

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.15.036

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200305.0931.004.html\(2020-03-05\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200305.0931.004.html(2020-03-05))

# 细胞焦亡在血管内皮细胞功能障碍中的研究进展\*

赵为陈<sup>1</sup>综述,江俊麟<sup>2△</sup>审校

(1. 安徽医科大学附属六安医院药学部,安徽六安 237005;2. 中南大学湘雅药学院药理学系,湖南长沙 410078)

**[摘要]** 血管内皮损伤是导致心血管病变的始动因素。内皮细胞是血液与血管壁之间最重要的一层保护屏障,高脂、高同型半胱氨酸、高血糖等多种心血管高危风险因子可加速内皮细胞死亡,引发心血管病变。因此,如何阻止和减少血管内皮细胞死亡,对于改善血管内皮功能,预防和治疗心血管病变具有重要意义。细胞焦亡是继细胞凋亡和坏死后发现的一种新的细胞程序性、炎性的死亡方式,参与动脉粥样硬化、高同型半胱氨酸血症、糖尿病等多种心血管疾病的发生与发展。该文就细胞焦亡在血管内皮细胞功能障碍中的作用作一综述。

**[关键词]** 细胞焦亡;内皮细胞;心血管疾病;半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶;动脉粥样硬化;高同种半胱氨酸血症;脓毒症;综述

**[中图法分类号]** R363.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)15-2577-06

## Advances in pyroptosis of vascular endothelial cell dysfunction\*

ZHAO Weichen<sup>1</sup>,JIANG Junlin<sup>2△</sup>

(1. Department of Pharmacy, Lu'an Hospital, Anhui Medical University, Lu'an, Anhui 237005, China; 2. Department of Pharmacology, Xiangya School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China)

**[Abstract]** Vascular endothelial injury is the initiating factor leading to cardiovascular diseases. Endothelial cell is the most important protective barrier between blood and blood vessel walls. Multiple cardiovascular risk factors such as hyperhomocysteinemia, hyperlipidemia and hyperglycemia may accelerate endothelial cell death, and result in the development of cardiovascular diseases. Therefore, how to prevent and decrease vascular endothelial cell death is of great significance for improving vascular endothelial function, preventing as well as treating cardiovascular diseases. Pyroptosis is a new discovered programmed and inflammatory cell death type, which participates in the occurrence and development of various cardiovascular diseases such as atherosclerosis, hypertension and diabetes mellitus. This article summarizes the role of pyroptosis in vascular endothelial cell dysfunction.

**[Key words]** pyroptosis; endothelial cells; cardiovascular diseases; caspases; atherosclerosis; hyperhomocysteinemia; sepsis; review

血管内皮损伤是众多心血管疾病[如高血压、动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)、糖尿病等]发生的始动因素,而血管内皮细胞死亡是导致内皮损伤的重要原因<sup>[1]</sup>。细胞死亡包括凋亡、坏死和焦亡。细胞凋亡是以含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny aspartate specific proteinase, caspase)-3/8/9 诱导细胞主动的程序性、非炎症性细胞死亡,主要表现为细

胞质和细胞核固缩、DNA 及核酸酶裂解,但保留细胞质膜的完整性。细胞坏死是以混合谱系激酶结构域样蛋白诱导的被动性、炎性细胞死亡,主要表现为细胞体积肿胀、细胞膜破裂、细胞内容物释放增多。细胞焦亡是 caspase-1/11/4/5/3 依赖的程序性、炎性细胞死亡,主要表现为细胞膜破裂后细胞质释放到细胞外环境,细胞膜重新密封并膨胀,在细胞核周围形成

\* 基金项目:湖南省自然科学基金项目(2018JJ2543)。 作者简介:赵为陈(1992-),药师,硕士,主要从事心血管药理学研究。 △ 通信作者, E-mail:981199471@qq.com。

