

# NOD 样受体蛋白 1 炎性小体在创伤性中枢神经损伤中的作用

李亚锋<sup>1</sup>, 移平<sup>2</sup>, 王延雷<sup>1</sup>, 吴鑫杰<sup>2</sup>, 杨峰<sup>2</sup>, 麻昊宁<sup>2</sup>, 谭明生<sup>2</sup>

(1.北京中医药大学,北京 100029; 2.中日友好医院,北京 100029)

**【摘要】** NOD 样受体蛋白 1(NOD-like receptor protein 1, NLRP1) 炎性小体在人体固有免疫反应中发挥着重要作用,可促进半胱氨酸蛋白酶(cysteiny aspartate specific proteinases, Caspases)的活化,进一步激活白介素-18 和白介素-1 $\beta$ , 同时介导细胞焦亡, NLRP1 炎性小体在创伤性中枢神经损伤中发挥着作用, 本文就 NLRP1 炎性小体的结构、NLRP1 炎性小体在创伤性中枢神经损伤中的激活以及以 NLRP1 炎性小体为靶点的治疗等方面进行了综述。

**【关键词】** NOD 样受体蛋白 1; 创伤性中枢神经损伤; 细胞焦亡; 综述

中图分类号:R741.05

DOI:10.12200/j.issn.1003-0034.2021.11.014

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Function of NOD-like receptor protein 1 inflammasome in traumatic central nervous system injury** Li Ya-feng, Yi Ping, WANG Yan-lei, WU Xin-jie, YANG Feng, MA Hao-ning, and TAN Ming-sheng\*. \*China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

**ABSTRACT** NOD-like receptor protein 1 (NLRP1) inflammasome plays an important role in the innate immune response of human body. It can promote the activation of cysteinyl aspartate specific proteinases (Caspases), further activate interleukin-18 and interleukin-1  $\beta$ , and mediate pyroptosis. NLRP1 inflammasome plays a role in traumatic central nervous system injury. In this study, the structure of NLRP1 inflammasome, the activation of NLRP1 inflammasome in traumatic central nervous system injury and the treatment with NLRP1 inflammasome as a target are reviewed.

**KEYWORDS** NOD-like receptor protein 1; Traumatic central nervous system injury; Pyroptosis; Review

创伤性中枢神经损伤包括创伤性脑损伤和创伤性脊髓损伤, 创伤性中枢神经损伤的病理过程包括原发性机械损伤和继发性损伤两个阶段。原发性机械损伤是创伤后即刻发生于损伤相应的脑组织及脊髓组织, 以急性出血、缺血、水肿及神经细胞死亡为特征。原发性机械损伤过后一段时间引发继发性损伤, 继发性损伤具有弥漫性及持久性炎症的特点, 同时伴随着神经元及神经胶质细胞的凋亡及焦亡等细胞程序性死亡。固有免疫系统是所有脊椎动物机体抵御病原微生物入侵的第一道防线, 固有免疫系统通过模式识别受体(pattern-recognition receptors, PRRs)识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)和危险相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)从而引发快速的免疫反应。中枢神经损伤后固有免疫应答导致的神经炎症是一把双刃剑, 一方面是固有免疫反应清除坏死组织并对功能恢复起支持作用, 但另

一方面也扩大了局部神经损伤。PRRs 可分为 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR), NOD 样受体(NOD-like receptor, NLR), C 型凝集素受体(C-type lectin receptors, CLR), RIG-I 样受体(RIG-I-like receptors, RLR), AIM2 样受体(AIM2-like receptor, ALR), 细胞内 DNA 和 RNA 感受器<sup>[1]</sup>。NLR 属于胞浆型 PRRs, NLR 可通过募集相关蛋白形成炎性小体(inflammasome), 而炎性小体的激活在神经炎症当中扮演着重要的角色。炎性小体由 Martinon 等<sup>[2]</sup>2002 年首次发现并描述, 目前已发现的炎性小体主要有 5 种: NOD 样受体蛋白 1(NOD-like receptor protein 1, NLRP1)炎性小体, NLRP3 炎性小体, NLRC4 炎性小体, IPAF 炎性小体和 AIM2 炎性小体。炎性小体被发现与包括遗传性自身免疫性疾病、心血管疾病及内分泌疾病等多个系统疾病相关, 而创伤性中枢神经系统损伤后炎性小体蛋白水平上调表明中枢神经损伤与炎性小体关系密切, 本文就 NLRP1 炎性小体在创伤性中枢神经损伤中的作用进行综述。

## 1 NLRP1 炎性小体的结构

炎性小体是细胞质中的多蛋白复合物, 能够激

通讯作者:谭明生 E-mail:zrtanms@sina.com

Corresponding author: TAN Ming-sheng E-mail:zrtanms@sina.com

活促炎性半胱氨酸蛋白水解酶 (cysteiny l aspartate specific proteinases, Caspases), NLRP1 炎性小体是第一个被详细描述 的炎性小体, 也被称为 NALP1、NAC、Defcap、CLR17.1 或 CARD7<sup>[3-5]</sup>, NLRP1 炎性小体含有 NLRP1 受体蛋白, CARD 的凋亡相关斑点样蛋白 (apoptotic-associated speck-like protein containing CARD, ASC), 半胱氨酸蛋白水解酶-1 和半胱氨酸蛋白水解酶-5 前体 (Pro-caspase-1 和 Pro-caspase-5) 几个部分 (图 1)<sup>[6]</sup>, 大脑皮层和脊髓的运动神经元含有 NLRP1 炎性小体<sup>[7]</sup>, NLRP1 也在小胶质细胞中表达<sup>[8]</sup>。

