

NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡 在心肌纤维化中的作用及中药调控的研究进展

王俊森¹ 李欣¹ 宋钦睿² 王奕璵¹ 赵红晔^{1▲}

1. 齐齐哈尔医学院基础医学院, 黑龙江齐齐哈尔 161006; 2. 齐齐哈尔医学院口腔医学院, 黑龙江齐齐哈尔 161006

[摘要] 细胞焦亡作为一种炎症性细胞死亡方式, 在心脏炎症反应发生发展过程中的作用已成为当下的研究热点。大量研究发现, 心肌纤维化(MF)与NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体介导的细胞焦亡联系紧密。随着研究的深入, 中药在改善心脏结构及功能、抑制MF的作用被逐步阐明。基于上述研究, 本文综述NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡在MF中的作用机制以及中药基于NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡防治MF的研究进展, 以期MF的防治及中药新药的开发提供新思路。

[关键词] NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3炎症小体; 细胞焦亡; 心肌纤维化; 中药

[中图分类号] R542.2⁺3; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-0616(2025)02-0016-05
DOI: 10.20116/j.issn2095-0616.2025.02.04

Research progress on the role of cell pyroptosis mediated by NLRP3 inflammatory corpuscles in myocardial fibrosis and the regulation of traditional Chinese medicine

WANG Junsen¹ LI Xin¹ SONG Qinru² WANG Yicong¹ ZHAO Hongye¹

1. College of Basic Medicine, Qiqihar Medical University, Heilongjiang, Qiqihar 161006, China; 2. College of Stomatological Medicine, Qiqihar Medical University, Heilongjiang, Qiqihar 161006, China

[Abstract] Cell pyroptosis, as an inflammatory cell death model, has become a current research hotspot in the occurrence and development of cardiac inflammatory response. Many studies have found that myocardial fibrosis (MF) is closely related to pyroptosis mediated by inflammatory corpuscles of NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3). With the deepening of research, the role of traditional Chinese medicine in improving heart structure and function and inhibiting MF has been gradually clarified. Based on the above research, the function mechanism of cell pyroptosis mediated by NLRP3 inflammatory corpuscles in MF and the research progress of traditional Chinese medicine in preventing and treating MF based on cell pyroptosis mediated by NLRP3 inflammatory corpuscles are summarized in this paper, in order to provide new ideas for the prevention and treatment of MF and the development of new traditional Chinese medicine.

[Key words] NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 inflammatory corpuscles; Cell pyroptosis; Myocardial fibrosis; Traditional Chinese medicine

心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是心脏重
构的主要病理基础, 严重威胁人类生命。因此, 阐
明MF的发病机制、研发改善MF的新药物迫在眉
睫。MF的发病机制复杂且尚未完全阐明, 但已有大
量研究表明, NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3
(NOD-like receptor thermal protein domain associated
protein 3, NLRP3)炎症小体介导的细胞焦亡与MF
联系紧密。研究发现中药具有多成分、多途径、多靶
点等特点, 在防治MF方面具有独特的优势。本文
[基金项目] 黑龙江省大学生创新创业训练计划项目
(X202311230033)。

▲通讯作者

介绍NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡在MF中的
作用机制, 并总结中药调控NLRP3炎症小体介导的
细胞焦亡在防治MF中的研究进展。

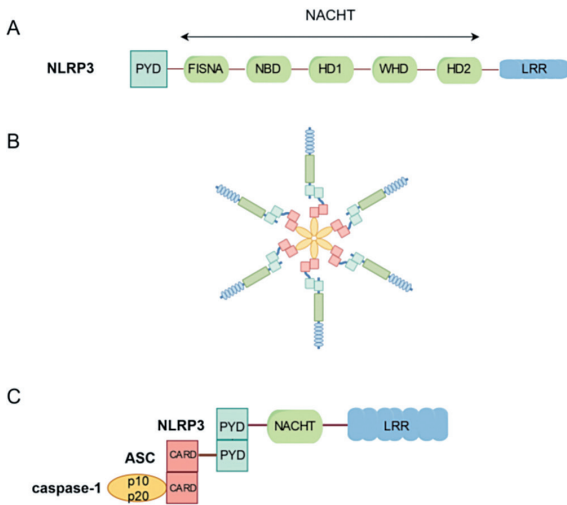
1 NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡

1.1 NLRP3炎症小体

1.1.1 NLRP3炎症小体的组成结构 NLRP3炎
症小体由NLRP3、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1
(cysteinyI aspartate specific proteinase-1, caspase-1)
及凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated
proteins, ASC)组成。其中NLRP3是1个由N端
pyrin结构域(pyrin domain, PYD)、核苷酸结合寡聚化
域(nucleotide binding oligomerization domain, NACHT)

