

NLRP3炎症小体在膝关节骨性关节炎中的研究进展

张涛¹, 沈万玺¹, 马玉林², 党修亭², 郑峰^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院骨科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年8月21日; 录用日期: 2023年9月15日; 发布日期: 2023年9月22日

摘要

膝关节骨性关节炎(KOA)是常见的慢性关节疾病, 其发病机制尚未阐明, 但是控制炎症已成为目前早期治疗KOA的有效策略, NLRP3炎症小体在KOA患者滑膜中表达水平增高, 在KOA的发病进程起重要作用, 本文以NLRP3炎症小体为切入点, 对NLRP3炎症小体的激活与膝关节骨性关节炎病情发展具体机制进行综述。

关键词

膝关节骨性关节炎(KOA), NLRP3炎症小体, Caspase-1, IL-1 β , IL-18

Research Progress of NLRP3 Inflammatoome in Knee Osteoarthritis

Tao Zhang¹, Wanxi Shen¹, Yulin Ma², Xiuting Dang², Feng Zheng^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Orthopedics, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Aug. 21st, 2023; accepted: Sep. 15th, 2023; published: Sep. 22nd, 2023

Abstract

Knee osteoarthritis (KOA) is a common chronic joint disease, and its pathogenesis has not yet been elucidated, but the control of inflammation has become an effective strategy for the early treatment of KOA. The expression level of NLRP3 inflammasome in the synovium of KOA patients

*通讯作者。

文章引用: 张涛, 沈万玺, 马玉林, 党修亭, 郑峰. NLRP3 炎症小体在膝关节骨性关节炎中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 15145-15150. DOI: 10.12677/acm.2023.1392118

is increased, which plays an important role in the pathogenesis of KOA. In this article, we reviewed the mechanism of NLRP3 inflammasome activation and the development of knee osteoarthritis.

Keywords

KOA, NLRP3 Inflammatome, Caspase-1, IL-1 β , IL-18

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景

膝骨关节炎(KOA)是常见的慢性关节疾病,其病理过程包括软骨的进行性丢失和破坏、软骨下骨硬化、骨赘形成、不同程度的滑膜炎、韧带和半月板退变及整个关节囊的退变[1],临床常见关节刺痛、短暂的晨僵、活动障碍,发展为终末期的残疾不得不人工关节置换[2]。近年来研究表明,多种细胞因子参与骨关节炎的致病过程,可以加速软骨基质退变和软骨破坏,控制炎症已成为目前早期治疗 KOA 的有效策略[3]。近年来研究表明,多种细胞因子及炎症因子参加骨关节炎的致病过程,可以加速软骨基质退变和软骨[4]。有研究证实,NLRP3 炎症小体在 KOA 患者关滑膜中表达水平增高[5],在 KOA 的发病进程起重要作用。故本文以 NLRP3 炎症小体为切入点,对 NLRP3 炎症小体的激活与膝关节骨性关节炎病情发展具体机制进行综述。

2. NLRP3 炎症小体的结构及炎症中的激活通路

NLRP3 炎症小体是 NOD 受体(NLRs)家族的重要成员之一,存在于人体细胞质中。它由 NLRP3 蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和胱天蛋白酶-1 前体(pro-caspase-1)组成[6]。当接收到多种细胞内外信号时,NLRP3 蛋白发生构象改变,激活 NLRP3 炎症小体,ASC 招募 Pro Caspase-1,并与 Caspase-1 形成连接,进而生成 Caspase-1。Caspase-1 能够激活 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18,将无活性的 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 剪切为活化和分泌形式的 IL-1 β 和 IL-18 [7]。IL-1 β 和 IL-18 会引发炎症反应,并放大不同的下游信号通路,导致炎症进一步扩大。

