

NLRP3 炎症小体在心力衰竭中的作用及相关治疗的研究进展

夏茂银¹ 刘思泰² 贾冬霞² 李静¹ 梁财¹ 王国春¹

(1. 川北医学院临床医学系, 四川 南充 637000; 2. 四川绵阳四〇四医院, 四川 绵阳 621000)

【摘要】 心力衰竭是许多心血管疾病的终末阶段, 由于人口老龄化、心力衰竭合并症和危险因素负担加重, 患病率不断增加。几十年来虽然在其诊疗方面有了巨大的进展, 但目前仍缺乏具体且有效的治疗方案。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体是一种蛋白质复合物, 可参与心室重塑病理生理过程, 进而影响心力衰竭的发生和进展。抑制 NLRP3 炎症小体激活是减少心力衰竭不良心室重塑和改善左心室功能的可行策略。现就 NLRP3 炎症小体的结构功能、激活途径、在心力衰竭中的作用及相关治疗进行综述。

【关键词】 心力衰竭; 心室重塑; NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体; 炎症

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.02.008

Role of NLRP3 Inflammasome in Heart Failure and Related Therapy

XIA Maoyin¹, LIU Sitai², JIA Dongxia², LI Jing¹, LIANG Cai¹, WANG Guochun¹

(1. Department of Clinical Medicine, Sichuan North Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China; 2. Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang 621000, Sichuan, China)

【Abstract】 Heart failure is the end stage of many cardiovascular diseases and its prevalence is increasing due to the aging population and the increased burden of heart failure comorbidities and risk factors. Despite tremendous advances in its diagnosis and treatment over the decades, specific and effective therapeutic options are still lacking. NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3) inflammasome is a protein complex that can participate in the pathophysiological process of ventricular remodeling, which in turn affects the onset and progression of heart failure. Inhibition of NLRP3 inflammasome activation is a feasible strategy to reduce adverse ventricular remodeling and improve left ventricular function in heart failure. The structural functions, activation pathways, roles in heart failure, and related therapies of NLRP3 inflammasome are reviewed.

【Keywords】 Heart failure; Ventricular remodeling; NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 inflammasome; Inflammation

心力衰竭(heart failure, HF)是一种复杂的临床综合征,以心脏结构或功能异常为特征,且被利尿钠肽水平升高或肺、全身充血的客观证据证实^[1]。HF是许多心血管疾病的终末阶段。引起 HF 的病因主要有冠状动脉疾病、心肌梗死(myocardial infarction, MI)、高血压、扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)、糖尿病等。HF 患者再住院率高,生活质量差,经济负担重。因此寻求新的治疗方案,降低 HF 死亡率和再住院率,改善症状和预后,已成为现代医学研究的热点。炎症被认为是促进 HF 发生发展的重要因素之一,在心室重塑中起关键作用^[2]。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体是研究较为透彻的炎症小体,已被证明与多种心血管疾病密切

相关。现主要对 NLRP3 炎症小体的结构功能、激活途径、在 HF 中的作用及相关治疗进行综述。

1 炎症与 HF

炎症被定义为免疫系统对各种可能具有传染性或对组织有害的刺激所作出的反应^[3]。炎症对 HF 的发病机制和进展起重要作用。机体在受到外源性或内源性的刺激时,一方面炎性细胞因子可激活基质降解程序,增加心脏成纤维细胞中基质金属蛋白酶的活性,并触发细胞外基质降解;另一方面,炎性细胞因子可激活细胞纤维化程序,活化的成纤维细胞扩增,细胞外间质蛋白在心脏间质中沉积。炎症介导的心肌细胞纤维化可使心肌细胞僵硬、凋亡,心脏收缩和舒张功能障碍,引起心室重塑,最终导致 HF^[4]。许多炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素

(interleukin, IL)-1、IL-6 以及 C 反应蛋白都与 HF 相关^[5]。

2 NLRP3 炎症小体

炎症小体是一种蛋白质复合物,是先天性免疫系统的重要组成部分,以细胞内模式识别受体形式存在,大多数炎症小体由受体蛋白、衔接蛋白和效应蛋白组成。目前已确定了多种类型的炎症小体,其中 NLRP3 炎症小体被研究得最多^[6]。

