

黄酮类成分防治 NLRP3 炎症小体过度激活引发的疾病的研究进展*

张学艳, 黄必胜, 李娟**

(湖北中医药大学药学院 武汉 430065)

摘要: NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) 炎症小体作为炎症反应的核心, 其过度激活参与了多种疾病的发生, 包括引发神经退行性疾病、自身免疫疾病和代谢紊乱性疾病等。近年来研究发现来源于天然化合物的多种黄酮类成分能广泛防治 NLRP3 炎症小体过度激活引发的疾病, 其机制与抵抗氧化应激, 促进自噬, 稳定线粒体功能, 调节离子通道及抑制 NLRP3 炎症小体组成等多种途径有关。本文归纳整理了 NLRP3 炎症小体过度激活引发的疾病类型与发病机制, 并总结了黄酮类成分抑制 NLRP3 炎症小体激活的作用机制及防治多种疾病的最新研究报道, 以期黄酮类成分应用于防治 NLRP3 炎症小体相关疾病的研究提供新思路。

关键词: NLRP3 炎症小体 黄酮 作用机制 疾病

doi: 10.11842/wst.20221115001

中图分类号: R-058

文献标识码: A

NLRP3 炎症小体是由 NOD 样受体家族成员之一的传感器蛋白 NLRP3、适配器蛋白凋亡相关斑点蛋白 (ASC) 和效应蛋白半胱氨酸天冬氨酸特异蛋白-1 (Caspase-1) 组成的高分子蛋白复合物, 广泛存在于机体的免疫细胞中。NLRP3 炎症小体作为炎症反应的核心, 其过度激活参与了多种疾病的发生和发展, 如冷吡啉相关周期性综合征、多发性硬化、类风湿性关节炎等^[1]。因此, NLRP3 目前已成为药物开发最具吸引力的靶点之一。

近期研究发现, 来源于天然化合物的多种黄酮类成分可通过抑制 NLRP3 炎症小体所介导的炎症反应发挥治疗多种疾病的作用, 因此查阅相关文献, 对天然黄酮化合物通过抑制 NLRP3 炎症小体活性来干预相关疾病的研究报道进行综述, 以期天然黄酮的开发利用提供参考。

1 NLRP3 炎症小体与疾病

NLRP3 是一种胞内模式识别受体, 当受到危险信

号 (细菌、真菌、病毒和结晶物质等) 刺激后, Caspase-1 在炎症小体复合物中募集, 触发其自动切割生成活性酶, 将 Pro-IL-1 β 及 Pro-IL-18 剪切为有生物活性的 IL-1 β 和 IL-18, 并将 GSDMD 剪切为 N 端结构域 (GSDMD-N)。GSDMD-N 在质膜上寡聚, 生成孔道, 作为 IL-1 β 、IL-18 外流的直接通道和细胞焦亡的介质, 促发炎症反应^[2]。目前, 关于 NLRP3 炎症小体的激活的途径主要有 K⁺外流、溶酶体失稳、活性氧 (ROS) 的产生、线粒体自噬功能受损、内质网应激、Ca²⁺稳态破坏等^[3]。

NLRP3 炎症小体的过度激活参与了多种疾病的发病机制, 如自身免疫性疾病、神经退行性疾病、代谢性疾病、心血管疾病、肾脏疾病、呼吸系统疾病以及恶性肿瘤等。这些疾病的发病原因主要由基因突变、代谢功能紊乱引起、晶体或蛋白质聚集以及急慢性组织损伤等引起 (表 1)。

收稿日期: 2022-11-15

修回日期: 2023-04-17

* 国家自然科学基金委员会青年基金 (81903921); 江南卷柏黄酮调控 NLRP3 炎症小体抑制细胞焦亡治疗痛风的作用机制, 负责人: 李娟。

** 通讯作者: 李娟, 教授, 主要研究方向: 中药资源及活性评价。

表1 与NLRP3靶点相关的主要疾病类型及潜在机制

分类	疾病	病因	涉及NLRP3的潜在机制	参考文献
神经退行性疾病	多发性硬化	外周和中枢免疫激活引起脱髓鞘	脱髓鞘斑块中线粒体密度降低和功能障碍、K ⁺ 外流, Ca ²⁺ 内流, ROS 积累	[4]
	阿尔茨海默病	淀粉样蛋白 β (A β)斑块和胞浆磷酸化tau蛋白的间质沉积	A β 的内吞作用导致溶酶体损伤、组织蛋白酶B释放	[5]
	帕金森病	α 突触核蛋白(α Syn)积聚	α -突触核蛋白的内吞作用导致溶酶体蛋白B、ROS释放、线粒体功能障碍	[5]
	癫痫	不明确	来自受损细胞的各种病原体 and 分子	[6]
	创伤性脑损伤	外部机械力	来自受损细胞的各种病原体 and 分子	[7]
	肌萎缩侧索硬化症	SOD1、TARDBP和FUS基因突变	错误折叠蛋白质;交互反应DNA结合蛋白-43(TDP-43)触发mtDNA释放	[8]
	亨廷顿病	亨廷顿(HTT)基因突变	未折叠蛋白反应(UPR)	[5]
	克雅病	PrP ^C 错误折叠转化为病理亚型(PrP ^{Sc})	朊蛋白多肽PrP106-126导致K ⁺ 外流和ROS产生	[5]
	拉斯穆森脑炎	不明确	来自受损细胞的各种病原体 and 分子	[9]
代谢紊乱疾病	抑郁症	不明确	脑-血界面的各种病原体 and 分子	[10]
	Ⅱ型糖尿病	胰岛素抵抗	葡萄糖及胰岛淀粉样多肽导致溶酶体的破坏,释放组织蛋白酶B和组织蛋白酶L	[4]
	肥胖	营养过剩导致代谢应激分子的积累	游离脂肪酸、胆固醇晶体、葡萄糖或淀粉样多肽导致K ⁺ 外流、Ca ²⁺ 调动、线粒体损伤、反式高尔基体拆卸和溶酶体破裂	[4]
	痛风	嘌呤代谢紊乱导致MSU沉积	游离脂肪酸、MSU导致(同上)	[11]
	假痛风	CPPD沉积	CPPD的内吞作用导致(同上)	[11]
	非酒精性脂肪性肝炎	脂毒性脂类(神经酰胺、二酰基甘油和游离脂肪酸)刺激	饱和脂肪酸、胆固醇晶体导致(同上)	[11-12]
自身免疫炎症性疾病	酒精性肝炎	长期过量饮酒	来自受损细胞的各种病原体 and 分子激活NLRP3(内源性ATP、尿酸)	[12]
	冷冻比林相关的自身炎症综合征	NLRP3点突变	基因突变直接导致NLRP3炎性小体激活增强	[11]
	炎症性肠病	不明确	来源于肠道微生物各种病原体 and 分子	[13]
	高IgD伴周期性发热综合征	甲羟戊酸激酶突变	来自受损细胞的各种病原体 and 分子	[14]
	TNF受体相关周期综合征	TNR受体I突变	来自受损细胞的各种病原体 and 分子	[14]
	类风湿关节炎	不明确	钙蛋白颗粒导致溶酶体破裂	[15]
心血管疾病	慢性粒细胞白血病	染色体易位	来自受损细胞的各种病原体 and 分子	[16]
	动脉粥样硬化	脂肪物质和胆固醇沉积在动脉内壁上形成斑块	胆固醇晶体的内吞作用导致溶酶体破坏,释放组织蛋白酶B和组织蛋白酶L	[17]
	血管损伤	外来直接或间接暴力侵袭血管	来自受损细胞的各种病原体 and 分子(如醛固酮)	[17]
	缺血性心脏病	冠状动脉循环改变而导致心肌缺血、缺氧	来自受损细胞的各种病原体 and 分子激活	[18]
	高血压	遗传和环境因素,高盐摄入	高盐导致Na ⁺ 内流,K ⁺ 外流,ROS释放	[19]
	心肌梗死	冠状动脉急性、持续性缺血缺氧所引起的心肌坏死	死亡的心肌细胞释放危险相关模式分子	[1,18]
中风	中风	脑部血管突然破裂或因血管阻塞导致血液不能流入大脑	来自受损细胞的各种病原体 and 分子激活	[1]

