

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.20.028

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220531.1707.014.html\(2022-06-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220531.1707.014.html(2022-06-01))

细胞焦亡与血管重塑相关疾病的研究进展*

陈颖弘,李倩,吴学铭 综述,李鹏云[△] 审校

(西南医科大学医学电生理学教育部重点实验室/四川省心血管疾病防治协同创新中心/
心血管医学研究所,四川泸州 646000)

[摘要] 血管重塑涉及细胞增殖、迁移、死亡和细胞外基质的合成与降解等细胞生物学活性,是冠心病、高血压、血管再狭窄等多种心血管疾病发生、发展的重要病理学基础。而细胞焦亡是新近发现的一种新的程序性细胞死亡方式,目前已被证实其广泛参与感染性疾病、神经系统疾病等多种疾病的发生、发展过程,近年来其在心血管疾病中的作用日益受到关注。本文旨在阐述细胞焦亡在血管重塑性疾病发生、发展和转归中的作用及其调控机制,为缓解血管炎症和防治相关心血管疾病提供新思路。

[关键词] 细胞焦亡;血管重塑;心血管疾病;综述

[中图法分类号] R363 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)20-3564-05

Research advances of pyroptosis and vascular remodeling related diseases*

CHEN Yinghong, LI Qian, WU Xueming, LI Pengyun[△]

(Key Lab of Medical Electrophysiology of Ministry of Education, Southwest Medical University/
Sichuan Provincial Collaborative Innovation Center for Prevention and Treatment of Cardiovascular
Disease/Institute of Cardiovascular Medicine Research, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] Vascular remodeling involves the cell proliferation, migration, death, synthesis and degradation of extracellular matrix and other cell biological activities, which is the important pathological basis of the occurrence and development of multiple cardiovascular diseases such as coronary heart disease, hypertension and vascular restenosis. Pyroptosis is a newly discovered new programmed cell death mode. At present, it has been confirmed to extensively participate in the occurrence and development process of infectious diseases, nervous system diseases and many kinds of diseases. In recent years, its role in cardiovascular diseases gets increasingly attention. This paper elaborated the role of pyroptosis in the occurrence, development and outcome of ovascular remodeling-related diseases and its mechanism in order to provide the new ideas for alleviating the vascular inflammation and prevention and treatment of related cardiovascular diseases.

[Key words] pyroptosis; vascular remodeling; cardiovascular disease; review

细胞焦亡(pyroptosis)又叫细胞炎性坏死,是新近发现并证实的一种程序性细胞死亡方式,与炎症反应密切相关。其典型特征是细胞膜肿胀破裂,促炎因子和细胞质内容物释放到细胞外,引发机体产生炎症反应。目前研究发现,细胞焦亡广泛参与感染性疾病、神经系统相关疾病及动脉粥样硬化等疾病的发生、发展,靶向细胞焦亡可有效改善这些疾病相关的病理学过程。近年来研究证实,在心肌缺血、高血压、糖尿病等血管重塑性疾病的发生、发展过程中,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎性小体、半胱天冬酶(caspase)、Gasdermin D(GSDMD)、白细胞介素(IL)-1 β 等细胞焦亡相关因

子参与血管重塑过程。然而,细胞焦亡如何影响血管重塑性疾病的发生、发展需要进一步研究。探究细胞焦亡在血管重塑方面的作用及其机制,可为靶向细胞焦亡治疗心血管疾病提供潜在的治疗靶点,为多种心血管疾病的临床防治研究奠定理论基础。

1 细胞焦亡的分类及其机制

程序性细胞死亡是由基因调控的细胞主动死亡过程。以往细胞凋亡被认为是程序性死亡的唯一形式,但近期研究发现细胞主动死亡的方式还包括细胞焦亡和程序性坏死。细胞焦亡与凋亡、坏死等其他细胞死亡方式在形态特征、发生和调控机制上均有不同。细胞焦亡除了具有与细胞凋亡相似的细胞核皱缩、外吐小泡、DNA断裂等现象之外,也可表现出细

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82070502);国家和四川省大学生创新创业训练计划项目(202010632061, S202110632239)。作者简介:陈颖弘(2001—),在读本科,主要从事血管疾病的分子机制研究。 [△] 通信作者, E-mail: lpyun@swmu.edu.cn。

