

NLRP3 炎症小体在心血管疾病中的研究进展

李季¹, 曹桂霞²(综述), 史斌浩³, 王建飞^{1*}(审校)

(1.蚌埠医科大学研究生院,安徽蚌埠 233030;2.安徽医科大学安徽省第二人民医院临床学院,安徽合肥 230041;
3.安徽省第二人民医院心血管内科,安徽合肥 230041)

[摘要] 心血管疾病的病死率高居世界疾病病死率的首位。近年来有关核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体在心血管疾病中发挥的作用成为研究热点。其通过诱导相关通路的激活诱导炎症的发生,在心血管疾病的发生发展过程中发挥着重要作用。目前以NLRP-3炎症小体为作用靶点发挥抗心血管疾病作用的药物也得到了广泛的研究。本文主要就NLRP-3炎症小体在心力衰竭、动脉粥样硬化、心肌再灌注损伤、高血压、心肌病及心律失常等方面的研究进展进行综述,以期能对心血管疾病的诊疗提供新的思路。

[关键词] 心血管疾病;核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3;综述文献 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.08.021

[中图分类号] R54 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)08-0987-07

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)已成为世界死亡疾病谱中的重要原因。截至2019年,全球CVD患者已高达5.23亿,而炎症反应对于心血管疾病的发生发展起到了很重要的作用^[1]。近年来,关于NLRP3炎症小体在心血管疾病中的作用得到了广泛的关注。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体是一种早期炎症反应的胞浆复合体,通过活化的半胱天冬酶1(Caspase-1)将白细胞介素原1 β 前体(pro-interleukin-1 beta, pro-IL-1 β)、白细胞介素原18前体(pro-interleukin-18, pro-IL-18)转化为成熟形式的白细胞介素1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、白细胞介素18(interleukin-18, IL-18)以及促进细胞膜孔洞的产生,导致高度促炎细胞死亡过程,而阻断相关因子的活化可以延缓心血管疾病的发生和发展。本文将对NLRP3炎症小体在心血管疾病中的作用进行综述。

1 NLRP3 概述

1.1 NLRP3 的结构 NLRP3 是一种重要的相对

分子质量为115 000的蛋白。其具有3个结构域,分别是中心寡聚结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)、C末端富亮氨酸重复(leucine-rich repeat, LRR)结构域和内在N端效应吡喃结构域(pyrin domain, PYD)。其中PYD结构域可以募集凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)适配器(含有半胱天冬酶招募区(caspase recruitment domain, CARD)或半胱天冬酶募集结构域的细胞凋亡相关Speck样蛋白)^[2]。

1.2 NLRP3 的激活及相关信号通路 NLRP3 是研究最多的炎症小体家族成员,因为它与几种自身炎症综合征和其他与代谢、退行性和炎症过程相关的疾病的病理生理学有关。NLRP3炎症小体的激活主要根据是否存在Caspase-1依赖分为2种不同的诱导方式:“经典”途径和“非经典”途径。

典型的NLRP3炎症小体的激活始于由几类受体驱动的启动信号,启动过程由模式识别受体信号触发,例如Toll样受体2/4(Toll like receptor 2/4, TLR2/4)激活或肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)信号传导,随后通过核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)依赖性途径导致NLRP3小体、pro-IL-1 β 和pro-IL-18的转录激活,然后通过病原相关分子模型(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)、损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)或铁调素抗菌肽(hepcidin antimicrobial peptide, HAMP)的激

[收稿日期]2023-05-08

[基金项目]安徽省高校自然科学研究一般项目(ZR2021B003)

[作者简介]李季(1999-),男,安徽滁州人,蚌埠医科大学医学硕士研究生,从事心血管内科疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:lij10117@outlook.com

