

NLRP3在变应性鼻炎“鼻脑轴”免疫炎症中作用研究进展

刘松涛 刘月辉*

南昌大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科 江西 南昌 330000

摘要: 变应性鼻炎是各年龄段人中最常见的慢性病之一。临床诊疗中发现,部分变应性鼻炎患者常合并不同程度的神经精神疾病,如小儿常见的注意力缺陷多动障碍(ADHD)、自闭症谱系障碍(ASD)、焦虑症和抑郁症等^[1],常规以类固醇激素为主治疗疗效有限,且副作用较大,这给共病患者预后及治疗带来很大困难。部分报道提示,变应性鼻炎“脑-鼻轴”的关联在于炎症损伤相关机制,通过抑制炎症因子释放,阻止脑-鼻间炎症的沟通可能成为改善变应性鼻炎并发神经精神疾病的新思路。NLRP3炎症复合体作为研究较多的NOD家族成员之一,部分参与在神经炎症与变应性鼻炎发作的机制中,现对NLRP3在变应性鼻炎“脑-鼻轴”免疫炎症机制中的作用相关报道进行综述,为变应性鼻炎与神经精神共患病的攻克提供新的诊疗及研究思路。

关键词: NLRP3; 炎症小体; 脑鼻轴; 神经内分泌; 变应性鼻炎

引言

NLRP3炎症小体的激活引起IL-1 β 和IL-18等炎症因子的释放,这些因子在AR的发生和发展中起着重要作用。NLRP3在AR中的作用不仅局限于局部炎症,还可能通过复杂的信号通路,影响中枢神经系统,进而引发神经精神疾病。AR与多种神经精神疾病均存在较高的共病率,提示其在双疾病模型中占据不可或缺的地位^[1]。抑制NLRP3炎症小体的激活可能成为治疗AR及其相关神经精神疾病的新途径。现就NLRP3-炎症小体在变应性鼻炎“脑鼻轴”中的作用及机制进行综述。

1 变应性鼻炎中的“鼻脑轴”

1.1 AR神经免疫的“中枢-外周”双向网络

目前在鼻腔黏膜的神经分布中发现有以交感副交感为主的肾上腺素能神经、处于黏膜的外周神经、非胆碱能神经。譬如感知冷觉TRPA和感知热觉痛觉TRPV1离子通道受体,收到刺激信号后,随即钙离子内流,通道活化,信号经过外周-中枢-外周,将P物质、降钙素原基因相关肽和血管活性肠肽,还有NMU、神经肽Y等神经肽释放至局部^[2]。局部黏膜中血管、腺体,还有系列免疫细胞与其互相作用,引起肥大细胞、嗜酸性粒细胞和2型固有淋巴细胞的激活,释放炎症介质,打破促炎、抗炎因子平衡,且相关炎症介质再次作用于周围神经,加重炎症反应^[3]。神经肽作为周围神经与鼻黏膜之间沟通的重要因子,发挥重要作用。

1.2 AR神经免疫中的肽类与免疫细胞

1.2.1 P物质

通讯作者: 刘月辉, 通讯邮箱: 2776963856@qq.com

1.2.1.1 肥大细胞与P物质

肥大细胞在变应性鼻炎中扮演着关键角色,主要通过释放组胺、白三烯等炎症介质引起过敏反应^[4]。P物质结合肥大细胞表面的神经激肽1型受体(NK-1R),调节肥大细胞的活化和释放。研究表明,P物质可以通过NK-1R促进肥大细胞胞内颗粒物质释放,包括组胺和其他炎症介质,加重变应性鼻炎的症状^[5]。

1.2.1.2 相关信号通路

P物质与肥大细胞的相互作用涉及多条信号通路。P物质与NK-1R结合后,激活多种下游信号分子和通路,包括磷脂酶C(PLC)、蛋白激酶C(PKC)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等。这些信号分子和通路在肥大细胞脱颗粒和炎症介质释放过程中起着关键作用。

PLC-PKC通路: P物质与NK-1R结合后,激活PLC,产生信号物质二酰基甘油(DAG)和肌醇三磷酸(IP3)。DAG能激活PKC,而IP3促进钙离子从内质网释放,增加胞内钙离子浓度。这些变化共同促进肥大细胞的脱颗粒过程^[6]。

MAPK通路: P物质可以通过NK-1R激活MAPK通路,具体包括ERK、JNK和p38 MAPK。这些通路在调节基因表达、细胞增殖和炎症反应中起重要作用。研究发现,P物质通过MAPK通路促进肥大细胞合成和释放炎症介质,加剧变应性鼻炎的炎症反应^[7]。

