

DOI: 10.13376/j.cblls/2023165

文章编号: 1004-0374(2023)11-1527-08

NLRP3炎症小体与心脏骤停复苏后 心肌缺血再灌注损伤的研究进展

王丽凤¹, 任 骏^{2*}

(1 新疆医科大学基础医学院生理学教研室, 新疆地方病分子生物重点实验室,
乌鲁木齐 830000; 2 复旦大学附属中山医院心血管病研究所, 上海 200032)

摘要: 心脏骤停已成为世界范围内的重大公共卫生问题, 及时有效的心肺复苏可以挽救生命, 改善心脏骤停患者的预后。尽管心肺复苏技术取得了进步, 但与心脏骤停相关的死亡率仍然很高。NLRP3 炎症小体是细胞内多种蛋白质构成的复合物, 在先天免疫中起着重要作用。组织损伤后, NLRP3 炎症小体激活产生大量细胞因子如白细胞介素 (IL)-1 β 和 IL-18, 最终导致炎症性细胞死亡 (细胞焦亡)。虽然适度的炎症反应有利于损伤组织愈合, 但过度的 NLRP3 炎症小体激活会产生不利影响。NLRP3 炎症小体在大量心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVDs) 中发挥关键作用。心脏骤停和复苏后缺血再灌注损伤 (I/R 损伤) 可以通过各种信号通路激活 NLRP3 炎症小体。抑制 NLRP3 炎症小体活性可以改善心脏骤停和复苏后缺血再灌注损伤。该文将讨论 NLRP3 炎症小体在心脏骤停和复苏过程中对细胞损伤的作用, 同时针对抑制 NLRP3 炎症小体激活, 改善心脏骤停和复苏后缺血再灌注损伤的治疗方法进行系统阐述。

关键词: 心脏骤停复苏; NLRP3 炎症小体; 缺血再灌注损伤

中图分类号: R543 文献标志码: A

Progress on NLRP3 inflammasome in myocardial ischemia-reperfusion injury after cardiac arrest and resuscitation

WANG Li-Feng¹, REN Jun^{2*}

(1 Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences, Xinjiang Key Laboratory of Molecular Biology for Endemic Diseases, Xinjiang Medical University, Urumuqi 830000, China; 2 Institute of Cardiovascular Diseases, Zhongshan Hospital Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Cardiac arrest is becoming a major public health threat around the globe. Effective and timely cardiopulmonary resuscitation (CPR) can significantly improve the prognosis for patients with cardiac arrest. Despite the recent advances in CPR techniques, the cardiac arrest-associated mortality rate still remains high. The NLRP3 inflammasome is a multiprotein complex composed of various cellular proteins with an important role in the governance of innate immunity. Following tissue injury, activation of NLRP3 inflammasome produces various cytokines, including interleukin (IL)-1 β and IL-18, ultimately leading to inflammatory cell death (pyroptosis). Although the moderate inflammatory response may be beneficial for tissue healing following injury, excessive activation of NLRP3 inflammasomes can be detrimental. The NLRP3 inflammasome plays a crucial role in numerous cardiovascular diseases (CVDs). Ischemia and reperfusion injury (I/R injury) during cardiac arrest and resuscitation is known to turn on the NLRP3 inflammasomes through discrete cell signaling pathways. Inhibition of

收稿日期: 2023-04-29; 修回日期: 2023-06-08

基金项目: 新疆医科大学校级教育研究与教学改革项目(YG2021116)

*通信作者: E-mail: jrenuwo@126.com; Tel: 021-64041990

NLRP3 inflammasome activity improves I/R injury following cardiac arrest in animal models. This minireview discusses the role of the NLRP3 inflammasome in cell damage during cardiac arrest and resuscitation. In addition, the potential application of suppression for NLRP3 activation to improve I/R injury following cardiac arrest and resuscitation is also discussed.

Key words: cardiac arrest and resuscitation; NLRP3 inflammasome; ischemia and reperfusion injury (I/R injury)

心脏骤停 (cardiac arrest, CA) 是指心脏机械活动停止, 导致血液循环征象消失的心血管急症。随着社会的快节奏发展, 心脏骤停已成为世界范围内的重大公共卫生问题^[1-2]。尽管近年来心脏骤停的救治水平显著提高, 但心脏骤停复苏后, 患者常由于一过性心肌功能障碍而导致血流动力学不稳定, 出现低血压或微循环障碍, 器官长时间低灌注合并缺血再灌注损伤, 最终导致患者死于全身多器官衰竭和全身炎症反应综合征^[3-4]。最近研究发现含有核苷酸结合与寡聚结构域受体 3 (nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptor 3, NLRP3) 炎症小体可介导 IL-1 β 和 IL-18 释放, 对引发炎症反应部位的细胞焦亡至关重要^[5]。目前对众多炎症因子参与心脏骤停后复苏的研究较多, 但对心脏骤停后复苏与 NLRP3 炎症小体之间关系的研究还在起步阶段, 探明它们之间的具体关系将对提高心脏骤停复苏后治疗缺血再灌注损伤效果具有重要意义。本文讨论 NLRP3 炎症小体在 CVDs 中的发病机制, 并对 NLRP3 炎症小体在心脏骤停复苏后引起的细胞损伤中的作用机制以及针对 NLRP3 炎症小体治疗缺血再灌注损伤进行系统回顾。

