

李玉婷,牛春雨,赵自刚. NLRP3-细胞焦亡在实验性脓毒症肺损伤中的作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(8): 139-147.

Li YT, Niu CY, Zhao ZG. Role of NLRP3-pyroptosis in experimental sepsis-induced lung injury [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(8): 139-147.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.08.016

NLRP3-细胞焦亡在实验性脓毒症肺损伤中的作用

李玉婷¹,牛春雨^{1,2*},赵自刚^{1,2*}

(1.河北北方学院基础医学院 & 微循环研究所,张家口 075000;2.河北省急危重症发病机制及干预重点实验室,张家口 075000)

【摘要】 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 介导的肺实质细胞与免疫细胞焦亡在脓毒症肺损伤的发生机制中发挥关键作用。NF- κ B、JAK2/STAT3 和 MAPK 信号通路参与了 NLRP3 介导的细胞焦亡。靶向 NLRP3-细胞焦亡及其相关信号通路,Physalin B、五味子素、促红细胞生成素等药物干预,针刺足三里、肺俞穴等物理疗法,以及麦角内酯等 NLRP3 特异性抑制剂,均发挥了良好的抗脓毒症肺损伤作用。本文综述 NLRP3-细胞焦亡在实验性脓毒症肺损伤中的作用与机制,以及靶向 NLRP3-细胞焦亡防治脓毒症肺损伤的实验研究进展,期望以 NLRP3-细胞焦亡为切入点,为形成脓毒症肺损伤的防治新策略提供思考。

【关键词】 NLRP3;细胞焦亡;脓毒症;肺损伤

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 08-0139-09

Role of NLRP3-pyroptosis in experimental sepsis-induced lung injury

LI Yuting¹, NIU Chunyu^{1,2*}, ZHAO Zigang^{1,2*}

(1. Basic Medical College & Institute of Microcirculation, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China.

2. Hebei Key Laboratory of Critical Disease Mechanism and Intervention, Zhangjiakou 075000)

【Abstract】 The Nod-like receptor pyrin domain-associated protein 3 (NLRP3)-mediated pyroptosis of pulmonary parenchymal and immune cells plays a key role in the pathogenesis of lung injury during sepsis. NF- κ B, JAK2/STAT3 and MAPK signaling pathways are involved in NLRP3-mediated pyroptosis. Targeting NLRP3-pyroptosis and its related signaling pathways, pharmacological interventions with Physalin B, schisandrin, erythropoietin, and physical therapies such as acupuncture at Zusanli and Feishu points, as well as NLRP3-specific inhibitors like ergolide, have all shown effective anti-septic effects in treating lung injuries. This article reviewed the roles and mechanisms of NLRP3-pyroptosis in sepsis-induced lung injury, as well as the experimental progresses made in targeting NLRP3 pyroptosis as a therapy. We aim to highlight the importance of NLRP3-pyroptosis as a target, providing insights for the prevention and treatment of sepsis-induced lung injury.

【Keywords】 Nod-like receptor pyrin domain-associated protein 3; pyroptosis; sepsis; lung injury

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

脓毒症是宿主对感染反应失调引起的器官功能衰竭。据统计,全球每年约有 4890 万脓毒症病

例,且有 1100 万例患者死于脓毒症^[1]。在脓毒症发展过程中,大量免疫细胞聚集、浸润于肺组织,激活

【基金项目】 国家自然科学基金(82270524)。

【作者简介】 李玉婷(1998—),女,硕士,研究方向:休克与微循环研究。E-mail:18715964518@163.com

【通信作者】 赵自刚(1974—),男,博士,教授,硕士生导师,研究方向:休克与微循环研究。E-mail:zzghyl@126.com

牛春雨(1967—),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:休克与微循环研究。E-mail:ncylxf@126.com * 共同通信作者

细胞内信号转导通路,引起细胞因子大量释放、炎症细胞持续激活,导致细胞因子风暴^[2]。细胞因子风暴引起难以缓解的肺部炎症反应,最终演变为急性肺损伤(acute lung injury, ALI)乃至急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。一般情况下,炎症小体在感染或组织损伤时被激活,引起炎症反应。在众多炎症小体中,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) 炎症小体是研究最为充分的一种,主要功能是通过切割前体半胱氨酸蛋白酶-1 (pro-caspase-1) 激活半胱氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1),促使白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 IL-18 成熟和释放^[3]。细胞焦亡表现为细胞感应到病原体攻击后引发免疫反应,自动穿孔细胞膜,排出胞质内容物和炎症介质,引起炎症反应以及后续的组织或器官结构和功能部分丧失,成为多种致病因素引起脓毒症肺损伤的关键机制之一。为了深入揭示脓毒症肺损伤的发生机制以及 NLRP3-细胞焦亡在脓毒症肺损伤中如何发挥作用,并以此形成新的防治策略,学者们建立了多种实验性脓毒症肺损伤模型,在模拟人类脓毒症肺损伤发病过程的基础上,聚焦 NLRP3 活化及其引起的细胞焦亡,揭示了相关信号通路在脓毒症肺损伤中的作用,并针对 NLRP3-细胞焦亡开展了诸多脓毒症肺损伤的实验性防治研究。本文综述 NLRP3 介导的细胞焦亡在实验性脓毒症肺损伤中的作用与机制,以及靶向 NLRP3-细胞焦亡防治脓毒症肺损伤的实验研究进展。

1 NLRP3 激活途径与细胞焦亡

作为一种模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR), NLRP3 炎症小体能够感知各种感染性和非感染性的内源性或外源性激活剂,即损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMP) 或病原体相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMP)^[4]。这种感知能力使得 NLRP3 能够快速响应生物体内外的不同威胁,启动炎症过程,为机体提供有效免疫防御。NLRP3 炎症小体由 3 个不同结构域组成,包括一个富含亮氨酸重复序列 (leucine rich repeat domain, LRR) 结构域,具有自抑制功能和信号识别能力,一个具有 ATP 酶活性并介导自体寡聚化的中央核苷酸结构域 (nucleotide binding and oligomerization domain,

