

# 细胞焦亡与心血管疾病

社会君 杨红晓 白俊彩 杨巍 高宇因

**【摘要】** 心血管疾病患病率及死亡率持续上升,最常见的原因是动脉粥样硬化堵塞血管,多以血脂异常和血管慢性炎症反应为特征。细胞焦亡是一种程序性细胞死亡,是机体天然的免疫反应。该文介绍细胞焦亡的发生机制,分析细胞焦亡与动脉粥样硬化、冠脉粥样硬化性心脏病、糖尿病性心肌病等的关系,并探讨细胞焦亡靶向治疗药物在心血管疾病中的作用。

**【关键词】** 细胞焦亡;炎性体;心血管疾病

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.02.009

细胞焦亡是一种新发现的程序性细胞死亡,是细胞主动受控死亡、内容物和炎性因子释放进入周围环境的过程。有研究表明细胞焦亡广泛参与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)<sup>[1]</sup>、糖尿病性心肌病<sup>[2]</sup>等心血管疾病的发生发展。

## 1 细胞焦亡的机制

细胞焦亡以快速的质膜破坏为特征,随后释放细胞内物质和促炎性介质,如白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-18等。炎性体(焦小体)的形成是细胞焦亡发生的关键环节。参与焦亡的炎性体主要有:核苷酸结合寡聚化结构域NOD样受体(NLRs)、PYHIN家族成员黑色素瘤缺乏因子2(AIM2)和三结构域蛋白家族(TRIM)家族成员Pyrin。典型炎性体(如NLRP1、NLRP3、AIM2、NLRC4)依靠半胱氨酸的胱蛋白酶(caspase)-1发挥作用,在启动和激活后可引发细胞焦亡。典型炎性体启动过程为模式识别受体检测到病原相关分子和内源性损伤相关分子模式时,触发下游的核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路,从而促进典型炎性体转录。炎性体激活则需多个细胞信号的整合作用,如NLRP3典型炎性体能够通过共同的上游事件(如K<sup>+</sup>外排、Ca<sup>2+</sup>信号转导等)间接感应刺激(经典的细胞通路主要由细菌、病毒来启动),NLRP3炎性体激活后,募集衔接分子凋亡相关斑点样蛋白(ASC),该蛋白将NLRP3连接到pro-caspase-1, caspase-1通过自身蛋白水解作用和二聚作用被激活为活性caspase-1,活性caspase-1

诱导Gasdermin家族蛋白D(GSDMD)裂解。释放的GSDMD-N端结构域与质膜中的磷酸肌醇结合并低聚产生1个12~14 nm的通道,通道的形成破坏了渗透压,从而引起细胞焦亡和炎性因子(IL-18、IL-1 $\beta$ )的释放。

非典型炎性体也称caspase-11炎性体,不依赖caspase-1也无需激活即可引发细胞焦亡。感染细胞胞质中的细菌脂多糖分子和胞内细菌可以诱导非典型炎性体形成。细菌脂多糖的脂质A组分与细胞质caspase-11的募集结构域可以相互作用并结合,发生寡聚化后激活caspase-11。活化的caspase-11诱导GSDMD裂解,之后的过程与典型炎性体途径相似。此外非典型炎性体激活可激活典型炎性体和caspase-1,促进IL-18、IL-1 $\beta$ 成熟和分泌,这可能是GSDMD-N端结构域作用的间接结果。

## 2 细胞焦亡与心血管疾病

### 2.1 细胞焦亡与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种与内皮功能障碍和动脉脂质沉积有关的慢性炎症性疾病,多由细胞死亡和炎症反应引起,其中细胞死亡的主要形式是坏死和凋亡。研究发现细胞焦亡也是细胞死亡的重要形式。动脉粥样硬化患者主动脉NLRP3表达增多,颈动脉粥样硬化斑块组织中NLRP3、ASC、caspase-1、IL-18、IL-1 $\beta$ 表达均明显增加,有症状患者NLRP3水平高于无症状患者。

血清总胆固醇中氧化低密度脂蛋白(oxLDL)对动脉粥样硬化有很大影响,研究显示三磷酸腺苷(ATP)和P2Y2受体参与oxLDL介导的炎症

体激活过程,随后产生 IL-1 $\beta$ ,其机制可能是通过调节线粒体活性氧-线粒体的表达,调节 Toll 样受体 9 (TLR9)-NF- $\kappa$ B 信号通路来实现的<sup>[3]</sup>。此外 oxLDL 也可以通过微小 RNA (miR)-125a-5p/TET2 途径诱导血管内皮细胞焦亡<sup>[4]</sup>。sestrin1 可抑制动脉粥样硬化小鼠巨噬细胞中 oxLDL 诱导的 NLRP3 炎性体活化<sup>[5]</sup>,成纤维细胞生长因子 21 通过 TET2-UQCRC1-ROS 途径抑制 oxLDL 诱导的内皮细胞焦亡<sup>[6]</sup>。

