

Nod 样受体蛋白 3 炎症小体与动脉粥样硬化关系的研究现状与进展

贾乙, 周丽 综述, 李晓辉 审校

(中国人民解放军第三军医大学药学院药物研究所, 重庆市 400038)

[关键词] Nod 样受体蛋白 3 炎症小体; 动脉粥样硬化; 发病机制

[摘要] 动脉粥样硬化能导致多种威胁人类健康的严重心血管疾病。除高血脂等经典危险因素外, 炎症免疫因素作为新的危险因素已得到研究者的共识。Nod 样受体蛋白 3(NLRP3) 炎症小体是机体固有免疫系统的一员, 能够活化 Caspase-1 进而产生并释放成熟的促炎因子白细胞介素 1β 和白细胞介素 18, 参与体内非感染性炎症反应。研究证实 NLRP3 炎症小体活性与动脉粥样硬化的病变显著相关, 并发现了多条 NLRP3 炎症小体激活通道。本文拟对 NLRP3 炎症小体与动脉粥样硬化形成之间关系的研究进展作一综述, 并对具有潜力的药物靶点进行阐述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Advance in the Study of Nod-like Receptor Protein-3 Inflammasome and Atherosclerosis

JIA Yi, ZHOU Li, and LI Xiao-Hui

(Institute of Materia Medica, College of Pharmacy, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[KEY WORDS] Nod-like Receptor Protein-3 Inflammasome; Atherosclerosis; Pathogenesis

[ABSTRACT] Atherosclerosis causes severe cardiovascular diseases, and those diseases are the most serious threats to public health. Inflammation was generally considered as a novel risk factor of atherosclerosis besides some classic factors, such as hyperlipemia. The Nod-like receptor protein-3 (NLRP3) inflammasome is a large multimeric danger-sensing platform, as one of innate immunity response, promotes the activation of Caspase-1 and mediates the mature of pro-inflammatory cytokines interleukin- 1β (IL- 1β) and IL-18. Evidences have been provided that NLRP3 inflammasome has a critical role in the development of atherosclerosis. Here we discuss the advance in the role of NLRP3 Inflammasome in atherogenesis, and the potential targets of atherosclerosis according to NLRP3 inflammasome.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)导致的致死性心血管疾病严重威胁人类健康, 2013 年国家心血管病中心发布的《中国心血管病报告 2012》指出我国每年约有 350 万人死于心血管疾病。随着对 As 发病机制研究的逐步深入, 除传统的危险因素如高血脂、高血压等外, 炎症免疫因素在 As 发生发展过程中具有重要作用的观点已经被广泛认可, 但对其具体作用机制仍存在争议^[1]。固有免疫系统是机体第一道防御屏障, 在清除外来病原体及产生适应性免疫应答方面具有至关重要的作用。Nod 样受体

蛋白 3(Nod-like receptor protein-3, NLRP3) 炎症小体是机体的固有免疫反应途径之一, 能引起促炎因子白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β) 和白细胞介素 18 的成熟和释放, 在炎症疾病的发病中起重要作用。而 As 的病理过程中伴随着非感染性局部炎症的存在, 对 NLRP3 炎症小体的研究有助于进一步了解 As 发病的机制^[2], 并为 As 防治提出可行的潜在靶点。本文拟对 NLRP3 炎症小体与 As 之间关系的研究现状及进展进行综述。

[收稿日期] 2013-09-05

[基金项目] 国家自然科学基金(81102448)

[作者简介] 贾乙, 博士, 副教授, 研究方向为炎症免疫在动脉粥样硬化形成中的作用机制, E-mail 为 jiayi1979@163.com。周丽, 硕士研究生, 研究方向为炎症免疫在动脉粥样硬化形成中的作用机制, E-mail 为 zhouli1007@126.com。通讯作者李晓辉, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管炎症免疫药理学, E-mail 为 lps008@aliyun.com。