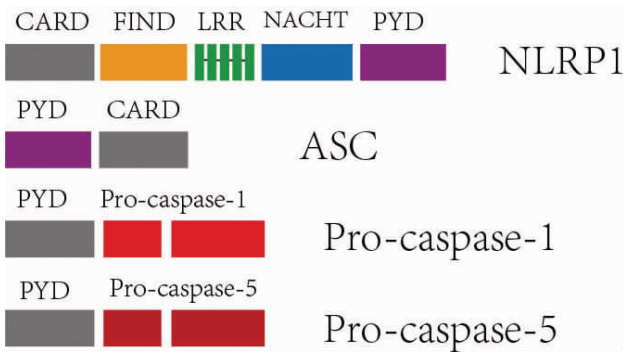


图 1 NLRP1 炎性小体的结构  
Fig.1 The structure of NLRP1 inflammasome

NLRP1 受体蛋白是 NLRs 家族成员之一, NLRP1 是一种多结构域支架蛋白, 人源 NLRP1 大约 170 kDa, N 端为热蛋白结构域 (pyrin domain, PYD), 然后是一个中心定位的核苷酸结合位点 (nucleotide-binding site, NBS), 又称为 NACHT 结构域, 接着是 5 个串联的富含亮氨酸的重复结构域 (leucine-rich repeats, LRR), 一个 FIND 结构域 (function to science domain), 最后是一个 C 端的半胱氨酸蛋白水解酶激活和募集结构域 (caspase activation and recruitment domain, CARD)<sup>[6]</sup>. LRR 结构域由 20~29 个氨基酸残基组成, 在识别 DAMP 和 PAMP、自我调节以及蛋白质相互之间发挥作用; NACHT 结构域通常和 LRR 结构域形成“U”形结构, 被 LRR 掩盖时处于抑制状态, 被暴露后自身寡聚化后募集接头蛋白以启动相应下游信号通路, 抑制 NLRP1 受体中的寡聚化可减少炎症小体的形成, 并降低 Caspase-1 的激活和白介素的活化<sup>[9]</sup>; FIND 结构域包括两个单独的子域, 称为 ZU5 和 UPA, 其功能作用尚未被完全阐明, 有人认为 FIND 的切割极大地促进了 Caspase-1 的招募<sup>[10-11]</sup>; PYD 具有将 NLRP1 和 ASC 连接起来的功能, 而 CARD 域可绕过 ASC 直接与 Pro-caspase-1 相互作用进而启动下游的信号转导<sup>[12]</sup>. 因此, NLRP1

与其他 NLR 家族蛋白不同, 它有 PYD 和 CARD 两个信号转导区域, 与人类只有一个 NLRP1 基因不同, 小鼠 NLRP1 有 3 个同源基因 (NLRP1a, NLRP1b 和 NLRP1c), 这些同源基因均缺少 PYD<sup>[13]</sup>。

ASC 是衔接蛋白, 由 195 个氨基酸残基组成, N 端为效应结构域, 与 NLRP1 的 PYD 相连接; C 端为 Caspase 募集域, 可募集与活化 Pro-caspase。Faustin 等<sup>[3]</sup>比较了 ASC 存在与否时 Caspase-1 和 NLRP1 的催化效率, 发现没有 NLRP1, ASC 对 Caspase-1 活性的影响很小, 然而当 NLRP1 与 ASC 的组合时 Caspase-1 可达到最大活性。这表明 NLRP1 是宿主抵抗病原体成分的直接传感器, 而 ASC 在 NLRP1 炎性小体的激活中不是必需的, 但它是 NLRP1 炎性小体活性的增强剂。

Caspase 家族是一组高同源性且结构相似的蛋白酶, 根据功能及结构的不同可分为凋亡相关性 Caspase 和炎症相关性 Caspase 两大类, 凋亡相关性 Caspase 包括 Caspase-2、Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7、Caspase-8 和 Caspase-9, 炎症相关 Caspase 包括 Caspase-1、Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11、Caspase-12、Caspase-13 和 Caspase-14。

Pro-caspase-1 和 Pro-caspase-5 分别是 Caspase-1 和 Caspase-5 的无活性前体形式, DAMP 和 (或) PAMP 被 NLRP1 识别后可通过其 PYD 与 ASC 结合间接募集激活 Pro-caspase-1, 或直接利用其 CARD 结构域募集并激活 Pro-caspase-1, Pro-caspase-1 随后二聚体化形成具有活性的 Caspase-1<sup>[14]</sup>。Caspase-1 能够裂解白介素 18 的前体 (Pro-interleukin-18) 和白介素 1 $\beta$  的前体 (Pro-interleukin-1 $\beta$ ), 生成具有活性的促炎因子白介素 18 (IL-18) 和白介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), 同时 Caspase-1 切割 GSDMD 蛋白, 进而在细胞膜上形成微孔, 细胞膜完整性丧失, 细胞发生渗透性肿胀, 导致细胞焦亡, 炎性小体和 IL-18 和 IL-1 $\beta$  分泌到细胞外, 这种依赖 Caspase-1 并且伴有炎症的细胞死亡方式称为经典途径细胞焦亡<sup>[15]</sup>。

