

NLRP3 炎性小体对冠心病患者冠状动脉血管内皮功能的影响*

王久香¹ 胡龙江² 吕湛³ 舒德忠¹ 代小佳² 陈新² 胡鑫渝²

(1. 重庆大学附属涪陵医院药剂科, 重庆 408000; 2. 重庆大学附属涪陵医院心血管内科, 重庆 408000;

3. 川北医学院附属医院心血管内科, 四川 南充 637000)

【摘要】 目的 探讨核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体对冠心病 (CHD) 患者冠状动脉血管内皮功能的影响。方法 选取 2023 年 12 月—2024 年 4 月于重庆大学附属涪陵医院心血管内科收治的 CHD 患者 50 例为 CHD 组, 同时选取重庆大学附属涪陵医院健康体检中心的健康体检者 25 例为对照组。收集所有对象的性别、年龄、吸烟史、BMI、平均动脉压 (MAP)、空腹血糖 (FPG)、血脂等临床资料。采用 RT-qPCR、Western blot 法分别检测外周血单个核细胞 (PBMCs) 中 NLRP3、凋亡相关微粒蛋白 (ASC)、半胱氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1) mRNA 及蛋白水平, ELISA 法检测外周静脉血浆中 IL-1 β 、IL-18 水平及冠状动脉血浆一氧化氮合成酶 (NOS)、内皮素-1 (ET-1) 水平。结果 两组 ASC mRNA、NLRP3、ASC、Caspase-1 蛋白水平及 IL-1 β 、IL-18、NOS、ET-1 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。CHD 组 NLRP3 mRNA 与 IL-18 呈正相关 ($r = 0.340, P = 0.016$), ASC 蛋白与 IL-1 β 、IL-18、ET-1 呈正相关 ($r = 0.508, 0.543, 0.411, P = 0.006, 0.003, 0.030$), Caspase-1 蛋白与 MAP、IL-1 β 、IL-18、ET-1、吸烟呈正相关 ($r = 0.424, 0.470, 0.430, 0.382, 0.474, P = 0.025, 0.012, 0.022, 0.045, 0.011$), 对照组 ASC、Caspase-1 蛋白与 FPG 呈正相关 ($r = 0.654, 0.403, P = 0.000, 0.046$)。CHD 组 IL-18 与 NOS 呈负相关 ($r = -0.304, P = 0.032$), IL-1 β 与 ET-1 呈正相关 ($r = 0.301, P = 0.034$), 对照组中 IL-1 β 、IL-18、NOS、ET-1 之间无相关性。结论 冠心病患者 NLRP3 炎性小体激活, 导致下游过量的 IL-1 β 、IL-18 生成, 进一步使冠状动脉血管内皮细胞 ET-1 释放增加, NO 释放减少, 导致冠状动脉血管内皮功能障碍, 促进冠心病的发生与发展。

【关键词】 NLRP3 炎性小体; 冠心病; 白细胞介素-18; 白细胞介素-1 β ; 血管内皮功能

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2026.04.009

Effect of NLRP3 inflammasome on coronary artery vascular endothelial function in patients with coronary heart disease

WANG Jiuxiang¹, HU Longjiang², LYU Zhan³, SHU Dezhong¹, DAI Xiaojia², CHEN Xin², HU Xinyu²

(1. Pharmacy Department, Chongqing University Fuling Hospital, Chongqing 408000, China;

2. Department of Cardiology, Chongqing University Fuling Hospital, Chongqing 408000, China;

3. Department of Cardiovascular Medicine, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein3 (NLRP3) inflammasome on coronary artery vascular endothelial function in patients with coronary heart disease. **Methods** 50 CHD patients and 25 controls were recruited according to the inclusion criteria. The clinical data including sex, age, smoking history, body mass index (BMI), mean arterial pressure (MAP), fasting plasma glucose (FPG) and blood lipids were collected for analysis. The transcription and expression of NLRP3, apoptosis-associated speck-like protein containing CARD (ASC) and caspase-1 mRNA as well as protein in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in all the groups were evaluated by real-time qPCR and Western blot respectively, and the levels of plasma interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-18 (IL-18), nitric oxide synthase (NOS) and endothelin-1 (ET-1) in all the groups were detected by ELISA

基金项目: 重庆市涪陵区科卫联合医学科研项目 (2023KWLH008)

