

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.18.004

网络首发 [https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190619.1311.040.html\(2019-06-19\)](https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190619.1311.040.html(2019-06-19))

青箱皂苷对小鼠心肌梗死的保护作用及机制研究*

彭 晖,奚群英,徐长福,沈盛晖,马彩艳,童 鸿

(浙江省立同德医院心血管科,杭州 310012)

[摘要] **目的** 研究青箱皂苷对小鼠心肌梗死的保护作用,并探讨其作用机制。**方法** 将 100 只 C57/B6 小鼠随机分为正常对照组(5%西黄蓍胶溶液)、模型对照组(5%西黄蓍胶溶液)、青箱皂苷小剂量($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、中剂量组($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)和大剂量组($90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。除正常对照组外其他 4 组小鼠均结扎冠状动脉左前降支建立心肌梗死模型。各组 C57/B6 小鼠造模前 1 周开始给药,造模后继续给药 4 周,采用 Vevo 2100 系统检查小鼠心功能,酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18、心肌肌钙蛋白 T(cT-nT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和乳酸脱氢酶(LDH)水平,心脏切片经 2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)染色后测定心肌梗死面积,Western blot 检测心肌组织核转录因子- κ B p65(NF- κ B p65)、隐热蛋白(NLRP3)、凋亡相关点样蛋白(ASC)和 Caspase-1 p45 蛋白的表达。**结果** (1)青箱皂苷可呈剂量依赖性降低心肌梗死小鼠左室收缩末期左室内径(LVESD)和左室舒张末期左室内径(LVEDD),升高左室射血分数(LVEF)和左室短轴缩短率(LVFS),差异均有统计学意义($P < 0.05$);(2)青箱皂苷可呈剂量依赖性降低心肌梗死小鼠血清 cT-nT、CK-MB 和 LDH 水平($P < 0.05$);(3)青箱皂苷可呈剂量依赖性降低心肌梗死小鼠血清 IL-1 β 和 IL-18 水平($P < 0.05$);(4)青箱皂苷可呈剂量依赖性抑制心肌梗死小鼠的心肌梗死面积($P < 0.05$);(5)青箱皂苷可呈剂量依赖性抑制心肌梗死小鼠心肌 NF- κ B p65、NLRP3、ASC 和 Caspase-1 p45 蛋白表达($P < 0.05$)。**结论** 青箱皂苷对心肌梗死具有保护作用,其作用可能与其调控 NLRP3/ASC/Caspase-1 信号通路有关。

[关键词] 心肌梗死;青箱皂苷;隐热蛋白;凋亡相关点样蛋白;胱冬肽酶-1**[中图分类号]** R543.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)18-3077-05

Protective effect of Celosins on myocardial infarction in mice and its mechanism*

PENG Hui, XI Qunying, XU Changfu, SHEN Shenghui, MA Caiyan, TONG Hong

(Department of Cardiovascular, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou, Zhejiang 310012, China)

[Abstract] **Objective** To study the protective effect of Celosins on myocardial infarction in mice and explore its mechanism. **Methods** A total of 100 C57/B6 mice were randomly divided into the normal control group (5% Gummi Tragacanthae solution), the model control group (5% Gummi Tragacanthae solution), the low-dose of Celosins group ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), the medium-dose group ($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) and the high-dose group ($90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$). Myocardial infarction model was established in 4 groups in addition to the normal control group. Medication in C57/B6 mice of all group 1 week before modeling and continued 4 weeks after modeling. Cardiac function was determined by Vevo 2100 system. Serum interleukin (IL) - 1 β , IL-18, cardiac troponin T (cT - nT), creatine kinase-MB (CK-MB) and lactate dehydrogenase (LDH) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Cardiac infarction area was determined by 5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining in heart slice. Expression of nuclear transcription factor- κ B p65 (NF- κ B p65), NOD-like receptor P3 (NLRP3), apoptosis-related specular proteins (ASC) and Caspase-1 p45 protein in myocardial tissue were determined by Western blot. **Results** (1) Celosins reduced the left ventricular end systolic diameter (LVESD) and left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular fractional shortening (LVFS) in myocardial infarction mice with a dose-dependent manner ($P < 0.05$). (2) Celosins reduced the serum cT-Nt, CK-MB and LDH levels in myocardial infarction mice with a dose-dependent manner ($P < 0.05$). (3) Celosins reduced the serum IL-1 and IL-18 level in myocardial infarction mice with a dose-dependent manner ($P < 0.05$). (4) Celosins reduced the myocardial infarction area