NLRP3 炎症小体的激活会导致 IL-1 β 产生增加,从而参与并加剧炎症反应。在机体慢性炎症过程中,通过释放 IL-1 β 来刺激炎症细胞产生更多介质,进一步增加炎症反应的强度。白细胞介素-1 β (IL-1 β)是免疫系统反应中扮演重要角色的促炎细胞因子[8],具有调节多种变化的功能。一般情况下,IL-1 家族的细胞因子与先天免疫密切相关。IL-1 β 通过促进内皮细胞和间质细胞表达粘附分子,并诱导趋化因子基因来引发炎症反应[9]。这两种作用使得免疫细胞能够从外周循环渗出到组织外部。IL-1 β 还能诱导 2 型磷脂 A、环氧合酶 2 (COX-2)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的基因表达和合成[10]。随后,这些炎症因子又可以导致血小板刺激因子(PAF)、前列腺素 E2 (PGE2)和一氧化氮(NO)的产生。这些活化的炎症因子的合成降低了疼痛阈值,并引起血管扩张,从而进一步扩大炎症反应。此外,IL-1 β 对于促进 IL-6 的产生具有刺激作用,同时也是 B 细胞增殖的生长因子。IL-1 β 还能刺激 Th17 细胞的生成[11],作为 T 细胞增殖的共同刺激因子。而这些炎症因子的产生又可以进一步放大炎症反应,降低机体对疼痛的阈值[12],引发机体疼痛。多种疾病的发病机制与 Caspase-1 异常激活、IL-1 β 过度分泌有关。综上所述,这两种细胞因子受到 NLRP3 炎症小体调控,两种细胞因子收受 NLRP3 炎症小体调控,NLRP3 炎症小体可能成为调控炎症反应的关键分子。

NLRP3 炎症小体具有多样的活化途径,可被视为典型的细胞压力感应器[13]。除了在病原性感染时被激活外,内源性代谢紊乱和创伤也能引发 NALP3 炎症小体的激活。多种刺激因素可以触发 NLRP3 炎症小体的激活,包括离子跨膜运动、线粒体功能障碍、溶酶体破裂和 ROS [14]等。因此,该激活过程的调控非常复杂。已有研究揭示了一些可能的调控机制,例如 NEK7 对 NALP3 炎症小体的影响以及自噬/mTOR 途径等多种调节因素[15]。其中,NEK7 在 NLRP3 炎症小体的激活中扮演核心角色,并参与有丝分裂。在 ROS 和 K⁺的调控下,NEK7 与 NLRP3 的 LRR 结构域结合,在炎症性因子的聚集中起到关键作用。最近的研究还发现[16],应激颗粒蛋白 DEAD-box destronase 3 (DDX3X)也能促进 NLRP3 的激活。激活 NLRP3 小体后,它能够执行多种细胞功能。除了切割和激活 pro-IL-1 β 产生 IL-1 β 外,它还可促进炎症反应,并导致过量产生 IL-1 β ,从而激活各种细胞因子启动或扩大不同的下游信号通路,进一步放大炎症级联反应。

3. NLRP3 炎症小体在膝关节骨性关节炎中的发病机制

软骨结缔组织中的软骨细胞是一群特殊的细胞群,在健康状态下进行的。它们既能生成软骨基质,又能分解软骨基质。软骨细胞在保持新细胞合成和去除旧软骨组织的平衡方面起着重要作用[17],软骨细胞对机械损伤引起的炎症非常敏感,这种炎症会激活它们并降低软骨细胞群的数量。软骨细胞的平衡调节被打破[18],结果造成无法挽回的软骨损伤。多种因素均可导致软骨细胞破坏,而多种因素可使 NLRP3 炎症小体表达增加,最终导致软骨破坏、膝关节骨性关节炎的发生[19]。

3.1. NLRP3 炎症小体和滑膜炎

NLRP3 炎症小体在膝关节骨性关节炎滑膜病变中扮演着重要的角色,已有越来越多的证据加以支持。Yufeng Sun [20]等人在小鼠建模实验中采用切除小鼠内侧半月板的方法,人为建立膝关节骨性关节炎模型。通过与未手术和假手术对照组比较,发现建模小鼠膝关节滑膜标本中 NLRP3 和 procaspase-1 的表达增强,同时多种促炎细胞因子得到释放,导致巨噬细胞增殖等炎症细胞增殖,多种细胞因子如 IL-1 β 和 TNF- α 被释放,最终导致软骨细胞破坏和膝关节骨性关节炎的发生。Zhuming Chen [21]等人通过体外和体内实验证明,NLRP3 的炎症刺激是基于 ROS。ROS 通过激活 NLRP3 从而驱动膝关节骨性关节炎的发展,进而导致膝关节骨性关节炎患者软骨产生过量的炎症因子。羟基磷灰石(HA)晶体在关节内异常沉积与骨关节炎滑膜炎的发病机制有关,HA 晶体以通过诱导产生过多 NLRP3 炎症小体的方式,刺激产生更多 IL-1 β 和 IL-18,导致滑膜炎和软骨破坏进一步被发生,使膝关节骨性关节炎症状进一步加重[22]。Aibibula [23]等人证实尿酸水平与 KOA 患者滑液中 IL-18、IL-1 β 的表达呈正相关。NLRP3 炎症小体也可以被尿酸激活,使 IL-18、IL-1 β 表达升高,导致滑膜炎加重。这表明 NLRP3 与尿酸和促炎细胞因子密切相关。NLRP3 炎症小体通过也可通过激活 toll 样受体和 NF- κ B 信号传导导致软骨降解和滑膜炎[24]。

