

尤越,李玲美,李磊,等. 细胞焦亡与心血管疾病的关系及中医药干预研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(9): 97-108.
You Y, Li LM, Li L, et al. Relationship and Traditional Chinese Medicine intervention of pyroptosis and cardiovascular diseases [J].
Chin J Comp Med, 2022, 32(9): 97-108.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.09.014

细胞焦亡与心血管疾病的关系及 中医药干预研究进展

尤 越^{1,2,3}, 李玲美^{1,2,3}, 李 磊^{1,2,3}, 韩 笑^{1,2,3}, 孟红旭^{1,2,3}, 付建华^{1,2,3*}, 刘建勋^{1,2,3}

(1. 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所, 北京 100091; 2. 国家中医心血管病临床医学中心, 北京 100091;
3. 中药药理北京市重点实验室, 北京 100091)

【摘要】 细胞焦亡(Pyroptosis)是一种促炎的程序性细胞死亡方式,其发生依赖于半胱天冬氨酸蛋白酶(Caspase)的激活,伴随大量促炎症因子释放。细胞焦亡的主要信号通路包括Caspase-1介导的经典通路和Caspase-4、5、11介导的非经典通路。此外,Caspase-3和Caspase-8也可以分别通过裂解Gasdermin E(GSDME)和Gasdermin D(GSDMD)来诱导焦亡。近年来研究表明细胞焦亡在心血管疾病发生发展过程中扮演着重要的角色。本文就细胞焦亡与动脉粥样硬化、心肌缺血/再灌注、心衰、高血压、糖尿病性心肌病这些心血管疾病的关系及近年来中医药调控细胞焦亡干预心血管疾病方面进行综述,以期发挥中医药优势防治心血管疾病提供新思路。

【关键词】 中医药;细胞焦亡;心血管疾病

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 09-0097-12

Relationship and Traditional Chinese Medicine intervention of pyroptosis and cardiovascular diseases

YOU Yue^{1,2,3}, LI Lingmei^{1,2,3}, LI Lei^{1,2,3}, HAN Xiao^{1,2,3}, MENG Hongxu^{1,2,3}, FU Jianhua^{1,2,3*}, LIU Jianxun^{1,2,3}

(1. Institute of Basic Medical Sciences of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China.
2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Beijing 100091. 3. Beijing Key Laboratory of Chinese Materia Pharmacology, Beijing 100091)

【Abstract】 Pyroptosis, a pro-inflammatory programmed mode of cell death that relies on caspases, is accompanied by the massive release of pro-inflammatory factors. There are two main signaling pathways in pyroptosis: the classical pathway mediated by Caspase-1 and non-classical pathway mediated by Caspases-4, 5 and 11. In addition, Caspase-3 and Caspase-8 can induce pyroptosis by cleaving Gasdermin E and Gasdermin D, respectively. Recent studies have shown that pyroptosis plays an important role in the occurrence and development of cardiovascular diseases. This article briefly summarizes the relationship between pyroptosis and cardiovascular diseases including atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion, heart failure, hypertension, and diabetic cardiomyopathy. In addition, we review Traditional Chinese Medicine interventions explored in recent years to provide new ideas for the prevention and treatment of cardiovascular diseases that embrace the advantages of Traditional Chinese Medicine.

【Keywords】 Traditional Chinese Medicine; Pyroptosis; cardiovascular disease

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目(82174219);北京市中医药科技发展基金项目(JJ-2020-78);中国中医科学院科技创新工程项目资助(CI2021A00912);国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(ZYYCXTD-C-202007);北京市中医药科技发展资金青年规划项目(QN-2020-14)。

【作者简介】 尤越(1996—),女,在读硕士研究生,研究方向:血管中药药理研究。E-mail:youyue90996@163.com

【通信作者】 付建华(1970—),男,博士,研究员,博士生导师,研究方向:血管中药药理研究。E-mail:jianhuaffcn@263.net

细胞焦亡是一种由 Gasdermin 介导的程序性死亡方式,焦亡的发生会形成质膜孔,引起细胞肿胀和溶解,随后细胞膜破裂、促炎细胞因子释放,从而诱导和放大炎症反应。炎症反应是多种心血管疾病的基本病理特征,细胞焦亡及其相关炎症小体的激活与心血管疾病的发生发展密切相关^[1]。研究发现,多种中药复方、单体能够调控细胞焦亡防治心血管疾病^[2]。本文依据国内外相关研究进展,探讨细胞焦亡的分子机制及其与心血管疾病的关系,以及中医药对其干预的新探索,以期加深对细胞焦亡的认识,并为心血管疾病的防治提供中医药治疗新视角。

1 细胞焦亡的概述

细胞焦亡现象最早是 1992 年 Zychlinsky 在弗氏志贺氏杆菌感染的巨噬细胞中发现,1999 年在沙门氏菌感染的巨噬细胞中也观察到了类似的表型^[3-4]。其后相关研究表明,选择性 Caspase-1 抑制剂和敲除 Caspase-1 均能有效阻止弗氏志贺菌诱导的细胞死亡,而 Caspase-3 抑制剂却不能;提示存在一种新的细胞死亡形式,不依赖于经典凋亡相关蛋白 Caspase-3 的表达^[5-6]。2001 年, Cookson BT 和 Brennan MA 首次将细胞焦亡定义为一种由 Caspase-1 介导的程序性细胞死亡的新形式^[7]。2011 年, Kayagaki 等^[8]发现 Caspase-11 诱导的巨噬细胞焦亡可不依赖于 Caspase-1 的激活,并提出它是非经典炎症小体途径,但 Caspase-1/11 的下游信号通路尚未确定。直到 2015 年,两项独立研究确定 GSDMD 蛋白是 Caspase-1/11 的关键底物,细胞焦亡被重新定义为由 Gasdermin 介导的程序性细胞坏死^[9-10]。此外,最新研究发现, Caspase-3、Caspase-8 和 GSDME 蛋白也参与了细胞焦亡。2018 年, NCCD (细胞死亡命名委员会)将细胞焦亡定义为“一种调节性细胞死亡”,严重依赖于 Gasdermin 蛋白家族成员的质膜孔的形成,通常是炎症性 Caspase 激活的结果^[11]。细胞焦亡现象不仅存在于单核/巨噬细胞中,还存在于包括树突状细胞、肝细胞、内皮细胞、心肌细胞等其他细胞中^[12]。在生化与形态学上,细胞焦亡主要特征是细胞肿胀,细胞膜上快速形成直径为 10~15 nm 的膜孔^[13],细胞膜破裂,胞内容物流出,形成炎症小体并释放大量促炎因子包括白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-18、高迁移率

族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 和热休克蛋白 (heat shock protein, HSP)。

2 细胞焦亡的发生机制

2.1 依赖 Caspase-1 的经典焦亡通路

细胞焦亡是一种参与先天免疫的促炎型调节性细胞死亡 (regulatory cell death, RCD) 方式^[14]。先天免疫反应依赖于模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 来识别病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 和危险相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP)。PRR 家族主要由核苷酸结合寡聚结构域样受体 (nucleotide-binding oligomerization domain like receptor, NLR)、Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 以及黑色素瘤 2 缺失受体 (absent in melanoma 2-like receptor, ALR) 等几种不同受体^[15]组成。PAMP 或 DAMP 激活的 PRR 可诱导炎症反应^[16]。细胞焦亡是由炎症小体激活引起的,炎症小体是细胞内蛋白质复合物^[17]。目前研究较多的炎症小体有 NLRP1、NLRP3、NLRP4、AIM2 和 Pyrin。Pyrin 可以与接头蛋白 ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 形成炎症小体复合物,并在体外激活 Caspase-1^[18]。研究最深入的炎症小体是 NLRP3 炎症小体,分别由传感器分子 NLRP3、ASC 和 pro-caspase-1 组成。某些 PRR 家族,如 NLR 亚家族,是炎症小体复合物的关键组成部分。在细胞内和细胞外的刺激下,炎症小体的激活作为 Caspase-1 活化的分子信号平台,进而导致细胞死亡和炎症反应^[19]。各种刺激物对 NLR (NLRP4, 黑素瘤缺乏因子 2 (AIM2)、NLRP1 和 Pyrin) 的刺激导致典型炎症小体的组装^[20],从而将 pro-caspase-1 转化为具有活性的 Caspase-1。GSDMD 被 Caspase-1 裂解并激活,导致膜孔形成和炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-18、HGRB 等释放,诱导细胞焦亡^[14]。