胞肿胀破裂、炎性内容物释放等细胞坏死的特征。相关研究发现,细胞焦亡是依赖 caspase 家族切割 GSDMD 蛋白导致细胞死亡的方式,包括依赖 caspase-1 的经典途径和依赖 caspase-4/5/11 的非经典途径^[1]。

caspase 是一类存在于细胞质内,具有同源性相似结构特征、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶,为细胞焦亡信号通路的核心。在正常细胞中,caspase 通常以非激活的酶原形式 (pro-caspase) 存在于细胞质中,被激活后才能进行底物识别和切割。迄今为止,在人体内已经发现了 13 种 caspase,在小鼠中有 11 种 caspase。根据结构和功能的差异,caspases 主要可分为促凋亡类和促炎性类;其中凋亡类主要包括 caspase-2/3/6/7/8/9/10,它们以级联放大的方式对细胞内蛋白进行高效切割,进而导致细胞凋亡;促炎性类主要包括 caspase-1/4/5/11/12/13,主要介导炎症反应,可促进细胞因子如 IL-1 β 前体 (pro-IL-1 β) 和 IL-18 前体 (pro-IL-18) 激活形成成熟有活性的 IL-1 β 和 IL-18,最终引起细胞焦亡^[2]。

Gasdermins 是细胞焦亡的效应执行蛋白,普遍表达于多种细胞和组织类型中。人类的 Gasdermins 由 Gasdermin A (GSDMA)、Gasdermin B (GSDMB)、Gasdermin C (GSDMC)、GSDMD、Gasdermin E (GSDME) 和 Pejvakin (PJVK) 组成^[3]。除 PJVK 外,大多数 Gasdermins 都有两个保守的结构域,N 末端成孔结构域和 C 端阻遏物结构域。Gasdermins 的 N 末端具有细胞毒性,可插入细胞膜并形成较大的寡聚孔,破坏质膜完整性,引起胞内钾离子 (K⁺) 外流、细胞外钠离子 (Na⁺) 和钙离子 (Ca²⁺) 内流,破坏正常的离子稳态和渗透屏障。渗透压变化一旦超过细胞的代偿能力,大量液体进入细胞,最终导致细胞膨胀、破裂和死亡,即细胞焦亡^[4-5]。

1.1 经典途径

由 caspase-1 介导的细胞程序性死亡是焦亡的经典途径 (图 1)。细胞通过病原体相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式识别危险信号 (damage associated molecular patterns, DAMPs), 激活细胞质内的模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs)。PRRs 被激活后,其热蛋白结构域可以募集细胞质中的凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a carboxy-terminal, ASC), 并与其结合成复合体,共同招募 pro-caspase-1, 组装形成炎性小体^[6-7]。该炎性小体使相邻的两个 pro-caspase-1 发生水解,成为具有酶活性的 caspase-1 分子,继而活化 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18,导致细胞焦亡。激活后的 caspase-1 分子,不仅能介导促炎症细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和分泌,还可以进一步切割下游 GSDMD 目的蛋白,将 GSDMD 蛋白分割成亲脂性 N 端结构域和亲水性 C 端结构域,其中 N 端结构域与生物膜

结合,在膜内侧聚集形成孔道,使水分子进入细胞,触发细胞焦亡^[8]。

1.2 非经典途径

非经典焦亡途径依赖于 caspase-4/5/11 的激活 (图 1)。在细菌等信号刺激下,小鼠的 caspase-11 或人类的 caspase-4/5/11 被活化,识别并结合脂多糖,进一步切割 GSDMD 形成含有切割活性的 N 端结构域,促进细胞焦亡^[9]。虽然 caspase-4/5/11 并不直接介导 IL-1 β 和 IL-18 的产生,但 GSDMD 介导的 K⁺ 外流可诱导 NLRP3 炎症小体的产生和 IL-1 β 的激活^[10]。同时,激活的 caspase-4/5/11 在 NLRP3 和 ASC 存在下可以与 caspase-1 相互作用,促进其激活,引起经典途径的细胞焦亡。进一步研究发现,细胞膜上的缝隙连接蛋白-1 (pannexin-1) 在调控小分子物质进出细胞膜方面起着关键性的作用。活化的 caspase-11 通过裂解细胞膜通道蛋白 pannexin-1 导致 ATP 的释放并激活细胞膜上的 P2X7 通道,细胞内外离子平衡被打破,促进细胞焦亡^[11]。

