

本文引用: 孟庆雯, 刘华江, 易泓汝, 等. NLRP3 炎症小体在动脉粥样硬化中的作用机制和靶向炎症治疗的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(1): 79-86. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.01.011.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-01-0079-08

· 文献综述 ·

## NLRP3 炎症小体在动脉粥样硬化中的作用机制和 靶向炎症治疗的研究进展

孟庆雯<sup>1,2</sup>, 刘华江<sup>3</sup>, 易泓汝<sup>4</sup>, 刘启兵<sup>4</sup>

海南医学院第一附属医院 1. 心血管内科, 3. 介入血管外科, 4. 药学部, 海南省海口市 570100;

2. 海南医学院中医学院, 海南省海口市 570100

**[摘要]** 动脉粥样硬化(As)是由一系列复杂因素引起的病理过程,包括内皮功能障碍、动脉血管壁中脂质沉积、巨噬细胞浸润、平滑肌细胞功能失调、泡沫细胞形成等,炎症反应在这一过程中发挥了重要的作用。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症小体是炎症细胞的传导器,其激活后介导炎症反应,激活下游的白细胞介素 18、白细胞介素 1 $\beta$ ,从而参与 As 的发生和发展。因此,针对 NLRP3 炎症小体和下游炎症因子的特异性抑制剂是目前临床药物研究的潜在靶点,有望成为治疗 As 的一种新的治疗措施。文章对 NLRP3 炎症小体的结构和激活机制及与 As 的关系进行了讨论,同时对靶向 NLRP3 炎症小体和下游炎症因子的药物进行了介绍。

**[关键词]** 动脉粥样硬化; NLRP3 炎症小体; 靶向炎症治疗

**[中图分类号]** R5

**[文献标识码]** A

### Mechanisms of NLRP3 inflammasome in atherosclerosis and advances in targeted inflammatory therapy

MENG Qingwen<sup>1,2</sup>, LIU Huajiang<sup>3</sup>, YI Hongru<sup>4</sup>, LIU Qibing<sup>4</sup>

1. Department of Cardiology, 3. Department of Interventional Vascular Surgery, 4. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570100, China; 2. College of Traditional Chinese Medicine, Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570100, China

**[ABSTRACT]** Atherosclerosis (As) is a pathological process caused by a complex set of factors, including endothelial dysfunction, lipid deposition in the arterial vessel wall, macrophage infiltration, smooth muscle cell dysfunction, and foam cell formation, in which inflammatory response plays an indispensable role. NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasomes are transducers of inflammatory cells, and NLRP3 inflammasome activation mediates the inflammatory response and activates downstream interleukin-18 and interleukin-1 $\beta$ , thereby participating in the occurrence and development of As. Therefore, specific inhibitors targeting NLRP3 inflammasome and downstream inflammatory factors are potential targets for current clinical drug research and are expected to be a new therapeutic measure for treating As. In this article, the mechanism of NLRP3 inflammasome and the relationship with As are discussed, and drugs targeting NLRP3 inflammasome and downstream inflammatory factors are also described.

**[KEY WORDS]** atherosclerosis; NLRP3 inflammasome; targeted inflammatory treatment

尽管心血管疾病的诊疗取得了巨大进步,但它仍是全球高死亡率的主要原因。美国心脏病协会(American heart association, AHA)发布最新心脏病

和卒中统计数据显示,心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是全球导致死亡的首要病因之一<sup>[1]</sup>。2019 年全球共有 960 万男性和 890 万女性死于心

[收稿日期] 2023-06-26

[修回日期] 2023-08-14

[基金项目] 国家自然科学基金地区项目(81960663);海南省自然科学基金项目(2019RC228);海南省高层次人才项目(823RC582);海南省教育厅重点项目(Hnky2019ZD-25)

[作者简介] 孟庆雯,博士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化机制及天然药物的应用,E-mail: 443130019@qq.com。通信作者刘启兵,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为心脑血管疾病药理学研究,E-mail: qibing.liu@hainmc.edu.cn。

血管疾病,约占全球死亡人数的30%,中国是心血管疾病死亡人数最多的国家<sup>[2]</sup>。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是心血管疾病的病理基础,具有病程长、早期症状轻等特点,在临床诊疗中常常被忽视。在As发病过程中脂质在大、中动脉血管壁沉积,逐渐形成动脉斑块阻塞血管壁,随着斑块进一步增大,斑块破裂,最终导致血栓形成,从而引发心肌梗死、脑血管疾病、外周动脉疾病等危急重症。临床中使用他汀类药物、抗血小板聚集等药物可使As患者获益,但在治疗中仍存在着巨大的残留风险,这种残留风险可能是由于免疫细胞介导的炎症反应参与了As的发病机制<sup>[3-4]</sup>。多项研究证实,炎症是As病理生理过程的主要因素之一。炎症小体是先天性免疫的组成部分,其中NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)是被广泛研究的炎症小体,在As的发病过程中至关重要。因此,本文将对炎症、炎症小体在As中的作用, NLRP3炎症小体的结构与作用机制及靶向NLRP3炎症小体的治疗措施进行综述。

