

细胞焦亡在动脉粥样硬化中的作用

李秀珍^{1,2}, 黄孝天¹, 符民桂²

(1.南昌大学基础医学院,江西省南昌市 332330;2.美国密苏里大学堪城分校医学院,堪萨斯市 64108)

[专家简介] 通讯作者符民桂,美国密苏里大学堪城分校医学院副教授,博士研究生导师,炎症与中毒性休克实验室主任,南昌大学特聘讲座教授,南华大学客座教授。长期从事炎症反应分子调控的研究,在 Nature Review Immunology、Nature Immunology、Nature Communication、Journal of Experimental Medicine、Journal of Clinical Investigation、EMBO J、PNAS and Journal of Biological Chemistry 等杂志上发表论文及综述 130 余篇。SCI 论文总引用 3633 次,H-index 为 33。E-mail 为 fum@umkc.edu。

[关键词] 细胞焦亡; 动脉粥样硬化; 巨噬细胞; 内皮细胞

[摘要] 细胞焦亡是调控性促炎形式引起的细胞死亡,并依赖于属于半胱氨酸依赖性天冬氨酸特异性蛋白酶家族(Caspase)的炎性蛋白酶的酶活性激活。其特征性在于孔道的形成,质膜破裂,细胞内容物和促炎症介质进入细胞间质,导致炎症和细胞死亡。其中,炎性小体激活 Caspase-1 对于细胞焦亡的诱导有着重要的作用。近期的研究表明细胞焦亡在动脉粥样硬化斑块的形成过程中有着重要的作用。本文主要介绍细胞焦亡及其产生机制、巨噬细胞焦亡和内皮细胞焦亡的最新进展,以及细胞焦亡与动脉粥样硬化的关系。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A



Role of pyroptosis in atherosclerosis

LI Xiu-Zhen^{1,2}, HUANG Xiao-Tian¹, FU Min-Gui²

(1.School of Basic Medicine, Nanchang University, Nanchang 332330, Jiangxi, China;2.School of Medicine, University of Missouri Kansas City, Kansas City 64108, USA)

[KEY WORDS] Pyroptosis; Atherosclerosis; Macrophages; Endothelial cells

[ABSTRACT] Pyroptosis is a pro-inflammatory form of death, which depends on the enzymatic activation of inflammatory proteases that belong to the family of cysteine-dependent aspartate-specific protease (Caspases). It is characterized by pore formation, plasma membrane rupture, cellular contents and pro-inflammatory mediators entering extracellular space, leading to inflammation and cell death. The inflammasome-activated Caspase-1 plays an important role in the induction of pyroptosis. Recent reports showed that pyroptosis plays an important role in atherosclerosis. This review article describes the pyroptosis and its mechanism, the progresses of study on the pyroptosis of macrophage and endothelial cell, and the relationship between pyroptosis and atherosclerosis.

细胞死亡和炎症在众多疾病中是两个重要的致病机制。动脉粥样硬化通常被认为是由于脂质代谢不平衡和不适宜的炎症反应引起的动脉壁增厚的慢性炎症性疾病。细胞死亡可在整个动脉粥样硬化过程中观察到,并且在决定动脉粥样硬化病变的命运中有着重要的作用。研究表明,在人动脉

粥样硬化斑块中细胞死亡是在细胞溶解下进行的,而不是细胞凋亡^[1-3]。细胞焦亡(pyroptosis)是近年来发现的一种独特的依赖于 Caspase-1 的新型细胞死亡形式,其特征性在于细胞裂解和细胞溶质内容物释放到细胞外空间,导致炎症^[4]。

[收稿日期] 2017-12-15

[修回日期] 2018-01-05

[基金项目] 美国心脏协会基金资助(17AIREA33660073)

[作者简介] 李秀珍,南昌大学江西医学院 2016 级博士研究生,现为美国密苏里大学堪城分校医学院访问学者。在 Scientific reports 上发表论文 1 篇,获得江西省生物化学与分子生物学会优秀论文二等奖、江西省微生物学会优秀论文一等奖。

