

NLRP3炎症小体与心血管疾病

谭红梅^{1,2}

(中山大学 1. 中山医学院病理生理学教研室, 2. 中山医学院心血管研究群体, 广东 广州 510080)

作者简介:谭红梅, 医学博士, 教授, 博士生导师, 中山医学院病理生理学教研室主任。中国病理生理学会青年委员, 中国病理生理学会心血管专业委员会委员, 国际心脏研究会中国分会委员, 广东省病理生理学会常务理事、副秘书长, 广东省中西医结合学会病理学专业委员会副主任委员, 广东省女医师协会糖尿病专业委员会委员。长期从事心血管疾病发病机制及防治研究, 致力于从血管内皮功能紊乱、血管稳态调控、炎症小体激活诱发血管炎症反应的角度探讨心血管危险因素致动脉粥样硬化的发病机制。先后主持、参与国家自然科学基金、“973”子课题、广东省自然科学基金、人事部及国家中医药管理局等各级课题 20 余项。E-mail: tanhm@mail.sysu.edu.cn。



谭红梅

摘要:炎症小体是一类多蛋白复合物, 主要由识别炎症的胞浆型模式识别受体、衔接蛋白和效应蛋白三部分组成。炎症小体组装激活可以自我切割生成活性形式的 caspase-1, 并进一步促进白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和白细胞介素-18(IL-18) 等炎症因子的成熟和释放, 引起炎症反应。此外炎症小体激活可介导 caspase-1 依赖的细胞焦亡, 从而促进炎症反应的扩散。炎症小体根据识别信号的模式识别受体命名, 其中 NLRP3 炎症小体是目前研究最多了解相对最清楚的炎症小体。最新研究表明心血管疾病的多种危险因素如脂代谢紊乱、高血压及肾脏疾病、高同型半胱氨酸血症、肥胖、糖尿病及代谢综合征等均可以激活 NLRP3 炎症小体, 促进炎性介质 IL-1 β 和 IL-18 等的表达、释放, 促进动脉粥样硬化发生发展, 并影响动脉粥样斑块的稳定性, 提示其在心血管疾病发病机制中的重要作用。干预 NLRP3 炎症小体的生成、活化, 可望为心血管疾病的防治提供新的思路。

关键词: NLRP3; 炎症小体; 白细胞介素-1 β ; 心血管疾病; 动脉粥样硬化

中图分类号: R363; R54

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2017)02-0215-07

Role of NLRP3 Inflammasome in Cardiovascular Diseases

TAN Hong-mei^{1,2}

(1. Department of Pathophysiology, 2. Cardiovascular Research Program, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: Inflammasomes are molecular platforms built around several proteins, composed of intracellular pattern-recognition receptors, the adaptor apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain (ASC) and caspase-1. The inflammasome was believed as the cellular machinery triggering the maturation of proinflammatory cytokines such as interleukin-1 β (IL-1 β) to engage innate immune defenses. Several types of inflammasomes have been identified, and among them NLRP3 inflammasome is currently the most fully characterized inflammasome. Recent studies showed that a variety of cardiovascular risk factors, including dyslipidemia, hypertension and kidney disease, hyperhomocysteinemia, obesity, diabetes and metabolic syndrome, can activate NLRP3 inflammasomes, process the maturation of proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-18, and promote atherosclerosis. The activation of NLRP3 inflammasomes was also associated with decreased stability of atherosclerotic plaque. These studies suggested

收稿日期: 2017-01-16

基金项目: 国家自然科学基金(81370371, 81570394); 广东省自然科学基金(2014A030313066)

an important role of NLRP3 inflammasomes in the pathogenesis of cardiovascular disease. Targeting NLRP3 inflammasome at the stage of its assembling or activation may be a novel strategy for prevention and treatment of cardiovascular disease.