通信作者: 胡龙江, E-mail: hulongjiang2005@163.com

引用本文: 王久香, 胡龙江, 吕湛, 等. NLRP3 炎性小体对冠心病患者冠状动脉血管内皮功能的影响[J]. 西部医学, 2026, 38(4): 520-525. DOI:

10.3969/j.issn.1672-3511.2026.04.009

assay. **Results** The expression levels of ASC mRNA, NLRP3, ASC, caspase-1 and IL-1 β , IL-18, NOS and ET-1 were significantly different between the two groups ($P < 0.05$). In the CHD group, ASC was positively correlated with IL-1 β , IL-18 and ET-1 ($r = 0.508, 0.543, 0.411, P = 0.006, 0.003, 0.030$), caspase-1 was positively correlated with MAP, IL-1 β , IL-18, ET-1 and smoking ($r = 0.424, 0.470, 0.430, 0.382, 0.474, P = 0.025, 0.012, 0.022, 0.045, 0.011$), NLRP3 mRNA was positively correlated with IL-18 ($r = 0.340, P = 0.016$). In control group, ASC and caspase-1 were positively correlated with FPG ($r = 0.654, 0.403, P = 0.000, 0.046$). There was a negative correlation between IL-18 and NOS in CHD group ($r = -0.304, P = 0.032$), and a positive correlation between IL-1 β and ET-1 ($r = 0.301, P = 0.034$). There was no correlation between IL-1 β , IL-18, NOS and ET-1 in the control group. **Conclusion** In patients with coronary heart disease, NLRP3 inflammasome activation leads to downstream excess IL-1 β and IL-18 production, which further increases the release of ET-1 and decreases the release of NO from coronary vascular endothelial cells, leading to coronary vascular endothelial dysfunction and promoting the occurrence and development of coronary heart disease.

【Key words】 NLRP3 inflammasome; Coronary heart disease; Interleukin-18; Interleukin-1 β ; Vascular endothelial function

冠状动脉硬化性心脏病(Coronary heart disease, CHD)是指冠状动脉管腔狭窄或阻塞造成的心肌细胞缺血、缺氧或坏死而引发的心脏病^[1-2],其发病率和死亡率逐年上升;据推算,2020 年我国 CHD 患者高达 1 139 万,死亡人数高达 1.497 万^[3]。内皮细胞功能障碍不仅在动脉粥样硬化的发生发展以及引发斑块破裂、血栓形成等方面起着关键作用,而且与心血管事件的风险升高密切相关^[4]。内皮细胞具有半透屏障作用,其分泌的内皮素-1(Endothelin 1, ET-1)、一氧化氮(Nitric oxide, NO)具有调节血管收缩与舒张的功能;另外,内皮细胞还具有调节血小板功能、炎症反应以及血管平滑肌细胞的生长与迁移作用^[5]。在 CHD 发生发展过程中,炎症反应使 ET-1 分泌增多,NO 分泌减少,从而导致血管收缩平衡被打破,引起细胞损伤,促进血小板激活、聚集及血栓形成^[4]。已有研究表明,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein3, NLRP3) 炎性小体是一种包含 NLRP3、凋亡相关微粒蛋白(Apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)、半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)的蛋白质复合体,可调节 IL-1 β 和 IL-18 的分泌,参与动脉粥样硬化相关免疫与非感染性炎症反应,在 CHD 的发生发展及斑块的破裂过程中起着重要作用^[6]。NLRP3 炎性小体是否通过影响冠状动脉血管内皮功能参与 CHD 的发生发展目前尚不明确。因此,进一步探索 NLRP3 炎性小体对 CHD 患者冠状动脉血管内皮功能的影响,为 CHD 患者寻找新的防治策略,改善 CHD 患者的预后具有重要意义。本研究通过检测 CHD 患者外周血单个核细胞(Peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)中 NLRP3 炎性小体的表达情况、冠状动脉血浆中一氧化氮合成酶(Nitric oxide synthase, NOS)、ET-1 及外周血浆中

