

程序性坏死、细胞焦亡与心肌缺血再灌注损伤

郭双 邢栋 吕勃

(哈尔滨医科大学附属第二医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150081)

【摘要】 冠状动脉粥样硬化性心脏病是威胁人类健康的主要疾病之一, 会引起急性心肌梗死。目前针对心肌梗死, 最有效的治疗是溶栓或经皮冠脉介入术治疗, 恢复缺血冠状动脉的血流, 减少梗死面积。然而, 在治疗的同时, 会发生缺血再灌注损伤和心肌细胞死亡。细胞死亡的方式研究较多的主要有两种: 细胞凋亡和细胞坏死。后者包括程序性坏死和细胞焦亡。两种死亡形式与细胞凋亡不同, 两者在形态学上有相同点, 但在发生和执行机制上有所不同。这两种死亡方式贯穿于心肌缺血再灌注损伤的发生过程中。现就有关心肌缺血再灌注损伤的病理生理, 以及程序性坏死和细胞焦亡的发生执行分子机制做一综述, 其中 NOD 样受体家族含吡啶结构域、胱天蛋白酶和 gasdermin D 关键靶点有望为缺血心肌保护提供新的治疗思路。

【关键词】 心肌缺血再灌注损伤; 程序性坏死; 细胞焦亡; NOD 样受体家族含吡啶结构域炎性体; 胱天蛋白酶; Gasdermin D

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.12.008

Necroptosis, Pyroptosis and Myocardial Ischemia-reperfusion Injury

GUO Shuang, XING Dong, LYU Bo

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Coronary atherosclerotic heart disease is one of the main diseases that threatening human health and can cause acute myocardial infarction. At present, the most effective treatment for myocardial infarction is thrombolytic therapy, or percutaneous coronary intervention, to restore the blood flow of ischemic coronary arteries and reduce the ischemic area. However, at the same time of treatment, ischemia-reperfusion injury and myocardial cell death may occur. There are two main ways of cell death: apoptosis and necrosis. The latter includes necroptosis and pyroptosis. This two forms of death are different from apoptosis, they are similar in morphology, but different in mechanism of occurrence and execution. These two modes of death are involved in the process of myocardial ischemia-reperfusion. This paper reviews the pathophysiology of myocardial ischemia-reperfusion injury and the molecular mechanism of the necroptosis and apoptosis. Nucleotide-mediated oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing, caspase and gasdermin D, these key targets are expected to provide a new therapeutic approach for the protection of ischemic myocardium.

【Key words】 Myocardial ischemia-reperfusion injury; Necroptosis; Pyroptosis; Nucleotide-mediated oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing inflammasomes; Caspase; Gasdermin D

心血管疾病是世界上影响人类生活质量的第一大类疾病。在心血管疾病中, 冠状动脉粥样硬化性心脏病具有高发病率和致死率。根据世界卫生组织 (WHO) 的统计, 全球致死人数中 12.8% 的死因是冠心病。冠状动脉的急性闭塞缺血会引起心肌梗死, 最有效的治疗就是及时进行溶栓或者经皮冠脉介入术支架治疗来实现血流再灌注, 减少心肌缺血损伤, 限制心肌梗死范围。然而, 再灌注的同时会进一步加重心肌损伤。在心肌发生再灌注损伤、细胞死亡的过程中, 细胞程序性坏死和细胞焦亡两种死亡方式越来越受关

注。通过对这两种细胞死亡方式的总结来发现新的治疗靶点, 从而为心肌缺血再灌注 (ischemia-reperfusion, IR) 损伤的治疗提供新思路。

1 心肌 IR 损伤的病理生理机制

在心肌缺血治疗中, 这种缺血本身以及由于治疗引起再损伤的双重并发症, 称为心肌 IR 损伤^[1]。通常来说, 心肌 IR 损伤的原因有五个, 分别是: 氧自由基的增多、Ca²⁺ 超载、pH 的快速恢复, 以及线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 的开放和炎症反应。重要的是理解这些机制如

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金 (81400296); 中国博士后科学基金 (2017M61139); 黑龙江省留学归国人员科学基金 (LC201434)

