

炎性体在动脉粥样硬化等心血管疾病中的作用及机制

喻思扬¹, 王燕², 刘洋¹ 综述, 赵国军³, 曾高峰¹ 审校

(南华大学附属第二医院 1. 心血管内科, 2. 麻醉科, 湖南省衡阳市 421001; 3. 桂林医学院组胚教研室, 广西桂林市 541004)

[关键词] 炎性体; 固有免疫; 心血管疾病; 动脉粥样硬化

[摘要] 炎性体是一个识别多种固有免疫系统激活物的多蛋白复合体, 它可以促进白细胞介素 1 β (IL-1 β) 和白细胞介素 18 (IL-18) 等炎症因子的生成, 参与多种心血管疾病 (CVD) 的炎症反应, 如动脉粥样硬化、缺血性心脏病、缺血再灌注损伤、高血压和心肌病变等。炎性体激活及其下游产物生成的调控机制已成为 CVD 研究领域新的热点。此外, 炎性体作为固有免疫系统的一部分, 为 CVD 治疗提供了新的药物靶点。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Role of Inflammasome in Atherosclerosis and Other Cardiovascular Diseases

YU Si-Yang¹, WANG Yan², LIU Yang¹, ZHAO Guo-Jun³, and ZENG Gao-Feng¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, 2. Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 3. Department of Histology and Embryology, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541004, China)

[KEY WORDS] Inflammasome; Innate Immune; Cardiovascular Disease; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Inflammasome is a multi-protein complex sensing a variety of stimuli of the innate immune system. Inflammasome promotes the production of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-1 β and interleukin-18. The activation of inflammasome is associated with chronic inflammation in various cardiovascular diseases (CVD) such as atherosclerosis, ischemic heart disease, ischemia-reperfusion injury, hypertension, and cardiomyopathy. The mechanism of inflammasome activation and its downstream cytokines production has become a research hotspot in cardiovascular system. In addition, the discovery of inflammasome has expanded our understanding of how the innate immunity disrupts the development and progression of CVD, and targeting inflammasome provides new avenues for therapy of these diseases.

作为人体防御功能的重要组成部分, 固有免疫系统可以识别内源性和外源性刺激因子, 其中, 有一类称之为 NOD 样受体 (nucleotide-binding oligomerization domain like receptors, NLR) 的蛋白, 它不仅识别多种分子模式, 启动机体的炎症反应, 还能导致炎性体的异常激活, 参与 2 型糖尿病、痛风、克罗恩病、肿瘤和动脉粥样硬化等代谢性、炎性和自身免疫性疾病的发病过程^[1]。炎性体是一类以 NLR 为主要组成部分的细胞内多蛋白复合体, 其激活和装配介导 IL-1 β 和 IL-18 等多种炎症因子的分泌。本文旨在对炎性体的激活、调控及其在动脉粥

样硬化等心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 中的作用机制展开综述。

1 炎性体的激活与调控

炎性体于 2002 年首次被发现^[2], 目前关于炎性体激活、调控和功能的研究已取得巨大进展。炎性体是一个多蛋白寡聚体, 它由 NLR、凋亡相关点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase-recruitment domain, ASC) 和 Caspase-1 或 Caspase-11 组成。构成炎性体的 NLR 主要有 NL-

[收稿日期] 2014-07-23

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81200218); 湖南省自然科学基金课题 (14JJ5016)

[作者简介] 喻思扬, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化病因与防治, E-mail 为 378941598@qq.com。王燕, 副主任医师, 研究方向为动脉粥样硬化病因与防治, E-mail 为 1609779291@qq.com。通讯作者赵国军, 博士后, 研究方向为动脉粥样硬化病因与防治, E-mail 为 zzhcsu@163.com。通讯作者曾高峰, 博士, 主任医师, 研究方向为动脉粥样硬化病因与防治, E-mail 为 qichingnudou@tom.com。