2 黄酮类成分抑制NLRP3炎症小体活化

黄酮类成分是广泛存在于植物中的次生代谢产物。根据中央三碳链的氧化程度、B-环连接位置以及

三碳链是否成环,可将黄酮类成分分为黄酮、黄酮醇、异黄酮、查尔酮以及黄烷醇等亚类。国内外大量研究证实,黄酮类成分可抑制NLRP3炎症小体防治多种疾病(表2,图1)。

表2 天然黄酮化合物抑制NLRP3炎症小体防治多种疾病

类别	序号	成分	细胞造模	动物造模	疾病模型	作用机制
黄酮	1	芹菜素 ^[20-23]	MSU/ATP	MSU	腹膜炎	Syk/Pyk2/NLRP3
				慢性不可预测轻度应激	抑郁	PPAR γ /NLRP3
			LPS	DSS	结肠炎	NLRP3/ASC/Caspase-1
			游离脂肪酸	高脂饮食	非酒精性脂肪性肝	XO/NLRP3
	2	木犀草素 ^[24-25]	LPS+ATP/Nigericin/SiO ₂	高脂饮食	肥胖	Adgre1/ASC/Caspase-1/NLRP3
			LPS+ATP	酒精液体饲料	酒精性脂肪肝	TXNIP/NF- κ B/NLRP3
	3	柚皮素 ^[26]	LPS+油酸	蛋氨酸胆碱缺乏饮食	非酒精性脂肪性肝	NF- κ B/NLRP3
	4	蜜橘黄素 ^[27]	/	ApoE ^{-/-} 小鼠	动脉粥样硬化	PINK1/Parkin/NLRP3
	5	金合欢素 ^[28]	/	脑缺血再灌注	脑卒中	TLR4/NF- κ B/NLRP3
黄酮醇	6	高车前素 ^[29]	/	脑缺血再灌注	脑卒中	AMPK/GSK3 β /NLRP3
	7	岗松E ^[30]	LPS+ATP	MSU	痛风	MAPK/NF- κ B/NLRP3
	8	白杨素 ^[31]	LPS	LPS	急性肺损伤	Bip/ATF4/CHOP/NLRP3
	9	7,8-二羟基黄酮 ^[31]	LPS	LPS	急性肺损伤	Bip/ATF4/CHOP/NLRP3
	10	山奈酚 ^[36]	LPS+ATP/Nigericin/MSU	MPTP/LPS	帕金森	NLRP3
	11	杨梅素 ^[37]	LPS+ATP/Nigericin/MSU/Alum	LPS	脓毒症	ASC/NLRP3
	12	二氢杨梅素 ^[38]	A β 1-42	APP/PS1 转基因小鼠	阿兹海默症	NLRP3
	13	二氢槲皮素 ^[39]	LPS+ATP	白酒	酒精性脂肪肝	P2x7R/Caspase-1/NLRP3
			/	MSU	痛风	CTSB/NE/NLRP3
			油酸+棕榈酸	高脂饮食+酒精	非酒精性脂肪肝	SREBP-1/P2x7R/Caspase-1
	14	水飞蓟宾 ^[40]	棕榈酸	高脂饮食	非酒精性脂肪肝	NAD ⁺ /SIRT2/NLRP3
	15	槲皮素 ^[41-42]	LPS+MSU	MSU	痛风	Nrf2/NF- κ B/NLRP3
			LPS+ATP	立体定向手术+LPS	帕金森病、抑郁症	mtROS/NLRP3
	16	高良姜素 ^[43]	/	氯化镉	肾损伤	Nrf2/NF- κ B/NLRP3
	17	桑色素 ^[44]	/	MSU	痛风	HPRT/NF- κ B/NLRP3
异黄酮	18	毛蕊异黄酮 ^[45]	阿霉素	阿霉素	心肌病	SIRT1/NLRP3
	19	金雀异黄酮 ^[46]	/	DSS	结肠炎	TGR5/cAMP/NLRP3
	20	葛根素 ^[47]	/	心肌缺血再灌注	缺血性心脏病	SIRT1/NF- κ B/NLRP3
			/	LPS	帕金森	CTSB/NLRP3
	21	鸡豆黄素A ^[48-49]	/	LPS+D-半乳糖	肝损伤	Nrf2/NLRP3
查尔酮	22	异甘草素 ^[50-51]	LPS+ATP	LPS/慢性社交挫败应激	抑郁	miRNA-27a/SYK/NF- κ B/NLRP3
			/	高脂饮食	肥胖	ASC/NLRP3
	23	甘草素 ^[52]	/	氧嗪酸钾	高尿酸血症	AQP4/NF- κ B/I κ B α /NLRP3
	24	甘草查尔酮A ^[53]	痤疮丙酸杆菌	痤疮丙酸杆菌	皮炎	NLRP3
	25	甘草查尔酮B ^[52]	/	LPS	感染性休克	NEK7/NLRP3
	26	刺甘草查尔酮 ^[52]	/	DSS	结肠炎	SGT1/HSP90/NLRP3
	27	velutone F ^[54]	LPS+Nigericin/MSU/Alum	LPS	感染性休克	NLRP3
	28	小豆蔻明 ^[55]	/	DSS/TNBS	结肠炎	AhR/Nrf2/NQO1/NLRP3
黄烷醇	29	儿茶素 ^[56]	MSU	MSU	痛风	mtROS/NLRP3
	30	表儿茶素没食子酸酯 ^[57-58]	MSU	MSU	痛风	NLRP3
			LPS+MSU/Alum/R837/Nigericin	高脂饮食	II型糖尿病	NLRP3

