

NLRP3 炎性小体在脂多糖诱导的高糖心肌细胞缺氧复氧损伤中的作用及机制

李 璐 邱 珍 张 艺 田 浩 夏中元

摘要 目的 探究 NLRP3 炎性小体在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的心肌细胞高糖缺氧/复氧 (hypoxia/reoxygenation, H/R) 损伤中的作用及机制。方法 取正常对数期生长的 H9C2 心肌细胞,随机分为 4 组,即高糖(H)组 ($n=3$)、高糖+缺氧/复氧(H+H/R)组 ($n=3$)、高糖+LPS+H/R(H+LPS+H/R)组 ($n=3$)和 BAY11-7082 干预高糖+LPS+H/R(H+LPS+BAY+H/R)组 ($n=3$)。采用 CCK-8 法检测细胞活力,ROS 检测试剂盒测定线粒体氧化应激水平,RT-PCR 检测细胞 NLRP3、ASC、caspase-1 和 IL-1 β 的 mRNA 表达水平,Western blot 法检测细胞 NLRP3、ASC、caspase-1 和 IL-1 β 的蛋白表达水平。结果 与高糖组比较,H+H/R 组细胞活性降低、LDH 水平升高、线粒体 ROS 产生增加,NLRP3、ASC、caspase-1 和 IL-1 β 的 mRNA 表达上调,NF- κ B、NLRP3、ASC、caspase-1 和 IL-1 β 蛋白水平增高 ($P<0.05$);LPS 处理后,H/R 的高糖心肌细胞损伤进一步加重 ($P<0.05$),而加用 BAY11-7082 后,LPS 加重的损伤得以改善 ($P<0.05$)。结论 BAY11-7082 可以抑制 NLRP3 炎性小体激活,从而减轻 LPS 介导的 H9C2 细胞高糖 H/R 损伤。

关键词 NLRP3 炎性小体 脂多糖 缺氧/复氧损伤 高糖 心肌细胞

中图分类号 R541

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.09.010

Role and Mechanism of NLRP3 Inflammasome in Lipopolysaccharide-induced Hypoxia and Reoxygenation Injury of Hyperglycemic Cardiomyocytes. Li Lu, QIU Zhen, ZHANG Yi, et al. Department of Anesthesiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430000, China

Abstract Objective To investigate the role and mechanism of NLRP3 inflammasome in lipopolysaccharide-induced hyperglycemic hypoxia/reoxygenation injury of cardiomyocytes. **Methods** H9C2 cardiomyocytes grown at normal logarithmic phase were randomly divided into four groups: high glucose group (H group, $n=3$), high glucose + hypoxia/reoxygenation group (H + H/R group, $n=3$), High glucose + LPS + H/R group (H + LPS + H/R group, $n=3$) and BAY11-7082 intervention high glucose + LPS + H/R group (H + LPS + BAY + H/R group, $n=3$). Cell viability and mitochondrial oxidative stress (ROS) levels were detected by kit. mRNA expression levels of NLRP3, ASC, caspase-1 and IL-1 β were detected by RT-PCR, and protein expression levels of NLRP3, ASC, caspase-1 and IL-1 β were detected by Western blot. **Results** Compared with high glucose group, the cell activity of H + H/R group decreased, LDH level and mitochondrial ROS production increased, mRNA expressions of NLRP3, ASC, caspase-1 and IL-1 β up-regulated, and protein levels of NF- κ B, NLRP3, ASC, caspase-1 and IL-1 β increased ($P<0.05$). After LPS treatment, the damage of H/R hyperglycemic cardiomyocytes was further aggravated ($P<0.05$), while the addition of Bay11-7082 improved the damage ($P<0.05$). **Conclusion** BAY11-7082 inhibited NLRP3 inflammasome activation and thus alleviated LPS-mediated high glucose H/R injury in H9C2 cells.

