

NLRP3 炎性小体在慢性心力衰竭中的作用与机制*

王敢¹ 钟江华¹

[摘要] 慢性心力衰竭(chronic heart failure,CHF)是各类心血管疾病的终末期阶段。CHF 的治疗方案近年虽不断完善,但仍有较高的死亡率与住院率,给患者及家庭带来了巨大的医疗负担。CHF 的具体机制目前尚未完全明确,寻找 CHF 发生发展的病理生理机制及相关治疗靶点迫在眉睫。已知炎症在 CHF 的发展中起着重要作用,而 NLRP3 炎性小体可能在其中起重要的桥梁与驱动作用。但在 CHF 的发展过程中,不同病理条件下的 NLRP3 炎性小体激活机制有所差异。并且激活后的 NLRP3 炎性小体对不同的细胞可产生不同的病理作用。了解 NLRP3 炎性小体的激活机制及其在 CHF 中的作用或许可为 CHF 提供新的治疗靶点。本文就 NLRP3 炎性小体在 CHF 发生发展中的作用、机制及相关治疗作一综述。

[关键词] 炎症;NLRP3;炎性小体;慢性心力衰竭;机制

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.08.005

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

The role and mechanism of NLRP3 inflammasome in chronic heart failure

WANG Gan ZHONG Jianghua

(Department of Cardiology, Haikou Hospital, Xiangya Medical College, Central South University, Haikou, 570208, China)

Corresponding author: ZHONG Jianghua, E-mail: zhong3882@163.com

Abstract Chronic heart failure(CHF) is the terminal stage of cardiovascular disease. Although the treatment of CHF has been continuously improved in recent years, there are still high mortality and hospitalization rates, which bring huge medical burden to patients and families. The specific mechanism of CHF has not yet been fully clarified. It is urgent to find the pathophysiological mechanism and related therapeutic targets of CHF. It is known that inflammation plays an important role in the development of CHF, and NLRP3 inflammasome may play an important bridge and driving role. However, in the development of CHF, the mechanism of NLRP3 inflammasome activation is different under different pathological conditions. And the activated NLRP3 inflammasome can have different pathological effects on different cells, and targeted therapy for NLRP3 inflammasome has also made progress in recent years. In this paper, we review the role, mechanism and related treatment of NLRP3 inflammasome in the development of CHF.

Key words inflammation; NLRP3; inflammasome; chronic heart failure; mechanism

慢性心力衰竭(chronic heart failure,CHF)是一种复杂的临床综合征,专指由各种心血管疾病导致心脏的结构和功能受损,导致心室充盈和(或)射血能力降低而造成组织淤血和(或)缺血。目前,心血管疾病严重影响人类健康,全球至少有 2 600 万人受到影响^[1],给全世界各个国家和社会带来了巨大的医疗负担,这也使 CHF 成为了 22 世纪心血管领域的主要难题之一。而且随着年龄不断增长,

CHF 的发病率和患病率也显著增加,目前 CHF 已经成为老年人住院的最常见的原因之一。尽管近些年来老年 CHF 患者的预后有所改善,但 CHF 患者的住院率、再住院率和死亡率仍然很高,并且年轻人的 CHF 负担可能正在增加^[2]。因此探讨 CHF 的发生发展机制有重要的临床意义。

但迄今为止,CHF 发生的具体机制尚未完全明确,这或许也是 CHF 死亡率和再住院率没有达到更好改善的原因之一。在过去的 10 年中,随着生物化学和免疫组织化学等技术的不断发展,越来越多的学者发现炎症及炎性小体与 CHF 的发生发展有着密不可分的联系。炎症及炎性小体在动脉粥样硬化、心肌病、心包炎等心血管疾病中发挥着

*基金项目:海南省重点研发项目(No:ZDYF2019134);海南省自然科学基金资助项目(No:2018CXTD349)

¹中南大学湘雅医学院附属海口医院心血管内科(海口,570208)

