

· 综述 ·

基于细胞焦亡理论探讨活血解毒类中药治疗动脉粥样硬化

顾问¹, 高京¹, 陈思玉¹, 崔鑫鑫², 王贺³, 司春婴^{1,3}, 关怀敏³(1. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学康复医学院, 河南 郑州 450000; 3. 河南中医药大学第一附属医院心内科, 河南 郑州 450000)

摘要: 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种累及人体动脉的慢性炎症性疾病。细胞焦亡作为一种炎症性质的细胞程序性死亡方式, 被证实与 AS 进展密切相关, 其特点是细胞膜完整性被破坏, 炎症因子及细胞内容物经膜孔释放引发局部强烈而持续的炎症反应。AS 病变组织中的细胞焦亡因血液循环积聚的脂质而过度激活, 继而释放大量炎症因子损伤血管内皮, 促进 AS 病变的形成与发展, 这与中医“痰瘀毒”致病机制相似。活血解毒类中药正是以“痰瘀毒”为病机治疗 AS 的药物, 具有抗炎降脂、改善循环等作用。因此, 活血解毒类中药可以将细胞焦亡作为靶点发挥抗 AS 的功效。

关键词: 动脉粥样硬化; 细胞焦亡; 炎症小体; 痰瘀毒; 活血解毒类中药

中图分类号: R285.5; R285.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)12-1877-06

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.12.20

Advances in the Study of Blood-activating and Detoxifying Chinese Herbal Medicines to Improve Atherosclerosis by Inhibiting Pyroptosis

GU Wen¹, GAO Jing¹, CHEN Siyu¹, CUI Xinxin², WANG He³, SI Chunying^{1,3}, GUAN Huaimin³(1. The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000 Henan, China; 2. Medical College of Rehabilitation, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000 Henan, China; 3. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000 Henan, China)

Abstract: Atherosclerosis (AS) is a chronic inflammatory disease involving human arteries and is responsible for many clinical cardiovascular diseases. In recent years, various cell death modalities have become popular for research on the pathogenesis of AS. Pyroptosis, as a programmed cell death of inflammatory nature, has been shown to be closely related to the progression of AS, which is characterized by the complete destruction of cell membranes and the release of inflammatory factors and cell contents through membrane pores, to trigger a strong and sustained local inflammatory response. Pyroptosis in AS lesions is caused by the over-activation of lipid accumulation in blood circulation, followed by the release of a large amount of inflammatory factors and the damage of vascular endothelium under the action of inflammatory factors, finally promote the formation and development of AS lesions. This is very similar to the pathogenic theory of "phlegm stasis and toxicity" in traditional Chinese medicine (TCM). Therefore, blood activating and detoxifying herbs, which have the efficacy of anti-inflammatory, lipid-lowering, blood circulation promotion, and guided by TCM theory of "phlegm stasis and toxicity" as the onset and process of AS, may play a powerful role in treating AS by regulating pyroptosis.

Keywords: Atherosclerosis; pyroptosis; inflammasome; phlegm stasis and toxicity; blood activating and detoxifying herbs

收稿日期: 2021-05-24

作者简介: 顾问, 男, 硕士研究生, 研究方向: 心血管疾病基础与临床研究。Email: 406118795@qq.com。通信作者: 司春婴, 男, 硕士, 讲师, 主治医师, 研究方向: 中西医结合防治冠心病等心血管疾病的基础与临床研究。Email: chunying1987@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81473507); 河南省科技厅科技攻关项目(212102311083); 河南省大学生创新创业训练计划项目(S202010471044); 河南中医药大学科研苗圃工程项目(MP2020-16); 河南中医药大学大学生创新学习项目(CXXM2020044)。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是累及动脉管壁的慢性炎症性疾病,以脂质沉积、内膜粥样斑块形成、血管硬化、弹性下降及管腔狭窄为主要病理改变。2019年《中国心血管健康与疾病报告》^[1]显示近年来城乡居民AS发病率逐年升高。既往AS发病机制研究主要集中在细胞凋亡与自噬、氧化应激、炎症等方面,而细胞焦亡(Pyroptosis)以炎症性质的死亡方式成为AS新的研究方向。细胞焦亡最显著的特征是炎症小体激活使细胞膜破裂和炎症因子释放引发炎症反应。中医理论“痰瘀毒”致AS的过程与炎症小体介导的细胞焦亡炎症反应促进AS的过程有相通之处^[2]。活血解毒类中药治疗AS正是以“痰瘀毒”为病机。因此本文总结活血解毒类中药调控细胞焦亡通路的研究成果,旨在为中医药防治AS提供参考。

