

脊柱骨折伴急性脊髓损伤 NOD 样受体蛋白 3 炎症小体及相关因子变化及其与预后的相关性

杜媛媛, 杨好, 陈程程, 何紫艳

(中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院康复医学科, 安徽 合肥 230000)

【摘要】 目的: 研究脊柱骨折伴急性脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 患者 NOD 样受体蛋白 3 (NOD like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体及相关因子与预后的相关性。方法: 选择 2019 年 6 月至 2022 年 3 月收治的 86 例脊柱骨折伴急性 SCI 患者作为 SCI 组, 其中男 48 例, 女 38 例, 年龄 33~56 (43.48±6.58) 岁; 同期体检的 100 例健康志愿者作为对照组, 男 56 例, 女 44 例, 年龄 34~53 (45.13±6.43) 岁。收集外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 并检测 NLRP3、半胱氨酸蛋白酶-1 (cysteiny aspartate specific proteinase-1, Caspase-1) 的 mRNA 表达, 收集血清并检测白细胞介素-1 β (interleukin, IL-1 β)、IL-18 的水平。根据 Frankel 分级将 SCI 组分为完全损伤患者和不完全损伤患者, 根据日本矫形外科学会 (Japanese Orthopaedic Association, JOA) 评分将 SCI 组分为预后良好组和预后不良组。比较各组间 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 的差异, 采用 Logistic 回归分析 SCI 组患者预后不良的影响因素。结果: SCI 组及对照组的 PBMC 中 NLRP3 mRNA [(1.41±0.33) vs (1.00±0.19)], Caspase-1 mRNA [(1.44±0.35) vs (1.00±0.16)] 表达水平及血清中 IL-1 β [(45.34±13.22) pg·ml⁻¹ vs (16.58±4.24) pg·ml⁻¹]、IL-18 含量 [(40.95±8.77) pg·ml⁻¹ vs (12.57±3.68) pg·ml⁻¹], SCI 组均高于对照组 ($P<0.05$)。SCI 组中完全损伤患者的 PBMC 中 NLRP3 mRNA (1.63±0.34)、Caspase-1 mRNA (1.67±0.27) 表达水平及血清 IL-1 β (51.09±11.10) pg·ml⁻¹、IL-18 (47.65±7.93) pg·ml⁻¹ 高于不完全损伤患者 [(1.31±0.27)、(1.34±0.33)、(42.85±13.36)、(38.05±7.48) pg·ml⁻¹] ($P<0.05$); SCI 组中预后不良患者的 NLRP3 mRNA (1.66±0.31)、Caspase-1 mRNA (1.72±0.31)、血清 IL-1 β (51.21±11.31) pg·ml⁻¹、IL-18 (45.70±7.25) pg·ml⁻¹、完全损伤 (21 例)、脊髓水肿或出血 (15 例) 高于预后良好患者 [(1.28±0.26)、(1.37±0.36)、(42.79±13.25) pg·ml⁻¹、(38.90±8.63) pg·ml⁻¹、5 例、20 例], ($P<0.05$); 完全损伤、PBMC 中 NLRP3 mRNA 表达是 SCI 组预后不良的影响因素 ($P<0.05$)。结论: 脊柱骨折合并急性 SCI 患者 NLRP3 炎症小体的激活与损伤加重、预后不良有关, NLRP3 表达可作为评价预后的标志物。

【关键词】 脊柱骨折; 急性脊髓损伤; NLRP3 炎症小体; 白细胞介素; 预后

中图分类号: R683.2

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.20230836

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):



Changes and clinical significance of NLRP3 inflammasomes and related factors in patients with spinal fracture complicated with acute spinal cord injury

DU Yuan-yuan, YANG Hao, CHEN Cheng-cheng, HE Zi-yan (Department of Rehabilitation Medicine, the 901st Hospital of the Joint Logistics Support Force of PLA, Hefei 230000, Anhui, China)

