

## 黑色素瘤缺乏因子 2 炎症小体在心血管疾病中的研究进展

韩冰 来春林

(山西医科大学第五临床医学院心血管内科, 山西 太原 030012)

**【摘要】** 黑色素瘤缺乏因子 2(AIM2) 可识别来自病原微生物或宿主本身的双链 DNA, 使活化的胱天蛋白酶-1 剪切前白细胞介素-1 $\beta$  和前白细胞介素-18, 通过介导炎症因子白细胞介素-1 $\beta$  和白细胞介素-18 的成熟和分泌来引起固有免疫应答。此外, AIM2 炎症小体可将消皮素 D(GSDMD) 转化为 GSDMD-N, 促进细胞因子和各种细胞质内容物的释放, 导致细胞膜破裂, 引起细胞焦亡。越来越多研究表明, AIM2 炎症小体、白细胞介素-1 $\beta$  和细胞焦亡等参与了动脉粥样硬化、心肌梗死和心力衰竭等心血管疾病的发展过程。根据目前研究, 现对 AIM2 炎症小体在心血管疾病发生过程中可能的作用机制做一综述, 以期为中心血管疾病的靶向治疗提供新思路。

**【关键词】** 黑色素瘤缺乏因子 2 炎症小体; 冠状动脉粥样硬化; 心肌梗死; 心力衰竭; 靶向治疗

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.11.007

## Absent in Melanoma 2 Inflammasome in Cardiovascular Disease

HAN Bing, LAI Chunlin

(Department of Cardiovascular Medicine, The Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, Shanxi, China)

**【Abstract】** Absent in melanoma 2 (AIM2) recognizes double-stranded DNA from pathogenic microorganisms or the host itself, causing activated caspase-1 to shear pro-interleukin (IL)-1 $\beta$  and pro-IL-18 and mediating the maturation and secretion of the inflammatory factors IL-1 $\beta$  and IL-18 to elicit an intrinsic immune response. In addition, AIM2 inflammasome can convert Gasdermin D (GSDMD) to GSDMD-N, which promotes the release of cytokines and various cytoplasmic contents, causing cell membrane rupture and leading to pyroptosis. An increasing number of studies have shown that the development process of cardiovascular diseases, such as atherosclerosis, myocardial infarction and heart failure, is associated with AIM2 inflammasome, IL-1 $\beta$  and pyroptosis. This paper reviews the possible mechanisms of the role of AIM2 inflammasome in the development of cardiovascular diseases based on the current available studies, with the aim of providing new ideas for the targeted therapy of cardiovascular diseases.

**【Key words】** Absent in melanoma 2 inflammasome; Coronary atherosclerosis; Myocardial infarction; Heart failure; Targeted therapy

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是一类严重威胁人类健康和生命安全的重大疾病, 据《中国心血管健康与疾病报告 2021》统计表明, CVD 发病率及死亡率居高不下, 且发病人群的年龄逐渐下降, 已成为当今社会需面对的一项严重的公共卫生问题。

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是造成 CVD 重要的病理生理基础, 目前认为该病是一种由脂质驱动的慢性炎症性疾病<sup>[1]</sup>, 其典型病理表现为血管内膜形成粥样或纤维斑块, 造成血管管腔狭窄及内膜损伤, 最终导致 CVD 的发生。AS 形成机制经历了多种学说, 目前炎症学说受到广泛关注, 认为炎症贯穿了 AS 的发生全过程并对其预后也有一定影响, 炎症小体在炎症发生过程中起到重要作用。最近多项研究表明

黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2) 参与了多种 CVD 的发生和发展过程, 现就 AIM2 炎症小体在 CVD 中的最新研究进展进行综述。

### 1 AIM2 生物学功能概述

AIM2 是一种细胞质传感器, 可特异性识别病原体释放入胞浆的双链 DNA。Kumari 等<sup>[2]</sup> 首先发现 AIM2 基因位于 1 号染色体长臂 (q22), 与造血干扰素诱导核蛋白 (hematopoietic interferon-inducible nuclear protein domain proteins, HIN200) 家族成员干扰素诱导蛋白 16 和髓样细胞核分化抗原具有保守序列, 认为其属于免疫相关的干扰素诱导 p200 蛋白家族中的一员。从结构上看, AIM2 包含 N 端热蛋白结构域 (pyrin-like domain, PYD) 和 C 端具有 200 个氨基酸重复序列的

