

NLRP3 炎症小体与葡萄膜炎的关系

荆 锋¹, 宋志红^{2△}

陕西省渭南市大荔县医院:1. 眼科;2. 外三科, 陕西渭南 715103

摘要:目的 分析核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体在葡萄膜炎患者发生及预后中的作用。方法 选取 2019 年 4 月至 2020 年 2 月该院收治的葡萄膜炎患者 290 例作为观察组,另选取同期该院体检健康者 280 例作为对照组,比较 2 组的 NLRP3 相对表达水平与 IL-1 β 水平,根据观察组患者疾病严重程度评分,采用 Pearson 相关分析疾病严重程度评分与 NLRP3、IL-1 β 的相关性。观察组患者随访 3 个月根据其治疗效果分为预后良好组及预后较差组,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)分析 NLRP3 与 IL-1 β 对预后良好患者的预测价值。结果 观察组患者 NLRP3 相对表达水平、IL-1 β 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关系数分析显示,疾病严重程度评分与 NLRP3、IL-1 β 均呈正相关。随访 3 个月预后良好组患者 188 例、预后较差组患者 102 例,预后良好组 NLRP3 相对表达水平、IL-1 β 水平均低于预后较差组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,NLRP3、IL-1 β 预测预后良好组患者的 AUC 为 0.884(95%CI:0.835~0.934)、0.880(95%CI:0.832~0.928),最佳临界值为 178.52、51.17 ng/L,灵敏度为 88.6%、84.1%,特异度为 78.4%、82.4%。结论 NLRP3 炎症小体参与了葡萄膜炎疾病的发生、发展及预后进程。

关键词:炎症小体; 葡萄膜炎; 严重程度评分
中图分类号:R773.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)05-0690-04

葡萄膜炎是临床中常见的致盲性眼科疾病,主要累及葡萄膜、视网膜、视网膜血管与玻璃体。该病好发于青壮年,病情较长,且存在反复发作等特点,治疗难度较大^[1]。有研究指出,葡萄膜炎在我国致盲性眼病中排 4~7 位^[2]。有研究指出,我国葡萄膜炎疾病中以 Behcet 病与 Vogt-小柳原田综合征(VKH)为主^[3]。目前,多数研究认为葡萄膜炎是一种炎症性疾病与免疫性疾病,但具体病因至今仍不明确,但大多数学者认为感染与免疫反应参与葡萄膜炎的发生^[4-5]。随着医学技术的不断发展,作为固有免疫系统的重要组成部分,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体被认为参与了多种疾病的发生与预后,其在眼科疾病中的作用亦被多数学者认可,但其在葡萄膜炎中的作用临床中研究较少。故笔者结合自身临床实践选取 290 例葡萄膜炎患者作为研究对象,旨在研究 NLRP3 在葡萄膜炎发生及预后中的作用,旨在为临床中该病患者诊断治疗提供帮助,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 4 月至 2020 年 2 月本院收治的葡萄膜炎患者 290 例作为观察组,另选取同期在本院体检健康者 280 例作为对照组。观察组男 155 例,女 135 例,年龄 26~42 岁,平均(32.33±4.68)岁,均为中间型葡萄膜炎患者;对照组男 143

例,女 137 例,年龄 25~43 岁,平均(32.87±4.73)岁。2 组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得本院伦理委员会批准通过。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)本研究获得患者或其家属同意,并签署知情同意书;(2)玻璃体炎性细胞多于前房炎性细胞、玻璃体内典型雪球状混浊、特征性雪堤样病变、伴有后囊下白内障、黄斑囊样水肿、视盘炎、视网膜周边血管炎等患者。排除标准:(1)有其他眼科疾病如青光眼、结膜炎等患者;(2)患有严重的免疫疾病者;(3)患有精神抑郁类疾病或是长期服用相关药物者;(4)患者存在眼部疾病史或手术史者。

1.3 方法

1.3.1 试剂与仪器 4℃低温高速离心机购自长沙东旺实验仪器有限公司,荧光定量 PCR 仪购自西安天隆科技有限公司,酶标仪购自上海赛默科技生物发展有限公司,淋巴细胞分离液购自北京百奥莱博科技有限公司,酶联免疫吸附试剂盒购自南京信帆生物技术有限公司,RNA 提取试剂盒、反转录试剂盒、PCR 扩增试剂盒均为天根生化科技(北京)有限公司生产。

1.3.2 标本采集 抽取受试者清晨空腹静脉血 6 mL 共分为 2 份,1 份至于室温下凝血后采用 3 000 r/min 离心 10 min 得到血清;另 1 份用肝素抗凝后,

△ 通信作者,E-mail:lig2020@126.com。
本文引用格式:荆锋,宋志红.NLRP3 炎症小体与葡萄膜炎的关系[J].检验医学与临床,2021,18(5):690-693.

