



炎症小体在衰老及其相关疾病中的作用机制*

彭鑫^{1,2,3,4)} 钱言¹⁾ 张龙^{4,5)} 陈欢^{1,2)**} 侯宏卫^{1)**}⁽¹⁾ 北京生命科技研究院, 北京 102200; ⁽²⁾ 国家烟草质量监督检验中心, 郑州 450001;⁽³⁾ 安徽大学物质科学与信息技术研究院, 合肥 230601; ⁽⁴⁾ 中国科学院合肥物质科学研究院, 合肥 230031;⁽⁵⁾ 中国科学技术大学合肥物质科学研究院, 合肥 230026)

摘要 伴随衰老进程出现的系统性慢性炎症状态, 与多种衰老相关疾病的发生与发展密切相关。炎症小体是固有免疫系统感知细胞损伤并放大炎症反应的重要多蛋白质复合物, 其持续或反复活化可促进炎性衰老, 并加剧组织损伤及功能衰退。本文以核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (NLRP3) 炎症小体为重点, 综述衰老微环境中炎症小体的活化机制、调控通路及病理意义, 并比较其在神经退行性疾病、骨关节炎、动脉粥样硬化和 2 型糖尿病中的共同激活环节、组织特异性效应及其临床关联。尽管不同疾病的诱发因素各不相同, 但炎症小体活化在一定程度上共享了许多关键分子事件, 包括核因子 κ B (NF- κ B) 介导的预激活、溶酶体损伤、线粒体功能障碍、活性氧类累积、线粒体 DNA (mtDNA) 释放以及钾离子外流等, 共同驱动 NLRP3 炎症小体组装、胱天蛋白酶 1 (caspase-1) 活化及消皮素 D (Gasdermin D) 依赖的细胞焦亡。本文进一步讨论了靶向炎症小体的治疗策略在改善衰老及相关疾病中的应用潜力及未来开发方向。炎症小体是连接衰老相关损伤与慢性炎症放大的重要节点, 有望成为多种衰老相关疾病早期协同干预的共同靶点, 但其临床转化仍受疾病阶段、组织特异性、长期安全性和生物标志物不足等因素限制。

关键词 衰老, 炎症小体, 细胞焦亡, 衰老相关疾病

中图分类号 R392, R364.5

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0373

CSTR: 32369.14.pibb.20260373

衰老是一个伴随生命全程的复杂生物学过程, 其本质并非单一器官的独立退变, 而是一个涉及全身多系统、多维度的整体性功能衰退过程^[1]。在众多机制中, 由免疫系统异常激活驱动的慢性低度炎症——“炎性衰老”(inflammaging)——被认为是连接细胞损伤、组织稳态失衡与衰老相关疾病的重要环节^[2]。这种持续性、非感染性的全身性炎症状态, 不仅是氧化应激、线粒体损伤等通路共同引发的下游分子事件, 而且可进一步通过正反馈循环加速组织衰退与衰老相关疾病的发生。近年来, 固有免疫细胞中的模式识别受体能够感知衰老或死亡细胞释放的损伤相关分子模式, 并促进炎症小体组装, 介导 IL-1 β /IL-18 的成熟释放, 并启动消皮素 D (Gasdermin D, GSDMD) 依赖的细胞焦亡^[3]。衰老组织中自噬功能下降、损伤信号持续累积与炎症小体过度激活之间的失衡, 已成为驱动炎性衰老及多种衰老相关疾病发生的重要机制^[4]。

在多种炎症小体中, 核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor3, NLRP3) 炎症小体能够响应离子稳态失衡、溶酶体损伤、线粒体功能障碍、活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 累积、异常蛋白质聚集及代谢应激等多类细胞稳态扰动, 因而成为连接衰老相关损伤与慢性炎症的重要信号枢纽。现有研究表明, β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 和 α 突触核蛋白 (α -synuclein) 聚集、胆固醇晶体、软骨基质损伤相关分子以及胰岛淀粉样多肽和脂毒性刺激, 均可在特定组织环境

* 北京生命科技研究院项目 (2025100CC0030, 2025100CB0100, 2024501QPIC05, 2024102QPID06) 资助。

** 通讯联系人。

陈欢 Tel: 010-50853067, E-mail: chenhuan@blsa.com.cn

侯宏卫 Tel: 010-50853099, E-mail: qsfctc@163.com

收稿日期: 2026-07-10, 接受日期: 2026-10-12

中促进 NLRP3 炎症小体活化, 并通过炎症因子释放和细胞焦亡参与神经退行性疾病、动脉粥样硬化、骨关节炎及 2 型糖尿病的病理进程^[5-8]。然而, 由于衰老相关疾病在不同组织脏器中的病理诱因和组织微环境不同, NLRP3 炎症小体的主要活化细胞、上游刺激、下游效应以及在驱动病理进程中的作用均具有明显的组织和病程特异性。此外, 黑色素瘤缺失蛋白 2 (absent in melanoma 2, AIM2)、NLRP6 等炎症小体可通过感知胞质 DNA、调控肠道菌群组成等作用参与炎性衰老的调控网络。基于此, 本文在 NLRP3 炎症小体的结构与活化机制基础上, 结合其在衰老相关疾病中的病理作用进行系统性总结, 重点比较 NLRP3 炎症小体在神经退行性疾病、骨关节炎、动脉粥样硬化和 2 型糖尿病中的作用特征, 讨论不同通路之间的联系。最后, 本文比较了降低上游损伤负荷、抑制 NLRP3 组装、阻断白介素 (interleukin, IL) -1 信号及干预 GSDMD 成孔等策略的潜在优势和局限, 重点分析疾病阶段、组织与细胞特异性、长期安全性及临床证据不足等转化瓶颈, 以期与健康老龄化提供理论依据和潜在策略。

1 衰老相关损伤与炎性衰老

1.1 衰老的分子特征与炎性衰老

衰老的外在表现源于细胞与分子层面的功能失调。用于描述衰老进程的主要生物学标志包括基因组不稳定性、端粒渐进性缩短、表观遗传学改变、蛋白质稳态失调、巨噬功能障碍、营养感应失调、线粒体功能障碍、细胞衰老、干细胞耗竭、细胞间通讯改变、慢性炎症和菌群失调^[9]。这些改变并非彼此独立, 例如端粒达到临界阈值可触发持续性 DNA 损伤并启动不可逆的细胞周期停滞, 进而导致组织再生能力降低及器官功能衰退; 线粒体功能障碍导致 ROS 过量产生并降低能量合成, 可进一步加剧氧化损伤、破坏细胞稳态, 同时直接激活炎症反应。慢性炎症既是 DNA 损伤、线粒体稳态失衡和细胞衰老等改变的结果, 又可进一步促进上述过程。因此, 炎症并非衰老的单一终末表现, 而是连接多种衰老标志并推动组织功能衰退的可干预环节, 已成为衰老研究领域的重点研究方向。

衰老通常伴随系统性慢性炎症和局部炎症细胞浸润, 表现为血液或组织中 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎症介质水平升高。这些指标不仅反映炎症负荷,

也受到组织类型、基础疾病、代谢状态和免疫细胞组成等因素影响, 单一炎症因子的升高不足以解释炎性衰老的全部机制。近年来, 基于 DNA 甲基化、蛋白质组、代谢组等多种组学技术开发生理年龄估计方法受到关注^[10], 免疫组学检测也确定了多种与年龄相关的炎症指标, 如 C-X-C 基序趋化因子配体 9 (C-X-C motif chemokine ligand 9, CXCL9)、IL-1 β 、IL-5、 α 干扰素 (interferon- α , IFN- α) 等, 可跟踪队列中的多个疾病表型^[11-12]。其中 IL-1 β 作为上游启动性炎症介质, 不仅可通过激活 NF- κ B 与丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 级联反应直接诱导胰岛 β 细胞功能障碍、内皮损伤及组织纤维化, 还能与 TNF- α 、IL-6 构成正反馈循环, 协同放大慢性低度炎症的级联效应, 从而在衰老进程中加速代谢性病变、关节退行性变及神经炎症的发生与发展^[13]。因此, 评价炎性衰老需要同时考虑炎症信号来源、主要响应细胞和组织效应。深入研究衰老过程中慢性炎症的活化机制, 从固有免疫感知与信号转导的角度, 梳理诱导炎症反应及细胞因子释放的关键分子环节, 有助于建立更加全面的免疫衰老时钟评估模型, 为开发衰老相关疾病与机体衰老的干预靶点提供思路与参考。

1.2 衰老相关损伤信号与固有免疫激活

细胞衰老可通过衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP) 释放细胞因子、趋化因子、生长因子和基质降解酶。这些分泌因子能够改变局部免疫微环境, 促进免疫细胞募集和邻近细胞功能异常。与此同时, 免疫清除能力随年龄下降, 使衰老细胞和损伤细胞难以及时清除, 进一步延长炎症刺激的持续时间, 由此形成细胞衰老、免疫功能失衡与慢性炎症相互促进的病理循环^[14]。衰老过程中持续累积的内源性损伤信号, 是维持固有免疫低度活化的重要基础^[15]。在衰老过程中, 线粒体功能障碍会产生过量线粒体 ROS, ROS 会进一步破坏线粒体膜完整性, 导致线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 泄漏至细胞质, 两者都能作为损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 激活固有免疫系统^[16], 启动炎症反应; 同样, 蛋白质稳态失衡导致的错误折叠蛋白质聚集, 例如 A β 可作为 DAMP, 触发下游炎症通路^[17]。这些分子可作为损伤相关分子模式, 被固有免疫系统模式识别受体和胞质感受器识别,

从而启动或维持炎症反应, 慢性炎症状态下可进一步通过组织衰老微环境影响其他细胞及组织衰老。上述反应持续存在时, 可促进炎性衰老。

多种固有免疫感知通路均参与炎性衰老过程, 并在其中相互联系。Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 通过识别胞外及内体中的危险信号, 介导细胞内下游信号传递, 激活核因子 κ B (NF- κ B) 通路, 促进炎症因子基因转录^[18]。环 GMP-AMP 合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) 等胞质核酸感知通路可响应基因组不稳定性, 识别线粒体损伤介导的 mtDNA 释放, 产生次级信号环鸟苷酸-腺苷酸 (cyclic GMP-AMP, cGAMP) 介导下游干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 信号通路激活^[19]。细胞质中的 NOD 样受体蛋白 (NOD-like receptor, NLR) 主要可以通过识别蛋白质、离子、核苷酸等信号, 介导炎症小体 (inflammasome) 的组装和活化、炎症因子释放以及 GSDMD-NT 驱动细胞焦亡发生^[20]。衰老相关损伤信号的长期存在, 以及自噬、溶酶体及线粒体质量控制能力下降, 使上述通路难以及时恢复至静息状态, 为炎症小体持续或反复活化提供了条件。

1.3 炎症小体激活参与炎性衰老

炎症小体位于细胞损伤感知、炎症因子成熟和炎性细胞死亡的交汇位置。炎症小体活化后产生的 IL-1 β 和 IL-18 可作用于邻近免疫细胞及组织实质细胞, 改变局部炎症和代谢状态; GSDMD 介导的细胞膜成孔及后续细胞焦亡则可释放更多细胞内容物和损伤相关分子, 从而增强固有免疫刺激。持续的炎症环境还可促进细胞衰老和衰老相关分泌表型形成, 使炎症小体活化、细胞焦亡与组织衰老之间建立自我维持的正反馈环路。

然而, 炎症小体在不同组织中的主要活化细胞和生物学后果并不相同。在神经系统、关节、血管壁和胰岛等组织中, 炎症小体分别受到异常蛋白质聚集、机械和基质损伤、胆固醇晶体及代谢应激等因素驱动, 并产生具有器官特异性的病理效应。因此, 炎症小体更适合被理解为不同衰老相关损伤信号汇聚后的炎症放大节点, 而非所有衰老相关疾病共同的初始病因。阐明炎症小体的组成、活化过程及其与细胞焦亡的关系, 是进一步比较其在不同衰老相关疾病中共有作用与组织特异性效应的基础。

其中, 炎症小体介导的 IL-1 β 和 IL-18 释放可直接作用于周围组织细胞, 诱导其进入衰老状态,

这些新生的衰老细胞进一步通过 SASP 分泌更多炎性介质, 形成炎症-衰老的正向反馈^[13]。其次, 细胞焦亡导致的细胞内容物释放不仅增强局部炎症, 还破坏组织结构和细胞间通讯, 促进组织微环境重构与功能衰退^[21]。此外, 持续的慢性炎症状态会干扰代谢稳态, 抑制组织再生修复能力, 最终将分子层面的损伤累积转化为多器官系统的进行性功能衰退。因此, 开发并解析在衰老过程中组织及细胞特异性的炎症小体活化机制, 建立相关时空特异性的免疫衰老时钟, 有助于为衰老相关疾病和老龄化管控提供新的干预策略和潜在靶点。

