

● 文献研究与综述 ●

中药干预细胞焦亡防治妇科病的研究进展*

陈颖庆¹, 邓阿黎^{1,2,△}, 姜惠中², 熊梦欣², 王莹¹, 郭高帅¹

(1. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430061; 2. 湖北中医药大学附属湖北省中医院, 湖北 武汉 430074)

摘要: 细胞焦亡 (Pyroptosis) 是一种新型 Gasdermin (GSDM) 家族蛋白依赖性程序性死亡方式, 与炎症反应密切相关, 参与多种疾病发生, 在机体免疫应答中起重要作用。研究发现细胞焦亡与妇科病如盆腔炎症性疾病、复发性流产、子宫内膜异位症、早发性卵巢功能不全以及卵巢癌有密切联系。细胞焦亡相对于女性生殖系统疾病是一把双刃剑, 一方面可以释放细胞内容物来放大炎症, 增加细菌对抗生素耐药性; 另一方面可以抑制异位子宫内膜细胞、卵巢癌细胞生长, 增强化疗药物的敏感性, 增强治疗效果。近年来, 中医药通过调节细胞焦亡治疗妇科病的研究逐渐增多, 疗效显著。因此该文总结了细胞焦亡与妇科病发生发展的关系, 并归纳中药活性成分和中药复方干预细胞焦亡治疗妇科相关疾病的研究, 为探索妇科病发病机制及中医药治疗提供新思路。

关键词: 细胞焦亡; 盆腔炎; 复发性流产; 子宫内膜异位症; 早发性卵巢功能不全; 卵巢癌; 中医药

中图分类号: R 271 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2024) 12-0214-07

The research progress of traditional Chinese medicine interfering with cellular pyroptosis to prevent gynecological diseases/CHEN Yingqing¹, DENG Ali^{1,2}, JIANG Huizhong², et al// (1. Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei 430061, China; 2. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei 430074, China)

Abstract: Pyroptosis is a novel Gasdermin (GSDM) family protein-dependent programmed death mode, which is closely related to inflammatory response, involved in many diseases, and plays an important role in the body's immune response. Pyroptosis has been found to be strongly associated with gynecological diseases such as pelvic inflammatory disease, recurrent spontaneous abortion, endometriosis, premature ovarian insufficiency, and ovarian cancer. Pyroptosis is a double-edged sword compared to female reproductive system diseases. On the one hand, it can release cell contents to amplify inflammation and increase antibiotic resistance; on the other hand, it can inhibit the growth of ectopic endometrial cells and ovarian cancer cells, enhance the sensitivity of chemotherapy drugs, and enhance the therapeutic effect. In recent years, the research of traditional Chinese medicine (TCM) in treating gynecological diseases by regulating pyroptosis has been gradually increasing with remarkable efficacy. Therefore, the review summarizes the relationship between pyroptosis and the development of gynecological diseases, and summarizes the research on the intervention of active ingredients of TCM and TCM compound in the treatment of gynecological related diseases, in order to provide a new way of thinking for exploring the pathogenesis of gynecological diseases and the treatment of TCM.

Keywords: Pyroptosis; Pelvic inflammatory disease; Recurrent recurrent spontaneous abortion; Endometriosis; Premature ovarian insufficiency; Ovarian cancer

盆腔炎症性疾病 (Pelvic inflammation disease, PID)、复发性流产 (Recurrent spontaneous abortion, RSA)、子宫内膜异位症 (Endometriosis, EM)、早发性卵巢功能不全 (Premature ovarian insufficiency, POI)、卵巢癌 (Ovarian cancer, OC) 等妇科病均好发于生育期女性, 严重者可影响生育能力, 对有生育要求的患者构成极大的困扰^[1-2]。上述妇科病的发病机制均与炎症性病理改变相关, 各疾病之间可相互影响。PID 主要为病原微生物诱导盆腔腹膜、输卵管、内生殖器炎症因子的释放; RSA 主要是母胎界面的免疫耐受失衡导致的炎症反应; EM 是子宫内膜组织刺激腹膜环境发生局部炎症反应; POI 为卵巢细胞衰老引起的炎症; OC 表现为肿瘤免疫微环境的炎症状态^[3-7]。近年来, 细胞焦亡作为一种新型的促炎性细胞死亡模式, 是机体感知病原体感染和内源性损伤而产生的免疫防御反应, 其与上述妇科病的相关机制研究和药物研究取得了较大的进展^[8]。因此, 靶向调节细胞焦亡是减轻妇科相关疾病炎症反应和改善相关病理改变的一种新的潜在治疗策略。根据临床特征, RSA、POI 可分别归属于中医学滑胎、闭经范畴; PID、EM 和 OC 均可归属于中医学“癥瘕”范畴; 中医药治疗滑胎、闭经、癥瘕等妇科病历史悠久、疗效显著、安全性高、耐受性好。中医药调控细胞焦亡可能成为拓展上述妇科病治疗策略的重要突破点。本文通过查阅国内外文献, 阐述细胞焦亡与妇科相关疾病的关系以及总结了中医药调节细胞焦亡治疗妇科病的研究

成果, 旨在为细胞焦亡在妇科病中的作用的深入研究提供新思路, 同时为临床运用中医药防治妇科疾病提供参考。

1 细胞焦亡概念

细胞焦亡是由 Gasdermin (GSDM) 蛋白家族执行的促炎性程序性死亡方式, 其主要特征为裂解的 GSDM 诱导膜穿孔和细胞肿胀, 促进白介素 (interleukin, IL) -1 β 和 IL-18 分泌至细胞外, 产生级联炎症反应。GSDM 蛋白家族包括: GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME 和 GSDMF 六类, 目前 GSDMD 是 Gasdermin 家族成员中研究最为透彻的^[9]。

2 细胞焦亡发生机制

2.1 经典途径 经典途径是依赖半胱氨酸蛋白酶 (Caspase) -1 介导的细胞焦亡。各种细菌、病毒和内源性损伤信号刺激模式识别受体 (Pattern recognition receptors, PRRs) 与 caspase-1 前体以及凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 形成炎症小体。主要 PRRs 为核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 (Nucleotide binding oligomerization domain (NOD)-like receptors protein, NLRP) 1、NLRP3、NOD 样受体 (NLRC) 4、黑色素瘤 2 缺失蛋白 (AIM2), 目前关于 NLRP3 的研究最为广泛。激活 NLRP3 形成的炎症小体使活化的 caspase-1 切割 GSDMD 为 GSDMD-NT, GSDMD-NT 转移到细胞膜形成微孔, 触发细胞的肿胀和焦亡^[10]。活化的 caspase-1 同时激活 IL-1 β 和 IL-18 前体, 促进其向细胞外分泌, 增强机体炎症反应。

* 基金项目: 姜惠中全国名中医传承工作室 (国中医药办人教函 [2022] 245 号); 湖北省自然科学基金 (编号: 2023AFD132)。第一作者: 陈颖庆, 博士研究生在读, 研究方向: 中医药治疗妇产科疾病, E-mail: 1853118972@qq.com。△ 通讯作者: 邓阿黎, 医学博士, 博士生导师, 研究方向: 中医药治疗妇产科疾病, E-mail: 1556635835@qq.com。

2.2 非经典途径 非经典途径由 caspase-4/5/11 介导。革兰氏阴性细菌脂多糖 (LPS) 可直接激活 caspase-4/5/11, 活化的 caspase-4/5/11 剪切 GSDMD 为 GSDMD-NT 引起焦亡。Caspase-4/5/11 未直接激活炎症因子, 而是通过激活 caspase-1 促进 IL-1 β 和 IL-18 释放。

