

炎性小体与急性冠脉综合征的相关性

范文卓 沈智杰 王肖龙 郭蔚 王英杰

【摘要】 炎性小体是一类由凋亡相关微粒蛋白、半胱天冬酶(caspase)及 NOD 样受体组成的多蛋白复合物,它能介导 caspase-1 活化,促进炎症因子白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-18 前体成熟。该文主要介绍急性冠脉综合征与炎性小体相关性的研究进展。

【关键词】 炎性小体;急性冠脉综合征;炎症
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.06.005

冠状动脉粥样硬化性易损斑块破裂和血栓形成是急性冠脉综合征(ACS)的重要发病机制^[1]。既往研究表明,炎症反应是易损斑块形成的重要环节^[2]。炎性小体(inflammasome)是固有免疫重要组分之一,它能活化半胱天冬酶-1(caspase-1),调节 caspase-1 依赖的新的细胞死亡方式,即细胞焦亡(pyroptosis),使白细胞介素-1 β 前体(pro-IL-1 β)和白细胞介素-18前体(pro-IL-18)切割成熟。目前已发现的炎性小体核心蛋白主要有 NOD 样受体蛋白(NLRP)1、NLRP3、IPAF 及 HIN200 家族蛋白(如 AIM2 炎性小体),其中 NLRP3 炎性小体与动脉粥样硬化关系最密切。

1 NLRP3 炎性小体的化学结构

NLRP3 炎性小体相对分子质量约 700 000,它由核心蛋白,即核苷酸结合寡聚化结构域样受体(NLR)家族成员 NLRP3 募集下游的接头蛋白,即细胞凋亡相关微粒蛋白(ASC)和效应蛋白 caspase-1 组装而成。NLRP3 由 C-末端 11 个亮氨酸重复序列(LRR)、NACHT 结构域及 N-末端的 Pyrin 结构域(PYD)构成,在胞浆中发挥外源性微生物或内源性危险信号感受器的作用^[3]。

2 NLRP3 炎性小体的激活

目前认为 NLRP3 炎性小体的激活主要有以下 3 个途径:(1)细胞外三磷酸腺苷(ATP)等刺激 ATP 门控的 P2X7 离子通道,介导钾离子外流,募集 pannexin-1 半通道到细胞膜上,使胞外的

NLRP3 激动剂通过 pannexin-1 膜孔流入胞浆,并直接激动 NLRP3 蛋白^[4];(2)动脉粥样硬化斑块中的胆固醇结晶、尿酸钠、焦磷酸钙二水化合物、导致硅肺的二氧化硅等晶体或颗粒物被细胞吞噬后,可引起吞噬溶酶体破裂。NLRP3 炎性小体能感知溶酶体释放的内容物从而被激活。其中,溶酶体组织蛋白酶 B 对该通路有促进作用^[5];(3)NLRP3 激动剂,如危险相关分子模式(DAMP)及病原相关分子模式(PAMP)(包括 ATP、颗粒或晶体物质)均可触发活性氧(ROS)产生,继而通过 ROS 依赖途径促进 NLRP3 炎性小体激活,活化其组分中的 caspase-1 蛋白,进一步激活白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18 等促炎细胞因子^[6],后者可促进动脉粥样硬化形成。IL-1 β 在动脉粥样硬化始动环节中发挥关键作用。在体试验发现,存在动脉粥样硬化斑块的人动脉中 IL-1 β 水平降低。阿那白滞素(anakinra)是一种 IL-1 β 阻滞剂,能显著改善类风湿性关节炎患者的冠状动脉血流储备。

3 NLRP3 炎性小体在 ACS 病理过程中的作用

炎症反应是动脉粥样硬化的重要发病机制^[7]。单核细胞的浸润是动脉粥样硬化斑块进展的特征性表现之一^[8]。近年的研究表明,先天免疫模式识别受体信号通路参与激活先天免疫系统,介导动脉粥样硬化进展^[9]。先天免疫模式识别受体包括位于细胞膜表面的 Toll 样受体(TLR)和胞浆内的 NOD 样受体(NLR)。研究证实,TLR 参与了动脉粥样硬化的发生、发展。NLR 主要包括 NOD1、NOD2 及 NLRP3,参与机体的防御机制。机体主要通过上述受体识别病原体成分、启动下游信号传导通路发挥防御功能。配体与 NLRP3 结合使 PYD 聚集,并招募含 PYD 和 caspase 募集域(CARD)的配体蛋白 ASC 与之结合;ASC 亦可招募含 CARD 的 caspase-1

基金项目:国家自然科学基金(81303075)

作者单位:上海中医药大学(范文卓);上海中医药大学附属曙光医院心血管科,上海市中医临床重点实验室(14DZ2273200)(沈智杰,王肖龙,郭蔚,王英杰)