2 炎症小体与细胞焦亡

2.1 炎症小体的结构组成与分类

炎症小体主要由受体蛋白、接头蛋白凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 及炎性胱天蛋白酶 (cysteine aspartic acid specific protease, caspase) 构成多蛋白复合物。受体蛋白主要作为识别或结合 DAMP 和 PAMP 的“感受器” (receptor), 包括 NOD 样受体蛋白 (NOD-like receptor, NLR)、AIM2 和 Pyrin 等^[22]。NLR 家族成员在结构上具有相似性, 主要包含 3 个结构域, 位于 N 端的效应结构域, 如 CARD、PYD 和 BIR 结构域, 负责向下游传递信号^[23]; 中央的核苷酸结合寡聚化结构域, 亦称 NACHT 结构域, 是 NLR 家族的特征性区域, 可介导分子聚合与构象变化; 以及 C 端的富含亮氨酸重复序列 (leucine-rich repeat, LRR), 部分可参与识别和结合 DAMP 与 PAMP。而 AIM2 仅包含两个基本结构域, N 端的 PYD 结构域和 C 端的造血干扰素诱导核蛋白 (hematopoietic interferon-inducible nuclear protein, HIN) 结构域。各种受体蛋白可以识别不同的内源性和外源性分子介导炎症小体激活, 在不同疾病及组织病理改变中发挥关键调节作用^[24] (表 1)。

接头蛋白 ASC 具有 CARD 结构域和 PYD 结构域, 主要通过 PYD 结构域间的相互作用, 与受体蛋白结合形成复合物。随后可通过 CARD-CARD 结构域相互作用招募 caspase-1 前体, 诱导其发生蛋白质水解自切割并转化为活性形式 p20/p10, 在炎症小体活化过程中常观察到 ASC 斑点的寡聚化形成。少数受体分子如 NLR 家族含 CARD 结构域蛋白 4 (NLR family CARD domain containing 4, NLRC4) 自身具有 CARD 结构域, 可在不需要接

表1 不同炎症小体的代表性激活信号

Table 1 Representative activation signals of different inflammasomes

炎症小体	代表性激活信号
NLRP1	炭疽致死毒素 (LT) ^[25] 、病毒3C蛋白酶 ^[26] 、志贺氏菌效应蛋白IpaH7.8 ^[27] 、弓形虫 ^[28]
NLRP3	ATP ^[29] 、尼日利亚菌素 ^[30] 、S100蛋白家族 ^[31] 、IFP35 ^[32] 、线粒体活性氧 ^[33] 、 β -淀粉样蛋白 ^[34] 、胆固醇晶体 ^[35] 、二氧化硅 ^[36]
NAIP/NLRC4	沙门氏菌 (<i>Serovar Typhimurium</i>) 的III型分泌系统 (T3SS) 针状蛋白、T3SS内杆蛋白以及鞭毛蛋白 ^[37] 嗜肺军团菌 (<i>L. pneumophila</i>) 的鞭毛蛋白 ^[38]
AIM2	牛痘病毒DNA和猴痘病毒DNA ^[39] 、线粒体DNA ^[40] 、 具核梭杆菌 (<i>F. nucleatum</i>) DNA ^[41]
NLRP6	轮状病毒 ^[42] 的双链RNA、脂多糖 (LPS) ^[43] 等
CARD8	二肽基肽酶8/9 (DPP8/DPP9) ^[44]

LT, 致死毒素 (lethal toxin); ATP, 三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate); IFP35, 干扰素诱导蛋白35 (interferon-induced protein 35); NAIP, NLR家族凋亡抑制蛋白 (NLR family apoptosis inhibitory protein); NLRC4, NLR家族含CARD结构域蛋白4 (NLR family CARD domain-containing protein 4); T3SS, III型分泌系统 (type III secretion system); *L. pneumophila*, 嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*); DNA, 脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid); RNA, 核糖核酸 (ribonucleic acid); LPS, 脂多糖 (lipopolysaccharide); CARD8, 含CARD结构域蛋白8 (caspase recruitment domain-containing protein 8); DPP8/DPP9, 二肽基肽酶8/9 (dipeptidyl peptidase 8/9); *F. nucleatum*, 具核梭杆菌 (*Fusobacterium nucleatum*)。

头蛋白的情况下直接结合并激活 caspase-1^[45]。这一级联信号传递过程还受细胞状态、细胞内离子浓度等多种因素的共同影响,在细胞衰老状态下关键性调控因子及其分子机制有待进一步挖掘。

2.2 NLRP3炎症小体活化的分子机制

不同炎症小体分别响应病原体、组织损伤或细胞应激信号,而均可促进 caspase-1 活化、IL-1 β /IL-18 成熟释放及细胞焦亡。其中, NLRP3 炎症小体是目前研究最为广泛的炎症小体之一,其活化通常受到“双重信号”的调控,以避免过度炎症反应及病理性组织损伤^[20]。第一信号主要在 PAMP、DAMP 信号刺激下,细胞膜表面的 TLRs、细胞因子受体向胞内转导信号刺激激活 NF- κ B 通路,上调 NLRP3 和 pro-IL-1 β 等关键组分的表达,也称为预刺激信号 (priming)^[46]。NLRP3 等蛋白质也会受到磷酸化、泛素化等翻译后修饰的精细调控,例如泛素 E3 连接酶 FBXL2 可介导 NLRP3 的泛素化降解^[47];蛋白激酶 D (protein kinase D, PKD) 介导 NLRP3 磷酸化,参与调节其活化^[48],从而共同调控 NLRP3 的稳定性、构象变化及活化状态^[49]。

炎症小体第二信号可由 ATP、晶体物质、活性氧等多种理化刺激触发,并通过诱导 K⁺外流、溶酶体损伤、线粒体功能障碍等细胞事件促进 NLRP3 炎症小体的组装和激活。上述过程可以解除 NLRP3 自抑制状态,促使其发生构象改变,并通过 NACHT 结构域 (NAIP, CIITA, HET-E, and TP1 domain) 介导寡聚化^[50]。NLRP3 的激活

和寡聚化依赖于 NIMA 相关激酶 7 (NIMA-related kinase 7, NEK7) 等关键辅助因子的参与以及 NLRP3 自身 ATP 结合与水解过程,随后 NLRP3 通过 PYD-PYD 相互作用招募接头蛋白 ASC, ASC 进一步通过 CARD-CARD 相互作用招募 pro-caspase-1,最终组装成完整的炎症小体复合物。该复合物促使 caspase-1 活化,进而介导 IL-1 β /IL-18 成熟释放以及 GSDMD 裂解,最终诱导细胞焦亡^[51]。

2.3 炎症小体与细胞焦亡

细胞焦亡是一种程序性细胞死亡方式,与细胞凋亡不同,其特征为细胞膜破裂及胞内物质的释放,进而引发强烈的炎症反应。最初,细胞焦亡被界定为由细菌感染所诱发的、caspase-1 依赖的细胞死亡过程。然而,后续研究表明, caspase-1、caspase-4 和 caspase-5 等多种炎症相关 caspase 均可通过切割 GSDMD,释放其成孔结构域 (pore-forming domain, PFD),从而介导细胞裂解性死亡^[52]。Gasdermin 蛋白家族是细胞焦亡的关键效应因子,包括 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD 和 GSDME 以及 PJVK 等^[53]。未激活的 GSDMD 由 N 端成孔结构域 (GSDMD-N) 和具有自抑制作用的 C 端结构域 (GSDMD-C) 组成,两者由连接区相连。在激活过程中, GSDMD 在特异位点被切割,释放 GSDMD-N 结构域并在细胞膜上寡聚化组装形成跨膜孔道,从而介导 IL-1 β 和 IL-18 等炎症因子的释放,并破坏细胞内离子稳态与渗透压平衡。此过程最终引发细胞焦亡^[54] (图1)。

细胞焦亡可分为依赖炎症小体的经典途径以及非经典途径。在经典通路中, 细胞内免疫刺激信号可激活炎症小体受体蛋白, 进而组装形成炎症小体复合物, 后者促进 caspase-1 的活化。活化的 caspase-1 可同时切割 pro-IL-1 β 、pro-IL-18 以及 GSDMD; GSDMD 被切割后释放其 N 端结构域, 该结构域在细胞膜上寡聚化形成孔道, 一方面介导成熟的 IL-1 β 和 IL-18 向胞外释放, 另一方面破坏细胞渗透压平衡、导致细胞肿胀破裂, 最终引起细胞焦亡^[55]。在非经典通路中, 脂多糖可直接与胞质内的人类 caspase-4、caspase-5 或小鼠 caspase-11 结合并激活其酶活性, 活化的 caspase-4/5/11 进而切割 GSDMD, 诱导孔道形成及细胞焦亡^[56]。此外, caspase-4/5/11 的活化还可通过多种机制放大炎症反应。介导的 GSDMD 孔道形成可促进钾离子外流, 进而间接激活 NLRP3 炎症小体, 促进 IL-1 β 与 IL-18 的成熟与释放^[57]。无论经由经典途径还是非经典途径, 细胞焦亡的最终结局均为细胞渗透性裂解死亡, 并伴随 IL-1 β 和 IL-18 大量炎性介质的释放, 从而显著放大并维持局部乃至全身的炎症反应。

2.4 AIM2、NLRP6与衰老相关炎症

炎症小体介导的细胞焦亡并非仅限于 NLRP3 通路。AIM2 可识别胞质双链 DNA, 并通过 ASC 招募和 caspase-1 活化促进 IL-1 β 、IL-18 成熟及 GSDMD 依赖性细胞焦亡^[58-59]。衰老过程中基因组不稳定性、线粒体功能障碍、mtDNA 释放以及胞质染色质片段或微核形成, 为 DNA 感知通路持续活化提供了潜在条件, 研究表明, 胞质染色质片段及微核膜破裂后暴露的 DNA 可激活 cGAS - STING 信号, 促进细胞衰老相关炎症反应和 SASP 形成; 此外, 胞质 DNA 积累亦可能通过 AIM2 炎症小体等途径参与炎性衰老的调控^[60-62]。后续研究需要进一步区分两条通路在不同 DNA 来源、细胞类型及衰老阶段中的相对贡献, 并阐明两条通路间是否存在竞争、协同或时序性激活关系。

NLRP6 则主要表达于肠上皮细胞和部分髓系细胞, 与肠道屏障维持、杯状细胞黏液分泌和宿主-菌群相互作用密切相关。虽然其功能失衡可能与肠屏障通透性增加、内毒素易位及系统性低度炎症有关, 但它对肠道菌群组成的影响具有一定的模型和环境依赖性^[63-65]。鉴于衰老常伴随肠道屏障功能下降和菌群结构改变, NLRP6 可能通过影响微生物产物易位及局部炎症参与系统性低度炎症。

然而, NLRP6 对基础菌群结构的决定性作用在衰老中的研究也会受到动物设施、遗传背景、饮食及微生物群等影响, 有待后续研究进一步阐明 NLRP6 在其中发挥的关键作用及具体机制。

AIM2 和 NLRP6 分别从胞质 DNA 感知及肠道微生物生态调控等方面扩展了炎性衰老的机制网络, 但目前其在不同衰老相关疾病中的主要细胞来源、因果贡献和干预证据仍相对有限。相比之下, NLRP3 能够整合离子稳态失衡、溶酶体损伤、线粒体功能障碍、代谢应激及异常蛋白质聚集等多类衰老相关信号, 在神经退行性疾病、骨关节炎、动脉粥样硬化和 2 型糖尿病等疾病中具有较为系统的机制和干预证据^[20, 66]。因此, 下一章将以 NLRP3 为重点, 从主要活化细胞、上游刺激、共同信号节点、组织特异性效应及证据层级等维度, 比较其在不同衰老相关疾病中的作用特点。

3 衰老相关疾病中的炎症小体激活与调控机制

衰老相关的蛋白质稳态失衡、线粒体损伤及细胞清除功能下降, 为 NLRP3 炎症小体的持续活化提供了共同背景。在不同疾病中, 异常蛋白质聚集、脂质蓄积及组织损伤相关信号可通过部分共享的上游机制促进 NLRP3 炎症小体活化, 进而通过炎症介质释放及细胞焦亡等效应参与组织损伤, 但各环节的相对贡献具有疾病和细胞类型依赖性 (图 2)。

3.1 阿尔茨海默病与帕金森病

中枢神经系统退行性疾病是一类以特定神经元群进行性缺失为特征的疾病, 其中阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 以进行性认知功能衰退为核心临床表现, 其神经病理学特征是细胞外 A β 异常聚集沉淀, 以及神经元内过度磷酸化 Tau 蛋白聚集形成的病理结构^[67]。帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 则以运动功能障碍为核心表现, 其病理特征涉及多巴胺能神经元内 α 突触核蛋白的异常聚集和路易小体形成^[68]。在衰老相关的蛋白质稳态失衡和细胞器质量控制能力下降的背景下, 持续存在的异常蛋白质可刺激中枢固有免疫反应。小胶质细胞 NLRP3 炎症小体是两种疾病中连接蛋白聚集与神经炎症之间的共同节点^[69-70]。然而炎症小体活化的上游刺激、对病理蛋白质清除的影响及最终组织损伤有所不同。

