

• 综述 •

天然化合物通过细胞焦亡途径抗溃疡性结肠炎
的研究进展*刘一帆¹ 王成志¹ 高宗跃^{2Δ} 周晓丽³ 杨娅娟² 赵培娜¹ 莫凡¹

[摘要] 细胞焦亡是近年来发现的一种有别于细胞凋亡、铁死亡和自噬的新型程序性细胞死亡方式。细胞焦亡依赖于半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶,通过激活炎症小体切割 GSDM 关键蛋白,诱导促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 成熟并释放到细胞外环境中,产生级联炎症反应。溃疡性结肠炎是一种慢性非特异性炎症性疾病,具有反复发作、缠绵难愈等特点。大量研究表明,细胞焦亡与溃疡性结肠炎的发生、发展关系密切。研究细胞焦亡在溃疡性结肠炎筛选标志物、诊断疾病、发掘治疗新靶点等方面至关重要。基于此,本文总结了细胞焦亡发生、发展的作用机制,归纳了天然化合物通过介导细胞焦亡通路抗溃疡性结肠炎的作用,以期为今后探索细胞焦亡的机制和天然化合物治疗溃疡性结肠炎提供新思路。

[关键词] 细胞焦亡;溃疡性结肠炎;天然化合物;研究进展

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.09.13

[中图分类号] R574.62 **[文献标志码]** A

**Research advances on anti-ulcerative colitis effect of natural
compounds through pyroptosis**LIU Yifan¹ WANG Chengzhi¹ GAO Zongyue² ZHOU Xiaoli³ YANG Yajuan²
ZHAO Peina¹ MO Fan¹

(¹Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, 450002, China;²Department of Anal Rectal, Henan Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital;³Department of Anal Rectal, the Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine)
Corresponding author:GAO Zongyue,E-mail:hnszygyz@126.com

Abstract Pyroptosis is newly discovered type of programmed cell death that is different from apoptosis, ferroptosis, and autophagy. Pyroptosis is mediated by caspase and commonly induced by the gasdermin(GSDM) family and is accompanied by the release of inflammatory cytokines such as IL-1 β and IL-18. Ulcerative colitis is a chronic, non-specific inflammatory disease characterized by recurrent attacks and persistent healing. Numerous studies have shown that pyroptosis is closely related to the occurrence and development of ulcerative colitis. Studying pyroptosis is essential to ulcerative colitis screening markers, diagnosing diseases, and discovering new therapeutic targets. Based on this, this article summarizes the mechanism of the occurrence and development of pyroptosis and generalizes the role of natural compounds in anti-ulcerative colitis by mediating the pyroptosis pathway, in order to provide new ideas for exploring the mechanism of pyroptosis and natural compounds in the treatment of ulcerative colitis in the future.

Key words pyroptosis; ulcerative colitis; natural compounds; research advances

细胞焦亡是由 Gasdermin(GSDM)家族介导的一种新的程序性死亡方式^[1]。细胞焦亡的显著特征是细胞肿胀、细胞膜穿孔、细胞破裂、细胞促炎

因子 IL-1 β 和 IL-18 等的成熟及释放^[2-4]。20 世纪 90 年代,Zychlinsky 等^[5]在研究福氏志贺菌感染巨噬细胞后发生的裂解反应中描述了细胞焦亡; Monack 等^[6]发现沙门菌介导的巨噬细胞细胞毒性表现为细胞核形态、细胞质空泡化和宿主细胞 DNA 碎片化。最初认为这属于凋亡的一个过程,但进一步的研究表明,这是一种细菌诱导的严重依赖于半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-1(caspase-1)

*基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(No:2022ZY2027, No:2023ZY2103)

¹河南中医药大学(郑州,450002)

²河南省中医院肛肠科

³河南中医药大学第三附属医院肛肠科

^Δ审校者

通信作者:高宗跃,E-mail:hnszygyz@126.com

引用本文:刘一帆,王成志,高宗跃,等.天然化合物通过细胞焦亡途径抗溃疡性结肠炎的研究进展[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(9):720-727. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.09.13.

的不同于细胞凋亡的新的程序性细胞死亡方式^[7]。2001年, Cookson 等^[8]将其描述为“细胞焦亡”。在人类中发现的 GSDM 家族由 6 个成员组成: GSDM A~E 和 DFNB59。除 DFNB59 外, 该家族成员有两个通过肽连接物连接的结构域, 分别为 N-末端结构域和 C-末端结构域。GSDM 的这两个结构域在结构上相似, 序列同源率为 45%。N-末端结构域通常被认为是能够形成跨膜孔的效应结构域, 而 GSDM A、D、E 的 C-末端结构域则被证明具有自抑制作用。其中, GSDM D 和 GSDM E 的活性和功能特征较好^[9]。

细胞焦亡与凋亡有一些共同的特征, 如染色质凝集和 DNA 碎裂, 二者可通过完整的细胞核、孔隙形成、细胞肿胀和渗透溶解进行区分^[10]。一般来说, 在与损伤相关分子模式 (damage associated molecular pattern, DAMP) 或病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 结合后, 通过 caspase-3 介导的孔隙形成 GSDM 蛋白的激活, 从而实现热原性细胞破裂^[11], 进而引发促炎细胞因子的成熟。同时, 这些促炎细胞因子与 DAMP 共同作用, 在释放时启动或延续炎症反应。

