

本文引用: 赵战芝, 吴 鹏. 黑色素瘤缺乏因子 2 在动脉粥样硬化和腹主动脉瘤中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30 (10): 913-920. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.10.012.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-10-0913-08

· 文献综述 ·

黑色素瘤缺乏因子 2 在动脉粥样硬化和腹主动脉瘤中的作用

赵战芝, 吴 鹏

(南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[摘 要] 黑色素瘤缺乏因子 2(AIM2)是 PYHIN 家族中的一员,它能感知双链 DNA(dsDNA)并组装 AIM2 炎性小体。AIM2 炎性小体活化后引发细胞焦亡及白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-18 释放,从而导致炎症。AIM2 炎性小体在动脉粥样硬化斑块、腹主动脉瘤壁中可被激活,并与动脉粥样硬化、腹主动脉瘤的发展密切相关。文章综述了 AIM2 的结构和功能及其在动脉粥样硬化、腹主动脉瘤中的作用,以期为这些疾病的有效防治提供新的思路。

[关键词] 动脉粥样硬化; 腹主动脉瘤; 黑色素瘤缺乏因子 2; 炎性小体

[中图分类号] R5;R363

[文献标识码] A

The role of absent in melanoma 2 in atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm

ZHAO Zhanzhi, WU Peng

(Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[ABSTRACT] Absent in melanoma 2 (AIM2) is a member of the PYHIN (pyrin and HIN domain-containing protein) family. It senses double-stranded DNA (dsDNA) and assembles the AIM2 inflammasome. Activation of AIM2 inflammasome causes cell pyroptosis as well as the release of interleukin (IL)-1 β and IL-18, thereby leading to inflammation. The AIM2 inflammasome can become activated in atherosclerotic plaque and abdominal aortic aneurysm wall, and its activation has close links to the progression of atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm. This review will focus on the structure and function of AIM2 and its role in atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm.

[KEY WORDS] atherosclerosis; abdominal aortic aneurysm; absent in melanoma 2; inflammasome

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种发生在大、中型动脉管壁的进行性炎症性病变,其主要的病理过程包括内皮功能障碍、泡沫细胞形成、脂质积聚、炎症细胞浸润、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)增殖等。心肌梗死、心衰、腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)等心血管疾病是全球人类发病和死亡的重要原因。动脉粥样硬化不仅是心肌梗死、心衰的基础疾病,也是腹主动脉瘤的危险因子。虽然长期以来低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)被认为是冠心病的根本原因,以及应用降脂药物如 HMG-CoA 还原酶抑制剂(他汀类)和前蛋白转化酶枯草溶菌素/kexin-9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂显著降低了冠

心病的发病率,但是降低 LDLC 并不能完全消除冠状动脉疾病患者发生心血管事件和炎症的风险^[1]。越来越多的证据表明动脉粥样硬化是脂质驱动的进行性炎症性疾病^[2]。AAA 是一种血管疾病,其特征是腹主动脉局部永久性扩张,其主要病理过程为 VSMC 死亡、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解和免疫炎症细胞浸润。浸润的免疫炎症细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞和 T、B 淋巴细胞)产生一系列促炎细胞因子、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)、氧自由基等,从而增强主动脉炎症、VSMC 凋亡和 ECM 降解,最终导致中膜变薄和主动脉壁弱化^[3]。综上所述,AAA 也是一种慢性炎症性疾病^[3]。

最近的研究表明,黑色素瘤缺乏因子 2(absent

[收稿日期] 2021-11-29

[修回日期] 2022-05-11

[基金项目] 湖南省大学生创新训练项目(S20211055309)

[作者简介] 赵战芝,博士,主要研究方向为动脉粥样硬化发病机制, E-mail: zhaozz99@126.com。

in melanoma 2, AIM2) 与动脉粥样硬化和 AAA 的发生、发展密切相关。AIM2 能识别来自细菌、病毒和受损组织的双链 DNA (double-stranded DNA, dsDNA), 组装、激活 AIM2 炎性小体 (AIM2 inflammasome)。AIM2 炎性小体是由 AIM2、衔接蛋白凋亡相关斑点样蛋白 [apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase activation and recruitment domain (CARD), ASC] 和半胱天冬酶 1 前体 (pro-Caspase-1) 组成的细胞内复合物^[4]。活化的 AIM2 炎性小体具有 Caspase-1 的蛋白水解活性, 裂解 Gasdermin D (GSDMD) 导致细胞焦亡 (一种炎性程序性细胞死亡), 裂解白细胞介素 1 β 前体 (pro-IL-1 β) 和白细胞介素 18 前体 (pro-IL-18) 为具有生物活性的 IL-1 β 和 IL-18^[4]。值得重视的是, AIM2 在巨噬细胞、动脉内皮细胞 (endothelial cells, EC) 和 VSMC 中表达^[5], 并可诱导多个与动脉粥样硬化或 AAA 相关的细胞反应, 如 VSMC 焦亡^[6]、VSMC 迁移^[7]、促炎性细胞因子产生^[8]、内皮黏附分子表达^[9]、中性粒细胞黏附^[9]等。因此, 本文概述了 AIM2 在动脉粥样硬化和 AAA 中的作用。

1 AIM2 的结构和功能

AIM2 是一种有着 344 个氨基酸的蛋白, 相对分子质量约 39 kDa, 由 AIM2 基因 (1 485 kb) 编码。AIM2 基因位于人类染色体 1q22 上, 属于干扰素诱导基因家族^[10]。AIM2 定位于细胞质、线粒体和细胞核。AIM2 有两个重要的结构域即 C 端 HIN-200 结构域和 N 端 pyrin 结构域 (pyrin domain, PYD)。在稳态期间, PYD 和 HIN-200 结构域相互作用以保持分子自我抑制。HIN-200 结构域可与 dsDNA 的糖-磷酸骨架结合, 解除 AIM2 的自我抑制。PYD 可介导同型蛋白质-蛋白质相互作用^[4,11]。

