

# NLRP3 炎症小体在抑郁症中作用的研究进展

薛瑞瑞,周寿红\*

(南华大学医学院生理学教研室,湖南 衡阳 421001)

**摘要:** 抑郁症是一种常见且严重的精神障碍类疾病,给家庭和社会带来了沉重的负担。核苷酸寡聚结合域样受体蛋白 3(Oligonucleotide binding domain-like receptor pyrin containing 3, NLRP3)炎症小体使活化的半胱天冬酶-1 将前白介素-1 $\beta$  和前白介素-18 剪切为成熟的白介素-1 $\beta$  和白介素-18,进而产生大量的炎症因子,参与了抑郁症的发生发展进程。本文主要探讨 NLRP3 炎症小体激活在抑郁症中作用的最新研究进展。

**关键词:** NLRP3 炎症小体; 抑郁症; 白介素-1 $\beta$ ; 炎症

**中图分类号:** R749.4 **文献标识码:** A

抑郁症主要表现为认知功能的改变,较大的情绪波动,饮食和睡眠的异常等症状,属于严重的精神疾病。随着现代人的生活节奏越来越快,来自各方精神障碍的压力不断地增加,使越来越多的人患有不同程度的抑郁样行为,甚至抑郁症。世界卫生组织预测在 2030 年抑郁症可能成为世界第二大负担的疾病。尽管这种疾病具有严重的社会危害,但是抑郁症发生和发展的机制尚未阐明。大量证据表明,心理和身体应激可以激活免疫和炎症过程,并增加促炎细胞因子水平,导致神经元结构和功能的改变以及抑郁症的发生。在应激和抑郁症免疫炎症反应过程中,核苷酸寡聚结合域样受体蛋白 3(Oligonucleotide binding domain-like receptor pyrin containing 3, NLRP3)炎症小体是应激和抑郁症之间的桥梁,其功能失调会导致炎症的产生,介导抑郁症的发生发展<sup>[1]</sup>。因此,更多了解 NLRP3 炎症小体与抑郁症关系,可为未来如何治疗抑郁症提供新的思路。

## 1 NLRP3 炎症小体生物学特性

NLRP3 炎症小体是由胞内固有免疫受体,由半胱天冬氨酸前体-1 和凋亡相关斑点样蛋白(Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase

recruitment domain, ASC)组成的蛋白质复合体。NLRP3 炎症小体位于巨噬细胞和小胶质细胞中,负责识别广泛的危险信号,被激活的 NLRP3 炎症小体能活化半胱天冬氨酸-1,并剪切成白介素-1 $\beta$ (Interleukin -1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和白介素-18(Interleukin -18, IL-18)等促炎细胞因子介导炎症过程。NLRP3 炎症小体结构上由三个结构域组成:C-末端富含荧光素的重复序列,中心定位的核苷酸结合寡聚化和 N-末端结构域。当巨噬细胞或小胶质细胞遇到危险信号刺激时,含有半胱天冬酶募集区、ASC 及 NLRP3 炎症小体形成复合物。这种复合物使半胱天冬酶-1 激活,从而产生成熟的 IL-1 $\beta$  和 IL-18,介导炎症反应<sup>[2]</sup>。

## 2 NLRP3 炎症小体的激活

研究表明活性氧(Reactive oxygen species, ROS)、线粒体功能障碍、K<sup>+</sup>、病原体及分泌的毒素、草酸钙等特异性结晶和颗粒物、高血糖高血脂等因素均可激活 NLRP3 炎症小体。

**2.1 ROS 与 NLRP3 炎症小体激活** ROS 长期以来被认为是激活 NLRP3 炎症小体中的主要因素。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶产生的 ROS 是 NLRP3 炎症小体激活的常见信号分子。然而,研究发现缺乏 NADPH 氧化酶活性的人外周血单核细胞和小鼠巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体仍可正常活化。

**2.2 线粒体功能障碍与 NLRP3 炎症小体激活** 通过 ROS 化学抑制剂发现了线粒体功能障碍在

收稿日期:2018-01-27;修回日期:2018-06-06

基金项目:湖南省自然科学基金(2016JJ2110)、湖南省教育厅优秀青年基金(15B208)、湖南省 2017 年研究生科研创新项目(CX2017B547)和南华大学大学生研究性学习和创新性实验计划项目(2016NH056XJXZ)资助。

\* 通信作者, E-mail: zhoushouhong@126.com.

