

文章编号: 1674-7054(2016)04-0517-05

调控 NLRP3 炎性小体的天然产物的研究进展

金燕¹ 李祎莹² 董琳¹ 吴悠楠¹ 张小坡¹

(1. 海南医学院药学院, 海口 57199; 2. 海南医学院基础医学院, 海口 571199)

摘要: NLRP3 属于炎性小体的一员, 由于能被多种类型的病原体或危险信号所激活, NLRP3 炎性小体在多种疾病过程中发挥关键作用, 越来越受到关注, 因此, 调控 NLRP3 炎性小体表达成为药物研究领域的新热点。目前, 新调控 NLRP3 炎性小体物质的发现主要通过合成和天然产物这两种途径。通过查阅 CNKI、Pubmed 等数据库, 对调控 NLRP3 炎性小体的天然产物研究进展进行综述, 旨在为抗炎药物的研究提供参考。

关键词: NLRP3; 天然产物; 黄酮; 生物碱

中图分类号: Q 946

文献标志码: A

DOI: 10.15886/j.cnki.rdsxb.2016.04.018

炎性小体(Inflammasome)是位于胞内的多蛋白复合体,参与人体的炎症和免疫反应,与糖尿病、动脉粥样硬化、肠道炎症、肿瘤等多种疾病的发生发展有关^[1-2]。炎性体的核心成分为核苷酸结合寡聚化结构域样受体(nucleotide-binding and oligomerization domain (NOD)-like receptors, NLRs)家族蛋白,主要包括 NLRs 家族的 NLRP3、NLRC4、NLRP1、NLRP6、NLRP12^[3]。炎性小体激活炎症反应,调节半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(cysteiny aspartate-specific protease, caspase-1)和白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β)的解离和活化,进而启动炎症反应。NLRP3 炎性小体的研究最充分,其抑制剂的发现成为防治炎症相关疾病发展的有效途径,进而成为当前国内外研究的热点^[4-5]。世界范围内,天然药物成为新型药物发现的关键源头之一,在防治疾病方面发挥着重要的作用,其中蕴含着类型丰富、结构奇特、活性显著的天然产物,特别是针对新兴靶点的筛选研究,更是新药发现的重中之重。调控 NLRP3 炎性小体表达的天然产物研究才起步,尽管 Shao 等^[6]于 2015 年对 NLRP3 抑制剂进行过总结,但他们的报道未涉及天然产物方面的研究。因此,笔者通过系统查阅 CNKI、Pubmed 等数据库,依据天然产物结构分类原则对调控 NLRP3 炎性小体的天然产物进行综述,以期能为抗炎药物研究提供科学依据。

1 调控 NLRP3 炎性小体的天然产物

调控 NLRP3 炎性小体表达的天然产物研究才刚刚起步。笔者通过文献资料,对调控 NLRP3 炎性小体表达的天然产物进行归纳,归纳出 20 余个化合物,其中黄酮、萜类、生物碱类成分是当前研究较多的三类天然产物。

1.1 黄酮类 黄酮类化合物是 2 个苯环通过中央三碳相连而成的化合物类群,在自然界分布最广、结构类型最丰富、种类最多,在药品、食品领域中均扮演着重要的角色。黄酮类化合物下调 NLRP3 炎性小体表达的研究也最多,研究发现许多黄酮、黄酮醇、查尔酮、黄烷类化合物可下调 NLRP3 炎性小体表达,在炎症相关的疾病如痛风、糖尿病、肿瘤、动脉粥样硬化等方面具有防治作用。

芹菜素最早发现于旱芹(*Apium graveolens*)叶中,并广泛存在于多种水果、蔬菜、豆类和茶叶。芹菜素

收稿日期: 2016-08-05

基金项目: 国家自然科学基金(81560696)

作者简介: 金燕(1986-)女,海南医学院药学院 2016 级硕士研究生. E-mail: jinyancl@163.com

通信作者: 张小坡(1982-)男,博士,副教授,主要从事南药黎药研究. E-mail: z_xp1412@163.com

具有显著的抗炎作用。Li 等人^[7]利用大鼠模型,研究芹菜素的抗抑郁作用和机制,通过给模型动物连续口服芹菜素($20 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$) 21 d 后,发现芹菜素可明显缓解大鼠的抑郁症状,深入研究发现,给予芹菜素的大鼠前额皮质中 NLRP3 炎性小体以及 IL-1 β 表达量显著减少,研究结果表明,芹菜素通过下调 NLRP3 炎性小体表达发挥抗抑郁的作用。