加入淋巴细胞分离液后离心,抽取悬浮于中层的单个核细胞备用。取血清标本按照酶联免疫吸附试剂盒说明书中步骤,配置蛋白浓度梯度标准品、适当稀释血清标本,随后进行点样抗体孵育、洗板等操作,最后在酶标仪上读取 450 nm 处的吸光值(A_{450}),对白细胞介素(IL)-1 β 表达水平进行记录观察。取外周血单个核细胞,采用 RNA 抽提试剂盒提取细胞中的 RNA,随后紫外分光光度计测定浓度后取 2 μ g RNA 进行反转录,得到 cDNA 样本后即逆行 PCR 扩增,NLRP3 引物序列参考文献[6],经溶解曲线验证后用于实验。

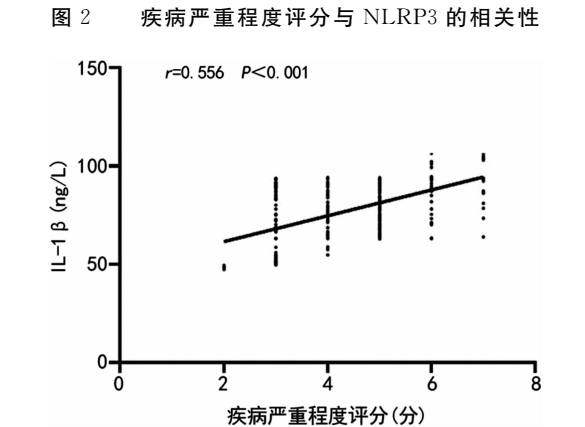
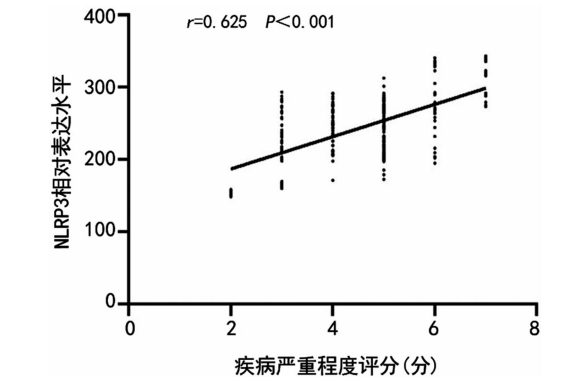
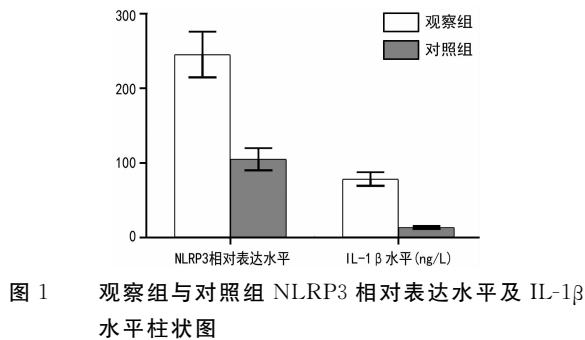
1.4 观察指标 检测 2 组受试者 NLRP3 表达与 IL-1 β 水平,随后根据文献[6]标准对患者疾病严重程度进行评分,结膜睫状充血记 1 分,房水细胞或房水闪辉阳性记 1 分,角膜后沉着物记 1 分,虹膜粘连记 1 分,伴玻璃体细胞、黄斑囊样水肿、并发白内障或继发性青光眼等并发症的其中任何一项记 1 分,计算患者总得分,并分析评分与 NLRP3、IL-1 β 的相关性。对观察组患者随访 3 个月,根据其治疗效果分为预后良好组、预后较差组。疗效判定根据本院自制的标准进行,预后良好组:患者临床症状表现消失,视力提高 1~3 行,3 个月内无复发;预后较差组:患者临床症状无明显改善,视力无明显提高或下降,眼底荧光血管造影视网膜血管渗漏有所减轻,但改善程度较小。分析 2 组患者 NLRP3、IL-1 β 表达情况,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 NLRP3 与 IL-1 β 对预后良好患者的预测价值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数、率表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析患者疾病严重程度评分与 NLRP3、IL-1 β 的相关性,采用 ROC 曲线分析 NLRP3、IL-1 β 对患者预后的预测价值,ROC 曲线下的面积(AUC) 0.50~0.70 表示指标诊断、预测价值较低,>0.70~0.85 表示效果一般,>0.85 表示效果很好。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

