

# 中药基于NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3通路治疗溃疡性结肠炎的研究进展

覃小华<sup>1△</sup> 何晓金<sup>2</sup> 崔锦珠<sup>2</sup> 俞渊<sup>3</sup> 钟焕英<sup>3</sup> 段晓鑫<sup>3</sup> 文亦磊<sup>2▲</sup> 黄炳臣<sup>1▲</sup>

1. 右江民族医学院附属医院病理科, 广西百色 533000; 2. 广西中医药大学第一附属医院病理科, 广西南宁 530023; 3. 广西中医药大学第一附属医院肝胆外科, 广西南宁 530023

**[摘要]** 溃疡性结肠炎(UC)是一种慢性疾病,其临床过程呈间歇性,以缓解和复发为特征,病因不明,目前对其发病机制的研究大多集中在肠道黏膜免疫功能紊乱方面。目前UC患者内科治疗以西药为主,但总体有效率有待提高,故中药治疗方案备受关注,近来研究证实,UC中药治疗效果明显。有大量研究探讨中药通过调控NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体通路治疗UC的作用机制,结果表明NLRP3信号通路是中药治疗UC的关键靶通路。本文以NLRP3和UC为切入点,综述近年中药调控NLRP3炎症小体信号通路治疗UC相关文献,为后续研究提供参考。

**[关键词]** NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3; 中药; 溃疡性结肠炎; 综述

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-0616(2025)02-0012-04

**DOI:**10.20116/j.issn2095-0616.2025.02.03

## Research progress of Chinese materia medica in the treatment of ulcerative colitis based on NOD-like receptor thermoprotein structural domain-associated protein 3 pathway

QIN Xiaohua<sup>1</sup> HE Xiaojin<sup>2</sup> CUI Jinzhu<sup>2</sup> YU Yuan<sup>3</sup> ZHONG Huanying<sup>3</sup> DUAN Xiaoxin<sup>3</sup>  
WEN Yilei<sup>2</sup> HUANG Bingchen<sup>1</sup>

1. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Guangxi, Baise 533000, China; 2. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi, Nanning 530023, China; 3. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi, Nanning 530023, China

**[Abstract]** Ulcerative colitis (UC) is a chronic disease, its clinical process is intermittent, characterized by remission and recurrence, and its etiology is unknown. At present, most of the research on its pathogenesis focuses on intestinal mucosal immune dysfunction. At present, western medicine is the main medical treatment for UC patients, but the overall effective rate needs to be improved, so the treatment scheme of Chinese materia medica has attracted much attention. Recent studies have confirmed that the therapeutic efficacy of Chinese materia medica for UC is obvious. A large number of research have investigated the function mechanism of Chinese materia medica in the treatment of UC by regulating the inflammatory corpuscle pathway of NOD-like receptor thermoprotein structural domain-associated protein 3 (NLRP3). The results show that NLRP3 signaling pathway is the key target pathway of Chinese materia medica in the treatment of UC. In this paper, NLRP3 and ulcerative colitis as the starting point, the related literature of Chinese materia medica regulating NLRP3 inflammatory corpuscle signal pathway in recent years to treat UC is reviewed, and reference for the follow-up research is provided.

**[Key words]** NOD-like receptor thermoprotein structural domain-associated protein 3; Chinese materia medica; Ulcerative colitis; Review

**[基金项目]** 国家自然科学基金(82160880); 广西中医药大学“岐黄工程”高层次人才团队培育项目(202411)。

<sup>△</sup>右江民族医学院临床医学院2022级临床病理学专业在读硕士研究生

<sup>▲</sup>通讯作者

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种主要累及黏膜和黏膜下层的慢性、复发性炎性疾病。UC发病率逐年上升,是一种癌前病变,其特征是“炎症-不典型增生-癌症”<sup>[1]</sup>,是结直肠癌的高风险因素之一。其病因可能与免疫有关。炎症小体

