

Research Progress of Pyrolysis in Inflammatory Bone Disease

Te Chen Xianrong Zhang*

Department of Traumatology and Orthopedics, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510507, China

Abstract

A large number of patients are troubled by inflammatory bone disease. At present, the prevention and treatment of inflammatory bone disease has achieved preliminary results, but the research on the changes of bone tissue homeostasis in the inflammatory environment still needs to be further carried out. The maintenance of bone tissue homeostasis requires the participation of various cells, and inflammatory death including pyroptosis can occur in the inflammatory environment. Cell pyrolysis is the most inflammatory mode of death recently discovered, this paper reviews the research on cell pyrolysis and its effect on inflammatory bone disease.

Keywords

pyrolysis; inflammatory bone disease; inflammatory bone loss

细胞焦亡在炎症性骨病中的研究进展

陈特 张先荣*

南方医科大学南方医院创伤骨科, 中国·广东 广州 510507

摘要

大量患者受到炎症性骨病的困扰, 目前对炎症性骨病的防治已取得初步效果, 但在炎症环境下骨组织稳态改变研究仍需进一步展开, 骨组织稳态的维持需要各种细胞参与, 细胞在炎症环境可发生包括焦亡在内的炎性死亡。细胞焦亡是最新发现最具炎性特征的死亡方式, 论文对有关细胞焦亡及其对炎症性骨病作用的相关研究进行综述。

关键词

细胞焦亡; 炎症性骨病; 炎症性骨丢失

1 引言

一方面, 随着老龄化的进展, 中国老年人出现了骨质疏松的情况, 影响骨骼健康。另一方面, 中国人口基数大, 存在着许多患有包括类风湿性关节炎和骨髓炎在内的炎症性骨病的患者, 目前对于炎症性骨病防治已取得一定成果, 但许多炎症性骨病的发病机制仍不明确。细胞焦亡是一种炎性的程序性死亡, 在许多炎症疾病中都有发生, 因此亟需深入研究焦亡对于炎症性骨病的作用机制, 探索治疗炎症性骨病的特异性靶点。

先天免疫反应是由免疫细胞上的模式识别受体识别微生物或损伤相关因子所诱发。细胞焦亡对先天免疫防御至关重要

【作者简介】李磊涛(1979-), 男, 中国河北石家庄人, 主治医师, 从事中西医结合内科(偏心内科)研究。

【通讯作者】张先荣(1976-), 女, 中国湖北武汉人, 博士, 教授, 从事骨髓炎、炎症性骨丢失研究。

要。论文从炎症性死亡的分类、细胞焦亡的途径和细胞焦亡介导的炎症性骨病三个方面进行论述。

2 炎症性死亡的分类

炎症微环境中可出现多种形式的细胞死亡, 包括凋亡(apoptosis)、自噬(autophagy)和坏死(necrosis)焦亡(pyroptosis)等, 论文对这四种炎症性死亡进行分类分析。

凋亡是一种非溶解性的死亡, 细胞经过收缩、核固缩和破裂形成凋亡小体从而导致细胞死亡。凋亡后的凋亡小体可被其他细胞吞噬后利用。

自噬是一种细胞内的降解过程, 通过将细胞质内材料送至溶酶体中降解, 为细胞更新和体内平衡提供新的物质和能量^[1]。

坏死是一种备用的细胞死亡防御机制, 当细胞凋亡受阻时发生, 在TNF刺激后, 胞内caspase-8和RIPK3调控细胞, 使MLKL在细胞膜上形成寡聚体, 使细胞膜破裂, 细胞肿胀及核溶解从而发生细胞坏死^[2]。

焦亡是细胞受损后由 GSDMD 特异性介导的程序性死亡,可在单核细胞和各种非单核细胞中发生。细胞发生焦亡后炎症小体促进胞内炎症因子成熟和分泌, GSDMD 剪切后在细胞膜上寡聚化形成膜孔,最终细胞肿胀死亡^[3]。

3 细胞焦亡的途径

细胞焦亡可以分为经典焦亡途径、非经典焦亡途径和其他 Caspase 介导的焦亡途径。

3.1 依赖 Caspase-1 经典途径

在经典焦亡途径中,模式识别受体激活后,在胞内组装成炎症小体复合体,主要成员有 NLRs 蛋白 NLRP1、NLRP3、PYRIN 和 AIM2 等。随后炎症小体将 pro-Caspase-1 裂解成具有催化活性的 Caspase-1^[4],进一步剪切 GSDMD,并在细胞膜上寡聚体形成通透孔道,导致细胞破裂,促进促炎因子 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和释放,形成炎症微环境。

