

# 细胞焦亡在心血管疾病中作用的研究进展

翁秀朱, 贾海波

(哈尔滨医科大学附属第二医院心血管内科 心肌缺血教育部重点实验室, 黑龙江省哈尔滨市 150001)

[关键词] 细胞焦亡; 心血管疾病; 炎症小体

[摘要] 心血管疾病(CVD)已成为全球范围内的主要死亡原因之一。尽管目前对 CVD 的研究已取得一定进展,但仍有诸多问题有待进一步研究。近年新发现的细胞焦亡是一种伴随着炎症反应的细胞程序性死亡,研究显示其在 CVD 的发生发展中发挥重要作用。本文对细胞焦亡在动脉粥样硬化、心肌梗死、糖尿病性心肌病、心肌炎等 CVD 中的作用及机制进行了综述。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

## Research progress of the role of pyroptosis in cardiovascular disease

WENG Xiuzhu, JIA Haibo

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University & Key Laboratory of Myocardial Ischemia, Ministry of Education, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

[KEY WORDS] pyroptosis; cardiovascular disease; inflammasome

[ABSTRACT] Cardiovascular disease (CVD) has become one of the leading causes of death worldwide. Although the research on CVD has made some progress, there are still many problems to be further studied. In recent years, the newly discovered pyroptosis is a kind of programmed cell death accompanied by inflammatory reaction. Studies have shown that pyroptosis plays an important role in the occurrence and development of CVD. This article reviews the role and mechanism of pyroptosis in atherosclerosis, myocardial infarction, diabetic cardiomyopathy, myocarditis and other CVD.

《中国心血管病报告 2018》指出,心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)已成为中国城乡居民首位死亡原因<sup>[1]</sup>。随着对 CVD 研究的深入,关于 CVD 预防和治疗的一系列措施卓有成效,但其发病率及死亡率仍居高不下。因此,进一步明确 CVD 发生发展的机制,探索新的治疗靶点,是目前 CVD 防治中亟待解决的问题。

心血管系统维持正常结构和功能需要细胞的形成和死亡保持平衡<sup>[2]</sup>。细胞死亡方式包括坏死、凋亡和细胞焦亡(pyroptosis)等。细胞焦亡是新发现的一种程序性死亡方式,是重要的天然免疫反应,在 CVD 中扮演着重要角色。本文对近年有关细胞焦亡及其在 CVD 中的相关研究进行综述。

## 1 细胞焦亡的概述

细胞焦亡的形态学特征首次在巨噬细胞中被发现<sup>[3]</sup>,并将它命名为细胞焦亡<sup>[4]</sup>。细胞焦亡是细胞受到感染性或内源性损伤相关信号刺激后发生的一种程序性死亡。与凋亡不同的是,细胞焦亡由炎症小体介导,引起细胞肿胀及细胞膜完整性丧失,导致炎症瀑布的形成<sup>[5]</sup>。

炎症小体的激活是细胞焦亡发生的关键过程。炎症小体是寡聚蛋白复合物,由模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)、适配蛋白和效应蛋白组成。PRR 包括核苷酸结合寡聚化结构域样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor, NLR)和黑色素瘤缺乏因子 2(absent in melanoma 2, AIM2)样受体等<sup>[6-7]</sup>。PRR 识别病原相

[收稿日期] 2020-07-26

[修回日期] 2020-09-24

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81671763)

[作者简介] 翁秀朱,硕士研究生,研究方向为冠状动脉介入诊疗及血管内影像学, E-mail 为 wxz\_1076896561@163.com。贾海波,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为冠状动脉介入诊疗及血管内影像学, E-mail 为 jhb101180@163.com。

关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 和损伤相关分子模式 (danger-associated molecular pattern, DAMP) 后, 促进细胞凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like, ASC) 自身作用, 并以此为支架激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase) 前体<sup>[8]</sup>, 形成炎症小体。激活的 Caspase 将白细胞介素  $1\beta$  (interleukin- $1\beta$ , IL- $1\beta$ ) 和 IL-18 转化为成熟形式, 并裂解 Gasdermin 蛋白家族成员, 在细胞膜上形成直径为 10 ~ 15 nm 的小孔, 细胞内容和成熟的炎症因子从细胞膜小孔释放, 导致细胞裂解死亡, 促进局部炎症反应<sup>[5]</sup>。

### 1.1 细胞焦亡的分类

与炎症反应相关的 Caspase 包括 Caspase-1/4/5/11<sup>[9]</sup>, 根据所激活的 Caspase 不同可将细胞焦亡进行分类。

**1.1.1 依赖 Caspase-1 的经典焦亡途径** 经典焦亡途径的核心是 Caspase-1 的激活。NLR、AIM2 等被激活后, 结合 ASC 并招募 Caspase-1 前体<sup>[10]</sup>。随后 Caspase-1 前体裂解为 p10 和 p20 亚基, 切割 IL- $1\beta$  和 IL-18 前体, 同时裂解 Gasdermin-D (GSDMD) 为氨基端 (GSDMD-N) 和羧基端。GSDMD-N 在细胞膜上打孔导致细胞焦亡<sup>[11-12]</sup>。

