

黄思华,周哲屹,王硕,等. 基于NLRP3炎症小体的多发性硬化症病理机制研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(8): 158-167.

Huang SH, Zhou ZY, Wang S, et al. Research advances in the role of NLRP3 inflammasome in the pathological mechanisms of multiple sclerosis: a review [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(8): 158-167.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.08.015

基于NLRP3炎症小体的多发性硬化症病理机制研究进展

黄思华^{1,2}, 周哲屹^{2*}, 王硕^{1,2}, 钟俊伟^{1,2}, 晏洪恩^{1,2}

(1 广西中医药大学, 南宁 530000; 2. 广西中医药大学第三附属医院(柳州市中医医院)神经内科, 广西柳州 545002)

【摘要】 多发性硬化症(MS)的核心特性在于中枢神经系统的炎症性脱髓鞘变化,属于一种自我免疫性的病症,其显著的症状包括在大脑、视神经及脊髓内的髓鞘遭受破裂,并且轴突也会受到影响。目前疾病产生的原因及机理尚不明确,在遗传和环境因素的共同影响下,多种因素相互作用,可能通过自身免疫机制引发疾病。最新研究提示NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3),即NLRP3炎症小体,它的异常激活可能影响MS的发病。鉴于此,笔者通过查阅近十年的相关文献,综述了NLRP3的相关机制以及激活过程、NLRP3与MS间存在的联系,以期对MS的发生发展、相关治疗及作用机制的深入研究提供参考。

【关键词】 多发性硬化症;NLRP3;药物治疗;实验性自身免疫性脑脊髓炎

【中图分类号】 R744.5⁺;R392.11;R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2025)08-0158-10

Research advances in the role of NLRP3 inflammasome in the pathological mechanisms of multiple sclerosis: a review

HUANG Sihua^{1,2}, ZHOU Zheyi^{2*}, WANG Shuo^{1,2}, ZHONG Junwei^{1,2}, YAN Hongen^{1,2}

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China. 2. Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine (Liuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine), Liuzhou 545002)

【Abstract】 Multiple sclerosis (MS) is a complex autoimmune disorder characterized by inflammatory demyelination in the central nervous system. Prominent symptoms include damage to myelin sheaths in the brain, optic nerve, and spinal cord, as well as axonal dysfunction; however, the exact causes and mechanisms of MS remain unclear. Genetic and environmental factors are thought to interact via autoimmune mechanisms, potentially triggering the disease. Recent studies suggest that abnormal activation of the NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3) inflammasome may play a critical role in the pathogenesis of MS. In this context, this review summarizes the molecular mechanisms underlying NLRP3 activation and its connection to MS, considering relevant literature from the past decade. The findings aim to provide insights into the progression of MS and to identify potential therapeutic strategies by elucidating the underlying mechanisms.

【基金项目】 国家自然科学基金(82060905);广西自然科学基金(2023GXNSFAA026431);柳州市“个十百”人才计划。

【作者简介】 黄思华(1999—),男,在读硕士研究生,研究方向:中医脑病临床及基础研究。E-mail:hsihua0723@163.com

【通信作者】 周哲屹(1983—),女,博士,主任医师,研究方向:中西医结合脑病临床及相关研究。E-mail:yingdaizhi@163.com

【Keywords】 multiple sclerosis; NLRP3; medical treatments; experimental autoimmune encephalomyelitis

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)作为一种神经系统疾病,主要损害脑的髓鞘,从而导致神经信号的传递受阻,造成各种功能障碍。主要累及脑室周围组织,包括脑白质、灰质、视神经、小脑、脑干、脊髓等,以肢体无力、感觉功能障碍等为主要临床表现,并能影响患者时间和空间的感知能力^[1]。MS 的症状因人而异,常见的症状包括肢体无力、感觉异常、视觉异常、协调和平衡障碍等,症状的持续时间和严重程度也存在个体差异。流行病学的研究指出 MS 的发病率、死亡率和伤残调整生命年数量均呈上升趋势,但年龄标准化率略呈下降趋势^[2]。全球的 MS 患者数量自 2013 年以来均有所上升,2020 年已到达 280 万,平均诊断年龄为 32 岁,其中女性是男性的两倍^[3]。MS 发病的主要年龄阶段为年轻工作群体,治疗难度大,给社会带来了巨大的经济负担^[4]。《多发性硬化诊断和治疗中国指南》指出,MS 的发病是因为免疫系统错误攻击并破坏神经纤维的髓鞘,导致神经传导障碍,治疗 MS 的药物包括疾病修饰治疗药物、症状缓解药物等,但是 MS 的治疗难度较大,这是一种进行性疾病,目前尚无根治的方法,治疗的主要目标是控制症状、减缓疾病的发展,并提升患者的生活质量。聚焦于 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,将其作为药物靶点治疗 MS 具有临床可行性,综合分析近十年国内外各研究论文的相关内容,现综述如下。

1 NLRP3 炎症小体

NLRP3 炎症小体是目前研究最广泛的炎症小体^[5]。近年来的研究证实, NLRP3 异常活化与 MS、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等神经退行性疾病密切相关,因此,深入探讨 NLRP3 炎症小体的结构、功能、激活方式、与相关疾病的联系具有重要意义。

