



细胞焦亡与相关疾病的中医药干预研究进展*

李彦龙¹, 李斌儒^{2Δ}, 任彦彦³, 常利军⁴, 田旭东¹, 俞小艳¹,
李生财¹, 孙平¹, 刘顺庆¹, 康万荣⁵

1 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050; 2 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院;
3 庆阳市中医院; 4 甘肃省疾病预防控制中心; 5 甘肃中医药大学

[摘要] 就近年来中医药干预下细胞焦亡在消化、呼吸、神经系统及风湿性、代谢性、心脑血管相关性疾病中的作用及机制探讨等展开综述, 冀能为此类疾病的中医药治疗提供科学理论支持及新思路、新理念。

[关键词] 疾病; 细胞焦亡; 中医药; 机制; 综述

[中图分类号] R243 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2022)09-0158-04

Research Progress of TCM Intervention on the Related Diseases and Pyroptosis

LI Yanlong¹, LI Binru^{2Δ}, REN Yanyan³, CHANG Lijun⁴, TIAN Xudong¹, YU Xiaoyan¹,
LI Shengcai¹, SUN Ping¹, LIU Shunqing¹, KANG Wanrong⁵

1 Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China;

2 Hospital 940 of PLA Joint Logistics Support Force; 3 Qingyang Hospital of TCM;

4 Gansu Provincial Center for Disease Control and Prevention; 5 Gansu University of Chinese Medicine

Abstract The paper reviewed the effects and the mechanism of pyroptosis in digestive, respiratory, nervous system and rheumatic, metabolic, cardiovascular and cerebrovascular related diseases under TCM intervention in recent years, hoping to provide scientific theory support and new ideas for TCM therapy of such diseases.

Keywords disease; pyroptosis; TCM; mechanism; review

细胞焦亡是继细胞坏死、凋亡等新发现的一种新型细胞程序性死亡方式, 不同于细胞凋亡, 其自杀囊括着细胞膜孔形成、水分内流、胞体肿胀、胞膜裂解, 促炎因子白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、白细胞介素18(interleukin-18, IL-18)释放, 募集、扩大炎症反应等一系列环节^[1]。自COOKSON B T等^[2-3]发现、命名迄今, 学术界对其信号通路、分子机制及其与相关疾病的关系等开展了大量研究工作, 已有研究表明焦亡广泛参与感染性、免疫性、代谢性、神经炎性、心脑血管性、肿瘤^[4-9]等多类疾病的发病、进展与愈后, 其中不乏中医药探索研究。现就细胞焦亡在一些疾病中的作用机制及中医药干预研究进行综述:

1 细胞焦亡简述

细胞焦亡的最新定义为: 一种由炎性半胱天冬氨酸蛋白酶(cysteiny l aspartate specific proteinase, Caspase)如Caspase-1/4/5/11活化介导的调节性细胞死亡, Gasdermin蛋白家族成员形成质膜孔是其关键过程^[10], 属细胞主动性死亡方式, 也是裂解性死亡与炎症死亡方式, 其发生以细胞破裂解体, 炎性介质等内容物释放, 引发炎症级联反应为主要特征^[11-12]。学术界普遍认为细胞焦亡的途径有两种, 即由Caspase-1激活介导

的经典途径与Caspase-4/5/11激活介导的非经典途径。经典途径: 病原微生物等侵袭机体细胞后, 胞内模式识别受体核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白(nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin domain containing proteins, NLRP)家族中的NLRP3炎症小体等与配体结合, 斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)衔接NOD样受体(nod-like receptors, NLRs)与Caspase-1前体(pro-Caspase-1)组成炎症小体, 促使Caspase-1活化, 活化的Caspase-1一方面切割GSDMD蛋白, 促使GSDMD-N膜孔形成, 细胞破裂死亡, 焦亡发生^[13]; 另一方面剪切IL- 1β 与IL-18前体, 促进IL- 1β 与IL-18的成熟和释放, 吸引更多炎症因子, 炎症反应进一步扩大化^[14]。非经典途径与经典途径焦亡发生的总体反应步骤大致相同, 不同之处是Caspase-4/5/11直接由革兰阴性菌脂多糖刺激活化。

