

从细胞焦亡角度挖掘治疗湿热蕴结型盆腔炎性疾病后遗症的天然药物成分[△]

龙 茜^{1,2*}, 林 洁^{2#} (1. 湖南中医药大学中医学院, 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院妇产科, 长沙 410007)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)12-1439-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.12.006



摘要 目的:通过生物信息学及分子对接技术,从细胞焦亡角度挖掘得到治疗湿热蕴结型盆腔炎性疾病后遗症(SPID)的天然药物成分,为湿热蕴结型 SPID 的治疗及新药的研发开拓新思路。方法:通过 GEO 数据库检索与 SPID 相关的符合筛选条件的数据集,归纳整理后对其进行 limma 差异分析获得 SPID 的差异表达靶点。通过 GeneCards 平台,以湿热蕴结型 SPID 的主症及次症为关键词进行检索,获得湿热蕴结型的靶点。通过中国知网、万方数据库和 PubMed 寻找细胞焦亡相关的靶点,三者合并取交集得到与细胞焦亡相关的湿热蕴结型 SPID 靶点。利用 CMap 平台对获得的靶点进行计算分析得到天然药物小分子,并通过中药系统药理学数据库与分析平台寻找天然药物小分子所来源的天然药物,最后进行分子对接验证。结果:从 GEO 数据库筛选出 GSE165004 数据集,通过 limma 差异分析得到 3 073 个靶点。收集得到与细胞焦亡相关靶点 33 个。细胞焦亡、SPID 差异表达靶点及其湿热蕴结型靶点合并取交集得到 4 个靶点,为白介素 18、半胱氨酸蛋白酶 9、半胱氨酸蛋白酶 5 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3。CMap 数据库结果显示,喜树碱、小檗碱、玫瑰树碱、金合欢素和芹菜素等天然药物小分子化合物具有较高的负相关,并能与分析获得的靶点形成良好的分子对接。结论:通过生物信息学及分子对接结果,来源于败酱草等天然药物的金合欢素、芹菜素等可能成为治疗湿热蕴结型 SPID 的关键候选天然药物小分子,为 SPID 的治疗药物研究开辟了新方向,也为新药的研制开发提供了一定借鉴。

关键词 盆腔炎性疾病后遗症; 细胞焦亡; 湿热蕴结型; 天然药物成分; 生物信息学

Exploration of Natural Pharmaceutical Components for Sequelae of Pelvic Inflammatory Disease of Damp-Heat Accumulation Type from the Perspective of Pyroptosis[△]

LONG Xi^{1,2}, LIN Jie² (1. College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. Dept. of Gynecology and Obstetrics, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the natural pharmaceutical components for the treatment of sequelae of pelvic inflammatory disease (SPID) of damp-heat accumulation type from the perspective of cell pyroptosis through bioinformatics and molecular docking technology, so as to probe into new ideas for the treatment of SPID of damp-heat accumulation type and research and development of new drugs. **METHODS:** Data related to SPID that met the screening conditions was retrieved through GEO database, and differential expression targets of SPID were obtained by limma differential analysis after summarization. Through the GeneCards platform, the main and secondary symptoms of SPID of damp-heat accumulation type were searched as keywords, and the targets of damp-heat accumulation type were obtained. CNKI, Wanfang Data and PubMed were used to find targets related to cell pyroptosis. The three were combined and intersected to obtain targets for SPID of damp-heat accumulation type associated with cell pyroptosis. CMap platform was used to calculate and analyze the obtained targets to obtain natural drug small molecules, and the natural drugs derived from natural drug small molecules were found through Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, and finally the molecular docking verification was carried out. **RESULTS:** GSE165004 dataset was screened out from GEO database, and 3 073 targets were obtained after limma differential analysis. A total of 33 targets related to pyroptosis were collected. Four targets were obtained by combining and intersecting the cell pyroptosis and differential expression targets for SPID of damp-heat accumulation type, namely

△ 基金项目:湖南省卫健委课题项目(No. 202205014138)

* 博士研究生。研究方向:中医妇科专科病证诊断与治疗。E-mail:lx_5564@163.com

通信作者:硕士生导师,教授。研究方向:中医妇科慢性疑难病证诊治。E-mail:978476646@qq.com

interleukin 18 (IL-18), CASP9, CASP5 and NLRP3. Results of CMap database showed that small molecule compounds of natural medicines such as Camptothecin, berberine, ellipticine, Acacetin and Apigenin had high negative correlation and could form good molecular docking with the targets obtained by analysis. CONCLUSIONS: Through the results of bioinformatics and molecular docking, Acacetin and Apigenin may become the key small molecules of natural medicines for the treatment of SPID of damp-heat accumulation type, which opens up a new direction for the research of SPID medicines and provides some reference for the research and development of new drugs.