1.1 NLRP3 炎症小体的结构及功能

NLRP3 炎症小体是一个三组分(感受器、接头和效应器)的丝状信号平台,通过刺激促炎细

胞因子的蛋白分解成熟和嗜热细胞死亡来防御多种病原体感染^[6]。作为先天免疫系统的重要感受器, NLRP3 检测外源性病原体入侵和内源性细胞损伤,并通过形成 NLRP3 炎症小体,介导炎症反应,在 NLRP3 炎症小体响应过程中, NLRP3 作为一种能够激活半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-1(cysteiny aspartate specific proteinase 1, Caspase-1)的超大分子复合物。NLRP3 炎症小体的 3 个主要组成部分是: NLRP3, 捕捉危险信号并招募下游分子; Caspase-1, 负责促使细胞因子白介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白介素 18(interleukin-18, IL-18)的成熟^[7],并参与调节消皮素 D(gasdermin D, GSDMD),介导细胞因子释放;凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase-recruitment domain, ASC),携带 Caspase 募集结构域,充当 NLRP3 炎症小体与 Caspase-1 之间的中介^[8]。

NLRP3 炎症小体是一种多蛋白复合物,属于细胞内的固有免疫系统的一部分。它的主要功能包括病原体识别与免疫应答激活、激活 Caspase-1、促进炎症介质成熟与分泌、诱导细胞焦亡、参与多种疾病(如痛风、骨关节炎、2 型糖尿病、肿瘤和神经退行性疾病等)的发生与发展,是很多疾病潜在的治疗靶点。

1.2 NLRP3 炎症小体的激活方式

相关研究表明 NLRP3 炎症小体的激活可以通过多条信号通路进行,包括经典通路、非经典通路和不完全焦亡通路^[9,10],在这里,主要阐述经典通路,也称作 Caspase-1 依赖途径或核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路。NLRP3 炎症小体的激活依赖于双重信号机制,涉及初始刺激信号和后续的激活信号^[11]。

刺激信号:启动过程是一个精细调控的事件,涉及多个关键的步骤,这些步骤共同为炎症反应的激活提供必要的前提条件。①病原体和损伤信号的识别:模式识别受体,如 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs),首先感知病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)和损伤相关分子模式(damage-associated

molecular patterns, DAMP), 从而激发随后的免疫响应。②炎症介质的表达增加: 识别后, 激活转录因子如 NF- κ B, 以增强 NLRP3 炎症体的组成部分 NLRP3 和白介素-1 β 前体 (pro-interleukin-1 β , pro-IL-1 β) 的基因转录。NF- κ B 易发生核转位, 促使炎症因子激活, 上调炎症因子如 IL-1 β 和 IL-18 的表达^[12]。③细胞因子的正反馈: 诸如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、IL-1 β 和 IL-18 的细胞因子通过正向反馈循环增强 NF- κ B 的激活, 进而提升炎症因子的产生。④转录后调控: NLRP3 的稳定性和活性还受到转录后修饰的调控, 这些修饰可能影响其蛋白的降解或功能。⑤寡聚化调节: 相关连接酶如丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 7 ((never in mitosis gene A)-related kinase 7, NEK7) 通过寡聚化过程, 调节 NLRP3 的蛋白水平, NEK7 是促进寡聚化的重要因子^[13], 能够影响炎症小体的组装。⑥细胞内信号传导的整合: 离子通道的激活、细胞器结构的改变等细胞内信号传导事件, 提供了关键信号以促进 NLRP3 炎症体的组装和激活。

激活阶段: 激活信号由很多种刺激物提供, 从而导致 NLRP3 炎症因子的激活。当 NLRP3 炎症因子的传感器检测各种刺激小信号, 比如细胞外三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)、活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、孔形成毒素、RNA 病毒和微粒物质等, 导致细胞内的钾离子外流, 细胞离子浓度发生改变。激活 NLRP3 导致其结构转变, 并与 ASC 蛋白结合, 形成炎症体复合体。ASC 进一步招募 Caspase-1 前体 (procysteiny l aspartate specific proteinase 1, pro-Caspase-1) 至复合物中, 促使其自我切割并激活。激活后的 Caspase-1 将未成熟的 pro-IL-1 β 和 IL-18 前体 (pro-interleukin-18, pro-IL-18) 切割成成熟的活性形式, 即 IL-1 β 和 IL-18^[14]。IL-1 β 及 IL-18 通过 NF- κ B 炎症途径激活单核细胞释放炎症介质, 加剧了身体的炎症反应^[15]。研究表明, GSDMD 是细胞焦亡和连接炎症小体激活的关键执行分子, 其功能异常与自身免疫性疾病密切相关^[16]。GSDMD 的 N 末端片段 (gasdermin D-NT, GSDMD-NT) 聚合后在细胞膜上形成 10~15 nm 的孔, 促使 IL-1 β 和 IL-18 释放, 同时水和 K⁺、Na⁺ 等物质大量涌入细胞, 改变细胞渗透压, 引起细

胞破裂^[17], 释放细胞内容物, 进而引起炎症^[18]。这也与另一项研究相契合, NLRP3 炎症小体的激活会导致 IL-1 β 及 IL-18 的炎性浸润, 导致炎症发生^[19]。

2 NLRP3 炎症小体影响 MS 发病的可能机制

MS 是一种免疫系统疾病, 其发病与免疫系统异常激活和炎症反应有关。MS 的具体病因尚未明确, 然而, 组织损伤和神经系统症状被认为可能是由针对髓鞘抗原的免疫反应所触发。病毒侵袭或其他刺激物可能驱动 T 细胞与抗体穿过已受损的血-脑屏障 (blood-brain barrier, BBB), 进入中枢神经系统。研究表明, 炎症和神经退行性变从疾病的一开始就参与其中^[20]。目前, MS 的典型实验模型主要有实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 模型、由铜螯合剂等化学物质诱导的脱髓鞘模型, 以及小鼠脑脊髓炎病毒模型。在这些模型中, EAE 小鼠模型因其与人类 MS 的病理过程极为相似, 故在科研领域得到了广泛的应用。有研究发现利用髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 ((myelin oligodendrocyte glycoprotein)₃₅₋₅₅, MOG₃₅₋₅₅) 肽段在小鼠中建立 EAE 模型以探究 MS 的发病机制^[21]。另外, EAE 模型小鼠出现了平衡障碍和运动功能受损, 同时在脊髓和大脑中观察到髓鞘丢失和小胶质细胞的激活, 这些现象与 MS 的临床和病理特征相吻合。许多研究发现, MOG₃₅₋₅₅ 免疫诱导的小鼠 EAE 模型比较稳定, 也是使用最多的 EAE 小鼠模型^[22-24]。

