

# 脊柱结核病因病机及中医药抗结核机制研究进展

黄鹤阳<sup>1,2</sup>, 浦飞飞<sup>2,3</sup>, 夏平<sup>1,4\*</sup>, 冯晶<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

<sup>2</sup>武汉市第一医院骨科, 湖北 武汉

<sup>3</sup>湖北中医药大学附属中西医结合医院骨科, 湖北 武汉

<sup>4</sup>武汉市第四医院骨科, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年9月11日; 录用日期: 2023年10月17日; 发布日期: 2023年10月27日

## 摘要

脊柱结核是原发病灶的结核分枝杆菌经血行传播扩散到脊柱引起的感染性疾病。脊柱结核是脊柱感染性疾病中最常见的类型, 同时也是肺外结核中最严重的形式之一, 具有较高的致残率和致死率, 对人们的生活健康造成了较为严重的危害。脊柱结核在中医学上归属“骨痲”、“龟背痰”或“流痰”范畴, 由“本虚”及外感“痲虫”所致, 外感六淫、情志过极、外部损伤是引起发病的常见诱因。目前, 对于该病的治疗以西化疗及手术治疗为主, 辅以中医内外治疗。本文综述了近年来有关脊柱结核的病因病机和中医药抗结核机制研究最新进展, 以期为脊柱结核的中医综合治疗提供崭新的视角和全新的临床指导。

## 关键词

脊柱结核, 中医病因和病机, 中医药, 结核分枝杆菌, 信号通路

# Research Progress on Pathogenesis of Spinal Tuberculosis and Anti-Tuberculosis Mechanism of Traditional Chinese Medicine

Heyang Huang<sup>1,2</sup>, Feifei Pu<sup>2,3</sup>, Ping Xia<sup>1,4\*</sup>, Jing Feng<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical College of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

<sup>2</sup>Department of Orthopedics, Wuhan No.1 Hospital, Wuhan Hubei

<sup>3</sup>Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

<sup>4</sup>Department of Orthopedics, Wuhan No.4 Hospital, Wuhan Hubei

\*通讯作者。

文章引用: 黄鹤阳, 浦飞飞, 夏平, 冯晶. 脊柱结核病因病机及中医药抗结核机制研究进展[J]. 中医学, 2023, 12(10): 3137-3145. DOI: 10.12677/tcm.2023.1210470

## Abstract

Spinal tuberculosis is an infectious disease caused by the spread of tuberculosis bacilli from a primary lesion through the bloodstream to the spine. It is the most common type of spinal infectious disease and one of the most severe forms of extrapulmonary tuberculosis, with high rates of disability and mortality, causing significant harm to people's health and daily lives. In traditional Chinese medicine, spinal tuberculosis is classified as "bone consumption" "turtle-back phlegm" or "flowing phlegm" which is caused by "ben xu" and external "lao chong". Common causes of the disease include external injury, extreme emotional stress, and exposure to six external pathogenic factors. Currently, the main treatment options for this disease are Western medicine chemotherapy and surgery, along with traditional Chinese medicine internal and external therapies. This article reviews the latest progress in the pathogenesis and anti-tuberculosis mechanisms of traditional Chinese medicine for spinal tuberculosis in recent years, with the aim of providing new perspectives and clinical guidance for the integrated treatment of spinal tuberculosis in traditional Chinese medicine.

## Keywords

Spinal Tuberculosis, Etiological Factors and Pathogenesis of TCM, Traditional Chinese Medicine, Mycobacterium Tuberculosis, Signaling Pathways

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

结核病是由于结核分枝杆菌(mycobacterium tuberculosis, MTB)感染引起的一种慢性消耗性传染病,作为新型冠状病毒肺炎之后的第二大单一感染源致死原因,对全球社会造成巨大经济负担[1]。同时由于结核分枝杆菌耐药因素,结核病治疗往往效果不佳[2] [3]。根据世界卫生组织统计,2021年全球新发的利福平耐药结核病患者数为45万较2020年增加了3% [4]。脊柱结核作为骨与关节结核的一种继发性结核病,其引发的脊柱侧弯、背部畸形、腰椎骨折等问题严重影响患者的生活。中医学作为祖国文化瑰宝,对于结核病的治疗有较早的认识和完善的体系,早在明·虞抟所著《医学正传·劳极》中已确立了治疗癆病杀虫与补虚两大治则。并且中医药在治疗结核病,杀灭结核分枝杆菌,增强免疫等方面均具有良好的效果。冬凌草、黄芩、穿心莲等具有清热解毒功效的中药能够调节细胞自噬和细胞焦亡,在抗炎、抗肿瘤、抗结核等领域取得了一定的进展[5] [6]。而目前关于中药治疗结核病的研究多停留于临床疗效观察的研究上,关于药物具体作用机制的基础研究较为匮乏。为此,本文就中医对脊柱结核的病因病机及相关中医药抗结核机制的研究进展综述如下。