KEYWORDS Sequelae of pelvic inflammatory disease; Pyroptosis; Damp-heat accumulation type; Natural pharmaceutical components; Bioinformatics

盆腔炎性疾病后遗症 (sequelae of pelvic inflammatory disease, SPID) 是育龄期妇女常见的多发性上生殖道感染性疾病, 主要包括子宫内膜炎、输卵管炎和盆腔组织炎等。在临床上常表现为慢性盆腔痛等反复发作, 甚至造成不孕。现代研究表明, SPID 多为病原体感染所致^[1]。针对盆腔感染, 西医治疗首选抗菌药物, 具有起效快的特点, 但极易产生耐药性, 若治疗不彻底则会引发病情反复, 进而促进疾病发展, 影响患者的生活质量^[2]。SPID 具有反复发作的特点, 生殖系统周围组织因炎症物质渗出而产生局部的纤维性粘连、增生、瘢痕以及损伤等诸多后遗症^[3]。目前, 西医治疗 SPID 的方法较为单一。中医药治疗 SPID 具有优势, 讲究辨证论治, 因人施治, 对不同个体采取不同的治疗方案, 并且强调整体观念, 基于“人为一个整体”“天人合一”等观念而进行辨证施治, 在临床上运用广泛^[4-7]。通过临床辨证论治总结与文献查阅^[8], 笔者发现 SPID 以湿热蕴结型最常见。

细胞焦亡是程序性细胞的死亡方式, 其可促进炎症反应形成, 主要表现为可引起细胞肿胀、破裂, 同时使细胞内的炎症物质得到释放, 进而引起炎症反应^[9]。研究发现, 细胞焦亡在许多炎症性疾病的发生、发展中发挥着重要作用^[10-11]。适度的炎症反应是生理应对异己的正常反应, 但过度的炎症损害则会对机体组织造成伤害。有学者认为, 细胞焦亡与中医理论中的“痰、瘀、毒”相似, 而 SPID 多为湿热毒邪所引起, 蕴久便成瘀, 或与细胞焦亡有密切联系^[12]。本研究通过生物信息学及分子对接技术分析细胞焦亡与湿热蕴结型 SPID 之间的关联, 并进一步挖掘其相关的天然药物成分, 以期 SPID 的治疗与研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 筛选 SPID 数据集及靶点差异分析

通过 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds/>) 检索与 SPID 相关的数据集, 并根据以下标准进行筛选: (1) 样本量 > 15; (2) 同时包含正常样本以及疾病样本。将筛选通过规范处理后的数据集矩阵导入 Sanger 平台 (<http://vip.sangerbox.com/home.html>), 对数据集中的靶点进行 limma 差异分析。在分析设置中选定 FDR < 0.05, 表达差异倍数 > 1.5, 得到靶点差异分析火山图及热图。

1.2 湿热蕴结型 SPID 靶点收集

通过 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 数据库对湿热蕴结型 SPID 进行检索, 以《中药新药临床研究指导原则(试行)》中湿热蕴结型 SPID 的主症及次症为依据, 输入“下腹胀

痛”“腰骶胀痛”“带下量多”和“带下色黄味臭”等主症, “月经过多”“经期延长”“神疲乏力”“阴道不规则出血”“经期腹痛”“小便黄”“大便干燥或腹泻”“舌质红”“苔黄腻”和“脉滑数”等次症进行检索, 除重后得到湿热蕴结型 SPID 靶点。

1.3 细胞焦亡靶点收集与分析及与湿热蕴结型 SPID 的共同靶点筛选

在中国知网、万方数据库和 PubMed 等文献数据库中, 以“细胞焦亡”“Cell pyrolysis”为关键词进行检索, 通过对文献的研读, 排除非人类相关基因, 筛选与细胞焦亡相关的靶点, 归纳整理后通过 Reactome 数据库 (<https://reactome.org>) 对获得的靶点进行京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析以获得细胞焦亡相关的发生机制。将收集得到的细胞焦亡相关靶点与湿热蕴结型 SPID 靶点取交集得到三者之间的共同靶点。

1.4 筛选通过细胞焦亡治疗湿热蕴结型 SPID 的天然药物

通过 Connectivity map (CMap Build2) 平台 (<https://portals.broadinstitute.org/cmap/>) 预测药物小分子。CMap 平台可通过与疾病基因表达谱的比较, 得到相关小分子化合物, 并给予 -1 ~ 1 的分数。文献报道, 小分子化合物与疾病之间的分数的绝对值越接近于 1, 则代表该小分子化合物对疾病更可能有治疗作用^[13]。通过差异分析得到的 SPID 靶点与收集得到的湿热蕴结型靶点、细胞焦亡靶点取交集后将共同靶点按照在 SPID 中上调表达、下调表达分类, 分别命名为“up signature”“down signature”。以 * grp 的形式导入 CMap Build2 后得到结果, 结果以 $P < 0.05$, score < 0 筛选, 并按照 score 大小排序。将所有符合条件的药物小分子在中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <https://old.tcm-sp-e.com/index.php>) 中检索获得天然药物小分子, 进一步检索可获得其对应的天然药物。

