

中药调控NLRP3炎症小体干预肾纤维化的作用机制研究进展[△]

黄辰杰*,袁文萋,卢姚宏,晏子友[#](江西中医药大学临床医学院,南昌 330004)

中图分类号 R931.6;R256.5;R285

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2025)18-2334-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.18.21



摘要 肾纤维化(RF)以肾小球硬化及肾小管间质纤维化为特征,是慢性肾脏病的核心病理过程。核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(NLRP3)炎症小体与RF的发生发展关系密切。本文系统阐述了NLRP3炎症小体在RF中的作用机制,并综述了单味中药、中药有效成分、中药复方及中成药通过抑制NLRP3炎症小体激活从而防治RF的研究现状。结果显示,单味中药(红果参、盾叶薯蓣)、中药有效成分(莫诺昔、甘草素、迷迭香酸、木兰碱、褐藻胶等)、中药复方(补肾活血方、通络益肾汤、十指方、草薢分清饮)及中成药(苏茵解毒颗粒)可通过抑制NLRP3炎症小体的激活以拮抗炎症损伤,从而影响其激活的多条通路(NLRP3/胱天蛋白酶1/消皮素D、NLRP3/白细胞介素1 β /Smad等)及相关上下游靶点,有效减少细胞焦亡、减轻氧化应激、促进线粒体自噬、抑制成纤维细胞活化等,减少细胞外基质过度沉积,进而发挥抗RF的作用。

关键词 NLRP3炎症小体;肾纤维化;中药;作用机制;慢性肾脏病

Research progress on the mechanisms of traditional Chinese medicine regulating NLRP3 inflammasome to intervene in renal fibrosis

HUANG Chenjie, YUAN Wenqi, LU Yaohong, YAN Ziyou (Clinical Medical College, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT Renal fibrosis (RF), characterized by glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis, is a central pathological process in chronic kidney disease (CKD). The nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3 (NLRP3) inflammasome is closely linked to the occurrence and progression of RF. This review systematically elucidates the mechanisms of the NLRP3 inflammasome in RF, and summarizes the current research on the inhibition of NLRP3 inflammasome activation by single Chinese herbs, active components of traditional Chinese medicine, Chinese herbal compounds, and Chinese patent medicines for the prevention and treatment of RF. The existing studies have demonstrated that single Chinese herbs (*Campanumoea lancifolia*, *Dioscorea zingiberensis*), active components of traditional Chinese medicine (morroniside, liquiritigenin, rosmarinic acid, magnoflorine, fucoidan, etc.), Chinese herbal compounds (Bushen huoxue formula, Tongluo yishen decoction, Shizhi formula, Bixie fengqing drink), and Chinese patent medicine (Suyin jiedu granule) can inhibit the activation of the NLRP3 inflammasome to counteract inflammatory damage. This affects multiple pathways (NLRP3/caspase-1/gasdermin D, NLRP3/interleukin-1 β /Smad, etc.) and related upstream and downstream targets of its activation, effectively reducing pyroptosis, mitigating oxidative stress, promoting mitochondrial autophagy, inhibiting fibroblast activation, and reducing excessive extracellular matrix deposition, thereby exerting anti-RF effects.

KEYWORDS NLRP3 inflammasome; renal fibrosis; traditional Chinese medicine; mechanism; chronic kidney disease

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)常隐匿起病、持续进展,若缺乏有效干预,将发展为终末期肾病,造成巨大的健康及经济负担。据统计,CKD影响全球约8.5亿人,在我国的患病率达10.6%,并逐年递增;预估到2040年,该病将成为全球第五大死亡原因^[1]。肾纤维化

(renal fibrosis, RF)是CKD的核心病理过程,常始于肾小管上皮细胞损伤,受损的肾小管上皮细胞释放趋化及促炎性细胞因子,进而介导炎症反应,而炎症细胞会分泌大量促纤维化因子,并激活肌成纤维细胞,加速细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积,形成“损伤-炎症-纤维化”的恶性循环,加重肾小球硬化及肾小管间质纤维化,最终导致肾功能衰竭^[2]。研究表明,炎症反应是RF过程中的关键因素,而核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-

[△]基金项目 国家自然科学基金项目(No.82260908, No.81960843)

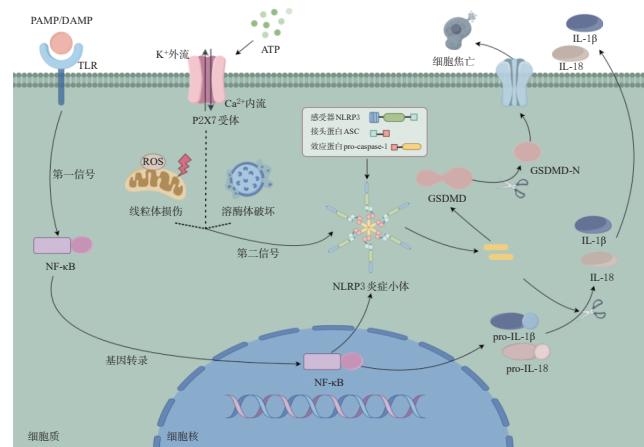
*第一作者 住院医师,博士研究生。研究方向:中医药防治肾病。E-mail:1521848943@qq.com

