

## 中药调控 NLRP3 炎症小体减轻阿霉素毒性的研究进展

林欣莹<sup>1,2,3</sup>, 李嘉璐<sup>1,2,3</sup>, 罗恒森<sup>1,2,3</sup>, 帅阳阳<sup>1,2,3</sup>, 彭成<sup>1,2,3\*</sup>, 谢晓芳<sup>1,2,3\*</sup>

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

2. 成都中医药大学 中药种质资源创新与高效利用四川省实验室, 四川 成都 611137

3. 成都中医药大学 中药材标准化教育部重点实验室, 四川 成都 611137

**摘要:** 阿霉素是临床广泛应用的蒽环类抗肿瘤药物, 但治疗价值因其具有剂量相关性心脏毒性、肾毒性等不良反应受到显著制约, 亟需寻找防治药物。近年的研究发现, NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 的异常激活是阿霉素诱导不同靶器官毒性的重要环节之一, 而中药及其有效成分能够有效抑制 NLRP3 炎症小体而减轻阿霉素引起的毒性。通过系统总结近年来中药及活性成分通过调控 NLRP3 炎症小体改善阿霉素毒性的实验研究进展, 发现其心脏、肾脏、肝保护等方面均可缓解阿霉素毒性, 为中药干预阿霉素的相关毒副作用提供了重要的理论依据和潜在治疗策略。

**关键词:** 阿霉素毒性; NOD 样受体热蛋白结构域 3; 中药; 心脏毒性; 肾毒性; 肝毒性

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2026)10 - 4017 - 11

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.10.029

## Research progress on traditional Chinese medicine regulating NLRP3 inflammasome to alleviate doxorubicin toxicity

LIN Xinying<sup>1,2,3</sup>, LI Jialu<sup>1,2,3</sup>, LUO Hengsen<sup>1,2,3</sup>, SHUAI Yangyang<sup>1,2,3</sup>, PENG Cheng<sup>1,2,3\*</sup>, XIE Xiaofang<sup>1,2,3\*</sup>

1. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Chinese Medicine Germplasm Resources Innovation and Effective Uses Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu 611137, China

3. Key Laboratory of Standardization of Chinese Medicine (Chengdu University of Traditional Chinese Medicine), Ministry of Education, Chengdu 611137, China

**Abstract:** Doxorubicin is an anthracycline antitumor drug widely used in clinical practice, but its therapeutic value is significantly limited due to adverse reactions such as dose-dependent cardiotoxicity and nephrotoxicity, and there is an urgent need to find preventive and therapeutic drugs. Recent studies have found that abnormal activation of NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) is one of the important mechanisms underlying doxorubicin-induced toxicity in different target organs, whereas traditional Chinese medicine (TCM) and its active components can effectively inhibit the NLRP3 inflammasome and alleviate doxorubicin-induced toxicity. By systematically summarizing recent experimental research on how TCM and its active components ameliorate doxorubicin toxicity through regulating the NLRP3 inflammasome, it was found that they can alleviate doxorubicin toxicity in terms of cardiac and renal protection. These studies provide important theoretical evidence and potential therapeutic strategies for using TCM to intervene in the related adverse effects of doxorubicin.

**Key words:** doxorubicin toxicity; NOD-like receptor family pyrin domain containing 3; traditional Chinese medicine; cardiotoxicity; nephrotoxicity; hepatotoxicity

收稿日期: 2025-10-22

基金项目: 四川省自然科学基金资助项目 (2024NSFSC0700); 国家自然科学基金项目 (U24A20790); 成都中医药大学“杏林学者”计划项目 (MPRC2032032); 国家中医药管理局项目 (ZYXCXTD-D-202209); 四川省中医药管理局项目 (2022C001)

作者简介: 林欣莹, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: linxinying@stu.cdutcm.edu.cn

\*通信作者: 彭成, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事中药药效与毒理研究。E-mail: cdtcm pengcheng@126.com  
谢晓芳, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事中药药效与毒理研究。E-mail: xiexiaofang@cdutcm.edu.cn

阿霉素作为蒽环类抗肿瘤药物的典型代表,在临床肿瘤治疗中占据重要地位。其分子机制涉及被动跨膜转运进入细胞后,与蛋白酶体的 20S 亚基特异性结合。该药物通过平面芳香系统嵌入 DNA 双螺旋结构,抑制拓扑异构酶 II 的活性,从而干扰 DNA 和 RNA 的生物合成<sup>[1]</sup>,发挥广谱抗肿瘤作用,已广泛用于急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、乳腺癌、卵巢癌等<sup>[2]</sup>血液系统恶性肿瘤及多种实体瘤,显著改善患者的临床预后及生存质量。然而,阿霉素具有心血管系统、消化系统、泌尿系统、神经系统等靶器官毒性<sup>[3]</sup>,长期使用可引起心律失常、心衰、肾功能损伤等严重不良反应。此外,阿霉素在抗肿瘤应用中也有癌细胞耐药性,都限制了其临床应用。目前,阿霉素导致的心脏毒性、肾毒性和肝毒性等器官损失的发病机制尚未完全阐明,可能与氧化应激、炎症、线粒体损伤、铁死亡、自噬、焦亡等方面有关<sup>[4-6]</sup>。

炎症小体是由模式识别受体、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和前体半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(pro-cystein-aspartate protease-1, pro-Caspase-1)组成的多蛋白复合体,其中以 NOD 样受体热蛋白结构域 3(NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)的研究最受关注<sup>[7]</sup>。研究表明,NLRP3 参与多种疾病的发生过程,已成为药物发现的靶标之一<sup>[8-10]</sup>。近年来,在阿霉素毒性及防治研究中均发现有 NLRP3 炎症小体的参与。并且,有研究发现阿霉素在发挥抗肿瘤作用时存在 NLRP3 炎症小体激活诱导肿瘤细胞焦亡的现象<sup>[11-12]</sup>,这些发现证明了阿霉素可在不同状态下激活不同部位细胞的 NLRP3 炎症小体而发挥药效或毒性,为优化阿霉素的抗肿瘤/毒性平衡提供了新视角。中药因多靶点协同作用、多通路调控优势及较好的安全性特征,成为临床最常用药物和最具潜力的新药发现资源。中药防治阿霉素毒性的研究十分活跃,其中不乏有作用于 NLRP3 炎症小体通路的多种中药和有效成分<sup>[13-14]</sup>。为梳理该方向的研究进展,本文通过系统检索国内外文献数据库,包括中文数据库(中国知网、万方、维普)和英文数据库(PubMed、Web of Science、ScienceDirect、Embase、ACS Publications),以“中药”“NLRP3”“阿霉素”“毒性”为关键词,全面收集近 10 年相关文献进行系统整理,在概述 NLRP3 炎症小体的启动与激活机制

基础上,分别从阿霉素的毒性靶器官心、肾、肝阐述 NLRP3 炎症小体参与阿霉素诱导不同靶器官毒性的具体机制,然后重点综述中药调控 NLRP3 炎症小体改善阿霉素诱导的不同靶器官毒性的研究进展,为临床防治阿霉素毒性和相关中药新药研发提供参考。