AIM2 可作为受体, 识别和结合释放到细胞质的细菌和病毒 DNA 以及在细胞核或线粒体受损后漏到细胞质中的自体 DNA (self-DNA)。AIM2 对 dsDNA 识别依赖于 dsDNA 的长度 (dsDNA 的长度至少是 70 bp, AIM2 才能在小鼠和人类细胞中被激活^[12]), 而不依赖于其序列。研究表明, 相较于短 dsDNA, 长 dsDNA 在诱导 AIM2 组装、它的自增长 (self-propagation) 和下游 ASC 聚合方面更有效^[13]。

越来越多的证据表明, AIM2 的生理和病理作用与 AIM2 炎性小体的组装和激活有关。采用 RNA 干扰下调 AIM2 表达后显著减少 poly (dA:dT) (外

源性 dsDNA, 可激活 AIM2) 介导的 THP-1 细胞 IL-1 β 释放和 Caspase-1 活化, 并且减少 293T-ASC-Caspase-1 细胞死亡^[4], 表明 AIM2 是 AIM2 炎性小体组装和活化的必要成分。AIM2 与 dsDNA 的结合引发 AIM2 炎性小体的组装和活化的机制已被充分阐述^[11,14]。简而言之, HIN-200 结构域结合 dsDNA, 释放 PYD, 使 AIM2 寡聚化, 通过 AIM2^{PYD}-ASC^{PYD} 相互作用募集 ASC 以组装 AIM2-ASC 复合物。AIM2 和 ASC 间的识别需要它们至少有一个是寡聚体, 并且以头对尾的方式。AIM2-ASC 复合物通过 ASC^{CARD}-Casp1^{CARD} 相互作用招募 pro-Caspase-1, 最终形成 AIM2 炎性小体。然后, pro-Caspase-1 通过二聚化和自体蛋白水解, 成为具有蛋白水解活性的 Caspase-1 (图 1)。

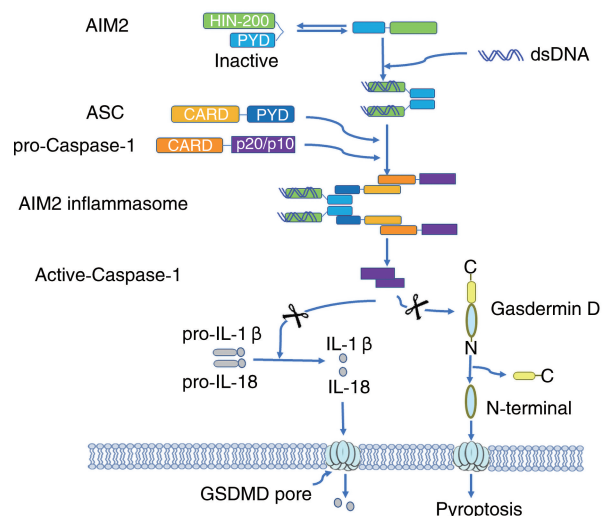


图 1. AIM2 炎性小体的组成、组装和活化
Figure 1. Components, assembly and activation of AIM2 inflammasome

AIM2 由 N 端 pyrin 结构域 (PYD) 和 C 端 HIN-200 结构域组成。ASC 由 N 端 PYD 和 C 端 CARD 组成。pro-Caspase-1 由 CARD 和催化结构域 (p20/p10 亚基) 组成。AIM2 的 PYD 和 HIN-200 结构域相互作用以保持分子自我抑制。细胞质 dsDNA 诱导 AIM2 活化。HIN-200 结构域结合 dsDNA, 自我抑制被释放, AIM2 的 PYD 与 ASC 的 PYD 结合。ASC 的 CARD 与 pro-Caspase-1 的 CARD 结合, 形成 AIM2 炎性小体。pro-Caspase-1 自我裂解成为具有蛋白水解活性的 Caspase-1 [即 (p20:p10)₂ 异四聚体]。活化的 Caspase-1 裂解 GSDMD 以释放 N 端片段, 导致细胞焦亡。活化的 Caspase-1 还裂解 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 为具有生物活性的 IL-1 β 和 IL-18^[11]。

2 AIM2 与动脉粥样硬化

2.1 动脉粥样硬化相关因子对 AIM2 炎性小体活化的调节

许多与动脉粥样硬化相关的因子可调节 AIM2 炎性小体的活化。如前所述, dsDNA 与 AIM2 的 HIN-200 结构域结合, 诱导 AIM2 炎性小体组装和激活^[4]。dsDNA 也可以上调人主动脉平滑肌细胞 AIM2 表达^[5]。研究表明, dsDNA 大量地积累于动脉粥样硬化斑块中^[8]。它们可能源自斑块中死亡或受损的细胞, 也可能源自斑块中的细菌和病毒。Ott 等^[15]在冠心病患者动脉粥样硬化斑块中检测到 50 多种不同的细菌种类和细菌 DNA。一些细菌已被证实可促进动脉粥样硬化发展^[16]。

