

本文引用: 商婷婷, 王翠平, 蔡蕊, 等. 细胞焦亡在动脉粥样硬化发生发展中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(6): 546-552. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.06.012.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-06-0546-07

细胞焦亡在动脉粥样硬化发生发展中的研究进展

商婷婷, 王翠平, 蔡蕊, 周琳

江苏大学附属医院心内科, 江苏省镇江市 212000

[摘要] 细胞焦亡是一种程序性细胞死亡形式, 其过程伴随明显的炎症反应。作为典型的慢性炎症性疾病, 动脉粥样硬化(As)斑块中已被证实存在多种焦亡相关蛋白的特异性表达, 大量研究表明细胞焦亡在As的发生发展中起着关键调控作用。本文主要聚焦于参与As的三种关键细胞: 内皮细胞、巨噬细胞及血管平滑肌细胞(VSMC), 系统综述了这三种细胞焦亡在As发生发展中的作用。此外, 我们还全面总结了目前以调控细胞焦亡为靶点的抗As药物及活性化合物的研究进展, 旨在为开发新型As防治策略提供理论依据和研究思路。

[关键词] 细胞焦亡; 炎症; 动脉粥样硬化; 内皮细胞; 血管平滑肌细胞; 巨噬细胞; 靶点

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of pyroptosis in the initiation and progression of atherosclerosis

SHANG Tingting, WANG Cuiping, CAI Rui, ZHOU Lin

Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212000, China

[ABSTRACT] Pyroptosis is a form of programmed cell death characterized by prominent inflammatory responses. As a classic chronic inflammatory disease, atherosclerosis (As) has been demonstrated to exhibit specific expression of multiple pyroptosis-related proteins within plaques. Accumulating evidence indicates that pyroptosis plays a crucial regulatory role in the initiation and progression of As. This review primarily focuses on three key cell types involved in As—endothelial cell, macrophage, and vascular smooth muscle cell (VSMC), and systematically summarizes their pyroptotic mechanisms and contributions to atherosclerotic development. Furthermore, we comprehensively summarize current advances in anti-atherosclerotic drugs and bioactive compounds targeting pyroptosis, aiming to provide theoretical foundations and research perspectives for developing novel strategies for the prevention and treatment of As.

[KEY WORDS] pyroptosis; inflammation; atherosclerosis; endothelial cell; vascular smooth muscle cell; macrophage; target

心血管疾病是全球范围内致死率最高的疾病类型, 其中动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)作为其最主要的病理基础, 最终可引发心肌梗死、缺血性脑卒中等临床事件^[1]。细胞焦亡是一种具有显著炎症特征的调节性细胞死亡形式, 该过程可诱导细胞释放大量促炎因子, 加重炎症反应^[2]。As是一种慢性炎症性病变, 现有研究证实由细胞焦亡所致的炎症反应贯穿了As的整个发生和发展过程。

1 细胞焦亡定义及机制

细胞死亡作为生命活动的基本生物学过程, 可根据其发生机制和调控特征分为意外性细胞死亡和调节性细胞死亡两大类。其中, 调节性细胞死亡是在细胞应对内外环境刺激适应性反应失败后被激活的程序化过程, 有明确的分子调控机制, 可通过特定药物靶向干预^[3]。目前已经发现十余种调节性细胞死亡亚型, 其中细胞凋亡、坏死性凋亡、细胞焦亡、铜死亡、铁死亡和自噬等机制研究最为深

[收稿日期] 2024-02-28

[修回日期] 2024-03-15

[基金项目] 江苏省青年医学重点人才培养基金项目(QNRC2016837); 江苏省卫生健康委基金项目(H2018004)

[作者简介] 商婷婷, 硕士研究生, 研究方向为冠心病, E-mail: 2210330035@qq.com。通信作者王翠平, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为冠心病, E-mail: wangcuipingpeople@hotmail.com。

入^[4]。值得注意的是,近期新发现的双硫死亡进一步拓展了调节性细胞死亡的研究范畴^[5]。

细胞焦亡最早于 20 世纪 90 年代在福氏志贺氏菌感染的巨噬细胞中被发现,并于 2001 年获得正式命名。随着研究的深入,目前细胞焦亡被定义为依赖焦孔素 (gasdermin, GSDM) 蛋白家族介导的质膜孔形成的调节性细胞死亡方式^[4]。根据激活机制的不同,细胞焦亡主要分为两类信号通路: Caspase-1 介导的经典通路和主要由 Caspase-4/5/11 介导的非经典通路。这两条通路最终都导致 GSDM 的 N 端结构域在细胞膜上形成质膜孔(图 1)。在经典通路中,位于细胞膜或细胞质中的模式识别受体如 NOD 样受体蛋白 (NOD-like receptor protein, NLRP) 和黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2), 参与募集和激活凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 以及 Caspase-1, 形成炎症小体复合物。活化的 Caspase-1 激活 GSDMD, 切割 C 端的抑制结构域, 释放形成孔隙的 N-GSDMD 并移位至细胞膜上。多个

