DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0064
文章编号 1671-8852(2025)04-0419-05

中药单体通过靶向NLRP3炎症小体改善子痫前期的研究进展

陈婷婷 范翠芳
武汉大学人民医院产科 湖北 武汉 430060

摘要 子痫前期是伴有多种器官功能障碍的妊娠期并发症，目前认为炎症免疫反应过度激活是促进子痫前期发生和发展发病机制之一，其中NLRP3炎症小体作为炎症反应重要介质可以通过介导细胞焦亡促进IL-1β、IL-18等促炎症因子的释放，加剧母体局部或全身炎症水平。中药单体抗炎、抗氧化应激等药理学作用能明显改善子痫前期的病理生理变化，因此本文就中药单体靶向NLRP3炎症小体通路防治子痫前期相关机制进行综述。

关键词 子痫前期；中药单体；NLRP3炎症小体
中图分类号 R714.7
文献标识码 A
开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Research progress on Chinese medicine monomers targeting NLRP3 inflammasomes to ameliorate preeclampsia

CHEN Tingting, FAN Cuifang
Dept. of Obstetrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Preeclampsia is a pregnancy complication characterized by multiple organ dysfunction. The overactivation of the inflammatory immune response is currently considered one of the mechanisms that promotes the occurrence and development of preeclampsia. NLRP3 inflammasomes, as an important mediator of the inflammatory response, can trigger pyroptosis. The release of pro-inflammatory factors such as IL-1β and IL-18 worsens local or systemic inflammation and accelerates the progression of preeclampsia. Chinese medicine monomers, with their pharmacological effects of anti—inflammation and antioxidant stress, can significantly improve the pathological and physiological changes of preeclampsia. Therefore, this article reviews the relevant mechanisms of Chinese medicine monomers targeting the NLRP3 inflammasome pathway in the prevention and treatment of preeclampsia.

Key Words Preeclampsia; Chinese Medicine Monomers; NLRP3 Inflammasomes

子痫前期（preeclampsia，PE）是人类妊娠期特有的胎盘源性疾病，影响全球2%～5%的孕产妇，导致出现胎儿生长受限、早产、死亡等不良妊娠结局，是全球孕产妇死亡的主要原因之一[1]。NLRP3炎症小体与炎症因子之间形成了复杂的网络，以协同调节免疫反应并加强炎症反应，从而驱动和调节

课题来源：国家重点研发计划项目（编号：2021YFC2700700）
作者简介：陈婷婷，女，2000—，医学硕士生，主要从事围产医学的研究，E-mail:chentingting@whu.edu.cn
通信作者：范翠芳，女，1967—，医学博士，主任医师，教授，硕士生导师，主要从事围产医学的研究，E-mail: fancuifang@whu.edu.cn

PE发生发展。PE处在慢性炎症状态中,可以通过NLRP3炎症小体的活化增加PE的发生风险及严重程度[2]。既往慢性炎症疾病病史会增加PE的发生风险,包括肥胖、妊娠期糖尿病、系统性红斑狼疮等[3],NLRP3炎症小体的过度活化是这些慢性炎症疾病的重要参与者[4-5]。由于孕产妇对药物的安全性要求限制,目前唯一有效的治疗措施仍是适时终止妊娠。中药单体具有安全性高、毒性小的特点,因而被应用到孕产妇中并逐渐被重视。本文讨论了NLRP3炎症小体通路对PE发病机制的影响并探讨中药单体靶向NLRP3炎症小体通路防治PE研究进展,为改善PE的妊娠结局提供更多可能的治疗选择。

1 NLRP3炎症小体与PE

NLRP3炎症小体是多蛋白复合物,由NLRP3、ASC和caspase-1组成[6]。NLRP3炎症小体介导的炎症免疫反应是维持正常妊娠和足月分娩的重要参与者,NLRP3、ASC、caspase-1在足月胎盘或者胎膜均有表达,且自然分娩的子宫肌层相较于剖宫产者NLRP3表达含量更高[7-8]。一旦炎症免疫反应过度激活将诱导PE的发生[3],研究[2]发现NLRP3在PE胎盘中的表达相较于正常妊娠胎盘表达水平更高,尤其在重度PE的胎盘中,且NLRP3基因多态性如rs10754588将增加PE发生风险及严重程度[9]。

