

# 基于 NLRP3 炎症小体探讨中医药防治 溃疡性结肠炎的机制\*

张海明<sup>1△</sup> 梁凤霞<sup>1</sup> 杨胜兰<sup>2</sup> 张君丽<sup>3</sup> 袁昌劲<sup>4</sup> 陈瑞<sup>2</sup>

[关键词] 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3; 炎症小体; 溃疡性结肠炎; 结直肠癌; 中医药; 炎-癌转化

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.07.17

[中图分类号] R574.62 [文献标志码] A

## Mechanism of Chinese herbal medicine treatment of ulcerative colitis via nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 inflammasome

**Summary** Ulcerative colitis (UC) is an unexplained, recurrent, chronic nonspecific intestinal disease, and chronic colitis has been shown to increase the risk of colorectal cancer. Many studies have reported that nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome is closely related to the development of UC. Therefore, NLRP3 inflammasome are likely to become a new target for the treatment of UC. Chinese herbal medicine has the characteristics of multi-target, multi-function and multi-pathway against inflammatory, cancer and immunological diseases. This review provides a further understanding of the key mechanisms of Traditional Chinese Medicine in the regulation of NLRP3 inflammasome and demonstrates new ideas and directions for treatment of UC.

**Key words** nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3; inflammasome; ulcerative colitis; colorectal cancer; Traditional Chinese Medicine; inflammation-cancer transformation

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种病因不明、易反复的慢性非特异性肠道疾病<sup>[1]</sup>, 其增加结直肠癌的风险已被证实<sup>[2]</sup>。近期 Ola Olén 团队在柳叶刀上发表的研究表明, UC 患者结直肠癌的发病率和死亡率显著高于非 UC 患者<sup>[3]</sup>, 严重威胁着人们的生命健康。目前, 氨基水杨酸类、皮质类固醇和免疫抑制剂等为轻、重度 UC 的治疗药物。一般认为 UC 的潜在发病机制为: 免疫介导的慢性肠道非可控性炎症, 导致肠黏膜屏障损伤、溃疡经久不愈、炎性增生等病理改变。慢性炎症长期持续并向癌症演进的动态过程, 近年已成为防治 UC 及结直肠癌的热点。

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 是一种胞内模式识别受

体, 能够被多种外源性和内源性的刺激信号激活, 组装形成一个多蛋白复合体即 NLRP3 炎症小体<sup>[4]</sup>。研究表明, NLRP3 炎症小体的活化与 UC 的发生、发展密切相关。因此, 基于 NLRP3 炎症小体活化的治疗方案可能是有效的防治手段<sup>[5-6]</sup>。值得关注的是, 中药具有多靶点、多通路的抗炎、抗肿瘤及免疫调节作用, 深入研究中药在调控 NLRP3 炎症小体中的作用机制, 将为防治 UC 提供新的思路 and 方向。因此, 本文对中医药调控 NLRP3 炎症小体相关炎症通路防治 UC 进行综述。

### 1 NLRP3 炎症小体的活化

NLRP3 炎症小体是一种存在于细胞质中的蛋白复合物, 其激活机制一直是近年关注的热点。NLRP3 炎症小体是由 NLRP3、凋亡相关的斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck, ASC) 和无活性的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cysteiny aspartate-specific protease-1, caspase-1) 前体组合而成。NLRP3 炎症小体活化过程可概括为: NLRP3 招募 ASC, 通过 ASC 结合无活性的 caspase-1, 聚合成 NLRP3 炎症小体<sup>[4]</sup>。活化后的 NLRP3 炎症小体将无活性的 caspase-1 剪切成具有酶活性的 caspase-1。一方面, 促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的成熟及分泌; 另一方面, 剪切 Gasdermin D, 诱导细胞焦亡, 导致细胞内炎性物质释放至细胞外, 从而引发

\*基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No: 81774401, No: 81774420, No: 81874397, No: 81900520); 武汉市中心医院内科研基金 (No: 2017Y10)

<sup>1</sup>湖北中医药大学针灸骨伤学院 针灸治未病湖北省协同创新中心 (武汉, 430061)