通信作者:钟江华,E-mail:zhong3882@163.com

重要作用^[3-4]。同时,各种由心脏组织本身以及其他组织产生的炎性因子可诱导心室重构及心脏功能障碍促进 CHF 的发展^[3-4],研究它们彼此之间的相互作用或许可以为 CHF 提供新的治疗方向。本文就炎症及炎性小体在 CHF 发生发展中的作用和机制进行阐述。

1 炎症与 CHF

炎症与多种慢性疾病间存在着千丝万缕的联系,不仅在肾脏疾病、肺脏疾病、肿瘤等多种慢性疾病中发挥着重要作用,而且相关证据也表明炎症在心血管病中发挥着重要的作用^[3-6]。CHF 作为心血管疾病的终末阶段,其与炎症之间的关系是复杂且双向的。炎症可以促进 CHF 的发展,同时 CHF 引起的血流动力学变化也能激发慢性无菌性炎症反应,产生炎性因子损害心脏的结构和功能^[7]。肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 等炎性因子被证实可在 CHF 患者血浆中较正常人高,且这些炎性因子可以通过促进心肌重构、诱导心肌细胞死亡以及降低心肌收缩力和其他不利影响加速 CHF 的进程^[3-4]。因此,这些炎性因子也与 CHF 患者的不良预后相关。

目前还有学者认为,炎症在不同分类的 CHF 中发挥着不同的作用。其中射血分数保留型 CHF (HFpEF)与炎症呈现更大的关联性,而射血分数降低 CHF (HFrEF)主要与心肌缺血和心肌炎有关^[7]。这可能因为 HFpEF 患者与各种炎症相关的共病存在更大的关联,如糖尿病、高血压、高血脂、肥胖和慢性肾脏疾病等,而这些共病也是 CHF 常见的危险因素^[7]。

2 NLRP3 炎性小体与 CHF

2.1 NLRP3 炎性小体

炎症与相关细胞炎性因子促进 CHF 发生的过程中,炎性小体发挥着不可或缺的作用^[6-7]。炎性小体,是一种多聚体蛋白复合体,目前已知的炎性小体有 NLRP3 炎性小体、AIM2 炎性小体以及 NLRC4 炎性小体等,但是研究的比较透彻的是 NLRP3 炎性小体^[8]。NLRP3 炎性小体由一个传感器蛋白 NLRP3、适配蛋白 ASC 和效应蛋白 Caspase-1 组成^[8-9]。传感器蛋白 NLRP3 属于 Nod 样受体(NLR)家族。NLR 作为许多炎性小体的传感蛋白,其属于胞质型模式识别受体(PRRs),在激活后可介导细胞损伤和各种免疫应答^[8-9]。传感器蛋白 NLRP3 包括 3 个功能结构域:氨基末端 pyrin 结构域(PYD)、具有 ATP 酶活性的中心 NACHT 结构域和具有调节功能的羧基端富亮氨酸重复序列(LRR)^[8-9]。ASC 身为 NLRP3 的适配蛋白,其主要包括 PYD 结构域和 CARD 两个结构域。Caspase-1 是一种半胱氨酸蛋白酶,在 NLRP3 炎性小体中作为效应蛋白。其通过和 ASC 的 CARD

结构域之间的同型 CARD-CARD 交互作用,使其被招募从而形成 NLRP3 炎性小体^[8-9]。

2.2 NLRP3 炎性小体的激活促进了 CHF 的发展

目前已有相关证据证实可在心肌缺血、压力负荷超载、代谢异常等病理条件下,NLRP3 炎性小体可以被多种物质激活,而激活后的 NLRP3 炎性小体可通过促进心脏结构不良重构、收缩功能障碍以及心肌细胞发生焦亡等加速 CHF 的进展,但这些不良效应可通过抑制 NLRP3 炎性小体得以改善^[10-12]。在使用血管紧张素 II (Ang II)灌注或行主动脉弓缩窄术(TAC)模拟压力负荷超载的小鼠模型中,被激活的 NLRP3 炎性小体可上调炎症基因的表达,促进心肌纤维化、心室扩张和心肌收缩功能的下降,加速 CHF 的发生和发展^[10-11],而在抑制 NLRP3 炎性小体活化后,可减轻心肌纤维化延缓 CHF 的发生^[10-11]。在短暂结扎左冠状动脉模拟心肌缺血的小鼠模型中发现,在再灌注时给予 NLRP3 炎性小体抑制剂,其梗死面积和肌钙蛋白 I 水平都均有下降^[12]。另外,在非再灌注心肌梗死模型的小鼠模型中使用 7 d NLRP3 炎性小体抑制剂,其心室扩张及收缩功能障碍也均有改善^[12]。这些均可说明 NLRP3 炎性小体在 CHF 发生发展中发挥着重要的作用。

