

· 综述 ·

细胞焦亡与溃疡性结肠炎及中医药调控的研究进展

吴娜¹, 毛祥坤², 于男², 李华山^{3*}

(1. 江西中医药大学附属医院, 南昌 330006; 2. 南昌市洪都中医院, 南昌 330006;
3. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

[摘要] 细胞焦亡是不同于细胞坏死、凋亡、自噬的细胞程序性死亡的一种新形式,表现为细胞不断肿胀直至胞膜破裂,导致细胞内容物的释放进而激活强烈的炎症反应。细胞焦亡信号通路分为依赖于半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)的经典途径和依赖于半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-4,5,11(Caspase-4,5,11)的非经典途径,其中经典途径中Caspase-1的激活依赖于炎性小体发挥作用,非经典途径则是直接激活Caspase-4,5,11,最终导致gasdermin D(GSDMD)蛋白裂解,诱导膜孔隙的形成,白细胞介素-1 β (IL-1 β),IL-18成熟及释放,细胞膜破裂而发生焦亡。溃疡性结肠炎是一种消化系统常见的疑难病,具有病程长、易复发、难治愈等特点。目前其发病机制尚未完全清楚,但近年研究发现细胞焦亡对溃疡性结肠炎的发生发展有重要作用。中医药防治该病由来已久,临床疗效显著,研究发现中药防治该病的作用机制与炎症小体、焦亡产物IL-1 β ,IL-18等关系密切,中医药调控溃疡性结肠的分子机制与细胞焦亡存在一定相关性。故本文就细胞焦亡与溃疡性结肠炎之间关系及中医药的调控作用进行综述。

[关键词] 细胞焦亡;溃疡性结肠炎;Nod样受体蛋白3(NLRP3);中医药

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)15-0200-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201501

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200507.1748.009.html>

[网络出版日期] 2020-5-8 10:06

Advances in Research of Cell Pyroptosis, Ulcerative Colitis and Regulation with Traditional Chinese Medicine

WU Na¹, MAO Xiang-kun², YU Nan², LI Hua-shan^{3*}

(1. *Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Nanchang 330006, China*; 2. *Nanchang Hongdu Hospital of TCM, Nanchang 330006, China*;
3. *Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China*)

[Abstract] Pyroptosis, which is different from cell necrosis, apoptosis and autophagy, is a new type of programmed cell death. It is characterized by the swelling of cells until the cell membrane rupture, resulting in the release of cell contents and the activation of a strong inflammatory response. Pyroptosis signaling pathway is divided into the classical pathway dependent on Caspase-1 and the non-classical pathway dependent on Caspase-4, 5 and 11. In classical pathway, activation Caspase-1 depends on inflammasome, whereas in non-classical pathway, Caspase-4, 5, and 11 are activated directly. All of these result in the cleavage of gasdermin D (GSDMD) protein, the formation of membrane pores, the maturation and release of interleukin-1 β (IL-1 β) and IL-18, and the rupture of the cell membrane, and then leads to pyroptosis. Ulcerative colitis (UC) is a common disease of the digestive system. The UC course is long, easy to relapse, and difficult to cure. The pathogenesis

[收稿日期] 20191123(002)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81673988);江西省卫生健康委科技计划项目(20203425)

[第一作者] 吴娜,博士,主治医师,讲师,从事中医药防治消化系统疾病研究,E-mail:61593197@qq.com

[通信作者] *李华山,博士,教授,博士生导师,主任医师,从事中医药防治肛肠疾病研究,E-mail:lihuashan@263.net

of UC is not completely clear. In recent years, it has been found that pyroptosis plays an important role in the development of UC. Traditional Chinese medicine(TCM) has a long history of preventing and treating UC, with significant clinical effects. It is found that the mechanism of TCM in the prevention and treatment of UC is closely correlated with inflammasome, IL-1 β and IL-18. The mechanism of TCM in preventing and treating UC is correlated with cell pyroptosis. Therefore, this paper reviews the relationship between cell pyroptosis and UC and the regulatory effect of TCM.

