

DOI: 10.13376/j.cblls/2025028

文章编号: 1004-0374(2025)03-0278-09

焦亡对血管壁微环境的影响及研究新动态

刘小钰, 宋敏*, 宋永嘉, 刘路, 文皓楠

(甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730000)

摘要: 血管壁微环境是一个复杂的生态系统, 包括内皮细胞、平滑肌细胞、外膜成纤维细胞以及细胞外基质成分, 其相互作用和平衡对于维持血管壁的正常功能至关重要。焦亡作为一种新型细胞炎性程序性死亡方式, 通过激活特定的信号途径和释放炎症因子, 加剧血管壁微环境紊乱, 参与心脑血管等疾病的发生和发展。本文总结了焦亡的最新概况、血管壁微环境的生物学特征, 以及焦亡导致血管壁微环境紊乱的潜在机制, 旨在为血管壁微环境的基础研究和相关疾病的临床防治提供科学理论依据。

关键词: Gasdermin 家族; 焦亡; 血管壁微环境; 内皮细胞; 血管平滑肌细胞; 血管外膜成纤维细胞; 细胞外基质

中图分类号: Q255; R363.1; R364 文献标志码: A

The impact of pyroptosis on the vascular wall microenvironment and recent research advances

LIU Xiao-Yu, SONG Min*, SONG Yong-Jia, LIU Lu, WEN Hao-Nan

(Clinical College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

Abstract: The vascular wall microenvironment is a complex ecosystem, consisting of endothelial cells, smooth muscle cells, adventitial fibroblasts, and components of the extracellular matrix. The interactions and balance among these elements are crucial for maintaining the normal function of the vascular wall. Pyroptosis, a novel form of inflammatory programmed cell death, exacerbates the disruption of the vascular wall microenvironment by activating specific signaling pathways and releasing inflammatory factors, thereby contributing to the onset and progression of cardiovascular and cerebrovascular diseases. This paper reviews the latest developments in pyroptosis, the biological characteristics of the vascular wall microenvironment, and the potential mechanisms by which pyroptosis leads to microenvironmental disruption. The aim is to provide a scientific theoretical foundation for basic research on the vascular wall microenvironment and for the clinical prevention and treatment of related diseases.

Key words: Gasdermin family; pyroptosis; vascular wall microenvironment; endothelial cells; vascular smooth muscle cells; adventitial fibroblasts; extracellular matrix

细胞死亡是生物体内普遍存在、不可或缺的基本生物学过程, 对生物体的生长、发育和生存极为重要。细胞死亡有助于组织重塑和维持内环境稳态。传统的细胞死亡形式主要包括凋亡和坏死, 随着研究的深入, 更多新死亡方式被揭示, 如焦亡、坏死性凋亡、PARP-1 依赖性死亡、铁死亡、自噬依赖性死亡、铜死亡、氧死亡等^[1]。焦亡是一种炎症性的主动程序性细胞死亡过程, 由 Gasdermin 蛋白家

族介导, 表现为细胞肿胀、质膜开孔、炎症因子释放、质膜溶解、染色质断裂^[2]。最初发现焦亡参与机体

收稿日期: 2024-08-09; 修回日期: 2024-10-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(81760876, 82460943);

“岐黄英才”导师专项基金项目(ZYXKBD-202407);

甘肃省研究生“创新之星”项目(2025CXZX-909)

*通信作者: E-mail: sm@gszy.edu.cn

的免疫防御, 后来研究表明其在循环系统等疾病中的作用尤为重要^[3,4]。焦亡可导致血管内皮功能障碍^[5], 加速血管重构^[6]和纤维化, 降解细胞外基质, 促使血管壁微环境紊乱, 导致管壁弹性降低, 血管结构完整性受损, 进而影响血流动力学, 与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)、高血压、肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 等多种心血管疾病密切相关, 显著增加这类疾病的死亡风险。本文通过综述焦亡在血管壁各细胞组分中作用的研究进展, 以期对血管疾病的治疗靶点或相关病理机制的探索提供理论依据和参考。

1 焦亡最新研究概况

1.1 Gasdermin家族

Gasdermin (GSDM) 家族在人类基因组中有六个成员: GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME (DFNA 5) 和 DFNB 59 (PJVK)^[7]。除 DFNB 59 外, GSDMA~E 蛋白均包含氨基末端 (NT)、linker、羧基末端 (CT) 3 个结构域。NT、CT 结构域相对保守, linker 结构域差别较大, 且 NT 结构域均能穿透脂质双分子层成孔。虽然 DNFB 59 不具备质膜穿孔能力, 但仍可触发炎症和感染, 并保留一定的活性^[8,9]。