**1.1.2 依赖 Caspase-4/5/11 的非经典焦亡途径** 非经典焦亡途径中, 革兰氏阴性细菌细胞壁成分脂多糖可直接激活 Caspase-4/5/11, 裂解 GSDMD 进而诱导细胞焦亡的发生<sup>[13]</sup>。Caspase-11 还可激活泛连接蛋白 1 通道, 诱导非经典的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体装配, 促进 Caspase-1 介导的 IL- $1\beta$  和 IL-18 成熟, 加重炎症反应<sup>[14]</sup>。

**1.1.3 其他 Caspase 介导的细胞焦亡** 近期研究证明, 在抑制 NLRP3 的巨噬细胞中, ATP 可激活 Caspase-3 引起细胞焦亡<sup>[15]</sup>。化疗药物也可通过 Caspase-3 裂解 Gasdermin-E (GSDME), 促进细胞发生焦亡<sup>[16]</sup>。在坏死性凋亡过程受阻时, 无活性的 Caspase-8 可参与炎症小体的形成, 导致细胞焦亡<sup>[17]</sup>。Caspase-8 还可通过激活 NLRP12, 与 NLRP3 和 NLR 家族 CARD 结构域蛋白 4 (NLR family CARD domain-containing protein 4, NLRC4) 协同促进细胞焦亡<sup>[18]</sup>。

### 1.2 细胞焦亡的 executor

2015 年细胞焦亡被重新定义为“一种由 Gasdermin 家族蛋白介导的程序性细胞死亡”<sup>[11]</sup>。Gas-

dermin 家族包含 6 种同源蛋白: GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME 和 PJVK, 除 PJVK 外均由 N-末端和 C-末端两部分连接而成。N-末端具有细胞毒性, 正常情况下与具有抑制作用的 C-末端结合。激活的 Caspase 可裂解它们之间的连接, 释放的 N-末端特异性结合细胞膜, 形成跨膜孔<sup>[19]</sup>。在经典和非经典焦亡通路中, GSDMD-N 均可低聚成环状结构, 发挥执行者的功能<sup>[20-21]</sup>。GSDME 敲除后巨噬细胞死亡方式由焦亡转变为凋亡<sup>[22]</sup>。化疗药物可通过提高肿瘤细胞内的 GSDME 表达, 诱导 Caspase-3 介导的细胞焦亡发挥抗肿瘤作用<sup>[16]</sup>。最新研究证明, 激活的 Caspase-8 也可通过裂解 GSDME 诱导细胞焦亡的发生<sup>[23]</sup>。体外实验表明, 过表达 GSDMB-N 的细胞会发生焦亡<sup>[24]</sup>。在自然杀伤细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞中, 颗粒酶 A 通过裂解 GSDMB 诱导细胞焦亡发生, 增强抗肿瘤免疫<sup>[25]</sup>。Caspase 和 Gasdermin 家族蛋白在细胞焦亡过程中发挥重要作用, 可能成为不同死亡模式间的分子开关, 但其在细胞焦亡中的作用及机制仍需深入探究。目前细胞焦亡机制总结如图 1 所示。

## 2 细胞焦亡在心血管疾病中的作用

近年研究表明, 细胞焦亡通过介导细胞死亡和炎症在动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As)、心肌梗死 (myocardial infarction, MI)、糖尿病性心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 及心肌炎等多种 CVD 中起重要作用。目前相关研究主要集中于 As。深入了解细胞焦亡在 CVD 中的作用和分子机制, 可为多种 CVD 的防治提供新的干预靶点。

### 2.1 细胞焦亡与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种以脂质积累和炎症细胞浸润为特征的慢性进行性疾病<sup>[26]</sup>。多种因素如高脂血症、高血糖和吸烟等可促进 As 进展。研究发现, 在人 As 斑块和载脂蛋白 E 基因敲除 (apolipoprotein E gene knocked-out, ApoE<sup>-/-</sup>) 模型小鼠斑块中均可见焦亡标志物表达升高<sup>[27]</sup>, 尤其是在不稳定斑块中; 除斑块外, 在 As 患者外周血<sup>[28]</sup>、皮下脂肪组织<sup>[29]</sup>中也观察到相同的结果。炎症小体抑制剂或相关基因敲除可减少 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的斑块面积<sup>[27]</sup>。说明细胞焦亡在 As 过程中发挥重要作用。

高脂血症是 As 的重要危险因素。高脂环境可诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成增加, 触发内皮细胞焦亡及下游炎症瀑布, 加剧 As 进展<sup>[30]</sup>; 还可促进平滑肌细胞 AIM2、GSDMD-N 等基因表达, 通过诱导平滑肌细胞焦亡, 增加小鼠斑块面

