



协和医学杂志

Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital

ISSN 1674-9081, CN 11-5882/R



《协和医学杂志》网络首发论文

题目：炎症体与细胞焦亡的相关性及对凝血功能的影响
作者：高家威，邓鑫凯，韩小博，李啸，柴雅豪，张雷
网络首发日期：2024-06-19
引用格式：高家威，邓鑫凯，韩小博，李啸，柴雅豪，张雷. 炎症体与细胞焦亡的相关性及对凝血功能的影响[J/OL]. 协和医学杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/11.5882.R.20240618.1453.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

炎症体与细胞焦亡的相关性及对凝血功能的影响

高家威¹, 邓鑫凯², 韩小博², 李 啸², 柴雅豪², 张 雷²

¹新疆医科大学研究生院, 乌鲁木齐 830054

²新疆军区总医院急诊医学科, 乌鲁木齐 830000

通信作者: 张 雷, E-mail: zhanglei19716240@163.com

【摘要】炎症体是细胞溶质先天免疫复合物, 其中 NLRP3 作为膜损伤的炎症体传感器在诱导炎症反应中发挥重要作用。当机体感染时, NLRP3 会募集 ASC 衔接子并组装成大型炎症复合物。细胞焦亡是一种程序性细胞死亡方式, 依赖于细胞质中半胱天冬氨酸蛋白酶触发 Gasdermin D (GSDMD) 蛋白的切割, 活化的 GSDMD 在细胞膜上形成膜孔, 最终导致细胞质膜破裂甚至更广泛的炎症反应。本文就炎症体与细胞焦亡之间的相关性以及对凝血功能的影响进行综述, 以期为炎症体异常增加导致 DIC 的临床治疗提供新思路。

【关键词】NLRP3; 细胞焦亡; 凝血障碍; 免疫血栓

【中图分类号】R364.5; Q255 **【文献标志码】**A

【文章编号】1674-9081 (2024) 00-0000-00

DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-0012

Correlation of Inflammasomes with Pyroptosis and Effect on Coagulation Function

GAO Jiawei¹, DENG Xinkai², HAN Xiaobo², LI Xiao², CHAI Yahao², ZHANG Lei²

¹School of Postgraduates, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

²Department of Emergency Medicine, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi 830000, China

Corresponding author: ZHANG Lei, E-mail: zhanglei19716240@163.com

【Abstract】Inflammasomes are cytosolic innate immune complexes, in which NLRP3 plays a very important role in inducing inflammation as an inflammasome sensor for membrane damage. When infection is perceived, they recruit ASC adapters and assemble into large inflammatory complexes. Pyroptosis is a programmed form of cell death that relies on the cleavage of the Gasdermin D (GSDMD) protein triggered by the caspase protease in the cytoplasm, and the activated GSDMD forms membrane pores in the cell membrane, ultimately leading to the rupture of the cytoplasmic membrane and a broader inflammatory response. This article briefly summarizes the relationship between NLRP3 inflammasome and pyroptosis, and analyzes the relationship between NLRP3 and coagulation function, aiming to provide new ideas for intervening in DIC caused by the abnormal increase of inflammasomes.

【Key words】NLRP3; pyroptosis; coagulation disorders; immunothrombosis

Funding: Xinjiang Uygur Autonomous Region Natural Science Foundation General Project (2022D01C645; 2020D01A139)

近年来, 脓毒症导致的不可逆的 DIC 受到广泛的关注, 其致死率较高, 诊疗难度较大,

是全球的医疗难题。目前关于炎症体、细胞焦亡、凝血障碍三种病理过程已有深入研究。炎症体是细胞溶质中先天免疫复合物，可以响应胞质中入侵的细菌病原体，与细胞焦亡一起组成对抗病原体的重要防御机制。单核巨噬细胞本身作为免疫细胞的一种，可以直接参与免疫过程，帮助对抗微生物。但是在某些因素的刺激下，炎症体过度激活，使单核巨噬细胞过度释放白细胞介素（interleukin, IL）-1 β 、IL-18 等信号分子，进一步促进炎症反应的发展，引起层联反应。同时，因血栓形成引起凝血因子耗尽后的多器官功能性衰竭，也是一种层联反应。两者层联反应尚未完全阐明。本文就炎症体与细胞焦亡之间的相关性以及对凝血功能的影响进行综述，以期对炎症体异常增加导致 DIC 的临床治疗提供新思路。

1 炎症体在细胞焦亡中的重要作用

炎症体是一组细胞溶质多蛋白复合物，其组装是为了响应病原体和损伤相关的分子模式和细胞应激^[1]。自 2002 年以来的研究证明，炎症体的激活在多种传染病中有益，有助于清除病原体，但也可能与过度炎症和细胞因子风暴有关，导致显著的发病率和死亡率。炎症体激活还导致许多自身炎症和神经退行性或代谢性疾病相关的病理性无菌性炎症，包括阿尔茨海默病、帕金森病和糖尿病。此外，炎症体已被证明在肿瘤患者中起到促进肿瘤发生、血管生成、转移和免疫抑制的作用^[2]。

