

本文引用: 周家谭, 卢健棋, 闫涛, 庞延, 潘朝铤, 毛美玲, 卢荷娇, 罗文宽. 中药干预 NLRP3 炎性小体通路防治心血管疾病的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(10): 1932-1940.

## 中药干预 NLRP3 炎性小体通路防治心血管疾病的研究进展

周家谭<sup>1</sup>, 卢健棋<sup>2,3\*</sup>, 闫涛<sup>4</sup>, 庞延<sup>2</sup>, 潘朝铤<sup>2</sup>, 毛美玲<sup>1</sup>, 卢荷娇<sup>1</sup>, 罗文宽<sup>1</sup>

1. 广西中医药大学, 广西南宁 530000; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530000;  
3. 国家中医心血管病临床医学研究中心分中心, 广西南宁 530000; 4. 南宁首大医院, 广西南宁 530000

**〔摘要〕** 炎症是引发心血管疾病的主要驱动因素, NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎性小体通路在心血管炎症中起着关键作用, 并参与多种生理病理过程, 在动脉粥样硬化、高血压病、心肌炎、心肌缺血再灌注损伤、急性心肌梗死甚至心力衰竭等心血管疾病中发挥重要作用。心血管疾病多属本虚标实之证, 气虚为本, 痰浊、血瘀为标, 治当以“扶正祛邪”为法, 而炎症介质属于中医学“毒邪”范畴, 毒邪侵袭可导致脏腑功能紊乱, 痰浊血瘀内生, 气血阴阳耗损。补虚、开窍、清热、活血化痰、理气、化痰类中药的复方及其有效成分可通过抑制 NLRP3 炎性小体通路的活性及其相关蛋白的表达, 减轻炎症反应, 抑制细胞焦亡, 从而有效防治心血管疾病。

**〔关键词〕** 中药; 心血管疾病; NLRP3 炎性小体通路; 中药复方; 中药有效成分

**〔中图分类号〕** R285

**〔文献标志码〕** A

**〔文章编号〕** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.10.029

## Research progress of Chinese medicines intervention in NLRP3 inflammasome pathway to prevent and treat cardiovascular diseases

ZHOU Jiatan<sup>1</sup>, LU Jianqi<sup>2,3\*</sup>, YAN Tao<sup>4</sup>, PANG Yan<sup>2</sup>, PAN Chaixin<sup>2</sup>, MAO Meiling<sup>1</sup>,  
LU Hejiao<sup>1</sup>, LUO Wenkuan<sup>1</sup>

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530000, China; 2. The First Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530000, China; 3. Branch Center of National TCM Clinical Research Center for Cardiovascular Diseases, Nanning, Guangxi 530000, China; 4. Nanning Shouda Hospital, Nanning, Guangxi 530000, China

**〔Abstract〕** Inflammation is the main driver of cardiovascular disease. The NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome pathway plays a key role in cardiovascular inflammation and participates in a variety of physiological and pathological processes. It plays an important role in cardiovascular diseases such as atherosclerosis, hypertension, myocarditis, myocardial ischemia-reperfusion injury, acute myocardial infarction and even heart failure. Cardiovascular disease mostly belongs to the syndrome of deficiency in origin and excess in superficiality. Qi deficiency is the root cause, phlegm turbidity and blood stasis are the superficial causes. The treatment should be based on ‘strengthening the body resistance and eliminating pathogenic factors’, while inflammatory mediators belong to the category of ‘toxin evil’ in traditional Chinese medicine. The invasion of toxin evil can lead to the disorder of viscera function, the endogenesis of phlegm turbidity and blood stasis, and the depletion of qi, blood, yin and yang. The compound and its effective components of traditional Chinese medicine for tonifying deficiency, inducing resuscitation, clearing heat, promoting blood circulation and removing blood stasis, regulating qi and resolving phlegm can reduce the inflammatory response and inhibit cell pyroptosis by inhibiting the activity of NLRP3 inflammasome pathway and the expression of related pro-

**〔收稿日期〕** 2023-05-04

**〔基金项目〕** 国家自然科学基金项目(82160887); 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2015146); 广西省自然科学基金项目(2021GXNSFBA196018, 2021GXNSFAA220111); 广西省岐黄学者培养项目(2022015-003-02)。

**〔第一作者〕** 周家谭, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治心血管疾病的临床研究。

**〔通信作者〕** \* 卢健棋, 男, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: lujianqi666@163.com。

teins, so as to effectively prevent and treat cardiovascular diseases.

[**Keywords**] Chinese medicines; cardiovascular disease; NOD-like receptor protein 3 inflammasome pathway; compound formula of Chinese medicines; active ingredients of Chinese medicines

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的发病机制十分复杂,并受多因素影响<sup>[1]</sup>。炎症是各种CVD的主要驱动因素,抑制炎症反应能够有效治疗CVD,然而NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎性小体和相关蛋白可响应细胞扰动组装,从而使凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)与前半胱氨酸蛋白酶-1(pro-caspase-1)结合,进而激活半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1),促进白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )的释放及下游炎症通路的激活,导致炎症反应,诱导细胞炎症死亡<sup>[2]</sup>。由此可知,NLRP3可作防治CVD的靶点之一。

炎症介质属于中医学“毒邪”“痰浊”“血瘀”范畴。从中医学角度来看,内生和外生的热毒被认为是炎症的致病机制,毒邪可致脏腑功能紊乱、津液代谢失常、气血运行障碍,毒邪可转化为痰浊,久郁而化热,热毒侵袭血络生成瘀血,痰浊瘀血互结,痹阻血脉,从而诱发气血阴阳亏虚、痰浊、瘀血等一系列的病变。中医学认为,CVD多属本虚标实之证,以气虚为本,以痰浊、血瘀为标,故治疗当以“扶正祛邪”为总原则<sup>[3]</sup>。有研究表明,NLRP3炎性小体通路在CVD的发生、发展中发挥着重要作用,且中药可调控该通路的活性而干预机体复杂的生理和病理状态,对防治各种CVD有独特的优势<sup>[4]</sup>。本文总结中药干预NLRP3炎性小体通路防治CVD的最新研究,旨在为中医药防治CVD提供新的理论依据与思路。