1 细胞焦亡机制

1.1 细胞焦亡经典途径

在经典的细胞焦亡途径中, 模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 识别 DAMP (例如: 纤维蛋白原、热休克蛋白、DNA) 和 (或) PAMP (例如: 鞭毛蛋白、多糖、脂多糖) 并激活各自的细胞质信号复合体, 将此复合体称为炎症小体, 通常由传感器蛋白、接头和效应器 caspase 组成^[12]。虽然许多 PRR 参与了这一过程, 如 Nod 样受体 (Nod-like receptor, NLR) 和 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR), 但已知只有其中的一小部分能够直接组装炎症小体并激活半胱氨酸蛋白酶 caspase-1^[13]。激活后, 这些传感器中的大多数与凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein, ASC) 相互作用, ASC 通过募集和切割 pro-caspase-1 激活 caspase-1。Caspase-1 除了释放和激活 GSDM D 的 N-末端结构域 (GSDM D-N) 外, 还促使 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 成熟为 IL-1 β 和 IL-18, 并通过 GSDM D-N 形成的坏死膜小孔释放^[14]。见图 1。

1.2 细胞焦亡非经典途径

细胞焦亡非经典途径在细胞对革兰阴性杆菌 13、41、83 的细胞免疫应答中起着关键作用, 可在 caspase-4、5、11 检测到脂多糖在细胞质内通过感染或膜小泡传递。脂多糖绕过炎症小体感受器, 直接与相应的 pro-caspase 酶结合, 促使 caspase 酶的激活。原 caspase-4、5、11 的 CARD 结构域直接与

脂多糖的脂质 A 部分相互作用, 导致原 caspase-4、5、11 的显著构象重排。这些原肽酶的构象变化导致它们的 CARD 结构域发生寡聚, 进一步限制了自蛋白水解的活性。Caspase-11 的低聚合直接涉及到 CARD, 而 caspase-1 的 CARD 用于 ASC 结合而不是低聚合^[15-16]。低聚后, caspase-11 以 MEAD/A 序列自蛋白水解 D285 后, 在蛋白水解 GSDM D 中获得充分的活性。caspase-1 裂解 pro-IL-1 β /IL-18 和 GSDM D, 而活化的 caspase-4、5、11 只识别 GSDM D, 并在 hGSDM D 的 D275 或 mGSDM D 的 D276 处裂解, 从而产生热解孔^[17-18]。此外, 激活的 caspase-4、5、11 还与 NLRP3 发生串扰, 导致 NLRP3 炎症小体的形成, NLRP3 炎症小体可以激活产生成熟的细胞因子 IL-1 β /IL-18^[19]。这种串扰被认为是由于 caspase-11 作为一个信号引起的膜破裂而导致钾的剧烈外流, 从而引发 NLRP3 炎症小体激活^[20]。见图 1。

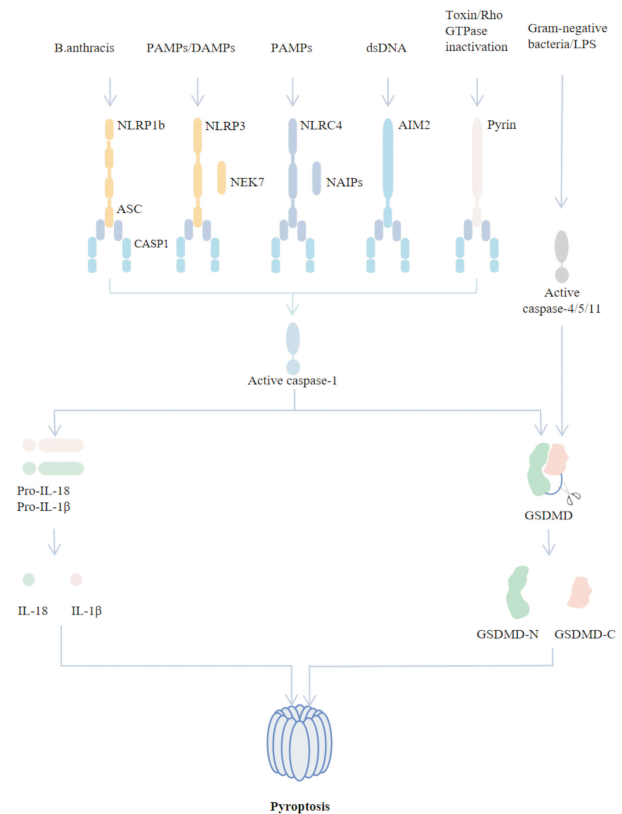


图 1 细胞焦亡经典及非经典途径

2 细胞焦亡与溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是炎症性肠病的一个亚类, 是一种复杂、慢性和复发性炎症^[21], 在患病 8~10 年后发生结肠炎相关结直肠癌的风险增加^[22]。在慢性炎症和自身免疫性疾病中, 炎症因子可表现出平衡障碍。此外, 慢性炎症和自身免疫性疾病的启动可能是由于 PAMP 或

