

中药调控细胞焦亡干预慢性阻塞性肺疾病的研究进展

万锐林¹, 蒋倩羽¹, 苏 苗¹, 李金田¹, 刘志忠¹, 庞 琪², 吴晓刚², 张 毅^{1,2*}
[1. 甘肃中医药大学中医临床学院, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州石化总医院 (甘肃中医药大学第四附属医院), 甘肃 兰州 730060]

摘要:慢性阻塞性肺疾病是一种异质性肺部疾病, 目前已成为世界范围内致死、致残的主要原因之一, 其发病机制复杂。相关研究发现, 细胞焦亡与慢性阻塞性肺疾病气道炎症、气道重塑、肺组织病理损伤、气道黏液分泌的发生密切相关。单味中药与中药复方中的活性成分在干预慢性阻塞性肺疾病中发挥抑制细胞焦亡作用, 达到减轻肺组织炎症反应, 改善肺组织病理损伤和肺功能的目的。本文旨在深入探讨慢性阻塞性肺疾病与细胞焦亡的内在联系, 并综合概述细胞焦亡的研究进展及在慢性阻塞性肺疾病中的作用机制和中药及复方在干预细胞焦亡、抗慢性阻塞性肺疾病方面的最新研究成果, 以期为慢性阻塞性肺疾病的防治开辟新的视角。

关键词: 中药复方; 中药活性成分; 慢性阻塞性肺疾病; 细胞焦亡

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2025)08-2645-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.08.025

慢性阻塞性肺疾病是一种以肺组织进行性和不可逆的结构和功能损伤为特征的炎症性疾病, 是世界范围内死亡和残疾的主要原因之一^[1-2]。其发病机制十分复杂, 涉及多种途径, 可分为炎症介导和非炎症介导的途径, 其中以细胞焦亡等程序性细胞死亡为主的炎症介导途径参与了结构和功能的重塑^[3]。细胞焦亡是机体一项重要的免疫防御机制, 在一定程度上有利于消灭机体内有害病原体, 然而细胞焦亡的过度激活可能加剧气道炎症、组织和气道损伤, 并诱发炎症反应, 导致慢性阻塞性肺疾病出现更严重的不可逆气流阻塞和气道重塑以及不良预后^[4-5]。因此, 靶向抑制细胞焦亡是减轻慢性阻塞性肺疾病炎症反应及改善肺功能和相关病理损伤的一种新的潜在治疗策略。中医药长期以来在治疗慢性阻塞性肺疾病方面疗效确切, 在改善患者的肺功能、减轻临床症状等方面优于西医, 表现出更好的安全性, 并且能减少疾病的恶化和复发^[6]。本文将对中药及其复方对慢性阻塞性肺疾病中细胞焦亡的影响进行综述, 以期为慢性阻塞性肺疾病的防治研究提供新的思路。

1 细胞焦亡概述

关于焦亡的研究最早可以追溯到 1986 年, Friedlander^[7]首次在小鼠巨噬细胞中观察到炭疽致死毒素诱导的细胞死亡和细胞内容物泄漏, 1992 年 Zychlinsky 等^[8]在福氏志贺氏菌感染的人巨噬细胞中首次观察到了细胞焦亡现象, 但在当时被错误地归类到了细胞凋亡的范畴。细胞焦亡是一种与炎症反应交织在一起的程序性细胞死亡形式, 由焦孔素蛋白 (gasdermins, GSDMs) 家族的成孔活性促进, 导致细胞裂解和促炎细胞因子白介素-1 β

(interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-18 的释放^[9]。焦亡有 2 种主要途径, 根据参与的炎症性胱天蛋白酶 (cysteine aspartate-specific protease, Caspase) 类型的不同, 一般分为由 Caspase-1 介导的经典细胞焦亡途径和由 Caspase-4/5/11 介导的非经典焦亡途径, 两者都使用 GSDMD 作为下游效应子^[10-11]。

1.1 经典焦亡途径 经典焦亡途径与炎性小体有着紧密的关联, 当炎性小体上的细胞质模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRRs) 检测到并结合病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 或损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 时, 会触发凋亡相关的斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 的激活, 与 pro-Caspase-1 的募集结构域 (caspase activation and recruitment domain, CARD) 结合^[12]。PRRs、ASC 和 pro-Caspase-1 的复合物成为炎性小体, 募集的 pro-Caspase-1 的局部表达升高, 激活 Caspase-1, 将 GSDMD、pro-IL-1 β /IL-18 剪切为活性形式 GSDMD-N、IL-1 β /IL-18, GSDMD-N 激活后在细胞膜上寡聚成孔, 从而导致渗透失衡和细胞间内容物泄漏, 导致细胞膜破裂死亡和炎症^[11-13]。经典途径还可以通过 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 介导的核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 激活来启动相关 PRRs 来增强免疫反应^[14]。

1.2 非经典焦亡途径 在非经典焦亡的途径中, 当革兰阴性菌被胞外 PRRs 识别后, 其内毒素脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 释放在胞质中的同时, 激活胞

收稿日期: 2025-04-03
基金项目: 甘肃省自然科学基金 (21JR11PA142)
作者简介: 万锐林 (2000—), 男, 硕士生, 从事经方防治肺系疾病研究。Tel: 19834411553, E-mail: 963248511@qq.com
* 通信作者: 张 毅 (1978—), 男, 博士, 副教授, 从事经方防治肺系疾病研究。E-mail: 390533732@qq.com

