

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.16.031

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210526.1123.002.html\(2021-05-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210526.1123.002.html(2021-05-26))

Caspase-1 及其在心血管疾病中的作用研究进展*

姜艳娇,孙增先,胡盼盼 综述,刘云[△]审校

(徐州医科大学附属连云港医院药学部,江苏连云港 222061)

[摘要] 细胞焦亡作为一种新发现的细胞程序性死亡方式,可由天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1(caspase-1)介导。越来越多的研究表明,在心血管疾病(CVD)的病理过程中,caspase-1介导的细胞焦亡参与动脉粥样硬化、缺血/再灌注损伤、心力衰竭、肺动脉高压等多种CVD的发生与发展。本文就caspase-1的结构与功能、其与细胞焦亡的关系,以及其在CVD中的研究进展作一综述。

[关键词] 细胞焦亡;半胱氨酸蛋白酶-1;动脉粥样硬化;心肌缺血/再灌注损伤;心力衰竭;心肌梗死;肺动脉高压

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)16-2844-04

Research progress of caspase-1 and its role in cardiovascular diseases*

JIANG Yanjiao, SUN Zengxian, HU Panpan, LIU Yun[△]

(Department of Pharmacy, The Affiliated Lianyungang Hospital of Xuzhou Medical University, Lianyungang, Jiangsu 222061, China)

[Abstract] Pyroptosis is a newly discovered way of programmed cell death, which can be mediated by caspase-1. More and more studies have shown that in the pathological process of cardiovascular diseases (CVD), pyroptosis mediated by caspase-1 is involved in the occurrence and development of atherosclerosis, ischemia/reperfusion injury, heart failure, pulmonary hypertension, and other CVDs. This article reviewed the structure and function of caspase-1, its relationship with pyroptosis, and its research progress in CVD.

[Key words] pyroptosis; caspase-1; atherosclerosis; myocardial ischemia/reperfusion injury; heart failure; myocardial infarction; pulmonary hypertension

细胞焦亡是一种程序性细胞死亡方式,被认为是针对细胞内病原体的重要的先天免疫反应^[1],以天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1(caspase-1)介导、质膜破坏及细胞成分和促炎性介质释放为特征^[2]。Caspase-1在体内无活性,需经炎症小体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)将其激活为具有两个p20和两个p10亚基的异四聚体^[3],激活后的caspase-1紧接着将白细胞介素(IL)-1 β 前体和IL-18前体裂解为成熟的活性IL-1 β 和IL-18^[2]。此外,caspase-1可裂解gasdermin D(GSDMD)形成其N末端结构域片段,其N末端片段富集促进膜孔形成,从而导致炎性因子释放,引起细胞焦亡^[4]。

如今,心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是全球范围内威胁人类健康、造成人类死亡的主要原因之一,主要包括肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)、动脉粥样硬化(atherosclerosis,

AS)、心力衰竭(heart failure, HF)、心肌缺血/再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MI/RD)和心肌梗死(myocardial infarction, MI)。近年来研究发现,caspase-1参与的细胞焦亡相关的炎症免疫因素在CVD发生、发展过程中扮演着重要角色,深入探索caspase-1在CVD中的作用机制,将有利于为CVD的预防和治疗提供新的靶点和治疗措施。

1 Caspase-1的结构及其功能

Caspase-1是与炎症小体相关的caspase家族成员,具有一个氨基末端半胱天冬酶募集结构域(caspase recruitment domain, CARD)、一个中央大催化结构域和一个羧基末端小催化亚基结构域,它们共同参与了酶活性中心的形成^[5]。早期研究已确定caspase-1可自动加工形成活性p20/p10复合物。此外,线粒体功能障碍可致炎症小体NLRP3活化寡聚,以激活caspase-1^[6]。Caspase-1激活后可促进成熟IL-1 β 和IL-18的产生和分泌^[7]。在体外,caspase-1

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31871155)。 作者简介:姜艳娇(1993-),初级药师,在读硕士研究生,主要从事肺动脉高压发病机制的基础研究。 [△] 通信作者, E-mail:yunliu211315@163.com。

切割的重组 GSDMD N-末端片段紧密结合脂质体并形成大的细胞膜通透性孔,从而诱导细胞焦亡,引起炎症反应。

1.1 Caspase-1 与 IL-1 β

IL-1 β 属于 IL-1 超家族^[8],可由活化的巨噬细胞产生。作为一种促炎细胞因子,其生物活性受炎症小体控制^[9]。IL-1 β 在实验模型中对心肌重塑和功能发挥具有负面影响,IL-1 β mRNA 的过表达可能造成小鼠急性 MI 后心脏重塑障碍和收缩功能障碍^[3]。有证据表明,IL-1 β 的拮抗作用可能对 HF 患者的心脏重构和预后产生有利影响^[10]。Caspase-1 可将细胞因子 IL-1 β 水解激活。有报道显示,caspase-1 选择性抑制剂(VX-765)降低了活化的 caspase-1 水平,并抑制了 IL-18 和 IL-1 β 的成熟^[11]。反之,可以推测 IL-1 β 在炎症反应中发挥重要作用,控制心肌细胞中 IL-1 β mRNA 的过表达有利于机体发挥保护作用。

