

炎性受体NOD2及NF- κ B在痛风性关节炎中的研究进展

陈 凤, 苏 娟*

青海大学附属医院风湿免疫科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月18日; 录用日期: 2023年7月13日; 发布日期: 2023年7月19日

摘 要

痛风是最常见的晶体诱导的自身炎症性关节疾病, 当高尿酸血症、血清尿酸盐持续升高导致自身组织中的尿酸盐水平过饱和, 导致单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)晶体在关节内和关节周围形成和沉积时就会发生痛风。研究发现, MSU通过激活炎性受体NOD2通路, 进而激活NF- κ B炎症因子, 参与痛风性关节炎的发作。本文就炎性受体NOD2及NF- κ B参与痛风性关节炎的过程研究进展综述如下。

关键词

炎性受体NOD2, NF- κ B, 痛风性关节炎

Progress of the Inflammatory Receptor NOD2 and NF- κ B in Gouty Arthritis

Feng Chen, Juan Su*

Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 18th, 2023; accepted: Jul. 13th, 2023; published: Jul. 19th, 2023

Abstract

Gout is the most common crystal-induced autoinflammatory joint disease, which occurs when hyperuricemia and sustained elevation of serum urate lead to oversaturation of urate levels in the own tissues, leading to the formation and deposition of monosodium urate, monosodium urate (MSU) crystals in and around the joints. We found that MSU is involved in the onset of gouty arthritis by activating the inflammatory receptor NOD2 pathway and then activating NF- κ B inflamma-

*通讯作者。

tory factors. This review summarizes the involvement of the inflammatory receptor NOD2 and NF- κ B in gouty arthritis.

Keywords

Inflammatory Receptor NOD2, NF- κ B, Gouty Arthritis

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. 引言

痛风是最常见的炎症性关节炎, 当高尿酸血症、血清尿酸盐水平持续升高导致身体组织中的尿酸盐过饱和, 导致单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)晶体在关节内和关节周围形成和沉积时就会发生痛风[1]。根据临床特征可分为无症状高尿酸血症期、急性痛风性关节炎(acute gouty arthritis, AGA)期、间歇期和慢性痛风性关节炎(chronic gouty arthritis, CGA)期[2]。在发达国家成年人的患病率为1%~2%。由于人体尿酸生成过多和(或)排泄减少, 体内血尿酸水平持续升高, 导致针状尿酸盐结晶沉积在关节及周围组织和其他器官中引起炎症反应。痛风性关节炎急性期主要表现为关节红肿热痛与功能障碍, 慢性痛风长期反复发作可导致关节畸形以及痛风性肾病[3]。单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)结晶是痛风的致病因子。除了其特有的关节损伤外, 痛风还与许多疾病有关, 包括心血管疾病、2型糖尿病(T2DM)、高血压、肥胖症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症和肾病, 极大地影响患者的生活质量[4]。痛风在男性中比在女性中更常见, 比例为3:1至10:1。痛风的发病率和患病率每十年增加一次, 在80岁以上的人群中患病率增加到11%~13%, 发病率上升到0.4% [5]。我国的痛风患病率为0.03%~10.47%, 不同地域和性别存在很大差异[6]。痛风的全球负担是巨大的, 而且在过去50年中, 全球病例逐渐增加, 全球痛风患病率为1%~4%, 发病率为0.1%~0.3%, 主要见于40岁以上的男性, 尤其是伴有肥胖、高血压、冠状动脉病、糖尿病或代谢性疾病的男性[7]。

2. 痛风性关节炎相关 NOD2 及 NF- κ B

2.1. NOD2 在痛风性关节炎中发挥作用的机制

NOD2 炎性受体

核苷酸结合寡聚域 2 (nucleotide-binding oligomerization-2, NOD2)是一种胞质受体, 属于核苷酸结合寡聚样受体家族。NOD2 蛋白具有 3 个域, 包括 caspase 募集结构域、核苷酸结合寡聚域和富亮氨酸重复序列。核苷酸结合寡聚域模块又包含 1 个核苷酸结合结构域(nucleotide-binding domain, NBD)、1 个有翼螺旋(winged-helix domain, WH)、螺旋结构域 1 和 2 (helical domain 1/2, HD1 和 HD2), NBD 和 WH 之间的相互作用以非活性形式来稳定 NOD2 [8]。当一些病原体侵入机体, 被免疫细胞吞噬后, 可进入细胞质。位于血小板胞质内的 NOD 样受体(NOD-like receptor, NLR)有两类, 分别是 NOD2 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotidebinding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体。NOD2 主要分布于单核细胞、树突状细胞、上皮细胞、潘氏细胞和肠干细胞等[9]。目前对 NOD2 的研究主要集中在单个核细胞中, 是否在血小板中表达和介导血小板活性方面的影响均较少报道, 有研究证明 NOD2 受体是一类在血小板内表达的模式识别受体, 在免疫炎症反应中发挥着调控作用, 被活化的 NOD2

