

细胞焦亡及其在心肌缺血再灌注损伤中作用机制*

黄兰松^{1,2} 刘燕² 黄照河²

[摘要] 急性心肌梗死是世界范围内发病率和病死率的主要原因,缺血心肌血流恢复可改善心肌功能,然而血流再通可能会导致严重心肌损伤,即心肌缺血再灌注损伤(MIRI)。细胞焦亡是一种高度促炎的细胞程序性死亡。活化的半胱天冬氨酸蛋白酶(caspases)裂解造孔蛋白 Gasdermin D(GSDMD)引起质膜破裂,导致促炎因子白细胞介素(IL)-1 β 和IL-18释放。研究表明,细胞焦亡参与MIRI发生发展。本文主要对细胞焦亡及其在MIRI中作用机制作一综述,以期对MIRI诊疗提供理论依据和现实可行性。

[关键词] 细胞焦亡;心肌缺血再灌注;半胱天冬蛋白酶

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.02.019

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Pyroptosis and its role in myocardial ischemia reperfusion injury

HUANG Lansong^{1,2} LIU Yan² HUANG Zhaohe²

(¹Youjiang Medical University For Nationalities, Baise, Guangxi, 533000, China; ²Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities)

Corresponding author: HUANG Zhaohe, E-mail: bshuangzhaohe@163.com

Summary Acute myocardial infarction (AMI) is the leading cause of morbidity and mortality worldwide, ischemia myocardial restores blood could improve myocardial function, while reperfusion may lead to severe myocardial injury, namely myocardial ischemia reperfusion injury (MIRI). Pyroptosis is a form of programmed cell death that is highly proinflammatory. Activated caspases cleavage pore-making effect protein Gasdermin D (GSDMD) causing rupture of the plasma membrane, leading to pro-inflammatory cytokine interleukin (IL)-1 β and IL-18. Researches have shown that pyroptosis is involved in the occurrence and development of MIRI. This article reviews pyroptosis and its role in MIRI, in order to provide theoretical basis and practical feasibility for the diagnosis and treatment of MIRI.

Key words pyroptosis; myocardial ischemia reperfusion; caspase

心肌梗死(myocardial infarction, MI)是最严重的冠状动脉疾病,占发达国家每年死亡人数1/3以上^[1]。近几十年来随着生活方式改变,冠心病病死率大幅度下降^[2]。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)、抗血小板药物和抗凝剂的发展^[3],以及更多地使用二级预防策略,如他汀类药物,极大改善MI预后^[4]。PCI能有效恢复梗死心肌组织血液供应和防止再发性缺血,减少梗死面积,但是再灌注是一把“双刃剑”,在减少梗死面积、改善心功能的同时,可能会加重缺血心肌结构和功能损伤,即心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)^[5-6]。近年来发现细胞焦亡(pyroptosis)参与多种心血管疾病发生发展,本文综述细胞焦亡相关分子途径及其在MIRI过程中的作用机制。

1 细胞焦亡

1.1 细胞焦亡的发现和命名

最早发现焦亡现象是在1992年, Zychlinsky

等^[7]实验观察到志贺菌通过一种被认为是凋亡的机制导致小鼠巨噬细胞裂解死亡,这种死亡方式具有染色质凝集、DNA片段化和半胱天冬氨酸蛋白酶(caspases)活性依赖的特征。直到2001年, Cookson等^[8]将细胞焦亡定义为依赖caspase-1的促炎性程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)。随着对细胞焦亡深入研究,人们发现脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活caspase-4/5/11可对Gasdermin蛋白家族进行切割诱导焦亡发生。因此定义焦亡为依赖Gasdermin家族的PCD^[9-10]。随后相关文献支持焦亡是由炎性caspases和Gasdermin家族成员驱动的PCD^[11-12]。根据近年来的研究成果,2018年细胞死亡命名委员会(the Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD)认为焦亡是一种主要依赖于Gasdermin家族产生膜孔的PCD,通常但不一定是炎性caspases活化的结果^[13]。