综上所述,多种因素和信号通路都可以通过使 NLRP3 炎症小体的表达量增加,从而引起大量炎症因子被释放,使滑膜炎和软骨破坏进一步被发生[25],这些细胞因子又可以使膝关节骨性关节炎滑膜炎加重,再不断被放大的炎症反应中,滑膜炎在膝关节骨性关节炎的发病机制中起着重要作用。它被认为与软骨退化有关。滑膜炎在多种炎症因子的刺激下,滑膜中成纤维细胞、巨噬细胞、软骨细胞退化,大量炎性细胞因子如 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 被持续产生。这些细胞因子刺激基质分解酶的生成,使滑膜炎和软骨进一步分解和破坏,导致滑膜炎加重[26]。滑膜细胞产生的透明质酸(HA)也因滑膜炎而分泌减少。大量的炎症因子分泌及软骨细胞破坏、透明质酸缺乏导致炎症发生,会增加关节摩擦,造成更多的损伤。

3.2. IL-1 β IL-18 会导致软骨细胞退化

当多种危险因素导致软骨细胞发生磨损时,内源性应激性的细胞外三磷酸腺苷(ATP)后,炎症小体传感器蛋白(在本例中为 NLRP3 蛋白)、含有 CARD (ASC)的衔接细胞凋亡相关斑点样蛋白和前半胱氨酸蛋白酶-162 组成。NLRP3 最终激活胱天蛋白酶-1, 导致促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 成熟为其活性[27]。

IL-1 家族是促进先天免疫系统细胞活性的重要炎症调节剂,参与多种疾病的病理过程。IL-1 家族中最活跃的成成员是 IL-1 β ,很多研究表明 IL-1 β 是导致膝关节骨性关节炎骨质和软骨的破坏的主要原因之一。核因子 κ B 配体受体激活因子(RANKL)是重要的破骨细胞因子[28]。它可以与破骨细胞前体细胞中的 NF- κ B 受体激活因子(RANK)结合,使破骨细胞增多,导致骨破坏。IL-1 β 可以上调 RANKL 的生成,增强其活性,刺激破骨细胞的生成,诱导骨破坏[29]。IL-1 β 还可以作用于软骨基质,使软骨基质中破骨细胞祖细胞的生存增大,导致骨破坏进一步被促进,导致软骨和骨质破坏。IL-1 β 和 TNF- α 等其他炎症因子同时起作用,加剧了炎症反应并导致骨质流失。通过刺激成纤维细胞和软骨细胞分泌基质金属蛋白酶(MMF) [30], IL-1 β 参与软骨退行性变,进而导致滑膜炎进一步加重和软骨、骨质破坏。同时, IL-1 β 合成可以抑制受损骨基质中的成骨细胞的生成,减少新骨的生成,最终导致骨质、软骨被进一步破坏,最终导致膝关节退行性变不断加重。

IL-18 的表达水平明显提高。IL-18 增加可以增加炎症介质的生成。这些炎症介质会引起关节软骨的破坏和滑膜炎的发生,加速关节退变的进程。此外,骨细胞的增殖和分化可以被 IL-18 刺激,引发骨质疏松症。膝关节骨性关节炎具有代表性特征之一就是骨质疏松症,这些的与这些因子的作用密切相关[31]。这些炎症因子的产生会进一步放大炎症反应。炎症因子的募集刺激软骨细胞分泌,引起软骨分解代谢酶。IL-18 能够促使基质金属蛋白酶 13 和金属蛋白酶-5 的分泌量增加,有研究证实,这些因子会进一步导致软骨破坏。在这些炎症因子不断逐级扩大,进一步破坏软骨细胞,最终导致临床症状不断加重,关节软骨进一步被破坏。

