



(扫描二维码查看原文)

· 新进展 ·

非编码 RNA 调控的细胞焦亡在动脉粥样硬化中作用机制的研究进展

郭旭男¹, 边云飞², 张玥¹, 余浩媛¹, 于晓朴¹

【摘要】 细胞焦亡是一种以焦孔素家族蛋白为效应蛋白的炎症程序性细胞死亡方式, 近来研究发现焦亡可能同动脉粥样硬化的发生、进展、转归密切相关。非编码 RNA 主要包括微小 RNA、长链非编码 RNA 和环状 RNA, 可通过多种方式调控细胞焦亡相关分子。本文主要对非编码 RNA 调控细胞焦亡在动脉粥样硬化中作用机制的最新进展进行综述, 旨在为动脉粥样硬化发病机制和诊疗研究提供新思路。

【关键词】 动脉粥样硬化; 非编码 RNA; 细胞焦亡; 综述

【中图分类号】 R 543.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.282

郭旭男, 边云飞, 张玥, 等. 非编码 RNA 调控的细胞焦亡在动脉粥样硬化中作用机制的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (12): 136-140. [www.syxnf.net]

GUO X N, BIAN Y F, ZHANG Y, et al. Research progress of mechanism of non-coding RNA-regulated pyroptosis in atherosclerosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (12): 136-140.

Research Progress of Mechanism of Non-coding RNA-regulated Pyroptosis in Atherosclerosis GUO Xunan¹, BIAN Yunfei², ZHANG Yue¹, YU Haoyuan¹, YU Xiaopu¹

1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

2. Department of Cardiovascular, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: BIAN Yunfei, E-mail: sydeyyunfeibian@163.com

【Abstract】 Pyroptosis is an inflammatory programmed cell death which use gasdermin family proteins as effector proteins. Recent studies have revealed that pyroptosis may be related to the occurrence, progression and outcome of atherosclerosis. Non-coding RNAs mainly include micro RNAs, long non-coding RNAs and circle RNAs, which can regulate pyroptosis in various ways. In this paper, the latest progress in the mechanism of non-coding RNA-regulated pyroptosis. This article reviews mechanism of non-coding RNA-regulated pyroptosis in atherosclerosis, aiming to provide new ideas for the study of the pathogenesis and diagnosis of atherosclerosis.

【Key words】 Atherosclerosis; Non-coding RNAs; Pyroptosis; Review

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 引起的心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是全球居民死亡的主要原因, 目前临床多认为炎症反应与细胞死亡参与了 AS 的病理生理过程。细胞焦亡又称炎症性细胞死亡, 是一种依赖焦孔素家族蛋白形成质膜膜孔的可调控且伴有炎症反应的程序性细胞死亡方式, 主要特点为细胞质膜快速形成直径为 10~15 nm 的膜孔, 可致使细胞离子梯度破坏, 进而导致细胞水肿、破裂, 促进细胞内容物及促炎因子释放^[1], 形态上表现为细胞坏死、凋亡, 主要表现于单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、平滑肌细胞 (smooth muscle cells, SMC)、血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC)、心肌细胞及其他细胞类型, 与 AS 的发生发展密切相关^[2]。根据天冬氨酸蛋白水

解酶 (cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase) 的不同可将细胞焦亡分为 Caspase-1 依赖的经典途径和非 Caspase-1 依赖的非经典途径。在细胞焦亡 Caspase-1 依赖的经典途径中, 细胞可在高脂、高糖、高三酰甘油、缺氧、机械剪切力^[3]等刺激下通过病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和危险相关分子模式 (danger-associated molecular patterns, DAMPs) 激活模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs), 组装形成炎症小体后招募并活化 Caspase-1, 而活化的 Caspase-1 一方面可以促进前体白介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-18 成熟, 另一方面可通过剪切焦孔素 D (gasdermin D, GSDMD) 并寡聚化其氨基端产物而介导质膜膜孔形成, 进而引发细胞焦亡^[4]。有研究表明, Caspase-1 依赖的巨噬细胞、VEC、SMC 焦亡经典途径参与了 AS 的病理生理过程^[5]。

人类基因组在转录水平上极为活跃, 但仅约 1.9% 的基因序列被转录为蛋白质, 其他则被转录为非编码 RNA (non-

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (8207022039)

