

炎症 Caspase 调控固有免疫在心血管疾病中的作用

盘冰洁^{1,2}, 田晓婷¹, 李晓晖^{1,3}

(1. 中南大学湘雅药学院, 湖南省长沙市 410013; 2. 中南大学血管疾病转化医学中心, 湖南省长沙市 410013;
3. 复杂基质样本生物分析湖南省重点实验室, 湖南省长沙市 411000)

[关键词] 半胱天冬氨酸酶; 固有免疫; 炎症; 心血管疾病

[摘要] 越来越多的证据表明, 慢性炎症与高血压、动脉粥样硬化等心血管疾病密切相关。半胱天冬氨酸蛋白酶(Caspase)亚型 Caspase-1、4、5 和 11 被称为炎症 Caspase, 通过促进炎症因子的成熟与释放, 诱导放大炎症反应, 激活固有免疫应答。炎症 Caspase 作用机制包括两方面, 一方面激活模式识别受体 NLRP3 炎症小体, 促进炎症因子白细胞介素 1 β (IL-1 β) 和 IL-18 的剪切成熟, 另一方面剪切 Gasdermin D 形成具有膜上打孔作用的 N 端, 导致细胞焦亡, 促进炎症因子释放。文章就炎症 Caspase 在心血管疾病中的作用进行综述。

[中图分类号] R962; R5

[文献标识码] A

Inflammatory caspase regulate the innate immunity and its implication in cardiovascular diseases

PAN Bingjie^{1,2}, TIAN Xiaoting¹, LI Xiaohui^{1,3}

(1. Xiangya School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha, Hunan 410013, China; 2. Center for Vascular Disease and Translational Medicine, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410013, China; 3. Hunan Key Laboratory for Bioanalysis of Complex Matrix Samples, Changsha, Hunan 411000, China)

[KEY WORDS] caspase; innate immunity; inflammation; cardiovascular diseases

[ABSTRACT] More and more studies have revealed that inflammation plays an important role in cardiovascular diseases, including hypertension and atherosclerosis et al. Caspase-1, caspase-4, caspase-5 and caspase-11 are named as inflammatory caspase, which cause the mature and secretion of inflammatory cytokines. Inflammatory caspase can induce and magnify inflammatory response that represents a new paradigm in innate immunity. In addition to mediating cleavage of the NLRP3 inflammasome-associated cytokines interleukin 1 β (IL-1 β) and IL-18, inflammatory caspase modulate distinct forms of pyroptosis by shearing gasdermin D into N-terminal fragment that showed pore-forming activity, while pyroptosis of cells release a large number of inflammatory cytokines. This study will discuss the role of inflammatory caspase in cardiovascular diseases.

近年研究表明, 心血管疾病与炎症密切相关。在动脉粥样硬化患者斑块及慢性心力衰竭患者心包积液中炎症因子水平显著升高, 免疫细胞大量浸润^[1-2]。流行病学研究认为检测血管炎症可作为预测心肌梗死和中风风险的手段^[3-4]。多项临床试验证实抗炎可以有效改善心血管疾病, 例如使用低剂量(每周 10 ~ 30 mg)甲氨蝶呤治疗冠心病^[5], 白细胞介素 1 β (interleukin 1 β , IL-1 β) 单抗药物卡纳单抗(Canakinumab)降低动脉粥样硬化患者心血管

事件^[6]。

炎症反应是机体受到感染或者损伤时作出的反应, 通过激活固有免疫系统来实现。固有免疫系统的启动需要模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别危险相关分子模式(danger-associated molecular pattern, DAMP)或病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)。研究表明, 多种 PRR 的激活参与了心血管疾病, 糖基化终产物受体和 Toll 样受体可识别 DAMP, 促进炎症

[收稿日期] 2018-10-06

[修回日期] 2018-11-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81773734); 中南大学中央高校基本科研业务费专项资金(2017zzts866)

