

# NLRP3 炎症小体与创伤骨折继发性损伤的诊疗进展

李英 综述,王秋义,王君韬 审校

(天津大学天津医院,天津市天津医院感染疾病科,天津 300211)

**摘要** 创伤骨折可诱发炎症反应,对机体造成继发性损伤。NLRP3 炎症小体作为炎症反应的重要组成部分,其过度的活化与创伤骨折后多种病症的发展密切相关。本文就 NLRP3 炎症小体在创伤骨折继发性损伤中的作用机制、靶向治疗进行综述,旨在为创伤骨折继发性损伤的治疗提供新思路与新策略。

**关键词** NLRP3;炎症小体;炎症;创伤骨折;继发损伤

**中图分类号** R683.4

**文献标志码** A

**文章编号** 1006-8147(2024)02-0190-04

创伤骨折为多种外源性创伤事件所导致的骨折,可引起初始炎症反应,造成机体原发性损伤。当机体受到持续的慢性炎症刺激时,会释放多种炎症介质、细胞因子,构成复杂的细胞因子网络,使炎症反应级联放大,导致机体继发性损伤,影响转归和预后<sup>[1-2]</sup>。适度的炎症反应有利于组织修复,而过度的炎症反应可导致机体二次损伤<sup>[3]</sup>。NLRP3 炎症小体是机体炎症反应的关键调控蛋白,其适度的表达,有利于机体组织愈合、修复,避免机体的继发性损伤。因此,研究创伤骨折患者 NLRP3 炎症小体的过表达及调控机制,不仅有助于阐释固有免疫系统发挥其免疫功能的机制,还可能会发现防治炎症性疾病的新靶点。本文将对 NLRP3 炎症小体在创伤骨折继发性损伤中的作用机制、靶向治疗进行综述。

## 1 创伤骨折的流行病学

创伤骨折是世界范围内的公共卫生问题。全球疾病负担、伤害及风险因素研究(GBD)表明,2019 年全球人类发生骨折约 1.78 亿次,骨折患者 4.55 亿例,骨折患者失能寿命损失年负担为 2 580 万,骨折发病率、患病率和失能寿命损失年(YLDs)分别比 1990 年增长 33.4%、70.1%和 65.3%<sup>[4]</sup>。1990—2019 年,骨折的全球年龄标准化发病率、患病率和 YLDs 的绝对数大幅增加<sup>[5]</sup>。创伤骨折的致残率高,需要家庭护理的费用高。我国是世界上的人口大国,地形复杂,由于交通事故、跌倒等致病因素及糖尿病、骨质疏松等危险因素,我国骨折有独特的发病特点<sup>[6]</sup>。中国国家骨折研究表明,2017 年中国躯干和四肢的骨折患者加权发病率为 3.21 例/1 000 人。2021 年中国椎骨骨折患病率:男性为 10.5%,女性为 9.7%,创伤骨折发病率在逐年增高,造成的经济负担日趋

严重<sup>[7-8]</sup>。

## 2 NLRP3 炎症小体

炎症小体是介导系统性先天免疫反应、炎症的细胞内蛋白质复合物。不同的刺激类型及感受器受体蛋白,可诱导产生不同种类的炎症小体,包括 NLRP1、NLRP2、NLRP3、NLRC4、NLRP6、NLRP12 和 AIM2 等。其中,NLRP3 炎症小体参与多种疾病的炎症、免疫和代谢进程,是当前研究的热点。NLRP3 分布于未角化层状鳞状上皮、移行上皮细胞、单核细胞和巨噬细胞中<sup>[9]</sup>。在未受到激活物质刺激时,细胞内的 NLRP3 呈单体存在,无法组装激活,不具备活性。当感应到外界、宿主内部成分作为病原相关分子模式(PAMP)和损伤相关分子模式(DAMP)的刺激,可引发 NLRP3 炎症小体激活机制,以 ATP 水解为先决条件,分为转录启动和激活寡聚两个过程。NLRP3 的转录启动过程是细胞膜对 PAMPs 和 DAMPs 的感知过程,通过诱导核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)活化,促使 NLRP3 转录。NLRP3 的激活可由多种细胞内信号触发:①离子通道的改变,细胞内钾离子外流是 NLRP3 炎症小体激活最具代表性的触发因素之一;②活性氧簇(ROS)的形成可促进 NLRP3 炎症小体的形成和激活,是 NLRP3 炎症小体激活的常见信号;③溶酶体破裂是 NLRP3 炎症小体的一个重要激活机制;④线粒体受损参与激活 NLRP3 炎症小体;⑤内质网应激(ERS)触发、激活 NLRP3 炎症小体。NLRP3、Caspase-1、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 和 IL-18 等炎症小体引发激活机制是目前多种疾病和损伤发生、发展的共同机制<sup>[10]</sup>。