DAMP,两者都被认为是焦亡的开始。因此,焦亡与慢性炎症和自身免疫性疾病密切相关^[23]。焦亡通过不同的机制诱导细胞崩解和炎症细胞因子的释放。平衡的炎症反应可以激活免疫细胞并增强免疫力,而持续激活焦亡相关途径可能会促进疾病^[24]。活动期和缓解期是 UC 的两个不同临床阶段,细胞焦亡作为一种促炎细胞死亡,可能参与了缓解期 UC 向活动期的进展^[25]。焦亡通常由炎症小体引起,炎症小体是一种重要的先天免疫途径^[26-27]。在缺乏炎症小体成分的小鼠,通过表达严重的肠道炎症和结肠息肉数量增加,高度易患 AOM/葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的结肠炎相关结肠癌^[28]。然而,亦有研究指出炎症小体对结肠癌的发展具有保护作用^[29]。Zanoni 等^[30]的研究发现 GSDM D 表达下调可促进 S/G₂ 细胞周期转变,这表明 GSDM D 可能在胃肠道癌症中发挥抑癌作用。Kantono 等^[26]的研究表明,在结肠炎相关性结肠癌中,炎症小体衍生的 IL-18 和 IL-1 β 支持肠道屏障功能并诱导肠黏膜表面的肿瘤监测。早期肠上皮细胞局部产生 IL-18 可能有利于损伤后的上皮修复,而慢性炎症后期 IL-18 的过量产生可能促进肿瘤发展,表明这种焦亡相关细胞因子可被视为免疫治疗某些结直肠癌的潜在候选者^[31]。

3 天然化合物通过细胞焦亡途径抗 UC

3.1 生物碱类

吴茱萸碱(evodiamine, EVO)是从中药吴茱萸中提取的喹诺酮类生物碱类化合物,Shen 等^[32]的研究发现 EVO 可显著抑制 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的生成,通过调节 NF- κ B 信号和 NLRP3 炎症小体从而降低 NLRP3、ASC 和 caspase-1 的表达来抑制炎症。青藤碱是一种纯生物碱,可以从青藤根中分离出来,并被发现具有抗炎和免疫抑制作用。Zhou 等^[33]发现盐酸青藤碱可以改善细菌群落稳态和多样性,并能显著抑制 NOD-、LRR-和 NLRP3 炎症小体的激活从而改善结肠炎。黄藤素(palmatine, PAL)主要来源于传统中药紫苏、黄连和延胡索等,是原小檗碱异喹啉生物碱,具有抗氧化、抗肿瘤和抗炎特性^[34-36]。研究表明, PAL 可以通过抑制 NLRP3 炎症小体而有效地改善 DSS 诱导的急性小鼠结肠炎;同时, PAL 可通过 Nrf2 途径减轻氧化应激和炎症反应^[37-38]。Cheng 等^[39]在研究中发现 PAL 的代谢产物 8-Oxypalmatine(OPAL)可有效缓解结肠中的氧化应激标志物和炎症递质。此外, OPAL 和 PAL 可显著激活 Nrf2 通路,同时显著抑制 NLRP3 炎症小体的激活。

3.2 木脂素类

五味子甲素和五味子乙素均属五味子木脂素

类活性成分^[40]。五味子甲素可以降低炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 IFN- γ 的水平,通过抑制炎症来降低 NF- κ B 和 NOS 的水平,从而抑制结肠炎症,改善 UC 症状^[41]。五味子乙素通过激活依赖 AMPK/NRF2 信号转导的 ROS 诱导的线粒体损伤,抑制 NLRP3 炎症小体激活介导的 IL-1 β 水平,抑制细胞焦亡^[42]。

3.3 黄酮类

山姜素能有效抑制 DSS 诱导的小鼠结肠炎模型中 TNF- α 和 IL-1 β 的表达,其抗炎机制可能与下调 TLR4、NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体有关^[43]。忍冬苷剂量依赖性地扰乱 NLRP3-ASC-pro-caspase-1 复合体的组装,从而抑制结肠巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体的激活,并显著减轻结肠炎症。这可能与 EZH2/ATG5 介导的自噬调节有关。这也解释了忍冬苷改善小鼠结肠炎的机制,并为未来考虑将 EZH2/ATG5/NLRP3 轴作为 UC 治疗的创新途径奠定了基础^[44]。Lin 等^[45]的研究表明木犀草素能强烈抑制 DSS 激活的结肠组织中的 IL-17 途径,并可通过阻断结肠炎症组织中 IL-17A 信号而有效地抑制 NLRP3 的表达。汉黄芩苷是从中药黄芩中分离出来的黄酮类化合物,具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化等多种药理活性。汉黄芩苷可通过抑制 NLRP3 炎症小体的形成和激活被结肠吸收,从而减轻炎症反应,这与抑制 txnip 依赖的 NF- κ B 信号通路有关^[46]。Wu 等^[47]的研究发现刺芒柄花素在体外可显著防止 TNF- α 诱导的结肠细胞急性损伤,具体表现为结肠紧密连接蛋白(ZO-1、claudin-1、occludin)的表达增加。此外,芒柄花素在体内外均可降低 NLRP3 通路蛋白(NLRP3、ASC、IL-1 β)水平,且 NLRP3 特异性抑制剂 MCC950 可缓解 DSS 诱导的小鼠急性结肠炎。