1 细胞焦亡

Pyroptosis 一词是由 Cookson 等^[5]于 2001 年提出,他们认为当时报导的关于沙门菌诱导的巨噬细胞的快速死亡^[6]与坏死非常相似,但是这种依赖于 Caspase-1 的细胞毒性的死亡显著地区别于任何常见的意外细胞死亡形式,于是提出了这来源于希腊语词根“pyro”(寓意着火或者发热)和相关术语“tosis(to-sis)”(下降的意思)组成的“pyroptosis”来描述这一促炎性细胞死亡现象。

细胞焦亡是调控性促炎形式引起的细胞死亡,并依赖于属于半胱氨酸依赖性天冬氨酸特异性蛋白酶家族的炎性蛋白酶的酶活性激活。细胞焦亡在形态上、机制上和病理生理学上不同于其他形式的细胞死

亡(包括细胞凋亡和坏死;表 1)^[7]。细胞凋亡是一种非裂解形式的细胞死亡,由 Caspase-2、Caspase-8、Caspase-9 和 Caspase-10 引发并需要效应 Caspase-3、Caspase-6 和 Caspase-7^[8]的作用。细胞坏死,类似细胞焦亡,是由一种激酶如 RIPK3 介导的裂解性细胞死亡^[9]。与凋亡不同的是,经典的细胞焦亡依赖于 Caspase-1 的激活,非经典的细胞焦亡则是由鼠 Caspase-11/人 Caspase-4、Caspase-5 直接感受细胞质 LPS 并通过活化炎性小体而诱导的(图 1)^[10]。一旦 Caspase-1 激活,可将促炎细胞因子前体 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 裂解成其成熟形式,并释放到细胞外^[11-12]。此外,在细胞焦亡期间膜孔形成导致胞浆内容物外泄并伴随着大量的促炎细胞因子产生^[13]。

表 1. 细胞焦亡、细胞凋亡及细胞坏死的区别
Table 1. Differentiation of pyroptosis, apoptosis and necrocytosis

项 目	细胞焦亡	细胞凋亡	细胞坏死
炎症小体形成	Yes	No	No
Caspase 活化	Caspase-1/Caspase-11	Caspase-3/Caspase-7/Caspase-9	No
细胞膜破裂、内容物释出	Yes	No	Yes
炎症反应	Yes	No	Yes
Annexin V/PI 染色	Annexin V ⁺ /PI ⁺	Annexin V ⁺ /PI ⁻	Annexin V ⁺ /PI ⁺

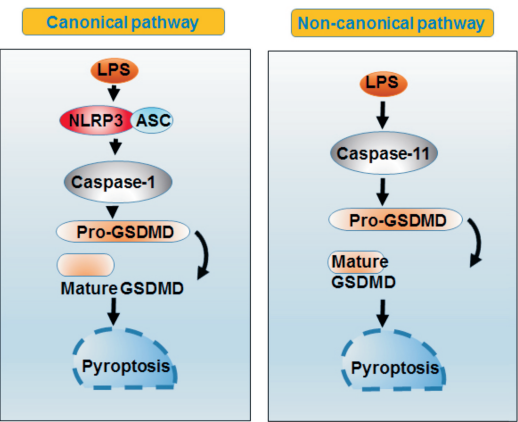


图 1. 细胞焦亡的经典与非经典通路
Figure 1. Canonical pathway and non-canonical pathway of pyroptosis

炎性小体 (inflammasomes) 也可称为焦亡小体 (pyroptosomes), 是一类多聚体蛋白质复合物, 识别来源于入侵病原体的病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) 和内源性应激诱导的危险相关分子模式 (danger-associated molecular patterns, DAMP)^[14]。Tschopp 研究小组于 2002 年提出炎性小体能够调节 Caspase-1 的活化, 进而在天然免疫防御过程中促进炎症因子前体 pro-IL-1 β 和