## 1 NLRP3 炎症小体的启动与激活

炎症小体是由胞质模式识别受体组装的多蛋白复合物,当细胞感知到病原体相关分子模式或损伤相关分子模式时,它能激活宿主的免疫防御反应<sup>[15]</sup>。其中 NLRP3 炎症小体是研究较为广泛的炎症调控复合物,由 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的前体 pro-Caspase-1 组成<sup>[16]</sup>。它的受体蛋白 NLRP3 蛋白包含 3 个特征性结构域:氨基端的 PYD 结构域、中央具有三磷酸腺苷酶活性的 NACHT 结构域及羧基端的 LRR(亮氨酸重复序列)结构域<sup>[17-18]</sup>。在外界刺激下,NLRP3 会发生寡聚化,其中 NLRP3 中的 PYD 与 ASC 的 PYD 结合,促使 ASC 的 CARD 与 Caspase-1 的 CARD 交互,最终形成功能性炎症小体复合物<sup>[19]</sup>。

NLRP3 炎症小体的激活需要 2 个关键步骤:首先,由脂多糖刺激 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)或细胞因子受体激活核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路,上调 NLRP3、pro-白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和 pro-IL-18 的表达(启动阶段)<sup>[20]</sup>;随后,在危险信号作用下,NLRP3 发生寡聚化并招募 ASC 和 pro-Caspase-1,形成活性复合体,活化的 Caspase-1<sup>[21]</sup>作为 IL-1 家族细胞因子转化酶,它能切割 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18 产生成熟炎症因子,同时通过裂解 Gasdermin D(GSDMD)诱导细胞焦亡(激活阶段)<sup>[22]</sup>。活性 IL-1 $\beta$  与 IL-1 受体 1 结合并诱导多种次级炎症介质,包括细胞因子、前列腺素和趋化因子,从而导致中性粒细胞和单核细胞浸润,使炎症加剧<sup>[23]</sup>。

NLRP3 炎症小体能够响应多种危险信号而被激活,但其精确的分子识别机制及最低激活阈值仍不明确。尽管钾离子外流<sup>[24]</sup>、线粒体损伤、溶酶体破裂被认为是 NLRP3 激活的共同触发因素,但最新研究发现其活化过程涉及更复杂的分子机制:包括支架蛋白介导的膜定位和寡聚化<sup>[25]</sup>、棕榈酰转移酶催化的 NLRP3 棕榈酰化修饰<sup>[26]</sup>等关键步骤,这些发现为深入理解 NLRP3 炎症小体的活化调控提供了新的分子视角。NLRP3 炎症小体启动与激活简要图见图 1。

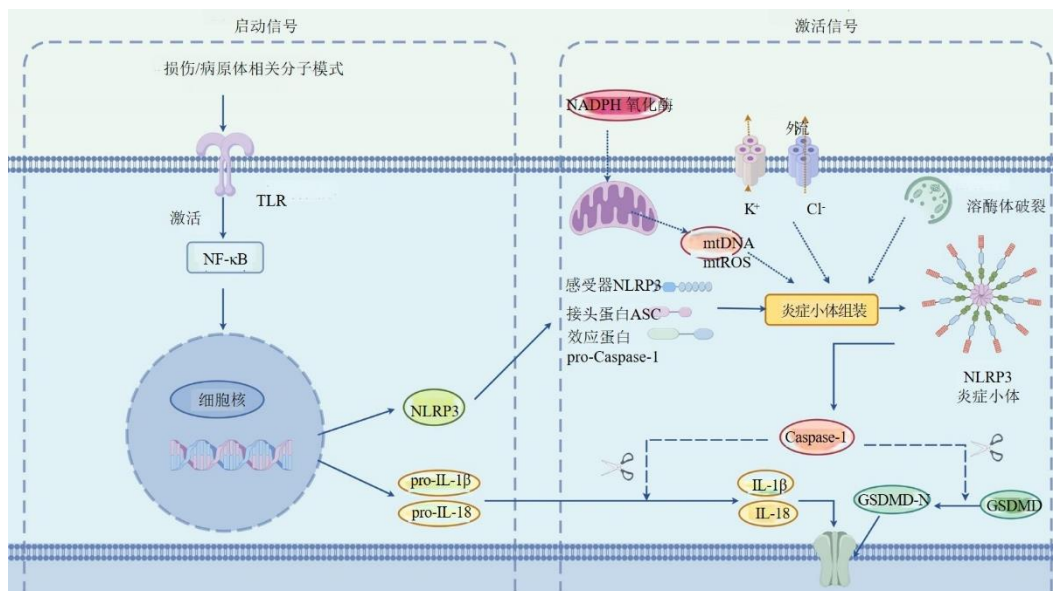


图1 NLRP3 炎症小体启动与激活

Fig. 1 NLRP3 inflammasome initiation and activation

## 2 NLRP3 参与阿霉素诱导不同靶器官毒性的机制

NLRP3 作为先天免疫系统的核心炎症信号平台，是介导多种药物器官毒性的关键通路。研究表明，NLRP3 炎症小体在丙烯酰诱导的神经毒性<sup>[27]</sup>、顺铂引发的肾毒性<sup>[28]</sup>及对乙酰氨基酚诱导的肝毒性<sup>[29]</sup>等模型中均被激活，提示其活化可能是不同药物毒性反应的共同机制之一。同样，NLRP3 炎症小体的激活也是阿霉素引发心脏、肝、肾等多器官毒性的重点机制途径。

### 2.1 心脏毒性机制

在阿霉素诱导的心脏毒性中，其机制主要涉及氧化应激、炎症、细胞凋亡<sup>[30]</sup>、线粒体功能障碍和Ca<sup>2+</sup>超载<sup>[31]</sup>等途径，而 NLRP3 炎症小体的激活被认为是阿霉素诱导心脏毒性中的重要环节。具体而言，氧化应激、Ca<sup>2+</sup>超载等上游事件可通过诱导线粒体功能障碍，促进大量活性氧生成及损伤相关分子模式（damage-associated molecular patterns, DAMPs）释放，为 NLRP3 的组装提供了关键的启动信号；活化的 NLRP3 通过激活 Caspase-1，诱导 GSDMD 介导的细胞焦亡，并促进 IL-1β 和 IL-18 等促炎因子的成熟与释放，最终造成心肌细胞死亡。多项研究从不同角度揭示了 NLRP3 炎症小体在心脏毒性中的激活路径。Wei 等<sup>[32]</sup>在心脏毒性小鼠模型中发现，阿霉素通过激活心脏中的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX）引起活性氧

过量生成，从而激活 NLRP3 炎症小体，同时观察到该模型小鼠心肌组织中出现结构紊乱与炎性细胞浸润现象，并伴随 NLRP3、Caspase-1 p20 及 Caspase-1 p10 蛋白表达的显著上调。Zhang 等<sup>[33]</sup>在阿霉素诱导的心脏毒性大鼠模型和人心肌 H9c2 细胞损伤模型中证实，阿霉素通过诱导线粒体功能损失，导致细胞内活性氧大量生成，进而上调硫氧还蛋白相互作用蛋白（thioredoxin-interacting protein, TXNIP）的表达，使其与 NLRP3 结合并激活 NLRP3 炎症小体通路，最终导致 GSDMD 等下游焦亡相关蛋白的表达上调。刘东华等<sup>[34]</sup>在阿霉素诱导的心脏毒性小鼠模型中发现，阿霉素可促使心肌细胞释放高迁移率族蛋白 B1（high mobility group box 1, HMGB1），其作为 DAMPs，通过模式识别受体间接激活 NLRP3 炎症小体，进而促进 IL-1β 和 IL-18 等促炎因子的成熟与分泌，加剧心肌细胞毒性。Sun 等<sup>[35]</sup>通过体内及体外心脏毒性模型发现，阿霉素通过破坏自噬体与自溶酶体的动态平衡来抑制自噬通量，从而可能引起 THP-1 巨噬细胞中活性氧产生增加及 IL-1β 分泌，最终促进 NLRP3 炎症小体活化。Yin 等<sup>[36]</sup>在阿霉素诱导的 H9c2 细胞毒性模型中发现阿霉素可通过抑制自噬通量激活心肌细胞中的 NLRP3 炎症小体，进而诱导 IL-1β、IL-4、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）等炎症因子的释放，最终导致心肌细胞损伤。可见，NLRP3 炎症小体在阿霉素心脏毒性中处于重要地位，可被