#通信作者 主任医师,教授,博士生导师,博士。研究方向:中医药防治肾病。E-mail:13970025368@163.com

containing receptor 3, NLRP3)炎症小体在炎症反应中发挥核心作用,其过度激活可诱导细胞焦亡、成纤维细胞分化等,使ECM过度沉积,引发组织纤维化^[3]。因此,抑制NLRP3激活是改善RF、延缓CKD进展的重要途径。目前,临床治疗RF以控制血压、血糖及透析为主,虽能减轻疾病症状,但副反应和耐药性明显,整体疗效不佳^[4]。研究发现,在中医理论指导下的单味中药、中药有效成分、中药复方及中成药具有多靶点、多途径的作用机制,疗效佳且副反应小,其可靶向调节NLRP3炎症小体以抑制炎症反应,从而改善RF、延缓CKD进展^[5]。鉴于此,本文对NLRP3炎症小体及其在RF中的作用机制、中药调控NLRP3炎症小体干预RF的研究现状进行综述,以期为RF的防治提供参考。

1 NLRP3炎症小体概述

NLRP3炎症小体由感受器NLRP3[含N端热蛋白结构域、中央核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NACHT)及C端亮氨酸重复序列(leucine-rich repeat, LRR)共3个功能性结构域]、接头蛋白凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain, ASC)和效应蛋白胱天蛋白酶1前体(pro-caspase-1)组成,是一种多蛋白复合物^[6]。在静息状态下,NLRP3通过NACHT及LRR自抑制保持失活状态,而激活信号则可触发其NACHT构象发生变化,从而促进NLRP3与ASC形成多聚体,并招募pro-caspase-1组装成炎症小体复合物。NLRP3炎症小体的活化常分为启动与激活2个阶段:在启动阶段,病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)及损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)可作为NLRP3炎症小体激活的第一信号,激活核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)通路,上调NLRP3、胱天蛋白酶1(caspase-1)和白细胞介素1β前体(pro-interleukin-1β, pro-IL-1β)表达^[7];在激活阶段,三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)、细胞毒素等刺激因素可作为NLRP3炎症小体激活的第二信号,引发钾离子(K⁺)外流、溶酶体破坏、线粒体损伤等细胞内事件,促进NLRP3炎症小体激活和caspase-1成熟,进而催化白细胞介素1β(interleukin-1β, IL-1β)、IL-18的成熟与释放,最终引发炎症反应^[8]。此外,caspase-1还可裂解消皮素D(gasdermin D, GSDMD),释放其N端片段嵌入细胞膜形成孔道,诱导细胞焦亡,募集免疫细胞并加剧炎症反应^[9]。NLRP3炎症小体的组装与活化机制见图1(由Figdraw绘制)。研究发现,NLRP3炎症小体主要在巨噬细胞等免疫细胞中活化,该活化过程在肾小管上皮细胞和足细胞等肾固有细胞中亦有发生^[10]。因此,探讨NLRP3炎症小体在RF中的作用机制将有助于RF的防治。



TLR:Toll样受体(Toll-like receptor);ROS:活性氧(reactive oxygen species);GSDMD-N:GSDMD-N端片段。

图1 NLRP3炎症小体的组装与活化机制图

2 NLRP3炎症小体在RF中的作用机制

NLRP3炎症小体的激活可活化caspase-1,促进IL-1β、IL-18等促炎性细胞因子的成熟和释放,影响一系列细胞内反应,如细胞焦亡、氧化应激、线粒体自噬、成纤维细胞活化等,进而参与RF进程。

2.1 NLRP3炎症小体与细胞焦亡

细胞焦亡通常由NLRP3炎症小体介导的caspase-1活化所引发,在肾小管上皮细胞损伤中扮演重要角色。具体而言,NLRP3炎症小体被激活后可招募ASC并活化caspase-1,裂解GSDMD,释放其N端片段形成膜孔道,促进IL-1β、IL-18释放,诱导细胞焦亡^[11]。这不仅损伤肾小管上皮细胞,还可激活巨噬及成纤维细胞,促进巨噬细胞M1极化和ECM沉积,加重肾脏炎症损伤,推动RF进程^[11]。此外,细胞焦亡释放的DAMP还可激活TLR4/NF-κB通路,从而上调炎症和纤维化相关基因表达,使肾脏长期处于“炎症-纤维化”的恶性循环中,进而加速RF进程^[12]。