内 pro-Caspase-4/5/11 和相关炎性因子的转录,在细胞质中,当 LPS 被 Caspase-4/5/11 识别时,会激活 Caspase 进一步分解 GSDMD 蛋白,分解后的 GSDMD 与细胞膜上的脂质结合,其中 GSDMD 的 N 端部分会寡聚化并形成孔洞,最终导致细胞的焦亡^[15-16]。LPS 还可以激活 Caspase-4/5/11 并通过泛连接蛋白-1 (pannexin-1, PANX1) 通道促进三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的释放,进而刺激嘌呤能 2X7 受体 (purinergic 2X7 receptor, P2X7R) 通道的打开以诱导 K⁺ 流出,触发 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎性小体的激活,进而促使 IL-1 β 和 IL-18 的活化及释放,最终导致细胞焦亡的发生^[17-18]。Caspase-11 无法直接切割 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18,需要通过激活 Caspase-1 的 NLRP3 和 ASC 依赖途径,间接促成 IL-1 β 和 IL-18 的成熟与释放^[19-20]。

2 细胞焦亡与慢性阻塞性肺疾病的联系

NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡是慢性阻塞性肺疾病进展过程中炎症反应的主要机制,在慢性阻塞性肺疾病发生发展中起着重要作用,香烟烟雾及其提取物会导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和多种炎性因子的持续释放和过度生成,促进 NLRP3 炎性小体的激活,进而活化 Caspase-1,促进下游靶分子 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 活化并分泌到细胞外,从而产生炎性反应,并切割 GSDMD 诱导细胞焦亡^[21-22]。研究发现,香烟烟雾提取物通过激活支气管上皮细胞 HBE 中的 1-磷酸鞘氨醇受体 2 (sphingosine-1-phosphate receptor 2, S1PR2) 信号通路,抑制核因子- κ B 相关因子 2 (nuclear factor erythroidderived 2-like 2, Nrf2) /血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 信号通路,来升高 NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD 蛋白表达和 IL-1 β 、IL-18 水平,从而增加香烟烟雾提取物诱导的焦亡,促进慢性阻塞性肺疾病的发生与发展^[23-24]。硫化氢可以通过抑制 16HBE 细胞中 TLR4/NF- κ B 信号通路,降低 NLRP3、cleaved-Caspase-1、cleaved-IL-1 β 、cleaved-GSDMD 蛋白表达,降低慢性阻塞性肺疾病的肺损伤和细胞焦亡^[25]。Wang 等^[26]研究表明,髓细胞触发受体 1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM1) 在慢性阻塞性肺疾病中呈现高表达的状态,TREM-1 通过激活 NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡,升高 NLRP3、ASC、procaspase1、GSDMD、GSDMD-N 蛋白表达,从而促进慢性阻塞性肺疾病的发生与发展。此外,细颗粒物 PM_{2.5}、木烟颗粒物 WSPM_{2.5} 和尼古丁均可促进焦亡相关的炎性因子和信号通路的表达^[27-29]。综上所述,细胞焦亡和炎性小体激活在肺损伤和肺组织中炎性细胞浸润中起着举足轻重的作用,最终导致慢性阻塞性肺疾病的发生和发展。

3 中药通过抑制细胞焦亡改善慢性阻塞性肺疾病

3.1 中药提取物

3.1.1 桑色素 桑色素是存在于桑叶、桑白皮中的黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎、神经保护特性^[30]。邹曲

等^[31]研究发现,桑色素通过抑制 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路,降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-8 水平、GSDMD 蛋白表达和细胞焦亡率,改善肺组织损伤,延缓慢性阻塞性肺疾病的进展。

3.1.2 王枣子乙素 王枣子乙素是存在于王枣子中的二萜类化合物,具有抗炎、抗肿瘤、抗组织纤维化、抗骨质疏松、保护心血管等作用^[32]。汪威^[33]研究发现,王枣子乙素通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, P13K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 信号通路促进自噬,抑制 NLRP3 依赖性焦亡途径,降低乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平和 NLRP3、ASC、Caspase-1、pro-Caspase-1 蛋白表达,从而改善慢性阻塞性肺疾病进展。

3.1.3 羟基红花黄色素 A 羟基红花黄色素 A 是存在于红花中的查尔酮苷类成分,具有抗炎、抗凝、抗氧化应激、抗肿瘤、神经保护、心血管保护等特性^[34]。唐雅伦^[35]研究发现,羟基红花黄色素 A 可以通过抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路,减少 IL-1 β 、IL-18 炎症因子释放,从而达到减轻慢性阻塞性肺疾病-肺动脉高压导致的右室心肌组织炎性细胞浸润及病理性损伤,发挥抗慢性阻塞性肺疾病作用。

3.1.4 红景天苷 红景天苷是红景天中的苯乙醇类化合物,具有抗氧化、抗炎、免疫调节等特性^[36]。杨阳^[37]研究发现,红景天苷能够减轻人支气管上皮细胞焦亡,并扭转香烟烟雾提取物对 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1, PDK1)、Akt 表达的抑制作用,降低 NLRP3、Caspase-1、cleaved-Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N 蛋白表达,起到延缓慢性阻塞性肺疾病发生发展的作用。唐菟悦^[38]研究发现,红景天苷可改善小鼠的肺损伤,降低 TLR4、NLRP3、Caspase-1、Caspase-11、GSDMD 蛋白表达,并且抑制 IL-18、IL-1 β 的释放,从而干预慢性阻塞性肺疾病肺气肿的进程。