RP1 (NLR family, pyrin domain containing 1)、NLRP3 (NLR family, pyrin domain containing 3) 和 NLRC4 (NLR family, CARD domain containing 4), 它们能与 ASC 协调作用诱导细菌性和内源性损伤因子激活 Caspase-1^[3]。

NLR 结构包含三部分:即中心核苷酸结合寡聚化区域 (nucleotide-binding oligomerization domain, NOD, 也称为 NACHT 或 NBD)、羧基端富亮氨酸重复序列 (leucine-rich repeat, LRR) 结构域和氨基端蛋白-蛋白相互作用域。氨基端蛋白-蛋白相互作用域因 NLR 而异, 包括 Caspase 募集域 (caspase-recruitment domain, CARD)、热蛋白结构域 (pyrin domain, PYD) 和酸性反式激活域^[4]。NLR 激活后通过 NACHT 区域的寡聚化, 与 Caspase-1 前体 (procaspase-1) 发生 CARD-CARD 同型相互作用进而使 Caspase-1 前体转化为具有生物活性的 Caspase-1。然而, 有些 NLR 缺乏 CARD (如 NLRP3), 但其可通过 PYD-PYD 相互作用与 ASC 结合, 再借助 ASC 和 Caspase-1 前体的 CARD-CARD 相互作用介导 Caspase-1 前体活化。一旦被激活, Caspase-1 可以裂解无生物活性的 IL-1 β 和 IL-18 前体, 使其转化为成熟的炎性介质^[5]。

NLRP1 炎性体是最早被发现的炎性体^[2], NLRP1 通过其羧基端的 CARD 结构域与 Caspase-1 前体直接发生同型相互作用, 并使后者转化为成熟的 Caspase-1, 进而介导炎性体激活, 而 ASC 则在其中发挥了“催化剂”的作用。有研究表明炭疽杆菌产生的致死性毒素可能通过改变溶酶体膜通透性、释放组织蛋白酶 B 和介导钾外流参与 NLRP1 炎性体的激活^[6]。此外, 胞壁酰二肽亦能作为配体, 引起 NLRP1 炎性体的组装与激活。

作为目前被研究的最为广泛的炎性体, NLRP3 炎性体可以被多种物质激活, 这些物质在化学结构上存在明显差异, 既可以是来源于病原体的外源性损伤因子如细菌 DNA 和细菌毒素等, 即病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), 也可以是内源性的代谢产物如 ATP 和尿酸等, 即损伤相关分子模式 (danger-associated molecular patterns, DAMP)。NLRP3 炎性体有三种主要的激活机制。第一, 活性氧序列 (reactive oxygen species, ROS) 已被证实某些刺激物诱导的 NLRP3 炎性体激活中发挥作用^[7]; 第二, 在细胞吞噬过程中, 大颗粒物破坏吞噬溶酶体, 使溶酶体酸化, 释放组织蛋白酶 B 等多种酶, 最终导致 NLRP3 炎性体的

激活^[8,9]; 第三, 细菌毒素、微粒物质和 ATP 等介导的钾外流同样在 NLRP3 炎性体的激活过程中扮演重要角色^[10]。

NLRC4 主要在造血组织和造血细胞内表达, 其晶体结构包含两种功能区域: 一种通过与二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 的相互作用来维持 NLRC4 的无活性形式; 另一种则通过调节寡聚化反应来介导 NLRC4 的激活^[11]。有研究证实 NLRC4 的磷酸化修饰对于炎性体的装配与激活至关重要^[12]。蛋白激酶 δ (protein kinase C delta, PKC δ) 是负责这一修饰过程的主要激酶, NLRC4 通过寡聚化反应诱导 PKC δ 对 NLRC4 进行磷酸化修饰, 最终导致 NLRC4 炎性体的激活, PKC δ 基因缺陷可使巨噬细胞内 NLRC4 炎性体激活明显受限。

