

线粒体功能损伤在 NOD 样受体家族蛋白 3 炎症体激活中的调控机制

龚哲 综述 彭英 审校

中山大学孙逸仙纪念医院神经科, 广东省广州市 510120

摘要: NOD 样受体家族蛋白 3 (NLRP3) 炎症体的激活多由各种外源性或内源性刺激产生, 进一步激活 caspase-1, 促使 IL-1 β 和 IL-18 的成熟分化及分泌, 从而引发炎症反应。激活过度的 NLRP3 炎症体可造成组织损伤及器官功能失调, 甚至导致多种疾病。但目前对其激活机制的具体调控并不十分清楚。越来越多的证据表明, 线粒体功能障碍与多种疾病中的 NLRP3 激活有关, 且多作为上游激活因子提供 ROS 促使 NLRP3 寡聚化, 并作为炎症体聚合的重要场所, 或者乙酰化 α -tubulin 使线粒体位置靠近 NLRP3。其分子机制多与 K⁺ 外流及胞内失平衡有关。本文将着眼于 NLRP3 炎症体激活的机制以及线粒体功能障碍与其激活的相关研究。

关键词: NOD 样受体家族蛋白 3 炎症体; 线粒体; 炎症; 氧自由基

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.01.023

炎症体是一种胞质多蛋白复合物, 由感受器蛋白、caspase 募集蛋白——凋亡相关微粒蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing caspase recruitment domain, ASC) 和胱天蛋白酶-1 前体蛋白 (pro-caspase-1) 组成^[1]。可根据感受器分子类型分为不同类型, 其中 NOD 样受体家族蛋白是一类重要炎症体^[1]。这些感受器分子可被多种刺激物激活, 如各种外源性微生物毒素或内源性危险信号, 并通过热蛋白结构域和胱天蛋白酶招募结构域引起炎症体复合物的聚集。随后炎症体中的 pro-caspase-1 激活为成熟的 caspase-1, 并引起 IL-1 β 或 IL-18 前体的成熟及分泌^[1]。目前, 研究最多的炎症体是 NOD 样受体家族蛋白 3 (nod-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症体。

尽管 NLRP3 炎症体的激活在病原微生物感染或内源性危险信号传导中起到重要的保护细胞的作用, 但过多的 NLRP3 炎症体可导致过度炎症反应, 引起组织损伤和器官功能失调, 进而参与到多种感染、代谢及神经退行性疾病的发病过程中^[2,4]。

有研究提出线粒体功能损伤与 NLRP3 炎症体激活密切相关。感染可通过某些机制导致线粒体损伤, 从而释放线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 和线粒体活性氧簇 (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) 作为危险信号通路^[5,6]。

1 NLRP3 炎症体

1.1 来源细胞

NLRP3 主要由髓样系细胞产生, 其中树突样细胞和单核细胞是 NLRP3 高表达的基础来源^[7], 而巨噬细胞和中性粒细胞是 NLRP3 应激表达的主要来源。淋巴细胞中基本不表达 NLRP3。因此, NLRP3 炎症体的激活主要发生在髓样细胞聚集的组织中。但目前一些研究表明, NLRP3 炎症体可出现在一些非髓样细胞中, 如角蛋白细胞、T 细胞和骨骼肌细胞^[8]。其表达多与 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 或其他 TLR 受体的聚集有关。

在炎症体的组分中, ASC 蛋白是首个发现的甲基化沉默靶点-1, 提示 ASC 的表达主要受到表观遗传调控。因此, 在许多肿瘤细胞中, ASC 启动子区域大多存在异常 CpG 岛甲基化, 使其表达沉默^[9]。那么表观遗传调控是否会通过影响髓样细胞中的 ASC 表达来调控炎症反应呢? 在肿瘤发生及自身免疫性疾病中 ASC 的炎症体依赖及非依赖作用可作为进一步研究的热点。

1.2 刺激因素

研究发现, 很多刺激因素可诱发 NLRP3 依赖的 caspase-1 激活, 如微生物产物 (刺尾鱼毒素、尼日利亚菌素、溶血素及细菌 DNA 等), 这些因素可导致脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 预处理的骨髓原

