·综述·

中药调控NLRP3炎症小体改善心肌纤维化的研究进展Δ

张　瑞[1*]，闫景顺[1]，贾福运[1]，贾轲欣[1]，刘晨阳[1]，刘　岩[2]，李　烨[2]，徐　强[2#]（1.天津中医药大学研究生院，天津　301617；2.天津中医药大学第二附属医院心内科，天津　300150）

中图分类号　R965；R285　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）08-1008-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.08.21

摘　要　心肌纤维化（MF）以心功能和心肌顺应性下降为特征，是多种心血管疾病的共同病理过程及进展因素。核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3（NLRP3）炎症小体与MF发生发展密切相关。近年有研究表明，中药可通过调控NLRP3炎症小体来缓解MF。基于此，本文通过系统总结中药调控NLRP3炎症小体改善MF的作用机制研究进展，发现生物碱类（石蒜碱、长春新碱、蟾蜍灵）、皂苷类（黄芪甲苷、薯蓣皂苷、人参皂苷Rg_3）、萜类（雷公藤红素、冬凌草甲素）、酚类（白藜芦醇苷、姜黄素、根皮苷）等中药单体及复方（扎冲十三味丸、蛭龙活血通瘀胶囊、鹿芪方）可通过抑制NLRP3炎症小体活化，进而抑制炎症因子如白细胞介素1β（IL-1β）和IL-18释放，减轻心肌组织炎症反应损伤，减少细胞外基质过度沉积，从而发挥改善MF的作用。
关键词　中药单体；中药复方；心肌纤维化；NLRP3炎症小体；作用机制

Research progress on the improvement of myocardial fibrosis by traditional Chinese medicine through regulation of NLRP3 inflammasome

ZHANG Rui[1], YAN Jingshun[1], JIA Fuyun[1], JIA Kexin[1], LIU Chenyang[1], LIU Yan[2], LI Ye[2], XU Qiang[2]（1. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. Dept. of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China）

ABSTRACT　Myocardial fibrosis (MF), characterized by decreased cardiac function and myocardial compliance, is a pathological process and a progression factor in various cardiovascular diseases. The nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3 (NLRP3) inflammasome is closely related to the development of MF. Recent studies have shown that traditional Chinese medicine (TCM) can regulate the NLRP3 inflammasome to alleviate MF. Based on this, this article systematically summarizes the research progress on the mechanisms by which TCM regulates the NLRP3 inflammasome to improve MF. It is found that active ingredients of TCM, such as alkaloids (lycorine, vincristine, bufalin), saponins (astragaloside Ⅳ, diosgenin, ginsenoside Rg_3), terpenoids (celastrol, oridonin), and phenols (polydatin, curcumin, phloridzin) as well as TCM formulas (Zhachong shisanwei pills, Zhilong huoxue tongyu capsules, Luqi formula) can inhibit the activation of the NLRP3 inflammasome, thereby suppressing the release of inflammatory factors such as interleukin-1β and IL-18, reducing inflammatory damage to myocardial tissue, alleviating excessive deposition of the extracellular matrix, and thus exerting the effect of improving MF.
KEYWORDS　active component of TCM; TCM formula; myocardial fibrosis; NLRP3 inflammasome; mechanism of action

心肌纤维化（myocardial fibrosis，MF）是由中、重度冠状动脉粥样硬化性狭窄引起心肌纤维持续性和（或）反复加重的缺血缺氧所导致的心肌纤维组织增生。其临床表现为心肌成纤维细胞（cardiac fibroblasts，CFs）的异常增殖、迁移，并过度分泌细胞外基质（extracellular matrix，ECM）引发炎症反应，进而造成肌纤维排列紊乱和间质纤维化，最终导致心功能和心肌顺应性下降[1-3]。多种心血管疾病均伴有MF，如心力衰竭（heart failure，HF）、心肌梗死（myocardial infarction，MI）和心律失常等[4]。现代医学认为，MF的发病机制与肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）的持续激活、炎症反应及细胞焦亡等因素密切相关[5-6]。在全球范围内，MF的发病率大约为1/60，而当MF进展为HF后，患者的病死率会急剧上升至60%[7]。目前针对MF的治疗方法尚不成熟，口服药物以RAAS抑制剂为主，但其对于减缓MF进展的效果有限，因此迫切需要开发有效且安全的药物和治疗方法[8-9]。