下转续表

续表

类别	序号	成分	细胞造模	动物造模	疾病模型	作用机制
黄酮苷	31	芦丁 ^[59-63]	LPS+ATP	DSS	结肠炎	MAPK/NF- κ B/NLRP3
				乙醇+蛙皮素	胰腺炎	ASC/NLRP3
				果糖	高血脂	NLRP3
				高嘌呤饲料	痛风	XOD/ROS/NLRP3
				辐射	肠道损伤	Nrf2/NF- κ B/NLRP3
	32	灯盏花乙素 ^[64-66]	博来霉素	博来霉素	肺纤维化	NF- κ B/NLRP3
			/	缺血再灌注损伤	缺血性心脏病	Akt/mTORC1/NLRP3
			LPS+ATP/Nigericin	大肠杆菌	败血症	PKA/NLRP3
	33	黄芩苷 ^[67-69]	游离脂肪酸	/	非酒精性脂肪性肝	NLRP3/GSDMD
			/	ApoE ^{-/-} 小鼠	动脉粥样硬化	ROS/NLRP3
			LPS+ATP/Nigericin	大肠杆菌	败血症	PKA/NLRP3
	34	汉黄芩苷 ^[70]	LPS+ATP	DSS	结肠炎	NF- κ B/NLRP3
	35	黄芪苷 ^[71]	LPS+ATP	慢性不可预测轻度应激	抑郁症	SIRT1/NLRP3
	36	异甘草黄酮苷 ^[52]	LPS+ATP	LPS/慢性社会失败应激	抑郁症	miRNA-27a/SYK/NF- κ B/NLRP3
	37	淫羊藿苷 ^[72]	/	皮质酮	抑郁症	TXNIP/TRX-1/NLRP3
	38	宝藿苷 ^[72]	/	皮质酮	抑郁症	TXNIP/TRX-1/NLRP3
	39	锦葵色素-3-O-葡萄糖苷 ^[73]	LPS+ATP	慢性不可预测轻度应激	抑郁症	NLRP3
	40	矢车菊素-3-O-葡萄糖苷 ^[74]	/	高脂饮食+酒精	酒精性脂肪肝	SIRT1/NF- κ B/NLRP3

注: LPS: 脂多糖; ATP: 三磷酸腺苷; MSU: 尿酸钠; Nigericin: 尼日利亚菌素; Alum: 铝; MPTP: 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶; DSS: 葡聚糖硫酸钠; TNBS: 三硝基苯磺酸。

2.1 黄酮

有研究报道, 芹菜素是腹膜炎、抑郁症、结肠炎以及非酒精性脂肪肝的潜在治疗药物, 其机制与调节 Syk/Pyk2/NLRP3、PPR γ /NLRP3、NLRP3/ASC/Caspase-1、XO/NLRP3 等信号通路有关^[20-23]。木犀草素能够降低炎症细胞和肥胖小鼠中 Adgre1、IL-1 β 、Caspase-1 蛋白表达, 阻断 ASC 寡聚化, 从而抑制 NLRP3 炎症小体激活^[24]。另外, 木犀草素还可通过介导 TXNIP/NF- κ B/NLRP3 通路治疗酒精性肝病^[25]。Wang 等^[26]研究发现柚皮素通过 NF- κ B/NLRP3 通路减轻蛋氨酸-胆碱缺乏饮食小鼠肝脏中的脂质累积和炎症反应。Deng 等^[27]研究证明蜜橘黄素能激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬来抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 从而预防动脉粥样硬化。在缺血再灌注模型中, 金合欢素和高车前素可以抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞凋亡发挥神经保护作用^[28-29]。Lin 等^[30]的研究发现, 岗松 E 能够减轻氧化应激, 抑制 NLRP3 炎症小体的组装发挥抗痛风作用, 并且 MAPK/NF- κ B 信号通路也参与了此作用。Wang 等^[31]的实验表明白杨素和 7,8-二羟基黄酮可有效改善急性肺损伤, 该作用通过 Bip/ATF4/

CHOP/NLRP3 信号通路来实现。此外, 体外实验表明, 补骨脂甲素、3,6-二羟基黄酮、2',4'-二氢黄酮、Ugonin U、4',5-二羟基-7-甲氧基黄酮、橙皮素和金合欢素可减少炎症细胞因子释放、ROS 的产生及 Caspase-1、IL-1 β 蛋白表达, 发挥抗炎作用^[32-35]。

2.2 黄酮醇类

据报道, 异鼠李素^[75]、山奈酚、杨梅素、二氢杨梅素、槲皮素以及二氢槲皮素等黄酮类成分均可抑制由 NLRP3 炎症小体活化引发的细胞炎症反应; 其中, 山奈酚通过抑制 NLRP3 炎症小体激活来保护小鼠免受 LPS 和 MPTP 诱导的神经退行性病变^[36]; 杨梅素可通过抑制 ASC 泛素化、促进 NLRP3 泛素化来缓解小鼠脓毒症^[76]; 二氢杨梅素通过降低 NLRP3 炎症小体成分的表达和促进 A β 的清除发挥神经保护作用^[38]; 二氢槲皮素通过减少促炎细胞因子的产生, 促进巨噬细胞的自噬和吞噬能力, 介导 P2x7R/Caspase-1 通路, 从而防治多种代谢紊乱性疾病^[39,77-78]; 水飞蓟宾通过 NAD⁺/SIRT2/NLRP3 通路改善非酒精性脂肪肝^[40]; 槲皮素通过抑制 NLRP3 炎症小体激活发挥治疗关节炎、帕金森和抑郁症的作用^[41-42]。此外, Salama 等^[43]研究发现高良姜素通过 Nrf2/