NOD), 又称 NACHT 结构域, 以及一个 N 末端热蛋白结构域 (pyrin domain, PYD)^[4]。NLRP3 炎症小体活化机制极为复杂,可以被多种激动剂触发,包括 PAMPs (例如病毒 RNA、微生物毒素和细菌表面成分) 以及 DAMPs (例如尿酸晶体、ATP、铝佐剂和 β -淀粉样肽)。目前认为, NLRP3 激活主要包括经典、非经典和替代性 3 种途径。细胞焦亡最显著特点是与微生物感染及内源性损伤相关的信号激活,以及依赖于炎性囊泡和 Caspases 参与。与 NLRP3 炎症小体激活相对应,细胞焦亡发生的主要途径分为 Caspase-1 经典途径和 Caspase-4/5/11 非经典途径。

1.1 经典激活途径

NLRP3 炎症小体经典激活途径可分为两个关键阶段:启动和激活。在启动阶段, NLRP3 和 pro-IL-1 β 在转录水平上调,这一过程可通过识别多种 PAMPs 或 DAMPs,或通过促炎细胞因子诱导,导致核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 激活和转录。除了调控转录外,启动步骤还可以调控 NLRP3 的翻译后修饰,如磷酸化或泛素化。泛素特异性肽酶 1 (ubiquitin-specific peptidase 1, USP1) 相关因子 1 (ubiquitin-specific peptidase 1-related factor 1, UAF1) 去除 NACHT 和 LRR 结构域上的 K48 多聚泛素化链,通过抑制 NLRP3 泛素化依赖的蛋白酶体途径降解来促进 NLRP3 激活^[5]。此外, ABRO1 是去泛素化酶复合物的一个亚基,其介导 NLRP3 的 S194 磷酸化对 NLRP3 炎症小体组装和激活也起到关键作用^[6]。综上,启动步骤通过转录调控和翻译后修饰对 NLRP3 炎症小体的激活至关重要。

在激活因素的刺激下, K^+ 外流、 Cl^- 外流、 Na^+ 内流、 Ca^{2+} 动员、线粒体功能障碍、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生、线粒体 DNA 释放、溶酶体分解释放金属蛋白酶,为炎症小体的组装和激活提供条件^[7-8]。随后,通过招募含有衔接蛋白的凋亡相关斑点蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CADR domain, ASC) 促进 NLRP3-ASC 复合体形成,暴露的 CARD 与非活性的 pro-caspase-1 的 CARD 部分相互连接,进一步增加 pro-caspase-1 表达,并自催化裂解为 p20 和 p10 两个亚基^[9]。这两个亚基的四聚体形成具有活性的 Caspase-1,进而切割 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18,促进 Caspase-1 依赖性 IL-18 和 IL-1 β 的激活和释放。同时, Caspase-1 将消皮素-D (gasdermin D, GSDMD) 切

割成 GSDMD 的 N-末端和 GSDMD 的 C-末端区域,转移到细胞膜上形成孔隙,引起细胞焦亡,导致成熟炎症细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 通过 GSDMD 孔释放到细胞外环境^[10],参与炎症反应,并调节免疫功能。

1.2 非经典激活途径

与依赖 Caspase-1 经典激活途径不同, NLRP3 炎症小体非经典激活途径是依赖 Caspase-4/5/11 完成的。革兰氏阴性菌进入吞噬细胞,通过降解细菌壁,释放脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)。LPS 结合并刺激小鼠 Caspase-11 或人 Caspase-4/5,导致 Caspases 寡聚化和自切割,从而导致 NLRP3 非典型激活^[11]。活化的 Caspase-11 不能直接切割 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18,但可以水解 GSDMD 生成 GSDMD-N, GSDMD-N 与质膜中的心磷脂、磷酸基肌醇和磷脂酰丝氨酸结合,从而在细胞膜上穿孔,诱导 K⁺ 外流,导致细胞焦亡^[12]。Caspase-4/5/11 激活还促使重要的 ATP 通道中泛连接蛋白-1(Pannexin 1, PANX1)激活,启动 ATP 释放; PANX1 与嘌呤能受体(purinergic receptor P2X, ligand gated ion channel 7, P2X7)相互作用,打开通道,导致钾离子流出,从而激活 NLRP3 炎症小体并诱导 Caspase-1 激活的经典焦亡途径^[13]。因此, NLRP3 炎症小体成为连接典型和非典型焦亡途径的关键纽带。

1.3 NLRP3 的替代激活途径

替代性 NLRP3 炎症小体激活只需一个信号,该途径仅存在于人类单核细胞中,其中 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4) 识别胞外 LPS,通过 Caspase-8/FAS - 相关死亡结构域蛋白(FAS-associated death domain protein, FADD)/受体结合丝氨酸激酶 3(receptor binding serine kinase 3, RIPK3) 信号通路诱导 NLRP3 活化和细胞因子成熟,但是这不能引起 ASC 斑点形成,也不导致细胞焦亡^[14]。此外,载脂蛋白 C3(apolipoprotein C3, ApoC3) 也能激活人单核细胞中 Caspase-8 依赖的替代性 NLRP3 炎症小体, ApoC3 与 TLR2 和 TLR4 相互作用并导致其异质二聚化,然后通过 TLR2/4 及其衔接蛋白 SCIMP(SLP65/SLP76, csk-interacting membrane protein, SCIMP) - 酪氨酸蛋白激酶(tyrosine protein kinase, Lyn) - 脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, Syk) - 瞬时感受器电位阳离子通道(transient receptor potential melastain 2, TRPM2) 轴促进 Ca²⁺ 内流、ROS 产生、NADPH 氧化酶活化和 Caspase-8 激

活^[15]。尽管 Caspase-8 是激活替代 NLRP3 炎症小体的关键上游分子,但其确切机制尚不清楚。

1.4 细胞焦亡启动的其他途径

在特定条件下,受肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、GSDME 高表达或某些化疗药物的影响, Caspase-3 能够诱导 GSDME 相关的焦亡。GSDME 在细胞凋亡和化疗药物诱导的焦亡之间充当了一个关键开关,当 GSDME 高表达时,发生焦亡;在 GSDME 低表达时,凋亡被触发^[16]。此外,除了 GSDMD 和 GSDME 之外, GSDMA/B/C 也在膜穿孔和细胞焦亡中发挥重要作用^[17]。随着研究深入,学者们相继报道了 Caspase-3 依赖途径和 Caspase-free 通路的作用^[18],拓展了对细胞焦亡机制的认识,也为进一步探索焦亡与疾病关系提供了坚实的基础。