## 1 NLRP3 炎性小体通路 与 CVD

NLRP3炎性小体是一种多聚体胞质蛋白复合物,由NLRP3、ASC和Caspase-1组成,并广泛存在于机体的T淋巴细胞、B淋巴细胞、粒细胞和巨噬细胞等免疫细胞中,可响应细胞扰动组装,这种组装导致Caspase-1的激活,从而促进炎症细胞因子IL-1 $\beta$ 和IL-18的释放,进而引发炎症反应,并诱导一种叫作细胞焦亡的炎症细胞死亡<sup>[5]</sup>。NLRP3炎性小体通路的激活包括经典与非经典两种途径。经典

NLRP3炎性小体通路的启动信号主要由微生物或内源性细胞因子提供,可激活转录核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B),从而诱导NLRP3和前白细胞介素-1 $\beta$ (preinterleukin-1, pro-IL-1 $\beta$ )的转录,其激动信号由某些刺激物(如K<sup>+</sup>离子载体、血红素、成孔毒素、病原体相关RNA和颗粒物等)刺激产生,可促进NLRP3炎性小体组装、Caspase-1的自我切割和激活以及IL-1 $\beta$ 和IL-18的分泌<sup>[6]</sup>。非经典NLRP3炎性小体的激活是由脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)通过转染或感染内化到胞质溶胶中诱导的,通过Caspase-11/4/5促进消皮素D(dispelitin D, GSDMD)的裂解和高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)的释放直接触发细胞焦亡,还可通过Caspase-11激活pannexin-1以促进三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的释放,诱导K<sup>+</sup>流出,从而驱动NLRP3炎性小体组装,促进IL-1 $\beta$ 的释放。此外,NLRP3炎性小体可在人单核细胞中被激活,以响应LPS,同时还需要受体相互作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(serine/threonine protein kinase 1, SGK1)、Fas相关死亡结构域蛋白(fas-associated death domain protein, FADD)和Caspase-8来参与激活<sup>[7]</sup>。

目前认为,CVD的病因病机十分复杂,NLRP3炎性小体通路在CVD发展起着核心作用。有研究报道,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、病毒性心肌炎、高血压(hypertension, HTN)、急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)、心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)甚至心力衰竭(heart failure, HF)等心血管疾病与NLRP3炎性小体的过度激活紧密相关<sup>[8-9]</sup>。

炎症是CVD发生和发展的主要驱动因素和调节因素,NLRP3炎性小体作为促进炎症及其相关疾病的形成和发展的主要炎性小体,NLRP3炎性小体可激活Caspase-1,促进pro-IL-18及pro-IL-1 $\beta$ 的成熟,上调IL-18和IL-1 $\beta$ 的表达,引发血管壁的炎症反应,最终导致AS斑块的形成<sup>[10]</sup>。IL-1 $\beta$ 可上调血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)和内皮细胞(endothelial cell, EC)中黏附分子的分泌,

加速巨噬细胞或单核细胞向血管壁的聚集,促进 VSMC 和 EC 组装到内膜中,触发趋化因子和炎症细胞因子的释放,进一步加重巨噬细胞的炎症反应,从而加速 AS 的发病<sup>[11]</sup>。有研究证实,NLRP3 炎性小体的激活,可增强其下游 NF- $\kappa$ B 活性,增加右心室压力,促进肺动脉平滑肌细胞增殖,以诱导细胞焦亡,从而加剧肾脏和血管的功能障碍,最终使 HTN 病情恶化<sup>[12]</sup>。ERTUGLU 等<sup>[13]</sup>也发现,干扰 NLRP3 炎性小体的启动步骤,即阻断下丘脑室旁核中的 NF- $\kappa$ B 活性,下调 NLRP3 和 IL-1 $\beta$  的表达水平,并上调抗炎细胞因子的水平,最终延缓盐敏感性 HTN 的进展。相关研究报道,柯萨奇 B3 病毒可触发心肌 NLRP3 上调,使 NLRP3 炎性小体激活,以促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的产生,而 Th17 细胞是与自身免疫和炎症相关的 T 辅助细胞亚群,具有 IL-1 $\beta$  受体,在 IL-1 $\beta$  的刺激下可分泌白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)、白细胞介素-22(interleukin-22, IL-22)等炎症细胞因子,从而诱导病毒性心肌炎的发生<sup>[14]</sup>。YU 等<sup>[15]</sup>证实,可通过抑制 NLRP3 炎性小体,阻断 Caspase-1 和 Caspase-11 介导的细胞焦亡途径,抑制心脏炎症和心肌细胞损伤,以减轻病毒性心肌炎的程度。此外,还有研究发现,NLRP3 炎性小体的激活,可促进 NLRP3 炎性体的组装,转化为成熟的 NLRP3 炎性小体,从而将 pro-Caspase-1 切割成活性 Caspase-1,随后将细胞核中 pro-IL-1 $\beta$ 、pro-IL-18 转化为成熟的 IL-18 及 IL-1 $\beta$ ,最终导致非细菌性炎症反应,该过程与心室重塑、心肌肥大、心脏纤维化和心肌收缩力降低,甚至慢性 HF 密切相关。此外,NLRP3 炎性小体通路介导的细胞焦亡也参与 AMI 的发生发展<sup>[16]</sup>。综上可知,可通过干扰 NLRP3 炎性小体通路而有效防治各种 CVD。

## 2 中药干预 NLRP3 炎性小体通路防治 CVD

### 2.1 中药干预 NLRP3 炎性小体通路防治 AS

AS 是一种慢性炎症性疾病,涉及免疫细胞浸润、脂质沉积、内皮细胞损伤和血管平滑肌细胞增殖<sup>[17]</sup>。研究表明,高胆固醇、高血糖和吸烟等危险因素是 AS 的主要促成因素,这些激活剂通过受损的 EC 进入内膜,诱发 NLRP3 炎性小体通路的激活,促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的释放,此外,受损的 EC 表达黏附分子,捕获单核细胞后进入内膜,分化成巨噬细胞,然后摄

