综　述

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.004028

基于NLRP3/Caspase-1信号通路探讨中医药调控细胞焦亡治疗心肌缺血再灌注损伤的研究进展

韩叶蕾[1]，魏东升[1]，李　涵[1]，马艺鑫[2]，吴欣悦[1]，张　哲[3]

（1.辽宁中医药大学第一临床学院，沈阳　110847；2.辽宁中医药大学中医脏象理论及应用教育部重点实验室，沈阳　110847；3.辽宁中医药大学附属医院痰瘀论治血脉病国家中医药管理局重点研究室，沈阳　110032）

【摘　要】急性心肌梗死是全球发病率与死亡率最高的疾病之一。经皮冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary intervention，PCI）后，大部分患者出现严重的心肌损伤症状，称为心肌缺血再灌注损伤（myocardial ischemia-reperfusion injury，MIRI）。如何减少MIRI中心肌细胞死亡及心脏组织损伤，是目前临床上治疗MIRI亟待解决的重大难题。细胞焦亡是一种新型促炎性程序性细胞死亡，其经典途径主要由NOD样受体家族含pyrin结构域蛋白3（NOD-like receptor family pyrin domain containing 3，NLRP3）/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1（cysteinyl aspartate-specific proteinase 1，Caspase-1）信号通路介导。最新研究发现，细胞焦亡与MIRI关系密切，在MIRI的病理进程中发挥关键作用。中医药是我国历史悠久的传统医学，具有多靶点、多途径及毒副作用小等优势，最近许多基础研究发现中药单体及复方可能通过调控细胞焦亡来防治MIRI。因此本文从细胞焦亡角度出发，聚焦其关键信号通路NLRP3/Caspase-1，同时结合中医药探讨中药单体及复方对NLRP3/Caspase-1介导的细胞焦亡干预MIRI的作用机制，旨在从细胞焦亡角度为MIRI的临床研究提供新的治疗思路与方法。

【关键词】中医药；心肌缺血再灌注损伤；NLRP3/Caspase-1信号通路；细胞焦亡；研究进展

【中图分类号】R259.4　　**【文献标志码】**A

Research advances in traditional Chinese medicine treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating pyroptosis based on the NLRP3/Caspase-1 signaling pathway

Han Yelei[1]，*Wei Dongsheng*[1]，*Li Han*[1]，*Ma Yixin*[2]，*Wu Xinyue*[1]，*Zhang Zhe*[3]

（*1.The First Clinical College of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine；2.Key Laboratory of Ministry of Education for the Theory and Application of Visceral Manifestations，Liaoning University of Traditional Chinese Medicine；3.State Administration of Traditional Chinese Medicine Key Laboratory of Phlegm and Stasis Treatment of Blood Vessel Diseases，The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*）

【Abstract】Acute myocardial infarction is one of the diseases with the highest morbidity and mortality rates worldwide. After percutaneous coronary intervention（PCI），most patients develop the symptom of severe myocardial injury called myocardial ischemia-reperfusion injury（MIRI）. How to reduce myocardial cell death and myocardial tissue damage in MIRI is a major problem that needs to be solved for the treatment of MIRI in current clinical practice. Pyroptosis is a novel pro-inflammatory form of programmed cell death，and its classical pathway is mainly mediated by the NOD-like receptor family pyrin domain containing 3（NLRP3）/cysteinyl aspartate-specific proteinase 1（Caspase-1）signaling pathway. The latest studies have shown that pyroptosis is closely associated with MIRI and plays a key role in its pathological process. Traditional Chinese medicine is the traditional medicine of China and has the advantages of multiple targets，multiple pathways，and few side toxic and side effects，and in recent years，many basic studies have found that the monomers and compound prescriptions of Chinese herbs may prevent and control MIRI by regulating pyroptosis. Therefore，from the perspective of pyroptosis，this article focuses on the key NLRP3/Caspase-1 signaling pathway and discusses the mechanism of ac-

作者介绍：韩叶蕾，Email：hanyelei2000@163.com。研究方向：中西医结合治疗心血管疾病。

通信作者：张　哲，Email：pedtrainzhzh7676@163.com。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82105056）；辽宁省教育厅高校基本科研资助项目（编号：LJ242410162028）；国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目（编号：20201A2180）；中药1.1类创新药开发资助项目（编号：2023JH1/11300001）。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20260119.1041.006（2026-01-20）

tion of the monomers and compound prescriptions of Chinese herbs in the treatment of MIRI by regulating pyroptosis mediated by the NLRP3/Caspase-1 signaling pathway, in order to provide new therapeutic ideas and methods for the clinical research on MIRI.

【Key words】traditional Chinese medicine; myocardial ischemia-reperfusion injury; NLRP3/Caspase-1 signaling pathway; pyroptosis; research advances

心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）是世界范围内人类死亡的主要原因，且其发病率和死亡率逐年上升[1]，严重威胁着人类的生命健康安全。急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI）作为CVD常见病和多发病，目前患病率仍处于持续上升阶段，是我国城乡居民死亡的最主要原因之一[2]。及时恢复冠状动脉血流以及减少心肌梗死面积是治疗AMI的主要原则。再灌注治疗是AMI的首选治疗策略，其中直接经皮冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary intervention，PCI）和溶栓治疗已成为使用广泛且成熟的临床治疗手段[3]。然而近年临床观察发现，PCI后的再灌注过程可能引发心肌细胞的进一步死亡与心肌损伤，进而导致患者心脏功能恶化，严重影响治疗效果[4]，这种现象临床上称为心肌缺血再灌注损伤（myocardial ischemia reperfusion injury，MIRI）。心肌缺血再灌注是指心肌梗死患者在重建前发生阻塞，使用再灌注的方法，使阻塞的血管重新恢复血流，但这一过程中可能会导致心肌细胞受到额外的损伤。这种损伤通常发生在PCI术后，血液通过坏死的心肌时，会形成再灌注的损伤，导致细胞坏死的情况增多，可能加重心梗的症状，引起恶性心律失常，并导致严重的并发症，死亡率极高[5]。目前，临床尚缺乏治疗MIRI的有效手段。炎症反应在MIRI的诱发和损伤加重过程中起重要作用，再灌注后，炎症细胞大量募集至局部损伤部位，激活多种下游信号通路，产生大量促炎介质[6]。因此，抑制炎症反应是治疗MIRI的重要手段。

细胞焦亡是一种新型炎症性细胞死亡，主要是由NOD样受体家族含pyrin结构域蛋白3（NOD-like receptor family pyrin domain containing 3，NLRP3）炎症小体诱导的一种裂解程序性细胞死亡形式[7]，在MIRI病理进程中起关键作用。从机制上来说，在体内外各种病理因素刺激下，NLRP3被激活后募集半胱天冬酶-1前体（pro-Caspase-1）以促进其激活，被激活的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1（cysteinyl aspartate-specific proteinase 1，Caspase-1）诱导白细胞介素-1β前体（pro-interleukin-1β，pro-IL-1β）和白细胞介素-18前体（pro-interleukin-18，pro-IL-18）水解成熟，并切割消皮素D（gasdermin-D，GSDMD）释放其N末端结构域（gasdermin D N-terminal domain，GSDMD-N），在细胞膜上形成孔道[8]。由于膜内外渗透压极度不平衡，细胞膜发生肿胀和破裂、促炎因子和细胞内容物从质膜释放到细胞外环境，引发炎症级联反应，过度的细胞焦亡会引起炎症因子风暴导致心脏组织损伤[9]。以NLRP3/Caspase-1经典信号通路介导的细胞焦亡在MIRI患者中高度表达。研究表明，抑制NLRP3/Caspase-1信号通路介导的细胞焦亡可以缓解MIRI并保护心脏组织，这可能成为防治MIRI的新策略和新靶点。因此，本文从NLRP3/Caspase-1信号通路出发，探讨NLRP3/Caspase-1信号通路介导的细胞焦亡在MIRI中的作用机制，并结合中医药治疗对其进行综述，以期为临床防治MIRI提供新的思路与方法。

