DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.02.028

NLRP3炎症小体在哮喘发病机制中的作用及中医药干预研究进展

刘珈含[1],袁星星[1,2],杨炳友[1]
(1.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040;2.黑龙江省中医药科学院,黑龙江 哈尔滨 150036)

摘要:哮喘属于一种气道炎性疾病,其产生原因非常复杂。现有研究表明,NLRP3炎症小体及相关细胞炎症因子在哮喘的形成和发展中扮演关键角色。中医药治疗哮喘疗效显著,但具体机制尚不明确。对调控NLRP3炎症小体及相关细胞炎症因子系统治疗哮喘的中药复方制剂、中药单味药及其有效成分及中医外治等中医药疗法进行综述,发现中医药可以通过调节免疫系统、提高活性氧清除能力和改善内质网应激水平等途径干预哮喘。为进一步探索中医药靶向NLRP3炎症小体治疗哮喘的科学有效性提供参考。

关键词:NLRP3;炎症小体;中医药;支气管哮喘;气道慢性炎症
中图分类号:R256.12 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)02-0122-07

Role of NLRP3 Inflammasome in Pathogenesis of Asthma and Research Progress on Traditional Chinese Medicine Intervention

LIU Jiahan[1], YUAN Xingxing[1,2], YANG Bingyou[1]
(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China;
2. Heilongjiang Academy of Chinese Medicine Sciences, Harbin 150036, Heilongjiang, China)

Abstract: Asthma, characterized as an inflammatory disease of the airways, arises from a myriad of intricate causes. Existing studies have shown that the formation of asthma are heavily influenced by the NLRP3 inflammasome and other cellular inflammatory factors. Traditional Chinese medicine (TCM) has a significant therapeutic effect on asthma, but the mechanism is not known. This article aims to provide a review of TCM therapies such as TCM compound formulations that regulate the NLRP3 inflammasome and related cellular inflammatory factor system in the treatment of asthma. Studies have found that traditional Chinese medicine can positively influence asthma by modulating the immune system, enhancing the body's ability to remove reactive oxygen species (ROS) and improving endoplasmic reticulum stress levels, providing reference for further exploring the scientific effectiveness of TCM targeting NLRP3 inflammasome in the treatment of asthma.

Keywords: NLRP3; inflammasome; traditional Chinese medicine; asthma; allergic airway inflammation

核苷酸结合寡聚化结构域样受体(NLR)家族是感觉细胞内病原相关分子模式(PAMPs)和损坏相关分子模式(DAMPs)的胞质蛋白质,其中NLRP3是最广泛研究的成员之一,在多种人类炎症疾病的发生与激活过程中起着重要作用[1]。支气管哮喘属于呼吸系统异质性疾病,常伴有咳嗽、喘息、呼吸困难等反复发作的症状[2]。遗传学研究揭示了人类的NLRP3基因中的两个功能获得单核苷酸多态性(SNPs),它们与过敏性哮喘显著相关[3]。同样,NLRP3的表达水平已被证明在过敏性鼻炎恶化期间在人类鼻上皮细胞中显著上调,在花粉季节在患者中下调[4]。虽然这些发现的功能意义尚不清楚,但有大量证据支持NLRP3炎症小体与哮喘发病密切相关。此外,白术内酯Ⅲ可降低白细胞介素(IL)-4诱导的16HBE细胞和卵清蛋白(OVA)诱导的哮喘小鼠中NLRP3炎症小体的激活,并调节Th1/Th2平衡,提示中医药可能具有治疗哮喘的作用[5]。从这个角度出发,本文讨论了NLRP3结构和分子激活的理解的最新进展,重点介绍了NLRP3炎症小体参与哮喘发病的具体机制及中医药的调控作用。

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82205007);黑龙江省"双一流"学科协同创新成果建设项目(LJGXCG2022-096)

作者简介:刘珈含(1986-),女,黑龙江哈尔滨人,博士在读,研究方向:北药药效物质基础。
通讯作者:杨炳友(1970-),男,黑龙江饶河人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:北药药效物质基础。E-mail: ybywater@163.com。

1 NLRP3炎症小体

1.1 NLRP3炎症小体的结构组成 炎症小体一词最初由Jürg Tschopp及其同事提出,表示细胞内超分子蛋白复合物,其组装后可介导促炎性Caspase-1的激活以及IL-1β的成熟和分泌,以响应病原体和无菌刺激[6]。NLRP3炎症小体结构如插页XXⅦ图1所示,因其复合体中的NLRP3蛋白属于NLRs家族而得名[7]。NLRP3炎症小体由传感器蛋白组成,该传感器蛋白在激活后聚集并招募两种额外的蛋白:凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和ProCaspase-1。在免疫激活物的存在下,如PAMPs、DAMPs、环境压力或其他外源性刺激物,NLRP3通道的激活引起NLRP3和ASC之间PYD结构域的开放,从而促进了它们之

间的相互作用。之后,ASC 上的 CARD 结构域与 ProCaspase - 1 上的 CARD 结构域结合,形成 NLRP3 炎症小体[8-9]。为确保适当的免疫活性,这 3 种蛋白质之间的相互作用严格调控炎症小体的活化。

1.2 NLRP3 炎症小体的活化机制 炎症小体是激活炎症的主要途径之一。研究表明,NLRP3 炎症小体可被多种细胞信号激活,激活方式主要由两阶段信号完成,第一阶段信号为多种 PAMPs 或 DAMPs,如病原体感染、细胞损伤、细胞应激等触发的启动信号,第二阶段信号为 K^+ 外流、活性氧(ROS)和病毒 RNA 等刺激引发的激活信号[10-11],如插页XXⅦ图 2 所示。