2.2 依赖 Caspase-4/5/11 的非经典焦亡通路

Caspase-11 通过两种方式间接引起细胞焦亡。一方面 Caspase-11 可直接识别并结合细菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS), 作用于 GSDMD, 诱导 K⁺ 外流, 激活 NLRP3 炎症小体并释放炎症因子, 促进细胞焦亡; 另一方面, Caspase-11 还能激活 pannexin-1 通道, 释放 ATP, 促进嘌呤受体 P2X7 膜通道的开

放和 K^+ 外流,诱导细胞焦亡。

Caspase-4、5 与 Caspase-11 是同源蛋白,其功能相似,也可以识别 LPS,促进 Caspase 快速寡聚、活化,切割 GSDMD-N,导致膜孔形成和炎症介质的分泌,引发细胞死亡和炎症^[21]。

目前对 Caspase-4、5、11 非经典通路的了解主要集中在其在感染性疾病中的作用上,对心血管疾病的作用研究较少^[22]。

2.3 其他 Caspase 介导的细胞焦亡

近期研究表明,GSDME 能够被 Caspase-3 切割,裂解生成 Asp270,后者产生靶向质膜的坏死 GSDME-N 片段,从而诱导细胞焦亡^[23]。Caspase-3 可将 GSDME 特异性切割成 N 端和 C 端片段。GSDME 的 N 端片段(GSDME-N)与 GSDMD-N 相似,两者均可诱导大面积细胞死亡^[24]。这些结果改变了以往认为 Caspase-3 的激活仅导致细胞凋亡的传统观念^[25]。研究发现,硬骨鱼只有 GSDME,可被 Caspase-1、3 和 7 裂解并诱导细胞焦亡^[26],这为进一步探索焦亡途径提供了实验模型。

研究发现 Caspase-8 的激活触发了 NLRP3 炎症小体^[27],提示 Caspase-8 可能诱发焦亡。随后,相关研究发现通过耶尔森氏菌效应蛋白 yopJ 抑制 tak1 激酶会引起 Caspase-8 依赖性的 GSDMD 裂解,并导致细胞焦亡,这意味着 Caspase-8 也是焦亡的调控因子^[28]。Caspase-8 与 Caspase-11 的联合还可以增强炎症反应^[29]。以上结果表明 Caspase-8/GSDMD 通路和 Caspase-3/GSDME 通路可能是细胞焦亡的其他机制。

3 细胞焦亡与心血管疾病的关系

心血管疾病是世界范围内引起死亡的主要原因,细胞焦亡在多种心血管疾病的病理过程中起着关键作用。细胞焦亡可能是心血管疾病的内源性调节因子,焦亡的发生及其病理产物可减少血管再生,破坏血管内皮细胞,破坏动脉壁斑块的稳定性,引起心肌肥大和心肌纤维化,加重疾病的损害,导致预后不良^[1]。

3.1 细胞焦亡与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是涉及多种因素的慢性炎症性疾病,细胞死亡和炎症是动脉粥样硬化发生和发展的两个关键因素^[30]。细胞焦亡作为一种促炎性的细胞死亡方式,在动脉粥样硬化

中发挥着重要的作用。细胞焦亡的发生会加重动脉粥样硬化斑块的不稳定性,导致斑块破裂和血栓形成,最终通过大量释放促炎细胞因子,引起急性心血管事件^[31]。

内皮细胞功能障碍和坏死是动脉粥样硬化的始动环节,内皮细胞焦亡可引起内皮功能障碍。动脉粥样硬化的一些危险因素可通过上调 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的表达,诱导内皮细胞焦亡,加重动脉粥样硬化斑块的发展^[32]。Yin 等^[33]、Wu 等^[34]发现,活化高脂饲料喂养的 ApoE^{-/-}小鼠中的 Caspase-1 会促进内皮细胞的死亡;与 ApoE^{-/-}小鼠相比,Caspase-1 和 ApoE 双基因敲除小鼠的主动脉窦区动脉粥样硬化面积减少了 44%。Zeng 等^[35]发现,核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)抑制剂 BAY11-7082 可显著降低内皮细胞中 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 的表达。氧化三甲胺(trimethylamino oxido, TMAO)、氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)、尼古丁、丙烯醛等促进 NLRP3 介导的内皮细胞焦亡的机制均与线粒体损伤和活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生有关^[34,36]。位于线粒体内膜上的琥珀酸脱氢酶复合亚基 B(succinate dehydrogenase B, SDHB)在呼吸和氧化中起着至关重要的作用,SDHB 的过表达促进了 ROS 的产生,而 SDHB shRNA 的转染消除了 TMAO 诱导的人脐静脉内皮细胞焦亡^[37]。上述研究表明 ROS/NF- κ B/NLRP3 轴在动脉粥样硬化过程中的内皮细胞焦亡中起重要作用。

巨噬细胞源性泡沫细胞是动脉粥样硬化斑块不稳定的关键因素^[38]。细胞焦亡是动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞坏死的主要方式^[39]。研究发现,低浓度长期 ox-LDL 处理可以使体外培养的泡沫细胞容易发生焦亡,从而促进动脉粥样硬化的发展^[40]。溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)是 ox-LDL 致动脉粥样硬化发生中具有高度促炎作用的关键因子^[41]。Corrêa 等^[42]报道,LPC 诱导单核、内皮细胞中泡沫细胞形成是依赖于 Caspase-1 的激活和 IL-1 β 的释放。最新研究表明,尼古丁通过增加 ROS 的产生,激活 TXNIP/NLRP3 炎症小体,引起巨噬细胞焦亡^[43]。NF 通路的关键蛋白 p65 的核转位促进了尼古丁诱导的巨噬细胞细胞焦亡,当 p65 被 siRNA 沉默时,尼古丁诱导的 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 蛋白表达在 RAW264.7 细胞中显著降低^[44]。

Peng 等^[45]报道线粒体外膜蛋白 NIX 通过激活线粒体自噬抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞焦亡;线粒体自噬通过维持线粒体膜电位和减轻 ROS 的产生来抑制巨噬细胞中 Caspase-1 的激活和 IL-1 β 的成熟;表明在动脉粥样硬化危险因素的刺激下,线粒体具有维持自身稳定性的机制来抵抗细胞焦亡。现有研究表明,ROS/NF- κ B/NLRP3 轴和线粒体也在动脉粥样硬化过程中的巨噬细胞焦亡中起关键的作用。此外,Caspase-11/GSDMD 非经典焦亡通路也与动脉粥样硬化的发病相关。Fidler 等^[46]发现巨噬细胞焦亡会加重动脉粥样硬化,而敲除 Caspase-1、11 或 GSDMD 基因可减轻 Jak2V617F 小鼠的动脉粥样硬化。

平滑肌细胞的焦亡可导致动脉粥样硬化斑块纤维帽变薄,并触发炎症反应,从而加剧斑块的不稳定性和脆弱性。研究表明,ox-LDL 通过激活 NLRP3 炎症小体诱导平滑肌细胞焦亡,而 Caspase-1 抑制剂 VX-765 可显著减少 ox-LDL 诱导的内皮细胞焦亡,减缓动脉粥样硬化的发展^[47]。研究表明,高脂饲料喂养可提高 ApoE^{-/-}小鼠 AIM2、GSDMD-N 的蛋白表达,增大动脉粥样硬化斑块面积;体外研究发现 AIM2 和 GSDMD-N 的表达与 ox-LDL 水平呈浓度依赖关系,且 NF- κ B 抑制剂可以减少 AIM2 的表达^[48]。