活,募集 ASC 和 Caspase-1 形成炎性小体复合体^[3-4]。活化后的 Caspase-1 通过裂解 gasdermin D (GSDMD) 并释放其活性 N 末端结构域 (Gasdermin D-NT),将 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 切割成它们的活性形式 IL-1 β 和 IL-18,并且通过诱导 GSDMD 的裂解,使其从 C 端阻遏结构域释放,其裂解的 Gasdermin D-NT 在膜上形成孔,介导 IL-1 β 和 IL-18 的分泌和细胞焦亡^[5],如果细胞膜上的气孔不能修复,焦亡将以促炎细胞因子释放的爆发和大量细胞内成分如炎性体寡聚物或高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 等的排出,导致高度促炎细胞死亡过程。被巨噬细胞主动分泌的 HMGB1 通过 TLR2/TLR4-NF- κ B 途径激活炎症小体,引起无菌性炎症^[6]。由此,可能存在由 HMGB1 介导的 NLRP3 炎症小体激活的正性循环。

“非经典”途径(半胱天冬酶-1-非依赖途径)主要在革兰阴性菌中通过病原相关分子模型 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 发挥作用,其通过含 Toll/白细胞介素 1 受体 (Toll-IL-1 receptor domain, TIR) 结构域的接头诱导 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β , TRIF) 去激活 TLR4 受体,从而进一步诱导 I 型干扰素 α (interferon- α , IFN- α) 和 IFN- β 的表达。IFN- α / β 受体 (interferon alpha/beta receptor, IFNAR) 1 和 2 与 I 型 IFN 结合,并在下游激活转录因子信号转导器和转录激活蛋白 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 1 和 2 的磷酸化及其核易位,最终诱导鸟苷酸结合蛋白 (guanylate-binding protein, GBP), 免疫相关 GTP 酶家族成员 b10 (immunity-related GTPase b10, IRGB10)、半胱天冬酶 11 和 GSDMD 的表达。GBP 和 IRGB10 的表达可以帮助革兰阴性细菌发生裂解。因此,脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 由细菌膜排入细胞质,进而激活鼠体内的半胱天冬酶 11 及其人类直系同源半胱天冬酶 4 和 5,最终活化的半胱天冬酶 4/5/11 切割 GSDMD;切割 N 端 GSDMD 片段介导钾离子流出,活化 NLRP3-Caspase-1 依赖性途径,由此激活各自的白介素家族成员^[7]。

2 NLRP3 与心血管疾病

NLRP3 激活可以通过促炎性 Caspase 家族的一些成员切割 GSDMD 介导的经典/非经典炎症小体焦亡途径诱导细胞凋亡。细胞焦亡可以通过诱导

心脏血管内皮细胞损伤、破坏动脉斑块的稳定性、心肌肥大、心肌纤维化等心脏超微结构的改变,进而导致更显著的损害和心血管疾病的不良预后。

2.1 NLRP3 与心力衰竭 (heart failure, HF) NLRP3 炎症小体在 HF 发生发展中发挥着重要作用,IL-1 β 是 NLRP3 炎症小体的产物,是一种可溶性心脏抑制剂因子,可诱导可逆的心功能障碍表型^[8]。心力衰竭根据射血分数范围分类可分为:射血分数保留性心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)、射血分数中间范围的心力衰竭 (heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF) 以及射血分数将降低的心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)。Tet 甲基胞嘧啶双加氧酶 2 (ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 2, TET2), 一种表观遗传调节因子,突变造血细胞的克隆扩增通过 NLRP3 介导的 IL-1 β 过度生成导致不良心脏重塑^[9]。有研究发现,在 HFpEF 小鼠体内检测到 NLRP3 炎症小体在线粒体上的组装增加,表现出 IL-1 β /IL-18 的过量产生和组织纤维化。Ca²⁺/钙调素依赖性蛋白激酶 II δ (Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II δ , CaMK II δ) 在 NLRP3 的激活中起重要作用,在主动脉缩窄的小鼠中, CaMK II δ 被选择性地从心肌细胞中删除后,小鼠体内显示出 NLRP3 炎症小体的活化减少,纤维化及收缩功能障碍的减轻^[10]。HFpEF 往往伴随室性心律失常的易感性增加、不良电重塑、心率变异性受损、交感神经兴奋性增强,在髓样分化因子 1 (myeloid differentiation protein 1, MD1) 缺失时, NLRP3 炎症小体的激活和 IL-1 β 释放增加,进而增加室性心律失常的发生风险^[11]。恩格列净通过减少衰竭心室肌细胞的肌浆网 Ca²⁺ 渗漏并减少心室细胞胞浆 Ca²⁺ 和增加线粒体中的 Ca²⁺, 进而减弱 NLRP3 炎症小体的激活,在 HFrEF 的治疗发挥重要作用^[12]。NLRP3 炎症小体在多种 HF 的发病机制中以及相关 HF 发症中发挥着重要作用。