1 NLRP3 炎症小体

机体的固有免疫应答通过模式识别受体(pattern-recognition receptor, PRR)来识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP),脂多糖、肽聚糖、微生物核酸分子及晶体物质均为常见的PAMP。PRR主要包括Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)、维甲酸诱导基因I样受体(retinoic acid inducible gene I like receptor, RLR)和NOD样受体(nucleotide binding oligomerization domain-like receptor, NLR)。NLRP3炎症小体是NLR的亚家族成员,在被多种刺激因素激活后与凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)以及半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶1(Caspase-1)形成巨大的蛋白复合体即“炎症小体”,进而活化Caspase-1,切割IL-1 β 和IL-18的前体,使其成熟并释放^[3]。NLRP3炎症小体的活化需要两级信号系统的存在,初始信号来自识别模式或者细胞因子受体,次级信号来自胞外ATP、胞膜成孔毒素和晶体物质等,但其具体运作模式尚不清楚。相较其他亚家族成员,在血管平滑肌细胞中NLRP3炎症小体是导致IL-1 β 释放的最主要原因^[4],在As形成和发展过程中具有更重要作用。

2 NLRP3 炎症小体与 As

Dehghan等^[5]对22 096个1958年出生的欧洲人进行的流行病学调查显示,NLRP3炎症小体的单基因多态性与循环中的纤维蛋白原水平有显著相关性,并与As等心血管疾病发生风险的增加有关。Zheng等^[6]对36名冠状动脉搭桥手术患者升动脉样本与10名捐肾的正常人比较发现,冠状动脉粥样硬化患者动脉NLRP3炎症小体水平表现为与As严重程度正相关的显著增高。Düwell等^[7]利用新的观察技术发现在As斑块形成早期就已经有微小的胆固醇结晶出现,并通过骨髓基因敲除动物研究证明其可以通过NLRP3炎症小体途径促进As病变的形成。但是随后Menu等^[8]通过对各类(ApoE^{-/-} NLRP3炎症小体^{-/-}, ApoE^{-/-} ASC^{-/-}和 ApoE^{-/-} Caspase-1^{-/-})全基因双敲除小鼠的研究发现,各组间斑块面积、巨噬细胞浸润和斑块稳定性都没有显著性差异,进而否定了NLRP3炎症小体在As发展过程的作用。目前推测两个实验结果的巨大差异主要源自基因敲除方式的不同,骨髓基因敲除主要影响到髓系细胞,如巨噬细胞、单核细胞及中性粒

细胞等;而全基因敲除过于广泛,可能会抵消NLRP3炎症小体对基质区细胞的某些保护性作用,如有研究发现NLRP3炎症小体的激活对结肠炎上皮细胞的损伤缺失具有保护作用^[9],并抑制其向肿瘤转变^[10]。而两项研究的结果恰好证实了髓系炎症细胞的NLRP3炎症小体活性较局部组织细胞在As形成中的作用更重要,也提出了一个细胞特异性的治疗靶点,但仍需进一步明确。

另外,为减少啮齿类动物模型的斑块成分单一与人类病变复杂的差异,Li等^[11]利用猪制备的糖尿病与As模型形成了与人类As病变更接近的复杂斑块,该模型同样证实了NLRP3炎症小体与血管壁中的脂质沉积和炎症反应有关。除与As斑块面积大小有关外,研究还发现NLRP3炎症小体的激活还能通过调节Caspase-1依赖的形式编程性细胞死亡(pyroptosis)影响As斑块稳定性^[12]。所以NLRP3炎症小体的激活与As的发生、发展与转归均有密切的关系。

3 激活途径

既往研究认为NLRP3炎症小体的激活发生在病变形成后,主要是由于斑块内胆固醇结晶引起。近来研究发现在As发病早期即出现了各种因素导致的NLRP3炎症小体激活,并引起内皮的损伤,常见的激活因素包括以下几种。