1 炎症小体的构成

炎症小体 (inflammasome) 是一种能激活半胱氨酸蛋白酶 1 (Caspase-1) 的多种蛋白复合物, 它能够调节炎症反应和细胞凋亡^[6]。核苷酸结合寡聚化结构域 (NOD)- 样受体 (NOD like receptors, NLRs) 是一种可以识别众多病原体 and 危险信号分子的模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs)。NLRs 家族的不同成员形成了含有多分子复合物的炎症小体。炎症小体导致促炎的半胱氨酸酶 (caspase-1) 活化, 引起细胞释放致炎的 IL-1 家族细胞因子。NLRP3 是目前研究最广泛的炎症小体^[7]。研究已证实 NLRP3 炎症小体参与多种风湿性和非风湿性炎症性疾病。除了 NLRP3 炎症小体之外, 其他几个炎症小体, 包括参与宿主免疫的双链 DNA 受体 AIM2 (absent in melanoma 2) 炎症小体等在健康和疾病发生发展过程中也起着重要作用^[8]。在心血管

疾病领域, 最近的临床试验业已证实炎症参与动脉粥样硬化形成, 同时已阐明 NLRP3 炎症小体在心血管系统的缺血和非缺血性疾病以及急性和慢性损伤中均起着重要作用。

2 NLRP3炎症小体的结构和激活途径

NLRP3 炎症小体是一种免疫 / 损伤监视受体。激活 NLRP3 炎症小体可使细胞成为产生和释放炎症细胞因子 (如 IL-1 家族) 的加工厂。NLRP3 炎症小体激活后可在细胞膜中形成 gasdermin D (GSDMD) 孔道, 释放 IL-1 家族成员, 诱导炎症细胞死亡, 即细胞焦亡^[5,9]。

NLRP3 是一种具有多结构域的蛋白。它在 C-末端有一个富含亮氨酸重复 (leucine rich repeats, LRRs) 结构域, 是病原相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 的“识别”组分。它还拥有核苷酸结合和寡聚化结构域 (NOD, 也称为 NACHT), 此结构域中具有活性 ATP 酶位点, 包括 Walker A 结构 (ATP 结合位点) 和 Walker B 结构 (具有 ATP 酶活性)^[10]。一旦激活, LRRs 结构域通过 NACHT 结构域诱导 NLRP3 寡聚化。NLRP3 的 N-末端有效应器吡啶结构域 (PYD), 负责下游的促炎作用, 通过 PYD-PYD 相互作用与适配蛋白 ASC 结合, ASC 是一种凋亡相关斑点样蛋白, 能招募半胱氨酸蛋白酶的结构域 (CARD)。NLRP3 位于中央的寡聚体结构催化 ASC 形成纤维状结构。随之, ASC 与无活性的 Caspase-1 的 CARD 结构域结合形成炎症小体复合物^[6]。

研究表明 NLRP3 炎症小体有三种不同的信号通路激活途径: 经典 NLRP3 炎症小体激活途径、非经典 NLRP3 炎症小体激活途径和一步法激活 NLRP3 炎症小体途径^[9]。

经典的途径是指炎症小体的形成需要“启动”和“触发”两个过程。“启动信号”主要由 PRRs 和细胞因子受体诱导, 包括 Toll 样受体 (TLRs) 和 NOD2 等, 还包括 NF- κ B 介导的 NLRP3 炎症小体复合物组成部分及其底物的转录 (图 1)。“启动信号”