通信作者:王英杰,Email:wangyingjie7421@163.com

前体 (pro-caspase-1), pro-caspase-1 继而发生自身激活, 形成具活性的 caspase-1, 促使 IL-1 β 、IL-18 成熟并分泌^[10-11]。IL-1 β 和 IL-18 参与动脉粥样硬化病理过程中的炎症反应^[12-13]。研究发现, ACS 患者外周血 IL-1 β 、IL-18 水平与病情严重程度呈显著正相关^[14-15]。动物实验证实, 敲除 IL-1 β 和 IL-18 能延缓载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样斑块进展^[16-17]。

NLRP3 炎性小体主要参与动脉粥样硬化、心肌梗死 (MI) 及缺血-再灌注 (I/R) 的病理过程^[18-19]。NLRP3 激活能促进 pro-IL-1 β 、pro-IL-18 切割成熟。在 I/R 中, 氧自由基聚集会进一步加重 IL-1 β 介导的炎症反应, 引起细胞膜损伤和水肿, 继而导致细胞死亡及细胞内损伤信号的激活^[20]。阻断冠状动脉前降支血流再灌注后 ASC 表达增加; 与野生型小鼠相比, ASC^{-/-} 和 caspase-1^{-/-} 小鼠的心肌中巨噬细胞浸润、IL-1 β 及肿瘤坏死因子 (TNF)- α 水平、I/R 诱发的梗死面积以及心肌纤维化和功能障碍程度明显降低^[21]。

MI 和 I/R 通过生成 ROS 和 (或) 促进钾外流激活 NLRP3 炎性小体。ATP 和 (或) 其他危险信号也参与该过程。活化 NLRP3 炎性小体可诱导 IL-1 β 释放, 引起心肌成纤维细胞、心肌细胞死亡, 最终导致心肌炎症反应和重构^[22], 见图 1。

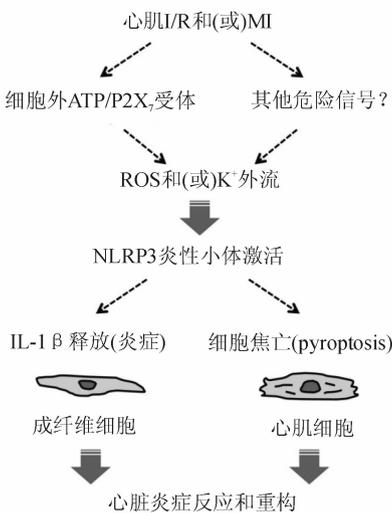


图 1 炎性小体参与介导心脏炎症反应和重构

MI 和 I/R 发生过程中, 诱导心肌成纤维细胞释放 IL-1 β 主要通过以下信号通路: (1) TLR-核转录因子 (NF)- κ B 信号通路 (信号 1) 可诱导 pro-IL-1 β 在细胞基质中形成; (2) NLRP3 炎性小体通路 (信号 2) 将 pro-IL-1 β 加工成熟使之具有生物活性, 最

终导致 IL-1 β 释放并诱导炎症反应^[22], 见图 2。

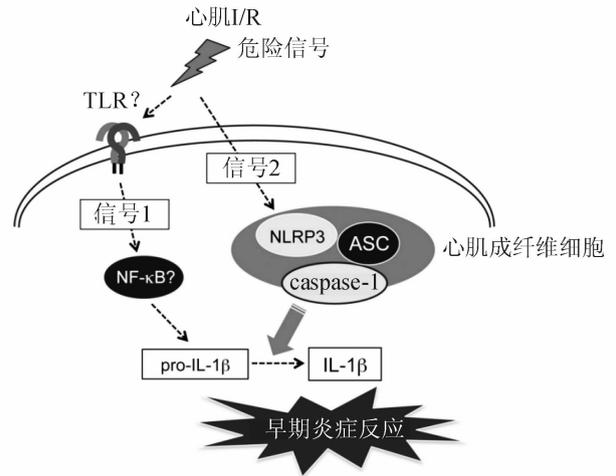


图 2 心肌成纤维细胞释放 IL-1 β 信号通路

4 炎症反应的双向作用

ACS 可引发无菌性炎症反应^[23]。早期炎症反应可清除坏死组织, 促进肉芽组织形成, 稳定细胞外基质, 促进瘢痕形成, 减少心肌梗面积, 从而起到保护作用。但继续进展的炎症反应则会引起梗死区域周围组织损伤, 扩大梗死面积, 加重心肌纤维化, 促进心室重构及心功能不全^[24]。研究证实, NLRP3 炎性小体及其下游炎症因子参与了 MI 或 I/R 中的炎症反应^[22, 25]。动物实验发现, 结扎小鼠冠状动脉后, 左心室的 NLRP3 炎性小体及下游 caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 表达明显增加; NLRP3 缺陷的 I/R 小鼠心脏功能得到改善, 缺氧损伤减轻。缺血心肌成纤维细胞在 ATP 作用下, 促使 NLRP3 炎性小体组装且表达上调, 从而影响梗死面积。