in myocardial infarction mice with a dose-dependent manner ($P < 0.05$). (5) Celosins reduced the protein expression of NF- κ B p65, NLRP3, ASC and Caspase-1 p45 in myocardial infarction mice with a dose-dependent manner ($P < 0.05$). **Conclusion** Celosins has protective effect on myocardial infarction, which may be related to the regulation of NLRP3/ASC/Caspase-1 signaling pathway.

[Key words] myocardial infarction; celosins; NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 3; apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD; cysteine-requiring aspartate protease-1

随着经济水平的不断提高和社会老龄化, 心血管疾病的发生率不断攀升, 在心血管疾病中急性心肌梗死已成为引起人类死亡的第一大原因^[1]。急性心肌梗死是在冠状动脉狭窄的基础上发生血管急性闭塞, 导致心肌供血持续减少, 产生心肌缺血和坏死, 常并发恶性心律失常、室间隔穿孔、心脏破裂甚至猝死等一系列严重的心血管事件。虽然传统的药物治疗、介入治疗和外科搭桥手术等可以重建血运, 挽救部分缺血区域的心肌, 一定程度上改善心肌梗死患者的预后。即使患者在急性期未死亡, 已坏死的心肌细胞无法再生, 会逐渐被瘢痕组织代替, 发生室壁变薄、心腔扩大、左心室重构等一系列病理改变, 导致心肌功能失代偿, 绝大多数患者最终发展成慢性心力衰竭^[2]。因此, 研究开发治疗心肌梗死及改善心肌重构的药物临床意义重大。青箱子(Celosiae Semen)来源于苋科青葙属植物青葙(Celosia Argentea L.)的成熟种子, 干燥后入药。青箱子在许多经典医药典籍和中国药典中均有记载^[3], 具有清肝明目的功效, 主治视力模糊、肝火眩晕、眼生翳膜、肝热目赤等症状。青葙皂苷(Celosins)是从青箱子中分离纯化得到的五环三萜皂苷类化合物, 包括 I、II、A、B、C、D、E、F 和 G 9 种化合物, 其中青葙皂苷 I、II 是其主要成分, 发挥主要的药理学作用^[4]。最近研究表明, 青葙皂苷可抑制小鼠动脉粥样硬化斑块巨噬来源泡沫细胞的形成及增加胆固醇流出, 提示青葙皂苷在心血管疾病的防治中也具有积极作用^[5]。青葙皂苷是否对心肌梗死具有心肌保护作用尚少有报道。本文通过建立小鼠急性心肌梗死模型探讨青葙皂苷对急性心肌梗死的保护作用及其机制, 为其进一步临床开发提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 无特定病原体级 (SPF 级) C57/B6 雄性小鼠 100 只, 8~10 周龄, 体质量 (20 ± 2) g, 由温州医科大学实验动物中心提供, 使用许可证号为 SYXK(浙)2015-0009。实验正式开始前先适应性饲养 1 周, 动物房温度 (25 ± 1) °C, 相对湿度 (40 ± 5) %, 光照周期 10~12 h, 用标准小鼠颗粒饲料喂养, 自由饮用纯净水。

1.1.2 实验药物 青葙皂苷由本实验室自制, 方法如下: 精密称取青箱子药材 1 000 g, 常规粉碎, 40 目

过筛后置于 2 L 锥形瓶, 加 10 倍量 50% 甲醇, 浸泡 12 h, 超声提取 2 次, 每次 30 min。合并提取液, 减压浓缩, 干燥, 得青葙皂苷 7.2 g。经高效液相色谱-蒸发光散色检测, 青葙皂苷 I、II 的含量之和为 81.2%。给小鼠灌胃时以 5% 西黄蓍胶 (m/v) 水溶配成混悬液, 摇匀后使用。