N-GSDMD 在质膜上寡聚化形成直径为 10 ~ 20 nm 的孔道结构, 导致细胞渗透压失衡, 内容物外泄, 同时释放并激活白细胞介素 18 (interleukin 18, IL-18)、IL-1 β 等炎症因子, 产生趋化作用, 进而放大炎症反应, 最终导致细胞裂解死亡^[6]。非经典通路则由脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 进入细胞后直接结合并活化 Caspase-4/5/11, 进而切割 GSDMD 形成质膜孔^[7]。与经典通路不同的是, Caspase-4/5/11 不能直接加工 IL-18 和 IL-1 β 的前体, 而是通过激活 NLRP3 间接促进这些细胞因子的成熟和释放^[8]。除上述两条主要通路外, 一些酶类或药物可以不激活炎症小体直接或间接切割 GSDM 形成 N-GSDM 导致细胞焦亡。有研究发现, 组织蛋白酶 G 可直接切割 GSDMD 产生具有活性的 N 端结构域 GSDMD-p30^[9]; 中性粒细胞特异性丝氨酸蛋白酶也可切割 GSDMD, 切割位点位于 Caspase 切割位点的上游, 可产生功能完整的 N 端结构域^[10]。然而, 目前仍有大量 GSDM 蛋白家族形成质膜孔的途径有待揭示。

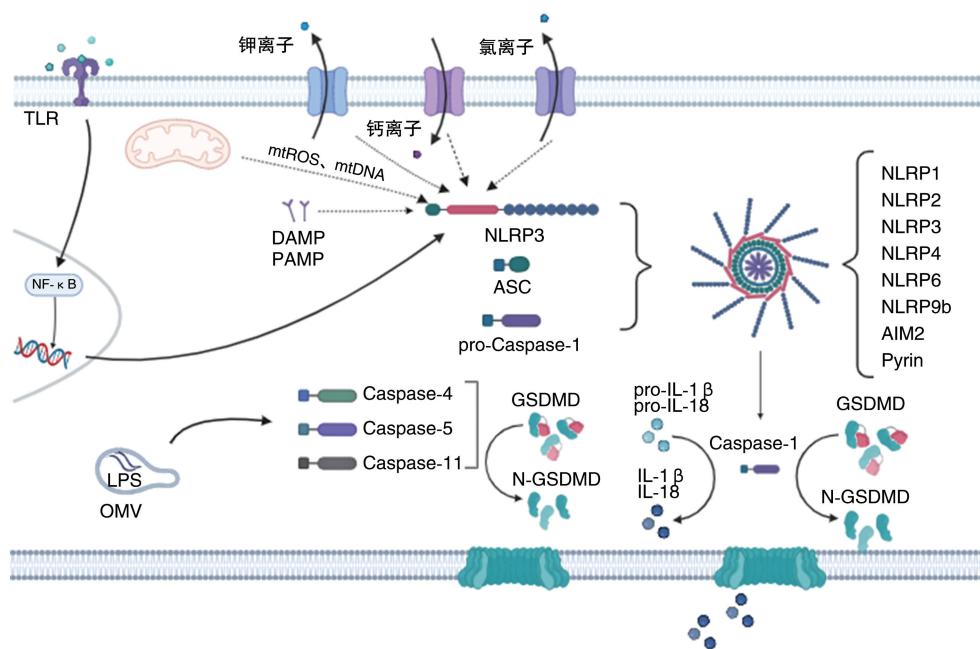


图 1. 细胞焦亡机制图

经典途径: 细胞膜上的 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 接受细胞外刺激通过核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路刺激炎症小体组分的相关基因的转录表达; 同时病原体相关分子模式 (pathogen associated molecular pattern, PAMP) 和损伤相关分子模式 (damage associated molecular pattern, DAMP) 激活细胞膜或细胞质中的独特的模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR), 钾离子、氯离子、钙离子和线粒体功能障碍等激活炎症小体、ASC 和 Caspase-1 前体组装, 使无活性的 Caspase-1 前体激活形成有切割活性的 Caspase-1。一方面, Caspase-1 切割 GSDMD 上的指定位点, 产生 N-GSDMD 插入细胞膜形成质膜孔; 另一方面, Caspase-1 切割无活性的 IL-18 和 IL-1 β 前体, 形成活性炎症因子并通过 N-GSDMD 形成的质膜孔释放到细胞外。非经典途径: LPS 通过外膜囊泡 (outer membrane vesicles, OMV) 进入细胞, 活化 Caspase-4/5/11, 切割 GSDMD 形成质膜孔。Pyrin: 热蛋白。