2 相关疾病的中医药干预

2.1 消化系统疾病 唐标等^[15]研究发现降脂理肝汤(郁金、海藻、决明子、荷叶、丹参、泽泻)对非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的作用机制与其干预细胞焦亡的

非经典途径相关:可下调大鼠肝脏组织中GSDMD、GSDMD-N、Caspase-11及炎症因子IL-1 β 、IL-18等的表达;郝媛媛等^[16]研究显示津力达颗粒可下调焦亡信号通路蛋白及基因(NLRP3, Caspase-1, P20, IL-1 β)的量而抑制焦亡,发挥对NAFLD大鼠的治疗作用。陈末等^[17]研究认为灭幽汤(黄芩、蒲公英、三七、青皮、白及、乌贼骨、陈皮)对HP相关性胃炎(脾胃湿热证)的作用机制与本汤药可调控细胞自噬与焦亡密切相关:相较于复合病因造模组,灭幽汤组胃炎鼠胃组织中细胞自噬调节蛋白雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)含量降低,从而促使细胞自噬,且NLRP3与Caspase-1蛋白水平也降低,进而抑制细胞焦亡。黎思欣^[18]发现溃结灵能够干预Caspase-1介导的细胞焦亡通路:抑制Caspase-1活化 \rightarrow 阻碍GSDMD剪切 \rightarrow 减轻IL-1 β 、IL-18生产与释放 \rightarrow 减少焦亡;曾于恒等^[19]发现白芍七物颗粒(白芍、黄芩、黄连、黄柏、当归、木香、大腹皮)能下调UC大鼠结肠组织中焦亡相关因子与蛋白(NLRP3、Caspase-1、ASC、IL-1 β 、IL-18)mRNA表达量及IL-1 β 、IL-18水平;陈良荣等^[20]运用健脾清热活血方(白芍、救必应、水蛭、三七、冰片、白术、马齿苋、炙甘草)治疗UC,显示患者NLRP3、Caspase-1及IL-18的基因表达及阳性细胞分布面积水平均下降。上述这些基因及因子广泛介导及参与细胞焦亡的发生发展。

2.2 风湿性疾病 范萍等^[21]发现滋阴清热方(山萸肉、生地黄、茯苓、泽泻、牡丹皮、青蒿、甘草)作用下的狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)小鼠肾组织IL-1 β 蛋白及mRNA表达下调;该课题组的另外两项相关研究^[22-23]表明该中药组方能够减轻焦亡释放因子IL-1 β 水平,因此细胞焦亡极可能参与SLE的发生及病情进展,而滋阴清热中药可干预SLES鼠肾组织细胞焦亡及减轻后续炎症反应而改善肾组织炎症。石尉宏等^[24]以NALP3炎性体信号通路相关蛋白及因子(NALP3、ASC、Caspase-1及IL-1 β)为检测指标探究清热除痹方(穿破石、寻骨风、知母、青风藤、苍术)对痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)的作用机理,推断其通过抑制NALP3装配体相关组分形成(ASC、Caspase-1),抑制NALP3炎性体信号通路激活,减少焦亡,减轻关节炎症反应;张晓熙等^[25]应用加味三妙丸治疗GA,得出与石尉宏团队相似的结论;另外有研究^[26]发现火针对GA大鼠滑膜组织中NALP3、IL-1 β 水平有负向调节作用。

2.3 神经系统疾病 李晓宁等^[27]发现夹脊电针刺激(双侧T9、T11节段夹脊穴)可减缓急性脊髓损伤大鼠损伤脊髓组织细胞焦亡进程,抑制NLRP3

信号识别体活化,阻碍接头蛋白ASC与Caspase-1前体结合。姜婧^[28]研究表明夹脊电针(百会、印堂、人中)干预对老年痴呆(Alzheimer's disease, AD)鼠海马区NLRP3、ASC、Caspase-1的生成及IL-1 β 释放起抑制作用;何玲玲^[29]发现加味不忘散(人参、白术、远志、茯神、石菖蒲、黄连、茯苓、当归)对AD鼠海马区NLRP3、Caspase-1及IL-1 β 表达具有下调作用;另有研究发现^[30]甘草提取物——雌激素甘草素,其单一作用下可逆向调节AD模型细胞内Caspase-1前体蛋白p-Caspase-1与IL-1 β 含量,因此Caspase-1介导的细胞焦亡极可能参与AD的病理过程,而电针及中药能够通过调控AD脑细胞焦亡达到治疗效果。

