

· 综 述 ·

# Nod 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 和嘌呤能离子通道型受体 7 在急性痛风性 关节炎发病中的作用研究进展

郭玉星<sup>1</sup>, 熊辉<sup>2</sup>, 周彪<sup>2</sup>, 朱方晓<sup>2</sup>, 邵先舫<sup>3</sup>, 易法银<sup>2</sup>, 王国佐<sup>3</sup>, 向黎黎<sup>4</sup>

(1. 湖南中医药大学附属中西医结合医院, 湖南 长沙 410006;

2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208;

3. 湖南中医药大学附属常德医院, 湖南 常德 415000;

4. 湖南中医药大学第二附属医院, 湖南 长沙 410005)

**摘 要** Nod 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3(Nod-like receptor family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 和嘌呤能离子通道型受体 7(purinergic P2X7 receptor, P2X7R) 是近年发现的炎症小体, 在多种疾病的发病过程中发挥着重要作用。为了探讨急性痛风性关节炎的发病机制, 本文对 NLRP3 及其在急性痛风性关节炎发病中的作用、P2X7R 及其在急性痛风性关节炎发病中的作用、NLRP3 和 P2X7R 的关系以及二者在急性痛风性关节炎发病中的协同作用进行了综述。

**关键词** 关节炎, 痛风性; 受体, 嘌呤能 P2X7; NLRP3; 综述

近年来, 随着人们生活水平的提高和饮食结构的改变, 痛风的发病率逐渐增加。痛风性关节炎急性发作可引起关节红肿、疼痛, 严重时可导致关节畸形或功能障碍, 影响患者的生活质量。急性痛风性关节炎的发病机制目前尚不明确, 临床普遍认为是尿酸钠(monosodium urate, MSU) 晶体沉积在关节周围诱发的炎症反应所致, 但这难以解释为何一些同样存在痛风石的患者却从未出现过痛风性关节炎急性发作。Nod 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3(Nod-like receptor family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 和嘌呤能离子通道型受体 7(purinergic P2X7 receptor, P2X7R) 是近年发现的炎症小体, 在多种疾病的发病过程中发挥着重要作用。NLRP3 和 P2X7R 与痛风性关节炎的关系, 是近年的研究热点。为了探讨急性痛风性关节炎的发病机制, 本文对 NLRP3 及其在急性痛风性关节炎发病中的作用、P2X7R 及其在急性痛风性关节炎发病中的作用、NLRP3 和 P2X7R 及其在急性痛风性关节炎发病中的协同作用进行了综述。

## 1 NLRP3 及其在急性痛风性关节炎发病中的作用

NLRP3 炎症小体主要由 NLRP3、凋亡相关微粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 和前体半胱天冬酶(pro-cysteine specific proteinase, Caspase)-1 组成, 3 者单独存在时不引起炎症反应, 当 3 者成为炎性复合体并被激活后, 可导致白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-18 过度释放, 从而引起炎症反应的级联放大效应<sup>[1-2]</sup>。NLRP3 在细胞内外均存在配体, 如细胞内配体 MSU<sup>[1,3]</sup> 及细胞外配体三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)<sup>[1,4]</sup> 等, 多数激活 NLRP3 的细胞外配体与 P2X7R 信号通路存在密切联系。

NLRP3 炎症小体信号通路是引起急性痛风性关节炎的重要信号通路<sup>[5-6]</sup>, 其可能通过 MSU 激活 NLRP3 炎症小体, 通过热蛋白结构域与接头分子 ASC 结合, ASC 通过 Caspase 募集结构域(Caspase recruitment domain, CARD) 与 Caspase-1 结合, Caspase-1 被活化后可激活 IL-1 $\beta$ , 从而诱导痛风性关节炎的发生。Bakker 等<sup>[7]</sup> 研究发现, NLRP3 是重要的炎症介质, 对高尿酸血症及微量白蛋白尿等的发生具有重要作用; 此外, 研究结果还表明, NLRP3 缺失可影响巨噬细胞在局部损伤部位的聚集。Licandro 等<sup>[8]</sup> 认为, MSU 可

