

- 学进展, 2021, 21(19): 3638-3644.
- [52] Liu S, Li R, Qian J, *et al.* Combination therapy of doxorubicin and quercetin on multidrug-resistant breast cancer and their sequential delivery by reduction-sensitive hyaluronic acid-based conjugate/*D*- α -tocopheryl poly (ethylene glycol) 1000 succinate mixed micelles[J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(4): 1415-1427.
- [53] Qian J, Liu S, Yang T S, *et al.* Polyethyleneimine-*-*tocopherol hydrogen succinate/hyaluronic acid-quercetin (PEI-TOS/HA-QU) core-shell micelles delivering paclitaxel for combinatorial treatment of MDR breast cancer[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2021, 17(3): 382-398.
- [54] Li S Z, Zhao Q, Wang B, *et al.* Quercetin reversed MDR in breast cancer cells through down-regulating P-gp expression and eliminating cancer stem cells mediated by YB-1 nuclear translocation[J]. *Phytother Res*, 2018, 32(8): 1530-1536.
- [55] 潘小娟, 史晓光, 汪唐顺, 等. 基于肉瘤基因信号通路探讨槲皮素对乳腺癌 MCF-7 细胞的作用机制[J]. 世界中医药, 2023, 18(20): 2892-2898.
- [56] 谭大清, 刘孝华. 槲皮黄酮对膀胱癌细胞抑制作用的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(9): 1742-1746.
- [57] Shi H, Li X Y, Chen Y, *et al.* Quercetin induces apoptosis *via* downregulation of vascular endothelial growth factor/Akt signaling pathway in acute myeloid leukemia cells [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 534171.
- [58] 陈仲巍, 洪璇, 林启凤, 等. 槲皮素对鼻咽癌 CNE2 细胞的增殖抑制和诱导凋亡作用[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(8): 3666-3672.
- [59] Zhou Y Y, Zhang J H, Wang K L, *et al.* Quercetin overcomes colon cancer cells resistance to chemotherapy by inhibiting solute carrier family 1, member 5 transporter[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881: 173185.
- [60] Li H, Chen C. Quercetin has antimetastatic effects on gastric cancer cells *via* the interruption of uPA/uPAR function by modulating NF- κ B, PKC- δ , ERK1/2, and AMPK α [J]. *Integr Cancer Ther*, 2018, 17(2): 511-523.

中药通过调控 NLRP3/caspase-1 通路干预溃疡性结肠炎研究进展

吴航¹, 杨维建^{1,2}, 李彦龙^{1,2*}, 方姝琪¹, 王占玉¹, 张尚婷¹, 陈莉娟³, 周小宇⁴
(1. 甘肃中医药大学敦煌医学与转化教育部重点实验室, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省中医院脾胃病诊疗中心, 甘肃兰州 730050; 3. 甘肃省疾控中心, 甘肃兰州 730010; 4. 长宁县中医医院, 四川宜宾 644399)

摘要: 溃疡性结肠炎是一种慢性非特异性炎症性肠道疾病, 被世界卫生组织列为现代难治疾病之一, 具有病程长, 治疗难度大, 易致癌等特点, 其主要病理机制是肠道炎症和黏膜损伤的复发-缓解过程, 其中炎症反应的“级联效应”发挥了重要作用, 细胞焦亡是一种新型的促炎性细胞程序性细胞死亡, 主要由含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白酶-1 (caspase-1) 蛋白发挥效应。研究发现, 由 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) /caspase-1 信号通路激活的细胞焦亡机制与溃疡性结肠炎密切相关, 有望成为治疗溃疡性结肠炎药物研发的筛选靶点。近年来, 诸多基础研究探索中医药通过调控 NLRP3/caspase-1 信号通路介导的细胞焦亡治疗溃疡性结肠炎的作用及机制, 本文对其作用机制及靶向调控该通路的中医药研究进展进行综述, 以期对溃疡性结肠炎疾病的防治提供新的治疗策略和思路。

关键词: 中药; 溃疡性结肠炎; 细胞焦亡; NLRP3/caspase-1 通路; 炎症因子

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)09-3032-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.09.030

溃疡性结肠炎是一种慢性、持续性、非特异性免疫性肠病, 长期不受控制的溃疡性结肠炎可能会导致结直肠癌。世界卫生组织目前将溃疡性结肠炎列为最难治的消化系统疾病之一, 发病率在东南亚特别是中国急剧上升^[1]。目

前, 其中过度的炎症反应是溃疡性结肠炎发病机制及防治机制研究的重点领域^[2]。细胞焦亡是一种由消素 D (GSDMD) 介导与炎症密切相关的程序性细胞死亡^[3], 在机体内外各种因素刺激下, 激活的 NOD 样受体热蛋白结构

收稿日期: 2023-08-21

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (20JR10RA419, 21JR11RA205); 甘肃省青年科技基金计划项目 (18JR3RA072); 第二批陇原青年英才项目 (中共甘肃省委人才工作领导小组 [2023] 11 号); 敦煌医学与转化教育部重点实验室开放课题 (DHXY18-18)

作者简介: 吴航 (1994—), 男, 硕士, 研究方向为中西医结合防治肿瘤。Tel: 15277093013, E-mail: 3095700285@qq.com

* **通信作者:** 李彦龙 (1985—), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向为中西医结合防治消化道疾病。Tel: 15095418983, E-mail: 308923963@163.com

域3 (NLRP3) 炎症小体, 激活的 caspase-1 处理白细胞介素 1 β 前体 (pro-IL-1 β)、白细胞介素 18 前体 (pro-IL-18) 导致成熟细胞炎症因子的大量急剧释放, 并切割 GSDMD, 使细胞膜穿孔, 直至细胞肿大破裂, 释放促炎因子等细胞内容物, 诱发强烈的炎症, 反复长期持续的细胞焦亡过度激活可能使机体内大量炎症因子释放和相互作用, 甚至可诱发全身炎症级联反应、瀑布效应、癌变等严重后果^[4]。以 NLRP3 炎症小体形成、caspase-1 激活、GSDMD 切割为特征的细胞焦亡在溃疡性结肠炎患者结肠组织中高表达^[5], 证实细胞焦亡与溃疡性结肠炎的发病机制密切相关。研究表明, 抑制 NLRP3/caspase-1 信号通路介导的细胞焦亡可以减轻实验性结肠炎的损害^[6-7], 这可能成为防治溃疡性结肠炎的新策略和新靶点。本文将从 NLRP3/caspase-1 信号通路的生物学特征、在溃疡性结肠炎中的作用机制及中医药通过靶向调控该通路防治溃疡性结肠炎等方面进行综述, 以期对溃疡性结肠炎疾病的防治研究提供新的思路。

