

基于 NLRP3 炎症小体探讨中医药防治 结直肠癌的相关进展*

刘吉祥¹ 王一冲¹ 孔佑甲¹ 彭红叶¹ 姚树坤^{2Δ}

[摘要] 近年来结直肠癌的发病率和病死率逐步上升,其发病机制为肠道慢性炎症、免疫失调、菌群失衡等。NLRP3 炎症小体是人体固有免疫系统的重要组成部分,能够被多种物质激活,诱发肠道慢性炎症及免疫失调、细胞焦亡等,目前已被证实与结直肠癌的发生、发展密切相关。该文根据国内外最新研究,聚焦 NLRP3 炎症小体与结直肠癌的关系,综述中医药通过 NLRP3 炎症小体通路治疗结直肠癌的研究进展。

[关键词] NLRP3 炎症小体;结直肠癌;中医

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.10.13

[中图分类号] R73 **[文献标志码]** A

Exploring the progress of Traditional Chinese Medicine against colorectal cancer based on NLRP3 inflammasome

LIU Jixiang¹ WANG Yichong¹ KONG Youjia¹ PENG Hongye¹ YAO Shukun²

(¹Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China; ²Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital)

Corresponding author: YAO Shukun, E-mail: yao_sk@163.com

Summary The incidence and mortality of colorectal cancer(CRC) in China have gradually increased in recent years, and its pathogenesis is based on chronic intestinal inflammation, immune dysregulation and flora imbalance, etc. NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome an important component of the body's intrinsic immune system, capable of being activated by a variety of substances to induce chronic inflammation and immune dysregulation and cellular scorching in the intestine, and have now been shown to be closely associated with CRC development. Therefore, this paper focuses on the relationship between NLRP3 inflammasome and CRC based on the latest research at home and abroad, and reviews the research progress of Traditional Chinese Medicine in treating CRC through the NLRP3 inflammasome pathway.

Key words NOD-like receptor protein 3 inflammasome; colorectal cancer; Traditional Chinese Medicine

近年来结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在我国的发病率持续上升,至 2016 年已达 29.51/10 万,跃居我国肿瘤总发病率的第 3 位^[1]。然而目前对 CRC 的发病机制尚不十分明确,肠道慢性炎症、菌群失衡等被证实与其发生、发展密切相关^[2]。NLRP3(NOD-like receptor protein 3)炎症小体作为 NOD 样受体家族的一员,在人体固有免疫系统的组成中占重要地位,能够被多种病原体及无菌物质激活,引发炎症反应、细胞焦亡、肠道病原体紊乱

等。研究证实 NLRP3 炎症小体在 CRC 发生、增殖和转移中发挥重要作用^[3],然而其具体作用方式及机制尚不明确。因此,本文针对 NLRP3 炎症小体与 CRC 的关系,以及中医药通过 NLRP3 炎症小体通路抗肿瘤治疗的研究进展进行综述。

1 NLRP3 炎症小体概述

NLRP3 炎症小体是一种主要存在于巨噬细胞、肠上皮细胞、癌细胞质内的多蛋白复合物,由凋亡相关微粒蛋白(ACS)、半胱氨酸蛋白水解酶 1(caspase-1)及 NLRP3 蛋白组成,是固有免疫系统的重要组成部分,可识别多种病原体及无菌信号,诱发炎症反应。NLRP3 炎症小体活化需要两个步骤^[4],即①启动信号:toll 样受体或 NOD 样受体通过识别病原相关分子模式(PAMP)和宿主源性损伤相关分子模式(DAMP),激活 NF-κB 途径诱导

*基金名称:十病十药研发(No:Z171100001717008)

¹北京中医药大学研究生院(北京,100029)

