

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.08.009
文章编号: 1005-8982 (2023) 08-0050-06

动脉粥样硬化专题·综述

AIM2炎症小体在动脉粥样硬化中的研究进展*

于莉莉¹, 孟中华², 王婷婷¹, 王莉³, 宋玉莹¹, 陈玉善³, 尚莎莎³

(1.河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450099; 2.新乡市第一人民医院 全科医学科, 河南 新乡 453000; 3.河南中医药大学第一附属医院 心脏中心, 河南 郑州 450008)

摘要: 炎症小体一直是动脉粥样硬化(AS)研究的重点, 既往研究主要集中在NLRP3的作用机制上。近年来, 一种参与天然免疫的胞质感受器AIM2进入视野, 可识别dsDNA并诱发细胞焦亡, 在平滑肌细胞、内皮细胞、巨噬细胞中均有表达, 多维度参与AS的发生、发展。AIM2炎症小体在AS中的作用尚不明确, 其在AS中的病理、生理机制需要进一步探究。该文通过总结AIM2炎症小体的结构、生物学特性、调节因素, 综述其在AS领域中的研究进展, 以期AS的防治提供新的理念。

关键词: 动脉粥样硬化; AIM2炎症小体; 生物学特性; 细胞焦亡
中图分类号: R543.5 **文献标识码:** A

Research progress on the role of AIM2 inflammasome in atherosclerosis*

Yu Li-li¹, Meng Zhong-hua², Wang Ting-ting¹, Wang Li³, Song Yu-ying¹, Chen Yu-shan³, Shang Sha-sha³
(1. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450099, China; 2. Department of General Medicine, The First People's Hospital of Xinxiang, Xinxiang, Henan 453000, China; 3. Heart Center, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450008, China)

Abstract: Inflammasome has been the focus of atherosclerosis (AS) research, and previous studies have been centered on the role of NLRP3. In recent years, AIM2, a cytoplasmic receptor involved in innate immunity, has come into view. It can recognize dsDNA and induce pyroptosis. It is widely expressed in smooth muscle cells, endothelial cells and macrophages, and is involved in the occurrence and development of AS in multiple aspects. The role of AIM2 inflammasome in AS remains unclear, and its pathophysiological mechanism in AS needs to be further explored. In this review, the structure, biological characteristics and regulatory factors of AIM2 inflammasome are summarized, and the research progress of AIM2 inflammasome in the field of AS is discussed, aiming to provide novel insights for the prevention and treatment of AS by targeting AIM2 inflammasome.

Keywords: atherosclerosis; AIM2 inflammasome; biological characteristics; pyroptosis

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是一种大动脉无菌性、慢性免疫炎症性疾病,其易损斑块破裂导致血栓形成,是引起心血管急性事件的主要原

因。冠状动脉血管壁中的细胞死亡可引发并触发斑块破裂,形成血栓^[1]。细胞焦亡是先天免疫系统引发的细胞死亡形式,炎症小体激活是细胞焦亡重

收稿日期: 2022-07-26

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金(No: 81803940); 河南省中医管理局中医药科学研究专项课题(No: 2019ZY1004, No: 2019JDZX2044, No: 2022JDZX026)

[通信作者] 陈玉善, E-mail: rain1363371126@126.com; Tel: 13598003856

要组成部分^[2]。先天性免疫受体黑色素瘤缺乏因子(absent in melanoma 2, AIM2)最初是从人类黑色素瘤细胞中分离出来的,已被鉴定为一种新型炎症体激活蛋白,与免疫炎症、AS及多种疾病的发展有关。AIM2可直接结合双链DNA(dsDNA)并启动凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1(Caspase-1)的募集以组装多蛋白炎症体复合物,导致白细胞介素-1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β)、IL-18的成熟和活化,诱发细胞焦亡^[3]。尽管学者们针对AIM2进行了相关研究,但AIM2炎症小体在AS中的作用机制知之甚少。故笔者将讨论AIM2的生物学特性以及其在AS中的作用机制,为防治AS提供新思路。

