

## 细胞焦亡参与动脉粥样硬化形成的分子机制新进展

曹朝晖, 吴 颢, 胡小波

(南华大学衡阳医学院, 湖南省衡阳市 421001)

[专家简介] 胡小波, 药理学博士, 副教授, 硕士研究生导师, 2011年1月—2013年7月在美国国立卫生研究院(NIH)从事博士后研究, 主要研究方向为代谢性疾病及其防治机制。近年来以第一或通信作者在 *Leukemia Research*、*Acta Biochim Biophys Sin*、*J BUON*、*Int Braz J Urol* 等杂志发表论文 10 余篇。主持省自然科学基金项目 1 项, 参与国家自然科学基金项目 3 项。作为副主编, 参与编写全国高等学校教材(含全国规划教材)2 部。

[关键词] 细胞焦亡; 动脉粥样硬化; NOD 样受体蛋白 3; 炎症小体

[摘要] 细胞焦亡是炎症小体引起炎症 Caspase 底物 GSDMD 蛋白剪切并多聚化造成细胞崩解, 并促使 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等促炎症细胞因子释放的一种新型细胞死亡形式。已有研究认为细胞焦亡与病毒性疾病、代谢性疾病、神经性疾病等密切相关。目前一些报道认为细胞焦亡参与动脉粥样硬化斑块的形成, 细胞焦亡受非编码 RNA 及其他机制调控。本文在介绍细胞焦亡的形态学和分子特点的基础上, 着重对 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3) 炎症小体介导的细胞焦亡在动脉粥样硬化形成中的潜在作用以及调控细胞焦亡的分子机制的最新进展进行综述, 以期对动脉粥样硬化性疾病的防治寻找新的靶标。

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A



### Novel advances in the molecular mechanism of pyroptosis involved in atherosclerosis

CAO Zhaohui, WU Zhuan, HU Xiaobo

(Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] pyroptosis; atherosclerosis; NOD-like receptor protein 3; inflammasome

[ABSTRACT] Pyroptosis is a novel lytic, pro-inflammatory form of death triggered by some inflammasomes, which induce the activation of Caspases, leading to the cleavage and polymerization of Gasdermin D (GSDMD), the release of certain pro-inflammatory cytokines like IL-1 $\beta$  and IL-18 and cell lysis. Pyroptosis has been reported to be closely associated to some diseases like viral disease, metabolic disease and neurogenic disease. Recent reports showed that pyroptosis participates in the occurrence and development of atherosclerotic plaque, regulated by some non-coding RNAs and other molecules. This paper provided an overview of morphological and molecular characteristics of pyroptosis. It also focused on roles of NOD-like receptor protein 3(NLRP3)-mediated pyroptosis in atherosclerosis as well as the underlying mechanism to explore potential diagnostic markers in atherosclerosis contributing to the prevention and treatment in atherosclerosis.

心血管疾病是危及人类健康的主要原因, 其病因复杂, 多种病理机制可引发心血管疾病。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是心血管疾病发生发展的病理基础, 细胞死亡在 As 致病机制中发挥重要作用<sup>[1]</sup>。细胞死亡是维持组织稳态和基本生物学功能的关键, 它的改变对疾病发病机制具有特殊意义。根据细胞形态、生物化学特征和分子机制等对细胞死亡形式进行分类, 可分为细胞凋亡、自噬、焦

亡<sup>[1]</sup>。细胞死亡是维持组织稳态和基本生物学功能的关键, 它的改变对疾病发病机制具有特殊意义。根据细胞形态、生物化学特征和分子机制等对细胞死亡形式进行分类, 可分为细胞凋亡、自噬、焦

[收稿日期] 2021-03-30

[修回日期] 2021-04-22

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(2016JJ2113); 南华大学学位与研究生教育改革课题(2019JG029); 南华大学研究生科研创新项目(203YXC019)

[作者简介] 曹朝晖, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为糖尿病及其并发症的分子机制, E-mail 为 caozhaohui72@ sina.com。通信作者胡小波, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为糖尿病及其并发症的分子机制, E-mail 为 huxiaobo@foxmail.com。