球形焦亡小体,并最终破裂,释放出白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-18 和高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein, HMGB1) 等<sup>[2]</sup>。除了血管内皮细胞凋亡和坏死参与心血管疾病的发生、发展,细胞焦亡作为一种新的促炎性细胞死亡方式亦被报道可促进内皮细胞功能障碍,在 As 等心血管疾病的发生、发展中发挥重要作用。本文就细胞焦亡在血管内皮细胞功能障碍中的作用进行综述,为临床预防和治疗心血管疾病提供新思路。

## 1 细胞焦亡

细胞焦亡首次在沙门氏菌诱导的巨噬细胞死亡中被报道,后发现是由危险相关模式分子(damage-associated molecular patterns, DAMP)和(或)病原相关模式分子(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)介导 caspases-1/11/4/5/3 活化,促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 释放,进而引起细胞强烈炎性反应的过程<sup>[2]</sup>。消素 D(GSDMD)是 gasdermins(GSDMs)家族成员,为 caspase-1 和 caspase-11/4/5 的共同底物,是细胞焦亡的执行人<sup>[3]</sup>。GSDMs 蛋白包括 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME 和 Pejvakin(PJVK)。除 PJVK 外,所有 GSDMs 都由保守的两个结构域组成:C-末端抑制结构域和 N-末端效应结构域,其中 N 端具有细胞毒性,可与脂质组分结合,在细胞膜上形成孔洞,而全长结构不具有细胞毒性<sup>[5]</sup>。目前 GSDMs 蛋白中 GSDMD 和 GSDME 可通过 caspases-1/11/4/5/3 切割成 C-端和 N-端,其 N-端在细胞膜上寡聚化形成非选择性孔道<sup>[3-5]</sup>,释放成熟的 IL-18 和 IL-1 $\beta$ ,诱导细胞焦亡的发生,而 GSDMA 和 GSDMB 目前仅发现能被切割,具有成孔活性,但是否会引起焦亡,尚未见报道。

### 1.1 caspase-1 依赖的细胞焦亡途径

caspase-1 属于半胱氨酸蛋白酶家族,由半胱天冬酶募集结构域(caspase recruitment domain, CARD)和半胱天冬酶催化结构域组成的无活性酶原(pro-caspase-1)构成<sup>[6]</sup>。NLR 家族 pyrin 域重组蛋白 3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎性小体由 NLRP3、凋亡连接相关微粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)和 pro-caspase-1 组成,是目前研究最为深入的焦亡炎性小体<sup>[7]</sup>。DAMPs 和(或)PAMPs 可通过激活 NLRP3 炎性小体,促进 caspase-1 活化。活化的 caspase-1 (cleaved-caspase-1)一方面通过切割 GSDMD 为 GSDMD-N,后者在细胞膜上寡聚化并形成细胞膜孔道,另一方面促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 成熟,通过 GSDMD 细胞膜孔道释放至细胞外,诱发细胞强烈炎性反应<sup>[8]</sup>,见图 1。

### 1.2 caspase-11/4/5 依赖的细胞焦亡途径

除 caspase-1 可介导细胞焦亡外,caspase-11 也可诱导炎性程序性细胞死亡。与 caspase-1 激活机制不同,非经典焦亡途径的 caspase-11 仅能被含半胱天冬酶募集结构域的细菌内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活。与 caspase-1 相同的是,活化的 caspase-11 亦是切割 GSDMD 介导细胞膜孔洞形成,释放成熟的 IL-18 和 IL-1 $\beta$ ,诱导细胞焦亡的发生。此外,有研究证实,活化的 caspase-11 不仅可通过诱导 GSDMD 细胞膜孔形成,促进 K<sup>+</sup> 外流,亦可通过 pannexin-1/ATP/P2X7 途径,促进 K<sup>+</sup> 外流,介导 NLRP3/ASC/caspase-1 活化,促进 IL-1 $\beta$  成熟与释放,诱导细胞炎性反应<sup>[9-10]</sup>。人源 caspase-4 和 caspase-5 被认为是鼠 caspase-11 基因类似物,能直接与 LPS 结合,触发与 caspase-11 相似的细胞焦亡<sup>[11]</sup>,见图 1。