3.4 萜类

Munronoid I 是从地黄连中提取纯化而成的一种新的二萜类化合物^[48]。研究表明, Munronoid I 能抑制脂多糖/ATP 诱导的小鼠巨噬细胞、MODE-K 细胞和 DSS 诱导的小鼠结肠上皮细胞的焦亡,并减少小鼠腹腔巨噬细胞释放炎症细胞因子 IL-1 β 和 IL-18^[49]。从机制上讲, Munronoid I 可以通过促进 K48 连接的泛素化和 NLRP3 的降解来抑制 NLRP3 炎症小体的激活和焦亡。雷公藤多苷是雷公藤的主要活性成分,具有较强的抗炎和免疫调节作用,可抑制多种细胞因子的表达。不同剂量的雷公藤多苷对 DSS 建立的 UC 模型有效,并伴随着 NF- κ B、IL-1 和 TNF- α 水平的降低^[50]。雷公藤多苷可抑制 NOxs 活性和 ROS 的产生从而降低 ROS 水平、NOxs 活性、NLRP3、ASC 和 caspase-1 的表达水平并进一步抑制 NLRP3 炎症

小体、ASC 和 caspase-1 的激活。提示雷公藤多苷可能通过抑制 NO_xs-ROS-NLRP3 信号通路发挥抗炎作用^[51]。人参皂苷 Rg1 是人参的主要活性成分,具有抗炎作用。研究表明,人参皂苷 Rg1 通过上调 NLRP12 的表达抑制 IL-1 β 和 TNF- α 的释放^[52]。人参皂苷 Rk3 降低了促炎因子(TNF- α 、IL1 β 和 IL-6)、NLRP3、ASC 和 caspase-1 的表达来抑制 NLRP3 炎症小体通路^[53]。青蒿烯是一种青蒿素衍生物,其抑制 ROS(尤其是 mtROS)的产生,并阻止 NLRP3 炎症小体的组装和激活,从而抑制 IL-1 β 的产生。此外,它还能阻断 NLRC4 和 AIM2 炎症小体介导的 IL-1 β 分泌和 IL-6 的产生^[54]。SM934 是一种新型水溶性青蒿素类似物,SM934 通过 NLRP3/NF- κ B/MAPK 信号轴抑制上皮细胞凋亡和焦亡,从而保护 tnbs 诱导的结肠炎肠屏障免受破坏^[55]。

3.5 多酚类

富含多酚的连翘提取物可通过 Nrf-NLRP3 通路介导焦亡,发挥抗炎作用。此外,连翘提取物可逆转由谷胱甘肽代谢、氨酰基 tRNA 生物合成和亚油酸代谢改变引起的结肠代谢功能障碍^[56]。苹果多酚提取物(apple polyphenols extract, APE)是从苹果中提取的多酚化合物,APE 可抑制 NLRP3、ASC、caspase-1、GSDM D、GSDM D-N 和 IL-1 β 的上升趋势,降低血清 IL-1 β 和结肠 IL-18 的表达,说明 APE 可以通过抑制 NLRP3 炎症小体依赖性的细胞焦亡来有效改善 DSS 诱导的急性 UC^[57]。蟛蜞菊内酯(wedelolactone, WEL)是从墨旱莲等蟛蜞菊中分离出的植物来源的香豆素类植物多酚衍生物。WEL 可通过 MAPK 和 NF- κ B 信号通路显著减轻病理损伤,抑制炎症浸润、髓过氧化物酶和碱性磷酸酶的活性,而激活 AMPK。进一步的研究表明,WEL 能显著抑制 NLRP3 炎症小体的激活和 caspase-1 的磷酸化,从而减少 DSS 处理的结肠中 IL-1 β 的释放。此外,WEL 还能有效调节 TNF- α 所致的结肠上皮细胞 NCM460 骨架蛋白的紊乱,并通过激活 AMPK 保护体内的肠屏障功能。AMPK/NLRP3/IL-1 β 信号轴可为治疗 UC 提供新的解决思路^[58]。姜黄素是姜黄的一种生物活性多酚化合物,研究表明,姜黄素通过抑制 NLRP3 炎症小体活化和 IL-1 β 产生来缓解 DSS 诱导的结肠炎。双去甲氧基姜黄素(bisdemethoxycurcumin, BUR)是姜黄素的衍生物,BUR 通过改善肠屏障功能,减少细胞凋亡,并通过 NLRP3 炎症小体失活来减轻炎症,从而缓解 DSS 诱导的结肠炎^[59]。此外,BUR 治疗改善了肠道微生物群落,发挥了抗炎作用和促进宿主健康^[60]。

3.6 酚酸类

芥子酸(sinapic acid, SA)是一类具有较强生物活性的天然酚酸类化合物,属于羟基肉桂酸的一种,广泛分布于蔬果、谷物中,具有抗氧化、抗癌和神经保护等活性。Qian 等^[61]的研究表明 SA 可降低结肠炎小鼠结肠中某些炎性细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17 α 和 IF- γ)的产生和表达水平,并降低 NLRP3 炎症小体的激活。在 DSS 诱导的结肠炎小鼠中,SA 还能提高 occludin、ZO-1 和 claudin-1 的蛋白水平,以维持肠道屏障的正常功能。