<sup>2</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科

<sup>3</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科

<sup>4</sup>华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院中西医结合肿瘤科

$\Delta$ 现在华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院中西医结合肿瘤科

通信作者: 梁凤霞, E-mail: 315938821@qq.com

强烈的炎症反应<sup>[4]</sup>。NLRP3 炎症小体异常激活使固有免疫应答在人体中的防御作用出现紊乱,引发多种炎症性疾病。

## 2 NLRP3 炎症小体的活化参与 UC 的发生、发展

大量研究证实,NLRP3 炎症小体的活化与 UC 的发生、发展密切相关<sup>[7-9]</sup>。有一项病例对照研究报告 NLRP3(RS10754558)的单核苷酸多态性与 UC 的发生、发展显著相关<sup>[10]</sup>。同时,Zhang 等<sup>[11]</sup>对我国汉族人群的研究表明,NLRP3(rs10925019)和 NLRP3(rs10754558)与 UC 患者的易感性显著相关,但与克罗恩病无关。此外,UC 重症患者血清中 NF- $\kappa$ B、caspase-1、NLRP3 mRNA 表达水平均显著升高,且 NLRP3 与 NF- $\kappa$ B、caspase-1 的 mRNA 表达呈正相关,由此推测,可通过检测 NF- $\kappa$ B、caspase-1 和 NLRP3 的表达水平来评估 UC 的转归<sup>[12]</sup>。此外,NLRP3 和高迁移率族蛋白 1 与内镜指数和疾病活动指数评分(disease activity index,DAI)呈正相关<sup>[13]</sup>。

## 3 中药提取物对 NLRP3 炎症小体活化的影响

中药具有多成分、多靶点、多通路的抗炎、抗肿瘤及免疫调节作用。查阅文献显示,中药提取物如黄酮类化合物、萜类化合物、生物碱及多糖类化合物可通过多种途径干预 NLRP3 炎症小体激活而改善 UC 的发生、发展。

### 3.1 黄酮类化合物

He 等<sup>[14]</sup>研究证实山姜素可改善急性结肠炎小鼠腹泻、结肠组织损伤,对髓过氧化物酶(MPO)活性、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和 IL-1 $\beta$ 的蛋白表达均有明显的抑制作用。此外,山姜素还可抑制脂多糖(LPS)诱导的 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的产生,减轻 Toll 样受体 4(TLR4)介导的 NF- $\kappa$ B 和 NLRP3 的炎症反应。Luo 等<sup>[15]</sup>发现黄芩素通过抑制 MPO 活性和促炎症递质的表达,减轻三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的小鼠结肠炎,并且以剂量依赖性方式降低 NLRP3 炎症小体激活和下游 IL-1 $\beta$  的蛋白表达。此外,Wang 等<sup>[16]</sup>的实验发现,小豆蔻明(Cardamomin)对葡聚糖硫酸酯钠(DSS)和 TNBS 这 2 种致炎剂导致的结肠炎有明显的抑制作用,可能机制是通过激活 AhR/Nrf2/NQO1 通路和抑制 NLRP3 炎症小体活化,改善小鼠结肠炎。

Wu 等<sup>[17]</sup>研究证实,芒柄花素对 DSS 诱导的小鼠急性结肠炎具有保护作用。其可能机制为下调结肠组织和细胞中 NLRP3、ASC、IL-1 $\beta$  表达水平而发挥作用。马嘉珩等<sup>[18]</sup>研究发现,水飞蓟宾抑制结肠组织中 IL-6 和 IL-1 $\beta$  蛋白表达,同时,NLRP3、ASC 和 caspase-1 的 mRNA 及蛋白的表达降低,进而保护肠道黏膜屏障功能,抑制 UC 的进展。Zhou 等<sup>[19]</sup>研究发现木蝴蝶素 A 能减轻小鼠结肠炎,显著降低结肠组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和

