

基于NLRP3焦亡通路的中药干预溃疡性结肠炎的研究进展

王金鑫¹, 黎丽群², 黄晓燕², 黄茂光¹, 罗峰¹, 陈月莹¹, 谢胜^{2*}

(1. 广西中医药大学 研究生院, 南宁 530001; 2. 广西中医药大学 第一附属医院, 南宁 530001)

[摘要] 溃疡性结肠炎(UC)主要发生于结直肠,该病病理机制复杂,与肠道的不可控性炎症反应密切相关。当前,西医主要使用糖皮质激素、免疫抑制剂等减轻肠道炎症,虽然可以在一定程度上阻遏UC的进展,但不良反应较大。越来越多研究证实,中医药防治UC具有明显的优势,可显著降低该病复发率。细胞焦亡是一种新型细胞死亡方式,可破坏细胞结构,释放胞内促炎物质,介导UC肠道免疫反应。研究人员认为中医药对细胞焦亡的干预主要表现为促进细胞焦亡(损其有余)和抑制细胞焦亡(补其不足),这与调节阴阳相一致。其中,中药主要通过抑制细胞焦亡(补其不足),减轻肠道免疫反应,起到治疗UC的作用。近年来,业界开展了大量研究探索中药通过调控NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)焦亡通路治疗UC的作用机制,结果表明NLRP3焦亡通路是中药治疗UC的关键靶通路。但目前尚缺乏关于中药抑制NLRP3焦亡通路进而治疗UC的全面系统的总结。该文以“细胞焦亡”“NLRP3”“溃疡性结肠炎”及“中药”等为关键词,检索和分析近年来该领域中英文文献,发现调控NLRP3焦亡通路的中药主要包括清热燥湿类、调的气血类、行气通腑类和健脾祛湿类,这可为科研人员更为全面认识中医药对UC中NLRP3焦亡通路的机制提供帮助,以期为UC的治疗及进一步的药物开发提供理论依据。

[关键词] 中药; NOD样受体蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体; 溃疡性结肠炎; 信号通路; 焦亡

[中图分类号] R284; R285; R289; R287; R22; R2-031; R33; R24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2023)09-0274-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230319

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail//11.3495.R.20230221.1649.002.html>

[网络出版日期] 2023-02-22 10:18:36

Traditional Chinese Medicine Intervention in Ulcerative Colitis via NLRP3-Mediated Pyroptosis Pathway: A Review

WANG Jinxin¹, LI Liqun², HUANG Xiaoyan², HUANG Maoguang¹,

LUO Feng¹, CHEN Yueying¹, XIE Sheng^{2*}

(1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;
2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

[Abstract] Ulcerative colitis (UC) mainly occurs in the colon and rectum, with complex pathological mechanism. The occurrence of ulcerative colitis is associated with the uncontrollable inflammatory response of the intestine. The Western medicine therapy of UC mainly uses glucocorticoids and immunosuppressants to reduce intestinal inflammation. While blocking the progress of UC to a certain extent, it causes severe adverse reactions. More and more studies have confirmed that traditional Chinese medicine (TCM) has obvious advantages in the prevention and treatment of UC and can significantly reduce the recurrence of the disease. Pyroptosis, a novel form of cell death, can destroy cell structure, release intracellular pro-inflammatory substances, and mediate intestinal immune response in UC. TCM can promote pyroptosis (removing excess) or

[收稿日期] 2022-11-29

[基金项目] 广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA238009);广西岐黄学者培养项目;广西中医药大学自然科学研究项目(2021QN018);广西中医药大学桂派中医药传承创新团队项目(2022B001)

[第一作者] 王金鑫,在读硕士,从事脾胃四时调五脏防治疾病的应用研究,E-mail:1185884631@qq.com

[通信作者] * 谢胜,主任医师,博士生导师,从事脾胃四时调五脏防治疾病的应用研究,E-mail:xsh916566@126.com

inhibit pyroptosis (replenishing deficiency), which is consistent with the regulation of Yin and Yang. TCM plays a role in the treatment of UC mainly by inhibiting pyroptosis (replenishing deficiency) and reducing intestinal immune response. In recent years, a large number of studies have been carried out to decipher the mechanism of TCM in the treatment of UC via NOD-like receptor protein domain 3 (NLRP3)-mediated pyroptosis pathway. The results have demonstrated that NLRP3 pathway is the key target of TCM in the treatment of UC. However, a comprehensive summary remains to be carried out on the inhibition of NLRP3-mediated pyroptosis pathway by TCM in the treatment of UC. Therefore, we retrieved the articles in this field in recent years with the keywords "pyroptosis", "NLRP3", "ulcerative colitis", and "Chinese medicine". The Chinese medicines regulating NLRP3 pathway mainly have the functions of clearing heat and drying dampness, harmonizing Qi and blood, moving Qi and dredging fu-organs, and invigorating spleen and removing dampness. The findings can help researchers to fully understand the mechanism of TCM in the treatment of UC via the NLRP3 pathway and provide a theoretical basis for the treatment of UC and further drug development.