受体可介导多种信号传导通路, 释放一系列促炎因子作用于血管内膜[10] [11] [12]。NOD2 激活后可定位到质膜启动下游因子核因子- κ B (the nuclear factor- κ B, NF- κ B)活化, 促进多种炎症细胞因子分泌, 这些炎症反应又可增强血小板黏附聚集能力, 在痛风性关节炎血栓形成中起着重要的作用。在体外 MSU 是 NLRP3 炎症体的有效激活物, 外周血单个核细胞中 NLRP3 炎症体通过促进 IL-1 β 的生成在急性痛风性关节炎发作中发挥不可替代的作用[13]。

2.2. 作用机制

目前研究表明, 单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)作为危险相关分子模式(danger-associated molecular patterns, DAMPs)可被细胞膜及细胞质中的模式识别受(pattern-recognition receptors, PRRs)识别, 进而激活 TLR4/NF- κ B, NLRP3 炎症通路。NOD2 作为典型的 PRRs, 可识别病原体中的病原体相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMPs)和 DAMPs, 在与配体结合后, 通过激活 NOD2/NF- κ B 和丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路介导炎症因子的释放。

MSU 晶体通常被认为具有免疫活性, 能够充当 DAMPs。Martinon 等人描述了 MSU 晶体作为 DAMPs 引起的炎症取决于 NLRP3 炎症小体的组装[14]。NLRP3 属于 NOD 样受体(NOD-like receptors, NLRs)家族, 作为胞质识别受体, 主要表达于中性粒细胞、巨噬细胞等固有免疫细胞中, 可识别内毒素、尿酸及 ATP 等分子而诱发免疫应答, 由能够识别 PAMPs 和 DAMPs 的 C 末端富含亮氨酸的重复序列, 中央核苷酸结合域(NACHT)和 N 末端吡喃域(PYD)组成。Caspase-1 通常以其非活性酶原形式(pro-caspase-1)被发现, 炎症小体活化后 caspase-1 通过寡聚反应而被自动激活, 一旦激活, caspase-1 就会将 pro-IL-1 β 裂解成易于被细胞释放的活性形式, 并启动 IL-1 信号传导[15]。

2.3. NF- κ B 在痛风性关节炎中发挥作用的机制

激活核转录因子 kappa B (nuclear factor of kappa B, NF- κ B), 作为一种核转录因子, 和免疫应答、炎症反应以及细胞的增生、转化以及细胞的凋亡等病理生理过程密切相关, NF- κ B 作为近年来发现的和多种炎症因子调控有关的细胞胞浆中“快速反应”转录因子, 享有数百个氨基酸组成的区域: Rel 同源结构域 (RHD), 作为启动众多基因的转录的因子, 在转录调控中起着广泛的作用, 而这些基因在一定程度上都与机体的免疫应答、炎症分子表达的发生增殖以及抗凋亡相关, 而在有关多种急慢性炎症的疾病的发生发展过程中, 均发现 NF- κ B 被持续性或者过度的激活。炎症反应的强弱与相应细胞因子或者炎症介质的基因表达有着密切的关系, NF- κ B 作为重要的转录因子, 其存在和功能发挥在炎症反应的发生发展中起到了至关重要的中介作用[16]。有研究发现, NF- κ B 在许多自身免疫性疾病中被组成型激活, 包括系统性红斑狼疮和类风湿关节炎[17]。国外研究 NF- κ B 通路在类风湿关节炎患者滑膜组织和关节滑液中的作用, 发现 NF- κ B 通路可以调控多种促炎因子的表达, 如细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IFN)、细胞黏附分子(细胞间黏附分子、血管细胞黏附分子)、趋化因子、MHC 和 COX-1、iNOS 等[18]。在类风湿关节炎患者滑膜细胞中 TNF 受体 I、II 表达增加, TNF- α 的刺激可使 NF- κ B 表达明显增加, TNF- α 刺激滑膜细胞后可能通过促进 I κ B α 的降解而导致滑膜细胞 NF- κ B 的核移位, 从而导致滑膜炎症的产生。在类风湿关节炎滑膜组织中 NF- κ B 活性系数、核蛋白中 p65 含量均明显高于骨关节炎滑膜组织。NF- κ B 信号通路不仅促进类风湿关节炎病理过程中炎症因子的产生, 而且 NF- κ B 的活化可以阻止类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞(fibro-blast-like-synoviocyte, FLS)的正常凋亡, 从而使滑膜细胞进一步持续增殖, 大量的滑膜细胞促进滑膜血管翳形成, 滑膜组织增生[19]。典型的 NF- κ B 通路是由促炎症信号(细胞因子受体, 如 IL-1R 和 TNFR 家族)、toll 样受体(TLRs)和淋巴细胞受体的参与激活的, 自身免疫性疾病发病机制中的另一个因素是凋亡细胞碎片由于清除无效, 细胞质中存在的核酸激活了内涵体 TLR7 和 TLR9, 这是系统性红斑