Figure 1. Diagram of pyroptosis mechanism

2 细胞焦亡与动脉粥样硬化

研究表明,高脂饮食喂养的 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠 As 斑块中 Caspase-1 表达水平明显高于野生型小鼠。 $\text{ApoE}^{-/-}/\text{Caspase-1}^{-/-}$ 小鼠的 As 斑块面积较 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠明显减小,且斑块内促炎因子及趋化因子的表达水平也显著降低^[11]。Zheng 等^[12]研究发现,相较于正常人,冠心病患者的动脉壁中 NLRP3 炎症小体和 Caspase-1 表达增高,且其表达强度与冠心病的严重程度及 As 危险因素呈正相关。这些研究结果提示,Caspase-1 及 NLRP3 炎症小体可能作为 As 的炎症标志物,并直接参与 As 的发生发展过程。参与 As 斑块形成的血管壁细胞主要包含内皮细胞、巨噬细胞和血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC),下文将围绕这些细胞类型探讨细胞焦亡在 As 发生发展中的具体作用机制。

2.1 内皮细胞与细胞焦亡

内皮细胞在 As 的发生发展中起着重要作用。多种致 As 危险因素,如高血脂、高血糖、高血压、吸烟以及慢性炎症环境,均可通过激活内皮细胞 Caspase-1 焦亡途径,导致细胞膜完整性破坏及促炎因子释放,进而加速 As 进程。Wu 等^[13]研究发现,尼古丁暴露可显著加重 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠的 As 病变程度,并特异性上调内皮细胞中 Caspase-1 的表达水平。此外,肠道菌群代谢产物氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)作为磷脂酰胆碱的衍生物,已被确认为是心血管疾病的重要风险因子^[14]。研究发现,TMAO 可以通过激活 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路诱导内皮功能障碍,从而促进 As 斑块形成^[15]。Wu 等^[16]研究发现,在高脂饮食喂养的 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠中,TMAO 通过诱发血管内皮细胞氧化应激反应,上调凋亡相关蛋白 Caspase-1 和 NLRP3 的表达,进而加剧 As 的进展。值得注意的是,致 As 脂质成分处理内皮细胞 24 小时后,可观察到 NLRP1、NLRP3 和 Caspase-1 的表达水平及 IL-1 β 的合成均显著上调,这进一步证实了脂质成分通过激活内皮细胞 Caspase-1 途径诱导细胞焦亡的分子机制^[11]。

内皮细胞激活是 As 发生的始动环节。在 As 早期,局部活化的内皮细胞可上调细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 及 P 选择素的表达,促进血液中的单核细胞及炎症细胞黏附于血管内皮并迁移至内膜下。

Liu 等^[17]研究发现,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 不仅能显著增加 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达,还可上调 Caspase-1 的活性,从而增强单核细胞-血管内皮黏附,诱发局部炎症反应并促进内皮细胞焦亡,最终加速 As 的进展。高脂饮食喂养 3 周的 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠,ICAM-1 和 VCAM-1 表达水平分别升高了 17.8 倍及 3.5 倍;而 $\text{ApoE}^{-/-}/\text{Caspase-1}^{-/-}$ 小鼠在相同喂养条件下,ICAM-1 和 VCAM-1 表达仅分别升高了 2 倍及 1.5 倍^[18]。此外,阻断 Caspase-1 信号通路可显著抑制内皮细胞焦亡,并减少外周血液中的单核细胞向内皮细胞黏附及内膜下迁移。这一结果提示,高脂刺激下,Caspase-1 途径的激活是内皮细胞黏附分子表达上调及单核细胞募集的关键机制。进一步研究发现,Caspase-1 的激活还可促进趋化因子配体 16 及其受体趋化因子受体 6 的表达,从而促进 T 淋巴细胞向血管内膜迁移,进一步加剧 As 的炎症微环境形成^[19]。

内皮细胞焦亡导致血管内膜通透性增加,使得脂质、单核细胞及 VSMC 向内膜下迁移,进而加剧对血管屏障系统的损伤。研究表明,LPS 能够诱导内皮细胞通过非经典途径发生焦亡,通过释放线粒体 DNA,影响细胞增殖及内皮细胞的修复过程,从而促进 As 的发展^[20]。