1 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡

已知的细胞死亡方式可分为两类:一类是以坏死为代表的非程序性死亡,另一类则是以凋亡、自噬、铁死亡、焦亡等为代表的程序性死亡^[3]。科研人员发现不同的细胞死亡方式与人体各类疾病的发生发展密切相关,而且多种细胞死亡方式可同时存在于一种疾病中。

细胞焦亡是一种依赖半胱氨酸蛋白酶(Caspase)家族活性的炎性细胞死亡方式^[4],其最显著的特征是细胞膜表面形成多处孔道,胞膜完整性被破坏直至破裂,发生焦亡的细胞可通过这些孔道释放大量的炎症因子及细胞内容物进入间质,并募集更多的炎性细胞继而引发持续的炎症反应。细胞焦亡最初发现于福氏志贺菌感染的巨噬细胞中^[5],因其发生依赖Caspase蛋白曾被误认为是凋亡。随着研究的深入,人们发现细胞焦亡与凋亡存在明显区别,于是将这种新的死亡方式命名为细胞焦亡。细胞焦亡与多类疾病相关,其与AS的相关性已被证明,为AS的发病机制作出了新的解读。研究发现AS斑块组织中的内皮细胞(endothelial cell, EC)、巨噬细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)均会发生细胞焦亡,并且通过细胞焦亡在AS病变过程中发挥着各自的作用^[6]。

1.1 细胞焦亡的激活 细胞焦亡的发生依赖Caspase家族。根据人体参与细胞焦亡的Caspase蛋白不同,将激活途径分为Caspase-1依赖的经典途径和Caspase-4/5依赖的非经典途径^[7]。经典途径与非经典途径有着共同的执行蛋白Gasdermin D(GSDMD),

Caspase1/4/5可剪切GSDMD蛋白氨基端,形成有活性的GSDMD-NT。GSDMD-NT可与细胞膜上的心磷脂、磷脂酰丝氨酸以及磷脂酰肌醇磷酸盐特异性结合,通过形成孔道复合体破坏细胞膜完整性,促进细胞内容物和炎症因子的释放引发细胞焦亡^[8]。

细胞焦亡是人体固有免疫的一种调节机制,细胞通过膜表面模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别危险刺激信号进而启动焦亡^[9]。细胞焦亡相关的PRRs主要有NOD样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, NLRs)和Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)。研究发现PRRs广泛表达于人体组织细胞,如EC、VSMC等^[10]。NLRs和TLRs以病原体相关分子模式及损伤相关分子模式识别机体内外源性危险信号,如病毒、细菌、胆固醇结晶等。

1.2 NLRP3 炎症小体的组装 炎症小体在焦亡发生过程中处于核心环节,效应蛋白Caspase的活化必须借助炎症小体。AS发病过程中NLRP3炎症小体介导的经典焦亡途径发挥了重要作用^[11]。NLRP3拥有NLR家族特征性结构域,在羧基端是核苷酸结合寡聚化结构域和富含亮氨酸的重复序列(leucine rich repeat, LRR);在氨基末端则是吡啶域(pyrin domain, PYD)及Caspase激活招募域(Caspase activation and recruitment domain, CARD)。特征性结构域使NLRP3蛋白准确结合凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis associated speck-like protein, ASC)和半胱氨酸蛋白酶原-1(pro-Caspase-1)完成NLRP3炎症小体组装,其CARD与ASC的PYD结合;ASC也具有CARD,可募集pro-Caspase-1与其PYD结合促使其活化有生物活性的Caspase-1^[12]。综上,NLRP3炎症小体是以NLRP3蛋白为核心的蛋白复合体。