3.7 中药提取物

茜草乙醇提取物可在体内抑制 NLRP3 炎症小体的形成和 IL-6/JAK2/STAT3 的激活,明显改善结肠黏膜损伤和巨噬细胞的浸润,抑制炎性细胞因子的释放,降低病死率^[62]。槐耳水提取物可减轻 DSS 所致小鼠结肠缩短和结肠病理损伤,可抑制 NLRP3 炎症小体激活诱导的 IL-1 β 分泌和 caspase-1 裂解。此外,槐耳水提取物还通过自噬溶酶体途径促进 NLRP3 的降解,从而降低 NLRP3 蛋白的表达^[63]。

3.8 其他

海南萝芙木的果胶多糖提取物通过调节 NF- κ B 通路和 IL-17 抑制小鼠结肠炎的进展,还通过抑制 caspase-1 和 IL-1 β 的表达来抑制小鼠的焦亡^[64]。烟曲霉素 C 是由烟曲霉产生的代谢物,可显著抑制 DSS 诱导的结肠促炎细胞因子,包括 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-17A 的蛋白和 mRNA 水平。同时,烟曲霉素 C 可抑制 NLRP3 激活,降低 caspase-1 表达^[65]。嗜黏蛋白阿克曼菌是一种从人类粪便中分离出来的椭圆形革兰阴性细菌,可上调 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 β 的表达。有证据表明,NLRP3 缺乏消除了嗜黏蛋白阿克曼菌对急性结肠炎的保护作用。嗜黏蛋白阿克曼菌通过激活 NLRP3 减轻 DSS 诱导的急性结肠炎,丰富了其作用机制,为益生菌治疗结肠炎提供了新的前景^[66]。鱼皮明胶水解物中分离出的 GPA 肽,可以通过靶向抑制 NLRP3 炎症小体诱导的细胞焦亡而改善结肠炎^[67-68]。此外,GPA 可通过增加 AMPK 磷酸化来抑制 ROS 的产生,阻断 NLRP3 线粒体定位,从而抑制 NLRP3 炎症小体的激活。通过自噬-溶酶体降解途径促进 NLRP3 蛋白降解,从而抑制 NLRP3 炎症小体的激活,调节 UC 的发生、发展^[69]。产乳酸益生菌酿酒酵母抑制了巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体及其下游 caspase-1 通路的过度激活^[70]。

天然化合物通过细胞焦亡途径抗 UC 机制总结见表 1。

表 1 天然化合物通过细胞焦亡途径抗 UC 机制总结

类别	名称	来源	调节焦亡机制	参考文献
生物碱类	EVO	吴茱萸	抑制 NLRP3、ASC 和 caspase-1 表达,降低结肠组织中 IL-1 β 分泌	[32]
	青藤碱	青藤根	抑制 NOD-、LRR-和 NLRP3 炎症小体的激活	[33]
	PAL	紫苏、黄连和延胡索等	抑制 NLRP3 炎症小体,通过 Nrf2 途径减轻氧化应激和炎症反应	[37-38]
	OPAL	黄藤素氧化代谢产物	激活 Nrf2 通路,显著抑制 NLRP3 炎症小体的激活	[39]
木脂素类	五味子甲素	五味子	降低 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 IFN- γ 的水平,降低 NF- κ B 和 NOS 的表达	[41]
	五味子乙素	五味子	激活依赖 AMPK/NRF2 信号转导的 ROS 诱导的线粒体损伤;抑制 NLRP3 炎症小体激活介导的 IL-1 β 水平,抑制细胞焦亡	[42]
黄酮类	山姜素	姜科植物	下调 TLR4、NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体	[43]
	忍冬苷	金银花	抑制 NLRP3 炎症小体的激活	[44]
	木犀草素	金银花、紫苏等木犀草科植物	阻断 IL-17A 信号而有效地抑制 NLRP3 的表达	[45]
	汉黄芩苷	黄芩	抑制 txnip 依赖的 NF- κ B 通路及 NLRP3 炎症小体的形成和激活	[46]
萜类	刺芒柄花素	黄芪等刺芒柄花类	降低 NLRP3 通路蛋白(NLRP3、ASC、IL-1 β)水平	[47]
	Munronoid I	地黄连	促进 K48 连接的泛素化和 NLRP3 降解,抑制 NLRP3 炎症小体的焦亡	[49]
	雷公藤多苷	雷公藤	抑制 NOxs 活性和 ROS 的产生及 NLRP3 炎症小体、ASC 和 caspase-1 的激活	[50-51]
	人参皂苷 Rg1	人参	通过上调 NLRP12 的表达,抑制 IL-1 β 和 TNF- α 的释放	[52]
	人参皂苷 Rk3	人参	降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NLRP3、ASC 及 caspase-1 的表达,阻断 NLRP3 炎症小体通路	[53]
	青蒿烯	青蒿素衍生物	抑制 mtROS 产生,阻止 NLRP3 激活,抑制 IL-1 β 的产生;阻断 NLR4 和 AIM2 炎症小体介导的 IL-1 β 分泌和 IL-6 的产生	[54]
	SM934	新型水溶性青蒿素类似物	通过 NLRP3/NF- κ B/MAPK 信号轴抑制上皮细胞焦亡	[55]
多酚类	连翘提取物	连翘	通过 Nrf-NLRP3 通路介导细胞焦亡	[56]
	APE	苹果	抑制 NLRP3、ASC、caspase-1、GSDM D、GSDM D-N 和 IL-1 β 的表达,降低 IL-1 β 、IL-18 表达	[57]
	WEL	墨旱莲等蟛蜞菊	抑制 NLRP3 的激活和 caspase-1 磷酸化,减少 IL-1 β 的释放	[58]
	姜黄素	姜黄	抑制 NLRP3 炎症小体激活和 IL-1 β 产生	[59]
酚酸类	BUR	姜黄素衍生物	促进 NLRP3 炎症小体失活,增强抗炎反应	[60]
	SA	蔬果、谷物和油料作物以及葡萄酒和醋等	降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17 α 和干扰素- γ 的表达,抑制 NLRP3 激活	[61]
	中药提取物	茜草乙醇提取物	抑制 NLRP3 的形成,抑制 IL-6/JAK2/STAT3 的激活	[62]
	槐耳水提取物	槐耳	抑制 NLRP3 激活诱导的 IL-1 β 分泌和 caspase-1 裂解;通过自噬溶酶体途径促进 NLRP3 降解,降低 NLRP3 蛋白的表达	[63]
其他	海南萝芙木的果胶多糖提取物	海南萝芙木	调节 NF- κ B 通路和 IL-17,抑制 caspase-1 和 IL-1 β 的表达	[64]
	烟曲霉素 C	烟曲霉	抑制 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-17A 和 mRNA 表达;抑制 NLRP3 激活,降低 caspase-1 表达	[65]
	嗜黏蛋白阿克曼菌	益生菌	上调 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 β 的表达	[66]
	GPA 肽	鱼皮明胶水解物	增强 AMPK 磷酸化,抑制 ROS 的产生,促进 NLRP3 蛋白降解,抑制 NLRP3 激活	[69]
	产乳酸益生菌酿酒酵母	产乳酸益生菌酿酒酵母	抑制 NLRP3 及 caspase-1 通路的激活	[70]