是先天免疫系统的关键组成部分,可介导半胱天冬蛋白酶-1 (cysteine aspartic protease-1, Caspase-1) 激活和促炎因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ /IL-18 分泌,应对微生物感染和细胞损伤<sup>[2]</sup>, NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermoprotein structural domain-associated protein 3, NLRP3) 炎症小体是众多炎症小体中的一种,经过对 UC 的病理生理及治疗的研究<sup>[3-4]</sup> 发现,其可通过激活细胞焦亡通路促进 UC 的发生发展。UC 治疗以西药为主,价格昂贵,副作用多,中药具有多作用、多靶点的特点,毒副作用小,安全性好。本文回顾近年来关于中药调控 NLRP3 炎症小体信号通路治疗 UC 的相关文献,以期对中药治疗该病提供新思路。

### 1 NLRP3炎症小体及其与UC的关系

机体免疫包括病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)<sup>[5]</sup>,主要由 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)、RIG-I 样受体(RIG-I-like receptors, RLRs)和 NOD 样受体(NOD-like receptors, NLRs)等模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别。研究表明,NLRs 对维持免疫功能有重要影响<sup>[6]</sup>。NLRP3 是 NLRs 蛋白家族功能最广泛的一种亚型,被重点关注。NLRP3 炎症小体是大分子复合物,由 NLRP3 与衔接分子凋亡相关斑点样蛋白(articulating molecules apoptosis-associated speck-like proteins, ASC)和 Caspase-1 前体(pro-Caspase-1)蛋白组成,存在于免疫细胞的胞质中。当机体受到病理刺激时,NLRP3 被活化,随后 ASC 和 pro-Caspase-1 被招募,它们共同组成 NLRP3/ASC/pro-Caspase-1 蛋白<sup>[7]</sup>,即 NLRP3 炎症小体。通常激活 NLRP3 炎症小体需两种信号:一为启动信号,首先内源性或外源性刺激物被 TLRs 识别,继而激活核因子(nuclear factor, NF)- $\kappa$ B 信号通路,促使 NLRP3 炎症小体相关元素的产生和转录;二为激活信号,各种刺激因素直接激活 NLRP3 炎症小体,并促进下游信号通路的激活。NLRP3 炎症小体被激活后产生 IL-1 $\beta$  和 IL-18,进而引起机体炎症反应。以上称为 NLRP3 炎症小体的经典激活途径<sup>[7-8]</sup>。另外,在脂多糖刺激细胞后,可通过激活 Caspase-11,以此介导 NLRP3 炎症小体的非典型激活,同样可致使 IL-1 $\beta$  及 IL-18 的成熟、分泌。

有关基因组的研究发现,在人群病例对照研究中,NLRP3 (rs10754558)中的单核苷酸多态性与 UC 关系密切,UC 患者中 rs10754558 的 GG 基因型是健

康对照组的 2.48 倍( $P=0.04$ )<sup>[9]</sup>,提示 NLRP3 基因在 UC 患者的发病机制中发挥着重要作用。最新研究揭示<sup>[10]</sup>,在 UC 患者中,重度组的外周血 NLRP3、ASC 以及 Caspase-1 的表达水平显著高于中度组、轻度组及健康对照组( $P < 0.05$ )。此外,与非转归组相比,疾病转归组患者的外周血 NLRP3、ASC、Caspase-1 的表达水平明显较低( $P < 0.05$ )。另一项临床研究发现<sup>[11]</sup>,与对照组相比,UC 轻、中重度组患者的血清 NLRP3 含量均显著升高,且中重度组的表达水平高于轻度组( $P < 0.05$ )。以上两项研究证实,血清中 NLRP3 的高表达在 UC 患者中普遍存在,且与 UC 的疾病严重程度存在紧密关联。秦佳敏等<sup>[12]</sup>对 200 例 UC 患者的临床研究发现,随着患者病情加重,NLRP3 及 IL-1 $\beta$  表达水平显著上调,NLRP3 及 IL-1 $\beta$  与患者的疾病进展以及疾病状态呈正相关( $P < 0.05$ )。既往关于 UC 患者及小鼠的研究<sup>[13-15]</sup>均证实,肠黏膜中 NLRP3、Caspase-1 的表达水平及 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平均明显升高,而敲除 NLRP3 基因后,UC 小鼠不表达 NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18 均明显降低,提示 UC 发病与 NLRP3 炎症小体过度活化有关。