核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3（nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3，NLRP3）炎症小体是参与免疫调节与炎症反应的多蛋白复合物，其活化后能促进促炎症因子白细胞介素1β（interleukin-

Δ **基金项目**　国家自然科学基金项目（No.82374195）；天津市教委科研计划项目（No.2021ZD019）
＊ **第一作者**　硕士研究生。研究方向：中医药防治心血管疾病。E-mail：17306489671@163.com
通信作者　主任医师，博士生导师。研究方向：中医药防治心血管疾病。E-mail：tcmxuqiang@hotmail.com

1β，IL-1β）和IL-18分泌，从而诱发炎症反应[10]。研究表明，包括MF在内的多种器官纤维化都与NLRP3炎症小体的异常活化相关，因此抑制NLRP3炎症小体活化可能是改善MF的有效途径[11]。中药具有多成分、多靶点、综合调控的优势。基于此，本文对中药调控NLRP3炎症小体改善MF的相关研究进行综述，以期为临床防治MF提供参考。

1 NLRP3炎症小体概述

炎症小体是指通过激活胱天蛋白酶1（Caspase-1）来促进炎症反应的多蛋白复合物[12]。NLRP3炎症小体能够感知多种细胞内刺激信号，并能够识别病原体相关分子模式（pathogen associated molecular patterns，PAMPs）和损伤相关分子模式（damage-associated molecular patterns，DAMPs），参与免疫应答[13]。该小体由NLRP3蛋白、含Caspase募集结构域的凋亡相关斑点样蛋白（apoptosis-associated speck-like protein containing a Caspase recruitment domain，ASC）和Caspase-1前体（pro-Caspase-1）组成。NLRP3蛋白是NLRP3炎症小体的核心组件，由富含亮氨酸重复序列（leucine-rich repeat，LRR）、寡聚化结构域（nucleoside triphosphatase domain，NACHT）和热蛋白结构域（pyrin domain，PYD）3部分组成：PYD结构域负责与ASC相互作用，LRR结构域负责识别配体，NACHT结构域负责水解腺苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP）。ASC的两端分别为PYD和胱天蛋白酶激活募集结构域（caspase activation and recruitment domain，CARD），其能够连接NLRP3蛋白和pro-Caspase-1。pro-Caspase-1是炎症介导酶的前体，被活化后能够进一步促进促炎细胞因子IL-1β和IL-18的成熟和释放，诱导细胞焦亡[14－15]。

2 NLRP3炎症小体参与MF的机制

2.1 引发炎症反应

炎症反应是MF形成的重要因素，NLRP3炎症小体可通过经典、非经典和替代活化3种途径介导炎症反应。经典活化途径包括启动和激活2个步骤：启动阶段通过核因子κB（nuclear factor κB，NF-κB）信号通路发挥调控作用，当模式识别受体识别PAMPs和DAMPs时，p65蛋白转移至细胞核继而激活NF-κB信号通路，并驱动NLRP3炎症小体基因转录，从而上调NLRP3、IL-1β前体（pro-IL-1β）和pro-IL-18的转录水平；在激活阶段，NACHT结构域通过水解ATP被激活，促进自身与PYD结构域之间的相互作用，进而招募ASC和pro-Caspase-1，完成NLRP3炎症小体的活化[16－17]。此外，NACHT结构域还能够激活Caspase-1并剪切pro-IL-1β和pro-IL-18，形成成熟的IL-1β和IL-18，从而介导细胞炎症及组织损伤。非经典活化途径是指激活的Caspase-1可以裂解消皮素D（gasdermin-D，GSDMD）并通过脂质相互作用在细胞膜上形成孔洞，促进IL-1β和IL-18向细胞外释放，进一步加剧细胞焦亡和炎症反应[18－19]。替代活化途径是通过脂多糖与Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）结合，直接诱导NLRP3炎症小体活化，从而促进IL-1β的成熟和释放，不涉及ASC斑点的形成和细胞焦亡[20]。NLRP3炎症小体作为固有免疫系统的重要组成部分，对于抵抗病原体感染和响应危险信号至关重要。NLRP3、ASC、pro-Caspase-1这3种蛋白质之间的相互作用对于维持机体免疫平衡和防止过度炎症反应具有重要意义，如当NLRP3炎症小体被活化时，Caspase-1随之被激活，进而引发一系列下游炎症反应[13]。