4 结束语

细胞焦亡依赖于 caspase,通过激活炎症小体引发炎症反应,对 UC 的治疗以及判断疾病预后起到了至关重要的作用。细胞焦亡是一把“双刃剑”,一方面,细胞焦亡诱发的炎症反应可在一定程度上加速疾病进展;另一方面,一定的细胞焦亡可刺激产生免疫反应从而起到抗 UC 的作用。天然化合物结构多样,来源广泛,具有多靶点、多通路、药理作用广泛等特点,在治疗 UC 方面效果显著,可以通过调控 NLRP3、caspase-1、IL-18、IL-1 β 等介导细胞焦亡的关键因子,缓解临床症状,减轻炎症反应,抑制疾病进展,提高临床疗效,减少不良反应及复发等。这也给我们提出了新的挑战:细胞焦亡的“促炎”、“抑炎”机制及转化的关键点,如何从体内外、多角度、多途径深入挖掘天然化合物通过细胞焦亡途径更好发挥抗 UC 作用。此外,就目前天然化合物通过调控细胞焦亡途径发挥抗 UC 作用的研究现状,笔者认为尚存在进一步探究及思考的问题:①目前基于细胞焦亡机制防治 UC 的研究多集中在动物实验,临床实验数量少,且深度、广度有待进一步拓展;②天然化合物多从对 UC 有治疗作用的中草药中提取,应加强中医药理论的指导,从分子机制更精准地探讨中药天然化合物对 UC 的治疗作用;③加强网络药理学及生物信息学的研究,探索天然化合物对细胞焦亡通路作用的关键靶点,分析细胞焦亡基因及对应的高频中药,为治疗 UC 的天然化合物开发及中医药理论的微观挖掘提供思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Broz P, Pelegrin P, Shao F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3): 143-157.
- [2] Sarrio D, Martinez-Val J, Molina-Crespo A, et al. The multifaceted roles of gasdermins in cancer biology and oncologic therapies [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188635.
- [3] Ruan JW, Wang SJ, Wang JB. Mechanism and regulation of pyroptosis-mediated in cancer cell death[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 323: 109052.
- [4] Zhou CB, Fang JY. The role of pyroptosis in gastrointestinal cancer and immune responses to intestinal microbial infection[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer*, 2019, 1872(1): 1-10.
- [5] Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages [J]. *Nature*, 1992, 358(6382): 167-169.
- [6] Monack DM, Raupach B, Hromockyj AE, et al. Salmonella typhimurium invasion induces apoptosis in infected macrophages[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(18): 9833-9838.
- [7] Hilbi H, Moss JE, Hersh D, et al. Shigella-induced apoptosis is dependent on caspase-1 which binds to IpaB [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(49): 32895-32900.
- [8] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3): 113-114.
- [9] Burdette BE, Esparza AN, Zhu H, et al. Gasdermin D in pyroptosis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9): 2768-2782.
- [10] Fink SL, Cookson BT. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages [J]. *Cell Microbiol*, 2006, 8(11): 1812-1825.
- [11] Wu CQ, Lu W, Zhang Y, et al. Inflammasome activation triggers blood clotting and host death through pyroptosis [J]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1401-1411. e4.
- [12] Shi JJ, Zhao Y, Wang YP, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS [J]. *Nature*, 2014, 514(7521): 187-192.
- [13] 刘吉祥, 王一冲, 孔佑甲, 等. 基于 NLRP3 炎症小体探讨中医药防治结直肠癌的相关进展 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(10): 747-752.
- [14] 张海明, 梁凤霞, 杨胜兰, 等. 基于 NLRP3 炎症小体探讨中医药防治溃疡性结肠炎的机制 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(7): 524-528.
- [15] Ross C, Chan AH, von Pein J, et al. Dimerization and auto-processing induce caspase-11 protease activation within the non-canonical inflammasome [J]. *Life Sci Alliance*, 2018, 1(6): e201800237.
- [16] Winkler S, Rosen-Wolff A. Caspase-1: an integral regulator of innate immunity [J]. *Semin Immunopathol*, 2015, 37(4): 419-427.
- [17] Shi JJ, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660-665.
- [18] Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling [J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 666-671.
- [19] Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7): 407-420.
- [20] Ruhl S, Broz P. Caspase-11 activates a canonical NLRP3 inflammasome by promoting K(+) efflux [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(10): 2927-2936.
- [21] 吴开春, 阴玥, 万健, 等. 溃疡性结肠炎认识新视角 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(3): 163-167, 172.
- [22] Short SP, Pilat JM, Barrett CW, et al. Colonic epithelial-derived selenoprotein P is the source for antioxidant-mediated protection in colitis-associated cancer [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5): 1694-1708. e3.
- [23] Ma YZ, Jiang JX, Gao Y, et al. Research progress of the relationship between pyroptosis and disease [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(7): 2213-2219.

