

DOI: 10.13376/j.cbls/2023091

文章编号: 1004-0374(2023)06-0807-09

NLRP3炎症小体在脂肪组织纤维化中的作用及运动干预研究进展

王伟庆, 柯志飞, 周越*

(北京体育大学运动人体科学学院, 北京 100084)

摘要: 脂肪组织纤维化是指白色脂肪组织细胞外基质的过度沉积, 是代谢功能障碍的重要诱因, 探究其发生机理对代谢相关疾病的防治意义重大。研究表明, NLRP3 炎症小体与脂肪组织纤维化关联密切, 但其机制尚未完全厘清。作为一种防治慢病的有效策略, 运动可通过抑制 NLRP3 炎症小体活化减轻炎症反应, 从而缓解炎症相关疾病的发生与发展。本文就 NLRP3 炎症小体的生物学特性以及与脂肪组织纤维化的关系进行归纳梳理, 总结分析运动通过 NLRP3 炎症小体调节脂肪组织纤维化的可能机理, 以期对脂肪组织炎症相关疾病的防治提供理论参考依据。

关键词: NLRP3 炎症小体; 炎症; 脂肪组织; 纤维化; 运动; 代谢

中图分类号: R589.2 文献标志码: A

Research progress on the role of NLRP3 inflammasome in adipose tissue fibrosis and exercise intervention

WANG Wei-Qing, KE Zhi-Fei, ZHOU Yue*

(College of Exercise and Human Sciences, Beijing Sport University, Beijing 100084, China)

Abstract: Adipose tissue fibrosis refers to the excessive deposition of extracellular matrix in white adipose tissue, which is an important cause of metabolic dysfunction. Exploring the mechanism of adipose tissue fibrosis is of great significance for the prevention and treatment of metabolic diseases. Studies have shown that NLRP3 inflammasome is closely associated with adipose tissue fibrosis, but its mechanism is not fully understood. As an effective strategy for the prevention and treatment of chronic diseases, exercise can reduce the inflammatory response by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome, thus alleviating the occurrence and development of inflammation-related diseases. In this review, we summarize the biological characteristics of NLRP3 inflammasome and its relationship with adipose tissue fibrosis, and propose the possible mechanism of exercise regulating adipose tissue fibrosis through NLRP3 inflammasome, in order to provide theoretical reference for the prevention and treatment of adipose tissue inflammation-related diseases.

Key words: NLRP3 inflammasome; inflammation; adipose tissue; fibrosis; exercise; metabolism

机体能量摄入过多后极易诱发脂肪细胞肥大、血管重塑受损、炎性细胞浸润等问题, 最终导致机体器官和(或)组织纤维化^[1-2]。一般而言, 纤维化好发于疾病末期, 表现出细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白的过度和(或)异常沉积^[3-4]。近期研究发现, 与其他组织相似, 脂肪组织中亦存在纤维化, 即脂肪组织纤维化(adipose tissue fibrosis)^[5-6]。

脂肪组织纤维化是脂肪组织慢性炎症的最终结局, 一旦发生, 机体脂肪组织发生损伤性改变, 引起脂肪组织功能障碍, 甚至造成不可逆损伤, 最终加剧

收稿日期: 2023-01-28; 修回日期: 2023-03-03

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项基金(20221039)

*通信作者: E-mail: zhouy@bsu.edu.cn

疾病发生与发展^[7-8]。

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体由核心感受器支架蛋白 NLRP3 (NLR family, pyrin domain containing 3)、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 和效应器前半胱天冬氨酸酶 (precursor cysteinyl aspartate specific proteinase-1, pro-caspase-1) 共同构成, 在宿主免疫防御细菌、真菌和病毒感染中发挥重要作用^[9-11]。另有报道显示, NLRP3 炎症小体参与脂肪组织纤维化进程^[6, 8], 与多类慢病包括 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、高血压和心力衰竭等密切相关^[12-13]。此外, NLRP3 炎症小体的活化包括“组装”和“活化”两个阶段, 其分子机制相对复杂, 亟待探究。

作为一种安全、经济的防治慢性疾病的策略, 运动防治慢病具有积极效益, 尽早给予运动干预可最大限度控制病症的发生与发展^[14]。研究表明, 运动可通过激活磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)/ 蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt)^[15], 削弱成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factors 2, FGF2)^[16]、神经酰胺^[17]的释放, 抑制脂肪组织 Tribbles 同源蛋白 3/ 蛋白激酶 B (Tribbles homolog 3, TRIB3/protein kinase B, PKB/Akt) 信号^[18]、NLRP3 炎症小体的过度活化^[19-20], 以此改善因代谢异常导致的脂肪组织炎症。现有研究集中探讨了运动通过缓解脂肪组织缺氧、毛细血管新生及炎症等诸多途径调控脂肪组织纤维化的机制, 然而, 运动是否通过 NLRP3 炎症小体削弱脂肪组织纤维化, 相关机制尚未阐明。鉴于此, 本文就 NLRP3 炎症小体的生物学特性及其与脂肪组织纤维化的关系进行归纳梳理, 总结分析运动通过 NLRP3 炎症小体调控脂肪组织纤维化的可能机理, 以期对脂肪组织炎症及相关疾病的防治提供新思路。

1 NLRP3炎症小体的生物学特性

1.1 NLRP3炎症小体的结构和功能

炎症小体 (inflammasome) 最初是在免疫细胞中被发现^[10, 21]。随后, 在基质细胞如上皮细胞、角质形成细胞、成纤维细胞和肝星状细胞等中均发现其踪迹^[3, 20]。作为一类由多蛋白组成的复合物, 炎症小体是由模式识别受体 (pattern recognition receptor,

PRR)、ASC 和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1 (caspase-1) 组成^[22]。现有文献聚焦的炎症小体主要有黑色素瘤 2 缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2)、NLRP1、NLRP3、NLRP6、NLRC4 等, 其中 NLRP3 炎症小体是迄今结构、功能较为明晰且研究相对深入的一类炎症小体^[3, 9]。