1 NLRP3/Caspase-1 信号通路的生物学特性

1.1 NLRP3 NLRP3 炎症小体是一种集中在细胞质中的超分子复合体, 影响先天免疫和炎症, 对病原体 and 损伤相关的信号做出反应, 并介导 caspase-1、IL-1 β 水平^[8]。NLRP3 包含 N-末端 pyrin 结构域, pyrin 是一个位于中心的 ATP 酶结构域, 称为核苷酸结合寡聚化结构域 (NOD 或 NACHT), 包括核苷酸结合结构域 (NBD)、螺旋结构域 1 (HD1)、有翼螺旋结构域 (WHD)、螺旋结构域 2 (HD2) 和由 12 个重复组成的 C 末端富含亮氨酸重复 (LRR) 结构域^[9]。与大多数炎症体相似, NLRP3 炎症体包括衔接子 ASC, 其包含与 NLRP3 的吡咯域 (PYD) 结合的 PYD, 以及及与 caspase-1 的募集结构域 (CARD) 相互作用的激活 caspase 和 CARD。目前认为 NLRP3 炎症小体的激活途径^[10]主要包括胞内 K⁺ 外流^[11]、线粒体活性氧 (ROS) 生成^[12]、组织蛋白酶 B (cathepsinB) 释放^[13]。激活的 caspase-1 处理 pro-IL-1 β 、pro-IL-18 导致成熟细胞因子的释放, 同时激活 GSDMD 介导的细胞裂解的细胞焦亡机制, 释放大量细胞内容物诱发强烈的炎症, 反复长期持续的细胞焦亡过度激活可能使机体内大量炎症因子释放和相互作用。

1.2 caspase-1 caspase-1 是一种天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶, 能裂解 IL-1 β 、IL-18。除了这一公认的功能外, 研究还确定了多个其他 caspase-1 靶点, 包括参与能量代谢和炎症的蛋白质, 在先天免疫中发挥重要作用。研究表明, 病原体、应激和损伤信号诱导 caspase-1 的激活, 通常由邻近诱导的多聚体蛋白复合体中的自蛋白分解介导, 称为炎症体。半胱氨酸蛋白酶是一个独特的半胱氨酸蛋白酶家族, 参与炎症和细胞凋亡。它们高度保守, 可分为两组, 主要具有凋亡或炎症能力^[14-15]。“炎症性”亚家族包括人类 caspase-1、4、5、12 以及小鼠 caspase 1、11、12。通过靶向调控 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 的活化, 炎性半胱氨酸酶在先

天免疫反应中发挥关键作用^[16]。半胱氨酸蛋白酶的原型 caspase-1 最初被描述为 IL-1 β 转换酶, 后来被克隆并鉴定为半胱氨酸蛋白酶^[17]。pro-caspase-1 被表达为弱催化前体, 它含有 1 个 N 端 caspase 激活和募集结构域 (CARD), 1 个内部大结构域 (p20)。在 pro-caspase-1 中, 这 3 个结构域由连接子序列分隔。充分的催化活性需要原天冬氨酸氨基转移酶-1 的自我蛋白分解处理和随后形成的 caspase-1 异四聚体。晶体结构分析表明, 活性 caspase-1 是由 2 个对称排列的 p20/p10 二聚体组成的四聚体^[17-18]。caspase-1 的激活是通过邻近诱导的 caspase-1 前体分子的自蛋白分解启动的, 这是由炎症体大型多蛋白复合体协调的^[18-19]。caspase-1 介导的细胞程序性死亡叫做细胞焦亡, 其特征是由于渗透性肿胀导致细胞体积增大, 随后细胞膜破裂, 内源性抑制物如腺苷三磷酸 (ATP)、白细胞介素 1 α (IL-1 α) 或高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 外流^[20]。

1.3 NLRP3/caspase-1 信号通路介导的细胞焦亡经典机制的传导 NLRP3/caspase-1 信号通路是 NLRP3 最经典的效应产生途径, NLRP3 是调节细胞焦亡的关键转录因子。细胞焦亡由 GSDMD 介导产生细胞裂解释放出大量内容物, 是一种促炎性程序性细胞死亡^[21]。细胞焦亡是由机体各种内外因素激活所导致的, 包括损伤相关的分子模式 (DAMP), 如应激信号、尿酸晶体、氧化的脂蛋白, 或病原体相关的分子模式 (PAMPs), 如鞭毛蛋白、脂多糖 (LPS)、核酸^[22-23]。研究发现, 细胞焦亡包括 2 种分子途径, 一种由 caspase-1 介导的经典炎症小体途径, 另一种是由 caspase-4、5、11 介导的非经典炎症小体途径。NLRP3 炎症小体是细胞焦亡的核心环节, 在经典炎症小体途径中, NLRP3 接受各种内源性 or 外源性因素刺激后, 衔接蛋白 ASC 可通过 CARD-CARD 和 PYD-PYD 结构域相互作用分别募集 NLRP3 和 pro-caspase-1, 介导 caspase-1 激活, 后者激活后切割 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18, 使其活化成为有活性的 IL-1 β 和 IL-18, 活化后的炎症因子进一步刺激免疫细胞激活机体免疫系统^[24-25], 此外激活的 caspase-1 将 GSDMD 裂解为 Gasdermin-D N-末端结构域 (GSDMD-N) 和 Gasdermin-D C-末端结构域 (GSDMD-C)。在没有 GSDMD-C 抑制的情况下, 激活的 GSDMD-N 在细胞膜上形成孔, 成熟 IL-1 β 、IL-18 通过焦亡细胞的孔道外流到细胞外环境, 进一步招募其他的炎性细胞, 扩大炎症反应^[26]。

2 NLRP3/caspase-1 信号通路干预溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎的发生机制复杂, 涉及多个分子层面, 持续的不可控性的细胞焦亡反应被一致认为是其关键病理机制。研究发现, 细胞焦亡在溃疡性结肠炎发生中起着重要作用, 细胞焦亡可引发结肠组织细胞核固缩、染色质 DNA 断裂片段化; 细胞膜上形成许多孔隙、细胞膜完整性被破坏穿孔, 溶解释放大量胞内容物, 同时释放大量促炎因子从而诱发炎症“级联反应”^[27-28]。研究表明, 在溃疡性结肠炎患者结肠组织中与细胞焦亡密切相关的 (NLRP3、caspase-1、GSDMD) 蛋白和基因表达升高, 表

