

NLRP3 炎症小体在脓毒症心肌损伤中的作用

李琦 沈丽娟 陈家豪 盛业东 关云艳 邢清敏

【摘要】 脓毒症是由于机体对感染反应失调引起的器官功能障碍,严重脓毒症患者易出现脓毒症心肌损伤,病死率极高。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体参与机体免疫应答,与脓毒症心肌损伤密切相关。该文介绍 NLRP3 炎症小体通过调控细胞程序性死亡、氧化应激、炎症反应及钙超载等方式导致脓毒症心肌损伤。

【关键词】 脓毒症;心肌损伤;核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2025.01.006

脓毒症是因机体对感染反应失调引起的器官功能障碍,严重脓毒症患者易出现心肌功能障碍^[1-2]。脓毒症心肌损伤常表现为心室扩张、心肌收缩力下降和容量复苏反应减弱,其病理机制可能与炎症失控、Ca²⁺ 通道失调、心肌细胞自噬增强和线粒体功能障碍等有关^[3]。目前临床采用控制感染、液体复苏、使用强心及血管活性药物和体外膜肺氧合等支持手段治疗脓毒症心肌损伤。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体在脓毒症心肌损伤患者中表达水平显著提高,参与脓毒症心肌损伤的病理生理过程^[4]。

1 NLRP3 炎症小体概述

NLRP3 炎症小体是细胞应对压力信号的胞质免疫因子,可刺激机体免疫系统启动炎症反应。NLRP3 炎症小体由识别蛋白 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 前体 (pro-caspase-1) 3 部分构成,其活化过程由启动和激活组成,受到机体的严密调控^[5]。

在启动环节,细胞表面的 Toll 样受体可识别细胞外广泛存在的病原体相关分子模式 (PAMP) 和损伤相关分子模式 (DAMP),激活核因子 (NF) - κ B 信号通路,促进 NLRP3 炎症小体和白细胞介素-1 前体 (pro-IL-1) 表达上调^[5]。在激活环节,K⁺ 外流、溶酶体破裂和钙超载等均可激活 NLRP3 炎症小体^[6]。TWIK2 钾离子通道

介导的 K⁺ 外流可调节心肌巨噬细胞 NLRP3 炎症小体的激活^[7]。溶酶体破裂可释放 ASC,游离的 ASC 通过直接激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase) -1 将炎症信号传递至相邻细胞。细胞内钙超载会引起心磷脂暴露及线粒体功能障碍,进而导致 NLRP3 炎症小体组装和 caspase-1 激活^[8]。当接收到刺激信号后,识别蛋白 NLRP3 通过募集 ASC 并诱导 pro-caspase-1 活化,激活白细胞介素 (IL) -1 β 和 IL-18,诱发炎症反应^[5]。

2 NLRP3 炎症小体在脓毒症心肌损伤中的作用

脓毒症心肌损伤可能与细胞凋亡、炎症损伤、线粒体功能障碍、钙稳态失衡等有关^[9]。研究表明,NLRP3 炎症小体是导致脓毒症心肌损伤的重要因素^[4]。

2.1 调节细胞程序性死亡

细胞程序性死亡是机体维持内环境稳态的重要方式,包括自噬、细胞焦亡、铜死亡和细胞凋亡等,NLRP3 炎症小体作为经典的炎症调节蛋白参与其中。外源性 NLRP3 激动剂通过改变线粒体膜电位破坏线粒体膜的完整性,使线粒体 DNA 和活性氧 (ROS) 水平上升,诱发自噬。同时,NLRP3 炎症小体可促进 IL-1 β 的成熟和释放,加重炎症反应,加剧心肌损伤^[10]。

Dai 等^[11]发现,心肌细胞焦亡是脓毒症心肌损伤的机制之一。脓毒症时,炎症风暴、氧化应激、免疫紊乱和线粒体损伤等共同参与心肌细胞焦亡,加速脓毒症心肌损伤病理进程。下调 NLRP3 炎症小体的表达可改善脓毒症引起的心功能障碍^[12]。Zhang 等^[13]发现线粒体蛋白乙醛脱氢酶 2 能抑制

