



神经损伤诱导蛋白1(NINJ1): 从介导细胞质膜破裂到炎症性疾病治疗靶点

郑诗棋^{1†}, 张琪琦^{1†}, 杨丹², 邓万燕^{1*}

1. 重庆医科大学基础医学院病原教研室, 重庆 400010

2. 武警重庆市总队医院, 重庆 400000

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: dengwanyan@cqmu.edu.cn

收稿日期: 2025-06-24; 接受日期: 2025-09-10; 网络版发表日期: 2025-12-26

国家自然科学基金(批准号: 82422035, 82371785)和重庆市自然科学基金(批准号: CSTB2023NSCQ-JQX0013, CSTB2022NSCQ-LZX0031)资助

摘要 神经损伤诱导蛋白1(nerve injury-induced protein 1, NINJ1)最初被发现作为一种新型黏附蛋白参与细胞间相互作用。早期关于NINJ1的研究主要聚焦于神经损伤修复、组织与血管稳态等。近年来, NINJ1被发现是程序性细胞死亡终末阶段介导质膜破裂(plasma membrane rupture, PMR)的关键执行分子, PMR过程会释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)进而放大炎症反应。该机制已被证实参与人类多种疾病如炎症性疾病、肿瘤以及脓毒症的发生发展。因此, 靶向NINJ1可能成为治疗免疫性疾病的重要策略。本文总结NINJ1的激活机制、生理及病理功能以及靶向NINJ1的治疗策略, 并讨论NINJ1作为疾病治疗靶点的应用前景和面临的挑战。

关键词 神经损伤诱导蛋白1, 质膜破裂, 炎症性疾病, 治疗策略

神经损伤诱导蛋白1(nerve injury-induced protein 1, NINJ1)是一个分子量约为16 kD的跨膜蛋白, 包含一个两亲性的N端螺旋结构, 后续连接两个疏水性跨膜螺旋^[1]。NINJ1属于Ninjurin家族蛋白, 哺乳动物有NINJ1和NINJ2两种亚型, 它们具有保守的跨膜结构域, 但黏附基序和表达模式却截然不同^[2]。NINJ1由152个氨基酸组成, 其中第26至37位氨基酸是NINJ1的黏附结构域, 第72至100位氨基酸和第118至139位氨基酸是NINJ1的跨膜结构域^[3,4]。早前研究发现, NINJ1通过其黏附结构域间的相互作用介导神经细胞黏附并促进轴突生长, 在神经损伤修复、组织及血管稳态中发

挥重要作用^[2,3]。最新研究表明, NINJ1是多种程序性细胞死亡终末阶段质膜破裂(plasma membrane rupture, PMR)的关键执行分子, 进一步拓展NINJ1的功能及其在多种疾病中的重要性^[1,5~8]。本文聚焦于NINJ1的发现、生理病理功能, 并结合最新研究进展, 总结NINJ1诱导PMR的分子机制以及靶向NINJ1在脓毒症、肿瘤及炎症性疾病中的应用前景及挑战。

1 NINJ1的生理与病理功能

Araki等人^[3]在1996年率先发现NINJ1表达于大鼠

引用格式: 郑诗棋, 张琪琦, 杨丹, 等. 神经损伤诱导蛋白1(NINJ1): 从介导细胞质膜破裂到炎症性疾病治疗靶点. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 503–513
Zheng S Q, Zhang Q Q, Yang D, et al. Nerve injury-induced protein 1 (NINJ1): from mediating plasma membrane rupture to therapeutic targets for inflammatory diseases (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 503–513, doi: 10.1360/SSV-2025-0093

背根神经节神经元和坐骨神经末梢施万细胞中, 因其在神经损伤后表达上调而被命名为“神经损伤诱导蛋白1”。作为一种跨膜蛋白, NINJ1包含两个疏水性跨膜螺旋 $\alpha 3$ 和 $\alpha 4$ 形成的跨膜结构域, 以及 $\alpha 1$ 螺旋和 $\alpha 2$ 螺旋形成的胞外结构域^[9]。通过冷冻电子显微镜, Degen等人^[5]报道, NINJ1的四段 α 螺旋($\alpha 1 \sim \alpha 4$)沿N端至C端依次排列, 其中 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 为两亲性螺旋, 在L56处分开, 呈近似垂直分布。并且 $\alpha 1$ 的Lys45与相邻 $\alpha 1$ 的Asp53形成盐桥, $\alpha 3$ 与 $\alpha 4$ 通过阳离子- π 相互作用(可能涉及Lys65与Phe135)实现分子间连接。而Sahoo等人^[10]的研究提出 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 在L52处被一个扭结分开。与Degen等人^[5]报道 $\alpha 3$ 和 $\alpha 4$ 螺旋呈直线结构不同的是, David等人^[11]提出NINJ1的 $\alpha 3$ 和 $\alpha 4$ 螺旋是弯曲的, 其转折点位于 $\alpha 3$ 的Gly93和Gly95以及 $\alpha 4$ 的Gly124残基, 在结构上形成的凹面的疏水侧更易与细胞膜结合。鉴于其表达特性, NINJ1在神经损伤修复中展现出特有的功能。除了在受损的周围神经系统表达, NINJ1也在多种上皮来源的组织中广泛表达^[2]。除具有神经再生的作用外, NINJ1在调节组织及血管稳态中也有着重要的作用。

1.1 NINJ1参与神经损伤修复

周围神经系统(peripheral nervous system, PNS)的一个显著特征是其损伤后具备轴突再生能力^[12]。PNS轴突再生的环境包括施万细胞及其基底层、成纤维细胞、胶原、退化髓磷脂和吞噬细胞, 而施万细胞是周围神经系统的主要胶质细胞, 对神经损伤作出反应^[3]。PNS损伤导致轴突变性和周围施万细胞的表型改变, 而这种改变与轴突本身相关, 因为随着轴突的再生, 这些改变会被逆转^[13]。NINJ1最初是在鉴定与神经损伤有关的分子过程中发现的, 坐骨神经挤压受伤后, NINJ1在坐骨神经远端表达显著上调, 并通过介导嗜同性黏附促进背根神经节神经元的神经突延伸^[3]。Tomita等人^[14]利用坐骨神经挤压损伤小鼠模型进一步证实, NINJ1在损伤神经组织中表达上调且在周围神经再生中发挥重要作用。有研究表明NINJ1在麻风病神经再生中发挥功能。研究发现, 麻风分枝杆菌刺激能够上调施万细胞中NINJ1 mRNA水平, 并且通过单核苷酸多态性分析发现携带NINJ1 asp110ala突变的麻风病患者表现出NINJ1低表达, 伴随着周围神经损伤风险增加^[15,16], 表明asp110ala可能是麻风病神经损伤的一个有价值的遗传标记。另外, 在中枢神经系统(central