²中日友好医院消化内科

^Δ审校者

通信作者:姚树坤, E-mail: yao_sk@163.com

NLRP3 蛋白、Pro-caspase-1 蛋白等炎症小体组成成分及前体的产生；②激活信号：即某些病原微生物或化学分子诱导 NLRP3 炎症小体的组装和活化。目前 NLRP3 炎症小体激活的相关机制尚不明确， K^+ 外流、活性氧(ROS)的产生、组织蛋白酶 B 的释放等是已被证实的激活方式^[5]，但仍有待进一步研究。相对于被广泛接受的两个步骤的活化方式，有研究认为在机体触发固有免疫系统的初始阶段，NLRP3 炎症小体的活化不需要启动步骤^[6]。因此，对于 NLRP3 炎症小体的活化机制仍有待进一步研究。

活化后的 NLRP3 炎症小体一方面可以诱导促炎细胞因子——IL-1 β 和 IL-18 的成熟和分泌，另一方面可以切割 gasdermin D(GSDMD) 蛋白，产生有活性的 N 端结构域，导致细胞肿胀、膜穿孔、细胞内容物 IL-1 β 和 IL-18 的溢出、染色质凝聚以及 DNA 断裂等，即细胞焦亡——一种炎症性程序性细胞死亡方式。Hou 等^[7]认为细胞焦亡既能够通过释放促炎因子激活慢性炎症，又能够激活急性细胞焦亡，导致坏死性细胞死亡，进而抑制肿瘤进展，即细胞焦亡在 CRC 中发挥双重作用。

2 NLRP3 炎症小体与 CRC 的关系

NLRP3 炎症小体已被证实在 CRC 的发生、发展中发挥重要作用，但目前对于其机制及具体作用方向尚存在争议。有研究表明不同实验室对 NLRP3 炎症小体作用认知不一的原因可能是肠道微生物群的影响，当 NLRP3 基因缺陷小鼠与正常小鼠同笼喂养后，它们对肠道炎症的易感性相当^[8]。

2.1 NLRP3 炎症小体促进 CRC 的发生、发展

NLRP3 炎症小体激活后通过产生下游炎症因子 IL-1 β 和 IL-18，诱导肠道炎症反应，促进 CRC 的发生、发展。Huber 等^[9]证明 NLRP3 炎症小体激活后产生的 IL-18 会导致 IL-22 受体(IL-22 BP) 含量下调，进而 IL-22/IL-22 BP 比例升高，引发炎症级联反应，诱发 CRC；Fruhbeck 等^[10]研究发现 CRC 患者与正常人相比，结肠组织内 NLRP3 和 IL-1 β 含量显著升高、IL-18 含量显著下降，并指出肠道机械屏障受损的原因可能与 IL-18 水平下降相关。以上类似结果在动物实验中也观察到，研究表明在用偶氮甲烷(AOM)和葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的 CRC 小鼠模型过程中，结肠组织内 NLRP3 炎症小体及髓过氧化物酶(MPO)含量逐渐升高^[11]；Liu 等^[12]发现高级别上皮内瘤变、黏膜内癌的小鼠结肠组织内 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 含量较管状腺瘤显著升高。这些研究均提示 NLRP3 炎症小体通过加重肠道炎症状态参与并促进了 CRC 的发生。在肿瘤进展方面，Shao 等^[13]发现与正常组织相比，NLRP3 蛋白水平在人类 CRC 组织中显著升高，且与肿瘤的大小、侵袭、转移及临床

TNM 分期密切相关；Deng 等^[14]的研究表明肿瘤微环境中巨噬细胞胞质内 NLRP3 炎症小体的含量及下游 IL-1 β 的含量也与癌细胞的侵袭和转移密切相关，并指出肿瘤微环境中的 NLRP3 炎症小体是通过癌细胞-巨噬细胞之间的串扰而被激活的。另有多项研究对 CRC 患者进行 Cox 风险回归比例模型分析，发现 NLRP3 炎症小体的表达是 CRC 患者生存预后的一个独立危险因素^[15-16]。以上研究均证实了在 CRC 的进展过程中，NLRP3 炎症小体可能发挥了促进作用，而其机制可能是通过分泌 IL-1 β ，促进了肠上皮细胞间充质转化^[17]；通过加重肿瘤微环境中炎症水平诱导癌灶转移^[13]。

