

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research槲皮素调控 TLR2/NLRP3 通路对大鼠
心肌缺血再灌注损伤的研究Research of quercetin on myocardial ischemia reperfusion injury in rats by
regulating TLR2/NLRP3 pathway赵婷婷, 姜 胜, 冯 帅,
刘心雨, 杨一波(长治医学院 附属和平医院 心内科, 山西 长治
046000)ZHAO Ting - ting, JIANG Sheng,
FENG Shuai, LIU Xin - yu,
YANG Yi - bo(Department of Cardiology, Heping
Hospital Affiliated to Changzhi Medical
College, Changzhi 046000, Shanxi
Province, China)基金项目: 山西省基础研究计划(自由探索类)
第二批基金资助项目
(202203021212010); 长治医学院附
属和平医院 2022 年度青年启动基金
资助项目(HPYJ202225)作者简介: 赵婷婷(1989 -), 女, 副教授, 主要
从事冠心病相关的基础与临床工作通信作者: 姜胜, 主任医师, 硕士研究生导师
MP: (0355)3128351

E-mail: 18835599006@163.com

摘要:目的 探索槲皮素(Que)对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响及作用机制。
方法 用左前降支结扎法建立大鼠心肌缺血再灌注模型。将 60 只 SD 大鼠随
机分为假手术组、模型组、低剂量实验组($20\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Que)、高剂量实验组
($80\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Que)和抑制剂组($80\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Que + $3\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ MCC950), 每组
12 只。连续给药 14 天后行超声心动图检测心功能相关指标, 收集大鼠血清用
试剂盒法检测血清心肌损伤标志物及炎症因子水平; 用蛋白质印迹法检测大鼠
心肌组织 TLR2/NLRP3 相关蛋白相对表达水平。**结果** 假手术组、模型组、低
剂量实验组、高剂量实验组和抑制剂组大鼠的左室射血分数分别为
($79.36 \pm 5.37\%$)、($42.85 \pm 3.96\%$)、($48.51 \pm 4.20\%$)、($71.66 \pm 5.14\%$)和
($55.73 \pm 4.68\%$)%, 肌钙蛋白 I (cTn I) 含量分别为 (0.07 ± 0.01)、
(0.38 ± 0.03)、(0.25 ± 0.03)、(0.13 ± 0.01)和(0.20 ± 0.02) $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, 白细胞
介素 1β (IL - 1β) 水平分别为 (1.01 ± 0.15)、(3.43 ± 0.22)、(2.65 ± 0.26)、
(1.39 ± 0.23)和(1.61 ± 0.13) $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, Toll 样受体 2 (TLR2) 蛋白相对表达水
平分别为 0.33 ± 0.05 、 1.01 ± 0.07 、 0.73 ± 0.05 、 0.45 ± 0.03 和 0.50 ± 0.06 , 核苷
酸结合寡聚化结构样受体 3 (NLRP3) 蛋白相对表达水平分别为 0.34 ± 0.06 、
 1.05 ± 0.09 、 0.86 ± 0.07 、 0.39 ± 0.06 和 0.56 ± 0.05 。模型组的上述指标与假手
术组比较, 低剂量实验组上述指标与模型组和高剂量实验组比较, 在统计学上差
异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 槲皮素可以减轻大鼠心肌 I/R 损伤,
改善心功能, 其机制可能与抑制 TLR2/NLRP3 炎症信号通路有关。槲皮素可能
通过下调 TLR2 表达, 进而阻断其对下游 NLRP3 炎症小体的激活, 包括 NLRP3
和凋亡相关斑点样蛋白(ASC), 最终减少 IL - 1β 等促炎因子的释放, 从而发挥
心保护作用。