也可通过心血管活动调节相关通路所诱导, 如血管紧张素受体 1 (AT1) 和肾上腺素能受体等^[11]。而“触发信号”是指 PAMPs (如病毒 RNA、微生物毒素和细菌表面成分) 和 DAMPs (如尿酸结晶、ATP、铝佐剂和 β -淀粉样肽等) 等促使 NLRP3 炎症小体的组装、Caspase-1 激活, 且将 IL-1 β 前体和 IL-18 前体裂解成成熟形式; 同时, 裂解 GSDMD 并在细胞膜上形成孔道, 分泌有活性的 IL-1 β 和 IL-18^[12](图 1)。另外, 细胞内外多种细胞信号也能激活 NLRP3 炎症小体^[13], 包括离子跨膜移动 (如钾离子外流、氯离子外流、钙离子内流和钠离子内流)、溶酶体渗漏、线粒体功能障碍以及 ROS 生成等。非经典 NLRP3 炎症小体激活途径是由能感受胞质内 LPS 的 Caspase 4/5 (人类) 或 Caspase-11 (小鼠) 所诱导。随后 Caspase 4/5/11 激活后剪切 GSDMD, 导致钾离子外流和细胞焦亡^[14]。另一种 NLRP3 炎症小体激活存在物种特异性, 迄今只发现存在于人类和猪单核细胞中。这种途径不依赖于钾离子外流, 也不会造成 ASC 斑点形成和细胞焦亡, 这条途径通过含 TLR4-TRIF-RIPK1-FADD-CASP8 信号通路诱导

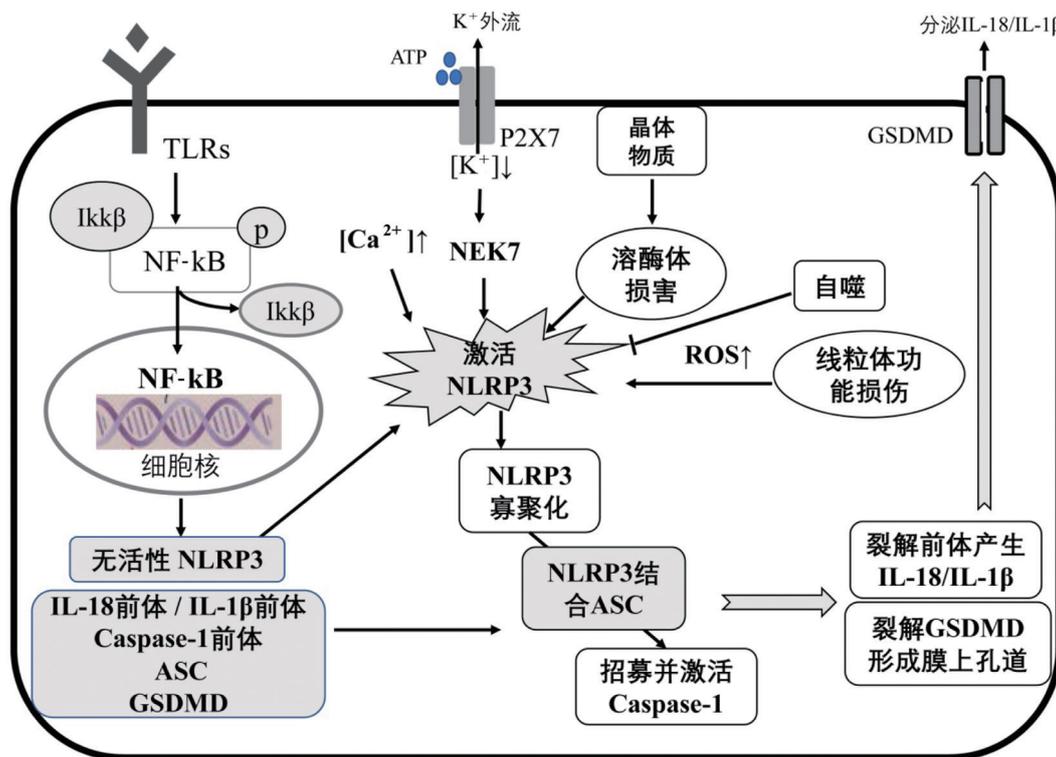
激活 NLRP3 炎症小体^[13]。

3 NLRP3炎症小体参与心脏骤停心肺复苏后的缺血/再灌注损伤

心脏停搏是全球最常见的死亡原因。心脏骤停后, 心肺复苏术 (CPR) 所引起的系统性缺血/再灌注损伤 (I/R 损伤) 所致的病理过程称为心脏骤停后综合征 (PCAS)。心脏骤停和复苏会导致全身 I/R 损伤, 引起全身无菌炎症反应, 导致组织损伤。受损或死亡的细胞释放宿主源性 (自身) 损伤相关分子 (DAMPs), 激活常见的模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 启动无菌炎症。核苷酸结合寡聚结构域 (NLRs) 是能够识别病原微生物和组织损伤产物的 PRRs^[15]。有研究发现心脏骤停心肺复苏 (CPR) 后患者血液中 NLRP3 炎症小体水平显著增加。NLRP3 炎症小体参与心脏骤停心肺复苏 (CPR) 后系统性缺血/再灌注损伤^[16]。