1 AIM2的生物学特性

AIM2感知细胞溶质DNA是抵抗细菌和病毒感染的关键宿主防御机制^[4]。AIM2通过识别进入胞质的病原体dsDNA或细胞异位dsDNA,向衔接蛋白ASC发出下游信号,引发强烈促炎反应。AIM2基础状态时主要在脾脏、小肠和在外周血表达,且可以快速诱导AIM2表达,但可能不参与直接调节转录过程。

1.1 AIM2的基本结构

AIM2是属于造血干扰素(Interferon, IFN)诱导的HIN-200家族成员,由位于人类染色体1q22上的AIM2基因(1 485 kb)编码。AIM2有1 032个碱基对的开放阅读框,相当于344个氨基酸残基组成,分子大小约为39 487 Da^[5]。AIM2具有2个重要结构域,1个是由1束细丝聚合而成的N末端pyrin结构域(PYD),另1个是与dsDNA结合的C末端HIN-200结构域,带正电荷,可与糖磷骨架通过静电相互作用^[6]。PYD是6个卷曲的 α 螺旋形成的球状结构,属于死亡结构域超家族的成员^[7],AIM2炎症小体组装通过同型PYD-PYD相互作用的构象变化,参与炎症或细胞凋亡的生物学过程^[8]。AIM2的HIN结构域之间的拓扑排列高度保守,HIN结构域又包含2个寡核苷酸/寡糖结合折叠的亚结构域,是长度为70~150个氨基酸的小结构基序,它们之间通过螺旋-环-螺旋结构的长连接体连接,具有非常保守的三维结构。寡核苷酸/寡糖结合折叠常见于参与细胞凋亡或炎症的蛋白质中,并参与蛋

白质间相互作用,形成大的信号复合物^[9]。AIM2的HIN结构域通过寡核苷酸/寡糖结合折叠与dsDNA的2条链结合,并通过PYD与ASC相互作用以激活Caspase-1,导致细胞焦亡。

1.2 AIM2炎症小体的组装与激活

AIM2生物学、病理学作用与AIM2炎症小体的组装和激活有关。AIM2以序列独立的方式识别dsDNA,且以长度依赖的方式决定AIM2炎症体的活化及其动力学和大小^[10]。1个HIN在dsDNA上的足迹是8~9 bp,以约30 nmol的亲和力与20 bp dsDNA结合,80 bp的dsDNA是激活AIM2炎症体所需的最小长度,而200 bp是最佳长度^[9]。在稳态条件下,AIM2中PYD和HIN结构域之间的分子相互作用,可维持自身抑制状态^[11]。细胞质中核DNA的存在会导致AIM2炎症小体激活,且炎症小体核膜不稳定,在核纤层蛋白成熟过程中,引起核DNA的瞬时暴露,释放的DNA被AIM2检测到,导致AIM2炎症小体的组装和活化。

AIM2主要是由上游分子成核的螺旋组装,上游蛋白通过同型PYD-CARD相互作用使下游蛋白单向聚合成核,即有核聚合机制。AIM2的HIN结构域N端远离DNA结合表面,其PYD不直接接触dsDNA,AIM2和ASC两种蛋白质的同型PYD相互作用,募集ASC,促进AIM2的HIN结构域与dsDNA结合,使AIM2炎症体寡聚化^[12]。dsDNA与HIN结构域结合后,PYD从HIN结构域移位并进入ASC,PYD可作为“核”将ASC组装成丝状结构,其中ASC和PYD形成细丝的“茎”^[13]。炎症体内ASC的CARD局部浓度升高诱导其自身的丝状聚合寡聚化,寡聚体协调下游ASC的丝状结构和随后的AIM2炎症体小信号传导,这些细丝形成多个Caspase-1激活位点,激活位点和Caspase-1相互作用聚合成核,最终形成AIM2炎症小体,触发细胞焦亡^[14]。随着对AIM2炎症小体组装结构和机制等最新进展的研究不断加深,针对炎症体调节疾病的新疗法陆续出现,然而目前对其动力学原理了解甚少,具体机制仍需不断挖掘。