Key words: NLRP3; inflammasome; interleukin-1 β ; cardiovascular diseases; atherosclerosis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(2): 215-221]

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)发病率高、危害巨大,号称“第一杀手”。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心血管疾病的共同病理基础。研究表明炎症反应在AS发生发展乃至心血管事件的发生中均起到了决定性的作用。炎症小体(inflammasome, 亦翻译为炎性小体/炎性体)是近年来发现的存在于胞浆内的一类大分子蛋白复合体。NLRP3炎症小体是目前研究最多的一种炎症小体,最早发现与病原生物感染引起的非特异性免疫有关,最新研究表明心血管疾病的多种危险因素能激活NLRP3炎症小体,提示其在心血管疾病的发生发展中可能发挥重要作用。

1 NLRP3炎症小体及其激活机制

1.1 炎症小体

2002年,Tschopp团队首次提出炎症小体的概念,它由胞浆型模式识别受体、衔接蛋白凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)和效应蛋白半胱天冬酶-1(caspase-1)三部分组成^[1]。一般情况下,caspase-1以无活性的pro-caspase-1形式存在。炎症小体激活时,通过衔接蛋白ASC招募效应蛋白pro-caspase-1,装配形成炎症小体。炎症小体自我激活使pro-caspase-1(45 ku)发生水解(生成20、10 ku两个片段),成为具有活性的caspase-1。Caspase-1再进一步切割pro-IL-1 β 和pro-IL-18,生成具有活性的IL-1 β 和IL-18等促进炎症反应^[2-3]。此外,炎症小体激活还能介导一种促炎性程序性细胞死亡——细胞焦亡(pyroptosis)^[4]。细胞焦亡是一种依赖于caspase-1、介于凋亡与坏死之间的特殊程序性死亡模式,其特征为快速的质膜孔径形成及炎性内容物的释放,最终使细胞发生渗透性裂解^[4-5]。

炎症小体在机体固有免疫应答和炎症反应中发挥重要作用:一方面,炎症小体的激活可以维持和激发固有免疫,抵御细菌和病毒感染;另一方面,炎症小体产生过多、存在时间过长,炎症和细

胞因子的过量表达和持续作用,可引起慢性炎症和细胞死亡。识别炎症的受体是炎症小体的关键和核心,依其结构的不同,目前已发现的炎症小体主要分为4种,即NLRP1、NLRP3(又称NALP3)、NLRC4(又称IPAF)和AIM2炎症小体^[6]。

1.2 NLRP3炎症小体

NLRP3炎症小体是目前研究最为广泛的炎症小体,其识别炎症的受体为核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族pyrin结构域蛋白3(nucleotide-binding and oligomerization domain (NOD)-like receptors family, pyrin domain containing 3, NLRP3, 又称NALP3)。NLRP3蛋白由氨基端的PYD结构域(pyrin domain)、核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding and oligomerization domain, NACHT)和羧基端的富含亮氨酸重复(leucine-rich repeat, LRR)结构域组成^[7]。ASC的分子质量为21.5 ku,有195个氨基酸残基,包含Pyrin和CARD(caspase recruitment domain)两个结构域,分别通过Pyrin结构域连接上游的NLRP3和CARD结构域连接下游的pro-caspase-1。Pro-caspase-1的分子质量为45 ku,无催化活性,炎症小体激活后,可通过自我激活作用生成有活性的p20和p10两个亚单位,形成caspase-1 p10/p20四聚体,Caspase-1将进一步切割pro-IL-1 β 和pro-IL-18生成成熟的促炎因子IL-1 β 和IL-18^[8-9]。

1.3 NLRP3炎症小体激活机制

启动NLRP3炎症小体激活的信号包括病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)和危险/损伤相关分子模式(danger/damage-associated molecular patterns, DAMP)两大类^[10]。PAMP主要在病原微生物感染中发挥作用。细胞损伤后释放的DAMP包括坏死细胞崩解释放的高迁移率族蛋白B1、热休克蛋白、钾离子和嘌呤代谢产物如ATP和尿酸,以及死亡/损伤细胞释放的蛋白水解酶水解细胞外基质产生的降解片段如透明质酸、硫酸乙酰肝素和双糖链蛋白等^[11]。

NLRP3炎症小体的激活分为两个阶段。①第

一阶段(prime):信号与细胞膜上的Toll样受体(toll-like receptor, TLR)结合,激活核转录因子NF- κ B,转录合成多种炎症因子前体如pro-IL-1 β 。②第二阶段(activate):信号与NLRP3受体结合,通过衔接蛋白ASC招募pro-caspase-1,组装成大分子复合物即炎症小体,通过自我激活作用水解产生具有活性的caspase-1,并进一步促进下游更多种促炎介质(如IL-1 β 、IL-18等)及趋化因子的合成分泌^[12]。Caspase-1的激活,还能诱导细胞焦亡,焦亡细胞释放大量促炎内容物,反过来再促进炎症小体的组装活化,恶性循环引起炎症反应扩散、放大^[13]。