NLRP3 炎性小体主要通过促进下游炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 的产生来促进 CHF 的发展^[7-9]。在分离的心肌细胞和完整心脏中,IL-1 β 可以通过触发肌浆或内质网钙 ATP 酶的转录和翻译,诱导肌细胞肌浆网的钙渗漏,对心脏收缩力产生负性作用^[13]。同时,IL-1 β 还可以通过降低线粒体功能或降低缝隙连接蛋白 43(Cx43)的肾上腺素能反应导致心肌收缩功能障碍,促使心功能恶化,加速 CHF 的发展^[14]。另外,在 CNTg 诱导的 CHF 中,使用 IL-1 β 受体拮抗剂竞争性结合 IL-1 β 后,可改善心脏收缩功能、减弱心室扩张^[15]。IL-18 则可通过诱导 β -肾上腺素能受体脱敏,导致左室功能障碍,驱使 CHF 的发展^[16]。

不仅如此,NLRP3 炎性小体还可依赖其效应蛋白 Caspase-1 诱导心肌细胞发生焦亡加速 CHF 发展^[17-18]。细胞焦亡同时也可以促进心脏组织中成纤维细胞被激活产生大量纤维蛋白和细胞外基质加速 CHF 发展^[18]。

2.3 不同病理模型 NLRP3 炎性小体的激活方式

通过对不同病理因素诱导的 CHF 动物模型进行不断研究,许多学者发现在不同病理条件下,NLRP3 炎性小体的激活方式有一定的差异(见图 1)。目前已知 NLRP3 炎性小体激活的典型模式主要包括启动和激活两个步骤^[8-9]。启动这一步骤是通过核因子- κ B (NF- κ B) 通路来实现的^[8-9]。PRRs 通过损伤相关分子模式(DAMPs)及病原体

相关分子模式(PAMPs)感知内源性及外源性危险分子,促使 NF- κ B 向细胞核内转移,从而使 NLRP3 的表达上调,产生 NLRP3 和 pro-IL-1 β ^[8-9]。激活过程,则通常是指识别各种 NLRP3 炎性小体激活物,促进 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 结合,组装 NLRP3 炎性小体的过程^[8-9]。

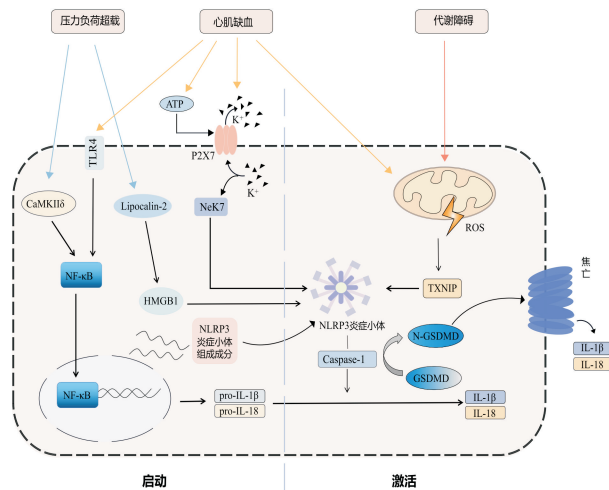


图1 不同病理模型下 NLRP3 炎性小体的激活方式
 Figure 1 Activation of NLRP3 inflammasome in different pathological models