## 3 NLRP3 炎症小体参与创伤骨折继发性损伤的机制

创伤骨折的骨损伤部位出血后,单核细胞开始募集、分化为巨噬细胞,清除吞噬外来生物体及破

损细胞的碎片,促进血管生长,调节成骨细胞和破骨细胞活性,控制局部损伤和炎症,修复骨组织损伤。随着组织微环境的改变,炎性巨噬细胞不断释放炎症因子,放大炎症反应,募集更多的免疫细胞,从而影响骨折愈合。创伤骨折的愈合是免疫细胞与成骨细胞相互作用、骨组织建立与重塑的过程,其中,多种生长因子和炎症因子参与这个过程<sup>[1]</sup>。研究发现,人源和鼠源的巨噬细胞长链非编码 RNA (LncRNA) FENDRR 高表达,促使破骨细胞形成,这一关键因子的表达可调控炎症小体参与骨折愈合<sup>[2]</sup>。研究表明,LncRNA HAGLR 在胫骨骨折中的表达明显降低,且可通过促进 RUNX2 的表达和抑制 NLRP3 炎症小体,促进胫骨骨折愈合<sup>[3]</sup>,LncRNA HAGLR 通过下调 miRNA-19a-3p 的表达,调控细胞增殖和凋亡,促进股骨颈骨折愈合<sup>[4]</sup>。NLRP3 炎症小体可以通过多种途径调控成骨、破骨细胞的活性以及骨髓间充质干细胞的成骨分化,在骨代谢中发挥着关键作用,激活炎症反应,同时参与骨质疏松的调控,导致骨折延迟愈合<sup>[5]</sup>。研究证明,IL-1 $\beta$ 受体调控NF- $\kappa$ B,促进破骨细胞的分化、激活,成熟的 IL-1 $\beta$  抑制骨形态发生蛋白(BMP)/Smad 信号转导通路,抑制成骨细胞的分化<sup>[6]</sup>。IL-18 拮抗剂 IL-18 结合蛋白,可恢复卵巢切除(OVX)小鼠的骨量,敲除 NLRP3 的 OVX 小鼠的成骨分化表达明显增强<sup>[7]</sup>;抑制沉默信息调节因子 1(SIRT1)、促进间充质干细胞分化成脂肪细胞,可以抑制成骨分化,影响骨代谢<sup>[8]</sup>。

#### 4 NLRP3 炎症小体与创伤骨折继发性损伤相关疾病

创伤骨折后,持续的过度炎症反应可引起全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症、非原始创伤器官的破坏、多系统器官衰竭(MSOF),其病死率可高达 30%~50%。目前,临床上主要的治疗方案是应用抗生素控制感染及生命体征支持治疗,未从根本上降低患者的死亡风险<sup>[19-20]</sup>。研究表明,脓毒症可发生多器官功能障碍,常最先累及肺脏,发生急性肺损伤及肺功能障碍,而抑制 NLRP3 炎症小体的表达、活化,可以改善脓毒症的症状<sup>[21-22]</sup>,抑制 NLRP3/Caspase-1/消皮素 D(GSDMD)信号转导通路激活,可显著降低肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )诱导的血管内皮细胞焦亡和炎症反应,减轻肺组织的炎性细胞浸润及急性损伤<sup>[23-24]</sup>。2013 年, Liu 等<sup>[25]</sup>研究创伤后大鼠皮层脑损伤中 NLRP3 炎症小体的表达,发现脑损伤后 6 h 直至伤后 1 周,NLRP3 炎症小体都处于上调水平。