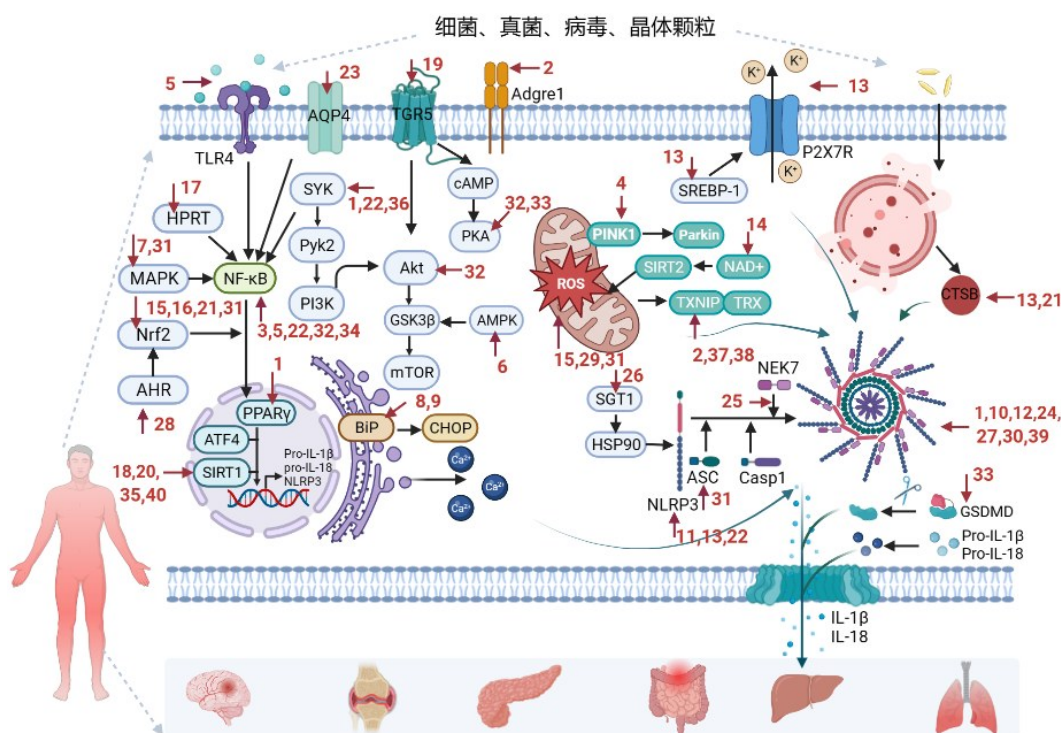


图1 NLRP3炎症小体通路与黄酮防治各种疾病的潜在阻断位点

注:图中编号与表2序号相对应。

NF- κ B/NLRP3 信号通路对氯化镉诱导的肾脏炎症起到治疗作用。Dhanasekar 等^[44]实验表明桑色素通过抑制 HPRT/NF- κ B/NLRP3 信号通路缓解痛风性关节炎。

2.3 异黄酮类

异黄酮类化合物是常见的植物雌激素。据报道,毛蕊异黄酮通过 PI3K/Akt 和 SIRT1/NLRP3 途径减少细胞凋亡,抑制氧化应激,改善 DOX 诱导心肌毒性^[45]。金雀异黄酮^[46]可通过 TGR5/cAMP/NLRP3 途径来治疗 DSS 诱导的结肠炎。葛根素可能通过抑制 SIRT1/NF- κ B 通路对心肌缺血再灌注损伤起到保护作用^[47]。鸡豆黄素 A 通过激活 Nrf2 通路和抑制 NLRP3 炎性小体激活来保护 LPS 与 D-半乳糖诱导的肝损伤^[49]。进一步研究发现,鸡豆黄素 A 还能通过减轻溶酶体功能障碍和 NLRP3 炎症小体激活从而发挥神经保护作用^[48]。此外,葛根素、补骨脂异黄酮、依普黄酮和芒柄花素还能通过抑制 ROS 产生来控制 NLRP3 的激活^[79-82]。

2.4 查尔酮类

甘草中的多种查尔酮类成分对 NLRP3 炎性小体具有抑制作用,如异甘草素、甘草素、甘草查尔酮 A、甘草查尔酮 B、甘草查尔酮 E 及刺甘草查尔酮。调节 miRNA-27a/SYK/NF- κ B 通路、NF- κ B/NLRP3/GSDMD 通路和 AQP4/NF- κ B/I κ B α 通路、抑制 ASC 寡聚化、

NLRP3-NEK7 相互作用、HSP90-NLRP3 相互作用及 NLRP3 组分蛋白表达是甘草治疗抑郁、高尿酸血症、皮炎及肥胖的关键作用机制^[50-53,83-85]。此外, Ma 等^[54]从绒毛崖豆分离出一种查尔酮 velutone F,它能在 LPS 诱导的感染性休克小鼠模型中发挥有效的保护作用,其机制与阻断 ASC 寡聚从而抑制 NLRP3 炎性小体激活有关。Wang 等^[55]研究发现,小豆蔻明可通过 AhR/Nrf2/NQO1/NLRP3 途径治疗结肠炎。

2.5 黄烷醇类

儿茶素是自然界最常见的黄烷醇类化合物,研究发现儿茶素和表儿茶素没食子酸酯能阻断 ASC 斑点形成,恢复线粒体膜电位,抑制细胞焦亡,从而减轻痛风发作^[56-57]。此外, Zhang 等^[58]研究发现表儿茶素没食子酸酯还可阻断线粒体 DNA 合成来改善高脂诱导的 II 型糖尿病模型小鼠的耐糖量。原花青素是由儿茶素和表儿茶素分子形成的天然聚合类黄酮。Yang 等^[86]研究证明了原花青素 B2 通过抑制内皮细胞 AP-1 通路抑制 NLRP3 炎症小体激活。

2.6 黄酮苷类

芦丁是最常见的黄酮苷类化合物。据报道,芦丁可抑制 NLRP3 炎症小体活化缓解胰腺炎、高血脂、肠炎以及痛风等多种疾病^[59-63]。曲克芦丁可以通过抑制

NLRP3 炎症小体活性来延缓 D-葡萄糖诱导的内皮衰老并恢复内皮功能^[79]。黄芩苷和灯盏花乙素可显著提高细菌性脓毒症小鼠存活率,其作用机制与 PKA/NLRP3 通路有关^[66,69]。同时,黄芩苷还可通过阻断 ROS/NLRP3 信号通路来缓解 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化^[68];灯盏花乙素对 NLRP3 激活介导的心肌损伤和肺纤维化有明显的抑制作用^[64-65]。Sun 等^[70]研究发现,汉黄芩苷对 DSS 诱导的结肠炎具有保护作用,其机制可能与其对 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体激活的抑制作用有关。另外,异甘草黄酮苷、黄芪苷、花色素苷锦葵色素-3-O-葡萄糖苷、淫羊藿苷和宝藿苷 I 可显著减轻氧化应激、抑制细胞焦亡和促炎细胞因子分泌,从而有效改善抑郁模型小鼠症状^[52,71-73]。矢车菊素-3-O-葡萄糖苷通过 NLRP3 炎症小体的失活和 NF- κ B 的脱乙酰化来缓解酒精诱导的肝脏炎症^[74]。在细胞炎症模型中,木樨草苷、异红草素、金丝桃苷、胡桃苷、芒果苷及羟基红花黄色素 A 可抑制 NLRP3 活化,发挥抗炎作用^[75,87-91]。