3.1 胆固醇晶体

胆固醇晶体是As斑块中最早被确定的NLRP3炎症小体激活物。Rajamäki等^[13]研究证实细胞外的胆固醇结晶能够被单核细胞或者巨噬细胞吞噬后以胆固醇酯的形式储存,而胆固醇结晶导致的IL-1 β 升高完全依赖于NLRP3炎症小体的激活,其机制与溶酶体膜不稳定而导致的溶酶体蛋白酶组织蛋白酶B渗漏有关,也有研究认为其机制与核转录因子NF-E2相关因子2(NF-E2-related factor-2, Nrf2)的激活有关^[14]。由于早期的研究手段只能在As病变后期的斑块里发现胆固醇结晶的存在,故以上结果暗示了NLRP3炎症小体主要是在As病变发展后期发挥作用,而非病变的早期。随着技术的发展,已经在斑块形成早期就能观察到胆固醇结晶的形成^[7],这把胆固醇结晶的作用时段延伸至病变早期。但以上研究均未解释病变部位,尤其是早期损伤中胆固醇结晶的来源问题。

该问题的答案在1994年Tangirala的研究结

果^[15]中已有提示,该研究证实巨噬细胞来源的泡沫细胞吞噬乙酰化胆固醇之后经过消化能够在溶酶体中形成水合胆固醇晶体,且这种晶体无法消化排出。最近 Sheedy 等^[16]的研究又进一步证实了巨噬细胞是通过 CD36 摄取可溶性的氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)等在溶酶体中转化为胆固醇晶体,并通过溶酶体破裂等途径激活细胞 NLRP3 炎症小体参与 As 病变形成,抑制 CD36 的活性可以显著降低 As 的形成。此项研究将胆固醇晶体激活 NLRP3 炎症小体促进 As 形成的时间段又提前了一步。

3.2 氧化低密度脂蛋白胆固醇

由于不易区分到底是 ox-LDL 的作用还是被吞噬后形成的微胆固醇结晶的作用,故对 ox-LDL 直接作用于 NLRP3 炎症小体的相关研究并不多。Jiang 等^[17]的研究发现 ox-LDL 在人巨噬细胞中孵育 12 h 即可依赖活性氧系统激活 NLRP3 炎症小体,增加 IL-1 β 成熟释放,其机制很可能与组织蛋白酶 B 途径有关。Lin 等^[12]的研究认为 ox-LDL 能够通过 NLRP3 炎症小体激活人巨噬细胞 Caspase-1 依赖的形式编程性细胞死亡,进而影响 As 斑块的稳定性。由于 Sheedy 等^[16]的研究证实巨噬细胞与 ox-LDL 孵育 24 h 后,即可在溶酶体中发现胆固醇结晶,故 Lin 等^[12]的研究似乎不能确定是 ox-LDL 还是胆固醇结晶的作用,尽管 Jiang 等^[17]的研究结果在 12 h 就出现,似乎可以排除胆固醇结晶的作用,但考虑到 ox-LDL 被吞噬入溶酶体后形成结晶是一个连续过程,并不能确定 24 h 前就没有结晶出现在溶酶体中。所以想要独立研究 ox-LDL 的作用,目前还缺乏一个区分的标志。

3.3 血流动力学

高血压作为经典的 As 危险因素已经得到了公认,目前普遍认为其作用与内皮细胞损伤有关^[18],也有研究结果提示循环中抗体水平等炎症因素参与了高血压与 As 形成的过程^[19]。最近研究发现高血压等导致的血流动力学变化能够激活血管内皮 NLRP3 炎症小体并释放炎症因子,从而导致内皮血管的损伤。Xiao 等^[20]的研究证实,“促 As 样血流”能够通过激活固醇调节元件结合蛋白 2(sterol regulatory element binding protein-2, SREBP2) 导致 NLRP3 炎症小体的活化,并进一步导致 IL-1 β 释放及内皮炎症的发生。该研究认为血流动力学状态通过 NLRP3 炎症小体的活化参与了 As 斑块形成,并与血脂水平一同决定了斑块的分布形态。

