

NLRP3 炎症小体与脑小血管病

王可 刘国荣 潘晓华 项文平

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)01-0136-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.01.033

脑小血管病(Cerebral Small-Vessel Disease, CSVD)是脑血管病的重要组成部分,随着中国人口老龄化程度的加深,脑小血管病也跃居中国缺血性脑血管病发病首位,而在脑小血管病的发病过程中 NLRP3(NOD-like receptor pyrin domain containing three)炎症小体在调控炎症反应中起到关键作用。本研究通过总结脑小血管病发展过程中所涉及的相关反映与 NLRP3 炎症小体的相互关系,来探讨 NLRP3 炎症小体在脑小血管病中发挥的作用。

脑小血管病(Cerebral Small-Vessel Disease, CSVD)是指由于各种病因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征^[1]。近年来有研究发现,炎症小体所激活的神经炎症反应是 CSVD 发生发展的重要影响因素,而 NOD 样受体所启动的炎症通路在各类慢性病的发生发展过程中扮演着重要角色, NLRP3 作为 NOD 家族最典型代表,故将研究重点放在 NLRP3 炎症小体。本研究就 CSVD 概况、NLRP3 炎症小体国内外研究及其两者的关联性综述如下。

1 脑小血管病的概述

脑小血管病(Cerebral Small-Vessel Disease, CSVD)主要是指临床和影像学发现的一组综合征,主要累积脑小穿支动脉、小动脉(直径 40~200 μm)、小静脉和毛细血管的病理变化所引起的疾病,随着中国老龄化问题的不断加重,中国 CSVD 发病率呈逐年升高趋势,在缺血性脑血管病中其患病率高达 38%~46%^[2-3]。CSVD 可导致复发性缺血性和出血性脑卒中、步态紊乱、血管性痴呆和血管性帕金森综合征等^[4]。CSVD 具有隐匿性,这使早期诊断出现困难,继而妨碍早期治疗,增加 CSVD 患者的致残率,加重患者家庭的经济负担。

目前我们熟知的导致 CSVD 发病的主要危险因素有年龄、高血压病、糖尿病、高脂血症、脑卒中及短暂性脑缺血发作等。早在 2010 年由 Pantoni L 教授根据 CSVD 病理改变的不同细分为六大类:小动脉硬化性小血管病(也称年龄和血管危险因素相关性小血管病)、散发性或遗传性脑淀粉样血管病、其他遗传性小血管病[包括伴有皮质下梗死和白质

脑病的常染色体显性遗传性脑小动脉病(CADASIL)及常染色体隐性遗传性脑小动脉病(CARASIL)等]、炎性或免疫介导性小血管病[韦格纳肉芽肿(Wegener's granulomatosis, WG)、ChurgStrauss 综合征等]、静脉胶原化疾病、其他脑小血管病(脑组织放射损伤等),其中小动脉硬化性小血管病和脑淀粉样血管病最为常见^[4]。有研究表明,在脑小血管病模型中已经发现血脑屏障(blood brain barrier, BBB)完整性缺陷,由于血管壁增厚,局灶性小动脉扩张,正常的血管壁结构显著丧失,导致血浆成分渗入或外渗,脑组织损伤和随之而来的炎症反应过程存在着密切的空间时间关系^[5-7]。慢性弥漫性亚临床缺血阶段与不完全性缺血阶段不出现任何的临床症状,只有影像学检查显示为脑白质病变;严重的小血管病变会导致血管壁损伤、微动脉瘤形成或淀粉样物质沉淀,局部发生炎性改变、血管壁破坏、血浆成分渗出,表现为显微镜下微出血;脑小血管病进一步发展会导致脑血流量下降,继而表现为腔隙性脑梗死;如果急性发作,导致小血管破裂,则会引发脑出血。2013 年国际血管改变神经影像标准报告小组(STRIVE)则根据影像学表现的不同,将 CSVD 分为以下六种表现:近期皮质下小梗死、假定血管源性腔隙灶、假定血管源性脑白质高信号、血管周围间隙(perivascular space, PVS)、脑微出血(cerebral microbleed, CMB)和脑萎缩^[8]。这些影像学上的表现可以单独存在或同时几个存在。综上可知,临床影像学是非常重要的研究手段,临床影像学技术的进步也大大提高了 CSVD 的诊断水平。