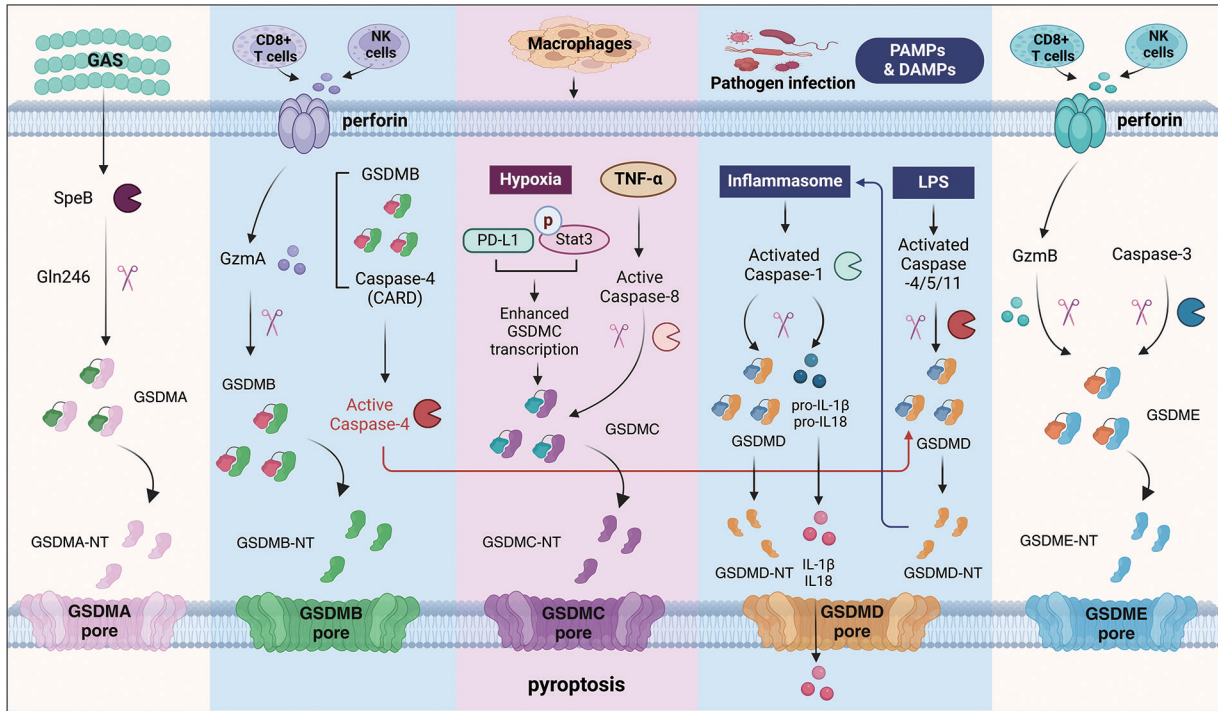
GSDMD 在 2015 年被确认为焦亡的关键执行者, 在宿主防御病原体感染和危险信号中起关键作用, 也是目前研究最为成熟的家族成员之一。由于其 NT 端和 CT 端以一段长且无序的域间连接, 所以其切割前的全长蛋白并无细胞毒性^[10]。在炎症性 Caspase-1/4/5/11 的作用下, GSDMD 通过剪切产生有活性、大小约 32 kD 的 NT 片段, 然后转移至质膜或线粒体膜^[11], 形成跨膜孔, 释放 IL-1 β 和 IL-18, 同时破坏细胞的渗透压, 使水分子进入胞内, 进而引起细胞肿胀、质膜破裂, 最终诱导焦亡。目前, GSDMB/C/E 的活化机制也已逐渐被阐明。GSDMB 主要在肿瘤组织中表达。研究表明, 细胞毒性淋巴细胞和自然杀伤细胞产生的颗粒酶 (granzyme, Gzm) 可诱导细胞程序性死亡, 如 GzmA 通过穿孔素 (perforin) 进入靶细胞特异性切割 GSDMB, 诱导焦亡^[12]。另外, GSDMB 还可通过直接结合 Caspase-4 的 CARD 结构域来增强 Caspase-4 活性, 进而介导 GSDMD 参与的非经典焦亡^[13]。GSDMC 于 2001 年首次从小鼠黑色素瘤细胞中分离出来。在缺氧条件下, 转录激活子 3 (Stat3) 和细胞程序性死亡-配体 1 (PD-L1) 相互作用, 促使 PD-L1 核转位和 Stat3 磷酸化, 共同增强 GSDMC 转录; 随着 GSDMC

表达增加, TNF- α 诱导 Caspase-8 活化, 进而切割 GSDMC, 产生具有促焦亡作用的 GSDMC-NT^[14]。GSDME 依赖性焦亡近年来备受关注, 其被 Caspase-3 特异性切割并激活, 进而将细胞凋亡转为焦亡^[15]。GSDME 作为肿瘤蛋白 p53 的介导物发挥作用, 它在肿瘤组织中被甲基化, 表明其具有抑制肿瘤因子的潜在作用^[4]。GzmB 还能够直接激活 GSDME, 引发焦亡。GSDMA 和 DFNB59 的结构特点和活化细节目前尚处于探索阶段。研究表明, GSDMA 在表皮的角质形成细胞 (keratinocyte) 中特异性表达, 当角质形成细胞被 A 组链球菌 (GAS) 感染后, 大量链球菌致热外毒素 B (SpeB) 被激活, 在 Gln246 后切割 GSDMA, 直接触发细胞焦亡, 从而促进宿主清除病原体, 且该过程不依赖于 Caspase-1 的激活^[16,17]。通过全基因组 CRISPR/Cas9 筛选系统发现 GSDMA 是 SpeB 诱导焦亡的关键宿主基因, 并且 GSDMA 1 缺陷会减弱小鼠对 GAS 的免疫反应。由于缺少 linker 结构域, DFNB 59 在序列同源性方面与其他 Gasdermin 成员有所不同。研究表明, DNFB 59 能够感知噪声过度暴露诱导的活性氧 (ROS) 并激活自噬以降解除受损的过氧化物酶体^[18]。DNFB 59 的确切性质目前仍不明了, 至于其是否充当成孔蛋白或具有固有活性尚未确定, 可能是由于其 CT 结构域不足以抑制孔的形成。

综上, Gasdermin 家族蛋白在不同的细胞和组织中特异性表达, 通过特定的信号来诱导其活化并介导细胞焦亡 (图 1)。虽然这些研究丰富了焦亡的机制, 加深了对病原体致病因子的功能多样性和特异性的认识, 但对于 Gasdermin 蛋白的上游分子调控以及焦亡在疾病中的潜在作用机制还需要进一步探索。