取脂质,变成泡沫细胞,随之泡沫细胞逐渐死亡并释放 IL-1 $\beta$  和 IL-18,引发炎症反应,促进平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)迁移和增殖,并聚集在斑块中形成纤维增生性病变,从而引发 AS 的发病机制<sup>[18]</sup>。相关研究表明,清热解毒、活血化瘀、补虚、化痰止咳平喘类中药的复方及其有效成分可通过干预 NLRP3 炎性小体通路而有效防治 AS<sup>[19-34]</sup>。

2.1.1 中药复方制剂干预 NLRP3 炎性小体通路防治 AS CAI 等<sup>[19]</sup>及许丽婷等<sup>[20]</sup>研究发现,黄连解毒汤可显著降低血清三酰甘油(triacylglycerol, TG)、胆固醇(cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的水平,改善血脂代谢,并抑制颈动脉组织中 NLRP3 炎性小体的表达,减少肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和 IL-1 $\beta$  炎症因子的含量,还可促进 M2 型巨噬细胞极化和抑制 M1 型巨噬细胞极化,从而减轻 AS 的程度,稳定斑块。LIU 等<sup>[21]</sup>及刘孟楠等<sup>[22]</sup>研究报道,蛭龙活血通瘀胶囊可显著减低 NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、ASC、IL-18 等焦亡相关基因的含量,抑制氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)诱导的血管内皮细胞焦亡,抑制 NLRP3 炎性小体的激活及 NF- $\kappa$ B 的磷酸化,减少炎症因子的释放,减轻血管内皮细胞损伤,从而改善 AS。JIN 等<sup>[23]</sup>研究报道,清热活血汤可降低单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、NLRP3 和 TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子的水平,抑制炎症反应,促进 M2 极化,减轻脂质沉积程度,缩小斑块面积,减轻 AS 的程度。郑一等<sup>[24]</sup>研究发现,葛根芩连汤可抑制 NF- $\kappa$ B/NLRP3/Caspase-1 信号通路的活性,减少炎症因子的释放,抑制巨噬细胞焦亡,从而稳定 AS 的斑块。何璠琦等<sup>[25]</sup>发现,通脉降浊汤可通过调节肾上腺皮质酮、NLRP3 及炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的含量,从而改善慢性心理应激,抑制炎症反应,减轻 AS 程度。有研究表明,四妙勇安汤可调控 NLRP3 及其上游 TLR4 的表达,抑制 NLRP3 下游 IL-1 $\beta$ 、Caspase-1 的产生,从而减轻细胞焦亡,稳定 AS 的斑块<sup>[26]</sup>。当归补血汤通过调控 NLRP3/ASC/Caspase-1 信号通路而有效防治糖尿病合并动脉粥样硬化<sup>[27]</sup>。搜风祛痰中药、黄连温胆汤均可抑制动脉 NLRP3 炎性小体活化,减少 Caspase-1、ASC、IL-1 $\beta$  及 IL-18 的表达,降低炎症反应,改善血脂,缩小斑

块面积,从而发挥抗 AS 的作用<sup>[28-29]</sup>。

**2.1.2 中药有效成分干预 NLRP3 炎性小体通路防治 AS** ZHAO 等<sup>[30]</sup>研究发现,黄芩苷可抑制 NLRP3 炎性小体通路的活性,下调血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、IL-18 和白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)表达,从而改善 AS。研究表明,青蒿素及其琥珀酸酯衍生物可通过调控巨噬细胞中的活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路的传导,下调 TGF- $\beta$ 1、IL-1 $\beta$  和 IL-18 等炎症因子的表达,抑制动脉中的炎症反应,从而有效减轻 AS<sup>[31-32]</sup>。章平衡等<sup>[33]</sup>报道,葛根素可通过抑制 NLRP3/Caspase-1 信号通路的活性,抑制脂质在巨噬细胞内沉积及泡沫化,降低 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等炎症因子及细胞焦亡蛋白 cleaved-Caspase-1 的表达,从而稳定 AS 易碎斑块。王明霞等<sup>[34]</sup>发现,胡黄连苷 II 可抑制 NLRP3 信号通路的激活,促进巨噬细胞自噬,上调巨噬细胞 ABCA1/ABCG1 的表达,减轻炎症反应,促进巨噬细胞内 TC 排出,从而发挥抗 AS 的作用。

## 2.2 中药干预 NLRP3 炎性小体通路防治 HTN

HTN 的特征是组织和炎症细胞中 NF- $\kappa$ B 水平升高,而 NF- $\kappa$ B 可激活 NLRP3 炎性小体通路,以驱动 NLRP3 炎性体组装,促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18 和 Caspase-1 的释放,从而诱导 HTN 的发生<sup>[35]</sup>。清热凉血、活血化瘀、补虚、化痰、攻下、平肝息风类中药的复方及其有效成分可调控 NLRP3 炎性小体通路,从而防治 HTN 及其所致的靶器官损伤<sup>[36-40]</sup>。

**2.2.1 中药复方制剂干预 NLRP3 炎性小体通路防治 HTN** 谭令等<sup>[36]</sup>研究发现,三草降压汤可通过调节 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- $\kappa$ B/NLRP3 炎性通路而抑制胶原纤维沉积,改善肾小球血管动脉硬化,从而防治 HTN 肾脏损伤。LU 等<sup>[37]</sup>发现,活血潜阳祛痰方可通过调控 NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$  炎性通路的活性,从而降低血压,抑制心脏成纤维细胞的增生,改善肥胖性 HTN 所致心肌纤维化。

**2.2.2 中药有效成分干预 NLRP3 炎性小体通路防治 HTN** BAL 等<sup>[38]</sup>发现,白藜芦醇可抑制 NLRP3、NF- $\kappa$ B 的表达,降低 Caspase-3 和 IL-1 $\beta$  的含量,从而降低血压,改善 HTN 导致的心功能不全。ZHANG

等<sup>[39]</sup>证实,芦荟大黄素可抑制 NLRP3 炎性体的形成与活性,减少 HMGB1 的释放,从而缓解血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II) 诱导的血管内皮功能障碍,降低 HTN 的发生。HAN 等<sup>[40]</sup>报道,姜黄素抑制 Ang II 诱导 VSMC 的迁移、NF- $\kappa$ B 活化、NLRP3 表达和 IL-1 $\beta$  产生,降低基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase, MMP-9) 的表达以及主动脉中层厚度,降低血压,减轻血管炎症,改善血管重塑。