及C端富亮氨酸重复序列(leucine-rich repeat, LRR)组成的三部分蛋白。NACHT结构域所拥有的腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)酶活性对于NLRP3的自结合及功能十分重要。ASC由N端PYD和C端含胱天蛋白酶募集域(caspase recruitment domain protein, CARD)两个蛋白质相互作用域组成。caspase-1则由1个N端CARD、1个被称为p20的大催化亚基和1个被称为p10的C端小催化亚基组成^[1-2]。

当机体受到外来刺激时,可引起NLRP3寡聚化, NLRP3中的PYD与ASC的PYD结合,促使ASC的CARD与caspase-1的CARD交互,三者结合形成NLRP3炎症小体^[3],见图1。



注 A : NLRP3 组成 ; B : NLRP3 炎症小体结构模型 ;
C : NLRP3 炎症小体的组装机制
图 1 NLRP3 炎症小体结构及其组装机制示意图 (本图由 Figdraw 绘制)

1.1.2 NLRP3 炎症小体的激活 NLRP3 炎症小体的激活包括启动步骤和激活步骤。在启动步骤中,模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)通过识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)激活核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)或其他转录因子,上调NLRP3和其他炎性成分的表达^[4]。活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生、离子流、线粒体功能障碍及溶酶体损伤等分子和细胞信号事件在激活步骤中扮演重要角色,具体机制见图2。

离子流激活途径: ATP等物质的刺激可导致K⁺的外流,诱导NLRP3与NIMA相关激酶7关联,触发NLRP3炎症小体的激活^[5]。嘌呤能离子通道型

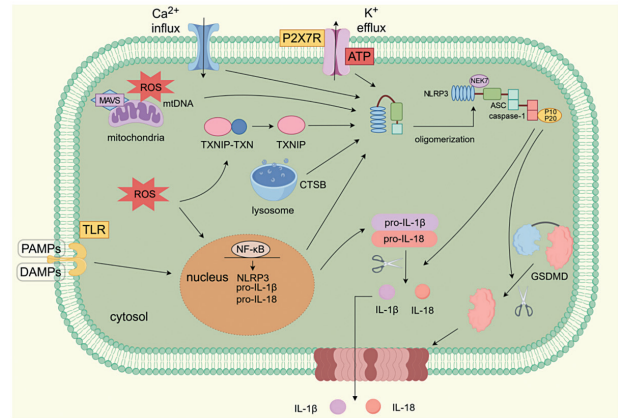


图 2 NLRP3 炎症小体的激活及焦亡机制图(本图由 Figdraw 绘制)

受体7 (purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor, P2X7R)和TWIK2钾离子通道蛋白均可作为K⁺的流出通道,促进NLRP3炎症小体的激活,并参与下游信号的调节^[6]。此外, Ca²⁺也可激活NLRP3,研究发现小鼠钙感受器可通过增加胞内Ca²⁺和减少细胞环磷酸腺苷来激活NLRP3炎症小体^[7]。

ROS激活途径: ROS可上调NF- κ B磷酸化水平,诱导硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)从TXNIP-硫氧还蛋白复合物中解离,并与NLRP3结合,促进NLRP3激活^[8]。

组织蛋白酶B (cathepsin B, CTSB)激活途径: CTSB是一种在溶酶体中发现的半胱氨酸蛋白水解酶,已被证明参与细胞损伤和死亡途径^[9]。CTSB在NLRP3炎症小体的激活中起着重要的作用,是临床治疗相关疾病的新靶点。

线粒体相关激活途径: 线粒体在NLRP3炎症小体的激活和调节中扮演重要角色。NLRP3可被线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS)募集至线粒体中并组装生成NLRP3炎症小体。此外,线粒体释放的ROS、线粒体DNA等也可直接激活NLRP3炎症小体^[10]。

1.2 NLRP3炎症小体与细胞焦亡

NLRP3炎症小体可使caspase-1在N端大催化亚基和C端小催化亚基之间的连接处自我裂解从而完成活化^[11]。一方面,活化的caspase-1可切割消皮素D (gsdermin D, GSDMD),形成C-GSDMD和N-GSDMD。另一方面,活化的caspase-1可切割白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18)的前体,生成成熟的IL-1 β 和IL-18,并通过N-GSDMD形成的孔洞释放至胞外。此过程即为NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡。

