

中药对自身免疫性疾病细胞焦亡影响的研究进展

王秋苑¹, 刘又文², 岳辰², 张雪^{2*}

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046;

2. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院), 河南 洛阳 471000)

[摘要] 细胞焦亡是近年发现的一种细胞程序性死亡方式,由胱天蛋白酶(Caspase)介导,可导致细胞内炎性物质等释放到细胞外,诱发炎症级联反应。自身免疫性疾病(ADs)是一类机体免疫耐受受损、过量产生自身抗体,导致自身组织损害的疾病,其致病因素复杂,发病机制尚不明确。随着对细胞焦亡研究的深入,越来越多的结果表明细胞焦亡参与类风湿关节炎、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮和银屑病等多种ADs的发病过程。临床治疗ADs多采用糖皮质激素类药物、抗风湿药物和生物制剂等,但是部分药物的治疗效果有限,且长期用药存在一些不良反应。中药治疗ADs在长期临床实践中证实了其安全性和有效性,具有多靶向性、不良反应小等特点,在控制病程方面有一定的优势。越来越多的研究发现多种中药组方制剂、单味药材和中药活性成分,发挥药效的机制可能是通过干预细胞焦亡从而治疗ADs。因此,该文综述了近年来中药对ADs中细胞焦亡影响的实验研究,以期为临床治疗和科学研究提供参考。

[关键词] 中药; 自身免疫性疾病; 细胞焦亡; 实验研究

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)02-0260-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222136

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220830.1218.014.html>

[网络出版日期] 2022-08-30 15:16

Effect of Chinese Medicine on Pyroptosis of Autoimmune Disease: A Review

WANG Qiuyuan¹, LIU Youwen², YUE Chen², ZHANG Xue^{2*}

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province/Henan Provincial Orthopedic Hospital, Luoyang 471000, China)

[Abstract] Pyroptosis is a recently discovered programmed cell death mediated by cysteinyl aspartate specific proteinase (Caspase), which may lead to the release of intracellular inflammatory substances to extracellular and induce inflammatory cascades. Autoimmune diseases (ADs) is a kind of disease in which the body's immune tolerance is impaired, and the body overproduces autoantibodies, causing damage to its tissues. The pathogenic factors of ADs are complex and the pathogenesis is still unclear. With the deepening of the research on pyroptosis, more and more results show that pyroptosis is involved in the pathogenesis of various ADs such as rheumatoid arthritis, ulcerative colitis, systemic lupus erythematosus, and psoriasis. Glucocorticoid drugs, anti-rheumatism drugs, and biological agents are mostly used in the clinical treatment of ADs, but the therapeutic effect of some drugs is limited, and there are some long-term adverse reactions. Chinese medicine in the treatment of ADs has been proven to be safe and effective in long-term clinical practice. It has the characteristics of multiple targets and few side effects and has certain advantages in controlling the course of the disease. More and more studies have found that a variety of Chinese medicine formulations, single Chinese

[收稿日期] 2022-03-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82004396);河南省科技攻关项目(212102311089)

[第一作者] 王秋苑,在读硕士,从事中医骨伤研究,E-mail:1010707935@qq.com

[通信作者] *张雪,博士,主治医师,从事风湿性疾病科研、临床及教学研究,E-mail:835068143@qq.com

medicine, and active ingredients of Chinese medicine treat ADs through the intervention of pyroptosis. Therefore, this paper reviewed the experimental studies on the effect of Chinese medicine on pyroptosis in ADs in recent years, hoping to provide references for clinical treatment and scientific research.

[**Keywords**] Chinese medicine; autoimmune disease; pyroptosis; experimental studies

细胞焦亡的本质是促炎症性的,是一种近年发现的细胞程序性死亡方式,主要特征为细胞胀大至胞膜破裂,导致细胞内炎症因子等释放到细胞外,从而引起炎症反应。细胞焦亡依赖炎性小体将胱天蛋白酶(Caspase)活化,进而诱导焦孔素D(GSDMD)裂解后与细胞膜结合,造成细胞膜破裂,释放出炎症因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-18(IL-18)等。

自身免疫性疾病(ADs)是指机体免疫耐受的破坏和自身抗体的过量产生,导致自身组织损害的疾病。ADs包括类风湿关节炎(RA)、溃疡性结肠炎(UC)、自身免疫性甲状腺疾病(AITD)、系统性红斑狼疮(SLE)和1型糖尿病(T1DM)等。ADs的致病因素较为繁杂,而且在最初发病阶段症状较少,因此目前对于ADs的发病机制尚不明确。最近越来越多的研究发现,细胞焦亡在包括ADs等多种疾病中发挥作用。WU等^[1]研究表明,与健康对照相比,RA患者的血清可诱导单核细胞GSDMD蛋白介导的焦亡,而且细胞焦亡的程度与RA活动度相关。此外,SU等^[2]研究发现银屑病组织中的NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体、IL-1 β 和Caspase-1的表达显著高于正常皮肤组织。临床对于ADs常选用药物治疗以控制病情,如抗风湿药物、糖皮质激素药物和生物制剂等,但部分药物治疗效果有限且存在一系列的不良反应。中药作为祖国医学长期实践的药物,具有多靶向性、不良反应较小等特点,在控制病程方面有一定的优势。随着中药治疗ADs在临床中的广泛应用,许多学者对中药治疗ADs的作用机制进行深入研究,发现许多中药和中药复方有明显的免疫调节作用,但其具体作用机制未完全阐明。新近研究发现,中药及其有效成分对细胞焦亡有调节作用,可能为治疗ADs的新靶点。基于此,本文将对中药对ADs中细胞焦亡的影响予以综述,以期对中药治疗ADs的临床及研究方面做出参考。