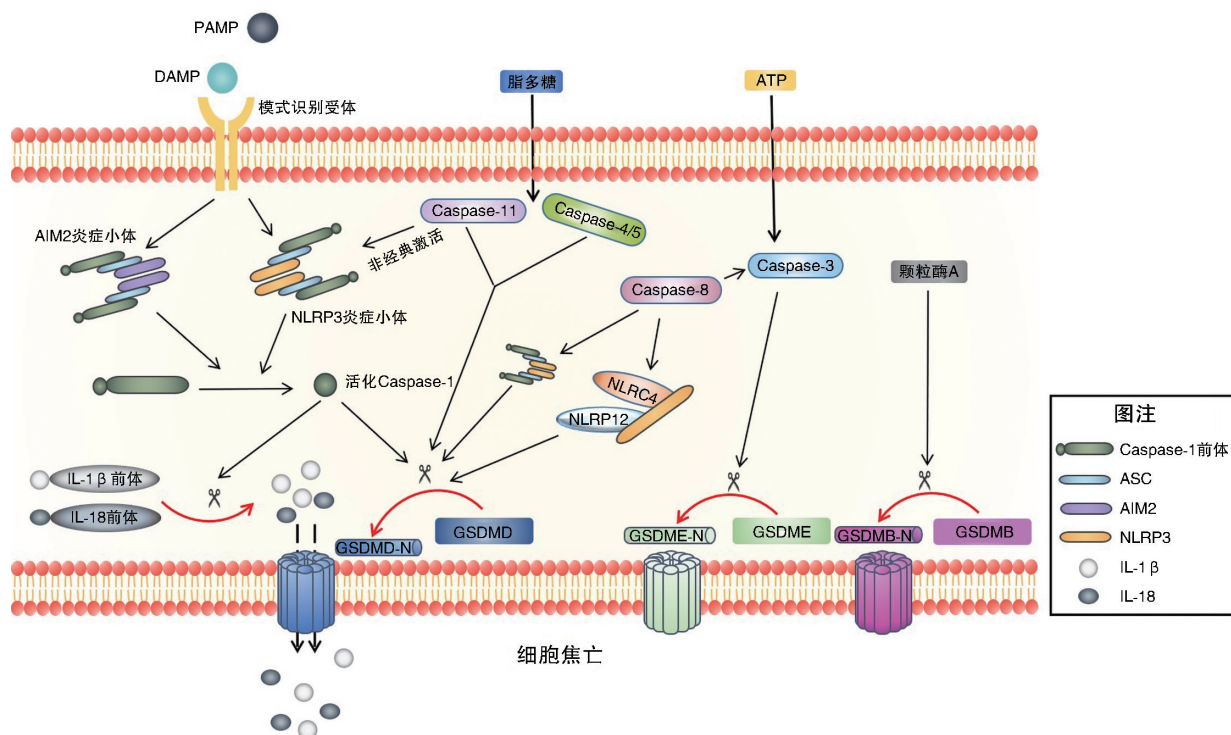


图 1. 细胞焦亡的机制

Figure 1. The mechanism of pyroptosis

积和死亡细胞数量<sup>[31]</sup>,增加斑块的不稳定性。氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)有较强的促 As 作用,可通过 ERS/ASK1 轴<sup>[32]</sup>或诱导 miR-125a-5p 表达<sup>[33]</sup>,诱导内皮细胞焦亡。ox-LDL 诱导巨噬细胞焦亡的同时,通过限制自噬促进细胞焦亡发生<sup>[34]</sup>,促进坏死核形成和斑块不稳定。高密度脂蛋白可发挥抗 As 作用,但在合并慢性炎症性疾病时,其可被氧化修饰,具有促氧化及促炎的作用。氧化的高密度脂蛋白可诱导巨噬细胞发生 NLRP3 介导的细胞焦亡,进而促进 As 斑块进展<sup>[35]</sup>。高甘油三酯同样可通过诱导巨噬细胞焦亡,增加 As 斑块破裂的风险<sup>[36]</sup>。

吸烟是 As 的主要危险因素,研究显示 As 患者吸烟者外周血中细胞焦亡相关基因的表达量较不吸烟者升高 2~7 倍<sup>[37]</sup>,且炎症因子的水平与焦亡相关基因的表达水平呈正相关,说明烟草可通过诱导细胞焦亡和炎症反应,影响 As 的各个阶段。香烟烟雾中的毒性成分,如尼古丁<sup>[38]</sup>和镉<sup>[39]</sup>,可诱导 ROS 产生,导致内皮细胞焦亡及炎症因子的释放。丙烯醛是烟草的另一重要成分,可通过氧化应激诱导内皮细胞焦亡,同时抑制内皮细胞迁移<sup>[40]</sup>,启动 As。香烟烟雾冷凝物以时间、剂量依赖的方式提高单核细胞、巨噬细胞及泡沫细胞中焦亡相关基因的表达,激活 NLRP3 介导的细胞焦亡<sup>[41]</sup>,并与高脂饮食协同促进小鼠 As 斑块的发生发展<sup>[42]</sup>。

糖尿病同样是导致 As 的危险因素。糖尿病患者外周血单核细胞 NLRP3 表达及血浆 IL-1β 水平明显增加,且与颈动脉斑块面积显著相关;抑制细胞焦亡可减少并稳定糖尿病小鼠 As 斑块<sup>[43]</sup>。二甲双胍是常用的降糖药,可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通路,抑制小鼠斑块中炎症小体的激活,抑制糖尿病对 As 的加速作用<sup>[44]</sup>。宋亚贤<sup>[45]</sup>的研究证明高糖还可通过增加 lncRNA MALAT1 的表达,竞争性结合 miR-22,从而诱导内皮细胞焦亡,促进 As 进展。