关键词: 槲皮素; 缺血再灌注; 心肌损伤; Toll 样受体 2; 核苷酸结合寡聚化结构样
受体 3

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.01.013

中图分类号: R28 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)01-0081-05

Abstract: Objective To investigate the impact of quercetin (Que) on myocardial ischemia - reperfusion injury in rats and to elucidate its underlying mechanisms. **Methods** A rat model of myocardial ischemia - reperfusion was created by occluding the left anterior descending artery. A total of 60 SD rats were randomly divided into sham group, model group, low - dose experimental group ($20\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Que), high - dose experimental group ($80\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Que) and inhibitor group ($80\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Que + $3\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ MCC950), with 12 rats in each group. Echocardiography was conducted after 14 days of continuous

administration to assess the relevant indicators of cardiac function. Rat serum was taken and the amounts of serum myocardial damage indicators and inflammatory factors were detected by kit method. Western blotting was used to determine the relative expression levels of Toll-like receptor 2 (TLR2)/nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3)-related proteins in the rat myocardial tissue. **Results** The left ventricular ejection fraction of rats in sham group, model group, low-dose experimental group, high-dose experimental group and inhibitor group were $(79.36 \pm 5.37)\%$, $(42.85 \pm 3.96)\%$, $(48.51 \pm 4.20)\%$, $(71.66 \pm 5.14)\%$ and $(55.73 \pm 4.68)\%$, respectively; the troponin I (cTn I) levels were (0.07 ± 0.01) , (0.38 ± 0.03) , (0.25 ± 0.03) , (0.13 ± 0.01) and $(0.20 \pm 0.02) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the interleukin- 1β (IL- 1β) levels were (1.01 ± 0.15) , (3.43 ± 0.22) , (2.65 ± 0.26) , (1.39 ± 0.23) and $(1.61 \pm 0.13) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the relative expression levels of TLR2 protein were 0.33 ± 0.05 , 1.01 ± 0.07 , 0.73 ± 0.05 , 0.45 ± 0.03 and 0.50 ± 0.06 , respectively; the relative expression levels of NLRP3 protein were 0.34 ± 0.06 , 1.05 ± 0.09 , 0.86 ± 0.07 , 0.39 ± 0.06 and 0.56 ± 0.05 , respectively. Compared with sham group, the model group showed statistically significant differences in the above indicators (all $P < 0.05$); compared with model group and high-dose experimental group, the low-dose experimental group also exhibited statistically significant differences in the above indicators (all $P < 0.05$). **Conclusion** Quercetin can alleviate myocardial ischemia-reperfusion (I/R) injury in rats and improve cardiac function. The mechanism may be related to the inhibition of the TLR2/NLRP3 inflammatory signaling pathway. Quercetin may exert its cardioprotective effect by down-regulating the expression of TLR2, thereby blocking its activation of the downstream NLRP3 inflammasome, containing NLRP3 and apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC) and ultimately reducing the release of pro-inflammatory factors such as IL- 1β .

Key words: quercetin; ischemia-reperfusion; myocardial injury; Toll-like receptor 2; nucleotide-binding oligomerization structure-like receptor 3

心肌缺血再灌注损伤作为心肌损伤的一个重要因素,在一定程度上会影响到患者的预后,其机制可能与氧化应激、炎症和细胞凋亡等有关^[1],目前,仍缺乏有效地药物对此进行治疗。近年来,槲皮素(quercetin, Que)能够减少缺血再灌注损伤的报道层出不穷。槲皮素可以直接或间接地减轻氧化应激损伤^[2],并可以通过降低炎症因子反应、抑制细胞凋亡发挥抗炎和抗凋亡作用^[3]。而槲皮素可以作为一种治疗缺血再灌注损伤的有效药物,已有大量研究表明,Toll样受体2(Toll-like receptor 2, TLR2)/核苷酸结合寡聚化结构样受体3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)通路被激活参与了心肌缺血再灌注损伤的过程^[4],但槲皮素是否能够通过TLR2/NLRP3通路对心肌细胞发挥保护作用还有待深入研究。本研究旨在探讨槲皮素是否能够通过TLR2/NLRP3通路发挥对心肌缺血再灌注损伤的保护作用以及其分子机制,为临床防治心肌缺血再灌注损伤提供新的治疗手段及药物靶点。

材料与方法

1 材料

动物 60只8周龄SPF级SD大鼠,体质量为

250~300g,购自湖南嘉泰实验动物有限公司。动物生产许可证号:SCXK(湘)2022-0006,动物使用许可证号:SYXK(晋)2022-0001。本研究经长治医学院动物伦理委员会批准(伦理批号:DW2022027)。