1.5 共同靶点与天然药物小分子成分的分子对接验证

获得湿热蕴结型 SPID 与细胞焦亡的共同核心靶点所预测得到的天然药物分子后, 将二者进行分子对接, 根据 Auto Dock 软件要求, 需要收集核心靶点 * PDB 格式以及天然分子 * mol2 格式, 分别通过 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>)、TCMSP 数据库获得。通过 Auto Dock 软件将化合物及靶蛋白进行对接。对接结果导入 PyMOL 进行可视化处理, 对接能量数据以热图呈现。一般认为, 对接能量越低, 配体与受体结合的构象越稳定, 发生作用的可能性越大。

2 结果

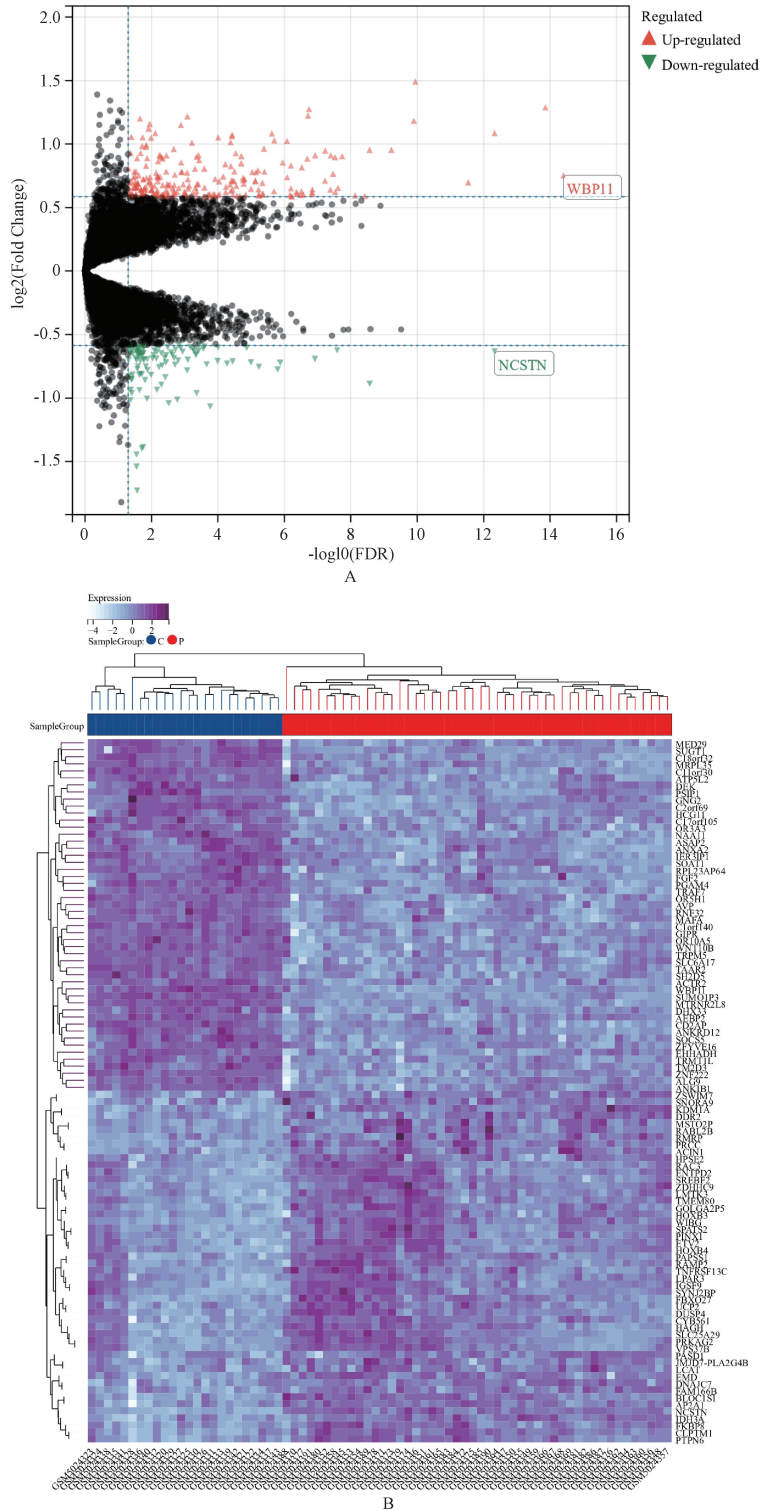
2.1 GEO 数据库筛选 SPID 数据集及靶点差异分析

通过 GEO 数据库检索 SPID 相关的数据集, 筛选确定

GSE165004 数据集。GSE165004 数据集发表于 2021 年 1 月 18 日, 包含样本量 72 例, 其中疾病样本 48 例, 正常对照样本 24 例。将筛选出的数据集下载导出并进行数据的规范处理后进行 limma 差异分析, 共得到差异表达靶点 3 073 个, 见图 1。