除高脂、吸烟及高糖外,其他因素也可通过细胞焦亡促进 As 进展。(1)高盐摄入可通过增加内皮细胞表达活化 T 细胞核因子 5,显著促进小鼠炎症小体激活及 As 斑块形成<sup>[46]</sup>。(2)可溶性尿酸可通过 mTOR/AMPK 通路诱导细胞焦亡,加重小鼠的 As 病变;降低尿酸可下调炎症小体介导的 IL-18 的水平,降低 As 发生风险<sup>[36]</sup>,说明尿酸可通过细胞焦亡促进 As 的发生发展<sup>[47]</sup>。(3)氧化三甲胺是近年新发现的致 As 危险因素,可损害线粒体的结构和功能,诱导内皮细胞焦亡<sup>[48]</sup>。(4)高同型半胱氨酸血症也是 As 的危险因素之一,研究<sup>[49]</sup>显示其可通过诱导 ROS 产生,优先诱导内皮细胞发生焦亡而不是凋亡,引起内皮功能障碍,促进 As 进展。成纤维细胞生长因子 21<sup>[50]</sup>、血流紊乱处内皮细胞的 Foxp1<sup>[51]</sup>等因子也可通过调节细胞焦亡的发生,影响 As 斑块



形成和斑块破裂的发生。

研究发现许多物质对 As 的保护作用是通过抑制细胞焦亡实现的。秋水仙碱是一种经典的非特异性抗炎药物,其作用机制就是通过激活 AMPK/SIRT1 信号通路,减轻内皮细胞炎症小体激活,从而降低内皮细胞焦亡水平<sup>[52]</sup>。他汀类药物是使用最广泛的降脂药,也可通过上调 lncRNA NEXN-AS1 的表达抑制内皮细胞焦亡,通过其非降脂作用抑制 As 进展<sup>[53]</sup>。褪黑素可通过 MEG3/miR-223/NLRP3 轴抑制 As 中的内皮细胞焦亡<sup>[30]</sup>;二氢杨梅素可抑制细胞和线粒体内 ROS 的产生,激活 Nrf2 信号通路减少内皮细胞焦亡<sup>[54]</sup>。脂联素<sup>[55]</sup>、吴茱萸次碱衍生物 R3<sup>[56]</sup>等,均可抑制细胞焦亡通路的激活,减少 As 斑块面积。说明抑制细胞焦亡可成为 As 治疗的潜在靶点。

上述研究证明多种因素均可通过诱导不同的细胞发生焦亡引起一系列下游事件,进而促进 As 的发生发展。如内皮细胞焦亡可导致内皮完整性受损,诱导单核细胞募集。平滑肌细胞焦亡可引起纤维帽变薄,增加斑块的不稳定性。晚期巨噬细胞焦亡导致坏死核增大及纤维帽不稳定,促进斑块破裂的发生。因此,在积极干预不同危险因素的基础上,靶向抑制细胞焦亡可进一步减缓 As 的发生发展,改善 As 患者预后。

## 2.2 细胞焦亡与心肌梗死

心肌梗死是世界范围内最常见的 CVD 之一,因心肌细胞供氧和营养物质的减少导致细胞肿胀、破裂和功能丧失<sup>[57]</sup>。MI 发生后,细胞碎片和代谢物可作为 DAMP 激活炎症小体,导致无菌性炎症反应。MI 动物中,心肌细胞和成纤维细胞<sup>[58]</sup>焦亡标志物表达增加,而抑制细胞焦亡可减少梗死面积,改善心脏功能及心室重构,提高生存率<sup>[59]</sup>。秋水仙碱是 NLRP3 炎症小体的非特异性抑制剂,II 期临床试验结果显示秋水仙碱可显著减少梗死面积和炎症标志物,表明秋水仙碱可通过抑制焦亡改善 MI<sup>[60]</sup>。细胞焦亡的发生与 K<sup>+</sup>外流、溶酶体失稳、ROS 等物质的产生有关。研究显示氧化应激可通过激活核因子  $\kappa$ B 诱导心肌细胞焦亡<sup>[61]</sup>,从而加重 MI。最近研究<sup>[62]</sup>显示 lncRNA KLF3-AS1 可竞争性结合 miR-138-5p,抑制心肌细胞焦亡。其他非编码 RNA,如 miR-135b<sup>[63]</sup>等,也可通过抑制细胞焦亡的发生,减缓 MI 进展。说明无论从编码和非编码水平抑制心肌细胞焦亡,均可改善心脏功能。

再灌注虽可减少 MI 的缺血损伤和梗死面积,但一定程度上会引起组织缺血再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI),导致 ROS 水平升