人 NLRP1 炎性小体中还有 Pro-caspase-5, 而鼠源则是 Pro-caspase-11, 但有相关实验表明人缺少 Caspase-5<sup>[16]</sup>, 鼠缺少 Caspase-11<sup>[17]</sup>不影响 NLRP1 炎性小体的激活, 而 Pro-caspase-5 和 Pro-caspase-11 可直接被细菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 激活, 激活后 Caspase-5 和 Caspase-11 一方面介导缝隙连接蛋白 1 通道 (Pannexin-1, Panx1) 和膜通道 P2X7 开放<sup>[18]</sup>, 另一方面切割 GSDMD, 进而使胞膜形成微孔<sup>[19]</sup>, 导致细胞焦亡, 这种依赖非 Caspase-1 的细胞焦亡称为非经典途径细胞焦亡<sup>[20]</sup>。

## 2 创伤性中枢神经损伤诱导 NLRP1 炎性小体的表达

创伤性中枢神经损伤是后中枢神经炎症激活和调节涉及多种炎性小体, NLRP1 炎性小体是相关性较大的一种<sup>[21]</sup>, NLRP1 炎性小体在激活前处于预组装状态, 这种预组装状态可能有助于中枢神经系统损伤后天然免疫系统的快速激活<sup>[22]</sup>, NLRP1 炎性小体在脑损伤和脊髓损伤后都有大量激活。

Adamczak 等<sup>[23]</sup>发现成人脑损伤患者脑脊液中 NLRP1、ASC 和 Caspase-1 水平较高, 而且 NLRP1、ASC 和 Caspase-1 水平与脑损伤 5 个月后的功能恢复相关。炎性小体介导的神经炎症可能也是儿童脑损伤后激发级联反应的原因, Satchell 等<sup>[24]</sup>发现在严重脑外伤的儿童脑脊液中 Caspase-1 和细胞色素 C 的水平显著升高, Tomura 等<sup>[25]</sup>发现通过药物抑制 NLRP1 炎性小体可以改善脑损伤后的组织病理学表现, 但 Brickler 等<sup>[26]</sup>实验发现 NLRP1 和 ASC 基因敲除的小鼠在脑损伤后的组织病理学、损伤体积、运动功能等方面未显示出明显改善。Kerr 等<sup>[27]</sup>通过对炎性小体作为脑损伤生物标志物的敏感性和特异性的研究认为, 血清中 ASC、Caspase-1 水平和脑脊液中 ASC、IL-18 可作为脑损伤的生物标志物。

脊髓损伤也诱导脊髓中 NLRP1 相关炎症成分的表达, Vaccari 等<sup>[28]</sup>实验中发现颈椎损伤 6 h 后, NLRP1、ASC 和 Caspase-1 免疫反应性显著增强, 而使用 ASC 中和剂可减少炎症反应; 同时也通过脑损伤和 T<sub>9</sub> 脊髓损伤模型实验发现神经元中 NLRP1 蛋白水平较高<sup>[29]</sup>, Lin 等<sup>[30]</sup>研究发现脊髓损伤 24 h 后相关节段脊髓中 NLRP1、ASC 和 Caspase-1 明显增加。Mohamadi 等<sup>[31]</sup>在 T<sub>9</sub> 水平脊髓损伤大鼠中发现脊髓损伤可上调 NLRP1、ASC、Caspase-1、IL-18 和 IL-1 $\beta$  水平。

## 3 创伤性中枢神经损伤中 NLRP1 炎性小体的激活和调节

目前已知 NLRP1 炎性小体可被胞壁酰二肽 (muramyl dipeptide, MOD), 炭疽杆菌致死毒素 (lethal toxin, LT), 细菌 LPS, 弓形虫, 高血糖, K<sup>+</sup>, 三磷酸腺苷 (Adenosine triphosphate, ATP), 细胞外酸中毒<sup>[32]</sup>等危险信号活化, 中枢神经中 NLRP1 炎性小体的异常激活通常发生在中枢神经损伤之后, 中枢神经损伤后, 大量的 DAMPS 和 PAMPs 的释放, 同时细胞外谷氨酸水平升高, 而后激活神经元细胞膜上的谷氨酸  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸和 N-甲基-d-天冬氨酸受体, 使 Ca<sup>2+</sup>内流到细胞质, 进而导致兴奋毒性神经元损伤和死亡, 死亡细胞释放大量的 K<sup>+</sup>和 ATP, K<sup>+</sup>激活 Panx1 通道<sup>[33]</sup>, 同时细胞外高

浓度的 ATP 激活 P2X7 受体, P2X7 受体是 ATP 阳离子通道, 这些通道导致细胞内 K<sup>+</sup>和 ATP 外流, 细胞内 K<sup>+</sup>和 ATP 浓度降低到一定程度可激活 NLRP1 炎性小体<sup>[34]</sup>, NLRP1 的 LRR 结构域构象发生变化, 暴露 NACHT 结构域, NACHT 结构域通过 PYD 募集接头蛋白 ASC 进而激活 Pro-caspase-1 和 Pro-caspase-5 形成活性 Caspase-1 和 Caspase-5, 或直接向 CARD 结构域激活 Pro-caspase-1 和 Pro-caspase-5 形成活性 Caspase-1 和 Caspase-5, Caspase-5 可进一步诱导 Caspase-1 的活化, Caspase-1 一方面切割 Pro-IL-18 和 Pro-IL-1 $\beta$  形成活性 IL-18 和 IL-1 $\beta$  促进炎症的发生, 另一方面和 Caspase-5 介导细胞焦亡 (图 2)。