2 NLRP3-细胞焦亡与实验性脓毒症肺损伤

肺是脓毒症引起的多器官损害中最易受损的器官,导致炎症反应、氧化应激、线粒体损伤、内质网应激及其引起的坏死、凋亡、焦亡、铁死亡等多种细胞死亡方式^[19-20]。在脓毒症引起 ALI/ARDS 过程中,致病因素(如细菌和病毒攻击、外伤、腹膜炎等)激活循环免疫细胞,使其释放大量炎症介质和细胞因子,损害血管内皮细胞。受损的肺毛细血管内皮细胞,激活肺组织的各类免疫细胞,释放出大量炎症介质,加剧肺部炎症反应。同时,细胞因子介导大量免疫细胞聚集、浸润至肺组织,尤其以中性粒细胞和巨噬细胞积聚为主,过度活化的免疫细胞激活胞内多条信号转导通路,释放大量细胞因子,形成炎症细胞活化与炎症介质释放的恶性循环,最终导致炎症风暴,引起肺组织细胞损伤,破坏肺泡毛细血管内皮屏障结构的完整性,增加肺通透性,导致中性粒细胞浸润和弥漫性肺水肿,发生脓毒症肺损伤^[2]。近年来的实验研究显示, NLRP3-细胞焦亡在脓毒症肺损伤过程中起关键作用。

2.1 实验性脓毒症肺损伤过程中细胞焦亡的生物学特征与启动因素

2.1.1 细胞焦亡的生物学特征

细胞焦亡类似但不同于细胞凋亡,最显著特点是受微生物感染与内源性损伤相关信号的双重激活,依赖于炎性囊泡和炎性 Caspases 参与,从而破坏细胞膜完整性和通透性,导致细胞肿胀、破裂和胞质内容物外泄^[3]。在焦亡过程中,细胞核也发生显

著变化,包括核染色质边缘皱缩、DNA 断裂和核体积的减小^[21]。此外,焦亡细胞会引起 IL-1 β 、IL-18 等大量促炎因子释放,引起过度炎症反应,进一步损伤受损细胞周围组织。同时,影响细胞器的功能和结构,这一变化与细胞死亡信号通路激活和能量代谢紊乱有关^[22]。

2.1.2 细胞焦亡的启动因素

多种因素引起的细胞焦亡参与了脓毒症肺损伤的发生过程。药理抑制剂 (necrosulfonamide, NSA) 是一种小分子化合物,可作为细胞焦亡关键分子之一 GSDMD 的抑制剂。NSA 直接与 GSDMD 的 Cys191 结合,抑制 p30-GSDMD 毒性和 GSDMD-N 端在体外和体内的寡聚化,从而阻止毒性孔形成,抑制 IL-1 β 等炎症因子释放^[23]。这表明 NSA 可以特异性抑制炎症细胞死亡下游的炎性囊泡激活,从而减轻了由 GSDMD 介导的细胞焦亡。补体 C3 是补体激活途径的核心,裂解过程中产生 C3a 和 C3b。补体 C3a-C3aR 轴与 Caspase-11 的相互作用会加剧细胞焦亡程度,而阻断 C3a-C3aR 信号通路可以抑制细胞焦亡的发展,从而减轻脓毒症小鼠肺损伤,这说明补体途径在脓毒症中发挥促焦亡作用^[24]。另外,高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 是一种内源性促炎介质,通过晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end-products, RAGE) 依赖的途径诱导细胞焦亡。在这个过程中, HMGB1 通过 RAGE 作用于巨噬细胞,诱导 HMGB1 动力蛋白依赖性内吞作用,进而启动了一系列细胞和分子事件,包括组织蛋白酶 B (cathepsin, CatB) 激活并从破裂的溶酶体中释放出来,最终形成焦亡小体、激活 Caspase-1,从而导致细胞焦亡^[25]。在众多导致细胞焦亡的因素中, NLRP3-细胞焦亡机制的研究尤为广泛,因此我们更为关注 NLRP3 介导细胞焦亡的发生。

2.2 实验性脓毒症肺损伤过程中发生焦亡的细胞类型

在脓毒症引起的 NLRP3-细胞焦亡中,已发现多种细胞参与了焦亡过程,包括肺实质性细胞 (如肺上皮细胞、肺微血管内皮细胞) 以及免疫细胞 (如巨噬细胞、中性粒细胞)。这些不同类型细胞的焦亡在脓毒症肺损伤中都发挥着重要作用,多种细胞类型的参与使得焦亡过程更加复杂,也为深入理解脓毒症肺损伤的发病机制提供了更多的视角。

2.2.1 肺实质细胞

肺泡上皮细胞损伤是脓毒症肺损伤的结构基

础,由细菌和病毒入侵、酸中毒、高氧或缺氧环境等多种因素引起^[26],通过过度焦亡释放大量促炎因子,加剧了炎症反应,并促使更多的免疫细胞聚集在受损区域,引起炎症瀑布效应。焦亡导致的肺上皮细胞损伤加重了肺泡屏障功能丧失,严重影响气体交换,引发肺水肿与呼吸功能障碍^[27]。研究表明,内源性抗菌肽 (endogenous antimicrobial peptides, LL-37) 对肺上皮细胞具有重要的抗焦亡作用。当肺泡上皮细胞在 LPS 和 ATP 的共同刺激下发生焦亡时, LL-37 表达显著上升,有效减轻炎症反应,从而缓解由于过度焦亡引起的肺损伤^[28]。