高、细胞稳态失调和炎症反应<sup>[64]</sup>,影响梗死面积。早期报道坏死和凋亡参与了 IRI,近年研究表明细胞焦亡在 IRI 中也发挥关键作用。在心肌 IRI 动物中可观察到心肌细胞焦亡增加<sup>[65]</sup>;而细胞焦亡相关基因敲除或抑制剂可降低 IRI 导致的梗死面积增大,保护心功能<sup>[66]</sup>。除此之外,去乙酰化酶 1 激动剂可抑制丙酮酸脱氢酶激活,通过抑制细胞焦亡减轻 IRI<sup>[67]</sup>,改善心功能。

上述研究表明,在 MI 进展和 IRI 中,心肌细胞和成纤维细胞焦亡引起了细胞功能障碍和局部炎症环境,通过增加梗死和纤维瘢痕面积、促进心室重构,增加心力衰竭的发生率和死亡率。抑制细胞焦亡可成为 MI 治疗、改善患者预后的策略。

## 2.3 细胞焦亡与糖尿病性心肌病

糖尿病性心肌病是糖尿病的主要并发症之一。心肌细胞和成纤维细胞的死亡是 DCM 的关键因素,其中细胞焦亡在 DCM 过程中发挥重要作用。DCM 大鼠心脏组织中 AIM2 的表达显著增加,抑制 AIM2 炎症小体<sup>[68]</sup>或沉默趋化因子受体 1<sup>[69]</sup>可抑制心肌细胞焦亡,对 DCM 起到保护作用。多项研究证明非编码 RNA 可调节细胞焦亡参与 DCM 的发生发展,糖尿病小鼠左心室中 Kcnq1ot1 表达升高,可结合 miR-214-3p 促进心脏成纤维细胞焦亡,加重小鼠心脏纤维化<sup>[70]</sup>;糖尿病患者血清中 Caspase-1 相关 circRNA 表达升高,可促进心肌细胞焦亡<sup>[71]</sup>,加重 DCM。DCM 可导致心肌肥厚。心肌肥厚是细胞应对外界压力及刺激所产生的反应,最终可引起各种心律失常及心力衰竭。研究证明血管紧张素 II 刺激后,可见心肌细胞肥大及 Caspase-1、IL-1 $\beta$  的表达量升高,抑制 Caspase-1 可明显降低心肌细胞肥大水平,说明 Caspase-1 介导的细胞焦亡在心肌细胞肥大中发挥重要作用<sup>[72]</sup>。

一些降糖药也可通过抑制细胞焦亡来改善 DCM 的心功能。恩格列净通过调节 sGC/cGMP/PKG 轴抑制心肌细胞焦亡,改善 DCM 小鼠心脏的舒缩功能<sup>[73]</sup>;二甲双胍可激活 AMPK 通路,通过减少细胞焦亡的发生发挥心脏保护作用。其他方式如 Exendin-4<sup>[74]</sup>和运动<sup>[75]</sup>等,也可抑制心肌细胞焦亡,改善心脏重构。细胞焦亡在 DCM 中的系列研究为糖尿病心血管并发症的防治提供了新的思路。

## 2.4 细胞焦亡与心肌炎

心肌炎是伴随着不同形式细胞死亡的心脏炎症性病变。最近研究发现细胞焦亡在心肌炎也扮演重要角色。在急性心肌炎患者的心脏组织中焦亡相关蛋白表达增高,且与心功能呈负相关<sup>[76]</sup>。在柯萨奇病毒 B3 (coxsackie virus B3, CVB3) 引起的病

毒性心肌炎小鼠中也有相同发现<sup>[77]</sup>, CVB3 通过激活组织蛋白酶 B 等方式诱导细胞焦亡, 加重心肌炎<sup>[78]</sup>, 抑制细胞焦亡明显减轻了心肌炎的严重程度, 改善了心功能。钙蛋白酶可同时诱导经典和非经典途径细胞焦亡的发生, 加重心肌细胞损伤、炎症和纤维化<sup>[77]</sup>。

除病毒性心肌炎外, 细胞焦亡在其他原因导致的心肌炎中也发挥重要作用。胆维丁乳是 1, 25-二羟维生素 D 的类似物, 可抑制细胞焦亡相关信号通路, 改善自身免疫性心肌炎<sup>[79]</sup>。心脏移植术后的急性移植排斥反应中, 心脏内炎症小体表达增多, 且与排斥程度及临床严重程度相关<sup>[80]</sup>。这些结果证明了细胞焦亡推动了心肌炎的进展, 靶向干预细胞焦亡相关通路可对心肌炎的治疗发挥积极作用。

### 3 问题及展望

大量研究证实炎症反应贯穿于 CVD 的全过程<sup>[81]</sup>。同时 CVD 的发生发展与细胞死亡密切相关, 目前 CVD 中细胞死亡的研究主要关注于坏死和凋亡, 忽略了伴有炎症反应的细胞焦亡的重要作用。而关于细胞焦亡对 CVD 影响的研究主要集中于 As、MI 及 IRI, 其他疾病如心律失常、心力衰竭、心肌炎等的相关研究较少, 导致我们对这些疾病发生发展的机制认知不全。