## 2. 中医学对脊柱结核病因病机的认识

中医学中并无对骨与关节结核相对应的病名,但是根据其发病特点、临床表现和并发症,认为骨与关节结核应该属于“流痰”和“骨癆”范畴。其中发生于脊背者被称作“龟背痰”。脊柱结核的形成,

与肾脏的亏虚有着密切的关系，肾脏虚弱则骨骼生长障碍骨质脆弱，外邪有间隙可乘。“骨痹”作为痹病的一种，其发病机制与现代医学对结核分枝杆菌 MTB 感染通过血液循环到达脊柱引发脊柱结核不谋而合[7]。风邪作为最常见的外感邪气之一，常兼他邪随风邪入侵，滞留于关节筋骨之间，致血脉痹阻。饮食不节致脾失健运，脾虚易生痰湿，凝滞于筋肉骨节之间，导致本病的发生。此外，跌打损伤导致耗气伤血津亏，情志内伤导致的气机逆乱，均会造成人体正气受损，影响人体正常生理功能，最终引发“骨痹”[7][8]。

### 3. 中医治疗

#### 3.1. 从温阳散寒角度治疗阳虚痰凝型脊柱结核

大部分中医学家认为，脊柱结核的病机多属阳虚，阳虚寒凝，脉络不通则气血瘀滞，脊柱失养。许斌[9]使用阳和汤治疗脊柱结核后炎症因子水平白细胞介素类(interleukins, ILs)、血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumour necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、干扰素- $\gamma$  (interferon-gamma, IFN- $\gamma$ )和结核相关指标基质金属蛋白酶-1、基质金属蛋白酶-9、单核细胞趋化因子-1 明显低于未使用中药的常规组，治疗组的总有效率达 93.33%，显著高于对照组的 70.00%，同时治疗组不良反应更少。戴赢杰[10]选用阳和汤联合 HRZE 四联抗结核疗法治疗阳虚型脊柱结核患者，临床总有效率达 96.70%，效果显著优于对照组的 73.30%，治疗后在视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)上治疗组( $2.40 \pm 1.10$ )优于对照组( $3.33 \pm 1.88$ )。

#### 3.2. 从滋阴清热角度治疗阴虚内热型脊柱结核

清骨散作为脊柱结核阴虚内热的常用方剂，雒军强[11]在清骨散研究生侧重于手术率及复发率和影像学表现，发现使用清骨散的联合中药组的整体治疗时间和手术率(2.33%)均低于抗结核五联组(手术率 13.95%)，并且在影像学上有更好的表现。而郑庆丰[12]则侧重于对保守治疗患者的功能恢复的评价，发现清骨散能有效降低保守治疗患者的腰椎功能障碍评分(the Oswestry Disability Index, ODI)评分，其中对照组治疗 6 周后的 ODI 评分为  $12.62 \pm 1.32$  分，而观察组的 ODI 评分为  $10.35 \pm 1.12$  分。王锋[13]等，根据脊柱结核阴虚内热的特点，通过自拟骨痹汤治疗局部化疗的老年胸腰椎结核患者，在免疫功能指标及炎症指标上显著优于单纯局部化疗的患者，观察组 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+ 水平显著高于对照组，CD8+ 水平显著低于对照组。

#### 3.3. 从补益脾肾角度治疗肝肾亏虚型脊柱结核

在脊柱结核发病人群中，儿童患者占有一定的比例[1]。从中医角度来看，小儿乃稚阴稚阳之体，其脏腑功能尚未成熟，气血及肝肾之气尚未充盈；加之后天失于濡养，则精不生髓，骨失所养；肝血亏虚，则血不荣筋，致髓弱骨嫩。在补益先天之本的同时，益气健脾。骨痹汤是现代医家对前人经验总结出的治疗骨结核的专方。张吉亮[14]运用骨痹汤辅助治疗胸腰椎单节段脊柱结核手术患者，观察 6 个月后，使用骨痹汤的观察组的 ESR、CRP、Cobb 角、ODI 评分、VAS 评分均低于对照组。同时可调节免疫及炎症因子，减轻炎症对于骨骼的破坏。丘继觉[15]在用骨痹汤治疗四肢骨结核的患者，观察 2 周、4 周后 IL-2、IL-10 含量均显著高于对照组，IL-6、TNF- $\alpha$  含量均显著低于对照组。

#### 3.4. 从益气补血的角度治疗脊柱结核手术病人

结核病是一种慢性消耗性疾病，结核病长期患者在临床上常常有营养不良、恶病质表现，同时加上术后患者气血津液大伤，气血无源则无以滋养皮肉、筋骨，针对这种病人，中医治疗上以益气补血为重，