1.030000 山西省太原市, 山西医科大学

2.030000 山西省太原市, 山西医科大学第二医院心血管内科

通信作者: 边云飞, E-mail: sydeyyunfeibian@163.com

coding RNAs, ncRNAs)^[6]。ncRNAs 主要包括微小 RNA (micro RNAs, miRNAs)、长链非编码 RNAs (long non-coding RNAs, LncRNAs)、环状 RNA (circle RNAs, circRNAs), 其中 miRNAs 长度介于 18~24 个核苷酸单位, 主要通过反义抑制 mRNA 的 3' 非翻译区 (3' untranslated regions, 3' UTR) 沉默基因表达而发挥作用^[7]; LncRNA 是一种长度 > 200 个核苷酸单位的 ncRNA, 可作为竞争性内源 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA) 与 miRNA 的互补结合位点结合, 而后通过海绵吸附到下游靶基因的 3' UTR 来调控基因表达^[8]; circRNAs 是一种以共价键形成闭环结构的高度保守的 ncRNAs 类型, 其作用机制主要包括充当 miRNA 海绵、结合 RNA 结合蛋白进行调控转录、编码蛋白质等^[9]。虽然近年关于细胞焦亡的相关研究较多, 但其炎症小体的激活机制、相关信号通路、主要效应因子等仍需进一步明确。本文就 ncRNAs 调控的 VEC、巨噬细胞、SMC 焦亡在 AS 中的潜在机制进行探讨, 以期 AS 提供新的治疗靶点。

1 ncRNAs 调控的 VEC 焦亡在 AS 中的潜在机制

VEC 具有影响血液流动性、抗血栓形成、维持血管通透性、调控单核淋巴细胞等功能, 其损伤和死亡可破坏血管内皮的完整性, 被认为是 AS 的始动环节。在 AS 病理条件下, VEC 中的 PRRs 感知到危险因素而形成炎症小体, 释放炎症因子, 进而破坏血管内皮的完整性, 加快脂质沉积、单核细胞聚集、SMC 迁移等一系列病理过程, 进而引发细胞焦亡。氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 是 AS 的危险因素之一, 可通过损伤 VEC 而参与 AS 的进展^[10]。LI 等^[11]实验发现, miRNA-30c-5p 通过抑制 FOXO3 表达而减轻 ox-LDL 诱导的人主动脉内皮细胞 (human aorta epithelial cells, HAECs) 焦亡。ZHANG 等^[12]在经 ox-LDL 处理的 HAECs 中发现, LncRNA 及海绵 miRNA-223 可上调 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体表达, 促进内皮细胞焦亡, 而褪黑素则通过抑制 LncRNA MEG3 表达而减少 AS 模型小鼠主动脉斑块形成和减轻炎症反应, 起到抗 AS 的作用。WU 等^[13]研究表明, 阿托伐他汀可通过 LncRNA NEXN-AS1/NEXN 信号通路而减少内皮细胞焦亡。ox-LDL 诱导 VEC 焦亡可能参与了 AS 的早期阶段, 而药物治疗可能就是通过抗细胞焦亡途径而发挥疗效, 但目前其分子机制仍需进一步明确。ZENG 等^[14]研究发现, 高脂血症和高血糖患者 miRNA-125a-5p 基因表达升高, 其通过抑制甲基胞嘧啶双加氧酶 2 (tet methylcytosine dioxygenase 2, TET2) 表达导致 DNA 甲基化异常, 进而引起线粒体功能障碍、活性氧积聚、核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 激活、炎症小体的激活核成熟, 最终促进细胞焦亡。CHENG 等^[15]研究发现, hsa_circ_0068087 可靶向结合 miRNA-197 而调控 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /NF- κ B/NLRP3 信号通路, 促进高糖诱导 VEC 焦亡。LncRNAs 肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT-1) 最初在小细胞肺癌中被发现, 后续研究发现其可参与细胞增殖、自噬、焦亡等病理生理过程, 可在低氧、高糖、氧化应激下增多^[16]。2015 年 PUTHANVEETIL 等^[17]使