- [24] Zhang JJ, Wirtz S. Does pyroptosis play a role in inflammasome-related disorders? [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18):10453.
- [25] Ning YM, Lin K, Fang J, et al. Pyroptosis-related signature predicts the progression of ulcerative colitis and colitis-associated colorectal cancer as well as the anti-TNF therapeutic response [J]. *J Immunol Res*, 2023, 2023:7040113.
- [26] Kantono M, Guo BC. Inflammasomes and cancer; the dynamic role of the inflammasome in tumor development [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1132.
- [27] Liu X, Zhang ZB, Ruan JB, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores [J]. *Nature*, 2016, 535 (7610): 153-158.
- [28] Zaki MH, Lamkanfi M, Kanneganti TD. The Nlrp3 inflammasome: contributions to intestinal homeostasis [J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(4):171-179.
- [29] Chen GY, Nunez G. Inflammasomes in intestinal inflammation and cancer [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(6):1986-1999.
- [30] Zanoni I, Tan YH, di Gioia M, et al. An endogenous caspase-11 ligand elicits interleukin-1 release from living dendritic cells [J]. *Science*, 2016, 352(6290):1232-1236.
- [31] Nowarski R, Jackson R, Gagliani N, et al. Epithelial IL-18 equilibrium controls barrier function in colitis [J]. *Cell*, 2015, 163(6):1444-1456.
- [32] Shen P, Zhang ZC, Zhu KP, et al. Evodiamine prevents dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis via the regulation of NF- κ B and NLRP3 inflammasome [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 110:786-795.
- [33] Zhou Y, Chen S, Gu WX, et al. Sinomenine hydrochloride ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice by modulating the gut microbiota composition whilst suppressing the activation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5):1287.
- [34] Kumar P, Srivastava V, Chaturvedi R, et al. Elicitor enhanced production of protoberberine alkaloids from in vitro cell suspension cultures of *Tinospora cordifolia* (Willd.) Miers ex Hook. F, Thoms [J]. *Plant Cell Tiss Organ Cult*, 2017, 130(2):417-426.
- [35] Zhang Q, Chen C, Wang FQ, et al. Simultaneous screening and analysis of antiplatelet aggregation active alkaloids from rhizoma corydalis [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(12):3113-3120.
- [36] Sun ML, Xu LJ, Peng YL, et al. Multiscale analysis of the contents of palmatine in the Nature populations of *Phellodendron amurense* in Northeast China [J]. *J For Res*, 2016, 27(2):265-272.
- [37] Mai CT, Wu MM, Wang CL, et al. Palmatine attenuated dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis via promoting mitophagy-mediated NLRP3 inflammation inactivation [J]. *Mol Immunol*, 2019, 105:76-85.
- [38] Zhang XJ, Yuan ZW, Qu C, et al. Palmatine ameliorated murine colitis by suppressing tryptophan metabolism and regulating gut microbiota [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 137:34-46.
- [39] Cheng JJ, Ma XD, Zhang HT, et al. 8-Oxypalmatine, a novel oxidative metabolite of palmatine, exhibits superior anti-colitis effect via regulating Nrf2 and NLRP3 inflammasome [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 153:113335.
- [40] 邢楠楠, 屈怀东, 任伟超, 等. 五味子主要化学成分及现代药理作用研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(15):210-218.
- [41] Zhang WF, Yang Y, Su X, et al. Deoxyschizandrin suppresses dss-induced ulcerative colitis in mice [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2016, 22(6):448-455.
- [42] Zhang WW, Wang WS, Shen CZ, 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.
- [43] He XX, Wei ZK, Wang JJ, et al. Alpinetin attenuates inflammatory responses by suppressing TLR4 and NLRP3 signaling pathways in DSS-induced acute colitis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:28370.
- [44] Lv Q, Xing Y, Liu J, et al. Lonicerin targets EZH2 to alleviate ulcerative colitis by autophagy-mediated NLRP3 inflammasome inactivation [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9):2880-2899.
- [45] Lin TJ, Yin SY, Hsiao PW, et al. Transcriptomic analysis reveals a controlling mechanism for NLRP3 and IL-17A in dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):14927.
- [46] Liu Q, Zuo R, Wang K, et al. Oroxindin inhibits macrophage NLRP3 inflammasome activation in DSS-induced ulcerative colitis in mice via suppressing TXNIP-dependent NF- κ B pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(6):771-781.
- [47] Wu DC, Wu KY, Zhu QT, et al. Formononetin administration ameliorates dextran sulfate sodium-induced acute colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018:3048532.
- [48] Ge YH, Zhang JX, Mu SZ, et al. Munronoids A-J, ten new limonoids from *Munronia unifoliolata* Oliv [J]. *Tetrahedron*, 2012, 68(2):566-572.
- [49] Ma XY, Di QQ, Li XL, et al. Munronoid I ameliorates DSS-induced mouse colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis Via modulation of NLRP3 [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:853194.
- [50] 钦丹萍, 孙佩娜, 周毅骏, 等. 雷公藤多苷对溃疡性结肠炎大鼠模型炎症及 TLR4/MyD88 信号通路的作用 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(18):1444-1449.