达到促进伤口恢复、延缓椎旁肌退变、改善患者营养状态等作用。贺元等[16]利用人参养荣汤治疗脊柱结核内固定术后患者,发现运用中药观察组的脊髓神经功能(E级)和脊柱稳定性的恢复效果要优于单纯术后对症处理。

## 4. 中医药及主要化学活性成分抗结核的基础研究

### 4.1. 冬凌草

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是一种细胞应激反应,通常发生在内质网功能异常或突然变化的情况下。它是由于内质网内的蛋白质合成和折叠失衡而引起的一系列复杂的生物学反应,包括信号转导、转录后调控、转录和翻译抑制等。内质网应激可以导致细胞中大量的未折叠蛋白积累和聚集,从而引发一系列的信号反应。这些信号反应可能通过多种途径影响细胞的生物学功能和代谢过程[17][18]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体介导的信号通路是一种炎症信号通路。NLRP3炎症小体信号通路主要由NLRP3、凋亡相关点样蛋白和半胱天冬酶-1(caspase-1)等多个分子组成,这些分子在激活后可以形成炎症小体结构,并促进促炎性因子白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)的合成和分泌,从而引发炎症反应和免疫反应。硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP),是一种细胞内的重要调节分子,在内质网应激和炎症反应中扮演着重要的角色。在正常条件下, TXNIP与还原型硫氧还蛋白(reduced thioredoxin, TRX)结合形成一个复合物,这个复合物会抑制NLRP3炎症小体的聚集和激活,从而抑制炎症反应的发生。当ERS发生时, TXNIP与TRX的结合会发生改变, TXNIP与NLRP3的结合能力增强,促进NLRP3炎症小体的聚集和激活[19][20]。

近年研究表明, MTB感染后可诱发ERS发生,这一过程中MTB感染巨噬细胞能激活NLRP3信号通路介导的炎症反应,导致炎症损伤[21][22]。冬凌草甲素是一种广泛应用于中药的天然二萜类化合物,李银虹等[23]通过对MTB感染的Raw264.7加入凌冬草甲素干预后研究发现,冬凌草甲素可以抑制TXNIP、NLRP3蛋白的表达,并且能够通过抑制内质网标志蛋白Bip和CHOP,以及内质网跨膜蛋白pIRE1 $\alpha$ 、JRE1 $\alpha$ 、peIF2 $\alpha$ 的表达从而抑制ERS的发生,即通过抑制ERS进而影响TXNIP/NLRP3信号通路抑制MTB感染巨噬细胞的NLRP3炎症小体活化,达到抗炎症损伤的作用。

### 4.2. 黄芩

自噬是一种细胞内噬菌过程,可以消除细胞内的病原菌和有害分子,宿主可以通过自噬消除异常细胞器、蛋白质聚集物和细胞内的有害物质等途径,清除病原体感染引起的炎症介质。自噬可作为抗菌防御机制,清除细胞内的病原体并促进抗菌分子的产生,增强细胞的抗菌能力。此外,自噬还可以降低MTB引起的炎症反应程度,促进巨噬细胞的MHC-II抗原递呈和激活T细胞,引发细胞免疫反应,促进机体的抗菌防御[24]。

在结核分枝杆菌感染的过程中,自噬通路起着重要的作用。其中磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路与自噬密切相关,这一信号通路的激活通常是通过细胞膜上的受体激活PI3K酶来实现的。PI3K酶能将细胞膜上的磷脂酰肌醇二磷酸转化为磷脂酰肌醇三磷酸(phosphatidyl inositol triphosphate, PIP3)。PIP3进一步激活Akt,激活Akt会抑制TSC1/TSC2复合物,这个复合物是调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)的一个负调节子。抑制TSC1/TSC2复合物会使mTORC1失活,从而促进自噬的发生。当细胞处于高营养状态下,PI3K/Akt/mTOR信号通路会被激活, mTOR则会抑制自噬过程,使细胞处于正常代谢状态。而当细胞受到一定的压力或处于低营

养状态时, 这个信号通路被抑制, 导致 mTOR 的抑制作用被解除, 进而促进自噬过程的发生。Zhang 等 [25] 通过从黄芩属植物中提取的黄芩苷能够影响 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制 Akt 磷酸化从而促进诱导自噬杀死细胞内的 MTB, 并对 MTB 触发的 NLRP3 炎症小体和调控核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路的激活有抑制作用, 首次证明黄芩苷通过诱导宿主巨噬细胞自噬发挥抗结核作用。

