

# NLRP3炎症小体在心肌纤维化中的 作用的研究

马腾驰\*, 王晨曦\*, 周 静, 高 峰

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2021年12月13日; 录用日期: 2022年1月3日; 发布日期: 2022年1月17日

## 摘 要

NLRP3炎症小体是一种多蛋白寡聚体复合物, 通过产生IL-1和IL-18来激活炎症反应。该复合物在创伤早期有助于愈合, 但在持续激活后会导​​致不可逆的心室重构以及心肌纤维化。本文针对NLRP3炎症复合体在多种疾病所致心肌纤维化中所起的作用, 以及目前发现可能存在的一些信号机制进行了综述。

## 关键词

心肌纤维化, 心室重构, NLRP3炎症小体

# The Role and Progress of NLRP3 Inflammatory in Myocardial Fibrosis

Tengchi Ma\*, Chenxi Wang\*, Jing Zhou, Feng Gao

Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Dec. 13<sup>th</sup>, 2021; accepted: Jan. 3<sup>rd</sup>, 2022; published: Jan. 17<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

NLRP3 inflammatory is a multiprotein oligomer complex that activates inflammation by producing IL-1 receptors and IL-18, which not only contributes to wound healing, but also leads to irreversible ventricular remodeling and myocardial fibrosis after continuous activation. This article reviews the factors that cause the initiation and activation of NLRP3 inflammatory complex, and how the activated inflammatory complex promotes the fibrosis process and other pathophysiological processes of cardiovascular disease.

\*共同第一作者。

## Keywords

### Myocardial Fibrosis, Ventricular Remodeling, NLRP3 Inflammatory

Copyright © 2022 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

心肌纤维化以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在心肌间质过度沉积为特征, 进一步导致心室重构与心血管瘢痕形成, 是心血管损伤所引起的异常伤口愈合反应[1]。纤维化可以发生在多种器官中, 免疫系统的激活在其中起到至关重要的作用[2] [3]。NLRP3 炎症体复合体是由胞内固有免疫受体核苷酸结合寡聚化结构域样受体(NLP)家族成员 NLRP3、接头蛋白凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和效应器半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (caspase-1)作为核心组成的多蛋白复合物。在炎症状态下, NLRP3 的激活导致 ASC 的招募, ASC 随后招募 pro-caspase-1 靠近其自身催化的蛋白水解, 以产生活性的 caspase-1。caspase-1 的激活发生在其组装后所激活的炎症体复合体内。在炎症体复合体内, caspase-1 水解切割 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18, 然后产生各自的成熟促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18。NLRP3、Asc 和 caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18 由损伤心肌表达和释放[4] [5] [6]。这些炎性小体成分的早期激活可以促进伤口愈合。然而, 这些成分的慢性激活最终将导致病理性的心肌纤维化[7]。

## 2. NLRP3 炎症小体与心肌纤维化

研究表明 NLRP3 炎症小体在心肌纤维化中发挥了至关重要的作用。

### 2.1. NLRP3 炎症小体导致急性心肌梗死后心肌纤维化

在没有心肌损伤的情况下, NLRP3 炎性小体成分在正常健康的的心脏中以较低的基础水平表达, 来维持心脏 ECM 的结构完整性和框架。而在急性心肌梗死(AMI)后反应的早期阶段, NLRP3 炎性小体在心肌损伤继发的炎症反应中被激活[8], 炎性小体的成分主要在浸润的白细胞和中性粒细胞以及肉芽组织内的内皮细胞和心肌成纤维细胞中被诱导表达[9]。NLRP3 抑制剂可以缓和心房结构的重塑[10] [11]。NLRP3 基因敲除的小鼠伤口中表达的 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平较低, 这与中性粒细胞和巨噬细胞浸润减少有关[12]。IL-1 $\beta$  和 IL-18, 在心肌梗死后表达逐渐增加, 随着伤口自然愈合的进展而下降[10], 其原理是可以通过刺激胶原蛋白的分泌以促进有效的伤口愈合[10] [11] [12]。Weinheimer [13]等人在探究 NLRP3 基因敲除小鼠的伤口愈合延迟和相关的炎症反应时在, 发现 NLRP3 基因敲除小鼠的伤口愈合延迟, 继而用重组 IL-1 $\beta$  局部治疗切除的伤口可部分恢复基因敲除小鼠伤口中的肉芽组织形成, 进一步证实了早期伤口愈合过程中依赖 NLRP-3 的 IL-1 $\beta$  产生的重要性。NLRP3 在心脏成纤维细胞中表达, 并在转化生长因子- $\beta$ 1 刺激下上调[14]。NLRP3 基因敲除的小鼠不受 Ang-II 诱导的心肌纤维化的影响, 并且受刺激后心脏结构变化程度不大, I 型胶原水平的降低, 进一步强调了 NLRP3 在调节伤口愈合和促进纤维化的病理生理方面的关键作用[15]。NLRP3 炎症体复合体能够从受损心脏内浸润细胞中持续分泌促炎因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18, 从而导致异常的组织重塑和随后的纤维化进展。总之, 这些研究强调, NLRP3 炎症小体对于有效的伤口愈合、组织修复, 以及 AMI 后心肌纤维化以及心室重构至关重要。