NLRP3炎症小体在正常状态下低水平表达,内外源性刺激经PRRs识别后启动炎症小体的激活组装。AS致病关键分子氧化低密度脂蛋白(Oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)可直接或间接激活斑块组织内细胞NLRP3炎症小体的组装,ox-LDL经膜受体TLR4识别促使核转录因子- κ B(NF- κ B)的p65亚基磷酸化,活化的NF- κ B在核内启动NLRP3、白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素18(IL-18)等基因转录^[13]。同时ox-LDL也可引起细胞自身变化间接激活NLRP3炎症小体,如细胞内K⁺和Ca²⁺浓度改变、活性氧自由基的生成等,K⁺外流更是被多个实验证实是NLRP3激活的统一机制^[14]。已有研究^[15]证实细胞外高浓度K⁺可阻断ox-LDL在人脐静

脉内皮细胞中诱导的细胞焦亡。这可能是未来细胞焦亡调控机制研究的新方向。

2 细胞焦亡与 AS 的关系

既往研究^[16]发现在 AS 患者血管斑块中细胞焦亡相关指标呈高表达。AS 患者普遍血脂代谢异常, 血液中过多的低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)极易氧化为 ox-LDL, 后者是致 AS 关键分子。AS 与细胞焦亡都与炎症密切相关, 炎症是细胞焦亡与 AS 联系的桥梁。已有研究^[17-18]证实 ox-LDL 可以诱导 EC 和巨噬细胞发生细胞焦亡, 因此在 AS 中 ox-LDL 也是引发细胞焦亡的关键分子。AS 斑块组织中可能发生细胞焦亡的主要是 EC、巨噬细胞和 VSMC, 由于这些细胞焦亡发生时释放的炎性因子和其他细胞分子促进了 AS 的进展并影响着斑块的稳定性。

内皮损伤学说认为血管 EC 损伤后功能障碍是 AS 病程的第一步, 而 EC 焦亡可能更多是在病变早期发挥作用。EC 的 PRRs 接受刺激信号后, 胞内 NLRP3 炎症小体激活, 活化的 Caspase-1 一方面介导 EC 焦亡, 剪切 pro-IL-1 β 、pro-IL-18 与 GSDMD, 促使炎症因子释放; 另一方面 Caspase-1 可诱导 EC 活化分泌大量的血管细胞黏附分子-1 和细胞间黏附分子-1, 进而募集单核细胞在血管内膜中聚集^[19]。这些单核细胞在脂质、炎症因子和黏附分子的作用下向内膜迁移, 并变为巨噬细胞, 最终形成巨噬源性泡沫细胞。EC 焦亡过度激活使内膜完整性受损、炎症反应及单核细胞聚集, 使脂质更易沉积, 而 AS 斑块周围更多的细胞发生焦亡, 可加重局部炎症反应, 进一步损伤血管。

巨噬细胞焦亡可能与 AS 晚期坏死核心的形成及斑块不稳定有关^[20]。电镜观察显示, 在晚期斑块组织的死亡细胞中, 巨噬细胞占比最大, 斑块内 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 的表达量增高, 且表达量与斑块稳定性呈负相关^[21]。IL-1 β 、IL-18 等炎症因子发挥损伤作用的同时, 会进一步募集炎症细胞, 加重病灶炎症反应。此时基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的表达也随细胞焦亡炎症反应而增加。MMP 可降解细胞外基质及斑块纤维帽, 使斑块组织中炎症因子扩散至周边正常组织, 以此增大斑块面积, 促进 AS 的发展和斑块的不稳定^[19]。

VSMC 焦亡在 AS 中的作用机制研究较少。已有研究^[22]证实 AS 斑块的稳定性很大程度上取决于由 VSMC 分泌的纤维帽厚度, 因此推测 VSMC 焦亡可能

通过分泌炎症因子与 MMP 降解纤维帽, 最终转为易损斑块, 而引发 AS 相关急性血管事件。另一项研究^[23]发现, 经 TLR4 受体的焦亡信号促进了斑块内 VSMCs 向炎症表型转化, 可能在 AS 中晚期炎症反应中发挥重要作用。巨噬细胞焦亡时分泌的 MMP 可引发 VSMC 多表型转变, 导致血管内膜纤维化或钙化, 加速病变血管重塑使官腔失去弹性^[24]。