2.7 其他

飞燕草素及穗花杉双黄酮能抑制炎症因子分泌、减少 ROS 产生、抑制 ASC 寡聚化、降低 NLRP3 组成成分基因与蛋白表达,进而发挥抗炎作用^[92-93]。

3 小结

3.1 抑制 NLRP3 炎症小体激活是防治多种疾病的靶点

NLRP3 炎症小体的过度激活参与了多种疾病的发病机制,治疗 NLRP3 相关疾病的靶点包括 NLRP3 及 TLR、P2X7、IL-1 β 、NLRP3 依赖的细胞因子等^[11]。目前 FDA 批准了 3 种针对 IL-1 β 的生物制剂(IL-1 β 受体拮抗剂 anakinra、中和 IL-1 β 抗体 cankinumab 和可溶性诱饵受体 rilonacept)用于自身免疫疾病的治疗^[94]。

另外,IFM-2427 (IFM/Novartis)、Somalix (Inflazome)、dapansutrile (Olatec) 和 NT-0167 (Nodthera) 等 NLRP3 抑制剂已进入临床实验阶段^[95]。因而,抑制 NLRP3 炎症小体激活可作为防治多种疾病的潜在靶点。

3.2 天然黄酮通过多途径调节 NLRP3 炎症小体

黄酮在自然界中丰富存在,其抗炎活性受到广泛关注,从天然黄酮中寻找安全有效抑制 NLRP3 炎症小体的化合物具有重要意义。本文研究发现,黄酮化合物有望在帕金森病、阿尔茨海默病、非酒精性及酒精性脂肪性肝炎、痛风、动脉粥样硬化等炎症性疾病的治疗中发挥广泛的潜力。天然黄酮可通过间接途径和/或直接途径抑制 NLRP3 炎症小体的激活。一方面是通过抑制氧化应激 (TXNIP、SIRT1、SIRT2、Nrf2、NQO1 及 ROS 等)、内质网应激 (Bip、ATF4、CHOP 等) 及溶酶体破裂 (CTSB); 促进线粒体自噬 (PINK1、Parkin); 调节离子通道 (P2x7R、AQP4)、细胞分化 (Adgre1) 及代谢 (AMPK、GSK3 β 、TGR5、SREBP-1) 等上游事件间接抑制 NLRP3 炎症小体激活; 另一方面是通过抑制 ASC 寡聚化; 破坏 HSP90-NLRP3 及 NEK7-NLRP3 相互作用; 促进 NLRP3 泛素化来直接阻断 NLRP3 炎症小体组装合成。此外,天然黄酮亦可作用于 NLRP3 炎症小体下游相关细胞因子如 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 等以调节炎症相关疾病,以及作用于 GSDMD 等抑制细胞焦亡。

3.3 展望

黄酮类成分以天然低毒的特点备受青睐,在药品与食品的应用上较为广泛,但由于其结构复杂、作用位点较多,对一些病症缺乏针对性和选择性,其开发和利用受到了一定限制。同时,黄酮类化合物的生物利用度不高、溶解性差等缺点也限制其临床应用。因而,寻找和开发与 NLRP3 炎症小体相关因子特异性结合的黄酮类成分是未来研究的重点与难点。

参考文献

- Mangan M S J, Olhava E J, Roush W R, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(8):588-606.
- Huang Y, Xu W, Zhou R B. NLRP3 inflammasome activation and cell death. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(9):2114-2127.
- He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(12):1012-1021.
- Guo H T, Callaway J B, Ting J P Y. Inflammasomes: Mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*, 2015, 21(7):677-687.
- Holbrook J A, Jarosz-Griffiths H H, Caseley E, et al. Neurodegenerative disease and the NLRP3 inflammasome. *Front Pharmacol*, 2021, 12:643254.
- Mohseni-Moghaddam P, Roghani M, Khaleghzadeh-Ahangar H, et al. A literature overview on epilepsy and inflammasome activation. *Brain Res Bull*, 2021, 172:229-235.