1.1.3 主要试剂 戊巴比妥钠 (美国 Sigma 公司), 冠状动脉结扎线 (宁波成和公司), 心肌肌钙蛋白 T (cT-nT)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 和乳酸脱氢酶 (LDH) 检测试剂盒 (中生北控生物科技股份有限公司); 白细胞介素 (IL)-1 β 和 IL-18 检测试剂盒 (上海博湖生物科技发展有限公司); 2,3,5-氯化三苯基四氮唑 (TTC) 染液 (南京建成生物工程研究所), RIPA 裂解液、蛋白酶抑制剂和 BCA 蛋白定量试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司), 核转录因子- κ B p65 (NF- κ B p65)、隐热蛋白 (NLRP3)、凋亡相关点样蛋白 (ASC) 和 Caspase-1 p45 羊抗鼠抗体 (美国 Abcam 公司), β -actin、辣根过氧化物酶标记羊抗鼠 IgG 抗体 (IgG-HRP) 和电化学发光 (ECL) 显色液 (碧云天生物技术有限公司)。

1.1.4 主要仪器 小动物呼吸机 (上海奥尔科特生物科技发展有限公司), Vevo 2100 高分辨小动物超声影像系统 (加拿大 Visual sonics Inc 公司), 快速组织细胞破碎仪 (无锡沃信仪器有限公司), Thermo CL31R 型离心机 and MK3 酶标仪 (美国 Thermo 公司), 电泳装置和转膜装置 (美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组与给药 100 只 C57/B6 小鼠随机分为 5 组 ($n=20$), 分别为正常对照组、模型对照组、青葙皂苷小剂量 ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 组、青葙皂苷中剂量 ($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 组和青葙皂苷大剂量 ($90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 组^[6]。青葙皂苷小剂量组、青葙皂苷中剂量组和青葙皂苷大剂量组分别灌胃给予 10、30、90 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 青葙皂苷, 正常对照组和模型对照组 C57/B6 小鼠灌胃给予同体积的 5% 西黄蓍胶溶液。各组 C57/B6 小鼠造模前 1 周开始给药, 造模后继续给药 4 周。

1.2.2 心肌梗死模型的建立 将 80 只 C57/B6 小鼠按体质量用 1% 戊巴比妥钠溶液经腹腔麻醉, 以小动物呼吸机辅助呼吸。胸部去毛, 消毒。胸骨左缘纵行

切开皮肤 1.5 cm, 逐层分离掀开胸大肌, 左侧第 4、5 肋骨打开胸腔暴露心脏。钝性撕开心包在左心耳下缘 2~3 mm 处结扎冠状动脉左前降支, 可立即见结扎线以下心肌组织泛白发绀, 确认心肌梗死模型建模成功后维持血管结扎, 迅速将心脏送回胸腔, 用双手食指挤压出胸腔内的血液和气体, 然后依次缝合胸骨、肌层及皮肤。待小鼠恢复自主呼吸后送回鼠笼饲养。正常对照组 C57/B6 小鼠只穿线不结扎冠状动脉左前降支, 其余步骤均同心肌梗死组制备。

1.2.3 心脏超声检测 各组 C57/B6 小鼠于造模 4 周时用 1% 戊巴比妥钠溶液麻醉, 取仰卧位, 使用 Vevo 2100 检测左室收缩末期内径(LVESD)和左室舒张末期内径(LVEDD), 由超声心动图电脑自动计算左室射血分数(LVEF)和左室短轴缩短率(LVFS), 取连续 6 个心动周期的平均值。

1.2.4 酶联免疫吸附测定 各组 C57/B6 小鼠超声检查结束后眼眶取血 1 mL, 室温下静置 30 min, 4 °C 下离心(3 500 r/min 离心 5 min), 分离得血清。按照 IL-1 β 、IL-18、cT-nT、CK-MB 和 LDH 试剂盒说明书操作, 应用双抗体夹心法测定血清 IL-1 β 、IL-18、cT-nT、CK-MB 和 LDH 水平。