ABSTRACT Objective To investigate the changes and clinical significance of NOD like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasomes and related factors in patients with spinal fractures complicated with acute spinal cord injury (SCI). **Methods** Eighty-six spinal fracture patients complicated with acute SCI admitted to hospital from June 2019 to March 2022 were selected as SCI group, There were 48 males and 38 females, with an average age of (43.48±6.58) years old. And 100 healthy volunteers who underwent physical examination during the same time were selected as control group, including 56 males patients and 44 females patients, with an average age of (45.13±6.43) years old. Peripheral blood mononuclear cell (PBMC) were collected, and the mRNA expressions of NLRP3 and Caspase-1 were detected. Serum was collected and the levels of interleukin (IL)-1 β , IL-18 were detected. According to Frankel's grade, the SCI group was divided into complete injury patients and incomplete injury patients, and according to the Japanese Orthopaedic Society (JOA) grade, the SCI group was divided into good prognosis group and poor prognosis group. The difference of NLRP3, Caspase-1, IL-1 β , IL-18 among groups were compared, the influencing factors for poor prognosis in SCI patients was analyzed by Logistic regression. **Results** The mRNA expression levels of NLRP3 (1.41±0.33) and Caspase-1 (1.44±0.35) in PBMC and the levels of IL-1 β (45.34±13.22) pg·ml⁻¹, IL-18 (40.95±

通讯作者: 杨好 E-mail: 181587333@qq.com

Corresponding author: YANG Hao E-mail: 181587333@qq.com

8.77) $\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ in serum of SCI group were higher than those of the control group [(1.00±0.19), (1.00±0.16), (16.58±4.24) $\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$, (12.57±3.68) $\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$] ($P < 0.05$). The mRNA expression levels of NLRP3 (1.63±0.34) and Caspase-1 (1.67±0.27) in PBMC and the levels of IL-1 β (51.09±11.10) $\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$, IL-18 (47.65±7.93) $\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ in serum of patients with complete injury in the SCI group were higher than those of patients with incomplete injury [(1.31±0.27), (1.34±0.33), (42.85±13.36) $\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$, (38.05±7.48) $\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$] ($P < 0.05$). The mRNA expression levels of NLRP3 (1.66±0.31) and Caspase-1 (1.72±0.31) in PBMC and the levels of IL-1 β (51.21±11.31) $\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$, IL-18 (45.70±7.25) $\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ in serum, the proportion of complete injury (21 patients), and the proportion of spinal cord edema or bleeding of patients (15 patients) with poor prognosis in the SCI group were higher than those of patients with good prognosis [(1.28±0.26), (1.37±0.36), (42.79±13.25) $\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$, (38.90±8.63) $\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$, 5, 20 cases] ($P < 0.05$). Complete injury and the mRNA expression of NLRP3 in PBMC were the influencing factors for poor prognosis in the SCI group ($P < 0.05$). **Conclusion** The activation of NLRP3 inflammasomes in patients with spinal fractures complicated with acute SCI is associated with worsening injury and poor prognosis, and NLRP3 expression can serve as a marker for evaluating prognosis.

KEYWORDS Spinal fracture; Acute spinal cord injury; NLRP3 inflammasome; Interleukin; Prognosis

脊柱骨折是常见的骨折类型,约 20%的脊柱骨折患者合并急性脊髓损伤(spine cord injury, SCI)。SCI 的发生一方面与脊柱骨折后椎体移位、血肿导致的压迫损伤有关,另一方面也与继发性的炎症反应、氧化应激反应激活有关。SCI 会导致脊柱骨折患者出现神经功能障碍的表现并影响生活质量,严重者会危及生命安全^[1-2]。目前临床实践中通过手术治疗能够去除导致脊髓压迫损伤的因素,但对导致 SCI 的继发性因素认识不足,持续存在的继发性损伤会增加致残风险、导致预后不良。NOD 样受体蛋白 3(NOD like receptor protein 3, NLRP3)小体在炎症反应的调控中发挥重要作用,NLRP3 能够招募并活化半胱氨酸蛋白酶-1(cysteinyI aspartate specific proteinase-1, Caspase-1),后者促进下游炎症细胞因子白介素(interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-18 的合成和释放,最终起到促进炎症反应级联放大激活的作用。多项 SCI 相关的动物实验证实 SCI 模型中 NLRP3 及 Caspase-1 表达增加、IL-1 β 及 IL-18 释放增多,抑制 NLRP3 炎症小体显著改善 SCI 大鼠的神经功能^[3-4],但 NLRP3 炎症小体在脊柱骨折合并急性 SCI 中的作用仍需更多的临床研究证据。为此,本研究以 2019 年 6 月至 2022 年 3 月收治的 86 例脊柱骨折合并急性 SCI 患者为对象,对患者 NLRP3 炎症小体及相关细胞因子的变化及临床意义展开分析,旨在初步揭示 NLRP3 炎症小体在脊柱骨折合并急性 SCI 中的作用提供临床证据,也为今后评估脊柱骨折合并急性 SCI 预后不良风险、指导早期进行康复训练提供新的标志物。

