

## 基于细胞焦亡理论探讨中医药防治类风湿关节炎研究进展

唐秀松<sup>1</sup>, 赵心怡<sup>1</sup>, 陈静<sup>2</sup>, 罗业浩<sup>1</sup>, 方刚<sup>3</sup>, 黄安<sup>3\*</sup>, 庞宇舟<sup>1\*</sup>

(1. 广西中医药大学 广西壮医应用基础研究重点实验室, 南宁 530200;

2. 广西中医药大学 第一附属医院仙葫院区, 南宁 530024;

3. 广西中医药大学 广西高校壮医毒病研究重点实验室, 南宁 530200)

**[摘要]** 细胞焦亡属于一种新发现的程序性细胞死亡,是机体重要的天然免疫反应,在抗击感染中具有重要作用。研究表明,细胞焦亡在类风湿关节炎的发生发展中扮演着重要的角色。中医药在防治类风湿关节炎中具有独特优势,如何利用细胞焦亡理论指导中医药有效防治类风湿关节炎是该领域新的研究热点。该文从细胞焦亡理论概述、作用机制和信号通路、在类风湿关节炎治疗中的应用及基于细胞焦亡理论的中药活性研究等方面进行了整理和总结,发现细胞焦亡的发生与胱天蛋白酶-1(Caspase-1)依赖的经典炎症小体通路和Caspase-1非依赖的非经典炎症小体通路有关,细胞焦亡在类风湿关节炎的发生发展、治疗中都发挥着重要的调控作用,这将为类风湿关节炎的治疗提供了新的策略。同时对中药干预细胞焦亡发挥生物活性的整理发现,诸如苗族药方四大血、独活寄生汤、石榴苷、芍药苷单体衍生物等多种中药有效成分,均能够通过调节细胞焦亡发挥抗风湿等生物活性,为细胞焦亡理论的深入研究及指导中医药防治类风湿关节炎提供理论了依据和研究思路。

**[关键词]** 细胞焦亡; 中医药; 类风湿关节炎; 研究进展; 独活寄生汤; 胱天蛋白酶

**[中图分类号]** R22;R242;R856.5;R593.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)19-0231-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221995

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220530.1202.005.html>

**[网络出版日期]** 2022-05-31 8:52

### Traditional Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Rheumatoid Arthritis Based on Pyroptosis Theory: A Review

TANG Xiusong<sup>1</sup>, ZHAO Xinyi<sup>1</sup>, CHEN Jing<sup>2</sup>, LUO Yehao<sup>1</sup>, FANG Gang<sup>3</sup>, HUANG An<sup>3\*</sup>, PANG Yuzhou<sup>1\*</sup>

(1. *Key Laboratory of Basic and Applied Research of Zhuang Medicine,*

*Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China;*

2. *Xianhu District Hospital, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine,*

*Nanning 530024, China;* 3. *Key Laboratory of Zhuang Medicine Poison Disease Research in*

*Guangxi Universities, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)*

**[Abstract]** Pyroptosis is a newly discovered programmed cell death. It is an important natural immune response and has obvious anti-infection function. Studies have shown that pyroptosis plays an important role in the occurrence and development of rheumatoid arthritis. Traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages in the prevention and treatment of rheumatoid arthritis. How to guide TCM to effectively prevent and treat rheumatoid arthritis using pyroptosis theory is a new research hotspot in this field. This paper discussed the

**[收稿日期]** 2021-12-10

**[基金项目]** 国家重点研发计划项目(2017YFC1704004);庞宇舟广西岐黄学者培养项目(桂中医药科教发[2022]10号);广西中医药大学引进博士科研启动基金项目(2019BS026);广西高校壮医毒病研究重点实验室项目(桂教科研[2022]10号);2022年全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号)

**[第一作者]** 唐秀松,在读博士,从事壮医解毒方药与技法的的临床应用研究,E-mail:1145330495@qq.com

**[通信作者]** \* 黄安,副教授,硕士生导师,从事壮医药基础与应用研究,E-mail:2955339848@qq.com;

\* 庞宇舟,教授,博士生导师,从事壮医药科研、临床及教学研究,E-mail:pangyz422@sina.com

overview of pyroptosis theory, its mechanism, signal pathway, and application in the treatment of rheumatoid arthritis as well as the research on the activity of TCM based on pyroptosis theory. It was found that the occurrence of pyroptosis was related to Caspase-1-dependent classical inflammatory body pathway and Caspase-1-independent non classical inflammatory body pathway, and pyroptosis produced distinct regulatory effect on the occurrence, development and treatment of rheumatoid arthritis, which would provide a new strategy for the treatment of rheumatoid arthritis. Additionally, TCM recipes such as Miao ethnomedicine prescription Sidaxue and Duhuo Jishengtang, and a variety of effective components such as punicalagin and paeoniflorin monomer derivatives exerted anti-rheumatic and other biological activities by regulating pyroptosis. This provided a theoretical basis and research ideas for the in-depth study of pyroptosis theory and guiding the prevention and treatment of rheumatoid arthritis with TCM.

**[Keywords]** pyroptosis; traditional Chinese medicine; rheumatoid arthritis; research progress; Duhuo Jishengtang; Caspase

细胞焦亡又称为程序性细胞死亡,是由炎性小体引起的程序性炎症细胞死亡<sup>[1]</sup>。关于细胞焦亡的最早研究可以追溯到1986年,当时FRIEDLANDER等<sup>[2]</sup>研究发现,用炭疽致死毒素处理原代小鼠腹腔巨噬细胞后,炭疽致死毒素在通过酸性内吞囊泡的作用下进入细胞的胞浆内并发挥其毒性作用,这些毒性作用具体表现为诱发细胞裂解死亡和细胞内容物乳酸脱氢酶的快速释放;1992年,ZYCHLINSKY等<sup>[3]</sup>在一项关于福氏志贺菌诱导感染巨噬细胞凋亡的研究中首提出了程序性细胞死亡的概念,他们利用电子显微镜观察了福氏志贺菌M90T感染后的巨噬细胞,发现巨噬细胞明显表现出了细胞焦亡的病理学改变,包括细胞核边界染色质浓缩、细胞表面起泡、细胞质空泡化等;2001年,D'SOUZA等<sup>[4]</sup>首次将细胞焦亡定义为促炎性程序性细胞死亡。此后,细胞焦亡得到了广泛的研究,并且发现细胞焦亡与感染性疾病、代谢性疾病、神经系统疾病、癌症、心血管疾病等众多疾病密切相关<sup>[5-10]</sup>。

