

抑制NLRP3炎症小体激活通路治疗阿尔茨海默病的研究进展

豆瑞霞^{1,2*}, 梁焜华^{1,2}, 张璐璐^{1,2}, 张毅^{2#}

¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州

²甘肃省人民医院神经内科, 甘肃 兰州

收稿日期: 2024年7月1日; 录用日期: 2024年7月26日; 发布日期: 2024年8月1日

摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种隐匿性起病、慢性进行性发展的神经退行性疾病,被认为是老年人失能的主要原因之一。AD发病机制复杂,目前仅有几种药物被批准用于临床治疗,且作用机制较为单一,因此,寻找新的治疗靶点亟不可待。最新研究表明神经炎症反应在AD的发病机制中具有重要作用,神经炎症是中枢神经系统中由胶质细胞激活的免疫应答,通常在神经损伤、感染和毒素等刺激下或在自身免疫作用下出现,随后激活小胶质细胞,并伴随着A β 沉积的出现,在AD晚期,A β 清除率下降,结合tau蛋白聚集,会破坏小胶质细胞的防御能力。其中,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体信号转导通路的激活是关键环节,不但会增加大脑神经炎症反应,而且还会干预小胶质细胞极化、 β 淀粉样蛋白(β amyloid protein, A β)沉积、微管相关蛋白(Tau蛋白)磷酸化、细胞自噬以及大脑内稳态等。本文以NLRP3为关键点,总结近年来针对AD发病机制的上下游信号通路、靶点作用方式、相关的治疗药物研发进展以及防治AD的最新研究成果。

关键词

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3 (NLRP3)信号通路, 阿尔茨海默病, 神经炎症反应

Research Progress on Inhibiting the NLRP3 Inflammasome Activation Pathway in the Treatment of Alzheimer's Disease

Ruixia Dou^{1,2*}, Yunhua Liang^{1,2}, Lulu Zhang^{1,2}, Yi Zhang^{2#}

¹First Clinical School of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

²Department of Neurology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou Gansu

Received: Jul. 1st, 2024; accepted: Jul. 26th, 2024; published: Aug. 1st, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 豆瑞霞, 梁焜华, 张璐璐, 张毅. 抑制 NLRP3 炎症小体激活通路治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 27-33. DOI: 10.12677/acm.2024.1482177

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease with insidious onset and chronic progressive development. It is considered to be one of the main causes of disability in the elderly. The pathogenesis of AD is complex. Currently, only a few drugs have been approved for clinical treatment, and their mechanisms of action are relatively simple. Therefore, it is urgent to find new therapeutic targets. The latest studies have shown that neuroinflammatory response plays an important role in the pathogenesis of AD. Neuroinflammation is an immune response activated by glial cells in the central nervous system. It usually occurs under stimulation such as nerve damage, infection and toxins, or under autoimmunity. It then activates microglia and is accompanied by the appearance of $A\beta$ deposition. In the late stage of AD, the clearance rate of $A\beta$ decreases, combined with tau protein aggregation, which will destroy the defense ability of microglia. Among them, the activation of the nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome signal transduction pathway is a key link, which not only increases the brain's neuroinflammatory response, but also interferes with microglial polarization, β -amyloid protein ($A\beta$) deposition, microtubule-associated protein (Tau protein) phosphorylation, cell autophagy, and brain homeostasis. This article takes NLRP3 as the key point to summarize the upstream and downstream signaling pathways, target action modes, related therapeutic drug development progress, and the latest research results on the prevention and treatment of AD in recent years.

Keywords

Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptor Protein 3 (NLRP3) Signaling Pathway, Alzheimer's Disease, Neuroinflammatory Response