用不同水平的葡萄糖处理人脐静脉内皮细胞, 发现 LncRNA MALAT1 表达升高, 其可促进炎症因子释放, 而使用干扰小 RNA (small interfering RNA, siRNA) 干扰 MALAT1 表达则可减轻炎症反应。而后 FENG 等^[18]研究发现, LncRNA MALAT1 可通过诱导 ceRNA 与 miRNA-146 结合促进炎症因子分泌; SONG 等^[19]使用高糖刺激 EA.Hy926 人 VEC 发现, LncRNA MALAT1 通过诱导 ceRNA 与 miRNA-22 结合, 上调 NLRP3 炎症小体表达, 进而促进高糖诱导 VEC 焦亡。由此可见, 在高糖诱导 VEC 焦亡中, LncRNA MALAT1 作为枢纽基因可调控多种 miRNA, 这可能是 AS 的关键治疗靶点。

除 AS 经典危险因素外, 血流动力学在 AS 的发生发展中也起到了重要作用, 主要包括血压和剪切应力。miRNA-181b-5p 是一种具有机械敏感性的 miRNA, XU 等^[3]研究表明, 低剪切应力会降低 miRNA-181b-5p 表达, 通过 STAT-3 信号通路激活 NLRP3 炎症小体, 进而促进 VEC 焦亡及 AS 的发生。多种细胞死亡参与了 AS 的病理生理过程, 但细胞自噬在 AS 发展中也起到了重要的保护作用, 且促进细胞自噬可减轻线粒体损伤所致的炎症反应^[20]。WANG 等^[21]研究发现, miRNA-103 作为细胞自噬的调控因子, 在 H₂O₂ 诱导的氧化应激人冠状动脉内皮细胞中通过促进细胞自噬而抑制细胞焦亡, 这为 AS 与细胞死亡的研究提供了新思路。此外, VEC 焦亡与 AS 的关系在动物实验中也得到了一定验证。BAI 等^[22]使用 AS 小鼠模型证实了 miRNA-302c-3p 通过抑制 VEC 焦亡而减少斑块内脂质沉积。ZHOU 等^[23]研究表明, miRNA-495 通过抑制 NLRP3 炎症小体而减轻心肌 VEC 缺血再灌注损伤和炎症反应。

综上, ncRNA 可通过响应多种 PAMPs、DAMPs 而参与 VEC 焦亡调控, 而细胞焦亡所致血管内皮受损可进一步加快脂质、单核细胞沉积, 促进 AS 发生发展, 故明确细胞焦亡的信号通路及调控因素有助于 AS 的早期预防与治疗。

2 ncRNAs 调控的巨噬细胞焦亡在 AS 中的潜在机制

巨噬细胞作为体内数量最多、种类最多的白细胞之一, 既可作为抗炎递质修复受损组织, 又可作为促炎细胞加重炎症反应。根据功能和表型, 可将巨噬细胞分为促炎的 M1 型和抗炎的 M2 型, 可通过表达清道夫受体、吞噬脂质、形成泡沫细胞、分泌炎症因子、放大炎症级联反应等参与 AS 的发生发展及转归^[24]。有研究表明, 在 AS 患者体内可发现大量死亡的巨噬细胞^[25]。AS 早期, 巨噬细胞凋亡和自噬通常被认为可减缓疾病进展, 但中、晚期巨噬细胞焦亡则与细胞坏死、易损斑块形成密切相关^[26], 因此对于巨噬细胞焦亡的机制研究尤为重要。

ox-LDL 可促使巨噬细胞向泡沫细胞转化, 且与巨噬细胞的炎症反应密切相关^[24]。有研究发现, LncRNA H19 可以减轻 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 细胞焦亡^[27]。GUO 等^[28]实验证实, 干扰素调节因子 1 (interferon regulatory factor 1, IRF-1) 可通过促进 m6A 修饰而抑制 circ_0029589 表达, 进而促进 ox-LDL 诱导巨噬细胞焦亡。WANG 等^[29]使用经 ox-LDL 处理的 THP1 细胞发现, miRNA-9 通过 JAK1/STAT 信号通路抑制细胞核内 NF- κ B p56 和细胞质内 NF- κ B 与 I κ B α 磷