NLRP3 炎症小体也可通过调节机体免疫系统促进肿瘤的发生、发展。Ding 等^[18]研究证实 NLRP3 炎症小体的过度表达与免疫细胞在肿瘤微环境中的高浸润和免疫检查点 LAG3、PD-L1 的过度表达密切相关，并指出 NLRP3 炎症小体促进了 CRC 细胞的免疫逃逸；Lu 等^[19]在淋巴瘤中发现 NLRP3 抑制剂可以抑制免疫检查点 PD-L1 的过表达。另外有研究表明，NLRP3 炎症小体激活后产生的 IL-1 β 可诱导 T 细胞分化为辅助性 T17 细胞(Th17)、Th2 细胞，进而促进 CRC 发生^[20-21]。Th17、Th2 细胞被证实与多种肿瘤的发生、发展密切相关^[22-23]。Mutala 等^[24]的研究表明大多数 CRC 的癌细胞内 caspase-1/IL-18 轴处于活化状态，并以此抑制辅助性 T1 细胞(Th1)及细胞毒性 T1 细胞(Tc1)在肿瘤微环境中引发的 γ 干扰素抗肿瘤反应。以上研究说明 NLRP3 炎症小体可通过调节机体免疫检查点表达及免疫细胞分化、迁移等来诱发 CRC。因此，未来可研发专门针对炎症小体的靶向制剂以预防和辅助治疗 CRC。

2.2 NLRP3 炎症小体抑制 CRC 的发生、发展

多种化学制剂及药物已被证实可以通过激活 NLRP3 炎症小体下游细胞焦亡途径抑制 CRC 的发生、发展。Gong 等^[25]发现干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)可通过激活 NLRP3 炎症小体下游细胞焦亡抑制 CRC 发生；Tang 等^[26]的研究表明，抗癌制剂 FL118 可通过诱导细胞焦亡抑制 CRC 细胞的增殖和转移。另有研究证实肝脏 X 受体(liver X receptors, LXR)也可通过激活 NLRP3 炎症小体诱导 CRC 细胞焦亡，进而抑制 CRC 病情进展^[27]；且经进一步调查发现约 15% 的肿瘤细胞焦亡即可清除小鼠体内所有的肿瘤移植瘤^[27]。因此推测 NLRP3 炎症小体抑制 CRC 发生、发展的机制可能是通过下游细胞焦亡途径杀伤了肿瘤细胞，减少了机体的肿瘤负荷。GSDMD 蛋白作为细胞焦亡过程的主要效应蛋白，已被证实在 NLRP3 炎症小体发挥抗癌效应中占重要地位。Ma 等^[28]研究发现 GSDMD 蛋白的低

表达水平与 CRC 患者的淋巴结和远处转移有关, 并认为其可作为 CRC 进展的预测因素; Wu 等^[29]指出 GSDMD 蛋白的激活能够提高奥沙利铂的抗癌效果。

除此之外, NLRP3 炎症小体可能通过激发机体抗肿瘤免疫反应作用于 CRC。Dupaul-Chicoine 等^[30]在 CRC 肝转移小鼠中发现肿瘤细胞焦亡后释放的 IL-18 可重新启动肝脏自然杀伤细胞介导的抗肿瘤免疫反应, 且 IL-18 可保护肠道屏障功能, 如降低肠上皮通透性及维持上皮紧密连接。也有研究称 NLRP3 炎症小体可通过肠道菌群调节机体炎症状态^[20]。Hirota 等^[31]发现 NLRP3^{-/-}小鼠的肠道菌群与正常小鼠相比有显著差异, 且 NLRP3^{-/-}小鼠对结肠炎更易感。另有研究表明, NLRP3^{-/-}小鼠在喂食蛋氨酸胆碱缺乏的饮食后, 较正常小鼠更易患上非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 并指出正常小鼠在与 NLRP3^{-/-}小鼠共同喂养后, 其对 NAFLD 的易感性显著上升^[32]。以上研究说明 NLRP3 炎症小体可通过调控肠道菌群抑制结肠炎症、调节机体代谢, 而 CRC 发生的主要危险因素即为肠道慢性炎症及代谢紊乱。