类风湿关节炎(RA)是一种病理机制尚未明确的自身性免疫性炎症性疾病,其主要特征是滑膜炎,并常伴有关节外器官受累,如间质性肺炎<sup>[11]</sup>。RA作为一种全身性炎症性疾病,主要影响四肢关节,在医疗压力、致残率和生产力损失方面具有重大的社会影响<sup>[12]</sup>。RA的全球平均患病率为0.5%~1.0%<sup>[13]</sup>。目前,虽然RA治疗药物如疾病修饰性抗风湿药物(DMARDs)的开发取得了巨大进展,这些药物可以靶向治疗炎症,并且已反复证明有可能极大地改善RA患者的疾病症状并防止疾病进展,但是其巨大的不良反应和昂贵的费用限制了其广泛临床应用,并且在少数患者身上并未真正获益<sup>[14]</sup>。

中医药对RA的防治独具特色,中医药治疗RA在临床上已被反复证明是一种有效的治疗策略<sup>[15]</sup>。但是,大部分中医药在临床防病治病的过程中仍存在靶向性不明确、理论依据不足、作用机制不清等问题<sup>[16]</sup>。因此,如何从细胞焦亡的理论出发,研究中医药防治RA的作用机制,或从中药及其体内发现良好的抗RA药物是该领域亟待研究的问题。故本文从细胞焦亡的角度,系统概述细胞焦亡的理论概念、发生机制、相关信号通路及基于细胞焦亡的中医药防治RA研究进展,以期对中医药在RA中的深入研究提供理论依据和研究思路。

## 1 细胞焦亡概述

细胞焦亡(pyroptosis)这一术语起源于希腊词根“pyro”,与火或发烧有关,而“ptosis”则表示跌倒,用于描述促炎性调节性坏死<sup>[17]</sup>。细胞焦亡是近年来发现并证实的一种新的程序性细胞死亡方式,其主要是依赖于胱天蛋白酶(Caspase)家族的炎性蛋白酶的酶活性,细胞焦亡主要发生在髓系的专业吞噬细胞中,如巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞<sup>[18]</sup>。最近的研究证实了Gasdermin D(GSDMD)不仅是细胞焦亡的执行者,而且也是Caspase-1和Caspase-11/4/5的底物,GSDMD属于一个被称为GSDM的功能未知的蛋白家族,具有一种新的膜孔形成活性,因此,细胞焦亡也被重新定义为GSDMD介导的程序性细胞坏死<sup>[19]</sup>。细胞焦亡作为一种常见的先天免疫效应机制,在脊椎动物的免疫调节中发挥重要的作用<sup>[20]</sup>。细胞焦亡的免疫防御功能是通过破坏病原体的复制和通过孔隙诱导细胞内陷并直接杀死细胞内的细菌,从而发挥免疫防御效应<sup>[21-22]</sup>。细胞焦亡和细胞凋亡均与免疫调节有着密切的联系,不同的是,细胞凋亡被认为是免疫沉默

的,甚至是抗炎的,而细胞焦亡则被认为是一种免疫激活的,是促炎的<sup>[23-24]</sup>。快速的质膜损害即细胞孔膜的形成是区别细胞凋亡和细胞焦亡的关键<sup>[25]</sup>。关于细胞焦亡的生物化学改变<sup>[26]</sup>,主要包括①炎症小体的形成;②Caspase和GSDM蛋白的激活;③大量促炎症因子如白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 和IL-18的释放。细胞焦亡在细胞形态学方面的改变<sup>[27]</sup>,光镜下,焦亡细胞主要表现为细胞肿胀膨大,并且伴有许多气泡状突出物;电镜下,可以清楚的观察到在细胞质膜破裂前,焦亡的细胞形成大量小泡,也称为焦亡小体,这些焦亡小体作用于细胞膜表面,导致细胞膜破裂形成孔隙,进而造成细胞内容物流出,诱发细胞死亡。关于细胞焦亡的机制<sup>[23,28-30]</sup>,一是在外界环境的刺激下,Caspase-1蛋白酶被活化,活化后的Caspase-1蛋白酶切割GSDMD蛋白,被切割的GSDMD蛋白产生N端序列,N-末端片段(GSDMD-N)与质膜内小叶和线粒体中的磷脂结合,如磷脂酰肌醇磷酸盐、磷脂酸、磷脂酰丝氨酸和心磷脂。GSDMD-N分子依次经历构象变化,促进齐聚和膜插入,形成内径为10~15 nm的跨膜 $\beta$ -桶孔,质膜孔导致水流入,由胀亡压力、细胞肿胀和最终的细胞溶解驱动,同时激活IL-18、IL-1 $\beta$ 等促炎因子,最终导致细胞焦亡;另一种途径是人源的Caspase-4、Caspase-5,鼠源的Caspase-11,其直接与细菌的脂多糖(LPS)等接触后被激活,然后切割GSDMD蛋白并且产生N端序列,并间接激活Caspase-1,引发焦亡<sup>[18]</sup>。

## 2 参与细胞焦亡的信号通路

在很长的一段时间里,研究者们一直认为细胞焦亡主要由Caspase-1介导的,但是,随着研究的深入,KAYAGAKI等<sup>[31]</sup>研究发现鼠源性的Caspase-11同样能够诱发细胞发生细胞焦亡,此后,参与细胞焦亡的信号通路被分为为Caspase-1依赖的经典炎症小体通路和Caspase-1非依赖的非经典炎症小体通路<sup>[32]</sup>。其中,在Caspase-1炎症小体依赖经典通路中,主要是由炎症小体核苷酸结合寡聚化结构域样受体1(NLRP1)、含NLR家族CARD域蛋白4(NLRC4)、黑色素瘤缺乏因子2(AIM2)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体3(NLRP3)等和凋亡相关斑点样蛋白(ASC)相互募集有关,其中,ASC是由一个CARD结构域和一个吡喃N端同源结构域(PYD)组成的衔接蛋白,其与炎症小体之间能够通过PYD-PYD或CARD-CARD间的相互作用而发生聚集形成复合物,这些复合物能够活化Caspase-1,