HIN200 结构域<sup>[3]</sup>, HIN200 结构域包含寡核苷酸/寡糖结合折叠的亚域, 可与蛋白质、寡糖或核苷酸结合。PYD 结构域属于进化上高度保守的死亡结构域超家族中的一员, 可参与蛋白质相互作用, 多存在于与细胞凋亡和炎症相关的蛋白质中<sup>[4]</sup>。

炎症小体是一种多聚体蛋白复合物, 其主要组成部分有传感器、包含胱天蛋白酶-1 (caspase-1) 募集结构域 (caspase recruitment domain, CARD) 的凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 和 caspase-1 前体蛋白 (pro-caspase-1)。当识别特定刺激后, 传感器 AIM2、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 4, NLRC4) 等与 ASC 结合, 促进 pro-caspase-1 聚集, 促进体内炎症小体的组装及其介导的炎症反应<sup>[5]</sup>。当宿主被感染后, AIM2 的 HIN 结构域可识别并结合释放到胞浆中的病原体双链

DNA, 随后 PYD 与 HIN 结构域解离, 并通过 AIM2<sup>PYD</sup>-AIM2<sup>PYD</sup> 相互作用招募并结合 ASC, 形成 AIM2-ASC 复合物。ASC 是炎症小体中常见的连接蛋白, ASC 可参与 ASC<sup>CARD</sup>-Casp1<sup>CARD</sup> 的相互作用, 招募具有同样 CARD 结构域的 pro-caspase-1, pro-caspase-1 通过二聚化和自体蛋白水解, 生成 p10 和 p20 亚基, 2 个 p10 亚基与 2 个 p20 亚基结合形成具有蛋白水解活性的 caspase-1, 最终形成炎症复合体 (AIM2-ASC-pro-caspase-1)<sup>[4]</sup>。活化的 caspase-1 可剪切前白细胞介素 (pro-interleukin, pro-IL)-1 $\beta$  和 pro-IL-18, 介导白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$  和 IL-18 的成熟和分泌。此外, caspase-1 可将消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 切割为 N 端和 C 端, GSDMD-N 会造成胞质膜穿孔, 破坏细胞膜完整性, 造成细胞肿胀、裂解和死亡, 并释放 IL-1 $\beta$  和 IL-18 等炎症因子 (如图 1)。IL-1 $\beta$  介导的炎症反应在多种 CVD 中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。此外, 近期多项研究<sup>[7]</sup> 证明由 caspase-1 介导的细胞焦亡在 CVD 的发展过程中也占据了重要地位。

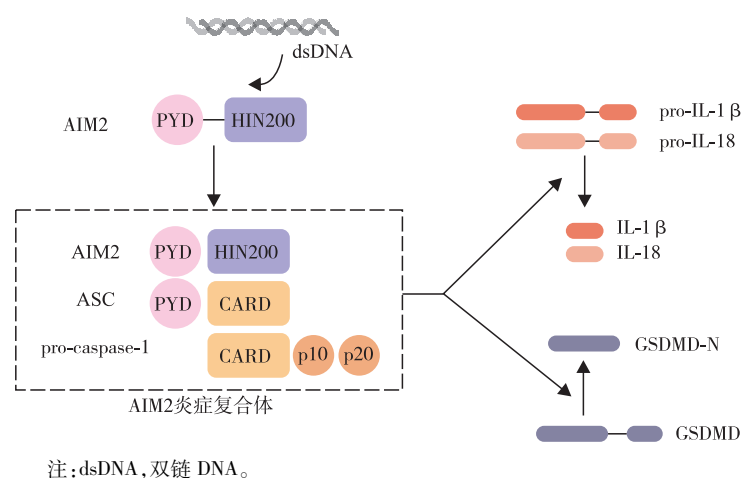


图 1 AIM2 炎症小体的组成、组装和活化

## 2 AIM2 与 CVD

### 2.1 AIM2 与动脉粥样硬化性心血管疾病

动脉粥样硬化性心血管疾病是威胁中国居民健康的重要疾病, AS 是造成动脉粥样硬化性心血管疾病的病理基础, 现认为内皮细胞损伤、炎症反应、脂质代谢异常、血流动力学改变均对其有一定影响。近年来多项实验研究<sup>[8]</sup> 证明, AS 是一种脂质驱动的慢性进行性炎症性疾病。在 AS 发病早期, 内皮细胞在其表面选择性地表达黏附分子, 使多种类型的白细胞发生黏附并向内皮损伤处迁移。单核细胞趋化蛋白-1 可刺激单核细胞转化为巨噬细胞, 促进低密度脂蛋白氧化修饰为氧化低密度脂蛋白, 氧化低密度脂蛋白会与单核/巨噬细胞的清道夫受体结合形成泡沫细胞, 同时生成活性氧自由基、蛋白酶、脂肪酶, 并高表达清道夫