nervous system, CNS)中, NINJ1表达细胞主要定位于脑膜、脉络丛和实质血管周围间隙, 当中枢神经系统发炎时, 白细胞和一些血管内皮细胞NINJ1的表达增加, 许多表达NINJ1的白细胞迁移至中枢神经。Ifegagan等人^[17]发现, NINJ1可以通过介导体外细胞-细胞嗜同性黏附来参与免疫细胞穿过血脑屏障内皮细胞的迁移。此外, NINJ1还通过调节前突膜动力学增强巨噬细胞运动和随之而来的免疫细胞外渗^[18]。Lee等人^[19]发现, NINJ1会引起缺血后脑中的嗜中性粒细胞浸润和炎症的加重, 并且使用N-末端阻断肽功能性阻断NINJ1可以抑制中风大脑中动脉闭塞动物模型中的炎症和神经元损伤。另外, 有研究表明, NINJ1还可能通过调节丘脑神经元中的突触传递和谷氨酸信号传导失调, 参与重复和焦虑行为障碍相关的神经精神障碍^[20]。这些研究表明, NINJ1在神经损伤修复、再生及组织形成中具有重要的功能, 并作为神经炎症相关疾病治疗的重要靶点。

1.2 NINJ1调节组织与血管稳态

心脑血管疾病发病率呈逐年上升趋势, 已成为危害人类健康的主要“杀手”, 其共同的基本病理生理学特征为血管功能失衡及损伤修复异常, 继而引起血管重构^[21]。研究显示NINJ1参与血管生成、血管成熟和血管重塑的过程。在调控血管生成方面, Kim等人^[22]发现在糖尿病性勃起功能障碍小鼠模型中, 海绵体内皮细胞和背神经束中NINJ1的表达均明显高于对照组, 提示NINJ1在性勃起功能障碍中具有重要作用。随后, Yin等人^[23]通过使用NINJ1中和抗体或NINJ1敲除能够有效阻断蛋白介导的阴茎血管生成和神经再生以及勃起功能的恢复。因此, NINJ1可负调控阴茎组织中的血管生成, 诱导勃起功能不良, 抑制NINJ1成为治疗勃起功能障碍的一种新策略^[23]。同时, Matsuki等人^[24]通过体外血管生成实验同样发现, NINJ1通过减少周细胞的营养作用而负调节新生血管的形成。在血管成熟方面, NINJ1通过与周细胞和血管内皮细胞间相互作用参与功能性成熟血管形成, 从而促使缺血后血流恢复^[25]。NINJ1通过类似的机制介导损伤皮肤组织的血管成熟, 进而促进皮肤伤口的迅速愈合^[26]。此外, Hor-iuchi等人^[27]发现, NINJ1在受损血管壁增厚的成熟微血管的形成中发挥重要作用, 有助于血管外膜微血管成熟并调节血管重构。大鼠眼部发育过程中使用

NINJ1中和抗体减缓玻璃体血管系统的退化,表明NINJ1在血管稳态中发挥重要作用^[28]。除了调节血管稳态,NINJ1在其他组织稳态中也发挥作用。例如,NINJ1通过提高前破骨细胞的存活率从而影响骨稳态^[29]。在心肌细胞中NINJ1也有表达,NINJ1 N-糖基化修饰通过调节肌细胞的生长从而影响肌细胞的稳态^[30]。鉴于NINJ1在调节和维持组织与血管稳态中的重要作用,因此,靶向NINJ1已然成为治疗心脑血管疾病的潜在重要靶点。

2 NINJ1: 介导细胞PMR放大炎症

程序性细胞死亡(主要包括细胞焦亡、细胞凋亡、程序性坏死及铁死亡等)释放细胞内容物并充当危险信号并诱导炎症(图1A)^[31]。这些细胞死亡最终会肿胀破裂,而PMR成为死亡的终末事件^[1,7]。传统观点认为PMR是细胞死亡过程中由渗透压驱动的被动伴随现象^[32]。当细胞发出死亡信号后,NINJ1被激活并在细胞膜表面组装聚集,形成类似“拉链”的聚合物,像拉开拉链一样打开细胞膜,导致细胞裂解加剧内容物释放,这些内容物可作为损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)进一步放大炎症^[1,5~8](图1B)。因此,程序性细胞死亡发生过程中PMR并非被动渗透性裂解事件,而是受NINJ1主动调控的过程,颠覆学界对PMR的传统认知。值得注意的是,无论何种细胞死亡方式,NINJ1敲除均可不同程度缓解PMR且不影响细胞死亡进程^[1],提示NINJ1的核心功能并非调控细胞死亡本身,而是参与细胞死亡后的炎症激活级联放大反应,因此,了解NINJ1激活机制将为炎症性疾病提供新的治疗靶点和策略。

虽然目前的研究对NINJ1的结构解析有所不同,但均发现其L121位点的突变,导致NINJ1的功能受损,细胞裂解的能力明显下降,表明NINJ1的结构对于其介导质膜破裂的功能至关重要。基于NINJ1的结构特点,目前有两种潜在的PMR机制被提出^[5,10,11](图2)。在非激活状态下,NINJ1以单体的形式存在于细胞膜,其 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 螺旋在胞外侧不与细胞外膜直接作用, $\alpha 3$ 和 $\alpha 4$ 螺旋插入膜中^[5,11,33]。而当细胞接收到死亡信号后,NINJ1的 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 螺旋插入膜中,通过 $\alpha 3$ 和 $\alpha 4$ 螺旋以及相邻亚单位的 $\alpha 1$ 螺旋桥连形成纽扣状构象来驱动NINJ1的寡聚,通过特异性相互作用连接相邻单体快