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是最常见的神经退行性疾病之一,患病风险随着年龄的增加而升高,研究证明,AD在年龄大于60岁的老年人群中患病率更高。它的主要特征表现为认知行为能力障碍,其中主要包括学习能力、交流能力、执行功能、注意力的下降,以及感知能力、运动技能和社会认知等方面的障碍[1]。据统计,全球目前约有5000万例阿尔茨海默病病人,预计到2030年将会增加至8200万例,到2050年将达1.2亿例之多。在我国,大于等于60岁的老年人中将近有1507万例AD患者,是世界上AD患者最多的国家[2]。近年来,随着我国人口老龄化形式越来越严峻,AD的年发病率已达到6.48% [3],所以对于AD机制的研究以及有效药物的研发刻不容缓。现有研究表明,AD的三大主流病理学特征为 β 淀粉样蛋白(β amyloid protein, $A\beta$)聚积形成的淀粉样斑块沉积、高度磷酸化的微管结合蛋白Tau蛋白(p-Tau)聚集而形成神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)和神经变性[4]。近年来,越来越多的研究表明神经炎症在AD发生发展中发挥重要作用,而作为神经炎症激活通路上的中间环节,NLRP3炎症小体受到了医学科学界的广泛关注[5]。

最新研究表明NLRP3炎症小体作为炎症因子激活通路中的一员,通过NF- κ B (Nuclear Transcription Factor)通路主要激活炎症因子白介素-18 (IL-18)和白介素-1 β (IL-1 β) [6],IL-18和IL-1 β 继而诱导炎症,甚至细胞死亡。因此,通过干预NLRP3炎症小体的活化通路可以在一定程度上改善AD患者的认知功能障

碍,从而改善预后,提高患者的生活质量,减轻照料者负担,在未来具有发展潜力和发展空间。最近的研究表明,针对 NLRP3 的特异性抑制剂包括 MCC950、CY-09、OLT1177、Tranilast 以及 Oridonin 共 5 种[7],这些抑制剂直接或间接抑制 NLRP3 炎症小体的激活,阻断促炎性信号通路、减少细胞凋亡、减轻氧化应激反应、增强 A β 清除能力,进而减轻脑神经炎症,改善认知功能障碍[8]。另有研究表明一些中药提取物如水飞蓟宾、枸杞多糖、甘草素、红景天苷、黄芩苷、肉桂醛、甜菜碱、阿卡乙素、猴头菌等中药单体提取物等也可以通过降低 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 等的蛋白和 mRNA 的表达[9],减轻神经元损伤,达到改善认知功能障碍的作用。因此,本文着眼于 NLRP3 炎症小体,详细梳理和总结近年来通过干预 NLRP3 改善 AD 患者病情进展所研发的药物及其相关机制,以期临床对于 AD 的防治提供依据,同时为后续的研究提供思路 and 方向。

2. NLRP3 炎症小体与 AD

2.1. NLRP3 炎症小体的激活机制

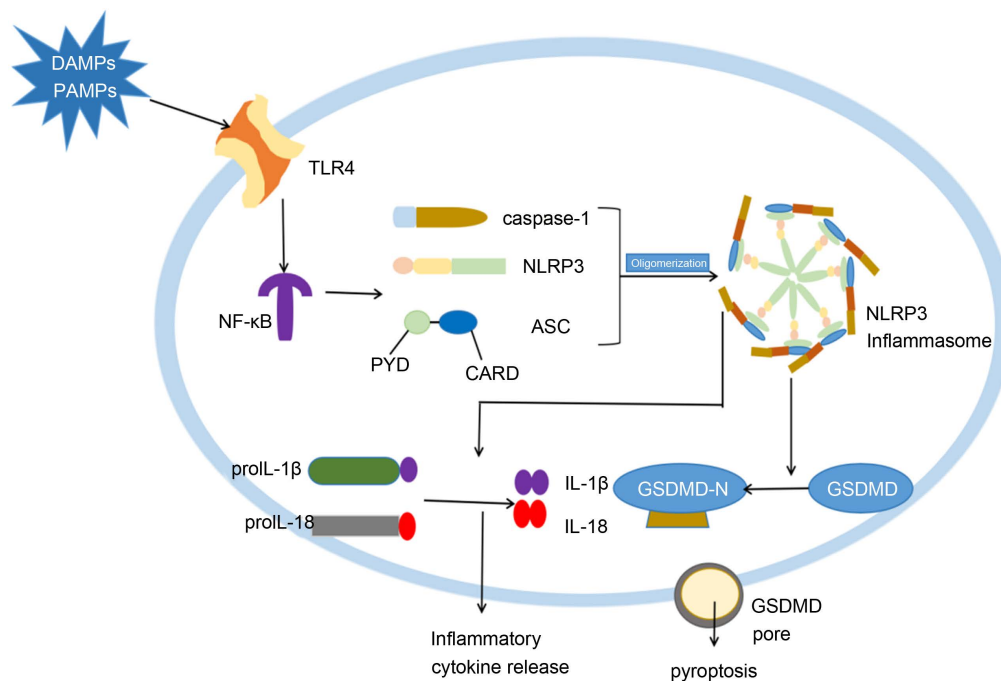
NLRP3 炎症小体,是核苷酸寡聚化结构域(NOD)样受体(NLR)样受体家族中重要的一员,其炎性小体复合物由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和半胱天冬酶-1 前体(pro-cysteinyI aspartate specific proteinase-1, pro-caspase-1)组成[10]。