作者单位:210023 南京中医药大学研究生院(李琦,陈家豪,盛业东);214071 南京中医药大学附属无锡医院重症医学科(沈丽娟,关云艳,邢清敏)
通信作者:沈丽娟, E-mail: wxzy026@njucm.edu.cn

NLRP3 炎症小体活化,改善 caspase-1- 消皮素 D (GSDMD) 依赖性细胞焦亡,减轻脓毒症心肌损伤。

铜死亡是铜离子依赖性细胞程序性死亡, Yan 等^[14]研究发现,铜凋亡相关基因 (CRG) 在脓毒症诱发的心脏毒性中表达水平升高。Zhong 等^[15]在肿瘤微环境中发现,铜超载通过增加 ROS 的生成激活 NLRP3 炎症小体,进而导致细胞焦亡,但这一机制是否参与脓毒症心肌损伤有待进一步研究。

解偶联蛋白 2 (UCP2) 具有强抗氧化能力,在炎症调节、细胞代谢等方面有重要作用。UCP2 能抑制 NLRP3 炎症通路,保护线粒体,减轻脓毒症心肌损伤^[4]。李青松等^[16]发现,姜黄素能降低 NLRP3 炎症小体活性,抑制细胞焦亡,保护心肌细胞。黄承等^[17]发现, S- 烯丙基 -L- 半胱氨酸能抑制心肌细胞释放铜离子,减轻脓毒症心肌损伤,但其与 NLRP3 炎症小体的关系尚未明确。

2.2 调节氧化应激

脓毒症时,微循环障碍导致氧自由基过度堆积。过量的 ROS 通过氧化应激途径破坏心肌细胞膜结构,增加毛细血管通透性并诱导休克。此外,高水平的 ROS 会诱导 ROS 释放增加,加重心肌功能障碍^[18]。

线粒体活性氧 (mtROS) 的过量释放是激活 NLRP3 炎症小体的重要上游事件。三磷酸腺苷 (ATP) 可导致 mtROS 过度释放并氧化线粒体 DNA,被氧化的线粒体 DNA 在胞内激活 NLRP3 炎症小体,诱发线粒体损伤^[19]。在细胞损伤早期,线粒体氧化应激可诱使线粒体质量控制网络启动自噬途径。Zhong 等^[10]研究发现, NF- κ B 可诱导 p62/SQSTM1 自噬体形成,促进线粒体自噬,并下调 NLRP3 炎症小体表达,减轻脓毒症心肌损伤。近期研究发现,ROS 过度释放会激活 NLRP3 炎症小体,后者又会趋使炎性细胞募集并反向促进 ROS 生成,二者相互作用,共同参与脓毒症心肌损伤的病理进程^[20]。

在脂多糖 (LPS) 诱导的脓毒症大鼠模型中,天然黄酮类化合物木犀草素通过激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 信号通路拮抗氧化应激,抑制 NLRP3 炎症小体激活,减轻心肌损伤^[21]。Xiang 等^[22]研发的双金属纳米酶可通过清除 ROS 保护心脏。Pei 等^[23]研究表明,硫化氢能通过清除 ROS 促进心肌细胞增殖,保护心脏。然而,目前研究均停留在动物实验阶段,临床研究有待进一步探索。

2.3 调节炎症反应

肿瘤坏死因子 - α 和 IL-1 β 是脓毒症心肌损伤的代表性 DAMP, IL-18 可促进二者生成。当心肌缺血坏死时, IL-1 β 水平显著升高,高水平的 IL-1 β 又会促进炎症因子生成,加剧心肌损伤^[24]。脓毒症时, LPS 通过 Toll 样受体将信号传递至细胞内,激活 NF- κ B 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路,产生大量的促炎因子如 IL- α 、IL-1 β 和 IL-18,触发炎症级联反应。此时, NLRP3 炎症小体通过识别 PAMP 和 DAMP 激活 caspase-1,诱导 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和分泌^[5]。

