

· 综述 ·

NLRP3炎症小体介导的消化系统疾病的中西医干预研究进展

刘国政¹, 陈嫣嫣¹, 杨硕², 刘怡¹, 赵炎培¹, 周丽杰¹, 王鑫宇¹,
孙阳阳¹, 李言¹, 段金江¹, 陈力铭¹, 肖景东^{2*}

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属第四医院, 沈阳 110847)

[摘要] 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体作为固有系统的重要组成部分,其异常的激活与多种人类炎症性疾病的发病有关,已有研究证实了其与罹患溃疡性结肠炎、克罗恩病、急性胰腺炎等消化系统疾病之间的相关性,NLRP3炎症小体在消化系统疾病的发生和发展中也发挥了重要的作用。该文基于目前对NLRP3炎症小体活化机制及介导炎症反应的通路的概述,综述NLRP3炎症小体与多种消化系统疾病发病之间的关系及中西医干预治疗的现状。基于NLRP3炎症小体的消化系统疾病,在中医药治疗中效果显著。一些单一的中药或者中药方剂通过激活或抑制NLRP3炎症小体活化,靶向治疗某些消化系统疾病。NLRP3炎症小体可以接受多种内源性和外源性的刺激信号,进而启动和激活并参与介导炎症反应,其自身炎症小体的形成和下游多种炎症因子不仅是介导炎症反应的主要机制,也参与多种消化系统疾病发生发展的机制轴和通路轴,因此可以作为理想的干预治疗某种疾病的识别靶点。未来可以针对多种炎性小体的再发现和深入研究将为多种消化系统疾病的治疗提供新的思路。

[关键词] 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3); 炎症小体; 消化系统; 消化疾病; 中医药

[中图分类号] R2-0;R22;R2-031;R714 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)23-0174-15

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20232191

[增强出版附件] 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230423.1538.003>

[网络出版日期] 2023-04-23 16:35:41

Intervention of Traditional Chinese and Western Medicine in NLRP3 Inflammasome-mediated Digestive System Diseases: A Review

LIU Guozheng¹, CHEN Yanyan¹, YANG Shuo², LIU Yi¹, ZHAO Yanpei¹, ZHOU Lijie¹, WANG Xinyu¹,
SUN Yangyang¹, LI Yan¹, DUAN Jinjiang¹, CHEN Liming¹, XIAO Jingdong^{2*}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110847, China;

2. Liaoning University of TCM Hospital Subsidiary Fourth, Shenyang 110847, China)

[Abstract] The aberrant activation of the nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome as an essential component of the innate system is implicated in the pathogenesis of several human inflammatory diseases. Studies have confirmed its association with digestive system diseases such as ulcerative colitis, Crohn's disease, and acute pancreatitis, suggesting that the NLRP3 inflammasome plays a role in the initiation and progression of these diseases. Based on the mechanism of NLRP3 inflammasome activation and the pathways that mediate the inflammatory response, this article introduced the relationship between the NLRP3 inflammasome and the pathogenesis of multiple digestive system diseases and the Chinese and western medical therapies. Traditional Chinese medicine (TCM) has demonstrated definite effects on the NLRP3 inflammasome-mediated digestive system diseases. Some single Chinese

[收稿日期] 2022-11-22

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82074296);辽宁省教育厅科学研究经费项目(L202063)

[第一作者] 刘国政,在读硕士,从事中西医结合临床研究,E-mail:1127017862@qq.com

[通信作者] *肖景东,博士,教授,从事中医内科学研究,E-mail:xiaojd@126.com

medicines or TCM prescriptions can treat digestive system diseases by activating or inhibiting NLRP3 inflammasome activation. NLRP3 inflammasome can receive a variety of endogenous and exogenous stimulatory signals, which can initiate, activate, and mediate inflammatory responses. The inflammasome formation and downstream inflammatory cytokines are involved in not only the inflammatory responses but also the development and progression of multiple digestive system diseases. Therefore, the NLRP3 inflammasome can serve as an ideal target for disease treatment. The future rediscovery and in-depth studies of multiple inflammasomes will shed new light on the treatment of multiple digestive system diseases.

[Keywords] nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3); inflammasome; digestive system; digestive diseases; traditional Chinese medicine

消化系统疾病在我国人群中有着极高的发病率,相关统计显示,我国消化系统疾病的两周发病率约为1.5%,在所有疾病中排名第5;慢性消化系统疾病患病率约为2.49%,在所有疾病中排名第4;在患病人数方面,自2012年我国消化系统疾病患病人群呈现逐年上升的趋势,由2012年的361.5万人次上升至2018年的902.14万人,因而消化系统疾病的防治对我国人群健康具有重要意义。核苷酸寡聚化结构域样受体家族3(NLRP3)一种胞内模式识别受体,在多种内源性和外源性的刺激信号激活下,可以组装形成炎症小体,已有研究表明NLRP3炎症小体与多种消化系统疾病的发病、疾病进展等有关,因此以激活或抑制NLRP3炎症小体活化,可能是靶向治疗某些消化系统疾病的有效防治手段^[1-2]。中医药作为我国卫生系统中重要的组成部分,其具有多靶点、多通路的优势,因此可能是良好的介导NLRP3炎症小体进而起到消化系统疾病防治的选择,文章就对此进行综述。

1 NLRP3炎症小体概述

固有免疫系统作为宿主免疫防御的首道防线,面临着诸如入侵病原体、死细胞或环境刺激物等多种内源性或外源性的刺激时^[3],会激活模式识别受体(PRRs),使之主动识别病原体相关分子模式(PAMP)或损伤相关分子模式(DAMP),与此同时触发下游炎症途径,介导胱天蛋白酶-1(Caspase-1)激活和促炎细胞因子白细胞介素(IL)-1 β /IL-18的分泌,从而起到消除微生物感染和修复受损组织的作用。目前已知可参与形成炎性小体的模式识别受体包括:Nod样受体(NLRs)、黑色素瘤缺乏因子2(AIM2)样受体(ALRs)、RIG受体(RLRs)、Toll样受体(TLRs)及C型凝集素受体(CLRs)等^[4-6]。迄今为止,相关文献已经报道了包括NLRP3、NLRP1、AIM2和NLR家族含CARD结构蛋白4(NLRC4)等在内的几种炎症小体,其中研究最为深入和广泛的

为NLRP3炎症小体^[7]。NLRP3炎症小体是由包含Pyrin结构域(PYD)的NLRP3传感器蛋白分子、包含PYD和CARD结构域的衔接蛋白凋亡相关斑点样蛋白(ASC)及前体(pro)-Caspase-1共同组成的NLRP3-ASC-pro-Caspase-1复合物^[8]。NLRP3炎症小体对于宿主针对细菌^[9]、真菌^[10]和病毒^[11]感染的免疫防御至关重要,然而当其异常激活或者失调时,NLRP3蛋白接收到活化信号,与此同时衔接蛋白ASC开始募集pro-Caspase-1产生活化的Caspase-1,一方面,活化的Caspase-1将细胞因子pro-interleukin-1 β (pro-IL-1 β)和pro-IL-18切割成成熟的生物活性形式IL-1 β 和IL-18^[11-12],前者可以诱导控制发热、痛阈、血管舒张和低血压的基因表达,导致内皮细胞反应,促进免疫细胞向感染或受损组织浸润;后者是 γ 干扰素(IFN- γ)产生所必需的,是一种共刺激细胞因子,可介导适应性免疫^[13]。另一方面,活化的Caspase-1还可以裂解gasdermin D(GSDMD),从而引发细胞死亡的溶解和促炎形式,称为细胞焦亡^[14],细胞焦亡迫使细胞内病原体脱离其复制状态并暴露于免疫因子下^[15]。NLRP3炎症小体作用机制图见增强出版附加材料。

基于上述机制NLRP3蛋白被证实与包括冷球蛋白相关周期性综合征(CAPS)、阿尔茨海默病、糖尿病、痛风、自身炎症性疾病和动脉粥样硬化在内的多种炎症性疾病的发病机制有关^[16-17]。

2 NLRP3炎症小体的启动和激活

2.1 启动 目前已有研究证实,对于机体免疫系统巨噬细胞来说,诱导炎性体的启动仅有外在的NLRP3刺激是无法实现的,而是需要暴露在可以激活核转录因子- κ B(NF- κ B)的细胞因子受体、TLR及NLR(例如NOD1和NOD2)的受体下,从而上调NLRP3的表达,实现其浓度的增高,并影响pro-IL-1 β 的表达,以启动炎性体的激活,但对ASC、pro-Caspase-1和pro-IL-18的表达水平影响较小^[18]。LEMMERS

等^[19]的研究认为凋亡信号分子 Caspase-8 可以与 NF- κ B 抑制蛋白激酶 (IKK) 复合物相互作用, 而 IKK 复合物是 NF- κ B 激活的基本要素, 在启动后可以促进其诱导 NF- κ B 转录和易位以起到启动作用; 另外有一种凋亡信号分子的 Fas 相关死亡结构域蛋白 (FADD) 在 NF- κ B 信号通路中则具有双重作用, 除了启动外, 据报道他还能通过促进细胞凋亡来抑制 NF- κ B 的活化^[20]。NF- κ B 作为启动信号, 发挥作用主要依赖于上调 NLRP3 和 IL-1 β 起到 NLRP3 炎性激活转录的作用。近些年, 启动信号通过转录依赖性和非依赖性途径调节 NLRP3 炎症小体的激活被广泛研究。例如脂多糖 (LPS) 诱导的 IL-1 受体相关激酶 (IRAK-1) 磷酸化以一种独立于 IKK 复合物的方式促进炎症小体活化^[21]; 去泛素化酶 BRCA1/BRCA2 的复杂亚基 3 (BRCC3) 作为一种含有 JAMM 结构域的 Zn²⁺ 金属蛋白酶, 启动信号可以通过 BRCC3 诱导 NLRP3 在其 LRR 域中去泛素化, 以促进 NLRP3 炎症小体活化^[22]; 最后, 启动信号触发 JNK1 介导的 NLRP3 磷酸化^[23]及激活转录因子干扰素调节因子 1 (IRF1) 以诱导线粒体 DNA (mtDNA) 的合成^[24], 都对 NLRP3 炎症小体的启动活化产生了重要的作用。

