

基于靶向NLRP3炎症小体的金线莲治疗代谢相关脂肪性肝病活性成分发现及机制研究

沈廷明¹, 颜于露¹, 叶希奇¹, 黄春情¹, 吴军军¹, 方 芝¹, 王英豪², 沈棕祺³, 吴荔芬^{4*}

1. 宁德市中医院, 福建 宁德 352100

2. 福建中医药大学, 福建 福州 350122

3. 山西中医药大学, 山西 太原 030024

4. 莆田学院附属医院, 福建 莆田 351100

摘要: 目的 探索靶向NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体的中药活性成分发现及机制。方法 以金线莲 *Anoectochilus roxburghii* 治疗代谢相关脂肪性肝病 (metabolic-related fatty liver disease, MAFLD) 为例, 通过网络药理学方法结合 Western blotting 研究金线莲靶向调控NLRP3炎症小体的活性成分。结果 发现并验证了木犀草素、槲皮素可以抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路的活化, 同时验证了木犀草素可以抑制NLRP3炎症小体的激活。结论 阐释了金线莲发挥抗MAFLD的物质基础及效应机制, 为防治NLRP3炎症小体相关疾病提供了潜在的候选药物, 同时为金线莲及相关制剂的有效性评价、质量控制和资源开发提供了科学依据。

关键词: NLRP3炎症小体; 代谢相关脂肪性肝病; 金线莲; 网络药理学; 槲皮素; 木犀草素

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)05-1498-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.05.016

Discovery and mechanism of active ingredients of *Anoectochilus roxburghii* in treatment of metabolic-related fatty liver disease based on targeting NLRP3 inflammasome

SHEN Ting-ming¹, YAN Yu-lu¹, YE Xi-qi¹, HUANG Chun-qing¹, WU Jun-jun¹, FANG Zhi¹, WANG Ying-hao², SHEN Cong-qi³, WU Li-fen⁴

1. Ningde Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ningde 352100, China

2. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China

3. Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030024, China

4. Affiliated Hospital of Putian College, Putian 351100, China

Abstract: Objective To explore the active ingredients and mechanism of traditional Chinese medicine targeting NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3) inflammasome. **Methods** *Anoectochilus roxburghii* was taken in treatment of metabolic-related fatty liver disease (MAFLD) as an example, network pharmacology combined with Western blotting were used to study the active components of *A. roxburghii* targeting and regulating the NLRP3 inflammasome. **Results** Luteolin and quercetin could inhibit the activation of nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway, and luteolin could inhibit the activation of NLRP3 inflammasome. **Conclusion** The research results strongly explain the material basis and effector mechanism of anti-MAFLD, provide potential candidates for the prevention and treatment of NLRP3 inflammasome-related diseases, and provide scientific basis for the effectiveness evaluation, quality control and resource development of *A. roxburghii* and related preparations.

Key words: NLRP3 inflammasome; metabolic-related fatty liver disease; *Anoectochilus roxburghii* (Wall.) Lindl; network pharmacology; quercetin; luteolin

收稿日期: 2022-09-09

作者简介: 沈廷明 (1975—), 男, 主任药师, 主要从事医院药学研究。Tel: 15160187288 E-mail: yjk2827300@163.com

*通信作者: 吴荔芬, 副主任药师, 主要从事临床中药学研究。Tel: 18206018616 E-mail: 199926@qq.com

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指在排除酒精和其他明确原因的情况下, 由代谢紊乱诱发肝脏出现肝细胞内脂质过度沉积的一种慢性肝病^[1]。脂质在肝脏中异常聚集会导致肝脏正常生理功能受损, 严重的会导致肝脏纤维化、肝硬化、肝脏坏死。2020年专家组织在共识声明中提议将非酒精性脂肪性肝病更名为代谢相关脂肪性肝病 (metabolic-related fatty liver disease, MAFLD)^[2]。MAFLD 全球患病率持续上升, 对人类健康造成严重威胁。目前, 西医尚无治疗 MAFLD 的药物, 而中医药作为我国传统医学, 在治疗 MAFLD 方面有独特疗效, 显现出巨大的优势和开发应用前景。

金线莲 *Anoectochilus roxburghii* (Wall.) Lindl 为兰科开唇兰属的一种多年生草本植物, 含有多种化学成分, 包括黄酮类、多糖类、生物碱等^[3]。现代研究表明, 金线莲具有抗肿瘤、降血糖、保肝等药理作用^[4]。近年来, 金线莲及其提取物在治疗 MAFLD 方面体现出一定的疗效^[5]。本研究运用网络药理学方法^[6]探讨金线莲治疗 MAFLD 的作用机制, 揭示金线莲防治 MAFLD 在靶点-通路层面的复杂分子机制, 为金线莲治疗 MAFLD 的作用机制探究提供新思路和新方向。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 C57BL/6 雌性小鼠, 7~8 周龄, 体质量 (20±2) g, 购自斯贝福 (北京) 生物技术有限公司, 动物合格证号 NO.110324210105903262。动物饲养于温度 22~24 °C、相对湿度 (55±5)%、12 h 光暗循环的环境下, 自由进食饮水。动物实验伦理批准号 IACUC-2021-0008。