1 资料与方法

1.1 病例选择

纳入标准:结合病史、临床症状、影像学检查诊断脊柱骨折及 SCI,符合《创伤性脊柱脊髓损伤评估、治疗与康复专家共识》^[5]中的诊断标准;临床资料完整;术前留取血清及外周血单个核细胞(periph-

eral blood mononuclear cell, PBMC)标本。排除标准:合并脊椎基础疾病;合并慢性炎症、自身免疫疾病、恶性肿瘤;合并心肝肾功能异常。

1.2 一般资料

选择 2019 年 6 月至 2022 年 3 月收治的 86 例脊柱骨折伴急性 SCI 患者 86 例作为 SCI 组,男 48 例,女 38 例,年龄 33~56(43.48±6.58)岁;选择同期体检的 100 例健康志愿者作为对照组,男 56 例,女 44 例,年龄 34~53(45.13±6.43)岁。均排除合并脊椎基础疾病、慢性炎症、自身免疫疾病、恶性肿瘤、心肝肾功能异常者。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 脊柱骨折伴急性 SCI 组与对照组一般资料比较
Tab.1 Comparison of general data between spinal fracture group with acute SCI group and control group

| 组别 | 例数 | 性别/例 | | 年龄($\bar{x} \pm s$)/岁 |
|-------|-----|----------------|----|-------------------------|
| | | 男 | 女 | |
| SCI 组 | 86 | 48 | 38 | 43.48±6.58 |
| 对照组 | 100 | 56 | 44 | 45.13±6.43 |
| 检验值 | | $\chi^2=0.001$ | | $t=1.726$ |
| P 值 | | 0.980 | | 0.086 |

1.3 研究方法

1.3.1 PBMC 的获取及检测 SCI 组入院后留取上臂静脉血 2 ml,对照组体检时留取上臂静脉血 2 ml。在 15 ml 离心管中加入 2 ml Ficoll 分离液,而后沿管壁加入 2 ml 静脉血与 2 ml 磷酸盐缓冲液的混匀液,754.65 $\times g$ 离心 15 min,吸取中间悬浮的云雾层 PBMC 至另一离心管,加入 4 ml 磷酸盐缓冲液、754.65 $\times g$ 离心 5 min,收集 PBMC 沉淀备用。

采用 Trizol 法提取 PBMC 中的 RNA,采用 cDNA 第一链合成试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA,采用荧光定量检测试剂盒对 cDNA 中的 NLRP3、Cas-

pase-1 mRNA 表达进行荧光定量 PCR 检测。按照试剂盒说明书配置反应体系:cDNA 1 μl、试剂盒中反应混合液 10 μl、上下游引物各 0.6 μl,去离子水补足至 20 μl。在反应体系放入 PCR 仪、设置反应程序为:95 ℃预变性 3 min,95 ℃15 s,特异性退火温度 25 s,72 ℃30 s,40 个循环,得到循环曲线及循环阈值 (Ct),以 β-actin 为内参,按照公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 NLRP3、Caspase-1 的 mRNA 表达水平。

1.3.2 血清的分离及检测 SCI 组入院后留取上臂静脉血 5 ml、对照组体检时留取上臂静脉血 5 ml,静置 0.5 h 凝血后 3 000×g 离心 15 min。取上层血清,采用酶联免疫吸附法试剂盒检测 IL-1β、IL-18 的水平。试剂盒购自上海西唐生物科技公司,按照试剂盒说明书进行操作,在酶标仪上检测待测样品和标准品的 450 nm 波长吸光值,根据标准品绘制标准曲线、计算待测样品中 IL-1β、IL-18 的水平。

