·诊治分析·

系统性红斑狼疮患者外周血 NLRP3 炎症小体水平与肾损伤发生的关系

王艺文，费张丽，顾娟芳，张斌

【关键词】 系统性红斑狼疮；NOD 样受体蛋白 3 炎症小体；肾损伤
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.12.013
【中图分类号】 R593.24+1　【文献标志码】 A　【文章编号】 1671-0800(2025)12-1263-03

系统性红斑狼疮（SLE）属于自身免疫病，青年女性为高发群体，多表现为关节疼痛、面部蝶形红斑、发烧及消瘦等，临床治愈难度高。SLE 发病后会累及多器官、多系统，诱发诸多并发症，其中以肾损伤较为常见。SLE 肾损伤多表现为肾炎或肾病综合征，严重者会发展为尿毒症，已成为导致 SLE 患者病死的重要原因。目前，临床尚未明确 SLE 病因，一般认为与内分泌、基因、感染及免疫异常等因素有关。SLE 的免疫机制学说可分为固有免疫与适应性免疫，既往临床研究多集中于适应性免疫方面，近年固有免疫逐渐引起关注。固有免疫是天然免疫屏障系统，是机体抵抗病原菌侵袭的第一道防线，而炎症小体是该系统的关键组成部分[1]。外周血 NOD 样受体蛋白 3（NLRP3）是最为常见的炎症小体，由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白（ASC）、半胱氨酸蛋白酶-1（caspase-1）组成，已被证实参与多种疾病发生与发展中，如动脉粥样硬化、感染性疾病、代谢性疾病等[2]。但现阶段，有关 NLRP3 炎症小体水平与 SLE 患者肾损伤的关系尚无明确定论。因此，本研究探讨 SLE 患者外周血 NLRP3 炎症小体水平与肾损伤的相关性，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性分析嘉兴市第一医院 2023 年 1 月至 2024 年 12 月收治的 88 例 SLE 患者的临床资料，根据是否发生肾损伤分为肾损伤组（38 例）与无肾损伤组（50 例）。纳入标准：符合 SLE 诊断标准[3]；首次发病，且未接受过治疗；临床资料完整。排除标准：合并其他自身免疫病、严重感染性疾病；妊娠期或哺乳期女性；长期服用免疫制剂或激素药物；合并代谢性疾病、恶性肿瘤或血液系统疾病；药物性肾损伤；SLE 前已有肾损伤。另纳入同期于本院体检的 56 名健康体检者作为对照组。肾损伤组男 4 例，女 34 例；年龄 20 ～ 34 岁，平均（25.2±3.6）岁；体质量指数 20 ～ 23 kg/m^2，平均（21.65±1.01）kg/m^2。无肾损伤组男 5 例，女 45 例；年龄 21 ～ 35 岁，平均（25.6±3.1）岁；体质量指数 20 ～ 23 kg/m^2，平均（21.59±1.12）kg/m^2。对照组男 6 例，女 50 例；年龄 21 ～ 36 岁，平均（25.7±3.1）岁；体质量指数 20 ～ 24 kg/m^2，平均（21.70±1.13）kg/m^2。3 组上述资料差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）。本研究获得嘉兴市第一医院医学伦理委员会批准，所有研究者均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　外周血 NLRP3 炎症小体检测　采集所有入选者外周血 4 ml 置于抗凝管中，充分摇匀后使用离心机处理，离心转速 1 500 r/min，时长 10 min。离心后去除上层血清，加入淋巴细胞分离液补充至 4 ml，分离出外周血单核细胞（PBMC）。应用 Trizol 试剂裂解细胞，置入冰箱内（−80 ℃）待检。取出标本，室温下解冻，提取 RNA，应用紫外分光光度计测定 RNA 纯度，应用反转录试剂盒将其反转录为 cDNA。采用 PCR 仪扩增，条件：37 ℃ 60 min，85 ℃ 5 min，结束后维持 4 ℃。根据 PCR 试剂盒说明，加入 NLRP3、ASC、caspase-1 引物与荧光染料，反应总体

