

NLRP3 炎症小体介导氧化三甲胺加速动脉粥样硬化的新进展

赵海燕 关秀茹

(哈尔滨医科大学附属第一医院检验科,黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】 动脉粥样硬化是一种伴有脂质代谢紊乱的慢性炎症反应。NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体作为一种多蛋白组成的炎症复合物,与细胞活性、血管炎症、斑块进展密切相关。氧化三甲胺作为肠道菌群主要代谢产物,能启动 NLRP3 炎症小体的激活,参与粥样硬化斑块形成和斑块破裂的病理学过程。现就氧化三甲胺与 NLRP3 炎症小体在动脉粥样硬化中的作用进行综述,旨在为动脉粥样硬化的机制研究和临床防治提供新视角。

【关键词】 动脉粥样硬化;NOD 样受体蛋白 3 炎症小体;氧化三甲胺;斑块破裂

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.11.016

NLRP3 Inflammasome in Mediating Trimethylamine Oxide Accelerates Atherosclerosis

ZHAO Haiyan, GUAN Xiuru

(Department of Laboratory Diagnostics, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Atherosclerosis is a chronic inflammatory response with lipid metabolism disorder. NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome, as a multi-protein inflammatory complex, is closely related to cell activity, vascular inflammatory, and the progression of plaque. Trimethylamine oxide, as a major metabolite of intestinal flora, can initiate the activation of NLRP3 inflammasome and participate in the pathophysiological mechanism of atherosclerotic plaque formation and plaque rupture. The paper reviews the role of NLRP3 inflammasome and trimethylamine oxide in atherosclerosis to provide a new perspective for the mechanism research and clinical prevention and treatment of atherosclerosis.

【Key words】 Atherosclerosis; NOD-like receptor protein 3 inflammasome; Trimethylamine oxide; Plaque rupture

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是引发人类心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的共同病理基础。其血管壁易损斑块的形成和破裂是 CVD 患者残疾或死亡的主要原因,严重威胁老年人群的生命健康安全^[1]。长久以来的研究显示,AS 的病理机制主要包括内皮细胞损伤学说、炎症反应学说和脂质浸润学说。其中,炎症反应学说最早形成,也贯穿早期斑块形成和晚期斑块破裂的整个过程。该学说认为当血管内皮受损时,巨噬细胞作为最主要的免疫细胞接受细胞损伤信号后迁移至内皮下细胞间隙,吞噬沉积的脂质颗粒,形成泡沫细胞并释放炎症因子。后者一方面激活凋亡抑制因子,阻断早期斑块内巨噬细胞凋亡过程,干扰斑块清除程序的正常运行,扩大斑块面积;另一方面,局部聚集的炎症因子如白细胞介素(interleukin, IL)-6 和 IL-18 也可加速 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞和单核巨噬细胞中肿瘤坏死因子

(tumor necrosis factor, TNF)- α 、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9 的合成释放,降解纤维帽内胶原纤维,加速斑块不稳定^[2-4]。斑块破裂后,炎症因子释放入血,通过上调促凝物质的表达或促进纤溶酶原激活物抑制物-1 的合成加速血栓形成,严重时血栓脱落阻塞管腔,引发心脑血管意外。由此可见,粥样斑块内级联放大的炎症反应不仅是斑块形成的核心机制,更是加速坏死核心扩张、纤维帽变薄、斑块破裂和血栓形成的重要推动因素。明确引发巨噬细胞炎症的机制是缓解斑块进展的重要前提,也是防治 AS 的关键一环。

1 NOD 样受体蛋白 3 炎症小体

1.1 NOD 样受体蛋白 3 炎症小体结构

NOD 样受体蛋白(NOD-like receptor protein, NLRP)家族是一大类介导细胞炎症反应的炎症小体,目前广泛研究的主要有 NLRP1 ~ NLRP14。其中,

基金项目:国家自然科学基金(81672084)