1.3.3 SCI 患者病情及预后的评价及临床资料收集 参照《创伤性脊柱脊髓损伤评估、治疗与康复专家共识》^[5]共识,根据 Frankel 分级评价病情,A 级为完全损伤、B-D 级为不完全损伤;根据发病后 12 个月时日本矫形外科学会 (Japanese Orthopaedic Association, JOA) 评分^[5]评价预后,与发病时比较,发病后 12 个月时的 JOA 改善率 ≥50% 为预后良好、改善率 <50% 为预后不良。收集可能导致 SCI 患者预后不良的相关因素,包括性别、年龄、受伤原因、受伤至就诊时间、治疗方式、病情严重程度、脊髓水肿或出血情况。受伤原因包括坠落伤、车祸伤、砸伤,治疗方式包括接受甲泼尼龙冲击和未接受甲泼尼龙冲击,病情严重程度包括完全损伤和不完全损伤,脊髓水肿或出血包括是和否。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析。NLRP3、Caspase-1 mRNA 表达水平及血清 IL-1β、IL-18 水平等符合正态分布的定量资料以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示,两组间比较采用成组设计定量资料 *t* 检验;两组间性别等定性资料比较采用 χ^2 检验;对可能引起 SCI 预后不良的因素进行赋值并作为自变量 ($P < 0.05$),以是否发生预后不良作为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SCI 组与对照组 NLRP3、Caspase-1 mRNA 表达水平及血清中 IL-1β、IL-18 的含量比较

SCI 组患者的 PBMC 中 NLRP3、Caspase-1 mRNA 表达水平及血清 IL-1β、IL-18 水平高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组脊柱骨折伴急性 SCI 患者 NLRP3、Caspase-1 mRNA 表达水平及 IL-1β、IL-18 含量比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of NLRP3, Caspase-1 mRNA expression levels and IL-1β, IL-18 contents between two groups of patients with spinal fracture and acute SCI ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | NLRP3 mRNA | Caspase-1 mRNA | IL-1β/ (pg·ml ⁻¹) | IL-18/ (pg·ml ⁻¹) |
|------------|-----|------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|
| SCI 组 | 86 | 1.41±0.33 | 1.44±0.35 | 45.34±13.22 | 40.95±8.77 |
| 对照组 | 100 | 1.00±0.19 | 1.00±0.16 | 16.58±4.24 | 12.57±3.68 |
| <i>t</i> 值 | | 10.558 | 11.279 | 20.574 | 29.492 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:mRNA 是相对表达水平无单位,下同

2.2 脊柱骨折伴急性 SCI 完全损伤与不完全损伤患者 NLRP3、Caspase-1 mRNA 表达水平及血清中 IL-1β、IL-18 含量的比较

SCI 组中完全损伤患者的 PBMC 中 NLRP3、Caspase-1 mRNA 表达水平及血清中 IL-1β、IL-18 含量高于不完全损伤患者 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 脊柱骨折伴急性 SCI 完全损伤与不完全损伤 NLRP3、Caspase-1 mRNA 表达水平及血清中 IL-1β、IL-18 含量的比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of NLRP3 and Caspase-1 mRNA expression levels in PBMC and serum IL-1β and IL-18 levels in serum between patients with complete and incomplete injury in SCI group ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | NLRP3 mRNA | Caspase-1 mRNA | IL-1β/ (pg·ml ⁻¹) | IL-18/ (pg·ml ⁻¹) |
|------------|----|------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 完全损伤 | 26 | 1.63±0.34 | 1.67±0.27 | 51.09±11.10 | 47.65±7.93 |
| 不完全损伤 | 60 | 1.31±0.27 | 1.34±0.33 | 42.85±13.36 | 38.05±7.48 |
| <i>t</i> 值 | | 4.658 | 4.485 | 2.757 | 5.368 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | 0.007 | <0.001 |

2.3 SCI 组预后良好与预后不良患者单因素分析

SCI 组中预后良好与预后不良患者性别、年龄、受伤原因、受伤至就诊时间、治疗方式比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);预后不良患者的完全损伤比例、脊髓水肿或出血比例以及 PBMC 中 NLRP3、Caspase-1 mRNA 表达水平及血清 IL-1β、IL-18 水平高于预后良好患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 SCI 组预后不良危险因素 Logistics 回归分析

以 SCI 预后作为因变量 (预后不良=1、预后良好=0),以单因素分析中 $P < 0.05$ 的是否完全损伤、是否发生脊髓水肿或出血、PBMC 中 NLRP3 及 Cas-

表 4 SCI 组中预后良好与预后不良患者临床资料及 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 的比较