大鼠的 NLRP1 炎性小体是由 NALP1、ASC、Pro-caspase-1 和 Pro-caspase-11 组成的分子平台, 并与 X 连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 形成蛋白组装, XIAP 可抑制 Caspase 的激活, 但在中枢神经损伤后导致 XIAP 裂解, 裂解后 N 端 BIR1-2 片段对 Caspase 的激活抑制作用减弱, 增强了 Pro-caspase-1 和 Pro-caspase-11 的活化<sup>[35]</sup>, 继而促进了 Pro-IL-18 和 Pro-IL-1 $\beta$  的激活和细胞焦亡。Vaccari 等<sup>[28]</sup>实验发现大鼠 NLRP1 炎性小体中的 Caspase-1 和 Caspase-11 都被招募, 表明这两种 Caspase 都参与了 IL 处理。

IL-18 和 IL-1 $\beta$  可引发和促进辅助 T 细胞 1 相关的固有免疫应答, 进而引起血脊髓屏障和血脑屏障的破坏及继发的细胞死亡。有研究发现 IL-1 $\beta$  可能和神经损伤后急性炎症和组织损伤相关性较大, 而 IL-18 可能和神经损伤后持续的炎症反应更相关。Wallisch 等<sup>[21]</sup>发现脑损伤后 IL-1 $\beta$  可迅速激活。Frugier 等<sup>[36]</sup>发现患者在脑损伤发病后的 1h 时内脑组织中 IL-1 $\beta$  水平升高了 5 倍。Yatsiv 等<sup>[37]</sup>发现实验动物和人类在脑损伤后 7 d 内 IL-18 水平在持续增加。Clausen 等<sup>[38]</sup>发现脑损伤后应用 IL-1 $\beta$  中和抗体可减少病变区域并减小病理损伤。因此, 使用炎性小体抑制剂可能通过抑制 IL-18 和 IL-1 $\beta$  的分泌和激活而有效地调节促炎途径。

## 4 创伤性中枢神经损伤后针对 NLRP1 炎性小体的治疗

NLRP1 炎性小体在创伤性中枢神经损伤后的炎症反应和细胞焦亡中扮演着重要的角色, 针对 NLRP1 炎性小体的靶向治疗或可减轻创伤后的中枢神经损伤, 促进神经功能的恢复。

Tomura 等<sup>[25]</sup>通过将大鼠脑损伤后内体温控制在 33 °C 4 h 可以防止脑损伤后 24 h 内 Caspase-1、Caspase-11 和 P2X7 的增加, 并且与神经元中 Cas-

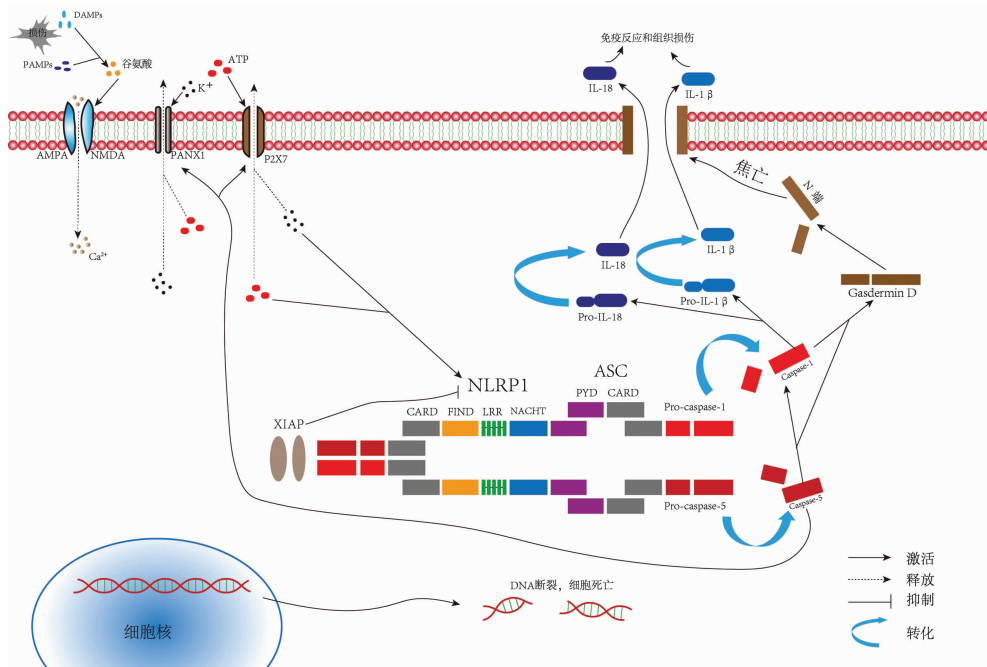


图 2 中枢神经损伤后 NLRP1 炎性小体激活示意图

Fig.2 Schematic diagram of NLRP1 inflammasome activation after central nervous system injury

pase-1 免疫反应活性下降程度一致。Sun 等<sup>[39]</sup>发现给予脑皮质损伤小鼠腹腔注射 Caspase-1 抑制剂 VX765,可以抑制小鼠受损大脑皮层中 NLRP1、Caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达,同时抑制损伤皮层中 GSDMD 的切割和 ASC 寡聚化,减少血脑屏障的破坏。和细胞焦亡,从而发挥神经保护作用。Israelov 等<sup>[40]</sup>利用 VX765 作用于体外人血脑屏障损伤模型也证明了 Caspase-1 抑制剂有助于血脑屏障损伤的恢复。Chen 等<sup>[41]</sup>发现通过给小鼠注射 MC4 受体激动剂 RO27-3225 治疗可减少脑出血后 24 h 和 72 h 的 NLRP1、Caspase-1 和 IL-1 $\beta$  的表达,抑制神经元的焦亡,改善神经功能。Vaccari 等<sup>[35]</sup>发现在大鼠脑损伤后立即给予抗 ASC 抗体,可降低 Caspase-1 活性,减少 IL-1 $\beta$  的激活,显著减小脑损伤体积;P2X4 敲除小鼠与野生型相比,脊髓损伤后炎性小体活化,IL 的产生,炎细胞浸润显著减少<sup>[42]</sup>。