3.4 酸中毒

Rajamäki 等^[21]用酸性培养基和采用质子泵抑制剂巴弗洛霉素 A1 导致的胞外酸性环境均能导致巨噬细胞 NLRP3 炎症小体的激活,其机制与钾离子外流有关,采用碱性环境则可以显著抑制其活性,该研究证明细胞外酸中毒是一条激活 NLRP3 炎症小体的新途径,该途径可能在某些疾病与 As 发生的关系中起重要作用。

对于酸性环境的形成,目前认为主要是由于局部炎症反应、缺血等因素,而被“寄予厚望”的高脂饮食导致的总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平升高并不能引起血管内皮的酸中毒^[22]。这提示酸中毒导致的局部 NLRP3 炎症小体激活在 As 形成中很可能是促进作用,而不是启动作用。但在如晚期肾脏病变等能导致酸碱平衡失调的疾病中,酸中毒是否为启动因素尚不能确定。

3.5 外周感染

除以上导致斑块局部的 NLRP3 炎症小体激活因素外,某些外周感染因素也有可能通过激活循环单核细胞中 NLRP3 炎症小体对 As 发生构成影响。许多研究发现外周感染如牙周炎会促进 As 的发生或发展^[23],国内的相关研究也得到了类似结果^[24]。但目前的研究结果主要提示 As 病变程度与循环中多种炎症因子水平相关^[25],尚不能解释其关联的机制。而 Eitel 等^[26]的研究发现肺炎衣原体感染会引起髓系细胞中 NLRP3 炎症小体的激活,为外周感染和局部病变提供了一座可能的联系桥梁,也为解释牙龈炎、肺部感染等外周感染性疾病促进 As 发展的作用机制提供了新的思路^[27]。

4 潜在的治疗靶点

尽管抑制 NLRP3 炎症小体活性不能完全阻断动脉粥样硬化的发生与发展,但实验证实敲除髓系细胞 NLRP3 炎症小体的动物 As 斑块面积显著降低,且斑块稳定性显著增加^[7],提示减少 NLRP3 炎症小体激活可以成为防治或者辅助防治 As 的新手段之一。除了针对血脂、血流动力学、微环境 pH 等靶点的防治措施外,还可以针对多种调节 NLRP3 炎症小体活性的途径进行新药研发。下面对可能具有潜力的靶点进行简要阐述。

4.1 活性氧物质

尽管活性氧(reactive oxygen species, ROS)在 NLRP3 炎症小体激活中起如何作用有多种冲突观

点,但不可否认的事实是抗氧化处理能够显著抑制 NLRP3 炎症小体的激活。主流观点认为 ROS 的作用以增加 NLRP3 炎症小体和 pro-IL-1 β 的转录为主,也有研究证明 ROS 在 NLRP3 炎症小体的泛素化过程中有作用,这将 ROS 对 NLRP3 炎症小体的作用从转录一直延续到了翻译后修饰^[28]。另外,还有研究证实凋亡细胞释放的氧化线粒体 DNA 也能作为 NLRP3 炎症小体的配体进行激活^[29]。故 ROS 可以作为潜在的抑制 NLRP3 炎症小体药物靶点。目前的障碍主要是现有抗氧化药物作用的特异性较差而导致副作用多等问题。

4.2 微小 RNA

尽管目前尚没有以微小 RNA (micro RNA, miRNA) 为靶点的生物药物正式在临床上使用,但是随着 2008 年以 miRNA-122 为靶点治疗丙型肝炎的 SPC3649 进入临床试验,人们看到了 miRNA 靶点类药物发展的曙光。Bauernfeind 等^[30] 研究发现 miRNA-223 是 NLRP3 炎症小体的负性调节剂,其缺陷小鼠出现 NLRP3 炎症小体失调的状态,表现为中性细胞增多症、自发性肺炎及内毒素过激反应等。值得注意的是 miRNA-223 具有细胞来源特异性,在单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和粒细胞等髓系细胞中活跃表达^[31]。如本文之前所探讨的,在 As 发病过程中 NLRP3 炎症小体活性在髓系来源细胞中较局部组织细胞中具有更重要的作用,表现为特异性的髓系细胞 NLRP3 炎症小体缺陷动物 As 形成显著减少,而非特异性全基因组 NLRP3 炎症小体缺陷小鼠的斑块与对照组并没有显著差异。所以,以 miRNA-223 为靶点设计的抗 NLRP3 炎症小体活性药物具有一定的细胞靶向性,极具潜力。