Wu 等^[8]利用内皮细胞模型,考察木犀草素、槲皮素、表儿茶素没食子酸酯对细胞内 NLRP3 炎性小体的调控作用,发现其可显著下调 NLRP3 炎性小体的表达,进而引起 IL-1 β 表达的减少,结果表明这 3 个黄酮类成分具有明显的心血管保护作用,且它们的作用机理与下调 NLRP3 炎性小体相关。Fan 等^[9]采用 HCC 细胞、BALB/c 肺癌小鼠模型,研究木犀草素(木犀草素是木犀草素与葡萄糖缩合而成的黄酮类化合物)的抗癌作用及潜在机制,研究结果表明木犀草素抗癌作用显著,并发现其可抑制活性氧的聚集。进一步的研究发现,木犀草素可显著下调 NLRP3 炎性小体及其下游因子 IL-1 β 、caspase-1 的表达。芦丁是常见的黄酮苷类化合物,由槲皮素和芸香糖组成,具有维生素 P 样的作用,在临床上有着广泛的应用。Aruna 等^[10]利用乙醇造胰腺炎大鼠模型,通过口服给予芦丁($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 干预 21 d 后,检测发现胰腺炎症状得到改善,胰腺组织中 NLRP3 炎性小体、caspase-1 表达水平下降,表明芦丁可通过下调 NLRP3 炎性小体表达发挥抗胰腺炎的作用。Hu 等^[11]采用果糖诱导的高血脂模型,考察芦丁调控脂肪代谢的作用,并对其潜在机理的研究结果表明,芦丁可降低模型大鼠肾脏脂肪堆积且该作用与下调 NLRP3 炎性小体表达相关。儿茶素是自然界最常见的黄烷类化合物,具有多种生物活性。Jhang 等^[12]利用 C57BL/6 小鼠,通过尿酸钠刺激制造痛风模型,观察儿茶素抗痛风作用,同时检测炎症组织、血液中生化指标,采用分子生物学技术检测炎症相关靶点,结果发现儿茶素抗痛风作用显著,还可降低炎症组织中 IL-1 β 的水平。通过检测炎症组织中 NLRP3 炎性小体表达的水平,发现儿茶素极可能通过下调该靶点的表达发挥抗痛风的作用。表儿茶素没食子酸酯属于黄烷类化合物,在茶叶中含量丰富,具有抗氧化、抗炎等生物活性。Jhang 等^[13]发现该化合物对痛风有显著的治疗作用,深入研究发现其可显著降低由尿酸钠动物模型中 NLRP3 炎性小体及 IL-1 β 的表达水平。原花青素 B2 为 2 分子儿茶素聚合而成,具有广泛的生物活性,特别是在抗炎方面。Yang 等^[14]利用 LPS 刺激后的血管内皮细胞考察原花青素 B2 对血管内皮细胞的保护作用,探索原花青素 B 对细胞内 NLRP3 炎性小体表达水平的调控作用。结果表明该化合物具有优良的内皮细胞保护作用且下调 NLRP3 炎性小体的表达水平。因此,该研究不仅首次发现原花青素 B2 的内皮细胞保护作用,并发现该活性与下调 NLRP3 炎性小体的表达水平密切相关。

甘草异黄酮最早是从甘草中分离得到的异黄酮类化合物,具有抗糖尿病、皮肤病等多种药理活性。Honda 等^[15]利用高脂诱导的糖尿病动物模型考察该化合物的抗糖尿病作用,发现其可显著降低模型动物的血脂、血糖,并改善胰岛素抵抗状态。通过深入研究,首次发现甘草异黄酮的抗糖尿病作用与下调 NLRP3 炎性小体表达密切相关,并指出甘草异黄酮有望成为新型抗糖尿病药物。

1.2 萜类 萜类是由甲戊二羧酸衍生而成,可以看成是由异戊二烯或异戊烷以不同方式连结而成的化合物类群。依据组成单元个数不同,分为单萜、倍半萜、二萜、三萜等。萜类化合物具有广泛的药理活性,特别是在炎症方面具有显著的治疗作用。近年来,研究人员针对单萜、倍半萜、三萜等不同类型化合物开展它们对 NLRP3 炎性小体表达水平的调控作用,取得较多的研究成果。