收稿日期: 2018-05-22; 修回日期: 2018-08-23

作者简介: 龚哲 (1990-), 女, 医师, 博士研究生, 主要从事脑缺血再灌注损伤的炎症机制的研究。

通信作者: 彭英 (1960-), 男, 主任医师, 博士研究生, 主要从事酒精中毒性脑损伤、放射性脑损伤等相关研究。E-mail: 2353352460@qq.com; docpengy123@163.com。

代巨噬细胞 (bone marrow-derived macrophages, BM-DMs) 通过 NLRP3 依赖通路产生大量的 IL-1 β ^[10]。此外,许多内源性物质,如 ATP、软脂酸、淀粉样蛋白 β 、尿酸钠结晶、胆汁酸结晶等,也可作为 NLRP3 炎症体激活的特殊激活物^[10]。除了这些经典的 NLRP3 激活物,胞内的 LPS 可激活 caspase-11 依赖的非经典的 caspase-1 激活通路,但这种由 caspase-11 介导的非经典炎症体激活途径同样需要 NLRP3^[11],提示 caspase-11 介导的下游靶标可影响 NLRP3 的激活。

1.3 激活机制

目前,NLRP3 炎症体的激活机制中两类激活途径被广泛接受^[1],第一类多由 TLRs 激活导致核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 依赖的 NLRP3 及 IL-1 β 前体转录增多。第二类则是通过 K⁺ 外流、溶酶体破裂或 mtROS 等促使 NLRP3 炎症体聚集和激活。随着研究的深入,NLRP3 炎症体的激活途径越来越复杂,很多情况并不能用这两类途径简单解释。

1.3.1 TLRs 介导的启动途径 最初大家认为该途径是增强了 NLRP3 和 IL-1 β 前体的转录水平,但越来越多的研究发现该途径的影响不止局限在转录水平上,这主要与 TLR 通路的下游白细胞介素-1 受体相关激酶 1 (interleukin-1 receptor associated kinase 1, IRAK1)、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated kinase, ERK) 和 caspase-8 的参与有关^[12],具体分子机制尚不明确,可能与 IRAK1 或者 ERK 参与到 NLRP3 蛋白的整合或是其上游。但近期有研究指出,LPS 刺激导致的 NF- κ B 信号通路可通过自噬受体 p62 抑制 NLRP3 炎症体的激活,有助于通过线粒体自噬清除损伤的线粒体^[13]。总之,这些研究表明该启动途径具有更复杂的作用机制。

1.3.2 活化途径 NLRP3 炎症体的聚集和激活依赖于多种刺激因素。目前,K⁺ 外流被认为是最常见、最重要的刺激因素^[14],当阻滞了 K⁺ 外流后,可有效抑制 NLRP3 刺激处理后引起的 NLRP3 炎症体的激活。但目前尚不明确其具体作用机制。一种可能的解释是 K⁺ 外流所致胞内 K⁺ 减少,引起 NLRP3 之间静电作用的增加,可导致 NLRP3 构象变化^[14]。近期研究发现 NIMA 相关酶 7 (NIMA-related kinase 7, NEK7) 是 NLRP3 的重要上游调控分子^[15],抑制了 K⁺ 外流后可有效减少 NLRP3 和 NEK7 的表达,而在 NEK7 缺陷的 BMDMs 中,虽然

炎症体的激活出现异常,但仍然存在 K⁺ 外流,这些结果提示 NEK7 是 K⁺ 外流的下游。

除了 K⁺ 外流,NLRP3 炎症体的激活也需要特异性的刺激因素,如结晶体或颗粒物可引起溶酶体的功能紊乱,导致胞质内溶酶体蛋白酶的释放,如组织蛋白酶 B。胞质内的溶酶体蛋白酶被认为是 NLRP3 的激活信号^[16],但亦有研究发现组织蛋白酶 B 的缺陷对 NLRP3 的激活并无影响^[17]。此外,细胞外渗透压亦是重要的 NLRP3 的激活因素。低渗溶液可通过 K⁺ 外流或瞬时受体电位通道促进 NLRP3 炎症体的激活^[18],提示除了 K⁺ 外流,细胞体积的变化可能也是 NLRP3 激活的重要因素,可能通过细胞内 Ca²⁺ 的增加所致。相反,有研究说高渗透压可激活 NLRP3 炎症体,导致炎性 Th17 反应的诱发^[19]。这些发现更加提示 NLRP3 炎症体可能是环境渗透压改变的潜在感受器,从而促进炎性反应。mtROS 对 NLRP3 炎症体激活的影响将在下文详细论述。