速寡聚化,这种结构通过内部的亲水性结构切割细胞膜并破坏其完整性,通过将 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 螺旋的亲水面引入到疏水面从而形成孔隙,导致细胞内容物释放到胞外^[5]。Degen等人^[5]提出膜损伤模型:NINJ1单体聚合形成单链聚合物,其亲水侧通过排斥脂膜破坏膜的稳定性并形成孔洞。在此基础上,他们进一步提出,两条NINJ1单链以反向平行方式堆叠形成双链结构。其外侧疏水区与脂质膜相连,内侧亲水区形成空腔。当双链结构的两侧打开,在渗透压的驱动下通过类似“拉链”的开启机制损伤细胞膜并释放内容物,该方式可能形成更大膜孔以促进PMR^[5]。David等人^[11]和Sahoo等人^[10]则提出“曲奇切割”膜溶解模型:NINJ1寡聚体可形成环状结构,环内侧通过疏水作用与细胞膜紧密结合,外侧亲水结构对细胞膜产生张力,促使细胞膜打开,并导致NINJ1环包裹的膜盘状结构脱落。这种模型使NINJ1在膜表面形成多孔结构,随着膜孔数量超过细胞修复阈值,最终引发PMR。由NINJ1介导的这两种细胞PMR机制显著不同,主要区别在于NINJ1的亲水结构域存在于环状结构的外部还是内部,从而导致膜破裂阶段仅仅对磷脂进行切割还是整个膜盘被切割。目前关于NINJ1介导的这两种PMR机制均以其冷冻电子显微镜结构为基础提出,或许通过原子力显微镜或超高分辨荧光显微镜等技术对NINJ1进行PMR阶段的原位动态成像将有助于全面揭示NINJ1介导的PMR。值得注意的是,这些机制显著区别于Gasdermin家族蛋白的成孔模式^[34],这将为靶向干预炎症相关疾病提供新方向。以上研究表明,NINJ1通过其胞外结构域进行寡聚化并调控后续的PMR,但目前触发NINJ1激活的机制仍然未知,未来可以以NINJ1的潜在激活机制作为进一步研究。

3 NINJ1在疾病中的功能

NINJ1介导的细胞死亡终末阶段PMR发生的关键执行分子,促使乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)和DAMPs释放。这一过程具有双重效应:既通过触发炎症反应清除病原体感染,又可诱发慢性炎症导致组织损伤^[1,7,11]。同时Kayagaki等人^[1]也发现,NINJ1基因敲除的小鼠比野生型小鼠更容易感染柠檬酸杆菌,表明NINJ1可以通过介导PMR进而参与机体抵御外源性感染的过程。因此,NINJ1介导的PMR与感染性

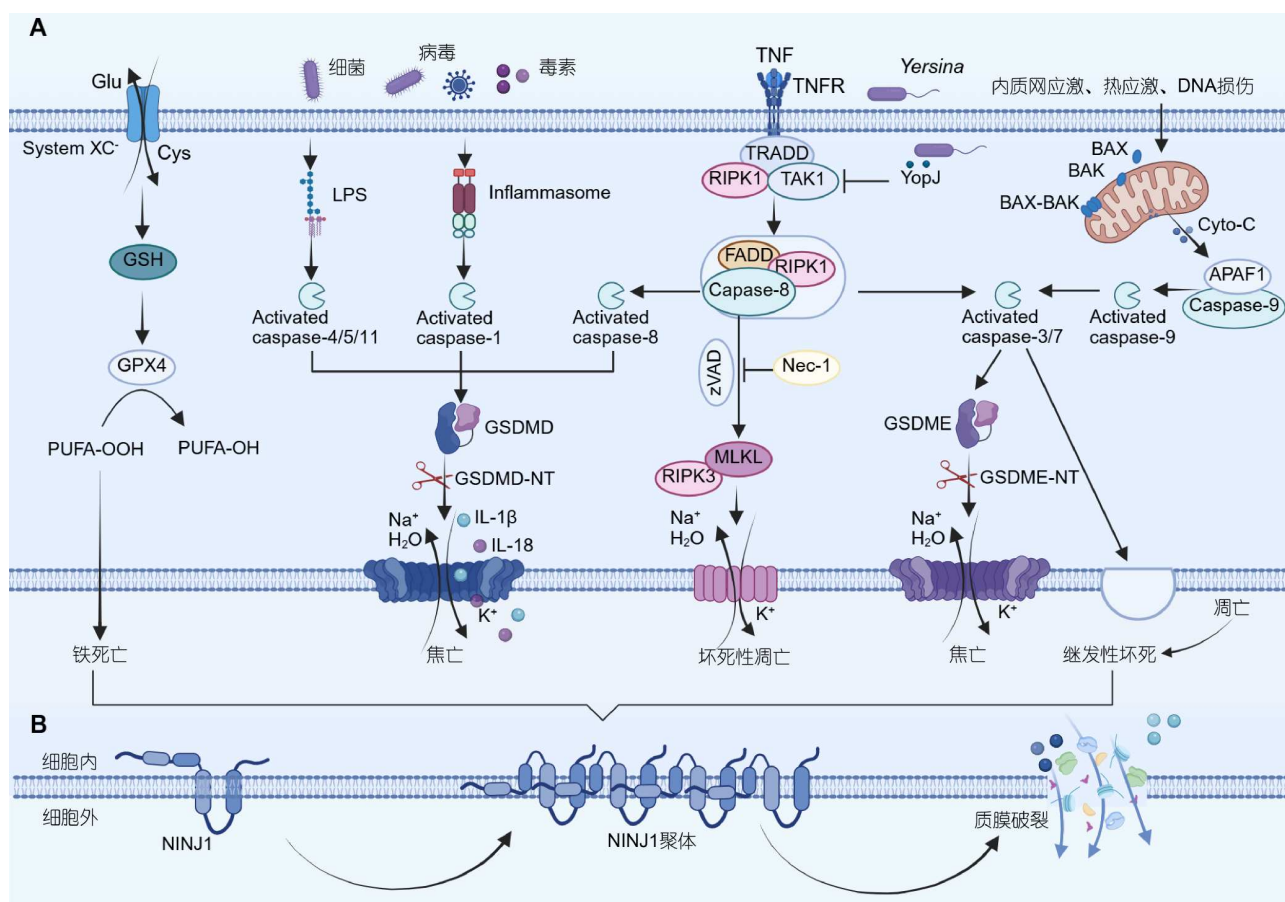


图 1 NINJ1介导不同细胞死亡形式终末阶段的PMR。A: 不同细胞死亡形式。细胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)的消耗和谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性的降低, 导致未代谢的脂质过氧化物积累, 诱导铁死亡; 外源病原体感染启动caspase-1依赖性经典途径或caspase-4/5/11依赖性非经典炎症小体介导的细胞焦亡; 耶尔森氏菌感染活化caspase-8介导GSDMD的切割, 从而引发细胞焦亡; 细胞应激状态下激活内源性细胞凋亡, 死亡受体通过激活caspase-8启动外源性细胞凋亡, 在此过程中caspase-3的活化同时会切割GSDME触发细胞焦亡; 当caspase-8酶活被抑制, RIPK3招募并磷酸化MLKL引发细胞坏死; B: NINJ1介导程序性细胞死亡终末阶段的PMR。在正常状态下, NINJ1以单体形式存在于细胞质膜中, 当细胞死亡诱导时, NINJ1在膜上形成寡聚体, 从而导致细胞PMR, 释放大量DAMPs