3.2 细胞焦亡与心肌缺血/再灌注损伤

冠状动脉急性闭塞可导致心肌梗死(myocardial infarction, MI),目前最好的解决方法是及时恢复血流,以防止心肌细胞过度死亡。然而,当血流再通时,缺血心肌虽然得以恢复正常灌注,其组织损伤反而呈进行性加重,这一病理过程称为心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemic reperfusion injury, MIRI)。炎症反应在 MI/RI 发生过程中起重要的作用,细胞焦亡过程会释放大量促炎因子,越来越多的证据表明,细胞焦亡与 MI/RI 密切相关。

Kawaguchi 等^[49]发现在 MI 死亡患者的心脏中存在 NLRP3 炎症小体成分。在心肌缺血的情况下,线粒体功能障碍和溶酶体不稳定会增加 K⁺外流,从而激活 NLRP3 炎症小体,促进细胞焦亡^[50]。由 NLRP3 炎症小体激活介导的细胞焦亡可加重糖尿病大鼠 MIRI 程度,且糖尿病 MIRI 大鼠 CK-MB 和 LDH 的释放量明显高于非糖尿病大鼠,并伴有 NLRP3 炎症小体活化和细胞焦亡的增加,而抑制

NLRP3 炎症小体的激活可明显改善 MIRI^[51]。钙蛋白酶沉默可通过抑制 NLRP3/ASC/Caspase-1 轴的激活来改善 MIRI 所致的心肌功能障碍^[52]。通过抑制氧化应激和 NLRP3 介导的细胞焦亡,抑制 miR-29a 靶向沉默信息调节因子 2 相关酶 1(sirtuin, SIRT1)也可以改善 MIRI^[53]。以上研究结果表明 NLRP3 介导的细胞焦亡在 MI/RI 中起关键作用。

研究发现,Caspase-1 基因敲除小鼠在 MIRI 后左心室重构减弱,心肌梗死面积减少^[54],但是 Caspase-1 过度表达的小鼠,其心肌梗死面积会增加^[55]。研究发现,具有高度选择性的 Caspase-1 抑制剂 VX-765 可以减少 MIRI 损伤模型中的心肌梗死^[56]。因此,Caspase-1 可能是治疗心血管疾病的潜在靶点。

3.3 细胞焦亡与心衰

心力衰竭(heart failure, HF)是大多数心血管疾病的最终结果。心衰的主要病理生理特征是心脏结构和功能的改变,表现为心肌细胞和心脏成纤维细胞死亡、炎性细胞浸润、心肌纤维化、心脏肥大和心功能降低^[57]。近年来,研究表明细胞焦亡可能在心力衰竭中也起重要作用^[58]。

钙调神经磷酸酶转基因(calcineurin transgeneosis, CNTg)的过度表达会导致心脏肥大、炎症和心室扩张^[59]。NLRP3 炎症小体在 CNTg 小鼠衰竭心肌中被激活,经 IL-1 受体拮抗剂(IL-1-ra)治疗后,收缩功能得到改善;此外,NLRP3 基因敲除可降低血清 IL-1 β 和心肌 Caspase-1 活化,减少炎症反应,改善心脏收缩功能^[60]。这些结果证明 NLRP3 炎症小体通过 IL-1 β 促进心肌功能障碍相关的结构性心肌病,为心力衰竭的治疗提供了潜在方向。

病理性肥厚是心脏病中发生的一种主要改变,可导致心力衰竭。体外实验表明,在心肌肥厚模型中,Caspase-1 和 IL-1 β 的表达水平显著上调,随后用 Caspase-1 抑制剂和血管紧张素 II(Angiotensin II, Ang II)治疗心肌细胞,发现 Caspase-1 减弱了 Ang II 的促肥厚作用,这与 Caspase-1 和 IL-1 β 的下调有关,Caspase-1 通过上调 IL-1 β 来调控 Ang II 诱导的心肌肥大^[61]。以上结果表明,Caspase-1 介导的细胞焦亡与心肌肥厚的发病机制密切相关。

3.4 细胞焦亡与高血压

高血压(hypertension, HTN)是一种慢性、低度炎症性疾病,是动脉粥样硬化相关心血管疾病的危

险因素。虽然细胞焦亡和高血压之间的关系目前还没有明确,但是焦亡相关炎症小体的释放在高血压的发病过程中也扮演着重要的角色。

炎症是高血压发生的主要原因之一。研究发现,与正常人群比较,原发性高血压患者血清 IL-1 β 水平升高,鉴于 IL-1 β 的成熟依赖于 Caspase-1,高血压的发生可能与 Caspase-1 的激活有关^[62-64];另一项研究表明,pro-caspase-1 mRNA 在自发性高血压大鼠的主动脉和肾动脉中的表达增加,间接支持了这种可能性^[65]。此外,高盐还会增加小鼠肾中 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的表达,促进 Caspase-1 的激活,以及 IL-1 β 的成熟^[62]。NLRP3 炎症小体关键组分的表达下调可以延缓高血压的发展,抑制 NLRP3 炎症小体的药物可以降低血压。MCC950 是一种 NLRP3 受体阻滞剂,它可以部分逆转高盐诱导的小鼠高血压^[66]。因此,NLRP3 炎症小体可能是降压药物研发的一个潜在方向。

3.5 细胞焦亡与糖尿病性心肌病

糖尿病性心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是糖尿病晚期常见的并发症,以心肌纤维化和心肌肥厚为特征,可导致心衰、心律失常和猝死等不良后果。代谢改变、线粒体功能障碍、氧化应激、炎症、细胞死亡都可能与 DCM 的发病机制有关,细胞焦亡在 DCM 过程中也发挥着重要作用。

研究发现,高糖可通过促进 NLRP3 或 AIM2 炎症小体的表达,从而激活 Caspase-1/GSDMD 介导的细胞焦亡,对糖尿病性心肌病产生影响^[67]。AIM2、Caspase-1、IL-1 β 和 GSDMD 在糖尿病性心肌病患者的心肌组织中的表达升高;而通过抑制 AIM2 炎症小体的表达,可以减轻细胞焦亡,对 DCM 起到改善作用^[68]。长链非编码 RNA Kcnq1ot1 在 DCM 小鼠左心室组织中升高,并结合 miR-214-3p 促进心脏成纤维细胞焦亡,而通过沉默 Kcnq1ot1 可以抑制 DCM 小鼠的心肌细胞焦亡,从而改善小鼠的心肌纤维化和心功能^[69]。以上结果表明,抑制细胞焦亡信号通路可能为 DCM 的治疗提供新的方向。

4 中医药调控细胞焦亡防治心血管疾病相关研究进展

随着细胞焦亡相关研究的进展,越来越多的中药复方、单体、有效成分被证明可以通过 NLRP3、Caspase-1、ASC、GSDMD、IL-1 β 、IL-18 等焦亡信号通路相关分子,调控细胞焦亡,改善心血管疾病。其中,干预由 NLRP3 炎症小体、Caspase-1 介导的细胞

焦亡是中药发挥心血管保护作用的重要机制。

4.1 抗动脉粥样硬化

清心解瘀方和左归降糖舒心方含药血浆均可下调 J774A.1 巨噬细胞焦亡相关蛋白 NLRP3、Caspase-1、GSDMD 的表达,抑制细胞焦亡,从而发挥抗炎、稳定易损斑块的作用^[70-71]。化痰祛瘀方可通过调控 NLRP3/Caspase-1 通路影响细胞焦亡,降低 Caspase-1、GSDMD、NLRP3 的蛋白表达水平,减少动脉粥样硬化家兔的血清及肝组织内 IL-18、IL-1 β 含量,从而改善动脉粥样硬化家兔肝脂质沉积^[72]。蛭龙活血通瘀胶囊可降低 U937 巨噬细胞焦亡率,下调 GSDMD-N、Caspase-1、ASC、NLRP3、IL-1 β 的表达水平,从而保护细胞^[73-74]。四妙勇安汤能够通过调控 TLR4/NLRP3/Caspase-1 通路抑制细胞焦亡,改善小鼠动脉粥样硬化斑块形成和心功能^[75]。研究还发现一些中药单体、有效成分、提取物也可通过调控细胞焦亡抗动脉粥样硬化^[76-81]。见表 1、表 2。