狼疮(SLE)的主要原因[20]。同时, 目前也有相关研究表明 NF- κ B 在痛风发作中发挥着重要的作用, 但是其机制尚不明确[4]。

3. NOD2-NF- κ B 在痛风性关节炎中发挥的机制

3.1. NOD2-NF κ B 炎症信号通路

有研究发现, 外源微生物如细菌胞壁肽聚糖(peptidoglycan, PGN)等可通过 NOD2 途径激活核因子- κ B、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)和半胱氨酸天冬氨酸酶-1 (cysteinyI aspartate specific proteinase-1, caspase-1)途径驱动促炎因子如白细胞介素、肿瘤坏死因子- α 以及各种抗微生物因子如防御素等, 继而激活机体的先天性免疫反应[21]。在稳态条件下, NOD2 通常以自抑的状态存在, 当其识别同源配体胞壁酰二肽(muramyl dipeptide, MDP)后, 受体结合丝氨酸-苏氨酸激酶 2 (receptor interacting serine/threonine protein kinase 2, RIP2)与半胱天冬酶的活化和募集结构域(caspase-activation and recruitment domain, CARD)发生交互作用, 激活 RIP2, 然后激活下游 NF- κ B 信号通路。活化的 NF- κ B 信号通路需要 NF- κ B 必要调节激酶(NEMO, 也称为 IKK γ)泛素化以及由 NEMO、IKK α 和 IKK β 组成的 kappaB 激酶(I κ B)抑制剂复合物(IKK)磷酸化。NF- κ B 二聚体随后进入细胞核并与 appaB (κ B)元件结合, 激活促炎和抗微生物肽(AMP)基因表达[18]。

其中, 研究表明, NF- κ B 的激活在介导炎症反应中起着中心环节作用。在静息状态下时, NF- κ B 以 p50-p65-I κ B 构成的三聚体形式或以 p105 (p50 和 p65 的前体蛋白)和 p100 及 RelA 构成的三聚体形式存在于细胞浆中; 被活化时, NF- κ B 转位进入细胞核, 通过结合细胞核内特定的基因 NF- κ B 结合位点, 开启转录过程, 促进靶基因炎症因子 mRNA 的合成和相应蛋白的表达[19]。同时, NF- κ B 不仅是一个多种炎症介质基因所需要的转录因子[20], 更可被产生的炎症因子如 IL-6, TNF- α 进一步激活, 使炎症反应进一步发生级联放大。

3.2. 作用机制

炎症与免疫是决定高尿酸血症是否发生痛风的关键因素。关节内尿酸浓度过饱和, 可形成 MSU, MSU 形成以后, 将在关节内外沉积, 被局部的单核细胞识别、吞噬, 启动痛风炎症通路, 活化 IL-1 β , 募集大量中性粒细胞到达 MSU 所在部位, 引发炎症级联反应。

前期的研究结果显示, MSU 刺激 THP-1 细胞后, NOD2 表达较 PBS 刺激组升高。因此推测 NOD2 参与 MSU 刺激下痛风炎症反应, 激活 NOD2 炎症通路, 继而激活 NLRP3 炎性小体, 影响单核巨噬细胞功能, 参与痛风发病。本课题的完成[22], 通过小鼠气囊模型验证了 NOD2 正调控 MSU 诱导的急性炎症, 促进巨噬细胞向 M1 型分化; 运用 THP-1 细胞证明 NOD2 正调控 NF- κ B 和 NLRP3 信号通路的活化和炎性细胞因子的分泌。

4. 小结

炎症与免疫是决定高尿酸血症是否发生痛风的关键因素。关节内尿酸浓度过饱和, 可形成 MSU, MSU 形成以后, 将在关节内外沉积, 被局部的单核细胞识别、吞噬, 启动痛风炎症通路, 活化 IL-1 β , 募集大量中性粒细胞到达 MSU 所在部位, 引发炎症级联反应。然而 NOD2 是否通过直接识别 MSU 或是其与 TLR4、NLRP3 炎性通路之间存在串扰而导致下游 NF- κ B 和 NLRP3 炎性通路活化增强尚不明确。而 NOD2 是否还可通过其他途径参与痛风的发病, 还有待进一步研究, 为痛风性关节炎的诊断及治疗提供更多的方向。

