· 论著 ·

沉默*NLRP3*通过抑制细胞焦亡减轻胃溃疡小鼠的炎症反应

杜进璇[1]，翡罗热·地里夏提[1]，轩秋云[2]
（新疆医科大学第六附属医院 1. 消化内科；2. 内镜诊治科，乌鲁木齐 830002）

摘要 目的 探讨沉默NOD样受体家族结构域蛋白3（*NLRP3*）通过抑制细胞焦亡对胃溃疡小鼠炎症反应的调控作用。**方法** 将40只成年C57BL/6J雄性小鼠随机分为5组：对照组[静脉注射0.1 mL/10 g生理盐水联合灌胃（与模型组等体积）]、模型组（200 mg/kg阿司匹林和0.2 mol/L盐酸的混合液灌胃，静脉注射0.1 mL/10 g生理盐水）、模型+*siNLRP3*阴性对照组（200 mg/kg阿司匹林和0.2 mol/L盐酸的混合液灌胃，静脉注射0.1 mg/kg siRNA阴性对照）、模型+siNLRP3组（200 mg/kg阿司匹林和0.2 mol/L盐酸的混合液灌胃，静脉注射0.1 mg/kg沉默*NLRP3*的siRNA重组质粒）、模型+siNLRP3+polyphyllin Ⅵ组（200 mg/kg阿司匹林和0.2 mol/L盐酸的混合液灌胃，静脉注射0.1 mg/kg沉默*NLRP3*的siRNA重组质粒和10 mg/kg polyphyllin Ⅵ），每组8只。每组注射1次/周，4周后取胃黏膜组织用于后续检测。采用Western blotting检测胃黏膜组织中NLRP3、白细胞介素（IL）-1β、IL-18、cleaved caspase-1/caspase-1比值、Gasdermin D（GSDMD）、CD86、诱导型一氧化氮合酶（iNOS）、CD206、IL-10的表达。酶联免疫吸附试验（ELISA）检测血清中IL-1β、IL-6、肿瘤坏死因子α（TNF-α）的水平。**结果** 与对照组相比，模型组小鼠胃溃疡形成，溃疡指数增加，体重下降，NLRP3、IL-1β、IL-18、GSDMD的表达及cleaved caspase-1/caspase-1比值增加，血清中IL-1β、IL-6、TNF-α水平增加（均$P < 0.05$）。与模型+siNLRP3阴性对照组比较，模型+siNLRP3组的小鼠胃溃疡症状改善，溃疡指数下调，体重增加，且胃黏膜组织中NLRP3、IL-1β、IL-18、GSDMD的表达及cleaved caspase-1/caspase-1比值均减少，血清中IL-1β、IL-6、TNF-α水平降低（均$P < 0.05$）。与模型+siNLRP3组比较，模型+siNLRP3+polyphyllin Ⅵ组小鼠溃疡指数增加，体重下降，NLRP3、IL-1β、IL-18、GSDMD的表达及cleaved caspase-1/caspase-1比值增加（均$P < 0.05$）。**结论** 沉默*NLRP3*通过抑制细胞焦亡，显著减轻胃溃疡小鼠的炎症反应，改善胃溃疡症状。*NLRP3*可能是治疗胃溃疡的潜在靶点。

关键词 NOD样受体家族结构域蛋白3；胃溃疡；细胞焦亡；炎症反应
中图分类号 R573.1 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2026）02-0164-07
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260108.1406.008
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2026.02.012

Silencing *NLRP3* alleviates inflammatory responses in mice with gastric ulcers by inhibiting pyroptosis

DU Jinxuan[1], FEILUORE Dilixiati[1], XUAN Qiuyun[2]
（1. Department of Gastroenterology, The Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, China; 2. Department of Endoscopic Diagnosis and Treatment, The Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, China）

Abstract Objective To explore the regulatory effects of silencing NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3 (*NLRP3*) on pyroptosis and consequently, inflammatory responses in mice with gastric ulcers. **Methods** Forty adult male C57BL/6J mice were randomly divided into five groups (n = 8 per group): control group, intravenous injection of normal saline (0.1 mL/10 g) combined with oral gavage (the same volume as the model group); model group, oral gavage with a mixture of 200 mg/kg aspirin and 0.2 mol/L hydrochloric acid+intravenous injection with 0.1 mL/10 g saline; model+siNLRP3 negative control group, oral gavage with 200 mg/kg aspirin and 0.2 mol/L hydrochloric acid+intravenous injection with 0.1 mg/kg siRNA negative control; model+siNLRP3 group, oral gavage with 200 mg/kg aspirin and 0.2 mol/L hydrochloric acid+intravenous injection with 0.1 mg/kg recombinant plasmid of siNLRP3; and model+siNLRP3+polyphyllin Ⅵ group, oral gavage with 200 mg/kg aspirin and 0.2 mol/L hydrochloric acid+intravenous injection with 0.1 mg/kg recombinant plasmid of siNLRP3 and 10 mg/kg polyphyllin Ⅵ. The mice in each group received injections once a week; gastric mucosa tissue samples were collected for subsequent analysis after 4 weeks. Western blotting was used to detect the cleaved caspase-1/caspase-1 ratio and the NLRP3, interleukin (IL)-1β, IL-18, Gasdermin D (GSDMD), CD86, inducible nitric oxide synthase (iNOS), CD206, and IL-10 levels in gastric mucosal tissues. ELISA was performed to measure the serum levels of IL-1β, IL-6, and tumor necrosis factor α (TNF-α). **Results** The mice in the model group showed a more prominent formation of gastric ulcers, higher ulcer index, lower body weight, higher NLRP3, IL-1β, IL-18, and GSDMD expression and cleaved caspase-1/caspase-1 ratio in the gastric mucosa tissue,