在炎症小体活化的第一阶段,多种 PAMPs 或 DAMPs 通过 Toll 受体(TLRs)途径可以触发 NLRP3 炎症小体的启动,这些启动信号会引起一系列的细胞内信号通路反应,最终促使 NLRP3 蛋白、ASC 及 ProCaspase - 1 结合,从而形成起始的 NLRP3 炎症小体,同时激活 ProIL - 1β 和 ProIL - 18[12]。分泌的 IL - 1b 和 IL - 18 以环境依赖的方式启动和放大炎症反应[13]。

第二阶段激活信号是 NLRP3 的寡聚化,活化的 NLRP3 炎症小体触发了 ProCaspase - 1 向 Caspase - 1 的转化,并刺激 IL - 1β 和 IL - 18 的释放[14]。据报道,有 3 种途径参与炎症小体第二阶段的激活。第一种途径为离子通道途径。典型代表为 ATP 介导的 K^+ 外流。ATP 作为一种 NLRP3 激动剂,诱导 K^+ 通过泛联蛋白 - 1(Pannexin - 1)通道流出,Pannexin - 1 是一种半通道蛋白,可通过 P2X7 受体激活打开。这一过程导致了 NLRP3 炎症小体的激活[15]。此外,PÉTRILLI V 等[16]研究表明细胞内和内质网(ER)相关的 Ca^{2+} 的水平可能影响 NLRP3 炎症小体的激活。第二种途径为 NLRP3 激活剂介导的线粒体障碍与 ROS 途径。典型代表为 PAMPs 和 DAMPs 介导的线粒体障碍与 ROS 升高。PAMPs 和 DAMPs 会引起线粒体内正负电位异常,导致线粒体功能障碍,触发 ROS 的产生,进而诱导 NLRP3 炎症小体的组装[17-18]。第三种触发 NLRP3 炎症小体的途径是环境刺激物引起的溶酶体破裂。当细胞吞噬环境刺激物后形成晶体或颗粒结构,这些聚集物会通过组织蛋白酶 B(Cathepsin B)介导的机制使得溶酶体破裂和溶酶体内容物的释放,其中包括一些危险信号分子和诱导炎症的细胞内信号分子。这些溶酶体内容物的释放会进一步激活 NLRP3 炎症小体,并将进一步启动细胞内的信号传导通路,包括激活 IL - 1β、IL - 18 以及诱导细胞凋亡和促发炎细胞因子的释放等[19]。

2 NLRP3 炎症小体及相关细胞炎症因子在哮喘发病中的作用

NLRP3 炎症小体是固有免疫系统中一个关键的组分。其激活后可促使细胞分泌炎症因子 IL - 18 和 IL - 1β 到细胞外,从而参与全身炎症反应[19]。有大量研究表明 NLRP3 炎症小体及下游相关细胞炎症因子在哮喘的气道炎症中发挥着重要作用。血清淀粉样蛋白 A 通过激活 NLRP3 炎症小体,从而促进 IL - 1α、IL - 1β、IL - 6 和 IL - 23 等炎症细胞因子的分泌,从而参与了过敏性哮喘小鼠的病理进展[20]。HIROTA J A 等[21]通过检测经城市颗粒物刺激后人气道上皮支气管和原代细胞中的 NLRP3 炎症小体、IL - 1β 和 IL - 18 的表达水平,得出了相同的结论。刘力兴等研究发现,在哮喘患者的单个核细胞中,NLRP3 mRNA 的表达水平明显增加,同时并观察到IL - 18 和 IL - 1β 的水平上升。这些结果提示,NLRP3、IL - 18 和 IL - 1β 在支气管哮喘的气道炎症反应中起到了重要的作用[22]。ZHANG B 等[23]发现在抑制了相关细胞炎症因子如 IL - 1β 和肿瘤坏死因子 - α(TNF - α)的表达后能显著改善经脂多糖(LPS)诱导的支气管哮喘大鼠模型的肺部损伤和炎症反应。在一项临床回顾性研究中,甲型流感病毒感染的哮喘患者和正常志愿者支气管上皮细胞中炎症小体及下游炎症细胞因子,如 Caspase - 1、IL - 1β 等表达增强,这表明炎症小体的激活可能参与了病毒诱导的哮喘的发生发展[24]。以上研究表明 NLRP3 炎症小体的活化及相关细胞炎症因子的释放共同参与了哮喘气道炎症的发病机制。

3 中医药对 NLRP3 炎症小体及相关细胞炎症因子的调控作用

中医药被应用于哮喘的治疗已有数千年历史。在哮喘的发病机制中,NLRP3 炎症小体和与之相关的炎症因子起着关键的角色。越来越多的研究表明中药复方制剂、单味中药及其活性成分和中医外治均通过调控 NLRP3 炎症小体,调节相关炎症因子和抑炎因子的表达水平,从而达到缓解哮喘症状、减轻气道炎症及提高患者肺功能的治疗作用,见表 1 所示。

