

中医药调控细胞焦亡防治急性肺损伤的研究进展

Research progress on the regulation of pyroptosis by traditional Chinese medicine for the treatment of acute lung injury

赵冰^{1a}, 李蓉蓉^{1a}, 徐倩^{1a},
刘永琦^{1b,2}, 和建政^{1b,2}, 张志明³

(1. 甘肃中医药大学, a. 中医临床学院; b. 基础医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 敦煌医学与转化教育部重点实验室, 甘肃兰州 730000; 3. 甘肃省中医院, 甘肃兰州 730000)

ZHAO Bing^{1a}, LI Rong-rong^{1a},
XU Qian^{1a}, LIU Yong-qi^{1b,2},
HE Jian-zheng^{1b,2},
ZHANG Zhi-ming³

(1. a. Clinical College of Traditional Chinese Medicine; b. School of Basic Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Key Laboratory of Dunhuang Medicine and Transformation, Ministry of Education, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 3. Gansu Provincial Hospital of Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金地区项目(82460925); 甘肃省联合科研基金重大项目(23JRRA1530); 甘肃省科技重大专项-科技领军人才(21ZDKA0014); 2025年度甘肃省研究生“创新之星”项目(2025CXZX-906)

作者简介: 赵冰(1992-), 博士研究生, 主要从事急危重症的中医药防治工作

通信作者: 张志明, 教授, 主任医师, 博士生导师
MP: 13099267516

E-mail: zhangzhimingys@163.com

和建政, 副教授, 博士研究生导师

MP: 17797520360

E-mail: Hejianzheng1006@163.com

摘要:急性肺损伤(ALI)是一种严重的呼吸系统疾病,而现有治疗手段有限,探寻新疗法迫在眉睫。细胞焦亡在ALI的发病中起关键作用,中医药可以通过调控细胞焦亡相关通路,减轻炎症反应,改善急性肺损伤,从而为治疗ALI提供新策略。本文通过系统梳理细胞焦亡在肺泡巨噬细胞、中性粒细胞、肺血管内皮细胞引发ALI的机制,归纳总结2019年至2024年已发表文献,探讨中药有效成分及复方在治疗ALI中的作用机制,旨在为新药研发提供理论依据。

关键词: 中医药; 急性肺损伤; 细胞焦亡

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.16.022

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)16-2374-05

Abstract: Acute lung injury (ALI) is a severe respiratory disease. Given the limited existing treatment methods, it is urgent to explore new therapies. Pyroptosis plays a crucial role in the onset of ALI. Traditional Chinese medicine can regulate the pathways related to pyroptosis, reduce the inflammatory response, and improve acute lung injury, thus providing new strategies for the treatment of ALI. This article systematically reviews the mechanisms by which pyroptosis causes ALI in alveolar macrophages, neutrophils, and pulmonary vascular endothelial cells, summarizes the published literature from 2019 to 2024, and explores the action mechanisms of active ingredients and compound prescriptions of traditional Chinese medicine in the treatment of ALI, aiming to provide a theoretical basis for the research and development of new drugs.

Key words: traditional Chinese medicine; acute lung injury; pyroptosis

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是以肺部炎症、血管通透性增加和低氧性呼吸功能不全为特征的严重呼吸系统疾病,具有进展迅速、高发病率、高死亡率特点^[1],即使痊愈也会伴随不同程度焦虑、抑郁及创伤后应激障碍^[2-3],严重威胁人类的生命健康,也对医疗资源和社会经济造成极大挑战。目前治疗以机械辅助通气、抗炎及对症支持为主。因此,寻求有效的治疗药物显得尤为重要。细胞焦亡与ALI发病发展密切相关^[4],中医药能通过调控细胞焦亡相关信号通路而减轻炎症反应、改善组织损伤和促进组织修复。因此,本文通过总结中医药调控细胞焦亡治疗ALI的作用机制,以期中医药治疗ALI及新药研发提供依据。