线粒体功能障碍[常表现为活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生增加、线粒体自噬功能障碍等^[17]]不仅在动脉粥样硬化的发生发展中起重要作用^[18], 还可通过多个机制促进 AIM2 炎性小体活化。文献报道线粒体活性氧(mtchondrial ROS, mtROS)可诱导 AIM2 炎性小体活化^[19-20], 而线粒体特异性 ROS 清除剂 mitoTEMPO 减少细菌(Francisella)感染的骨髓源性巨噬细胞 Caspase-1 (p20 亚基)水平和 IL-1 β 释放, 表明 mtROS 在 AIM2 炎性小体活化中起着重要作用^[21]。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor-2, Nrf2)是一个调节细胞氧化还原和动脉粥样硬化的关键转录因子, 可介导 mtROS 诱导的炎性小体活化^[22]。此外, mtROS 可损伤线粒体 DNA(mtDNA), 后者在线粒体功能障碍期间释放到细胞质中, 并诱导 AIM2 炎性小体活化^[23]。在 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者血浆中, 循环游离的 mtDNA(cell-free mtDNA)含量升高并与 IL-1 β 水平呈正相关^[24]。而且, 循环游离的 mtDNA 增加 poly(dA:dT)诱导的巨噬细胞 ASC 斑点形成(炎性小体活化的标志)、Caspase-1 活化及 IL-1 β 和 IL-18 释放, 表明循环游离的 mtDNA 促进 AIM2 炎性小体活化^[24]。受损的线粒体还释放磷酸甘油酸变位酶家族成员 5(phosphoglycerate mutase family member 5, PGAM5), 这是一种线粒体蛋白磷酸酶, 可通过维持 ROS 产生、促进 ASC 聚合使骨髓源性巨噬细胞 AIM2 炎性小体活化^[25]。PGAM5 还与 BCL2 样蛋白 1(BCL2 like 1, BCL2L1)的 BH3 结构域结合并参与 BCL2L1 相互作用以抑制 FUN14 结构域蛋白 1(FUNDC1)去磷酸化, 最终抑制线粒体自噬(mitophagy or mitochondrial au-

tophagy)^[26]。线粒体自噬功能缺陷时 mtDNA 释放增加, 使 T2DM 小鼠左心室梗死周围区域的心肌细胞和巨噬细胞 AIM2 炎性小体过度活化^[27]。PTEN 诱导激酶 1(PTEN-induced kinase 1, PINK-1)是一种线粒体丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶和线粒体自噬调节蛋白。PINK-1 的缺失可通过增加线粒体铁积累使 ROS 生成和 DNA 氧化损伤增加, 导致细胞 AIM2 mRNA 水平上调和 AIM2 炎性小体活化^[28]。胆固醇含量升高也可通过诱导线粒体功能障碍而激活 AIM2 炎性小体^[29]。在脂多糖刺激的小鼠骨髓源性巨噬细胞, 胆固醇处理后增加线粒体/线粒体相关膜胆固醇含量、增加 mtROS 产生和 mtDNA 释放到胞质, 从而引发 AIM2 依赖性 IL-1 β 产生; 而 AIM2 或 mtDNA 的缺失显著减弱胆固醇的这一作用。胆固醇 25-羟化酶通过使固醇调节元件结合蛋白 2 和胆固醇合成维持于抑制状态而阻碍 AIM2 炎性小体活化和线粒体功能障碍^[29]。然而, AIM2 炎性小体的活化通过激活 Caspase-1 而裂解 Parkin(可调节线粒体自噬)和抑制线粒体自噬, 反过来加剧线粒体损伤, 例如使 mtROS 产生增加、线粒体肿胀和管状线粒体网络断裂等^[30]。另外, 在 ROS 的作用下, AIM2 炎性小体从细胞质转位至线粒体, 促进 mtDNA 和细胞色素 C 释放, 介导内质网应激诱导的线粒体损伤^[31]。因此, 线粒体功能障碍致 AIM2 炎性小体活化的机制似乎可以通过正反馈回路来解释, 其中线粒体功能障碍增加 mtROS 产生, mtROS 激活 AIM2 炎性小体, 而 AIM2 炎性小体抑制线粒体自噬, 进而诱导线粒体损伤。

长链非编码 RNA 核富集转录本 1(nuclear enriched abundant transcript 1, Neat1)可增强 AIM2 炎性小体的组装, 促进 AIM2 炎性小体激活。在 AIM2 活化剂 poly(dA:dT)的刺激下, Neat1 与旁斑(paraspeckles, 一种存在于哺乳动物细胞核中的亚结构小体)解离, 移位到细胞质, 并与 ASC 共定位, 通过增加 ASC 与 pro-Caspase-1 和 AIM2 的相互作用、促进 ASC 聚合来增强 AIM2 炎性小体的组装和活化^[32]。Neat1 还增强成熟 Caspase-1 异四聚体的亚基-亚基相互作用, 增加 Caspase-1 活性^[32]。缺氧(hypoxia)在动脉粥样硬化中的作用已在 ApoE^{-/-}小鼠得到证实。Zhang 等^[32]发现, 缺氧诱导 AIM2 炎性小体活化、增加缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)-1 α 、HIF-2 α 和 IL-1 β 表达; 在 AIM2 炎性小体活化条件下, 敲低 HIF-1 α 或 HIF-2 α 减少缺氧诱导的 Caspase-1 活化和 IL-1 β 成熟。进一步的结果表明, 缺氧诱导 AIM2 炎性小体活化, 部分通过