4.3 泛素

研究证明 NLRP3 炎症小体的活性依赖于其去泛素化水平,TLR4 能依赖于线粒体 ROS 增强 NLRP3 炎症小体去泛素化水平而对 NLRP3 炎症小体进行激活,ATP 导致的 NLRP3 炎症小体激活与 ROS 无关,但仍需通过 NLRP3 炎症小体的去泛素化进行^[32]。在小鼠和人的细胞中,利用药物抑制 NLRP3 炎症小体的去泛素化能够彻底封闭 NLRP3 炎症小体活性,目前有至少两种去泛素化酶能够调节 NLRP3 炎症小体活性^[28]。由于泛素作用极其广泛,以泛素为靶点的抗 NLRP3 炎症小体药物研发的主要挑战也仍然是特异性问题。

4.4 RNA 依赖性蛋白激酶

研究证实蛋白激酶 C δ (protein kinase C δ , PKC δ) 通过 NOD 样受体 C4 (NOD-like receptor C4,

NLRC4) 上 ser533 的磷酸化参与 NLRP3 炎症小体的形成,提示蛋白激酶参与了炎症小体的形成^[33]。尽管 NLRP3 炎症小体与蛋白激酶的确切关系尚没有明确表述,但是研究已经确认 RNA 依赖性蛋白激酶 (RNA-dependent protein kinase, PKR) 的磷酸化活性与 NLRP3 炎症小体活化有关,而 PKR 的缺陷会导致所有类型炎症小体中 Caspase-1 活性的降低^[34]。另外,研究发现对 PKR 活性的抑制具有改善动物记忆能力^[35]、协同抗肿瘤等作用,尽管目前还没有抑制 PKR 对 As 形成影响的报道,但其仍是重要的新药研发靶点之一。

4.5 钙离子

NLRP3 炎症小体导致的 IL-1 β 成熟与释放需要细胞内 Ca²⁺ 的参与,耗竭内质网钙离子或者抑制胞外钙离子内流均能有效的减轻 ATP 导致的 NLRP3 炎症小体激活,而且利用磷脂酶 C 药理性阻断该信号能够减少 IL-1 β 的形成^[36]。此外,钙离子还会通过增强线粒体损伤导致 NLRP3 炎症小体激活。鉴于已有多种调节剂作为降血压药物在临床使用,且有研究证实钙离子拮抗剂可以显著下调钙网蛋白和 Caspase-12 的表达^[37],降低内质网应激程度,故钙离子通道的调控也可以作为 NLRP3 炎症小体调节的靶点。

4.6 小分子药物

除上述提到的靶点外,抑制 NLRP3 炎症小体活性的小分子药物也在研究中。格力本 (glyburide) 是一种磺酰脲类药物,目前用于治疗 2 型糖尿病。格力本能够抑制多种 NLRP3 炎症小体刺激因素导致的 IL-1 β 升高,其抑制作用与钾离子通道和 NLRP3 炎症小体 ATP 酶活性无关,应该是在信号转导的上游起作用,但是对 NLRC4 和 NLRP1 没有作用^[38]。小白菊内酯 (parthenolide) 是倍半萜内酯类药物,具有多种抗炎症活性。小白菊内酯除了能够通过抑制核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 激活而抑制 NLRP3 炎症小体,还能通过抑制 NLRP3 炎症小体 ATP 酶直接抑制 NLRP3 炎症小体活性。与格力本不同,小白菊内酯能够同时抑制 NLRC4 和 NLRP1 活性,可能与其导致 Caspase-1 半胱氨酸残基的烷基化有关^[39]。此外,Wang 等^[40] 研究发现临床上用于治疗特发性肺纤维化的吡非尼酮 (pirfenidone) 可以通过抑制 NLRP3 炎症小体激活减轻心脏纤维化,提示确有小分子药物具有抑制 NLRP3 炎症小体活性的能力。尽管现有的以上药物特异性较差,尚不具备抗 As 的临床应用能力,但其仍然为抑制 NLRP3 炎症小体的小分子药物研发提供了曙光。