Key words NLRP3 inflammasome; Lipopolysaccharide; High sugar; Hypoxia/reoxygenation injury; Myocardial cells

糖尿病患者心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI) 的发生率、梗死心肌的面积及充血性心力衰竭的发生率均显著高于非糖尿病患者^[1]。MIRI 合并脓毒症患者的心肌常同时面临供氧不足和氧利用受损的双重打击^[2]。脓毒症

条件下,病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) 和损伤相关分子模式 (danger-associated molecular patterns, DAMPs) 是缺血再灌注期间心肌损伤加重的重要机制,而炎症反应和氧化应激也与脓毒症诱导的心肌损伤密切相关^[3-5]。

NLRP3 炎性小体是一种细胞内多蛋白复合物,由 Nod 样受体蛋白 3 (nod-like receptor protein-3, NLRP3)、含有 CARD 的凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 和半胱天冬酶-1 前体 (pro-caspase-1) 组成。NL-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81970722);武汉大学自主科研项目(2042021k0113)

作者单位:430000 武汉大学人民医院麻醉科

通信作者:夏中元,电子邮箱:xiazhongyuan2005@aliyun.com

RP3 炎性小体诱导 pro-caspase-1 进行自我切割和活化,刺激促炎性细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和释放,引起炎性细胞积聚,放大炎性反应,诱导程序性细胞死亡^[6]。外源性刺激脂多糖(LPS)可通过诱导活性氧(ROS)产生、活化 NLRP3 炎性小体介导炎性反应和细胞焦亡的发生^[7]。糖尿病状态下,高血糖引起的代谢紊乱、氧化应激增加以及线粒体功能障碍导致 ROS 产生增加,加重糖尿病心肌损伤^[8]。笔者前期研究表明,ROS 诱导 NLRP3 炎性小体激活介导的 caspase-1 依赖性细胞焦亡在糖尿病大鼠 MIRI 中起重要作用^[9]。

本研究拟探讨 NLRP3 炎性小体的激活对 LPS 诱导的 H9C2 心肌细胞高糖 H/R 损伤的作用及其潜在机制。

材料与方法

1. 细胞与试剂:H9C2 大鼠心肌细胞系购自中国科学院细胞库(上海);10%胎牛血清(FBS)购自美国 Gibco 公司;乳酸脱氢酶(LDH)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和 cell counting kit-8 (CCK-8)试剂盒购自中国南京建成生物科技有限公司;线粒体 ROS 检测采用 MitoTracker Red CMXRos 试剂盒购自上海翔圣生物科技有限公司;Trizol 试剂盒购自美国 Invitrogen 公司;反转录试剂盒购自日本 TaKaRa Bio 公司;NF- κ B 抗体购自美国 Cell Signaling Technology (CST) 公司;ASC、caspase-1 抗体购自美国 Santa Cruz Biotechnology (Santa) 公司;IL-1 β 抗体购自英国 Abcam 公司;NLRP3 抗体购自美国 Novus Biologicals 公司;荧光二抗(山羊抗兔)购自美国 CST 公司。

2. H9C2 心肌细胞培养与分组:H9C2 心肌细胞用含 10% 的胎牛血清、1% 双抗的 DMEM 于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 的细胞培养箱中进行培养。每两天更换培养基,当细胞密度达到 80%~90% 时,用 0.05% 胰蛋白酶消化细胞,将细胞接种在 6 孔板或 96 孔板中,置于细胞培养箱中培养。实验前 12h,更换为无血清培养基,对细胞进行饥饿处理。细胞随机分为 4 组,即高糖(H)组(葡萄糖终浓度为 30mmol/L 的高糖 DMEM 培养基培养 48h)、高糖+缺氧/复氧(H+H/R)组(高糖 DMEM 培养基培养 48h 后,于含 95% N₂、5% CO₂ 和 1% O₂ 三气培养箱中缺氧 6h,然后于正常培养箱复氧 4h)、高糖+LPS+缺氧/复氧(H+LPS+H/R)组(高糖培养基培养 24h,再加入终浓度为 1 μ g/ml 的 LPS 继续培养 24h,后进行缺氧 6h 复氧 4h 操作)

和高糖+LPS+BAY11-7082 干预+缺氧/复氧(H+LPS+BAY+H/R)组(施加 LPS 处理 2h 后,给予 5 μ mol/L 的 BAY11-7082)。