## 1 炎症在动脉粥样硬化发病中的作用

内皮细胞(endothelial cell, EC)、平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)和巨噬细胞是参与As发病过程的主要细胞。在生理状态下,单层内皮细胞紧密排列在血管内膜,具有拮抗脂质沉积和血栓的作用,起着天然屏障的角色<sup>[5]</sup>。各种损伤因素如氧

自由基、脂质积累和异常血流等激活内皮细胞,使得血管通透性增加,沉积在血管壁内层的低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)被进一步氧化成氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),激活内皮细胞释放血管细胞黏附分子、细胞间黏附分子和趋化因子配体16,促进单核细胞(monocyte)迁移进而分化为巨噬细胞(macrophage),巨噬细胞分泌大量的炎症因子,如肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )和白细胞介素(interleukin, IL)等因子,进一步募集巨噬细胞从而导致血管壁被破坏。巨噬细胞上调包括Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)和清道夫受体(scavenger receptor, SR)在内的模式识别受体。TLR激活触发炎症反应,SR通过调节ox-LDL形成泡沫细胞,凋亡、坏死的血管平滑肌细胞、巨噬细胞和泡沫细胞共同构成了斑块核心坏死区域。巨噬细胞吞噬ox-LDL形成泡沫细胞,最终形成As斑块<sup>[6]</sup>。斑块纤维帽主要是由血管平滑肌细胞分泌的细胞外基质构成,当进展到晚期斑块时,血管平滑肌细胞发生表型转化,分泌基质金属蛋白酶,细胞外基质被破坏后释放了大量的炎症因子,增加了斑块的不稳定性,进而导致斑块破裂<sup>[7]</sup>。在晚期斑块中,T淋巴细胞、B淋巴细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)等免疫细胞浸润,释放多种促炎因子和黏附分子,增强局部炎症反应,继而加重As的进程(图1)。因此,在As斑块发展的过程中,炎症反应始终参与这一过程<sup>[8]</sup>。

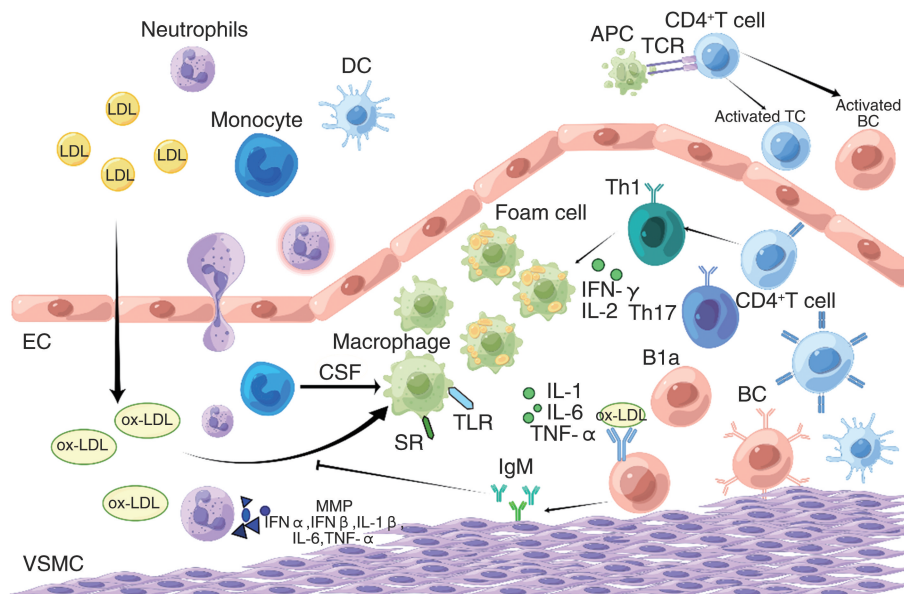


图1. 动脉粥样硬化发病过程的机制图<sup>[9]</sup>

Figure 1. Pathogenesis and mechanism of atherosclerosis

## 2 NLRP3 炎症小体的结构与激活机制

炎症小体是不同病理条件下导致炎症的细胞传感器,是先天性免疫的重要组成部分。在内源性组织损伤或外源性感染的情况下,在不同的组织和器官中识别病原相关分子模式或损伤相关分子模式,内源性免疫细胞如巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞通过各种模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR),激活下游炎症信号。目前已知的 PRR 主要包括 TLR、核苷酸结合寡聚化结构域样受体(nucleotide-binding and oligomerization domain (NOD)-like receptor, NLR)和 AIM2 样受体(AIM2-like receptor, ALR)。NLR 是一类进化保守的传感器,当 NLR 激活后形成炎症小体,目前已知的 NLR 炎症小体主要包括 NLRP3、NLRP1、NLRP6、NLRP7 和 NLRP12<sup>[10]</sup>。