当细胞受到损伤、缺氧、应激等危险信号时,通过损伤相关分子模式(Damage-associated Molecular Patterns, DAMPs)和病原相关分子模式(Pathogen-associated Molecular Patterns, PAMPs)激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptors 4, TLR4),继而通过 NF- κ B 通路使 NLRP3 炎症小体与 ASC 的热蛋白样结构域(PYD)结合,之后 ASC 通过相同的胱天蛋白募集域(CARD)募集 pro-caspase-1 进而聚集成 NLRP3 炎症小体,被激活的炎性小体促使 ASC 将 pro-caspase-1 切割成为具有活性的 caspase-1,该分子继而促进 IL-1 β 与 IL-18 成熟,诱导炎症,甚至细胞死亡[11]。此外,活化的 caspase-1 还可以裂解细胞焦亡蛋白(gasdermin D, GSDMD),诱导细胞非凋亡形式的裂解性程序性坏死([12], p. 1), 见图 1。

2.2. NLRP3 炎症小体与 A β (β 淀粉样蛋白(β Amyloid Protein, A β))

A β 含有 39~43 个氨基酸的多肽,由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经 β -和 γ -分泌酶的蛋白水解作用而产生的。人体内 A β 最常见的亚型是 A β 1-40 和 A β 1-42,其中 A β 1-42 具有更强的毒性,且更容易聚集形成 A β 沉积,从而引发神经原纤维缠结、氧化应激、小胶质细胞激活、突触功能障碍、突触丢失和炎症反应,引发神经毒性作用([13], p. 1)。Lučiūnaitė A 等人([14], p. 1)研究了在 A β 沉积之前代表较低分子聚集体的 A β 低聚物或原纤维是否能够激活 NLRP3 炎症小体以及随后小胶质细胞 IL-1 β 的释放。在这项研究中,使用了不同尺寸的 A β 制剂处理 C57BL/6 小鼠的原代小胶质细胞,通过评估 caspase-1 激活、IL-1 β 释放和 ASC 斑点形成来检查它们激活小胶质细胞 NLRP3 炎症小体的能力,结果原纤维和低分子量 A β 聚集体都诱导了 IL-1 β 释放的显著增加,表明 NLRP3 炎症小体不仅可以被之前研究报道的纤维状 A β 聚集体激活,而且还可以被低分子量的 A β 寡聚物和原纤维激活。

相关研究证明 NLRP3 炎症小体对 AD 模型小鼠 A β 病理学的发生至关重要([15], p. 1)。在神经炎症通路激活的启动阶段,DAMPs 与 TLR4 结合,进而触发小胶质细胞活化,最常见的 DAMPs 为 A β 和 Tau 蛋白([16], p. 1)。小胶质细胞活化后诱导 NLRP3、pro-IL-1 β 转录,导致 caspase-1 活化并促进 IL-1 β 、IL-18 炎症因子的成熟和分泌[17],进而诱导细胞焦亡。此外,小胶质细胞也可以通过 ATM 受体(受体酪氨酸酶的亚家族)识别、吞噬 A β ,诱导溶酶体肿胀破坏其稳态,触发组织蛋白酶 B 释放激活 NLRP3 炎症小体[18]。NLRP3 炎症小体的激活降低小胶质细胞吞噬能力,NLRP3 抑制剂处理后小胶质细胞吞噬 A β 能力增强,减少 A β 在脑组织中积累,从而抑制溶酶体裂解激活 NLRP3 炎症小体途径,进一步降低炎症反应的发生发展([12], p. 2)。