3. 心肌细胞活力检测:采用 CCK-8 测定试剂盒进行细胞活力测定。待细胞 H/R 刺激结束后,调整 96 孔板中细胞个数约为 1 \times 10⁴ 个/毫升,每孔 100 μ l 培养基中加入 10 μ l CCK-8 试剂,于 37 $^{\circ}$ C 培养箱避光孵育 3h,酶标仪下测定 450nm 处吸光度(A)值。

4. 细胞培养基中乳酸脱氢酶(LDH)水平检测:采用 LDH 测定试剂盒检测细胞培养基上清液中的 LDH 活性以评估细胞损伤,操作严格按照试剂盒说明书进行,混合试剂后,在室温下放置 5min,酶标仪下测定 450nm 处吸光度值。

5. 线粒体 ROS 检测:采用 Mito Tracker Red CMXRos 试剂盒检测线粒体 ROS 产生,步骤如下:细胞刺激结束后,吸去旧培养基,用 PBS 洗 2 遍,加入染色工作液,于 37 $^{\circ}$ C 培养箱避光孵育 30min;然后弃掉染色工作液,PBS 洗 3 遍,加入新鲜培养基,于荧光倒置显微镜下进行观察和拍摄。

6. 心肌细胞 NLRP3、ASC、caspase-1 和 IL-1 β 的 mRNA 表达测定:实时荧光定量 PCR 检测 NLRP3、ASC、caspase-1 和 IL-1 β mRNA 表达。使用 Trizol 试剂从细胞中提取总 RNA,然后用反转录试剂盒将 1 μ g 的总 RNA 反转录成 cDNA。使用 NLRP3、ASC 和 caspase-1 特异性引物通过定量 RT-PCR 仪进行总体积 20 μ l 反应体系进行扩增。读取 Ct 值,用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 表示目的基因 mRNA 相对于对照组的表达量。

7. Western blot 法检测心肌细胞 NF- κ B、NLRP3、ASC、caspase-1 和 IL-1 β 蛋白水平:使用含有蛋白酶抑制剂苯甲基磺酰氟(PMSF)和蛋白酶抑制剂混合物的预冷蛋白裂解液(RIPA)裂解心肌细胞,4 $^{\circ}$ C 下 12000r/min 离心 15min,取上清保存。用 BCA 法测定蛋白浓度,加 5 \times 上样缓冲液混匀煮沸 10min。用浓度为 10% 的 SDS-PAGE 凝胶进行电泳,并湿转于 PVDF 膜上。将 PVDF 膜在 5% 脱脂奶粉中室温封闭 1h,分别加入 NF- κ B(1:1000)、NLRP3(1:200)、ASC(1:200)、caspase-1(1:200)、IL-1 β (1:1000) 的一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。TBST 洗涤 3 次,每次 10min,用荧光二抗(1:15000)室温孵育 1h,TBST 洗涤 3 次,每次 10min。采用 Odyssey 双色红外激光扫描显影仪检测蛋白条带,以目的蛋白条带灰度值与内参 GAPDH 条带灰度值的比值表示目的蛋白表达水平。

8. 统计学方法:应用 Graph Pad Prism 8.0 统计学软件对数据进行统计分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组心肌细胞活力、上清 LDH 水平和线粒体 ROS 产生水平比较: 与 H 组比较, H + H/R 组细胞活

性降低, LDH 水平升高, 线粒体 ROS 产生增加 ($P < 0.05$); LPS 处理后, H + LPS + H/R 组与 H + H/R 组比较, 细胞活性进一步降低, LDH 水平进一步升高, 线粒体 ROS 水平进一步增加 ($P < 0.05$); 使用 BAY11 - 7082 干预后, H + LPS + BAY + H/R 组与 H + LPS + H/R 组比较, 细胞活性增加, LDH 水平下降, 线粒体 ROS 产生减少 ($P < 0.05$, 图 1)。