2.4 代谢性疾病 张晓娜^[31]对托里消毒散作用于糖尿病(diabetes mellitus, DM)创面的研究发现,其组成药物白芷提取物可反向调控小鼠巨噬细胞内pro-Caspase-1、pro-IL-1 β 、ROS含量及IL-1 β 释放,故白芷或许可通过调控焦亡相关蛋白及因子而干预焦亡进程,减轻炎症反应,促进创面修复。李海鸥等^[32]认为参苓口服液通过调控NLRP3炎性体相关蛋白(NLRP3、Caspase-1与IL-1 β)表达而减轻糖尿病肾病(diabetes kidney disease, DAD)鼠肾组织纤维化程度,保护肾组织,而这些蛋白恰是细胞焦亡的参与蛋白;朱四民等^[33]研究表明葛根提取物对DAD鼠肾组织有保护作用,其机制与调控NLRP3炎性体密切相关,而其调控的蛋白及因子更为全面,还包括对ASC与IL-18的调控;吴薇等^[34]发现高糖诱导足细胞上皮-间充质转/分化的机制可能为活化NLRP3炎性体引发足细胞炎症反应,而雷公藤甲素可逆转这一过程(降低NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β 与IL-18含量),进一步佐证了焦亡参与DAD的病理进程。贾新菊等^[35]等通过检测DM小鼠血管组织中NLRP3蛋白的含量及血清中IL-1 β 水平,得出对NLRP3/IL-1 β 轴的抑制作用是黄芪甲苷改善DM并发症血管炎性病变的可能原因,而炎症反应既伴随细胞焦亡发生,又逆向作用于焦亡。

2.5 呼吸系统疾病 李海霞^[36]研究发现在常规治疗基础上用自拟调肺饮(生黄芪、生白术、党参、桔梗、厚朴、枳壳、紫菀、川芎、丹参、生甘草)后,慢性阻塞性肺疾病患者外周静脉血中NLRP3 mRNA、NLRP3及IL-1 β 表达呈下降趋势,且可改善患者肺部症状,缓解病情,其机制与抑制NLRP3炎性体激活,阻断焦亡进程,减少炎症因子IL-1 β 等的释放,从而减轻肺部炎症反应水平相关。张涵等^[37-38]发现芩百清肺浓缩丸对肺炎支原体(MP)感染小鼠肺组织中NLRP3炎性体组成蛋白(NLRP3、

ASC、Caspase-1)mRNA的表达起下调作用,同时抑制IL-1 β 、IL-18分泌;杨璐^[39]研究证实清燥救肺汤可反向调节MP感染小鼠肺组织中Caspase-1、NLRP3及血清中IL-1 β 表达,因此中医药干预肺部细胞的焦亡或许可作为治疗MP感染型肺炎的新靶点。张发君^[40]研究“肺气虚外感”大鼠的肺部炎症病理过程发现参苏饮作用下大鼠肺组织中参与Caspase-1介导的细胞焦亡的一些蛋白与因子(NLRP3与Caspase-1 mRNA、IL-1 β 、IL-18)的量均受到抑制性表达,推测参苏饮参与抑制Caspase-1介导的细胞焦亡进程而发挥其益气解表的作用。