既往研究证实, NLRP3 能通过主动识别病原体以启动免疫应答保护宿主,但过度激活 NLRP3 则会加重炎症反应^[25]。Li 等^[26]在 LPS 诱导的脓毒症小鼠模型中发现,干扰素基因刺激因子 (STING) 通过与磷酸化干扰素调节因子 3 结合上调 NLRP3 炎症小体的表达,敲除 STING 则可显著降低血清炎症因子水平,改善小鼠心功能。Wang 等^[27]进一步研究发现,在炎性环境中,硫氧还蛋白相互作用蛋白 (TXNIP) 可激活 NLRP3 炎症小体并形成 TXNIP-NLRP3 复合体,促进 IL-1 β 和 IL-18 生成,加重心脏炎症反应。然而, Alarcón 等^[28]在严重脓毒症模型中发现,尽管 NLRP3 基因缺失能减少促炎细胞因子产生,但并不能改善心功能。

拮抗 NLRP3 炎症小体参与的炎性通路以促进心肌细胞再生或许能成为治疗脓毒症心肌损伤的新方法。小分子 PSSM1443 可破坏 TXNIP-NLRP3 复合体结构,减轻脓毒症心肌损伤的炎症反应^[27]。Y 染色体性别决定区 - 盒转录因子 9 (SOX9) 在脓毒症小鼠心肌细胞中高表达,沉默 SOX9 可降低心肌细胞 IL-1 β 和 IL-18 表达水平,减轻炎症损伤^[29]。当前基于 NLRP3 炎症小体信号通路的治疗策略大多只针对单一机制,降低炎症水平的疗效有限,同时靶向多种 PAMP 或 DAMP 或将提高治疗效果。

2.4 调控钙超载

在 LPS 诱导的脓毒症中,心肌细胞内早期 Ca²⁺ 水平升高能增强心肌收缩力,但随着病情进展,胞质内过多的 Ca²⁺ 会加剧心肌损伤^[30]。Chu 等^[31]发现钙离子螯合剂能抑制 IL-1 β 产生,由此推测钙内流与 NLRP3 炎症小体的活化相关。Shin 等^[32]的研究进一步证实 p38 MAPK 参与调节 Ca²⁺ 对 NLRP3 炎症小体的激活, p38 MAPK 功能缺陷可导致线粒体过度摄取 Ca²⁺ 并过度激活 NLRP3 炎症小体。

Lee 等^[33]研究发现, 磷脂酶 C 介导生成的肌醇磷酸信号分子三磷酸肌醇 (IP₃) 能特异性结合内质网上的 IP₃ 受体 (IP₃R), 触发内质网释放 Ca²⁺ 并激活 NLRP3 炎症小体, 抑制该过程能显著下调 IL-1 β 水平。Wu 等^[34]发现 IP₃R2 不仅能促进内质网 Ca²⁺ 释放, 还能调节内质网应激, 诱发脓毒症心肌细胞焦亡。Katsnelson 等^[35]研究发现, 胞质 Ca²⁺ 并非激活 NLRP3 炎症小体所必需的, 目前这一结论尚未在人体中得到证实。

已发现黄酮类化合物黄芩苷能抑制心肌细胞凋亡, 改善脓毒症中钙超载引起的心肌损伤^[30]。人脐带间充质干细胞能促进磷酸酶及张力蛋白同源物诱导的蛋白激酶 1 表达, 增加脓毒症时心肌细胞线粒体钙外流, 维持心肌线粒体钙稳态^[36]。此外, UCP2 也能通过减轻线粒体钙超载抑制 NLRP3 炎症小体活化, 进而保护心脏^[4]。

2.5 其他

组蛋白可分为 H2A、H2B、H3、H4 等亚型。生理状态下, 体内循环系统中组蛋白水平极低, 但当发生感染、中毒等急性事件时, 细胞内的组蛋白便会释放至血液中成为循环组蛋白, 并作为 DAMP 引起机体损伤^[37]。研究表明, 重症监护病房患者的循环组蛋白水平明显升高, 是引起脓毒症心肌损伤的高危因素^[38]。在 LPS 诱导的脓毒症小鼠模型中 H3 水平升高, 应用抗 H3 抗体治疗能降低脓毒症小鼠 NLRP3 炎症小体、GSDMD 和 caspase-1 水平, 抑制心肌细胞焦亡^[39]。

锌指蛋白反义链 1 (ZFAS1) 是与致癌作用密切相关的长链非编码 RNA。Liu 等^[40]研究表明, ZFAS1 可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (AMPK/mTOR) 信号通路, 参与 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡, 导致脓毒症心肌损伤, 基于 ZFAS1/AMPK/mTOR/NLRP3 调控网络的药物有望成为治疗脓毒症心肌损伤的新方向。