Zhuang 等<sup>[7]</sup>建立了内皮叉头盒蛋白 P1 (FOXP1) 缺失的高脂血症小鼠模型,发现 Foxp1、Krüppel 样转录因子 2 可直接调节内皮炎性体成分(如 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 $\beta$ ),从而影响动脉粥样硬化的发生发展。另一项研究发现,高迁移率族蛋白 1 是 NLRP3 炎性体激活的关键下游信号分子,并且通过晚期糖基化终产物的受体下调肝 X 受体  $\alpha$  和 ATP 结合盒转运子的表达,在血管平滑肌细胞来源的泡沫细胞形成和动脉粥样硬化的发生发展中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。

## 2.2 细胞焦亡与冠心病

晚期动脉粥样硬化时血管内皮细胞的死亡会导致冠状动脉性心脏病的发生发展。稳定型心绞痛和急性心肌梗死 (AMI) 患者外周血单核细胞中 NLRP3、IL-1 $\beta$  的表达较对照组增加,下调 NLRP3 及其下游成分表达可以减轻冠心病的炎症反应进展<sup>[1]</sup>。

Mao 等<sup>[9]</sup>发现间充质干细胞分泌的外泌体中长链非编码 RNA (lncRNA) KLF3-AS1 作为竞争性内源 RNA (ceRNA) 与 miR-138-5p 结合,调节 SIRT1 表达,从而抑制细胞焦亡,延缓心肌梗死进展。AMI 患者外周血中性粒细胞中的钙感受受体 (CaSR)、NLRP3、caspase-1、IL-1 $\beta$  表达上调。AMI 大鼠模型外周血中性粒细胞数量增加趋势。钙调素 (CaSR 的激活剂) 可促进健康志愿者中性粒细胞 NLRP3 炎性体活化和 IL-1 $\beta$  释放,钙调素的激活作用可被磷脂酶 C-三磷酸肌醇 (PLC-IP3) 途径抑制剂和 ER-Ca<sup>2+</sup> 释放抑制剂阻断。Calhex-231 (CaSR 负性调节剂) 可减少 AMI 患者中性粒细胞 NLRP3 炎性体活化数量和 IL-1 $\beta$  释放,说明 CaSR 可以激活中性粒细胞 NLRP3 炎性体,参与患者 AMI 后心室重构<sup>[10]</sup>。

研究发现丙酮酸乙酯处理心肌细胞可引起缺血再灌注损伤 (I/R), NLRP3、caspase-1、IL-1 $\beta$

表达减少及中性粒细胞浸润减少可能是由活性氧减少介导的 NLRP3 炎性体上调及其相关途径所致<sup>[11]</sup>。此外,抑制 miR-132 可以通过靶向 Sirt1 激活 PGC 1 $\alpha$ /核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 信号传导来抑制细胞焦亡<sup>[12]</sup>。

## 2.3 细胞焦亡与糖尿病性心脏病

糖尿病大鼠心肌中存在 NLRP3 炎性体、caspase-1 激活现象,而沉默 NLRP3 可减轻心脏炎症反应和细胞焦亡,改善心肌功能。饮食诱发糖尿病的小鼠模型显示左室 caspase-1 和 IL-1 表达增加,导致 NLRP3 炎性体激活<sup>[13]</sup>。此外,在 2 型糖尿病患者的右心耳组织中裂解 caspase-1, IL-1 和 GSDMD 的表达增加。

2 型糖尿病患者右心耳组织中蛋白酶激活受体 4 (PAR4)、caspase-1、IL-1 $\beta$  和 GSDMD 的表达水平高于非糖尿病患者。研究表明蛋白酶激活受体 4 (PAR4) 的左室含量随血糖的增加而增加,并与 caspase-1、IL-1 $\beta$  增加和 GSDMD 的裂解程度呈正相关。发生糖尿病心脏病时 PAR4 通过 NLRP3 炎性体驱动 caspase-1 产生 IL-1 $\beta$ ,并影响糖尿病心脏病的发生发展<sup>[14]</sup>。沉默 *Kcnq1ot1* 促进 GSDMD 裂解和 IL-1 $\beta$  的分泌,可通过 miR-214-3p 和 caspase-1 抑制高糖处理的心脏成纤维细胞中的 TGF- $\beta$ 1/Smads 途径,延缓糖尿病进展<sup>[15]</sup>。