通信作者:关秀茹, E-mail: gxr0451@sina.com

NLRP3 炎症小体目前研究最为透彻、机制最为复杂,在多种炎症性疾病的机制研究中广受关注。学界对 NLRP3 炎症小体的研究始于 Hoffman 等^[5]对 NLRP3 蛋白结构的确立,作者认为 NLRP3 蛋白主要由富含亮氨酸重复序列(leucine-rich repeat, LRR)的 C 端,含热蛋白结构域(pyrim domain, PYD)的 N 端和中心核苷酸寡聚化结构域(nucleoside triphosphatase domain, NACHT)组成,并在先天免疫反应和炎症等方面发挥重要作用。随着研究工作的深入, Martinon 等^[6]确定 NLRP3 介导上述作用的发挥并非独立完成,而是依赖含有 CARD 的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)的衔接,胱天蛋白酶-1(caspase-1)的激活和 IL-1 β 、IL-18 的释放, Tschopp 研究小组基于此首次提出 NLRP3 炎症小体的概念,并将其定义为 caspase 的激活复合物。

1.2 NLRP3 炎症小体的激活过程

静息状态时, NLRP3 中 LRR 结构折叠至 NACHT 上维持其抑制状态。一旦细胞受到氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)、脂多糖等刺激, NLRP3 发生构象改变, 去除 LRR, 识别配体并发生自身寡聚, 随后其 N 端 PYD 与 ASC 中 N 端 PYD 结合; 利用 ASC 的 C 端 caspase 募集结构域募集 caspase-1 前体, 实现 NLRP3 炎症小体的组装。随后局部高浓度的 caspase-1 前体暴露酶切位点并发生自体剪切, 剪切产物 p20 亚基和 p10 亚基结合为异质四聚体, 形成具有水解酶活性的 caspase-1, 启动炎症或焦亡: 一方面 caspase-1 可剪切 IL-1 β 和 IL-18 前体形成有活性的 IL-1 β 和 IL-18 成熟体, 介导细胞炎症; 另一方面, caspase-1 也能切割执行蛋白 GSDMD, 生成 N 端(GSDMD-N)和 C 端(GSDMD-C)两个独立片段, 前者可转移至细胞质膜附近并与膜磷脂特异性结合, 形成胞膜孔道并破坏膜完整性, 提高渗透性, 引发细胞焦亡^[7]。此外, 细胞膜破裂可加速细胞中 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 和乳酸脱氢酶等内容物的释放, 放大炎症风暴^[8]。

2 NLRP3 炎症小体与 AS

AS 是一种好发于心血管系统的无菌性炎症性病变。NLRP3 炎症小体的激活和 IL-1 β 的释放作为典型“无菌性炎症”的重要环节, 似乎与 AS 之间存在着紧密而复杂的联系。

2.1 NLRP3 炎症小体在 AS 斑块中的差异性表达

作为炎症信号的主要传感器, 脂质代谢异常也是启动 NLRP3 炎症小体、激活 caspase-1 和加速 AS 发展的重要触发器。2010 年, Duewell 等^[9]发现了 NLRP3

炎症小体与 AS 之间联系的直接证据, 研究显示 ox-LDL 通过诱导胆固醇结晶化使其作为内源性信号分子激活巨噬细胞 NLRP3 炎症小体, 促进炎症因子 IL-1 β 的成熟与释放, 介导 AS 早期炎症反应。部分流行病学调查和动物实验研究也为 NLRP3 炎症小体激活参与 AS 疾病的病理学机制提供了有力的支持。一项涉及 555 例心肌梗死患者和 1 016 例健康人群的 DNA 分析研究^[10]发现, 颈动脉粥样斑块 NLRP3 炎症小体通路相关蛋白的基因水平较正常动脉明显升高, 且在有症状的 AS 患者中升高更为显著。Shi 等^[11]分析 30 例颈动脉内膜剥脱术患者颈 AS 斑块、10 例肠癌患者的肠系膜动脉和 20 例无动脉狭窄者后认为, 这种差异性表达往往与斑块稳定性直接相关, 与稳定斑块相比, 易损斑块中 NLRP3 炎症小体表达水平往往更高。沉默或抑制载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠 NLRP3 基因可有效降低斑块内 IL-1 β 和 TNF- α 水平, 缩小颈动脉斑块面积, 增加斑块纤维帽的厚度及胶原比例, 改善斑块稳定性^[12-13]。因此, NLRP3 炎症小体激活不仅参与粥样斑块形成, 更是斑块不稳定的核心推动者, 可被视为不良心血管事件的主要预测因子, 用以评估 CVD 患者预后。靶向 NLRP3 炎症小体的活性调节可能是 AS 防治的潜在措施, 明确 NLRP3 炎症小体激活机制对 AS 的防治至关重要。