2.1 NLRP3 炎症小体结构和功能

NLRP3 炎症小体复合物主要由受体蛋白 NLRP3、含半胱氨酸的胱天蛋白酶-1 (cysteine aspartic acid specific protease-1, caspase-1) 和含有胱天蛋白酶募集域 (caspase recruitment domain, CARD) 的凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein, ASC) 组成^[7]。受体蛋白 NLRP3 包含三个结构域:中央核苷酸结合寡聚化结构域 (nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)、C 末端富含亮氨酸重复 (leucine-rich repeat, LRR) 结构域和 N 末端热蛋白结构域 (pyrin domain, PYD)。NOD 负责介导核酸连接和蛋白质寡聚化, LRR 可识别结合损伤相关分子模式 (damage associated molecular pattern, DAMP) 或病原体相关分子模式 (pathogen associated molecular pattern, PAMP), PYD 负责向下游传递信号^[8]。

2.2 NLRP3 炎症小体的激活途径

激活 NLRP3 炎症小体主要涉及两个步骤。第一步,是上调各组分及下游因子的表达。在 PAMP 或 DAMP 刺激下, Toll 样受体激活核因子 κ B 在转录水平上使 NLRP3 和其他炎症小体成分的表达上调。第二步,是激活 NLRP3 促进多蛋白复合物的组装。受体蛋白通过 LRR 识别 PAMP 或 DAMP,并通过 PYD 与 ASC 的 PYD 位点连接形成复合物。随后, ASC 通过 CARD 募集前 caspase-1 激活效应蛋白, NLRP3 组装并募集下游组分以形成炎症小体复合物^[9]。效应蛋白被激活后,释放出活化的 caspase-1,刺激 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和分泌,启动下游炎症反应^[10]。此外,活化的 caspase-1 可裂解 gasdermin D 蛋白 (gasdermin D, GSDMD),使其进入细胞膜的孔隙,诱导细胞破裂,引发细胞焦亡^[11]。

目前 NLRP3 炎症小体的激活途径主要有以下三种:一是钾离子外排。过量的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 可激活嘌呤能 2X7 受体 (purinergic 2X7 receptor, P2X7R),增加细胞中钾离子流出,使泛连接蛋白-1 膜通道与 P2X7R 结合,释放出刺激因子并激活 NLRP3 炎症小体^[12]。二是溶酶体损伤。一些微生物毒素如尿酸、胆固醇结晶被巨噬细胞吞噬后,不

能被活性溶酶体酶分解,导致溶酶体酸化、肿胀,溶酶体内容物渗漏到细胞质中,释放出组织蛋白酶 B 等内容物,从而激活 NLRP3 炎症小体^[13]。三是活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 介导的氧化应激。硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 在 ROS 积累时被激活,游离 TXNIP 与 NLRP3 蛋白结合诱导 NLRP3 炎症小体活化^[14]。此外,内质网应激、钙离子动员等一些代谢变化也可激活 NLRP3 炎症小体,这些途径是相互关联的。

3 NLRP3 炎症小体在 HF 中的作用

NLRP3 炎症小体的激活可使 caspase-1 活化,刺激 IL-1 β 和 IL-18 的表达和分泌,导致心肌细胞发生肥大、纤维化,引起心室重塑,从而加重 HF 的发生和发展。活化的 caspase-1 还可裂解 GSDMD 引发细胞焦亡,细胞焦亡已被证明在心室重塑的慢性过程中起重要作用^[15]。