1.2 药品与试剂

槲皮素 (批号 HY-18085, 质量分数为 98.02%)、木犀草素 (批号 HY-N0162, 质量分数为 98.49%)、小鼠巨噬细胞集落刺激因子 (批号 HY-P7085) 购自 MedChemExpress 公司; DMEM 培养基 (批号 CM10013) 购自中科迈晨; Opti-MEM 培养基 (批号 31985-070) 购自美国 Gibco 公司; 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 购自 Invivogen 公司; 三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP, 批号 A2383) 购自美国 Sigma-Aldrich 公司; NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 抗体 (批号

15101S)、白细胞介素-1 β 前体 (interleukin-1 β precursor, pro IL-1 β) 抗体 (批号 12242S) 购自美国 CST 公司; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 前体 (cystein-aspartate protease-1 precursor, pro Caspase-1) 抗体 (批号 AG-20B-0042) 购自 Adipogen 公司; 凋亡斑点样蛋白 (apoptotic spot-like protein, ASC) 抗体 (批号 sc-22514-R) 购自 Santa Cruz Biotechnology; IL-1 β 抗体 (批号 12703S) 购自 R&D systems; Lamin B 抗体 (批号 66095-1-Ig) 购自 Proteintech 公司; 驴抗小鼠二抗 (批号 115-035-003)、驴抗兔二抗 (批号 111-035-003)、驴抗羊二抗 (批号 705-035-003) 购自 Jackson Immuno Research。

1.3 仪器

3-18K 型离心机 (美国 Sigma 公司); RX-N-C 型显影胶片 (广西巨星医疗器械有限公司); JY-JX5+型电泳仪 (北京君意东方电泳设备有限公司); HERAccl vios 160i 型培养箱 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

2 方法

2.1 金线莲活性成分筛选

从 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取金线莲化学成分 2D 结构及 smile 式, 进一步通过 SwissADME 数据库 (<http://www.swissadme.ch/>) 筛选出其潜在的活性成分, 通过 SwissTargetPrediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 对潜在的作用靶点进行预测, 结合 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 进行转换。

2.2 MAFLD 疾病靶点筛选

以 “metabolic associated fatty liver disease” 为关键词在 Drugbank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>)、TTD 数据库 (<http://db.idrblab.net/ttd/>) 及 Disgenet 数据库 (<http://www.disgenet.org>) 中检索得到疾病靶点, 通过 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 进行转换。

2.3 “活性成分-MAFLD” 网络的构建

利用 Venny 图得到金线莲活性成分与 MAFLD 的交集靶点, 导入 Cytoscape 3.8.2 软件构建 “活性成分-MAFLD” 网络。

2.4 交集靶点蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络的构建

将交集靶点通过 String 11.5 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 构建物种为 “Homo sapiens” 的 PPI, 设定相互作用得分 ≥ 0.7 , 并隐藏掉游离靶点; 将 PPI

结果从 String 中导出并导入 Cytoscape 3.8.0 软件中进行可视化分析。

2.5 基因本体 (gene ontology, GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析

通过 David 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>), 对交集靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析, 限定物种为 “Homo sapiens”, 其他参数默认^[7]。当 $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

2.6 细胞提取与培养

采用颈椎脱位法处死 C57BL/6 雌性小鼠, 用 75% 乙醇浸泡 3~5 min, 从小鼠骨髓中分离小鼠骨髓巨噬细胞 BMDMs, 用含有胎牛血清、青霉素-链霉素和 50 ng/mL 小鼠巨噬细胞集落刺激因子的 DMEM 培养基培养。细胞在 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养 5 d, 第 3 天补加 DMEM 培养基和小鼠巨噬细胞集落刺激因子^[8]。

2.7 细胞分组与给药

2.7.1 核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路激活剂给药处理

将 BMDMs 以 1×10^6 个/mL 接种于 24 孔板中, 500 μ L/孔, 培养过夜后, 用含有不同浓度 (10、20、40 μ mol/L) 槲皮素或木犀草素的 Opti-MEM 培养基处理 1 h, 再给予 50 ng/mL LPS 共同处理细胞 3 h; 另设置不含药物的对照组和仅给予 LPS 处理的模型组。