1 细胞焦亡

1.1 细胞焦亡概述

细胞焦亡是近年来新发现的一种由Gasdermin（GSDM）蛋白家族介导的程序性细胞死亡形式。其显著特征为细胞肿胀，最终导致细胞膜破裂。该过程主要由炎症小体激活触发，通过其特定的信号通路诱导细胞膜穿孔和促炎因子分泌。细胞内容物由此释放至胞外环境，进而引发强烈的炎症级联反应。细胞焦亡在1992年由Zychlinsky A等[10]首次发现，当时该过程被认为是一种由福氏志贺菌诱导感染的巨噬细胞凋亡，其特征是染色质浓缩和脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid，DNA）片段化，在当时被归类为细胞凋亡的范畴。直到2001年，细胞焦亡才首次被命名，被定义为Caspase-1依赖性促炎程序性细胞死亡[11]，又称细胞炎性坏死。2015年，Shi JJ等[12]研究发现GSDMD是参与细胞焦亡发病机制的关键蛋白，该蛋白的发现确立了细胞焦亡的分子基础，揭示了其通过成孔效应介导细胞死亡的独特机制。随后又有研究表明，细胞焦亡本质上是半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（Caspases）家族与GSDM家族共同介导的一种炎性程序性细胞死亡（programmed cell death，PCD）[13]。2018年，细胞死亡命名委员会将细胞焦亡正式定义为一种受调控的细胞死亡形式，其核心机制依赖于GSDM蛋白家族成员在质膜上形成的孔隙[8]，这些孔通常由Caspases蛋白家族激活，其典型特征主要依赖于GSDM蛋白家族。在形态学层面，发生焦亡的细胞呈现出明显的胞体膨胀。在此过程中，细胞表面会形成众多膜泡状突起（即焦亡小体）。随后，质膜完整性逐渐丧失，孔洞结构扩大并最终导致细胞溶解破裂，胞内物质因此外泄，并伴随大量炎症因子释放至细胞外环境。细胞焦亡的主要分子机制为炎症小体的形成以及Caspases和GSDM家族成员的激活。不同于细胞凋亡的“静默”特性，细胞焦亡发生得更快，以细胞破裂和炎症因子释放为其主要特征[14]，既是宿主清除病原体的防御手段，也可能因过度激活导致组织

损伤。

1.2 细胞焦亡途径

细胞焦亡主要分为以下几种途径（图1）。在经典途径中，在氧化应激和炎症因子等各种因素刺激下，细胞受到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）刺激后，激活它们各自细胞内的模式识别受体（pattern recognition receptors，PRRs），如NLRP3、黑色素瘤缺乏因子2（absent in melanoma 2，AIM2）等。目前主要认为NLRP3是导致细胞焦亡的核心炎症小体。NLRP3被激活后，NLRP3的N末端pyrin结构域（pyrin domain，PYD）充当支架，招募含有半胱天冬酶募集结构域（caspase activation and recruitment domain，CARD）的凋亡相关斑点样蛋白（apoptosis-associated speck-like protein containing a card，ASC），其中ASC作为衔接蛋白将NLRP3与pro-Caspase-1连接并组装成炎症小体[15]。随后，pro-Caspase-1通过CARD-CARD结构域相互作用被募集并发生自剪切，形成具有酶活性的Caspase-1[16]。活化的Caspase-1通过剪切pro-IL-1β和pro-IL-18，产生成熟的白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）和白细胞介素-18（interleukin-18，IL-18）并分泌到胞外[17]；同时裂解GSDMD释放其GSDMD-N结构域，该结构域会在细胞膜上形成10~14 nm的寡聚化孔道[18]。质膜孔的形成引起细胞外水分子内流，引发渗透性肿胀并最终导致细胞溶解性死亡。此过程伴随胞内炎症介质和细胞内容物的剧烈释放，是细胞焦亡的典型特征。在非经典途径中，在革兰阴性菌感染时，Caspase-4/5（人源）或Caspase-11（鼠源）可直接识别并结合内化到胞质中的脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）。LPS结合诱导Caspase-4/5/11发生寡聚化和自激活，活化的Caspase-4/5/11同样可以剪切GSDMD，引发细胞焦亡[12]。与经典途径不同的是，目前研究只发现了人源的Caspase-4/5具有识别pro-IL-18并使其成熟的能力，而鼠源的Caspase-11无法对其进行识别[19]，且Caspase-4/5/11是否能识别pro-IL-1β并使其激活尚未可知。现有的数据表明，钾/钙流在调节非经典炎症小体的激活中发挥重要作用，然而有趣的是，在非经典途径中还可通过某种未知途径间接激活NLRP3炎症小体，进而导致Caspase-1的激活[20]，这表明2种途径之间可能存在相互串扰，其具体作用机制有待进一步深入研究。以上2种途径，是最早被发现的2种细胞焦亡途径。近年来，随着细胞焦亡的定义及相关机制不断完善，细胞焦亡的另一种途径随即被发现。一直以来，Caspase-3被认为是介导细胞凋亡的关键蛋白，但是在最近的研究中发现在化疗药物或者肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）的诱导下，活化的Caspase-3/8能特异性切割消皮素E（gasdermin E，GSDME），产生一个消皮素E-N末端片段（gasdermin E N-terminal domain，GSDME-N），其N端结构域同样会在细胞膜上打孔[21]，这些孔允许水和离子进入细胞，导致细胞扩大并最终破裂。Caspase-8通常被认为是Caspase-3的上游激活剂，由Caspase-3/8引发的细胞焦亡被称为不完全焦亡（incomplete pyroptosis）[22]，之所以不完全是因为该过程没有焦亡关键因子IL-1β的释放，取而代之的是IL-1α的分泌。此外，又有研究发现杀伤细胞颗粒酶B（Granzyme B，GZMB）能够直接在靶细胞内切割GSDME，其切割位点与Caspase-3相同，从而启动一种不依赖于Caspase家族的焦亡通路[23]。这一机制的发现刷新了细胞焦亡的定义，改写了焦亡只能经Caspase家族活化的理论。2020年，邵峰院士团队首次揭示了细胞毒性淋巴细胞所分泌的颗粒酶A（Granzyme A，GZMA）在Lys229/Lys244位点切割消皮素B（gasdermin B，GSDMB）同样可以诱发细胞焦亡[24]，再次证实细胞焦亡的发生可以不依赖于Caspases家族活化。在上述几种途径中不难发现，Caspases家族可以没有，但是GSDM家族必须存在。因此，GSDM家族被称为细胞焦亡的最终执行分子，其打孔功能是细胞焦亡发生的必要条件。

2 NLRP3/Caspase-1信号通路对细胞焦亡的调控

2.1 NLRP3/Caspase-1信号通路的生物学特性

2.1.1 NLRP3 NLRP3是一种模式识别受体，是NOD样受体（nod-like receptors，NLRs）家族的核心成员。该蛋白主要由3个结构域组成：位于C末端的富含亮氨酸重复序列结构域（leucine-rich repeat，LRR），中央部分的核苷酸结合与寡聚化结构域（NACHT）和N端的PYD结构域[25]。C端LRR结构域主要用于识别外界刺激并与外源分子相互作用，介导NLRP3蛋白的炎症信号传导。中间NACHT结构域主要介导腺嘌呤核苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP）结合水解以提供能量，并驱动NLRP3分子发生寡聚化，这是炎症小体组装的关键步骤。PYD结构域主要功能是介导下游蛋白间相互作用，参与NLRP3蛋白与其他蛋白的相互作用，特别是在炎症小体组装和信号传导中发挥关键作用。在NLRP3完成自身寡聚化后，其PYD结构域通过与接头蛋白ASC上的PYD结构域发生同型结构域相互作用，实现与ASC的结合[26]。随后ASC通过其CARD结构域募集pro-Caspase-1。自首次发现以来，炎性小体研究已成为先天免疫研究的主要重点之一。NLRP3除在白细胞中表达外，在心肌细胞中也广泛表达[27]。NLRP3可以被许多PAMPs和DAMPs激活，并与其他蛋白结合，从而激活下游信号通路[28]。NLRP3炎性小体的形成作为信号级联反应，主要由3个典型部分组成：传感器、适配器和效应器，分别为NLRP3、ASC和pro-Caspase-1[29]。当细胞受到外界刺激时，NLRP3会被激活，进而募集ASC，随后招募pro-Caspase-1以组装炎性小体[30]。炎症小体的形成促使pro-Caspase-1发生自我剪切，激活成为具有活性的Caspase-1。活化的Caspase-1可以进一步切割无活性的前体蛋白IL-1β和IL-18，使其转化为成熟的IL-1β和IL-18并释放到细胞外，引发强烈的炎症反应。