2.2 粥样硬化斑块内 NLRP3 炎症小体激活的机制通路

NLRP3 炎症小体的激活过程复杂, 尽管目前其激活机制尚未彻底阐明, 但近几十年来的研究证明, NLRP3 炎症小体的激活往往伴随核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、内质网应激等信号的异常表达。NF- κ B 是一种与炎症密切相关的转录激活因子, 是炎症过程的重要调节枢纽, 通过与核内 DNA 融合调控细胞炎症分子的表达。基础状态下, 失活的 NF- κ B 与 NF- κ B 抑制蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B) 以三聚体形式存在于细胞质中, 共同平衡细胞炎症水平; 当外界刺激发生时, 刺激信号经 I κ B 激酶级联激活形成活性 I κ B 激酶, 后者通过泛素化或磷酸化 I κ B 蛋白使 NF- κ B 二聚体从中解离, 活化并入核与 NLRP3 等靶基因结合, 从而调控相关基因和蛋白的表达, 参与宿主免疫、炎症、细胞增殖和凋亡等多种生物学过程^[14]。既往大量体外研究^[15]发现, 高水平 ox-LDL 经膜受体 Toll 样受体 4 识别后可激活 NF- κ B 磷酸化, 促进 NLRP3、IL-18 等炎症因子的转录和表达。类似的是, Li 等^[16]的研究也认为高浓度 ox-LDL 激活巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体和启动细胞焦亡的机制可能与

NF- κ B/三磷酸腺苷结合盒转运体通路的过度激活直接相关。

另外,除直接激活 NF- κ B 通路外,MAPK、内质网应激等信号通路的激活也可作为 ox-LDL 等损伤相关分子模式间接诱导 NF- κ B 磷酸化、实现 NLRP3 炎症小体激活和细胞炎症反应的有效机制。MAPK 是一类存储于细胞质内的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,主要包含 3 大分支:细胞外信号调控的激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK)通路、c-Jun 氨基端蛋白激酶(c-Jun N-terminal protein kinase, JNK)通路、p38 MAPK 通路。其中, p38 MAPK 与 JNK 通路主要参与细胞凋亡和分化; ERK 通路主要介导细胞有丝分裂和增殖^[17]。AS 患者血管壁炎症性斑块形成往往伴有 MAPK 及其下游炎症信号的异常激活。一项临床研究^[18]分析了来自 20 个人类早期、中期和晚期冠状动脉粥样斑块样本中 caspase-1、ASC、IL-18 和 p38 MAPK 基因含量,研究发现晚期 AS 斑块中显著上调的 caspase-1、ASC 和 IL-18 基因往往伴随着更高水平的 p38 MAPK 基因表达,在病变巨噬细胞和泡沫细胞中尤其强烈。部分实验^[19]体外给予过量 ox-LDL 刺激树突状细胞发现,细胞内 p38 MAPK 和 NF- κ B 通路异常激活。基于此,部分中药制剂利用其抑制 p38 MAPK 和 NF- κ B 磷酸化的作用有效降低斑块和细胞内 NLRP3 炎症水平,减少血管炎症、血管损伤等糖尿病并发症的发生^[20]。故 p38 MAPK/NF- κ B 信号轴可能是介导斑块或细胞 NLRP3 炎症小体激活的可能机制之一。

