

## 基于阴阳理论研究中医药干预细胞焦亡的研究进展

杜沁圆, 秦聪聪, 张义敏, 孙美灵, 马希骏, 李成, 张思超\*  
(山东中医药大学, 济南 250355)

**[摘要]** 细胞焦亡是一种炎症细胞程序性死亡方式, gasdermin家族(形成孔隙的效应蛋白家族)的多种成员主要通过激活胱天蛋白酶(Caspase)进行聚合和剪切,参与多种疾病的病理过程,如癌症、心肌缺血、肾损伤、骨关节炎等。细胞焦亡具有双向调节作用。诱导细胞焦亡的发生可促进病理条件下细胞的清除(如癌症、肿瘤细胞等),但长期诱导的细胞焦亡可导致体内脂质和相关维生素代谢异常。调节焦亡和细胞增殖之间的平衡是中医药治疗疾病的一个重要靶点。阴阳学说贯穿中医诊断和治疗的全过程,用来解释人体的生理和病理变化,指导理论、疾病的诊断和治疗及保健。细胞增殖与细胞焦亡之间的平衡本质上是阴阳平衡在细胞水平上的体现,阴阳自和理论对阴阳平衡加以主导。中医药对细胞焦亡的干预主要体现在促进细胞焦亡(损其有余)和抑制细胞焦亡(补其不足)上,这与调节阴阳具有相同的意义。基于这一理论,该文通过阴阳学说揭示了中医抑制和促进细胞焦亡的关系,以为阴阳学说的现代化提供理论支持,为疾病的诊断和治疗提供新的目标。

**[关键词]** 细胞焦亡; 中医药; 阴阳理论; 调整阴阳; 胱天蛋白酶(Caspase); gasdermin家族

**[中图分类号]** R22;R242;R285;R96 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)22-0276-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20222297

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220513.1442.002.html>

**[网络出版日期]** 2022-05-16 8:53

### TCM Intervention on Pyroptosis Based on Yin-Yang Theory: A Review

DU Qinyuan, QIN Congcong, ZHANG Yimin, SUN Meiling, MA Xijun, LI Cheng, ZHANG Sichao\*  
(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

**[Abstract]** Cell pyroptosis is a programmed death of inflammatory cells. Many members of the gasdermin family (the effector protein family that forms pores) participate in the pathological process of a variety of diseases, such as cancer, myocardial ischemia, renal injury, and osteoarthritis, mainly by activating cysteine aspartate-specific protease (Caspase) for polymerization and shear. Cell pyroptosis has bidirectional regulation. Induction of pyroptosis can promote cell clearance under pathological conditions (such as cancer and tumor cells), but long-term induction of pyroptosis can lead to abnormal lipid and related vitamin metabolism *in vivo*. Regulating the balance between cell pyroptosis and proliferation is an important target for traditional Chinese medicine (TCM) treatment of diseases. The Yin-Yang theory runs through the whole process of TCM diagnosis and treatment, which is used to explain the physiological and pathological changes of human body and guide the theory, diagnosis and treatment of diseases and health care. The balance between cell proliferation and pyroptosis is essentially the embodiment of Yin-Yang balance at the cellular level, and the theory of Yin-Yang spontaneous harmonization dominates the balance. TCM intervention on cell pyroptosis is mainly reflected in promoting and inhibiting cell pyroptosis, which has the same significance as Yin-Yang regulation. Based on this

**[收稿日期]** 2022-03-08

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81173183), 山东中医药大学科学基金项目(2018zk06), 山东省高等学校青创人才引育计划-中医经典肾脏象理论及主骨生髓生物学机制研究创新项目, 山东中医药大学青年科研创新团队(自然科学类)-经典名方防治骨质疏松青年科研创新团队项目

**[第一作者]** 杜沁圆, 硕士, 从事温病治法研究、温病文献现代研究, E-mail: dlm12138@163.com

**[通信作者]** \* 张思超, 教授, 博士生导师, 从事温病学教学、科研和临床研究, Tel: 0531-89628077, E-mail: zhangsichao@163.com

theory, this paper revealed the relationship between TCM inhibiting and promoting cell pyroptosis through the Yin-Yang theory, to provide theoretical support for the modernization of the Yin-Yang theory and new goals for the diagnosis and treatment of diseases.