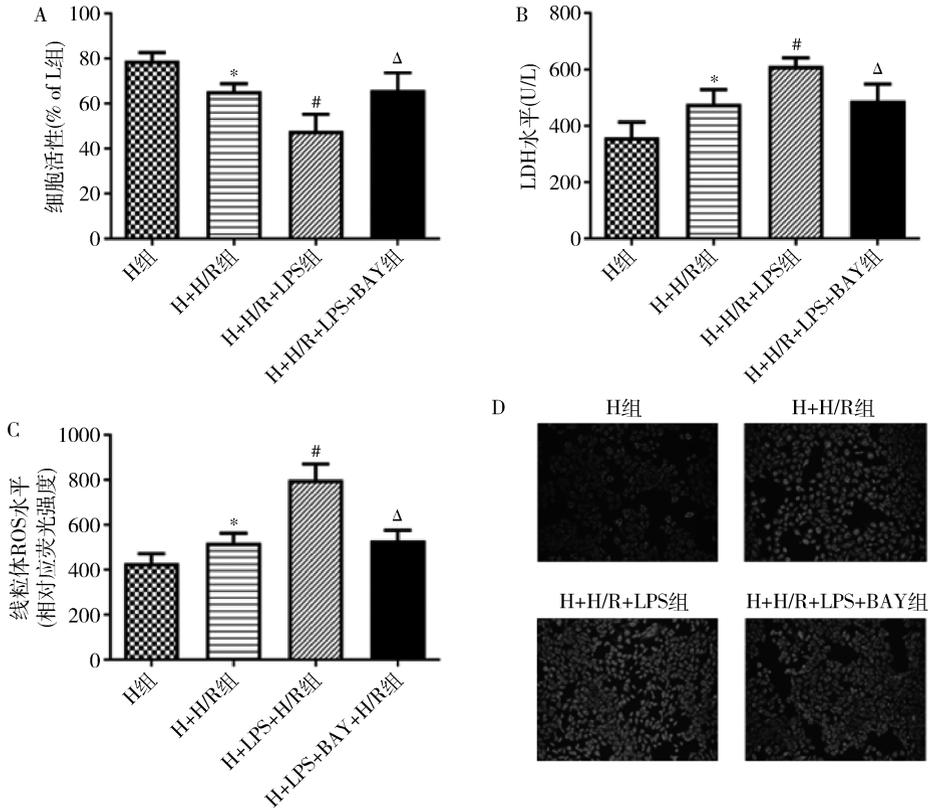


图 1 各组心肌细胞活力、上清 LDH 释放水平和线粒体 ROS 产生水平的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

A. 各组心肌细胞活力, L 组: 使用低糖培养基培养的心肌细胞, 其细胞活力为 100%; B. 各组心肌细胞 LDH 水平; C、D. 各组心肌细胞 ROS 产生水平。与 H 组比较, * $P < 0.05$; 与 H + H/R 组比较, # $P < 0.05$; 与 H + LPS + H/R 组比较, $\Delta P < 0.05$

2. 各组心肌细胞 NLRP3、ASC、caspase - 1 和 IL - 1 β 的 mRNA 表达的比较: 与 H 组比较, H + H/R 组细胞 NLRP3、ASC、caspase - 1 和 IL - 1 β 的 mRNA 表达上调 ($P < 0.05$); LPS 处理后, H + LPS + H/R 组 NLRP3、ASC、caspase - 1 和 IL - 1 β mRNA 表达较

H + H/R 组上调 ($P < 0.05$)。BAY11 - 7082 干预后, 与 H + LPS + H/R 组比较, H + LPS + BAY + H/R 组细胞 ASC、caspase - 1 和 IL - 1 β 的 mRNA 表达下调 ($P < 0.05$), NLRP3 mRNA 表达差异无统计学意义, 详见表 1。

表 1 各组心肌细胞 NLRP3、ASC、caspase - 1 和 IL - 1 β 的 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	NLRP3	ASC	caspase - 1	IL - 1 β
H 组	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
H + H/R 组	1.34 ± 0.11*	1.27 ± 0.05*	1.47 ± 0.12*	1.45 ± 0.06*
H + LPS + H/R 组	1.86 ± 0.06#	1.95 ± 0.10#	2.29 ± 0.18#	2.07 ± 0.11#
H + LPS + BAY + H/R 组	1.75 ± 0.11	1.35 ± 0.04 Δ	1.57 ± 0.11 Δ	1.65 ± 0.06 Δ
<i>F</i>	56.92	93.67	37.28	73.60
<i>P</i>	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