3.1 NLRP3 炎症小体与心肌肥厚

心肌肥厚是心脏对各种生理或病理超负荷作出反应的重要代偿机制,有助于维持心脏正常生理功能。HF 通常在疾病发展的早期阶段涉及心脏肥大,因此干预 NLRP3 炎症小体及其通路可能成为 HF 的潜在治疗手段。Tang 等^[16]的研究揭示了肌肉 LIM 结构域蛋白的 S-亚硝基化在心肌肥厚中的关键作用,并证明了 Toll 样受体 3 介导的受体相互作用蛋白激酶 3 和 NLRP3 炎症小体激活作为下游信号通路,可能是心肌肥厚和 HF 的治疗靶点。S-亚硝基化是一种以氧化还原为基础的翻译后修饰,参与心血管疾病的发病过程。肌肉 LIM 结构域蛋白的 S-亚硝基化促进了由 Toll 样受体 3 和受体相互作用蛋白激酶 3 组成的复合物的形成,诱导 NLRP3 炎症小体的激活,促进心肌肥厚的进展^[16]。有研究发现,细胞外 ATP 的药理学耗竭或 P2X7R 的遗传破坏可抑制压力超负荷期间心肌 NLRP3 炎症小体的活性,表明 ATP/P2X7 轴在心脏炎症和肥大中有重要作用。交感传出神经是细胞外 ATP 的主要来源,减少 ATP 可抑制 NLRP3 炎症小体的激活,使 IL-1 β 水平降低,抑制压力超负荷期间心脏的适应性肥大^[17]。糖尿病心肌病指糖尿病患者无其他心脏危险因素下,发生心脏结构或功能的改变,主要表现为心肌肥厚、纤维化、心室重塑,最终发展为 HF。炎症是糖尿病心肌病的诱因,高脂血症、高血糖、胰岛素抵抗诱导 ROS 产生,使活化 B 细胞的核因子 κ B 和 TXNIP 激活,导致 NLRP3 炎症小体的活化^[18]。

3.2 NLRP3 炎症小体与心肌纤维化

心脏反复缺血缺氧,使成纤维细胞过度增殖,胶原蛋白大量沉积,进而导致心肌纤维化。心肌纤维化

是影响 HF 进展的重要因素,许多研究已证明 NLRP3 炎症小体在心肌纤维化中扮演重要角色。NLRP3 炎症小体最初试图促进肌成纤维细胞诱导心肌损伤修复,但其慢性激活通过持续产生 IL-1 β 和 IL-18,最终导致心室重塑和纤维化^[19]。说明在心肌损伤的愈合反应中,NLRP3 炎症小体已成为一个关键的炎症复合物。心肌细胞 Ca²⁺-钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II δ (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II δ , CaMK II δ) 在 HF 中的心室重塑和失代偿中起重要作用。有研究发现在主动脉弓缩窄 (transverse aortic constriction, TAC) 的小鼠模型中,心脏中 NLRP3 炎症小体表达增加,心肌细胞特异性 CaMK II δ 缺失降低 NLRP3 炎症小体水平,抑制心室舒张和收缩功能障碍,并减少心肌纤维化和心室重塑。这表明 CaMK II δ 在心肌细胞中响应压力超负荷而激活 NLRP3 炎症小体引起炎症反应,导致心脏重构并引起 HF 发生^[20]。有研究^[21]表明,去甲肾上腺素能受体可通过增加 ROS 和成纤维细胞胞质钙的产生,激活 NLRP3 炎症小体,从而促进心肌纤维化。另有研究^[22]发现,小鼠巨细胞病毒感染降低了 miR-1929-3p 的表达,增加了其靶基因内皮素 A 型受体在小鼠心脏成纤维细胞中 mRNA 和蛋白的表达。并且内皮素 A 型受体过表达腺病毒的转染在心脏成纤维细胞中表现出强烈的炎症反应,使 NLRP3 炎症小体的表达增加,IL-18 的分泌增加,进而促进心肌纤维化。高血压心脏病会促进心肌肥厚和纤维化,导致心室重塑和 HF。Gan 等^[23]开发出一种高选择性的血清糖皮质激素调节激酶 1 抑制剂 EMD638683,研究中使用小鼠血管紧张素 II 诱导形成的高血压模型,结果发现 EMD638683 可通过阻断 NLRP3 炎症小体活化,使 IL-1 β 产生减少,抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化,减少炎症和纤维化。因此,EMD638683 可能是治疗高血压心脏病的新策略。MI 在急性期极为致命,后期可逐渐发展为 HF。研究^[24]发现,MI 后小鼠心肌成纤维细胞中 NLRP3 炎症小体显著增加,NLRP3 炎症小体缺乏小鼠在 MI 后存活率和梗死愈合得到改善,说明 NLRP3 炎症小体缺乏会降低 MI 后 HF 的死亡率,抑制 MI 区域的 NLRP3,可能会改善心室重塑、延缓 HF 发展。