2.2 促进促纤维化基因表达

促纤维化基因的转录与表达可直接促成MF。Bracey等[21]的研究指出，NLRP3炎症小体对MF的促进作用并不完全依赖于细胞因子的释放途径，因为NLRP3炎症小体的NACHT结构域能够促进受体调控Smad蛋白（receptor regulated Smad protein，R-Smad）激活，激活后的R-Smad与共同介导的Smad蛋白结合，形成转录复合物，进而促进促纤维化基因的表达，导致MF的形成。此外，该研究团队还发现敲除*NLRP3*基因后，CFs的分化功能受到损害，R-Smad的激活水平也显著下降，这提示NLRP3炎症小体可能具有直接促纤维化作用。

2.3 诱导ECM沉积

CFs是纤维化过程中的关键效应细胞，能够大量分泌胶原蛋白、层粘连蛋白及纤维连接蛋白，从而导致ECM的异常沉积，该过程是纤维化发生发展的标志。转化生长因子β$_1$（transforming growth factor，*TGF-β$_1$*）作为NLRP3炎症小体的下游基因，是心肌中的关键促纤维化因子，能够促进心脏CFs的激活和分化，诱导ECM积聚，导致心肌结构和功能异常[22]。此外，NLRP3炎症小体的活化会导致pro-IL-1β和pro-IL-18转化为成熟的分泌型细胞因子。在心肌细胞损伤后，IL-1β能够招募周围的炎症细胞，放大炎症反应，参与心肌细胞损伤后的心室重塑；IL-1β和IL-18还可通过TGF-β$_1$/Smad3轴的正反馈机制，进一步促进CFs介导的ECM及胶原沉积，加剧纤维化的进展[22]。

综上所述，NLRP3炎症小体已被证实与MF的形成和进展紧密相关，抑制NLRP3炎症小体活化，可以减轻组织炎症损伤，抑制促纤维化基因的表达，并改善ECM沉积，从而延缓MF进程。

3 中药抑制NLRP3炎症小体活化治疗MF

3.1 中药单体

3.1.1 生物碱类

石蒜碱是一种天然生物碱，主要来源于石蒜科植物。赵勇等[23]的研究发现，石蒜碱能显著降低MI大鼠NLRP3、ASC、GSDMD、pro-Caspase-1和纤维化标记分子胶原蛋白Ⅰ（collagen Ⅰ，Col Ⅰ）、Col Ⅲ的表达水平以及IL-1β和IL-18等炎症因子的含量，显著提升MI大鼠心脏的射血分数。由此提示，石蒜碱可能通过直接抑制NLRP3炎症小体的活化以及减少炎症因子的表达来抑制心肌炎症反应，并下调MI大鼠心肌组织中纤维化相关因子表达，进而缓解MF进展，保护MI大鼠的心肌组织。