通信作者: 吕勃, E-mail: 2855928554@qq.com

何动态调节其中的分子靶点以及对于心肌保护的潜在治疗^[2]。心肌 IR 损伤有四种形式:再灌注心律失常、心肌顿挫(主要是心肌收缩功能障碍)、微血管阻塞和致死性心肌再灌注损伤。其中,前两种形式是可逆的,而后两种形式则是不可逆的^[3]。心肌细胞缺血后,缺少循环氧和营养物质,心肌由有氧代谢变成无氧代谢,细胞内 pH 下降,引起细胞内 Ca^{2+} 超载,进而发生心肌细胞死亡。及时的恢复血流是阻止细胞死亡的一种方式。然而在心肌恢复血流再灌注过程中,血液中循环氧的增加导致氧自由基增加,胞浆线粒体 Ca^{2+} 超载,血流的恢复虽带来了循环氧,但使得细胞内的 pH 变为中性。pH 的迅速恢复,使得之前已经关闭的 mPTP 再次开放,线粒体质膜去极化,以及随之的氧化磷酸化,导致快速的 ATP 的消耗和细胞死亡。研究表明,延迟 pH 的迅速恢复以及抑制 mPTP 的开放,在 IR 试验中可以减少缺血梗死面积达到 40%^[4]。综上,了解心肌 IR 损伤的病理生理过程,可以为进一步研究心肌保护提供新思路。

2 程序性坏死与细胞焦亡

2.1 两种死亡形式的形态学

细胞死亡是正常细胞的自然终点,会产生不可逆转的细胞功能的终结,包括生长发育、分裂分化和稳态代谢。经典的命名法将细胞死亡分为调节性细胞死亡(由基因调节)和非调节性细胞死亡(由外界环境调节,不受基因控制)两大类^[5]。前者以细胞凋亡为代表,形态学上有完整的质膜,表现为细胞皱缩、染色质凝集、细胞核碎裂和 DNA 裂解,但不引起炎症反应。后者以坏死为代表,研究最多的是程序性坏死,细胞焦亡也是坏死的一种。形态学上两者均有质膜的破裂,引起继发性炎症反应。程序性坏死形态学表现为细胞肿胀、细胞膜破裂、胞浆内物质流出、发生炎症反应和周围组织损伤^[6]。细胞焦亡的形态学特点是:细胞膜孔道(直径 10~20 nm)形成、细胞肿胀及质膜快速破裂释放胞质内容物、不发生细胞核碎裂(与细胞凋亡不同)^[7]、染色体 DNA 裂解和细胞核固缩(与细胞凋亡相同)^[8]。两种死亡方式在形态学上有相同点,也有不同点,所以区分两者有助于进一步研究心肌 IR。

2.2 程序性坏死的发生及执行机制

程序性坏死是由受体相互作用蛋白激酶 1/3 (receptor-interacting protein kinase-1/3, RIPK1/3) 启动,由下游的混合连接激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) 执行。程序性坏死分为经典坏死和非经典坏死,在经典坏死中研究最多的是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) 介导的信号通路。TNF 与 TNF 受体 1 结合,招募 TNF

受体相关死亡结构域(TNFR-associated death domain, TRADD)、TNF 受体相关因子 2/5、细胞凋亡抑制蛋白 1/2 (cellular inhibitor of apoptosis protein 1/2, cIAP1/2) 以及线性泛素链组装复合体形成复合体 I,通过下游的转化生长因子 β 激活激酶和 I κ B 激酶复合体使细胞通过核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B)/丝裂原激活蛋白激酶通路途径存活;TNF 受体与 RIPK1 分离之后形成复合体 II,分为复合体 II a 和复合体 II b。前者包括 TRADD、Fas 相关死亡蛋白和胱天蛋白酶(caspase)-8。复合体 II a 可以不依赖且独立于 RIPK1 的激活;当无 TRADD 时,Fas 相关死亡蛋白、caspase-8 和 RIPK1 组成复合体 II b。与复合体 II a 相比,复合体 II b 缺少 TRADD 并且需要 RIPK1 的激活^[9]。复合体 II a 和 II b 因为有 caspase-8 参与,因此会发生细胞凋亡。非经典坏死是由脂多糖、巨细胞病毒和人类疱疹病毒等刺激,前者通过 ZBP1/DAI 感受器,后两者通过 Toll 样受体分子感受器。经典坏死依赖于 RIPK1 的激活,非经典坏死则不依赖于 RIPK1 的激活。随后 RIPK3 磷酸化激活下游的 MLKL,形成 RIPK1-RIPK3-MLKL 坏死体,导致质膜破坏,离子通道打开,从而发生程序性坏死^[9]。此外,RIPK3 也可以通过下游的另一亚基——钙依赖蛋白激酶 II (Ca^{2+} -calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II) 磷酸化调节离子通道的开放,发生程序性坏死(见图 1)。