**[Keywords]** cell pyroptosis; traditional Chinese medicine; Yin-Yang theory; Yin-Yang regulation; cysteine aspartate-specific protease (Caspase); gasdermin family

细胞焦亡是近年来发现的炎症细胞程序性死亡方式,北京生命科学研究所以绍峰团队首次阐明细胞焦亡的关键分子机制,认为 gasdermin A (GSDMA)、gasdermin D (GSDMD)、gasdermin B (GSDMB)、gasdermin C (GSDMC)、gasdermin E (GSDME, 也称为 DFNA5)、DFNB59 属于 gasdermin 的功能未知的蛋白家族,其中 GSDMD 推动了细胞焦亡,在宿主防御病原微生物及外界物理化学刺激中有着举足轻重的作用,所有炎症胱天蛋白酶(Caspase)的共有蛋白底物<sup>[1]</sup>,其涉及多种疾病的病理过程之中,现已成为研究热点。中医阴阳随着中医学理论的进步与发展而升华,其常用来说明人体内发生的变化,指导临床辨证、诊治与调理。细胞的分化、增殖与死亡的动态平衡维持着生物体内的变动平衡,这与阴阳理论相似,收到阴阳自和规律的影响。细胞增殖与细胞焦亡其实是阴阳在细胞层次的体现。有学者基于“阴阳平衡”理论治疗癌症取得了理想的临床疗效<sup>[2-3]</sup>。细胞焦亡作为细胞死亡的一种方式,调节细胞增殖与细胞焦亡之间的平衡,这可能是中医药治疗疾病的机制之一。中药具有简单、方便、多靶点协同等优点,其作用机制是促进肿瘤和癌症等细胞的细胞焦亡(损其有余),并抑制其他疾病细胞焦亡(补其不足)。本文概述了细胞焦亡的特点和作用机制,探讨了细胞增殖与细胞焦亡的平衡与阴阳平衡调节的相似性,并从阴阳调节的角度揭示了中医药在细胞焦亡中的作用机制,以期进一步了解细胞焦亡的作用机制,理解中医阴阳学说的现代内涵,并为新药的研发提供新的目标。

### 1 细胞焦亡的特征

2001年学者首次提出细胞焦亡的概念,认识到是一种新型细胞死亡方式,依赖于 Caspase-1,其随大量促炎症因子的释放,且死亡速度更快<sup>[1]</sup>。后邵峰团队首次阐述细胞焦亡的关键分子机制, gasdermin 包含 GSDMD、DFNB59、GSDMC、GSDMB 等,其中 GSDMD 存在于多种炎症性 Caspases 之中,经表达基因工程改造后可促使细胞焦亡<sup>[4]</sup>。2016年王大成和邵峰两位院士证实了诱导

细胞焦亡的直接作用因子为 GSDMD,其中 gasdermin 蛋白家族具有在细胞膜上打孔从而诱导细胞焦亡<sup>[5]</sup>。2017年学者发现, Caspase-3 与 GSDMD 类似,均可使细胞膜上打孔,从而引发细胞焦亡,促使细胞死亡<sup>[6]</sup>。后完整地揭示了 Caspase 可在天然免疫中精确化地完成活化,进一步识别 GSDMD,从而促进细胞焦亡<sup>[7]</sup>。

### 2 细胞焦亡的发生机制

细胞焦亡主要为经典的 Caspase-1 依赖型与非经典的 Caspase-1 依赖型 2 种,这 2 种均可促使细胞焦亡的发生,促进释放促炎症因子白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )和白细胞介素-18(IL-18),可进一步将全身或局部的炎症扩大化<sup>[8]</sup>。

经典的 Caspase-1 依赖型主要以 NOD 样受体热蛋白结构域 3(NLRP3)为主要途径,其中以微生物相关分子模式(PAMPs)或损伤相关的分子模式(DAMPs)激活炎症小体感受器后,引发 Caspase-1 募集为大分子化合物,这些化合物之中的 Caspase-1 激活,并促使 Caspase-1 将前体(pro)-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18 裂解,推进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的熟化,引发细胞焦亡。

非 Caspase-1 依赖性细胞焦亡主要以细胞中的 Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11 等识别脂多糖(LPS),Caspase 裂解为剪切的(cleaved) Caspase 从而引发细胞焦亡。

### 3 阴阳学说与细胞焦亡

阴阳学说是中医学理论体系的重要组成部分,在疾病的辨证范围内,指导着对于疾病阴阳属性的辨别,即阴阳辨证。《黄帝内经·素问·阴阳应象大论篇》<sup>[9]</sup>曰:“善诊者,察色按脉,先别阴阳”。说明诊察阴阳属性的划分在疾病诊断中占据重要的位置。阴阳辨证方法统摄其他辨证方法,如《医学心悟·寒热虚实表里阴阳辨》<sup>[10]</sup>言:“病有总要……至于病之阴阳,统上六字而言”将热证、实证、表证统称为阳证,将寒证、里证、虚证统称为阴证。疾病病理表现可归为阴阳失衡,邪气与正气相斗争,从而机体表现为阴阳失衡,于机体则表现为各种病理变化,人体的一切变化均可表现为阴阳某一方的偏盛与偏