HIF-2 α 介导的 Neat1 上调。

除此之外,与炎症和动脉粥样硬化相关的环 GMP-AMP 合酶-干扰素基因刺激蛋白(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)信号通路也促进 AIM2 炎性小体活化^[33-37]。cGAS 是一个感知 DNA 的核苷酸转移酶,与细胞质中的 DNA 结合后催化 cGAMP(cyclic GMP-AMP)合成。cGAMP 与衔接蛋白 STING 结合,导致 STING 构象变化并转移到高尔基体。在高尔基体,STING 招募 TANK 结合激酶 1(TANK-binding kinase 1, TBK1),使转录因子干扰素调节因子 3(interferon regulatory factor 3, IRF3)磷酸化。活化的 IRF3 二聚化并转移到细胞核以启动免疫和炎症介质如 I 型干扰素(type I interferons, I IFN)转录。I 型干扰素,尤其是 IFN- β ,是 cGAS-STING 通路的标志性输出信号。cGAS 可激活 STING-IFN- β 通路,IFN- β 与 IFNAR(干扰素 α/β 受体)结合,诱导 AIM2 表达,从而促进 AIM2 炎性小体活化^[34-35]。STING 除了是 cGAS 下游的信号蛋白,还通过其它机制激活 AIM2 炎性小体。例如,STING 通过增加鸟苷酸结合蛋白 2 和 3(guanylate-binding protein 2 and 3, GBP2 和 3)表达,介导细菌 DNA 释放到胞浆而激活 AIM2 炎性小体^[36];还通过感知微生物代谢物[如环二腺苷酸(cyclic di-AMP)]和细胞内细菌复制而激活 AIM2 炎性小体^[37]。大量证据表明,AIM2 炎性小体信号通路和 cGAS-STING 通路可相互调节。例如,AIM2 炎性小体负向调节巨噬细胞和树突状细胞中 IFN- β 的产生,还通过促进 Caspase-1 依赖性细胞焦亡而抑制 cGAMP 产生、STING 聚集及 TBK1 和 IRF3 磷酸化^[38]。已知,IL-1 β 是 AIM2 炎性小体活化的产物之一。然而,外源性 IL-1 β 经 IL-1R-NF- κ B 信号通路诱导 mtDNA 释放到细胞质,正向调节 cGAS-STING-IRF3 通路^[39]。以上结果表明 AIM2 炎性小体信号通路和 cGAS-STING 信号通路交织在一个复杂的信息网中。

氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)、肿瘤坏死因子 α 、 γ 干扰素是动脉粥样硬化的驱动因子,它们通过上调动脉内皮细胞或 VSMC 的 AIM2 表达^[5-6],为 AIM2 炎性小体激活提供启动信号(priming signals)。

总之,AIM2 炎性小体可在致动脉粥样硬化的病理情况下被广泛激活。但上述因子在动脉粥样硬化形成过程中介导 AIM2 炎性小体活化的直接证据和机制需要进一步探索。

2.2 AIM2 的致动脉粥样硬化作用

2014 年, Hakimi 等^[5]报道 AIM2 表达于正常的颈内动脉和主动脉的内膜和中膜。重要的是,在人颈动脉粥样硬化斑块中,AIM2 表达显著增加并位于坏死核心周围^[5];在小鼠晚期动脉粥样硬化斑块中,AIM2 表达也显著上调,与 dsDNA 共定位于巨噬细胞^[8];而且促炎细胞因子 TNF- α 、IFN- γ 和 dsDNA 显著诱导体外培养的主动脉内皮细胞和 VSMC 表达 AIM2^[5];提示 AIM2 可能在动脉粥样硬化的发病机制中起作用。的确,2018 年, Pan 等^[6]作者报道了 AIM2 参与动脉粥样硬化形成。慢病毒介导的 AIM2 过表达增加了高脂饮食饲喂 12 周的 ApoE^{-/-}小鼠主动脉病变面积;而 RNA 干扰沉默 AIM2 则减少 ApoE^{-/-}小鼠的主动脉病变面积,表明 AIM2 表达上调可促进动脉粥样硬化病变的形成^[6]。注射 poly(dA:dT)(8 周)也显著增大 ApoE^{-/-}小鼠主动脉斑块面积、促进斑块巨噬细胞浸润,表明 AIM2 活化促进动脉粥样硬化形成^[40]。最近的一项研究证实了 AIM2 炎性小体的活化在 JAK2^{V617F} 突变诱导的小鼠动脉粥样硬化中的重要性。JAK2^{V617F} 突变是一种功能获得性突变,与克隆性造血(clonal haematopoiesis)相关,可增强 JAK-STAT 信号,显著提高患者动脉粥样硬化血栓形成和早发冠心病的风险。JAK2^{V617F} 突变不仅上调巨噬细胞和病变中 AIM2 表达,还通过增加糖酵解代谢和 mtROS 水平激活 AIM2 炎性小体^[41]。与移植了 JAK2^{V617F} 骨髓的 LDLR^{-/-}小鼠相比,在移植了 JAK2^{V617F} AIM2^{-/-}骨髓的 LDLR^{-/-}小鼠中,骨髓 AIM2 缺乏显著缩小动脉粥样硬化病变和坏死核面积^[41],表明 AIM2 促进斑块形成和不稳定。Paulin 等^[8]报道在高脂饮食饲喂 4 个月的 ApoE^{-/-}小鼠和 AIM2^{-/-} ApoE^{-/-}小鼠,尽管动脉斑块大小和巨噬细胞含量没有显著性差异,但是 AIM2 基因敲除增加斑块内 SMC 含量、胶原沉积和纤维帽厚度,减少 SMC 死亡及缩小坏死核面积,进一步表明 AIM2 促进 ApoE^{-/-}小鼠斑块不稳定。同样抑制 AIM2 减少了 ApoE^{-/-}小鼠斑块易损性的组织病理学特征^[8],表明抑制 AIM2 有望成为逆转斑块不稳定的治疗途径。

AIM2 促进动脉粥样硬化斑块发展的确切机制尚不清楚,可能通过诱导或调节几个致动脉粥样硬化事件。例如,AIM2 损害动脉再内皮化^[40]。在电剥脱诱导的急性左颈总动脉损伤模型,AIM2 活化剂 poly(dA:dT)显著抑制野生型小鼠颈总动脉的再内皮化,增加循环内皮微粒(内皮损伤标志)和主动