2.6 心脑血管疾病 郑亚萍等^[41]发现白芍总苷能抑制心肌缺血再灌注大鼠心肌细胞内NLRP3炎性体激活,减少Caspase-1介导的细胞焦亡,进而缩小心肌细胞内炎性因子细胞(IL-1 β 、巨噬细胞)等引发炎症级联反应而实现保护心肌细胞的作用。严士海等^[42]认为参葵通脉颗粒(炙黄芪、淫羊藿、灵芝、葵花、桂枝、黄蜀、丹参等)减轻心衰鼠心肌细胞重塑的机制与其抑制(下调Toll样受体4、核转录因子 κ B)Caspase-1、IL-1 β 前体分泌,阻碍活化Caspase-1、IL-1 β 而干预心肌细胞的焦亡相关。陈宁等^[43]验证了动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)家兔肝组织中存在焦亡现象:Caspase-1、GSDMD、NLRP3蛋白表达及IL-1 β 、IL-18水平增高,而化痰祛瘀方作用后(党参、绞股蓝、黄芪、茯苓、郁金、法半夏、丹参、川芎、石菖蒲)可得出相反的结论,对NLRP3/Caspase-1焦亡通路的调控为其可能作用机制。鞠建庆^[44]从分子、细胞、动物水平逐步探究清心解瘀方调控巨噬细胞焦亡在稳定AS易损斑块中的作用机制,得出其抑制NLRP3炎性体活化,调控巨噬细胞焦亡,减轻炎症级联,起抗炎、稳定AS易损斑块作用的结论。闵冬雨^[45]探究脑缺血再灌注损伤的机理,发现Caspase-1介导的脑细胞焦亡会加速质膜孔洞形成,致脑细胞快速肿胀坏死,释放更多炎性递质,加剧脑损伤程度,脑心清对脑细胞焦亡的发生发展具有缓解作用;另有研究表明^[46-47]针刺干预亦可对Caspase-1介导的脑细胞焦亡产生拮抗作用,发挥减轻缺血脑组织炎症化程度及保护受损神经元的疗效。

3 小结与展望

中医药能够调控细胞焦亡来发挥对一些疾病的治疗作用。综其效应机制,主要与阻碍NLRP3炎性体组建、抑制Caspase家族活化,减少炎性因子释放,改善机体炎性反应密切相关。对焦亡经典通路调控的研究居多,而非经典通路研究相对较少;以上市中成药、经验自拟方作用为主,单一药物单独作用次之,针刺等非药物后之;以疾病动

物模型研究居多,体内研究较少;细胞层面研究居多,分子层面研究较少。现阶段,中医药干预对疾病细胞焦亡的研究还不够深化、全面,结论多在论证干预细胞焦亡对疾病的痊愈有益。但有研究^[48-50]发现,一些化疗药物能通过诱导巨噬细胞焦亡,增强自然杀伤细胞的细胞毒性或激活NLRP3诱导癌细胞焦亡而抑制癌细胞的转移扩散,说明细胞焦亡对疾病的作用可能是双向的,恰当的干预诱导可能是治疗一些疑难疾病的新靶点。中医药的优势作用日益在治疗难治性疾病及应对突发疫病中得以彰显,故此,进一步深入、细化挖掘中医药调控机体细胞焦亡在具体疾病中的作用机制,对于开发新靶效药物、完善优化疾病诊疗方案大有裨益。

参考文献

- [1] HUANG B, JIN M, YAN H, et al. Simvastatin enhances oxidized-low density lipoprotein-induced macrophage autophagy and attenuates lipid aggregation [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(2):1093-1098.
- [2] COOKSON B T, BRENNAN M A. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. Trends Microbiol, 2001, 9(3):113-114.
- [3] FINK S L, COOKSON B T. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: Mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells [J]. Infect Immun, 2005, 73(4):1907-1916.
- [4] WANG T, ZHU C L, WANG S A, et al. Role of NLRP3 and NLRP1 inflammasomes signaling pathways in pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. Asian Pac J Trop Med, 2014, 7(10):827-831.
- [5] SHI J J, GAO W Q, FENG S. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(4):245-254.
- [6] SUZUKI H, SOZEN T, HASEGAWA Y, et al. Caspase-1 inhibitor prevents neurogenic pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage in mice [J]. Stroke, 2009, 40(12):3872-3875.
- [7] WANG F J, LI G, NING J F, et al. Alcohol accumulation promotes esophagitis via pyroptosis activation [J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(10):1245-1255.
- [8] HOSEINI Z, SEPAHVAND F, RASHIDI B, et al. NLRP3 inflammasome: its regulation and involvement in atherosclerosis [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(3):2116-2132.
- [9] REHMAN M U, RASHID S M, RASOOL S, et al. Zingerone 4-(4-hydroxy-3-methylphenyl) butan-2-one ameliorates renal function via controlling oxidative burst and inflammation in experimental diabetic nephropathy [J]. Arch Physiol Biochem, 2019, 125(3):201-209.
- [10] 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.
- [11] JORGENSEN I, MIAO E A. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens [J]. Immunological Rev, 2015, 265(1):130-142.
- [12] VANDEN B T, HASSANNIA B, VANDENABEELE P. An outline of necrosome triggers [J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(11-12):2137-2152.
- [13] VALASANI K R, SUN Q, FANG D, et al. Identification