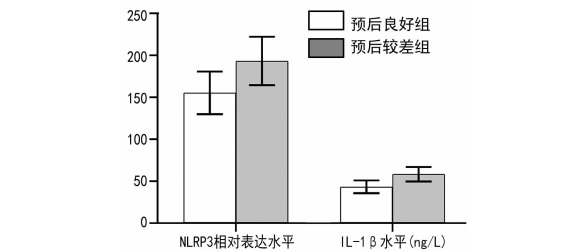
2 结 果

2.1 2 组 NLRP3 相对表达水平与 IL-1 β 水平比较 观察组 NLRP3 相对表达水平[(245.43 $\pm$ 30.58)]、IL-1 β 水平[(78.73 $\pm$ 9.08) ng/L]均高于对照组[(105.33 $\pm$ 14.85)、(13.84 $\pm$ 2.03) ng/L],差异均有统计学意义($t = 69.187, P < 0.001; t = 116.794, P < 0.001$)。见图 1。

2.2 观察组患者疾病严重程度与 NLRP3、IL-1 β 的相关性 290 例患者疾病严重程度评分为(4.61 $\pm$ 1.27)分,采用 Pearson 相关分析显示,疾病严重程度评分与 NLRP3、IL-1 β 均呈正相关。见图 2、3。



2.3 随访 3 个月预后良好组与预后较差组患者 NLRP3 相对表达水平及 IL-1 β 水平比较 随访 3 个月预后良好组患者 188 例,预后较差组患者 102 例,预后良好组患者 NLRP3 相对表达水平[(155.32 $\pm$ 25.38)],IL-1 β 水平[(43.28 $\pm$ 7.65) ng/L]均低于预后较差组[(193.27 $\pm$ 28.82)、(58.39 $\pm$ 8.66) ng/L],差异均有统计学意义($t = 9.561, P < 0.001; t = 12.653, P < 0.001$)。见图 4。



2.4 NLRP3、IL-1 β 对预后良好患者疗效的预测价

值 采用 ROC 曲线分析 NLRP3、IL-1 β 对预后良好患者疗效的预测价值,结果显示,NLRP3、IL-1 β 预测预后良好组患者的 AUC 为 0.884(95%CI:0.835~

0.934)、0.880(95%CI:0.832~0.928),最佳临界值为 178.52、51.17 ng/L,灵敏度为 88.6%、84.1%,特异度为 78.4%、82.4%。见表 1、图 5。

表 1 NLRP3、IL-1 β 对预后良好患者疗效的预测价值

指标	AUC(95%CI)	SE	P	最佳临界值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
NLRP3	0.884(0.835~0.934)	0.025	<0.001	178.52	0.670	88.6	78.4
IL-1 β	0.880(0.832~0.928)	0.025	<0.001	51.17 ng/L	0.665	84.1	82.4

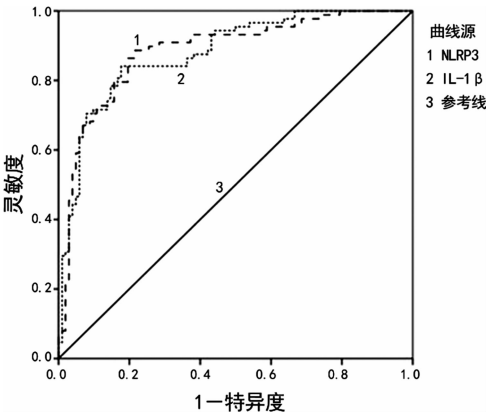


图 5 NLRP3、IL-1 β 对预测预后良好组患者疗效的 ROC 曲线图

3 讨 论

葡萄膜炎的发病机制至今未得到证实,但多数学者认为与自身免疫功能紊乱有较强的关系,且动物实验也证明,免疫应答、花生四烯酸、前列腺素、白三烯等炎症因子的释放会导致葡萄膜炎的发生^[7-8]。随着临床研究的不断深入,NLRP3 炎症小体进入学者视线,有较多研究指出,NLRP3 参与多类眼部疾病的发生及疾病进展^[9-11]。另有研究指出,NLRP3 炎症小体可活化 IL-1 β 等细胞因子前体,使其成熟并释放^[12-13],而 IL-1 β 在葡萄膜炎中的作用亦十分重要,葡萄膜炎患者 IL-1 β 水平会随着疾病的进展应激性增高^[14]。