IL-1 $\beta$  的表达,降低肠黏膜中 NLRP3 的蛋白表达。此外,木蝴蝶素 A 通过减少 NF- $\kappa$ B、NLRP3、ASC 的形成,抑制人类急性单核细胞白血病细胞和原代骨髓来源巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体的活化,使 caspase-1 的裂解和 IL-1 $\beta$  的分泌减少。

### 3.2 萜类化合物

Fan 等<sup>[20]</sup>研究表明,川楝素可降低 DSS 诱导的结肠炎小鼠的 DAI,减轻结肠组织的病理损伤。其机制可能与抑制 M1 型巨噬细胞极化和 NLRP3 炎症小体活化,同时上调了结肠炎小鼠结肠组织中 HO-1/Nrf2 的蛋白表达有关。步楠等<sup>[21]</sup>发现栀子苷通过抑制 NF- $\kappa$ B 和 NLRP3 炎症小体所介导的炎性反应改善 UC 模型大鼠。此外,Guo 等<sup>[22]</sup>研究证实,穿心莲内酯通过抑制巨噬细胞 NLRP3 炎症小体激活,对 AOM/DSS 诱发的结肠癌有保护作用,可能机制为通过激发巨噬细胞的有丝分裂,导致线粒体膜电位的逆转性崩溃,使 cleaved-caspase-1 表达减少,NLRP3、ASC、caspase-1 复合物组装中断,进而减少 IL-1 $\beta$  分泌,抑制小鼠结肠炎的发生。刘琦等<sup>[23]</sup>研究发现芍药苷通过减轻结肠组织中巨噬细胞的浸润,抑制结肠巨噬细胞中 NLRP3 蛋白表达和 IL-1 $\beta$  的释放。

此外,Zhou 等<sup>[24]</sup>在体外研究中证实,鸦胆子苦醇减少了 LPS 诱导的巨噬细胞中 TNF- $\alpha$ 、pro-IL-1 $\beta$  和前列腺素 E2 水平,抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路。体内实验证实鸦胆子苦醇可改善结肠炎大鼠腹泻和组织病理学损伤;通过上调转化生长因子- $\beta$  和 IL-4 的水平,下调 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的含量,激活 Nrf2 的表达,抑制 NLRP3 炎症小体的激活。Fangxiao 等<sup>[25]</sup>研究发现,雷公藤多苷可改善小鼠 DAI 和结肠组织病理学评分,可降低结肠组织中 NADPH 氧化酶活性、活性氧生成及结肠组织中性粒细胞中 NLRP3、caspase-1、ASC 的 mRNA 表达,发挥抗炎作用。

### 3.3 多糖类化合物

Gui 等<sup>[26]</sup>研究发现,黄芩多糖可显著改善 DSS 引起的结肠病变,降低 MPO 活性。抑制 DSS 诱导的结肠炎小鼠血清、结肠组织内 IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$  的表达水平,推测其机制可能与抑制 NLRP3 炎症小体活化相关。Tian 等<sup>[27]</sup>研究表明,黄芪多糖降低小鼠 DAI 和组织学损伤评分,黄芪多糖抗 UC 的作用可能与抑制 NLRP3、ASC、caspase-1、IL-18 和 IL-1 $\beta$  的蛋白表达相关。此外,Liang 等<sup>[28]</sup>研究证实,石斛多糖通过抑制 NLRP3 炎症小体和  $\beta$ -arrestin1 信号通路,能显著改善 DSS 诱导的急性 UC 小鼠的临床症状和体征,减轻结肠病理损伤,使促炎细胞因子和抗炎细胞因子恢复平衡。