内皮细胞焦亡以 Caspase-11 依赖的细胞裂解、GSDMD 激活及促炎细胞因子释放为特征。LPS 激活 Caspase-4/5/11,进而触发焦亡并导致肺内皮屏障破坏及肺损伤的典型症状; Caspase-11 上调在 LPS 诱导内皮细胞焦亡中起核心作用,内皮细胞 Caspase-11 缺失能显著减轻 ALI^[29]。另一方面,长链非编码 RNA OPA 相互作用蛋白 5 反义转录物 1 (OPA-interacting protein 5 antisense transcript 1, OIP5-AS1) 通过 miR-1297/NLRP3 轴加重脓毒症 ALL,敲低 OIP5-AS1 可减轻 LPS 处理的人肺微血管内皮细胞焦亡、炎症反应和氧化应激^[30]。

2.2.2 免疫细胞

肺泡巨噬细胞 (alveolar macrophages, AMs) 持续过度炎症是脓毒症肺损伤发生机制的关键因素之一。LPS 刺激可激活 Caspase-1 和 NLRP3 炎症小体,导致 AMs 焦亡以及 AMs 迅速减少和间质巨噬细胞 (interstitial macrophages, Ims) 浸润,剩余的 AMs 和募集的 IMs 向 M1 型极化^[31]。M1 型巨噬细胞和焦亡的 AMs 释放大量促炎细胞因子和趋化因子,与 AMs 相互作用进一步放大炎症损伤,破坏肺泡内皮和上皮结构^[32]。同时,核蛋白 HMGB1 作为一种 DAMP,通过正反馈机制激活了 NLRP3 和 Caspase-1,促进细胞焦亡发生,加重脓毒症肺损伤^[33]。

中性粒细胞是免疫系统抵御病原体入侵的重要细胞成分。在感染或炎症期间,大量的中性粒细胞从骨髓中逸出,并释放由脱氧核糖核酸、组蛋白、髓过氧化物酶和其他成分组成的颗粒,形成中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs), NETs 可以有效捕获循环中的入侵病原体^[34]。然而,中性粒细胞长时间过度激活会导致脓毒症肺损伤。研究表明,由 NLRP3 介导的细胞焦亡中,高表达的中性粒细胞趋化因子 (C-X-C chemokine

ligand 12, CXCL 12) 诱导中性粒细胞迁移,加重肺损伤^[35]。除了 NLRP3 介导的焦亡,中性粒细胞丝氨酸蛋白酶(neutrophil elastase, ELANE)能够通过不依赖 Caspase1/11 的途径切割半胱氨酸,直接激活 GSDMD,从而触发中性粒细胞焦亡^[36]。

在脓毒症肺损伤中,肺巨噬细胞与中性粒细胞之间存在复杂的相互作用机制。中性粒细胞在激活状态下释放 NETs 不仅作为免疫细胞之间的桥梁,还能诱导巨噬细胞发生焦亡。NETs 增加导致巨噬细胞内部产生大量 ROS,这些 ROS 通过参与 NLRP3 炎症小体的去泛素化和组装过程,触发 Caspase-1 激活以及随后的巨噬细胞焦亡^[37]。另一方面,通过破坏 NETs 或干预 NLRP3 炎症小体相关蛋白的表达,可以有效阻止巨噬细胞的焦亡,从而减轻肺损失^[38]。

2.3 NLRP3-细胞焦亡参与脓毒症肺损伤的信号通路

基于 NLRP3-细胞焦亡在脓毒症肺损伤中的关键作用,学者们揭示了 NF-κB、Janus 激酶 2 (janus kinase 2, JAK2)/信号转导及转录活化因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein

kinase, MAPK) 信号通路在 NLRP3-细胞焦亡参与脓毒症肺损伤中的作用机制(图 1),为靶向 NLRP3-细胞焦亡探寻防治脓毒症肺损伤的新措施发挥了积极作用。

2.3.1 NF-κB 信号通路

在脓毒症患者的外周血单核细胞和肺泡巨噬细胞中,NF-κB 信号被激活,并且与脓毒症的严重程度密切相关^[39]。NF-κB 不仅是脓毒症诱导肺损伤中肺泡损伤与修复的经典信号通路,还是激活 NLRP3 炎症小体的主要转录因子。在脓毒症动物模型中,NF-κB 信号通路通常由细菌感染、LPS 攻击或盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture, CLP) 激活。LPS 引起 NF-κB 中 p65 磷酸化和易位,导致炎症小体相关成分(NLRP3、pro-IL-1β 和 pro-IL-18) 转录上调,进而激活 Caspase-1; 随后, ASC 和 Caspase-1 被招募并组装成炎症复合体, NLRP3 和 IL-1β mRNA 和蛋白表达增加, NF-κB p65 磷酸化增强, IL-1β 和 IL-18 活化,并诱导细胞焦亡。而 NF-κB 抑制剂 BAY11-7082 可降低 pro-caspase-1、pro-IL-1β、NLRP3、剪切的 Caspase-1 表达以及血清、肺组织 IL-1β 和 IL-18 水平^[40-41]。CLP 在引起脓毒症小鼠肺组织损伤的同时,提高了肺组织 p-NF-κB、