2.3 细胞焦亡的发生及执行机制

细胞焦亡的研究直至 2001 年,Cookson 等^[10]才将其命名为 pyroptosis。其中“pyro”来源于希腊词根,表示烧灼、发热;“tosis”意为凋亡,因此中文译为“焦亡”,形象地传达了其内涵。2012 年,国际细胞死亡命名委员会将焦亡定义为依赖于 caspase-1 的一种细胞死亡方式^[11]。此后,文献中开始采用“细胞焦亡”来描述这种新发现的程序性细胞死亡现象。细胞焦亡是半胱天冬酶(caspase-1/4/5/11)激活,由 gasdermins (GSDMs) 家族蛋白 gasdermin D (GSDMD) 参与执行的一种死亡方式。而炎性体的组装是细胞焦亡开始的第一步,炎性小体的组装分为两大步:启动和触发^[12]。在该过程中,炎性小体与模式识别受体结合来完成组装。模式识别受体包括病原体相关分子模式和危险相关分子模式。由它们来感知并且激活各自的模式受体,目前研究发现的模式受体包括 NOD 样受体家族含吡啶结构域 1/3 (nucleotide-mediated oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 1/3, NLRP1/3)、NLR 家族含 CARD 结构域 4、黑色素瘤 2 缺乏因子以及 pyrin^[13]。启动时,由微分子或者危险相关分子感知,通过 Toll 样蛋白激活 NF- κ B 通路。触发时,主要是由 NLRP3 通过

感知细胞内钾离子的变化发生构象改变,招募细胞凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和半胱氨酸招募蛋白进而完成炎性小体的组装。焦亡有两条通路:经典和非经典通路。经典通路依赖于 caspase-1,在细菌、病毒、ATP 和胆固醇等信号的刺激下,由细胞内的模式识别受体作为感受器,通过招募接头蛋白 ASC 与 caspase-1 的前体结合,形成多蛋白炎性体复合物,随后激活 caspase-1。激活的 caspase-1 一方面通过剪切 GSDMD,产生相对分子质量为 3.1×10^4 的 N 端氨基肽段和相对分子质量为 2.2×10^4 的 C 端羧基肽段。其中 N 末端是活性区域,具有亲脂性,与细胞膜内侧的脂质层作用,导致细胞膜形成 10 ~ 20 nm 的小孔,细胞通透性增加,释放细胞内容物,引起

炎症反应;同时,细胞渗透性改变,水进入细胞内,引起细胞溶解;而 C 端与 N 端紧密相连,具有亲水性,可以作为抑制区域^[14-16]。另一方面,活化的 caspase-1 通过对白介素(interleukin, IL)-1 β 和 IL-18 的前体进行剪切,形成有活性的成熟 IL-1 β 和 IL-18,并释放到胞外,招募炎性细胞聚集,进一步扩大炎症反应^[15]。非经典通路依赖于 caspase-11 和 caspase-4/5,由脂多糖革兰阴性细菌导致这些 caspase 的寡聚化和激活,允许它们可以切割 GSDMD。第一步,GSDMD 小孔允许钾离子释放,发生 NLRP3 炎性小体激活,以及 IL-1 β /IL-18 的成熟,第二步,GSDMD 小孔发生细胞焦亡^[16]。另外,还有研究表明 caspase-3 也可以通过切割 gasdermin E (GSDME),使细胞膜穿孔,发生细胞焦亡^[15,17]。