此外, 有些蛋白虽然在结构上与 NLR 截然不同, 但亦能在炎性体的激活中发挥重要作用。黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2) 属于干扰素诱导 HIN-200 蛋白家族, 由氨基端的 PYD 结构域和羧基端的 HIN-200 结构域组成, 它不仅在宿主抵御细菌和 DNA 病毒的过程中发挥细胞质 DNA 传感器的作用, 还能与 ASC 结合并激活 Caspase-1, 形成炎性体^[13]。AIM2 的 HIN-200 结构域在识别双链 DNA 后, 诱导 AIM2 寡聚化, 通过 PYD-PYD 相互作用与 ASC 连接, 再借助 ASC 和 Caspase-1 前体的 CARD-CARD 相互作用介导 Caspase-1 前体活化, 最终完成炎性体的组装与激活。

炎性体的激活受多种因素调控, 近期有研究显示鸟苷酸结合蛋白 5 (guanylate-binding protein 5, GBP5) 和双链 RNA 依赖的蛋白激酶 (double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR) 在其中发挥了重要作用^[14,15]。GBP5 可以促进 ATP、尼日利亚菌素和细菌诱导的 NLRP3 炎性体激活, 但对胆固醇结晶等晶体物质诱导的炎性体激活无效。GBP5 通过鸟苷三磷酸酶直接与 NLRP3 的 PYD 结构域结合, 形成一个四聚体结构并激发 NLRP3-ASC 寡聚化反应, 进而启动 NLRP3 炎性体的激活。相比 GBP5 对 NLRP3 炎性体的高度选择性, PKR 则对 NLRP1、NLRP3、NLRC4 和 AIM2 炎性体均有调控作用。PKR 的缺失可使 IL-1 β 和 IL-18 分泌明显减少。此外, GBP5 和 PKR 均参与了宿主抵御细菌和病毒感染的过程, 且在多种炎症信号通路中发挥交叉调节作用。

2 IL-1 β 和 IL-18 在心血管疾病中的作用

炎性体活化后可以使免疫细胞在损伤部位聚

集并启动免疫应答,还能作为促进 IL-1 β 生成的分子平台。IL-1 β 的生成是一个涉及转录、翻译、成熟、分泌和自我反馈的多向调控过程,并在多种疾病的炎症反应中发挥关键作用,这种作用是通过促进中性粒细胞等免疫细胞在组织内的募集、增加 T 细胞的存活率和调节 T 辅助 17 细胞的分化实现的。IL-1 β 参与动脉粥样硬化发展的各个阶段,并与斑块的形成和稳定性密切相关。Qamar 等^[16] 研究发现 IL-1 β 基因缺陷小鼠斑块负荷明显减轻,且运用 IL-1 β 抑制剂来干预冠心病等炎症疾病亦有一定疗效。

IL-18 的成熟与分泌同样受炎性体调控。它被认为是干扰素 γ 的诱导因素并能促进 T 辅助 1 细胞的极化。IL-18 亦能通过干预自然杀伤细胞、单核细胞、树突状细胞、T 细胞和 B 细胞来调节先天性和获得性免疫应答。有研究显示动脉粥样硬化、急性冠状动脉综合征和心力衰竭患者血浆中 IL-18 水平明显增加^[1],表明 IL-18 与 CVD 的发生发展存在关联,但这是否与炎性体的调控有关仍不甚清楚。

3 炎性体与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是 CVD 重要的病理生理过程,主要累及大中型动脉。脂质异常堆积并伴有炎症、免疫因素参与是 As 的特征性病理改变。近年来有越来越多的研究表明炎性体与 As 存在关联^[17,18]。全基因组关联分析显示 NLRP3 基因座能决定血浆 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 的水平^[19],作为一项重要的炎症指标,CRP 可以评估心血管事件风险的高低。

NLR 在大部分免疫细胞内均表达 (尤其是巨噬细胞),在其它组织内亦有表达。巨噬细胞是炎性体在 As 中发挥作用的主要载体^[8],而血管内皮细胞 (endothelial cells, EC) 和血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 在其中的作用仍有待进一步研究。