3.2 依赖 Caspase-4/5/11 的非经典途径

存在于人体的 Caspase-4、Caspase-5 与啮齿动物体内的 Caspase-11 具有同源性,均表达 CARD 结构域,在非经典焦亡途径中,胞质中的革兰氏阴性菌细胞壁中脂多糖成分 LPS 可被该结构域直接识别。LPS 通过激活后的 Caspase-4/5/11 直接剪切 GSDMD,在细胞膜上形成 GSDMD 孔道,导致焦亡的发生^[5]。

3.3 其他 Caspase 介导的途径

在化疗或 TNF 的刺激下, Caspase-3 可剪切 GSDME,使 GSDME 片段在膜上成孔从而诱导细胞发生焦亡,小鼠敲除 GSDME 后可改善化疗导致的组织损伤和体重减轻,提示 Caspase-3 通过 GSDME 介导细胞焦亡^[6]。还有研究发现 Caspase-8 诱导坏死性凋亡和细胞焦亡导致小鼠胚胎致死,说明 Caspase-8 是胚胎发育过程中凋亡和焦亡的开关^[7]。

4 细胞焦亡介导骨炎症性骨病

研究发现,焦亡这一炎症死亡过程与许多炎症性骨病相关。

4.1 关节炎

在类风湿性关节炎(RA)中,炎症小体 NLRP3 及包括 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-17 在内的炎症因子表达增加^[8]。炎症因子的分泌增多可能会导致破骨细胞活性增强进而产生炎症性骨丢失。TNF 是 RA 炎发病机制中的关键细胞因子。Toll 样受体在 RA 的炎症和骨破坏中具有重要的作用,在包括内皮细胞、滑膜细胞和破骨细胞中的表达都明显上调。而 LPS 可以通过 Toll 受体激活细胞焦亡,提示焦亡参与 RA 的发病过程。在痛风性关节炎患者血清和关节液中发现,焦亡小体 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 焦亡相关因子水平表达增加^[9],提示痛风性关节炎发病过程中可能存在焦亡。

4.2 骨髓炎

在金葡菌导致的骨髓炎中,焦亡相关蛋白的表达明显升

高,使用焦亡抑制剂可减轻金葡菌诱导的焦亡^[10]。说明焦亡调控金葡菌导致的骨髓炎。牙龈卟啉单胞菌为慢性牙周炎中常见细菌,研究发现慢性牙周炎患者唾液、血清中 IL-1 β 和 IL-18 水平升高,且与牙周破坏成正相关。炎症小体激活会导致牙周炎中牙槽骨的丢失,具体机制未知,仍需深入探究^[11]。

4.3 代谢性骨病

骨质疏松是全身代谢性疾病,以骨组织微观结构退化、骨密度降低为特征,骨质疏松常伴随着衰老和炎症的发生。雌激素通过多种机制影响骨代谢,其可抑制 TNF- α 和 IL-1 β 的表达,还可促进破骨细胞凋亡、抑制破骨细胞分化从而改善骨质丢失,研究发现雌激素缺乏情况下促炎因子明显升高^[12]。抑制 TNF- α 或敲除 NLRP3 可防止 OVX 小鼠导致的骨质流失^[13]。上述研究提示焦亡参与调控骨质疏松的过程。

衰老常伴有炎症的产生。老年人焦亡相关基因 NLRC4 和 IL-1 β 的表达较年轻人上调,这些基因与炎症因子产生、代谢功能障碍和氧化应激相关,提示衰老可能存在持续的焦亡^[14]。研究发现 NLRP3 参与调节小鼠年龄相关性骨丢失,为小鼠年龄相关性炎症的上游靶标,抑制 NLRP3 可改善多种年龄相关的慢性疾病^[15]。

5 结语

细胞焦亡是一种先天免疫性死亡,主要由经典和非经典途径介导,在炎症小体、Caspase 和 GSDMD 介导下,使 IL-1 β 和 IL-18 等炎症因子分泌增加,形成炎症的微环境。在炎症环境下骨稳态失调,引发各种炎症性骨病。焦亡参与各类炎症性骨病的发展,抑制焦亡改善炎症性骨丢失可成为新的治疗方法,但目前对焦亡的研究主要集中在炎症小体、Caspase-1 和 GSDMD 中,发生焦亡后形成的炎症微环境下各种炎症因子对骨代谢的具体作用机制仍不明确,有待深入研究。因此,需要加快研究细胞焦亡导致的炎症环境下对各类骨相关细胞的作用机制,寻找干预炎症性骨病发展,阻断炎症性骨量丢失,改善骨质疏松的潜在作用靶点。