酸化,进而抑制 NLRP3 炎性小体激活并减少细胞焦亡。故笔者通过 starBase 数据库^[30]预测经 ox-LDL 处理的 LncRNA XIST 基因可能通过 miRNA-9/JAK1/STAT1 信号通路促进细胞焦亡。LncRNA 核旁斑组装转录本 1 (nuclear pa-raspeckle assembly transcript 1, NEAT1) 位于细胞核中, FU 等^[31]指出, LncRNA NEAT1 可调控 ox-LDL 诱导的巨噬细胞炎症和脂质代谢。随后 CHEN 等^[32]在 RAW264.7 细胞模型中发现, ox-LDL 以剂量-时间依赖的方式上调 LncRNA NEAT1 表达, 且其可与 miRNA-128 结合而促进巨噬细胞焦亡, 敲除 LncRNA NEAT1 可抑制 CD36 的表达和泡沫细胞形成。同期, WANG 等^[33]通过 ox-LDL 处理的 THP-1 细胞证实了 LncRNA NEAT1 通过海绵 miRNA-342-3p 促进巨噬细胞焦亡。此外, miRNA-33 也被证实可导致巨噬细胞内活性氧积聚, 激活 NLRP3 炎性小体, 进而促进细胞焦亡^[34]。白藜芦醇是一种天然的抗 AS 药物, 可通过 miRNA-200a/Nrf2/GSDMD 信号通路抑制 ox-LDL 诱导巨噬细胞焦亡^[35]。HAN 等^[36]研究发现, 芥子酸 (sinapic acid, SA) 可通过抑制 LncRNA MALAT1 表达而减轻巨噬细胞焦亡, 延缓 AS 进展, 但 SA 可抑制 LncRNA MALAT1 表达的具体机制仍需进一步验证。SONG 等^[37]的动物实验表明, miRNA-181a 可通过靶向结合 MEK1 而影响 ERK/NF- κ B 信号通路调控细胞焦亡。YIN 等^[38]通过动物、细胞实验表明, miRNA-155 可通过影响 ERK1/2 信号通路而促进 ox-LDL 诱导巨噬细胞焦亡, 进而导致 AS。

综上, 巨噬细胞焦亡在 AS 的发生发展中可能发挥了重要作用, 而 ncRNA 主要通过调节脂质代谢而参与巨噬细胞焦亡。但目前对于巨噬细胞焦亡的研究多集中于细胞实验, 其对 AS 影响的研究仍处于初步阶段, 其分子作用机制仍需进一步明确。本课题组拟结合细胞、动物实验深入探讨脂肪组织来源外泌体内 miRNA-33 调控巨噬细胞内 NLRP3 炎性小体的机制, 以期为临床治疗 AS 提供新思路。

3 ncRNAs 调控的 SMC 焦亡在 AS 中的潜在机制

在 AS 患者中, SMC 从动脉壁中间层向内膜迁移, 其产生的胶原蛋白和弹性蛋白覆盖斑块并形成纤维帽。研究表明, ncRNAs 可调控 SMC 的增殖、迁移、表型转化和细胞外基质、细胞因子的分泌^[39]。PAN 等^[40]研究发现, 细胞焦亡相关黑素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2) 炎性小体可通过促进 SMC 迁移而影响斑块形成。而其在后续研究中发现, 在 AS 动物和 ox-LDL 处理的 SMC 模型中 AIM2 炎性小体表达增高, 且与 NF- κ B 信号通路相关^[41]。牙龈卟啉菌在 AS 的发生发展中具有关键作用, 但其具体机制尚未明确, LIU 等^[42]研究发现, circRNA PPP1CC 通过竞争性结合 miRNA-103a-3p 和 miRNA-107 而参与牙龈卟啉菌脂多糖诱导的 SMC 焦亡, 进而引发 AS。目前临床对 SMC 焦亡的研究较少, 其与 AS 的具体机制仍需进一步明确。

4 小结

ncRNA 作为潜在的生物学标志物和治疗靶点参与多种细胞焦亡调控, 其可能作为不同细胞焦亡间的“桥梁”而在 AS 中发挥重要作用, 但 ncRNAs 调控细胞焦亡的具体机制仍需进一步探究。