NLRP3炎症小体经典的激活(activate)模式主要有3种:①离子通道模式。细胞损伤或坏死时释放至胞外的ATP激活细胞表面的ATP门控的离子通道P2X7,触发钾离子外流,同时招募半通道蛋白pannexin-1在细胞膜上形成孔隙,从而容许NLRP3激活物进入细胞内激活NLRP3炎症小体^[14]。②溶酶体模式。细胞吞噬胞外环境刺激物(如尿酸、铝、硅石等晶体)导致溶酶体损伤,组织溶酶等释放进而激活NLRP3炎症小体^[15]。③活性氧(reactive oxygen species, ROS)模式^[16]。上述机制可单独或相互作用,共同激活NLRP3炎症小体。几乎所有PAMP或DAMP均能刺激活性氧ROS的生成,进而激活NLRP3炎症小体。硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)及硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)系统的失衡被认为与ROS所致的NLRP3炎症小体激活密切相关。文献报道,ROS可促使TXNIP与Trx结合,关闭Trx抗氧化活性^[17]。此外研究还发现TXNIP可直接与NLRP3结合,进而活化NLRP3炎症小体^[18]。

2 NLRP3炎症小体与心血管疾病

AS是心血管疾病的共同病理基础,炎症反应在AS发生发展乃至并发症的发生中均起到了决定性的作用。虽然已知众多炎症细胞和炎症介质参与AS过程,但是人们对于这个复杂网络的众多环节所起的具体作用及其机制还知之甚少。最新研究表明NLRP3炎症小体与AS有密切关系。心血管疾病的多种危险因素也被证实有激活NLRP3炎症小体的作用。

2.1 脂代谢紊乱与NLRP3炎症小体激活

Duewell等^[15]于2010年4月首次在《Nature》杂志报道:胆固醇晶体可以通过溶酶体模式激活单核巨噬细胞NLRP3炎症小体,促进caspase-1和IL-1 β 的切割以及IL-1 β 分泌;高胆固醇饮食诱导LDLR^{-/-}小鼠AS模型中胆固醇晶体在动脉壁的沉积与炎性巨噬细胞的招募呈正相关,进一步敲除NLRP3、ASC基因或IL-1 α/β 双基因敲除可显著降低血中IL-1 β 和IL-18水平,减轻高胆固醇饮食诱导的AS,揭示了NLRP3炎症小体在AS发生发展中的重要作用。此后又发现在apoE^{-/-}小鼠AS模型基础上,进一步敲除IL-1 β 基因,可显著抑制主动脉中多种炎性黏附分子的表达,减少AS斑块面积^[19]。文献还报道,高脂饲料喂食apoE^{-/-}小鼠3周即可出现明显的caspase-1切割激活,且caspase-1活性与血脂水平呈显著正相关,caspase-1^{-/-}可显著抑制主动脉巨噬细胞浸润,减少AS斑块面积^[20]。低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)是重要的致AS因子,经过氧化修饰后的LDL(oxidative LDL, oxLDL)具有更强的致AS作用。研究发现oxLDL能通过ROS依赖途径激活巨噬细胞NLRP3炎症小体^[21]。Sheedy等^[22]进一步发现CD36介导了巨噬细胞对oxLDL的吞噬促进NLRP3炎症小体的激活。以上研究表明NLRP3炎症小体相关信号通路在脂代谢紊乱所致的AS病变过程中发挥重要作用。

2.2 高血压、肾脏疾病与NLRP3炎症小体激活

高血压能造成血管内皮的损害和促进AS形成,在心血管疾病和心血管事件中发挥着极其关键的作用。Dalekos等^[23]首次发现原发性高血压患者血清IL-1 β 水平显著升高,提示细胞因子IL-1 β 与高血压存在一定相关关系。文献报道高盐诱导的高血压中,NLRP3和IL-1 β 水平会有所上升^[24]。这些研究都提示NLRP3炎症小体与高血压的发生发展存在一定的关系。最新研究发现高盐摄入诱导高血压模型中伴随炎症小体成分NLRP3、ASC及pro-caspase-1的高表达,IL-1 β 的成熟及分泌增加,而敲除ASC基因能阻断上述改变,提示NLRP3炎症小体/IL-1 β 信号通路可成为高血压治疗中的潜在靶点^[25]。

