

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research基于 NRF2/NLRP3/焦亡轴探讨丹参酮 II A
抑制心肌梗死的作用机制Mechanism of Tanshinone II A on the inhibition of myocardial infarction based on
NRF2/NLRP3/pyroptosis axis易 娜¹, 田 源², 袁李礼²

(1. 长沙市第四医院 心内科, 湖南 长沙 410006;
2. 湖南省第二人民医院(湖南省脑科医院)
心内科, 湖南 长沙 410007)

YI Na¹, TIAN Yuan²,
YUAN Li-li²

(1. Department of Cardiology, the
Fourth Hospital of Changsha, Changsha
410006, Hunan Province, China;
2. Department of Cardiology, The Second
People's Hospital of Hunan Province
(Brain Hospital of Hunan Province),
Changsha 410007, Hunan Province,
China)

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目
(2022JJ80101, 2022JJ80062); 湖南
省卫健委科研基金资助项目
(202203012960, 202103010510); 湖
南省教育厅科研基金资助项目
(21B0088); 湖南省中医药科技基金
资助项目(D2022024)

作者简介: 易娜(1983-), 女, 副主任医师, 主要
从事心肌损伤方面的研究

通信作者: 袁李礼, 副主任医师
Tel: (0731) 85230017

E-mail: shushu622@qq.com

摘要:目的 探讨丹参酮 II A(Tan II A)通过核因子 E2 相关因子 2(NRF2)/NOD 样受体家族蛋白 3(NLRP3)/焦亡信号通路抑制大鼠心肌梗死的作用机制。
方法 将 SD 大鼠随机分为假手术组(只暴露心脏, 不结扎)、模型组(结扎左冠状动脉前降支)、实验组(结扎左冠状动脉前降支后尾静脉注射 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Tan II A)。用 2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)染色法检测心肌梗死情况, 用蛋白质印迹法检测心肌组织 NRF2、NLRP3 和焦亡素 D(GSDMD)蛋白相对表达水平。将 H9c2 细胞分为空白组(常规培养)、模型组(糖氧剥夺培养)、对照组($40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Tan II A)、联合组(糖氧剥夺培养 + $40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Tan II A)。用蛋白质印迹法检测 H9c2 细胞 NRF2、GSDMD 蛋白相对表达水平, 用全自动生化检测细胞上清肌酸激酶-MB(CK-MB)含量。
结果 假手术组、模型组和实验组的心肌组织梗死区域占比分别为 0、 $(58.64 \pm 13.41)\%$ 和 $(41.69 \pm 8.73)\%$, NLRP3 蛋白相对表达水平分别为 1.01 ± 0.10 、 2.12 ± 0.26 和 1.48 ± 0.11 , GSDMD 蛋白相对表达水平分别为 1.03 ± 0.17 、 2.22 ± 0.20 和 1.40 ± 0.17 , NRF2 蛋白相对表达水平分别为 1.12 ± 0.29 、 0.51 ± 0.02 和 0.96 ± 0.10 。模型组的上述指标与假手术组比较, 实验组的上述指标与模型组比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。空白组、模型组、对照组和联合组的 CK-MB 分别为 (54.30 ± 19.24) 、 (208.60 ± 38.19) 、 (46.76 ± 13.63) 和 $(126.10 \pm 42.87) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, NRF2 蛋白相对表达水平分别为 1.37 ± 0.14 、 0.44 ± 0.08 、 1.34 ± 0.17 和 0.79 ± 0.11 , GSDMD 蛋白相对表达分别为 0.95 ± 0.26 、 1.97 ± 0.17 、 1.04 ± 0.20 和 1.16 ± 0.16 。模型组的上述指标与空白组比较, 联合组上述指标与模型组比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。
结论 Tan II A 通过调控 NRF2/NLRP3/焦亡轴抑制心肌梗死。

关键词: 丹参酮IIA; 核因子 E2 相关因子 2; NOD 样受体家族蛋白 3; 心肌梗死; 焦亡

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.04.011

中图分类号: R28 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)04-0502-05

Abstract: Objective To explore the underlying mechanism of Tanshinone II A (Tan II A) exerted in myocardial infarction (MI) through nuclear factor E2-related factor 2 (NRF2)/NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3)/pyroptosis axis.