2.7.2 NLRP3 信号通路激活剂给药处理

将 BMDMs 以 1×10^6 个/mL 接种于 24 孔板中, 500 μ L/孔, 培养过夜后, 用含 50 ng/mL LPS 的 DMEM 培养基处理细胞 4 h, 诱导炎症小体前体组装蛋白的表达; 然后更换为含有不同浓度 (10、20、40 μ mol/L) 木犀草素的 Opti-MEM 培养基处理 1 h, 再给予 5 mmol/L ATP 刺激 1 h, 诱导 NLRP3 炎症小体激活。另设置不含药物的对照组和仅给予 LPS 处理的模型组。

2.8 Western blotting 检测上清液中 IL-1 β 和细胞中 NLRP3 炎症小体相关蛋白表达

收集各组细胞和上清液, 提取蛋白^[9-10], 蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转至 PVDF 膜, 加入 5% 脱脂牛奶封闭 1 h, 分别加入相应一抗, 4 °C 孵育过夜; 加入二抗孵育 1 h, 加入化学发光试剂显影。

2.9 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行分析, 定量数据用

$\bar{x} \pm s$ 表示, 对数据进行单因素方差分析或 t 检验。

3 结果

3.1 金线莲的活性成分及对应靶点

共收集到金线莲活性成分 278 种, 通过设定的 ADME 条件筛选出潜在的活性成分 166 种, 去重后获得活性成分的预测靶点 557 个。

3.2 MAFLD 的疾病靶点

从 Drugbank、TTD 数据库分析得到 14 个疾病靶点, 从 Disgenet 数据库分析得到 493 个疾病靶点, 整合后共得到 496 个疾病靶点。

3.3 “活性成分-MAFLD”网络

将 166 种活性成分的 557 个靶点与 MAFLD 的 496 个疾病靶点取交集, 得到 103 个交集靶点 (图 1)。通过 Cytoscape 3.8.2 软件可视化分析, 构建“活性成分-MAFLD”网络 (图 2), 主要成分包括槲皮素、木犀草素、异鼠李素、山柰酚等。

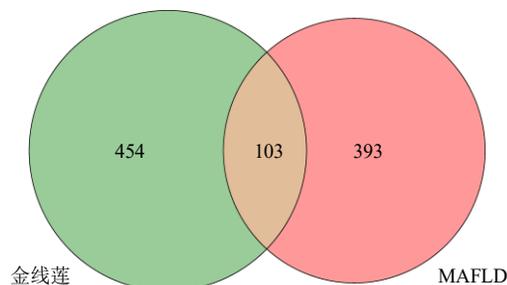
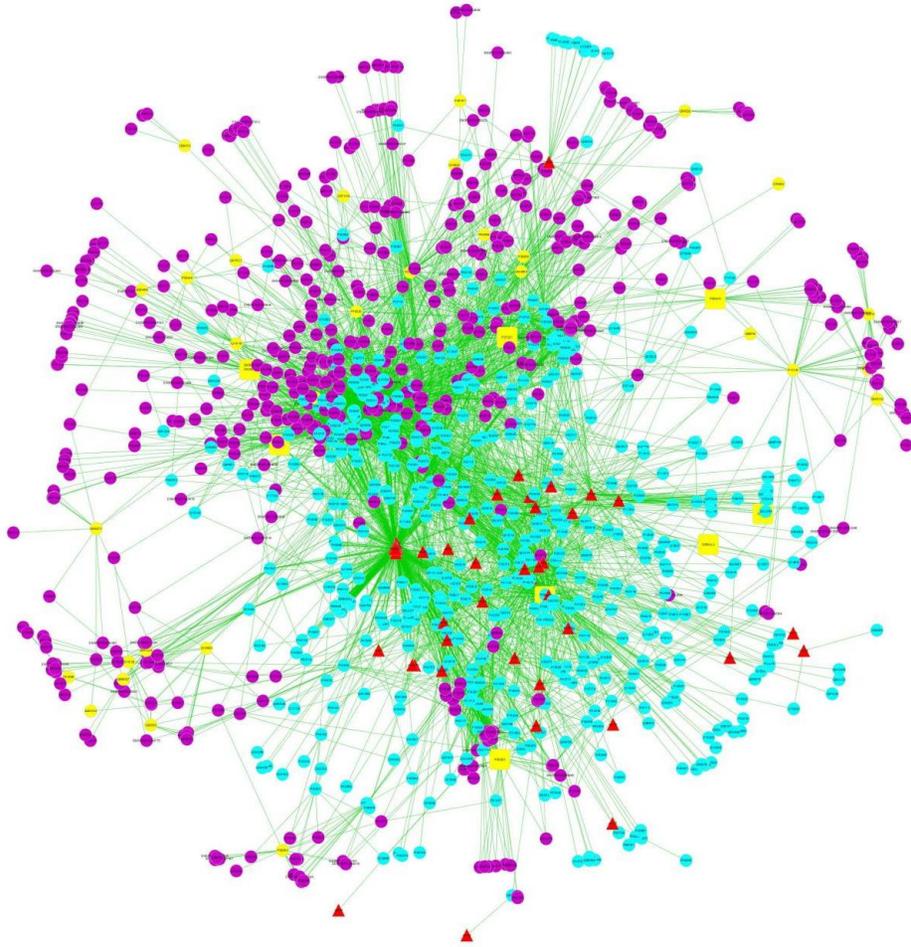