Figure 1 NINJ1 mediates PMR at the end stage of different forms of cell death. A: Depletion of GSH and reduction of GPX4 activity lead to the accumulation of unmetabolized lipid peroxides, inducing iron death; pathogen infection initiates the caspase-1-dependent canonical or caspase-4/5/11 dependent non-canonical inflammasome-mediated pyroptosis; *Yersinia* infection activates caspase-8 to mediate GSDMD cleavage, which leads to pyroptosis; in stressed cells, endogenous apoptosis is activated, and the death receptor activates exogenous apoptosis by activating caspase-8. In this process, the activation of caspase-3 will cleave GSDME to trigger pyroptosis. When caspase-8 is inhibited, RIPK3 recruits and phosphorylates MLKL, leading to necroptosis; B: NINJ1 mediates PMR at the end stage of programmed cell death. Under normal conditions, NINJ1 exists in the plasma membrane as a monomer. When cell death is induced, NINJ1 forms oligomers on the membrane, which causes PMR and releases a large amount of DAMPs

疾病以及慢性炎症疾病的发生发展密切相关, 是治疗这些疾病的重要靶点。

3.1 NINJ1与肿瘤

NINJ1能诱导衰老过程并且可能参与肝癌发生过程中细胞衰老的调控^[35]。NINJ1也在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者的再生结节中表达, 并

且可能参与病毒感染相关的肝硬化性肝癌的形成和进展^[36]。也有研究发现NINJ1还在尿路上皮性膀胱癌中表达^[37]。研究表明, NINJ1缺失通过减少肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)诱导的肝细胞凋亡减轻脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)/D-氨基半乳糖(D-galactosamine, GalN)诱导的急性肝衰竭^[38]。肿瘤抑制蛋白p53通过调节细胞周期阻滞、细胞凋亡和

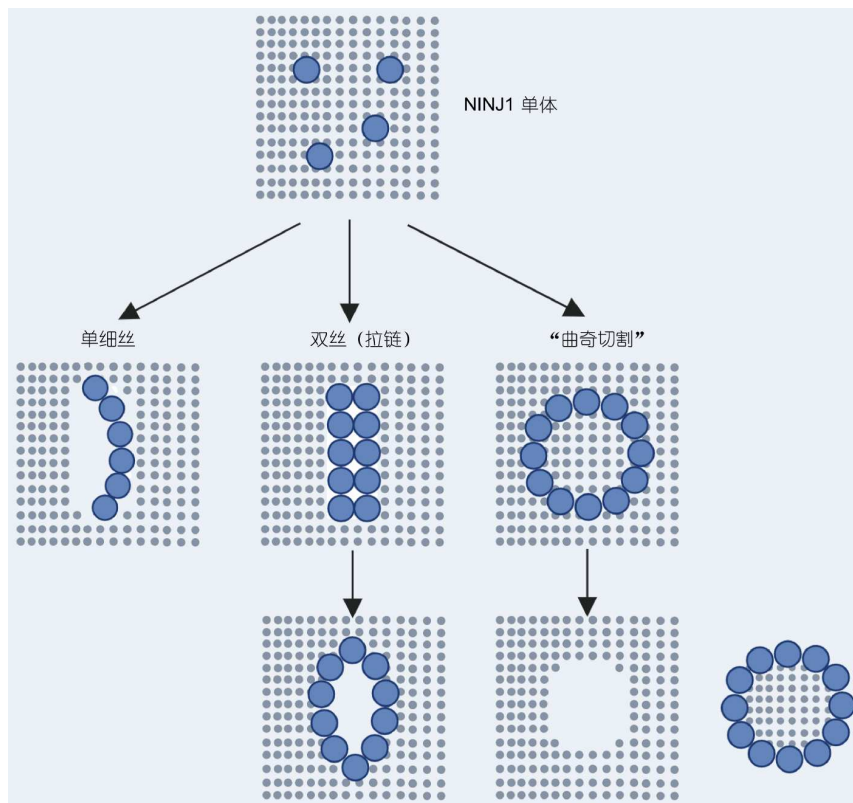


图 2 NINJ1介导PMR的潜在模型. 目前有三种潜在的模型解释细胞死亡激活时NINJ1介导PRM, 包括Degen等人^[5]提出的单细丝和双丝(拉链)模型以及David等人^[11]提出的“曲奇切割”模型

Figure 2 The potential model of NINJ1-mediated PMR. Three models currently explain how NINJ1 forms openings in the plasma membrane and mediates PRM, including the single filament and double filament (zipper) models by Degen et al. ^[5] and the “cookie cutter” model by David et al. ^[11]

衰老在肿瘤抑制中起关键作用^[39], 而突变型p53则是一种促癌基因, 促进肿瘤发展^[40]. NINJ1在肿瘤发生中的作用依赖于p53^[41]. 在p53存在条件下, NINJ1缺失抑制细胞增殖和迁移. 而在突变或缺失p53条件下, NINJ1的缺失则促进细胞生长和肿瘤的恶性进展. Cho等人^[41]发现NINJ1以p53依赖的方式被DNA损伤诱导, 进一步研究发现, 敲除或敲低NINJ1也能调节p53 mRNA翻译和p53依赖性的过早衰老、细胞增殖、细胞凋亡和辐射诱导的死亡. Yang等人^[42]的研究表明NINJ1能够调节突变型p53的表达, 而这取决于p53基因的遗传状态, 携带WT p53的细胞中NINJ1的缺失可以抑制细胞增殖和迁移, 但是在携带突变型p53的细胞中增加. NINJ1还可通过抑制IL-6信号通路来抑制肺癌的迁移、侵袭和转移^[43]. 同时Woo等人^[44]也证明, NINJ1在巨噬细胞上的过表达通过抑制FAK信号通路抑制巨噬细胞浸润而抑制肿瘤生长. 值得注意的是, NINJ1在晚期前列腺癌患者血液的循环肿瘤细胞中表

达增加, 并且NINJ1过表达可增强前列腺癌细胞在体外的迁移和侵袭^[45]. 这些数据为NINJ1在肿瘤发生中的作用提供依据.