3.1.5 白藜芦醇 白藜芦醇是存在于虎杖、三七、桑白皮、厚朴、射干等中药中的多酚类化合物,具有抗炎、抗氧化、抑制微生物、抗肿瘤、神经保护等作用^[39]。张梦宇^[40]发现,白藜芦醇可激活 Nrf2 表达,通过硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin-interactingprotein, TXNIP) 调控 NLRP3/Caspase-1 信号通路,降低支气管上皮细胞中的 GSDMD、ASC 表达,从而抑制焦亡及炎症反应。

3.1.6 黄芪甲苷 IV 黄芪甲苷 IV 是黄芪的有效成分,具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、免疫调节等作用^[41]。Wu 等^[42]研究发现,黄芪甲苷 IV 可以通过抑制 TXNIP/NLRP3/GSDMD 信号通路的激活,降低 ROS 水平,减少香烟烟雾提取物导致的肺上皮细胞焦亡、氧化应激反应和线粒体损伤。

3.1.7 穿心莲内酯 穿心莲内酯是存穿心莲中的二萜内酯类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗病毒、调节糖代谢、保护心血管系统特性^[43]。Yu 等^[44]研究发现,穿心莲内酯可

抑制 NLRP3 炎性小体信号通路，缓解肺部炎症细胞浸润，同时还可以抑制 THP-1 衍生巨噬细胞上 NLRP3 炎性小体活化，降低 ASC、Caspase-1、PYCARD、IL-1β、IL-18 表达，表明穿心莲内酯作为炎性小体的调节因子在慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗炎治疗策略中的潜力。

3.1.8 (-)-表儿茶素 (-)-表儿茶素是存在于附子、何首乌、鸡血藤中的一种天然植物黄烷醇化合物，具有抗氧化、清除自由基、加强新陈代谢、调节免疫、抗肿瘤等功能^[45]。Tian 等^[46]研究发现，其可以通过激活 Nrf2 信号通路来减少香烟烟雾提取物诱导的氧化应激，抑制 NLRP3 炎性小体活化，降低 cleaved-Caspase-1、GSDMD-N 表达和 IL-18、IL-1β 释放，其机制可能是通过抑制 ROS/NLRP3 炎性小体通路从而抑制细胞焦亡，改善肺部炎症和氧化损伤。

3.1.9 瑞香素 瑞香素是存在于金边瑞香、长白瑞香等瑞香属植物中的香豆素类化合物，具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗菌、抗寄生虫、免疫调节、神经保护等作用^[47]。

Fan 等^[48]发现，瑞香素可以降低 NLRP3、ASC、GSDMD、IL-1β、IL-18 表达，抑制 NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡和炎症，防止杯状细胞化生和黏液过量产生，还可以通过抑制肺部炎症反应预防香烟烟雾诱导的慢性阻塞性肺疾病和 PM2.5-香烟烟雾诱导的慢性阻塞性肺疾病急性加重。

3.1.10 五味子酯甲 五味子酯甲是五味子中的木脂素类化合物，具有抗炎、抗肿瘤、神经保护、抗氧化等作用^[49]。Zeng 等^[50]研究发现，五味子酯甲可以通过升高 Nrf2 表达来抑制 ROS 的产生和 NLRP3 炎性小体的激活，并升高超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）和过氧化氢酶（catalase，CAT）活性，抑制氧化应激的发生，降低 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平和 NLRP3、ASC、GSDMD、Caspase-1 表达，通过调控 Nrf2/NLRP3 信号通路来达到减轻慢性阻塞性肺疾病中气道炎症和肺损伤的效果。

中药提取物调控细胞焦亡干预慢性阻塞性肺疾病作用机制见表 1。

表 1 中药提取物调控细胞焦亡干预慢性阻塞性肺疾病作用机制和靶点

中药提取物	模型	给药剂量(浓度)范围	给药时间	作用机制	文献
桑色素	CS-SD 大鼠	50~200 mg/kg	造模成功后	抑制 NLRP3/Caspase-1/IL-1β 信号通路,抑制细胞焦亡和炎症因子释放	[31]
王枣子乙素	CS+LPS-SD 大鼠;CES-RAW264.7 细胞	5 ~ 20 mg/kg; 1 ~ 10 μmol/L	造模成功后	调控 P13K/Akt/mTOR 信号通路,诱导自噬抑制细胞焦亡	[33]
羟基红花黄色素 A	MCT-SD 大鼠	4~16 mg/kg	造模成功后	抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路和细胞焦亡和炎症因子释放	[35]
红景天苷	CSE-BESA-2B 细胞; CS + LPS-C57BL/J 小鼠	80 ~ 320 μmol/L; 20 ~ 80 mg/kg	造模成功后;造模与给药同时进行	激活 PDK1/Akt 信号通路,抑制细胞焦亡;抑制 TLR4 焦亡相关信号通路	[37-38]
白藜芦醇	16HBE 细胞	5~40 μmol/L	造模成功后	抑制 p38 MAPK、NF-κB、NLRP3 信号通路,改善细胞焦亡指标,减轻炎症反应;调控 TXNIP/NLRP3/GSDMD 信号通路,抑制细胞焦亡和炎症反应	[40]
黄芪甲苷Ⅳ	CSE-BEAS-2B 细胞	25~100 μmol/L	造模前	抑制 TXNIP/NLRP3/GSDMD 信号通路,抑制细胞焦亡,减少氧化应激、线粒体损伤	[42]
穿心莲内酯	猪胰腺弹性蛋白酶+LPS-C57BL/6 小鼠;PMA+LPS-THP-1 单核细胞	5 ~ 10 mg/kg; 10 ~ 40 μmol/L	造模成功后	抑制 NLRP3 炎性小体信号通路,改善细胞焦亡指标,抑制炎症因子释放	[44]
(-)-表儿茶素	CS-Wistar 大鼠;CSE-BEAS-2B 细胞	5 ~ 45 mg/kg; 10 ~ 50 μmol/L	造模与给药同时进行;造模成功后	抑制 ROS/NLRP3 炎性小体信号通路,抑制细胞焦亡,减少氧化应激,抗炎	[46]
瑞香素	CS、PM2.5-BALB/c 小鼠;CSE-BEAS-2b 细胞	10~40 mg/kg;2.5~10 μmol/L	造模前	抑制 NLRP3/GSDMD 信号通路,抑制细胞焦亡和炎症反应	[48]
五味子酯甲	CS-C57BL/6J 小鼠	2 mg/kg	造模成功后	调控 Nrf2/NLRP3 信号通路,改善细胞焦亡指标,抑制炎症反应和氧化应激	[50]