1.2.5 心肌梗死面积测定 各组 C57/B6 小鼠采血后随机取 10 只, 尾静脉注射 1 mL 伊文思蓝(0.1 g/mL), 1 min 后开胸迅速取出小鼠心脏, 于 -20 °C 储存 20 min, 延纵轴切 4~5 个切片, 每个切片 1.0~1.5 mm。将每个切片用载玻片压制成片, 置于 1% TTC 染液于 37 °C 下染色 30 min, 然后用 4% 多聚甲醛溶液固定。梗死心脏区为白色, 非梗死区为红色。用数码相机获取图像, 并应用 Image J 软件计算梗死面积 = 梗死面积 / (梗死面积 + 非梗死面积) \times 100%。

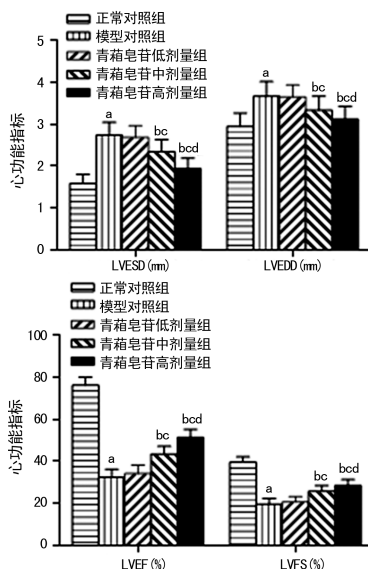
1.2.6 Western blot 检测 各组剩余 10 只 C57/B6 小鼠颈动脉处死后立即开胸取心脏, 将血液挤干净, 用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗, 切下大鼠左心室并切成米粒大小, 加入 RIPA 裂解液和蛋白酶抑制剂, 进行蛋白定量。用 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离蛋白, 转膜。用 5% 脱脂奶粉(磷酸化抗体用 4% 牛血清清蛋白)封闭 2 h, 分别加入 NF- κ B p65、NLRP3、ASC、Caspase-1 p45 和 β -actin 一抗, 4 °C 下孵育过夜。PBST 溶液洗膜 3 次, 加入 IgG-HRP, 室温避光孵育 1 h, PBST 洗膜 3 次。加 ECL 液曝光、显影、定影。用扫描仪扫描曝光胶片, 用 Image J 软件分析条带灰度值。

1.3 统计学处理 用 SPSS21.0 统计软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组小鼠心功能指标的比较 模型对照组小鼠

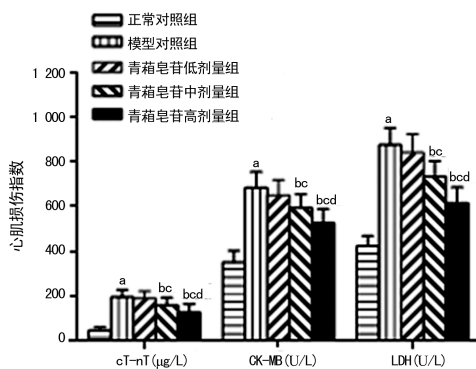
LVESD 和 LVEDD 均较正常对照组显著升高($P < 0.05$), LVEF 和 LVFS 均较对照组显著降低($P < 0.05$)。青箱皂苷可降低心肌梗死小鼠 LVESD 和 LVEDD, 升高 LVEF 和 LVFS, 并且呈剂量依赖性($P < 0.05$)。见图 1。



^a: $P < 0.05$, 与正常对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与模型对照组比较; ^c: $P < 0.05$, 与青箱皂苷低剂量组比较; ^d: $P < 0.05$, 与青箱皂苷中剂量组比较

图 1 各组小鼠心肌梗死 4 周时心功能指标的比较 ($n = 20$)