2.2 激活 相对于 NLRP3 炎症小体活化的启动, 其激活机制则更为多样化, 且呈现出依赖性和非依赖性的双重特点, 目前对 NLRP3 炎症小体激活的机制主要包括如下几个方面。

2.2.1 离子通道激活调控机制 K⁺流出被认为是 NLRP3 炎症小体激活的常见触发因素, 其激活调节机制主要通过介导巨噬细胞和单核细胞的 IL-1 β 成熟和释放得以实现, K⁺外流还会导致 Ca²⁺非依赖性磷脂酶 A2 的激活, 从而促进 IL-1 β 的成熟^[25], 因此单独的 K⁺外流能够激活 NLRP3。最近的研究表明, 诸如 GB111-NH₂^[26]和 CL09^[27]等小化合物也能够独立于 K⁺外流而激活 NLRP3, 即 K⁺流出可激活 NLRP3 炎性小体, 但不是 NLRP3 炎性小体必备的激活机制, 这些小化合物及 NLRP3 激活突变也可以实现 NLRP3 炎性小体激活的诱导; 其次, 是 Ca²⁺调动激活调控机制, 早期的研究多证明其与激活之间的相关性, 例如研究表明多种 NLRP3 刺激物, 如三磷酸腺苷 (ATP)、尼日利亚菌素等均会诱导细胞内 Ca²⁺浓度的变化^[28], 而 Ca²⁺通道的抑制减弱了响应 NLRP3 刺激的 Caspase-1 激活和 IL-1 β 分泌^[29], 但细胞溶质 Ca²⁺的增加如何促进 NLRP3 炎性体激活的具体机制仍存在广泛研究中, 一些学者认为 Ca²⁺的

增加可以促进巨噬细胞细胞裂解物中 NLRP3 和 ASC 之间的相互作用^[30], 也有一些学者认为细胞溶质 Ca²⁺的增加导致线粒体 Ca²⁺超载, 从而诱导线粒体功能障碍, 以实现 NLRP3 炎性小体的激活^[31], 与 K⁺外流相同, 其他化合物独立于 Ca²⁺实现 NLRP3 炎性小体的激活, 即 Ca²⁺调动可能不是 NLRP3 炎症小体激活所必需的条件, 而是可能在某些条件下在 NLRP3 炎症小体激活中发挥调节作用; 最后, Na⁺的流入和 Cl⁻的流出, Na⁺流入在 NLRP3 炎症小体激活中起调节作用, 可能是通过调节刺激诱导 K⁺流出来实现的^[32], 因为研究发现, 减少 Na⁺流入会增加低 K⁺培养基激活 NLRP3 的 K⁺流出阈值, 可以将 K⁺浓度降低到 90 mmol·L⁻¹ 阈值以下, 从而诱导 NLRP3 炎症小体激活, 而细胞外 Cl⁻浓度的降低 (从 130~9 mmol·L⁻¹) 增强了 ATP 诱导的 IL-1 β 成熟和分泌^[33], 相反, 细胞外 Cl⁻的增加会抑制 IL-1 β 的分泌, 最近研究证明, Cl⁻外排可以诱导 ASC 斑点形成, 但在没有 K⁺外排的情况下不会导致 NLRP3 炎性体激活, 这一点增加了 Cl⁻激活 NLRP3 炎症小体的依赖性^[34-35]。

2.2.2 活性氧 (ROS) 激活调控机制 ROS 被认为是 NLRP3 炎症小体激活的常见信号, 因为大多数 NLRP3 刺激物可以在处理过的细胞中诱导 ROS, 即细胞溶质 ROS 在 NLRP3 炎症小体激活中具有组织特异性作用^[36]。一方面, ROS 的来源之一为溶酶体 NADPH 氧化酶, 且已经证实 NADPH 氧化酶 4 (NOX4) 可通过调节肉碱棕榈酰转移酶 1A (CPT1A) 并导致脂肪酸氧化增加来实现 NLRP3 炎性体的激活^[37]; 另一方面, 线粒体是另外一种 ROS 的来源途径, 而相关研究表明通过抑制线粒体呼吸链产生的线粒体 ROS (mtROS) 可以激活 NLRP3 炎症小体^[38], 功能失调的线粒体产生的 mtROS 是响应 LPS 和 ATP 的 NLRP3 炎症小体激活所必需的, 并且线粒体 DNA (mtDNA) 以 NLRP3 和 mtROS 依赖性方式释放到细胞质中^[39], 最近的研究中证实氧化的 mtDNA 是 NLRP3 炎症小体激活所特别需要的^[40], 除了 mtROS 和 mtDNA 之外, 包括线粒体抗病毒信号蛋白 (MAVS)^[41]、线粒体融合蛋白 2 和心磷脂等线粒体分子也可以响应 NLRP3 的刺激并与 NLRP3 炎症小体的激活相关联。

2.2.3 溶酶体介导的激活调节机制 已有的相关研究证实, MSU、明矾、硅石、石棉、淀粉样蛋白 β ^[42]、胆固醇结晶^[43]和钙晶体^[44]等颗粒物质可诱导巨噬细胞中的 NLRP3 炎性小体的活化, 主要原因为吞噬

作用后颗粒物会破坏溶酶体,导致溶酶体内容物泄漏到细胞质中,具体的机制为Leu-Leu-OMe直接破坏溶酶体可以触发NLRP3炎症体激活和溶酶体酸化创造的酸性条件导致大量 Na^+ 释放,从而增加细胞渗透压和水分流入,导致细胞内 K^+ 浓度降低,进而激活调节NLRP3炎症小体。此外,溶酶体释放组织蛋白酶B也被认为是激活NLRP3炎症小体的关键因素,溶酶体组织蛋白酶B可以促进IL-1 β 的释放及pro-IL-1 β 的合成^[45],有学者证明组织蛋白酶家族的其他成员可能有助于组织蛋白酶B缺陷巨噬细胞中NLRP3炎症小体的激活,也有一些学者的研究认为组织蛋白酶B、L、C、S和X在颗粒物引起的NLRP3炎症小体激活中并无显著实质性的作用^[46]。最近研究表明组织蛋白酶B可能通过促进ROS来诱导炎症体激活^[47],针对组织蛋白酶B在激活NLRP3中的作用,还需要进一步研究具体的激活调节机制的研究加以明确。

2.2.4 非典型炎症小体激活调节 典型的炎症小体的激活调节主要依赖于Caspase-1,而非典型炎症小体激活则以人类Caspase-4/5和小鼠Caspase-11为激活途径,2种炎症小体激活模式最终都会导致细胞裂解和促炎细胞因子的释放,但非典型炎症小体激活调节由小鼠细胞中的Caspase-11和人类中细胞的Caspase-4/5触发^[48]。在人类中,Caspase-4在许多非单核细胞和单核细胞中表达,因此,细胞溶质LPS无需启动步骤即可激活非经典炎症体。非经典炎症小体可以感应到一些革兰氏阴性菌,但不能感知革兰氏阳性菌,这表明革兰氏阴性菌的外膜LPS可能是非典型炎症小体的关键激活剂^[49-50]。最近进一步的研究表明,LPS的保守区域脂质A负责非经典炎症小体激活,细胞内LPS或脂质A被Caspase-4/5/11的CARD结构域直接识别,导致其寡聚化,然后在N端和C端结构域之间的接头内切割成孔蛋白^[51]。GSDMD释放的N端结构域靶向质膜并形成内径为10~14 nm的膜孔,促进钾外流、细胞焦亡和随后的NLRP3炎症小体激活^[52]。因此,Caspase-4/5/11不会切割白细胞介素而只会导致细胞焦亡,随后钾外流诱导的NLRP3炎症体激活负责Caspase-1激活和IL-1 β 分泌^[53]。

2.2.5 替代炎症小体激活调节 GAIDT等^[54]学者的研究中首次识别出一种新型炎症小体激活并将其命名为替代炎症小体激活,他由TLR4信号通路诱导,而没有其他第二激活剂的参与。在替代激活中,NLRP3是主要因素,其激活需要Toll/IL-1受体

结构域衔接蛋白(TRIF,包含接头蛋白TIR结构域的接头分子1)和随后的Caspase-8裂解^[55]。替代和经典炎症小体激活之间的主要区别包括不依赖于 K^+ 外流和不存在焦亡体形成和焦亡。该种激活机制被证实仅仅出现于人和猪单核细胞中,但在鼠细胞中未观察到,这也导致该机制所实现的调节信号通路TLR4/TRIF/受体相互作用蛋白激酶1(RIPK1)/FADD/CASP8在经典的NLRP3炎症小体激活中并不能发挥作用^[56]。