目前，已经证实炎症体由传感器分子、衔接子和效应子组成，其中起激活作用的典型传感器包括 NLRP3、NLRP1、NLRC4、Pyrin 和 AIM2^[1]。NLRP3 属于含有核苷酸结合域 (NBD) 和富含亮氨酸重复序列 (LRR) 的蛋白质 (NLR) 家族^[3-5]。NLRP3 在骨髓系的免疫细胞中表达，如中性粒细胞、单核细胞、树突状细胞、淋巴细胞等，并且它在许多不同年龄段的人类疾病有关^[6]。比如，在足细胞特异性表达 NLRP3 功能获得性突变体的高血糖小鼠中，出现了肾损伤加重，主要表现为白蛋白尿增加、肾小球系膜扩张和肾小球基底膜厚度增加，NLRP3 过度表达促进了糖尿病肾病的发展^[7]。在几项高血脂小鼠模型的研究中发现，NLRP3 炎性小体会导致动脉粥样硬化和形成血栓。尤其是在患有克隆性造血功能的患者中，通过激活胆固醇流出或直接抑制炎性体成分来抑制炎性体有益于心血管疾病患者的预后恢复^[8]。NLRP3 通过 PYD-PYD 相互作用募集 ASC，它是包含半胱天冬酶募集结构域 (CARD) 的衔接蛋白凋亡相关斑点样蛋白^[9]。在电镜下的活性 NLRP3 炎症体呈圆盘状，从顶部和底部视图来看直径约为 32 nm，其中 FISNA-NACHT 域在圆盘中心附近相互作用。同时，在激活机制中除了决定组装的蛋白质-蛋白质相互作用之外，还需要广泛的细胞内运输^[10]。

细胞焦亡与细胞凋亡不同，它是一种独立的细胞调控性死亡。细胞焦亡是一种炎症性细胞死亡，主要发生在内皮细胞和巨噬细胞^[11]。经典焦亡途径是在病原体相关和损伤相关分子模式（分别为 PAMP 和 DAMP）的刺激下，炎症体激活半胱天冬酶-1(Caspase-1)。在活化的 Caspase-1 影响下，促炎细胞因子 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 处理成 IL-1 β 和 IL-18，成孔蛋白 Gasdermin D (GSDMD) 蛋白水解释放出一个 N 末端 (NT) 片段^[8-10, 12]。GSDMD 的 NT 片段可以在膜中组装形成孔隙，导致 IL-1 β 和非选择性离子通量的释放引起随后的质膜破裂 (PMR)，引发炎症性细胞死亡。其中细胞内容物（包括炎症性细胞因子、LDH 等大分子物质）被释放到细胞外空间。IL-1 β 和 IL-18 等分子会进一步攻击细胞，同时质膜破裂后原胞质内物质暴露在组织中，其中如脂多糖 (LPS) 等可通过 Caspase-11 或 Caspase-4/5 直接激活 GSDMD 作为非经典途径进一步诱导细胞焦亡反应，形成炎症层联反应^[13, 14]。

Gasdermin 介导的孔形成、质膜破裂以及将细胞成分释放到细胞外环境中，这不仅仅是一个二元事件，而是一个动态过程，受到其他膜蛋白的正向和负向调节。细胞表面蛋白 ninjurin 1 (NINJ1) 的寡聚体促进了质膜的破裂。NINJ1 是一种进化上保守的细胞表面蛋白，可介导 PMR 和 DAMP 的释放。LDH 释放是细胞焦亡和其他形式的坏死细胞死亡的特有特征，因为 LDH 太大而无法通过 GSDMD-NT 孔排出并且其释放依赖于细胞裂解，所以