1.2 Caspase-1 与 NLRP3

炎症小体 NLRP3 在细胞质内发挥免疫监视作用,是由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD,ASC)和 caspase-1 组成的多蛋白复合物^[12]。NLRP3 在结构上由 C 端富含亮氨酸的重复序列、中间核苷酸结合寡聚域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)和 N 端含吡啶的效应子结构域组成^[13]。化学上广泛的刺激可以激活 NLRP3 炎症小体,包括细菌和病毒病原体相关的分子模式,以及受损或垂死细胞释放的内源性相关分子模式,后者的刺激是引发无菌炎症的基础^[14]。在适当的刺激下,NLRP3 发生寡聚,并通过两种热蛋白结构域的相互作用进一步募集 ASC,形成螺旋状 ASC 细丝,组装成大 ASC“斑点”^[15]。在形成 ASC 斑点后,通过同型 CARD-CARD 相互作用募集 caspase-1,诱导 caspase-1 在 p20-p10 接头区域的切割^[16],从而诱导细胞焦亡的发生,引起炎症反应。近年来,越来越多的研究证明,NLRP3 炎症小体的激活与高脂血症、糖尿病、肥胖症和高同型半胱氨酸血症^[1]等多种心血管危险因素有关。因此,深入研究 NLRP3 在 CVD 中的作用机制有助于了解与细胞死亡相关疾病的发生和发展,这可能为 CVD 的预防和治疗提供新的策略。

1.3 Caspase-1 与 GSDMD

GSDMD 属于 gasdermin 家族,是 caspase-1 的底物和细胞焦亡的介质^[17],含有约 480 个氨基酸。其可分为两个结构域,GSDMD-N 末端结构域和 GSDMD-C 末端结构域,它们通过长环连接。由于其 C 端结构域对 N 端结构的抑制作用,全长 GSDMD 无活性。活化的 caspase-1 可在连接环内的天冬氨酸位点有效切割 GSDMD 形成 N 末端片段,而 N 末端片段具有膜孔形成活性,其在哺乳动物细胞内聚集能够诱导细胞焦亡^[18-19]。在体内,caspase-1 对 GSDMD 的识别和裂

解是在典型的和非典型的炎症小体信号传导途径下游引发的炎症细胞死亡的重要步骤^[20]。因此,不断探索 GSDMD 与 caspase-1 在细胞中的作用机制有助于了解与细胞死亡相关的疾病的发生和发展,这可能为 CVD 的预防和治疗提供新的策略。

2 Caspase-1 与 CVD

2.1 Caspase-1 与 AS

AS 以中型和大型动脉病变为主要特征,其病因是高血脂症引起斑块产生,以及脂蛋白颗粒从血管壁的清除功能障碍^[5]。此外,慢性无菌炎症是 AS 的另一重要致病机制。一项研究表明,涉及内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞的焦亡在 AS 的形成和发展中起着重要作用^[21]。例如,低密度脂蛋白和胆固醇晶体可以触发 NLRP3 炎症小体和 caspase-1 的产生,并导致 caspase-1 介导巨噬细胞中 IL-1 β 和 IL-18 的活化,通过 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路促进内皮细胞活化和功能障碍,从而促进 AS 的发生和发展。有动物模型实验表明,caspase-1 基因敲除小鼠的 AS 症状明显减轻^[22],这提示 caspase-1 在血管细胞炎症病变所致 AS 中发挥重要作用。因此,深入探究 caspase-1 与 AS 之间的关系,有益于 AS 的预防和治疗。

2.2 Caspase-1 与 MI/RI

MI/RI 的标志是程序性细胞死亡,包括凋亡、自噬及炎症反应。炎症反应是 MI/RI 引起的微血管损伤和功能障碍的关键特征^[23],抑制炎症反应对损伤修复有益^[24]。体外实验表明,活性氧产生和钾离子外排可激活心肌组织成纤维细胞中的 NLRP3 炎症小体,导致 caspase-1 激活和 GSDMD 裂解^[25]。Caspase-1 的激活在一定程度上加重了 MI/RI。NLRP3 炎症小体激活 caspase-1 后,一方面 caspase-1 可活化促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 前体;另一方面,其可作用于另一个底物 GSDMD 促进膜孔形成。这些孔形成后可破坏细胞膜完整性,增加细胞膜对 IL-1 β 和 IL-18 的通透性。而 IL-1 β 和 IL-18 被释放到细胞外后,放大了炎症反应并进一步加重 MI/RI^[25-26]。因此,caspase-1 在 MI/RI 中发挥了举足轻重的作用,有望成为未来心脏保护疗法的靶标。