细胞焦亡是一种不同于细胞坏死和凋亡的细胞死亡方式, 它是一种由于异常的细胞内环境刺激引起的程序性细胞死亡。从分子机制上来说, 细胞焦亡的发生依赖于 Gasdermin 家族蛋白(gasdermin family proteins, GSDMs)和 caspase-1 所诱导的细胞膜裂解, 当细胞接受外界刺激后, 会通过相关信号通路激活炎症小体, 在炎症小体形成后 caspase-1 会导致 Gasdermin 家族蛋白 D (gasdermin family protein D, GSDMD) 裂解, 裂解形成 N 端(GSDMD-N)可以诱导细胞膜裂解。细胞膜裂解后, 成熟的 IL-1 $\beta$  和 IL-18 等其他损伤相关分子模式诸如高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1)、S100 蛋白、白介素-1a 等释放, 产生细胞焦亡。当 MTB 感染巨噬细胞引起 ERS 发生时, 引起 TXNIP 与 NLRP3 的结合能够促进 NLRP3 炎症小体的聚集和激活, 导致 caspase-1 激活和 GSDMD 裂解, 诱导 IL-1 $\beta$  和 HMGB1 等释放, 从而引发细胞焦亡 [22] [26] [27] [28]。蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase r like endoplasmic reticulum kinase, PERK) 是内质网应激相关激酶之一, 它通过激活真核细胞启动因子 2 $\alpha$  (eukaryotic promoter 2 $\alpha$ , eIF2 $\alpha$ ) 或其他信号转导级联来应对细胞应激, 当 ERS 发生时, Bip 蛋白与 PERK 分离, PERK 会被激活并磷酸化 eIF2 $\alpha$ , 从而促进 TXNIP 增加, 引起细胞焦亡 [29]。Fu 等 [30] 通过对 MTB 感染的巨噬细胞加入黄芩苷干预研究发现, 黄芩苷能够抑制 PERK/eIF2 $\alpha$  通路的激活, 从而降低 TXNIP 与 NLRP3 相互作用, 减少 NLRP3 炎症小体的激活, 降低 MTB 感染后巨噬细胞的 GSDMD-N 水平的表达以抑制 MTB 感染的巨噬细胞中的焦亡, 即黄芩苷具有通过抑制 PERK/TXNIP/NLRP3 信号通路来缓解 MTB 感染所引起焦亡对于细胞损害。

### 4.3. 大黄

TOLL 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 介导的炎症信号通路与多种细胞内信号通路相互作用, 包括糖原合成酶激酶 (glycogen synthetase kinase, GSK)、PI3K/Akt 通路 [31] [32]。这些通路在调节细胞生长、存活和代谢等细胞过程中发挥重要作用。TLR4 的激活可导致 GSK 通路关键酶糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (glycogen synthetase kinase 3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ) 的激活, 进而调节下游多个信号分子的活性 [33]。此外, TLR4 的激活已被证明可激活 PI3K, 从而导致脂质第二信使 PIP3 的产生, 继而 PIP3 激活 Akt [34] [35]。PI3K/Akt 通路可调控 NF- $\kappa$ B 和 GSK-3 $\beta$  等一系列靶蛋白调控炎症反应。胡雪琴等 [36] 将含药血清浓度为 60% 大黄加入处理过后的体外 MTB 感染的软骨细胞后发现, TLR4、PI3K、Akt、NF- $\kappa$ B、GSK 明显低于经 MTB 感染后的软骨细胞模型组, 大黄可能通过影响 TLR4/PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B、TLR4/PI3K/Akt/GSK 信号通路进而抑制 MTB 感染的软骨细胞炎症反应, 从而减轻 MTB 对应软骨细胞炎症损害。

### 4.4. 甘草

Notch1 信号通路是一种细胞间信号传递机制, 参与了多种细胞命运决定的调控。Notch1 信号通路的激活是由 Notch1 膜受体与其配体的结合引起的, 这种结合会导致 Notch1 膜受体的切割, 产生一个可活化的 Notch1 内部片段 (notch1 internal fragment, NICD)。NICD 会进入细胞核并结合到转录因子 RBP-J 上, 从而调节多种靶基因的转录, 包括 Hes 和 Hrt 等基因 [37] [38]。这些基因的表达被 Notch1 信号通路调节, 进而影响细胞的增殖、分化和凋亡等生理过程。NF- $\kappa$ B 激活依赖于核因子  $\kappa$ B 的抑制蛋白 (inhibitor of  $\kappa$ B, I $\kappa$ B) 磷酸化, I $\kappa$ B 激酶 (I $\kappa$ B kinase, IKK) 复合物是一个由 I $\kappa$ B 激酶  $\alpha$  (I $\kappa$ B kinase alpha, IKK $\alpha$ ) 和 I $\kappa$ B 激酶  $\beta$  (I $\kappa$ B kinase beta, IKK $\beta$ ) 以及一个调节亚基 NEMO 组成的酶复合物, 它可以激活 I $\kappa$ B 磷