2.2 NLRP3 与动脉粥样硬化 动脉粥样硬化通常被认为是内皮损伤的结果,随后巨噬细胞吞噬低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 颗粒形成泡沫细胞。泡沫细胞有助于动脉粥样硬化在斑块中的积累并分泌促炎细胞因子,如 TNF- α 和 IL-1 β 等。这些细胞因子与炎症细胞一起增强早期动脉粥样硬化斑块的发展^[13], 在 CANTOS 试验 (Canakinumab 抗炎血栓形成结果研究) 中,使用 IL-1 β 中和抗体靶向 IL-1 β 已被证明对心血管疾病

有益^[14]。而 NLRP3 炎性小体作为 IL-1 β 的重要产生者,其在动脉粥样硬化的发生发展中具有重要作用。在动脉粥样硬化发展中,胆固醇结晶的体积增加,导致斑块的稳定性降低,使尖锐的胆固醇结晶(cholesterol crystals,CCs)穿孔纤维帽,导致斑块破裂。有研究表明,CCs 可通过多种途径激活 NLRP-3 炎症小体从而促进动脉粥样硬化的发展,首先其可通过诱导溶酶体损伤、氧化应激反应转录因子核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)相关的机制来促进 NLRP3 炎症小体活化,其中 CCs 通过增加 CD36 表达来触发 NLRP3 炎症小体活化,CD36 可以促进氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein,oxLDL)向巨噬细胞的摄取,进一步促进细胞内胆固醇结晶形成直接激活和 NLRP3 炎症反应,并且 oxLDL 也可以有效地启动巨噬细胞参与 CCs 介导的 NLRP3 炎症反应,而 oxLDL 是低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)通过受损的血管内皮进入管壁内膜,并被氧化修饰而来,低密度脂蛋白是作为引发动脉粥样硬化的常见病因之一,其次 CCs 也通过激活 C5a 和 C5aR 补体途径以及促进中性粒细胞释放中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular trap,NET)触发 NLRP3 炎症小体的激活。有研究表明,NLRP3 炎症小体与 NET 之间有潜在的联系,推测 CCs 可能也可以通过 NET 的途径激活 NLRP3 炎症小体^[15]。但 NET 激活 NLRP3 炎性体的机制有待进一步阐明,进一步揭示 CCs 与 NET 释放的联系机制会是一种新的治疗动脉粥样硬化的方法。研究发现,中性粒细胞会可能通过迁移到糖尿病患者的炎症部位,分泌细胞因子和生长因子 IL-8、IL-1 β 、TNF- α 和 IL-1ra、基质金属蛋白酶 9/12(matrix metalloproteinase 9/12,MMP9/12),并增强氧化应激和细胞凋亡从而发挥作用,NLRP3 炎性小体的激活进一步增强了巨噬细胞的迁移能力,并增加了巨噬细胞溶酶体中的脂质沉积。这些事件促进巨噬细胞进入动脉壁,刺激泡沫细胞形成,最终促进动脉粥样硬化^[16]。综合以上研究可知,通过降低机体 NLRP3 炎性小体含量,能对动脉粥样硬化进程能起延缓乃至逆转作用。但从作者对文献的研读中得知,现有研究多针对 NLRP3 炎性小体具有抑制作用,继而起到抗动脉粥样硬化效果。Qiao 等^[17]通过实验证明,分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy,CMA)通过诱导 NLRP3 蛋白的降解抑制 NLRP3 炎症小体活化,在动脉粥样硬