基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金（2023D01C307）
作者简介：杜进璇（1982-），副主任医师，硕士.
通信作者：杜进璇，E-mail：guafu51@sina.com
收稿日期：2024-11-21
网络出版时间：2026-01-08 16:35:23

and higher serum levels of IL-1β, IL-6, and TNF-α than those in the control group (all $P < 0.05$). The mice in the model+siNLRP3 group showed a more prominent alleviation of gastric ulcer symptoms, lower ulcer index, higher body weight, lower NLRP3, IL-1β, IL-18, and GSDMD expression and cleaved caspase-1/caspase-1 ratio in the gastric mucosa tissue, and lower serum levels of IL-1β, IL-6, and TNF-α than those in the model+siNLRP3 negative control group (all $P < 0.05$). The mice in the model+siNLRP3+polyphyllin Ⅵ group showed a higher ulcer index, lower body weight, and higher NLRP3, IL-1β, IL-18, and GSDMD expression and cleaved caspase-1/caspase-1 ratio than those in the model+siNLRP3 group (all $P < 0.05$). **Conclusion**　Silencing *NLRP3* markedly suppresses inflammatory responses and ameliorates disease symptoms in mice with gastric ulcers through the inhibition of pyroptosis, highlighting its potential therapeutic value for gastric ulcers.

Keywords　NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3; gastric ulcer; proptosis; inflammatory response

胃溃疡是一种常见的消化道疾病，其特征是胃黏膜局部损伤，伴有炎症和溃疡形成[1-2]。尽管目前存在多种治疗方法，如质子泵抑制剂、抗生素和黏膜保护剂等，但由于缺乏针对具体病理机制的治疗靶点，胃溃疡的治疗效果仍然不佳[3]。此外，长期使用上述药物可能导致药物耐受性及不良反应发生[4-5]。因此，寻找新的治疗靶点和策略，尤其是通过抑制炎症反应来治疗胃溃疡，成为当前研究的重要方向之一[6]。抑制胃溃疡中的炎症反应不仅有望减轻炎症和疼痛，还可能促进溃疡愈合，改善患者预后。

NOD样受体家族结构域蛋白3（NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3，NLRP3）是炎症小体的重要组成部分，能够感知多种病理刺激并激活细胞焦亡，进而促进炎症反应[7]。细胞焦亡是一种程序性细胞死亡形式，其特征是通过NLRP3炎症小体激活胱天蛋白酶1（caspase-1），导致白细胞介素（interleukin，IL）-1β和IL-18等促炎性细胞因子释放[8]。研究表明，NLRP3及其介导的细胞焦亡在多种炎症疾病中发挥关键作用，如动脉粥样硬化[9]、糖尿病[10]及慢性胃炎[11]。然而，关于NLRP3和细胞焦亡在胃溃疡中的具体作用机制尚不清楚。

本研究探讨沉默*NLRP3*对胃溃疡小鼠炎症反应的调控作用及其机制，旨在加深对胃溃疡发病机制的理解，并为寻找新的治疗靶点和策略提供参考。

1　材料与方法

1.1　实验动物和试剂

40只体重20~25 g成年C57BL/6J雄性小鼠购自新疆医科大学实验动物中心。所有小鼠在标准环境下饲养，温度控制在（22 ± 2）℃，相对湿度50%~60%，光照/黑暗周期为12 h/12 h。小鼠自由进食和饮水。本研究获得我院动物伦理委员会批准（伦理审批号202311421）。

NLRP3、IL-1β、IL-18、cleaved caspase-1、caspase-1、Gasdermin D（GSDMD）、CD86、CD206、诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）、IL-10一抗及二抗购自英国abcam公司；阿司匹林和盐酸购自美国Sigma公司；焦亡诱导剂polyphyllin Ⅵ购自美国MCE公司；IL-1β、IL-6、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒购自美国R&D Systems公司；ECL显影试剂购自美国Thermo Fisher Scientific公司；IPA裂解液、BCA蛋白浓度测定试剂盒均购自美国Sigma-Aldrich公司。

1.2　胃溃疡小鼠模型建立和分组

将小鼠随机分为对照组、模型组、模型+siNLRP3阴性对照组、模型+siNLRP3组和模型+siNLRP3+polyphyllin Ⅵ组，每组8只。对照组生理盐水（0.1 mL/10 g）静脉注射联合生理盐水（与模型组同等体积）灌胃。模型组给予200 mg/kg阿司匹林和0.2 mol/L盐酸的混合液灌胃，建立胃溃疡小鼠模型[12]，静脉注射0.1 mL/10 g生理盐水。模型+siNLRP3阴性对照组给予200 mg/kg阿司匹林和0.2 mol/L盐酸的混合液灌胃，静脉注射0.1 mg/kg小干扰RNA（siRNA）阴性对照（上海吉玛制药技术有限公司，货号si-NC-001）。模型+siNLRP3组给予200 mg/kg阿司匹林和0.2 mol/L盐酸的混合液灌胃，静脉注射0.1 mg/kg沉默*NLRP3*的siRNA重组质粒（上海吉玛制药技术有限公司，货号si-NLRP3-762）。模型+siNLRP3+polyphyllin Ⅵ组给予200 mg/kg阿司匹林和0.2 mol/L盐酸的混合液灌胃，静脉注射0.1 mg/kg沉默*NLRP3*的siRNA重组质粒（上海吉玛制药技术有限公司，货号si-NLRP3-762）和10 mg/kg polyphyllin Ⅵ（武汉纯度生物科技有限公