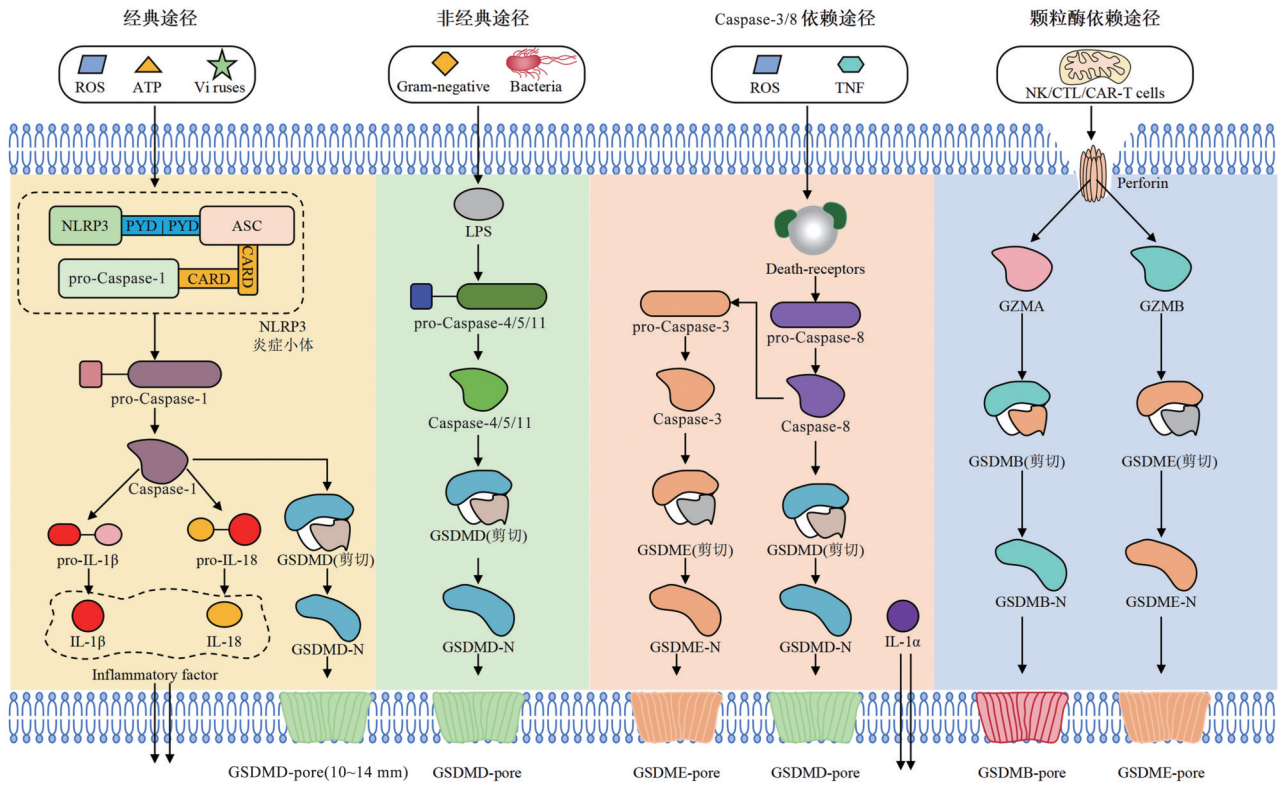


图 1　细胞焦亡的不同作用途径

2.1.2　Caspase-1　Caspase-1 是 Caspases 家族的重要成员，也称为 IL-1β 转换酶，是炎症反应的核心执行者，也是第一个被发现的哺乳动物半胱天冬酶，主要以无活性的酶原（pro-Caspase-1）形式存在[31]。Pro-Caspase-1 是炎症小体的核心效应分子，含有 N 端 CARD 结构域和 C 端催化结构域[32]，CARD 结构域介导与炎症小体的相互作用，催化结构域负责底物切割。在炎症小体复合物中，无活性的 pro-Caspase-1 被募集并通过自身催化激活，转化为具有酶活性的成熟 Caspase-1，其活化形式以异源四聚体构象存在[33]。作为炎症小体的下游效应蛋白酶，Caspase-1 最著名的功能是切割并激活 2 种关键的促炎细胞因子前体 pro-IL-1β 和 pro-IL-18[34]，使其水解成熟。成熟的 IL-1β 和 IL-18 是强大的炎症介质，可引起强烈的炎症因子风暴。同时，作为启动细胞焦亡的核心效应分子，成熟的 Caspase-1 能够特异性切割 GSDMD。此切割过程释放出 GSDMD 的 N 末端片段，该片段具备成孔特性。随后，GSDMD-N 在质膜上发生寡聚化，形成跨膜孔道，最终瓦解细胞膜的完整性，驱动细胞焦亡的发生。

综上，细胞焦亡主要依赖于 Caspase-1 的激活，而 Caspases 家族是程序性细胞死亡的关键调节因子[35]。在细胞焦亡过程中，半胱天冬酶激活的级联反应介导信号转导，而当活化的半胱天冬酶裂解 GSDMD 时，就会引发细胞焦亡。Caspase-1 在细胞焦亡、炎症反应和免疫防御中发挥核心作用。它通过调控促炎细胞因子的成熟和释放，以及诱导细胞程序性死亡，参与多种病理生理过程。

2.2　NLRP3/Caspase-1 信号通路介导的细胞焦亡经典机制的传导

在细胞焦亡的几种调控途径中，NLRP3/Caspase-1 信号通路是被公认的最为经典的核心途径。当细胞感知病原入侵或损伤相关刺激后，胞内 NLRP3 蛋白招募衔接蛋白 ASC 及 pro-Caspase-1，组装形成多蛋白聚合体——NLRP3 炎症小体复合物。在该复合物内，pro-Caspase-1 经由自我催化过程被激活，转化为具备酶活性的成熟 Caspase-1[16]。随后，活化的 Caspase-1 对 GSDMD 进行切割，产生具有活性的 GSDMD-N。这些 GSDMD-N 片段定位于细胞质膜，通过寡聚化组装成跨膜孔道。孔洞的形成导致离子梯度失衡，胞外水分子大量内流，引发显著的细胞肿胀，最终致使质膜破裂[18]，伴随着细胞膜的溶解，胞内组分释放至胞外环境，进而驱动强烈的炎症级联反应，引发细胞焦亡。

3　NLRP3/Caspase-1 介导的细胞焦亡与 MIRI

近年来，随着研究的不断深入，大量研究发现细胞焦亡作为一种新型程序性细胞死亡方式，与许多心血管疾病的发生发展密切相关[36]，如缺血再灌注损伤，动脉粥样硬化，扩张型心肌病，急性心肌梗死，心衰等。目前研究表明，NLRP3/Caspase-1 信号通路可以调控细胞焦亡，加重 MIRI，诱导氧化应激[37]。在 MIRI 病理进程中，大量活性氧（reactive oxygen species，ROS）产生是导致 NLRP3 炎症小体激活的关键信号。ROS 水平升高可以激活 NLRP3 并诱导细胞焦亡，而阻断

ROS的产生可抑制NLRP3依赖性焦亡。ROS作为NLRP3炎性小体激活的上游信号，可上调NLRP3和pro-Caspase-1等蛋白的转录表达，为炎症小体的激活提供物质基础[38]。NLRP3炎症小体被激活后，活化的Caspase-1切割GSDMD释放其N段结构域，GSDMD-N在细胞膜打孔，释放大量的IL-1β和IL-18并导致细胞破裂。IL-1β是强效的促炎因子，可激活血管内皮细胞并上调黏附分子的表达，招募更多中性粒细胞等炎性细胞浸润心肌组织，激活更多周围细胞发生焦亡，最终引发“炎症风暴”，导致心肌损伤范围从缺血核心区向边缘区扩展。当心肌细胞发生焦亡时，不仅会直接损害心肌收缩功能，减少心肌细胞的存活数量[39]，而且会在细胞内容物释放时释放DAMPs，引发和加剧炎症反应。这种炎症反应阻碍了心肌的修复和再生，进一步损伤心功能。

细胞焦亡是连接MIRI与致命性炎症反应的关键桥梁，通过NLRP3-Caspase-1-GSDMD信号轴，将初始的缺血缺氧信号转化为爆发性的炎症输出，造成严重心脏功能障碍。Liu SL等[40]研究发现E3泛素连接酶膜关联RING-CH蛋白2（membrane-associated RING-CH protein 2，MARCH2）通过负性调节PGAM5/MAVS/NLRP3轴进而抑制NLRP3炎性小体激活和心肌细胞焦亡缓解MIRI。另有研究发现，细胞焦亡与MIRI的其他机制（如氧化应激、钙超负荷、坏死性凋亡和细胞凋亡）一起参与MIRI的发展[41]，通过调节影响MIRI的不同途径之间形成交织的串联。深入阐明细胞焦亡在MIRI中的精细调控网络，以及与其他细胞死亡形式的相互作用，对于全面理解MIRI的病理生理机制至关重要。综上，以NLRP3、GSDMD、Caspase-1、IL-1β以及IL-18等细胞焦亡相关蛋白为切入点深入探讨其在MIRI中的作用机制，并寻找新的药物靶点防治MIRI具有重大意义。