## 2.3 中药干预 NLRP3 炎性小体通路防治心肌炎

心肌炎是一种心脏炎症性疾病,通常由各种病毒感染或病毒感染后免疫介导反应引起,而炎性体激活是一种重要的先天免疫机制,可保护宿主免受各种病毒感染,其中 NLRP3 炎症小体在心肌炎的发生和发展中发挥核心作用<sup>[41]</sup>。中药复方及其有效成分通过对 NLRP3 炎性小体通路的调节,从而发挥抗心肌炎的作用<sup>[42-47]</sup>。

**2.3.1 中药复方制剂干预 NLRP3 炎性小体通路防治心肌炎** 万一等<sup>[42]</sup>研究发现,参麦注射液可显著降低病毒性心肌炎患者外周血管 NLRP3 炎性小体的浓度及相关炎症因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的表达水平,抑制心肌炎症反应,从而减轻心肌细胞炎性损伤。谢红英等<sup>[43]</sup>研究发现,黄芪注射液可抑制 NLRP3 炎性小体的活性及其下游炎性通路的级联放大,降低 IL-1 $\beta$ 、IL-1、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)及心肌肌钙蛋白 I (troponin I, CTNI) 的表达水平,抑制炎症反应,从而减轻病毒性心肌炎导致的心肌损伤。魏傲等<sup>[44]</sup>报道,黄芪注射液可显著下调 NLRP3、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、丙二醛(malonaldehyde, MDA)、CK-MB 及 CTNI 的水平,上调超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的含量,通过降低 NLRP3 炎性小体的表达水平,抑制下游炎性和氧化应激通路的激活,以减轻心肌炎性损伤,从而有效防治病毒性心肌炎。

**2.3.2 中药有效成分干预 NLRP3 炎性小体通路防治心肌炎** 张晓蕾等<sup>[45]</sup>发现,木犀草素可调控 AMPK/NLRP3 信号通路的活性,上调小鼠心肌组织中 Bcl-2 蛋白和 p-AMPK/AMPK 的水平,下调乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、CK-MB、ASC、IL-6、IL-1 $\beta$ 、NLRP3 及 Caspase-1 蛋白的含量,从而有效抑制病毒性心肌炎导致的心肌损伤。陈家显等<sup>[46]</sup>研究表明,芍药苷可降低 VMC 小鼠心肌组织中 cleaved Caspase-

3、NLRP3、ASC、Caspase-1 蛋白表达以及血清中 CTNI、CK-MB 的浓度,可见芍药苷可通过调控 NLRP3 信号通路的活性而改善 VMC 小鼠的心肌损伤。ZHANG 等<sup>[47]</sup>发现,藏红花素可显著降低 NLRP3、IL-1 $\beta$ 、IL-18 及 Caspase-1 蛋白的表达,抑制 NF- $\kappa$ B 通路的活性,逆转心肌细胞凋亡,从而有效改善心肌炎。

#### 2.4 中药干预 NLRP3 炎性小体通路防治 AMI

AMI 是由于冠状动脉出现急性阻塞,心脏因缺乏血液供应而出现坏死,导致心脏功能受损的一种可危及生命的急性病症。心肌组织持续无菌性炎症浸润是 AMI 发病的重要触发因素,而 NLRP3 炎性小体的激活是导致无菌性炎症反应发生的重要原因<sup>[48]</sup>。开窍、补虚、活血化瘀类中药复方通过对 NLRP3 炎性小体通路的抑制而防治 AMI<sup>[49-54]</sup>。

##### 2.4.1 中药复方制剂干预 NLRP3 炎性小体通路防治 AMI

谭宇等<sup>[49]</sup>运用灵宝护心丹治疗 AMI 大鼠,血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的含量及心肌组织中 Caspase-1、NLRP3 的水平均显著降低,铁-苏木素染色见心肌梗死面积明显减少,心肌缺血情况减轻,提示灵宝护心丹可能通过抑制 NLRP3/Caspase-1 信号通路而减轻 AMI 大鼠的心肌损伤。HOU 等<sup>[50]</sup>发现,柴胡加龙骨牡蛎颗粒可降低 AMI 后梗死区中 C-X-C 型趋化因子受体 4(C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4)、NF- $\kappa$ B、GSDMD 及 NLRP3 的表达水平,抑制 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达,从而有效防治 AMI。LI 等<sup>[51]</sup>报道,芪参颗粒可下调 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-18 及 IL-1 $\beta$  的表达水平,抑制巨噬细胞炎性体激活,从而有效防治急性心肌缺血。ZHANG 等<sup>[52]</sup>报道,鹿芪方通过抑制 NLRP3/ASC/Caspase-1/IL-1 $\beta$  级联的激活,减少炎症浸润,延缓心室重塑,下调 Caspase-3/Bax 凋亡蛋白通路,从而有效降低细胞凋亡,减轻心肌梗死程度。

##### 2.4.2 中药有效成分干预 NLRP3 炎性小体通路防治 AMI

魏文等<sup>[53]</sup>研究发现,迷迭香酸可抑制 AMI 心肌中 NLRP3 炎性小体的活性,减少 IL-1 $\beta$  炎症因子的生成,上调 IL-10 的表达水平,从而减轻心肌炎性损伤,减小心肌梗死面积。姚书霞等<sup>[54]</sup>采用乔松素治疗 AMI 大鼠,结果显示,大鼠心肌组织中 NLRP3、TLR4、髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)、NF- $\kappa$ B p65 及 Caspase-1 的水平显

著降低,大鼠心肌梗死面积减小,提示乔松素可通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路的活性,降低炎症反应,减轻 AMI 引起的心肌炎性损伤。

#### 2.5 中药干预 NLRP3 炎性小体通路防治 MIRI

最近,越来越多的研究证实 NLRP3 介导的炎症细胞死亡在 MIRI 中起到关键作用,其抑制剂可有效改善 MIRI<sup>[55]</sup>。补虚、清热、理气、活血化瘀、解表类中药的复方及其有效成分可调控 NLRP3 炎性小体通路而发挥抗 MIRI 作用<sup>[56-66]</sup>。

