· 实验研究 ·

黄连解毒汤调控 NLRP3 炎症小体改善 SHR 血管功能的研究

王小娇[1],马晓聪[1],李建橡[2],周月[1],刘欣[1],王龙龙[3],岳桂华[1]*

(1. 广西中医药大学,广西 南宁 530299;2. 广西中医药大学附属瑞康医院,广西 南宁 530012;
3. 广西国际壮医医院,广西 南宁 530201)

摘要 目的:探讨黄连解毒汤对自发性高血压大鼠(SHR)主动脉组织 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体表达的影响。方法:SHR 随机分为模型组,卡托普利组,黄连解毒汤低、中、高剂量组,WKY 大鼠为空白组,给予相应药物灌胃后,HE 染色、Masson 染色观察胸主动脉病理变化;ELISA 法检测各组大鼠血清白介素 -1β(IL-1β)、白介素 -18(IL-18)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、内皮素 1(ET-1)变化;qRT-PCR 检测大鼠主动脉组织半胱天冬蛋白酶(Caspase-1)、NLRP3、消皮素 D(GSDMD)、凋亡相关斑点(ASC)mRNA 表达水平;免疫组化检测大鼠主动脉组织 Caspase-1 蛋白表达水平。结果:病理染色结果显示,黄连解毒汤各剂量组、卡托普利组大鼠的血管组织病理情况较模型组均有改善;ELISA 结果提示,与模型组相比,卡托普利组大鼠血清 IL-18、IL-1β、ET-1 的水平降低($P<0.05$),eNOs 水平升高($P<0.05$),黄连解毒汤中剂量组大鼠 IL-1β、ET-1 降低($P<0.05$),黄连解毒汤高剂量组大鼠血清 IL-18、IL-1β、ET-1 的含量下降($P<0.05$),eNOs 水平升高($P<0.05$)。qRT-PCR 结果提示,与模型组相比,卡托普利组大鼠 ASC、Caspase-1、GSDMD、NLRP3 的表达水平降低($P<0.05$),黄连解毒汤中剂量组大鼠 Caspase-1、GSDMD、NLRP3 表达降低($P<0.05$),黄连解毒汤高剂量组大鼠 ASC、Caspase-1、GSDMD、NLRP3 表达水平下降($P<0.05$)。免疫组化结果提示,与模型组相比较,黄连解毒汤各剂量组、卡托普利组大鼠的 Caspase-1 表达均下降($P<0.05$)。结论:黄连解毒汤可通过调控 SHR 胸主动脉 NLRP3 炎症小体相关分子的表达水平,降低炎症因子表达,保护 SHR 大鼠血管内皮功能。

关键词 黄连解毒汤;高血压;内皮功能;NLRP3 炎症小体

中图分类号:R255.3 **文献标识码**:A **文章编号**:1002-2392(2025)07-0010-05

DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.250133

高血压是临床常见慢性进展性心血管疾病,现已成为心血管疾病死亡的重要危险因素,严重危及患者的生存周期。血管内皮功能障碍是高血压病血管损伤的表现,高血压患者几乎都存在不同程度的血管内皮功能障碍,血管内皮功能障碍的预防和修复已成为高血压疾病研究领域亟待解决的科学问题。高血压被称为“慢性炎症性疾病”,炎症反应贯穿高血压疾病的始终。炎症作为一种防御性免疫应答,可以清除有害刺激、保护组织器官免受损伤,但持续性炎症可以导致组织、器官的病理损伤。研究表明炎症因子会对血管内皮细胞造成损伤,使血管内皮通透性变高,表面黏附因子表达增多,单核细胞黏附成簇聚集,泡沫细胞形成,导致血管内皮功能障碍[1]。

NLRP3 炎症小体是一种大分子量的细胞多蛋白复合物,也是全身炎症反应的主要通路之一。研究表明,激活 NLRP3 炎症小体通路会促进胞内炎症介质活性片段生成增加,引起血管内皮功能障碍促进血压升高[2]。KRISHNAN 等[3]研究发现在高血压小鼠模型中,使用 NLRP3 抑制剂 MCC950 可以显著降低血压和肾组织纤维化。通过采用腹腔感染鼠巨细胞病毒(Murine cytomegalovirus, MCMV)构建小鼠高血压模