标注：① DAMPs: 损伤相关分子模式；② PAMPs: 病原相关分子模式；③ TLR4: Toll 样受体 4；④ NF-κB: 核转录因子；⑤ PYD: 热蛋白样结构域；⑥ caspase-1: 半胱氨酸天冬酶-1；⑦ ASC: 凋亡相关斑点样蛋白；⑧ GSDMD: 胱天蛋白募集域。

Figure 1. NLRP3 inflammasome binds to ASC and recruits pro-caspase-1 to aggregate into NLRP3 inflammasome. The activated inflammasome prompts ASC to cleave pro-caspase-1 into active caspase-1. This molecule then promotes the maturation of IL-1 β and IL-18, inducing inflammation and even cell death

图 1. NLRP3 炎症小体与 ASC 结合进而募集 pro-caspase-1 聚集成 NLRP3 炎症小体，被激活的炎症小体促使 ASC 将 pro-caspase-1 切割成为具有活性的 caspase-1，该分子继而促进 IL-1 β 与 IL-18 成熟，诱导炎症，甚至细胞死亡

2.3. NLRP3 炎症小体与 tau 蛋白

Tau 是一种调节所有神经元细胞骨架的微管相关神经元蛋白([13], p. 2) ([14], p. 2)，具有巨大的组合磷酸化的潜力([15], p. 2)。其中丝氨酸(S)、苏氨酸(T)残基以及脯氨酸(P)的磷酸化是 tau 磷酸化表位最常见的形式。在 AD 发病过程中，tau 蛋白的异常磷酸化会导致配对螺旋样纤维(paired helical filaments, PHF)和神经纤维缠结(NFT)的形成，这会引发神经元功能障碍，最终导致认知功能下降([17], p. 2)。研究证明 A β 和 tau 在激活炎症小体和小胶质细胞方面具有很强的相似性，tau 蛋白也被证实可通过小胶质细胞摄取、溶酶体去稳定化和组织蛋白酶 B 释放等一系列途径激活 NLRP3-ASC 炎症小体，增加 IL-1 β 分泌[18]。

3. 目前关于 NLRP3 炎症小体的靶向药物研究进展

有研究显示[19] [20]，NLRP3 炎症小体的激活、表达被抑制后，可通过抑制前炎症细胞因子、阻断促炎性信号通路、减少细胞凋亡、减轻氧化应激反应以及增强 A β 清除能力，进而减轻脑神经炎症，改善认知功能障碍。这表明，通过干预 NLRP3 炎症小体激活及表达，能够有效抑制中枢神经炎症反应、增强 A β 清除能力、促进小胶质细胞发挥其抗炎作用，调控大脑内稳态，达到改善认知功能障碍、延缓认知功能障碍相关疾病的进展、提高 AD 患者生活质量的目的[8]。因此，探索以 NLRP3 炎症小体激活通路为靶点的 AD 治疗策略也逐渐成为该领域研究热点([12], p. 3)。目前研究中对于 NLRP3 炎症小体的抑制剂有很多，但是特异性 NLRP3 炎症小体抑制剂主要包括 MCC950、CY-09、OLT1177、Tranilast 以及 Oridonin 等[7]，主要区别在于作用机制的不同，见表 1。

Table 1. NLRP3 inflammasome inhibitors and their related mechanisms of action
表 1. NLRP3 炎症小体抑制剂及其相关作用机制