青蒿素是最早从黄花蒿(*Artemisia annua* L.) 中分离得到的含氧倍半萜类化合物。青蒿素主要用于治疗疟疾。Long 等^[16]利用雄性 BALB/c 鼠败血症模型,考察青蒿素对败血症的治疗作用以及机理。研究发现青蒿素具有良好的效果,同时发现模型动物血清、心脏、肺部等组织中炎症因子发生明显的改善。通过检测巨噬细胞中 NLRP3 炎性小体的表达水平,发现经青蒿素干预后,NLRP3 炎性小体及其下游因子 IL-1 β 、caspase-1 水平均显著下降,说明青蒿素通过下调 NLRP3 炎性小体发挥作用。

科罗素酸为乌苏烷型五环三萜类化合物,广泛存在于枇杷等多种植物中,具有抗肿瘤、抗炎等多种活性。Kim 等^[17]考察科罗素酸对内毒素引起休克的治疗作用,结果显示该化合物在 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的剂量时

即表现显著的治疗作用。深入研究发现组织中 NLRP3 炎性小体表达水平显著下降,提示其药理作用与下调 NLRP3 炎性小体的表达密切相关。

梓醇和 Scropolioside B 均为环烯醚萜类化合物,属于单萜类衍生物。梓醇是研究较多的化合物,具有抗糖尿病、抗炎等活性。Zhu 等^[18]利用人胚胎肾细胞考察梓醇和 Scropolioside B 对 NLRP3 炎性小体表达的影响,结果显示分别给予这两个化合物后,在基因和蛋白水平上均可显著降低 NLRP3 炎性小体的表达。因此,Scropolioside B 可作为药物治疗风湿性关节炎等疾病。

芍药苷是从芍药中分离得到的单萜苷类化合物,具有扩张血管、镇痛镇静、抗炎抗溃疡、解热解痉、利尿的作用。何一博等^[19]通过利用新生大鼠海马脑片氧糖剥夺(OGD)模型,观察芍药苷对 OGD 损伤后海马脑片中 NLRP3 炎性小体表达的影响。结果表明芍药苷可通过显著下调组织中 NLRP3 炎性小体的表达,揭示芍药苷发挥抗细胞凋亡作用与下调 NLRP3 炎性小体密切相关。

Arglabin 为倍半萜类化合物。Abderrazak 等^[20]利用 APOE 小鼠考察该化合物的抗炎及抗动脉粥样硬化作用,检测 Arglabin 对 NLRP3 炎性小体表达的调控作用,结果表明,该化合物显著改善炎症及动脉粥样硬化,并下调 NLRP3 炎性小体及其下游 IL-1 β 、caspase-1 的水平。

1.3 生物碱 生物碱在广义上是指含氮有机化合物。生物碱属于毒性显著但成药最多的天然产物。目前,研究人员只对川芎嗪和秋水仙碱 2 个生物碱类化合物抑制 NLRP3 炎性小体的作用进行研究。Zhang F 等^[21]通过 LO2 肝细胞模型观察川芎嗪对 NLRP3 炎性小体的调控作用,结果表明,川芎嗪可显著下调该靶点的表达水平,提示该化合物有望开发为新型肝脏保护药物。另外,秋水仙碱是临床上用于治疗痛风的一线药物, Demidowich 等^[22]通过研究发现该药物可通过调控 NLRP3 炎性小体发挥抗炎的作用,其抗痛风作用与调控 NLRP3 炎性小体表达相关。