IL-1 β 、IL-18 的水平变化,进一步探讨 NLRP3 炎性小体与 CHD 患者冠状动脉血管内皮功能的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 12 月—2024 年 4 月于重庆大学附属涪陵医院心血管内科收治的 CHD 患者 50 例为 CHD 组。CHD 组纳入标准:①年龄 40~80 岁。②所有患者均经冠状动脉造影确诊为 CHD, CHD 的诊断标准为冠状动脉造影结果显示至少有 1 支主要冠状动脉血管狭窄程度 $\geq 50\%$ 。同时选取重庆大学附属涪陵医院健康体检中心的健康体检者 25 例为对照组。对照组纳入标准:①年龄 40~80 岁。②临床症状不典型,且经冠状动脉造影检查未发现任何可辨认斑块或狭窄,并除外心电图(包括 Holter 检查等)证实的自发性心绞痛或变异型心绞痛患者。③近 1 个月内未服用过阿司匹林、他汀类等降脂药物。排除标准:①自身免疫性疾病,以及 1 月内使用激素、非甾体类抗炎药或免疫抑制剂治疗者。②急慢性感染性疾病及 1 月内服用抗生素者。③近期创伤、肿瘤。④有遗传病及传染病家族史者。⑤移植血管病变者。⑥严重心、肝、肾功能不全等慢性并发症者。本研究获重庆大学附属涪陵医院伦理委员会批准(伦理批件号:2024CDFSFYLYEC-047),所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 基本临床资料收集 统计性别、年龄、吸烟史、平均动脉压(Mean arterial pressure, MAP)、BMI、空腹血糖(Fasting plasma glucose, FPG)、血脂等临床资料。所有对象入组后次日 6:00 时抽取外周静脉血 20 mL,取 4 mL 全血离心,抽取血浆,置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中备用;剩余全血,注入肝素抗凝管, Ficoll-Hypaque 密度梯度分离出 PBMCs。另外,在冠状动脉造影时取冠状动脉全血 4 mL,离心,抽取血浆,亦置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$

冰箱中备用。

1.2.2 RNA 提取及逆转录 采用 RNAisoplus 试剂盒提取人 PBMCs 总 RNA,测定其浓度并检测纯度。利用 PrimeScript™ RTreagentKit 进行逆转录合成 cDNA,引物序列由 TaKaRa 公司合成,见表 1。

表 1 引物序列
Table 1 Primers sequence

基因	正向引物	反向引物
NLRP3	5'-AAAGCCAAGAATC CACAGTGAAC-3'	5'-GGATGCTCTGTAC GGGAAGG-3'
ASC	5'-AGGCATGACAATG CTGCTACAA-3'	5'-CTTTGGTATCGTG GAAGGACTC-3'
Caspase-1	5'-TTGCCTCGCAGGT AAAGGT-3'	5'-CGCATCTTGCTTG GTTG-3'
GAPDH	5'-TGTGCAAAATGCCT CCAGCTC-3'	5'-GTAGAGGCAGGG ATGATGTTCT-3'

1.2.3 RT-qPCR 反应 应用 SYBRPremixExTaq™ II 荧光定量试剂盒进行实时定量 PCR 反应,反应体系及条件参照说明书,反应结束后,作扩增及溶解曲线。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算目的基因的相对表达量。

1.2.4 Western blot 按照 Western blot 及 IP 细胞裂解液试剂盒说明书提取 PBMCs 总蛋白,并采用 BCA 法测定蛋白浓度。取 40 μg 蛋白进行 8% SDS-PAGE 凝胶电泳,裁膜,转膜,BSA-TBS 封闭液封闭 4 h,浸入含蛋白 NLRP3 (1:100)、ASC (1:1 000)、Caspase-1 (2.5 μg/mL)、内参蛋白 GAPDH (1:500) 的一抗稀释液中,4 °C 孵育过夜,洗膜,加入辣根过氧化物酶标记的二抗 (1:5 000),在室温孵育 1 h,洗膜,凝胶成像分析系统避光显影。采用目的蛋白包括 NLRP3、ASC 及 Caspase-1 与内参蛋白的灰度值比值求得各蛋白相对表达量。

1.2.5 ELISA 检测 应用 ELISA 法测定血浆 IL-1β、IL-18、NOS、ET-1 水平,严格参照说明书进行操作。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计量资料符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两两比较采用独立样本 *t* 检验,非正态分布、方差不齐的计量资料数据用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两两比较采用非参数 Mann-Whitney 秩和检验;偏态分布资料与其他变量之间的相关性分析采用 Spearman;计数资料用 (%) 表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料及血脂、血糖水平比较 两组性别、年龄、BMI 等比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);CHD 组吸烟、MAP、TG、VLDL-C 高于对照组,HDL-C 在对照组高于 CHD 组 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组间基本情况及血糖、血脂水平变化比较 [$n, (\bar{x} \pm s)$]

Table 2 Comparison of basic conditions and changes in blood glucose and lipid levels between the two groups