长春新碱是从长春花中提取的生物碱。葛晨亮[24]的研究发现，长春新碱可显著降低MF大鼠心脏中肌酸

激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶以及肌钙蛋白Ⅰ水平，减轻心肌线粒体损伤，提示其对大鼠心肌组织具有保护作用；还可降低MF大鼠心肌胶原容积分数和心肌间质中Col Ⅰ、Col Ⅲ水平以及炎症因子IL-1β、IL-18和Caspase-1蛋白的表达水平，减轻MF程度，然而NLRP3蛋白和ASC蛋白的表达水平并未显著下降。此外还发现，长春新碱处理后NLRP3与ASC的共定位现象有所减少。该结果提示，长春新碱并非通过直接抑制NLRP3炎症小体的活化，而是通过干扰其活化过程，从而抑制炎症因子分泌并减轻炎症反应损伤，保护心肌线粒体功能，改善ECM沉积来发挥抗MF作用。

蟾蜍灵是从蟾蜍科动物（如中华大蟾蜍或黑眶蟾蜍）分泌的毒液中提取的生物碱。Wei等[25]研究表明，经蟾蜍灵治疗的MI小鼠血清中NLRP3、IL-1β、IL-18 mRNA表达水平和α-平滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin，α-SMA）、Col Ⅰ、Col Ⅲ水平均显著降低；此外，流式细胞术分析发现，治疗组小鼠心脏中巨噬细胞的数量显著减少，提示蟾蜍灵可能是通过抑制NLRP3/IL-1β信号通路并减少巨噬细胞浸润来减轻炎症反应。MCC950是选择性NLRP3炎症小体抑制剂，该研究团队通过比较MCC950与蟾蜍灵的抗纤维化作用，发现两者均能抑制NLRP3炎症小体的表达，且二者的效果并无显著差异。由此提示，蟾蜍灵可用作NLRP3炎症小体的抑制剂，抑制NLRP3/IL-1β信号通路的激活，减少炎症因子释放和巨噬细胞浸润，减轻组织损伤，从而缓解MI小鼠的MF进展。

综上所述，石蒜碱、长春新碱、蟾蜍灵等生物碱类活性成分可以通过抑制NLRP3炎症小体活化及炎症因子释放，发挥心肌保护作用，从而抑制MF的发生发展。

3.1.2　皂苷类

黄芪甲苷是黄芪的主要活性成分之一。孟润祺[26]研究发现，黄芪甲苷能够有效逆转阿霉素诱导损害的H9C2心肌细胞中NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD蛋白表达水平的上调，显著改善心肌细胞能量代谢，特别其是对线粒体具有较好的保护作用；同时，该研究还指出，阻断线粒体自噬过程，会导致异常线粒体无法清除从而累积，进而引发活性氧（reactive oxygen species，ROS）过量生成以及NLRP3炎症小体活化、Caspase-1激活。Caspase-1激活后不仅会加剧炎症反应，还会进一步损伤线粒体，形成恶性循环，而黄芪甲苷可通过抑制这一过程有效保护心肌细胞。由此提示，黄芪甲苷能够缓解线粒体损伤，减少ROS的产生，从而抑制NLRP3炎症小体活化及细胞焦亡，调节心肌细胞的线粒体能量代谢，减轻心肌组织炎症反应损伤，保护心肌细胞，最终实现对MF的干预。

薯蓣皂苷是薯蓣科植物的主要成分之一。程阳等[27]的研究发现，薯蓣皂苷能够有效抑制MF大鼠心脏组织中NLRP3、Caspase-1、IL-1β和IL-18的升高，改善心肌纤维化。由此提示，薯蓣皂苷缓解MF的机制可能是通过直接抑制NLRP3炎症小体的表达及炎症因子释放而实现的。

人参皂苷Rg_3是人参皂苷的主要活性单体之一。Ren等[28]的研究探讨了人参皂苷Rg_3对血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，Ang Ⅱ）诱导的心肌炎症反应的影响。结果表明，人参皂苷Rg_3呈剂量依赖的方式显著减轻了Ang Ⅱ诱导的心肌细胞炎症反应，且同样抑制了Ang Ⅱ诱导的NLRP3、ASC、Caspase-1蛋白的表达水平；同时，在此过程中，其还上调了沉默信息调节因子1（sirtuin 1，SIRT1）的表达，进而抑制了NF-κB信号通路，干预了NLRP3炎症小体的经典活化途径，实现了缓解心肌肥大和MF进展的目的。由此提示，人参皂苷Rg_3可通过调控SIRT1/NF-κB信号通路进而抑制NLRP3炎症小体活化，最终干预MF。