3.1 中药复方制剂对 NLRP3 炎症小体及相关细胞因子的调控作用 玉屏风散是一种具有代表性的中药配方,对哮喘具有公认的治疗作用。LIU X 等[25]使用 LPS 刺激的 U937 细胞和 OVA 致敏化的 BALB/c 小鼠模型进行对玉屏风散治疗哮喘的机制进行实验验证。结果表明,玉屏风散显著降低了 LPS 刺激的 U937 细胞和哮喘小鼠中 TNF - α 和 IL - 6 的产生,以及 IL - 1β、NLRP3、Caspase - 1 和 ASC 的 mRNA 和蛋白质水平。此外,玉屏风散治疗还减轻了哮喘小鼠的临床症状,减少了哮喘小鼠肺组织中炎症细胞浸润和黏液分泌。苏黄止咳胶囊可抑制 NLRP3 炎症小体的激活,降低裂解的 Caspase - 1 的表达,并减少 IL - 1β 的分泌,从而改善哮喘症状[26]。小青龙汤是临床治疗寒冷性哮喘的首选药物,宋桂华等人的研究表明小青龙汤可显著降低哮喘小鼠血清中 IL - 1 和核因子 - κB(NF - κB)水平,这提示小青龙汤可通过下调炎症细胞因子水平,达到减轻气道炎症、缓解哮喘症状的效果[27]。清肺口服液可下调肺组织信号通路中关键蛋白 NLRP3、Caspase - 1 和 IL - 1β 的表达,从而缓解呼吸道合胞病毒感染哮喘小鼠的气道炎症和气道高反应性[28]。NLRP3 炎症小体的活化参与了哮喘的发生发展,中药复方制剂可通过调控 NLRP3 炎症小体的信号通路来缓解哮喘症状。

3.2 单味中药及其活性成分对 NLRP3 炎症小体及相关细胞炎症因子的调控作用 穿心莲内酯可由植物穿心莲提取而得,其能显著降低经 OVA 诱导的过敏性哮喘大鼠模型的支气管肺泡液和血清中细胞因子的蛋白水平。此外,穿心莲内酯在体内和体外实验中显著阻碍了 NF - κB 和 NLRP3 炎症小体的活化,从而降低了 TNF - α 和 IL - 1β 的水平[29]。白藜芦醇是一种天然植物抗毒素,其对于哮喘的治疗可能与其抗炎和抗氧化特性有关。LPS 哮喘小鼠经白藜芦醇治疗后,小鼠的肺部组织显示出较少的炎症细胞浸润和肺水肿的程度减轻。此外,白藜芦醇逆转了 LPS 介导的支气管肺泡灌洗液(BALF)中 IL - 1β 和 IL - 18 水平的升高,还抑制肺组织中的 NLRP3、ASC、Caspase - 1 mRNA 和蛋白表达[30]。苦杏仁苷来源于苦杏仁,这是一种有效的中草药。在一项经 LPS 诱导的哮喘小鼠模型

实验中,杏仁苷通过抑制 LPS 诱导的 NF－κB 和 NLRP3 活化,显著降低了 LPS 诱导的炎症细胞浸润以及 BALF 中 TNF－α、IL－1β 和 IL－6 的产生,从而缓解肺损伤[31]。川贝母作为中医临床常用药材,常作为止咳、平喘的首选药,在临床中已被应用于治疗哮喘。陈艳[32]研究发现预防性使用川贝母,可显著下调 LPS 哮喘小鼠肺组织中 NLRP3、IL－1β 和 IL－18 等炎症趋化因子的 mRNA 和蛋白表达,从而减轻肺组织病理损伤。以上研究表明,单味中药及其活性成分对于治疗哮喘均具有一定作用,其作用机制可能与抑制 NLRP3 炎症小体的信号通路有一定关联。

3.3 中医外治对 NLRP3 炎症小体及相关细胞炎症因子的调控作用 针灸已被长期广泛应用于哮喘的临床治疗,即按照中医理论对哮喘患者的哮喘症状进行分析,并选择相应的穴位进行针刺治疗。唐伟峰等发现,针灸 OVA 诱导哮喘小鼠的大椎、肺俞等穴位,可显著抑制小鼠气道周围炎性细胞、黏液分泌以及 BALF 中 IgE、趋化因子配体 5(CCL5)、CCL11、IL－17A 水平和血清中 IL－4、IL－5、IL－13 水平[33]。

艾灸是一种常见的中医治疗方法,通过点燃艾草产生的热力刺激人体的穴位或特定部位,以达到防病治病的目的。在 CHEN X H 等[34]的研究中,艾灸经 OVA 诱导哮喘大鼠的双侧肺俞穴和肾俞穴 30 min,1 次/d,持续 14 d 后,OVA 大鼠血清中 IgE 和 IL－1β 水平明显降低。此外与 OVA 大鼠相比,艾灸治疗的大鼠能够通过改善肺泡壁结构、维护细支气管形态、促进呼吸道通畅性以及保护上皮细胞等方面的作用,有效地改善肺部状况并缓解哮喘症状。

中药穴位贴敷是一种利用中医经络学原理治疗疾病的非侵入性疗法,它在中医治疗学中占据着极为重要的位置。在一项过敏性哮喘患者的临床研究中,ZHAO S M 等对 50 例过敏性哮喘患者进行了中药穴位贴敷治疗,选用心俞、皮俞、肾俞穴等穴位,治疗后的患者血清中 IgE 和 IL－4 水平明显下降,Th1/Th2 细胞比率明显升高,过敏性哮喘患者的症状反应明显改善[35－36]。上述研究均表明中医外治法可降低多种细胞炎症因子表达,从而改善哮喘发作症状,但其抑制 NLRP3 在哮喘中的机制研究尚待完善。

4 中医药调控 NLRP3 炎症小体及相关细胞炎症因子治疗哮喘的机制

中医药可通过免疫细胞调节、提高抗氧化能力及改善内质网应激水平等多种机制调控 NLRP3 炎症小体及相关细胞炎症因子,减轻气道高反症状,降低全身炎症反应,从而达到治疗哮喘的作用,见表 2、插页 XXⅧ图 3 所示。