基金项目: 国家自然科学基金项目(81574005); 湖南省卫生计生委课题(20180781); 湖南省长沙市省市科卫联合科研课题项目(2017225); 湖南省湘潭市医学科研项目(2018xtyx-12)

通讯作者: 邵先舫 E-mail: 826389265@qq.com

通过氧化应激引起的 DNA 损伤诱导 NLRP3 炎症小体的激活,而 NLRP3 炎症小体可抑制 DNA 修复并增强 p53 介导的细胞凋亡,从而诱导炎症级联放大。

## 2 P2X7R 及其在急性痛风性关节炎发病中的作用

Burnstock<sup>[9]</sup>研究发现,细胞外 ATP 可作为神经递质参与体内多种功能活动的调控;此外,其将嘌呤受体分为 P1 及 P2 两大类,P1 受体主要由腺苷激活、P2 受体主要由 ATP 等激活,P2 受体又可分为 P2X 及 P2Y 受体,P2X 为非选择性的配体门控通道受体、P2Y 为 G 蛋白偶联受体。活化的免疫细胞、小胶质细胞及死亡细胞可将细胞内 ATP 释放入细胞间隙激活 P2X7R<sup>[10]</sup>,促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18、IL-6 及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  等的释放,并激活多条细胞内信号通路,从而引起一系列的细胞反应,包括核转录因子-kB 信号通路的活化及 NLRP3 炎症小体的激活<sup>[11]</sup>。P2X7R 的表达与炎症因子的分泌有一定关系,因此其可能是炎症性疾病的潜在治疗靶点。徐宏等<sup>[12]</sup>研究发现,P2X7R 在多种炎症病理状态下表达上调,并可影响炎症介质的表达和释放,参与炎症反应和免疫反应,诱导细胞损伤甚至凋亡。罗凤燕<sup>[13]</sup>研究发现,P2X7R 在葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠急性结肠炎发病中具有促炎作用,可能与 P2X7R 促进 Caspase-1 诱导免疫细胞释放炎症因子有关。Niemi 等<sup>[14]</sup>研究发现,在系统性炎症发生过程中血清淀粉样蛋白 A 可诱导 IL-1 $\beta$  的生成,但它的诱导作用可被 P2X7R 拮抗剂所抑制;由此认为,血清淀粉样蛋白 A 可通过 P2X7R 促进 IL-1 $\beta$  的生成,从而诱导自身免疫性关节炎的发生。

应颖等<sup>[15]</sup>研究发现,P2X7R 基因 rs2230911 位点单核苷酸多态性可能与宁波地区汉族男性原发性痛风的发病有一定关联。彭勇等<sup>[16]</sup>研究发现,痛风患者急性发作期血清中 P2X7R 表达水平升高,可能与血沉、C 反应蛋白、IL-1 $\beta$  及 IL-18 等炎症指标密切相关;认为 P2X7R 可能是痛风急性发作的一个关键因素,其可能成为预防痛风急性发作的新靶点。Jalilian 等<sup>[17]</sup>研究发现,P2X7R 可诱导单核细胞释放 IL-1 $\beta$ ,认为 P2X7R 可能在 IL-1 $\beta$  时间依赖性过程中具有重要作用。张永<sup>[18]</sup>研究发现,ATP 参与了痛风的发病,其可能是急性痛风性关节炎发病的重要信号,而 P2X7R 的功能状态可能是决定痛风能否发病的重

要因素。

## 3 NLRP3 和 P2X7R 的关系以及二者在急性痛风性关节炎发病中的协同作用

NLRP3 和 P2X7R 关系密切,P2X7R 是 NLRP3 的上游分子,在经 MSU<sup>[19]</sup>、ATP<sup>[20]</sup> 等物质激活后,可引起下游 NLRP3 蛋白的活化,从而介导炎症反应及免疫反应<sup>[21]</sup>。P2X7R 受到刺激时,非选择性质膜孔道开放,允许细胞内外大分子物质通过,容易导致细胞空泡化,进而引起细胞死亡<sup>[22]</sup>;此外,也可激活一系列的病理性信号通路,如 NLRP3 炎症小体等<sup>[23]</sup>。P2X7R 通过结合 ATP 活化 NLRP3 炎性复合体,进而激活 Caspase-1,将前体 IL-1 $\beta$  或 IL-18 剪切为有活性的 IL-1 $\beta$  或 IL-18,并促进 IL-1 $\beta$  或 IL-18 的分泌<sup>[24-25]</sup>。多数炎症反应与 P2X7R 介导的 NLRP3 炎性复合体形成及 IL-1 $\beta$  成熟和大量释放等有关,如急性肺损伤<sup>[26]</sup>、真菌感染<sup>[27]</sup> 及硅肺病<sup>[28]</sup> 等。