3 中医理论对于 AS 与细胞焦亡的认识

“痰瘀毒”理论是结合现代医学 AS 发病机制对 AS 作出的中医理论的解答^[2]。“痰”即痰浊, 是体内水液代谢障碍而形成的黏稠质感的病理产物, 可对应 AS 患者体内因血脂代谢异常导致的高脂血症、血液高凝状态; “瘀”即血瘀, 因痰浊阻遏气机, 气机不畅则瘀血内生。因脂质积累而致血液黏稠、血运不畅、代谢紊乱, 日久成“瘀”, 对应 AS 患者血液黏稠度增高和血小板聚集; “毒”即毒邪, 指病理状态下对机体不利的内外危险因素统称。毒邪有内外之分, 内毒是由于脏腑受损, 长期气血不畅而逐渐生成的病理产物, 这对应了 AS 为长期慢性的炎症性血管疾病。痰浊、血瘀使血行不畅, 瘀血阻络使得脏腑亏损, 瘀堵日久而热毒生^[25]。AS 中的炎症因子、活性氧、细胞黏附分子等均可视为毒邪。“痰”“瘀”“毒”三者关系紧密, 并可相互转化、交互为患; 经脉中“痰浊”黏着日久则血行不畅产生“瘀血”, 形成“痰瘀”交加的状态。“痰瘀”日久则浊脂聚于脉络, 使脉络阻塞而加重血运不畅, 致使毒邪酝酿积聚而损伤血脉、代谢失衡, 又促进“痰瘀”加重, 最终因血脉痹阻导致 AS 的发生。

AS 患者体内高水平的 ox-LDL 可使动脉 EC、巨噬细胞、VSMC 焦亡过度激活, 释放大量炎症因子, 这与“痰瘀毒”致 AS 过程有所吻合。细胞焦亡并非完全是负面作用, 适当的细胞焦亡可协助机体启动免疫应答、抵御感染或损伤刺激等。当细胞焦亡在体内过度激活时则会引发疾病。因此细胞焦亡在体内的动态平衡与中医阴阳平衡理论非常契合^[26]。中医学认为人是一个有机的整体, 生理学的“内环境稳态”可以认为是中医的阴阳平衡, 体内阴阳保持平衡才能维持机体的各项生命活动有条不紊地进行, 正如《黄帝内经》记载: “阴平阳秘, 精神乃治”。因此, 我们推断细胞焦亡在体内是处于一种动态平衡的状态, 当焦亡发生减少或是过度激活打破平衡时便会导致疾病, 而 AS 是焦亡过盛所致阴阳失衡的结果。

4 活血解毒类中药在 AS 治疗中的应用成果

目前已有很多中药复方、单体被证实可以通过益气活血、降脂通脉、化痰解毒等为治则干预细胞焦亡,其中活血解毒法是中医防治 AS 的基本策略。活血解毒类中药具有抗炎调脂、保护 EC、改善循环等多重功效,治疗 AS 有较好的疗效,作用机制与其通过抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡炎症反应有关。

4.1 中药复方 国医大师陈可冀院士认为,AS 为正气内虚,痰瘀交阻,瘀毒致病。陈可冀以黄芪、丹参、川芎、藿香加黄连组成清心解瘀方,具有益气活血,化浊解毒的功效。其团队^[27]以 ApoE^{-/-}小鼠 AS 模型研究清心解瘀方对 AS 的作用,结果表明,清心解瘀方可抑制 NLRP3 炎症小体活化,降低小鼠血脂和血清 IL-1 β 、IL-18 水平,显示该方能改善机体脂质代谢和炎症反应,减少斑块内脂质沉积和稳定巨噬细胞焦亡所介导的斑块。许丽婷等^[28]应用 ApoE^{-/-}小鼠 AS 模型探讨黄连解毒汤调控 NLRP3 炎症小体对 AS 病变过程中炎症因子的影响,结果显示,与模型组比较,黄连解毒汤组血清总胆固醇、甘油三酯和 LDL-C 含量均明显降低,而高密度脂蛋白(HDL-C)含量明显升高,血清炎症因子水平明显降低;而且能明显下调 NLRP3 炎症小体及其通路相关焦亡蛋白的表达。本研究团队在中药复方瓜蒌薤白半夏汤基础上改进,选用瓜蒌、薤白、皂角刺、忍冬藤、红曲、三七、血竭研制出化痰活血解毒方。研究^[29]显示,该方具有显著的降低血脂、抑制炎症因子释放和血小板聚集、促进内皮再生、保护管壁等作用。同时,化痰活血解毒方能显著下调血清 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子水平。动物实验还发现,该方可抑制支架植入处血管新生动脉粥样硬化的发生,有效减少支架植入术后不良事件。因此,我们推测化痰活血解毒方可通过抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡发挥抗炎治疗 AS 的作用。通心络胶囊是临床治疗冠心病、脑梗塞的常用中成药,由人参、水蛭、蜈蚣、全蝎、蝉蜕、土鳖虫、赤芍等组成。具有补气活血,破瘀通络,解痉止痛的功效。多项临床对照研究^[30]表明,通心络胶囊有抗炎降脂、改善血管灌注、保护血管内膜等作用,联合他汀类药物等治疗可取得良好的疗效。同时,通心络胶囊能抑制动脉内膜增厚、斑块形成及血管重构等。Li 等^[31]基于网络药理学探讨通心络胶囊作用的分子机制。通心络胶囊可多途径抑制炎症,能使患者血清中 IL-1 β 、IL-18