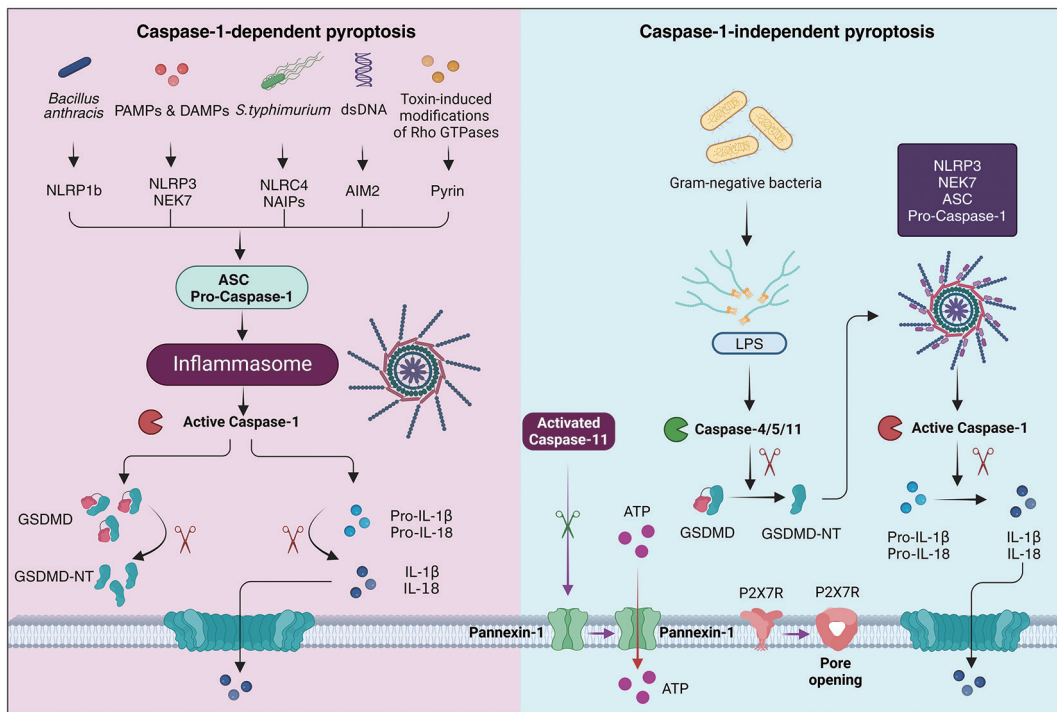
1.2 焦亡的经典和非经典途径

细胞焦亡分为 Caspase-1 激活的经典途径和来源 Caspase-4/5 或鼠源 Caspase-11 激活的非经典途径^[2] (图 2)。检测病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 的炎症小体由核苷酸结合寡聚域样受体 (NOD-like receptors, NLRs) 家族成员 (NLRP1、NLRP3、NLRC4) 和黑色素瘤缺乏因子-2 (AIM2) 或 Pyrin 蛋白组成。在经典途径中, 模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRRs) 被 PAMPs 和 DAMPs 激活后, 与下游分子凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 和半胱



GAS: A组链球菌; SpeB: 链球菌致热外毒素B; CD8⁺ T cells: 细胞毒性T淋巴细胞; NK cells: 自然杀伤细胞; perforin: 穿孔素; Gzm: 颗粒酶; Macrophages: 巨噬细胞; Hypoxia: 缺氧; Stat3: 转录激活子3; PD-L1: 细胞程序性死亡-配体1; Pathogen infection: 病原体感染; PAMPs: 病原相关分子模式; DAMPs: 损伤相关分子模式; LPS: 脂多糖

图1 Gasdermin家族诱导特异性焦亡信号示意图



Bacillus anthracis: 炭疽杆菌; *S.typhimurium*: 鼠伤寒沙门菌; dsDNA: 双链脱氧核糖核酸; Toxin-induced modifications of Rho GTPases: 毒素诱导的Rho GTP酶修饰; NLRs: 核苷酸结合寡聚域样受体; NAIPs: NLR家族凋亡抑制蛋白; AIM2: 黑色素瘤缺乏因子-2; ASC: 凋亡相关斑点样蛋白; NEK7: 中心体相关激酶7; Gram-negative bacteria: 革兰氏阴性菌; Pannexin-1: 一种与缝隙连接相关的大分子通道蛋白, 介导ATP释放; P2X7R: 嘌呤能P2X7受体

图2 Caspase-1依赖的经典焦亡途径和非Caspase-1依赖的焦亡途径示意图

天冬酶-1前体(pro-Caspase-1)进行炎症小体的组装。组装的炎症小体复合物释放活化的Caspase-1,切割底物蛋白GSDMD,产生具有成孔活性的NT和自抑作用的CT,活化的GSDMD-NT介导焦亡。在非经典途径中,活化的Caspase-4/5/11直接切割GSDMD,同时GSDMD裂解后的NT片段同样也可激活NLRP3/ASC/Caspase-1途径。此外,激活的Caspase-11还可裂解通道蛋白Pannexin-1,诱导ATP释放和嘌呤能P2X7受体(P2X7R)介导的焦亡^[19]。并且非经典途径在应对革兰氏阴性菌的细胞免疫应答和线粒体功能障碍相关的代谢疾病中发挥重要作用^[20]。

1.3 焦亡的其他途径

近年来,焦亡的定义和相关机制逐步被完善,并发现了其他能够激活GSDMD的途径。如耶尔森菌属感染巨噬细胞后,其毒力蛋白YopJ通过结合并抑制TGF- β 激活激酶1(TAK1),活化受体相互作用蛋白激酶1(RIPK1),进而募集死亡域蛋白和pro-Caspase-8。Caspase-8切割GSDMD的D276位点,随后诱导焦亡^[21]。另外,在Caspase-1/11缺失的巨噬细胞中,NLRP3炎症小体通过ASC激活Caspase-8,进而活化GSDME,诱导一种Caspase-1非依赖性的坏死性细胞死亡。由于此过程无IL-1 β 释放,而是分泌IL-1 α ,因此被定义为不完全焦亡。pro-IL-1 β 则以分子复合体的形式保留在焦亡细胞内^[22]。

2 血管壁微环境的生物学特征

血管壁是由内皮细胞(endothelial cells, ECs)、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)和血管外膜成纤维细胞(adventitial fibroblasts, AFs)共同构成的主动整合器官,通过自分泌和旁分泌作用相互协调,维持血管的结构和功能。血管能够感知并响应来自血液和周围组织的刺激,通过细胞间对话进行信号整合来调节微环境,适应生理和病理变化,维持血管稳态^[23]。血管壁微环境与细胞代谢、氧化应激、炎症、内源性生物活性物质、遗传和表观遗传调控等密切相关,对血管功能的维持和血管重构起到重要作用。重构是血管结构发生改变的主动过程,由多种因素共同调节,包括局部生长因子、血管活性物质以及血流动力学等,涉及细胞生长、死亡、迁移以及细胞外基质的产生和降解。血管内皮功能完整、正常的管壁张力和血流分布、血管外膜的损伤感知效应以及基质微环境的稳定是维持血管壁微环境的重要因素^[24]。