3.1 心脏骤停复苏后NLRP3炎症小体激活机制

心脏骤停复苏缺血再灌注损伤后, 多种细胞内外信号分子可激活 NLRP3 炎症小体。I/R 损伤过程



启动信号通过NF- κ B入核引起NLRP3各前体成分转录。触发信号, 如胞内的[K⁺]下降、[Ca²⁺]上升、胞内的晶体物质增加、自噬水平下降以及线粒体功能障碍等信号组装激活NLRP3, 并招募ASC和Caspase-1形成炎症小体, Caspase-1裂解IL-8/IL-1 β 前体, 形成成熟的炎症因子IL-8/IL-1 β , 通过膜上GSDMD形成的孔道释放。

图1 “启动”和“触发”信号组装NLRP3炎症小体及其激活过程

加速 NLRP3 炎症小体的形成和激活的“启动”和“触发”两个过程,从而在转录水平和翻译水平增加炎症小体的组成部分和后续炎性细胞因子的表达。在健康小鼠心脏中只上调“触发”过程而无“启动”过程不足以使细胞形成炎症小体。因此,在心脏骤停复苏后 I/R 损伤的心脏同时激活“启动”和“触发”两个过程是形成 NLRP3 炎症小体所必需的。这样一来,无论抑制“启动”或是“触发”过程对于减轻 I/R 损伤均有益处。

细胞外信号包括 ATP 介导的嘌呤 2 型受体 X7 (P2X7) 激活、钾离子外流和钙离子内流。细胞内信号包括反应氧簇 (ROS)、线粒体功能异常、溶酶体渗漏或破坏^[13](图 1)。

3.1.1 ATP和钾离子外流

细胞外 ATP 与 P2X7 受体结合打开膜上通道,引起钾离子外流,导致 NLRP3 构象改变后与 ASC 相互作用。在心脏骤停复苏后引起 I/R 损伤时,激活 P2X7 是驱动心肌细胞形成 NLRP3 炎症小体的主要原因之一。钾离子外流后,其下游的丝氨酸/苏氨酸激酶 NEK7 与 NLRP3 结合,引起 NLRP3 寡聚化并激活。因此,在心脏中高表达的 NEK7 有望成为抑制 NLRP3 炎症小体活性的重要靶点之一^[17](图 1)。

3.1.2 钙离子跨膜移动

不同的刺激,如细胞外 ATP 可以诱导细胞外或内质网的钙离子进入细胞浆内,导致线粒体损伤并激活 NLRP3 炎症小体^[18]。钙感受受体 (calcium-sensing receptor, CaSR) 能感受细胞外钙离子含量,参与介导细胞内钙离子含量增加以及细胞环磷酸腺苷含量 (cAMP) 降低,二者与 NLRP3 激活相关^[19]。

3.1.3 溶酶体渗漏

细胞浆内各种晶体物质 (单钠尿酸晶体、磷酸钙晶体和胆固醇晶体等) 的不完全吞噬引起溶酶体肿胀、不稳定,导致溶酶体破裂并释放溶酶体酶 Cathepsin B 入胞浆,该酶能够激活 NLRP3 炎症小体。同时,研究发现磷酸钙晶体和胆固醇晶体与动脉粥样硬化斑块的发展密切相关^[20](图 1)。

3.1.4 自噬激活NLRP3炎症小体

自噬是真核生物体内高度保守的细胞回收机制,通过形成双层膜结构包裹细胞内需要被降解的细胞器、错误折叠的蛋白质等物质形成自噬体,随后与溶酶体融合形成自噬溶酶体,降解所包裹内容的过程^[21]。在细胞实验中,抑制自噬诱导蛋白,如微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3B (LC3B)、Beclin-1、

自噬相关蛋白 ATG5、ATG7,或使用自噬抑制剂 (例如 3-甲基腺嘌呤, 3-MA) 抑制生理性自噬可激活 NLRP3 炎症小体^[22]。相反,在已经表达 NLRP3 炎症小体的细胞中,通过雷帕霉素或饥饿的方式诱导自噬可抑制 NLRP3 炎症小体介导的信号传递过程。在急性心肌梗死引起的 I/R 损伤中,激活自噬可减轻心脏因缺氧造成的损伤。在糖尿病大鼠中,雷帕霉素诱导自噬可抑制 NLRP3 炎症小体组分的表达水平,与此同时减少心肌缺血再灌注后心肌梗死面积^[23]。在体外实验中,用高糖或缺氧干预大鼠心肌细胞 H9C2 可诱导 NLRP3 炎症小体表达,而使用雷帕霉素干预后可明显降低 NLRP3 炎症小体表达水平 (图 1)。而在缺乏 NLRP3 的大鼠中,缺血再灌注可上调心肌组织自噬,同时降低心肌损伤程度和梗死面积^[23]。