[Keywords] Chinese medicine; NOD-like receptor protein domain 3 (NLRP3) inflammasome; ulcerative colitis (UC); signaling pathway; pyroptosis

溃疡性结肠炎(UC)主要以腹痛、大便含水量增加、黏液脓血便为特征^[1]。该病发病机制与免疫炎症、氧化应激、细胞焦亡及上皮屏障功能破坏等有关^[2]。目前,传统的5-氨基水杨酸、柳硫磺吡啶、糖皮质激素、抗生素及免疫抑制剂等仍是防治UC的主要药物^[3],但存在疗程长、价格高、不良反应大、复发率高的局限性。因此,寻找治愈率高、不良反应小的新疗法已迫在眉睫。

根据UC临床特征,可将其归为“痢疾”和“肠癖”等范畴^[4],其病机本质归咎于脾虚。该病发病机制为脾胃虚弱,气化失司,水湿内盛,气血逆乱,肠脉瘀滞,最终酿腐壅溃成疡。《脾胃论》:“若饮食失节,寒温不适,则脾胃乃伤,喜怒忧恐,耗伤元气。即脾胃气衰,元气不足,而心火独盛……火与元气不两立,一胜则一负。脾胃气虚,则下流于肾,阴火得于乘其土位”。李东垣所指的“阴火”与中气不足密切相关,是一种能贼害元气的虚火。UC患者素体脾胃亏虚,当肠道受到外来邪气侵袭时^[5],诱导细胞发生焦亡,产生强烈的炎症反应,造成肠黏膜防御功能减弱,即“脾胃气虚,邪气内盛,乘其土位”,最终导致阴阳失调而发为UC^[6]。中医治疗多以清肠化湿、消痈生肌、清热解毒、逆流挽舟、调气和血、温脾暖肾及攻补兼施等为法^[7]。

研究人员近年来逐渐关注细胞焦亡,发现其在组织稳态和免疫调节中居于重要地位。业界专家对UC的病理生理及治疗进行了大量研究^[8-9],发现NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎性小体可激活细胞焦亡途径,破坏细胞结构,释放胞内炎症因子,促进UC的发生发展,中药可通过调

控该通路而有效治疗UC^[10]。因此,中药靶向调控NLRP3焦亡通路有望突破UC目前的治疗局限性,为UC的临床治疗提供新方向。本文通过系统整理归纳中药调节NLRP3焦亡通路干预UC的文献证据,以期为中医药界防治该病提供新靶点和新思路。

1 焦亡的研究概述

细胞焦亡于20世纪90年代首次被发现,但当时的研究人员误将其归属于细胞凋亡^[11]。2001年,国外研究人员首次提出了焦亡的概念^[12],将其规定为胱天蛋白酶(Caspase)-1依赖性非凋亡性死亡方式。焦亡具体表现为胞膜出现小孔^[13-14],随后组织中的水内流导致细胞破裂,胞内的白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18等促炎因子释放入组织,诱发不可控的免疫炎症。适度的细胞焦亡可激活机体免疫系统,保护人体免受外界病原体及微生物的侵袭。然而,过度的细胞焦亡会导致组织免疫炎症失调,引起多种自身免疫性疾病^[15-16]。

2 NLRP3焦亡通路的分子机制

2.1 Caspase家族是细胞焦亡中重要的上游蛋白

Caspases家族是一类非常保守的天冬氨酸特异性半胱氨酸家族,可以利用半胱氨酸(Cys)侧链切割含有天冬氨酸(Asp)的多肽底物,选择性地对多种信号转导途径中的蛋白质进行高效切割。研究人员已在哺乳动物体内检测出十余种Caspase亚型^[17],其中Caspase-1、Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11可介导细胞焦亡进而参与炎症反应,分为Caspase-1依赖性经典焦亡途径和Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11依赖性的非经典焦亡途径。

这2种通路在感应刺激、信号传导等方面存在较大差异^[18],通过激活各自的下游靶蛋白而起效。

2.2 消皮素(GSDM)是细胞焦亡的直接和最终执行蛋白 GSDM蛋白家族因含有 Gasdermin 结构域而得名^[19]。目前在人类已发现6种亚型,包括 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME(即 DFNA5)和 PJVK(即 DFNB59)蛋白^[20]。其中 GSDMD 蛋白大量分布于人体各种上皮组织中^[21-22],由31 kDa的N端(GSDMD-N)和22 kDa的C端(GSDMD-C)通过肽键连接而成,GSDMD-N是细胞焦亡的主要执行角色,而GSDMD-C则为活性抑制结构域^[23-24]。当受到刺激时,激活的 Caspase-1 和 Caspase-11 可在 Asp276 位点上切割肽键,随后释放出 GSDMD-N,该蛋白转变成寡聚物后移位至胞膜,在膜上发生低聚反应,形成孔隙^[25]。这些孔径约为10~14 nm,而常见促炎因子远远小于此孔径,很容易通过该孔隙而释放入组织,随后组织液体等进入细胞,使其肿胀破裂,引起细胞的焦亡^[26]。因此,GSDMD蛋白是细胞焦亡最终的执行者,该物质的激活预示着细胞焦亡的不可逆发生^[27]。