##### 2.5.1 中药复方制剂干预 NLRP3 炎性小体通路防治 MIRI

栾飞等<sup>[56]</sup>研究发现,温通心阳药方可调控心肌中 NLRP3 的活性及其下游细胞凋亡焦亡相关效应物质 GSDMD、Caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达,减小心肌梗死面积,从而有效缓解大鼠 MIRI。萧闵等<sup>[57]</sup>发现金香丹可减轻大鼠 MIRI 的炎症反应,改善 MIRI 大鼠心肌损伤,抑制心肌细胞凋亡,其作用机制可能是抑制 NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$  信号通路的活性。燕柳艳等<sup>[58]</sup>发现,丹参饮颗粒可下调 NLRP3 的表达水平,抑制 NLRP3 炎性小体活化,降低心肌 Caspase-1 的激活,减少炎症因子 IL-18、IL-1 $\beta$  的生成,降低心肌组织 ROS 和血清 MDA 的浓度,从而发挥抗炎、抗氧化应激的作用,以达到防治 MIRI 的目的。WANG 等<sup>[59]</sup>发现,四妙勇安汤加味可通过抑制 NLRP3 炎性小体信号通路的活性,减少 IL-18、IL-1 $\beta$  等炎症因子释放,降低心肌组织中 MDA 的含量,提高 SOD 的水平,从而改善 MIRI 大鼠心肌组织病变和超微结构变化。

##### 2.5.2 中药有效成分干预 NLRP3 炎性小体通路防治 MIRI

研究表明,肉桂酸可降低 NLRP3、pro-Caspase-1、Caspase-1、ASC、IL-18 和 IL-1 $\beta$  的蛋白表达,减小心肌梗死面积,降低心肌损伤酶的含量,提高心功能,提示肉桂酸通过抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路而有效保护心肌细胞免受 MIRI 的影响,减轻炎症反应和氧化应激,还可抑制心肌组织中 NLRP3 炎性小体的激活和细胞焦亡相关信号通路,从而减轻 MIRI 的程度<sup>[60-61]</sup>。LI 等<sup>[62]</sup>发现,栀子苷通过干预 AMPK/NLRP3 的信号通路,促进 AMPK 磷酸化,降低 NLRP3、ASC、N-GSDMD 的含量,减少 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的释放,降低 ROS、硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)的表达水平,改善心室肌细胞的能量代谢,抑制心肌细胞

焦亡,从而防治 MIRI。WANG 等<sup>[63]</sup>报道,青蒿素可通过抑制 NLRP3 信号通路的激活,下调 NLRP3、ASC 和 IL-1 $\beta$  的水平,减小心肌梗死面积,改善心脏功能,从而延缓 MIRI 的进展。阴苏月等<sup>[64]</sup>研究发现,牛舌草总黄酮可显著下调心肌组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-18 等炎症因子的水平及 ROS、NLRP3、TXNIP、Caspase-1 的浓度,并降低血清心肌酶的水平,减小心肌梗死面积,提示牛舌草总黄酮通过抑制 ROS/TXNIP/NLRP3 通路而发挥抗 MIRI 作用。王丹姝等<sup>[65]</sup>研究证实,葛根素通过抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路而调控 NLRP3 炎性小体活化,抑制 NF- $\kappa$ B 蛋白磷酸化,降低 IL-18、IL-1 $\beta$  等炎症因子的释放,从而减轻炎症反应,有效防治 MIRI。QU 等<sup>[66]</sup>发现,参连提取物可抑制 NLRP3 信号通路的活性而减少 IL-1、IL-18 和白细胞介素-33(interleukins-33, IL-33)等炎症因子的释放,从而预防超细颗粒物加重的 MIRI。

## 2.6 中药干预 NLRP3 炎性小体通路防治 HF

HF 是由心脏结构或功能损伤导致无法在正常充盈压下维持心输出量所致。现代研究表明,NLRP3 炎性小体通路在调节慢性炎症中发挥核心作用,进而影响 HF 的发病<sup>[67]</sup>。补虚、理气、活血化瘀类中药的复方通过对 NLRP3 炎性小体通路的抑制而延缓 HF<sup>[68-74]</sup>。

### 2.6.1 中药复方制剂干预 NLRP3 炎性小体通路防治 HF

王俊岩等<sup>[68]</sup>采用心阳片干预 HF 小鼠后,小鼠肾脏中 IL-1 $\beta$ 、NF- $\kappa$ B p65、NLRP3、Caspase-1 水平明显降低,肾脏 Masson 染色显示肾脏胶原蛋白沉积显著减少,提示心阳片可通过调控 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路而抑制炎症反应,从而减轻 HF 肾脏炎症损伤。郭依宁等<sup>[69]</sup>也发现,心阳片通过抑制 NLRP3/IL-1 $\beta$  信号通路而调控细胞焦亡,降低炎症反应,改善心功能以改善 HF。研究发现,瘀血痹胶囊可抑制 HF 发展过程中的 NLRP3 活化,减少 IL-1 $\beta$  的释放,以抑制心肌肌浆网中的钙离子流出,改善心肌兴奋-收缩偶联及细胞内外钙离子环境,减轻心肌细胞炎症反应,从而改善心室重构,保护心肌细胞收缩功能<sup>[70]</sup>。芪苈强心汤可使乳酸菌减少,并下调 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 和 NLRP3 等蛋白的表达水平,提高心脏功能,通过调节肠道微生物菌群和 NLRP3 炎性小体通路,从而改善 HF 大鼠的心室重构<sup>[71]</sup>。

### 2.6.2 中药有效成分干预 NLRP3 炎性小体通路防

治 HF 白杨素是从紫葳科植物木蝴蝶中提取的一种黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化的作用<sup>[72]</sup>。研究表明,白杨素可通过上调 SIRT1 而抑制 NLRP3 炎性小体激活,从而减轻炎症反应,抑制心肌细胞凋亡,进而提高心脏功能,延缓 HF 的进展<sup>[73]</sup>。中药丹参的提取物丹参多酚酸可抑制急性 HF 引起的心肌组织中活性氧自由基的表达,抑制 NLRP3 的激活,进而降低 Caspase-1 蛋白的水解激活,减少 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-18 等炎症因子的分泌,从而减轻心肌组织的免疫炎症反应,改善心肌组织的细胞损伤<sup>[74]</sup>。