Methods SD rats were randomly divided into sham operation group [only exposed the heart without left anterior descending (LAD) ligation], model group (LAD ligation) and experimental group (LAD ligation and $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Tan II A). 2, 3, 5-Triphenyltetrazoliumchloride (TTC) staining was used to detect the area of infarction; Western blot was utilized to investigate the expression level of

NRF2, NLRP3 and gasdermin D (GSDMD) in myocardial tissue. The H9c2 cells were divided into blank group (normal culture), model group [oxygen – glucose deprivation (OGD) culture], control group (normal culture and $40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Tan II A) and combined group (OGD culture and $40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Tan II A). Western blot was utilized to investigate the expression level of NRF2, GSDMD in cardiomyocyte. Creatine kinase MB (CK – MB) in cell culture supernatant were detected by automatic biochemical analyzer. **Results** The proportion of myocardial infarction area in the sham operation group, model group and experimental group were 0, $(58.64 \pm 13.41)\%$ and $(41.69 \pm 8.73)\%$, respectively; the relative expression of NLRP3 protein were 1.01 ± 0.10 , 2.12 ± 0.26 and 1.48 ± 0.11 , respectively; the relative expression of GSDMD protein were 1.03 ± 0.17 , 2.22 ± 0.20 and 1.40 ± 0.17 , respectively; the relative expression of NRF2 protein were 1.12 ± 0.29 , 0.51 ± 0.02 and 0.96 ± 0.10 , respectively; the indicators of the model group compared with the sham operation group, and the indicators of the experimental group were compared with the model group, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The CK – MB in blank group, model group, control group and combined group were (54.30 ± 19.24) , (208.60 ± 38.19) , (46.76 ± 13.63) and $(126.10 \pm 42.87) \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the relative expression of NRF2 protein were 1.37 ± 0.14 , 0.44 ± 0.08 , 1.34 ± 0.17 and 0.79 ± 0.11 , respectively; the relative expression of GSDMD protein were 0.95 ± 0.26 , 1.97 ± 0.17 , 1.04 ± 0.20 and 1.16 ± 0.16 , respectively. The indicators of the model group compared with the blank group, and the indicators of the combined group were compared with the model group, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusion** Tan II A can alleviate myocardial infarction – induced myocardial injury through regulation NRF2/NLRP3/pyroptosis axis.

Key words: Tanshinone II A; nuclear factor E2 – related factor 2; NOD – like receptor thermal protein domain associated protein 3; myocardial infarction; pyroptosis

心肌梗死(myocardium infarction,MI)是冠状动脉急性持续缺血缺氧所引起的心肌坏死,是心血管疾病致死的主要原因^[1]。心血管病报告显示,中国每年约有250万人死于MI^[2],近年来更是呈快速增长趋势^[3-4]。丹参为唇形科植物丹参的根茎,具有化瘀止痛、活血调经、清心除烦、养血安神之功。丹参酮II A(Tanshinone II A, TanIIA)是丹参的主要活性成分,具抗氧化、抗炎等作用,已用于心血管疾病的临床治疗。本研究拟探讨TanIIA在MI中的作用机制,以期为临床应用提供参考。

材料与方法

1 材料

动物 雄性SD大鼠,鼠龄8周龄,体质量300~350 g,购自河南斯克贝斯生物科技股份有限公司,动物生产许可证号:SCXK(豫)2020-0005。大鼠饲养于湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)实验动物中心,动物使用许可证号:SYXK(湘)2020-0017。本实验经湖南省人民医院动物伦理委员会批准(伦理批号:2023-077)。

细胞 大鼠心肌H9c2细胞,购自中国科学院上海细胞库。

药品与试剂 Tan II A,规格:每支20 mg,批号:T109794,购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。

高糖/低糖DMEM培养基、胎牛血清,均购自美国Gibco公司;乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)、细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8,CCK-8)检测试剂盒,均购自江苏碧云天公司;大鼠白细胞介素-1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)试剂盒,购自武汉博士德生物工程有限公司;NOD样受体家族蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3,NLRP3)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1(cysteinyI aspartate specific proteinase-1,Caspase-1)、焦孔素D(gasdermin D,GSDMD)抗体,均购自正能生物公司;核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2,NRF2)抗体,购自美国CST公司。

仪器 VentStar小动物呼吸机,深圳瑞沃德公司产品;BL420s生物信号采集系统,成都泰盟公司产品;ELx800酶标仪,美国Biotech公司产品;MS-480全自动生化分析仪,宁波美康公司产品;ChemiDoc MP化学发光成像系统,美国Biorad公司产品。