pro-IL-18 的切割成熟^[15-17]。典型的炎症小体含有辅助蛋白和自我寡聚支架蛋白—属于核苷酸结合寡聚化结构域样受体 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor, NLR) 家族^[18]。NLR 蛋白含有三个共同的结构域: C-LRR (terminal leucine-rich repeats)、中央核苷酸结合寡聚结构域 (nucleotide-binding oligomerization, NOD/NACHT) 和 N 端半胱天冬酶募集 (N-terminal caspase recruitment domain, CARD) 或 Pyrin 结构域 (pyrin domains, PYD); 黑色素瘤 2 (melanoma-2, AIM2) 蛋白中的非 NLR 缺失包含 PYD 信号结构域和 DNA 结合 HIN-200 结构域^[19]。四个已经被确定的典型的炎性小体有: NLRP1、NLRP3、NLRC4 和 AIM2, 这些炎性小体可由多种因素激活, 包括 ATP/胆固醇复合物、低密度脂蛋白、成孔性毒性物质以及真菌、细菌、病毒等^[14, 20-22]。其中, NLRP3 是研究最广泛的一种炎性小体。通过同型相互作用, NLRs 或 AIM2 信号结构域 (PYD 或 N-terminal caspase recruitment domain, CARD) 与 ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain) 位点结合, 并触发 ASC 斑形成, 招募 pro-Caspase-1 致其聚合并诱导自身蛋白水解加工成 p10 和 p20 亚基, 最终激

活 Caspase-1^[19]。

Caspase-1 激活后细胞膜上快速形成 1~2 nm 的孔道,这些孔道导致细胞离子梯度消失,渗透压增加导致细胞外液进入胞内,细胞肿胀,最后导致细胞溶解^[23]。近期研究发现 GSDMD(gasdermin D)对细胞膜上孔道快速形成极为重要。GSDMD 属于 gasdermin(GSDM)基因家族,除此之外在人类基因中还有另外 3 个同源基因 GSDMA、GSDMB 和 GSDMC^[24],在小鼠中缺乏 GSDMB,但有 3 个 GSDMA 同系物(GSDMA 1-3)和 4 个 GSDMC 同系物(GSDMA 1-4)^[10]。研究发现 GSDMD 在细胞焦亡过程中有着重要的作用^[25-27],它的 N-末端片段的孔隙形成的性质是发生细胞焦亡性死亡的驱动因素^[28],结构学证据也支持这一论点^[26]。GSDMD 的激活对于炎症因子分泌是必需的,对于 Caspase-1 和 IL-1 β 的成熟却不是必需的^[29-31]。但是,GSDMD 通过孔道形成诱导细胞焦亡的确切作用方式仍需要深入解析。

2 巨噬细胞焦亡

炎症的产生是机体先天免疫系统自我保护的一种方式,炎性小体的活化也能被一些免疫系统非特异性诱导,如细菌死亡释放的内毒素、特定形式的细胞死亡、代谢或分泌调节等,而巨噬细胞作为血液中的“清道夫”在其中有不可忽视的作用。

第 1 例关于依赖 Caspase-1 的细胞死亡的研究使用的是感染沙门氏菌的小鼠巨噬细胞^[32]。细胞焦亡的现象可在沙门氏菌感染巨噬细胞时观察到,Caspase-1 激活并伴有大量的炎症因子产生^[33-34]。感染沙门氏菌的巨噬细胞会经历炎性小体和 Caspase-1 依赖、IL-1 β 依赖以及不依赖的细胞焦亡过程^[35]。之前的研究中发现氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)和胆固醇晶体在巨噬细胞中能够触发炎性小体 NLRP3 形成并激活 Caspase-1,从而导致由 Caspase-1 介导的 IL-1 β 和 IL-18 活化^[36]。随后,Rajamaki 等^[37]借助 siRNA 沉默 THP-1 巨噬细胞 NLRP3 的表达,发现 siRNA 处理的实验组与阴性对照相比 NLRP3 的表达下降了 72%,并且 NLRP3 基因的沉默完全消除了胆固醇晶体诱导的 IL-1 β 分泌。Lin 等^[13]表明 ox-LDL 能促进人巨噬细胞 Caspase-1 活化,并且 NLRP3/Caspase-1 通路参与 ox-LDL 诱导的人巨噬细胞裂解、DNA 断裂以及 IL-1 β 和 IL-18 产生。此外,线粒体 DNA 耗尽细胞(J774A.1 rho0)对 ox-LDL 诱导的巨噬细胞焦亡存在抗性,可能是通过降低