[Key words] pyroptosis; ulcerative colitis; Nod-like receptor protein 3(NLRP3); traditional Chinese medicine

溃疡性结肠炎(UC)是一种病因尚不十分清楚的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病,病变局限于大肠黏膜及黏膜下层。病变多位于乙状结肠和直肠,也可延伸至降结肠,甚至整个结肠。临床上常表现为腹痛、腹泻、便脓血等,病程长,反复发作,难治愈。现已知约有20%慢性UC患者有通过炎症-增生-发展成结直肠癌的风险^[1-2]。目前,UC发病率在我国呈持续上升趋势,其发病机制尚未完全清楚,治疗效果亦不理想。细胞焦亡是一种新发现的程序性细胞死亡方式,在组织稳态和免疫反应中起关键作用。细胞焦亡可导致细胞肿胀、质膜溶解、染色质破碎及细胞内促炎物质的释放,与UC发生发展关系密切^[3-4]。现综述如下。

1 细胞焦亡

细胞焦亡是一种依赖于半胱氨酸依赖性天冬氨酸蛋白酶家族(Caspase)调控的促炎形式的细胞死亡,正常的细胞焦亡可保护组织器官免受微生物感染及内源性损害,而过度的激活则会导致病理性炎症的产生^[5]。细胞焦亡最早被发现在1992年弗氏志贺氏菌感染巨噬细胞后发生的裂解反应中,由于最初对程序性细胞死亡的认识仅局限于细胞凋亡,因此误将其归类为细胞凋亡^[6]。2001年,COOKSON等^[7]首次提出了焦亡的概念,将其定义为沙门氏菌感染巨噬细胞的Caspase-1依赖性非凋亡细胞死亡。焦亡与凋亡细胞形态学上具有相似性,两者均表现为DNA断裂、核凝聚、末端标记法(TUNEL)染色阳性等,但两者有本质上的区别。凋亡中细胞膜保持完整,不会产生炎症反应。而焦亡细胞膜上有孔洞、细胞发生肿胀、胞内可释放白细胞介素-1 β (IL-1 β),IL-18等炎性物质^[8]。

2 细胞焦亡的分子机制

Caspases家族是一种高度保守的天冬氨酸特异性半胱氨酸家族,目前在哺乳动物中已发现15个Caspase成员,其大致可分为与炎性相关的Caspase成员(Caspase-1, Caspase-4, Caspase-5, Caspase-11)

及与凋亡相关的Caspase成员(Caspase-2, Caspase-3, Caspase-6, Caspase-7, Caspase-8, Caspase-9, Caspase-10)^[9]。细胞焦亡和凋亡的启动依赖于特定的Caspases来诱导各自的程序性细胞死亡途径。其中炎性Caspases与凋亡Caspases不同,主要用来诱导细胞焦亡途径^[3-4]。细胞焦亡信号通路分为Caspase-1依赖性途径和依赖Caspase-4, Caspase-5, Caspase-11的非经典途径。这2种途径在接受刺激、信号转导等方面存在显著差异^[10]。

2.1 细胞焦亡经典途径 Caspase-1依赖性途径又称经典的细胞焦亡途径,Caspase-1在整个过程中起重要作用。Caspase-1是以无活性的酶原形式(pro-Caspase-1)存在于细胞质中,其激活依赖于经典型炎性小体发挥作用。当细胞膜上模式识别受体识别病原相关分子模式(PAMPs)或损伤相关的分子模式(DAMPs),包括黑色素瘤缺乏因子2,NOD样受体蛋白家族成员(NLRs)等在内的经典型炎性小体激活。这些炎症小体的N-末端氨基酸蛋白酶募集结构域(CARD)或热蛋白结构域(PYD)将募集pro-Caspase-1,pro-Caspase-1被募集后发生自体水解产生二聚体,二聚体进一步形成四聚体,最终成为具有活性Caspase-1^[11-12]。活化的Caspase-1不仅可将无活性的IL-1 β 前体(pro-IL-1 β)及IL-18前体(pro-IL-18)转变成成熟的IL-1 β ,IL-18,还可将消皮素D(GSDMD)切割成两端:N-末端域(GSDMD-NT)和C-末端域(GSDMD-CT),导致细胞膜上形成有活性的孔隙,使得水分子等物质进入细胞内而引起细胞的肿胀及裂解,最终导致细胞发生焦亡^[13-14]。