1 细胞焦亡

细胞焦亡最初在感染鼠伤寒沙门氏菌的巨噬细胞中被观察到,是由Caspase所诱导的细胞程序性死亡,被命名为“细胞焦亡(pyroptosis)”^[3]。自

此,证实了细胞焦亡是一种新型促炎性细胞死亡方式,将其与细胞坏死、凋亡、自噬等其他细胞死亡方式区分开。炎性Caspase是细胞焦亡的重要介质,包括Caspase-1、Caspase-4、Caspase-5和Caspase-11。细胞焦亡的表现是,炎性Caspase将GSDMD蛋白裂解产生有活性的N端和C端片段,GSDMD的N端结构域GSDMD-N,可在细胞膜上与磷脂双分子层结合,从而形成孔洞,继而细胞逐渐胀大至破裂死亡,细胞内炎症物质等细胞内容物释放,导致一系列炎症反应^[4];与此同时,炎性Caspase通过蛋白裂解介导炎症因子IL-1 β 和IL-18的前体成熟,形成具有活性的促炎因子IL-1 β 和IL-18^[5],进一步扩大炎症反应。

细胞焦亡的经典途径是由Caspase-1所介导,Caspase-1可以被多种炎性小体活化。炎性小体是免疫细胞胞质内形成的分子复合体^[6],可以检测到多种损伤,包括病原体的存在和组织损伤^[7],协调宿主对入侵病原体和宿主源性危险信号的免疫反应。炎性小体由NOD样受体家族蛋白(NLRs)、衔接分子凋亡相关斑点蛋白(ASC)和Caspase-1前体(pro-Caspase-1)组装而成^[8]。目前对NLR家族研究较多,NLRs是细胞内模式识别受体,其包括NLRP1、NLRP3、NLRP6、NLRP7、NLRP12、核效应蛋白4(NLRC4)和神经元凋亡抑制蛋白(NAIP)等。其中,包含NLRP3的炎性小体是目前研究最深入的炎症小体^[9]。NLRP3炎性小体由NLRP3蛋白、pro-Caspase-1和ASC组成。在多种内外界信号的刺激下,NLRP3炎性小体通过ASC的相关募集域连接pro-Caspase-1,引起Caspase-1酶原自体水解,从而形成四聚体,最终变成活化的Caspase-1,活性Caspase-1会切割GSDMD蛋白,引发细胞焦亡。

细胞焦亡的非经典途径是脂多糖(LPS)激活Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11,活化后的Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11会切割GSDMD蛋白,介导细胞焦亡,与此同时其可激活NLRP3/ASC/Caspase-1通路,使IL-1 β 和IL-18释放到细胞外^[10]。除此之外,活化的Caspase可以促使缝隙连接蛋白-1(Panx-1)释放ATP,打开细胞膜P2X亚单位受体(P2X7)通道,在细胞膜上打孔,介导细胞焦亡。

Caspase-11 可以通过 GSDMD 蛋白诱导的细胞膜的孔洞,使钾离子外流,激活依赖 NLRP3 炎性小体的 Caspase-1,促使 IL-1 β 分泌到细胞外^[11]。

2 细胞焦亡与 ADs

细胞焦亡是机体的免疫防御机制,在清除病原体和拮抗病原体感染中承担重要的作用^[12-13]。在机体正常稳态的情况下,细胞焦亡不易被观察到,但可表现在人体慢性炎症性疾病中,导致疾病的原因可能是基因突变或炎性小体的过度分泌。ADs 的共同特征是机体过度产生抗体,引起器官和组织损伤,导致免疫耐受异常或丧失。研究提示,细胞焦亡与多种 ADs 的发生发展密切相关。

炎性小体在 ADs 的发生发展中起着重要作用,在 NLRs 家族中认识最深入的是 NLRP3 炎性小体。有关 RA 的研究发现,NLRP3 蛋白的表达在 RA 早期即增加,而且滑膜中 NLRP3 蛋白的水平与 RA 放射学评分和病情严重程度呈正相关^[14]。而且,NLRP3 炎性小体在胶原诱导型关节炎(CIA)动物模型的滑膜组织中表达增多,同时滑膜组织中 NLRP3 水平与关节炎严重程度的临床评分与呈正相关^[15]。在关于 UC 的研究发现,UC 患者的结肠组织中 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 和 ASC mRNA 的表达增加,而且这些因子的水平在 UC 的活动期增加更为显著^[16]。活化的 Caspase-1 介导的细胞焦亡与 ADs 的发展同样关系密切。在 UC 的研究中发现,NLRP3 炎症小体以 Caspase-1 依赖的方式触发细胞焦亡,导致巨噬细胞和树突状细胞等组织细胞死亡,细胞碎片的释放与免疫细胞发生反应,导致炎症反应增强^[17]。有关银屑病的研究发现,银屑病皮损比非皮损皮肤中 IL-1 β mRNA 和 Caspase-1 的表达增加^[18]。而且,RA 患者与健康对照比较,RA 患者外周血的单核细胞中 Caspase-1、NLRP3、ASC、IL-1 β 的基因表达显著升高^[19-22],RA 患者分泌的 IL-1 β 也增加^[20]。综上,细胞焦亡在 ADs 中发挥着重要作用,通过抑制细胞焦亡治疗 ADs 有望成为新的研究突破点。

3 中药对 ADs 细胞焦亡的调节作用

3.1 中药对 RA 细胞焦亡的调节作用 RA 是一种自身免疫性疾病,主要侵犯机体关节,持续性滑膜炎是其主要特征,经常引起关节不可逆的损伤和功能障碍^[23]。研究发现,与健康对照相比,RA 患者的血清可诱导单核细胞 GSDMD 蛋白介导的细胞焦亡,而且细胞焦亡的程度与 RA 活动度相关^[1],提示细胞焦亡与 RA 的发生发展有着紧密的联系。目

前,中药在 RA 中对细胞焦亡的影响研究较多,研究涵盖的中药类型也多种多样。中药对 RA 细胞焦亡的调节作用见表 1。

3.1.1 组方制剂对 RA 细胞焦亡的作用 独活寄生汤最早记载于《备急千金要方》,药物组成为独活、桑寄生、牛膝、细辛、杜仲、秦艽、肉桂心、茯苓、防风、川芎、熟地黄、人参、当归、白芍和炙甘草。相关研究发现,独活寄生汤治疗后能够显著减少 RA 模型大鼠细胞中 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-18 和 IL-1 β 等表达水平,减轻大鼠关节肿胀程度,抑制 RA 大鼠模型的细胞焦亡^[24]。白虎桂枝汤由知母、石膏、粳米、桂枝和甘草 5 味药组成。相关研究发现白虎桂枝汤具有调节免疫和抗炎活性,其可能通过抑制 Toll 样受体 4(TLR4)介导的 NLRP3 炎性小体激活发挥作用^[25]。