Zhou 等<sup>[43]</sup>通过 P2X7 受体抑制剂亮蓝 G 腹腔注射干扰 T<sub>10</sub> 脊髓损伤大鼠,发现亮蓝 G 组大鼠脊髓中 P2X7、XIAP、Caspase-11、ASC、Caspase-1、IL-1 $\beta$  及 IL-18 蛋白表达低于模型组,脊髓组织病理学损伤和血脊髓屏障破坏程度低于模型组,亮蓝 G 促进了大鼠运动功能的恢复。Chen 等<sup>[44]</sup>通过对 T<sub>9</sub> 脊髓损伤模型小鼠腹腔注射 ASC 寡聚化阻滞剂 CRID3,连续干预 1 周,发现 CRID3 抑制 ASC、Caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的激活,从而抑制 M1 小胶质细胞、Th1 和 Th17 的分化,增加 M2 小胶质细胞和 Th2 的分

化,促进了小鼠脊髓组织学和行为学的改善;认为 CRID3 可通过抑制炎性小体激活,减少促炎因子产生,恢复免疫细胞亚群平衡,改善局部免疫微环境来改善小鼠脊髓损伤。Zheng 等<sup>[45]</sup>通过静脉注射一氧化氮释放分子-3 (carbon monoxide releasing molecule-3, CORM-3)增加大鼠脊髓组织中 CO 的浓度,可减轻脊髓损伤后神经元的焦亡,其机制可能与肌醇酶 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1) 介导的炎性小体信号调节有关。Zendedel 等<sup>[46]</sup>在大鼠 T<sub>9</sub> 脊髓挫伤后,连续 3 d 注射雌激素,相比对照组脊髓中 NLRP1、ASC、Caspase-1、IL-18 和 IL-1 $\beta$  水平低,且 BBB 行为评分显著高于对照组。Lin 等<sup>[30]</sup>通过脊髓内注射表达 HO-1 相关病毒发现可有效减少脊髓损伤诱导的 NLRP1 炎性小体的形成,减少神经元死亡,促进神经功能恢复,认为 HO-1 可通过抑制激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 的表达减少 NLRP1 的激活。Mohamadi 等<sup>[31]</sup>通过大鼠脊髓鞘内移植沃顿间充质干细胞减少了 NLRP1 炎性小体和 IL 的表达,促进了大鼠脊髓损伤后的功能恢复。Noori 等<sup>[47]</sup>通过将鞘内注射于人沃顿间充质干细胞外泌体干预 T<sub>10</sub> 脊髓损伤大鼠模型,证实沃顿间充质干细胞外泌体能够减少损伤脊髓组织中 Caspase-1、IL-1 $\beta$  及 IL-18 蛋白和基因的表达,从而减轻炎症反应,减少胶质瘢痕形成,促进脊髓功能恢复。Mousavi 等<sup>[48]</sup>将施万细胞移植到挫伤脊髓损伤模型上,抑制了 NLRP1 炎性小体的激活和 IL-1 $\beta$  的表

达,减轻了轴突脱髓鞘和变性,但相比对照组 IL-18 蛋白水平无明显差异。Clark 等<sup>[49]</sup>通过实验发现注射 Caspase 1 抑制剂或 IL-1 $\beta$  受体拮抗剂可减轻大鼠因脊髓炎症导致的痛觉过敏。Liu 等<sup>[50]</sup>研究发现将 IL 受体拮抗剂(IL-1Ra)和谷氨酸拮抗剂 MK801 和 NBQX 注入大鼠受损的脊髓中可降低 IL 水平,抑制谷氨酸毒性,促进大鼠运动功能的恢复。Ibrahim 等<sup>[51]</sup>通过前瞻性队列研究发现口服丙磺舒能有效提高脊髓损伤患者的精子活力,并认为是通过干扰 PANX-1 通道而抑制炎性小体的激活,但是对脊髓中炎性小体的影响并未进行研究。吴立莹等<sup>[52]</sup>通过丙磺舒干预 T<sub>1</sub> 脊髓损伤大鼠模型发现,丙磺舒组大鼠脊髓中 Caspase-1 和 IL-1 $\beta$  蛋白表达水平显著低于 SCI 组,认为丙磺舒可能通过抑制 XIAP 的裂解和 Caspase-1 的活化,从而减少 NLRP1 炎性小体的活化,减轻脊髓损伤。Zhang 等<sup>[53]</sup>通过鞘内注射细胞分裂和生长介素 FBXW7 $\alpha$  干预脊髓损伤大鼠,发现 FBXW7 $\alpha$  能够下调损伤脊髓中 GSDMD、Caspase-1、Caspase-11、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达,并且能够修复线粒体功能障碍,改善脊髓损伤的营养状况和氧化

