

· 综 述 ·

NLRP3 炎性体在心血管疾病中的作用及
中药干预研究进展鞠建庆¹ 徐 浩²

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (Nod-like receptor pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 炎性体是目前研究较为广泛和深入的炎性体,其与多种心血管疾病的发生、发展密切相关。近年来,国内外学者亦开展了中药调控 NLRP3 炎性体的研究。笔者将对 NLRP3 炎性体与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)、心肌缺血/再灌注 (ischemia-reperfusion, I/R) 和心力衰竭的关系,以及中药干预 NLRP3 炎性体的相关研究进行综述。

1 NLRP3 炎性体概述

1.1 NLRP3 炎性体的结构 NLRP3 炎性体是由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (adaptor protein apoptosis speck-like protein containing CARD, ASC) 和 pro-caspase-1 组成的多蛋白复合体^[1]。NLRP3 是 NLRs 蛋白家族的成员,包含 PYD、NACHT 和 LRR 3 个结构域,ASC 是连接 NLRP3 和 pro-caspase-1 的支架蛋白,pro-caspase-1 是 caspase-1 的无活性前体,活化产生的 caspase-1 是炎性体的效应蛋白。

1.2 NLRP3 炎性体的活化 NLRP3 炎性体活机制尚未阐明,目前认为主要与线粒体功能障碍、离子流动和溶酶体降解等有关^[2]。NLRP3 被激活后,其 PYD 结构域可与 ASC 同源结构域结合,激活 ASC,活化后的 ASC 募集 pro-caspase-1,使其水解成为具有活性的 caspase-1,caspase-1 剪切 IL-1 β 和 IL-18 前体,促进其成熟与释放,促发炎症反应^[3]。NLRP3 炎性体活化还可引起 caspase-1 依赖性的细胞炎性死

亡,即“细胞焦亡 (pyroptosis)”^[4]。

2 NLRP3 炎性体与心血管疾病

2.1 NLRP3 炎性体与动脉粥样硬化 2010 年 Duewell P 等^[5]首次发现了 NLRP3 炎性体在 AS 中的重要作用,氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 可促进胆固醇结晶化,胆固醇结晶作为内源性信号分子激活 NLRP3 炎性体,促进 IL-1 β 的成熟与分泌,介导 AS 早期炎症反应。ox-LDL 可诱导人巨噬细胞焦亡^[6]。人颈动脉粥样硬化斑块中 NLRP3、ASC、IL-1 β 和 IL-18 mRNA 表达水平亦明显高于正常动脉组织^[7]。

ApoE^{-/-} 和 caspase-1^{-/-} 小鼠较单纯 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉斑块面积明显减少,斑块内巨噬细胞和血管平滑肌细胞数量及血浆炎症因子的水平均低于 ApoE^{-/-} 小鼠^[8]。沉默 ApoE^{-/-} 小鼠 NLRP3 基因表达,可抑制 AS 进展和炎症细胞因子的表达,减少斑块内巨噬细胞和脂质含量,促进斑块的稳定性^[9]。冠心病患者外周血单核细胞中 NLRP3 mRNA 表达量及血浆 IL-1 β 、IL-18 水平均高于非冠心病患者,阿托伐他汀可通过 NLRP3 炎性体途径降低 IL-1 β 、IL-18 水平^[10]。NLRP3 炎性体可能是 AS 防治的潜在靶点,进一步明确 NLRP3 炎性体在 AS 中的作用,开发 NLRP3 炎性体抑制剂有望为 AS 的防治提供新的干预措施。

2.2 NLRP3 炎性体与心肌缺血/再灌注损伤 小鼠心肌 I/R 模型心肌组织中出现 IL-1 β 释放增多,炎症细胞浸润和炎症细胞因子过度表达,其机制为活性氧 (ROS) 和 K⁺ 外流介导的心肌成纤维细胞 NLRP3 炎性体活化,ASC^{-/-}、caspase-1^{-/-} 小鼠心肌 I/R 引发的炎症反应、梗死面积和心肌纤维化程度均明显减轻^[11]。C57BL/6 小鼠和 Wistar 大鼠急性心肌梗死 (AMI) 模型心肌成纤维细胞中 NLRP3、IL-1 β 和 IL-18 mRNA 表达量显著增加,而 NLRP3^{-/-} 小鼠与野生型小鼠比较,心肌 I/R 明显减轻,心功能明显改善^[12]。