1.2.2 CGRP(降钙素原基因相关肽)

目前文献已知AR急性发作时,出现肥大细胞脱颗粒及ILC2S活化,与胞内外跨膜蛋白相关,CGRP是降钙素原基因相关肽,是降钙素肽家族的一个成员,在外周元

和中枢神经元中均有表达^[10]，在AR激发时能起到信号传递作用。

CGRP对肥大细胞脱颗粒调控独立钙离子依赖机制，并且发现在食物过敏模型中，微管解聚剂能拮抗CGRP对肥大细胞脱颗粒调控功能。

CGRP对2型固有淋巴细胞作用尚无明确定论。在IL-25或IL-33等上皮源性细胞因子刺激下，发现CGRP促进ILC2S释放IL-5能力。但在一项IL-33刺激肺部炎症模型中且出现，肺粘膜中IL-13逐渐耗竭，IL-5且逐渐升高。可能机制是相关炎症因子测量时间点不同，针对不同刺激时间点CGRP对ILC2S的影响及相关机制需要进一步探究。

1.2.3 VIP（血管活性肠肽）

血管活性肠肽属于副交感神经纤维产生神经递质，主要对EOS向局部迁移、活化等方面起重要作用。在变应性鼻炎模型中，CRTH2分子对EOS迁移活化释放相关炎症因子对AR起着促进作用。EOS形态学改变对向炎症部位迁移的能力至关重要，拮抗CRTH2能逆转这种形态学改变及后续EOS迁移。进一步发现CRTH2这种功能是通过促使EOS合成蛋白激酶A/C实现的，后者膜定位能促使EOS活化。一项研究发现CRTH2能与VIP共定位。后续发现VIP能通过维生素D2促进CRTH2合成，对CRTH2信号放大，促进EOS迁移活化，虽然是短暂的。

1.2.4 NMU（神经肽U）

NMU是一种神经肽，首先在猪脑中发现，因其引起子宫平滑肌收缩而得名。NMU有两种主要亚型：NMU-8和NMU-25，其中NMU-25在人类中更为常见。NMU不仅在中枢神经系统，还在外周组织中广泛分布，包括胃肠道、肺、脾脏、皮肤等。尤其在鼻黏膜中，NMU的高表达提示其在鼻炎中的潜在作用。NMU通过与其受体NMUR1和NMUR2结合，调节多种免疫细胞的功能。NMUR1主要在外周组织中表达，主要位于2型固有淋巴细胞表面，而NMUR2则主要在中枢神经系统中表达。小鼠肺组织黏膜、肠黏膜在受到特异性刺激后能够表达NMUR1，形态学上有68%两者的重合，表明无论从形态学研究还是功能相关性都提示NMU与二型固有淋巴细胞相互作用成为可能。在小鼠肺部炎症模型中，发现NMU呈剂量关系增大二型固有淋巴细胞分泌Th2型炎症因子能力，机制上与MAPK/ERK信号相关，且予以ERK1/2抑制剂后部分逆转分泌2型炎症因子能力。在AR小鼠模型上，神经肽U被发现与肥大细胞脱颗粒有关，NK1R、NK2R主要在胰蛋白酶-糜蛋白酶的肥大细胞膜上表达，提示其可能通过其受体调控肥大细胞功能。有趣的是在AR患者鼻黏膜标本中，以胰蛋白酶作为荧光标记物进行免疫荧

光染色，NMU和NMUR1均未表达，但是在外周血中，发现NMU、NMUR1、胰蛋白酶共表达，提示神经肽U在局部及外周血中对肥大细胞调控的不同机制需要进一步明确。

1.2.5 NPY（神经肽Y）

NPY是一种由36个氨基酸组成的神经肽类物质，分布于中枢神经系统和外周神经系统。NPY家族包括NPY、肽YY（PYY）和胰多肽（PP），其中NPY在大脑、交感神经系统和免疫系统中表达最为丰富。在鼻腔黏膜中，NPY的高表达提示其可能在AR的病理进程中起重要作用。NPY通过与其受体（Y1-6，共6型）结合，调节多种免疫细胞的功能。在肥大细胞上，NPY通过Y1受体促进肥大细胞释放组胺等介质，加重炎症反应。在嗜酸性粒细胞上，NPY能够通过Y1受体促进嗜酸性粒细胞的趋化和活化，增加局部炎症反应。在T细胞上，NPY通过影响T细胞的活化和分化，特别是Th2细胞，调节其分泌白介素4到9等细胞因子，从而加剧AR的炎症过程。在树突细胞上，NPY还可以通过其受体调节树突状细胞的成熟和抗原呈递功能，影响免疫反应的强度和性质。涉及信号通路上，主要参与调控GPCR、MAPK/ERK、PI3K/Akt通路，发挥抗炎作用。NPY在夜间的表达水平较高，这可能与夜间症状加重的AR患者相关。NPY的昼夜节律性表达可能受生物钟基因（如PER和CRY）调控，揭示了在AR治疗中考虑昼夜节律的重要性。