细胞焦亡可以通过测量细胞培养上清液中的乳酸脱氢酶来区分^[11, 15-16]。

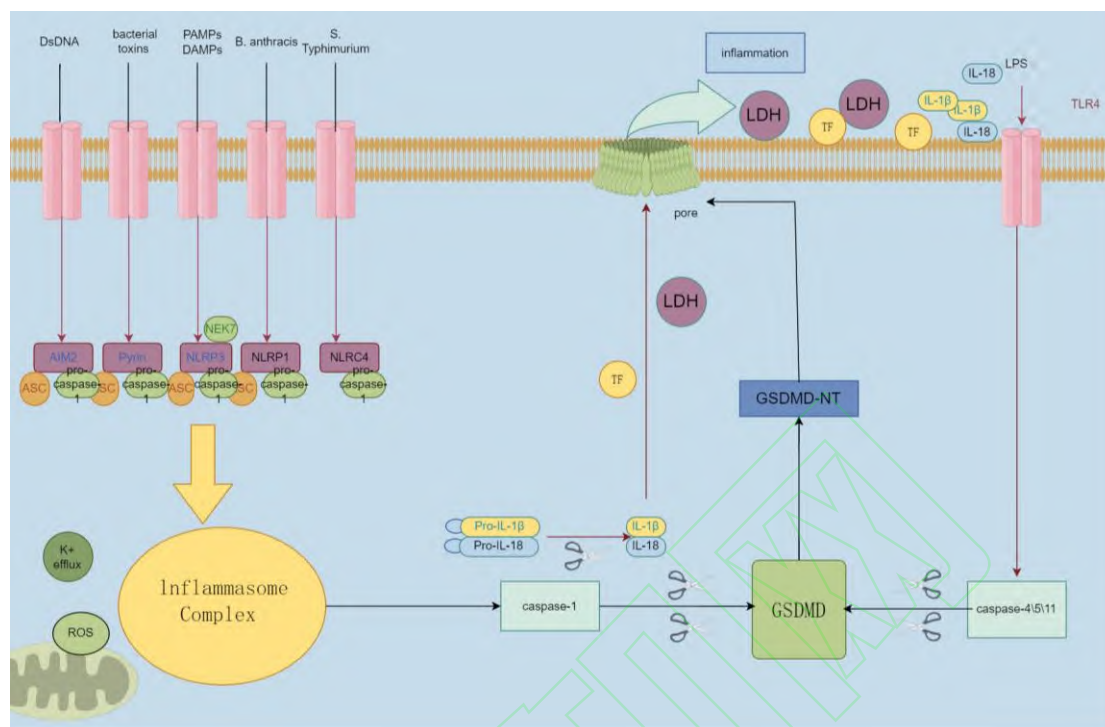


图 1 炎症体与细胞焦亡的关系

2 组织因子激活凝血功能

组织因子 (TF) 是 47 kDa 跨膜蛋白,是 VII 因子和 FVIIa 因子的高亲和力受体^[18-20,23-25]。TF 在血浆中表达含量相较其他因子水平较低,当细胞质膜破裂时,大量 TF 放到血液中,在 Ca²⁺的刺激下激活外源性凝血途径^[24-25]。E W DAVI 等人发现凝血层联反应,证明外源性凝血系统由 4 种因子组成:纤维蛋白原 (FI)、凝血酶原 (FII)、凝血活酶 (FIII、TF) 和 Ca⁺⁺ (FIV) ^[21-22]。Hoffman 和 Monroe 提出了一种基于细胞的模型 TF 阳性细胞和活化血小板的凝血过程,涉及启动、扩增和增殖,将凝血阶段分为依赖性 TF-FVIIa 启动、通过 TFP1 抑制 TF-FVIIa 复合物、放大凝血酶生成^[23]。

来自血管外细胞的组织因子在血管损伤或组织创伤激活,TF 激活 FVII 并激活其生成 FVIIa,两者形成 TF-FVIIa 复合物后,通过激活 FX 触发血液凝固,使 FXa 和激活的辅助因子 V (FVa) 形成凝血酶原复合物,后者产生凝血酶。最后,凝血酶将纤维蛋白原转化为纤维蛋白形成血栓^[18-22]。但是凝血途径不是单程反应,中间产物也可以反作用于整体,促进凝血的层联发展。比如 FVII 主要依靠微量 FVIIa 的自激活,另外也可以被多种凝血蛋白酶快速激活^[25]。TF-FVIIa-FXa 复合物也可以激活 FVIII,提供额外水平的 FVIIIa,进一步激活内源性凝血途径^[26-28]。

同时,抗凝血机制有以下三种:组织因子途径抑制剂 (TFPI)、肝素-抗凝血酶途径和蛋白 C 抗凝途径。当凝血酶与内皮细胞表面的血栓调节蛋白结合时,蛋白 C 途径就会被触发。这种复合物与结合到内皮细胞蛋白 C 受体 (EPCR) 上的蛋白 C 协同作用,生成活化的蛋白 C。一旦被激活,蛋白 C 就会从 EPCR 上解离,并可以与膜上的蛋白 S 结合。活化的蛋白 C-蛋白 S 复合物然后使因子 Va 和 VIIIa 失活。没有这些辅助因子, Xa 因子和 IXa 因子

激活下游酶原的能力远低于 1%。实际上，辅助因子的失活会完全关闭凝血系统^[30]。抗凝血酶-肝素机制可中和 Xa 因子、凝血酶和 IXa 因子。它还可以使 VIIa 因子失活，但仅当 VIIa 因子与组织因子结合时才有效^[31,32]。TFPI 使用独特的机制使 VIIa 失活。该抑制剂具有两个功能性抑制 Kunitz 结构域。第二个结构域结合并抑制因子 Xa，由于其能够结合带负电的膜，将 TFPI-因子 Xa 复合物集中在膜表面，第一个 Kunitz 结构域可逆地中和因子 VIIa^[33-34]。