NLRP3 炎症小体是被广泛研究的炎症小体之一,它由 NLRP3 受体蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)和半胱天冬酶-前体(pro-cysteiny l aspartate specific proteinase-1, Pro-Caspase-1)构成<sup>[11]</sup>。NLRP3 包含一个中央核苷酸结合寡聚结构域(nucleoside triphosphatase domain, NACTH domain)、一个 N 端吡啶结构域(pyridin domain, PYD)和一个 C 末端富含亮氨酸的重复序列(leucine-rich repeat, LRR)。ASC 是 NLRP3 和 Pro-caspase-1 之间的连接蛋白,它包括一个 N 端结构域 PYD 和一个 C 端结构域 CARD。ASC 的 PYD 结构域与 NLRP3 的 PYD 结构域紧密连接,CRAD 结构域通过 CARD-CARD 同型反应与 Pro-Caspase-1 进行连接,组装成功后使得 Pro-Caspase-1 活化成 Caspase-1,进而加工修饰下游的 Pro-IL-1 $\beta$ 、Pro-IL-18,使其活化成成熟的 IL-1 $\beta$  和 IL-18。同时切割 Gasdermin-D(GSDMD)蛋白成 N 端和 C 端,GSDMD-N 端与细胞膜结合孔隙促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等炎症因子的释放,导致细胞焦亡。IL-1 $\beta$  增加了单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)和血管细胞黏附分子 1 的表达,促进白细胞黏附于内皮细胞上。IL-18 可以产生基质金属蛋白酶降解细胞外基质,同时 IL-1 $\beta$  也会增加 IL-8 和 TNF- $\alpha$  炎症因子的释放<sup>[12]</sup>。因此,NLRP3 炎症小体所诱发的细胞焦亡是一种炎性细胞死亡。

NLRP3 炎症小体可以被胆固醇结晶、K<sup>+</sup>离子外流、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、内质网应激、溶酶体破裂等多种机制激活<sup>[13]</sup>。胆固醇结晶是 NLRP3 炎症小体激活的首要 and 中心触发因素,胆固

醇结晶通过损伤溶酶体,从而激活 NLRP3 炎症小体<sup>[14]</sup>。K<sup>+</sup>离子外流使得 NLRP3 分子上调,促进炎症小体复合物组装,进而激活 IL-1 $\beta$ ,当细胞外 K<sup>+</sup>离子浓度升高可以阻断 K<sup>+</sup>离子外排,抑制了 NLRP3 炎症小体的活动。ROS 是机体内氧化应激的产物,是 NLRP3 炎症小体的上游信号,在激活 NLRP3 炎症小体信号通路中发挥着重要作用。ROS 一方面可以直接激活 NLRP3,促进下游 Caspase-1 和 Pro-IL-1 $\beta$  的表达,另一方面可以促进 NLRP3 和硫氧还蛋白之间的相互作用间接激活 NLRP3<sup>[15]</sup>。研究显示使用 ROS 抑制剂在启动阶段即可阻断 NLRP3 炎症小体的激活。线粒体与 NLRP3 炎症小体的激活也密切相关,线粒体呼吸链功能被抑制时会导致线粒体 ROS(mitochondrial ROS, mtROS)累积,同时介导线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)的释放。研究显示 mtROS 参与了脂多糖和腺苷三磷酸对 NLRP3 的激活,mtDNA 可以直接作用并激活 NLRP3<sup>[16]</sup>。内质网是胞内动态细胞器,蛋白质合成、修饰和折叠对细胞器功能至关重要,错误折叠及未折叠蛋白的积累诱发内质网应激。内质网应激可以通过多种介质影响 NLRP3 炎症小体、脂质代谢、ROS 和钙离子产生。内质网应激通过调节未折叠蛋白激活 NLRP3 参与了 As 的发病过程<sup>[17]</sup>。溶酶体破裂由内源性颗粒触发,溶酶体摄取代谢和外源性物质,如淀粉样蛋白  $\beta$ 、胆固醇结晶、二氧化硅、石棉和钙晶体,这些物质被吞噬后晶体在溶酶体聚集,导致溶酶体肿胀、溶酶体膜完整性被破坏,通过识别 LRR 结构域结合并激活 NLRP3<sup>[18]</sup>(图 2)。

## 3 NLRP3 炎症小体在 As 发病过程中的作用

在 As 发病过程中,炎症、脂质沉积是参与其发病的重要因素之一,NLRP3 炎症小体是脂质代谢和炎症之间的桥梁。NLRP3 在 As 患者主动脉中表达升高,且与斑块不稳定性密切相关。IL-1 $\beta$  也被证实在 As 斑块中增加,且其表达水平与症状严重性相关<sup>[19]</sup>。体内研究显示,ASC 敲除的小鼠主动脉新生内膜明显减少,证明 NLRP3 炎症小体与 As 之间的关联<sup>[20]</sup>。体外研究显示,在脂多糖和胆固醇的刺激下,骨髓来源的巨噬细胞和树突状细胞分泌 IL-1 $\beta$  增多,MCC950 抑制了 IL-1 $\beta$  的分泌,同时显著减轻了 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 As<sup>[22]</sup>。NLRP3 炎症小体通过影响内皮细胞、巨噬细胞、血管平滑肌细胞参与 As 的发生、发展。血管内皮细胞焦亡导致内皮完整性破坏,增加血管通透性最终促进 As 发展。高脂血症导