基金项目：嘉兴市医学重点支撑学科（2023-ZC-016）
作者单位：314000 浙江省嘉兴，嘉兴市第一医院
通信作者：张斌，Email：zbwzmc@163.com

系 20 μl，循环条件：90 ℃ 30 s、95 ℃ 5 s、60 ℃30 s，循环 40 次。NLRP3、ASC、caspase-1 相对表达量均采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法测定。

1.2.2　肾功能指标检测　抽取SLE患者入院当日或次日清晨空腹静脉血 3 ml，离心处理后（转速 3 000 r/min，时长 10 min），留存上层清液，应用全自动生化分析仪检测血肌酐（Scr）、尿素氮（BUN）、尿酸（UA）水平。

1.3　统计方法　采用 SPSS 23.0 软件，计量资料以均数±标准差表示，多组比较采用方差分析，两组比较采用 *t* 检验。采用双变量 Pearson 直线相关性检验NLRP3 炎症小体水平与肾功能指标的关系；绘制受试者工作特征（ROC）曲线，分析NLRP3 炎症小体水平预测 SLE 患者肾损伤价值。*P* ＜ 0.05 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　3 组NLRP3 炎症小体水平比较　肾损伤组、无肾损伤组 NLRP3、ASC 水平均较对照组低，caspase-1 水平较对照组高（均 *P* ＜ 0.05）；肾损伤组 NLRP3、ASC 水平均较无肾损伤组低，caspase-1 水平较无肾损伤组高（均 *P* ＜ 0.05），见表 1。

2.2　肾损伤组与无肾损伤组肾功能指标比较　肾损伤组 Scr、BUN、UA 水平均高于无肾损伤组（均 *P* ＜ 0.05），见表 2。

2.3　NLRP3 炎症小体水平与肾功能指标相关性分析　Pearson 相关性分析显示，NLRP3、ASC 水平与 Scr、BUN、UA 水平均呈负相关（均 *P* ＜ 0.05），caspase-1 与 Scr、BUN、UA 水平均呈正相关（均 *P* ＜ 0.05），见表 3。

2.4　NLRP3 炎症小体水平预测 SLE 患者肾损伤价值　将 SLE 患者肾损伤状况作为状态变量（1=肾损伤，0=无肾损伤），将NLRP3、ASC、caspase-1 水平作为检验变量，绘制ROC 曲线，发现NLRP3、ASC、caspase-1 水平单独及联合预测SLE 患者肾损伤的 *AUC* 分别为 0.850、0.841、0.824、0.930，联合预测 SLE 肾损伤的 *AUC* 均高于单一指标，见表 4、图 1。

3　讨论

SLE 发病机制复杂，主要特点为免疫复合物沉积、自身抗体生成，多存在 T 细胞、B 细胞活化现象，导致免疫功能紊乱。肾脏为 SLE 攻击的主要靶器官，且肾损伤是 SLE 患者预后不良的重要危险因素

表 1　3 组 NLRP3 炎症小体水平比较　ng/ml

组别	NLRP3	ASC	caspase-1
肾损伤组（*n*=38）	0.48±0.13	0.78±0.15	2.94±0.81
无肾损伤组（*n*=50）	0.88±0.13[a]	1.21±0.21[a]	2.15±0.78[a]
对照组（*n*=56）	1.05±0.33[ab]	1.62±0.85[ab]	1.42±0.58[ab]
F 值	70.80	26.62	51.22
P 值	＜ 0.05	＜ 0.05	＜ 0.05

注：NLRP3 为外周血 NOD 样受体蛋白 3，ASC 为凋亡相关斑点样蛋白，caspase-1 为半胱氨酸蛋白酶-1。与肾损伤组相比，a*P* ＜ 0.05；与无肾损伤组相比，b*P* ＜ 0.05