2 实验方法

2.1 动物实验

2.1.1 模型构建、动物分组与给药方法^[5]

术前禁食禁水12 h,异氟烷吸入麻醉,作正中切口后分离气管,插入气管导管,接小动物呼吸机和Ⅲ导联心电图,

侧位开胸,剪开心包,去除心包膜,暴露心脏,用5-0尼龙线结扎左冠状动脉前降支,造模后24 h收集标本。

将大鼠随机分为假手术组(只暴露心脏不结扎)、模型组(结扎左冠状动脉前降支)、实验组(结扎左冠状动脉前降支后尾静脉注射 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ TanIIA)。

2.1.2 2,3,5-氯化三苯基四氮唑(2,3,5-Triphenyltetrazoliumchloride, TTC)染色检测大鼠梗死面积^[6]

收集大鼠心脏,预冷磷酸盐缓冲液清洗后置于超低温冰箱中速冻30 min。切取厚度为2 mm的心脏切片后置于1% TTC溶液中37℃避光孵育30 min,磷酸盐缓冲液洗涤3 min,拍照并分析梗死面积。灰白色为梗死区,砖红色为非梗死区。

2.1.3 全自动生化仪检测大鼠酶学指标^[7]和ELISA法检测细胞因子IL-1 β 含量

心脏采血收集大鼠血清,用全自动生化仪检测LDH、肌酸激酶-MB(creatine kinase MB, CK-MB)含量,用ELISA法检测IL-1 β 含量。

2.1.4 蛋白质印迹法检测蛋白相对表达水平^[8]

将心肌组织加入裂解液进行裂解,收集蛋白并定量,加入5×十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)缓冲液100℃进行蛋白变性,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)电泳分离蛋白质,4℃预冷转膜2 h,5%脱脂奶粉封闭1 h,依照1:500~1:2 000稀释比例分别配制不同的一抗,4℃孵育过夜,清洗后二抗室温孵育1 h,清洗后,用化学发光显影,检测蛋白相对表达水平。

2.2 细胞实验

2.2.1 细胞糖氧剥夺(oxygen-glucose deprivation, OGD)模型构建^[6]、细胞分组与处置方法

将 2×10^6 个H9c2细胞接种于六孔板中,待融合度为90%时,每孔加入无糖无血清DMEM培养基2 mL,放入37℃含有体积分数为1% O₂、5% CO₂和94% N₂厌氧混合气体的培养箱,缺氧处理,12 h后收集细胞蛋白与培养上清液。

将细胞分为空白组(常规培养)、模型组(OGD培养)、对照组(常规培养后加入 $40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ TanIIA)、联合组(OGD培养后加入 $40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ TanIIA)。

2.2.2 全自动生化仪检测细胞培养上清酶学指标和ELISA检测炎症因子IL-1 β 含量^[9]

收集细胞,培养上清液,用全自动生化仪检测LDH、CK-MB含量,用ELISA检测IL-1 β 含量。

2.2.3 CCK-8增殖实验检测细胞活力^[10]

用CCK-8检测细胞活力,所有操作按照试剂盒

说明书进行。

2.2.4 蛋白质印迹法检测蛋白相对表达水平

将细胞加入裂解液进行裂解,收集蛋白并定量,加入5×SDS缓冲液100℃进行蛋白变性,SDS-PAGE电泳分离蛋白质,4℃预冷转膜2 h,5%脱脂奶粉封闭1 h,依照1:500~1:2 000稀释比例分别配制不同一抗,4℃孵育过夜,清洗后二抗室温孵育1 h,清洗后化学发光显影检测蛋白相对表达水平。

3 统计学处理

用GraphPad Prism8软件进行图形绘制和统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较用student *t*检验;多组间比较用单因素方差分析,两两比较用Bonferroni校正的*t*检验。

结 果

1 动物实验

1.1 Tan II A减轻MI所致心肌损伤

将SD大鼠随机分为假手术组(只暴露心脏,不结扎)、模型组(结扎左冠状动脉前降支)、实验组(结扎左冠状动脉前降支后尾静脉注射 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ TanIIA)。

假手术组、模型组和实验组的大鼠血清CK-MB水平分别为(488.80 ± 52.10)、($1\,665.00 \pm 92.84$)和(814.90 ± 51.24) U·L⁻¹, LDH水平分别为(463.80 ± 63.56)、($1\,512.00 \pm 72.34$)和(582.70 ± 66.07) U·L⁻¹,心肌组织梗死区域占比分别为0、(58.64 ± 13.41)%和(41.69 ± 8.73)%。模型组的上述指标与假手术组比较,实验组的上述指标与模型组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见图1。