1.2 细胞焦亡形态学特征

细胞凋亡、坏死和焦亡都属于PCD,但三者之间存在区别(表1)。细胞凋亡是PCD高度调控途径^[14],出现细胞基质溶解、细胞核凝聚、DNA断裂和质膜收缩,同时产生质膜泡和凋亡小体,不释放

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81860797)

¹右江民族医学院(广西百色,533000)

²右江民族医学院附属医院心血管内科

通信作者:黄照河, E-mail: bshuangzhaohe@163.com

胞内容物和炎性因子。细胞坏死是促炎性细胞死亡,其形态学特征是细胞和细胞器肿胀,质膜完整性丧失,胞内容物释放并引发炎症反应。细胞焦亡兼具两者特征。细胞焦亡时细胞肿胀、染色质浓缩和 DNA 阶梯缺失,膜联蛋白 V(Annexin V)和末

端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记测定法(TUNEL)染色阳性。细胞焦亡因胞膜孔洞形成,胞外离子进入胞内,使渗透压失衡,细胞胀破释放胞内容物和促炎症递质,包括白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18^[15]。

表 1 细胞凋亡、坏死和焦亡的异同
Table 1 Similarities and differences of apoptosis, necrosis and pyroptosis

特征	凋亡	坏死	焦亡
细胞体积	细胞固缩	肿胀	肿胀
膜完整性	保持到晚期	早期即消失	早期细胞膜形成孔隙,晚期胞膜破裂消失
凋亡小体	有	无	无
胞内容物	不释放	释放	释放
炎症反应	无	有	有,释放 IL-1 β 、IL-18、HMGB-1
Annexin V 和 PI 染色	凋亡早期 Annexin V 阳性,凋亡晚期 PI 染色阳性	Annexin V 阳性,PI 染色阳性	Annexin V 阳性,PI 染色阳性
TUNEL 染色	阳性	阳性	阳性
DNA 电泳	梯状 DNA	弥散性降解	弥散性降解
基因调控	有	无	无

1.3 细胞焦亡分子特征

1.3.1 Caspase 家族 Caspases 是一类进化保守的胞内蛋白酶^[16],分为凋亡类和炎性类。凋亡 caspases 作用已经得到很好研究^[17]。细胞凋亡不形成 GasderminD-N(GSDMD-N)介导的膜孔,不释放炎症因子^[18]。炎性 caspases(caspase-1/4/5/11/12/13/14)介导炎症反应,其中 caspase-1/4/5(人)和 caspase-11(鼠)的激活可切割共同底物 GSDMD,产生具有成孔活性的 GSDMD-N,引发焦亡发生^[9,19-20]。Caspase-1 激活是 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 分裂成 IL-1 β 和 IL-18 所必需的^[21]。最新研究表明,凋亡 caspase-8 可以切割 GSDMD,导致小鼠巨噬细胞死亡和 IL-1 β 释放^[22-24]。凋亡 caspase-3 可以特异性切割 GSDME 的 Asp₂₇₀ 位点,产生 N 端片段,靶向质膜以诱导焦亡发生^[25-26]。

1.3.2 Gasdermin 家族 Gasdermin 家族能够在质膜和细胞器内层形成膜孔^[25,27-28],其中 GSDMD 是炎性 caspases 的唯一底物^[9]。GSDMD 裂解是炎性 caspases 和炎性小体活化后细胞焦亡可靠标志^[29]。GSDMD 衍生抑制剂 Ac-FLTD-CMK 已被报道能够抑制 caspase-1/4/5/11 介导的炎症反应及细胞焦亡^[30]。GSDMD 通过长环连接其 N 端 gasdermin-N 和 C 端 gasdermin-C 结构域,连接环内的天冬氨酸位点可被活化的 caspase-1 有效切割,释放 GSDMD-N,发挥其成孔活性。LPS 激活 caspase-4/5/11 也观察到这种切割,阻断这种切割时细胞能够完全抵抗 LPS 的刺激^[9]。