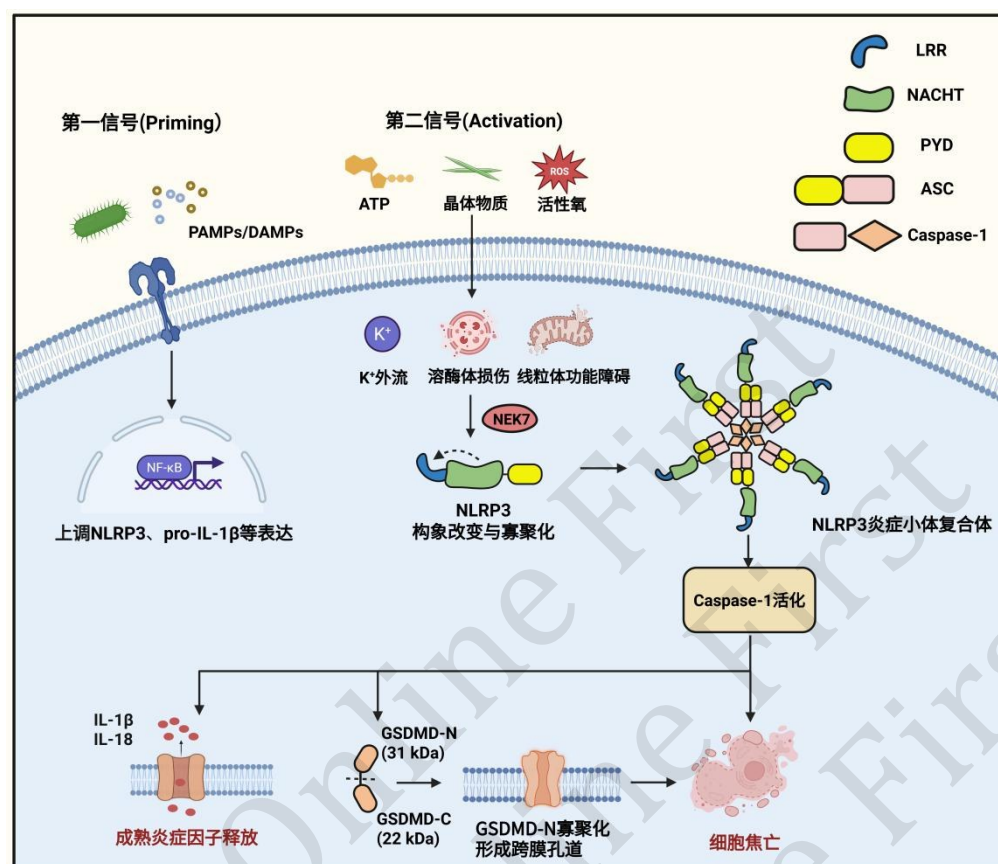


Fig. 1 NLRP3 inflammasome assembly and its role in mediating pyroptosis

图1 NLRP3炎症小体的组装以及介导细胞焦亡过程

PAMPs, 病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns); DAMPs, 损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns); ATP, 三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate); ROS, 活性氧 (reactive oxygen species); NF-κB, 核因子κB (nuclear factor kappa B); NLRP3, 含吡啶结构域的NOD样受体家族蛋白3 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3); NEK7, NIMA相关激酶7 (NIMA-related kinase 7); LRR, 富亮氨酸重复序列 (leucine-rich repeats); NACHT, 以NAIP、CIITA、HET-E和TP1命名的核苷酸结合寡聚化结构域 (NAIP, CIITA, HET-E and TP1 domain); PYD, 吡啶结构域 (pyrin domain); ASC, 含半胱天冬酶募集结构域的凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase activation and recruitment domain); Caspase-1, 胱天蛋白酶-1 (cysteine aspartic acid specific protease-1); IL, 白介素 (interleukin); GSDMD-N, 消皮素D氨基端片段 (N-terminal fragment of gasdermin D); GSDMD-C, 消皮素D羧基端片段 (C-terminal fragment of gasdermin D)。

3.1.1 Aβ与NLRP3炎症小体活化

Aβ是由淀粉样前体蛋白经β分泌酶和γ分泌酶依次剪切产生的含有39~43个氨基酸的多肽, 其最主要的亚型为Aβ₁₋₄₀和Aβ₁₋₄₂^[71]。研究表明, 随着年龄增长, Aβ的沉积不仅发生率急剧上升, 从60~69岁的18%增至80岁以上的65%, 其累积速度也显著加快, 表明衰老作为AD发病的重要危险因素, 可导致Aβ从缓慢累积到加速沉积^[72]。在病理条件下, Aβ单体因其疏水性而倾向于错误折叠, 由无规则卷曲或α螺旋结构转变为富含β折叠的构象, 进而组装为寡聚体、原纤维, 并最终形成不溶性纤维聚集体^[71]。Aβ尤其以Aβ₁₋₄₂具有极强的神

经毒性, 在AD病理进程中发挥关键调控作用。

在AD中, Aβ对NLRP3炎症小体的激活涉及多重直接机制。首先, Aβ可作为内源性刺激信号被小胶质细胞上的模式识别受体 (如TLR2/4) 识别, 激活NF-κB信号通路, 上调NLRP3和pro-IL-1β的转录表达, 启动炎症小体的激活^[73]。其次, Aβ特别是寡聚体形式被小胶质细胞吞噬后, 可通过破坏溶酶体稳定性, 导致组织蛋白酶如组织蛋白酶B释放至胞浆, 触发NLRP3炎症小体组装^[73]。此外, Aβ寡聚体还可诱导线粒体功能障碍, 促进ROS的大量生成以及ox-mtDNA的释放, 激活NLRP3的组装。NLRP3活化后产生的炎症介质可

放大局部神经炎症反应, 并影响小胶质细胞对A β 的清除, 形成蛋白质沉积与炎症反应相互促进的过程^[74]。

在人体组织研究中得到了和动物实验相似的结果。有研究表明, AD患者脑组织中可检测到NLRP3炎症小体的激活; 并且在APP/PS1转基因小鼠中敲除*Nlrp3*基因或*Casp1*基因, 能够显著减少小鼠脑内A β 的沉积, 并改善老年小鼠的空间记忆能力^[69]。这些结果表明, NLRP3炎症小体参与AD病理进展, 但关于干预NLRP3炎症小体在AD患者中的药理评估及小胶质细胞靶向性抑制剂的开发还有待后续研究进一步阐明。

3.1.2 α 突触核蛋白与NLRP3炎症小体活化

α 突触核蛋白的异常聚集被普遍认为是PD病理级联反应中的一个标志性事件和重要驱动因素。在表达 α 突触核蛋白的BAC转基因小鼠中, α 突触核蛋白水平随年龄增长而增加。病理形式的Ser129磷酸化的 α 突触核蛋白, 在10月龄小鼠中显著升高约1.5倍^[75]。错误折叠的 α 突触核蛋白不仅自身具有神经毒性, 也是刺激小胶质细胞神经炎症持续的重要刺激物。细胞实验显示, 纤维状 α 突触核蛋白被摄取后, 可伴随溶酶体应激和ROS增加, 促进NLRP3、caspase-1活化及成熟IL-1 β 释放^[76-77]。同时, 异常 α 突触核蛋白聚集体或神经元损伤释放的mtDNA可被吞噬进入小胶质细胞溶酶体, 消化不良导致的溶酶体膜透化及破裂可持续激活NLRP3炎症小体, 引发GSDMD介导的细胞焦亡^[78]。

NLRP3炎症小体激活可介导下游效应分子IL-1 β 与IL-18的释放, 加剧神经胶质细胞炎症及氧化应激, 对神经元造成毒性损伤作用^[79]。炎症介质还可能上调血脑屏障内皮细胞黏附分子与趋化因子的表达, 促进外周免疫细胞向脑实质浸润, 从而放大局部炎症反应^[80-81]。小胶质细胞NLRP3炎症小体的活化可能会导致胶质细胞焦亡, 进而破坏神经元-胶质细胞稳态, 从而促进多巴胺神经元的损伤^[82]。此外, IL-1 β 与IL-18还会重塑突触微环境, 包括抑制神经营养因子支持、损害线粒体功能以及增强谷氨酸兴奋性毒性, 从而在多层次加速神经元退变^[82]。

总体而言, NLRP3炎症小体是连接异常蛋白质聚集与慢性神经炎症的重要节点。AD中, A β 沉积、Tau蛋白相关损伤及小胶质细胞清除功能下降共同促进炎症小体活化, 并加重A β 清除障碍、突

触损伤和Tau蛋白病理; PD中则主要与 α 突触核蛋白聚集、线粒体及溶酶体功能异常相关, 进而促进多巴胺能神经元损伤和神经炎症扩增。基于神经退行性疾病的发病率在衰老过程中逐渐升高, NLRP3炎症小体通路在不同病程阶段中以及不同遗传风险人群中的干预效果是今后的重点研究方向。

3.2 骨关节炎

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是衰老相关组织稳态失衡在骨关节中的典型表现。随着年龄增长, 长期机械负荷的累积, 软骨细胞、滑膜细胞等细胞衰老, 同时细胞损伤的清除效率降低, 共同构成慢性炎症浸润的关节微环境^[83-85]。衰老细胞可通过SASP释放炎症因子、趋化因子和基质降解酶, 以及软骨基质损伤和死亡细胞释放的DAMPs可进一步活化免疫细胞。动物实验表明清除关节内衰老细胞能够减轻软骨退变和疼痛, 表明细胞衰老是介导OA关节稳态失衡的重要因素之一^[83]。

在OA关节微环境中, 机械应力失衡、细胞衰老和组织损伤等多类损伤相关分子模式信号可介导NLRP3的预激活和组装过程。纤维连接蛋白片段(fibronectin fragments, FN-f)可通过激活TLR2/4-NF- κ B通路上调NLRP3及pro-IL-1 β 表达, 促进炎症因子和基质降解酶表达^[86-87]。OA软骨和分离软骨细胞中, NLRP3、ASC和活化的caspase-1表达增加。瘦素诱导的NADPH氧化酶4(NADPH oxidase 4, NOX4)依赖性ROS生成可促进炎症小体活化, 提示肥胖相关代谢应激也可能参与OA中NLRP3炎症小体的调控^[88]。近期研究进一步发现, 衰老软骨细胞中NOP2/Sun RNA甲基转移酶2(NOP2/Sun RNA methyltransferase 2, NSUN2)介导的5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, m⁵C)修饰增强, 抑制NSUN2可同时减轻软骨细胞衰老、NLRP3活化和OA进展^[89]。这一结果提示, NLRP3不仅响应衰老造成的损伤, 还可能参与维持软骨细胞的衰老表型。

细胞和动物实验表明, NLRP3炎症小体活化可促进OA软骨损伤、滑膜炎等, 共同介导OA进展。其中, caspase-1活化介导GSDMD-NT的释放可诱导软骨细胞焦亡, 减少维持软骨稳态的功能性细胞, 并释放炎症介质增强局部炎症刺激。分泌的细胞因子IL-1 β 等可调节软骨细胞代谢, 促进基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)及血管性血友病因子裂解蛋白酶(a disintegrin and

metalloprotease with a thrombospondin motif, ADAMTS) 等基质降解酶表达, 介导II型胶原和聚集蛋白聚糖降解, 加速细胞外基质丢失和软骨退变^[90]。滑膜是NLRP3炎症小体相关炎症扩增的另一重要部位。滑膜巨噬细胞在DAMPs刺激下激活NLRP3炎症小体, 释放的IL-1 β 、IL-18促炎介质可作用于成纤维样滑膜细胞和软骨细胞, 促进炎症细胞募集并加重局部炎症微环境^[91]。此外, 软骨下骨中的成骨细胞、破骨细胞及骨髓免疫细胞还可能参与NLRP3炎症小体介导的骨重塑和OA病程进展^[92]。

NLRP3对OA的调节作用存在模型特异性。例如, 在半月板切除诱导的小鼠OA模型中, *Nlrp3*敲除并未减轻软骨破坏和滑膜炎^[93]。NLRP3炎症小体在OA不同病程阶段可能具有不同的作用特征: 在疾病早期, 其活化主要与滑膜炎症、炎症细胞因子释放及软骨细胞应激反应有关; 随着疾病进展, 持续的NLRP3炎症小体活化可能进一步参与软骨基质降解、软骨下骨异常重塑及OA相关慢性疼痛的维持^[94]。这些结果提示, NLRP3可能在代谢应激或炎症表型中发挥关键作用, 而对于机械应力导致的OA可能仅有促进作用。后续研究需要根据主要损伤来源、病程阶段以及受累组织细胞类型进行患者分层, 为确定靶向干预适用性和个性化诊疗提供参考依据。