2.3 Caspase-1 与 HF

病理性心肌肥大是心脏病中发生的变化,可致 HF。Caspase-1 的激活通过诱导 IL-1 β 分泌可加重血管紧张素 II(angiotensin II,Ang II)诱导的心肌肥大,最终引发 HF。体外实验表明,心肌肥大模型中 caspase-1 和 IL-1 β 表达水平显著上调^[26]。用 caspase-1 抑制剂处理心肌细胞显示 caspase-1 抑制剂减弱了 Ang II 的促肥大作用,这与 caspase-1 和 IL-1 β 的下调相呼应。另外,有实验证明,扩张型心肌病患者心肌细胞通过 NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号通路发生细胞焦亡,引起机体免疫反应^[27]。因此,可以推断 caspase-1 介导的细胞焦亡参与了 HF 的发病机

制^[28],靶向抑制 caspase-1 激活可阻断心肌细胞焦亡,有望成为治疗 HF 的潜在策略。

2.4 Caspase-1 与 MI

MI 具有高发病率和 high 病死率。在急性 MI 期间,心肌细胞死亡,MI 面积增加。已有证据支持 MI 通过产生活性氧和(或)钾外排激活 NLRP3 炎症小体^[18]。NLRP3 炎症小体可激活 caspase-1,诱导 IL-1 β 从心肌细胞释放,加重 MI。因此认为,由 caspase-1 介导的心肌细胞焦亡在 MI 中发挥重要作用^[29-30]。此外,有学者表明,使用 caspase-1 抑制剂 VX-765 通过磷脂酰肌醇-3 激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(PI3K/AKT)信号通路保护了离体灌注的大鼠心脏,减小了大鼠 MI 面积,可保护心脏以免损伤加重^[31]。因此,caspase-1 可能成为未来预防和治疗 MI 的新靶点。

2.5 Caspase-1 与 PAH

PAH 是一种破坏性疾病,其特征为血管周围炎性细胞浸润和肺血管重塑,最终导致右心衰竭和死亡^[32],被称为心血管系统的“恶性肿瘤”。有学者证明,在缺氧条件下小鼠肺动脉平滑肌中炎症小体 NLRP3 激活 caspase-1,其通过 caspase-1/IL-18/IL-6/信号转导子与激活子 3(STAT3)途径诱导肺动脉平滑肌细胞增殖,从而诱导缺氧小鼠 PAH^[33-34]。另外,使用 caspase-1 抑制剂可减弱 PAH 的炎症症状^[7],还可抑制肺血管纤维化。因此,推测 caspase-1 在 PAH 的发生和发展中发挥重要作用,深入研究 caspase-1 在 PAH 中的作用机制,其有望成为治疗 PAH 的有效靶点。

3 小 结

Caspase-1 可协同 IL-1 β 、NLRP3、GSDMD 等多种细胞因子参与细胞焦亡和炎性反应,而这些因子在 AS、HF、MI/RI、MI 和 PAH 中发挥重要作用。迄今为止,caspase-1 的确切作用及其在上述疾病病理过程发生、发展中的机制,尚有待深入研究探讨,其结果有望为临床 CVD 提供新的治疗方向和策略。

参考文献

[1] ZENG C, WANG R, TAN H. Role of pyroptosis in cardiovascular diseases and its therapeutic implications[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(7): 1345-1357.

[2] ANAND P K. Lipids, inflammasomes, metabolism, and disease[J]. *Immunol Rev*, 2020, 297(1):108-122.

[3] SACHDEV U, FERRARI R, CUI X D, et al. Caspase1/11 signaling affects muscle regeneration and recovery following ischemia, and can be modulated by chloroquine[J]. (2020-05-04) [2020-09-21]. file:///C:/Users/HP/Down-

loads/v1. pdf.