ROS 的产生从而导致 NLRP3 炎性小体的激活较弱,但是线粒体 DNA 的丢失并不影响 ox-LDL 诱导的细胞内脂质积累和线粒体膜电位^[38],细胞对焦亡抵抗的确切机制尚不清楚。在芥子酸(sinapic acid, SA)处理糖尿病动脉粥样硬化(diabetic atherosclerosis, DA)的研究中,Han 等^[39]发现低剂量慢性 SA 治疗可抑制血清内皮素 1 和 IL-1 β 含量、骨髓来源巨噬细胞的死亡和焦亡蛋白 ASC、NLRP3 和 Caspase-1 的表达,且低剂量 SA 可通过下调 lncRNA-MALAT1 减轻 DA 大鼠的巨噬细胞焦亡。巨噬细胞被认为是 IL-1 β 和 IL-18 的主要来源,二者是 Caspase-1 的两个主要底物,负责 Caspase-1 介导的动脉粥样硬化炎症^[40]。事实上,几种促炎症细胞因子在人体内的表达与动脉粥样硬化病变相关,尤其是与浸润相关巨噬细胞^[41]。巨噬细胞焦亡触发条件有多种,ox-LDL、胆固醇或 lncRNA,其导致的细胞焦亡的机制也是复杂多样,仍需学者们进一步地研究与探索。

3 内皮细胞焦亡

排列在血管壁内表面的内皮细胞是循环系统中第一个暴露于代谢物相关的内源性危险信号的细胞。用促动脉粥样硬化脂质处理内皮细胞 24 h 后,NLRP1、NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 水平明显上调,表明脂质诱导了内皮细胞中 Caspase-1 激活和细胞焦亡^[42]。近期研究报道显示 Ni²⁺、Hg²⁺ 金属离子可能是 NLRP3 炎性小体的活化剂^[43-44]。Chen 等^[45]研究发现,暴露于镉的 HUVEC 导致 NLRP3 炎症小体活化、Caspase-1 激活和成熟的 IL-1 β 产生,并且镉刺激可导致 HUVEC 内 ROS 和 mtROS 累积,部分抑制 mtROS 可减少 Caspase-1 激活和 IL-1 β 成熟,随后减少镉诱导的细胞焦亡。但 Caspase-1 也是其他炎性小体的亚基,如 NLRP1、NLRP4 和 AIM2^[14],NLRP1 和 NLRP4 的活化也能通过激活 Caspase-1 介导细胞焦亡^[46-47]。金属离子诱导的炎性小体活化除了 NLRP3 是否还包括其他炎性小体还有待于进一步研究。Hu 等^[48]在研究二氢杨梅素抑制 HUVEC 焦亡中发现,二氢杨梅素通过激活血管内皮细胞中 Nrf2 信号通路抑制 NLRP3 炎症小体依赖性细胞焦亡。而在之前的研究就发现异黄酮鹰嘴豆芽素 A 可激活 Nrf2 通路并抑制 NLRP3 炎性小体激活^[49],此外也有研究报道表明 Nrf2 激活导致 NQO1 表达,并能清除 ROS 和抑制 NLRP3 表达^[50]。有趣的是 Xi 等^[51]发现内源性代谢刺激物同型半胱氨酸能够激活炎症性细胞焦亡和非炎症

性细胞凋亡,但同型半胱氨酸血症更偏向与通过 Caspase-1 依赖的炎性小体活化诱导细胞焦亡从而导致内皮功能失常。此外,也有研究发现 LPS 刺激的内皮细胞可活化 Caspase-11 导致细胞焦亡^[52]。这些研究表明,在内皮细胞中炎性小体激活和细胞焦亡可能与不同的刺激或者通路相关。