活化后的Caspase-1直接剪切GSDMD以产生带有N端片段的GSDMD(GSDMD-NT),后者可以插入细胞膜脂质结构中形成质膜孔,触发细胞焦亡<sup>[32-33]</sup>。非Caspase-1依赖性细胞焦亡需要激活非典型炎症体即LPS的脂质A与前体Caspase-11的CARD结构域寡聚化作用形成的复合体,在这个途径中,来自革兰氏阴性细菌的胞浆LPS在人类细胞中被Caspase-4或Caspase-5识别,在小鼠细胞中被Caspase-11识别,这些炎症性Caspase直接切割GSDMD并引细胞焦亡。此外,被切割的GSDMD蛋白,其产生的N末端片段还激活IL-1 $\beta$ 和IL-18的NLRP3炎症体和Caspase-1依赖性,间接触发细胞焦亡<sup>[6]</sup>。重要的是,不论是Caspase-1依赖性还是Caspase-1非依赖性信号通路介导的细胞焦亡,其最终的结果均会导致与炎症小体激活相关的IL-1 $\beta$ 和IL-18炎症标志物的释放,其中IL-1 $\beta$ 是炎症、血管扩张和免疫细胞外渗的有效诱导剂,但也在形成适应性免疫反应中发挥作用<sup>[34]</sup>。IL-18促进辅助性T细胞(Th)、自然杀伤细胞(NK)和细胞毒性T细胞产生 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ ),促进Th2细胞的发育,促进局部炎症<sup>[35]</sup>。除此之外,虽然Caspase-1依赖性或非Caspase-1依赖性细胞焦亡在形态学上相似,都是表现为细胞肿胀裂解死亡,但在信号激活方面存在显著差异,在Caspase-1依赖性信号通路中,主要表现为典型炎症体激活,即在识别病原体相关分子模式或危险相关分子模式时,炎症体启动传感器激活Caspase-1,使Caspase-1直接切割前体细胞因子pro-IL-1 $\beta$ 和pro-IL-18;非Caspase-1依赖性细胞焦亡则是通过炎症小体的非规范激活而激活,在这种情况下,Caspas-4、Caspas-5和Caspas-11是顶端激活剂,并通过其CARD结构域直接识别宿主细胞质中革兰氏阴性细菌的LPS<sup>[6]</sup>。

## 3 细胞焦亡的调节因子

参与细胞焦亡的调节因子众多,其中最为重要的调节因子有Caspase、GSDMD蛋白、NLRP3炎症小体等。

### 3.1 Caspase

Caspase是一种蛋白水解酶,以其控制细胞死亡和炎症的作用而闻名,其具有介导调节细胞凋亡和细胞焦亡的功能<sup>[36-37]</sup>。1986年,ELLIS等<sup>[38]</sup>在秀丽隐杆线虫的发育中发现CED-3能够促进细胞死亡,此后,Caspase在细胞死亡中的功能得到了确认。由于Caspase命名的不一致性,迄今为止,科学家们已经发现了18种哺乳动物Caspase,除了Caspase-16外,胎盘哺乳动物中没有新发现的

Caspase-15、Caspase-7和Caspase-18,还需要注意的是,Caspase-5在小鼠中不存在,而Caspase-11和Caspase-13分别是Caspase-4的小鼠和牛同源物,Caspase-12存在于人类的截断和全长等位基因中,Caspase-14在表皮中表达,在角化和保护皮肤底层中起主要作用<sup>[39-41]</sup>。据现有的研究资料表明,虽然大多数Caspase在细胞凋亡中作为启动子或效应子发挥作用,但一些炎症性Caspase,如Caspase-1、Caspase-4和Caspase-5,则是触发细胞焦亡的关键调节因子<sup>[42]</sup>。炎症性Caspase通常被一种称为炎症小体的大分子低聚物复合物的组装而激活并触发DAMP的激活和分泌以促进炎症的发生发展。所有Caspase都含有一个C末端结构域,该结构域具有水解蛋白的作用,此外,一些Caspase在其N末端还含有非酶结构域,如死亡效应器结构域(DED)或Caspase激活和CARD,DED和CARD结构域属于死亡结构域(DD)超家族,能够通过自结合(ho-异型相互作用)促进大寡聚体信号复合物的组装与含DED/CARD蛋白质的蛋白质相互作用,DED/CARD依赖性寡聚可触发Caspase的邻近依赖性激活或激活Caspase非依赖性功能<sup>[43]</sup>。Caspase激活以蛋白质水解方式处理GSDMD以释放N-末端结构域,该结构域在膜上形成孔隙以进一步诱导细胞的焦亡<sup>[44]</sup>。

**3.2 GSDMD蛋白** GSDMD在多种组织和细胞类型中表达,并受转录因子干扰素调控因子2(IRF2)调控,IRF2能够结合到GSDMD启动子内独特的位点,直接驱动GSDMD转录以执行细胞焦亡,GSDMD在IRF2缺陷的巨噬细胞、内皮细胞和多个组织中的表达显著减弱,这可能与IL-1 $\beta$ 分泌减少和抑制细胞焦亡有关<sup>[45]</sup>。细胞焦亡在很大程度上是由GSDMD介导的,2015年GSDMD被正式认定为细胞焦亡的关键因素<sup>[46]</sup>,GSDMD是由GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME(也称为DFNA5)和DFNB59(小鼠中的GSDMA1-3、GSDMC1-4、GSDMD、GSDME和DFNB59)组成的更大蛋白质家族的一部分,其均含有N端结构域,并且具备形成孔膜的能力<sup>[47-48]</sup>。GSDMD是先天免疫的一个重要组成部分,根据病情的不同,可以发挥有益和有害的作用,在细菌感染期间,GSDMD是细胞焦亡所必需的,是释放IL-1家族细胞因子和其他危险信号的通道,有助于清除细菌,然而,在某些情况下,GSDMD也会加剧炎症,导致自身炎症和感染性休克<sup>[49]</sup>。研究表明,GSDMD含有约480个氨

基酸,分为两个结构域,N端GSDM-N结构域和C端GSDM-C结构域,通过长环连接,在2个结构域之间的连接体中有一个裂解位点,分别位于小鼠的D276和人类的D275位置,该切割位点被炎症体复合物下游激活的Caspase-1靶向,包括病毒DNA的AIM2感应、细菌鞭毛蛋白的NLRC4感应或细胞紊乱和质膜破坏的NLRP3感应<sup>[50]</sup>。GSDMD的重组GSDM-N与磷脂和心磷脂具有强大的特异性结合能力,脂质结合在体外和细胞焦亡期间诱导GSDM-N寡聚,低聚的GSDM-N会导致脂质体严重渗漏或生物膜溶解,GSDMD的GSDM-N结构域可在含有磷脂酰肌醇或心磷脂的脂质体或由天然极性脂质混合物制成的唇形体上形成广泛的孔,这些孔隙的内径大多为12~14 nm,约有16个对称的原聚体,膜GSDMD孔的形成破坏了渗透势,导致细胞肿胀并最终溶解,触发焦亡<sup>[19,51-53]</sup>。RAMIREZ等<sup>[54]</sup>的研究表明,Caspase-1可能是GSDMD蛋白的最强结合因素,而Caspase-8则是GSDMD蛋白的最弱结合因素,可能在其他Caspase受损的情况下更能作为备用因素。