[作者简介] 盘冰洁, 硕士, 研究方向为心血管药理, E-mail 为 panbj3311@163.com。通信作者李晓晖, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管药理, E-mail 为 xiaohuili@csu.edu.cn。

细胞的浸润而加速动脉粥样硬化和糖尿病血管病变^[7-8];核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3) 调控动脉粥样硬化、腹主动脉瘤等多种心血管疾病^[9]。半胱天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteine aspartate-specific proteinase, caspase) 亚型 Caspase-1、-4、-5 和-11 被称为炎症 Caspase, 一方面激活 NLRP3 炎症小体启动固有免疫应答;另一方面诱导细胞发生焦亡, 激活炎症反应, 促进机体的免疫调控反应。本文就心血管疾病中炎症 Caspase 参与炎症、固有免疫的作用进行概述, 为揭示心血管疾病的炎症机制及寻找抗炎治疗靶点提供学术参考。

1 Caspase 分类及作用

Caspase 全称为含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶。Caspase 以无活性的前体形式游离于细胞质中, 当受到 DAMP 或 PAMP 刺激时, Caspase 被剪切活化, 调控细胞死亡和炎症反应。根据功能不同, Caspase 可分为凋亡 Caspase 和炎症 Caspase。凋亡 Caspase 包括 Caspase-2、Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7、Caspase-8、Caspase-9 和 Caspase-10, 炎症 Caspase 包括 Caspase-1、Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11 和 Caspase-12 (图 1)。Caspase-1 是最早发现于哺乳动物中的半胱天冬酶, 是 NLRP3 炎症小体的组成部分, 参与 NLRP3 炎症小体的活化, 促进炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和细胞焦亡; Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11 是一组高度同源的半胱天冬酶, 其中 Caspase-11 主要表达于鼠类动物, 与人 Caspase-4 和 Caspase-5 同源, 参与 NLRP3 炎症小体的活化以

及细胞焦亡, 促进炎症因子的成熟释放^[10]; Caspase-12 仅表达于约 20% 非洲人群中, Caspase-12 由于发生多种形式突变而以变异体形式存在, 研究认为 Caspase-12 发挥 Caspase-1 的抑制作用, 对炎症反应起负调控作用^[11]。

2 炎症 Caspase 调控固有免疫和炎症反应的机制

研究报道, 炎症 Caspase 是内毒素脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的固有免疫受体, 在脓毒血症和急性肺损伤等炎症疾病中调控细胞死亡、炎症反应以及固有免疫应答。炎症 Caspase 主要通过两条途径参与固有免疫应答: 一是经典的炎症反应, 即 DAMP 或 PAMP 激活 NLRP3 炎症小体 (包含 ASC、NLRP3 和 Caspase-1), 促进 NLRP3 和 Caspase-1 活化, 进而剪切 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 为成熟的 IL-1 β 和 IL-18^[12], 启动固有免疫应答; 二是非经典炎症反应, 即 DAMP 或 PAMP 激活 Caspase-4/-5/-11, 活化的 Caspase 与 Gasdermin D (GSDMD) 上的 275 位点特异性结合, 并切割 GSDMD 形成具有活性的 N 端, N 端在细胞膜上聚合形成膜孔, 胞外的水进入胞内使细胞肿胀破裂, 引发细胞焦亡, 释放细胞内炎症因子^[13]。同时, 活性 Caspase-4/-5/-11 也可以激活 NLRP3 炎症小体。近年研究发现, 炎症 Caspase 调控心肌细胞、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞以及各种免疫细胞的焦亡, 可以促进炎症因子的生成释放, 最终导致大量炎性浸润, 心血管稳态失调, 从而诱发或者促进疾病的发生发展 (图 2)。