NLRP3 炎症小体在 As 发生发展中的作用已经开始受到研究者的重视,但深入的研究尚开始起步。相信随着研究的逐步系统和深入,会有更加激动人心的成果出现,并最终应用于对 As 的有效防治中。

[参考文献]

- [1] Libby P. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2 045-051.
- [2] Wen H, Ting JP, O'Neill LA. A role for the NLRP3 inflammasome in metabolic diseases-did Warburg miss inflammation? [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(4): 352-357.
- [3] Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 821-832.
- [4] Tangi TN, Elmabsout AA, Bengtsson T, et al. Role of NLRP3 and CARD8 in the regulation of TNF- α induced IL-1 β release in vascular smooth muscle cells [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(3): 697-702.
- [5] Dehghan A, Yang Q, Peters A, et al. Association of novel genetic Loci with circulating fibrinogen levels: a genome-wide association study in 6 population-based cohorts [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009, 2(2): 125-133.
- [6] Zheng F, Xing S, Gong Z, et al. NLRP3 inflammasomes show high expression in aorta of patients with atherosclerosis [J]. *Heart Lung Circ*, 2013, S1443-9506 (13): 35-38.
- [7] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1 357-361.
- [8] Menu P, Pellegrin M, Aubert JF, et al. Atherosclerosis in ApoE-deficient mice progresses independently of the NLRP3 inflammasome [J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2(3): e137.
- [9] Zaki MH, Boyd KL, Vogel P, et al. The NLRP3 inflammasome protects against loss of epithelial integrity and mortality during experimental colitis [J]. *Immunity*, 2010, 32(3): 379-391.
- [10] Allen IC, TeKippe EM, Woodford RM, et al. The NLRP3 inflammasome functions as a negative regulator of tumorigenesis during colitis-associated cancer [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(5): 1 045-056.
- [11] Li Y, Xu S, Jiang B, et al. Activation of sterol regulatory element binding protein and NLRP3 inflammasome in atherosclerotic lesion development in diabetic pigs [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67 532.
- [12] Lin J, Shou X, Mao X, et al. Oxidized low density lipoprotein induced caspase-1 mediated pyroptotic cell death in macrophages: implication in lesion instability? [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62 148.
- [13] Rajamäki K, Lappalainen J, Öörni K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation [J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11 765.
- [14] Freigang S, Ampenberger F, Spohn G, et al. Nrf2 is essential for cholesterol crystal-induced inflammasome activation and exacerbation of atherosclerosis [J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(7): 2 040-051.
- [15] Tangirala RK, Jerome WG, Jones NL, et al. Formation of cholesterol monohydrate crystals in macrophage-derived foam cells [J]. *J Lipid Res*, 1994, 35(1): 93-104.
- [16] Sheedy FJ, Grebe A, Rayner KJ, et al. CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(8): 812-820.
- [17] Jiang Y, Wang M, Huang K, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1 β by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(2): 121-126.
- [18] Shimbo D, Muntner P, Mann D, et al. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Hypertension*, 2010, 55(5): 1 210-216.
- [19] Hanaoka Y, Soejima H, Yasuda O, et al. Level of serum antibody against a periodontal pathogen is associated with atherosclerosis and hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2013, 36(9): 829-833.
- [20] Xiao H, Lu M, Lin TY, et al. Sterol regulatory element binding protein 2 activation of NLRP3 inflammasome in endothelium mediates hemodynamic-induced atherosclerosis susceptibility [J]. *Circulation*, 2013, 128(6): 632-642.
- [21] Rajamäki K, Nordström T, Nurmi K, et al. Extracellular acidosis is a novel danger signal alerting innate immunity via the NLRP3 inflammasome [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(19): 13 410-419.
- [22] Khazaei M, Nematbakhsh M. Effect of experimentally induced metabolic acidosis on aortic endothelial permeability and serum nitric oxide concentration in normal and high-cholesterol fed rabbits [J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(4): 719-723.
- [23] Pinho MM, Faria-Almeida R, Azevedo E, et al. Periodontitis and atherosclerosis: an observational study [J]. *J Periodontol Res*, 2013, 48(4): 452-457.
- [24] 毛敏, 杨勇, 曾宪涛, 等. 牙周病与冠心病发病相关性: 一项基于 37 个病例-对照研究的 Meta 分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(5): 403-407.