应激(见表 1)。

这些治疗的作用机制大致是通过靶向抑制 NLRP1 受体蛋白、ASC、Caspase-1、PanX-1、IL-18 和 IL-1 $\beta$  的一种或几种,但针对细胞内外离子和 ATP 平衡,GSDMD 切割的干预研究较少,同时各项治疗的最佳干预开始时间、不同干预持续时间、对不同程度创伤性中枢神经损伤中炎性小体激活的影响大小也缺乏相关研究。

### 5 展望

NLRP1 炎性小体在创伤性中枢神经损伤中发挥着重要作用,也是目前的研究热点,但其分子组成中有些结构域的相互作用机制仍未完全阐明,下一步需加深对此方面的研究探索,当前大多针对创伤性中枢神经损伤的治疗尚处于临床前实验阶段,针对其中作用明显的治疗应尽早进行临床试验,开发出有益于中枢神经损伤的疗法,同时许多疗法在其他疾病中被证明能够抑制 NLRP1 炎性小体的激活,这些疗法是否能够作用于创伤性中枢神经损伤可继续研究,另外中医药在临床中也证明了对中枢神经损伤的作用<sup>[54-57]</sup>,可进一步探索中医药对炎性小体

表 1 当前创伤性中枢神经损伤后针对 NLRP1 炎性小体的治疗

Tab.1 Treatment of NLRP1 inflammasome after traumatic central nerve injury at present

干预措施	作用靶点	研究结果
创伤后低温		防止大鼠脑损伤后 24 h 内 Caspase-1、Caspase-11 和 P2X7 的增加,抑制 Caspase-1 免疫反应活性
VX765	Caspase-1	抑制小鼠受损大脑皮层中 NLRP1、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 和 IL-18 的表达,GSDMD 的切割和 ASC 寡聚化,减少血脑屏障的破坏
RO27-3225		减少小鼠脑出血后 24 h 和 72 h 的 NLRP1、Caspase-1 和 IL-1 $\beta$ 的表达
抗 ASC 抗体	ASC	降低 Caspase-1 活性,减少 IL-1 $\beta$ 激活,减小大鼠脑损伤体积
P2X4 基因敲除	P2X4	小鼠脊髓损伤后炎性小体活化,IL 的产生,炎细胞浸润减少
亮蓝 G	P2X7	减少大鼠脊髓中 P2X7、XIAP、Caspase-11、ASC、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 及 IL-18 蛋白表达,减轻脊髓组织病理学损伤和血脊髓屏障破坏
CRID3	ASC	减少 ASC、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 和 IL-18 的激活,抑制 M1 小胶质细胞、Th1 和 Th17 分化,增加 M2 小胶质细胞和 Th2 分化
CORM-3	IRE1	减轻脊髓损伤后神经元的焦亡
雌激素		减少大鼠脊髓中 NLRP1、ASC、Caspase-1、IL-18 和 IL-1 $\beta$ 水平低
HO-1	ATF4	减少脊髓损伤中 NLRP1 炎性小体的激活
沃顿胶间充质干细胞移植		减少 NLRP1 炎性小体和 IL 的表达,
沃顿间充质干细胞外泌体		减少损伤脊髓组织中 Caspase-1、IL-1 $\beta$ 及 IL-18 蛋白和基因的表达,从而减轻炎症反应,减少胶质瘢痕形成
施万细胞移植		抑制 NLRP1 炎性小体激活和 IL-1 $\beta$ 表达,减轻了轴突脱髓鞘和变性
Caspase-1 抑制剂	Caspase-1	减轻大鼠因脊髓炎症导致的痛觉过敏
IL-1 $\beta$ 受体拮抗剂	IL-1 $\beta$	减轻大鼠因脊髓炎症导致的痛觉过敏
IL-1Ra, MK801, NBQX	IL, 谷氨酸	降低大鼠脊髓 IL 水平,抑制谷氨酸毒性
丙磺舒	XIAP, Caspase-1	减少脊髓中 Caspase-1 和 IL-1 $\beta$ 蛋白表达
	PANX-1	抑制炎性小体的激活,提高脊髓损伤患者的精子活力
FBXW7 $\alpha$		下调损伤脊髓中 GSDMD、Caspase-1、Caspase-11、IL-1 $\beta$ 和 IL-18 表达,修复线粒体功能障碍