3.1.2 单味药材对 RA 细胞焦亡的作用 大血藤又名红藤,相关研究发现使用不同剂量的大血藤给药 CIA 大鼠,出现高剂量组大鼠滑膜中 NLRP3 和 Caspase-1 水平及血清中 IL-18 和 IL-1 β 水平显著降低,提示大血藤可能通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)/NLRP3/Caspase-1 信号通路发挥其治疗作用^[26]。徐李玲等^[27]的研究发现八角枫丸剂可以降低血清 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等和滑膜组织 NLRP3 蛋白的表达,缓解大鼠临床症状。甘草加工的黄瑞香可能通过调节巨噬细胞 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路,减轻 CIA 大鼠的关节症状和炎症水平^[28]。

3.1.3 活性成分对 RA 细胞焦亡的作用 研究发现,多种中药活性成分能调节细胞焦亡的炎性小体激活,降低炎症水平。路路通常用于治疗关节疼痛、关节炎和风湿病。研究发现,从路路通的石油醚提取物中筛选的氧化物,桃金娘醛和 β -石竹烯可以抑制 NLRP3 炎症小体的激活,从而减轻 RA 症状^[29]。金铁锁总皂苷是金铁锁的主要药效成分,研究发现金铁锁总皂苷治疗 RA 的作用机制可能是抑制 NLRP3 炎性小体的激活^[30]。汉黄芩素具有抗炎的作用,是黄芩的主要活性成分之一,研究表明汉黄芩素可能通过抑制 NLRP3 炎性小体缓解 CIA 大鼠的关节炎^[31]。蒲公英甾醇是中药蒲公英中的主要药理成分,有明显的抗炎作用。CHEN 等^[32]研究表明蒲公英甾醇可能通过调节 NLRP3 炎症小体途径抑制炎症,缓解 RA。肉桂醛是肉桂中的重要成分,LIU 等^[33]研究表明,肉桂醛可以缓解 RA 大鼠的滑膜炎反应,抑制 NLRP3 的表达从而降低 IL-1 β

的水平。

此外,多项研究发现中药活性成分调节细胞焦亡的信号通路。淫羊藿苷是淫羊藿的主要成分之一,研究表明淫羊藿苷可能通过调控微小RNA-223-3p(miR-223-3p),调控miR-223-3p/NLRP3信号通路,抑制NLRP3水平,发挥治疗RA的作用^[34]。雷公藤红素是雷公藤的主要活性成分之一,研究表明雷公藤红素可以阻断NF- κ B信号通路,从而抑制NLRP3炎性小体的激活,此外,还可抑制LPS和三磷酸腺苷(ATP)诱导的活性氧(ROS)生成。因此,雷公藤红素可能通过抑制ROS/NF- κ B/NLRP3信号通路起到治疗RA的作用^[35]。龙胆苦苷是龙胆的主要有效成分,研究发现龙胆苦苷可能通过ROS/NF- κ B/NLRP3信号通路,抑制NLRP3,从而缓解RA的症状^[36]。安石榴苷是从石榴中提取的活性物质,研究发现安石榴苷通过抑制NF- κ B信号通路受体因子的激活,抑制M1型巨噬细胞极化,并能降低NLRP3和Caspase-1的表达,从而抑制细胞焦亡,减少IL-1 β 和IL-18的释放,进而改善CIA小鼠的关节炎症、软骨损伤和系统性骨破坏,降低小鼠体内滑膜组织炎症因子的高表达^[37]。芍药苷提取自芍药,研究发现,芍药苷单体衍生物通过调节TLR4/NLRP3/GSDMD信号通路抑制巨噬细胞焦亡,发挥对佐剂性关节炎(AA)大鼠的治疗作用^[38]。仙茅苷A是仙茅的活性成分之一,DING等^[39]发现仙茅苷A显著降低AA大鼠后足肿胀指数和关节炎指数,通过抑制NF- κ B/NLRP3通路的表达,发挥治疗作用。

表1 中药对RA细胞焦亡的调节作用
Table1 Regulating effect of traditional Chinese medicine on pyroptosis in RA

药物	药物类型	细胞焦亡途径主要因子	参考文献
独活寄生汤	组方制剂	NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-18、IL-1 β	[24]
白虎桂枝汤	组方制剂	NLRP3	[25]
大血藤	单味药材	NLRP3、Caspase-1、IL-18、IL-1 β	[26]
八角枫	单味药材	NLRP3、IL-1 β	[27]
黄瑞香	单味药材	NLRP3	[28]
桃金娘醛和 β -石竹烯	中药活性成分	NLRP3	[29]
金铁锁总皂	中药活性成分	NLRP3	[30]
汉黄芩素	中药活性成分	NLRP3	[31]
蒲公英甾醇	中药活性成分	NLRP3	[32]
肉桂醛	中药活性成分	NLRP3、IL-1 β	[33]
淫羊藿苷	中药活性成分	NLRP3	[34]
雷公藤红素	中药活性成分	NLRP3	[35]
龙胆苦苷	中药活性成分	NLRP3	[36]
安石榴苷	中药活性成分	NLRP3、Caspase-1、IL-18、IL-1 β	[37]
芍药苷	中药活性成分	NLRP3、GSDMD	[38]
仙茅苷A	中药活性成分	NLRP3	[39]

3.2 中药对UC细胞焦亡的调节作用 UC是一种非特异性炎症性疾病,由结肠和直肠内壁的慢性炎症和溃疡引起^[40]。UC通常始于直肠,累及结肠黏膜和粘膜下层,后逐渐蔓延整个结肠。慢性UC患者发展为结直肠癌的风险增加^[41]。多项研究发现细胞焦亡与UC的发生发展有着密切的联系,IL-1 β 和IL-18是诱发UC的主要炎症细胞因子^[42-43]。BAUER等^[44]的研究发现缺乏NLRP3的UC模型小鼠的结肠炎症更轻。多项研究发现中药在UC中对细胞焦亡的调节作用,见表2。