2.2.6 NLRP3翻译后修饰的激活调控 近几年基因工程技术发展使得对炎症小体激活调节的研究逐渐深入到NLRP3翻译后修饰的激活调控作用。首先,是NLRP3泛素化,NLRP3泛素化在NLRP3炎症小体激活中的作用主要取决于泛素连接酶和泛素化的类型,一方面可以实现对激活的抑制作用,例如去泛素化酶(DUB)抑制剂b-AP15抑制NLRP3去泛素化会阻止NLRP3炎症小体激活^[57]、DUB/异肽酶抑制剂G5也特异性抑制NLRP3炎症小体的激活^[58]、多巴胺受体D1(DRD1)通路下游激活的泛素连接酶膜相关RING-CH7(MARCH7)介导K48抑制NLRP3炎症小体激活^[59]、Ariadne同源物2(ARIH2)泛素化NLRP3的NACHT结构域并抑制NLRP3炎症小体激活^[60];另一方面,可以实现对激活的促进作用,例如Pellino2通过在启动阶段诱导NLRP3的K63连接的泛素化来促进NLRP3炎症小体的激活^[61]、泛素特异性蛋白酶(USP)7和USP47通过他们在促进ASC寡聚化和斑点形成方面的冗余功能,正向调节NLRP3泛素化状态和炎症小体的形成^[62]。因此,NLRP3泛素化在NLRP3炎症小体激活中的作用兼具消极性和积极性。

其次,是NLRP3磷酸化,SANDALL等^[63]的研究中发现蛋白激酶(PKA)在Ser295位点磷酸化人NLRP3,这种磷酸化通过抑制NLRP3 ATPase活性对NLRP3炎症体激活进行负调节^[64],具体机制为胆固醇代谢产生的胆汁酸会激活G蛋白偶联受体5(TGR5)受体通路,导致细胞内环磷酸腺苷反应成分结合蛋白(cAMP)增加,随后激活PKA,激活的PKA与NLRP3相互作用并磷酸化NLRP3的NOD域中的Ser291,进而促进其K48-和K63-连接的多泛素化和随后的降解^[65]。ZHANG等^[66]研究认为NLRP3刺激诱导线粒体相关膜(MAM)易位到相邻的高尔基体膜,在那里发生二酰基甘油(DAG)的积累,DAG激活蛋白激酶D,随后在Ser295位点磷酸化人NLRP3,NLRP3的磷酸化促进了NLRP3炎症

小体复合物的组装及激活,除此之外,启动信号也可参与诱导NLRP3的磷酸化,且NLRP3的磷酸化除了促进激活之外,也可以发挥抑制作用,例如蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22(PTPN22)在Tyr861处与NLRP3相互作用并使其去磷酸化可促进NLRP3炎症小体的激活^[67]、磷酸苏安酰蛋白磷酸酶2A(PP2A)介导NLRP3在Ser5去磷酸化也可促进NLRP3炎症小体激活^[68]。

最后,目前的研究中还注意到了其他种类的翻译和修饰,例如肺炎支原体对NLRP3的ADP核糖基化促进了NLRP3炎症小体的激活^[69];结核分枝杆菌感染的巨噬细胞中NLRP3会被S-亚硝基化,这种S-亚硝基化可以抑制NLRP3炎症小体的组装^[70];Sumoylation(SUMO)E3-连接酶MAPL靶向NLRP3,在刺激后,SUMO特异性蛋白酶(SENP6)和SENP7使NLRP3去乙酰化,从而促进NLRP3炎症小体激活^[71]。

3 NLRP3炎症小体相关的消化系统疾病

3.1 NLRP3炎症小体与肝脏疾病 目前,NLRP3炎症小体的介导作用涉及到多种肝脏疾病的发病和发展^[72]。首先,是非酒精性脂肪性肝病(NAFLD),该病是世界范围内最常见的慢性肝病,近些年发病率也呈现逐渐上升的趋势。最近的研究表明,炎症小体在肠道屏障和肠道炎症及肝脏对这些炎症刺激的反应中都起着重要作用,炎症小体可以在肝细胞及肝窦内皮细胞、胆管上皮细胞、肝星状细胞、肌成纤维细胞和库普弗细胞中表达^[73],且在CSAK等^[74]的研究重在饱和脂肪酸含量高的饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)实验模型中呈现出了PYD和CARD等炎症结构域的增加,以及Caspase-1和IL-1水平的升高。具体的NLRP3炎症小体介导肝脏疾病的机制包括:炎症小体激活的指标IL-1可抑制增殖物激活受体的活性,导致肝脂肪变性和富含脂质的肝细胞死亡^[75];COLAK等^[76]的研究还认为IL-1的表达可导致肝脏门静脉炎症和纤维化。近些年研究还发现饱和Fas会诱导NLRP3炎症小体的激活,并损害内皮完整性和增加其通透性,证明其在肠道屏障中的作用^[77];而NLRP3炎症小体激活导致细胞因子的产生可降低E-钙黏蛋白(E-cadherin)和连蛋白-1(Zonulin-1)的表达,从而增加了胆道屏障的通透性,证明其在胆道屏障中的作用^[78];此外,ZHANG等^[79]的研究中发现受损的线粒体自噬可激活NLRP3炎症小体,导致从非酒精性脂肪变性进展为脂肪性肝炎。除了NAFLD之

外,NLRP3炎症小体在病毒性肝炎中也具有介导作用,LI等^[80]的研究发现,戊型肝炎病毒感染激活含有NOD样受体家族PYD的3个炎症小体,且可拮抗干扰素反应;SURESH等^[81]的研究中以土拨鼠为研究对象,最终发现NLRP3可参与土拨鼠急性乙型肝炎的发病和发展;DAUSSY等^[82]的研究中证实了NLRP3和ASC与IRGM的协同作用,可在丙型肝炎病毒感染期间重新排列高尔基体。除上述外,败血症相关肝损伤^[83]、自发性肝炎^[84]、化学性肝损伤、早期急性肝衰竭^[85]等发病和发展过程中均有NLRP3炎症小体的介导干预。

3.2 NLRP3炎症小体与炎症性肠病(IBD) IBD是一类包括溃疡性结肠炎(UC)、克罗恩病(CD)等在内的由于肠黏膜免疫功能紊乱引起的涉及胃肠道的复发性和慢性非特异性炎症性疾病^[86]。研究表明,NLRP3炎症小体参与维持肠道稳态,并在肠道炎症期间参与固有免疫反应,有助于促进正在进行的炎症和通过紧密连接蛋白的修饰中断肠道屏障和细胞凋亡^[87]。临床证据表明,IBD患者巨噬细胞和结肠组织的IL-1 β 分泌随着疾病的严重程度而增加,且NLRP3、ASC和IL-1 β 在IBD患者的结肠黏膜中表达增加^[88]。PELLEGRINI等^[89]人的小鼠研究表明缺NLRP3、ASC和Caspase-1基因表达的小鼠更容易受到2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)和葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的实验性结肠炎的影响,进而提出了NLRP3复合物在结肠组织中的有利作用。此外,NLRP3基因表达的缺失也被证明可导致一氧化氮(NO)水平的增加和IL-10、抗炎细胞因子和转化生长因子- β (TGF- β)表达的降低^[90]。ZHU等^[91]的研究中以小鼠为研究对象,发现阻断NLRP3炎症小体激活可改善小鼠坏死性小肠结肠炎引起的急性炎症损伤。SABER等^[92]的研究发现亮蓝G(BBG)通过在DSS诱导的大鼠结肠炎中靶向P2X7受体(P2X7R)/NLRP3和髓样分化因子88(MyD88)/NF- κ B信号,增强OLT1177诱导的NLRP3炎症小体失活。OIZUMI等^[93]也在后续的研究中证实了NLRP3炎症小体抑制剂OLT1177抑制葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠的炎症发作的作用。其他学者的研究中也发现克罗恩病为研究对象的血小板中发现了NLRP3炎症小体的激活^[94]。

3.3 NLRP3炎症小体与胰腺炎 急性胰腺炎作为消化系统最常见的急性炎症疾病,也是消化系统疾病住院治疗最主要的原因^[95]。对急性胰腺炎的研究中发现,导致其发病的主要原因为血清中IL-1 β 、

肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 和 IL-18 等促炎细胞因子水平的升高^[96],而这些细胞因子中的 IL-1 β 和 IL-18 的活化形式均需要通过 NLRP3 炎症小体的转化,且 TLRs 和 NLRs 是导致急性胰腺炎炎症的主要因素。FU 等^[97]的研究中发现 NLRP3 炎症小体在急性胰腺炎罹患期间被显著激活,并且该炎症小体的成分是胰腺损伤所必需的。在经过 cerulein 诱导的小鼠急性胰腺炎的实验模型中,Caspase-1、ASC 或 NLRP3 的缺失也呈现出了对急性胰腺炎小鼠水肿和炎症显著的减轻作用。FERRERO-ANDRÉS 等^[98]在其最新的综述中对 NLRP3 炎症小体在急性胰腺炎中的机制进行概述,即胰腺炎可以激活在胰腺腺泡、导管和/或免疫细胞中表达的 TLR4、TLR9、晚期糖基化终产物受体(RAGE)和 NOD1 等传感器成分,这些成分将 DAMP 和 PAMP 作为受影响胰腺细胞中的第一个信号,诱导 NF- κ B 复合物的形成及其激活,从而刺激 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 的表达,由传感元件激活的第二个信号导致炎症小体复合物和效应物的组装,进而诱导炎症反应。也有其他学者认为 IL-33 也与急性胰腺炎的发生发展相关,其同样可以激活 MyD88/IRAK/苏氨酸蛋白激酶 6 (Raf6)信号通路,进而激活下游 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号以诱导炎症^[99]。最近的研究中认为 NLRP3 炎症小体对急性胰腺炎的促进作用需要组织蛋白酶 B(Akt)的激活^[100]。