2.2 细胞焦亡非经典途径 非经典细胞焦亡途径不依赖于经典型炎性小体,当脂多糖(LPS)刺激细胞后,直接激活Caspase-4, Caspase-5, Caspase-11。之后GSDMD蛋白裂解,诱导膜孔隙的形成,IL-1 β 成熟和释放,细胞膜破裂,并最终导致细胞焦亡^[15]。

2.3 GSDMD蛋白 最近的研究表明,GSDMD蛋白不仅是细胞焦亡中的执行者,亦是焦亡过程中的

关键蛋白^[3]。GSDMD蛋白属于GSDM蛋白家族,该家族是一类具有Gasdermin结构域的蛋白家族。早在21世纪初,该家族就被报道为候选基因,可在小鼠中引起多种脱发样皮肤突变。该家族约有45%的序列同源性,目前在人类中有GSDMA, GSDMB, GSDMC, GSDMD, GSDME(即DFNA5)和PJVK(即DFNB59)6个蛋白,小鼠中为3个GSDMAs(GSDMA 1~3)和4个GSDMCs(GSDMC 1~4)。其中GSDME和PJVK在大脑、心脏、肾脏及内耳中表达,其余GSDMs主要在上皮组织中表达^[16-17]。GSDMD蛋白由487个氨基酸构成,全长53 kDa,活化的Caspase-1和Caspase-11能够在Asp276位点上切割GSDMD成31kDa的N端和22 kDa的C两端,其中GSDMD-NT为主要的功能结构域,参与细胞焦亡,而GSDMD-CT则具有自体抑制功能^[18-19]。当GSDMD被切割后,GSDMD-NT可能通过Caspase移除GSDMD-CT的抑制性结构域而从单体变成寡聚物转移至细胞膜,在细胞膜上,GSDMD-NT与膜上的磷脂酰肌醇、磷脂酸和磷脂酰丝氨酸连接而发生低聚化,产生气孔。这些孔的直径一般在10~14 nm,而IL-18的直径为4.5 nm,很容易通过这些孔隙而促进炎症因子的释放、细胞肿胀膜破裂,最终导致细胞的焦亡^[14,19]。

3 细胞焦亡与UC

炎症反应贯穿于整个UC的发生发展,炎症反应可导致肠黏膜的损伤,若得不到有效的控制,长期反复的炎症将可引发结肠癌的产生。越来越多研究表明,UC中的NLRs在形成炎性小体的信号复合物中发挥作用,而这些复合物裂解并作用于pro-IL-1 β , pro-IL-18,形成IL-1 β 及IL-18,最终诱导细胞焦亡。由此可知,细胞焦亡与UC疾病的发生发展密切相关^[20]。

3.1 炎性小体与UC PAMPs和DAMPs是机体免疫的第一道宿主防御,主要由Toll样受体和核苷酸结合结构域和富含亮氨酸重复序列的受体(NLR)识别,NLRs在先天免疫反应和肠道组织修复中起着关键作用^[21]。

NLR蛋白家族中含Pyrin结构域的蛋白亚家族称为NLRP,NLRP3是该家族中最具特征的亚型之一,亦是研究最多的一个蛋白。NLRP3的多蛋白复合物,称为NLRP3炎性小体,其由3部分组成:NLRP3蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)及pro-Caspase-1蛋白^[22]。当宿主受到外源性或内源性损伤时,NLRP3激活,ASC和Caspase-1被募集。激活