- of a small molecule cyclophilin D inhibitor for rescuing $\text{A}\beta$ -mediated mitochondrial dysfunction[J]. ACS Med Chem Lett, 2016, 7(3):294-299.
- [14] SHI J J, ZHAO Y, WANG Y P, et al. Inflammatory Caspases are innate immune receptors for intracellular LPS[J]. Nature, 2014, 514:187-192.
- [15] 唐标, 尹抗抗. 降脂理肝汤对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝病大鼠非经典的细胞焦亡途径的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(3):267-271.
- [16] 郝媛媛, 苏敏, 高怀林, 等. 中药津力达颗粒通过抑制肝细胞焦亡来改善非酒精性脂肪肝[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9):744.
- [17] 陈未, 喻斌, 徐寅, 等. 灭幽汤对幽门螺杆菌相关性胃炎脾胃湿热证模型小鼠 NLRP3、Caspase-1 和 mTOR 蛋白的影响[J]. 河南中医, 2019, 39(3):354-358.
- [18] 黎思欣. 溃结灵对 UC 大鼠肠道内 Caspase-1 介导细胞焦亡的作用研究[D]. 广州中医药大学, 2019.
- [19] 曾于恒, 杨芳, 何永恒. 白芍七物颗粒对 NLRP3 炎性体介导溃疡结肠炎调控研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(4):782-785.
- [20] 陈良荣, 绳荣端, 邱燕婷, 等. 健脾清热活血方对溃疡性结肠炎患者疗效及 NLRP-6、Caspase-1、IL-8 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12):5731-5734.
- [21] 范萍, 梁康礼, 胡小倩, 等. 滋阴清热方对系统性红斑狼疮小鼠细胞焦亡相关因子的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(16):1404-1407.
- [22] 凡慧, 王继辉, 范萍, 等. 滋阴清热药对狼疮鼠肾组织自噬基因 atg16L1 和细胞焦亡炎症因子的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2017, 31(6):602-606.
- [23] 胡小倩, 范萍, 程喜平. 滋阴清热方对狼疮鼠早期脑组织 IL-1 β 和 C5a 的影响[J]. 中医学报, 2019, 34(3):540-544.
- [24] 石尉宏, 劳贝妮, 张娴娴, 等. 清热除痹方对大鼠痛性关节炎 NALP3 炎性体信号通路的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(4):461-467.
- [25] 张晓熙, 邢梦雨, 赵鑫钰, 等. 基于 NLRP3 炎性体轴和 NF- κ B 信号通路探讨加味三妙丸防治痛性关节炎的作用及机制[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(10):1130-1137.
- [26] 卢翠娜, 谢丽琴, 李丽霞, 等. 火针对急性痛性关节炎大鼠 NALP3、IL-1 β 表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(3):81-86.
- [27] 李晓宁, 李庆琳, 付豪, 等. 夹脊电针对急性脊髓损伤模型大鼠 NLRP3 炎症小体活化的实验研究[J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(2):52-56.
- [28] 姜婧. 基于“通督启神”法探讨不同针刺干预对 AD 模型动物的作用差异与机制[D]. 北京中医药大学, 2016.
- [29] 何玲玲. 加味不忘散对 AD 模型大鼠 NLRP3 炎症小体及相关炎性因子表达的影响[D]. 山西医科大学, 2019.
- [30] 杜焯湘, 罗敏, 冯敏, 等. 甘草素通过抗炎发挥对阿尔茨海默病的保护作用[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(4):327-333.
- [31] 张晓娜. 托里消毒散对糖尿病创面愈合的作用及机制研究[D]. 天津:天津医科大学, 2016.
- [32] 李海鸥, 张红利, 贾春新, 等. 参芍口服液对糖尿病肾病大鼠肾脏 NLRP3 炎症复合体相关蛋白表达的影响[J]. 山东医药, 2016, 56(30):34-37.
- [33] 朱四民, 王会芳, 林凤平, 等. 葛根提取物通过调控 NOD 样受体蛋白 3/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 通路减轻糖尿病大鼠肾损伤的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(11):852-857.