细胞焦亡(pyroptosis)是程序性细胞死亡的方式之一, Gasdermins (GSDMs)家族蛋白激活后释放的氮端结构域通过寡聚化并易位插入

细胞膜形成膜孔,导致细胞肿胀、破裂及炎症级联反应^[5]。依据所依赖的半胱氨酸蛋白酶(Caspase)的类型分为经典通路和非经典通路。经典途径与炎症小体的组装和 Caspase - 1 的活化密切相关,当机体受到外源性刺激后,被细胞内的 NOD 样受体识别并通过凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis - associated speck - like protein containing a CARD, ASC)与 Pro - Caspase - 1 结合,活化 Caspase - 1 裂解效应蛋白 GSDMD,产生氮末端和碳末端,并介导白介素(interleukin, IL) - 1 β 和 IL - 18 释放,募集免疫细胞并刺激 T 细胞增殖,诱发炎症级联反应。非经典通路中, Caspase - 4、- 5、- 11 与脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)在胞内结合,活化后裂解 GSDMD 诱导细胞焦亡,同时通过诱导钾离子流出激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NOD - like receptor protein 3, NLRP3)间接介导 IL - 1 β 和 IL - 18 的成熟和释放^[6]。

除 Caspase 家族蛋白参与焦亡外,中性粒细胞中的弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 可直接激活 GSDMD,介导中性粒细胞焦亡^[7]。此外,细胞毒性淋巴细胞中的颗粒酶 Granzyme A 能够水解肿瘤细胞中的 GSDMB 引起细胞焦亡^[8];自然杀伤细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞中的颗粒酶 Granzyme B 能够直接切割 GSDME,诱导肿瘤细胞焦亡^[9],这些发现为理解细胞焦亡的分子机制提供了新的视角。

1 细胞焦亡与 ALI 发生的关系

1.1 肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage, AM)焦亡

AM 作为固有免疫中重要的效应细胞,能通过识别病原体相关分子模式和损伤相关分子模式激活炎症小体,AM 焦亡诱导的过度炎症反应是 ALI 的关键^[10]。在 LPS 引起的 ALI 中,通过 Toll 样受体 4(toll - like receptor 4, TLR 4)/NLRP 3/Caspase - 1 途径诱发 GSDMD 依赖性 AM 焦亡,激活免疫细胞产生炎症因子,促进 TLR 4 表达和活性氧产生,导致血管间质水肿和中性粒细胞募集^[11],当 TLR 4 基因失活后 ALI/急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)减轻,因此,TLR 4 是识别 LPS 炎症信号转导最重要的模式识别受体。在 NLRP 3 介导 ALI 的过程中,NLRP 3 促进高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)分泌而激活 NLRP 3 和 Caspase - 1,加剧 AM 焦亡,而通过抑制 TLR 4/髓样分化因子 88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)/核因子 κ B(nuclear factor kappa - B, NF - κ B)信号通路阻断 NLRP 3 焦亡途径,ALI 明显改善^[12]。

1.2 中性粒细胞(neutrophils, NE)焦亡

在 ALI 发生早期,大量 NE 募集在肺部引起免疫过度激活,是引起炎症和肺损伤的主要原因,同时也与 ALI/ARDS 不良结局密切相关;而在损伤后期,NE 通过吞噬细胞碎片、刺激组织血管生成等来促进肺组织修复^[13]。近年来,研究发现中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)形成在 ALI 发病中起关键作用,NETs 通过促进 NLRP 3 组装和 Caspase - 1/GSDMD 的活化来介导脓毒症 ALI 小鼠 AM 焦亡过程^[14],此外,还通过调节巨噬细胞极化来加速 ALI 发展。KOVACS 等^[15]发现,NE 中 Caspase - 1 和 Caspase - 11 的活化都能裂解 GSDMD 蛋白,但只有 Caspase - 11 活化时才能触发细胞焦亡,因此,NE 焦亡可不依赖于 Caspase - 1 介导,Caspase - 11 在该过程中可能发挥着更重要的作用。