### 1.3 caspase-3 依赖的细胞焦亡途径

caspase-3 是细胞凋亡的关键蛋白,可通过内在和外在凋亡途径激活。内在凋亡途径通过线粒体膜透化和凋亡小体组装,激活 caspase-9;外在凋亡途径需要激活死亡受体和 caspase-8,两种凋亡途径均可导致 caspase-3 活化,进而引起细胞凋亡。新近研究发现,caspase-3 也可诱导细胞焦亡发生。与 caspase-1/11/4/5 诱导 GSDMD 依赖性细胞焦亡不同,caspase-3 是通过切割 GSDME,促进 GSDME-N 结构域募集至细胞膜,诱使细胞膜孔形成,导致细胞焦亡。GSDME 分布与表达水平决定了 caspase-3 激活的细胞死亡方式。当细胞高表达 GSDME 时,活化的 caspase-3 诱导细胞焦亡发生,而对于 GSDME 低表达水平的细胞,活化的 caspase-3 诱导细胞凋亡后会引发细胞二次凋亡,这种依赖于 caspase-3 的细胞死亡方式称为凋亡样细胞焦亡<sup>[4-5]</sup>,见图 2。

## 2 细胞焦亡与多种病理状态下血管内皮细胞功能障碍

血管内皮细胞是覆盖在血管腔内的单层细胞,为血液和血管壁间的重要物理屏障,通过产生大量强效血管活性物质(如血管舒张因子 NO 和收缩因子内皮素-1)调节血管张力。内皮细胞功能障碍被认为是多种心血管疾病(如糖尿病血管病变、As 等)发生、发展的始动因素<sup>[12]</sup>。研究表明,高脂、高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、LPS、高糖等多种心血管高危风险因子可加速内皮细胞死亡,引发心血管病变。细胞焦亡是血管内皮细胞死亡的一种形式,参与包括 As、高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)、败血症及糖尿病诱导的血管内皮功能障碍。