药物	作用机制	不同点	受试对象	参考文献
MCC950/CRI D3/CP-456773	抑制 NLRP3 诱导的 ASC 寡聚化；显著减少 IL-18 和 IL-1 β 的产生；减轻 APP/PS-1 转基因小鼠脑组织 A β 的聚集。	可以穿透血脑屏障从而调节炎症反应	CAPS (冷吡啶相关周期性综合征)模型小鼠和 LPS (脂多糖)攻击的野生型小鼠	[21]
CY-09	直接与 NLRP3 中间 NOD 结构域相结合，抑制 NLRP3-ATP 酶活性，进而抑制 NLRP3 炎症小体的组装和激活。	对 NLRC4、NLRP1、NOD2 和 RIG-I 则无明显抑制作用	HEK-293T 细胞；CAPS 小鼠模型	[22] [23]
OLT1177	直接结合 NLRP3、抑制 ATP 酶活性。		卵清蛋白(OVA)诱导的哮喘小鼠；SCI (脊髓损伤)模型小鼠	[24] [25]
Tranilast (曲尼司特)	直接与 NLRP3 中间 NOD 结构域相结合，抑制 ASC 寡聚化；直接与 NLRP3 结合并抑制 NLRP3 炎症小体组装以及随后的 caspase-1 激活和 IL-1 β 的产生；Tranilast 促进 NLRP3 泛素化，钝化 NLRP3 炎症小体的组装和活化。	一种抗炎、抗过敏药物，安全性极佳。	NLRP3 突变小鼠；人胚胎肾 293T 细胞	[26] [27]
Oridonin (冬凌草甲素)	通过共价键与 NLRP3 中间 NOD 结构域的半胱氨酸 279 (Cy279)结合，以阻止 NEK7 (一种关键激酶)与 NLRP3 相互作用抑制 NLRP3 炎症小体激活。	可以特异性抑制 NLRP3 炎症小体激活，且不影响 AIM2 和 NLRC4 的激活。	C57BL/6J 小鼠；NLRP3 突变小鼠	[28]
SFN (萝卜硫素)	通过下调 BV-2 小胶质细胞中的丝裂原活化蛋白激酶/NF- κ B 信号通路来减轻脂多糖诱导的促炎反应，从而间接抑制小胶质细胞介导的神经元损伤。	通过直接影响 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白，抗氧化应激，抗炎，抑制小胶质细胞激活，调控自噬等多种作用机制发挥神经保护作用。	3 \times Tg-AD (三重转基因 AD 小鼠模型)	[29]
异甘草素	抑制 NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号通路，抑制神经元焦亡；通过调节 DUSP6 泛素化修饰阻断小胶质细胞 ERK1/2 通路改善阿尔茨海默病。	有抗肿瘤、抗氧化、抗炎等作用。	癫痫模型小鼠	[30]
BHB (β -羟基丁酸酯)	抑制磨损颗粒引起的 NLRP3 炎症小体激活；干扰 ASC 组装并抑制细胞焦亡。	可以有效地通过血脑屏障。	1,3-丁二醇(BHB 前体)干预的小鼠模型	[31]
PTL (小白菊内酯)	通过抑制 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路，抑制炎症进一步发展。	具有抗凋亡作用	SD 幼年大鼠	[32]
BAY11-7082	BAY-117082 处理可显著降低雌性小鼠三叉神经核的组织学损伤，从而显著降低 NLRP3 复合物成分表达水平，如 ASC、IL-1 β 、IL-18、caspase-1 和 TNF- α 水平	选择性且不可逆地抑制 TNF- α 诱导的 I κ B- α 磷酸化，并减少 NF- κ B 和粘附分子的表达	偏头痛小鼠模型	[33]

4. 总结和展望

随着医学科学界的不断发展，目前对于 AD 的研究逐渐呈现出多模式、多维度的特点，尤其针对神经炎症方面的研究越来越深入。NLRP3 作为重要的神经炎症因子，在炎症因子的调节、诱导小胶质细胞等神经细胞的激活和凋亡中起到了重要的作用，故 NLRP3 的直接或间接抑制剂可以作为治疗认知功能障

碍相关疾病的治疗方向。

相信随着研究的不断深入,针对 NLRP3 炎症小体激活通路的特异性抑制剂会越来越多。未来研究若能更多应用于临床去治疗 AD 等相关疾病,对于 AD 以及其他认知障碍相关疾病的诊治将会迈出一大步。因此,有关 NLRP3 抑制剂与治疗 AD 之间关系的探索还需要更多更深入的基础和临床研究,为痴呆的预防及治疗提供更有效的证据。

基金项目

科技创新 2030——“脑科学与类脑研究”重大项目(课题一基金号: STI2030-Major Projects 2021ZD0201801); 甘肃省科技计划项目(编号: 23JRRA1290)。