## 3 总结与展望

近年来,NLRP3 炎性小体通路作为抗免疫炎症及细胞焦亡的一条重要途径,已成为当前研究的热点。以上证据均证实,该信号通路异常活化是导致各种 CVD 发生的重要机制之一。中医药防治 CVD 疗效确切,且具有毒副作用小、安全性高的优势。本文综述多项研究发现,NLRP3 炎性小体激活后,包括 IL-1 $\beta$ 、IL-18、GSDMD 在内的下游蛋白被解离为活性形式,促进炎症反应,从而引发细胞焦亡,此外可激活下游 Caspase-1 和 Caspase-11 信号通路,诱导 IL-1 $\beta$ 、IL-18 炎症因子的分泌和释放,以启动典型和非典型的细胞焦亡途径,从而诱导 CVD 的发生发展。中药通过抑制 NLRP3 炎性小体通路的活化及其上下游蛋白基因的表达而减轻炎症反应、抑制细胞焦亡,从而有效防治心肌炎、AS、HTN、AMI、MIRI、HF 等 CVD。

本文就近几年的中药干预 NLRP3 炎性小体通路而防治 CVD 的研究内容进行总结:防治 AS 的中药主要具有清热解毒、燥湿、活血化瘀、祛痰及扶正祛邪等作用;防治 AMI 的中药主要为开窍、补虚、活血化瘀类中药;防治 MIRI 和 HF 的中药主要为补虚、理气、活血化瘀类中药;防治 HTN 的中药主要为清热、补虚、祛痰、攻下及平肝息风类的中药。由此可知,活血化瘀类和补虚类中药在防治 CVD 中应用最为广泛。

上述证据表明,中药通过对 NLRP3 炎性小体通路的调节很好地防治了各种 CVD,与其多成分、多靶点、多途径及整体调控密切相关,但中药复方的成分复杂多样,难以完全阐明其药理作用机制及起效快慢。此外,NLRP3 炎性小体通路与多基因蛋白、多

通路之间的相互联系在 CVD 的发生发展中起核心作用,但通路之间的交叉作用机制仍有待进一步深入挖掘与研究。当前该领域研究主要为动物及细胞层面的实验研究,缺乏临床观察,因此,在今后的研究中当以中医辨证论治、整体观念为基础,进行多中心、大样本的临床观察,以收集更加有说服力的临床循证依据,从而更好地指导临床用药,促进中医学的发展。

## 参考文献

- [1] XU X, WANG Y J, LI Y M, et al. The future landscape of macrophage research in cardiovascular disease: A bibliometric analysis[J]. *Current Problems in Cardiology*, 2022, 47(10): 101311.
- [2] ABBATE A, TOLDO S, MARCHETTI C, et al. Interleukin-1 and the inflammasome as therapeutic targets in cardiovascular disease[J]. *Circulation Research*, 2020, 126(9): 1260-1280.
- [3] 雷紫琴, 栾飞, 高铭, 等. 细胞焦亡与心血管病的关系及中医药防治研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(7): 1779-1791.
- [4] 鞠建庆, 徐浩. NLRP3 炎性体在心血管疾病中的作用及中药干预研究进展[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(8): 1020-1024.
- [5] SHARMA B R, KANNEGANTI T D. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases[J]. *Nature Immunology*, 2021, 22(5): 550-559.
- [6] 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]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 19305.
- [7] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y H, et al. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(13): 3328.
- [8] OLSEN M B, GREGERSEN I, SANDANGER Ø, et al. Targeting the inflammasome in cardiovascular disease[J]. *JACC Basic to Translational Science*, 2021, 7(1): 84-98.
- [9] SILVIS M J M, DEMKES E J, FIOLET A T L, et al. Immunomodulation of the NLRP3 inflammasome in atherosclerosis, coronary artery disease, and acute myocardial infarction[J]. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2021, 14(1): 23-34.
- [10] LIAQAT A, ASAD M, SHOUKAT F, et al. A spotlight on the underlying activation mechanisms of the NLRP3 inflammasome and its role in atherosclerosis: A review[J]. *Inflammation*, 2020, 43(6): 2011-2020.
- [11] ZENG X, LIU D L, HUO X, et al. Pyroptosis in NLRP3 inflammasome-related atherosclerosis[J]. *Cell Stress*, 2022, 6(10): 79-88.
- [12] MIGUEL C D, PELEGRÍN P, BAROJA-MAZO A, et al. Emerging role of the inflammasome and pyroptosis in hypertension[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(3): 1064.
- [13] ERTUGLU L A, MUTCHLER A P, YU J, et al. Inflammation and oxidative stress in salt sensitive hypertension: The role of the NLRP3 inflammasome[J]. *Frontiers in Physiology*, 2022, 13: 1096296.
- [14] CHEN J F, YANG F, SHI S, et al. The severity of CVB3-induced myocarditis can be improved by blocking the orchestration of NLRP3 and Th17 in balb/c mice[J]. *Mediators of Inflammation*, 2021, 2021: 5551578.
- [15] YU Y, SHI H, YU Y, et al. Inhibition of calpain alleviates coxsackievirus B3-induced myocarditis through suppressing the canonical NLRP3 inflammasome/caspase-1-mediated and non-canonical caspase-11-mediated pyroptosis pathways[J]. *American Journal of Translational Research*, 2020, 12(5): 1954-1964.
- [16] SHEN S C, WANG Z, SUN H Z, et al. Role of NLRP3 inflammasome in myocardial ischemia-reperfusion injury and ventricular remodeling [J]. *Medical Science Monitor*, 2022, 28: e934255.
- [17] POZNYAK A V, MELNICHENKO A A, WETZKER R, et al. NLRP3 inflammasomes and their significance for atherosclerosis[J]. *Biomedicine*, 2020, 8(7): 205.
- [18] JIANG C T, XIE S T, YANG G, et al. Spotlight on NLRP3 inflammasome: Role in pathogenesis and therapies of atherosclerosis[J]. *Journal of Inflammation Research*, 2021, 14: 7143-7172.
- [19] CAI Y H, WEN J M, MA S W, et al. Huang-Lian-Jie-du Decoction attenuates atherosclerosis and increases plaque stability in high-fat diet-induced ApoE<sup>-/-</sup> mice by inhibiting M1 macrophage polarization and promoting M2 macrophage polarization[J]. *Frontiers in Physiology*, 2021, 12: 666449.
- [20] 许丽婷, 于红红, 许滔, 等. 黄连解毒汤调控 NLRP3 炎症小体改善动脉粥样硬化的机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(7): 815-820.
- [21] LIU M N, LUO G, LIU T Z, et al. Zhilong Huoxue Tongyu capsule alleviated the pyroptosis of vascular endothelial cells induced by ox-LDL through miR-30b-5p/NLRP3[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 2022: 3981350.
- [22] 刘孟楠, 杨思进, 罗钢, 等. 蛭龙活血通瘀胶囊通过 NLRP3 炎症小体抗动脉粥样硬化的机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(2): 184-190.
- [23] JIN Z, LUO Y, ZHAO H Y, et al. Qingre Huoxue Decoction regulates macrophage polarisation to attenuate atherosclerosis through the inhibition of NF-κB signalling-mediated inflammation[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2023, 301: 115787.
- [24] 郑一, 郭鹤, 包永睿, 等. 基于 NF-κB/NLRP3/Caspase-1 通路介导的巨噬细胞焦亡探究葛根苓连汤对动脉粥样硬化易