3.3 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是血管细胞衰老、细胞器质量控制下降、造血系统克隆性改变与脂质损伤共同驱动的慢性炎症过程, 也是多种缺血性心血管疾病的病理基础。年龄增长对这一病理过程具有重要推动作用, 有数据表明, 40岁男性终生患病风险高达52.5%, 女性则为36.3%^[95]。80岁以上人群颈动脉斑块患病率达92.7%, 且动脉生物年龄每增加5岁, 冠心病患病风险便上升22%^[96-97]。随年龄增长, 内皮细胞功能下降、巨噬细胞胆固醇处理和自噬能力受损, 衰老细胞及死亡细胞释放的SASP和DAMPs持续增加。这些变化可以增强炎症小体相关基因的转录, 并降低血管壁免疫细胞恢复静息状态的能力^[98]。

血管内皮细胞衰老可发生于明显斑块形成之前。衰老内皮细胞产生的炎症介质和黏附分子可促进单核细胞黏附及进入血管壁, 内皮功能障碍会进一步增加脂蛋白滞留和局部氧化应激。细胞和动物实验表明, IL-1 β 可通过NF- κ B进一步增加NLRP3

表达, 形成NLRP3-IL-1 β 正反馈, 并促进内皮细胞衰老和血管舒张功能障碍, 抑制NLRP3或IL-1 β 信号可减轻上述变化^[99]。在AS早期, 低密度脂蛋白被巨噬细胞持续摄取, 通过TLR和NF- κ B通路上调炎症小体相关组分表达, 提供预刺激信号。当巨噬细胞不能有效排出胆固醇时会转变成泡沫细胞, 并且细胞内游离胆固醇累积形成胆固醇晶体。胆固醇晶体是AS斑块中的重要组成部分, 被巨噬细胞吞噬后可导致溶酶体膜损伤和溶酶体内容物组织蛋白酶B释放, 进而促进NLRP3炎症小体组装及caspase-1活化^[100-101]。衰老相关的自噬功能下降可降低巨噬细胞对受损细胞器和脂质相关损伤信号的清除能力。动物研究表明, 自噬缺陷与巨噬细胞炎症小体活化增强及AS病变进展有关^[102]。此外, 胆固醇晶体还能直接激活补体系统, 导致线粒体功能障碍以及ROS爆发性产生。而ROS是NLRP3炎症小体活化的共同上游信号。

NLRP3活化产生的IL-1 β 和IL-18可增强内皮黏附分子及趋化因子表达, 促进单核细胞募集和斑块炎症。在衰老介导的AS进展过程中, NLRP3对于内皮细胞衰老、髓系细胞自噬缺陷和脂质损伤等多个衰老维度均有响应。但现有研究也展示出相应的模型差异^[103], 提示其效应可能受饮食组成、遗传背景、病程阶段和模型类型影响。因而, NLRP3在AS中的临床意义不应仅以斑块面积评价, 还应结合斑块炎症活性、稳定性及心血管事件风险进行综合判断。

3.4 2型糖尿病

2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是衰老相关代谢稳态失衡的疾病之一, 其核心病理特征为胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍。随着年龄增长, 胰岛 β 细胞衰老、脂肪组织功能重塑、自噬功能下降以及线粒体损伤逐渐累积。老龄小鼠中, *Nlrp3*敲除可减轻脂肪组织炎症并改善随年龄出现的糖耐量下降, 表明NLRP3参与衰老相关糖代谢稳态调节^[104]。此外, 调节沉默信息调节因子2 (silence information regulator 2, sirtuin 2, SIRT2) 介导的NLRP3去乙酰化可通过抑制炎症小体组装减轻老龄小鼠的慢性炎症和胰岛素抵抗, 进一步提示衰老相关代谢感知异常可直接改变NLRP3的活化状态^[105]。因此, NLRP3炎症小体在T2DM中可作为连接衰老相关稳态损伤、代谢、炎症和糖代谢失衡的重要节点。

3.4.1 胰岛淀粉样多肽与NLRP3炎症小体活化

随着年龄增长, 胰岛 β 细胞的增殖和应激适应能力逐渐下降, 部分 β 细胞出现细胞周期停滞、功能性身份丢失及衰老相关分泌表型。近期研究表明, 胰岛素抵抗可加速 β 细胞衰老, 而清除衰老 β 细胞能够改善胰岛素分泌和糖代谢, 说明细胞衰老可能参与 β 细胞由代偿向失代偿转变的过程。衰老 β 细胞及其分泌的炎症介质还可改变胰岛局部免疫微环境, 为炎症小体的持续预激活提供条件^[104]。

胰岛淀粉样多肽 (islet amyloid polypeptide, IAPP) 是由胰岛 β 细胞合成并与胰岛素共同分泌的含有 37 个氨基酸的肽类激素。胰岛素抵抗可增加 β 细胞的分泌负荷, 衰老相关自噬及溶酶体功能下降则会削弱错误折叠蛋白和受损细胞器的清除能力, 使具有淀粉样形成倾向的人 IAPP 更易产生毒性寡聚体和淀粉样沉积^[106]。IAPP 聚集体可作为内源性危险信号, 在胰岛巨噬细胞中促进 NLRP3 活化, 并加剧 β 细胞功能障碍^[107]。不同聚集状态的 IAPP 可分别作用于炎症小体活化的两个阶段。早期可溶性 IAPP 寡聚体主要通过 Toll 样受体 2 (TLR2) 提供启动信号, 上调促炎因子的转录。而后 IAPP 寡聚体以及原纤维被巨噬细胞吞噬之后, 可以导致溶酶体膜损伤以及组织蛋白酶 B 的释放, 触发 NLRP3 炎症小体的激活与 IL-1 β 的成熟分泌^[108-109]。进一步研究表明, 人 IAPP 在胰岛 β 细胞的沉积与 ASC 和 IL-1 β 的表达显著相关, 并可直接与 NLRP3 结合启动炎症小体活化, 提示 NLRP3 在介导胰岛淀粉样蛋白诱导的 β 细胞功能障碍中发挥核心作用^[110]。相比之下, β 细胞内源性 NLRP3 活化及 GSDMD 依赖性焦亡对 T2DM 进展的相对贡献仍缺乏充分的人体证据。

3.4.2 饱和脂肪酸与NLRP3炎症小体活化

除胰岛局部变化外, 衰老还可通过重塑脂肪组织免疫与代谢微环境, 促进 NLRP3 活化。老龄脂肪组织中巨噬细胞的炎症表型和代谢功能发生改变。研究表明, 衰老可通过 NLRP3 依赖的生长分化因子 3 (growth differentiation factor 3, GDF3) - 单胺氧化酶 A (monoamine oxidase A, MAOA) 通路增强脂肪组织巨噬细胞对去甲肾上腺素的降解, 而敲除 *Nlrp3* 能够恢复老龄小鼠的脂解反应^[111]。这一结果表明, NLRP3 不仅响应肥胖或高血糖造成的损伤, 还可直接参与衰老脂肪组织的功能衰退, 使机体应对能量需求变化的适应能力进一步降低。

在此基础上, 脂质蓄积也可提供更强的炎症小体激活信号。饱和脂肪酸特别是棕榈酸也是 T2DM 中驱动 NLRP3 炎症小体激活的危险信号。棕榈酸可直接诱导细胞内的钾离子外流, 降低胞浆钾离子浓度, 激活 NLRP3 炎症小体并促进 IL-1 β 分泌^[112]。其次, 棕榈酸可通过诱导 NLRP3 蛋白发生棕榈酰化修饰来促进炎症小体的组装与激活。研究表明, 脂肪酸合成酶催化产生的棕榈酸可在棕榈酰基转移酶 ZDHHC17 的作用下, 与 NLRP3 蛋白 Cys898 位点结合, 增强 NLRP3 与 NEK7 的相互作用, 并促进 NLRP3 向分散的反式高尔基体网络定位转移并发生组装激活^[113]。

从病程上看, 衰老相关的自噬和线粒体质量控制下降、 β 细胞衰老及脂肪组织免疫重塑构成 NLRP3 易于反复活化的基础, 肥胖、脂毒性和 IAPP 聚集则在这一基础上提供更强的预激活与组装信号。在持续高糖、IAPP 沉积和 β 细胞代偿失败的背景下可进一步放大胰岛局部炎症, 形成衰老相关稳态损伤介导 NLRP3 活化、胰岛素抵抗和 β 细胞功能下降, 进而引发代谢损伤加重的病理循环。尽管 IAPP 诱导巨噬细胞 NLRP3 活化及 IL-1 通路参与糖代谢异常已有较充分实验依据, 但 β 细胞焦亡的具体贡献, 以及直接抑制 NLRP3 能否优于下游 IL-1 阻断, 仍需通过细胞特异性动物模型和临床研究进一步验证。

4 靶向干预策略及应用前景

4.1 靶向炎症小体通路的药物开发

NLRP3 炎症小体能够感知衰老过程中积累的线粒体损伤、溶酶体功能障碍、异常蛋白质聚集、晶体沉积及代谢应激, 并将不同类型的组织损伤转化为 IL-1 β 、IL-18 释放和 GSDMD 介导的细胞焦亡。因此, 靶向 NLRP3 炎症小体为减轻炎性衰老及相关疾病提供了潜在策略。基于对该信号通路关键分子节点的深入认识, 一系列靶向该信号通路中核心蛋白质的抑制剂正处于不同的研发阶段, 部分候选药物已进入临床前验证或早期临床试验, 初步展现出其在减轻炎症损伤、延缓衰老相关疾病进程方面的应用潜力。根据作用环节, 可将现有策略概括为降低上游损伤负荷、直接抑制 NLRP3 组装激活以及阻断下游炎症因子或细胞焦亡。然而, NLRP3 也参与抗感染防御、损伤清除和组织修复, 长期、完全抑制该通路可能破坏必要的免疫稳态。衰老相关疾病的干预目标应是提高病理性激活阈值

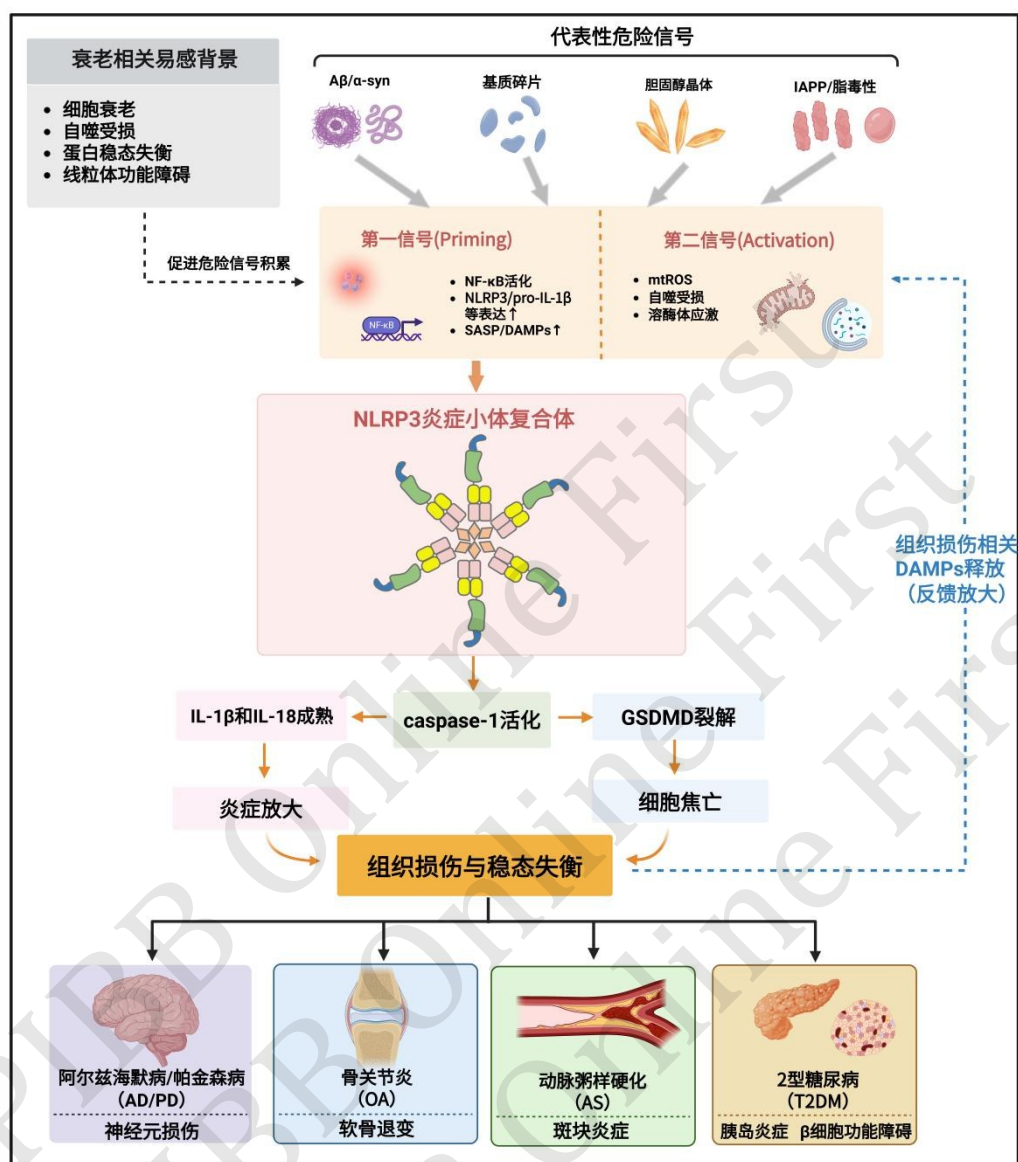


Fig. 2 Shared upstream mechanisms and pathological consequences of NLRP3 inflammasome activation in age-related diseases