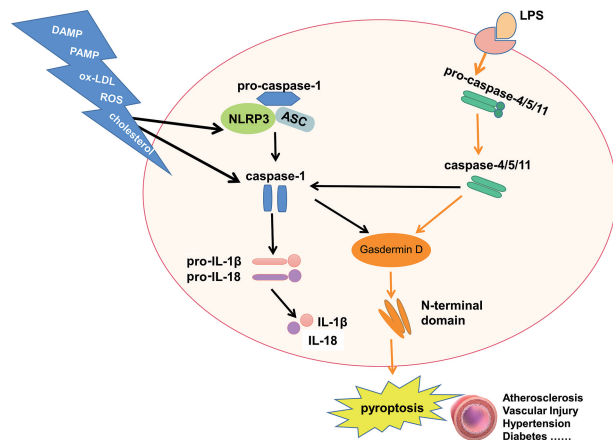


图 1 细胞焦亡的经典途径和非经典途径

2 细胞焦亡与血管重塑性疾病

2.1 细胞焦亡与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化时管壁内常有炎症细胞浸润,这些炎症细胞分泌的基质金属蛋白酶可以降解弹性蛋白和胶原,导致动脉中膜变薄,使血管发生正性重塑。正性重塑虽然可以代偿管腔的狭窄,但由于其斑块内含大量的巨噬细胞、坏死核心及薄纤维帽,更容易发生破裂,导致心脑血管突发事件。以往研究认为细胞凋亡与动脉粥样硬化的发生和发展密切相关。然而,凋亡的重要成分 caspase-3 在晚期动脉硬化病变中却很少被激活,敲除 caspase-3 不能改善动脉粥样硬化病变^[12]。提示有新的细胞死亡方式参与动脉粥样硬化的发生和发展过程。

近年来越来越多的研究表明细胞焦亡在促进动脉粥样硬化斑块的不稳定中发挥重要的作用。动脉粥样硬化早期病变主要涉及血管内皮功能受损、脂肪沉积和单核细胞的招募聚集和浸润。研究表明血管内皮细胞的焦亡可通过激活 caspase-1 通路促进单核

细胞向内膜和血管炎症处募集,而抑制 caspase-1 可显著减少外周血中单核细胞招募到血管内膜中^[13]。在晚期病变中,巨噬细胞和平滑肌细胞的焦亡可使斑块的不稳定性增加。研究证实,巨噬细胞吞噬氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)和胆固醇晶体后可产生 NLRP3 炎症小体和 caspase-1,激活 IL-1 β 和 IL-18,进而发生细胞焦亡^[14-16]。此外,TNF- α 可通过抑制 NLRP3 和 IL-1 β 的激活来调控人平滑肌细胞的炎症反应,延缓动脉粥样硬化斑块的形成。焦亡的平滑肌细胞还可释放 ox-LDL 和促炎细胞因子,如 IL-1 β 和 IL-18,促进动脉粥样硬化的发生和发展^[17-18]。大量的细胞焦亡和炎症因子的释放使炎症加剧,促进了斑块核心的形成,增加其不稳定性,故动脉斑块中的细胞焦亡与血管炎症反应和斑块破裂有密切联系。以上研究结果提示,NLRP3 炎症小体与动脉粥样硬化关系密切,靶向 NLRP3 治疗可能成为动脉粥样硬化的一种代替策略。

2.2 细胞焦亡与冠心病

冠心病是由于冠状动脉狭窄、缺血引起的心脏功能异常的器质性病变。冠状动脉的重塑在冠心病的发生发展过程中发挥了重要作用。冠心病早期的偏心性斑块增加了血管壁的局部剪切力,刺激血管内皮扩张,伴有不稳定斑块的形成,使冠状动脉发生正性重塑,以维持正常的管腔面积和功能。随着病变的发展,斑块被纤维成分替代,并有钙盐沉积,使动脉管壁变硬,此时逐渐转为失代偿状态,表现为负性重塑^[19]。细胞焦亡在冠心病发生发展过程中涉及经典和非经典两种途径。目前为止,大多数研究从细胞焦亡经典途径中各个环节释放的炎症因子含量、其是否增厚冠状动脉内壁面积、心脏功能能否得到改善等多方面来探讨与冠心病的联系。相关研究证实,随着冠脉血管病变程度的加重,血清中炎症小体 NLRP3 的水平也逐渐升高,进而促使冠状动脉血管壁 IL-1 β 水平增加,激活 caspase-1 介导细胞焦亡参与冠心病的发生和发展^[20-21]。相关研究证实,急性冠脉综合征患者外周血中的 NLRP3 小体表达量显著增多,且与冠状动脉病变程度及分叉病变的数目呈正相关^[20-21]。NLRP3 的高表达激活了 caspase-1 的活性,引起其下游 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子通过 GSDMD-NT 细胞膜打孔作用大量释放,引起细胞焦亡,导致较为剧烈的炎症级联反应,进一步破坏血管内皮细胞并促进平滑肌细胞的迁移,增加冠状动脉壁厚,促进冠状动脉粥样硬化的发展^[22-23]。其他研究也发现,炎症小体 caspase-1 活性明显增强也会诱导促炎因子 IL-1 β 、IL-18 的激活,增加冠心病患者体内脂蛋白、胆固醇的水平,增强炎症反应和组织损伤^[22,24]。抑制 caspase-1 的表达后,IL-1 β 、IL-18 水平降低,进而抑制细胞焦亡和局部炎症反应,减轻冠脉血管损伤并改善心脏功能。提示