2.2 巨噬细胞与细胞焦亡

内皮细胞通透性和功能改变可导致脂质浸润及在血管壁局部沉积。在此过程中,低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 被氧化形成氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),ox-LDL 与胆固醇结晶是 As 斑块脂质核心的主要成分,是 As 进展中的主要促炎因子。单核细胞进入血管内膜下并分化成巨噬细胞。Duewell 等^[21]证实 ox-LDL 和胆固醇结晶可触发巨噬细胞 NLRP3 炎症小体形成,进而激活 Caspase-1,促使巨噬细胞释放 IL-18 和 IL-1 β 等促炎因子。Rajamäki 等^[22]通过抑制 THP-1 巨噬细胞中 NLRP3 的表达可显著降低胆固醇结晶诱导的 IL-1 β 分泌。同样,研究发现在 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠中抑制 NLRP3 的表达可减少 ox-LDL 诱导的 IL-1 β 释放,从而延缓 As 进展^[23]。因此,脂质激活巨噬细胞中 NLRP3 是斑块脂质核心形成及斑块不稳定的重要因素。此外,Wei 等^[2]研究发现,在高脂饮食喂养的 $\text{ApoE}^{-/-}/\text{GSDME}^{-/-}$ 小鼠中,As 斑块面积减小且炎症反应减轻,并且通过单细胞转录组学分析进一步显示,GSDME 主要在巨噬细胞中特异性表达。Wu 等^[24]研究表明,除脂质成分外,细胞外 ATP 水平升高也可触发 NLRP3 炎症

小体的活化,进而诱发巨噬细胞焦亡。值得注意的是,通过腹腔注射 NLRP3 特异性抑制剂 MCC950 可显著减少小鼠斑块内巨噬细胞浸润,延缓 As 进展^[25]。

大量研究表明, NLRP3 炎症小体和 Caspase-1 介导的细胞焦亡在 As 不稳定斑块的形成中发挥着重要作用。Afrasyab 等^[26]发现在急性冠脉综合征患者中,NLRP3 炎症小体的活化程度与患者的病情严重程度及临床预后呈正相关。Shi 等^[27]在颈动脉斑块切除患者的斑块中发现,NLRP3 炎症小体主要位于巨噬细胞及泡沫细胞的细胞质中,且斑块中高表达 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β 以及 IL-18,这些分子在不稳定斑块中的表达显著高于稳定斑块。因此,巨噬细胞焦亡可能通过促进斑块脂质核心的扩大和炎症微环境的形成,进而加速不稳定斑块的形成,最终推动 As 的进展。

2.3 血管平滑肌细胞与细胞焦亡

作为血管壁的重要组成细胞,VSMC 从中膜向内膜的迁移是 As 斑块形成的关键环节。迁移至内膜的 VSMC 通过分泌细胞外基质(包括弹力蛋白和胶原蛋白)形成覆盖斑块的纤维帽,对维持斑块稳定性至关重要。然而,VSMC 的死亡会导致细胞外基质合成减少和纤维帽变薄,并加剧血管壁炎症反应,从而促进斑块不稳定。Akishima 等^[28]研究发现,内膜层中积累的 ox-LDL 与 VSMC 的死亡密切相关。Kiyan 等^[29]进一步证实,低浓度的 ox-LDL 即可诱导 VSMC 由收缩表型向合成表型转化,从而促进炎症因子分泌,而高浓度的 ox-LDL 则直接导致 VSMC 死亡。此外,Tangi 等^[30]研究发现,促炎性细胞因子(如 TNF- α)可通过上调 IL-1 β 及 NLRP3 的表达介导 VSMC 的炎症反应,而沉默表达 VSMC 中的 NLRP3 可显著减少 IL-1 β 的分泌,提示 NLRP3 炎症小体通路可能是调控 VSMC 炎症反应的重要靶点。

He 等^[31]研究发现,ox-LDL 诱导 VSMC 转化为泡沫细胞,并上调 NLRP3、ASC、Caspase-1 和 GSDMD 的表达。Pang 等^[32]通过甘油磷酸盐诱导的小鼠 VSMC 实验进一步证实,焦亡相关蛋白表达水平升高伴随焦亡细胞数量显著增加。因此推测在 ox-LDL 等病理因素刺激下,VSMC 可通过 Caspase-1 依赖性焦亡途径被激活,进而释放 IL-1 β 及 IL-18,同时减少细胞外基质的合成。这一过程可能导致纤维帽变薄,局部炎症反应加剧,最终促进 As 进展和斑块不稳定性。然而,目前关于 VSMC 焦亡在 As 的具体调控机制及其临床意义仍需进一步深入探索。