司，纯度≥98%，货号PPV-202305），每周注射1次，4周后取小鼠胃黏膜组织进行后续检测。

1.3　方法

1.3.1　实时定量PCR检测胃黏膜组织中*NLRP3* mRNA表达水平：将对照组和模型组小鼠胃黏膜组织称重后放入裂解液裂解后用TRIzol试剂提取总RNA。利用反转录试剂盒获得cDNA。PCR采用SYBR Green Real-time试剂盒进行。在溴化乙锭染色的1%琼脂糖凝胶上电泳确认RNA的完整性。使用PrimeScript RT试剂盒从收集的1 μg RNA合成cDNA。采用SYBR Premix Ex Taq™ Ⅱ试剂盒进行实时定量PCR检测，采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$计算mRNA相对表达量。引物序列：*NLRP3*，正向 5'-TGGAGGAGCTATTCAAGACCAG-3'，反向 5'-GCTCTCCTTGCTTCTGGTACTG-3'；*GAPDH*，正向 5'-TGCCATGTAGACCCCTTGAAG-3'，反向 5'-ATGGTACATGACAAGGTGCGG-3'。

1.3.2　Western blotting检测小鼠胃黏膜组织中NLRP3、IL-1β、IL-18、cleaved caspase-1、caspase-1、GSDMD、CD86、iNOS、CD206、IL-10蛋白表达：取小鼠胃黏膜组织进行蛋白提取。首先，用RIPA裂解液（含PMSF）裂解组织，并在冰上孵育30 min，随后12 000 r/min离心15 min，收集上清液。利用BCA法测定蛋白浓度，按照每孔30 μg蛋白量进行SDS-PAGE电泳，随后转膜至PVDF膜。分别用NLRP3（1 ∶ 1 000）、IL-1β（1 ∶ 500）、IL-18（1 ∶ 500）、cleaved caspase-1（1 ∶ 800）、caspase-1（1 ∶ 1 000）、GSDMD（1 ∶ 1 000）、CD86（1 ∶ 1 000）、iNOS（1 ∶ 600）、CD206（1 ∶ 500）、IL-10（1 ∶ 1 000）一抗4 ℃孵育过夜，次日用TBST洗膜3次，10 min/次。随后用二抗（1 ∶ 5 000）室温孵育1 h，再次用TBST洗膜3次，10 min/次。最后，用ECL显影液显影并拍照，使用ImageJ软件分析条带灰度值。

1.3.3 溃疡指数检测：小鼠处死后立即取出胃，沿胃大弯切开并展开，在解剖显微镜下观察溃疡面积和数量。溃疡指数评分标准如下：无溃疡为0分，溃疡总面积<2 mm^2为1分，2~<5 mm^2为2分，5~<10 mm^2为3分，10~<20 mm^2为4分，≥20 mm^2为5分。由2位不清楚实验内容的专业评估者分别进行评分，取平均值作为最终结果。

1.3.4　血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平检测：小鼠处死后心脏采血，静置30 min后3 000 r/min离心10 min，收集血清。使用ELISA试剂盒检测血清中IL-1β、IL-6、TNF-α的水平，操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。每个样本重复3次，用酶标仪在450 nm处测量，以标准曲线计算各细胞因子水平。

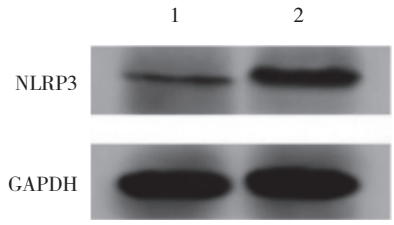
1.4　统计学分析

采用GraphPad Prism 7.0软件进行统计学分析。计量资料采用$\bar{x} \pm s$表示，2组间比较采用独立样本t检验。多组间比较采用单因素方差分析，多重比较采用LSD-t法。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　模型组小鼠胃黏膜组织中*NLRP3* mRNA和蛋白表达

与对照组（1.00 ± 0.07）比较，模型组（5.04 ± 0.20）小鼠胃黏膜组织中*NLRP3* mRNA表达明显上调（$P<0.05$）。与对照组（1.00 ± 0.16）比较，模型组（3.63 ± 0.15）小鼠胃黏膜组织中NLRP3蛋白表达也增加（$P<0.05$）。见图1。



1，control group；2，model group.