Liu Y 等^[13]在 C57BL/6J 小鼠建立了心肌 I/R 模型,检测到心肌微血管内皮细胞中 NLRP3 表达量增多,caspase-1 活性增强,IL-1 β 和 IL-18 产生增多;心

基金项目:国家“十二五”科技支撑计划课题资助项目 (No. 2013BAI02B01);北京市科委“首都临床特色应用研究”专项资助项目 (No. Z151100004015090)

作者单位:1. 北京中医药大学研究生院 (北京 100029); 2. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心 (北京 100091)

通讯作者:徐 浩, Tel: 010-62835341, E-mail: xuhaotcm@hotmail.com

DOI: 10. 7661/j.cjim. 20180528. 055

肌内注射 NLRP3 干扰 RNA 或腹腔注射炎性体抑制剂 BAY 11-7028 后,心肌细胞凋亡和心梗面积明显减少,炎症反应减轻。Toldo S 等^[14]采用冠脉结扎法在 CD-1 雄性小鼠建立了心肌 I/R 模型,发现再灌注瞬时及 1 h 给予 NLRP3 抑制剂可显著减少心肌梗死面积,减轻炎症反应。格列本脲合成过程中的小分子基团 16673-34-0 可抑制 NLRP3 炎性体的激活,显著减小 AMI 小鼠心肌梗死面积^[15]。NLRP3 炎性体的另一种抑制剂——INF4E 能够抑制 NLRP3 炎性体活化,进而激活 RISK 通路,改善线粒体功能,减轻心肌 I/R 大鼠的心肌损伤和心功能障碍^[16]。心肌 I/R 时大量炎症介质释放并介导炎症反应的级联放大效应,现有研究证实 NLRP3 炎性体在心肌 I/R 中有着重要作用,然而其具体信号通路及机制仍有待进一步明确,以 NLRP3 炎性体为靶点开展心肌 I/R 的防治具有良好的研究前景。

2.3 NLRP3 炎性体与心力衰竭 NLRP3 炎性体在调节慢性炎症,影响心衰进程中发挥着重要作用^[17]。Bracey NA 等^[18]发现结构性心脏病心衰小鼠心肌组织中 NLRP3、pro-caspase-1 及血清 IL-1 β 含量均较野生型小鼠升高,NLRP3^{-/-}心衰小鼠和 IL-1 β 受体拮抗剂干预后的心衰小鼠心肌炎症反应及心肌收缩功能显著改善。Mezzaroma E 等^[19]发现 AMI 大鼠心肌细胞中 NLRP3 炎性体相关成分 ASC、cryopyrin 及 caspase-1 较假手术组升高,NLRP3 炎性体可介导心肌细胞焦亡导致心室重塑,促进心梗后心衰的发生。

Marchetti C 等^[20]分别采用冠脉结扎和阿霉素建立小鼠缺血性和非缺血性心肌损伤模型,给予 NLRP3 炎性体抑制剂干预 7 天,结果显示 NLRP3 炎性体抑制剂对两种心肌损伤模型的左室收缩功能均有改善作用。NLRP3 炎性体活化产生的炎症因子 IL-1 β 能够引起心肌可逆性的收缩功能障碍^[21],其机制为诱导 IL-18 的活化,进而引起心脏收缩功能障碍^[22]。IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素(anakinra)能减轻 AMI 患者的心肌梗死后炎症反应,减少心力衰竭的发生率^[23,24]。Carbone S 等^[25]发现 IL-18 可独立于食物摄入量和肥胖水平介导西方饮食引发的心脏功能障碍。免疫激活产生的炎症因子能诱导心肌细胞纤维化和细胞凋亡,促进心肌重塑,NLRP3 炎性体活化产生的 IL-1 和 IL-18 是目前心衰免疫治疗的热点,以 anakinra 为代表的免疫抑制剂在临床研究中已展现出良好的应用前景,NLRP3 炎性体及其产物将成为未来心衰免疫治疗的新靶点。