3.2 中药复方

3.2.1 六味补气方 六味补气方由炙黄芪、晒参、玉竹、益智仁、陈皮、肉桂组成。吴柏合等^[51]研究发现，六味补气方可以抑制 NLRP3 的高表达，降低 IL-1β、IL-18、NLRP3、GSDMD-N、ASC、GSDMD 表达，其机制可能为通过抑制 ROS/NLRP3/Caspase-1 信号通路实现的。梅莉等^[52]研究发现，六味补气方通过抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路，降低 IL-6、TNF-α、IL-18、IL-1β 的释放，达到改善肺功能、减轻肺组织病理损伤的作用。

3.2.2 参芪温肺方 参芪温肺方由人参、炙黄芪、干姜、陈皮、白术、桔梗、炙甘草组成。吴迪等^[53]研究发现，慢性阻塞性肺疾病肺气虚证大鼠经参芪温肺方干预后，大鼠

气虚无力症状和肺功能得到改善，TNF-α、IL-6、IL-1β、IL-18、NLRP3、ASC、GSDMD 表达降低，表明参芪温肺方可能通过调节 NLRP3/GSDMD 信号通路抑制肺组织细胞焦亡，缓解慢性阻塞性肺疾病肺气虚证大鼠炎症反应，减轻肺组织炎症损伤。

3.2.3 十味清金汤 十味清金汤由苇茎、桃仁、冬瓜子、薏苡仁、浙贝母、桑白皮、鱼腥草、桑叶、桔梗、甘草组成。张天鸽^[54]研究发现，十味清金汤可以通过激活 Akt 抑制 NLRP3 炎性小体，降低肺组织 IL-18、IL-1β 炎症因子水平和焦亡相关蛋白 Caspase-1、ASC、NLRP3、GSDMD-N、cleaved-Caspase-1 表达，从而改善大鼠肺功能，减少气道上皮细胞焦亡，缓解肺组织病理损伤。

3.2.4 自拟调肺饮 自拟调肺饮处方由生黄芪、党参、生白术、桔梗、枳壳、川芎、丹参、紫菀、厚朴、生甘草等组成。李海霞^[55]研究发现, 自拟调肺饮可改善慢性阻塞性肺疾病患者的呼吸道症状, 降低 NLRP3 炎性小体、IL-1 β 表达, 其作用机制可能是调控 NLRP3/IL-1 β 信号通路, 从而减少慢性阻塞性肺疾病炎症反应和细胞焦亡。

3.2.5 二陈汤加味 二陈汤加味由姜半夏、陈皮、蜜麻黄、苦杏仁、葶苈子、党参、白术、地龙、茯苓、山药、甘草片组成。尚立芝等^[56]研究发现, 二陈汤加味可缓解肺组织病理损伤, 减少肺组织 IL-18、IL-1 β 、IL-8 的释放, 降低肺组织和外周血单个核淋巴细胞中 NLRP3、ASC、Caspase-1 表达。

3.2.6 复方葶苈子汤 复方葶苈子汤由葶苈子、黄芩、水蛭、矮地茶、桃仁、红花、川芎、茯苓、白术、桂枝和甘草组成。刘敏^[57]发现, 复方葶苈子汤能降低 NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-8、IL-6、TGF- β 、IL-18、IL-1 β 、NF- κ B、TNF- α 水平, 减少肺组织支气管、肺泡壁及肺间质的胶原纤维, 其作用机制可能是通过抑制由 NLRP3 介导的细胞焦亡改善慢性阻塞性肺疾病-肺动脉高压的气道重塑。伍新诚等^[58-59]也发现, 复方葶苈子汤可以改善慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压大鼠的气流受限, 缓解通气功能障碍, 降低肺动脉高压和高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box 1 protein, HMGB1)、晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end-products, RAGE)、Caspase-8、GSDMD、IL-18、IL-1 β 表达, 减少干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、IL-17 分泌, 促进 IL-4、IL-10 分泌, 表明复方葶苈子汤可能通过抑制 HMGB1 和 Caspase-8 介导的肺动脉平滑肌细胞焦亡以及调节辅助性 T 细胞 1 (T helper cell 1, Th1)/Th2 和 Th17/Treg 平衡, 进一步抑制免疫炎症反应, 从而改善慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压。