4.2 抗心肌缺血和缺血再灌注损伤

中药复方山楂煎剂可降低心肌缺血模型大鼠心肌细胞中 Caspase-1 的表达,增加 GSH-Px 含量,减少动脉粥样硬化积分,最终改善心肌缺血^[82]。柚皮苷和 β -细辛醚均可降低细胞焦亡相关蛋白 ASC、Caspase-1、GSDMD 和 NLRP3 的表达,减少炎症因子 IL-1 β 的释放,减少心肌缺血再灌注模型大鼠的心肌梗死面积^[83-84]。此外,研究还发现其他一些中药单体、有效成分、提取物也可通过调控细胞焦亡抗心肌缺血和缺血再灌注损伤^[85-91]。见表 1、表 2。

4.3 抗心力衰竭

中药复方及其含药血清可以通过调控细胞焦亡来改善心功能,减缓心衰。研究表明,中药复方制剂参葵通脉颗粒与心阳片均可通过降低 NF- κ B、NLRP3 的表达,抑制 Caspase-1、IL-1 β 的活化,进而调控细胞焦亡,改善慢性心衰;体外实验结果表明,心阳片可能通过混合谱系激酶 3(MLK3)/NLRP3 信号通路来减轻心肌炎症反应,抗心力衰竭^[92-93]。此外,心阳片含药血清还可降低 NLRP3、IL-1 β 、GSDMD、Caspase-1 mRNA 水平,抑制 cleaved-GSDMD、ASC 的蛋白表达水平,从而减少心肌细胞炎症,改善心功能^[94]。鹿芪方可减少心肌组织 ROS 含量,降低 NLRP3、ASC、Caspase-1 蛋白的表达水平,可能通过抑制 ROS/NLRP3/Caspase-1 信号通路激活,减轻慢性心力衰竭小鼠心肌细胞焦亡^[95]。见表 1。

表 1 通过细胞焦亡抗心血管疾病中药复方总结

Table 1 Summary of Traditional Chinese Medicine compounds against cardiovascular diseases through cell pyroptosis

中药复方 Chinese herbal compound	实验模型 Experimental model	药理作用 Pharmacological action
清心解瘀方 Qingxin Jieyu formula	高脂饲料喂养致 ApoE ^{-/-} 小鼠 动脉粥样硬化模型 ApoE ^{-/-} mouse model of atherosclerosis induced by high fat diet	减少斑块沉积,降低斑块内脂质含量,降低血清 CRP、IL-18、IL-1 β 水平,降低 NLRP3、Caspase-1 和 GSDMD 蛋白和 mRNA 的表达,通过抑制主动脉组织中 NLRP3 炎症小体的活化,发挥抗炎、稳定 AS 易损斑块的作用 ^[70] Reduced plaque deposition, lipid content in plaque, serum CRP, IL-18, IL-1 β levels, and protein and mRNA expressions of NLRP3, Caspase-1, and GSDMD. It plays an anti-inflammatory and stabilizing role in AS-vulnerable plaques by inhibiting the activation of NLRP3 inflammatory body in aortic tissue
	J774A.1 巨噬细胞焦亡模型 J774A.1 model of pyroptosis of macrophages	减少巨噬细胞焦亡,降低 NLRP3、Caspase-1 和 GSDMD 蛋白和 mRNA 的表达,降低炎症因子 IL-1 β 的表达,抑制 NLRP3 炎症小体的活化 Decreased macrophage scortosis, decreased the expression of NLRP3, Caspase-1 and GSDMD protein and mRNA, decreased the expression of inflammatory factor IL-1 β , inhibited the activation of NLRP3 inflammasome
左归降糖舒心 方(含药血浆) Zuogui Jiangtang Shuxin formula (medicated plasma)	氧化低密度脂蛋白诱导 J774A.1 巨噬细胞焦亡模型 Oxidative low density lipoprotein induces pyroptosis of J774A. 1 macrophages	降低 LDH 释放率,抑制 NLRP3、Caspase-1、GSDMD 的蛋白表达水平,从而抑制细胞焦亡 ^[71] Decreased LDH release rate and inhibited the protein expression levels of NLRP3, Caspase-1 and GSDMD, thus inhibiting cell pyroptosis
化痰祛瘀方 Huatan Quyue formula	高脂饲料喂养结合免疫损伤法 建立兔动脉粥样硬化模型 High fat diet combined with immune injury to establish rabbit atherosclerosis model	改善脂质沉积;降低 Caspase-1、GSDMD、NLRP3 蛋白表达;减少血清及肝脏组织内 IL-18、IL-1 β 含量;其保护作用可能是通过调控 NLRP3/Caspase-1 通路影响细胞焦亡 ^[72] Improve lipid deposition; Decreased Caspase-1, GSDMD, NLRP3 protein expression; The contents of IL-18 and IL-1 β in serum and liver tissue were decreased. Its protective effect may be through regulating the NLRP3/Caspase-1 pathway to affect cell pyroptosis
蛭龙活血通瘀 胶囊 Zhilong Huoxue Tongyu Capsule	脂多糖和三磷酸腺苷诱导 U937 巨噬细胞焦亡模型 LPS and ATP induced pyroptosis of U937 macrophages	抑制巨噬细胞焦亡,降低 Gsdmd-N、Caspase-1、ASC 和 NLRP3 的蛋白表达水平 ^[73-74] It inhibited macrophage scortosis and reduced the protein expression levels of GSDMD-N, Caspase-1, ASC and NLRP3
四妙勇安汤 Simiao Yong'an Decoction	高脂饲料喂养致 ApoE ^{-/-} 小鼠 动脉粥样硬化模型 ApoE ^{-/-} mouse model of atherosclerosis induced by high fat diet	减少肝脏脂质沉积,降低血清中 TC、TG、LDL-C 水平,显著减少 NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-18、IL-1 β mRNA 水平,降低 TLR4、NF- κ B、NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、GSDMD 蛋白表达水平 ^[75] Decreased liver lipid deposition, decreased serum TC, TG, LDL-C levels, significantly decreased NLRP3, Caspase-1, GSDMD, IL-18, IL-1 β mRNA levels, decreased TLR4, NF- κ B, NLRP3, Caspase-1, IL-1 β , GSDMD protein expression levels
复方山楂煎剂 Shanzha Decoction	SD 大鼠高脂饮食联合皮下多 点注射异丙肾上腺素致心肌缺 血模型 Myocardial ischemia model induced by high-fat diet combined with subcutaneous multi-point injection of isoproterenol in SD rats	降低血清 MDA、CK 含量、动脉粥样硬化积分和心肌组织中 Caspase-1 表达,提高 GSH-Px 活性,从而达到抗氧化应激与抗细胞焦亡的作用 ^[82] It can reduce the content of MDA and CK in serum, the atherosclerosis score and the expression of Caspase-1 in myocardial tissue, and improve the activity of GSH-Px, so as to achieve the effect of anti-oxidative stress and anti-cell pyroptosis
参葵通脉颗粒 Shenkui Tongmai Granules	SD 大鼠慢性心衰模型 Chronic heart failure model in SD rats	改善心功能,降低 TLR4、NF- κ B、NLRP3、IL-18、Caspase-1、IL-1 β 的蛋白表达水平,提高抗氧化酶含量,对心肌细胞焦亡具有一定抑制作用 ^[92] It can improve the cardiac function, decrease the protein expression levels of TLR4, NF- κ B, NLRP3, IL-18, Caspase-1 and IL-1 β , and increase the content of antioxidant enzymes. It has a certain inhibitory effect on cardiomyocyte pyroptosis
心阳片 Xinyang Tablet	C57 小鼠慢性心衰 Chronic heart failure in C57 mice	改善心功能及心肌纤维化,降低 NF- κ B、NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-18、IL-1 β 、GSDMD 的蛋白表达水平 It improved cardiac function and myocardial fibrosis, and decreased the protein expression levels of NF- κ B, NLRP3, ASC, Caspase-1, IL-18, IL-1 β and GSDMD
	HL-1 心肌细胞脂多糖处理 HL-1 myocardial cells treated with lipopolysaccharide	降低焦亡相关分子蛋白表达水平,与体内模型一致,其心脏保护作用与 MLK3/NLRP3 焦亡信号有关 ^[93] Reduced the expression level of coke death related molecular protein, which was consistent with the <i>in vivo</i> model, and its cardiac protective effect was related to the coke death signal of MLK3/NLRP3
心阳片(含药 血清) Xinyang Tablet (medicated plasma)	脂多糖和三磷酸腺苷诱导 HL-1 心肌细胞焦亡模型 HL-1 cardiomyocyte pyroptosis model induced by LPS and ATP	提高 HL-1 心肌细胞活力,降低心肌细胞炎症反应,抑制 NLRP3、IL-1 β 、GSDMD、Caspase-1 mRNA 水平,降低 NLRP3、Caspase-1、pro-Caspase-1、IL-18、pro-IL-1 β 、IL-1 β 、cleaved-GSDMD、ASC 的蛋白表达水平 ^[94] Increased HL-1 cardiomyocyte activity, decreased cardiomyocyte inflammation, The mRNA levels of NLRP3, IL-1 β , GSDMD, and Caspase-1 were inhibited, and the protein expression levels of NLRP3, Caspase-1, pro-Caspase-1, IL-18, pro-IL-1 β , IL-1 β , cleaved GSDMD, and ASC were decreased
鹿芪方 Luqi formula	C57 小鼠慢性心衰模型 C57 mouse model of chronic heart failure	减少心肌组织 ROS 含量,降低 NLRP3、ASC、Caspase-1 蛋白的表达 ^[95] Decrease ROS content and NLRP3, ASC and Caspase-1 protein expression in myocardial tissue