3 焦亡对血管壁微环境的影响

焦亡参与AS、川崎病(Kawasaki disease, KD)、PH等众多心血管疾病的发生与发展。研究表明,GSDMD在不同的细胞类型和组织中广泛表达,包括血管壁的所有细胞组分,也进一步支持了焦亡不只限于炎症细胞^[6,25]。焦亡可以有效防御病理状态,但过度的焦亡在血管壁中可能引发微环境紊乱,促进心血管疾病的进展。

3.1 血管内皮细胞焦亡

血管内膜的主要细胞组分是ECs,是维持血管稳态的重要屏障。ECs死亡是AS形成的关键因素,尤其是NLRP3炎症小体介导的焦亡,通过释放IL-1 β 和IL-18等炎性介质,促进炎症、斑块形成和血管阻塞^[25,26]。相关研究表明,焦亡能够破坏ECs的生存平衡,损害内皮完整性,导致内皮功能障碍^[5],同时增强炎症细胞浸润,在AS、PH等疾病中发挥重要作用。近年来NLRP3/Caspase-1/GSDMD介导的ECs焦亡在KD的研究中取得了显著进展。Jia等^[27]发现,KD患者血清中ASC、Caspase-1、GSDMD、IL-1 β 、IL-18显著升高;在ECs中增强NLRP3表达,会激活下游Caspase-1介导的焦亡,靶向NLRP3可能是KD治疗的潜在靶标。已知ROS、氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)、TNF- α 、脂多糖(LPS)等^[28,29]是介导ECs焦亡的主要危险因素,干预ECs焦亡可为内皮功能障碍相关疾病的治疗提供新思路。

3.1.1 ROS通过TXNIP/NLRP3/GSDMD通路介导ECs焦亡

ROS主要来源于线粒体,既参与细胞的正常功能,也引起氧化损伤。线粒体的许多成分和代谢产物可作为DAMPs,在线粒体应激或损伤时被释放到细胞质或细胞外环境,促进炎症反应^[30]。ROS的积累导致线粒体通透性转换孔(mPTP)和内膜阴离子通道开放,mPTP的长时间开放导致ROS爆发,引起线粒体不可逆性损伤^[31]。DAMPs的暴露激活相关免疫途径,诱导I型干扰素和NF- κ B靶基因的转录以及炎症小体的激活^[30]。研究表明,在棕榈酸盐的刺激下,ROS积累并触发NLRP3炎症小体的激活,进一步引发Caspase-1依赖的焦亡,而抑制ROS产生则会阻断该过程,提示ROS在这一过程中起到了关键调控作用^[32]。

硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)作为硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)的负调控因子,通过直接结合并抑制Trx的抗氧化

活性,促进细胞氧化应激水平上调,从而加剧炎症反应。越来越多证据表明,ROS能够促使TXNIP从细胞核转位至细胞质,在胞质中与NLRP3结合并介导炎症小体的激活。TXNIP-NLRP3炎症小体是由TXNIP、NLRP3、ASC和Caspase-1组成的大分子多蛋白复合物^[33]。TXNIP作为氧化应激效应途径中的一个关键调控蛋白,参与AS、糖尿病及其并发症等疾病的进展。研究表明,酸性鞘磷脂酶(ASM)/神经酰胺(Cer)/TXNIP信号通路能够激活NLRP3炎症小体^[34]。Liu等^[35]通过C8-Cer处理人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs),发现随着C8-Cer浓度的增加和作用时间的延长,细胞活力逐渐下降, TXNIP、NLRP3、Caspase-1、GSDMD mRNA和蛋白的表达上调,LDH、IL-1 β 和IL-18的释放增加,血管通透性增加。利用NLRP3抑制剂(MCC 950)干预后, TXNIP/NLRP3/GSDMD通路被阻断,血管内皮细胞损伤减轻。此外,通过维拉帕米抑制TXNIP或使用siRNA抑制TXNIP,均可有效抑制HUVECs焦亡。已知C8-Cer能够刺激ROS产生,继续给予抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸(NAC)处理,发现其能阻断C8-Cer诱导的焦亡,并由此得出TXNIP/NLRP3/GSDMD信号通路是ROS介导ECs焦亡的关键途径。

综上所述,氧化应激是介导血管非感染炎症的重要机制,而TXNIP是ROS促炎机制中的关键调控因子,通过与NLRP3炎症小体相互作用,介导ECs焦亡。因此,ROS/TXNIP/NLRP3/GSDMD信号通路的调控可能是治疗心血管相关疾病的重要靶点。

3.1.2 Ox-LDL通过miR-125a-5p/TET2通路介导ECs焦亡

脂质在内皮下积聚直接损害ECs。当内皮损伤时,LDL被氧化为Ox-LDL,黏附于内膜。Ox-LDL通过诱导ROS生成、损伤ECs、激活炎症通路,导致细胞焦亡,是引起AS的重要因素。miRNA也参与焦亡导致的内皮功能障碍,miRNA通过调控靶基因的表达,影响ECs的存活、增殖和迁移^[28]。研究发现,miR-125a-5p在Ox-LDL处理的ECs中过表达,并通过直接靶向抑制TET甲基胞嘧啶双加氧酶2(TET2)的表达,导致异常的mtDNA甲基化和线粒体功能障碍,促进ROS产生,刺激NF- κ B,诱导NLRP3炎症小体并激活Caspase-1,释放促炎因子(如IL-1 β 和IL-18),最终介导ECs焦亡^[36]。因此,通过调控miR-125a-5p和TET2的表达水平