亡、铁死亡、程序性坏死等<sup>[2-4]</sup>。其中,细胞焦亡是一种炎症细胞死亡方式,相比于细胞凋亡,焦亡发生更快,并伴随大量炎症细胞因子释放。据文献<sup>[4-6]</sup>报道,As 的发病机制涉及血管内皮细胞、平滑肌细胞及巨噬细胞焦亡。同时,细胞焦亡也是一种高度调控的细胞死亡程序。在某些情况下,通过药理或遗传干预抑制细胞焦亡对 As 具有保护作用<sup>[7-8]</sup>。因此,细胞焦亡是一种潜在的预防 As 的治疗干预靶标。细胞焦亡的发现拓宽了学者们对 As 中细胞死亡形式的认知。本文主要对细胞焦亡特点、细胞焦亡在 As 形成中的潜在作用以及调控细胞焦亡的分子机制的最新进展进行综述,以期对 As 预防和治疗提供新途径。

# 1 细胞焦亡概述

细胞焦亡是由 Caspase-1、Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11 诱导的程序式炎症细胞死亡形式,Caspase-1、Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11 被炎症小体激活后通过信号传递触发细胞焦亡。细胞焦亡导致细胞肿胀,细胞膜溶解,染色质碎裂并伴随细胞内大量促炎症细胞因子释放。

## 1.1 细胞焦亡的形态特点

细胞焦亡一词来源于希腊语“pyro”和“ptosis”,意为“火”和“下降”,借指这是一种促炎症反应的细胞死亡方式<sup>[9]</sup>。细胞焦亡的形态特点与其他程序式死亡形式如细胞凋亡存在一定差异(表 1)。具体而言,焦亡细胞的 DNA 损伤程度有别于凋亡细胞,TUNEL 染色显示细胞焦亡期间,细胞核的染色质呈低密度浓染,DNA 片段化形成梯度条带,但整个细胞核形态完整<sup>[4,10-12]</sup>;凋亡细胞的 DNA 损伤取决于依赖 Caspase 的 DNA 酶(Caspase-activated DNase, CAD)的活化程度以及抑制该酶活性的抑制剂(CAD inhibitor,ICAD)的抑制强度。尽管 Caspase-1 可以激活 CAD,但细胞焦亡不需要 CAD<sup>[13]</sup>;细胞焦亡依靠炎症反应及 Caspase-1 诱导细胞膜穿孔,细胞膜通透性增强而失去完整性。组织间隙水分进入细胞导致细胞肿胀而溶解<sup>[13-14]</sup>;Caspase 活化既可引起细胞凋亡又可引起细胞焦亡,Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7 及 Caspase-8 活化发生于细胞凋亡,而炎性 Caspase-1、Caspase-11 被激活诱导细胞焦亡<sup>[4,15]</sup>。但目前有报道称细胞凋亡标志分子 Caspase-3 也参与细胞焦亡<sup>[16]</sup>;聚 ADP 核糖聚合酶(poly ADP ribose polymerase,PARP)是一种 DNA 修复酶,细胞凋亡或坏死期间 PARP 被 Caspase 裂解

而失活。而 PARP 尽管能被 Caspase-1 裂解,但它与细胞焦亡无关<sup>[17]</sup>。

表 1. 细胞焦亡与细胞凋亡之间的区别

Table 1. Differences between pyroptosis and apoptosis

特点	细胞焦亡	细胞凋亡
细胞肿胀、裂解	是	否
质膜孔形成	是	否
细胞膜完整	否	是
细胞核完整	是	否
染色质浓缩/DNA 片段化	是	是
炎症反应	有	无
Caspase-1 活化	是	否
Caspase-3 活化	是	是
Caspase-6 活化	否	是
Caspase-7 活化	否	是
Caspase-8 活化	否	是
PARP 失活	否	是

## 1.2 细胞焦亡的分子机制

炎症小体是含有模式识别受体(pattern-recognition receptors, PRR)的多分子复合物,通过激活炎症反应诱导 Gasdermin 家族成员 GSDMD 等发生剪切和多聚化,促使细胞发生穿孔进而触发细胞焦亡。PRR 家族主要包含 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)、核苷酸结合寡聚结构域样受体(nucleotide-binding oligomerization domain like receptor, NLR)以及黑色素瘤 2 缺失受体(absent in melanoma 2-like receptor, ALR)等几种不同受体<sup>[18]</sup>。PRR 作为感受器识别入侵病原体诱导产生的分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)和一些内源性损伤相关的分子模式(damaged-associated molecular pattern, DAMP)后产生信号,通过接头蛋白即包含 Caspase 募集结构域的凋亡相关斑点样蛋白(pyoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain, ASC)与 Caspase-1 前体结合,从而组装形成多蛋白复合物<sup>[10,12-15]</sup>。这种复合物激活依赖于 Caspase-1 的经典炎症小体细胞焦亡信号途径或依赖于 Caspase-11(鼠)、Caspase-4(人)、Caspase-5(人)的非经典炎症小体细胞焦亡途径(图 1)。Gasdermin 家族成员比如 GSDMD 是上述两条通路中 Caspase-1、Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11 的共同底物,GSDMD 能被剪切成 N-末端结构域(GSDMD-NT)和 C-末端结构域