NLRP3 炎症小体中最为经典的支架蛋白 NLRP3 又称 NALP3a, 主要由三部分蛋白组成, 包括 C-端的富含亮氨酸重复序列 (leucine rich repeat, LRR) 结构域、位于中心区域的 ATP 酶结构域核苷酸结合寡聚化结构域 NACHT 以及 N-端的吡啶结构域 (pyrin domain, PYD)^[23-24]。其中, LRR 在配体感应、信号识别和调节中发挥作用; NACHT 结构域通过激活脱氧核糖核苷三磷酸 (deoxy-ribonucleoside triphosphate, dNTP) 酶水解三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP), 在 NLRP3 炎症小体组装中发挥重要作用^[24]; PYD 通过与 ASC 的 PYD 相互作用后启动炎症小体的组装^[23]。ASC 作为衔接蛋白具有两个结构域: C-端为与 NLRP3 相结合的 PYD, N-端为与 pro-caspase-1 相结合的 CARD; 这一结构使其与 NLRP3、pro-caspase-1 特异性结合, 参与炎症小体的组装和 caspase-1 的激活^[25]。pro-caspase-1 属于 caspase 家族, 是一种与细胞凋亡密切相关的单体酶原, 主要由 N-端 CARD 结构域、中心催化结构域 P20 亚基和 C-端包含半胱氨酸激活位点的催化结构域 P10 亚基组成^[26]。ASC 的 PYD 与 NLRP3 蛋白的 N-端 PYD 连接, 同时 ASC 通过同型 CARD-CARD 结构域招募 pro-caspase-1, 形成 NLRP3-ASC-caspase-1 蛋白复合物, 即 NLRP3 炎症小体^[27]。

既往研究表明, 多种刺激物如 ATP、尼日利亚霉素和细菌毒素等均可活化 NLRP3 炎症小体^[10]。近期研究显示, NLRP3 炎症小体具有广泛的刺激物来源, 包括通过识别内源性病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 如错误折叠的蛋白质、游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA)、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、同型半胱氨酸、活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、神经酰胺、病毒 RNA、微生物毒素以及外源性损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs), 如尿酸晶体、纳米颗粒、热休克蛋白 (heat shock proteins, HSP)、铝佐剂和 β -淀粉样肽等^[13, 25]。NLRP3 炎症小体在宿主抵御病原体入侵和维持内环境稳态中至关重要, 参与宿主对微生物感染和细胞损伤的免疫反应^[28-29]。然而, NLRP3 炎症小体过度活化与

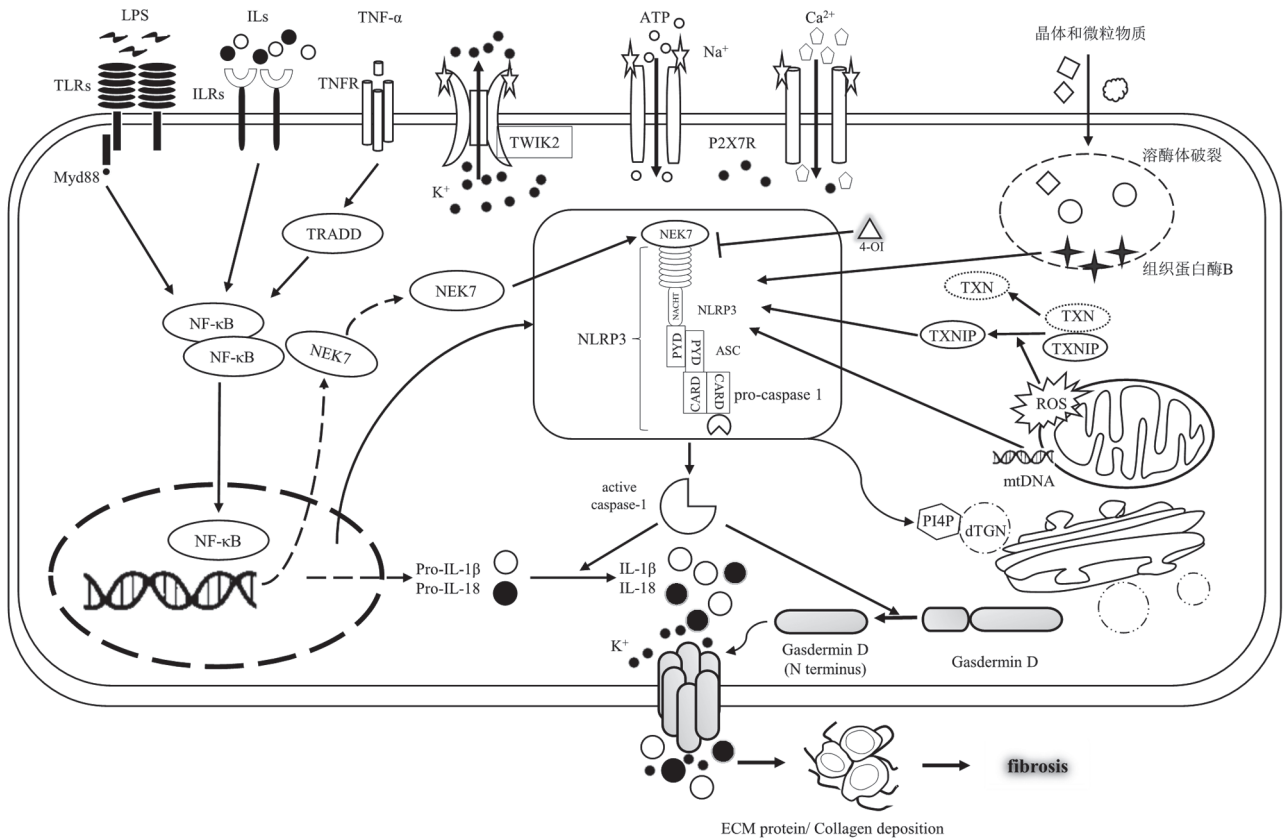
多种慢性疾病的发病机制相关, 其介导炎症反应的同时亦参与多种疾病包括神经退行性疾病、自身炎症性疾病、动脉粥样硬化、T2DM^[11-12, 30-31] 的发生发展。因此, 探究 NLRP3 炎症小体的活化机理对于相关疾病的防治具有重要意义。