2 线粒体概述

线粒体在各种合成代谢和分解代谢过程中具有重要作用,如氧化磷酸化、糖酵解、三羧酸循环及脂肪酸 β 氧化。线粒体的基础作用可牵涉到多种细胞信号网络,包括调控细胞存亡、钙信号通路、炎症反应等^[20,21]。同样,线粒体包含着特有的基因组,主要通过母系遗传。一些 mtDNA 编码的蛋白是线粒体呼吸链的结构亚单位。尽管电子呼吸链对于 ATP 的产生很重要,但该过程亦会产生有害的 mtROS^[22],mtROS 的聚集可导致细胞损伤、炎症和细胞死亡^[23]。

线粒体可不断的参与一些动态过程,即线粒体动力学,包括分裂、融合、线粒体自噬,维持着线粒体功能和蛋白质控,且在应激时将氧化能力最大化。线粒体融合蛋白 1/2 (mitofusin 1/2, Mfn1/2) 可介导需要两个正常的线粒体的融合过程,而发动蛋白 1 介导的分裂过程则可分裂受损的或正常的线粒体,合成线粒体的强大管状网络,从而通过移除损伤细胞器来保证蛋白质控^[24]。线粒体形态的连续变化主要通过自身代谢调控,也受到线粒体自噬和细胞自噬的影响^[24],引起过度炎症反应的受损线粒体一般会被清除。

3 线粒体所致的 NLRP3 炎症体激活

3.1 线粒体功能损伤

线粒体事件与 NLRP3 炎症体的激活密切相关。

研究表明,线粒体功能损伤可通过 mtROS 导致 NLRP3 炎症体的激活,当清除掉 mtROS 后, NLRP3 炎症体的激活被有效抑制^[5]。与这些发现相似,线粒体自噬受损后因无法清除损伤的线粒体,可增强 NLRP3 炎症体的激活。除了 mtROS,从受损的线粒体释放入胞浆中的 mtDNA 也同样被认为是线粒体的危险信号,通过直接作用于 NLRP3 促进其激活^[6]。这些结果说明线粒体受损会增强 NLRP3 炎症体的聚集。

尽管越来越多的证据证明线粒体功能损伤与 NLRP3 炎症体的激活密切相关,但对于 NLRP3 炎症体的刺激因素是如何引发线粒体损伤的,目前尚不明确。一种可能的机制是胞内 Ca^{2+} 水平的增加,因为 NLRP3 的激活物,如 ATP,会导致 Ca^{2+} 内流,并促进线粒体的损伤,导致 mtROS 的产生和线粒体膜电位的去极化^[25]。而且,另有研究发现, K^+ 外流可介导 Ca^{2+} 内流,从而导致线粒体 Ca^{2+} 超载,造成线粒体功能损伤^[26]。近期发现了另一种与 NLRP3 炎症体激活相关的线粒体事件,从革兰氏阳性细菌的肽聚糖中分离的 N-乙酰葡萄糖胺可游离线粒体外膜的己糖激酶,从而激活 NLRP3^[27],提示代谢与炎症之间关系密切。关于线粒体功能损伤与 NLRP3 激活的因果关系,目前也有一些相左的结论。有研究发现炎症体的激活亦可引起线粒体损伤^[28],提示线粒体损伤可能是炎症体激活的下游,而非上游。我们猜想,在某些情况下,线粒体功能损伤可能并不是 NLRP3 炎症体的初始激活通路,但激活的炎症体通过进一步损伤线粒体,产生了大量的 mtROS 及 mtDNA,后者是明确的可激活 NLRP3 炎症体的危险信号,二者可形成正向环路,通过相互促进作用,导致放大的炎症级联反应。因此,线粒体功能损伤与 NLRP3 炎症体的激活的因果关系,以及是否出现了促进炎症级联反应的正反馈作用仍需进一步明确。

3.2 线粒体蛋白

除了前面所提到的线粒体功能损伤,线粒体自身也可作为炎症体聚合平台促进 NLRP3 炎症体的激活。病毒感染后或 NLRP3 刺激物处理后,线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial anti-viral signaling protein, MAVS) 可招募 NLRP3 至线粒体^[29]。有趣的是, MAVS 自身可组成阮蛋白样聚合体,亦可促进 NLRP3 的寡聚化^[30]。敲低 MAVS 表达后可有效减少经典的 NLRP3 激动剂所致的 NLRP3 依赖的