在心肌发生缺血损伤时,心肌细胞中的钾外流增加,而细胞内低钾环境是 NLRP3 炎性小体激活的重要条件。当钾外流增加时,它使 NIMA 相关激酶 7(NEK7)的表达上调促进 NLRP3 炎性小体激活。NEK7 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可以调节细胞周期和有丝分裂,已被证明是 NLRP3 炎性小体的上游调节因子^[9,19-20]。NLRP3 蛋白也可感知细胞内的低钾发生构象改变,形成稳定的开放活性构象,促进炎性小体激活。同时坏死心肌细胞还可释放的大量 ATP,激活 P2X7 受体介导钾外流^[19,21]。不仅如此,钾外流形成的 NLRP3 开放结构又有利于 ATP 进入细胞进一步激活 NLRP3^[22]。在心肌缺血时,还可通过刺激硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)增加 ROS 的水平激活 NLRP3 炎性小体^[19]。除此之外,Toll 样受体(TLRs)是 PRRs 的一种。其中 TLR4 在心肌缺血及再灌注损伤中也发挥了重要作用,其可激活 NF- κ B 通路促进 NLRP3 炎性小体的激活。而抑制 TLR4 可抑制炎症发生,减少心肌缺血-再灌注损伤^[23]。

与心肌缺血损伤时不同,NLRP3 炎性小体在压力超负荷条件下的激活主要依赖钙/钙调蛋白依赖激酶 II (CaMK II) 调控 NF- κ B 的作用来实现^[10-11]。除此之外,在模拟压力超负荷的小鼠模型中发现,脂质运载蛋白-2(Lipocalin-2)也是另外一

个激活 NLRP3 炎性小体的关键因子。Lipocalin-2 诱导释放高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)通过 DAMPs 诱导 NLRP3 炎性小体激活。而敲除 Lipocalin-2 可减少 NLRP3 炎性小体的激活,延缓了 CHF 的进展^[24]。

高血糖、高血脂是 CHF 发生发展的重要危险因素。高血糖可促进 ROS 的大量产生,使 TXNIP 与 NLRP3 结合从而促进 NLRP3 炎性小体的激活^[25]。NLRP3 炎性小体也被证实参与了胰岛素抵抗和糖尿病心肌病,诱导心室不良重塑和功能障碍,加速 CHF 的进展^[26]。且在高脂肪饮食诱导的 2 型糖尿病小鼠模型中,有研究者发现使用 Exendin-4 可通过抑制 ROS 和 TXNIP,缓解由高血糖引起的心肌细胞焦亡^[27]。

2.4 NLRP3 炎性小体对心脏中不同细胞的影响

在 CHF 的发生发展过程中,心肌细胞、心肌成纤维细胞、血管内皮细胞等均发挥了重要作用。但 NLRP3 炎性小体可对不同细胞产生不同的影响(见图 2),随后导致心肌细胞肥大、心室重塑和心功能障碍,导致 CHF 的发生^[28-34]。

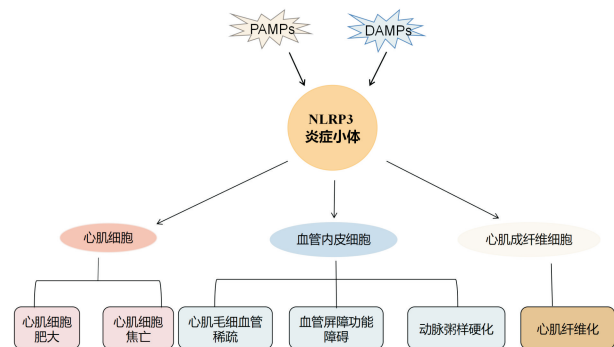


图2 NLRP3 炎性小体对不同细胞产生不同影响
 Figure 2 NLRP3 inflammasome has different effects on different cells