2 NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡在不同心血管疾病导致的MF中的作用

2.1 糖尿病性心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM)

DCM 是一种独立于其他已知心脏疾病并由糖代谢紊乱引起的严重心脏并发症。DCM 的发病机制复杂,其中体内高糖环境促进 NLRP3 过度激活可能是其重要的发病机制之一^[12]。Wei 等^[13]研究发现,使用外源性亚精胺可显著降低 DCM 小鼠体内 NLRP3、caspase-1、N-GSDMD 及 IL-1 β 水平,抑制炎症与细胞焦亡,进而减少胶原沉积,减轻 MF 程度。综上所述,下调 NLRP3、caspase-1 等焦亡相关蛋白对治疗 DCM、改善 MF 具有重要意义。

2.2 高血压性心肌病

长期高血压可使心肌组织中胶原组织比例失衡,增加心肌僵硬度,进而降低心室顺应性,影响心室收缩和舒张功能,最终导致心肌重构^[14]。高血压引发 MF 是一个炎症过程,细胞焦亡发生过程中会释放大量的炎症因子,促进 MF 的发生。研究发现,高血压患者血清中 GSDMD 水平显著高于健康人群,其可引起成熟的 IL-18 的释放增多,最终导致 MF^[15]。然而,体外给予可激活 NLRP3 炎症小体的 P2X7 受体抑制剂后, NLRP3 表达降低,提示可通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活来改善高血压性心肌病造成的心脏组织损伤和纤维化^[16]。

2.3 病毒性心肌炎 (viral myocarditis, VMC)

VMC 多由柯萨奇 B3 病毒 (Coxsackie B3 virus, CVB3) 感染引起^[17]。研究表明, CVB3 可通过 NOD2 受体上调 NLRP3、caspase-1 等蛋白表达水平,促进转化生长因子- β 、I 型胶原蛋白 (collagen I, Col I)、III 型胶原蛋白 (collagen III, Col III) 和 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth actin, α -SMA) 的表达,进而诱导心肌细胞焦亡及炎症反应的发生,最

终导致 MF^[18]。由此提示,阻断 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡对于临床预防和治疗 VMC 导致的 MF 具有重要意义。

2.4 心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 及心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)

MI 是由供应心脏血液流动的主要血管闭塞所引起的心肌缺血性坏死^[19]。对于 MI,临床主要通过及时恢复心肌血供挽救濒死心肌,但血流再灌注又会造成更为严重的 MIRI^[20]。在梗死的心肌细胞中,可发现 NLRP3 水平普遍增加。MIRI 发生时,心肌成纤维细胞识别 DAMPs 激活 NLRP3 炎症小体,促进 IL-1 β 及 IL-18 释放^[21]。而在敲除 caspase-1 或 NLRP3 基因后,MI 小鼠的死亡率和炎症反应均明显降低^[22]。因此,抑制 NLRP3 炎症小体的激活、减少细胞焦亡的发生可减轻 MI 及 MIRI 所引起的 MF。

3 中药调控NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡抑制MF

随着相关研究的不断深入,越来越多的中药被证明可通过调控 NLRP3、caspase-1 等焦亡通路相关分子改善心血管疾病。其中,由 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡是中药发挥心血管保护作用的重要靶点^[23],见表 1。

4 总结与展望

目前,细胞焦亡与 MF 相关性的研究主要聚焦于 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡途径,而其他细胞焦亡途径在 MF 的发生发展过程中的作用机制尚未明确。近年来,研究发现多种中药复方或有效成分在 MF 防治方面具有巨大潜力。在整体观念和辨证论治理念的指导下,中医药以“清热解毒、活血化瘀”为原则,能够抑制细胞焦亡发生、减轻炎症反应,进而改善 MF。因此,深入研究细胞焦亡在 MF 发生