1.2 NLRP3炎症小体的活化机制

NLRP3 炎症小体活化后参与机体炎症反应过程, 并且参与调节免疫反应, 在发挥作用时受到严格调控^[15, 32]。仅存在刺激物可能并不能够诱导 NLRP3 炎症小体活化, 学者提出 NLRP3 炎症小体发生活化的“双信号模型”假说——首先是信号识别, 然后发生活化^[9, 24](图 1)。

在“双信号模型”中, 第一信号通过 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 识别 PAMPs、DAMPs 或细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 诱导核转录因子 (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 信号通路激活和相关

基因转录, 上调 NLRP3、caspase-1 以及 IL-1 β 基因的表达。此外, 在 LPS 的刺激作用下, 巨噬细胞中的能量代谢从氧化磷酸化转变为糖酵解过程, 间接诱导低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)、IL-1 β 、IL-18 等基因转录^[33]。第二信号发生在识别激活物之后, 诱导 NLRP3 炎症小体活化和翻译后修饰。尽管大多数 PRR 仅对一种或几种 PAMPs 或 DAMPs 产生特异性识别, 但 NLRP3 炎症小体可以被多种刺激物激活。此外, NLRP3 炎症小体是如何感知细胞应激, 以及通过何种途径诱导 NLRP3 炎症小体的形成和活化有待阐明^[13, 24]。目前, 未见 NLRP3 炎症小体发生活化的共识模型报道, 随着研究的不断深入, 学者逐渐探寻到一些线索, NLRP3 炎症小体活化的信号模式可归纳为以下几类。(1) 离子流动。细胞外 ATP 可与细胞膜嘌呤能受体家族配体门控离子通道 P2X7 结合, 介导



TLRs: Toll样受体; LPS: 脂多糖; ILs: 白细胞介素; ILRs: 白细胞介素受体; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; TNFR: 肿瘤坏死因子受体; TWIK2: 钾离子通道蛋白; P2X7R: 嘌呤能离子通道型受体7; Myd88: 髓样分化因子; TRADD: 肿瘤坏死因子受体相关死亡结构域蛋白; NF- κ B: 核因子kappa轻链; NEK7: NIMA相关蛋白激酶7; NLRP3: 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3; ASC: 凋亡相关斑点样蛋白; pro-caspase-1: 前半胱天冬氨酸酶-1; 4-OI: 4-辛基衣康酸酯; TXNIP: 硫氧还蛋白作用蛋白; mtDNA: 线粒体DNA; PI4P: 磷脂酰肌醇4-磷酸; IL-1 β : 白细胞介素-1 β ; IL-10: 白细胞介素-10; ECM: 细胞外基质

图1 NLRP3炎症小体活化及模式图

K⁺ 外排后促使 IL-1 β 成熟^[34]。尽管 P2X 家族受体是 Na⁺、K⁺ 和 Ca²⁺ 的非选择性阳离子通道, 但有研究显示 P2X7 并非单独发挥作用, 而需 TWIK2 (two-pore domain weak inwardly rectifying K⁺ channel 2) 的协作以实现 K⁺ 外排^[24, 35]。胞外的 NLRP3 炎症小体配体在 TWIK2 开放的同时被 PRR 识别后进入细胞, 通过促进 NIMA 相关蛋白激酶 7 (NIMA-related kinase 7, Nek7) 催化结构域与 NLRP3 结合, 从而活化 NLRP3 炎症小体^[35]。K⁺ 外排是 NLRP3 炎症小体活化的上游信号, 但 NLRP3 炎症小体的活化并不依赖于 K⁺ 外排^[36]。Ca²⁺ 一直被认为是促使 NLRP3 炎症小体活化的关键上游因素, 但有相互矛盾的证据表明, Ca²⁺ 通量变化发生在 NLRP3 和 caspase-1 激活之后, 因此对 NLRP3 炎症小体的活化并非必要的^[37]。这些结论提示, K⁺、Ca²⁺ 在 NLRP3 炎症小体活化中的作用尚存争议。(2) 活性氧产生。由 PAMPs 或 DAMPs 诱导产生的 ROS 是 NLRP3 炎症小体活化的关键途径之一。在 ROS 刺激下, 硫氧还蛋白作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 与 NLRP3 结合后促使 NLRP3 炎症小体活化^[38]。NLRP3 炎症小体驱动的炎症反应可招募嗜中性粒细胞、M1 型巨噬细胞等促炎症细胞, 以上这些促炎症细胞聚集后促进 ROS 产生, 表明 ROS 和 NLRP3 炎症小体之间可能存在反馈环路^[39]。据报道, 大蒜素可提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和核因子 E2 相关因子 2 (factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/ 血红素氧化酶 1 (heme oxidase-1, HO-1) 的抗氧化活性, 以此抑制 NLRP3 炎症小体的组装和激活, 最终减轻纤维化^[40]; 维生素 D3 通过激活 NRF2 抗氧化信号通路减轻氧化应激并降低 NLRP3 炎症小体活性^[41]; Krebs 循环的代谢物衣康酸盐及其衍生物 4-辛基衣康酸酯 (4-octyl itaconate, 4-OI) 通过阻遏 NLRP3 与 Nek7 相互作用, 进而抑制 NLRP3 炎症小体活化^[29]。(3) 反式高尔基网解体。近年来, 有研究发现高尔基体可在信号通路中发挥调控作用。Chen 等^[42] 通过在重组系和原代巨噬细胞中结合生化、成像和遗传学方法, 发现多种 NLRP3 炎症小体激动剂可诱导反式高尔基网 (trans-Golgi network, TGN) 形成分散的反式高尔基网 (dispersed TGN, dTGN), dTGN 膜上寡集的磷脂酰肌醇 4-磷酸 (phosphatidylinositol 4-phosphate, PI4P) 通过招募细胞质中的 NLRP3 至 dTGN 内组装, 形成具有活性的炎症小体。此外, NLRP3 和 PI4P 在 dTGN 膜上的相互作用中断可限制 NLRP3 炎症小体的活化