心肌细胞是心脏的主要构成细胞。无论是急性还是慢性的心肌细胞损伤,都会促进 CHF 的进展。细胞焦亡,是先天性免疫中机体对抗病原体的重要步骤,其可以引发局部炎症,同时还能扩大炎症反应^[17-18]。细胞焦亡途径包括依赖 Caspase-1 介导的典型途径以及依赖 Caspase-4、5、11 的非典型途径^[17]。NLRP3 炎性小体可依赖其效应蛋白 Caspase-1,裂解 Gasdermin D(GSDMD)并释放其 N-端的结构域,介导膜孔形成、细胞肿胀和快速裂解,促进细胞内容物释放,如 IL-1 β 和 IL-18 等,激活强烈的炎症反应,诱导细胞病理性死亡,驱使 CHF 的发生^[19-25]。除了心肌细胞发生焦亡之外,NLRP3 炎性小体诱导的心肌细胞肥大也是加速 CHF 的重要机制。心肌肥大是在心脏的一种适应性及代偿性的改变,心肌细胞的代偿性肥大在早期

可以维持心脏功能,但是肥厚的心肌细胞晚期会导致心脏发生不良重塑发展为 CHF^[26-27]。行 TAC 术建立的心肌肥大小鼠模型与对照组相比,其 NLRP3 水平较对照组明显上升,而在使用抑制剂抑制 NLRP3 炎性小体后,可缓解压力负荷超载引起的心肌肥大^[28-29]。这也证实了 NLRP3 炎性小体在促进 CHF 进程中发挥了重要作用。

心肌成纤维细胞是心脏间质的重要组成部分,其也在心脏的修复和重塑中发挥着重要作用^[30]。在心肌发生缺血等损伤后,NLRP3 炎性小体在早期试图修复受损组织,但 NLRP3 炎性小体长期的慢性刺激会诱导心肌成纤维细胞的分化,合成胶原蛋白等细胞外基质,导致心脏的不良重构,驱动 CHF 的发展^[30]。研究发现,NLRP3 炎性小体的激活能显著上调由氧化三甲胺处理的小鼠心脏组织中蛋白胶原 I 和胶原蛋白 III 的表达水平,而抑制 NLRP3 能抑制心肌成纤维细胞的增殖和胶原蛋白的分泌^[31]。这也同时说明了 NLRP3 炎性小体有助于心肌纤维化的进展,而这种病理变化可通过抑制 NLRP3 炎性小体来减弱。

心脏的血管内皮细胞积极参与炎症进展的调节,对心血管稳态具有重要意义。被激活的 NLRP3 炎性小体分泌大量 IL-1 β 和 IL-18,促进内皮细胞的氧化应激和炎症反应。与此同时,内皮细胞的破坏又增加了新的 DAMPs 促进了 NLRP3 炎性小体的激活^[32]。在糖尿病模型中发现,NLRP3 炎性小体可通过促进内皮屏障功能障碍、心肌毛细血管稀疏和内皮-间充质转变(EndMT)形成糖尿病心肌病,加速 CHF 的进程^[33]。同时,内皮细胞的损伤也是形成动脉粥样硬化的关键一步。内皮细胞损伤后,单核细胞粘附在病变部位,分化成巨噬细胞,吞噬 oxLDL 等转变为泡沫细胞,形成动脉粥样硬化。随后可引起管腔狭窄或闭塞,促进 CHF 的发展^[34]。

3 靶向治疗 NLRP3 炎性小体

越来越多的证据表明,NLRP3 炎性小体参与了 CHF 的发展。了解 NLRP3 炎性小体在不同条件下的激活及致病机制,有助于我们为 CHF 寻找可能的治疗靶点。目前关于靶向治疗 NLRP3 炎性小体其主要包括抑制 NLRP3 炎性小体的激活和抑制其下游炎症因子 IL-1 β 等。

3.1 NLRP3 抑制剂

NLRP3 炎性小体的激活过程主要包括两个步骤,因此或许可以通过抑制 NLRP3 炎性小体激活的某一步骤来抑制 NLRP3 炎性小体。目前学者们发现的 NLRP3 抑制剂主要有 MCC950、OLT1177、秋水仙碱等。