**3.3 NLRP3炎症小体** 炎症小体是通过细胞焦亡参与先天免疫系统的一种多蛋白复合物<sup>[55]</sup>。炎症细胞焦亡的过程需要炎症小体组件的参与,在人体中,炎症小体广泛存在,并且都具有激活Caspase的作用,迄今为止,已发现多种识别受体存在于炎症小体中并且每一种都以其NLR或ALR蛋白支架命名,如NLRP2、NLRP6、NLRP7、NLRP12和ALR蛋白干扰素诱导蛋白16(IFI16)<sup>[56-57]</sup>。其中,富含亮氨酸重复序列的NLRP3是研究最广泛的炎症小体,属于NLR蛋白家族<sup>[58]</sup>。当NLRP3的氨基末端PYD与ASC的PYD进行同型相互作用以招募Caspase-1时,NLRP3炎症体被组装<sup>[56]</sup>。NLRP3炎症小体的激活方式包括钾外流、细胞内钙、活性氧(ROS)、钙信号、线粒体功能障碍和不稳定溶酶体释放组织蛋白酶B等,其中,组织蛋白酶B激活Caspase-1和Caspase-11,最终导致细胞焦亡<sup>[59-60]</sup>。此外,细胞表达pro-IL-1 $\beta$ 和最佳NLRP3所需的核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)激活刺激同样是NLRP3炎症小体激活所必需的两种信号<sup>[61]</sup>。当NLRP3激活剂提供第二个信号时,NLRP3炎症体发生实际组装<sup>[56]</sup>。尽管NLRP3诱导确实有助于炎症小体激活,但不增加NLRP3量的短暂Toll样受体(TLR)刺激足以引发炎症反应ATP激活途径<sup>[62-63]</sup>。该替代信号1由TLR4提供,并由其适配器髓样分化因子88(MyD88)、中

白细胞介素-1受体相关激酶(IRAK)1和IRAK4独立于新的蛋白质合成进行中继<sup>[64]</sup>。有趣的是,炎症小体组装和激活需要NLRP3去泛素化(信号2)<sup>[62,64]</sup>。

除此之外,参与细胞焦亡的调节因子还包括AIM2缺失,NLR、富含亮氨酸重复序列、NLRC4、长链非编码RNA、高迁移率族蛋白B(HMGB)等,都与细胞焦亡有着密切的关系<sup>[65-67]</sup>。

#### 4 细胞焦亡与RA的关系

类风湿性关节炎是一种自身免疫性慢性疾病,关节软骨侵蚀和破坏是其特征性改变,这其中与细胞因子及其复杂的炎症网络有关,细胞焦亡的过程与细胞质膜破坏有关,细胞质膜的破坏释放大量的细胞内容物和炎症介质IL-1和IL-18,而这些细胞内容物和炎症介质的过度释放是触发类风湿性关节炎的关键因素之一<sup>[68]</sup>。已有大量的资料研究表明,IL-1和IL-18与RA有着密切的关系,其中IL-1能够通过激活破骨细胞加速关节破坏,同时也能刺激基质金属蛋白酶的产生并损害软骨的恢复<sup>[69]</sup>。IL-18是一种重要的促炎症细胞因子,在RA中起着至关重要潜在的病理作用<sup>[70]</sup>,在RA关节内,IL-18可通过上调内皮细胞黏附分子、RA滑膜成纤维细胞释放趋化因子以及直接作为单核细胞、淋巴细胞和中性粒细胞趋化剂诱导白细胞外渗,从而促进炎症过程<sup>[71]</sup>。IL-18还可以通过诱导内皮细胞迁移和血管生成来帮助维持和发展炎性血管翳<sup>[72]</sup>。IL-18通过直接结合和激活内皮细胞以及间接诱导RA滑膜成纤维细胞产生血管生成趋化因子和血管内皮生长因子来实现这一点。IL-18以高水平存在于RA滑液中,在其中作为血管生成介质和白细胞趋化剂发挥作用。IL-18通过与其受体IL-18受体结合,并启动不同信号级联的激活,从而导致靶细胞基因表达和行为的改变,从而介导RA炎症过程<sup>[73]</sup>。此外,最新研究发现,正五聚蛋白3(PTX3)被认为是诊断RA的一种新标记物<sup>[74]</sup>。研究发现,PTX3以C1q依赖的方式促进RA单核细胞细胞焦亡和相关的炎症细胞因子风暴,此外,GSDMD介导的单核细胞细胞焦亡在RA患者发病机制中具有关键作用,它能够增加乳酸脱氢酶的释放<sup>[75]</sup>。更重要的是,Caspase-1在类风湿性关节炎患者淋巴结T细胞中频繁激活导致的细胞焦亡,同样是诱发RA炎症反应的重要因素<sup>[76]</sup>。

#### 5 基于细胞焦亡的中药活性研究

5.1 中药复方 吴宁等<sup>[77]</sup>研究发现,苗族药验方四

大血水煎提取物能抑制破骨细胞(MH7A细胞)的增殖、迁移及侵袭,降低B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)及细胞焦亡经典通路中Caspase-1蛋白的表达量,降低肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 、IL-18等焦亡细胞因子的表达进而达到抑制焦亡,减缓RA炎症反应的作用。彭程等<sup>[78]</sup>研究发现,中药独活寄生汤能够通过下调RA软骨细胞中NLRP3、Caspase-1、ASC、IL-1 $\beta$ 及IL-18水平,抑制NLRP3/Caspase-1信号通路介导的软骨细胞焦亡,从而达到缓解RA症状。LING等<sup>[79]</sup>研究发现,金乌健骨胶囊能够通过NLRP3/CAPSES/GSDMD通路抑制细胞焦亡治疗RA成纤维细胞样滑膜细胞,通过运用不同浓度的含金乌健骨胶囊的血清处理RA-成纤维样滑膜细胞(FLS)后,检测细胞增殖抑制率、Caspase-1/Caspase-3/Caspase-4/Caspase-5、NLRP3、GSDMD和ASC的表达,评估IL-1 $\beta$ 和IL-18的浓度、乳酸脱氢酶(LDH)活性和细胞焦亡,结果发现金乌健骨胶囊可提高增殖抑制率,降低Caspase-1/Caspase-3/Caspase-4/Caspase-5、GSDMD、NLRP3和ASC的表达,抑制IL-1 $\beta$ 和IL-18的表达,诱导LDH活性,并下调双阳性异硫氰酸荧光素(FITC)抗Caspase-1和碘化丙啶(PI)的数量,说明了金乌健骨胶囊在抗细胞焦亡方面具有重要的作用。LI等<sup>[80]</sup>研究发现,中药复方白虎桂枝汤能够通过抑制TLR4介导的NLRP3炎症体激活减轻RA的炎症反应。在该项研究中,作者通过构建改良佐剂诱导关节炎模型(AIA-M)和LPS/ATP诱导的细胞焦亡细胞模型,从动物模型和细胞模型验证了白虎桂枝汤对TLR4介导的炎症体激活的调节作用,结果发现在体内和体外疾病模型中,TLR4、NLRP3、IL-1 $\beta$ 和IL-18蛋白表达水平的增加及Caspase-1和乳酸脱氢酶活性的升高均能够被白虎桂枝汤显著逆转,证实了白虎桂枝汤的免疫调节和抗炎活性,特别是在细胞焦亡中,可能与TLR4介导的NLRP3炎症体信号的激活有关。ZHANG等<sup>[81]</sup>研究发现,中药断藤益母汤(川续断、雷公藤、益母草)能够抑制巨噬细胞的细胞焦亡和NLRP3介导ASC寡聚,并阻止IL-1 $\beta$ 的成熟,从而改变RA的炎症症状。