3.1.5 ROS和线粒体功能损伤

线粒体是 DAMPs 的主要来源,包括 ROS,参与不同类型的细胞死亡,如坏死/坏死样细胞死亡、凋亡以及细胞焦亡。线粒体功能障碍以及线粒体自噬受损 (即线粒体自噬) 可使 ROS 生成增加,此时细胞内聚集大量受损的线粒体,线粒体 DNA (mtDNA) 泄漏到细胞质中,这些反应均能激活 NLRP3 炎症小体^[24](图 1)。其他来源于线粒体的分子也能激活 NLRP3 炎症小体。其中,心磷脂 (Cardiolipin) 可以通过 LRRs 结构域直接结合并激活 NLRP3 炎症小体^[25]。此外,一种可被 ATP 和尼杆菌素激活的线粒体适配蛋白 (MAVS) 可促使 NLRP3 寡聚化并招募 ASC, ASC 与无活性的 Caspase-1 的 CARD 结构域结合形成炎症小体复合物从而激活 NLRP3 炎症小体。线粒体功能障碍激活 NLRP3 炎症小体,在动脉粥样硬化、心脏 I/R 损伤中起着重要作用。此外,硫氧还蛋白相互作用蛋白 (TXNIP) 与氧化还原酶硫氧还蛋白 (TRX) 结合在细胞氧化还原稳态调节中起着关键作用^[26]。在高血糖和高胆固醇血症的情况下,过量的 ROS 产生和未折叠的蛋白会导致 TXNIP 和 TRX 解离,这样 TXNIP 可以结合并激活 NLRP3 炎症小体^[26]。而用 siRNA 抑制 TXNIP 可以保护缺血再灌注后的心脏的结构和功能。

3.2 NLRP3炎症小体在心脏骤停复苏后I/R损伤中的作用

心脏骤停心肺复苏 (CPR) 后血液中 IL-1 β 的含量明显增加,这提示 NLRP3 炎症小体参与心脏骤停心肺复苏 (CPR) 后系统性缺血/再灌注损伤^[27]。有研究发现针对 NLRP3 炎症小体的靶向治疗可减

少缺血再灌注后的心肌梗死面积并改善小鼠生存状态。激活心肌细胞内的 NLRP3 炎症小体可明显损伤心肌功能^[16]。

在小鼠急性心肌梗死的临床前期研究中, 用 Nlrp3 基因敲除或沉默的小鼠模型发现, 与野生型小鼠相比, Nlrp3 敲除或沉默的小鼠在心肌 I/R 损伤后梗死面积更小而心脏功能保存更好。这些发现与在敲除 ASC 和 Caspase-1 的小鼠模型的实验结果一致。NLRP3 在急性心肌梗死中的作用呈时间依赖性。在急性心肌梗死小鼠模型中, 敲除或沉默 Nlrp3 在梗死后前几个小时内对小鼠心脏没有保护作用, 而在缺血后再灌注时给予不同的 NLRP3 炎症小体抑制剂都能显著降低小鼠急性心肌梗死后的梗死面积^[13]。

当急性心梗发生时, 心脏中的其他细胞中的 NLRP3 炎症小体也会被激活, 激活的结果具有细胞特异性。在除心肌细胞以外的细胞中激活 NLRP3 炎症小体不会直接导致心肌细胞收缩结构的丧失, 但此时 IL-1 β 和 IL-18 含量增加可增强炎症反应而间接导致心功能障碍。在中性粒细胞中, IL-1 β 和 IL-18 促进 ROS、各种酶和细胞因子的释放, 进一步加重心肌细胞损伤^[28]。在内皮细胞中, 激活炎症小体引起 IL-1 β 和 IL-18 分泌增加可造成血管麻痹、舒张受损, 进一步减少冠状动脉流量, 从而使心肌功能进一步受损。在成纤维细胞中, 炎症小体的激活促进 IL-1 β 释放, 进而诱导促纤维化改变, 造成梗死后瘢痕增大。在急性心肌梗死小鼠模型中, 如果不抑制 IL-1 的活性会促进骨髓中的细胞游移至梗死区, 引起病理性心肌细胞修复, 从而引起实验动物心脏破裂^[28]。

总而言之, 在缺血再灌注损伤的心肌细胞中, 激活 NLRP3 炎症小体介导的 Caspase-1 信号通路造成大量炎症因子, 如 IL-1 β 和 IL-18 释放, 引起细胞炎性死亡(焦亡)。而焦亡可造成炎症因子大量增加, 加速组织损伤引起恶性循环。因此, 亟待研发特异性作用于 NLRP3、Caspase-1 和 IL 家族的抑制剂来处理心脏骤停心肺复苏后缺血/再灌注损伤, 从而尽可能保存心脏功能。