(GSDMD-CT)两个部分。GSDMD-NT与细胞膜的磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇等结合并低聚化造成质膜穿孔,细胞内渗透压增加,促使细胞肿胀、溶解而死亡,同时促使炎症介质 HMGB-1 和 IL-1 $\beta$  分泌。而 GSDMD-CT 是可溶的,但它也可以重新与 GSDMD-NT 结合来抑制 GSDMD-NT 活性<sup>[3,19]</sup>。此外,也有研究认为执行细胞凋亡的重要标志分子 Caspase-3 能影响 GSDMD 活化<sup>[16]</sup>。

**1.2.1 经典的炎症小体通路** 如何激活促炎症 Caspase 是解释细胞焦亡的关键问题。经典的炎症小体是由感受器、接头蛋白 ASC 和 Caspase-1 组成的多蛋白复合物。目前已经发现的炎症小体包括 NLRP1、NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3)、NLRP4、NLRP6 和 AIM2,其中 NLRP3 炎症小体诱导细胞焦亡在 As 中的作用报道较多,本文主要综述 NLRP3 的信号传递。活性氧族 (reactive oxygen species, ROS)、线粒体 DAMP、细菌穿孔毒素、外源 RNA 以及胆固醇等均可激活 NLRP3<sup>[20-21]</sup>。NLRP3 通过同型相互作用募集接头蛋白 ASC,ASC 多聚物再募集 Caspase-1 前体形成炎症

小体复合物, Caspase-1 前体自我剪切最终形成 Caspase-1 的 p10/p20 四聚体, Caspase-1 被激活<sup>[22]</sup>。活化的 Caspase-1 切割 IL-18 和 IL-1 的前体促使其成熟, IL-18 和 IL-1 成熟后被释放至细胞外引发炎症反应。

**1.2.2 非经典的炎症小体通路** 炎症小体激活下的 Caspase-4、Caspase-5 或 Caspase-11 是主要的非经典细胞焦亡介质。Caspase-4、Caspase-5 或 Caspase-11 前体识别结合来自革兰氏阴性菌的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 或宿主来源的氧化磷脂后被激活,活化的 Caspase-4、Caspase-5 或 Caspase-11 裂解 GSDMD 诱导细胞焦亡的过程类似于经典通路<sup>[23-24]</sup>。此外, Kayagaki 等<sup>[25]</sup>报道,非经典炎症小体激活经典炎症小体和 Caspase-1 进而促使炎症细胞因子成熟和分泌可能与 GSDMD-NT 的间接作用有关,具体的分子机制需进一步研究。尽管有研究认为 Caspase-4 可直接活化 IL-1 $\beta$ <sup>[26]</sup>,但目前 Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11 不能直接活化炎症细胞因子的观点已被广泛接受,这也是经典途径和非经典途径主要区别所在。