图2 衰老相关疾病中NLRP3炎症小体活化的共同上游机制与病理结局

Aβ, β-淀粉样蛋白 (amyloid beta); α-syn, α突触核蛋白 (alpha-synuclein); IAPP, 胰岛淀粉样多肽 (islet amyloid polypeptide); NF-κB, 核因子κB (nuclear factor kappa B); NLRP3, 核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3); mtROS, 线粒体活性氧类 (mitochondrial reactive oxygen species); SASP, 衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype); DAMPs, 损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns); Caspase-1, 胱天蛋白酶-1 (cysteine aspartic acid specific protease-1); IL, 白介素 (interleukin); GSDMD, 消皮素D (gasdermin D); AD, 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease); PD, 帕金森病 (Parkinson's disease); OA, 骨关节炎 (osteoarthritis); AS, 动脉粥样硬化 (atherosclerosis); T2DM, 2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus)。

并阻断炎症自我放大, 而非持续清除所有炎症小体活性。这一策略的深化发展, 有望为衰老相关疾病的临床干预提供新的理论基础和实践途径。

4.1.1 降低上游衰老相关损伤负荷

衰老相关的自噬和线粒体质量控制下降、衰老细胞及 SASP 积累、代谢紊乱和肠屏障功能受损, 可同时增强 NF-κB 介导的预激活信号和 NLRP3 激

活信号。因此,从源头减少这些损伤可能比长期抑制单一炎症介质更适合疾病早期或尚未形成不可逆组织损伤的人群。运动、能量摄入管理、改善糖脂代谢以及恢复自噬和线粒体稳态,可减少活性氧、胞外 ATP、mtDNA 和脂毒性物质的积累,从而间接降低炎症小体活化负荷^[4]。膳食纤维或特定饮食模式(如地中海饮食)重塑肠道微生态,可以增强肠道屏障功能,减少内毒素易位,从而从源头降低对全身固有免疫系统的慢性刺激^[114-115]。但是菌群代谢产物种类繁多,同一益生菌株在不同宿主背景下的效应存在差异,其通过何种具体代谢物作用于炎症小体-细胞焦亡通路尚待深入解析。

天然产物、益生菌和表观遗传调节剂也可以通过改善氧化应激、内质网应激或 NF- κ B 信号来影响 NLRP3 通路^[116-117]。例如,源自传统中药的冬凌草甲素作为 NACHT 结构域的共价抑制剂,可与 NLRP3 第 279 位半胱氨酸形成共价键,阻断 NLRP3 与 NEK7 的相互作用,从而抑制 NLRP3 炎症小体的组装与活化^[116]。组蛋白去乙酰化酶 HDAC 抑制剂已在临床前模型中展现出对 NLRP3 炎症小体的抑制效应。研究显示,HDAC3 可通过去乙酰化转录因子 SP1 的第 703 位赖氨酸,增强 SP1 与 NLRP3 启动子的结合能力,从而上调 NLRP3 表达并促进其活化,而使用 HDAC3 选择性抑制剂 RGFP966 能够有效逆转该过程,显著减轻小鼠动脉粥样硬化病变程度^[118]。但是表观遗传调控剂普遍存在选择性不足的问题,HDAC 抑制剂长期使用可能影响非靶基因的表达,增加不良反应风险。

4.1.2 抑制 NLRP3 炎症小体组装激活

直接抑制 NLRP3 可在 caspase-1 活化之前同时减少 IL-1 β 、IL-18 成熟及 GSDMD 切割,理论上比单独阻断某一种下游细胞因子更加完整。MCC950 是研究最广泛的选择性 NLRP3 抑制剂之一,可作用于 NACHT 结构域并抑制其 ATP 酶活性和寡聚化,在体外实验中有效抑制炎症小体复合物的组装及下游 IL-1 β 的成熟与分泌。在多种自身炎症性和自身免疫性疾病动物模型中显示出良好疗效^[119]。然而,其相关临床开发项目受到肝脏安全性信号限制,说明动物模型中的选择性和短期疗效不能替代长期人体安全性评价^[120]。

目前,多种具有口服活性的新一代 NLRP3 抑制剂已进入早期临床研究。达潘舒特(Dapansutride)在急性痛风发作的开放性 IIa 期研究

中显示出降低关节疼痛的潜力,在射血分数降低型心力衰竭患者的小样本 Ib 期研究中也表现出短期耐受性^[121-122]。这些试验规模和治疗时间有限,尚不能证明其能够延缓慢性衰老相关疾病进展。塞诺福拉司特(Selnoflast)在溃疡性结肠炎 Ib 期研究中能够抑制离体全血 IL-1 β 释放,显示了外周靶点作用,但组织炎症指标和临床获益有限^[123]。这一结果提示,药物达到有效血药浓度并抑制外周炎症小体,后期仍需评估病变组织及疾病进程的调控作用。

对于神经退行性疾病,能否穿过血脑屏障并作用于小胶质细胞是决定疗效的关键。近期一项小样本、开放性 Ib 期研究显示,脑穿透性 NLRP3 抑制剂 NT-0796 可在老年健康受试者和帕金森病患者脑脊液中达到可检测暴露,并降低部分外周和中枢炎症指标^[124]。但该研究主要评价安全性、药代动力学和靶点作用,样本量和观察时间均不足以判断其对神经元丢失或临床症状进展的影响。现阶段,直接 NLRP3 抑制剂已初步完成从动物模型向人体靶点验证的过渡,但在多种衰老相关疾病中尚缺乏充分的临床实验证据。

4.1.3 阻断下游炎症因子和细胞焦亡

IL-1 通路是目前临床证据相对成熟的干预环节。卡那单抗(Canakinumab, IL-1 β 单抗)和阿那白滞素(Anakinra, IL-1 受体拮抗剂)等生物制剂已在临床用于治疗自身炎症性疾病^[125-126]。IL-1 抑制剂在 T2DM 炎症控制中具有,可通过减少 IL-1 β 产生来缓解代谢性炎症的治疗潜力^[126]。尽管 IL-1 抑制剂在临床试验中展现了明确的抗炎效应,但其在老年性疾病领域的广泛应用仍面临多重挑战。首先,感染风险是此类药物共有的安全性顾虑之一。IL-1 信号通路在宿主防御中具有重要作用,其长期阻断可能增加严重感染的发生率。CANTOS 试验结果显示,卡那单抗虽可降低部分既往心肌梗死患者的复发性心血管事件,但同时增加了致死性感染,且并未显著降低全因死亡率^[127]。其次,给药方式限制长期依从性。阿那白滞素需每日皮下注射,卡那单抗虽每月给药一次但仍为注射剂型,对于需要长期用药的老年患者而言用药便利性方面不及口服制剂。同时,生物制剂高昂的治疗费用会给老年性疾病慢病管理带来较大经济负担。

GSDMD 作为细胞焦亡的核心执行蛋白,位于炎症小体信号通路下游,直接介导细胞膜穿孔与炎症因子释放。目前双硫仑作为一种经美国食品药品

监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于酒精依赖的药物, 可通过共价修饰 Cys191 阻断 GSDMD 孔道形成, 在脓毒症模型中展现出保护效应^[128]。此外, 坏死磷酰胺、富马酸二甲酯及新型肽类抑制剂 SK56 亦被证实可有效抑制 GSDMD 介导的焦亡^[129]。然而, 这些化合物多具有其他已知靶点或依赖共价修饰, 观察到的抗炎效应不能完全归因于 GSDMD 抑制。其次, GSDMD 在机体免疫防御中具有双重作用, 除介导病理性炎症外, 亦参与宿主抗感染、组织修复及代谢稳态维持, 完全抑制可能干扰正常的免疫监视功

能^[130]。此外, GSDMD 成孔与细胞膜修复之间存在动态平衡, 疾病阶段和给药时机可能显著影响疗效。目前, 绝大多数 GSDMD 抑制剂仍处于实验室研发阶段, 尚无获批用于临床治疗的代表药物。

总体而言, 靶向炎症小体-细胞焦亡通路的主要药物策略在作用环节和临床转化基础方面各具特点。不同干预策略在作用层级、潜在疗效和安全性方面存在明显差异。针对衰老相关慢病的治疗策略不宜仅以“抑制强度”为评价标准, 而应综合考虑疾病阶段、炎症表型、靶器官以及长期用药风险 (表2)。

表2 靶向炎症小体-细胞焦亡通路主要药物策略的优势、局限及转化瓶颈

Table 2 Advantages, limitations, and translational bottlenecks of major therapeutic strategies targeting the inflammatory - pyroptosis pathway

干预策略	代表药物	主要作用环节	优势	局限性	主要转化瓶颈
NLRP3 特异性小分子抑制剂	MCC950 ^[119, 131] 、冬凌草甲素 ^[116]	抑制 NLRP3 组装与活化	从上游阻断炎症小体激活, 机制针对性较强, 具备小分子开发潜力	可能存在脱靶效应、肝毒性及长期免疫抑制风险	靶点特异性与长期安全性仍需优化
IL-1 通路抑制剂	Canakinumab ^[132-133] 、Anakinra ^[134]	阻断 IL-1 β 或其受体信号	临床应用基础较成熟, 抗炎效果较明确	不能直接抑制炎症小体组装及细胞焦亡; 部分药物需注射给药, 成本较高	感染风险、长期依从性及适用人群筛选仍受限制
GSDMD 抑制剂	双硫仑 ^[135] 、坏死磷酰胺 ^[129] 、富马酸二甲酯 ^[129] 、SK56 ^[129]	抑制 GSDMD 裂解或膜孔形成	靶向细胞焦亡终末执行环节, 理论上可减少膜破裂及炎症因子释放	多处于实验研究阶段; 可能存在共价修饰相关脱靶风险	成药性、体内递送效率及临床安全性证据不足

NLRP3, 核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor3); IL, 白介素 (interleukin); GSDMD, Gasdermin D 蛋白 (gasdermin D); MCC950, NLRP3 炎症小体小分子抑制剂 (MCC950); Canakinumab, 卡那单抗 (canakinumab); Anakinra, 阿那白滞素 (anakinra); SK56, GSDMD 抑制剂 (SK56)。

4.2 面临的挑战与未来方向

4.2.1 不同疾病需要特异的靶向方式

前述疾病中 NLRP3 炎症小体均有参与, 但主要刺激来源和活化细胞并不相同, 因此不能采用完全一致的治疗策略。例如在 AD 和 PD 中, 主要目标是脑内小胶质细胞及其与异常蛋白质聚集形成的炎症循环, 药物需要具备血脑屏障通透性, 并通过脑脊液或分子影像证明中枢靶点作用。仅降低外周血 C 反应蛋白或 IL-1 β 不足以证明脑内 NLRP3 得到有效抑制。而在骨关节炎中, NLRP3 活化主要发生于滑膜巨噬细胞、软骨细胞及软骨下骨微环境。关节腔内递送可能在提高局部药物浓度的同时减少全身免疫抑制, 但应根据晶体沉积、滑膜炎症和机械损伤等病理类型选择患者。对于以严重机械结构破坏为主的晚期 OA, 单纯抗炎难以逆转软骨缺损, 仍需与生物力学矫正和组织修复策略结合。

此外, 炎症小体-细胞焦亡通路在进化中的保

守性提示其具有重要的生理功能。除介导病理性炎症外, 该通路亦参与组织修复、代谢稳态维持及抗肿瘤免疫等多种生理过程^[136]。研究表明, GSDMD 孔道可以介导促修复代谢物的释放, 从而促进组织再生^[137]。完全抑制某一靶点可能带来非预期的生物学后果。衰老相关疾病通常病程漫长、病因复杂, 需要药物具备长期给药的安全性, 这对靶点选择提出了更高要求。