受体和 Toll 样受体。此外, 巨噬细胞和受损的内皮细胞还会释放 IL-6、IL-8 和单核细胞趋化蛋白-1 等因子, 引发进一步炎症级联反应。在 AS 的进展期, 血管内皮细胞及血管平滑肌细胞会生成基质金属蛋白酶, 降解细胞外基质的胶原纤维, 造成 AS 斑块破裂、出血以及血栓形成<sup>[9]</sup>。最近多项研究证明 AIM2 在 AS 的发展过程中起着多重作用。

#### 2.1.1 AIM2 与内皮功能障碍

血管内皮细胞功能障碍是 AS 发生的起始环节, 首先血液中的白细胞会向血管内皮损伤处迁移和黏附, 受损的内皮细胞也会继续释放炎症因子, 诱发炎症反应的级联放大<sup>[10]</sup>。血管内皮细胞可分泌一氧化氮、内皮素-1、前列腺素、血栓素 A2、血管紧张素 II、细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1 等多种物质, 参

与血管紧张性调节、血管纤维蛋白溶解、血管平滑肌细胞增殖调控、炎症细胞因子黏附和迁移等进程<sup>[11]</sup>。

poly(dA:dT) (双链 DNA, AIM2 特异性刺激因子)、炎症因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  和  $\gamma$  干扰素可增加内皮细胞 AIM2 的表达。Lüsebrink 等<sup>[12]</sup> 研究发现,在 ApoE<sup>-/-</sup> 的小鼠中,给予持续皮下注射 poly(dA:dT) 的小鼠,其细胞活性氧及循环内皮微粒的数量增加,造成内皮功能进一步紊乱,加重冠状动脉炎症反应,增加 AS 斑块形成。在 AIM2<sup>-/-</sup> 的颈动脉损伤小鼠模型中发现,与对照组相比,使用 poly(dA:dT) 不会破坏血管再内皮化。综上所述,刺激 AIM2 炎症小体可通过促进内皮细胞迁移和凋亡,破坏再内皮化进程,促进 AS 的发展及 AS 斑块的形成。此外, Pan 等<sup>[13]</sup> 研究发现 AIM2 炎症小体可增加细胞间黏附分子-1 的表达,细胞间黏附分子-1 可与淋巴细胞功能相关抗原-1 结合,促进单核细胞黏附于内皮细胞,促进泡沫细胞形成,这可能是 AIM2 炎症小体诱导 AS 形成的机制之一。