1.1 NLRP3炎症小体与子宫螺旋小动脉重铸不足 绒毛外滋养层细胞侵袭受损将会导致胎盘浅着床以及螺旋小动脉重塑不足,使得胎盘血流量不足,胎盘容易发生缺血或缺血再灌注损伤,进而胎盘因子的释放促进局部/全身氧化应激和炎症反应的发生。炎症信号的传导有赖于先天性免疫系统中表面识别受体(pattern recognition receptors,PRRs)的表达,当细胞受损时会释放损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern,DAMP)刺激和维持PRRs激活[10]。缺血、缺氧的胎盘组织释放DAMPs首先刺激PRRs并激活NF-κB通路使NLRP3蛋白以及IL-1β蛋白水平升高,促进NLRP3炎症小体复合物组装[6],NLRP3的过度表达会导致绒毛外滋养层细胞的迁移和侵袭能力下降[11]。重铸不足的子宫小螺旋动脉导致动脉狭窄,容易发生动脉粥样硬化,过度激活的炎性小体会进一步促进动脉粥样硬化的进展[12],胎盘血供进一步减少并加重胎盘功能障碍,形成恶性循环。

1.2 NLRP3炎症小体与胎盘氧化应激 由于子宫小螺旋动脉重塑障碍,胎盘易反复出现缺血或缺血再灌注损伤,活性氧产生和抗氧化失衡诱导氧化应激。正常妊娠ROS主要来源于内皮细胞和循环血细胞,而在PE中主要来源于胎盘线粒体功能障碍[13],线粒体中产生的ROS可以激活NLRP3炎症小体[14]。ROS的来源还有可能是由于胎盘或蜕膜缺血再灌注损伤引发的内质网应激[15],其主要途径是激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response,URP),进而影响滋养层细胞的分化和侵袭能力[16]。硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)是URP过度活化的标志物,在缺氧的滋养层细胞中促进NLRP3炎症小体活化,通过IL-1β和IL-18的产生和分泌导致母胎界面炎症[17]。HOXA9参与调节胚胎发育和细胞分化,其表达水平在PE胎盘中上调,可以通过TXNIP促进对NLRP3炎症小体的激活,促进滋养层细胞焦亡的发生,促进PE发展[18]。

2 中药单体靶向NLRP3炎症小体通路改善PE

NLRP3炎症小体通路的过度活化在PE发生发展中发挥着重要作用,然而目前临床仍缺乏特异性抑制NLRP3炎症小体的药物,且妊娠对药物的要求更高,因此探索安全且有效的NLRP3炎症小体天然抑制剂应用到PE中具有广阔应用前景。

2.1 天麻素 天麻素是从天麻中提取的一种活性单体成分,在急性缺血性脑损伤、急性心梗、高血压等治疗中发挥巨大潜力[19]。PE患者在妊娠20周后出现收缩压≥140 mmHg和/或舒张压≥90 mmHg以及蛋白尿,MEI等[20]研究发现通过向L-NAME诱导的PE大鼠中灌注天麻素,母体的血压和尿蛋白均明显改善,并可以通过MyD88/NF-κB信号通路缓解炎症诱导的胎盘滋养层细胞凋亡水平,改善胎盘结构并增加血管血流量。胎盘缺血再灌注损伤引起胎盘炎症细胞浸润以及炎症反应过度激活会诱发胎盘功能障碍,出现胎儿生长受限以及全身炎症反应,天麻素被证明可以通过NLRP3/caspase-1介导的细胞焦亡降低炎症细胞浸润以及炎症因子释放[21]。天麻素具有抗炎、抗氧化、缺氧耐受、舒张血管等生物学效应,且其安全性高,可能有助于降低PE的发生风险,但是目前关于天麻素应用于母体的临床试验尚缺乏。