- 7 O'Brien W T, Pham L, Symons G F, *et al.* The NLRP3 inflammasome in traumatic brain injury: Potential as a biomarker and therapeutic target. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):104.
- 8 Tian D Y, Li J, Tang L, *et al.* Screening for CCNF mutations in a Chinese amyotrophic lateral sclerosis cohort. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10:185.
- 9 Ramaswamy V, Walsh J G, Sinclair D B, *et al.* Inflammasome induction in Rasmussen's encephalitis: Cortical and associated white matter pathogenesis. *J Neuroinflammation*, 2013, 10:152.
- 10 Kaufmann F N, Costa A P, Ghisleni G, *et al.* NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: Clinical and preclinical findings. *Brain Behav Immun*, 2017, 64:367–383.
- 11 Wang L, Hauenstein A V. The NLRP3 inflammasome: Mechanism of action, role in disease and therapies. *Mol Aspects Med*, 2020, 76: 100889.
- 12 马婷婷, 马骁. NLRP3 炎症体在肝脏疾病中的作用及研究进展. 临床消化病杂志, 2022, 34(5):395–399.
- 13 Zhen Y, Zhang H. NLRP3 inflammasome and inflammatory bowel disease. *Front Immunol*, 2019, 10:276.
- 14 Menu P, Vince J E. The NLRP3 inflammasome in health and disease: The good, the bad and the ugly. *Clin Exp Immunol*, 2011, 166(1):1–15.
- 15 Jäger E, Murthy S, Schmidt C, *et al.* Calcium-sensing receptor-mediated NLRP3 inflammasome response to calcioprotein particles drives inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Commun*, 2020, 11: 4243.
- 16 Hurtado-Navarro L, Cuenca E J, Soler E, *et al.* Overactivation of the NLRP3 inflammasome in chronic myelomonocytic leukemia KRAS mutated patients can be detected by the apoptosis-associated speck-like protein (ASC) and reverted by IL1 β inhibitors. *Blood*, 2021, 138(1):3670.
- 17 Takahashi M. NLRP3 inflammasome as a key driver of vascular disease. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(2):372–385.
- 18 叶赛, 刘亮, 杨人强. NLRP3-caspase1 介导的细胞焦亡与心血管疾病的联系. 南昌大学学报(医学版), 2021, 61(2):94–97.
- 19 吴洁, 马虹, 赵光斌. NLRP3 炎症小体在高血压发病机制中的作用. 中国社区医师, 2022, 38(23):7–9.
- 20 Lim H, Min D S, Park H, *et al.* Flavonoids interfere with NLRP3 inflammasome activation. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 355:93–102.
- 21 Li R P, Wang X X, Qin T T, *et al.* Apigenin ameliorates chronic mild stress-induced depressive behavior by inhibiting interleukin-1 β production and NLRP3 inflammasome activation in the rat brain. *Behav Brain Res*, 2016, 296:318–325.
- 22 Márquez-Flores Y K, Villegas I, Cárdeno A, *et al.* Apigenin supplementation protects the development of dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis by inhibiting canonical and non-canonical inflammasome signaling pathways. *J Nutr Biochem*, 2016, 30: 143–152.
- 23 Lv Y N, Gao X N, Luo Y, *et al.* Apigenin ameliorates HFD-induced NAFLD through regulation of the XO/NLRP3 pathways. *J Nutr Biochem*, 2019, 71:110–121.
- 24 Lee M N, Lee Y, Wu D Y, *et al.* Luteolin inhibits NLRP3 inflammasome activation via blocking ASC oligomerization. *J Nutr Biochem*, 2021, 92:108614.
- 25 Shang Y, Jiang M, Chen N, *et al.* Inhibition of HMGB1/TLR4 signaling pathway by digitoflavone: A potential therapeutic role in alcohol-associated liver disease. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(9):2968–2983.
- 26 Wang Q Y, Ou Y J, Hu G M, *et al.* Naringenin attenuates non-alcoholic fatty liver disease by down-regulating the NLRP3/NF- κ B pathway in mice. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(8):1806–1821.
- 27 Deng Y, Tu Y, Yang X, *et al.* Anti-atherosclerosis effect of nobilletin via PINK₁/Parkin-mediated mitophagy and NLRP3 inflammasome signaling pathway. *J Funct Foods*, 2023, 100:105369.
- 28 Zhu Y, Bu J, Shi S, *et al.* Acacetin protects against cerebral ischemia-reperfusion injury via the NLRP3 signaling pathway. *Neural Regen Res*, 2019, 14(4):605.
- 29 An P, Xie J, Qiu S, *et al.* Hispidulin exhibits neuroprotective activities against cerebral ischemia reperfusion injury through suppressing NLRP3-mediated pyroptosis. *Life Sci*, 2019, 232:116599.
- 30 Lin X, Wang H, An X, *et al.* Baecklein E suppressed NLRP3 inflammasome activation through inhibiting both the priming and assembly procedure: Implications for gout therapy. *Phytomedicine*, 2021, 84:153521.
- 31 Wang N N, Zhang X X, Shen P, *et al.* Pinelliae rhizoma alleviated acute lung injury induced by lipopolysaccharide via suppressing endoplasmic reticulum stress-mediated NLRP3 inflammasome. *Front Pharmacol*, 2022, 13:883865.
- 32 Arsjri P, Srisawad K, Mapoung S, *et al.* Hesperetin from root extract of *Clerodendrum petasites* S. Moore inhibits SARS-CoV-2 spike protein S1 subunit-induced NLRP3 inflammasome in A549 lung cells via modulation of the Akt/MAPK/AP-1 pathway. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18):10346.
- 33 Hung Y L, Wang S C, Suzuki K, *et al.* Bavachin attenuates LPS-induced inflammatory response and inhibits the activation of NLRP3 inflammasome in macrophages. *Phytomedicine*, 2019, 59:152785.
- 34 钟祥健, 周娜, 王欣, 等. 迷迭香中抑制 NLRP3 炎症小体活性成分. 食品与生物技术学报, 2021, 40(4):82–90.
- 35 Mansoor F, Jabeen A, Shah S F, *et al.* In-vitro inhibition of NLRP3 inflammasome by 3, 6-dihydroxyflavone (3, 6-DHF): A therapeutic strategy for the treatment of chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(3):555–570.
- 36 Han X J, Sun S F, Sun Y M, *et al.* Small molecule-driven NLRP3 inflammation inhibition via interplay between ubiquitination and autophagy: Implications for Parkinson disease. *Autophagy*, 2019, 15(11):1860–1881.
- 37 Wang T T, Zhang P, Lv H F, *et al.* A natural dietary flavone myricetin as an α -hemolysin inhibitor for controlling *Staphylococcus aureus* infection. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:330.
- 38 Feng J, Wang J X, Du Y H, *et al.* Dihydromyricetin inhibits microglial