参考文献

- [1] Dehlin, M., Jacobsson, L. and Roddy, E. (2020) Global Epidemiology of Gout: Prevalence, Incidence, Treatment Patterns and Risk Factors. *Nature Reviews Rheumatology*, **16**, 380-390. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1>
- [2] 蔺娜, 徐丽萍, 宋欣伟. 痛风性关节炎血清炎症因子水平与骨代谢标志物变化分析[J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(11): 17-19, 42.
- [3] 潘显阳, 陶金辉, 李向培. 痛风性关节炎发病的炎性机制研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(7): 1167-1171.
- [4] 高千惠. 痛风临床特征变化及发病年轻化相关因素研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2021.
- [5] Singh, J.A. and Gaffo, A. (2020) Gout Epidemiology and Comorbidities. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **50**, S11-S16. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.008>
- [6] 杨丽华, 刘晓丽, 蒋雅琼, 等. 我国痛风的患病率及危险因素[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(12): 4-6, 10.
- [7] Galozzi, P., Bindoli, S., Doria, A., Oliviero, F. and Sfriso, P. (2021) Autoinflammatory Features in Gouty Arthritis. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 1880. <https://doi.org/10.3390/jcm10091880>
- [8] Maekawa, S., Ohto, U., Shibata, T., Miyake, K. and Shimizu, T. (2016) Crystal Structure of NOD2 and Its Implications in Human Disease. *Nature Communications*, **7**, Article No. 11813. <https://doi.org/10.1038/ncomms11813>
- [9] Heim, V.J., Stafford, C.A. and Nachbur, U. (2019) NOD Signaling and Cell Death. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **7**, Article 208. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00208>
- [10] Harada, M., Van Wagoner, D.R. and Nattel, S. (2015) Role of Inflammation in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Management. *Circulation Journal*, **79**, 495-502. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0138>
- [11] Johansson, M.E., Zhang, X.Y., Edfeldt, K., et al. (2014) Innate Immune Receptor NOD2 Promotes Vascular Inflammation and Formation of Lipid-Rich Necrotic Cores in Hypercholesterolemic Mice. *European Journal of Immunology*, **44**, 3081-3092. <https://doi.org/10.1002/eji.201444755>
- [12] Liu, H.Q., Zhang, X.Y., Edfeldt, K., et al. (2013) NOD2-Mediated Innate Immune Signaling Regulates the Eicosanoids in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **33**, 2193-2201. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301715>
- [13] Jati, G.A.K., Assihhah, N., Wati, A.A. and Salasia, S.I.O. (2022) Immunosuppression by Piperine as a Regulator of the NLRP3 Inflammasome through MAPK/NF- κ B in Monosodium Urate-Induced Rat Gouty Arthritis. *Veterinary World*, **15**, 288-298. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.288-298>
- [14] Kuo, C.F., Grainge, M.J., Zhang, W.Y. and Doherty, M. (2015) Global Epidemiology of Gout: Prevalence, Incidence and Risk Factors. *Nature Reviews Rheumatology*, **11**, 649-662. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91>
- [15] Miller, Y.I., Choi, S.H., Wiesner, P., et al. (2011) Oxidation-Specific Epitopes Are Danger-Associated Molecular Patterns Recognized by Pattern Recognition Receptors of Innate Immunity. *Circulation Research*, **108**, 235-248. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223875>
- [16] Fukami, K., Yamagishi, S. and Okuda, S. (2014) Role of AGEs-RAGE System in Cardiovascular Disease. *Current Pharmaceutical Design*, **20**, 2395-2402. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990475>
- [17] Brown, K.D., Claudio, E. and Siebenlist, U. (2008) The Roles of the Classical and Alternative Nuclear Factor- κ B Pathways: Potential Implications for Autoimmunity and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, **10**, Article No. 212. <https://doi.org/10.1186/ar2457>
- [18] Roman-Blas, J.A. and Jimenez, S.A. (2006) NF- κ B as a Potential Therapeutic Target in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **14**, 839-848. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.04.008>
- [19] 刘佳, 童萍, 左建平, 何东仪. LLDT-8 对类风湿关节炎滑膜细胞 NF- κ B 信号通路的影响[J]. 现代免疫学, 2018, 38(4): 265-270.
- [20] Barnabei, L., Laplantine, E., Mbongo, W., Rieux-Laucat, F. and Weil, R. (2021) NF- κ B: At the Borders of Autoimmunity and Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 716469. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.716469>
- [21] 张青. NOD2 参与尿酸盐晶体诱导的痛风炎症反应的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2021. <https://doi.org/10.27262/d.cnki.gqdau.2021.001180>
- [22] Mukherjee, T., Hovingh, E.S., Foerster, E.G., et al. (2019) NOD1 and NOD2 in Inflammation, Immunity and Disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **670**, 69-81. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.12.022>