表 2　肾损伤组与无肾损伤组肾功能指标比较

组别	Scr（μmol/L）	BUN（mmol/L）	UA（mmol/L）
肾损伤组（*n*=38）	112.26±10.35	19.26±2.73	490.26±18.53
无肾损伤组（*n*=50）	55.26±6.38	10.26±2.67	389.56±15.49
t 值	31.82	15.51	27.74
P 值	＜ 0.05	＜ 0.05	＜ 0.05

注：Scr 为肌酐，BUN 为尿素氮，UA 为尿酸

表 3　NLRP3 炎症小体水平与肾功能指标相关性分析

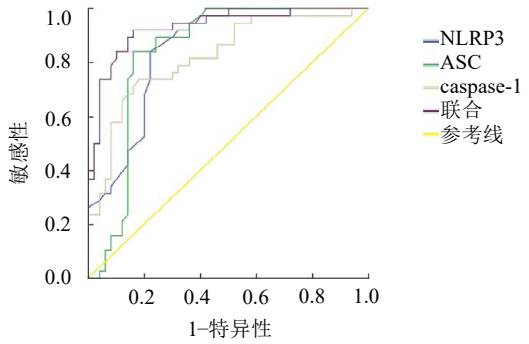
指标	系数	Scr	BUN	UA
NLRP3	*r* 值	−0.518	−0.449	−0.484
	P 值	＜ 0.05	＜ 0.05	＜ 0.05
ASC	*r* 值	−0.423	−0.512	−0.468
	P 值	＜ 0.05	＜ 0.05	＜ 0.05
caspase-1	*r* 值	0.440	0.422	0.490
	P 值	＜ 0.05	＜ 0.05	＜ 0.05

注：NLRP3 为外周血 NO 样受体蛋白 3，ASC 为凋亡相关斑点样蛋白，caspase-1 为半胱氨酸蛋白酶-1，Scr 为肌酐，BUN 为尿素氮，UA 为尿酸

表 4　NLRP3 炎症小体水平预测 SLE 患者肾损伤的价值

指标	*AUC*	*SE*	*Cut-off*	*P* 值	95%*CI*
NLRP3	0.850	0.040	86.235	＜ 0.05	0.771 ～ 0.929
ASC	0.841	0.046	15.384	＜ 0.05	0.751 ～ 0.931
caspase-1	0.824	0.045	425.230	＜ 0.05	0.736 ～ 0.913
联合	0.930	0.028		＜ 0.05	0.875 ～ 0.985

注：NLRP3 为外周血 NOD 样受体蛋白 3，ASC 为凋亡相关斑点样蛋白，caspase-1 为半胱氨酸蛋白酶-1



注：NLRP3 为外周血 NOD 样受体蛋白 3，ASC 为凋亡相关斑点样蛋白，caspase-1 为半胱氨酸蛋白酶-1

图 1　NLRP3 炎症小体水平预测 SLE 患者肾损伤价值的 ROC 图

之一。

炎症小体作为固有免疫重要组成部分，在 SLE 发生与疾病进展中起关键作用。正常状态下，其表达水平较低；当机体被外源性或内源性病原体侵入时，NLRP3 炎症小体会被激活，并召集 ASC，刺激 caspase-1，caspase-1 激活后剪切并修饰 pro-IL-1β与 pro-IL-18，促进 IL-1β、IL-18 细胞因子释放，从而调控机体炎症、免疫反应[4]。现有研究发现，NLRP3 炎症小体在糖尿病、动脉粥样硬化患者中呈高表达，且随着病情康复，其水平会不断下降[5]。另外，也有研究发现，NLRP3 炎症小体与恶性肿瘤的关系错综复杂，在肿瘤不同时期其作用相反，初期会促进病灶增长，发挥促炎作用，而后期可通过诱导细胞焦亡，抑制病灶增长[6]。由此可见，NLRP3 炎症小体在人体内的机制不全是负面的。本研究结果提示 SLE 患者 NLRP3、ASC 呈低表达，可能作为保护因素参与肾损伤发生过程。分析其原因为，一方面，SLE 免疫机制还涉及适应性免疫系统，发病后会被快速激活，能够活化 T、B 细胞，对固有免疫具有明显抑制作用，从而也可抑制其关键组成部分的 NLRP3 炎症小体，故 NLRP3、ASC 表达水平下降[7]；另一方面，SLE 患者干扰素多呈高表达，且与疾病活动度呈正相关，而赵萍[8]研究显示，干扰素对 NLRP3 炎症小体具有抑制作用，由此推测这也是 NLRP3、ASC 低表达的原因之一。