1.3 肺血管内皮细胞(endothelial cells, EC)焦亡

EC 为附着在肺微血管内壁的细胞,与细胞外基质、基底膜等共同构成肺内皮屏障,当机体受到外源性刺激时,EC 出现广泛损伤和死亡,内皮屏障功能障碍对 ALI 演变及预后具有决定作用^[16]。HUANG 等^[17]研究表明,EC 内 Caspase - 11 表达上调并激活 GSDMD,通过 NLRP 3/Caspase - 1/GSDMD 途径诱导 EC 焦亡,并抑制其增殖及血管壁修复。此外,CHENG 等^[18]研究表明,LPS 可通过 TLR 4/Caspase - 11 信号通路诱导小鼠 EC 焦亡,而当分别敲除 Caspase - 11 和 TLR 4 时,前者细胞焦亡被抑制,后者未受影响,表明 Caspase - 11 在 EC 焦亡中发挥重要作用。综上,细胞焦亡广泛参与 ALI 进程,其通过调控相关蛋白与基因表达,导致肺内皮屏障受损、炎性细胞浸润及肺泡通透性增加,因此,通过抑制细胞焦亡可能是今后治疗 ALI 的重要策略。

2 中医药调控细胞焦亡治疗 ALI

2.1 中药单体及活性成分

2.1.1 黄酮类

黄芩素(baicalin)是中药黄芩中含量最高的黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种作用。研究表明,黄芩素能明显改善改善肺水肿、肺泡壁增厚与炎性细胞浸润,下调肺组织 NLRP 3、ASC、cleaved Caspase - 1 和 GSDMD - N 表达,并减少血清和支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中 IL - 1 β 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor - alpha, TNF - α)和 IL - 18 水平,逆转细胞焦亡^[19]。ZHANG 等^[20]研究显示,木犀草素能减少盲肠结扎穿孔致 ALI 大鼠血清和 BALF 中 IL - 1 β 、IL - 6、TNF - α 和 IL - 17A

等炎症介质水平,下调 Caspase - 11、Caspase - 1、GSDMD、IL - 1 α 和 IL - 1 β 的蛋白表达水平,改善肺组织炎症。HAN 等^[21]研究表明,鸢尾素通过抑制热休克蛋白 90/NLRP 3/Caspase - 1/GSDMD 信号通路,逆转巨噬细胞极化和减少焦亡,从而改善 ALI。CAI 等^[22]的研究显示,葛根素通过下调组蛋白脱乙酰酶 1 (histone deacetylase 1, HDAC1),抑制蛋白磷酸酶 2A/HDAC1/NLRP 3 细胞焦亡通路改善 ALI。

2.1.2 多酚/酚酸类

姜黄素具有抗炎、抗氧化及免疫调节等作用,能下调血清促炎因子、NF - κ B 及焦亡相关蛋白表达,上调肺组织沉默信息调节因子 1,抑制焦亡来改善 ALI^[23]。LIU 等^[24]研究显示,和厚朴酚通过下调髓过氧化物酶、丙二醛、超氧化物歧化酶、IL - 1 β 和 IL - 18,激活核因子 - 红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 - related factor 2, Nrf 2) 抑制 NLRP 3、ASC、Caspase - 1、GSDMD 表达而减轻 ALI。ZHANG 等^[25]研究表明丁香树脂醇能降低肺组织和细胞中 TNF - α 、IL - 6 和 IL - 1 β 水平,靶向 NLRP 3/GSDMD/Caspase - 1 通路抑制巨噬细胞焦亡。YANG 等^[26]研究证实马鞭草素通过激活 G 蛋白偶联受体 18,减少 NETs 形成并靶向 C/增强子结合蛋白 δ (enhancer binding protein delta, EBP - δ)/GSDMD/GSDME轴抑制巨噬细胞焦亡来发挥治疗 ALI 的作用。

2.1.3 萜类

YAO 等^[27]研究证实,甘草酸能通过抑制 NF - κ B 和丝裂活化蛋白激酶 p38 (mitogen activated protein kinase p38, p38)/细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated protein kinases, ERK) 信号通路减少细胞因子 (IL - 6、TNF - α 、IL 8、IL - 1 β 和 HMGB1) 分泌、免疫细胞浸润 (肺组织 NEs 和 AMs) 和细胞焦亡,从而显著缓解金黄色葡萄球菌感染所致的 ALI。PU 等^[28]结合体内外实验研究了紫珠草二萜类化合物对 ALI 的作用,结果显示其通过阻断 NLRP 3 炎症小体活化来抑制 J774A. 1 巨噬细胞焦亡,体内研究进一步揭示了其减少了 CD 11b⁺ F4/80⁺ 巨噬细胞在肺部的浸润。PU 等^[29]研究表明去氢穿心莲内酯能同时通过 PDPK 1 泛素化阻断 Akt/Nrf 2 通路和 NLRP 3 介导的细胞焦亡,减缓 ALI 小鼠的炎症和氧化应激。