1.3.3 炎性小体 炎性小体由 Nod 样受体(Nod-

like receptor,NLRs)、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing,ASC)和 caspase-1 组成。最具特征的炎性小体是 NLRP3,通过 ASC 与 caspase-1 连接,在病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns,PAMPs)或损伤相关分子模式(damaged-associated molecular patterns,DAMPs)作用下形成 NLRP3 炎性小体,诱导促炎细胞因子释放和 caspase-1 依赖性焦亡。活化的 caspase-1 一方面通过切割 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18,形成 IL-1 β 和 IL-18 炎性因子,放大局部炎症反应^[31],另一方面切割 GSDMD 蛋白,形成 GSDMD-N,这个片段能够引起细胞焦亡^[32]。研究表明,MIRI 中 NLRP3 炎性小体激活诱导 caspase-1 介导焦亡发生,使用 caspase-1 抑制剂可降低 NLRP3 介导的焦亡作用,减轻缺氧/复氧处理后 H9C2 细胞焦亡^[33]。

1.4 细胞焦亡的途径

细胞焦亡途径包括炎性小体激活 caspase-1 介导经典焦亡途径和胞内 LPS 刺激 caspase-4/5/11 介导非经典焦亡途径(图 1)。先天性免疫反应依赖于模式识别受体(pattern recognition receptors,PRRs)识别病毒核酸、细菌细胞壁成分等。PRRs 的活化,尤其是胞质内 PRRs 活化,可导致细胞焦亡。PRRs 主要包括细胞膜表面 Toll 样受体(Toll like receptors,TLRs)和胞质内 NLRs。NLRs 家族中的 NLRP3 主要分布在单核巨噬细胞和内皮细胞,其参与多种刺激应答,诱导细胞焦亡和促进炎症反应^[34],K⁺外排、溶酶体破坏、Ca²⁺浓度变化

及活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生等可激活 NLRP3 形成 NLRP3 炎性小体,引起细胞焦亡^[35-37]。NLRP3 炎性小体是细胞焦亡途径的关键蛋白,抑制其表达可以抑制焦亡途径下游相关蛋白表达,限制炎症反应。Caspase-4/5/11 介导的非经典焦亡途径研究主要在感染疾病方面^[10,38],在心血管疾病尚未见报道,这可能是未来心血管领域研究方向之一。

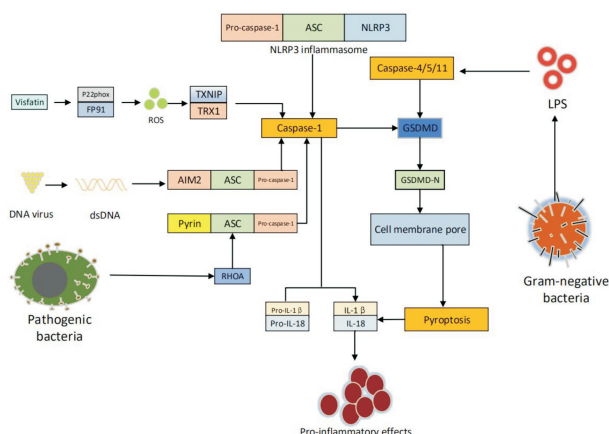


图1 细胞焦亡的经典分子途径和非经典分子途径

Figure 1 Classical and nonclassical molecular pathways of pyroptosis

2 细胞焦亡与心肌缺血再灌注损伤

心肌缺血再灌注时,心肌成纤维细胞、血管内皮细胞和巨噬细胞焦亡会导致胞内炎性因子及代谢产物释放到胞外,加重心肌损伤。深入了解 MIRI 中心肌成纤维细胞、血管内皮细胞和巨噬细胞焦亡的机制,为防治 MIRI 提供新思路。