收稿日期:2024-04-15 **修回日期**:2024-10-11

基金项目:国家自然科学基金项目(81860831,82360913);广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2022KY0277);广西青年教师课题(2022QN20);广西中医药大学校级博士研究生科研创新项目(YCBXJ2023014)

作者简介:王小娇(1995-),女,博士研究生,从事心血管疾病的中医临床与实验研究。

*通信作者:岳桂华(1969-),男,博士,主任医师,从事中西医结合心血管病基础与临床研究工作。

型，结果表明，与对照组小鼠相比，MCMV 组小鼠收缩压、舒张压与平均动脉压均显著升高，且小鼠主动脉组织中炎症小体相关蛋白 NLRP3、ASC、Caspase－1、IL－18、IL－1β 表达均显著增加[4]。

近年来中医药治疗高血压发挥了举足轻重的作用，提高了患者的生存质量。高血压“热毒”学说越来越受到关注，有学者认为高血压病是经过长时间的病理过程形成的全身性慢性疾病，存在着入里化热和久病瘀热入络的特点，入里化热和久病则瘀热入络指的就是热毒[5]。现代药理学研究也从侧面证实“热毒”学说对高血压病的重要性，研究发现，清热解毒类中药穿心莲、黄连及栀子具有降血压、防止心肌受损的作用；板蓝根具有降低毛细血管通透性、促进下肢血液循环的作用；连翘具有扩张血管、改善人体微循环的作用[6]。课题组前期研究发现清热解毒经方黄连解毒汤在降低 SHR 血压及调控炎症介质等方面具有较好的效果[7－8]，同时对 SHR 胸主动脉内皮功能相关因子 eNOS 或一氧化氮合酶（Nitric oxide sythase，NOS）下调有矫正作用[9]。因此，本研究在前期研究的基础上，探讨黄连解毒汤是否通过调控 SHR 胸主动脉 NLRP3 炎症小体达到改善血管内皮功能的作用，进一步明确其抗炎机制，为黄连解毒汤的临床应用提供基础研究支持。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 SHR 大鼠 50 只和 WKY 大鼠 10 只，10 周龄，体质量（200 ± 10）g，由北京维通利华实验动物技术有限公司提供，动物生产许可证号：SCXK（京）2016－0006。实验动物使用许可证号：SYXK 桂 2019－0001，大鼠饲养于广西中医药大学 SPF 级动物房，温度 20～26 ℃，湿度 40%～70%。广西中医药大学动物实验伦理号：DW20230302－007。

1.2 药物

黄连解毒汤原方由黄连、黄柏、黄芩、栀子按 3∶2∶2∶3 比例组成，由广西国际壮医医院完成浸膏制作（每 1 g 浸膏相当于 1.5 g 生药）；卡托普利由亚宝药业集团股份公司生产，批号：国药准字 H14020937。

1.3 主要试剂

IL－1β、IL－18、eNOS、ET－1 ELISA 试剂盒均购自武汉贝茵莱生物科技有限公司，货号分别是 RA20020、RA20058、RA20010、RA20560；TriQuick Reagent（Solarbio，货号 R1100）。引物均由广西南宁捷尼斯生物科技有限公司合成，具体信息见表 1。

1.4 主要仪器

高速低温组织研磨仪（Servicebio，型号：KZ－Ⅲ－F）；低温离心机（Eppendorf，型号：5810R）；荧光定量 PCR 仪（Roche，型号：LightCycler© 96）；多功能酶标仪（TECAN，型号：INFINITE 200PRO）。

表 1 引物信息

名称	引物序列（5′－3′）	产物长度/bp
GSDMD－F	CCGCCCCTACTCTGGTTTGT	75
GSDMD－R	TCTGGGAAGTGCTGAATCCC	
ASC－F	TGCAGAGACCACCAACCAAA	113
ASC－R	AGTAGGGCTGTGTTTGCCTC	
Caspase－1－F	CACCCACTCGTACACGTCTT	85
Caspase－1－R	AGGTCAACATCAGCTCCGAC	
NLRP3－F	CTGTGTGGATCTTTGCAGCG	121
NLRP3－R	TTCAAGGCTGTCTTCCTGGC	
GAPDH－F	CTCTCTGCTCCTCCCTGTTC	90
GAPDH－R	TCACACCGACCTTCACCATC	