为了防止凝血异常激活，TF 通常暴露于内皮细胞或单核细胞，但在在炎症性疾病和血脂异常等病理条件下，机体激活核因子 κ B (NF- κ B) 增加单核细胞中的 TF 基因表达，从而激活外源性通路，导致血栓形成^[23,27,28]。在 IL-18 等炎症因子的作用下，内皮细胞中的 Gab2 升高对促血栓基因表达（如 TF、MCP1 和 VCAM1）至关重要^[35]。在抗凝系统中，因炎症刺激 TF、纤维蛋白原等凝血蛋白表达升高，而 ERCC、 α_1 -AT 等蛋白表达降低，同时 PAI-1 受到抑制^[36]。在严重脓毒血症中，抗凝血酶抑制活性显著降低，通常降至正常水平的 50% 以上^[37]。针对蛋白 C 通路，炎症反应中的 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和内毒素可通过抑制基因转录来下调血栓调节蛋白和 EPCR^[38, 39]，从而降低生成活化蛋白 C 的能力。

因此，在之前的研究中，炎症反应增强会刺激内皮细胞及巨噬细胞分泌大量 TF，激活外源性凝血途径。并且通过抑制抗凝血系统，进一步增强凝血反应。

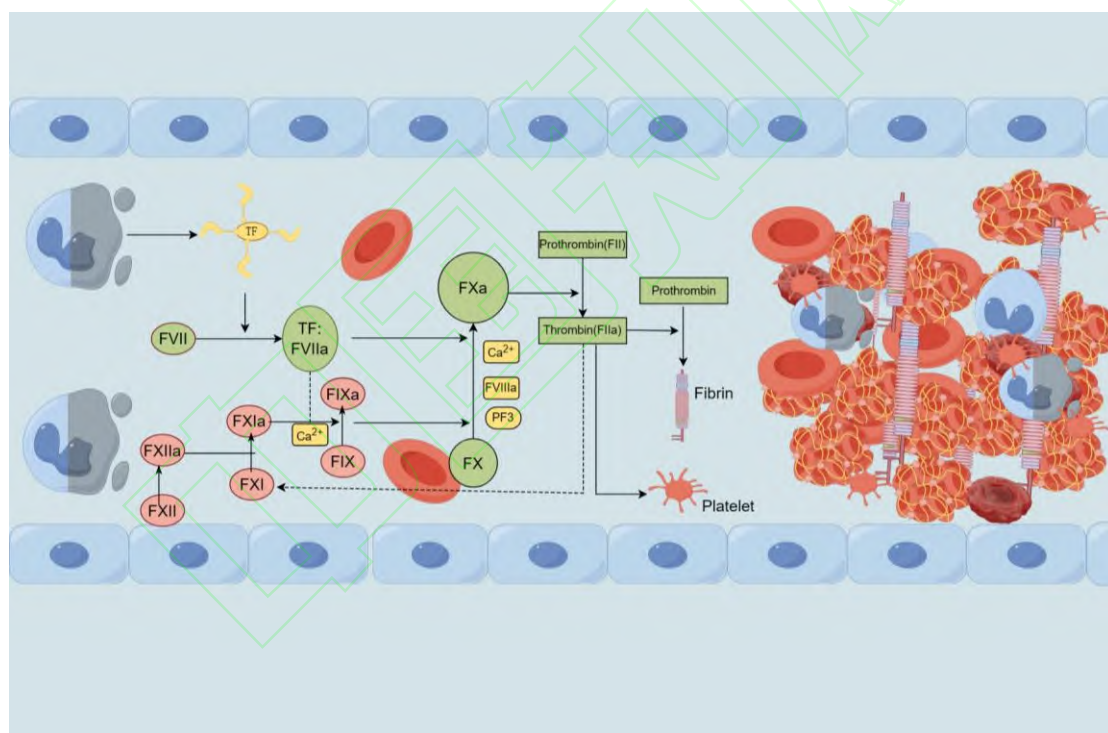


图 2 组织因子介导的凝血反应

3 炎症体通过细胞焦亡影响凝血功能

由免疫细胞、血小板、中性粒细胞等的共同作用下，在微血管中局部形成血栓的过程称为免疫血栓形成，即先天免疫和感染或损伤后凝血之间的相互作用。在细胞焦亡相关研究的不断发展下，揭示其释放的分子对免疫血栓形成产生了重大影响。TF 在免疫血栓形成中的重要促进作用^[40]。在最近的文章中，Ryan TAJ 提出 TF 在细胞内表达到释放的过程中，存在 TF 解密的概念。在细胞内由 NLRP3 等模式刺激表达和释放至血管内空间的过程外，TF 上关键半胱氨酸发生修饰，特别是在 TF 的 219 残基胞外域中改变了关键的、变构调节的二