### 2 中药调控NLRP3炎症小体治疗UC

中医认为,UC 发病时气血凝滞,血败肉腐,内溃成疡,瘀血不去,新血不生,气血难续。《溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识(2023)》<sup>[16]</sup>明确指出:UC 在中医属于“痢疾”“久痢”“肠癖”等范畴,多因脾胃亏虚,感受外邪、饮食不节或忧思恼怒致使脾胃受损。由于西药治疗 UC 效果并不理想,近年来 UC 的中药治疗方案越来越受关注,从中药方剂、中药提取物多角度论证中药调控 NLRP3 炎症小体治疗 UC 的疗效。

#### 2.1 中药方剂

刘玉晖等<sup>[17]</sup>在探讨参苓白术散对 UC 小鼠的作用机制中发现,与模型组相比,给药组的血清 IL-1 $\beta$ 、结肠 IL-18 的表达均降低,结肠中 NLRP3、Caspase-1、ASC、pro-IL-1 $\beta$ 、pro-IL-18 蛋白表达明显下调( $P < 0.05$ )。赵卓等<sup>[18]</sup>用半夏泻心汤治疗 UC 大鼠,结果显示,与 UC 模型组比较,治疗组 NLRP3、Caspase-1 表达明显降低( $P < 0.05$ )。用黄芩汤<sup>[19-20]</sup>治疗 UC 小鼠发现,黄芩汤不同剂量干预组结肠 NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达减少,血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  含量明显降低( $P < 0.05$ )。有研究发现<sup>[21-22]</sup>,健脾调肠汤高剂量组血清 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平及高、中剂量组结肠 NLRP3 蛋白相对表达量均明显降低( $P < 0.05$ ),结肠组织病理情况改善。所以,参苓白术散、半夏泻心汤、黄芩汤与健脾

调肠汤能改善 UC 小鼠的肠道损伤症状及肠黏膜的炎症浸润,可能是通过调节 NLRP3/Caspase-1 经典细胞焦亡途径而发挥作用。自制方剂清热凉血方<sup>[23]</sup>和槐绛方<sup>[24]</sup>、临床经验方溃结康<sup>[25]</sup>可能通过调节 UC 小鼠 NLRP3 炎症小体(NLRP3、Caspase-1)基因表达及下游炎症因子的释放抑制炎症反应,促进缓解期结肠黏膜修复。李克亚等<sup>[26]</sup>发现,低、中、高剂量乌梅丸组大鼠结肠组织 IL-1 $\beta$ 、IL-18 含量及 NLRP3、Cleaved Caspase-1、GSDMD-N 表达均低于 UC 组( $P < 0.05$ ),乌梅丸通过抑制 NLRP3 炎症小体改善 UC 大鼠肠黏膜炎症反应及细胞焦亡。

## 2.2 中药提取物

研究发现<sup>[27]</sup>,金银花提取液可能通过抑制 NLRP3/ASC/Caspase-1 信号通路激活缓解 UC 大鼠肠道黏膜损伤。与 UC 组比较,金银花各剂量组 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 $\beta$  mRNA 和蛋白表达量明显下降,呈剂量依赖性( $P < 0.05$ );与金银花高剂量组比较,金银花+NSS(NLRP3 激活剂)组 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 $\beta$  mRNA 和蛋白表达显著升高( $P < 0.05$ )。白及多糖是一种中药提取物,研究发现其对 UC 具有较好的治疗作用,机制可能是抑制 UC 大鼠结肠组织 NF- $\kappa$ B/NLRP3/Caspase-1 通路激活,减轻炎症反应和肠屏障损伤,改善 UC 症状<sup>[28-29]</sup>。在使用雷公藤多苷<sup>[30]</sup>治疗 UC 小鼠的细胞实验中,雷公藤红素药物细胞炎症因子及自噬相关蛋白表达均低于 LPS 组( $P < 0.05$ )。可能与其抑制线粒体自噬-NLRP3 通路有关。研究证实,芦丁<sup>[31]</sup>、柿叶提取物<sup>[32]</sup>、汉黄芩素<sup>[33]</sup>、柚皮素<sup>[34]</sup>、白头翁汤正丁醇提取物<sup>[35]</sup>可通过抑制 NLRP3 炎症小体活化,阻断炎症因子的释放,减轻 UC 临床症状,保护肠道黏膜。