本研究显示,观察组患者 NLRP3 相对表达水平与 IL-1 β 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),表明葡萄膜炎患者发病后 NLRP3 与 IL-1 β 水平均会出现应激性升高。有研究指出,葡萄膜炎患者 NLRP3 与 IL-1 β 水平可出现显著升高,这主要是因 NLRP3 激活 Toll 样受体 3/4 通道,引起人体炎性反应,随着疾病的进一步发展,活性氧簇被激活,导致 IL-1 β 细胞因子前体被活化并大量释放,最终引起 NLRP3 与 IL-1 β 表达水平提升^[15-16]。此外,活性氧簇可通过硫氧蛋白相互作用蛋白激活 NLRP3 炎症小体,即当活性氧簇水平升高时,掌握人体氧化能力的氧化还原酶硫氧还蛋白自生发生解离,而作为上配体的 NLRP3 因此得到激活,刺激其下游炎症小体 IL-1 β 水平提升,从而导致葡萄膜炎的发生与疾病进展^[17]。

本研究对患者疾病严重程度评分与 NLRP3、IL-

1 β 相关性分析显示,疾病严重程度评分与 NLRP3、IL-1 β 均呈正相关,表明 NLRP3 与 IL-1 β 参与患者疾病进程。本研究对患者随访 3 个月发现,预后良好组患者 NLRP3 与 IL-1 β 水平均低于预后较差组。ROC 曲线分析显示,NLRP3、IL-1 β 预测预后良好组患者的 AUC 分别为 0.884(95%CI:0.835~0.934)、0.880(95%CI:0.832~0.928),NLRP3 与 IL-1 β 对患者的预后具有较高的预测价值,说明 NLRP3 与 IL-1 β 参与了患者疾病预后进程。NLRP3 胞内某些模式识别受体能够感受到细胞外的危险信号,这有助于炎症因子的成熟,从而参与人体免疫反应。NLRP3 是目前研究较多的炎症小体,其功能异常与许多先天、后天免疫性疾病有关。本研究结果显示,NLRP3 与 IL-1 β 参与葡萄膜炎患者的疾病进程及预后,且二者与疾病严重程度也具有关系,可能是 NLRP3 与 IL-1 β 之间相互影响所致。NLRP3 可识别各种外源性、内源性炎症信号,通过不同的识别受体,促进炎症因子的生成,并产生炎症免疫反应;IL-1 β 是白细胞介素家族中的重要组成因子,主要由单核巨噬细胞合成与分泌,当 NLRP3 被活化后,将前体形式的 IL-1 β 剪切成为成熟具有活性的炎症因子,从而参与到人体疾病的进展与发展中^[18]。

综上所述,NLRP3 作为固有免疫系统的重要组成部分,其参与了葡萄膜炎疾病的发生、发展及预后进程。NLRP3 被活化后可激活下游 IL-1 β 炎症因子的分泌,共同参与葡萄膜炎疾病发展。但 NLRP3 在葡萄膜炎患者中的具体作用机制仍需进一步明确,以期临床中葡萄膜炎患者的治疗提供全新靶点。

参考文献

[1] BAI L L, SHAO H, WANG H X, et al. Author correction: effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on experimental autoimmune uveitis[J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 9889-9895.

[2] 刘茹茹, 黄小琼, 陈华蓉, 等. 眼科专科医院葡萄膜炎专科设立眼科专科护士岗位的探讨[J]. 中医药管理杂志, 2018, 26(2): 85-87.

[3] 胡杨, 丁洁, 魏谭伟, 等. 超声乳化摘除白内障治疗葡萄膜炎继发性青光眼的疗效观察[J]. 医药前沿, 2018, 8(16): 188-189.

[4] OH B L,LEE J S,LEE E Y,et al. Recurrent anterior uveitis and subsequent incidence of ankylosing spondylitis; a nationwide cohort study from 2002 to 2013[J]. Arthritis Res Ther,2018,20(1):22-26.

[5] BLAIR J, BARRY R,MURRAY P I,et al. MTOR-inhibiting pharmacotherapy for the treatment of non-infectious uveitis;a systematic review protocol[J]. Syst Rev,2018,7(1):83-88.

[6] KLITGAARD T L,ØGARD C,KROGH E. Chemokine receptors and early activation markers in acute anterior uveitis[J]. Acta Ophthalmol Scand,2004,82(2):179-183.