脉 ROS 水平,但不能损害 AIM2^{-/-}小鼠损伤血管的再内皮化。更重要的是, poly (dA; dT) 还增加 ApoE^{-/-}小鼠主动脉斑块面积和循环内皮微粒水平,损害内皮依赖性血管舒张。表明 AIM2 活化可通过损害血管再内皮化而促进动脉粥样硬化形成。其次, AIM2 提高 ApoE^{-/-}小鼠的细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 水平^[6]。ICAM-1 通过结合 LFA-1 促进内皮-单核细胞黏附和单核细胞募集到动脉内皮。已有研究证实小鼠 ICAM-1 的缺失减少主动脉病变面积^[42]。基于上述发现,升高 ICAM-1 水平可能是 AIM2 诱导动脉粥样硬化的机制之一。第三, AIM2 触发 VSMC 迁移和焦亡^[6-7]。VSMC 在动脉粥样硬化的不同阶段发挥着不同的作用。在早期,中膜 VSMC 迁移至内膜,然后增殖、表型转换、产生 ECM、形成泡沫细胞、分泌趋化因子等^[43]。Transwell 实验显示, AIM2 过表达促进 VSMC 迁移,可能与上调 MMP-2 有关;而 AIM2 沉默抑制 ox-LDL 诱导的 VSMC 迁移。表明促进 VSMC 迁移可能是 AIM2 参与动脉粥样硬化形成的又一个机制^[7]。坏死核和纤维帽的形成是动脉粥样硬化晚期的主要特征。在此期间, VSMC 不但通过增殖、产生胶原(主要是 I 型和 III 型胶原)参与纤维帽形成,而且通过凋亡和焦亡促进坏死核形成^[43]。值得注意的是, AIM2 基因缺失或药物抑制显著增加 ApoE^{-/-}小鼠晚期动脉粥样硬化斑块 VSMC 数量和纤维帽厚度,提示 AIM2 在 VSMC 数量减少和斑块不稳定中起重要作用^[8]。研究表明,除了增殖和迁移,动脉粥样硬化斑块中的 VSMC 数量还与细胞死亡(如凋亡、自噬、坏死和焦亡)密切相关^[43]。研究显示, AIM2 过表达增加 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块中 VSMC 和体外培养的 MOVAS VSMC 死亡,上调 GSDMD-N 端结构域水平^[6]。一经产生, GSDMD-N 端转移到质膜上,与质膜内侧的小叶脂质结合,并寡聚形成直径为 10~21 nm 的孔,促进细胞膜破裂和细胞焦亡^[12,44]。以上结果表明 AIM2 可能通过诱导 VSMC 焦亡而促进斑块不稳定。第四, AIM2 在动脉粥样硬化病变中触发细胞因子反应。AIM2 缺失或 AIM2 抑制实验表明 AIM2 引发了动脉粥样硬化病变中 IL-1 β 和 IL-18 产生^[8]。而 IL-1 β 或 IL-18 的缺失被证实显著减少 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化病变面积^[45-46]。表明 AIM2 的致动脉粥样硬化作用部分依赖于对 IL-1 β 和 IL-18 的释放。

除了直接作用外, AIM2 还间接地影响动脉粥样硬化形成。AIM2 炎性小体介导细胞膜孔形成和

K⁺外流,诱导 NLRP3 (NACHT-, LRR-, and PYD-domain-containing protein 3) 炎性小体活化^[47]。大量的证据已表明 NLRP3 炎性小体在动脉粥样硬化中起重要作用^[48]。而且, AIM2 炎性小体和 NLRP3 炎性小体的下游效应子 GSDMD 可减少胆固醇逆转运并促进动脉粥样硬化^[49]。另外, AIM2 与 T2DM 之间也有着紧密的联系。流行病学研究表明, T2DM 患者外周血单核细胞 AIM2 表达和 IL-1 β 产生较健康对照者显著增加, AIM2⁺单核细胞含量与血糖和甘油三酯水平、腰臀比呈正相关^[50]。在一种 T2DM 小鼠模型,循环 IL-18 水平升高^[27],动脉粥样硬化病变进程加快^[51]。这些结果提示了 AIM2 可能与 T2DM 动脉粥样硬化相关。然而,最近的一项研究发现, AIM2 的缺失导致肥胖和胰岛素抵抗^[52]。而肥胖和胰岛素抵抗是 T2DM 和动脉粥样硬化的危险因素,表明 AIM2 在 T2DM 中的作用极其复杂,需要进一步研究。总之, AIM2 可直接或间接地参与动脉粥样硬化的发生发展。

3 AIM2 与腹主动脉瘤

AIM2 与腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysms, AAA)的发展有关。几项基于人群的病例对照研究发现 AAA 患者的 AIM2 表达和 AIM2 炎性小体的活化水平高于对照组。例如, Wortmann 等^[53]作者报道, AAA 患者外周血白细胞(包括粒细胞、单核细胞、B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞)中 AIM2 表达明显增加。另一研究发现, AAA 患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)中 AIM2 和 Caspase-1(p10)的蛋白水平也显著高于非 AAA 患者^[54]。而且,在 poly (dA; dT) 刺激下, AAA 患者 PBMC 较非 AAA 患者 PBMC 释放更多的 IL-1 β ^[53],表明其 AIM2 炎性小体更易被激活。而据报道,人 PBMC 中 IL-1 β mRNA 水平是 AAA 的独立危险因素^[54]。检测患者的 AAA 组织发现, ASC、Caspase-1、Caspase-5 和 AIM2 表达上调^[55-56];且这些炎性小体成分在 AAA 管壁外膜和中膜外部的散发性浸润淋巴细胞和淋巴细胞聚集体中有显著表达^[56],提示淋巴细胞可能是 AAA 病变中 AIM2 炎性小体的重要来源。与此一致的是,最近一项研究检测人 AAA 扩张最大部位的管壁白细胞成分,发现 T 细胞是此处主要的细胞类型,这些 T 细胞来自血管周围脂肪组织^[57]。动物实验已经证实 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞在 AAA 发展中起重要作用^[58-59]。另一个实验