MCC950 是一种小分子化合物,其可与 NACHT 结构域内的 Walker B 位点非共价结合。

ATP 在 NLRP3 的组装过程中是必不可少的,而 MCC950 与 Walker B 位点连接后,会导致 ATP 水解,从而抑制 NLRP3 炎性小体的活化^[35]。除此之外,还有研究者发现 MCC950 可导致 NLRP3 的开放活性构象闭合至非活性状态^[36]。在动物模型中,MCC950 被证实不仅可以改善正常小鼠的心功能障碍,其同时还可以通过改善心脏代谢来缓解肥胖小鼠压力负荷超载诱导的心力衰竭,这也为 NLRP3 抑制剂在肥胖 CHF 患者中的临床应用提供了相关实验依据^[37-38]。

化合物 OLT1177(Dapansutrile),是一种小分子口服 NLRP3 的选择性抑制剂。OLT1177 通过抑制 ATP 酶来阻止 NLRP3 与 ASC 的相互作用,从而阻止 NLRP3 炎性小体集聚,抑制其活化^[39]。在缺血性心力衰竭的小鼠模型中,OLT1177 被证实可预防左心室舒张功能障碍,降低发生梗死后心力衰竭的风险^[40]。随后在一项随机、双盲的 IB 临床试验中发现,口服 NLRP3 抑制剂 OLT1177 对于 NYHA 分级 II ~ III 级的稳定型 HF rEF 患者来说是安全的^[41]。

秋水仙碱,是一种三环类生物碱,主要用于治疗痛风等炎症性疾病。在心血管疾病方面,秋水仙碱被证实可应用于急性和复发性心包炎、冠脉综合征、心房颤动、心力衰竭等^[42]。秋水仙碱可以通过多种方式来抑制 NLRP3 炎性小体,从而发挥抗炎作用。秋水仙碱可有效抑制 P2X7 受体从而阻断钾外流,从而抑制 NLRP3 炎性小体的激活。不仅如此,秋水仙碱还可以抑制微管合成,促进微管的降解,抑制 NLRP3 炎性小体的组装^[43]。秋水仙碱在急性冠脉综合征中的疗效也通过秋水仙碱心血管结局实验(COLCOT)这项大型多中心的随机实验得到了证实^[44]。除此之外,秋水仙碱还被证实可缓解全身炎症和减弱 NLRP3 炎症激活,减轻高盐饮食诱导的心衰大鼠模型中的心功能不全和纤维化^[45]。这些均在一定程度上肯定了秋水仙碱在 CHF 中的治疗疗效,而且其主要是通过抑制 NLRP3 炎性小体缓解炎症来实现的。

3.2 IL-1 β 抑制剂

IL-1 β 是 NLRP3 炎性小体促使 CHF 发生发展过程中的重要炎症因子。目前已有大量实验结果显示 IL-1 β 会导致心脏功能障碍和促进 CHF 的发展^[14-15]。在 Canakinumab 抗炎性血栓形成(CANTOS)的随机、双盲试验中发现,使用 Canakinumab 抑制 IL-1 β 抗炎可显著降低既往心肌梗死患者的心血管事件总数和残余炎症风险^[46]。除此之外,阻断 IL-1 受体在心血管疾病中也可获益。最近的研究证实,使用 IL-1 受体阻断剂可减少 STEMI 患者的心力衰竭^[47]。