3.2 NINJ1与脓毒症

脓毒症的免疫紊乱特征表现为过度炎症与免疫抑制共存, 源于免疫细胞的广泛死亡^[46]. 其中, GSDMD介导的焦亡通过形成质膜孔道释放IL-1 β /IL-18等促炎因子, 在脓毒症病理过程中起关键作用^[47~49]. 然而, GSDMD-N端孔道仅能引起细胞肿胀, 最终PMR及胞内内容物释放仍需NINJ1介导完成^[1]. 在焦亡后期, NINJ1通过寡聚化切割质膜, 释放富含DAMPs的膜颗粒, 进而放大炎症级联反应^[5,11]. 弥漫性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)与血小板活化密切相关, 是导致脓毒症高死亡率的重要因素^[50]. 有研究发现, NINJ1在血小板活化和胞膜破坏中起关键作用, 通过抑制NINJ1有效地减少脓毒症中血小板

依赖性血栓形成和弥散性血管内凝血^[51]。在脓毒症时, 巨噬细胞等炎症细胞过度活化, NINJ1可能参与调节其活化状态和炎症介质的分泌。例如, NINJ1可能促进白细胞向炎症部位的迁移和聚集, 增强其吞噬和杀菌能力, 但同时也可能导致炎症反应过度放大, 对机体造成损伤^[52]。脓症患者循环NINJ1水平显著升高, 且与疾病严重程度评分呈正相关^[53], 提示NINJ1可能作为脓毒症新型诊断标志物。

3.3 NINJ1与炎症性疾病

巨噬细胞中的NINJ1是参与结肠炎发生发展的调控因子^[54], NINJ1通过在稳态条件下和结肠炎发展过程中调节巨噬细胞极化和微生物群组成来限制结肠炎症^[55]。同样地, NINJ1可能有助于激活巨噬细胞通过增强与肺泡上皮细胞的相互作用, 增强巨噬细胞的炎症反应, 从而参与肺纤维化的发展^[56]。在实验性自身免疫性脑脊髓炎中, NINJ1主要促进巨噬细胞跨越血脑屏障向中枢神经系统迁移并加重脑组织炎症反应^[57], 抑制NINJ1的表达能明显减少脑组织中巨噬细胞的浸润, 减轻炎症反应, 改善组织病理学指标^[58]。Jennewein等人^[52]发现, 在炎症条件下, NINJ1的表达增强, 不仅通过介导白细胞迁移, 而且通过调节炎症介质的Toll样受体依赖性表达, 导致炎症的发生。Shin等人^[59]的研究表明NINJ1通过其与脂多糖的直接结合来调节LPS诱导的炎症反应。在动脉粥样硬化中, 巨噬细胞NINJ1被基质金属蛋白酶9直接切割, 产生一种可溶形式, 表现出抗动脉粥样硬化作用^[60]。在多发性硬化症中, 多发性硬化症患者外周单核细胞中NINJ1的表达上调与其越过血脑屏障迁移至中枢神经有关^[17]。最新的研究发现, NINJ1还可能在小胶质细胞介导的炎症中发挥作用, NINJ1基因过表达逆转了N,N-二甲基-3 β -羟基胆酰胺(N,N-dimethyl-3 β -hydroxycholeamide, DMHCA)的抗炎和抗凋亡作用^[61]。这也为视网膜缺血再灌注提供新的潜在的治疗方法。在肝脏缺血再灌注损伤中, NINJ1可调节库普弗细胞(Kuffer cells, KCs)的促炎反应并影响中性粒细胞的浸润^[62]。

4 靶向NINJ1的潜在治疗策略

程序性细胞死亡机制的研究揭示坏死并非总是被动或有害的结果, 许多情况下, 机体会主动诱导坏死以

维持内稳态或抵御病原体的侵袭^[63]。MLKL和Gasdermin家族的发现突显细胞膜完整性对细胞存活的重要性, 而NINJ1作为PMR的执行者的鉴定, 则为直接靶向NINJ1的治疗干预开辟新的方向。与靶向GSDMD的抗焦亡治疗相比, NINJ1靶向疗法展现出独特的优势: 其作用不仅局限于焦亡, 还能调控多种裂解性细胞死亡后的PMR过程^[1,64]。

4.1 NINJ1阻断肽

在NINJ1与裂解性细胞死亡的关联明确前, 研究已知其通过N端黏附基序(N-terminal adhesion motif, N-NAM)介导同源结合, 在免疫细胞与血管内皮黏附中发挥重要作用^[65]。基于此, 研究人员设计出NINJ1阻断肽(如NINJ1₂₆₋₃₇和NINJ1₁₆₋₄₅)干预相关的免疫过程。该策略的潜力最早于2012年得到验证: 阻断肽可显著抑制免疫细胞向中枢神经系统浸润, 为多发性硬化等疾病的治疗提供临床前模型依据^[66]。后续研究进一步证实NINJ1₂₆₋₃₇的抗炎效能: 抑制LPS刺激诱导的内皮细胞细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), 单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)和白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)表达, 同时降低巨噬细胞中TNF- α 和IL-6水平。在微生物性腹膜炎小鼠模型中, NINJ1₂₆₋₃₇给药显著降低血浆TNF- α , IL-6及IL-10水平, 缓解全身炎症、肝损伤及肺内皮功能障碍, 最终提高生存率^[52]。

4.2 NINJ1单克隆抗体

随着NINJ1在裂解性死亡中的作用被揭示, 依赖其介导的PMR释放的DAMPs被确认为细胞死亡后炎症反应的核心驱动因子, 可加剧炎症并导致慢性疾病中组织器官的持续性损伤^[64]。抑制NINJ1活性以减少DAMPs释放, 成为控制炎症和减轻组织损伤的新方向。目前针对NINJ1的抗体疗法及小分子药物研发已取得初步进展, 展现出抗炎潜力。其中, 以小鼠NINJ1特异性IgG2a单克隆抗体D1为例的NINJ1抗体疗法表现突出。克隆D1选择性靶向小鼠NINJ1的C端表位, 有效抑制膜表面NINJ1寡聚化^[9]。在小鼠骨髓来源巨噬细胞中, 克隆D1对尼日利亚菌素、胞内LPS或鞭毛蛋白诱导的焦亡中气泡状膜突起形成无影响, 但对NINJ1依赖性PMR呈剂量依赖性抑制^[9]。此外, 克隆D1可显著抑制阿霉素、维奈克拉或TNF联合放线菌素诱导的

凋亡性PMR,但对TNF联合泛半胱天冬酶抑制剂zVAD诱导的坏死性凋亡性PMR缓解有限,与NINJ1敲除的轻微保护效应一致^[1,9]。值得注意的是,无论焦亡、凋亡或坏死诱导,克隆D1均无法阻止细胞死亡的终末结局^[9]。在肝炎小鼠模型中,克隆D1显著降低PMR及促炎性DAMPs释放,展现出明确的治疗价值^[9]。尽管抗体靶向治疗展现出显著潜力,但仍面临诸多挑战。例如,鼠源性单克隆抗体可能诱发人抗鼠抗体反应,显著限制其临床应用^[9]。为改善这一局限,可通过人源化改造技术将鼠单抗Fab段与人Fc段融合,从而降低免疫原性并提升临床安全性^[9]。然而,NINJ1单抗等新型疗法需开展大规模临床试验并积累长期数据以明确其疗效与安全性。此外,抗体治疗成本高昂,使多数患者经济负担过重。因此,突破技术瓶颈并提升抗体治疗的可及性与可负担性,已成为亟待解决的关键问题。