细胞焦亡的发生需要炎症小体参与, 目前 CVD 中关于细胞焦亡的研究主要聚焦于 NLRP3 炎症小体及其活化的 Caspase-1 和 GSDMD。在肿瘤、感染等方面的研究发现, 非经典焦亡途径、介导凋亡的 Caspase-3/8、GSDME 等均可通过细胞焦亡在疾病的进展中发挥关键作用。因此在 CVD 中加强对上述分子介导的细胞焦亡的研究, 有助于完善和加深对 CVD 过程的理解。

细胞焦亡对 CVD 发生发展具有重要影响, 因此抑制细胞焦亡可能成为 CVD 的治疗新策略。然而目前特异性焦亡抑制剂仅限于分子及动物水平的研究, 并未在临床中应用, 现有药物对细胞焦亡的作用及机制也尚不清晰。因此, 加快细胞焦亡相关通路抑制剂的开发, 对延缓 CVD 发生进展、改善 CVD 患者的预后具有重要意义。

#### [参考文献]

- [1] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [2] DEL R D P, AMGALAN D, LINKERMANN A, et al. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease

- [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1765-1817.
- [3] ZYCHLINSKY A, PREVOST M C, SANSONETTI P J. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages[J]. *Nature*, 1992, 358(6382): 167-169.
- [4] COOKSON B T, BRENNAN M A. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3): 113-114.
- [5] MAN S M, KARKI R, KANNEGANTI T D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 61-75.
- [6] MAN S M, KANNEGANTI T D. Regulation of inflammasome activation[J]. *Immunol Rev*, 2015, 265(1): 6-21.
- [7] BRUBAKER S W, BONHAM K S, ZANONI I, et al. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective[J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33: 257-290.
- [8] FRANKLIN B S, LATZ E, SCHMIDT F I. The intra- and extracellular functions of ASC specks[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 74-87.
- [9] 盘冰洁, 田晓婷, 李晓晖. 炎症 Caspase 调控固有免疫在心血管疾病中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(6): 536-541.
- [10] DORFLEUTNER A, CHU L, STEHLIK C. Inhibiting the inflammasome: one domain at a time[J]. *Immunol Rev*, 2015, 265(1): 205-216.
- [11] SHI J J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660-665.
- [12] DING J J, WANG K, LIU W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 111-116.
- [13] SHI J J, ZHAO Y, WANG Y, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS[J]. *Nature*, 2014, 514(7521): 187-192.
- [14] YANG D H, HE Y, MUÑOZ-PLANILLO R, et al. Caspase-11 requires the pannexin-1 channel and the purinergic P2X7 pore to mediate pyroptosis and endotoxic shock[J]. *Immunity*, 2015, 43(5): 923-932.
- [15] ZENG C Y, LI C G, SHU J X, et al. ATP induces caspase-3/gasdermin E-mediated pyroptosis in NLRP3 pathway-blocked murine macrophages[J]. *Apoptosis*, 2019, 24(9-10): 703-717.
- [16] ZHANG Z B, ZHANG Y, XIA S Y, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2020, 579(7799): 415-420.
- [17] SCHWARZER R, JIAO H P, WACHSMUTH L, et al. FADD and caspase-8 regulate gut homeostasis and inflammation by controlling MLKL- and GSDMD-mediated death of intestinal epithelial cells[J]. *Immunity*, 2020, 52(6): 978-993.
- [18] CHEN H, DENG Y, GAN X L, et al. NLRP12 collaborates with NLRP3 and NLRC4 to promote pyroptosis inducing ganglion cell death of acute glaucoma[J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 26.
- [19] BROZ P, PELEGRÍN P, SHAO F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3): 143-157.
- [20] DING J G, WANG K, LIU W, et al. Erratum: pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family[J]. *Nature*, 2016, 540(7631): 150.