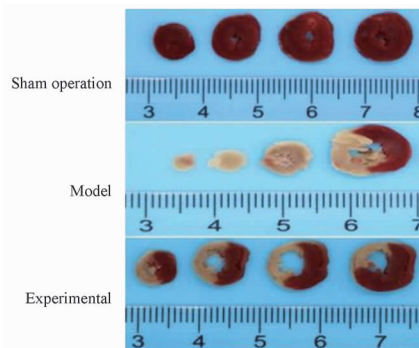


图1 用2,3,5-氯化三苯基四氮唑染色法观察大鼠心肌组织梗死面积

Figure 1 Infarction area was detected using 2, 3, 5-triphenyltetrazoliumchloride staining

Sham operation group: Only exposed the heart without left anterior descending (LAD) ligation; Model group: LAD ligation; Experimental group: LAD ligation and $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Tanshinone II A (Tan II A).

表 1 各组大鼠心肌组织蛋白表达和细胞因子水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of protein and cytokine levels in rat myocardial tissue among the groups($\bar{x} \pm s$)

Group	<i>n</i>	NLRP3	Caspase - 1	GSDMD	IL - 1 β (pg · mL ⁻¹)
Sham operation	8	1.01 ± 0.10	0.98 ± 0.20	1.03 ± 0.17	119.00 ± 28.94
Model	8	2.12 ± 0.26 ^{**}	2.29 ± 0.18 ^{**}	2.22 ± 0.20 ^{**}	331.70 ± 35.91 ^{**}
Experimental	8	1.48 ± 0.11 ^{##}	1.45 ± 0.11 ^{##}	1.40 ± 0.17 ^{##}	222.40 ± 30.73 ^{##}

Dose refer to figure 1; NLRP3: NOD - like receptor thermal protein domain associated protein 3; Caspase - 1: Cysteiny l aspartate specific proteinase - 1; GSDMD: Gasdermin D; IL: Interleukin; Compared with sham operation group, ^{**} *P* < 0.01; Compared with model group, ^{##} *P* < 0.01.

1.2 Tan II A 抑制 MI 大鼠心肌组织焦亡

模型组与假手术组比较,心肌组织的 NLRP3、GSDMD、Caspase - 1 蛋白相对表达水平和血清 IL - 1 β 释放均显著升高,在统计学上差异均有统计学意义(均 *P* < 0.01);实验组的上述指标与模型组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 *P* < 0.01),见表 1。

1.3 Tan II A 增强 MI 大鼠心肌组织 NRF2 蛋白相对表达水平

假手术组、模型组和实验组的 NRF2 蛋白相对表达水平分别为 1.12 ± 0.29、0.51 ± 0.02 和 0.96 ± 0.10。模型组与假手术组比较,实验组与模型组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05)。

2 细胞实验

2.1 Tan II A 减轻糖氧剥夺所致心肌细胞损伤

将 H9c2 细胞分为空白组(常规培养)、模型组(糖氧剥夺培养)、对照组(40 μmol · L⁻¹ Tan II A)、联合组(糖氧剥夺培养 + 40 μmol · L⁻¹ Tan II A)。

模型组与空白组比较,细胞活力显著降低,细胞上清液 CK - MB 和 LDH 均显著增高,在统计学上差异均有统计学意义(均 *P* < 0.01);联合组的上述指标与模型组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 *P* < 0.01),见表 2。

表 3 各组细胞蛋白表达与细胞因子水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of protein and cytokine levels in rat cardiomyocyte among the groups($\bar{x} \pm s$)

Group	NRF2	Caspase - 1	GSDMD	IL - 1 β (pg · mL ⁻¹)
Blank	1.37 ± 0.14	0.88 ± 0.14	0.95 ± 0.26	21.85 ± 10.28
Model	0.44 ± 0.08 ^{**}	1.83 ± 0.24 ^{**}	1.97 ± 0.17 ^{**}	62.37 ± 8.77 ^{**}
Control	1.34 ± 0.17	0.97 ± 0.31	1.04 ± 0.20	24.29 ± 6.60
Combined	0.79 ± 0.11 ^{##}	1.23 ± 0.13 ^{##}	1.16 ± 0.16 ^{##}	35.44 ± 6.54 ^{##}

Dose and refer *n* to table 2; NRF2: Nuclear factor E2 - related factor 2; Compared with blank group ^{**} *P* < 0.01; Compared with model group, ^{##} *P* < 0.01.