2.3 依赖 caspase-3 途径 在依赖 caspase-3 介导的细胞焦亡中, 活化的 caspase-3 促使 GSDME 裂解, 形成 N-GSDME 末端诱导细胞焦亡^[11]。caspase-3 可通过多种路径被激活, 死亡受体激活 caspase-8, 活化的 caspase-8 激活 caspase-3 诱导细胞焦亡, 病毒或化疗药物刺激导致线粒体损伤间接激活 caspase-3^[12-13]。

2.4 依赖 caspase-8 途径 在依赖 caspase-8 介导的通路中, 转化生长因子- β 活化激酶 1 (TAK1) 的抑制激活 caspase-8 对 GSDMD 的切割和细胞焦亡^[14]。代谢物 α -酮戊二酸 (α -KG) 通过 caspase-8 介导的 GSDMC 切割诱导细胞焦亡^[15]。

2.5 依赖颗粒酶途径 在颗粒酶直接介导的细胞焦亡中, 淋巴细胞衍生的颗粒酶 A (Granzyme-A, GZMA) 切割 GSDMB 为 GSDMB-NT, 只有包含外显子-6 (exon 6) 的 GSDMB-NT 能促进细胞膜微孔形成, 诱导细胞焦亡^[16-17]。表达 GSDME 的 NK 细胞在识别癌细胞后释放的颗粒酶 B (Granzyme, GZMB), 可直接裂解 GSDME 或间接活化 caspase-3 激活 caspase-3/GSDME 途径诱导细胞焦亡^[12]。

3 中药干预细胞焦亡防治妇科疾病

3.1 盆腔炎症性疾病

3.1.1 子宫内膜炎 子宫内膜炎 (Chronic endometritis, CE) 主要是各种病原体感染引起, 细菌毒素刺激子宫内膜间质内大量浆细胞及淋巴细胞浸润, 引起免疫反应和局部内膜炎症。Yang 等^[18]研究表明在 CE 的发病过程, 患者子宫内膜基质细胞可分泌大量的 HMGB1, 刺激巨噬细胞中 NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD、IL-18 和 IL-1 β 的表达显著增加, 导致子宫内膜出现充血、水肿。有研究采用小鼠生殖道衣原体感染模型, 证明通过激活 NLRP3/Caspase-1 驱动巨噬细胞焦亡引起的 CE 是导致不孕症关键因素^[19]。进一步研究发现沙眼衣原体 (Chlamydia trachomatis, CT) 感染后可引起宿主细胞发生由 GSDMD 介导的细胞焦亡, 抑制 CT 在宿主细胞生长^[20-21]。体外实验采用脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 刺激牛原代子宫内膜上皮细胞、间质细胞及外周血单核细胞, 均显示有大量 IL-1 β , 以间质成纤维细胞反应最显著, 且分别用 NLRP3 受体抑制剂和 caspase-4 特异性小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 均能阻断子宫内膜细胞 IL-1 β 的产生^[22]。上述均提示细胞焦亡在 CE 中发挥重要作用。Li 等^[23]表明风轮菜总提取物 (The flavonoids of *C. chinense*, TFC) 可显著改善 CE 小鼠子宫内膜细胞核间隙宽大和细胞器肿胀状态、降低中性粒细胞数量、减轻子宫内膜病理损伤, 降低血清 IL-18、IL-1 β 和 TNF- α 水平及 mRNA 水平, 抑制 caspase-1、ASC、NLRP3 和 GSDMD 蛋白的表达。体外实验发现含 TFC 的血清与 TLR4 抑制剂作用相似, 都能抑制子宫内膜上皮细胞的焦亡, 降低 TLR4、IKB α 、p-IKB α 、NF- κ B、p-p65 和焦亡相关蛋白的表达, 逆转 NLRP3 激活剂引起的 NLRP3 炎性体的活化, 提示 TFC 通过抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路介导的 NLRP3 炎性体的激活和焦亡, 治疗 CE 小鼠。邵锐锋等^[24]在欧前胡素 (Imperatorin, Imp) 通过抑制 NLRP3 炎性通路改善大鼠慢性子宫内膜炎症研究中发现, 低、高剂量 Imp 可缓解大鼠子宫和阴道内结节肿胀、充血, 上调子宫内膜 VEGF 表达, 下调血清 IL-6、TNF- α 和子宫组织

IL-1 β 、p-NF- κ B/NF- κ B、NLRP3、MMP-9 水平。LPS 可部分拮抗 Imp 对 CE 大鼠的改善作用, 提示 Imp 是通过抑制 NLRP3 炎症通路的激活对 CE 有一定治疗作用。Taravat 等^[25]在迷迭香酸 (RA) 包裹并结合外泌体通过抑制 TLR4-NLRP3 信号通路增强对 LPS 诱导的子宫内膜炎小鼠的抗炎作用的研究中发现, 10mg/kg 剂量的外泌体与 RA 的负载组和联合组具有显著高于 RA 和外泌体组的抗炎作用, 可以下调 TLR4、NLRP3、IL-1 β 、IL-18、TNF- α 、GSDM-D 等表达水平, 并改善病理变化和 MPO 的产生。邹学红等^[26]实验表明, 金刚藤颗粒可下调 NLRP3、ASC、IL-1 β 、Caspase-1 mRNA 和蛋白的表达, 降低细胞焦亡, 改善子宫内膜炎大鼠相关炎症反应。在大鼠中积雪草酸可通过抑制子宫组织 NLRP3 炎症小体、caspase-3 和 NF- κ B 通路的激活, 降低子宫组织 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和趋化因子的水平, 抑制细胞焦亡^[27]。

3.1.2 输卵管炎 输卵管炎 (Salpingitis, SI) 的发病也与生殖道致病菌感染相关。病原菌入侵机体后可被机体免疫系统的模式识别受体识别出来, 引起机体固有免疫反应, 进而介导炎症反应^[28]。研究表明 SI 模型大鼠输卵管炎症细胞浸润, 分泌大量炎症因子, 如 IL-1、TNF- α ^[29]。各类危险信号因子均可激活细胞焦亡, 引起强烈的炎症反应。刘梅等^[30]实验表明, 由穿山甲 70g, 穿破石 200g, 当归 100g, 丹参 100g, 三七 50g, 菟蔚子 100g, 路路通 100g, 王不留行 100g, 香附 100g, 赤芍 100g, 薤白 100g, 乳香 50g, 没药 50g, 泽兰 100g, 党参 100g, 白术 100g, 炙甘草 60g 组方的通官方浸膏可通过显著抑制 SI 大鼠 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 表达, 减少 SI 大鼠输卵管炎性细胞浸润, 治疗 SI。洪金妮等^[31]在少腹逐瘀汤治疗 SI 实验中发现, 由当归 18g, 赤芍 12g, 川芎 12g, 炒五灵脂 12g, 生蒲黄 18g, 醋延胡索 15g, 醋没药 12g, 干姜 3g, 肉桂 6g, 炒小茴香 9g 组方的少腹逐瘀汤可抑制 SI 大鼠 NLRP3、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达, 抑制输卵管上皮细胞的细胞焦亡, 达到减轻炎症、提高大鼠受孕率的治疗目的。研究显示在输卵管炎大鼠中积雪草酸可通过抑制 NLRP3 炎症小体、caspase-3 和 NF- κ B 通路的激活, 降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和趋化因子的水平, 抑制细胞焦亡, 减轻输卵管炎症^[27]。