2.3 NLRP3 炎症小体是细胞焦亡的起始触发点 病原相关分子模式(PAMPs)和损伤相关的分子模式(DAMPs)是机体免疫的第一道防线^[28],主要由 Toll 样受体(TLRs)、RIG-I 样受体(RLRs)和核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)样受体(NLRs)等模式识别受体(PRRs)识别。研究证实,NLRs 在免疫调节和肠道功能的维持中起着重要作用^[29]。NLRP 为含有 Pyrin 结构域的 NLR 蛋白家族的一种亚型,其中 NLRP3 功能最广泛,被研究人员重点关注^[30]。当机体受到病理刺激时,NLRP3 被活化,继而募集凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和 Caspase-1 前体(pro-Caspase-1)蛋白,共同形成 NLRP3/Asc/pro-Caspase-1 蛋白^[31],又称为 NLRP3 炎症小体,随后激活 Caspase-1。效应蛋白 Caspase-1 不仅能促进 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 等炎症因子成熟,而且还能裂解关键蛋白 GSDMD,切割 GSDMD 以释放其 N 端,GSDMD-N 移位至胞膜形成规则的孔隙,随后细胞发生焦亡,大量胞内促炎细胞因子释放至组织,促使组织炎症不可逆性增强^[32]。

2.4 IL-1 β 与 IL-18 IL-1 β 和 IL-18 均归属于 IL-1 家族,由单核细胞、巨噬细胞等生成^[33],在机体免疫稳态的维持中居于重要地位^[34]。生理状态下,体内 IL-1 β 表达受到抑制。当机体受到病原体侵袭时,受损细胞可促进 31 kDa 无活性的 pro-IL-1 β 表达。

pro-IL-1 β 经过激活的 Caspase-1 加工,转变为 17 kDa 的活化状态,最后释放到细胞外发挥生物学活性作用,促进免疫细胞聚集、生成大量的促炎物质,发挥促炎效应^[35]。IL-18 最早在 20 世纪 80 年代由国外研究人员在小鼠肝脏中发现^[36]。与 IL-1 β 类似,IL-18 同样需要激活后的 Caspase-1 切割而转变为具有活性的细胞因子^[35]。近年来研究发现 IL-18 可破坏肠道黏膜屏障功能,导致肠上皮炎症损伤的加重^[37]。

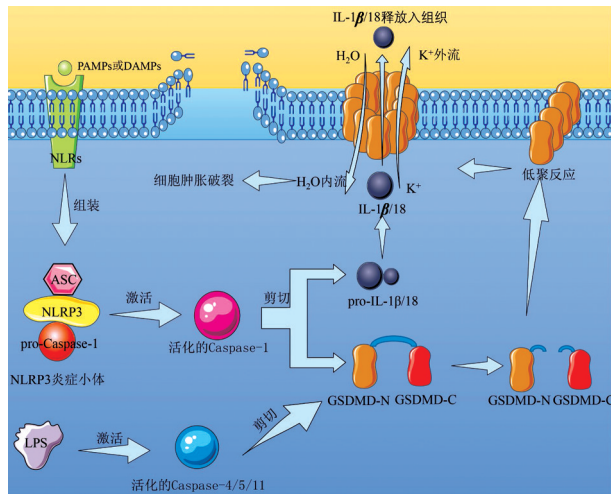
2.5 信号传导途径 经典途径生理情况下,pro-Caspase-1 存在于细胞质中,其主要被 NLRP3 炎症小体所激活^[38]。当细胞膜上的 PRRs 识别 PAMPs 或 DAMPs 时,胞内的 NLRP3、ASC 和 pro-Caspase-1 蛋白组装成 NLRP3 炎症小体,随后切割 pro-Caspase-1,使其发生自体裂解,从而转变为 Caspase-1 活化状态^[39]。激活状态的 Caspase-1 在介导炎症因子活化的同时剪切 GSDMD 蛋白,促使胞膜上形成有活性的孔隙,释放促炎细胞因子,通过破坏胞膜完整性,使细胞裂解以诱发焦亡^[40]。

非经典途径不通过 NLRP3 炎症小体传递信号,当细胞受到脂多糖(LPS)等刺激后,直接活化 Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11^[41]。促进炎症因子成熟的同时加工 GSDMD 蛋白释放出活性 N 端结构域,进而破坏胞膜结构,介导细胞焦亡。

总而言之,细胞增殖与细胞焦亡之间的平衡本质上是机体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。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手段。经典通路和非经典通路虽然信号传导有所不同,但都需激活主要执行蛋白 GSDMD,使胞膜产生膜孔,最终引发细胞死亡并释放大量促炎物质,增强组织免疫炎症反应^[42],见图 1。可见,焦亡是一种新型程序性死亡方式,适度的焦亡有利于维持组织稳态,但过度持久的焦亡则导致细胞因子释放及细胞裂解,引发强烈的免疫反应。

3 焦亡在 UC 中的作用及相关调控因子

UC 发病机制复杂,NLRP3 焦亡通路异常激活引起的持续性、不可控性的组织炎症反应被一致认为是其关键病理机制,并与中医的气阴两虚、湿热、痰浊、血瘀等密切相关。基础研究表明^[43],UC 模型小鼠与野生型小鼠相比,NLRP3 和 ASC 蛋白水平显著增加,细胞焦亡率上调;使用特异性 NLRP3 炎症小体抑制剂干预后,可有效缓解小鼠结肠细胞焦亡所引起的炎症损伤,遏制该病的进展。另外有研究