和信号转导。(4) 溶酶体破坏。无论 PAMPs 如尿酸、胆固醇晶体, 还是 DAMPs 如明矾、二氧化硅晶体和石棉被巨噬细胞吞噬后, 均可导致溶酶体损伤、破裂, 组织蛋白酶 x (cathepsin x) 及其他内容物释放到胞浆中, 从而促进 NLRP3 炎症小体及下游蛋白 caspase-1 激活^[43]。活化的 NLRP3 炎症小体诱导 pro-caspase-1 裂解和激活, 形成具有活性的 caspase-1, 进而诱导 IL-1 家族促炎症因子 IL-1 β 、IL-18 释放, 它们是参与宿主对感染和损伤反应的促炎症细胞因子, 具有招募炎症细胞、扩大炎症反应的潜力, 过度产生后与脓毒性休克和自身免疫性疾病的发生有关^[21, 25, 37, 44]; 此外, caspase-1 通过剪切 gasdermin D (GSDMD) 蛋白形成 N 端和 C 端结构域, N 端结构域释放至细胞膜后发生寡聚并形成直径约为 10~14 nm 的膜孔^[13, 25], 因此 caspase-1 介导 GSDMD 诱导胞质内容物释放和随后的细胞程序性死亡——焦亡^[37]。

综上, NLRP3 炎症小体的活化是受机体精细调控的, 在机体内环境稳态维持中发挥重要作用。然而, 不同激活物诱发 NLRP3 炎症小体活化的机制可能略有差异, 有待进一步明确。

2 NLRP3炎症小体与脂肪组织纤维化

脂肪组织纤维化是发生在慢性炎症、缺氧等多因素作用后脂肪组织 ECM 过度沉积的最终结局, 可引发脂肪组织及机体代谢紊乱^[6, 16, 45]。伴随持续感染、自身免疫炎症、过敏反应和组织损伤, 诸多因子参与脂肪组织纤维化过程^[8]。NLRP3 炎症小体与脂肪组织纤维化关系密切, 其不仅在脂肪组织免疫细胞中表达, 在非免疫细胞如上皮细胞、成纤维细胞、肌成纤维细胞和脂肪祖细胞中也广泛表达, 因此在炎症介导脂肪组织纤维化中的作用备受关注^[6, 8, 20](图 2)。

据报道, NLRP3 炎症小体驱动胶原蛋白及其他 ECM 蛋白表达, 与脂肪组织纤维化的发生机制关系密切^[4]。促纤维化因子如转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、IL-1 β 募集 M1 型巨噬细胞或将间充质细胞转化为成纤维细胞后, 通过促进 NLRP3 炎症小体活化产生过量 ECM, 进而诱导脂肪组织纤维化^[8]。成纤维细胞感知微环境, 调节脂肪组织巨噬细胞极化。经 LPS 处理的成纤维细胞诱导巨噬细胞向 M1 型极化, 成纤维细胞与 M1 型巨噬细胞之间的信号交联通过调控微环境促使 NLRP3 炎症小体活化, 进而诱发脂肪组织纤维化及其他相关病症^[8, 46-47]。此外, 在肥胖发生过

程中脂肪组织 NLRP3 炎症小体与 ECM 重塑相关蛋白, 如金属基质蛋白酶 (MMP2、MMP9) 与 TGF- β 之间存在较高的相关性, NLRP3 炎症小体通过上调促纤维化基因的表达诱导脂肪组织纤维化的发展, 以此限制脂肪细胞的正常分化^[6]。Unamuno 等^[6]在 T2DM 肥胖患者以及小鼠模型中发现, 内脏脂肪组织 NLRP3、ASC、caspase-1 和 IL-1 β mRNA 表达升高, 使用小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 转染人内脏脂肪细胞沉默 NLRP3 后, 促炎症因子 IL-1 β mRNA 表达和释放被抑制, LPS 诱导的参与脂肪组织纤维化的关键蛋白 Col 1 α 1、Col 4 α 3、Col 6 α 3 和 MMP2 的 mRNA 表达下调, 提示通过阻断 NLRP3 可减弱 LPS 诱导的促内脏脂肪组织纤维化分子的表达。Vila 等^[28]在高脂膳食喂养的 C3H/HeOuJ 小鼠附睾脂肪组织中发现, 使用 TLR4 受体拮抗剂 TAK242 抑制 TLR4 能够保护小鼠脂肪组织免受高脂膳食诱导的 M1 型巨噬细胞极化, NLRP3 炎症小体活化受到抑制后, Col6 α 3、赖氨酰氧化酶 (lysyl oxidase, LOX)、MMP2 及其他促纤维化基因表达明显下调, 因此避免了高脂膳食诱导的脂肪组织纤维化, 提示 NLRP3 炎症小体的表达下调可减

轻脂肪组织纤维化。

NLRP3 炎症小体与纤维化密切相关。例如, 博莱霉素是一种促纤维化分子, 通常用于诱导纤维化的发生。有研究报道, 博莱霉素可促进 NLRP3 炎症小体介导的纤维化进程^[8]; 博莱霉素诱导尿酸释放, 从而损伤细胞膜, 进而激活 NLRP3 炎症小体^[48]。Gasse 等^[48]证实了 NLRP3、IL-1 β 、IL-1R1/MyD88 信号通路与脂肪组织纤维化之间的联系, 表明 IL-1 β 的产生依赖于 NLRP3 炎症小体, 并且参与脂肪组织纤维化, 直接给小鼠腹腔注射 IL-1 β 可介导脂肪组织发生炎症和纤维化。此外, 在脂肪组织纤维化状态下, NLRP3 炎症小体介导 IL-1 β 和 IL-18 激活 TLR4 依赖的 NF- κ B 信号通路, 诱导多种炎症反应并且促进纤维化相关蛋白的表达^[4]。