作为 As 发病过程中炎性体主要的激活物,胆固醇在 As 早期即发挥重要作用。低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 的氧化修饰是 As 早期重要的病理改变。CD36 受体介导巨噬细胞吞噬被氧化的 LDL 并在细胞内形成胆固醇结晶,再通过破坏溶酶体导致 NLRP3 炎性体激活^[8,20]。胆固醇结晶在巨噬细胞内外均能形成。此外,载脂蛋白 E 基因缺陷 (apolipoprotein E deficient, ApoE^{-/-}) 小鼠 (一种常用的 As 小鼠模型) 在饲喂高脂饮食 2 周后即出

现了胆固醇结晶^[8]。

As 与许多可以激活炎性体的内源性代谢应激分子同样存在关联。常见于阿尔茨海默病中的纤维状淀粉样蛋白 β , 可以通过破坏溶酶体触发 NLRP3 炎性体的激活^[8,9,20,21]。在人体动脉粥样硬化斑块内亦能发现淀粉样蛋白 β ^[22], 但其与 As 中炎性体激活的关系仍需商榷。内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激已被发现可以通过未折叠或错误折叠蛋白的积聚来激活炎性体^[23], 在 As 中, 泡沫细胞内胆固醇的积聚在一定程度上介导了 ER 应激^[24]。

高血糖、肥胖等心血管高危因素亦能调节炎性体的激活。作为典型的 As 等危症, 高血糖能诱导硫氧还蛋白结合蛋白 (thioredoxin interacting protein, TXNIP) 的表达, TXNIP 与胰岛素抵抗相关, 并参与 NLRP3 炎性体的激活^[25]。此外, 肥胖能诱导脂肪组织内炎症的产生和 NLRP3 炎性体的激活。当脂肪的生成超过脂肪细胞的储存能力时, 过量的脂肪便浸入其他组织。除了甘油三酯和脂肪酸, 这些组织内的磷脂质同样明显增加。磷脂质可以导致脂肪组织巨噬细胞内 NLRP3 炎性体的激活和 IL-1 β 分泌的增加^[26]。

近年来随着炎性体研究的深入, 不断有学者致力于寻找炎性体存在于 As 的根据, 却得到了不同的结果。低密度脂蛋白受体基因缺陷 (low-density lipoprotein receptor deficient, LDLR^{-/-}) 小鼠 (另一种常用的 As 小鼠模型) 在植入 NLRP3、ASC 和 IL-1 α/β 基因缺陷的骨髓后, As 明显受限^[8]。然而, 在双敲 ApoE^{-/-} NLRP3^{-/-}、ApoE^{-/-} ASC^{-/-} 或 ApoE^{-/-} Caspase-1^{-/-} 小鼠中, 巨噬细胞浸润、斑块稳定性和 As 进展程度则无显著差异^[27]。目前, 造成这些研究结果不一致的原因尚未明确, 考虑可能与以下三点有关。第一, 两组实验使用的小鼠模型不同在一定程度上导致了结果上的偏差; 第二, 炎性体对 As 的影响因斑块特点而异, 两组小鼠斑块的面积和稳定性均存在一定差异; 第三, ApoE 基因缺失本身就具备促炎效应, 且这种效应与炎性体无关。

外周动脉疾病 (peripheral arterial disease, PAD) 是一种以间歇性跛行为主要临床特征的动脉粥样硬化性疾病。近期有研究发现 PAD 患者 EC 中的 NLRP1 表达明显上调, 且 NLRP1 的表达水平与内皮功能紊乱的程度相关, 这表明 NLRP1 炎性体可能通过诱发 EC 免疫应答和炎症反应、调节内皮激活和应激以及干预血管修复与重建, 进而同 NLRP3 炎性