2.4 细胞焦亡上游信号通路

As 是一种慢性炎症性病变,其发生发展与细胞焦亡及多种促炎信号通路如 NF- κ B、AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、MAPK 以及沉默调节蛋白(Sirtuins, SIRT)等密切相关。在受 NLRP3 影响的众多分子及信号通路中,NF- κ B 参与了多种细胞焦亡及凋亡相关的疾病的发生发展。研究表明,吸烟作为 As 的一个重要危险因素,其关键成分尼古丁可通过 NF- κ B 信号通路激活 NLRP3 炎症小体,进而诱发巨噬细胞焦亡,加速 As 进程^[33]。AMPK 是能量代谢的关键调控分子,是细胞内糖脂代谢的重要调节酶,具有抗炎及抗氧化活性。AMPK 可在血管内皮细胞中表达,调节血管功能。胆固醇结晶激活 NLRP3 炎症小体,诱导 IL-1 β 释放,从而导致斑块脂质核心破裂,加速 As 进展。AMPK 活化可抑制 IL-6 和 IL-1 β 的产生以及 NLRP3 炎症小体的活化,进而抑制内皮细胞焦亡,从而促使 As 斑块趋于稳定,延缓 As 进展^[34]。p38 MAPK 作为丝氨酸/苏氨酸激酶家族成员,参与调控多种细胞生理和病理的过程,包括细胞的凋亡、细胞应激、细胞周期和机体的炎症反应。在 As 早期,LDL 及其修饰产物对内皮细胞的功能的影响可能与 p38 MAPK 信号通路有关。研究发现,LDL 引起的 p38 MAPK 磷酸化及核转录可导致内皮细胞及 VSMC 钙化和程序性死亡,进而导致血管内膜异常增生,促进 As 斑块形成^[35]。此外,ox-LDL 可通过 NF- κ B 和 p38 MAPK 信号通路诱导内皮细胞间充质转化,导致内皮细胞炎症及焦亡,促进 IL-8 等炎症因子释放^[36]。然而,是否可通过抑制 p38 MAPK 信号通路防治 As 仍需进一步研究。SIRT 家族作为 NAD⁺依赖性去乙酰化酶,其通过细胞焦亡途径在 As 的发生发展中起着重要的调控作用。Arioz 等^[37]发现褪黑素通过激活 SIRT1 信号通路抑制 LPS 诱导的 NLRP3 炎症小体活化,从而抑制 Caspase-1 的裂解及 IL-1 β 的释放。SIRT3 的激活可以阻断 NLRP3 炎症小体活化,从而使细胞免受氧化应激损害^[38]。SIRT 家族参与了 As 发生发展的全过程,其具体分子机制仍有待进一步深入研究。

3 以细胞焦亡通路中的关键效应因子作为靶点防治动脉粥样硬化的研究

细胞焦亡在 As 的发生和发展过程中发挥了重要作用。抑制细胞焦亡可能成为延缓 As 病变进展的潜在靶点。目前,以细胞焦亡通路中关键效应因

子作为靶点的化合物或药物的研究正广泛开展。然而,针对焦亡上游信号通路的研究仅局限于基础动物及细胞试验。

CANTOS 试验明确揭示了 IL-1 β 单克隆抗体卡那单抗在抗 As 研究中的作用。该研究结果表明,在规范使用他汀类药物治疗及控制 As 危险因素的基础上,冠心病患者使用卡那单抗能够获益^[39]。在 ApoE^{-/-} 小鼠 As 进展期斑块模型中,中和 IL-1 β 后,斑块中的 VSMC 数量减少,进而导致胶原蛋白生成减少,纤维帽变薄,且巨噬细胞含量增加^[40]。因此,联合细胞因子靶向治疗可能是一种更有效的策略,然而,积极的抗炎治疗也可能增加感染风险,因此,其进一步广泛应用于临床仍需更多的动物实验及临床试验验证。

阿那白滞素,作为一种 IL-1 抗体,具有拮抗 IL-1 α 及 IL-1 β 的作用,目前主要用于肿瘤及风湿免疫疾病的治疗^[41]。此外,抗 IL-18 的药物包括重组人 IL-18 结合蛋白和 GSK1070806 重组人 IL-18 中和抗体,目前仍在临床试验阶段^[42]。

秋水仙碱作为 NLRP3 炎症小体的抑制剂,能够同时抑制 IL-1 β 和 IL-18 的释放^[43]。LoDoCo 及 LoDoCo2 研究结果显示,秋水仙碱可以有效降低冠心病患者的心血管事件发生风险。总体而言,无论是临床研究还是动物实验均表明,调节 NLRP3 介导的细胞焦亡可使严重的 As 患者获益。此外,在 ApoE^{-/-} 小鼠模型中发现,过表达 AIM2 炎症小体会加重 As,而通过基因敲除或药物阻断 AIM2 表达后,As 斑块更趋于稳定^[44]。

