

NLRP3 在胎膜早破中的相关性研究

郭佳¹ 白玉芳² (通讯作者) 李舒敏¹ 马君慧² 宋颖²

1.青海大学研究生院 青海 西宁 810000

2.青海大学附属医院 青海 西宁 810000

【摘要】：胎膜早破（PROM）是围产期常见的并发症，可导致宫内感染、新生儿呼吸暂停、早产甚至胎儿死亡等不良后果。已知细胞外基质在整个妊娠期间有助于胎膜的结构完整性，细胞外基质的过度降解可由胎膜组织中核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3（NLRP3）的异常活化引起，该机制的核心在于炎症因子驱动的基质金属蛋白酶（MMPs）上调表达，以及消皮素D（Gasdermin D）介导的细胞焦亡共同破坏胎膜组织架构，本综述重点探讨NLRP3与PROM之间的关联性，以增进对PROM病理机制及临床干预的认知水平。

【关键词】：胎膜早破；核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3；炎症小体；基质金属蛋白酶；细胞焦亡

DOI:10.12417/2705-098X.25.21.019

1 引言

胎膜早破（Premature Rupture of Membrane, PROM）定义为产程开始前胎膜的自行破裂^[1]，若妊娠周期满37周及以上，即为足月胎膜早破；若妊娠周期不足37周，则属于提前发生的胎膜早破（PPROM）^[2]。在妊娠中期和晚期，PROM是一种发病率很高的并发症。研究发现，PROM的发生率约为2.7%~7.1%^[3]，PROM对母亲和婴儿的危害极大，可能导致宫内感染、新生儿呼吸暂停、早产甚至胎儿死亡等严重后果。有研究表明，在体外培养的细菌感染胎膜组织样本中，观察到NLRP3表达增加^[4]，而这种现象可能是由于NLRP3被激活后，进而形成了NLRP3炎症小体，引发炎症反应和细胞焦亡，炎症因子和焦亡产物协同上调MMPs的蛋白表达，加速胶原蛋白降解，使胎膜结构破坏，进而引发胎膜早破。在此基础上全面分析NLRP3蛋白复合物对PROM的调控机理，以及其错综的分子网络如何协同诱导PROM的发生，期望为PROM的防治工作提新的理论支持。

2 胎膜的结构组成及PROM发生机制

2.1 胎膜的结构组成

人类羊膜和绒毛膜，统称为胎膜（FM），对于维持妊娠至关重要，因为它们携带宫内胎儿和羊水。作为胎母界面，胎膜在妊娠期间的主要功能之一是将母体暴露于各种风险因素（例如，母体感染、环境污染物、行为风险）的潜在暴露区分开来，这些因素可能会诱发炎症反应，如果不加以控制，可能导致不良妊娠结局^[5]。

FM的结构复杂，由两个关键部分组成：羊膜及其外侧的绒毛膜。羊膜是一个与胚胎直接接触的薄的无血管层，通常被认为主导着完整FM的机械性能，而绒毛膜将其连接到子宫壁^[6]。羊膜由五个亚层组成：

- （1）上皮细胞层。
- （2）基底膜层，主要含IV型和VI型胶原蛋白及糖蛋白，

起到连接上皮细胞层与下方组织的作用，保障羊膜结构的完整性。

（3）致密层，由致密结缔组织组成，与基底膜共同维持羊膜的强度与弹性。

（4）成纤维细胞层，参与羊膜的修复和再生等过程。

（5）海绵层，是羊膜最外层，其结构相对疏松，海绵层促成羊膜与绒毛膜之间的弹性耦联，也称为中间层^[7]。

FM的外层是绒毛膜，将它们连接到子宫腔和蜕膜（妊娠修饰的子宫内膜）。它由三个亚层组成：

（1）最底层是一个网状结构，其中含有I、III、IV、V和VI型纤维状胶原蛋白，并且分布着绒毛膜间充质细胞。

（2）居中分布的是基底膜层，该层富含IV型胶原蛋白复合物及糖蛋白。

（3）与滋养层接触的绒毛膜滋养层细胞层^[8]。

羊膜和绒毛膜的两个基底膜围绕着富含胶原蛋白的细胞外基质（ECM）的几个亚层，在整个妊娠期间有助于FM的结构稳定性。研究表明，MMP是锌依赖性基质降解酶，可催化羊膜-绒毛膜连接处ECM的胶原和非胶原成分降解^[9]。