多种上游信号(如活性氧、TXNIP、HMGB1及自噬紊乱)激活,并通过Caspase-1依赖的细胞焦亡与炎症反应导致心肌损伤。

## 2.2 肾脏毒性机制

除了在心脏毒性中扮演关键角色,NLRP3炎症小体的激活在阿霉素诱导的肾毒性过程中同样发挥着核心作用。既往研究发现,阿霉素导致肾损伤时主要发生氧化应激、炎症反应和细胞凋亡<sup>[37]</sup>,近年来发现NLRP3炎症小体及相关通路也参与了该靶器官毒性。阿霉素可直接攻击肾小球足细胞,导致其关键裂孔隔膜蛋白的丢失,并诱发肾小管上皮细胞的严重内质网应激,从而促使DAMPs释放,进而激活NLRP3炎症小体;此外,还会产生氧化应激反应,激活炎症信号通路,引起肾小管间质区域的炎性细胞浸润及纤维化改变,最终发展为进行性肾功能障碍。梁国强等<sup>[38]</sup>在阿霉素诱导的肾病大鼠模型中发现,阿霉素通过诱导线粒体损伤及自噬流阻塞(自噬相关蛋白微管相关蛋白1轻链3-II与Beclin-1的积聚),促进NLRP3炎症小体的活化与Caspase-1的切割,最终加剧肾脏损伤。郑鹏飞<sup>[39]</sup>采用阿霉素与氢化可的松联合制备慢性肾脏病肾阳虚证大鼠,发现阿霉素能引发大鼠肾脏组织细胞缺氧并大量表达缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ,进而启动炎症免疫反应,且在多重因素协同下上调NLRP3与GSDMD的表达;李蔚<sup>[40]</sup>在阿霉素诱导的大鼠肾NRK-52E细胞损伤模型中发现,阿霉素可诱导肾小管上皮细胞的凋亡,活化其细胞外调节蛋白激酶1/2-NLRP3信号通路,导致NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 蛋白表达上调。

## 2.3 肝脏毒性机制

随着研究深入,发现肝脏亦是阿霉素毒性的另一关键靶器官。现有研究表明,阿霉素诱导的肝毒性机制尚未完全阐明,可能与氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等途径有关<sup>[41]</sup>,其对肝细胞NLRP3炎症小体的调控研究也较少。阿霉素主要在肝脏进行代谢,此过程会诱发肝细胞内质网应激产生大量活性氧,从而激活NLRP3炎症小体。El-Dessouki等<sup>[42]</sup>建立肝毒性大鼠模型发现,阿霉素通过诱发氧化应激导致肝功能损害,进而激活NLRP3炎症小体,使肝组织的TNF- $\alpha$ 和NLRP3蛋白表达的显著上调;Tan等<sup>[43]</sup>在阿霉素诱导的肝毒性小鼠模型中也观察到类似病理。

## 3 中药调控NLRP3炎症小体减轻阿霉素毒性的研究

鉴于NLRP3炎症小体在阿霉素所致心脏、肾、

肝等多器官损伤中扮演着核心枢纽角色,靶向干预该通路的过度激活已成为缓解其不良反应的关键策略。

## 3.1 减轻阿霉素心脏毒性

临床研究表明,阿霉素持续给药可导致心功能损害,主要表现为左心室射血分数显著降低、心律失常发生率升高,最终可能进展为不可逆的心力衰竭<sup>[44]</sup>。近年来,中药因其多组分、多靶点与整体调节的作用特点,在防治阿霉素心脏毒性方面展现出独特潜力并受到广泛关注<sup>[45]</sup>。进一步药理研究发现,有关中药可通过抑制NLRP3炎症小体及相关通路,发挥防治阿霉素心脏毒性的作用。

**3.1.1 中药复方** 刘东华等<sup>[34]</sup>研究发现由红参和毛冬青组成的复方暖心康具有解毒通络功效,该研究通过ig复方暖心康于阿霉素诱导的心脏毒性小鼠,可有效改善小鼠心脏功能,减轻心肌纤维化及氧化应激水平,降低中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)的形成,其机制之一是抑制NLRP3/HMGB1/IL-1 $\beta$ 信号通路。施佳君等<sup>[46]</sup>给予阿霉素诱导的扩张型心肌病小鼠冠心宁片,可改善小鼠心功能,增加心肌超声检测中室间隔收缩期厚度、输出量,增加心率,并显著降低心脏组织中NLRP3、ASC、Caspase-1、NF- $\kappa$ B、IL-1 $\beta$ 、IL-18蛋白水平;王芳婷<sup>[47]</sup>在强心安神方改善盐酸阿霉素诱导心衰大鼠的心衰症状中也观察到类似改善效果,该方不仅缓解心衰症状,还进一步降低了血清N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平。杨亚利<sup>[48]</sup>通过体内研究发现,苓桂术甘汤能减轻阿霉素诱导的心脏毒性小鼠的心肌损伤,降低其血清肌酸激酶(creatin kinase, CK)水平,并通过调控核因子E2相关因子2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)改善心肌组织线粒体功能;同时体外研究发现,苓桂术甘汤能够降低小鼠心肌HL-1细胞丙二醛水平,改善线粒体膜电位变化,并下调NLRP3、GSDMD、GSDMD-N的蛋白表达。张蕾<sup>[49]</sup>研究发现复心汤在阿霉素诱导的慢性心力衰竭小鼠模型和H9c2细胞损伤模型中均展现出显著的心肌保护作用。在慢性心力衰竭小鼠模型中,复心汤可减轻慢性心衰小鼠全身炎症反应,降低血清B型钠尿肽(B-type natriuretic peptide, BNP)水平,并下调心肌组织中NLRP3、ASC、Caspase-1的mRNA表达;在心肌细胞损伤模型中,复心汤可增加细胞活力,降低乳酸

脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 释放, 其保护机制之一是抑制 NLRP3 炎症小体的活化。Chen 等<sup>[50]</sup>在采用黄芪桂枝五物汤治疗阿霉素诱导的心脏毒性大鼠模型及 H9c2 细胞损伤模型也观察到类似保护作用, 该方不仅可降低血清 CK 水平, 改善 H9c2 细胞的线粒体结构, 还进一步抑制 NLRP3、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的蛋白表达。

基于多项研究证实, 中药复方在阿霉素诱导的心脏毒性模型中展现出明确的心肌保护作用。其中, 复方暖心康能通过抑制 NLRP3/HMGB1/IL-1 $\beta$  轴并减少 NETs 形成发挥作用; 苓桂术甘汤则侧重通过 Nrf2 通路改善线粒体功能, 并抑制 NLRP3 介导的焦亡; 而冠心宁片、强心安神方、复心汤及黄芪桂枝五物汤均能有效调控 NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$ /IL-18 信号轴; 其中, 复心汤与黄芪桂枝五物汤不仅能抑制 NLRP3 通路, 还兼具减轻氧化应激、改善线粒体结构和降低心肌损伤标志物。