表1 抑制NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡的中药总结

中药	动物/细胞模型	生物效应及作用机制	参考文献
红景天苷	皮下注射异丙肾上腺素建立 C57BL/6 小鼠 MF 模型	改善炎症细胞浸润、心肌细胞肥大及细胞基质增加程度,减小心肌细胞横径,下调 NLRP3、GSDMD 等蛋白表达水平;其机制是通过抑制 NLRP3 介导的心肌细胞焦亡通路的激活	[24]
黄芪甲苷	结扎 C57BL/6 小鼠冠状动脉左前降支建立 MI 模型	改善心功能和心肌细胞形态,下调 α -SMA、GSDMD 等蛋白表达水平;其机制可能是减少 ROS 的释放,从而抑制 NLRP3 炎症小体的激活	[25]
槲皮素	高脂饮食+链脲佐菌素注射建立小鼠 DCM 模型	改善心肌结构,增加射血分数,降低 ROS 水平、Col I 的 mRNA 水平以及 NLRP3、caspase-1 等蛋白表达水平;其机制是减少 DCM 小鼠的心脏炎症反应并增强其心脏功能	[26]
白藜芦醇	H ₂ O ₂ 诱导 SD 乳鼠心肌成纤维细胞模型	心肌成纤维细胞存活率升高, caspase-1、Col I、Col III 基因表达水平明显降低;其机制是白藜芦醇通过 NLRP3/caspase-1 信号通路调节氧化应激水平抑制炎症反应来减轻 MF	[27]
冬凌草甲素	结扎 SD 大鼠冠状动脉左前降支建立 MI 模型	改善心功能,减少心肌梗死面积,下调心肌组织 Col I、Col III、NLRP3、ASC、caspase-1、IL-1 β 、IL-18 蛋白表达水平;其机制是通过抑制 NLRP3 炎症通路的激活及相关蛋白表达来抑制大鼠 MF	[28]

注 MF: 心肌纤维化; NLRP3: NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3; GSDMD: 消皮素 D; MI: 心肌梗死; α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白; ROS: 活性氧; DCM: 糖尿病性心肌病; Col I: I 型胶原蛋白; caspase-1: 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1; Col III: III 型胶原蛋白; ASC: 凋亡相关斑点样蛋白; IL: 白细胞介素

发展过程中的作用机制,可为MF的防治及新药开发提供新的思路和方向。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477-489.
- [2] Hornung V, Latz E. Critical functions of priming and lysosomal damage for NLRP3 activation[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(3): 620-623.
- [3] Rubartelli A. Redox control of NLRP3 inflammasome activation in health and disease[J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 92(5): 951-958.
- [4] Fu J, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301-316.
- [5] He Y, Zeng MY, Yang D, et al. NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux[J]. *Nature*, 2016, 530(7590): 354-357.
- [6] Di A, Xiong S, Ye Z, et al. The TWIK2 potassium efflux channel in macrophages mediates NLRP3 inflammasome-induced inflammation[J]. *Immunity*, 2018, 49(1): 56-65.e4.
- [7] Lee GS, Subramanian N, Kim AI, et al. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca^{2+} and cAMP[J]. *Nature*, 2012, 492(7427): 123-127.
- [8] Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 136-140.
- [9] Wang Y, Xi W, Zhang X, et al. CTSB promotes sepsis-induced acute kidney injury through activating mitochondrial apoptosis pathway[J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1053754.
- [10] Liu Q, Zhang D, Hu D, et al. The role of mitochondria in NLRP3 inflammasome activation[J]. *Mol Immunol*, 2018, 103: 115-124.
- [11] Boucher D, Monteleone M, Coll RC, et al. Caspase-1 self-cleavage is an intrinsic mechanism to terminate inflammasome activity[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(3): 827-840.
- [12] 赵奕凯, 吴帮卫, 李剑. NLRP3炎症小体在糖尿病心脏病(DCM)中作用机制的研究进展[J]. *复旦学报(医学版)*, 2020, 47(1): 117-121.
- [13] Wei C, Xu J, Liu Y, et al. Exogenous spermidine alleviates diabetic myocardial fibrosis via suppressing inflammation and pyroptosis in db/db mice[J]. *Balkan Med J*, 2023, 40(5): 333-343.
- [14] 李依朔, 刘宁, 杨明, 等. 心肌纤维化在高血压心脏病中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2023, 44(7): 627-630, 639.
- [15] You J, Li X, Dai F, et al. GSDMD-mediated pyroptosis promotes cardiac remodeling in pressure overload[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2023, 45(1): 2189138.
- [16] 阿希, 李玉琳, 王绿娅, 等. 炎症小体 Nlrp3 在高血压小鼠心肌纤维化中的作用[J]. *心肺血管病杂志*, 2015, 34(6): 496-500.
- [17] D' Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review[J]. *Heart*, 2001, 85(5): 499-504.
- [18] Tschöpe C, Müller I, Xia Y, et al. NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2) is a major pathogenic mediator of coxsackievirus B3-induced myocarditis[J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(9): e003870.
- [19] Turkieh A, El Masri Y, Pinet F, et al. Mitophagy regulation following myocardial infarction[J]. *Cells*, 2022, 11(2): 199.
- [20] 刘丹勇, 夏正远, 韩荣辉, 等. 心肌缺血再灌注损伤机制研究的回顾与展望[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(12): 1013-1019.
- [21] 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.
- [22] Sandanger Øystein, 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.
- [23] 尤越, 李玲美, 李磊, 等. 细胞焦亡与心血管疾病的诊断及中医药干预研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(9): 97-108.
- [24] 温方军, 高磊, 胡益敏, 等. 基于TLR4介导的细胞焦亡通路研究红景天苷预防心肌纤维化的作用机制[J]. *中国药房*, 2023, 34(9): 1053-1059.

