

黄舒宁,蔡宏文. 细胞焦亡与动脉粥样硬化关系进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(1): 146-150.

Huang SN, Cai HW. Progression of research into the relationship between pyroptosis and atherosclerosis [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(1): 146-150.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.01.019

细胞焦亡与动脉粥样硬化关系进展

黄舒宁¹, 蔡宏文^{2*}

(1.浙江中医药大学第一临床医学院,杭州 310053;2.浙江省中医院心血管内科,杭州 310006)

【摘要】 细胞焦亡是一种程序性死亡方式,活化的天冬氨酸酶-1 (caspase-1)可以诱导焦亡的发生,促进炎症因子的释放,引发剧烈的炎症反应。根据依赖的 caspase 不同,细胞焦亡可分为 caspase-1 介导的典型炎症小体途径和人 caspase-4/5 (或小鼠 caspase-11)介导的非典型炎症小体途径。近年来研究发现细胞焦亡与动脉粥样硬化的发生、发展、转归密切相关。本文分别从内皮细胞、血管平滑肌细胞和巨噬细胞三种细胞焦亡在动脉粥样硬化发生发展中的作用和机制作一综述,旨在为动脉粥样硬化发病机制和诊断治疗提供新的研究思路。

【关键词】 动脉粥样硬化;细胞焦亡;内皮细胞;血管平滑肌细胞;巨噬细胞

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 01-0146-05

Progression of research into the relationship between pyroptosis and atherosclerosis

HUANG Shuning¹, CAI Hongwen^{2*}

(1. the First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medicinal University, Hangzhou 310053, China.

2. Department of Cardiology, Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006)

【Abstract】 Pyroptosis is a programmed mode of cell death. Activated caspase-1 can induce the occurrence of pyroptosis, promote the release of inflammatory factors, and trigger a violent inflammatory response. Depending on the type of caspase involved, pyroptosis can be divided into a caspase-1-mediated typical inflammasome pathway and a human caspase-4/5 (or mouse caspase-11)-mediated atypical inflammasome pathway. In recent years, studies have found that pyroptosis is closely related to the occurrence, development, and prognosis of atherosclerosis. This article reviews the roles and mechanisms of endothelial cells, vascular smooth muscle cells, and macrophage cells in the occurrence and development of atherosclerosis, with the aim of promoting new ideas for research into the pathogenesis, diagnosis, and treatment of atherosclerosis

【Keywords】 atherosclerosis; pyroptosis; endothelial cell; vascular smooth muscle cell; macrophage cell

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

随着社会经济的发展和人民生活水平的提高,心血管疾病已成为影响我国居民健康的“头号杀

手”,而动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)相关的心血管疾病占其中最大的比例。细胞焦亡(pyroptosis)

【基金项目】国家自然科学基金面上项目(81973579);浙江省公益技术应用研究(实验动物)项目(2017C37182);浙江省中医药科研基金(2016ZA073,2019ZB037,2023ZL422)。

【作者简介】黄舒宁(1998—),女,硕士研究生,研究方向:冠心病基础与临床。E-mail: huangshuning2022@163.com

【通信作者】蔡宏文(1978—),男,主任医师,硕士生导师,研究方向:冠心病基础与临床。E-mail: chwzju2002@163.com

是细胞的一种程序性死亡方式,其特点是质膜的通透性改变及炎症因子的释放。已知炎症反应与动脉粥样硬化的发生发展密切相关,而细胞焦亡作为机体炎症反应的重要原因,必然会影响到 AS 各个阶段^[1]。因此,阐明细胞焦亡在 AS 发生机制和防治研究中的角色及作用,将有助于为 AS 相关疾病的防治研究提供新思路,同时也将有助于加深对细胞焦亡这一特殊死亡方式的认识。本文就细胞焦亡在 AS 发生发展的研究进展作一综述。