4 中医药调控NLRP3/Caspase-1信号通路介导的细胞焦亡干预MIRI

MIRI在中医理论中属“胸痹”“心悸”“真心痛”等范畴，其病机以“本虚标实”为核心。程丑夫教授认为，MIRI属本虚标实之证，本虚以气虚为主，标实以气滞、瘀血、痰热为主[42]。本虚为心气虚衰，心气不足则血行无力，心脉失养，发为胸闷、气短；标实为痰瘀互结与热毒内蕴，再灌注后氧自由基及炎症因子等“内生毒邪”壅阻脉络，加重气血运行障碍，与西医“氧化应激-炎症级联反应”机制高度契合。中医治疗以“扶正祛邪”为纲，多法联用，如温阳活血、益气活血、行气通络、涤痰散结、解毒活血等方法[43]。综上，中医通过多靶点整体调节，为MIRI提供了独特的防治思路。

在整体观念和辨证论治的中医指导思想下，中医药的“多点显效，协同增效”和低毒性，使其在治疗和预防MIRI方面拥有其独特先天优势。研究表明，NLRP3/Caspase-1信号通路所介导的细胞焦亡经典依赖途径在MIRI的病理进程中发挥关键作用，许多中药单体及中药复方对该机制起到调控作用。中医药凭借其多成分、多靶点、多通路、毒性小的优势及其中医辨证论治和整体观念的指导思想，结合现代医学研究方法和技术手段，使其在治疗MIRI方面有着较为显著的优势，具有良好应用前景。目前，关于中药单体及中药有效活性成分、中药复方及制剂防治MIRI的研究越来越多，涉及多种作用途径。以下将从中药单体、中药复方、实验模型及作用途径对近几年相关研究进行归纳总结，旨在为中西医结合防治MIRI提供基础理论支撑。

4.1 中药单体及有效成分

4.1.1 黄酮类 香青兰总黄酮（total flavonoids of dracocephalum moldavica，TFDM）是从唇形科植物香青兰的干燥地上部分提取得到的一类黄酮类化合物的总称，可通过抗氧化、抗炎、抗细胞死亡和改善微循环等多重途径，发挥心脏保护作用。马祖文等[44]通过建立H9c2心肌细胞缺氧/复氧（hypoxia/reoxygenation，H/R）模型，探究了TFDM对MIRI的作用机制。结果显示，TFDM处理可剂量依赖性地下调NLRP3、Caspase-1及GSDMD蛋白的表达水平，显著抑制NLRP3炎症小体的活化。此外，TFDM还通过抑制Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）/核因子κB（nuclear factor kappa B，NF-κB）信号通路，降低磷酸化p65（p-p65）和ASC蛋白的表达，进一步抑制炎症小体的启动阶段。柚皮苷是一种天然的黄酮类化合物，主要来源于枳壳、化橘红等中药，具有抗炎抗氧化及调节血脂的功效。研究发现柚皮苷可明显减少MIRI大鼠中细胞焦亡效应分子GSDMD及其上游分子Caspase-1的蛋白表达水平，以及炎症小体通路标志物ASC、IL-1β和IL-18的水平，抑制细胞焦亡的发生[45]。黄芩素（scutellarin，Scu）是从唇形科植物黄芩的干燥根中提取的一种黄酮类化合物，可通过直接抑制NLRP3炎症小体激活治疗心血管疾病。通过体内外实验研究发现Scu可显著降低心肌组织中NLRP3、Caspase-1及IL-1β的蛋白表达水平并激活Akt磷酸化抑制雷帕霉素机制靶标复合物1（mechanistic target of rapamycin complex 1，mTORC1）信号通路（表现为Raptor、HK1及p-p70S6K蛋白表达下降），进而抑制NLRP3炎症小体的活化[46]。

4.1.2 皂苷类 黄芪甲苷是一种三萜皂苷类化合物，是中药黄芪中最主要、研究最广泛的活性成分之一，通过抗凋亡、抗炎、抗氧化、调节自噬和保护线粒体等多重机制，在MIRI中展现出强大的心脏保护潜力。Tian WC等[47]研究发现黄芪甲苷Ⅳ通过调节肠道菌群和抑制细胞焦亡，显著改善多柔比星（doxorubicin，DOX）暴露小鼠的心脏功能并减轻心肌损伤；显著抑制Caspase-1、N-GSDMD、Caspase-3和N-GSDME的蛋白水平；并逆转DOX诱导的小鼠沉默信息调节因子1（sirtuin 1，SIRT1）下调和小鼠中NLRs家族热蛋白结构域的激活。薯蓣皂苷是一种植物源性皂苷元，在心血管保护、抗氧化、抗炎和抗肿瘤等方面展现出显著潜力。蒋先训等[48]通过结扎大鼠左冠状动脉前降支建立MIRI模型，探究了薯蓣皂苷元的心肌保护机制。研究结果显示，与模型组相比，薯

薯皂苷元显著降低了大鼠心肌组织中NLRP3、Caspase-1、ASC及IL-1β的蛋白表达水平均及血清炎症因子IL-6、IL-1β及TNF-α的含量，改善了大鼠心功能指标，并减少了心肌梗死面积。

4.1.3 萜类 积雪草苷是积雪草中的一种三萜类化合物，具有抗炎抗氧化及神经保护等功效。卞芬兰等[49]通过体内外实验发现，积雪草苷能够通过抑制NLRP3炎症小体的激活，下调NLRP3、Caspase-1、ASC、GSDMD、GSDMD-N、IL-1β和IL-18等蛋白的表达，抑制细胞焦亡从而改善MIRI大鼠症状及H/R导致的心肌细胞损伤。Luan F等[50]研究表明肉桂醛通过抑制NLRP3炎性小体活化和GSDMD介导的心肌细胞焦亡，下调NLRP3、pro-Caspase-1、Caspase-1和ASC等蛋白以及mRNA的表达，保护心肌细胞免受MIRI的侵害。李林等[51]通过构建大鼠MIRI模型及H9c2心肌细胞H/R模型，发现山楂酸干预可显著降低MIRI大鼠心肌组织中NLRP3、ASC及GSDMD-N的蛋白表达水平。分子对接结果显示山楂酸可直接与NLRP3蛋白的PYD结构域结合，极有可能通过抑制NLRP3炎症小体组装，从而阻断Caspase-1活化及GSDMD介导的细胞焦亡。Li HY等[52]研究发现栀子苷可以促进AMPK磷酸化以激活心肌能量代谢并降低NLRP3、ASC、N-GSDMD和裂解的Caspase-1、IL-1β、IL-18的基因和蛋白表达水平，其机制可能是通过降低了硫氧还蛋白相互作用蛋白（thioredoxin-interacting protein，TXNIP）的表达水平，进而削弱了TXNIP和NLRP3之间的相互作用来抑制心肌细胞焦亡。朱宝安和郑亚萍[53]研究表明白芍总苷可能通过下调NLRP3、Caspase-1、IL-1β、ASC蛋白表达，减少心肌细胞焦亡和Caspase-1介导的炎症激活来抑制MIRI。Wang FY等[54]研究发现青蒿素能显著抑制心脏自噬，改善线粒体电子传递链活性，同时抑制NLRP3炎症小体激活保护心脏组织。

4.1.4 醌类 丹参酮ⅡA是一种来源于中药丹参的菲醌类化合物，具有活血化瘀、改善血循环等功效。Li D等[55]研究表明丹参酮ⅡA（15 mg/kg灌胃预处理7 d）可通过显著降低MIRI大鼠心肌组织中NLRP3、Caspase-1蛋白表达水平，同时抑制血清IL-1β、IL-18含量并调节脾脏CD4⁺T细胞中Th17/Treg分化平衡，从而减轻心肌组织炎症浸润和梗死面积，改善心功能指标。Ye BZ等[56]研究发现大黄素通过减少ROS的产生来抑制TLR4的表达，并通过降低TLR4、髓样分化初级反应蛋白88（myeloid differentiation primary response 88，MyD88）、NF-κB和NLRP3炎性小体的表达来降低GSDMD-N的表达进而抑制细胞焦亡，显著提高了体外细胞存活率并减小了体内心肌梗死的大小。