NLRP3 炎症体是一种胞内多蛋白复合体, 涉及调控炎症反应和免疫响应^[25,26]。已有大量研究表明, NLRP3 炎症小体可以在 AD、MS 和创伤性脑损伤等疾病中诱导或促进神经炎症。因此, 调节其活性是治疗神经系统疾病的一种有吸引力的选择。研究表明在 MS 患者外周血中的辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17)、调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 及血清铁蛋白、TNF- α , MS 组患者的血清 TNF- α 显著高于对照组, 复发进展期的两种物质水平明显高于缓解期患者^[27]。此外, MS 患者外周血中的 Th17/Treg 细胞比例与

血清 TNF- α 呈正相关。这表明,相关细胞因子的分泌水平与 MS 的病理状态密切相关,提示 Th17 细胞与 Treg 细胞比例失衡及相关炎症因子水平异常在 MS 的发生和发展中发挥了一定作用。在 EAE 模型中, NLRP3 炎症小体的组分 NLRP3、ASC 和 pro-Caspase-1 被激活加剧了神经炎症并推动了 EAE 的发展^[28]。研究发现, NLRP3 炎症小体激活的一个关键标志是促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的产生与分泌,而 IL-1 β 在 MS 中起着根本性的作用^[29]。更有研究发现, IL-1 β 蛋白表达在 EAE 中显著增加,并且 IL-1 β 蛋白表达主要由 Caspase-1 介导^[30]。同样,另一项研究表明, EAE 小鼠模型中的后脑和脊髓中的 IL-1 β mRNA 水平提示显著升高^[31]。以上研究表明在一定程度上 NLRP3 炎症小体的异常激活对于 MS 的发病具有一定的关联。

3 干预 NLRP3 炎症小体治疗 MS

就目前的研究来看,虽然该疾病无法完全治愈, MS 患者也最终会出现某种程度的残疾,但是有许多的药物包括中药及其提取物、复方、生物制剂以及干细胞技术等可干预 NLRP3 炎症小体从而缓解 MS 患者的疾病进展。

3.1 西药以及相关物质干预 NLRP3 炎症小体治疗 MS

MS 治疗的目标是专注于炎症级联反应,抑制促炎细胞因子,以及减少复发和炎症病变的数量^[32],就目前治疗 MS 的临床药物而言,西药使用最多也最广泛,多种抑制剂药物已获批治疗 MS,包括干扰素- β (interferon- β , IFN- β)、醋酸格拉替雷、那他珠单抗、芬戈莫德、奥扎尼莫德、特立氟胺、富马酸二甲酯、选择性 NLRP3 抑制剂 (CRID3 sodium salt, MCC950) 等,这些药物主要是通过相关的 T 细胞、B 细胞免疫应答的抑制发挥治疗作用,能够延缓疾病的进程而无法有效的治愈疾病,且存在严重的不良反应,如诱发恶性肿瘤、外周淋巴细胞计数减少、血清转氨酶升高、偏身感觉异常等^[33,34]。在治疗 MS 上,目前用于 MS 的疾病缓解药物确实降低了复发率,尽管取得了重要进展,但对疾病的进展期无效。因此,开发新的诸如 NLRP3 炎症小体等靶点的药物具有广泛应用前景^[34],以下就列举了靶向 NLRP3

炎症小体相关的可能对该疾病治疗有帮助的药物或生物技术。

褪黑素,松果体分泌的激素之一,其拥有的抗氧化和抗炎特性对于维持机体功能和体内平衡具有重要意义^[35]。据报道,用褪黑激素抑制 NLRP3 炎症小体的活性可以通过下调 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 水平来抑制相关炎症因子的活化^[36,37]。另外,乔雨铭^[38]的研究发现,人间充质干细胞 (human mesenchymal stem cells, hMSCs) 移植显著降低了 EAE 小鼠脊髓中相关炎症因子的表达水平。hMSCs 可能通过抑制小胶质细胞上的 NLRP3 炎症小体活化,减少 M1 型 (促炎型) 小胶质细胞的比例,并促进其向 M2 型 (抗炎型) 极化来发挥作用,减少炎性因子的释放,发挥神经免疫调控和神经保护作用。相关研究发现利拉鲁肽^[39]对于 EAE 模型小鼠具有抗炎作用以及抗脱髓鞘作用,其可以改善 EAE 模型小鼠的疾病评分,延缓疾病的发作,作用机制与抑制焦亡相关 NLRP 家族、NLRP3 炎症通路有关。除此之外,亦有研究发现,利拉鲁肽潜在的神经保护是多方面的,在铜酮诱导的 EAE 小鼠模型中,利拉鲁肽通过抗炎、激活自噬通量、抑制 NLRP3 炎症小体以及抗凋亡效应发挥神经保护作用,其中抑制 NLRP3 炎症小体是其关键作用机制^[40]。相关研究发现,自噬激活剂 AZD8055 可以通过 NLRP3 通路的相关靶点抗炎和抗焦亡作用改善 EAE 模型小鼠的症状^[41]。其研究发现, AZD8055 减弱了 ROS 的堆积、NLRP3 的激活、下调了 Caspase-1 以及 GSDMD 的水平,除此之外,还抑制了相关炎症因子如 IL-18、IL-1 β 的释放。研究发现鞣花酸——一种天然多酚,也具有显著的抗炎作用^[42]。在 EAE 模型中, EAE 小鼠出现 MS 症状后每天给予 10 或 50 mg/kg 的鞣花酸,结果显示,鞣花酸减轻了 EAE 组脊髓标本的神经炎症、脱髓鞘和轴突损伤,并降低了 NLRP3 和 Caspase-1 的组织水平,改善了星形胶质细胞增生、活化,从而降低 EAE 的严重程度,研究团队发现,在一定程度上,其起作用的机制与 NLRP3 炎症小体和相关细胞焦亡途径有关。据了解, 17 β -雌二醇是人体天然存在的活性最强的雌激素形式,相关研究发现, 17 β -雌二醇能够通过促进 M2 型小胶质细胞的极化和调节 NLRP3 炎症小体来减少给予 0.2%