靶向 caspase-1 抑制其下游的炎症通路可作为治疗冠心病的潜在靶点。此外,由于 GSDMD 是细胞焦亡经典途径和非经典途径的共同底物,IL-1 β 等其他炎症因子可通过 GSDMD-NT 打孔作用大量释放,引起细胞焦亡和炎症反应,导致多种缺血性疾病的发生。目前有发现靶向抑制 GSDMD 和 GSDMD-NT 的一些药物,可通过抑制细胞焦亡进而减缓冠心病的进展^[23-24]。以上研究表明,靶向细胞焦亡信号通路中的 NLRP3, caspase-1 及 GSDMD 等可有效改善冠心病的病程,有望成为研究冠心病发生发展机制的重要切入点。由于目前细胞焦亡非经典途径研究较少,在冠心病发生发展中的作用和机制仍需进一步研究。

2.3 细胞焦亡与高血压

高血压病早期血流动力学异常,血管随之发生适应性改变。然而,长期慢性高血压会导致不良的血管重塑。在高血压发病过程中,大中动脉重构主要是通过增加内层厚度、增大中心弹性动脉腔径来适应增加的周围血管壁应力,而远侧的肌性动脉腔径无变化。微循环障碍主要表现为小动、静脉数量减少,造成终端微循环组织缺失^[25]。大动脉顺应性下降促进斑块形成,甚至管腔狭窄导致血流动力学异常^[26]。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)是血管壁的主要结构细胞之一,在高血压等病理条件下,VSMCs 的增殖迁移和表型改变导致血管重塑^[27]。

近年来,越来越多的实验证明细胞焦亡参与调控高血压病血管重塑。研究发现,高血压大鼠 VSMCs 的 NLRP3 炎症小体和 IL-1 β 表达明显增加,促进了大鼠 VSMCs 的增殖和表型转化,导致主动脉中膜厚度增加和血管管腔狭窄,引起外周阻力增加,血压上升又进一步加重了血管重塑,血管结构和功能受损,形成恶性循环^[28-29]。另有研究发现,pro-caspase-1 mRNA 的表达在高血压大鼠的主动脉和肾动脉中有上调趋势,这也间接证明了细胞焦亡在高血压引起的血管重塑中发挥了重要作用^[20]。以上研究表明,引起细胞焦亡的 NLRP3 炎症小体在高血压状态下大中动脉 VSMCs 的表型转化引起的血管重塑中发挥重要作用。早期检测发现高血压 VSMCs 相关焦亡小体的表达增加,提示 VSMCs 焦亡可成为高血压病的一个诊断和治疗靶点。

2.4 细胞焦亡与糖尿病

血管重塑是始于糖尿病早期并贯穿糖尿病整个病理过程的血管结构和功能性的变化。在糖尿病早期,由于高血糖、胰岛素抵抗等因素的影响,血管内皮损伤激活内皮细胞和巨噬细胞释放大量炎症因子,NO 分泌减少和内皮素表达增加进一步加重血管内皮细胞和 VSMCs 损伤。糖尿病血管的病理变化与动脉粥样硬化类似。糖尿病时,病变的小血管以 VSMCs 增生为主,从血管壁中膜迁移进入内皮下层的

VSMCs 异常增殖并合成大量的细胞外基质,导致微循环结构和功能改变;此外小血管还出现内皮细胞损伤、基底膜增厚,血管壁有无定型的玻璃样物质沉积等现象,造成小动脉硬化^[30]。