综上所述，黄芪甲苷、薯蓣皂苷、人参皂苷Rg_3等皂苷类化合物可通过抑制NLRP3炎症小体活性，减轻心肌组织炎症损伤而发挥抗MF作用。

3.1.3　萜类

雷公藤红素是从中药雷公藤根、茎、叶中提取的五环三萜类化合物。樊吉文[29]的研究探讨了雷公藤红素对MI大鼠心肌组织损伤的影响。结果显示，其能够显著降低MI大鼠心肌组织中NLRP3炎症小体相关蛋白NLRP3、Caspase-1、IL-1β、IL-18的表达；值得注意的是，其还显著减少了p65蛋白的核转位，对NLRP3炎症小体的活化过程产生了抑制作用。由此提示，雷公藤红素可能通过直接抑制NLRP3炎症小体相关蛋白的表达以及其激活过程，有效阻断炎症因子的释放，从而对MI后的MF产生抑制作用。

冬凌草甲素是从冬凌草中提取的一种天然二萜类化合物。有研究证实，与其他已知的NLRP3炎症小体抑制剂不同，冬凌草甲素能够直接与NLRP3蛋白共价结合来抑制炎症小体的活化[30]。Gao等[31]的研究揭示了冬凌草甲素在MI后MF小鼠模型中的抗炎作用。研究发现，冬凌草甲素显著降低了MI后MF小鼠心肌组织中NLRP3、Caspase-1、IL-1β蛋白的表达水平，并显著减少了巨噬细胞和中性粒细胞的炎性浸润；其具体机制为冬凌草甲素通过逆转氧化应激，抑制DAMPs对NLRP3蛋白的直接激活作用，从而抑制NLRP3炎症小体的活化。此外，该研究还发现，冬凌草甲素能与NLRP3蛋白的半胱氨酸形成共价键，进一步抑制NLRP3炎症小体的活化。由此提示，冬凌草甲素可通过抑制NLRP3炎症小体的活化过程发挥抗炎作用来干预MF，这为冬凌草甲素成为潜在治疗MF的药物提供了科学依据。

综上所述，雷公藤红素、冬凌草甲素等萜类活性成分可通过抑制NLRP3炎症小体的活化过程，减轻MI后的心肌损伤，从而干预MF的发生发展。

3.1.4　酚类

白藜芦醇苷为虎杖中的主要成分。赵雅欣等[32]的研究显示，由过氧化氢通过引发氧化应激和炎症反应诱导的CFs，在经过白藜芦醇苷处理后，NLRP3炎症小体相关蛋白表达水平得到抑制，同时IL-1β、IL-18以及Col

Ⅰ、Col Ⅲ的蛋白表达水平也有所降低，减轻了MF的程度。由此提示，白藜芦醇苷可能通过直接抑制NLRP3炎症小体表达，降低氧化应激水平，进而下调炎症和纤维化相关蛋白的表达，抑制MF进展。

姜黄素是从姜黄属植物中提取的天然多酚化合物。吴倩文[33]研究显示，姜黄素可抑制MF大鼠中Col Ⅰ和α-SMA表达上调，表明其可有效抑制CFs激活；此外，笔者还发现NLRP3炎症小体活化后，α-SMA、NF-κB、NLRP3蛋白表达水平和Caspase-1、IL-1β水平亦升高，而姜黄素可明显抑制上述指标水平的升高，减少心肌组织中胶原沉积，改善MF。由此提示，姜黄素可通过抑制NLRP3炎症小体的活化来干预MF。