2.2 湿热蕴结型 SPID 靶点收集

通过 GeneCards 数据库以湿热蕴结型 SPID 的主症及次症为检索依据检索, 除重后分别得到主症及次症对应靶点 7 099、10 714 个, 经过合并除重后共得到 11 203 个湿热蕴结



A. 火山图; B. 热图。

A. volcanic map; B. heat map.

图 1 数据集 GSE165004 差异表达图

Fig 1 Difference representation diagram of dataset GSE165004

型 SPID 靶点。

2.3 细胞焦亡靶点收集

通过对数据库进行文献检索,得到现有研究中细胞焦亡的相关靶点 33 个,见表 1。对该 33 个基因靶点进行 KEGG 分析,结果显示,细胞焦亡与免疫、炎症反应等信号通路相关,见图 2。

表 1 细胞焦亡相关靶点
Tab 1 Cell pyroptosis-related targets

序号	基因简称	基因全称
1	AIM2	absent in melanoma 2
2	CASP1	cysteine-aspartic acid protease-1
3	CASP3	cysteine-aspartic acid protease-3
4	CASP4	cysteine-aspartic acid protease-4
5	CASP5	cysteine-aspartic acid protease-5
6	CASP6	cysteine-aspartic acid protease-6
7	CASP8	cysteine-aspartic acid protease-8
8	CASP9	cysteine-aspartic acid protease-9
9	ELANE	elastase, neutrophil expressed
10	GPX4	glutathione peroxidase 4
11	GSDMA	gasdermin A
12	GSDMB	gasdermin B
13	GSDMC	gasdermin C
14	GSDMD	gasdermin D
15	GSDME	gasdermin E
16	IL-18	interleukin 18
17	IL-1B	interleukin 1 beta
18	IL-6	interleukin 6
19	NLRC4	NLR family CARD domain containing 4
20	NLRP1	NLR family pyrin domain containing 1
21	NLRP2	NLR family pyrin domain containing 2
22	NLRP3	NLR family pyrin domain containing 3
23	NLRP6	NLR family pyrin domain containing 6
24	NLRP7	NLR family pyrin domain containing 7
25	NOD1	nucleotide binding oligomerization domain containing 1
26	NOD2	nucleotide binding oligomerization domain containing 2
27	PJVK	pejvakin/deafness, autosomal recessive 59
28	PLCG1	phospholipase C gamma 1
29	PRKACA	protein kinase cAMP-activated catalytic subunit alpha
30	PYCARD	PYD and CARD domain containing
31	SCAF11	SR-related CTD associated factor 11
32	TIRAP	TIR domain containing adaptor protein
33	TNF	tumor necrosis factor

2.4 细胞焦亡与湿热蕴结型 SPID 的共同靶点筛选

将收集获得的细胞焦亡靶点、SPID 靶点及其湿热蕴结型靶点进行汇总后取交集,最终获得 4 个湿热蕴结型 SPID 与细胞焦亡相关的靶点,分别为白细胞介素 (IL) 18、半胱氨酸蛋白酶 (CASP) 9、CASP5 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 (NLRP) 3。其中,IL-18、CASP5 和 NLRP3 为上调基因,CASP9 为下调基因。

2.5 CMap 数据库筛选通过细胞焦亡治疗湿热蕴结型 SPID 的天然药物

通过 CMap 数据库进行反向预测,以 $P < 0.05$ 且 $score < 0$ 为依据,共获得了 48 种药物成分,通过 TCMSP 筛选获得 8 种天然药物成分,并进一步检索以获得该天然药物的来源。通过分析得到,喜树碱为最有可能治疗 SPID 的天然小分子药物,其来源于黑芝麻;芹菜素、小檗碱和金合欢素来源于多种天然

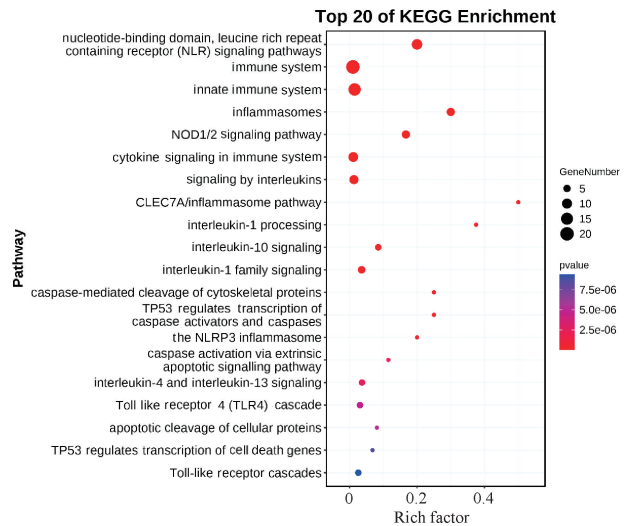


图 2 细胞焦亡相关靶点 KEGG 富集分析
Fig 2 Analysis of KEGG enrichment of cell pyroptosis-related targets