铜酮诱导的 EAE 小鼠的神经脱髓鞘症状^[43]。研究揭示,在与未治疗的铜酮诱导 EAE 小鼠相比,17 β -雌二醇的使用导致了 NLRP3 炎症小体及其下游产物 IL-18 的转录水平显著降低 1~3 倍,其次,对小胶质细胞的极化产生刺激,促进和加速髓鞘的再生。研究发现烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) 对 EAE 小鼠具有治疗作用,通过 MOG₃₅₋₅₅ 诱导的 EAE 小鼠模型,在给药 NAD 之后,对比对照组, NAD 治疗减少了 EAE 小鼠小胶质细胞的活化、炎症和脱髓鞘,调节了 Th1 细胞和 Th17 细胞的分化,减弱了 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 等炎症因子的产生速率^[44]。该研究给出的结论是,部分 NAD 通过将细胞因子谱转变为更具抗炎性的状态来缓解 EAE 症状,并且通过激活自噬来抑制 NLRP3 炎症小体以缓解 EAE 症状。亦有研究发现,从精油

中提取出来的一种活性成分 1,2,4-三甲氧基苯,连续 17 d 对 EAE 模型小鼠予 1,2,4-三甲氧基苯 (200 mg/(kg·d), i. g.) 口服给药显著改善了 EAE 的进展和脱髓鞘,研究进一步指出,1,2,4-三甲氧基苯能够抑制 ASC 的寡聚化并阻断 NLRP3 炎症小体的组装^[45](表 1)。

3.2 中药及其有效成分干预 NLRP3 炎症小体治疗 MS

为了减少激素和免疫抑制剂的副作用,补充和替代药物已被广泛用于治疗多发性硬化症。中医中药被更多地应用于临床治疗上,其通过多靶点调控 NLRP3 炎症小体,在 EAE 模型中展现出显著的神经保护和免疫调节作用,为 MS 的补充治疗提供了新的研究方向。

青藤碱源自中药青风藤的根茎部分,是一种生物碱成分,研究发现该物质具有不同的疗效,

表 1 西药以及相关的物质干预 NLRP3 炎症小体治疗 MS

Table 1 Western medicine and related substance interventions for treating MS through NLRP3 inflammasome

药物名称 Drug name	给药途径和模型 Route of administration and model	可能的作用机制 Possible mechanism of action
褪黑素 ^[35-37] Melatonin	腹腔注射 (体内/EAE 小鼠) Intraperitoneal injection (<i>in vivo</i> /EAE mice)	抑制 NLRP3 炎症小体活性,下调 NLRP3、ASC、Caspase-1 水平 Inhibit the activity of the NLRP3 inflammasome, and reduce the levels of NLRP3, ASC, and Caspase-1
人间充质干细胞 ^[38] Human mesenchymal stem cells	细胞移植 (体内/EAE 小鼠) Cell transplantation (<i>in vivo</i> /EAE mice)	抑制小胶质细胞 NLRP3 活化,促进 M2 型极化 Inhibit the activation of NLRP3 in microglia and promote M2 polarization
利拉鲁肽 ^[39,40] Liraglutide	皮下注射 (体内/EAE 小鼠) Subcutaneous injection (<i>in vivo</i> /EAE mice)	抑制 NLRP3 炎症通路,抗炎和抗脱髓鞘 Inhibiting the NLRP3 inflammatory pathway, anti-inflammatory and anti-demyelination effects
自噬激活剂 AZD8055 ^[41] Autophagy activator AZD8055	腹腔注射 (体内/EAE 小鼠) Intraperitoneal injection (<i>in vivo</i> /EAE mice)	激活自噬,抑制 NLRP3 通路,减少 ROS 堆积 Activate autophagy, inhibit the NLRP3 pathway, and reduce the accumulation of ROS
鞣花酸 ^[42] Ellagic acid	口服给药 10/50 mg/kg (体内/EAE 小鼠) Oral administration at 10/50 mg/kg (<i>in vivo</i> /EAE mice)	抑制 NLRP3 炎症小体和细胞焦亡途径 Inhibition of the NLRP3 inflammasome and pyroptosis pathways
17 β -雌二醇 ^[43] 17 β -estradiol	皮下注射 (体内/铜酮诱导 EAE 小鼠) Subcutaneous injection (<i>in vivo</i> /copper-ketone-induced EAE mice)	调节 NLRP3 炎症小体,促进 M2 型极化 Regulate the NLRP3 inflammasome and promote M2 polarization
酰胺腺嘌呤二核苷酸 ^[44] Nicotinamide adenine dinucleotide	腹腔注射 (体内/MOG ₃₅₋₅₅ 诱导 EAE 小鼠) Intraperitoneal injection (<i>in vivo</i> /MOG ₃₅₋₅₅ induced EAE mice)	抑制 NLRP3 炎症小体,调节 Th 细胞分化 Inhibit the NLRP3 inflammasome and regulate the differentiation of T cells
1,2,4-三甲氧基苯 ^[45] 1,2,4-Trimethoxybenzene	口服给药 200 mg/(kg·d) (体内/EAE 小鼠) Oral administration at 200 mg/(kg·d) (<i>in vivo</i> /EAE mice)	抑制 ASC 寡聚化,阻断 NLRP3 组装 Inhibit the oligomerization of ASC and block the assembly of NLRP3