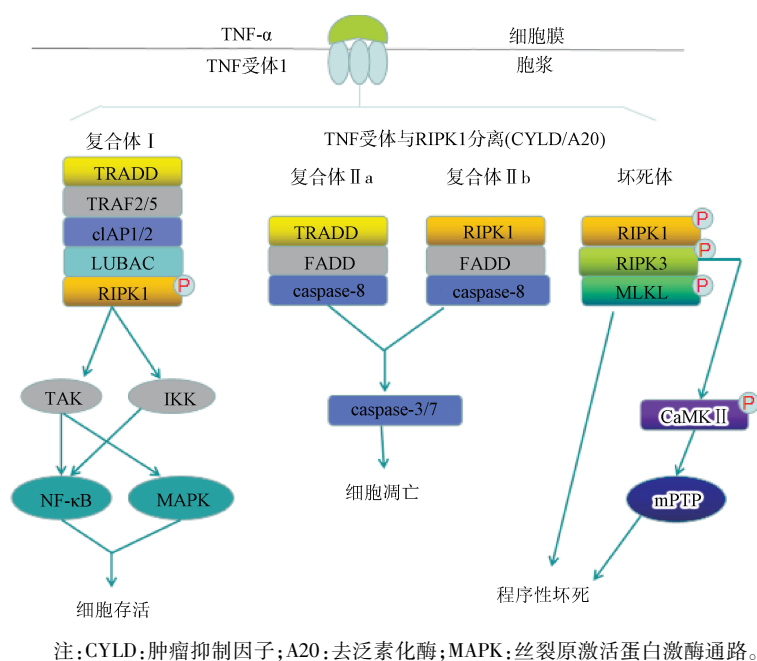


图1 程序性坏死发生机制简示图

3 两者在心肌 IR 中的研究进展

在心肌 IR 中,实验表明^[18]程序性坏死是通过 RIPK3-CaMK II-mPTP 途径来介导,即通过上游的 RIPK3 磷酸化启动,继而激活下游的 CaMK II 磷酸化调节离子通道,引起下游的 mPTP 开放,使细胞膜通透性改变,质膜破裂,发生细胞坏死(见图 1)。而细胞焦亡在 IR 中是通过危险相关分子模式激活 NLRP3-ASC-Pro-Caspase-1,完成炎性小体组装,随后激活 gaspase-1。一方面使 IL-1 β /IL-18 成熟并释放;一方面通过剪切 GSDMD 形成焦亡小孔来介导细胞焦亡发生(见图 2)。这与细胞焦亡在其他心血管疾病作用途径有所不同。在心肌梗死中,氧化应激通过 NF- κ B-GSDMD 信号轴来诱导 NLRP3 炎性体介导的焦亡。在动脉粥样硬化中,早期的高脂血症是通过 caspase-1-sirtuin 1

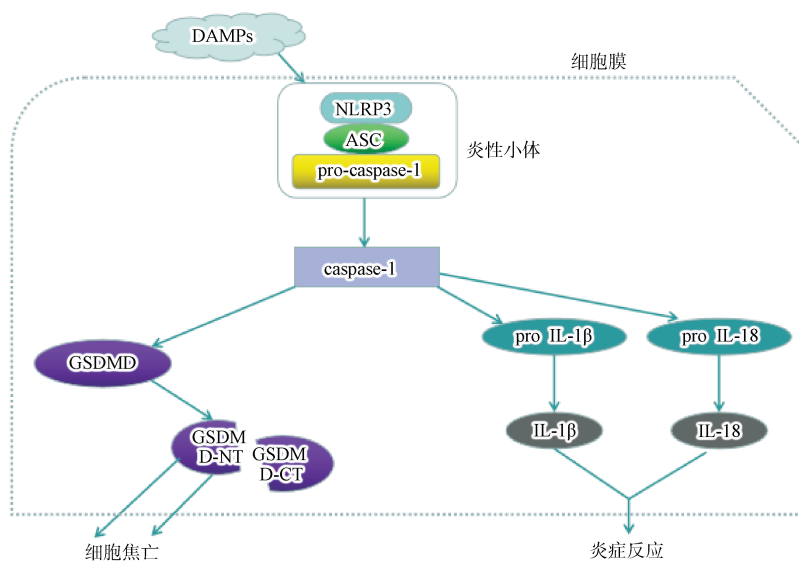
途径来激活内皮细胞发生细胞焦亡。在糖尿病心肌病中, caspase-1 介导的焦亡可被 ROS/NLRP3、miR-9/ELAVL1、miR-30/foxo3a/ARC 和 Kcnq1ot1c/miR-214-3p 信号激活^[19]。在心肌 IR 损伤机制的研究中,炎症反应越来越受到关注。而炎症反应贯穿于程序性坏死和细胞焦亡中,通过对其发生过程的重要靶点研究,进一步发现新的治疗思路。