同时，本研究结果表明 SLE 患者 caspase-1 水平呈高表达，且肾损伤密切相关，这一结果与上述 NLRP3、ASC 水平截然不同。这主要是因为 caspase-1 水平不仅受 NLRP3 炎症小体通路影响，也会受其他通路影响[9]。推测其原因可能在于 SLE 患者的 ds-DNA 能够结合 Toll 样受体 4，刺激单核与巨噬细胞中线粒体释放活性氧，进而增加 caspase-1 水平[10]。除此之外，caspase-1 表达增加也可能是 SLE 发病后大量淋巴细胞凋亡，在蛋白水平上的映射。ROC 曲线显示，NLRP3、ASC、caspase-1 水平单独及联合预测 SLE 患者肾损伤的 *AUC* 分别为 0.850、0.841、0.824、0.930，证实 NLRP3 炎症小体水平可有效预测 SLE 患者肾损伤发生风险。

本研究存在一定的不足，未对各指标与肾穿刺病理类型及病变程度进行相关性分析，无法直接反映其与组织学损伤的对应关系。后续可结合肾活检病理积分体系，进一步明确各指标在不同病理分型及损伤分级中的诊断与预后价值。

综上所述，SLE 患者 NLRP3、ASC、caspase-1 水平与肾损伤密切相关，临床可通过检测外周血 NLRP3 炎症小体水平筛查肾损伤高危人群，以尽早制定防范措施，改善疾病预后。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 彭婷,裴华.自噬相关基因 mTOR 信号通路在系统性红斑狼疮发病机制中的作用[J].医学研究生学报,2020,33(1):62-66.

[2] 唐依婷, 高岩, 邵凌云. NLRP3 炎症小体在感染性疾病中作用机制研究进展[J].中国感染与化疗杂志,2024,24(5):607-612.

[3] 曾小峰,陈耀龙.2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J].中华内科杂志,2020(3):172-185.

[4] 王丽菲,罗龙龙,邢国静,等.NLRP3 炎症小体在自身免疫性肝炎中的作用机制[J].临床肝胆病杂志,2024,40(10):2092-2097.

[5] 李文雪,冉建民.NLRP3 炎症小体相关信号通路在糖尿病肾脏病中的研究进展[J].医学综述,2023,29(15):3068-3073.

[6] 华林晔,罗弘杉,林秀莲,等.肿瘤微环境中 NLRP3 炎症小体对乳腺癌转移的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(14):2148-2152.

[7] 蒋志行.NLRP3 炎症小体和自噬相关基因在系统性红斑狼疮患者外周血单个核细胞中的表达及相关性研究[D].沈阳:中国医科大学,2022.

[8] 赵萍.干扰素负向调控 NLRP3 炎性体在系统性红斑狼疮发病中的作用[D].济南:山东大学,2020.

[9] 周伯乐,徐卫东.NLRP3 炎症小体在自身免疫疾病中的作用及机制[J].国际免疫学杂志,2024,47(3):300-305.

[10] 陈佩佩, 朱晓鸥. 系统性红斑狼疮患者中医证型与血清 NLRP3、Caspase-1、IL-1β的关系研究[J].广州中医药大学学报,2025,42(2):272-277.

收稿日期：2025-07-24

（本文编辑：吴迪汉）