3.2.1 组方制剂对UC细胞焦亡的作用 黄芩汤出自《伤寒论》,由黄芩、芍药、甘草和大枣组成。吴娜等^[45]研究发现,黄芩汤可以降低UC小鼠的焦亡相关因子IL-1 β 、IL-18、Caspase-1和乳酸脱氢酶(LDH)等的表达,而且黄芩汤高剂量组的效果更明显,提示黄芩汤对细胞焦亡有抑制作用,与调控NLRP3/Caspase-1通路相关。槐绛方由黑绛丹和槐花炭组成,研究发现,槐绛方具有抑制细胞焦亡的作用,可以降低UC小鼠炎症因子IL-1 β 、TNF- α 和焦亡相关蛋白活化Caspase-1、NLRP3、GSDMD-N

的表达,而且具有剂量相关性,其作用与调控 NLRP3/Caspase-1 通路相关^[46]。溃结灵汤是治疗 UC 的经验方,已在临床上使用多年,药物组成为救必应、白芍、白术、水蛭和甘草。研究发现,溃结灵汤可以通过抑制细胞焦亡缓解 UC,在溃结灵给药组的 UC 小鼠的结肠组织中观察到 Caspase-1、ASC、IL-1 β 和 IL-18 mRNA 的水平均出现不同程度降低,而且小鼠体内 NLRP3、Caspase-1、GSDMD-N、IL-1 β 、IL-18 蛋白的表达显著降低^[47]。参苓白术散被记载于《太平惠民和剂局方》,药物组成为白扁豆、茯苓、白术、桔梗、山药、砂仁、莲子、人参、薏苡仁和甘草。研究发现,参苓白术散可以减少硫酸葡聚糖钠(DSS)诱导的 UC 小鼠促炎因子 IL-1 β 、IL-18 和 TNF- α 的产生。而且,进一步的机制研究发现,参苓白术散可以降低小鼠结肠中细胞焦亡相关基因 NLRP3、ASC 和 GSDMD-N 的表达水平,提示参苓白术散通过抑制细胞焦亡信号通路发挥治疗作用^[48]。俞氏安肠方的主要药物为黄芩、黄芪、苍术、白芍、白及、肉桂、葛根、地榆、乳香、三七和甘草等。研究发现,在 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的 UC 小鼠结肠组织中,NLRP3、ASC 和活化的 Caspase-1 的表达增加,俞氏安肠方可以将其恢复到接近正常水平。因此,研究提示俞氏安肠方的作用可能是通过抑制细胞焦亡,降低炎症反应和保护肠黏膜屏障,从而改善 TNBS 诱导的 UC 小鼠症状^[49]。芍药汤由芍药、大黄、槟榔、当归、黄连、黄芩、官桂、木香和甘草组成。研究发现,芍药汤可以降低 UC 大鼠模型的硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)、NLRP3、Caspase-1 mRNA 及蛋白的水平,抑制 NLRP3 介导的炎症反应,发挥治疗 UC 的作用^[50]。白芍七物颗粒化裁于芍药汤,由白芍、黄芩、黄连、黄柏、木香、当归和大腹皮组成。研究发现,白芍七物颗粒可以降低 UC 模型大鼠血清中 IL-18 和 IL-1 β 的水平,降低结肠组织中 IL-18、IL-1 β 、ASC、Caspase-1、NLRP3 mRNA 的表达量^[51]。溃疡宁的主要药物为黄芪、党参、茯苓、当归和赤芍。研究发现,溃疡宁可以降低 UC 大鼠 IL-1 β 和 TNF- α 的表达,可能通过抑制黏膜组织还原型辅酶 II 氧化酶(NOXs)/ROS/NLRP3 炎症小体信号通路发挥作用^[52]。

3.2.2 单位药材对 UC 细胞焦亡的作用 金荞麦是具有清热解毒、排脓祛瘀等功效的中药。临床研究发现,在金荞麦联合柳氮磺吡啶治疗后,UC 患者的 IL-1 β 、TLR4、Caspase-1 和 NLRP3 的水平均有所降

低,其作用机制可能与 TLR4/NLRP3 通路有关^[53]。

3.2.3 活性成分对 UC 细胞焦亡的作用 五味子乙素是五味子的主要药理成分。研究发现,在 DSS 诱导的 UC 动物模型中,五味子乙素通过激活腺苷酸活化蛋白激酶/核因子 E₂ 相关因子 2(AMPK/Nrf2) 信号通路,抑制 NLRP3 炎症小体的激活,降低 IL-1 β 的水平,抑制细胞焦亡,从而减轻 UC 小鼠肠上皮细胞损伤^[54]。小豆蔻明是提取自草豆蔻的黄酮类化合物。研究发现,小豆蔻明可以下调 DSS 和 TNBS 诱导的 UC 小鼠结肠中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、NLRP3、Caspase-1、ASC 的水平,抑制 NLRP3 炎症小体的激活,从而改善 UC 小鼠症状^[55]。华蟾素具有解毒、消肿、止痛的功效,是干蟾皮的提取物。研究发现,华蟾素可以改善 UC 大鼠的症状,降低大鼠血清中 TNF- α 、IL-18、IL-1 β 水平,同时降低大鼠 Caspase-1、NLRP3 蛋白的水平。华蟾素的作用机制可能是通过抑制 NLRP3 炎症小体,降低炎症反应^[56]。刘琦等^[57]研究发现,芍药苷可以抑制 UC 小鼠巨噬细胞中 NLRP3 蛋白及 IL-1 β 的水平。QU 等^[58]研究发现,肉桂醛可以降低 DSS 诱导的 UC 小鼠模型结肠组织中促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 NLRP3 炎症小体的水平,提示肉桂醛可以通过抑制 NLRP3 炎症小体激活,改善 UC 症状。人参皂苷是人参的活性成分。研究发现,人参皂苷降低了 DSS 诱导的 UC 小鼠模型的促炎因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NLRP3、Caspase-1 和 ASC 的表达,通过抑制 NLRP3 炎症小体,保护肠屏障功能改善小鼠的 UC^[59]。姜黄素主要提取自天南星科和姜科植物的根茎中,如郁金、莪术、姜黄和菖蒲等。研究发现,姜黄素能显著抑制 DSS 诱导 UC 小鼠的 NLRP3 炎症小体的活化,减轻 UC 小鼠的症状^[60]。汉黄芩苷是黄芩中的活性成分。研究发现,汉黄芩苷可能通过抑制 DSS 诱导的 UC 小鼠的 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体的激活,降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的生成,抑制 NLRP3 mRNA 的表达^[61]。