3 中医药通过干预 NLRP3 炎症小体预防和治疗 CRC

中医根据 CRC 的临床特征及症状将其归为“肠蕈”“积聚”“脏毒”“锁肛痔”等范畴。根据中医古籍中的相关描述, CRC 发病与正气虚弱、邪气侵犯密切相关。现代医者结合时下人们不规律的饮食作息习惯, 总结 CRC 的病机为正虚加之气滞、血瘀、痰凝、湿聚、热毒等病理实性产物的虚实夹杂证, 其中脾虚湿毒瘀阻是最常见的证型^[33]。目前西医治疗 CRC 多采用手术、放化疗、免疫治疗等方式, 存在不良反应多、患者难以坚持等诸多问题。近年来中医药对于 CRC 的治疗颇为关注, 且目前大量中药汤剂及单体已被证实能够抑制 CRC 的转移复发、增强化疗效果、减轻化疗不良反应等^[34]。

3.1 中医药抑制 NLRP3 炎症小体表达

众多中药单体已被证实能够通过抑制 NLRP3 炎症小体通路阻遏 CRC 的发生、发展。Qin 等^[35]发现白术内酯显著抑制了人结肠癌细胞中 NLRP3、caspase1 蛋白的表达, 并可有效促进细胞凋亡, 从而控制 CRC 进展。有研究证实白藜芦醇能够通过 Sirt1 依赖性自噬抑制 NLRP3 炎症小体激活, 同时可以通过 Nrf2 途径抑制活性氧的产生, 进而抑制慢性肠道炎症^[36-37]。活性氧已被证实是 NLRP3 炎症小体激活的信号分子之一。研究表明, 咖啡酸苯乙酯可抑制人体巨噬细胞、癌细胞内活性氧的产生, 进而在转录后水平调控 NLRP3 蛋白产生, 并在 AOM/DSS 诱导的肠道损害中起保

护作用^[38]。Qiao 等^[39]发现牛黄素通过下调肠道巨噬细胞的脂肪酸氧化代谢, 导致 NLRP3 炎症小体组装受到抑制, 进而发挥其对 CRC 的预防作用。黄芪皂苷^[40]、穿心莲内酯^[41]也被证实能够通过 NLRP3 炎症小体途径抑制 CRC 的发生。中药单体除了自身具有抗癌特性之外, 还能够辅助化疗药物增强疗效, 减少耐药事件发生。Xu 等^[42]的研究表明, 穿心莲内酯通过抑制 5-FU 诱导的骨髓巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体激活, 协同增强了 5-FU 的抗肿瘤效果, 提高了机体的抗肿瘤免疫力。毕娉娉等^[43]发现连翘冻干粉可以降低大鼠胃肠道 NLRP3 炎症小体及其下游细胞因子的含量, 进而缓解顺铂治疗后引起的化疗性恶心呕吐。

中药汤剂以多分子、多靶点、多信号通路为特征, 在 CRC 的预防中发挥作用, NLRP3 炎症小体途径即为其中重要的信号通路之一。溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)作为肠道癌前病变的一种, 对其尽早进行预防及治疗有助于抑制 CRC 的发生。张文杰^[44]的研究表明, 补中益气丸含药血清能够使肠上皮细胞内 NLRP3 炎症小体复合物及相关因子表达降低, 以此来缓解肠屏障损伤。黎思欣^[45]发现溃结灵能够抑制 NLRP3 炎症小体下游 GSDMD 蛋白的活化, 减少细胞焦亡, 进而对 UC 起治疗作用。有研究表明, 白术黄芪汤能够从 mRNA 水平降低肠道 NLRP3 炎症小体及其下游分子的含量, 进而缓解 UC 的肠道炎症反应^[46]。半夏泻心汤^[47]、黄芩汤^[48]也被证实能够降低结肠组织内 NLRP3 炎症小体通路的表达、抑制细胞焦亡, 进而缓解 UC 的肠道炎症反应。以上研究说明中药汤剂能够通过抑制 NLRP3 通路及下游细胞焦亡途径激活, 降低肠道炎症水平, 预防肠道癌前病变及 CRC 的发生。目前笔者尚未见中药汤剂通过抑制 NLRP3 通路治疗 CRC 的相关研究, 未来有待进一步行动物实验验证。