3.4 NLRP3 炎症小体与幽门螺杆菌感染 中国人群的幽门螺杆菌感染率较高,幽门螺杆菌感染是消化系统多种疾病的诱因之一,可以引起胃肠道黏膜的炎症。KOCH 等^[101]的综述中认为幽门螺杆菌可以激活 TLR2/NLRP3/Caspase-1/IL-18 轴以实现对宿主炎症的诱导。PACHATHUNDIKANDI 等^[102]研究认为幽门螺杆菌可以通过调节培养和原代人类免疫细胞中的 hsa-miR-223-3p 和 IL-10 来控制 NLRP3 表达;并在后续的研究中使用小鼠模型和体外培养的细胞作为研究对象,分析了炎症小体激活的细菌致病因素和分子机制。其研究认为,一方面,幽门螺杆菌刺激的 IL-1 β 产生是由免疫受体 TLR2 和 NLRP3 及 Caspase-1 的参与触发的;另一方面, microRNA hsa-miR-223-3p 是由幽门螺杆菌诱导并控制 NLRP3 的表达^[103]。JANG 等^[104]的研究表明宿主的 TLR2 和 NLRP3 炎症小体及细菌 IV 型分泌系统(T4SS)和运动性是嗜中性粒细胞响应幽门螺杆菌产生 IL-1 β 的重要因素,即 NLRP3/ASC/Caspase-1 轴对于幽门螺杆菌诱导的嗜中性粒细胞中 IL-1 β 的产

生是必不可少的,且 NLRP3、Caspase-1 和 ASC 也是响应嗜中性粒细胞中幽门螺杆菌产生 IL-18 所必需的。综上,NLRP3 炎症小体在幽门螺杆菌的感染及炎症反应激活中发挥了重要作用。

3.5 NLRP3 炎症小体与消化系统肿瘤 消化系统肿瘤种类较多,包括胃癌、结肠癌、直肠癌等,已有研究表明 NLRP3 炎症小体与消化系统肿瘤的发生和发展之间也存在相关性。FRÜHBECK 等^[105]的研究中发现,结肠癌患者结肠中 NLRP6 和 IL18 的下调水平可能导致肠道屏障完整性降低,引发局部炎症,进而作用于肥胖中功能失调的脂肪组织,增加 NLRP3、NLRP6、ASC 等成分的表达,并引发不可控的炎症级联反应的恶性循环,有利于促肿瘤发生的微环。MARANDI 等^[106]的研究中以结直肠癌组织与周围正常组织进行对照研究,研究发现 NLRP3 炎症小体的激活促进了结直肠癌的进展,且结直肠癌上皮间质转化标志物与肿瘤分级呈正相关,即 NLRP3-炎症小体激活与结直肠癌的上皮间质转化和进展有关。ZHU 等^[107]的研究中分析了人胆囊癌组织,认为其中的高尔基体磷蛋白 3(GOLPH3)可以通过调节 NLRP3/Caspase-1 通路来影响肿瘤增殖,一方面,GOLPH3 和 NLRP3 表达水平在胆囊癌组织中表达上调,且两者的表达呈正相关;另一方面,GOLPH3 和 NLRP3 的表达与胆囊癌组织中增殖标志物 Ki-67 及存活率、肿瘤分期、分化程度、浸润深度、碳水化合物抗原 19-9 和 C-反应蛋白水平相关。TU 等^[108]的研究中认为,炎症小体的激活可导致炎症小体底物 IL-1 β 的分泌,而人类 IL-1 β 的特异性表达会导致自发性胃癌。炎症小体和 IL-1 信号引发的炎症会抑制自然杀伤细胞(NK)细胞和 T 细胞赋予的抗肿瘤免疫,这对胃癌发展有害^[109]。肝纤维化如果不及时控制,肝纤维化会演变成肝硬化、肝功能衰竭和肝癌,全球约 33% 的肝纤维化患者不及时治疗会进展为肝硬化,而约 85% 的肝硬化患者会发展不同程度的肝细胞癌,NLRP3 炎症小体通过噬-组织蛋白酶 B(CTSB)-炎症小体轴和 P2X7R/NLRP3 炎症小体通路参与肝星状细胞激活,而肝星状细胞激活是肝纤维化开始的关键步骤^[110]。

3.6 NLRP3 炎症小体与其他消化系统疾病 除上述消化系统疾病外,NLRP3 炎症小体在其他系统疾病的发生和发展中也发挥了重要的作用,例如多种原因导致的应激性胃损伤中,HIGASHIMORI 等^[111]的研究认为 NLRP3 炎症小体衍生的 IL-1 β 通过激活环氧合酶-2(COX-2)/前列腺素 E₂(PGE₂)轴

在应激诱导的胃损伤中发挥保护作用,且 Toll 样受体 4 信号传导和胃酸可能参与 NLRP3 炎症小体在这种胃损伤模式的激活。现代医学的发展认为一些药物的使用也会造成消化系统的损伤,例如非甾体类消炎药的长期应用,HE 等^[112]研究发现,NLRP3 炎症小体在吲哚美辛引起的消化性溃疡大鼠模型中其炎症小体形成下游的 IL-1 β 显著升高,而在运用皱皮木瓜中提取的木瓜总三萜干预后,可显著降低这些炎症因子的表达。DANIELSKI 等^[113]研究发现包括消化系统等多种原因导致的脓毒症的发生和发展中,也有 NLRP3 炎症小体参与。脂肪组织代谢障碍会促进肝脏等胰岛素敏感组织的异位脂质沉积和炎症,持续的热量过剩和积累会导致局部和全身炎症,BARRA 等^[114]的研究阐述了 NLRP3 炎症小体在调节脂肪组织代谢中的作用。

4 基于 NLRP3 炎症小体的消化系统疾病的中医药治疗研究

4.1 基于 NLRP 炎症小体的肝脏疾病中医药治疗 LIN 等^[115]的研究中发现,从伞形科植物柴胡和狭叶柴胡干燥的根茎中提取到的柴胡皂苷-d,柴胡皂苷-d 显著减轻了四氯化碳(CCl₄)诱导的肝纤维化,同时也在纤维化肝脏中抑制 CCl₄ 诱导的 NLRP3 激活,此外,柴胡皂苷-d 还在体外抑制 TGF- β 诱导的促纤维化标志物表达。熊果酸,作为从木犀科植物女贞叶或者蔷薇科植物枇杷叶中提取的三萜类化合物,被证实可以通过抑制 NOX4/NLRP3 炎症通路和细菌失调来逆转肝纤维化^[116]。ZHU 等^[117]的研究中则通过病例对照研究证实了花青素可减弱非酒精性脂肪肝患者上调的 NLRP3 炎症小体激活,进而起到减少其对肝脏的炎症介导。WANG 等^[118]的研究中则证明富含 Rh₁ 和 Rg₂ 的人参皂苷通过抑制炎症小体激活改善非酒精性脂肪肝。此外,中药成分对肝脏治疗的效果以小鼠为研究对象的研究中,相关学者也一一证实了黄芪汤(黄芪和甘草)对小鼠胆汁淤积性肝损伤的保肝作用^[119]、Aurantio-obtusin(决明子提取物)可通过激活 NLRP3 炎症小体信号传导诱导肝损伤^[120]、衢州枳壳提取物对 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠肝脏炎症具有调节作用^[121]、木犀草素可通过抑制小鼠硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)-NLRP3 炎症小体来改善 LPS 诱导的急性肝损伤^[122]。ZOU 等^[123]的研究中也阐述了多种天然产物通过介导 NLRP3 炎症小体对抗化学性肝损伤的机制。

4.2 基于 NLRP 炎症小体的炎症性肠病中医药治疗 李富凤^[124]在以小鼠为研究对象的分组研究中

发现,补中益气汤干预组的小鼠 NLRP3、ASC、Caspase-1 的 mRNA 的表达水平升高;朱蓉^[125]的研究证实白芍七物颗粒的干预可以下调血清和结肠组织中的 NLRP3、ASC、Caspase-1 的 mRNA 的表达水平,覃景春等^[126]的研究发现溃结灵也具有与白芍七物颗粒同样的干预效果。另外其他学者也先后证明了槐耳浸膏^[127]和鼠尾草酸^[128]的治疗作用主要为抑制巨噬细胞 NLRP3 炎症小体活化诱导的 IL-1 β 的分泌及 Caspase-1 的切割,并减少结肠病理损伤。近两年的研究中,WEI 等^[129]的研究发现芍药汤可通过 MAPK 磷酸酶 1(MKP1)/NF- κ B 通路减弱 DSS 诱导的溃疡性结肠炎、巨噬细胞和 NLRP3 炎症小体激活;LIANG 等^[130]的研究则证明了罗汉果苷的苷元 Mogrol,可以通过促进 AMPK 活化减轻溃疡性结肠炎;清热健脾汤也被证实可以通过抑制葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠中 NLRP3 炎症小体激活来减轻炎症反应^[131];MIAO 等^[132]的研究中发现核桃油通过抑制 NLRP3 炎症小体激活和调节肠道微生物群来减轻 DSS 诱导的小鼠结肠炎;TAO 等^[133]和 WANG 等^[134]的研究则通过中医药方锡类散在大鼠结肠炎模型中的应用,发现其可以通过降低 NLRP3 炎症小体的活性和自噬来抑制 TNF- α 诱导的 Caco₂ 细胞的凋亡及 ROS 和炎症细胞因子的产生,进而减轻大鼠葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎和 Caco₂ 细胞中 TNF- α 刺激的结肠炎;小豆蔻素也被证实可以通过芳香烃受体(AhR)/核因子 E₂ 相关因子 2(Nrf2)/醌氧化还原酶 1(NQO1)通路抑制 NLRP3 炎症小体激活,从而缓解炎症性肠病^[135]。