4. 展望未来

综上所述, NLRP3 炎症小体的作用机制和信号通路调控需要进一步研究确认。其在促进炎症反应、细胞凋亡、焦亡和软骨细胞外基质降解方面的作用可加速膝关节骨性关节炎的疾病进展[32]。然而,膝关节骨性关节炎的发病机制和治疗方法的探索仍然是一个漫长而艰巨的过程。随着人们对 NLRP3 炎症小体的认识不断提高,通过对它的激活和阻断机制不断的深入研究,为临床上诊断膝关节骨性关节炎和早期治疗提供新希望。从而早期治疗患者疾病,减轻患者痛苦,减少致残率。

基金项目

青海省科技计划(2020-ZJ-755)。

参考文献

- [1] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2018.12.001>
- [2] 柴维霞, 朱康祥, 王振华. 膝关节置换术对大骨节病重度膝关节炎患者血清细胞因子及生活质量的影响[J]. 中华地方病学杂志, 2021, 40(7): 579-583.
- [3] 廖瑛, 张兴, 周君, 等. 透明质酸对膝关节骨性关节炎相关细胞因子及生物标志物的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(4): 33-38. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-8982.2019.04.007>
- [4] 李晓辰, 邢润麟, 张农山, 等. “易层”贴敷抑制 NLRP3 炎症小体激活改善膝关节炎的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(3): 741-745. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0805.2020.03.080>