4.1 调节免疫系统 哮喘是一种呼吸系统异质性疾病,与免疫系统息息相关。人体免疫系统分为适应性免疫(特异性)系统和固有免疫(非特异性)系统。Th1/Th2 细胞失衡对适应性免疫系统有着重要影响,同时也是哮喘防治的重要环节。NLRP3 炎症小体介导的细胞因子会影响 Th2 细胞的增殖和 IgE 抗体的产生[37－38]。BESNARD A G 等[39]的研究也证实,IL－1β 的缺失导致 Th2 相关细胞因子的表达降低,包括 IL－13、IL－5 和 IL－33,最终导致过敏性气道炎症的减弱。祛风宣痹方能够降低 OVA 哮喘小鼠 BALF 中 IgE 与促炎细胞因子 IL－6、IL－18、IL－1β 的分泌水平,恢复 Th1/Th2 平衡,从而改善哮喘小鼠气道炎症细胞浸润等症状[40]。桂坤[41]基于 NLRP3 及 Th1、Th2 平衡角度,对 251 例慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者进行针灸辅助治疗,结果表明针灸可调控 NLRP3 激活,调节 Th1/Th2 细胞因子水平,从而改善 COPD 患者肺功能,改善生活质量及呼吸程度,降低再入院风险。NLRP3 是固有免疫系统的重要组成部分,孟庆玲等[42－43]研究表明麻黄定喘汤显著抑制了 OVA 小鼠的 NLRP3 炎症小体的活化和 Th17 细胞相关因子的释放,下调了肺组织中 Caspase－1、IL－18、IL－1β 等蛋白表达水平。这提示我们中医药干预可调节促炎驱化因子表达、恢复 Th1/Th2 细胞平衡,降低抗原呈递,抑制 T 细胞活化,从而减轻气道炎症反应,改善哮喘症状。

4.2 提高活性氧(ROS)清除能力 研究表明,当线粒体 ROS 对还原性辅酶Ⅱ等氧化系统造成损害时,将激活 NLRP3 炎症小体,进而参与气道炎症反应[44]。穿心莲内酯在中国已经使用了数百年,现在它已被正式批准用于治疗呼吸道感染和发烧等。PENG S 等的一项研究表明,穿心莲内酯可以抑制 OVA 诱导的哮喘,其机制可能是提高 ROS 清除能力后,穿心莲内酯能负向调控 NF－κB 和 NLRP3 炎症小体的激活,并减轻小鼠肺部炎症的程度[29]。XU L T 等[45]研究表明,款冬花可显著抑制香烟烟雾诱导的肺部炎症小鼠模型中炎症因子如 TNF－α 和 IL－1β 的过量产生;在细胞模型中,款冬花不仅能有效降低 ROS 的产生水平,进而减轻由于 ROS 过量引发的细胞损伤,还能显著抑制 NF－κB 和 NLRP3 炎症小体的活化。这表明款冬花在体内外均能有效减轻肺部炎症。这些结果为中医药在哮

表 1 中医药对 NLRP3 炎症小体及相关细胞炎症因子的调控作用

种类	代表药物	作用	相关指标	文献
中药复方制剂	玉屏风散	减轻肺组织中炎症细胞浸润和黏液分泌	NLRP3、TNF－α、IL－6、IL－1β、ASC、Caspase－1↓	[25]
	苏黄止咳胶囊	抑制炎症细胞,改善哮喘症状	NLRP3、Caspase－1、IL－1β↓	[26]
	小青龙汤	下调炎症细胞、减轻气道炎症	NLRP3、IL－1、NF－κB↓	[27]
	清肺口服液	缓解气道炎症和气道高反应性	NLRP3、Caspase－1、IL－1β↓	[28]
单味中药及其活性成分	穿心莲内酯	降低支气管肺泡液和血清中细胞因子蛋白水平	TNF－α、NF－κB、NLRP3、IL－1β↓	[29]
	白藜芦醇	减轻炎症细胞浸润及肺水肿	NLRP3、ASC、Caspase－1、IL－1β、IL－18↓	[30]
	苦杏仁苷	抑制炎症细胞浸润,缓解肺损伤	TNF－α、NF－κB、NLRP3、IL－6、IL－1β↓	[31]
	川贝母	减轻肺组织病理损伤	NLRP3、IL－1、IL－18↓	[32]
中医外治法	针灸	显著抑制小鼠气道周围炎性细胞、黏液分泌	IgE、CCL5、CCL11、IL－17A、IL－4、IL－5、IL－13↓	[33]
	艾灸	改善肺泡壁结构、维护细支气管形态、促进呼吸道通畅性以及保护上皮细胞	IgE、IL－1β↓	[34]
	中药穴位贴敷	抑制炎症细胞因子,改善过敏症状	IgE、IL－4↓、Th1/Th2↑	[35]

注:↑:升高;↓:降低。

表 2 中医药调控 NLRP3 炎症小体及相关细胞炎症因子的机制

种类	代表药物	机制	作用	相关指标	文献
中药复方制剂	祛风宣痹方	调节免疫系统	改善哮喘小鼠气道炎症细胞浸润等症状	IgE、IL-6、IL-18、IL-1β、Th1/Th2↑	[40]
中医外治法	针灸	调节免疫系统	改善 COPD 患者肺功能,改善生活质量及呼吸程度	NLRP3↓、Th1/Th2↑	[41]
中药复方制剂	麻黄定喘汤	调节免疫系统	减轻气道炎症反应,改善哮喘症状	NLRP3、Th17、Caspase-1、IL-18、IL-1β↓	[42]
单味中药及其活性成分	款冬花	提高活性氧(ROS)清除能力	减轻肺部炎症	NLRP3、NF-κB、ROS↓	[45]
单味中药及其活性成分	穿心莲内酯	提高活性氧(ROS)清除能力	减轻肺部炎症程度	NLRP3、NF-κB、ROS↓	[29]
中药复方制剂	苏黄止咳胶囊	改善 ER 应激水平	显著缓解肺损伤和功能障碍	NLRP3、IL-1、Ca^{2+}、ER↓	[26]
单味中药及其活性成分	川陈皮素	改善 ER 应激水平	减轻哮喘大鼠哮喘气道炎症	NLRP3、IL-1β、IL-6、TNF-α、ER↓	[46]