2.1 成纤维细胞焦亡

心肌细胞和心肌成纤维细胞约占心脏细胞总数的 90%,其中心肌成纤维细胞占 60%~70%。NLRP3 炎性小体的激活在 MIRI 中起重要作用。在心肌组织中,NLRP3 主要表达在心肌成纤维细胞和血管内皮细胞,在心肌细胞中表达有限。研究表明,心肌成纤维细胞受到缺氧/复氧刺激后,胞内炎性小体活化是由 ROS 产生及 K^+ 外排介导的,最终诱导心肌成纤维细胞焦亡,释放 IL-1 β 促进炎症反应^[39]。这些发现提示心肌成纤维细胞炎性小体活化是 MIRI 焦亡发生的重要机制,抑制心肌成纤维细胞内炎症小体活化是 MIRI 潜在治疗新目标。

2.2 内皮细胞焦亡

血管内皮细胞功能障碍是 MIRI 重要病理基础之一。研究发现急性心肌梗死(AMI)患者外周血内皮细胞源微粒水平增高,血管内皮细胞功能障碍加重^[40]。内皮细胞功能障碍和形态学细胞损

伤,导致血流运行受阻,加重 MIRI。再灌注产生的 ROS 刺激内皮细胞内 NLRP3 活化,介导内皮细胞焦亡,加重炎症反应。Yang 等^[41]证实减轻胞内炎症反应和 NLRP3 炎性小体激活,可以降低内皮细胞氧化应激和焦亡水平,这可能成为预防心血管疾病的依据。因此抑制内皮细胞内 ROS 产生和炎症反应可以改善内皮细胞焦亡程度,减轻 MIRI。

2.3 巨噬细胞焦亡

巨噬细胞在缺血再灌注诱发的炎症反应中扮演重要角色。再灌注时局部释放的 DAMPs 导致巨噬细胞内 NLRP3 炎性小体组装^[42],激活 caspase-1,诱导巨噬细胞发生焦亡,释放胞内内容及 IL-1 β 和 IL-18 炎性因子,炎性因子募集更多炎症细胞,加重炎症反应^[43]。文献报道,介导细胞焦亡的关键信号分子 NLRP3 炎性小体、caspase-1 等在急性冠状动脉综合征(ACS)患者巨噬源性泡沫细胞冠状动脉斑块中高表达^[44-45]。在氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的巨噬细胞中,巨噬细胞焦亡增加,焦亡的巨噬细胞导致动脉粥样硬化不稳定斑块的形成^[46],增加 ACS 发生概率。Dai 等^[47]发现抑制 M2 型巨噬细胞的 TLR4/NF- κ B/NLRP3 炎症信号通路,减轻 MIRI。这些结果表明,抑制巨噬细胞内炎性小体活化可减轻炎症反应,降低心肌再灌注损伤程度。

3 小结与展望

MI 再灌注治疗显著改善其发病率和病死率,但是恢复心外膜动脉通畅不能阻止微血管水平的损伤,心肌存活仍不理想。因此从分子机制层面研究心肌缺血和不可逆细胞损伤越来越受到重视。细胞焦亡参与 MIRI 发生发展,炎性小体的激活、caspase 酶的活化,导致 MIRI 时焦亡发生加重炎症反应,若能减少炎性小体生成、抑制酶的活化,将会减轻再灌注后心肌损伤程度,改善患者预后。因此,靶向焦亡有可能成为治疗 MIRI 的新手段。

参考文献

- [1] Yeh R W, Sidney S, Chandra M, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(23): 2155-2165.
- [2] Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(42): 2929.
- [3] 易加祚,郑昕. 急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓患者的抗血小板治疗进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(6): 502-505.
- [4] Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction[J]. *Lancet*, 2017, 389(10065): 197-210.
- [5] Hausenloy DJ, Yellon DM. Ischaemic conditioning and reperfusion injury[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(4): 193-209.
- [6] Fröhlich GM, Meier P, White SK, et al. Myocardial