1.4 其他 姜黄素是姜黄中的主要成分,属于二芳基萜烷类化合物。现代药理研究表明该化合物具有抗肿瘤、抗炎等多种药理作用。Gong Z Z 等^[23]利用体外模型发现姜黄素可以显著减少巨噬细胞内 IL-1 β 、caspase-1 的表达,进一步研究发现给予姜黄素干预后,细胞内 NLRP3 炎性小体蛋白表达水平明显下降,显示姜黄素可通过调控 NLRP3 炎性小体表达发挥抗炎作用。白藜芦醇在葡萄中含量最为丰富,现代药理研究发现其对心血管、糖尿病、肿瘤等多种疾病具有治疗作用。Sui 等^[24]利用小鼠模型研究白藜芦醇对脓毒症引起脑病的治疗作用,并探究其对 NLRP3 炎性小体表达变化的影响,结果发现白藜芦醇的脑保护作用显著,进一步利用细胞模型发现其可显著降低 NLRP3 炎性小体及其下游因子 IL-1 β 的水平,这表明,白藜芦醇防治脓毒症引起脑病可能与抑制 NLRP3 炎性小体密切相关。丹酚酸 A 是丹参的主要有效成分,具有防治心血管作用等多种生物活性。Ding C 等^[25]对丹酚酸 A 的肝脏保护作用进行研究,发现其可显著改善肝脏脂质堆积,逆转高脂引起的肝脏损伤,对非酒精性脂肪肝具有明显的治疗作用,为深入探索该化合物的作用机理,研究人员利用 HepG2 细胞模型发现丹酚酸 A 可显著下调 NLRP3 炎性小体的表达,这提示丹酚酸 A 可能通过抑制 NLRP3 炎性小体的表达,发挥肝保护作用。桂皮醛属于简单苯丙素类化合物,广泛存在于自然界。Kang L L 等^[26]采用体内外模型,考察桂皮醛对果糖诱导心肌损伤的保护作用,发现其具有心肌损伤保护作用,并阐明其作用机理与下调 NLRP3 炎性小体表达进而抑制炎症级联反应相关。

2 展 望

调控 NLRP3 炎性小体表达天然产物的研究,主要通过细胞模型,考察化合物对 NLRP3 炎性小体基因、蛋白水平表达变化,并观察 NLRP3 炎性小体下游因子 caspase-1、IL-1 β 的动态变化。若经天然产物干预后, NLRP3 炎性小体表达下降,其下游因子也发生相应的变化,则化合物被认为可通过下调 NLRP3 炎性小体发挥作用。尽管,目前已经发现一些调控 NLRP3 炎性小体的天然产物,这些化合物是否直接作用于 NLRP3 炎性小体,尚缺乏足够的证据。随着分子生物学技术的发展,寻找天然产物直接作用于 NLRP3 炎性小体的证据,将成为研究的热点。

我国拥有着世界上最丰富的天然产物研究成果,大多数调控 NLRP3 炎性小体天然产物的研究为中国科研人员所开展,取得了系列丰富的研究成果。相信,随着研究的深入,更多调控 NLRP3 炎性小体天然产物将会被发现。同时,以天然产物为模板,开展修饰、合成等研究,为开展安全性评价、制剂研究、质量标准、药代动力学等新药研究奠定基础。

参考文献:

- [1] Davis B K, Ting J P. NLRP3 has a sweet tooth [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 105–106.
- [2] Cook G P, Savic S, Wittmann M, et al. The NLRP3 inflammasome, a target for therapy in diverse disease states [J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(3): 631–634.
- [3] Im H, Ammit A J. The NLRP3 inflammasome: role in airway inflammation [J]. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(2): 160–72.
- [4] Sutterwala F S, Haasken S, Cassel S L. Mechanism of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1319(1): 82–95.
- [5] Takahashi M. NLRP3 inflammasome as a novel player in myocardial infarction [J]. *Int Heart J*, 2014, 55(2): 101–105.
- [6] Shao B Z, Xu Z Q, Han B Z, et al. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review [J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6(378): 1–8.
- [7] Li R, Wang X, Qin T, et al. Apigenin ameliorates chronic mild stress-induced depressive behavior by inhibiting interleukin-1 β production and NLRP3 inflammasome activation in the rat brain [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 296(1): 318–325.
- [8] Wu J, Xu X, Li Y, et al. Quercetin, luteolin and epigallocatechin gallate alleviate TXNIP and NLRP3-mediated inflammation and apoptosis with regulation of AMPK in endothelial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 745: 59–68.
- [9] Fan S H, Wang Y Y, Lu J, et al. Luteoloside suppresses proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome [J]. *Plos One*, 2014, 9(2): e89961.
- [10] Aruna R, Geetha A, Sugna P. Rutin modulates ASC expression in NLRP3 inflammasome: a study in alcohol and cerulein-induced rat model of pancreatitis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 396(1): 269–280.
- [11] Hu Q H, Zhang X, Pan Y, et al. Allopurinol, quercetin and rutin ameliorate renal NLRP3 inflammasome activation and lipid accumulation in fructose-fed rats [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(1): 113–125.
- [12] Jhang J J, Lu C C, Ho C Y, et al. Protective effects of catechin against monosodium urate-induced inflammation through the modulation of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 2015, 63(33): 7343–7352.
- [13] Jhang J J, Lu C C, Yen G C. Epigallocatechin gallate inhibits urate crystals-induced peritoneal inflammation in C57BL/6 mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(10): 2297–2303.
- [14] Yang H X, Xiao L, Yuan Y, et al. Procyanidin B2 inhibits NLRP3 inflammasome activation in human vascular endothelial cells [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2014, 92(4): 599–606.
- [15] Honda H, Nagai Y, Matsunaga T, et al. Isoliquiritigenin is a potent inhibitor of NLRP3 inflammasome activation and diet-induced adipose tissue inflammation [J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 96(6): 1087–1100.
- [16] Long H, Xu B, Luo Y, et al. Artemisinin protects mice against burn sepsis through inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(5): 772–777.
- [17] Kim S J, Cha J Y, Kang H S, et al. Corosolic acid ameliorates acute inflammation through inhibition of IRAK-1 phosphorylation in macrophages [J]. *BMB Rep*, 2016, 49(5): 276–281.
- [18] Zhu T, Zhang L, Ling S, et al. Scropolioside B inhibits IL-1 β and cytokines expression through NF- κ B and inflammasome NLRP3 pathways [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014(): 1–10.
- [19] 何一博, 南丽红, 黄枚, 等. 芍药苷对 OGD 海马脑片中 NLRP3 炎症小体介导细胞凋亡的影响 [J]. *福建中医药*, 2016, 47(2): 25–28.
- [20] Abderrazak A, Couchie D, Mahmood D F, et al. Anti-inflammatory and antiatherogenic effects of the NLRP3 inflammasome inhibitor arglabin in ApoE2. Ki mice fed a high-fat diet [J]. *Circulation*, 2015, 131(12): 1061–1070.