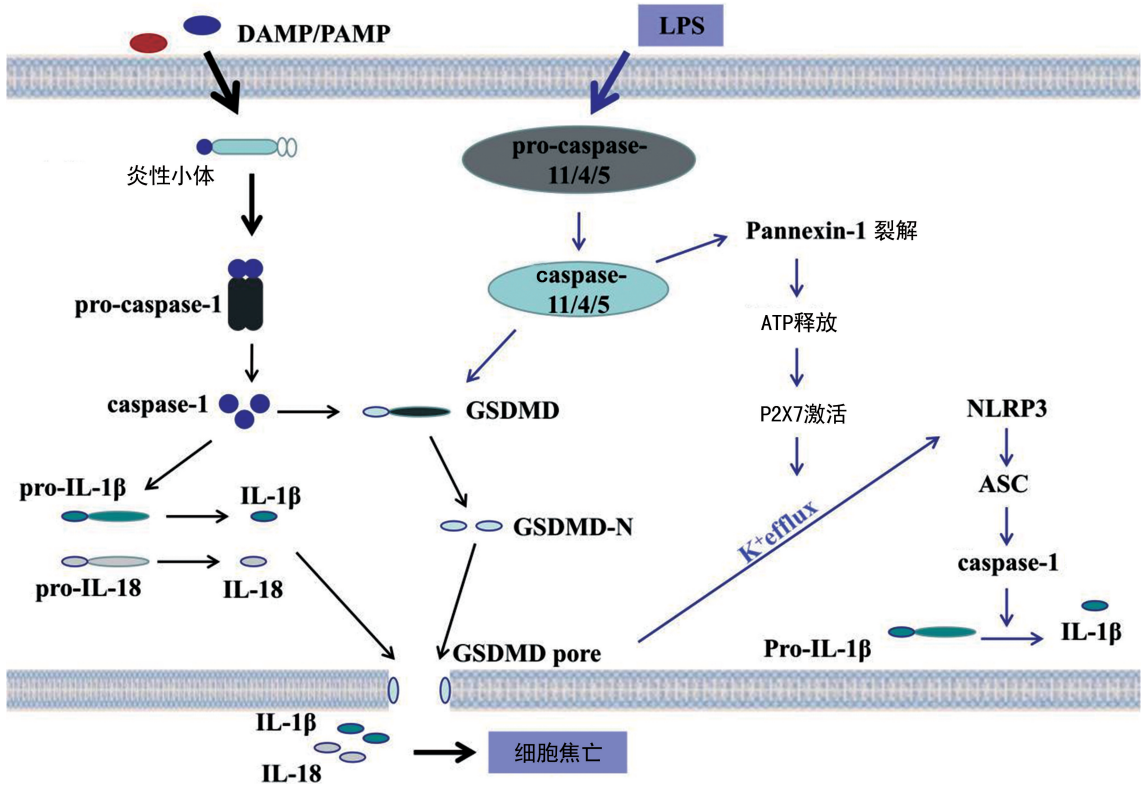


图 1 caspase-1 依赖的经典细胞焦亡途径和 caspase-11/4/5 依赖的非经典细胞焦亡途径

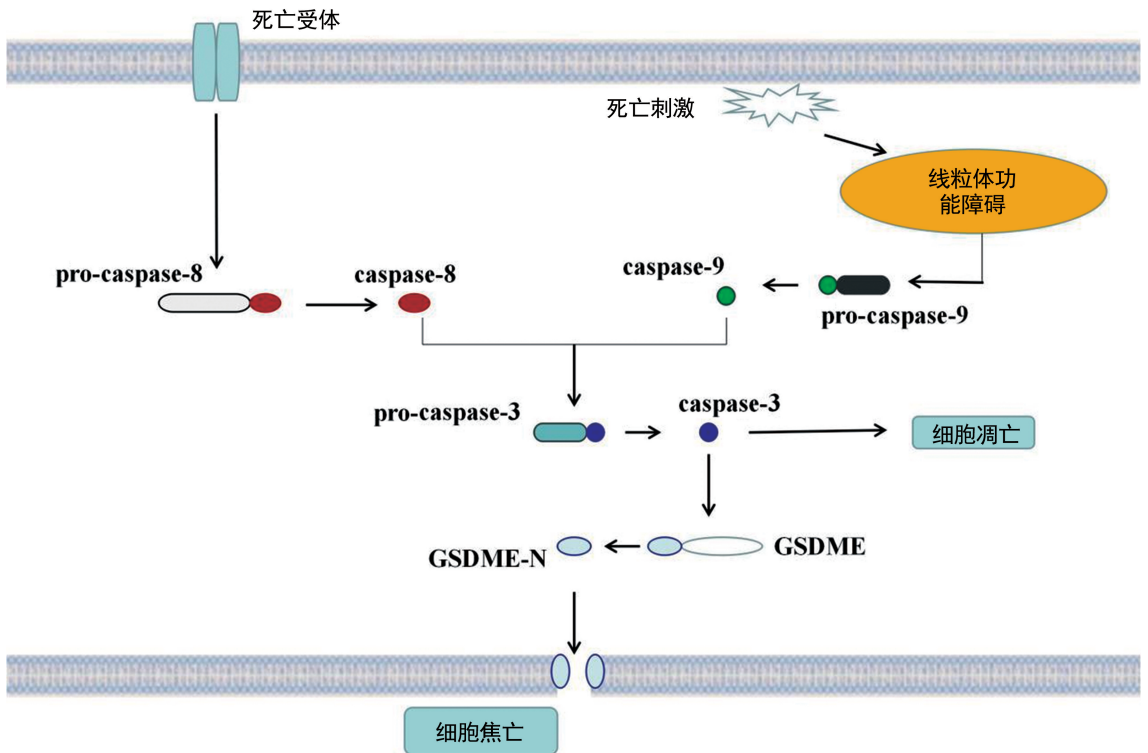


图 2 caspase-3 依赖的细胞焦亡途径

2.1 As 与内皮细胞焦亡

As 是一种慢性炎症血管疾病,其特征在于中型和大型动脉血管壁内斑块的逐渐累积。内皮损伤被认为是 As 的始动因素,血管内皮细胞焦亡可增加血管通透性,导致内皮损伤,促进 As 的发展<sup>[13-15]</sup>。研究

证实,高血脂可以诱导血管内皮细胞焦亡,加重组织微环境炎症反应。在高脂喂养 6 周 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉中,caspase-1 的表达显著升高,敲除 caspase-1 基因后 As 斑块面积减小,促炎症细胞因子 IL-1 $\beta$  的表达降低<sup>[16]</sup>。在人主动脉内皮细胞 (human aortic endo-

thelial cells, HAECs), 氧化性低密度脂蛋白(oxidation low lipoprotein, ox-LDL)可诱导 NLRP3 炎症小体活化, 上调焦亡标志蛋白(caspase-1、GSDMD、IL-1 $\beta$  和 IL-18)表达, 诱导细胞炎症反应; 在高脂喂养的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠, 主动脉内膜层 NLRP3 表达明显增加, 敲除 NLRP3 基因后可以降低焦亡标志蛋白(caspase-1、GSDMD、IL-1 $\beta$  和 IL-18)表达, 减小斑块面积形成<sup>[17]</sup>。上述研究表明, 高脂可诱导内皮细胞焦亡发生, 抑制焦亡可缓解 As。

除高血脂外, 吸烟、金属镉和化学物质丙烯醛也是 As 的主要危险因素。