1 细胞焦亡

细胞焦亡是一种细胞程序性死亡方式,焦亡发生后形成质膜孔,引起细胞肿胀和溶解,随后细胞膜破裂,促炎细胞因子释放,从而诱导和放大炎症反应^[2]。在最初的认知中,焦亡的特征是 caspase-1 介导并对应于某些细菌的刺激,然而随着研究的深入发现焦亡不仅是由 caspase-1 特征性触发的,caspase-11/4/5 通过识别细胞内脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)也可诱导焦亡的发生。根据 caspase 的不同可将细胞焦亡分为依赖 caspase-1 的典型炎症小体途径和依赖人 caspase-4/5(或小鼠 caspase-11)的非典型炎症小体途径。

在焦亡的典型途径中,由激活的炎症小体发出的 caspase-1 激活导致的焦亡,炎症小体检测病原体相关分子模式和危险相关分子模式,一旦模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR)识别到感染或免疫挑战的信号,它将通过下游分子介导炎症小体的组装。组装的炎症小体复合物与 caspase-1 的前体(前 caspase-1)结合,并释放活化的 caspase-1,最终导致焦亡^[3]。然而近期研究发现,小鼠巨噬细胞对革兰氏阴性菌感染的反应死亡与 caspase-11 密切相关,死亡的巨噬细胞形态与 caspase-1 诱导的细胞死亡的形态相似,这种巨噬细胞死亡已被证明是由非典型炎症小体途径引起的焦亡,进一步研究发现,人类的 caspase-4/5 似乎与小鼠的 caspase-11 有相同的功能,前者通过识别革兰氏阴性菌细胞壁中的 LPS 介导焦亡,后者则通过直接与 LPS 结合而导致焦亡^[4]。在焦亡的非典型途径中,caspase-11/4/5 以高特异性和亲和力直接结合 LPS 分子,caspase-11 上的半胱天冬酶激活和募集结构域(caspase activation and recruitment domains, CARD)可能是识别 LPS 的位点,多个 CARD 肽段与 LPS 结合形成了活化形式的 caspase-1,经寡

聚后被活化诱导焦亡,而 CARD 结构域缺陷时对 LPS 没有反应^[5]。除此之外,活化的 caspase-11/4/5 可以直接裂解 gasdermin D (GSDMD),在细胞膜上形成释放炎症介质的管道,大量炎症因子被释放,促进细胞焦亡^[6]。

2 细胞焦亡与动脉粥样硬化的关系

AS 是一种血管的慢性炎症性疾病,其特征是由于过多的脂质和炎性细胞累积于血管壁形成斑块而导致血管腔狭窄,其中炎症反应又是引发 AS 的主要病理生理机制,贯穿 AS 发生发展的整个过程^[7]。而细胞焦亡作为机体炎症反应的重要病因和组成部分,与 AS 发生发展一定是密不可分的^[1]。在细胞焦亡期间,白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白介素-18(interleukin-18, IL-18)的分泌促进了白细胞的浸润和活化,细胞裂解后将炎症介质释放到细胞外,通过激活 PRR 刺激促炎细胞因子的产生,过度焦亡的细胞会增加炎症介质 IL-1 β 、IL-18 和高迁移率族蛋白 B1 的大量释放,从而引发剧烈的炎症反应^[8]。以炎症为桥梁,AS 与细胞焦亡存在千丝万缕的联系,其中内皮细胞(endothelial cells, ECs)、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)和巨噬细胞是参与 AS 各类细胞死亡方式和炎症反应的主要细胞类型,但三者 in AS 的进展中发挥着不同的作用。现将三种细胞焦亡参与 AS 的作用和其中的机制分别介绍如下。