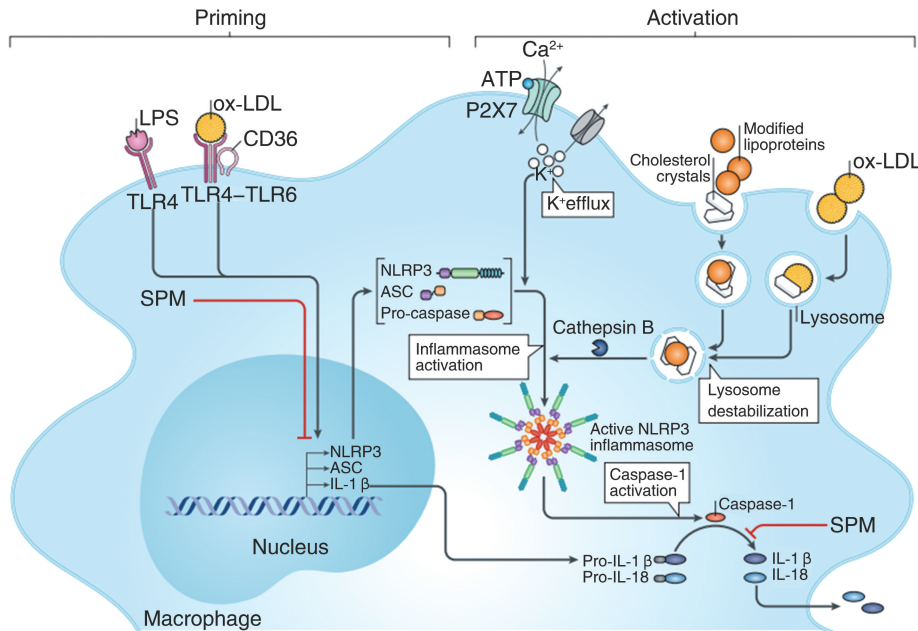
图 2. NLRP3 炎症小体激活及作用机制<sup>[21]</sup>

Figure 2. Mechanism of NLRP3 inflammasome activation and action

致 NADPH 氧化酶依赖的途径诱导 ROS 产生激活 NLRP3 和 Caspase-1,从而引发血管内皮细胞焦亡和炎症<sup>[23]</sup>。ox-LDL 和胆固醇结晶激活 NLRP3 和 Caspase-1 诱导细胞焦亡,从而导致小鼠巨噬细胞 IL-18 和 IL-1 $\beta$  的释放,从而加剧炎症和 As<sup>[24]</sup>。血管平滑肌细胞在维持斑块稳定性方面发挥了重要作用,单核细胞通过激活 NLRP3 炎症小体促进血管平滑肌细胞表型转化,在维持斑块稳定性中发挥了重要的作用<sup>[25]</sup>。

#### 4 靶向 NLRP3 炎症小体的治疗措施

NLRP3 炎症小体在 As 发病过程中起着关键作用,抑制 NLRP3 炎症小体的激活或靶向 NLRP3 炎症小体的抑制剂在保护 As 免受炎症损伤中起着重要作用。近年来,针对 NLRP3 炎症小体、白细胞介素家族及其他炎症因子的抑制剂在临床试验中显示了潜在的疗效。

##### 4.1 白细胞介素 1 受体拮抗剂

重组人 IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素 (anakinra) 可以阻断 IL-1 的生物级联反应,通常用于降低全身炎症反应。目前阿那白滞素治疗心血管疾病的临床试验主要集中在心包炎、心力衰竭和心肌梗死<sup>[26]</sup>。阿那白滞素可减少 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉弓斑块的形成,抑制炎症因子的表达,降低 CD68<sup>+</sup>巨噬细胞浸润。阿那白滞素是标准治疗基础上的有益补

充,可以降低心血管风险<sup>[27]</sup>。MRC-ILA-HEART 研究纳入 182 例非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征 (non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NST-ACS) 发病时间 <48 h 的患者,将其随机分为阿那白滞素治疗组或安慰剂组,发现阿那白滞素组高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 的曲线下面积 (area under curve, AUC) 在第 1 周降低了近 50%,第 14 天阿那白滞素治疗组的 hs-CRP 水平仍显著低于安慰剂组,然而在停止注射 16 天后,阿那白滞素治疗组的 hs-CRP 水平再次升高<sup>[28]</sup>。随访 1 年后,阿那白滞素治疗组的主要不良心血管事件发生率较高,提示阿那白滞素可改善短期血管炎症反应,但未来还需要更多的研究用以支持阿那白滞素在 As 中的应用。