发现, AAA 患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞 AIM2 mRNA 水平增加, AIM2 可能通过介导 CD4⁺ T 淋巴细胞失衡而参与人腹主动脉瘤形成^[60]。

男性性别是 AAA 的一个危险因子^[3]。检测男性 AAA 患者 PBMC 中的炎性小体成分发现, 其 CASP1 和 IL-1 β mRNA 水平高于男性非 AAA 患者, 其 AIM2、ASC、CASP1 和 CASP5 的 mRNA 水平高于女性 AAA 患者, 而女性 AAA 患者 PBMC 中的 AIM2 mRNA 和蛋白水平与女性非 AAA 患者没有显著性差异^[54]。表明男性 AAA 患者 PBMC 中 AIM2 炎性小体活性增加。因此, AIM2 表达上调和 AIM2 炎性小体活性增加可能解释了为什么男性 AAA 的患病率高于女性。

此外, 在同一 AAA 患者, 具有高破裂风险的 AAA 样本中 AIM2 和成熟形式的 Caspase-5 (p20) 蛋白水平较低破裂风险样本的高, 提示 AIM2 炎性小体与 AAA 的破裂相关^[56]。然而, 需要更多的实验来证明这一假说。

AIM2 对主动脉瘤形成的重要性在动物实验中得到了证实。在血管紧张素 II (Ang II) 诱导的主动脉瘤小鼠模型, AIM2 缺失小鼠主动脉瘤的发生率较对照小鼠显著降低^[61], 但机制尚未阐明。如前所述, AIM2 上调 ApoE^{-/-} 小鼠腹主动脉 MMP-2 的表达^[7], 诱导 IL-1 β 和 IL-18 的产生^[8]。MMP-2, 又称为明胶酶 A, 能降解弹性蛋白^[62]。弹性蛋白断裂及弹性蛋白浓度降低是 AAA 的标志。研究发现, MMP-2 缺失不仅保护小鼠免于 CaCl₂ 诱导的 AAA, 而且延缓胸主动脉瘤破裂^[62]。文献报道, IL-1 β 既可增加 VSMC 中 MMP-2 的活性, 又可促进 AAA^[63]; 与 IL-1 β 一样, IL-18 也促进 AAA^[64]。另外, AIM2 诱导 VSMC 焦亡^[6]。中膜 VSMC 的减少是 AAA 发展中的关键事件。在高脂饮食和 Ang II 输注诱导的散发性主动脉瘤和夹层 (aortic aneurysm and dissection, AAD) 小鼠模型, AIM2 缺乏通过减少主动脉 SMC 焦亡而防止主动脉壁退化。较之野生型小鼠, AIM2 缺乏小鼠的主动脉 SMC 层完整、弹性纤维断裂减少^[65]。以上结果提示, AIM2 可能通过增加 MMP-2 表达、促进 IL-1 β 和 IL-18 释放、诱导 VSMC 死亡来促进 AAA 的发展。

总之, AIM2 在人 AAA 病变中的存在支持了 AIM2 参与 AAA 形成, 然而 AIM2 在人类 AAA 发病中的因果作用尚未阐明。虽然有少量动物实验报道 AIM2 促进主动脉瘤的发生, 但是其机制尚未揭示。AIM2 基因敲除模型和抑制剂在 AAA 中的应用

将是未来研究的重要方向。

4 结 语

动脉粥样硬化和 AAA 是动脉壁的慢性炎症性疾病。近年来, AIM2 在动脉粥样硬化中的作用得到了大力研究, 其致病作用已基本确定, 但机制仍未阐明。AIM2 在 AAA 发病机制中的确切作用尚不完全清楚, 由于大多数研究是基于人群的病例对照研究。因此, 需要进一步研究 AIM2 在这些疾病中的作用和机制, 如建立 AIM2 缺失或 AIM2 过表达实验模型将有助于全面了解 AIM2 在这些疾病不同阶段的作用, 并将在小鼠中获得的实验结果转化为患者的诊断或治疗手段。

[参考文献]

- [1] PRADHAN A D, ADAY A W, ROSE L M, et al. Residual inflammatory risk on treatment with PCSK9 inhibition and statin therapy [J]. *Circulation*, 2018, 138(2): 141-149.
- [2] BÄCK M, YURDAGUL A J, TABAS I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(7): 389-406.
- [3] GOLLEDGE J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4): 225-242.
- [4] FERNANDES-ALNEMRI T, YU J W, DATTA P, et al. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA [J]. *Nature*, 2009, 458(7237): 509-513.
- [5] HAKIMI M, PETERS A, BECKER A, et al. Inflammation-related induction of absent in melanoma 2 (AIM2) in vascular cells and atherosclerotic lesions suggests a role in vascular pathogenesis [J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(3): 794-803.
- [6] PAN J, HAN L, GUO J, et al. AIM2 accelerates the atherosclerotic plaque progressions in ApoE^{-/-} mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3): 487-494.
- [7] PAN J, LU L, WANG X, et al. AIM2 regulates vascular smooth muscle cell migration in atherosclerosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(1): 401-409.
- [8] PAULIN N, VIOLA J R, MAAS S L, et al. Double-strand DNA sensing AIM2 inflammasome regulates atherosclerotic plaque vulnerability [J]. *Circulation*, 2018, 138(3): 321-323.
- [9] XU S Y, BIAN H J, SHU S, et al. AIM2 deletion enhances blood-brain barrier integrity in experimental ischemic stroke [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(10): 1224-1237.
- [10] DEYOUNG K L, RAY M E, SU Y, et al. Cloning a novel member of the human interferon-inducible gene family associated with control of tumorigenicity in a model of human melanoma [J]. *Oncogene*, 1997, 15(4): 453-457.
- [11] LUGRIN J, MARTINON F. The AIM2 inflammasome: sensor of pathogens and cellular perturbations [J]. *Immunol Rev*, 2018,