4.2.2 干预窗口选择及生物安全性

在不同病程阶段中炎症小体活化可发挥不同作用。在疾病发生前或早期阶段, 主要变化可能是衰老细胞积累、线粒体质量控制下降和慢性预激活, 此时降低损伤负荷、改善代谢状态或采用间歇性炎症小体调节, 可能有助于阻止炎症反应由适应性转变为持续性。进入炎症活跃期后, 异常蛋白质、晶体、脂质或细胞碎片不断产生, 直接抑制 NLRP3 或下游 IL-1 信号可能更有利于迅速打断炎症放大环

路。在晚期疾病中, 神经元丢失、软骨缺损、斑块纤维化或 β 细胞衰竭等结构性损伤通常已经形成。此时应将NLRP3抑制与疾病特异性治疗结合, 并将治疗目标由逆转病变调整为减缓进一步损伤、控制症状或提高组织稳定性。疾病阶段可能是解释同一抑制剂在不同模型或临床研究中疗效不一致的重要因素。

此外, 老年患者通常同时存在免疫衰老、慢性低度炎症、多病共存以及多重用药等问题。如何在阻断病理性炎症的同时, 保证生物安全性, 是未来设计药物的关键考量。长期抑制NLRP3、IL-1或GSDMD可能降低无菌性炎症, 但也可能进一步削弱对细菌和真菌感染的防御。因此, 临床研究除常规肝肾功能监测外, 还应系统记录严重感染、机会性感染、疫苗应答和创伤修复情况, 并分析基础生理状态及免疫状态对不良反应的影响。

4.2.3 给药方式与生物利用度

组织靶向递送和可逆、间歇性给药可能有助于扩大安全窗口。例如, 关节腔内给药可减少OA治疗中的全身暴露, 脑穿透性抑制剂有望以较低外周暴露作用于小胶质细胞, 靶向髓系细胞的递送系统则可能减少实质细胞中的非预期效应。但这些策略仍需证明其组织选择性、药物释放稳定性和长期生物相容性。生物制剂如阿那白滞素、卡那单抗等需注射给药, 对于需要长期用药的老年患者而言, 用药便利性不及口服制剂, 可能影响治疗效率。天然产物虽来源广泛, 但多数多酚类化合物存在水溶性差、体内代谢迅速、生物利用度低等问题, 难以在靶组织达到有效治疗浓度。表观遗传调控剂及microRNA疗法虽理论前景广阔, 但其体内递送效率、靶组织富集能力及长期稳定性问题尚未完全解决。

未来临床研究还需要建立与靶点作用相匹配的患者分层和结局评价体系。入组时可综合疾病阶段、主要损伤类型、组织炎症表型及通路相关生物标志物, 避免将机制差异较大的人群合并评价。治疗过程中则应同时监测靶组织暴露、NLRP3通路活性、器官功能和感染等安全性指标。只有证明药物到达病变组织、有效调节目标通路并改善具有临床意义的结局, 才能判断炎症小体干预是否真正具有疾病改善作用。未来该领域的突破, 将不仅依赖于更精准的靶向技术和动态监测工具的开发, 更需要在深入理解免疫稳态调控机制的基础上, 实现对通路活性的时空特异性干预, 从而将抗炎治疗从广

谱抑制转向个体化、精准化的管理范式。

5 结论与展望

慢性炎症是衰老过程的重要特征之一, 炎症小体-细胞焦亡通路则构成其关键的下效应机制。该通路通过识别或结合衰老相关的细胞应激信号, 激活炎症小体并介导GSDMD依赖的细胞焦亡, 一方面导致功能性实质细胞的进行性丢失, 另一方面释放IL-1 β 、IL-18等大量促炎因子, 形成并维持慢性炎症微环境, 从而在多种衰老相关疾病的发生发展中发挥关键病理作用。

综合不同疾病研究证据, AD、PD、AS、T2DM及OS等疾病的致病因素和组织背景不同, 但其炎症放大过程在一定程度上可汇聚于若干共同分子事件, 包括NF- κ B预激活、溶酶体损伤、线粒体功能障碍、活性氧累积、mtDNA释放及钾离子外流等, 并促进NLRP3炎症小体活化及细胞焦亡。NLRP3可被视为多类衰老相关损伤的汇聚和放大节点, 进一步凸显了炎症小体作为衰老相关疾病共同干预靶点的整合研究价值。

靶向炎症小体-细胞焦亡通路为延缓衰老进程及防治相关疾病提供了新的干预思路, 但其临床转化仍面临靶点选择、长期安全性和给药方式等挑战。未来研究应进一步聚焦时空精准调控策略: 在时间维度上明确炎症小体活化的早期窗口和疾病阶段特异性, 在空间维度上解析不同组织、细胞类型中的异质性活化模式, 并结合单细胞与空间组学、动态生物标志物监测及靶向递送技术, 推动干预模式由广谱抗炎向分阶段、分组织、分人群的精准调控转变, 为促进健康老龄化提供更具转化价值的理论依据和实践方向。

参考文献

- [1] Abo Qoura L, Churov A V, Maltseva O N, *et al.* The aging interactome: from cellular dysregulation to therapeutic frontiers in age-related diseases. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2026, **1872**(1): 168060
- [2] Fetarayani D, Kahdina M, Waitupu A, *et al.* Immunosenescence and the geriatric giants: molecular insights into aging and healthspan. *Med Sci*, 2025, **13**(3): 100
- [3] Chhunchha B, Kubo E, Lehri D, *et al.* NLRP3 inflammasome and inflammatory response in aging disorders: the entanglement of redox modulation in different outcomes. *Cells*, 2025, **14**(13): 994
- [4] Ramos E L P, Sousa Neto I V, Pinto A P, *et al.* Mechanisms underlying the interplay between autophagy and the inflammasome in age-related diseases: implications for exercise

- immunology. *Ageing Res Rev*, 2025, **110**: 102821
- [5] Heneka M T, Carson M J, El Khoury J, *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2015, **14**(4): 388-405
- [6] Zhou B, Huang Y. Blocking Fpr3 ameliorates osteoarthritis by inhibiting NLRP3-mediated chondrocyte pyroptosis. *Cytokine*, 2025, **195**: 157020
- [7] Yalcinkaya M, Tall A R. Cholesterol crystals as triggers of NLRP3 inflammasome activation in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*, 2025, **27**(1): 77
- [8] Han J H. Immuno-metabolic diseases and therapeutics: molecular mechanisms *via* inflammasome signaling. *Cell Commun Signal*, 2025, **23**(1): 373
- [9] López-Otin C, Blasco M A, Partridge L, *et al.* Hallmarks of aging: an expanding universe. *Cell*, 2023, **186**(2): 243-278
- [10] Xiong J, Zhu X, Guo Y, *et al.* Multi-omic underpinnings of heterogeneous aging across multiple organ systems. *Cell Genom*, 2025, **5**(12): 101032
- [11] Sbriscia M, Fantone S, di Rosa M, *et al.* Association of an inflammaging score based on IL-6, IL-10 and CXCL9, and frailty with long-term mortality in hospitalized older adults. *Immun Ageing*, 2025, **22**(1): 56
- [12] Liu Z, Ziogas A, Zhang Y, *et al.* Interferon-related inflammaging links epigenetic age acceleration to multimorbidity. *Cell Genom*, 2026, **6**(6): 101218
- [13] Acosta J C, Banito A, Wuestefeld T, *et al.* A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol*, 2013, **15**(8): 978-990
- [14] Coppé J P, Desprez P Y, Krtolica A, *et al.* The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2010, **5**: 99-118
- [15] Franceschi C, Garagnani P, Parini P, *et al.* Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, **14**(10): 576-590
- [16] Shimada K, Crother T R, Karlin J, *et al.* Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity*, 2012, **36**(3): 401-414
- [17] Halle A, Hornung V, Petzold G C, *et al.* The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. *Nat Immunol*, 2008, **9**(8): 857-865
- [18] Wang S, Huo T, Lu M, *et al.* Recent advances in aging and immunosenescence: mechanisms and therapeutic strategies. *Cells*, 2025, **14**(7): 499
- [19] Li Y, Chen Y, Liu Y, *et al.* The cGAS-STING pathway in aging and neurological diseases: from mechanisms to treatment. *Cell Signal*, 2025, **135**: 111978
- [20] Swanson K V, Deng M, Ting J P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*, 2019, **19**(8): 477-489
- [21] Wright S S, Kumari P, Fraile-Ágreda V, *et al.* Transplantation of gasdermin pores by extracellular vesicles propagates pyroptosis to bystander cells. *Cell*, 2025, **188**(2): 280-291.e17
- [22] Zouali M. Swaying the advantage: multifaceted functions of inflammasomes in adaptive immunity. *FEBS J*, 2025, **292**(8): 1817-1832
- [23] Sundaram B, Tweedell R E, Prasanth Kumar S, *et al.* The NLR family of innate immune and cell death sensors. *Immunity*, 2024, **57**(4): 674-699
- [24] Cabral J E, Wu A, Zhou H, *et al.* Targeting the NLRP3 inflammasome for inflammatory disease therapy. *Trends Pharmacol Sci*, 2025, **46**(6): 503-519
- [25] Mitchell P S, Sandstrom A, Vance R E. The NLRP1 inflammasome: new mechanistic insights and unresolved mysteries. *Curr Opin Immunol*, 2019, **60**: 37-45
- [26] Robinson K S, Teo D E T, Tan K S, *et al.* Enteroviral 3C protease activates the human NLRP1 inflammasome in airway epithelia. *Science*, 2020, **370**(6521): eaay2002
- [27] Sandstrom A, Mitchell P S, Goers L, *et al.* Functional degradation: a mechanism of NLRP1 inflammasome activation by diverse pathogen enzymes. *Science*, 2019, **364**(6435): eaau1330
- [28] Wang Y, Hollingsworth L R, Sangaré L O, *et al.* Host E3 ubiquitin ligase ITCH mediates *Toxoplasma gondii* effector GRA35-triggered NLRP1 inflammasome activation and cell-autonomous immunity. *bioRxiv*, 2023: 2023.12.13.571530
- [29] Li G, Wang Y, Zhang Y, *et al.* Uncovering the ATP-dependent activation mechanism of NLRP3 through integrated computational approaches. *J Chem Inf Model*, 2025, **65**(22): 12536-12550
- [30] Boršić E, Ramuta T Ž, Orehek S, *et al.* Clustering of NLRP3 induced by membrane or protein scaffolds promotes inflammasome assembly. *Nat Commun*, 2025, **16**: 4887
- [31] Acter S, Lin Q. S100 proteins as a key immunoregulatory mechanism for NLRP3 inflammasome. *Front Immunol*, 2025, **16**: 1663547
- [32] Zhang M, Guo B, Zhang X, *et al.* IFP35, a novel DAMP, aggravates neuroinflammation following acute ischemic stroke *via* TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling. *J Neuroinflammation*, 2025, **22**(1): 164
- [33] Collier J J, Oláhová M, McWilliams T G, *et al.* Mitochondrial signalling and homeostasis: from cell biology to neurological disease. *Trends Neurosci*, 2023, **46**(2): 137-152
- [34] Zu R, Lu H, Liu W, *et al.* Research progress in the molecular mechanism of NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease and regulation by natural plant products. *Mol Neurobiol*, 2025, **62**(6): 7296-7312
- [35] Cobo I, Murillo-Saich J, Alishala M, *et al.* Particle uptake by macrophages triggers bifurcated transcriptional pathways that differentially regulate inflammation and lysosomal gene expression. *Immunity*, 2025, **58**(4): 826-842.e8
- [36] Lam M, Barry K T, Hodges C J, *et al.* NLRP3 deficiency abrogates silica-induced neutrophil infiltration, pulmonary damage and fibrosis. *Respir Res*, 2025, **26**(1): 109
- [37] Naseer N, Egan M S, Reyes Ruiz V M, *et al.* Human NAIP/NLRC4 and NLRP3 inflammasomes detect Salmonella type III secretion system activities to restrict intracellular bacterial replication. *PLoS Pathog*, 2022, **18**(1): e1009718
- [38] Zhang Y, Zhang G, Dong B, *et al.* Pyroptosis of pulmonary fibroblasts and macrophages through NLRC4 inflammasome leads to acute respiratory failure. *Cell Rep*, 2025, **44**(4): 115479