VCU-ART 研究是一项关于心肌梗死后应用阿那白滞素改善心肌重构的研究,这项研究纳入 ST 段抬高型心肌梗死患者,并随机分为阿那白滞素治疗组或安慰剂组。药物干预后第 10 天、14 天,进行心脏影像学检查以比较左心室收缩期末容积的比值,结果显示阿那白滞素治疗组降低了左心室收缩期末容积,逆转了左心室重构。VCU-ART 研究表明,阿那白滞素通过阻断 IL-1 来治疗 ST 段抬高型心肌梗死是安全的,对左心室重构有良好的效果<sup>[29]</sup>。尽管阿那白滞素在抗炎方面显示出广阔的发展前景,并已被批准用于免疫相关疾病,但是目前尚没有批准其在心血管疾病方面的应用,未来需

要开展有关阿那白滞素大规模临床研究。

利纳西普(rilonacept)是一种 IL-1 受体拮抗剂,通过与 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  结合,抑制 IL-1 信号转导,从而阻断与细胞表面 IL-1 受体之间的相互作用,其在心血管领域疾病的应用很早便开始探索<sup>[30]</sup>。2010 年一项针对利纳西普在 As 中作用的研究结果显示,利纳西普干预组的 CRP 水平降低,但各组间无统计学差异<sup>[31]</sup>。随后的研究显示,利纳西普可以有效缓解心包炎的疼痛症状和炎症反应,减轻了对皮质醇的依赖,同时改善了生活质量,目前利纳西普被批准应用于 12 岁以上复发性心包炎的患者<sup>[32]</sup>。

#### 4.2 白细胞介素 1 $\beta$ 抑制剂

IL-1 $\beta$  是一种促炎细胞因子,可以促进单核细胞黏附内皮细胞,诱导血管平滑肌细胞增殖,在 As 发病过程中起着关键作用。IL-1 $\beta$  是炎症瀑布链的上游因子,可增加促炎介质的表达,如 IL-6、IL-8、IL-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 、黏附分子和 MCP-1<sup>[33]</sup>。NLRP3 炎症小体激活时产生 IL-1 $\beta$  和 IL-18,抑制 NLRP3/IL-1 $\beta$  通路可显著减小 As 斑块大小和降低炎症反应<sup>[34]</sup>。卡那单抗(canakinumab)是一种阻断 IL-1 $\beta$  的单克隆抗体,近期一项多中心关于卡那单抗临床试验 CANTOS,在该研究中共纳入了 10 061 例 hs-CRP>2 mg/L 的心肌梗死患者,所有患者在接受标准药物治疗基础上,被随机分为四组:安慰剂组、不同剂量的卡那单抗组(50 mg、150 mg 和 300 mg),结果显示与安慰剂组相比,3 个不同剂量的卡那单抗组心血管事件风险分别下降了 7%、15% 和 14%<sup>[35]</sup>。这项研究结果显示了 IL-1 $\beta$  在心血管疾病中的重要作用,也证实了心肌梗死患者采用抗炎治疗可以降低心血管事件的发生率,为 As 的炎症假说奠定了基础<sup>[36]</sup>。

#### 4.3 白细胞介素 6 抑制剂和白细胞介素 6 受体单克隆抗体

IL-6 是由不同的细胞分泌的循环细胞因子,IL-6 信号通路可引起下游促炎因子的表达,导致 hs-CRP、纤维蛋白原和其他急性期反应物升高。临床上不稳定型心绞痛患者血浆 IL-6 水平升高<sup>[37]</sup>。ApoE<sup>-/-</sup>小鼠予 IL-6 后引起动脉斑块增加,证实了 IL-6 促进 As 的发展<sup>[38]</sup>。

托珠单抗是抗 IL-6 受体单克隆抗体,已被证明托珠单抗可以减少关节炎并缓解关节炎症状<sup>[39]</sup>。近期托珠单抗在心血管疾病中的应用也在开展研究,117 例非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者被随机分为两组,在冠状动脉造影前给予安慰剂或托珠单抗治疗,结果显示托珠单抗组住院期间 hs-CRP 和

高敏 TnT (high sensitivity TnT, hsTnT) 的中位 AUC 均比安慰剂组降低,证实了在 NSTEMI 患者中应用托珠单抗降低了炎症反应<sup>[40]</sup>。泽韦奇单抗是专门针对 As 而开发的一种针对 IL-6 的单抗。RESCUE 研究旨在评估泽韦奇单抗是否可以安全有效地减少心血管疾病高危患者的炎症和血栓形成,纳入标准为 hs-CRP $\geq$ 2 mg/L 的中度至重度慢性肾病成年患者,随机分为安慰剂组和 3 个不同剂量的泽韦奇单抗组(7.5 mg、15 mg 和 30 mg),治疗周期结束后,与安慰剂组相比,泽韦奇单抗呈剂量依赖的方式降低了 hs-CRP 的水平<sup>[41]</sup>。ZEUS 是一项在 hs-CRP 升高的慢性肾病患者对比泽韦奇单抗与安慰剂的临床研究,用以确定降低 IL-6 能否降低心血管事件发生率<sup>[42]</sup>。ZEUS 试验为 IL-6 在心血管疾病中的使用提供了强有力的支持。