衰,通过“司外揣内”可观察人体外在的表现从而了解其为阴证或阳证,通过补其不足与损其有余来达到治疗的目的。

对于疾病而言,癌症细胞多具有细胞抑制现象消失、无限增殖等特点,其经常侵入人体的其他正常组织,表现出兴奋、奋激和活跃的现象,属阳,患者常出现肿块、溃疡和疼痛等症状。然而肿瘤患者出现视力障碍、面瘫、出血、骨折、腹水等证,这与癌症细胞过度增殖、加快新陈代谢压迫神经、侵犯骨骼有关,如《黄帝内经·素问·阴阳大论》<sup>[11]</sup>曰:“阳盛则阴病”,此时机体主要表现为阳盛。其他疾病诸如心肌缺血、脑梗死、肌无力等疾病中多表现为细胞生理活动受到抑制、机体功能活动损伤,呈现安静、衰落、萎缩等表现。这与机体缺乏营养物质而导致病理产物难以清除有关,即《黄帝内经·素问·阴阳大论》<sup>[11]</sup>所言:“阴胜则阳病。”此时机体主要特点为阴盛。对于疾病的诊治而言,紧扣阴阳失衡,使用药物调理阴阳,调节人体内阴阳失衡,使其阴阳调和,从而达到治疗疾病的目的,如《黄帝内经·素问·至真要大论》<sup>[12]</sup>:“谨察阴阳所在而调之,以平为期。”一般来说,中药可以诱导细胞焦亡,以减少癌细胞的过度生长和增殖及对周围组织的浸润,抑制细胞焦亡,减少其他疾病引起的细胞损伤和代谢紊乱,与中医调理阴阳的治疗方法相同。现有研究表明,同一种中药的活性成分有两种相反作用:促进细胞焦亡和抑制细胞焦亡,如三七总皂苷(PNS)对于人膀胱癌 T24 细胞<sup>[12]</sup>、人胃癌细胞<sup>[13]</sup>、小鼠 H<sub>22</sub> 细胞<sup>[14]</sup> 与人胰腺癌 PANC-1 细胞<sup>[15]</sup> 具有促细胞焦亡作用。三七皂苷 R<sub>1</sub> 对于阿尔茨海默病退化神经元有抑制细胞焦亡作用,人参皂苷 Rg<sub>1</sub><sup>[16]</sup> 对于神经元  $\beta$  淀粉样蛋白(A $\beta$ ) 的产生有抑制作用。究其原因,首先与三七双重调节有关,普遍认为三七具有“散瘀止血、消肿止痛”的功效,《医学衷中参西录》<sup>[17]</sup> 记载“善化瘀血,又善止血妄行”。《玉揪药解》<sup>[18]</sup>:“和营止血,通脉行瘀,行瘀血而剑新血”。说明其对于血分疾病具有双向调节作用。另一方面膀胱癌、胃癌、胰腺癌与阿尔茨海默病等病机均可概括为本虚标实,如《黄帝内经》<sup>[11]</sup>:“是故虚邪之中人也……稽留而不去,息而成积。”认为积证的病因病机属于本虚标实,正气亏虚是本,外邪搏结,聚与局部而成肿块为标。可以看出,虽然两种疾病在不同的病理时期表现不同,但根本原因可能是三七“异病同治”的表现,这也是中医辨证论治思想的体现。提示应将辨证论治贯穿于整个医疗过程,针对

不同疾病、不同时期合理使用攻补,以损病余,补病不足。

#### 4 中医药干预细胞焦亡

细胞焦亡是多种疾病的病理机制,可被多种中药复方、单味药、活性成分及其他疗法干预,提示调控细胞焦亡可能是中医药治疗多种疾病的重要机制。中医药对细胞焦亡的干预效应主要体现为“补其不足”和“损其有余”两个方面。

**4.1 损其有余** 癌症是由于遗传、环境、物理或化学刺激等影响,导致细胞正常分化与增殖受到影响、生长失去抑制,细胞浸润性、转移性等生物特征过度增强的一类疾病,疾病发展过程中出现细胞增殖过度(阳气偏盛)与程序性死亡受到抑制(阴气衰微)的现象。对于癌症的治疗,应当遵循“坚者削之”的原则,应对细胞的异常增殖,应当“损其有余”,通过调节细胞焦亡使坏死,加快异变细胞焦亡速度从而达到遏制异常增殖,如《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》<sup>[10]</sup>曰:“阳胜则阴病,阴病治阳”。中医药促进细胞焦亡的作用主要集中于癌症相关的研究,如肺癌、肝癌、胃癌等。促进癌症细胞焦亡的中医药有中药复方、单体成分,主要干预机制分为两步,第一步为将激活的核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)诱导多种蛋白质表达从而成为炎性复合物,第二步为 Caspase-1 裂解为细胞因子和 GSDMD 的同时切割氨基酸末端片段,促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 激活,并在细胞膜上形成空洞,导致细胞因进水而发生细胞焦亡,相关中医药成分如白芍总苷(TGP)、 $\beta$ -细辛醚、五白藜芦醇、大黄素、丹酚酸 B 等。见表 1。