参考文献

- [1] Tezel, G., Timur, S.S., Bozkurt, İ., Türkoğlu, Ö.F., Eroğlu, İ., Nemitlu, E., *et al.* (2019) A Snapshot on the Current Status of Alzheimer's Disease, Treatment Perspectives, *in-vitro* and *in-vivo* Research Studies and Future Opportunities. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **67**, 1030-1041. <https://doi.org/10.1248/cpb.c19-00511>
- [2] 柯欢, 韩贇, 王淑婵, 等. 阿尔茨海默病病人家庭照顾者哀伤干预研究进展[J]. 护理研究, 2023, 37(18): 3344-3347.
- [3] Leng, F. and Edison, P. (2020) Neuroinflammation and Microglial Activation in Alzheimer Disease: Where Do We Go from Here? *Nature Reviews Neurology*, **17**, 157-172. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00435-y>
- [4] 汪盛, 李越然, 刘俊, 等. 阿尔茨海默病诊断和治疗研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(7): 490.
- [5] 张莹林, 姚俊岩. 神经炎症在阿尔茨海默病中作用的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2022, 43(1): 90-94.
- [6] 康晨瑶, 刘洲, 周海红. NLRP3 炎症小体在 AD 发病机制中的作用[J]. 医学信息, 2021, 34(12): 40-43.
- [7] 时建铨, 徐俊. NLRP3 炎症小体: 阿尔茨海默病炎症反应核心机制及潜在靶点[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2020, 20(1): 29-33.
- [8] 王彩红, 魏晓涛, 赵永强, 等. NLRP3 炎症小体在认知功能障碍相关疾病防治中的作用及中药干预研究进展[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(4): 902-911.
- [9] 欣宇, 周妍妍, 王琪, 等. 中医药干预 NLRP3 信号通路防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 290-298.
- [10] Reddy, P.H. and Oliver, D.M. (2019) Amyloid Beta and Phosphorylated Tau-Induced Defective Autophagy and Mitophagy in Alzheimer's Disease. *Cells*, **8**, Article 488. <https://doi.org/10.3390/cells8050488>
- [11] 潘文亮, 江宁, 王松, 等. 甲型流感病毒与 NLRP3 炎症小体激活的研究进展[J]. 畜牧与兽医, 2021, 53(4): 132-138.
- [12] 高洋, 秦合伟, 李彦杰. NLRP3 炎症小体在阿尔兹海默症中的作用及潜在治疗靶点[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2024, 40(1): 18-27.
- [13] Busche, M.A. and Hyman, B.T. (2020) Synergy between Amyloid-B and Tau in Alzheimer's Disease. *Nature Neuroscience*, **23**, 1183-1193. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0687-6>
- [14] Chang, C., Shao, E. and Mucke, L. (2021) Tau: Enabler of Diverse Brain Disorders and Target of Rapidly Evolving Therapeutic Strategies. *Science*, **371**, eabb8255. <https://doi.org/10.1126/science.abb8255>
- [15] Neddens, J., Temmel, M., Flunkert, S., Kerschbaumer, B., Hoeller, C., Loeffler, T., *et al.* (2018) Phosphorylation of Different Tau Sites during Progression of Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathologica Communications*, **6**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s40478-018-0557-6>
- [16] Wang, Z., Wang, Q., Li, S., Li, X., Yang, W. and He, D. (2023) Microglial Autophagy in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article 1065183. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1065183>
- [17] Stefanoska, K., Gajwani, M., Tan, A.R.P., Ahel, H.I., Asih, P.R., Volkerling, A., *et al.* (2022) Alzheimer's Disease: Ablating Single Master Site Abolishes Tau Hyperphosphorylation. *Science Advances*, **8**, eabl8809. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abl8809>
- [18] Stancu, I., Cremers, N., Vanrusselt, H., Couturier, J., Vanoosthuysse, A., Kessels, S., *et al.* (2019) Aggregated Tau Activates NLRP3-ASC Inflammasome Exacerbating Exogenously Seeded and Non-Exogenously Seeded Tau Pathology