3.1 程序性坏死与 IR 损伤

RIPK1/3 和 MLKL 是程序性坏死过程中重要的靶点,可以在试验模型中作为人类疾病的病理发生和严重性的一个标志,包括急慢性的肺部疾病、肾脏损伤、肝脏疾病、心血管疾病、神经退行性疾病以及癌症等^[20]。针对这些靶点的抑制剂,可作为疾病发生潜在的一种治疗方式^[21]。RIPK1/3 是程序性坏死发生的

启动者,其激活是发生坏死的第一步。necrostatin-1 作为 RIPK1 的抑制剂,在小鼠的心脏 IR 模型中,可以减少心肌损伤^[22]。RIPK3 缺乏的小鼠在 IR 导致的心肌梗死的模型中表现出心肌重构的保护作用^[23]。也有研究表明,RIPK3 缺乏或者抑制 CaMK II 活性可以改善 IR 或者阿霉素引起的心肌坏死^[18]。其中,RIPK3

的抑制剂 dabrafenib 在小鼠的脑缺血损伤中也起到保护作用^[24]。MLKL 是程序性坏死发生的执行者,由它来促使质膜破裂。研究表明,MLKL 和 RIPK3 敲除可以减轻肾脏 IR 以及 TNF 介导产生的细胞毒性反应^[25]。综上所述,针对这些靶点,可以为 IR 提供治疗新思路。



注:GSDMD-NT:gasdermin D 蛋白 N-末端;GSDMD-CT:gasdermin D 蛋白 C-末端。

图 2 细胞焦亡在心肌 IR 损伤中发生机制示意图

3.2 细胞焦亡与 IR 损伤

细胞焦亡除了参与感染性疾病(肺结核、细菌性痢疾)、动脉粥样硬化、中枢神经系统疾病(阿尔茨海默病、癫痫)以及肿瘤和自身免疫疾病(痛风、糖尿病)等^[15]。在 IR 中,亦可以检测到有关细胞焦亡的 NLRP3、caspase-1、ASC 以及 IL-1 β 等表达,表明细胞焦亡参与心肌 IR 损伤。

3.2.1 NLRP 炎性体相关

炎症浸润在很多心血管疾病的病理发生过程中均有着重要作用,比如动脉粥样硬化、缺血性心脏病和非缺血性心脏病(包括糖尿病心肌病、慢性心力衰竭、高血压以及脓毒血症)^[26]。IR 是一种无菌性炎症,目前对于 IR 的抗炎治疗越来越成为研究的热点。在 IR 的细胞焦亡中,炎症反应的发生始于炎性小体的组装。炎性小体研究最多是 NLRP3 小体。Sandanger 等^[27]在 NLRP 和 ASC 敲除的小鼠中,发现抑制 NLRP 炎性体对于 IR 小鼠模型起保护作用。更有 Toldo 等^[28]在小鼠心肌梗死模型中发现,在再灌注后 1~3 h NLRP3 炎性体持续激活,在再灌注 1 h 之后给予 NLRP3 抑制剂开始有保护作用,且在再灌注 3 h 之后,NLRP3 抑制剂的保护作用会被破坏,指出了 NLRP3 抑制剂的药理治疗作用存在时间窗。秋水仙碱可以阻止 NLRP3 组装