- [21] CERQUEIRA D M, GOMES M T R, SILVA A L N, et al. Guanylate-binding protein 5 licenses caspase-11 for gasdermin-D mediated host resistance to *Brucella abortus* infection[J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(12): e1007519.
- [22] ROGERS C, ERKES D A, NARDONE A, et al. Gasdermin pores permeabilize mitochondria to augment caspase-3 activation during apoptosis and inflammasome activation[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1689.
- [23] AIZAWA E, KARASAWA T, WATANABE S, et al. GSDME-dependent incomplete pyroptosis permits selective IL-1 $\alpha$  release under caspase-1 inhibition[J]. *iScience*, 2020, 23(5): 101070.
- [24] CHEN Q, SHI P L, WANG Y F, et al. GSDMB promotes non-canonical pyroptosis by enhancing caspase-4 activity[J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(6): 496-508.
- [25] ZHOU Z W, HE H B, WANG K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells[J]. *Science*, 2020, 368(6494): eaaz7548.
- [26] BENJAMIN E J, BLAHA M J, CHIUVE S E, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135(10): e146-e603.
- [27] LI Y Y, NIU X, XU H T, et al. VX-765 attenuates atherosclerosis in ApoE deficient mice by modulating VSMCs pyroptosis[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 389(1): 111847.
- [28] BORBOREMA M E A, CROVELLA S, OLIVEIRA D, et al. Inflammasome activation by NLRP1 and NLRC4 in patients with coronary stenosis[J]. *Immunobiology*, 2020, 225(3): 151940.
- [29] BANDO S, FUKUDA D, SOEKI T, et al. Expression of NLRP3 in subcutaneous adipose tissue is associated with coronary atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(2): 407-414.
- [30] 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). DOI: 10.1111/jpi.12449.
- [31] PAN J Y, 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.
- [32] HANG L W, PENG Y, XIANG R, et al. ox-LDL causes endothelial cell injury through ASK1/NLRP3-mediated inflammasome activation via endoplasmic reticulum stress[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 731-744.
- [33] ZENG Z L, CHEN J J, WU P, et al. ox-LDL induces vascular endothelial cell pyroptosis through miR-125a-5p/TET2 pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 7475-7491.
- [34] ZHOU Z F, ZHU X Y, YIN R H, et al. K63 ubiquitin chains target NLRP3 inflammasome for autophagic degradation in ox-LDL-stimulated THP-1 macrophages [J]. *Aging*, 2020, 12(2): 1747-1759.
- [35] 秦卫伟. 氧化修饰高密度脂蛋白诱导 NLRP3 炎性小体活化促进动脉粥样硬化的机制研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2020: 1-91.
- [36] SON S J, RHEE K J, LIM J, et al. Triglyceride-induced macrophage cell death is triggered by caspase-1[J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(1): 108-113.
- [37] MEHTA S, VIJAYVERGIYA R, DHAWAN V. Activation of NLRP3 inflammasome assembly is associated with smoking status of patients with coronary artery disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 87: 106820.
- [38] WU X X, ZHANG H Y, QI W, et al. Nicotine promotes atherosclerosis via ROS-NLRP3-mediated endothelial cell pyroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 171.
- [39] CHEN H Y, LU Y H, CAO Z W, et al. Cadmium induces NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis in vascular endothelial cells [J]. *Toxicol Lett*, 2016, 246: 7-16.
- [40] JIANG C T, JIANG L P, LI Q N, et al. Acrolein induces NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis and suppresses migration via ROS-dependent autophagy in vascular endothelial cells[J]. *Toxicology*, 2018, 410: 26-40.
- [41] MEHTA S, DHAWAN V. Exposure of cigarette smoke condensate activates NLRP3 inflammasome in THP-1 cells in a stage-specific manner; an underlying role of innate immunity in atherosclerosis [J]. *Cell Signal*, 2020, 72: 109645.
- [42] MEHTA S, SRIVASTAVA N, BHATIA A, et al. Exposure of cigarette smoke condensate activates NLRP3 inflammasome in vitro and in vivo; a connotation of innate immunity and atherosclerosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106561.
- [43] WAN Z F, FAN Y, LIU X J, et al. NLRP3 inflammasome promotes diabetes-induced endothelial inflammation and atherosclerosis[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1931-1942.
- [44] TANG G, DUAN F Q, LI W X, et al. Metformin inhibited Nod-like receptor protein 3 inflammasomes activation and suppressed diabetes-accelerated atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 119: 109410.
- [45] 宋亚贤. 长链非编码 RNA MALAT1 调控内皮细胞焦亡参与动脉粥样硬化的作用及机制研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2019: 1-103.
- [46] MA P P, ZHA S F, SHEN X K, et al. NFAT5 mediates hypertonic stress-induced atherosclerosis via activating NLRP3 inflammasome in endothelium[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 102.
- [47] KIMURA Y, YANAGIDA T, ONDA A, et al. Soluble uric acid promotes atherosclerosis via AMPK (AMP-activated protein kinase)-mediated inflammation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3): 570-582.
- [48] WU P, CHEN J N, CHEN J J, et al. Trimethylamine N-oxide promotes ApoE<sup>-/-</sup> mice atherosclerosis by inducing vascular endothelial cell pyroptosis via the SDHB/ROS pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10): 6582-6591.
- [49] XI H, ZHANG Y L, XU Y J, et al. Caspase-1 inflammasome activation mediates homocysteine-induced pyroptosis in endothelial cells[J]. *Circ Res*, 2016, 118(10): 1525-1539.
- [50] ZENG Z L, ZHENG Q P, CHEN J J, et al. FGF21 mitigates atherosclerosis via inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated vascular endothelial cells pyroptosis[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 393(2): 112108.
- [51] ZHUANG T, LIU J, CHEN X L, et al. Endothelial Foxp1 suppresses atherosclerosis via modulation of Nlrp3 inflammasome activation[J]. *Circ Res*, 2019, 125(6): 590-605.
- [52] YANG M Y, LV H, LIU Q, et al. Colchicine alleviates cholesterol crystal-induced endothelial cell pyroptosis through activating AMPK/SIRT1 pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9173530.
- [53] WU L M, WU S G, CHEN F, et al. Atorvastatin inhibits pyroptosis