2 方法

2.1 实验分组及给药

正常组和模型组给予生理盐水（20 mL/kg），其余各组分别给予卡托普利灌胃（0.017 5 g/kg），黄连解毒汤低、中、高剂量组给药剂量分别为 7.5 g/kg、15.0 g/kg、30.0 g/kg，1 次/d，连续 8 周。

2.2 病理学观察血管组织形态变化

将新鲜提取的主动脉组织用生理盐水轻轻冲洗后，采用横切法切取胸主动脉约 1 cm，用 4% 多聚甲醛液固定，采用乙醇、二甲苯脱水透明后，石蜡包埋、切片，进行 HE、Masson 染色后，在生物显微镜下观察主动脉组织病理形态学改变。

2.3 ELISA 法检测大鼠血清炎症因子 IL－1β、IL－18 及内皮功能因子 eNOS、ET－1 含量

取分离的新鲜血清并严格按照 ELISA 试剂盒说明书操作并计算大鼠血清 IL－1β、IL－18 及内皮功能因子 eNOS、ET－1 水平。

2.4 qRT－PCR 法检测大鼠主动脉 Caspase－1、NLRP3、GSDMD、ASC mRNA 表达水平

剪取约 20 mg 组织样本，PBS 清洗，剪碎，加入 1 mL TriQuick Reagent 提取组织 mRNA。测 mRNA 浓度，调整样品浓度。用 8 × gDNA remover + RNase－Free ddH_2O + 5 × RT SuperMix 反转录成 cDNA 模板，置于冰上备用。配制 2 × S6 Universal SYBR qPCR Mix 反应体系，完成上述步骤后，加样置于荧光定量 PCR 仪中进行荧光定量反应。反应总体积为 20 μL，扩增条件：预变性 95 ℃，30 s；PCR 循环（40 个循环）：变性 95 ℃ 10 s，退火和延伸 60 ℃ 30 s。提取循环结束后的 ΔCt 值，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算基因相对表达量。

2.5 免疫组化检测大鼠胸主动脉 Caspase－1、GSD-

MD 蛋白的表达水平

组织石蜡切片，按照免疫组化检测常规步骤处理后，滴加一抗 Caspase－1，37 ℃孵育 1 h；滴加二抗工作液，37 ℃孵育 20 min；DAB 显色，苏木素复染，分化、返蓝，封片。于光学显微镜下（×400）观察，分析 Caspase－1 阳性表达面积比率。

2.6 统计学方法

所有数据采用 SPSS 25.0 统计软件分析处理。计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 *LSD* 检验法，$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠主动脉组织 HE 染色、Masson 染色结果

HE 染色可见，与正常组比较，模型组大鼠主动脉可见大量内皮细胞增生突起；与模型组比较，黄连解毒汤高剂量组与卡托普利组大鼠主动脉内皮细胞排列较整齐，内膜完整无增生突起；黄连解毒汤中、低剂量组与模型组相比上述病理改变也均有减轻。Masson 染色结果显示，与正常组相比，模型组血管被大量胶原组织取代（蓝染区）；与模型组比较，各给药组血管组织胶原组织减少，以卡托普利组、黄连解毒汤高剂量组效果较为显著。见图 1。

3.2 各组大鼠血清 IL－18、IL－1β、eNOS 及 ET－1 水平

与空白组大鼠相比，模型组大鼠血清 IL－18、IL－1β、ET－1 的水平升高（$P<0.05$），eNOs 水平降低（$P<0.05$）；与模型组相比，卡托普利组大鼠血清 IL－18、IL－1β、ET－1 水平降低（$P<0.05$），eNOs 水平升高（$P<0.05$），黄连解毒汤中剂量组大鼠 IL－1β、ET－1降低（$P<0.05$），黄连解毒汤高剂量组大鼠血清 IL－18、IL－1β、ET－1 的含量下降（$P<0.05$），eNOs 水平升高（$P<0.05$）。见表 2。