酸化, 当 I $\kappa$ B 被磷酸化降解后, 被 I $\kappa$ B 阻绝于细胞质中的复合物 p50/p65 会释放, 使得复合物 p50/p65 进入细胞核并激活靶基因进而调控, 释放出来的 IKK 蛋白进入细胞核后调节许多基因的转录活性, 包括炎症因子、免疫反应因子、凋亡相关因子等[39] [40]。NF- $\kappa$ B 是 Notch1 信号通路调控巨噬细胞炎症反应的主要途径, Notch1 通过与 IKK $\alpha$  结合, 上调 I $\kappa$ B 的表达水平, 从而促进 NF- $\kappa$ B 活性[41]。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是一种重要的信号传导通路, 它调节了许多细胞生理和病理过程, 包括细胞增殖、分化、凋亡、炎症、应激反应等。MAPK 通路在细胞各种生物学反应中具有广泛的作用和重要的意义, 它同时在多种信号通路, 诸如 PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B 信号通路等, 扮演一个交通枢纽的角色[42] [43] [44]。MAPK 通路主要包括三个级别的激酶级联反应, 分别是 MAPK 激酶激酶、MAPK 激酶和 MAPK, 这三种激酶能依次激活, 其中 MAPK 是最终的效应蛋白激酶。在经典的 MAPK 通路中, 常见的 MAPK 包括细胞外信号调节激酶、c-Jun 氨基末端激酶和 p38 MAPK。这些 MAPK 具有不同的下游靶基因和生物学效应, 分别参与不同的信号调节网络。Sun 等[41]通过研究发现异甘草黄酮(isoliquiritigenin, ISL)作为从甘草中提取的黄酮类化合物, 能够通过 Notch1/NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路减轻 MTB 诱导的炎症反应, 减轻炎症对组织的损伤。研究首先发现 ISL 能够抑制 ERS 和炎症反应的关键蛋白 NLRP3、NF- $\kappa$ B、GSDMD 的活性, ISL 能够抑制 NF- $\kappa$ B 的特征蛋白 P65 的表达来抑制 NF- $\kappa$ B 介导的炎症信号通路, 同时可以抑制 PI3K/Akt 信号通路中 Akt 蛋白的磷酸化和 MAPK 信号通路活性以调控炎症反应。而 Notch1 信号通路同时和 NF- $\kappa$ B、PI3K/Akt 信号通路密切相关, 因此 Sun 等又做了进一步的研究探讨 ISL 的抗炎作用是否与下调 Notch 信号通路的激活有关, 通过对 ISL 治疗后不同时间点 NICD1 和 Hes1 基因的表达水平发现, ISL 能够通过抑制 Notch1 信号通路, 达到抑制 Akt 和 NF- $\kappa$ B p65 亚基的磷酸化, 改善 MTB 感染引发炎症反应对宿主细胞的损害。

#### 4.5. 穿心莲

穿心莲内酯是中药穿心莲的主要生物活性成分, 目前研究已经证实了穿心莲内酯在抗炎、抗肿瘤、抗病毒的领域具有重要作用[45] [46]。在结核领域中 He 等[47]发现在 MTB 感染后的巨噬细胞和人肺泡上皮细胞中, 穿心莲内酯可抑制 Notch1/Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路, 抑制 Akt 诱导的细胞自噬, 同时抑制 NF- $\kappa$ B 通路来调节信号下游 NLRP3 炎性小体激活和随后 IL-1 $\beta$  的产生。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf-2)是参与机体氧化应激的中药转录因子, 其介导的 Nrf-2/血红素加氧酶 1 (heme Oxygenase-1, HO-1)信号通路通过调节细胞焦亡、炎症反应、细胞氧化应激在多种疾病中扮演重要角色[48]。microRNAs (miRNAs)是 18~25 个核苷酸组成的非编码转录本, 与多种疾病的进展密切相关, 其中 miR-155-5p 作为一种促炎 miRNAs, 参与多种感染性疾病, 能够调控 Nrf2、抑制细胞因子信号转导 1、自噬相关基因 12 等, 从而改善炎症反应[49] [50]。MTB 感染后的巨噬细胞 GSDMD-N 的表达水平会升高, 引起细胞膜裂解, 释放炎症因子, 引起细胞焦亡, Fu 等[51]发现穿心莲内酯能够抑制 MTB 感染巨噬细胞的 GSDMD-N 和 IL-1 $\beta$  表达, 从而提高巨噬细胞的生存能力。进一步研究发现, miR-155-5p 的过表达会抑制 Nrf2/HO-1 信号通路从而促进 MTB 诱导的 IL-1 $\beta$ , 而穿心莲内酯可以抑制 miR-155-5p 来激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 从而减轻 MTB 引发的细胞焦亡, 而在基因敲除 Nrf2 后, 加入穿心莲内酯并不会减轻 MTB 引发的细胞焦亡。同时在这一过程中还发现了穿心莲内酯可以通过激活 Nrf2 来减少 TXNIP 与下游 NLRP3 结合, 来抑制 MTB 所引起的炎症反应。即穿心莲内酯能够抑制 miR-155-5p/Nrf2/TXNIP/NLRP3 信号通路来减轻 MTB 感染所引发的细胞焦亡。