表 2 各组细胞活力、乳酸脱氢酶(LDH)与肌酸激酶 - MB (CK - MB) 释放量的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of cell viability, lactate dehydrogenase (LDH) and creatine kinase MB (CK - MB) levels in rat cardiomyocyte among the groups($\bar{x} \pm s$)

Group	<i>n</i>	Cell viability	CK - MB(U · L ⁻¹)	LDH(U · L ⁻¹)
Blank	8	1.89 ± 0.13	54.30 ± 19.24	105.70 ± 17.21
Model	8	0.61 ± 0.26 ^{**}	208.60 ± 38.19 ^{**}	346.90 ± 88.13 ^{**}
Control	8	1.88 ± 0.16	46.76 ± 13.63	87.39 ± 14.11
Combined	8	1.13 ± 0.19 ^{##}	126.10 ± 42.87 ^{##}	195.60 ± 77.49 ^{##}

Blank group: Normal culture; Model group: Oxygen - glucose deprivation (OGD) culture; Control group: Normal culture and 40 μmol · L⁻¹ Tan II A; Combined group: OGD culture and 40 μmol · L⁻¹ Tan II A; Compared with blank group, ^{**} *P* < 0.01; Compared with model group, ^{##} *P* < 0.01.

2.2 Tan II A 调控 NRF2/NLRP3/焦亡轴减轻糖氧剥夺所致心肌细胞损伤

模型组与空白组比较,NRF2 蛋白相对表达水平显著降低,Caspase - 1、GSDMD 蛋白相对表达水平和 IL - 1 β 释放均显著升高,在统计学上差异均有统计学意义(均 *P* < 0.01);联合组的上述指标与模型组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 *P* < 0.01),见表 3。

讨 论

MI 是冠状动脉急性持续性缺血所引起的心肌坏死,中医药认为心肌缺血属于“痹症”范畴,其发病机

制与浊痰犯阳、不通而痛、气血瘀滞,病因为气的行血功能不佳密切相关^[11]。现代医学理论认为 MI 时炎症反应使白细胞聚集,进一步释放细胞因子等,进而发生心肌细胞焦亡并促进心肌损伤^[12]。MI 与炎性小体激活有关。MI 患者尸检发现,NLRP3 炎症小体激

活^[13]。动物实验结果也提示,阻断 NLRP3 与 IL-1 β 能减少模型动物 MI 面积,改善 MI 后的心肌重构^[14]。本研究结果显示,MI 时 NLRP3 与 Caspase-1 表达显著增加,IL-1 β 释放增多,提示 NLRP3 炎症小体活化和焦亡的发生。

Tan II A 是丹参的主要药理成分,临床已用于心血管疾病的防治。在动脉粥样硬化中,Tan II A 通过抑制低密度脂蛋白氧化、促炎细胞因子表达等发挥动脉粥样硬化保护作用;在 MI 中,Tan II A 与黄芪甲苷联合使用能拮抗内皮细胞糖氧剥夺损伤促进血管新生^[15]。本研究结果显示,Tan II A 能够减少 MI 面积,增强心肌细胞活力,减轻心肌损伤,其机制与抑制 NLRP3 炎症小体活化和焦亡有关。心肌梗死后,心肌组织由于缺血缺氧所导致的氧化应激损伤也是疾病发展中重要的病理生理过程,活性氧(reactive oxygen species, ROS)则是 NLRP3 炎症小体激活的最主要机制^[16]。为维持 ROS 平衡,机体形成了一套复杂的抗氧化防御体系,其中 NRF2 是重要的氧化还原敏感性转录因子,可改善机体氧化应激状态,促进细胞存活以及维持细胞的氧化还原稳态。体内实验表明 NRF2 敲除动物对氧化应激条件敏感性增强,进一步破坏 NRF2 会加剧病变,而补充 NRF2 则可以减轻病变,NRF2 被认为是防御 ROS 的基础,其诱导活化受一系列相关因子的调控^[17]。本研究结果显示 Tan II A 能够调控 NRF2 的表达,抑制 NLRP3 炎症小体活化与细胞焦亡。