参考文献

- [1] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. Cell, 2011,147(4): 728-741.
- [2] D'ARCY M S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy[J]. Cell Biol Int, 2019,43(6): 582-592.
- [3] WANG K, SUN Q, ZHONG X, et al. Structural Mechanism for GSDMD Targeting by Autoprocessed Caspases in Pyroptosis[J]. Cell, 2020,180(5): 941-955.
- [4] Boucher D, Monteleone M, Coll R C, et al. Caspase-1 self-cleavage is an intrinsic mechanism to terminate inflammasome activity[J]. Exp Med, 2018,215(3): 827-840.
- [5] Kovacs S B, Miao E A. Gasdermins: Effectors of Pyroptosis[J].

- Trends Cell Biol, 2017,27(9): 673-684.
- [6] WANG Y, GAO W, SHI X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. Nature, 2017,547(7661): 99-103.
- [7] Fritsch M, Günther S D, Schwarzer R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis[J]. Nature, 2019,575(7784): 683-687.
- [8] Spel L, Martinon F. Inflammasomes contributing to inflammation in arthritis[J]. Immunol Rev, 2020,294(1): 48-62.
- [9] Son C N, Bang S Y, Kim J H, et al. Caspase-1 level in synovial fluid is high in patients with spondyloarthropathy but not in patients with gout[J]. Korean Med Sci, 2013,28(9): 1289-1292.
- [10] ZHU X, ZHANG K, LU K, et al. Inhibition of pyroptosis attenuates Staphylococcus aureus-induced bone injury in traumatic osteomyelitis[J]. Ann Transl Med, 2019,7(8): 170.
- [11] LI Y, LING J, JIANG Q. Inflammasomes in Alveolar Bone Loss[J]. Front Immunol, 2021(12): 691013.
- [12] Charatcharoenwithaya N, Khosla S, Atkinson E J, et al. Effect of blockade of TNF-alpha and interleukin-1 action on bone resorption in early postmenopausal women[J]. J Bone Miner Res, 2007,22(5): 724-729.
- [13] Alippe Y, Wang C, Ricci B, et al. Bone matrix components activate the NLRP3 inflammasome and promote osteoclast differentiation[J]. Sci Rep, 2017,7(1): 6630.
- [14] Furman D, Chang J, Lartigue L, et al. Expression of specific inflammasome gene modules stratifies older individuals into two extreme clinical and immunological states[J]. Nat Med, 2017,23(2): 174-184.
- [15] Youm Y H, Grant R W, McCabe L R, et al. Canonical Nlrp3 inflammasome links systemic low-grade inflammation to functional decline in aging[J]. Cell Metab, 2013,18(4): 519-532.

(上接第76页)

运血无力、阳气虚弱的情况。尤其是一些年轻的心力衰竭病人往往会出现与痰饮、心悸、咳嗽、恍惚以及血管相关的症状^[3]。所以我们在进行心力衰竭治疗过程中采取温阳益气和化痰行水的药物治疗方法进行了治疗。高邑县医院在传统的西医治疗方法的基础上，外加了中医治疗，提高了心力衰竭疾病患者的临床治愈率，提高了心力衰竭疾病患者的健康和生活质量。

5 结语

综上所述，经过研究发现，利用中西医治疗老年重症心力衰竭患者，具有良好的临床治疗效果，其效果优于单纯的

西医治疗，改善了相关病患的身体状况，为患者的健康生活提高保障，利用中西医结合的方法治疗老年重症心力衰竭患者，这种方法值得临床推广与应用。

参考文献

- [1] 张惠芳,牛瑞刚,刘金霞,等.米力农治疗慢性肺心病合并重症心力衰竭疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2010,19(26):3323-3324.
- [2] 王大英,欧少君,范华昌.活血及改善微循环理论指导下治疗心力衰竭[C]//第一届全国中西医结合心血管病中青年医师论坛论文集汇编,2008.
- [3] 李建兵,米彩卿,白敏,等.芪参益气滴丸治疗老年慢性充血性心力衰竭的临床观察[C]//河海之滨心脏病学术会议,2011.