2.2 人参皂苷 人参皂苷是人参的重要生物活性

成分，因具有抗动脉粥样硬化、抗炎、抗氧化应激等药理学作用而被应用于心血管、神经系统、抗癌等疾病[22]。人参皂苷 Rg2 是根据人参皂苷结构类型分离鉴定出的三萜皂苷化合物之一，具有保护神经系统的重要作用[23]。通过 L-NAME 诱导的 PE 大鼠予以人参皂苷 Rg2 干预后，胎儿的存活率相较于造模组升高，胎盘和胎儿的体重也明显增加[24]。重度 PE 患者可能发生脑出血脑卒中[25]，极大增加了孕产妇和胎儿的死亡风险。人参皂苷 Rg2 不仅可以明显改善妊娠结局，同时可以改善 PE 大鼠的血脑屏障功能，从而减轻由脑出血引起的脑水肿并通过 TLRP4/NF-κB 信号通路减轻炎症反应，抑制 IL-1β、TNF-α 等促炎症因子释放[24]。胎盘缺血再灌注损伤会引起氧化应激和炎症水平升高，导致胎盘功能障碍和血管内皮损伤，人参皂苷 Rg3 被证明可以通过抑制 NF-κB 信号通路、抑制 NLRP3 炎症小体活化并降低氧化应激水平[26]。

2.3　槲皮素　槲皮素是一种食物中含量丰富的天然黄酮类药物，具有抗氧化、抗炎、血管舒张等生物学作用[27]。研究[28]发现槲皮素可以通过降低 PE 大鼠循环中 sFlt-1 水平，改善 sFlt-1/PLGF 比例，减轻母体全身和胎盘局部的 IL-6、MCP-1 等促炎症因子水平和氧化应激水平，并且增加胎盘、胎儿重量，对母体和胎儿没有明显的毒性反应。阿司匹林已经在临床上广泛用于预防或推迟 PE 的发生，动物实验[29]证明槲皮素与阿司匹林联用治疗 PE 的治疗效果明显优于单独使用阿司匹林。槲皮素通过抑制 NLRP3 炎症小体活化水平可以抑制 PE 孕鼠炎症水平，与阿司匹林协同使用后 NLRP3 炎症小体的活化水平进一步降低，改善孕鼠血压、蛋白尿、炎症因子以及 sFlt-1 的效果也更加明显[30]。槲皮素通过对 NLRP3 炎症小通路的抑制作用可能是预防和改善 PE 的潜在治疗药物。

2.4　白藜芦醇　白藜芦醇是一种非黄酮类天然多酚药物，动物实验[31]表明其对妊娠期糖尿病、胰岛素抵抗、血脂异常、PE 及胎儿生长受限有潜在治疗作用，其发挥保护效应机制与抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化、抗糖尿病等药理学作用密切关联。一项随机双盲临床对照试验[32]比较了硝苯地平＋白藜芦醇和硝苯地平＋安慰剂对 PE 患者血压控制情况，研究表明前者控制血压需要时间更短，且发生母体和新生儿不良反应两者无显著差异。PE 常伴随多器官功能障碍，白藜芦醇可以通过抗炎、抗氧化应激以及调节能量代谢物质水平发挥对母体肾、肺脏、心脏的保护作用[33]。除此之外，PE 患者异常活化的血小板水平和炎症因子会导致母体持续的血栓炎症状态，从而导致母体血小板减少、血栓形成以及产后出血等[34]，研究[35]证明白藜芦醇可以通过 HIF-α/NLRP3 信号通路降低大鼠下腔静脉、肺支气管及肺间质炎症细胞浸润并明显减少深静脉血栓形成。目前针对白藜芦醇的临床试验研究较少，通过动物实验证明白藜芦醇对母体多方面的保护机制探索为未来临床应用提供更多可能。

2.5　丹参　丹参是一种多年生草药，其抗凝、抗氧化、抗炎、舒张血管以及内皮保护作用可以用来缓解妊娠期并发症的临床症状[36]。其主要成分包括水溶性和脂溶性两类，前者包括丹参酸 A、丹参酸 B、丹参酸甲等，后者包括丹参酮ⅡA、丹参酮ⅡB、隐丹参酮等。予以 PE 小鼠丹参素干预后，母体的血压和蛋白尿明显缓解，增加母体血小板数目和降低促凝血蛋白，母体和胎儿妊娠结局得到明显改善[37]。慢性炎症状态是 PE 的重要病理生理基础，NLRP3 炎症小体识别 DAMPs 和 PAMPs 后，激活受体导致 NLRP3 的 pyrin 和 ASC 的 pyrin 结构域相互作用启动炎症小体自寡聚和 caspase-1 激活，丹参酸 A 可以降低 NLRP3 和 caspase-1 表达[38]，隐丹参酮可以靶向抑制 ASC 自寡聚，从而抑制 NLRP3 炎症小体的组装和激活[39]，减轻由 NLRP3 炎症小体介导的母体炎症水平。