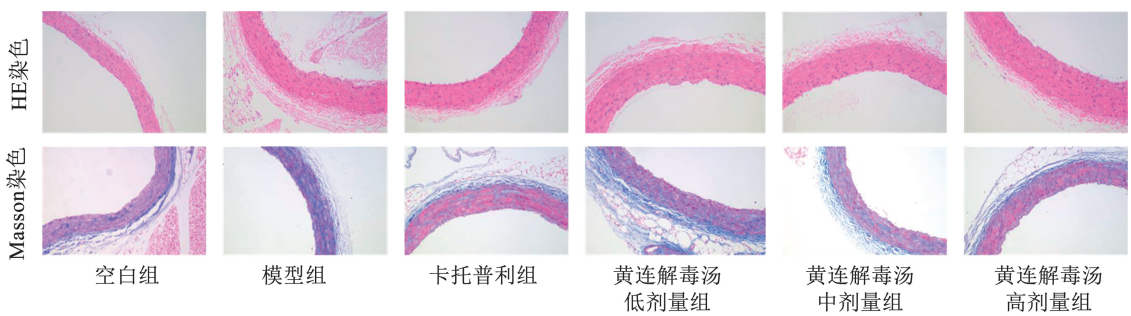


图 1 各组大鼠胸主动脉组织 HE、Masson 染色图片（×100）

表 2 各组大鼠血清 IL－18、IL－1β、eNOS 及 ET－1 的水平比较（$\bar{x} \pm s$，$n=3$，pg/mL）

组别	IL－18	IL－1β	ET－1	eNOs
空白组	122.78 ± 14.57	66.15 ± 6.23	2.83 ± 0.67	136.24 ± 10.31
模型组	150.70 ± 9.92[a]	85.68 ± 3.55[a]	7.15 ± 0.39[a]	95.91 ± 10.99[a]
卡托普利组	128.28 ± 6.83[b]	66.39 ± 8.64[b]	2.85 ± 0.36[b]	134.14 ± 8.02[b]
黄连解毒汤低剂量组	141.12 ± 12.71	82.25 ± 5.88	6.48 ± 1.30	98.58 ± 7.42
黄连解毒汤中剂量组	137.70 ± 18.50	71.15 ± 11.91[b]	3.74 ± 0.89[b]	111.69 ± 9.37
黄连解毒汤高剂量组	125.28 ± 6.79[b]	67.63 ± 6.47[b]	2.99 ± 0.64[b]	130.36 ± 7.43[b]

注：与空白组比较，[a]$P<0.05$；与模型组比较，[b]$P<0.05$。

3.3 各组大鼠胸主动脉 ASC、Caspase－1、GSDMD、NLRP3 mRNA 表达水平

与空白组大鼠相比，模型组大鼠 ASC、Caspase－1、GSDMD、NLRP3 的表达升高（$P<0.05$）；与模型组相比，卡托普利组大鼠 ASC、Caspase－1、GSDMD、NLRP3的表达水平降低（$P<0.05$），黄连解毒汤中剂量组大鼠 Caspase－1、GSDMD、NLRP3 表达降低（$P<0.05$），黄连解毒汤高剂量组大鼠 ASC、Caspase－1、GSDMD、NLRP3 表达水平下降（$P<0.05$）。见表 3。

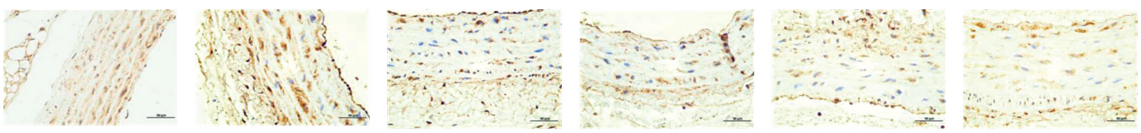
表 3 各组大鼠胸主动脉 ASC、Caspase－1、GSDMD、NLRP3 mRNA 表达水平比较（$\bar{x} \pm s$，$n=3$）