2.2 NLRP3炎症小体与氧化应激

NLRP3炎症小体和氧化应激在RF中关系密切。氧化应激是NLRP3炎症小体激活的重要诱因,而ROS能氧化NLRP3蛋白及下游分子,促进炎症小体组装和激活,还能激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)及p38丝裂原激活的蛋白激酶等通路,增强NLRP3炎症小体活性^[13]。此外,氧化应激常导致线粒体损伤,从而释放线粒体DNA等物质到细胞质中,进而激活NLRP3炎症小体,加剧炎症和组织损伤^[14]。在RF中,ROS在肾小管及间质中积累,可促进NLRP3炎症小体激活,诱导其释放IL-1β和IL-18等促炎性细胞因子,并激活转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)等纤维化通路,加速成纤维细胞增殖与胶原沉积,造成肾组织损伤,促进RF进程^[15]。

2.3 NLRP3炎症小体与线粒体自噬

NLRP3炎症小体在RF中参与多种机制,其中线粒体自噬作为清除受损线粒体、维持细胞稳态的关键途径,亦与其密切相关。研究发现,线粒体自噬障碍常造成ROS蓄积,加重氧化应激,并诱导NLRP3炎症小体激活,促进IL-1 β 等促炎性细胞因子的释放,引发炎症反应;而持续的NLRP3炎症小体激活又可加剧氧化应激及线粒体损伤,形成恶性循环,导致肾小管上皮细胞及肾小管损伤,加速RF进展^[16]。研究指出,通过调控PTEN诱导假定激酶1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)/帕金蛋白(Parkin)等介导线粒体自噬经典通路的分子表达,可减少线粒体ROS生成,从而抑制NLRP3炎症小体激活,改善肾间质小管病变,延缓RF进程^[17]。

2.4 NLRP3炎症小体与纤维化

NLRP3炎症小体可调控多个纤维化因子,在RF过程中能通过多条途径促进成纤维细胞分化。其中,TGF- β 作为重要的纤维化因子,可经其受体激活下游通路,促进成纤维细胞活化和ECM蛋白合成,加剧纤维化。具体而言,NLRP3炎症小体被激活后可增强TGF- β 受体II的磷酸化,促进Smad家族成员2/3(Smad2/3)通路激活,诱导成纤维细胞增殖及ECM蛋白合成,推动RF进程^[18]。另外,NLRP3炎症小体还能通过释放IL-1 β 、C反应蛋白等促炎性细胞因子来激活炎症通路,间接增强TGF- β /Smad3通路活性,上调结缔组织生长因子表达,进一步促进ECM沉积,推动RF进展^[19]。

由上可见,NLRP3炎症小体在RF中并非孤立发挥作用,而是存在多途径的交互影响。其中,氧化应激可通过加速ROS蓄积诱导NLRP3炎症小体激活,而ROS的持续生成又与线粒体自噬障碍所导致的代谢失衡密切相关。另外,NLRP3介导的细胞焦亡会释放DAMP,可激活TLR4/NF- κ B等通路,加剧氧化应激与炎症反应;同时,其促炎效应可诱导成纤维细胞活化,加速ECM沉积,共同推动RF进展。

3 中药通过NLRP3炎症小体对RF的干预作用

RF是CKD的核心病理过程,归属中医学的“水肿”“虚劳”范畴,以脾、肾为主要病变部位,病性多属本虚标实,早期以肾虚为主,后期虚实错杂,湿、瘀、毒胶结于肾络,形成“微型瘢痕”,导致气血运行不畅、脏腑失养,加之毒邪(包括炎症介质等)持续刺激,造成不可逆的肾络损伤,加速RF进展^[20]。研究表明,中药能通过抑制NLRP3炎症小体激活来影响一系列细胞内反应,从而改善RF等慢性炎症性疾病的发展^[21]。笔者现将单味中药、中药有效成分、中药复方及中成药调控NLRP3炎症小体干预RF的相关研究总结如下。

3.1 单味中药

Pan等^[22]采用链脲佐菌素诱导糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)大鼠模型,发现红果参能抑制大鼠肾

组织中NLRP3炎症小体激活,减少肾组织中IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、纤连蛋白(fibronectin, FN)、IV型胶原(type IV collagen, Col-IV)等促炎及纤维化因子的表达,提高肠道菌群稳态,减少ECM沉积,从而减缓DN相关RF的进展。Ren等^[23]研究发现,盾叶薯蓣可下调DN模型小鼠肾组织中NLRP3、剪切型caspase-1(cleaved-caspase-1)、IL-1 β 、Col-IV、FN的表达,上调超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶的表达,降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)、衔接蛋白Shc1家族成员p66Shc的表达水平,表明其抗RF作用可能与抑制p66Shc和NLRP3/cleaved-caspase-1通路激活,从而减轻肾组织炎症与氧化应激损伤相关。

综上,红果参、盾叶薯蓣等单味中药可通过抑制NLRP3/cleaved-caspase-1、p66Shc等通路来减轻炎症反应及氧化应激,调节肠道菌群,进而减少ECM沉积,改善RF。