与 H 组比较, * $P < 0.05$; 与 H + H/R 组比较, # $P < 0.05$; 与 H + LPS + H/R 组比较, $\Delta P < 0.05$

3. 各组心肌细胞 NF-κB、NLRP3、ASC、caspase-1 和 IL-1β 蛋白表达比较;与 H 组比较, H + H/R 组心肌细胞 NF-κB、NLRP3、ASC、caspase-1 和 IL-1β 蛋白表达上调 ($P < 0.05$); LPS 处理后, H + LPS + H/R 组心肌细胞 NF-κB、NLRP3、ASC、caspase-1 和 IL-1β 蛋白表达较 H + H/R 组显著上调 ($P < 0.05$); BAY11-7082 干预后, 与 H + LPS + H/R 组比较, H + LPS + BAY + H/R 组细胞 NF-κB、NLRP3、ASC、caspase-1 和 IL-1β 蛋白表达明显下调 ($P < 0.05$), 详见图 2、表 2。

讨 论

与非糖尿病患者比较, 糖尿病患者罹患心血管事

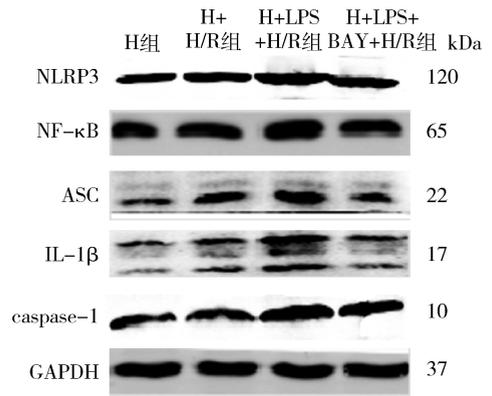


图 2 各组心肌细胞 NF-κB、NLRP3、ASC、caspase-1 和 IL-1β 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

表 2 各组心肌细胞 NF-κB、NLRP3、ASC、caspase-1 和 IL-1β 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	NF-κB	NLRP3	ASC	caspase-1	IL-1β
H 组	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
H + H/R 组	1.29 ± 0.08*	1.25 ± 0.07*	1.27 ± 0.08*	1.22 ± 0.05*	1.32 ± 0.07*
H + LPS + H/R 组	1.65 ± 0.10#	1.57 ± 0.07#	1.56 ± 0.09#	1.54 ± 0.08#	1.66 ± 0.12#
H + LPS + BAY + H/R 组	1.35 ± 0.08 ^Δ	1.32 ± 0.08 ^Δ	1.31 ± 0.05 ^Δ	1.28 ± 0.06 ^Δ	1.33 ± 0.09 ^Δ
F	25.75	29.49	25.89	32.70	20.79
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与 H 组比较, * $P < 0.05$; 与 H + H/R 组比较, # $P < 0.05$; 与 H + LPS + H/R 组比较, ^Δ $P < 0.05$

件的风险更高, 预后更差。缺血性心脏病患者在脓毒症期间氧耗的增加可以导致更加严重的急性冠状动脉综合征^[10]。LPS 是革兰阴性细菌细胞壁的抗原成分, 也是 Toll 样受体 4 激活剂, 可以促进各种炎症细胞因子的上调, 而这些细胞因子在炎症反应的诱导和调节中起关键作用^[11]。虽然相关研究表明, LPS 处理可加重 MIRI 和 H9C2 心肌细胞损伤, 但其与糖尿病状态下的 MIRI 研究鲜有报道^[12]。因此, 本研究中使用 1 μg/ml 的 LPS 刺激 H9C2 心肌细胞, 结果表明 LPS 可以显著降低细胞活力, 增加 LDH 水平, 进而加重高糖下 H/R 诱导的 H9C2 细胞损伤。