图 1 金线莲活性成分与 MAFLD 靶点的 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of active ingredient of *A. roxburghii* and MAFLD targets

3.4 PPI 网络分析

通过 String 数据库构建金线莲活性成分与 MAFLD 交集靶点的 PPI 网络, 如图 3 所示, 共有 96 个节点、327 条边, 度值排名前 10 位的靶点分别为热休克蛋白 90 α (heat shock protein 90 alpha family class A member 1, HSP90AA1)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、蛋白激酶 1 (kinase protein 1, AKT1)、信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、雌激素受体 α (estrogen receptor 1, ESR1)、过氧化物酶体增生激活受体 γ (peroxisome proliferative activated receptor gamma, PPAR γ)、PPARA、MAPK8、Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2)。



红色三角形为金线莲成分，蓝色为药物靶点，黄色为 MAFLD 靶点（方形为药物直接作用，圆形为间接作用），紫色为相互作用蛋白
red triangle is component of *A. roxburghii*, blue is drug target, yellow is MAFLD target (square is direct action of drug, circle is indirect action), and purple is interaction protein

图2 “活性成分-MAFLD”网络

Fig. 2 “Active ingredient-MAFLD” network

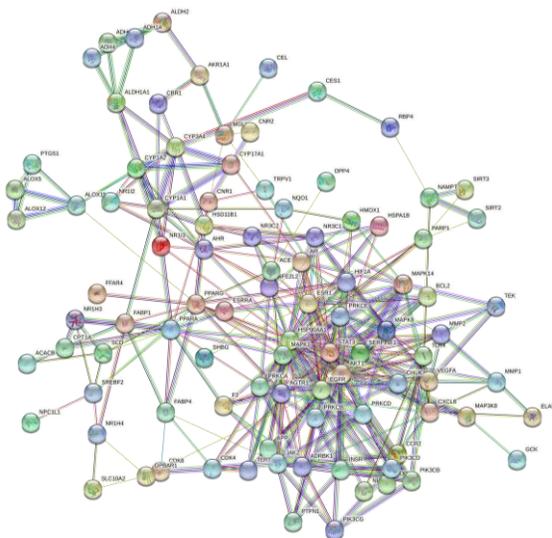


图3 交集靶点的 PPI 网络

Fig. 3 PPI network of intersecting targets

3.5 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

GO 功能富集分析涉及细胞因子、细胞增殖和凋亡的调控、血管生成等 163 个生物过程 (biological process, BP), 胞核、胞质等 24 种细胞组分 (cell component, CC), 蛋白质结合、酶结合、转录因子结合等 63 个分子功能 (molecular function, MF); KEGG 通路富集分析涉及炎症通路、MAFLD、NLRP3 通路、NF- κ B 通路等 153 条通路。选择 $-lgP$ 最大的前 10 名做图, 见图 4。

3.6 槲皮素和木犀草素抑制 NF- κ B 信号通路的激活

经典的 NLRP3 炎症小体组成蛋白 NLRP3 和 pro IL-1 β 的表达受 NF- κ B 信号通路调控, NF- κ B 参与了调控多种细胞焦亡和增殖相关因子的表达^[11]。激活 NF- κ B 继而促进 NLRP3 和 pro IL-1 β 、pro IL-18 的转录, 可为 NLRP3 炎症小体的活化和发挥作用提