一般资料	对照组 (n=25)	CHD 组 (n=50)	χ^2/t	P
性别(男/女)	14/11	36/14	1.920	0.166
吸烟(是/否)	4/21	20/30 ^①	4.412	0.036
年龄(岁)	59.00±8.18	58.42±8.93	0.273	0.786
BMI(kg/m ²)	24.13±2.54	23.85±3.10	0.395	0.694
MAP (mmHg)	91.28±10.80	98.07±13.46 ^①	-2.191	0.032
FPG(mmol/L)	4.67±0.62	4.76±0.58	-0.619	0.538
TG(mmol/L)	1.19±0.42	1.48±0.77 ^①	-2.104	0.039
TC(mmol/L)	4.17±1.11	4.29±1.26	-0.388	0.699
HDL-C(mmol/L)	1.27±0.32	1.11±0.25 ^①	2.205	0.031
LDL-C(mmol/L)	2.62±0.89	2.85±1.05	-0.880	0.382
VLDL-C(mmol/L)	0.54±0.19	0.67±0.35 ^①	-2.104	0.039

注:与对照组比较,① $P < 0.05$;1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 两组 NLRP3、ASC、Caspase-1 mRNA 水平比较 CHD 组 PBMCs 中 ASC mRNA 水平高于对照组 ($P < 0.05$);两组 NLRP3、Caspase-1 mRNA 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见图 1。

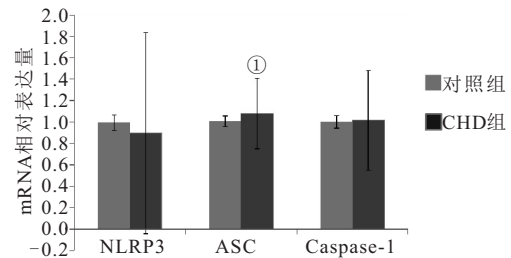


图 1 两组 NLRP3、ASC、Caspase-1 mRNA 表达

Figure 1 mRNA expression of NLRP3, ASC and Caspase-1 in the two groups

注:与对照组比较,① $P < 0.05$ 。

2.3 两组 NLRP3、ASC、Caspase-1 蛋白水平比较 CHD 组 PBMCs 中 NLRP3、ASC、Caspase-1 蛋白水平高于对照组 ($P < 0.05$),见图 2。

2.4 两组血浆 IL-1β、IL-18、NOS、ET-1 水平变化比较 CHD 组 IL-1β、IL-18、ET-1 高于对照组 ($P < 0.05$),CHD 组 NOS 低于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.5 两组 NLRP3、ASC、Caspase-1 与表 2、3 各变量 Spearman 相关性分析 CHD 组 ASC 蛋白与 IL-1β、IL-18、ET-1 呈正相关 ($r = 0.508, 0.543, 0.411, P = 0.006, 0.003, 0.030$),Caspase-1 蛋白与 MAP、IL-1β、IL-18、ET-1、吸烟呈正相关 ($r = 0.424, 0.470, 0.430, 0.382, 0.474, P = 0.025, 0.012, 0.022, 0.045, 0.011$),NLRP3 mRNA 与 IL-18 呈正相关 ($r = 0.340, P = 0.016$),对照组 ASC、Caspase-1 蛋白与 FPG 呈正相关 ($r = 0.654, 0.403, P = 0.000, 0.046$),见表 4。

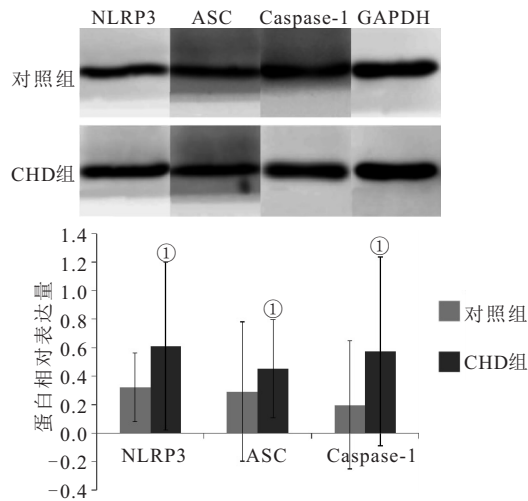


图 2 两组 NLRP3、ASC、Caspase-1 表达

Figure 2 Expressions of NLRP3, ASC and Caspase-1 in the two groups

注:与对照组比较,① $P < 0.05$ 。

表 3 两组 IL-1 β 、IL-18、NOS、ET-1 水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of levels of IL-1 β , IL-18, NOS and ET-1 between the two groups