的NLRP3与ASC相互作用,pro-Caspase-1通过CARD与ASC结合组装成一个大的胞质复合体,继而激活Caspase-1。活化的Caspase-1将pro-IL-1 β 和pro-IL-18切割成具有生物活性的IL-1 β 和IL-18。这些细胞因子通过促进促炎细胞因子、趋化因子和生长因子的产生而诱发炎症、招募及激活其他免疫细胞^[23]。NLRP3炎性小体与包括UC在内的多种炎症、自身免疫性疾病相关。BAUER等^[24]分别对葡聚糖硫酸钠(DSS)和2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的UC模型进行比较研究,结果发现NLRP3缺乏的小鼠结肠炎症更轻。LIU等^[25]发现与野生型小鼠相比,炎症因子IL-10缺乏的小鼠在UC发生前,NLRP3和ASC蛋白水平显著升高。同时在IL-10缺乏小鼠中使用特异性NLRP3炎性小体抑制剂,发现该抑制剂不仅可减轻小鼠结肠炎症,还可预防、延迟疾病的发生。一项研究调查了健康受试者和UC患者血液样本中的NLRP3基因SNP多态性,研究发现NLRP3基因rs10754558位点的多态性与UC显著相关。另一项NLRP3基因SNP多态性调查发现,与正常人相比,UC患者也发现rs10754558和rs10925019位点多态性与UC的易感性高度相关,提示NLRP3基因突变在UC发病中起重要作用^[26]。RANSON等^[27]通过对UC患者结肠中NLRP3, IL-1 β , CASP1, ASC mRNA进行检测发现,在UC患者NLRP3, IL-1 β , CASP1, ASC mRNA明显增加,且在UC活动期,NLRP3, IL-1 β , CASP1, ASC mRNA表达增加更为明显。以上这些结果提示,NLRP3炎性小体的异常激活与UC的发病过程关系密切,对NLRP3炎性小体的抑制可能是防治UC的一个关键。

NLRP1炎性小体由NLRP1,衔接蛋白ASC及效应蛋白Caspase-1前体蛋白组成的复合蛋白,其是第一个在体外被鉴定出的炎性小体,但其在体内尚未被充分鉴定。NLRP1在人体内由胞壁酰二肽激活,在啮齿动物则是由炭疽芽孢杆菌致死毒素及体内弓形虫激活^[28-29]。目前NLRP1在UC中的作用报道较少,WILLIAMS等^[30]分别用DSS及氧化偶氮甲烷/DSS诱导NLRP1B缺陷型小鼠,来制造UC及炎症相关的肠癌模型。结果发现,与野生型小鼠相比,NLRP1B缺陷小鼠UC及癌症的发病率、炎症反应显著增加,而其作用机制是降低了IL-1 β , IL-18表达水平。TYE等^[31]发现在DSS诱导的小鼠结肠炎中,NLRP1炎性小体是通过减少肠道中的产丁酸菌梭菌目丰度,以增加炎症因子的水平,从而加剧小

鼠的结肠炎。而补充丁酸可抑制 NLRP1 介导的炎症恶化。同时,与健康对照组相比,UC 患者乙状结肠和直肠炎症区域的中 NLRP1 表达和 γ -干扰素 (IFN- γ) 水平增加,梭菌目丰度降低,梭菌目丰度与 NLRP1, IL-18 或 IFN- γ 的表达呈负相关。TYE 等^[31]指出这项结果与 Williams 结果存在差异的原因可能是与使用的小鼠品系遗传有关。由此可知, NLRP1 炎症小体与 UC 发病相关,但 NLRP1 炎症小体如何参与 UC 的发病机制仍不清楚,仍需更多研究加以验证。