### 5. 讨论与展望

近年来, 宿主导向疗法(host-directed therapies, HDT)成为新型结核病防治手段。HDT 的策略是基于平

衡宿主免疫系统的概念,干扰病原体复制或持续所需的宿主细胞因子,增强对病原体的保护性免疫反应,减少过度炎症并在病理部位平衡免疫反应[52] [53]。传统中医药因其独有的理论体系,在治疗结核病上独树一帜,对于中药单体及其主要化学活性成分的研究,在 HDT 治疗策略起到一定补充、促进作用(见表 1)。因此随着结核病的相关研究和诊疗技术的推陈出新,我们要继续开展对中药在结核领域的基础研究,并在此基础上根据现有的社会结构,理性分析结核病患者群体的诊疗和防控实际,争取未来的结合治疗上能够实现治疗支出经济化、治疗进程效率化、学习曲线短程化,以期在结核病治疗领域取得更大的突破。

**Table 1.** Study on the anti-tuberculosis mechanism of Chinese medicine monomers and their main chemical active components

**表 1.** 中药单体及其主要化学活性成分抗结核机制研究

中药	主要化学活性成分	研究方向	主要通路
冬凌草	冬凌草甲素	炎症反应	ERS/TXNIP/NLRP3 信号通路[23]
黄芩	黄芩苷	细胞自噬	PI3K/Akt/mTOR 信号通路[25]
	黄芩苷	细胞焦亡	PERK/TXNIP/NLRP3 信号通路[30]
大黄		炎症反应	TLR4/PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路[36] TLR4/PI3K/Akt/GSK 信号通路[36]
	异甘草黄酮	炎症反应	Notch1/PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路[41]
穿心莲	穿心莲内酯	细胞自噬	Notch1/PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路[47]
	穿心莲内酯	细胞焦亡	miR-155-5p/Nrf2/TXNIP/NLRP3 信号通路[51]

## 基金项目

湖北省卫健委科研项目(WJ2017Z022); 湖北省卫健委中医药科研项目(ZY2019F025); 湖北省武汉卫生健康委员会重大项目(WX21M02)。

## 参考文献

- [1] World Health Organization (2022) Global Tuberculosis Report 2022. World Health Organization, Geneva.
- [2] 王胜芬, 周杨, 欧喜超, 等. 我国结核病耐药状况: 2018 年全国结核病耐药监测数据分析[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(11): 1141-1147.
- [3] 何媚燕, 张尊敬, 刘忠达. 中西医结合治疗肺结核的临床疗效研究[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(10): 1037-1042.
- [4] 梁晨, 于佳佳, 唐神结. 世界卫生组织《全球结核病报告 2022》解读[J]. 诊断学理论与实践, 2023, 22(1): 21-30.
- [5] Singh, S., Meena, A. and Luqman, S. (2021) Baicalin Mediated Regulation of Key Signaling Pathways in Cancer. *Pharmacological Research*, **164**, Article ID: 105387. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105387>
- [6] Burgos, R.A., Alarcón, P., Quiroga, J., et al. (2020) Andrographolide, an Anti-Inflammatory Multitarget Drug: All Roads Lead to Cellular Metabolism. *Molecules*, **26**, Article No. 5. <https://doi.org/10.3390/molecules26010005>
- [7] 李涛, 江蓉星, 王敏, 等. 基于中医理论探讨骨关节结核病因病机[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(16): 73-75.
- [8] 嵇辉, 杨增敏, 芮敏劼, 等. 基于“清”“消”“补”探析骨痹汤治疗骨结核的组方特点[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(3): 399-402.
- [9] 许斌, 王子华. 加味阳和汤治疗脊柱结核临床研究[J]. 河南中医, 2019(8): 1209-1212.
- [10] 戴赢杰, 魏建, 石仕元. 阳和汤联合抗结核药治疗阳虚寒凝型脊柱结核短期疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2022, 32(5): 421-423.