**3.1.2 中药提取物** 玉米多糖是一种从玉米提取得到的一类天然多糖化合物, 夏晓培等<sup>[51]</sup>研究表明, 玉米多糖对阿霉素诱导的心肌损伤具有保护作用。在体内实验中, 玉米多糖可改善小鼠心肌组织病理结构, 降低血清天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、LDH 及 CK 的活性, 上调心肌组织中抗炎因子 IL-10 的表达; 在体外实验中, 玉米多糖能够显著提升 H9c2 细胞中抗氧化指标过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽与超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的活性, 同时降低炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的水平; 此外, 在体内体外实验中, 玉米多糖均被证实能够抑制 NLRP3 与 Cleaved Caspase-1 的蛋白表达。附子多糖是从中药附子中提取出的多糖类活性成分, Xiong 等<sup>[52]</sup>研究发现在阿霉素诱导的心脏毒性小鼠模型中, 附子多糖能改善心脏功能, 降低血清肌酸激酶同工酶 (creatinase-myocardial band, CK-MB) 活性和 NT-proBNP 水平, 并下调 NLRP3、ASC 等蛋白表达。玉米多糖与附子多糖均可通过抑制 NLRP3 炎症小体活化减轻阿霉素心脏毒性。二者在体内模型中均能显著下调 NLRP3、Caspase-1 等关键蛋白表达, 并减少 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等促炎因子释放, 从而改善心肌损伤标志物与心脏功能。

**3.1.3 中药单体成分** 中药有效成分可通过调控 NLRP3 炎症小体减轻阿霉素心脏毒性。金丝桃苷是贯叶连翘的主要黄酮醇苷成分, Wei 等<sup>[32]</sup>研究发现

金丝桃苷可通过抑制 NOX/活性氧/NLRP3 信号通路, 显著减轻阿霉素诱导的心脏毒性小鼠模型和原代心肌细胞模型中的心肌损伤, 使心脏毒性小鼠心电图得到改善、血清心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 和 LDH 水平明显降低, 同时增加原代心肌细胞活力, 减少细胞内活性氧生成, 并抑制 NLRP3 的表达。二氢杨梅素是一种从藤茶中提取的黄酮类化合物, 具有抗氧化<sup>[53]</sup>、抗炎<sup>[54]</sup>等作用, Sun 等<sup>[55]</sup>研究发现二氢杨梅素能使阿霉素诱导的心脏毒性大鼠的心肌结构与功能得到改善, 缓解左心室功能障碍, 并抑制心肌组织细胞凋亡, 其机制可能是激活沉默信息调节蛋白 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 通路进而抑制 NLRP3 炎症小体激活。木犀草苷是金银花中的关键黄酮苷类成分, 具有调节炎症、细胞焦亡等潜在的生物学功能, Zou 等<sup>[56]</sup>研究发现木犀草苷能改善阿霉素诱导的心脏毒性小鼠心脏功能, 降低血清 LDH、CK-MB 水平, 其作用机制可能与激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) /SIRT3/Nrf2 通路有关, 并下调心肌组织中 NLRP3、Caspase-1 和 GSDMD 的 mRNA 表达, 从而阻断心肌细胞焦亡进程。和厚朴酚是从木兰属植物中提取的一种木质素类化合物, 熊凤梅等<sup>[57]</sup>在阿霉素诱导的 H9c2 细胞损伤模型中发现和厚朴酚可通过与木犀草苷相同的机制发挥心脏保护作用。另外, Huang 等<sup>[58]</sup>在阿霉素诱导的 H9c2 细胞衰老模型中发现, 和厚朴酚能通过下调 TXNIP 表达抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 从而保护心肌细胞。黄芩甲苷是一种从黄芪中提取的重要成分, 陈学恒<sup>[59]</sup>研究发现在阿霉素诱导的小鼠心功能障碍模型中, 黄芩甲苷可通过激活 Nrf2/血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路, 抑制 NLRP3 炎症小体的组装与活化, 阻断 Caspase-1 依赖的介导的焦亡, 进而降低 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达而对抗心肌损伤, 另外它还可提高 SOD、谷胱甘肽水平、减少丙二醛含量来减轻氧化损伤; 孟润祺<sup>[60]</sup>的研究也进一步证明, 黄芩甲苷通过抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡减轻阿霉素诱导的心肌细胞损伤。鼠尾草酸是一种在迷迭香中发现的二萜类化合物, Hu 等<sup>[61]</sup>通过体内研究发现, 该成分具有与黄芪甲苷相似的心脏保护作用, 也可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路抑制 NLRP3 炎症小体的活化, 并显著降低原代心肌细胞中 LDH、CK-MB 和 cTnT 水

平。科罗素酸作为从山楂果和枇杷叶中提取出的五环三萜类化合物,具有抗炎和抗氧化活性,郭珊珊等<sup>[62]</sup>研究发现在阿霉素诱导的 H9c2 细胞损伤模型中,经不同剂量科罗素酸干预后发现,科罗素酸能显著增强细胞活力,减少细胞内活性氧生成,降低 LDH 释放水平,并降低 NLRP3、ASC、Caspase-1 等焦亡相关蛋白水平。欧前胡素是一种由当归提取的呋喃香豆素类活性成分,具有抗癌、抗炎、抗氧化、心脏保护和神经保护等作用<sup>[63]</sup>,Zhang 等<sup>[64]</sup>研究发现欧前胡素对阿霉素诱导的心脏毒性小鼠有心脏保护作用,可降低心脏毒性小鼠的心脏指数、减轻心脏组织病理学变化,降低血清 LDH、AST 和 CK-MB 水平,其机制之一是靶向抑制 NLRP3 炎症小体的活化,显著下调 GSDMD、ASC 等焦亡关键蛋白及 *IL-1 $\beta$* 、*IL-18* 等炎症因子的 mRNA 表达。藁苯内酯是当归、川芎等中药的关键活性成分之一,孙嘉<sup>[65]</sup>研究发现,在阿霉素诱导的心脏毒性小鼠模型及 H9c2 细胞损伤模型中,藁苯内酯可显著改善心脏功能,具体表现为提高心脏毒性小鼠心脏射血分数与短轴缩短率、降低心脏质量指数,减少细胞内活性氧含量,抑制细胞内 NLRP3 蛋白表达,并降低 Caspase-1/7-氨基放线菌素 D 双阳性心肌细胞比例。丁苯酞是一种从芹菜籽提取的天然活性成分,蓝永锋等<sup>[66]</sup>研究发现丁苯酞能改善阿霉素诱导的心肌损伤小鼠的心功能及相关生化指标,增强心肌细胞活力,机制之一是显著抑制 NLRP3 炎症小体的活化。白藜芦醇主要来源于虎杖、何首乌和葡萄皮等植物,具有抗氧化、抗衰老、抗炎等作用。Maayah 等<sup>[67]</sup>研究表明白藜芦醇能改善小鼠阿霉素诱导的心脏损伤和迟发性高血压诱导的心肌病,具体表现为减轻心脏间质和血管周围纤维化,降低血清 *IL-1 $\beta$* 、*IL-1 $\alpha$*  和 *IL-18* 的含量,减少心脏组织 *NLRP3* 与 *IL-18* 的 mRNA 转录水平。姜黄素是从姜黄根茎中提取的天然多酚类活性成分,王玲娥<sup>[68]</sup>研究发现在阿霉素诱导的心脏毒性小鼠模型中,给予不同浓度姜黄素干预可明显改善心肌组织病理结构,降低血清 CK、AST 及 LDH 活性,并下调心肌组织中 B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma-2-associated X protein, Bax)、NLRP3、Caspase-1、*IL-18* 和 Beclin-1 的蛋白表达,其机制可能与调控 NLRP3 炎症小体通路有关。红景天苷是红景天中最重要的苯乙醇苷类活性成分之一,陈鹏等<sup>[69]</sup>研究发现在阿霉素诱导的心脏毒性小鼠模