等多种炎症因子表达下降。网络药理学结果显示,通心络胶囊的高频靶基因如 JUN、AKT1 等均能影响 NLRP3 炎症小体的激活。刘孟楠等^[32]研究蛭龙活血通瘀胶囊对颈动脉粥样硬化模型兔的影响,蛭龙活血通瘀胶囊具有补气通络,活血化瘀,化痰祛风功效。结果显示,蛭龙活血通瘀胶囊能明显降低血清总胆固醇、甘油三酯、LDL-C 的含量;颈动脉内-中膜厚度、斑块数量均明显改善,斑块内炎症细胞明显减少;NLRP3 阳性表达明显减少;NF- κ B、NLRP3、Caspase-1、pro-IL-1 β 、IL-1 β 、pro-IL-18、IL-18 表达水平均明显下调。其降低血脂、抗 AS 的作用机制与抑制 NF- κ B 的磷酸化进而抑制 NLRP3 炎症小体活化及其下游炎症因子的释放有关。

4.2 中药单体 活血解毒类中药虎杖的有效成分白藜芦醇,可通过肺腺癌转移相关转录本-1 抑制 NLRP3 炎症小体的激活,同时还可维持线粒体生理功能、增强细胞自噬水平抑制 NLRP3 炎症小体激活^[33]。姜黄的有效成分姜黄素明确的抗炎、降脂、抗 AS 作用,姜黄素可通过阻止细胞内钾离子外流抑制 NLRP3 炎症小体激活,进而抑制 Caspase-1 及 IL-1 β 、IL-18 表达^[34]。丹参具有改善冠脉微循环灌注、抗炎调脂、抗凝、抗血栓等药效,被广泛运用于心脑血管疾病的治疗,其有效成分丹参酮 II A (Tanshinone II A, Tan II A)和丹酚酸 B (salvianolic acid B)均可下调 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 的表达^[35-36]。黄连属植物可提取出一种名为黄连素的季铵生物碱,即小檗碱。小檗碱具有降脂、抗氧化应激、改善内皮细胞功能、抑制血管平滑肌细胞增生等作用,可用于防治 AS。有研究^[37]应用 ox-LDL 诱导的巨噬细胞焦亡模型研究小檗碱抗焦亡的作用,给予小檗碱进行干预后,巨噬细胞焦亡发生率有不同程度下降,且与给药浓度呈负相关,其能明显抑制 NF- κ B、Caspase-1、NLRP3 及 IL-1 β 等焦亡相关指标。灯盏花素具有活血化瘀,通络止痛的作用,药理研究表明灯盏花素有明确的抗 AS、抗炎活性,其主要抗炎机制是抑制 NF- κ B 活化和 NLRP3 炎症小体激活^[38-39]。中药藤茶具有清热利湿,活血通络的功效,其有效成分二氢杨梅素被证实有降脂抗炎、抗氧化等生物学活性^[40]。胡琴^[41]研究发现,二氢杨梅素可改善棕榈酸诱导的 EC 焦亡模型中 EC 活性,抑制 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 等表达,其抑制细胞焦亡的机制之一是通过促进核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-E2-related factor 2, Nrf2)的表达,抑