明细胞焦亡在溃疡性结肠炎的发病机制中扮演了重要角色^[29]。NLRP3/caspase-1 信号通路中的各个信号因子在溃疡性结肠炎发展阶段中从不同的机制发挥作用，共同参与调节溃疡性结肠炎的疾病进程。研究发现，在 DSS 诱导的小鼠溃疡性结肠炎模型中，模型组小鼠结肠组织中 NEK7、caspase-1、NLRP3、GSDMD 蛋白和基因表达均明显高于对照组^[30]。NEK7、caspase-1、NLRP3 相互作用调节 GSDMD 介导的细胞焦亡可能是溃疡性结肠炎发病的一种新机制^[31]。在 DSS 诱导的小鼠结肠炎模型中，使用 VX765（一种 caspase-1 抑制剂）可抑制 caspase-1/GSDMD 途径调节的下垂，减轻小鼠的结肠炎^[32]。GlyPro-Ala（GPA）是从鱼皮明胶水解物中分离出来的一种 GPA 肽，它通过抑制 GSDMD 介导的细胞焦亡来改善 DSS 引起的结肠炎^[33-34]。Wang 等^[35]采用 DSS 诱导小鼠溃疡性结肠炎模型发现，骨髓间充质干细胞来源的外泌体 miR-539-5p 修复溃疡性结肠炎小鼠的肠道屏障，降低死亡率。此外，其能通过降低炎症细胞因子水平来缓解小鼠的溃疡性结肠炎症状^[36-37]。研究证实，骨髓间充质干细胞来源的外体 miR-539-5p 通过 NLRP3/caspase-1 信号转导抑制溃疡性结肠炎的进展，从而抑制细胞焦亡。表明 GSDMD 介导的细胞焦亡与溃疡性结肠炎密切相关，并可通过在 DSS 诱导的溃疡性结肠炎模型中调节 GSDMD 介导的细胞焦亡。

综上所述，溃疡性结肠炎中存在明显的 NLRP3/caspase-1 信号通路介导的细胞焦亡经典机制可能是导致其发生的关键因素之一。随着溃疡性结肠炎病程的发展或病情轻重程度的变化，NLRP3/caspase-1 信号通路介导的细胞焦亡经典机制中相关信号因子（NLRP3、caspase-1、GSDMD、NF- κ B、ROS、IL-1 β 、IL-18 等）水平升高。因此，通过降低 NLRP3/caspase-1 信号通路介导的细胞焦亡经典机制传导，以增强机体抗焦亡和抗炎能力，保护溃疡性结肠炎病人结肠组织和细胞免受过度细胞焦亡诱发的炎症反应的“级联效应”损伤，维持结肠组织、结肠上皮细胞屏障的完整性，有望成为溃疡性结肠炎治疗目标的新热点。

3 中药通过调控 NLRP3/caspase-1 信号通路干预溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎属中医学“肠癖下血”“痢疾”“泄泻”“肠风便血”“脏毒”范畴，目前多认为是虚实交织，即本虚表实。大肠湿热积聚和气滞是溃疡性结肠炎的根本原因。脾虚是发病之本，湿热、气滞是标，病机总属本虚标实、虚实夹杂^[38-39]。在整体审查和辨证论治的中医指导思想下，中医药的“多点显效，协同增效”和低毒性，使其在治疗和预防溃疡性结肠炎方面拥有其独特先天优势。研究表明，NLRP3/caspase-1 信号通路介导的细胞焦亡经典机制是溃疡性结肠炎中的一条重要通路，众多中药对该通路起到调控作用。

3.1 中药活性成分 中药活性成分的主要成分之一，是其药理活性发挥的重要物质基础。近年来，研究表明对

NLRP3/caspase-1 信号通路介导的细胞焦亡经典机制，具有调控作用的主要活性成分包括多糖类、酚类、皂苷类等化合物。具体中药活性成分、动物/细胞模型、生物效应及作用机制详见表 1。NLRP3、caspase-1、gasdermin D、IL-18、IL-1 β 等均是 NLRP3/caspase-1 信号通路介导的细胞焦亡经典机制调控靶点，中药活性成分通过下调 NLRP3/caspase-1 信号通路介导的细胞焦亡经典机制传导，以增强机体抗焦亡和抗炎能力，保护溃疡性结肠炎病人结肠细胞免受过度细胞焦亡诱发的炎症反应的“级联效应”损伤，减轻对结肠组织的损伤，减少炎症细胞的活化和浸润，促进溃疡性结肠炎损伤后的修复，维持结肠组织、结肠上皮细胞屏障的完整性，从而防治溃疡性结肠炎的发展。Tian 等^[40]研究发现，黄芪多糖能抑制 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠结肠组织中 NLRP3 炎症小体的激活，从而降低 GSDMD、IL-18、IL-1 β 的表达，抑制结肠组织细胞焦亡机制的发生，从而减轻溃疡性结肠炎的病理进程。另外，Liang 等^[41]通过实验发现石斛多糖可以抑制溃疡性结肠炎小鼠细胞焦亡发生，降低 DSS 诱导的急性溃疡性结肠炎死亡率，减轻结肠病理损伤，使 IL-1 β 、IL-18 和抗炎因子 IL-4、TGF- β 的失衡有效缓解。由此可见，中药活性成分调控 NLRP3/caspase-1 信号通路介导的细胞焦亡经典机制，可能为溃疡性结肠炎的治疗提供了一种行之有效的策略。

3.2 中药复方及制剂 目前，通过

靶向 NLRP3/caspase-1 调控信号通路介导的经典细胞焦亡机制，从而治疗溃疡性结肠炎中药复方及制剂相关研究较少。

3.2.1 溃结灵汤 溃结灵汤具有清热解毒、活血化瘀的功效。其部分成分已经被提取出来，并被证明具有抗炎作用。水蛭具有抗凝血活性，白芍、白术提取物还通过几种途径显示了抗炎作用^[60-61]。Jie 等^[62]研究发现，溃结灵汤能抑制溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织中 NLRP3、caspase-1、GSDMD 的 N-末端结构域、IL-1 β 、IL-18 蛋白和基因表达，且溃结灵汤能抑制 NLRP3/caspase-1 信号通路，改善细胞焦亡和炎症的进程。能有效改善结肠组织病理损害，减少促炎因子的急剧大量释放，减轻溃疡性结肠炎大鼠症状。