3.3 NLRP3 炎症小体与心肌细胞焦亡

细胞焦亡是一种程序性细胞死亡,通过快速破坏细胞膜和释放炎症介质发挥促炎作用,可由 NLRP3 炎症小体介导,在心室重塑中起重要作用^[25]。体内研究中发现,二氧化硅纳米颗粒 (silica nanoparticles, SiNPs) 诱导了超微结构改变和组织病理学损伤,使心脏组织中炎症因子 IL-18 和 IL-1 β 水平升高。此外,

SiNPs 可提高细胞焦亡相关蛋白表达水平。体外研究^[26]中发现, SiNPs 增加细胞内 ROS 的产生并激活心肌细胞中的 NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号通路,从而导致心肌细胞焦亡。研究^[27]表明,急性 β -肾上腺素能受体信号的激活可诱导 NLRP3 炎症小体活化和心肌细胞焦亡。膜纳米管充当细胞之间的“高速公路”,活化的 NLRP3 炎症小体通过膜纳米管传播至邻近的心脏成纤维细胞,以响应交感神经过度激活,从而加重心肌细胞焦亡和炎症损伤。DCM 是 HF 常见的病因之一,Zeng 等^[28]研究了 NLRP3 炎症小体在 DCM 中的作用机制发现,活化的 NLRP3 炎症小体可触发心肌细胞焦亡,导致进行性心肌功能障碍,最终导致 DCM 和 HF 的发生。机制上,NADPH 氧化酶 1 和 NADPH 氧化酶 4 促进动力相关蛋白 1 介导的线粒体裂变,使 ROS 积累以及 NLRP3 炎症小体活化,最终导致 DCM 中的心肌细胞焦亡^[28]。糖尿病心肌病也与细胞焦亡有关。环状 RNA 是各种疾病的关键调节因子, Yang 等^[29]研究发现 hsa_circ_0076631 (CACR) 可海绵化结合 miR-214-3 并抑制其表达,而敲低 CACR 可通过 miR-214-3p 抑制 caspase-1 及 NLRP3 炎症小体激活, CACR 通过 miR-214-3p/caspase-1 途径调控 DCM 细胞焦亡。

NLRP3 炎症小体可通过参与心肌肥厚、纤维化、细胞焦亡等病理生理过程,参与心室重塑,导致心脏功能发生障碍。抑制 NLRP3 炎症小体的激活可能是 HF 的潜在治疗策略。

3.4 NLRP3 炎症小体在 HF 中的临床研究进展

一项对 7 例接受 2 周 IL-1 受体拮抗剂注射的 HF 患者的研究^[30]表明,治疗组耗氧量明显增加,二氧化碳潴留减少,运动耐量有效改善,血清中 IL-1 β 水平降低了 89%, IL-1 β 水平降低导致超敏 C 反应蛋白水平显著降低, IL-1 受体阻断后可能改善心脏功能。一项涉及 54 例 HF 患者的前瞻性研究^[31]显示,与对照组相比,运动组患者 ASC 甲基化水平升高, IL-1 β 和 ASC mRNA 基因表达水平下降,提示运动可通过对 ASC 的表观遗传调控来改善 HF。Lim^[32]研究表明, HF 患者血清中 IL-1 β 和 IL-18 水平升高,进一步研究发现, HF 患者心功能分级越严重,血清中 NLRP3 水平越高。NLRP3 水平与 N 末端脑钠肽前体水平呈正相关,与左室射血分数呈负相关。在缺血梗死、压力超负荷、葱环类药物毒性、放射性损伤或脓毒性心肌病引起的 HF 临床前模型中,通过降低 IL-18 或 IL-1 活性,可形成有利的重塑模式和 HF 表型。在射血分数保留或降低的 HF 患者中, IL-1 抑制剂在早期临床试验中被证明有效^[33]。临床上有关 NLRP3 炎症小体在 HF 中的研究

较少,大多停留在动物实验阶段,但 HF 患者一般伴有系统病变,要充分考虑年龄、性别、药物、HF 并发症等影响因素,因此 NLRP3 炎症小体在 HF 患者中的确切作用机制有待深入研究。