4 小结与展望

总而言之,CHF 发生的病理生理过程,NLRP3 炎性小体在 CHF 的发展中发挥了重要作用,我们需要在早期控制炎症的发生,避免慢性炎症和 CHF 的进一步发展。目前 CHF 的治疗尚未进入抗炎时代,但随着越来越多的研究者将目光转移至 CHF 的抗炎因子治疗中,人们逐渐了解 NLRP3 炎性小体在 CHF 发生发展过程中的作用。了解 NLRP3 炎性小体在 CHF 中发生的机制可以对 CHF 的发病机制以及其预防和治疗的潜在治疗靶点产生新的见解,将来或许可以为 CHF 治疗提供新抗炎治疗的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure[J]. *Card Fail Rev*, 2017, 3(1): 7-11.
- [2] Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure[J]. *Euro J Heart Fail*, 2020, 22(8): 1342-1356.
- [3] Castillo EC, Vázquez-Garza E, Yee-Trejo D, et al. What is the role of the inflammation in the pathogenesis of heart failure? [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(11): 139.
- [4] Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in heart failure: JACC State-of-the-Art Review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(11): 1324-1340.
- [5] Zhong J, Shi G. Regulation of inflammation in chronic disease[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 737.
- [6] 李建军, 杨进刚. “融合”学说: 胆固醇, 炎症与动脉粥样硬化的新视野[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(4): 265-266.
- [7] Mesquita T, Lin YN, Ibrahim A. Chronic low-grade inflammation in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Aging Cell*, 2021, 20(9): e13453.
- [8] Huang Y, Xu W, Zhou R. NLRP3 inflammasome activation and cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(9): 2114-2127.
- [9] Paik S, Kim JK, Silwal P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1141-1160.
- [10] Suetomi T, Willeford A, Brand CS, et al. Inflammation and NLRP3 inflammasome activation initiated in response to pressure overload by Ca²⁺/Calmodulin-dependent protein kinase II δ signaling in cardiomyocytes are essential for adverse cardiac remodeling[J]. *Circulation*, 2018, 138(22): 2530-2544.
- [11] Willeford A, Suetomi T, Nickle A, et al. CaMKII δ -mediated inflammatory gene expression and inflammasome activation in cardiomyocytes initiate inflammation and induce fibrosis[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(12): 111.
- [12] Marchetti C, Toldo S, Chojnacki J, et al. Pharmacologic Inhibition of the NLRP3 Inflammasome Preserves Cardiac Function After Ischemic and Nonischemic Injury in the Mouse[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 66(1): 1-8.
- [13] Segiet OA, Piecuch A, Mielanczyk L, et al. Role of interleukins in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Anatol J Cardiol*, 2019, 22(6): 287-299.
- [14] Baum JR, Long B, Cabo C, et al. Myofibroblasts cause heterogeneous Cx43 reduction and are unlikely to be coupled to myocytes in the healing canine infarct[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 302(3): H790-800.
- [15] Bracey NA, Beck PL, Muruve DA, et al. The Nlrp3 inflammasome promotes myocardial dysfunction in structural cardiomyopathy through interleukin-1 β [J]. *Exp Physiol*, 2013, 98(2): 462-472.
- [16] Xiao H, Li H, Wang JJ, et al. IL-18 cleavage triggers cardiac inflammation and fibrosis upon β -adrenergic insult[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(1): 60-69.
- [17] 黄兰松, 刘燕, 黄照河. 细胞焦亡及其在心肌缺血再灌注损伤中作用机制[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 35(2): 111-116.
- [18] Wang Q, Wu J, Zeng Y, et al. Pyroptosis: A pro-inflammatory type of cell death in cardiovascular disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510: 62-72.
- [19] Shen S, Wang Z, Sun H, et al. Role of NLRP3 Inflammasome in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Ventricular Remodeling[J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e934255.
- [20] Sharif H, Wang L, Wang WL, et al. Structural mechanism for NEK7-licensed activation of NLRP3 inflammasome[J]. *Nature*, 2019, 570(7761): 338-343.
- [21] Xu Z, Chen ZM, Wu X, et al. Distinct molecular mechanisms underlying potassium efflux for NLRP3 inflammasome activation[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 609441.
- [22] Tapia-Abellán A, Angosto-Bazarra D, Alarcón-Vila C, et al. Sensing low intracellular potassium by NLRP3 results in a stable open structure that promotes inflammasome activation [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(38): eabf4468.
- [23] Fujiwara M, Matoba T, Koga JI, et al. Nanoparticle incorporating Toll-like receptor 4 inhibitor attenuates myocardial ischaemia-reperfusion injury by inhibiting monocyte-mediated inflammation in mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(7): 1244-1255.
- [24] Song E, Jahng JW, Chong LP, et al. Lipocalin-2 induces NLRP3 inflammasome activation via HMGB1 induced TLR4 signaling in heart tissue of mice under pressure overload challenge [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(6): 2723-2735.
- [25] Zhang L, Ai C, Bai M, et al. NLRP3 Inflammasome/Pyroptosis: A Key Driving Force in Diabetic Cardiomyopathy[J]. *Inter J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10632.
- [26] Sokolova M, Sjaastad I, Louwe MC, et al. NLRP3 In-