3.2.2 芍药汤 芍药汤具有清热燥湿，调气和血的功效，通常用于治疗各种炎症性肠病或湿热证，通过平衡瘀血和消除肠道不良因素来治疗^[63]。研究表明，芍药汤对溃疡性结肠炎有治疗作用^[64]。Wei 等^[65]研究发现在溃疡性结肠炎体内/体外模型中，芍药汤能抑制实验模型中 MKP1、NF- κ B、NLRP3、caspase-1、GSDMD 蛋白和基因表达，表明芍药汤能够通过调控 NLRP3/caspase-1 信号通路，改善细胞焦亡和炎症的进程，减少炎症因子的释放，通过缓解溃疡性结肠炎的主要表现，如便血、腹痛、腹泻、黏膜防御障碍，发挥显著的效果。

3.2.3 溃结通 溃结通具有清化通利之功效。前期临床研究表明，经溃结通治疗后，腹痛、腹泻、脓血症状减轻，肠道炎症损伤明显减轻，C-反应蛋白、血沉、肿瘤坏死因

表 1 中药活性成分治疗溃疡性结肠炎的实验模型及作用机制

活性成分	实验模型	作用机制	文献
苹果多酚提取物	C57BL/6 雄性小鼠	抑制 NLRP3/caspase-1 信号通路, 抗细胞焦亡, 抗炎	[42]
红景天苷	骨髓源性巨噬细胞	抑制 NLRP3/caspase-1/GSDMD p30 信号通路, 抗细胞焦亡, 抗炎	[43]
五味子乙素	C57BL/6 小鼠/HCT116 人结肠上皮细胞	抑制 AMPK/Nrf2/NLRP3 信号通路, 抗细胞焦亡, 抗炎	[44]
和厚朴酚	雄性 C57BL/6J 小鼠/小鼠 RAW264.7 巨噬细胞	抑制 caspase-1/Gasdermin-D 信号通路, 抗细胞焦亡, 抗炎	[45]
果胶多糖	雄性 C57 小鼠	抑制 caspase-1/IL-1 β 信号通路, 抗细胞焦亡, 抗炎	[46]
连翘多酚	雄性 C57BL/6J 小鼠/小鼠 J774A.1 细胞	抑制 Nrf2-NLRP3 信号通路, 抗细胞焦亡, 抗炎	[47]
姜黄素	雄性 C57BL/6J 小鼠	抑制 ROS/NLRP3/caspase-1 信号通路, 抗氧化应激, 细胞焦亡, 抗炎	[48]
芍药苷	C57BL/6 小鼠	抑制 NLRP3/caspase-1 信号通路, 抗细胞焦亡, 抗炎	[49]
汉黄芩苷	雌性 BALB/c 小鼠	抑制 NF- κ B/NLRP3 信号通路, 抗细胞焦亡, 抗炎	[50]
盐酸小檗碱	雄性 C57BL/6J 小鼠	抑制 STAT3/NF- κ B/NLRP3 信号通路, 抗细胞焦亡, 抗炎	[51]
青蒿素	雌性 C57BL/6 小鼠/NCM460 细胞	抑制 NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号通路, 抗细胞焦亡, 抗炎	[52]
小檗碱	雄性 C57BL/6J 小鼠/Caco-2 细胞/NCM460 细胞	抑制 miR-103a-3p/BRD4/NLRP3、Wnt/ β -catenin/caspase-1/信号通路, 抗细胞焦亡, 抗炎	[53]
甜菜碱	雄性 C57BL/6J 小鼠	抑制 ROS/NLRP3/caspase-1 信号通路, 抗氧化应激, 细胞焦亡, 抗炎	[54]
双去甲氧基姜黄素	雄性 C57BL/6J 小鼠	抑制 NLRP3 信号通路, 细胞焦亡, 抗炎	[55]
山苍子叶乙醇提取物	雌性 C57BL/6 小鼠/J774A.1 小鼠单核巨噬细胞	抑制 ROS/NLRP3/caspase-1 信号通路, 抗细胞焦亡, 抗炎	[56]
二乙酰大黄素	C57BL/6 雄性大鼠	NLRP3/caspase-1 信号通路, 抗细胞焦亡, 抗炎	[57]
槲皮素	THP-1 巨噬细胞	抑制 NF- κ B/ROS/NLRP3/caspase-1 信号通路, 抗细胞焦亡, 抗炎	[58]
薏苡仁多糖	KM 小鼠	抑制 ROS/NLRP3/caspase-1 信号通路, 抗细胞焦亡, 抗炎	[59]

子- α (TNF- α) 水平降低。以上结果表明, 抗溃结汤在缓解临床症状 (腹痛、腹泻、黏液血便、里急后重、体质量减轻), 控制炎症活动、改善结肠病理损伤等方面均有良好的疗效^[66]。Xue 等^[67]研究表明, 溃结通能降低 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠结肠组织 NEK7、NLRP3、Asc、caspase-1、GSDMD 蛋白和基因表达, 表明溃结通能下调 NLRP3/caspase-1 信号通路, 从而改善细胞焦亡和炎症的进程, 控制溃疡性结肠炎大鼠模型体质量减轻等临床症状 (便血、腹痛、腹泻)、DAI 评分, 恢复结肠长度, 改善结肠病理损伤, 改善肠道菌群。

3.2.4 参苓白术散 参苓白术散具有补脾胃、益肺气的功效。已有报道人参中人参皂苷 Rg1 能抑制 IL-1 β 和 TNF- α 的释放, 并减少 DSS 诱导的小鼠结肠炎炎症反应^[68]。白术能抑制脂多糖诱导的巨噬细胞产生 TNF- α 、NO^[69]。甘草中的甘草酸可以通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 的激活和抑制氧化剂的释放来减少炎症反应、氧化应激和细胞凋亡^[70]。Chao 等^[71]研究表明, 参苓白术散能降低小鼠结肠中细胞焦亡相关基因 *NLRP3*、*ASC*、*GSDMD-N* 表达。此外, 参苓白术散还能恢复结肠紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin 表达, 表明其能下调 NLRP3/caspase-1 信号通路, 抑制细胞焦亡保护结肠屏障的完整性, 并改善结肠炎的进展。参苓白术散是一种治疗溃疡性结肠炎的潜在药物。