2.2 PROM的发生机制

PROM的常见病因主要由有感染、羊膜腔压力异常、宫颈机能不全、宫腔操作创伤、物理机械刺激、细胞凋亡机制、胎膜组织老化、氧化应激、营养代谢障碍以及PPROM史等。导致PROM的最主要的原因就是感染，通过阴道和宫颈的上行感染被认为是最广泛的感染途径^[10]。

病原体入侵会引发连锁炎症反应，微生物相关分子被模式识别受体（如Toll样受体）辨识后，可促进促炎性趋化因子及细胞因子的分泌，如IL-8、IL-1 β 和TNF- α 等促炎因子，相关物质生成后，炎症反应呈现明显加重趋势，由于炎症反应的启动，磷脂酶A2进入释放阶段，花生四烯酸进一步代谢为前列腺素，

若机体前列腺素浓度显著增高时,可引发子宫节律性收缩伴随宫颈软化,进而引发胎膜破裂^[11]。

MMPs 属于透明质酸蛋白酶家族,其酶学活性的实现须依赖钙离子(Ca²⁺)和锌离子(Zn²⁺)这两种辅助因子,该类酶同属中性内肽酶范畴,可以降解细胞外基质(主要是胶原蛋白和弹性蛋白)的关键酶类,胶原蛋白支架的崩解直接触发了胎膜结构的力学崩溃^[12]。明胶酶B(基质金属蛋白酶9)被认为是介导膜内胶原酶活性的重要蛋白酶,并已在蜕膜、绒毛膜和羊膜中以与TIMP1结合的无活性前体形式发现^[13]。当被激活时,它的主要功能是分解IV型胶原蛋白,而这种蛋白质正是构成羊膜基底膜的主要物质^[14]。在正常的妊娠过程中,孕妇体内的TIMPs与MMPs水平呈现一种理想的动态平衡,这对于保持胎膜组织的结构完整性至关重要。然而,若该动态平衡发生紊乱,TIMPs与MMPs的稳态若被打破,这种失衡直接引发ECM的快速降解,以致产妇最终出现胎膜早破现象^[15]。

NLRP3 炎症小体作为目前研究最广泛的炎症小体,NLRP3炎症通路可诱发强烈的炎症风暴及细胞焦亡现象,这一过程会导致大量炎症介质及DAMPs的释放,同时提高MMPs的表达水平和活性,最终诱发胎膜过早破裂。

3 NLRP3 与胎膜早破

3.1 NLRP3 参与形成炎症小体

身体的先天免疫系统,是抵御各种有害刺激的第一道屏障,由许多类物质组成,包括炎症小体—一种在胞质溶胶内结合的多聚体蛋白复合物^[16,17],该类细胞的骨架系统内散在分布着模式识别受体(PRRs),其是免疫系统中的传感器,可检测病原体相关分子模式(PAMPs)和损伤相关分子模式(DAMPs),并且在先天免疫反应的起始阶段起核心作用。

从定位角度划分,PRRs可分为跨膜受体与细胞内受体两大类。其中,跨膜蛋白主要包括Toll样受体(TLRs)和C型凝集素受体(CLRs),而胞质蛋白则包括核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)富含亮氨酸重复序列(LRR)的受体(NLRs)、视黄酸诱导基因1(RIG-1)样受体(RLRs)和黑色素瘤缺失蛋白2(AIM2)样受体(ALRs)以及cgas样受体^[18]。

NLRP3 炎症小体主要由核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)细胞凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)和前体半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-1(pro-cysteinyI aspartate specific proteinase-1, pro-caspase-1)组成^[19]。

NLRP3 属于NOD样受体家族,由三个结构域组成:(1)N-端热蛋白结构域(pyrimidomian, PYD),用于接头蛋白结合。(2)中央的核苷酸结合结构域(central nucleotide-binding domain, NACHT或NOD),具有ATPase活性,负责寡聚化。

(3)C-端富含亮氨酸重复序列结构域(leucine-rich repeats, LRR),用于感知配体或危险信号变化^[20]。ASC包含一个N端PYD结构域和一个C端CARD结构域,通过PYD-PYD相互作用招募NLRP3,再通过CARD-CARD相互作用招募Caspase-1,充当桥梁^[21]。Caspase-1被招募并结合到ASC的CARD结构域上,发生自我切割活化^[22]。