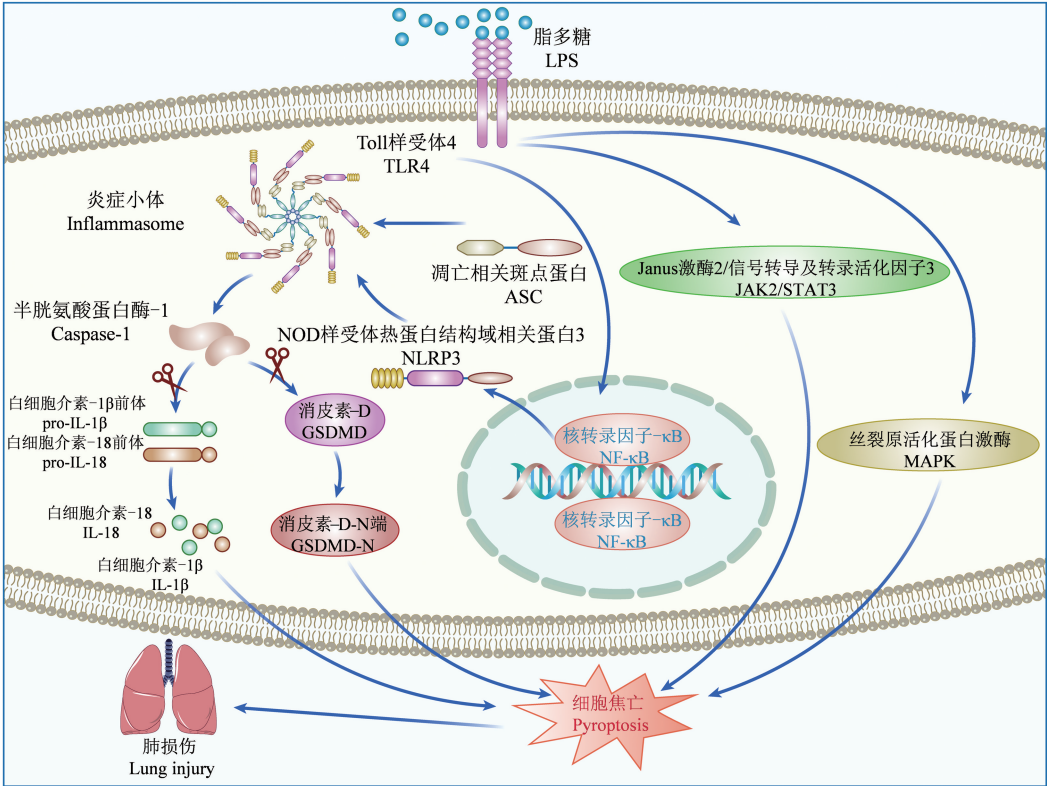


图 1 NLRP3-细胞焦亡在脓毒症肺损伤中的作用
Figure 1 Role of NLRP3-pyroptosis in sepsis-induced lung injury

ASC、NLRP3、Caspase-1 和磷酸化蛋白激酶 B (p-Akt) 水平, Akt 通过增强 NF- κ B 核转位来增加促炎细胞因子的产生, 引起焦亡^[42]。这些结果说明 NF- κ B 参与了 NLRP3-细胞焦亡介导脓毒症肺损伤的发生机制。

2.3.2 JAK2/STAT3 信号通路

在 LPS 诱导肺损伤小鼠模型中, 肺组织 JAK2 和 STAT3 磷酸化显著下降; 促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 在上调 JAK2 和 STAT3 磷酸化的同时, 显著降低了肺干湿比、支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 总蛋白和髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 浓度, 抑制了 NLRP3 炎症小体活化, 降低了 NLRP3 和 IL-1 β mRNA 和蛋白表达, 减少了 IL-1 β 和 IL-18 产生; EPO 有益作用可被细胞表面 EPO 受体 (EPOR) 抑制剂 EMP-9、JAK2 抑制剂 Fedratinib、STAT3 抑制剂 NSC-74859 以及 NLRP3 基因敲除消除。这一结果说明 JAK/STATs 参与了 NLRP3 介导脓毒症肺损伤的发生机制^[41], 但与细胞焦亡的关系仍需要新的证据。

2.3.3 p38 MAPK 信号通路

MAPK 信号通路参与了 LPS 诱导肺组织炎症反应的过程, 包括在肺损伤中发挥关键作用的 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6, 主要是通过 p38 MAPK 信号通路产生的。在 LPS 诱导肺损伤动物模型中, ROS 诱导了 p38 MAPK 磷酸化和 NLRP3 活化, 被激活的 NLRP3 可进一步活化 Caspase-1, 促进成熟的 IL-1 β 和 IL-18 分泌, 引起强烈的炎症反应, 加剧肺部损伤^[43]。多种药物通过阻断 MAPK 途径或磷酸化可抑制 LPS 引起的炎症反应, 阻断 p38 MAPK 可降低内皮细胞或上皮细胞凋亡, 从而保护肺泡-毛细血管屏障^[44]。巨噬细胞焦亡释放促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18, 是 LPS 诱导肺损伤炎症反应失控的部分原因。动物实验和细胞实验证实, LPS 处理伴随着 p38 MAPK 信号通路激活, NLRP3 炎症小体和 IL-1 β 、IL-18 的表达以及 Caspase-1 的裂解显著升高; p38 MAPK 抑制剂 SB203580 显著抑制了肺损伤动物和过度炎症反应, 降低 NLRP3 和 IL-1 β 和剪切的 Caspase-1 表达; SB203580 预处理大鼠 NR8383 巨噬细胞株, 亦可显著降低焦亡细胞的数量和 NLRP3/IL-1 β 表达^[43]。综上所述, 阻断 p38 MAPK 信号通路可能通过抑制巨噬细胞 NLRP3-焦亡改善脓毒症诱导的肺损伤。

在脓毒症肺损伤复杂的发病机制中, 除了上述通路参与 NLRP3-焦亡过程外, 还有多个关键分子在肺损伤的发生和进展中发挥重要作用, 如 RAGE、IL-6、血管生成素 2 (angiopoietin 2, Ang 2) 等^[45]。另外, 激活雷帕霉素靶点 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路能够有效改善内皮细胞焦亡现象, 抑制 Notch 信号通路能减少 M1 型巨噬细胞活化, 减轻脓毒症引起的炎症反应^[46-47]。这些通路和分子在特定实验模型中展现出了它们各自的不同作用, 但大多数研究还是局限于特定模型来探讨特定通路的作用。这些信号分子之间是否存在协同或对抗效应, 以及它们的相对作用强度, 受到多种因素的影响。因此, 要全面理解这些通路和分子在脓毒症肺损伤中的综合作用, 还需要从整体水平进一步研究。揭示这些信号分子或通路之间的作用或机制, 有望为脓毒症肺损伤及相关疾病的治疗带来新的希望。

3 靶向 NLRP3-细胞焦亡治疗脓毒症肺损伤

鉴于 NLRP3 和细胞焦亡在脓毒症肺损伤中的关键作用, 针对 NLRP3 和细胞焦亡的相关信号通路, 探索靶向细胞焦亡的治疗新策略, 有望控制或减轻脓毒性肺损伤, 改善脓毒症患者的预后和生存率, 也将为开发新的药物提供潜在机会。