- [5] Christgen, S., Place, D.E. and Kanneganti, T.-D. (2020) Toward Targeting Inflammasomes: Insights Into Their Regulation and Activation. *Cell Research*, **30**, 315-327. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0295-8>
- [6] Chudnovskiy, A., Mortha, A., Kana, V., et al. (2016) Host-Protozoan Interactions Protect from Mucosal Infections through Activation of the Inflammasome. *Cell*, **167**, 444-456. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.076>
- [7] 梁晶, 宋泽蓉, 潘云峰, 等. IPAF 和 NALP1 在 RA-FLS 中的蛋白表达情况及意义[J]. 新医学, 2012, 43(9): 671-674.
- [8] Man, S.M., Karki, R. and Kanneganti, T.-D. (2016) AIM2 Inflammasome in Infection, Cancer, and Autoimmunity: Role in DNA Sensing, Inflammation, and Innate Immunity. *European Journal of Immunology*, **46**, 269-280. <https://doi.org/10.1002/eji.201545839>
- [9] 李国文, 黄玉良, 刘志彬, 李毅, 王家梁, 梁志文, 丁志勇. 关节滑液 TNF- α 以及 IL-1 水平与创伤性关节炎的相关性研究[J]. 中国卫生工程学, 2017, 16(3): 403-404.
- [10] Abramoff, B. and Caldera, F.E. (2020) Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Medical Clinics of North America*, **104**, 293-311. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>
- [11] Nagura, N., Uchida, K., Kenmoku, T., et al. (2019) IL-1 β Mediates NGF and COX-2 Expression Through Transforming Growth Factor-Activating Kinase 1 in Subacromial Bursa Cells Derived from Rotator Cuff Tear Patients. *Journal of Orthopaedic Science*, **24**, 925-929. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2019.02.006>
- [12] Chen, Z., Zhong, H., Wei, J., et al. (2019) Inhibition of Nrf2/HO-1 Signaling Leads to Increased Activation of the NLRP3 Inflammasome in Osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*, **21**, Article No. 300. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2085-6>
- [13] 张海森, 白玉明, 刘畅, 等. 血清及滑液白介素-17 水平与膝骨关节炎退变及膝痛程度的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2016, 13(33): 84-87.
- [14] 刘莹松. 骨性关节炎患者关节滑液中 IL-17 与疾病严重程度的相关性分析[D]: [博士学位论文]. 武汉: 武汉大学, 2015.
- [15] Tang, X., Wang, S., Zhan, S., et al. (2016) The Prevalence of Symptomatic Knee Osteoarthritis in China Results from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Arthritis & rheumatology*, **68**, 648-653. <https://doi.org/10.1002/art.39465>
- [16] George Stephanie, M., Lu, F.F., Mishal, R., Leach Lyndsay, L. and Gross Jeffrey, M. (2021) The Retinal Pigment Epithelium: Development, Injury Responses, and Regenerative Potential in Mammalian and Non-Mammalian Systems. *Progress in Retinal and Eye Research*, **85**, Article 100969. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.100969>
- [17] Jin, T., Huang, M., Jiang, J., Smith, P. and Xiao, T.S. (2018) Crystal Structure of Human NLRP12 PYD Domain and Implication in Homotypic Interaction. *PLOS ONE*, **13**, e0190547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190547>
- [18] Meyers, A.K. and Zhu, X.W. (2020) The NLRP3 Inflammasome: Metabolic Regulation and Contribution to Inflammation. *Cells*, **9**, 1808. <https://doi.org/10.3390/cells9081808>
- [19] Wan, W.C., Zhu, W., Wu, Y., Long, Y., Liu, H.Z., Wan, W.W., Wan, G.M. and Yu, J. (2021) Grape Seed Proanthocyanidin Extract Moderated Retinal Pigment Epithelium Cellular Senescence through NAMPT/SIRT1/NLRP3 Pathway. *Journal of Inflammation Research*, **2021**, 3129-3143. <https://doi.org/10.2147/JIR.S306456>
- [20] Kan, J.-I., Mishima, S., Kashiwakura, J.-I., et al. (2016) Interleukin-17A Expression in Human Synovial Mast Cells in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Allergy International*, **65**, S11-S16. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.04.007>
- [21] 王力民, 汤慧. 骨性关节炎患者关节囊滑液 MMP-3、PGE2 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2010, 23(1): 59-61. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-9810.2010.01.030>
- [22] 熊勇, 彭锐, 夏数数. 兔膝骨性关节炎关节液中白细胞介素 1 β 和肿瘤坏死因子 α 表达与艾灸的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(41): 7700-7703. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-8225.2010.41.024>
- [23] 罗亮. 降钙素肌肉注射联合臭氧腔内注射对膝骨关节炎 IL 家族、MMPs 家族表达的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(19): 2649-2651, 2655.
- [24] He, A., Shao, J., Zhang, Y., et al. (2017) CD200Fc Reduces LPS-Induced IL-1 β Activation in Human Cervical Cancer Cells by Modulating TLR4-NF- κ B and NLRP3 Inflammasome Pathway. *Oncotarget*, **8**, 33214-33224. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16596>
- [25] Li, C.-Z., Jiang, X.-J., Lin, B., et al. (2018) RIP1 Regulates TNF- α -Mediated Lymphangiogenesis and Lymphatic Metastasis in Gallbladder Cancer by Modulating the NF- κ B-VEGF-C Pathway. *OncoTargets and Therapy*, **11**, 2875-2890. <https://doi.org/10.2147/OTT.S159026>
- [26] 白玉明, 张海森, 刘畅, 等. 玻璃酸钠关节腔注射对膝骨关节炎患者关节液及血浆中白介素-17 的影响[J]. 中国

- 医药导报, 2017, 14(19): 118-121.
- [27] 郭雪霞, 吴雪茹, 黄晓冰, 谢华民. 温通膏治疗风寒湿证膝关节骨性关节炎的临床观察[J]. 中药材, 2017, 40(10): 2466-2468. <https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2017.10.052>
- [28] 赵洋, 丁长海. 骨关节炎与代谢[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(8): 681-684. <https://doi.org/10.19538/j.nk2019080106>
- [29] 张海森, 白玉明, 刘畅, 等. 关节腔注射富血小板血浆对膝关节炎患者关节液及血浆中 IL-17 的影响[J]. 中国修复重建外科杂志, 2017, 31(8): 918-921. <https://doi.org/10.7507/1002-1892.201704013>
- [30] Belarbi, K., Cuvelier, E., Bonte, M.-A., et al. (2020) Glycosphingolipids and Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Molecular Neurodegeneration*, **15**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00408-1>
- [31] 罗欣, 余丽梅. 外泌体在间充质干细胞治疗骨性关节炎中的作用: 新策略与新思路[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(1): 140-145. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.0424>
- [32] 冯方, 刘英, 彭毅, 张晗. 膝关节炎患者关节滑液中 IL-17 水平与疾病严重程度相关性[J]. 西部医学, 2020, 32(6): 845-848. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3511.2020.06.013>