另外,内质网应激作为 AS 的共同病理机制,似乎也与炎症存在密不可分的联系,主要表现为内质网应激中蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)和肌醇依赖酶 1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)两大分支与 NF- κ B 之间的串扰。研究^[21]显示,IRE1 通过激活 TNF 受体相关因子 2 启动 JNK 或 NF- κ B 信号,参与细胞功能障碍和凋亡;PERK 则可借助其下游的真核翻译起始因子 2 α 降低 I κ B 的转录水平,提高 NF- κ B 途径激活程度,诱导炎症基因的表达。部分研究^[22]使用内质网应激抑制剂 4-苯基丁酸处理血管内皮细胞发现,内质网应激的抑制可有效缓解细胞中 NF- κ B 激活程度,并降低 IL-16 和 IL-8 的释放。一项使用阿托伐他汀处理 ApoE^{-/-}小鼠的动物研究^[23]发现,斑块内葡萄糖调节蛋白 78 和 PERK 水平显著降低,NF- κ B 激活程度也随之下降,斑块病变面积显著减少。进一步研究^[24]显示,内质网应激和下游 NF- κ B 信号通路的激活可能来源于细胞内活性氧的过度蓄积,升高细胞内血红素加氧

酶-1 和沉默调节蛋白 1 的表达,可有效抑制内质网应激和下游 NF- κ B 水平,细胞内细胞间黏附分子、血管细胞黏附分子等表达也随之下降。综上所述,NF- κ B、内质网应激、p38 MAPK 和活性氧等信号通路途径作为 NLRP3 炎症小体激活的重要调节信号,在 ox-LDL 诱导的巨噬细胞炎症中发挥重要的核心和推动作用。

3 氧化三甲胺

3.1 氧化三甲胺概述

氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)是一种依赖肠道菌群产生的主要代谢产物,红肉、鸡蛋中富含的卵磷脂、胆碱和 L-肉碱是血浆中 TMAO 的主要物质来源,经肠道菌群和各种裂解酶的催化生成三甲胺(trimethylamine, TMA),后者经肠道重吸收入肝后,被肝内黄素单加氧酶 3(flavin-containing monooxygenase 3, FMO3)氧化生成 TMAO;少数 TMAO 也可从鱼等海洋食物中直接摄取^[25]。除饮食因素的影响外,肠道菌群的组成、肝酶活性和肾脏排泄能力等多种因素也可决定血浆 TMAO 水平。肠道菌群紊乱对 TMAO 水平和机体健康有着十分重要的影响。既往大量基因组学分析表明,胆碱代谢相关基因广泛分布于变形杆菌门、厚壁菌门和放线菌门,而拟杆菌门则主要与胆碱代谢和 TMAO 水平呈负相关,由于 AS 人群其肠道内拟杆菌门/厚壁菌门往往低于正常组,因此 AS 患者常伴随高浓度的 TMAO。基于此,多数临床措施通过使用益生菌调整肠道菌群的结构,降低肠道菌群 TMA 转化能力,下调血浆 TMAO 水平,抑制 AS 进展^[26]。尽管菌群种类在 TMAO 生产中发挥重要作用,但究其源头,一条存在于厚壁菌门和放线菌门等细菌的通路,包含 4 种参与 TMA 合成的酶,即裂解胆碱的胆碱-TMA 裂解酶(cutC/D)、代谢左旋肉碱的肉碱单氧化酶(cntA/B 和 yeaW/X)、参与甜菜碱转化的甜菜碱还原酶(grdH)和 TMAO 合成酶 FMO3,似乎才是影响 TMAO 水平的关键。基于此,部分研究^[27-28]通过抑制 FMO3 或 TMA 裂解酶活性而不影响菌群构成,阻碍 TMA-TMAO 的体内转化过程,有效降低 TMAO 水平,阻断 CVD 的进展。最后,血液中绝大部分 TMAO 都会经肾脏随尿液排出体外,因此尿液 TMAO 水平常可作为评估肾脏损伤的指标之一。

3.2 TMAO 与 AS

近些年来,关于 TMAO 与 CVD 及其并发症之间的联系越来越受到重视。多数流行病学调查发现,TMAO 浓度的升高可显著增加 AS 患病风险,已被视为 AS 疾病进展的新型生物标志物。体内实验^[29]通过给予小鼠胆碱喂养或直接饲喂 TMAO 发现,补充 TMAO 膳食可促进 AS 斑块形成。一项涉及 4 007 例受试者的前瞻性