4.1.5 生物碱类 川芎嗪是从传统活血药川芎中发现的代表性活性成分，其本质是一种四甲基吡嗪，具有扩张血管、改善微循环、抗氧化等功效。Wang K等[57]研究证明川芎嗪可通过增加心肌细胞自噬水平，上调自噬标志蛋白Beclin1、LC3等蛋白的表达，进而抑制NLRP3炎症小体组装及Caspase-1活化，减少IL-1β、IL-18等炎症因子的释放，从而改善小鼠MIRI造模与H9c2心肌细胞氧糖剥夺/恢复（oxygen-glucose deprivation/recovery，OGD/R）造模后所引起的心肌损伤。

4.1.6 苯丙素类 研究发现，肉桂酸可以抑制MIRI大鼠心肌组织中NLRP3炎症小体激活（NLRP3、pro-Caspase-1、Caspase-1、ASC蛋白及mRNA表达下调），并减少GSDMD及IL-1β、IL-18成熟释放，从而抑制心肌细胞焦亡，改善心肌超微结构损伤，缩小心肌梗死面积并降低血清心肌酶水平[58]。Wei XH等[59]研究发现丹酚酸B可上调去乙酰化酶3（sirtuin 3，SIRT3）恢复线粒体功能，降低NLRP3、ASC、Caspase-1和GSDMD等蛋白的表达，抑制氧化应激和炎症反应，减少心肌梗死面积，并恢复心肌形态减轻MIRI。Xiao B等[60]研究发现β-细辛醚能有效减少MIRI后心肌梗死面积，并降低血清中IL-1β的浓度减轻炎症反应，其机制可能与抑制NLRP3/Caspase-1信号通路及心肌细胞焦亡有关。

4.1.7 多糖类 Gao Y等[61]研究发现枸杞多糖可以通过上调核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）/血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）信号通路，并促进细胞质Nrf2蛋白进入细胞核激活HO-1蛋白进而抑制细胞焦亡相关蛋白的表达，保护H/R诱导的H9c2心肌细胞焦亡。

4.1.8 其他类 pubescenoside A属于苯乙醇苷类化合物，是从肉苁蓉中提取的一种活性成分。Cheng YY等[62]研究发现pubescenoside A不仅能够诱导Nrf2信号通路，还可以修饰Keap1的Cys77和Cys434残基以抑制Nrf2的泛素化并激活抗氧化酶从而减轻MIRI，在体外保护心肌细胞免受OGD/R诱导的细胞损伤。另有研究发现，pubescenoside A[63]可能通过调节热休克蛋白70（heat shock protein 70，HSP70）与组织蛋白酶B（cathepsin B，CTSB）竞争性结合以抑制NLRP3炎性小体的激活来发挥对心脏保护作用。肉桂酸乙酯是一种脂类化合物，研究发现肉桂酸乙酯可能通过抑制NLRP3炎性小体激活，减轻心肌损伤及缺血再灌注后大鼠的炎症反应改善心肌功能[64]。见表1。

4.2 中药复方及制剂

4.2.1 活血化瘀类 研究发现，丹参汤预处理后的骨髓间充质干细胞外泌体中miR-93-5p表达显著上调，可通过靶向抑制TXNIP蛋白表达，进而抑制NLRP3炎症小体活化、Caspase-1切割和GSDMD蛋白表达，从而显著减轻H9c2心肌细胞H/R模型损伤和大鼠MIRI模型中的心肌细胞焦亡和炎症反应，减轻缺血再灌注引起的心肌细胞损伤[65]。Yang YM等[66]研究发现桃红四物汤通过增加自噬体的数量，上调LC3等自噬相关蛋白的表达，抑制NLRP3等炎症因子的释放进而保护心脏免受缺血再灌注损伤。Cao C等[67]通过生信分析及体内动物实验验证活心丸可通过抑制TLR4/NFκB/NLRP3信号通路抑制氧化还原反应和减少炎症反应改善大鼠MIRI。另有研究发现柴胡三参胶囊可显著降低血清中肌酸激酶同工酶MB（creatine kinase-muscle/brain，CK-MB）、乳酸

表1 中药单体及有效成分通过调控细胞焦亡干预MIRI的作用机制

中药有效成分	来源	实验模型	作用机制	参考文献
香青兰总黄酮	香青兰	H9c2心肌细胞	抑制NLRP3炎症小体，下调TLR4/NF-κB信号通路	[44]
柚皮苷	骨碎补、化橘红	SPF级雄性SD大鼠	抑制NLRP3炎性小体	[45]
黄芩素	黄芩	SD大鼠/H9c2心肌细胞	抑制NLRP3炎症小体	[46]
黄芪甲苷Ⅳ	黄芪	C57BL/6小鼠	调控SIRT1/NLRP3，抑制心肌细胞焦亡	[47]
薯蓣皂苷	山萆薢	SPF级雄性SD大鼠	抑制NLRP3/Caspase-1信号通路	[58]
积雪草苷	积雪草	SD大鼠/H9c2心肌细胞	抑制NLRP3炎症小体	[49]
肉桂醛	肉桂	雄性SD大鼠	抑制NLRP3炎性小体活化及GSDMD介导的心肌细胞焦亡	[50]
山楂酸	山楂	H9c2心肌细胞	抑制炎性反应和细胞焦亡	[51]
栀子苷	栀子	雄性C57BL/6J小鼠/H9c2细胞/新生大鼠心室肌细胞（NRVMs）	激活AMPK信号通路，抑制NLRP3/Caspase-1信号通路，抗细胞焦亡	[52]
白芍总苷	白芍	SD乳鼠原代心肌细胞	抑制心肌细胞焦亡和Caspase-1介导的炎症激活	[53]
青蒿素	青蒿	SD大鼠	抑制NLRP3炎症小体	[54]
丹参酮ⅡA	丹参	SD大鼠	抑制NLRP3/Caspase-1信号通路，抑制Th17细胞分化	[55]
大黄素	大黄	SD大鼠/大鼠原代心肌细胞	抑制TLR4/MyD88/NF-κB/NLRP3信号通路，抗细胞焦亡	[56]
川芎嗪	川芎	C57BL/6小鼠/H9c2心肌细胞	增强自噬，抑制NLRP3炎症小体激活	[57]
肉桂酸	肉桂	雄性SD大鼠	抑制NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号通路	[58]
丹酚酸B	丹参	SD大鼠/H9c2心肌细胞	上调SIRT3恢复线粒体功能，抑制NLRP3炎症小体	[59]
β-细辛醚	石菖蒲	SD大鼠	抑制NLRP3/Caspase-1信号通路，抑制细胞焦亡	[60]
枸杞多糖	枸杞	H9c2心肌细胞	上调Nrf2/HO-1信号通路，抑制心肌细胞焦亡	[61]
pubescenoside A	毛冬青	C57BL/6小鼠/H9c2细胞/ RAW264.7巨噬细胞/小鼠原代心肌细胞	诱导Nrf2信号通路，抑制NLRP3炎症小体激活	[62]
pubescenoside A	毛冬青	C57BL/6小鼠/ H9c2细胞/原代心肌细胞	抑制NLRP3炎症小体	[63]
肉桂乙酸乙酯	肉桂	SD大鼠	抑制NLRP3/Caspase-1信号通路，抗细胞焦亡	[64]

脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）、IL-18和IL-1β水平，减少心肌组织中ROS含量和细胞焦亡率，并下调TXNIP、NLRP3、Caspase-1和GSDMD的蛋白与mRNA表达[68]。赵宏月等[69]研究发现益脉颗粒可降低NLRP3、Caspase-1、IL-1β、GSDMD、TLR4等蛋白的表达，减少炎症浸润并显著改善高脂合并MIRI大鼠血脂及心肌损伤情况。萧闵等[70]研究发现金香丹预处理可显著降低MIRI大鼠心电图ST段抬高幅度及心肌组织中CK和LDH活性，并减少细胞凋亡。Western blot和定量聚合酶链式反应（quantitative polymerase chain reaction，qPCR）结果显示，金香丹能够显著下调NLRP3、Caspase-1和IL-1β的蛋白和mRNA表达，阻断炎症反应，抑制心肌细胞凋亡，缓解MIRI。Wang YQ等[71]研究发现脑心通可显著改善心功能、减小梗死面积，并抑制NLRP3炎症小体活化，同时减少M1型巨噬细胞极化与中性粒细胞浸润，表明其作用机制可能通过抑制NLRP3炎症小体激活及免疫细胞调控发挥心脏保护作用。