IL-1 β 的分泌^[29]。但另有一些研究提出, NLRP3 炎症体激活并不需要 MAVS^[31]。因此,非病毒刺激的 NLRP3 激活中 MAVS 的作用仍然存在争议。基于这些研究,线粒体多被认为是 NLRP3 炎症体的聚合的信号平台。但仍需更多的证据明确 NLRP3 经典刺激物处理后的线粒体募集炎症体组分的具体机制。

3.3 线粒体动力学

越来越多的证据提示,线粒体动态学对固有免疫反应具有重要作用,尤其是抗病毒反应。近期研究也表明,损伤的线粒体动力学可影响 NLRP3 炎症体的激活,比如调控线粒体融合的 Mfn2 被敲低后可有效减少 RNA 病毒感染引起的 IL-1 β 的释放,提示线粒体融合可导致 NLRP3 炎症体的强烈激活^[32]。同样有研究发现,动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein-1, Drp1) 敲低所致的线粒体异常延长可显著增加对经典 NLRP3 刺激物的敏感性,提示延长的线粒体可作为 NLRP3 炎症体聚合的理想平台^[33]。

3.4 线粒体的运输

线粒体运输对于神经元细胞的动态平衡具有重要作用,该部分缺陷与多种神经系统疾病的发病密切相关。然而,在固有免疫反应中的线粒体运输的生理学作用并没有被详细研究。目前研究表明^[34], NLRP3 刺激后可通过微管系统导致线粒体运输至内质网,从而促使表达在线粒体的 ASC 转移至内质网中的 NLRP3。研究者同时还指出^[34], NLRP3 促进剂引起的线粒体损伤可导致胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD^+) 水平下降,而后者可能通过沉默 Sirtuin 蛋白 2 和 α -微管蛋白乙酰化导致线粒体的移动。因此,线粒体功能损伤可能导致异常的线粒体移动,从而促进 NLRP3 的激活。

4 线粒体功能损伤与炎症体激活相关的疾病

4.1 代谢综合征和糖尿病

代谢综合征或者 2 型糖尿病是以炎症损伤为代表的代谢性疾病。有研究发现, NLRP3 在肥胖引起的炎症及胰岛素抵抗中具有重要作用,在内脏脂肪组织及肥胖小鼠的肝脏中 NLRP3 炎症体多被激活,而且异常激活的 NLRP3 可促进与肥胖相关的葡萄糖不耐受和慢性低度炎症^[35]。其中有研究发现饱和和棕榈酸可激活 NLRP3 炎症体。棕榈酸和 LPS 联合作用可减少自噬,随后通过延缓线粒体的

周转率来增加 mtROS 激活 NLRP3^[35]。这些结果表明与线粒体功能障碍有关的 NLRP3 炎症体的激活发生在代谢综合征和糖尿病中。另一个最近的研究提示,线粒体自噬异常释放的 mtROS 参与到棕榈酸和 LPS 刺激的 NLRP3 炎症体的激活,该研究中线粒体功能障碍归因于一种可通过 mTOR 非依赖通路导致线粒体自噬的小 GTP 酶——Rheb (Ras homolog enriched in brain) 和一种微管运动蛋白 KIF5B 的失调^[36]。但亦有一些相悖的研究结论^[37]。因此,在代谢性综合征或 2 型糖尿病中线粒体功能障碍或线粒体自噬缺陷对 NLRP3 激活的作用仍需进一步研究确认。

4.2 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一类明确有固有免疫激活的代谢性疾病。除了 TLRs 的激活外,该疾病中亦发现了胆固醇晶体参与的 NLRP3 炎症体激活^[37],其机制主要与胆固醇晶体导致的溶酶体损伤有关。除了胆固醇晶体外,轻度修饰低密度脂蛋白晶体也参与到了 NLRP3 的启动和激活^[38]。而线粒体功能障碍在动脉粥样硬化中 NLRP3 炎症体激活的作用主要涉及到植物血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (Lectin like Ox-LDL Receptor-1, LOX-1), 一种氧化 LDL 的主要受体。LOX-1 在体外实验中参与了 ROS 的生成、mtDNA 损伤和 NLRP3 的激活^[39],但体内相关研究尚是空白。动脉粥样硬化中线粒体事件在炎症体的活化中的作用仍需进一步研究。