药品与试剂 槲皮素,规格:每瓶1g,纯度:98%,批号:220512,上海源叶生物科技有限公司生产;苏木精-伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色试剂盒、蛋白提取试剂盒,均由上海碧云天生物技术有限公司生产;肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTn I)、肌酸激酶(cardiac kinase-MB, CK-MB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)和IL-18检测试剂盒,均由上海酶联生物科技有限公司生产;山羊抗鼠二抗及山羊抗兔二抗,均由英国Abcam公司生产。

仪器 Spark 10M多功能酶标仪,美国TECAN sunrise公司产品;ChemiDoc MP凝胶成像系统,美国Bio-Rad公司产品;KW-10大小鼠呼吸机,南京卡尔文生物科技有限公司生产。

2 实验方法

2.1 模型构建^[5]

结扎左冠状动脉前降支,以建立大鼠心肌缺血再

灌注损伤模型,从而诱发大鼠心肌缺血。对大鼠进行气管插管麻醉,并与小型动物呼吸机连接,用1%的戊巴比妥钠麻醉。剃去左侧胸部的毛发,用75%酒精消毒该区域,并沿胸骨左缘切开皮肤(2 cm),使皮下组织分离,将胸腔打开,使胸腔暴露在第4~5肋间。将冠状动脉左前降支30 min后结扎解除,再灌注2 h后测定大鼠心功能,随后通过颈椎脱臼处死大鼠采集鼠腹主动脉血,并将心肌组织收集起来进行后续实验。

2.2 动物分组与处理方法^[6]

将大鼠随机分为假手术组、模型组、低剂量实验组、高剂量实验组和抑制剂组,每组12只,低剂量槲皮素组和高剂量槲皮素组大鼠分别腹腔注射20和80 mg·kg⁻¹槲皮素,每天1次,连续注射14天;抑制剂组大鼠腹腔注射80 mg·kg⁻¹·d⁻¹槲皮素+3 mg·kg⁻¹ MCC950;假手术组和模型组大鼠注射同等剂量生理盐水。

2.3 心功能检测

用超声心动仪进行超声心动图评估心功能,计算大鼠左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic internal diameter, LVEDD)、左心室射血分数(left-ventricular ejection fraction, LVEF)和左心室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)。

2.4 心肌损伤标志物及血清炎症因子检测^[7]

将大鼠心脏血液在4℃下,以7 000 r·min⁻¹离心15 min以获得血清。心肌组织与磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)混匀以收集上清液。用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定cTn I、CK-MB、LDH、TNF-α、IL-1β和IL-18的含量。

2.5 蛋白印迹法检测各组大鼠心肌组织相关蛋白的相对表达水平^[7]

心组织样本在用PBS进行洗涤后,用蛋白裂解液提取组织中的蛋白质,用二喹啉甲酸(bicinchoninic

acid, BCA)蛋白测定试剂盒测定总蛋白浓度。取蛋白30 μg进行电泳,并将蛋白转移到聚偏氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上。用Tris缓冲溶液封闭膜后,与抗兔抗大鼠TLR2、NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和GAPDH多克隆抗体(1:1 000稀释)在4℃下孵育过夜。重新加温后,样本与二抗山羊抗兔辣根过氧化物酶标记的IgG(1:2 000稀释)孵育,用Image J 5.0软件进行半定量分析和灰度扫描。

3 统计学处理

用SPSS 19.0软件进行统计学分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析(ANOVA)。

结 果

1 各组大鼠心功能的比较

低剂量实验组和高剂量实验组大鼠分别每天腹腔注射20和80 mg·kg⁻¹ Que,抑制剂组大鼠每天腹腔注射80 mg·kg⁻¹ Que+3 mg·kg⁻¹ MCC950,假手术组和模型组大鼠每天用同等剂量生理盐水注射。

与假手术组比较,模型组大鼠的心LVEDD、LVEF和LVFS均显著下降(均 $P<0.05$);高剂量实验组与模型组比较,上述指标在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);抑制剂组的上述指标均显著高于高剂量实验组(均 $P<0.05$),见表1。

2 槲皮素对大鼠心肌损伤标志物的影响

与假手术组比较,模型组大鼠的血清cTnI、CK-MB和LDH水平均显著升高(均 $P<0.05$);高剂量实验组与模型组比较,上述指标在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);抑制剂组的各项指标均显著高于高剂量实验组(均 $P<0.05$),见表2。