除了中医药外,中医的温和针灸也被证实可以有效的缓解大鼠 5-氟尿嘧啶所致肠黏膜炎症状^[136]。

4.3 基于 NLRP3 炎症小体的急性胰腺炎的中医药治疗 以天然植物作为 NLRP 炎症小体抑制剂进行急性胰腺炎的研究在国内外广泛开展。清胰汤是中医治疗胰腺炎的常用的中药方剂,主要由大黄、芒硝、黄芩、枳实、陈皮、柴胡、白芍、丹参等多味中药材组成,ZHANG 等^[137]的研究中认为该汤剂中的核心中药材大黄中提取的大黄素,可以通过抑制 P2X7/NLRP3 信号通路,缓解胰腺组织病理学和腺泡细胞结构损伤,显著下调胰腺组织中血浆淀粉酶和脂肪酶水平及髓过氧化物酶(MPO)活性,减少急性胰腺炎的促炎因子,有利于急性胰腺炎的恢复。丹参素是丹参的一种水溶性成分,而丹参在中医多种药方中的应用极为广泛,REN 等^[138]的研究中发现丹参素通过抑制 NF- κ B、信号转导及转录激活因

子3(STAT3)和NLRP3炎症小体来调节炎症细胞因子的产生,从而减轻急性胰腺炎的严重程度,并能通过激活Nrf2上调抗氧化酶HO-1以减轻急性胰腺炎期间的胰腺损伤。KIM等^[139]以从白鲜(*Dictamnus dasycarpus*)根皮中提取的Fraxinellone作为干预因素,在对急性胰腺炎小鼠模型的应用中呈现出了抑制NLRP3、PY-CARD、Caspase-1、IL-18和IL-1 β 炎症小体分析的激活及抑制炎症体信号传导抑制巨噬细胞和中性粒细胞向胰腺的浸润的作用。KANAK等^[140]从人参中提取出一种名为醉茄素A的生物碱成分,并认为该成分可以抑制急性胰腺炎小鼠模型中的NLRP3炎症小体的激活。其他学者也在一些虫草等天然中医药植物中提取虫草素^[141]、萝卜硫素^[142]、芦丁^[143]等,均可以实现对急性胰腺炎发生发展中的NLRP3炎症小体的激活作用。

4.4 基于NLRP3炎症小体的幽门螺杆菌的中医药治疗 LIAN等^[144]研究中,将从广藿香中提取的广藿香醇干预幽门螺杆菌所致的胃炎模型小鼠,最终发现这种广藿香醇干预2周后的小鼠模型中, TXNIP、pro-Caspase-1、cle-Caspase-1等NLRP3相关蛋白的表达显著降低,即其可以通过抗氧化活性、抑制促炎因子和调节NLRP3炎症小体实现对幽门螺杆菌所致威严的保护作用。SHI等^[145]的研究中,认为从蔷薇科皱皮木瓜中提取的木瓜总三萜可以有效的降低幽门螺杆菌诱导的胃炎小鼠模型胃组织中的NLRP3、ASC、pro-Caspase-1、Caspase-1、TXNIP等蛋白的表达水平,进而起到对胃组织的保护作用。CHOI等^[146]的研究中,证实了从中药红花中提取的植物类黄色素-查尔酮可以通过抑制白细胞介素1受体相关激酶4(IRAK4)/NF- κ B抑制蛋白 α (I κ B α)/NF- κ B信号通路,进而抑制活性IL-1 β 、IL-18和Caspase-1的产生,从而抑制NLRP3炎症小体的激活,并还可以有效的抑制非典型NLRP3炎症小体激活相关的Caspase-4的产生。其他学者的研究中也证实了清胃止痛微丸^[147]、灭幽汤^[148]、香砂六君子汤^[149]等重要方剂也呈现出了对幽门螺杆菌感染良好的治疗效果。除上述外,诸如逍遥散等中药方剂对胃肠道的菌群的调节也发挥了中药作用^[150]。

4.5 基于NLRP3炎症小体的消化系统肿瘤的中医药治疗 QIN等^[151]的研究发现,对人结肠细胞和小鼠模型中组织的研究中表明,从中药苍术中提取出的苍术内酯I可以抑制小鼠骨髓来源巨噬细胞(BMDM)中的NLRP3和Caspase-1的表达,但对线粒体动力相关蛋白1(Drp1)过表达的BMDM没有

影响,即苍术内酯I可以通过抑制Drp1介导的线粒体裂变抑制结肠炎相关结直肠癌中的NLRP3炎症小体的激活。YU等^[152]的综述中认为五环三萜酸是一种具有无明显毒性和抗肿瘤活性的植物次生代谢产物,而山楂酸是一种主要来源于橄榄树和山楂的五环三萜酸,其对消化系统肿瘤中的胆囊癌、胰腺癌、胃癌、结直肠癌的肿瘤细胞均有着明显增殖抑制。芍药苷是芍药科植物中具有代表性的蒎烷单萜糖苷,其可以通过抑制肿瘤细胞和新生血管的增殖、诱导细胞凋亡及抑制肿瘤侵袭和转移的方式发挥对肝癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结直肠癌、胶质瘤、膀胱癌和白血病等肿瘤的抗癌活性^[153]。LI等^[154]的研究中发现,从一些可食用蘑菇菌类中提取出的桦褐孔菌可通过激活NLRP3炎症小体改善偶氮甲烷/硫酸葡聚糖钠诱导的小鼠结肠炎相关癌症。除单一的中药之外,一些中药方剂也呈现出了显著的效果,例如消痰散结汤可以通过抑制IL-8调节的血管内皮生长因子(VEGF)-血管内皮生长因子受体(VEGFR)信号系统来抑制胃癌细胞的血管生成并抑制其转移^[155]。WANG等^[156]的研究中对近5年中医药治疗肿瘤的机制进行阐述,认为基于中药及中药方剂的肿瘤治疗仍需要进一步的明确治疗靶点和具体机制。

5 小结与展望

NLRP3炎症小体作为固有免疫系统的重要组成部分,可以接受多种内源性和外源性的刺激信号,进而启动和激活并参与介导炎症反应,其自身炎症小体的形成和下游多种炎症因子不仅是介导炎症反应的主要机制,也参与多种消化系统疾病发生发展的机制轴和通路轴,因此可以作为理想的干预治疗某种疾病的识别靶点。而中药具有靶点多、不良反应小、疗效好的特点,无论是单一中药的靶向治疗,还是多味中药方剂的多靶点覆盖治疗,均为疾病的治疗提供了新的途径。课题组科研团队研究的国家中药新药溃得康颗粒,是以“毒热”病因理论为指导,治疗消化性溃疡,临床疗效确切。未来在实验中进一步验证“以痢论治”代表方溃得康颗粒及其功能拆方“清热解毒”“健脾和胃”“托腐生肌”各组在不同阶段发挥作用,其作用机制是否通过抑制NLRP3炎症小体的活化,改善GES-1细胞炎症及焦亡,可以促进溃疡的愈合,延缓消化性溃疡的进展,有效防治疾病的并发症。因而针对多种炎症小体的再发现和深入研究,以及对中医药的药理学分析及其在某种疾病发生发展机制/通路轴某一

靶点的靶向干预作用的研究,将为多种消化系统疾病的治疗提供新的思路。

[参考文献]

- [1] TOURKOCHRISTOU E, AGGELETOPOULOU I, KONSTANTAKIS C, et al. Role of NLRP3 inflammasome in inflammatory bowel diseases [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(33):4796-4804.
- [2] 杨连雷,陈梦娜,李善高,等. NOD样受体蛋白3炎症小体表达水平与溃疡性结肠炎病变活动的关系[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(4):229-236
- [3] TAKEUCHI O, AKIRA S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. Cell, 2010, 140(6):805-820.
- [4] SHARMA D, KANNEGANTI T D. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation [J]. J Cell Biol, 2016, 213(6):617-629.
- [5] LAMKANFI M, DIXIT V M. Mechanisms and functions of inflammasomes[J]. Cell, 2014, 157(5):1013-1022.
- [6] FERNANDES-ALNEMRI T, WU J, YU J W, et al. The pyroptosome: A supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation [J]. Cell Death Differ, 2007, 14(9):1590-1604.
- [7] YANG Y, WANG H, KOUADIR M, et al. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(2):128.
- [8] SCHRODER K, ZHOU R, TSCHOPP J. The NLRP3 inflammasome: A sensor for metabolic danger? [J]. Science, 2010, 327(5963):296-300.
- [9] KANNEGANTI T D, BODY-MALAPEL M, AMER A, et al. Critical role for Cryopyrin/Nalp3 in activation of Caspase-1 in response to viral infection and double-stranded RNA [J]. J Biol Chem, 2006, 281(48):36560-36568.
- [10] MENU P, VINCE J E. The NLRP3 inflammasome in health and disease: The good, the bad and the ugly[J]. Clin Exp Immunol, 2011, 166(1):1-15.
- [11] GUO H, CALLAWAY J B, TING P Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics [J]. Nat Med, 2015, 21(7):677-687.
- [12] FRANCHI L, WARNER N, VIANI K, et al. Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense[J]. Immunol Rev, 2009, 227(1):106-128.
- [13] 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):417-426.
- [14] FINK S L, COOKSON B T. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages[J]. Cell Microbiol, 2006, 8(11):1812-1825.
- [15] ALLEN I C, SCULL M A, MOORE C B, et al. The NLRP3 inflammasome mediates *in vivo* innate immunity to influenza A virus through recognition of viral RNA[J]. Immunity, 2009, 30(4):556-565.
- [16] VAJJHALA P R, MIRAMS R E, HILL J M. Multiple binding sites on the pyrin domain of ASC protein allow self-association and interaction with NLRP3 protein [J]. J Biol Chem, 2012, 287(50):41732-41743.
- [17] DUNCAN J A, BERGSTRAHL D T, WANG Y, et al. Cryopyrin/NALP3 binds ATP/dATP, is an ATPase, and requires ATP binding to mediate inflammatory signaling[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(19):8041-8046.
- [18] GURUNG P, ANAND P K, MALIREDDI R K, et al. FADD and Caspase-8 mediate priming and activation of the canonical and noncanonical NLRP3 inflammasomes [J]. J Immunol, 2014, 192(4):1835-1846.
- [19] LEMMERS B, SALMENA L, BIDÈRE N, et al. Essential role for Caspase-8 in Toll-like receptors and NFkappaB signaling[J]. J Biol Chem, 2007, 282(10):7416-7423.
- [20] RANJAN K, PATHAK C. FADD regulates NF- κ B activation and promotes ubiquitination of cFLIPL to induce apoptosis[J]. Sci Rep, 2016, 6:22787.
- [21] KIM S J, CHA J Y, KANG H S, et al. Corosolic acid ameliorates acute inflammation through inhibition of IRAK-1 phosphorylation in macrophages [J]. BMB Rep, 2016, 49(5):276-281.
- [22] LOPEZ-CASTEJON G, LUHESHI N M, COMPAN V, et al. Deubiquitinases regulate the activity of Caspase-1 and interleukin-1 β secretion via assembly of the inflammasome [J]. J Biol Chem, 2013, 288(4):2721-2733.
- [23] SONG N, LIU Z S, XUE W, et al. NLRP3 Phosphorylation is an essential priming event for inflammasome activation[J]. Mol Cell, 2017, 68(1):185-197.
- [24] ZHONG Z, LIANG S, SANCHEZ-LOPEZ E, et al. New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation [J]. Nature, 2018, 560(7717):198-203.
- [25] WALEV I, KLEIN J, HUSMANN M, et al. Potassium regulates IL-1 β processing via calcium-independent phospholipase A2 [J]. J Immunol, 2000, 164(10):