其中最突出的作用就是抗炎和免疫抑制性。相关研究发现,给予青藤碱 25 mg/kg 或 100 mg/(kg · d) 的 EAE 小鼠,能减轻其临床症状,并在一定程度上减少 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 等促炎因子的水平。此外,青藤碱还成功降低了 NLRP3 炎症小体、ASC 和 Caspase-1 的组织水平^[46]。冬凌草甲素是从冬凌草中提取出来的一种活性成分,具有抗炎、抗肿瘤等作用,相关研究中,冬凌草甲素特异性阻断 ASC 的聚集并调节 NEK7 对 NLRP3 与 ASC 的相互作用,抑制 NLRP3 炎症小体的激活和组装,降低 MS 的疾病严重程度,为开发精准调控药物提供了新思路^[47]。韩丽^[48] 研究发现,在 MOG₃₅₋₅₅ 诱导的 EAE 模型中,灵芝多糖通过 C 型凝集素受体 1 (Dectin-1 受体) 间接调控 NF- κ B/NLRP3 通路,抑制神经炎症的发生,揭示了中医药“受体-信号转导-效应分子”的级联调控特征。夏凡林等^[49] 发现用薯蓣皂苷腹腔注射给药能改善 EAE 模型小鼠的脊髓损伤,其可能通过抑制 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体来抗炎,为 EAE 治疗提供了新思路。崔越然^[50] 在探讨研究大黄素对 EAE 大鼠模型的神经保护作用以及其潜在的作用机制时发现,大黄素治疗能够改善 EAE 大鼠的体质量减少和神经行为学评分,减轻脊髓内炎症细胞浸润和脱髓鞘程度、减少 NLRP3 炎症小体的激活和细胞焦亡,降低 IL-1 β 与 IL-18 的表达量。

丹参酮 II_A 是一种从中药丹参中提取出来的物质,具有抗炎、抗心肌缺血等作用,研究发现,丹参酮 II_A 能够显著改善中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 脱髓鞘的小鼠症状,下调相关炎症因子诸如 IL-1 β 、TNF- α 的表达,并能促进 CNS 中的 M1 型小胶质细胞转型为 M2 型^[51]。此外,另一项研究表明,丹参酮 II_A 给予小鼠腹腔给药能够保护其神经受损,降低颅脑内炎症浸润,抑制小胶质细胞与星形胶质细胞的激活^[52]。这表明丹参酮 II_A 可能是治疗脱髓鞘疾病如 MS 的有效中药成分。

相关研究发现,荆防败毒散对 EAE 小鼠具有良好的治疗效果,其通过抑制 NLRP3 炎症小体途径,减轻了 EAE 模型中的髓鞘损伤和细胞浸润,并降低了促炎及趋化因子的 mRNA 水平^[53]。除此之外,补阳还五汤能够上调小胶质细胞内的能量代谢公共调节因子——过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α) 的水平,抑制 NLRP3 炎症小体及细胞焦亡的发生,抑制相关 M1 型小胶质细胞的生成,对脑缺血再灌注大鼠脑组织的神经炎症浸润起到抑制作用,显著降低 NLRP3、ASC、Caspase-1 和 GSDMD-NT 的表达^[54],说明补阳还五汤能够作用于 NLRP3 炎症小体的相关靶点起到抑制炎症的作用(表 2)。

表 2 中药及其有效成分干预 NLRP3 炎症小体治疗 MS

Table 2 Traditional Chinese medicine and its active components intervening in NLRP3 inflammasome for the treatment of multiple sclerosis

药物名称 Drug name	给药途径和模型 Route of administration and model	可能的作用机制 Possible mechanism of action
青藤碱 ^[46] Vinbeckine	口服给药 (体内/EAE 小鼠) Oral administration (<i>in vivo</i> /EAE mice)	抑制 NLRP3 炎症小体,降低 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 水平 Inhibit the NLRP3 inflammasome and reduce the levels of IL-1 β , IL-18, and TNF- α
冬凌草甲素 ^[47] Wintercress coumarin	腹腔注射 (体内/NLRP3 模型) Intraperitoneal injection (<i>in vivo</i> /NLRP3 model)	阻断 ASC 聚集,调节 NEK7-NLRP3 相互作用 Block the aggregation of ASC and regulate the interaction between NEK7 and NLRP3
灵芝多糖 ^[48] Ganoderma lucidum polysaccharides	背部注射 (体内/MOG ₃₅₋₅₅ 诱导 EAE 模型) Back injection (<i>in vivo</i> /MOG ₃₅₋₅₅ induced EAE model)	通过 Dectin-1 受体调控 NF- κ B/NLRP3 通路 Regulation of the NF- κ B/NLRP3 pathway through the Dectin-1 receptor
薯蓣皂苷 ^[49] Diosgenin	腹腔注射 (体内/EAE 小鼠) Intraperitoneal injection (<i>in vivo</i> /EAE mice)	抑制 NF- κ B/NLRP3 炎症小体活化 Inhibit the activation of the NF- κ B/NLRP3 inflammasome