型中,红景天苷能够缓解阿霉素所致的心脏萎缩和心功能损伤,降低心肌组织中线粒体丙二醛相对含量和活性氧水平,并下调 *IL-1 $\beta$* 、NLRP3 及 Caspase-1 p20 蛋白的相对表达量;在 H9c2 细胞损伤模型中,红景天苷可增强 H9c2 细胞活力,并上调细胞内成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF2) 的表达。此外还有研究发现西那罗昔、 $\alpha$ -红没药醇等中药成分<sup>[70-71]</sup>也可抑制 NLRP3 炎症小体介导的心肌细胞焦亡来改善阿霉素诱导的心脏毒性。

上述研究证实,中药单体成分能通过靶向 NLRP3 炎症小体在防治阿霉素所致心脏毒性方面具有良好作用。金丝桃苷、科罗素酸等间接或直接抑制活性氧的生成,阻断 NLRP3 的激活信号;二氢杨梅素则通过激活 SIRT1 通路来间接抑制 NLRP3;黄芩甲苷、鼠尾草酸可共同激活 Nrf2/HO-1 这一核心抗氧化通路,同时兼顾活性氧清除与 NLRP3 炎症小体抑制;木犀草苷和厚朴酚可通过激活 AMPK/Nrf2 信号抑制 NLRP3;白藜芦醇、和厚朴酚被发现可通过下调 TXNIP 来抑制 NLRP3 的激活;红景天苷在抑制 NLRP3 的同时,还能上调具有心脏保护作用的内源性蛋白 FGF2。综上,这些成分从氧化应激、上游调控蛋白、炎症小体组装及下游焦亡效应等层面发挥作用,充分体现了中药多通路、多靶点整合调控的独特优势与巨大潜力。

### 3.2 减轻阿霉素肾毒性

阿霉素作为一种广泛使用的抗癌药物,其主要经肾脏代谢,代谢过程中产生的活性氧可诱导氧化应激反应,导致足细胞损伤。这种损伤进一步触发肾小球基底膜结构破坏、足细胞脱落,并伴随肾小球硬化。同时,持续的氧化应激可激活炎症通路,促进肾小管间质炎症浸润及纤维化进程,最终导致进行性肾功能障碍<sup>[72]</sup>。近年来发现,人和小鼠肾脏组织中的足细胞<sup>[73]</sup>及肾小管上皮细胞<sup>[74]</sup>等能表达 NLRP3 炎症小体。NLRP3 炎症小体通过增强肾脏免疫细胞及非免疫细胞的炎症反应,在肾脏疾病进展中发挥关键作用。中药对阿霉素诱导的肾脏损伤也有保护作用,除抗炎、抗氧化损伤等机制外,亦可通过调控肾脏组织中 NLRP3 炎症小体的活化发挥保护作用。

**3.2.1 中药复方** 在阿霉素肾病 (adriamycin nephropathy, AN) 中,足细胞死亡是核心病理环节,李昱熹<sup>[75]</sup>通过建立阿霉素诱导的肾损伤大鼠模型和小鼠肾足 MPC5 细胞损伤模型证实,糖肾方可显

著改善 AN 大鼠肾脏病理表现, 包括减轻肾间质炎症细胞浸润与纤维化程度, 并下调肾组织中 Bax、NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  蛋白表达; 在体外 MPC5 细胞实验中, 糖肾方能降低足细胞凋亡率和焦亡率, 并抑制 Bax、NLRP3、GSDMD 的蛋白表达; 刘慧丹等<sup>[76]</sup>研究发现在阿霉素诱导的 AN 大鼠模型中, 2 种利水经方 (越婢汤及真武汤) 均可改善肾脏病理损伤, 提高血清白蛋白水平, 并降低肾组织中 NLRP3、IL-1 $\beta$  蛋白表达, 其机制可能与下调肾组织 NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$  通路的表达、抑制炎症反应, 从而延缓肾病进展有关。王嘉文等<sup>[77]</sup>研究发现采用补肾活血祛风复方联合泼尼松治疗可显著降低阿霉素诱导的 AN 大鼠的尿蛋白水平及肾组织 NLRP3 表达, 从而减轻肾脏病理损伤。

综上, 在 AN 模型中, 糖肾方、越婢汤、真武汤及补肾活血祛风复方等中药制剂均能通过靶向 NLRP3 炎症小体通路发挥肾脏保护作用。糖肾方在体内体外模型中均能抑制 Bax、NLRP3、GSDMD 等蛋白表达, 同步减轻凋亡与焦亡; 越婢汤与真武汤通过下调 NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$  通路改善肾脏炎症与纤维化; 补肾活血祛风复方联合泼尼松则显著降低尿蛋白及肾组织 NLRP3 表达, 多途径延缓 AN 病理进程。

**3.2.2 中药提取物** 黄葵总黄酮是从黄蜀葵花冠中提取的一类黄酮类化合物的总称, 李蔚等<sup>[78]</sup>通过体内研究发现, 黄葵总黄酮能显著减轻阿霉素诱导的肾损伤, 表现为尿蛋白水平降低、肾小管刷状缘结构修复及肾间质炎症细胞浸润减少, 并抑制肾小管上皮细胞中 NLRP3 的过度表达; 体外实验进一步证实, 黄葵总黄酮可有效减轻细胞损伤, 并下调 NLRP3 及 Caspase-1 的蛋白表达。张宇涵等<sup>[79]</sup>通过将麻黄拆分为麻黄组、生物碱组、非生物碱组、多糖组及麻黄水煎液组, 探究其对阿霉素诱导肾水肿的作用机制。研究结果显示, 各干预组能显著降低模型大鼠血清肌酐和尿素氮水平; 除非生物碱组外均能抑制肾组织活性氧水平, 并下调凋亡相关蛋白 Caspase-3 及 NLRP3 炎症小体的表达。上述结果表明, 黄葵总黄酮与麻黄及其多种组分均被证实可减轻阿霉素诱导的肾损伤, 表现为降低尿蛋白、肌酐和尿素氮, 修复肾小管结构, 其作用与抑制 NLRP3 蛋白有关。

**3.2.3 中药单体成分** 芹菜素是一种广泛存在于果蔬草药中的天然黄酮类化合物, Wu 等<sup>[80]</sup>研究发

现, 芹菜素在阿霉素诱导的 AN 小鼠模型中展现出显著的肾脏保护作用, 具体表现为降低肾脏组织中丙二醛含量及细胞内活性氧水平, 有效缓解阿霉素引发的氧化应激损伤, 同时芹菜素可显著抑制 NLRP3 炎症小体的活化, 并下调 Caspase-1 及下游炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达。紫檀芪是一种天然的二苯乙烯类化合物, 主要从蓝莓果皮和紫檀属植物心材中提取得到的, 张之琦<sup>[81]</sup>研究发现在阿霉素诱导的肾损伤小鼠模型中, 紫檀芪可改善阿霉素所致的肾小球萎缩与结构变形, 增强谷胱甘肽过氧化物酶、SOD 和 CAT 活性, 并抑制 IL-6、IL-18、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 NLRP3 等炎症因子的表达, 从而有效减轻阿霉素引发的肾脏炎症反应。甜菜碱是一种具有重要生理功能的天然含氮化合物, 其抗氧化和抗炎特性可以预防多种疾病的发作。Patel 等<sup>[82]</sup>研究发现, 在阿霉素诱导的肾毒性大鼠模型中, 甜菜碱干预可显著抑制 Nrf2/HO-1 通路的过度激活, 并下调炎症基因及纤维化相关基因表达, 从而通过减轻炎症与纤维化反应、增强抗氧化能力, 发挥对阿霉素所致肾损伤保护作用。