4 NLRP3 炎症小体抑制剂在 HF 中的应用

目前,NLRP3 炎症小体已被认为是治疗多种炎症性疾病的潜在干预介质,随着对其激活机制的进一步研究,开发作用于 NLRP3 或其信号通路的药物成为 NLRP3 炎症小体抑制剂的研究热点。

4.1 NLRP3 抑制剂

MCC950 是一种选择性 NLRP3 抑制剂。研究^[34]发现,MCC950 治疗可增加 TAC 后的左室射血分数和左室短轴缩短率,降低左室舒张末期内径,改善心功能不全,也可减少 TAC 诱导的心脏肥大相关基因(包括心房钠尿肽、脑利尿钠肽和 β -肌球蛋白重链)mRNA 的表达水平。此外,MCC950 治疗还可降低 TAC 后 α -平滑肌肌动蛋白的表达,减轻心肌纤维化。Jiang 等^[35]的研究也表明,MCC950 可显著逆转 HF 诱导的左心室肥厚。Masson 染色显示,MCC950 处理后的心室纤维化面积减小。除此之外,MCC950 治疗后明显提高了 HF 小鼠的离子通道蛋白($K_v4.2$ 、KChIP2 和 $Ca_v1.2$)的表达。因此得出,MCC950 通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活,改善心室肥厚和纤维化,逆转心脏结构重构和电重构,从而改善心功能。

OLT1177 能特异性抑制 NLRP3 炎症小体,阻断 ATP 酶活性,同时减少 IL-18 和 IL-1 β 的分泌。研究^[36]发现,OLT1177 在非再灌注前路 MI 小鼠中保留 β -肾上腺素能受体反应性,预防左心室收缩和舒张功能障碍,防止 HF 的发展。在一项 1B 期双盲试验^[37]中,射血分数降低的 HF 患者在接受 OLT1177 治疗 14 d 后,患者左室射血分数和运动时间均显著改善,在此期间患者的耐受性良好且安全。

秋水仙碱最初用于治疗地中海热,后来被美国食品药品监督管理局批准用于治疗急性痛风性关节炎。秋水仙碱通过两方面抑制 NLRP3 炎症小体的活性:一是,抑制 P2X7R 活化和通过干扰 PYD 之间的相互作用抑制 ASC 的聚合;二是,抑制线粒体转运和 ASC 与 NLRP3 的相互作用,最终抑制 NLRP3 炎症小体的活化^[38]。有研究^[39]表明,秋水仙碱可抑制 NLRP3 炎症小体和核因子 κ B 的激活所引起的心功能障碍,改善心脏功能、活动耐量和心室重塑。一项涉及 192 例急性 ST 段抬高型 MI 患者的研究^[40]显示,秋水仙碱组和安慰剂组患者在 MI 后 3 个月内梗死大小、心室重塑和左心室舒张末期容积并无显著差异。这与先前一项类似的研究^[41]结果不同。两项研究结果差异可能与

给药时间、剂量效应有关。此外,影响 MI 大小的其他因素,如总缺血时间、危险面积、溶栓或再灌注相关因素也可能干扰秋水仙碱的作用。

作为降血糖药,恩格列净除了降低血糖外,还可通过依赖钙离子动员来抑制射血分数保留的 HF 中的 NLRP3 炎症小体活化,从而减轻心功能不全^[42]。考虑到炎症小体在心肌纤维化中的作用,中草药雷公藤内酯和活性小分子吡非尼酮已被用于治疗纤维化,并被证明可抑制 NLRP3 炎症小体活性,减少巨噬细胞浸润和纤维化,并改善 TAC 诱导的心脏舒张和收缩功能障碍^[43-44]。