药物包括清热利湿药如黄柏、败酱草和虎杖等;金合欢素与芹菜素共同来源于天然药物败酱草,见表 2。

2.6 共同靶点与天然药物小分子成分的分子对接验证

通过 Auto dock 将共同靶点与天然药物小分子进行对接,其中天然成分小分子哈尔满、玫瑰树碱因出现错误对接失败。分子对接结果显示,共同靶点与天然药物小分子的结合能均 < 0 ,提示两者可自发地结合。分析分子对接结果可见,靶点 CASP5 与配体分子小檗碱的结合能最低,为 -5.45 kJ/mol,表明该配体与受体的构象最为稳定。具体对接结果见图 3。选取每种天然小分子与其对应靶点结合能量最低的结果进行可视化,见图 4。

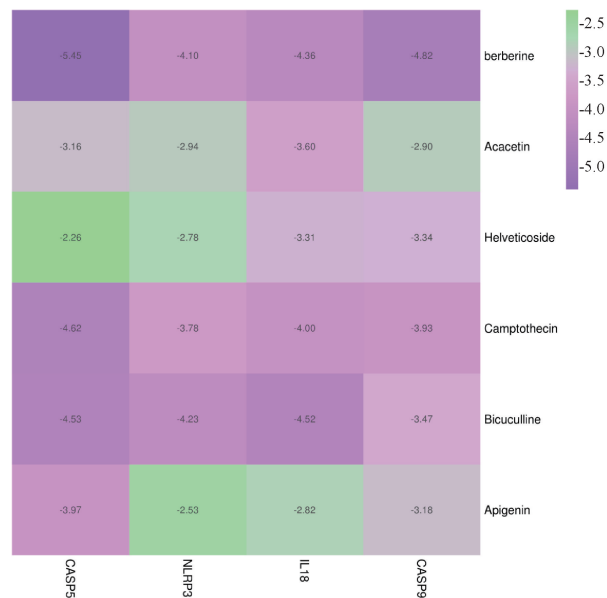
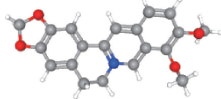
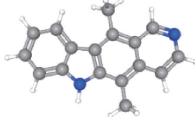
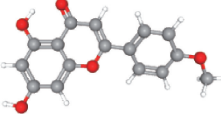
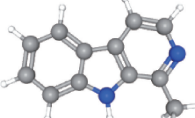
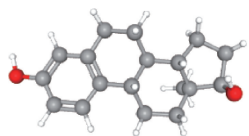
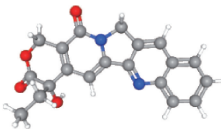
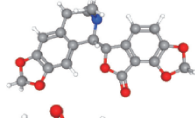
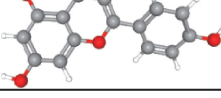


图 3 预测靶点与各成分的结合能量热图 (kJ/mol)
Fig 3 Energy heat map of binding of the predictive target and each component (kJ/mol)

表 2 CMap 数据库筛选潜在与细胞焦亡相关的湿热蕴结型 SPID 天然药物成分

Tab 2 CMap database calculation of potential natural pharmaceutical components for cell pyroptosis-related SPID of damp-heat accumulation type

中文名称	英文名称	三维结构	分子式	分子量	Score	P	来源天然药物
小檗碱	berberine		C ₂₀ H ₁₈ NO ₄	336.4	-0.683	0.004 40	黄柏、黄连、牛膝等 12 种
玫瑰树碱	ellipticine		C ₁₇ H ₁₄ N ₂	246.32	-0.643	0.007 22	诃子
金合欢素	acacetin		C ₁₆ H ₁₂ O ₅	284.26	-0.527	0.012 77	败酱草、板蓝根、薄荷、黄芩、鸡屎藤等 21 种
哈尔满	harman		C ₁₂ H ₁₀ N ₂	182.22	-0.608	0.014 56	钩藤、蒺藜、鸭跖草
葶苈苷	helveticoside		C ₂₉ H ₄₂ O ₉	534.6	-0.309	0.023 76	葶苈子
喜树碱	camptothecin		C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₄	348.4	-0.748	0.026 06	黑芝麻
荷包牡丹碱	bicuculline		C ₂₀ H ₁₇ NO ₆	367.4	-0.368	0.028 94	苦地丁、连翘、夏天无、延胡索
芹菜素	apigenin		C ₁₅ H ₁₀ O ₅	270.24	-0.550	0.047 90	丹参、党参、败酱草、虎杖、苦参、荆芥、益母草等 82 种