3.2.7 连花清咳片 连花清咳片由麻黄、桔梗、大黄、杏仁、连翘、山银花、桑白皮、黄芩、牛蒡子、半夏、浙贝母、前胡、陈皮、甘草等组成。Li 等^[60]研究显示, 连花清咳片通过抑制 NLRP3 炎性小体, 降低 IL-1 β 和 IL-6 的释放和 TNF- α 、NLRP3、Caspase-1、cleaved-Caspase-1 蛋白表达,

抑制慢性阻塞性肺疾病急性加重期小鼠中病毒活性, 调节肺部的免疫细胞稳态, 从而抑制肺部炎症, 减轻肺部组织病理学变化, 延缓慢性阻塞性肺疾病进程。

3.2.8 全真一气汤 全真一气汤由熟地黄、白术、人参、麦冬、五味子、附子、牛膝等组成。Zeng 等^[61]研究发现, 全真一气汤可以改善肺功能, 激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 从而抑制 ROS 的产生和 NLRP3 炎性小体激活, 减少 IL-1 β 、IL-18 的释放和炎症细胞募集, 减少肺损伤, 发挥抗慢性阻塞性肺疾病的作用。

3.2.9 补肺益肾方 补肺益肾方由五味子、山茱萸、淫羊藿、枸杞、炙黄芪、人参、紫苏子、陈皮、矮地茶、浙贝、地龙、赤芍组成。Qin 等^[62]研究显示, 补肺益肾方可以通过抑制 NLRP3 炎性小体的激活, 减少 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 、IL-6 的释放并抑制糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β) 的磷酸化, 其机制可能是调节 GSK-3 β 介导的 NLRP3 炎性小体激活。

3.2.10 益肺散结方 益肺散结方由生黄芪、白术、防风、桑白皮、浙贝母、白芥子、莪术、三七组成。Wu 等^[63]研究发现, 益肺散结方可缓解肺功能和通气功能障碍, 抑制 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路, 从而降低 TNF- α 、IL-6、TGF- β 1、ASC、IL-18 等炎症因子水平和焦亡相关蛋白表达。提示益肺散结方能增强慢性阻塞性肺疾病大鼠的局部黏膜免疫功能, 减少肺部炎性损伤, 从而延缓慢性阻塞性肺疾病的发生发展。

3.2.11 补肺健脾方 补肺健脾方由黄芪、党参、白术、茯苓、浙贝母、矮地茶等组成。Mao 等^[64]研究发现, 补肺健脾方能升高粪便短链脂肪酸 (short chain fatty acid, SCFA) 水平和 G 蛋白偶联受体 43 (G-protein coupled receptor 43, GPR43) 表达, 降低 NLRP3、Caspase-1 表达和 IL-8、IL-1 β 水平, 其作用机制可能是调控 SCFAs/GPR43/NLRP3 信号通路来改善黏膜免疫功能, 从而达到改善慢性阻塞性肺疾病大鼠肺功能和减少肺部炎症的作用。

中药复方调控细胞焦亡干预慢性阻塞性肺疾病的作用机制见表 2。

表 2 中药复方调控细胞焦亡干预慢性阻塞性肺疾病的作用机制和靶点

中药复方	模型	给药剂量(浓度)范围	给药时间	作用机制	文献
六味补气方	CS+LPS-SD 大鼠;CS+LPS+氢化可的松琥珀酸钠-SD 大鼠	0.265~1.06 g/kg;9 g/kg	造模成功后	调控 ROS/NLRP3/Caspase-1 信号通路,减轻炎症反应和氧化应激;调节 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路,抑制肺组织焦亡,减轻炎症反应	[51-52]
参芪温肺方	CS+LPS-SD 大鼠	2.835~11.34 g/kg	造模成功后	调节 NLRP3/GSDMD 信号通路,减轻肺组织炎症反应	[53]
十味清金汤	CS-SD 大鼠,CSE-16HBE 细胞	4.185~16.74 g/kg、2.5 mg/mL	造模成功后	激活 Akt 表达,抑制 NLRP3 小体活化,抑制气道上皮细胞焦亡	[54]
自拟调肺饮	45~75 岁慢性阻塞性肺疾病稳定期患者	随症加减	确诊且知情同意后	抑制 NLRP3/IL-1 β 信号通路	[55]
二陈汤加味	CS+LPS-SD 大鼠	10 g/kg	造模与给药同时进行	抑制 NLRP3 信号通路,阻断炎症的恶性循环通路	[56]
复方葶苈子汤	CS+LPS-SD 大鼠,CSE-NR838 细胞;CS+LPS-SD 大鼠;CSE-PASMCs 细胞	2.56~10.26 g/kg,100 mg/L;4.93~19.74 g/kg;5%~20%	造模成功后	抑制由 NLRP3 介导的细胞焦亡;抑制 HMGB1 和 Caspase-8 介导的焦亡	[57-59]