变量	对照组	CHD 组	<i>t</i>	<i>P</i>
IL-1 β (ng/L)	12.59 \pm 2.93	25.22 \pm 2.54 ^①	-19.246	<0.001
IL-18(ng/L)	49.69 \pm 10.40	100.59 \pm 13.51 ^①	-16.526	<0.001
NOS(μ mol/L)	22.91 \pm 2.39	13.25 \pm 2.78 ^①	-15.597	<0.001
ET-1(ng/L)	70.81 \pm 19.16	139.62 \pm 17.62 ^①	-15.487	<0.001

注:与对照组比较,① $P < 0.05$ 。

表 4 两组 NLRP3、ASC、Caspase-1 与表 2、3 各变量 Spearman 相关性分析

Table 4 Spearman correlation analysis of NLRP3, ASC, Caspase-1 and their mRNA in the two groups with the variables in Table 2 and 3

变量	对照组			CHD 组		
	相关因子	<i>r</i>	<i>P</i>	相关因子	<i>r</i>	<i>P</i>
NLRP3 mRNA	—	—	—	IL-18	0.340	0.016
ASC mRNA	—	—	—	—	—	—
Caspase-1 mRNA	—	—	—	—	—	—
NLRP3 蛋白	—	—	—	—	—	—
	FPG	0.654	<0.001	IL-1 β	0.508	0.006
ASC 蛋白	—	—	—	IL-18	0.543	0.003
	—	—	—	ET-1	0.411	0.030
	FPG	0.403	0.046	MAP	0.424	0.025
	—	—	—	IL-1 β	0.470	0.012
Caspase-1 蛋白	—	—	—	IL-18	0.430	0.022
	—	—	—	ET-1	0.382	0.045
	—	—	—	吸烟	0.474	0.011

2.6 两组 IL-1 β 、IL-18、NOS、ET-1 之间 Spearman 相关性分析 CHD 组 IL-1 β 与 ET-1 呈正相关($r = 0.301, P = 0.034$), IL-18 与 NOS 呈负相关($r = -0.304, P = 0.032$), 对照组 IL-1 β 、IL-18、NOS、ET-1 之间无相关性($P > 0.05$), 见表 5。

表 5 两组 IL-1 β 、IL-18、NOS、ET-1 之间 Spearman 相关性分析

Table 5 Spearman correlation analysis of IL-1 β , IL-18, NOS and ET-1 between the two groups

变量	对照组			CHD 组		
	相关因子	<i>r</i>	<i>P</i>	相关因子	<i>r</i>	<i>P</i>
IL-1 β	EF-1	0.173	0.408	ET-1	0.301	0.034
IL-18	NOS	-0.012	0.956	NOS	-0.304	0.032
NOS	IL-18	-0.012	0.956	IL-18	-0.304	0.032
ET-1	IL-1 β	0.173	0.408	IL-1 β	0.301	0.034

3 讨论

CHD 的发生发展与冠状动脉内皮细胞功能紊乱及机体炎症反应密切相关^[7-8]。NLRP3 炎性小体参与机体无菌炎症反应, 从而促进冠状动脉粥样硬化的发生发展, 但是否与冠状动脉内皮细胞功能紊乱相关目前尚不清楚。因此, 本研究通过探讨 NLRP3 炎性小体对 CHD 患者冠状动脉血管内皮功能的影响, 为进一步开辟 CHD 新的治疗方式奠定基础。

NLRP3 炎性小体是先天免疫系统的天然组成部分, 由 NLRP3、ASC 和无活性的 Caspase-1 前体组成。NLRP3 是 NLRP3 炎性小体多种蛋白质复合体中最核心的组成部分, 通常情况 NLRP3 处于自身抑制状态, 当病原入侵或存在某种病理状态, NLRP3 被激活。ASC 是其衔接蛋白, 与 NLRP3 及 Caspase-1 前体结合, 并介导 NLRP3 激活 Caspase-1, 而 Caspase-1 是其效应蛋白, 被激活后使促炎细胞因子如 IL-1 β 和 IL-18 的前体转化为活性形式, 引起细胞焦亡, 从而放大炎症反应和组织损伤^[9-12]。在 CHD 小鼠模型中使用 NLRP3 靶向抑制剂的临床前研究表明, 抑制 NLRP3 炎性小体的激活可减少炎症损伤和抑制心肌重构^[13-16]。