可能为AS的治疗提供新的潜在靶点。

3.1.3 TNF- α 通过Caspase-4/GSDMD和Caspase-4/Caspase-3/GSDME通路介导ECs焦亡

炎症介质可介导内皮功能障碍, TNF- α 被认为是引起PH的经典促炎因子。PH主要由内皮功能障碍引起,在ECs焦亡中通过激活Caspase-1依赖的经典途径和Caspase-11依赖的非经典途径增强血管炎症^[37]。Wu等^[38]研究表明, Caspase-11在PH动物模型中被激活,通过基因敲除或抑制Caspase-11活性,能够明显减缓PH进展。体外通过TNF- α 诱导人肺动脉内皮细胞(human pulmonary artery endothelial cells, HPAECs)焦亡,发现Caspase-4、Caspase-3、GSDMD和GSDME均被激活,沉默Caspase-4能够抑制GSDMD的表达,减少LDH和IL-1 β 的释放。值得注意的是, Caspase-4的沉默还可降低Caspase-3和GSDME-NT的表达,而Caspase-3的沉默仅降低了GSDME-NT的表达,对Caspase-4和GSDMD并无影响,并推测Caspase-4可能在切割GSDME之前激活了Caspase-3。为验证二者之间的作用关系,研究者通过免疫共沉淀法证实了Caspase-4通过激活Caspase-3来调控GSDME-NT的表达,并确定Caspase-4/GSDMD和Caspase-4/Caspase-3/GSDME通路介导的HPAECs焦亡是调节PH中内皮功能障碍和肺血管重构的重要病理机制,为PH的诊断和治疗提供了新的靶点。

3.1.4 LPS通过Caspase-4/5/11-GSDMD和SP1/RCN2/ROS通路介导ECs焦亡

LPS是革兰氏阴性菌外膜的主要组分,在细菌入侵宿主后被释放。LPS先与脂多糖结合蛋白结合,随后被转运至免疫细胞膜表面,结合膜表面辅助受体CD14。CD14将LPS递送至Toll样受体4(TLR4)和髓样分化因子2(MD2)形成蛋白复合体,特异性识别LPS中的脂质A结构,并通过激活Caspase-4/5/11诱导GSDMD依赖性细胞焦亡,进一步推动炎症反应的进程。

LPS能够抑制内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的磷酸化,沉默网钙蛋白2(reticulocalbin 2, RCN2)可减弱此过程。RCN2是动脉管壁细胞基础代谢和氧化脂质诱导产生细胞因子的关键调节因子,参与调节血管炎症,在心血管系统中起重要作用。循环中的RCN2是识别AS的潜在非侵入性生物标志物,高密度脂蛋白(HDL)通过下调ECs中RCN2的表达来预防AS^[39]。Zhao等^[40]研究表明, LPS可通过特异性蛋白1(SP1)/RCN2/ROS信号通路诱导ECs

焦亡, 结果显示 RCN2 基因敲除能够减少 LDH 和 IL-1 β 的释放以及 ROS 的产生, 抑制焦亡相关蛋白 NLRP3、Caspase-1 和 GSDMD 的表达, 同时拮抗 LPS 对 eNOS 磷酸化的抑制作用; 并且, NAC 也可消除 RCN2 对焦亡的影响。另外, 该研究还证实了 SP1 可直接与 RCN2 启动子结合并调控 RCN2, 过表达 RCN2 挽救了 SP1 抑制剂对 LPS 诱导的 HUVECs 焦亡的抑制作用。总之, LPS 可通过多重信号途径介导 ECs 焦亡, RCN2 在这一过程中起重要调控作用, 干预 RCN2 的表达可能是治疗血管炎症和相关疾病的潜在靶标。

3.2 血管平滑肌细胞焦亡

VSMCs 分布于动脉的中膜, 主要负责血管收缩和血压调节, 维持血流正常运行, 在血管重构中起重要作用。病理状态下的 VSMCs 参与多种血管损伤^[41-43], 如在主动脉瘤形成期间, VSMCs 会经历焦亡^[42]和主动脉中层的变性; 在 AS 的病理阶段, VSMCs 焦亡促使其发生表型转换, 失去收缩功能, 削弱纤维帽, 增加斑块的不稳定性^[44]。研究表明, Ox-LDL 可诱导 VSMCs 表达 AIM2, 而 AIM2 的过表达可增加斑块的病变面积, 并激活 Caspase-1/GSDMD 通路促进 VSMCs 焦亡, 进而加重 AS^[45, 46]。

Fang 等^[6]研究表明, GSDMD 对 VSMCs 焦亡和血管重塑有直接影响, GSDMD 基因敲除能减轻高血压导致的血管重构和 Ang II 诱导的主动脉 VSMCs 焦亡; 携带 GSDMD cDNA 的重组腺相关病毒 9 型 (AAV9) 异常表达会加重 Ang II 诱导的小鼠主动脉平滑肌细胞 (MOVAS) 焦亡。另外, 在 TNF- α 诱导的体外模型中, 通过质粒转染或 siRNA 技术也进一步证实了 GSDMD 调控 MOVAS 焦亡。抑制 GSDMD 介导的 VSMCs 焦亡可能是高血压血管重构的潜在治疗靶点。

Fu 等^[42]研究发现 VSMCs 焦亡也是腹主动脉瘤形成的重要病理机制, 并探讨了 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nAChR) 激活对腹主动脉瘤形成的影响及作用机制。通过向载脂蛋白 E 缺陷 (ApoE^{-/-}) 小鼠皮下输注 Ang II, 建立腹主动脉瘤模型, 发现腹主动脉中 GSDMD 和 NLRP3 炎症小体被激活, 血清炎症因子水平升高。激活 $\alpha 7$ nAChR 可抑制 NLRP3 活性, 降低主动脉直径, 保留弹性蛋白的完整性, 降低血管炎症反应。另外, 与野生型小鼠相比, $\alpha 7$ nAChR^{-/-} 小鼠在输注 Ang II 后加重了主动脉损伤并增加了炎症因子的释放。 $\alpha 7$ nAChR 的激活还可抑制 TNF- α 诱导的 MOVAS 的氧化应激, 降低

NLRP3、GSDMD 的表达, 减轻细胞焦亡。并由此推测 $\alpha 7$ nAChR 能够通过阻断 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路, 延缓 Ang II 诱导的小鼠腹主动脉瘤的进展, $\alpha 7$ nAChR 可能是腹主动脉瘤潜在的药物靶点。