1.3 AIM2炎症小体与细胞焦亡

AIM2是HIN-200家族中唯一能与ASC特异性相互作用的成员。当AIM2炎症小体激活后,ASC作为重要的衔接分子起作用,将效应蛋白Caspase-1

募集到炎症体复合物中,通过二聚化和自蛋白水解转化为具有蛋白水解活性的 Caspase-1,切割焦孔素 D(Gasdermin D, GSDMD)释放 GSDMD-Nter 片段,其在质膜上聚合形成细胞毒性孔道,破坏细胞膜的完整性,诱发细胞焦亡,细胞内容物的释放^[15]。同时, AIM2 通过激活 Caspase-1 将 IL-1 β 、IL-18 前体催化成其活化形式 IL-1 β 和 IL-18,加剧细胞焦亡^[16]。研究证明, AIM2 炎症小体具有诱导 Caspase-8 依赖性细胞凋亡的新功能,在 Caspase-1 缺陷小鼠中, AIM2 炎症小体可通过促进 Caspase-8 活化,导致 Caspase-1 非依赖性细胞死亡,引发细胞坏死性凋亡^[17]。 AIM2 炎症小体可同时导致细胞焦亡和细胞凋亡,两者之间的平衡由细胞中 DNA 的量决定,细胞凋亡较细胞焦亡需要更低的转染 DNA 浓度,具有更高的激活阈值^[18]。

1.4 AIM2 炎症小体的激活因素

AIM2 炎症小体的激活源于天然的胞质 dsDNA, dsDNA 可能来自入侵的微生物,包括细菌、病毒、受损的细胞核或线粒体。有证据证实线粒体功能障碍是 AIM2 炎症小体激活的驱动因素,可增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,而线粒体衍生的 ROS 也刺激 AIM2 炎症小体的激活,导致恶性循环^[19]。胆固醇含量升高引起线粒体呼吸减弱,激活 AIM2 炎症小体,而高密度脂蛋白被证明可阻断上述过程,这为高密度脂蛋白调节 AIM2 炎症体激活提供了 1 个假定的作用^[20]。 AIM2 炎症小体在细菌和病毒感染的反应中起着不可或缺的作用,如肺炎链球菌、嗜肺军团菌和金黄色葡萄球菌激活增加 AIM2 炎症小体表达^[21]。多种病毒,如小鼠巨细胞病毒、痘苗病毒、人乳头瘤病毒 16、乙型肝炎病毒、肠道病毒等以 AIM2 依赖方式诱导 Caspase-1 活化和 IL-1 β 分泌^[22]。一些参与细胞氧化还原的关键转录因子,如 TANK 结合激酶 1、核因子 κ B 抑制剂激酶相关激酶、干扰素调节因子 3、核因子 E2 相关因子等,通过 ASC 形成和 Caspase-1 活化,调节细胞因子和趋化因子的产生,促进白细胞募集,激活 AIM2 炎症小体^[23]。在脂多糖刺激的情况下, LncRNA 核富集转录物 1 通过促进 ASC 聚合,增强 AIM2 炎症小体的组装和活化^[24]。此外,通过激活 Toll 样受体 2 和 Toll 样受体 4 信号通路、环磷酸鸟苷-腺苷合成酶-干扰素刺激基因信号通路也可上调 AIM2 炎症小体的表达与

激活^[25]。

随着研究的不断深入,越来越多影响 AIM2 激活的因素被发现,任何胞质 dsDNA 都可能与 AIM2 结合并激活 AIM2 炎症小体。 AIM2 炎症小体的异常激活可促进自身炎症疾病、癌症、神经变性和心脏代谢紊乱,因此,需要适宜的调节水平来维持激活和抑制之间的平衡。