根皮苷是从苹果树皮中提取到的酚类化合物。Zhang等[34]研究发现，MF小鼠经过根皮苷处理后，其心肌细胞排列正常，未观察到细胞凋亡、炎症细胞浸润现象，同时其中Col Ⅰ、Col Ⅲ的水平和NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD蛋白的表达水平均显著降低，提示根皮苷能够有效抑制MF小鼠中NLRP3炎症小体的活化。由此提示，根皮苷可通过抑制NLRP3炎症小体的活化，来避免细胞焦亡和炎症反应进一步扩大，并降低与纤维化相关因子的水平，从而减轻MF程度。

综上所述，白藜芦醇苷、姜黄素、根皮苷等酚类化合物能通过抑制NLRP3炎症小体活化，减轻炎症反应及细胞焦亡，抑制纤维化基因表达来缓解MF。

3.2 中药复方

扎冲十三味丸由草乌、麝香、肉豆蔻和甘草组成。姚坤辰[35]研究发现，扎冲十三味丸能有效降低MF小鼠心肌组织中羟脯氨酸和脑钠肽前体水平，抑制了ECM的沉积，减少了炎症细胞因子的释放，并抑制了P2X7受体（P2X7R）/NLRP3炎症信号通路的激活，从而改善了MF和炎症反应；体外实验发现，扎冲十三味丸具有与P2X7R抑制剂A438079相似的效应。由此提示，扎冲十三味丸可通过抑制P2X7R/NLRP3炎症信号通路来延缓MF的发展。

蛭龙活血通瘀胶囊由黄芪、地龙、水蛭、大血藤等组成。刘颜等[36]采用皮下植入渗透压Ang Ⅱ微泵的方法诱导小鼠发生MF，而给予蛭龙活血胶囊治疗后，各组小鼠的心功能均有所改善，NLRP3蛋白的阳性表达逐渐减少，脑钠肽和IL-1β的含量明显降低，NLRP3、Caspase-1、IL-1β及ASC的mRNA和蛋白表达均显著下调。由此提示，蛭龙活血胶囊可通过抑制NLRP3炎症小体的活化，抑制模式识别受体与ASC的结合及Caspase-1的激活过程，从而减少成熟IL-1β的释放，降低炎症和细胞凋亡水平，并减少心脏中炎症细胞的募集。

鹿芪方为临床治疗慢性充血性心力衰竭（congestive heart failure，CHF）经验方，由鹿角、红花、黄芪、党参等中药组成。张晓青等[37]的研究结果表明，鹿芪方能够有效抑制CHF小鼠心肌组织中ROS的生成，降低NLRP3、ASC及Caspase-1蛋白的表达，并减少IL-1β的释放。由此提示，鹿芪方可能通过抑制ROS/NLRP3/Caspase-1信号通路的激活，减少炎症因子的释放，减轻CHF小鼠心肌细胞的焦亡，从而发挥心肌保护作用和抗MF的作用。

综上所述，扎冲十三味丸、蛭龙活血通瘀胶囊、鹿芪方等中药复方可通过调控NLRP3炎症小体及其相关信号通路的激活，减轻炎症反应和细胞焦亡，从而发挥抗MF的作用。

4 结语与展望

NLRP3炎症小体在MF的发展、预防和治疗中扮演着至关重要的角色。相关研究显示，中药单体（石蒜碱、黄芪甲苷、雷公藤红素、白藜芦醇）及复方（扎冲十三味丸、蛭龙活血通瘀胶囊等）可通过抑制NLRP3炎症小体的激活，有效减少IL-1β、IL-18等炎症因子的释放，减轻心肌组织损伤，并缓解ECM沉积。这些发现不仅为改善甚至逆转MF提供了新的治疗途径，也揭示了NLRP3可作为未来MF相关药物研发和治疗的重要靶点。