注: PAMPs. 病原相关分子模式; DAMPs. 损伤相关的分子模式; NLRs. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体; ASC. 凋亡相关斑点样蛋白; NLRP3. 含有 Pyrin 结构域的 NLR 蛋白

图1 细胞焦亡过程

Fig. 1 Process of pyroptosis

证实,缺乏 NLRP3 炎症小体的小鼠的结肠炎症修复能力更强^[44]。此表现在临床实验中同样得到证实^[45], UC 患者的结直肠组织中 Caspase-1、NLRP3 和 GSDMD 的表达水平上调,细胞凋亡率上升,炎症损伤加重。以上实验结果证明,NLRP3 焦亡通路的异常活化对 UC 的发生发展具有重要作用,通过调控该通路相关蛋白表达可能是防治 UC 的新靶标。

4 中药对 UC 中 NLRP3 通路的干预机制

依据 UC 症状特点,可归为“痢疾”和“泄泻”等范畴^[46],病机本质归咎于脾虚。其发病机制为中气虚弱,气机失于斡旋,脾胃纳运失司,气血化生乏源,引动体内水湿,水湿浊毒积聚,致肠腑气血搏结,肠脉瘀滞,浊毒损膜伤络,最终酿腐壅溃成疡。机体在脾胃亏虚的基础上,气化失调,湿热、痰瘀内壅,真阴亏损,阴火内生。细胞焦亡过程中出现的细胞肿胀、细胞膜穿孔破坏及胞内物质释放到组织的过程,符合气虚-湿聚-浊凝-热壅-毒化-伤阴的演变进程;焦亡过程中释放炎症细胞因子是“浊毒”的物质基础,细胞焦亡是“浊毒化”的结果^[47]。可见,细胞焦亡过程基本契合 UC 的病机演变过程,是脾胃亏虚、浊毒内壅的现代生物学基础之一。中医药治疗 UC 具有西医难以替代的优势及特色。通过总结文献,可以将靶向调控 UC 中 NLRP3 焦亡通路的中药分为清热解毒燥湿、活血化瘀排脓和益气健脾祛湿,达到祛除肠道邪气,滋养脾胃气阴而降阴火,即通过下调细胞焦亡率(补其不足)而发挥治疗 UC 的作用。

4.1 中药复方

4.1.1 清热解毒燥湿 半夏泻心汤出自医圣张仲景之手。研究发现^[48], UC 大鼠经半夏泻心汤干预后, NLRP3 表达及 NLRP3 炎症小体生成减少,进而抑制结肠组织细胞 Caspase-1、GSDMD 剪切, IL-1 β 释放减少,从而改善大鼠结肠病理。提示半夏泻心汤通过调控 NLRP3/Caspase-1 通路,下调细胞焦亡率,改善 UC 大鼠炎症损伤,为该方临床治疗 UC 提供科学证据。黄芩汤为临床治疗热毒下痢之常用效方。研究发现^[49-50],黄芩汤可呈浓度依赖性通过抑制 NLRP3 和 ASC 蛋白表达,使 NLRP3 炎症小体合成受阻,进而降低 Caspase-1 和 GSDMD 蛋白含量, IL-6、IL-18、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和乳酸脱氢酶(LDH)释放明显减少,增加抑炎细胞因子 IL-10 的表达,表明黄芩汤可调控 NLRP3/Caspase-1 通路,抑制 UC 小鼠细胞焦亡,改善小鼠结肠组织损伤症状及肠黏膜的炎症浸润,为该方的应用提供可靠依据。芍药汤是治疗湿热下利之经典古方。WEI 等^[51]研究发现,芍药汤可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1(MKP-1)/核转录因子- κ B (NF- κ B)/NLRP3 通路,进而降低 NLRP3 和 ASC 蛋白活性,遏制 NLRP3 炎症小体组装, Caspase-1 和 GSDMD 剪切障碍,细胞焦亡率下降,并且还可促进黏蛋白(MUC)和闭合蛋白(Occludin)表达,以维持肠道屏障的完整性。可见,芍药汤通过介导 NLRP3 焦亡通路,保护细胞结构,表现出良好的抗焦亡和抗炎能力。前期研究发现,三黄汤灌肠能明显抑制炎症因子释放,遏制 UC 病情进展。研究人员发现^[52], UC 小鼠经三黄汤灌肠干预后, NLRP3、ASC mRNA 和蛋白表达水平下降, NLRP3 炎症小体生成受阻, Caspase-1 活化受到抑制, TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 释放减少,从而改善结肠损伤。表明三黄汤能阻断 NLRP3 焦亡通路信号传导,下调细胞焦亡率,改善结肠病理损伤,为三黄汤的现代医学内涵提供科学依据。化浊解毒汤是临床治疗 UC 的经验效方。实验表明^[53],化浊解毒汤可抑制 NLRP3/Caspase-1 焦亡通路的信号传导,并降低了 C 反应蛋白(CRP)、TNF- α 、IL-6、LPS、IL-1 β 和 IL-18 的表达,下调丙二醛(MDA)的活性,增强过氧化氢酶(CAT)、还原型谷胱甘肽(GSH)和超氧化物歧化酶(SOD)的活性。提示化浊解毒汤可通过减轻炎症、氧化应激、抑制细胞焦亡,从而起到治疗 UC 大鼠的作用。以上证据表明,半夏泻心汤、黄芩汤、芍药汤、三黄汤和化浊解毒汤等清热解毒燥湿类复方,可通过抑制