- 5120-5124.
- [26] GROß C J, MISHRA R, SCHNEIDER K S, et al. K^+ efflux-independent NLRP3 inflammasome activation by small molecules targeting mitochondria [J]. *Immunity*, 2016, 45(4): 761-773.
- [27] SANMAN L E, QIAN Y, EISELE N A, et al. Disruption of glycolytic flux is a signal for inflammasome signaling and pyroptotic cell death [J]. *Elife*, 2016, 5: e13663.
- [28] MURAKAMI T, OCKINGER J, YU J, et al. Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(28): 11282-11287.
- [29] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y, et al. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328.
- [30] LEE G S, SUBRAMANIAN N, KIM A I, et al. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca^{2+} and cAMP [J]. *Nature*, 2012, 492(7427): 123-127.
- [31] KATSNELSON M A, RUCKER L G, RUSSO H M, et al. K^+ efflux agonists induce NLRP3 inflammasome activation independently of Ca^{2+} signaling [J]. *J Immunol*, 2015, 194(8): 3937-3952.
- [32] MUÑOZ-PLANILLO R, KUFFA P, MARTÍNEZ-COLÓN G, et al. K^+ efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter [J]. *Immunity*, 2013, 38(6): 1142-1153.
- [33] SCHORN C, FREY B, LAUBER K, et al. Sodium overload and water influx activate the NALP3 inflammasome [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(1): 35-41.
- [34] DOMINGO-FERNÁNDEZ R, COLL R C, KEARNEY J, et al. The intracellular chloride channel proteins CLIC1 and CLIC4 induce IL-1 β transcription and activate the NLRP3 inflammasome [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(29): 12077-12087.
- [35] GREEN J P, YU S, MARTÍN-SÁNCHEZ F, et al. Chloride regulates dynamic NLRP3-dependent ASC oligomerization and inflammasome priming [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(40): E9371-E9380.
- [36] MA M W, WANG J, DHANDAPANI K M, et al. NADPH oxidase 2 regulates NLRP3 inflammasome activation in the brain after traumatic brain injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 6057609.
- [37] MOON J S, NAKAHIRA K, CHUNG K P, et al. NOX4-dependent fatty acid oxidation promotes NLRP3 inflammasome activation in macrophages [J]. *Nat Med*, 2016, 22(9): 1002-1012.
- [38] ZHOU R, YAZDI A S, MENU P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469(7329): 221-225.
- [39] NAKAHIRA K, HASPEL J A, RATHINAM V A, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 222-230.
- [40] SHIMADA K, CROTHER T R, KARLIN J, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis [J]. *Immunity*, 2012, 36(3): 401-414.
- [41] GUAN K, WEI C, ZHENG Z, et al. MAVS promotes inflammasome activation by targeting ASC for K63-linked ubiquitination via the E_3 ligase TRAF3 [J]. *J Immunol*, 2015, 194(10): 4880-4890.
- [42] CASSEL S L, EISENBARTH S C, IYER S S, et al. The Nalp3 inflammasome is essential for the development of silicosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(26): 9035-9040.
- [43] HALLE A, HORNUNG V, PETZOLD G C, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(8): 857-865.
- [44] KOOL M, PÉTRILLI V, DE SMEDT T, et al. Cutting edge: Alum adjuvant stimulates inflammatory dendritic cells through activation of the NALP3 inflammasome [J]. *J Immunol*, 2008, 181(6): 3755-3759.
- [45] DOSTERT C, GUARDA G, ROMERO J F, et al. Malarial hemozoin is a Nalp3 inflammasome activating danger signal [J]. *PLoS One*, 2009, 4(8): e6510.
- [46] ORLOWSKI G M, COLBERT J D, SHARMA S, et al. Multiple cathepsins promote pro-IL-1 β synthesis and NLRP3-mediated IL-1 β Activation [J]. *J Immunol*, 2015, 195(4): 1685-1697.
- [47] PAIK S, KIM J K, SILWAL P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1141-1160.
- [48] BAKER P J, BOUCHER D, BIERSCHEK D, et al. NLRP3 inflammasome activation downstream of cytoplasmic LPS recognition by both caspase-4 and caspase-5 [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(10): 2918-2926.
- [49] YANG J, ZHAO Y, SHAO F. Non-canonical activation of inflammatory Caspases by cytosolic LPS in innate immunity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 32: 78-83.
- [50] KAYAGAKI N, WONG M T, STOWE I B, et al. Noncanonical inflammasome activation by

- intracellular LPS independent of TLR4 [J]. Science, 2013, 341(6151): 1246-1249.
- [51] LIU X, ZHANG Z, RUAN J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores[J]. Nature, 2016, 535(7610): 153-158.
- [52] MANGAN M, OLHAVA E J, ROUSH W R, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(8): 588-606.
- [53] RUAN J, XIA S, LIU X, et al. Cryo-EM structure of the gasdermin A3 membrane pore [J]. Nature, 2018, 557(7703): 62-67.
- [54] GAIDT M M, EBERT T S, CHAUHAN D, et al. Human monocytes engage an alternative inflammasome pathway [J]. Immunity, 2016, 44(4): 833-846.
- [55] STUTZ A, KOLBE C C, STAHL R, et al. NLRP3 inflammasome assembly is regulated by phosphorylation of the pyrin domain [J]. J Exp Med, 2017, 214(6): 1725-1736.
- [56] AWAD F, ASSRAWI E, LOUVRIER C, et al. Inflammasome biology, molecular pathology and therapeutic implications [J]. Pharmacol Ther, 2018, 187: 133-149.
- [57] LOPEZ-CASTEJON G, LUHESHI N M, COMPAN V, et al. Deubiquitinases regulate the activity of caspase-1 and interleukin-1 β secretion via assembly of the inflammasome [J]. J Biol Chem, 2013, 288(4): 2721-2733.
- [58] PY B F, KIM M S, VAKIFAHMETOGLU-NORBERG H, et al. Deubiquitination of NLRP3 by BRCC3 critically regulates inflammasome activity [J]. Mol Cell, 2013, 49(2): 331-338.
- [59] SONG H, LIU B, HUAI W, et al. The E3 ubiquitin ligase TRIM31 attenuates NLRP3 inflammasome activation by promoting proteasomal degradation of NLRP3 [J]. Nat Commun, 2016, 7: 13727.
- [60] KAWASHIMA A, KARASAWA T, TAGO K, et al. ARIH2 ubiquitinates NLRP3 and negatively regulates NLRP3 inflammasome activation in macrophages [J]. J Immunol, 2017, 199(10): 3614-3622.
- [61] HUMPHRIES F, BERGIN R, JACKSON R, et al. The E3 ubiquitin ligase Pellino2 mediates priming of the NLRP3 inflammasome [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1560.
- [62] PALAZÓN-RIQUELME P, WORBOYS J D, GREEN J, et al. USP7 and USP47 deubiquitinases regulate NLRP3 inflammasome activation [J]. EMBO Rep, 2018, 19(10): e44766.
- [63] SANDALL C F, MACDONALD J A. Effects of phosphorylation on the NLRP3 inflammasome [J]. Arch Biochem Biophys, 2019, 670: 43-57.
- [64] MORTIMER L, MOREAU F, MACDONALD J A, et al. NLRP3 inflammasome inhibition is disrupted in a group of auto-inflammatory disease CAPS mutations [J]. Nat Immunol, 2016, 17(10): 1176-1186.
- [65] GUO C, XIE S, CHI Z, et al. Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome [J]. Immunity, 2016, 45(4): 802-816.
- [66] ZHANG Z, MESZAROS G, HE W T, et al. Protein kinase D at the Golgi controls NLRP3 inflammasome activation [J]. J Exp Med, 2017, 214(9): 2671-2693.
- [67] SPALINGER M R, KASPER S, GOTTIER C, et al. NLRP3 tyrosine phosphorylation is controlled by protein tyrosine phosphatase PTPN22 [J]. J Clin Invest, 2023, 133(4): e169304.
- [68] STUTZ A, KOLBE C C, STAHL R, et al. NLRP3 inflammasome assembly is regulated by phosphorylation of the pyrin domain [J]. J Exp Med, 2017, 214(6): 1725-1736.
- [69] BOSE S, SEGOVIA J A, SOMARAJAN S R, et al. ADP-ribosylation of NLRP3 by *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin regulates inflammasome activity [J]. mBio, 2014, 5(6): e02186-02114.
- [70] MISHRA B B, RATHINAM V A, MARTENS G W, et al. Nitric oxide controls the immunopathology of tuberculosis by inhibiting NLRP3 inflammasome-dependent processing of IL-1 β [J]. Nat Immunol, 2013, 14(1): 52-60.
- [71] BARRY R, JOHN S W, LICCARDI G, et al. SUMO-mediated regulation of NLRP3 modulates inflammasome activity [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3001.
- [72] LEE B L, STOWE I B, GUPTA A, et al. Caspase-11 auto-proteolysis is crucial for noncanonical inflammasome activation [J]. J Exp Med, 2018, 215(9): 2279-2288.
- [73] RUAN S, HAN C, SHENG Y, et al. Antcin A alleviates pyroptosis and inflammatory response in Kupffer cells of non-alcoholic fatty liver disease by targeting NLRP3 [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 100: 108126.
- [74] CSAK T, GANZ M, PESPIA J, et al. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells [J]. Hepatology, 2011, 54(1): 133-144.
- [75] TILG H, MOSCHEN A R, SZABO G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis [J]. Hepatology, 2016, 64