WU 等<sup>[18]</sup>研究发现, 尼古丁可通过诱导血管内皮细胞损伤, 促进 As, 主要机制涉及尼古丁可以增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生, 激活 NLRP3 炎症小体, 促进焦亡标志蛋白(caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18)表达, 采用 ROS 清除剂 N-乙酰半胱氨酸可以降低细胞内 ROS 的产生, 抑制 NLRP3、caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18 表达, 抑制内皮细胞焦亡。类似于细胞实验, 该研究在高脂喂养的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠中亦发现尼古丁可以上调主动脉内皮层 NLRP3 和焦亡标志蛋白(caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18)表达, 增加血管脂质沉积和斑块面积<sup>[18]</sup>。在培养的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)中, 金属铬通过诱导线粒体 ROS 产生, 激活 NLRP3 炎症小体, 促进 caspase-1 和 IL-1 $\beta$  表达, 诱导细胞焦亡发生<sup>[19]</sup>。JIANG 等<sup>[20]</sup>研究发现, 在培养的 HUVECs 中, 丙烯醛可以诱导 ROS 产生, 激活细胞 NLRP3 炎症小体, 促进焦亡标志蛋白(caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18)表达, 诱导细胞焦亡发生, 抑制 NLRP3 可降低内皮细胞焦亡, 促进细胞迁移。上述研究提示, 靶向细胞焦亡可为 As 新药开发及药物研究提供新视角。褪黑激素(N-乙酰基-5-甲氧基色胺)是一种神经内分泌激素, 具有抗氧化、免疫防御、抗炎等作用。在 ox-LDL 处理的 HAECs 中, 褪黑激素可通过抑制 NLRP3、Capase-1、GSDMD 和 IL-1 $\beta$  焦亡相关基因和蛋白表达, 降低细胞焦亡发生。在高脂饲养的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠模型中, 灌胃给予褪黑激素 12 周可抑制焦亡标志蛋白(caspase-1、GSDMD、IL-1 $\beta$  和 IL-18)表达, 明显缩小主动脉中斑块面积<sup>[17,21-22]</sup>。