3.1 药物干预

Physalin B (PB) 是从金登龙 (*P. alkekengi*) 中分离出的一种活性甾体成分。PB 预处理降低脓毒症小鼠的肺湿重/干重比以及血液和 BALF 中的 MPO 活性和 ROS 水平, 降低血液、BALF 和肺组织促炎因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的含量及其 mRNA 表达, 并减轻 LPS 诱导的肺组织炎症细胞浸润。PB 预处理后, PB 可通过清除 ROS 抑制 NLRP3 激活, 抑制了 NF- κ B 和 NLRP3 的活性, 且与 PI3K/Akt 途径有关, 并下调细胞焦亡相关蛋白的表达, 从而显著减轻了脓毒症引起的肺损伤^[48]。

五味子素 (Schisandrin, Sch) 是五味子木脂素的主要成分。Sch 摄入可以减轻脓毒症动物肺组织炎症介质产生和病理损伤; Sch 及 JAK2/STAT3 通路抑制剂 AG490 能抑制细胞 p-JAK2 和 p-STAT3 表达, Sch 预处理显著抑制了 NLRP3 炎症小体激活, 降低了 IL-1 β 、IL-18 和 IL-6 水平, 改善了 LPS 诱导的细胞焦亡^[49]。结果说明 Sch 减轻肺损伤的作用与抑制 NLRP3 和 JAK2/STAT3 炎症通路激活密切

相关。前述研究也表明, EPO 通过 JAK2/STAT3 信号转导通路抑制 NLRP3 炎症小体活化减轻细胞焦亡, 从而缓解 LPS 诱导的肺损伤^[41]。

黄芩苷是从中草药黄芩根中分离得到的主要有效成分。黄芩苷显著降低了脓毒症大鼠肺组织 p38 MAPK、NLRP3 和 Caspase-1 的蛋白表达, 从而减轻细胞焦亡与肺组织损伤; p38 MAPK 特异性阻断剂 SB203580 取得了与黄芩苷相同的结果, 说明黄芩苷减轻 LPS 引起肺损伤的作用是通过抑制 p38 MAPK/NLRP3 实现的^[50]。

GGY4137 是一种缓释硫化氢 (hydrogen sulfide, H₂S) 供体, 腹腔注射 GGY4137 可改善 CLP 小鼠 7 d 生存率, 减少中性粒细胞浸润, 减轻器官损伤, 降低炎症因子产生, 并增加了 BALF 和外周血中抗炎因子水平, 显著抑制肺组织 p-NF- κ B、NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β 和 p-Akt 蛋白表达, 从而降低了 NLRP3 炎症小体活性, 减轻了细胞焦亡^[42]。

4-羟基壬烯酸 (4-hydroxynonenal, HNE) 不仅是脂质过氧化产物, 而且作为一种重要的信号分子, 在生理浓度下, 可以选择性抑制小鼠和人巨噬细胞 NLRP3 炎症小体激活, 抑制炎症反应, 减轻细胞焦亡。HNE 可独立于核因子红细胞 2 相关因子 7 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2) 和 NF- κ B 信号通路, 阻断小鼠巨噬细胞和人外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中 NLRP3 炎症介导的细胞焦亡和 IL-1 β 释放; 亦可直接与 NLRP3 结合, 抑制 NLRP3 与 NEMA 相关激酶 7 (never in mitosis gene a-related kinase 7, NEK7) 的相互作用^[51]。

3.2 针刺干预

足三里穴是足阳明胃经的主要穴位之一, 针刺足三里具有抗炎和免疫调节的作用。肺俞穴则是足太阳膀胱经的重要穴位, 常用于治疗肺疾病。研究显示, 疏波 2 Hz 和密波 15 Hz 的电针刺激脓毒症大鼠的足三里和肺俞穴, 显著降低肺组织损伤评分和肺含水量, 下调肺组织 NLRP3、ASC、pro-caspase-1 和 GSDMD-N 蛋白表达, 降低 IL-1 β 和 IL-18 含量; NLRP3 激活剂抑制了针刺减轻肺损伤及改善相关损伤的良好作用^[52]。结果表明, 电针刺激足三里穴和肺俞穴可能通过抑制 NLRP3 介导的、Caspase-1 依赖的经典细胞焦亡途径, 从而减轻脓毒症大鼠肺损伤。

3.3 NLRP3 抑制剂干预

从 3.1 和 3.2 进展中可以看出, 抑制 NLRP3 介

导的细胞焦亡对于减轻脓毒症肺损伤具有重要作用。因此, 研究 NLRP3 炎症小体的选择性抑制剂成为热点。针对 NLRP3 炎症小体 NACHT 结构域的研究发现, NLRP3 有效抑制剂 CY-09 专注于 NACHT 结构域^[53], 曲尼司特可直接结合 NACHT 结构域, 并通过阻碍 NLRP3 寡聚化而直接抑制 NLRP3 活化^[54]。一些天然植物的有效成分也被证明对 NLRP3 炎症小体有抑制作用, 如冬凌草甲素 (oridonin, Ori) 是 NLRP3 的共价抑制剂, 直接靶向 NLRP3 的 NACHT 结构域^[55], 发挥抗炎作用; 麦角内酯 (ergolide, ERG) 通过不可逆的结合 NLRP3 的 NACHT 结构域, 阻止 NLRP3 炎症小体组装和激活, 从而显著降低脓毒症小鼠的死亡率, 减轻 LPS 诱导的肺损伤^[56]。由于许多抑制剂靶向 NACHT 结构域或干扰 NLRP3 的 ATP 酶活性, NACHT 结构域被认为是 NLRP3 小分子抑制剂最容易发挥作用的靶点, 也成为抗炎药物的开发靶点。