注:↑:升高;↓:降低。

喘或炎症性气道疾病中的临床应用提供了证据。

4.3 改善内质网(ER)应激水平 现在人们普遍认为,ER 应激和炎症小体在激活炎症信号级联反应中都起着关键作用。苏黄止咳胶囊是一种临床常用的中成药,在长期临床应用中对咳嗽变异性哮喘的治疗和并发症起着至关重要的作用。苏黄止咳胶囊通过调节 Ca^{2+} 运输改善了 ER 应激,抑制了 NLRP3 炎症小体的激活,并减少 IL-1β 的分泌,从而显著缓解肺损伤和功能障碍[26]。川陈皮素是中国特有的香料和传统药材陈皮的主要成分,具有祛痰平喘、抗炎抗氧化的作用。何邵波等[46]研究表明川陈皮素可以抑制 ER 应激水平和 NLRP3 炎症小体激活,减少促炎因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 分泌,从而减轻哮喘大鼠哮喘气道炎症。越来越多的研究结果指出,内质网应激与炎症小体激活导致的炎症级联反应存在密切关系,这可能为一系列炎症疾病的治疗靶向提供了一个新的轴[47]。

5 总结与展望

在过去的 20 年里,对 NLRP3 炎症小体的研究导致了对其功能、信号传导和结构的认识的不断深入,这在很大程度上影响了我们对健康和疾病中炎症的先天免疫传感和调节的理解。认识到异常 NLRP3 激活和功能对支气管哮喘的炎症状态起着重要的推动作用。支气管哮喘作为一种慢性呼吸系统异质性疾病,发病机制复杂,已经成为当今世界上威胁健康的主要原因。现有研究表明,NLRP3 炎症小体被激活并促使其下游的细胞炎症因子的产生。这些细胞炎症因子,如 IL-1β 和 IL-18,能够引发炎症反应并导致气道高反应性和病变。通过干扰 NLRP3 炎症小体的激活或针对其下游的细胞炎症因子进行靶向治疗,可以有效抑制哮喘的炎症反应,缓解症状并改善疾病预后。中医药干预可通过调节免疫系统、提高 ROS 清除能力及改善 ER 应激水平等机制减轻气道炎症、改善哮喘临床症状。除了中药、针灸、艾灸和穴位贴敷等疗法外,中医药还采用推拿等多种方法来治疗哮喘。综上所述,本研究可为发挥传统中医药的优势防治哮喘提供参考,为靶向调控 NLRP3 炎症小体治疗哮喘提供了药物研发新思路。然而,对于中医外治疗法在治疗哮喘时是否与 NLRP3 炎症小体的表达存在关联以及具体的机制,仍需要进一步的研究来进行探讨和确认。

参考文献

[1] HYSI P, KABESCH M, MOFFATT M F, et al. NOD1 variation, immunoglobulin E and asthma[J]. Hum Mol Genet, 2005, 14(7): 935-941.

[2] LEVY M L, BACHARIER L B, BATEMAN E, et al. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update[J]. NPJ Prim Care Respir Med, 2023, 33: 7.

[3] HITOMI Y, EBISAWA M, TOMIKAWA M, et al. Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124(4): 779-785.

[4] BOGEFORS J, RYDBERG C, UDDMAN R, et al. Nod1, Nod2 and Nalp3 receptors, new potential targets in treatment of allergic rhinitis? [J]. Allergy, 2010, 65(10): 1222-1226.

[5] ZHU C M, ZHANG L G, LIU Z M, et al. Atractylenolide III reduces NLRP3 inflammasome activation and Th1/Th2 imbalances in both *in vitro* and *in vivo* models of asthma[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2020, 47(8): 1360-1367.

[6] MARTINON F, BURNS K, TSCHOPP J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta[J]. Mol Cell, 2002, 10(2): 417-426.

[7] INOUE M, SHINOHARA M L. The role of interferon-β in the treatment of multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis - in the perspective of inflammasomes[J]. Immunology, 2013, 139(1): 11-18.

[8] ITO M, SHICHITA T, OKADA M, et al. Bruton's tyrosine kinase is essential for NLRP3 inflammasome activation and contributes to ischaemic brain injury[J]. Nat Commun, 2015, 6: 7360.

[9] HE Y, HARA H, NÚÑEZ G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation[J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(12): 1012-1021.

[10] WILLINGHAM S B, ALLEN I C, BERGSTRALH D T, et al. NLRP3 (NALP3, Cryopyrin) facilitates *in vivo* caspase-1 activation, necrosis, and HMGB1 release via inflammasome-dependent and -independent pathways [J]. J Immunol, 2009, 183(3): 2008-2015.

[11] LIPPAI D, BALA S S, PETRASEK J, et al. Alcohol-induced IL-1β in the brain is mediated by NLRP3/ASC inflammasome activation that amplifies neuroinflammation[J]. J Leukoc Biol, 2013, 94(1): 171-182.

[12] BAUERNFEIND F G, HORVATH G, STUTZ A, et al. Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression[J]. J Immunol, 2009, 183(2): 787-791.

[13] SWANSON K V, DENG M, TING JPY. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8): 477-489.

[14] KIM E H, PARK M J, PARK S, et al. Increased expression of the NLRP3 inflammasome components in patients with Behçet's disease [J]. J Inflamm Lond Engl, 2015, 12: 41.

[15] HARI A, ZHANG Y F, TU Z Y, et al. Activation of NLRP3 in-

flammasome by crystalline structures via cell surface contact[J]. Sci Rep, 2014, 4: 7281.