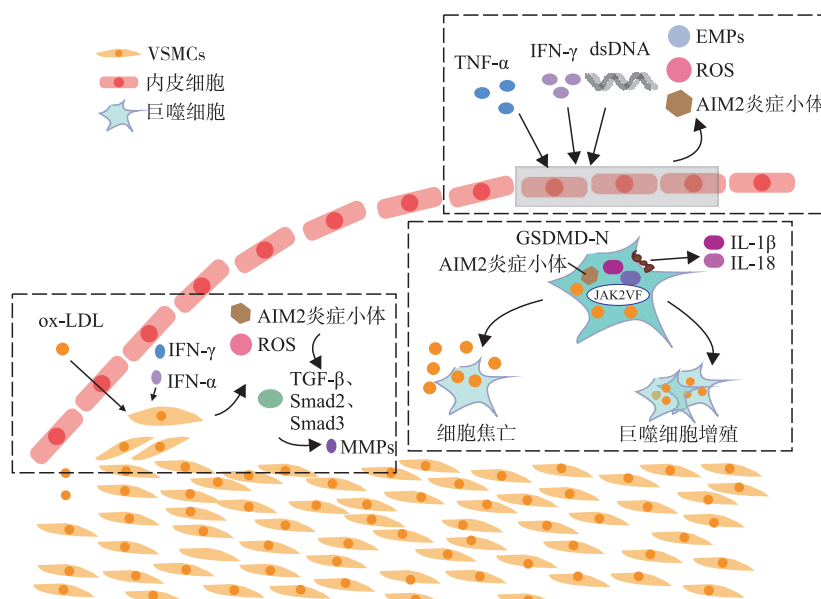
### 2.1.2 AIM2 与巨噬细胞

潜能未定克隆性造血 (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP) 的主要特征病变为髓系肿瘤相关基因体细胞突变。目前有多项研究<sup>[14]</sup> 证明,携带 CHIP 与 AS 的发生和发展及心脑血管疾病风险增加有关。CHIP 的发病率随着年龄的增长而升高,这是由于表观遗传修饰基因 DNMT3A、TET2、ASXL1 和酪氨酸激酶基因 JAK2 发生突变所致。JAK2 功能获得性突变为 JAK2VF,其与骨髓增生性肿瘤和动脉粥样硬化性心血管疾病的发病风险增加有关。一些研

究表明,巨噬细胞是连接 AS 与 CHIP 的重要细胞。JAK2VF 突变会使细胞代谢发生变化,造成 DNA 氧化受损,激活 AIM2 炎症小体,促进 IL-1 $\beta$  的释放,加速巨噬细胞的增殖。AIM2 炎症小体激活也会促进细胞焦亡的进程,形成前馈环路,对巨噬细胞增殖和细胞焦亡有双重影响<sup>[15]</sup>。在 AS 病变中,巨噬细胞中的 AIM2 炎症小体激活可形成坏死核并促进疾病发展。此外, AIM2 炎症小体可能参与了巨噬细胞的胆固醇代谢过程。AIM2 炎症小体激活 caspase-1,切割 GSDMD 产生 GSDMD-N 端。GSDMD 不光参与 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的释放及细胞焦亡的过程,也可通过促进胆固醇外排来促进泡沫细胞的形成<sup>[16]</sup>。

### 2.1.3 AIM2 与血管平滑肌细胞

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 是动脉中膜的重要组成部分, VSMCs 迁移入内膜并增生,是 AS 进展期病变形成的重要环节。在 AS 进展期, VSMCs 可产生基质金属蛋白酶,而基质金属蛋白酶可调节细胞外基质,与动脉炎症反应密切相关,目前被认为是评估 AS 的炎性指标之一。促炎因子肿瘤坏死因子- $\alpha$  和  $\gamma$  干扰素可激活 VSMCs 中的 AIM2 炎症小体<sup>[17]</sup>。AIM2 的激活又会增强 VSMCs 中转化生长因子- $\beta$ 、果蝇母性 DPP 同源蛋白 2 和果蝇母性 DPP 同源蛋白 3 的活性,促进 AS 斑块形成过程中基质金属蛋白酶的表达,促进 VSMCs 的迁移<sup>[18]</sup>。氧化低密度脂蛋白可通过促进活性氧的生成上调 VSMCs 中的 AIM2/ASC/caspase-1 通路和 GSDMD-N,从而促进 VSMCs 焦亡<sup>[19]</sup> (如图 2)。



注: ox-LDL, 氧化低密度脂蛋白; IFN- $\gamma$ ,  $\gamma$  干扰素; IFN- $\alpha$ ,  $\alpha$  干扰素; TNF- $\alpha$ , 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; ROS, 活性氧; Smad, 果蝇母性 DPP 同源蛋白; MMPs, 基质金属蛋白酶; TGF- $\beta$ , 转化生长因子- $\beta$ ; EMPs, 循环内皮微粒; dsDNA, 双链 DNA。