和激活,从而减轻炎症损伤。在临床研究中,急性心肌梗死患者服用低剂量秋水仙碱可以减少心肌炎症反应及心肌梗死面积^[29-30]。

3.2.2 caspase 相关

在心肌 IR 细胞焦亡中 caspase-1 处于核心位置,细胞焦亡的发生依赖于 caspase-1 的激活。研究表明^[31]敲除 caspase 可以减少小鼠缺血面积,改善 IR 后心室的重塑。Takahashi 等^[32]发现在小鼠心肌 IR 模型中,ASC 或 caspase-1 基因敲除的小鼠炎症反应与对照组相比有所减弱,心肌梗死面积减少以及心肌梗死后左室功能障碍有所改善。一些新型的抑制剂仍在探索中,有研究发现特异 caspase-1 抑制剂 VX-765 在减轻 IR 和维持心脏功能方面有长期作用^[33]。总之,针对 caspase 进行干预,可以为 IR 提供治疗思路。

3.2.3 IL-1 受体相关

IL-1 β 是激活 caspase-1 之后炎症反应的下游因子,针对该靶点进行干预,可以减弱炎症损伤。canakinumab 可以中和 IL-1 β 抗体,一项临床 CANTOS 研究表明,应用 canakinumab 可以降低心血管病事件的发生率^[34]。IL-1 受体拮抗剂 anakinra 在 ST 段抬高心肌梗死患者中显示出长期的减弱炎症反应的效果^[35]。

3.2.4 GSDMD 相关

GSDMs 蛋白家族是具有成孔特性、执行细胞死亡和炎症反应的一类蛋白家族^[16]。对于 GSDMs 家族研究最多的是 GSDMD。在 IR 中, Caspase-1 激活后亦可以使得 GSDMD 发生剪切, 形成质膜小孔。它是细胞焦亡的参与者, 为了进一步研究有关其靶点的治疗, Rathkey 等^[36]发现 necrosulfonamide, 一种半胱氨酸反应性药物, 不仅可以通过抑制人类的 MLKL 来抑制程序性坏死, 也可以在人类或者小鼠细胞中通过抑制 GSDMD 来阻止细胞焦亡的发生。其中, 抑制焦亡小孔的形成是通过直接抑制人类 GSDMD 的 Cys191 残基来实现。Zhang 等^[37]发现在构建小鼠的局灶性脑缺血 IR 模型中, 抑制 GSDMD 可以减轻脑组织损伤, 而 GSDMD 过表达则会加重 IR 损伤。以上表明了针对细胞焦亡中 GSDMD 蛋白, 抑制其作用有助于相关疾病的治疗。

4 结语

通过对心肌 IR 的病理生理的研究, 更好地理解损伤病理机制, 从而对心肌保护的治疗提供思路^[2]。随着近年对心肌 IR 损伤中两种主要细胞死亡方式逐渐关注, 通过对其分子机制研究, 以及在 IR 损伤中如何发生, 其中抑制主要靶点 NLRP、Caspase 以及 GSDMD 等的潜在治疗作用逐渐被发现, 有望为减轻心肌 IR 损伤提供思路, 来研究心肌保护的相关靶点治疗。对于靶点抑制剂的治疗, 目前的研究还局限于动物实验模型, 对于临床试验的作用还有待进一步证明。