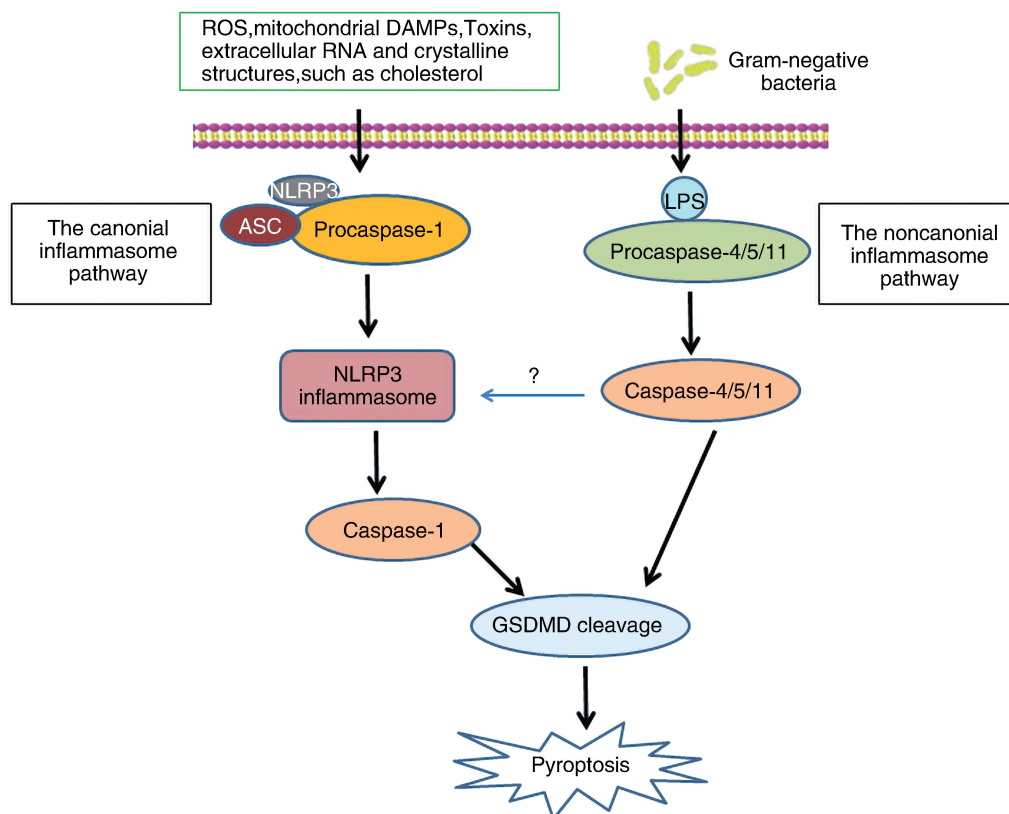


图 1. 细胞焦亡的分子机制

Figure 1. Molecular mechanism to pyroptosis



## 2 细胞焦亡与 As 之间的联系

As 好发于大、中等动脉,其病理过程涉及内皮紊乱,低密度脂蛋白聚集、氧化,单核细胞、淋巴细胞募集及促炎症细胞因子活化引起血管炎症,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)迁移增殖,泡沫细胞形成,细胞死亡以及血栓形成等<sup>[27]</sup>。上述事件中,炎症反应是致 As 的主要因素,但炎症反应如何引起 As 仍有许多不明之处。近期越来越多的研究揭示多种致 As 的危险因素如氧化应激、高糖、血脂异常、炎症等均可能在内皮细胞和巨噬细胞中激活 NLRP3 炎症小体<sup>[28]</sup>。而在动脉斑块中也已发现 NLRP3 炎症小体引起细胞焦亡,细胞焦亡与斑块破裂及血管炎症呈高度相关性<sup>[29]</sup>。内皮细胞、VSMC、巨噬细胞等细胞焦亡是致 As 的重要事件<sup>[30]</sup>。As 是一种以脂质、炎症为基础的疾病, NLRP3 被认为是联系脂代谢与炎症的纽带,因为胆固醇和氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)能激活 NLRP3 炎症小体。此外,氧化应激、线粒体紊乱、内质网应激和溶酶体破坏等也可以活化炎症小体<sup>[31]</sup>。可见, NLRP3 炎症小体及其介导的细胞焦亡可能在 As 的发生发展中发挥重要作用。

一些研究显示非编码 RNA 参与调控 As 的内皮细胞焦亡。比如, Song 等<sup>[32]</sup>证明 lncRNA MALAT1 在高糖处理的人内皮细胞 EA. hy926 中表达上调, lncRNA MALAT1 通过上调 NLRP3 促进 EA. hy926 细胞焦亡,敲减 lncRNA MALAT1 则显著抑制高糖诱导的内皮细胞焦亡;在探寻 lncRNA MALAT1 促细胞焦亡的分子机制时,研究发现 miR-22 是 lncRNA MALAT1 的一个分子靶标, miR-22 与 lncRNA MALAT1 呈负相关,过表达 miR-22 可抑制 lncRNA MALAT1 促内皮细胞的焦亡作用。lncRNA MALAT1 通过竞争结合 miR-22 影响 NLRP3 表达,从而促进高糖诱导的内皮细胞焦亡。此外, miR-103 通过 BNIP3 介导的自噬末期和抗焦亡途径保护冠状动脉内皮细胞免受 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的氧化应激损伤<sup>[33]</sup>。miR-125a-5p 抑制 TET 癌基因家族成员 2 (TET methylcytosine dioxygenase 2, TET2) 转录后水平表达,导致 DNA 甲基化异常,线粒体功能紊乱, ROS 生成增加,并激活核因子  $\kappa$ B,最终促使 NLRP3 和 Caspase-1 活化而诱导血管内皮细胞焦亡<sup>[34]</sup>。而 Wang 等<sup>[35]</sup>报道, miR-125a-5p 通过下调趋化因子 4 (chemokine 4-like, CCL4) 并抑制 NLRP3、ASC、