队列研究^[30]也显示,在具有同等 CVD 危险因素的患者中,循环 TMAO 水平更高的人群往往发生 AS 的可能性更大。部分动物实验^[28]通过使用 3,3-二甲基-1-丁醇预处理小鼠发现,处理组小鼠血清中 TMAO 的水平显著降低,动脉斑块面积显著减少。除可预测 AS 患病风险外,TMAO 水平的升高也与 CVD 患者预后不良紧密相关。关于血浆 TMAO 水平与冠心病患者预后的 meta 分析^[31-32]比较了不同患者 TMAO 水平后发现,循环 TMAO 水平与冠心病预后情况存在剂量依赖性,当血浆 TMAO 水平 $>5 \mu\text{mol/L}$ 时,随着循环 TMAO 水平升高,不良心血管事件发生率逐步增加,尽管去除传统心血管危险因素的影响,风险值依旧稳定。大量临床研究^[33]通过分析冠心病患者和正常人群血浆中 TMAO 水平、血管壁粥样斑块纤维帽厚度和颈动脉内-中膜厚度的相关性证实了这一观点,高水平 TMAO 组患者往往具有更薄的斑块纤维帽,更易发生斑块破裂,出现血栓和不良心血管事件。综上所述,TMAO 与粥样硬化斑块不稳定紧密相关,其血清水平的监测为冠心病患者预后观察提供了有力支持。

3.3 NLRP3 炎症小体介导 TMAO 加速 AS 进展

尽管多数研究证实胆固醇代谢障碍、胆汁酸代谢紊乱和血小板活性调节等途径在循环高水平 TMAO 加速 AS 进展中发挥关键作用,但近几年的报道越来越强调 TMAO 诱导血管炎症在加速粥样硬化斑块进程中的重要性。部分针对内皮细胞的实验^[34]表明,TMAO 刺激可显著增加细胞内 NLRP3 与 ASC/caspase-1 的共定位、caspase-1 活性、IL-1 β 释放及内皮细胞通透性,而 caspase-1 抑制剂 WEHD 或 NLRP3 小干扰 RNA 的预处理则有效减轻内皮细胞通透性和功能障碍,提示 NLRP3 炎症小体的形成和激活可能是 TMAO 诱导血管内皮炎症反应和内皮功能障碍的重要启动机制。通过给 8 周龄 ApoE^{-/-} 小鼠高脂饮食构建 AS,行颈部脱位处死后可见其血管内膜斑块形成,主

动脉内 IL-1 β 和 MMP-9 水平升高;而加饲 1% 胆碱 4 周后,小鼠血管内 IL-1 β 、MMP-9 和细胞间黏附分子-1 水平更高,斑块体积更大,机制研究与上述 TMAO 激活内皮细胞 NLRP3 炎症小体反应的观点一致^[35]。多项 AS 动物模型研究也表明,TMAO 刺激可有效促进 AS 发生发展过程中平滑肌钙化和新生血管形成,加速斑块不稳定性。Chen 等^[36]利用部分颈动脉结扎建立急性血流扰动诱导的 AS 模型发现,3,3-二甲基-1-丁醇处理可显著逆转高胆碱喂养小鼠动脉粥样斑块内新生内膜增生和斑块进展,机制研究显示与 TMAO 加速平滑肌细胞内 NLRP3 炎症小体表达、提高内质网应激水平和活性氧含量有必然联系。此外,TMAO 也可促进血管平滑肌细胞 NLRP3 炎症小体加速,参与血管钙化,加速慢性肾脏病的进展^[37]。基于以上研究不难发现,TMAO 诱导 NLRP3 炎症小体的异常激活是 AS 研究领域十分值得关注的话题。但多数研究主要聚焦于 TMAO 与内皮细胞和平滑肌细胞功能障碍领域,而关于巨噬细胞的研究目前仅在移植物抗宿主病的细胞极化中有所涉及,在 AS 领域仍有待进一步深入。