表 2 通过细胞焦亡抗心血管疾病中药成分总结

Table 2 Summary of TCM components against cardiovascular diseases through cell pyroptosis

中药成分 Chinese herbal compound	实验模型 Experimental model	药理作用 Pharmacological action
二氢杨梅素 Dihydromyricetin	棕榈酸诱导血管内皮细胞焦亡模型 Model of coke death induced by palmitic acid in vascular endothelial cells	减少血管内皮细胞死亡数量,改善细胞活力和细胞膜完整性,抑制 LDH、IL-1 β 释放,降低 NLRP3、Casp1 p20、IL-1 β 、ICAM-1 蛋白表达水平,抑制细胞焦亡 ^[76] Decreased the number of vascular endothelial cell death, improved cell viability and cell membrane integrity, inhibited the release of LDH and IL-1 β , decreased the protein expression levels of NLRP3, Casp1 p20, IL-1 β and ICAM-1, and inhibited cell pyroptosis
	SD 大鼠糖尿病动脉粥样硬化模型 Diabetic atherosclerosis model in SD rats	降低血糖,抑制血清内皮素 1 (ET-1) 和 IL-1 β 含量,以及焦亡蛋白 ASC、NLRP3、Caspase-1 的表达,减轻骨髓源性巨噬细胞焦亡 ^[77-78] Decreased blood glucose, inhibited serum endothelin 1 (ET-1) and IL-1 β , as well as the expression of ASC, NLRP3 and Caspase-1, and reduced bone marrow derived macrophage scortosis
芥子酸 Sinapic acid	高糖联合氧化低密度脂蛋白处理的巨噬细胞焦亡模型 Scortosis model of macrophages treated with high glucose combined with oxidized low density lipoprotein	降低 ASC、NLRP3、Caspase-1 的蛋白水平表达,减少细胞焦亡 Decreased ASC, NLRP3, Caspase-1 protein expression, and reduced cell coke death
	高同型半胱氨酸诱导的内皮细胞焦亡和凋亡模型 Model of scortosis and apoptosis of endothelial cells induced by high homocysteine	抑制 ET-1 和 IL-1 β 分泌,降低 Caspase-3、Caspase-1、ASC 和 NLRP3 的蛋白表达水平,抑制细胞焦亡和凋亡 It inhibited the secretion of ET-1 and IL-1 β , decreased the protein expression levels of Caspase-3, Caspase-1, ASC and NLRP3, and inhibited cell coke death and apoptosis
红景天苷 Salidroside	高脂饲料喂养致 ApoE ^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化模型 ApoE ^{-/-} mouse model of atherosclerosis induced by high fat diet	减轻脂质沉积和动脉粥样硬化斑块形成,减少细胞死亡,降低 Caspase-1、IL-1 β 和 GSDMD 蛋白表达水平和 TUNEL 阳性染色,从而减轻细胞焦亡 ^[79] Reduced lipid deposition and atherosclerotic plaque formation, reduced cell death, decreased Caspase-1, IL-1 β and GSDMD protein expression levels and TUNEL positive staining, and thus reduced cell coke death
	脂多糖和三磷酸腺苷诱导的人脐静脉内皮细胞焦亡模型 A model of pyroapoptosis induced by LPS and ATP in human umbilical vein endothelial cells	降低 Caspase-1 活化,抑制 IL-1 β 释放 Decreased Caspase-1 activation and inhibited IL-1 β release
姜黄素 Curcumin	氧化三甲胺致血管内皮细胞焦亡模型 A model of pyroptosis of vascular endothelial cells induced by trimethylamine oxide	降低 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 的蛋白表达水平,抑制 ROS 生成,上调 UQCRC1,拮抗细胞焦亡 ^[80] The protein expression levels of NLRP3, Caspase-1 and IL-1 β were decreased, ROS production was inhibited, UQCRC1 was up-regulated, and coke apoptosis was antagonized
葛根素 Puerarin	ox-LDL 诱导巨噬细胞焦亡模型 ox-LDL induced pyroptosis model of macrophages	降低炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α mRNA 水平,抑制细胞焦亡蛋白 NLRP3、cleaved-Caspase-1 水平 ^[81] Decreased the mRNA levels of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α , and inhibited the levels of cell apoptotic protein NLRP3 and cleaved Caspase-1
柚皮苷 Naringin	SD 大鼠心肌缺血再灌注模型 Myocardial ischemia reperfusion model in SD rats	减少 IL-1 β 、IL-18 和 MDA 含量,增加 SOD 活性和抑制率,降低 ASC、Caspase-1、GSDMD 和 NLRP3 的蛋白表达水平,其对大鼠 MI/RI 的保护作用可能与细胞焦亡信号通路有关 ^[83] It decreased the contents of IL-1 β , IL-18 and MDA, increased the activity and inhibition rate of SOD, and decreased the protein expression levels of ASC, Caspase-1, GSDMD and NLRP3. The protective effects of these drugs on MI/RI in rats may be related to the cell scoria signaling pathway