- [11] 雒军强, 卫建民, 杨俊松, 等. 五联抗结核联合中医辨证论治保守治疗无后凸畸形脊柱结核的效果研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(3): 319-322.
- [12] 郑庆丰, 吴志君. 清骨散加减治疗腰椎结核的临床效果分析[J]. 中外医学研究, 2020, 18(29): 42-44.
- [13] 王锋, 吴海波, 禹志军, 等. 经皮穿刺置管局部化疗联合抗骨痨方治疗老年胸腰椎结核的疗效及对免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(10): 2417-2421.
- [14] 张吉亮, 曹亚飞, 张瑞华. 中药骨痨汤辅助后路病椎间手术对胸腰椎单节段脊柱结核的临床疗效探究[J]. 中国地方病防治杂志, 2019(3): 353-354.
- [15] 丘继觉, 彭亚勇, 汤毅, 等. 骨痨汤联合抗结核治疗对四肢骨结核患者的临床疗效及其炎症因子水平的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(5): 923-927.
- [16] 贺元, 朱斌, 阿海, 等. 人参养荣汤配合内固定手术治疗脊柱结核 30 例[J]. 西部中医药, 2019, 32(12): 90-92.
- [17] Zhang, J., Guo, J., Yang, N., et al. (2022) Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Cell Death in Liver Injury. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 1051. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05444-x>
- [18] Du, Z., Hu, J., Lin, L., et al. (2022) Melatonin Alleviates PM(2.5)-Induced Glucose Metabolism Disorder and Lipidome Alteration by Regulating Endoplasmic Reticulum Stress. *Journal of Pineal Research*, **73**, e12823. <https://doi.org/10.1111/jpi.12823>
- [19] Ismael, S., Wajidunnisa, Sakata, K., et al. (2021) ER Stress Associated TXNIP-NLRP3 Inflammasome Activation in Hippocampus of Human Alzheimer's Disease. *Neurochemistry International*, **148**, Article ID: 105104. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105104>
- [20] Fu, J. and Wu, H. (2023) Structural Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Assembly and Activation. *Annual Review of Immunology*, **41**, 301-316. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-081022-021207>
- [21] Rastogi, S. and Briken, V. (2022) Interaction of Mycobacteria with Host Cell Inflammasomes. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 791136. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.791136>
- [22] Beckwith, K.S., Beckwith, M.S., Ullmann, S., et al. (2020) Plasma Membrane Damage Causes NLRP3 Activation and Pyroptosis during *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Nature Communications*, **11**, Article No. 2270. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16143-6>
- [23] 李银虹, 刘芳琳, 鹿振辉, 等. 冬凌草甲素抗结核病理损伤的作用机制研究[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(8): 849-854.
- [24] Shariq, M., Quadir, N., Alam, A., et al. (2023) The Exploitation of Host Autophagy and Ubiquitin Machinery by *Mycobacterium tuberculosis* in Shaping Immune Responses and Host Defense during Infection. *Autophagy*, **19**, 3-23. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.2021495>
- [25] Zhang, Q., Sun, J., Wang, Y., et al. (2017) Antimycobacterial and Anti-Inflammatory Mechanisms of Baicalin via Induced Autophagy in Macrophages Infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Microbiology*, **8**, Article No. 2142. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02142>
- [26] Yu, P., Zhang, X., Liu, N., et al. (2021) Pyroptosis: Mechanisms and Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 128. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00507-5>
- [27] Qu, Z., Zhou, J., Zhou, Y., et al. (2020) Mycobacterial EST12 Activates a RACK1-NLRP3-Gasdermin D Pyroptosis-IL-1 $\beta$  Immune Pathway. *Science Advances*, **6**, eaba4733. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aba4733>
- [28] Wang, Y., Zhang, H., Chen, Q., et al. (2020) TNF- $\alpha$ /HMGB1 Inflammation Signalling Pathway Regulates Pyroptosis during Liver Failure and Acute Kidney Injury. *Cell Proliferation*, **53**, e12829. <https://doi.org/10.1111/cpr.12829>
- [29] Jia, Y., Cui, R., Wang, C., et al. (2020) Metformin Protects against Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury and Cell Pyroptosis via TXNIP-NLRP3-GSDMD Pathway. *Redox Biology*, **32**, Article ID: 101534. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101534>
- [30] Fu, Y., Shen, J., Li, Y., et al. (2021) Inhibition of the PERK/TXNIP/NLRP3 Axis by Baicalin Reduces NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis in Macrophages Infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Mediators of Inflammation*, **2021**, Article ID: 1805147. <https://doi.org/10.1155/2021/1805147>
- [31] Zhang, Q., Wang, L., Wang, S., et al. (2022) Signaling Pathways and Targeted Therapy for Myocardial Infarction. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00925-z>
- [32] Wang, L., Ouyang, S., Li, B., et al. (2021) GSK-3 $\beta$  Manipulates Ferroptosis Sensitivity by Dominating Iron Homeostasis. *Cell Death Discovery*, **7**, Article No. 334. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00726-3>
- [33] Bao, Z.K., Mi, Y.H., Xiong, X.Y., et al. (2022) Sulforaphane Ameliorates the Intestinal Injury in Necrotizing Enterocolitis by Regulating the PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  Signaling Pathway. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2022**, Article ID: 6529842. <https://doi.org/10.1155/2022/6529842>