参考文献

- [1] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(11):1121-1135.
- [2] Pagliaro P, Moro F, Tullio F, et al. Cardioprotective pathways during reperfusion: focus on redox signaling and other modalities of cell signaling [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(5):833-850.
- [3] Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target [J]. *Clin Invest*, 2013, 123(1):92-100.
- [4] Hausenloy DJ, Yellon DM. Ischaemic conditioning and reperfusion injury [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(4):193-209.
- [5] 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.
- [6] Tonnus W, Meyer C, Paliege A, et al. The pathological features of regulated necrosis [J]. *J Pathol*, 2019, 247(5):697-707.
- [7] Liang H, Liu Y. Gasdermin pore cell membrane to pyroptosis [J]. *Sci China Life Sci*, 2016, 59(10):1090-1092.
- [8] Shalini S, Dorstyn L, Dawar S, et al. Old, new and emerging functions of caspases [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(4):526-539.
- [9] Grootjans S, Vanden Berghe T. Initiation and execution mechanisms of necroptosis: an overview [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(7):1184-1195.
- [10] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3):113-114.
- [11] Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, et al. Molecular definitions of cell death subroutines; recommendations of the nomenclature committee on cell death 2012 [J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(1):107-120.
- [12] Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(4):203-214.
- [13] Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases [J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1):61-75.
- [14] 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.
- [15] Gong W, Shi Y, Ren J. Research progresses of molecular mechanism of pyroptosis and its related diseases [J]. *Immunobiology*, 2020, 225(2):151884.
- [16] Broz P, Pelegrin P, Shao F. The gasdermin, a protein family executing cell death and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3):143-157.
- [17] Kesavardhana S, Mailrethdi RKS, Kanneganti TD. Caspases in the cell death, inflammation, and gasdermin-induced pyroptosis [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38:567-595.
- [18] Zhang T, Zhang Y, Cui M, et al. CaMK II is a RIP3 substrate mediating ischemia- and oxidative stress-induced myocardial necroptosis [J]. *Nat Med*, 2016, 22(2):175-182.
- [19] Jia C, Chen H, Zhang J, et al. Role of pyroptosis in cardiovascular diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67:311-318.
- [20] Choi ME, Price DR, Ryter SW, et al. Necroptosis: a crucial pathogenic mediator of human disease [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(15):e128834.
- [21] Chen J, Kos R, Garssen J, et al. Molecular insights into the mechanism of necroptosis: the necrosome as a potential therapeutic target [J]. *Cells*, 2019, 8(12):1486.
- [22] Dmitriev YV, Minasian SM, Demchenko EA, et al. Study of cardioprotective effects of necroptosis inhibitors on isolated rat heart subjected to global ischemia-reperfusion [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2013, 155(2):214-217.
- [23] Luedde M, Lutz M, Carter N, et al. RIP3, a kinase promoting necroptotic cell death, mediates adverse remodelling after myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(2):206-216.
- [24] Cruz SA, Qin Z, Stewart AFR, et al. Dabrafenib, an inhibitor of RIP3 kinase-dependent necroptosis, reduces ischemic brain injury [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(2):252-256.
- [25] Moerke C, Bleibaum F, Kunzendorf U, et al. Combined knockout of RIPK3 and MLKL reveals unexpected outcome in tissue injury and inflammation [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7:19.
- [26] Zhou W, Chen C, Chen Z, et al. NLRP3: a novel mediator in cardiovascular disease [J]. *Immunol Res*, 2018, 2018:5702103.
- [27] Sandanger Ø, Gao E, Ranheim T, et al. NLRP3 inflammasome activation during myocardial ischemia reperfusion is cardioprotective [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 494(4):1012-1020.
- [28] Toldo S, Marchetti C, Mauro AG, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome limits the inflammatory injury following myocardial ischemia reperfusion in the mouse [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 209:215-220.
- [29] Devereaux S, Giannopoulos G, Angelidis C, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in acute myocardial infarction: a pilot study [J]. *Circulation*, 2015, 132(15):1395-1403.
- [30] Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26):2497-2505.
- [31] Rauf A, Shah M, Yellon DM, et al. The role of caspase-1 in ischemia/reperfusion injury of the myocardium [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 74(3):194-200.
- [32] Takahashi M. NLRP3 inflammasome as a novel player in myocardial infarction [J]. *Int Heart J*, 2014, 55(2):101-105.