硫键位置。这个过程称为解密，在表达、解密、释放三个信号的共同作用下，TF 引起外源性凝血途径^[41]。

在脓毒症中，单核细胞和细胞外囊泡是血管内 TF 的关键来源。Caspase-1 和 Caspase-11 炎症小体通路的激活导致巨噬细胞释放富含 TF 的细胞外囊泡和广泛的血栓形成^[42-43]。LPS 刺激增加单核细胞和内皮细胞中 TF 的表达。单核细胞谱系细胞中的炎症小体组装、P2RX7 激活和 Caspase-1 激活诱导 TF 暴露和释放触发凝血^[27]。Caspase-11 通过 GSDMD 触发钙内流和跨膜蛋白 16F(TMEM16F)的激活，增强 TF 的促凝血活性^[44]。跨膜蛋白 173(TMEM173)可在炎症期间启动或放大对 PAMP 或 DAMP 的炎症反应感染，介导 GSDMD 裂解促进致死性 DIC^[45]。Wu 等人通过来自革兰氏阴性菌的保守 III 型分泌系统 (T3SS) 杆蛋白激活的典型炎性体和 LPS 非典型炎性体创造了全身性血栓模型，炎性体激活导致 TF 以微泡 (MV) 的形式释放，从而触发全身凝血和致死。用实验方法对细胞焦亡的表达进行敲除处理，证明 GSDMD 缺乏不仅可以防止细胞焦亡，还可以减少 IL-1 β 和 IL-18 分泌。炎症体激活后的 TF 释放取决于细胞焦亡，单核细胞和巨噬细胞衍生的 TF 在脓毒症相关 DIC 中亦起重要作用^[46]。在下腔静脉(IVC)中使用流量限制诱导的小鼠静脉血栓形成模型中，Caspase-1 的缺乏可防止流量限制诱导的血栓形成^[47]。Wu 的实验方案为进一步研究通路蛋白提供了思路。

在内皮细胞上发生的细胞焦亡可以激活中性粒细胞胞外陷阱 (NETosis)^[11, 48-49]。NET 是中性粒细胞释放的基于 DNA 和组蛋白的网状结构，有助于捕获病原体 NET 在败血症期间促进炎症和组织损伤，并以多种方式支持免疫血栓形成^[50]。首先，NET 可以损伤和激活内皮细胞。由于其固有的杀死病原体的能力，NET 的结构对宿主细胞具有极强的细胞毒性，会损伤和杀死内皮细胞，并导致凝血激活。NET 通过诱导内皮细胞释放粘附分子和 TF 来激活内皮细胞，随后招募炎症细胞并促进炎症和凝血。最后，NET 中的中性粒细胞弹性蛋白酶和髓过氧化物酶通过蛋白水解裂解和抗凝血剂氧化来上调促凝血反应^[48-50]。此外，受损或活化的内皮细胞会随着促血栓成分（例如 vWF）的释放或表达以及膜抗凝成分的受损而呈现高凝状态^[51]。

细胞焦亡也可激活补体系统，它是免疫系统的重要组成部分。补体 (C3a 和 C5a) 激活还可促进凝血并介导内皮细胞和血小板的激活，并通过增加纤溶酶原激活剂抑制剂 1(PAI-1) 损害纤溶系统^[52]。

因此，炎症体激活的细胞焦亡促进凝血功能紊乱，细胞焦亡可以作为主要途径，为凝血途径的新拓展提供思路。

4 细胞焦亡机制提供新的抗凝靶点

随着细胞焦亡机制的发展，NLRP3、GSDMD、Caspase-1 等可以作为干预新靶点。现在存在针对 NLRP3 的抑制剂 MCC950，其与 NLRP3 中 ATP 水解基序结合，可以有效阻断 NLRP3 炎症体激活^[53]。双硫仑通过共价修饰 GSDMD 阻断孔的形成来抑制细胞焦亡^[54]。VX-765 是一种有效的 Caspase-1 抑制剂，其衍生物 VRT-043198 亦有效抑制 IL-1 β 和 IL-18 的释放，并且对 Caspase-1 的选择性高于 Caspase-3、6 和 9，因此不会抑制细胞凋亡^[55]。

在阿尔茨海默症患者中，可以通过 VX-765 和双硫仑降低小鼠大脑中 IL-1 β 的水平改善认知能力^[56-57]。但 NLRP3 以外的炎症小体是否参与阿尔茨海默症进展尚存在争议^[58]。在帕金森病中 NLRP3 的基因缺失或沉默会降低 NLRP3 的水平，增加大脑中酪氨酸羟化酶阳性的多巴胺能神经元的数量，并改善运动表现^[59-60]。MCC950 抑制 NLRP3 激活可以防止小胶质细胞激活和体内神经元丢失^[61]。在小鼠中风模型中，采用 MCC950 对 NLRP3 进行药理学抑制，可保留血脑屏障功能并改善预后，但 NLRP3 基因缺失是否可以改善中风的影响尚不清楚^[62]。VX-765 还可降低梗塞体积、改善运动功能恢复和减少中风后认知缺陷^[63]。