NLRP3 炎性小体作为炎症反应的介质, 可以识别 LPS、ATP、葡萄糖、ROS 等 PAMP 和 DAMP 的刺激^[13-15]。NLRP3 炎性小体的活化机制涉及 NLRP3 寡聚化、ASC 募集和 caspase-1 活化, 活化的 caspase-1 切割白 IL-1β 和 IL-18 前体, 将其激活成为有活性的 IL-1β 和 IL-18, 并通过 GSDMD 细胞膜孔道将其释放至细胞外, 招募更多炎症细胞, 扩大炎症反应, 引发下游促炎信号通路的级联反应, 最终可使细胞发生自噬或焦亡等程序性死亡^[16,17]。近年来研究表明, 抑制 NLRP3 介导的焦亡作用, 可以减轻药物诱导或心肌梗死后的心肌损伤^[18,19]。

ROS 可介导细胞自噬、焦亡和炎症反应的发生。据报道, LPS 诱导心肌细胞的损伤主要依赖过量生成的 ROS^[20]。此外, 糖尿病的高血糖、高胰岛素血症和胰岛素抵抗状态增加了氧化应激水平, 导致糖尿病心肌中各种细胞因子的过度产生。因此, 高血糖增加 ROS 的产生, 引发 caspase-1 依赖性的细胞焦亡可能是糖尿病性心肌病的重要病理机制之一。笔者前期研究发现, NLRP3 激活诱导的 caspase-1 依赖性细胞焦亡导致糖尿病 MIRI 的发生与发展^[9]。本研究中笔者用 LPS 作为 PAMP 信号刺激 H9C2 心肌细胞, 结果表明, 经过 LPS 处理的 H9C2 心肌细胞在高糖 H/R 刺激下, 心肌细胞活性明显降低, LDH 释放水平、线粒体 ROS 产生明显增加, NLRP3、caspase-1 和 IL-1β 的表达明显上调, H9C2 心肌细胞损伤明显加重。因此, 笔者推测 LPS 作为 PAMP 因子可通过增加线粒体 ROS 产生激活 NLRP3 炎性小体, 诱导 caspase-1 和 IL-1β 炎症反应信号转导途径, 进而加重高糖 H/R 诱导的 H9C2 细胞损伤。

NF-κB 的持续激活在调节细胞增殖/凋亡和炎症反应期间炎症细胞因子水平增加中具有重要作用, 也是 NLRP3 的上游激活因子^[21]。BAY11-7082 是 NF-κB 的选择性抑制剂, 它不可逆地抑制 NF-κB

磷酸化并直接抑制 ATP 酶活性,从而使 ASC 寡聚化并激活 caspase - 1,从而减少 NLRP3 炎性小体激活。BAY11 - 7082 是一种有效的炎性小体抑制剂,可通过抑制 NF - κ B 活性进而抑制 NLRP3 炎性小体活性,明显减轻组织炎性损伤^[22]。因此,笔者选择 BAY - 11 - 7082 作为 NLRP3 炎性小体抑制剂,探究 NLRP3 炎性小体在 LPS 加重 H9C2 心肌细胞高糖 H/R 损伤的作用机制。笔者发现当使用炎性小体抑制剂 BAY11 - 7082 后,心肌细胞活性明显增加,LDH 水平和线粒体 ROS 的产生明显减少,并且 NF - κ B、NLRP3、ASC、caspase - 1 和 IL - 1 β 的蛋白表达也明显下调。以上结果表明,BAY11 - 7082 作为炎性小体抑制剂可以抑制 NLRP3 炎性小体活化,进而减轻 LPS 诱导的 H9C2 心肌细胞高糖 H/R 损伤。

综上所述,本研究结果表明,LPS 通过增加线粒体 ROS 产生,激活 NLRP3 炎性小体介导的 caspase - 1 信号途径,加重高糖 H/R 诱导的 H9C2 心肌细胞损伤。同时笔者还发现,BAY11 - 7082 炎性小体抑制剂可通过抑制 NLRP3 炎性小体激活来减轻 LPS 诱导的 H9C2 细胞高糖 H/R 损伤。因此,NLRP3 炎性小体可能是减轻脓毒症期间心肌 I/R 损伤的新的治疗靶点。然而,本研究为细胞实验,存在着一定的局限性,还有待于进一步开展临床实验验证。