2.6　水飞蓟宾　水飞蓟宾是一种天然黄酮木脂素类药物，在妊娠期使用具有抗氧化、抗炎、护肝等生物学效应。研究[40]表明分别在孕 0、7、14 d 给予 PE 孕鼠水飞蓟宾干预，能够有效预防血压升高，且越早干预蛋白尿水平越低，可以明显改善母体肝脏炎性细胞浸润。水飞蓟宾在 PE 中还发挥重要免疫调节作用，其可以通过 STATA 信号通路减少 Th17 细胞从而调节母胎界面免疫反应[41]。巨噬细胞的 NLRP3 炎症小体信号通路可以促进 $CD4^+$T 细胞向 Th17 细胞分化分泌促炎症因子 IL-17，除此之外 IL-1β 会诱导 Th17 细胞分泌 IL-17[42]。MATIAS 等[43]人通过收集 PE 孕产妇和正常孕产妇的外周血单核细胞发现 NLRP3 基因表达 PE 组明显高于正常组，使用水飞蓟宾干预 PE 患者的外周血单核细胞后 NLRP3 表达降低；在 PE 患者中 Th17/Treg 比例上调，而通过水飞蓟宾干预后 Th17/Treg 细胞比例下调。水飞蓟宾通过靶向抑制 NLRP3 和抑制 NLRP3/caspase-1 通路依赖性 IL-1β 的分泌调节母胎界面的促炎性 $CD4^+$T 细胞，从而减轻 PE 母胎界

面过度激活的免疫炎症反应。

3 结语

PE伴随多器官功能损害,对母胎安全造成严重威胁,由于孕产妇对药物安全性的要求很高,而中药单体较少的不良反应为预防和治疗PE提供更多可能选择。目前越来越多的研究探索中药单体对PE的临床症状和妊娠结局的改善作用,协同硝苯地平、阿司匹林等已经应用于临床中的药物表现出更优越的治疗效果。NLRP3炎症小体具有强大的促炎症潜力,中药单体通过靶向调节NLRP3炎症小体通路改善母体全身及胎盘局部炎症水平,为PE的预防和治疗提供潜在治疗靶点。然而目前中药单体探索大部分都是动物实验,临床实验相对较少,限制了中药单体在临床的实际应用,未来有待展开更多临床实验验证中药单体对PE的预防和治疗效果并排除对母体和胎儿的毒性作用。通过研究不同中药单体对NLRP3炎症小体通路的调控作用,寻找更有利于孕产妇妊娠结局并降低产后远期并发症发生风险的治疗药物,以期对孕产妇胎儿危害降到最低,而利益最大化。

参考文献

[1] POON L C, SHENNAN A, HYETT J A, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2019, 145(Suppl 1): 1-33.

[2] WEEL I C, ROMÃO-VEIGA M, MATIAS M L, et al. Increased expression of NLRP3 inflammasome in placentas from pregnant women with severe preeclampsia[J]. J Reprod Immunol, 2017, 123: 40-47.

[3] DIMITRIADIS E, ROLNIK D L, ZHOU W, et al. Pre-eclampsia [J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1): 8.

[4] SHARMA B R, KANNEGANTI T D. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases[J]. Nat Immunol, 2021, 22(5): 550-559.

[5] ZHAO Z H, XU B H, WANG S, et al. Tfh cells with NLRP3 inflammasome activation are essential for high-affinity antibody generation, germinal centre formation and autoimmunity[J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(7): 1006-1012.

[6] FU J N, WU H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation[J]. Annu Rev Immunol, 2023, 41: 301-316.