3.2.5 黄芩汤 黄芩汤具有健脾益气、祛风利水的功效。Sun 等^[72]和 Zhu 等^[73]研究发现, 黄芩苷能降低 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠结肠组织 NF- κ B、NLRP3 基因和蛋白表达, 同时降低血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子水平, 升高抑炎因子 IL-10 水平。刘梦茹等^[74]和吴娜等^[75]发现, 在 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠模型中, 黄芩汤可以通过靶向调控 NLRP3/caspase-1 经典细胞焦亡信号通路, 降低 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠结肠组织 NLRP3、caspase-1、

GSDMD-N 蛋白和基因表达, 还能降低血清中促炎因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平, 升高抑炎因子 IL-10 水平, 从而改善 DSS 小鼠的肠道损伤, 缓解临床症状 (腹痛、腹泻、黏液血便、里急后重、体质量减轻), 控制炎症活动, 改善结肠病理损伤及肠黏膜的炎症浸润, 发挥其治疗作用。

3.2.6 香连丸 香连丸具有清热化湿、行气止痛的功效。另据报道, 香连丸通过自噬机制途径保护肠上皮屏障病理损伤从而发挥保护溃疡性结肠炎的作用^[76]。Dai 等^[77]研究发现, 在 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠模型中, 香连丸能调节 NLRP3/caspase-1 经典细胞焦亡途径, 降低 DSS 诱导小鼠溃疡性结肠炎模型结肠组织 NLRP3、caspase-1、GSDMD-N 蛋白和基因表达, 降低血清 IL-1 β 、IL-6、IL-18 水平, 缓解腹痛、腹泻、黏液血便、体质量减轻等临床症状, 从而能够有效控制炎症活动, 改善结肠病理损伤, 发挥防治溃疡性结肠炎的作用。

3.2.7 清化肠饮 清化肠饮具有清热祛湿、调气舒络的功效。田琳等^[78]研究发现, 给予清化肠饮的溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 *NLRP3*、*ASC*、*caspase-1*、*GSDMD* mRNA 表达降低, 同时参与细胞焦亡炎症反应的主要炎症因子如 IL-1 β 、IL-6、IL-18 水平降低。综上所述, 清化肠饮可通过调控 NLRP3/caspase-1 细胞焦亡途径中相关分子的表达, 改善湿热证溃疡性结肠炎大鼠肠道炎症, 为其临床应用提供进一步的理论依据。

3.2.8 半夏泻心汤 半夏泻心汤具有辛开苦降、寒热平调、消痞散结之功效。赵卓等^[79]发现, 半夏泻心汤可改善溃疡性结肠炎大鼠的一般行为状态、便血及结肠局部病理。在 DSS 诱导的溃疡性结肠炎大鼠模型中, 半夏泻心汤能抑制 NLRP3、caspase-1、GSDMD-N 蛋白和基因表达, 并降低 NLRP3/caspase-1 细胞焦亡通路相关蛋白和 mRNA 表达, 抑制相关炎症因子的释放, 具有防治溃疡性结肠炎的作用。

3.2.9 加味三黄汤 加味三黄汤具有清热解毒,泻火通便的功。殷秀雯^[80]研究发现,在DSS诱导的溃疡性结肠炎大鼠模型中,加味三黄汤能降低溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织中炎性小体NLRP3表达,抑制caspase-1的活化和gasdermin D的合成,进而下调IL-1 β 等炎症因子的分泌,缓解临床症状(腹痛、腹泻、黏液血便、里急后重、体重减轻),控制炎症活动、改善结肠病理损伤及肠黏膜的炎症浸润,发挥其治疗作用。加味三黄汤可通过调控NLRP3/caspase-1细胞焦亡途径中相关分子的表达,改善湿热证溃疡性结肠炎大鼠肠道炎症、缓解病情,从而产生治疗溃疡性结肠炎的作用。

4 结语与展望

目前中医药干预NLRP3/caspase-1信号通路治疗溃疡性结肠炎的机制包括几个方面,一是直接抑制NLRP3/caspase-1信号通路,抑制NLRP3、caspase-1、GSDMD、IL-1 β 、IL-18等焦亡相关基因和蛋白的表达,通过下调NLRP3/caspase-1等细胞焦亡相关产物活性,以缓解溃疡性结肠炎患者结肠组织发生细胞焦亡反应;二是通过抑制NLRP3/caspase-1信号通路,影响其下游的促炎因子如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18等和抗炎因子如IL-4、IL-13等的释放,削弱促炎因子的分泌,最终减轻炎症引起的结肠组织损伤;三是通过调控NLRP3/caspase-1信号通路在发挥抗细胞焦亡、抗炎作用的同时抑制氧化应激损伤、改善细胞凋亡和细胞自噬等,产生额外的结肠组织和细胞损伤保护作用,以维持结肠组织和上皮屏障的完整性。

如图1所示,细胞焦亡经典机制与溃疡性结肠炎的发病机制密切相关,NLRP3/caspase-1信号通路是经典细胞焦亡激活的转导通路,通过对中医药靶向调控NLRP3/caspase-1信号通路及其相关因子防治溃疡性结肠炎的研究进行系统深入归纳梳理,揭示了NLRP3/caspase-1信号通路在溃疡性结肠炎中的重要作用。因此,抑制炎症因子的激活,阻断溃疡性结肠炎损伤后炎症级联反应,将细胞焦亡作为治疗的靶点,减少炎症因子对结肠组织和细胞的损伤,为溃疡性结肠炎损伤的研究和治疗提供新的思路 and 方向。溃疡性结肠炎及其肺损害的防治是临床面临的巨大挑战,虽然许多研究表明中医药治疗溃疡性结肠炎具有独特的优势,但仍存在很多不足。首先,技术是制约中医药发展的瓶颈,由于目前技术不够发达,对中药及具体成分的认识不深不全,不能准确反映所研究中药对疾病的确切治疗效果;其次,中医药成分复杂,其有效成分作用靶点多,干预范围广,治疗途径多样,其具体分子生物学作用机制尚未完全明确,因此今后需要更进一步研究,并且该领域临床疗效观察较少,未来仍需进行更加科学、规范的临床研究,为临床转化及药物开发提供理论支撑;最后,目前大部分证据停留在动物或细胞实验阶段,由于其与人类的实验结果之间可能存在差异,并且研究方法单一,研究结果佐证力度不足,因此,未来研究者应将临床试验与基础研究紧密结合,利用生物信息学、多组学交叉、网络药理学