组别	ACS	Caspase－1	GSDMD	NLRP3
空白组	1.03 ± 0.31	1.01 ± 0.20	1.01 ± 0.14	1.01 ± 0.21
模型组	1.57 ± 0.39[a]	1.86 ± 0.06[a]	1.52 ± 0.22[a]	1.61 ± 0.24[a]
卡托普利组	1.03 ± 0.10[b]	1.15 ± 0.22[b]	1.10 ± 0.45[b]	1.16 ± 0.07[b]
黄连解毒汤低剂量组	1.27 ± 0.90	1.68 ± 0.07	1.32 ± 0.04	1.44 ± 0.25
黄连解毒汤中剂量组	1.18 ± 0.29	1.28 ± 0.07[b]	1.24 ± 0.09[b]	1.21 ± 0.05[b]
黄连解毒汤高剂量组	1.06 ± 0.13[b]	1.18 ± 0.18[b]	1.10 ± 0.23[b]	1.17 ± 0.27[b]

注：与空白组比较，[a]$P<0.05$；与模型组比较，[b]$P<0.05$。

3.4 各组大鼠胸主动脉 Caspase－1 蛋白表达水平

与空白组大鼠相比，模型组大鼠 Caspase－1 表达升高（$P<0.05$）；与模型组相比，卡托普利组、黄连解毒汤低、中、高剂量组大鼠 Caspase－1 表达均降低（$P<0.05$）。见图 2，表 4。



空白组　模型组　卡托普利组　黄连解毒汤低剂量组　黄连解毒汤中剂量组　黄连解毒汤高剂量组

图 2 各组大鼠胸主动脉 Caspase－1 免疫组化结果（×400）

表 4 各组大鼠胸主动脉 Caspase－1 蛋白表达水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

组别	阳性面积比率/%
空白组	9.99±1.03
模型组	19.58±2.59[a]
卡托普利组	11.39±1.54[b]
黄连解毒汤低剂量组	10.63±1.36[b]
黄连解毒汤中剂量组	9.31±2.43[b]
黄连解毒汤高剂量组	10.73±1.70[b]

注：与空白组比较，[a]$P<0.05$；与模型组比较，[b]$P<0.05$。

4 讨论

高血压在中医学多归属于“头痛”“眩晕”等疾病范畴。全国名中医丁书文教授提出高血压“热毒”学说，将高血压病热毒证的病机演变概括如下：初期五志过极，心肝火旺，“气有余便是火”，热极生风，冲逆巅顶，上蒙清窍而引发头晕、头痛；中期火热、痰瘀相互促进，共同构成热毒，成为高血压病的病理基础；并发症期脏腑功能失调，气血逆乱扰乱心神[10]。“热毒”学说与炎症有着密切联系。从中医的角度来看，“炎症”与《黄帝内经》中记载的“炎烁”一词相近，经云“南方生热，热生火…… 其变炎烁”；《说文解字》解释为：“炎，火光上也。从重火”；《成方便读》言：“毒者，即火邪之盛也”，可以看出火、热、毒与炎症有一定的相关性[11]。黄连解毒汤方中黄连清泻心火，兼泻中焦之火；黄芩泻上焦之火，黄柏泻下焦之火；栀子清泻三焦之火，利湿而导热从小便而出，四药合用，通泻三焦，使火邪去而热毒解。小檗碱是黄连解毒汤的核心功效成分之一，能够下调 SHR 的收缩压，抑制肾素血管紧张素系统和促炎症因子的活性[12]。研究结果证明黄连解毒汤可降低 SHR 血清炎症因子 IL－1β、IL－18 水平，说明黄连解毒汤能改善炎症反应。

ET－1 是与内皮功能相关的血管活性物质，能够发挥收缩血管的生物活性多肽，其水平改变与高血压发病的严重程度具有密切相关性。当血管内皮损伤时，血管内 ET－1 水平会出现紊乱，增强血管的收缩能力，降低血管的舒张能力，使血压升高[13]。当血管内皮受损时 ET－1 表达升高，eNOS 表达显著降低。eNOS 的表达水平降低是导致内皮功能障碍的一个关键因素，eNOS 与高血压发病机制有关[14]。本研究结果表明黄连解毒汤能够升高 SHR 血清 eNOS 水平，降低血清 ET－1 水平，改善血管组织病理情况，说明黄连解毒汤可以修复血管内皮功能障碍，改善血管组织病变。