NLRP3炎症小体组装,阻断其信号传导,降低相关蛋白因子活性,抑制结肠细胞焦亡,改善受损组织炎症反应,防止UC病情发展。

4.1.2 活血化瘀排脓 槐绛方是湖北省襄阳市中医医院肿瘤科自制方剂,由刘禹锡所创之黑绛丹与槐花炭组成。实验表明,UC小鼠经槐绛方灌肠后,NLRP3炎症小体活化受到限制,进而导致cleaved-Caspase-1、GSDMD-N蛋白表达显著降低,IL-1 β 、TNF- α 释放减少,提示槐绛方可通过阻断NLRP3/Caspase-1通路信号传导,抑制细胞焦亡,恢复结肠功能,改善UC小鼠炎症损伤^[54]。溃结通是临床治疗UC的经验效方。研究人员发现,该方可通过抑制结肠组织NIMA相关激酶7(NEK7),减少NLRP3、ASC表达,遏制NLRP3炎症小体生成,促使Caspase-1、cleaved-Caspase-1、GSDMD和GSDMD-N蛋白的表达水平下降,减少IL-1 β 、IL-18和IL-33释放,改善大鼠炎症损伤,并可调节肠道菌群稳态^[55]。提示溃结通可通过抑制NEK7诱导的NLRP3/Caspase-1焦亡途径,改善肠道菌群,降低UC结肠细胞焦亡率,改善结肠病理损伤,从而发挥良好的治疗效果。溃结灵汤是治疗UC的另一有效经验方。研究表明,UC小鼠经该方处理后,结肠组织NLRP3和ASC募集受阻,NLRP3炎性小体生成减少,继而Caspase-1、GSDMD-N mRNA和蛋白表达降低,IL-1 β 和IL-18释放受到抑制,细胞焦亡率下降^[56]。以上实验结果说明,溃结灵汤可通过阻断NLRP3焦亡通路信号传导,抑制细胞焦亡的发生,缓解肠道炎症浸润,进而改善结肠功能,为该方的应用提供科学依据。以上实验证实,槐绛方、溃结通和溃结灵汤等活血化瘀排脓类效方可抑制NLRP3炎性小体形成,使焦亡执行蛋白剪切障碍,从而下调结肠细胞焦亡率,缓解组织病理损伤,起到治疗UC的效果。

4.1.3 益气健脾祛湿 参苓白术散临床治疗“脾虚湿盛型”腹泻症状效果显著。实验发现,参苓白术散可降低UC小鼠结肠组织中NLRP3、ASC蛋白表达,抑制NLRP3炎症小体组装,进而降低GSDMD-N活性,减少IL-1 β 、IL-18和TNF- α 分泌^[57]。此外,该方还可促进结肠紧密连接蛋白(ZO-1)和Occludin的生成,修复受损黏膜。这表明,参苓白术散可通过抑制NLRP3焦亡通路,下调结肠细胞焦亡率,减轻结肠不可控性炎症损伤并保护结肠屏障的完整性,是有效防治UC的潜在方药。清化肠饮是临床治疗湿热型UC的经验效方。实验证实,UC大

鼠经该方处理后,NLRP3、ASC活性降低,NLRP3炎症小体组装受到抑制,Caspase-1、GSDMD表达明显降低,IL-1 β 、IL-6、IL-18释放减少,从而改善肠道炎症损伤^[58]。提示清化肠饮可通过抑制NLRP3/Caspase-1信号通路,遏制该通路相关分子的合成、剪切,从而下调UC大鼠肠道黏膜细胞焦亡率,改善UC大鼠肠道黏膜损伤。由上可知,参苓白术散和清化肠饮等益气健脾祛湿类方剂,通过阻断NLRP3通路传导,降低相关蛋白因子活性,抑制结肠细胞焦亡,减少促炎细胞因子释放,保护肠道功能,防止UC病情进一步发展。

4.2 中药活性成分 10-羟基-2-癸烯酸(10-HDA)来源于蜂王浆,具有较高的营养价值。研究表明10-HDA可抑制NLRP3和ASC蛋白相互作用,促使NLRP3合成受阻,Caspase-1、GSDMD和GSDMD-N蛋白活性受到抑制,IL-1 β 和IL-18分泌减少,以减轻组织炎症浸润;并且可促进结肠上皮中ZO-1和Occludin的表达,保护肠黏膜屏障完整性^[59]。金银花具有清热解毒、抗炎、抗氧化等多种药理作用,是多种中药制剂主要成分,用于多种疾病治疗。金银花提取液可通过抑制NLRP3/ASC/Caspase-1信号通路,NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β mRNA和蛋白表达显著降低,血清LDH、MDA、TNF- α 、IL-6水平同样减少,SOD水平显著升高,从而改善UC大鼠肠道黏膜损伤,遏制其病情进展^[60]。姜黄素是从姜科、天南星科中的一些植物的根茎中提取的一种化学成分,临床具有良好的抗炎作用。姜黄素可抑制小鼠NLRP3炎症小体组装,IL-1 β 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、髓过氧化物酶(MPO)水平减少^[61]。提示姜黄素可通过抑制NLRP3炎症小体激活,减轻小鼠结肠炎肠道损伤,可为UC临床治疗提供新思路。甜菜中富含的甜菜碱是人类营养的重要来源。甜菜碱通过阻断NLRP3炎性体复合物(NLRP3、ASC和cleaved-Caspase-1)、GSDMD-N的表达和相关炎症因子的释放来预防结肠炎性焦亡^[62]。提示甜菜碱可抑制结肠上皮细胞焦亡以防治UC,显示出其对结肠炎和其他急性炎症性疾病的治疗潜力。苹果多酚提取物(APE)来源于日常生活中常见的苹果。APE通过抑制Caspase-1/Caspase-11依赖性细胞焦亡途径,降低NLRP3、ASC、Caspase-1/Caspase-11和GSDMD蛋白水平,同时可增加B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白表达,降低肠上皮细胞凋亡活性,上调ZO-1、Occludin、MUC-2和三叶因子3(TTF3)蛋白表达,以改善杯状细胞的功