**4.2 补其不足** 与癌症相反,中风、心肌梗死、眩晕等疾病,多数情况下发生组织器官衰弱、细胞正常增殖降低(阴虚)而细胞焦亡增加(阴盛),通过抑制细胞焦(限阴)来弥补正常细胞数量和功能的不足,正如《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》:“阴胜则阳病,阳病治阴”。中医药抑制细胞焦亡,可干预中风、心肌梗死、头晕、出血等疾病或病理状况,抑制细胞烧伤,有中药制剂、单体成分、针灸等,其主要机制有上调 GSDME-N、GSDMD 蛋白表达、促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 表达、诱导 HepG2 细胞 ROS 累积、并下调溶质运载蛋白 7 家族成员 11(SLC7A11)和谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)表达。学者发现,志贺杆菌可分泌 OspC3(志贺杆菌分泌的效应蛋白),进而抑制 Caspase-4 及 Caspase-11,并与其发生互相反应,OspC3 进入细胞后,可将 LPS 所诱导的细胞焦亡加以抑制,相关中医药成分有萆拔酰胺、隐丹参酮、

表 1 中医药抑制细胞焦亡的模型、作用及表型

Table 1 Model, effect and phenotype of traditional Chinese medicine (TCM) inhibiting pyroptosis

名称	模型	表型	参考文献
TGP	心肌缺血再灌注大鼠	下调左心室终末舒张压(LVEDP), 肌酸激酶(CK)及肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)活性, NLRP3、斑点蛋白(ASC)、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 蛋白表达水平	[19]
$\beta$ -细辛醚	不同浓度过氧化氢作用于 PC12 细胞	提高大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤细胞株(PC12)细胞存活率、过氧化氢酶(CAT)和还原型谷胱甘肽(GSH)活力, 降低上清液中 LDH 活力、Caspase-1、IL-18 灰度值	[20]
槐耳	急性抗 Thy1 系膜增生性肾炎大鼠模型的肾组织	保护大鼠系膜细胞、增强细胞的甲基化	[21]
大黄素	人脐静脉内皮细胞	抑制细胞内活性氧(ROS)	[22]
丹酚酸 B	缺血再灌注小鼠	抑制 NLRP3 的活化、降低 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1(Keap-1)蛋白表达和硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)表达, 促进核因子 E <sub>2</sub> 相关因子 2(Nrf2)的入核表达、Keap-1/Nrf2-血红素氧合酶-1(HO-1)通路	[23]
白藜芦醇	肾缺血再灌注损伤(IRI)急性肾损伤小鼠	降低哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)磷酸化水平、NLRP3、Caspase-1 与 IL-1 $\beta$ 表达水平	[24]
五味子丙素	小鼠心肌细胞 HL-1	改善 LPS+五味子丙素(SchC)组细胞活力、降低 cleaved Caspase-1、GSDMD-N 端和 NLRP3 蛋白水平	[25]
黑果枸杞	黑果枸杞	下调 NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 表达	[26]
石斛碱	氧糖剥夺再灌注诱导 Ht22 细胞损伤的神经	降低 Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18、GSDMD 的蛋白表达量	[27]
马钱苷	小鼠骨关节炎(OA)模型	抑制了基质金属蛋白酶(MMP)-3、基质金属蛋白酶-13(MMP-13)、X 型胶原蛋白(CoIX)、cryopyrin 和 Caspase-1 蛋白的表达	[28]
苏木素 A	足细胞焦亡的损伤模型	抑制 NLRP3、pro-Caspase-1、active Caspase-1 的表达	[29]
PNS	缺血再灌注 SH-SY5Y 细胞模型	提高 SH-SY5Y 细胞活力, 下调 LDH 漏出率和碘化丙锭(PI)染色阳性细胞比例	[30]
雷公藤红素	小鼠巨噬细胞 RAW264.7	下调 IL-1 $\beta$ 的分泌与 Caspase-1 的活化	[31]
大黄素	离体培养的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)	抑制 ROS 水平、NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 表达	[32]
大黄素	HUVEC	下调 LDH、ROS 水平、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18 蛋白表达	[22]
丹酚酸 B	生长期 HepG2 细胞	抑制 ROS、IL-1 $\beta$ 及 IL-18 分泌, 下调 NLRP3、Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N 等焦亡相关蛋白表达	[33]
桂枝附子汤	软骨细胞	调控 TXNIP/NLRP3/Caspase-1 通路	[34]
红景天苷	SD 大鼠	抑制大鼠海马区的 NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1 $\beta$ 、IL-18 蛋白的表达	[35]
葛根苓连汤加味	改良型大鼠 DKD 模型	上调胰岛素底物受体-1/磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(IRS-1/PI3K/Akt)信号通路	[36]
葛根素	SPF 级成年雄性 SD 大鼠	下调焦亡相关蛋白的表达、减少 LDH 的释放、降低焦亡阳性细胞比例、抑制 NLRP3 炎症小体的活性	[37]
犀角地黄汤合银翘散	巨噬细胞 J774A.1	减少线粒体(mt)ROS 生成、NLRP3 和 GSDMD-N 蛋白表达及 IL-1 $\beta$ 和 LDH 分泌	[38]
灯盏花乙素	巨噬细胞	抑制 LPS 诱导的细胞内 Caspase-11 p26 的释放和 GADMD	[39]
人参皂苷 Rb <sub>1</sub>	剥夺/复氧(OGD/R)后 SH-SY5Y 细胞	调控 Nrf2/抗氧化反应元件(ARE)信号通路	[40]
龙血竭总黄酮	心肌缺血再灌注损伤大鼠	降低 CK-MB、LDH 水平, 心肌梗死面积、心肌细胞焦亡率、NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 的 mRNA 表达水平	[41]
苏木提取物	Heymann 肾炎小鼠	抑制焦亡相关蛋白 Caspase-1、pro-Caspase-1、IL-1 $\beta$ 和 IL-18 的表达	[42]
淫羊藿苷	大鼠后分离膝关节	抑制 NLRP3 和 Caspase-1 信号转导	[43]
五味子丙素	小鼠心肌细胞 HL-1	缓解 LPS 诱导 HL-1 的炎症反应	[25]
栀子苷	LPS 诱导的败血症小鼠	激活单磷酸腺苷(AMP)活化蛋白激酶 $\alpha$ 以抑制心肌 ROS 积累	[44]
白藜芦醇	高脂喂养的小鼠	增加沉默信息调节因子 2 相关酶 1(SIRT1)表达, 下调 p66(Shc)、NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1 $\beta$ 、IL-18 表达	[45]
丹参酮 II <sub>A</sub>	小鼠心肌细胞	调节 AK003290 的表达	[46]