## 3 小结与展望

目前,UC 的发病机制尚不明确,对 UC 的治疗方案也在不断探索之中。NLRP3 炎症小体信号通路作为免疫炎症及抗细胞焦亡的重要途径,被广泛研究,研究表明 NLRP3 炎症小体的异常活化与 UC 密切相关。中药治疗 UC 较西药有优势,研究表明,许多中药有效成分对 NLRP3 炎症小体具有抑制作用,其机制为:抑制 NF- $\kappa$ B 通路活化、抑制 NLRP3 活化、抑制 ASC 蛋白表达、抑制 Caspase-1 活性等,由此可见 NLRP3 炎症小体具有多通路多靶点的特点。中药成分复杂,有效成分作用靶点多,调控 NLRP3 活性的作用机制相当复杂,所以发现调节炎症小体活化作用的关键靶点或相互作用网络,将为筛选抗炎药物提供策略。

如今,虽然中药治疗 UC 取得了一定的成效,但仍有问题尚待解决:①中药作用于 NLRP3 炎症小体的具体靶点尚未明确,NLRP3 炎症小体的通路之间是否存在相互联系;②调控 NLRP3 炎症小体信号通路治疗 UC 的中药具体成分有待进一步实验探究;③目前研究中中药通过 NLRP3 信号通路治疗 UC 的多为动物实验,临床数据不足;④不同的实验动物种类、饲养条件、药物剂量、时间周期等因素,均可能对实验结果产生一定的影响;⑤目前 UC 的临床试验和动物研究大多只观察近期疗效,缺少远期数据。期待未来能明确 NLRP3 炎症小体的确切机制,为中药治疗 UC 提供更可靠的依据。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

## [参考文献]

- [1] Osone K, Yokobori T, Katayama C, et al. STMN1 accumulation is associated with dysplastic and neoplastic lesions in patients with ulcerative colitis[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5): 4712-4718.
- [2] Kelley N, Jeltama D, Duan Y, et al. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328.
- [3] Lucas-Ruiz F, Peñín-Franch A, Pons JA, et al. Emerging Role of NLRP3 Inflammasome and Pyroptosis in Liver Transplantation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14396.
- [4] Yuan YY, Xie KX, Wang SL, et al. Inflammatory caspase-related pyroptosis: Mechanism, regulation and therapeutic potential for inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2018, 6(3): 167-176.
- [5] Zhu X, Huang H, Zhao L. PAMPs and DAMPs as the bridge between periodontitis and atherosclerosis: The potential therapeutic targets[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 856118.
- [6] Prossomariti A, Sokol H, Ricciardiello L. Nucleotide-binding domain leucine-rich repeat containing proteins and intestinal microbiota: Pivotal players in colitis and colitis-associated cancer development[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1039.
- [7] Sharma M, de Alba E. Structure, Activation and Regulation of NLRP3 and AIM2 Inflammasomes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 872.
- [8] Zhang WJ, Li KY, Lan Y, et al. NLRP3 Inflammasome: A key contributor to the inflammation formation[J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 174: 113683.
- [9] Hanaei S, Sadr M, Rezaei A, et al. Association of NLRP3 single nucleotide polymorphisms with ulcerative