5.2 中药提取物 GE等<sup>[82]</sup>研究发现,从石榴皮中提取得到的活性物质石榴苷(PUN)是的一种有效抑制胶原诱导性关节炎(CIA)小鼠的关节炎、软骨损伤和全身骨破坏。PUN可有效缓解体内滑膜组织中炎症细胞因子的高表达。PUN能够通过下调NLRP3和Caspase-1的表达来减轻细胞焦亡,从

而防止因释放 IL-1 $\beta$  和 IL-18 而导致的炎性细胞死亡。在机制上, PUN 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的受体激活剂的激活, 这有助于巨噬细胞的 M1 极化和细胞焦亡。从而到缓解 RA 炎症的作用。

XU 等<sup>[83]</sup>研究发现, 芍药苷单体衍生物(MDP)能够通过 TLR4/NLRP3/GSDMD 信号通路来抑制佐剂性关节炎(AA)大鼠巨噬细胞热触发的细胞焦亡。MDP 可抑制 AA 大鼠骨侵蚀、软组织肿胀和关节间隙狭窄。在 AA 大鼠继发性炎症中发现巨噬细胞焦亡, 巨噬细胞中 TLR4、MyD88、NLRP3、Caspase-1、ASC 和 GSDMD-N 的表达增加, IL-18 和 IL-1 $\beta$  水平升高, 并可观察到细胞肿胀破裂等典型的细胞焦亡形态。MDP 能抑制 AA 大鼠巨噬细胞极化和巨噬细胞焦亡, 下调 IL-18 和 IL-1 $\beta$  的细胞因子水平。MDP 还能调节体内外 M1/M2 比值, 降低巨噬细胞热焦亡率, 下调 TLR4、MyD88、NLRP3、Caspase-1、ASC 和 GSDMD-N 的表达, 从而发挥治疗关节炎的作用。

雷公藤是临床常常应用于治疗 RA, 研究发现, 雷公藤红素可消除 NLRP3 炎症体激活, 抑制随后的 Caspase-1 激活和 IL-1 $\beta$  分泌, 是 NLRP3 炎症体的重要抑制剂, 该研究证实, 雷公藤红素可减少 ROS 的产生, 抑制 NLRP3 炎症体的形成及其与含有 Caspase ASC 的凋亡相关斑点样蛋白的聚集, 从而阻断细胞焦亡过程并使身体处于免疫抑制状态<sup>[84-85]</sup>。这意味着中药雷公藤可能是通过抑制细胞焦亡来发挥治疗 RA 的作用。

## 6 总结与展望

细胞焦亡作为目前热点研究领域之一, 细胞焦亡不仅阐明了细胞死亡的一种新的方式, 而且也阐明疾病的发生发展机制、新药物的开发和新治疗策略的选择提供了科学依据。近年来, 细胞焦亡的研究领域大多集中在肿瘤疾病方面。本文通过对基于细胞焦亡理论的中医药防治 RA 的梳理, 发现苗族药验方四大血、独活寄生汤、金乌健骨胶囊、白虎桂枝汤、石榴苷、芍药苷单体衍生物、雷公藤红素等均能够通过抑制 NLRP3 炎症小体、Caspase 及 ASC 等的表达调控焦亡信号通路而发挥治疗 RA 的作用。这些发现对 RA 的治疗和中药抗风湿药物的新药研发具有非常重要的意义。此外, Caspase 的激活诱发的细胞焦亡所造成的细胞内容物外溢和大量炎症介质 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的产生, 这些产物广泛的影响着 RA 的炎症发生发展, 这为 RA 的治疗提供了潜在的治疗策略, 提示从源头抑制 Caspase 的激活

是一种潜在的新的治疗思路。本文归纳总结细胞焦亡信号通路和 RA 之间关系及中药干预状况, 为中药治疗 RA 提供了新的思路。

中医药作为一种安全有效的治疗方法, 历史悠久, 其具有多靶点、多途径和多生物过程的优势, 不论是在预防、治疗、康复等均具有独特的优势<sup>[86]</sup>。基于细胞焦亡理论的指导下, 中医药防病治病作用机制得到了新的阐释, 如中医药治疗肝病<sup>[87]</sup>、中医药治疗肿瘤<sup>[88]</sup>、中医药治疗心肌缺血损伤<sup>[89]</sup>等, 其作用机制在细胞焦亡理论的指导下获得了新的解释。由此可见, 在未来的研究中, 不仅可以充分发挥中医药的优势, 同时也可以结合细胞焦亡理论的指导, 开辟中医药新的研究策略。但目前中药调控焦亡通路抗 RA 研究仍存在如下问题: ①有关基于细胞焦亡理论探讨中医药治疗 RA 的作用机制相关文献报导尚为较少, 研究深度尚不足, 未能具体阐述中医药药物中的何种成分参与了 RA 的细胞焦亡过程。②中药和中药复方其化学活性成分复杂, 如何阐明是单一成分还是多成分影响焦亡通路起到治疗作用仍然是亟待解决的问题, 是抑制单一靶点还是多靶点来发挥影响焦亡信号通路的相关蛋白, 进而产生抗 RA 的效果仍缺乏精准的科学依据。③当前中药发挥治疗 RA 的细胞焦亡通路的分子机制, 大多集中在关键分子 NLRP3 炎症小体和 Caspase 研究上, 对中药如何调控此关键分子机制较少。④目前基于细胞焦亡理论探讨中药治疗 RA 作用机制的研究, 大多数为单变量验证, 缺乏多变量验证和回复实验, 导致了中医药如何影响细胞焦亡的作用机制不是十分清楚。因此, 在未来的研究, 应当拓展研究的深度, 引入生物信息学、基因编辑技术等科学技术手段, 从体内体外多方位研究中医药调控细胞焦亡的作用机制, 加强中医药的成分鉴定, 结合基因组学和代谢组学, 深入挖掘中医药通过调控细胞焦亡来防治 RA 的作用机制, 为中医药的新药开发提供更多的科学依据, 也为中医药造福更多的 RA 患者提供新方法。