续表 2

中药成分 Chinese herbal compound	实验模型 Experimental model	药理作用 Pharmacological action
β -细辛醚 β -asarone	SD 大鼠心肌缺血再灌注模型 Myocardial ischemia reperfusion model in SD rats	改善心功能,减少心肌梗死面积,抑制炎性细胞浸润,降低血清中心肌肌钙蛋白 T (cTNT)、IL-1 β 水平和心肌组织中 MPO 含量,降低 NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD 的蛋白表达水平 ^[84] It can improve cardiac function, reduce the size of myocardial infarction, inhibit inflammatory cell infiltration, reduce the levels of cTNT and IL-1 β in serum and MPO in myocardial tissue, and reduce the protein expression levels of NLRP3, ASC, Caspase-1 and GSDMD
胡椒碱 Piperine	SD 大鼠心肌缺血再灌注模型 Myocardial ischemia reperfusion model in SD rats	提高心肌细胞存活率,改善心功能,抑制炎性细胞浸润,减少心肌梗死面积、NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18、ASC 的蛋白表达 ^[85] It can improve the survival rate of myocardial cells, improve cardiac function, inhibit inflammatory cell infiltration, and reduce the protein expression of NLRP3, Caspase-1, IL-1 β , IL-18 and ASC
白芍总苷 Total glucosides of paeony	SD 大鼠心肌缺血再灌注模型 Myocardial ischemia reperfusion model in SD rats	降低 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、ASC 的蛋白表达而减少心肌细胞焦亡 ^[86] Decreased the protein expression of NLRP3, Caspase-1, IL-1 β and ASC, and reduced cardiomyocyte scortosis
大黄素 Emodin	SD 大鼠心肌缺血再灌注模型 Myocardial ischemia reperfusion model in SD rats	减少心肌梗死面积,改善心肌细胞形态,降低 IL-1 β 水平,减少细胞焦亡 It can reduce the size of myocardial infarction, improve the morphology of myocardial cells, reduce the level of IL-1 β , and reduce cell pyrosis
	SD 新生大鼠原代心肌细胞缺氧/复氧模型 Model of hypoxia/reoxygenation of primary myocardial cells of newborn SD rats	恢复细胞活力,降低 GSDMD-N、Caspase-1、TLR4 蛋白表达,减少 IL-1 β 浓度,下调 MyD88、p-I κ B α 、p-p65、NLRP3 炎症小体和 ASC 表达 ^[54, 87] It also reduced the expression of GSDMD-N, Caspase-1 and TLR4 proteins, decreased the concentration of IL-1 β , down-regulated the expression of MyD88, p-I κ B α , p-p65, NLRP3 inflammasome and ASC
	脂多糖和三磷酸腺苷诱导的人脐静脉内皮细胞焦亡模型 A model of pyroapoptosis induced by LPS and ATP in human umbilical vein endothelial cells	增加细胞活性,降低细胞内 Caspase-1、NLRP3、IL-1 β 、IL-18 的蛋白表达水平,从而减少细胞焦亡 Increased cell activity, decreased intracellular protein expression levels of Caspase-1, NLRP3, IL-1 β , IL-18, thereby reducing cell pyroptosis
芹菜素 Apigenin	H9C2 细胞更换血清及缺氧处理 H9C2 cells were replaced with serum and treated with hypoxia	降低 Caspase-1、NLRP3、GSDMD-N 的蛋白表达水平及上清中 IL-1 β 和 IL-18 含量,其改善心肌损伤的机制可能是改善心肌细胞焦亡 ^[88] The decrease of Caspase-1, NLRP3 and GSDMD-N protein expression levels and the contents of IL-1 β and IL-18 in supernatance may be the mechanism of improving cardiomyocyte scortosis
	C57 小鼠缺血再灌注损伤模型 Ischemia reperfusion injury model in C57 mice	减少心肌梗死面积、心肌细胞凋亡和炎性细胞浸润程度;降低 Caspase-1, NLRP3 蛋白的表达以及 IL-1 β 表达水平;减少细胞焦亡 ^[89] Reduce the size of myocardial infarction, myocardial cell apoptosis and inflammatory cell infiltration degree; Decreased Caspase-1, NLRP3 protein expression and IL-1 β expression level; Reduce cell pyrosis
天麻素 Gastrodin	人心脏微血管内皮细胞缺氧复氧模型 Model of hypoxia and reoxygenation of human heart microvascular endothelial cells	降低 Caspase-1, NLRP3 蛋白的表达及 IL-1 β 的表达水平 Decreased Caspase-1, NLRP3 protein expression and IL-1 β expression level
丹参酮 IIA Tanshinone IIA	原代小鼠心肌细胞过氧化氢处理致心肌细胞损伤模型 Myocardial cell injury model induced by hydrogen peroxide treatment of primary mouse myocardial cells	降低 GSDMD 和 Caspase-1 蛋白表达水平,减少 IL-1 β 和 IL-18 含量,促进长链非编码 RNA AK003290 表达,从而抑制心肌细胞损伤和细胞焦亡 ^[90] Decreased the expression of GSDMD and Caspase-1 proteins, decreased the content of IL-1 β and IL-18, and promoted the expression of long-chain non-coding RNA AK003290, thus inhibiting cardiomyocyte injury and cell coke death
龙血竭 Dragon's blood	SD 大鼠心肌缺血再灌注模型 Myocardial ischemia reperfusion model in SD rats	减少心肌梗死面积,降低 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β mRNA 的表达水平和细胞焦亡率 ^[91] It also decreased the size of myocardial infarction, the mRNA expression levels of NLRP3, ASC, Caspase-1 and IL-1 β and the coke death rate

5 总结与展望

目前,关于细胞焦亡与心血管疾病关系的机制研究主要集中在动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注损伤、心衰这些疾病,对心血管其他疾病如高血压、心肌炎等研究报道相对较少。心血管疾病中关于细胞焦亡研究的主要关注点在于发病过程中是否存在细胞焦亡现象及焦亡相关炎症小体的表达程度,但对于细胞焦亡如何加快心血管疾病发展进程的机制尚不清楚。细胞焦亡信号通路包括 Caspase-1 介导的经典通路, Caspase-4、5、11 介导的非经典通路,以及近年来新发现的 Caspase-3、8 通路。其中 NLRP3 和 Caspase-1 在心血管疾病中的研究最为广泛,非经典通路 Caspase-4/5/11 在心血管疾病中的作用研究较少,而 Caspase-3/8 能否通过调控细胞焦亡途径在心血管疾病中发挥作用的研究尚未见报道。进一步探索与细胞焦亡相关的新的信号通路,将为开发新的治疗药物提供重要依据。这些可能是未来心血管领域的研究方向。因此,与心血管疾病相关的细胞焦亡发生与调控机制需要更细致深入的研究。

中医药具有多组分、多靶点等特点,但中药复方通过细胞焦亡途径防治心血管疾病的报道相对较少,且中医药对心血管疾病中细胞焦亡的相关机制研究较为单一,缺少对其激活机制的深入探索。未来应深入探讨细胞焦亡的发生机制,针对细胞焦亡的各环节、各靶点研究中医药干预的作用机制及物质基础,为新的中药复方新药开发提供思路,为中医药防治心血管疾病提供新的策略。

参考文献:

- [1] Zhou W, Chen C, Chen Z, et al. NLRP3: A novel mediator in cardiovascular disease [J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 5702103.
- [2] 王启芝, 刘敏, 刘雨, 等. 细胞焦亡分子机制及其相关疾病中医药研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(12): 140-144.
- [3] Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ, et al. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages [J]. Nature, 1992, 358(6382): 167-169.
- [4] Hersh D, Monack DM, Smith MR, et al. The *Salmonella* invasin SipB induces macrophage apoptosis by binding to Caspase-1 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(5): 2396-2401.
- [5] Hilbi H, Moss JE, Hersh D, et al. Shigella-induced apoptosis is dependent on Caspase-1 which binds to IpaB [J]. J Biol Chem, 1998, 273(49): 32895-32900.
- [6] Haimovich B, Venkatesan MM. Shigella and Salmonella: death as a means of survival [J]. Microbes Infect, 2006, 8(2): 568-577.
- [7] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. Trends Microbiol, 2001, 9(3): 113-114.
- [8] Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets Caspase-11 [J]. Nature, 2011, 479(7371): 117-121.
- [9] Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling [J]. Nature, 2015, 526(7575): 666-671.
- [10] Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. Nature, 2015, 526(7575): 660-665.
- [11] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, 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.
- [12] Edgeworth JD, Spencer J, Phalipon A, et al. Cytotoxicity and interleukin-1 β processing following *Shigella flexneri* infection of human monocyte-derived dendritic cells [J]. Eur J Immunol, 2002, 32(5): 1464-1471.
- [13] Liu X, Zhang Z, Ruan J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores [J]. Nature, 2016, 535(7610): 153-158.
- [14] Shi J, Gao W, Shao F, et al. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(4): 245-254.
- [15] Yu ZW, Zhang J, Li X, et al. A new research hot spot: The role of NLRP3 inflammasome activation, a key step in pyroptosis, in diabetes and diabetic complications [J]. Life Sci, 2020, 240: 117138.
- [16] Guo H, Callaway JB, Ting JP, et al. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics [J]. Nat Med, 2015, 21(7): 677-687.
- [17] Ozaki E, Campbell M, Doyle SL. Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: current perspectives [J]. J Inflamm Res, 2015, 8: 15-27.
- [18] Chae JJ, Cho YH, Lee GS, et al. Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1 β activation and severe autoinflammation in mice [J]. Immunity, 2011, 34(5): 755-768.
- [19] Gong T, Yang Y, Jin T, et al. Orchestration of NLRP3 inflammasome activation by ion fluxes [J]. Trends immunol, 2018, 39(5): 393-406.
- [20] Sharma D, Kanneganti TD. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation [J]. J Cell Biol, 2016, 213(6): 617-629.
- [21] Shi J, Zhao Y, Wang Y, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS [J]. Nature, 2014, 514(7521): 187-192.
- [22] Yi YS. Caspase-11 non-canonical inflammasome: a critical