4 NLRP3炎症小体抑制剂在骤停后复苏中的临床应用前景

大量研究表明抑制 NLRP3 炎症小体可改善心肌梗死 I/R 损伤的各种不良反应, 因此很多学者正致力于研发 NLRP3 炎症小体抑制剂用于治疗 I/R

损伤, 如抑制 NLRP3 的格列苯脲衍生物^[29]、抑制 Caspase-1 的 α 1-抗胰蛋白酶和抑制 IL 家族的阿那白滞素等。

4.1 NLRP3抑制剂

4.1.1 秋水仙碱

在所有 NLRP3 炎症小体抑制剂中, 秋水仙碱的研究最充分^[10]。大量临床试验表明, 秋水仙碱可降低急性冠状动脉疾病患者缺血对心肌造成的损伤。秋水仙碱是一类三环类生物碱化合物, 过去主要用于治疗痛风。近年来发现秋水仙碱也可抑制 NLRP3 的寡聚化从而抑制其激活^[30]。同时有学者们发现使用秋水仙碱可减少 NLRP3 炎症小体调节的炎症反应中单核细胞释放的 IL-18 和 IL-1 β 的量^[31]。在小鼠急性心梗模型中, 连续 7 d 口服秋水仙碱 (0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 可显著减少 NLRP3 炎症小体激活及其下游焦亡相关蛋白的表达, 同时减少小鼠心肌梗死面积并提高生存率^[32]。永久性冠脉结扎 4 周后用秋水仙碱可改善小鼠左室收缩功能, 并提高生存率, 同时减少 NLRP3 炎症小体各个组分 mRNA 的表达^[32]。

4.1.2 格列苯脲及其衍生物

格列苯脲是口服用于治疗 2 型糖尿病的磺酰脲类药物, 它通过环己基脲基团促进胰岛素释放。格列苯脲是第一种被证明能在高剂量下体外抑制 NLRP3 的药物。然而, 高剂量的格列苯脲在体内会引起严重的低血糖。因此, 研究者们开发了一种名为 16673-34-0 的无环己基脲基团的格列本脲衍生物, 但保留了格列苯脲抑制 NLRP3 炎症小体的活性。给予心肌缺血后 24 h 再灌注的小鼠 100 mg·kg⁻¹ 的 16673-34-0, 发现其能抑制心脏 Caspase-1 活性, 减小梗死面积。给予心脏骤停大鼠模型 16673-34-0 预处理也能改善心肌缺血后的心肌收缩功能^[33]。

4.1.3 MCC950和OLT1177

MCC950 是一种能与 NLRP3 炎症小体的 WalkerB 结构区非共价地结合并阻断 NLRP3 炎症小体 ATP 酶活性的小分子化合物, 在体内和体外都能强效特异地抑制 NLRP3 炎症小体的活性。MCC950 对其他炎症小体, 如 NLRP1、NLRC4 或 AIM2 无抑制作用。在大鼠心脏骤停和心肺复苏模型的 I/R 损伤中, MCC950 可减少心肌肌钙蛋白 I 释放, 从而减轻线粒体损伤、改善心功能。而在高脂和高蔗糖饮食诱导的心肌损伤实验中, 连续使用 MCC950 15 周 (20 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 可上调自噬水平从而减少心肌凋亡。同时, MCC950 可改善因长期稳定表达 NLRP3

炎症小体造成的心律失常^[16]。

OLT1177 是一种含 β - 磺酰乙腈的口服小分子物质, 可特异性通过抑制 Walker B 结构中的 ATP 酶活性来抑制 NLRP3 炎症小体。在心肌缺血再灌注动物模型中, OLT1177 可剂量依赖性地减少 24 h 及 7 d 后心肌梗死面积, 同时改善心功能^[34]。

4.1.4 Bay 11-7082

化合物 Bay 11-7082 是合成的 IKK β 抑制剂, 通过烷基化 NLRP3 炎症小体 ATP 酶活性的半胱氨酸残基抑制 NF- κ B 转录途径, 从而特异性地抑制 NLRP3 炎症小体的组装和激活过程^[35]。在冠状动脉缺血再灌注小鼠造模前 10 min 用 Bay 11-7082 预处理, 可减少梗死区淋巴细胞浸润, 从而减少心肌细胞凋亡及梗死面积; 与此同时, 心肌收缩力比对照组强, 且抑制随后心脏纤维化形成。而在糖尿病小鼠心肌缺血再灌注模型中, Bay 11-7082 能抑制 NLRP3 炎症小体激活, 减少 Caspase-1 和 IL-1 β 的表达, 从而减轻心肌细胞焦亡^[36]。然而, 由于 Bay 11-7082 可同时抑制 IKK β 和 NLRP3 激活, 那么这种化合物对于缺血再灌注心肌损伤的保护作用是通过 NF- κ B 途径, 还是其他途径抑制 NLRP3 炎症小体激活还有待于进一步研究。

4.2 Caspase-1 抑制剂

4.2.1 α 1-抗胰蛋白酶(A1AT)