2.1.4 其他

蒽醌类成分大黄素能够下调 ALI 模型 NLRP 3、ASC、Caspase - 1、GSDMD 抑制 NLRP 3 依赖的焦亡通路,减轻肺组织炎症^[30]。生物碱类化合物苦豆碱^[31]能明显减少 IL - 6、IL - 8、受体相互作用蛋白激酶 3

(receptor - interacting protein kinase 3, RIPK3)、丙酮酸脱氢酶复合物 (pyruvate dehydrogenase complex, PDC) - E1 α 、PDC - E1 β 、PDC - E2、PDC - E3 分泌,抑制细胞焦亡,减轻小鼠 ALI。白芍总苷是白芍中提取的糖苷类化合物,戴胜凌等^[32]实验证实白芍总苷能明显改善 ALI 大鼠肺组织病理性损伤及 GSDMD - N 和 Caspase - 1 相对表达水平,从而抑制细胞焦亡。

2.2 中药复方/成药

2.2.1 清热宣肺类

PENG 等^[33]研究证实莲花清咳片可通过抑制 LPS 诱导的 NETs 形成和细胞焦亡,减轻肺损伤和肺部炎症,在 ALI/ARDS 中发挥多重保护作用。HUANG^[34]等建立冠状病毒 ALI 小鼠模型,发现清肺排毒汤能下调 IL - 1 β 、NLRP 3、ASC、Caspase - 1、GSDMD 和 NF - κ B 的表达水平,且损伤改善程度呈剂量和时间依赖性,在保护组织完整性方面具有显著疗效。金茵清热口服液^[35]能显著改善 ALI 小鼠肺组织病理学损伤,降低 BALF 中总蛋白水平,并抑制小鼠和 RAW 264. 7 细胞 NF - κ B 活化、促炎细胞因子水平及其下游蛋白 NLRP 3、GSDMD 表达,作用机制可能与下调 NF - κ B/NLRP 3/GSDMD 通路有关。祖卡木颗粒^[36]给药后,能显著抑制 ALI 小鼠血清中 IL - 10 和 IL - 17A 水平 [对照组分别为 (1364. 99 \pm 33. 40)、(154. 45 \pm 3. 04) pg \cdot mL⁻¹,模型组为 (1397. 45 \pm 150. 15)、(167. 35 \pm 2. 46) pg \cdot mL⁻¹,祖卡木组为 (1571. 27 \pm 127. 77) 和 (159. 36 \pm 3. 52) pg \cdot mL⁻¹],下调肺组织 Caspase - 1、GSDMD 等蛋白表达 [对照组分别为 (0. 31 \pm 0. 03)、(0. 47 \pm 0. 12) pg \cdot mL⁻¹,模型组为 (0. 88 \pm 0. 01)、(0. 99 \pm 0. 03) pg \cdot mL⁻¹,祖卡木组为 (0. 67 \pm 0. 08) 和 (0. 77 \pm 0. 03) pg \cdot mL⁻¹],从而改善 ALI。

2.2.2 通腑泄热类

大承气汤出自东汉著名医家张仲景《伤寒论》,具有攻里通下、通腑泻热的作用,后世医家以此衍生出的宣白承气汤、柴芩承气汤等广泛应于临床。刘宇寒^[37]研究了大承气汤预处理可降低 ALI 小鼠肺组织损伤评分、肺湿/干比、BALF 中蛋白浓度及 IL - 6、IL - 8、TNF - α 、IL - 18、IL - 1 β 含量,抑制小鼠肺组织中 NLRP 3、Caspase - 1、ASC、GSDMD 的表达。宣白承气汤^[38]和柴芩承气汤^[39]均能明显改善 ALI 小鼠肺组织炎症损伤,下调 TNF - α 、IL - 1 β 、IL - 6 的蛋白表达,而 GSDMD 介导的细胞焦亡是其抗 ALI 作用的核心靶点之一。