3.2 IL-1 β , IL-18 与 UC IL-1 β 和 IL-18 均为促炎因子,属于 IL-1 家族,在免疫和炎症反应中具有重要作用。其中 IL-1 β 由单核细胞、巨噬细胞产生,而 IL-18 则由巨噬细胞、树突细胞及上皮细胞分泌。正常情况下,体内 IL-1 β 含量极低。当组织受到感染或损伤时,宿主细胞对微生物的模式识别诱导了 31 kDa 无活性的 pro-IL-1 β 转录。通过 NACHT 区域的相互作用,炎症小体装配完成, Caspase-1 激活。Pro-IL-1 β 经过 Caspase-1 的剪切,转变为 17 kDa 成熟的细胞因子,最后分泌到细胞外与相应受体结合,促进白细胞募集、释放更多的炎症介质,产生级联效应,发挥炎症作用^[32]。RACHMILEWITZ 等^[33]发现在 UC 活动期结肠组织中 IL-1 β 含量升高 3 倍。张海峰等^[34]收集 42 例活动期 UC 患者,用免疫组化法检测患者结肠组织中 IL-1 β 的表达情况,同时以 20 名健康志愿者为正常对照组进行分析,发现在正常组织中, IL-1 β 多为阴性表达, UC 患者结肠组织中 IL-1 β 表达多为中-强阳性表达,且染色评分明显升高,随着病情的加重, IL-1 β 表达升高。吴娜等^[35]对 UC 静息期、UC 发病期及正常人血清中 IL-1 β , IL-33 等含量进行检测,发现在 UC 患者血清中 IL-1 β 含量明显高于正常人,而发病期患者血清中 IL-1 β 含量亦明显高于静息期,差异具有统计学意义。且血清 IL-1 β , IL-33 等水平与 Mayo 评分均呈正相关,推测血清 IL-1 β , IL-33 等可作为 UC 发病期的判断因素。

IL-18 是在 1989 年发现的, OKAMURA 等^[36]从 LPS 致休克的小鼠肝脏中提取出的一种由单核细胞产生的可诱导 IFN- γ 的多肽。与 IL-1 β 相似, IL-18 需要通过炎症小体, Caspase-1 的剪切而生成具有生物学活性的细胞因子。IL-18 作为一种促炎性介质,研究发现其可损害肠道黏膜屏障,诱发炎症及肠上皮的损伤,与 UC 发生发展关系密切^[37]。NOWARSKI 等^[38]发现,敲除 IL-18 或其受体,小鼠

结肠炎症及黏膜损伤情况减轻,而敲除 IL-18 抑制因子则导致严重的结肠炎症。IMPELLIZZERI 等^[39]研究发现,敲除 IL-1 β , IL-18 基因或两个基因均敲出的小鼠,其发生 UC 的概率明显低于野生型小鼠,其双基因敲出小鼠其发生 UC 概率更低,推测双敲除 IL-1 β , IL-18 可增加对肠道炎症的保护作用。

4 中医药干预与细胞焦亡

中医古籍中并未出现 UC 这一病名,但根据其临床表现,常将其归属于“泄泻”“久痢”“肠癖”“休息痢”等疾病范畴,认为其发病与“湿热”“热毒”“痰浊”“血瘀”等相关,病理性质为本虚标实^[40-42]。细胞焦亡伴随着大量促炎因子的释放,诱导级联放大的炎症反应。炎症介质在中医里属“毒邪”范畴, NLRP3, IL-1 β , IL-18 参与 UC 疾病的发生发展,细胞焦亡中的这些炎症因子是 UC 病因“湿热”“热毒”“痰浊”等的微观体现^[43-44]。