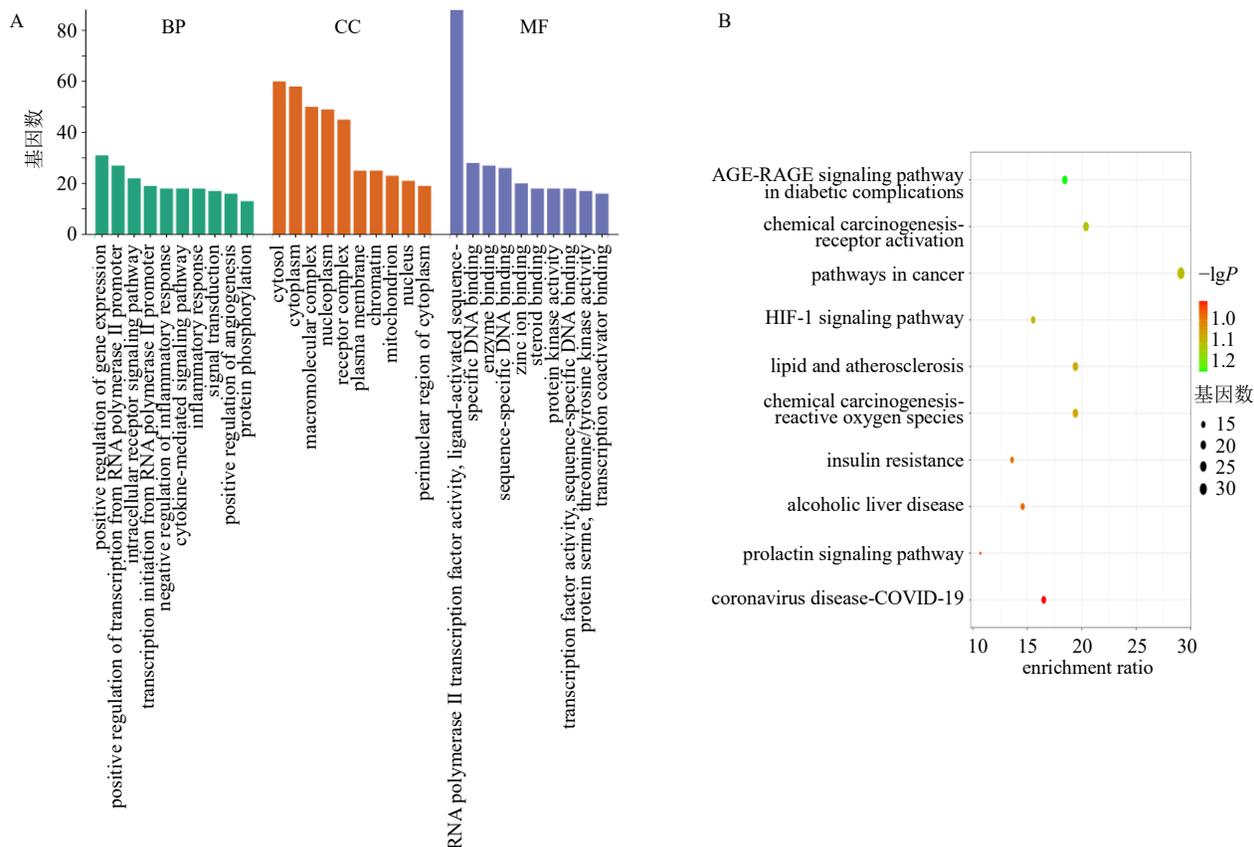


图 4 GO 功能 (A) 和 KEGG 通路 (B) 富集分析 (前 10)
Fig. 4 GO function (A) and KEGG pathway (B) enrichment analysis (top 10)

供物质基础^[12]。为了验证网络药理学方法筛选出的活性成分对 NF-κB 信号通路的影响，采用 Western blotting 检测 LPS 刺激的 BMDMs 中 NLRP3、pro Caspase-1、pro IL-1β 和 ASC 蛋白表达，如图 5、6 所示，槲皮素、木犀草素呈剂量相关性地抑制 pro IL-1β 的表达 ($P < 0.001$)，并对 NLRP3 蛋白表达有轻微的抑制作用，表明槲皮素、木犀草素可以抑制 NF-κB 信号通路的激活。

3.7 木犀草素有效抑制 NLRP3 炎症小体的激活

为了考察木犀草素对 NLRP3 炎症小体活化的影响，采用 Western blotting 检测 LPS 及 ATP 刺激的 BMDMs 上清液中 IL-1β 及细胞中 NLRP3 炎症小体相关蛋白表达，如图 7 所示，木犀草素呈剂量相关性抑制 BMDMs 上清液中成熟 IL-1β 的分泌 ($P < 0.001$)，但对 BMDMs 中 NLRP3、pro Caspase-1、pro IL-1β 和 ASC 蛋白表达没有明显影响。