A1AT 是急性炎症性疾病发生时肝脏合成和分泌的糖蛋白。A1AT 含量在急性心梗患者血浆中明显增加, 表明抑制 A1AT 可能起到保护心脏的作用。在小鼠心肌缺血再灌注时, 腹腔注射 A1AT 60 mg \cdot kg⁻¹ 能显著减少再灌注后 7 d 的心肌梗死面积。同时有研究发现 A1AT 能下调 Caspase-1 表达但不影响中性粒细胞向梗死区浸润; 还发现 A1AT 能降低永久性结扎冠脉左前降支小鼠心肌 Caspase-1 激活并抑制心室重构^[37]。

4.2.2 VX-765

VX-765 是 Caspase-1 高选择性抑制剂, 在小鼠心梗后再灌注模型中分别注射 VX765 和抗血小板抑制剂坎格雷洛 (cangrelor), 二者可在体内结合, 这样 VX765 可时间依赖性地抑制 Caspase-1 活性并减少其下游炎症因子, 从而减轻 I/R 损伤^[2]。然而, VX-765 抑制 Caspase-1 的作用是可逆的, 因此 VX765 在 I/R 损伤中的作用还需进一步研究。

4.3 IL 家族成员抑制剂

阿那白滞素 (Anakinra) 是外源性重组的人 IL-1 受体阻断剂。阿那白滞素因能干扰 IL-1 β 与受体结

合而被用于治疗风湿性关节炎。在急性心梗 I/R 损伤小鼠体内, 阿那白滞素通过与 IL-1 受体竞争性结合来减轻心肌炎性损伤, 从而改善心肌重构和左室功能异常^[38]。在临床试验中, 与安慰剂组相比, 阿那白滞素用于治疗非 ST 段抬高的急性冠脉综合征可降低心衰的可能性^[39]。然而, 阿那白滞素治疗心梗 I/R 损伤的安全性和有效性还需更大样本的临床试验加以证实。

总之, NLRP3 炎症小体是心脏停搏和复苏后 I/R 损伤引起炎症反应的重要组成部分, 了解它在心脏停搏和复苏后 I/R 损伤中的作用对于开发有效的治疗方案至关重要。这给临床治疗和心脏骤停心肺复苏 (CPR) 后缺血 / 再灌注损伤提供了新思路。

5 结论

NLRP3 炎症小体是先天免疫系统的重要组成部分, 探究心脏骤停心肺复苏 (CPR) 后 NLRP3 炎症小体激活及作用机制是了解 I/R 后心肌炎性损伤的病理生理过程的关键。NLRP3 炎症小体的激活促进 IL-1 β 和 IL-18 等炎症因子的产生、释放以及造成细胞炎性死亡 (细胞焦亡), 加重心肌组织损伤, 形成恶性循环。近年来, NLRP3 炎症小体的特异性抑制剂的研发为治疗心脏骤停心肺复苏后 I/R 心肌炎性损伤开辟了一条新的途径。然而, NLRP3 炎症小体的抑制剂仍存在诸多困扰临床工作者的问题, 如安全性、疗效特异性及时间性等, 亟待进行更广泛的研究, 以开发更特异、更安全有效的 NLRP3 炎症小体抑制剂。

[参 考 文 献]

- [1] 孟瑶, 付明明, 赵雨琪, 等. 《心脏骤停复苏后血流动力学管理的专家共识》解读. 河北医科大学学报, 2022, 43: 43621-6
- [2] Audia JP, Yang XM, Crockett ES, et al. Caspase-1 inhibition by VX-765 administered at reperfusion in P2Y(12) receptor antagonist-treated rats provides long-term reduction in myocardial infarct size and preservation of ventricular function. Basic Res Cardiol, 2018, 113: 32
- [3] Nolan JP, Berg RA, Andersen LW, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the utstein resuscitation registry template for in-hospital cardiac arrest: a consensus report from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia).