### 3.4 香豆素及皂苷类化合物

Lopes 等<sup>[29]</sup>研究表明,虎耳草素通过降低 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-10 水平,改善 TNBS 诱导的结肠组织中中性粒细胞浸润程度,下调 COX-2、iNOS、I $\kappa$ B $\alpha$  和 pSTAT3 蛋白的表达,抑制典型(IL-1)和非典型(IL-11) NLRP3/ASC 炎症体信号通路,发挥改善 UC 的作用。Liu 等<sup>[30]</sup>研究发现,人参皂苷 Rd 抑制 UC 小鼠结肠组织和血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的产生,抑制 NLRP3 炎症小体的活化,减少 IL-1 $\beta$  和 caspase-1 的表达。而体外研究进一步表明人参皂苷 Rd 抑制 NLRP3 炎症小体活化主要依赖于 p62 的线粒体易位和自噬。Guo 等<sup>[31]</sup>研究发现,积雪草酸使小鼠腹腔巨噬细胞的 caspase-1 活性降低,NLRP3 炎症小体活化受到抑制。此外,积雪草酸的抗炎作用还与抑制线粒体 ROS 的产生和防止线粒体膜电位崩溃有关。

### 3.5 生物碱及木脂素类化合物

Shen 等<sup>[32]</sup>的研究表明,吴茱萸碱可减轻 DSS 诱导的 UC 小鼠 DAI、结肠病理损伤和 MPO 活性,还可以调整大肠杆菌和乳酸杆菌水平。其机制可能与调节结肠组织中 NF- $\kappa$ B 信号通路和 NLRP3 炎症小体活化有关。此外,Pu 等<sup>[33]</sup>研究表明,牛蒡子苷元通过上调 SIRT1 水平,抑制 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 $\beta$  蛋白的表达,减轻 DSS 引起的急性结肠炎的炎症反应。

### 3.6 真菌类及其他类化合物

孙雨晴等<sup>[34]</sup>研究发现,桑黄菌袋提取物对小鼠结肠炎模型具有良好的保护作用,其能降低结肠组织 IL-6 和 IL-1 $\beta$  mRNA 表达,推测其作用机制可能为抑制 NLRP3 炎症小体的活化、降低 IL-1 $\beta$  蛋白表达发挥抗炎作用。Wang 等<sup>[35]</sup>研究证实,槐耳提取物可减轻 DSS 引起的结肠病理损伤,可能与抑制 NLRP3 炎症小体活化过程中 IL-1 $\beta$  的分泌和 caspase-1 裂解有关。并且,可通过自噬溶酶体途径促进 NLRP3 降解,从而降低 NLRP3 蛋白的表达,发挥抗结肠炎的作用。

Gong 等<sup>[36]</sup>的研究表明,姜黄素对 LPS 刺激的巨噬细胞 NLRP3 炎症小体的激活有明显抑制作用,表现为 IL-1 $\beta$  分泌减少、caspase-1 活性降低及 ASC 减少。在结肠炎模型中,姜黄素通过抑制炎症细胞因子(包括 MCP-1、IL-6、IL-1 $\beta$ )表达以及降低 caspase-1 和 MPO 活性发挥抗炎作用,推测姜黄素可能通过抑制 NLRP3 炎症小体通路阻断结肠炎的发生、发展。

## 4 中药复方对 NLRP3 炎症小体活化的影响

研究显示,平胃散、参苓白术散、补中益气汤等方剂通过多种途径干预 NLRP3 炎症小体活化,改善 UC 的发生、发展。有研究证实,平胃散改善 DSS 引起的 DAI 和结肠病理损伤,降低 TNF- $\alpha$ 、

IL-1 $\beta$  和 IL-12 的产生,调节 PPAR- $\gamma$  和 TLR4 的表达,进而抑制 NLRP3 炎症小体活化和 NF- $\kappa$ B 相关炎症通路;此外,还发现平胃散可调整肠道菌群平衡,达到预防 DSS 诱导的结肠炎的作用<sup>[37-38]</sup>。王佳佳等<sup>[39]</sup>研究表明,参苓白术散具有减轻 UC 大鼠结肠黏膜炎症、缓解结肠黏膜损伤的作用,其机制可能与下调肠黏膜 NF- $\kappa$ B 和 NLRP3 基因表达和上调肠黏膜 TFF3、MUC2 基因表达有关。此外,张嘉骏等<sup>[40]</sup>研究证实,参苓白术散可调节 NLRP3、NLRP6 蛋白水平及相关炎症因子表达,促进肠黏膜损伤修复。覃景春等<sup>[41]</sup>研究证实,溃结灵通过下调 NLRP3 炎症小体通路相关分子 mRNA 和蛋白表达,降低结肠黏膜 IL-18、IL-33 的含量,抑制炎症因子表达,发挥抗炎作用。