3.2 中医药促进 NLRP3 炎症小体表达

由于 NLRP3 炎症小体在 CRC 中的双重作用, 中医药也被证实能够通过上调癌组织内 NLRP3 炎症小体表达来预防和治疗 CRC。曲超等^[49]发现桦褐孔菌多糖能够提高 AOM/DSS 诱导的 CRC 小鼠结肠组织内 NLRP3 炎症小体的表达, 降低炎症细胞因子 IL-6、TNF- α 、COX-2 的含量, 表明桦褐孔菌多糖对 CRC 的预防作用可能与激活炎症小体 NLRP3 及降低其相关炎症细胞因子有关。细胞焦亡是 NLRP3 炎症小体发挥抗癌作用的重要途径, Joshi 等^[50]的研究表明姜黄素能够通过激活 NLRP3 炎症小体通路促进细胞焦亡, 进而抑制 CRC 的发生、发展。但文超等^[51]通过网络药理学与数据挖掘方法探索出可以调控细胞焦亡的中药单体, 其中有金雀异黄酮、表没食子儿茶素没食子

酸酯、槲皮素、熊果酸等,并指出能够干预细胞焦亡的中药主要归肝、肺二经,药味多为苦、辛、甘,药性多寒。王容容等^[52]发现以黄芪、党参、半枝莲、白花蛇舌草等中药组成的健脾消癌方能够显著增加 CRC 肝转移瘤组织中 NLRP3、caspase-1 蛋白的表达,提高血液中自然杀伤细胞的数量及活性,进而抑制 CRC 的肝、肺、淋巴结转移。同时,西黄丸^[53]、葶苈大枣泻肺汤^[54]、健脾化痰解毒方^[55]已被证实能够通过 NLRP3 途径促进细胞焦亡,分别对肝癌、非小细胞肺癌、胃癌有治疗作用。

通过以上研究可知,部分中药可以通过 NLRP3 通路发挥抗炎、促癌细胞焦亡等作用,进而对 CRC 起到预防或治疗作用。但目前中药单体及复方通过促进 NLRP3 蛋白表达进而预防和治疗 CRC 的研究较少,未来有待进一步开发并验证。

4 小结与展望

CRC 的发生、发展被证实与肠道慢性炎症密切相关,NLRP3 炎症小体作为机体固有免疫系统的重要组成部分,在肠道炎症及免疫水平的调节中发挥重要作用。近年来众多研究者对 NLRP3 炎症小体在 CRC 中的作用进行了探讨,证实其既可以通过加重肠道慢性炎症及肿瘤微环境损伤、调控肠道免疫诱发 CRC,又可以通过诱导癌细胞焦亡、激活抗肿瘤免疫反应、调控肠道菌群等抑制 CRC^[10]。但对于 NLRP3 炎症小体在 CRC 发生、发展各阶段的具体作用机制仍不清楚,如癌前病变、癌灶转移等,未来有待进一步探索。由于目前大多数研究均是在小鼠及细胞模型中进行,存在共同喂养引起肠道菌群改变等问题,未来有待在结直肠癌腺瘤及 CRC 人群中针对 NLRP3 炎症小体的抗癌及抑癌作用行进一步研究。

目前众多中药单体及复方已被证实能够通过 NLRP3 炎症小体治疗 CRC,包括促进癌细胞焦亡、抑制下游炎症因子产生、激活机体抗肿瘤免疫机制等。但目前仍有许多待解决的问题:①中药复方成分复杂、主要作用分子不明确,对于复方作用的多信号通路之间是否相互影响并不明确;②中药单体对 NLRP3 通路是否有双向调节作用尚不明确;③考虑中医的整体观念,不排除中医药对 CRC 患者非肠道组织内的 NLRP3 炎症小体有调节作用;④中药单体及复方通过 NLRP3 通路治疗 CRC 的临床研究仍然较少。

综上所述,NLRP3 炎症小体可通过调节肠道炎症及免疫状态、促进癌细胞焦亡、平衡肠道菌群等发挥促癌及抗癌作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Zheng R,Zhang S,Zeng H,et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J National Cancer Cen-

ter,2022,2(1):1-9.