4.2 caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 抑制剂

抑制炎症小体信号通路的成分如 caspase-1、IL-1 β 、IL-18 也可阻断 NLRP3 炎症小体活化,从而影响 HF 病理生理过程。VX-765 是一种高选择性 caspase-1 抑制剂,联合 P_2Y_{12} 受体拮抗剂用于缺血再灌注大鼠模型,可进一步缩小 MI 面积,改善心功能不全^[45]。然而,VX-765 对 HF 作用的确切机制尚未完全清楚,需进一步研究以确定其抑制潜力。在一项 CANTOS 试验的亚分析^[46]中,IL-1 β 抑制剂 canakinumab 可减少 HF 住院人数和降低 HF 相关死亡风险。在另一项针对急性失代偿期收缩期 HF 住院患者的研究^[47]中,在出院时服用 anakinra,12 周后观察到 N 末端脑钠肽前体表达降低,心肺功能和生活质量得到改善。研究^[48]还发现 anakinra 可降低 ST 段抬高型 MI 患者死亡率、HF 发生率及死亡率。另外,在循环死亡后的小鼠模型中,重组 IL-18 结合蛋白存在下离体复苏的心脏可改善心脏收缩力,减少心肌损伤标志物^[49]。在大剂量注射异丙肾上腺素能诱导的 β -肾上腺素能受体过度刺激小鼠模型中,IL-18 基因缺失或抗 IL-18 抗体可减少心脏损伤,改善心脏功能和重构^[50]。然而 caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 并非 NLRP3 炎症小体所独有,它们也存在于其他炎症通路中,可能会受到其他因素的影响,因此 caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 抑制剂可能会影响机体正常生理功能,导致副作用的发生。此类药物在人体试验中的确切价值及如何减少药物副作用值得深入思考。

5 总结

本文综述了 NLRP3 炎症小体可通过参与 HF 病理生理机制来调控 HF,为诊治 HF 提供了理论依据。随着炎症在 HF 发生和预后中的重要作用被发现,识别并有效干预炎症通路是延缓 HF 发展的重要手段之一。这一过程存在许多冗余和代偿反应,抗炎药可能导致机体防御功能受损或炎症加重。因此,针对特定的炎症通路,如 NLRP3 炎症小体,可精准治疗 HF 中

的炎症,保护宿主防御屏障。此外,抑制 NLRP3 炎症小体治疗 HF 的新疗法可能是许多现有药物研究的新机制,在临床中具有很高的适用性,并可能拓宽 HF 的治疗领域。近年来,NLRP3 炎症小体抑制剂被陆续开发出来,并在动物和细胞实验中得到证实,但在临床试验中的研究较少,未来需在更多的患者中证明其有效性和安全性,如何减少药物不良反应和提高药物特异性也是未来值得探究的问题。