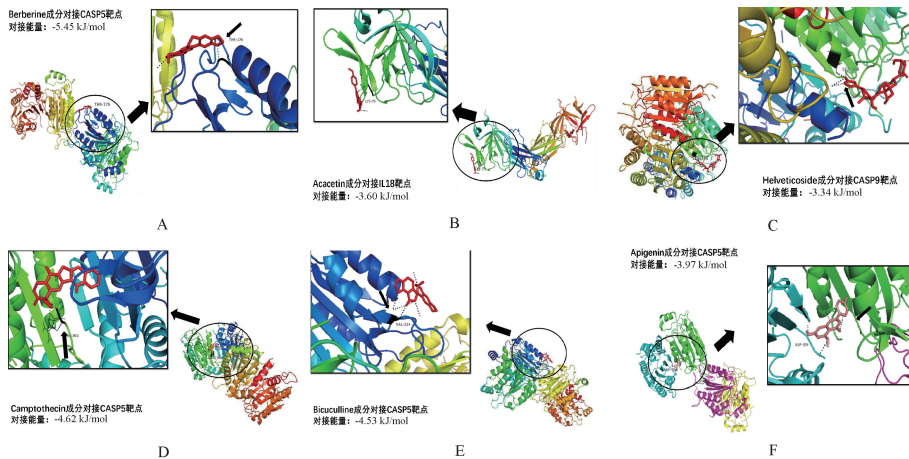
3 讨论

SPID 是困扰现代育龄期妇女的一类常见疾病,多由盆腔炎治疗不彻底、迁延不愈发展而来。临床以湿热蕴结型较常见。通过明确细胞焦亡与湿热蕴结型 SPID 共同的表达靶点并定位其具体天然药物成分,或可为 SPID 的治疗带来创新。

本研究通过生物信息学分析得出细胞焦亡与湿热蕴结型 SPID 的共同靶点为 IL-18、CASP9、CASP5 和 NLRP3。IL-18、炎症小体 NLRP3 在各类慢性炎症如溃疡性结肠炎、肠息肉等^[14-15]中均有表达。NLRP3 可促进其下游的炎症因子 IL-18 的表达而使组织发生纤维化^[16]。有研究表明,CASP5 可通过其底物 GSDMD 介导细胞焦亡,而细胞焦亡可控制炎症小体依赖性细胞因子的分泌,并有助于抗菌防御和炎症小体介导的自身炎症疾病^[17]。另有研究发现,随着 IL-18 的表达水平升高,部分细胞发生焦亡越多,死亡的细胞又可通过释放炎症信号导致更多的细胞因焦亡而死亡,进而加剧损伤性的炎症反应,导

致组织发生持续感染^[18]。在 SPID 的发生、发展中,组织纤维化是引起后遗症的关键病因,多由长久的炎症物质的释放造成,导致盆腔组织广泛粘连,进而出现如慢性盆腔痛等后遗症^[19]。通过改善过度的炎症反应所引起的组织粘连,可以延缓 SPID 的发展,缓解患者的不适症状。

通过对关键靶点反向预测计算分析,可得到天然药物成分有小檗碱、玫瑰树碱、金合欢素、哈尔满、葶苈苷、喜树碱、荷包牡丹碱和芹菜素 8 种。小檗碱是具有广泛抗炎和免疫调节作用的药物,多从黄连、黄柏等清热解暑药物中提取。有研究表明,小檗碱可通过干预 NLRP3 而抑制过度的炎症反应发生^[20]。荷包牡丹碱是 γ -氨基丁酸 A 受体拮抗剂,有研究发现,在脊髓输注 γ -氨基丁酸 A 受体拮抗剂可缓解关节的炎症^[21]。玫瑰树碱是具有抗炎活性、抗肿瘤等功效的生物碱,现代研究发现,其对多种炎症因子有抑制作用^[22-23]。哈尔满是具有广泛生物活性的 β -咔啉类化合物,研究表明其或可发挥



A. 小檗碱与 CASP5 (结合能-5.45 kJ/mol); B. 金合欢素与 IL-18 (结合能-3.60 kJ/mol); C. 葶苈昔与 CASP9 (结合能-3.34 kJ/mol); D. 喜树碱与 CASP5 (结合能-4.62 kJ/mol); E. 荷包牡丹碱与 CASP5 (结合能-4.53 kJ/mol); F. 芹菜素与 CASP5 (结合能-3.97 kJ/mol)。

A. berberine with CASP5 (binding energy -5.45 kJ/mol); B. acacetin with IL-18 (binding energy -3.60 kJ/mol); C. helveticoside with CASP9 (binding energy -3.34 kJ/mol); D. camptothecin with CASP5 (binding energy -4.62 kJ/mol); E. bicuculline with CASP5 (binding energy -4.53 kJ/mol); F. apigenin with CASP5 (binding energy -3.97 kJ/mol)。