3 中药对 NLRP3 炎性体的调控

寻找调控 NLRP3 炎性体的中药有效成分逐渐成为近年来药物研究的热点,其中部分清热药、活血药和补虚药的有效成分(或部位)已被初步证实具有调控心血管相关细胞 NLRP3 炎性体的作用(见表 1)。

3.1 清热药 金银花中的木犀草素能够降低棕榈酸刺激的内皮细胞 ROS 的产生,抑制内质网应激相关的 NLRP3 炎性体活化,减少 IL-1 β 的表达,恢复线粒体膜电位,抑制内皮细胞炎性损伤和凋亡^[26]。海南冬青中的冬青素 A 可以减少内皮细胞 ROS 的生成,促进一氧化氮(NO)的合成,上调 AMPK 磷酸化水平,抑制 NLRP3 炎性体活化和内皮细胞凋亡,改善大鼠主动脉内皮依赖性血管舒张功能^[27]。知母的有效成分芒果苷可抑制高糖暴露诱导的内皮细胞内质网应激,减少 NLRP3 炎性体的活化,减少 IL-1 β 和 IL-6 的表达,维持内皮功能稳态^[28]。

京尼平是梔子的有效成分梔子苷经 β -葡萄糖苷酶水解后的萜类化合物,给予京尼平干预后的人巨噬细胞 NLRP3 炎性体活化减少、caspase-1 活性降低、IL-1 β 生成减少,其机制与调控线粒体解偶联蛋白-2 有关^[29]。紫草素能够抑制脂多糖(LPS)诱导的小鼠骨髓源巨噬细胞中 NLRP3 炎性体的活化,其作用机制为直接抑制 caspase-1 的激活^[30]。玄参中的 Scropolioside B 能够抑制 LPS 诱导的 THP-1 细胞中 NLRP3 炎性体的活化和 IL-1 β 的表达^[31]。

3.2 活血药 姜黄中的姜黄素能抑制 LPS 诱导的小鼠巨噬细胞中 NLRP3 炎性体的活化,下调 caspase-1 和 IL-1 β 的生成,其机制与抑制 K⁺外流、抑制溶酶体破裂和 ROS 生成、阻断高迁移率族蛋白(HMGB1)释放等有关^[32]。延胡索中的有效成分富马酸二甲酯和富马酸单甲酯可抑制佛波酯诱导的人急性单核细胞白血病细胞(THP-1)源性巨噬细胞 caspase-1 活性,减少 IL-1 β 表达,抑制 ATP 触发的细胞焦亡^[33]。红花的有效成分羟基红花黄色素 A 能够抑制 LPS 诱导的小鼠巨噬细胞中黄嘌呤氧化酶的活性和 ROS 的生成,进而抑制 NLRP3 炎性体的活化和 IL-1 β 生成^[34]。丹参中的脂溶性成分丹参酮 II A 可抑制比格犬 AMI 模型心肌组织中 NLRP3 炎性体的活性,减轻急性缺血导致的心肌炎性损伤^[35];水溶性成分丹酚酸 B 能明显降低心肌缺血大鼠血清中 IL-1 β 的含量和心脏组织中 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 β 表达,保护缺血心肌^[36]。