- Circulation, 2019, 140: e746-57
- [4] Lott C, Truhlar A, Alfonzo A, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*, 2021, 161: 152-219
- [5] Huang Y, Xu W, Zhou R. NLRP3 inflammasome activation and cell death. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 2114-27
- [6] Cassel SL, Joly S, Sutterwala FS. The NLRP3 inflammasome: a sensor of immune danger signals. *Semin Immunol*, 2009, 21: 194-8
- [7] Davis BK, Wen H, Ting JP. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 707-35
- [8] Ciazynska M, Olejniczak-Staruch I, Sobolewska-Sztychny D, et al. The role of NLRP1, NLRP3, and AIM2 inflammasomes in psoriasis: review. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 5898
- [9] Kelley N, Jeltema D, Duan Y, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 3328
- [10] Wang Z, Hu W, Lu C, et al. Targeting NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) inflammasome in cardiovascular disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38: 2765-79
- [11] Mezzaroma E, Abbate A, Toldo S. The inflammasome in heart failure. *Curr Opin Physiol*, 2021, 19: 105-12
- [12] Gao J, Xie Q, Wei T, et al. Nebivolol improves obesity-induced vascular remodeling by suppressing NLRP3 activation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73: 326-33
- [13] Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15: 203-14
- [14] Burdette BE, Esparza AN, Zhu H, et al. Gasdermin D in pyroptosis. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11: 2768-82
- [15] Biasizzo M, Kopitar-Jerala N. Interplay between NLRP3 inflammasome and autophagy. *Front Immunol*, 2020, 11: 591803
- [16] Jiang M, Li R, Lyu J, et al. MCC950, a selective NLRP3 inflammasome inhibitor, improves neurologic function and survival after cardiac arrest and resuscitation. *J Neuroinflammation*, 2020, 17: 256
- [17] He Y, Zeng MY, Yang D, et al. NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux. *Nature*, 2016, 530: 354-7
- [18] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19: 477-89
- [19] Lee GS, Subramanian N, Kim AI, et al. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca^{2+} and cAMP. *Nature*, 2012, 49: 2123-7
- [20] Lima H, Jacobson LS, Goldberg MF, et al. Role of lysosome rupture in controlling Nlrp3 signaling and necrotic cell death. *Cell Cycle*, 2013, 12: 1868-78
- [21] Klionsky DJ, Abdel-Aziz AK, Abdelfatah S, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)(1). *Autophagy*, 2021, 17: 1-382
- [22] Sun Q, Fan J, Billiar TR, et al. Inflammasome and autophagy regulation - a two-way street. *Mol Med*, 2017, 23: 188-95
- [23] Meng Z, Song MY, Li CF, et al. shRNA interference of NLRP3 inflammasome alleviate ischemia reperfusion-induced myocardial damage through autophagy activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 494: 728-35
- [24] Davidson SM, Adameova A, Barile L, et al. Mitochondrial and mitochondrial-independent pathways of myocardial cell death during ischaemia and reperfusion injury. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 3795-806
- [25] Iyer SS, He Q, Janczy JR, et al. Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflammasome activation. *Immunity*, 2013, 39: 311-23
- [26] Alhawiti NM, Al Mahri S, Aziz MA, et al. TXNIP in metabolic regulation: physiological role and therapeutic outlook. *Curr Drug Targets*, 2017, 18: 1095-103
- [27] Higashikuni Y, Liu W, Numata G, et al. NLRP3 inflammasome activation through heart-brain interaction initiates cardiac inflammation and hypertrophy during pressure overload. *Circulation*, 2023, 147: 338-55
- [28] Abbate A, Toldo S, Marchetti C, et al. Interleukin-1 and the inflammasome as therapeutic targets in cardiovascular disease. *Circ Res*, 2020, 126: 1260-80
- [29] Chauhan D, Vande Walle L, Lamkanfi M. Therapeutic modulation of inflammasome pathways. *Immunol Rev*, 2020, 29: 7123-38
- [30] Deftereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in acute myocardial infarction: a pilot study. *Circulation*, 2015, 132: 1395-403
- [31] Sun X, Duan J, Gong C, et al. Colchicine ameliorates dilated cardiomyopathy via SIRT2-mediated suppression of NLRP3 inflammasome activation. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11: e025266
- [32] Fujisue K, Sugamura K, Kurokawa H, et al. Colchicine improves survival, left ventricular remodeling, and chronic cardiac function after acute myocardial infarction. *Circ J*, 2017, 81: 1174-82
- [33] Toldo S, Marchetti C, Mauro AG, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome limits the inflammatory injury following myocardial ischemia-reperfusion in the mouse. *Int J Cardiol*, 2016, 209: 215-20
- [34] Lonnemann N, Hosseini S, Marchetti C, et al. The NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177 rescues cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 32145-54
- [35] Zahid A, Li B, Kombe AJK, et al. Pharmacological inhibitors of the NLRP3 inflammasome. *Front Immunol*, 2019, 10: 2538
- [36] Qiu Z, Lei S, Zhao B, et al. NLRP3 inflammasome activation-mediated pyroptosis aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 9743280
- [37] Toldo S, Seropian IM, Mezzaroma E, et al. Alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-1 and protects from acute myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51: 244-51

- [38] Pomerantz BJ, Reznikov LL, Harken AH, et al. Inhibition of caspase 1 reduces human myocardial ischemic dysfunction via inhibition of IL-18 and IL-1 β . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 2871-6
- [39] Abbate A, Trankle CR, Buckley LF, et al. Interleukin-1 blockade inhibits the acute inflammatory response in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9: e014941