图 2 AIM2 炎症小体与 AS

#### 2.1.4 AIM2 与脂质代谢

除了斑块局部作用外, AIM2 炎症小体对脂质代谢也有一定影响, 进一步加重 AS 的进程, 同样, 多种脂类物质也参与调节 AIM2 的表达。高脂饮食会增加 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠动脉中的 AIM2、细胞间黏附分子-1 和 GSDMD-N 的表达。高密度脂蛋白会降低尼日利亚菌素、胆固醇结晶、NLRP3 炎症小体激活剂、AIM2 炎症小体激活剂以及 Toll 样受体激动剂的促炎作用, 减少 IL-6 和 IL-1 $\beta$  的生成<sup>[20]</sup>。有研究发现, AIM2<sup>-/-</sup> 小鼠会在白色脂肪组织诱导炎症和脂肪生成, 同时造成葡萄糖稳态受损, 最终导致肥胖和胰岛素抵抗。此外, AIM2<sup>-/-</sup> 小鼠能量消耗减少, 并出现棕色脂肪组织功能受损。这些证据表明 AIM2 在能量代谢、炎症和胰岛素抵抗中起着重要作用<sup>[21]</sup>。虽然这项研究表示 AIM2 可以预防肥胖和胰岛素抵抗, 但是 AIM2 也以其他方式参与并促进了 AS 斑块形成的进程。因此, AIM2 炎症小体在 AS 中的作用仍有待进一步研究。

#### 2.2 AIM2 与心力衰竭

心力衰竭(心衰)是一种由于心脏收缩或舒张功能障碍引起的临床综合征, 其不能满足机体正常代谢需要。心衰发病率与年龄显著相关, 随着年龄增长而升高, 在 65 岁以上人群中发病率占 4% ~ 8%。目前认为, 心衰的发生与慢性炎症有一定关系, 疾病发生时其炎症因子如 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子、IL-1、IL-6、IL-18 等均有明显增加<sup>[22]</sup>, 同时对患者预后也有一定预测价值。

糖尿病是 CVD 发生的高危因素, 其通过多种机制增加心肌对缺血再灌注损伤的易感性<sup>[23]</sup>, 升高心衰的发病率, 炎症反应在其中发挥主要作用。Durga Devi 等<sup>[24]</sup> 研究认为, 糖尿病小鼠心肌梗死后出现左心室功能不全, 梗死区域及其周围的心肌细胞出现线粒体自噬功能障碍, 线粒体 DNA 释放增加, 激活 AIM2 炎症小体、NLRC4 炎症小体及 IL-18, 造成 caspase-1 过度活化, 同时使用免疫荧光染色和流式细胞术分析显示, 糖尿病小鼠左心室中 M2 型巨噬细胞减少, 而促炎型 M1 型巨噬细胞增加, 也可认为 AIM2 炎症因子通过启动炎症反应参与了心肌梗死和心衰的过程。在高糖处理的 H9c2 细胞中, AIM2 可调节 GSDMD-N 通路的表达, 影响心肌细胞焦亡和心室重塑, 影响心功能<sup>[25]</sup>。

AIM2 炎症小体的激活已被证明在糖尿病小鼠梗死后的早期心衰中起着重要作用。Onódi 等<sup>[26]</sup> 为进一步研究 AIM2 炎症小体在缺血再灌注损伤诱发的慢性心衰晚期的激活, 分别从 3 个时间节点对缺血再灌注损伤猪模型的左心室组织进行评估, 发现心脏组织中

AIM2 炎症小体的水平在 3 h 及 3 d 时无明显改变, 但在 2 个月时明显升高。

#### 2.3 AIM2 与心肌炎

心肌炎和炎症性心肌病是造成心衰发生的常见疾病, 也是 CVD 中的难点。心肌炎的特点是心肌出现局限性或弥漫性的炎性病变。Toldo 等<sup>[27]</sup> 在急性病毒性心肌炎患者的心脏活检样本中, 发现 ASC 及 caspase-1 的胞内聚集物, 认为急性心肌炎患者心脏中存在以炎症小体形成为特征的组织炎症反应。B3 型柯萨奇病毒是造成心肌炎发生的主要病因之一, 会导致急性或慢性病毒性心肌炎, 病情加重时会发展为扩张型心肌病。

一项临床研究认为在心肌炎和扩张型心肌病患者的心肌组织中存在肠病毒衣壳蛋白<sup>[28]</sup>, 肠道病毒可能产生病毒蛋白和 RNA, 造成心脏持续感染, 促进病毒性心肌炎发展为扩张型心肌病。在 B3 型柯萨奇病毒诱导的慢性心肌炎动物模型中, 分别接种壳聚糖-pVP1 (CS-pVP1)、壳聚糖-pAIM2 (CS-pAIM2)、CS-pAIM2 联合 CS-pVP1, 发现 CS-pAIM2/CS-pVP1 联合免疫会促进 CD8<sup>+</sup> 记忆 T 细胞和 CD8<sup>+</sup> 多功能 T 细胞的诱导来缓解 B3 型柯萨奇病毒引起的慢性心肌炎<sup>[29]</sup>。此外, 研究还发现 CS-pAIM2 也可减少心肌损伤和纤维化, 改善心功能。根据这些结果推测, AIM2 炎症小体可能是治疗急性或慢性心肌炎的一种新方法。但 AIM2 在心肌炎中的确切作用及病理机制仍不清楚, 需进一步的研究。