$\beta$ -细辛醚、薯蓣皂苷、土贝母等<sup>[47]</sup>。中医药促进细胞焦亡的模型、作用及表型见表2。

表2 中医药促进细胞焦亡的模型、作用及表型

Table 2 Model, effect and phenotype of TCM promoting pyroptosis

名称	模型	表型	参考文献
葶苈大枣泻肺汤	人非小细胞肺癌 A549细胞	上调NLRP3、Caspase-1、GSDMD蛋白表达、激活NF- $\kappa$ B通路和ROS系统,促进A549细胞凋亡	[48]
萆拔酰胺	链霉素细胞 NCI-H46	促进凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)及cleaved Caspase-3表达,并抑制Bcl-2的蛋白表达,提高NCI-H460细胞内ROS的含量	[49]
大黄牡丹汤	LPS诱导肠上皮细胞	降低LPS细胞活性、NLRP3、IL-1 $\beta$ 、IL-18含量、抑制Caspase-1、GSDMD-C蛋白表达	[50]
隐丹参酮	HepG2细胞	上调ROS累积,并下调xCT和GPX4表达、GSH水平	[51]
大黄酚	胃癌细胞株MKN28细胞	上调MKN28中NLRP3、Caspase-1和IL-1 $\beta$ 的mRNA及蛋白表达水平	[52]
雷公藤甲素	肝癌细胞株Bcl-7402	促进Caspase-3、GSDME-N、IL-1 $\beta$ 和IL-18表达	[53]
麦冬皂苷B	非小细胞肺癌细胞株	激活Caspase-1/GSDMD经典焦亡通路,进而诱导人肺腺癌耐药细胞株(A549/DDP)发生焦亡	[54]
$\beta$ -细辛醚	PC12细胞	减弱LDH活力、Caspase-1、IL-18灰度值,提高细胞中CAT和GSH活力	[20]
姜黄素类似物EF24	胃癌SGC-7901细胞	提高ROS的含量	[55]
壁虎活性成分	肝癌细胞HepG2	激活Caspase-1,诱导细胞内HepG2焦亡	[56]
复方固脾消积饮	肝癌HepG2.2.15细胞	减少LDH、IL-1 $\beta$ 、IL-18的释放量、下调Caspase-1、GSDMD-N的表达	[57]
大黄酚	胃癌MKN28细胞	降低MKN28细胞增殖,促进LDH释放和Caspase-1活性	[52]
西黄丸	肝癌SMMC-7721细胞	调节Caspase-3基因、NF- $\kappa$ B、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )炎性通路	[58]
薯蓣皂苷	1型糖尿病小鼠	上调Bcl-2蛋白水平,下调Bax蛋白水平	[59]
鬼臼苦素	非小细胞肺癌	激活转录因子叉头框蛋白M1(FoxM1)转录上调Polo样激酶1(PLK1)的表达,下调PLK1进而磷酸化其底物髓样细胞白血病1(MCL1)表达	[60]
土贝母	H <sub>2</sub> 荷瘤小鼠	上调Caspase-1、Caspase-3、Caspase-9的表达	[61]
清心解瘀方	冠心病患者	下调NLRP3、Caspase-1和GSDMD-N蛋白表达量	[62]
黄当归醇(XAG)	肝癌细胞	上调GSDMD-N表达及血清LDH水平,XAG在Huh7细胞中激活了细胞焦亡通路	[63]