- [4] SUN W, LU H, LYU L, et al. Gastrodin ameliorates microvascular reperfusion injury-induced pyroptosis by regulating the NLRP3/caspase-1 pathway[J]. *J Physiol Biochem*, 2019, 75(4):531-547.
- [5] PFEILER S, WINKELS H, KELM M, et al. IL-1 family cytokines in cardiovascular disease[J]. *Cytokine*, 2019, 122:154215.
- [6] ELLIOTT E I, SUTTERWALA F S. Initiation and perpetuation of NLRP3 inflammasome activation and assembly[J]. *Immunol Rev*, 2015, 265(1):35-52.
- [7] ZHANG M, XIN W, YU Y, et al. Programmed death-ligand 1 triggers PSMCs pyroptosis and pulmonary vascular fibrosis in pulmonary hypertension[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 138: 23-33.
- [8] SIMS J E, SMITH D E. The IL-1 family: regulators of immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(2):89-102.
- [9] GAIDT M M, EBERT T S, CHAUHAN D, et al. Human monocytes engage an alternative inflammasome pathway [J]. *Immunity*, 2016, 44(4): 833-846.
- [10] PASCUAL-FIGAL D A, BAYES-GENIS A, ASENSIO-LOPEZ M C, et al. The interleukin-1 axis and risk of death in patients with acutely decompensated heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(9):1016-1025.
- [11] WU X, ZHANG H, QI W, et al. Nicotine promotes atherosclerosis via ROS-NLRP3-mediated endothelial cell pyroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):171.
- [12] GORFU G, CIRELLI K M, MELO M B, et al. Dual role for inflammasome sensors NLRP1 and NLRP3 in murine resistance to *Toxoplasma gondii*[J]. *mBio*, 2014, 5(1):e01117-13.
- [13] TOLDO S, MAURO A G, CUTTER Z, et al. Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(6): H1553-1568.
- [14] ANAND P K. Lipids, inflammasomes, metabolism, and disease[J]. *Immunol Rev*, 2020, 297(1):108-122.
- [15] NAMBAYAN R J T, SANDIN S I, QUINT D A, et al. The inflammasome adapter ASC assembles into filaments with integral participation of its two Death Domains, PYD and CARD

- [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(2):439-452.
- [16] BROZ P, VON MOLTKE J, JONES J W, et al. Differential requirement for Caspase-1 autoproteolysis in pathogen-induced cell death and cytokine processing[J]. *Cell Host Microbe*, 2010, 8(6):471-483.
- [17] SBORGI L, RÜHL S, MULVIHILL E, et al. GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death [J]. *EMBO J*, 2016, 35(16):1766-1778.
- [18] SHI J, GAO W, SHAO F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4):245-254.
- [19] WANG K, SUN Q, ZHONG X, et al. Structural mechanism for GSDMD targeting by autoprocessed caspases in pyroptosis [J]. *Cell*, 2020, 180(5):941-955.
- [20] LIU Z, WANG C, YANG J, et al. Caspase-1 engages full-length gasdermin D through two distinct interfaces that mediate caspase recruitment and substrate cleavage [J]. *Immunity*, 2020, 53(1):106-114.
- [21] XU Y J, ZHENG L, HU Y W, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta* [J]. 2018, 476:28-37.
- [22] ZHENG F, GONG Z, XING S, et al. Overexpression of caspase-1 in aorta of patients with coronary atherosclerosis [J]. *Heart Lung Circ*, 2014, 23(11):1070-1074.
- [23] SUN W, LU H, LYU L, et al. Gastrodin ameliorates microvascular reperfusion injury-induced pyroptosis by regulating the NLRP3/caspase-1 pathway [J]. *J Physiol Biochem*, 2019, 75(4):531-547.
- [24] WANG F, GAO Q, YANG J, et al. Artemisinin suppresses myocardial ischemia-reperfusion injury via NLRP3 inflammasome mechanism [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 474(1/2):171-180.
- [25] RAUF A, SHAH M, YELLON D M, et al. Role of caspase 1 in ischemia/reperfusion injury of the myocardium [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 74(3):194-200.
- [26] KAWAGUCHI M, TAKAHASHI M, HATA T, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2011, 123(6):594-604.
- [27] 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.
- [28] BAI Y, SUN X, CHU Q, et al. Caspase-1 regulates Ang II-induced cardiomyocyte hypertrophy via up-regulation of IL-1 β [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(2):BSR20171438.
- [29] WANG Q, WU J, ZENG Y, et al. Pyroptosis: a pro-inflammatory type of cell death in cardiovascular disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510:62-72.
- [30] KIM M, LORINSKY M K, GOLD C A, et al. Usefulness of circulating caspase-3 p17 and caspase-1 p20 peptides and cardiac troponin I during cardioplegia to gauge myocardial preservation [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(6):899-904.
- [31] DO CARMO H, ARJUN S, PETRUCCI O, et al. The caspase 1 inhibitor VX-765 protects the isolated rat heart via the RISK pathway [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018, 32(2):165-168.
- [32] XIAO G, ZHUANG W, WANG T, et al. Transcriptomic analysis identifies Toll-like and Nod-like pathways and necroptosis in pulmonary arterial hypertension [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(19):11409-11421.
- [33] UDJUS C, CERO F T, HALVORSEN B, et al. Caspase-1 induces smooth muscle cell growth in hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(6):L999-1012.
- [34] YIN J, YOU S, LIU H, et al. Role of P2X7R in the development and progression of pulmonary hypertension [J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):127.