#### 3 以 AIM2 为靶点的药物治疗

2016 年 CANTOS 研究<sup>[30]</sup> 证明了 IL-1 $\beta$  是 AS 抗炎治疗的有效靶点。COLCOT 研究<sup>[31]</sup> 证实秋水仙碱可部分抑制 NLRP3 炎症小体的形成。以上结果证实了 IL-1 $\beta$  靶点的临床重要性及其与 CVD 治疗的相关性。当 AIM2 炎症小体组装后, 活化的 AIM2 炎症小体具有 caspase-1 的蛋白水解活性, 可剪切 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18, 介导 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的成熟和分泌。在 AS、心肌梗死、主动脉瘤、心肌缺血再灌注损伤和心衰中起重要作用<sup>[7]</sup>。近年来 AIM2 炎症小体的调控机制广受关注, 目前发现了一些可抑制 AIM2 的药物, 为进一步开发 AIM2 靶向抑制剂提供了一些帮助。

##### 3.1 潜在的 AIM2 抑制剂

槲皮素是一种具有多种生物活性功能的黄酮类化合物, 具有抗氧化、抗炎、免疫调节等作用, 其可抑制 poly(dA:dT) 诱导的 IL-18、IL-1 $\beta$  的分泌, 主要是通过刺激  $\gamma$  干扰素抑制 JAK2/STAT1 通路, 抑制 AIM2 和 pro-caspase-1 的表达<sup>[32]</sup>。

组蛋白去乙酰化酶 3 是一种蛋白酶, 主要功能为染

体结构的修饰及基因表达的调控。最新研究<sup>[33]</sup>发现,长链非编码 RNA 牛磺酸上调基因 1 与 miR-132-3p 结合,上调组蛋白去乙酰化酶 3 的表达,抑制抗氧化基因 Prdx2、Hsp70 及 Bcl-xL 的表达,介导心肌细胞发生氧化损伤。研究发现,RGFP966 作为一种 HDAC3 的抑制剂,可抑制 AIM2 炎症小体及 HDAC3 的表达,并减轻氧化应激反应及其造成的心肌损伤。其发生的可能机制为转录激活因子 STAT1 的乙酰化和磷酸化、对信号转导的调节作用及对 IL-1 $\beta$  的抑制作用。此外,TRIM11 被发现抑制 AIM2 炎症小体的功能,并推测其可能是通过促进 p62 介导的选择性自噬途径来降解 AIM2<sup>[34]</sup>。而另一项研究<sup>[35]</sup>表明自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤可抑制 RGFP966 对 AIM2 炎症小体的抑制作用,认为 RGFP966 与 AIM2 之间存在潜在的自噬调节关系。

### 3.2 以 AIM2 炎症小体为靶点的调控剂

有研究<sup>[18]</sup>认为来源于端粒结构的抑制性寡核苷酸 A151,可选择性降低 AIM2 炎症小体和环鸟苷-腺苷酸合成酶的表达,对 AS 有一定的保护作用。此外,17 $\beta$ -雌二醇和孕酮可减轻缺血性脑卒中诱导的大鼠 AIM2 炎症小体和 NLRC4 炎症小体的上调<sup>[36]</sup>。

虽然目前 AIM2 炎症小体抑制剂还未应用于 CVD 的临床治疗中,但 AIM2 作为治疗 CVD 的靶点的有效性已在多种动物实验中得到了证实。AIM2 炎症小体抑制剂对于 CVD 的机制及作用处于初步探索阶段,未来还需在更多的动物实验和临床研究中证明这一观点。