图1　胃溃疡小鼠胃黏膜组织中NLRP3蛋白表达

Fig.1　Expression of NLRP3 protein in gastric mucosa of mice with gastric ulcers

2.2　沉默*NLRP3*改善胃溃疡小鼠的胃溃疡症状

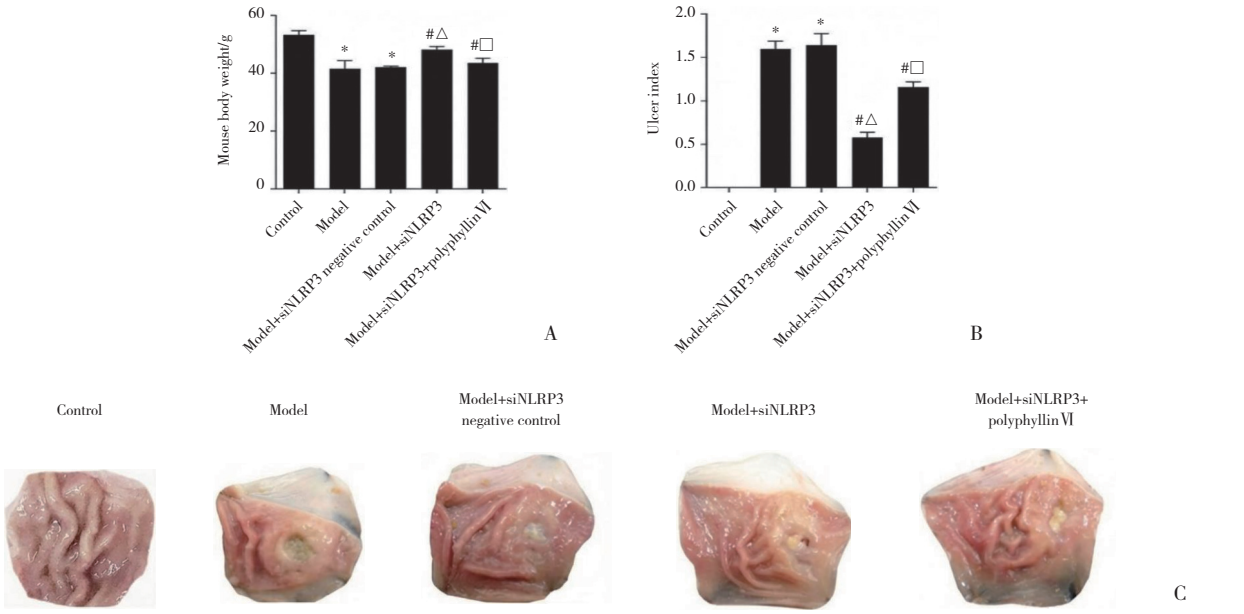
与对照组比较，模型组小鼠体重减少，溃疡指数增加（$P<0.05$）。与模型组比较，模型+siNLRP3阴性对照组小鼠体重及溃疡指数差异无统计学意义（$P>0.05$）。与模型+siNLRP3阴性对照组比较，模型+siNLRP3组小鼠的体重增加，溃疡指数减少（$P<0.05$）。与模型+siNLRP3组比较，模型+siNLRP3+polyphyllin Ⅵ组小鼠体重减少，溃疡指数增加（$P<0.05$）。见图2。

2.3　沉默*NLRP3*抑制胃溃疡小鼠的细胞焦亡

与对照组比较，模型组和模型+siNLRP3阴性对照组NLRP3、IL-1β、IL-18、GSDMD蛋白表达以及cleaved caspase-1/caspase-1比值均显著升高（$P<0.05$）；

与模型组和模型+siNLRP3阴性对照组比较，模型+siNLRP3组NLRP3、IL-1β、IL-18、GSDMD蛋白表达以及cleaved caspase-1/caspase-1比值均明显降低（均$P<0.05$）。与模型+siNLRP3组比较，模型+siNLRP3+polyphyllin Ⅵ组NLRP3、IL-1β、IL-18、GSDMD蛋白表达以及cleaved caspase-1/caspase-1比值明显升高（$P<0.05$）。见图3。

2.4　沉默*NLRP3*抑制胃溃疡小鼠炎症反应



A，body weight of mice in each group；B，ulcer indices of mice in each group；C，gross photographs of the gastric mucosa of mice in each group（×5）. *$P<0.05$ vs. control group；#$P<0.05$ vs. model group；△$P<0.05$ vs. model+silent NLRP3 negative control group；□$P<0.05$ vs. model+silent NLRP3 group.