4 细胞焦亡与动脉粥样硬化

细胞焦亡依赖性炎性小体激活介导 Caspase-1 活化,促动脉粥样硬化刺激物如胆固醇晶体、ox-LDL 和高脂血症都可激活巨噬细胞或内皮细胞中的 Caspase-1。Rajamaki 等^[37]确定了胆固醇晶体可以触发人类巨噬细胞 NLRP3 炎症小体激活,而且炎性小体加快 LDL 受体缺陷小鼠动脉粥样硬化的产生,NLRP3 基因沉默则可完全消除胆固醇晶体诱导的 IL-1 β 分泌。Afrasyab 等^[53]发现 NLRP3 与急性冠状动脉综合征患者冠状动脉粥样硬化的严重程度及预后相关。也有研究观察到 NLRP3 炎症小体定位于泡沫细胞和巨噬细胞的细胞质中,在接受颈动脉内膜剥脱术患者颈动脉粥样硬化斑块中,NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 都上调,这些分子都是在稳定性斑块中比不稳定斑块性中的表达更多^[54]。ox-LDL 促进巨噬细胞 Caspase-1 活化,并且 NLRP3/Caspase-1 通路参与 ox-LDL 诱导的人巨噬细胞裂解、DNA 断裂以及 IL-1 β 和 IL-18 的产生^[13]。而缺乏 IL-1 β 可降低 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的严重程度^[55],说明 IL-1 β 可促进动脉粥样硬化。这些促炎细胞因子和介质也可以触发细胞焦亡,在晚期病变中形成斑块的坏死核心;巨噬细胞死亡可能促进坏死核心扩张和斑块不稳定性^[7]。

Yin 等^[42]在高脂肪饮食喂养的 ApoE^{-/-} 和 ApoE^{-/-}/Caspase-1^{-/-}小鼠中发现,早期高脂血症诱导 ApoE^{-/-}小鼠 Caspase-1 活化,而 ApoE^{-/-}/Caspase-1^{-/-}小鼠则出现早期动脉粥样硬化减弱,主动脉细胞炎症因子的表达降低和单核细胞募集减弱,内皮细胞的活性也伴随黏附分子表达的降低和细胞因子分泌的减少而降低,这些结果表明早期高脂血症在单核细胞募集前通过炎性小体/Caspase-1 途径促进了内皮细胞激活。此外,在 Caspase-1 敲除小鼠的炎症过程中,内皮细胞中的炎性小体通路被抑制,导致 Caspase-1 依赖的细胞焦亡被削弱,通过血管内皮生长因子受体 2 改善内皮细胞的存活^[56]。这些研究表明,内皮细胞中的 Caspase-1 炎性小体途径可以感知与动脉粥样硬化相关的危险因素,促进内皮

细胞的激活和功能障碍并在动脉粥样硬化早期阶段导致细胞焦亡。

5 结语与展望

细胞焦亡是一种促炎形式的细胞死亡,其特征在子孔道的形成,质膜破裂,细胞内容和促炎症介质释放到细胞外,导致炎症和细胞死亡,其中炎性小体激活 Caspase-1 对细胞焦亡的诱导有着重要的作用。在刺激因子的作用下,炎性小体、Caspase-1 和炎症因子不同程度参与了心血管疾病的发生与发展,尤其与动脉粥样硬化的发展密切相关。目前对于动脉粥样硬化的发生及进程了解有限,炎性小体、Caspase-1 和炎症因子在动脉粥样硬化中扮演何种角色,能否作为动脉粥样硬化或者心血管疾病的预测指标,通过抑制细胞炎性小体、Caspase-1 和炎症因子能否达到治疗疾病的目的,细胞焦亡的具体机制是如何产生的并且在动脉粥样硬化中有什么作用,通过细胞焦亡的研究能否开发新的针对治疗动脉粥样硬化的药物,这些都是在将来的研究中应该关注和深入的问题。

[参考文献]