中药复方溃结康由痛泻要方化裁而来,观察其对 DSS 小鼠急性期、缓解期的作用发现,其可调控 NLRP3 炎症小体 (NLRP3, ASC, Caspase-1) 基因表达及下游炎症因子 (IL-18) 的释放抑制炎症反应,促进缓解期时结肠黏膜修复^[45]。曾于恒等^[46]将低、中、高剂量白芍七物颗粒作用 TNBS/乙醇大鼠,发现白芍七物颗粒可降低 NLRP3, ASC, Caspase-1, IL-1 β 及 IL-18 的 mRNA 表达量及血清中 IL-1 β , IL-18 表达量。杨镛等^[47]发现溃疡宁可通过抑制结肠黏膜组织还原型辅酶 II 氧化酶/活性氧簇/NLRP3 (NOXs/ROS/NLRP3) 炎症小体信号通路的表达来降低 IL-1 β , 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 促炎因子表达,从而减轻 UC 大鼠炎症反应。沈佳雯^[48]通过体内体外实验发现白术黄芪汤可降低 DSS 小鼠结肠组织中 NLRP3, ASC, Caspase-1 和 IL-1 β 的 mRNA 及蛋白表达水平。周桃梅等^[49]将 100 名 UC 患者随机分为治疗组 (参苓白术散联合美沙拉嗪) 及对照组 (美沙拉嗪),发现治疗组治疗 UC 疗效较对照组效果好,治疗组降低肠黏膜中 NLRP3, ASC, Caspase-1 mRNA 表达水平及血清中 IL-1 β , IL-18 水平较对照组更显著。张嘉骏等^[50]发现参苓白术散治疗 DSS 诱导的 UC 小鼠作用机制与调节 NLRP3, NLRP6 蛋白及 IL-1 β , IL-18 等炎症因子相关。覃景春等^[51]发现溃结灵可降低 TNBS/乙醇大鼠结肠组织中 NLRP3, Caspase-1, ASC mRNA 表达,下调肠黏膜中 IL-18, IL-33 的含量。罗书^[52]发现在 UC 急性期,补中益气汤可下调肠黏膜 NLRP3 炎症小体 (NLRP3, ASC, Caspase-1) 表达,抑制 IL-1 β , IL-18, IL-33 表

达,从而预防急性UC;在缓解期,补中益气汤通过上调NLRP3炎症体各组分从而防止慢性UC的发生发展。中药单体方面,姜黄素能明显抑制DSS诱导的小鼠NLRP3炎症小体的激活,降低IL-1 β ,IL-6等炎症细胞因子的表达,减轻DSS诱导的小鼠结肠炎症状^[53]。芍药苷可改善UC小鼠病理症状,抑制肠系膜和结肠组织中巨噬细胞的浸润,抑制结肠巨噬细胞中NLRP3蛋白及IL-1 β 细胞因子的释放^[54]。汉黄芩苷对DSS诱导的UC小鼠治疗作用与其剂量呈正相关,其作用机制为抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)和NLRP3炎症小体的激活,降低血清和结肠中TNF- α ,IL-1 β 的含量^[55]。

5 结语

综上所述,焦亡是不同于凋亡、自噬的细胞程序性死亡的一种新形式,发生于单核细胞、巨噬细胞和上皮细胞。其依赖于Caspase-1的经典路径和依赖Caspase-4,Caspase-5,Caspase-11的非经典途径的激活所引起的炎症级联放大反应,最终导致细胞死亡并释放大量炎症因子,GSDMD是其执行蛋白^[56]。UC作为一种慢性、反复发作的肠道炎症性疾病,因其治疗难度大、反复发作、缠绵难愈、被公认为是结肠癌的癌前病变,已被世界卫生组织(WHO)列为现代社会最难治疗的疾病之一。大量研究表明UC的发生发展与细胞焦亡存在着一定的相关性。NLRP3炎症小体在UC中作用研究最为广泛,NLRP3炎症小体可通过激活下游pro-Caspase-1并使其剪切成具有生物活性的Caspase-1,活化的Caspase-1作用于pro-IL-1 β 及pro-IL-18,最终形成成熟的IL-1 β ,IL-18从而引发肠道炎症。同时,活化Caspase-1将GSDMD切割,GSDMD-N端发生低聚化,导致气孔的产生,使细胞内容物漏出、水分子入侵,最终导致细胞焦亡。研究表明中医药防治UC临床疗效确切,能有效抑制NLRP3炎症小体的激活、降低焦亡产物IL-1 β ,IL-18,因此有理由相信中医药防治UC的作用机制与细胞焦亡相关。但目前这方面文献报道相对较少,尤其缺乏中医药对焦亡过程中关键蛋白——GSDMD蛋白影响的相关报道,故仍待今后开展更深入的研究以揭示其具体机制。