4 结语与展望

NLRP3 炎症小体是加速 AS 斑块进展、诱导斑块不稳定的重要因素。如图 1 所示,目前的研究已证实循环高浓度 TMAO 可促进内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞内 NLRP3 炎症小体激活,加速血管炎症和 AS 进展。充分利用这一机制并相应地调节 NLRP3 炎症小体的表达可有效缓解 AS 进展、稳定斑块,这是当前 AS 防治领域的重要措施。但值得一提的是,由于目前的研究主要集中于内皮细胞和平滑肌细胞领域,故在巨噬细胞源性泡沫细胞中的研究仍有待深入。总而言之,探究斑块中 NLRP3 炎症小体的激活是研究 TMAO 加速 AS 进展的重要靶点,这也为未来调节 NLRP3 炎症小体防治 AS 提供了重要突破口。

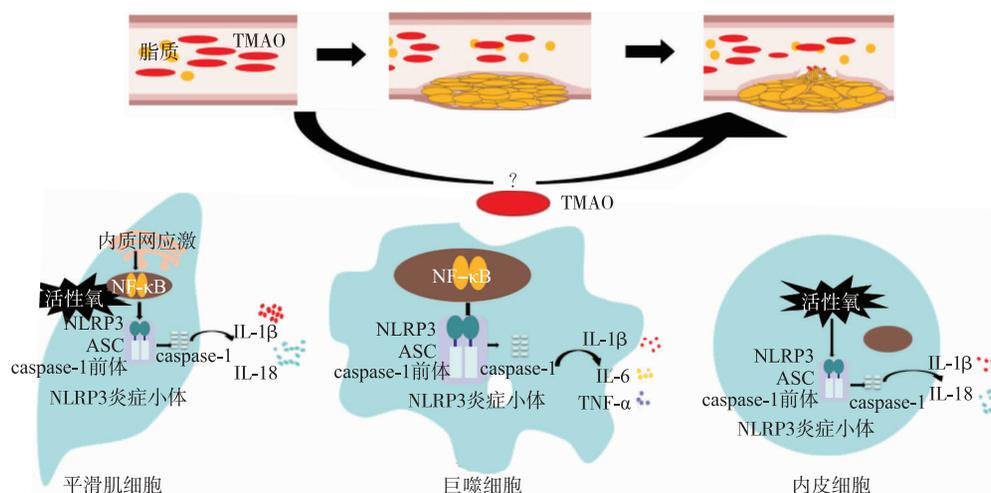


图 1 NLRP3 炎症小体介导 TMAO 加速 AS 的新进展

参 考 文 献

- [1] 邢团结. 血清氧化三甲胺水平与冠心病及冠脉狭窄程度的相关性分析 [D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2022.
- [2] 汤紫薇, 谷依檬, 薛梅. 基于免疫炎症学说中医药防治动脉粥样硬化研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(7): 1192-1198.
- [3] Ketelhuth DF, Bäck M. The role of matrix metalloproteinases in atherothrombosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2011, 13(2): 162-169.
- [4] Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, Greenland P, et al. The prognostic value of interleukin 6 in multiple chronic diseases and all-cause death: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 278: 217-225.
- [5] Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome [J]. *Nat Genet*, 2001, 29(3): 301-305.
- [6] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β [J]. *Mol Cell*, 2002, 10(2): 417-426.
- [7] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477-489.
- [8] Doitsh G, Galloway NL, Geng X, et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection [J]. *Nature*, 2014, 505(7484): 509-514.
- [9] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1357-1361.
- [10] Paramel Varghese G, Folkersen L, Strawbridge RJ, et al. NLRP3 inflammasome expression and activation in human atherosclerosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(5): e003031.
- [11] Shi X, Xie WL, Kong WW, et al. Expression of the NLRP3 inflammasome in carotid atherosclerosis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(11): 2455-2466.
- [12] Zheng F, Xing S, Gong Z, et al. Silence of NLRP3 suppresses atherosclerosis and stabilizes plaques in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 507208.
- [13] van der Heijden T, Kritikou E, Venema W, et al. NLRP3 inflammasome inhibition by MCC950 reduces atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice—brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(8): 1457-1461.
- [14] Mitchell JP, Carmody RJ. NF- κ B and the transcriptional control of inflammation [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2018, 335: 41-84.
- [15] 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: 9013169.
- [16] Li J, Liu J, Yu Y, et al. NF- κ B/ABCA1 pathway aggravates ox-LDL-induced cell pyroptosis by activation of NLRP3 inflammasomes in THP-1-derived macrophages [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(7): 6161-6171.
- [17] You Z, Liu SP, Du J, et al. Advancements in MAPK signaling pathways and MAPK-targeted therapies for ameloblastoma; a review [J]. *J Oral Pathol Med*, 2019, 48(3): 201-205.
- [18] Rajamäki K, Mäyränpää MI, Risco A, et al. p38 δ MAPK: a novel regulator of NLRP3 inflammasome activation with increased expression in coronary atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(9): 1937-1946.
- [19] Huang D, Gao W, Lu H, et al. Oxidized low-density lipoprotein stimulates dendritic cells maturation via LOX-1-mediated MAPK/NF- κ B pathway [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(9): e11062.
- [20] Li Q, Yang XT, Wei W, et al. Favorable effect of rivaroxaban against vascular dysfunction in diabetic mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(8): 3369-3380.