体一样参与 As 疾病的发生发展^[18]。

4 炎性体与缺血性心脏病

除了参与 As 等慢性心血管疾病的发生发展,炎性体的激活及其下游 IL-1 β 和 IL-18 的释放在心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 等急性缺血性疾病中同样发挥了重要作用。

心肌梗死是一个无菌性炎症反应过程,固有免疫系统的激活和炎症因子的大量分泌在其中扮演了重要角色。Mezzaroma 等^[28]研究发现 MI 可诱导鼠心肌组织中 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 的表达,在双敲 NLRP3^{-/-} ASC^{-/-} 小鼠中,心肌梗死的面积和炎症细胞的浸润均明显减少。在体外实验中,浸润的炎症细胞、心肌纤维细胞和心肌细胞内均存在炎性体的激活。炎性体激活可介导心肌梗死心肌细胞的凋亡,心肌梗死鼠在接受 IL-1 受体拮抗剂治疗后心肌细胞凋亡显著减少。IL-18 结合蛋白 (IL-18 binding protein, IL-18BP) 是一种内源性 IL-18 抑制剂,运用 IL-18BP 过表达的间充质干细胞来干预心肌缺血和心肌梗死小鼠模型,能在一定程度上逆转小鼠心肌重构和心功能衰竭过程^[29]。

5 炎性体与心脏缺血再灌注损伤

炎性体与心脏缺血再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 损伤亦存在密切关联^[30]。I/R 损伤是血液循环重建诱发的无菌性炎症反应过程,它能在一定程度造成缺血组织梗死面积的扩大。Pomerantz 等^[31]研究发现心脏 I/R 损伤可导致心肌组织中 Caspase-1 依赖性 IL-1 β 和 IL-18 表达增加,抑制 Caspase-1 活性可使 IL-1 β 和 IL-18 分泌明显受限,进而延缓缺血引发的心力衰竭。但是,该研究只探讨了 Caspase-1 在心脏 I/R 损伤中的作用,并未涉及炎性体的其它组成部分。2011 年, Kawaguchi 等^[32]首次阐明心脏 I/R 损伤介导的 ROS 生成和钾外流可引起炎性体的激活及其下游炎症因子的释放,且这种效应能反过来加重已有的 I/R 损伤。近期有研究通过体外诱导小鼠心脏 I/R 损伤,发现 NLRP3^{-/-} 小鼠的心肌低氧损伤程度明显低于野生型小鼠,且心功能的改善程度明显优于野生型小鼠,这表明 NLRP3 炎性体的激活参与了心脏 I/R 损伤过程中心肌细胞的凋亡和心肌组织的坏死^[33]。

6 炎性体与高血压

高血压因其高发病率和致死率而受到越来越多的关注,已有研究发现高血压能造成血管内皮功能的损害和 As 斑块的形成^[34],在 CVD 中发挥着极其关键的作用。此外,脑卒中、冠心病、心力衰竭和肾脏疾病的发生率与高血压的严重程度呈正相关。除外已知的高血压发病机制如肾素-血管紧张素-醛固酮系统失衡、交感过度兴奋、钙离子超载以及水钠储留等,最近有研究者提出免疫系统可能参与了高血压的病理过程^[35],氧化应激和炎症反应也是潜在的参与者^[36]。

多因子共同参与是高血压的重要特征。多形核白细胞作为 ROS 的主要来源,在人和动物的高血压发病过程中发挥重要作用。值得注意的是,ROS 是氧化应激条件下线粒体衍生的一个重要效应分子。有研究显示 ROS 的增加可以激活 NLRP3 炎性体^[7],但另有研究发现 ROS 只是在转录水平上提高了 NLRP3 的 RNA 表达,而不是直接激活 NLRP3 炎性体^[37]。尽管这些研究得出的结论不一致,但都在一定程度上解释了高血压患者普遍存在 NLRP3 基因突变的原因。目前,炎性体与高血压的关系仍在进一步研究中,鉴于炎症在高血压发病中的重要性,我们有理由相信作为促炎因子分泌的“节拍器”,炎性体或许能为高血压的防治带来新的启示。