[16] PÉTRILLI V, PAPIN S, DOSTERT C, et al. Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration[J]. Cell Death Differ, 2007, 14(9): 1583 - 1589.

[17] RAJANBABU V, GALAM L, FUKUMOTO J, et al. Genipin suppresses NLRP3 inflammasome activation through uncoupling protein - 2[J]. Cell Immunol, 2015, 297(1): 40 - 45.

[18] SHO T, XU J X. Role and mechanism of ROS scavengers in alleviating NLRP3 - mediated inflammation[J]. Biotechnol Appl Biochem, 2019, 66(1): 4 - 13.

[19] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y H, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3328.

[20] ATHER J L, CKLESS K, MARTIN R, et al. Serum amyloid A activates the NLRP3 inflammasome and promotes Th17 allergic asthma in mice[J]. J Immunol, 2011, 187(1): 64 - 73.

[21] HIROTA J A, HIROTA S A, WARNER S M, et al. The airway epithelium nucleotide - binding domain and leucine - rich repeat protein 3 inflammasome is activated by urban particulate matter[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(4): 1116 - 1125.

[22] 刘力兴, 贾钦尧. 支气管哮喘患者外周血单个核细胞 NLRP3mRNA 和血清 IL - 18、IL - 1β 的表达和研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(4): 345 - 347.

[23] ZHANG B, WANG B, CAO S H, et al. Silybin attenuates LPS - induced lung injury in mice by inhibiting NF - κB signaling and NLRP3 activation[J]. Int J Mol Med, 2017, 39(5): 1111 - 1118.

[24] THEOFANI E, SEMITEKOLOU M, MORIANOS I, et al. Targeting NLRP3 inflammasome activation in severe asthma[J]. J Clin Med, 2019, 8(10): 1615.

[25] LIU X, SHEN J W, FAN D P, et al. *Yupingfeng san* inhibits NLRP3 inflammasome to attenuate the inflammatory response in asthma mice[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 944.

[26] QIN W W, WU X D, JIA Y N, et al. Suhuang antitussive capsule inhibits NLRP3 inflammasome activation and ameliorates pulmonary dysfunction via suppression of endoplasmic reticulum stress in cough variant asthma[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118: 109188.

[27] SONG G H, ZHANG Y, ZHAO K, et al. Regulatory effect of xiaoqinglong decoction on thymic stromal lymphopoietin (TSLP) inflammation promoter in mice with cold asthma[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2018, 17(1): 39 - 46.

[28] ZHENG J, WU Q, ZHANG L, et al. Anti - inflammatory activities of Qingfei oral liquid and its influence on respiratory microbiota in mice with ovalbumin - induced asthma[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 911667.

[29] PENG S, GAO J, LIU W, et al. Andrographolide ameliorates OVA - induced lung injury in mice by suppressing ROS - mediated NF - κB signaling and NLRP3 inflammasome activation[J]. Oncotarget, 2016, 7(49): 80262 - 80274.

[30] JIANG L, ZHANG L, KANG K, et al. Resveratrol ameliorates LPS - induced acute lung injury via NLRP3 inflammasome modulation[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84: 130 - 138.

[31] ZHANG A, PAN W Y, LV J, et al. Protective effect of amygdalin on LPS - induced acute lung injury by inhibiting NF - κB and NLRP3 signaling pathways[J]. Inflammation, 2017, 40(3): 745 - 751.

[32] 陈艳. 川贝母对急性肺损伤小鼠肺内 NLRP3 炎症小体表达的影响[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2021.

[33] TANG W F, DONG M, TENG F Z, et al. TMT - based quantitative proteomics reveals suppression of SLC3A2 and ATP1A3 expression contributes to the inhibitory role of acupuncture on airway inflammation in an OVA - induced mouse asthma model[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 134: 111001.

[34] CHEN X H, HE H M. Effects of moxibustion at "Feishu" (BL 13) and "Shenshu" (BL 23) on peripheral blood T cells and serum interleukin in asthmatic rats[J]. Zhen Ci Yan Jiu, 2017, 42(2): 159 - 162.

[35] ZHAO S M, WANG H S, ZHANG C, et al. Repeated herbal acupoint sticking relieved the recurrence of allergic asthma by regulating the Th1/Th2 cell balance in the peripheral blood[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 1879640.

[36] 付艳缇, 咎杰彧, 解玉. NLRP3 炎症小体与哮喘的关系及中医药调控作用概述[J]. 山东中医药大学学报, 2021, 45(3): 413 - 417.

[37] DUNNE A, O'NEILL LAJ. The interleukin - 1 receptor/Toll - like receptor superfamily: signal transduction during inflammation and host defense[J]. Sci STKE, 2003, 2003(171): re3.

[38] KAYE J, GILLIS S, MIZEL S B, et al. Growth of a cloned helper T cell line induced by a monoclonal antibody specific for the antigen receptor: interleukin 1 is required for the expression of receptors for interleukin 2[J]. J Immunol, 1984, 133(3): 1339 - 1345.

[39] BESNARD A G, GUILLOU N, TSCHOPP J, et al. NLRP3 inflammasome is required in murine asthma in the absence of aluminum adjuvant[J]. Allergy, 2011, 66(8): 1047 - 1057.

[40] 杨颖. 祛风宣痹方干预哮喘气道炎症的理论依据与效应机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.

[41] 桂坤. 基于 NLRP3 及 Th1、Th2 平衡探讨针灸辅助治疗慢性阻塞性肺疾病的临床价值[J]. 中外医学研究, 2023, 21(25): 6 - 11.

[42] 孟庆玲. 朝医方麻黄定喘汤通过调控 NLRP3 炎症小体改善咳嗽变异性哮喘豚鼠气道炎症的实验研究[D]. 延吉: 延边大学, 2022.