罗书等<sup>[42]</sup>研究发现,补中益气丸下调 ASC、caspase-1 表达,但不抑制 NLRP3 蛋白表达,其发挥抗 UC 的作用可能与阻断 NLRP3 炎症小体装配有关。祁燕等<sup>[43]</sup>研究表明,溃结康促进 UC 缓解期结肠黏膜修复,其机制与其下调 UC 小鼠结肠组织中 NLRP3 炎症小体的基因表达及下游炎症因子的释放有关。还有研究表明,溃疡宁降低 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 表达水平,减少 ROS 水平,抑制 NADPH 氧化酶活性,降低血清中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平,由此推测其通过抑制 NLRP3 炎症小体信号通路减轻 UC 大鼠的结肠黏膜损伤<sup>[44]</sup>。

## 5 讨论

祖国医学并无“UC”病名,但根据其临床症状,常将其归属于“久痢”“泄泻”“肠癖”等范畴,认为其病因病机为本虚标实,与“痰浊”“湿热”“热毒”“血瘀”等密切相关。大量的研究表明,炎症微环境促进肿瘤的发生、发展。目前,UC 的治疗以 5-氨基水杨酸、糖皮质激素及免疫抑制剂为主,但长期用药不良反应大,停药易反复,治疗效果欠佳,病程缠绵。有研究表明,UC 进展为结直肠癌的风险是正常人的 2.4 倍<sup>[45]</sup>。此外,还有研究表明,UC 发展为结直肠癌的累积风险估计 10 年为 1.6%,20 年为 8.3%,30 年为 18.4%,并且发生结直肠癌与 UC 病变程度和持续时间直接相关<sup>[46]</sup>。

慢性炎症与湿热、痰浊、癌毒具有高度统一性,促进炎-癌转化。慢性炎症可使癌基因突变,导致炎症信号过度激活,使细胞因子、趋化因子等分泌增加,形成肿瘤炎症微环境,刺激肿瘤细胞增殖、转移及血管发生<sup>[47]</sup>。在几乎所有的肿瘤微环境中均存在炎症细胞浸润,炎症细胞及分子影响着肿瘤发生、发展的每一步<sup>[48]</sup>。根据中医学“治未病”、“未病先防”、“既病防变”的理论,我们提出运用中医辨证论治思维,在炎症疾病早期控制炎症,可以延缓或阻止炎-癌恶性转化,预防肿瘤的发生、发展。



中药治疗疾病具有多成分、多靶点、多效应、多途径的特点,以及来源广泛、不良反应小、疗效确切等优势,患者依从性相对较高且复发率低,能减少患者对药物的依赖,使其生活质量提高,因此,受到了国内外学者的广泛关注。综上,一些中草药有效成分具有抗 UC 的作用,如黄酮类、萜类、生物碱类、多酚类、萘醌类物质、多糖类等。目前,尚无特异性 NLRP3 抑制剂用于临床治疗 UC。因此,靶向 NLRP3 炎症小体活化通路的中医药治疗策略可能会取得突破性进展。