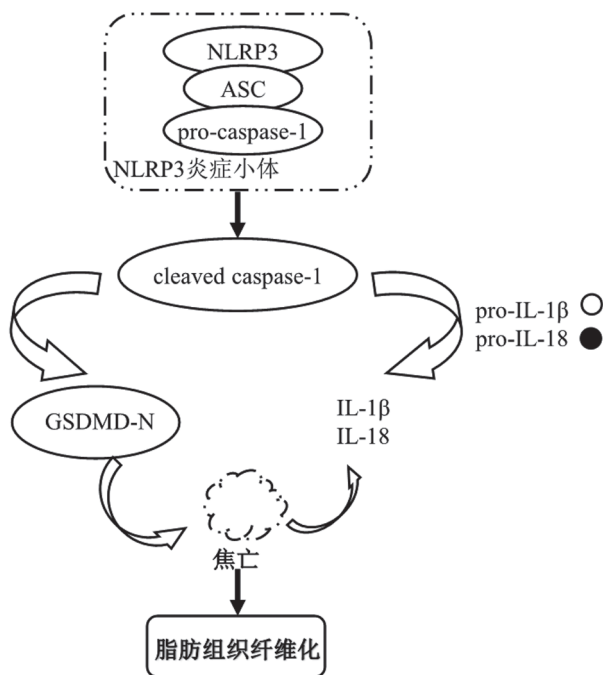
综上所述, NLRP3 炎症小体在长期高脂膳食、LPS 等诱导的脂肪组织纤维化进程中发挥促炎症作用, 通过诱导炎症因子及 ECM 蛋白表达参与脂肪组织纤维化的发生及发展, 是脂肪组织纤维化的关键启动机制。因此, 靶向抑制 NLRP3 炎症小体的活化可能是预防或逆转相关疾病发展的一种有效策略。

3 运动改善 NLRP3 炎症小体介导的脂肪组织纤维化的机制

作为一种有效的非药理学干预策略, 运动不仅降低罹患代谢疾病的风险, 还在先天免疫中发挥重要作用^[19]。不同运动条件下 NLRP3 炎症小体活化程度的差异较大, 可能与运动强度、运动形式以及个体之间的差异等因素相关。基于此, 将从长期和急性运动两方面探讨运动改善 NLRP3 炎症小体介导的脂肪组织纤维化的可能机制。

3.1 长期运动干预 NLRP3 炎症小体介导的脂肪组织纤维化

长期运动能影响脂肪组织中 NLRP3 炎症小体的活化与释放。就长期有氧运动而言, 20 名健康学生经 3 个月中等强度耐力跑步运动后, 血清 NLRP3 mRNA、IL-1 β 、IL-18 的水平显著降低^[49]。Javaid 等^[19]通过高脂饮食构建 C57BL/6 肥胖小鼠模型, 再经 8 周中等强度跑台运动干预, 发现与对照组相比, 模型小鼠的附睾脂肪组织炎症和纤维化程度明显降低, 其机制可能是运动后释放的肌因子 METRN1 (meteorin-like) 通过刺激细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase,



NLRP3: 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3; ASC: 凋亡相关斑点样蛋白; pro-caspase-1: 前半胱天冬氨酸酶-1; cleaved caspase-1: 裂解的半胱天冬酶-1; GSDMD-N: 消皮素D; pro-IL-1 β : 白细胞介素-1 β 前体; pro-IL-10: 白细胞介素-10前体; IL-1 β : 白细胞介素-1 β ; IL-10: 白细胞介素-10

图2 NLRP3炎症小体与脂肪组织纤维化

MAPK) 信号通路抑制脂肪组织中 NLRP3 炎症小体活化以及下游炎症信号 IL-1 β 分泌。其他研究也得到了类似的结果, Mardare 等^[17] 研究表明, 与模型组相比, 高脂膳食诱导的代谢功能障碍小鼠经过 10 周高强度跑台运动后, 血清巨噬细胞炎症蛋白-1 γ (macrophage inflammatory protein 1 γ , MIP-1 γ)、IL-18 以及肠系膜脂肪组织的 TNF- α 、NLRP3、IL-1 β 和 IL-18 mRNA 表达水平明显降低。Yang 等^[50] 研究显示, 高脂饮食诱导或蛋氨酸和胆碱缺乏饮食诱导 NASH 小鼠肝脏脂肪组织中 NLRP3 炎症小体活化, 12 周中等强度跑台运动干预后可显著抑制 NLRP3 炎症小体各组分蛋白的表达, 降低 caspase-1 活性和 ROS 的产生, 使 IL-1 β 水平恢复正常, 其发生机制与 adropin (一种由能量稳态相关基因编码的分泌蛋白) 上调密切相关。此外, Khakroo-Abkenar 等^[49] 报道, 以有训练经历男性大学生为研究对象, 经 3 个月的中等强度跑步运动干预后, 外周血清单核细胞 NLRP3 mRNA 表达、IL-1 β 和 IL-18 的浓度明显降低, 但高强度运动干预后 NLRP3 mRNA 表达、IL-1 β 和 IL-18 的水平显著增加, 这与 Gleeson 等^[51] 的研究一致, 推断其机制可能是由于 TLR4 基因表达增加所致。以上研究提示, 长期耐力运动可抑制 NLRP3 炎症小体的活化, 其可能通过抑制 NLRP3 炎症小体相关蛋白表达以缓解脂肪组织纤维化。此外, NLRP3 炎症小体的活化可能受运动强度影响, 未来可进一步探究不同强度的长期耐力运动对 NLRP3 炎症小体的调控机制。