2 炎症小体在变应性鼻炎“鼻脑轴”中的作用

变应性鼻炎是一种上气道慢性炎症，其核心机制与炎症因子的产生和释放紧密相关，其中IL-6、IL-1 β 、IL-18等炎症因子有参与。在这个过程中，NOD样受体扮演着重要角色，它们广泛参与固有免疫、获得性免疫的调节。其中，NLRP3是NOD样式受体家族的一个关键分子基因，目前研究最多，作用机制也最为复杂。大量研究已经证实，NLRP3不仅参与变应性鼻炎的发生和发展，还与多种神经系统疾病有关。因此，NLRP3在变应性鼻炎的“脑-鼻轴”中可能具有重要作用。

3 NLRP3 炎症小体的激活

炎症小体（Inflammasome）是细胞内的一种多蛋白复合物，最早由Jürg Tschopp等人在2002年发现。研究表明，炎症小体在先天免疫中起关键作用，不仅负责检测病原体相关分子模式（PAMPs）、损伤相关分子模式（DAMPs），还启动炎症反应。炎症小体由三类核心组分构成：感知受体、适配蛋白和效应蛋白。目前常见的炎症小体有NLRP3炎症小体、NLRC4炎症小体、AIM2炎症小体、NLRP1炎症小体、NLRP6炎症小体、NLRP7炎

症小体、Pyrin炎症小体等。其中研究最充分的是NLRP3炎症小体。炎症小体激活通常需要两步。第一步是初始信号,初始信号通过激活TOLL样受体(TLRs)或另类的模式识别受体(PRRs),触发NF- κ B信号通路,促进NLRP3、pro-IL-1 β 和pro-IL-18等炎症小体组分的表达。第二步是激发信号,通常是胞内外刺激所致。目前已知钾离子外流、活性氧生成、溶酶体裂解等能触发。在这些信号的作用下,感知受体发生构象变化,寡聚化并与ASC结合,形成炎症小体复合物。随后,ASC招募并激活caspase-1, caspase-1裂解前体IL-1 β 和前体IL-18,生成成熟形式IL-1 β 和成熟形式IL-18,启动炎症反应。

4 总结与展望

随着工业化进程加速,AR逐渐成为威胁大众的慢性疾病,部分还会引起精神神经类疾病发生。目前基于糖皮质、致病炎症因子单克隆抗体治疗方案并未完全解决大众的病患,给大众健康带来极大挑战。鼻跟脑通过复杂机制相互作用,发现并及时切断变应性鼻炎的“脑-鼻轴”将成为基础研究的一大热点。作为目前研究逐渐增多,以炎症小体为切入点分析鼻脑轴成为可能,增加新的研究领域。抑制NLRP3炎症小体激活从鼻脑轴角度阐述变应性鼻炎、神经精神疾病发生发展,为未来药物开发提供证据。

参考文献

- [1] 吴丽思,刘艳春,汪常伟. 变应性鼻炎的治疗进展[J]. 新疆中医药, 2024, 42 (03): 128-131.
- [2] 郭宁宁,邢媛媛,张莉,等. 基于成果导向教育的护理

策略对中重度季节性变应性鼻炎患者心理状况和自护能力的影响[J]. 黑龙江医学, 2024, 48 (12): 1501-1505.

- [3] 李亚慧,杨名,王佳楣,等. 中国变应性鼻炎临床实践指南、专家共识和规范的方法学质量评价[J]. 医学新知, 2024, 34 (06): 682-691.

[4] 徐玮祯,王思敏,方彩珊,等. 基于数据挖掘方法分析阮岩治疗儿童变应性鼻炎的用药规律[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35 (06): 896-903. .

- [5] 齐岩,张名霞,王鑫,等. MDT模式在变应性鼻炎临床教学中的应用[J]. 中国病案, 2024, 25 (06): 87-89.

[6] 杨慎友,贾怡松,张佩佩,等. 变应性鼻炎的鼻部症状对心理和性功能的影响[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2024, 36 (02): 53-55+70.

- [7] 马凤梅,李丛丛,马雷,等. 通窍脱敏方治疗变应性鼻炎疗效观察及安全性评价[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42 (06): 236-239.

[8] 张皓翔,王艳杰,程冯丽,等. 基于转录组测序的变应性鼻炎研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2024, 38 (06): 556-560.

- [9] 陈如如,郑博,项海杰. 内镜下双侧翼管神经切断术治疗难治性变应性鼻炎的效果观察[J]. 浙江创伤外科, 2024, 29 (05): 921-924.

[10] 龚何燕,戴俊,宋红毛,等. 舌下免疫治疗对儿童变应性鼻炎临床疗效及心理健康的影响[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2024, 24 (03): 206-209.