作为炎症反应的中心环节,NLRP3 炎症小体与

很多疾病密切相关,大量研究表明,NLRP3 炎症小体参与脓毒症和其他免疫性炎症疾病的发生和演变、多脏器损伤 NLRP3/Caspase-1/IL 机制的触发<sup>[26]</sup>。脓毒症是对感染的不平衡反应,导致危及生命的器官功能障碍。虽然抗炎药物越来越多,但治疗脓毒症的选择仍然有限。因此,有必要了解创伤骨折继发脓毒症的发病机制和病理生理学,开发脓毒症治疗的新靶点。

#### 5 NLRP3 炎症小体抑制剂的作用机制

创伤骨折后的血管损伤与修复、骨损伤部位的血管化和血供的恢复是组织修复过程中的关键,这对组织的再生和功能的恢复具有重要意义。NLRP3 抑制剂 MCC950 可改善血管急性损伤与炎症密切相关的血管重构,抑制颈动脉急性损伤后去分化血管重构的病理学改变,减轻血管紧张素 II 诱导的炎症反应,但对正常血管平滑肌细胞无诱导及抑制作用。格列本脲可抑制 NLRP3 炎症小体,致使糖尿病诱导的骨折模型中的骨愈合组织的体积和骨体积分数、骨质软骨界面中骨细胞增加,加速小鼠牙槽骨的骨折愈合<sup>[27]</sup>。在过表达 HAGLR 的基础上,使用 NLRP3 炎症小体选择性抑制剂 MCC950,沉默 RUNX2 均可促进胫骨骨折的愈合<sup>[13]</sup>。

高选择性 NLRP3 强抑制剂 MCC950,可阻止 ATP 水解,抑制 NLRP3 炎症小体的形成和活化<sup>[28]</sup>。心肌损伤是脓毒症期间多器官功能障碍的主要表现,乌司他丁通过对抗炎介质如 NLRP3 炎症小体、Caspase 的影响,发挥心脏保护作用,MCC950、金诺芬(Auranofin)、CY-09 可改善脓毒症症状,减轻脓毒症的器官损伤;金丝桃素可有效降低脓毒症小鼠血清尿素氮和肌酐水平,保护肾功能<sup>[29-30]</sup>。MCC950 对中枢神经系统渗透性高,可减少炎症介质的释放,对中枢神经系统疾病有治疗作用。MCC950 是目前发现的唯一具有较强抑制作用的抑制剂,可阻断 NLRP3 炎症小体的激活,降低炎性因子的释放,但由于其存在严重的脱靶效应和毒性作用,研究仍在继续<sup>[31-32]</sup>。中医中药调节 NLRP3 炎症小体表达的研究已经广泛开展<sup>[33]</sup>。龙胆苦苷可抑制 ROS 和 NF- $\kappa$ B 启动的 NLRP3 炎症小体的组装和激活,降低 IL-1 的分泌,减轻炎症反应<sup>[34]</sup>;土茯苓总黄酮抑制 NLRP3/Caspase-1 蛋白和 mRNA 的水平,降低滑膜组织中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的水平,改善急性痛风性关节炎小鼠的踝关节肿胀<sup>[35]</sup>;白芷提取物和欧前胡素可抑制 NLRP3 炎症小体及炎性因子的表达,减少滑膜组织的炎性物质,改善尿素钠晶体诱导的痛风性关节炎大鼠的临床症状<sup>[36]</sup>;不同剂量的虎杖醇

