of the aberrant lncRNA-miRNA-mRNA network in non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(5): 1772-1778. DOI: 10.21037/jtd.2019.05.69.
- [22] Wang S, Yuan YH, Chen NH, et al. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in Parkinson's disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 458-464. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.12.019.
- [23] Kanneganti TD, Ozoren N, Body-Malapel M, et al. Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3 [J]. *Nature*, 2006, 440(7081): 233-236. DOI: 10.1038/nature04517.
- [24] Zhang H, Wu J, Shen FF, et al. Activated Schwann cells and increased inflammatory cytokines IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha in patients' sural nerve are lack of tight relationship with specific sensory disturbances in Parkinson's disease[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(5): 518-526. DOI: 10.1111/ens.13282.
- [25] Rathinam V, Zhao Y, Shao F. Innate immunity to intracellular LPS[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(5): 527-533. DOI: 10.1038/s41590-019-0368-3.
- [26] Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 666-671. DOI: 10.1038/nature15541.
- [27] Fasciani I, Petragano F, Aloisi G, et al. A new threat to dopamine neurons: the downside of artificial light[J]. *Neuroscience*, 2020, 432: 216-228. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.02.047.
- [28] Liu W, Chen Y, Meng J, et al. Ablation of caspase-1 protects against TBI-induced pyroptosis in vitro and in vivo[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 48. DOI: 10.1186/s12974-018-1083-y.
- [29] Lee SW, Gajavelli S, Spurlock MS, et al. Microglial inflammasome activation in penetrating ballistic-like brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(14): 1681-1693. DOI: 10.1089/neu.2017.5530.
- [30] Ge X, Li W, Huang S, et al. The pathological role of NLRs and AIM2 inflammasome-mediated pyroptosis in damaged blood-brain barrier after traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2018, 1697: 10-20. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.06.008.
- [31] Mortezaee K, Khanlarkhani N, Beyer C, et al. Inflammasome: its role in traumatic brain and spinal cord injury[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7): 5160-5169. DOI: 10.1002/jcp.26287.
- [32] Ismael S, Nasoohi S, Ishrat T. MCC950, the selective inhibitor of nucleotide oligomerization Domain-like receptor protein-3 inflammasome, protects mice against traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(11): 1294-1303. DOI: 10.1089/neu.2017.5344.
- [33] Xu KY, Wu CY, Tong S, et al. The selective Nlrp3 inflammasome inhibitor Mcc950 attenuates lung ischemia-reperfusion injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 3031-3037. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.089.
- [34] Boillee S, Vande VC, Cleveland DW. ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors[J]. *Neuron*, 2006, 52(1): 39-59. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.09.018.
- [35] Bellezza I, Grottelli S, Costanzi E, et al. Peroxynitrite activates the NLRP3 inflammasome cascade in SOD1(G93A) mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(3): 2350-2361. DOI: 10.1007/s12035-017-0502-x.
- [36] Deora V, Lee JD, Albornoz EA, et al. The microglial NLRP3 inflammasome is activated by amyotrophic lateral sclerosis proteins[J]. *Glia*, 2020, 68(2): 407-421. DOI: 10.1002/glia.23728.

(收稿日期: 2021-06-28)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.ndmh.com)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部