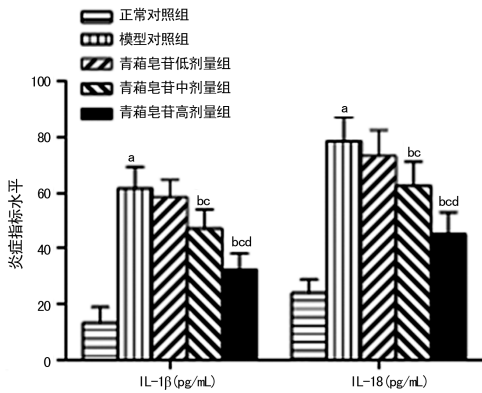
2.2 各组小鼠血清心肌损伤标记物水平的比较 模型对照组小鼠血清 cT-nT、CK-MB 和 LDH 水平较正常对照组显著升高($P < 0.05$)。青箱皂苷可降低心肌梗死小鼠血清 cT-nT、CK-MB 和 LDH 水平, 并且呈剂量依赖性($P < 0.05$)。见图 2。



^a: $P < 0.05$, 与正常对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与模型对照组比较; ^c: $P < 0.05$, 与青箱皂苷低剂量组比较; ^d: $P < 0.05$, 与青箱皂苷中剂量组比较

图 2 各组小鼠心肌梗死 4 周时血清心肌损伤标记物水平的比较 ($n = 20$)

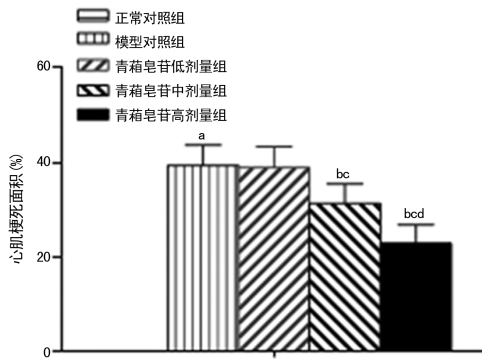
2.3 各组小鼠血清炎症指标水平的比较 模型对照组小鼠血清 IL-1 β 和 IL-18 水平较正常对照组显著升高($P < 0.05$)。青箱皂苷可降低心肌梗死小鼠血清 IL-1 β 和 IL-18 水平, 并且呈剂量依赖性($P < 0.05$)。见图 3。



a: $P < 0.05$, 与正常对照组比较; b: $P < 0.05$, 与模型对照组比较; c: $P < 0.05$, 与青箱皂苷低剂量组比较; d: $P < 0.05$, 与青箱皂苷中剂量组比较

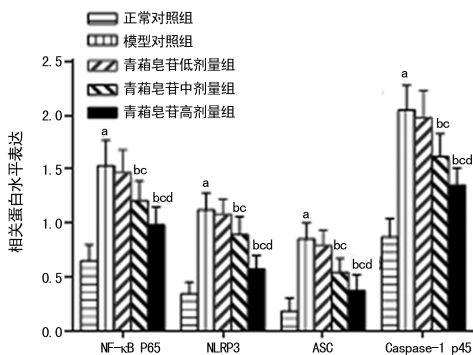
图 3 各组小鼠心肌梗死 4 周时血清炎症指标的比较 ($n = 20$)

2.4 各组小鼠心肌梗死面积的比较 正常对照组小鼠无心肌梗死区域(白色区域),而模型对照组小鼠有梗死区域。青箱皂苷可抑制心肌梗死小鼠的心肌梗死面积,并且呈剂量依赖性($P < 0.05$)。见图 4。



a: $P < 0.05$, 与正常对照组比较; b: $P < 0.05$, 与模型对照组比较; c: $P < 0.05$, 与青箱皂苷低剂量组比较; d: $P < 0.05$, 与青箱皂苷中剂量组比较

图 4 各组小鼠心肌梗死 4 周时心肌梗死面积的比较 ($n = 10$)



a: $P < 0.05$, 与正常对照组比较; b: $P < 0.05$, 与模型对照组比较; c: $P < 0.05$, 与青箱皂苷低剂量组比较; d: $P < 0.05$, 与青箱皂苷中剂量组比较

图 5 各组小鼠心肌梗死 4 周时 NF-κB-NLRP3 信号通路相关蛋白水平的比较 ($n = 10$)