- 损斑块的干预机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11): 70-78.
- [25] 何璠琦, 王凤荣, 王 帅, 等. 通脉降浊汤对慢性心理应激动脉粥样硬化小鼠炎症反应及 NLRP3 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(8): 58-62, 271.
- [26] 于 宁, 宋 囡, 王 莹, 等. 四妙勇安汤抑制焦亡通路 TLR4/NLRP3/Caspase-1 防治动脉粥样硬化机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(8): 199-203, 279.
- [27] 李秋芳, 王文恺, 龚 曼, 等. 当归补血汤及其活性成分通过 NLRP3/ASC/caspase-1 通路调控糖尿病大鼠动脉粥样硬化及网络药理学研究[J]. 中成药, 2022, 44(6): 1987-1992.
- [28] 赵 兵, 宫丽鸿, 肖福龙. 搜风祛痰中药对动脉粥样硬化 AopE-/- 基因敲除小鼠 NLRP3 炎症小体的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(7): 1626-1629.
- [29] 杨金果, 鞠建庆, 汤献文, 等. 黄连温胆汤调控 NLRP3 炎症小体抗动脉粥样硬化机制[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(19): 4729-4733.
- [30] ZHAO J F, WANG Z T, YUAN Z L, et al. Baicalin ameliorates atherosclerosis by inhibiting NLRP3 inflammasome in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2020, 17(6): 1479164120977441.
- [31] CEN Y Y, XIONG Y L, QIN R X, et al. Anti-malarial artesunate ameliorates atherosclerosis by modulating arterial inflammatory responses via inhibiting the NF- $\kappa$ B-NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1123700.
- [32] JIANG Y, DU H J, LIU X, et al. Artemisinin alleviates atherosclerotic lesion by reducing macrophage inflammation via regulation of AMPK/NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasomes pathway[J]. *Journal of Drug Targeting*, 2020, 28(1): 70-79.
- [33] 章平衡, 李春燕, 刘永源, 等. 葛根素通过抑制 ox-LDL 诱导巨噬细胞焦亡通路活化稳定 AS 易损斑块[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(18): 2212-2216.
- [34] 王明霞, 蔡雪峰, 林 静, 等. 胡黄连苷 II 通过激活自噬作用抑制泡沫细胞的形成与炎症反应[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 313-318.
- [35] KRISHNAN S M, LING Y H, HUUSKES B M, et al. Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction in salt-sensitive hypertension[J]. *Cardiovascular Research*, 2019, 115(4): 776-787.
- [36] 谭 令, 裴育莹, 杜伟哲, 等. 基于抗炎作用的三草降压汤对自发性高血压大鼠肾脏的保护机制研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(12): 2837-2843.
- [37] LU B, XIE J, FU D Y, et al. Huoxue Qianyang Qutan recipe attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the NLRP3 inflammasome signalling pathway in obese hypertensive rats[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2021, 59(1): 1045-1057.
- [38] BAL N B, BOSTANCI A, SADI G, et al. Resveratrol and regular exercise may attenuate hypertension-induced cardiac dysfunction through modulation of cellular stress responses [J]. *Life Sciences*, 2022, 296: 120424.
- [39] ZHANG Y, SONG Z Q, HUANG S, et al. Aloe emodin relieves Ang II-induced endothelial junction dysfunction via promoting ubiquitination mediated NLRP3 inflammasome inactivation[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2020, 108(6): 1735-1746.
- [40] HAN Y, SUN H J, TONG Y, et al. Curcumin attenuates migration of vascular smooth muscle cells via inhibiting NF $\kappa$ B-mediated NLRP3 expression in spontaneously hypertensive rats[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2019, 72: 108212.
- [41] LIU X X, LI M H, CHEN Z W, et al. Mitochondrial calpain-1 activates NLRP3 inflammasome by cleaving ATP5A1 and inducing mitochondrial ROS in CVB3-induced myocarditis [J]. *Basic Research in Cardiology*, 2022, 117(1): 40.
- [42] 万 一, 高玉英, 张 文. 参麦注射液对病毒性心肌炎患者的疗效及外周血 NLRP3 炎症小体的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(1): 100-104.
- [43] 谢红英, 罗晓丽, 卢 慧. 黄芪注射液对病毒性心肌炎患者外周血 NLRP3 炎症小体表达的影响[J]. 西部中医药, 2021, 34(7): 94-97.
- [44] 魏 傲, 李 强, 丁玲新, 等. 黄芪注射液联合曲美他嗪对老年病毒性心肌炎外周血 NLRP3 炎症小体及相关下游通路的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(8): 815-818.
- [45] 张晓蕾, 张 凯, 秦永亭, 等. 木犀草素调控 AMPK/NLRP3 轴介导的细胞焦亡对病毒性心肌炎的保护作用[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(5): 514-519.
- [46] 陈家显, 陈 磊, 张远生, 等. 芍药苷通过抑制 NLRP3 炎症小体活化减轻病毒性心肌炎小鼠心肌损伤[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(20): 2485-2489.
- [47] ZHANG H, LIN J Y, SHEN Y H, et al. Protective effect of crocin on immune checkpoint inhibitors-related myocarditis through inhibiting NLRP3 mediated pyroptosis in cardiomyocytes via NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Journal of Inflammation Research*, 2022, 15: 1653-1666.
- [48] QI Z W, YAN Z P, WANG Y Y, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits NLRP3 inflammasome activation and improves exosomes to alleviate hypoxia-induced myocardial injury[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 883946.
- [49] 谭 宇, 柴 华, 马晓娟. 灵宝护心丹对心肌梗死大鼠心肌 NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡信号通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(1): 90-96.
- [50] HOU J Q, WANG C, MA D, et al. The cardioprotective and anxiolytic effects of Chaihujialonggumuli Granule on rats with anxiety after acute myocardial infarction is partly mediated by suppression of CXCR4/NF- $\kappa$ B/GSDMD pathway[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 133: 111015.
- [51] LI Y Q, SUN X Q, LIU X N, et al. P2X7R-NEK7-NLRP3 inflammasome activation: A novel therapeutic pathway of Qishen



