

• 综 述 •

炎症小体与中枢神经系统疾病关系的研究进展

邓丽丽, 张长城, 袁 丁, 王 婷(三峡大学医学院, 湖北 宜昌 443002)

摘要: 炎症小体(inflammasome)是由多种蛋白组成的复合物, 能够调节促炎细胞因子前体半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(pro-caspases)的活化, 进而在固有免疫防御系统中促进白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18 和 IL-33 细胞因子前体的切割成熟, 产生炎症应答。作为炎症反应的核心, 炎症小体与阿尔茨海默病、脑脊髓炎、朊病毒病等中枢神经系统疾病的发生和发展密切相关。本文就炎症小体与中枢神经系统疾病关系的研究进展进行综述, 希望为神经系统疾病的治疗提供新的方向和靶点。

关键词: 炎症小体; 核苷酸结合寡聚域样受体; 中枢神经系统疾病

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)05-0643-04

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.05.031

Progress in Correlation of Inflammasome with Central Nervous System Diseases

DENG Lili, ZHANG Changcheng, YUAN Ding, WANG Ting(Medical College of China Three Gorge University, Yichang 443002 Hubei, China)

Abstract: Inflammasome is a multi-protein complex which can regulate the activation of the precursors of proinflammatory caspases, and promote the precursor forms of interleukin-1 β , IL-18 and IL-33 changing into their active forms in the innate immune defense system, hence resulting into a potent inflammatory response. As the core of the inflammatory response, inflammasome has close relationship with the occurrence and development of central nervous system(CNS) diseases, which included Alzheimer's disease, encephalomyelitis, Prion disease, etc. Here we review the progress in relationship between the inflammasome and CNS diseases, thus to provide the new theoretical direction and target of the treatment of CNS diseases in the future.

Keywords: Inflammasome; Nucleotide-binding and oligomerization domain like receptor; Central nervous system disease

自从 2002 年 Tschopp 研究小组^[1]首次对炎症小体进行描述后, 炎症小体迅速成为研究的热点。炎症小体是由多种蛋白组成的聚合物, 可被病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)或损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)危险信号激活。近年, 炎症小体的结构、功能、活化信号及激活通路已被广泛地研究, 炎症小体一般包括识别危险信号和配体的核苷酸结合寡聚域样受体[nucleotide-binding and oligomerization domain like receptor, NLR]、凋亡相关微粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)以及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase)。

根据 NLR 结构的不同, 炎症小体主要分为 4 种类型, 即 NLRP1(NLR Family, pyrin domain containing 1)、NLRP3(NLR Family, pyrin domain containing 3)、IPAF(IL-1 β converting enzyme-protease activating factor)和 AIM2(Absent in melanoma 2)炎症小体, 其中 NLRP3 是目前研究最多的炎症小体^[2]。

1 NLR 家族与炎症小体

固有免疫系统作为机体抵抗外来微生物的第一道防线, 能够识别各种危险信号, 辅助适应性免疫过程, 对清除外来病原微生物对机体的入侵有着重要的意义^[3]。在固有免疫系统中, NLR 是识别胞内细菌等病原体感染的一类模式识别受体(pattern recognition

收稿日期: 2014-02-24

作者简介: 邓丽丽, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理学。Email: denglili3748@163.com。通讯作者: 王婷, 副教授, 博士, 硕士生导师, 研究方向: 中药药理学。Email: tingting0301@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金(81100957, 81374001)。

receptor, PRR), 分为恒定区和可变区。恒定区由 C-末端的亮氨酸重复序列 (leucine-rich repeats, LRR) 组成, 介导自身调控和识别 PAMP, 含有 20~30 个氨基残基, 主要在核苷酸结合寡聚化结构域 (nucleotide-binding and oligomerization domain, NOD) 通过自身寡聚化与 N-末端结合; 可变区 N-末端是由 Caspase 募集结构域 (CARD) 或 pyrin 结构域 (PYD) 组成的效应结构域, 主要介导蛋白质之间的相互作用^[4-5]。NLR 家族由 4 种 NLR 受体、14 种亮氨酸重复结构域蛋白 (NACHT, LRR-and-pyrin-domain (PYD)-containing proteins, NALP) 和 NLRP 受体亚家族及 NLRC4 (NLR Family, CARD-containing 4)、NAIP (NLR apoptosis inhibitory protein)、CIITA 亚家族 (class II transactivator) 组成^[6]。NOD 亚家族, 如 NOD1 和 NOD2 能够识别细菌肽聚糖的不同亚单位, 并激活 CARD9 和下游 nuclear factor- κ B (NF- κ B) 信号通路发生免疫应答^[7]。NLRP 亚家族的 N-末端为 PYD 结构域, NLRP 通过 PYD-PYD 同源结构域的相互作用募集含 CARD 结构域的凋亡相关颗粒样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)、PYD-CARD 配体蛋白及 Caspase-1 形成炎症小体^[8]。