(下转第44页)

- 481-485.
- [7] 中华医学会围产医学分会新生儿复苏学组. 新生儿脐动脉血气分析临床应用专家共识(2021)[J]. 中华围产医学杂志, 2021, 24(6): 401-405.
- [8] Zhang Y, Liu D, Mao Y, et al. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring to predict periventricular-intraventricular haemorrhage and neurodevelopmental outcomes in preterm infants: a protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Paediatr Open*, 2023, 7(1): e001859.
- [9] 王晓莉, 杨琳, 沈彩琴. 延迟断脐对中晚期早产儿早期发生黄疸和颅内出血的影响[J]. 第二军医大学学报, 2021, 42(3): 338-342.
- [10] Reardon T, Koller G, Kortz MW, et al. Pharmacological neuroprotection and clinical trials of novel therapies for neonatal peri-intraventricular hemorrhage: a comprehensive review[J]. *Acta Neurol Belg*, 2022, 122(2): 305-314.
- [11] 姚文, 郑慧, 刘云. 颅脑超声在新生儿脑室周围-脑室内出血中的应用[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(11): 1835-1838.
- [12] 韩茜, 王燕侠, 王永军, 等. 早产儿脑室周围-脑室内出血之母源性因素研究进展[J]. 中华新生儿科杂志, 2022, 37(1): 91-94.
- [13] 余在伟, 刘光辉, 张健, 等. 早产极低出生体质量儿脑室周围-脑室内出血相关因素分析[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(3): 471-475.
- [14] Kayalar AE, Çakmak Çelik F, Köylü RC, et al. Increased Neutrophil Lymphocyte Ratio Could be Predictive for Higher Mortality in Preterm Infants with Intraventricular Hemorrhage[J]. *World Neurosurg*, 2023, 175: e1191-e1196.
- [15] Zhang Y, Yang Y, Long S, et al. Assessment of peripheral blood cell inflammatory markers in patients with chronic subdural hematoma[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 191: 105738.
- [16] 金子凡, 冯娟. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对原发性急性脑出血患者短期预后的预测作用[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15(5): 236-240, 253.
- [17] Lukito PP, July J, Suntoro VA, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicted cerebral infarction and poor discharge functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A propensity score matching analysis[J]. *Surg Neurol Int*, 2023, 14: 182.
- [18] Bolton WS, Gharial PK, Akhunbay-Fudge C, et al. Day 2 neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for prediction of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurosurg Focus*, 2022, 52(3): E4.
- [19] 高亮, 林新祝, 吴倩倩, 等. 不同胎龄早产儿凝血功能及出血性疾病的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(2): 120-124.
- [20] 闫学爽, 肖娜娜, 陈源, 等. 不同胎龄早产儿颅内出血PT、APTT、DD、FIB水平与颅内出血的相关性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(7): 1221-1224.
- (收稿日期: 2024-06-15)

(上接第 19 页)

- [25] Zhang X, Qu H, Yang T, et al. Astragaloside IV attenuate MI-induced myocardial fibrosis and cardiac remodeling by inhibiting ROS/caspase-1/GSDMD signaling pathway[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(21): 2309-2322.
- [26] Jiang C, Li D, Chen L, et al. Quercetin ameliorated cardiac injury via reducing inflammatory actions and the glycerophospholipid metabolism dysregulation in a diabetic cardiomyopathy mouse model[J]. *Food Funct*, 2022, 13(14): 7847-7856.
- [27] 赵雅欣, 范奕好, 程阳, 等. 白藜芦醇通过调控 NLRP3/caspase-1 信号通路抑制 H₂O₂ 诱导的心肌纤维化[J]. 重庆医学, 2021, 50(21): 3612-3616.
- [28] 赵学飞, 陈凯. 冬凌草甲素对大鼠心肌梗死后心肌细胞凋亡和纤维化及 NLRP3 炎性通路的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(15): 2064-2071, 2180.
- (收稿日期: 2024-05-09)