#### 4.4 秋水仙碱

秋水仙碱(colchicine)是一种广泛应用于治疗痛风和心包炎的抗炎药物,可以抑制 ASC 和 NLRP3 微管形成和亚细胞运输,阻断炎症小体的组装<sup>[43]</sup>。秋水仙碱在心血管疾病中的应用已开展临床试验。COLCOT 试验纳入心肌梗死发生时间大于 1 个月的患者,将其分为秋水仙碱组和安慰剂组,研究的终点为不良心血管事件,结果显示秋水仙碱组主要终点事件中如心肌梗死、心脏骤停、卒中等发生率均显著降低,其中发生主要心血管事件的风险降低了 23%,这项研究首次证明了秋水仙碱的抗炎作用<sup>[44]</sup>。LoDoCo 研究采用低剂量秋水仙碱进行研究,将稳定型冠心病患者随机分为秋水仙碱组和安慰剂组,随访 3 年后,秋水仙碱治疗组发生心血管事件的风险显著降低<sup>[45]</sup>。LoDoCo2 试验也显示,每天服用 0.5 mg 秋水仙碱可使慢性冠心病患者发生主要心血管事件的风险降低 31%<sup>[46]</sup>。以上证据表明,秋水仙碱在治疗心血管疾病方面具有巨大潜力,未来需要更多的临床证据来进一步验证秋水仙碱对冠心病的治疗效果。

#### 4.5 NLRP3 小分子抑制剂

MCC950 是一种小分子化合物,可以特异性阻断 NLRP3 诱导的 ASC 寡聚化,抑制 NLRP3 炎症小体的活化和 IL-1 $\beta$  的活化,相反,它对黑色素瘤缺乏因子 2(absent in melanoma 2, AIM2)、NLRC4、NLRP1 炎症小体的激活没有影响<sup>[47]</sup>。近期研究显示,MCC950 通过抑制氯外排抑制 NLRP3 炎症小体的激活<sup>[48]</sup>。MCC950 已经在 As、自发性结肠炎、糖尿病并发症、帕金森病等疾病中被广泛研究。MCC950 可以阻断 NLRP3 炎症小体的激活,显著延

缓 As 病变的进展<sup>[49]</sup>。在链脉佐菌素诱导的糖尿病相关 As 小鼠中, MCC950 可以抑制小鼠主动脉粥样硬化病变, 减少炎症因子的表达, 改善小鼠糖尿病血管的血管壁功能<sup>[50]</sup>。MCC950 可以减少小鼠心肌纤维化, 下调 NLRP3 炎症小体信号通路分子的表达<sup>[51]</sup>。同时也有研究显示, MCC950 也可减少心肌梗死面积并保持左心室射血功能<sup>[52]</sup>。

曲尼斯特 (tranilast) 是一种色氨酸代谢物的类似物, 最早被用于治疗哮喘、过敏、炎症等。曲尼斯特具有抗炎作用, 可以防止 IgE 诱导的肥大细胞分泌组胺。近期研究显示曲尼斯特可以特异性阻断 NLRP3 炎症小体, 直接与 NLRP3 的 NACHT 结构域结合, 抑制 NLRP3-NLRP3 的相互作用和随后的 ASC 寡聚化。体内实验显示, 曲尼斯特可以有效防治 2 型糖尿病、痛风等疾病, 未来有待进一步开展其在心血管疾病领域中的应用。

## 5 总结和展望

NLRP3 炎症小体是一种先天性免疫信号复合物, 在 As 形成过程中被一系列内源性刺激物激活, 从而诱导 IL-18、IL-1 $\beta$  的产生、裂解、释放, 最终导致炎症反应。随着对 NLRP3 炎症小体研究的深入, 靶向炎症是减少 As 残留风险治疗的重要举措, 目前已开展相关的临床试验, 特异性抑制 NLRP3 炎症小体的药物已经取得了阶段进展, 但上述药物能否成功应用于临床实践中仍需要进一步研究, 同时 NLRP3 炎症小体及炎症反应在 As 发病的具体机制仍需深入研究 (图 3)。因此, 针对 NLRP3 炎症小体的特异性抑制剂和靶向炎症介质的药物, 是未来治疗 As 的方向之一。