和分子对接技术及人体或动物模型的体内外实验对中药治疗溃疡性结肠炎的生物学基础和作用机制进行系统性研究。

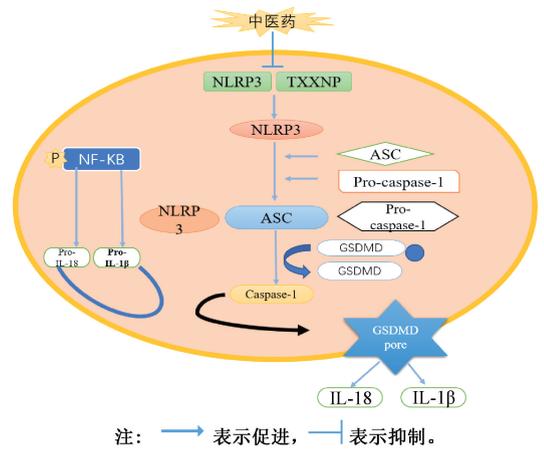


图1 中医药治疗溃疡性结肠炎的机制

参考文献:

- [1] Park J, Cheon J H. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease across asia [J]. *Yonsei Med*, 2021, 62(2): 99-108.
- [2] Wang S S, Shen L, Luo H S. Identification and validation of key miRNAs and a microRNA-mRNA regulatory network associated with ulcerative colitis [J]. *DNA Cell Biol*, 2021, 40(2): 147-156.
- [3] Lu F F, Lan Z X, Xin Z Q, et al. Emerging insights into molecular mechanisms underlying pyroptosis and functions of inflammasomes in diseases [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3207-3221.
- [4] Kantono M, Guo B. Inflammasomes and cancer: the dynamic role of the inflammasome in tumor development [J]. *Front Immunol*, 2017, 8(16): 1132.
- [5] Ranson N, Veldhuis M, Mitchell B, et al. NLRP3-dependent and -independent processing of Interleukin (IL) -1 β in active ulcerative colitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018; 20(1): 57.
- [6] Chao L M, Li Z Q, Zhou J H, et al. Shen-Ling-Bai-Zhu-San improves dextran sodium sulfate-induced colitis by inhibiting Caspase-1/Caspase-11-mediated pyroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11(6): 814.
- [7] Xiong Y Y, Lou Y, Su H, et al. Cholecalciferol cholesterol emulsion ameliorates experimental colitis via down-regulating the pyroptosis signaling pathway [J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 100(3): 386-392.
- [8] Agostini L, Martinon F, Burns K, et al. NALP3 forms an IL-1 β -processing inflammasome with increased activity in mucklewells autoinflammatory disorder [J]. *Immunity*, 2004, 20(3): 319-325.
- [9] Sharif H, Wang L, Wang W L, et al. Structural mechanism for NEK7-licensed activation of NLRP3 inflammasome [J]. *Nature*, 2019, 570(7761): 338-343.

- [10] 张昕洋, 陈志刚, 刘雪梅. 中医药干预 NLRP3 炎性小体治疗脑梗死的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 602-265.
- [11] Muñoz-Planillo R, Kuffa P, Martínez-Colón G, et al. Núñez G. K⁺ efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter [J]. *Immunity*, 2013, 38(6): 1142-1153.
- [12] Long Y, Liu X, Tan X Z, et al. ROS-induced NLRP3 inflammasome priming and activation mediate PCB 118- induced pyroptosis in endothelial cells [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 189(6): 109937.
- [13] Boucher D, Monteleone M, Coll RC, et al. Caspase-1 self-cleavage is an intrinsic mechanism to terminate inflammasome activity[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(3): 827-840.
- [14] Chowdhury I, Tharakan B, Bhat G K. Caspases-an update[J]. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2008, 151(1): 10-27.
- [15] Julien O, Wells J A. Caspases and their substrates[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(8): 1380-1389.
- [16] Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases[J]. *Cell*, 2004, 117(5): 561-574.
- [17] Yazdi A S, Guarda G, D’Ombrian M C, et al. Inflammatory caspases in innate immunity and inflammation [J]. *J Innate Immun*, 2010, 2(3): 228-237.
- [18] Walker N P, Talanian R V, Brady K D, et al. Crystal structure of the cysteine protease interleukin-1 beta-converting enzyme: a (p20/p10) 2 homodimer [J]. *Cell*, 1994, 78(2): 343-352.
- [19] Lamkanfi M, Dixit V M. Inflammasomes and their roles in health and disease[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2012, 28: 137-161.
- [20] Miao E A, Rajan J V, Aderem A. Caspase-1-induced pyroptotic cell death[J]. *Immunol Rev*, 2011, 243(1): 206-214.
- [21] Miao E A, Leaf I A, Treuting P M, et al. Caspase-1-induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(12): 1136-1142.
- [22] Cookson B T, Brennan M A. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3): 113-114.
- [23] Bergsbaken T, Fink S L, Cookson B T. Pyroptosis: host cell death and inflammation[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7(2): 99-109.
- [24] Shalini S, Dorstyn L, Dawar S, et al. Old, new and emerging functions of caspases [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(4): 526-539.
- [25] Hu Z H, Chai J J. Structural mechanisms in NLR inflammasome assembly and signaling [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2016, 397(15): 23-42.
- [26] Liu X, Zhang Z B, Ruan J B, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 153-158.
- [27] Lu F F, Lan Z X, Xin Z Q, et al. Emerging insights into molecular mechanisms underlying pyroptosis and functions of inflammasomes in diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3207-3221.
- [28] Zhen Y, Zhang H. NLRP3 Inflammasome and inflammatory bowel disease[J]. *Front Immunol*, 2019, 10(13): 276.
- [29] Wang L, Hauenstein A V. The NLRP3 inflammasome: mechanism of action, role in disease and therapies [J]. *Mol Aspects Med*, 2020, 76(15): 100889.
- [30] He Y, Zeng M Y, Yang D H, et al. NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux [J]. *Nature*, 2016, 530(7590): 354-357.
- [31] Chen X L, Liu G L, Yuan Y Y, et al. NEK7 interacts with NLRP3 to modulate the pyroptosis in inflammatory bowel disease via NF-κB signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 906.
- [32] Wang L, Dong X B, Feng S Y, et al. VX765 alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice by suppressing caspase-1-mediated pyroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 102(14): 108405.
- [33] Zheng L F, Wei H K, Yu H C, et al. Fish skin gelatin hydrolysate production by ginger powder induces glutathione synthesis to prevent hydrogen peroxide induced intestinal oxidative stress via the Pept1-p62-Nrf2 cascade [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(44): 11601-11611.
- [34] Deng Z, Ni J J, Wu X Y, et al. GPA peptide inhibits NLRP3 inflammasome activation to ameliorate colitis through AMPK pathway [J]. *Ageing (Albany NY)*, 2020, 12(18): 18522-18544.
- [35] Wang D D, Xue H, Tan J F, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes containing miR-539-5p inhibit pyroptosis through NLRP3/caspase-1 signalling to alleviate inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(7-8): 833-846.
- [36] Lang S P, Liang X N, Song J, et al. A novel therapeutic approach for inflammatory bowel disease by exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells to repair intestinal barrier via TSG-6[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 315.
- [37] Heidari N, Abbasi-Kenarsari H, Namaki S, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell-secreted exosome alleviates dextran sulfate sodium-induced acute colitis by Treg cell induction and inflammatory cytokine reduction [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(8): 5906-5920.
- [38] Cao S Y, Ye S J, Wang W W, et al. Progress in active compounds effective on ulcerative colitis from Chinese medicines[J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(2): 81-102.
- [39] 黄业保, 肖倩, 李红梅, 等. 网络药理学在经典方剂治疗溃疡性结肠炎中的应用研究进展[J]. 世界中医药, 2023, 18(4): 560-565.
- [40] Tian Z Q, Liu Y, Yang B, et al. Astagalus polysaccharide attenuates murine colitis through inhibition of the NLRP3 inflammasome[J]. *Planta Med*, 2017, 83(1-02): 70-77.
- [41] Liang J, Chen S X, Chen J H, et al. Therapeutic roles of polysaccharides from *Dendrobium Officinale* colitis and its