在盲肠结扎穿刺 (CLP) 大鼠败血症模型中，研究者可以诱导血小板中 NLRP3 炎症体

的激活。抑制血小板活化减弱了 CLP 引起的 NLRP3 活化以及肾和肺损伤,亦减少了血栓的形成^[64]。败血梭菌是气性坏疽的主要病原体,其产生的 α 毒素会触发 NLRP3 的激活。MCC950 可以阻断小鼠败血梭菌诱导的致死性^[65]。在脓毒性休克患者中, VX-765 可以通过抑制 B 细胞亚群的选择性耗竭改善预后^[66]。PECAM-1 通过抑制巨噬细胞焦亡和加速内皮细胞屏障的恢复。对发生脓毒性 DIC 发挥保护作用^[67]。在严重 COVID-19 肺炎或 ARDS 患者的肺部存在肺泡巨噬细胞量由于过度的细胞焦亡程序性死亡而被耗尽。肺间质组织 I 和肺泡中活化的中性粒细胞水平大量增加,且分泌显着水平的高细胞毒性嗜中性粒细胞胞外陷阱 (NET)。对于肺泡巨噬细胞破坏增加以及焦亡和坏死引起的大量组织损伤。可以通过改善免疫血栓形成预防严重 COVID-19 的发展^[68]。

这些证据表明阻断细胞焦亡相关靶点,可以降低 NLRP3、Caspase-1、GSDMD 和 IL-1 β 的等蛋白水平,但阿尔兹海默症、帕金森病、中风等疾病之间的证据水平存在很大差异,相关药物仍需要临床前及临床试验进行验证,而在炎症体所致凝血功能障碍中,一些试验已经表明,通过细胞焦亡靶点治疗可改善疾病预后,成为脓毒症早期救治实验依据。针对细胞焦亡不同蛋白的通路研究为药物研发提供了更多选择。同时寻求核心靶点,更加高效阻断凝血过程,早期挽救 DIC 患者亦成为目前需要进一步研究的部分。

5 小结与展望

目前,脓毒症所造成的凝血障碍及晚期不可逆的 DIC 是急危重症救治的一大难题。细胞焦亡是最近研究热点,已有研究表明,炎症体的生成与细胞焦亡的发生发展密切相关。在脓毒症的进程中,无数病原体相关和损伤相关分子模式促进 NLRP3 小体生成,促进 Caspase-1、GSDMD 等蛋白表达,促进焦亡的发生。细胞焦亡分泌的 IL-1 β 和 IL-18,炎症体合成增强,加剧炎症反应,导致层联反应。同时细胞焦亡分泌的大分子物质如 LPS、TF 等,激活外源性凝血途径,并通过 NETosis 等途径,抑制抗凝机制,进一步耗竭凝血因子,增强凝血层联反应。细胞焦亡作为中心环节,连接炎症体的生成与外源性凝血途径,三者相互作用,共同使机体凝血达到不可逆,对脓毒症的治疗及预后造成了极大不确定性。因此通过抑制细胞焦亡机制干扰炎症反应的发展,同时减轻组织因子的分泌,降低外源性凝血途径进一步加重风险具有重要意义。但是细胞焦亡质膜破裂中核心靶点仍需进一步研究,因此仍需要针对细胞焦亡机制进行分析实验,为早期干预脓毒症,纠正 DIC 创造理论基础。

作者贡献: 高家威负责文献查阅、论文撰写及修订;邓鑫凯、韩小博、李啸、柴雅豪负责论文写作指导、提出修改意见;张雷负责论文审校、写作指导并提出修改意见。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

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-beta [J]. Mol Cell, 2002,10(2):417-26.
2. Tweedell RE, Kanneganti TD. Advances in Inflammasome Research: Recent Breakthroughs and Future Hurdles [J]. Trends Mol Med, 2020,26(11):969-971.
3. Gaidt MM, Hornung V. The NLRP3 Inflammasome Renders Cell Death Pro-inflammatory [J]. J Mol Biol, 2018,430(2):133-141.
4. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes [J]. Cell, 2010,140(6):821-32.
5. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling [J]. Nat Rev Immunol, 2016,16(7):407-20.
6. Sharma M, de Alba E. Structure, Activation and Regulation of NLRP3 and AIM2