图2　沉默*NLRP3*对小鼠胃溃疡的影响

Fig.2　The effect of silencing *NLRP3* on gastric ulcer in mice

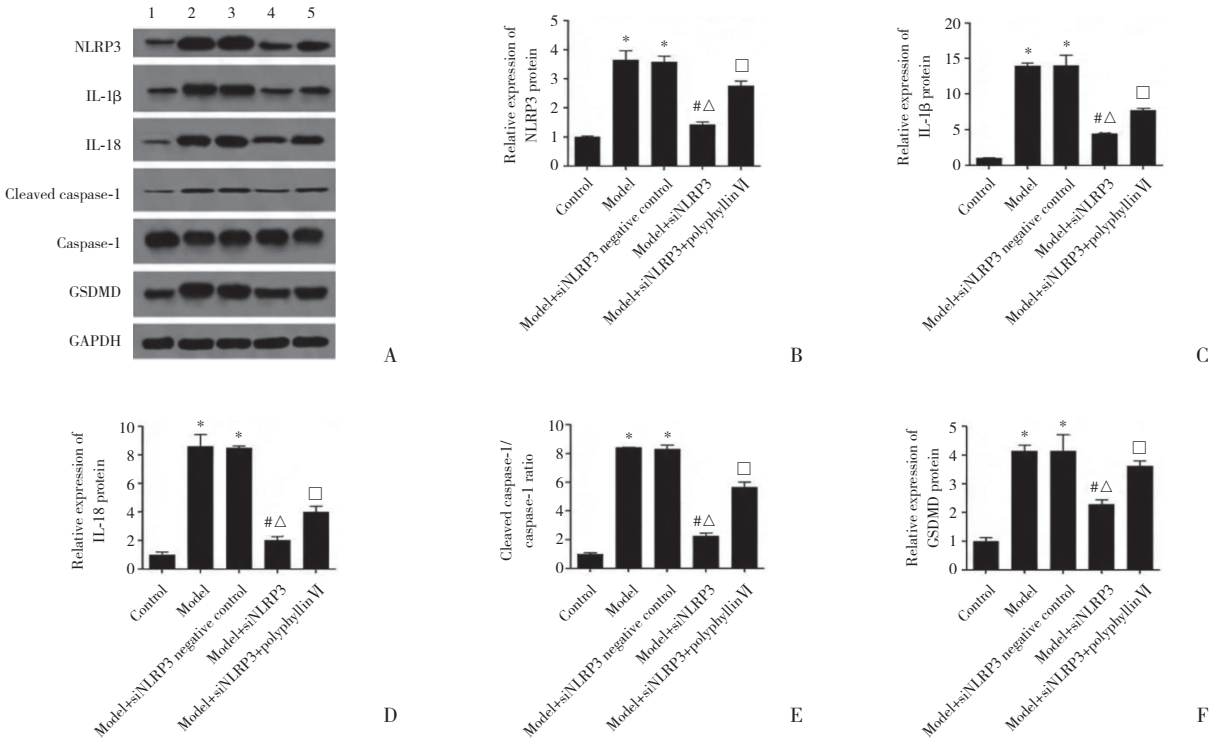
与对照组比较，模型组小鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平升高（$P<0.05$）。与模型组比较，模型+siNLRP3阴性对照组小鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平差异无统计学意义（$P>0.05$）。与模型+siNLRP3阴性对照组比较，模型+siNLRP3组血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平下降（$P<0.05$）。与模型+siNLRP3组比较，模型+siNLRP3+polyphyllin Ⅵ组小鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平升高（$P<0.05$）。见图4。

2.5　沉默*NLRP3*通过抑制细胞焦亡抑制胃溃疡小鼠体内巨噬细胞的促炎表型

与对照组比较，模型组小鼠体内CD86及iNOS表达增加，而CD206及IL-10表达减少（$P<0.05$）。与模型组比较，模型+siNLRP3阴性对照组的CD86及iNOS、CD206及IL-10表达比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。与模型+siNLRP3阴性对照组比较，模型+siNLRP3组CD86及iNOS表达减少，而CD206及IL-10表达增加（均$P<0.05$）。与模型+siNLRP3组比较，模型+siNLRP3+polyphyllin Ⅵ组CD86及iNOS表达增加，而CD206及IL-10表达减少（均$P<0.05$）。见图5。

3　讨论

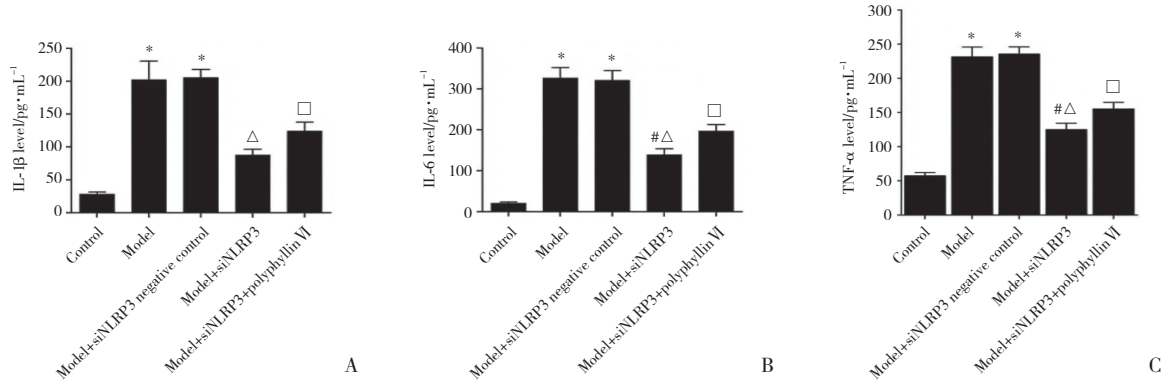
本研究探讨了沉默*NLRP3*通过抑制细胞焦亡调控胃溃疡小鼠的炎症反应。结果表明，与对照组比较，模型组小鼠NLRP3表达增加，伴随细胞焦亡相关蛋白（IL-1β、IL-18、cleaved caspase-1、GSDMD等）表达增加。此外，模型组小鼠的血清中促炎性细胞因子（IL-1β、IL-6、TNF-α）水平显著上升，且胃黏膜组织中巨噬细胞的促炎表型（CD86、iNOS）表达增加，而抗炎表型（CD206、IL-10）表达减少。通过沉默*NLRP3*，细胞焦亡相关蛋白和促炎性细胞因子表达均显著下降，溃疡指数显著降低。这些结果表明，沉默*NLRP3*能够通过抑制细胞焦亡，减少炎症反应，从而改善了胃溃疡小鼠的症状。本研究为NLRP3在胃溃疡中的作用提供了新的视角，并揭示了其作为潜在治疗靶点的可能性。



A, protein expressions in gastric mucosal tissues in each group; B, NLRP3 expression; C, IL-1β expression; D, IL-18 expression; E, the ratio of cleaved caspase-1/caspase-1; F, GSDMD expression. *$P < 0.05$ vs. control group; #$P < 0.05$ vs. model group; △$P < 0.05$ vs. model+siNLRP3 negative control group; □$P < 0.05$ vs. model+siNLRP3 group. 1, control group; 2, model group; 3, model+siNLRP3 negative control group; 4, model+siNLRP3 group; 5, model+siNLRP3+polyphyllin Ⅵ group.