[7] LIM R, LAPPAS M. NOD-like receptor pyrin domain-containing-3 (NLRP3) regulates inflammation-induced pro-labor mediators in human myometrial cells[J]. Am J Reprod Immunol, 2018, 79(4): e12825.

[8] BRYANT A H, BEVAN R J, SPENCER-HARTY S, et al. Expression and function of NOD-like receptors by human term gestation-associated tissues[J]. Placenta, 2017, 58: 25-32.

[9] XU L Q, LI S, LIU Z, et al. The NLRP3 rs10754558 polymorphism is a risk factor for preeclampsia in a Chinese Han population[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(11): 1792-1799.

[10] BIANCHI M E. DAMPs, PAMPs and alarmins: All we need to know about danger[J]. J Leukoc Biol, 2007, 81(1): 1-5.

[11] LIU Z C, ZHAO X, SHAN H Y, et al. MicroRNA-520c-3p suppresses NLRP3 inflammasome activation and inflammatory cascade in preeclampsia by downregulating NLRP3[J]. Inflamm Res, 2019, 68(8): 643-654.

[12] DÍAZ-GARCÍA E, SANZ-RUBIO D, GARCÍA-TOVAR S, et al. Inflammasome activation mediated by oxidised low-density lipoprotein in patients with sleep apnoea and early subclinical atherosclerosis[J]. Eur Respir J, 2023, 61(3): 2201401.

[13] VAKA V R, MCMASTER K M, CUNNINGHAM M W, et al. Role of mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in mediating hypertension in the reduced uterine perfusion pressure rat model of preeclampsia[J]. Hypertension, 2018, 72(3): 703-711.

[14] BILLINGHAM L K, STOOLMAN J S, VASAN K, et al. Mitochondrial electron transport chain is necessary for NLRP3 inflammasome activation[J]. Nat Immunol, 2022, 23(5): 692-704.

[15] LIAN I A, LØSET M, MUNDAL S B, et al. Increased endoplasmic reticulum stress in decidual tissue from pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without pre-eclampsia[J]. Placenta, 2011, 32(11): 823-829.

[16] MUKHERJEE I, DHAR R, SINGH S, et al. Oxidative stress-induced impairment of trophoblast function causes preeclampsia through the unfolded protein response pathway[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 18415.

[17] CHENG S B, NAKASHIMA A, HUBER W J, et al. Pyroptosis is a critical inflammatory pathway in the placenta from early onset preeclampsia and in human trophoblasts exposed to hypoxia and endoplasmic reticulum stressors[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(12): 927.

[18] QUAN X Z, YE J H, YANG X Z, et al. HOXA9-induced chemerin signals through CMKLR1/AMPK/TXNIP/NLRP3 pathway to induce pyroptosis of trophoblasts and aggravate preeclampsia[J]. Exp Cell Res, 2021, 408(2): 112802.

[19] XIAO G R, TANG R, YANG N, et al. Review on

pharmacological effects of gastrodin[J]. Arch Pharm Res, 2023, 46(9-10): 744-770.

[20] MEI Z X, HUANG B Q, QIAN X L, et al. Gastrodin improves preeclampsia-induced cell apoptosis by regulation of TLR4/NF-κB in rats[J]. Food Sci Nutr, 2020, 8(2): 820-829.

[21] SUN W J, LU H Q, LYU L C, et al. Gastrodin ameliorates microvascular reperfusion injury-induced pyroptosis by regulating the NLRP3/caspase-1 pathway[J]. J Physiol Biochem, 2019, 75(4): 531-547.

[22] CAI J S, HUANG K L, HAN S N, et al. A comprehensive system review of pharmacological effects and relative mechanisms of Ginsenoside Re: Recent advances and future perspectives[J]. Phytomedicine, 2022, 102: 154119.

[23] LIU S L, CHEN W J, ZHAO Y, et al. Research progress on effects of ginsenoside Rg2 and Rh1 on nervous system and related mechanisms[J]. Molecules, 2023, 28(23): 7935.

[24] CAI L Y, HU F F, FU W W, et al. Ginsenoside Rg2 ameliorates brain injury after intracerebral hemorrhage in a rat model of preeclampsia[J]. Reprod Sci, 2021, 28(12): 3431-3439.