综上, 中药单体成分可通过调控 NLRP3 炎症小体通路有效改善阿霉素诱导的肾毒性。芹菜素通过抗氧化、抑制 NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$  轴发挥保护作用; 紫檀芪增强抗氧化酶活性并抑制 NLRP3 及多种炎症因子表达; 甜菜碱则调控 Nrf2/HO-1 通路, 同步抑制炎症与纤维化基因, 多途径减轻肾损伤。

### 3.3 减轻阿霉素肝毒性

虽然阿霉素在肝脏中可被代谢为无活性产物排出体外, 但这一代谢过程也可能产生毒性中间体, 对肝脏造成损伤。红景天苷是红景天属药用植物的核心活性成分之一, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等<sup>[83]</sup>药理作用, Wang 等<sup>[84]</sup>研究表明红景天苷能显著抑制阿霉素诱导的肝毒性小鼠的肝组织中 NLRP3、GSDMD-N 和 IL-1 $\beta$  等焦亡相关蛋白的表达, 下调血清中丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、AST 和 LDH 水平, 从而发挥肝脏保护作用。张俐涵<sup>[85]</sup>研究发现紫檀芪对阿霉素诱导的肝损伤小鼠具有显著的保护作用, 可改善肝脏组织病理状态, 降低血清 ALT、AST 及 ALP 水平, 并下调 GSDMD-N、cleaved Caspase-1 和 NLRP3 的蛋白表达。此外, Tan 等<sup>[43]</sup>进一步证实了紫檀芪对阿霉素所致肝损伤的保护作用。研究发现, 在体内实验中, 紫檀芪可显著改善阿霉素诱导

的肝毒性小鼠肝脏组织病理学损伤,并下调 *NLRP3* 及 *IL-1 $\beta$*  等炎症因子的 mRNA 表达;在体外实验中,紫檀芪通过上调硫氧还蛋白-1 表达,降低细胞内活性氧水平,并抑制 *NLRP3*、*IL-1 $\beta$*  和 *IL-18* 的蛋白表达,从而有效保护人肝癌 HepG2 细胞免受阿霉素诱导的凋亡。可见,红景天苷与紫檀芪对阿霉素诱导的肝损伤均表现出显著保护作用。二者能有效降低血清 ALT、AST 等肝酶水平,改善肝脏组织病理状态。其作用机制与抑制 *NLRP3* 炎症小体、减轻氧化应激等密切相关。

#### 4 结语与展望

*NLRP3* 炎症小体是阿霉素诱导不同靶器官毒性的共同参与靶点之一。阿霉素的肝脏毒性是其临床应用的主要限制因素,可导致不可逆的心肌损伤甚至心力衰竭。临床主要采取限制累积剂量(通常不超过 450~550 mg/m<sup>2</sup>)、对症使用化学药和联合中药治疗的策略来防治其不良反应。暖心康、冠心宁片、黄芪甲苷等中药复方和成分能够通过靶向抑制 *NLRP3* 炎症小体的过度激活来减轻阿霉素的肝脏毒性;糖肾方、芹菜素、紫檀芪等中药复方和成分能够阻断 *NLRP3* 炎症小体活化以降低炎症反应,从而减轻阿霉素诱导的肾毒性;红景天苷、紫檀芪可通过调控 *NLRP3* 炎症小体信号通路抑制细胞焦亡和通过抗氧化应激缓解阿霉素的肝毒性。此外,基于阿霉素的抗肿瘤应用中已不断出现肿瘤细胞耐药性<sup>[86]</sup>而受限的现状,近年研究发现,靶向 *NLRP3* 炎症小体可逆转乳腺癌<sup>[87-88]</sup>等肿瘤对阿霉素的耐药性,为解决阿霉素化疗耐药提供了新思路。

综上,*NLRP3* 在阿霉素诱导的多器官毒性和抗肿瘤耐药性中均发挥重要作用,是防治阿霉素毒性和解决肿瘤细胞耐药性的重要潜在靶点;而中药多靶点、多途径的作用特点,可同时对抗阿霉素对不同靶器官的 *NLRP3* 炎症小体的调控,可能是中药与多柔比星等蒽环类化疗药协同用药治疗肿瘤时发挥“增效减毒”疗效的分子机制之一。然而,当前的研究存在不足,阿霉素对不同靶器官的毒性分子机制尚未完全揭示,不同中药调控 *NLRP3* 信号通路防治阿霉素的不同靶器官毒性的具体物质基础和作用靶点多环节互作网络亦不明确。从临床需求出发,今后应加强机制研究,进一步揭示 *NLRP3* 在上述不同阿霉素效应中的具体机制,并针对发现的潜在中药和活性成分,采用计算化学、人工智能、网络药理学、组学、替代毒理学等手段与

方法,进一步明确中药作用靶点与原理,阐明中西药协同作用机制,并结合新型递药系统等制剂制药技术,进行防治阿霉素毒性的创新中药开发,最终实现阿霉素在临床应用中的疗效最大化与毒性最小化的双重目标。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 张淼,谭楠楠,姜泽丰,等. 中药防治阿霉素心脏毒性的机制研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(3): 322-324.
- [2] Sritharan S, Sivalingam N. A comprehensive review on time-tested anticancer drug doxorubicin [J]. *Life Sci*, 2021, 278: 119527.
- [3] Pugazhendhi A, Edison T N J I, Velmurugan B K, et al. Toxicity of doxorubicin (Dox) to different experimental organ systems [J]. *Life Sci*, 2018, 200: 26-30.
- [4] 贺升升,李爱平,张王宁,等. 阿霉素肾病模型及其病理机制研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(22): 5426-5434.
- [5] Rawat P S, Jaiswal A, Khurana A, et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111708.
- [6] Kabel A M. Zinc/allogliptin combination attenuates testicular toxicity induced by doxorubicin in rats: Role of oxidative stress, apoptosis and TGF- $\beta$ 1/NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 439-449.
- [7] Zahid A, Li B F, Kombe A J K, et al. Pharmacological inhibitors of the *NLRP3* inflammasome [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2538.
- [8] 刘双慧,张衍坤,赵毅,等. 基于 *NLRP3*/Caspase-1/GSDMD 通路探讨木犀草素对 LPS/ATP 诱导的细胞焦亡的保护机制 [J]. 中草药, 2025, 56(6): 1989-1998.
- [9] Coll R C, Schroder K. Inflammasome components as new therapeutic targets in inflammatory disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2025, 25(1): 22-41.
- [10] 梁国庆,夏冉,王银燕,等. 基于 *NLRP3*/Caspase-1 信号通路探讨参芪健心方对慢性心力衰竭模型大鼠心肌细胞焦亡的影响 [J]. 中医杂志, 2024, 65(1): 94-102.
- [11] 张书文,崔佳乐,邱春辉,等. 基于 *NLRP3*/Caspase-1/GSDMD 通路探讨阿霉素纳米凝胶载药对 H<sub>22</sub> 肝癌荷瘤小鼠的作用机制 [J]. 中国实验诊断学, 2025, 29(1): 74-78.
- [12] 邹翔,孙雨恒,刘凯丽,等. 白屈菜碱-延胡索乙素联合阿霉素通过 *NLRP3*/Caspase-1 途径协同诱导人乳腺癌 MCF-7/ADR 细胞焦亡作用机制 [J]. 中草药, 2025, 56(4): 1234-1243.