- [21] Zhang F , Jin H , Wu L , et al. Ligustrazine disrupts lipopolysaccharide-activated NLRP3 inflammasome pathway associated with inhibition of Toll-like receptor 4 in hepatocytes [J]. *Biomed Pharmacother* ,2016 ,78: 204 –209.
- [22] Demidowich A P , Davis A I , Dedhia N , et al. Colchicine to decrease NLRP3-activated inflammation and improve obesity-related metabolic dysregulation [J]. *Med Hypotheses* ,2016 ,92: 67 –73.
- [23] Gong Z Z , Zhou J F , Li H , et al. Curcumin suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against LPS-induced septic shock [J]. *Molecular Nutrition & Food Research* ,2015 ,59(11) : 2132 –2142.
- [24] Sui D M , Xie Q , Yi W J , et al. Resveratrol protects against sepsis-associated encephalopathy and inhibits the NLRP3/IL-1 β axis in microglia [J]. *Mediators Inflamm* ,2016 ,2016: 1 –10.
- [25] Ding C , Zhao Y , Shi X , et al. New insights into salvianolic acid A action: Regulation of the TXNIP/NLRP3 and TXNIP/ChREBP pathways ameliorates HFD-induced NAFLD in rats [J]. *Sci Rep* ,2016 ,6: 28734.
- [26] Kang L L , Zhang D M , Ma C H , et al. Cinnamaldehyde and allopurinol reduce fructose-induced cardiac inflammation and fibrosis by attenuating CD36-mediated TLR4/6-HRAK4/1 signaling to suppress NLRP3 inflammasome activation [J]. *Sci Rep* ,2016 ,6: 27640.

Recent Advance in Natural Product Inhibitors of NLRP3 Inflammasome

JIN Yan¹ , LI Yiyang² , DONG Lin¹ , WU Younan¹ , ZHANG Xiaopo¹

(1. School of Pharmaceutical Science , Hainan Medical University , Haikou , Hainan 571199; 2. School of Basic Medical Science , Hainan Medical University , Haikou , Hainan 571199)

Abstract: NLRP3 , belonging to one of the inflammasomes , can be activated by pathogens of various diseases or danger signals and hence plays an important role in the onset and development of various diseases including diabetes. Inhibition of NLRP3 inflammasome expression has since turned to be a hot topic for medicinal research in the world. The inhibiting substances of the NLRP3 inflammasome can be found via either synthetic or natural method. The research progress in natural inhibition of the NLRP3 inflammasome were reviewed from some databases such as CNKI , Pubmed , etc. More than 20 compounds were found to inhibit the NLRP2 inflammasome , of which flavonoids , terpenoids , and alkaloids were described. This review might provide scientific evidence for developing new drugs in the future.

Keywords: NLRP3; natural products; flavonoids; alkaloids