参 考 文 献

- [1] Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure[J]. *J Card Fail*, 2021, 27(4): 387-413.
- [2] Mohebi R, Liu Y, van Kimmenade R, et al. Inflammation across universal definition of heart failure stages: the CASABLANCA study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(2): 152-160.
- [3] Paraskevaidis I, Farmakis D, Papingiotis G, et al. Inflammation and heart failure: searching for the enemy-reaching the entelechy[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023, 10(1): 19.
- [4] Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(6): 849-863.
- [5] Wang Y, Li Y, Zhang W, et al. NLRP3 inflammasome: a novel insight into heart failure[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2023, 16(1): 166-176.
- [6] Sharif H, Wang L, Wang WL, et al. Structural mechanism for NEK7-licensed activation of NLRP3 inflammasome[J]. *Nature*, 2019, 570(7761): 338-343.
- [7] Zhang X, Xu A, Lv J, et al. Development of small molecule inhibitors targeting NLRP3 inflammasome pathway for inflammatory diseases[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 185: 111822.
- [8] Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Poornajaf Y, et al. NLRP3: role in ischemia/reperfusion injuries[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 926895.
- [9] Fu J, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301-316.
- [10] He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(12): 1012-1021.
- [11] Karmakar M, Minns M, Greenberg EN, et al. N-GSDMD trafficking to neutrophil organelles facilitates IL-1 β release independently of plasma membrane pores and pyroptosis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2212.
- [12] Li C, Chen M, He X, et al. A mini-review on ion fluxes that regulate NLRP3 inflammasome activation[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53(2): 131-139.
- [13] Leu SY, Tsang YL, Ho LC, et al. NLRP3 inflammasome activation, metabolic danger signals, and protein binding partners[J]. *J Endocrinol*, 2023, 257(2): e220184.
- [14] Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 136-140.
- [15] Wu J, Dong E, Zhang Y, et al. The role of the inflammasome in heart failure[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 709703.
- [16] Tang X, Pan L, Zhao S, et al. SNO-MLP (S-nitrosylation of muscle LIM protein) facilitates myocardial hypertrophy through TLR3 (Toll-like receptor 3)-mediated RIP3 (receptor-interacting protein kinase 3) and NLRP3 (NOD-like receptor pyrin domain containing 3) inflammasome activation[J]. *Circulation*, 2020, 141(12): 984-1000.
- [17] Higashikuni Y, Liu W, Numata G, et al. NLRP3 inflammasome activation through heart-brain interaction initiates cardiac inflammation and hypertrophy during pressure overload[J]. *Circulation*, 2023, 147(4): 338-355.
- [18] Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity[J]. *Circ Res*, 2018, 122(4): 624-638.
- [19] Pinar AA, Scott TE, Huuskes BM, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome to treat cardiovascular fibrosis[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 209: 107511.
- [20] Suetomi T, Willeford A, Brand CS, et al. Inflammation and NLRP3 inflammasome activation initiated in response to pressure overload by Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II δ signaling in cardiomyocytes are essential for adverse cardiac remodeling[J]. *Circulation*, 2018, 138(22): 2530-2544.
- [21] Dang S, Zhang ZY, Li KL, et al. Blockade of β -adrenergic signaling suppresses inflammasome and alleviates cardiac fibrosis[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(4): 127.
- [22] Li J, Wang Y, Wang L, et al. Low expression of miR-1929-3p mediates murine cytomegalovirus-induced fibrosis in cardiac fibroblasts via targeting endothelin A receptor/NLRP3 inflammasome pathway[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2023, 59(3): 179-192.
- [23] Gan W, Ren J, Li T, et al. The SGK1 inhibitor EMD638683, prevents angiotensin II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking NLRP3 inflammasome activation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(1): 1-10.
- [24] Louwe MC, Olsen MB, Kaasbøll OJ, et al. Absence of NLRP3 inflammasome in hematopoietic cells reduces adverse remodeling after experimental myocardial infarction[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(12): 1210-1224.
- [25] Shen S, Wang Z, Sun H, et al. Role of NLRP3 inflammasome in myocardial ischemia-reperfusion injury and ventricular remodeling[J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e934255.
- [26] Wang F, Liang Q, Ma Y, et al. Silica nanoparticles induce pyroptosis and cardiac hypertrophy via ROS/NLRP3/Caspase-1 pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 182: 171-181.
- [27] Shen J, Wu JM, Hu GM, et al. Membrane nanotubes facilitate the propagation of inflammatory injury in the heart upon overactivation of the β -adrenergic receptor[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11): 958.
- [28] Zeng C, Duan F, Hu J, et al. NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis contributes to the pathogenesis of non-ischemic dilated cardiomyopathy[J]. *Redox Biol*, 2020, 34: 101523.
- [29] Yang F, Li A, Qin Y, et al. A novel circular RNA mediates pyroptosis of diabetic cardiomyopathy by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 636-643.
- [30] van Tassel BW, Arena RA, Toldo S, et al. Enhanced interleukin-1 activity contributes to exercise intolerance in patients with systolic heart failure[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33438.
- [31] Butts B, Butler J, Dunbar SB, et al. Effects of exercise on ASC methylation and IL-1 cytokines in heart failure[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2018, 50(9): 1757-1766.
- [32] Lim GB. Heart failure: clonal haematopoiesis, IL-1 β , and the NLRP3 inflammasome in HF[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(4): 198.
- [33] Abbate A, Toldo S, Marchetti C, et al. Interleukin-1 and the inflammasome as therapeutic targets in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2020, 126(9): 1260-1280.
- [34] Wang M, Zhao M, Yu J, et al. MCC950, a selective NLRP3 inhibitor, attenuates adverse cardiac remodeling following heart failure through improving the cardiometabolic dysfunction in obese mice[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 727474.
- [35] Jiang X, Yang F, Ou D, et al. MCC950 ameliorates ventricular arrhythmia vulnerability induced by heart failure[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 8593-8604.