- [13] Chen Y, Xu M, Liu X M, *et al.* Mechanistic study of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction amelioration of doxorubicin-induced cardiotoxicity by reducing oxidative stress and inhibiting cellular pyroptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116653.
- [14] Hao W, Shi Y Y, Qin Y N, *et al.* Cardioprotective effect of Chinese herbal medicine for anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer patients: A Meta-analysis of prospective studies [J]. *Medicine*, 2022, 101(30): e29691.
- [15] Wan P, Zhang Q, Liu W Y, *et al.* Cullin1 binds and promotes NLRP3 ubiquitination to repress systematic inflammasome activation [J]. *FASEB J*, 2019, 33(4): 5793-5807.
- [16] Kodi T, Sankhe R, Gopinathan A, *et al.* New insights on NLRP3 inflammasome: Mechanisms of activation, inhibition, and epigenetic regulation [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2024, 19(1): 7.
- [17] Mangan M S J, Olhava E J, Roush W R, *et al.* Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(9): 688.
- [18] 梁甜, 周琳, 周晓玲. NLRP3 炎症小体介导的肝纤维化炎症反应及激活机制研究进展 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2024, 40(6): 636-639.
- [19] 胡靖, 刘悦, 赵彬, 等. NLRP3 炎症小体在早发性卵巢功能不全中的作用及中药单体、提取物、复方及中医干预研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2026, 42(1): 133-141.
- [20] 崔馨予, 康惠琴, 贺佩鑫, 等. 中医药干预 NOD 样受体蛋白 3 炎症小体治疗类风湿关节炎的研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2025, 36(7): 1321-1330.
- [21] Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasome in cardiac inflammation and remodeling after myocardial infarction [J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(4): 518-523.
- [22] Dinarello C A. How interleukin-1 $\beta$  induces gouty arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(11): 3140-3144.
- [23] Zhan X Y, Li Q, Xu G, *et al.* The mechanism of NLRP3 inflammasome activation and its pharmacological inhibitors [J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1109938.
- [24] Katsnelson M A, Rucker L G, Russo H M, *et al.* K<sup>+</sup> efflux agonists induce NLRP3 inflammasome activation independently of Ca<sup>2+</sup> signaling [J]. *J Immunol*, 2015, 194(8): 3937-3952.
- [25] Zou G L, Tang Y L, Yang J, *et al.* Signal-induced NLRP3 phase separation initiates inflammasome activation [J]. *Cell Res*, 2025, 35(6): 437-452.
- [26] Boršić E, Ramuta T Ž, Orehek S, *et al.* Clustering of NLRP3 induced by membrane or protein scaffolds promotes inflammasome assembly [J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 4887.
- [27] 王天宝. 迷迭香酸缓解丙烯酰胺诱导的小鼠神经毒性及其内在机制 [D]. 南宁: 广西大学, 2025.
- [28] 罗子欣. 川芎嗪通过上调 AMPK $\alpha$ 1 并激活细胞自噬抑制细胞焦亡以减轻顺铂肾毒性 [D]. 南昌: 南昌大学, 2024.
- [29] 袁欣颖. NLRP3 通过调控肝细胞焦亡在对乙酰氨基酚所致小鼠急性肝损伤的作用研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2024.
- [30] Zhang J P, Cui L J, Han X, *et al.* Protective effects of tannic acid on acute doxorubicin-induced cardiotoxicity: Involvement of suppression in oxidative stress, inflammation, and apoptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 1253-1260.
- [31] Chen T, Shen H M, Deng Z Y, *et al.* A herbal formula, SYKT, reverses doxorubicin-induced myelosuppression and cardiotoxicity by inhibiting ROS-mediated apoptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4): 2057-2066.
- [32] Wei S S, Ma W J, Jiang C H, *et al.* Hyperoside prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting NOXs/ROS/NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(9): 4196-4209.
- [33] Zhang W, Shi C, Yao Z Y, *et al.* Bardoxolone methyl attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting the TXNIP-NLRP3 pathway through Nrf2 activation [J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(4): 1936-1950.
- [34] 刘东华, 李姿儒, 李思静, 等. 暖心康调控 NLRP3/DAMPs 信号通路抑制中性粒细胞胞外陷阱网改善阿霉素心肌损伤的作用及机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(23): 40-50.
- [35] Sun Z Z, Fang C F, Xu S S, *et al.* SIRT3 attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting NLRP3 inflammasome via autophagy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 207: 115354.
- [36] Yin J S, You Y Y, Mao J C, *et al.* NLRP3 inflammasome regulates doxorubicin-induced cardiotoxicity by modulating the abundance of gut microbiota [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2025, 502: 117455.
- [37] Kim D R, Lee S Y, Kim J S, *et al.* Ameliorating effect of gemigliptin on renal injury in murine adriamycin-induced nephropathy [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7275109.
- [38] 梁国强, 倪道磊, 周岚, 等. 基于线粒体自噬途径探讨黄芪甲苷对阿霉素肾病大鼠的肾保护作用 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(9): 35-39.
- [39] 郑鹏飞. 真武汤对慢性肾脏病肾阳虚证大鼠肾脏保护及 HIF-1 $\alpha$ /NLRP3/GSDMD 通路影响的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
- [40] 李蔚. 黄蜀葵花制剂调控 ERK1/2-NLRP3 炎症小体保