Caspase-1 和 IL-1 $\beta$  表达从而抑制 VSMC 焦亡。Li 等<sup>[36]</sup>研究证实 miR-30c-5p 下调血管内皮细胞 FOXO3 表达并抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡。以上研究结果提示,同种或不同非编码 RNA 在不同细胞中发挥调控细胞焦亡的作用不同。

## 3 靶向 NLRP3 炎症小体或细胞焦亡作为 As 的治疗策略

多项研究结果表明,抑制 NLRP3 炎症小体或细胞焦亡可能成为 As 治疗的一种新策略。NLRP3 炎症小体和细胞焦亡复杂的信号转导途径为抑制其活化提供多种靶标,比如抑制 NLRP3 炎症小体的上游信号,阻止 NLRP3 炎症小体装配,抑制 Caspase-1 活化和 GSDMD 裂解以及靶向来源于炎症小体的促炎症细胞因子的中和抗体等。Hu 等<sup>[37]</sup>研究显示,采用 NLRP3 siRNA 或抑制剂沉默 NLRP3 可抑制棕榈酸(palmitic acid, PA)诱导的 NLRP3 炎症小体活化及内皮细胞焦亡;二氢杨梅素通过 Nrf2 信号传递途径抑制 Caspase-1 裂解和 IL-1 $\beta$  成熟,改善依赖于 NLRP3 炎症小体的血管内皮细胞焦亡。Oh 等<sup>[38]</sup>报道,高脂饮食诱导的小鼠主动脉内皮细胞和平滑肌细胞中存在 NLRP3 炎症小体-Caspase-1 介导的细胞焦亡途径,而邻苯三酚通过下调 NLRP3、Caspase-1 表达可减轻细胞焦亡及血管炎症,改善 As。此外,采用  $\beta$ -羟基丁酸酯抑制 K<sup>+</sup>外流,用抗菌肽 LL-37 阻断 P2X7 信号传导,或是使用 ROS 清除剂,均可以预防 NLRP3 炎症小体组装<sup>[38-41]</sup>。Coll 等<sup>[42]</sup>报道, MCC950 破坏 NLRP3 与 ASC 之间的相互作用,对 NLRP3 炎症小体显示出强烈抑制作用,有利于改善炎症性疾病。通过使用特异的 shRNA 或 CRISPR-Cas9 基因编辑系统沉默 NLRP3、ASC、Caspase-1,可抑制 NLRP3 炎症成分。Xu 等<sup>[43]</sup>筛选出一种优化的阳离子脂质辅助纳米颗粒,将 Cas9 mRNA 和靶向 NLRP3 的 RNA 导入巨噬细胞中改善了高脂饮食诱导的糖尿病小鼠胰岛素敏感性并减轻脂肪炎症。然而,上述改善炎症性疾病的抑制剂或基因编辑方法是否适合 As 有待于进一步研究。

## 4 结语与展望

细胞焦亡是一种以膜穿孔、细胞肿胀、膜破裂及细胞内容物释放为特征的依赖于 Caspase 的细胞死亡形式。Caspase-1、Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11 参与细胞焦亡并被 dsDNA、入侵病原体等特异炎

症因子激活。在经典的细胞焦亡途径中, NLRP3 等炎症小体激活 Caspase-1, Caspase-1 裂解 GSDMD 以及激活 IL-18 和 IL-1 $\beta$ , 从而导致膜穿孔以及 IL-18、IL-1 $\beta$  分泌; 而在非经典的焦亡途径中, Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11 识别并结合细菌脂多糖, 也促使了 GSDMD、IL-18、IL-1 $\beta$  前体裂解。越来越多的证据表明激活 NLRP3 炎症小体是包括 As 在内的多种心血管疾病细胞焦亡的关键调节因素。已发现巨噬细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞存在细胞焦亡现象。一些非编码 RNA 或其他分子参与调控细胞焦亡, 细胞焦亡通路及其调控因子有望成为有效延缓 As 的靶标, NLRP3 炎症小体可能是 As 发生发展的生物标志物。尽管细胞焦亡在 As 中的作用已逐步引起学者们高度关注, 但其具体的分子机制仍然不清楚。需进一步研究更多的分子尤其是非编码 RNA 在 As 细胞焦亡中的调控作用; 确定非经典炎症小体途径和 GSDMD 在 As 中的功能。阐明细胞焦亡的分子机制将有助于增加人们对细胞焦亡在 As 发生发展作用中的理解, 并有利于开发更有效靶向细胞焦亡炎症小体信号通路的抗 As 药物。