GSDMD 与 VSMCs 焦亡在血管重构中的作用现已初步明确, Caspase-1/GSDMD 通路是其主要机制, 但 Caspase-1 上游调控分子及 Gasdermin 家族其他成员的参与尚未充分研究。此外, 已发现一些焦亡通路抑制剂 (如 MCC950、VX-765、FNDC5、姜黄素等) 能够减轻 VSMCs 焦亡、缓解血管重构, 但针对 GSDMD 抑制剂 (如双硫仑、LDC7559、异硫氰酸苯乙酯等) 的研究仍不充分^[44]。因此, 未来的研究重点应聚焦于上游分子的调控, 深入挖掘其他 Gasdermin 家族成员在 VSMCs 焦亡中的潜在功能, 系统研究焦亡抑制剂的作用机制, 特别是在血管重构中的调节作用, 评估其临床应用的可行性, 能够为血管重塑相关疾病的治疗提供新的策略和思路。

3.3 成纤维细胞焦亡

血管外膜已不再被视为单纯的保护和支持结构, 而是调节血管微环境、感知损伤和影响血管疾病发展的中心。AFs 是外膜的主要细胞组分, 也是血管壁中响应炎症和环境刺激的首要细胞, 在特定条件下可以向肌成纤维细胞表型转化, 其分泌的生物活性分子还可调节 VSMCs 的增殖和迁移^[47, 48]。在正常生理条件下, AFs 处于静止未分化状态, 但在激素、炎症、缺氧/缺血、损伤等应激条件下, AFs 最先被激活, 并增殖、迁移至中膜和内膜, 发生表型转换, 迁移的 AFs 增加细胞因子、细胞外基质蛋白 (extracellular matrix, ECM) 和黏附分子的分泌, 直接影响 VSMCs 的张力和管壁结构, 且在血管内膜损伤前即开始发挥作用^[49]。miRNA 是 AFs 与 VSMCs 之间通讯的重要信号分子。研究发现, 自发性高血压大鼠 AFs 来源的外泌体中 miR-135a-5p 的表达增加可以抑制 VSMCs 中 III 型纤联蛋白结构域 5 的表达, 从而促进 VSMCs 的增殖^[50]。越来越多的证据也表明了 AFs 的表型转换参与了 AS、支架植入后管腔再狭窄、PH 和腹主动脉瘤等疾病的发生与发展。通过调控 AFs 的增殖和迁移, 有可能改善血管纤维化、减轻血管重构、减缓血管损伤疾病的进程。AFs 的激活也可能是 AS 的起始因素, 但在晚期 AS 中, AFs 的主要作用是调节炎症和 ECM 的产生, 以及维持斑块结构的完整性和基

质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 产生的动态平衡, 以促进有益的血管重塑, 防止斑块破裂。调节 AFs 活性以控制或逆转 AS 的进展可能是防治 AS 的有效靶点^[51]。已知 IL-1 β 和 IL-18 的激活均促进成纤维细胞的活化。研究表明, Caspase-1 介导的焦亡在纤维化过程中起重要作用, 尤其是在肺纤维化中, 抑制 Caspase-1 可降低 I 型胶原蛋白 (collagen 1, Col-1) 的表达, 而 Col-1 作为 ECM, 由成纤维细胞所分泌^[52]。Ying 等^[53] 证明, Ang II 通过 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路激活肺成纤维细胞并促进胶原沉积, 同时 ROS 和组织蛋白酶 B 作为 NLRP3 的激活剂在促进肺部炎症和纤维化过程中发挥重要作用。

目前, 焦亡在肝脏、肾脏以及肺纤维化中的研究较多, 但在血管纤维化中的研究还尚未深入。焦亡有可能促进 AFs 的表型转换, 加速血管纤维化的进程, 进一步的实验研究和机制探索将有助于揭示血管相关疾病的潜在发病机理, 有望为血管纤维化和重构疾病的治疗提供更精准的指导和依据。

3.4 焦亡加速血管细胞外基质降解

ECM 是血管壁的主要非细胞组分, 具有高度动态的特性, 通过不断合成、降解和交互作用参与调节血管壁微环境, 维持血管稳态^[24]。目前, 在众多水解细胞外基质的蛋白酶中, MMPs 和含 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 (a disintegrin and metallo-proteinase with thrombospondin motifs, ADAMTSs) 为研究的重点领域。这些蛋白酶在血管重构、炎症反应及组织病理性损伤中发挥关键作用。其中, MMP-2、MMP-7、MMP-9 和 MMP-12 主要降解血管中的弹性纤维, MMP-1、MMP-8、MMP-13 和 MMP-18 则主要负责降解胶原蛋白。MMPs 的活性受内源性组织金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs) 的调控, MMPs/TIMPs 比例失调可能导致细胞外基质稳态失衡, 进而影响血管壁微环境。ADAMTSs 家族有 19 个成员, 除 ADAMTS-13 分泌于血浆中外, 其余 ADAMTSs 主要在细胞外基质中发挥作用, 其中 ADAMTS-5 可降解蛋白聚糖。研究表明, 胆固醇能使 MMP-13 和 ADAMTS-5 表达升高, 促进蛋白聚糖和胶原蛋白 II 的降解, 此过程与激活内质网应激有关, 而内质网应激可进一步激活 NLRP3^[54], 诱导焦亡。TNF- α 和 IL-1 β 是公认的驱动 MMPs 和 ADAMTSs 合成和释放的因子^[55], 也与焦亡密切相关。烟酰胺

磷酸核糖转移酶 (nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT) 在哺乳动物体内以 iNAMPT 和 eNAMPT 两种形式存在, 其中, eNAMPT 是炎症反应的重要介质, 在 ECs 中被激活后, 表达上调。NAMPT 的下调通过 NF- κ B 和 MAPK 途径阻断 NLRP3 的启动, 从而减少蛋白聚糖和胶原 II 的降解^[56]。

综上所述可知焦亡能够诱导 ECM 降解, 焦亡释放的炎性介质和细胞内容物在很大程度上参与了 ECM 紊乱, 并且焦亡产生的产物也会破坏 ECM 的抗应激能力, 引起继发性炎症反应。目前, 对于血管 ECM 的认识才刚刚起步, 尤其关于焦亡引起血管外 ECM 紊乱的研究还相对匮乏, 需要进一步深入探索来支撑和论证。