能和恢复肠道屏障的完整性^[63]。以上证据表明,10-HAD、金银花提取液、姜黄素、甜菜碱和APE可通过调节NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡通路和增强结肠屏障功能,改善结肠组织病理损伤,起到缓解

UC症状的效果。由此可见,众多中药复方及单体可通过调控NLRP3通路抑制焦亡相关蛋白表达以改善UC结肠炎症损伤,恢复其黏膜功能,未来有望能解决广大UC患者的困扰。见表1。

表1 中药调控NLRP3通路治疗UC的作用机制

Table 1 Mechanism of Chinese medicine regulating NLRP3 pathway in treatment of UC

主要功效	中药复方或单体	药物组成或来源	调控通路	作用机制	参考文献
清热解 毒燥湿	半夏泻心汤	半夏、黄连、干姜、大枣等	NLRP3/Caspase-1通路	NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1 β	[48]
	黄芩汤	黄芩、芍药、甘草、大枣	NLRP3/Caspase-1通路	NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD、IL-6、IL-18、IL-1 β 、TNF- α 、LDH、IL-10	[49-50]
	芍药汤	芍药、当归、黄连、槟榔等	MKP-1/NF- κ B/NLRP3通路	NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD、MUC、Occludin	[51]
	三黄汤	大黄、黄芩、黄连	NLRP3焦亡通路	NLRP3、ASC、Caspase-1、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6	[52]
活血化 瘀排脓	化浊解毒汤	黄连、白头翁、柴胡、薏苡仁等	NLRP3/Caspase-1通路	NLRP3、ASC、Caspase-1、CRP、TNF- α 、IL-6、LPS、IL-1 β 、IL-18、MDA、CAT、GSH、SOD	[53]
	槐花方	槐花炭、血余炭、鸡子黄	NLRP3/Caspase-1通路	NLRP3、Cleaved-Caspase-1、GSDMD-N、TNF- α 、IL-1 β	[54]
	溃结通	马鞭草、地锦草、槟榔、当归、枳实	NLRP3/Caspase-1通路	NEK7、NLRP3、ASC、Caspase-1、cleaved-Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N、IL-1 β 、IL-18、IL-33	[55]
益气健 脾祛湿	溃结灵汤	救必应、白术、白芍、水蛭、炙甘草	NLRP3焦亡通路	NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD-N、IL-1 β 、IL-18	[56]
	参苓白术散	白扁豆、白术、茯苓、甘草等	NLRP3焦亡通路	NLRP3、ASC、GSDMD-N、IL-1 β 、IL-18、TNF- α 、ZO-1、Occludin	[57]
中药单 体及活 性成分	清化肠饮	薏苡仁、白扁豆、白豆蔻、茯苓等	NLRP3/Caspase-1通路	NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD、IL-1 β 、IL-6、IL-18	[58]
	10-HDA	蜂王浆	NLRP3焦亡通路	NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N、IL-1 β 、IL-18、ZO-1、Occludin	[59]
	金银花提取液	金银花	NLRP3/ASC/Caspase-1信号通路	NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β 、LDH、MDA、TNF- α 、IL-6、SOD	[60]
	姜黄素	姜科、天南星科	NLRP3焦亡通路	NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、MPO	[61]
	甜菜碱	甜菜	NLRP3焦亡通路	NLRP3、ASC、Cleaved-Caspase-1、GSDMD-N	[62]
	苹果多酚提取物	苹果	NLRP3焦亡通路	NLRP3、ASC、Caspase-1/11、GSDND、Bcl-2、ZO-1、Occludin、MUC-2、TTF3	[63]

5 结语与展望

近年来,NLRP3通路作为抗细胞焦亡及免疫炎症的一条重要途径被广泛研究,以上证据都表明了该信号通路异常活化是导致UC发生的重要机制。中医药在UC的治疗中具有西医难以替代的优势,通过调控UC中NLRP3通路阻断本病的进展逐渐成为科研领域新的研究方向。本文就目前治疗UC的相关中药研究内容进行归纳,发现干预NLRP3通路中的相关因子发挥治疗作用的中药大致可分为清热解湿(大黄、黄连、黄芩、白头翁)、活血化瘀排脓(当归、白芍、槐花炭、槟榔)和益气健脾祛湿(白豆蔻、茯苓、白术、薏苡仁)3种类型及一些药食两用之品的提取物(蜂王浆、甜菜、苹果),与UC的