续表 2

中药复方	模型	给药剂量(浓度)范围	给药时间	作用机制	文献
连花清咳片	CS+H1N1-C57BL/6J 小鼠	0.23~0.46 g/kg	造模成功后	抑制 NF-κB 信号通路,减弱 NLRP3 小体的激活	[60]
全真一气汤	CS-小鼠	4.72~18.89 g/kg	造模成功后	激活 Nr2f/HO-1 信号通路,抑制 NLRP3 小体激活	[61]
补肺益肾方	CS+肺炎克雷伯菌-SD 大鼠	5.5 mg/kg	造模成功后	调节 GSK-3β 介导的 NLRP 小体激活	[62]
益肺散结方	CS+LPS-Wistar 大鼠	11.6 g/kg	造模成功后	抑制 NLRP3/Caspase-1/IL-1β 信号通路,改善细胞焦亡指标,抗炎	[63]
补肺健脾方	CS+LPS-SD 大鼠	12.42 g/kg	造模成功后	调控 SCFAs/GPR43/NLRP3 信号通路,改善细胞焦亡指标,抗炎	[64]

4 结语与展望

本文通过对中药提取物和中药复方对慢性阻塞性肺疾病中细胞焦亡的影响进行总结,较为系统、全面阐释其作用机制。诸多数据与研究表明,细胞焦亡与慢性阻塞性肺疾病的进展之间存在着密切的相关性。目前,针对细胞焦亡的主要信号传导途径、调控基因以及开发抑制细胞焦亡的治疗策略方面已经取得了显著进步,并且明确了 NLRP3 炎症小体与 Caspase 作为细胞焦亡过程中的核心介导因子,两者通过调控气道重塑、增强气道高反应性、促进黏液过度分泌等病理机制推动慢性阻塞性肺疾病的发展,表明抑制 NLRP3 炎症小体或阻断 Caspase 活性可能有效减轻细胞焦亡,进而对抗肺损伤,为新药研发提供有益的启示和方向。但现阶段的研究更多的是着眼于 GSDMD 所介导的经典和非经典焦亡途径,对于其他的炎性小体关注甚少,且大部分研究停留在动物和细胞实验阶段,未来仍需进行大量的临床研究和基础实验为临床转化和药物开发提供更坚实的理论及数据支撑。

综上所述,中药多途径、多靶点的治疗特点在抑制细胞焦亡缓解慢性阻塞性肺疾病方面表现突出,通过调节细胞内的信号通路和分子机制,能够有效减轻细胞焦亡引起的炎症反应和组织损伤,从而保护肺功能。随着中医药领域研究的日益深化,可以期待未来在慢性阻塞性肺疾病的预防与治疗上会取得更多进展与创新,从而为开发新药物提供更加坚实的理论基础和启发性的方向。

参考文献:

[1] Halpin D M G, Criner G J, Papi A, *et al.* Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. The 2020 GOLD science committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(1): 24-36.

[2] Lai S M, Guo Z F. Stem cell therapies for chronic obstructive pulmonary disease: mesenchymal stem cells as a promising treatment option[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 312.

[3] Khawas S, Sharma N. Cell death crosstalk in respiratory diseases: unveiling the relationship between pyroptosis and ferroptosis in asthma and COPD[J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(3): 1305-1326.

[4] Sun J L, Li Y N. Pyroptosis and respiratory diseases: a review of current knowledge[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 920464.

[5] Feng Y Y, Li M, Yangzhong X T, *et al.* Pyroptosis in inflammation-related respiratory disease[J]. *J Physiol Biochem*,

2022, 78(4): 721-737.

[6] Cao X, Wang Y, Chen Y, *et al.* Advances in traditional chinese medicine for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116229.

[7] Friedlander A M. Macrophages are sensitive to anthrax lethal toxin through an acid-dependent process[J]. *J Biol Chem*, 1986, 261(16): 7123-7126.

[8] Zychlinsky A, Prevost M C, Sansonetti P J. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages[J]. *Nature*, 1992, 358(6382): 167-169.

[9] Zhu L J, Tong H J, Ren C, *et al.* Inflammation unleashed: the role of pyroptosis in chronic liver diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 141: 113006.

[10] Burdette B E, Esparza A N, Zhu H, *et al.* Gasdermin D in pyroptosis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9): 2768-2782.

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

[12] 李晓晨, 杨 鹏, 王晓萌, 等. 中医药通过抑制细胞焦亡和炎性小体改善糖尿病肾病的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(13): 273-282.

[13] Liu X, Zhang Z B, Ruan J B, *et al.* Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 153-158.

[14] Ge J Y, Li X, Xia Y T, *et al.* Recent advances in NLRP3 inflammasome in corneal diseases: preclinical insights and therapeutic implications[J]. *Ocul Surf*, 2024, 34: 392-405.

[15] Pfalzgraff A, Weindl G. Intracellular lipopolysaccharide sensing as a potential therapeutic target for sepsis[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(3): 187-197.

[16] Wu J R, Cai J T, Tang Y T, *et al.* The noncanonical inflammasome-induced pyroptosis and septic shock[J]. *Semin Immunol*, 2023, 70: 101844.

[17] Ma M, Chai K X, Deng R. Study of the correlation between the noncanonical pathway of pyroptosis and idiopathic inflammatory myopathy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107810.

[18] 庞晨旭, 张晓璐, 赵 魁, 等. 动脉粥样硬化斑块中细胞焦亡的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(12): 3066-3071.

[19] Kayagaki N, Stowe I B, Lee B L, *et al.* Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 666-671.

[20] 文 日, 张铁凝, 杨 妮, 等. 细胞焦亡在脓毒症心肌抑制中的作用研究进展[J]. *中国当代儿科杂志*, 2024, 26(7): 774-781.

[21] Zhang M Y, Jiang Y X, Yang Y C, *et al.* Cigarette smoke extract induces pyroptosis in human bronchial epithelial cells through the ROS/NLRP3/caspase-1 pathway[J]. *Life Sci*, 2021, 269: 119090.