- 281(1, SI): 99-114.
- [12] XUE Y S, DANIELE E T, WEI H T, et al. Emerging activators and regulators of inflammasomes and pyroptosis[J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(11): 1035-1052.
- [13] MATYSZEWSKI M, MORRONE S R, SOHN J. Digital signaling network drives the assembly of the AIM2-ASC inflammasome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(9): E1963-E1972.
- [14] MATYSZEWSKI M, ZHENG W, LUECK J, et al. Distinct axial and lateral interactions within homologous filaments dictate the signaling specificity and order of the AIM2-ASC inflammasome[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2735.
- [15] OTT S J, EL MOKHTARI N E, MUSFELDT M, et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease[J]. *Circulation*, 2006, 113(7): 929-937.
- [16] HAYASHI C, VIERECK J, HUA N, et al. Porphyromonas gingivalis accelerates inflammatory atherosclerosis in the innominate artery of ApoE deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(1): 52-59.
- [17] 闫明静, 沈涛. 线粒体功能障碍与血管内皮损伤的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(10): 829-837.
YAN M J, SHEN T. The research progress on mitochondrial dysfunction and vascular endothelial cell injury[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(10): 829-837.
- [18] BONORA M, WIECKOWSKI M R, SINCLAIR D A, et al. Targeting mitochondria for cardiovascular disorders; therapeutic potential and obstacles[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(1): 33-55.
- [19] GAN P, GAO Z, ZHAO X, et al. Surfactin inducing mitochondria-dependent ROS to activate MAPKs, NF- κ B and inflammasomes in macrophages for adjuvant activity[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39303.
- [20] TRACHALAKI A, TSITOURA E, MASTRODIMOU S, et al. Enhanced IL-1 β release following NLRP3 and AIM2 inflammasome stimulation is linked to mtROS in airway macrophages in pulmonary fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 661811.
- [21] CRANE D D, BAULER T J, WEHRLY T D, et al. Mitochondrial ROS potentiates indirect activation of the AIM2 inflammasome[J]. *Front Microbiol*, 2014, 5: 438.
- [22] ZHAO C, GILLETTE D D, LI X, et al. Nuclear factor E2-related factor-2 (Nrf2) is required for NLRP3 and AIM2 inflammasome activation[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(24): 17020-17029.
- [23] XU L, ZHOU J, CHE J, et al. Mitochondrial DNA enables AIM2 inflammasome activation and hepatocyte pyroptosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 320(6): G1034-G1044.
- [24] BAE J H, JO S I, KIM S J, et al. Circulating cell-free mtDNA contributes to AIM2 inflammasome-mediated chronic inflammation in patients with type 2 diabetes[J]. *Cells*, 2019, 8(4): 328.
- [25] MORIWAKI K, FARIAS L N, BALAJI S, et al. The mitochondrial phosphatase PGAM5 is dispensable for necroptosis but promotes inflammasome activation in macrophages[J]. *J Immunol*, 2016, 196(1): 407-415.
- [26] WU H, XUE D, CHEN G, et al. The BCL2L1 and PGAM5 axis defines hypoxia-induced receptor-mediated mitophagy[J]. *Autophagy*, 2014, 10(10): 1712-1725.
- [27] DURGA D T, BABU M, MÄKINEN P, et al. Aggravated postinfarct heart failure in type 2 diabetes is associated with impaired mitophagy and exaggerated inflammasome activation[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(12): 2659-2673.
- [28] LI C, ZHANG Y, CHENG X, et al. PINK1 and PARK2 suppress pancreatic tumorigenesis through control of mitochondrial iron-mediated immunometabolism[J]. *Dev Cell*, 2018, 46(4): 441-455.
- [29] DANG E V, MCDONALD J G, RUSSELL D W, et al. Oxysterol restraint of cholesterol synthesis prevents AIM2 inflammasome activation[J]. *Cell*, 2017, 171(5): 1057-1071.
- [30] YU J, NAGASU H, MURAKAMI T, et al. Inflammasome activation leads to Caspase-1-dependent mitochondrial damage and block of mitophagy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(43): 15514-15519.
- [31] LIAO Y, HUSSAIN T, LIU C, et al. Endoplasmic reticulum stress induces macrophages to produce IL-1 β during mycobacterium bovis infection via a positive feedback loop between mitochondrial damage and inflammasome activation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 268.
- [32] ZHANG P, CAO L, ZHOU R, et al. The lncRNA neat1 promotes activation of inflammasomes in macrophages[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1495.
- [33] PHAM P T, FUKUDA D, NISHIMOTO S, et al. Sting, a cytosolic DNA sensor, plays a critical role in atherogenesis; a link between innate immunity and chronic inflammation caused by lifestyle-related diseases[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(42): 4336-4348.
- [34] LIU F, NIU Q, FAN X, et al. Priming and activation of inflammasome by canarypox virus vector ALVAC via the cGAS/IFIH6-STING-type I IFN pathway and AIM2 sensor[J]. *J Immunol*, 2017, 199(9): 3293-3305.
- [35] FANG R, HARA H, SAKAI S, et al. Type I interferon signaling regulates activation of the absent in melanoma 2 inflammasome during Streptococcus pneumoniae infection[J]. *Infect Immun*, 2014, 82(6): 2310-2317.
- [36] COSTA F M, MARIM F, GUIMARÃES E S, et al. Brucella abortus triggers a cGAS-independent sting pathway to induce host protection that involves guanylate-binding proteins and inflammasome activation[J]. *J Immunol*, 2018, 200(2): 607-622.
- [37] WEBSTER S J, BRODE S, ELLIS L, et al. Detection of a microbial metabolite by Sting regulates inflammasome activation in response to Chlamydia trachomatis infection[J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(6): e1006383.
- [38] CORRALES L, WOO S R, WILLIAMS J B, et al. Antagonism of the sting pathway via activation of the AIM2 inflammasome by intracellular DNA[J]. *J Immunol*, 2016, 196(7): 3191-3198.
- [39] AARREBERG L D, ESSER-NOBIS K, DRISCOLL C, et al. Interleukin-1 β induces mtDNA release to activate innate immune signaling via cGAS-STING[J]. *Mol Cell*, 2019, 74(4): 801-815.
- [40] LÜSEBRINK E, GOODY P R, LAHRMANN C, et al. AIM2 stimulation impairs reendothelialization and promotes the development of atherosclerosis in mice[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 582482.
- [41] FIDLER T P, XUE C, YALCINKAYA M, et al. The AIM2 in-