4.3 NINJ1小分子药物

除抗体的开发外,靶向NINJ1介导PMR的小分子药物的研究也取得显著进展。最新的研究发现,甘氨酸可以通过抑制NINJ1的寡聚化从而保护细胞在死亡过程中的肿胀和破裂^[67]。蝇蕈醇(muscimol)作为神经递质GABA_A受体激动剂,其结构与甘氨酸相似,具有不可被其他GABA_A受体激动剂替代或拮抗的细胞膜保护作用^[68]。类似甘氨酸,蝇蕈醇也可通过抑制NINJ1膜寡聚化保护细胞免受焦亡刺激后的PMR,此过程不影响GSDMD孔道的形成或IL-1 β 释放^[68]。在LPS诱导的脓毒症模型中,蝇蕈醇可缓解脓毒性休克及继发性肾衰竭^[68]。然而,其保护作用依赖于持续给药,一旦撤药则保护效应消失,细胞裂解恢复^[68]。这一特性显著区别于富马酸二甲酯(dimethyl fumarate, DMF)和双硫仑(disulfiram, DSF)等抗焦亡小分子药物——后者通过共价修饰GSDMD半胱氨酸残基(Cys191/Cys192)抑制焦亡^[69,70]。由于NINJ1缺乏半胱氨酸残基,研究者正探索靶向其他氨基酸残基(如赖氨酸)的共价配体设计策略^[71]。NINJ1 α 1螺旋的Lys45通过静电作用与相邻分子的Asp53形成盐桥,可能在寡聚化中起关键作用^[5]。靶

向NINJ1赖氨酸(尤其是Lys45)成为药物设计的潜在方向。然而,生理条件下赖氨酸 ϵ -氨基亲核性较低,需通过增强亲电试剂的反应活性以促进共价键形成^[72]。类似地,天冬氨酸 β -羧基虽为另一潜在靶点,但其弱亲电性及对化学微环境的依赖性需重点考量^[72]。解析这些环境因素对分子互作的影响,将助力开发更精准有效的药物。

5 总结与展望

NINJ1作为裂解性细胞死亡终末阶段的关键执行分子,通过特异性寡聚化介导PMR并释放大量DAMPs,从而在炎症级联反应中发挥核心作用。尽管目前基于NINJ1的结构初步提出其介导PMR的机制,但仍然存在许多问题仍未解决。未来的研究需明确NINJ1在不同程序性细胞死亡类型中的激活触发因素,通过监测细胞死亡过程中质膜的动态变化,从而深入理解这一过程。同时,尽管内源性NINJ1水平较低,但几种常用的人类细胞系仍能释放LDH,提示在人类细胞中可能存在其他参与质膜裂解的蛋白质。

作为一种多功能调控蛋白,NINJ1也在机体健康与疾病进程中占据核心地位。现有的研究表明,NINJ1不仅参与神经损伤修复、组织与血管稳态,还在感染、肿瘤和多种炎症性疾病中扮演双刃剑角色:既有助于清除病原体,也可能导致慢性炎症和组织损伤。某些病理状态下,NINJ1介导的DAMPs释放有助于病原体清除,提示其具有双重生物学效应,因此,靶向NINJ1的治疗需要在具体疾病背景下考量。目前靶向NINJ1的手段已经显示出良好前景,相关研究已经开发出阻断肽、单克隆抗体、小分子化合物等多种干预方式。未来需优化靶向NINJ1的药物特异性和递送方式,降低免疫原性和生产成本,重点评估NINJ1的治疗窗口、优化剂量策略,并持续监测治疗效应与安全性。深入解析NINJ1介导的PMR在裂解性死亡中的分子机制,结合靶向治疗的迭代升级,将推动从基础研究向临床转化的医学路径,为炎症相关疾病的精准干预带来新突破。

参考文献

- 1 Kayagaki N, Kornfeld O S, Lee B L, et al. NINJ1 mediates plasma membrane rupture during lytic cell death. *Nature*, 2021, 591: 131–136
- 2 Araki T, Zimonjic D B, Popescu N C, et al. Mechanism of homophilic binding mediated by ninjurin, a novel widely expressed adhesion molecule.