总之, 中医药在防治 RA 中具有十分重要的作用, 通过本次系统概述, 发现在现有的背景下, 尚无法得到更深入的结论和解决某些关键的问题。但是, 相信在未来, 在生物信息学、高通量测序技术、基因编辑技术及多学科的交叉融合下, 细胞焦亡将会得到更为深入的阐释, 细胞焦亡理论指导下的中医药防治 RA 的机制将得到进一步阐明, 对中药新药的开发有着巨大的潜在价值。

[参考文献]

- [ 1 ] LIANG F, ZHANG F, ZHANG L, et al. The advances in pyroptosis initiated by inflammasome in inflammatory and immune diseases[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(2): 159-166.
- [ 2 ] FRIEDLANDER A M. Macrophages are sensitive to anthrax lethal toxin through an acid-dependent process [J]. *J Biol Chem*, 1986, 261(16): 7123-7126.
- [ 3 ] ZYCHLINSKY A, PREVOST M C, SANSONETTI P J. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages[J]. *Nature*, 1992, 358(6382): 167-169.
- [ 4 ] D'SOUZA C A, HEITMAN J. Dismantling the *Cryptococcus* coat[J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3): 112-113.
- [ 5 ] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: Mechanisms and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 128.
- [ 6 ] MAN S M, KARKI R, KANNEGANTI T D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory Caspases and inflammasomes in infectious diseases[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 61-75.
- [ 7 ] LUO B, LI B, WANG W, et al. NLRP3 gene silencing ameliorates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetes rat model [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104771.
- [ 8 ] MCKENZIE B A, DIXIT V M, POWER C. Fiery cell death: Pyroptosis in the central nervous system [J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43(1): 55-73.
- [ 9 ] XIA X, WANG X, CHENG Z, et al. The role of pyroptosis in cancer: Pro-cancer or pro- "host"? [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 650.
- [ 10 ] JIA C, CHEN H, ZHANG J, et al. Role of pyroptosis in cardiovascular diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 311-318.
- [ 11 ] TANAKA Y. Rheumatoid arthritis[J]. *Inflamm Regen*, 2020, 40: 20
- [ 12 ] LEE D M, WEINBLATT M E. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2001, 358(9285): 903-911.
- [ 13 ] [No authors listed]. Rheumatoid arthritis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18002.
- [ 14 ] LIN Y J, ANZAGHE M, SCHÜLKE S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 880.
- [ 15 ] 郭苏健, 姚博, 赵延龙, 等. 类风湿关节炎的中医药治疗优势[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(7): 1769-1771.
- [ 16 ] 陈凯, 刘馨, 管怡晴, 等. 基于网络药理学构建新型中药复方降压抗纤方抗高血压心肌纤维化的作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(20): 115-122.
- [ 17 ] COOKSON B T, BRENNAN M A. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3): 113-114.
- [ 18 ] VANDE WALLE L, LAMKANFI M. Pyroptosis [J]. *Curr Biol*, 2016, 26(13): R568-R572.
- [ 19 ] SHI J, GAO W, SHAO F. Pyroptosis: Gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245-254.
- [ 20 ] JORGENSEN I, MIAO E A. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens [J]. *Immunol Rev*, 2015, 265(1): 130-142.
- [ 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 ] JORGENSEN I, ZHANG Y, KRANTZ B A, et al. Pyroptosis triggers pore-induced intracellular traps (PITs) that capture bacteria and lead to their clearance by efferocytosis[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(10): 2113-2128.
- [ 23 ] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486-541.
- [ 24 ] NAGATA S, TANAKA M. Programmed cell death and the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(5): 333-340.
- [ 25 ] TSUCHIYA K. Switching from apoptosis to pyroptosis: Gasdermin-elicited inflammation and antitumor immunity [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1): 426.
- [ 26 ] GONG W, SHI Y, REN J. Research progresses of molecular mechanism of pyroptosis and its related diseases[J]. *Immunobiology*, 2020, 225(2): 151884.
- [ 27 ] AN S, HU H, LI Y, et al. Pyroptosis plays a role in osteoarthritis[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(5): 1146-1157.
- [ 28 ] RUAN J, XIA S, LIU X, et al. Cryo-EM structure of the gasdermin A3 membrane pore [J]. *Nature*, 2018, 557(7703): 62-67.
- [ 29 ] LIU Z, WANG C, YANG J, et al. Crystal structures of the full-length murine and human gasdermin d reveal mechanisms of autoinhibition, lipid binding, and oligomerization[J]. *Immunity*, 2019, 51(1): 43-49.
- [ 30 ] FINK S L, COOKSON B T. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of