IL-1 是典型的促炎细胞因子, 在先天免疫应答中起着重要作用, 其中 IL-1 β 是 IL-1 家族中研究最多的细胞因子, 存在于冠状动脉管腔、血管内皮细胞及巨噬细胞中, 可通过促进血管平滑肌细胞增殖及迁移, 促进细胞外基质沉积, 促进血小板活化及释放, 促进斑块破裂及血栓形成等机制促进 CHD 的发生发展^[17-20]。同时 IL-1 β 可诱导 IL-6 的产生, IL-6 可介导急性期炎症反应, 增加 C 反应蛋白、纤维蛋白原与纤溶酶原抑制剂, 进而参与动脉粥样硬化性血栓的形成^[21]。而斑块破裂及血栓形成, 将刺激更多的巨噬细胞活化及 NLRP3 炎性小体激活, 形成恶性循环, 使斑块体积更大, 稳定性更差, 进而增加 CHD 的发生率和死亡率。有研究^[22-23]显示 IL-1 阻滞剂可有效减少冠状动脉血管斑块, 降低心血管疾病的风险及发病率, 包括心肌梗死、心力衰竭、急性心肌炎和复发性心包炎。

IL-18 是 IL-1 家族的另一成员,与动脉粥样斑块的不稳定性密切相关,作为一种多效能促炎细胞因子,在炎症级联反应中起着重要作用。IL-18 不仅通过刺激 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 等细胞因子的表达,进而加重炎症级联反应,而且通过刺激 IFN- γ 的产生;诱导单核细胞和血管内皮细胞中基质金属蛋白酶的扩增,促进炎症反应,并可能导致纤维帽变薄及易损斑块的破裂,降低斑块的稳定性;诱导冠状动脉平滑肌细胞增殖与迁移;诱导内皮细胞凋亡等机制促进冠心病的发生发展^[24]。研究发现血浆中 IL-18 升高的水平与 CHD 的严重程度相关,在小鼠模型中,用 IL-18 抗体处理可减少梗死面积^[25]。

血管内皮细胞分泌大量具有相反作用的活性物质,包括 NO 和 ET-1 等。NO 是一种内皮舒张因子,内皮细胞可以通过胞内存在的一氧化氮合酶(NOS),调节 NO 的合成和分泌。NO 能够减少氧化低密度脂蛋白对血管壁的损伤;抑制血小板聚集、粘附于血管内皮细胞;抑制血管内皮细胞增殖;降低心肌舒张张力,使冠状动脉血流量增加等机制抑制 CHD 的发生发展。ET-1 是缩血管物质,血浆 ET-1 水平升高,可通过引起冠状动脉痉挛,导致冠状动脉血流明显下降,加重心肌缺血损伤;刺激平滑肌细胞 DNA 合成,促进血管平滑肌增生等机制促进 CHD 的发生发展^[4]。NLRP3 炎性小体被各种因素激活后将诱导大量的促炎因子 IL-1 β 、IL-18 以活性形式释放,促进炎症反应,而冠状动脉内皮血管炎症可使冠状动脉 NO 和 ET-1 产生失衡,导致血管内皮功能障碍,血管舒张和收缩不平衡,张力增加,冠状动脉血管壁增厚,管腔变窄,常引起冠状动脉痉挛,从而导致心肌灌注调节能力降低,斑块稳定性降低,甚至破裂,促进血小板聚集及血栓形成,诱发或加重 CHD^[26-28]。而血管内皮功能障碍将进一步促进 IL-1 β 分泌与活化,进一步触发炎症反应,由此可见,内皮功能障碍与炎症反应相互促进,这些均与冠状动脉急性闭塞及持续性心肌缺血相关^[29]。Rong 等^[30]研究发现 miR-22 通过抑制 NLRP3 炎性小体通路可降低细胞凋亡率,增加细胞活性,降低炎症细胞因子水平,减少对内皮细胞的伤害,从而保护 CHD 大鼠的内皮细胞。

本研究发现 CHD 组 PBMCs 中 ASC mRNA 水平显著高于对照组($P < 0.05$),提示 NLRP3 炎性小体在 CHD 患者中部分组分在转录水平即表达增加。进一步提取 PBMCs 总蛋白,并测定 NLRP3 炎性小体组成分子相关蛋白即 NLRP3、ASC、Caspase-1 在 PBMCs 中的浓度,同时测定血浆 IL-1 β 、IL-18 水平。发现 CHD 组 PBMCs 中 NLRP3、ASC、Caspase-1 蛋白水