2.1 内皮细胞焦亡与动脉粥样硬化

众所周知,ECs 是血液和血管壁之间的天然屏障,ECs 损伤或血管内膜完整性的丧失是引发 AS 的最早期机制。Caspase-1 依赖性 ECs 细胞焦亡可引发剧烈的炎症反应,导致血管内皮细胞完整性丧失,触发 AS 的发生^[8]。在血脂异常和炎症的背景下,ECs 中的 caspase-1-炎症小体通路可以感知升高的脂质或损伤相关的分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)和其他炎症介质,并激活 ECs 焦亡,这是 AS 进展的首要步骤。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3),这是组装炎症小体的细胞质感受器。NLRP3 是一个广谱感受器,它能识别病原体相关和 DAMP。最近的研究表明,NLRP3 介导的经典通路是 ECs 细胞焦亡在 AS 发生中的主要机制。Wu 等^[9]研究发现,在高脂饮食喂养 3 周后,选择载脂蛋白 E 基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠的 caspase-1 激活来

促进 ECs 的激活和死亡,与 ApoE^{-/-}小鼠相比, ApoE^{-/-}和 caspase^{-/-}基因敲除小鼠主动脉窦区域中 AS 的面积减少了 44%,抗体阵列的比较显示,17 种细胞炎症因子和趋化因子,如细胞间粘附分子-1 和白介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α),在 ApoE^{-/-}和 caspase^{-/-}小鼠的表达低于 ApoE^{-/-}小鼠。最近 Xing 等^[10]在对高脂蛋白喂养 12 周的 ApoE^{-/-}小鼠体内发现脂质沉积和斑块形成显著增加,免疫荧光显示细胞死亡主要发生在 ECs。随着研究不断的深入,作为一种经典的炎症信号通路,核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路已被证明参与 AS 中 ECs 的焦亡。Zeng 等^[11]报道,经 NF- κ B 抑制剂 BAY 11-7082 处理 2 h 后,氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 培养的 ECs NLRP3、caspase-1 和 IL-1 β 表达水平显著降低,PI 染色结果显示,BAY 11-7082 预处理也降低了死亡细胞的比例。相应地,Meng 等^[12]研究发现,褪黑素通过抑制 NF- κ B 介导的 ECs 焦亡来缓解高脂饮食喂养的 ApoE^{-/-}小鼠的 AS。众所周知,线粒体损伤和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生足以激活 NF- κ B 信号,通过总结现有的数据发现,ox-LDL、三甲胺 N-氧化物 (trimethylamine oxide, TMAO) 和血液低剪应力促进 NLRP3 介导的 ECs 焦亡机制都与线粒体损伤和 ROS 产生有关。TMAO 通过线粒体呼吸复合物 II 亚基琥珀酸脱氢酶 B (succinate dehydrogenase B, SDHB) 氧化诱导的 ROS 水平增加,促进 ECs 焦亡,从而促进 AS 的发展,而转染 SDHB 的短发卡 RNA (short hairpin RNA, shRNA) 可消除 TAMO 诱导的人脐静脉内皮细胞焦亡^[13]。SDHB 抑制蛋白 TET-胞嘧啶加氧酶 2 表达下调参与了低剪应力和 ox-LDL 引起的焦亡^[11,14]。低剪应力可通过 miR-181b-5p/STAT-3 轴促进 ECs 焦亡,造成血管壁损伤和组织重塑,从而导致 AS 的发生和发展^[15]。最近的一项研究表明,三甲胺氧化氮通过调节 SDHB 和 ROS 诱导 ECs 焦亡来促进 AS 的进展^[16]。上述研究表明,ROS/NF- κ B/NLRP3 信号轴在 AS 发生发展过程中的 ECs 焦亡这一起始环节中发挥着重要作用。另一方面,现有研究发现,多种药物和基因,如褪黑素、红景天苷、雌激素、邻苯三酚-间苯三酚-6,6-联苯醚和成纤维细胞生长因子 21 等多种药物通过抑制体内的 ECs 焦亡而抑制 AS 斑块^[12]。综上所述,高脂血症、氧化应激和线粒体损伤等因素可通过激活 ROS/NF- κ B/NLRP3 信号通