尽管近年来的研究已经取得了显著的成果，明确了中药在MF治疗中的效果和机制，但仍存在一些不足之处。首先，中药强调“三因制宜”和“辨证论治”原则，即根据患者的体质、环境和病情不同，采取个性化的治疗方案。然而，目前的实验研究往往未能充分体现这一治疗原则。其次，虽然已有研究集中在少数中药单体上，但中药的多成分、多靶点优势尚未得到充分展现。最后，当前的研究多集中在抑制NLRP3炎症小体活化，减少IL-1β、IL-18等炎症因子的释放，而对于炎症反应上、下游通路的研究相对较少。未来的研究需要进一步明确中药在MF治疗中的具体作用通路和靶点，以及这些通路和靶点如何相互作用，共同影响疾病的进程。这不仅有助于提高中药治疗MF的科学性和有效性，也有助于推动中药现代化和国际化的进程；此外，还应该扩大样本量，进行更多的实验验证，以确保研究结果的可靠性和普适性，并应该加强对中药在MF治疗中的整体调控机制研究，探索其在多通路、多靶点干预中的作用，以及如何与其他治疗方法相结合，实现最佳的治疗效果。

参考文献

[1] 李晓静，王丽蓉，蒋兵，等. 基于TGF-β1/Smads信号通路探讨鹿红益心颗粒对心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响[J]. 中国中药杂志，2024，49（13）：3583-3590.

[2] 王铭，王秀萍，徐建虎. 消饮化瘀方调节p38 MAPK表达治疗慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化[J]. 中国老年学杂志，2024，44（7）：1702-1706.

[3] 王梓凝，杨明，李双磊，等. 心肌梗死后心肌纤维化小鼠心肌线粒体功能和能量代谢重塑相关性的转录组学分析[J]. 南方医科大学学报，2024，44（4）：666-674.

[4] 吴婉婉，魏科东，丁芮，等. 基于网络药理学与体外实验探讨茯苓酸治疗心肌纤维化的作用机制[J]. 海南医学院学报，2024，30（10）：747-761.

[5] PAULUS W J，ZILE M R. From systemic inflammation to myocardial fibrosis：the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited[J]. Circ Res，2021，128（10）：1451-1467.