分类	包含	种属	作用
炎症 Caspase	Caspase-1	人、鼠	参与炎症反应, 主要参与炎症因子前体的活化, 以及细胞焦亡释放炎症因子
	Caspase-4	人	
	Caspase-5	人	
	Caspase-11	鼠	
	Caspase-12	部分非洲人群、鼠	
凋亡 Caspase	Caspase-2	人、鼠	前体部分含与其它蛋白结合的特异区, 分别与凋亡启动酶、死亡受体的死亡区结合
	Caspase-8	人、鼠	
	Caspase-9	人、鼠	
	Caspase-10	人	
凋亡 效应酶	Caspase-3	人、鼠	前体部分小, 不含蛋白结合的特异区, 分解细胞蛋白
	Caspase-6	人、鼠	
	Caspase-7	人、鼠	

图 1. Caspase 分类及作用

Figure 1. Classification and function of caspase

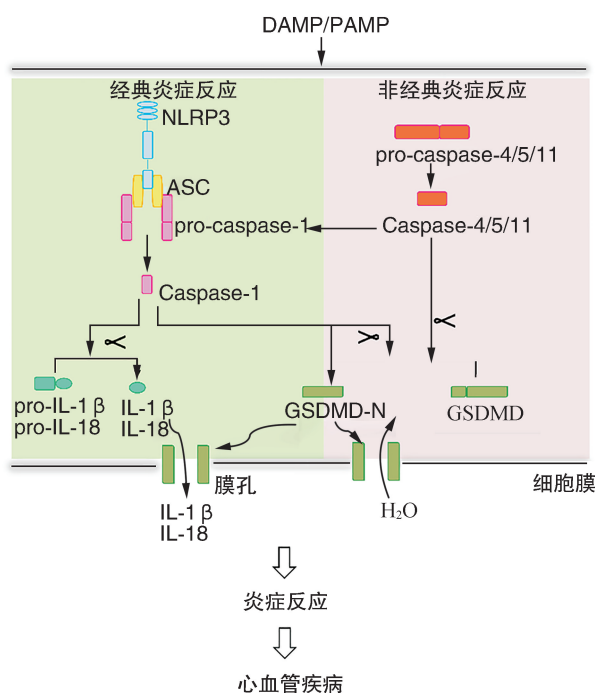


图2. 炎症 Caspase 作用机制

Figure 2. Mechanism of inflammatory caspase

3 Caspase 在心血管疾病中的作用

3.1 Caspase 与心力衰竭

心力衰竭主要表现为心脏收缩功能受损而导致心脏供血不足。早期研究报道,在心力衰竭患者心脏组织中,Caspase-1 表达显著上升^[14],在心脏外膜脂肪组织中,Caspase-4 大量被激活^[15]。心力衰竭患者血清中炎症因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6 等水平显著升高,预示疾病的严重程度以及预后比较差^[16]。一项对射血分数正常性心力衰竭患者进行的临床试验结果显示,IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素(anakinra)可以降低患者血浆中 C 反应蛋白的水平,同时增加患者耗氧量^[17];同时一项急性失代偿性心力衰竭的临床试验显示,阿那白滞素降低患者血浆中 C 反应蛋白,恢复左心室的射血功能^[18],提示抗炎在治疗心力衰竭中具有临床意义。实验动物模型特异性敲除 NLRP3 炎性小体,抑制 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路可以逆转心脏收缩功能,改善心力衰竭^[19]。心肌细胞培养发现,多柔比星(doxorubicin)可以激活细胞核中 Caspase-1,促进锌指转录因子 GATA4 的降解,调控心肌细胞的死亡^[20]。细胞死亡引起的心肌细胞缺失会降低心脏的收缩功能,是导致心脏衰竭的关键因素。Lee 等研究者^[21]发现,急性心肌梗死时非编码 RNA(micro RNA, miRNA) 包括 miRNA-1、miRNA-133、miRNA-

208 等表达水平下调,上调 Caspase-1 的活性而促进心肌细胞的死亡,可能成为心力衰竭的治疗靶点。另有研究表明,长链非编码 RNA 调控 Caspase-1 的激活,导致心肌细胞焦亡,是糖尿病心肌病的关键发病机制^[22]。