- granule in the treatment of acute myocardial ischemia[J]. *Journal of Inflammation Research*, 2022, 15: 5309–5326.
- [52] ZHANG X Q, ZHAO D D, FENG J L, et al. LuQi formula regulates NLRP3 inflammasome to relieve myocardial-infarction-induced cardiac remodeling in mice[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 2021: 5518083.
- [53] 魏文, 王勇. 迷迭香酸对急性心肌梗死大鼠 Treg/Th17 平衡及 NLRP3、IL-1 $\beta$  和 IL-10 水平的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(11): 1984–1988.
- [54] 姚书霞, 史璇, 韩松, 等. 乔松素抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路对急性心肌梗死大鼠炎症损伤的影响[J/OL]. *中国免疫学杂志*:1–13[2023-08-23]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.R.20221120.1735.002.html>.
- [55] SHEN S, WANG Z, SUN H, et al. Role of NLRP3 Inflammasome in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Ventricular Remodeling[J]. *Medical Science Monitors*. 2022, 28: e934255.
- [56] 栾飞, 雷紫琴, 彭利霞, 等. 基于“温通心阳”功效的桂枝和肉桂配方颗粒对大鼠心肌缺血/再灌注损伤模型保护作用的实验研究[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(3): 725–735.
- [57] 萧闵, 向晶晶, 王威, 等. 金香丹抑制 NLRP3/IL-1 $\beta$ /Caspase-1 信号通路缓解大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(20): 87–94.
- [58] 燕柳艳, 王丹姝, 魏广义, 等. 丹参饮颗粒抑制 NLRP3 炎症小体抗大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(1): 16–21.
- [59] WANG C, WANG Y H, SONG D D, et al. Therapeutic effects of modified Si-Miao-yong-an Decoction in the treatment of rat myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 2022: 1442405.
- [60] LUAN F, RAO Z L, PENG L X, et al. Cinnamic acid preserves against myocardial ischemia/reperfusion injury via suppression of NLRP3/Caspase-1/GSDMD signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154047.
- [61] PENG L X, LEI Z Q, RAO Z L, et al. Cardioprotective activity of ethyl acetate extract of Cinnamomi Ramulus against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis[J]. *Phytomedicine*, 2021, 93: 153798.
- [62] LI H Y, YANG D H, ZHANG Y M, et al. Geniposide suppresses NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis via the AMPK signaling pathway to mitigate myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Chinese Medicine*, 2022, 17(1): 73.
- [63] WANG F Y, GAO Q P, YANG J, et al. Artemisinin suppresses myocardial ischemia-reperfusion injury via NLRP3 inflammasome mechanism[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2020, 474(1/2): 171–180.
- [64] 阴苏月, 姜瑜, 王丹姝, 等. 牛舌草总黄酮通过 ROS/TXNIP/NLRP3 抑制炎症小体活化抗心肌缺血再灌注损伤[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(10): 802.
- [65] 王丹姝, 燕柳艳, 孙姝婵, 等. 葛根素通过 TLR4/Myd88/NF- $\kappa$ B 抑制 NLRP3 炎症小体抗大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. *药学报*, 2021, 56(5): 1343–1351.
- [66] QU S Q, LI K, YANG T, et al. Shenlian extract protects against ultrafine particulate matter-aggravated myocardial ischemic injury by inhibiting inflammation response via the activation of NLRP3 inflammasomes[J]. *Environmental Toxicology*, 2021, 36(7): 1349–1361.
- [67] MEZZAROMA E, ABBATE A, TOLDO S. The inflammasome in heart failure[J]. *Current Opinion in Physiology*, 2021, 19: 105–112.
- [68] 王俊岩, 王陵军, 梁碧容, 等. 心阳片通过抑制 NLRP3 炎症小体保护慢性心力衰竭肾脏炎症损伤的作用及机制研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(1): 65–70.
- [69] 郭依宁, 刘景, 王俊岩, 等. 心阳片含药血清调控 NLRP3 介导细胞焦亡保护心肌细胞炎症损伤的作用及机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(8): 92–96, 271.
- [70] 黄国威, 于游, 张欢, 等. 瘀血痹含药血清调控 NLRP3 介导心肌细胞焦亡的作用机制[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(5): 130–133.
- [71] LU Y D, XIANG M, XIN L Y, et al. Qiliqiangxin modulates the gut microbiota and NLRP3 inflammasome to protect against ventricular remodeling in heart failure[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 905424.
- [72] 侯一楠, 梁群, 杨俊, 等. 中药注射剂和中药提取物治疗脓毒症急性肺损伤的研究进展[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(1): 120–122, 128.
- [73] 王萍, 曲虹, 王峰. 白杨素通过上调 SIRT1 抑制 NLRP3 炎症小体活化对慢性心力衰竭大鼠的作用[J]. *岭南心血管病杂志*, 2022, 28(5): 452–458.
- [74] 陆爱民, 赵艳, 童有福. 丹参多酚酸对急性心力衰竭大鼠神经免疫的调节作用[J]. *生物技术*, 2021, 31(5): 478–482.

(本文编辑 匡静之)