本研究提示,Tan II A 能够促进 NRF2 表达,调控 NRF2/NLRP3/焦亡轴,在 MI 所致心肌损伤中发挥保护作用。

参考文献:

- [1] BERGMARK B A, MATHENGE N, MERLINI P A, *et al.* Acute coronary syndromes[J]. *Lancet*, 2022, 399(10332): 1347—1358.
- [2] PAN Q, XU J, WEN C J, *et al.* Nanoparticles: Promising tools for the treatment and prevention of myocardial infarction[J/OL]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: e6719—e6747. 2021-10-01 [2024-07-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34621124/>.
- [3] LIU Y, LI X, SUN T, *et al.* Pyroptosis in myocardial ischemia/reperfusion and its therapeutic implications [J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2024: e176464. 2024-05-15 [2024-07-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38461908/>.
- [4] KLONER R A, BROWN D A, CSETE M, *et al.* New and revisited approaches to preserving the reperfused myocardium[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(11): 679—693.
- [5] JIANG B, LIU Y, LIANG P, *et al.* MicroRNA-126a-5p enhances myocardial ischemia-reperfusion injury through suppressing Hsp8 expression [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(55): 94172—94187.
- [6] FRANK R, BARI F, MENYHART A, *et al.* Comparative analysis of spreading depolarizations in brain slices exposed to osmotic or metabolic stress [J/OL]. *BMC Neurosci*, 2021, 22(1): e33. 2021-05-03 [2024-07-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33941084/>.
- [7] AIERKEN A, YUSUFU B, XU P. Correlation between asthmatic infants with rickets and vitamin D, inflammatory factors and immunoglobulin E [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(3): 2122—2126.
- [8] LI P, BUKHARI S, KHAN T, *et al.* Apigenin-loaded solid lipid nanoparticle attenuates diabetic nephropathy induced by streptozotocin nicotinamide through Nrf2/HO-1/NF- κ B signalling pathway[J/OL]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: e9115—e9124. 2020-10-19 [2024-07-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33244230/>.
- [9] MENG Z, WANG J, YUAN Y, *et al.* Gammadelta T cells are indispensable for interleukin-23-mediated protection against Concanavalin A-induced hepatitis in hepatitis B virus transgenic mice[J]. *Immunology*, 2017, 151(1): 43—55.
- [10] XU G, ZHU H, XU J, *et al.* Long non-coding RNA POU6F2-AS2 promotes cell proliferation and drug resistance in colon cancer by regulating miR-377/BRD4 [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(7): 4136—4149.
- [11] ZHANG H J, CHEN R C, SUN G B, *et al.* Protective effects of total flavonoids from *Clinopodium Chinense* (Benth.) O. Ktze on myocardial injury *in vivo* and *in vitro* via regulation of Akt/Nrf2/HO-1 pathway[J/OL]. *Phytomedicine*, 2024: e155514. 2018-02-01 [2024-07-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29496179/>.
- [12] SEROPIAN I M, SONNINO C, VAN TASSELL B W, *et al.* Inflammatory markers in ST-elevation acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2016, 5(4): 382—395.
- [13] WANG L, QU P, ZHAO J, *et al.* NLRP3 and downstream cytokine expression elevated in the monocytes of patients with coronary artery disease[J]. *Arch Med Sci*, 2014, 10(4): 791—800.
- [14] TOLDO S, MEZZAROMA E, VAN TASSELL B W, *et al.* Interleukin-1 β blockade improves cardiac remodelling after myocardial infarction without interrupting the inflammasome in the mouse[J]. *Exp Physiol*, 2013, 98(3): 734—745.
- [15] YANG C, MU Y, LI S, *et al.* Tanshinone II A: A Chinese herbal ingredient for the treatment of atherosclerosis [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: e1321880. 2023-12-01 [2024-07-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38108067/>.
- [16] LI X, MA K, TIAN T, *et al.* Methylmercury induces inflammatory response and autophagy in microglia through the activation of NLRP3 inflammasome [J/OL]. *Environ Int*, 2024, 186: e108631. 2024-04-01 [2024-07-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38588609/>.
- [17] MAHMOUD A M, HUSSEIN O E, ABD E S, *et al.* Ferulic acid protects against methotrexate nephrotoxicity via activation of Nrf2/ARE/HO-1 signaling and PPAR gamma, and suppression of NF- κ B/NLRP3 inflammasome axis[J]. *Food Funct*, 2019, 10(8): 4593—4607.

(收稿日期 2024-08-15)