- reperfusion injury: looking beyond primary PCI[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(23):1714-1722.
- [7] Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages[J]. *Nature*, 1992, 358(6382):167-169.
- [8] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3):113-114.
- [9] 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.
- [10] Shi J, Zhao Y, Wang Y, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS[J]. *Nature*, 2014, 514(7521):187-192.
- [11] Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4):245-254.
- [12] Vande Walle L, Lamkanfi M. Pyroptosis[J]. *Curr Biol*, 2016, 26(13):R568-R572.
- [13] 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.
- [14] de la Cueva-Méndez G, Mills AD, Clay-Farrace L, et al. Regulatable killing of eukaryotic cells by the prokaryotic proteins Kid and Kis[J]. *EMBO J*, 2003, 22(2):246-251.
- [15] Ge X, Li W, Huang S, et al. The pathological role of NLRs and AIM2 inflammasome-mediated pyroptosis in damaged blood-brain barrier after traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2018, 1697:10-20.
- [16] Yin Y, Pastrana JL, Li X, et al. Inflammasomes: sensors of metabolic stresses for vascular inflammation[J]. *Front Biosci(Landmark Ed)*, 2013, 18:638-649.
- [17] Riedl SJ, Shi Y. Molecular mechanisms of caspase regulation during apoptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004, 5(11):897-907.
- [18] Li D, Ren W, Jiang Z, et al. Regulation of the NLRP3 inflammasome and macrophage pyroptosis by the p38 MAPK signaling pathway in a mouse model of acute lung injury[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(5):4399-4409.
- [19] 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.
- [20] Schmid-Burgk JL, Gaidt MM, Schmidt T, et al. Caspase-4 mediates non-canonical activation of the NLRP3 inflammasome in human myeloid cells[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(10):2911-2917.
- [21] 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.
- [22] Chen KW, Demarco B, Heilig R, et al. Extrinsic and intrinsic apoptosis activate pannexin-1 to drive NLRP3 inflammasome assembly[J]. *EMBO J*, 2019, 38(10):111.
- [23] 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.
- [24] Sarhan J, Liu BC, Muendlein HI, et al. Caspase-8 induces cleavage of gasdermin D to elicit pyroptosis during *Yersinia* infection[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(46):E10888-E10897.
- [25] Wang Y, Gao W, Shi X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of gasdermin[J]. *Nature*, 2017, 547(7661):99-103.
- [26] 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.
- [27] Mulvihill E, Sborgi L, Mari SA, et al. Mechanism of membrane pore formation by human gasdermin-D[J]. *EMBO J*, 2018, 37(14):120.
- [28] Ding J, Wang K, Liu W, et al. Erratum: Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family[J]. *Nature*, 2016, 540(7631):150.
- [29] Zhao Y, Shi J, Shao F. Inflammatory caspases: activation and cleavage of gasdermin-d in vitro and during pyroptosis[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1714:131-148.
- [30] Yang J, Liu Z, Wang C, et al. Mechanism of gasdermin D recognition by inflammatory caspases and their inhibition by a gasdermin D-derived peptide inhibitor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(26):6792-6797.
- [31] Liu X, Lieberman J. A mechanistic understanding of pyroptosis: the fiery death triggered by invasive infection[J]. *Adv Immunol*, 2017, 135:81-117.
- [32] 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.
- [33] Yao L, Song J, Meng XW, et al. Periostin aggravates NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 53:101596.
- [34] Lu F, Lan Z, Xin Z, et al. Emerging insights into molecular mechanisms underlying pyroptosis and functions of inflammasomes in diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4):3207-3221.
- [35] Tang YS, Zhao YH, Zhong Y, et al. Neferine inhibits LPS-ATP-induced endothelial cell pyroptosis via regulation of ROS/NLRP3/Caspase-1 signaling pathway[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(9):727-738.
- [36] Wang S, Yuan YH, Chen NH, et al. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in Parkinson's disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67:458-464.
- [37] Yabal M, Calleja DJ, Simpson DS, et al. Stressing out the mitochondria: Mechanistic insights into NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(2):377-399.