续表2

药物名称 Drug name	给药途径和模型 Route of administration and model	可能的作用机制 Possible mechanism of action
大黄素 ^[50] Emodin	腹腔注射(体内/EAE 大鼠) Intraperitoneal injection (<i>in vivo</i> /EAE rats)	抑制 NLRP3 激活和细胞焦亡,降低 IL-1 β /IL-18 表达 Inhibit NLRP3 activation and pyroptosis, and reduce the expression of IL-1 β /IL-18
丹参酮 II _A ^[51-52] Danshengkang II _A	灌胃(体内/脱髓鞘小鼠);腹腔给药(体内/AD 小鼠) Gavage (<i>in vivo</i> /demyelinating mice); Intraperitoneal administration (<i>in vivo</i> /AD mice)	下调炎症因子表达,促进 M1 向 M2 型极化,抑制胶质细胞活化 Reduce the expression of inflammatory factors, promote the polarization of M1 to M2 type, and inhibit the activation of glial cells
荆防败毒散 ^[53] Jingfang Baiyu powder	皮下注射(体内/EAE 小鼠) Subcutaneous injection (<i>in vivo</i> /EAE mice)	抑制 NLRP3 炎症小体,降低促炎因子 mRNA Inhibit the NLRP3 inflammasome and reduce the mRNA of pro-inflammatory factors
补阳还五汤 ^[54] Bu Yang Huan Wu decoction	灌胃(体内/脑缺血模型) Gavage (<i>in vivo</i> /cerebral ischemia model)	上调 PGC-1 α ,抑制 NLRP3 及焦亡相关蛋白 Upregulate PGC-1 α , inhibit NLRP3 and pyroptosis-related proteins

4 小结与展望

MS 是一种以中枢神经系统脱髓鞘和神经炎症为特征的自身免疫性疾病,其发病机制与 NLRP3 炎症小体的异常激活密切相关。NLRP3 炎症小体作为固有免疫的核心组分,通过感知 PAMP 或 DAMP,触发 Caspase-1 介导的 IL-1 β 和 IL-18 成熟与分泌,进而招募自身反应性 T 细胞(如 Th17)并加剧神经炎症反应,最终导致神经元损伤。目前,针对 NLRP3 炎症小体的抑制剂开发主要集中在 3 个层面:(1)上游调控:如阻断 NF- κ B 信号通路以抑制 NLRP3 的转录;(2)直接抑制复合物组装;(3)下游效应分子干预:如 Caspase-1 抑制剂,已在 EAE 模型中显示出缓解脱髓鞘的作用。然而,现有抑制剂仍面临脱靶效应、BBB 穿透性不足及长期使用导致免疫抑制风险等挑战。再者,就目前的中医中药的研究,存在标准化不足、证据质量较低、中西医结合潜力未开发等劣势,因此,针对中西医治疗方面,未来研究还需在以下方向深入探索:(1)机制深入化:进一步解析 NLRP3 炎症小体在 MS 中的时空激活规律,尤其是其中枢神经系统不同细胞类型(如小胶质细胞、星形胶质细胞)中的动态调控。(2)新型抑制剂开发:基于翻译后修饰(如泛素化、去泛素化)或代谢调控设计特异性分子。(3)多靶点协同策略:探索 NLRP3 抑制剂与传统中医中药的联合应

用,以降低剂量依赖性毒性并延缓疾病进展。如相关的中药复方联合免疫抑制剂增强疗效,减少药物依赖与副作用。

参考文献:

- [1] BROWNLEE W J, HARDY T A, FAZEKAS F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges [J]. *Lancet*, 2017, 389(10076): 1336-1346.
- [2] QIAN Z, LI Y, GUAN Z, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis from 1990 to 2019: Findings of global burden of disease study 2019 [J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1073278.
- [3] WALTON C, KING R, RECHTMAN L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition [J]. *Mult Scler*, 2020, 26(14): 1816-1821.
- [4] REZAEI M, KESHAVARZ K, IZADI S, et al. Economic burden of multiple sclerosis: a cross-sectional study in Iran [J]. *Health Econ Rev*, 2022, 12(1): 2.
- [5] MILOSEVIC A, BJELOBABA I, BOZIC I D, et al. Testicular steroidogenesis is suppressed during experimental autoimmune encephalomyelitis in rats [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 8996.
- [6] SHARMA M, DE ALBA E. Structure, activation and regulation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 872.
- [7] 樊懿莹,王心威,李军梅,等.基于 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 焦亡通路探索小鼠急性肺损伤动态时间模型的建立 [J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(4): 423-434. FAN Y X, WANG X W, LI J M, et al. Establishment of a