2.2.3 化痰解毒类

ZHANG 等^[40]研究表明,血必净通过减少 TNF - α 、IL - 6、IL - 1 β 和 TNF - α 释放而保护肺泡上皮细胞

免受 GSDME 介导的细胞焦亡,从而提高 ALI 小鼠存活率。MA 等^[41]研究表明,益气化痰解毒方给药后 ALI 大鼠肺水肿明显减轻,血清 IL-1 β 和 IL-18 水平降低,肺组织匀浆 TLR 4 从(971.02 \pm 84.30)降至(819.38 \pm 44.62) ng \cdot mL⁻¹,其抗炎作用可能与 TLR 4/NLRP 3 信号通路的调节有关。LI 等^[42]实验表明,血府逐瘀汤可明显改善体外循环诱导 ALI 大鼠肺通气功能,并减轻肺组织损伤,下调 NLRP 3、ASC、Caspase-1、p20、Pro-GSDMD、GSDMD p30、IL-18 mRNA 或蛋白水平,可能机制为抑制肺内 NF- κ B/核因子 κ B 抑制蛋白 α (inhibitor of nuclear factor kappa-B α , I κ B- α) 通路减轻 NLRP 3 依赖性细胞焦亡。综上,中药复方通过调控细胞焦亡信号通路及相关蛋白,抑制炎症,改善肺组织损伤,发挥清热宣肺、通腑泄热、解毒活血而达到防治 ALI 的目的。

3 讨论

通过归纳,表明中医药可通过抑制细胞焦亡信号通路及调控相关蛋白与基因表达,下调细胞因子而抑制炎症,减轻肺组织损伤,从而治疗 ALI。中药有效成分集中在黄酮类、多酚类、萜类等化合物,复方以清热宣肺、通腑泻热和化痰解毒为主,其调控机制多与 NLRP 3 炎症小体介导的 NLRP 3/Caspase-1/GSDMD 经典通路密切相关。尽管中医药治疗 ALI 目前取得一系列成果,然而,目前研究以动物实验为主,且 ALI 动物模型建立方法差别较大,而且,中医药作为中医理论指导下的治疗手段,关于中医辨证表观指标涉及较少,复方具有机制复杂、协同起效的特点,而以上研究基本集中在单一通路或机制。因此,在未来研究中需进一步探索建立统一的 ALI 建模标准或者病症结合模型,开展广泛临床试验,扩大中药单体及复方的研究范围,借助现代分子生物学技术深入探索细胞焦亡在 ALI 中的机制,以期 ALI 治疗及药物研发提供新思路。

参考文献:

- [1] PRICE D R, GARCIA J G N. A Razor's edge: Vascular responses to acute inflammatory lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. *Annual review of physiology*, 2024, 86: 505–529. 2024-02-12 [2024-09-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/383458081>.
- [2] AZOULAY E, RESCHE-RIGON M, POCHARD F, et al. One-year outcomes in acute respiratory distress syndrome survivors: COVID-19 versus seasonal influenza or pneumonia [J]. *Intensive care medicine*, 2024, 50(5): 773–775.
- [3] 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.
- [4] JIN T, AI F, ZHOU J, et al. Emodin alleviates lung ischemia-reperfusion injury by suppressing gasdermin D-mediated pyroptosis in rats [J]. *Clin Respir J*, 2023, 17(3): 241–250.
- [5] LIU Z, XIAO T S. Partners with a killer: Metabolic signaling promotes inflammatory cell death [J]. *Cell*, 2021, 184(17): 4374–4376.
- [6] BROZ P, PELEGRIN P, SHAO F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation [J]. *Nature reviews Immunology*, 2020, 20(3): 143–157.
- [7] WANG C, RUAN J. Mechanistic insights into gasdermin pore formation and regulation in pyroptosis [J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4): 167297.
- [8] ZHOU Z, HE H, WANG K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells [J/OL]. *Science*, 2020, 368(6494): eaaz7548. 2020-04-16 [2024-09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32299851>.
- [9] ZHANG Z, ZHANG Y, XIA S, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity [J]. *Nature*, 2020, 579(7799): 415–420.
- [10] LIU Y, ZHANG Y, FENG Q, et al. GPA peptide attenuates sepsis-induced acute lung injury in mice via inhibiting oxidative stress and pyroptosis of alveolar macrophage [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:5589472. 2021-12-28 [2024-09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34992715>.
- [11] QIN X, ZHOU Y, JIA C, et al. Caspase-1-mediated extracellular vesicles derived from pyroptotic alveolar macrophages promote inflammation in acute lung injury [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(4): 1521–1538.
- [12] GONG C, MA J, DENG Y, et al. S100A9^{-/-} alleviates LPS-induced acute lung injury by regulating M1 macrophage polarization and inhibiting pyroptosis via the TLR4/MyD88/NF κ B signaling axis [J/OL]. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2024, 172: 116233. 2024-02-02 [2024-09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38308971>.
- [13] SCOZZI D, LIAO F, KRUPNICK A S, et al. The role of neutrophil extracellular traps in acute lung injury [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13:953195. 2022-08-16 [2024-09-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35967320/>.
- [14] 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. 2023-02-27 [2024-09-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/368761521>.
- [15] KOVACS S B, OH C, MALTEZ V I, et al. Neutrophil caspase-11 is essential to defend against a cytosol-invasive bacterium [J]. *Cell reports*, 2020, 32(4): 107967.
- [16] BOREK I, BIRNHUBER A, VOELKEL N F, et al. The vascular perspective on acute and chronic lung disease [J/OL]. *J Clin Invest*, 2023, 133:e170502. 2023-08-15 [2024-09-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37581311/>.
- [17] HUANG L S, HONG Z, WU W, et al. mtDNA activates cGAS signaling and suppresses the YAP-mediated endothelial cell proliferation program to promote inflammatory injury [J/OL]. *Immunity*, 2020, 52(3): 475–486. e5. 2020-03-11 [2024-