3.1.3 盆腔炎后遗症 盆腔炎性疾病后遗症 (Sequela of Pelvic Inflammation Disease, SPID) 与纤维化、反复炎症相关, 其先由沙眼衣原体 (Chlamydia trachomatis, CT) 和解脲支原体等病原菌刺激^[32], 未经治疗后产生。构建 SPID 模型大鼠的金黄色葡萄球菌的毒力因子 α -毒素可激活单核细胞 NLRP3 炎症小体介导细胞焦亡, 并增强金黄色葡萄球菌对抗生素耐受性^[33]。这提示细胞焦亡可能参与盆腔炎的疾病进展。徐佳等^[34]关于妇科千金方治疗盆腔炎后遗症的实验中发现, 妇科千金方可下调大鼠血清 IL-1 β 、IL-18、IL-6 和子宫组织 TGF- β 1、CTGF、NLRP3、caspase-1 蛋白表达, 松解盆腔粘连, 减少炎性细胞浸润。这表明妇科千金方可通过抑制 NLRP3 信号通路来减轻细胞焦亡, 进而治疗盆腔炎性疾病后遗症。Wang 等^[35]在实脾疏肝汤防治 SPID 后遗症实验中发现, 由党参 10g, 干姜 10g, 白术 10g, 炙甘草 5g, 柴胡 10g, 枳壳 10g, 白芍 10g, 薏苡仁 10g, 莪术 15g, 黄芪 20g 组方的实脾疏肝汤可抑制 PID 后遗症大鼠 NLRP3、caspase-1、IL-18、IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 的表达, 增加子宫组织 SIRT1 的表达, 降低线粒体氧化应激反应, 抑制输卵管和子宫的炎症, 发挥防治 SPID 的作用。中药调控细胞焦亡治疗 PID 作用机制的总结见表 1。

表 1 中药调控细胞焦亡治疗 PID 作用机制

中药	作用机制	实验对象	参考文献
风轮菜总黄酮	下调 TLR4、p-IKB α 、p-p65、ASC、NLRP3、caspase-1、GSDMD、IL-18、IL-1 β 、TNF- α 水平, 抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路	LPS 处理的小鼠 CE 模型和小鼠原代子宫内膜上皮细胞模型	[23]
欧前胡素	下调 NLRP3、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、p-NF- κ B/NF- κ B、MMP-9, 增加 VEGF 的表达	苯酚胶浆处理的大鼠 CE 模型	[24]

(续表1)

迷迭香酸	负载外泌体显著下调 TLR4、NLRP3、IL-1 β 、IL-18、TNF- α 、GSDMD	LPS 处理的小鼠 CE 模型	[25]
金刚藤颗粒	下调 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 水平	苯酚胶浆处理的大鼠 CE 模型	[26]
积雪草酸	抑制 NLRP3 炎症小体活化和 NF- κ B 通路,下调子宫组织和输卵管的 NLRP3、active caspase-1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、CXCL-1、MCP-1、RANTES、p-NF- κ B p65、p-I κ B- α and cleaved caspase-3 水平,上调 SOD 活性,降低 MDA 水平	大肠埃希菌-解脲支原体(1:1)处理大鼠 CE 和 SI 模型	[27]
通管方	下调 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 蛋白表达,下调血清 IL-1 β 、IL-18 水平	解脲支原体-金黄色葡萄球菌-大肠杆菌体积比为 2:2:1 处理的 SD 雌性大鼠 SI 模型	[30]
少腹逐瘀汤	下调 NLRP3 蛋白和 NLRP3、IL-1 β mRNA 水平,下调输卵管上皮细胞 IL-6、TNF- α mRNA 水平	金黄色葡萄球菌处理的大鼠 SI 模型、LPS 处理的原代输卵管上皮细胞	[31]
妇科千金方	下调子宫组织 NLRP3、caspase-1、IL-18、TGF- β 1、CTGF、IL-6 水平及 CD8 $^{+}$ T 细胞比例,升高 CD4 $^{+}$ T 细胞比例、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ T 细胞比值	解脲支原体-金黄色葡萄球菌-大肠杆菌(1:2:2)处理 SD 雌性大鼠 SPID 模型	[34]
实脾疏肝方	下调 NLRP3、caspase-1、IL-18、IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 水平,升高 SIRT1 水平	金黄色葡萄球菌-大肠杆菌(1:1)处理 SD 雌性大鼠 SPID 模型	[35]

3.2 复发性流产 复发性流产 (Recurrent spontaneous abortion, RSA) 的病因复杂, 现仍有约 50% RSA 病因不明确, 称为不明原因复发性流产 (Unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)。胎儿属于非同种异体移植, 母体产生免疫耐受和调控母胎界面的炎症反应是正常妊娠的关键, 若母胎界面的免疫炎症失衡, 则易引发流产。研究发现在 URSA 妊娠早期的蜕膜组织中, 炎症因子 IL-1 β 显著升高^[36]。Zhu 等^[37] 研究结果也显示 URSA 患者和小鼠的蜕膜组织的炎症浸润细胞显著增高, HMGB1 及其受体 (RAGE、TLR2、TLR4)、NLRP3、caspase-1、GSDMD 水平显著高于正常妊娠组, 说明 NLRP3 介导的细胞焦亡与 URSA 发生机制有关。Gao 等^[38] 研究表明 RSA 患者的绒毛和蜕膜组织中 NLRP3、ASC、caspase-1、IL-1 β 表达水平比正常妊娠者显著升高, 且绒毛组织中 NLRP3 的表达水平高于蜕膜组织, 该实验进一步表明滋养细胞可通过 NLRP3 炎症小体增加炎症因子的表达和释放, 降低自我活性, 激活母体巨噬细胞, 引发母胎界面过度的炎症反应, 导致胚胎着床失败。Lu 等^[39] 发现 RSA 患者卵泡晚期的外周血 caspase-1 活性、IL-1 β 、IL-18 和单核细胞中 NLRP3 mRNA 表达水平较健康女性升高。实验采用 caspase-1 抑制剂处理 RSA 模型小鼠, 发现小鼠的胚胎吸收率降低, 而且 CD4 $^{+}$ IL-17A $^{+}$ 水平下降, CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ Treg 水平升高, 证实 NLRP3 介导的细胞焦亡可能通过调节 Th17 和 Treg 失衡导致 RSA。Wang 等^[40] 研究发现 URSA 患者绒毛组织的 Lnc-HZ14、ZBP1、NLRP3、Caspase-1、GSDMD 和 IL-1 β mRNA 水平较正常妊娠女性上升, 用免疫共沉淀法显示的 NLRP3 和 ZBP1 也明显上升, 表明 Lnc-HZ14/ZBP1/NLRP3 轴与 URSA 绒毛组织焦亡有关。另有研究^[41] 通过 URSA 患者和体外细胞实验表明 miR-29c-3p 能够负向调控 Caspase-8/GSDME 信号通路, 进而影响滋养细胞焦亡和炎症因子释放。上述研究证明细胞焦亡参与 RSA 的发生发展。许珂等^[41] 研究显示寿胎丸含药血清能够减轻 HTR-8/SVneo 滋养细胞焦亡, 刺激 miR-29c-3p 表达上调, CASP8 mRNA 表达显著下调, Caspase-8、Cleaved Caspase-8、Cleaved Caspase-3 和 GSDME-N 蛋白水平显著降低, 细胞上清中 IL-1 β 和 IL-18 蛋白水平也明显下降。同时寿胎丸治疗的 URSA 小鼠胚胎吸收率明显降低, 在胎盘组织中检测到指标变化与上述一致。且发现 miR-29c-3p 抑制剂能够拮