[参考文献]

- [1] CHEN X L, WEN Y, WU Z C, et al. Development of a traditional Chinese medicine syndrome-specific scale for ulcerative colitis: the large intestine dampness-heat

syndrome questionnaire [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, doi: 10. 1155/2018/4039019.

- [2] BOPANNA S, ANANTHAKRISHNAN A N, KEDIA S, et al. Risk of colorectal cancer in Asian patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(4): 269-276.
- [3] VANDE WALLE L, LAMKANFI M. Pyroptosis [J]. Curr Biol, 2016, 26(13): 568-572.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] ZYCHLINSKY A, PREVOST M C, SANSONETTI P J. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages [J]. Nature, 1992, 358(6382): 167-169.
- [7] COOKSON B T, BRENNAN M A. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. Trends Microbiol, 2001, 9(3): 113-114.
- [8] 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.
- [9] SIEGEL R M. Caspases at the crossroads of immune-cell life and death [J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(4): 308-317.
- [10] 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.
- [11] 邬皓晨, 陈勇军, 徐易尘, 等. Caspase-1在炎症及程序性细胞死亡过程中的作用 [J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(2): 182-189.
- [12] 黑鑫鑫, 刘涛. 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.
- [13] 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.
- [14] FANG Y, TIAN S, PAN Y, et al. Pyroptosis: a new frontier in cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 121: 109595.
- [15] WANG Y Y, LIU X L, ZHAO R. Induction of

- pyroptosis and its implications in cancer management [J]. *Front Oncol*, 2019, doi: 10.3389/fonc.2019.00971.
- [16] BROZ P, PELEGRIN P, SHAO F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, doi: 10.1038/s41577-019-0228-2.
- [17] 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.
- [18] 李楚翎, 邵晨烨, 刘红兵, 等. 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.
- [19] 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.
- [20] DAVIS E M, KAUFMANN Y, GOYNE H, et al. Pyroptosis of intestinal epithelial cells is crucial to the development of mucosal barrier dysfunction and intestinal inflammation [J]. *Gastroenterology*, 2017, doi:10.1016/s0016-5085(17)33282-1.
- [21] 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, doi: 10.3389/fimmu.2018.01039.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] BAUER C, DUEWELL P, LEHR H A, et al. Protective and aggravating effects of Nlrp3 inflammasome activation in IBD models: influence of genetic and environmental factors [J]. *Dig Dis*, 2012, 30(Suppl 1): 82-90.
- [25] 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.
- [26] SHAO B Z, WANG S L, PAN P, et al. Targeting NLRP3 inflammasome in inflammatory bowel disease: putting out the fire of inflammation [J]. *Inflammation*, 2019, 42(4):1147-1159.
- [27] 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.
- [28] FAUSTIN B, LARTIGUE L, BRUEY J M, et al. Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation [J]. *Mol Cell*, 2007, 25(5):713-724.
- [29] CIRELLI K M, GORFU G, HASSAN M A, et al. Inflammasome sensor NLRP1 controls rat macrophage susceptibility to *Toxoplasma gondii* [J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(3):e1003927.
- [30] WILLIAMS T M, LEETH R A, ROTHSCILD D E, et al. The NLRP1 inflammasome attenuates colitis and colitis-associated tumorigenesis [J]. *J Immunol*, 2015, 194(7):3369-3380.
- [31] TYE H, YU C H, SIMMS L A, et al. NLRP1 restricts butyrate producing commensals to exacerbate inflammatory bowel disease [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):3728.
- [32] MARTINON F, TSCHOPP J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(1):10-22.
- [33] RACHMILEWITZ D, KARMEI F, SHTEINGART S, et al. Immunostimulatory oligonucleotides inhibit colonic proinflammatory cytokine production in ulcerative colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2006, 12(5):339-345.
- [34] 张海峰, 周国雄, 张彬. IL-1 β 在溃疡性结肠炎中的表达及意义 [J]. *南通大学学报:医学版*, 2016, 36(5): 417-420.
- [35] 吴娜, 李多, 高会斌, 等. ATG16L1、Gal-9、IL-1 β 、IL-33在溃疡性结肠炎静息期和发病期的表达差异及临床意义 [J]. *河北医科大学学报*, 2019, 40(9):1013-1016.
- [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 Immunity*, 1995, 63:3966-3972.
- [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, doi:10.3389/fimmu.2019.01091.
- [38] NOWARSKI R, JACKSON R, GAGLIANI N, et al. Epithelial IL-18 equilibrium controls barrier function in colitis [J]. *Cell*, 2015, 163(6):1444-1456.
- [39] IMPELLIZZERI D, SIRACUSA R, CORDARO M, et al. Therapeutic potential of dinitrobenzene sulfonic