[6] XIE L L, WANG T Y, LIN S, et al. *Uncaria rhynchophylla* attenuates angiotensin Ⅱ-induced myocardial fibrosis via suppression of the RhoA/ROCK1 pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 146: 112607.
[7] 闫景顺, 朱林平, 张红霞, 等. 中医药调控心肌纤维化相关信号通路研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(13): 230-239.
[8] ZHAO X, KWAN J Y Y, YIP K, et al. Targeting metabolic dysregulation for fibrosis therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(1): 57-75.
[9] 姚昆鹏, 蔡虎志, 赵祥, 等. 巨噬细胞激活与极化在心肌纤维化的作用及中医药干预[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(9): 272-282.
[10] MANGAN M S J, 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.
[11] 程怡怡, 赵伟伟, 宋振峰, 等. 胶原蛋白肽联合海藻酸钠通过下调NLRP3炎症小体表达改善小鼠宫腔粘连[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(10): 1296-1303.
[12] DUAN Y H, WANG J H, CAI J, et al. The leucine-rich repeat (LRR) domain of NLRP3 is required for NLRP3 inflammasome activation in macrophages[J]. J Biol Chem, 2022, 298(12): 102717.
[13] FU J N, WU H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation[J]. Annu Rev Immunol, 2023, 41: 301-316.
[14] DOWNS K P, NGUYEN H, DORFLEUTNER A, et al. An overview of the non-canonical inflammasome[J]. Mol Aspects Med, 2020, 76: 100924.
[15] ELLIOTT E I, SUTTERWALA F S. Initiation and perpetuation of NLRP3 inflammasome activation and assembly[J]. Immunol Rev, 2015, 265(1): 35-52.
[16] ZHOU Z F, ZHU X Y, YIN R H, et al. K63 ubiquitin chains target NLRP3 inflammasome for autophagic degradation in ox-LDL-stimulated THP-1 macrophages[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(2): 1747-1759.
[17] GUO H T, CALLAWAY J B, TING J P. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics[J]. Nat Med, 2015, 21(7): 677-687.
[18] 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.
[19] 孙昌民, 钟江华. NLRP3炎症小体在心房颤动中的作用机制[J]. 中国心血管病研究, 2024, 22(4): 375-380.
[20] MEYERS A K, ZHU X W. The NLRP3 inflammasome: metabolic regulation and contribution to inflammaging[J]. Cells, 2020, 9(8): 1808.
[21] BRACEY N A, GERSHKOVICH B, CHUN J, et al. Mitochondrial NLRP3 protein induces reactive oxygen species to promote Smad protein signaling and fibrosis independent from the inflammasome[J]. J Biol Chem, 2014, 289(28): 19571-19584.
[22] 郭梅凤, 陈还珍. NOD样受体蛋白3在心肌纤维化中的相关研究[J]. 安徽医药, 2024, 28(8): 1503-1507.
[23] 赵勇, 陈佳显, 张远生. 石蒜碱通过抑制NLRP3炎性小体的激活改善心肌梗死后心力衰竭大鼠的心肌纤维化[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(10): 2490-2496.
[24] 葛晨亮. 长春新碱对大鼠心肌纤维化的抑制作用及机制研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2022.
[25] WEI X, LV Y, YANG C X, et al. Bufalin reduces myocardial infarction-induced myocardial fibrosis and improves cardiac function by inhibiting the NLRP3/IL-1β signalling pathway[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2023, 50(8): 688-697.
[26] 孟润祺. 黄芪甲苷通过抑制NLRP3炎症小体介导的焦亡保护阿霉素诱导的心肌细胞损伤作用及其机制研究[D]. 济宁: 济宁医学院, 2023.
[27] 程阳, 葛晨亮, 范奕好, 等. 薯蓣皂苷对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌纤维化的作用及机制研究[J]. 广西医科大学学报, 2022, 39(4): 526-532.
[28] REN B, FENG J P, YANG N, et al. Ginsenoside Rg_3 attenuates angiotensin Ⅱ-induced myocardial hypertrophy through repressing NLRP3 inflammasome and oxidative stress via modulating SIRT1/NF-κB pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 98: 107841.
[29] 樊吉文. 雷公藤红素通过NF-κB/NLRP3途径改善大鼠心梗后心肌纤维化的作用机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2023.
[30] GAO R F, SHI H R, CHANG S C, et al. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 reduces myocardial fibrosis and improves cardiac remodeling in a mouse model of myocardial infarction[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 74: 105575.
[31] GAO R F, LI X, XIANG H Y, et al. The covalent NLRP3-inflammasome inhibitor oridonin relieves myocardial infarction induced myocardial fibrosis and cardiac remodeling in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 90: 107133.
[32] 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H_2O_2诱导的心肌纤维化[J]. 重庆医学, 2021, 50(21): 3612-3616.
[33] 吴倩文. 姜黄素抑制NLRP3炎症小体改善大鼠心肌纤维化[D]. 南宁: 广西医科大学, 2021.
[34] ZHANG Y L, CHENG X Z, WANG Y N, et al. Phlorizin ameliorates myocardial fibrosis by inhibiting pyroptosis through restraining HK1-mediated NLRP3 inflammasome activation[J]. Heliyon, 2023, 9(11): e21217.
[35] 姚坤辰. 扎冲十三味丸介导P2X7r-NLRP3信号通路改善心肌纤维化的研究[D]. 延边: 延边大学, 2022.
[36] 刘颜, 刘孟楠, 杨廷富, 等. 蛭龙活血通瘀胶囊通过调控NLRP3信号途径对高血压心肌纤维化的作用研究[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(5): 23-30.
[37] 张晓青, 瞿惠燕, 赵丹丹, 等. 基于ROS/NLRP3/Caspase-1通路的鹿芪方对慢性心力衰竭小鼠心肌细胞焦亡的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(10): 93-98.

（收稿日期：2024-09-14　修回日期：2024-10-23）
（编辑：李　劲）