抗寿胎丸的妊娠保护及对 CASP8 mRNA 的调控作用。该实验表明寿胎丸通过靶向调控 miR-29c-3p/Caspase-8/GSDME 信号通路抑制滋养细胞焦亡和炎症因子释放, 发挥治疗 URSA 作用。乔宗惠等^[42] 在寿胎丸对 LPS 诱导的人绒毛外滋养细胞氧化应激及焦亡调节的实验中发现, 寿胎丸可以抑制 NLRP3、Caspase-1 活性, 降低 GSDMD、IL-18、IL-1 β 的生成。采取 MCC950 作为 NLRP3 抑制剂, 得出与寿胎丸组的结果相似, 表明 NLRP3 是 LPS 诱导 HTR8/SVneo 损伤模型细胞焦亡发生的关键点。若该实验将寿胎丸组与 MCC950 组进行指标统计学比较, 或者在寿胎丸组中加入 MCC950, 则能更加有效证明 NLRP3 是寿胎丸抑制 LPS 诱导的 HTR8/SVneo 损伤模型细胞焦亡的作用靶点。同时动物实验显示寿胎丸中、高剂量均可有效降低小鼠流产率, 降低小鼠血清中 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 含量以及子宫蜕膜组织中 Caspase-1、GSDMD、IL-1 β 蛋白和 mRNA 表达。张舒清研究发现寿胎丸中、高剂量组 RSA 大鼠血清中 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 的表达均有显著下降, 蜕膜组织中 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 基因的表达显著下降, 高剂量组比中剂量组疗效更明显, 显著改善妊娠子宫瘀血和“竹节样”表现。寿胎丸可能通过抑制 NLRP3/Caspase-1 通路介导的蜕膜细胞的焦亡, 从而维持母胎免疫平衡, 最终达到保胎的目的^[43]。冯晓玲等^[44] 在由丹参 15g, 桑寄生 15g, 菟丝子 15g, 黄芪 15g, 续断 15g, 阿胶 (烊化) 10g 组成的补肾活血方对 URSA 患者血清的影响研究中, 发现观察组的 NLRP3 和 IL-1 β 、IL-18 的表达水平在治疗前高于正常组, 其在治疗后显著降低, 接近于正常组, 且发现 NLRP3 与 IL-1 β 和 IL-18 均呈显著正相关, 表明 NLRP3 和 IL-1 β 、IL-18 的升高增加 URSA 发生的风险, 补肾活血方可明显地降低其三者的水平, 有效改善患者肾虚血瘀的临床症状。Zhao 等^[45] 研究表明由苎麻根 20g, 党参 15g, 炙黄芪 15g, 白术 10g, 生地 12g, 熟地 12g, 白芍 12g, 枸杞 12g, 川续断 12g, 桑寄生 15g, 菟丝子 12g, 黄芩 10g, 旱莲草 15g, 苏梗 6g, 甘草 5g, 阿胶 12g 组成的健脾安胎方显著降低 RSA 小鼠蜕膜和胎盘中 NLRP3、AIM2、ASC、caspase-1、IL-1 β 蛋白的表达, 通过上调 MARCH7 表达抑制巨噬细胞焦亡和 M1 型极化, 防治 RSA。中药调控细胞焦亡治疗 RSA 作用机制的总结见表 2。

表 2 中药调控细胞焦亡治疗 RSA 作用机制

中药	作用机制	实验对象	参考文献
寿胎丸	调节 miR-29c-3p/Caspase-8/GSDME 信号通路,上调胎盘组织中 miR-29c-3p, 下调 CASP8 mRNA、Caspase-8、Cleaved Caspase-8、Cleaved Caspase-3、GSDME-N、IL-1 β 和 IL-18	URSA 患者、CBA/J \times DBA/2 小鼠 URSA 模型、HTR-8/SVneo 细胞	[41]
寿胎丸	抑制 Caspase-1/GSDMD 信号通路,下调 Caspase-1、GSDMD、IL-1 β 、IL-18 水平	CBA/J \times DBA/2 小鼠 URSA 模型	[46]

(续表2)

寿胎丸	下调MDA和ROS活性、IL-1 β 、IL-18、NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1 β 水平，升高SOD活性	LPS处理的HTR-8/SVneo细胞焦亡模型	[42]
寿胎丸	下调血清和子宫蜕膜组织Caspase-1、IL-1 β 、IL-18水平	羟基脲+米非司酮处理的SD大鼠RSA模型	[43]
补肾活血方	下调血清NLRP3、IL-1 β 、IL-18	URSA患者	[44]
健脾安胎方	上调MARCH7,下调NLRP3、AIM2、ASC、caspase-1、IL-1 β ,抑制巨噬细胞M1型极化	CBA/J \times DBA/2小鼠URSA模型	[45]

3.3 子宫内膜异位症 子宫内膜异位症 (Endometriosis, EM), 是指具有活性子宫内膜组织 (腺体和间质) 出现在子宫腔被覆内膜及子宫以外的部位, 育龄期发病率约为 10%, 与 20% ~ 50% 不孕患者有关^[47]。其发病机制目前尚不明确, 以 Sampson 经血逆流中为主导, 脱落的月经组织中含有大量促炎因子、基质细胞和免疫细胞, 在种植部位诱发免疫炎症反应, 逃逸免疫监视, 形成 EM。既往研究表明, EM 患者的子宫内膜、腹腔液和外周血存在高水平炎症因子 IL-1 β 和 IL-16, 这些因子可促进炎症小体释放, 激活 caspase-1 或 caspase-3, 引发细胞焦亡。Huang 等^[48]临床和体外细胞实验研究表明内异症患者血清中存在的炎症因子前列腺素通过促进焦亡相关的炎症小体 NLRP3 泛素化, 激活 caspase-1, 分泌大量 IL-1 β 和 IL-18, 同时提高 HMGB1、vimentin 蛋白的表达, 使子宫内膜异位症细胞迁移, 促进 EM 的发展。Guo 等^[49]研究表明雌激素与 EM 小鼠肥大细胞的雌激素受体结合诱导 NLRP3 表达, 分泌 IL-1 β , 促进异位病灶组织纤维化发展。上述均证实 EM 发展过程中伴有焦亡导致的炎症表现。丁杰^[50]在姜黄素对氧化应激介导的子宫内膜基质细胞焦亡的实验中发现, 姜黄素呈浓度依赖性地抑制异位病灶的子宫内膜基质细胞的增殖生长, 显著下调 EMs 小鼠和患者异位病灶和腹腔液中 NLRP3、Caspase-1、ASC、GSDMD、IL-1 β 、IL-18 水平。在体外细胞实验发现, 姜黄素可降低 LPS+三磷酸腺苷 (Adenosine Triphosphate, ATP) 诱导的子宫内膜基质