Underhill<sup>[29]</sup>认为,MSU 晶体作为内源性致病信号,可同时诱导活化的 Toll 样受体和 NLRP3 炎症信号通路,促进 IL-1 $\beta$  的释放,从而引起急性痛风性关节炎。对于存在痛风石,但从未出现过痛风性关节炎急性发作的患者,可能有其他因素影响了 IL-1 $\beta$  的分泌。Tao 等<sup>[30]</sup>研究发现,ATP 可以通过刺激 P2X7R 诱导 IL-1 $\beta$  的分泌来促进急性痛风性关节炎的发病;由此认为,ATP-P2X7R 信号通路是急性痛风性关节炎的重要发病机制之一。Tao 等<sup>[31]</sup>推测,急性痛风性关节炎的发病,不仅与 MSU 晶体刺激有关,也与 P2X7R 信号通路被细胞外 ATP 激活有关。笔者认为,急性痛风性关节炎的发病,不仅与 MSU 刺激 NLRP3 炎症小体有关,也与 P2X7R 信号通路被激活有关。

## 4 小 结

随着急性痛风性关节炎患者的增多,探究该病的最佳疗法迫在眉睫,然而该病的发病机制目前却尚不明确。既往的研究表明,急性痛风性关节炎的发病是由 MSU 刺激所致,但近年的研究发现,NLRP3 和 P2X7R 也参与了该病的发病。为了探讨急性痛风性关节炎的发病机制,为制定最佳治疗方案奠定基础,今后可从 NLRP3 和 P2X7R 方面进行研究,尤其是两者在急性痛风性关节炎发病中的协同作用,更应重点进行研究。