化的发病机制中起重要作用。在动脉粥样硬化的发生、发展中 NLRP3 炎性小体可在很多方面发挥作用,而在动脉粥样硬化治疗方面,不仅仅可以通过各种途径抑制 NLRP3 的表达,同样通过促进其代谢也可以达到很好的治疗效果,这可能是治疗动脉粥样硬化的一种新的策略。

2.3 NLRP3 与心肌缺血再灌注损伤(myocardial Ischemia reperfusion injury,MIRI) MIRI 的产生及氧化应激或与活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生、Ca²⁺ 超载等显著相关,而 ROS、Ca²⁺ 超载等也可以诱导 NLRP3 的激活,于是推测 NLRP3 与 MIRI 之间可能存在一定的相关性。有研究表明,尿酸水平升高可诱发氧化应激和内皮功能障碍,与非高尿酸血症患者相比,MI/R 后高尿酸血症患者的心肌梗死面积更大,有研究发现尿酸(uric acid,UA)通过促进 ROS 生成来加剧 NLRP3 炎症级联反应和焦亡的激活,而炎症小体抑制剂可以部分逆转损伤^[18]。有研究发现,DEX 通过促进 miR-346-3p/CaMK II d 轴表达,进而抑制 NF- κ B/NLRP3 炎症小体通路的激活、Ca²⁺ 超载减轻 MIRI 后的损伤,并初步提出由对 NLRP3 炎症小体的抑制进而对 Ca²⁺ 过载产生影响进而在 MIRI 中发挥作用,但未就 Ca²⁺ 过载和 NLRP3 炎症小体在心肌缺血中的具体机制进行详细阐述^[19]。另外,有实验发现在再灌注 1 h 内使用 NLRP3 炎症小体抑制剂对小鼠 MIRI 模型进行治疗可抑制缺血再灌注损伤引起的继发性炎症损伤及梗死的大小,在 Olsen 等^[20]的离体缺血/再灌注 Langendorff 模型中表明,缺血期间初始 NLRP3 激活的有益作用,后期应抑制以改善组织愈合。总之,NLRP3 炎症小体在 MIRI 中发挥着重要作用,但 NLRP3 在 MIRI 的具体机制有待进一步研究,但针对 NLRP3 可能成为未来治疗 MIRI 的新的靶点。

2.4 NLRP3 与原发高血压 高血压是心脑血管病的主要危险因素。研究表明,在高血压患者中以及原发性高血压模型小鼠主动脉中膜中,NLRP3、ASC、Caspase-1 和 IL-1 β 的 mRNA 水平和蛋白水平高于对照组,并发现组织和炎性细胞内的 NF- κ B 通过对 NLRP3 的激活可致原发性高血压患者循环和组织 IL-1 β 和 IL-18 水平升高,且高血压与 NLRP3 基因多态性存在很强的联系,在另一实验中,用 shRNA 对 NLRP3 基因进行抑制时,NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 蛋白表达降低,Caspase-1 的活性也相对降低。这种表现进一步证明了存在 NLRP-3 炎症小体的激活,通过对 NLRP3