3.3 中药对银屑病细胞焦亡的调节作用 银屑病是一种慢性炎症性的自身免疫性皮肤病,银屑病的全球发病率约为 2%~3%^[62]。银屑病的病因较为复杂,有遗传和环境因素等。研究发现中药在银屑病中能通过调节细胞焦亡,减轻炎症。

洋金花具有显著的抗炎作用,对银屑病有治疗作用。洋金花对咪喹莫特(IMQ)诱导银屑病小鼠模型具有抑制炎症反应的作用,可以抑制 TNF- α 和 IL-1 β 等炎症细胞因子的产生,其作用机制可能与抑

表2 中药对UC细胞焦亡的调节作用
Table 2 Regulating effect of traditional Chinese medicine on pyroptosis in UC

药物	药物类型	细胞焦亡信号通路主要因子	参考文献
黄芩汤	组方制剂	NLRP3、Caspase-1、IL-18、IL-1 β	[45]
槐绛方	组方制剂	NLRP3、Caspase-1、GSDMD-N、IL-1 β	[46]
溃结灵汤	组方制剂	NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD-N、IL-18、IL-1 β	[47]
参苓白术散	组方制剂	NLRP3、ASC、GSDMD-N、IL-18、IL-1 β	[48]
俞氏安肠方	组方制剂	NLRP3、ASC、Caspase-1	[49]
芍药汤	组方制剂	NLRP3、Caspase-1	[50]
白芍七物颗粒	组方制剂	NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-18、IL-1 β	[51]
溃瘍宁	组方制剂	NLRP3、IL-1 β	[52]
金荞麦	单味药材	NLRP3、Caspase-1、IL-1 β	[53]
五味子乙素	中药活性成分	NLRP3、IL-1 β	[54]
小豆蔻明	中药活性成分	NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β	[55]
华蟾素	中药活性成分	NLRP3、Caspase-1、IL-18、IL-1 β	[56]
芍药苷	中药活性成分	NLRP3、IL-1 β	[57]
肉桂醛	中药活性成分	NLRP3、IL-1 β	[58]
人参皂苷	中药活性成分	NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β	[59]
姜黄素	中药活性成分	NLRP3	[60]
汉黄芩苷	中药活性成分	NLRP3、IL-1 β	[61]

制NLRP3炎性小体有关^[63]。环黄芪醇是提取自黄芪的三萜皂苷类化合物。研究发现,环黄芪醇剂量依赖性地降低银屑病小鼠皮肤和血清中的IL-1 β 、TNF- α 和IL-6的水平。环黄芪醇通过抑制NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡,调节巨噬细胞功能,从而改善IMQ诱导的小鼠银屑病样皮肤炎症^[64]。

3.4 中药对T1DM细胞焦亡的调节作用 T1DM是一种慢性自身免疫性疾病,T1DM的发病机制是多因素如环境、遗传和免疫等引起胰岛 β 细胞特异性损伤,从而导致机体胰岛素的分泌绝对不足。研究发现,中药在T1DM中可通过调节NLRP3炎性小体,减轻组织炎症。

人参皂苷Rg₁是人参的主要药理成分。研究发现,人参皂苷Rg₁可以降低小鼠血中炎症因子IL-1 β 和IL-18,减弱肝脏和胰腺中NLRP3炎性小体的功能^[65]。野黄芩苷是黄芩的有效成分之一。研究发现,在链脲霉素诱导的糖尿病心脏病小鼠心脏组织中,野黄芩苷可抑制NF- κ B、NLRP3炎症小体、IL-1 β 和IL-18的表达^[66]。

3.5 中药对AITD细胞焦亡的调节作用 AITD包括桥本甲状腺炎和毒性弥漫性甲状腺肿等。目前AITD的发病机制尚不明晰,既往研究认为与遗传、环境、免疫细胞因子等密切相关。研究发现中药在

AITD中可通过调节NLRP3改善模型鼠的症状。
阳和汤的药物组成为熟地黄、白芥子、肉桂、姜炭、麻黄、鹿角胶、甘草。研究发现,阳和汤可通过下调NLRP3炎性小体,调节辅助性T细胞17(Th17)和调节性T细胞(Treg)比例,减轻AITD模型大鼠的症状^[67]。桑色素是一种浅黄色素,提取于桑科植物及许多中药的树皮中。研究发现,桑色素通过调节NLRP3/Caspase-1通路,改善AITD模型大鼠的症状^[68]。

3.6 中药对SLE细胞焦亡的调节作用 SLE是一种常见的自身免疫性疾病,可引起机体器官严重的损伤。滋阴清热方是治疗SLE的临床经验方,药物组成为山茱萸、泽泻、生地黄、茯苓、牡丹皮、青蒿和甘草。研究发现,滋阴清热方可降低SLE小鼠模型中细胞焦亡相关因子IL-1 β 、Caspase-1和NLRP3蛋白的水平^[69]。

4 总结与展望

ADs的种类繁多,常累及人体的皮肤、骨骼、关节及关节周围软组织等部位,患者在确诊后需及时药物干预,以防疾病进一步发展造成多系统损害。临床治疗ADs常使用抗风湿药物、糖皮质激素类药物、中药、生物制剂和干细胞移植等^[70]。在长期临床应用中,部分ADs患者使用激素类药物和生物制