### 4 小结

在与 CVD 发病相关的炎症小体中,NLRP3 炎症小体受到广泛关注,但是近年来多项研究证明 AIM2 炎症小体在 CVD 的发生和发展过程中也起到了重要作用,且 AIM2 在不同类型的疾病中的表达及作用也不尽相同。综上所述,AIM2 可能是治疗 CVD 的有效干预靶点,但关于 AIM2 炎症小体抑制剂对于 CVD 的机制及作用处于初步探索阶段,缺乏有效的临床证据,有待进一步研究。未来的研究方向应更多关注于 CVD 中 AIM2 炎症小体的调控机制及信号通路,这将有助于发现新的疾病干预靶点,对 CVD 的治疗至关重要。

### 参考文献

- [1] Bäck M, Yurdagül A Jr, Tabas I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(7):389-406.
- [2] Kumari P, Russo AJ, Shivcharan S, et al. AIM2 in health and disease: inflammasome and beyond[J]. *Immunol Rev*, 2020, 297(1):83-95.
- [3] Wang L, Sun L, Byrd KM, et al. AIM2 inflammasome's first decade of discovery: focus on oral diseases[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1487.
- [4] Lugin J, Martinon F. The AIM2 inflammasome: sensor of pathogens and cellular perturbations[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1):99-114.
- [5] Man SM, Kanneganti TD. Regulation of inflammasome activation[J]. *Immunol Rev*, 2015, 265(1):6-21.
- [6] Martini E, Stirparo GG, Kallikourdis M. Immunotherapy for cardiovascular disease[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 103(3):493-500.
- [7] Zhaolin Z, Guohua L, Shiyuan W, et al. Role of pyroptosis in cardiovascular disease[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(2):e12563.
- [8] Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(12):1243-1252.
- [9] Li Y, Zhong X, Cheng G, et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: a meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 259:75-82.
- [10] Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4):620-636.
- [11] Yu M, Tsai SF, Kuo YM. The therapeutic potential of anti-inflammatory exerkines in the treatment of atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6):1260.
- [12] Lüsebrink E, Goody PR, Lahrman C, et al. AIM2 stimulation impairs reendothelialization and promotes the development of atherosclerosis in mice[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:582482.
- [13] Pan J, Han L, Guo J, et al. AIM2 accelerates the atherosclerotic plaque progressions in ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3):487-494.
- [14] Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2):111-121.
- [15] Fidler TP, Xue C, Yalcinkaya M, et al. The AIM2 inflammasome exacerbates atherosclerosis in clonal haematopoiesis[J]. *Nature*, 2021, 592(7853):296-301.
- [16] Opoku E, Traugber CA, Zhang D, et al. Gasdermin D mediates inflammation-induced defects in reverse cholesterol transport and promotes atherosclerosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:715211.
- [17] Hakimi M, Peters A, Becker A, et al. Inflammation-related induction of absent in melanoma 2 (AIM2) in vascular cells and atherosclerotic lesions suggests a role in vascular pathogenesis[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(3):794-803.
- [18] 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.
- [19] Paulin N, Viola JR, Maas SL, et al. Double-strand DNA sensing AIM2 inflammasome regulates atherosclerotic plaque vulnerability[J]. *Circulation*, 2018, 138(3):321-323.
- [20] Taborda NA, Blanquiceth Y, Urcuqui-Inchima S, et al. High-density lipoproteins decrease proinflammatory activity and modulate the innate immune response[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39(12):760-770.
- [21] Gong Z, Zhang X, Su K, et al. Deficiency in AIM2 induces inflammation and adipogenesis in white adipose tissue leading to obesity and insulin resistance[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(12):2325-2339.
- [22] 黄岚, 王江. 心力衰竭发病机制的研究现状[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(11):3.
- [23] Krempf M, Parhofer KG, Steg PG, et al. Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] registry)[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(5):667-671.
- [24] Durga Devi T, Babu M, Mäkinen P, et al. Aggravated postinfarct heart failure in type 2 diabetes is associated with impaired mitophagy and exaggerated inflammasome activation[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(12):2659-2673.
- [25] Wang X, Pan J, Liu H, et al. AIM2 gene silencing attenuates diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetic rat model[J]. *Life Sci*, 2019, 221:249-258.
- [26] Onódi Z, Ruppert M, Kucsera D, et al. AIM2-driven inflammasome activation in heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(13):2639-2651.