2 炎症小体与中枢神经系统疾病

神经系统炎症是神经组织对抗中枢神经系统中各种刺激物的有害作用时产生的一个复杂的先天免疫应答。炎症小体由 IPAF 和富含 NALP、NLRP3 的 pyrin 结构域、ASC 和 pro-caspase-1 组成, 是 Caspase-1 活化的分子平台, Caspase-1 可通过与炎症小体结合而激活, 对前体白细胞介素 1 β (pro-IL-1 β) 和前体白细胞介素 18 (pro-IL-18) 等炎症因子前体进行切割和加工, 使其成熟并释放到胞外^[9]。炎症与许多神经性系统疾病的发生发展密切相关, 研究^[6]表明, 有神经炎症病史和患有神经退行性疾病者, 如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病及多发性硬化病等, 其脑脊液或死后大脑组织中细胞因子、趋化因子及前列腺素炎症介质表达显著升高。炎症细胞因子能改变血脑屏障的通透性, 影响物质从系统循环进入大脑^[10]。IL-1 β 和 IL-18 细胞因子由 IL-1R 和 IL-18R 两种特定的受体识别, 与 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 胞内结构域相似, 从而结合 IL-1R/TLR (T cell receptor) 信号通路, 有效地应对入侵病原体^[11]。此外, IL-1 β 还可以作为一种内源性致热源通过启动或增加多个先天性免疫反应提高抵御微生物侵袭和组织损伤的能力, 与中枢神经系统中其他介质相互作用, IL-1 β 还能招募免疫细胞进入软组织细胞, 激活固有免疫细胞和内源性神经胶质细胞

^[12]。实验性脑损伤模型研究^[13]表明, IL-1 β 诱导招募白细胞和其他炎症导致神经元损伤和细胞死亡。实验^[14]已证明, IL-1 受体拮抗剂的持续表达能导致创伤性脑损伤诱导促炎细胞因子, 使神经功能愈合及改善延缓。由此可见, 改变炎症小体介质的表达可以抑制或促进神经性退行疾病的发生和发展, 因此, 进一步研究其激活机制和调控机制, 将为神经退行性疾病的防治提供新的思路与治疗手段。

2.1 NLRP3 与中枢神经系统性疾病 NLRP3 炎症小体由 NLRP3、ASC、CARD-8 接头蛋白和 CARD-caspase 组成, 由 NLRP3 细胞质的富亮氨酸重复序列 (LRRs) 感应病原体和危险信号后组装而成。NLRP3 能够控制 Caspase-1 的活化, Caspase-1 反过来也可以调节促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 成熟, 从而产生炎症应答。NLRP3 炎症小体与许多疾病的发生有关, 例如炎症性疾病、代谢性疾病、肿瘤。已有研究^[15]报道, AD, 细菌性脑膜炎和实验性自身免疫性脑脊髓炎与 NLRP3 炎症小体的活化有关。因此, NLRP3 炎症小体作为炎症介质在中枢神经系统病理生理中起着关键作用, 在中枢神经系统疾病的预防和治疗中, NLRP3 炎症小体可能成为一个新的靶点。

2.1.1 NLRP3 炎症小体与 AD AD 是一种神经退行性疾病, 多发生在老年阶段。Tan MS 等^[16]研究发现毒性 β -淀粉样蛋白可以激活 NLRP3 炎症小体, 导致 AD 和组织损伤。在 AD 发展过程中, β -淀粉样蛋白被小胶质细胞吞噬^[17], 致 β -淀粉样蛋白进入溶酶体内, 引发溶酶体的肿胀和不稳定。组织蛋白酶 B 从溶酶体中释放出来, 活化 NLRP3 和 Caspase-1, 致成熟 IL-1 β 分泌^[18]。IL-1 β 在神经元损伤中起重要作用, 可致 NO 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 从小胶质细胞中分泌, 引起神经毒性^[19]。NO 和 TNF- α 促进弥漫性淀粉样蛋白斑转变成神经炎症斑块, 导致皮质神经元的衰退和大脑萎缩^[20]。Heneka MT 等^[21]在 AD 小鼠模型中发现, 抑制 NLRP3 能够改善 AD 小鼠的空间记忆损害和减少 β -淀粉样蛋白的沉积, 这表明 NLRP3 所参与的信号通路是 AD 重要炎症通路, NLRP3 可能为 AD 治疗提供新的靶点。