因为目前 CSVD 的发病机制还不明确,研究者迫切需要建造 CSVD 动物模型来探究 CSVD 的病理生理变化过程,目前采取双侧颈总动脉结扎模型^[9]、双侧颈总动脉狭窄模型^[10]、双侧颈总动脉渐进性狭窄模型^[11]、卒中易感型自发性高血压大鼠模型^[12]和微小栓子血管栓塞模型^[13]、高血压恒河猴模型^[14]、颅内内皮素-1 注射模型^[15]与 Notch3 转基因小鼠模型^[16]等。动物模型需根据所研究发病机制的侧重点的不同而进行选择。目前这些 CSVD 模型只能模拟某些病理特征。因此,迫切需要从新的角度探索 and 开发更接近 CSVD 的动物模型,为 CSVD 提供新的研究工具。

2 NLRP3 炎症小体的概述

炎症反应是对机体的一种保护性的防御反应,它为清除有害刺激并促进组织修复启动先天免疫反应,但是不可控的慢性炎症反应会对机体造成再次损伤。作为机体防御各种病原体的特异性第一道防线——天然免疫反应(固有免疫反应)首先被启动;通过模式识别受体(PRR)识别相关分子模

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2018MS08055)

作者单位:014040 包头市,内蒙古科技大学包头医学院(王可);内蒙古包头市中心医院神经内科[刘国荣(通信作者) 潘晓华 项文平]

式(PAMP)从而释放炎性介质,启动天然免疫反应。PRR 主要表达于固有免疫细胞表面,对于哺乳动物 PRR 主要分为两大类:膜结合受体(如 Toll 样受体)和细胞内模式识别受体[如 NOD 样受体(NLRs)]。近年来,随着研究的不断深入,研究者发现 NOD 样受体在各类慢性病的发生发展过程中起到非常重要的作用。因为,NLRP3 炎症小体可由广泛的刺激物激活,所以 NLRP3 作为 NODs 家族最典型代表,在各大领域研究中表现尤为突出。

NLRP3 炎症小体是一种位于细胞胞浆中的多蛋白复合物,主要由 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-1(Caspase-1)和凋亡相关斑点样蛋白(ASC)共同组成。NLRP3 既是细胞溶质蛋白复合物的一部分,同时也是一种主要表达于嗜中性粒细胞和巨噬细胞中的重要宿主介质。若激活 NLRP3 首先是应激细胞的激活与区域性结构域结合,从而将蛋白质结构打开,使嘧啶核苷(PYD)与凋亡相关斑点样蛋白(ASD)结合,通过 PYD-PYD 间的相互作用,使 ASC caspase 募集(CARD)结构域招募无活性的 IL-1 β (pro-caspase-1 β),完成炎症小体的形成,并激活了 caspase-1,有活性的 caspase-1 促进 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和分泌。

目前,我们熟知的 NLRP3 的激活途径有以下四种:(1)溶酶体酶激活途径;(2)活性氧(ROS)激活途径;(3)K⁺ 外流激活途径;(4)Ca²⁺ 激活途径。NLRP3 炎症小体的激活则需要两步过程:第一步,通过核转录因子 NF- κ B 信号传导的转录上调和 NLRP3 诱导表达 NLRP3 和 pro-IL-1 β ;第二步,在暴露于微生物病原体和内源性危险信号后组装炎症小体蛋白成分,以形成激活 caspase-1 的平台,caspase-1 切割 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18,这反过来支持这两种细胞因子的蛋白水解活化,从而促进炎症过程。

3 CSVD 与 NLRP3 炎症小体

急性脑梗死或脑出血会导致神经细胞死亡,并进一步引起局部的弥漫性炎症。炎症反应会增加 BBB 通透性,进而增加炎性细胞浸润并导致局部甚至全脑损伤加重。国内有研究表明,临床选取 100 例 CSVD 患者(50 例伴认知障碍,50 例不伴有认知障碍)与 50 名体检健康者比较,CSVD 患者血清学的血清炎性因子如血清同型半胱氨酸(Hcy)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子(TNF- α)较对照组升高,说明炎症反应参与 CSVD 的发生发展过程,并进一步结合 MoCA 量表和 ADL 量表评估,CSVD 伴认知障碍组 Hcy、hs-CRP、IL-1、TNF- α 水平均明显高于健康对照组和 CSVD 不伴认知障碍组,差异有显著性($F = 14.119 \sim 20.173, P < 0.05$);CSVD 伴认知障碍组血清 Hcy、hs-CRP、IL-1、TNF- α 水平与 MoCA 视空间与执行功能、命名、记忆、注意力、语言、抽象能力、定向评分均有相关性($r = -2.432 \sim -0.039, P < 0.05$)。因此,该研究得出炎症反应不仅仅参与 CSVD 的发病过程,而且与 CSVD 产生认知障碍这一后续过程相关,血清炎性因子 Hcy、hs-CRP、IL-1、TNF- α 水平联合 MoCA 量表和 ADL 量表评估可以大大提高 CSVD 伴有认知功能障碍的诊断率,为 CSVD 伴认知障