- Inflammasomes [J] . *Int J Mol Sci*, 2021,22(2):872.
7. Shahzad K, Fatima S, Khawaja H, et al. Podocyte-specific Nlrp3 inflammasome activation promotes diabetic kidney disease [J] . *Kidney Int*, 2022,102(4):766-779.
 8. Tweedell RE, Kanneganti TD. Advances in Inflammasome Research: Recent Breakthroughs and Future Hurdles [J] . *Trends Mol Med*, 2020,26(11):969-971.
 9. Xiao L, Magupalli VG, Wu H. Cryo-EM structures of the active NLRP3 inflammasome disc [J] . *Nature*, 2023,613(7944):595-600.
 10. Fu J, Wu H. Structural Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Assembly and Activation [J] . *AnnuRevImmunol*, 2023,41:301-316.
 11. Kayagaki N, Kornfeld OS, Lee BL, et al. NINJ1 mediates plasma membrane rupture during lytic cell death [J] . *Nature*, 2021,591(7848):131-136.
 12. Evavold CL, Ruan J, Tan Y, et al. The Pore-Forming Protein Gasdermin D Regulates Interleukin-1 Secretion from Living Macrophages [J] . *Immunity*, 2018,48(1):35-44.e6.
 13. Liu X, Xia S, Zhang Z, et al. Lieberman J. Channelling inflammation: gasdermins in physiology and disease [J] . *Nat Rev Drug Discov*, 2021,20(5):384-405.
 14. Elias EE, Lyons B, Muruve DA. Gasdermins and pyroptosis in the kidney [J] . *Nat Rev Nephrol*, 2023,19(5):337-350.
 15. DiPeso L, Ji DX, Vance RE, et al. Cell death and cell lysis are separable events during pyroptosis [J] . *Cell Death Discov*, 2017,3:17070.
 16. Evavold CL, Hafner-Bratkovič I, Devant P, et al. Control of gasdermin D oligomerization and pyroptosis by the Ragulator-Rag-mTORC1 pathway [J] . *Cell*, 2021,184(17):4495-4511.e19.
 17. Schauvliege R, Vanrobaeys J, Schotte P, et al. Caspase-11 gene expression in response to lipopolysaccharide and interferon-gamma requires nuclear factor-kappa B and signal transducer and activator of transcription (STAT) 1 [J] . *J Biol Chem*, 2002,277(44):41624-30.
 18. Nemerson Y. Tissue factor and hemostasis [J] . *Blood*, 1988 ,71(1):1-8.
 19. Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis [J] . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007 ,27(8):1687-93.
 20. Rao LV, Pendurthi UR. Regulation of tissue factor coagulant activity on cell surfaces [J] . *J Thromb Haemost*, 2012,10:2242–2253.
 21. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting [J] . *Science*, 1964,145(3638):1310-2.
 22. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier [J] . *Nature*, 1964,202:498-9.
 23. Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis [J] . *Thromb Haemost*, 2001,85(6):958-65.
 24. Hoffman M, Whinna HC, Monroe DM. Circulating tissue factor accumulates in thrombi, but not in hemostatic plugs [J] . *J Thromb Haemost*, 2006,4:2092–2093.
 25. Yamamoto M, Nakagaki T, Kisiel W. Tissue factor-dependent autoactivation of human blood coagulation factor VII [J] . *J Biol Chem*, 1992,267:19089–19094.
 26. Kamikubo Y, Mendolicchio GL, Zampolli A, et al. Selective factor VIII activation by the tissue factor-factor VIIa-factor Xa complex [J] . *Blood*, 2017,130:1661–1670.
 27. Grover SP, Mackman N. Tissue Factor: An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis [J] . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018,38(4):709-725.
 28. Østerud, B.; Bjørklid, E. Sources of tissue factor [J] . *Semin. Thromb. Hemost*, 2006,32,

11–23.

29. Brambilla M, Facchinetti L, Canzano P, et al. Human megakaryocytes confer tissue factor to a subset of shed platelets to stimulate thrombin generation [J] . *Thromb Haemost*, 2015,114:579–592.
30. Rezaie AR, Cooper ST, Church FC, et al. Protein C inhibitor is a potent inhibitor of the thrombin-thrombomodulin complex [J] . *J Biol Chem*, 1995,270(43):25336-9.
31. Lawson JH, Butenas S, Ribarik N, et al. Complex-dependent inhibition of factor VIIa by antithrombin III and heparin [J] . *J Biol Chem*, 1993,268(2):767-70.
32. Rao LV, Rapaport SI, Hoang AD. Binding of factor VIIa to tissue factor permits rapid antithrombin III/heparin inhibition of factor VIIa [J] . *Blood*, 1993,81(10):2600-7.
33. Huang ZF, Higuchi D, Lasky N, et al. Tissue factor pathway inhibitor gene disruption produces intrauterine lethality in mice [J] . *Blood*, 1997,90(3):944-51.
34. Weiler-Guettler H, Christie PD, Beeler DL, et al. A targeted point mutation in thrombomodulin generates viable mice with a prethrombotic state [J] . *J Clin Invest*, 1998,101(9):1983-91.
35. Kondreddy V, Keshava S, Das K, et al. Pendurthi UR. The Gab2-MALT1 axis regulates thromboinflammation and deep vein thrombosis [J] . *Blood*, 2022,140(13):1549-1564.
36. Esmon CT. Interactions between the innate immune and blood coagulation systems [J] . *Trends Immunol*, 2004,25(10):536-42.
37. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation [J] . *N Engl J Med*, 1999,341(8):586-92.
38. Conway EM, Rosenberg RD. Tumor necrosis factor suppresses transcription of the thrombomodulin gene in endothelial cells [J] . *Mol Cell Biol*, 1988,8(12):5588-92.
39. Nemerson Y. The phospholipid requirement of tissue factor in blood coagulation [J] . *J Clin Invest*, 1968,47:72–80.
40. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity [J] . *Nat Rev Immunol*, 2013,13(1):34-45.
41. Ryan TAJ, Preston RJS, O'Neill LAJ. Immunothrombosis and the molecular control of tissue factor by pyroptosis: prospects for new anticoagulants [J] . *Biochem J*, 2022,479(6):731-750.
42. Potere N, Abbate A, Kanthi Y, et al. Inflammasome Signaling, Thromboinflammation, and Venous Thromboembolism [J] . *JACC Basic Transl Sci*, 2023,8(9):1245-1261.
43. Rothmeier AS, Marchese P, Petrich BG, et al. Caspase-1-mediated pathway promotes generation of thromboinflammatory microparticles [J] . *J Clin Invest*, 2015,125(4):1471-1484.
44. Yang X, Cheng X, Tang Y, et al. Bacterial Endotoxin Activates the Coagulation Cascade through Gasdermin D-Dependent Phosphatidylserine Exposure[J]. *Immunity*, 2019, 51(6):983-996.e6.
45. Zhang H, Zeng L, Xie M, et al. TMEM173 Drives Lethal Coagulation in Sepsis [J] . *Cell Host Microbe*, 2020,27(4):556-570. e6.
46. Wu C, Lu W, Zhang Y, et al. Inflammasome Activation Triggers Blood Clotting and Host Death through Pyroptosis [J] . *Immunity*, 2019,50(6):1401-1411.
47. Zhang Y, Cui J, Zhang G, et al. Inflammasome activation promotes venous thrombosis through pyroptosis [J] . *Blood Adv*, 2021,5(12):2619-2623.
48. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs [J] . *Blood*, 2014,123(18):2768-76.