- [J Biol Chem](#), 1997, 272: 21373–21380
- 3 Araki T, Milbrandt J. Nijurin, a novel adhesion molecule, is induced by nerve injury and promotes axonal growth. [Neuron](#), 1996, 17: 353–361
 - 4 Bae S J, Shin M W, Kim R H, et al. Nijurin1 assembles into a homomeric protein complex maintained by *N*-linked glycosylation. [J Cell Biochem](#), 2017, 118: 2219–2230
 - 5 Degen M, Santos J C, Pluhackova K, et al. Structural basis of NINJ1-mediated plasma membrane rupture in cell death. [Nature](#), 2023, 618: 1065–1071
 - 6 Kayagaki N, Webster J D, Newton K. Control of cell death in health and disease. [Annu Rev Pathol Mech Dis](#), 2024, 19: 157–180
 - 7 Ramos S, Hartenian E, Santos J C, et al. NINJ1 induces plasma membrane rupture and release of damage-associated molecular pattern molecules during ferroptosis. [EMBO J](#), 2024, 43: 1164–1186
 - 8 Ai Y, Meng Y, Yan B, et al. The biochemical pathways of apoptotic, necroptotic, pyroptotic, and ferroptotic cell death. [Mol Cell](#), 2024, 84: 170–179
 - 9 Kayagaki N, Stowe I B, Alegre K, et al. Inhibiting membrane rupture with NINJ1 antibodies limits tissue injury. [Nature](#), 2023, 618: 1072–1077
 - 10 Sahoo B, Mou Z, Liu W, et al. How NINJ1 mediates plasma membrane rupture and why NINJ2 cannot. [Cell](#), 2025, 188: 292–302.e11
 - 11 David L, Borges J P, Hollingsworth L R, et al. NINJ1 mediates plasma membrane rupture by cutting and releasing membrane disks. [Cell](#), 2024, 187: 2224–2235.e16
 - 12 Hall S M. The effect of inhibiting Schwann cell mitosis on the re-innervation of acellular autografts in the peripheral nervous system of the mouse. [Neuropathol Appl Neurobiol](#), 1986, 12: 401–414
 - 13 Taniuchi M, Clark H B, Schweitzer J B, et al. Expression of nerve growth factor receptors by Schwann cells of axotomized peripheral nerves: ultrastructural location, suppression by axonal contact, and binding properties. [J Neurosci](#), 1988, 8: 664–681
 - 14 Tomita Y, Horiuchi K, Kano K, et al. Nijurin 1 mediates peripheral nerve regeneration through Schwann cell maturation of NG2-positive cells. [Biochem Biophys Res Commun](#), 2019, 519: 462–468
 - 15 Cardoso C C, Martinez A N, Guimarães P E M, et al. Nijurin 1 asp110ala single nucleotide polymorphism is associated with protection in leprosy nerve damage. [J Neuroimmunol](#), 2007, 190: 131–138
 - 16 Graça C R, Paschoal V D A, Cordeiro-Soubhia R M, et al. NINJURIN1 single nucleotide polymorphism and nerve damage in leprosy. [Infect Genet Evol](#), 2012, 12: 597–600
 - 17 Ifergan I, Kebir H, Terouz S, et al. Role of nijurin-1 in the migration of myeloid cells to central nervous system inflammatory lesions. [Ann Neurol](#), 2011, 70: 751–763
 - 18 Ahn B J, Le H, Shin M W, et al. Nijurin1 enhances the basal motility and transendothelial migration of immune cells by inducing protrusive membrane dynamics. [J Biol Chem](#), 2014, 289: 21926–21936
 - 19 Lee H K, Lee H, Luo L, et al. Induction of nerve injury-induced protein 1 (Nijurin 1) in myeloid cells in rat brain after transient focal cerebral ischemia. [Exp Neurobiol](#), 2016, 25: 64–71
 - 20 Le H, Ahn B J, Lee H S, et al. Disruption of Nijurin1 leads to repetitive and anxiety-like behaviors in mice. [Mol Neurobiol](#), 2017, 54: 7353–7368
 - 21 Totoń-Żurańska J, Mikolajczyk T P, Saju B, et al. Vascular remodelling in cardiovascular diseases: hypertension, oxidation, and inflammation. [Clin Sci](#), 2024, 138: 817–850
 - 22 Kim D K, Yin G N, Ryu J K, et al. Differential expression of nerve injury-induced protein 1 (Nijurin 1) in *in vivo* and *in vitro* models for diabetic erectile dysfunction. [Korean J Urol](#), 2012, 53: 636–642
 - 23 Yin G N, Choi M J, Kim W J, et al. Inhibition of Nijurin 1 restores erectile function through dual angiogenic and neurotrophic effects in the diabetic mouse. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2014, 111: E2731–E2740
 - 24 Matsuki M, Kabara M, Saito Y, et al. Nijurin1 is a novel factor to regulate angiogenesis through the function of pericytes. [Circ J](#), 2015, 79: 1363–1371
 - 25 Minoshima A, Kabara M, Matsuki M, et al. Pericyte-specific nijurin1 deletion attenuates vessel maturation and blood flow recovery in hind limb ischemia. [Arterioscl Thromb Vasc Biol](#), 2018, 38: 2358–2370
 - 26 Matsuo R, Kishibe M, Horiuchi K, et al. Nijurin1 deletion in NG2-positive pericytes prevents microvessel maturation and delays wound healing. [JID Innov](#), 2022, 2: 100141
 - 27 Horiuchi K, Kano K, Minoshima A, et al. Pericyte-specific deletion of Nijurin-1 induces fragile vasa vasorum formation and enhances intimal

- hyperplasia of injured vasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320: H2438–H2447
- 28 Lee H J, Ahn B J, Shin M W, et al. Ninjurin1 mediates macrophage-induced programmed cell death during early ocular development. *Cell Death Differ*, 2009, 16: 1395–1407
 - 29 Bae S J, Shin M W, Son T, et al. Ninjurin1 positively regulates osteoclast development by enhancing the survival of perfusion osteoclasts. *Exp Mol Med*, 2019, 51: 1–16
 - 30 Kny M, Csályi K D, Klaeske K, et al. Ninjurin1 regulates striated muscle growth and differentiation. *PLoS One*, 2019, 14: e0216987
 - 31 Newton K, Strasser A, Kayagaki N, et al. Cell death. *Cell*, 2024, 187: 235–256
 - 32 Ammendolia D A, Bement W M, Brumell J H. Plasma membrane integrity: implications for health and disease. *BMC Biol*, 2021, 19: 71
 - 33 Xia S, Zhang Z, Magupalli V G, et al. Gasdermin D pore structure reveals preferential release of mature interleukin-1. *Nature*, 2021, 593: 607–611
 - 34 Bai Y, Pan Y, Liu X. Mechanistic insights into gasdermin-mediated pyroptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2025, 26: 501–521
 - 35 Toyama T, Sasaki Y, Horimoto M, et al. Ninjurin1 increases p21 expression and induces cellular senescence in human hepatoma cells. *J Hepatol*, 2004, 41: 637–643
 - 36 Kim J W, Moon A R, Kim J H, et al. Up-regulation of *ninjurin* expression in human hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis and chronic viral hepatitis. *Molecules Cells*, 2001, 11: 151–157
 - 37 Mhawech-Fauceglia P, Ali L, Cheney R T, et al. Prognostic significance of neuron-associated protein expression in non-muscle-invasive urothelial bladder cancer. *J Clin Pathol*, 2009, 62: 710–714
 - 38 Kim M W, Kang J, Jung H J, et al. Deficiency of Ninjurin1 attenuates LPS/D-galactosamine-induced acute liver failure by reducing TNF- α -induced apoptosis in hepatocytes. *J Cell Mol Med*, 2022, 26: 5122–5134
 - 39 Levine A J. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*, 1997, 88: 323–331
 - 40 Muller P A J, Vousden K H. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer Cell*, 2014, 25: 304–317
 - 41 Cho S J, Rossi A, Jung Y S, et al. Ninjurin1, a target of p53, regulates p53 expression and p53-dependent cell survival, senescence, and radiation-induced mortality. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 9362–9367
 - 42 Yang H J, Zhang J, Yan W, et al. Ninjurin 1 has two opposing functions in tumorigenesis in a p53-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 11500–11505
 - 43 Jang Y, Kang J, Woo J K, et al. Ninjurin1 suppresses metastatic property of lung cancer cells through inhibition of interleukin 6 signaling pathway. *Int J Cancer*, 2016, 139: 383–395
 - 44 Woo J K, Jang Y S, Kang J H, et al. Ninjurin1 inhibits colitis-mediated colon cancer development and growth by suppression of macrophage infiltration through repression of FAK signaling. *Oncotarget*, 2016, 7: 29592–29604
 - 45 Park J, Joung J Y, Hwang J E, et al. Ninjurin1 is up-regulated in circulating prostate tumor cells and plays a critical role in prostate cancer cell motility. *Anticancer Res*, 2017, 37: 1687–1696
 - 46 Wiersinga W J, van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. *Ebiomedicine*, 2022, 86: 104363
 - 47 Wu C, Lu W, Zhang Y, et al. Inflammasome activation triggers blood clotting and host death through pyroptosis. *Immunity*, 2019, 50: 1401–1411.e4
 - 48 van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga W J. The immunology of sepsis. *Immunity*, 2021, 54: 2450–2464
 - 49 Shao R, Lou X, Xue J, et al. Review: the role of GSDMD in sepsis. *Inflamm Res*, 2022, 71: 1191–1202
 - 50 Vardon-Bounes F, Ruiz S, Gratacap M P, et al. Platelets are critical key players in sepsis. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 3494
 - 51 Zhou X, Yu X, Wan C, et al. NINJ1 regulates platelet activation and panoptosis in septic disseminated intravascular coagulation. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 4168
 - 52 Jennewein C, Sowa R, Faber A C, et al. Contribution of Ninjurin1 to toll-like receptor 4 signaling and systemic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 53: 656–663
 - 53 Wu Y, Li T, Tan S, et al. Ninj1: a novel sepsis severity and mortality biomarker. *Shock*, 2025, 63: 527–532
 - 54 Jung H J, Kang J H, Pak S, et al. Detrimental role of nerve injury-induced protein 1 in myeloid cells under intestinal inflammatory conditions. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 614
 - 55 Choi H, Bae S, Choi G, et al. Ninjurin1 deficiency aggravates colitis development by promoting M1 macrophage polarization and inducing microbial imbalance. *FASEB Journal*, 2020, 34: 8702–8720