3 槲皮素对大鼠血清炎症因子的影响

与假手术组比较,模型组大鼠的血清TNF-α、

表1 各组大鼠心功能相关指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of different groups of rats with corresponding indicators of cardiac indicators($\bar{x} \pm s$)

Group	Dose	n	LVEF(%)	LVFS(%)	LVEDD
Sham	-	12	79.36±5.37	52.41±5.36	4.94±0.36
Model	-	12	42.85±3.96*	23.67±2.93*	7.60±0.69*
Experimental-L	20 mg·kg ⁻¹ Que	12	48.51±4.20	31.17±3.15	6.28±0.43
Experimental-H	80 mg·kg ⁻¹ Que	12	71.66±5.14 [@] &	48.56±4.22 [@] &	5.45±0.37 [@] &
Inhibitor	80 mg·kg ⁻¹ Que+3 mg·kg ⁻¹ MCC950	12	55.73±4.68 [#]	35.09±3.35 [#]	5.92±0.40 [#]

LVEF: Left-ventricular ejection fraction; LVFS: Left ventricular fractional shortening; LVEDD: Left ventricular end-diastolic internal diameter; Que: Quercetin; Compared with sham group, * $P<0.05$; Compared with model group, [@] $P<0.05$; Compared with experimental-L group, [&] $P<0.05$; Compared with experimental-H group, [#] $P<0.05$.

IL-1 β 和IL-18均显著升高(均 $P<0.05$);高剂量实验组与模型组比较,上述指标在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),抑制剂组的上述指标均显著高于高剂量实验组(均 $P<0.05$),见表2。

4 槲皮素对大鼠心肌组织 TLR2、NLRP3 和 ASC 的影响

与假手术组比较,模型组大鼠心肌组织 TLR2、NLRP3 和 ASC 蛋白相对表达水平均显著升高

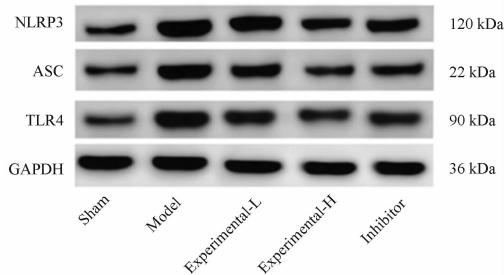


图1 蛋白质印迹法各组大鼠心肌组织 TLR2、NLRP3 和 ASC 蛋白相对表达情况

Figure 1 The relative expression levels of TLR2, NLRP3 and ASC protein in five groups of rat cardiac tissues detected by Western blotting

(均 $P<0.05$);高剂量实验组与模型组比较,上述指标在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);抑制剂组大鼠心肌组织 TLR2、NLRP3 和 ASC 蛋白相对表达水平均显著升高(均 $P<0.05$),见表3和图1。

表3 各组大鼠心肌组织 Toll 样受体 2(TLR2)、核苷酸结合寡聚化结构样受体 3(NLRP3)和凋亡相关斑点样蛋白(ASC)相对表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparisons of protein relative expression levels of Toll-like receptor 2(TLR2), nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3(NLRP3) and apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD(ASC) in myocardial tissues of rats in different groups($\bar{x} \pm s$)

Group	TLR2	NLRP3	ASC
Sham	0.33 $\pm$ 0.05	0.34 $\pm$ 0.06	0.22 $\pm$ 0.07
Model	1.01 $\pm$ 0.07 *	1.05 $\pm$ 0.09 *	0.97 $\pm$ 0.08 *
Experimental-L	0.73 $\pm$ 0.05	0.86 $\pm$ 0.07	0.65 $\pm$ 0.05
Experimental-H	0.45 $\pm$ 0.03 ^{@&}	0.39 $\pm$ 0.06 ^{@&}	0.36 $\pm$ 0.05 ^{@&}
Inhibitor	0.50 $\pm$ 0.06 [#]	0.56 $\pm$ 0.05 [#]	0.44 $\pm$ 0.07 [#]

Dose and n refer to table1; Compared with sham group, * $P<0.05$; Compared with model group, [@] $P<0.05$; Compared with experimental-L group, [&] $P<0.05$; Compared with experimental-H group, [#] $P<0.05$.