- [1] Crisby M, Kallin B, Thyberg J, et al. Cell death in human atherosclerotic plaques involves both oncosis and apoptosis [J]. *Atherosclerosis*, 1997, 130(1-2): 17-27.
- [2] Kolodgie FD, Narula J, Burke AP, et al. Localization of apoptotic macrophages at the site of plaque rupture in sudden coronary death [J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(4): 1 259-268.
- [3] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II [J]. *Circulation*, 2003, 108(15): 1 772-778.
- [4] Fink SL, Cookson BT. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells [J]. *Infect Immun*, 2005, 73(4): 1 907-916.
- [5] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3): 113-114.
- [6] Brennan MA, Cookson BT. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis [J]. *Mol Microbiol*, 2000, 38(1): 31-40.
- [7] Xu YJ, Zheng L, Hu YW, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 476: 28-37.
- [8] Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis and host cell death responses during Salmonella infection [J]. *Cell Microbiol*,

- 2007, 9(11): 2 562-570.
- [9] Grootjans S, Vanden Berghe T, Vandenabeele P. Initiation and execution mechanisms of necroptosis: an overview[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(7): 1 184-195.
- [10] Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7): 407-420.
- [11] Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7(2): 99-109.
- [12] Kepp O, Galluzzi L, Zitvogel L, et al. Pyroptosis--a cell death modality of its kind[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(3): 627-630.
- [13] 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): e62148.
- [14] Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes[J]. *Cell*, 2014, 157(5): 1 013-022.
- [15] 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.
- [16] Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 821-832.
- [17] Karasawa T, Takahashi M. The crystal-induced activation of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis [J]. *Inflamm Regen*, 2017, 37: 18.
- [18] Zheng Y, Gardner SE, Clarke MC. Cell death, damage-associated molecular patterns, and sterile inflammation in cardiovascular disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(12): 2 781-786.
- [19] Aachoui Y, Sagulenko V, Miao EA, et al. Inflammasome-mediated pyroptotic and apoptotic cell death, and defense against infection[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16(3): 319-326.
- [20] Whidbey C, Vornhagen J, Gendrin C, et al. A streptococcal lipid toxin induces membrane permeabilization and pyroptosis leading to fetal injury [J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(4): 488-505.
- [21] Yogarajah T, Ong KC, Perera D, et al. AIM2 inflammasome-mediated pyroptosis in enterovirus A71-infected neuronal cells restricts viral replication[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5845.
- [22] Vanaja SK, Rathinam VA, Fitzgerald KA. Mechanisms of inflammasome activation: recent advances and novel insights[J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(5): 308-315.
- [23] Kunzelmann K. Ion channels in regulated cell death[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(11-12): 2 387-403.
- [24] Tanaka S, Mizushima Y, Kato Y, et al. Functional conservation of Gsdma cluster genes specifically duplicated in the mouse genome [J]. *G3 (Bethesda)*, 2013, 3(10): 1 843-850.
- [25] Aglietti RA, Estevez A, Gupta A, et al. GsdmD p30 elicited by caspase-11 during pyroptosis forms pores in membranes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(28): 7 858-863.
- [26] Ding J, Wang K, Liu W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 111-116.
- [27] Liu X, Zhang Z, Ruan J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 153-158.
- [28] Gaidt MM, Hornung V. Pore formation by GSDMD is the effector mechanism of pyroptosis [J]. *EMBO J*, 2016, 35(20): 2 167-169.
- [29] He WT, Wan H, Hu L, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1beta secretion [J]. *Cell Res*, 2015, 25(12): 1 285-298.
- [30] Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling [J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 666-671.
- [31] Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660-665.
- [32] Chen Y, Smith MR, Thirumalai K, et al. A bacterial invasin induces macrophage apoptosis by binding directly to ICE [J]. *EMBO J*, 1996, 15(15): 3 853-860.
- [33] Cocco M, Garella D, DI STILO A, et al. Electrophilic warhead-based design of compounds preventing NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(24): 10 366-382.
- [34] Dutta P, Courties G, Wei Y, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis [J]. *Nature*, 2012, 487(7407): 325-329.
- [35] Miao EA, Leaf IA, Treuting PM, et al. Caspase-1-induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(12): 1 136-142.
- [36] 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.
- [37] Rajamaki K, Lappalainen J, Oorni 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): e11765.
- [38] Yan H, Li Y, Peng X, et al. Resistance of mitochondrial