- 09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32164878>.
- [18] 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): 4124-35.
- [19] 兰悦嘉, 孟宪丽, 吴嘉思. 黄芩素调控 NLRP3/Caspase - 1/GSDMD 通路介导的焦亡减轻小鼠急性肺损伤作用 [J]. *中草药*, 2023, 54(20): 6694-703.
- [20] ZHANG Z T, ZHANG D Y, XIE K, *et al.* Luteolin activates Tregs to promote IL - 10 expression and alleviating caspase - 11 - dependent pyroptosis in sepsis - induced lung injury [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107914. 2021 - 07 - 08 [2024 - 09 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34246059/>.
- [21] HAN Z, MA J, HAN Y, *et al.* Irisin attenuates acute lung injury by suppressing the pyroptosis of alveolar macrophages [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 51(4): 32.
- [22] CAI D, ZHAO Y, YU F. Puerarin ameliorates acute lung injury by modulating NLRP3 inflammasome - induced pyroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 8(1): 368.
- [23] 蔡楠. 基于 SIRT1 - NLRP3 信号通路探究姜黄素调节细胞焦亡改善急性肺损伤的作用机制 [D]. 江苏 南京:南京中医药大学, 2022.
- [24] LIU Y, ZHOU J, LUO Y, *et al.* Honokiol alleviates LPS - induced acute lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome - mediated pyroptosis via Nr2 activation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Chinese medicine*, 2021, 16(1): 127.
- [25] ZHANG S, YANG L, HU D, *et al.* Syringaresinol alleviates IgG immune complex induced acute lung injury via activating PPAR γ and suppressing pyroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124 (Pt B): 111071.
- [26] YANG L, LIU T, ZHUO Y, *et al.* Verbenaol alleviates acute lung injury induced by sepsis and IgG immune complex through GPR18 receptor [J/OL]. *Cellular signalling*, 2023, 109: 110768. 2023 - 06 - 15 [2024 - 09 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37315751/>.
- [27] YAO L, SUN T. Glycyrrhizin administration ameliorates streptococcus aureus - induced acute lung injury [J]. *International immunopharmacology*, 2019, 70: 504-511. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3088443>.
- [28] PU D B, LIN J, PU X J, *et al.* The discovery of potentially active diterpenoids to inhibit the pyroptosis from *Callicarpa arborea* [J/OL]. *Bioorganic chemistry*, 2022, 128:106022. 2022 - 07 - 31 [2024 - 09 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35907376/>.
- [29] PU Z, SUI B, WANG X, *et al.* The effects and mechanisms of the anti - COVID - 19 traditional Chinese medicine, Dehydroandrographolide from *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall, on acute lung injury by the inhibition of NLRP3 - mediated pyroptosis [J/OL]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154753. 2023 - 03 - 30 [2024 - 09 - 01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37084628>.
- [30] LIU Y, SHANG L, ZHOU J, *et al.* Emodin attenuates LPS - Induced acute lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome - dependent pyroptosis signaling pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Inflammation*, 2022, 45(2): 753-767.
- [31] CUI Y R, QU F, ZHONG W J, *et al.* Beneficial effects of aloperine on inflammation and oxidative stress by suppressing necroptosis in lipopolysaccharide - induced acute lung injury mouse model [J/OL]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154074. 2022 - 03 - 27 [2024 - 09 - 01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/353972831>.
- [32] 戴胜凌, 汪贵庆, 邵晓洁, 等. 白芍总苷调控细胞焦亡对脓毒症大鼠急性肺损伤的保护机制 [J]. *解剖科学进展*, 2024, 30(1): 4-8.
- [33] PENG W, QI H, ZHU W, *et al.* Lianhua Qingke ameliorates lipopolysaccharide - induced lung injury by inhibiting neutrophil extracellular traps formation and pyroptosis [J/OL]. *Pulmonary circulation*, 2023, 13(4): e12295. 2023 - 10 - 06 [2024 - 09 - 01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37808899/>.
- [34] HUANG W, CHEN X, YIN M, *et al.* Protection effects of mice liver and lung injury induced by coronavirus infection of Qingfei Paidu decoction involve inhibition of the NLRP3 signaling pathway [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 321:117512. 2023 - 11 - 30 [2024 - 09 - 01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38040130>.
- [35] WANG S, LEI P, FENG Y, *et al.* Jinyinqingre Oral Liquid alleviates LPS - induced acute lung injury by inhibiting the NF - κ B/NLRP3/GSDMD pathway [J]. *Chin J Nat Med*, 2023, 21(6): 423-435.
- [36] YU C, LI Y, LI Y, *et al.* A novel mechanism for regulating lung immune homeostasis; Zukamu granules alleviated acute lung injury in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and regulating Th17/Treg cytokine balance [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 324:117831. 2024 - 01 - 28 [2024 - 09 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38280662/>.
- [37] 刘宇寒. 大承气汤通过 VDR 调节细胞焦亡与自噬减轻脓毒症肺损伤的机制研究 [D]. 湖南 武汉:华中科技大学, 2022.
- [38] WANG S, LIN F, ZHANG C, *et al.* Xuanbai Chengqi Decoction alleviates acute lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 2): 117227.
- [39] CAO F, XIANG J, WANG Y, *et al.* Chaiqin chengqi decoction alleviates acute pancreatitis by targeting gasdermin D - mediated pyroptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt A): 116920.
- [40] ZHANG C, CHEN X, WEI T, *et al.* Xuebijing alleviates LPS - induced acute lung injury by downregulating pro - inflammatory cytokine production and inhibiting gasdermin - E - mediated pyroptosis of alveolar epithelial cells [J]. *Chin J Nat Med*, 2023, 21(8): 576-588.
- [41] MA Y, CHEN Y, LI Y, *et al.* A Probe into the intervention mechanism of Yiqi Huayu Jiedu Decoction on TLR4/NLRP3 signal pathway in lipopolysaccharide - induced acute respiratory distress syndrome (ARDS) rats [J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:3051797. 2022 - 03 - 01 [2024 - 09 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35222667/>.
- [42] LI H, ZHANG W, LOU Q, *et al.* XueFu ZhuYu Decoction alleviates cardiopulmonary bypass - induced NLRP3 inflammasome - dependent pyroptosis by inhibiting I κ B - α /NF - κ B Pathway in acute lung injury rats [J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:6248870. 2022 - 09 - 21 [2024 - 09 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36124015/>.