表2 各组大鼠血清心肌损伤标志物和炎症因子水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum myocardial injury markers and inflammatory cytokines among different groups of rats($\bar{x} \pm s$)

Group	cTn I (ng · ml ⁻¹)	CK-MB (U · L ⁻¹)	LDH (U · L ⁻¹)	TNF- α (ng · ml ⁻¹)	IL-1 β (ng · ml ⁻¹)	IL-18 (ng · L ⁻¹)
Sham	0.07 $\pm$ 0.01	30.91 $\pm$ 2.88	180.67 $\pm$ 24.39	1.24 $\pm$ 0.13	1.01 $\pm$ 0.15	46.47 $\pm$ 4.15
Model	0.38 $\pm$ 0.03 *	100.45 $\pm$ 6.29 *	290.86 $\pm$ 56.62 *	4.36 $\pm$ 0.35 *	3.43 $\pm$ 0.22 *	110.76 $\pm$ 6.78 *
Experimental-L	0.25 $\pm$ 0.03	78.34 $\pm$ 3.96	258.65 $\pm$ 45.28	3.46 $\pm$ 0.16	2.65 $\pm$ 0.26	90.24 $\pm$ 4.97
Experimental-H	0.13 $\pm$ 0.01 ^{@&}	46.37 $\pm$ 2.91 ^{@&}	196.38 $\pm$ 29.35 ^{@&}	1.68 $\pm$ 0.18 ^{@&}	1.39 $\pm$ 0.23 ^{@&}	58.66 $\pm$ 3.72 ^{@&}
Inhibitor	0.20 $\pm$ 0.02 [#]	67.13 $\pm$ 3.28 [#]	223.74 $\pm$ 28.47 [#]	2.36 $\pm$ 0.21 [#]	1.61 $\pm$ 0.13 [#]	65.98 $\pm$ 5.45 [#]

Dose and n refer to table1; cTn I: Cardiac troponin I; CK-MB: Cardiac kinase-MB; LDH: Lactate dehydrogenase; TNF- α : Tumornecrosisfactor- α ; IL-1 β : Interleukin-1 β ; IL-18: Interleukin-1 β ; Compared with sham group, * $P<0.05$; Compared with model group, [@] $P<0.05$; Compared with experimental-L group, [&] $P<0.05$; Compared with experimental-H group, [#] $P<0.05$.

讨 论

在临床实践上,溶栓治疗或直接经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是常见的治疗,PCI是当前改善AMI患者临床结果的最有效方法^[8];然而,在经历一段时间的缺血或缺氧后,心肌细胞恢复冠状动脉血流可能会引发缺血再灌注损伤,进而对心肌造成进一步的伤害。缺血心肌恢复灌注后,炎症反应可以在几分钟内发生,并在几天内达到高峰,许多促炎细胞因子会严重损害心功能^[9]。炎症还可以诱发心肌细胞凋亡、自噬、细胞焦亡和坏死,

是导致心肌细胞缺血再灌注损伤的主要始动因素^[10]。在本研究中,与假手术组相比,模型组大鼠LVEF和LVFS均显著降低;此外与假手术组相比,模型组大鼠血清炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-18)均显著升高,这提示缺血再灌注损伤导致大鼠心功能下降和炎症反应加重。

槲皮素是水果、蔬菜、叶子中草药中常广泛存在的一种黄酮类物质,在日常食物中含量丰富,如洋葱、苹果、红酒、茶叶等,拥有多种生物活性,其具有抗氧化、抗癌、抗炎、抗聚集及抗衰老的作用^[11]。研究表明,Que在缺血再灌注条件下具有显著改善心肌损伤的潜力^[12]。实验显示,Que干预后,可以显著改善大

鼠心功能,且随剂量递增呈现降低 cTn I、CK-MB 和 LDH 的量效变化趋势,说明 Que 能够缓解大鼠心肌缺血再灌注造成的心肌损伤。

缺血后的先天免疫反应是 MI/RI 损伤发生和发展过程中的重要病理生理学机制之一^[13]。TLR2 同样在先天性免疫反应及炎症反应中发挥重要作用^[14]。近年来,有研究新发现 1 种由启动炎症反应的信号通路,即检测细胞损伤、介导 MI/RI 损伤后炎症反应的重要介质(NLRP3 炎症小体)^[15]。NLRP3 炎症小体被激活以后,procaspase-1 簇自行裂解形成活化的 caspase-1,通过裂解上游活化的细胞因子前体分子,释放出具有生物学活性的细胞因子(如 IL-1 β 、IL-18 等)起免疫防御作^[16]。而且,在一系列实验中,抑制 NLRP3 均可以有效地阻止心肌细胞死亡以及缺血再灌注损伤的发生发展^[17]。实验显示,槲皮素能够同时下调 TLR2、NLRP3 和 ASC 蛋白相对表达水平,说明槲皮素可能通过抑制 TLR2 上游介导的心肌炎性信号转导激活从而达到抑制 NLRP3 炎症小体激活途径,从而达到保护心肌的效果。