提取物可抑制 NLRP3/ASC/Caspase-1 轴,减少下游炎症因子的表达,改善关节炎症反应<sup>[37]</sup>;金铁锁提取物可抑制 NLRP3 炎症小体的表达,使 IL-1 $\beta$ 、IL-18 含量减少,降低胶原诱导的类风湿性关节炎小鼠的足肿胀度及关节炎评分<sup>[38]</sup>;淫羊藿苷可抑制 NLRP3/Caspase-1 信号通路,改善成纤维细胞样滑膜细胞和髓核细胞破裂,改善骨吸收和软骨破坏,阻止细胞焦亡对软骨胶原蛋白形成的抑制<sup>[39]</sup>;防己诺林碱通过 Nrf2/NLRP3 途径,抑制 OVX 骨质疏松大鼠 NLRP3 的表达,减少炎症因子的释放,抑制成骨细胞凋亡,增加骨组织中骨小梁的面积<sup>[40]</sup>,改善骨质疏松症、骨关节炎、类风湿性关节炎及痛风性关节炎等常见骨关节疾病的发生及发展<sup>[41]</sup>。

综上所述,研究 NLRP3 炎症小体过表达所导致的创伤骨折继发性损伤的预后和转归,调控创伤骨折继发性损伤的 NLRP3 炎症小体,靶向干预 NLRP3 炎症小体的过表达,阻断 NLRP3 炎症小体的激活,避免促炎因子的过量产生等,可成为抗生素治疗后预防各种慢性炎症的有效策略。NLRP3 炎症小体抑制剂、中药有望成为创伤骨折继发性损伤治疗的新方案。