2.1.2 NLRP3 炎症小体与中枢神经系统感染 中枢神经系统感染是指中枢神经系统受到各种病原微生物侵袭而发生的炎症性病变, 包括脑膜炎和脑炎, 脑膜炎通常由细菌和病毒感染引起; 脑炎是组织的炎症, 由病毒感染或自身免疫反应引起, 常见的病毒包括单纯疱疹病毒和巨细胞病毒。如果炎症不能得到有效的控制, 将会引起严重的脑水肿、颅内压增高及大脑血液循环减少, 进而导致神经元损害, 发生不可逆的局灶

性或弥散性脑损伤。

NLRP3 炎症小体对肺炎链球菌性脑膜炎的炎症反应和脑损伤起着重要的调节作用, Witzernath M 等^[22]研究表明, 人和小鼠的单核细胞通过分泌 IL-1 β 对肺炎链球菌表达的溶血性肺炎球菌自溶酶产生应答, 此过程中 IL-1 β 的产生依赖于 NLRP3 炎症小体。此外, NLRP3 炎症小体能够促进溶血性肺炎球菌自溶酶引起小鼠肺炎, 参与细胞因子的产生及维持肺微血管屏障。炎症小体是 Caspase-1 的活化平台, 患肺炎链球菌性脑膜炎的病人与未感染的人相比, 脑脊液中 Caspase-1 表达显著升高^[23]。IL-1 β 由 Caspase-1 激活, 患肺炎链球菌性脑膜炎儿童的脑脊液中 IL-1 β 分泌明显上升, 进而促进病情恶化^[24]。Caspase-1 是肺炎链球菌性脑膜炎的主要炎性介质, 能激活 IL-1 前体细胞因子。缺少活化 Caspase-1 的 ASC 和 NLRP3 炎症组分的小鼠, 能够减轻小鼠肺炎链球菌性脑膜炎引起组织损伤和大脑炎症。用阿那白滞素 (anakinra) 和 rIL-18 结合蛋白作为特定的抑制剂, 发现 ASC 和 NLRP3 依赖性病理变化与 IL-1 β 和 IL-18 的分泌有关。此外, 在人单核细胞中, 肺炎链球菌释放的成孔毒素肺炎链球菌溶血素是肺炎球菌攻击下 IL-1 β 和炎症小体活化的关键诱导物。后者依赖于三磷酸腺苷 (Adenosinetriphosphate, ATP) 的释放、溶酶体的不稳定性 (没有断裂) 和组织蛋白酶 B 的活化^[25]。因此, 适当抑制 NLRP3 炎症小体的释放可能是减轻炎症损伤, 提高中枢神经系统感染疾病治疗效果的有效途径。

2.1.3 NLRP3 炎症小体与朊病毒病 朊病毒病是一种能够感染人和动物的可致死的神经系统退行性疾病, 脑组织的海绵体化、空泡化、神经元缺失, 星形胶质细胞和小胶质细胞形成以及致病蛋白积累是其主要的临床病理特征。朊病毒的积累能够导致小胶质细胞活化, 进而释放趋化因子和促炎细胞因子, 产生神经毒性。感染朊病毒的小鼠, 脑中 IL-1 β 的表达升高, 而缺乏 IL-1R 则会显著延长神经退行性疾病的发病时间。致病性朊蛋白 (Prion Protein, PrP) 蓄积刺激小胶质细胞诱导神经元毒性, 激活 NLRP3 炎症小体, 通过 IL-1R 信号通路致小胶质细胞和巨噬细胞释放 IL-1 β 。胞内 K⁺ 缺失、PrP 纤维吞噬作用和溶酶体持续不稳定可引起 PrP 纤维诱导 NLRP3 炎症小体的活化^[26]。NLRP3 炎症小体活化是朊蛋白多肽 (PrP106-126) 诱导 IL-1 β 释放必不可少的条件, 且 K⁺ 外流和活性氧自由基 (Reactive oxygen species, ROS) 生成与 PrP106-126 诱导 NLRP3 炎症小体的活化有关^[27]。因此, 进一步研究 IL-1 信号通路对朊病毒病的治疗有深远的意义。