- [34] 吴薇, 刘不悔, 万毅刚, 等. 雷公藤甲素抑制 NLRP3 炎症小体活化改善高糖诱导的足细胞上皮-间充质转化[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(24):5457-5464.
- [35] 贾新菊, 康岩, 杨爱格, 等. 黄芪甲苷抑制 NLRP3/IL-1 β 轴改善糖尿病小鼠血管炎性病变[J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(2):66-70.
- [36] 李海霞. 自拟调肺饮对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者 NLRP3 mRNA/NLRP3/IL-1 β 细胞焦亡通路的影响[J]. 环球中医药, 2019, 12(8):1268-1271.
- [37] 张涵, 索绪斌, 张云凌, 等. 清热止咳方对肺炎支原体感染 BALB/c 小鼠 NLRP3 炎性体 mRNA 表达的影响[J]. 江西中医药大学学报, 2018, 30(4):82-85.
- [38] 张涵, 索绪斌, 张云凌, 等. 芩苈清肺浓缩丸对肺炎支原体感染 BALB/c 小鼠 NLRP3 炎性体的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(10):943-946.
- [39] 杨璐. 清燥救肺汤及其拆方对肺炎支原体感染小鼠 NLRP3 炎性小体相关因子调控[D]. 吉林:辽宁中医药大学, 2019.
- [40] 张发君. 益气解表法对“肺气虚外感”大鼠肺组织 β -防御素-2、Caspase1 的影响及其与细胞焦亡的相关性研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2018.
- [41] 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.
- [42] 严士海, 王晗, 李婕, 等. 参芪通脉颗粒对慢性心衰大鼠模型心肌细胞焦亡及相关因子的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(2):168-170.
- [43] 陈宁, 贾连群, 宋因, 等. 化痰祛痰方对动脉粥样硬化家兔肝脏脂质沉积的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(20):1755-1759.
- [44] 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.
- [45] 闵冬雨, 李红岩, 关乐, 等. 脑心清对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的保护机制[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(2):215-222.
- [46] 刘昱麟, 马贤德, 宋采秋, 等. 眼针对 CIRI 大鼠抗焦亡作用的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(24):2964-2970.
- [47] 许秀洪, 周国平, 董苗苗, 等. 电针对脑缺血再灌注损伤大鼠海马区细胞焦亡相关蛋白酶 Caspase-1 的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(2):446-451.
- [48] WANG F J, LIU W, NING J F, et al. Simvastatin suppresses proliferation and migration in non-small cell lung cancer via pyroptosis[J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(4):406-417.
- [49] DUPAUL-CHICOINE J, ARABZADEH A, DAGENAIS M, et al. The Nlrp3 inflammasome suppresses colorectal cancer metastatic growth in the liver by promoting natural killer cell tumoricidal activity[J]. Immunity, 2015, 43(4):751-763.
- [50] HAGE C, HOVES S, STRAUSS L, et al. Sorafenib induces pyroptosis in macrophages and triggers NK cell-mediated cytotoxicity against hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2019, 70(4):1280-1297.

收稿日期:2022-04-26

*基金项目:甘肃省自然科学基金(21JR11RA205);2022年陇原青年创新创业人才(个人)项目;2022年甘肃省名中医田旭东传承工作室建设项目;甘肃省青年科技基金计划(18JR3RA072);敦煌医学与转化教育部重点实验室2018年度开放课题(DHYX18-18)。

作者简介:李彦龙(1985—),男,硕士学位,副主任医师。研究方向:消化系统疾病的临床和实验研究。

△通讯作者:李斌儒(1967—),男,副主任医师。研究方向:中老年医学保健。