细胞焦亡的相关焦亡因子、活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS) 与丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) 水平, 上调超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD), 在姜黄素基础上加入促氧化剂, 结果显示 ROS、MDA、NLRP3、Caspase-1、ASC、GSDMD、IL-1 β 和 IL-18 水平上升、SOD 水平下降, 显示姜黄素的抗氧化能力被逆转, 证明姜黄素能通过降低病灶氧化应激水平, 抑制细胞焦亡, 改善炎症状态, 治疗 EMs。杭远远等^[51]研究发现由茯苓 12g, 桂枝 3g, 赤芍 10g, 牡丹皮 10g, 桃仁 10g, 皂角刺 30g, 石见穿 20g, 莪术 10g, 水蛭 6g 组方而成的蔡氏内异方, 其高剂量可显著上调自体内膜移植 EMs 模型大鼠子宫内膜组织中 TRIM24 的表达, 下调 NLRP3、Pro-Caspase-1、Caspase-1、Pro-IL-1 β 、IL-1 β 及 GSDMD 蛋白的表达, 减少 IL-1 β 和 IL-18 的分泌, 缓解 EM 的炎症反应。低剂量蔡氏内异方仅降低 IL-1 β 和 IL-18 的分泌, 推测蔡氏内异方浓度未达到某一阈值之前, 可能通过其他机制影响 IL-1 β 和 IL-18 的分泌。后续实验可对 TRIM24 与 NLRP3 炎症小体通路分子作进一步关联性探索, 为 EM 的发病机制提供理论依据。然而, Cho 等^[52]研究表明相比空白对照组, 蟾蜍灵能显著提高 EM 小鼠的子宫内膜基质细胞中的 IL-1 β 活性和 caspase-1 水平, 使异位症病变体积减少 14 倍, 有效抑制子宫内膜异位症病变的生长。中药调控细胞焦亡治疗 EM 作用机制的总结见表 3。

表 3 中药调控细胞焦亡治疗 EM 作用机制

中药	作用机制	实验对象	参考文献
姜黄素	通过抑制氧化应激减轻细胞焦亡, 下调 ROS 和 MDA 活性, 上升 SOD 活性, 下调子宫内膜、腹腔液、细胞 NLRP3、Caspase-1、ASC、GSDMD、IL-1 β 、IL-18 水平	EM 患者、小鼠 EM 模型、LPS+ATP 处理子宫内膜基质细胞焦亡模型	[50]
蔡氏内异方	通过上调子宫内膜组织 TRIM24, 下调 NLRP3、Pro-Caspase-1、Caspase-1、Pro-IL-1 β 、IL-1 β 、GSDMD 水平	大鼠 EM 模型	[51]
蟾蜍灵	上调子宫内膜异位症病变间质细胞的 Caspase-1、IL-1 β 水平	小鼠 EM 模型	[52]

3.4 早发性卵巢功能不全 慢性轻度炎症是 POI 的重要致病因素, 可加速卵巢颗粒细胞和卵巢生殖干细胞的衰老。研究表明, POI 的发病过程与细胞焦亡相关, POI 患者 GCs 中 NLRP3、活性 caspase-1 和 IL-1 β 表达升高, 细胞焦亡通过激活 NLRP3 炎症小体参与老龄化的卵泡耗竭^[53]。巨噬细胞 M1 型极化激活 NLRP3 炎症小体, 分泌促炎因子引起卵泡功能障碍和卵巢纤维化^[54]。Miao 等^[55]在何氏养巢方减轻颗粒细胞焦亡改善 POI 的实验中发现, 由白芍 10g, 菟丝子 15g, 肉苁蓉 15g, 当归 10g, 覆盆子 15g, 葛根 12g, 天冬 10g, 柏子仁 10g 组成的何氏养巢

方可抑制 NLRP3 炎症小体介导的 Caspase-1 信号通路, 降低 NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1 β 和 IL-18 水平, 减轻环磷酸腺苷诱导的细胞焦亡, 改善性激素水平, 促进卵泡成熟。Chen 等^[56]实验证明, 槲皮素可呈剂量依赖性的显著下调 POI 模型小鼠卵巢颗粒细胞中 NLRP3、GSDMD、caspase-1 和 IL-1 β 蛋白表达, 促进各级生长卵泡数量增加, 使成熟卵泡中 GCs 呈放射状整齐排列。提示槲皮素可能是治疗 POI 的潜在药物。上述研究见表 4。

表 4 中药调控细胞焦亡治疗 POI 作用机制

中药	作用机制	实验对象	参考文献
何氏养巢方	抑制 NLRP3 炎症小体激活增强卵巢功能, 下调 NLRP3、caspase-1、GSDMD、IL-18、IL-1 β 水平	小鼠 POI 模型、颗粒细胞	[55]
槲皮素	下调 NLRP3、caspase-1、GSDMD、IL-1 β 水平	小鼠 POI 模型、颗粒细胞	[56]

3.5 卵巢癌 卵巢癌 (Ovarian cancer, OC) 是妇科致死率最高的恶性肿瘤, 是一种具有复杂分子和基因改变的异质性疾病。研究显示卵巢癌组织中 caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 表达显著高于正常卵巢组织^[57]。Qiao 等发现, 在 OC 细胞中敲低 caspase-4 或 GSDMD 显著降低 a-NETA 杀伤细胞程度, 提示 a-NETA 可能通过调控细胞焦亡通路发挥生物学作用^[58]。Wang 等研究发现

柠檬酸是卵巢癌患者中下降最显著的代谢物, 其可促进 CASP4/TXNIP-NLRP3-GSDMD 诱导细胞焦亡并抑制癌症增大^[59]。进展研究表明 OC 患者细胞焦亡相关基因的表达可反应免疫微环境和细胞浸润特征, 有助于判断 OC 的预后情况^[60-61]。卵巢透明细胞癌的 ARID1A 失活可诱导炎症小体形成, 通过甲羟戊酸途径能促进他汀类药物诱导的癌细胞焦亡^[62]。基于动物和细胞

实验表明, 细胞焦亡可作为卵巢癌治疗和预后评估的潜在靶点。马著妍^[63]在雷公藤红素对卵巢癌 HEYa8 细胞增殖及焦亡的影响及作用机制研究中发现, 当雷公藤红素最适宜浓度及时间处理 HEYa8 细胞, 可有效降低细胞侵袭性, 减少细胞分裂指数及数量, 上调 GSDMS-N、Caspase 1、NLRP3、ASC、IL-1 β 、IL-18 蛋白的表达, 下调 PI3K、AKT 蛋白及 CD44/GSDMS-N 双阳性细胞比率。在雷公藤红素基础上使用 PI3K 特异性激动剂后显著降低了 NLRP3、ASC、IL-1 β 、IL-18 蛋白及 mRNA 表达, 但没有完全逆转雷公藤红素对细胞焦亡的影响, 表明雷公藤不仅可通过抑制 PI3K/AKT 信号通路诱导细胞焦亡, 还可能存在其他潜在机制诱导细胞焦亡, 抑制卵巢癌生长。Liang 等^[64]在蛇床子素通过 LC3 介导的自噬和 GSDME 依赖的焦亡抑制卵巢

癌细胞的研究中发现, 蛇床子素提高 GSDME 的裂解和 ROS 水平, 降低线粒体膜电位 (MMP), 并诱导 LC3 介导的自噬。与之研究机制高度相似的有川陈皮素通过调控卵巢癌细胞自噬, 触发活性氧介导细胞焦亡的实验。此外, 该实验发现 ROS、自噬、焦亡三者卵巢癌发生中相互关系, 川陈皮素通过诱导 HOCCs 中 ROS, 不仅触发 GSDMD/GSDME 介导的细胞焦亡, 还促进 HOCCs 的自噬, 而且自噬又导致了 HOCCs 的焦亡^[65]。有研究发现用特定浓度的淫羊藿次苷 II 干预卵巢癌 SKOV3 细胞 24h 后, 卵巢癌 SKOV3 显著被抑制停滞于 G0/G1 期, 细胞内 ROS 含量显著升高, 焦亡相关蛋白 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 的表达量增高, 表明淫羊藿次苷 II 可诱导 SKOV3 细胞的焦亡, 抑制卵巢癌^[66]。中药调控细胞焦亡治疗 OC 作用机制见表 5。