• 病例报告 •

单纯左主干病变的 Kounis 综合征 1 例

任丽楠¹ 杨鑫雷¹ 林霜¹ 塞米热¹ 王桂侠¹

[关键词] Kounis 综合征;过敏;心肌梗死

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.02.020

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] D

Kounis syndrome with simple left main disease: one case report

REN Linnan YANG Xinlei LIN Shuang Semire WANG Guixia

(Department of Endocrinology, the First Hospital of Jilin University, Changchun, 130021, China)

Corresponding author: WANG Guixia, E-mail: gwang168@jlu.edu.cn

Summary A patient with the type II Kounis syndrome was analyzed in our hospital. She had obvious allergic reactions and clinical manifestations of acute myocardial infarction, as well as abnormal laboratory examinations. Coronary angiography results showed that the LM orifice lumen was obstructed about 95%. Kounis syndrome with simple left main disease is extremely rare. The treatment of Kounis syndrome is careful.

Key words Kounis syndrome; allergy; myocardial infarction

1 病例资料

患者,女,58岁,因“全身皮疹伴瘙痒1d”入院,急诊考虑过敏性皮炎,给予抗过敏治疗,症状稍缓解,入院心电图见图1。2h后突发胸痛、呕吐,表现为心前区压榨样疼痛,呕吐物为胃内容物,心电图检查示Ⅱ、Ⅲ、aVF、V₁~V₅导联ST段抬高

(图2),较入院心电图有明显改变,遂转入心内科治疗。既往有冠心病病史10余年,平素予丹参滴丸口服,否认高血压、糖尿病病史,有磺胺类药物过敏史,有吸烟史43年(平均15支/d),余无特殊。入院体检:血压:145/95 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),神志清晰,全身皮肤布满红色斑疹,双肺呼吸音粗,双肺可闻及干湿性啰音,心界不大,心率78次/min,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音及额外心音,余查体无异常。入心内科多次复查心电图

¹吉林大学第一医院内分泌科(长春,130021)

通信作者:王桂侠,E-mail:gwang168@jlu.edu.cn

- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 袁玉娟,米日巴尼·买吐松,祖力批亚·艾力,等.急性心肌梗死患者外周血内皮细胞源微粒研究[J].临床心血管病杂志,2019,35(10):883-887.
- [41] Yang M, Lv H, Liu Q, et al. Colchicine Alleviates Cholesterol Crystal-Induced Endothelial Cell Pyroptosis through Activating AMPK/SIRT1 Pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*,2020,2020:9173530.
- [42] 刘元,郭俊峰,蔡俊,等.降钙素基因相关肽通过降低炎症小体活性抑制巨噬细胞功能[J].免疫学杂志,2017,33(5):400-404.
- [43] Xi H, Zhang Y, Xu Y, et al. Caspase-1 Inflammasome Activation Mediates Homocysteine-Induced Pyroptosis in Endothelial Cells [J]. *Circ Res*,2016,118(10):1525-1539.
- [44] Lee J, Wan J, Lee L, et al. Study of the NLRP3 inflammasome component genes and downstream cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus with carotid atherosclerosis [J]. *Lipids Health Dis*,2017,16(1):217.
- [45] 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.
- [46] 梁磊,林静,李秀红,等.氧化型低密度脂蛋白诱导人巨噬细胞焦亡的体外研究[J].临床心血管病杂志,2015,31(12):1340-1343.
- [47] Dai Y, Wang S, Chang S, et al. M2 macrophage-derived exosomes carry microRNA-148a to alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibiting TXNIP and the TLR4/NF-kappaB/NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *J Mol Cell Cardiol*,2020,142:65-79.

(收稿日期:2020-07-09)