制 EC 活性氧增多介导的 NLRP3 激活。

5 讨论

动脉粥样硬化(AS)是一种临床常见的血管慢性炎症性疾病,经典细胞焦亡途径介导的炎症反应在其发生、发展中具有重要作用。近年来,基于调控经典细胞焦亡通路相关蛋白,降低炎症反应为靶点的 AS 防治研究取得了丰硕成果,为 AS 抗炎治疗提供了新的思路。大量的活血解毒类中药复方或单体具有显著的抗炎降脂、稳定斑块、保护血管的药理作用,可通过多途径、多靶点抑制 NLRP3 炎症小体活化及其下游炎症因子的释放,从而发挥抗 AS 的作用。多项临床研究也证实,活血解毒类中药治疗 AS 有明显的疗效,并且能显著抑制细胞焦亡,兼具疗效平稳、长期服用副作用小、患者易耐受的优点。同时发现,与 AS 治疗的常规药物联用可进一步提高疗效。

目前,活血解毒类中药调控细胞焦亡抗 AS 的研究多聚焦在以“痰瘀毒”理论为指导的经典细胞焦亡通路相关蛋白及炎症因子表达方面,而对于细胞焦亡中 NLRP3 炎症小体激活的系统调控尚缺乏深入研究。因此今后的研究重点应结合 NLRP3 炎症小体上游多样的调控机制(特别是表观遗传学中非编码 RNA 的调控作用)开展进一步研究,以期深入挖掘活血解毒类中药多途径、多靶点防治 AS 的循证依据和优势。本研究团队^[29]在前期多个课题研究中初步证明,活血解毒类中药复方化痰活血解毒方具有改善细胞焦亡、抗 AS 的作用。本团队将继续探索并验证该方药如何通过表观遗传学调控细胞内非编码 RNA 的表达、介导细胞焦亡,从而明确其抗 AS 的详细机制,以期为临床治疗 AS 提供更多具有中医药特色的防治方案。

参考文献:

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2019》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(5): 401-410.
- [2] 于宁, 贾连群, 宋囡, 等. 基于“痰瘀毒”病机探讨细胞焦亡与动脉粥样硬化的关系[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(9): 2186-2188.
- [3] TANG D, KANG R, BERGHE T V, et al. The molecular machinery of regulated cell death[J]. Cell Res, 2019, 29(5): 347-364.
- [4] VANDE WALLE L, LAMKANFI M. Pyroptosis[J]. Curr Biol, 2016, 26(13): 568-572.
- [5] 潘少容, 曾克武, 白云. 细胞焦亡研究进展[J]. 生理科学进展,