4.2.2 温阳化饮类 苓桂术甘汤为汉代张仲景的《伤寒杂病论》中的经典名方，具有温阳化饮、健脾利湿的功效。近代研究发现，其在心血管疾病治疗中效果显著。研究发现苓桂术甘汤含药血清可显著降低LPS-ATP诱导的心肌细胞中LDH和IL-1β释放，抑制细胞凋亡与焦亡，并降低NLRP3、ASC、Caspase-1和GSDMD的mRNA与蛋白表达，进而逆转LPS-ATP诱导的H9c2心肌细胞焦亡[72]。

4.2.3 补益气血类 杨燕玲等[73]研究发现大鼠MIRI损伤之后发生了较为明显的细胞焦亡，益心方能够降低NLRP3、pro-Caspase-1、GSDMD-FL、GSDMD-N等细胞焦亡相关蛋白的表达，减轻大鼠MIRI后心肌纤维化程度保护心脏组织。Li M等[74]通过网络药理学和实验药理学验证芪参益气滴丸可减少自噬通量，并激活PI3K/Akt-mTOR信号通路抑制过度自噬缓解MIRI。同时，抑制NLRP3炎性小体的激活和组装，从而抑制细胞焦亡并减少了炎性浸润和胶原纤维沉积保护心脏组织。

4.2.4 清热解毒类 Cui WW等[75]研究发现四妙勇安汤能够减轻心脏纤维化，上调LC3等自噬相关蛋白的表达激活自噬并抑制NLRP3、Caspase-1等细胞焦亡相关蛋白的表达保护心脏组织；后续另有课题组研究发现[76]加味四妙勇安汤可通过减少ROS的产生抑制氧化应激和炎症因子释放，进而缓解MIRI。相比于前者后者增加了一味补气养阴药西洋参，因MIRI的基本发病机制是“本虚标实”，故增加了该方的补气养阴功效，正如《黄帝内经》所云：“正气内存，邪不可干。”见表2。

表2 中药复方及制剂通过调控细胞焦亡改善MIRI的作用机制

名称	组成	实验模型	作用机制	参考文献
丹参汤	丹参、檀香、砂仁	SD大鼠/H9c2心肌细胞	上调miR-93-5p，抑制TXNIP/NLRP3/Caspase-1信号通路	［65］
桃红四物汤	桃仁、红花、当归、川芎、白芍、熟地黄	雄性C57BL/6小鼠	增强自噬，抑制NLRP3炎症小体	［66］
活心丸	灵芝、人参、人工麝香、熊胆、红花、牛黄、珍珠、附子、蟾酥、冰片	SD大鼠	抑制TLR4/NFκB/NLRP3信号通路，抗炎	［67］
柴胡三参胶囊	柴胡、法半夏、党参、丹参、苦参、黄连、青蒿、甘草	SPF级雄性SD大鼠	下调ROS/TXNIP/NLRP3信号通路，抑制心肌细胞焦亡	［68］
益脉颗粒	黄芪、红花、桃仁、瓜蒌、清半夏、人参、白术、茯苓、炙甘草等	SD大鼠	抑制细胞焦亡，抗炎	［69］
金香丹	延胡索、青木香、郁金、降香、丹参	SPF级雄性SD大鼠	抑制NLRP3炎症小体	［70］
脑心通	黄芪、赤芍、丹参、当归、川芎、桃仁、红花、乳香、没药、鸡血藤、牛膝、桂枝、桑枝、地龙、全蝎、水蛭	雄性C57BL/6小鼠	抑制NLRP3炎症小体及巨噬细胞极化	［71］
苓桂术甘汤	茯苓、桂枝、白术、甘草	H9c2心肌细胞	抑制NLRP3/Caspase-1信号通路	［72］
益心方	黄芪、川芎、丹参、红景天、当归、香附、桂枝	Wistar大鼠	抑制NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号通路，抑制细胞焦亡	［73］
芪参益气滴丸	黄芪、丹参、三七、降香	雄性SPF级SD大鼠	抑制过度自噬，抑制NLRP3炎症小体，抗细胞焦亡	［74］
四妙勇安汤	金银花、玄参、当归、甘草	雄性C57BL/6小鼠/H9c2心肌细胞	激活自噬，抑制NLRP3/Caspase-1信号通路	［75］
加味四妙勇安汤	金银花、玄参、当归、甘草、西洋参	雄性SD大鼠	抑制NLRP3炎症小体，抗细胞焦亡	［76］

5 小结与展望

MIRI作为心血管疾病中的关键难题，其发病机制复杂，临床治疗中仍面临诸多挑战。近些年，许多研究发现其病理机制与细胞焦亡的异常激活密切相关。本文系统阐述了细胞焦亡经典途径NLRP3/Caspase-1信号通路在MIRI中的作用机制，揭示了细胞焦亡通过促炎因子、氧化应激及线粒体功能紊乱加剧心肌损伤的分子调控网络，并总结了中医药通过不同靶点调控该通路的研究进展。目前最新研究表明，靶向抑制NLRP3炎症小体组装、调节Caspase-1活性或阻断GSDMD成孔效应，能够有效抑制细胞焦亡并改善心功能。例如，NLRP3特异性抑制剂MCC950在动物模型中表现出显著的心脏保护效应，能有效减少心肌梗死面积[77]；Caspase-1抑制剂VX-765能够抑制Caspase-1的活性，同时阻断GSDMD的切割和IL-1β、IL-18的成熟[78]。另外，中药单体及复方均可显著改善MIRI的预后。同时，中医药具有多靶点、多途径的治疗特点，可以整体调控细胞焦亡过程中的相关蛋白，抑制炎症反应的发生，这表明中医药在调控细胞焦亡进而缓解MIRI具有独特优势。

然而，当前研究仍存在明显局限性。一方面，细胞焦亡调控网络的复杂性、细胞类型特异性及其与微环境的动态互作仍存在诸多未知领域；另一方面，中药成分复杂，作用靶点特异性不足，其调控焦亡的确切分子机制仍待阐释。此外，目前的研究多聚焦于动物/细胞实验模型，且缺乏符合中医证候特点的疾病模型，实验结果难以直接运用于临床，缺乏实用性且佐证力度不足，限制了其临床转化价值。最后，在目前的研究中，中药单体及中药有效成分的研究较多，而中药复方的研究较少。中药经典方剂在治疗疾病过程中，配伍及剂量非常严谨，有较为明确的君臣佐使。中药有效活性成分及单体，不能充分体现复方配伍的精良及中药配伍的独特优势。针对上述问题，未来研究可从以下方向重点突破：①结合化学蛋白质组学、分子对接及网络药理学等技术，系统筛选并验证中药活性成分的直接作用靶点，构建“药物-靶点-通路”调控网络，并通过分子生物学等技术进行功能验证，从而明确其作用机制。②构建更符合中医证候特征的动物模型，进行病证结合研究，以更全面体现中医药辨证论治防治MIRI的独特优势。③当前研究多集中于中药单体成分，而对复方的研究相对薄弱。经典复方具有严谨的配伍规律和明确的君臣佐使结构，未来应增加复方整体干预MIRI的相关机制研究。④基础研究旨在服务于临床，后续研究可多注重临床疗效，将基础实验与临床研究紧密结合，开展高质量临床试验，并探索联合用药新策略。例如，将NLRP3特异性抑制剂（如MCC950）与机制相对明确的中药活性成分（如黄芪甲苷）联用，有望通过多途径协同增效，提升治疗的靶向性与安全性。综上所述，以NLRP3/Caspase-1通路调控细胞焦亡为靶点，为MIRI的防治提供了新思路。中医药在该领域展现出良好的应用前景，但仍需通过机制深化、模型创新、联合用药及临床转化等多方面的系统努力，方能实现从基础研

究向临床实践的跨越，最终为心血管疾病的防治提供更多有效的治疗方案。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 韩叶蕾：文章思路设计、论文撰写、绘制机制图；魏东升、李涵：设计框架与大纲、论文修改；马艺鑫、吴欣悦：文献收集与整理、参考文献格式修改；张哲：论文指导与审阅、整体修改

参 考 文 献

[1] Woodruff RC, Tong X, Khan SS, et al. Trends in cardiovascular disease mortality rates and excess deaths, 2010-2022[J]. Am J Prev Med, 2024, 66(4): 582-589.