- [2] 徐玉彬,张培建,王超臣. 结直肠癌的病因及发病机制的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2015,9(15):2912-2915.
- [3] Keshavarz S,Koushki K,Ayati SH,et al. Inflammasomes and Colorectal Cancer[J]. Cells,2021,10(9):2172.
- [4] Ngui I,Perera AP,Eri R. Does NLRP3 Inflammasome and Aryl Hydrocarbon Receptor Play an Interlinked Role in Bowel Inflammation and Colitis-Associated Colorectal Cancer? [J]. Molecules,2020,25(10):2427.
- [5] Cambui R,do Espírito Santo GF,Fernandes FP,et al. Double-edged sword of inflammasome genetics in colorectal cancer prognosis[J]. Clin Immunol,2020,213:108373.
- [6] Karki R,Kanneganti TD. Diverging inflammasome signals in tumorigenesis and potential targeting[J]. Nat Rev Cancer,2019,19(4):197-214.
- [7] Hou J,Zhao R,Xia W,et al. PD-L1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis[J]. Nat Cell Biol,2020,22(10):1264-1275.
- [8] Bauer C,Duewell P,Lehr HA,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.
- [9] Huber S,Gagliani N,Zenewicz LA,et al. IL-22BP is regulated by the inflammasome and modulates tumorigenesis in the intestine[J]. Nature,2012,491(7423):259-263.
- [10] Fruhbeck G,Mentxaka A,Ahechu P,et al. The Differential Expression of the Inflammasomes in Adipose Tissue and Colon Influences the Development of Colon Cancer in a Context of Obesity by Regulating Intestinal Inflammation[J]. J Inflamm Res,2021,14:6431-6446.
- [11] Son HJ,Sohn SH,Kim N,et al. Effect of Estradiol in an Azoxymethane/Dextran Sulfate Sodium-Treated Mouse Model of Colorectal Cancer: Implication for Sex Difference in Colorectal Cancer Development[J]. Cancer Res Treat,2019,51(2):632-648.
- [12] Liu L,Dong W,Wang S,et al. Deoxycholic acid disrupts the intestinal mucosal barrier and promotes intestinal tumorigenesis[J]. Food Funct,2018,9(11):5588-5597.
- [13] Shao X,Lei Z,Zhou C. NLRP3 Promotes Colorectal Cancer Cell Proliferation and Metastasis via Regulating Epithelial Mesenchymal Transformation[J]. Anticancer Agents Med Chem,2020,20(7):820-827.
- [14] Deng Q,Geng Y,Zhao L,et al. NLRP3 inflammasomes in macrophages drive colorectal cancer metastasis to the liver[J]. Cancer Lett,2019,442:21-30.
- [15] Wang B,Li H,Wang X,et al. The association of aber-