碍的发生提供早期预警^[17]。

内皮细胞(endothelial cells, ECs)功能障碍是脑小血管病变中最早期发生的事件,当血流剪切力发生改变时,首先活化血管内皮细胞中的胆固醇调节元素结合蛋白 2(SREBP2),然后上调 NADPH 氧化酶 2(NOX2),使之激活 NLRP3 炎症小体,同时通过 NLRP3 炎症小体来促进 IL-1 β 、IL-18 的分泌,黏附因子(如细胞间黏附因子、血管细胞黏附因子分子)使得血流中的单核细胞与血管内皮细胞发生黏附反应,并渗透到血管壁的中膜和内膜层,吞噬脂质代谢物。已有临床研究选取 50 例 CSVD 患者与 30 名有脑血管病危险因素但头颅影像学检查正常的患者进行分析后发现,CSVD 组 IL-1 β 血清水平($19.21 \pm 3.77 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$)比对照组($16.56 \pm 2.84 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$)高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。CSVD 组患者血清中 IL-1 β 水平明显高于对照组,作为 NLRP3 炎症因子的下游细胞因子 IL-1 β ,为 CSVD 的危险因素^[18]。Blauw 等研究发现,在急性脑梗死患者的血清中 IL-18 水平升高且伴神经功能受损加重^[19]。马洪颖等进一步研究发现,血清 IL-18 水平可能反映高血压 CSVD 患者认知障碍的严重程度^[20]。IL-1 β 、IL-18 在体内的激活需要 NLRP3 炎症小体和核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)经典信号通路的双信号调控。NLRP3 炎症小体激活后又可产生 IL-1 β 、IL-18 等促炎细胞因子,可介导 NF- κ B 信号通路的激活,进而发生脑部炎症级联反应。由此本研究可以初步建立 NLRP3 与 CSVD 之间的联系,推测此信号通路产生的这些炎症因子可能预测卒中的严重程度和预后,但它们在 CSVD 中的作用尚未阐明。到目前为止,尚没有进行标准化的前瞻性试验来评估 CSVD 不同表现在临床和影像学上的变化。

4 CSVD 治疗现状

目前 CSVD 的药物研究集中以下几个方面:溶栓治疗、抗血小板聚集治疗、控制危险因素治疗、保护血脑屏障治疗、免疫抑制剂治疗、神经营养因子治疗和靶向治疗^[1]。研究者们将研究的重点放在了针对血管病理的炎症小体靶点药物治疗研究和开发上。在脑梗死或腔隙性脑梗死患者的血液检测到脑蛋白,脑白质疏松症患者检测出抗脑抗原的抗体如 MPO-ANCA^[21],这些均表明 CSVD 对脑损伤有体液免疫反应。理论上,减轻由复发性脑损伤发作引起的慢性、弥漫性神经炎症以防止脑退化可能是针对 CSVD 治疗的可行策略。然而,在该领域面临的一大挑战是对 CSVD 的发病机制尚不清楚及免疫系统和大脑之间复杂相互作用的不能完全理解。因此,在未来的研究中应谨慎评估自身免疫在 CSVD 中的作用,以促进 CSVD 的有效治疗干预的开发。

5 结束语

CSVD 不仅是部分的脑损伤,而是一种动态的全脑疾病。NLRP3 炎症小体是引起心脑血管病发生的危险因素,近期有研究者进行基础研究,使用 NLRP3 炎症小体抑制剂(如一氧化氮供体和磷酸二酯酶抑制剂)可延缓心脑血管疾病的发生发展,这提示抑制 NLRP3 炎症小体的生成或许可