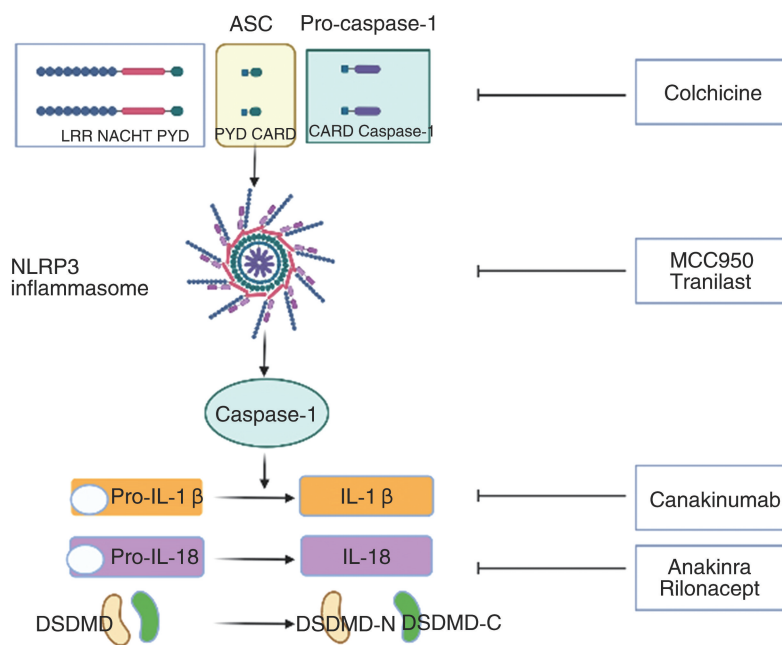


图 3. 靶向 NLRP3 炎症小体的抑制剂

Figure 3. Inhibitors targeting NLRP3 inflammasome

### [参考文献]

- [1] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2022, 145 (8): e153-e639.
- [2] ROTH G A, MENSAH G A, JOHNSON C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019; update from the GBD 2019 study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 2982-3021.
- [3] WOLF D, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis [J]. *Herz*, 2019, 44(2): 107-120.
- [4] 李丹丹, 梅俊, 周庆兵, 等. 固有免疫介导的炎症反应在动脉粥样硬化发病机制中的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(1): 71-76.  
LI D D, MEI J, ZHOU Q B, et al. Research progress of innate immune mediated inflammatory response in pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(1): 71-76.
- [5] 王梦艳, 刘杰, 黄聿, 等. 非血管性疾病与动脉粥样硬化: 内皮炎症和氧化应激的关键作用 [J]. *中国动脉*

- 硬化杂志, 2023, 31(4): 287-296.
- WANG M Y, LIU J, HUANG Y, et al. Non-vascular diseases and atherosclerosis: the critical role of endothelial inflammation and oxidative stress [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(4): 287-296.
- [6] GUI Y Z, ZHENG H C, CAO R Y. Foam cells in atherosclerosis: novel insights into its origins, consequences, and molecular mechanisms [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 845942.
- [7] MIANO J M, FISHER E A, MAJESKY M W. Fate and state of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2021, 143(21): 2110-2116.
- [8] OREKHOV A N, SOBENIN I A. Modified and dysfunctional lipoproteins in atherosclerosis: effectors or biomarkers? [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(9): 1512-1524.
- [9] MENG Q W, LIU H J, LIU J T, et al. Advances in immunotherapy modalities for atherosclerosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1079185.
- [10] LIAQAT A, ASAD M, SHOUKAT F, et al. A spotlight on the underlying activation mechanisms of the NLRP3 inflammasome and its role in atherosclerosis: a review [J]. *Inflammation*, 2020, 43(6): 2011-2020.
- [11] SHARMA M, DE ALBA E. Structure, activation and regulation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 872.
- [12] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y H, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328.
- [13] 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.
- [14] WESTERTERP M, FOTAKIS P, OUIMET M, et al. Cholesterol efflux pathways suppress inflammasome activation, NETosis, and atherogenesis [J]. *Circulation*, 2018, 138(9): 898-912.
- [15] HAN Y C, XU X X, TANG C Y, et al. Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic nephropathy: the role of the mitochondrial ROS-TXNIP-NLRP3 biological axis [J]. *Redox Biol*, 2018, 16: 32-46.
- [16] ANGAJALA A, LIM S, PHILLIPS J B, et al. Diverse roles of mitochondria in immune responses: novel insights into immuno-metabolism [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1605.
- [17] ZHOU Y, TONG Z Z, JIANG S H, et al. The roles of endoplasmic reticulum in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1219.
- [18] ZHENG Y D, XU L, DONG N G, et al. NLRP3 inflammasome: the rising star in cardiovascular diseases [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 927061.
- [19] PARAMEL VARGHESE G, FOLKERSEN L, STRAWBRIDGE R J, et al. NLRP3 inflammasome expression and activation in human atherosclerosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(5): e003031.
- [20] YAJIMA N, TAKAHASHI M S F, MORIMOTO H, et al. Critical role of bone marrow apoptosis-associated speck-like protein, an inflammasome adaptor molecule, in neointimal formation after vascular injury in mice [J]. *Circulation*, 2008, 117(24): 3079-3087.
- [21] 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.
- [22] VAN DER HEIJDEN T, KRITIKOU E, VENEMA W, et al. NLRP3 inflammasome inhibition by MCC950 reduces atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice—brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(8): 1457-1461.
- [23] 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.
- [24] DUEWELL P, KONO H, RAYNER K J, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1357-1361.
- [25] BURGER F, BAPTISTA D, ROTH A, et al. NLRP3 inflammasome activation controls vascular smooth muscle cells phenotypic switch in atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 340.
- [26] MAHFOOZ K, RANA A, PALAGATI K, et al. Anakinra in heart failure: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Med Sci (Basel)*, 2022, 11(1): 4.
- [27] KU E J, KIM B R, LEE J I, et al. The anti-atherosclerosis effect of anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in apolipoprotein E knockout mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4906.
- [28] MORTON A C, ROTHMAN A M K, GREENWOOD J P, et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA heart study [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(6): 377-384.
- [29] ABBATE A, VAN TASSELL B W, BIONDI-ZOCCAI G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(10): 1394-1400.
- [30] FAVA A M, REYALDEEN R, LO PRESTI S, et al. Riloncept for the treatment of recurrent pericarditis [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2022, 22(1): 7-16.