- 2019, 50(2): 135-140.
- [6] 骆杰, 张文静, 查才军, 等. 动脉粥样硬化与细胞焦亡的相关性研究[J]. 国际免疫学杂志, 2020, 43(5): 597-601.
- [7] 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.
- [8] LIU X, ZHANG Z, RUAN J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores[J]. Nature, 2016, 535: 153-158.
- [9] PATEL M N, CARROLL R G, GALVÁN- PEÑA S, et al. Inflammasome priming in sterile inflammatory disease[J]. Trends Mol Med, 2017, 23(2): 165-180.
- [10] SHI J, GAO W, SHAO F. Pyroptosis: Gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(4): 245-254.
- [11] 孙利坤, 舒畅, 李鑫, 等. 细胞焦亡在动脉粥样硬化发病机制中的研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(5): 969-972.
- [12] SHARMA D, KANNEGANTI T D. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation[J]. J Cell Biol, 2016, 213(6): 617-629.
- [13] ZHANG M, XUE Y, CHEN H, et al. Resveratrol inhibits MMP3 and MMP9 expression and secretion by suppressing TLR4/NF- κ B/STAT3 activation in Ox- LDL- treated huvecs[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: e9013169.
- [14] RATHINAM V A, FITZGERALD K A. Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions[J]. Cell, 2016, 165(4): 792-800.
- [15] WU Q, HE X, WU L M, et al. MLKL aggravates Ox- LDL- induced cell pyroptosis via activation of NLRP3 inflammasome in human umbilical vein endothelial cells[J]. Inflammation, 2020, 43(6): 2222-2231.
- [16] 许涵, 翟春丽, 李冰冰. 冠心病患者促炎因子IL-1 β 和抑炎因子IL-10全身与病变局部水平的关系[J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(11): 968-971.
- [17] YAN H, LI Y, PENG X, et al. Resistance of mitochondrial DNA- depleted cells against oxidized low- density lipoprotein- induced macrophage pyroptosis[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(5): 4393-4399.
- [18] ZHANG Y, MU Q, ZHOU Z, et al. Protective effect of irisin on atherosclerosis via suppressing Oxidized low density lipoprotein induced vascular inflammation and endothelial dysfunction[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0158038.
- [19] HOSEINI Z, SEPAHVAND F, RASHIDI B, et al. NLRP3 inflammasome: Its regulation and involvement in atherosclerosis[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(3): 2116-2132.
- [20] CHANG W, LIN J, DONG J, et al. Pyroptosis: an inflammatory cell death implicates in atherosclerosis[J]. Med Hypotheses, 2013, 81(3): 484-486.
- [21] 苏广明, 关秀茹. 巨噬细胞的凋亡、焦亡和铁死亡对动脉粥样硬化斑块进展的影响[J]. 国际免疫学杂志, 2020, 43(3): 336-341.
- [22] 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.
- [23] HE X, FAN X, BAI B, et al. Pyroptosis is a critical immune-inflammatory response involved in atherosclerosis[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105447.
- [24] HARVEY A, MONTEZANO A C, LOPES R A, et al. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(5): 659-668.
- [25] 张艳, 杨关林, 于睿, 等. 动脉粥样硬化中医虚瘀痰毒病因病机实质研究探讨[J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(6): 1513-1514.
- [26] 黄文姗, 薛皓方, 古展鑫, 等. 细胞焦亡的中医研究进展与评述[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(8): 1961-1963.
- [27] 鞠建庆. 清心解瘀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.
- [28] 许丽婷, 于红红, 许滔, 等. 黄连解毒汤调控NLRP3炎症小体改善动脉粥样硬化的机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(7): 815-820.
- [29] 袁静静, 王贺, 司春婴, 等. 活血化痰解毒方抗支架内再狭窄作用的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(46): 37-38.
- [30] 王振兴, 高晟玮, 刘志超, 等. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛作用机制研究进展[J]. *中医药导报*, 2021, 27(1): 134-137.
- [31] LI G, XU Q, HAN K, et al. Experimental evidence and network pharmacology-based analysis reveal the molecular mechanism of Tongxinluo capsule administered in coronary heart diseases[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(10): e1349.
- [32] 刘孟楠, 杨思进, 罗钢, 等. 蛭龙活血通瘀胶囊通过NLRP3炎症小体抗动脉粥样硬化的机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(2): 184-190.
- [33] YANG K, LI W, DUAN W, et al. Resveratrol attenuates pulmonary embolism associated cardiac injury by suppressing activation of the inflammasome via the MALAT1-miR-22-3p signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(6): 2311-2320.
- [34] YIN H, GUO Q, LI X, et al. Curcumin suppresses IL-1 β secretion and prevents inflammation through inhibition of the NLRP3 inflammasome[J]. *J Immunol*, 2018, 200(8): 2835-2846.
- [35] 郑鹏, 王俊帅, 占大钱, 等. 丹参酮II A通过NLRP3/Caspase-1信号通路对心肌成纤维细胞的保护作用[J]. *世界中医药*, 2021, 16(6): 916-919.
- [36] 胡洋, 潘韵铮, 李庆菊, 等. 丹酚酸B通过抑制NLRP3炎症小体priming阶段减轻缺氧诱导大鼠心肌细胞损伤[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(2): 210-215.
- [37] JIANG Y, HUANG K, LIN X, et al. Berberine attenuates NLRP3 inflammasome activation in macrophages to reduce the secretion of interleukin-1 β [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2017, 47(6): 720-728.
- [38] 邱峰. 灯盏花乙素通过PPAR α / γ -LXR α -ABCA1通路抗动脉粥样硬化作用机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [39] 景艳芸, 李陈广, 颜亮, 等. 灯盏花乙素对J774A. 1巨噬细胞中ATP诱导的炎症小体活化和细胞焦亡的影响[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(2): 174-180.
- [40] 范莉. 中药藤茶的质量评价及其活性成分二氢杨梅素的代谢相关研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [41] 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.

(编辑: 梁进权)