5 他汀类药物使用时机

他汀类药物除调脂作用外还有抗炎作用, 这可能是其早期临床获益的作用机制之一。因此, 无禁忌证的 ACS 患者应尽早给予他汀类药物, 且无需考虑胆固醇水平 (I 类推荐、A 级证据)。一项前瞻性对照研究显示, 阿托伐他汀可显著降低冠心病患者 NLRP3 炎性小体水平^[26]。多项随机临床试验表明, 早期给予他汀类药物干预可改善预后^[27-32], 但他汀类药物的最佳干预时机尚存在争议。

NLRP3 炎性小体介导的炎症反应是 ACS 病理过程中的重要步骤, 这为 ACS 提供了新的治疗靶点。NLRP3 炎性小体的特异性阻滞剂正在研发中。

参 考 文 献

[1] Hwang DS, Shin ES, Kim SJ, et al. Early differential

changes in coronary plaque composition according to plaque stability following statin initiation in acute coronary syndrome: classification and analysis by intravascular ultrasound-virtual histology [J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54 (2): 336-344.

[2] Zamani P, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(1): e003103.

[3] Takahashi M. Role of the inflammasome in myocardial infarction [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2011, 21(2): 37-41.

[4] Artlett CM. The Role of the NLRP3 Inflammasome in Fibrosis [J]. *Open Rheumatol J*, 2012, 6: 80-86.

[5] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1357-1361.

[6] Kim SR, Kim DI, Kim SH, et al. NLRP3 inflammasome activation by mitochondrial ROS in bronchial epithelial cells is required for allergic inflammation [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1498.

[7] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 868-874.

[8] Weber C, Soehnlein O. ApoE controls the interface linking lipids and inflammation in atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(10): 3825-3827.

[9] Witztum JL, Lichtman AH. The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9: 73-102.

[10] Satoh M, Ishikawa Y, Minami Y, et al. Role of Toll like receptor signaling pathway in ischemic coronary artery disease [J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 6708-6715.

[11] Menu P, Pellegrin M, Aubert JF, et al. Atherosclerosis in ApoE-deficient mice progresses independently of the NLRP3 inflammasome [J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2(3): e137.

[12] Kawamura A, Baitsch D, Telgmann R, et al. Apolipoprotein E interrupts interleukin-1beta signaling in vascular smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27 (7): 1610-1617.

[13] Yearley JH, Xia D, Pearson CB, et al. Interleukin-18 predicts atherosclerosis progression in SIV-infected and uninfected rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) on a high-fat/high-cholesterol diet [J]. *Lab Invest*, 2009, 89(6): 657-667.

[14] Lee Y, Schulte DJ, Shimada K, et al. Interleukin-1 β is crucial for the induction of coronary artery inflammation in a mouse model of Kawasaki disease [J]. *Circulation*, 2012, 125(12): 1542-1550.

[15] Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina [J]. *Circulation*, 2002, 106(1): 24-30.

[16] Kirii H, Niwa T, Yamada Y, et al. Lack of interleukin-1beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23 (4): 656-660.

[17] Elhage R, Jawien J, Rudling M, et al. Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 59(1): 234-240.

[18] Garg NJ. Inflammasomes in cardiovascular diseases [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2011, 1(3): 244-54.

[19] Grundmann S, Bode C, Moser M. Inflammasome activation in reperfusion injury: friendly fire on myocardial infarction? [J]. *Circulation*, 2011, 123(6): 574-576.

[20] Lefer AM, Lefer DJ. Pharmacology of the endothelium in ischemia-reperfusion and circulatory shock [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1993, 33: 71 - 90.

[21] Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2011, 123 (6): 594-604.

[22] Takahashi M. NLRP3 Inflammasome as a Novel Player in Myocardial Infarction [J]. *Int Heart J*, 2014, 55(2): 101-105.

[23] Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 53(1): 31-47.

[24] Ionita MG, Arslan F, de Kleijn DP, et al. Endogenous inflammatory molecules engage Toll-like receptors in cardiovascular disease [J]. *J Innate Immun*, 2010, 2(4): 307-315.

[25] Sandanger Ø, Ranheim T, Vinge LE, et al. The NLRP3 inflammasome is up-regulated in cardiac fibroblasts and mediates myocardial ischaemia-reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(1): 164-174.

[26] Satoh M, Tabuchi T, Itoh T, et al. NLRP3 inflammasome activation in coronary artery disease: results from prospective and randomized study of treatment with atorvastatin or rosuvastatin [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 126 (3): 233-241.

[27] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study; a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2001, 285: 1711-1718.

[28] Stenestrand U, Wallentin L; Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival [J]. *JAMA*, 2001, 285(4): 430-436.

[29] Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2002, 105(12): 1446-1452.

[30] Spencer FA, Allogrè J, Goldberg RJ, et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140 (11): 857-866.

[31] Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(5): 611-616.

[32] Allonen J, Nieminen MS, Lokki M, et al. Mortality rate increases steeply with nonadherence to statin therapy in patients with acute coronary syndrome [J]. *Clin Cardiol*, 2012, 35(11): E22-E27.

(收稿: 2014-10-30 修回: 2014-11-01)

(本文编辑: 丁媛媛)