[7] KIM T W,HAN J M,HAN Y K,et al. Anti-inflammatory effects of sinomenium acutum extract on endotoxin-induced uveitis in Lewis rats[J]. Int J Med Sci,2018,15(8):758-764.

[8] FABRO F,HERBERT C P. Need for quantitative measurement methods for posterior uveitis;comparison of dual FA/ICGA angiography,EDI-OCT choroidal thickness and SUN vitreous haze evaluation in stromal choroiditis[J]. Klin Monbl Augenheilkd,2018,235(4):424-435.

[9] 张聿剑. NLRP3 炎症小体与眼部疾病[J]. 中华实验眼科杂志,2020,38(4):365-368.

[10] 谷中秀,张琰,窦泽夏,等. NLRP3 炎症小体在眼部疾病中作用的研究进展[J]. 中华眼科杂志,2018,54(5):396-400.

[11] 柴广睿,刘妹,陈晓隆. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体

蛋白 3(NLRP3)炎症体在眼科疾病中的研究进展[J]. 眼科新进展,2018,38(9):892-897.

[12] WEICHAND B,POPP R,DZIUMBLA S,et al. S1PR1 on tumor-associated macrophages promotes lymphangiogenesis and metastasis via NLRP3/IL-1β[J]. J Exp Med,2017,214(9):2695-2713.

[13] 罗永锋,李蓉,王强,等. 视网膜色素上皮细胞表达 IL-1β 和 IL-6 与细胞自噬的关系[J]. 国际眼科杂志,2019,19(3):368-372.

[14] 杨硕,余朔,刘新丽,等. 红芪多糖干预内毒素诱导的葡萄膜炎模型中糖原合成酶 3-β 的表达及其作用机制[J]. 眼科新进展,2019,39(2):123-128.

[15] CEKIC S,YALCINBAYIR O,KILIC S S. FRI0616 eye manifestations of patients with muckle-wells syndrome [J]. Ann Rheum Dis,2017,76(Suppl 2):722-725.

[16] 陈战巧,钟柳美,李霞. 曲安奈德治疗老年性白内障术后前葡萄膜炎的效果及对 IL-6、TNF-α、IFN-γ 的影响[J]. 浙江创伤外科,2018,23(5):866-868.

[17] 杨佩瑶,赵军,张娟美,等. 芍药苷通过调控 NLRP3 炎症小体保护视网膜缺血性损伤[J]. 中华实验眼科杂志,2018,36(12):920-924.

[18] 肖云兰,冯霞. NLRP3/IL-1β 通路在增殖性糖尿病视网膜病变中的作用机制[J]. 国际眼科杂志,2019,19(9):1559-1562.

(收稿日期:2020-06-05 修回日期:2020-10-27)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 05. 036

微信公众号推送明星公益短片对青年女性两癌筛查行为及健康信息素养的影响

郝莉,任少玉,薛文红
山东省立第三医院社区中心,山东济南 250023

摘要:目的 探究明星公益短片联合公众号推送对青年女性宫颈癌和乳腺癌(简称两癌)筛查行为的影响。**方法** 选取 86 例青年女性作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组与对照组,每组 43 例。对照组采用常规科普健康教育干预,观察组在其基础上实施明星公益短片联合微信公众号推送干预。比较干预前及干预 1 年后 2 组研究对象应对方式[医学应对问卷(MCMQ)]、获益感[疾病获益感量表-中文修订版(BFS-RC)]及健康信息素养(健康信息素养自评量表)评分变化,分析干预 1 年后 2 组研究对象两癌筛查行为的差异。**结果** 干预 1 年后 2 组研究对象 MCMQ 同维度评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$);同组 MCMQ 各维度评分与干预前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。干预 1 年后 2 组 BFS-RC 各维度评分高于同组干预前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。干预 1 年后 2 组健康信息素养评分高于同组干预前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。干预 1 年后观察组乳腺癌、宫颈癌筛查率均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 明星公益短片联合微信公众号推送能有效改善青年女性两癌筛查行为及心理状态,提高青年女性健康信息素养,有利于临床筛查及疾病预防控制工作顺利开展。

关键词:公益短片; 公众号推送; 青年女性; 两癌筛查

中图法分类号:R473.73 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)05-0693-04

两癌即宫颈癌与乳腺癌,是女性常见恶性肿瘤,近年来其发病率呈明显升高趋势,严重威胁女性生命

本文引用格式:郝莉,任少玉,薛文红. 微信公众号推送明星公益短片对青年女性两癌筛查行为及健康信息素养的影响[J]. 检验医学与临床, 2021,18(5):693-696.