另外,研究表明核黄素能够与 NLRP3 启动子结合,从而抑制巨噬细胞的焦亡^[48]。二芳基磺酰脲化合物 MCC950 则通过与 NLRP3 的中间结构域结合,抑制其 ATP 酶活性,阻止炎症小体的进一步募集反应,从而抑制细胞焦亡^[49]。除此之外,还有一些药物虽然效力不如 MCC950,但也具有一定的抑制作用,例如抗过敏药物曲尼司特可直接结合 NLRP3,抑制炎症小体的组装^[50];OLT1177 是一种 β -磺酰脲分子,是 NLRP3 炎症小体的选择性抑制剂^[51]。VX-740 和 VX-765 这两种可逆的 Caspase-1 抑制剂以及 IDN-655 这种不可逆的泛 Caspase 抑制剂,在细胞焦亡中也表现出一定效果,但这些化合物在 As 中的进一步研究尚显不足,其对 As 的影响还有待深入探究^[52-53]。

GSDMD 是细胞焦亡过程中的重要蛋白质,能够介导 NLRP3、AIM2、Caspase-1 和 Caspase-11 途径的细胞焦亡,并调节巨噬细胞释放 IL-1。因此,以 GS-

DMD 为靶点治疗 As 具有广阔的研究前景。目前,尚无针对 GSDMD 靶点的特异性抑制剂,但研究发现富马酸二甲酯、双硫仑和 Necrosulfonamide 均能抑制 GSDMD 的作用,且在 ApoE^{-/-} 小鼠模型中,富马酸二甲酯能够减轻 As 斑块的形成^[45-47]。

4 结论及展望

焦亡是一种促炎的调节性细胞死亡方式,主要表现为细胞膜破裂及大量细胞内容物和炎症因子释放到细胞外,引起局部炎症反应。细胞焦亡与 As 的发生发展密切相关。一方面,血液中血脂、血糖或炎症因子等水平升高可通过 Caspase-1 途径激活内皮细胞,导致内皮细胞焦亡。焦亡的内皮细胞可分泌黏附分子(如 ICAM-1 和 VCAM-1)和化学因子,使得血液中的单核细胞及其他炎症细胞向内膜黏附及迁移,这是 As 的始动环节。此外,焦亡的内皮细胞还可以释放致 As 的炎症因子 IL-1 β 和 IL-18。LDL 通过损伤内皮细胞进入内膜并在内膜下沉积,被氧化形成 ox-LDL, ox-LDL 及胆固醇结晶可触发巨噬细胞 NLRP3 炎症小体和 Caspase-1 活化,导致巨噬细胞焦亡。巨噬细胞焦亡是形成斑块脂质核心及斑块不稳定的主要因素,加速 As 进展。巨噬细胞焦亡还可促进 VSMC 向内膜迁移及表型转化,导致其由收缩型转化为分泌型,加重局部炎症反应。VSMC 焦亡导致斑块纤维帽变薄,进一步加剧斑块易损性及局部炎症反应。临床研究也发现, Caspase-1 及 NLRP3 炎症小体的表达和冠心病的严重程度呈正相关。另一方面,细胞焦亡的分子机制研究为我们防治动脉粥样硬化性疾病提供了新的靶点和思路。抑制细胞焦亡有望成为防治心血管疾病的新的治疗策略。细胞焦亡不仅存在于动脉粥样硬化性疾病中,还存在于其他炎症及免疫性疾病中。细胞焦亡过程涉及多种因子,且可发生于全身多脏器,即使选择某一个因子为靶点,也可能会对机体产生未知影响。新型生物材料靶向释放药物可能成为治疗的新趋势。目前,针对细胞焦亡通路的相关因子,仅 IL-1 存在上市药物,主要用于治疗肿瘤以及风湿免疫系统疾病,其对于心血管系统疾病的影响尚不明确,仍需进一步探究。此外,细胞焦亡参与 As 发生发展的具体机制仍有许多不明之处,需深入研究才能实现特异性的防治 As。

[参考文献]