- (3):955-965.
- [76] COLAK Y, HASAN B, ERKALMA B, et al. Pathogenetic mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease and inhibition of the inflammasome as a new therapeutic target[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2021,45(4):101710.
- [77] WANG L, CHEN Y, LI X, et al. Enhancement of endothelial permeability by free fatty acid through lysosomal cathepsin B-mediated Nlrp3 inflammasome activation[J]. Oncotarget, 2016,7(45):73229-73241.
- [78] MARONI L, AGOSTINELLI L, SACCOMANNO S, et al. Nlrp3 activation induces IL-18 synthesis and affects the epithelial barrier function in reactive cholangiocytes [J]. Am J Pathol, 2017,187(2):366-376.
- [79] ZHANG N P, LIU X J, XIE L, et al. Impaired mitophagy triggers NLRP3 inflammasome activation during the progression from nonalcoholic fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis[J]. Lab Invest, 2019,99(6):749-763.
- [80] LI Y, YU P, KESSLER A L, et al. Hepatitis E virus infection activates NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 inflammasome antagonizing interferon response but therapeutically targetable [J]. Hepatology, 2022,75(1):196-212.
- [81] SURESH M, LI B, MURREDDU M G, et al. Involvement of innate immune receptors in the resolution of acute hepatitis B in woodchucks [J]. Front Immunol, 2021,12:713420.
- [82] DAUSSY C F, MONARD S C, GUY C, et al. The inflammasome components NLRP3 and ASC act in concert with IRGM to rearrange the Golgi apparatus during hepatitis C virus infection[J]. J Virol, 2021,95(3):e00826-00820.
- [83] GUO H, NI M, XU J, et al. Transcriptional enhancement of GBP-5 by BATF aggravates sepsis-associated liver injury via NLRP3 inflammasome activation[J]. FASEB J, 2021,35(6):e21672.
- [84] XU X, LI R, ZENG X, et al. Pathogenic role of NDUFA13 inactivation in spontaneous hepatitis in mice and the mechanism[J]. J South Med Univ, 2021,41(1):55-63.
- [85] HAN M, LI S, LI L. Verapamil inhibits early acute liver failure through suppressing the NLRP3 inflammasome pathway[J]. J Cell Mol Med, 2021,25(13):5963-5975.
- [86] NEURATH M F. Cytokines in inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Immunol, 2014,14(5):329-342.
- [87] LISSNER D, SCHUMANN M, BATRA A, et al. Monocyte and M1 macrophage-induced barrier defect contributes to chronic intestinal inflammation in IBD [J]. Inflamm Bowel Dis, 2015,21(6):1297-1305.
- [88] LIU L, DONG Y, YE M, et al. The Pathogenic role of NLRP3 inflammasome activation in inflammatory bowel diseases of both mice and humans[J]. J Crohns Colitis, 2017,11(6):737-750.
- [89] PELLEGRINI C, ANTONIOLI L, LOPEZ-CASTEJON G, et al. Canonical and non-canonical activation of NLRP3 inflammasome at the crossroad between immune tolerance and intestinal inflammation [J]. Front Immunol, 2017,8:36.
- [90] HIROTA S A, NG J, LUENG A, KHAJAH M, et al. NLRP3 inflammasome plays a key role in the regulation of intestinal homeostasis [J]. Inflamm. Bowel Dis, 2011,17(6):1359-1372.
- [91] ZHU F, WANG L, GONG Z, et al. Blockage of NLRP3 inflammasome activation ameliorates acute inflammatory injury and long-term cognitive impairment induced by necrotizing enterocolitis in mice [J]. J Neuroinflammation, 2021,18(1):66.
- [92] SABER S, YOUSSEF M E, SHARAF H, et al. BBG enhances OLT1177-induced NLRP3 inflammasome inactivation by targeting P2X7R/NLRP3 and MyD88/NF- κ B signaling in DSS-induced colitis in rats [J]. Life Sci, 2021,270:119123.
- [93] OIZUMI T, MAYANAGI T, TOYA Y, et al. NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177 suppresses onset of inflammation in mice with dextran sulfate sodium-induced colitis[J]. Dig Dis Sci, 2022,67(7):2912-2921.
- [94] ZHANG G, CHEN H, GUO Y, et al. Activation of platelet NLRP3 inflammasome in Crohn's disease[J]. Front Pharmacol, 2021,12:705325.
- [95] DUMNICKA P, MADUZIA D, CERANOWICZ P, et al. The Interplay between Inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: Clinical implications [J]. Int J Mol Sci, 2017,18(2):354.
- [96] MALMSTRØM M L, HANSEN M B, ANDERSEN A M, et al. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis: Inflammatory response in acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2012,41(2):271-277.
- [97] FU Q, ZHAI Z, WANG Y, et al. NLRP3 Deficiency alleviates severe acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury in a mouse model [J]. Biomed Res Int, 2018,2018:1294951.
- [98] FERRERO-ANDRÉS A, PANISELLO-ROSELLÓ A, ROSELLÓ-CATAFAU J, et al. NLRP3 Inflammasome-mediated inflammation in acute pancreatitis [J]. Int J

- Mol Sci,2020,21(15):5386.
- [99] CONTI P, LAURITANO D, CARAFFA A, et al. Microglia and mast cells generate proinflammatory cytokines in the brain and worsen inflammatory state: Suppressor effect of IL-37[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 875:173035.
- [100] WANG J, WANG L, ZHANG X, et al. Cathepsin B aggravates acute pancreatitis by activating the NLRP3 inflammasome and promoting the Caspase-1-induced pyroptosis[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 94:107496.
- [101] KOCH K N, MÜLLER A. Helicobacter pylori activates the TLR2/NLRP3/Caspase-1/IL-18 axis to induce regulatory T-cells, establish persistent infection and promote tolerance to allergens[J]. Gut Microbes, 2015, 6(6):382-387.
- [102] PACHATHUNDIKANDI S K, BACKERT S. Helicobacter pylori controls NLRP3 expression by regulating hsa-miR-223-3p and IL-10 in cultured and primary human immune cells[J]. Innate Immun, 2018, 24(1):11-23.
- [103] PACHATHUNDIKANDI S K, BLASER N, BACKERT S. Mechanisms of inflammasome signaling, microRNA induction and resolution of inflammation by *Helicobacter pylori* [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2019, 421:267-302.
- [104] JANG A R, KANG M J, SHIN J I, et al. Unveiling the crucial role of type IV secretion system and motility of helicobacter pylori in IL-1 β production via NLRP3 inflammasome activation in neutrophils [J]. Front Immunol, 2020, 11:1121.
- [105] FRÜHBECK G, MENTXAKA A, AHECHU P, et al. The differential expression of the inflammasomes in adipose tissue and colon influences the development of colon cancer in a context of obesity by regulating intestinal inflammation[J]. J Inflamm Res, 2021, 14:6431-6446.
- [106] MARANDI Y, HASHEMZADE S, TAYEBINIA H, et al. NLRP3-inflammasome activation is associated with epithelial-mesenchymal transition and progression of colorectal cancer[J]. Iran J Basic Med Sci, 2021, 24(4):483-492.
- [107] ZHU Z, ZHU Q, CAI D, et al. Golgi phosphoprotein 3 promotes the proliferation of gallbladder carcinoma cells via regulation of the NLRP3 inflammasome[J]. Oncol Rep, 2021, 45(6):113.
- [108] TU S, BHAGAT G, CUI G, et al. Overexpression of interleukin-1 β induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice[J]. Cancer Cell, 2008, 14(5):408-419.
- [109] KARKI R, MAN S M, KANNEGANTI T D. Inflammasomes and Cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(2):94-99.
- [110] TAO Y, WANG N, QIU T, et al. The Role of autophagy and NLRP3 inflammasome in liver fibrosis [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:7269150.
- [111] HIGASHIMORI A, WATANABE T, NADATANI Y, et al. Role of nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3 inflammasome in stress-induced gastric injury[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(3):740-750.
- [112] HE H B, LI X Q, LI X M, et al. Therapeutic effect of total triterpenoids of *Chaenomeles speciosa* combined with omeprazole on gastric ulcer induced by indomethacin in rats [J]. Chin J Chin Mater Med, 2019, 44(11):2338-2347.
- [113] DANIELSKI L G, GIUSTINA A D, BONFANTE S, et al. The NLRP3 inflammasome and its role in sepsis development[J]. Inflammation, 2020, 43(1):24-31.
- [114] BARRA N G, HENRIKSBO B D, ANHÊ F F, et al. The NLRP3 inflammasome regulates adipose tissue metabolism[J]. Biochem J, 2020, 477(6):1089-1107.
- [115] LIN L, ZHOU M, QUE R, et al. Saikosaponin-d protects against liver fibrosis by regulating the estrogen receptor- β /NLRP3 inflammasome pathway [J]. Biochem Cell Biol, 2021, 99(5):666-674.
- [116] NIE Y, LIU Q, ZHANG W, et al. Ursolic acid reverses liver fibrosis by inhibiting NOX4/NLRP3 inflammasome pathways and bacterial dysbiosis [J]. Gut Microbes, 2021, 13(1):1972746.
- [117] ZHU X, LIN X, ZHANG P, et al. Upregulated NLRP3 inflammasome activation is attenuated by anthocyanins in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A case-control and an intervention study[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2022, 46(4):101843.
- [118] WANG F, PARK J S, MA Y, et al. Ginseng saponin enriched in Rh₁ and Rg₂ ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting inflammasome activation [J]. Nutrients, 2021, 13(3):856.
- [119] ZOU J, LI W, WANG G, et al. Hepatoprotective effects of Huangqi decoction (*Astragali Radix* and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*) on cholestatic liver injury in mice: Involvement of alleviating intestinal microbiota dysbiosis [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 267:113544.
- [120] HU M, LIN L, LIU J, et al. Aurantio-obtusin induces hepatotoxicity through activation of NLRP3 inflammasome signaling [J]. Toxicol Lett, 2022, 354:1-13.
- [121] WANG S W, LAN T, ZHENG F, et al. Effect of extract of Quzhou Aurantii Fructus on hepatic inflammation and

- NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway in CCl₄-induced liver fibrosis mice[J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2021, 46(6): 1474-1479.
- [122] WANG X, WANG L, DONG R, et al. Luteolin ameliorates LPS-induced acute liver injury by inhibiting TXNIP-NLRP3 inflammasome in mice[J]. *Phytomedicine*, 2021, 87: 153586.
- [123] ZOU J, WANG S P, WANG Y T, et al. Regulation of the NLRP3 inflammasome with natural products against chemical-induced liver injury [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105388.
- [124] 李富凤. 补中益气汤对溃疡性结肠炎肠道NLRP3炎性体活性的调控研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [125] 朱蓉. 从NLRP3炎症体相关信号通路研究白芍七物颗粒治疗溃疡性结肠炎的机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学.
- [126] 覃景春, 钱彩云, 揭凤鸣, 等. 溃结灵对溃疡性结肠炎大鼠肠道NLRP3炎性体的调控研究[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(4): 90-94.
- [127] WANG L, YU Z, WEI C, et al. Huaier aqueous extract protects against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 32937-32945.
- [128] YANG N, XIA Z, SHAO N, et al. Carnosic acid prevents dextran sulfate sodium-induced acute colitis associated with the regulation of the Keap1/Nrf2 pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11036.
- [129] WEI Y Y, FAN Y M, GA Y, et al. Shaoyao decoction attenuates DSS-induced ulcerative colitis, macrophage and NLRP3 inflammasome activation through the MKP1/NF- κ B pathway[J]. *Phytomedicine*, 2021, 92: 153743.
- [130] LIANG H, CHENG R, WANG J, et al. Mogrol, an aglycone of mogrosides, attenuates ulcerative colitis by promoting AMPK activation[J]. *Phytomedicine*, 2021, 81: 153427.
- [131] ZHANG J, KANG X, SUN M, et al. Qingre Jianpi decoction attenuates inflammatory responses by suppressing NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 inflammasome activation in dextran sulfate sodium-induced colitis mice[J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 41(1): 68-78.
- [132] MIAO F, SHAN C, MA T, et al. Walnut oil alleviates DSS-induced colitis in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and regulating gut microbiota [J]. *Microb Pathog*, 2021, 154: 104866.
- [133] TAO Z, ZHOU X, ZHANG Y, et al. Xi Lei San attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis in rats and TNF- α -stimulated colitis in Caco₂ cells: Involvement of the NLRP3 inflammasome and autophagy [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 1610251.
- [134] WANG K, LV Q, MIAO Y M, et al. Cardamonin, a natural flavone, alleviates inflammatory bowel disease by the inhibition of NLRP3 inflammasome activation via an AhR/Nrf2/NQO1 pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 155: 494-509.
- [135] CHEN L Z, ZHANG X X, LIU M M, et al. Discovery of novel pterostilbene-based derivatives as potent and orally active NLRP3 inflammasome inhibitors with inflammatory activity for colitis [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(18): 13633-13657.
- [136] LI B R, SHAO S Y, YUAN L, et al. Effects of mild moxibustion on intestinal microbiome and NLRP3 inflammasome in rats with 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis [J]. *J Integr Med*, 2021, 19(2): 144-157.
- [137] ZHANG Q, TAO X, XIA S, et al. Emodin attenuated severe acute pancreatitis via the P2X ligand-gated ion channel 7/NOD-like receptor protein 3 signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(1): 270-278.
- [138] REN Z, LI H, ZHANG M, et al. A Novel derivative of the natural product Danshensu suppresses inflammatory responses to alleviate caerulein-induced acute pancreatitis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2513.
- [139] KIM M J, BAE G S, JO I J, et al. Fraxinellone inhibits inflammatory cell infiltration during acute pancreatitis by suppressing inflammasome activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69: 169-177.
- [140] KANAK M A, SHAHBAZOV R, YOSHIMATSU G, et al. A small molecule inhibitor of NF- κ B blocks ER stress and the NLRP3 inflammasome and prevents progression of pancreatitis [J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(3): 352-365.
- [141] XU J C, ZHOU X P, WANG X A, et al. Cordycepin induces apoptosis and G₂/M phase arrest through the ERK pathways in esophageal cancer cells [J]. *J Cancer*, 2019, 10(11): 2415-2424.
- [142] DONG Z, SHANG H, CHEN Y Q, et al. Sulforaphane protects pancreatic acinar cell injury by modulating Nrf2-mediated oxidative stress and NLRP3 inflammatory pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 7864150.
- [143] ABREU F F, SOUZA A C, TEIXEIRA S A, et al. Elucidating the role of oxidative stress in the therapeutic effect of rutin on experimental acute pancreatitis[J]. *Free Radic Res*, 2016, 50(12): 1350-1360.

- [144] LIAN D W, XU Y F, REN W K, et al. Unraveling the novel protective effect of patchouli alcohol against helicobacter pylori-induced gastritis: Insights into the molecular mechanism *in vitro* and *in vivo* [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1347.
- [145] SHI M Q, HE J Y, WANG X, et al. Protective effect of total triterpenoids from *Chaenomeles speciosa* against *Helicobacter pylori*-induced gastritis in mice [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2021, 46(18): 4782-4792.
- [146] CHOI H R, LIM H, LEE J H, et al. Interruption of *Helicobacter pylori*-induced NLRP3 inflammasome activation by chalcone derivatives [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2021, 29(4): 410-418.
- [147] 宋晨雪, 王昱博, 刘传贵, 等. 传统中药联合标准三联疗法治疗幽门螺杆菌诱发的慢性非萎缩性胃炎及其作用机制 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2016, 42(4): 789-792.
- [148] 陈末, 喻斌, 徐寅, 等. 灭幽汤对幽门螺杆菌相关性胃炎脾胃湿热证模型小鼠 NLRP3、Caspase-1 和 mTOR 蛋白的影响 [J]. *河南中医*, 2019, 39(3): 354-358.
- [149] 麦恩华, 钟毅. 中医药治疗幽门螺杆菌感染研究进展 [J]. *广西中医药大学学报*, 2020, 23(1): 64-67.
- [150] HAO W, WU J, YUAN N, et al. Xiaoyaosan improves antibiotic-induced depressive-like and anxiety-like behavior in mice through modulating the gut microbiota and regulating the NLRP3 inflammasome in the colon [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 619103.
- [151] QIN Y, YU Y, YANG C, et al. Atractylenolide I inhibits NLRP3 inflammasome activation in colitis-associated colorectal cancer via suppressing Drp1-mediated mitochondrial fission [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 674340.
- [152] YU L, XIE X, CAO X, et al. The anticancer potential of maslinic acid and its derivatives: A review [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3863-3879.
- [153] XIANG Y, ZHANG Q, WEI S, et al. Paeoniflorin: A monoterpene glycoside from plants of Paeoniaceae family with diverse anticancer activities [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72(4): 483-495.
- [154] LI J, QU C, LI F, et al. Inonotus obliquus polysaccharide ameliorates azoxymethane/dextran sulfate sodium-induced colitis-associated cancer in mice via activation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 621835.
- [155] SHI J, LU Y, WEI P. Xiaotan Sanjie decoction inhibits angiogenesis in gastric cancer through Interleukin-8-linked regulation of the vascular endothelial growth factor pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 189: 230-237.
- [156] WANG K, CHEN Q, SHAO Y, et al. Anticancer activities of TCM and their active components against tumor metastasis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111044.

[责任编辑 王鑫]