- [25] Ramamoorthy RD, Nallasamy V, Reddy R, et al. A review of C-reactive protein: A diagnostic indicator in periodontal medicine [J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2012, 4 (Suppl 2): S422-S426.
- [26] Eitel J, Meixenberger K, van Laak C, et al. Rac1 regulates the NLRP3 inflammasome which mediates IL-1 beta production in *Chlamydomytila pneumoniae* infected human mononuclear cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (1): e30 379.
- [27] Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, et al. Relationship between periodontal infections and systemic disease [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2007, 13 (Suppl 4): 3-10.
- [28] Juliana C, Fernandes-Alnemri T, Kang S, et al. Non-transcriptional priming and deubiquitination regulate NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(43): 36 617-622.
- [29] Shimada K, Crother TR, Karlin J, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis [J]. *Immunity*, 2012, 36(3): 401-414.
- [30] Bauernfeind F, Rieger A, Schildberg FA, et al. NLRP3 inflammasome activity is negatively controlled by miR-223 [J]. *J Immunol*, 2012, 189(8): 4 175-181.
- [31] Chen CZ, Li L, Lodish HF, et al. Micro RNAs modulate hematopoietic lineage differentiation [J]. *Science*, 2004, 303(5654): 83-86.
- [32] Franchi L, Eigenbrod T, Núñez G. Cutting edge: TNF-alpha mediates sensitization to ATP and silica via the NLRP3 inflammasome in the absence of microbial stimulation [J]. *J Immunol*, 2009, 183(2): 792-796.
- [33] Qu Y, Misaghi S, Izrael-Tomasevic A, et al. Phosphorylation of NLRC4 is critical for inflammasome activation [J]. *Nature*, 2012, 490(7421): 539-542.
- [34] Lu B, Nakamura T, Inouye K, et al. Novel role of PKR in inflammasome activation and HMGB1 release [J]. *Nature*, 2012, 488(7413): 670-674.
- [35] Zhu PJ, Huang W, Kalikulov D, et al. Suppression of PKR promotes network excitability and enhanced cognition by interferon-gamma-mediated disinhibition [J]. *Cell*, 2011, 147(6): 1 384-396.
- [36] Murakami T, Ockinger J, Yu J, et al. Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(28): 11 282-287.
- [37] 李炜, 赵连友, 槐勇, 等. 拉西地平对高血压大鼠血管平滑肌细胞 CRT 和 Caspase-12 表达变化的影响 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(3): 250-253.
- [38] Lamkanfi M, Mueller JL, Vitari AC, et al. Glyburide inhibits the Cryopyrin/Nalp3 inflammasome [J]. *J Cell Biol*, 2009, 187(1): 61-70.
- [39] Juliana C, Fernandes-Alnemri T, Wu J, et al. Anti-inflammatory compounds parthenolide and Bay 11-7082 are direct inhibitors of the inflammasome [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(13): 9 792-802.
- [40] Wang Y, Wu Y, Chen J, et al. Pirfenidone attenuates cardiac fibrosis in a mouse model of TAC-induced left ventricular remodeling by suppressing NLRP3 inflammasome formation [J]. *Cardiology*, 2013, 126(1): 1-11.

(此文编辑 曾学清)