## 2.2. NLRP3 炎症小体导致糖尿病心肌病的心肌纤维化

糖尿病性心肌病(DCM)是糖尿病(DM)的并发症之一,也是心脏病的主要危险因素。DCM 涵盖心脏的结构,形态,功能和代谢异常。DCM 是一种特殊类型的心肌病,它会增加患者左心室功能不全和心力衰竭的发生率,独立于冠心病或高血压[16]。舒张期左心室硬度过高是糖尿病患者心力衰竭的重要因素,DCM 通过心肌胶原沉积和晚期糖基化终产物(AGEs)导致左心室硬度增加,与射血分数无关。DCM 是由高血糖诱导的异常伤口愈合、慢性心肌炎症、氧化应激和代谢失调的累积效应引起的[13]。这些因素影响胶原蛋白的重组和重塑,最终导致心肌纤维化。高血糖通过 TGF- $\beta$ 1、Ang II 和 IL-1 $\beta$  激活心肌内促纤维化介质 TGF- $\beta$  受体、AT1R 和 IL-1R 来诱导活性氧簇(ROS)的生成[17]。新生大鼠心脏成纤维细胞在高糖处理下表现出 NLRP3 炎症小体的激活,这有助于增加胶原合成[18]。而在糖尿病小鼠的心脏中,NLRP3 炎症小体也被大量激活,这与促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的释放与受损糖尿病心脏中胶原的异常积聚相关。在人类糖尿病创面和经 HG 处理的巨噬细胞中,检测到 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 $\beta$  水平显著升高,这表明 NLRP3 炎症小体的激活有助于在未溶解的伤口愈合过程中加剧炎症[19]。这些结果表明,DCM 患者通过慢性激活的 NLRP3 炎症小体诱导 TGF- $\beta$  和 IL-1 $\beta$  的增加,促进 DCM 心肌重构和纤维化。

## 2.3. NLRP3 炎症小体导致高血压心脏病的心肌纤维化

高血压患者的心肌胶原蛋白体积分数(CVF)与血压正常者相比有所增加。此外,轻度左室肥大患者高血压的早期就发现了纤维化的组织学证据,例如局部疤痕,心内膜或间质纤维化。NLRP3 炎症小体与高血压的发生密切相关。Qi 等人发现在用吡咯烷二硫代氨基甲酸酯(PDTC)抑制过高盐饮食诱导的高血压大鼠中,大鼠高血压显著降低,并降低了该脑区 IL-1 $\beta$  和 NLRP3 炎症体活性[16]。此外,在应用选择性糖皮质激素诱导激酶抑制剂后,血管紧张素 II 诱导的高血压小鼠的左室间质纤维化、左心室前壁厚度以及 NLRP3 和 IL-1 $\beta$  的表达增加均明显减少[20]。与此同时,另一项研究发现 NLRP3 基因敲除小鼠不受 Ang II 诱导的血压升高和血管重构的影响 NLRP3 缺乏抑制了 Ang II 诱导的离体主动脉细胞增殖,表现为 Ang II 介导的细胞增殖标志物增殖细胞核抗原(PCNA)的增加减弱。这些结果表明,阻断在炎症和心脏重塑中起关键作用的 SGK1 可以通过抑制 NLRP3 炎症体/IL-1 $\beta$  轴来减轻 Ang II 诱导的心脏炎症和纤维化。而在继发性高血压中[21],Krishnan 等人发现 NLRP3 炎症体在 CVD 诱导的纤维化和终末器官损伤中发现 ASC 基因敲除小鼠受到保护,不受盐诱导的高血压和相关的肾脏炎症和纤维化的影响。这种保护与减少巨噬细胞在肾脏中的聚集以及肾炎标志物(IL-6、IL-17A、肿瘤坏死因子、干扰素- $\gamma$ 、ICAM 1、VCAM-1、CCL2 和 CCL5)和间质肾纤维化有关。总之,尽管这些结果确实表明 NLRP3 炎症小体与高血压相关的血管损伤有关,但这些研究中没有一项专门研究心脏纤维化,因此 NLRP3 炎症小体在心脏纤维化和高血压重塑方面的有效性仍有待确定。