表 5 中药调控细胞焦亡治疗 OC 作用机制

中药	作用机制	实验对象	参考文献
雷公藤红素	通过抑制 PI3K/AKT 信号通路诱导细胞焦亡, 下调 PI3K、AKT、CD44/GSDMS-N 双阳性细胞, 上调 GSDMS-N、Caspase 1、NLRP3、ASC、IL-1 β 、IL-18 水平	HEYa8 细胞	[63]
川陈皮素	诱导 ROS 触发 GSDMD/GSDME 介导的细胞焦亡, 升高 IL-1 β 和 ASC 的 mRNA、GSDMD 和 GSDME 蛋白	HOCC 株系 A2780、OVCAR3 细胞	[65]
蛇床子素	上调 e-GSDME 水平	A2780、OvcAR3 细胞	[64]
淫羊藿次苷 II	上调 NLRP3、Caspase-1、IL- β 水平	SKOV3 细胞	[66]

4 总结与展望

综上, 细胞焦亡通过干预 PID、RSA、EM、POI、OC 组织炎症反应以及炎症后遗症相关的病理改变, 在妇科疾病中发挥重要作用, 已涉及中医妇科经、带、胎、杂等范畴。上述研究通过抑制细胞焦亡防治的妇科疾病有 PID、RSA、POI。其研究的干预措施包括中药提取物和中药复方。中药提取物集中于研究 CE, 有黄酮类、呋喃香豆素、酚酸类、五环三萜类, 主要来源于清热、祛湿、健脾、活血、解毒、止血、止痛类中草药, 与中医治疗“带下过多”“热入血室”“妇人腹痛”清热利湿、凉血行气止痛、活血消癥散结的治疗总则相合, 为中医药防治 CE 的研究提供参考。中药复方的研究涉及 SI、SPID、RSA、POI, 其功效为补肾与活血化瘀, 与中医治疗妇科病“以肾为先天”“以血为本”的指导思想相呼应, 表明“虚”和“瘀”与细胞焦亡相关。研究通过促进细胞焦亡防治的妇科疾病有 OC, 其研究均为中药提取物, 来源于温肾助阳、健脾益气、燥湿化痰、清热解毒类中药。该类中药的功效与前述通过抑制细胞焦亡治疗 CE 的中药存在相同部分, 说明健脾益气、燥湿化痰、清热解毒类中药可能具有双向调节细胞焦亡的作用。

中药通过促进或抑制细胞焦亡两方面防治的妇科病为 EM, 活血化瘀类中药可通过抑制子宫内膜组织的细胞焦亡治疗 EM, 解毒止痛类中药能促进异位症病灶的子宫内膜间质细胞的焦亡延缓 EM 进展。

目前应用中医药调控细胞焦亡防治妇科疾病的研究存在一些问题, 例如中医药治疗 PID、POI、OC 的研究多处于动物及细胞模型上的验证阶段; 中药治疗 RSA 和 EM 缺乏大样本、高质量的循证医学研究; 中药多通过 NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡防治妇科疾病, 未来应深入细胞焦亡各环节、各靶点研究中医药治疗的作用机制; 中医药“辨证论治”治疗具有多组分、多途径、多靶点的特点, 难以确定中药调控细胞焦亡的成分。因此现运用网络药理学建立网络靶标的全局视角, 借助多组学 (基因、代谢、蛋白), 采用系统生物学的相关技术, 以期挖掘中医药调控细胞焦亡治疗妇科疾病的作用靶点以及妇科疾病的发病机制, 为调控细胞焦亡治疗妇科疾病提供可靠依据, 研制出作用靶点清晰、疗效显著的药物。

参考文献

[1] Fiorentino G, Cimadomo D, Innocenti F, et al. Biomechanical forces and signals operating in the ovary during folliculogenesis and their dysregulation: implications for fertility [J]. Hum Reprod Update, 2023, 29 (1): 1-23.

[2] Shroff S. Infectious vaginitis, cervicitis, and pelvic inflammatory disease [J]. Med Clin North Am, 2023, 107 (2): 299-315.

[3] Shi J, Tan X, Feng G, et al. Research advances in drug therapy of endometriosis [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1199010.

[4] Hosseininasab-Nodoushan S A, Ghazvini K, Jamialahmadi T, et al. Association of Chlamydia and Mycoplasma infections with susceptibility to ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86 (Pt 2): 923-928.

[5] Cornish E F, McDonnell T, Williams D J. Chronic inflammatory placental disorders associated with recurrent adverse pregnancy outcome [J]. Front Immunol, 2022, 13: 825075.

[6] Huang Y, Hu C, Ye H, et al. Inflamm-aging: a new mechanism affecting premature ovarian insufficiency [J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 8069898.

[7] Zavatta A, Parisi F, Mandò C, et al. Role of Inflammaging on the reproductive function and pregnancy [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2023, 64 (2): 145-160.

[8] Zheng X, Zhao D, Jin Y, et al. Role of the NLRP3 inflammasome in gynecological disease [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023, 166.

[9] Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6 (1): 128.

[10] 李陈广, 麦凤怡, 梁靖蓉, 等. Gasdermin D 蛋白的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39 (05): 817-822.

[11] Jiao C, Zhang H, Li H, et al. Caspase-3/GSDME mediated pyroptosis: A potential pathway for sepsis [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 124 (Pt B): 111022.

[12] Zhang Z, Zhang Y, Xia S, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity [J]. Nature, 2020, 579 (7799): 415-420.

[13] Xu W, Che Y, Zhang Q, et al. Apaf-1 Pyroptosome senses mitochondrial permeability transition [J]. Cell Metab, 2021, 33 (2): 424-436.

[14] Zheng Z, Deng W, Bai Y, et al. The lysosomal rag-ulator complex licenses RIPK1 and caspase-8-mediated pyroptosis by yersinia [J]. Science, 2021, 372 (6549).

[15] Zhang J Y, Zhou B, Sun R Y, et al. The metabolite α -KG induces GSDMC-dependent pyroptosis through death receptor 6-activated caspase-8 [J]. Cell Res, 2021, 31 (9): 980-997.

[16] Zhong X, Zeng H, Zhou Z, et al. Structural mechanisms for regulation of GSDMB pore-forming activity [J]. Nature, 2023, 616 (7957): 598-605.