2.5 各组小鼠心肌梗死 4 周时心肌 NF-κB-NLRP3 信号通路相关蛋白水平的比较 模型对照组小鼠心肌 NF-κB p65、NLRP3、ASC 和 Caspase-1 p45 蛋白水平较正常对照组显著升高($P < 0.05$)。青箱皂苷可抑制心肌梗死小鼠心肌 NF-κB p65、NLRP3、ASC 和 Caspase-1 p45 蛋白表达,并且呈剂量依赖性($P < 0.05$)。见图 5。

3 讨论

心肌梗死是导致心血管疾病患者死亡最主要的原因之一[6]。深入研究心肌缺血损伤的干预靶点和治疗措施很有必要。现代植物化学研究显示,青箱子的化学成分包括甾醇、有机酸、环肽和皂苷等化合物,其中青箱皂苷是其主要有效成分。体内体外研究显示富含青箱皂苷的提取物可显著减轻高脂血症、高血糖、氧化应激和急性肝损伤,对非酒精性脂肪肝也具有保护作用[7-9]。最近研究表明,青箱皂苷可抑制小鼠动脉粥样硬化斑块巨噬来源泡沫细胞的形成及增加胆固醇流出,提示青箱皂苷在心血管疾病的防治中也具有积极作用[5]。体内研究显示,青箱皂苷可通过增加自噬体数量、降低动脉粥样硬化小鼠动脉斑块相对面积,而发挥治疗作用[10-11]。体外研究显示,青箱皂苷可显著降低巨噬细胞对脂质的吞噬作用和泡沫细胞形成率,其作用可能与下调清道夫受体 B3、A1 mRNA 表达,上调三磷酸腺苷结合盒转运体 A1、G1 mRNA 表达以及自噬特异性蛋白微管相关蛋白轻链 3 和 beclin 1 相关,从而促进了自噬过程。但是,青箱皂苷是否对心肌梗死具有心肌保护作用尚少有报道。本研究结果显示,青箱皂苷可剂量依赖性降低心肌梗死小鼠的心肌梗死面积,降低心肌梗死小鼠 LVESD 和 LVEDD、升高 LVEF 和 LVFS,降低血清 cT-nT、CK-MB 和 LDH 水平,因此青箱皂苷可对心肌梗死具有保护作用,并且对心脏功能具有显著的改善作用。

梗死后组织释放各种趋化因子和细胞因子导致炎症细胞聚集,引起心肌组织纤维化和心脏重塑。早期重塑使心脏发生适应性变化,长期处于这种状态会导致心脏负荷增加,心功能下降,甚至发生心力衰竭[11-12]。调节梗死后的炎症应答反应可以改善心肌梗死后心脏重塑,增强心功能,降低病死率。炎症复合体是固有免疫和炎症反应中的一类重要因子,可通过模式识别受体活化 NLRP3/Caspase-1 信号通路的蛋白复合体,在机体固有免疫应答系统中发挥重要作用。NLRP3 炎症小体是一种存在于细胞胞浆中的多蛋白复合物,是目前研究最多、也最为透彻的炎症小体[13]。多项研究表明,NLRP3 炎症小体的激活或抑制可影响多种炎症及免疫相关疾病的发生、发展,并且在急性心肌梗死时 NLRP3 炎症小体的形成

和激活也显著增加^[14-16]。NLRP3 炎性复合体主要由 NLRP3、Caspase-1 及 ASC 组成,激活 NLRP3/ASC/Caspase-1 主要分为两个步骤:首先通过 NF- κ B 参与信号通路介导 NLRP3 及 proIL-1 β 、proIL-18 的合成增加;第二步,NLRP3 炎性小体进行组装,催化合成 IL-1 β 及 IL-18 并分泌至细胞外^[17-18]。本研究结果显示,青葙皂苷可呈剂量依赖性抑制心肌梗死小鼠心肌 NF- κ B p65、NLRP3、ASC 和 Caspase-1 p45 蛋白表达,而促进 I κ B α 蛋白表达,因此青葙皂苷对 NLRP3/Caspase-1 信号通路激活的第一步骤具有显著抑制作用。此外,青葙皂苷可呈剂量依赖性降低心肌梗死小鼠血清 IL-1 β 及 IL-18 水平,说明青葙皂苷对 NLRP3/Caspase-1 信号通路激活的第二步骤具有显著抑制作用。因此,青葙皂苷对心肌梗死的保护作用可能与其调控 NLRP3/ASC/Caspase-1 信号通路有关。