- sensor of intracellular lipopolysaccharide in macrophage-mediated inflammatory responses [J]. *Immunology*, 2017, 152(2): 207–217.
- [23] Wang Y, Gao W, Shi X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through Caspase-3 cleavage of a gasdermin [J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 99–103.
- [24] Rogers C, Fernandes-Alnemri T, Mayes L, et al. Cleavage of DFNA5 by Caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14128.
- [25] Rogers C, Erkes DA, 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.
- [26] Jiang S, Gu H, Zhao Y, et al. Teleost Gasdermin E is cleaved by Caspase 1, 3, and 7 and induces pyroptosis [J]. *J Immunol*, 2019, 203(5): 1369–1382.
- [27] Vince JE, Silke J. The intersection of cell death and inflammasome activation [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(11–12): 2349–2367.
- [28] Orning P, Weng D, Starheim K, et al. Pathogen blockade of TAK1 triggers Caspase-8-dependent cleavage of gasdermin D and cell death [J]. *Science*, 2018, 362(6418): 1064–1069.
- [29] Mandal P, Feng Y, Lyons JD, et al. Caspase-8 collaborates with Caspase-11 to drive tissue damage and execution of endotoxin shock [J]. *Immunity*, 2018, 49(1): 42–55.
- [30] Grootaert MOJ, Bennett MR. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis: time for a re-assessment [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(11): 2326–2339.
- [31] Xu YJ, Zheng L, Hu YW, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 476: 28–37.
- [32] Xi H, Zhang Y, Xu Y, et al. Caspase-1 inflammasome activation mediates homocysteine-induced pyro-apoptosis in endothelial cells [J]. *Circ Res*. 2016, 118(10): 1525–1539.
- [33] Yin Y, Li X, Sha X, et al. Early hyperlipidemia promotes endothelial activation via a Caspase-1-sirtuin 1 pathway [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(4): 804–816.
- [34] Wu X, Zhang H, Qi W, et al. Nicotine promotes atherosclerosis via ROS-NLRP3-mediated endothelial cell pyroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 171.
- [35] Zeng ZL, Chen JJ, Wu P, et al. OxLDL induces vascular endothelial cell pyroptosis through miR-125a-5p/TET2 pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 7475–7491.
- [36] Jiang C, Jiang L, Li Q, 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.
- [37] Wu LM, Wu SG, Chen F, et al. Atorvastatin inhibits pyroptosis through the lncRNA NEXN-AS1/NEXN pathway in human vascular endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 293: 26–34.
- [38] Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(10): 709–721.
- [39] Martinet W, Coornaert I, Puylaert P, et al. Macrophage death as a pharmacological target in atherosclerosis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 306.
- [40] Nogiec A, Bzowska M, Demczuk A, et al. Phenotype and response to PAMPs of human monocyte-derived foam cells obtained by long-term culture in the presence of oxLDLs [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1592.
- [41] Matsumoto T, Kobayashi T, Kamata K. Role of lysophosphatidylcholine (LPC) in atherosclerosis [J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(30): 3209–3220.
- [42] Corrêa R, Silva LFF, Ribeiro DJS, et al. Lysophosphatidylcholine induces NLRP3 inflammasome-mediated foam cell formation and pyroptosis in human monocytes and endothelial cells [J]. *Front Immunol*, 2020, 10: 2927.
- [43] Mao C, Li D, Zhou E, et al. Nicotine exacerbates atherosclerosis through a macrophage-mediated endothelial injury pathway [J]. *Aging*, 2021, 13(5): 7627–7643.
- [44] Xu S, Chen H, Ni H, et al. Targeting HDAC6 attenuates nicotine-induced macrophage pyroptosis via NF- κ B/NLRP3 pathway [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 317: 1–9.
- [45] Peng X, Chen H, Li Y, et al. Effects of NIX-mediated mitophagy on ox-LDL-induced macrophage pyroptosis in atherosclerosis [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(7): 1481–1490.
- [46] Fidler TP, Xue C, Yalcinkaya M, et al. The AIM2 inflammasome exacerbates atherosclerosis in clonal haematopoiesis [J]. *Nature*, 2021, 592(7853): 296–301.
- [47] Li Y, Niu X, Xu H, et al. VX-765 attenuates atherosclerosis in ApoE deficient mice by modulating VSMCs pyroptosis [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 389(1): 111847.
- [48] 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.
- [49] Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2011, 123(6): 594–604.
- [50] Toldo S, Mezzaroma E, Mauro AG, et al. The inflammasome in myocardial injury and cardiac remodeling [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(13): 1146–1161.
- [51] Qiu Z, Lei S, Zhao B, et al. NLRP3 inflammasome activation-mediated pyroptosis aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 9743280.
- [52] Yue RC, Lu SZ, Luo Y, et al. Calpain silencing alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury through the NLRP3/ASC/Caspase-1 axis in mice [J]. *Life Sci*, 2019, 233: 116631.
- [53] Ding S, Liu D, Wang L, et al. Inhibiting microRNA-29a protects myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting SIRT1 and suppressing oxidative stress and NLRP3-mediated pyroptosis pathway [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2020, 372(1):