免疫炎症反应在急慢性肾脏损伤/疾病中的作用已被公认。肾缺血或肾中毒时,肾小管上皮细胞发生损伤、坏死,释放大量的DAMP包括坏死

细胞崩解释放的高迁移率族蛋白 B1、钾离子、ROS、嘌呤代谢产物如 ATP 和尿酸等,可激活 NLRP3 炎症小体。在缺血-再灌注、脓毒症、狼疮性肾病等诱导的多种肾脏损伤模型上,均发现肾组织 NLRP3 炎症小体各组分表达增强,IL-1 β 和 IL-18 等促炎因子水平显著升高,敲低 NLRP3 基因或使用 NLRP3 基因敲除(NLRP3^{-/-})小鼠阻断 NLRP3 炎症小体的激活,可以减轻肾脏损伤^[26-28],表明 NLRP3 炎症小体激活在肾损伤和疾病发生发展中发挥重要作用。尿酸晶体一方面可直接被肾小管上皮细胞吞噬激活 NLRP3 炎症小体,另一方面可溶性尿酸还可通过 TLR4 介导激活肾小管上皮细胞 NLRP3 炎症小体,进而促进 IL-1 β 的生成^[29]。Zhang 等^[30]发现高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)所致的肾小球损伤与同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)激活足细胞 NLRP3 炎症小体相关,敲低 ASC 和抑制 caspase-1 活性可以改善蛋白尿、足细胞足突消失和肾小球硬化症。HHcy 激活足细胞 NLRP3 炎症小体小鼠的机制与 NADPH 氧化酶活性增强 ROS 生成增多、TXNIP 表达增强所致的氧化还原失衡等相关^[31-32]。

高血压既是肾脏损伤的最重要病因之一,也是肾脏损伤/疾病最常见的并发症之一,两者互为因果,互相促进。NLRP3 炎症小体可通过原发疾病或继发损伤参与心血管疾病的发生发展。

2.3 高同型半胱氨酸血症与 NLRP3 炎症小体激活

HHcy 是指血浆 Hcy 水平高于 15 $\mu\text{mol/L}$ (正常值: 5~10 $\mu\text{mol/L}$)。McCully 等首次报道 HHcy 与 AS 相关^[33]。研究报道 Hcy 可升高血浆肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白介素 6 (interleukin, IL-6) 及单核趋化因子 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 水平,增加血管壁单核细胞募集数量并促进巨噬细胞成熟,促进 AS 斑块形成^[34]。王宪课题组也发现 Hcy 可以诱导单核细胞和 T 细胞分泌 MCP-1、IL-6 和 IL-8^[35]。Hcy 高活性巯基自氧化产生大量 ROS,而 ROS 可上调 NLRP3 基因表达,是 NLRP3 炎症小体激活的关键因素。Zhang 等^[30]首先报道 Hcy 能激活肾脏足细胞 NLRP3 炎症小体诱导肾小球硬化,王宪课题组^[36]最近也发现 Hcy 能激活巨噬细胞 NLRP3 炎症小体,促进动脉瘤形成。我们课题组最新研究表明 HHcy 可激活巨噬细胞,增加巨噬细胞在动脉斑块的募集促进 AS,而 ROS 清除剂则能显著改善