作者贡献: 郭旭男进行文章的构思与设计, 撰写及修订论文; 边云飞、张玥进行文章的可行性分析; 余浩媛、于晓朴进行文献/资料收集、整理; 边云飞负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25 (3): 486-541. DOI: 10.1038/s41418-017-0012-4.
- [2] XU Y J, ZHENG L, HU Y W, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 476: 28-37. DOI: 10.1016/j.cca.2017.11.005.
- [3] XU X S, YANG Y, WANG G F, et al. Low shear stress regulates vascular endothelial cell pyroptosis through miR-181b-5p/STAT-3 axis [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236 (1): 318-327. DOI: 10.1002/jcp.29844.
- [4] BROZ P, PELEGRIÑ P, SHAO F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20 (3): 143-157. DOI: 10.1038/s41577-019-0228-2.
- [5] HE X, FAN X H, BAI B, et al. Pyroptosis is a critical immune-inflammatory response involved in atherosclerosis [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105447. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105447.
- [6] PIOVESAN A, ANTONAROS F, VITALE L, et al. Human protein-coding genes and gene feature statistics in 2019 [J]. *BMC Res Notes*, 2019, 12 (1): 315. DOI: 10.1186/s13104-019-4343-8.
- [7] HOLOCH D, MOAZED D. RNA-mediated epigenetic regulation of gene expression [J]. *Nat Rev Genet*, 2015, 16 (2): 71-84. DOI: 10.1038/nrg3863.
- [8] HE D, ZHENG J, HU J, et al. Long non-coding RNAs and pyroptosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 504: 201-208. DOI: 10.1016/j.cca.2019.11.035.
- [9] AUFIERO S, RECKMAN Y J, PINTO Y M, et al. Circular RNAs open a new chapter in cardiovascular biology [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16 (8): 503-514. DOI: 10.1038/s41569-019-0185-2.
- [10] MALEKMOHAMMAD K, BEZSONOV E E, RAFIEIAN-KOPAEI M. Role of lipid accumulation and inflammation in atherosclerosis: focus on molecular and cellular mechanisms [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 707529. DOI: 10.3389/fcvm.2021.707529.
- [11] LI P, ZHONG X M, LI J, et al. MicroRNA-30c-5p inhibits NLRP3 inflammasome-mediated endothelial cell pyroptosis through FOXO3 down-regulation in atherosclerosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503 (4): 2833-2840. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.049.
- [12] ZHANG Y, LIU X, BAI X, et al. Melatonin prevents endothelial cell pyroptosis via regulation of long noncoding RNA MEG3/miR-223/NLRP3 axis [J]. *J Pineal Res*, 2018, 64 (2). DOI: 10.1111/jpi.12449.