3.2 NLRP3 炎症小体的激活

NLRP3 炎症小体的活化需经历两个阶段。第一个启动阶段,PAMP或DAMP被细胞表面相应的模式识别受体(PRR)识别,例如Toll样受体-4(TLR-4)或肿瘤坏死因子受体(TNFR),特异性识别后并迅速结合PAMPs或DAMPs,引发核转录因子κB(NF-κB)信号通路的活化,进而促进NLRP3、pro-IL-1β与pro-IL-18的mRNA生成。此类启动反应还能介导NLRP3蛋白发生翻译后修饰^[20]。第二个激活阶段涉及到许多激活剂,如胆固醇、尿酸、三磷酸腺苷,以及环境中的刺激源,如石棉、紫外线、病原微生物与其代谢产物。在此步骤中,C端作为内源性刺激的感受位点,它由自身N端的PYD结构域,同ASC相关凋亡斑点样蛋白的pyrin结构域(PYD)形成结合。pro-caspase-1在募集作用下进行自我切割,生成活性形式的caspase-1,激活态的caspase-1能催化pro-IL-1β和pro-IL-18前体的水解,形成活性IL-1β和IL-18。其中,IL-1β作为炎症过程的核心调控分子,继而诱发一系列次级炎症介质的合成,比如IL-6、TNF-α及IFNγ^[23]。另一方面,经激活的caspase-1可介导gasdermin D的切割,引发GSDMDNT结构域的游离,该分子域可诱导细胞膜发生孔洞化,引起细胞内炎症相关分子(如IL-1β和IL-18)外排,引起细胞水肿,最终进入细胞焦亡阶段^[24]。

目前,我们对于NLRP3炎症小体被激活的具体机制,还需进一步探究。可能的过程包括细胞内钙浓度的变化^[25]、溶酶体损伤^[26]、线粒体损伤^[27]、钾离子外排^[28],以及活性氧(ROS)产生^[29]。

3.3 NLRP3 炎症小体与 PROM

在正常妊娠中,胎膜中的免疫细胞(如巨噬细胞)和结构细胞(羊膜上皮细胞、绒毛膜滋养细胞)均存在NLRP3炎症小体相关分子的微弱表达,它可能作为免疫监视的一部分,参与维持局部无菌环境和组织稳态^[30]。亚临床感染、羊膜腔感染、缺氧、机械牵拉以及氧化应激等病理状态会触发PAMPs(例如细菌LPS)和DAMPs(如HMGB1、ATP、尿酸、线粒体DNA和细胞外基质降解产物)的大量释放,影响局部无菌环境,被视为胎膜早破的预警信号,上述危险信号被胎膜细胞(特别是羊膜上皮细胞及蜕膜巨噬细胞)检测到时,从而引发NLRP3炎症小体的形成及激活过程。若caspase-1被激活,即可触发IL-1β和IL-18的大量合成与分泌,IL-1β作为炎症反应的核心组分,可明显上调NF-κB通路活性,该过程可进一步刺激机体合成大量其他炎症介质(如IL-6, IL-8, TNF-α)、MCP-1这类

趋化因子及 MMPs 的表达水平, IL-18 能够刺激干扰素- γ (IFN- γ) 的生成, 提升 Th1 介导的免疫活性, 既可促发炎症又能诱导细胞凋亡。

PROM 的特征是胎膜结构异常和炎症。这种状况不仅会破坏膜的完整性, 使其结构受损, 同时也会对身体的免疫系统产生一定影响。在生殖道感染的情况下, 炎症可以触发各种蛋白质分子的产生, 这些蛋白质分子积极参与胎盘膜组织的免疫机制。NLRP3 激活驱动的炎症因子风暴 (尤其是 IL-1 β) 显著上调 MMPs (如 MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9) 的表达和活性。MMPs 主要负责胎膜中胶原蛋白和弹性蛋白等细胞外基质成分的降解, 胶原蛋白网络瓦解与胎膜强度下降及破裂存在直接因果关系^[4]。同时, 这些炎症因子对组织金属蛋白酶抑制剂 (TIMPs) 的生成具有抑制作用, 减少其在组织中的表达水平, 进一步加剧 ECM 的破坏^[15]。NLRP3 激活驱动的炎症反应在胎膜局部形成持续的促炎微环境, 这会促使更多的中性粒细胞以及单核细胞或巨噬细胞向该区域聚集并渗入组织内, 释放更多蛋白酶和活性氧, 共同加速胎膜组织的溶解和弱化。