4.3 神经退行性疾病

越来越多的研究发现,NLRP3 炎症体与神经退行性疾病有着潜在的联系。在阿尔兹海默病中,纤维状的 β -淀粉样蛋白是最重要的致病分子,而该物质可有效促进小胶质细胞中 NLRP3 炎症体的激活^[39],而 NLRP3 的缺陷可显著减少 APP/PS1 小鼠脑中 caspase-1 的表达量和减轻认知损伤程度。帕金森病则是另一种与炎症体激活相关的神经退行性疾病。聚集的 α -突触核蛋白是帕金森病发病的重要因素,在人单核细胞中它可促进 caspase-1 依赖的 IL-1 β 的分泌^[40],而使用 IL-1 受体拮抗剂可以显著减轻帕金森病大鼠脑中多巴胺神经元的丢失。与这些结果相似,临床研究显示帕金森病患者的脑脊液中 IL-1 β 和 IL-18 明显增多,而血清中并无变化^[41]。尽管有文献支持 β -淀粉样蛋白寡聚化或 α -突触核蛋白可引发 mtROS^[42],但尚无关于线粒体事件在阿尔兹海默病或帕金森病中炎症体激

活过程中作用的相关研究。

5 结论

在近十几年来,越来越多的研究说明了 NLRP3 炎症体在多种疾病中的重要作用,而线粒体作为细胞能源的重要来源,参与了众多细胞或器官的生物过程,如细胞死亡、退行性病变、衰老等,并且作为重要枢纽参与了固有免疫过程。但目前仍有很多问题需要解决,线粒体功能障碍可以促进 NLRP3 炎症体的激活,而炎症因子又可以导致线粒体的损伤,所以二者的因果关系目前仍然不够明确。由于适当激活 NLRP3 炎症体对多种感染是具有好处的,那么如何适当的调控其激活也是目前临床应用的重要问题。

参 考 文 献

- [1] Yang CA, Chiang BL. Inflammasomes and human autoimmunity: A comprehensive review [J]. J Autoimmun, 2015, 61: 1-8.
- [2] 房有福,李娜.肺炎支原体肺炎 NLRP3 炎症小体通路的表达及意义.中国当代儿科杂志,2018,20(9): 742-745.
- [3] Ralston JC, Lyons CL, Kennedy EB, et al. Fatty Acids and NLRP3 Inflammasome-Mediated Inflammation in Metabolic Tissues [J]. Annu Rev Nutr, 2017, 37: 77-102.
- [4] Freeman LC, Ting JP. The pathogenic role of the inflammasome in neurodegenerative diseases [J]. J Neurochem, 2016, 136 (Suppl 1): 29-38.
- [5] Chen ML, Zhu XH, Ran L, et al. Trimethylamine-N-Oxide Induces Vascular Inflammation by Activating the NLRP3 Inflammasome Through the SIRT3-SOD2-mtROS Signaling Pathway [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6 (9). pii: e006347.
- [6] Cordero MD, Alcocer-Gómez E, Marín-Aguilar F, et al. Mutation in cytochrome b gene of mitochondrial DNA in a family with fibromyalgia is associated with NLRP3-inflammasome activation [J]. J Med Genet, 2016, 53 (2): 113-122.
- [7] Guarda G, Zenger M, Yazdi AS, et al. Differential expression of NLRP3 among hematopoietic cells [J]. J Immunol, 2011, 186 (4): 2529-2534.
- [8] Martin BN, Wang C, Zhang CJ, et al. T cell-intrinsic ASC critically promotes T (H) 17-mediated experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Nat Immunol, 2016, 17 (5): 583-592.
- [9] Salminen A, Kauppinen A, Hiltunen M, et al. Epigenetic regulation of ASC/TMS1 expression: potential role in apoptosis and inflammasome function [J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71 (10): 1855-1864.