- underlying mechanisms[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 185(5): 159-168.
- [42] Liu F, Wang X J, Cui Y, *et al.* Apple polyphenols extract (APE) alleviated dextran sulfate sodium induced acute ulcerative colitis and accompanying neuroinflammation *via* inhibition of apoptosis and pyroptosis[J]. *Foods*, 2021, 10(11): 2711.
- [43] Liu X M, Zhou M X, Dai Z Z, *et al.* Salidroside alleviates ulcerative colitis *via* inhibiting macrophage pyroptosis and repairing the dysbacteriosis-associated Th17/Treg imbalance[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(2): 367-382.
- [44] Zhang W W, Wang W S, Shen C Z, *et al.* Network pharmacology for systematic understanding of Schisandrin B reduces the epithelial cells injury of colitis through regulating pyroptosis by AMPK/Nrf2/NLRP3 inflammasome [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(19): 23193-23209.
- [45] Wang N, Kong R, Han W, *et al.* Honokiol alleviates ulcerative colitis by targeting PPAR- γ -TLR4-NF- κ B signaling and suppressing gasdermin-D-mediated pyroptosis *in vivo* and *in vitro*[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 111(5): 109058.
- [46] Cui L J, Yuan W, Chen F Y, *et al.* Pectic polysaccharides ameliorate the pathology of ulcerative colitis in mice by reducing pyroptosis[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(6): 347.
- [47] Chao L M, Lin J, Zhou J, *et al.* Polyphenol rich forsythia suspensa extract alleviates DSS-induced ulcerative colitis in mice through the Nrf2-NLRP3 pathway[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(3): 475.
- [48] Gong Z Z, Zhao S N, Zhou J F, *et al.* Curcumin alleviates DSS-induced colitis *via* inhibiting NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production[J]. *Mol Immunol*, 2018, 104(13): 11-19.
- [49] 刘琦, 罗霞, 罗爽, 等. 芍药苷通过抑制NLRP3炎症小体治疗溃疡性结肠炎小鼠的研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(4): 409-414.
- [50] Sun Y, Zhao Y, Yao J, *et al.* Wogonoside protects against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by inhibiting NF- κ B and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 94(2): 142-154.
- [51] Zhu L, Gu P Q, Shen H. Protective effects of berberine hydrochloride on DSS-induced ulcerative colitis in rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68(14): 242-251.
- [52] Shao M J, Yan Y X, Zhu F H, *et al.* Artemisinin analog SM934 alleviates epithelial barrier dysfunction *via* inhibiting apoptosis and caspase-1-mediated pyroptosis in experimental colitis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13(15): 849014.
- [53] Zhao X, Cui D J, Yuan W Q, *et al.* Berberine represses Wnt/ β -catenin pathway activation *via* modulating the microRNA-103a-3p/Bromodomain-containing protein 4 axis, thereby refraining pyroptosis and reducing the intestinal mucosal barrier defect induced *via* colitis [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 7392-7409.
- [54] Chen L, Liu D D, Mao M L, *et al.* Betaine ameliorates acute severe ulcerative colitis by inhibiting oxidative stress induced inflammatory pyroptosis [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66(22): e2200341.
- [55] Zhang J F, Li Q M, Zhang X, *et al.* Bisdemethoxycurcumin alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis *via* inhibiting NLRP3 inflammasome activation and modulating the gut microbiota in mice [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(10): 1994.
- [56] Wong W T, Wu C H, Li L H, *et al.* The leaves of the seasoning plant *Litsea cubeba* inhibit the NLRP3 inflammasome and ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis in mice [J]. *Front Nutr*, 2022, 9(5): 871325.
- [57] Zohny M H, Alrouji M, Alhajlah S, *et al.* Diacetylrhein, an anthraquinone antiarthritic agent, suppresses dextran sodium sulfate-induced inflammation in rats: A possible mechanism for a protective effect against ulcerative colitis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154(4): 113651.
- [58] Luo X, Bao X Y, Weng X Z, *et al.* The protective effect of quercetin on macrophage pyroptosis *via* TLR2/Myd88/NF- κ B and ROS/AMPK pathway [J]. *Life Sci*, 2022, 291(23): 120064.
- [59] 李彦龙. 薏苡仁多糖对溃疡性结肠炎小鼠细胞焦亡相关因子的影响[Z]. 兰州: 甘肃省中医院, 2020.
- [60] Hu L, Chen X F, Yang J, *et al.* Geographic authentication of the traditional Chinese medicine *Atractylodes macrocephala* Koidz. (Baizhu) using stable isotope and multielement analyses [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2019, 33(22): 1703-1710.
- [61] Cheng B X, Liu F, Guo Q S, *et al.* Identification and characterization of hirudin-HN, a new thrombin inhibitor, from the salivary glands of *hirudo nipponia*[J]. *PeerJ*, 2019, 7(2): e7716.
- [62] Jie F M, Xiao S T, Qiao Y, *et al.* Kuijieling decoction suppresses NLRP3-Mediated pyroptosis to alleviate inflammation and experimental colitis *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264(16): 113243.
- [63] Chi H G, Wang D, Chen M T, *et al.* Shaoyao decoction inhibits inflammation and improves intestinal barrier function in mice with dextran sulfate sodium-induced colitis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(23): 524287.
- [64] Shao Y Y, Guo Y T, Gao J P, *et al.* Shaoyao-Gancao decoction relieves visceral hyperalgesia in TNBS-induced postinflammatory irritable bowel syndrome *via* inactivating transient receptor potential vanilloid type 1 and reducing serotonin synthesis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020(42): 7830280.
- [65] Wei Y Y, Fan Y M, Ga Y, *et al.* Shaoyao decoction attenuates DSS-induced ulcerative colitis, macrophage and NLRP3 inflammasome activation through the MKP1/NF- κ B pathway[J]. *Phytomedicine*, 2021, 92(14): 153743.
- [66] 顾思臻, 薛艳, 张玉丽, 等. 溃结通干预轻中度活动期溃疡性结肠炎的临床疗效[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(17): 106-111.
- [67] Xue S G, Xue Y, Dou D B, *et al.* Kui Jie Tong ameliorates ulcerative colitis by regulating gut microbiota and NLRP3/Caspase-1 classical pyroptosis signaling pathway [J]. *Dis*