#### 参考文献

- [1] Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10080):1756-1770.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [3] Olen O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10218):123-131.
- [4] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8):477-489.
- [5] Zhen Y, Zhang H. NLRP3 Inflammasome and Inflammatory Bowel Disease[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:276.
- [6] 史济华,许乐. NLRP3 炎症小体与溃疡性结肠炎的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2015, 35(7):989-992.
- [7] Shao BZ, Wang SL, Pan P, et al. Targeting NLRP3 Inflammasome in Inflammatory Bowel Disease: Putting out the Fire of Inflammation[J]. *Inflammation*, 2019, 42(4):1147-1159.
- [8] Kanneganti TD. Inflammatory Bowel Disease and the NLRP3 Inflammasome[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7):694-696.
- [9] 杨连雷,陈梦娜,李善高,等. NOD 样受体蛋白 3 炎症小体表达水平与溃疡性结肠炎病变活动的关系[J]. *中华消化杂志*, 2019, 34(4):229-236.
- [10] Hanaei S, Sadr M, Rezaei A, et al. Association of NLRP3 single nucleotide polymorphisms with ulcerative colitis: A case-control study[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2018, 42(3):269-275.
- [11] Zhang HX, Wang ZT, Lu XX, et al. NLRP3 gene is associated with ulcerative colitis(UC), but not Crohn's disease(CD), in Chinese Han population[J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(12):979-985.
- [12] 郑娟红,陈怡. 重症溃疡性结肠炎患者血清 NOD 样受体蛋白 3、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 1 和核因子  $\kappa$ B mRNA 表达水平及临床意义[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2019, 12(1):31-36.
- [13] Chen Y, Wu D, Sun L. Clinical Significance of High-Mobility Group Box 1 Protein(HMGB1) and Nod-Like Receptor Protein 3(NLRP3) in Patients with Ulcerative Colitis[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e919530.
- [14] He X, Wei Z, Wang J, et al. Alpinetin attenuates inflammatory responses by suppressing TLR4 and NLRP3 signaling pathways in DSS-induced acute colitis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:28370.
- [15] Luo X, Yu Z, Deng C, et al. Baicalein ameliorates TNBS-induced colitis by suppressing TLR4/MyD88 signaling cascade and NLRP3 inflammasome activation in mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):16374.
- [16] Wang K, Lv Q, Miao YM, 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.
- [17] Wu D, Wu K, Zhu Q, et al. Formononetin Administration Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Acute Colitis by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Signaling Pathway[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018:3048532.
- [18] 马嘉珩,曹海龙,陈雪,等. 水飞蓟宾通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化减轻结肠炎[J]. *中华炎性肠病杂志*, 2019, 23(1):73-78.
- [19] Zhou W, Liu X, Zhang X, et al. Oroxylin A inhibits colitis by inactivating NLRP3 inflammasome[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35):58903-58917.
- [20] Fan H, Chen W, Zhu J, et al. Toosendanin alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis by inhibiting M1 macrophage polarization and regulating NLRP3 inflammasome and Nrf2/HO-1 signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76:105909.
- [21] 步楠,范彦秋. 栀子苷对溃疡性结肠炎模型大鼠的治疗作用及其机制[J]. *上海医学*, 2019, 42(11):662-668.
- [22] Guo W, Sun Y, Liu W, et al. Small molecule-driven mitophagy-mediated NLRP3 inflammasome inhibition is responsible for the prevention of colitis-associated cancer[J]. *Autophagy*, 2014, 10(6):972-985.
- [23] 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.
- [24] Zhou J, Wang T, Dou Y, et al. Brusatol ameliorates 2, 4, 6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced experimental colitis in rats: Involvement of NF-kappaB pathway and NLRP3 inflammasome[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 64:264-274.
- [25] Fangxiao M, Yifan K, Jihong Z, et al. Effect of *Tripterygium wilfordii* Polycoride on the NOXs-ROS-NLRP3 Inflammasome Signaling Pathway in Mice with Ulcerative Colitis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019:9306283.
- [26] Cui L, Wang W, Luo Y, et al. Polysaccharide from *Scutellaria baicalensis* Georgi ameliorates colitis via suppressing NF-kappaB signaling and NLRP3 inflammasome activation[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 132:393-405.
- [27] Tian Z, Liu Y, Yang B, et al. *Astagalus* Polysaccharide