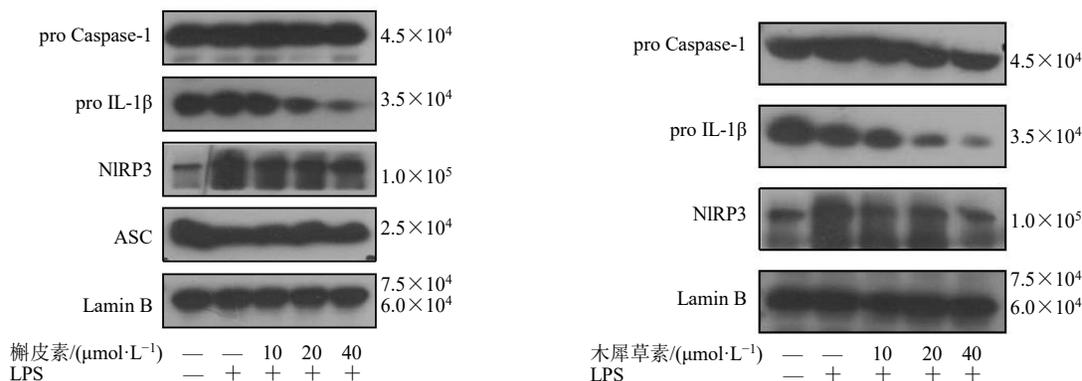
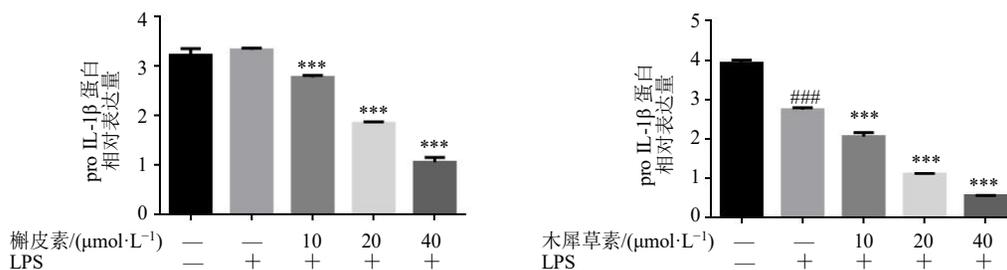


图 5 槲皮素和木犀草素抑制 NF-κB 信号通路的激活

Fig. 5 Quercetin and luteolin inhibited the activation of NF-κB signaling pathway



与对照组比较: ###*P*<0.001; 与模型组比较: ****P*<0.001, 图7同
###*P*<0.001 vs control group; ****P*<0.001 vs model group, same as fig. 7

图6 槲皮素和木犀草素抑制 pro IL-1β 蛋白表达 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 6 Quercetin and luteolin inhibited pro IL-1β protein expression ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

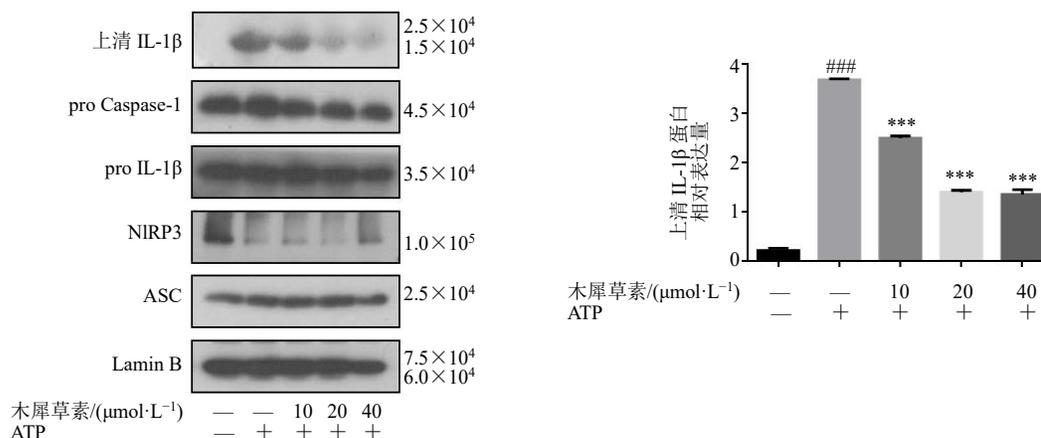


图7 木犀草素抑制 NLRP3 炎症小体的激活 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 7 Luteolin inhibited activation of NLRP3 inflammasome ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

4 讨论

MAFLD 源自 NAFLD, 其发病机制尚不明确, 关于 MAFLD 的发病机制最经典的莫过于“二次打击”学说^[13], 认为其与通过多种途径及损伤之间的相互作用有关, 涉及胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱、氧化应激、炎症浸润、细胞凋亡等过程。其中, 胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱为“首次打击”^[14], 导致肝细胞内脂质累积; “第二次打击”为氧化应激介导的炎症反应, 导致星形细胞激活造成肝细胞纤维化。细胞凋亡和炎症反应是 MAFLD 发生肝纤维化、肝硬化的关键因素。NLRP3 炎症小体在 MAFLD、非酒精性脂肪性肝炎、肠炎、动脉粥样硬化等多种炎症性疾病中发挥了重要的作用, 提示 NLRP3 炎症小体可以作为上述疾病诊疗的干预靶点^[15-17]。