[22] Pinkerton J W, Kim R Y, Robertson A A B, *et al.* Inflammasomes in the lung[J]. *Mol Immunol*, 2017, 86: 44-55.

[23] Xu H, Xu F, Lu H Y, *et al.* S1PR2 is important for cigarette smoke-induced pyroptosis in human bronchial epithelial cells[J]. *Arch Med Res*, 2023, 54(4): 277-286.

[24] Zhang Y N, Wang J X, Wang Y L, *et al.* Nrf2/HO-1 signaling activation alleviates cigarette smoke-induced inflammation in chronic obstructive pulmonary disease by suppressing NLRP3-mediated pyroptosis[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2024, 19(1): 58.

[25] Wang L, Meng J, Wang C C, *et al.* Hydrogen sulfide attenuates cigarette smoke-induced pyroptosis through the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(5): 56.

[26] Wang L J, Chen Q, Yu Q, *et al.* TREM-1 aggravates chronic obstructive pulmonary disease development *via* activation NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis[J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(9): 971-980.

[27] Fu X, Hong W, Li S Y, *et al.* Wood smoke particulate matter (WSPM2.5) induces pyroptosis through both Caspase-1/IL-1 β /IL-18 and ATP/P2Y-dependent mechanisms in human bronchial epithelial cells[J]. *Chemosphere*, 2022, 307(Pt 2): 135726.

[28] Chung C W, Park S Y, Huh J Y, *et al.* Fine particulate matter aggravates smoking induced lung injury *via* NLRP3/caspase-1 pathway in COPD[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2024, 21(1): 13.

[29] Mo R B, Zhang J, Chen Y X, *et al.* Nicotine promotes chronic obstructive pulmonary disease *via* inducing pyroptosis activation in bronchial epithelial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(3): 92.

[30] 李世杰, 杜宇凡, 万子彦, 等. 桑色素缓解肾脏损伤的药理学机制研究进展[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(1): 18-25.

[31] 邹 曲, 欧阳 瑶, 邹林林, 等. 桑色素抑制 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺泡上皮细胞焦亡的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(10): 2052-2057.

[32] 陆育迁, 涂青超, 姚海路, 等. 蓝萼甲素的现代研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(22): 249-258.

[33] 汪 威. 基于自噬、焦亡探讨王枣子乙素治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制研究[D]. 芜湖: 安徽工程大学, 2023.

[34] Xue X Y, Deng Y, Wang J, *et al.* Hydroxysafflor yellow A, a natural compound from carthamus tinctorius l with good effect of alleviating atherosclerosis[J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153694.

[35] 唐雅伦. 羟基红花黄色素 A 抗肺动脉高压右心衰竭的作用及分子机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.

[36] 黄 硕, 彭佩克, 贾冬威. 红景天苷抗纤维化作用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(3): 1165-1168.

[37] 杨 阳. PDK1/AKT 在香烟烟雾提取物诱导的人支气管上皮细胞焦亡中作用研究[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2023.

[38] 唐菀悦. 红景天苷对肺气肿小鼠肺组织细胞焦亡影响的研究[D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2022.

[39] 谢 凯, 王海峰. 白藜芦醇在慢性炎症性肺部疾病中的作用机制研究进展[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(3): 106-111.

[40] 张梦宇. Nrf2 通过 TXNIP 调控 NLRP3/Caspase-1 通路在香烟烟雾诱导支气管上皮细胞焦亡中的作用及机制[D]. 济南: 山东大学, 2022.

[41] 常利娅, 冷玉芳, 赵紫岑, 等. 黄芪甲苷调控细胞焦亡减轻肠缺血再灌注损伤的分子作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(19): 116-123.

[42] Wu K Y, Luan G X, Hu J Y, *et al.* Astragaloside IV reduces lung epithelial cell pyroptosis *via* TXNIP-NLRP3-GSDMD pathway[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2024, 82(4): 3695-3702.

[43] 秦慧真, 林 思, 邓玲玉, 等. 穿心莲内酯药理作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 272-282.

[44] Yu Y, Miao T W, Xiao W, *et al.* Andrographolide attenuates NLRP3 inflammasome activation and airway inflammation in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 1755-1770.

[45] 童观珍, 付晓萍, 杨 艳, 等. 表儿茶素的分布及药理活性研究进展[J]. 云南农业大学学报(自然科学), 2018, 33(2): 343-349.

[46] Tian X, Xue Y S, Xie G G, *et al.* (-)-Epicatechin ameliorates cigarette smoke-induced lung inflammation *via* inhibiting ROS/NLRP3 inflammasome pathway in rats with COPD[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 429: 115674.

[47] 宋 达, 魏 鑫, 张 玮. 瑞香素现代药理学及临床应用研究进展[J]. 微量元素与健康研究, 2022, 39(4): 36-39.

[48] Fan X Y, Gao Y, Hua C, *et al.* Daphnetin ameliorates PM2.5-induced airway inflammation by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in CS-exposed mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115047.

[49] 李 烨, 徐乐加, 麦海燕. 基于文献计量的五味子酯甲研究热点和未来趋势分析[J]. 中国处方药, 2024, 22(5): 9-13.

[50] Zeng J M, Liao S D, Liang Z, *et al.* Schisandrin A regulates the Nrf2 signaling pathway and inhibits NLRP3 inflammasome activation to interfere with pyroptosis in a mouse model of COPD[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 217.