- coliti8: A case-control study[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2018, 42 (3): 269-275.
- [10] 李源, 姚硕, 段超, 等. 溃疡性结肠炎患者外周血 TLR4、NLRP3 炎性小体表达与疾病转归的关系分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27 (8): 1022-1025.
- [11] 哈丽娜·哈力克, 李婷, 代梦莹, 等. 血清 MUC1、SCD-1、NLRP3 在溃疡性结肠炎患者中的表达与凝血功能异常的相关性[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22 (14): 2743-2747.
- [12] 秦佳敏, 陈小龙, 敬朝强. Numb、NLRP3 及 IL-1 $\beta$  在溃疡性结肠炎静息状态及发病期的表达差异及临床意义研究[J]. 国际消化病杂志, 2020, 40 (4): 256-259.
- [13] 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, 39 (4): 229-236.
- [14] 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.
- [15] 步楠, 范彦秋, 聂莹莹. NLRP3 基因敲除对 DSS 诱导小鼠溃疡性结肠炎的影响研究[J]. 国际消化病杂志, 2020, 40 (6): 409-413.
- [16] 史瑞, 李军祥, 沈洪, 等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识(2023)[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39 (1): 288-296.
- [17] 刘玉晖, 容子玲, 朱洪杨, 等. 基于 NLRP3 炎症小体探讨参苓白术散治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2022, 47 (21): 5863-5871.
- [18] 赵卓, 刘林, 宋囡, 等. 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠 NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28 (16): 29-34.
- [19] 刘梦茹, 李慧, 魏兰福, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎模型小鼠 NLRP3/Caspase-1 通路的影响[J]. 中国中药杂志, 2023, 48 (1): 226-233.
- [20] 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.
- [21] 王延秋, 郭星, 庞晨欢, 等. 健脾调肠汤对葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠 NLRP6、NLRP3 信号通路的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31 (19): 2680-2685.
- [22] 蔺晓源, 李开杨, 管洁, 等. 健脾益肠散对溃疡性结肠炎大鼠 NLRP3 信号通路 IL-1 $\beta$ 、IL-18 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31 (1): 117-121.
- [23] 范咸玉, 邹建文, 陈旭, 等. 基于 TXNIP/NLRP3 炎症小体通路研究清热凉血方对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜屏障的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43 (18): 4563-4567.
- [24] 夏子健, 李亚桐, 刘晓露, 等. 槐绛方调控 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.
- [25] 祁燕, 袁志伟, 万春平, 等. 溃结康对溃疡性结肠炎小鼠 NLRP3 炎性小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, 275-278.
- [26] 李克亚, 王真权, 王军文. 乌梅丸通过调控 NLRP3 炎症小体改善溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜炎症反应及细胞焦亡[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40 (1): 97-102, 109.
- [27] 葛柳青, 周峰, 王晓兵, 等. 金银花提取液通过调控 NLRP3/ASC/caspase-1 信号通路对溃疡性结肠炎大鼠肠道黏膜的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38 (22): 2723-2728.
- [28] 黎笑兰, 张新广, 尹少萍. 白芨多糖抑制溃疡性结肠炎大鼠炎症反应与氧化应激[J]. 基础医学与临床, 2020, 40 (2): 224-228.
- [29] 邱波, 曾永鸿, 刘金海, 等. 基于 NF- $\kappa$ B/NLRP3/caspase-1 通路研究白芨多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜炎症损伤的保护作用[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39 (8): 1623-1627, 1632.
- [30] 吴佩, 吴佳倩, 罗依婷, 等. 雷公藤多苷通过线粒体自噬-NLRP3 通路干预溃疡性结肠炎的机制分析[J]. 浙江临床医学, 2022, 24 (3): 329-331.
- [31] 岳朝驰, 杨向东, 李俊, 等. 芦丁对溃疡性结肠炎小鼠的干预作用及 NLRP3 炎症小体的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30 (10): 1073-1078.
- [32] 张雪侠, 刘方洲, 梁瑞峰, 等. 柿叶提取物通过 TLR4/NLRP3 炎症信号通路和肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的机制研究[J]. 中国新药杂志, 2023, 32 (15): 1561-1569.
- [33] 陆璐, 刘宇婧, 李瑗, 等. 基于 NLRP3 相关炎症反应和肠道黏膜屏障功能探究汉黄芩素治疗溃疡性结肠炎小鼠的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37 (10): 5992-5999.
- [34] 谢春燕, 谢刚, 季语竹. 柚皮素通过 miR-22 抑制 NLRP3 炎症小体并减轻溃疡性结肠炎大鼠模型肠屏障损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37 (9): 1573-1581.
- [35] 王亚东, 徐志庆, 夏丹, 等. 基于 NLRP3 炎症小体研究白头翁汤正丁醇提取物对白念珠菌定植下小鼠溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中草药, 2022, 53 (13): 3997-4006.

(收稿日期: 2024-04-26)