- tosis through the lncRNA NEXN-AS1/NEXN pathway in human vascular endothelial cells[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 293: 26-34.
- [54] 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.
- [55] ZHANG L W, YUAN M, ZHANG L, et al. Adiponectin alleviates NLRP3-inflammasome-mediated pyroptosis of aortic endothelial cells by inhibiting FoxO4 in arteriosclerosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(1): 266-272.
- [56] LUO J Q, WANG X, JIANG X H, et al. Rutaecarpine derivative R3 attenuates atherosclerosis via inhibiting NLRP3 inflammasome-related inflammation and modulating cholesterol transport[J]. *FASEB J*, 2020, 34(1): 1398-1411.
- [57] ANDERSON J L, MORROW D A. Acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(21): 2053-2064.
- [58] SANDANGER Ø, RANHEIM T, VINGE L E, et al. The NLRP3 inflammasome is up-regulated in cardiac fibroblasts and mediates myocardial ischaemia-reperfusion injury[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(1): 164-174.
- [59] AUDIA J P, YANG X M, CROCKETT E S, 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.
- [60] DEFTEREOS S, GIANOPOULOS G, ANGELIDIS C, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in acute myocardial infarction: a pilot study[J]. *Circulation*, 2015, 132(15): 1395-1403.
- [61] LEI Q, YI T, CHEN C. NF- $\kappa$ B-gasdermin D (GSDMD) axis couples oxidative stress and NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome-mediated cardiomyocyte pyroptosis following myocardial infarction[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6044-6052.
- [62] MAO Q, LIANG X L, ZHANG C L, et al. lncRNA KLF3-AS1 in human mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorates pyroptosis of cardiomyocytes and myocardial infarction through miR-138-5p/Sirt1 axis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 393.
- [63] LI A Q, YU Y H, DING X Y, et al. miR-135b protects cardiomyocytes from infarction through restraining the NLRP3/caspase-1/IL-1 $\beta$  pathway[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 307: 137-145.
- [64] LI H B, XIA Z Y, CHEN Y F, et al. Mechanism and therapies of oxidative stress-mediated cell death in ischemia reperfusion injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 2910643.
- [65] LOU Y P, WANG S Y, QU J L, et al. miR-424 promotes cardiac ischemia/reperfusion injury by direct targeting of CRISPLD2 and regulating cardiomyocyte pyroptosis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(7): 3222-3235.
- [66] TOLDO S, MAURO A G, CUTTER Z, et al. The NLRP3 inflammasome inhibitor, OLT1177 (dapansutride), reduces infarct size and preserves contractile function after ischemia reperfusion injury in the mouse[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73(4): 215-222.
- [67] HAN Y, SUN W J, REN D, et al. SIRT1 agonism modulates cardiac NLRP3 inflammasome through pyruvate dehydrogenase during ischemia and reperfusion[J]. *Redox Biol*, 2020, 34: 101538.
- [68] WANG X Y, PAN J Y, LIU H, et al. AIM2 gene silencing attenuates diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetic rat model[J]. *Life Sci*, 2019, 221: 249-258.
- [69] XIE Y B, HUANG Y, LING X Y, et al. Chemerin/CMKLR1 axis promotes inflammation and pyroptosis by activating NLRP3 inflammasome in diabetic cardiomyopathy rat[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 381.
- [70] YANG F, QIN Y, LV J, et al. Silencing long non-coding RNA Kcnq1ot1 alleviates pyroptosis and fibrosis in diabetic cardiomyopathy[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 1000.
- [71] YANG F, LI A Q, QIN Y, et al. A novel circular RNA mediates pyroptosis of diabetic cardiomyopathy by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 636-643.
- [72] BAI Y L, SUN X, CHU Q, et al. Caspase-1 regulate Ang II-induced cardiomyocyte hypertrophy via upregulation of IL-1 $\beta$ [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(2): BSR20171438.
- [73] XUE M, LI T, WANG Y, et al. Empagliflozin prevents cardiomyopathy via sGC-cGMP-PKG pathway in type 2 diabetes mice[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(15): 1705-1720.
- [74] WEI H, BU R, YANG Q H, et al. Exendin-4 protects against hyperglycemia-induced cardiomyocyte pyroptosis via the AMPK-TXNIP pathway[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 8905917.
- [75] KAR S, SHAHSHAHAN H R, HACKFORTH B T, et al. Exercise training promotes cardiac hydrogen sulfide biosynthesis and mitigates pyroptosis to prevent high-fat diet-induced diabetic cardiomyopathy[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(12): 638.
- [76] TOLDO S, KANNAN H, BUSSANI R, et al. Formation of the inflammasome in acute myocarditis[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 171(3): e119-e121.
- [77] YU Y, SHI H, YU Y, et al. Inhibition of calpain alleviates coxsackievirus B3-induced myocarditis through suppressing the canonical NLRP3 inflammasome/caspase-1-mediated and noncanonical caspase-11-mediated pyroptosis pathways[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(5): 1954-1964.
- [78] WANG Y P, JIA L L, SHEN J, et al. Cathepsin B aggravates coxsackievirus B3-induced myocarditis through activating the inflammasome and promoting pyroptosis[J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(1): e1006872.
- [79] LIU N, SU H, ZHANG Y L, et al. Cholecalciferol cholesterol emulsion attenuates experimental autoimmune myocarditis in mice via inhibition of the pyroptosis signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1): 422-428.
- [80] SHAH K B, MAURO A G, FLATTERY M, et al. Formation of the inflammasome during cardiac allograft rejection[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201: 328-30.
- [81] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.