- [10] Jo EK, Kim JK, Shin DM, et al. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(2): 148-159.
- [11] Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11 [J]. *Nature*, 2011, 479(7371): 117-121.
- [12] Chung H, Vilaysane A, Lau A, et al. NLRP3 regulates a non-canonical platform for caspase-8 activation during epithelial cell apoptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(8): 1331-1346.
- [13] Zhong Z, Umemura A, Sanchez-Lopez E, et al. NF- κ B Restricts Inflammasome Activation via Elimination of Damaged Mitochondria [J]. *Cell*, 2016, 164(5): 896-910.
- [14] Katsnelson MA, Lozada-Soto KM, Russo HM, et al. NLRP3 inflammasome signaling is activated by low-level lysosome disruption but inhibited by extensive lysosome disruption: roles for K^+ efflux and Ca^{2+} influx [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 311(1): C83-C100.
- [15] 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): 354-357.
- [16] Wang L, Chen Y, Li X, et al. Enhancement of endothelial permeability by free fatty acid through lysosomal cathepsin B-mediated Nlrp3 inflammasome activation [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45): 73229-73241.
- [17] Zhong Z, Zhai Y, Liang S, et al. TRPM2 links oxidative stress to NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1611.
- [18] Kim JH, Park JH, Eisenhut M, et al. Inflammasome activation by cell volume regulation and inflammation-associated hyponatremia: A vicious cycle [J]. *Med Hypotheses*, 2016, 93: 117-121.
- [19] Ip WK, Medzhitov R. Macrophages monitor tissue osmolarity and induce inflammatory response through NLRP3 and NLRC4 inflammasome activation [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6931.
- [20] Wasilewski M, Chojnacka K, Chacinska A. Protein trafficking at the crossroads to mitochondria [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1864(1): 125-137.
- [21] Sandhir R, Halder A, Sunkaria A. Mitochondria as a centrally positioned hub in the innate immune response [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(5): 1090-1097.
- [22] Rimessi A, Previati M, Nigro F, et al. Mitochondrial reactive oxygen species and inflammation: Molecular mechanisms, diseases and promising therapies [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 81(Pt B): 281-293.
- [23] Hekimi S, Wang Y, Noe A. Mitochondrial ROS and the effectors of the intrinsic apoptotic pathway in aging cells: The discerning killers! [J]. *Front Genet*, 2016, 7: 161.
- [24] Haroon S, Vermulst M. Linking mitochondrial dynamics to mitochondrial protein quality control [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2016, 38: 68-74.
- [25] Katsnelson MA, Rucker LG, Russo HM, et al. K^+ efflux agonists induce NLRP3 inflammasome activation independently of Ca^{2+} signaling [J]. *J Immunol*, 2015, 194(8): 3937-3952.
- [26] Yaron JR, Gangaraju S, Rao MY, et al. $K(+) regulates Ca(2+)$ to drive inflammasome signaling: dynamic visualization of ion flux in live cells [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1964.
- [27] Wolf AJ, Reyes CN, Liang W, et al. Hexokinase is an innate immune receptor for the detection of bacterial peptidoglycan [J]. *Cell*, 2016, 166(3): 624-636.
- [28] Yu J, Nagasu H, Murakami T, et al. Inflammasome activation leads to Caspase-1-dependent mitochondrial damage and block of mitophagy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(43): 15514-15519.
- [29] Li H, Zhang S, Li F, et al. NLRX1 attenuates apoptosis and inflammatory responses in myocardial ischemia by inhibiting MAVS-dependent NLRP3 inflammasome activation [J]. *Mol Immunol*, 2016, 76: 90-97.
- [30] Hou F, Sun L, Zheng H, et al. MAVS forms functional prion-like aggregates to activate and propagate antiviral innate immune response [J]. *Cell*, 2011, 146(3): 448-461.
- [31] Park S, Juliana C, Hong S, et al. The mitochondrial antiviral protein MAVS associates with NLRP3 and regulates its inflammasome activity [J]. *J Immunol*, 2013, 191(8): 4358-4366.
- [32] Ichinohe T, Yamazaki T, Koshiha T, et al. Mitochondrial protein mitofusin 2 is required for NLRP3 inflammasome activation after RNA virus infection [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(44): 17963-17968.
- [33] Park S, Won JH, Hwang I, et al. Defective mitochondrial fission augments NLRP3 inflammasome activation [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15489.
- [34] Misawa T, Takahama M, Saitoh T. Mitochondria-Endoplasmic Reticulum Contact Sites Mediate Innate Immune Responses [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 997: 187-197.
- [35] Rheinheimer J, de Souza BM, Cardoso NS, et al. Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review [J]. *Metabolism*, 2017, 74: 1-9.
- [36] Yang S, Xia C, Li S, et al. Defective mitophagy driven by dysregulation of rhb and KIF5B contributes to mitochondrial reactive oxygen species (ROS)-induced nod-like receptor 3 (NLRP3) dependent proinflammatory response and aggravates lipotoxicity [J]. *Redox Biol*, 2014, 3: 63-71.
- [37] Lawlor KE, Vince JE. Ambiguities in NLRP3 inflammasome