NLRP3 炎症小体作为调控高血压病的一种新机制，对高血压病的发生与发展具有重要影响，并且为高血压病的个体化治疗提供新的候选靶标。当细胞受到外来刺激时，NLRP3 与 ASC 和半胱天冬蛋白酶的前体（pro－caspase－1）组装形成 NLRP3 炎症小体，从而促进 Caspase－1 的加工，使 pro－IL－1β 和 pro－IL－18 裂解成成熟形态的 IL－1β 和 IL－18，GSDMD 在细胞膜上穿孔，IL－1β 和 IL－18 释放出细胞外，引起炎症反应[15]。NLRP3 激活后可使促炎蛋白酶活化，诱导 IL－1β、IL－6 等促炎因子分泌，激活全身炎症反应，造成血管内炎症损伤，诱发高血压等[16]。另有研究表明，冬凌草甲素可通过调节腺苷酸活化蛋白激酶（AMP－activated protein kinase，AMPK）抑制 NLRP3 炎性小体激活，裂解 Caspase－1，减少 IL－1β 分泌，从而减轻血管内皮炎症和细胞凋亡[17]。GSDMD 能促进 IL－1β 和 IL－18 等炎症因子的大量释放，张云雨等[18]发现补阳还五汤可以通过降低高血压大鼠 TXNIP、NLRP3、GSDMD 的表达，发挥保护主动脉血管内皮损伤的作用。ASC 作为 NLRP3 炎症小体的接头蛋白，是炎症小体多蛋白复合体组装和下游促炎细胞因子 IL－1β 成熟所必需的。本研究结果提示黄连解毒汤能够降低 SHR 胸主动脉 ASC、Caspase－1、GSDMD、NLRP3 mRNA 表达水平及 Caspase－1 蛋白表达水平，说明黄连解毒汤可通过抑制 NLRP3 炎症小体相关分子激活，达到保护血管内皮功能的作用。

综上所述，黄连解毒汤能降低 SHR 血清 ET－1，升高血清 eNOS，改善 SHR 血管内皮功能障碍，其机制可能与抑制 NLRP3 炎症小体相关分子，减少炎症因子表达有关。但详细作用机制仍需进一步体外实验探究。

参考文献：

[1] 王春，秦少博. 炎症与血管内皮损伤研究进展[J]. 心血管病学进

展,2015,36(1):89 - 92.
[2] SWANSON K V, DENG M, TING J P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8): 477 - 489.
[3] KRISHNAN S M, LING Y H, HUUSKES B M, et al. Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction in salt - sensitive hypertension[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(4): 776 - 787.
[4] 石运忠,周维,王永佳,等. 鼠巨细胞病毒升高血压并引起 NLRP3 炎症小体激活[J]. 石河子大学学报(自然科学版),2021,39(4):515 - 520.
[5] 钟路,尹胡海,黄婕,等. 从热毒学说论治高血压[J]. 陕西中医,2020,41(8):1131 - 1133,1138.
[6] 张诗航. 清热解毒类中药的药理作用及临床应用[J]. 当代医药论丛,2018,16(21):196 - 197.
[7] 张志伟,岳桂华,张爱珍. 黄连解毒汤对自发性高血压大鼠血压和炎症因子的影响[J]. 中华中医药杂志,2011,26(7):1627 - 1629.
[8] YUE G H, ZHUO S Y, XIA M, et al. Effect of Huanglian Jiedu Decoction on thoracic aorta gene expression in spontaneous hypertensive rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 565784.
[9] 马晓聪,许明东,岳桂华,等. 黄连解毒汤对自发性高血压大鼠血压及其内皮祖细胞 NO 分泌功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(16):123 - 127.
[10] 董峰,杨金龙,王永成,等. 丁书文教授基于热毒病机治疗心系疾病的运用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(18):3463 - 3466.
[11] 徐甜,吉静,陈丹,等. 非酒精性脂肪性肝炎内生热毒探讨[J]. 辽宁中医杂志,2024,51(6):46 - 50.
[12] 宋珏,路通,谢林,等. 黄连解毒汤抗氧化作用的血清药理学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(4):118 - 122.
[13] 侯胜利,王文峰,刘楚言. 瑞舒伐他汀钙联合氨氯地平治疗高血压合并冠心病的疗效及对患者血管内皮功能的影响[J]. 右江医学,2019,47(4):266 - 270.
[14] 刘朵朵,谢莹莺. LIFR、eNOS、sEng 在子痫前期发病机制中作用的研究进展[J]. 安徽医科大学学报,2024,59(1):168 - 171.
[15] 牟文清,徐广,赵佳,等. 甘草活性成分对抗抑郁药诱导的肝损伤的防治作用[J]. 中国中药杂志,2022,47(22):6146 - 6154.
[16] LI S J, WANG M, OJCIUS D M, et al. *Leptospira interrogans* infection leads to IL - 1β and IL - 18 secretion from a human macrophage cell line through reactive oxygen species and cathepsin B mediated - NLRP3 inflammasome activation[J]. Microbes Infect, 2018, 20(4): 254 - 260.
[17] LI Y, YANG J, CHEN M H, et al. Ilexgenin A inhibits endoplasmic reticulum stress and ameliorates endothelial dysfunction via suppression of TXNIP/NLRP3 inflammasome activation in an AMPK dependent manner[J]. Pharmacol Res, 2015, 99: 101 - 115.
[18] 张云雨,曲怡,王建波,等. 基于 TXNIP/GSDMD 通路探讨补阳还五汤抑制高血压病大鼠内皮焦亡作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报,2024,26(6):19 - 24.