- infected host macrophages[J]. *Cell Microbiol*, 2006, 8(11):1812-1825.
- [31] KAYAGAKI N, WARMING S, LAMKANFI M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11[J]. *Nature*, 2011, 479(7371):117-121.
- [32] 伊宏煜,王涛,谷孙泽栋,等. 细胞焦亡与临床疾病及其相关信号通路[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(16):2038-2042.
- [33] 谢天裕,刘云,廖世杰,等. 细胞焦亡与恶性肿瘤治疗的研究进展[J]. *南昌大学学报:医学版*, 2020, 60(6):94-98.
- [34] JOOSTEN L A, NETEA M G, DINARELLO C A. Interleukin-1 $\beta$  in innate inflammation, autophagy and immunity[J]. *Semin Immunol*, 2013, 25(6):416-424.
- [35] DINARELLO C A, NOVICK D, KIM S, et al. Interleukin-18 and IL-18 binding protein [J]. *Front Immunol*, 2013, 4:289.
- [36] SHALINI S, DORSTYN L, DAWAR S, et al. Old, new and emerging functions of Caspases [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(4):526-539.
- [37] SALVESEN G S, RIEDL S J. Caspase mechanisms [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 615:13-23.
- [38] ELLIS H M, HORVITZ H R. Genetic control of programmed cell death in the nematode *C. elegans*[J]. *Cell*, 1986, 44(6):817-829.
- [39] ECKHART L, BALLAUN C, HERMANN M, et al. Identification of novel mammalian caspases reveals an important role of gene loss in shaping the human caspase repertoire [J]. *Mol Biol Evol*, 2008, 25(5):831-841.
- [40] MCILWAIN D R, BERGER T, MAK T W. Caspase functions in cell death and disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(4):a008656.
- [41] FISCHER H, KOENIG U, ECKHART L, et al. Human caspase 12 has acquired deleterious mutations [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 293(2):722-726.
- [42] TSUCHIYA K, NAKAJIMA S, HOSAJIMA S, et al. Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):2091.
- [43] KUMAR S. Caspase function in programmed cell death [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(1):32-43.
- [44] KESAVARDHANA S, MALIREDDI R, KANNEGANTI T D. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38:567-595.
- [45] KAYAGAKI N, LEE B L, STOWE I B, et al. IRF2 transcriptionally induces GSDMD expression for pyroptosis [J]. *Sci Signal*, 2019, 12(582):eaax4917.
- [46] KAYAGAKI N, STOWE I B, LEE B L, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling [J]. *Nature*, 2015, 526(7575):666-671.
- [47] ROGERS C, FERNANDES-ALNEMRI T, MAYES L, et al. Cleavage of DFNA5 by Caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death [J]. *Nat Commun*, 2017, 8:14128.
- [48] DING J, WANG K, LIU W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family [J]. *Nature*, 2016, 535(7610):111-116.
- [49] ORNING P, LIEN E, FITZGERALD K A. Gasdermins and their role in immunity and inflammation [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(11):2453-2465.
- [50] BROZ P, DIXIT V M. Inflammasomes: Mechanism of assembly, regulation and signalling [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7):407-420.
- [51] XIA S, HOLLINGSWORTH L R, WU H. Mechanism and regulation of gasdermin-mediated cell death [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020, 12(3):a036400.
- [52] XU B, JIANG M, CHU Y, et al. Gasdermin D plays a key role as a pyroptosis executor of non-alcoholic steatohepatitis in humans and mice [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(4):773-782.
- [53] KOVACS S B, MIAO E A. Gasdermins: Effectors of Pyroptosis [J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(9):673-684.
- [54] RAMIREZ M, POREBA M, SNIPAS S J, et al. Extensive peptide and natural protein substrate screens reveal that mouse Caspase-11 has much narrower substrate specificity than Caspase-1 [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(18):7058-7067.
- [55] ZHU S, DING S, WANG P, et al. Nlrp9b inflammasome restricts rotavirus infection in intestinal epithelial cells [J]. *Nature*, 2017, 546(7660):667-670.
- [56] LAMKANFI M, DIXIT V M. Inflammasomes and their roles in health and disease [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2012, 28:137-161.
- [57] LAMKANFI M, DIXIT V M. Mechanisms and functions of inflammasomes [J]. *Cell*, 2014, 157(5):1013-1022.
- [58] YU Z W, ZHANG J, LI X, et al. A new research hot spot: The role of NLRP3 inflammasome activation, a key step in pyroptosis, in diabetes and diabetic complications [J]. *Life Sci*, 2020, 240:117138.

- [59] WANG S, YUAN Y H, CHEN N H, et al. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in Parkinson's disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67:458-464.
- [60] ZHAOLIN Z, GUOHUA L, SHIYUAN W, et al. Role of pyroptosis in cardiovascular disease[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(2):e12563.
- [61] BAUERNFEIND F G, HORVATH G, STUTZ A, et al. Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression[J]. *J Immunol*, 2009, 183(2):787-791.
- [62] JULIANA C, FERNANDES-ALNEMRI T, KANG S, et al. Non-transcriptional priming and deubiquitination regulate NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(43):36617-36622.
- [63] SCHRODER K, SAGULENKO V, ZAMOSHNIKOVA A, et al. Acute lipopolysaccharide priming boosts inflammasome activation independently of inflammasome sensor induction [J]. *Immunobiology*, 2012, 217(12):1325-1329.
- [64] LOPEZ-CASTEJON G, LUHESI N M, COMPAN V, et al. Deubiquitinases regulate the activity of Caspase-1 and interleukin-1 $\beta$  secretion via assembly of the inflammasome [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(4):2721-2733.
- [65] LIANG F, ZHANG F, ZHANG L, et al. The advances in pyroptosis initiated by inflammasome in inflammatory and immune diseases [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(2):159-166.
- [66] HE D, ZHENG J, HU J, et al. Long non-coding RNAs and pyroptosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 504:201-208.
- [67] GAO Y L, ZHAI J H, CHAI Y F. Recent advances in the molecular mechanisms underlying pyroptosis in sepsis [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018:5823823.
- [68] CHADHA S, BEHL T, BUNGAU S, et al. Mechanistic insights into the role of pyroptosis in rheumatoid arthritis [J]. *Curr Res Transl Med*, 2020, 68(4):151-158.
- [69] NIKFAR S, SAIYARSARAI P, TIGABU B M, et al. Efficacy and safety of interleukin-1 antagonists in rheumatoid arthritis: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(8):1363-1383.
- [70] LI L L, DENG X F, LI J P, et al. Association of IL-18 polymorphisms with rheumatoid arthritis: A Meta-analysis [J]. *Genet Mol Res*, 2016, doi: 10.4238/gmr.15017389.
- [71] ZHANG W, CONG X L, QIN Y H, et al. IL-18 upregulates the production of key regulators of osteoclastogenesis from fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis [J]. *Inflammation*, 2013, 36(1):103-109.
- [72] DINARELLO C A. The IL-1 family and inflammatory diseases [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2002, 20(5 Suppl 27):S1-13.
- [73] VOLIN M V, KOCH A E. Interleukin-18: A mediator of inflammation and angiogenesis in rheumatoid arthritis [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31(10):745-751.
- [74] SHARMA A, KHAN R, GUPTA N, et al. Acute phase reactant, Pentraxin 3, as a novel marker for the diagnosis of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 480:65-70.
- [75] WU X Y, LI K T, YANG H X, et al. Complement C1q synergizes with PTX3 in promoting NLRP3 inflammasome over-activation and pyroptosis in rheumatoid arthritis [J]. *J Autoimmun*, 2020, 106:102336.
- [76] LI Y, SHEN Y, JIN K, et al. The DNA repair nuclease MRE11A functions as a mitochondrial protector and prevents T cell pyroptosis and tissue inflammation [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(3):477-492.
- [77] 吴宁,袁桃花,姬进忠,等. 苗药验方四大血对人类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡和焦亡的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(10):1473-1483.
- [78] 彭程,高明利,于静,等. 基于NLRP3/caspase-1信号通路影响软骨细胞焦亡探讨独活寄生汤干预类风湿关节炎作用机制 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(9):32-36.
- [79] LING Y, XIAO M, HUANG Z W, et al. Jinwujiangu capsule treats fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis by inhibiting pyroptosis via the NLRP3/CAPSES/GSDMD pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:4836992.
- [80] LI W, MAO X, WANG X, et al. Disease-modifying anti-rheumatic drug prescription Baihu-Guizhi decoction attenuates rheumatoid arthritis via suppressing Toll-like receptor 4-mediated NLRP3 inflammasome activation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:743086.
- [81] ZHANG X J, SHANG K, PU Y K, et al. Leojaponin inhibits NLRP3 inflammasome activation through restoration of autophagy via upregulating RAPTOR phosphorylation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 278:114322.