的抑制可以减弱血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)表型转化及对原发性高血压大鼠血管平滑肌的增殖有一定的抑制作用^[21], NLRP3可能是缓解高血压慢性血管炎症的关键靶点。血压的盐敏感性是心血管疾病发病率和病死率的独立预测指标。最近有研究指出,在高盐环境下,钠通过上皮钠通道(epithelial sodium channel, EnaC)导致抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APCs)中 isolevuglandins(一种 γ -酮醛)形成,进而介导了 NLRP3 的激活,诱导收缩压升高,形成盐敏感型高血压^[22],但其未对 IsoLG 激活 NLRP3 的具体机制进行阐述,这一通路的研究可能会为盐敏感型高血压人群提供新的治疗思路。TLR4 在 NLRP3 炎症小体的形成中起重要作用,其可以通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路活化 NLRP3 炎症小体,通过 TLR4 shRNA 对 TLR4 基因的抑制,Ang II 诱导的 VSMC 中 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的表达水平下调, VSMC 的增殖能力产生抑制^[23]。有研究提到,高血压所带来的慢性缺氧,可以使细胞的代谢方式改变,被 TLR4 信号激活的巨噬细胞需要向糖酵解代谢转换,并提出 AXL(一种酪氨酸蛋白激酶受体)和 TLR4 之间的交叉信号通过增强 STAT1,从而指导心肌巨噬细胞中缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)诱导的糖酵解代谢转换,并通过 NLRP-3 炎症小体的活化以促进 IL-1 β 的分泌^[24]。如果通过某种方式去抑制糖酵解代谢从而达到抑制 NLRP3 炎症小体的活化可能是一种治疗高血压的新思路。在常氧中, SIRT3 可以抑制线粒体 ROS 的产生来负调节 HIF-1 α , HIF-1 α 是在缺氧诱导的代谢重编程过程中诱导糖酵解基因表达的关键转录因子,通过诱导 SIRT3 的缺失可将巨噬细胞代谢表型从氧化磷酸化转变为糖酵解,引起细胞内的 NLRP3 活化和 IL-1 β 释放升高,促进 IV 型胶原沉积^[25],进而促进高血压的发展。总的来说, NLRP3 在原发性高血压发展的很多方面存在着很强的联系。

2.5 NLRP3 炎症小体与心肌病 心肌病作为一组异质性心脏病,近年来,越来越多的研究表明, NLRP3 炎症小体在心肌病的发生发展中发挥着重要作用。扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是 HF 最常见的病因之一, Zeng 等^[26]通过多柔比星诱导 DCM 的表征显示,多柔比星通过 ROS 依赖性途径激活 NLRP3 炎症小体和细胞焦亡,用 NLRP3 或 Caspase-1 的抑制剂抑制 Dox 诱导的 NLRP3 炎症小体活化和焦亡,原先 Dox 诱导产生

的心功能不全和心肌损伤减轻,证明了 NLRP3 炎症小体 Caspase-1 激活途径引发的心肌细胞焦亡和 DCM 发病之间的重要联系,运用 NLRP3 炎症小体抑制剂可能逆转 DCM 所带来的心肌损伤。在糖尿病的治疗中,以二甲双胍为代表的药物治疗起到了关键的作用。但有研究发现,他在保护改善糖尿病心肌病中也发挥了重要作用。Yang 等^[27]先后用二甲双胍和单磷酸腺苷活化蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]抑制剂作用于造模好的糖尿病心肌病的小鼠,发现二甲双胍可以直接通过激活 AMPK/自噬并随后抑制糖尿病心肌病中的 NLRP3 炎症小体而具有心脏保护和抗炎作用。心肌病作为脓毒症患者常见的并发症之一,但脓毒症所致的心肌病所带来的心功能障碍可能是功能性而非结构性心脏异常。有研究称, NLRP3 介导的 IL-1 β 激活在脓毒性心肌病的发病机制中发挥作用,其通过 IL-1 受体复合物(IL-1R1/IL-1RAcP)激活 NF- κ B,最后导致心脏萎缩以及收缩期和舒张期心脏功能下降,这反过来又会引起促炎因子的释放,形成恶性循环,而沉默脓毒症的小鼠体内的 NLRP3 基因发现心脏功能得到了保留,提示抑制 NLRP3 可以预防脓毒性心肌病的发生^[28]。致心律失常性心肌病(arrhythmogenic cardiomyopathy, ACM)是一种主要由编码桥粒蛋白的基因突变引起的遗传性心脏病,可导致发生室性心律失常的发生,来自 ACM 患者的诱导多能干细胞来源的心肌细胞具有增强的 NF- κ B 信号传导, NF- κ B 活化可促进炎症和肌细胞死亡,而阻断 NF- κ B 可逆转 ACM 表型,而 NF- κ B 可以介导 NLRP3 炎症小体的启动^[29]。柯萨奇病毒 B3(coxsackie virus B3, CVB3)通过激活组织蛋白酶 B 等方式诱导 NLRP3 炎症小体的形成, Yu 等^[30]通过引入钙蛋白酶抑制剂的转基因的小鼠表明钙蛋白酶 CVB3 诱导形成病毒性心肌炎中可通过经典和非经典途径细胞途径激活 NLRP3 炎症小体从而激发后续的细胞焦亡,加重心肌细胞损伤、炎症和纤维化。