- Attenuates Murine Colitis through Inhibition of the NLRP3 Inflammasome [J]. *Planta Med*, 2017, 83(102):70-77.
- [28] Liang J, Chen S, Chen J, et al. Therapeutic roles of polysaccharides from *Dendrobium Officinale* on colitis and its underlying mechanisms[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 185:159-168.
- [29] Lopes DOG, Alarcon DLLC, Rosillo MA, et al. Preventive effect of bergenin against the development of TNBS-induced acute colitis in rats is associated with inflammatory mediators inhibition and NLRP3/ASC inflammasome signaling pathways[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 297:25-33.
- [30] Liu C, Wang J, Yang Y, et al. Ginsenoside Rd ameliorates colitis by inducing p62-driven mitophagy-mediated NLRP3 inflammasome inactivation in mice[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 155:366-379.
- [31] Guo W, Liu W, Jin B, et al. Asiatic acid ameliorates dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis via suppressing mitochondria-mediated NLRP3 inflammasome activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 24(2):232-238.
- [32] Shen P, Zhang Z, Zhu K, et al. Evodiamine prevents dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis via the regulation of NF-kappaB and NLRP3 inflammasome[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110:786-795.
- [33] Pu Z, Han C, Zhang W, et al. Systematic understanding of the mechanism and effects of Arctigenin attenuates inflammation in dextran sulfate sodium-induced acute colitis through suppression of NLRP3 inflammasome by SIRT1[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(7):3992-4009.
- [34] 孙雨晴, 钟石, 朱俭勋, 等. 桑黄菌袋提取物对葡聚糖硫酸钠诱导小鼠结肠炎的防治作用[J]. *蚕业科学*, 2019, 45(2):249-255.
- [35] Wang L, Yu Z, Wei C, et al. Huaier aqueous extract protects against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20):32937-32945.
- [36] Gong Z, Zhao S, Zhou J, et al. Curcumin alleviates DSS-induced colitis via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and IL-1beta production[J]. *Mol Immunol*, 2018, 104:11-19.
- [37] Zhang Z, Shen P, Xie W, et al. Pingwei San ameliorates dextran sulfate sodium-induced chronic colitis in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 236:91-99.
- [38] Zhang Z, Cao H, Shen P, et al. Ping weisan alleviates chronic colitis in mice by regulating intestinal microbiota composition[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 255:112715.
- [39] 王佳佳, 迟莉, 王文娟, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎大鼠 NLRP3、NF-κB、MUC2、TFF3 基因表达的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2019, 14(12):1638-1641.
- [40] 张嘉骏, 施家希, 黄娟, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎小鼠 NLRP3、NLPR6 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.
- [41] 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.
- [42] 罗书, 李燕舞, 巫燕莉, 等. 补中益气丸对溃疡性结肠炎小鼠结肠黏膜 mRNA 表达的影响[J]. *中成药*, 2016, 38(3):485-489.
- [43] 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*, 2020, 38(3):229-233.
- [44] 杨镛, 蔡枫, 李鹏, 等. 溃结宁抑制 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.
- [45] Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L, et al. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(6):639-645.
- [46] Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF, et al. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis[J]. *Gut*, 2001, 48(4):526-535.
- [47] Wang HY. Non-resolving inflammation and cancer[J]. *China Life Sci*, 2017, 60(6):561-562.
- [48] Singh N, Baby D, Rajguru JP, et al. Inflammation and cancer[J]. *Ann Afr Med*, 2019, 18(3):121-126.

(收稿日期:2021-03-19)

(上接第 523 页)

- [39] 绳荣端, 平倩, 陈良荣, 等. 336 例胃息肉中医证型与病理类型分布规律相关性研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(3):554-556.
- [40] 平倩. 胃息肉中医证型变化特点、分布规律及发病因素相关性研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2016.
- [41] 黄光鸿. 胃痛中医分型与慢性胃炎胃息肉病理类型的相关性分析[D]. 广州:广州中医药大学, 2016.
- [42] 夏云. 胃息肉临床特点及中医证型分布规律的研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2016.
- [43] 姚晓玲. 胃息肉中医证型与病理类型及血清学指标 TK1、CEA 的相关性研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2016.
- [44] 宋琳琳. 胃息肉与中医证型分布及其相关因素的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2015.
- [45] 陈响, 胡玲, 龚琳, 等. 消化道息肉发生与中医体质状态和证候关联的思考[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(7):2425-2427.

(收稿日期:2021-01-29)