[17] Oltra S S, Colomo S, Sin L, et al. Distinct GSDMB protein isoforms

- and protease cleavage processes differentially control pyroptotic cell death and mitochondrial damage in cancer cells [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30 (5): 1366-1381.
- [18] Yang G, Zhang Q, Tan J, *et al*. HMGB1 induces macrophage pyroptosis in chronic endometritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110706.
- [19] Yang C, Lei L, Collins J, *et al*. Chlamydia evasion of neutrophil host defense results in NLRP3 dependent myeloid-mediated sterile inflammation through the purinergic P2X7 receptor [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 5454.
- [20] 凌花. cGAS-STING 信号通路在沙眼衣原体感染导致的细胞焦亡中的作用机制研究 [D]. 南方医科大学, 2023.
- [21] Jiang P, Chen H, Feng X, *et al*. GSDMD-mediated pyroptosis restrains intracellular Chlamydia trachomatis growth in macrophages [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1116335.
- [22] Kelly P, Meade K G, O'Farrelly C. Non-canonical inflammasome-mediated IL-1 β Production by primary endometrial epithelial and stromal fibroblast cells is NLRP3 and caspase-4 dependent [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 102.
- [23] Lili L, Jiajia Q, Hong T, *et al*. Protective effect of the total flavonoids from *Clinopodium chinense* against LPS-induced mice endometritis by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis. [J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2023, 312.
- [24] 邵锐锋, 王莹, 曾丽, 等. 欧前胡素通过抑制 NLRP3 炎性通路改善大鼠慢性子宫内膜炎症 [J]. *免疫学杂志*, 2023, 39 (10): 865-871.
- [25] Taravat M, Asadpour R, Jozani R J, *et al*. Enhanced anti-inflammatory effect of Rosmarinic acid by encapsulation and combination with the exosome in mice with LPS-induced endometritis through suppressing the TLR4-NLRP3 signaling pathway [J]. *J Reprod Immunol*, 2023, 159: 103992.
- [26] 邹学红, 汪俊, 王芳, 等. 金刚藤颗粒对急性盆腔炎模型大鼠 NLRP3 炎症小体通路及免疫功能的影响 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28 (08): 1362-1365.
- [27] Kong D, Fu P, Zhang Q, *et al*. Protective effects of Asiatic acid against pelvic inflammatory disease in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17 (6): 4687-4692.
- [28] Zhang J, Wirtz S. Does pyroptosis play a role in inflammasome-related disorders? [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (18).
- [29] 覃君玲, 匡继林, 刘奇英, 等. 通管方对输卵管炎性阻塞性不孕大鼠模型血清 IL-1、TNF- α 含量的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2012, 46 (04): 69-72.
- [30] 刘梅, 谢星, 匡继林. 通管方对输卵管炎性不孕模型大鼠 NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡通路的影响 [J]. *中医药导报*, 2023, 29 (02): 8-13.
- [31] 洪金妮, 林达涛, 陈仔颖, 等. 少腹逐瘀汤对输卵管炎性不孕大鼠 NLRP3 炎症小体的作用研究 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45 (12): 2486-2493.
- [32] 张青松, 秦家云, 王妮, 等. 盆腔炎患者解脲支原体和沙眼衣原体感染菌群分布及优势菌药物敏感性 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2023 (24): 3771-3775.
- [33] Beam J E, Wagner N J, Lu K Y, *et al*. Inflammasome-mediated glucose limitation induces antibiotic tolerance in *Staphylococcus aureus* [J]. *iScience*, 2023, 26 (10): 107942.
- [34] 徐佳, 谭雅莉, 肖志葵, 等. 妇科千金方及其拆方对盆腔炎症性疾病后遗症大鼠的作用 [J]. *中成药*, 2023: 1-8.
- [35] Wang Y, Huang Y, Shi L, *et al*. Shipi shugan decoction protected against sequela of pelvic inflammatory disease via inhibiting SIRT1/NLRP3 signaling pathway in pelvic inflammatory disease Rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 6382205.
- [36] Löb S, Amann N, Kuhn C, *et al*. Interleukin-1 beta is significantly upregulated in the decidua of spontaneous and recurrent miscarriage placentas [J]. *Journal of Reproductive Immunology*, 2021, 144.
- [37] Zhu D M, Zou H J, Liu J X, *et al*. Inhibition of HMGB1 ameliorates the maternal-fetal interface destruction in unexplained recurrent spontaneous abortion by suppressing pyroptosis activation [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12.
- [38] Gao P, Zha Y, Gong X, *et al*. The role of maternal-foetal interface inflammation mediated by NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of recurrent spontaneous abortion [J]. *Placenta*, 2020, 101: 221-229.
- [39] Lu M D, Ma F Y, Xiao J P, *et al*. NLRP3 inflammasome as the potential target mechanism and therapy in recurrent spontaneous abortions [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2019, 19 (3): 1935-1941.
- [40] Wang R, Xu X, Yang J, *et al*. BPDE exposure promotes trophoblast cell pyroptosis and induces miscarriage by up-regulating Inc-HZ14/ZBP1/NLRP3 axis [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2023, 455: 131543.
- [41] 许珂, 张振, 魏然, 等. 寿胎丸抑制滋养细胞 miR-29c-3p/Caspase-8/GSDME 焦亡信号轴治疗 URSA 的作用与机制研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39 (04): 750-758.
- [42] 乔宗惠, 申思楠, 邓敦, 等. 寿胎丸对脂多糖诱导的人绒毛外滋养细胞氧化应激及焦亡的调节作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28 (17): 17-24.
- [43] 张舒清. 基于 NLRP3/Caspase-1 通路探讨寿胎丸对 RSA 大鼠模型细胞焦亡的干预作用 [D]. 湖南中医药大学, 2022.
- [44] 冯晓玲, 李强, 谷玥儒, 等. 补肾活血方对 URSA 患者血清 NLRP3 和 IL-1 β 、IL-18 的影响研究 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32 (12): 2867-2870.
- [45] Zhao Y, Miao C, Wang R, *et al*. Jianpi Antai formula prevents miscarriage by repressing M1 polarization of decidual macrophages through ubiquitination of NLRP3 mediated by MARCH7 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 324: 117796.
- [46] 乔宗惠, 申思楠, 邓敦, 等. 寿胎丸通过调控 Caspase-1/GSDMD 通路发挥干预复发性流产的作用 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33 (09): 2122-2125.
- [47] 中国医师协会妇产科医师分会, 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南 (第三版) [J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56 (12): 812-824.
- [48] Huang Y, Li R Y, Hu R, *et al*. PEG2-induced pyroptosis regulates the expression of HMGB1 and promotes hEM15A migration in endometriosis [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23 (19).
- [49] Guo X Y, Xu X X, Li T T, *et al*. NLRP3 Inflammasome activation of mast cells by estrogen via the nuclear-initiated signaling pathway contributes to the development of endometriosis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12.
- [50] 丁杰. 姜黄素调控氧化应激抑制焦亡改善炎症微环境治疗子宫内膜异位症机制研究 [D]. 中国人民解放军海军军医大学, 2022.
- [51] 杭远远, 谭丽, 曹阳, 等. 蔡氏内异方调控 TRIM24/NLRP3 炎症小体介导大鼠异位子宫内膜细胞焦亡的机制研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2021, 55 (09): 74-80.
- [52] Cho Y J, Lee J E, Park M J, *et al*. Bufalin suppresses endometriosis progression by inducing pyroptosis and apoptosis [J]. *Journal of Endocrinology*, 2018, 237 (3): 255-269.
- [53] Navarro-Pando J M, Alcocer-Gómez E, Castejón-Vega B, *et al*. Inhibition of the NLRP3 inflammasome prevents ovarian aging [J]. *Sci Adv*, 2021, 7 (1).
- [54] Chen D, Hu N, Xing S, *et al*. Placental mesenchymal stem cells ameliorate NLRP3 inflammasome-induced ovarian insufficiency by modulating macrophage M2 polarization [J]. *J Ovarian Res*, 2023, 16 (1): 58.
- [55] Chenyun M, Ying Z, Yun C, *et al*. Investigation of He's Yang Chao recipe against oxidative stress-related mitophagy and pyroptosis to improve ovarian function [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14.
- [56] Chen Y, Zhao Y, Miao C Y, *et al*. Quercetin alleviates cyclophosphamide-induced premature ovarian insufficiency in mice by reducing mitochondrial oxidative stress and pyroptosis in granulosa cells [J]. *Journal of Ovarian Research*, 2022, 15 (1).
- [57] Luborsky J, Barua A, Edassery S, *et al*. Inflammasome expression is higher in ovarian tumors than in normal ovary [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (1): e227081.
- [58] Qiao L, Wu X, Zhang J, *et al*. α -NETA induces pyroptosis of epithelial ovarian cancer cells through the GSDMD/caspase-4 pathway [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (11): 12760-12767.