总之,青葙皂苷对心肌梗死具有保护作用,其作用可能与其调控 NLRP3/ASC/Caspase-1 信号通路有关。

参考文献

- [1] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2016, 133(4):E38-E360.
- [2] SINGH J A, LU X, IBRAHIM S, et al. Trends in and disparities for acute myocardial infarction: an analysis of medicare claims data from 1992 to 2010 [J]. *BMC Med*, 2014, 12(1):1-13.
- [3] SUN Z L, WANG Y, GUO M L, et al. Two new hepatoprotective saponins from semen celosiae [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(5):375-380.
- [4] CHEN R B, ZHANG Y Y, HE J M, et al. Simultaneous determination of two major triterpenoid saponins: celosins simultaneous determination of two major triterpenoid saponins: celosins I and II in celosiae semen by HPLC-ELSD [J]. *CHM*, 2015, 7(2):185-190.
- [5] TANG Y, WU H, SHAO B, et al. Celosins inhibit atherosclerosis in ApoE(-/-) mice and promote autophagy flow [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 215(1):74-82.
- [6] 梁琳. 青葙总皂苷的保肝、降血脂以及抗动脉粥样硬化药效学研究 [D]. 上海:第二军医大学, 2011.
- [7] CHEN J, CAO W, ASARE P, et al. A melioration of cardiac dysfunction and ventricular remodeling after myocardial infarction by danhong injection are critically contributed by anti-TGF-beta Mediated fibrosis and angiogenesis mechanisms [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194(5):559-570.
- [8] XUE Q, SUN Z L, GUO M L, et al. Two new compounds from Semen celosiae and their protective effects against CCl4-induced hepatotoxicity [J]. *Nat Prod Res*, 2011, 25(8):772-780.
- [9] TANG Y, LIANG L, GUO M L. Study of total celosins on liver protection in different liver damage model [J]. *J Pharm Pract*, 2016, 34(2):201-205.
- [10] KUMAGAI S, NAKAYAMA H, FUJIMOTO M, et al. Myeloid cell-derived LRG attenuates adverse cardiac remodeling after myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109(2):272-282.
- [11] QI H P, WANG Y E, ZHANG Q H, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) through NF-kappa B/Brg1 and TGF-beta(1) pathways attenuates cardiac remodeling in pressure-overloaded rat hearts [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(3):899-912.
- [12] HEEGER C, JAQUET K, THIELE H, et al. Percutaneous, transendo cardiac injection of bone marrow-derived mononuclear cells in heart failure patients following acute ST-elevation myocardial infarction: ALSTER-Stem Cell trial [J]. *EuroIntervention*, 2012, 8(6):732-742.
- [13] SHEN H H, YANG Y X, MENG X, et al. NLRP3: A promising therapeutic target for autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(7):694-702.
- [14] MCALLISTER M J, CHEMALY M, EAKIN A J, et al. NLRP3 as a potentially novel biomarker for the management of osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2018, 26(5):612-619.
- [15] SANO S, OSHIMA K, WANG Y, et al. Tet 2-mediated clonal hematopoiesis accelerates heart failure through a mechanism involving the IL-1beta/NLRP3 inflammasome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(8):875-886.
- [16] van HOUT G P, BOSCH L, ELLENBROEK G H, et al. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 reduces infarct size and preserves cardiac function in a pig model of myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(11):828-836.
- [17] PAVILLARD L E, MARIN-AGUILAR F, BULLON P A. Cardiovascular diseases, NLRP3 inflammasome, and western dietary patterns [J]. *Pharmacological Research*, 2018, 131(1):44-50.
- [18] HAFNER-BRATKOVIC I, PELEGRIN P. Ion homeostasis and ion channels in NLRP3 inflammasome activation and regulation [J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, 52(1):8-17.