2.6 NLRP3 炎症小体与心律失常 世界心律失常大会 2015 年报告指出,我国约有 2 000 万心律失常患者,且发病例数逐年上升^[31]。笔者在阅读文献时发现, NLRP3 炎症小体在多种类型的心律失常中亦发挥着重要作用。心房颤动是临床上最常见的心律失常之一,其发病机制是多方面和复杂的,但局灶性异位活动和折返被认为是心房颤动发生的基本致心律失常机制, Yao 等^[32]通过评估了阵发性心房颤动(paroxysmal atrial fibrillation, pAF)或慢性 AF

(chronic atrial fibrillation, cAF)病史的患者的心房全组织裂解物中 NLRP3、ASC 和活性 Caspase-1 的蛋白质水平发现,与无心房颤动病史的对照组相比, NLRP3 炎症小体仅活性增加, NLRP3 的蛋白水平保持不变, pAF 患者的总 NF- κ B 和磷酸化 NF- κ B (phospho-nuclear factor kappa-B, pNF κ B) 没有变化,相比之下, cAF 患者中 NF- κ B 的表达和磷酸化增加,其 NLRP3 炎症小体的转录也开始启动,并提出 NLRP3 信号增强可通过引起一系列的反应诱导心肌成纤维细胞(cardiac fibroblasts, CFs)的激活并和已活化的心肌细胞(Cardiomyocytes, CMs)诱导纤维化,促进 AF 发展。术后心房颤动(postoperative atrial fibrillation, POAF)是心脏手术的常见并发症,有研究表明, Toll 样受体 4 (toll-like receptors4, TLR4)、NF- κ B 以及嘌呤能 p2x7 受体(purinergic 2X7 receptor, P2X7R)的表达水平在 POAF 中增加,这表明 POAF 中存在心房 NLRP3 激活的启动和触发机制有所增加,且 POAF 患者与 pAF 和 cAF 个体可能存在相似的心房心肌细胞 NLRP3 信号激活,从而使 POAF 患者既易患短期的由手术炎症造成的 POAF,也易患长期 pAF 和/或 cAF^[33]。由此可见, NLRP3 炎症小体与 AF 有着很强的联系。室性心律失常作为糖尿病最常见的心律失常并发症,通过激活心脏巨噬细胞中的 TLR2 和 NLRP3 炎症小体以产生 IL-1 β 。IL-1 β 随后诱导心肌细胞中 AP 延长和钙离子活化的增加导致心律失常的电易损性增加。但当 TLR2、NLRP3、半胱天冬酶 1 或 IL-1R 缺失的情况下,发生室性心律失常的概率降低,且用 MCC-950 (NLRP3 抑制剂)治疗可逆转心脏电重塑并可以减少心律失常的发生^[34]。CaMK II δ 增强了心肌梗死(myocardial infarction, MI)后 NLRP3 炎症小体的激活,加重了不良心室重塑, Camk2n1 (一种内源性 CaMK II 抑制剂)通过抑制心肌细胞中的 CaMK II δ -p38/JNK-NLRP3 炎症小体途径显著减弱 MI 后小鼠的心室重塑并降低了室性心动过速(ventricular tachycardia, VT)/室性颤动(ventricular fibrillation, VF)的易感性^[35]。综上所述,以 NLRP3 炎症小体为治疗靶点在多种类型的心律失常中是有效的。