的作用机制,为中枢神经损伤提供新的治疗策略。

#### 参考文献

- [1] Hayward JA, Mathur A, Ngo C, et al. Cytosolic recognition of microbes and pathogens: inflammasomes in action[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2018, 82(4): 15–18.
- [2] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of pro IL- $\beta$ [J]. *Mol Cell*, 2002, 10(2): 417–426.
- [3] Faustin B, Lartigue L, Bruey JM, et al. Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation[J]. *Mol Cell*, 2007, 25(5): 713–724.
- [4] Frederick Lo C, Ning X, Gonzales C, et al. Induced expression of death domain genes NALP1 and NALP5 following neuronal injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 366(3): 664–669.
- [5] Pedra JH, Cassel SL, Sutterwala FS. Sensing pathogens and danger signals by the inflammasome[J]. *Curr Opin Immunol*, 2009, 21(1): 10–16.
- [6] Mathur A, Hayward JA, Man SM. Molecular mechanisms of inflammasome signaling[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 103(2): 233–257.
- [7] Vaccari JP, Dietrich WD, Keane RW. Therapeutics targeting the inflammasome after central nervous system injury[J]. *Transl Res*, 2016, 167(1): 35–45.
- [8] Fleshner M, Frank M, Maier SF. Danger signals and inflammasomes: stress-evoked sterile inflammation in mood disorders[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 36–45.
- [9] Fann DY, Lim YA, Cheng YL, et al. Evidence that NF- $\kappa$ B and MAPK signaling promotes NLRP inflammasome activation in neurons following ischemic stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2): 1082–1096.
- [10] Sandstrom A, Mitchell PS, Goers L, et al. Functional degradation: a mechanism of NLRP1 inflammasome activation by diverse pathogen enzymes[J]. *Science*, 2019, 364: 1330.
- [11] Chui AJ, Okondo MC, Rao SD, et al. N-terminal degradation activates the NLRP1B inflammasome[J]. *Science*, 2019, 364(6435): 82–85.
- [12] Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 821–832.
- [13] Chavarría-Smith J, Vance RE. The NLRP1 inflammasomes[J]. *Immuno Rev*, 2015, 265(1): 22–34.
- [14] Yazdi AS, Guarda G, Dombrowski MC, et al. Inflammatory caspases in innate immunity and inflammation[J]. *J Innate Immun*, 2010, 2(3): 228–237.
- [15] Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660–665.
- [16] Shi J, Zhao Y, Wang Y, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS[J]. *Nature*, 2014, 514(7521): 187–192.
- [17] Kayagaki N, Wong MT, Stowe IB, et al. Noncanonical inflammasome activation by intracellular LPS independent of TLR4[J]. *Science*, 2013, 341(6151): 1246–1249.
- [18] Yang D, He Y, Munoz-Planillo R, et al. Caspase-11 requires the pannexin-1 channel and the purinergic P2X7 pore to mediate pyroptosis and endotoxic shock[J]. *Immunity*, 2015, 43(5): 923–932.
- [19] Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 666–671.
- [20] Broz P. Immunology: Caspase target drives pyroptosis[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 642–643.
- [21] Wallisch JS, Simon DW, Bayr H, et al. Cerebrospinal fluid NLRP3 is increased after severe traumatic brain injury in infants and children[J]. *Neurocritical Care*, 2017, 27(1): 44–50.
- [22] Walsh JG, Muruve DA, Power C. Inflammasomes in the CNS[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(2): 84–97.
- [23] Adamczak S, Dale G, Vaccari JP, et al. Inflammasome proteins in cerebrospinal fluid of brain-injured patients as biomarkers of functional outcome: clinical article[J]. *J Neurosurg*, 2012, 117(6): 1119–1125.
- [24] Satchell MA, Lai Y, Kochanek PM, et al. Cytochrome c, a biomarker of apoptosis, is increased in cerebrospinal fluid from infants with inflicted brain injury from child abuse[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005, 25(7): 919–927.
- [25] Tomura S, Vaccari JP, Keane RW, et al. Effects of therapeutic hypothermia on inflammasome signaling after traumatic brain injury[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(10): 1939–1947.
- [26] Brickler T, Gresham K, Meza A, et al. Nonessential role for the NLRP1 inflammasome complex in a murine model of traumatic brain injury[J]. *Mediators Inflamm*, 2016: 1–11.
- [27] Kerr N, Lee SW, Perez-Barcena J, et al. Inflammasome proteins as biomarkers of traumatic brain injury[J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0210128.
- [28] Vaccari JP, Lotocki G, Marcillo AE, et al. A molecular platform in neurons regulates inflammation after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(13): 3404–3414.
- [29] Vaccari JP, Brand F, 3rd, Adamczak S, et al. Exosome-mediated inflammasome signaling after central nervous system injury[J]. *J Neurochem*, 2016, 136(1): 39–48.
- [30] Lin WP, Xiong GP, Lin Q, et al. Heme oxygenase-1 promotes neuron survival through down-regulation of neuronal NLRP1 expression after spinal cord injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 52.
- [31] Mohamadi Y, Noori Moghahi SMH, Mousavi M, et al. Intrathecal transplantation of Wharton's jelly mesenchymal stem cells suppresses the NLRP1 inflammasome in the rat model of spinal cord injury[J]. *J Chem Neuroanat*, 2019, 97: 1–8.
- [32] Wang YC, Li WZ, Wu Y, et al. Acid-sensing ion channel 1a contributes to the effect of extracellular acidosis on NLRP1 inflammasome activation in cortical neurons[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 246.
- [33] Yeung AK, Patil CS, Jackson MF. Pannexin-1 in the CNS: Emerging concepts in health and disease[J]. *J Neurochem*, 2020, 154(5): 468–485.
- [34] Shestopalov VI, Slepak VZ. Molecular pathways of pannexin1-mediated neurotoxicity[J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 23.
- [35] Vaccari JP, Lotocki G, Alonso OF, et al. Therapeutic neutralization of the NLRP1 inflammasome reduces the innate immune response and improves histopathology after traumatic brain injury[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(7): 1251–1261.
- [36] Frugier T, Morganti-Kossmann MC, O'Reilly D, et al. In situ detection of in-inflammatory mediators in post mortem human brain tis-