目前现代医学的治疗手段主要是改善胰岛素抵抗和保肝抗炎, 中药治疗通常以保肝抗炎为主^[18-19]。研究显示, 金线莲通过抑制脂质的过氧化、缓解血脂代谢紊乱、抗氧化应激、抗炎作用于 MAFLD, 与其发病机制契合。借助网络药理学的手段可有利地

阐释以金线莲为例的药物治疗 MAFLD 的核心成分及作用机制^[20]。同时, 通过细胞模型, 借助 Western blotting 验证金线莲靶向调控 NLRP3 炎症小体的活性成分, 对阐明金线莲治疗炎症性疾病的物质基础、作用机制、新药开发和质量控制具有重要的作用。

4.1 金线莲治疗 MAFLD 药效成分发现

结合金线莲“活性成分-MAFLD”网络分析发现, 金线莲治疗 MAFLD 的主要活性成分是黄酮类, 确认槲皮素、异鼠李素、木犀草素、山柰酚等 166 个活性成分, 可以与 103 个靶点相互作用, 主要通过调节脂质代谢紊乱来降低肝细胞内脂质沉积从而达到治疗 MAFLD 的作用。张茂华等^[21]发现槲皮素能改善胰岛素抵抗, 抑制脂质过氧化和影响炎症因子水平, 改善肝脏脂肪化的程度。周健等^[22]发现异鼠李素可通过减轻氧化应激, 缓解游离脂肪酸引起的脂质沉积, 提高谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶活性。王新等^[23]发现木犀草素能够减少高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠肝脏中脂质积累, 并且能抑制小鼠肝脏内脂质合成的基因表达。由此可见, 以槲皮

素、异鼠李素、木犀草素、山柰酚为代表的活性成分在治疗 MAFLD 中发挥重要作用^[24-25]。

4.2 金线莲治疗 MAFLD 关键靶点预测

本研究基于网络药理学方法揭示了金线莲可能介导关键靶点和信号通路起到治疗 MAFLD 的作用。PPI 网络分析显示, 金线莲可能通过作用于 HSP90AA1、STAT3、AKT1、EGFR、MAPK1、ESR1、PPARG、PPARA、MAPK8、JAK2 等主要靶点治疗 MAFLD。靶点预测结果显示, HSP90AA1 可能为 MAFLD 的关键靶点。SKP1 的 G2 等位基因抑制因子 (suppressor of G2 allele of SKP1, SGT1)、热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 和 NOD 样受体 (NOD-like receptors, NLRs) 蛋白的关联对于炎症小体激活是不可或缺的^[26], 因此靶向 NLRP3 炎症小体或可作为上述疾病诊疗的干预靶点。

4.3 金线莲治疗 MAFLD 作用机制研究

KEGG 通路富集分析发现, 金线莲治疗 MAFLD 主要涉及晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end product, AGE)-晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end product, RAGE) 信号通路、缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 信号通路、脂质与动脉硬化、胰岛素抵抗、酒精性肝病等通路, 这些通路大多与 MAFLD 疾病进程中的炎症浸润、脂质代谢紊乱和氧化应激反应有关, 并参与 MAFLD 的发生发展。排名前 10 位的通路有 3 项与癌症通路相关, 提示金线莲在癌症防治方面的临床应用前景, 另一方面对脂肪肝进一步发展为肝硬化、肝癌有一定防治作用。

4.4 靶向 NLRP3 炎症小体的金线莲活性成分治疗 MAFLD 的生物学验证

综上所述, 金线莲可能通过槲皮素、木犀草素、异鼠李素等多个活性成分, 作用于 HSP90AA1、STAT3、AKT1、EGFR、MAPK1、ESR1、PPARG、PPARA、MAPK8、JAK2 等 103 个靶点, 调控糖尿病并发症 AGE-RAGE 信号通路、HIF-1 信号通路等信号通路, 参与调节脂质代谢紊乱、抑制氧化应激和炎症反应等过程改善 MAFLD 的肝损伤, 发挥治疗 MAFLD 的作用。生物学验证结果也进一步证实了金线莲中的木犀草素、槲皮素不仅可以抑制 NF- κ B 信号通路活化, 而且还可以有效抑制 NLRP3 炎症小体的激活。充分体现了中药多组分、多靶点、多层次的整体调节作用, 为进一步深入探讨其作用机