参考文献:

- [1] Getahun T, Kassaye S, Kenay A T, et al. Prevalence of premature rupture of membrane and its associated factors among pregnant women in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. [J]. SAGE open medicine, 2021, 9 20503121211053912-20503121211053912.
- [2] Gultom A, Wijaya C, Sihombing A J. Outcome of Elderly Pregnancy Complicated with Anaemia and PROM [J]. Journal of Advances in Medicine and Medical Research, 2025, 37(6): 9-17.
- [3] Xiao S, Lin M. Clinical Characteristics and Risk Factors of Premature Rupture of Membranes Infection in Pregnant and Lying-in Women. [J]. SLAS technology, 2025, 100320.
- [4] 西慧芳, 范宁, 梁红, 等. ENO2/NLRP3 炎症小体通路表达对胎膜早破孕妇并发羊膜腔感染的预测价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(19): 3012-3016.
- [5] Truong N, Menon R, Richardson L. The Role of Fetal Membranes during Gestation, at Term, and Preterm Labor. [J]. Placenta and reproductive medicine, 2023, 2
- [6] Doron S, Eliezer S. New Insights on the Biomechanics of the Fetal Membrane. [J]. Frontiers in bioscience (Scholar edition), 2023, 15(2): 6-6.
- [7] Sara L, Kern T, Hofmann N, et al. Human Amniotic Membrane: A review on tissue engineering, application, and storage. [J]. Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials, 2020, 109(8): 1198-1215.
- [8] J T S, S G T, Jason M, et al. Standardized reporting of amnion and amnion/chorion allograft data for wound care. [J]. Health science reports, 2022, 5(5): e794-e794.
- [9] Bautista B G, Zacarias S S, Gabriel V G, et al. Escherichia coli induced matrix metalloproteinase-9-activity and type IV collagen degradation is regulated by progesterone in human maternal decidua [J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2024, 24(1): 645-645.
- [10] M L K, R P B, S Y L, et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. [J]. Microbiome, 2017, 5(1): 6.
- [11] Das N U. Infection, Inflammation, and Immunity in Sepsis [J]. Biomolecules, 2023, 13(9):
- [12] Ge Z, Jian-Xin D, Fang-Fei Z, et al. Expression of matrix metalloproteinase-9 and its substrate level in patients with premature rupture of membranes. [J]. Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology, 2017, 37(4): 441-445.

细胞焦亡是一种炎症相关的程序性细胞死亡方式, 当身体遭遇病原体感染或受到其他危险信号刺激时, PROM 的发生依赖于胎膜细胞启动细胞焦亡的经典和/或非经典途径。NLRP3 和 Caspase-1 共同构成细胞焦亡经典信号通路的核心组分。有研究发现, 胎膜早破组孕妇胎膜中 NLRP3 mRNA 与 Caspase-1 mRNA 的表达量显著高于正常对照组^[31]。由此推断在 PROM 的胎膜组织中发生了细胞焦亡。当细胞进入焦亡阶段, Caspase-1 催化 Gasdermin D (GSDMD) 的断裂^[24], 游离出 N 端活性域, 该 N 端片段能诱导质膜孔洞形成, 细胞质成分外溢, 引发梯度失调与渗透压升高, 引发胎膜细胞程序性死亡及溶解, 使 DAMPs 与促炎介质进一步外泄, 形成正反馈循环, 细胞死亡直接削弱了胎膜的结构完整性^[32]。

4 结语与展望

综上, NLRP3 在 PROM 发病机制中主要作用可能是促进炎症因子释放, 随后导致细胞焦亡, 并在胎盘中甚至可能在整个身体出现炎症反应。需要进一步的全面研究来探索 NLRP3 在 PROM 发病机制中的确切作用, 有望为 PROM 防治提供新策略。