3.3 补虚药 人参皂苷 Rg3 能通过调节 LPS 诱导的小鼠巨噬细胞中诱导型 NO 合酶的活性,抑制

表 1 中药有效成分/部位调控靶细胞/靶组织 NLRP3 炎性体活化相关研究

中药成分	化学类别	主要来源中药	中药类别	靶细胞/靶组织	参考文献
木犀草素	黄酮类	金银花	清热药	EA.hy - 926 人脐静脉内皮细胞	[26]
冬青素 A	萜类	海南冬青	清热药	EA.hy - 926 人脐静脉内皮细胞	[27]
芒果苷	黄酮类	知母	清热药	EA.hy - 926 人脐静脉内皮细胞	[28]
京尼平	萜类	栀子	清热药	THP - 1 源巨噬细胞	[29]
紫草素	萘醌类	紫草	清热药	RAW 264.7 巨噬细胞	[30]
Scroplioside B	萜类	玄参	清热药	THP - 1 源巨噬细胞	[31]
姜黄素	酚醛类	姜黄	活血药	J774A.1 巨噬细胞	[32]
富马酸二甲酯/富马酸单甲酯	酯类	延胡索	活血药	THP - 1 源巨噬细胞	[33]
羟基红花黄色素 A	查耳酮苷类	红花	活血药	RAW264.7 巨噬细胞	[34]
丹参酮 II A	二萜醌类	丹参	活血药	比格犬 AMI 心肌	[35]
丹酚酸 B	酚酸类	丹参	活血药	缺血大鼠心肌	[36]
人参皂苷 Rg3	皂苷类	人参	补虚药	RAW264.7 巨噬细胞	[37]
高丽红参提取物	皂苷类	高丽红参	补虚药	小鼠骨髓源巨噬细胞/THP - 1 源巨噬细胞	[38]
人参皂苷 PPT、PPD、F1	皂苷类	人参	补虚药	小鼠腹腔巨噬细胞	[39]
白藜芦醇	酚类	虎杖	利湿药	THP - 1 源巨噬细胞	[40]
顺式白藜芦醇	酚类	虎杖	利湿药	THP - 1 源巨噬细胞	[41]
雷公藤甲素	二萜内酯类	雷公藤	祛风湿药	慢性压力超负荷小鼠心肌	[42]
高车前苷	黄酮类	荔枝草	清热药	人脐静脉内皮细胞	[43]
五味子甲素	木脂素类	五味子	收涩药	小鼠骨髓源巨噬细胞	[44]

NO 产生,降低 ROS 水平,抑制 NLRP3 炎性体的活化^[37]。高丽红参提取物能够抑制 LPS 诱导小鼠巨噬细胞和 C57BL/6 小鼠 NLRP3 炎性体的活化及 IL-1 β 的生成^[38]。PPT、PPD 和 F1 3 种人参皂苷对 3 种不同诱导剂诱导的小鼠巨噬细胞 NLRP3 炎性体活化均具有较强的抑制作用^[39]。

3.4 其他 虎杖的有效成分白藜芦醇可通过抑制 α -微管蛋白乙酰化诱导的线粒体空间排序及其后续的线粒体与内质网接触,使 ASC 与 NLRP3 装配不足,进而抑制小鼠巨噬细胞 NLRP3 炎性体活化^[40];顺式白藜芦醇可通过减少 ROS 的产生,减轻内质网应激,调控 caspase-1 活化和 IL-1 β 表达,抑制人巨噬细胞炎症反应^[41]。雷公藤甲素可抑制心肌组织中 NLRP3 炎性体的活化和 IL-1 β 、IL-18 生成,改善压力负荷诱导的小鼠心肌重塑^[42]。高车前苷可通过调控 ROS 生成,抑制 NLRP3 和 caspase-1 活化,减轻棕榈酸诱导的人脐静脉内皮细胞炎症损伤^[43]。五味子甲素能够抑制小鼠巨噬细胞中 caspase-1 活化,抑制 caspase-1 对 pro-IL-1 β 的剪切,进而抑制 NLRP3 炎性体的活性,减轻免疫炎症反应^[44]。

4 小结与展望

NLRP3 炎性体与心血管病之间存在着密切关系, NLRP3 炎性体的活化可通过放大炎症反应和介导细胞焦亡,促进多种心血管病理过程的发生发展。多种中药有效成分(或部位)对内皮细胞、巨噬细胞等心血管相关细胞的 NLRP3 炎性体具有一定的抑制作用,其中清热药和活血药的作用尤为充分。然而,该领域

尚处于起步阶段, NLRP3 炎性体的激活、组装及其介导细胞焦亡的深入机制仍有待进一步阐明,中药有效成分对 NLRP3 炎性体的具体调控机制尚需进一步研究。此外,在心血管疾病的不同中医证候状态下, NLRP3 炎性体有何变化特点? 中药复方是如何通过 NLRP3 炎性体整合调节免疫炎症机制、发挥防治心血管疾病效应的? 均有待进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? [J]. Science, 2010, 327(5963): 296-300.
- [2] 刘延刚, 陈永春, 宗英, 等. NLRP3 炎症小体的活化及调控机制[J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(7): 868-872.
- [3] Case CL. Regulating caspase-1 during infection: roles of NLRs, AIM2, and ASC [J]. Yale J Biol Med, 2011, 84(4): 333-343.
- [4] Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation [J]. Nat Rev Microbiol, 2009, 7(2): 99-109.
- [5] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. Nature, 2010, 464(7293): 1357-1361.
- [6] 梁磊, 林静, 李秀红, 等. 氧化型低密度脂蛋白诱导人巨噬细胞焦亡的体外研究[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(12): 1340-1343.