NLRP3 炎症小体激活中的作用,线粒体功能的失调促进了 NLRP3 炎症小体的激活。但是化学抑制剂易于造成假象,特别是在高浓度下,有研究表明,高浓度的 ROS 抑制剂也会影响 NLRP3 炎症小体的激活。此外,已经释放到细胞质中的线粒体 DNA 可与 NLRP3 炎症小体发生相互作用并激活 NLRP3 炎症小体。但是也有研究认为线粒体 DNA 的释放可能发生在 NLRP3 炎症小体激活的下游<sup>[3]</sup>。总之,线粒体在 NLRP3 炎症小体激活中的确切作用不明确。

**2.3 K<sup>+</sup>与 NLRP3 炎症小体激活** 细胞内 K<sup>+</sup>外排是 NLRP3 炎症小体激活的一个重要特征。研究表明,K<sup>+</sup>通道的开放剂如黑曲霉可诱发脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激的小鼠巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体的激活及 IL-1 $\beta$  的成熟。高浓度的细胞外 K<sup>+</sup>可阻断 NLRP3 炎症小体的激活。几乎所有 NLRP3 炎症小体激活的刺激物,包括 ROS、ATP、病原体、毒素、特异性结晶和颗粒物等均可降低细胞内 K<sup>+</sup>的浓度,而激活 NLRP3 炎症小体。因此,细胞内 K<sup>+</sup>浓度的降低是 NLRP3 炎症小体激活的常见触发因素。此外,在非经典炎症小体途径中 NLRP3 的激活也需要 K<sup>+</sup>外排<sup>[4]</sup>。但是细胞内 K<sup>+</sup>浓度和 NLRP3 激活之间的机制仍然了解很少。K<sup>+</sup>流出被认为是 NLRP3 炎症小体激活的结果,但也有研究认为 K<sup>+</sup>流出先于 NLRP3 炎症小体激活<sup>[4]</sup>。

**2.4 颗粒物与 NLRP3 炎症小体激活** NLRP3 炎症小体可被颗粒物质的内吞而激活,破坏溶酶体膜,使木瓜蛋白酶家族的溶酶体半胱氨酸蛋白酶组织蛋白酶 B 释放到细胞质中。研究表明,NLRP3 炎症小体的激活可被组织蛋白酶 B 的化学抑制剂 CA-074-Me 抑制。此外 CA-074-Me 可以抑制多种组织蛋白酶促进 NLRP3 炎症小体启动和激活。颗粒物除了释放组织蛋白酶到细胞质而激活 NLRP3 炎症小体外,颗粒物也可触发细胞 K<sup>+</sup>外排,而激活 NLRP3 炎症小体<sup>[5]</sup>。研究发现溶酶体抑制剂 Leu-Leu-O-甲酯处理巨噬细胞,在 NLRP3 炎症小体激活之前可诱导出快速的 K<sup>+</sup>流出<sup>[4]</sup>。颗粒物引起的溶酶体破裂与 K<sup>+</sup>流出导致 NLRP3 炎症小体激活的相关机制仍有待进一步的研究。

### 3 参与调节 NLRP3 炎症小体激活的信号分子

目前研究发现参与 NLRP3 炎症小体激活调节的信号分子主要包括双链 RNA 依赖性蛋白激酶(double-stranded RNA-dependent protein kinase,

PKR)、鸟苷酸结合蛋白 5(guanylate-binding protein 5,GBP5)和 NIMA 相关激酶 7(Never-in-mitosis A-related kinase 7, Nek7)等。PKR 的缺失或抑制导致巨噬细胞对 IL-1 $\beta$  和 IL-18 等刺激引起的 NLRP3 炎症小体的激活明显减少。GBP5 在 NLRP3 炎症小体激活中的作用目前是有争议的。GBP5 被证明参与了由 ATP、尼日利亚菌素和细菌而不是颗粒物所诱导的 NLRP3 炎症小体的激活。但也有研究发现在 GBP5 缺陷的小鼠巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体可以正常活化。Nek7 与 PKR 和 GBP5 不同,其在激活 NLRP3 炎症小体内的关键作用已经在不同的研究中得到证明。Nek7 属于调控有丝分裂进展和 DNA 损伤反应的 NIMA 相关激酶家族。NLRP3 炎症小体所有刺激物都依赖 Nek7,如 ATP、尼日利亚菌素、微晶尿酸钠晶体和明矾等<sup>[6]</sup>。Nek7 可控制 NLRP3 炎症小体激活和 ASC 斑点的形成导致细胞内钾的流出<sup>[7]</sup>。Nek7 被证明是 NLRP3 炎症小体激活中的关键环节,Nek7 的缺乏使 IL-1 $\beta$  的分泌与免疫细胞的募集减少<sup>[6]</sup>。Nek7 是如何调节 NLRP3 炎症小体的激活的详细机制还不明确。Nek7 与 NLRP3 炎症小体之间的相互作用可被细胞外高浓度的 K<sup>+</sup>所逆转,表明通过诱导 K<sup>+</sup>外排可能是 Nek7 参与 NLRP3 炎症小体激活的可能途径。