除长期耐力运动以外, 有学者亦报道了长期抗阻运动对 NLRP3 炎症小体介导的脂肪组织纤维化影响的结果。如 Mardare 等^[17] 以高脂膳食诱导的肥胖小鼠为研究对象, 10 周抗阻训练后, 发现与对照组相比, 内脏脂肪组织 NLRP3 mRNA 表达显著减弱, 提示长期抗阻运动具有抑制脂肪组织 NLRP3 炎症小体活化的潜力, 可能是缓解脂肪组织代谢相关病症的一种有效干预措施。但是, 抗阻力运动与 NLRP3 炎症小体介导的脂肪组织纤维化的相关研究目前仅在动物水平上, 具体发生机制尚不明确, 故未来可深入探究长期抗阻运动对脂肪组织 NLRP3 炎症小体的影响, 进一步阐明运动干预后 NLRP3 炎症小体在脂肪组织纤维化中的潜在作用及可能机制。

3.2 急性运动干预 NLRP3 炎症小体介导的脂肪组织纤维化

除上述长期运动干预 NLRP3 炎症小体介导的

脂肪组织纤维化外, 亦有研究探讨了急性运动干预对 NLRP3 炎症小体活化的影响。例如, Li 等^[52] 等发现, 急性增量负荷跑台运动干预后, 大鼠心肌 NLRP3 炎症小体的标志蛋白 NLRP3 及其靶蛋白 IL-1 β 的表达在运动至 45 min 时趋于较高值, 随着运动干预时间的延长均出现表达降低的趋势。Khakroo-Abkenar 等^[49] 研究发现, 急性中等强度有氧运动对于健康青年男性血浆 IL-1 β 、IL-18 水平及外周血液单核细胞 NLRP3 mRNA 表达无显著影响, 因此不能激活 NLRP3 炎症小体相关信号通路; 但是在急性高强度有氧运动后, NLRP3 基因表达以及血清 IL-1 β 、IL-18 水平均显著提高。上述结果提示, 在急性有氧运动干预条件下, 运动强度的增加可能会促进 NLRP3 炎症小体的活化。值得注意的是, 目前未见急性有氧运动干预对脂肪组织 NLRP3 炎症小体或纤维化影响的相关报道, 故未来可通过进一步探究以确定提高免疫功能和脂肪组织代谢的具体运动方案。

除急性耐力运动外, 急性抗阻运动对 NLRP3 炎症小体也有影响。例如, Wang 等^[53] 对去卵巢小鼠进行抗阻力运动干预后, 与对照组相比, 抗阻运动后小鼠海马体 NLRP3、caspase-1 和 P10 蛋白表达降低。结合前述结果, 提示急性抗阻运动可抑制 NLRP3 炎症小体活化。需要明确的是, 抗阻运动与 NLRP3 炎症小体及脂肪组织纤维化相关的报道尚少, 相关机制有待明确, 故未来可深入探究急性抗阻运动及其他运动方式对脂肪组织纤维化的影响, 进一步完善不同运动条件干预对 NLRP3 炎症小体介导脂肪组织纤维化的潜在作用及可能机制。

综上所述, NLRP3 炎症小体可能是在运动干预后调控脂肪组织炎症及纤维化的“分子平台”, 不同运动干预方式对 NLRP3 炎症小体活化以及在脂肪组织纤维化发生过程中 NLRP3 炎症小体的活化情况有待明确。一方面, 运动与 NLRP3 炎症小体介导的脂肪组织纤维化的研究刚刚起步, 相关机制尚不明确; 另一方面, 可能与研究对象及运动干预方式有关。故未来可进一步完善不同运动方式、运动强度与 NLRP3 炎症小体介导脂肪组织纤维化之间的关系, 为运动通过提高免疫功能进而促进健康提供理论依据, 归纳结果见表 1。

4 小结和展望

脂肪组织纤维化是代谢异常引起的脂肪组织功能障碍, 其发生发展与 NLRP3 炎性小体活化密切

表1 脂肪组织中运动干预与NLRP3炎症小体相关研究

研究对象	来源	运动方式/强度	主要结果	文献
5周龄C57BL/6雄性小鼠(n = 24)	附睾脂肪、皮下脂肪	70% VO _{2max} 跑台运动, 20~50 min, 每周5次, 共8周	NLRP3蛋白表达↓; FGF2和NLRP3表达之间正相关	[16]
10周龄C57BL/6雄性小鼠(n = 36)	血浆、肠系膜脂肪	80% VO _{2max} 跑台运动, 30 min, 每周5次, 共10周	肠系膜脂肪NLRP3、IL-18、IL-1β mRNA↓; 血清神经酰胺、MIP-1γ、CD40、TNF-α、IL-18、TIMP-1↓	[17]
6周龄C57BL/6雄性小鼠(n = 32)	附睾脂肪、皮下脂肪	递增负荷跑台运动, 第一周至最后一周12~20 m/min, 每次50 min, 每周5次, 共8周	附睾脂肪NLRP3、caspase-1、IL-1β和IL-18的mRNA和蛋白↓, TXNIP和p62蛋白↓; 皮下脂肪NLRP3、TXNIP蛋白↓	[19]
7周龄C57BL/6J雄性小鼠(n = 38)	心脏血管内皮脂肪组织	直径4.5英寸金属跑轮, 随意运动, 共12~14周	冠状动脉内皮NLRP3炎症小体、caspase-1、p20、IL-1β蛋白↓; ASC、pro-caspase-1蛋白 =	[54]
10周龄C57BL/6J雄性小鼠(n = 36)	血浆、肠系膜脂肪	等长力量训练, 每天3 min, 共3组, 组间休息1 min, 每周5次, 共10周; 80% VO _{2max} 强度的跑台运动, 30 min/每次, 每周5次, 共10周	肠系膜脂肪NLRP3、TNF-α、IL-1β、和IL-18基因↓; 血清神经酰胺、MIP-1γ、CD40、TNF-α、IL-18、TIMP-1 mRNA↓	[17]
有训练经历的男性大学生(n = 60)	血浆	中等强度运动组: 50% HRmax 30 min+70% HRmax 40 min; 高强度运动组: 70% HRmax 30 min+ 90% HRmax 40 min, 每周3次, 共12周	中等强度运动后, PBMC中NLRP3、血浆IL-1β和IL-18 mRNA↓; 高强度运动后, NLRP3炎症小体 PBMC中NLRP3 mRNA、血清IL-1β、IL-18浓度↑	[49]
6周龄雄性C57BL/6J小鼠(n = 54)	肝脏脂肪组织	75% VO _{2max} 强度的跑台运动, 12 m/min, 每次运动50 min, 每周5次, 共12周	肝脏脂肪组织NLRP3炎症小体、caspase-1、IL-1β、ROS、纤维化程度↓	[50]