- Markers, 2022, 2022; 2782112.
- [68] Zhu G, Wang H N, Wang T C, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates the inflammatory response in DSS-induced mice colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50(5): 1-5.
- [69] Li C Q, He L C, Jin J Q. Atractylenolide I and atractylenolide III inhibit Lipopolysaccharide-induced TNF-alpha and NO production in macrophages[J]. *Phytother Res*, 2007, 21(4): 347-353.
- [70] Li X Q, Cai L M, Liu J, et al. Liquiritin suppresses UVB-induced skin injury through prevention of inflammation, oxidative stress and apoptosis through the TLR4/MyD88/NF-κB and MAPK/caspase signaling pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1445-1459.
- [71] Chao L M, Li Z Q, Zhou J H, et al. Shen-Ling-Bai-Zhu-San improves dextran sodium sulfate-induced colitis by inhibiting Caspase-1/Caspase-11-mediated pyroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11(13): 814.
- [72] Sun Y, Zhao Y, Yao J, et al. Wogonoside protects against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by inhibiting NF-κB and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 94(2): 142-154.
- [73] Zhu L, Gu P Q, Shen H. Protective effects of berberine hydrochloride on DSS-induced ulcerative colitis in rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68(12): 242-251.
- [74] 刘梦茹, 李慧, 魏兰福, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎模型小鼠 NLRP3/caspase-1 通路的影响[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(1): 226-233.
- [75] 吴娜, 万治平, 韩玲, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠 NLRP3/caspase-1 细胞焦亡通路的影响[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(5): 1191-1196.
- [76] Wang B Y, Gong Z Q, Zhan J Y, et al. Xianglian pill suppresses inflammation and protects intestinal epithelial barrier by promoting autophagy in DSS induced ulcerative colitis mice[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11(22): 594847.
- [77] Dai Y X, Lu Q L, Li P Y, et al. Xianglian Pill attenuates ulcerative colitis through TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 30(1): 115690.
- [78] 田琳, 王鑫, 黄晓峰, 等. 清化肠饮对溃疡性结肠炎大鼠 NLRP3/caspase-1 细胞焦亡通路的影响[J]. *实用中医内科杂志* 2023, 37(11): 86-89.
- [79] 赵卓, 刘林, 宋囡, 等. 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠 NLRP3/caspase-1 细胞焦亡信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(16): 29-34.
- [80] 殷秀雯. 加味三黄汤灌肠对实验性溃疡性结肠炎大鼠 NLRP3/caspase-1/IL-1β 影响的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.

基于细胞衰老的中药复方序贯疗法改善癌性溃疡研究进展

李滢¹, 邹毅¹, 王墉¹, 刘寨东^{2*}

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014)

摘要: 癌性溃疡是肿瘤学与皮肤病学的交叉领域, 其治疗涉及肿瘤抑制和创伤修复两大难题。细胞衰老将这两大难题并轨, 在癌性溃疡的治疗方面具有令人瞩目的成果。由于以衰老相关分泌表型为特征的细胞衰老具有双重作用, 双拳式治疗方法应运而生。双拳式治疗方法是一种序贯疗法, 分2步进行, 先诱导肿瘤细胞衰老, 再清除衰老细胞。这种治疗策略与癌性溃疡的治疗高度契合。以六神丸为代表的中药复方具有多层次多靶点的治疗特点, 可依序贯疗法分阶段用药, 调和衰老、增殖、修复之间的矛盾, 在癌性溃疡治疗领域前景可期。利用现代纳米制剂技术对传统中药复方进行升级, 更能发挥出中药复方的最佳疗效, 推进中药复方现代化、国际化。

关键词: 中药复方; 细胞衰老; 癌性溃疡; 肿瘤; 纳米技术; 六神丸

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)09-3039-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.09.031

随着世界人口老龄化日渐加重, 肿瘤等年龄相关性疾病的发病率大幅增加, 衰老的机制及其与疾病的关系已成

为医学界研究的焦点^[1]。中医学早在《黄帝内经》中就系统论述了衰老生命状态, 开创了“女子七七”“男子八八”

收稿日期: 2024-04-23

基金项目: 山东省重点研发计划项目(2021CXGC010510); 山东省中医药科技项目(2020M015)

作者简介: 李滢(1999—), 女, 硕士, 研究方向为中西医结合防治肿瘤。Tel: 17860501794, E-mail: lilywyxf@163.com

*通信作者: 刘寨东(1974—), 男, 博士, 主任医师, 从事肿瘤疾病的临床、介入与实验研究。Tel: 15610113386, E-mail: 995448604@qq.com