路,诱发 ECs 损伤,增加细胞粘附因子和炎症因子的大量分泌,触发剧烈炎症反应,导致细胞焦亡,引起血管内膜完整性破坏,并最终导致 AS 的发生。

2.2 血管平滑肌细胞焦亡与动脉粥样硬化

AS 斑块的稳定性在很大程度上取决于 VSMCs 产生的覆盖脂质池和坏死核心的纤维帽厚度。VSMCs 的非正常死亡可导致纤维帽显著变薄、胶原和细胞外基质的损失以及严重的血管炎症,加重斑块的不稳定性,引发斑块破裂,从而导致各种急性血栓事件发生。除细胞凋亡,VSMCs 的焦亡也与 AS 的发病机制有关。在人和小鼠 AS 斑块中,检测了活跃的焦亡指标,包括 caspase-1 和 IL-1 β ,它们与 VSMCs 标记物 α 平滑肌肌动蛋白重叠,提供了 VSMCs 焦亡参与 AS 并导致斑块不稳定的证据^[17]。随着研究的不断深入,NLRP3 介导的 VSMCs 焦亡在 AS 发生中的机制逐渐被发现,只有低浓度的 ox-LDL 刺激才足以将 VSMCs 转化为促炎表型,其表达更多的炎症因子和更少的收缩蛋白^[18]。Li 等^[17]发现,ox-LDL 可通过激活焦亡炎症介质的 NLRP3 进而诱导 VSMCs 焦亡,而作为 caspase-1 的特异性抑制剂,VX-765 可抑制 VSMCs 的焦亡并减缓 AS 斑块的进展,而不影响血浆中脂蛋白水平。此外,ox-LDL 通过黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2) 炎症小体诱导焦亡,Pan 等^[19]发现喂食高脂饮食的 ApoE^{-/-}小鼠在斑块中 AIM2 和 GSDMD 的表达升高,AIM2 的过度表达加重了病变负担和 VSMCs 焦亡。进一步实验研究表明,ox-LDL 通过激活 NF- κ B 促进 AIM2 的表达,AIM2 炎性小体通过 VSMCs 中的凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein, ASC)-caspase-1 途径刺激 GSDMD 活性和焦亡,从而加速 AS 的进展。Wortmann 等^[20]进一步研究发现,在 AIM2^{-/-}小鼠中以及 AIM2 的药理学抑制实验中,抑制 AIM2 表达可减少细胞焦亡,AIM2 低表达刺激损伤性胶原沉积、纤维帽增厚、坏死核心尺寸减小、VSMCs 死亡减少,延缓不稳定斑块形成,进而延缓 AS。牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*, Pg) 在 AS 的发生发展中具有关键作用,Liu 等^[21]研究发现,环状 RNA 丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶 PP1 γ 催化亚基通过 HMGB-1/TLR9/AIM2 途径竞争性结合 miRNA-103a-3p 和 miRNA-107 而缓解 Pg-LPS 诱导的 VSMCs 焦亡,在不稳定斑块中,促进 VSMCs 增殖并抑制其焦亡,促进纤维帽的形成及稳定,从而有助于减少斑