- [13] WU L M, WU S G, CHEN F, et al. Atorvastatin inhibits pyroptosis through the lncRNA NEXN-AS1/NEXN pathway in human vascular endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 293: 26–34. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.033.
- [14] ZENG Z L, CHEN J J, WU P, et al. OxLDL induces vascular endothelial cell pyroptosis through miR-125a-5p/TET2 pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (5): 7475–7491. DOI: 10.1002/jcp.27509.
- [15] CHENG J, LIU Q, HU N, et al. Downregulation of hsa_circ_0068087 ameliorates TLR4/NF- κ B/NLRP3 inflammasome-mediated inflammation and endothelial cell dysfunction in high glucose conditioned by sponging miR-197 [J]. *Gene*, 2019, 709: 1–7. DOI: 10.1016/j.gene.2019.05.012.
- [16] YAN Y Y, SONG D D, SONG X J, et al. The role of lncRNA MALAT1 in cardiovascular disease [J]. *IUBMB Life*, 2020, 72 (3): 334–342. DOI: 10.1002/iub.2210.
- [17] PUTHANVEETIL P, CHEN S L, FENG B, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates hyperglycaemia induced inflammatory process in the endothelial cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19 (6): 1418–1425. DOI: 10.1111/jcmm.12576.
- [18] FENG L L, XIN W N, TIAN X L. MALAT1 modulates miR-146's protection of microvascular endothelial cells against LPS-induced NF- κ B activation and inflammatory injury [J]. *Innate Immun*, 2019, 25 (7): 433–443. DOI: 10.1177/1753425919861427.
- [19] SONG Y X, YANG L X, GUO R W, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes high glucose-induced human endothelial cells pyroptosis by affecting NLRP3 expression through competitively binding miR-22 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509 (2): 359–366. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.12.139.
- [20] DONG Y, CHEN H W, GAO J L, et al. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 136: 27–41. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.09.001.
- [21] WANG Y R, SONG X J, LI Z B, et al. MicroRNA-103 protects coronary artery endothelial cells against H₂O₂-induced oxidative stress via BNIP3-mediated end-stage autophagy and antipapoptosis pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8351342. DOI: 10.1155/2020/8351342.
- [22] BAI B C, YANG Y Y, JI S X, et al. MicroRNA-302c-3p inhibits endothelial cell pyroptosis via directly targeting NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3 in atherosclerosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (9): 4373–4386. DOI: 10.1111/jcmm.16500.
- [23] ZHOU T, XIANG D K, LI S N, et al. MicroRNA-495 ameliorates cardiac microvascular endothelial cell injury and inflammatory reaction by suppressing the NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49 (2): 798–815. DOI: 10.1159/000493042.
- [24] WILLIAMS J W, GIANNARELLI C, RAHMAN A, et al. Macrophage biology, classification, and phenotype in cardiovascular disease: JACC macrophage in CVD series (part 1) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (18): 2166–2180. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2148.
- [25] MARTINET W, COORNAERT I, PUYLAERT P, et al. Macrophage death as a pharmacological target in atherosclerosis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 306. DOI: 10.3389/fphar.2019.00306.
- [26] KAVURMA M M, RAYNER K J, KARUNAKARAN D. The walking dead: macrophage inflammation and death in atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28 (2): 91–98. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000394.
- [27] LIU S, XU D S, MA J L, et al. LncRNA H19 mitigates oxidized low-density lipoprotein induced pyroptosis via caspase-1 in RAW 264.7 cells [J/OL]. *Inflammation*, 2021. [2021-09-18]. <https://link.springer.com/10.1007/s10753-021-01511-1>. DOI: 10.1007/s10753-021-01511-1.
- [28] GUO M, YAN R, YAO H M, 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. DOI: 10.1155/2019/2917128.
- [29] WANG Y, HAN Z H, FAN Y Q, et al. MicroRNA-9 inhibits NLRP3 inflammasome activation in human atherosclerosis inflammation cell models through the JAK1/STAT signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41 (4): 1555–1571. DOI: 10.1159/000470822.
- [30] YANG J H, LI J H, SHAO P, et al. starBase: a database for exploring microRNA-mRNA interaction maps from Argonaute CLIP-Seq and Degradome-Seq data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39 (Database issue): D202–209. DOI: 10.1093/nar/gkq1056.
- [31] FU N H, CHENG J S, WANG Y, et al. NEAT1 regulates oxidized low-density lipoprotein-induced inflammation and lipid uptake in macrophages via paraspeckle formation [J/OL]. *Molecular Medicine Reports*, 2017. [2021-03-01]. <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2017.8211>. DOI: 10.3892/mmr.2017.8211.
- [32] CHEN D D, HUI L L, ZHANG X C, et al. NEAT1 contributes to ox-LDL-induced inflammation and oxidative stress in macrophages through inhibiting miR-128 [J/OL]. *J Cell Biochem*, 2018. [2021-07-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30203508/>. DOI: 10.1002/jcb.27541.
- [33] WANG L, XIA J W, KE Z P, et al. Blockade of NEAT1 represses inflammation response and lipid uptake via modulating miR-342-3p in human macrophages THP-1 cells [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (4): 5319–5326. DOI: 10.1002/jcp.27340.
- [34] XIE Q Y, WEI M, ZHANG B, et al. MicroRNA 33 regulates the NLRP3 inflammasome signaling pathway in macrophages [J/OL]. *Molecular Medicine Reports*, 2017. [2021-03-06]. <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2017.8224>. DOI: 10.3892/mmr.2017.8224.