- [51] Ma FX, Ke YF, Zhong JH, 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.
- [52] Zhu G, Wang HN, Wang TC, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates the inflammatory response in DSS-induced mice colitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50:1-5.
- [53] 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.
- [54] Hua L, Liang SL, Zhou YH, et al. Artemisinin-derived artemisitene blocks ROS-mediated NLRP3 inflammasome and alleviates ulcerative colitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt B):109431.
- [55] Shao MJ, Yan YX, Zhu FH, et al. Artemisinin analog SM934 alleviates epithelial barrier dysfunction via inhibiting apoptosis and caspase-1-mediated pyroptosis in experimental colitis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:849014.
- [56] Chao LM, Lin J, Zhou J, et al. Polyphenol rich Forsythia suspensa extract alleviates DSS-induced ulcerative colitis in mice through the Nrf2-NLRP3 pathway [J]. *Antioxidants(Basel)*, 2022, 11(3):475.
- [57] Liu F, Wang XJ, Cui Y, et al. Apple polyphenols extract(APE) alleviated dextran sulfate sodium induced acute ulcerative colitis and accompanying neuroinflammation via inhibition of apoptosis and pyroptosis [J]. *Foods*, 2021, 10(11):2711.
- [58] Wei WC, Ding ML, Zhou K, et al. Protective effects of wedelolactone on dextran sodium sulfate induced murine colitis partly through inhibiting the NLRP3 inflammasome activation via AMPK signaling [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2017, 94:27-36.
- [59] Gong ZZ, Zhao SN, Zhou JF, et al. Curcumin alleviates DSS-induced colitis via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production[J]. *Mol Immunol*, 2018, 104:11-19.
- [60] Zhang JF, Li QM, Zhang X, et al. Bisdemethoxycurcumin alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and modulating the gut microbiota in mice[J]. *Antioxidants(Basel)*, 2022, 11(10):1994.
- [61] Qian B, Wang CQ, Zeng Z, et al. Ameliorative effect of sinapic acid on dextran sodium sulfate-(DSS)-induced ulcerative colitis in Kunming(KM)mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:8393504.
- [62] Qin W, Luo H, Yang L, et al. Rubia cordifolia L. ameliorates DSS-induced ulcerative colitis in mice through dual inhibition of NLRP3 inflammasome and IL-6/JAK2/STAT3 pathways [J]. *Heliyon*, 2022, 8(8):e10314.
- [63] Wang LJ, Yu ZX, 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.
- [64] Cui LJ, Yuan W, Chen FY, et al. Pectic polysaccharides ameliorate the pathology of ulcerative colitis in mice by reducing pyroptosis [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(6):347.
- [65] Guo WJ, Hu SS, Elgehama A, et al. Fumigaclavine C ameliorates dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis via NLRP3 inflammasome inhibition[J]. *J Pharmacol Sci*, 2015, 129(2):101-106.
- [66] Qu SW, Fan LN, Qi YD, et al. Akkermansia muciniphila alleviates dextran sulfate sodium (DSS)-induced acute colitis by NLRP3 activation[J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(2):e0073021.
- [67] Zheng LF, Wei HK, Yu HC, et al. Fish skin gelatin hydrolysate production by ginger powder induces glutathione synthesis to prevent hydrogen peroxide induced intestinal oxidative stress via the Pept1-p62-Nrf2 cascade[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(44):11601-11611.
- [68] Zheng L, Yu H, Wei H, et al. Antioxidative peptides of hydrolysate prepared from fish skin gelatin using ginger protease activate antioxidant response element-mediated gene transcription in IPEC-J2 cells [J]. *J Funct Foods*, 2018, 51:104-112.
- [69] Deng Z, Ni JJ, Wu XY, et al. GPA peptide inhibits NLRP3 inflammasome activation to ameliorate colitis through AMPK pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(18):18522-18544.
- [70] Sun SY, Xu XX, Liang L, et al. Lactic acid-producing probiotic *Saccharomyces cerevisiae* attenuates ulcerative colitis via suppressing macrophage pyroptosis and modulating gut microbiota[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:777665.

(收稿日期:2023-02-20)