图3　沉默*NLRP3*对胃溃疡小鼠胃黏膜组织中细胞焦亡的影响

Fig.3　The effect of silencing *NLRP3* on pyroptosis in gastric mucosal tissue of mice with gastric ulcers



A, IL-1β level; B, IL-6 level; C, TNF-α level. *$P < 0.05$ vs. control group; #$P < 0.05$ vs. model group; △$P < 0.05$ vs. model+siNLRP3 negative control group; □$P < 0.05$ vs. model+siNLRP3 group.

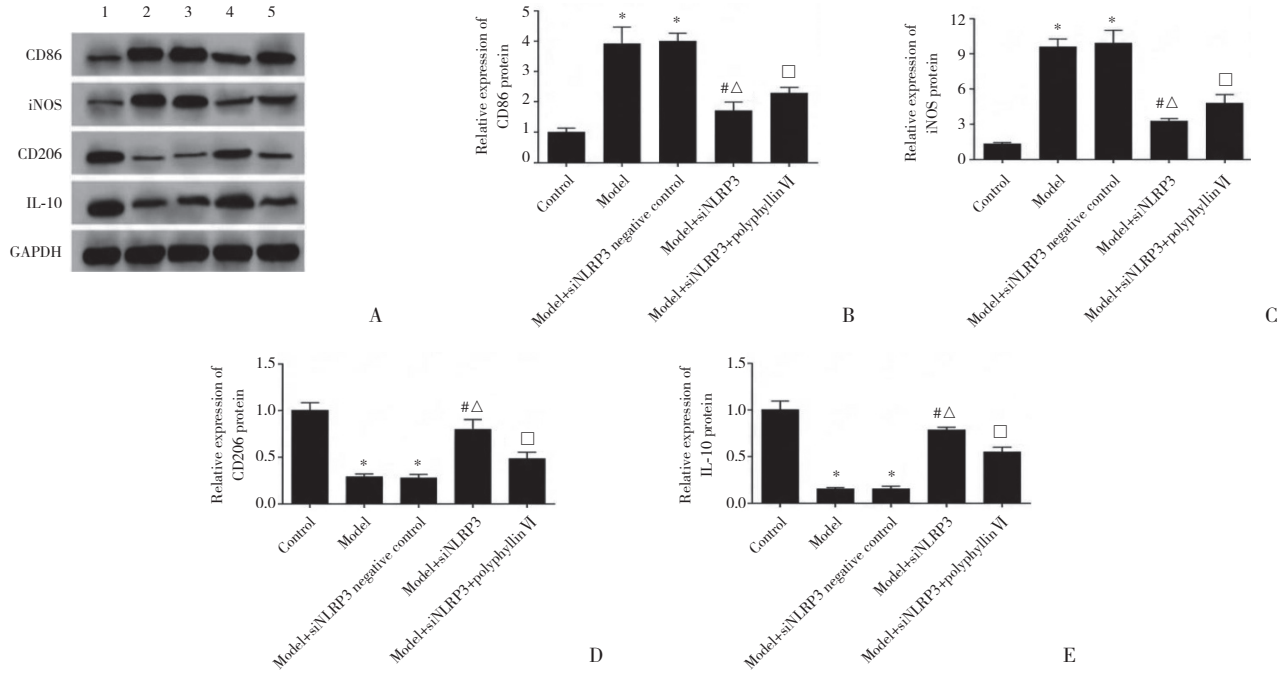
图4　沉默*NLRP3*对胃溃疡小鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平的影响

Fig.4　Effect of silencing *NLRP3* on the levels of serum IL-1β, IL-6, and TNF-α in mice with gastric ulcer

炎症反应在胃溃疡的发展过程中扮演了关键角色[1]。以往研究表明，胃黏膜在受到损伤时，会触发一系列的免疫反应，其中包括促炎性细胞因子（如IL-1β、IL-6和TNF-α[13]）的释放。这些细胞因子不仅参与炎症反应的调控，还能诱导细胞焦亡[7]，进一步加剧组织损伤和炎症反应[1]。本研究发现，模型组小鼠中这些促炎性细胞因子的表达显著增加，进一步证实了炎症反应在胃溃疡病理过程中的重要性。

胃溃疡的发生、发展与体内复杂的炎症反应密切相关。胃黏膜在受到幽门螺杆菌感染、非甾体抗炎药等因素影响时，会引发局部炎症反应[14]。这些

炎症反应主要由巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞介导，通过释放大量促炎性细胞因子，导致黏膜损伤和溃疡形成[15]。本研究中，通过检测小鼠胃组织和血清中的促炎性细胞因子和相关基因表达，进一步确认了这些炎性细胞因子的变化趋势，证明了炎症反应在胃溃疡中的关键作用。同时，本研究通过沉默*NLRP3*显著降低了这些促炎性细胞因子的表达，表明*NLRP3*在炎症反应中的重要调控作用。



A，protein expressions；B，CD86 expression；C，iNOS expression；D，CD206 expression；E，IL-10 expression. *$P < 0.05$ vs. control group；#$P < 0.05$ vs. model group；△$P < 0.05$ vs. model+siNLRP3 negative control group；□$P < 0.05$ vs. model+siNLRP3 group. 1，control group；2，model group；3，model+siNLRP3 negative control group；4，model+siNLRP3 group；5，model+siNLRP3+polyphyllin Ⅵ group.