- activation and neuroinflammation by suppressing NLRP 3 inflammasome activation in APP/PS1 transgenic mice. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(12):1207–1218.
- 39 Zhang Y, Jin Q, Li X, *et al*. Amelioration of alcoholic liver steatosis by dihydroquercetin through the modulation of AMPK-dependent lipogenesis mediated by P2X7R–NLRP3–inflammasome activation. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(19):4862–4871.
 - 40 Zhang B L, Xu D, She L L, *et al*. Silybin inhibits NLRP3 inflammasome assembly through the NAD⁺/SIRT2 pathway in mice with nonalcoholic fatty liver disease. *FASEB J*, 2018, 32(2):757–767.
 - 41 Ruiz–Miyazawa K W, Staurengo–Ferrari L, Mizokami S S, *et al*. Quercetin inhibits gout arthritis in mice: Induction of an opioid-dependent regulation of inflammasome. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(5):555–570.
 - 42 Han X, Xu T, Fang Q, *et al*. Quercetin hinders microglial activation to alleviate neurotoxicity via the interplay between NLRP3 inflammasome and mitophagy. *Redox Biol*, 2021, 44:102010.
 - 43 Salama S A, Abd–Allah G M, Gad H S, *et al*. Galangin attenuates cadmium–evoked nephrotoxicity: Targeting nucleotide–binding domain–like receptor pyrin domain containing 3 inflammasome, nuclear factor erythroid 2–related factor 2, and nuclear factor kappa B signaling. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(7):e23059.
 - 44 Dhanasekar C, Rasool M. Morin, a dietary bioflavonol suppresses monosodium urate crystal–induced inflammation in an animal model of acute gouty arthritis with reference to NLRP3 inflammasome, hypoxanthine phospho–ribosyl transferase, and inflammatory mediators. *Eur J Pharmacol*, 2016, 786:116–127.
 - 45 Zhai J H, Tao L N, Zhang S X, *et al*. Calycosin ameliorates doxorubicin–induced cardiotoxicity by suppressing oxidative stress and inflammation via the sirtuin 1–NOD–like receptor protein 3 pathway. *Phytother Res*, 2020, 34(3):649–659.
 - 46 Chen Y, Le T H, Du Q, *et al*. Genistein protects against DSS–induced colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome via TGR5–cAMP signaling. *Int Immunopharmacol*, 2019, 71:144–154.
 - 47 Wang Z K, Chen R R, Li J H, *et al*. Puerarin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting inflammation and the NLRP3 inflammasome: The role of the SIRT1/NF–κB pathway. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89:107086.
 - 48 俞益桂. 自噬–NLRP3 炎症小体信号在脂多糖诱导的 PD 模型小鼠中的作用及鸡豆黄素 A 的保护作用. 合肥: 安徽医科大学硕士学位论文, 2021.
 - 49 Liu X, Wang T, Liu X, *et al*. Biochanin A protects lipopolysaccharide/D–galactosamine–induced acute liver injury in mice by activating the Nrf2 pathway and inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38:324–331.
 - 50 Li Y J, Song W, Tong Y, *et al*. Isoliquiritin ameliorates depression by suppressing NLRP3–mediated pyroptosis via miRNA–27a/SYK/NF–κB axis. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):1–23.
 - 51 Honda H, Nagai Y, Matsunaga T, *et al*. Isoliquiritigenin is a potent inhibitor of NLRP3 inflammasome activation and diet–induced adipose tissue inflammation. *J Leukoc Biol*, 2014, 96(6):1087–1100.
 - 52 Wang Z L, Xu G, Li Z Y, *et al*. NLRP3 inflammasome pharmacological inhibitors in *Glycyrrhiza* for NLRP3–driven diseases treatment: Extinguishing the fire of inflammation. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 409–422.
 - 53 Yang G, Lee H E, Yeon S H, *et al*. Licochalcone A attenuates acne symptoms mediated by suppression of NLRP3 inflammasome. *Phytother Res*, 2018, 32(12):2551–2559.
 - 54 Ma X, Zhao M, Tang M H, *et al*. Flavonoids with inhibitory effects on NLRP3 inflammasome activation from *Milletia velutina*. *J Nat Prod*, 2020, 83(10):2950–2959.
 - 55 Wang K, Lv Q, Miao Y M, *et al*. Cardamonin, a natural flavone, alleviates inflammatory bowel disease by the inhibition of NLRP3 inflammasome activation via an AhR/Nrf2/NQO1 pathway. *Biochem Pharmacol*, 2018, 155:494–509.
 - 56 Jhang J J, Lu C C, Ho C Y, *et al*. Protective effects of catechin against monosodium urate–induced inflammation through the modulation of NLRP3 inflammasome activation. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(33): 7343–7352.
 - 57 Lee H E, Yang G, Park Y B, *et al*. Epigallocatechin–3–gallate prevents acute gout by suppressing NLRP3 inflammasome activation and mitochondrial DNA synthesis. *Molecules*, 2019, 24(11):2138.
 - 58 Zhang C, Li X, Hu X, *et al*. Epigallocatechin–3–gallate prevents inflammation and diabetes–Induced glucose tolerance through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Int Immunopharmacol*, 2021, 93: 107412.
 - 59 邹凯. 黄酮类药物对巨噬细胞中 NLRP3 信号通路的调控及缓解 DSS 诱导的小鼠结肠炎机制的研究. 呼和浩特: 内蒙古农业大学硕士学位论文, 2018.
 - 60 Aruna R, Geetha A, Suguna P. Rutin modulates ASC expression in NLRP3 inflammasome: A study in alcohol and cerulein–induced rat model of pancreatitis. *Mol Cell Biochem*, 2014, 396(1):269–280.
 - 61 Hu Q H, Zhang X, Pan Y, *et al*. Allopurinol, quercetin and rutin ameliorate renal NLRP3 inflammasome activation and lipid accumulation in fructose–fed rats. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(1): 113–125.
 - 62 Wu H, Wang Y, Huang J, *et al*. Rutin ameliorates gout via reducing XOD activity, inhibiting ROS production and NLRP3 inflammasome activation in quail. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158:114175.
 - 63 Sharma S, Dahiya A, Kumar S, *et al*. Quercetin 3–O–rutinoside prevents radiation induced oxidative damage and inflammation by coordinated regulation of Nrf2/NF–κB/NLRP3– inflammasome signaling in gastrointestinal. *Phytomedicine Plus*, 2023, 3(1):100385.
 - 64 Peng L, Wen L, Shi Q F, *et al*. Scutellarin ameliorates pulmonary fibrosis through inhibiting NF–κB/NLRP3–mediated epithelial–mesenchymal transition and inflammation. *Cell Death Dis*, 2020, 11:978.
 - 65 Xu L J, Chen R C, Ma X Y, *et al*. Scutellarin protects against