- [1] ZHANG Q J, ZHANG L X, CHEN C, et al. The gut microbiota-ar-

- tery axis: a bridge between dietary lipids and atherosclerosis? [J]. *Prog Lipid Res*, 2023, 89: 101209.
- [2] WEI Y Y, LAN B D, ZHENG T, et al. GSDME-mediated pyroptosis promotes the progression and associated inflammation of atherosclerosis [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 929.
- [3] GALLUZZI L, BRAVO-SAN PEDRO J M, VITALE I, et al. Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015 [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(1): 58-73.
- [4] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486-541.
- [5] LIU X G, NIE L T, ZHANG Y L, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidoptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(3): 404-414.
- [6] 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.
- [7] VAN OPDENBOSCH N, LAMKANFI M. Caspases in cell death, inflammation, and disease [J]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1352-1364.
- [8] KAYAGAKI N, WARMING S, LAMKANFI M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11 [J]. *Nature*, 2011, 479(7371): 117-121.
- [9] BURGENER S S, LEBORGNE N G F, SNIPAS S J, et al. Cathepsin G inhibition by serpinb1 and serpinb6 prevents programmed necrosis in neutrophils and monocytes and reduces GSDMD-Driven inflammation [J]. *Cell Rep*, 2019, 27(12): 3646-3656.e5.
- [10] KAMBARA H, LIU F, ZHANG X Y, et al. Gasdermin D exerts anti-inflammatory effects by promoting neutrophil death [J]. *Cell Rep*, 2018, 22(11): 2924-2936.
- [11] YIN Y, LI X Y, SHA X J, et al. Early hyperlipidemia promotes endothelial activation via a caspase-1-sirtuin 1 pathway [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(4): 804-816.
- [12] ZHENG F, XING S S, GONG Z S, et al. NLRP3 inflammasomes show high expression in aorta of patients with atherosclerosis [J]. *Heart Lung Circ*, 2013, 22(9): 746-750.
- [13] 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.
- [14] DIN A U, HASSAN A, ZHU Y, et al. Amelioration of TMAO through probiotics and its potential role in atherosclerosis [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(23/24): 9217-9228.
- [15] 王昱欢, 吴穹, 马晓峰, 等. 氧化三甲胺在动脉粥样硬化中的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(10): 901-908.
- WANG Y H, WU Q, MA X F, et al. Research progress of trimethylamine N-oxide in atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(10): 901-908.
- [16] WU P, CHEN J N, CHEN J J, et al. Trimethylamine N-oxide promotes ApoE^{-/-} mice atherosclerosis by inducing vascular endothelial cell pyroptosis via the SDHB/ROS pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10): 6582-6591.
- [17] LIU Y, TIE L. Apolipoprotein M and sphingosine-1-phosphate complex alleviates TNF- α -induced endothelial cell injury and inflammation through PI3K/AKT signaling pathway [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1): 279.
- [18] LOPEZ-PASTRANA J, FERRER L M, LI Y F, et al. Inhibition of caspase-1 activation in endothelial cells improves angiogenesis: a novel therapeutic potential for ischemia [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(28): 17485-17494.
- [19] SHEIKINE Y, SIRSJÖ A. CXCL16/SR-PSOX--a friend or a foe in atherosclerosis? [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197(2): 487-495.
- [20] BARNETT K C, TING J P Y. Mitochondrial GSDMD pores DAMPen pyroptosis [J]. *Immunity*, 2020, 52(3): 424-426.
- [21] 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.
- [22] RAJAMÄKI K, LAPPALAINEN J, OÖRNI K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation [J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11765.
- [23] ZENG W Y, WU D B, SUN Y X, et al. The selective NLRP3 inhibitor MCC950 hinders atherosclerosis development by attenuating inflammation and pyroptosis in macrophages [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19305.
- [24] WU L, XIE W, LI Y, et al. Biomimetic nanocarriers guide extracellular ATP homeostasis to remodel energy metabolism for activating innate and adaptive immunity system [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(17): e2105376.
- [25] 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.
- [26] AFRASYAB A, QU P, ZHAO Y, et al. Correlation of NLRP3 with severity and prognosis of coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients [J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(8): 1218-1229.
- [27] SHI X, XIE W L, KONG W W, et al. Expression of the NLRP3 inflammasome in carotid atherosclerosis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(11): 2455-2466.
- [28] AKISHIMA Y, AKASAKA Y, ISHIKAWA Y, et al. Role of macrophage and smooth muscle cell apoptosis in association with oxidized low-density lipoprotein in the atherosclerotic development [J]. *Mod Pathol*, 2005, 18(3): 365-373.
- [29] KIYAN Y, TKACHUK S, HILFIKER-KLEINER D, et al. oxLDL induces inflammatory responses in vascular smooth muscle cells via urokinase receptor association with CD36 and TLR4 [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 66: 72-82.
- [30] TANGI T N, ELMABSOUT A A, BENGTSSON T, et al. Role of NLRP3 and CARD8 in the regulation of TNF- α induced IL-1 β release in vascular smooth muscle cells [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(3): 697-702.
- [31] HE X, BAI Q Q, ZHANG X S, et al. MgCl₂ attenuates ox-LDL-induced vascular smooth muscle-derived foam cells pyroptosis by downregulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(11): 5242-5256.
- [32] PANG Q, WANG P W, PAN Y J, et al. Irisin protects against vascular calcification by activating autophagy and inhibiting NLRP3-mediated vascular smooth muscle cell pyroptosis in chronic