主要病机相符合,但部分经验效方往往成分复杂,诸药相互配伍影响,活性成分较难分析。基于中医学整体观念,明确病因,把握关键病机,才能精准辨证施治,更加深入阐明中医药对UC中NLRP3通路的干预机制。

目前中医药干预NLRP3信号通路治疗UC主要通过以下几个方面:①直接降低NLRP3/Caspase-1通路活性,抑制细胞焦亡信号的传导,进而减少炎症因子的表达,阻止免疫细胞的募集,以改善肠黏膜组织损伤;②通过调控NLRP3上游炎症通路,削弱促炎因子的分泌,最终减轻炎症引起的结肠组织损伤;③降低NLRP3活性的同时促进相关紧密连接蛋白的表达,保护肠道黏膜功能。基于上述3点,有

效遏制UC的发病与进展。然而,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。

[参考文献]

- [1] LIU Y, LI B G, SU Y H, et al. Potential activity of traditional Chinese medicine against ulcerative colitis: A review[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289: 115084.
- [2] PORTER R J, KALLA R, HO G T. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis [J]. *F1000Res*, 2020, doi: 10.12688/f1000research.20805.
- [3] KAYAL M, SHAH S. Ulcerative colitis: Current and emerging treatment strategies [J]. *J Clin Med*, 2019, 9(1):94.
- [4] 叶雪珂,单国顺,付郁,等. 溃疡性结肠炎发病机制及中西医治疗的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(9):6.
- [5] 杜沁圆,秦聪聪,张义敏,等. 基于阴阳理论研究中医药干预细胞焦亡的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(22):276-282.
- [6] 黄文姗,薛皓方,古展鑫,等. 细胞焦亡的中医研究进展与评述[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(8): 1961-1963.
- [7] ZHENG S, XUE T, WANG B, et al. Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis: The mechanisms of signaling pathway regulations[J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(7): 1781-1798.
- [8] VANDE WALLE L, LAMKANFI M. Pyroptosis [J]. *Curr Biol*, 2016, 26(13):R568-R572.
- [9] YUAN Y Y, XIE K X, WANG S L, et al. Inflammatory caspase-related pyroptosis: Mechanism, regulation and therapeutic potential for inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2018, 6(3): 167-176.
- [10] 张天涵,沈洪. 基于IL-6/JAK2/STAT3信号通路中药抗溃疡性结肠炎研究进展[J]. *环球中医药*, 2019, 12(10):1600-1605.
- [11] ZYCHLINSKY A, PREVOST M C, SANSONETTI P J. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages[J]. *Nature*, 1992, 358(6382): 167-169.
- [12] COOKSON B T, BRENNAN M A. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3): 113-114.
- [13] WALLACE H L, WANG L, GARDNER C L, et al. Crosstalk between pyroptosis and apoptosis in hepatitis C virus-induced cell death [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:788138.
- [14] 程兴博,梁洪生,张相彤. 细胞焦亡效应蛋白的作用机制及相关疾病的研究进展[J]. *解剖科学进展*, 2018, 24(4):432-437.
- [15] 王秋苑,刘又文,岳辰,等. 中药对自身免疫性疾病细胞焦亡影响的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 29(2):260-269.
- [16] LU F, LAN Z, XIN Z, et al. Emerging insights into molecular mechanisms underlying pyroptosis and functions of inflammasomes in diseases [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3207-3221.
- [17] TSAPRAS P, NEZIS I P. Caspase involvement in autophagy [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(8): 1369-1379.
- [18] 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.
- [19] ZHENG Y, YUAN D, ZHANG F, et al. A systematic pan-cancer analysis of the gasdermin (GSDM) family of genes and their correlation with prognosis, the tumor microenvironment, and drug sensitivity [J]. *Front Genet*, 2022, 13:926796.
- [20] BERKEL C, CACAN E. Differential expression and copy number variation of gasdermin (GSDM) family members, pore-forming proteins in pyroptosis, in normal and malignant serous ovarian tissue [J]. *Inflammation*, 2021, 44(6):2203-2216.
- [21] BROZ P, PELEGRIN P, SHAO F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3): 143-157.
- [22] AGLIETTI R A, DUEBER E C. Recent insights into the molecular mechanisms underlying pyroptosis and gasdermin family functions [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(4):261-271.
- [23] 李楚翎,邵晨焯,刘红兵. 介导细胞焦亡的杀手蛋白——Gasdermin D [J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(4):435-439.
- [24] 黄威,程忠平. GSDMD是细胞焦亡的关键蛋白 [J]. *基础医学与临床*, 2019, 39(6):895-898.
- [25] SUN L, MA W, GAO W, et al. Propofol directly induces caspase-1-dependent macrophage pyroptosis through the NLRP3-ASC inflammasome [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8):542.
- [26] FANG Y, TIAN S, PAN Y, et al. Pyroptosis: A new frontier in cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020,