3 NLRP3 炎症小体抑制剂与心血管疾病

现在针对 NLRP3 炎症小体的抑制剂在心血管系统疾病中已取得了一些成果,目前已有多个 NLRP3 炎症小体抑制剂在临床表现出具有良好预

防和治疗心血管疾病(cardiovascular diseases, CVDs)效果。靶点包括 NLRP3-NLRP3 或 NLRP3-ASC 相互作用、ATP 结合域阻断 ATPase 活性丧失、NLRP3 转录抑制、Caspase-1 抑制、以及中和 IL-1 β 和 IL-18 等方式。MCC950 通过抑制 ASC 寡聚化阻断规范和非规范 NLRP3 炎症小体活化和 IL-1 β 产生,进而降低动脉粥样硬化短期模型中斑块内巨噬细胞内容物和斑块病变,缓解动脉粥样硬化斑块的形成和全身炎症,也可降低心房纤维化和 AF 易感性^[36]。硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)对于糖尿病心脏病(diabetic cardiomyopathy, DCM)中的 NLRP3 炎症小体的调节起到重要的作用,在 DCM 中,ROS 的过度刺激可致 TXNIP 从硫氧还蛋白中分离出来,并与 NLRP3 蛋白结合,调节 NLRP3 炎症小体的活性。硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)是哺乳动物中一种气体信号分子,硫化氢通常作为 H₂S 的外源供体,可以通过下调 TXNIP 的活性发挥对 NLRP3 炎症小体的抑制作用,进而缓解糖尿病心肌中的炎症反应^[37]。VX765 是一种选择性 Caspase-1 抑制剂,可以通过抑制 IL-1 β /p38 MAPK 途径上调 Cx43 表达并改善 MI 后大鼠心脏的细胞间通讯,显著减少了梗死面积,缓解了心功能不全和重塑^[38]。达泮舒脍是一种口服 NLRP3 炎症小体抑制剂,其在慢性的 HF_rEF 患者的治疗中显示出射血分数和运动时间的改善,并且患者对药物的耐受性良好且安全^[39]。

4 结 语

心血管疾病的发病受很多因素的影响,其发病机制也很复杂。各种因素对 NLRP3 炎症小体的激活和随后的相关信号通路的表达对心血管疾病的发生、发展过程具有重要影响。通过阻断或抑制 NLRP3 炎症小体通路的上游或者下游相关的细胞因子或基因的表达,可减轻心血管疾病中的炎症反应,对心肌细胞产生很好的保护作用。但现在大多数针对 NLRP3 炎症小体的药物尚处于动物实验阶段,并且对于 NLRP3 炎症小体在心血管疾病中的具体机制尚未完全阐述清楚,仍有待进一步的研究。目前针对 NLRP3 炎症小体的抑制剂已取得一定进展,很多药物已在临床治疗中得到证明。总之,炎症小体的发现丰富了人们对心血管疾病发病机制的认识, NLRP3 炎症小体可能会成为未来心血管疾病干预的新靶点。

[参考文献]