- [34] Li, D., Guo, Y.Y., Cen, X.F., *et al.* (2022) Lupeol Protects against Cardiac Hypertrophy via TLR4-PI3K-Akt-NF- $\kappa$ B Pathways. *Acta Pharmacologica Sinica*, **43**, 1989-2002. <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00820-3>
- [35] Ye, Z., Li, Y., She, Y., *et al.* (2022) Renshen Baidu Powder Protects Ulcerative Colitis via Inhibiting the PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 880589. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.880589>
- [36] 胡雪琴, 肖志宏, 陈刘俊, 等. 大黄对结核杆菌感染后软骨细胞功能的调节作用[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(14): 2124-2128.
- [37] Benamar, M., Chen, Q., Chou, J., *et al.* (2023) The Notch1/CD22 Signaling Axis Disrupts Treg Function in SARS-CoV-2-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Journal of Clinical Investigation*, **133**, e163235.
- [38] Ma, Y., Li, P., Ju, C., *et al.* (2022) Photobiomodulation Attenuates Neurotoxic Polarization of Macrophages by Inhibiting the Notch1-HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B Signalling Pathway in Mice with Spinal Cord Injury. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 816952. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.816952>
- [39] Poladian, N., Orujyan, D., Narinyan, W., *et al.* (2023) Role of NF- $\kappa$ B during *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 1772. <https://doi.org/10.3390/ijms24021772>
- [40] Xia, A., Li, X., Quan, J., *et al.* (2021) *Mycobacterium tuberculosis* Rv0927c Inhibits NF- $\kappa$ B Pathway by Downregulating the Phosphorylation Level of I $\kappa$ B $\alpha$  and Enhances Mycobacterial Survival. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 721370. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.721370>
- [41] Sun, J., Zhang, Q., Yang, G., *et al.* (2022) The Licorice Flavonoid Isoliquiritigenin Attenuates *Mycobacterium tuberculosis*-Induced Inflammation through Notch1/NF- $\kappa$ B and MAPK Signaling Pathways. *Journal of Ethnopharmacology*, **294**, Article ID: 115368. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115368>
- [42] Tang, K., Zhong, B., Luo, Q., *et al.* (2022) Phillyrin Attenuates Norepinephrine-Induced Cardiac Hypertrophy and Inflammatory Response by Suppressing p38/ERK1/2 MAPK and AKT/NF- $\kappa$ B Pathways. *European Journal of Pharmacology*, **927**, Article ID: 175022. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175022>
- [43] Shi, Y., Chen, J., Li, S., *et al.* (2022) Tangeretin Suppresses Osteoarthritis Progression via the Nrf2/NF- $\kappa$ B and MAPK/NF- $\kappa$ B Signaling Pathways. *Phytomedicine*, **98**, Article ID: 153928. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.153928>
- [44] Tóthová, Z., Šemeláková, M., Solárová, Z., *et al.* (2021) The Role of PI3K/AKT and MAPK Signaling Pathways in Erythropoietin Signalization. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 7682. <https://doi.org/10.3390/ijms22147682>
- [45] 刘天福, 杜梟年, 张义福, 等. 穿心莲内酯衍生物的合成及活性研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(12): 2142-2161.
- [46] Li, F., Lee, E.M., Sun, X., *et al.* (2020) Design, Synthesis and Discovery of Andrographolide Derivatives against Zika Virus Infection. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **187**, Article ID: 111925. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111925>
- [47] He, W., Sun, J., Zhang, Q., *et al.* (2020) Andrographolide Exerts Anti-Inflammatory Effects in *Mycobacterium tuberculosis*-Infected Macrophages by Regulating the Notch1/Akt/NF- $\kappa$ B Axis. *Journal of Leukocyte Biology*, **108**, 1747-1764. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MA1119-584RRR>
- [48] Jin, T. and Chen, C. (2022) Umbelliferone Delays the Progression of Diabetic Nephropathy by Inhibiting Ferroptosis through Activation of the Nrf-2/HO-1 Pathway. *Food and Chemical Toxicology*, **163**, Article ID: 112892. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.112892>
- [49] Wu, M., Duan, Q., Liu, X., *et al.* (2020) MiR-155-5p Promotes Oral Cancer Progression by Targeting Chromatin Remodeling Gene ARID2. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **122**, Article ID: 109696. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109696>
- [50] Xu, L., Ji, H., Jiang, Y., *et al.* (2020) Exosomes Derived from CircAkap7-Modified Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Protect against Cerebral Ischemic Injury. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article ID: 569977. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.569977>
- [51] Fu, Y., Shen, J., Liu, F., *et al.* (2022) Andrographolide Suppresses Pyroptosis in *Mycobacterium tuberculosis*-Infected Macrophages via the microRNA-155/Nrf2 Axis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 1885066. <https://doi.org/10.1155/2022/1885066>
- [52] Wallis, R.S., O'Garra, A., Sher, A., *et al.* (2023) Host-Directed Immunotherapy of Viral and Bacterial Infections: Past, Present and Future. *Nature Reviews Immunology*, **23**, 121-133. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00734-z>
- [53] Chandra, P., Grigsby, S.J. and Philips, J.A. (2022) Immune Evasion and Provocation by *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Reviews Microbiology*, **20**, 750-766. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00763-4>