3.2 Caspase 与心肌缺血再灌注

大量临床和基础研究表明,炎症反应和炎症 Caspase 在缺血性心脏病中起着关键的作用。研究已证实,在缺血再灌注损伤患者血清中,炎症因子 IL-1 β 水平明显高于健康志愿者,并且使用褪黑素治疗可以降低 IL-1 β 水平,降低心脏的炎症,提高患者的心脏功能^[23]。在心肌缺血再灌注损伤动物模型的心肌层,发现 Caspase-1 以及 Caspase-11(与人 Caspase-4/-5 同源)的表达显著上升,炎症反应明显,其机制与诱导心肌成纤维细胞活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)产生和 K⁺外流有关^[24-25]。VX-765(Caspase-1 选择性抑制剂)联合坎格雷洛治疗可以降低大鼠循环血液中炎症因子 IL-1 β ,减少糖酵解酶的流失,降低焦亡标志物乳酸脱氢酶的释放,减少实验大鼠的梗死面积,保护心室功能^[26]。特异性敲除 Caspase 可以降低 IL-18 生成,减少缺血再灌注小鼠的梗死面积,改善左心室重构,提高生存率^[27]。细胞焦亡作为一种特殊的细胞程序性死亡方式,最大特征是释放大量炎症因子 IL-1 β 和 IL-18,可能是参与心肌缺血再灌注损伤的重要机制之一。

3.3 Caspase 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化的炎症学说已经广泛得到认可,脂质代谢异常诱发炎症反应,而炎症促进细胞对脂质的摄取和蓄积,共同促进动脉粥样硬化的发展^[28]。并且,抗炎药物如卡纳单抗可以改善患者的心血管事件^[6]。研究发现,冠状动脉粥样硬化患者的主动脉中 Caspase-1 高表达,并且 Caspase-1 的表达量与患者的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及脂蛋白均呈正相关,还与患者的疾病严重程度相关,Caspase-1 表达在吸烟、高血压及糖尿病患者等心血管危险人群中均明显升高^[29]。Caspase-1 基因敲除小鼠单核细胞黏附减少,血管内皮细胞被激活,黏附分子和炎症因子生成减少,动脉粥样硬化斑块的面积减小,血管损伤得到改善^[30-31]。骨髓特异性缺失 Caspase-1 和 Caspase-11 可以减小斑块的面积,抑制血管炎症,减缓动脉粥样硬化的发生发展,证明炎症 Caspase 在动脉粥样硬化中的重要作用,表明巨噬细胞中 Caspase-1 和 Caspase-11(与人 Caspase-

4/-5 同源)激活的炎症反应是动脉粥样硬化的关键机制^[32]。除此之外,动脉粥样硬化患者的血管斑块出现大量细胞死亡,包括巨噬细胞、平滑肌细胞等,并且发现大量的炎症因子 IL-1 β 和 IL-18,提示焦亡在其中发挥的重要作用^[33]。近年来大量研究证实,血管内皮细胞的焦亡促进单核细胞的聚集以及血管的炎症,焦亡的巨噬细胞促进斑块的形成和导致斑块不稳定,而血管平滑肌细胞的焦亡可以使纤维帽变薄和斑块不稳定^[34],血管各层细胞以及周围炎症细胞的焦亡与动脉粥样硬化息息相关。