- [1] Lashgari NA, Roudsari NM, Momtaz S, et al. Regulatory mechanisms of vanillic acid in cardiovascular diseases: a review[J]. *Curr Med Chem*, 2023, 30(22):2562–2576.
- [2] Sergi CM. NLRP-3 inflammasome: a key target, but mostly overlooked following SARS-CoV-2 infection [J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(8):1307.
- [3] McKee CM, Coll RC. NLRP3 inflammasome priming: a riddle wrapped in a mystery inside an enigma[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108:937–952.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Zhu D, Zou H, Liu J, et al. Inhibition of HMGB1 ameliorates the maternal-fetal interface destruction in unexplained recurrent spontaneous abortion by suppressing pyroptosis activation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:782792.
- [7] Wallert M, Börmel L, Lorkowski S. Inflammatory diseases and vitamin E-what do we know and where do we go? [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65(1):e2000097.
- [8] 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 Pharmacol*, 2020, 77(1):49–60.
- [9] Miyamoto S. Autophagy and cardiac aging [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(4):653–664.
- [10] Olsen MB, Gregersen I, Sandanger Ø, et al. Targeting the inflammasome in cardiovascular disease [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2021, 7(1):84–98.
- [11] Yang HJ, Kong B, Shuai W, et al. Knockout of MD1 contributes to sympathetic hyperactivity and exacerbates ventricular arrhythmias following heart failure with preserved ejection fraction via NLRP3 inflammasome activation[J]. *Exp Phy*, 2020, 105(6):966–978.
- [12] Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, et al. Empagliflozin blunts worsening cardiac dysfunction associated with reduced NLRP3(Nucleotide-Binding Domain-Like Receptor Protein 3) inflammasome activation in heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(1):e006277.
- [13] Silvis MJM, Demkes EJ, Fiolet ATL, et al. Immunomodulation of the NLRP3 inflammasome in atherosclerosis, coronary artery disease, and acute myocardial infarction[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(1):23–34.
- [14] Qiao L, Ma J, Zhang Z, et al. Deficient chaperone-mediated autophagy promotes inflammation and atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2021, 129(12):1141–1157.
- [15] Zhang X, McDonald JG, Aryal B, et al. Desmosterol suppresses macrophage inflammasome activation and protects against vascular inflammation and atherosclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(47):e2107682118.
- [16] Jin Y, Fu J. Novel insights into the NLRP3 inflammasome in atherosclerosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(12):e012219.
- [17] Qiao L, Ma J, Zhang Z, et al. Deficient chaperone-mediated autophagy promotes inflammation and atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2021, 129(12):1141–1157.
- [18] Shen S, He F, Cheng C, et al. Uric acid aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury via ROS/NLRP3 pyroptosis pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133:110990.
- [19] Zheng X, Li J, Fan Q, et al. Dexmedetomidine alleviates myocardial ischemia/reperfusion-induced injury and Ca²⁺ overload via the microRNA-346-3p/CaMKII δ axis [J]. *Int J Cardiol*, 2021, 338:185–195.
- [20] Olsen MB, Gregersen I, Sandanger Ø, et al. Targeting the inflammasome in cardiovascular disease [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2021, 7(1):84–98.
- [21] Sun HJ, Ren XS, Xiong XQ, et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to VSMC phenotypic transformation and proliferation in hypertension [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10):e3074.
- [22] Pitzer A, Eljovich F, Laffer CL, et al. DC ENaC-dependent inflammasome activation contributes to salt-sensitive hypertension [J]. *Circ Res*, 2022, 131(4):328–344.
- [23] Qi HM, Cao Q, Liu Q. TLR4 regulates vascular smooth muscle cell proliferation in hypertension via modulation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(1):314–325.
- [24] DeBerge M, Grinton K, Subramanian M, et al. Macrophage AXL receptor tyrosine kinase inflames the heart after reperfused myocardial infarction [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(6):e139576.
- [25] Wei T, Gao J, Huang C, et al. SIRT3(Sirtuin-3) prevents Ang II (Angiotensin II)-induced macrophage metabolic switch improving perivascular adipose tissue function [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(2):714–730.
- [26] Zeng C, Duan F, Hu J, et al. NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis contributes to the pathogenesis of non-ischemic dilated cardiomyopathy [J]. *Redox Biol*, 2020, 34:101523.
- [27] Yang F, Qin Y, Wang Y, et al. Metformin Inhibits the NLRP3 Inflammasome via AMPK/mTOR-dependent Effects in Diabetic Cardiomyopathy [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(5):1010–1019.
- [28] Busch K, Kny M, Huang N, et al. Inhibition of the NLRP3/IL-1 β axis protects against sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(6):1653–1668.
- [29] Chelko SP, Asimaki A, Lowenthal J, et al. Therapeutic modulation of the immune response in arrhythmogenic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2019, 140(18):1491–1505.
- [30] Yu Y, Shi H, Yu Y, et al. Inhibition of calpain alleviates coxsackievirus B3-induced myocarditis through suppressing