### 5 结语

细胞增殖与焦亡的平衡维持着机体自身结构与生理机能的稳定与协调,实质上是阴阳理论在细胞层次的表现,若阴阳平衡失调,即出现阴阳偏衰或偏盛的病症。细胞焦亡是新发现的细胞程序性死亡新方式,治疗不同疾病时,可采取补阴(抑制细胞焦亡)或补阳(促进细胞焦亡),从而达到治疗疾病的目的。

中医药干预细胞焦亡具有多方位、综合性的优势,表1与表2总结国内有关中医药干预细胞焦亡的表型,对上述文献加以分析,发现中医药干预细胞焦亡具有多方位、综合性的优势,但由于中医药对于细胞焦亡起步较晚,故存在以单味药研究为主,细胞焦亡可能只是疾病的表象,而未涉及关键因子,对于下游分子效应研究较少等不足。今后中医药对于细胞焦亡的研究应进行多维度、更为深入的研究,以期阐明中医药对于细胞焦亡的作用靶点及相关关键通路,为临床疾病的治疗提供新的

思路。

综上所述,细胞增殖与细胞焦亡之间的动态平衡与中医阴阳之间的动态平衡有相似之处,通过中医阴阳理论阐述并理解中医药影响细胞焦亡的机制,有助于将阴阳学说加以丰富,为阴阳学说的现代化提供理论依据。

#### [参考文献]

- [1] SHI J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory Caspases determines pyroptotic cell death [J]. Nature, 2015, 526 (7575) : 660-665.
- [2] 王莉,夏黎明. 夏黎明基于“阴阳平衡”理论治疗肺癌经验[J]. 山西中医, 2021, 37(2):4-6.
- [3] 肖智慧,修丽梅,王凡,等. 调和阴阳 畅达气血提高肿瘤患者生存质量——修丽梅治疗肺癌经验举隅[C]//世界中医药学会联合会方药量效研究专业委员会成立大会暨第二届国际方药量效关系与合理应用研讨会论文集. 北京:[出版者不详],2014:485-488.