3.4 Caspase 与高血压

在多种高血压模型中,Caspase-1 的表达水平和炎症因子水平明显升高。例如,在醛固酮和高盐喂养高血压模型中,肾脏组织 Caspase-1 水平升高,炎症反应明显。使用免疫抑制剂咪唑立宾(mizoribine)可以降低 Caspase-1 的表达以及炎症水平,进而降低大鼠的血压水平和肾脏纤维化程度^[35];高盐诱导的高血压模型中,下丘脑 Caspase-1 被激活,IL-1 β 升高,而抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B) 活性可以降低两者的水平,说明 NF- κ B 调控了 Caspase-1 和 IL-1 β 的表达^[36]。在高血压患者血清中 IL-1 β 和 IL-18 的水平显著高于健康人^[37],抗炎治疗取得一定的临床进展,如新型抗炎药物 VA694 可以减缓自发性高血压发病进程,其机制为 VA694 升高血浆中硝酸盐的水平^[38]。文献综述高度评价了 NLRP3 炎症小体在高血压中的作用,抑制 NLRP3 可以降低 Caspase-1 及炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 的表达,具有临床转化的价值^[39]。另有研究表明,血压升高促进巨噬细胞内 NLRP3 炎症小体的表达,引起 IL-1 β 释放增多,促进心脏组织中炎症细胞浸润,是导致心肌损伤和纤维化的因素^[40]。除此之外,在肺动脉高压大鼠肺组织中,Caspase-1 和 NLRP3 表达高于正常大鼠,上游基因 P2X7R 调控了 NLRP3 炎症小体的活化^[41]。总之,炎症 Caspase 介导细胞焦亡,促进大量的 IL-1 β 、IL-18 成熟和释放,可能与高血压中炎症反应有关,但是目前尚无直接的证据证明焦亡与高血压之间的关系,并且炎症 Caspase 其它家族成员与高血压之间的关系依然没有得到证实。

3.5 其他

除此之外,在其他心血管疾病中炎症 Caspase 也发挥了重要作用。例如糖尿病心肌病中 Caspase-1 活性增加,miRNA-30d 可以上调 Caspase-1 的表达而促进心肌细胞焦亡^[42-43];糖尿病患者病变的视网

膜中 Caspase-1 和 Caspase-4 活性升高^[44],在眼球萎缩患者的眼睛中发现 Caspase-4 以及焦亡效应分子 GSDMD 大量激活,小鼠敲除 Caspase-11 和 GSDMD 基因可以明显改善视网膜的病变,抑制 Caspase-11 和 GSDMD 表达可以作为老年性黄斑病变的治疗手段^[45];腹主动脉瘤患者动脉 Caspase-1 mRNA 水平显著升高,使用 Caspase-1 抑制剂和白细胞介素受体拮抗剂可以抑制腹主动脉瘤的发生^[25,46]。以上研究说明,炎症 Caspase 作为炎症反应和细胞焦亡的关键调控分子,其激活的免疫反应可能是心血管疾病发生发展的重要机制之一。

4 结语与展望

机体固有免疫系统通过 PRR、炎症反应参与心血管疾病的发生发展过程。炎症 Caspase 通过活化模式识别受体 NLRP3 炎症小体生成炎症因子,并通过细胞焦亡促进炎症因子的释放,诱发强烈的炎症反应。目前,针对炎症 Caspase 的抑制剂开发已成为研究热点,在数种疾病取得了初步的治疗效果,例如 VX-765 可特异性抑制 Caspase-1 表达,减缓动脉粥样硬化发病进程^[26],螯螞菊内酯通过抑制 Caspase-11 可以降低脓毒血症的死亡率^[47]。但是其临床转化与应用仍需要积累更多证据。此外,炎症 Caspase 各种亚型在不同疾病、不同生理病理条件下的具体功能及调节机制有待于进一步证实,这对于保障药物的特异性、减少不良反应是必要的。综上所述,抗炎治疗成为心血管疾病治疗的新策略与希望,炎症 Caspase 有望成为心血管疾病预防、诊断和治疗的新突破点。

[参考文献]

- [1] Edsfeldt A, Grufman H, Ascitto G, et al. Circulating cytokines reflect the expression of pro-inflammatory cytokines in atherosclerotic plaques[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 443-449.
- [2] Iskandar R, Liu S, Xiang F, et al. Expression of pericardial fluid T-cells and related inflammatory cytokines in patients with chronic heart failure [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 5(13): 1850-1858.
- [3] Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(14): 973-979.
- [4] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction

- of cardiovascular disease in women [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(12): 836-843.
- [5] Everett BM, Pradhan AD, Solomon DH, et al. Rationale and design of the cardiovascular inflammation reduction trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis [J]. *Am Heart J*, 2013, 166(2): 199-207.
- [6] Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, et al. Interleukin-1beta inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) [J]. *Am Heart J*, 2011, 162(4): 597-605.
- [7] Hudson BI, Lippman ME. Targeting RAGE signaling in inflammatory disease [J]. *Annu Rev Med*, 2018, 69: 349-364.
- [8] Chen X, Cui R, Li R, et al. Development of pristane induced mice model for lupus with atherosclerosis and analysis of TLR expression [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(4): 600-608.
- [9] Zhou W, Chen C, Chen Z, et al. NLRP3: a novel mediator in cardiovascular disease [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 5702103.
- [10] Shalini S, Dorstyn L, Dawar S, et al. Old, new and emerging functions of caspases [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(4): 526-539.
- [11] Saleh M, Vaillancourt JP, Graham RK, et al. Differential modulation of endotoxin responsiveness by human caspase-12 polymorphisms [J]. *Nature*, 2004, 6987 (429): 75-79.
- [12] Man SM, Karki R, Kanneganti T. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases [J]. *Immunological Reviews*, 2017, 277(1): 61-75.
- [13] He WT, Wan H, Hu L, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion [J]. *Cell Res*, 2015, 12(25): 1285-1298.
- [14] Merkle S, Frantz S, Schon MP, et al. A role for caspase-1 in heart failure [J]. *Circ Res*, 2007, 100 (5): 645-653.
- [15] Burgeiro A, Fonseca AC, Espinoza D, et al. Proteostasis in epicardial versus subcutaneous adipose tissue in heart failure subjects with and without diabetes [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(6PtA): 2183-2198.
- [16] Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited [J]. *Circ Res*, 2015, 116 (7): 1254-1268.
- [17] Van Tassell BW, Arena R, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART Pilot Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 113(2): 321-327.
- [18] Van Tassell BW, Abouzaki NA, Oddi Erdle C, et al. Interleukin-1 blockade in acute decompensated heart failure: a randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(6): 544-551.
- [19] Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15 (4): 203-214.
- [20] Aries A, Whitcomb J, Shao W, et al. Caspase-1 cleavage of transcription factor GATA4 and regulation of cardiac cell fate [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(12): e1566.
- [21] Lee S, Choi E, Cha M, et al. Looking for pyroptosis-modulating miRNAs as a therapeutic target for improving myocardium survival [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 1-8.
- [22] Yang F, Qin Y, Wang Y, et al. LncRNA KCNQ10T1 mediates pyroptosis in diabetic cardiomyopathy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(4): 1230-1244.
- [23] Dwaich KH, Al-Amran FG, Al-Sheibani BI, et al. Melatonin effects on myocardial ischemia-reperfusion injury: impact on the outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 977-986.
- [24] 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.
- [25] Wang M, Tsai BM, Kher A, et al. Role of endogenous testosterone in myocardial proinflammatory and proapoptotic signaling after acute ischemia-reperfusion [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288(1): H221-H226.
- [26] Audia JP, Yang XM, Crockett ES, et al. Caspase-1 inhibition by VX-765 administered at reperfusion in P2Y12 receptor antagonist-treated rats provides long-term reduction in myocardial infarct size and preservation of ventricular function [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(5): 32.
- [27] Frantz S, Ducharme A, Sawyer D, et al. Targeted deletion of caspase-1 reduces early mortality and left ventricular dilatation following myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2003, 35(6): 685-694.
- [28] 廖端芳, 龚勇珍, 孙少卫. 细胞炎症反应与脂质代谢的相互作用及调节 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25 (6): 623-629.
- [29] Zheng F, Gong Z, Xing S, et al. Overexpression of caspase-1 in aorta of patients with coronary atherosclerosis [J]. *Heart Lung Circ*, 2014, 23(11): 1070-1074.
- [30] Usui F, Shirasuna K, Kimura H, et al. Critical role of caspase-1 in vascular inflammation and development of atherosclerosis in Western diet-fed apolipoprotein E-defi-