- kidney disease [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 283.
- [33] XU S, CHEN H W, NI H E, et al. Targeting HDAC6 attenuates nicotine-induced macrophage pyroptosis via NF-κB/NLRP3 pathway [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 317: 1-9.
- [34] ZHANG J, HUANG L L, SHI X, et al. Metformin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury and cell pyroptosis via AMPK/NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(23): 24270-24287.
- [35] REUSTLE A, TORZEWSKI M. Role of p38 MAPK in atherosclerosis and aortic valve sclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3761.
- [36] GONG L L, LEI Y Y, LIU Y X, et al. Vaccarin prevents ox-LDL-induced HUVEC EndMT, inflammation and apoptosis by suppressing ROS/p38 MAPK signaling [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(4): 2140-2154.
- [37] ARIÖZ B I, TASTAN B, TARAKCIOGLU E, et al. Melatonin attenuates LPS-induced acute depressive-like behaviors and microglial NLRP3 inflammasome activation through the SIRT1/Nrf2 pathway [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1511.
- [38] CONG L, GAO Z Y, ZHENG Y H, et al. Electrical stimulation inhibits Val-boroPro-induced pyroptosis in THP-1 macrophages via sirtuin3 activation to promote autophagy and inhibit ROS generation [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(7): 6415-6435.
- [39] 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.
- [40] GOMEZ D, BAYLIS R A, DURGIN B G, et al. Interleukin-1 β has atheroprotective effects in advanced atherosclerotic lesions of mice [J]. *Nat Med*, 2018, 24(9): 1418-1429.
- [41] OLSEN M B, GREGERSEN I, SANDANGER Ø, et al. Targeting the inflammasome in cardiovascular disease [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2022, 7(1): 84-98.
- [42] CHAUHAN D, VANDE WALLE L, LAMKANFI M. Therapeutic modulation of inflammasome pathways [J]. *Immunol Rev*, 2020, 297(1): 123-138.
- [43] MARTÍNEZ G J, ROBERTSON S, BARRACLOUGH J, et al. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(8): e002128.
- [44] SOEHNLEIN O, TALL A R. AIMing 2 treat atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(9): 567-568.
- [45] HUMPHRIES F, SHMUEL-GALIA L, KETELUT-CARNEIRO N, et al. Succination inactivates gasdermin D and blocks pyroptosis [J]. *Science*, 2020, 369(6511): 1633-1637.
- [46] HU J J, LIU X, XIA S Y, et al. FDA-approved disulfiram inhibits pyroptosis by blocking gasdermin D pore formation [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(7): 736-745.
- [47] RATHKEY J K, ZHAO J J, LIU Z H, et al. Chemical disruption of the pyroptotic pore-forming protein gasdermin D inhibits inflammatory cell death and sepsis [J]. *Sci Immunol*, 2018, 3(26): eaat2738.
- [48] CHEN X, WU R, LI L, et al. Pregnancy-induced changes to the gut microbiota drive macrophage pyroptosis and exacerbate septic inflammation [J]. *Immunity*, 2023, 56(2): 336-352.e9.
- [49] VANDE WALLE L, STOWE I B, ŠÁCHA P, et al. MCC950/CRID3 potently targets the NACHT domain of wild-type NLRP3 but not disease-associated mutants for inflammasome inhibition [J]. *PLoS Biol*, 2019, 17(9): e3000354.
- [50] HUANG Y, JIANG H, CHEN Y, et al. Tranilast directly targets NLRP3 to treat inflammasome-driven diseases [J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(4): e8689.
- [51] MARCHETTI C, SWARTZWELTER B, GAMBONI F, et al. OLT1177, a β -sulfonyl nitrile compound, safe in humans, inhibits the NLRP3 inflammasome and reverses the metabolic cost of inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(7): E1530-E1539.
- [52] JIANG C T, XIE S T, YANG G, et al. Spotlight on NLRP3 inflammasome: role in pathogenesis and therapies of atherosclerosis [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 7143-7172.
- [53] D. LINTON S, AJA T, A. ARMSTRONG R, et al. First-in-class Pan caspase inhibitor developed for the treatment of liver disease [J]. *J Med Chem*, 2005, 48(22): 6779-6782.

(此文编辑 王颖)