- 护肾小管上皮细胞机理研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [41] Prasanna P L, Renu K, Valsala Gopalakrishnan A. New molecular and biochemical insights of doxorubicin-induced hepatotoxicity [J]. *Life Sci*, 2020, 250: 117599.
- [42] El-Dessouki A M, Yousef E H, Raslan N A, *et al.* Febuxostat protects from doxorubicin induced hepatotoxicity in rats via regulation of NF- $\kappa$ B p65/NLRP3 inflammasome and SIRT-1/AMPK pathways [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(8): 10125-10137.
- [43] Tan S Q, Bai J, Xu M X, *et al.* Thioredoxin-1 activation by pterostilbene protects against doxorubicin-induced hepatotoxicity via inhibiting the NLRP3 inflammasome [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 841330.
- [44] Zhu M X, Chen Y B, Cheng L T, *et al.* Calsyntenin-1 promotes doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy in rats [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, 38(2): 237-252.
- [45] 班纪芳, 王卓溪, 燕春裕, 等. 中药有效成分调控阿霉素心脏毒性相关信号通路的研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2025, 34(5): 708-714.
- [46] 施佳君, 杨钦钦, 富丹婷, 等. 冠心宁片抑制 NLRP3/ASC/Caspase-1 通路改善阿霉素诱导的扩张型心肌病大鼠心肌细胞焦亡 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(3): 337-346.
- [47] 王芳婷. 基于 NLRP3/Caspase-1 通路探讨强心安神方对 CHF 大鼠的保护作用机制 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [48] 杨亚利. 基于 cGAS/STING 信号通路研究苓桂术甘汤抑制心肌细胞焦亡防治阿霉素心脏毒性的作用机制 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024.
- [49] 张蕾. 基于 NLRP3 炎症小体介导的心肌细胞焦亡探讨复心汤对慢性心力衰竭的作用及机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [50] Chen Y, Xu M, Liu X M, *et al.* Mechanistic study of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction amelioration of doxorubicin-induced cardiotoxicity by reducing oxidative stress and inhibiting cellular pyroptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116653.
- [51] 夏晓培, 马广礼, 赵静, 等. 玉米多糖对阿霉素诱导心肌炎症损伤的改善作用及机制研究 [J]. 中国食品添加剂, 2024, 35(10): 172-178.
- [52] Xiong F, Pu L, Wang D B, *et al.* Investigation of polysaccharide from *Radix Aconiti Lateralis Preparata* (Fuzi) cardio protective effect on doxorubicin-induced chronic cardiotoxicity [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2024, 76(4): 391-404.
- [53] Zhang X Y, Wang L F, Peng L Z, *et al.* Dihyromyricetin protects HUVECs of oxidative damage induced by sodium nitroprusside through activating PI3K/Akt/FoxO3a signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(7): 4829-4838.
- [54] Sun Y, Liu S S, Yang S W, *et al.* Mechanism of dihyromyricetin on inflammatory diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 794563.
- [55] Sun Z Z, Lu W Q, Lin N, *et al.* Dihyromyricetin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting NLRP3 inflammasome through activation of SIRT1 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 175: 113888.
- [56] Zou H, Zhang M Y, Yang X, *et al.* Cynaroside regulates the AMPK/SIRT3/Nrf2 pathway to inhibit doxorubicin-induced cardiomyocyte pyroptosis [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2024, 25(9): 756-772.
- [57] 熊凤梅, 刘瑞萍, 李洋, 等. 和厚朴酚可体外减轻阿霉素诱导的心肌毒性: 基于激活 AMPK/Nrf2 信号通路抑制细胞焦亡 [J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(8): 1205-1211.
- [58] Huang P P, Fu J, Liu L H, *et al.* Honokiol antagonizes doxorubicin-induced cardiomyocyte senescence by inhibiting TXNIP-mediated NLRP3 inflammasome activation [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(1): 186-194.
- [59] 陈学恒. 黄芪甲苷通过激活 Nrf-2/HO-1 通路抑制 NLRP3 炎症小体介导的焦亡减轻阿霉素诱导的心功能障碍 [D]. 济宁: 济宁医学院, 2023.
- [60] 孟润祺. 黄芪甲苷通过抑制 NLRP3 炎症小体介导的焦亡保护阿霉素诱导的心肌细胞损伤作用及其机制研究 [D]. 济宁: 济宁医学院, 2023.
- [61] Hu S, Liu B L, Yang M Q, *et al.* Carnosic acid protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity through enhancing the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Food Funct*, 2023, 14(8): 3849-3862.
- [62] 郭珊珊, 贾享, 贺武斌, 等. 科罗素酸抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡减轻阿霉素诱导的心肌细胞损伤 [J]. 中药药理与临床, 2025, 41(3): 48-53.
- [63] Deng M, Xie L, Zhong L, *et al.* Imperatorin: A review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 879: 173124.
- [64] Zhang H, Ding X Y, Qiu Y M, *et al.* Preventive effect of imperatorin against doxorubicin-induced cardiotoxicity through suppression of NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Nat Med*, 2025, 79(1): 95-106.
- [65] 孙嘉. 藜本内酯对阿霉素所致心肌损伤的保护作用 [D]. 广州: 广东药科大学, 2022.
- [66] 蓝永锋, 刘冰, 曾诚. 丁苯肽对阿霉素诱导心肌损伤的保护作用 [J]. 广东药科大学学报, 2022, 38(1): 90-96.
- [67] Maayah Z H, Alam A S, Takahara S, *et al.* Resveratrol

- reduces cardiac NLRP3-inflammasome activation and systemic inflammation to lessen doxorubicin-induced cardiotoxicity in juvenile mice [J]. *FEBS Lett*, 2021, 595(12): 1681-1695.
- [68] 王玲娥. 姜黄素对阿霉素心脏毒性小鼠的保护作用 [D]. 咸宁: 湖北科技学院, 2021.
- [69] 陈鹏, 刘石琳, 朱小蕾, 等. 基于 FGF2 表达探讨红景天苷对阿霉素诱导的心脏毒性的保护作用及对 NLRP3 炎症小体的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2024, 33(13): 1794-1800.
- [70] Shackebaei D, Yari K, Rahimi N, *et al.* Targeting the NLRP3 by natural compounds: Therapeutic strategies to mitigate doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2025, 83(3): 2779-2791.
- [71] Zhao X P, Duan L, Zhao Q R, *et al.* NLRP3 inflammasome as a therapeutic target in doxorubicin-induced cardiotoxicity: Role of phytochemicals [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1567312.
- [72] 李吉镇. 小檗碱对阿霉素肾病大鼠的肾脏保护作用及机制研究 [D]. 济宁: 济宁医学院, 2021.
- [73] Li G B, Kidd J, Li P L. Podocyte lysosome dysfunction in chronic glomerular diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1559.
- [74] Ma Q, Xu M Y, Jing X, *et al.* Honokiol suppresses the aberrant interactions between renal resident macrophages and tubular epithelial cells in lupus nephritis through the NLRP3/IL-33/ST2 axis [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3): 174.
- [75] 李昱熹. 糖肾方通过调节足细胞程序性死亡减轻阿霉素肾损伤 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2024.
- [76] 刘慧丹, 宋纯东, 宋丹, 等. 基于 NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$  炎症通路探讨越婢汤和真武汤对阿霉素肾病大鼠的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(3): 357-361.
- [77] 王嘉文, 屈凯, 詹华奎, 等. 补肾活血祛风复方对阿霉素肾病大鼠肾组织 NLRP3 水平的干预研究 [J]. *四川中医*, 2023, 41(6): 59-62.
- [78] 李蔚, 孙伟, 高坤, 等. 黄葵总黄酮抑制 ROS-NLRP3 信号转导减轻阿霉素肾损伤 [A] // 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会 2018 年学术年会论文摘要汇编 [C]. 重庆: 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会 2018 年学术年会, 2018: 359.
- [79] 张宇涵, 徐瑞齐, 曾梦楠, 等. 麻黄拆分组对风水水肿大鼠的干预机制研究 [J]. *中药材*, 2023, 46(6): 1507-1512.
- [80] Wu Q J, Li W, Zhao J, *et al.* Apigenin ameliorates doxorubicin-induced renal injury via inhibition of oxidative stress and inflammation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111308.
- [81] 张之琦. 紫檀芪对阿霉素诱导肾脏损伤的保护作用研究 [D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2023.
- [82] Patel D, Yadav P, Singh S K, *et al.* Betaine alleviates doxorubicin-induced nephrotoxicity by preventing oxidative insults, inflammation, and fibrosis through the modulation of Nrf2/HO-1/NLRP3 and TGF- $\beta$  expression [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(1): e23559.
- [83] Tian X, Huang Y, Zhang X F, *et al.* Salidroside attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via AMPK-induced suppression of endoplasmic reticulum stress and mitochondrial fission [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 448: 116093.
- [84] Wang N, Gao Z S, Zhan H H, *et al.* Salidroside alleviates doxorubicin-induced hepatotoxicity via Sestrin2/AMPK-mediated pyroptotic inhibition [J]. *Food Chem Toxicol*, 2025, 199: 115335.
- [85] 张俐涵. 紫檀芪对阿霉素诱导肝损伤的保护作用研究 [D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2023.
- [86] Mattioli R, Ilari A, Colotti B, *et al.* Doxorubicin and other anthracyclines in cancers: Activity, chemoresistance and its overcoming [J]. *Mol Aspects Med*, 2023, 93: 101205.
- [87] Maayah Z H, Takahara S, Dyck J R B. The beneficial effects of reducing NLRP3 inflammasome activation in the cardiotoxicity and the anti-cancer effects of doxorubicin [J]. *Arch Toxicol*, 2021, 95(1): 1-9.
- [88] 卞娇娇. DNAJB4 增强乳腺癌对阿霉素的敏感性作用及其机制研究 [D]. 南充: 川北医学院, 2023.

[责任编辑 赵慧亮]