3.2 中药有效成分

3.2.1 荚类

Zhang等^[24]采用高脂高糖喂养法诱导小鼠肾损伤,并使用莫诺昔进行干预,结果显示,该成分能改善小鼠肾组织病理损伤,上调AMP活化蛋白激酶 α 亚基(AMP-activated protein kinase α subunit, AMPK α)及转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)的表达,下调NLRP3、IL-1 β 、IL-18、TGF- β 、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达;同时,该成分在棕榈酸诱导的HK-2细胞损伤模型中也表现出了相似的作用。这提示莫诺昔可通过抑制NLRP3炎症小体介导的炎症反应,并促进AMPK/TFEB通路介导的脂肪吞噬来维持肾脂质代谢稳态,从而延缓RF进展。Xie等^[25]研究发现,三七皂昔可下调脂多糖诱导的HK-2细胞损伤模型中NLRP3、IL-1 β 、IL-18、caspase-1、 α -SMA、Col-I、磷酸化Smad3(phosphorylated Smad3, p-Smad3)蛋白的表达,而加用NLRP3激动剂尼日利亚菌素处理后,三七皂昔的上述作用被明显减弱,细胞损伤、焦亡及纤维化加重,表明三七皂昔可通过抑制NLRP3炎症小体激活以减少细胞焦亡,进而延缓RF进展。Yang等^[26]研究发现,常春藤皂昔元能下调高糖条件培养的人肾系膜及近端肾小管上皮细胞中NLRP3、ASC、IL-1 β 蛋白及mRNA的表达,且能降低FN、Col-IV、纤溶酶原激活物抑制物1及TGF- β 水平,使细胞损伤得以改善;而加用尼日利亚菌素后,常春藤皂昔元的肾保护作用被明显减弱,表明常春藤皂昔元亦可通过抑制NLRP3炎症小体激活来抑制炎症反应,从而改善高糖诱导的RF。

综上,莫诺昔、三七皂昔、常春藤皂昔元等药材化合物可通过抑制NLRP3炎症小体激活来减轻炎症损伤及

细胞焦亡,抑制纤维化因子释放,从而防治RF。

3.2.2 黄酮类

Zhu等^[27]采用甘草素干预高糖诱导的肾小球系膜细胞DN模型,结果显示,该成分能抑制模型细胞的增殖,下调细胞中NF- κ B、NLRP3、IL-6、IL-1 β 、Col- I 、FN、MDA、NOX4的表达,同时上调SOD的水平,表明该成分可保护肾小球系膜细胞,减少高糖诱导的ECM沉积、氧化应激及炎症反应等,其作用机制可能是通过抑制NF- κ B/NLRP3通路的激活,从而改善DN相关RF。Yosri等^[28]采用毛蕊异黄酮干预DN模型大鼠后发现,大鼠的肾功能指标得到改善,且其血清中IL-1 β 和肾脏中NF- κ B p65、NLRP3、硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)、MDA的含量均显著降低,IL-10、总抗氧化能力及核转录因子红系2相关因子2的表达均显著上调,表明该成分可通过调节NF- κ B p65/NLRP3/TXNIP通路来减少促炎性细胞因子及氧化应激,从而发挥肾保护作用,延缓RF进展。Ram等^[29]采用鹰嘴豆芽素A干预高脂饮食联合链脲佐菌素诱导的DN模型小鼠,发现小鼠肾组织中NF- κ B、NLRP3、caspase-1、IL-1 β 、IL-18、GSDMD、TGF- β 、Smad2/3、Col- I 、Col- III 、FN、 α -SMA的表达水平均显著降低,肾组织损伤减轻,表明鹰嘴豆芽素A的抗RF作用可能是通过调控NF- κ B/NLRP3及TGF- β /Smad2/3通路、抑制肾小管上皮细胞焦亡、减少ECM沉积来实现的。

综上,甘草素、毛蕊异黄酮、鹰嘴豆芽素A等黄酮类化合物可通过抑制NF- κ B/NLRP3、TGF- β /Smad2/3等通路,抑制细胞焦亡、炎症反应及氧化应激等,从而改善RF。

3.2.3 酚类

Hung等^[30]采用迷迭香酸干预单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUO)模型小鼠,发现该成分可通过抑制NLRP3/IL-1 β /Smad通路,下调小鼠肾组织中NLRP3、cleaved-caspase-1、IL-1 β 、Col- I 、FN、 α -SMA、TGF- β 、Smad2/3的表达,从而抑制炎症反应,减少ECM沉积,改善肾功能,进而拮抗RF。Lu等^[31]采用姜黄素干预UUO模型大鼠,发现该成分能减轻大鼠肾组织病理损伤,减少肾组织中NLRP3、caspase-1、IL-1 β 、Col- I 及Col- III 的表达,且能抑制ROS释放,下调线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral-signaling protein, MAVS)、磷脂酰肌醇3激酶、蛋白激酶B、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的表达,上调微管相关蛋白1A/1B轻链3B及芊氯素1的表达,表明姜黄素的抗RF作用可能是通过抑制NLRP3炎症小体介导的炎症反应、促进自噬体形成、清除受损线粒体而实现的。Aboismail等^[32]研究发现,DN模型大鼠在6-姜辣素的干预下,其肾功能及病理损伤得到改善,