- [82] GE G, BAI J, WANG Q, et al. Punicalagin ameliorates collagen-induced arthritis by downregulating M1 macrophage and pyroptosis via NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65 (3) : 588-603.
- [83] XU L, WANG H, YU Q Q, et al. The monomer derivative of paeoniflorin inhibits macrophage pyroptosis via regulating TLR4/ NLRP3/ GSDMD signaling pathway in adjuvant arthritis rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt A) : 108169.
- [84] YU X, ZHAO Q, ZHANG X, et al. Celastrol ameliorates inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40) : 67300-67314.
- [85] SONG C Y, XU Y G, LU Y Q. Use of *Tripterygium wilfordii* Hook F for immune-mediated inflammatory diseases: Progress and future prospects [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2020, 21(4) : 280-290.
- [86] 胡琳丽, 张欣, 华隽. 中医药在疾病预防、治疗、康复中的独特优势 [J]. *中医药管理杂志*, 2021, 29(20) : 238-239.
- [87] 陈勇, 覃乐, 叶晓雪, 等. 细胞焦亡与肝脏疾病的相关性及中医药研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(21) : 232-241.
- [88] 张振, 曾普华, 郝文辉, 等. 基于毒毒瘀病机理论探讨细胞焦亡与肝癌关系 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(5) : 818-820, 852.
- [89] 谢延峰, 马金, 姚耿圳, 等. 细胞程序性死亡与心肌缺血再灌注损伤的关系及中医药干预新视角 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(6) : 1345-1356.

[责任编辑 王鑫]

·书讯·

## 头痛合剂联合盐酸氟桂利嗪治疗风痰瘀阻证偏头痛 ——评《阴阳十一脉灸经》

偏头痛属于神经系统的一种疾病,症状是头部或局部的阵发性头痛,特点是长期反复发作,其与血管痉挛、局部缺血、缺氧密切相关。偏头痛发生严重时,对患者身体和精神有很大的损害,并影响患者的工作和生活。中医又称“头风”“脑风”,晋·皇甫谧在《甲乙经》中,首次提出了“偏头痛”的病名、病机、取穴的方法。《灵枢·厥病》对瘀血型头痛“头痛不可取于膻者,有所击堕,恶血在于内”。《诸病源候论》曰:“风痰相结,上冲于头”可致头痛的理论。偏头痛因是多发病、病程长、反复而又顽固的疾病,因而对其病因、病机的探讨也较多,根据古代“头痛”“头风”的文献资料,认为风、寒、火、痰、虚、瘀是偏头痛的病机。近代医家经过仔细的临床观察,认为其病因有外邪阻滞清阳,“新沐风,先治风”,虚、实、痰、瘀血、内伤。从西医角度来看,偏头痛的病因尚需不断深入和发展,其中三叉神经血管理论仍然是一个热门和焦点,月经相关性偏头痛的机制和治疗尚需深入探讨。

《针药并用治头痛》由何树槐、王淑兰、何斌主编,中国中医药出版社2017年出版。该书以中医理论和辨证论治为主,现代医学基本知识为辅,治疗上,中医以针灸为基础,并应用于临床实践,是治疗头痛方面的临床总结。作者将辨证与辨病相结合,理论与实践相结合,集古今治验之精华与各家治法之要相结合,将中医辨证和理论联系实际,将中医和西医的精髓融为一体,并将教学科研的经验和体会充实其中,总结出针灸、中药治疗头痛的主要穴位、药物及治疗方法。西医的治疗方法是分期的对症治疗和间歇期的预防治疗,在发作期可以通过解热镇痛类、促胃动力类、镇静类药物来减轻疼痛和伴随症状,缓解期可以降低诱发因素,改善血管痉挛、促进局部微循环等。盐酸氟桂利嗪是一种选择性的钙离子拮抗剂,他能促进脑组织的微循环和神经元代谢,抑制脑血管痉挛,血小板聚集,血液黏稠,由于其独特的辨证体系和对疾病的认识思维,对偏头痛病机和临床治疗独树一帜,注重整体观念和个体化差异。中药辨证治疗偏头痛疗效稳定,与西医联合使用,其疗效优于单纯西医,疗效更佳。中医治疗偏头痛的主要特点是发作期和缓解期的分期治疗,发作期以实证或本虚标实为主,因风热、湿热、痰浊、瘀血、肝阳上亢所致。治疗当从风痰瘀阻辨证,治宜疏风散邪,化痰行瘀,注重通络止痛。头痛合剂以川芎为血中气药,是治疗头痛要药;白芷祛风解表,燥湿通窍,消痰,善治头面部的疼痛;天麻有平肝潜阳,熄风止痉,能够缓解头痛的症状;全蝎、地龙、僵蚕经通血脉,祛风痰化瘀滞,且有定痛之效,常用于顽疾痼疾;赤芍、川芎强于活血化痰,配伍地龙加强散瘀通络之效;石菖蒲健脾化痰,僵蚕、白芷与石菖蒲合用,祛风之余还可增强化痰之功;细辛强于通窍止痛,与石菖蒲同用可开窍入脑,有引经之用。这些药物配合使用,可以起到祛风化痰、通络散瘀、活血止痛的作用。现代药理学研究显示,川芎具有减轻血管痉挛、抗神经性炎症的作用,且具有调节血液中单胺类神经传递素的作用;天麻有抗氧化应激、抗炎、镇静、镇痛、降脂等功效;地龙和僵蚕具有抗凝、抗凝、抗血栓、抗炎、镇痛等功效,能促进血脑屏障的打开,调节头疼部位;精制精油具有明显的抗血栓、中枢胆碱能神经的影响。头痛合剂联合盐酸氟桂利嗪,不仅可以降低西药的不良反应,还可以治疗风痰瘀滞型偏头痛。缓解期治疗多以补虚为主,重在益气养血、滋阴补肾,标本虚实夹杂者,可相兼为治。

《针药并用治头痛》详述了头痛的病因及防治方法,内容科学实用,叙述简明,通俗易懂。以实用为特点,语言精简,图文并茂,是针灸医师、中医师和医疗教师临床、教学、科研工作中的重要参考书。

[基金项目] 河北省邢台市科技计划项目(2019ZC205)

(作者代书君<sup>1</sup>,李尧<sup>2</sup>,王瑜龙<sup>1</sup>,1.邢台医学高等专科学校第一附属医院,河北邢台054000;2.宁晋县医院,河北邢台054000)