平显著高于对照组($P < 0.05$),且 CHD 组 IL-1 β 、IL-18 表达水平显著高于对照组($P < 0.05$)。提示在 CHD 患者中,在固有免疫系统发挥正常免疫功能的 NLRP3 炎性小体的调控失去平衡性,NLRP3 炎性小体被激活,导致过量的促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-18 生成,进一步通过下游信号转导通路,引发一系列炎症级联反应,参与冠状动脉血管炎性损伤。为了明确两组患者冠状动脉血管内皮功能,我们测定两组患者冠状动脉血浆 ET-1 和 NOS,发现 CHD 组血浆 ET-1 显著高于对照组($P < 0.05$),NOS 显著低于对照组($P < 0.05$),提示 CHD 患者冠状动脉血管内皮细胞功能失调,血浆缩血管物质增加,血管舒张因子减少,使冠状动脉血管收缩和舒张不平衡,导致冠状动脉血管内皮细胞功能紊乱。

为了进一步明确 NLRP3 炎性小体与各危险因素及冠状动脉血管内皮功能的相关性,我们对两组患者 PBMCs 中 NLRP3、ASC、Caspase-1 及其 mRNA 表达与各危险因素及血浆 IL-1 β 、IL-18、ET-1、NOS 之间进行 Spearman 相关性分析结果显示,CHD 组 ASC 蛋白与 IL-1 β 、IL-18、ET-1 呈正相关(均 $P < 0.05$),Caspase-1 蛋白与 MAP、IL-1 β 、IL-18、ET-1 呈正相关($P < 0.05$),NLRP3 mRNA 与 IL-18 呈正相关($P < 0.05$),提示在 CHD 患者中,发挥正常免疫功能的 NLRP3 炎性小体成分表达增加并被激活后,调控失衡,促使 IL-18、IL-1 β 、ET-1 过量生成。两组 PBMCs 中 NLRP3、ASC、Caspase-1 及其 mRNA 与各危险因素及血浆 IL-1 β 、IL-18、ET-1、NOS 之间的相关性不完全一致,提示激活 NLRP3 炎性小体各成分的危险因素不尽相同,NLRP3 炎性小体被激活后,对下游各细胞因子的表达的影响亦不尽相同。本研究进一步分析两组 IL-1 β 、IL-18、NOS、ET-1 之间 Spearman 相关性分析,发现 CHD 组 IL-18 与 NOS 呈负相关($P < 0.05$),IL-1 β 与 ET-1 呈正相关($P < 0.05$),对照组中 IL-1 β 、IL-18、NOS、ET-1 之间无相关性($P > 0.05$),提示在 CHD 患者中 NLRP3 炎性小体被激活,导致下游过量的 IL-1 β 、IL-18 生成,诱导炎症和氧化应激,继而引发血管内皮功能障碍,使冠状动脉血管内皮细胞 ET-1 释放增加,NO 释放减少,促进 CHD 的发生与发展。

4 结论

本研究表明 NLRP3 炎性小体、IL-1 β 、IL-18 与冠状动脉血管内皮功能障碍密切相关,NLRP3-ASC-Caspase-1—IL-18/IL-1 β —ET-1/NO 信号轴参与 CHD 的发生与发展,为进一步阐明 NLRP3 炎性小体与冠状动脉内皮功能障碍的具体调控通路奠定基础,

可能为心血管疾病的防治开辟新的途径。本研究并未对 NLRP3 炎性小体影响冠状动脉内皮细胞功能的具体分子机制进行探讨,且病例数较少,下一步我们将增大样本量,进一步深入研究。