制奠定了基础, 为探索抗 MAFLD 的药效物质基础和作用机制提供了方向, 同时为金线莲的安全性-有效性评价、质量控制、进一步开发及应用提供了科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Friedman S L, Neuschwander-Tetri B A, Rinella M, *et al.* Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies [J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 908-922.
- [2] Eslam M, Alkhoury N, Vajro P, *et al.* Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(10): 864-873.
- [3] 钱丽萍, 李唯, 彭华毅, 等. 金线莲化学成分的研究 [J]. *中国医药科学*, 2021, 11(15): 73-76.
- [4] 刘英孟, 张海燕, 汪镇朝, 等. 金线莲的研究进展 [J]. *中成药*, 2022, 44(1): 186-192.
- [5] 俞晓玲, 姜文倩, 游晨, 等. 金线莲多糖的药理作用及其机制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(5): 1117-1121.
- [6] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. *中草药*, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [7] 唐加龙, 张立超. 基于生物信息大数据研究牡丹皮对自身免疫病“异病同治”作用机制及 Q-marker 预测 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(8): 39-46.
- [8] Li Q, Feng H, Wang H, *et al.* Licochalcone B specifically inhibits the NLRP3 inflammasome by disrupting NEK7-NLRP3 interaction [J]. *EMBO Rep*, 2022, 23(2): e53499.
- [9] Lin L, Chen Y, Li Q, *et al.* Isoxanthohumol, a component of *Sophora flavescens*, promotes the activation of the NLRP3 inflammasome and induces idiosyncratic hepatotoxicity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 285: 114796.
- [10] Ren L T, Li Q, Li H, *et al.* Polysaccharide extract from *Isatis Radix* inhibits multiple inflammasomes activation and alleviate gouty arthritis [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(8): 3295-3312.
- [11] Hayden M S, Ghosh S. NF- κ B in immunobiology [J]. *Cell Res*, 2011, 21(2): 223-244.
- [12] Afonina I S, Zhong Z Y, Karin M, *et al.* Limiting inflammation-the negative regulation of NF- κ B and the NLRP3 inflammasome [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(8): 861-869.
- [13] 刘勤, 牛春燕. 由“二次打击”到“多重打击”: 发病机制的演变带给非酒精性脂肪性肝病的治疗启示 [J]. *世界华人消化杂志*, 2019, 27(19): 1171-1178.
- [14] 周一帆, 湛力贞, 戴倩. 非酒精性脂肪肝与胰岛素抵抗及血脂异常的研究 [J]. *数理医药学杂志*, 2007, 20(6):

- 887-888.
- [15] 曾九僧, 纪雅菲, 方洋, 等. NLRP3 炎症小体在抑郁症中的作用及中药干预研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(11): 3418-3428.
- [16] 王亚东, 徐志庆, 夏丹, 等. 基于 NLRP3 炎症小体研究白头翁汤正丁醇提取物对白念珠菌定植下小鼠溃疡性结肠炎的作用机制 [J]. 中草药, 2022, 53(13): 3997-4006.
- [17] 邓丽丽, 王佳文, 袁丁, 等. 竹节参总皂苷通过 NLRP1 和 NLRP3 炎症小体途径减轻衰老大鼠神经细胞凋亡的作用研究 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 4941-4945.
- [18] 邢杰, 王淑芬, 翁福海. 中药抗炎作用与细胞因子 [J]. 中草药, 2001, 32(5): 471-473.
- [19] 孟文文, 刘慧茹, 张文光, 等. 中药防治酒精性肝病作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(3): 868-881.
- [20] 王俊芳, 任晓亮, 王萌. 组分中药稳定性研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(14): 4545-4553.
- [21] 张茂华, 梁志清, 秦青, 等. 槲皮素对非酒精性脂肪性肝病大鼠抵抗素和胰岛素抵抗的影响 [J]. 广东医学, 2012, 33(21): 3205-3208.
- [22] 周健, 杜凤, 康秉文, 等. 异鼠李素通过减轻氧化应激改善游离脂肪酸诱导肝细胞脂质沉积 [J]. 中南药学, 2021, 19(3): 376-381.
- [23] 王新, 张磊, 蔡皓, 等. 木犀草素改善高脂饮食诱导的小鼠非酒精性脂肪肝 [J]. 合肥工业大学学报: 自然科学版, 2016, 39(7): 994-997.
- [24] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [25] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [26] Mayor A, Martinon F, De Smedt T, *et al.* A crucial function of SGT1 and HSP90 in inflammasome activity links mammalian and plant innate immune responses [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(5): 497-503.

[责任编辑 李亚楠]