- flammasome Promotes Myocardial Remodeling During Diet-Induced Obesity[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1621.
- [27] Wei H, Bu R, Yang Q, et al. Exendin-4 protects against hyperglycemia-induced cardiomyocyte Pyroptosis via the AMPK-TXNIP Pathway[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019:8905917.
- [28] Ma S, Feng J, Lin X, et al. Nicotinamide riboside alleviates cardiac dysfunction and remodeling in pressure overload cardiac hypertrophy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:5546867.
- [29] Ren B, Feng J, Yang N, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates angiotensin II-induced myocardial hypertrophy through repressing NLRP3 inflammasome and oxidative stress via modulating SIRT1/NF- κ B pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98:107841.
- [30] Pinar AA, Scott TE, Huuskes BM, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome to treat cardiovascular fibrosis[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 209:107511.
- [31] Pinar AA, Scott TE, Huuskes BM, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome to treat cardiovascular fibrosis[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 209:107511.
- [32] Bai B, Yang Y, Wang Q, et al. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9):776.
- [33] Ding K, Song C, Hu H, et al. The Role of NLRP3 Inflammasome in Diabetic Cardiomyopathy and Its Therapeutic Implications[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:3790721.
- [34] 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.
- [35] Bakhshi S, Shamsi S. MCC950 in the treatment of NLRP3-mediated inflammatory diseases: Latest evidence and therapeutic outcomes[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 106:108595.
- [36] Tapia-Abellán A, Angosto-Bazarra D, Martínez-Banaclocha H, et al. Addendum: MCC950 closes the active conformation of NLRP3 to an inactive state[J]. *Nat Chem Biol*, 2021, 17(3):361.
- [37] Wang M, Zhao M, Yu J, et al. MCC950, a Selective NLRP3 Inhibitor, Attenuates Adverse Cardiac Remodeling Following Heart Failure Through Improving the Cardiometabolic Dysfunction in Obese Mice[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:727474.
- [38] Zhao M, Zhang J, Xu Y, et al. Selective Inhibition of NLRP3 inflammasome reverses pressure overload-induced pathological cardiac remodeling by attenuating hypertrophy, fibrosis, and inflammation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99:108046.
- [39] El-Sharkawy LY, Brough D, Freeman S. Inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. *Molecules*, 2020, 25(23):5533.
- [40] Aliaga J, Bonaventura A, Mezzaroma E, et al. Preservation of Contractile Reserve and Diastolic Function by Inhibiting the NLRP3 Inflammasome with OLT1177[®] (Dapansutril) in a Mouse Model of Severe Ischemic Cardiomyopathy Due to Non-Reperused Anterior Wall Myocardial Infarction[J]. *Molecules*, 2021 Jun 9;26(12):3534.
- [41] Wohlford GF, Van Tassel BW, Billingsley HE, et al. Phase 1B, randomized, double-blinded, dose escalation, single-center, repeat dose safety and pharmacodynamics study of the oral NLRP3 inhibitor dapansutril in subjects with NYHA II-III systolic heart failure[J]. *J Cardiovasc Pharma*, 2021, 77(1):49.
- [42] Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(28):2745-2760.
- [43] Li Y, Zhang Y, Lu J, et al. Anti-inflammatory mechanisms and research progress of colchicine in atherosclerotic therapy[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(17):8087-8094.
- [44] Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT) [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(42):4092-4099.
- [45] Shen S, Duan J, Hu J, et al. Colchicine alleviates inflammation and improves diastolic dysfunction in heart failure rats with preserved ejection fraction[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 929:175126.
- [46] Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. Inhibition of Interleukin-1 β and Reduction in Atherothrombotic Cardiovascular Events in the CANTOS Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(14):1660-1670.
- [47] Del Buono MG, Damonte JI, Chiabrando JG, et al. Effect of IL-1 blockade with anakinra on heart failure outcomes in patients with anterior versus nonanterior ST elevation myocardial infarction [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 79(6):774-780.

(收稿日期:2022-08-29)