(下转第 1009 页)

- mitochondrial adaptations to endurance training in skeletal muscle[J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):14710.
- [37] Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training: muscle wasting and exercise training[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2015,6(3): 197-207.
- [38] Fioravanti M, Lukaski H, Perna S. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly [J]. *Am J Clin Nutr*, 2016,103(3):830-840.
- [39] Nunes RB, Tonetto M, Machado N, et al. Physical exercise improves plasmatic levels of IL-10, left ventricular end-diastolic pressure, and muscle lipid peroxidation in chronic heart failure rats [J]. *J Appl Physiol*, 2008, 104(6): 1641-1647.
- [40] Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2020,21(3):300-307.
- [41] 中国康复医学会心血管病预防与康复专业委员会, 胡大一, 沈玉芹, 等. 慢性心力衰竭心脏康复中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2020,59(12): 942-952.

收稿日期:2023-08-01

## (上接第 990 页)

- [27] Toldo S, Kannan H, Bussani R, et al. Formation of the inflammasome in acute myocarditis[J]. *Int J Cardiol*, 2014,171(3):e119-e121.
- [28] Li Y, Bourlet T, Andreoletti L, et al. Enteroviral capsid protein VP1 is present in myocardial tissues from some patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2000,101(3):231-234.
- [29] Chai D, Yue Y, Xu W, et al. AIM2 co-immunization favors specific multifunctional CD8<sup>+</sup> T cell induction and ameliorates coxsackievirus B3-induced chronic myocarditis[J]. *Antiviral Res*, 2015,119:68-77.
- [30] Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin[J]. *Eur Heart J*, 2016,37(22):1720-1722.
- [31] 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.
- [32] Lee KM, Kang JH, Yun M, et al. Quercetin inhibits the poly(dA; dT)-induced secretion of IL-18 via down-regulation of the expressions of AIM2 and pro-caspase-1 by inhibiting the JAK2/STAT1 pathway in IFN- $\gamma$ -primed human keratinocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018,503(1):116-122.
- [33] Su Q, Liu Y, Lv XW, et al. LncRNA TUG1 mediates ischemic myocardial injury by targeting miR-132-3p/HDAC3 axis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020,318(2):H332-H344.
- [34] Liu T, Tang Q, Liu K, et al. TRIM11 suppresses AIM2 inflammasome by degrading AIM2 via p62-dependent selective autophagy[J]. *Cell Rep*, 2016,16(7):1988-2002.
- [35] Zhang MJ, Zhao QC, Xia MX, et al. The HDAC3 inhibitor RGFP966 ameliorated ischemic brain damage by downregulating the AIM2 inflammasome[J]. *FASEB J*, 2020,34(1):648-662.
- [36] Habib P, Harms J, Zendedel A, et al. Gonadal hormones E2 and P mitigate cerebral ischemia-induced upregulation of the AIM2 and NLRC4 inflammasomes in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(13):4795.

收稿日期:2023-01-27

## (上接第 1000 页)

- [32] Chomette L, Caravita S, Dewachter C, et al. Pulmonary arterial hypertension-associated genetic variants in combined post-capillary and pre-capillary pulmonary hypertension: a case report[J]. *Pulm Circ*, 2021,11(1):1-5.
- [33] Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(16):1478-1490.
- [34] A study of sotatercept for the treatment of Cpc-PH due to HfpEF (MK-7962-007/A011-16) (CADENCE) [EB/OL]. (2021-06-30) [2023-01-22]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04945460>.
- [35] PADN-CFDA: pulmonary artery denervation shows promise for treating PAH [EB/OL]. (2022-09-18) [2023-01-22]. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2022/09/16/18/24/sun-1215pm-padn-cfda-tet-2022>.
- [36] Adler J, Gerhardt F, Wissmüller M, et al. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart failure[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2020,35(6):610-619.
- [37] Zhang H, Zhang J, Chen M, et al. Pulmonary artery denervation significantly increases 6-min walk distance for patients with combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension associated with left heart failure [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019,12(3):274-284.
- [38] Zhang H, Kan J, Zhang J, et al. 3-Year outcome in patients with combined precapillary and postcapillary pulmonary hypertension: results from PADN-5 trial [J]. *JACC Heart Fail*, 2023,11(8 Pt 2):1135-1146.
- [39] Treatment of Pulmonary Hypertension Group II Study (TROPHY-II) [EB/OL]. (2018-08-02) [2023-01-22]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03611270>.
- [40] Kennedy JLW, Mihalek AD. Update in approaches to pulmonary hypertension because of left heart disease[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2022,28(5):337-342.

收稿日期:2023-09-01