- [7] Paramel Varghese G, Folkersen L, Strawbridge RJ, et al. NLRP3 inflammasome expression and activation in human atherosclerosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(5): e3031.
- [8] Usui F, Shirasuna K, Kimura H, et al. Critical role of caspase-1 in vascular inflammation and development of atherosclerosis in Western diet-fed apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(2): 162–168.
- [9] Zheng F, Xing S, Gong Z, et al. Silence of NLRP3 suppresses atherosclerosis and stabilizes plaques in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2014: 507208.
- [10] Satoh M, Tabuchi T, Itoh T, et al. NLRP3 inflammasome activation in coronary artery disease: results from prospective and randomized study of treatment with atorvastatin or rosuvastatin [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 126(3): 233–241.
- [11] Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2011, 123(6): 594–604.
- [12] Sandanger O, Ranheim T, Vinge LE, et al. The NLRP3 inflammasome is up-regulated in cardiac fibroblasts and mediates myocardial ischaemia-reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(1): 164–174.
- [13] Liu Y, Lian K, Zhang L, et al. TXNIP mediates NLRP3 inflammasome activation in cardiac microvascular endothelial cells as a novel mechanism in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(5): 415.
- [14] Toldo S, Marchetti C, Mauro AG, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome limits the inflammatory injury following myocardial ischemia-reperfusion in the mouse [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 209: 215–220.
- [15] Marchetti C, Chojnacki J, Toldo S, et al. A novel pharmacologic inhibitor of the NLRP3 inflammasome limits myocardial injury after ischemia-reperfusion in the mouse [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 63(4): 316–322.
- [16] Mastrocola R, Penna C, Tullio F, et al. Pharmacological inhibition of NLRP3 inflammasome attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by activation of RISK and mitochondrial pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016: 5271251.
- [17] Butts B, Gary RA, Dunbar SB, et al. The importance of NLRP3 inflammasome in heart failure [J]. *J Card Fail*, 2015, 21(7): 586–593.
- [18] Bracey NA, Beck PL, Muruve DA, et al. The Nlrp3 inflammasome promotes myocardial dysfunction in structural cardiomyopathy through interleukin-1 β [J]. *Exp Physiol*, 2013, 98(2): 462–472.
- [19] Mezzaroma E, Toldo S, Farkas D, et al. The inflammasome promotes adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(49): 19725–19730.
- [20] Marchetti C, Toldo S, Chojnacki J, et al. Pharmacologic inhibition of the NLRP3 inflammasome preserves cardiac function after ischemic and nonischemic injury in the mouse [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 66(1): 1–8.
- [21] Van Tassell BW, Seropian IM, Toldo S, et al. Interleukin-1 β induces a reversible cardiomyopathy in the mouse [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(7): 637–640.
- [22] Toldo S, Mezzaroma E, O'Brien L, et al. Interleukin-18 mediates interleukin-1-induced cardiac dysfunction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(7): 1025–1031.
- [23] Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, et al. Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot study) [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(10): 1371–1377.
- [24] Abbate A, Van Tassell BW, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study] [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(10): 1394–1400.
- [25] Carbone S, Lee PJ, Mauro AG, et al. Interleukin-18 mediates cardiac dysfunction induced by western diet independent of obesity and hyperglycemia in the mouse [J]. *Nutr Diabetes*, 2017, 7(4): e258.
- [26] Wu J, Xu X, Li Y, et al. Quercetin, luteolin and epigallocatechin gallate alleviate TXNIP and NLRP3-mediated inflammation and apoptosis with regulation of AMPK in endothelial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 745: 59–68.
- [27] Li Y, Yang J, Chen MH, et al. Ilexgenin A inhibits