- [36] Aliaga J, Bonaventura A, Mezzaroma E, et al. Preservation of contractile reserve and diastolic function by inhibiting the NLRP3 inflammasome with OLT1177® (Dapansutrile) in a mouse model of severe ischemic cardiomyopathy due to non-reperfused anterior wall myocardial infarction [J]. *Molecules*, 2021, 26(12):3534.
- [37] Wohlford GF, van Tassel BW, Billingsley HE, et al. Phase 1B, randomized, double-blinded, dose escalation, single-center, repeat dose safety and pharmacodynamics study of the oral NLRP3 inhibitor dapansutrile in subjects with NYHA II-III systolic heart failure[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 77(1):49-60.
- [38] Liao Y, Liu K, Zhu L. Emerging roles of inflammasomes in cardiovascular diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:834289.
- [39] Shen S, Duan J, Hu J, et al. Colchicine alleviates inflammation and improves diastolic dysfunction in heart failure rats with preserved ejection fraction[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 929:175126.
- [40] Mewton N, Roubille F, Bresson D, et al. Effect of colchicine on myocardial injury in acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2021, 144(11):859-869.
- [41] Deftereos 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.
- [42] Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, et al. Empagliflozin blunts worsening cardiac dysfunction associated with reduced NLRP3 (nucleotide-binding domain-like receptor protein 3) inflammasome activation in heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(1):e006277.
- [43] Li R, Lu K, Wang Y, et al. Triptolide attenuates pressure overload-induced myocardial remodeling in mice via the inhibition of NLRP3 inflammasome expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(1):69-75.
- [44] Wang Y, Wu Y, Chen J, et al. Pirfenidone attenuates cardiac fibrosis in a mouse model of TAC-induced left ventricular remodeling by suppressing NLRP3 inflammasome formation[J]. *Cardiology*, 2013, 126(1):1-11.
- [45] 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.
- [46] Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure [J]. *Circulation*, 2019, 139(10):1289-1299.
- [47] van Tassel BW, Canada J, Carbone S, et al. Interleukin-1 blockade in recently decompensated systolic heart failure: results from REDHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial) [J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(11):e004373.
- [48] Abbate A, Trankle CR, Buckley LF, et al. Interleukin-1 blockade inhibits the acute inflammatory response in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(5):e014941.
- [49] Quader M, Mezzaroma E, Kenning K, et al. Modulation of interleukin-1 and -18 mediated injury in donation after circulatory death mouse hearts[J]. *J Surg Res*, 2021, 257:468-476.
- [50] Xiao H, Li H, Wang JJ, et al. IL-18 cleavage triggers cardiac inflammation and fibrosis upon β -adrenergic insult[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(1):60-69.

收稿日期:2023-07-13

(上接第 124 页)

- [34] Francis JR, Whalley GA, Kaethner A, et al. Single-view echocardiography by nonexpert practitioners to detect rheumatic heart disease: a prospective study of diagnostic accuracy[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(8):e011790.
- [35] Acheampong B, Starnes JR, Awuku YA, et al. Feasibility of focused cardiac ultrasound training for non-cardiologists in a resource-limited setting using a handheld ultrasound machine[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2022, 33:1-5.
- [36] Gulić TG, Makuc J, Prosen G, et al. Pocket-size imaging device as a screening tool for aortic stenosis[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2016, 128(9-10):348-353.
- [37] Cardim N, Dalen H, Voigt J, et al. The use of handheld ultrasound devices: a position statement of the European Association of Cardiovascular Imaging (2018 update) [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, 20(3):245-252.
- [38] Evangelista A, Galuppo V, Méndez J, et al. Hand-held cardiac ultrasound screening performed by family doctors with remote expert support interpretation [J]. *Heart*, 2016, 102(5):376-382.
- [39] Singh S, Bansal M, Maheshwari P, et al. American Society of Echocardiography: remote echocardiography with web-based assessments for referrals at a distance (ASE-REWARD) study[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013, 26(3):221-233.
- [40] Kaneko T, Kagiya N, Nakamura Y, et al. Effectiveness of real-time tele-ultrasound for echocardiography in resource-limited medical teams [J]. *J Echocardiogr*, 2022, 20(1):16-23.

收稿日期:2023-10-18