- [21] Tam AB, Mercado EL, Hoffmann A, et al. ER stress activates NF- κ B by integrating functions of basal IKK activity, IRE1 and PERK [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e45078.
- [22] Gong Y, Li Q, Ma Z, et al. Downregulation of activating transcription factor 4 attenuates lysophosphatidylcholine-induced inflammation via the NF- κ B pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 911: 174457.
- [23] Guo X, Wang L, Xia X, et al. Effects of atorvastatin and/or probucol on recovery of atherosclerosis in high-fat-diet-fed apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1445-1453.
- [24] Jung TW, Park HS, Jeong JH, et al. Salsalate ameliorates the atherosclerotic response through HO-1- and SIRT1-mediated suppression of ER stress and inflammation [J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(8): 655-663.
- [25] Cho CE, Taesuan S, Malysheva OV, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: a randomized controlled trial [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(1): 10.
- [26] Din AU, Hassan A, Zhu Y, et al. Amelioration of TMAO through probiotics and its potential role in atherosclerosis [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(23-24): 9217-9228.
- [27] Yu H, Chai X, Geng WC, et al. Facile and label-free fluorescence strategy for evaluating the influence of bioactive ingredients on FMO3 activity via supramolecular host-guest reporter pair [J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 192: 113488.
- [28] Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis [J]. *Cell*, 2015, 163(7): 1585-1595.
- [29] Costa Franco MMS, Marim FM, Alves-Silva J, et al. AIM2 senses *Brucella abortus* DNA in dendritic cells to induce IL-1 β secretion, pyroptosis and resistance to bacterial infection in mice [J]. *Microbes Infect*, 2019, 21(2): 85-93.
- [30] Meunier E, Wallet P, Dreier RF, et al. Guanylate-binding proteins promote activation of the AIM2 inflammasome during infection with *Francisella novicida* [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(5): 476-484.
- [31] 白雪琦, 靳春荣, 肖珊. 血浆氧化三甲胺与冠心病预后关系的剂量-反应 Meta 分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(9): 1524-1529.
- [32] Heianza Y, Ma W, Manson JE, et al. Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7): e004947.
- [33] Liu X, Xie Z, Sun M, et al. Plasma trimethylamine N-oxide is associated with vulnerable plaque characteristics in CAD patients as assessed by optical coherence tomography [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 265: 18-23.
- [34] Boini KM, Hussain T, Li PL, et al. Trimethylamine-N-oxide instigates NLRP3 inflammasome activation and endothelial dysfunction [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(1): 152-162.
- [35] Chen ML, Zhu XH, Ran L, et al. Trimethylamine-N-oxide induces vascular inflammation by activating the NLRP3 inflammasome through the SIRT3-SOD2-mtROS signaling pathway [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(9): e006347.
- [36] Chen CY, Leu HB, Wang SC, et al. Inhibition of trimethylamine N-oxide attenuates neointimal formation through reduction of inflammasome and oxidative stress in a mouse model of carotid artery ligation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 38(1-3): 215-233.
- [37] Zhang X, Li Y, Yang P, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes vascular calcification through activation of NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) inflammasome and NF- κ B (nuclear factor κ B) signals [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3): 751-765.

投稿日期: 2022-10-20