Tab.4 Comparison of clinical data and NLRP3, Caspase-1, IL-1 β and IL-18 between patients with good prognosis and poor prognosis in SCI group

| 影响因素 | 预后不良 (例数=26 例) | 预后良好 (例数=60 例) | 检验值 | P 值 |
|--|-------------------|-------------------|-----------------|--------|
| 性别/例 | | | $\chi^2=0.059$ | 0.809 |
| 男 | 14 | 34 | | |
| 女 | 12 | 26 | | |
| 年龄($\bar{x}\pm s$)/岁 | 44.71 \pm 8.79 | 42.95 \pm 6.69 | $t=1.016$ | 0.312 |
| 受伤原因/例 | | | $\chi^2=0.097$ | 0.953 |
| 车祸伤 | 10 | 25 | | |
| 坠落伤 | 13 | 29 | | |
| 砸伤 | 3 | 6 | | |
| 受伤至就诊时间($\bar{x}\pm s$)/h | 6.64 \pm 1.23 | 6.19 \pm 0.94 | $t=1.852$ | 0.068 |
| Frankel 分级/例 | | | $\chi^2=17.316$ | <0.001 |
| 完全损伤(A 级) | 21 | 5 | | |
| 不完全损伤(B-D 级) | 5 | 55 | | |
| 脊髓水肿或出血/例 | | | $\chi^2=4.460$ | 0.035 |
| 否 | 11 | 40 | | |
| 是 | 15 | 20 | | |
| 治疗方式/例 | | | $\chi^2=0.649$ | 0.420 |
| 接受甲泼尼龙冲击 | 6 | 19 | | |
| 未接受甲泼尼龙冲击 | 20 | 41 | | |
| NLRP3 mRNA($\bar{x}\pm s$) | 1.66 \pm 0.31 | 1.28 \pm 0.26 | $t=5.867$ | <0.001 |
| Caspase-1 mRNA($\bar{x}\pm s$) | 1.72 \pm 0.31 | 1.37 \pm 0.36 | $t=4.310$ | <0.001 |
| IL-1 β ($\bar{x}\pm s$)/(pg·ml ⁻¹) | 51.21 \pm 11.31 | 42.79 \pm 13.25 | $t=2.823$ | 0.006 |
| IL-18($\bar{x}\pm s$)/(pg·ml ⁻¹) | 45.70 \pm 7.25 | 38.90 \pm 8.63 | $t=3.513$ | 0.001 |

pase-1 mRNA 表达水平、血清 IL-1 β 及 IL-18 水平为自变量,进行多元 Logistic 回归分析,显示完全损伤、PBMC 中 NLRP3 mRNA 表达水平是 SCI 预后不良的独立影响因素。见表 5。

3 讨论

急性 SCI 是脊柱骨折的严重合并症,直接导致神经功能障碍,严重时会导致残,甚至引起死亡。SCI

的发生主要涉及原发损伤和继发损伤,前者是椎体移位、血肿压迫等机械性因素引起的损伤,通过手术治疗可以去除损伤因素;后者是在机械损伤的基础上发生炎症反应、氧化应激反应并加重损伤^[5]。多项研究证实,SCI 发生后局部炎症细胞浸润、炎症细胞因子合成和释放,进而导致脊髓持续损伤^[6-8]。因此,针对继发损伤因素进行治疗、康复锻炼等干预能够阻断 SCI 的持续加重,进而有利于改善预后、降低致残率。

NLRP3 炎症小体是参与炎症反应调控的复合体,其发挥生物学作用的方式是 NLRP3 在感染、外伤、缺血缺氧等病理因素刺激下表达上调后促进 Caspase-1 发生活化,后者能够导致下游 IL-1 β 、IL-18 两种炎症细胞因子的无活性前体转变为具有生物学活性的成熟体并大量释放,进而产生促进炎症反应级联激活的效应^[9-11]。相关的动物实验研究证实 SCI 动物模型中 NLRP3 炎症小体发生过度活化,NLRP3、Caspase-1 表达上调,IL-1 β 、IL-18 释放增加^[3-4]。本研究中,与健康体检者比较,脊柱骨折伴急性 SCI 患者的 PBMC 中 NLRP3、Caspase-1 的 mRNA 表达上调,血清 IL-1 β 、IL-18 水平增加,与 SCI 动物模型中 NLRP3 炎症小体活化的结果一致^[3-4],表明脊柱骨折合并急性 SCI 的发生涉及 NLRP3 炎症小体的过度激活。