↑: 明显上升; ↓: 明显下降; =: 无统计学意义; VO_{2max}: 最大摄氧量(maximum oxygen uptake); VAT: 内脏脂肪组织(visceral adipose tissue); FGF2: 成纤维细胞生长因子2 (fibroblast growth factors 2); IL-1β: 白细胞介素-1β (interleukin-1 beta); IL-18: 白细胞介素-18 (interleukin-18); MIP-1γ: 巨噬细胞炎症蛋白-1γ (macrophage inflammatory protein-1 gamma); HRmax: 最大心率(maximal heart rate); TIMP-1: 基质金属蛋白酶抑制剂-1 (matrix metalloproteinase inhibitor-1); PBMC: 外周血液单核细胞(peripheral blood monocytes); TXNIP: 氧化蛋白作用蛋白(thioredoxin-interacting protein); ROS: 活性氧(reactive oxygen species)

相关。活化的 NLRP3 炎症小体可通过诱导炎症因子 IL-1 β 、IL-18 等的成熟和释放, 最终介导脂肪组织炎症及纤维化发生。无论是长期耐力运动, 亦或急性运动, 均可抑制 NLRP3 炎症小体活化。运动可能经 METRNL 调控脂肪组织 p38 MAPK/NLRP3 通路、上调 adropin 蛋白表达或抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路, 从而削弱脂肪组织纤维化的发生。因此, 将 NLRP3 炎症小体活化程度维持在“适度范围”可能是防治脂肪组织纤维化的一种新型策略。然而, 仍存在以下关键问题尚待解决: 急性抗阻运动对脂肪组织纤维化的影响及其与 NLRP3 炎症小体纤维化的相互关系; 在运动干预作用下, 脂肪组织中 NLRP3 炎症小体是否具有增龄性差异; METRNL 高度表达于皮下白色脂肪组织, 通过运动促进其与器官/组织交互作用的机制。未来可从以上角度探究其在削弱/防治脂肪组织纤维化中的作用。尽管上述研究亟需阐明, 但不可否认, NLRP3 炎症小体这一特殊靶点可为临床防治脂肪组织纤维化及相关代谢性疾病提供新的策略和思路。

[参 考 文 献]

- [1] Marcelin G, Gautier EL, Clement K. Adipose tissue fibrosis in obesity: etiology and challenges. *Annu Rev Physiol*, 2022, 84: 135-55
- [2] DeBari MK, Abbott RD. Adipose tissue fibrosis: mechanisms, models, and importance. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 6030
- [3] Alyaseer AAA, de Lima MHS, Braga TT. The role of NLRP3 inflammasome activation in the epithelial to mesenchymal transition process during the fibrosis. *Front Immunol*, 2020, 11: 883
- [4] Chen TT, Xiao F, Li N, et al. Inflammasome as an effective platform for fibrosis therapy. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 1575-90
- [5] Wang PY, Feng JY, Zhang Z, et al. The adipokine orosomucoid alleviates adipose tissue fibrosis via the ampk pathway. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43: 367-75
- [6] Unamuno X, Gomez-Ambrosi J, Ramirez B, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces adipose tissue inflammation and extracellular matrix remodeling. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 1045-57
- [7] Watanabe Y, Nagai Y, Honda H, et al. Isoliquiritigenin attenuates adipose tissue inflammation *in vitro* and adipose tissue fibrosis through inhibition of innate immune responses in mice. *Sci Rep*, 2016, 6: 23097
- [8] Artlett CM. The mechanism and regulation of the NLRP3 inflammasome during fibrosis. *Biomolecules*, 2022, 12: 634
- [9] Xu J, Nunez G. The NLRP3 inflammasome: activation and regulation. *Trends Biochem Sci*, 2023, 48: 331-44
- [10] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proil- β . *Mol Cell*, 2002, 10: 417-26
- [11] Liang F, Huang T, Li B, et al. High-intensity interval training and moderate-intensity continuous training alleviate β -amyloid deposition by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in APP^{sw}/PS1^{dE9} mice. *Neuroreport*, 2020, 31: 425-32
- [12] Seok JK, Kang HC, Cho YY, et al. Therapeutic regulation of the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases. *Arch Pharm Res*, 2021, 44: 16-35
- [13] Huang Y, Xu W, Zhou R. NLRP3 inflammasome activation and cell death. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 2114-27
- [14] 柯志飞, 尚画雨, 雷槟恺, 等. 运动经外泌体防治肌少症的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2022, 49: 492-502
- [15] Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*, 2011, 17: 179-88
- [16] ZhuGe DL, Javaid HMA, Sahar NE, et al. Fibroblast growth factor 2 exacerbates inflammation in adipocytes through NLRP3 inflammasome activation. *Arch Pharm Res*, 2020, 43: 1311-24
- [17] Mardare C, Kruger K, Liebisch G, et al. Endurance and resistance training affect high fat diet-induced increase of ceramides, inflammasome expression, and systemic inflammation in mice. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 4536470
- [18] 罗维, 艾磊, 王俐颖, 等. 下坡跑调节TRIB3/AKT通路和巨噬细胞极化改善肥胖小鼠脂肪组织慢性炎症. *北京体育大学学报*, 2021, 44: 110-20
- [19] Javaid HMA, Sahar NE, ZhuGe DL, et al. Exercise inhibits NLRP3 inflammasome activation in obese mice via the anti-inflammatory effect of meteorin-like. *Cells*, 2021, 10: 3480
- [20] Watanabe A, Sohail MA, Gomes DA, et al. Inflammasome-mediated regulation of hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 296: G1248-57
- [21] Sutterwala FS, Ogura Y, Szczepanik M, et al. Critical role for NALP3/CIAS1/Cryopyrin in innate and adaptive immunity through its regulation of caspase-1. *Immunity*, 2006, 24: 317-27
- [22] Xiong W, Meng XF, Zhang C. Inflammasome activation in podocytes: a new mechanism of glomerular diseases. *Inflamm Res*, 2020, 69: 731-43
- [23] He Y, Hara H, Nunez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41: 1012-21
- [24] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19: 477-89
- [25] Coll RC, Schroder K, Pelegrin P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43: 653-68
- [26] Shi C, Yang H, Zhang Z. Involvement of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin

- domain containing 3 inflammasome in the pathogenesis of liver diseases. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 139
- [27] Sharma M, de Alba E. Structure, activation and regulation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 872
- [28] Vila IK, Badin PM, Marques MA, et al. Immune cell Toll-like receptor 4 mediates the development of obesity- and endotoxemia-associated adipose tissue fibrosis. *Cell Rep*, 2014, 7: 1116-29
- [29] Hoofman A, Angiari S, Hester S, et al. The immunomodulatory metabolite itaconate modifies NLRP3 and inhibits inflammasome activation. *Cell Metab*, 2020, 32: 468-78. e467
- [30] Wang Z, Zhang S, Xiao Y, et al. NLRP3 inflammasome and inflammatory diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 4063562
- [31] Zhou J, Yan S, Guo X, et al. Salidroside protects pancreatic β -cells against pyroptosis by regulating the NLRP3/GSDMD pathway in diabetic conditions. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109543
- [32] Wen H, Gris D, Lei Y, et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol*, 2011, 12: 408-15
- [33] Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*, 2013, 496: 238-42
- [34] Surprenant A, Rassendren F, Kawashima E, et al. The cytolytic P_{2Z} receptor for extracellular ATP identified as a P_{2X} receptor (P2X₇). *Science*, 1996, 272: 735-38
- [35] Di A, Xiong S, Ye Z, et al. The TWIK2 potassium efflux channel in macrophages mediates NLRP3 inflammasome-induced inflammation. *Immunity*, 2018, 49: 56-65. e54
- [36] Gross CJ, Mishra R, Schneider KS, et al. K⁺ efflux-independent NLRP3 inflammasome activation by small molecules targeting mitochondria. *Immunity*, 2016, 45: 761-73
- [37] Karasawa T, Komada T, Yamada N, et al. Cryo-sensitive aggregation triggers NLRP3 inflammasome assembly in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Elife*, 2022, 11: e75166
- [38] Chen W, Zhao M, Zhao S, et al. Activation of the TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway contributes to inflammation in diabetic retinopathy: a novel inhibitory effect of minocycline. *Inflamm Res*, 2017, 66: 157-66
- [39] Dominic A, Le NT, Takahashi M. Loop between NLRP3 inflammasome and reactive oxygen species. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36: 784-96
- [40] Sanchez-Gloria JL, Martinez-Olivares CE, Rojas-Morales P, et al. Anti-inflammatory effect of allicin associated with fibrosis in pulmonary arterial hypertension. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 8600
- [41] Dai Y, Zhang J, Xiang J, et al. Calcitriol inhibits ROS-NLRP3-IL-1 β signaling axis via activation of NRF2-antioxidant signaling in hyperosmotic stress stimulated human corneal epithelial cells. *Redox Biol*, 2019, 21: 101093
- [42] Chen J, Chen ZJ. PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, 2018, 564: 71-6
- [43] Wani K, AlHarthi H, Alghamdi A, et al. Role of NLRP3 inflammasome activation in obesity-mediated metabolic disorders. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18: 511
- [44] Christgen S, Place DE, Kanneganti TD. Toward targeting inflammasomes: insights into their regulation and activation. *Cell Res*, 2020, 30: 315-27
- [45] Liu Y, Li Y, Liang J, et al. The mechanism of leptin on inhibiting fibrosis and promoting browning of white fat by reducing ITGA5 in mice. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 12353
- [46] Li K, Lv G, Pan L. Sirt1 alleviates LPS induced inflammation of periodontal ligament fibroblasts via downregulation of TLR4. *Int J Biol Macromol*, 2018, 119: 249-54
- [47] Huang M, Smith A, Watson M, et al. Self-assembled human skin equivalents model macrophage activation of cutaneous fibrogenesis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74: 1245-56
- [48] Gasse P, Mary C, Guenon I, et al. IL-1R1/MYD88 signaling and the inflammasome are essential in pulmonary inflammation and fibrosis in mice. *J Clin Invest*, 2007, 117: 3786-99
- [49] Khakroo-Abkenar I, Rahmani-Nia F, Lombardi G. The effects of acute and chronic aerobic activity on the signaling pathway of the inflammasome NLRP3 complex in young men. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55: 105
- [50] Yang W, Liu L, Wei Y, et al. Exercise suppresses NLRP3 inflammasome activation in mice with diet-induced NASH: a plausible role of adropin. *Lab Invest*, 2021, 101: 369-80
- [51] Gleeson M, McFarlin B, Flynn M. Exercise and Toll-like receptors. *Exerc Immunol Rev*, 2006, 12: 34-53
- [52] Li H, Miao W, Ma J, et al. Acute exercise-induced mitochondrial stress triggers an inflammatory response in the myocardium via NLRP3 inflammasome activation with mitophagy. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 1987149
- [53] Wang Y, Xu Y, Sheng H, et al. Exercise amelioration of depression-like behavior in OVX mice is associated with suppression of NLRP3 inflammasome activation in hippocampus. *Behav Brain Res*, 2016, 307: 18-24
- [54] Lee J, Lee Y, LaVoy EC, et al. Physical activity protects NLRP3 inflammasome-associated coronary vascular dysfunction in obese mice. *Physiol Rep*, 2018, 6: e13738