- 121:109595.
- [27] BURDETTE B E, ESPARZA A N, ZHU H, et al. Gasdermin D in pyroptosis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9):2768-2782.
- [28] ZHU X, HUANG H, ZHAO L. PAMPs and DAMPs as the bridge between periodontitis and atherosclerosis: The potential therapeutic targets [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:856118.
- [29] PROSSOMARITI A, SOKOL H, RICCIARDIELLO L. Nucleotide-binding domain leucine-rich repeat containing proteins and intestinal microbiota: Pivotal players in colitis and colitis-associated cancer development [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1039.
- [30] HUANG Y, XU W, ZHOU R. NLRP3 inflammasome activation and cell death [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(9):2114-2127.
- [31] HAUENSTEIN A V, ZHANG L, WU H. The hierarchical structural architecture of inflammasomes, supramolecular inflammatory machines [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2015, 31:75-83.
- [32] TOURKOCHRISTOU E, AGGELETOPOULOU I, KONSTANTAKIS C, et al. Role of NLRP3 inflammasome in inflammatory bowel diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(33):4796-4804.
- [33] KAMINSKY L W, AL-SADI R, MA T Y. IL-1 β and the intestinal epithelial tight junction barrier [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:767456.
- [34] WANG Q, YU D, LIANG J, et al. Significance of expression of AIM2, IL-1 β , and IL-18 in plasma of patients with acute cerebral infarction [J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2021, 46(2):149-155.
- [35] LEVESCOT A, CHANG M H, SCHNELL J, et al. IL-1 β -driven osteoclastogenic Tregs accelerate bone erosion in arthritis [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(18):e141008.
- [36] OKAMURA H, NAGATA K, KOMATSU T, et al. A novel costimulatory factor for gamma interferon induction found in the livers of mice causes endotoxic shock [J]. *Infect Immun*, 1995, 63(10):3966-3972.
- [37] WILLIAMS M A, O'CALLAGHAN A, CORR S C. IL-33 and IL-18 in inflammatory bowel disease etiology and microbial interactions [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1091.
- [38] MCKENZIE B A, MAMIK M K, SAITO L B, et al. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(26):E6065-E6074.
- [39] 黑鑫鑫. 细胞焦亡与阿尔兹海默病及其中医药干预的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(12):1319-1324.
- [40] LIU X, ZHANG Z, RUAN J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores [J]. *Nature*, 2016, 535(7610):153-158.
- [41] LIN J, CHENG A, CHENG K, et al. New insights into the mechanisms of pyroptosis and implications for diabetic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19):7057.
- [42] ZHANG C, ZHAO M, WANG B, et al. The Nrf2-NLRP3-Caspase-1 axis mediates the neuroprotective effects of celastrol in Parkinson's disease [J]. *Redox Biol*, 2021, 47:102134.
- [43] LIU L, DONG Y, YE M, et al. The pathogenic role of NLRP3 inflammasome activation in inflammatory bowel diseases of both mice and humans [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(6):737-750.
- [44] LISSNER D, SCHUMANN M, BATRA A, et al. Monocyte and M1 macrophage-induced barrier defect contributes to chronic intestinal inflammation in IBD [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(6):1297-1305.
- [45] SCHMID-BURCK J L, CHAUHAN D, SCHMIDT T, et al. A genome-wide CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) screen identifies NEK7 as an essential component of NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(1):103-109.
- [46] 刘琼, 成哲, 陈广. 溃疡性结肠炎中医治疗进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(7):1191-1194.
- [47] 姜莹莹, 李佃贵, 霍永利, 等. 溃疡性结肠炎特色病机“浊毒损膜伤络”及其意义 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(6):749-753.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 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, 92:153743.

- [52] 马克龙,韩志君,孙娟,等. 基于高通量转录组测序研究三黄汤缓解白念珠菌定植下DSS诱导小鼠溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(15):3915-3925.
- [53] JIA X, LI Z, GUO Y, et al. The potential mechanism of huazhuojiedu decoction in the treatment of ulcerative colitis based on network pharmacology and experimental validation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1033874.
- [54] 夏子健,李亚桐,刘晓露,等. 槐绦方调控NLRP3/Caspase-1通路抗溃疡性结肠炎损伤的机制研究[J]. 中草药, 2021, 52(23):7221-7228.
- [55] XUE S, XUE Y, DOU D, 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.
- [56] JIE F, XIAO S, 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: 113243.
- [57] CHAO L, LI Z, ZHOU J, 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: 814.
- [58] 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, doi: 21.1187.R. 20221014. 1420. 006.
- [59] HUANG S, TAO R, ZHOU J, et al. Trans-10-hydroxy-2-decenoic acid alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via regulating the inflammasome-mediated pyroptotic pathway and enhancing colonic barrier function[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66(12): e2100821.
- [60] 葛柳青,周峰,王晓兵,等. 金银花提取液通过调控NLRP3/ASC/caspase-信号通路对溃疡性结肠炎大鼠肠道黏膜的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(22):2723-2728.
- [61] GONG Z, ZHAO S, ZHOU J, et al. Curcumin alleviates DSS-induced colitis via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production[J]. *Mol Immunol*, 2018, 104: 11-19.
- [62] CHEN L, LIU D, MAO M, et al. Betaine ameliorates acute severe ulcerative colitis by inhibiting oxidative stress induced inflammatory pyroptosis [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66(22): e2200341.
- [63] LIU F, WANG X, 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.

[责任编辑 顾雪竹]