[51] 吴柏合, 于芳春, 谢桂元, 等. 六味补气方对慢性阻塞性肺疾病细胞焦亡的干预作用及机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(5): 583-591.

[52] 梅 莉, 张 璐, 吴 迪, 等. 六味补气方通过调控 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 焦亡通路延缓大鼠慢性阻塞性肺疾病的发展[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(11): 2156-2162.

[53] 吴 迪, 王小乐, 高雅婷, 等. 参芪温肺方减轻慢性阻塞性肺疾病大鼠的肺气虚证: 基于调节 NLRP3/GSDMD 细胞焦亡通路[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(9): 1500-1508.

[54] 张天鸽. 基于 AKT 调控气道上皮细胞焦亡探讨十味清金汤抑制 COPD 气道炎症的作用机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2023.

[55] 李海霞. 自拟调肺饮对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者

NLRP3 mRNA/NLRP3/IL-1 β 细胞焦亡通路的影响[J]. 环球中医药, 2019, 12(8): 1268-1271.

[56] 尚立芝, 季 书, 王国强, 等. 二陈汤加味通过抑制 NLRP3 通路对慢性阻塞性肺疾病的防治作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(23): 56-64.

[57] 刘 敏. 基于经典细胞焦亡通路探讨复方葶苈子汤改善 COPD-PAH 大鼠气道重塑的机制研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.

[58] 伍新诚, 刘 雨, 柏正平. 基于 HMGB1 介导的肺动脉平滑肌细胞焦亡探讨复方葶苈子汤治疗 COPD-PH 的作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(1): 12-21.

[59] 伍新诚, 刘 雨, 柏正平. 复方葶苈子汤通过调控 HMGB1 介导的细胞焦亡及免疫失衡治疗 COPD 相关性肺动脉高压[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(11): 3055-3065.

[60] Li R F, Deng H H, Han Y, *et al.* Therapeutic effects of Lianhua Qingke on COPD and influenza virus-induced exacerbation of COPD are associated with the inhibition of NF- κ B signaling and NLRP3 inflammasome responses[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt B): 113213.

[61] Zeng J M, Li Z Q, Li W Y, *et al.* Quanzhen Yiqi decoction attenuates inflammation in mice with smoking-induced COPD by activating the Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2025, 77(1): 95-110.

[62] Qin Y Q, Zhai J N, Yang J F, *et al.* Effective-component compatibility of Bufeï Yishen formula alleviates chronic obstructive pulmonary disease inflammation by regulating GSK3 β -mediated NLRP3 inflammasome activation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115614.

[63] Wu Y Y, Meng H, Qiao B, *et al.* Yifei Sanjie Formula treats chronic obstructive pulmonary disease by remodeling pulmonary microbiota[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 927607.

[64] Mao J, Li Y, Bian Q Q, *et al.* The Bufeï Jianpi Formula improves mucosal immune function by remodeling gut microbiota through the SCFAs/GPR43/NLRP3 pathway in chronic obstructive pulmonary disease rats[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 1285-1298.

中成药干预糖皮质激素性骨质疏松症药理作用及临床应用研究进展

韩真真^{1,2}, 韩 旭³, 窦雪伟⁴, 崔文飞⁴, 李晓冰⁵, 邵灿灿^{1,2}, 姜 森^{3*}, 郭洪涛^{1,2*}
(1. 河南中医药大学第一附属医院风湿病科, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450046; 3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 4. 河南中医药大学医学院, 河南 郑州 450046; 5. 河南中医药大学中医学院, 河南 郑州 450046)

摘要:糖皮质激素性骨质疏松症是由于长期、大量使用糖皮质激素所导致的继发性骨质疏松症。该病严重威胁人类健康, 加剧社会经济负担。中医将本病的核心病机归纳为肾虚, 瘀血是其重要病理因素, 故中药治疗该病以补肾健骨、活血通络为主要治则。目前临床上治疗糖皮质激素性骨质疏松症的中成药主要有鹿瓜多肽注射液、仙灵骨葆胶囊、金天格胶囊等, 疗效确切, 充分体现了中医药整体调理与个体化治疗的优势。中成药治疗糖皮质激素性骨质疏松症的作用机制主要包括调节骨重塑、改善骨微结构、增加肌肉与骨骼的协调性, 体现了中药通过多途径、多靶点发挥骨保护作用。目前这些中成药治疗该病的临床与基础研究较多, 但缺乏系统性的整合和梳理, 故本文对中成药干预糖皮质激素性骨质疏松症的药理作用及临床随机对照试验进行总结, 以为中医药治疗本病的临床应用及新药研发提供参考。

关键词:中成药; 糖皮质激素性骨质疏松症; 药理作用; 临床应用

中图分类号: R285. 5; R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2025)08-2651-06

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2025. 08. 026

收稿日期: 2025-05-18

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81873181); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目 (Z0852); 河南省中医药传承与创新人才工程 (仲景工程) 中医药学科拔尖人才项目 (2021); 河南省中医药科学研究专项项目 (2023ZXZX1143)

作者简介: 韩真真 (1993—), 女, 硕士生, 研究方向为中西医结合防治风湿免疫疾病。E-mail: hzz092005@ 126.com

*** 通信作者:** 姜 森 (1977—), 女, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中医证候分类。E-mail: miao_jm@ vip. 126.com

郭洪涛 (1977—), 男, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中西医结合防治风湿免疫疾病。E-mail: guoht2009@ 126.com