4 结语和展望

近年来, 焦亡在血管壁微环境中的研究取得了重要进展。焦亡通过 Gasdermin 家族蛋白的激活, 诱导炎性因子的释放, 进一步引发内皮功能障碍、血管重构、纤维化以及细胞外基质的降解。这些过程导致血管弹性降低、结构受损和血流动力学改变, 显著增加了心血管疾病的发生风险。但是, 研究仍存在一定的局限性, 具体问题如下: (1) 目前 Caspase-1/4/5/11 介导的经典和非经典焦亡途径已经较为明确, 但关于 Caspase-8 和 Caspase-3 的上游分子调控以及不同刺激下的信号通路整合机制还有待进一步研究; (2) GSDMA/B/C/E 在焦亡中的作用及其在不同组织中的功能尚未完全揭示, 尤其在血管疾病中的研究相对不足; (3) 焦亡在血管纤维化中的机制研究还需要深入探索; (4) 尽管已有一些焦亡抑制剂被发现能够有效缓解血管重构, 但其在血管疾病中的临床应用尚缺乏系统评估。针对这些不足, 未来研究应更加关注焦亡的调控机制、组织特异性以及药物的临床转化, 推动焦亡相关研究向精准医学和个性化治疗方向发展。具体体现为: (1) 深入研究焦亡的上游调控分子和信号通路, 尤其是不同病理状态下的调控机制, 将有助于更精准地干预焦亡过程, 开发靶向治疗药物; (2) 探索不同 Gasdermin 家族成员在心血管疾病中的作用, 揭示焦亡的多样性及其组织特异性功能; (3) 明确焦亡在血管纤维化、重构和 ECM 降解中的具体机制; (4) 开发针对不同 Gasdermin 家族成员的抑制剂, 并通过临床前及临床研究验证其有效性和安全性, 有望为治疗心血管疾病带来突破。

[参 考 文 献]

- [1] Santagostino SF, Assenmacher CA, Tarrant JC, et al. Mechanisms of regulated cell death: current perspectives. *Vet Pathol*, 2021, 58: 596-623
- [2] Imre G. Pyroptosis in health and disease. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, 326: C784-94
- [3] Chen X, Tian PC, Wang K, et al. Pyroptosis: role and mechanisms in cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 897815
- [4] Liang X, Qin Y, Wu D, et al. Pyroptosis: a double-edged sword in lung cancer and other respiratory diseases. *Cell Commun Signal*, 2024, 22: 40
- [5] Ju J, Liu Y, Liang H, et al. The role of pyroptosis in endothelial dysfunction induced by diseases. *Front Immunol*, 2022, 13: 1093985
- [6] Fang Z, Wu G, Sheng J, et al. Gasdermin D affects aortic vascular smooth muscle cell pyroptosis and Ang II-induced vascular remodeling. *Heliyon*, 2023, 9: e16619
- [7] Zahid A, Ismail H, Jin T. Molecular and structural aspects of gasdermin family pores and insights into gasdermin-elicited programmed cell death. *Biochem Soc Trans*, 2021, 49: 2697-710
- [8] Zhu C, Xu S, Jiang R, et al. The gasdermin family: emerging therapeutic targets in diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 87
- [9] Angosto-Bazarrá D, Alarcon-Vila C, Hurtado-Navarro L, et al. Evolutionary analyses of the gasdermin family suggest conserved roles in infection response despite loss of pore-forming functionality. *BMC Biol*, 2022, 20: 9
- [10] 李陈广, 麦凤怡, 梁靖蓉, 等. Gasdermin D蛋白的研究进展. *中国药理学通报*, 2023, 39: 817-22
- [11] Miao R, Jiang C, Chang WY, et al. Gasdermin D permeabilization of mitochondrial inner and outer membranes accelerates and enhances pyroptosis. *Immunity*, 2023, 56: 2523-41. e8
- [12] Zhou Z, He H, Wang K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells. *Science*, 2020, 368: eaaz7548
- [13] Chen Q, Shi P, Wang Y, et al. GSDMB promotes non-canonical pyroptosis by enhancing caspase-4 activity. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11: 496-508
- [14] Zhang JY, Zhou B, Sun RY, et al. The metabolite α -KG induces GSDMC-dependent pyroptosis through death receptor 6-activated caspase-8. *Cell Res*, 2021, 31: 980-97
- [15] Jiang M, Qi L, Li L, et al. The caspase-3/GSDME signal pathway as a switch between apoptosis and pyroptosis in cancer. *Cell Death Discov*, 2020, 6: 112
- [16] Deng W, Bai Y, Deng F, et al. Streptococcal pyrogenic exotoxin B cleaves GSDMA and triggers pyroptosis. *Nature*, 2022, 602: 496-502
- [17] LaRock DL, Johnson AF, Wilde S, et al. Group A Streptococcus induces GSDMA-dependent pyroptosis in keratinocytes. *Nature*, 2022, 605: 527-31
- [18] Defourny J, Aghaie A, Perfettini I, et al. Pejvakin-mediated pexophagy protects auditory hair cells against noise-induced damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 8010-7
- [19] Yang D, He Y, Munoz-Planillo R, et al. Caspase-11 requires the pannexin-1 channel and the purinergic P2X7 pore to mediate pyroptosis and endotoxic shock. *Immunity*, 2015, 43: 923-32
- [20] Burdette BE, Esparza AN, Zhu H, et al. Gasdermin D in pyroptosis. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11: 2768-82
- [21] Sarhan J, Liu BC, Muendlein HI, et al. Caspase-8 induces cleavage of gasdermin D to elicit pyroptosis during *Yersinia* infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115: E10888-97
- [22] Aizawa E, Karasawa T, Watanabe S, et al. GSDME-dependent incomplete pyroptosis permits selective IL-1 α release under Caspase-1 inhibition. *iScience*, 2020, 23: 101070
- [23] 朱毅, 张幼怡, 董尔丹. 血管发育、损伤与修复-稳态与重构. *中国科学:生命科学*, 2022, 52: 603-5
- [24] 高艳香, 郑金刚, 孔炜. 基质微环境和血管稳态. *中国科学:生命科学*, 2022, 52: 671-81
- [25] Qian Z, Zhao Y, Wan C, et al. Pyroptosis in the initiation and progression of atherosclerosis. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 652963
- [26] Lv Y, Jiang Z, Zhou W, et al. Low-shear stress promotes atherosclerosis via inducing endothelial cell pyroptosis mediated by IKK ϵ /STAT1/NLRP3 pathway. *Inflammation*, 2024, 47: 1053-66
- [27] Jia C, Zhang J, Chen H, et al. Endothelial cell pyroptosis plays an important role in Kawasaki disease via HMGB1/RAGE/cathepsin B signaling pathway and NLRP3 inflammasome activation. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 778
- [28] Huang Y, Song C, He J, et al. Research progress in endothelial cell injury and repair. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 997272
- [29] Hajam YA, Rani R, Ganie SY, et al. Oxidative stress in human pathology and aging: molecular mechanisms and perspectives. *Cells*, 2022, 11: 552
- [30] Vringer E, Tait S. Mitochondria and cell death-associated inflammation. *Cell Death Differ*, 2023, 30: 304-12
- [31] Stenberg S, Li J, Gjuvslund AB, et al. Genetically controlled mtDNA deletions prevent ROS damage by arresting oxidative phosphorylation. *Elife*, 2022, 11: e76095
- [32] Hu Q, Zhang T, Yi L, et al. Dihydromyricetin inhibits NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis by activating the Nrf2 signaling pathway in vascular endothelial cells. *Biofactors*, 2018, 44: 123-36
- [33] Yu Y, Wu D M, Li J, et al. Bixin attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing TXNIP/NLRP3 inflammasome activity and activating NRF2 signaling. *Front Immunol*, 2020, 11: 593368
- [34] Jiang J, Shi Y, Cao J, et al. Role of ASM/Cer/TXNIP signaling module in the NLRP3 inflammasome activation. *Lipids Health Dis*, 2021, 20: 19
- [35] Liu F, Zhang Y, Shi Y, et al. Ceramide induces pyroptosis through TXNIP/NLRP3/GSDMD pathway in HUVECs. *BMC Mol Cell Biol*, 2022, 23: 54
- [36] Zeng Z, Chen J, Wu P, et al. OxLDL induces vascular endothelial cell pyroptosis through miR-125a-5p/TET2