- [35] MU Z Y, ZHANG H L, LEI P. Piceatannol inhibits pyroptosis and suppresses oxLDL-induced lipid storage in macrophages by regulating miR-200a/Nrf2/GSDMD axis [J]. Biosci Rep, 2020, 40 (9): BSR20201366. DOI: 10.1042/BSR20201366.
- [36] HAN Y, QIU H, PEI X, et al. Low-dose sinapic acid abates the pyroptosis of macrophages by downregulation of lncRNA-MALAT1 in rats with diabetic atherosclerosis [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2018, 71 (2): 104-112. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000550.
- [37] SONG J Y, YANG S N, YIN R H, et al. MicroRNA-181a regulates the activation of the NLRP3 inflammatory pathway by targeting MEK1 in THP-1 macrophages stimulated by ox-LDL [J]. J Cell Biochem, 2019, 120 (8): 13640-13650. DOI: 10.1002/jcb.28637.
- [38] YIN R H, ZHU X Y, WANG J, et al. MicroRNA-155 promotes the ox-LDL-induced activation of NLRP3 inflammasomes via the ERK1/2 pathway in THP-1 macrophages and aggravates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. Ann Palliat Med, 2019, 8 (5): 676-689. DOI: 10.21037/apm.2019.10.11.
- [39] LEEPER N J, MAEGDEFESSEL L. Non-coding RNAs: key regulators of smooth muscle cell fate in vascular disease [J]. Cardiovasc Res, 2018, 114 (4): 611-621. DOI: 10.1093/cvr/cvx249.
- [40] PAN J Y, LU L, WANG X Y, et al. AIM2 regulates vascular smooth muscle cell migration in atherosclerosis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497 (1): 401-409. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.094.
- [41] PAN J Y, HAN L, GUO J, et al. AIM2 accelerates the atherosclerotic plaque progressions in ApoE^{-/-} mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 498 (3): 487-494. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.03.005.
- [42] LIU J, WANG Y, LIAO Y, et al. Circular RNA PPP1CC promotes porphyromonas gingivalis-lipopolysaccharide-induced pyroptosis of vascular smooth muscle cells by activating the HMGB1/TLR9/AIM2 pathway [J]. J Int Med Res, 2021, 49 (3): 300060521996564. DOI: 10.1177/0300060521996564.

(收稿日期: 2021-08-09; 修回日期: 2021-11-12)

(本文编辑: 李越娜)

· 指南 · 共识 · 标准 ·

《2021 GOLD 慢性阻塞性肺疾病全球倡议: COPD 诊断、治疗与预防全球策略》之管理关键点 (二)

3 COPD 合并症管理关键点

(1) COPD 常合并其他疾病, 对预后具有显著影响。(2) 总体来说, 合并症的存在不应改变 COPD 的治疗方案, 并且合并症应按照常规标准进行治疗, 而与 COPD 的存在无关。(3) 肺癌常见于 COPD 患者中, 是导致患者死亡的主要原因。(4) 心血管疾病是 COPD 常见且重要的合并症。(5) 骨质疏松和抑郁/焦虑是 COPD 常见的重要合并症, 常被漏诊, 并与不良的健康状况和预后相关。(6) 胃食管反流与 COPD 急性加重风险增加和健康状况差有关。(7) 当 COPD 是多种疾病护理计划的一部分时, 应注意确保治疗的简便性并最大限度地减少多药物治疗。

4 COVID-19 疫情防控期间 COPD 患者的管理关键点

(1) COPD 患者如果出现新的或加重的呼吸系统症状, 如发热和/或任何其他可能与 COVID-19 相关的症状, 即使这些症状较轻, 也应该检查是否可能感染了严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2)。(2) 患者应按照医嘱继续使用口服和吸入性药物治疗 COPD, 因为没有证据表明在 COVID-19 流行期间应该改变 COPD 治疗药物。(3) 在社区 COVID-19 流行期间, 肺功能检查应限制使用, 仅限紧急或必须通过检查以诊断 COPD 的患者, 和/或评估介入治疗或手术患者的肺功能状态。(4) 物理上的距离和防护, 或适当的隔离, 不应导致社会孤立和不活动。患者可通过远程沟通方式与朋友和家人保持联系, 继续保持活动, 并应该确保其有足够的药物。(5) 应鼓励患者使用权威可信的资源获取有关 COVID-19 及其管理的医疗信息。(6) 远程 (电话/虚拟/在线) 对 COPD 患者进行随访指导, 并提供打印清单。

(来源: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>)