4 总结与展望

NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡在脓毒症肺损伤的发生机制中发挥关键作用, NLRP3 炎症小体活化介导细胞焦亡不同途径在脓毒症肺损伤中的作用仍需进一步详细研究。炎症反应、氧化应激、细胞死亡等均为脓毒症肺损伤的致病因素, NF- κ B、JAK2/STAT3、MAPK 等信号通路参与了 NLRP3 介导的细胞焦亡, 靶向 NLRP3-细胞焦亡及其相关信号通路, 中西医药物、物理方法以及抑制剂的使用发挥了良好的抗脓毒症肺损伤作用, 但这些治疗措施的详细作用机制或靶点还不十分清晰。此外, 针对 NACHT 结构域探寻 NLRP3 炎症小体特异性抑制剂也取得了一些进展, 但这些抑制剂对于脓毒症及其肺损伤的整体作用还需要深入研究。也应看到, 目前靶向 NLRP3-细胞焦亡在脓毒症肺损伤的相关研究多集中在动物实验或细胞实验层面, 如何将这些研究成果转化应用于临床, 开发新的药物, 改善脓毒症患者的预后和生存率, 形成脓毒症肺损伤的防治新策略, 还有很长的路要走。未来可以把针对 NLRP3 炎症小体的药物研发置于优先位置, 通过特异性 NLRP3 抑制手段, 有效地减轻细胞焦亡, 降低脓毒症肺损伤程度。总之, 脓毒症肺损伤是一个复杂的病理生理过程, 单一疗法防治脓毒症肺损伤可能会遇到难以突破的瓶颈, 需多学科合作, 探索新的综合治疗方案和特异性治疗方案。

参考文献:

- [1] RUDD K E, JOHNSON S C, AGESA K M, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017; analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200–211.
- [2] KIM J S, LEE J Y, YANG J W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19 [J]. *Theranostics*, 2021, 11(1): 316–329.
- [3] 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.
- [4] SWANSON K V, DENG M, TING J P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477–489.
- [5] SONG H, ZHAO C, YU Z, et al. UAF1 deubiquitinase complexes facilitate NLRP3 inflammasome activation by promoting NLRP3 expression [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6042.
- [6] REN G, ZHANG X, XIAO Y, et al. ABR01 promotes NLRP3 inflammasome activation through regulation of NLRP3 deubiquitination [J]. *EMBO J*, 2019, 38(6): e100376.
- [7] ESPITIA-CORREDOR J A, BOZA P, ESPINOZA-PEREZ C, et al. Angiotensin II triggers NLRP3 inflammasome activation by a Ca^{2+} signaling-dependent pathway in rat cardiac fibroblast ang-II by a Ca^{2+} -dependent mechanism triggers NLRP3 inflammasome in CF [J]. *Inflammation*, 2022, 45(6): 2498–2512.
- [8] PAN Y G, HUANG M T, SEKAR P, et al. Decoy receptor 3 inhibits monosodium urate-induced NLRP3 inflammasome activation *via* reduction of reactive oxygen species production and lysosomal rupture [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 638676.
- [9] LI S, WANG L, XU Z, et al. ASC deglutathionylation is a checkpoint for NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(9): e20202637.
- [10] KONG X, ZHAO Y, WANG X, et al. Loganin reduces diabetic kidney injury by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 382: 110640.
- [11] CASSON C N, YU J, REYES V M, et al. Human caspase-4 mediates noncanonical inflammasome activation against gram-negative bacterial pathogens [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(21): 6688–6693.
- [12] ZANGIABADI S, ABDUL-SATER A A. Regulation of the NLRP3 inflammasome by posttranslational modifications [J]. *J Immunol*, 2022, 208(2): 286–292.
- [13] PELEGRIN P. P2X7 receptor and the NLRP3 inflammasome: Partners in crime [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 187: 114385.
- [14] HE Y, HARA H, NUNEZ G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(12): 1012–1021.
- [15] GONG T, ZHOU R. ApoC3: an ‘alarmin’ triggering sterile inflammation [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(1): 9–11.
- [16] YAO F, JIN Z, ZHENG Z, et al. HDAC11 promotes both NLRP3/caspase-1/GSDMD and caspase-3/GSDME pathways causing pyroptosis *via* ERG in vascular endothelial cells [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 112.
- [17] DING J, WANG K, LIU W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 111–116.
- [18] ZHOU Z, HE H, WANG K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells [J]. *Science*, 2020, 368(6494): eaaz7548.
- [19] QIAN M, LOU Y, WANG Y, et al. PICK1 deficiency exacerbates sepsis-associated acute lung injury and impairs glutathione synthesis *via* reduction of xCT [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 118: 23–34.
- [20] TANG J, XU L, ZENG Y, et al. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91: 107272.
- [21] LINKERMANN A, STOCKWELL B R, KRAUTWALD S, et al. Regulated cell death and inflammation: an auto-amplification loop causes organ failure [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(11): 759–767.
- [22] CHEN L, DENG H, CUI H, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(6): 7204–7218.
- [23] RATHKEY J K, ZHAO J, LIU Z, et al. Chemical disruption of the pyroptotic pore-forming protein gasdermin D inhibits inflammatory cell death and sepsis [J]. *Sci Immunol*, 2018, 3(26): eaat2738.
- [24] LI Z F, WANG Y C, FENG Q R, et al. Inhibition of the C3a receptor attenuates sepsis-induced acute lung injury by suppressing pyroptosis of the pulmonary vascular endothelial cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 184: 208–217.
- [25] XU J, JIANG Y, WANG J, et al. Macrophage endocytosis of high-mobility group box 1 triggers pyroptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(8): 1229–1239.
- [26] BURGOYNE R A, FISHER A J, BORTHWICK L A. The role of epithelial damage in the pulmonary immune response [J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2763.
- [27] MEYER N J, GATTINONI L, CALFEE C S. Acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet*, 2021, 398(10300): 622–637.
- [28] WANG Q, WEN W, ZHOU L, et al. LL-37 improves sepsis-induced acute lung injury by suppressing pyroptosis in alveolar epithelial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 129: 111580.
- [29] CHENG K T, XIONG S, YE Z, et al. Caspase-11-mediated endothelial pyroptosis underlies endotoxemia-induced lung injury [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(11): 4124–4135.
- [30] LIU Q Y, JIANG X X, TIAN H N, et al. Long non-coding RNA OIP5-AS1 plays an oncogenic role in ovarian cancer through targeting miR-324-3p/NFIB axis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(13): 7266–7275.
- [31] CORRY J, KETTENBURG G, UPADHYAY A A, et al. Infiltration of inflammatory macrophages and neutrophils and