- acid (DNBS)-induced colitis in mice by targeting IL-1 β and IL-18[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 155: 150-161.
- [40] 张声生,沈洪,郑凯,等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(8): 3585-3589.
- [41] 吴东升,曹晖,张彧,等. 中医药干预溃疡性结肠炎 Th17/Treg 平衡的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(16): 213-219.
- [42] 张亚利,郭倩,郑烈,等. 健脾清肠方治疗脾虚湿热型激素依赖溃疡性结肠炎患者的临床疗效[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(10): 69-73.
- [43] 于宁,贾连群,宋囡,等. 基于“瘀毒”病机探讨细胞焦亡与动脉粥样硬化的关系[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(9): 2186-2188.
- [44] 钟宇,郑学宝,叶华,等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎大鼠的疗效及免疫机制的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(12): 15-21.
- [45] 祁燕,袁志伟,万春平,等. 溃结康对溃疡性结肠炎小鼠 NLRP3 炎性体基因表达及下游炎症因子影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 33(6): 120-124.
- [46] 曾于恒,杨芳,何永恒. 白芍七物颗粒对 NLRP3 炎症体介导溃疡性结肠炎调控研究[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(4): 782-785.
- [47] 杨镛,蔡枫,李鹏,等. 溃疡宁抑制 NOXs-ROS-NLRP3 炎症小体信号通路影响溃疡性结肠炎大鼠炎症的实验研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(18): 2230-2233.
- [48] 沈佳雯. 白术黄芪汤通过抑制 NLRP3 炎症小体治疗 DSS 诱导的小鼠溃疡性结肠炎[D]. 成都:西南交通大学, 2018.
- [49] 周桃梅,杨上文,汪剑波. 参苓白术散联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效及对 NLRP3 炎症小体的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(3): 319-324.
- [50] 张嘉骏,施家希,黄娟,等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎小鼠 NLRP3, NLRP6 蛋白及相关炎症因子表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(4): 36-41.
- [51] 覃景春,钱彩云,揭凤鸣,等. 溃结灵对溃疡性结肠炎大鼠肠道 NLRP3 炎性体的调控研究[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(4): 90-94.
- [52] 罗书. 补中益气汤预防给药对 UC 小鼠 NLRP3 炎性体调控研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2016.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] 王丽雅,朱晓芳. 细胞焦亡与银屑病的研究进展[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2020, 34(2): 1-4.

[责任编辑 周冰冰]