- sue after traumatic injury [J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(3):497-507.
- [37] Yatsiv I, Morganti-Kossmann MC, Perez D, et al. Elevated intracranial IL-18 in humans and mice after traumatic brain injury and evidence of neuroprotective effects of IL-18-binding protein after experimental closed head injury [J]. *J Cerebral Blood Flow Metabolism*, 2002, 22(8):971-978.
- [38] Clausen F, Hanell A, Bjork M, et al. Neutralization of interleukin-1beta modifies the inflammatory response and improves histological and cognitive outcome following traumatic brain injury in mice [J]. *Eur J Neurosci*, 2009, 30(3):385-396.
- [39] Sun Z, Nyanzu M, Yang S, et al. VX765 attenuates pyroptosis and HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B pathways to improve functional outcomes in TBI mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:7879629.
- [40] Israelov H, Ravid O, Atrakchi D, et al. Caspase-1 has a critical role in blood-brain barrier injury and its inhibition contributes to multifaceted repair [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):267.
- [41] Chen S, Zuo Y, Huang L, et al. The MC4 receptor agonist RO27-3225 inhibits NLRP1-dependent neuronal pyroptosis via the ASK1/JNK/p38 MAPK pathway in a mouse model of intracerebral haemorrhage [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(9):134113-134156.
- [42] Vaccari JP, Bastien D, Yurcisin G, et al. P2X4 receptors influence inflammasome activation after spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(9):3058-3066.
- [43] Zhou X, Yang Y, Wu LY, et al. Brilliant blue G inhibits inflammasome activation and reduces disruption of blood-spinal cord barrier induced by spinal cord injury in rats [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:6359-6366.
- [44] Chen YQ, Wang SN, Shi YJ, et al. CRID3, a blocker of apoptosis associated speck like protein containing a card, ameliorates murine spinal cord injury by improving local immune microenvironment [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):255.
- [45] Zheng G, Zhan Y, Wang H, et al. Carbon monoxide releasing molecule-3 alleviates neuron death after spinal cord injury via inflammasome regulation [J]. *EBioMedicine*, 2019, 40:643-454.
- [46] Zendedel A, Monnink F, Hassanzadeh G, et al. Estrogen attenuates local inflammasome expression and activation after spinal cord injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2):1364-1375.
- [47] Noori L, Arabzadeh S, Mohamadi Y, et al. Intrathecal administration of the extracellular vesicles derived from human Wharton's jelly stem cells inhibit inflammation and attenuate the activity of inflammasome complexes after spinal cord injury in rats [J]. *Neurosci Res*, 2020, 170:87-98.
- [48] Mousavi M, Hedayatpour A, Mortezaee K, et al. Schwann cell transplantation exerts neuroprotective roles in rat model of spinal cord injury by combating inflammasome activation and improving motor recovery and remyelination [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(4):1117-1130.
- [49] Clark AK, D'aquisto F, Gentry C, et al. Rapid co-release of interleukin 1beta and caspase 1 in spinal cord inflammation [J]. *J Neurochem*, 2006, 99(3):868-880.
- [50] Liu S, Xu GY, Johnson KM, et al. Regulation of interleukin-1beta by the interleukin-1 receptor antagonist in the glutamate-injured spinal cord; endogenous neuroprotection [J]. *Brain Res*, 2008, 1231:63-74.
- [51] Ibrahim E, Aballa TC, Lynne CM, et al. Oral probenecid improves sperm motility in men with spinal cord injury [J]. *J Spinal Cord Med*, 2018, 41(5):567-570.
- [52] 吴立莹, 周鑫, 谷艳婷, 等. 丙磺舒对大鼠急性脊髓损伤后 NLRP1 炎性小体活化的影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27(6):536-541.
- Wu LY, ZHOU X, GU YT, et al. Effect of probenecid on activation of NLRP1 inflammasome in acute spinal cord injury in rat [J]. *Zhongguo Jiao Xing Wai Ke Za Zhi*, 2019, 27(6):536-541. Chinese.
- [53] Zhang H, Yang T. FBXW7alpha promotes the recovery of traumatic spinal cord [J]. *Curr Mol Med*, 2020, 20(6):494-504.
- [54] 韦天未, 张泓, 刘继生. 醒脑针刺联合神经生长因子对脑损伤综合征患儿的疗效观察 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(20):3138-3141.
- WEI TW, ZHANG H, LIU JS. Observation on the effects of Xingnao acupuncture combined with nerve growth factor on child patients with brain injury syndrome [J]. *Shi Jie Zhong Yi Yao*, 2020, 15(20):3138-3141. Chinese.
- [55] 杨金颖. 回神颗粒对中度创伤性脑损伤的机制以及临床应用研究 [J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(10):1483-1485.
- YANG JY. Study on the mechanism and clinical application of Huishen granule on moderate traumatic brain injury [J]. *Yi Xue Li Lun Yu Shi Jian*, 2019, 32(10):1483-1485. Chinese.
- [56] 康丽丽. 益气活血汤治疗急性脊髓损伤临床观察 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021, 19(1):106-108.
- KANG LL. Clinical observation on *Yiqi Huoxue* decoction in the treatment of acute spinal cord injury [J]. *Zhongguo Zhong Yi Yao Xian Dai Yuan Cheng Jiao Yu*, 2021, 19(1):106-108. Chinese.
- [57] 冯德琳, 南在元. 针灸治疗脊髓损伤的研究进展 [J]. *中国民间疗法*, 2020, 28(14):115-117.
- FENG DL, NAN ZY. A review on acupuncture treatment of spinal cord injury [J]. *Zhongguo Min Jian Liao Fa*, 2020, 28(14):115-117. Chinese.

(收稿日期:2021-03-16 本文编辑:王宏)