## 2.2 HHcy 与内皮细胞焦亡

HHcy 是指体内因缺乏 Hcy 相关代谢酶或辅助因子, 引起 Hcy 代谢异常, 最终导致 Hcy 水平增高。HHcy 可通过促进脂质过氧化, 抑制谷胱甘肽过氧化物酶和一氧化氮, 干扰凝血因子, 损伤内皮, 被认为是糖尿病、As 等多种心血管疾病发生的独立危险因素<sup>[23-24]</sup>。XI 等<sup>[25]</sup>研究显示, 在培养的 HUVECs 和小鼠内皮细胞中, HHcy 和 LPS 协同通过 caspase-1/

caspase-3 激活途径, 诱导炎症细胞焦亡和非炎症细胞凋亡, 导致血管内皮损伤。其机制主要涉及两方面: (1)HHcy 通过促进 caspase-9 和 caspase-3 活化, 导致非炎症内皮细胞凋亡; (2)HHcy 通过 caspase-1 依赖的 NLRP3 炎症小体激活, 诱导内皮细胞焦亡。在体动物实验发现, 基因敲除 caspase-1 和 NLRP3, 可以降低 HHcy 导致的内皮细胞焦亡, 缓解内皮损伤。以上研究提示, 内皮细胞焦亡可能是 HHcy 导致血管炎症和 As 的主要发生机制。

## 2.3 败血症与内皮细胞焦亡

败血症是指由于感染因素引起的全身炎症反应综合征, 可导致心脏、肺脏等器官功能和循环障碍<sup>[26-28]</sup>。心脏功能障碍被认为是败血症的并发症之一, 主要表现在心室扩张、射血分数减少和收缩性降低。败血症也能通过促进肺上皮细胞和肺组织炎症反应, 导致肺内皮功能障碍, 引起急性肺损伤。LPS 被认为是诱发败血症的主要因素, 其可通过直接与 caspase-11/4/5 的 CARD 结合, 诱发细胞焦亡。CHENG 等<sup>[29]</sup>研究发现, 在培养人肺微血管内细胞中, LPS 可通过活化 caspase-11/4/5, 上调促炎症细胞因子 IL-1 $\beta$  表达, 进而导致小鼠微血管内皮细胞焦亡, 而敲除 caspase-11 基因可改善 LPS 诱导的急性肺损伤。caspase-1 主要是被高糖、高脂、高同型半胱氨酸、低氧等心血管疾病危险性因素活化, 诱导细胞焦亡发生。在 LPS 诱导的肺微血管内皮细胞焦亡中, 抑制 caspase-1 活化也可以降低细胞炎症反应, 缓解急性肺损伤<sup>[30]</sup>。进一步研究发现, 冷诱导 RNA 结合蛋白(cold-inducible RNA-binding protein, CIRP)是一种损伤性模式分子, 可刺激出血和败血症中炎症因子 IL-1 $\beta$  释放, 引起内皮功能障碍, 其机制主要通过诱导 NLRP3 炎症小体形成, 活化 caspase-1, 促进 IL-1 $\beta$  释放, 最终加重肺微血管内皮细胞炎症反应, 导致肺损伤<sup>[31]</sup>。以上研究表明, 在败血症诱导血管内皮细胞焦亡时, caspase-1/11/4/5 均可作为下游靶标蛋白促进炎症细胞因子释放, 导致血管内皮功能障碍。

## 2.4 其他高危因素与内皮细胞焦亡

除高血脂、Hcy 和 LPS 外, 高糖和热刺激也可诱导血管内皮细胞损伤。最近研究报道, 对内皮细胞 hy926 进行 33 mmol/L 高糖处理 48 h, 可以上调 NLRP3 表达, 促进焦亡标志蛋白(caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18)表达, 抑制 NLRP3 能够降低高糖诱导细胞焦亡, 缓解内皮损伤<sup>[32]</sup>。PEI 等<sup>[33]</sup>研究发现, 在培养的 HUVECs 中, 热应激以时间和温度依赖性方式促进 caspase-1 和 GSDMD 的表达, 诱导细胞焦亡, siRNA GSDMD 能有效抑制热应激诱导的 caspase-1 表达上调, 减少 HUVECs 焦亡。有趣的是, 以往研究证实,