(下转第 1289 页)

- (3):281-289.
- [10] Gibbs JP, Slatter JG, Egbuna O, et al. Evaluation of Evolocumab (AMG 145), a fully human anti-PCSK9 IgG2 monoclonal antibody, in subjects with hepatic impairment[J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(4):513-523.
- [11] Tada H, Takamura M, Kawashiri MA. Lipoprotein(a) as an old and new causal risk factor of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(7):583-591.
- [12] Carr SS, Hooper AJ, Sullivan DR, et al. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment[J]. *Pathology*, 2019, 51(2):148-154.
- [13] Julius U, Tselmin S, Schatz U, et al. Lipoprotein(a) and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors[J]. *Clin Res Cardiol Suppl*, 2019, 14(suppl 1):45-50.
- [14] Sun H, Samarghandi A, Zhang N, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 interacts with apolipoprotein B and prevents its intracellular degradation, irrespective of the low-density lipoprotein receptor[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(7):1585-1595.
- [15] Toth PP, Jones SR, Monsalvo ML, et al. Effect of evolocumab on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, and lipoprotein(a): a pooled analysis of phase 2 and phase 3 studies[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(5):E014129.
- [16] Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(5):397-408.
- [17] Shapiro MD, Fazio S. PCSK9 and atherosclerosis-lipids and beyond [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(5):462-472.
- [18] Tang Z, Jiang L, Peng J, et al. PCSK9 siRNA suppresses the inflammatory response induced by oxLDL through inhibition of NF- κ B activation in THP-1-derived macrophages[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(4):931-938.
- [19] Koskinas KC, Windecker S, Buhayer A, et al. Design of the randomized, placebo-controlled evolocumab for early reduction of LDL-cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS) trial [J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(12):1513-1520.
- [20] 邹新亮, 景涛, 何国祥. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂在 ACS 早期应用前景[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(4):378-381.
- [21] Ruscica M, Tokgözoğlu L, Corsini A, et al. PCSK9 inhibition and inflammation: a narrative review[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 288:146-155.
- [22] Sahebkar A, di Giosia P, Stamerra CA, et al. Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: a meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(6):1175-1190.
- [23] Podrez EA, Byzova TV, Febbraio M, et al. Platelet CD36 links hyperlipidemia, oxidant stress and a prothrombotic phenotype[J]. *Nat Med*, 2007, 13(9):1086-1095.
- [24] Cammisotto V, Pastori D, Nocella C, et al. PCSK9 regulates Nox2-mediated platelet activation via CD36 receptor in patients with atrial fibrillation [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(4):E296.
- [25] Pastori D, Nocella C, Farcomeni A, et al. Relationship of PCSK9 and urinary thromboxane excretion to cardiovascular events in patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(12):1455-1462.
- [26] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18):1713-1722.
- [27] Zafar Y, Sattar Y, Ullah W, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 (PCSK-9) inhibitors induced liver injury—a retrospective analysis [J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2020, 10(1):32-37.
- [28] Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, et al. The evolving future of PCSK9 inhibitors [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(3):314-329.
- [29] Wong ND, Shapiro MD. Interpreting the findings from the recent PCSK9 monoclonal antibody cardiovascular outcomes trials[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6:14.
- [30] Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 290:140-205.

收稿日期:2020-05-24

(上接第 1259 页)

- [33] Audia JP, Yang XM, Crockett ES, et al. Caspase-1 inhibition by VX-765 administered at reperfusion in P2Y₁₂ receptor antagonist treated rats provides long-term reduction in myocardial infarct size and preservation of ventricular function[J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(5):32.
- [34] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12):1119-1131.
- [35] Abbate A, Kontos MC, Abouzaki NA, et al. Comparative safety of interleukin-1 blockade with anakinra in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the VCU-ART and VCU-ART2 pilot studies) [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(3):288-292.
- [36] Rathkey JK, Zhao J, Liu Z, et al. Chemical disruption of the pyroptotic pore-forming protein gasdermin D inhibits inflammatory cell death and sepsis[J]. *Sci Immunol*, 2018, 3(26):eaat2738.
- [37] Zhang D, Qian J, Zhang P, et al. Gasdermin D serves as a key executioner of pyroptosis in experimental cerebral ischemia and reperfusion model both in vivo and in vitro[J]. *J Neurosci Res*, 2019, 97(6):645-660.

收稿日期:2020-06-01