- flammasome exacerbates atherosclerosis in clonal haematopoiesis [J]. *Nature*, 2021, 592(7853): 296-301.
- [42] NAGEH M F, SANDBERG E T, MAROTTI K R, et al. Deficiency of inflammatory cell adhesion molecules protects against atherosclerosis in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(8): 1517-1520.
- [43] BASATEMUR G L, JØRGENSEN H F, CLARKE M, et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16: 727-744.
- [44] 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.
ZHAO Z Z, JIANG Z S. Novel progress in the basic research on atherogenesis by domestic investigators[J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(8): 645-654.
- [45] KIRII H, NIWA T, YAMADA Y, et al. Lack of interleukin-1 β decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(4): 656-660.
- [46] ELHAGE R, JAWIEN J, RUDLING M, et al. Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 59(1): 234-240.
- [47] CUNHA L D, SILVA A, RIBEIRO J M, et al. AIM2 engages active but unprocessed Caspase-1 to induce noncanonical activation of the NLRP3 inflammasome[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(4): 794-805.
- [48] GREBE A, HOSS F, LATZ E. NLRP3 inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2018, 122(12): 1722-1740.
- [49] OPOKU E, TRAUGHBER C A, ZHANG D, et al. Gasdermin D mediates inflammation-induced defects in reverse cholesterol transport and promotes atherosclerosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 715211.
- [50] CATAÑO C Y, URESTI R E, GARCÍA J R, et al. Increased levels of AIM2 and circulating mitochondrial DNA in type 2 diabetes [J]. *Iran J Immunol*, 2018, 15(2): 142-155.
- [51] HEINONEN S E, LEPPÄNEN P, KHOLOVÁ I, et al. Increased atherosclerotic lesion calcification in a novel mouse model combining insulin resistance, hyperglycemia, and hypercholesterolemia [J]. *Circ Res*, 2007, 101(10): 1058-1067.
- [52] GONG Z, ZHANG X, SU K, et al. Deficiency in AIM2 induces inflammation and adipogenesis in white adipose tissue leading to obesity and insulin resistance[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(12): 2325-2339.
- [53] WORTMANN M, XIAO X, WABNITZ G, et al. AIM2 levels and DNA-triggered inflammasome response are increased in peripheral leukocytes of patients with abdominal aortic aneurysm[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(4): 337-345.
- [54] WU X, CAKMAK S, WORTMANN M, et al. Sex- and disease-specific inflammasome signatures in circulating blood leukocytes of patients with abdominal aortic aneurysm[J]. *Mol Med*, 2016, 22: 505-518.
- [55] ERHART P, CAKMAK S, GROND-GINSBACH C, et al. Inflammasome activity in leucocytes decreases with abdominal aortic aneurysm progression [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(4): 1299-1308.
- [56] 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, 20(1): 230-237.
- [57] SAGAN A, MIKOLAJCZYK T P, MROWIECKI W, et al. T cells are dominant population in human abdominal aortic aneurysms and their infiltration in the perivascular tissue correlates with disease severity[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1979.
- [58] ZHOU H F, YAN H, CANNON J L, et al. CD43-mediated IFN- γ production by CD8 $^{+}$ T cells promotes abdominal aortic aneurysm in mice[J]. *J Immunol*, 2013, 190(10): 5078-5085.
- [59] XIONG W F, ZHAO Y, PRALL A, et al. Key roles of CD4 $^{+}$ T cells and IFN- γ in the development of abdominal aortic aneurysms in a murine model [J]. *J Immunol*, 2004, 172(4): 2607-2612.
- [60] WANG H, WEI G, CHENG S, et al. Circulatory CD4-positive T-lymphocyte imbalance mediated by homocysteine-induced AIM2 and NLRP1 inflammasome upregulation and activation is associated with human abdominal aortic aneurysm[J]. *J Vasc Res*, 2020, 57(5): 276-290.
- [61] WORTMANN M, ARSHAD M, HAKIMI M, et al. Deficiency in AIM2 affects viability and calcification of vascular smooth muscle cells from murine aortas and angiotensin-II induced aortic aneurysms[J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 87.
- [62] QUINTANA R A, TAYLOR W R. Cellular mechanisms of aortic aneurysm formation[J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 607-618.
- [63] MEHER A K, SPINOSA M, DAVIS J P, et al. Novel role of IL (interleukin)-1 β in neutrophil extracellular trap formation and abdominal aortic aneurysms [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(4): 843-853.
- [64] SUEHIRO C, SUZUKI J, HAMAGUCHI M, et al. Deletion of interleukin-18 attenuates abdominal aortic aneurysm formation[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 289: 14-20.
- [65] AGEEDI W, ZHANG C, FRANKEL W C, et al. AIM2 inflammasome activation contributes to aortic dissection in a sporadic aortic disease mouse model[J]. *J Surg Res*, 2022, 272: 105-116.

(此文编辑 许雪梅)