- dynamic model of acute lung injury in mice based on the NLRP3/Caspase-1/gasdermin D signaling pyroptosis pathway [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2024, 32(4): 423-434.
- [8] FU J, WU H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301-316.
- [9] 李美伶, 徐明. 外泌体对 NLRP3 炎症小体调控作用的研究进展 [J]. *药科学报*, 2025, 60(4): 853-863.
- LI M L, XU M. Advances in the regulatory effects of exosomes on NLRP3 inflammasome [J]. *Acta Pharm Sin*, 2025, 60(4): 853-863.
- [10] AIZAWA E, KARASAWA T, WATANABE S, et al. GSDME-dependent incomplete pyroptosis permits selective IL-1 α release under caspase-1 inhibition [J]. *iScience*, 2020, 23(5): 101070.
- [11] 杨一凡, 刘立丽, 聂作明, 等. NLRP3 炎症小体在 MS/EAE 发病机制中的作用及其靶向治疗 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(1): 181-187.
- YANG Y F, LIU L L, NIE Z M, et al. NLRP3 inflammasome in pathogenesis of MS/EAE and its targeted therapy [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2020, 36(1): 181-187.
- [12] 林晓, 李健春, 谭睿昶, 等. 黄芪三七合剂通过调控 Arid2-IR/NF- κ B 信号轴改善糖尿病肾病小鼠肾炎症反应 [J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(3): 382-389.
- LIN X, LI J C, TAN R Z, et al. *Astragalus propinquus* Schischkin and *Panax notoginseng* compound improves kidney inflammatory reactions in mice with diabetic nephropathy via regulation of Arid2-IR/NF- κ B signaling [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2020, 28(3): 382-389.
- [13] ANDREEVA L, DAVID L, RAWSON S, et al. NLRP3 cages revealed by full-length mouse NLRP3 structure control pathway activation [J]. *Cell*, 2021, 184(26): 6299-6312.
- [14] BAI B, YANG Y, WANG Q, et al. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 776.
- [15] HARRISON O J, SRINIVASAN N, POTT J, et al. Epithelial-derived IL-18 regulates Th17 cell differentiation and Foxp3⁺ Treg cell function in the intestine [J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(6): 1226-1236.
- [16] AGLIETTI R A, DUEBER E C. Recent insights into the molecular mechanisms underlying pyroptosis and gasdermin family functions [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(4): 261-271.
- [17] SCHACHTER J, GUIJARRO A, ANGOSTO-BAZARRA D, et al. Gasdermin D mediates a fast transient release of ATP after NLRP3 inflammasome activation before ninjurin 1-induced lytic cell death [J]. *Cell Rep*, 2025, 44(2): 115233.
- [18] XIA S, ZHANG Z, MAGUPALLI V G, et al. Gasdermin D pore structure reveals preferential release of mature interleukin-1 [J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 607-611.
- [19] 丁世彬, 高丽云, 李玉春, 等. 慢性 PM_{2.5} 暴露对 C57BL/6J 小鼠肺组织炎症和 NLRP3 炎症小体活性的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(4): 444-449.
- DING S B, GAO L Y, LI Y C, et al. Effects of chronic PM_{2.5} exposure on lung inflammation and NLRP3 inflammasome activation in C57BL/6J mice [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2019, 27(4): 444-449.
- [20] TONEV D, MOMCHILOVA A. Oxidative stress and the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) pathway in multiple sclerosis: focus on certain exogenous and endogenous Nrf2 activators and therapeutic plasma exchange modulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17223.
- [21] 谢文娟, 赵雅妮, 龙雪麟, 等. 实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型的构建 [J]. *成都医学院学报*, 2023, 18(3): 273-277.
- XIE W J, ZHAO Y N, LONG X L, et al. Establishment of a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Chengdu Med Coll*, 2023, 18(3): 273-277.
- [22] 赵培源, 陈少昀, 刘喜红, 等. 多发性硬化实验动物模型的研究与应用进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(3): 405-409.
- ZHAO P Y, CHEN S J, YANG X H L L P. Research and application progress of experimental animal models of multiple sclerosis [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2020, 28(3): 405-409.
- [23] 穆阳, 赵晖, 刘妍, 等. 不同剂量 MOG 抗原免疫诱导小鼠自身免疫性脑脊髓炎模型的比较 [J]. *中国实验动物学报*, 2010, 18(1): 1-5, 91.
- MU Y, ZHAO H, LIU Y, et al. Comparison of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice induced with myelin oligodendrocyte glycoprotein at different doses [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2010, 18(1): 1-5, 91.
- [24] 李康宁, 樊永平, 王蕾. 不同剂量 MOG₃₅₋₅₅ 抗原诱导 EAE 小鼠模型的免疫组织化学比较 [J]. *中国实验动物学报*, 2010, 18(6): 451-456, 432-434.
- LI K N, FAN Y P, WANG L. Comparison of immunohistochemical changes in C57BL/6 mouse models with experimental autoimmune encephalomyelitis induced with different doses of myelin oligodendrocyte glycoprotein₃₅₋₅₅ [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2010, 18(6): 451-456, 432-434.
- [25] 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(8): 588-606.