图 4 各成分与关键靶点的对接位点及对接能量

Fig 4 Docking site and docking energy of each component and key target

抗菌作用^[24]。喜树碱是用于各种肿瘤治疗的广谱抗肿瘤药物,具有一定的生物毒性,可抑制 IL-6、IL-1 β 的表达,减轻组织水肿^[25]。金合欢素、芹菜素为天然黄酮类化合物,共同来源于天然药物败酱草,在中医理论中,败酱草具有清热解毒、活血化瘀止痛的功用。金合欢素具有抗炎、抗纤维化和抗氧化等作用,并可抑制促炎因子 IL-6 的释放,从而减缓机体的炎症反应^[26]。现代研究表明,芹菜素也具有一定的抗炎及抗纤维化作用,可使 IL-6、IL-1 β 和肿瘤坏死因子 α 等炎症相关物质的血清含量降低^[27];可抑制瘢痕组织形成纤维化,并具有促进成纤维细胞凋亡的作用^[28]。SPID 的治疗以抑制过度炎症反应损伤组织,减少炎症渗出使局部组织发生纤维化的粘连为主。中医认为,SPID 多为气血运行受阻、脏腑气机不利,加之湿热下注、蕴久便成瘀,瘀血阻滞胞宫,治则以清热利湿解毒、行气活血化瘀为主^[29]。通过获得的天然药物成分,寻找分析其所来源的天然药物,发现芹菜素、小檗碱和金合欢素来源于多种天然药物,包括清热利湿药如黄柏、败酱草和虎杖等,与中医理论所探讨的湿热蕴结型 SPID 的治疗思路不谋而合。

本研究通过生物信息学分析得到了从细胞焦亡角度治疗湿热蕴结型 SPID 的相关靶点及天然药物成分。其结果与现有文献研究观点基本一致,但关于上述成分是否能明确成为治疗湿热蕴结型 SPID 的天然药物成分,仍需要实验探究和证明。通过生物信息学计算分析获得可靠的治疗药物,可为后续的研究指明方向,对临床挖掘治疗 SPID 的新药具有重要意义,同时也可丰富中医药的研究方法,为中医药的研究方向寻找新思路。

参考文献

[1] 谢幸,孔北华,段涛,等. 妇产科学[M]. 9版. 北京:人民卫

生出版社,2018:251-253.

- [2] 胡燕丹. 慢性盆腔炎患者应用细节护理干预对生活质量的影
响分析[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版),2019,6(6):138-
139.
- [3] 张欣,王倩,张朝甲,等. 活血补肾方联合左氧氟沙星治疗湿
热瘀结型慢性盆腔炎疗效分析[J]. 中华中医药学刊,2021,39
(1):42-44.
- [4] 张洁怡,李颖,陈秀华,等. 气机升降针法治疗盆腔炎性疾病
后遗症慢性盆腔痛的临床应用[J]. 中华中医药杂志,2021,36
(8):4708-4710.
- [5] 覃倩,张曼,尤剑鹏,等. 瑶医水莲风亏方对盆腔炎性疾病后
遗症大鼠 IL-6、IL-8、VEGF 及 MMP-2 表达的影响[J]. 中华中
医药杂志,2021,36(6):3598-3602.
- [6] 唐萍,张传平,陆紫琪,等. 益炎净片对苯酚胶浆致大鼠盆腔
炎性疾病后遗症的影响[J]. 中药新药与临床药理,2021,32
(3):332-337.
- [7] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成
药治疗盆腔炎性疾病后遗症临床应用指南(2020年)[J]. 中国中
西结合杂志,2021,41(3):286-299.
- [8] 胡春芳,简皓,陈姣洁,等. 清热调血汤内服联合五味消毒饮
灌肠治疗湿热瘀滞型盆腔炎性疾病后遗症的临床观察[J]. 中
国实验方剂学杂志,2020,26(20):111-116.
- [9] 胡颖超,杨硕. 细胞焦亡的研究进展[J]. 南京医科大学学报
(自然科学版),2021,41(8):1245-1251.
- [10] 王变丽,王天怡,张露丹,等. 炎症小体及细胞焦亡在肠道稳
态中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2023,39(6):1337-
1341.
- [11] 苗俊珂,沈敏. 细胞焦亡在自身炎症性疾病发病中的作用[J].
中华临床免疫和变态反应杂志,2021,15(3):330-337.
- [12] 于宁,贾连群,宋园,等. 基于“痰瘀毒”病机探讨细胞焦亡与