- 128–135.
- [54] 吴树宁, 王凯, 施思, 等. 大黄素预处理对 LPS/ATP 诱导的人脐静脉内皮细胞焦亡的影响 [J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(4): 410–414.
- [55] Rauf A, Shah M, Yellon DM, et al. Role of Caspase 1 in ischemia/reperfusion injury of the myocardium [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 74(3): 194–200.
- [56] Do Carmo H, Arjun S, Petrucci O, et al. The Caspase 1 inhibitor VX-765 protects the isolated rat heart via the RISK pathway [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2018, 32(2): 165–168.
- [57] Whelan RS, Kaplinskiy V, Kitsis RN. Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance [J]. Annu Rev Physiol, 2010, 72: 19–44.
- [58] Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Butler J. From risk factors to structural heart disease: the role of inflammation [J]. Heart Fail Clin, 2012, 8(1): 113–123.
- [59] Somers JR, Beck PL, Lees-Miller JP, et al. iNOS in cardiac myocytes plays a critical role in death in a murine model of hypertrophy induced by calcineurin [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 295(3): H1122–H1131.
- [60] Crosby JR, Seifert RA, Soriano P, et al. Chimaeric analysis reveals role of Pdgf receptors in all muscle lineages [J]. Nat Genet, 1998, 18(4): 385–388.
- [61] Bai Y, Sun X, Chu Q, et al. Caspase-1 regulate AngII-induced cardiomyocyte hypertrophy via upregulation of IL-1 β [J]. Biosci Rep, 2018, 38(2): BSR20171438.
- [62] Krishnan SM, Dowling JK, Ling YH, et al. Inflammasome activity is essential for one kidney/deoxycorticosterone acetate/salt-induced hypertension in mice [J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(4): 752–765.
- [63] Saito T, Miyagawa K, Chen SY, et al. Upregulation of human endogenous retrovirus-K is linked to immunity and inflammation in pulmonary arterial hypertension [J]. Circulation, 2017, 136(20): 1920–1935.
- [64] Dalekos GN, Elisaf M, Bairaktari E, et al. Increased serum levels of interleukin-1 β in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients? [J]. J Lab Clin Med, 1997, 129(3): 300–308.
- [65] Chen H, Lu ZZ, Wei H, et al. Induction of ICE and inhibition of c-fos, jun D and zif 268 in 12-month old spontaneously hypertensive rats [J]. Life Sci, 1997, 61(2): PL27–PL31.
- [66] Krishnan SM, Ling YH, Huuskens BM, et al. Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction in salt-sensitive hypertension [J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(4): 776–787.
- [67] Chen Y, Hua Y, Li X, et al. Distinct types of cell death and the implication in diabetic cardiomyopathy [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 42.
- [68] Wang X, Pan J, Liu H, et al. AIM2 gene silencing attenuates diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetic rat model [J]. Life Sci, 2019, 221: 249–258.
- [69] 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.
- [70] 鞠建庆. 清心解痰方调控巨噬细胞焦亡稳定动脉粥样硬化易损斑块的机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [71] 杨金伟, 喻嵘, 吴勇军, 等. 左归降糖舒心方含药血浆对 ox-LDL 诱导 J774A.1 巨噬细胞焦亡及凋亡的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(4): 332–339.
- [72] 陈宁, 贾连群, 宋囡, 等. 化痰祛痰方对动脉粥样硬化家兔肝脏脂质沉积的影响 [J]. 中医杂志, 2019, 60(20): 1755–1757, 53, 1758–1759.
- [73] 刘孟楠, 任维, 罗钢, 等. 蛭龙活血通瘀胶囊对 U937 巨噬细胞焦亡的影响 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(10): 2371–2374.
- [74] 刘孟楠, 任维, 张伟, 等. 蛭龙活血通瘀胶囊抑制 NLRP3 炎症小体活化抗 U937 巨噬细胞焦亡的机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(6): 6.
- [75] 于宁, 宋囡, 王莹, 等. 四妙勇安汤抑制焦亡通路 TLR4/NLRP3/Caspase-1 防治动脉粥样硬化机制研 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(8): 199–203, 279.
- [76] 胡琴. 二氢杨梅素通过 Nrf2 抑制 NLRP3 炎症小体调控的血管内皮细胞焦亡的作用及机制研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2017.
- [77] Han Y, Qiu H, Pei X, et al. Low-dose sinapic acid abates the pyroptosis of macrophages by downregulation of lncRNA-MALAT1 in rats with diabetic atherosclerosis [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2018, 71(2): 104–112.
- [78] 裴星, 韩勇, 丘红, 等. 芥子酸拮抗同型半胱氨酸诱导的血管内皮细胞凋亡及焦亡 [J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(11): 1096–1101.
- [79] Xing SS, Yang J, Li WJ, et al. Salidroside decreases atherosclerosis plaque formation via inhibiting endothelial cell pyroptosis [J]. Inflammation, 2020, 43(2): 433–440.
- [80] 赵金理. 姜黄素拮抗氧化三甲胺致血管内皮细胞焦亡及其机制研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2020.
- [81] 章平衡, 李春燕, 刘永源, 等. 葛根素通过抑制 ox-LDL 诱导巨噬细胞焦亡通路活化稳定 AS 易损斑块 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(18): 2212–2216.
- [82] 李月, 李想. 复方山楂煎剂对心肌缺血模型大鼠心肌 Caspase-1 表达的影响 [J]. 中国民间疗法, 2020, 28(11): 97–100.
- [83] 王婷婷, 张健, 张再媛, 等. 柚皮苷抑制大鼠心肌缺血/再灌注损伤诱导的细胞焦亡 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(6): 1019–1026.
- [84] Xiao B, Huang X, Wang Q, et al. Beta-asarone alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting inflammatory response and NLRP3 inflammasome mediated pyroptosis [J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43(7): 1046–1051.
- [85] Guo X, Hu S, Liu JJ, et al. Piperine protects against pyroptosis in myocardial ischaemia/reperfusion injury by regulating the miR-383/RP105/AKT signalling pathway [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(1): 244–258.

- [86] 郑亚萍, 刘春杰. 白芍总苷对心肌缺血再灌注大鼠心肌细胞焦亡及 NLRP3 炎症小体表达的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(8): 910-914.
- [87] Ye B, Chen X, Dai S, et al. Emodin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting gasdermin D-mediated pyroptosis in cardiomyocytes [J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 975-990.
- [88] Li W, Chen L, Xiao Y. Apigenin protects against ischemia-/hypoxia-induced myocardial injury by mediating pyroptosis and apoptosis [J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2020, 56(4): 307-312.
- [89] Sun W, Lu H, Lyu L, et al. Gastrodin ameliorates microvascular reperfusion injury-induced pyroptosis by regulating the NLRP3/caspase-1 pathway [J]. J Physiol Biochem, 2019, 75(4): 531-547.
- [90] 易娜, 李贺, 游三丽, 等. 丹参酮 II A 通过 AK003290 减轻 H₂O₂ 诱导的原代小鼠心肌细胞焦亡 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(6): 1035-1041.
- [91] 梁仪琳. 龙血竭总黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞焦亡及 NLRP3 炎症小体表达的影响 [D]. 百色: 右江民族医学院, 2021.
- [92] 严士海, 王晗, 李婕, 等. 参葵通脉颗粒对慢性心衰大鼠模型心肌细胞焦亡及相关因子的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(2): 168-170.
- [93] Wang J, Deng B, Liu J, et al. Xinyang Tablet inhibits MLK3-mediated pyroptosis to attenuate inflammation and cardiac dysfunction in pressure overload [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 274: 114078.
- [94] 郭依宁, 刘景, 王俊岩, 等. 心阳片含药血清调控 NLRP3 介导细胞焦亡保护心肌细胞炎症损伤的作用及机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(8): 92-96, 271.
- [95] 张晓青, 瞿惠燕, 赵丹丹, 等. 基于 ROS/NLRP3/Caspase-1 通路的鹿芪方对慢性心力衰竭小鼠心肌细胞焦亡的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(10): 93-98.

[收稿日期]2021-12-25

(上接第 96 页)

- [22] Wang TT, Zhao YL, Peng LS, et al. Tumour-activated neutrophils in gastric cancer foster immune suppression and disease progression through GM-CSF-PD-L1 pathway [J]. Gut, 2017, 66(11): 1900-1911.
- [23] Liu J, Wu S, Zheng X, et al. Immune suppressed tumor microenvironment by exosomes derived from gastric cancer cells via modulating immune functions [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 14749-14753.
- [24] Jia Y, Kodumudi KN, Ramamoorthi G, et al. Th1 cytokine interferon gamma improves response in HER2 breast cancer by modulating the ubiquitin proteasomal pathway [J]. Mol Ther, 2021, 29(4): 1541-1556.
- [25] Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, et al. T helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells [J]. Front Immunol, 2020, 11(1): 2025-2029.
- [26] 高磊, 刘寒松, 胡扬喜, 等. 复元和中汤联合 SOX 化疗方案对胃癌患者外周血 Th1/Th2 的影响 [J]. 中医学报, 2019, 34(1): 154-158.
- [27] Wang W, Chen M, Jin X, et al. H₂S induces Th1/Th2 imbalance with triggered NF-κB pathway to exacerbate LPS-induced chicken pneumonia response [J]. Chemosphere, 2018, 208(1): 241-246.
- [28] Dai Q, Wang M, Li Y, et al. Amelioration of CIA by asarinin is associated to a downregulation of TLR9/NF-κB and regulation of Th1/Th2/Treg expression [J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42(7): 1172-1178.
- [29] 刘静, 黄新华, 赵燕, 等. 乌司他丁对老年患者腹腔镜子宫全切手术后早期褪黑素水平和认知功能的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(8): 747-751.
- [30] Chang T, Niu C, Sun C, et al. Melatonin exerts immunoregulatory effects by balancing peripheral effector and regulatory T helper cells in myasthenia gravis [J]. Aging, 2020, 12(21): 21147-21160.

[收稿日期]2022-02-08