本研究提示:槲皮素可以通过抑制 TLR2/NLRP3 信号通路介导的心肌缺血再灌注损伤中相关炎症反应而达到改善大鼠心肌缺血再灌注损伤、保护大鼠心脏的目的。但本研究仍具有一定的局限性,本研究仅用大鼠在体模型进行了相关实验,并未同时结合体外心肌细胞缺氧/复氧模型进一步验证槲皮素对 TLR2/NLRP3 通路的直接调控作用;其次,未设置单独的 MCC950 干预组,因此不能完全排除 MCC950 本身的单独效应;没有进一步用基因沉默或过表达方法证明 TLR2 和 NLRP3 之间的上下游调控关系。为进一步阐明 TLR2 与 NLRP3 之间如何相互影响,在后续研究工作中计划从体外试验入手,分析 TLR2 和 NLRP3 对彼此的调控关系,明确 TLR2/NLRP3 通路下游具体的效应分子及信号转导通路。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] RODRIGO R, RETAMAL C, SCHUPPER D, *et al.* Antioxidant cardioprotection against reperfusion injury: Potential therapeutic roles of resveratrol and quercetin[J]. *Molecules*, 2022, 27(8): 2564.
- [3] ZHANG Y M, ZHANG Z Y, WANG R X. Protective mechanisms

- of quercetin against myocardial ischemia reperfusion injury[J]. *Front Physiol*, 2020, 31(11):956—972.
- [4] HA T, LIU L, KELLEY J, *et al.* Toll - like receptors: New players in myocardial ischemia reperfusion injury[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(7):1875—1893.
- [5] PANG Y Q, YANG J, JIA C M, *et al.* Hypoxic preconditioning reduces NLRP3 inflammasome expression and protects against cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(2):395—400.
- [6] ZUURBIER C J. NLRP3 inflammasome in cardioprotective signaling[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 74(4):271—275.
- [7] 唐艳艳,李飞泽,陈琳,等. 黄芪总黄酮对大鼠急性心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(12):1748—1752.
- [8] WANG Q, LIN P, LI P, *et al.* Ghrelin protects the heart against ischemia/reperfusion injury via inhibition of TLR4/NLRP3 inflammasome pathway[J/OL]. *Life Sci*, 2017, 186: 50—58. 2017-10-01 [2025-04-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28782532/>.
- [9] 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.
- [10] XIANG Q, YI X, ZHU X H, *et al.* Regulated cell death in myocardial ischemia - reperfusion injury[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(3):219—234.
- [11] 杨昊若,任军华,张昱,等. 槲皮素通过激活 Keap1/Nrf2 信号通路减轻脂多糖诱导的大鼠急性肾损伤[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(21): 3134—3138.
- [12] HOSSEINI A, RAZAVI B M, BANACH M, *et al.* Quercetin and metabolic syndrome: A review[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(10): 5352—5364.
- [13] FRANCISCO J, DEL - RE D P. Inflammation in myocardial ischemia/reperfusion Injury: Underlying mechanisms and therapeutic potential[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(11): 1944—1965.
- [14] VILAHUR G, BADIMON L. Ischemia/reperfusion activates myocardial innate immune response: The key role of the Toll - like receptor[J]. *Front Physiol*, 2014, 18(5):496—513.
- [15] GUO Z, YU S, CHEN X, *et al.* NLRP3 is involved in ischemia/reperfusion injury[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2016, 15(6):699—712.
- [16] FU J, WU H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41(21): 301—316.
- [17] ZHANG J, HUANG L, SHI X, *et al.* Metformin protects against myocardial ischemia - reperfusion injury and cell pyroptosis via AMPK/NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(23):24270—24287.

(本文编辑:马凌云 收稿日期 2025-05-16)