块的破裂。总之, VSMCs 焦亡作为 VSMCs 细胞死亡的一种形式, 会削弱 AS 斑块纤维帽的厚度, 导致斑块易损和破裂。

2.3 巨噬细胞焦亡与动脉粥样硬化

连续性焦亡是巨噬细胞对 ox-LDL 或胆固醇晶体的一种病理性反应, 其中一个巨噬细胞无法消化晶体, 并通过焦亡死亡, 另一个巨噬细胞吞噬相同的晶体, 并通过反复的焦亡死亡, 这种循环破坏了正常细胞的数量和结构, 通过从焦亡细胞中释放炎症介质, 周而复始的导致炎症反应的无限放大。越来越多的证据表明, 巨噬细胞的焦亡增加了 AS 斑块破裂的风险^[22]。一项关于尼古丁加剧 AS 的研究表明, 细胞内 ROS 的增加导致巨噬细胞焦亡, 表现为 NLRP3 炎症小体的组装、caspase-1 的裂解以及 IL-1 β 、IL-18 和 GSDMD 生成的增加^[23]。除此之外, Wang 等^[24]首次发现多溴二苯醚醌类代谢物暴露会通过 CD36 介导脂质积累, 导致 NLRP3 炎症小体活化和巨噬细胞焦亡, 进而加剧 AS。p65 是 NF- κ B 途径的关键蛋白, 其核转位促进巨噬细胞中烟碱诱导的焦亡, 当 p65 被 siRNA 沉默时, 巨噬细胞中烟碱诱导的裂解 caspase-1、IL-1 β 、IL-18 蛋白表达显著降低^[25]。此外, 另有研究证实, ox-LDL 激活巨噬细胞中 NLRP3 介导的焦亡途径, 同时 NLRP3 炎症小体相关成分的上调与斑块稳定性密切相关, 这表明 NLRP3 炎症小体激活有可能促进斑块的不稳定性, 抑制 NLRP3 表达, 减少巨噬细胞焦亡可以稳定 AS 斑块^[26]。这无疑暗示了阻断焦亡的潜在治疗价值。Peng 等^[27]报道线粒体外膜蛋白 NIX 通过激活线粒体自噬, 抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞焦亡, 线粒体自噬通过维持线粒体膜电位和减少 ROS 产生抑制巨噬细胞中 caspase-1 的激活和 IL-1 β 的成熟。当 AS 危险因素刺激时, 线粒体有一种机制来维持自身的稳定性以抵抗巨噬细胞焦亡。总之, 巨噬细胞焦亡与 AS 斑块稳定性密切相关, 但其中的作用机制还需要更多的研究去发现。

3 结语

AS 相关心血管疾病目前仍是世界各地居民死亡的主要原因, 而针对 AS 机制的研究依旧是一个历久弥新的话题。已有研究表明, 细胞焦亡与 AS 的发生发展密切相关。在 AS 的进程中, 高脂血症、氧化应激等危险因素诱发 ECs 损伤, 引起细胞炎症因子的分泌导致 ECs 焦亡, 血管内膜完整性遭到破

坏, 这是 AS 发生的初始阶段; VSMCs 焦亡引起纤维帽变薄, 胶原和细胞外基质的损失以及血管炎症, 加剧斑块的不稳定性, 促进 AS 的进展; 巨噬细胞焦亡可引发连续性焦亡, 释放大量炎症介质并进一步加剧体内炎症反应, 增加 AS 斑块破裂的风险, 这是 AS 后期阶段。因此, 研究 AS 发生发展中各类细胞焦亡的作用和机制对于 AS 防治具有极其重要的意义, 抑制细胞焦亡和其引发的炎症反应也将是一种非常有前景的治疗选择。因此, 仍需要进一步研究焦亡促进 AS 的详细机制, 以找到 AS 干预的更好靶点, 为开发更有效的针对细胞焦亡的药物提供坚实的理论依据。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 尤越, 李玲美, 李磊, 等. 细胞焦亡与心血管疾病的关系及中医药干预研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(9): 97-108.
You Y, Li LM, Li L, et al. Relationship and Traditional Chinese Medicine intervention of pyroptosis and cardiovascular diseases [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(9): 97-108.
- [3] Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(4): 245-254.
- [4] Wandel MP, Kim BH, Park ES, et al. Guanylate-binding proteins convert cytosolic bacteria into caspase-4 signaling platforms [J]. Nat Immunol, 2020, 21(8): 880-891.
- [5] Shi J, Zhao Y, Wang Y, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS [J]. Nature, 2014, 514(7521): 187-192.
- [6] Broz P, Pelegrín P, Shao F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation [J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(3): 143-157.
- [7] 梁紫君, 张雪儿, 黄健, 等. miRNA 在缺血性脑血管病中作用的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(5): 132-137.
Liang ZJ, Zhang XE, Huang J, et al. Research progress of miRNA in ischemic cerebrovascular disease [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(5): 132-137.
- [8] Xu YJ, Zheng L, Hu YW, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis [J]. Clin Chim Acta, 2018, 476: 28-37.
- [9] Wu X, Zhang H, Qi W, et al. Nicotine promotes atherosclerosis via ROS-NLRP3-mediated endothelial cell pyroptosis [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 171.
- [10] Xing SS, Yang J, Li WJ, et al. Salidroside decreases atherosclerosis plaque formation via inhibiting endothelial cell