- 56 Choi S, Woo J K, Jang Y S, et al. Ninjurin1 plays a crucial role in pulmonary fibrosis by promoting interaction between macrophages and alveolar epithelial cells. *Sci Rep*, 2018, 8: 17542
- 57 Ahn B J, Le H, Shin M W, et al. Ninjurin1 deficiency attenuates susceptibility of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *J Biol Chem*, 2014, 289: 3328–3338
- 58 Ahn B J, Lee H J, Shin M W, et al. Ninjurin1 is expressed in myeloid cells and mediates endothelium adhesion in the brains of EAE rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 387: 321–325
- 59 Shin M W, Bae S J, Wee H J, et al. Ninjurin1 regulates lipopolysaccharide-induced inflammation through direct binding. *Int J Oncol*, 2016, 48: 821–828
- 60 Jeon S, Kim T K, Jeong S J, et al. Anti-inflammatory actions of soluble Ninjurin-1 ameliorate atherosclerosis. *Circulation*, 2020, 142: 1736–1751
- 61 Shi Y, Liu Y, Wu C, et al. N,N-Dimethyl-3 β -hydroxycholeamide attenuates neuronal death and retinal inflammation in retinal ischemia/reperfusion injury by inhibiting Ninjurin 1. *J Neuroinflamm*, 2023, 20: 91
- 62 Hu Y, Zhan F, Wang Y, et al. The Ninj1/Dusp1 axis contributes to liver ischemia reperfusion injury by regulating macrophage activation and neutrophil infiltration. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15: 1071–1084
- 63 Vandenabeele P, Galluzzi L, Vanden Berghe T, et al. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11: 700–714
- 64 Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*, 2019, 25: 1822–1832
- 65 Lee H K, Kim I D, Lee H, et al. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of a dodecamer peptide harboring Ninjurin 1 cell adhesion motif in the postischemic brain. *Mol Neurobiol*, 2018, 55: 6094–6111
- 66 Odoardi F, Sie C, Strey L K, et al. T cells become licensed in the lung to enter the central nervous system. *Nature*, 2012, 488: 675–679
- 67 Borges J P, Sætra R S, Volchuk A, et al. Glycine inhibits NINJ1 membrane clustering to suppress plasma membrane rupture in cell death. *eLife*, 2022, 11: e78609
- 68 den Hartigh A B, Loomis W P, Anderson M J, et al. Muscimol inhibits plasma membrane rupture and ninjurin-1 (NINJ1) oligomerization during pyroptosis. *Commun Biol*, 2023, 6: 1010
- 69 Humphries F, Shmuel-Galia L, Ketelut-Carneiro N, et al. Succination inactivates gasdermin D and blocks pyroptosis. *Science*, 2020, 369: 1633–1637
- 70 Hu J J, Liu X, Xia S, et al. FDA-approved disulfiram inhibits pyroptosis by blocking gasdermin D pore formation. *Nat Immunol*, 2020, 21: 736–745
- 71 Hacker S M, Backus K M, Lazear M R, et al. Global profiling of lysine reactivity and ligandability in the human proteome. *Nat Chem*, 2017, 9: 1181–1190
- 72 Liao M, Yao B. Late-stage peptide modification via aspartic acid as endogenous directing group. *Stud Health Technol Inform*, 2023, 308: 62–67

Nerve injury-induced protein 1 (NINJ1): from mediating plasma membrane rupture to therapeutic targets for inflammatory diseases

ZHENG ShiQi^{1†}, ZHANG QiQi^{1†}, YANG Dan² & DENG WanYan^{1*}

¹ Department of Pathogenic Biology, College of Basic Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

² Chongqing Armed Police Corps Hospital, Chongqing 400000, China

† Contributed equally to this work

* Corresponding author, E-mail: dengwanyan@cqmu.edu.cn

NINJ1 was initially identified as a novel adhesion protein involved in cellular interactions. Early studies on NINJ1 mainly focused on nerve injury repair and tissue and vascular homeostasis. NINJ1 has been recently identified as the executor of PMR at the end-stage of the lytic cell death. PMR releases DAMPs that amplify the inflammatory response. This has contributed to the development of various human diseases, such as inflammatory diseases, tumors, and sepsis. Thus, targeting NINJ1 could be an important therapeutic option for treating immune-mediated diseases. In this paper, the activation mechanism, physiological and pathological functions of NINJ1, and the therapeutic strategies targeting NINJ1 are summarized. The application prospects and challenges of NINJ1 as a therapeutic target are discussed.

nerve injury-induced protein 1, plasma membrane rupture, inflammatory diseases, therapeutic strategy

doi: [10.1360/SSV-2025-0093](https://doi.org/10.1360/SSV-2025-0093)



邓万燕, 重庆医科大学基础医学院研究员、博士生导师, 重庆市杰出青年科学基金、国家自然科学基金优秀青年科学基金获得者. 主要围绕病原菌与宿主相互作用等方面, 重点研究人类重要致病菌逃逸宿主固有免疫应答并导致感染重症化的分子机制. 迄今为止, 以第一作者或通讯作者在*Nature*, *Science*及*Emerging Microbes & Infections*等期刊发表多篇高影响力研究论文.