细胞焦亡介导的炎症反应在此阶段发挥了重要作用,在患有微血管和大血管并发症的患者中,细胞内线粒体的分解代谢增加,活性氧积聚增多,触发 NLRP3 炎性小体通路,一些炎症因子如 caspase-1、IL-6 等均有所增加^[31]。另有研究发现,VSMCs 中的糖基化终产物与其受体相互作用可激活细胞内 GSDMD 介导的焦亡信号通路,促进炎症和血栓形成^[32-33];细胞焦亡释放的炎症因子导致细胞焦亡相关因子 IL-6、IL-8 等分泌增加,进而促进糖尿病微血管的炎性病变和病理性重构。此外,当炎症小体被抑制后 caspase-1 水平会相应降低,一方面使糖尿病心肌对缺血再灌注损伤的敏感性降低,减缓心肌缺血再灌注损伤,缓解血管失代偿状态,减少了高糖、高胰岛素等造成细胞焦亡的危险因素。另一方面也减少了胰岛素抵抗,从而缓解糖尿病病理症状^[34]。上述研究表明,靶向 NLRP3、caspase-1 等细胞焦亡相关的信号通路蛋白将为糖尿病的防治策略提供新思路。

3 小 结

血管重塑是多种疾病的代偿反应之一,在心血管疾病的发生、发展中至关重要。细胞焦亡释放的炎症因子及激活的炎症反应是动脉粥样硬化、冠心病、高血压、糖尿病等血管重塑性疾病的重要发病机制。尽管目前多项动物研究证实,抑制细胞焦亡过程中的 GSDMDs、NLRP3、caspase-1 等关键蛋白可减轻炎症反应,有效延缓相关疾病的进展。GSDMDs 激动剂或拮抗剂的研发将有可能改善血管重塑伴随的炎症反应。然而,对细胞焦亡和 GSDMDs 家族的研究还尚未成熟,具体的分子机制仍需进一步探索。

参考文献

- [1] GAUL S, LESZCZYNSKA A, ALEGRE F, et al. Hepatocyte pyroptosis and release of inflammasome particles induce stellate cell activation and liver fibrosis[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(1):156-167.
- [2] CHENG Q, PAN J, ZHOU Z L, et al. Caspase-11/4 and gasdermin D-mediated pyroptosis contributes to podocyte injury in mouse diabetic nephropathy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(6):954-963.
- [3] 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.
- [4] ROGERS C, ALNEMRI E S. Gasdermins: novel mitochondrial pore-forming proteins [J]. *Mol Cell Oncol*, 2019, 6(5):e1621501.
- [5] YANG J, LIU Z, WANG C, et al. Mechanism of gasdermin D recognition by inflammatory caspases and their inhibition by a gasdermin D-derived peptide inhibitor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(26):6792-6797.
- [6] LU F, LAN Z X, XIN Z Q, et al. Emerging insights into molecular mechanisms underlying pyroptosis and functions of inflammasomes in diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4):3207-3221.
- [7] WANG Y, LIU Y, LIU Q, et al. Caspase-1-dependent pyroptosis of peripheral blood mononuclear cells is associated with the severity and mortality of septic patients [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:9152140.
- [8] 曹朝晖, 吴颀, 胡小波. 细胞焦亡参与动脉粥样硬化形成的分子机制新进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(7):560-565.
- [9] XIANG H, ZHU F, XU Z, et al. Role of inflammasomes in kidney diseases via both canonical and non-canonical pathways[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:106.
- [10] SWANSON K V, DENG M, TING J P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8):477-489.
- [11] YIN F, ZHENG P Q, ZHAO L Q, et al. Caspase-11 promotes NLRP3 inflammasome activation via the cleavage of pannexin1 in acute kidney disease [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(1):86-95.
- [12] 宋辉辉, 孙瑞红. 细胞焦亡与动脉粥样硬化[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2019, 19(4):425-428.
- [13] POTTEAUX S, GAUTIER E L, HUTCHISON S B, et al. Suppressed monocyte recruitment drives macrophage removal from atherosclerotic plaques of Apoe^{-/-} mice during disease regression [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(5):2025-2036.
- [14] LI H, XIAO L, HE H, et al. Quercetin attenuates atherosclerotic inflammation by inhibiting galectin-3-NLRP3 signaling pathway [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65(15):e2000746.
- [15] CORRÊA R, SILVA L F F, RIBEIRO D J S, et al. Lysophosphatidylcholine induces NLRP3 Inflammasome-Mediated foam cell formation and pyroptosis in human monocytes and endothelial cells[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2927.