基于热毒与积聚病机探究中药调控 PPAR γ 信号通路 防治动脉粥样硬化的研究进展*

陆云燕, 冯其茂 Δ

(上海中医药大学附属市中医医院, 上海 200071)

摘要: AS 是一种慢性炎症性疾病, 是冠心病和卒中的主要原因。目前西医尚无有效治疗手段, 能否逆转或消退斑块是该领域研究的热点和难点。热毒与积聚为本病重要病机; 气滞、痰浊、瘀血附于脉道; 内热成毒, 灼伤心脉, 积聚成斑。与炎症机制在结构功能上具有相似性。PPAR γ 的失调促进了炎症的发展, 促进 AS 病变, 导致斑块形成, 使 PPAR γ 成为潜在的治疗靶点。基于热毒与积聚病机, 本文探讨以清热解毒、化痰散结、理气活血法及扶正祛邪法调控 PPAR γ 防治 AS 的作用机制, 希冀为治疗 AS 提供新的思路和方法。

关键词: 动脉粥样硬化; PPAR γ ; 信号通路; 热毒; 积聚; 综述

中图分类号: R 543.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2024) 12-0220-03

Research progress of Chinese medicine regulating PPAR γ signaling pathway to prevent atherosclerosis based on the pathogenesis of heat toxicity and accumulation/LU Yunyan, FENG Qimao// (Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

Abstract: AS is a chronic inflammatory disease and a major cause of coronary heart disease and stroke. Currently, there is no effective treatment in western medicine, and whether it is possible to reverse or abate plaque is the hotpot and difficult point of research in this field. Heat and toxicity and accumulation are the important mechanisms of this disease; Qi stagnation, phlegm and blood stasis attach to the veins; internal heat becomes toxic, burns the heart veins, and accumulates into plaques. It is similar to the inflammatory mechanism in structure and function, and the dysregulation of PPAR γ promotes the development of inflammation, promotes AS lesions, and leads to plaque formation, making PPAR γ a potential therapeutic target. Based on the pathomechanism of heat and toxicity and accumulation, this review discusses the mechanism of regulating PPAR γ to prevent and control AS by clearing heat and removing toxins, resolving phlegm and dispersing knots, regulating qi and activating blood, and supporting the righteousness and dispelling evils, with the hope that it can provide a new way of thinking and methods for the treatment of AS.

Keywords: Atherosclerosis; PPAR γ ; Signaling pathway; Thermotoxicity; Accumulation; Review

动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 是一种由于血管壁中的多种因素诱导的慢性炎症性疾病, 是心脑血管疾病 (Cardiovascular and cerebrovascular diseases, CCVDs) 的主要病理基础^[1]。其发病机制与炎症反应学说、血管内皮损伤学说、脂质浸润学说等相关。其中, “炎症”贯穿于发生发展的全程^[2]。西医治疗包括调脂、抗血小板聚集、抗凝和溶栓等治疗手段, 需长期用药, 停药后容易复发, 且长期的药物治疗也会引起诸多的不良反应发生。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 信号通路是配体激活后调节基因表达的转录因子, 在脂肪和结肠等组织中高度表达, 近年发现其在单核/巨噬细胞、平滑肌细胞及动脉粥样硬化病灶等组织中较广泛表达, 通过激活 PPAR γ 可以发挥抗炎作用^[3], 改善 AS。中医药具有疗效好、安全性高的特点, 在防治 AS 方面有显著疗效。本文对该通路在防治 AS 方面的研究进展进行综述, 旨在为 AS 的防治提供新思路。

1 PPAR γ 通路组成及生物学作用

PPAR 属于核激素受体超家族, 是配体激活转录因子。其存在 PPAR α 、PPAR β/δ 以及 PPAR γ 三种亚型。目前, PPAR γ 亚型备受关注, 由 4 个部分组成: 包括非配体依赖的转录结合域、DNA 结构域、铰链区及配体结合结构域。PPAR γ 的基本作用模式是与视黄醇类 X 受体/维甲酸 X 受体 (RXR) 形成异二聚体, 并通过与称为过氧化物酶体增殖反应元件 (PPRE) 的特定 DNA 元件结合来激活转录。此外, 它还可以通过招募竞争性结合某些蛋白质的共激活物来参与下游分子的负向调节, 发挥抗炎作用^[4-5]。因此, PPAR γ 信号通路与炎症反应的发生密切相关, PPAR γ 失调可导致 AS 的发展。

2 PPAR γ 抗炎、防治 AS 的作用

炎症细胞的活化、炎症因子的释放及炎症通路的激活等之间的相互作用在 AS 的发生和发展中发挥关键作用, 这归因于炎症作用的复杂性。PPAR γ 活化可抑制活化单核细胞产生的炎

* 基金项目: 上海市卫健委科研课题计划 (编号: 201940048); 上海市科学技术委员会科研计划项目 (编号: 19401972900); 上海申康医院发展中心市级医院新兴前沿技术联合攻关项目 (编号: SHDC12019132); 上海市中医医院未来计划项目 (编号: WLJH2021ZY-GZ002)。第一作者: 陆云燕, 硕士研究生在读, 研究方向: 中医药防治心血管疾病, E-mail: 1393862339@qq.com。 Δ 通讯作者: 冯其茂, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 中医药防治心血管疾病, E-mail: fengqimao@126.com。

- [59] Wang X, Yin Y, Qian W, et al. Citric acid of ovarian cancer metabolite induces pyroptosis via the caspase-4/TXNIP-NLRP3-GSDMD pathway in ovarian cancer [J]. *FASEB J*, 2022, 36 (6): e22362.
- [60] Liu J, Chen C, Geng R, et al. Pyroptosis-related gene expression patterns and corresponding tumor microenvironment infiltration characterization in ovarian cancer [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20: 5440-5452.
- [61] Gao L, Ying F, Cai J, et al. Identification and validation of pyroptosis-related gene landscape in prognosis and immunotherapy of ovarian cancer [J]. *J Ovarian Res*, 2023, 16 (1): 27.
- [62] Zhou W, Liu H, Yuan Z, et al. Targeting the mevalonate pathway suppresses ARID1A-inactivated cancers by promoting pyroptosis [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41 (4): 740-756.
- [63] 马著妍. 雷公藤红素对卵巢癌细胞增殖及焦亡的影响及作用机制研究 [D]. 锦州医科大学, 2020.
- [64] Liang J, Zhou J, Xu Y, et al. Osthole inhibits ovarian carcinoma cells through LC3-mediated autophagy and GSDME-dependent pyroptosis except for apoptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 874: 172990.
- [65] Zhang R, Chen J, Mao L, et al. Nobiletin triggers reactive oxygen species-mediated pyroptosis through regulating autophagy in ovarian cancer cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68 (5): 1326-1336.
- [66] 辛佳纯. Icariside II 对卵巢癌 SKOV3 细胞的作用及其机制研究 [D]. 兰州大学, 2023.

(收稿日期 2024-02-09)