- pathway. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 7475-91
- [37] Mulla J, Katti R, Scott MJ. The role of Gasdermin-D-mediated pyroptosis in organ injury and its therapeutic implications. *Organogenesis*, 2023, 19: 2177484
- [38] Wu Y, Pan B, Zhang Z, et al. Caspase-4/11-mediated pulmonary artery endothelial cell pyroptosis contributes to pulmonary arterial hypertension. *Hypertension*, 2022, 79: 536-48
- [39] Li J, Taylor AM, Manichaikul A, et al. Reticulocalbin 2 as a potential biomarker and therapeutic target for atherosclerosis. *Cells*, 2022, 11: 1107
- [40] Zhao J, Liu Z, Chang Z. Lipopolysaccharide induces vascular endothelial cell pyroptosis via the SP1/RCN2/ROS signaling pathway. *Eur J Cell Biol*, 2021, 100: 151164
- [41] Puylaert P, Van Praet M, Vaes F, et al. Gasdermin D deficiency limits the transition of atherosclerotic plaques to an inflammatory phenotype in ApoE knock-out mice. *Biomedicines*, 2022, 10: 1171
- [42] Fu H, Shen Q R, Zhao Y, et al. Activating $\alpha 7nAChR$ ameliorates abdominal aortic aneurysm through inhibiting pyroptosis mediated by NLRP3 inflammasome. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43: 2585-95
- [43] Pang Q, Wang P, Pan Y, et al. Irisin protects against vascular calcification by activating autophagy and inhibiting NLRP3-mediated vascular smooth muscle cell pyroptosis in chronic kidney disease. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 283
- [44] Di C, Ji M, Li W, et al. Pyroptosis of vascular smooth muscle cells as a potential new target for preventing vascular diseases. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, doi: 10.1007/s10557-024-07578-w
- [45] 刘峰涛, 于紫英. 血管平滑肌细胞与动脉粥样硬化斑块稳定性的研究进展. *中国心血管杂志*, 2021, 26: 299-302
- [46] Pan J, Lu L, Wang X, et al. AIM2 regulates vascular smooth muscle cell migration in atherosclerosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497: 401-9
- [47] Ren X S, Tong Y, Qiu Y, et al. MiR155-5p in adventitial fibroblasts-derived extracellular vesicles inhibits vascular smooth muscle cell proliferation via suppressing angiotensin-converting enzyme expression. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9: 1698795
- [48] Chen Y, Chen Y, Jiang X, et al. Vascular adventitial fibroblasts-derived FGF10 promotes vascular smooth muscle cells proliferation and migration *in vitro* and the neointima formation *in vivo*. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 2207-23
- [49] Tinajero MG, Gotlieb AI. Recent developments in vascular adventitial pathobiology: the dynamic adventitia as a complex regulator of vascular disease. *Am J Pathol*, 2020, 190: 520-34
- [50] Tong Y, Ye C, Zheng F, et al. Extracellular vesicle-mediated miR135a-5p transfer in hypertensive rat contributes to vascular smooth muscle cell proliferation via targeting FNDC5. *Vascul Pharmacol*, 2021, 140: 106864
- [51] Kong P, Cui ZY, Huang XF, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 131
- [52] Zhang M, Xin W, Yu Y, et al. Programmed death-ligand 1 triggers PSMCs pyroptosis and pulmonary vascular fibrosis in pulmonary hypertension. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 138: 23-33
- [53] Meng Y, Pan M, Zheng B, et al. Autophagy attenuates angiotensin II-induced pulmonary fibrosis by inhibiting redox imbalance-mediated NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 inflammasome activation. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30: 520-41
- [54] Yan J, Li S, Zhang Y, et al. Cholesterol induces pyroptosis and matrix degradation via mSREBP1-driven endoplasmic reticulum stress in intervertebral disc degeneration. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 803132
- [55] Wang Y, Che M, Xin J, et al. The role of IL-1 β and TNF- α in intervertebral disc degeneration. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110660
- [56] Huang Y, Peng Y, Sun J, et al. Nicotinamide phosphoribosyl transferase controls NLRP3 inflammasome activity through MAPK and NF- κ B signaling in nucleus pulposus cells, as suppressed by melatonin. *Inflammation*, 2020, 43: 796-809