- rant expression of NLRP3 and p-S6K1 in colorectal cancer[J]. *Pathol Res Pract*,2020,216(1):152737.
- [16] Shi F, Wei B, Lan T, et al. Low NLRP3 expression predicts a better prognosis of colorectal cancer[J]. *Biosci Rep*,2021,41(4):BSR20210280.
- [17] Marandi Y, Hashemzade S, Tayebinia H, et al. NLRP3-inflammasome activation is associated with epithelial-mesenchymal transition and progression of colorectal cancer[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2021, 24(4):483-492.
- [18] Ding Y, Yan Y, Dong Y, et al. NLRP3 promotes immune escape by regulating immune checkpoints: A pan-cancer analysis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 104:108512.
- [19] Lu F, Zhao Y, Pang Y, et al. NLRP3 inflammasome upregulates PD-L1 expression and contributes to immune suppression in lymphoma[J]. *Cancer Lett*, 2021, 497:178-189.
- [20] MakAnyengo R, Duewell P, Reichl C, et al. Nlrp3-dependent IL-1 β inhibits CD103⁺ dendritic cell differentiation in the gut[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(5):e96322.
- [21] Daley D, Mani VR, Mohan N, et al. NLRP3 signaling drives macrophage-induced adaptive immune suppression in pancreatic carcinoma[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(6):1711-1724.
- [22] 吴长有. Th17 细胞:一种新的效应 CD4⁺ T 细胞亚群[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2006(6):695-697.
- [23] 姚金晶, 陈宜涛. Th1/Th2 平衡调节与疾病发生的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2009, 9(13): 2597-2600.
- [24] Mutala LB, Deleine C, Karakachoff M, et al. The Caspase-1/IL-18 Axis of the Inflammasome in Tumor Cells: A Modulator of the Th1/Tc1 Response of Tumor-Infiltrating T Lymphocytes in Colorectal Cancer[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(2):189.
- [25] Gong W, Liu P, Zhao F, et al. STING-mediated Syk Signaling Attenuates Tumorigenesis of Colitis-associated Colorectal Cancer Through Enhancing Intestinal Epithelium Pyroptosis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28(4):572-585.
- [26] Tang Z, Ji L, Han M, et al. Pyroptosis is involved in the inhibitory effect of FL118 on growth and metastasis in colorectal cancer[J]. *Life Sci*, 2020, 257:118065.
- [27] Derangere V, Chevriaux A, Courtaut F, et al. Liver X receptor β activation induces pyroptosis of human and murine colon cancer cells[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(12):1914-1924.
- [28] Ma Y, Chen Y, Lin C, et al. Biological functions and clinical significance of the newly identified long non-coding RNA RPI-85F18.6 in colorectal cancer[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(5):2648-2658.
- [29] Wu LS, Liu Y, Wang XW, et al. LPS Enhances the Chemosensitivity of Oxaliplatin in HT29 Cells via GSDMD-Mediated Pyroptosis[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:10397-10409.
- [30] Dupaul-Chicoine J, Arabzadeh A, Dagenais M, et al. The Nlrp3 Inflammasome Suppresses Colorectal Cancer Metastatic Growth in the Liver by Promoting Natural Killer Cell Tumoricidal Activity[J]. *Immunity*, 2015, 43(4):751-763.
- [31] Hirota SA, Ng J, Lueng A, et al. NLRP3 inflammasome plays a key role in the regulation of intestinal homeostasis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(6):1359-1372.
- [32] Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity[J]. *Nature*, 2012, 482(7384):179-185.
- [33] 陈叶, 刘金涛, 朱源, 等. 大肠癌中医辨证及治疗概况[J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(4):319-324.
- [34] 杨宇飞. 中医药在结直肠癌治疗中的优势与展望[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(11):1294-1297.
- [35] Qin Y, Yu Y, Yang C, et al. Atractylenolide I Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation in Colitis-Associated Colorectal Cancer via Suppressing Drp1-Mediated Mitochondrial Fission[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:674340.
- [36] He Q, Li Z, Wang Y, et al. Resveratrol alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activation through Sirt1-dependent autophagy induction[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50:208-215.
- [37] Elshaer M, Chen Y, Wang XJ, et al. Resveratrol: An overview of its anti-cancer mechanisms[J]. *Life Sci*, 2018, 207:340-349.
- [38] Dai G, Jiang Z, Sun B, et al. Caffeic Acid Phenethyl Ester Prevents Colitis-Associated Cancer by Inhibiting NLRP3 Inflammasome[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:721.
- [39] Qiao S, Lv C, Tao Y, et al. Arctigenin disrupts NLRP3 inflammasome assembly in colonic macrophages via downregulating fatty acid oxidation to prevent colitis-associated cancer[J]. *Cancer Lett*, 2020, 491:162-179.
- [40] Xie S, Yang T, Wang Z, et al. Astragaloside attenuates sepsis-induced intestinal barrier dysfunction via suppressing RhoA/NLRP3 inflammasome signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78:106066.
- [41] 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.
- [42] Xu L, Cai P, Li X, et al. Inhibition of NLRP3 inflammasome activation in myeloid-derived suppressor cells by and rographolide sulfonate contributes to 5-FU sensitization in mice[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 428:115672.
- [43] 毕娉娉. 基于 NLRP3 炎症小体探讨连翘防治化疗性恶心呕吐作用机制[D]. 广州:广东药科大学, 2021.