## 5 参考文献

- [1] RITEAU N, BARON L, VILLERET B, et al. ATP release

- and purinergic signaling: a common pathway for particle – mediated inflammasome activation [J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3: 403.
- [2] LAMKANFI M, DIXIT VM. Mechanisms and functions of inflammasomes [J]. *Cell*, 2014, 157(5): 1013 – 1022.
- [3] RAJAMÄKI K, LAPPALAINEN J, OÖRNI K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation [J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): 11765.
- [4] GICQUEL T, VICTONI T, FAUTREL A, et al. Involvement of purinergic receptors and NOD – like receptor – family protein 3 – inflammasome pathway in the adenosine triphosphate – induced cytokine release from macrophages [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2014, 41(4): 279 – 286.
- [5] 房树标, 王永辉, 李艳彦, 等. 基于 NLRP3 炎性体信号通路研究桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(9): 91 – 95.
- [6] 周子朋, 郑福增, 孟庆良, 等. 基于 NALP3 炎性体信号通路研究槲黄止痛颗粒治疗大鼠痛风性关节炎的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(8): 140 – 147.
- [7] BAKKER PJ, BUTTER LM, KORS L, et al. Nlrp3 is a key modulator of diet – induced nephropathy and renal cholesterol accumulation [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(5): 1112 – 1122.
- [8] LICANDRO G, LING KHOR H, BERETTA O, et al. The NLRP3 inflammasome affects DNA damage responses after oxidative and genotoxic stress in dendritic cells [J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(8): 2126 – 2137.
- [9] BURNSTOCK G. Pathophysiology and therapeutic potential of purinergic signaling [J]. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(1): 58 – 86.
- [10] 肖智, 李尤艳. P2X7 受体在疼痛调制中作用 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(8): 610 – 613.
- [11] SPERLÁGH B, ILLES P. P2X7 receptor: an emerging target in central nervous system diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35(10): 537 – 547.
- [12] 徐宏, 梁尚栋. P2X7 受体在炎症性疾病中的作用及其机制 [J]. *生理学报*, 2013, 65(2): 244 – 252.
- [13] 罗凤燕. P2X7 受体在葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠急性结肠炎发病中的作用及机制研究 [D]. 南昌: 南昌大学医学院, 2014.
- [14] NIEMI K, TEIRILÄ L, LAPPALAINEN J, et al. Serum amyloid A activates the NLRP3 inflammasome via P2X7 receptor and a cathepsin B – sensitive pathway [J]. *J Immunol*, 2011, 186(11): 6119 – 6128.
- [15] 应颖, 李蓁, 黄海燕, 等. P2RX7 基因单核苷酸多态性与原发性痛风及高尿酸血症的相关性 [J]. *临床荟萃*, 2017, 32(1): 59 – 63.
- [16] 彭勇, 陈勇, 邬秀娣, 等. 痛风患者血清 P2X7R 水平的检测及其与炎症因子的相关性研究 [J]. *浙江医学*, 2014, 36(19): 1597 – 1600.
- [17] JALILIAN I, PERANEC M, CURTIS BL, et al. Activation of the damage – associated molecular pattern receptor P2X7 induces interleukin – 1 $\beta$  release from canine monocytes [J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2012, 149(1 – 2): 86 – 91.
- [18] 张永. ATP – P2X7R 信号通路调控急性痛风性关节炎发作的机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2015.
- [19] MARTIN WJ, SHAW O, LIU X, et al. Monosodium urate monohydrate crystal – recruited noninflammatory monocytes differentiate into M1 – like proinflammatory macrophages in a peritoneal murine model of gout [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(5): 1322 – 1332.
- [20] MARINA – GARCÍA N, FRANCHI L, KIM Y, et al. Pannexin – 1 – mediated intracellular delivery of muramyl dipeptide induces caspase – 1 activation via cryopyrin/NLRP3 independently of Nod2 [J]. *J Immunol*, 2008, 180(6): 4050 – 4057.
- [21] KHAKH BS, NORTH RA. P2X receptors as cell – surface ATP sensors in health and disease [J]. *Nature*, 2006, 442(7102): 527 – 532.
- [22] 冯亮. P2X7 受体介导 NLRP3 炎症小体活化在大鼠脑出血后脑损伤中的作用及其机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [23] SPERLÁGH B, ILLES P. P2X7 receptor: an emerging target in central nervous system diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35(10): 537 – 547.
- [24] LU CY, HARTONO J, SENITKO M, et al. The inflammatory response to ischemic acute kidney injury: a result of the right stuff in the wrong place? [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2007, 16(2): 83 – 89.
- [25] BURNSTOCK G. Purinergic mechanisms and pain——an update [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 716(1 – 3): 24 – 40.
- [26] WANG S, ZHAO J, WANG H, et al. Blockage of P2X7 attenuates acute lung injury in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 27(1): 38 – 45.
- [27] KANKKUNEN P, VÄLIMÄKI E, RINTAHAKA J, et al. Trichothecene mycotoxins activate NLRP3 inflammasome through a P2X7 receptor and Src tyrosine kinase dependent pathway [J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(2): 134 – 140.

(上接第 41 页)

- [28] LUNA – GOMES T, SANTANA PT, COUTINHO – SILVA R. Silica – induced inflammasome activation in macrophages: role of ATP and P2X7 receptor [ J ]. Immunobiology, 2015, 220(9) : 1101 – 1106.
- [29] UNDERHILL DM. Collaboration between the innate immune receptors dectin – 1 , TLRs , and Nods [ J ]. Immunol Rev , 2007 , 219 : 75 – 87.

- [30] TAO JH, CHENG M, TANG JP, et al. Single nucleotide polymorphisms associated with P2X7R function regulate the onset of gouty arthritis [ J ]. PLoS One, 2017, 12 ( 8 ) : 0181685.
- [31] TAO JH, ZHANG Y, LI XP. P2X7R: a potential key regulator of acute gouty arthritis [ J ]. Semin Arthritis Rheum, 2013, 43(3) : 376 – 380.

( 收稿日期: 2018-05-22 本文编辑: 郭毅曼 )