- [4] SHI J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory Caspases determines pyroptotic cell death [J]. *Nature*, 2015, 526 (7575): 660-665.
- [5] 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.
- [6] WANG Y, GAO W, SHI X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through Caspase-3 cleavage of a gasdermin [J]. *Nature*, 2017, 547 (7661): 99-103.
- [7] WANG K, SUN Q, ZHONG X, et al. Structural Mechanism for GSDMD Targeting by Autoprocessed Caspases in Pyroptosis [J]. *Cell*, 2020, 180 (5): 941-955.
- [8] DEL RE D P, AMGALAN D, LINKERMANN A, et al. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1765-1817.
- [9] 佚名. 黄帝内经 [M]. 段青峰, 注译. 武汉: 崇文书局, 2008: 20-23.
- [10] 程国彭. 医学心悟 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019: 13-15.
- [11] 佚名. 黄帝内经·素问篇 [M]. 邢汝雯, 编著. 武汉: 华中科技大学出版社, 2017: 395-398.
- [12] 黄晨, 程帆, 朱少明, 等. 三七总皂苷通过调控 Hippo-YAP 信号通路对膀胱癌细胞生物学行为的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(8): 1394-1397.
- [13] 石维娜, 郝杰, 石新涛. 三七总皂苷抑制胃癌进程的体外研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36 (3): 349-354.
- [14] 冯晓昇, 何朋伦, 姚政, 等. 三七总皂苷对 H<sub>2</sub> 细胞的抑制作用及对 H<sub>2</sub> 荷瘤小鼠 PI3K-Akt-mTOR 信号通路的影响 [J]. *中药材*, 2020, 43(6): 1451-1455.
- [15] CHEN Z H, LI J, LIU J, et al. Saponins isolated from the root of *Panax notoginseng* showed significant anti-diabetic effects in KK-Ay mice [J]. *Am J Chin Med*, 2008, 36(5): 939-951.
- [16] LIU S Z, CHENG W, SHAO J W, et al. Notoginseng saponin Rg<sub>1</sub> prevents cognitive impairment through modulating APP processing in Aβ<sub>1-42</sub>-injected rats [J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39(2): 196-203.
- [17] 张锡纯. 医学衷中参西录 [M]. 石家庄: 河北人民出版社, 1957: 342-345.
- [18] 黄元御. 黄元御医书全集 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2016: 1422-1426.
- [19] 郑亚萍, 刘春杰. 白芍总苷对心肌缺血再灌注大鼠心肌细胞焦亡及 NLRP3 炎症小体表达的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(8): 910-914.
- [20] 黑鑫鑫, 刘涛. 石菖蒲活性成分对过氧化氢诱导 PC12 细胞 Caspase-1、IL-18 表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(5): 1025-1028.
- [21] 涂璨. 中药槐耳通过调节系膜细胞焦亡发挥肾脏保护作用 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [22] 吴树宁, 王凯, 施思, 等. 大黄素预处理对 LPS/ATP 诱导的人脐静脉内皮细胞焦亡的影响 [J]. *山西医科大学学报*, 2019, 50(4): 410-414.
- [23] 张培纯. 丹酚酸 B 通过 Nrf2 调控细胞焦亡在急性肾损伤中的作用研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019: 57-59.
- [24] 张加一. 白藜芦醇促进周围神经损伤修复的作用及机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2020: 69-70.
- [25] 刘力亨. 五味子丙素抑制脂多糖诱导心肌细胞的炎症反应与细胞焦亡的作用及机制研究 [J]. *药学与临床研究*, 2020, 28(2): 81-85.
- [26] 谭扬扬. 黑果枸杞营养成分分析及其多糖对 ARPE-19 细胞的保护作用研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020: 33-36.
- [27] 刘道航, 向菲, 王钰淳, 等. 石斛碱对氧糖剥夺/再灌注诱导 Ht22 细胞损伤的神经保护作用及其机制研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2020, 45(1): 58-64.
- [28] 胡家铭, 肖鲁伟, 童培建, 等. 马钱苷抑制关节软骨细胞焦亡和 NFκB 信号通路延缓骨关节炎进展 [C]// 2019 楚天骨科高峰论坛暨第二十六届中国中西医结合骨伤科学术年会论文集. 武汉: [出版者不详], 2019: 332-333.
- [29] 龚一萌. 原苏木素 A 对 C5B-9 介导下足细胞焦亡保护作用的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2020: 18-23.
- [30] 唐标, 唐文静, 戴姿薇, 等. 三七总皂苷抑制缺氧缺糖/复氧复糖诱导的 SH-SY5Y 细胞焦亡 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(7): 1178-1184.
- [31] 辛文好, 韦珍妮, 张颖, 等. 雷公藤红素对巨噬细胞焦亡的影响 [J]. *中草药*, 2018, 49(5): 1087-1091.
- [32] 王凯, 施思, 雷少青, 等. 大黄素对缺氧条件下人脐静脉内皮细胞焦亡的影响 [J]. *中国中医急症*, 2018, 27(12): 2076-2078, 2088.
- [33] 陈小青, 彭波, 姜红梅, 等. 丹酚酸 B 对 NASH 细胞焦亡通路 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2022, 30(2): 69-76.
- [34] 杨洋, 梅胜, 辛龙. 桂枝附子汤调控 TXNIP/NLRP3/Caspase-1 通路抑制软骨细胞焦亡的机制研究 [J]. *现代实用医学*, 2021, 33(6): 709-712, 封 2.
- [35] 张天翼. 红景天苷抑制脑海马神经元焦亡对糖尿病大鼠学习记忆能力的影响 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2021: 21-22.
- [36] 王美子, 岳丽军, 万毅刚, 等. 葛根芩连汤加味方改善