且肾组织中TLR4、NLRP3、caspase-1、TNF- α 、IL-1 β 、NF- κ B、FN、MDA、低氧诱导因子1 α 的表达水平降低,谷胱甘肽(glutathione, GSH)的含量升高,表明6-姜辣素可通过抑制TLR4/NF- κ B/NLRP3通路,改善炎症反应、氧化应激和缺氧状态,并抑制纤维化因子的释放,从而起到抗RF的作用。

综上,迷迭香酸、姜黄素、6-姜辣素等酚类化合物可通过抑制NLRP3/IL-1 β /Smad、TLR4/NF- κ B/NLRP3等通路,减轻炎症及氧化应激,促进线粒体自噬,减少纤维化因子的释放,进而延缓RF。

3.2.4 生物碱类

Cheng等^[33]研究发现,木兰碱能改善高脂高糖诱导的CKD模型小鼠的肾功能并减轻其病理损伤,下调肾组织中NLRP3、caspase-1、IL-1 β 的表达,上调Parkin、PINK1的表达,表明该成分可通过抑制NLRP3/caspase-1介导的细胞焦亡,促进Parkin/PINK1通路介导的线粒体自噬,减少肾脏脂肪毒性,从而延缓CKD中RF的进展。Tan等^[34]用小檗碱干预UUO模型小鼠,发现小鼠肾组织中E-上皮钙黏蛋白(E-cadherin)、B细胞淋巴瘤2(B cell lymphoma 2, Bcl-2)、磷酸化AMPK(phosphorylated AMPK, p-AMPK)、肉碱棕榈酰转移酶1A及过氧化物酶体增殖物激活受体 α 的表达上调,NLRP3、ASC、caspase-1、IL-1 β 、ECM、Col- I 、Col- IV 、FN、 α -SMA及Bcl-2相关X蛋白的表达下调,表明该成分可通过调控NLRP3/ASC/caspase-1/IL-1 β 通路来抑制肾小管上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、ECM沉积和炎症细胞浸润,从而减少肾细胞损伤及凋亡,发挥抗RF的作用。Hung等^[35]用诺斯卡平干预UUO模型小鼠,发现该成分能减轻小鼠肾组织病理损伤,下调肾组织中NLRP3、ASC、caspase-1、IL-1 β 、TLR2、TLR4、Col- I 、Col- IV 、FN、 α -SMA、TGF- β 、p-Smad2/3的表达,表明该成分可通过抑制NLRP3炎症小体激活,减少肾小管间质炎症和巨噬细胞浸润,并抑制TGF- β 诱导的纤维化,进而延缓RF进展。

综上,木兰碱、小檗碱、诺斯卡平等生物碱类化合物可通过抑制NLRP3/caspase-1、NLRP3/ASC/caspase-1/IL-1 β 等通路,减轻炎症反应,促进线粒体自噬,减少细胞凋亡、EMT及ECM沉积等,进而改善RF。

3.2.5 多糖类化合物

Wang等^[36]采用褐藻胶干预DN模型大鼠,发现大鼠肾组织及足细胞损伤减轻,且肾组织中FN、Col- I 、TGF- β 、Smad2/3、NLRP3、ASC、caspase-1、IL-18、IL-1 β 、GSDMD-N、IL-6、TLR4、磷酸化mTOR复合物1(phosphorylated mTOR complex 1, p-mTORC1)的表达下调,足突蛋白、CD2关联蛋白、肾病样蛋白1及p-AMPK的表达上调,表明该成分可通过调节AMPK/mTORC1/

NLRP3 通路来抑制 NLRP3 炎症小体介导的足细胞焦亡,从而保护肾功能,减轻 DN 相关 RF。

综上所述,单味中药及萜类、黄酮类、酚类、生物碱类、多糖类等中药有效成分可通过多种途径来调控 NLRP3 炎症小体激活及其上下游相关靶点通路,以延缓 RF 进展。但目前基于 NLRP3 炎症小体上游分子靶点探寻抗 RF 中药有效成分的研究还较少,有待进一步深入。

3.3 中药复方及中成药

3.3.1 补肾活血化瘀的中药复方

补肾活血方由黄芪、大黄、葫芦巴、王不留行和莪术组成,具有补肾、活血化瘀之功效。Liao 等^[37]采用该方干预以 5/6 肾切除术构建的 RF 大鼠模型,发现其能下调大鼠肾组织中 NLRP3、caspase-1、GSDMD-N、IL-1 β 、IL-18、羟脯氨酸、TGF- β 、Smad2/3 的表达,且能降低 ROS 及 MDA 水平,提高 SOD 及 GSH 水平,并通过体外实验证实该方可抑制 NLRP3 过表达诱导的 HK-2 细胞纤维化及焦亡。这表明该方能抑制 NLRP3 炎症小体激活以减少细胞焦亡及氧化应激,从而减少肾损伤,发挥抗 RF 的作用。通络益肾汤由丹参、地黄、红花和肉桂组成,具有补虚益肾、活血化瘀、通络止痛的功效。Jia 等^[38]研究发现,该方能改善 UUO 模型大鼠肾功能并减轻肾组织病理损伤,下调肾组织中 NLRP3、GSDMD、IL-1 β 、IL-18、caspase-1 及 α -SMA 的表达;且体外实验亦证实,该方能减轻缺氧诱导的 NRK-52E 细胞(一种肾小管上皮细胞)损伤及纤维化,与体内实验结果一致。这表明该方可通过抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡来减轻缺氧造成的细胞损伤,发挥抗 RF 的作用。