GSDMD 作为细胞焦亡的-executioner, 可被上游 caspase-1 蛋白活化并形成 GSDMD-N 细胞孔道, 诱导细胞焦亡。但在本实验热应力条件下, 沉默 GSDMD 后, 细胞焦亡受到抑制, 同时 caspase-1 蛋白的活化也明显降低。GSDMD 是如何影响 caspase-1 的活化机制尚不完全清楚, 推测可能与 caspase-11/4/5 介导 GSDMD 依赖的细胞焦亡途径有关, 即沉默 GSDMD 后降低细胞内  $K^+$  外流进而抑制 NLRP3/ASC/ caspase-1 途径, 抑制 caspase-1 活化。以上研究提示, 在同一病理状态下, caspase-1 介导的细胞焦亡与 caspase-11/4/5 介导的细胞焦亡可能存在相互作用关系。

### 3 小 结

细胞焦亡在多种心血管疾病诱导的血管内皮功能障碍中扮演重要作用。到目前为止, 已发现 3 种类型的细胞焦亡途径, 即 caspase-1 依赖的经典型细胞焦亡途径、caspase-11/4/5 依赖的非经典型细胞焦亡途径和 caspase-3 依赖的细胞焦亡途径, 其中 caspase-1/11/4/5 介导 GSDMD 依赖性细胞焦亡途径在心血管疾病中研究最为广泛。尽管细胞焦亡在心血管疾病中取得了一定的进展, 但关于焦亡与内皮损伤的机制研究仍然很少。因此, 需要进一步探究细胞焦亡与血管内皮功能障碍之间的分子机制, 进而通过分子靶向抑制细胞焦亡, 降低血管内皮损伤, 为 As、HHCy、败血症、糖尿病心血管病变等血管性疾病的防治提供新的思路。

### 参考文献

- [1] STURTZEL C. Endothelial Cells[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1003:71-91.
- [2] ZHANG Y Y, CHEN X, GUEYDAN C, et al. Plasma membrane changes during programmed cell deaths[J]. *Cell Res*, 2018, 28(1):9-21.
- [3] HE W T, WAN H, HU L, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 $\beta$  secretion[J]. *Cell Res*, 2015, 25(12):1285-1298.
- [4] FENG S Y, FOX D, MAN S M. Mechanisms of gasdermin family members in inflammasome signaling and cell death[J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(18):3068-3080.
- [5] ROGERS C, FERNANDES-ALNEMRI T, MAYES L, et al. Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/ pyroptotic cell death[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:14128.
- [6] WINKLER S, RÖSEN-WOLFF A. Caspase-1: an integral regulator of innate immunity[J]. *Semin Immunopathol*, 2015, 37(4):419-427.
- [7] KOMADA T, MURUVE D A. The role of inflammasomes in kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(8):501-520.
- [8] HE Y, HARA H, NUÑEZ G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(12):1012-1021.
- [9] MAN S M, KARKI R, KANNEGANTI T D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1):61-75.
- [10] RUEHL S, BROZ P. caspase-11 activates a canonical NLRP3 inflammasome by promoting  $K^+$  efflux[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(10):2927-2936.
- [11] KAYAGAKI N, STOWE I B, LEE B L, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling[J]. *Nature*, 2015, 526(7575):666-671.
- [12] HAYBAR H, SHAHRABI S, REZAEYAN H, et al. Endothelial cells: from dysfunction mechanism to pharmacological effect in cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2019, 19(1):13-22.
- [13] JENSEN H A, MEHTA J L. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(9):1021-1033.
- [14] KARASAWA T, TAKAHASHI M. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(5):443-451.
- [15] ZHAO L Z, JIAO J C, PENG W, et al. OxLDL induces vascular endothelial cell pyroptosis through miR-125a-5p/TET2 pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):7475-7491.
- [16] YIN Y, LI X, SHA X, et al. Early hyperlipidemia promotes endothelial activation via a caspase-1-sirtuin 1 pathway[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(4):804-816.
- [17] ZHANG Y, LIU X, BAI X E, et al. Melatonin prevents endothelial cell pyroptosis via regulation of long noncoding RNA MEG3/miR-223/NLRP3 axis[J]. *J Pineal Res*, 2018, 64(2):16-28.