细胞套亡, 即细胞胞内死亡, 是上世纪 80 年代初中国学者发现的新的细胞死亡形式。一个或多个有丝分裂异常的活细胞主动“钻入”另一个细胞, 产生细胞套细胞结构, 大多数内化细胞通过宿主细胞溶酶体通路死亡。这是一种新的异常细胞清除机制。目前细胞套亡在肿瘤分子机制及治疗研究中已成为热点<sup>[44-45]</sup>。多种炎症组织中也发现细胞叠套结构, 细胞套亡可能与炎症性疾病的发病机制密切相关<sup>[46]</sup>。细胞套亡在心血管疾病中的作用尚未见报道, 其是否在心血管疾病包括 As 中发挥重要作用可能是研究该类疾病的下一个新热点。

#### [参考文献]

- [1] GONZALEZ L, TRIGATTI BL. Macrophage apoptosis and necrotic core development in atherosclerosis: a rapidly advancing field with clinical relevance to imaging and therapy[J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(3): 303-312.
- [2] ZENG C, WANG R, TAN H. Role of pyroptosis in cardiovascular diseases and its therapeutic implications[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(7): 1345-1357.
- [3] LEGRAND A J, KONSTANTINOOU M, GOODE E F, et al. The diversification of cell death and immunity: memento mori[J]. *Mol Cell*, 2019, 76(2): 232-242.
- [4] ZENG Z L, LI G H, WU S Y, et al. Role of pyroptosis in cardiovascular disease[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(2): e12563.
- [5] 李秀珍, 黄孝天, 符民桂. 细胞焦亡在动脉粥样硬化中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(1): 1-6.
- [6] PAN J, HAN L, GUO J, et al. AIM2 accelerates the atherosclerotic plaque progressions in ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3): 487-494.
- [7] ZHANG Y, LIU X, BAI X, et al. Melatonin prevents endothelial cell pyroptosis via regulation of long noncoding RNA MEG3/miR-223/NLRP3 axis[J]. *J Pineal Res*, 2018, 64(2): e12449.
- [8] HAN Y, QIU H, PEI X, et al. Low-dose sinapic acid abates the pyroptosis of macrophages by downregulation of lncRNA-MALAT1 in rats with diabetic atherosclerosis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 71(2): 104-112.
- [9] COOKSON B T, BRENNAN M A. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3): 113-114.
- [10] XU Y J, ZHENG L, HU Y W, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 476: 28-37.
- [11] D'ARCY M S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(6): 582-592.
- [12] KIST M, VUCIC D. Cell death pathways: intricate connections and disease implications[J]. *EMBO J*, 2021, 40(5): e106700.
- [13] SAKAHIRA H, ENARI M, NAGATA S. Corrigendum: cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 728.
- [14] FINK S L, COOKSON B T. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages[J]. *Cell Microbiol*, 2006, 8(11): 1812-1825.
- [15] KAYAGAKI N, WARMING S, LAMKANFI M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11[J]. *Nature*, 2011, 479(7371): 117-121.
- [16] WANG Y, GAO W, SHI X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through Caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 99-103.
- [17] HA H C, SNYDER S H. Poly(ADP-ribose) polymerase is a mediator of necrotic cell death by ATP depletion[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(24): 13978-13982.
- [18] YU Z W, ZHANG J, LI X, et al. A new research hot spot: the role of NLRP3 inflammasome activation, a key step in pyroptosis, in diabetes and diabetic complications[J]. *Life Sci*, 2020, 240: 117138.
- [19] SBORGI L, RUHL S, MULVIHILL E, et al. GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death[J]. *EMBO J*, 2016, 35(16): 1766-1778.
- [20] LIU X, LIEBERMAN J. A mechanistic understanding of pyroptosis: the fiery death triggered by invasive infection[J]. *Adv Immunol*, 2017, 135: 81-117.
- [21] RATHINAM V A, FITZGERALD K A. Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions[J]. *Cell*, 2016, 165(4): 792-800.
- [22] SUN Q, SCOTT M J. Caspase-1 as a multifunctional inflammatory mediator: noncytokine maturation roles[J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 100(5): 961-967.
- [23] 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.