综上,补肾活血方、通络益肾汤等具有补肾活血化瘀功效的中药复方可通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活以减少细胞焦亡及氧化应激,减少纤维化因子的释放,进而改善 RF。

3.3.2 补肾解毒祛湿的中药复方及中成药

苏茵解毒颗粒是江苏省中医院研制的中成药,有补肾活血、益肾解毒、清利和络之功效。Zhu 等^[39]研究发现,该方能降低腺嘌呤诱导的肾衰竭模型大鼠肾组织中 NLRP3、caspase-1、GSDMD、IL-1 β 、Col- I 、FN 的表达水平;且体外实验亦证实,该方可下调 MAVS 表达以抑制 NLRP3 炎症小体激活,并减少 ROS 产生及减轻线粒体损伤,改善白蛋白诱导的肾小管上皮细胞损伤。这提示该方可通过调控 MAVS/NLRP3 通路,抑制肾小管上皮细胞焦亡和 EMT,并提高线粒体功能,从而拮抗 RF。十指方是上海曙光医院院内制剂,具有补肾益精、活血利水、解毒止痛的功效。Zhou 等^[40]研究发现,该方可通过抑制 NLRP3/caspase-1/GSDMD 通路活性,减少氧嗪酸钾诱导的高尿酸血症模型小鼠肾组织中 NLRP3、procaspase-1、caspase-1、pro-IL-1 β 、IL-1 β 、IL-18、GSDMD 及

GSDMD-N 的表达,减少肾小管炎症及细胞焦亡,维持肾小管上皮细胞功能,从而发挥抗 RF 的作用。萆薢分清饮由绵萆薢、益智仁、石菖蒲和乌药组成,具有温肾利湿、泄浊排毒之功效。Lin 等^[41]采用该方干预以氧嗪酸钾联合腺嘌呤诱导的高尿酸血症性肾病模型小鼠,发现小鼠的肾脏病理损伤得以减轻,且肾组织中 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 、TLR4、TGF- β 、Col- I α 1、基质金属蛋白酶 2 的表达下调,E-cadherin 的表达上调。这表明该方能有效抑制 NLRP3 炎症小体激活,并能减少促纤维化因子,抑制 EMT 过程,从而发挥抗 RF 的作用。

综上,苏茵解毒颗粒、十指方、萆薢分清饮等具有补肾解毒祛湿功效的中药复方及中成药可通过抑制 MAVS/NLRP3、NLRP3/caspase-1/GSDMD 通路,减少炎症反应及细胞焦亡,提高线粒体功能,抑制 EMT,从而有效防治 RF。

由此可见,一些具有补肾、活血、化瘀、解毒、祛湿功效的中药复方及中成药,与 RF“虚、湿、瘀、毒”的中医病机相契合,能有效抑制 NLRP3 炎症小体的激活以介导一系列细胞内反应,从而延缓 RF 进展。通过中药治疗,可使湿浊、瘀毒等积聚之邪所形成的肾中“微型瘢痕”渐消缓散。但目前以养阴、清热等功效为主的中药组方调控 NLRP3 炎症小体防治 RF 的研究较少,可行进一步探索。

4 结语与展望

RF 是 CKD 的核心病理过程,及早干预是阻止 CKD 进展为终末期肾病的关键。NLRP3 炎症小体在 RF 的进展中发挥了重要的调节作用,有望为 RF 的防治提供新策略。中药治疗 RF 能发挥多成分、多靶点的作用优势,疗效佳且无明显副反应。本文对国内外有关文献进行归纳分析,发现红果参、盾叶薯蓣等单味中药,萜类、黄酮类、酚类、生物碱类、多糖类等多种类别的中药有效成分和一些具有补肾、活血、化瘀、解毒、祛湿功效的中药复方及中成药可通过调控 NLRP3 炎症小体的激活以拮抗炎症损伤,从而影响其激活的多条通路(如 NLRP3/caspase-1/GSDMD、NLRP3/IL-1 β /Smad、TLR4/NF- κ B/NLRP3、MAVS/NLRP3 等)及相关上下游靶点,有效减少细胞焦亡、减轻氧化应激、促进线粒体自噬及抑制成纤维细胞活化等,进而延缓 RF 进程,为中医药临床精准治疗 RF 提供了思路和依据。

虽然中药在调控 NLRP3 炎症小体从而防治 RF 方面取得了许多成果,但相关研究仍存在一定局限性:(1)目前临床尚缺乏能高效而持续抑制 NLRP3 炎症小体激活,且能被实际应用于临床的中药成分、复方或中成药。因此,未来需要寻找长效抑制 NLRP3 炎症小体激活作用的药物,以实现更加精准、有效的治疗。(2)中药调控 NLRP3 炎症小体防治 RF 的研究主要集中在动物和细胞