图5　沉默*NLRP3*对胃溃疡小鼠CD86、iNOS、CD206和IL-10表达的影响

Fig.5　Effects of Silencing *NLRP3* on expressions of CD86，iNOS，CD206 and IL-10 of mice with gastric ulcer

胃溃疡小鼠的炎症反应机制中NLRP3诱导的细胞焦亡发挥了核心作用。已有研究[16-17]指出，NLRP3炎症小体在多种炎症疾病中的激活能够诱导细胞焦亡，从而促进炎症反应。本研究发现，模型组小鼠中NLRP3及巨噬细胞的促炎表型CD86及iNOS的表达均增加，而抗炎表型CD206及IL-10表达均减少。而当沉默*NLRP3*后上述指标的表达趋势均被逆转，这进一步证实了NLRP3在胃溃疡中的激活及其促炎作用。此外，本研究沉默*NLRP3*后加入焦亡诱导剂，则发现细胞焦亡和促炎细胞因子的表达显著增加，提示*NLRP3*调控的细胞焦亡在胃溃疡中的潜在治疗靶点作用。

NLRP3炎症小体作为细胞焦亡的重要调控因子，其激活机制在多种疾病中已被广泛研究。NLRP3炎症小体的激活通常伴随着含有CARD的细胞凋亡相关斑点状蛋白和pro-caspase-1的募集与激活，最终导致caspase-1的切割和活化[18]。活化的caspase-1不仅能够剪切并激活促炎性细胞因子IL-1β和IL-18，还能剪切GSDMD，形成细胞膜上的孔道，诱导细胞焦亡[19]。本研究结果表明，胃溃疡小鼠NLRP3表达显著上调，伴随细胞焦亡相关蛋白（cleaved caspase-1、GSDMD）的表达增加，进一步证实了NLRP3激活细胞焦亡在胃溃疡中的重要意义。

在胃溃疡的病理过程中，NLRP3激活不仅能够诱导细胞焦亡，还能通过释放促炎性细胞因子，进一步加剧炎症反应和组织损伤[20-21]。本研究发现模型组小鼠胃组织和血清中的NLRP3及其相关蛋白显著上调，证实了NLRP3在胃溃疡中的激活及其促炎作用。此外，沉默*NLRP3*后，显著降低了细胞焦亡和促炎细胞因子的表达，表明*NLRP3*在胃溃疡中的潜在治疗靶点作用。cleaved caspase-1和GSDMD在多种炎症性疾病中均扮演重要角色。caspase-1

作为NLRP3炎症小体的关键蛋白，能够剪切并激活IL-1β和IL-18等促炎性细胞因子，从而促进炎症反应[7]。GSDMD则是细胞焦亡的关键执行者，被活化的caspase-1剪切后，能够在细胞膜上形成孔道，诱导细胞焦亡[22]。本研究发现，模型组小鼠中cleaved caspase-1和GSDMD的表达显著增加，表明NLRP3炎症小体激活和细胞焦亡发生。

综上所述，沉默*NLRP3*可显著降低胃溃疡小鼠细胞焦亡相关蛋白和促炎性细胞因子的表达，减轻胃溃疡症状。本研究揭示了NLRP3在胃溃疡中的重要作用，但仍存在一些局限性。首先，本研究仅在小鼠模型中进行，尚未在大鼠和大动物模型中验证，因此其临床应用前景有待进一步研究。其次，本研究主要集中于NLRP3和细胞焦亡相关蛋白的表达变化，未能深入探讨其下游信号通路及其具体调控机制，这需要在未来研究中进一步深入分析。此外，本研究仅通过基因沉默技术抑制NLRP3的表达，未能评估其药物抑制的效果，因此在治疗策略的应用上还有待进一步探索。

参考文献：

[1] 邹玉林，崔秀明，向巧，等. 酱头抗胃溃疡的作用及机制研究[J]. 浙江大学学报(医学版)，2021，50(5)：561-567. DOI：10.3724/zdxbyxb-2021-0055.

[2] YANG X，LI Y，BAI B，et al. Sipeimine reduces ethanol-induced gastric ulcer in mice by suppressing Jak-Stat activation and restoring gut microbiota balance[J]. Sci Rep，2025，15(1)：28683. DOI：10.1038/s41598-025-12050-2.

[3] GONG HY，ZHAO N，ZHU CL，et al. Treatment of gastric ulcer，traditional Chinese medicine may be a better choice[J]. J Ethnopharmacol，2024，324：117793. DOI：10.1016/j.jep.2024.117793.