剂的疗效较好,但存在个体差异,并且长期用药可能会引发不良反应,需要临床医生根据患者的临床表现个体化选择药物。中医对于ADs的治疗,历代医家创作了诸多方剂,并且在长期临床实践中证实了其安全性和有效性。近年来,许多中药里提取的有效成分制剂也在临床治疗ADs中广泛应用,对于中药治疗ADs的作用机制的研究也不断深入。

研究证实细胞焦亡在包括RA、UC、T1D、SLE等在内的多种ADs中发挥作用。细胞焦亡相关通路的蛋白在多种疾病过程中异常表达,特别是NLRP3炎性小体的表达显著增加。因此,抑制NLRP3炎性小体,抑制细胞焦亡,可以缓解多种ADs病情,可能成为治疗ADs的新靶点。多项研究表明,中药组方制剂、单位药材和中药活性成分可能通过调控NLRP3炎性小体,抑制细胞焦亡,从而减轻疾病。但目前尚未阐明中药治疗ADs的具体分子机制,对于中药治疗ADs的研究多聚焦于NLRP3炎性小体,对中药具体如何调控NLRP3炎性小体的研究较少。目前学者主要集中于中药对细胞焦亡经典途径的研究,而中药对细胞焦亡非经典途径的研究很少,对于中药影响细胞焦亡的分子机制仍需进一步探索。中药和中药复方的成分较为复杂,对于中药对于细胞焦亡的调控,较难说明是单一成分还是多成分发挥治疗作用,因此今后研究可能会在该方面继续深入。总之,中药在治疗ADs有着较好的疗效,本文综述了中药通过调控细胞焦亡通路治疗ADs的研究进展,但由于研究的局限性,在当前研究中还有些核心问题尚未解决。但随着科学技术的发展,未来将会对中药治疗ADs的分子机制进行更为深入的研究,为中药治疗ADs的临床推广提供理论基础。

[参考文献]

- [1] WU X Y, LI K T, YANG H X, et al. Complement C1q synergizes with PTX3 in promoting NLRP3 inflammasome over-activation and pyroptosis in rheumatoid arthritis [J]. *J Autoimmun*, 2020, 106: 102336.
- [2] SU F, XIA Y, HUANG M, et al. Expression of NLRP3 in psoriasis is associated with enhancement of interleukin-1 β and Caspase-1 [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 7909-7913.
- [3] COOKSON B T, BRENNAN M A. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9 (3): 113-114.
- [4] 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.
- [5] VANDE WALLE L, LAMKANFI M. Pyroptosis [J]. *Curr Biol*, 2016, 26(13): R568-R572.
- [6] MARTINON F, BURNS K, TSCHOPP J. The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta [J]. *Mol Cell*, 2002, 10(2): 417-426.
- [7] BROZ P, DIXIT V M. Inflammasomes: Mechanism of assembly, regulation and signalling [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7): 407-420.
- [8] LAMKANFI M, DIXIT V M. Mechanisms and functions of inflammasomes [J]. *Cell*, 2014, 157(5): 1013-1022.
- [9] ZHONG Y, KINIO A, SALEH M. Functions of NOD-like receptors in human diseases [J]. *Front Immunol*, 2013, 16(4): 333.
- [10] SBORGI L, RÜHL S, MULVIHILL E, et al. GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death [J]. *EMBO J*, 2016, 35 (16): 1766-1778.
- [11] CHEN K W, DEMARCO B, BROZ P. Pannexin-1 promotes NLRP3 activation during apoptosis but is dispensable for canonical or noncanonical inflammasome activation [J]. *Eur J Immunol*, 2020, 50 (2): 170-177.
- [12] 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.
- [13] MIAO E A, LEAF I A, TREUTING P M, et al. Caspase-1-induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(12): 1136-1142.
- [14] JENKO B, PRAPROTNIK S, TOMSIC M, et al. NLRP3 and CARD8 polymorphisms influence higher disease activity in rheumatoid arthritis [J]. *J Med Biochem*, 2016, 35(3): 319-323.
- [15] ZHANG Y, ZHENG Y, LI H. NLRP3 inflammasome plays an important role in the pathogenesis of collagen-induced arthritis [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 9656270.
- [16] 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.