## 4 NLRP3 炎症小体与抑郁症

**4.1 NLRP3 炎症小体与抑郁症的关系** 研究显示在 LPS 诱导的抑郁样行为小鼠模型中,LPS 处理 24 h 后,小鼠全脑中 NLRP3 炎症小体、ASC 和 caspase-1 以及 IL-1 $\beta$ mRNA 蛋白水平显著增加,而特异性半胱氨酸蛋白酶-1 抑制剂 Ac-YVAD-CMK 的可以抑制 LPS 诱导的 NLRP3-炎症小体的激活和抑郁样行为,这表明 NLRP3-炎症小体和半胱氨酸蛋白酶-1,参与了 LPS 诱导的抑郁症模型<sup>[8]</sup>。其他研究小组研究了 NLRP3 参与不同慢性应激方案诱导的抑郁行为的模型。这些模型诱导抑郁样行为通过强制游泳、悬尾试验和蔗糖偏好测试评估。同样发现多种抑郁症模型中 NLRP3 炎症小体被激活和 IL-1 $\beta$  的大量产生。ATP 敏感性钾通道开放剂 iptakalim 可改善慢性不可预测应激诱导的小鼠抑郁样行为和 NLRP3 炎症小体的激活。而特异性的炎症小体抑制剂 VX-765 可抑制慢性不可预测温和应激诱导的小鼠海马中的 NLRP3 炎症小体的激活,改善小鼠的抑郁样行为<sup>[9]</sup>。给大鼠 12 周的慢性不可预测的轻度应激后,在大鼠前额叶皮质中发现 NLRP3 炎症小体的激活

和 IL-1 $\beta$  水平的升高。然而,由于观察到 NLRP3 的免疫反应性的非特异性位点,因此不能排除其它细胞群体中该蛋白质复合物的表达。在 NLRP3 敲除小鼠中未观察到 IL-1 $\beta$  水平的增加、小胶质细胞活化或海马神经发生减少等变化<sup>[10]</sup>。除慢性应激模型外,在卵巢切除术和雌激素缺乏诱导的抑郁症模型中,发现在卵巢切除的雌性小鼠的海马中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 和 caspase-1 水平及 NLRP3 的表达明显升高。而炎症小体抑制剂 VX-765 逆转了 IL-1 $\beta$  和 IL-18 在海马水平的升高,改善了这些抑郁症模型的抑郁样行为<sup>[11]</sup>。

**4.2 NLRP3 炎症小体激活标志物 IL-1 $\beta$  与抑郁症的关系** 由于 IL-1 $\beta$  是 NLRP3 炎症小体的重要底物,其水平也可反映了 NLRP3 炎症小体的激活程度。研究显示 IL-1 $\beta$  在外周免疫与中枢神经的交互关系中扮演着重要的角色,参与了神经免疫的调节、情绪和认知相关的功能调节以及抑郁症的发生发展。IL-1 $\beta$  可激活 HPA 轴并诱导大鼠抑郁样行为,IL-1 $\beta$  代表心理应激的促炎反应的初始步骤,其过度产生导致包括抑郁症在内的应激相关疾病中的细胞损伤<sup>[9]</sup>。研究表明,IL-1 $\beta$  可改变与情绪调节相关的行为和神经递质的传导过程。儿童期虐待等压力因素的受试者中 IL-1 $\beta$  的水平升高,脑组织和血清中 IL-1 $\beta$  水平的升高与抑郁样行为的发生密切相关<sup>[12]</sup>。研究发现 IL-1 $\beta$  基因中不同单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNPs)与抑郁症患病率或治疗反应之间存在相关性。IL-1 $\beta$  基因存在 C511T 的多态性,该 SNP 在患者和对照之间的基因型或等位基因分布中没有差异,但 C511T 等位基因纯合子的个体表现出抑郁症程度的增加,且对氟西汀和帕罗西汀治疗的反应较差,老年抑郁症发病年龄较轻<sup>[13]</sup>。位于 IL-1 $\beta$  基因调节区的另外多态位点,如 SNPsrs16944 和 rs114643 的 G/G 基因型对抗抑郁药的反应较差,并且情绪刺激减少了杏仁体和前皮层的活化。在中国人群中,rs16944 SNP 与儿童期虐待相关的 A/A 基因型与抑郁症患者对抗抑郁药物反应差相关<sup>[14]</sup>。