实验,临床研究较少,对临床治疗的指导有限。因此,未来既要加强基础研究,也要开展更多标准化的临床研究,以完善临床数据,促进基础研究成果的转化,更好地服务于临床。(3)相关研究多集中于基因及蛋白等分子层面,聚焦的靶点较少,且缺乏具体的有效性验证研究。因此,未来可以借助生物信息学、机器学习、蛋白质及代谢组学等技术,发掘更多潜在的中药有效成分及作用靶点,并系统开展安全性与有效性评价,为RF的治疗提供更加多元化的策略。(4)常用的动物和细胞实验模型多是基于西医学构建获得,难以体现中医证候,与中医学理论的结合度较差。因此,未来应开发更多基于中医理论构建的病证结合模型,更准确地反映中医药防治RF的可靠性。

参考文献

[1] GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability(YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet*, 2024, 403(10440): 2133-2161.

[2] YUAN Q, TANG B, ZHANG C. Signaling pathways of chronic kidney diseases, implications for therapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):182.

[3] ARTLETT C M. The mechanism and regulation of the NLRP3 inflammasome during fibrosis[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(5):634.

[4] HU J J, PANG X Y, LIANG X, et al. Raspberry ameliorates renal fibrosis in rats with chronic kidney disease via the PI3K/Akt pathway[J]. *Phytomedicine*, 2025, 140: 156589.

[5] WANG X Y, ZHAO S H, WANG A N, et al. Meta-analysis of traditional Chinese medicine on chronic kidney disease[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2024, 24(3):353-359.

[6] ZHANG Y, CHE N, WANG B, et al. 1, 2, 4-trimethoxybenzene ameliorates depression-like behaviors by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 151:114361.

[7] MA Q. Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome: structure, molecular activation, and inhibitor-NLRP3 interaction[J]. *Pharmacol Rev*, 2023, 75 (3) : 487-520.

[8] REN D, YE X O, CHEN R M, et al. Activation and evasion of inflammasomes during viral and microbial infection[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2025, 82(1):56.

[9] HUANG Q, SHAN Q, MA F T, et al. Chlorogenic acid mitigates heat stress-induced oxidative damage in bovine mammary epithelial cells by inhibiting NF- κ B-mediated NLRP3 inflammasome activation via upregulating the Nrf2 signaling pathway[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 301:140133.

[10] HENEDAK N T, EL-ABHAR H S, SOUBH A A, et al. NLRP3 inflammasome: a central player in renal pathologies and nephropathy[J]. *Life Sci*, 2024, 351:122813.

[11] ISLAMUDDIN M, QIN X B. Renal macrophages and NLRP3 inflammasomes in kidney diseases and therapeutics[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10:229.

[12] CHEN Z, CHEN R, WANG J M, et al. Ligusticum cycloprolactam ameliorates hyperuricemic nephropathy through inhibition of TLR4/NF- κ B signaling[J]. *J Nutr Biochem*, 2025, 139:109864.

[13] SU J Q, WU X Q, WANG Q, et al. The microbial metabolite trimethylamine N-oxide and the kidney diseases[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15:1488264.

[14] KONG Y B, WU D Y, WANG G X, et al. Tetrabromobisphenol S (TBBPS) exposure induced the testicular aging through NLRP3-mediated inflammatory signaling pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 152:114476.

[15] FRĄK W, DĄBEK B, BALCERCZYK-LIS M, et al. Role of uremic toxins, oxidative stress, and renal fibrosis in chronic kidney disease[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13 (6):687.

[16] LI J L, LIN Q S, SHAO X H, et al. HIF1 α -BNIP3-mediated mitophagy protects against renal fibrosis by decreasing ROS and inhibiting activation of the NLRP3 inflammasome[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3):200.

[17] WANG Y L, SONG D X, TANG L. Mitophagy, inflammasomes and their interaction in kidney diseases: a comprehensive review of experimental studies[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16:1457-1469.

[18] SI Y C, LIU L L, CHENG J, et al. Oral hydrogen-rich water alleviates oxalate-induced kidney injury by suppressing oxidative stress, inflammation, and fibrosis[J]. *Front Med*, 2021, 8:713536.

[19] WANG Y F, YOU Y K, GUO J B, et al. C-reactive protein promotes diabetic kidney disease via Smad3-mediated NLRP3 inflammasome activation[J]. *Mol Ther*, 2025, 33 (1):263-278.

[20] 晏子友,杨芸琪,沈金峰,等.肾衰方及其拆方对肾间质纤维化VEGF、VEGFR2、 α -SMA的影响[J].中华中医药学刊,2020,38(10):10-15,260-261.

[21] ZOU Y C, MA P, LI B, et al. Traditional Chinese medicine for the treatment of chronic inflammatory diseases: a review of inhibitors for NLRP3 inflammasome[J]. *Adv Chin Med*, 2025, 2(1):1-12.