2.1.4 NLRP3 炎症小体与脑脊髓炎 实验性自身免疫

性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 是多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 的一种动物模型, 由特定的髓鞘自身反应 T 辅助 (Th) 细胞调控。EAE 的发生与 NLRP3 炎症小体参与有关, 在中枢神经系统中, NLRP3 炎症小体通过增强招募炎症免疫细胞诱导 EAE, 治疗 MS 的一线药物干扰素 β (IFN β) 通过抑制 NLRP3 炎症小体的活性使 EAE 得到改善^[28]。另外, NLRP3 炎症小体在诱导 Th 细胞迁移进入中枢神经系统也发挥关键作用, EAE 小鼠感染肺炎链球菌致脑膜炎, 其脊髓中 NLRP3 表达升高, NLRP3 通过 caspase-1 依赖性细胞因子诱导 EAE, 影响 Th1 和 Th17 细胞, NLRP3 炎症小体诱导趋化免疫细胞迁移至中枢神经系统, 并且增强了 Th1 和 Th17 细胞向中枢神经系统的迁移^[29]。

2.2 NLRP1 炎症小体与中枢神经系统性疾病 NLRP1 炎症小体是第一个被确定的炎症小体, NLRP1 炎症小体是由 Caspase-1、Caspase-11、衔接蛋白 ASC、NLRP1、嘌呤受体 P2X7、pannexin-1 和 X- 染色体连锁凋亡抑制剂 (XIAP) 组成的多蛋白复合物^[30], 与 Caspase-1 的活化、IL-1 β 和 IL-18 的成熟和释放有关。研究^[31]发现这些细胞因子能导致不同的神经退行性疾病, 如 AD 和帕金森病。Mawhinney LJ 等^[32]研究表明, 青年 (3 个月) 和老年 (18 个月) 雄性 Fischer 344 大鼠通过 Morris 水迷宫试验进行空间采集任务测试, 测定海马部位中 NLRP1 炎症小体和炎症细胞因子的表达, 与青年大鼠相比, 老年大鼠海马部位中 NLRP1、Caspase-1、Caspase-11、P2X7、pannexin-1 和 XIAP 的表达显著升高。老年大鼠在接受 pannexin-1 抑制剂丙磺舒治疗后, 其炎症小体的活化水平降低, 空间学习能力也得到显著改善。此外, Pontillo A 等^[33]也证明 NLRP1 在神经元损伤中的重要作用, 并找到了 NLRP1 基因中单核苷酸变异与 AD 之间相关联的证据。

3 小结与展望

综上所述, 炎症小体在中枢神经系统中通过激活 Caspase-1, 促进细胞因子前体 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 的成熟和活化, 使其释放到胞外产生免疫应答, 从而诱发一系列的中枢神经系统疾病。炎症小体作为胞内模式识别受体, 在天然免疫和炎症反应中起着重要的调节作用。尽管炎症小体与中枢神经系统疾病关系的研究取得了较大进展, 但依然有许多问题尚待研究, 包括是否存在其他炎症小体, 是否存在活化炎症小体的直接配体; ROS、K⁺ 外流以及溶酶体损伤导致炎症小体活化的分子机制等。此外, 在炎症小体激活过程中, 是否还有其他分子参与, NLR 家族中其他分子在体内是否也能够形成炎症小体等问题都

有待进一步研究确证。炎症小体所参与的信号通路是神经系统疾病中重要的炎症通路,因此,进一步研究其激活途径及对中枢神经性系统疾病发生的调控机制将为中枢神经性疾病提供新的靶点与治疗手段。

参考文献:

- [1] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of pro IL- β [J]. *Mol Cell*, 2002, 10(2): 417-426.
- [2] Salminen A, Ojala J, Suuronen T, et al. Amyloid- β oligomers set fire to inflammasomes and induce Alzheimer's pathology[J]. *J Cell Mol Med*, 2008, 12(6a): 2255-2262.
- [3] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity[J]. *Cell*, 2006, 124(4): 783-801.
- [4] Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 821-32.
- [5] Inohara, Chamailard, McDonald C, et al. NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease[J]. *Annu Rev Biochem*, 2005, 74: 355-383.
- [6] Chakraborty S, Kaushik DK, Gupta M, et al. Inflammasome signaling at the heart of central nervous system pathology[J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(8): 1615-1631.
- [7] Lamkanfi M, Kanneganti TD, Franchi L, et al. Caspase-1 inflammasomes in infection and inflammation[J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 82(2): 220-225.
- [8] Petrilli V, Dostert C, Muruve DA, et al. The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(6): 615-622.
- [9] Jha S, Srivastava SY, Brickey WJ, et al. The inflammasome sensor, NLRP3, regulates CNS inflammation and demyelination via caspase-1 and interleukin-18[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(47): 15811-15820.
- [10] De Vries HE, Blom-Roosemalen MC, Van Oosten M, et al. The influence of cytokines on the integrity of the blood-brain barrier in vitro[J]. *J Neuroimmunol*, 1996, 64(1): 37-43.
- [11] Martinon F, Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens[J]. *Trends Immunol*, 2005, 26(8): 447-454.
- [12] Rothwell NJ, Luheshi GN. Interleukin-1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target[J]. *Trends Neurosci*, 2000, 23(12): 618-625.
- [13] Rothwell N. Interleukin-1 and neuronal injury: mechanisms, modification, and therapeutic potential[J]. *Brain Behav Immun*, 2003, 17(3): 152-157.
- [14] Tehranian R, Andell-Jonsson S, Beni SM, et al. Improved recovery and delayed cytokine induction after closed head injury in mice with central overexpression of the secreted isoform of the interleukin-1 receptor antagonist[J]. *J Neurotrauma*, 2002, 19(8): 939-951.
- [15] Liu SB, Mi WL, Wang YQ. Research progress on the NLRP3 inflammasome and its role in the central nervous system[J]. *Neurosci Bull*, 2013, 29(6): 779-787.
- [16] Tan MS, Yu JT, Jiang T, et al. The NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(3): 875-882.
- [17] Lin LF, Liao MJ, Xue XY, et al. Combination of Abeta clearance and neurotrophic factors as a potential treatment for Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Bull*, 2013, 29(1): 111-120.
- [18] Halle A, Hornung V, Petzold GC, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β [J]. *Nature immunology*, 2008, 9(8): 857-865.
- [19] Lee CY, Landreth GE. The role of microglia in amyloid clearance from the AD brain[J]. *J Neural Transm*, 2010, 117(8): 949-960.
- [20] Griffin WS, Stanley LC, Ling C, et al. Brain interleukin-1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(19): 7611-7615.
- [21] 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.
- [22] Wittenrath 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] Koedel U, Winkler F, Angele B, et al. Role of Caspase-1 in experimental pneumococcal meningitis: Evidence from pharmacologic Caspase inhibition and Caspase-1-deficient mice[J]. *Ann Neurol*, 2002, 51(3): 319-329.
- [24] Barichello T, Dos Santos I, Savi GD, et al. TNF- α , IL-1 β , IL-6, and c- cine-1 levels in rat brain after meningitis induced by *Streptococcus pneumoniae*[J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 221(1-2): 42-45.
- [25] Hoegen T, Tremel N, Klein M, et al. The NLRP3 inflammasome contributes to brain injury in pneumococcal meningitis and is activated through ATP-dependent lysosomal cathepsin B release[J]. *J Immunol*, 2011, 187(10): 5440-5451.
- [26] Hafner-Bratkovic I, Bencina M, Fitzgerald KA, et al. NLRP3 inflammasome activation in macrophage cell lines by prion protein fibrils as the source of IL-1 β and neuronal toxicity[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(24): 4215-4228.
- [27] Shi F, Yang L, Kouadir M, et al. The NALP3 inflammasome is involved in neurotoxic prion peptide-induced microglial activation[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 73.
- [28] Inoue M, Shinohara ML. The role of interferon- β in the treatment of multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis in the perspective of inflammasomes[J]. *Immunology*, 2013, 139(1): 11-18.
- [29] Inoue M, Williams KL, Gunn MD, et al. NLRP3 inflammasome induces chemotactic immune cell migration to the CNS in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(26): 10480-10485.
- [30] de Rivero Vaccari JP, Lotocki G, Marcillo AE, et al. A molecular platform in neurons regulates inflammation after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(13): 3404-3414.
- [31] Hanamsagar R, Hanke ML, Kielian T. Toll-like receptor(TLR) and inflammasome actions in the central nervous system[J]. *Trends Immunol*, 2012, 33(7): 333-342.
- [32] Mawhinney LJ, de Rivero Vaccari JP, Dale GA, et al. Heightened inflammasome activation is linked to age-related cognitive impairment in Fischer 344 rats[J]. *BMC Neurosci*, 2011, 12: 123.
- [33] Pontillo A, Catamo E, Arosio B, et al. NALP1/NLRP1 genetic variants are associated with Alzheimer disease[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2012, 26(3): 277-281.

(编辑: 梁进权)