以减少 CSVD 的发生和延缓并发症的发展,但是目前有待解决的问题依旧是 CSVD 的病理生理发展过程仍不明确,暂时仍未有 CSVD 动物模型能模拟 CSVD 发生的整个病理过程,并且缺乏针对亚洲人群的 CSVD 治疗的大型临床试验,无法根据脑卒中亚型和 MRI 诊断进行分层来预测风险因素,目前如何将 NLRP3 抑制剂转化为治疗疾病的相关药物的问题还悬而未决。目前,CSVD 最佳的一级、二级预防尚不清楚,在研究出更具体的治疗方法之前控制危险因素和改变健康生活方式仍然是 CSVD 最重要的预防和治疗方法。随着 CSVD 发病率的居高不下,CSVD 仍是探讨的热门话题,CSVD 还有诸多未解之谜,值得继续深入研究。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 838-844.
- [2] Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review [J]. *Neurology*, 2013, 81(3): 264-272.
- [3] Fang XH, Wang WH, Zhang XQ, et al. Incidence and survival of symptomatic lacunar infarction in a Beijing population: a 6-year prospective study [J]. *European Journal of Neurology*, 2012, 19(8): 1114-1120.
- [4] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. *The Lancet Neurology*, 2010, 9(7): 689-701.
- [5] Smiley ST, King JA, Hancock WW. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll-like receptor 4 [J]. *Immunol*, 2001, 167(5): 2887-2894.
- [6] Candelario-Jalil E, Thompson J, Taheri S, et al. Matrix metalloproteinases are associated with increased blood-brain barrier opening in vascular cognitive impairment [J]. *Stroke*, 2011, 42(5): 1345-1350.
- [7] Jalal FY, Yang Y, Thompson J, et al. Myelin loss associated with neuroinflammation in hypertensive rats [J]. *Stroke*, 2012, 43(4): 1115-1122.
- [8] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration [J]. *The Lancet Neurology*, 2013, 12(8): 822-838.
- [9] Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, et al. Protective effect of cyclosporine-a on white-matter changes in the rat-brain after

chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Stroke*, 1995, 26(8): 1415-1422.

- [10] Shibata M, Ohtani R, Ihara M, et al. White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Stroke*, 2004, 35(11): 2598-2603.
- [11] Hattori Y, Enmi JJ, Kitamura A, et al. A novel mouse model of subcortical infarcts with dementia [J]. *Journal of Neuroscience*, 2015, 35(9): 3915-3928.
- [12] Lee JM, Zhai G, Liu Q, et al. Vascular permeability precedes spontaneous intracerebral hemorrhage in stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. *Stroke*, 2007, 38(12): 3289-3291.
- [13] Rapp JH, Pan XM, Neumann M, et al. Microemboli composed of cholesterol crystals disrupt the blood-brain barrier and reduce cognition [J]. *Stroke*, 2008, 39(8): 2354-2361.
- [14] Moss MB, Jonak E. Cerebrovascular disease and dementia: A Primate model of hypertension and cognition [J]. *Alzheimers & Dementia*, 2007, 3(2, 1): S6-S15.
- [15] Whitehead SN, Hachinski VC, Cechetto DF. Interaction between a rat model of cerebral ischemia and beta-amyloid toxicity-Inflammatory responses [J]. *Stroke*, 2005, 36(1): 107-112.
- [16] Joutel A, Monet-Lepretre M, Gosele CA, et al. Cerebrovascular dysfunction and microcirculation rarefaction precede white matter lesions in a mouse genetic model of cerebral ischemic small vessel disease [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2010, 120(2): 433-445.
- [17] 唐荣盛, 邹宏丽, 欧爱春, 等. 脑小血管病轻度认知损害与血清炎症因子的相关性 [J]. 青岛大学学报: 医学版, 2019, 55(04): 415-418.
- [18] 刘国荣, 潘晓华, 刘秀珍, 等. 炎症小体 NLRP3 相关炎症因子 IL-1 β , IL-18 与脑小血管病相关性研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27(03): 153-157.
- [19] Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, et al. Stroke, statins, and cholesterol-A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors [J]. *Stroke*, 1997, 28(5): 946-950.
- [20] 马洪颖, 王会斌, 李瑜霞. 高血压脑小血管病老年患者血管性认知功能障碍程度与 IL-18, CCL-2 等细胞因子的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(04): 778-781.
- [21] Tani H, Nagai K, Hosokawa T, et al. Occurrence of cerebral small vessel disease at diagnosis of MPO-ANCA-associated vasculitis [J]. *J Neurol*, 2019, 266(7): 1708-1715.

(2019-04-12 收稿)