上述 NLRP3 炎症小体激活的表现,减轻 AS。以上研究表明心血管疾病的独立危险因素 HHcy 可直接激活 NLRP3 炎症小体,从而促进 AS 和肾脏损伤。

2.4 肥胖、糖尿病及代谢综合征与 NLRP3 炎症小体激活

肥胖是由不同炎症因子诱导产生的一种全身性的慢性、低度炎症状态。脂肪组织慢性炎症主要表现为脂肪组织中大量巨噬细胞浸润、促炎细胞因子大量表达^[37]。此外,肥胖者脂肪组织中巨噬细胞表型的转变(从 M2 到 M1),可加速脂肪组织慢性炎症的发生^[38]。肥胖常伴随着胰岛素抵抗、糖尿病及代谢综合征的发生^[38],这些病理改变都可促进 AS,是心血管疾病的重要危险因素。在高脂诱导的肥胖小鼠模型中,脂肪组织 NLRP3、ASC 和 caspase-1 表达上调,IL-1 β 的成熟体增多,敲除 NLRP3 和 caspase-1 基因可改善脂肪组织炎症,减轻高脂诱导的胰岛素抵抗^[39]。Koenen 等^[40]观察到腹型肥胖患者腹部脂肪较之皮下脂肪有更高水平的 caspase-1 表达,提示腹内脂肪组织中可能存在 NLRP3 炎症小体的活化;而肥胖的 2 型糖尿病患者体质量减轻后,血清中 NLRP3 和 IL-1 β 的表达量减少。文献报道肥胖模型中游离脂肪酸可作为 NLRP3 炎症小体的激活剂^[41]。研究还表明,NLRP3 炎症小体不仅在脂肪组织炎症发展中发挥重要作用,同时参与肥胖诱导的胰岛素抵抗^[42]。

早在 2002 年就有文献报道高糖引起胰岛 β 细胞大量产生 IL-1 β 导致胰岛细胞死亡^[43]。进一步研究表明内质网应激促进 TXNIP 表达,进而激活 NLRP3 炎症小体激活、升高 IL-1 β 水平是胰岛 β 细胞损伤的重要机制^[44]。文献报道 2 型糖尿病患者外周血来源的巨噬细胞 NLRP3 和 ASC 表达增强,活性形式(切割)的 caspase-1 和 IL-1 β 增多,二甲双胍治疗 2 个月可以缓解病情并显著减轻上述改变^[45],提示 NLRP3 炎症小体可以成为糖尿病治疗的重要靶点。高糖激活的 NLRP3 炎症小体在糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等并发症中也发挥重要作用^[46-48]。

2.5 NLRP3 炎症小体与 AS 斑块稳定性

血管炎症反应是斑块不稳定的重要因素。NLRP3 炎症小体除了与 AS 斑块的形成有密切关系之外,其促进炎性巨噬细胞的募集并刺激分泌的炎性因子 IL-1 β 和 IL-18 等在促使斑块不稳定的过程中也发挥重要的作用。有研究发现,在

冠状动脉粥样硬化患者的主动脉组织中检测到 NLRP3 大量表达,不但与冠状动脉狭窄的严重程度以及 AS 的危险因素有密切关系^[49],且 NLRP3 炎症小体各成分 NLRP3、ASC、caspase-1 以及 IL-1 β 和 IL-18 在不稳定性斑块中的表达要显著高于稳定性斑块^[50]。我国学者汪青园等^[51]也发现小型猪颈动脉粥样硬化斑块易损性与 NLRP3 高表达相关。动物实验研究还表明敲低 NLRP3 可以显著减少 apoE^{-/-}小鼠 AS 斑块面积,并增加斑块内的胶原比例及纤维帽的厚度,增加斑块的稳定性^[52]。

3 总结与展望

综上所述,脂代谢紊乱、高血压与肾脏疾病、高同型半胱氨酸血症、肥胖、糖尿病及代谢综合征等多种心血管危险因素均可激活 NLRP3 炎症小体,通过促进炎性介质 IL-1 β 和 IL-18 等的表达、释放,促进 AS 发生发展,影响 AS 斑块的稳定性,最终导致心血管疾病和事件的发生。因此,炎症小体的发现丰富了我们对于心血管疾病发病机制的认识,干预 NLRP3 炎症小体的激活可能成为心血管疾病防治的新靶点。

参考文献:

- [1] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β [J]. *Mol Cell*, 2002, 10(2): 417-426.
- [2] Mariathasan S, Newton K, Monack DM, et al. Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf [J]. *Nature*, 2004, 430 (6996): 213-218.
- [3] Yamamoto M, Yaginuma K, Tsutsui H, et al. ASC is essential for LPS-induced activation of procaspase-1 independently of TLR-associated signal adaptor molecules [J]. *Genes to Cells*, 2004, 9(11): 1055-1067.
- [4] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. *Trends in Microbiol*, 2001, 9 (9): 113-114.
- [5] Brough D, Rothwell N. Caspase-1-dependent processing of pro-interleukin-1 β is cytosolic and precedes cell death [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 5): 772-781.
- [6] Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 821-832.
- [7] Sutterwala FS, Ogura Y, Zamboni DS, et al. NALP3: a key player in caspase-1 activation [J]. *J Endotoxin Res*, 2006, 12(4): 251-256.
- [8] Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, et al. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants [J]. *Nature*, 2008, 453(7198): 1122-1126.
- [9] 席琼,胡巢凤. NOD 样受体在炎症反应中的调控作用 [J]. *生命科学*, 2010, 22(5): 454-458.
- [10] Rathinam VaK, Vanaja SK, Fitzgerald KA. Regulation of inflammasome signaling [J]. *Nature Immunol*, 2012, 13(4): 333-332.
- [11] Chen GY, Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10 (12): 826-837.
- [12] Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, et al. Cutting edge: NF- κ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression [J]. *J Immunol*, 2009, 183(2): 787-791.
- [13] Miao EA, Rajan JV, Aderem A. Caspase-1-induced pyroptotic cell death [J]. *Immunol Rev*, 2011, 243 (1): 206-214.
- [14] Dubyak GR. P2X7 receptor regulation of non-classical secretion from immune effector cells [J]. *Cellular Microbiol*, 2012, 14(11): 1697-1706.
- [15] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. *Nature*, 2010, 464 (7293): 1357-1361.
- [16] Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10 (3): 210-215.
- [17] Spindel ON, World C, Berk BC. Thioredoxin interacting protein: redox dependent and independent regulatory mechanisms [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16 (6): 587-596.
- [18] 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.
- [19] Kirii H, Niwa T, Yamada Y, et al. Lack of interleukin-1 β decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(4): 656-660.
- [20] 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.
- [21] Jiang Y, Wang M, Huang K, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1beta by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(2): 121-126.
- [22] Sheedy FJ, Grebe A, Rayner KJ, et al. CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(8): 812-820.
- [23] Dalekos GN, Elisaf M, Bairaktari E, et al. Increased serum levels of interleukin-1beta in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients? [J]. *J Lab Clin Med*, 1997, 129(3): 300-308.
- [24] Qi J, Yu XJ, Shi XL, et al. NF- κ B Blockade in Hypothalamic Paraventricular Nucleus Inhibits High-Salt-Induced Hypertension Through NLRP3 and Caspase-1 [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2016, 16(4):345-354.
- [25] Krishnan SM, Dowling JK, Ling YH, et al. Inflammasome activity is essential for one kidney/deoxycorticosterone acetate/salt-induced hypertension in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(4): 752-765.
- [26] 陈雨,侯卫平,袁发焕. 动力相关蛋白-1在缺氧复氧诱导人肾小管上皮细胞凋亡机制中的作用[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(11): 1251-1256.
- [27] Shigeoka AA, Mueller JL, Kambo A, et al. An inflammasome-independent role for epithelial-expressed Nlrp3 in renal ischemia-reperfusion injury [J]. *J Immunol*, 2010, 185(10): 6277-6285.
- [28] Lech M, Lorenz G, Kulkarni OP, et al. NLRP3 and ASC suppress lupus-like autoimmunity by driving the immunosuppressive effects of TGF-beta receptor signaling[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(12): 2224-2235.
- [29] Xiao J, Zhang XL, Fu C, et al. Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1beta expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(5): 1347-1354.
- [30] Zhang C, Boini KM, Xia M, et al. Activation of Nod-like receptor protein 3 inflammasomes turns on podocyte injury and glomerular sclerosis in hyperhomocysteinemia [J]. *Hypertension*, 2012, 60(1): 154-162.
- [31] Abais JM, Zhang C, Xia M, et al. NADPH oxidase-mediated triggering of inflammasome activation in mouse podocytes and glomeruli during hyperhomocysteinemia [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(13): 1537-1548.
- [32] Abais JM, Xia M, Li G, et al. Nod-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome activation and podocyte injury via thioredoxin-interacting protein (TXNIP) during hyperhomocysteinemia[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(39): 27159-27168.
- [33] McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis [J]. *Am J Pathol*, 1969, 56(1): 111-128.
- [34] Zhang D, Fang P, Jiang X, et al. Severe hyperhomocysteinemia promotes bone marrow-derived and resident inflammatory monocyte differentiation and atherosclerosis in LDLr/CBS-deficient mice [J]. *Circ Res*, 2012, 111(1): 37-49.
- [35] Liu Z, Luo H, Zhang L, et al. Hyperhomocysteinemia exaggerates adventitial inflammation and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in mice [J]. *Circ Res*, 2012, 111(10): 1261-1273.
- [36] Sun W, Pang Y, Liu Z, et al. Macrophage inflammasome mediates hyperhomocysteinemia-aggravated abdominal aortic aneurysm [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 81: 96-106.
- [37] Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, 27 Suppl 3: S53-55.
- [38] Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 314(1): 1-16.
- [39] Davis BK, Wen H, Ting JP. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases [J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 707-735.
- [40] Koenen TB, Stienstra R, Tits LJV, et al. The inflammasome and caspase-1 activation: a new mechanism underlying increased inflammatory activity in human visceral adipose tissue [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(10): 3769-3778.
- [41] Legrand-Poels S, Esser N, L'homme L, et al. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 92(1): 131-141.
- [42] Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance [J]. *Nat Med*, 2011, 17(2): 179-188.
- [43] Maedler K, Sergeev P, Ris F, et al. Glucose-induced