- DNA-depleted cells against oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage pyroptosis[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13 (5): 4 393-399.
- [39] Han Y, Qiu H, Pei X, et al. Low-dose sinapic acid abates the pyroptosis of macrophages via downregulation of lncRNA-MAL-AT1 in rats with diabetic atherosclerosis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017, doi: 10.1097/FJC.0000000000000550.
- [40] Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1 beta as the gatekeeper of inflammation[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41 (5): 1 203-217.
- [41] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s[J]. *Nature*, 1993, 362(6423): 801-809.
- [42] Yin Y, Li X, Sha X, et al. Early hyperlipidemia promotes endothelial activation via a caspase-1-sirtuin 1 pathway [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35 (4): 804-816.
- [43] Li X, Zhong F. Nickel induces interleukin-1beta secretion via the NLRP3-ASC-caspase-1 pathway[J]. *Inflammation*, 2014, 37(2): 457-466.
- [44] Hamilton RF JR, Buford M, Xiang C, et al. NLRP3 inflammasome activation in murine alveolar macrophages and related lung pathology is associated with MWCNT nickel contamination[J]. *Inhal Toxicol*, 2012, 24(14): 995-1 008.
- [45] Chen H, Lu Y, Cao Z, et al. Cadmium induces NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis in vascular endothelial cells[J]. *Toxicol Lett*, 2016, 246: 7-16.
- [46] Masters SL, Gerlic M, Metcalf D, et al. NLRP1 inflammasome activation induces pyroptosis of hematopoietic progenitor cells[J]. *Immunity*, 2012, 37(6): 1 009-023.
- [47] Cerqueira DM, Pereira MSF, Silva ALN, et al. Caspase-1 but not caspase-11 is required for NLRC4-mediated pyroptosis and restriction of infection by flagellated legionella species in mouse macrophages and in vivo[J]. *J Immunol*, 2015, 195(5): 2 303-311.
- [48] Hu Q, Zhang T, Yi L, et al. Dihydromyricetin inhibits NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis by activating the Nrf2 signaling pathway in vascular endothelial cells [J]. *Biofactors*, 2017, doi: 10.1002/biof.1395.
- [49] Wang J, Wu WY, Huang H, et al. Biochanin A protects against lipopolysaccharide-induced damage of dopaminergic neurons both in vivo and in vitro via inhibition of microglial activation[J]. *Neurotox Res*, 2016, 30(3): 486-498.
- [50] Liu X, Wang T, Liu X, et al. Biochanin A protects lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver injury in mice by activating the Nrf2 pathway and inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 324-331.
- [51] Xi H, Zhang Y, Xu Y, et al. Caspase-1 inflammasome activation mediates homocysteine-induced pyroptosis in endothelial cells[J]. *Circ Res*, 2016, 118(10): 1 525-539.
- [52] Yi YS. Caspase-11 non-canonical inflammasome: a critical sensor of intracellular lipopolysaccharide in macrophage-mediated inflammatory responses[J]. *Immunology*, 2017, 152(2): 207-217.
- [53] Afrasyab A, Qu P, Zhao Y, et al. Correlation of NLRP3 with severity and prognosis of coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients [J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(8): 1 218-229.
- [54] Shi X, Xie W L, Kong WW, et al. Expression of the NLRP3 inflammasome in carotid atherosclerosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(11): 2 455-466.
- [55] Kirii H, Niwa T, Yamada Y, et al. Lack of interleukin-1 beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc*, 2003, 23(4): 656-660.
- [56] Lopez-Pastrana J, Ferrer LM, Li YF, et al. Inhibition of Caspase-1 activation in endothelial cells improves angiogenesis: A novel therapeutic potential for ischemia[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(28): 17 485-494.

(此文编辑 文玉珊)