49. Cheng KT, Xiong S, Ye Z, et al. Caspase-11-mediated endothelial pyroptosis underlies endotoxemia-induced lung injury [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(11):4124-4135.
50. Tang Y, Wang X, Li Z, et al. Heparin prevents caspase-11-dependent septic lethality independent of anticoagulant properties [J]. *Immunity*, 2021, 54(3):454-467.e6.
51. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(2):231-241.
52. Zhu C, Liang Y, Luo Y, et al. Role of pyroptosis in hemostasis activation in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1114917.
53. Coll RC, Hill JR, Day CJ, et al. MCC950 directly targets the NLRP3 ATP-hydrolysis motif for inflammasome inhibition [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(6):556-559.
54. Hu JJ, Liu X, Xia S, et al. FDA-approved disulfiram inhibits pyroptosis by blocking gasdermin D pore formation [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(7):736-745.
55. Boxer MB, Quinn AM, Shen M, et al. A highly potent and selective caspase 1 inhibitor that utilizes a key 3-cyanopropanoic acid moiety [J]. *ChemMedChem*, 2010, 5(5):730-738.
56. Flores J, Fillion ML, LeBlanc AC. Caspase-1 inhibition improves cognition without significantly altering amyloid and inflammation in aged Alzheimer disease mice [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10):864.
57. Rui W, Xiao H, Fan Y, et al. Systemic inflammasome activation and pyroptosis associate with the progression of amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):280.
58. Flores J, Nođ A, Fillion ML, et al. Therapeutic potential of Nlrp1 inflammasome, Caspase-1, or Caspase-6 against Alzheimer disease cognitive impairment [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(3):657-669.
59. Gordon R, Albornoz EA, Christie DC, et al. Inflammasome inhibition prevents α -synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(465):eaah4066.
60. Ou Z, Zhou Y, Wang L, et al. NLRP3 Inflammasome Inhibition Prevents α -Synuclein Pathology by Relieving Autophagy Dysfunction in Chronic MPTP-Treated NLRP3 Knockout Mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(4):1303-1311.
61. Cheng J, Liao Y, Dong Y, et al. Microglial autophagy defect causes parkinson disease-like symptoms by accelerating inflammasome activation in mice [J]. *Autophagy*, 2020, 16(12):2193-2205.
62. Miao H, Jiang Y, Geng J, et al. Edoxaban Administration Confers Neuroprotection after Experimental Intracerebral Hemorrhage in Rats via NLRP3 Suppression [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(1):104468.
63. Pan L, Tang WD, Wang K, et al. Novel Caspase-1 inhibitor CZL80 improves neurological function in mice after progressive ischemic stroke within a long therapeutic time-window [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(11):2817-2827.
64. Borges-Rodriguez M, Shields CA, Travis OK, et al. Platelet Inhibition Prevents NLRP3 Inflammasome Activation and Sepsis-Induced Kidney Injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10330.
65. Jing W, Pilato JL, Kay C, et al. Clostridium septicum α -toxin activates the NLRP3 inflammasome by engaging GPI-anchored proteins [J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(71):eabm1803.

66. Dong X, Tu H, Bai X, Qin S, Li Z. Intrinsic/Extrinsic apoptosis and pyroptosis contribute to the selective depletion of B cell subsets in septic shock patients [J] . Shock, 2023,60(3):345-353.
67. Luo L, Xu M, Liao D, et al. PECAM-1 protects against DIC by dampening inflammatory responses via inhibiting macrophage pyroptosis and restoring vascular barrier integrity [J] .Transl Res, 2020,222:1-16.
68. Morris G, Bortolasci CC, Puri BK, et al. Preventing the development of severe COVID-19 by modifying immunothrombosis [J] .Life Sci, 2021,264:118617.