#### 4.3 NLRP3 炎症小体为靶点治疗抑郁症的现状

最近几项临床相关研究表明抗抑郁药物可以有效的调控 NLRP3 炎症小体的激活,从而改善了抑郁症的症状。阿米替林是一种三环类抗抑郁药,已被证明能够抑制抑郁症患者血清中 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的水平,也能抑制 NLRP3 炎症小体的激活。格列本脲是一种抗糖尿病药物,在应激诱导的抑郁症动物模型中能够抑制 caspase-1 的激活和 IL-1 $\beta$  的分泌,也可

以有效的抑制 NLRP3 炎症小体的形成。经典抗抑郁药物氟西汀可抑制 12 周的慢性不可预测的轻度应激诱导的大鼠抑郁样行为,其机制与抑制 NLRP3 炎症小体的激活有关。氟西汀也可以抑制在慢性温和应激处理的小鼠海马中和外周巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体的形成。氟西汀可减少体外原代培养的巨噬细胞和小胶质细胞 ATP 诱导的 ROS 的产生、RNA 依赖性蛋白激酶(Double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR)的磷酸化,而抑制 PKR 与 NLRP3 炎症小体之间的联系,抑制 NLRP3 炎症小体的激活<sup>[15]</sup>。

除了经典的抗抑郁药之外,许多具有抗炎作用的天然化合物也可有效的改善抑郁样行为。另外,L-menthone 和百里酚可升高慢性应激小鼠处理的小鼠海马中的 5-羟色胺和去甲肾上腺素水平,降低 IL-1 $\beta$  的水平,抑制小鼠海马中 NLRP3 炎症小体的激活<sup>[16]</sup>。芹菜素,一种天然黄酮类化合物,通过 PPAR- $\gamma$  受体抑制由慢性不可预测的轻度应激引起的大鼠前额叶皮质 NLRP3 炎症小体的激活和 IL-1 $\beta$  水平的增加<sup>[17]</sup>。非环形单萜香叶醇通过 NF- $\kappa$ B 信号途径降低 NLRP3 炎症小体相关蛋白及其下游靶基因 IL-1 $\beta$  的表达发挥抗抑郁和抗炎作用<sup>[18]</sup>。丁胺是一种具有抗抑郁作用的多胺,可显著下调亚慢性应激处理的大鼠的海马和前额叶皮层中 NLRP3 炎症小体成分的表达,包括 caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18<sup>[19]</sup>。所以 NLRP3 炎症小体有可能成为未来改善抑郁症的新靶点。

## 5 结 语

ROS、K<sup>+</sup> 和特异性结晶和颗粒物等可以激活 NLRP3 炎症小体,PKR、GBP5 和 Nek7 等信号分子可调节 NLRP3 炎症小体的激活。NLRP3 炎症小体参与了抑郁症的发生发展过程,NLRP3 炎症小体有可能成为未来改善抑郁症的新靶点,但是尚不清楚 NLRP3 炎症小体的激活是如何参与抑郁症的发生,所以未来需要对 NLRP3 炎症小体在抑郁症中的作用有更深入的了解。

#### 参考文献:

- [1] WONG ML, INSERRA A, LEWIS MD, et al. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6): 797-805.

(下转第 448 页)

- sponses in LPS-stimulated RAW264.7 cells via the NF- $\kappa$ B and MAPK pathways[J]. *BMC Vet Res*, 2018, 14(1):30.
- [8] 高伟. 酒精对人胚胎干细胞向肝细胞分化的影响[D]. 湖南大学, 2015.
- [9] CHANG L, GRAHAM PH, NI J, et al. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in the treatment of prostate cancer radioresistance[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 96(3):507-17.
- [10] JING X, CHENG W, WANG S, et al. Resveratrol induces cell cycle arrest in human gastric cancer MGC803 cells via the PTEN-regulated PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1):472-8.
- [11] AKINLEYE A, AVVARU P, FURQAN M, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as cancer therapeutics[J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6(1):88.
- [12] POLIVKA J JR, JANKU F. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(2):164-75.
- [13] 胡木, 张永生, 孔柄坛, 等. mTOR 信号通路与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(12):1269-72.
- [14] 张洋洋, 李建生, 贺德志, 等. INPP4B 和 PTEN 蛋白在肝细胞癌中的表达及其意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2014(5):695-9.
- [15] 王雪鹏, 李茂强, 边振宇, 等. PI3K/Akt 信号通路在骨髓间充质干细胞增殖及成骨分化调控中的作用[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2014, 7(3):250-7.
- [16] 林明群, 张宗梁. 蛋白激酶 C 的激活转位和它介导的信号通路[J]. *生命科学*, 1996, 8(1):15-8.
- [17] 李蔚, 张慧霞, 樊红琨, 等. 体外诱导导入骨髓间充质干细胞向肝系细胞分化过程中的基因表达谱变化[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2013, 22(9):927-30.
- [18] 姜华, 高建鹏, 王辉, 等. 大鼠骨髓间充质干细胞分化成肝细胞过程中差异基因的功能研究[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2018, 27(2):167-71.
- [19] LI F, LIU Y, CAI Y, et al. Ultrasound irradiation combined with hepatocyte growth factor accelerate the hepatic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(5):1044-52.
- [20] AL GHRBAWY NM, AFIFY RA, DYAA N, et al. Differentiation of bone marrow: derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2016, 32(3):276-83.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第 443 页)