- in Vivo. Acta Neuropathologica*, **137**, 599-617. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-01957-y>
- [19] Milner, M.T., Maddugoda, M., Götz, J., Burgener, S.S. and Schroder, K. (2021) The NLRP3 Inflammasome Triggers Sterile Neuroinflammation and Alzheimer's Disease. *Current Opinion in Immunology*, **68**, 116-124. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.10.011>
- [20] Hanslik, K.L. and Ulland, T.K. (2020) The Role of Microglia and the Nlrp3 Inflammasome in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 570711. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.570711>
- [21] Vande Walle, L., Stowe, I.B., Šácha, P., Lee, B.L., Demon, D., Fossoul, A., *et al.* (2019) MCC950/CRID3 Potently Targets the NACHT Domain of Wild-Type NLRP3 but Not Disease-Associated Mutants for Inflammasome Inhibition. *PLOS Biology*, **17**, e3000354. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000354>
- [22] Tousif, S., Singh, A.P., Umbarkar, P., Galindo, C., Wheeler, N., Toro Cora, A., *et al.* (2023) Ponatinib Drives Cardiotoxicity by S100A8/A9-NLRP3-IL-1 β Mediated Inflammation. *Circulation Research*, **132**, 267-289. <https://doi.org/10.1161/circresaha.122.321504>
- [23] Jiang, H., He, H., Chen, Y., Huang, W., Cheng, J., Ye, J., *et al.* (2017) Identification of a Selective and Direct NLRP3 Inhibitor to Treat Inflammatory Disorders. *Journal of Experimental Medicine*, **214**, 3219-3238. <https://doi.org/10.1084/jem.20171419>
- [24] Lunding, L.P., Skouras, D.B., Vock, C., Dinarello, C.A. and Wegmann, M. (2021) The NLRP3 Inflammasome Inhibitor, Olt1177[®], Ameliorates Experimental Allergic Asthma in Mice. *Allergy*, **77**, 1035-1038. <https://doi.org/10.1111/all.15164>
- [25] Amo-Aparicio, J., Garcia-Garcia, J., Puigdomenech, M., Francos-Quijorna, I., Skouras, D.B., Dinarello, C.A., *et al.* (2022) Inhibition of the NLRP3 Inflammasome by OLT1177 Induces Functional Protection and Myelin Preservation after Spinal Cord Injury. *Experimental Neurology*, **347**, Article 113889. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113889>
- [26] Huang, Y., Jiang, H., Chen, Y., Wang, X., Yang, Y., Tao, J., *et al.* (2018) Tranilast Directly Targets NLRP 3 to Treat Inflammasome-Driven Diseases. *EMBO Molecular Medicine*, **10**, e8689. <https://doi.org/10.15252/emmm.201708689>
- [27] Chen, S., Wang, Y., Pan, Y., Liu, Y., Zheng, S., Ding, K., *et al.* (2020) Novel Role for Tranilast in Regulating NLRP3 Ubiquitination, Vascular Inflammation, and Atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e015513. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.015513>
- [28] He, H., Jiang, H., Chen, Y., Ye, J., Wang, A., Wang, C., *et al.* (2018) Oridonin Is a Covalent NLRP3 Inhibitor with Strong Anti-Inflammasome Activity. *Nature Communications*, **9**, Article No. 2550. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04947-6>
- [29] 宋小叶, 庞心怡, 陆颖健. 萝卜硫素在神经系统疾病领域的研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(3): 332-340.
- [30] 刘超越. 异甘草素抑制癫痫发生中 NLRP3/CASPASE-1/GSDMD 参与的神经元损伤[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2023.
- [31] Wu, Y., Teng, Y., Zhang, C., Pan, Y., Zhang, Q., Zhu, X., *et al.* (2022) The Ketone Body B-Hydroxybutyrate Alleviates CocroMo Alloy Particles Induced Osteolysis by Regulating NLRP3 Inflammasome and Osteoclast Differentiation. *Journal of Nanobiotechnology*, **20**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01320-0>
- [32] 高萍, 蒋莉, 邱梦露, 等. 小白菊内酯通过抑制 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路减轻哮喘幼年大鼠气道炎症[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(6): 1177-1182.
- [33] Filippone, A., Scuderi, S.A., Basilotta, R., Lanza, M., Casili, G., Bova, V., *et al.* (2022) BAY-117082-Driven NLRP3 Inflammasome Inhibition Resolves Nitro-Glycerine (NTG) Neuronal Damage in *in Vivo* Model of Migraine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **156**, Article 113851. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113851>