- regulation: is there a role for mitochondria? [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1840(4): 1433-1440.
- [38] Karasawa T, Takahashi M. The crystal-induced activation of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis [J]. *Inflamm Regen*, 2017, 37: 18.
- [39] Dai Y, Cao Y, Zhang Z, et al. Xanthine Oxidase Induces Foam Cell Formation through LOX-1 and NLRP3 Activation [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(1): 19-27.
- [40] Shao QH, Zhang XL, Yang PF, et al. Amyloidogenic proteins associated with neurodegenerative diseases activate the NLRP3 inflammasome [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 49: 155-160.
- [41] Zhang P, Shao XY, Qi GJ, et al. Cdk5-dependent activation of neuronal inflammasomes in parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2016, 31(3): 366-376.
- [42] Parajuli B, Sonobe Y, Horiuchi H, et al. Oligomeric amyloid β induces IL-1 β processing via production of ROS: implication in Alzheimer's disease [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e975.

降钙素基因相关肽与偏头痛

赵秀圆^{1,2} 综述 徐小林² 审校

1. 天津医科大学, 天津市 300070

2. 天津市环湖医院, 天津市 300350

摘要:降钙素基因相关肽(CGRP)是一种广泛存在于中枢及周围神经系统的神经肽。多项试验证实其在偏头痛发作中发挥着舒张血管、介导神经源性炎症、调节痛觉感受等作用。近年来大量Ⅱ、Ⅲ期临床试验结果显示,针对降钙素基因相关肽的药物在偏头痛的急性期治疗和预防治疗中均可产生良好疗效,这或许可以彻底改变偏头痛的药物治疗选择。本文即通过总结国内外相关文献,讨论降钙素基因相关肽的结构分布,其在偏头痛发作过程中的作用及其相关药物的研发。

关键词:偏头痛;降钙素基因相关肽;发病机制;药物治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.01.024

偏头痛是一种神经血管紊乱性疾病,多反复发作,具有高致残性。2015年全球疾病负担研究显示,偏头痛已成为50岁以下第三位致残原因^[1]。传统观点认为“血管舒张”是导致搏动性疼痛的主要原因,但随着研究的不断深入,更多学者认为偏头痛的发病机制更主要为三叉神经-血管系统感觉信号传递的异常,其中降钙素基因相关肽(calcitonin-gene-related peptide, CGRP)作为多功能神经肽参与到了包括神经源性炎症、外周及中枢敏化和皮质扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)的过程中,诱导了偏头痛的发生。目前,CGRP已成为偏头痛乃至原发性头痛研究的热点和重点。

1 CGRP 及其抗体

CGRP是一种由37个氨基酸组成的感觉神经

肽,通常分为2种亚型—— α -CGRP和 β -CGRP,其中 α -CGRP由CALCA基因编码,主要存在于中枢及外周神经系统,包括脑干、高段颈髓、三叉神经节及背根神经节,而 β -CGRP由CALCB基因编码,主要存在于肠道神经系统中。CGRP与糊精、肾上腺髓质素、肾上腺髓质素2结构相似,被归为同一小肽家族,这个家族中的所有肽均有一个由二硫键连接形成的闭合氨基酸环,该环的N端和C端对受体的激活有重要意义^[2],CGRP也正是通过这种方式与受体结合,发挥其舒张血管、传递痛觉、调节能量代谢的作用。

CGRP受体复合体是一种G蛋白偶联受体,包含3个亚基——降钙素受体(calcitonin receptor-like receptor, CLR)、受体活性修饰蛋白1(receptor activi-

收稿日期:2018-06-13;修回日期:2018-09-17

作者简介:赵秀圆(1993-),女,研究生在读,研究方向为原发性头痛。

通信作者:徐小林(1963-),男,主任医师,硕士生导师,硕士学位,主要从事脑血管病、神经免疫疾病的基础与临床的研究。E-mail:hhyxxl@163.com。