- [2] ZENDEDEL A, JOHANN S, MEHRABI S, et al. Activation and regulation of NLRP3 inflammasome by intrathecal application of SDF-1 $\alpha$  in a spinal cord injury model [J]. *MolNeurobiol*, 2016, 53(5):3063-75.
- [3] GARRIDO-MARAVER J, COTAN D, ALVAREZ-CORDOBA M, et al. The connections among autophagy, inflammasome and mitochondria [J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18(9):1030-8.
- [4] RÜHL S, BROZ P. Caspase-11 activates a canonical NLRP3 inflammasome by promoting K<sup>+</sup> efflux [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(10):2927-36.
- [5] ORLOWSK GM, COLBERT JD, SHARMA S, et al. Multiple-cathepsins promote Pro-IL-1 $\beta$  synthesis and NLRP3-Mediated IL-1 $\beta$  activation [J]. *J Immunol*, 2015, 195(4):1685-97.
- [6] SHI H, WANG Y, LI X, et al. NLRP3 activation and mitosis are mutually exclusive events coordinated by NEK7, a new inflammasome component [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(3):250-8.
- [7] HE Y, ZENG MY, YANG D, et al. Nek7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux [J]. *Nature*, 2016, 530(7590):354-7.
- [8] ZHANG Y, LIU L, PENG YL, et al. Involvement of inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced mice depressive-like behaviors [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(2):119-24.
- [9] ALCOCER-GÓMEZ E, ULECIA-MORÓO C, MARÍN-AGUILAR F, et al. Stress-induced depressive behaviors require a functional NLRP3 inflammasome [J]. *MolNeurobiol*, 2016, 53(7):4874-2.
- [10] XU Y, SHENG H, BAO Q, et al. NLRP3 inflammasome activation mediates estrogen deficiency-induced depression- and anxiety-like behavior and hippocampal inflammation in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 56:175-86.
- [11] ZHANG Y, LIU L, LIU YZ, et al. NLRP3 inflammasome mediates chronic mild stress-induced depression in mice via neuroinflammation [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(8):pii:pyw006.
- [12] PARK HJ, SHIM HS, AN K, et al. IL-4 inhibits IL-1 $\beta$ -induced depressive-like behavior and central neurotransmitter alterations [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015:941413.
- [13] TARTTERM, HAMMEN C, BOWER JE, et al. Effects of chronic interpersonal stress exposure on depressive symptoms are moderated by genetic variation at IL6 and IL1 $\beta$  in youth [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 46:104-11.
- [14] 陈颖, 张志珺, 徐治. IL1B 基因多态性与儿童期创伤交互作用对抗抑郁剂疗效的影响[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2015, 32(6):801-4.
- [15] DU RH, TAN J, SUN XY, et al. Fluoxetine inhibits NLRP3 inflammasome activation: implication in depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19(9):pii:pyw037.
- [16] DENG XY, LI HY, CHEN JJ, et al. Thymol produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 291:12-9.
- [17] LI R, WANG X, QIN T, et al. Apigenin ameliorates chronic mild stress-induced depressive behavior by inhibiting interleukin-1 $\beta$  production and NLRP3 inflammasome activation in the rat brain [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 296:318-25.
- [18] DENG XY, XUE JS, LI HY, et al. Geraniol produces antidepressant-like effects in a chronic unpredictable mild stress mice model [J]. *Physiol Behav*, 2015, 152(Pt A):264-71.
- [19] SHARON G, SAMPSON TR, GESCHWIND DH, et al. The central nervous system and the gut microbiome [J]. *Cell*, 2016, 167(4):915-32.

(本文编辑:蒋湘莲)