- beta cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(6): 851-860.
- [44] Lerner AG, Upton JP, Praveen PV, et al. IRE1 α induces thioredoxin-interacting protein to activate the NLRP3 inflammasome and promote programmed cell death under irremediable ER stress [J]. *Cell Metab*, 2012, 16(2): 250-264.
- [45] Lee HM, Kim JJ, Kim HJ, et al. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2013, 62(1): 194-204.
- [46] Devi TS, Lee I, Huttemann M, et al. TXNIP links innate host defense mechanisms to oxidative stress and inflammation in retinal Muller glia under chronic hyperglycemia: implications for diabetic retinopathy [J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 438238.
- [47] 冯红, 徐勇, 苟芳, 等. 炎症小体与糖尿病并发症[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2014, 34(1): 46-48.
- [48] Gao P, He FF, Tang H, et al. NADPH oxidase-induced NALP3 inflammasome activation is driven by thioredoxin-interacting protein which contributes to podocyte injury in hyperglycemia [J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 504761.
- [49] Zheng F, Xing S, Gong Z, et al. NLRP3 Inflammasomes Show High Expression in Aorta of Patients with Atherosclerosis [J]. *Heart Lung & Circul*, 2013, 22(9): 746-750.
- [50] Shi X, Xie WL, Kong WW, et al. Expression of the NLRP3 Inflammasome in Carotid Atherosclerosis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(11): 2455.
- [51] 汪青园, 刘忠, 陀泳华, 等. 猪颈动脉粥样硬化斑块易损性与 nod 样受体家族包含 pyrin 结构域蛋白 3 炎症小体的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(5): 1187-1189.
- [52] Zheng F, Xing S, Gong Z, et al. Silence of NLRP3 suppresses atherosclerosis and stabilizes plaques in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 507208.

(编辑 刘清海)

本刊论文统计学表达要求

本刊的论文要求研究方法应符合统计学原则。研究设计时应考虑样本量、抽样方法、随机的执行、盲法的实施、科学分组等,并在方法适宜处说明。统计学方法部分应说明统计处理的软件、描述数据的方法、不同指标的不同统计处理方法(分别说明)、检测的侧数与检验水平等,特殊统计方法还应标注引文。结果部分应说明拟分析的数据与最后分析的数据是否一致,RCT研究必须图示病例选取的流程图,非RCT研究也应说明病例的脱落、失访等情况。数据分析时应注意分析数据的方案集(如是否意向性分析方案、或符合方案分析集)。描述数据时应按数据的特性与分析目的选择合适的描述方法,如均数 \pm 标准差或中位数(四分位数)等,直条图表达时应附误差说明如标准差还是标准误等。数据分析结果应经合适的统计学检验(如 t 检验、 F 检验、Pearson相关分析等),所有分析皆须标明各组样本量、统计方法名称、统计检验量的数值、概率 P 的精确值(这些内容可并排放在表后部分或图注部分,以英文表示, P 值可以在正文处引用)。经统计检验,当 $P<\alpha$ 时,结论应为“某指标几组间的差异有统计学意义”,并应指明效应值(即差异值)的大小及其临床或实践意义,而不能推论为“差异显著”或“有显著(性)差异”。统计学符号皆为斜体,如 t 值、 F 值、概率 P 、相关系数 r 、样本数 n 、卡方检验 χ^2 等,而统计学名称的缩写用正体,如OR值及95%CI等。