- cient mice [J]. *Biochem Biophysical Res Commun*, 2012, 425(2): 162-168.
- [31] Gage J, Hasu M, Thabet M, et al. Caspase-1 deficiency decreases atherosclerosis in apolipoprotein e-null mice [J]. *Canad J Cardiol*, 2012, 28(2): 222-229.
- [32] Hendriks T, Jeurissen ML, van Gorp PJ, et al. Bone marrow-specific caspase-1/11 deficiency inhibits atherosclerosis development in LDLR^{-/-} mice [J]. *FEBS J*, 2015, 282(12): 2327-2338.
- [33] Chang W, Lin J, Dong J, et al. Pyroptosis: an inflammatory cell death implicates in atherosclerosis [J]. *Med Hypoth*, 2013, 81(3): 484-486.
- [34] Xu YJ, Zheng L, Hu YW, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 476: 28-37.
- [35] Doi T, Doi S, Nakashima A, et al. Mizoribine ameliorates renal injury and hypertension along with the attenuation of renal caspase-1 expression in aldosterone-salt-treated rats [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93513.
- [36] Qi J, Yu X, Shi X, et al. NF- κ B blockade in hypothalamic paraventricular nucleus inhibits high-salt-induced hypertension through NLRP3 and caspase-1 [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2016, 16(4): 345-354.
- [37] Krishnan SM, Sobey CG, Latz E, et al. IL-1 β and IL-18: inflammatory markers or mediators of hypertension? [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(24): 5589-5602.
- [38] Martelli A, Testai L, Anzini M, et al. The novel anti-inflammatory agent VA694, endowed with both NO-releasing and COX2-selective inhibiting properties, exhibits NO-mediated positive effects on blood pressure, coronary flow and endothelium in an experimental model of hypertension and endothelial dysfunction [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 78: 1-9.
- [39] Pasqua T, Pagliaro P, Rocca C, et al. Role of NLRP-3 inflammasome in hypertension: a potential therapeutic target [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2018, 19(9): 708-714.
- [40] 阿希, 李玉琳, 王绿娅, 等. 炎症小体 Nlrp3 在高血压小鼠心肌纤维化中的作用 [J]. *心肺血管病杂志*, 2015, 34(6): 496-500.
- [41] Yin J, You S, Liu H, et al. Role of P2X7R in the development and progression of pulmonary hypertension [J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 127.
- [42] Takahashi M. NLRP3 Inflammasome as a novel player in myocardial infarction [J]. *Int Heart J*, 2014, 55(2): 101-105.
- [43] Li X, Du N, Zhang Q, et al. MicroRNA-30d regulates cardiomyocyte pyroptosis by directly targeting foxo3a in diabetic cardiomyopathy [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(10): e1479.
- [44] Mohr S, Xi X, Tang J, Kern TS. Caspase activation in retinas of diabetic and galactosemic mice and diabetic patients [J]. *Diabetes*, 2002, 4(51): 1172-1179.
- [45] Kerur N, Fukuda S, Banerjee D, et al. cGAS drives non-canonical inflammasome activation in age-related macular degeneration [J]. *Nat Med*, 2017, 24(1): 50-61.
- [46] Dihlmann S, Erhart P, Mehrabi A, et al. Increased expression and activation of absent in melanoma 2 inflammasome components in lymphocytic infiltrates of abdominal aortic aneurysms [J]. *Mol Med*, 2014, 19(20): 230-237.
- [47] Kang R, Zeng L, Zhu S, et al. Lipid peroxidation drives gasdermin d-mediated pyroptosis in lethal polymicrobial sepsis [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(1): 97-108.
- (此文编辑 许雪梅)