## 3 靶向细胞焦亡治疗方法

NLRP3 炎性体为心血管疾病治疗提供了新思路。VX-765 是一种高选择性的 caspase-1 抑制剂,可以减少循环中的 IL-1 $\beta$ ,对积极 I/R 大鼠模型心脏功能具有长期保护作用<sup>[16]</sup>。卡那单抗是一种 IL-1 $\beta$  抑制剂, CANTOS 临床试验结果证实,在不影响血液胆固醇水平的情况下,卡那单抗可以减少心血管疾病患者的轻度全身性炎症反应,并降低心血管事件风险<sup>[17]</sup>,表明干扰 IL-1 $\beta$  的产生或功能可以改善心血管疾病的临床疗效<sup>[18]</sup>。MCC950 是一种 NLRP3 炎性体抑制剂,可以特异性阻断 NLRP3 炎性体的活化,但不影响 NLRP1、NLRC4 和 AIM2 炎性体的作用<sup>[2]</sup>。

卡维地洛通过防止溶酶体、线粒体损伤,减少 ASC 寡聚,以阻断小鼠巨噬细胞中 NLRP3 炎性体的激活<sup>[19]</sup>。在与 NLRP3 相关的腹膜炎小鼠模型中,口服卡维地洛可以减少腹腔灌洗液中 IL-1 $\beta$ 、IL-18、活性 caspase-1、ASC 和腹膜细胞中 NLRP3 水平。此外,卡维地洛通过 SIRT1 依

赖性途径诱导自噬,从而抑制 NLRP3 炎性体,但不影响 AIM2、NLRC4 和非典型炎性体。阿托伐他汀的抗动脉粥样硬化作用与降低胆固醇的能力无关,最近发现阿托伐他汀可以通过长链非编码 RNA (lncRNA) NEXN-AS1-NEXN 途径调节细胞焦亡<sup>[20]</sup>。另有研究发现一些降糖药<sup>[21-22]</sup>对 NLRP3 炎性体有抑制作用,如二甲双胍可以通过 AMP 依赖的蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白途径抑制细胞焦亡,而恩格列净则通过抑制可溶性鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷酸-环磷酸鸟苷酸依赖的蛋白激酶途径抑制细胞焦亡,此外利格列汀、达格列净、利拉鲁肽可通过靶向 NLRP3/ASC 炎性体预防心脏功能障碍<sup>[23]</sup>。

此外,大黄素能通过 TLR4/髓样分化因子/NF- $\kappa$ B/NLRP3 炎性体减轻心肌 I/R<sup>[24]</sup>。天麻素可以在体内和体外降低 IL-1 $\beta$  表达,通过抑制 NLRP3/caspase-1 途径阻断心脏微血管内皮细胞的细胞焦亡,减少梗死面积和炎性细胞浸润,促进毛细血管形成。黄芩苷能明显抑制 IL-1、IL-18、线粒体活性氧、总活性氧、细胞间黏附分子-1 和血管细胞间黏附分子-1 的产生,以降低 NLRP3 炎性体的表达并抑制其激活<sup>[25]</sup>。其他中药如绞股蓝、灯盏花乙素也可抑制细胞焦亡<sup>[26]</sup>。