[2] 中国心血管健康与疾病报告 2024 概要[J]. 中国循环杂志, 2025, 40(6): 521-559.
Report on cardiovascular health and diseases in China 2024: an updated summary[J]. Chin Circ J, 2025, 40(6): 521-559.

[3] Rinfret S, Baron SJ, Cohen DJ. Percutaneous coronary intervention: finally mature enough[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(23): 2508-2510.

[4] Xiang Q, Yi X, Zhu XH, et al. Regulated cell death in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Trends Endocrinol Metab, 2024, 35(3): 219-234.

[5] Al-Ogaili A, Gill GS, Brilakis ES. Complications of percutaneous coronary intervention[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2025, 88: 80-93.

[6] Algoet M, Janssens S, Himmelreich U, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation[J]. Trends Cardiovasc Med, 2023, 33(6): 357-366.

[7] Kovacs SB, Miao EA. Gasdermins: effectors of pyroptosis[J]. Trends Cell Biol, 2017, 27(9): 673-684.

[8] Coll RC, Schroder K, Pelegrín P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases[J]. Trends Pharmacol Sci, 2022, 43(8): 653-668.

[9] Vasudevan SO, Behl B, Rathinam VA. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage[J]. Semin Immunol, 2023, 69: 101781.

[10] Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages[J]. Nature, 1992, 358(6382): 167-169.

[11] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. Trends Microbiol, 2001, 9(3): 113-114.

[12] Shi JJ, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. Nature, 2015, 526(7575): 660-665.

[13] Shi JJ, Gao WQ, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(4): 245-254.

[14] Kowalski S, Karska J, Łapińska Z, et al. An overview of programmed cell death: Apoptosis and pyroptosis-Mechanisms, differences, and significance in organism physiology and pathophysiology[J]. J Cell Biochem, 2023, 124(6): 765-784.

[15] Li LR, Chen L, Sun ZJ. Igniting hope: harnessing NLRP3 inflammasome-GSDMD-mediated pyroptosis for cancer immunotherapy[J]. Life Sci, 2024, 354: 122951.

[16] He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation[J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(12): 1012-1021.

[17] Zheng XQ, Wan J, Tan G. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in diabetic retinopathy[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1151185.

[18] Liu X, Zhang ZB, Ruan JB, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores[J]. Nature, 2016, 535(7610): 153-158.

[19] Shi XY, Sun QC, Hou YJ, et al. Recognition and maturation of IL-18 by caspase-4 noncanonical inflammasome[J]. Nature, 2023, 624(7991): 442-450.

[20] Matikainen S, Nyman TA, Cypryk W. Function and regulation of noncanonical caspase-4/5/11 inflammasome[J]. J Immunol, 2020, 204(12): 3063-3069.

[21] Wu JY, Lin SM, Chen WX, et al. TNF-α contributes to sarcopenia through caspase-8/caspase-3/GSDME-mediated pyroptosis[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 76.

[22] Aizawa E, Karasawa T, Watanabe S, et al. GSDME-dependent incomplete pyroptosis permits selective IL-1α release under caspase-1 inhibition[J]. iScience, 2020, 23(5): 101070.

[23] Zhang ZB, Zhang Y, Xia SY, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity[J]. Nature, 2020, 579(7799): 415-420.

[24] Zhou ZW, He HB, Wang K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells[J]. Science, 2020, 368(6494): eaaz7548.

[25] Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(6): 397-411.

[26] Mezzaroma E, Abbate A, Toldo S. NLRP3 inflammasome inhibitors in cardiovascular diseases[J]. Molecules, 2021, 26(4): 976.

[27] Agostini L, Martinon F, Burns K, et al. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder[J]. Immunity, 2004, 20(3): 319-325.

[28] Abderrazak A, Syrovets T, Couchie D, et al. NLRP3 inflammasome: from a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases[J]. Redox Biol, 2015, 4: 296-307.

[29] Muroi M, Tanamoto KI. Zinc- and oxidative property-dependent degradation of pro-caspase-1 and NLRP3 by ziram in mouse macrophages[J]. Toxicol Lett, 2015, 235(3): 199-205.

[30] Fu JN, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation[J]. Annu Rev Immunol, 2023, 41: 301-316.

[31] Thornberry NA, Bull HG, Calaycay JR, et al. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes[J]. Nature, 1992, 356(6372): 768-774.

[32] Winkler S, Rösen-Wolff A. Caspase-1: an integral regulator of innate immunity[J]. Semin Immunopathol, 2015, 37(4): 419-427.

[33] Walker NP, Talanian RV, Brady KD, et al. Crystal structure of the cysteine protease interleukin-1 beta-converting enzyme: a $(p20/p10)_2$ homodimer[J]. Cell, 1994, 78(2): 343-352.

[34] Li P, Allen H, Banerjee S, et al. Mice deficient in IL-1 beta-converting enzyme are defective in production of mature IL-1 beta and resistant to endotoxic shock[J]. Cell, 1995, 80(3): 401-411.

[35] Yuan JY, Ofengeim D. A guide to cell death pathways[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(5): 379-395.

[36] Yarovinsky TO, Su ML, Chen CF, et al. Pyroptosis in cardiovascular diseases: pumping gasdermin on the fire[J]. Semin Immunol, 2023, 69: 101809.

[37] Shi HR, Gao Y, Dong Z, et al. GSDMD-mediated cardiomyocyte pyroptosis promotes myocardial I/R injury[J]. Circ Res, 2021, 129(3): 383-396.

[38] Wang JS, Wu ZY, Zhu M, et al. ROS induced pyroptosis in inflammatory disease and cancer[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1378990.

[39] Zhang ZY, Yang ZH, Wang S, et al. Overview of pyroptosis mechanism and in-depth analysis of cardiomyocyte pyroptosis mediated by NF-κB pathway in heart failure[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 179: 117367.

[40] Liu SL, Bi YG, Han TT, et al. The E3 ubiquitin ligase MARCH2 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through inhibiting pyroptosis *via* negative regulation of PGAM5/MAVS/NLRP3 axis[J]. Cell Discov, 2024, 10(1): 24.

[41] He JF, Liu DY, Zhao LX, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury: mechanisms of injury and implications for management (Review)[J]. Exp Ther Med, 2022, 23(6): 430.

[42] 刘慧慧，刘建和. 程丑夫从少阳论治胸痹经验[J]. 中医杂志，2021，62(14)：1214-1217.

Liu HH, Liu JH. Professor ChengHENG choufu's experience in treating chest Bi based on Sha-oyang theory[J]. J Tradit Chin Med, 2021, 62(14): 1214-1217.

[43] 李 睿，刘诗怡，纪树亮，等. 心肌缺血再灌注损伤中医辨证论治研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志，2024，30(1)：145-151.

Li R, Liu SY, Ji SL, et al. Research progress in traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of myocardial ischemia reperfusion injury[J]. J Basic Chin Med, 2024, 30(1): 145-151.

[44] 马祖文，张 歆，张 裴，等. 香青兰总黄酮抑制 NLRP3 炎症小体激活对心肌缺血再灌注损伤炎症反应保护作用的研究[J]. 天然产物研究与开发，2025，37(8)：1513-1521.

Ma ZW, Zhang X, Zhang P, et al. Protective effect of total flavonoids from *Dracocephalum moldavica* L. on the inflammatory responses to myocardial ischemia-reperfusion injury by the inhibition of NLRP3 inflammasome activation[J]. Nat Prod Res Dev, 2025, 37(8): 1513-1521.

[45] 王婷婷，张 健，张再媛，等. 柚皮苷抑制大鼠心肌缺血/再灌注损伤诱导的细胞焦亡[J]. 中国病理生理杂志，2021(6)：1019-1026.

Wang TT, Zhang J, Zhang ZY, et al. Naringin inhibits pyroptosis induced by myocardial ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Chin J Pathophysiol, 2021(6): 1019-1026.

[46] Xu LJ, Chen RC, Ma XY, et al. Scutellarin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation[J]. Phytomedicine, 2020, 68: 153169.

[47] Tian WC, Zhang P, Yang L, et al. Astragaloside Ⅳ alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting cardiomyocyte pyroptosis through the SIRT1/NLRP3 pathway[J]. Am J Chin Med, 2024, 52(2): 453-469.

[48] 蒋先训，张 凯，张 鹰. 薯蓣皂苷元对心肌缺血再灌注损伤大鼠细胞凋亡的影响及相关机制的分析[J]. 中国循环杂志，2022，37(5)：526-532.