NLRP3 炎症小体介导的炎症反应在多种疾病模型中介导组织损伤。在 SCI、脑梗死、脑外伤等动物模型中,抑制 NLRP3 炎症小体显著改善模型动物的神经功能^[12-13]。另有细胞实验表明,抑制 NLRP3 炎症小体减轻缺氧刺激、 β 样淀粉蛋白刺激诱导的神经元损伤^[14-15]。本研究中,通过 Frankel 分级将 SCI 分为完全损伤和不完全损伤,分析其与 NLRP3 炎症

表 5 脊髓损伤患者预后不良危险因素的多元 Logistics 回归分析

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in patients with spinal cord injury

| 自变量 | B 值 | S.E 值 | Wald χ^2 值 | P 值 | OR 值 | 95%CI |
|------------------|--------|-------|-----------------|-------|---------|--------------------|
| PBMC 中 NLRP3 | 6.775 | 2.200 | 9.485 | 0.002 | 858.849 | 11.745, 65 315.539 |
| PBMC 中 Caspase-1 | 1.958 | 1.698 | 1.330 | 0.249 | 7.085 | 0.254, 197.535 |
| 血清 IL-1 β | 0.030 | 0.043 | 0.494 | 0.482 | 1.031 | 0.947, 1.122 |
| 血清 IL-18 | -0.010 | 0.059 | 0.031 | 0.860 | 0.990 | 0.881, 1.111 |
| 完全损伤 | 2.876 | 1.078 | 7.114 | 0.008 | 17.745 | 2.144, 146.873 |
| 脊髓水肿或出血 | 0.123 | 0.855 | 0.062 | 0.803 | 1.237 | 0.232, 6.610 |

小体的关系可知：脊柱骨折合并急性 SCI 患者的损伤程度越重, PBMC 中 NLRP3、Caspase-1 的 mRNA 表达上调及血清 IL-1 β 、IL-18 水平的增加均越明显, 提示 NLRP3 炎症小体的过度激活与脊柱骨折合并急性 SCI 的加重有关。结合 NLRP3 炎症小体显著改善神经功能及神经元损伤的基础研究结果进行分析, SCI 患者体内过度激活的 NLRP3 炎症小体可能通过介导炎症反应级联放大的方式加重脊髓损伤。

SCI 的致残率高, 容易遗留神经功能障碍并导致预后不良。损伤后随访 12 个月的 JOA 改善率是评价 SCI 预后的常用手段, 不同研究中脊柱骨折合并急性 SCI 的预后不良发生率约 25%~35%^[16-17]。本研究对 SCI 组患者的随访结果显示 86 例患者发生预后不良 26 例, 发生率 30.23%, 与既往其他学者的报道接近。目前已知 Frankel 分级是 SCI 预后的影响因素^[16-17], 本研究已经证实患者的 Frankel 分级增加、NLRP3 炎症小体的激活也加剧, 进一步通过 Logistic 回归模型分析证实: 通过 Frankel 分级判断的完全损伤是预后不良的危险因素, 与既往关于 SCI 预后影响因素的报道结果一致。此外本研究中, PBMC 中 NLRP3 的 mRNA 表达与预后不良的相关, 其表达水平增加是预后不良的危险因素。

综上所述, NLRP3 炎症小体的激活参与脊柱骨折合并急性 SCI 的发生及进展, NLRP3、Caspase-1 表达上调及下游细胞因子 IL-1 β 、IL-18 水平增加与脊髓损伤加重、预后不良有关, 提示 NLRP3 炎症小体介导的炎症反应可能是脊柱骨折合并急性 SCI 的继发损伤因素, NLRP3 可作为评价脊柱骨折合并急性 SCI 病情及预后的标志物, 临床实践中早期预测预后不良的风险、发现可能发生预后不良的患者并尽早进行康复锻炼有望改善病情和预后。

参考文献

[1] LI T T, WEI Y, ZHOU H S, et al. The difference of disease injury and postoperative recovery in the occupational characteristics of thoracolumbar fracture patients: a retrospective study[J]. Orthop Surg, 2022, 14(9): 2059-2072.