[4] LU QY，TANG H. Overexpression of HSP27 accelerates stress-induced gastric ulcer healing via the CXCL12/CXCR4 axis[J]. Clin Exp Pharma Physio，2024，51(5)：e13857. DOI：10.1111/1440-1681.13857.

[5] GUPTA A，SHETTY S，MUTALIK S，et al. Treatment of *H. pylori* infection and gastric ulcer：need for novel pharmaceutical formulation[J]. Heliyon，2023，9(10)：e20406. DOI：10.1016/j.heliyon.2023.e20406.

[6] CHOWDHURY D. Mediastinal emphysema in the context of perforated gastric ulcer[J]. World J Clin Cases，2024，12(15)：2479-2481. DOI：10.12998/wjcc.v12.i15.2479.

[7] SELIM HM，NEGM WA，HAWWAL MF，et al. Fucoidan mitigates gastric ulcer injury through managing inflammation，oxidative stress，and NLRP3-mediated pyroptosis[J]. Int Immunopharmacol，2023，120：110335. DOI：10.1016/j.intimp.2023.110335.

[8] MOHAMED AO，ABD-ELGHAFFAR SK，MOUSA RA，et al. Aloe vera gel confers therapeutic effect by reducing pyroptosis in ethanol-induced gastric ulcer rat model：role of NLRP3/GSDMD signaling pathway[J]. Mol Biol Rep，2024，51(1)：401. DOI：10.1007/s11033-024-09329-4.

[9] ZENG X，LIU DL，HUO X，et al. Pyroptosis in NLRP3 inflammasome-related atherosclerosis[J]. Cell Stress，2022，6(10)：79-88. DOI：10.15698/cst2022.10.272.

[10] ZHENG XQ，WAN J，TAN G. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in diabetic retinopathy[J]. Front Immunol，2023，14：1151185. DOI：10.3389/fimmu.2023.1151185.

[11] ZHOU ZH，HU C，CUI B，et al. Ginsenoside Rg1 suppresses pyroptosis via the NF-κB/NLRP3/GSDMD pathway to alleviate chronic atrophic gastritis in vitro and in vivo[J]. J Agric Food Chem，2024，72(24)：13668-13683. DOI：10.1021/acs.jafc.4c01271.

[12] JAOUHARI Y，KABDY H，EL HATIMY O，et al. Anti-inflammatory and gastroprotective effects of the Chamaerops humilis L.(DOUM) fruit aqueous extract in experimental models of edema and gastric ulcer[J]. Chem Biodivers，2025：e202403241. DOI：10.1002/cbdv.202403241.

[13] ERMIS A，ARITICI COLAK G，ACIKEL-ELMAS M，et al. Ferulic acid treats gastric ulcer via suppressing oxidative stress and inflammation[J]. Life，2023，13(2)：388. DOI：10.3390/life13020388.

[14] PAWLIK T，KONTUREK PC，KONTUREK JW，et al. Impact of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on gastric ulcerogenesis in experimental animals and in humans[J]. Eur J Pharmacol，2002，449(1/2)：1-15. DOI：10.1016/s0014-2999(02)01909-x.

[15] KUMAR A，SELIM A，GOWRI V，et al. Cellulose-conjugated copper-oxide nanoparticles for the treatment of ethanol-induced gastric ulcers in wistar rats[J]. ACS Biomater Sci Eng，2022，8(6)：2636-2643. DOI：10.1021/acsbiomaterials.2c00090.

[16] WANG LQ，CAI J，ZHAO X，et al. Palmitoylation prevents sustained inflammation by limiting NLRP3 inflammasome activation through chaperone-mediated autophagy[J]. Mol Cell，2023，83(2)：281-297.e10. DOI：10.1016/j.molcel.2022.12.002.

[17] LV DM，CAO XL，ZHONG L，et al. Targeting phenylpyruvate restrains excessive NLRP3 inflammasome activation and pathological inflammation in diabetic wound healing[J]. Cell Rep Med，2023，4(8)：101129. DOI：10.1016/j.xcrm.2023.101129.

[18] 加力哈斯·托来西，李岩，罗彬，等.吴茱萸碱通过抑制NLRP3/IL-1β/caspase-1信号通路减轻脓毒症大鼠肝损伤[J].中国医科大学学报，2025，54(8)：702-708. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.08.006.

[19] 关冀弛，杨金雨，刘丹，等.丙泊酚作用NLRP3/ASC/caspase-1通路对肺癌A549细胞焦亡的影响[J].中国医科大学学报，2024，53(2)：132-135. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2024.02.007.

[20] ZHANG Y，YUAN Z，CHAI J，et al. ALDH2 ameliorates ethanol-induced gastric ulcer through suppressing NLPR3 inflammasome activation and ferroptosis[J]. Arch Biochem Biophys，2023，743：109621. DOI：10.1016/j.abb.2023.109621.

[21] ARAB HH，ASHOUR AM，GAD AM，et al. Activation of AMPK/mTOR-driven autophagy and inhibition of NLRP3 inflammasome by saxagliptin ameliorate ethanol-induced gastric mucosal damage[J]. Life Sci，2021，280：119743. DOI：10.1016/j.lfs.2021.119743.

[22] YUAN CZ，YU C，SUN QF，et al. Atractylenolide I alleviates indomethacin-induced gastric ulcers in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. J Agric Food Chem，2024，72(25)：14165-14176. DOI：10.1021/acs.jafc.3c08188.

（编辑　武玉欣）