#### 参考文献

- [1] Zhu J, Wu S, Hu S, et al. NLRP3 inflammasome expression in peripheral blood monocytes of coronary heart disease patients and its modulation by rosuvastatin[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(2):1826-1836.
- [2] Coll RC, Robertson AA, Chae JJ, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Nat Med*, 2015, 21(3):248-55.
- [3] Jin H, Ko YS, Park SW, et al. P2Y2R activation by ATP induces oxLDL-mediated inflammasome activation through modulation of mitochondrial damage in human endothelial cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 136:109-117.
- [4] Zhaolin Z, Jiaojiao C, Peng W, et al. OxLDL induces vascular endothelial cell pyroptosis through miR-125a-5p/TET2 pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):7475-7491.
- [5] Keping Y, Yunfeng S, Pengzhuo X, et al. Sestrin1 inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced activation of NLRP3 inflammasome in macrophages in a murine atherosclerosis model[J]. *Eur J Immunol*, 2020, 50(8):1154-1166.
- [6] Chen JJ, Tao J, Zhang XL, et al. Inhibition of the oxLDL-induced pyroptosis by FGF21 of human umbilical vein endothelial cells through the TET2-UQCRC1-ROS pathway[J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(4):661-670.
- [7] Zhuang T, Liu J, Chen X, et al. Endothelial foxp1 suppresses atherosclerosis via modulation of Nlrp3 inflammasome activation[J]. *Circ Res*, 2019, 125(6):590-605.
- [8] Wang R, Wu W, Li W, et al. Activation of NLRP3 inflammasome promotes foam cell formation in vascular smooth muscle cells and atherogenesis via HMGB1[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(19):e008596.
- [9] Mao Q, Liang XL, Zhang CL, et al. LncRNA KLF3-AS1 in human mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorates pyroptosis of cardiomyocytes and myocardial infarction through miR-138-5p/Sirt1 axis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):393.
- [10] Ren Z, Yang K, Zhao M, et al. Calcium-sensing receptor on neutrophil promotes myocardial apoptosis and fibrosis after acute myocardial infarction via NLRP3 inflammasome activation[J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(6):893-905.
- [11] Jun JH, Shim JK, Oh JE, et al. Protective effect of ethylpyruvate against myocardial ischemia reperfusion injury through regulation of ROS-related NLRP3 inflammasome activation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:4264580.
- [12] Zhou Y, Li KS, Liu L, et al. MicroRNA-132 promotes oxidative stress-induced pyroptosis by targeting sirtuin 1 in myocardial ischaemia-reperfusion injury[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(6):1942-1950.
- [13] Sun Z, Chai Q, Zhang Z, et al. Inhibition of SGLT1 protects against glycemic variability-induced cardiac damage and pyroptosis of cardiomyocytes in diabetic mice[J]. *Life Sci*, 2021, 271:119116.
- [14] Fender AC, Kleeschulte S, Stolte S, et al. Thrombin receptor PAR4 drives canonical NLRP3 inflammasome signaling in the heart[J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(2):10.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, et al. Interleukin-1 $\beta$  inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)[J]. *Am Heart J*, 2011, 162(4):597-605.
- [18] Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2018, 122(12):1722-1740.
- [19] Wong WT, Li LH, Rao YK, et al. Repositioning of the  $\beta$ -blocker carvedilol as a novel autophagy inducer that inhibits the NLRP3 inflammasome[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1920.
- [20] 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.

- [21] Chen A, Chen Z, Xia Y, et al. Liraglutide attenuates NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis via regulating SIRT1/NOX4/ROS pathway in H9c2 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499(2):267-272.
- [22] El-Rous MA, Saber S, Raafat EM, et al. Dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, ameliorates acetic acid-induced colitis in rats by targeting NF- $\kappa$ B/AMPK/NLRP3 axis[J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(4):1169-1185.
- [23] Xue M, Li T, Wang Y, et al. Empagliflozin prevents cardiomyopathy via sGC-cGMP-PKG pathway in type 2 diabetes mice[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(15):1705-1720.
- [24] 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.
- [25] Zhao J, Wang Z, Yuan Z, et al. Baicalin ameliorates atherosclerosis by inhibiting NLRP3 inflammasome in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2020, 17(6):1479164120977441.
- [26] Wang Y, Liu X, Shi H, et al. NLRP3 inflammasome, an immune-inflammatory target in pathogenesis and treatment of cardiovascular diseases[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(1):91-106.

(收稿:2021-04-15 修回:2021-12-17)

(本文编辑:程雪艳)

(上接第 88 页)

- [25] Gu J, Cheng Y, Wu H, et al. Metallothionein is downstream of Nrf2 and partially mediates sulforaphane prevention of diabetic cardiomyopathy[J]. *Diabetes*, 2017, 66(2):529-542.
- [26] Koleini N, Nickel BE, Edel AL, et al. Oxidized phospholipids in Doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 303:35-39.
- [27] Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, et al. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies[J]. *Br J Haematol*, 2005, 131(5):561-578.
- [28] Tang M, Huang Z, Luo X, et al. Ferritinophagy activation and sideroflexin1-dependent mitochondria iron overload is involved in apelin-13-induced cardiomyocytes hypertrophy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 134:445-457.
- [29] Fang X, Cai Z, Wang H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4):486-501.
- [30] Omiya S, Hikoso S, Imanishi Y, et al. Downregulation of ferritin heavy chain increases labile iron pool, oxidative stress and cell death in cardiomyocytes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(1):59-66.
- [31] Chen X, Xu S, Zhao C, et al. Role of TLR4/NADPH oxidase 4 pathway in promoting cell death through autophagy and ferroptosis during heart failure[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(1):37-43.
- [32] Ramu E, Korach A, Houminer E, et al. Dexrazoxane prevents myocardial ischemia/reperfusion-induced oxidative stress in the rat heart[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2006, 20(5):343-348.
- [33] Miotto G, Rossetto M, Di Paolo ML, et al. Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferrostatin-1[J]. *Redox Biol*, 2020, 28:101328.

(收稿:2021-07-09 修回:2021-12-18)

(本文编辑:胡晓静)