Jiang XX, Zhang K, Zhang Y. Effects of diosgenin on apoptosis and NLRP3/caspase-1 pathway in rats with myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Chin Circ J, 2022, 37(5): 526-532.

[49] 卞芬兰，倪诗垚，赵 鹏，等. 积雪草苷通过抑制 NLRP3 炎症体介导的细胞焦亡减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 南方医科大学学报，2025，45(5)：977-985.

Bian FL, Ni SY, Zhao P, et al. Asiaticoside alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis[J]. J South Med Univ, 2025, 45(5): 977-985.

[50] Luan F, Lei ZQ, Peng X, et al. Cardioprotective effect of cinnamaldehyde pretreatment on ischemia/reperfusion injury *via* inhibiting NLRP3 inflammasome activation and gasdermin D mediated cardiomyocyte pyroptosis[J]. Chem Biol Interact, 2022, 368: 110245.

[51] 李 林，宋 尧，杨 刚，等. 山楂酸通过抑制细胞焦亡以减轻心肌缺血再灌注损伤的机制研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志，2023，25(12)：1349-1353.

Li L, Song Y, Yang G, et al. Study on the mechanism of maslinic acid in alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting cell apoptosis[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2023, 25(12): 1349-1353.

[52] Li HY, Yang DH, Zhang YM, et al. Geniposide suppresses NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis *via* the AMPK signaling pathway to mitigate myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Chin Med, 2022, 17(1): 73.

[53] 朱宝安，郑亚萍. 白芍总苷对心肌缺血再灌注大鼠心肌细胞焦亡机制的研究[J]. 现代预防医学，2021，48(23)：4361-4364，4376.

Zhu BA, Zheng YP. Study on the mechanism of total glucosides of paeony on rat cardiac myocyte pyroptosis induced by ischemia-reperfusion[J]. Mod Prev Med, 2021, 48(23): 4361-4364, 4376.

[54] Wang FY, Gao QP, Yang J, et al. Artemisinin suppresses myocardial ischemia-reperfusion injury *via* NLRP3 inflammasome mechanism[J]. Mol Cell Biochem, 2020, 474(1/2): 171-180.

[55] Li D, Yang ZH, Gao S, et al. Tanshinone IIA ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats by regulation of NLRP3 inflammasome activation and Th17 cells differentiation[J]. Acta Cir Bras, 2022, 37(7): e370701.

[56] Ye BZ, Chen XD, Dai SS, et al. Emodin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting gasdermin D-mediated pyroptosis in cardiomyocytes[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 975-990.

[57] Wang K, Zhou Y, Wen C, et al. Protective effects of tetramethylpyrazine on myocardial ischemia/reperfusion injury involve NLRP3 inflammasome suppression by autophagy activation[J]. Biochem Pharmacol, 2024, 229: 116541.

[58] Luan F, Rao ZL, Peng LX, et al. Cinnamic acid preserves against myocardial ischemia/reperfusion injury *via* suppression of NLRP3/Cas-

pase-1/GSDMD signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2022, 100: 154047.

[59] Wei XH, Chen J, Wu XF, et al. Salvianolic acid B alleviated myocardial ischemia-reperfusion injury *via* modulating SIRT3-mediated crosstalk between mitochondrial ROS and NLRP3[J]. Phytomedicine, 2025, 136: 156260.

[60] Xiao B, Huang XB, Wang Q, et al. Beta-asarone alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting inflammatory response and NLRP3 inflammasome mediated pyroptosis[J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43(7): 1046-1051.

[61] Gao Y, Li HG, Que YK, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides (LBP) suppresses hypoxia/reoxygenation (H/R)-induced rat H9C2 cardiomyocytes pyroptosis *via* Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 280(Pt 4): 135924.

[62] Cheng YY, Cheng LK, Gao X, et al. Covalent modification of Keap1 at Cys77 and Cys434 by pubescenoside a suppresses oxidative stress-induced NLRP3 inflammasome activation in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Theranostics, 2021, 11(2): 861-877.

[63] Wu JX, Chen SX, Wu P, et al. Cathepsin B/HSP70 complex induced by Ilexsaponin Ⅰ suppresses NLRP3 inflammasome activation in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Phytomedicine, 2022, 105: 154358.

[64] Peng LX, Lei ZQ, Rao ZL, et al. Cardioprotective activity of ethyl acetate extract of Cinnamomi *Ramulus* against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats *via* inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis[J]. Phytomedicine, 2021, 93: 153798.

[65] Chen MT, Wang RQ, Liao LS, et al. DanShen Decoction targets miR-93-5p to provide protection against MI/RI by regulating the TXNIP/NLRP3/Caspase-1 signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156225.

[66] Yang YM, Zhu Y, Liu CY, et al. Taohong Siwu decoction reduces acute myocardial ischemia-reperfusion injury by promoting autophagy to inhibit pyroptosis[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 321: 117515.

[67] Cao C, Qi YT, Wang AA, et al. Huoxin pill reduces myocardial ischemia reperfusion injury in rats *via* TLR4/NFκB/NLRP3 signaling pathway[J]. Chin J Integr Med, 2023, 29(12): 1066-1076.

[68] 张杼惠，曹 蛟，刘蓉芳，等. 基于ROS/TXNIP/NLRP3通路的柴胡三参胶囊对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞焦亡的影响[J]. 中国中医药信息杂志，2023，30(5)：114-120.

Zhang ZH, Cao J, Liu RF, et al. Effects of Chaihu Sanshen capsules on cardiomyocyte pyroptosis in rats with myocardial ischemia-reperfusion injury based on ROS/TXNIP/NLRP3 pathway[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2023, 30(5): 114-120.

[69] 赵宏月，张东伟，曹慧敏，等. 益脉颗粒对高脂合并心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞焦亡的影响[J]. 辽宁中医杂志，2022，49(5)：203-207，226.

Zhao HY, Zhang DW, Cao HM, et al. Effects of yimai granules on myocardial pyroptosis in rats with hyperlipidemia and MIRI[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2022, 49(5): 203-207, 226.

[70] 萧 闵，向晶晶，王 威，等. 金香丹抑制NLRP3/IL-1β/Caspase-1信号通路缓解大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(20)：87-94.

Xiao M, Xiang JJ, Wang W, et al. Jinxiangdan inhibits NLRP3/IL-1β/caspase-1 pathway to alleviate myocardial ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(20): 87-94.

[71] Wang YQ, Yan XX, Mi SL, et al. Naoxintong attenuates Ischaemia/reperfusion Injury through inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(1): 4-12.

[72] Zhao XN, Ding HM, Ma YY, et al. Ling-Gui-Zhu-Gan decoction inhibits cardiomyocyte pyroptosis *via* the NLRP3/Caspase-1 signaling pathway[J]. Tissue Cell, 2024, 91: 102588.

[73] 杨燕玲，董 莉，郑钰凡，等. 益心方抑制NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2024，26(9)：2483-2491.

Yang YL, Dong L, Zheng YF, et al. Yixin formula inhibits NLRP3 inflammasomes mediated pyroptosis to attenuates myocardial IschemiaReperfusion injury in rats[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2024, 26(9): 2483-2491.

[74] Li M, Wang YY, Qi ZW, et al. QishenYiqi dripping pill protects against myocardial ischemia/reperfusion injury *via* suppressing excessive autophagy and NLRP3 inflammasome based on network pharmacology and experimental pharmacology[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 981206.

[75] Cui WW, Xin S, Zhu LJ, et al. Si-Miao-yong-an decoction maintains the cardiac function and protects cardiomyocytes from myocardial ischemia and reperfusion injury[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 8968464.

[76] Wang C, Wang YH, Song DD, et al. Therapeutic effects of modified Si-Miao-yong-an decoction in the treatment of rat myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 1442405.

[77] Härdtner C, Remmersmann F, Ehlert C, et al. NLRP3 mediates lipid-driven macrophage proliferation in established atherosclerosis[J]. Basic Res Cardiol, 2025, 120(6): 1141-1154.

[78] Ye X, Lin ZJ, Hong GH, et al. Pyroptosis inhibitors MCC950 and VX-765 mitigate myocardial injury by alleviating oxidative stress, inflammation, and apoptosis in acute myocardial hypoxia[J]. Exp Cell Res, 2024, 438(2): 114061.

（收稿：2025-08-26；修回：2025-12-09；录用：2025-12-10）

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：

韩叶蕾，魏东升，李 涵，等. 基于NLRP3/Caspase-1信号通路探讨中医药调控细胞焦亡治疗心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2026，51(6)：896-906.