[22] PAN S, JIANG S S, LI R, et al. Hong Guo Ginseng Guo (HGGG) protects against kidney injury in diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome and regulating intestinal flora[J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155861.

[23] REN C X, ZHOU X W, BAO X W, et al. *Dioscorea zingiberensis* ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome and curbing the expression of p66Shc in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(9):1218-1229.

[24] ZHANG C, XIONG Y K, LUO Y X, et al. Morroniside ameliorates high-fat and high-fructose-driven chronic kidney disease by motivating AMPK-TFEB signal activation to accelerate lipophagy and inhibiting inflammatory response[J]. *J Agric Food Chem*, 2025, 73(10):6158-6172.

[25] XIE J, MA X, LI X Y, et al. *Panax notoginseng* saponins alleviate LPS-induced fibrosis of HK-2 cells by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome and pyroptosis[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2023;CPB-EPUB-130976.

[26] YANG G H, YANG W, JIANG H R, et al. Hederagenin inhibits high glucose-induced fibrosis in human renal cells by suppression of NLRP3 inflammasome activation through reducing cathepsin B expression[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2023, 102(6):1409-1420.

[27] ZHU X G, SHI J, LI H C. Liquiritigenin attenuates high glucose-induced mesangial matrix accumulation, oxidative stress, and inflammation by suppression of the NF- κ B and NLRP3 inflammasome pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106:976-982.

[28] YOSRI H, EL-KASHEF D H, EL-SHERBINY M, et al. Calycosin modulates NLRP3 and TXNIP-mediated pyroptotic signaling and attenuates diabetic nephropathy progression in diabetic rats; an insight[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155:113758.

[29] RAM C, GAIROLA S, VERMA S, et al. Biochanin a ameliorates nephropathy in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats: effects on NF- κ B/NLRP3 axis, pyroptosis, and fibrosis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12 (5):1052.

[30] HUNG T W, HSIEH Y H, LEE H L, et al. Renoprotective effect of rosmarinic acid by inhibition of indoxyl sulfate-induced renal interstitial fibrosis via the NLRP3 inflammasome signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 135: 112314.

[31] LU M M, LI H, LIU W L, et al. Curcumin attenuates renal interstitial fibrosis by regulating autophagy and retaining mitochondrial function in unilateral ureteral obstruction rats[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2021, 128 (4) : 594-604.

[32] ABOISMAIEL M G, AMIN M N, EIASSA L A. Renoprotective effect of a novel combination of 6-gingerol and metformin in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via targeting miRNA-146a, miRNA-223, TLR4/TRA6/NLRP3 inflammasome pathway and HIF-1 α [J]. *Biol Res*, 2024, 57(1):47.

[33] CHENG Y, LU Z J, MAO T Y, et al. Magnoflorine ameliorates chronic kidney disease in high-fat and high-fructose-fed mice by promoting Parkin/PINK1-dependent mitophagy to inhibit NLRP3/caspase-1-mediated pyroptosis[J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(22):12775-12787.

[34] TAN E X, GAO Z H, WANG Q, et al. Berberine ameliorates renal interstitial inflammation and fibrosis in mice with unilateral ureteral obstruction[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2023, 133(6):757-769.

[35] HUNG C C, CHEN K H, HSU H H, et al. Noscapine alleviates unilateral ureteral obstruction-induced inflammation and fibrosis by regulating the TGF- β /Smads signaling pathways[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2024, 1871(1):119594.

[36] WANG M Z, WANG J, CAO D W, et al. Fucoidan alleviates renal fibrosis in diabetic kidney disease via inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated podocyte pyroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:790937.

[37] LIAO L, TAO P Y, XU Q M, et al. Bushen huoxue formula protects against renal fibrosis and pyroptosis in chronic kidney disease by inhibiting ROS/NLRP3-mediated inflammasome activation[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1) : 2354444.

[38] JIA Q, ZHANG X Y, HAO G M, et al. Tongluo yishen decoction ameliorates renal fibrosis via NLRP3-mediated pyroptosis *in vivo* and *in vitro*[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 936853.

[39] ZHU Y Y, HUANG G S, YANG Y, et al. Chinese herbal medicine Suyin detoxification granule inhibits pyroptosis and epithelial-mesenchymal transition by downregulating MAVS/NLRP3 to alleviate renal injury[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:6601-6618.

[40] ZHOU J B, WANG C X, ZHANG X M, et al. Shizhifang ameliorates pyroptosis of renal tubular epithelial cells in hyperuricemia through inhibiting NLRP3 inflammasome [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317:116777.

[41] LIN X H, ZOU X J, HU B F, et al. Bi Xie Fen Qing Yin decoction alleviates potassium oxonate and adenine-induced hyperuricemic nephropathy in mice by modulating gut microbiota and intestinal metabolites[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170:116022.

(收稿日期:2025-04-16 修回日期:2025-08-19)

(编辑:胡晓霖)