- [13] 刘文翠,白玉芳.基质金属蛋白酶-2,7,9 与胎膜早破的相关研究[J].临床医药文献电子杂志,2018,5(56):39.
- [14] M L N,M D A,J A E.Matrix metalloproteinases in preterm prelabor rupture of membranes in the setting of chorioamnionitis:a scoping review.[J].American journal of reproductive immunology(New York,N.Y.:1989),2022,89(1):
- [15] 章琼,滕慧,胡玉利,等.注射用醋酸亮丙瑞林微球联合腹腔镜对子宫内膜异位症患者血清 TIMP-1、MMP-9 水平及受孕率的影响[J].河北医学,2019,25(5):726-732.
- [16] M H B,Yiming X,Savannah B,et al.The NLRP3 Inflammasome Pathway:A Review of Mechanisms and Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases.[J].Frontiers in aging neuroscience,2022,14 879021-879021.
- [17] Haitao G,B J C,P-Y J T.Inflammasomes:mechanism of action,role in disease,and therapeutics.[J].Nature medicine,2015,21(7):677-87.
- [18] P G A,Sandy A,Migliari L B,et al.Pattern Recognition Receptors and the Host Cell Death Molecular Machinery.[J].Frontiers in immunology,2018,9 2379.
- [19] Alireza S,Mohamad M,Mohammad K A,et al.Divergent functions of NLRP3 inflammasomes in cancer:a review[J].Cell Communication and Signaling,2023,21(1):232-232.
- [20] Tan Z,Shuzhe D,Ru W.Research Progress of Mitochondrial Mechanism in NLRP3 Inflammasome Activation and Exercise Regulation of NLRP3 Inflammasome[J].International Journal of Molecular Sciences,2021,22(19):10866-10866.
- [21] Tao G,Lei L,Wei J,et al.DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases.[J].Nature reviews.Immunology, 2020,20(2):95-112.
- [22] Xue Y,Tuipulotu E D,Tan H W,et al.Emerging Activators and Regulators of Inflammasomes and Pyroptosis[J].Trends in Immunology, 2019,40(11):1035-1052.
- [23] Yanli W,Hui K,Xiaoning Z,et al.Activation of NLRP3 inflammasome enhances the proliferation and migration of A549 lung cancer cells.[J].Oncology reports,2016,35(4):2053-64.
- [24] Ye Y,Yin P L,Wei B,et al.Hydrogen inhibits endometrial cancer growth via a ROS/NLRP3/caspase-1/GSDMD-mediated pyroptotic pathway.[J].BMC cancer,2020,20(1):28.
- [25] Manuela R,Matthias P,Nora R,et al.Extracellular Ca²⁺ is a danger signal activating the NLRP3 inflammasome through G protein-coupled calcium sensing receptors.[J].Nature communications,2012,3(12):1329.
- [26] Veit H,Eicke L.Critical functions of priming and lysosomal damage for NLRP3 activation.[J].European journal of immunology, 2010,40(3):620-3.
- [27] Lyu J,Mehta L J,Li Y,et al.Mitochondrial Autophagy and NLRP3 Inflammasome in Pulmonary Tissues from Severe Combined Immunodeficient Mice after Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation[J].Chinese Medical Journal,2018,131(10):1174-1184.
- [28] Hafner-Bratkovič I,Pelegrín P.Ion homeostasis and ion channels in NLRP3 inflammasome activation and regulation[J].Current Opinion in Immunology,2018,52 8-17.
- [29] Zhou R,Yazdi S A,Menu P,et al.Erratum:A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation[J].Nature:International weekly journal of science,2011,475(7354):122-122.
- [30] Ji-Yeon P,Sung-Gang J,Ha-Nul L,et al.Tendril extract of Cucurbita moschata suppresses NLRP3 inflammasome activation in murine macrophages and human trophoblast cells.[J].International journal of medical sciences,2020,17(8):1006-1014.
- [31] 钱云英,钱桂英,蔡奚梅,等.细胞焦亡相关蛋白在胎膜早破孕妇胎膜组织中的表达及其与妊娠结局的关系[J].江苏大学学报(医学版),2024,34(04):283-289+306.
- [32] 张小蕾,邓东锐.细胞焦亡和炎性小体在妊娠相关疾病中的研究进展[J].现代妇产科进展,2022,31(10):795-797.