- [17] LEWIS K L, REIZIS B. Dendritic cells: Arbiters of immunity and immunological tolerance [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, 4(8): a007401.
- [18] CAI Y, XUE F, QUAN C, et al. A critical role of the IL-1 β -IL-1R signaling pathway in skin inflammation and psoriasis pathogenesis [J]. J Invest Dermatol, 2019, 139(1): 146-156.
- [19] MATHEWS R J, ROBINSON J I, BATTELLINO M, et al. Evidence of NLRP3-inflammasome activation in rheumatoid arthritis (RA), genetic variants within the NLRP3-inflammasome complex in relation to susceptibility to RA and response to anti-TNF treatment [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(6): 1202-1210.
- [20] CHOULAKI C, PAPADAKI G, REPA A, et al. Enhanced activity of NLRP3 inflammasome in peripheral blood cells of patients with active rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2015, (17): 257.
- [21] ADDOBBATI C, DA C H, ADELINO J E, et al. Polymorphisms and expression of inflammasome genes are associated with the development and severity of rheumatoid arthritis in Brazilian patients [J]. Inflamm Res, 2018, 67(3): 255-264.
- [22] XIE Q, WEI M, ZHANG B, et al. MicroRNA33 regulates the NLRP3 inflammasome signaling pathway in macrophages [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2): 3318-3327.
- [23] MCINNES I B, SCHETT G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. N Engl J Med, 2011, 365(23): 2205-2219.
- [24] 彭程, 高明利, 于静, 等. 基于NLRP3/Caspase-1信号通路影响软骨细胞凋亡探讨独活寄生汤干预类风湿关节炎作用机制 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(9): 32-36.
- [25] LIU D, YAN J, YUN M, et al. Effect of Sanhuangyilong decoction plus methotrexate on tumor necrosis factor alpha and interferon gamma in serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis patients with symptom pattern of damp heat obstruction [J]. J Tradit Chin Med, 2016, 36(5): 625-633.
- [26] 俞云, 于辉, 冯旌, 等. 基于NF- κ B/NLRP3信号轴探讨大血藤对CIA大鼠的治疗作用及机制 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(3): 396-399.
- [27] 徐李玲, 黄艳萍, 郭殊玮, 等. 八角枫丸剂抗大鼠类风湿性关节炎的作用机制 [J]. 中成药, 2021, 43(10): 2817-2821.
- [28] MENG X, ZHANG X, SU X, et al. Daphnes Cortex and its licorice-processed products suppress inflammation via the TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway and regulation of the metabolic profile in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. J Ethnopharmacol, 2022, doi: 10.1016/j.jep.2021.114657.
- [29] LI W X, QIAN P, GUO Y T, et al. Myrtenal and β -caryophyllene oxide screened from Liquidambaris Fructus suppress NLRP3 inflammasome components in rheumatoid arthritis [J]. BMC Complement Med Ther, 2021, 21(1): 242.
- [30] 何志明, 程建军, 钱子刚, 等. 基于MH7A细胞迁移、凋亡及NLRP3炎性小体探讨金铁锁总皂苷治疗类风湿性关节炎的作用机制 [J]. 中药材, 2021, 44(9): 2173-2178.
- [31] 沈晓庆, 王晶, 李婷君. 汉黄芩素对胶原诱导性关节炎大鼠的治疗作用及对NLRP3炎症小体的影响 [J]. 中医药导报, 2021, 27(8): 26-30.
- [32] CHEN J, WU W, ZHANG M, et al. Taraxasterol suppresses inflammation in IL-1 β -induced rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes and rheumatoid arthritis progression in mice [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 70: 274-283.
- [33] LIU P, WANG J, WEN W, et al. Cinnamaldehyde suppresses NLRP3 derived IL-1 β via activating succinate/HIF-1 in rheumatoid arthritis rats [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 84: 106570.
- [34] WU Z M, LUO J, SHI X D, et al. Icariin alleviates rheumatoid arthritis via regulating miR-223-3p/NLRP3 signalling axis [J]. Autoimmunity, 2020, 53(8): 450-458.
- [35] JING M, YANG J, ZHANG L, et al. Celastrol inhibits rheumatoid arthritis through the ROS-NF- κ B-NLRP3 inflammasome axis [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 98: 107879.
- [36] WANG M, LI H, WANG Y, et al. Anti-rheumatic properties of gentiopicroside are associated with suppression of ROS-NF- κ B-NLRP3 axis in fibroblast-like synoviocytes and NF- κ B pathway in adjuvant-induced arthritis [J]. Front Pharmacol, 2020, 4(11): 515.
- [37] GE G, BAI J, WANG Q, et al. Punicalagin ameliorates collagen-induced arthritis by downregulating M1 macrophage and pyroptosis via NF- κ B signaling pathway [J]. Sci China Life Sci, 2022, 65(3): 588-603.
- [38] XU L, WANG H, YU Q Q, et al. The monomer derivative of paeoniflorin inhibits macrophage pyroptosis via regulating TLR4/NLRP3/GSDMD signaling pathway in adjuvant arthritis rats [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101(Pt A): 108169.

- [39] DING H, GAO G, ZHANG L, et al. The protective effects of curculigoside A on adjuvant-induced arthritis by inhibiting NF- κ B/NLRP3 activation in rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 30: 43-49.
- [40] UNGARO R, MEHANDRU S, ALLEN P B, et al. Ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 2017, 29, 389(10080): 1756-1770.
- [41] POLYTARCHOU C, HOMMES D W, PALUMBO T, et al. MicroRNA214 is associated with progression of ulcerative colitis, and inhibition reduces development of colitis and colitis-associated cancer in mice[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(4): 981-992.
- [42] CARVALHO F A, NALBANTOGLU I, ORTEGA-FERNANDEZ S, et al. Interleukin-1 β (IL-1 β) promotes susceptibility of Toll-like receptor 5 (TLR5) deficient mice to colitis[J]. *Gut*, 2012, 61(3): 373-384.
- [43] NOWARSKI R, JACKSON R, GAGLIANI N, et al. Epithelial IL-18 equilibrium controls barrier function in colitis[J]. *Cell*, 2015, 163(6): 1444-1456.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] 夏子健, 李亚桐, 刘晓露, 等. 槐花方调控 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.
- [47] JIE F, XIAO S, QIAO Y, et al. Kujieling decoction suppresses NLRP3-mediated pyroptosis to alleviate inflammation and experimental colitis *in vivo* and *in vitro*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 10(264): 113243.
- [48] 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, 29(11): 814.
- [49] YE B, LAI L. Yu Shi An Chang Fang ameliorates TNBS-induced colitis in mice by reducing inflammatory response and protecting the intestinal mucosal barrier[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8870901.
- [50] 王德龙, 卢爱妮, 郑红斌, 等. 芍药汤调控 TXNIP/NLRP3 通路改善溃疡性结肠炎的作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(6): 3240-3245.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 葛飞, 刘丽娜, 严晶, 等. 金荞麦联合 SASP 治疗大肠湿热型 UC 的疗效及其对 TLR4/NLRP3 信号通路的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(1): 16-20.
- [54] ZHANG W, WANG W, SHEN C, et al. Network pharmacology for systematic understanding of schisandrin B reduces the epithelial cells injury of colitis through regulating pyroptosis by AMPK/Nrf2/NLRP3 inflammasome[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(19): 23193-23209.
- [55] WANG K, LV Q, MIAO Y M, et al. Cardamonin, a natural flavone, alleviates inflammatory bowel disease by the inhibition of NLRP3 inflammasome activation via an AhR/Nrf2/NQO1 pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 155: 494-509.
- [56] 李时超, 殷佩浩, 陈腾, 等. 华蟾素对溃疡性结肠炎大鼠的作用及机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(21): 2924-2928.
- [57] 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.
- [58] QU S, SHEN Y, WANG M, et al. Suppression of miR-21 and miR-155 of macrophage by cinnamaldehyde ameliorates ulcerative colitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 22-34.
- [59] TIAN M, MA P, ZHANG Y, et al. Ginsenoside RK3 alleviated DSS-induced ulcerative colitis by protecting colon barrier and inhibiting NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85: 106645.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] BOEHNCKE W H, SCHÖN M P. Psoriasis[J]. *Lancet*, 2015, 386(9997): 983-994.
- [63] YANG B Y, CHENG Y G, LIU Y, et al. Ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis and inhibits inflammatory cytokines production through TLR7/8-MyD88-NF- κ B-NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Molecules*, 2019, 24(11): 2157.