[25] MARTIN J N, THIGPEN B D, MOORE R C, et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: A paradigm shift focusing on systolic blood pressure[J]. Obstet Gynecol, 2005, 105(2): 246-254.

[26] REN B, FENG J P, YANG N, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates angiotensin Ⅱ-induced myocardial hypertrophy through repressing NLRP3 inflammasome and oxidative stress via modulating SIRT1/NF-κB pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 98: 107841.

[27] SIROTKIN A V. Quercetin action on health and female reproduction in mammals[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2023: 1-15. DOI: 10.1080/10408398.2023.2256001.

[28] LI Q H, YIN L X, SI Y R, et al. The bioflavonoid quercetin improves pathophysiology in a rat model of preeclampsia[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127: 110122.

[29] YANG S Y, SONG L L, SHI X F, et al. Ameliorative effects of pre-eclampsia by quercetin supplement to aspirin in a rat model induced by L-NAME[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 116: 108969.

[30] YANG S Y, ZHANG J F, CHEN D, et al. Quercetin supplement to aspirin attenuates lipopolysaccharide-induced pre-eclampsia-like impairments in rats through the NLRP3 inflammasome[J]. Drugs R D, 2022, 22(4): 271-279.

[31] RAMLI I, POSADINO A M, GIORDO R, et al. Effect of resveratrol on pregnancy, prenatal complications and pregnancy-associated structure alterations[J]. Antioxidants, 2023, 12(2): 341.

[32] DING J, KANG Y, FAN Y Q, et al. Efficacy of resveratrol to supplement oral nifedipine treatment in pregnancy-induced preeclampsia[J]. Endocr Connect, 2017, 6(8): 595-600.

[33] LANG X, LIU W, CHEN Q F, et al. Resveratrol inhibits multiple organ injury in preeclampsia rat model[J]. Acta Biochim Pol, 2023, 70(1): 131-135.

[34] RAIA-BARJAT T, EDEBIRI O, NI AINLE F. Preeclampsia and venous thromboembolism: Pathophysiology and potential therapy[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 856923.

[35] FEI J W, QIN X, MA H F, et al. Resveratrol ameliorates deep vein thrombosis-induced inflammatory response through inhibiting HIF-1α/NLRP3 pathway[J]. Inflammation, 2022, 45(6): 2268-2279.

[36] KONG J Y, LI S J, LI Y T, et al. Effects of *Salvia miltiorrhiza* active compounds on placenta-mediated pregnancy complications[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1034455.

[37] SHEN Y, HU Y L, ZHANG Y. Favorable maternal and fetal effects of danshensu in an experimental mice model of preeclampsia[J]. Hypertens Pregnancy, 2011, 30(4): 465-480.

[38] MA Q X, YANG Q Q, CHEN J J, et al. Salvianolic acid A ameliorates early-stage atherosclerosis development by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in zucker diabetic fatty rats[J]. Molecules, 2020, 25(5): 1089.

[39] LIU H B, ZHAN X Y, XU G, et al. Cryptotanshinone specifically suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against inflammasome-mediated diseases[J]. Pharmacol Res, 2021, 164: 105384.

[40] DE SOUZA C O, PERAÇOLI MTS, WEEL I C, et al. Hepatoprotective and anti-inflammatory effects of silibinin on experimental preeclampsia induced by L-NAME in rats [J]. Life Sci, 2012, 91(5/6): 159-165.

[41] RIBEIRO V R, ROMAO-VEIGA M, NUNES P R, et al. Silibinin downregulates the expression of the Th1 and Th17 profiles by modulation of STATs and transcription factors in pregnant women with preeclampsia[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 109: 108807.

[42] DALEY D, MANI V R, MOHAN N, et al. NLRP3 signaling drives macrophage-induced adaptive immune suppression in pancreatic carcinoma[J]. J Exp Med, 2017, 214(6): 1711-1724.

[43] MATIAS M L, GOMES V J, ROMAO-VEIGA M, et al. Silibinin downregulates the NF-κB pathway and NLRP1/NLRP3 inflammasomes in monocytes from pregnant women with preeclampsia[J]. Molecules, 2019, 24(8):1548.

（2024-01-24 收稿）
编辑　沈建国