【参考文献】

- [1] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第 2 版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(6):1-130. DOI:10.12037/YXQY.2018.06-01.
- [2] 何双成,刘雨薇,谭高,等. 秋水仙碱对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者超敏 C 反应蛋白与其他炎症标志物影响的 Meta 分析[J]. 药物流行病学杂志,2026,35(2):182-191.
- [3] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 中国循环杂志,2023,38(6):583-612. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2023.06.001
- [4] MEDINA-LEYTE D J, ZEPEDA-GARCÍA O, DOMÍNGUEZ-PÉREZ M, *et al.* Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutical approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3850.
- [5] KOTLYAROV S. Diversity of lipid function in atherogenesis: a focus on endothelial mechanobiology[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11545.
- [6] 胡龙江,周音频,曹运兰,等. NLRP3 炎性小体与冠心病的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志,2018,26(3):281-286.
- [7] OLSEN M B, GREGERSEN I, SANDANGER Ø, *et al.* Targeting the inflammasome in cardiovascular disease[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2022, 7(1): 84-98.
- [8] OIKONOMOU E, SIASOS G, TSIGKOU V, *et al.* Coronary artery disease and endothelial dysfunction: novel diagnostic and therapeutic approaches[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(7): 1052-1080.
- [9] TOLDO S, ABBATE A. The role of the NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(4): 219-237.
- [10] TOLDO S, MEZZAROMA E, BUCKLEY L F, *et al.* Targeting the NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 236: 108053.
- [11] MEZZAROMA E, ABBATE A, TOLDO S. NLRP3 inflammasome inhibitors in cardiovascular diseases[J]. *Molecules*, 2021, 26(4): 976.
- [12] PAGLIARO P, PENNA C. Inhibitors of NLRP3 inflammasome in ischemic heart disease: focus on functional and redox aspects[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(7): 1396.
- [13] ZENG W Y, WU D B, SUN Y X, *et al.* The selective NLRP3 inhibitor MCC950 hinders atherosclerosis development by attenuating inflammation and pyroptosis in macrophages[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19305.
- [14] ZHAO M M, ZHANG J S, XU Y, *et al.* Selective inhibition of NLRP3 inflammasome reverses pressure overload-induced pathological cardiac remodeling by attenuating hypertrophy, fibrosis, and inflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 108046.
- [15] 赵景宏,刘涛,乔彦,等. miR-223-3P 通过抑制 NLRP3 炎性小体的活化减轻心肌细胞损伤[J]. 西部医学,2022,34(2):205-210.
- [16] 岳荣川,卢圣忠,罗瑜,等. NLRP3 介导的细胞焦亡在大鼠心肌缺血/再灌注损伤中的作用[J]. 西部医学,2021,33(3):330-335.
- [17] TONG Y Q, WANG Z H, CAI L, *et al.* NLRP3 inflammasome and its central role in the cardiovascular diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 4293206.
- [18] TAKAHASHI M. NLRP3 inflammasome as a key driver of vascular disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(2): 372-385.
- [19] SCHUNK S J, KLEBER M E, MÄRZ W, *et al.* Genetically determined NLRP3 inflammasome activation associates with systemic inflammation and cardiovascular mortality[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(18): 1742-1756.
- [20] ABBATE A, TOLDO S, MARCHETTI C, *et al.* Interleukin-1 and the inflammasome as therapeutic targets in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2020, 126(9): 1260-1280.
- [21] RIDKER P M, RANE M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2021, 128(11): 1728-1746.
- [22] HETTWER J, HINTERDOBLER J, MIRITSCH B, *et al.* Interleukin-1 β suppression dampens inflammatory leucocyte production and uptake in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(13): 2778-2791.
- [23] BONAVENTURA A, MORONI F, GOLINO M, *et al.* IL-1 blockade in cardiovascular disease: an appraisal of the evidence across different inflammatory paradigms[J]. *Minerva Cardiol Angiol*, 2024, 72(5): 477-488.
- [24] JIA X M, BUCKLEY L, SUN C, *et al.* Association of interleukin-6 and interleukin-18 with cardiovascular disease in older adults: atherosclerosis Risk in Communities study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2023, 30(16): 1731-1740.
- [25] BAHRAMI A, SATHYAPALAN T, SAHEBKAR A. The role of interleukin-18 in the development and progression of atherosclerosis[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(9): 1757-1774.
- [26] BAI B C, YANG Y Y, WANG Q, *et al.* NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 776.
- [27] THEOFILIS P, SAGRIS M, OIKONOMOU E, *et al.* Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7): 781.
- [28] WU J M, SHYY M, SHYY J Y J, *et al.* Role of inflammasomes in endothelial dysfunction[J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(24): 4958-4972.
- [29] DRI E, LAMPAS E, LAZAROS G, *et al.* Inflammatory mediators of endothelial dysfunction[J]. *Life*, 2023, 13(6): 1420.
- [30] RONG J F, XU J J, LIU Q, *et al.* Anti-inflammatory effect of up-regulated microRNA-221-3p on coronary heart disease via suppressing NLRP3/ASC/pro-caspase-1 inflammasome pathway activation[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(12): 1478-1491.

(收稿日期:2024-11-18;修回日期:2025-10-13;编辑:黎仕娟)