- [64] 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.
- [65] GAO Y, LI J, CHU S, et al. Ginsenoside Rg₁ protects mice against streptozotocin-induced type 1 diabetic by modulating the NLRP3 and Keap1/Nrf2/HO-1 pathways[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 866: 172801.
- [66] DENG G, CHEN W, WANG P, et al. Inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in macrophage by cycloastragenol contributes to amelioration of imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 74: 105682.
- [67] MA B, CHEN D, LIU Y, et al. Yanghe decoction suppresses the experimental autoimmune thyroiditis in rats by improving NLRP3 inflammasome and immune dysregulation[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 645354.
- [68] 孙雅军, 张艳芳, 许惠敏, 等. 桑色素调节 NLRP3/Caspase-1 通路改善大鼠实验性自身免疫性甲状腺炎的研究[J]. 四川大学学报: 医学版, 2021, 52(2): 229-234.
- [69] 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.
- [70] 孙凌云. 自身免疫性疾病的治疗进展[J]. 药学进展, 2019, 43(4): 241-248.
- [责任编辑 孙丛丛]

·书讯·

粒系集落刺激因子联合 EPO 对慢性粒细胞性白血病贫血营养状况的影响 ——评《现代血液病综合诊断与治疗》

慢性粒细胞性白血病属于一种骨髓增殖性疾病,其特征是骨髓中有较成熟粒细胞大量增殖。大量的白血病细胞浸润引发脾肿大及代谢增高,中老年人是慢性白血病的高发人群,一般患者很难明确起病的原因,所以就认为早期的慢性粒细胞性白血病是没有症状的。现阶段可以根据细胞的变化,对慢性粒细胞性白血病进行分期,分期的主要依据就是由于骨髓细胞失常,导致骨髓细胞发生不受控制地增长,并且在血液当中过度的堆积,进一步转化成骨髓纤维化,患者的造血功能就进一步被破坏。造血功能一旦被破坏,慢性粒细胞性白血病的患者因长期进行化疗,会使贫血的程度进一步加重。粒细胞集落刺激因子是调节骨髓中粒系造血细胞的主要细胞因子之一,是属于粒系造血因子,可选择性地作用于粒系造血祖细胞,促进其增殖、分化,并可增强粒系中未分化的细胞的功能。慢性粒细胞性白血病最典型的症状主要就是贫血,长时间处于此种状态,最终的结局就是严重贫血的出现。

《现代血液病综合诊断与治疗》王跃主编,由吉林科学技术出版社于2019年7月出版,作者结合了作者多年的临床经验,并参考国内外有关书籍和文献,加以汇总而成的。该书主要介绍了血液科的基础理论及常见疾病的诊断治疗,各章节力求从临床实用的角度,围绕常见病、多发病充实新技术和新理论,对疑难病症介绍新的诊治措施及研究进展,来推动血液科疾病的深化研究。慢性粒细胞性白血病贫血患者的治疗需要联合用药,在治疗过程中为了避免不必要的异常出现,必须严格遵守用药原则,密切观察患者生命体征,并给予患者有效的护理。慢性粒细胞性白血病患者需要长期治疗,负面情绪也比较多,对医护人员的要求也很高,这就需要在家属的帮助下,和医护人员一起提高对患者的护理。因为家属是患者身边最亲密的人,患者出现异常情绪,第一时间需要患者家属在精神层面上、心理层面上给予积极的反馈,时刻给予患者一种能战胜病魔的力量。医护人员应多与患者及家属沟通,确保患者能在干净舒适的病房中得到相应的治疗和休息,在饮食、治疗、护理方面,根据患者的个体化差异进行护理;饮食上建议患者食用瘦肉类、奶类、蛋类、鱼类等高蛋白食物;治疗药物对于慢性粒细胞性白血病的患者需要同时使用 300 g 的集落刺激因子和 3 000 U 的促红细胞生成素及羟基脲,集落刺激因子和促红细胞生成素按照剂量隔天注射 1 次,并且连续治疗 3~6 个月,加强巩固。同时需要密切观察外周血管中白细胞的含量。对于慢性粒细胞性白血病患者,护理起来没有一种固定的模式,大多数患者经过长期的治疗,可以获得有效控制。给予行动不便的患者做翻身护理,可以有效地预防褥疮发生;叮嘱患者保持口腔卫生,协助长期卧床患者的清洁口腔护理;睡眠浅的患者,保证周围环境的安静,确保患者治疗阶段的睡眠质量。慢性粒细胞性白血病的患者因为是髓细胞不受控制的增殖,不可避免地会出现骨头痛、肌肉酸痛的情况,护理上一定要及时发现并且实行相对应的理疗处理,减轻患者疼痛,提高治疗质量。为了延长慢性粒细胞性白血病患者生命,控制并发症的发展。根据粒系集落刺激因子联合 EPO 治疗对患者的效果及生活质量的影响,药物的耐受性调整治疗方案。治疗慢性粒细胞性白血病贫血,可以选择集落刺激因子联合使用促红细胞生成素,这种治疗方案不仅可以治疗贫血,也可减少出现骨关节疼痛,肌肉酸痛等并发症,并且提高血红蛋白,对治疗贫血有非常好的疗效。总的来说,一定要确保患者的免疫力功能,来改善患者的负面情绪,对疾病的预后非常大的好处。

《现代血液病综合诊断与治疗》全面地论述了各种血液病的治疗方法和临床用药经验,并系统地介绍了造血系统和药物之间的关系。可作为临床血液科医师、药师及其他专科医师和医学院学生参考。

[基金项目] 张家口市卫计委(1821112D)

(作者李彦卿,许晓炜*,刘江,张家口市第一医院,河北 张家口 075000)