- pyroptosis [J]. *Inflammation*, 2020, 43(2): 433-440.
- [11] Zeng ZL, Chen JJ, Wu P, et al. OxLDL induces vascular endothelial cell pyroptosis through miR-125a-5p/TET2 pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 7475-7491.
- [12] Meng Q, Li Y, Ji T, et al. Estrogen prevent atherosclerosis by attenuating endothelial cell pyroptosis via activation of estrogen receptor α -mediated autophagy [J]. *J Adv Res*, 2021, 28: 149-164.
- [13] 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.
- [14] Chen J, Zhang J, Wu J, et al. Low shear stress induced vascular endothelial cell pyroptosis by TET2/SDHB/ROS pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 582-591.
- [15] Xu X, Yang Y, Wang G, et al. Low shear stress regulates vascular endothelial cell pyroptosis through miR-181b-5p/STAT-3 axis [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(1): 318-327.
- [16] Wu P, Chen J, Chen J, et al. Trimethylamine N-oxide promotes apoE^{-/-} mice atherosclerosis by inducing vascular endothelial cell pyroptosis via the SDHB/ROS pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10): 6582-6591.
- [17] 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.
- [18] Kiyani Y, Tkachuk S, Hilfiker-Kleiner D, et al. oxLDL induces inflammatory responses in vascular smooth muscle cells via urokinase receptor association with CD36 and TLR4 [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 66: 72-82.
- [19] Pan J, Lu L, Wang X, et al. AIM2 regulates vascular smooth muscle cell migration in atherosclerosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(1): 401-409.
- [20] Wortmann M, Peters AS, Erhart P, et al. Inflammasomes in the pathophysiology of aortic disease [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2433.
- [21] Liu J, Wang Y, Liao Y, et al. Circular RNA PPP1CC promotes *Porphyromonas gingivalis*-lipopolysaccharide-induced pyroptosis of vascular smooth muscle cells by activating the HMGB1/TLR9/AIM2 pathway [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(3): 300060521996564.
- [22] Lu LQ, Tian J, Luo XJ, et al. Targeting the pathways of regulated necrosis: a potential strategy for alleviation of cardio-cerebrovascular injury [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(1): 63-78.
- [23] Mao C, Li D, Zhou E, et al. Nicotine exacerbates atherosclerosis through a macrophage-mediated endothelial injury pathway [J]. *Aging*, 2021, 13(5): 7627-7643.
- [24] Wang Y, Fang C, Xu L, et al. Polybrominated diphenyl ether quinone exposure induces atherosclerosis progression via CD36-mediated lipid accumulation, NLRP3 inflammasome activation, and pyroptosis [J]. *Chem Res Toxicol*, 2021, 34(9): 2125-2134.
- [25] Xu S, Chen H, Ni H, et al. Targeting HDAC6 attenuates nicotine-induced macrophage pyroptosis via NF- κ B/NLRP3 pathway [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 317: 1-9.
- [26] Lin Y, Liu M, Chen E, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells microvesicles stabilize atherosclerotic plaques by inhibiting NLRP3-mediated macrophage pyroptosis [J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(4): 820-830.
- [27] Peng X, Chen H, Li Y, et al. Effects of NIX-mediated mitophagy on ox-LDL-induced macrophage pyroptosis in atherosclerosis [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(7): 1481-1490.

〔收稿日期〕2023-03-31