3 小结

NLRP3 炎症小体可通过调控细胞程序性死亡、氧化应激、炎症级联反应和钙超载等方式导致脓毒症心肌损伤。目前许多药物被证实能抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 这为治疗脓毒症心肌损伤提供了新思路。但大部分药物研究停留在基础研究层面, 且为小样本量研究, 靶向 NLRP3 炎症小体的临床治疗策略仍需进一步探究。未来, 基于 NLRP3 炎症小体及其信号通路的探索可能成为新

的研究重点。

参 考 文 献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810.
- [2] 隋婧. 脓毒症导致心肌损伤机制探讨[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2024, 36(3):330.
- [3] 黄颖, 唐立丽, 关于琳, 等. 脓毒症心肌损伤发病机制及治疗研究进展[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(14):1848-1852.
- [4] 黄薇. UCP2通过调控NLRP3炎症小体通路改善脓毒症心肌损伤的机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2021.
- [5] Swanson KV, Deng M, Ting JPY. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8):477-489.
- [6] Zheng YD, Xu L, Dong NG, et al. NLRP3 inflammasome: the rising star in cardiovascular diseases[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:927061.
- [7] Wu XY, Lv JY, Zhang SQ, et al. ML365 inhibits TWIK2 channel to block ATP-induced NLRP3 inflammasome[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(4):992-1000.
- [8] Gros Lambert M, Py BF. Spotlight on the NLRP3 inflammasome pathway[J]. J Inflamm Res, 2018, 11:359-374.
- [9] 李心瑶, 陈俊, 李灼. 脓毒症心肌病的发病机制研究进展[J]. 心血管病学进展, 2024, 45(1):44-47, 61.
- [10] Zhong ZY, Umemura A, Sanchez-Lopez E, et al. NF- κ B restricts inflammasome activation via elimination of damaged mitochondria[J]. Cell, 2016, 164(5):896-910.
- [11] Dai SS, Ye BZ, Chen LW, et al. Emodin alleviates LPS-induced myocardial injury through inhibition of NLRP3 inflammasome activation[J]. Phytother Res, 2021, 35(9):5203-5213.
- [12] 田源, 肖雯, 袁李礼. 细胞焦亡在脓毒症心肌病中的研究进展[J]. 实用休克杂志 (中英文), 2023, 7(3):165-169, 176.
- [13] Zhang Y, Lv Y, Zhang QJ, et al. ALDH2 attenuates myocardial pyroptosis through breaking down mitochondrion-NLRP3 inflammasome pathway in septic shock[J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1125866.
- [14] Yan JR, Li ZY, Li YL, et al. Sepsis induced cardiotoxicity by promoting cardiomyocyte cuproptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 690:149245.
- [15] Zhong J, Lu XC, Zheng X, et al. Inducing pyroptosis and cuproptosis using copper carriers for ROS-augmented effective cancer therapy[J]. ACS Mater Lett, 2024, 6(9): 4282-4290.
- [16] 李青松, 陈俊杰, 李永宁, 等. 姜黄素抑制NLRP3炎症小体减轻早期脓毒症大鼠心肌细胞损伤的机制研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(2):173-178.
- [17] 黄承, 王业超, 田仁富, 等. S-烯丙基-L-半胱氨酸对大鼠脓毒症相关心肌损伤的影响及其与铜死亡的关系[J]. 武汉大学学报 (医学版), 2023, 44(8):918-922.
- [18] Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release[J]. Physiol Rev, 2014, 94(3):909-950.
- [19] Shimada K, Crother TR, Karlin J, et al. Oxidized mitochondrial

- DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis[J]. *Immunity*, 2012, 36(3):401-414.
- [20] Dominic A, Le NT, Takahashi M. Loop between NLRP3 inflammasome and reactive oxygen species[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36(10-12):784-796.
- [21] 陈锐. 木犀草素通过激活Nrf2信号抑制NLRP3炎症小体激活以减轻LPS诱导的脓毒症大鼠心肌损伤的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [22] Xiang KY, Wu HG, Liu Y, et al. MOF-derived bimetallic nanozyme to catalyze ROS scavenging for protection of myocardial injury[J]. *Theranostics*, 2023, 13(8):2721-2733.
- [23] Pei JQ, Wang F, Pei SQ, et al. Hydrogen sulfide promotes cardiomyocyte proliferation and heart regeneration via ROS scavenging[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:1412696.
- [24] Zhao ZL, Du S, Shen SX, et al. MicroRNA-132 inhibits cardiomyocyte apoptosis and myocardial remodeling in myocardial infarction by targeting IL-1 β [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3):2710-2721.
- [25] Gonçalves AC, Ferreira LS, Manente FA, et al. The NLRP3 inflammasome contributes to host protection during *Sporothrix schenckii* infection[J]. *Immunology*, 2017, 151(2):154-166.
- [26] Li N, Zhou H, Wu HM, et al. STING-IRF3 contributes to lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction, inflammation, apoptosis and pyroptosis by activating NLRP3[J]. *Redox Biol*, 2019, 24:101215.
- [27] Wang LH, Zhao HS, Xu HF, et al. Targeting the TXNIP-NLRP3 interaction with PSSM1443 to suppress inflammation in sepsis-induced myocardial dysfunction[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(6):4625-4639.
- [28] Alarcón MML, Ruocco JF, Ferreira F, et al. Toll-like receptor 4 and NLRP3 caspase 1- interleukin-1 β -axis are not involved in colon ascendens stent peritonitis-associated heart disease[J]. *Shock*, 2018, 50(4):483-492.
- [29] Gong XR, Li Y, He Y, et al. USP7-SOX9-miR-96-5p-NLRP3 network regulates myocardial injury and cardiomyocyte pyroptosis in sepsis[J]. *Hum Gene Ther*, 2022, 33(19-20):1073-1090.
- [30] 李萌芳, 胡系意, 陈隆望, 等. 黄芩苷调节STIM1介导的钙超载减轻脂多糖诱导的心肌细胞凋亡[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(40):3176-3182.
- [31] Chu J, Thomas LM, Watkins SC, et al. Cholesterol-dependent cytolysins induce rapid release of mature IL-1 β from murine macrophages in a NLRP3 inflammasome and cathepsin B-dependent manner[J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 86(5):1227-1238.
- [32] Shin JN, Rao L, Sha YB, et al. p38 MAPK activity is required to prevent hyperactivation of NLRP3 inflammasome[J]. *J Immunol*, 2021, 207(2):661-670.
- [33] Lee GS, Subramanian N, Kim AI, et al. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca²⁺ and cAMP[J]. *Nature*, 2012, 492(7427):123-127.
- [34] Wu QR, Yang H, Zhang HD, et al. IP3R2-mediated Ca²⁺ release promotes LPS-induced cardiomyocyte pyroptosis via the activation of NLRP3/Caspase-1/GSDMD pathway[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1):91.
- [35] Katsnelson MA, Rucker LG, Russo HM, et al. K⁺ efflux agonists induce NLRP3 inflammasome activation independently of Ca²⁺ signaling[J]. *J Immunol*, 2015, 194(8):3937-3952.
- [36] Zhou Q, Xie M, Zhu J, et al. PINK1 contained in huMSC-derived exosomes prevents cardiomyocyte mitochondrial calcium overload in sepsis via recovery of mitochondrial Ca²⁺ efflux[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):269.
- [37] Hsieh IN, Deluna X, White MR, et al. Histone H4 directly stimulates neutrophil activation through membrane permeabilization[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 109(4):763-775.
- [38] Cheng ZX, Abrams ST, Alhamdi Y, et al. Circulating histones are major mediators of multiple organ dysfunction syndrome in acute critical illnesses[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(8):e677-e684.
- [39] Shi CX, Wang Y, Chen Q, et al. Extracellular histone H3 induces pyroptosis during sepsis and may act through NOD2 and VSIG4/NLRP3 pathways[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:196.
- [40] Liu JJ, Li Y, Yang MS, et al. SP1-induced ZFAS1 aggravates sepsis-induced cardiac dysfunction via miR-590-3p/NLRP3-mediated autophagy and pyroptosis[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 695:108611.

(收稿:2024-07-15 修回:2024-11-27)

(本文编辑:王群)