- endoplasmic reticulum stress and ameliorates endothelial dysfunction via suppression of TXNIP/NLRP3 inflammasome activation in an AMPK dependent manner[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 99: 101–115.
- [28] Song J, Li J, Hou F, et al. Mangiferin inhibits endoplasmic reticulum stress-associated thioredoxin-interacting protein/NLRP3 inflammasome activation with regulation of AMPK in endothelial cells[J]. *Metabolism*, 2015, 64(3): 428–437.
- [29] Rajanbabu V, Galam L, Fukumoto J, et al. Genipin suppresses NLRP3 inflammasome activation through uncoupling protein-2[J]. *Cell Immunol*, 2015, 297(1): 40–45.
- [30] Zorman J, Sušjan P, Hafner-Bratkovic I. Shikonin suppresses NLRP3 and AIM2 inflammasomes by direct inhibition of Caspase-1[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159826.
- [31] Zhu T, Zhang L, Ling S, et al. Scropolioside B inhibits IL-1 β and cytokines expression through NF- κ B and inflammasome NLRP3 pathways[J]. *Mediators Inflamm*, 2014: 819053.
- [32] Gong Z, Zhou J, Li H, et al. Curcumin suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against LPS-induced septic shock[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(11): 2132–2142.
- [33] Miglio G, Veglia E, Fantozzi R. Fumaric acid esters prevent the NLRP3 inflammasome-mediated and ATP-triggered pyroptosis of differentiated THP-1 cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 215–219.
- [34] Xu X, Guo Y, Zhao J, et al. Hydroxysafflor yellow A inhibits LPS-induced NLRP3 inflammasome activation via binding to xanthine oxidase in mouse RAW264.7 macrophages[J]. *Mediators Inflamm*, 2016: 8172706.
- [35] Hu Q, Wei B, Wei L, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate ameliorates ischemia-induced myocardial inflammation and lipid accumulation in Beagle dogs through NLRP3 inflammasome[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 196: 183–192.
- [36] 王新宇, 王曼, 孙帅军, 等. 丹酚酸 B 保护大鼠缺血心肌与炎症小体 NLRP3 表达的相关性研究[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(10): 1383–1388.
- [37] Yoon SJ, Park JY, Choi S, et al. Ginsenoside Rg3 regulates S-nitrosylation of the NLRP3 inflammasome via suppression of iNOS[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(4): 1184–1189.
- [38] Kim J, Ahn H, Han BC, et al. Korean red ginseng extracts inhibit NLRP3 and AIM2 inflammasome activation[J]. *Immunol Lett*, 2014, 158(1–2): 143–150.
- [39] 马瑞, 田金华, 姜君, 等. 人参皂苷对 NLRP3 炎性体激活的抑制作用[J]. *中国药科大学学报*, 2016, 47(5): 614–618.
- [40] Misawa T, Saitoh T, Kozaki T, et al. Resveratrol inhibits the acetylated alpha-tubulin-mediated assembly of the NLRP3-inflammasome[J]. *Int Immunol*, 2015, 27(9): 425–434.
- [41] Huang TT, Lai HC, Chen YB, et al. cis-Resveratrol produces anti-inflammatory effects by inhibiting canonical and non-canonical inflammasomes in macrophages[J]. *Innate Immun*, 2014, 20(7): 735–750.
- [42] Li R, Lu K, Wang Y, et al. Triptolide attenuates pressure overload-induced myocardial remodeling in mice via the inhibition of NLRP3 inflammasome expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(1): 69–75.
- [43] He B, Zhang B, Wu F, et al. Homoplantagin inhibits palmitic acid-induced endothelial cells inflammation by suppressing TLR4 and NLRP3 inflammasome[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(1): 93–101.
- [44] 崔鹤蓉, 李朋彦, 李雨萌, 等. 五味子甲素对 NLRP3 炎性小体活性的抑制作用及机制初步研究[J]. *药学报*, 2017, 52(1): 80–85.

(收稿: 2017–05–30 在线: 2018–07–12)

责任编辑: 白霞