- 糖尿病肾病模型鼠足细胞焦亡和胰岛素抵抗的作用和机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(17): 4471-4479.
- [37] 张晓丹, 李文娣, 张茹, 等. 基于NLRP3炎症小体探讨葛根素对缺氧致肺动脉平滑肌细胞焦亡的影响[J]. 中国药房, 2021, 32(11): 1337-1344.
- [38] 赵梦繁, 苏日娜, 毛钦, 等. 犀角地黄汤合银翘散通过干预mtROS-NLRP3通路抑制流感病毒感染的巨噬细胞焦亡[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(6): 1049-1054.
- [39] 胡乃华. 灯盏花乙素通过调节PKA信号传导抑制巨噬细胞中的Caspase-11激活和细胞焦亡[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(7): 1136.
- [40] 王睿智, 陈志文, 邵乐, 等. 人参皂苷Rb<sub>1</sub>通过调控Nrf2/ARE信号通路抗氧糖剥夺/复氧后神经细胞焦亡的研究[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(10): 1383-1390.
- [41] 梁仪琳. 龙血竭总黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞焦亡及NLRP3炎症小体表达的影响[D]. 百色: 右江民族医学院, 2021: 37-38.
- [42] 叶方泽. 苏木提取物对Heymann肾炎小鼠足细胞焦亡的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2021: 31-32.
- [43] 史纪元, 姬乐, 武世勋, 等. 淫羊藿苷通过抑制NLRP3炎症小体和Caspase-1通路减轻骨关节炎[J]. 世界中医药, 2021, 16(18): 2706-2713.
- [44] SONG P, SHEN D F, MENG Y Y, et al. Geniposide protects against sepsis-induced myocardial dysfunction through AMPK $\alpha$ -dependent pathway [J]. Free Radic Biol Med, 2020, 152: 186-196.
- [45] 龙月明, 徐冬梅, 曹琼琼, 等. 白藜芦醇减少肥胖小鼠肝细胞焦亡的初步探讨[J]. 营养学报, 2022, 44(2): 194-199.
- [46] 易娜, 李贺, 游三丽, 等. 丹参酮II<sub>A</sub>通过AK003290减轻H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的原代小鼠心肌细胞焦亡[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(6): 1035-1041.
- [47] LI Z, LIU W, FU J, et al. Shigella evades pyroptosis by arginine ADP-ribosylation of Caspase-11 [J]. Nature, 2021, 599(7884): 290-295.
- [48] 焦建玮, 白玉杰, 白玉莲, 等. 葶苈大枣泻肺汤通过Caspase-1诱导A549细胞焦亡与凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 54-61.
- [49] 金磊, 罗震宇, 吕昂. 葶拔酰胺对活性氧诱导肺癌NCI-H460细胞凋亡与焦亡的影响[J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(12): 1002-1007.
- [50] 贺海峰, 华鹏, 崔翔. 大黄牡丹汤对脂多糖诱导肠上皮细胞焦亡及NLRP3/Caspase-1通路的影响[J]. 河北医学, 2021, 27(11): 1791-1795.
- [51] 刘金丽, 佟雷, 罗焯, 等. 隐丹参酮可能具有诱导人肝癌HepG2细胞铁死亡的作用[J]. 中国医学科学院学报, 2021, 43(3): 366-370.
- [52] 邓敏, 侯滨芬, 陈晓东. 大黄酚通过激活NLRP3炎症小体诱导胃癌细胞焦亡的机制研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(8): 994-999.
- [53] 程希, 周淑萍, 何杰. 雷公藤甲素对GSDME依赖性肝癌细胞焦亡的影响[J]. 中医药导报, 2021, 27(2): 8-11.
- [54] 程子昱. 麦冬皂苷B通过Caspase-1/GSDMD通路抑制耐药非小细胞肺癌的作用及其机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020: 39-42.
- [55] 周雪峰, 汪佳兵. 单羧基姜黄素类似物EF24对胃癌细胞凋亡和焦亡的影响研究[J]. 中国药师, 2019, 22(6): 1014-1019.
- [56] 段一梦, 孔盼盼, 焦晴晴, 等. 壁虎活性组分促进肝癌细胞HepG2焦亡的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(11): 1135-1138.
- [57] 翦慧颖, 郜文辉, 谭小宁, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨固脾消积饮对肝癌HepG2. 2. 15细胞焦亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 159-166.
- [58] 郭垠梅. 西黄丸促进肝癌SMMC-7721细胞发生细胞焦亡作用机制研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021: 26-29.
- [59] 张晓宇. 穿山龙提取物薯蓣皂苷对1型糖尿病小鼠胰腺中Bcl-2/Bax蛋白表达的影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021: 22-26.
- [60] 陈向洁. 鬼白苦素调控PLK1激酶触发肿瘤细胞死亡的作用与机制[D]. 广州: 广东药科大学, 2021: 15-20.
- [61] 查青, 陈燕妮, 晁旭. 土贝母对小鼠肝癌的抑制作用及其机制[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(4): 301-307.
- [62] 鞠建庆. 清心解瘀方调控巨噬细胞焦亡稳定动脉粥样硬化易损斑块的机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019: 105-106.
- [63] 庞雪宁. 明日叶中黄酮归醇调控肝癌细胞焦亡与凋亡的分子机制研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2021: 37-40.

[责任编辑 王鑫]