[44] 张文杰. 补中益气丸对 IEC-6 细胞损伤模型 NLRP3 炎性体及相关细胞因子的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.

[45] 黎思欣. 溃结灵对 UC 大鼠肠道内 Caspase-1 介导细胞焦亡的作用研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.

[46] 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.

[47] 赵卓, 刘林, 宋因, 等. 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠 NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 29-34.

[48] 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.

[49] 曲超. 桦褐孔菌多糖对 AOM/DSS 诱导的结肠炎相关结直肠癌模型小鼠的影响及其机制的初步探讨[D]. 延边: 延边大学, 2019.

[50] Joshi P, Joshi S, Semwal D, et al. Curcumin: An Insight into Molecular Pathways Involved in Anticancer Activity[J]. Mini Rev Med Chem, 2021, 21(17): 2420-2457.

[51] 但文超, 刘金垒, 何庆勇, 等. 基于网络药理学与数据挖掘探讨中药调节细胞焦亡用药规律[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(9): 36-43.

[52] 王容容, 蒋益兰, 田雪飞, 等. 健脾消痞方对结直肠癌移植模型裸鼠 NLRP3 炎性小体表达及免疫功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(8): 3890-3893.

[53] 郭垠梅. 西黄丸促进肝癌 SMMC-7721 细胞发生细胞焦亡作用机制研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.

[54] 焦建玮, 白玉杰, 白玉莲, 等. 葶苈大枣泻肺汤通过 Caspase-1 诱导 A549 细胞焦亡与凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 54-61.

[55] 田雯, 刘伟, 李嘉丽, 等. 健脾化痰解毒方调节 NLRP3 炎症小体活化的生物信息学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(9): 1321-1328.

(收稿日期: 2022-06-08)

(上接第 746 页)

[28] 王艳, 李俊霞, 王化虹, 等. 溃疡性结肠炎肠道菌群失调与免疫球蛋白水平的相关性[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(10): 1631-1634.

[29] 焦禹豪, 陈蓓迪, 张烜. 肠道菌群在天然免疫系统中的作用[J]. 协和医学杂志, 2019, 10(3): 257-262.

[30] Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9: 313-323.

[31] 张仲景. 金匱要略[M]. 钱超尘, 点校. 北京: 学苑出版社, 2015.

[32] 郑金生. 圣济总录[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.

[33] 王咪咪, 李林. 唐容川医学全书: 痢症三字诀[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015.

[34] 崔海宏, 陈村龙, 孙勇, 等. 炎症性肠病患者肠黏膜菌群改变及抗体反应[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2003(3): 276-278.

[35] 褚源, 王巧民. 不同分期溃疡性结肠炎患者黏膜相关菌群的变化及意义[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(10): 1444-1447.

[36] 詹原泉, 吕永慧. 溃疡性结肠炎复发因素的研究现状[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2007, 15(4): 277-279.

[37] 刘果, 王新月. 伏邪理论在中医药抗溃疡性结肠炎复发中的运用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2009, 17(6): 391-394.

[38] 刘果, 孙慧怡, 周波, 等. 益气活血解毒法抗溃疡性结肠炎复发的临床疗效评价[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(1): 51-55.

[39] 黄征淇, 姬永宽, 陈国森, 等. 慢溃宁方对溃疡性结肠炎小鼠炎症因子表达及肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 86-95.

(收稿日期: 2022-04-18)