Study on the Regulation of NLRP3 Inflammasome by Huanglian Jiedu Decoction to Improve Vascular Function

WANG Xiaojiao[1], MA Xiaocong[1], LI Jianxiang[2], ZHOU Yue[1], LIU Xin[1], WANG Longlong[3], YUE Guihua[1]
(1. *Guangxi University of Chinese Medicine*, *Nanning* 530299 *China*;
2. *Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine*, *Nanning* 530012, *China*;
3. *Guangxi International Zhuang Medicine Hospital*, *Nanning* 530201, *China*)

Abstract Objective: To investigate the effects of Huanglian Jiedu Decoction on the expression of NOD - like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome in the aortic tissue of spontaneously hypertensive rats (SHR). Methods: SHRs were randomly divided into a model group, a captopril group, and low, medium, and high - dose Huanglian Jiedu Decoction groups. Wistar - Kyoto (WKY) rats served as the blank control group. Following intragastric administration of the respective treatments, pathological changes in the thoracic aorta were examined using HE and Masson staining. Serum levels of interleukin - 1β (IL - 1β), interleukin - 18 (IL - 18), endothelial nitric oxide synthase (eNOS), and endothelin - 1 (ET - 1) were assessed by ELISA. Expression of caspase - 1, NLRP3, gasdermin D (GSDMD), and apoptosis - associated speck - like protein (ASC) mRNA in the aorta was measured by qRT - PCR. Caspase - 1 protein expression in the aorta was analyzed by immunohistochemistry. Results: Pathological staining indicated improvement in vascular pathology in both the Huanglian Jiedu Decoction and captopril groups compared to the model group. ELISA results showed that serum levels of IL - 18, IL - 1β, and ET - 1 were lower, and eNOS levels higher, in the captopril group compared to the model group ($P < 0.05$). In the medium - dose Huanglian Jiedu group, IL - 1β and ET - 1 levels decreased ($P < 0.05$), and in the high - dose Huanglian Jiedu group, IL - 18, IL - 1β, and ET - 1 levels decreased, while eNOS levels increased ($P < 0.05$). qRT - PCR results showed that ASC, caspase - 1, GSDMD, and NLRP3 expression levels were lower in the captopril group compared to the model group ($P < 0.05$). In the medium - dose Huanglian Jiedu group, caspase - 1, GSDMD, and NLRP3 expression levels decreased ($P < 0.05$), while in the high - dose group, ASC, caspase - 1, GSDMD, and NLRP3 expression levels also decreased ($P < 0.05$). Immunohistochemistry showed a decrease in caspase - 1 expression in both the Huanglian Jiedu Decoction and captopril groups compared to the model group ($P < 0.05$). Conclusion: Huanglian Jiedu Decoction may protect vascular endothelial function in SHR by regulating the expression of molecules associated with the NLRP3 inflammasome in the thoracic aorta, thereby reducing the expression of inflammatory factors.

Key words Huanglian Jiedu Decoction; Hypertension; Endothelial function; NLRP3 inflammasome