- [26] EREN E, ÖZÖREN N. The NLRP3 inflammasome; a new player in neurological diseases [J]. Turk J Biol, 2019, 43(6): 349–359.
- [27] 裴利宏, 王国钺. 多发性硬化症患者外周血辅助性 T 细胞 17、调节性 T 细胞及其相关炎症因子和血清铁蛋白水平变化 [J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(1): 55–58.
- PEI L H, WANG G Q. Changes of peripheral blood helper T cell 17, regulatory T cell and their related inflammatory factors and serum ferritin levels in patients with multiple sclerosis [J]. J Xinxiang Med Univ, 2023, 40(1): 55–58.
- [28] JAFARZADEH A, NEMATI M. Therapeutic potentials of ginger for treatment of Multiple sclerosis: a review with emphasis on its immunomodulatory, anti-inflammatory and anti-oxidative properties [J]. J Neuroimmunol, 2018, 324: 54–75.
- [29] MALIK A, KANNEGANTI T D. Inflammasome activation and assembly at a glance [J]. J Cell Sci, 2017, 130(23): 3955–3963.
- [30] LUKENS J R, BARR M J, CHAPLIN D D, et al. Inflammasome-derived IL-1 β regulates the production of GM-CSF by CD4⁺ T cells and $\gamma\delta$ T cells [J]. J Immunol, 2012, 188(7): 3107–3115.
- [31] MCKENZIE B A, MAMIK M K, SAITO L B, et al. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(26): E6065–E6074.
- [32] ORABY M I, EL MASRY H A, ABD EL SHAFY S S, et al. Serum level of brain-derived neurotrophic factor in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a potential biomarker for disease activity [J]. Mult Scler Relat Disord, 2023, 71: 104277.
- [33] MARTINEZ B, PEPLOW P V. Protective effects of pharmacological therapies in animal models of multiple sclerosis: a review of studies 2014–2019 [J]. Neural Regen Res, 2020, 15(7): 1220–1234.
- [34] PEGORETTI V, SWANSON K A, BETHEA J R, et al. Inflammation and oxidative stress in multiple sclerosis: consequences for therapy development [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 7191080.
- [35] CHITIMUS D M, POPESCU M R, VOICULESCU S E, et al. Melatonin's impact on antioxidative and anti-inflammatory reprogramming in homeostasis and disease [J]. Biomolecules, 2020, 10(9): 1211.
- [36] LIU D, DONG Y, LI G, et al. Melatonin attenuates white matter injury *via* reducing oligodendrocyte apoptosis after subarachnoid hemorrhage in mice [J]. Turk Neurosurg, 2020, 30(5): 685–692.
- [37] CAO S, SHRESTHA S, LI J, et al. Melatonin-mediated mitophagy protects against early brain injury after subarachnoid hemorrhage through inhibition of NLRP3 inflammasome activation [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2417.
- [38] 乔雨铭. 人间充质干细胞在实验性自身免疫性脑脊髓炎中通过 NLRP3 炎症小体调控小胶质细胞的研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.
- QIAO Y M. Human mesenchymal stem cells modulated microglial response via NLRP3 inflammasome in experimental autoimmune encephalomyelitis [D]. Shenyang: China Medical University, 2022.
- [39] SONG S, GUO R, MEHMOOD A, et al. Liraglutide attenuate central nervous inflammation and demyelination through AMPK and pyroptosis-related NLRP3 pathway [J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28(3): 422–434.
- [40] AMMAR R A, MOHAMED A F, KAMAL M M, et al. Neuroprotective effect of liraglutide in an experimental mouse model of multiple sclerosis: role of AMPK/SIRT1 signaling and NLRP3 inflammasome [J]. Inflammopharmacology, 2022, 30(3): 919–934.
- [41] HE M, WU D M, ZHAO Y Y, et al. AZD8055 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis *via* the mTOR/ROS/NLRP3 pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 573: 27–34.
- [42] KIASALARI Z, AFSHIN-MAJD S, BALUCHNEJADMOJARAD T, et al. Ellagic acid ameliorates neuroinflammation and demyelination in experimental autoimmune encephalomyelitis: Involvement of NLRP3 and pyroptosis [J]. J Chem Neuroanat, 2021, 111: 101891.
- [43] ARYANPOUR R, ZIBARA K, PASBAKHSH P, et al. 17 β -estradiol reduces demyelination in cuprizone-fed mice by promoting M2 microglia polarity and regulating NLRP3 inflammasome [J]. Neuroscience, 2021, 463: 116–127.
- [44] WANG X, LI B, LIU L, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide treatment alleviates the symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis by activating autophagy and inhibiting the NLRP3 inflammasome [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 90: 107092.
- [45] PAN R Y, KONG X X, CHENG Y, et al. 1, 2, 4-Trimethoxybenzene selectively inhibits NLRP3 inflammasome activation and attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(11): 1769–1779.
- [46] KIASALARI Z, AFSHIN-MAJD S, BALUCHNEJADMOJARAD T, et al. Sinomenine alleviates murine experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis through inhibiting NLRP3 inflammasome [J]. J Mol Neurosci, 2021, 71(2): 215–224.
- [47] 何鸿宾. 冬凌草甲素抑制 NLRP3 炎症小体并缓解相关疾病的作用及机制探究 [D]. 合肥: 中国科学技术大

- 学, 2018.
- HE H B. The effect and mechanism of oridonin in inhibition of NLRP3 Inflammasome activation and alleviation of NLRP3-driven diseases [D]. Hefei: University of Science and Technology of China, 2018.
- [48] 韩丽. 灵芝多糖调节 Dectin-1 受体抑制 NF- κ B/NLRP3 炎症小体信号介导髓鞘再生的作用机制 [D]. 昆明: 云南大学, 2022.
- HAN L. Mechanism of ganoderma lucidum polysaccharide regulating Dectin-1 receptor and inhibiting NF- κ B/NLRP3 inflammasome signaling-mediated remyelination [D]. Kunming: Yunnan University, 2022.
- [49] 夏凡林, 沈磊莹, 曹阳, 等. 薯蓣皂苷对实验性变态反应性脑脊髓炎模型小鼠损伤的保护作用及机制研究 [J]. 中医药导报, 2021, 27(3): 13-18.
- XIA F L, SHEN L Y, CAO Y, et al. Study on the protective effect and mechanism of dioscin on the injury of experimental allergic encephalomyelitis in mice [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 27(3): 13-18.
- [50] 崔越然. 大黄素通过调控 SIRT1/PGC-1 α /NLRP3 途径对实验性自身免疫性脑脊髓炎发挥神经保护作用的机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- CUI Y R. Emodin exerts neuroprotective effects on experimental autoimmune encephalomyelitis by regulating the SIRT1/PGC-1 α /NLRP3 pathway [D]. Shenyang: China Medical University, 2023.
- [51] FENG Y, FENG F, ZHENG C, et al. Tanshinone IIA attenuates demyelination and promotes remyelination in *A. cantonensis*-infected BALB/c mice [J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(10): 2211-2223.
- [52] 方毅, 宋光捷, 陈黎, 等. 丹参酮 II A 对阿尔茨海默症模型小鼠神经保护作用及对 PI3K/AKT 通路的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(4): 499-505.
- FANG Y, SONG G J, CHEN L, et al. Neuroprotective effect of tanshinone IIA and its effects on the PI3K/AKT pathway in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(4): 499-505.
- [53] CHOI J H, LEE M J, JANG M, et al. An oriental medicine, hyungbangpaedok-San attenuates motor paralysis in an experimental model of multiple sclerosis by regulating the T cell response [J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0138592.
- [54] PAN Y, NIE L, CHEN W, et al. Buyang Huanwu Decoction prevents hemorrhagic transformation after delayed t-PA infusion *via* inhibiting NLRP3 inflammasome/pyroptosis associated with microglial PGC-1 α [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 340: 119275.

[收稿日期]2025-03-07