2 AIM2 炎症小体调控 AS 的研究进展

AIM2 通过增加炎症小体依赖性细胞因子浓度在炎症疾病中发挥重要作用。 AIM2 炎症小体可在 AS 形成的背景下被广泛激活,研究者在人类 AS 斑块坏死核心附近发现高表达的 AIM2 后,逐步揭开了 AIM2 炎症小体在 AS 中的致病功能。 AIM2 的高表达与 AS 后期 dsDNA 沉积增加有关,在 AS 晚期,坏死细胞释放的 dsDNA 可能激活 AIM2 炎症小体,并释放导致 AS 的细胞因子^[26-27]。

2.1 AIM2 炎症小体与平滑肌细胞

PAN 等^[28]使用易患 AS 的 APOE^{-/-}小鼠高脂喂养 4 个月,过表达 AIM2 后,发现小鼠 AS 病变面积增大,且 AS 斑块中的 GSDMD 活性和 DNA 片段化增加。实验证明,不同水平氧化低密度脂蛋白以时间依赖方式,通过 NF- κ B 信号通路增加 AIM2 表达, AIM2 通过 ASC、Caspase-1 途径促进 VSMC 中 GSDMD-N 的表达,加速 VSMC 的细胞焦亡^[26,29]。 AIM2 过表达加重 AS 的机制可能是通过上调 TGF- β /SMAD 通路,促进血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)的募集、迁移实现的。 AIM2 炎症小体激活导致细胞间黏附分子 1、基质金属蛋白酶 2 的表达能力增强,参与血管重塑期间的 VSMC 表型转化,促进 SMC 迁移。 AIM2 基因缺失导致 VSMC 的炎症反应、迁移减少,降低 SMC 从收缩到合成表型的转化能力,减轻 AS 病变程度^[29-30]。在 AIM2^{-/-}小鼠中以及 AIM2 的药理学抑制实验中显示,抑制 AIM2 表达可减少细胞焦亡,降低病变易损性的组织病理学特征, AIM2 低表达刺激损伤性胶原沉积、纤维帽增厚、坏死核心尺寸减小、SMC 死亡减少,延缓不稳定斑块形成^[31]。通过抑制 AIM2 减少 AS 病变中 IL-1 β 和 IL-18 水平,也体现了 AIM2 在介导细胞焦亡中的作用^[31]。综上,这些研究支持 AIM2 诱导 VSMC 细胞焦亡,并且更易使

AS生成不稳定斑块。AIM2可作为治疗靶点值得进一步探索,未来的研究重点在于AIM2激活的作用及其药理抑制,可能会揭示出治疗AS的新概念。

2.2 AIM2炎症小体与内皮细胞

HAKIMI等^[27]在颈动脉和主动脉的内皮细胞(endothelial cell, EC)中检测到AIM2,特别是在AS患者颈动脉病变的坏死核心和主动脉新生血管中,EC通过上调AIM2的表达来响应炎症信号,表明AIM2在血管炎症中起作用。LÜSEBRINK等^[32]为了研究AIM2激活在血管生物学中的作用,首先用AIM2配体poly(dA:dT)刺激人主动脉冠状内皮细胞,AIM2 mRNA的表达显著升高,这可能和AIM2炎症小体激活后导致EC细胞焦亡有关。接着他们使用ApoE^{-/-}小鼠,注射poly(dA:dT)复制慢性血管损伤模型,模型主动脉斑块中EC的水平随ROS的积累而升高,IL-6、IL-18和IL-1 β 水平以及内皮损伤的标志物内皮细胞微粒的数量均明显升高,表明AIM2的激活诱导全身炎症反应并扰乱损伤后的EC的再生,加剧AS斑块的发展^[27,32]。关于EC与AIM2炎症小体相关性的研究数据较少,两者之间的具体机制尚不明晰,需要学者们更深层次地挖掘潜在机制。AIM2炎症小体是AS的参与者,在AS的发生、发展中起推动作用,进一步研究AIM2炎症小体的抑制剂或者研发针对其下游事件的阻断剂,可能对靶向治疗AS有重要的社会意义与医学价值。