[2] JAIN M, MOHANTY C R, DOKI S K, et al. Traumatic spine injuries in Eastern India: a retrospective observational study[J]. Int J Crit Illn Inj Sci, 2021, 11(2): 79-85.

[3] 周雨昕, 马勇, 吴承杰, 等. 基于 NLRP3 炎症小体途径探究脊髓康促进脊髓损伤大鼠修复的机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(9): 5385-5389.

ZHOU Y X, MA Y, WU C J, et al. Mechanism of Jisui Kang in promoting the repair of spinal cord injury rats based on the NLRP3 inflammasome pathway[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(9): 5385-5389. Chinese.

[4] XU C, ZHOU Z P, ZHAO H S, et al. Zinc promotes spinal cord in-

jury recovery by blocking the activation of NLRP3 inflammasome through SIRT3-mediated autophagy[J]. Neurochem Res, 2023, 48(2): 435-446.

[5] 李建军, 杨明亮, 杨德刚, 等. “创伤性脊柱脊髓损伤评估、治疗与康复”专家共识[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(3): 274-287.

LI J J, YANG M L, YANG D G, et al. Expert consensus on evaluation, treatment and rehabilitation of traumatic spinal cord injury[J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2017, 23(3): 274-287. Chinese.

[6] FREYERMUTH-TRUJILLO X, SEGURA-URIBE J J, SALGADO-CEBALLOS H, et al. Inflammation: a target for treatment in spinal cord injury[J]. Cells, 2022, 11(17): 2692.

[7] DIPIRO N D, MURDAY D, CORLEY E H, et al. The primary and secondary causes of hospitalizations during the first five years after spinal cord injury[J]. Spinal Cord, 2022, 60(6): 574-579.

[8] HU X L, XU Y, ZHANG H J, et al. Role of necroptosis in traumatic brain and spinal cord injuries[J]. J Adv Res, 2022, 40: 125-134.

[9] DONOVAN C, LIU G, SHEN S, et al. The role of the microbiome and the NLRP3 inflammasome in the gut and lung[J]. J Leukoc Biol, 2020, 108(3): 925-935.

[10] SURABHI S, CUYPERS F, HAMMERSCHMIDT S, et al. The role of NLRP3 inflammasome in pneumococcal infections[J]. Front Immunol, 2020, 11: 614801.

[11] JIANG S, XIAO H X, WU Z, et al. NLRP3 Sparks the Greek fire in the war against lipid-related diseases[J]. Obes Rev, 2020, 21(9): e13045.

[12] SHI M, WANG J Q, BI F F, et al. Diosmetin alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury through Keap1-mediated Nrf2/ARE signaling pathway activation and NLRP3 inflammasome inhibition[J]. Environ Toxicol, 2022, 37(6): 1529-1542.

[13] LOPEZ-RODRIGUEZ A B, DECOUTY-PEREZ C, FARRÉ-ALINS V, et al. Activation of NLRP3 is required for a functional and beneficial microglia response after brain trauma[J]. Pharmaceuticals, 2022, 14(8): 1550.

[14] ZHU X Z, LIU H P, WANG D Y, et al. NLRP3 deficiency protects against hypobaric hypoxia induced neuroinflammation and cognitive dysfunction[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 255: 114828.

[15] XUE J, JIA P, ZHANG D, et al. TTP488 ameliorates NLRP3-associated inflammation, viability, apoptosis, and ROS production in an Alzheimer's disease cell model by mediating the JAK1/STAT3/NF κ B/IRF3 pathway[J]. Cell Biochem Funct, 2021, 39(4): 555-561.

[16] TANG Z X, CHEN T L, TAN J, et al. Surgical outcomes and prognostic factors for cervical spine fractures in patients with ankylosing spondylitis[J]. World Neurosurg, 2022, 166: e278-e284.

[17] 米爽, 吴燕君, 洪正华, 等. TLR4/MyD88/NF- κ B 通路基因及相关炎症因子在继发性脊髓损伤患者中的表达[J]. 浙江大学学报(医学版), 2019, 48(6): 609-616.

MI S, WU Y J, HONG Z H, et al. Expression of TLR4/MyD88/NF- κ B pathway genes and its related inflammatory factors in secondary spinal cord injury[J]. J Zhejiang Univ Med Sci, 2019, 48(6): 609-616. Chinese.