7 炎性体与心肌病变

除了血管病变,近期有研究发现在心肌炎、原发性心肌病和心力衰竭等心肌病变中,同样有炎性体的存在^[38,39]。在基因调控心肌病小鼠模型中,炎性体参与了小鼠的心肌重构,并在其中发挥关键作用。宿主心肌细胞和纤维细胞完整性的破坏可诱导其内部炎性体的激活,并通过释放 IL-1 β 引起心肌扩张^[38]。这项研究进一步论证了 IL-1 β 在心肌细胞凋亡和炎症反应介导的心肌修复过程中的不利作用^[28]。

原发性扩张型心肌病 (idiopathic dilated cardiomyopathy, IDCM) 以进行性的心肌扩张和功能失调为主要特征,是导致心力衰竭的常见原因。病毒感染、炎症、自身免疫和基因突变等均参与了 IDCM 的发病过程。Luo 等^[40]研究发现 IDCM 患者外周血中的 NLRP3、ASC、Caspase-1 和 IL-1 β 水平明显增高,且 NLRP3 的 mRNA 表达与左心室内径和脑钠肽水

平呈正相关,这表明 NLRP3 炎性体在 IDCM 的慢性炎症过程中发挥重要作用。NLRP3 表达水平的高低或许是决定 IDCM 患者治疗效果和远期预后的重要因素之一。

8 总结与展望

炎性体作为固有免疫和炎症反应的重要调节器,可以诱导 Caspase-1 激活及下游 IL-1 β 和 IL-18 分泌。其中,NLRP3 炎性体与 CVD 的关系已被广泛研究,但 NLRP1、NLRP4 和 AIM2 炎性体在 CVD 中的作用仍不明确。总之,炎性体的发现充实了我们对 CVD 发病机制的认识,并为 CVD 的治疗提供了新的方法如溶解胆固醇结晶、抑制炎性体激活和减弱 IL-1 β 生物效应等。尽管这些方法只在部分动物实验中得到了验证,但随着研究的不断深入,我们必将更全面、更精确地了解炎性体的功能及调控机制,最终为 CVD 的临床诊断、治疗和预防提供新的策略。

[参考文献]

[1] Li X, Deroide N, Mallat Z. The role of the inflammasome in cardiovascular diseases[J]. *J Mol Med*, 2014, 92(4): 307-319.

[2] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta [J]. *Mol Cell*, 2002, 10(2): 417-426.

[3] Davis BK, Wen H, Ting JP. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 707-735.

[4] 钟春燕, 胡志坚. 炎性体的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2012, 28(3): 278-281.

[5] 王莉莉, 王虹艳, 曲鹏. 模式识别受体在动脉粥样硬化中的作用及相互关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(10): 951-955.

[6] Newman ZL, Leppla SH, Moayeri M. CA-074Me protection against anthrax lethal toxin[J]. *Infect Immun*, 2009, 77(10): 4 327-336.

[7] Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: the convergence of multiple signalling pathways on ROS production? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(3): 210-215.

[8] 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.

[9] Halle A, Hornung V, Petzold GC, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(8): 857-865.

[10] Munoz-Planillo R, Kuffa P, Martinez-Colon G, et al. K (+) efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter [J]. *Immunity*, 2013, 38(6): 1 142-153.

[11] Hu Z, Yan C, Liu P, et al. Crystal structure of NLRC4 reveals its autoinhibition mechanism[J]. *Science*, 2013, 341(6142): 172-175.

[12] Qu Y, Misaghi S, Izrael-Tomasevic A, et al. Phosphorylation of NLRC4 is critical for inflammasome activation [J]. *Nature*, 2012, 490(7421): 539-542.

[13] Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, et al. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC [J]. *Nature*, 2009, 458(7237): 514-518.