- widespread pyroptosis in lung drive influenza lethality in nonhuman Primates [J]. PLoS Pathog, 2022, 18(3): e1010395.
- [32] LIU B, WANG Z, HE R, et al. Buformin alleviates sepsis-induced acute lung injury via inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis through an AMPK-dependent pathway [J]. Clin Sci, 2022, 136(4): 273–289.
- [33] HOU L, YANG Z, WANG Z, et al. NLRP3/ASC-mediated alveolar macrophage pyroptosis enhances HMGB1 secretion in acute lung injury induced by cardiopulmonary bypass [J]. Lab Invest, 2018, 98(8): 1052–1064.
- [34] HIDALGO A, LIBBY P, SOEHNLEIN O, et al. Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology [J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(13): 2737–2753.
- [35] PENG Y, WU Q, TANG H, et al. NLRP3 regulated CXCL12 expression in acute neutrophilic lung injury [J]. J Inflamm Res, 2020, 13: 377–386.
- [36] KAMBARA H, LIU F, ZHANG X, et al. Gasdermin D exerts anti-inflammatory effects by promoting neutrophil death [J]. Cell Rep, 2018, 22(11): 2924–2936.
- [37] CHEN X, LI Y, QIN L, et al. Neutrophil extracellular trapping network promotes the pathogenesis of neutrophil-associated asthma through macrophages [J]. Immunol Invest, 2021, 50(5): 544–561.
- [38] CUI Y, YANG Y, TAO W, et al. Neutrophil extracellular traps induce alveolar macrophage pyroptosis by regulating NLRP3 deubiquitination, aggravating the development of septic lung injury [J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 861–877.
- [39] CHENG Y J, TIAN X L, ZENG Y Z, et al. Esculetin protects against early sepsis via attenuating inflammation by inhibiting NF-κB and STAT1/STAT3 signaling [J]. Chin J Nat Med, 2021, 19(6): 432–441.
- [40] AN Y, ZHANG H, WANG C, et al. Activation of ROS/MAPKs/NF-κB/NLRP3 and inhibition of efferocytosis in osteoclast-mediated diabetic osteoporosis [J]. FASEB J, 2019, 33(11): 12515–12527.
- [41] CAO F, TIAN X, LI Z, et al. Suppression of NLRP3 inflammasome by erythropoietin via the EPOR/JAK2/STAT3 pathway contributes to attenuation of acute lung injury in mice [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 306.
- [42] LI J, MA J, LI M, et al. GYY4137 alleviates sepsis-induced acute lung injury in mice by inhibiting the PDGFRβ/Akt/NF-κB/NLRP3 pathway [J]. Life Sci, 2021, 271: 119192.
- [43] LI D, REN W, JIANG Z, et al. Regulation of the NLRP3 inflammasome and macrophage pyroptosis by the p38 MAPK signaling pathway in a mouse model of acute lung injury [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(5): 4399–4409.
- [44] XU X, ZHU Q, NIU F, et al. A2BAR activation attenuates acute lung injury by inhibiting alveolar epithelial cell apoptosis both *in vivo* and *in vitro* [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2018, 315(4): C558–C570.
- [45] GONG H, CHEN Y, CHEN M, et al. Advanced development and mechanism of sepsis-related acute respiratory distress syndrome [J]. Front Med, 2022, 9: 1043859.
- [46] PENG F, CHANG W, SUN Q, et al. HGF alleviates septic endothelial injury by inhibiting pyroptosis via the mTOR signalling pathway [J]. Respir Res, 2020, 21(1): 215.
- [47] BAI X, LI J, LI L, et al. Extracellular vesicles from adipose tissue-derived stem cells affect Notch-miR148a-3p axis to regulate polarization of macrophages and alleviate sepsis in mice [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1391.
- [48] ZHONG R, XIA T, WANG Y, et al. Physalin B ameliorates inflammatory responses in lipopolysaccharide-induced acute lung injury mice by inhibiting NF-κB and NLRP3 via the activation of the PI3K/Akt pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 284: 114777.
- [49] LI W, HUANG Q, YU J, et al. Schisandrin improves lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting the inflammatory response *in vivo* and *in vitro* [J]. J Food Biochem, 2022, 46(7): e14141.
- [50] 夏金婵, 从人愿, 袁静, 等. 黄芩苷通过 p38 MAPK/NLRP3 通路对脂多糖诱导大鼠急性肺损伤的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(02): 79–86.
- XIA J C, CONG R Y, YUAN J, et al. Baicalin alleviates LPS-induced acute lung injury in rats through p38 MAPK/NLRP3 pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 28(2): 79–86.
- [51] HSU C G, CHAVEZ C L, ZHANG C, et al. The lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal inhibits NLRP3 inflammasome activation and macrophage pyroptosis [J]. Cell Death Differ, 2022, 29(9): 1790–1803.
- [52] 张昊, 苏乾, 史佳, 等. 电针通过 NLRP3/caspase-1 通路介导的细胞焦亡途径减轻脓毒症大鼠急性肺损伤 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2023, 29(6): 814–818.
- ZHANG H, SU Q, SHI J, et al. Electroacupuncture attenuates acute lung injury induced by sepsis via NLRP3/caspase-1 pathway mediated pyrocytosis pathway [J]. Chin J Surg Integr Tradit West Med, 2023, 29(6): 814–818.
- [53] JIANG H, HE H, CHEN Y, et al. Identification of a selective and direct NLRP3 inhibitor to treat inflammatory disorders [J]. J Exp Med, 2017, 214(11): 3219–3238.
- [54] HUANG Y, JIANG H, CHEN Y, et al. Tranilast directly targets NLRP3 to treat inflammasome-driven diseases [J]. EMBO Mol Med, 2018, 10(4): e8689.
- [55] HE H, JIANG H, CHEN Y, et al. Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti-inflammasome activity [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2550.
- [56] REN M, CHEN J, XU H, et al. Ergolide covalently binds NLRP3 and inhibits NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 120: 110292.

[收稿日期] 2024-02-28