- 动脉粥样硬化的关系[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(9): 2186-2188.
- [13] HURLE M R, YANG L, XIE Q, et al. Computational drug repositioning: from data to therapeutics[J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 93(4): 335-341.
- [14] 张嘉骏, 施家希, 黄娟, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎小鼠 NLRP3, NLRP6 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.
- [15] 贺芝兰, 谢文瑞, 何君连, 等. 白介素 18、炎症小体在大肠腺瘤性息肉患者体内的表达及其临床意义[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(23): 3644-3649.
- [16] 郭新华, 郑洋, 王佳慧, 等. 基于 miRNA 介导的 NLRP3 炎症小体活化探讨中医药在肝纤维化发生中作用的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(9): 2409-2418.
- [17] DE VASCONCELOS N M, LAMKANFI M. Recent insights on inflammasomes, gasdermin pores, and pyroptosis[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2020, 12(5): a036392.
- [18] 王志会, 张建. 病毒感染对 NLRP3 炎症小体活化、组装和效应的影响[J]. 生物化学与生物物理进展, 2022, 49(7): 1208-1217.
- [19] 殷燕云. 基于对成纤维细胞调控探讨益肾化痰法治疗盆腔炎性疾病后遗机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [20] 刘慧. 小檗碱诱导线粒体自噬干预流感病毒激活的 ROS-NLRP3 炎症体通路的机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [21] SLUKA K A, WILLIS W D, WESTLUND K N. Joint inflammation and hyperalgesia are reduced by spinal bicuculline[J]. Neuroreport, 1993, 5(2): 109-112.
- [22] 宋超, 谢育, 王冶, 等. 玫瑰树碱对骨关节炎及滑膜组织 SIRT1-Nrf2 信号活化的作用研究[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(10): 876-880.
- [23] 周晓英, 田李星, 黄祺, 等. 玫瑰树碱对脂多糖诱导 RAW264.7 细胞的炎症抑制作用[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(8): 731-736.
- [24] 代江坤. Harman 等 β -咪唑系列抗菌衍生物的设计合成及其作用机制[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2019.
- [25] 李超, 李晶, 阙兴池, 等. 喜树碱对 LPS 诱导的急性肺损伤的影响[J]. 中国兽医学, 2020, 50(1): 128-134.
- [26] 吴婵. 天然黄酮金合欢素(Acacetin)对心肌缺血/再灌注损伤治疗作用的研究[D]. 厦门: 厦门大学, 2019.
- [27] 戴如冰, 陈晔. 芹菜素对深 II 度烧伤模型大鼠急性肺损伤保护作用及机制研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2021, 31(3): 204-210.
- [28] 胡晟, 张小文. 芹菜素抑制人良性胆管瘢痕成纤维细胞的增殖迁移并诱导其凋亡和机制[J]. 医药导报, 2021, 40(8): 997-1004.
- [29] 冯宇, 刘文翠. 中西医结合治疗慢性盆腔炎疗效观察及安全性分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(33): 167, 169.

(收稿日期:2023-03-07 修回日期:2023-07-05)

(上接第 1438 页)

- [3] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425.
- [4] 陈浩, 李小枫, 王华. 铁死亡调控肝纤维化中的作用机制研究进展[J]. 药学学报, 2021, 56(11): 2916-2922.
- [5] WANG L, ZHANG Z L, LI M M, et al. P53-dependent induction of ferroptosis is required for artemether to alleviate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis and hepatic stellate cell activation[J]. IUBMB Life, 2019, 71(1): 45-56.
- [6] 叶苗青, 薛敬东, 李粉萍, 等. 化脂复肝颗粒对非酒精性脂肪肝 TLR4/NF- κ B 通路及脂肪铁死亡的调控及机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(30): 3307-3312.
- [7] 李雪. 罗沙司他预防用药通过 Akt/GSK-3 β /Nrf2 途径介导抗铁死亡减轻叶酸引起的肾脏损伤[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [8] KANG R, KROEMER G, TANG D L. The tumor suppressor protein p53 and the ferroptosis network[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 133: 162-168.
- [9] TANG B F, ZHU J Y, LI J, et al. The ferroptosis and iron-metabolism signature robustly predicts clinical diagnosis, prognosis and immune microenvironment for hepatocellular carcinoma[J]. Cell Commun Signal, 2020, 18(1): 174.
- [10] HAO J L, ZHANG W Q, HUANG Z Q. Bupivacaine modulates the apoptosis and ferroptosis in bladder cancer via phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT pathway[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 6794-6806.
- [11] 张新, 陈文娜, 宋囡, 等. 黄芪甲苷对棕榈酸诱导的小鼠 RAW264.7 细胞铁死亡的调控作用[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(6): 1105-1112.
- [12] 孙源博, 宋嫣然, 王诗琪, 等. 丹酚酸 B 基于 Nrf2-Gpx4 通路介导的铁死亡途径改善单侧输尿管梗阻大鼠肾脏间质纤维化[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(10): 1018-1024.
- [13] 刘洁. 丹酚酸 B 通过 mir-582-3p-NSUN5-FTH1/FTL 通路治疗急性肝衰竭表观机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [14] 史晓普, 刘洋, 王景迪, 等. 鸡血藤乙醇提取物对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 延边大学医学学报, 2015, 38(2): 99-101.
- [15] 韩云雪, 李丽梅, 石洁琼. 鸡血藤提取物对大鼠纤维化肝细胞中胶原蛋白表达及 TGF- β 1/p38MAPK 信号通路的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(21): 2608-2612, 2618.
- [16] 黄芹, 朱晓宁, 汪静. 肝硬化中医治疗进展[J]. 山西中医, 2017, 33(1): 57-58, 60.
- [17] 海英, 孙明月, 李德新. 李德新教授辨治肝硬化学术经验与学术思想研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3): 525-528.
- [18] 戴琦, 陈崑山. 陈崑山治疗肝硬化腹水的思路及临床经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(11): 1297-1298.

(收稿日期:2022-12-11 修回日期:2023-01-17)