- myocardial ischemia-reperfusion injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation. *Phytomedicine*, 2020, 68:153169.
- 66 Liu Y, Jing Y Y, Zeng C Y, *et al.* Scutellarin suppresses NLRP3 inflammasome activation in macrophages and protects mice against bacterial Sepsis. *Front Pharmacol*, 2017, 8:975.
 - 67 Shi H, Zhang Y, Xing J, *et al.* Baicalin attenuates hepatic injury in non-alcoholic steatohepatitis cell model by suppressing inflammasome-dependent GSDMD-mediated cell pyroptosis. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81:106195.
 - 68 Zhao J F, Wang Z T, Yuan Z L, *et al.* Baicalin ameliorates atherosclerosis by inhibiting NLRP3 inflammasome in apolipoprotein E-deficient mice. *Diab Vasc Dis Res*, 2020, 17(6):147916412097744.
 - 69 颜亮. 黄芩苷抑制巨噬细胞中NLRP3炎症小体活化及其作用机制研究. 广州: 暨南大学硕士学位论文, 2018.
 - 70 Sun Y, Zhao Y, Yao J, *et al.* Wogonoside protects against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by inhibiting NF- κ B and NLRP3 inflammasome activation. *Biochem Pharmacol*, 2015, 94(2):142-154.
 - 71 Tong Y, Fu H L, Xia C B, *et al.* Astragalin exerted antidepressant-like action through SIRT1 signaling modulated NLRP3 inflammasome deactivation. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(10):1495-1503.
 - 72 张艳秀. 应激水平皮质酮诱导星形胶质细胞以NLRP3炎症小体激活介导IL-1 β 成熟为特征的免疫炎症性改变的机制初探与中药成分干预研究. 南京: 南京大学硕士学位论文, 2017.
 - 73 Ibán A R, Sebastian-Valverde M, Wu H, *et al.* Role of Polyphenol-Derived Phenolic Acid in Mitigation of Inflammasome-Mediated Anxiety and Depression. *Biomedicines*, 2022, 10(6):1264.
 - 74 Zhou Y J, Wang S F, Wan T, *et al.* Cyanidin-3-O- β -glucoside inactivates NLRP3 inflammasome and alleviates alcoholic steatohepatitis via Sirt1/NF- κ B signaling pathway. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160:334-341.
 - 75 Ahn H, Lee G S. Isorhamnetin and hyperoside derived from water dropwort inhibits inflammasome activation. *Phytomedicine*, 2017, 24:77-86.
 - 76 Chen H, Lin H, Xie S, *et al.* Myricetin inhibits NLRP3 inflammasome activation via reduction of ROS-dependent ubiquitination of ASC and promotion of ROS-independent NLRP3 ubiquitination. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 365:19-29.
 - 77 Piao M H, Wang H, Jiang Y J, *et al.* Taxifolin blocks monosodium urate crystal-induced gouty inflammation by regulating phagocytosis and autophagy. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(4):1335-1349.
 - 78 吴梅. 紫杉素基于NLRP3炎症小体调控急性酒精刺激下的非酒精性脂肪肝的机制研究. 延吉: 延边大学硕士学位论文, 2020.
 - 79 Wu G, Li S, Qu G, *et al.* Protective effect of different flavonoids against endothelial senescence via NLRP3 inflammasome. *Pharm Biol*, 2016, 26:598-609.
 - 80 秦楠, 徐广, 高源, 等. 补骨脂异黄酮对炎症小体的调控作用及机制初探. 中国药理学通报, 2019, 35(3):364-370.
 - 81 Chen Y, Li J, Shi J, *et al.* Ipriflavone suppresses NLRP3 inflammasome activation in host response to biomaterials and promotes early bone healing. *J Clin Periodontol*, 2022, 49(8):814-827.
 - 82 吴大成. 芒柄花素通过NLRP3炎症小体通路保护DSS诱导的小鼠急性结肠炎. 扬州: 扬州大学硕士学位论文, 2017.
 - 83 Lv X F, Fan C, Jiang Z X, *et al.* Isoliquiritigenin alleviates P. gingivalis-LPS/ATP-induced pyroptosis by inhibiting NF- κ B/NLRP3/GSDMD signals in human gingival fibroblasts. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101:108338.
 - 84 付书彬, 徐广, 高源, 等. 甘草查尔酮A对NLRP3炎症小体的调控作用及机制初探. 药学报, 2018, 53(12):2050-2056.
 - 85 Cao Y, Si Y, Li M, *et al.* Licochalcone E improves insulin sensitivity in palmitic acid-treated HepG2 cells through inhibition of the NLRP3 signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99:107923.
 - 86 Yang H, Xiao L, Yuan Y, *et al.* Procyanidin B2 inhibits NLRP3 inflammasome activation in human vascular endothelial cells. *Biochem Pharmacol*, 2014, 92(4):599-606.
 - 87 Fan S H, Wang Y Y, Lu J, *et al.* Luteoloside suppresses proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome. *PLoS One*, 2014, 9(2):e89961.
 - 88 Li H, Yuan L, Li X Y, *et al.* Isoorientin attenuated the pyroptotic hepatocyte damage induced by benzo[a]pyrene via ROS/NF- κ B/NLRP3/caspase-1 signaling pathway. *Antioxidants*, 2021, 10(8):1275.
 - 89 Wang T T, Wang J K, Sun T, *et al.* Amelioration of juglanin against LPS-induced activation of NLRP3 inflammasome in chondrocytes mediated by SIRT1. *Inflammation*, 2021, 44(3):1119-1129.
 - 90 叶景学. 羟基红花黄色素A调控AMPK/NLRP3通路抗心肌缺血再灌注损伤分子机制研究. 北京: 北京协和医学院博士学位论文, 2021.
 - 91 Feng M, Wei S Q, Zhang S D, *et al.* Anti-inflammation and anti-pyroptosis activities of mangiferin via suppressing NF- κ B/NLRP3/GSDMD signaling cascades. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17):10124.
 - 92 彭佳媛. Delphinidin抗氧化应激与焦亡防护视网膜光化学损伤的分子机制研究. 成都: 成都医学院硕士学位论文, 2020.
 - 93 Rong S K, Wan D, Fan Y Y, *et al.* Amentoflavone affects epileptogenesis and exerts neuroprotective effects by inhibiting NLRP3 inflammasome. *Front Pharmacol*, 2019, 10:856.
 - 94 Marchetti C. The NLRP3 inflammasome as a pharmacological target. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 74(4):285-296.
 - 95 Akbal A, Dernst A, Lovotti M, *et al.* How location and cellular signaling combine to activate the NLRP3 inflammasome. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(11):1201-1214.

Review in Treatment of Inflammatory Diseases with Flavonoids Based on NLRP3 Inflammasome

Zhang Xueyan, Huang Bisheng, Li Juan

(College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China)

Abstract: NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) is the core of the inflammatory response, and its excessive activation involves the development of various diseases, including neurodegenerative diseases, autoimmune diseases and metabolic disorders, etc. In recent years, it has been found that natural flavonoids can extensively inhibit the diseases caused by NLRP3 inflammation overactivation via various mechanisms, including resistance to oxidative stress, promotion of autophagy, stabilization of mitochondrial function, adjustment ion channels and inhibition of NLRP3 inflammation composition. In this paper, we reviewed the relevant latest research reports, compiled the types and pathogenesis of diseases caused by excessive activation of NLRP3 inflammation, and summarized the mechanisms on the prevention and treatment of various diseases by inhibiting NLRP3 inflammation with natural flavonoids. This review provides new ideas for the development of new drugs using flavonoid components in the prevention and treatment of NLRP3 inflammatory-related diseases.

Keywords: NLRP3 inflammasome, Flavonoids, Mechanisms, Diseases

(责任编辑: 李青)