[43] 管明龙. 地塞米松通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化减轻哮喘小鼠气道炎症[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.

[44] LIU W W, YIN Y L, ZHOU Z H, et al. OxLDL - induced IL - 1 beta secretion promoting foam cells formation was mainly via CD36 mediated ROS production leading to NLRP3 inflammasome activation[J]. Inflamm Res, 2014, 63(1): 33 - 43.

[45] XU L T, WANG T, FANG K L, et al. The ethanol extract of flower buds of *Tussilago farfara* L. attenuates cigarette smoke - induced lung inflammation through regulating NLRP3 inflammasome, Nrf2, and NF - κB[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 283: 114694.

[46] 何邵波, 黄泽智, 李丽钱. 川陈皮素对哮喘大鼠内质网应激信号通路及核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体活化的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(4): 528 - 532.

[47] CHONG W C, SHASTRI M D, PETERSON G M, et al. The complex interplay between endoplasmic reticulum stress and the NLRP3 inflammasome: a potential therapeutic target for inflammatory disorders[J]. Clin Transl Immunology, 2021, 10(2): e1247.

NLRP3 炎症小体在哮喘发病机制中的作用及中医药干预研究进展

（正文见 122－126 页）

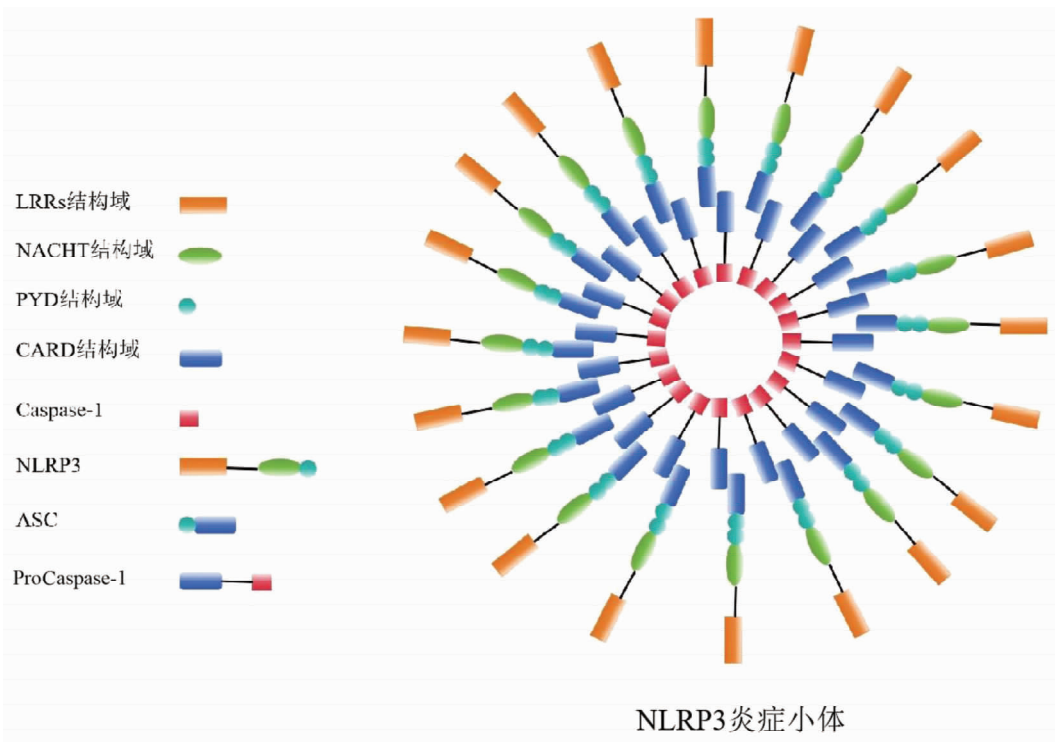


图 1　NLRP3 炎症小体结构

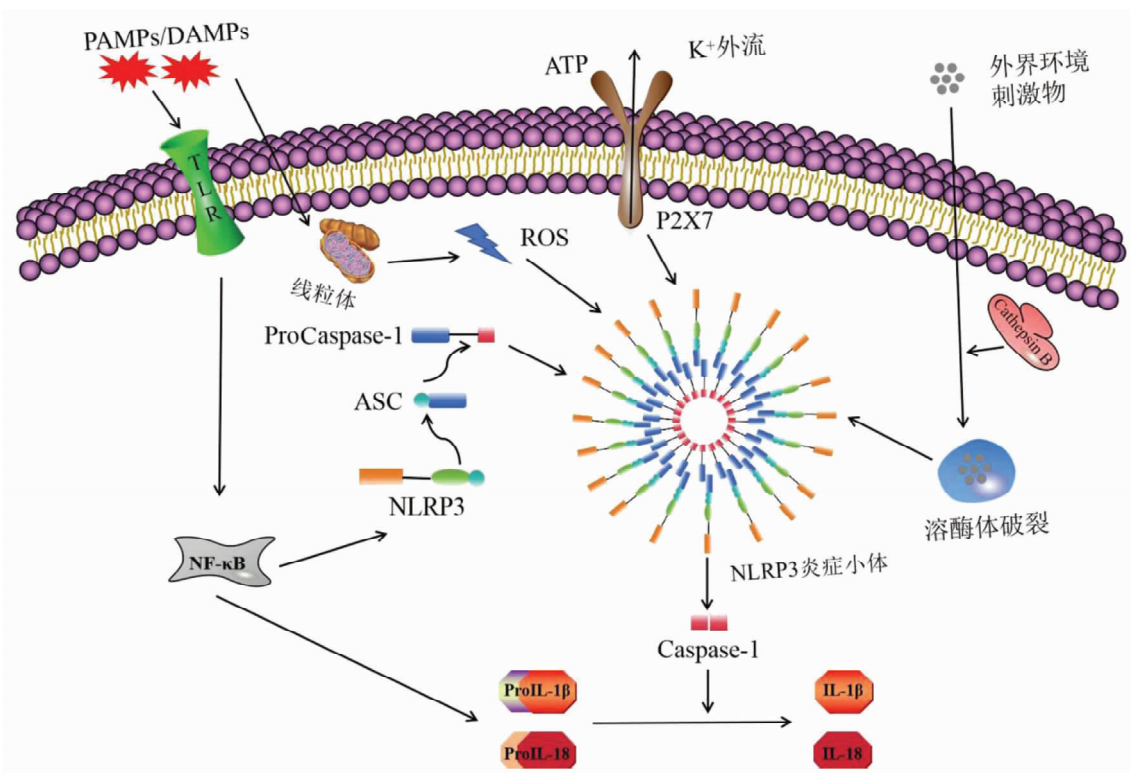


图 2　NLRP3 炎症小体激活示意图

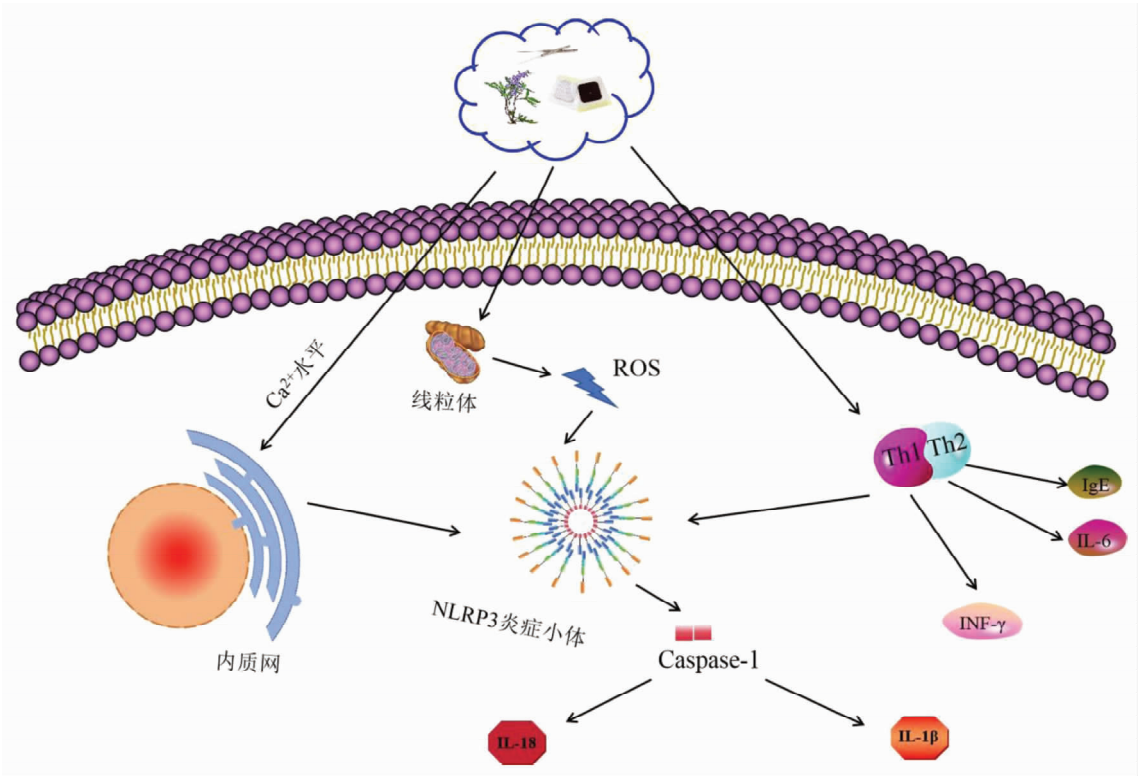


图 3　中医药调控 NLRP3 炎症小体及相关细胞炎症因子治疗哮喘的机制

基于基因及蛋白组学技术探讨 HIV/AIDS 湿热证的作用机制

（正文见 72－75 页）

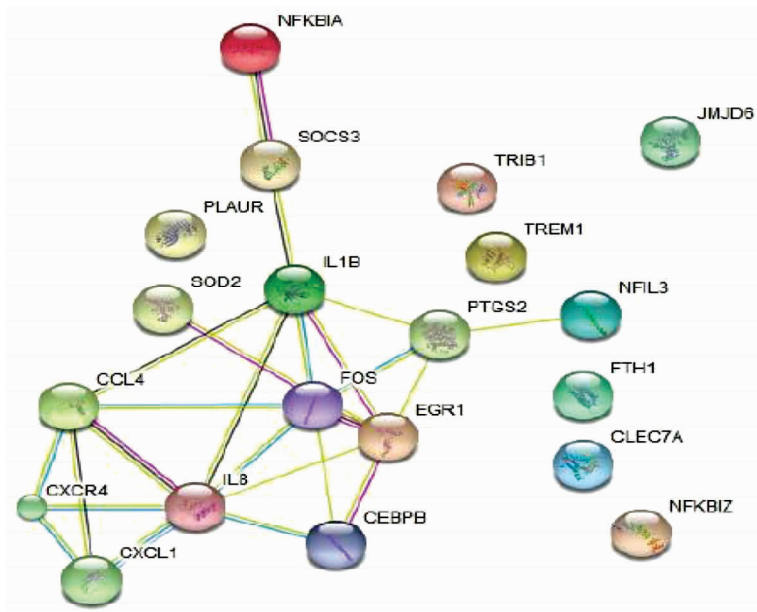


图 1　HIV/AIDS 湿热证组与健康对照组差异 mRNA 关系