[14] Shenoy AR, Wellington DA, Kumar P, et al. GBP5 promotes NLRP3 inflammasome assembly and immunity in mammals[J]. *Science*, 2012, 336(6080): 481-485.

[15] 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.

[16] Qamar A, Rader DJ. Effect of interleukin 1 β inhibition in cardiovascular disease[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23(6): 548-553.

[17] 贺嘉, 彭道泉. 炎性体与动脉粥样硬化[J]. *中国心血管杂志*, 2012, 17(5): 391-393.

[18] Bleda S, de Haro J, Varela C, et al. NLRP1 inflammasome, and not NLRP3, is the key in the shift to proinflammatory state on endothelial cells in peripheral arterial disease[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(2): e282-e284.

[19] Reiner AP, Beleza S, Franceschini N, et al. Genome-wide association and population genetic analysis of C-reactive protein in African American and Hispanic American women[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91(3): 502-512.

[20] 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.

[21] Heneka MT, Kummer MP, Stutz A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice [J]. *Nature*, 2013, 493(7434): 674-678.

[22] Kokjohn TA, VanVickle GD, Maarouf CL, et al. Chemical characterization of pro-inflammatory amyloid-beta peptides in human atherosclerotic lesions and platelets[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(11): 1 508-514.

- [23] Menu P, Mayor A, Zhou R, et al. ER stress activates the NLRP3 inflammasome via an UPR-independent pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(1): e261.
- [24] 陆薇薇, 齐永芬. 内质网应激和血管损伤性疾病[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(10): 939-944.
- [25] Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 136-140.
- [26] Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance[J]. *Nat Med*, 2011, 17(2): 179-188.
- [27] 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.
- [28] Mezzaroma E, Toldo S, Farkas D, et al. The inflammasome promotes adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(49): 19 725-730.
- [29] Wang M, Tan J, Wang Y, et al. IL-18 binding protein-expressing mesenchymal stem cells improve myocardial protection after ischemia or infarction[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(41): 17 499-504.
- [30] 刘文秀, 尹新华. NLRP3 炎性体与心血管疾病的研究进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2014, 37(2): 97-100.
- [31] Pomerantz BJ, Reznikov LL, Harken AH, et al. Inhibition of caspase 1 reduces human myocardial ischemic dysfunction via inhibition of IL-18 and IL-1 β [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(5): 2 871-876.
- [32] Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2011, 123(6): 594-604.
- [33] Sandanger, Ranheim T, Vinge LE, et al. The NLRP3 inflammasome is up-regulated in cardiac fibroblasts and mediates myo-cardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(1): 226-227.
- [34] Iwata S, Jin Z, Schwartz JE, et al. Relationship between ambulatory blood pressure and aortic arch atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2): 427-431.
- [35] Trott DW, Harrison DG. The immune system in hypertension[J]. *Adv Physiol Educ*, 2014, 38(1): 20-24.
- [36] Ndisang JF, Vannacci A, Rastogi S. Oxidative stress and inflammation in obesity, diabetes, hypertension, and related cardiometabolic complications[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 506 948.
- [37] Bauernfeind F, Bartok E, Rieger A, et al. Cutting edge: reactive oxygen species inhibitors block priming, but not activation, of the NLRP3 inflammasome[J]. *J Immunol*, 2011, 187(2): 613-617.
- [38] Bracey NA, Beck PL, Muruve DA, et al. The Nlrp3 inflammasome promotes myocardial dysfunction in structural cardiomyopathy through interleukin-1 β [J]. *Exp Physiol*, 2013, 98(2): 462-473.
- [39] Toldo S, Kannan H, Bussani R, et al. Formation of the inflammasome in acute myocarditis [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 171(3): e119-e121.
- [40] Luo BB, Wang F, Li B, et al. Association of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor 3 inflammasome and adverse clinical outcomes in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(7): 1 521-528.

(此文编辑 许雪梅)