- [24] SILKE J, VINCE J. IAPs and cell death[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 403: 95-117.
- [25] KAYAGAKI N, STOWE I B, LEE B L, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling [J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 666-671.
- [26] KAMENS J, PASKIND M, HUGUNIN M, et al. Identification and characterization of ICH-2, a novel member of the interleukin-1 beta-converting enzyme family of cysteine proteases [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(25): 15250-15256.
- [27] 赵战芝, 姜志胜. 我国动脉粥样硬化基础研究几个热点领域的新进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(8): 645-654.
- [28] GREBE A, HOSS F, LATZ E. NLRP3 inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2018, 122(12): 1722-1740.
- [29] HOSEINI Z, SEPAHVAND F, RASHIDI B, et al. NLRP3 inflammasome; its regulation and involvement in atherosclerosis [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2116-2132.
- [30] CYPRYK W, NYMAN T A, MATIKAINEN S. From inflammasome to exosome-does extracellular vesicle secretion constitute an inflammasome-dependent immune response [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2188.
- [31] CORRÊA R, SILVA L F F, RIBEIRO D J S, et al. Lysophosphatidylcholine induces NLRP3 inflammasome-mediated foam cell formation and pyroptosis in human monocytes and endothelial cells [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2927.
- [32] SONG Y, YANG L, GUO R, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes high glucose-induced human endothelial cells pyroptosis by affecting NLRP3 expression through competitively binding miR-22[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(2): 359-366.
- [33] WANG Y, SONG X, LI Z, et al. MicroRNA-103 protects coronary artery endothelial cells against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress via BNIP3-mediated end-stage autophagy and antipapoptosis pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8351342.
- [34] ZENG Z, CHEN J, WU P, et al. OxLDL induces vascular endothelial cell pyroptosis through miR-125a-5p/TET2 pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 7475-7491.
- [35] WANG J, WU Q, YU J, et al. miR-125a-5p inhibits the expression of NLRP3 by targeting CCL4 in human vascular smooth muscle cells treated with ox-LDL[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(3): 1645-1652.
- [36] LI P, ZHONG X, LI J, et al. MicroRNA-30c-5p inhibits NLRP3 inflammasome mediated endothelial cell pyroptosis through FOXO3 down-regulation in atherosclerosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2833-2840.
- [37] 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*, 2018, 44(2): 123-136.
- [38] OH S, SON M, PARK C H, et al. The reducing effects of pyrogallol-phloroglucinol-6, 6-bieckol on high-fat diet-induced pyroptosis in endothelial and vascular smooth muscle cells of mice aortas[J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(12): 1-15.
- [39] YOUM Y H, NGUYEN K Y, GRANT R W, et al. The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease[J]. *Nat Med*, 2015, 21(3): 263-269.
- [40] HU Z, MURAKAMI T, SUZUKI K, et al. Antimicrobial cathelicidin peptide LL-37 inhibits the LPS/ATP-induced pyroptosis of macrophages by dual mechanism [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85765.
- [41] LIU Y, LIAN K, ZHANG L, et al. TXNIP mediates NLRP3 inflammasome activation in cardiac microvascular endothelial cells as a novel mechanism in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(5): 415.
- [42] COLL R C, ROBERTSON A A, CHAE J J, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Nat Med*, 2015, 21(3): 248-255.
- [43] XU C, LU Z, LUO Y, et al. Targeting of NLRP3 inflammasome with gene editing for the amelioration of inflammatory diseases[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4092.
- [44] LIANG J, NIU Z, ZHANG B, et al. p53-dependent elimination of aneuploid mitotic offspring by entosis [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(2): 799-813.
- [45] FAIS S, OVERHOLTZER M. Cell-in-cell phenomena in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(12): 758-766.
- [46] RIEGMAN M, BRADBURY M S, OVERHOLTZER M. Population dynamics in cell death: mechanisms of propagation [J]. *Trends Cancer*, 2019, 5(9): 558-568.

(此文编辑 文玉珊)