- [39] Tesfamariam Y M, Christensen M H, Diehl S, *et al.* Poxvirus dsDNA genomes differentially activate AIM2 or NLRP3 inflammasomes in human primary cells. *EMBO J*, 2026, **45**(5): 1728-1759
- [40] Hao C, Chen R, Fan Z, *et al.* AIM2-mediated senescence of gingival fibroblasts exacerbates inflammaging in periodontitis. *Free Radic Biol Med*, 2026, **245**: 71-83
- [41] Zhao Y, Wu R, Duan Y, *et al.* Fusobacterium nucleatum-derived extracellular vesicles carrying virulence factor DNA trigger AIM2 inflammasome activation to facilitate UC progression. *Cell Mol Biol Lett*, 2025, **30**(1): 138
- [42] Wang D, Chen X, Sui K, *et al.* UBE2O-mediated monoubiquitination licenses NLRP6 inflammasome activation in the intestine. *Cell Host Microbe*, 2026, **34**(1): 86-102.e8
- [43] Leng F, Yin H, Qin S, *et al.* NLRP6 self-assembles into a linear molecular platform following LPS binding and ATP stimulation. *Sci Rep*, 2020, **10**: 198
- [44] Liu P P, Jiang S P, Li B, *et al.* The non-structural protein of SFTSV activates NLRP1 and CARD8 inflammasome through disrupting the DPP9-mediated ternary complex. *PLoS Pathog*, 2025, **21**(7): e1013258
- [45] Broz P, von Moltke J, Jones J W, *et al.* Differential requirement for Caspase-1 autoproteolysis in pathogen-induced cell death and cytokine processing. *Cell Host Microbe*, 2010, **8**(6): 471-483
- [46] Beesetti S. Ubiquitin ligases in control: regulating NLRP3 inflammasome activation. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2025, **30** (3): 25970
- [47] Han S, Lear T B, Jerome J A, *et al.* Lipopolysaccharide primes the NALP3 inflammasome by inhibiting its ubiquitination and degradation mediated by the SCFFBXL2 E3 ligase. *J Biol Chem*, 2015, **290**(29): 18124-18133
- [48] Zhang Z, Meszaros G, He W T, *et al.* Protein kinase D at the Golgi controls NLRP3 inflammasome activation. *J Exp Med*, 2017, **214** (9): 2671-2693
- [49] He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem Sci*, 2016, **41**(12): 1012-1021
- [50] Sharif H, Wang L, Wang W L, *et al.* Structural mechanism for NEK7-licensed activation of NLRP3 inflammasome. *Nature*, 2019, **570**(7761): 338-343
- [51] Barnett K C, Li S, Liang K, *et al.* A 360° view of the inflammasome: mechanisms of activation, cell death, and diseases. *Cell*, 2023, **186**(11): 2288-2312
- [52] Kayagaki N, Dixit V M. Rescue from a fiery death: a therapeutic endeavor. *Science*, 2019, **366**(6466): 688-689
- [53] Newton K, Dixit V M, Kayagaki N. Dying cells fan the flames of inflammation. *Science*, 2021, **374**(6571): 1076-1080
- [54] Burdette B E, Esparza A N, Zhu H, *et al.* Gasdermin D in pyroptosis. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(9): 2768-2782
- [55] Niu X, Chen L, Li Y, *et al.* Ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in the tumor microenvironment: perspectives for immunotherapy of SCLC. *Semin Cancer Biol*, 2022, **86**: 273-285
- [56] Shi J, Zhao Y, Wang K, *et al.* Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*, 2015, **526**(7575): 660-665
- [57] Wu L, Chang E, Zhao H, *et al.* Regulated cell death in hypoxic-ischaemic encephalopathy: recent development and mechanistic overview. *Cell Death Discov*, 2024, **10**(1): 277
- [58] Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, *et al.* AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature*, 2009, **458**(7237): 514-518
- [59] Bürckstümmer T, Baumann C, Blüml S, *et al.* An orthogonal proteomic-genomic screen identifies AIM2 as a cytoplasmic DNA sensor for the inflammasome. *Nat Immunol*, 2009, **10**(3): 266-272
- [60] Glück S, Guey B, Gulen M F, *et al.* Innate immune sensing of cytosolic chromatin fragments through cGAS promotes senescence. *Nat Cell Biol*, 2017, **19**(9): 1061-1070
- [61] MacKenzie K J, Carroll P, Martin C A, *et al.* cGAS surveillance of micronuclei links genome instability to innate immunity. *Nature*, 2017, **548**(7668): 461-465
- [62] West A P, Khoury-Hanold W, Staron M, *et al.* Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response. *Nature*, 2015, **520**(7548): 553-557
- [63] Wlodarska M, Thaïss C A, Nowarski R, *et al.* NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell*, 2014, **156**(5): 1045-1059
- [64] Levy M, Thaïss C A, Zeevi D, *et al.* Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling. *Cell*, 2015, **163**(6): 1428-1443
- [65] Mamantopoulos M, Ronchi F, Van Hauwermeiren F, *et al.* Nlrp6- and ASC-dependent inflammasomes do not shape the commensal gut microbiota composition. *Immunity*, 2017, **47**(2): 339-348.e4
- [66] Kelley N, Jeltema D, Duan Y, *et al.* The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. *IJMS*, 2019, **20**(13): 3328
- [67] Abdulkhalik A A, Kim B, Almoghrabi Y M, *et al.* Amyloid- β and Tau in Alzheimer's disease: pathogenesis, mechanisms, and interplay. *Cell Death Dis*, 2026, **17**: 21
- [68] Roth L M, Morozova O, Stöhr J, *et al.* Astrocytic lysosome deficits reduce alpha-synuclein degradation and induce the spread of pathology. *Neurobiol Dis*, 2026, **219**: 107277
- [69] Heneka M T, Kummer M P, Stutz A, *et al.* NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature*, 2013, **493**(7434): 674-678
- [70] Heneka M T, McManus R M, Latz E. Inflammasome signalling in brain function and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci*, 2018, **19**(10): 610-621
- [71] Chen G F, Xu T H, Yan Y, *et al.* Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, **38**(9): 1205-1235
- [72] Lopez O L, Villemagne V L, Chang Y F, *et al.* Association between β -amyloid accumulation and incident dementia in individuals 80 years or older without dementia. *Neurology*, 2024, **102**(2): e207920
- [73] Li Z, Gong C. NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease: molecular mechanisms and emerging therapies. *Front Immunol*, 2025, **16**: 1583886

- [74] Ge T Q, Guan P P, Wang P. Complement 3a induces the synapse loss *via* C3aR in mitochondria-dependent NLRP3 activating mechanisms during the development and progression of Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev*, 2024, **165**: 105868
- [75] Gao V, Chlebowicz J, Gaskin K, *et al.* Synaptic vesicle-omics in mice captures signatures of aging and synucleinopathy. *Nat Commun*, 2025, **16**(1): 4079
- [76] Codolo G, Plotegher N, Pozzobon T, *et al.* Triggering of inflammasome by aggregated α -synuclein, an inflammatory response in synucleinopathies. *PLoS One*, 2013, **8**(1): e55375
- [77] Zhu R X, Han R X, Chen Y H, *et al.* Inactivation of NLRP3 inflammasome by dephosphorylation at Serine 658 alleviates glial inflammation in the mouse model of Parkinson's disease. *Mol Neurodegener*, 2025, **20**(1): 27
- [78] Zhang H, Zhang J, Jing X, *et al.* Microglia toxicology in α -synuclein pathology. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2025, **1871**(4): 167727
- [79] Shin J, Wu J, Park H, *et al.* Microglial pyroptosis drives neuropathic pain and targeting NLRP3 alleviates pain and neuroinflammation. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2025, **1871**(4): 167737
- [80] Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller R O. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nat Immunol*, 2017, **18**(2): 123-131
- [81] Tansey M G, Romero-Ramos M. Immune system responses in Parkinson's disease: early and dynamic. *Eur J Neuroscience*, 2019, **49**(3): 364-383
- [82] Gordon R, Alborno E A, Christie D C, *et al.* Inflammasome inhibition prevents α -synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in mice. *Sci Transl Med*, 2018, **10**(465): eaah4066
- [83] Jeon O H, Kim C, Laberge R M, *et al.* Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment. *Nat Med*, 2017, **23**(6): 775-781
- [84] Loeser R F, Collins J A, Diekmann B O. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, **12**(7): 412-420
- [85] Coryell P R, Diekmann B O, Loeser R F. Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, **17**(1): 47-57
- [86] Scanzello C R. Chemokines and inflammation in osteoarthritis: insights from patients and animal models. *J Orthop Res*, 2017, **35**(4): 735-739
- [87] Hwang H, Kim H. Chondrocyte apoptosis in the pathogenesis of osteoarthritis. *IJMS*, 2015, **16**(11): 26035-26054
- [88] Mourmoura E, Papatheanasiou I, Trachana V, *et al.* Leptin-dependent NLRP3 inflammasome activation in osteoarthritic chondrocytes is mediated by ROS. *Mech Ageing Dev*, 2022, **208**: 111730
- [89] Mao G, Li W, Lin Z, *et al.* Targeting NSUN2-mediated m⁵C modification attenuates chondrocyte senescence and NLRP3 activation in osteoarthritis. *Adv Sci*, 2026, **13**(53): e76370
- [90] Zu Y, Mu Y, Li Q, *et al.* Icarin alleviates osteoarthritis by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis. *J Orthop Surg Res*, 2019, **14**(1): 307
- [91] Bondeson J, Wainwright S D, Lauder S, *et al.* The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*, 2006, **8**(6): R187
- [92] Sanchez-Lopez E, Coras R, Torres A, *et al.* Synovial inflammation in osteoarthritis progression. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, **18**(5): 258-275
- [93] Nasi S, Ea H K, So A, *et al.* Revisiting the role of interleukin-1 pathway in osteoarthritis: interleukin-1 α and-1 β , and NLRP3 inflammasome are not involved in the pathological features of the murine meniscectomy model of osteoarthritis. *Front Pharmacol*, 2017, **8**: 282
- [94] McAllister M J, Chemaly M, Eakin A J, *et al.* NLRP3 as a potentially novel biomarker for the management of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*, 2018, **26**(5): 612-619
- [95] Vasan R S, Enserro D M, Xanthakis V, *et al.* Temporal trends in the remaining lifetime risk of cardiovascular disease among middle-aged adults across 6 decades: the Framingham study. *Circulation*, 2022, **145**(17): 1324-1338
- [96] Fu J, Deng Y, Ma Y, *et al.* National and provincial-level prevalence and risk factors of carotid atherosclerosis in Chinese adults. *JAMA Netw Open*, 2024, **7**(1): e2351225
- [97] Liu C S, Yeo W J, Surapaneni A, *et al.* Biological organ ages associate with risk of chronic diseases in a community-based population. *JCI Insight*, 2025, **10**(23): e197304
- [98] Libby P, Soehnlein O. Inflammation in atherosclerosis: lessons and therapeutic implications. *Immunity*, 2025, **58**(10): 2383-2401
- [99] Romero A, Dongil P, Valencia I, *et al.* Pharmacological blockade of NLRP3 inflammasome/IL-1 β -positive loop mitigates endothelial cell senescence and dysfunction. *Aging Dis*, 2022, **13**(1): 284
- [100] Baumer Y, Irei J, Boisvert W A. Cholesterol crystals in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*, 2025, **22**(5): 315-332
- [101] Li X, Sallam T. A (cholesterol) crystal clear path to inflammasome activation in atherosclerosis. *J Lipid Res*, 2024, **65**(6): 100554
- [102] Razani B, Feng C, Coleman T, *et al.* Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression. *Cell Metab*, 2012, **15**(4): 534-544
- [103] Menu P, Pellegrin M, Aubert J F, *et al.* Atherosclerosis in ApoE-deficient mice progresses independently of the NLRP3 inflammasome. *Cell Death Dis*, 2011, **2**(3): e137
- [104] Aguayo-Mazzucato C, Andle J, Lee T B, *et al.* Acceleration of β cell aging determines diabetes and senolysis improves disease outcomes. *Cell Metab*, 2019, **30**(1): 129-142.e4
- [105] Youm Y H, Grant R W, McCabe L R, *et al.* Canonical Nlrp3 inflammasome links systemic low-grade inflammation to functional decline in aging. *Cell Metab*, 2013, **18**(4): 519-532
- [106] Muhammad T, Pastore S F, Good K, *et al.* The role of amylin, a gut-brain axis hormone, in metabolic and neurological disorders. *FASEB Bioadv*, 2025, **7**(3): e1480
- [107] Aftabzadeh M, Tatarek-Nossol M, Andreetto E, *et al.* Blocking inflammasome activation caused by β -amyloid peptide ($\text{A}\beta$) and islet amyloid polypeptide (IAPP) through an IAPP mimic. *ACS*