#### 参考文献:

- [1] WEAVERS H, MARTIN P. The cell biology of inflammation: from common traits to remarkable immunological adaptations[J]. *J Cell Biol*, 2020, 219(7): e202004003.
- [2] SHWE S, WITCHEY L, LAHHAM S, et al. Retrospective analysis of eFAST ultrasounds performed on trauma activations at an academic level-1 trauma center[J]. *World J Emerg Med*, 2020, 11(1): 12-17.
- [3] 许辰, 杨焱平, 封启明, 等. 创伤患者血清载脂蛋白 A-1 水平与创伤严重程度的关系[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(9): 1128-1132.
- [4] JAMES S L, CASTLE CD, DINGELS Z V, et al. Estimating global injuries morbidity and mortality: methods and data used in the Global Burden of Disease 2017 study[J]. *Inj Prev*, 2020, 26: i125-i153.
- [5] GBD 2019 Fracture Collaborators. Global, regional, and national burden of bone fractures in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2021, 2(9): e580-e592.
- [6] MITCHELL P J, CHAN D D, LEE J K, et al. The global burden of fragility fractures-what are the differences, and where are the gaps. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2022, 36(3): 101777.
- [7] CHEN W, LV H, LIU S, et al. National incidence of traumatic fractures in China: a retrospective survey of 512187 individuals[J]. *Lancet Glob Health*[J]. 2017, 5(8): e807-e817.
- [8] WANG L, YU W, YIN X, et al. Prevalence of osteoporosis and fracture in China: the China osteoporosis prevalence study[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(8): e2121106.
- [9] PESCIALLO C A, GARABANO G, ALAMINO L P, et al. Effectiveness of nail dynamization in delayed union of tibial shaft fractures: relationship between fracture morphology, callus diameter, and union rates[J]. *Indian J Orthop*, 2021, 56(3): 386-391.
- [10] ZHOU Y, TONG Z, JIANG S, et al. The roles of endoplasmic reticulum in NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1219.
- [11] 曾昭池, 汤勇, 张先慧, 等. 外源性 Apelin-13 通过调控 VEGF/PI3K/Akt 信号通路促进大鼠股骨骨折愈合[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(1): 48-53.
- [12] BRIDGES M C, DAULAGALA A C, KOURTIDIS A. LncCation: LncRNA localization and function[J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(2): 1-10.
- [13] 王文, 陈新宇, 黄兹艺, 等. LncRNA HAGLR 激活 RUNX2 并抑制 NLRP3 炎症小体对胫骨骨折愈合的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(5): 830-837.
- [14] PAN L X, DING W. Lnc RNA HAGLR accelerates femoral neck fracture healing through negatively regulating miRNA-19a-3p[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(8): 4080-4087.
- [15] JIANG N, AN J, YANG K, et al. NLRP3 inflammasome: a new target for prevention and control of osteoporosis? [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12(1): 1231-1242.
- [16] MAO C Y, WANG Y G, ZHANG X, et al. Double-edged-sword effect of IL-1 $\beta$  on the osteogenesis of periodontal ligament stem cells via crosstalk between the NF- $\kappa$ B, MAPK and BMP/Smad signaling pathways[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(7): e2296.
- [17] XU L, ZHANG L, WANG Z, et al. Melatonin suppresses estrogen deficiency-induced osteoporosis and promotes osteoblastogenesis by inactivating the NLRP3 inflammasome[J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 103(4): 400-410.
- [18] WANG L, CHEN K, WAN X, et al. NLRP3 inflammasome activation in mesenchymal stem cells inhibits osteogenic differentiation and enhances adipogenic differentiation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(4): 871-877.
- [19] LV X, ZHANG X Y, ZHANG Q, et al. LncRNA NEAT1 aggravates sepsis-induced lung injury by regulating the miR-27a/PTEN axis [J]. *Lab Invest*, 2021, 101(10): 1371-1381.
- [20] ACKERMAN M H, AHRENS T, KELLY J, et al. Sepsis[J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2021, 33(4): 407-418.
- [21] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247.
- [22] MA J, XU L Y, SUN Q H, et al. Inhibition of miR-1298-5p attenuates sepsis lung injury by targeting SOCS6[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(10): 3745-3756.
- [23] YAO F, JIN Z, ZHENG Z, et al. HDAC11 promotes both NLRP3/caspase-1/GSDMD and caspase-3/GSDME pathways causing pyroptosis via ERG in vascular endothelial cells[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 112-122.
- [24] LIU B, WANG Z, HE R, et al. Buformin alleviates sepsis-induced acute lung injury via inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis through an AMPK-dependent pathway[J]. *ClinSci (Lond)*, 2022, 136(4): 273-289.
- [25] LIU H D, LI W, CHEN Z R, et al. Expression of the NLRP3 inflammasome in cerebral cortex after traumatic brain injury in a rat model [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(10): 2072-2083.
- [26] WAGENLEHNER FME, DITTMAR F. Re: surviving sepsis cam -

paign:international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Eur Urol. 2022,81(2):213.

[27] YANG X,QU C,JIA J,et al. NLRP3 inflammasome inhibitor glyburide expedites diabetic-induced impaired fracture healing[J]. Immunobiology, 2019,224(6):786-791.

[28] COLL R C,HILLI J R,DAY C J,et al. MCC950 directly targets the NLRP3 ATP-hydrolysis motif for inflammasomeinhibition[J]. Nat Chem Biol, 2019,15(6):556-559.

[29] QIU J,XIAO X,GAO X,et al. Ulinastatin protects against sepsis-induced myocardial injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. Mol Med Rep, 2021,24(4):730.

[30] GUO H,NI M,XU J,et al. Transcriptional enhancement of GBP-5 by BATF aggravates sepsis-associated liver injury via NLRP3 inflammasome activation[J]. FASEB J, 2021,35(6):e21672.

[31] SHI X,TAN S,TAN S. NLRP3 inflammasome in sepsis (review)[J]. Mol Med Rep, 2021,24(1):514.

[32] 黄钟,孙洁,姚振滨,等. TXNIP/NLRP3 在脓毒症所致 ALI/ARDS 患者外周血中的表达[J]. 现代免疫学, 2021,41(4):307-312.

[33] 李向洲,邢涛,钱朝良,等. NLRP3 炎症小体在骨关节疾病中的作用及中医药干预进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023,29(18):241-250.