2.3 AIM2炎症小体与巨噬细胞

当巨噬细胞中NLRP3被敲除时,AIM2作为一种代偿因子诱导巨噬细胞中Caspase-1依赖性的细胞焦亡,这种作用主要是由线粒体功能障碍释放AIM2炎症小体上游反应物ROS介导的。ROS增加可导致线粒体DNA氧化损伤、双链DNA断裂,激活AIM2炎症小体,使下游炎症物质升高^[33-34]。FIDLER等^[35]研究发现NLRP3和AIM2炎症小体均可在Jak2^{V^F}巨噬细胞中被激活,但AIM2炎症小体在促进体内病变中占主导地位,Jak2^{V^F}巨噬细胞增殖导致DNA复制应激,激活AIM2炎症小体,加重AS斑块进展。巨噬细胞的增殖依赖于IL-1 β 增加,并由外调节蛋白激酶和蛋白激酶B信号介导,而AIM2炎症小体激活可能与IFN- γ 在蛋白酪氨酸激酶(janus kinase, JAK)-信号传导激活因子信号传导的下游被诱导有关^[36]。Jak2^{V^F}小鼠中炎症体组分Caspase-1、Caspase-11同时

缺失,逆转了炎症体产物IL-1 β 的增加,致使巨噬细胞积聚减少、坏死核心变小、纤维帽厚度增加,导致斑块稳定性增加,血栓形成减少^[34-36]。AIM2^{-/-}的Jak2^{V^F}小鼠中,炎症巨噬细胞随着GSDMD降低而下降,通过抑制细胞焦亡,缩小Jak2^{V^F}小鼠中坏死核心大小,延缓AS病变^[35]。以上研究表明,研究AIM2炎症小体激活和抑制的作用与机制,有助于完善靶向抑制AS方案,是保证健康的新治疗策略。

3 AIM2炎症小体抑制剂

尽管AIM2炎症小体的病理作用尚未完全阐明,但针对抑制AIM2炎症小体的相关研究也提供了可观成果。有研究表明,用七氟醚可以通过miR-219a依赖性机制下调心肌组织中AIM2的表达,显著减少AS中细胞因子应答和AS斑块,减小心肌梗死面积^[37]。蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂——氧化苯肼可使巨噬细胞中IL-1 β 释放、减弱细胞焦亡,其机制可能通过抑制ASC酪氨酸去磷酸化,共同抑制了AIM2炎症小体和NLRP3炎症小体的激活^[38]。红葡萄藤叶提取物的产物EFLA 945通过阻止DNA进入巨噬细胞,抑制ASC寡聚化和Caspase-1活化,减少其下游效应物IL-1 β 和IL-18的释放来抑制AIM2炎症体激活,降低炎症反应^[39]。化合物J114通过抑制巨噬细胞中ASC斑点的形成,减少ASC与NLRP3或AIM2之间的相互作用,从而抑制炎症小体激活,但对NLRP3和AIM2寡聚化及一些上游事件没有影响^[40]。以上药物在降低炎症反应、抑制细胞焦亡、延缓斑块进展、治疗AS上有一定的选择性及有效性。然而,目前被发现的相关抑制药物,大多基于结构的药物设计或高通量筛选找到的潜在靶标,并未在临床得到有效验证。长期以来,学者们对炎症小体的研究多集中在NLRP3,关于AIM2炎症小体抑制剂的研究较少,其治疗AS的特异性及高效性仍未可知,AIM2特异性抑制剂的研发可能为治疗AS开辟新领域。

4 结语

通过研究AIM2炎症小体在上述细胞中的作用,为AS的分子机制提供了新的见解,拓宽了AS治疗靶点的范围。尽管针对AIM2进行了大量研究,但其在AS中的作用尚未完全了解,AIM2炎症小体

激活是否影响心肌细胞和成纤维细胞,在各种疾病背景下,很大程度是未知的。另外,对 AIM2 炎症小体的研究多为体外实验,建立体内缺失或 AIM2 过表达实验模型将有助于更全面地了解 AIM2 炎症小体。此外,对 AIM2 的直接及间接抑制剂的开发,特别是特异性抑制剂的研究仍然是学者们努力的方向,以此为 AS 的防治提供新理念。鉴于由多种途径引起的病理变化,单靶点药物通常不能达到所需的功效,多种药物靶点的研发可能会为 AS 的防治开辟一条新的道路。