- [18] WU X X, ZHANG H Y, QI W, et al. Nicotine promotes atherosclerosis via ROS-NLRP3-mediated endothelial cell pyroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):171-183.
- [19] CHEN H, LU Y, CAO Z, et al. Cadmium induces NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis in vascular endothelial cells[J]. *Toxicol Lett*, 2016, 246(1):7-16.
- [20] JIANG C T, JIANG L P, LI Q N, et al. Acrolein induces NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis and suppresses migration via ROS-dependent autophagy in vascular endothelial cells[J]. *Toxicology*, 2018, 410(12):26-40.
- [21] LIU Z J, GAN L, XU Y T, et al. Melatonin alleviates inflammasome-induced pyroptosis through inhibiting NF-kappa B/GSDMD signal in mice adipose tissue[J]. *J Pineal Res*, 2017, 63(1):5-16.
- [22] WANG X B, BIAN Y, ZHANG R, et al. Melatonin alleviates cigarette smoke-induced endothelial cell pyroptosis through inhibiting ROS/NLRP3 axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(2):402-408.
- [23] KIM J, KIM H, ROH H, et al. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance[J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(4):372-383.
- [24] CHRYSANT S G, CHRYSANT G S, et al. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease; a mini review[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2018, 16(8):559-565.
- [25] XI H, ZHANG Y L, XU Y J, et al. caspase-1 inflammasome activation mediates Homocysteine-Induced Pyroptosis in endothelial cells[J]. *Circ Res*, 2016, 118(10):U174-1525.
- [26] MATEJOVIC M, VALESOVA L, BENES J, et al. Molecular differences in susceptibility of the kidney to sepsis-induced kidney injury[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1):183-191.
- [27] FLYNN A, CHOKKALINGAM MANI B, MATH-ER P J. Sepsis-induced cardiomyopathy: a review of pathophysiologic mechanisms[J]. *Heart Fail Rev*, 2010, 15(6):605-611.
- [28] WANG Y C, LIU Q X, ZHENG Q, et al. Dihydromyricetin alleviates Sepsis-induced acute lung injury through inhibiting NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis in mice model[J]. *Inflammation*, 2019, 42(4):1301-1310.
- [29] CHENG K T, XIONG S, YE Z, et al. caspase-1-mediated endothelial pyroptosis underlies endotoxemia-induced lung injury[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(11):4124-4135.
- [30] LOPEZ-PASTRANA J, FERRER L M, LI Y F, et al. Inhibition of caspase-1 activation in endothelial cells improves angiogenesis a novel therapeutic potential for ischemia[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(28):17485-17494.
- [31] YANG W L, SHARMA A, WANG Z M, et al. Cold-inducible RNA-binding protein causes endothelial dysfunction via activation of Nlrp3 inflammasome[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(2):26571-26581.
- [32] SONG Y X, YANG L X, GUO R W, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes high glucose-induced human endothelial cells pyroptosis by affecting NLRP3 expression through competitively binding miR-22[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(2):359-366.
- [33] PEI Y, GENG Y, SU L, et al. Pyroptosis of HU-VECs can be induced by heat stroke[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(3):626-631.

(收稿日期:2019-08-08 修回日期:2020-01-15)