[34] WANG M,LI H,WANG Y,et al. Anti-rheumatic properties of gentiopicroside are associated withsuppression of ROS-NF-κB-NLRP3 axis in fibroblast-like synoviocytes and NF-κB pathway in adjuvant-induced arthritis[J]. Front Pharmacol, 2020,4(11):515.

[35] 金晓敏,张晓熙,郭璐,等. 基于 NLRP3 炎性体轴土茯苓总黄酮对痛风性关节炎的作用和机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018,24(4):90-95.

[36] 元明慧,姜禹辰,廉丽花,等. 白芷提取物及其活性成分欧前胡素改善痛风性关节炎[J]. 中国药理学通报, 2022,38(9):1416-1420.

[37] 马天红,盛涛,田崇梅,等. 虎杖醇提物通过 NLRP3/ASC/Caspase-1 轴干预小鼠急性痛风性关节炎的作用研究[J]. 中国中药杂志, 2019,44(3):546-552.

[38] 何志明,黄之错,韦迎春,等. 基于 NLRP3 炎性小体探讨金铁锁提取物对类风湿性关节炎治疗机制的研究[J]. 中国中药杂志, 2021,46(17):4504-4510.

[39] ZU Y,MU Y,LI Q,et al. Icarin alleviates osteoarthritis by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis[J]. J Orthop Surg Res, 2019,14(1):307.

[40] 左远胜,何智圣,付中明,等. 防己诺林碱通过 Nrf2/NLRP3 途径对去卵巢骨质疏松大鼠骨结构和成骨细胞凋亡的影响[J]. 实用药物与临床, 2021,24(10):881-888.

[41] HE D,ZHOU M,BAI Z,et al. Propionibacterium acnes induces intervertebral disc degeneration by promoting nucleus pulposus cell pyroptosis via NLRP3-dependent pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020,526(3):772-779.

(2023-09-29 收稿)

+++++

·读者·作者·编者·

《天津医科大学学报》关于“ppm、ppb、ppt”英文缩写的使用换算说明

在医学论文中,“ppm、ppb、ppt”这类英文缩写常常被作者作为单位符号使用,但“ppm、ppb、ppt”既不是数学符号,更不是单位符号,只是表示数量份额的英文名词缩写(英文全称分别为 parts per million、parts per billion、parts per trillion)。在实际研究中,仪器测量的数值可能会以“ppm、ppb、ppt”形式给出结果,作者在撰写文章进行数据描述时则需对“ppm、ppb、ppt”进行换算。

对溶液而言,换算前需了解体积比还是质量比。1 μg/mL 是质量-体积比,如果溶液的密度是 1 g/mL,则 1 μg/mL 相当于 1 ppm;如果溶液密度不是 1 g/mL,则需要进行换算。

对大气中的污染物而言,常用体积浓度和质量-体积浓度来表示其在大气中的含量。体积浓度是用每立方米大气中含有污染物的体积数来表示(如 cm<sup>3</sup>/m<sup>3</sup>、mL/m<sup>3</sup>),换算关系是:1 ppm=1 cm<sup>3</sup>/m<sup>3</sup>=10<sup>-6</sup>,1 ppb=10<sup>-9</sup>,1 ppt=10<sup>-12</sup>;质量-体积浓度是用每立方米大气中污染物的质量数来表示(如 mg/m<sup>3</sup>、g/m<sup>3</sup>),换算关系是:C=22.4 X/M,式中:X 为污染物以 mg/m<sup>3</sup> 表示的浓度值,C 为污染物以 ppm 表示的浓度值,M 为污染物的分子量。

在土壤、动植物、固体废弃物中“ppm、ppb、ppt”与质量含量的换算关系为:1 ppm=1 mg/kg=1 000 μg/kg,1 ppb=1 μg/kg=10<sup>-3</sup> mg/kg,1 ppt=1 ng/kg=10<sup>-6</sup> mg/kg。

本刊编辑部