参考文献

- Keller PF, Carballo D, Roffi M. Diabetes and acute coronary syndrome[J]. *Minerva Med*, 2010, 101(2): 81 - 104
- Liu ES, Chiang CH, Hung WT, et al. Comparison of long - term mortality in patients with acute myocardial infarction associated with or without sepsis[J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 79: 169 - 178
- Rivera A, Siracusa MC, Yap GS, et al. Innate cell communication kick - starts pathogen - specific immunity[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(4): 356 - 363
- Wang R, Wang N, Han Y, et al. Dulaglutide alleviates LPS - induced injury in cardiomyocytes[J]. *ACS Omega*, 2021, 6(12): 8271 - 8278
- Shah M, He Z, Rauf A, et al. Extracellular histones are a target in myocardial ischaemia reperfusion injury[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(4): 1115 - 1125
- Li A, Wu X, Yang J, et al. Sub - chronic exposure to realgar induces liver injury via upregulating the TXNIP/NLRP3 pathway and disturbing bile acid homeostasis in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 114584
- He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(12): 1012 - 1021
- Guo Y, Zhuang X, Huang Z, et al. Klotho protects the heart from hyperglycemia - induced injury by inactivating ROS and NF - κ B - me-

- diated inflammation both in vitro and in vivo[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(1): 238 - 251
- Qiu Z, Lei S, Zhao B, et al. NLRP3 inflammasome activation - mediated pyroptosis aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 9743280
- Cavefors O, Holmqvist J, Bech - Hanssen O, et al. Regional left ventricular systolic dysfunction associated with critical illness: incidence and effect on outcome[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(6): 5415 - 5423
- Foit L, Thaxton CS. Synthetic high - density lipoprotein - like nanoparticles potently inhibit cell signaling and production of inflammatory mediators induced by lipopolysaccharide binding Toll - like receptor 4[J]. *Biomaterials*, 2016, 100: 67 - 75
- Shen D, He Z. Mesenchymal stem cell - derived exosomes regulate the polarization and inflammatory response of macrophages via miR - 21 - 5p to promote repair after myocardial reperfusion injury[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(16): 1323
- Xu L, Xu C, Lin X, et al. Interference with lysophosphatidic acid receptor 5 ameliorates oxidized low - density lipoprotein - induced human umbilical vein endothelial cell injury by inactivating NOD - like receptor family, pyrin domain containing 3 inflammasome signaling[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 8089 - 8099
- Wang R, Wang Y, Mu N, et al. Activation of NLRP3 inflammasomes contributes to hyperhomocysteinemia - aggravated inflammation and atherosclerosis in apoE - deficient mice[J]. *Lab Invest*, 2017, 97(8): 922 - 934
- Afonina IS, Zhong Z, Karin M, et al. Limiting inflammation - the negative regulation of NF - κ B and the NLRP3 inflammasome[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(8): 861 - 869
- Zhang X, Qu H, Yang T, et al. Regulation and functions of NLRP3 inflammasome in cardiac fibrosis: current knowledge and clinical significance[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112219
- 柴钰, 金翠柳, 凌望, 等. 血管内皮细胞焦亡在动脉粥样硬化发生、发展中的作用及机制研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(9): 147 - 150, 172
- Zhang L, Jiang YH, Fan C, et al. MCC950 attenuates doxorubicin - induced myocardial injury in vivo and in vitro by inhibiting NLRP3 - mediated pyroptosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112133
- Shen J, Fan Z, Sun G, et al. Sacubitril/valsartan (LCZ696) reduces myocardial injury following myocardial infarction by inhibiting NLRP3 - induced pyroptosis via the TAK1/JNK signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(3): 676
- Bao J, Ye C, Zheng Z, et al. Fmrl protects cardiomyocytes against lipopolysaccharide - induced myocardial injury[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 1825 - 1833
- Zhang R, Xu J, Zhao J, et al. Genistein improves inflammatory response and colonic function through NF - κ B signal in DSS - induced colonic injury[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 61385 - 61392
- Zahid A, Li B, Kombe AJK, et al. Pharmacological inhibitors of the NLRP3 inflammasome[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2538

(收稿日期: 2022 - 01 - 02)

(修回日期: 2022 - 01 - 09)