- [16] JIN H,ZHU Y,WANG X D,et al. BDNF corrects NLRP3 inflammasome-induced pyroptosis and glucose metabolism reprogramming through KLF2/HK1 pathway in vascular endothelial cells[J]. *Cell Signal*,2021,78:109843.
- [17] XUE Y,CHEN H,ZHANG S,et al. Resveratrol confers vascular protection by suppressing TLR4/Syk/NLRP3 signaling in oxidized low-density lipoprotein-activated platelets[J]. *Oxid Med Cell Longev*,2021,2021:8819231.
- [18] 刘亚飞,王望,柳婷,等. 格列本脲抑制 NLRP3 炎性小体活化对肺动脉平滑肌细胞增殖与迁移的影响[J]. *中华结核和呼吸杂志*,2017,40(6):440-444.
- [19] 刘伶,王凤,林英忠,等. 冠状动脉粥样硬化病变与冠脉重塑的关系[J]. *医学文选*,2003,22(5):622-624.
- [20] AVOLIO E,PASQUA T,DI VITO A,et al. Role of brain neuroinflammatory factors on hypertension in the spontaneously hypertensive rat[J]. *Neuroscience*,2018,375:158-168.
- [21] SUN Y,LIU Y,GUAN X,et al. Atorvastatin inhibits renal inflammatory response induced by Calcium oxalate crystals via inhibiting the activation of TLR4/NF- κ B and NLRP3 inflammasome[J]. *IU-BMB Life*,2020,72(5):1065-1074.
- [22] GUO M,YAN R,YAO H,et al. IFN regulatory factor 1 mediates macrophage pyroptosis induced by oxidized Low-Density lipoprotein in patients with acute coronary syndrome[J]. *Mediators Inflamm*,2019,2019:2917128.
- [23] BIAN Y,LI X,PANG P,et al. Kanglexin,a novel anthraquinone compound, protects against myocardial ischemic injury in mice by suppressing NLRP3 and pyroptosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2020,41(3):319-326.
- [24] AN N,GAO Y,SI Z,et al. Regulatory mechanisms of the NLRP3 inflammasome, a novel Immune-Inflammatory marker in cardiovascular diseases[J]. *Front Immunol*,2019,10:1592.
- [25] 韩冬柏,刘晓宇,李娜,等. 微循环障碍与高血压的研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*,2020,28(5):112-115.
- [26] DE C C,SALVETTI M,PAINI A,et al. Comparison of lercanidipine plus hydrochlorothiazide vs. lercanidipine plus enalapril on micro and macrocirculation in patients with mild essential hypertension[J]. *Intern Emerg Med*,2017,12(7):963-974.
- [27] 谭宏伟,许春容,王刚,等. 微小 RNA 对血管重塑的调节作用及研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*,2019,28(12):1094-1100.
- [28] SUN H J,REN X S,XIONG X Q,et al. NLRP3 inflammasome activation C contributes to VSMC phenotypic transformation and proliferation in hypertension[J]. *Cell Death Dis*,2017,8(10):e3074.
- [29] REN X S,TONG Y,LING L,et al. NLRP3 gene deletion attenuates angiotensin II-induced phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells and vascular remodeling[J]. *Cell Physiol Biochem*,2017,44(6):2269-2280.
- [30] SACHIDANANDAM K,PORTIK-DOBOS V,KELLY-COBBS A,et al. Dual endothelin receptor antagonism prevents remodeling of resistance arteries in diabetes[J]. *Can J Physiol Pharmacol*,2010,88(6):616-621.
- [31] 杨茜岚,占伊扬,贾坚,等. NLRP3 炎性小体与 2 型糖尿病发病机制[J]. *江苏医药*,2020,46(12):1274-1277.
- [32] 李钰佳,李定祥,马钟丹妮,等. 左归降糖通脉方含药血清对晚期糖基化终末产物诱导脑微血管内皮细胞损伤的影响[J]. *中医杂志*,2019,60(3):237-241.
- [33] 范增慧,马锋锋,屈杰,等. 细胞焦亡与糖尿病肾病炎症关系研究进展[J]. *成都医学院学报*,2019,14(1):128-132.
- [34] YU Z W,ZHANG J,LI X,et al. A new research hot spot;the role of NLRP3 inflammasome activation,a key step in pyroptosis,in diabetes and diabetic complications[J]. *Life Sci*,2020,240:117138.

(收稿日期:2022-01-17 修回日期:2022-05-29)