## 3. NLRP3 炎症小体致心肌纤维化作用的信号通路机制

NLRP3 炎症小体致心肌纤维化机制复杂,广泛参与心肌纤维化过程中多个环节,在细胞中的信号通路及生物学机制尚不清楚。

### 3.1. NLRP3 炎症小体的表达与 TGF/Smads 信号通路有关

NLRP3 炎症小体被证实可以通过调控转化生长因子- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)及其下游信号丝苏氨酸激酶等通路促进心肌纤维化[21]。其中 TGF- $\beta$ 1 不仅参与多种心血管疾病的发病机制,包括高血压,再狭窄,动脉粥样硬化,心脏肥大和心力衰竭,而且对心血管系统发挥多效作用,调节细胞生长,纤维化和炎症。TGF- $\beta$ 1 是重要的细胞外基质调节剂,NLRP3 受 TGF- $\beta$ 1 刺激而增加,与基质金属蛋白酶(MMP)的表达有关[1]。

TGF- $\beta$ 1 诱导 Nlrp3 基因敲除小鼠的 MMP-9 均显著降低, 进一步证实了 Nlrp3 在 TGF- $\beta$ 1 依赖性信号传导中起作用。由此可见, TGF- $\beta$ 1 能够促进 NLRP3 炎症小体表达, 激活其下游促纤维化相关通路。

### 3.2. NLRP3 炎症小体的表达与 TLR-4/NF- $\kappa$ B 信号通路有关

有研究表明, 在新生大鼠心肌细胞中给予干预, TLR-4/NF- $\kappa$ B 级联通路受 NLRP3 炎症小体活性影响进而调控心肌纤维化过程[1], NLRP 缺乏明显抑制了外源性因素引起的心脏肥大, 炎症和纤维化。与野生型小鼠相比, NLRP 基因敲除小鼠的 MAPK 激活减少。使用培养的新生小鼠心肌细胞进行的体外研究证实, NLRP 缺乏可防止异丙肾上腺素(PE)诱导的心肌肥大。这种保护活性与 MAPK 的阻滞有关, 并且也参与心肌纤维化过程。

### 3.3. NLRP3 炎症小体的表达与 cGMP-PKG 信号通路有关

心钠肽(ANP)和脑钠肽(BNP)通过与利钠肽受体 1 (NPR-1)结合, 通过 cGMP, 刺激依赖 cGMP 的蛋白激酶 1 (PKG-1)。通过抵消炎性体的激活, NPs 可抑制 IL-1 $\beta$  的分泌[22]。NPs 通过激活 NPR-1/cGMP/PKG-1 轴导致 NLRP3 磷酸化, 并导致炎性小体分解。此外, 通过增加细胞内 cGMP 水平并激活磷酸二酯酶, 干扰 Caspase 的裂解, 干扰了炎性体激活的非常规和替代途径。这些结果表明, ANP 和 BNP 的抗炎和免疫调节作用可能涉及抑制 NLRP3 炎症小体活化的所有已知途径。因此, 使用利钠肽来治疗 NLRP3 炎症相关疾病还有待于进一步深入研究。

## 4. 展望

尽管心肌纤维化是心脏功能障碍的关键因素, 但目前对心血管疾病的治疗主要是对症状的控制, 而不是针对进行性纤维化的缓解。NLRP3 炎症小体是一种重要的炎性复合体, 急性炎症时期通过促进肌成纤维细胞诱导伤口修复, 但它的慢性激活通过持续产生 IL-1 $\beta$  和 IL-18 会导致不利的心血管重构和纤维化。对现有药物的评估, 以及研发针对性 NLRP3 炎症小体的干预药物, 有希望成为治疗由纤维化引起的心血管疾病的新靶点。

## 参考文献

- [1] Mariann, G., Johannes, W., Isbaal, R., *et al.* (2017) Myocardial Fibrosis: Biomedical Research from Bench to Bedside. *European Journal of Heart Failure*, **19**, 177-191. <https://doi.org/10.1002/ejhf.696>
- [2] Tian, F.M., Jiang, T., Qi, X.W., *et al.* (2021) Role of Cytokines on the Progression of Liver Fibrosis in Mice Infected with *Echinococcus multilocularis*. *Infection and Drug Resistance*, **14**, 5651-5660. <https://doi.org/10.2147/IDR.S344508>
- [3] Wang, Y.C., Liu, X.X., Shi, H., *et al.* (2020) NLRP3 Inflammasome, an Immune-Inflammatory Target in Pathogenesis and Treatment of Cardiovascular Diseases. *Clinical and Translational Medicine*, **10**, 91-106. <https://doi.org/10.1002/ctm2.13>
- [4] 刘旦旦. 血浆 NLRP3 及其下游因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18 与 2 型糖尿病合并急性冠脉综合征的相关性[D]: [硕士学位论文]. 延安: 延安大学, 2019.
- [5] 白津宇. NLRP3 炎症小体与急性冠脉综合征合并 2 型糖尿病患者 PCI 术后再狭窄的相关性[D]: [硕士学位论文]. 延安: 延安大学, 2020.
- [6] 黄帅, 白津宇, 周静, 等. NLRP3 炎性小体与心血管疾病[J]. 国际心血管病杂志, 2020, 47(1): 32-36.
- [7] Pinar, A.A., Scott, T.E., Huuskens, B.M., *et al.* (2020) Targeting the NLRP3 Inflammasome to Treat Cardiovascular Fibrosis. *Pharmacology & Therapeutics*, **209**, Article ID: 107511. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107511>
- [8] Lénárt, N., Brough, D. and Dénes, Á. (2016) Inflammasomes Link Vascular Disease with Neuroinflammation and Brain Disorders. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **36**, 1668-1685. <https://doi.org/10.1177/0271678X16662043>
- [9] Prabhu, S.D. and Frangogiannis, N.G. (2016) The Biological Basis for Cardiac Repair after Myocardial Infarction:

- From Inflammation to Fibrosis. *Circulation Research*, **119**, 91-112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303577>
- [10] Osuka, A., Hanschen, M., Stoecklein, V., *et al.* (2012) A Protective Role for Inflammasome Activation Following Injury. *Shock*, **37**, 47-55. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318234f7ff>
- [11] Fix, C., Bingham, K. and Carver, W. (2010) Effects of Interleukin-18 on Cardiac Fibroblast Function and Gene Expression. *Cytokine*, **53**, 19-28. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2010.10.002>
- [12] Weinheimer-haus, E.M., Mirza, R.E. and Koh, T.J. (2015) Nod-Like Receptor Protein-3 Inflammasome Plays an Important Role during Early Stages of Wound Healing. *PLoS ONE*, **10**, e0119106. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119106>
- [13] Westermeier, F., Navarro-Marquez, M., Lopez-Crisosto, C., *et al.* (2015) Defective Insulin Signaling and Mitochondrial Dynamics in Diabetic Cardiomyopathy. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1853**, 1113-1118. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.02.005>
- [14] Bracey, N.A., Duff, H.J. and Muruve, D.A. (2014) Hierarchical Regulation of Wound Healing by NOD-Like Receptors in Cardiovascular Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, **22**, 1176-1187. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.6125>
- [15] Bracey, N.A., Gershkovich, B., Chun, J., *et al.* (2014) Mitochondrial NLRP3 Protein Induces Reactive Oxygen Species to Promote Smad Protein Signaling and Fibrosis Independent from the Inflammasome. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 19571-19584. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.550624>
- [16] Qi, J., Yu, X.-J., Shi, X.-L., *et al.* (2016) NF- $\kappa$ B Blockade in Hypothalamic Paraventricular Nucleus Inhibits High-Salt-Induced Hypertension through NLRP3 and Caspase-1. *Cardiovascular Toxicology*, **16**, 345-354. <https://doi.org/10.1007/s12012-015-9344-9>
- [17] Yue, Y.Y., Meng, K., Pu, Y.J., *et al.* (2017) Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ ) Mediates Cardiac Fibrosis and Induces Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **133**, 124-130. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.08.018>
- [18] Zhang, X.H., Fu, Y., Li, H., *et al.* (2018) H3 Relaxin Inhibits the Collagen Synthesis via ROS- and P2X7R-Mediated NLRP3 Inflammasome Activation in Cardiac Fibroblasts under High Glucose. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 1816-1825. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13464>
- [19] Zhang, X.T., Dai, J.Z., Li, L., *et al.* (2017) NLRP3 Inflammasome Expression and Signaling in Human Diabetic Wounds and in High Glucose Induced Macrophages. *Journal of Diabetes Research*, **2017**, Article ID: 5281358. <https://doi.org/10.1155/2017/5281358>
- [20] Gan, W.Q., Ren, J.Y., Li, T.G., *et al.* (2017) The SGK1 Inhibitor EMD638683, Prevents Angiotensin II-Induced Cardiac Inflammation and Fibrosis by Blocking NLRP3 Inflammasome Activation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1864**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.10.001>
- [21] Kang, L.-L., Zhang, D.-M., Ma, C.-H., *et al.* (2016) Cinnamaldehyde and Allopurinol Reduce Fructose-Induced Cardiac Inflammation and Fibrosis by Attenuating CD36-Mediated TLR4/6-IRAK4/1 Signaling to Suppress NLRP3 Inflammasome Activation. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 27460. <https://doi.org/10.1038/srep27460>
- [22] Mezzasoma, L., Antognelli, C. and Talesa, V.-N. (2016) Atrial Natriuretic Peptide Down-Regulates LPS/ATP-Mediated IL-1 $\beta$  Release by Inhibiting NF- $\kappa$ B, NLRP3 Inflammasome and Caspase-1 Activation in THP-1 Cells. *Immunologic Research*, **64**, 303-312. <https://doi.org/10.1007/s12026-015-8751-0>