- Chem Neurosci, 2019, **10**(8): 3703-3717
- [108] Westwell-Roper C, Dunne A, Kim M L, *et al.* Activating the NLRP3 inflammasome using the amyloidogenic peptide IAPP// De Nardo C M, Latz E, eds. *The Inflammasome: Methods and Protocols*. Totowa, NJ: Humana Press, 2013: 9-18
- [109] Masters S L, Dunne A, Subramanian S L, *et al.* Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 β in type 2 diabetes. *Nat Immunol*, 2010, **11**(10): 897-904
- [110] Morikawa S, Kaneko N, Okumura C, *et al.* IAPP/amylin deposition, which is correlated with expressions of ASC and IL-1 β in β -cells of Langerhans' islets, directly initiates NLRP3 inflammasome activation. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2018, **32**: 2058738418788749
- [111] Camell C D, Sander J, Spadaro O, *et al.* Inflammasome-driven catecholamine catabolism in macrophages blunts lipolysis during ageing. *Nature*, 2017, **550**(7674): 119-123
- [112] Chuang J W, Lu S C. Palmitic acid reduces cytosolic potassium and induces IL-1 β production in lipopolysaccharide-primed human macrophages. *J Nutr Sci*, 2025, **14**: e84
- [113] Leishman S, Aljadede N M, Qian L, *et al.* Fatty acid synthesis promotes inflammasome activation through NLRP3 palmitoylation. *Cell Rep*, 2024, **43**(8): 114516
- [114] Naik R G, Purcell S A, Gold S L, *et al.* From evidence to practice: a narrative framework for integrating the Mediterranean diet into inflammatory bowel disease management. *Nutrients*, 2025, **17** (3): 470
- [115] Makki K, Deehan E C, Walter J, *et al.* The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell Host Microbe*, 2018, **23**(6): 705-715
- [116] He H, Jiang H, Chen Y, *et al.* Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti-inflammasome activity. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 2550
- [117] Ji H, Yan X, Zhang L, *et al.* Prebiotics empower probiotics with gastrointestinal stress resistance for colon-targeted release to synergistically alleviate colitis. *J Control Release*, 2025, **380**: 297-316
- [118] Chen L, Zhang W, Chen H, *et al.* HDAC3 activates endothelial NLRP3 inflammasome and promotes atherosclerosis via inhibiting the acetylation of specificity protein 1. *Cell Death Differ*, 2026, **33**(5): 930-944
- [119] Bakhshi S, Shamsi S. MCC950 in the treatment of NLRP3-mediated inflammatory diseases: latest evidence and therapeutic outcomes. *Int Immunopharmacol*, 2022, **106**: 108595
- [120] Coll R C, Robertson A A, Chae J J, *et al.* A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. *Nat Med*, 2015, **21**(3): 248-255
- [121] Klück V, Jansen T L T A, Janssen M, *et al.* Dapansutril, an oral selective NLRP3 inflammasome inhibitor, for treatment of gout flares: an open-label, dose-adaptive, proof-of-concept, phase 2a trial. *Lancet Rheumatol*, 2020, **2**(5): e270-e280
- [122] Wohlford G F, van Tassell B W, Billingsley H E, *et al.* Phase 1B, randomized, double-blinded, dose escalation, single-center, repeat dose safety and pharmacodynamics study of the oral NLRP3 inhibitor dapansutril in subjects with NYHA II-III systolic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, **77**(1): 49-60
- [123] Klughammer B, Piali L, Nica A, *et al.* A randomized, double-blind phase 1b study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the NLRP3 inhibitor selnoflast in patients with moderate to severe active ulcerative colitis. *Clin Transl Med*, 2023, **13**(11): e1471
- [124] Clarke N, Thornton P, Reader V, *et al.* Anti-neuroinflammatory and anti-inflammatory effects of the NLRP3 inhibitor NT-0796 in subjects with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2025, **40**(10): 2199-2208
- [125] Ridker P M, Everett B M, Thuren T, *et al.* Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*, 2017, **377**(12): 1119-1131
- [126] Akash M S H, Shen Q, Rehman K, *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist: a new therapy for type 2 diabetes mellitus. *J Pharm Sci*, 2012, **101**(5): 1647-1658
- [127] Thompson P L, Nidorf S M. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease: lessons from the CANTOS trial. *J Thorac Dis*, 2018, **10**(2): 695-698
- [128] Hu J J, Liu X, Xia S, *et al.* FDA-approved disulfiram inhibits pyroptosis by blocking gasdermin D pore formation. *Nat Immunol*, 2020, **21**(7): 736-745
- [129] Shua Y, Wang Q, Wang Y, *et al.* Progress in small-molecule inhibitors of gasdermin D. *Eur J Med Chem*, 2025, **300**: 118171
- [130] Li Y, Guo B. GSDMD-mediated pyroptosis: molecular mechanisms, diseases and therapeutic targets. *Mol Biomed*, 2025, **6**(1): 11
- [131] Vande Walle L, Said M, Paerewijck O, *et al.* Novel chemotype NLRP3 inhibitors that target the CRID3-binding pocket with high potency. *Life Sci Alliance*, 2024, **7**(6): e202402644
- [132] Zomer E, Liew D, Tonkin A, *et al.* The cost-effectiveness of canakinumab for secondary prevention of cardiovascular disease: the Australian healthcare perspective. *Int J Cardiol*, 2019, **285**: 1-5
- [133] Bartoli-Leonard F, Clark D E, Singhal N S, *et al.* Unmasking the hidden burden: inflammation and cardiovascular disease *JAHA* spotlight on the role of the immune system in cardiovascular health and disease. *JAHA*, 2026, **15**(6): e047298
- [134] Larsen C M, Faulenbach M, Vaag A, *et al.* Interleukin-1 - receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2007, **356** (15): 1517-1526
- [135] Zhu C, Xu S, Jiang R, *et al.* The gasdermin family: emerging therapeutic targets in diseases. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, **9** (1): 87
- [136] Li Y, Qiang R, Cao Z, *et al.* NLRP3 inflammasomes: dual function in infectious diseases. *J Immunol*, 2024, **213**(4): 407-417
- [137] Rühl S, Shkarina K, Demarco B, *et al.* ESCRT-dependent membrane repair negatively regulates pyroptosis downstream of GSDMD activation. *Science*, 2018, **362**(6417): 956-960

Roles and Mechanisms of Inflammasomes in Aging and Age-related Diseases*

PENG Xin^{1,2,3,4}, QIAN Yan¹, ZHANG Long^{4,5}, CHEN Huan^{1,2}*, HOU Hong-Wei¹**

⁽¹⁾Beijing Life Science Academy, Beijing 102200, China;

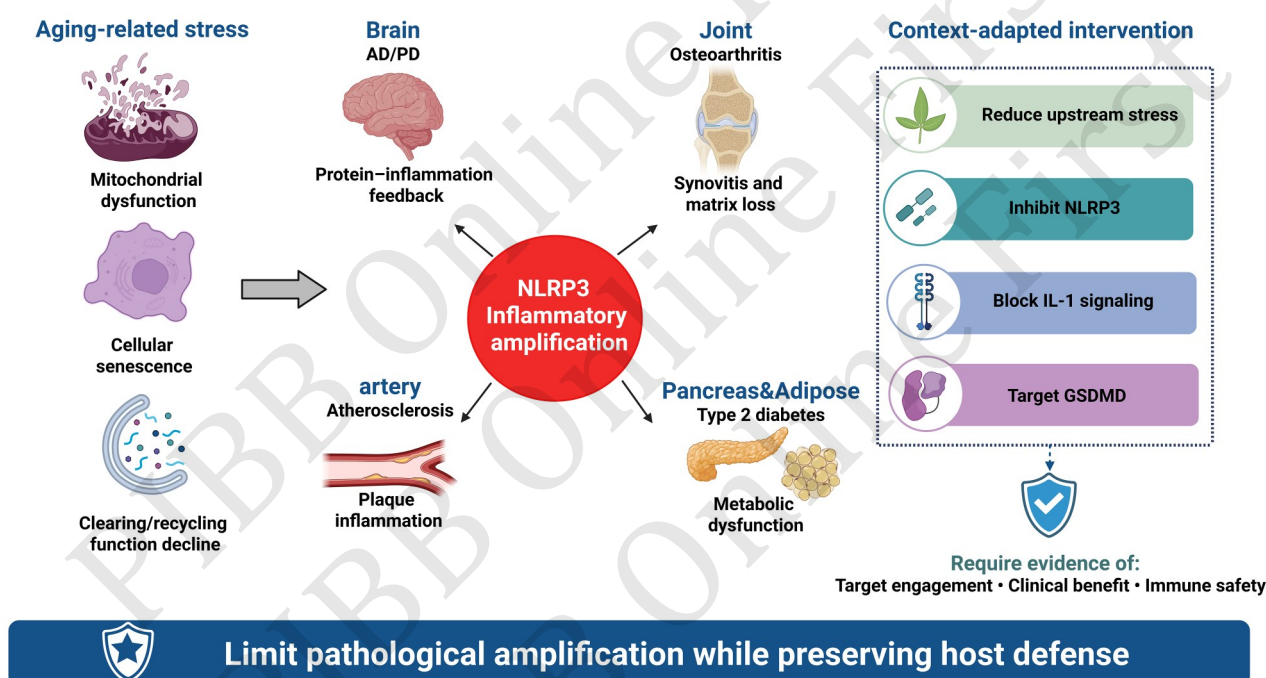
⁽²⁾China National Tobacco Quality Supervision & Test Center, Zhengzhou 450001, China;

⁽³⁾Institute of Physical Science and Information Technology, Anhui University, Hefei 230601, China;

⁽⁴⁾Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China;

⁽⁵⁾Hefei Institutes of Physical Science, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

Graphical abstract



Abstract Systemic chronic inflammation associated with advancing age is closely linked to the onset and progression of multiple age-related diseases. This persistent inflammatory state, commonly termed inflammaging, reflects complex interactions between accumulated cellular damage and dysregulated immune responses. Inflammasomes are multiprotein complexes of the innate immune system that respond to cellular stress and damage and amplify inflammatory signaling. Their sustained or recurrent activation may contribute to the establishment and maintenance of inflammaging. This review focuses on the NLRP3 inflammasome and summarizes its activation mechanisms, regulatory pathways, and pathological significance within the aging microenvironment. Particular attention is given to neurodegenerative diseases, osteoarthritis, atherosclerosis, and type 2 diabetes, emphasizing shared activation mechanisms and tissue-specific effects. Although initiating stimuli differ among these conditions, several molecular events can contribute to NLRP3 inflammasome activation. Priming mediated by nuclear factor- κ B (NF- κ B) promotes the expression of NLRP3 and pro-interleukin-1 β , whereas lysosomal damage, mitochondrial dysfunction, reactive oxygen species accumulation, mitochondrial DNA release, and potassium efflux can participate in activation pathways. These events are interconnected rather

than obligatory sequential steps in every setting. Inflammasome assembly promotes caspase-1 activation, which facilitates interleukin-1 β and interleukin-18 maturation and gasdermin D cleavage, potentially leading to pyroptosis. The relative contributions of these processes depend on cell type, tissue context, and disease stage. Within aging tissues, persistent damage signals and impaired cellular homeostasis may favor repeated inflammasome activation, establishing a cycle of inflammatory amplification and further tissue injury. However, the pathological consequences vary across organs. In neurodegenerative diseases, inflammasome signaling is associated with neuroinflammation and neuronal vulnerability; in osteoarthritis, it may contribute to joint inflammation and cartilage degeneration. In atherosclerosis, it is implicated in vascular inflammation and plaque progression, whereas in type 2 diabetes, it is linked to metabolic inflammation and impaired glucose homeostasis. These distinctions underscore the importance of interpreting shared molecular mechanisms within specific tissue environments. The review further discusses the therapeutic potential of targeting inflammasomes to mitigate inflammaging and associated disease processes. Strategies include inhibiting NLRP3 activation, modulating upstream stress and priming pathways, and limiting downstream inflammatory signaling or pyroptotic cell death. By interrupting shared mechanisms of inflammatory amplification, these approaches may offer opportunities for coordinated intervention across multiple age-related disorders. Nevertheless, mechanistic overlap does not imply uniform therapeutic responses, and benefits observed in experimental models should not be equated with established clinical efficacy or evidence of delayed human aging. Successful clinical translation will require careful consideration of disease stage, tissue specificity, treatment timing, and the consequences of prolonged interference with innate immune defenses. Long-term safety is particularly important for older populations and preventive applications. The limited availability of validated biomarkers of inflammasome activity also complicates patient stratification, assessment of target engagement, and monitoring of therapeutic responses. Future research should clarify causal relationships, identify contexts in which inflammasome inhibition is most beneficial, and establish reliable translational endpoints. Overall, inflammasomes represent an important link between aging-associated damage and chronic inflammatory amplification, supporting their investigation as shared targets for early intervention in multiple age-related diseases, while highlighting the need for disease-specific evaluation and rigorous assessment of benefits and risks.

Key words aging, inflammasome, pyroptosis, aging-related diseases

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0373

CSTR: 32369.14.pibb.20260373

* This work was supported by grants from the Science and Technology Project of Beijing Life Science Academy (2025100CC0030, 2025100CB0100, 2024501QPIC05, 2024102QPID06).

** Corresponding author.

CHEN Huan. Tel: 86-10-50853067, E-mail: chenhuan@blsa.com.cn

HOU Hong-Wei. Tel: 86-10-50853099, E-mail: qsfetc@163.com

Received: July 10, 2026 Accepted: October 12, 2026