- [31] NAPOLI C, HAYASHI T, CACCIATORE F, et al. Endothelial progenitor cells as therapeutic agents in the microcirculation: an update [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(1): 9-22.
- [32] KLEIN A L, IMAZIO M, BRUCATO A, et al. RHAPSODY: rationale for and design of a pivotal phase 3 trial to assess efficacy and safety of rilonacept, an interleukin-1 $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  trap, in patients with recurrent pericarditis[J]. *Am Heart J*, 2020, 228: 81-90.
- [33] BERMÚDEZ V, ROJAS-QUINTERO J, VELASCO M. The quest for immunotherapy in atherosclerosis: CANTOS study, interleukin-1 $\beta$  and vascular inflammation [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(1): 64-69.
- [34] LIBBY P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(18): 2278-2289.
- [35] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.
- [36] THOMPSON P L, NIDORF S M. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease: lessons from the CANTOS trial[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(2): 695-698.
- [37] MA X J, LIU S L, LI T, et al. Intensive statin treatment ameliorate the Th17/Treg functional imbalance in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome underwent percutaneous coronary intervention [J]. *Clin Cardiol*, 2020, 43(4): 379-385.
- [38] BERNBERG E, ULLERYD M A, JOHANSSON M E, et al. Social disruption stress increases IL-6 levels and accelerates atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2): 359-365.
- [39] FAVALLI E G. Understanding the role of interleukin-6 (IL-6) in the joint and beyond: a comprehensive review of IL-6 inhibition for the management of rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatol Ther*, 2020, 7(3): 473-516.
- [40] KLEVELAND O, KUNSZT G, BRATLIE M, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(30): 2406-2413.
- [41] RIDKER P M, DEVALARAJA M, BAERES F M M, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2060-2069.
- [42] RIDKER P M. From RESCUE to Zeus: will interleukin-6 inhibition with ziltivekimab prove effective for cardiovascular event reduction? [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(11): e138-e140.
- [43] MARTÍNEZ G J, CELERMAJER D S, PATEL S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 269: 262-271.
- [44] TARDIF J C, KOUZ S, WATERS D D, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26): 2497-2505.
- [45] NIDORF S M, EIKELBOOM J W, THOMPSON P L. Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2014, 16(3): 391.
- [46] NIDORF S M, FIOLET A T L, MOSTERD A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19): 1838-1847.
- [47] COLL R C, ROBERTSON A A B, 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.
- [48] DEMPSEY C, RUBIO ARAIZ A, BRYSON K J, et al. Inhibiting the NLRP3 inflammasome with MCC950 promotes non-phlogistic clearance of amyloid- $\beta$  and cognitive function in APP/PS1 mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 61: 306-316.
- [49] WU D B, CHEN Y F, SUN Y X, et al. Target of MCC950 in inhibition of NLRP3 inflammasome activation: a literature review [J]. *Inflammation*, 2020, 43(1): 17-23.
- [50] SHARMA A, CHOI J S Y, STEFANOVIC N, et al. Specific NLRP3 inhibition protects against diabetes-associated atherosclerosis [J]. *Diabetes*, 2021, 70(3): 772-787.
- [51] GAO R F, SHI H R, CHANG S C, et al. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 reduces myocardial fibrosis and improves cardiac remodeling in a mouse model of myocardial infarction [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105575.
- [52] VAN HOUT G P J, BOSCH L, ELLENBROEK G H J M, et al. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 reduces infarct size and preserves cardiac function in a pig model of myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(11): 828-836.

(此文编辑 许雪梅)