综上所述,AIM2 炎症小体在 AS 中的作用机制及范围可能比 NLRP3 更为广泛及复杂,可能是精确医学的重要靶点,其在 AS 中的具体作用机制仍然是深不可测的,还需要更多的研究来进一步揭示和探索它的其他潜在机制,为治疗 AS 提供新的方向和策略。

参 考 文 献 :

- [1] KURIHARA O, TAKANO M, MIYAUCHI Y, et al. Vulnerable atherosclerotic plaque features: findings from coronary imaging[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2021, 18(7): 577-584.
- [2] CHOU W C, RAMPANELLI E, LI X, et al. Impact of intracellular innate immune receptors on immunometabolism[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(3): 337-351.
- [3] FERNANDES-ALNEMRI T, YU J W, DATTA P, et al. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA[J]. *Nature*, 2009, 458(7237): 509-513.
- [4] ZHOU R Y, XIE X L, QIN Z Y, et al. Cytosolic dsDNA is a novel senescence marker associated with pyroptosis activation[J]. *Tissue Cell*, 2021, 72: 101554.
- [5] DEYOUNG K L, RAY M E, SU Y A, et al. Cloning a novel member of the human interferon-inducible gene family associated with control of tumorigenicity in a model of human melanoma[J]. *Oncogene*, 1997, 15(4): 453-457.
- [6] WANG B, BHATTACHARYA M, ROY S, et al. Immunobiology and structural biology of AIM2 inflammasome[J]. *Mol Aspects Med*, 2020, 76: 100869.
- [7] LEE S J, KARKI R, WANG Y Q, et al. AIM2 forms a complex with pyrin and ZBP1 to drive PANoptosis and host defence[J]. *Nature*, 2021, 597(7876): 415-419.
- [8] HEILIG R, BROZ P. Function and mechanism of the pyrin inflammasome[J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(2): 230-238.
- [9] SHARMA M, de ALBA E. Structure, activation and regulation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 872.
- [10] MATYSZEWSKI M, MORRONE S R, SOHN J. Digital signaling network drives the assembly of the AIM2-ASC inflammasome[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(9): E1963-E1972.
- [11] FAN X J, JIAO L Y, JIN T C. Activation and immune regulation mechanisms of PYHIN family during microbial infection[J]. *Front Microbiol*, 2022, 12: 809412.
- [12] FISCH D, BANDO H, CLOUGH B, et al. Human GBP1 is a microbe-specific gatekeeper of macrophage apoptosis and pyroptosis[J]. *EMBO J*, 2019, 38(13): e100926.
- [13] MATYSZEWSKI M, ZHENG W L, LUECK J, et al. Distinct axial and lateral interactions within homologous filaments dictate the signaling specificity and order of the AIM2-ASC inflammasome[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2735.
- [14] LUGRIN J, MARTINON F. The AIM2 inflammasome: sensor of pathogens and cellular perturbations[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 99-114.
- [15] DICK M S, SBORGI L, RÜHL S, et al. Corrigendum: ASC filament formation serves as a signal amplification mechanism for inflammasomes[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15030.
- [16] AGLIETTI R A, DUEBER E C. Recent insights into the molecular mechanisms underlying pyroptosis and gasdermin family functions[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(4): 261-271.
- [17] KARKI R, MAN S M, MALIREDDI R K S, et al. Concerted activation of the AIM2 and NLRP3 inflammasomes orchestrates host protection against *Aspergillus* infection[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(3): 357-368.
- [18] WEINLICH R, OBERST A, BEERE H M, et al. Necroptosis in development, inflammation and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(2): 127-136.
- [19] BONORA M, WIECKOWSKI M R, SINCLAIR D A, et al. Targeting mitochondria for cardiovascular disorders: therapeutic potential and obstacles[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(1): 33-55.
- [20] DANG E V, MCDONALD J G, RUSSELL D W, et al. Oxysterol restraint of cholesterol synthesis prevents AIM2 inflammasome activation[J]. *Cell*, 2017, 171(5): 1057-1071.e11.
- [21] BRIARD B, PLACE D E, KANNEGANTI T D. DNA sensing in the innate immune response[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2020, 35(2): 112-124.
- [22] BOTTO S, ABRAHAM J, MIZUNO N, et al. Human cytomegalovirus immediate early 86-kDa protein blocks transcription and induces degradation of the immature interleukin-1 β protein during virion-mediated activation of the AIM2 inflammasome[J]. *mBio*, 2019, 10(1): e02510-18.
- [23] BANERJEE I, BEHL B, MENDONCA M, et al. Gasdermin D restrains type I interferon response to cytosolic DNA by disrupting ionic homeostasis[J]. *Immunity*, 2018, 49(3): 413-426.
- [24] ZHANG P F, CAO L M, ZHOU R B, et al. The lncRNA neat1 promotes activation of inflammasomes in macrophages[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1495.
- [25] ZHANG Q, CHEN C, XIA B, et al. Chemical regulation of the cGAS-STING pathway[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2022, 69:

- 102170.
- [26] PAULIN N, VIOLA J R, MAAS S L, et al. Double-strand DNA sensing Aim2 inflammasome regulates atherosclerotic plaque vulnerability[J]. *Circulation*, 2018, 138(3): 321-323.
- [27] HAKIMI M, PETERS A, BECKER A, et al. Inflammation-related induction of absent in melanoma 2 (AIM2) in vascular cells and atherosclerotic lesions suggests a role in vascular pathogenesis[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(3): 794-803.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] WORTMANN M, ARSHAD M, HAKIMI M, et al. Deficiency in Aim2 affects viability and calcification of vascular smooth muscle cells from murine aortas and angiotensin-II induced aortic aneurysms[J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 87.
- [31] WORTMANN M, PETERS A S, ERHART P, et al. Inflammasomes in the pathophysiology of aortic disease[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2433.
- [32] LÜSEBRINK E, GOODY P R, LAHRMANN C, et al. AIM2 stimulation impairs reendothelialization and promotes the development of atherosclerosis in mice[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 582482.
- [33] SUN L B, MA W, GAO W L, et al. Propofol directly induces caspase-1-dependent macrophage pyroptosis through the NLRP3-ASC inflammasome[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 542.
- [34] SOEHNLEIN O, TALL A R. AIMing 2 treat atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(9): 567-568.
- [35] FIDLER T P, XUE C Y, YALCINKAYA M, et al. The AIM2 inflammasome exacerbates atherosclerosis in clonal haematopoiesis[J]. *Nature*, 2021, 592(7853): 296-301.
- [36] BIRD L. Taking AIM2 at atherosclerotic plaques[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(5): 341.
- [37] LI Y, XING N, YUAN J J, et al. Sevoflurane attenuates cardiomyocyte apoptosis by mediating the miR-219a/AIM2/TLR4/MyD88 axis in myocardial ischemia/reperfusion injury in mice[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(13): 1665-1676.
- [38] MAMBWE B, NEO K, JAVANMARD KHAMENEH H, et al. Tyrosine dephosphorylation of ASC modulates the activation of the NLRP3 and AIM2 inflammasomes[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1556.
- [39] CHUNG I C, YUAN S N, OUYANG C N, et al. EFLA 945 restricts AIM2 inflammasome activation by preventing DNA entry for psoriasis treatment[J]. *Cytokine*, 2020, 127: 154951.
- [40] JIAO Y, NAN J S, MU B, et al. Discovery of a novel and potent inhibitor with differential species-specific effects against NLRP3 and AIM2 inflammasome-dependent pyroptosis[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 232: 114194.

(李科 编辑)

本文引用格式: 于莉莉, 孟中华, 王婷婷, 等. AIM2 炎症小体在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(8): 50-55.

Cite this article as: YU L L, MENG Z H, WANG T T, et al. Research progress on the role of AIM2 inflammasome in atherosclerosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(8): 50-55.