

细胞焦亡——中医药干预桥本甲状腺炎 炎性免疫微环境的新靶点

魏军平 韦茂英

〔作者简介〕 魏军平,中国中医科学院广安门医院主任医师、教授、博士生导师,兼任中国中西医结合学会内分泌专业委员会主任委员。从事糖尿病、甲状腺等内分泌代谢疾病临床及基础研究。主持完成世界卫生组织、国家自然科学基金资助项目等课题 36 项。获中国中西医结合学会科学技术奖一等奖 2 项、二等奖 2 项、三等奖 3 项,中华中医药学会科学技术奖二等奖 2 项、三等奖 1 项,北京市科技进步二等奖、三等奖各 1 项,首都职工优秀技术创新成果奖 1 项,中国中医药研究促进会一等奖 1 项。主编、参编书籍 30 余部,发表科研学术论文 148 篇。

摘要 桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT) 是临床常见的自身免疫性甲状腺疾病之一,也是世界上碘充足地区甲状腺功能减退最常见的原因。然而,目前临床尚缺乏有效的治疗方法,尤其是大部分抗体升高而甲状腺功能正常或伴随轻度亚临床甲状腺功能减退的人群。中医药具有缓解 HT 患者临床症状、调节免疫、改善甲状腺功能的作用,但其具体的作用机制仍不明确。最新研究表明甲状腺滤泡上皮细胞焦亡是 HT 发病的重要环节。本文对细胞焦亡一般概况,细胞焦亡与 HT 关系及中医药干预 HT 炎性免疫微环境的研究现状进行简要分析,提出细胞焦亡可能为中医药干预 HT 炎性免疫微环境的新靶点,为中医药防治 HT 的机制研究提供新思路。

关键词 桥本甲状腺炎 细胞焦亡 中医药 机制研究

中图分类号 R581.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.11.003

自身免疫性甲状腺炎 (autoimmune thyroiditis, AIT) 主要包括桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT)、萎缩性甲状腺炎、无痛性甲状腺炎及产后甲状腺炎,其中 HT 是 AIT 的主要亚型。近年来随着人们生活节奏的加快及生态环境的改变,HT 的发生率逐渐升高。既往报道称,HT 的发生率高达 2%,且女性发生率是男性的 5~10 倍^[1]。甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 效价明显升高是 HT 的特征之一,尤其在出现甲状腺功能减退 (hypothyroidism, 以下简称甲减) 以前,抗体阳性是诊断 HT 的唯一依据。国内最大规模的甲状腺流行病学调查研究显示,我国成人 TPOAb、TgAb 阳性患病率仅次于甲状腺结节、亚临床甲状腺功能减退症 (sub-clinical hypothyroidism, SCH), 高达 10.19%、9.70%^[2]。由于大多数 HT 患者早期缺乏典型的临床表现,直至

发展为永久性甲减,甚至增加甲状腺结节、甲状腺癌的风险^[3]。此外,有研究证实,HT 与其他自身免疫性疾病密切相关,白癜风是一种以黑色素细胞破坏为特征的慢性自身免疫性色素沉着障碍性疾病,其与 HT 共发生率高达 34%^[4]。一项回顾性队列研究提示,与普通人群比较,HT 患者发生冠心病的风险增加,调整后的危险比为 1.44 (95% CI: 1.05~1.99),此种现象在女性患者中尤其明显^[5]。

目前临床上治疗 HT 的常规策略是根据患者甲状腺功能情况采取甲状腺激素替代治疗、硒制剂、免疫调节疗法等,对于大多数抗体升高而甲状腺功能正常或伴随轻度 SCH 人群仍停留于被动观察阶段。近年来诸多研究表明,中医药在缓解 HT 患者临床症状、调节免疫、改善甲状腺功能等方面疗效良好,但其具体的作用机制尚不明确^[6,7]。甲状腺滤泡上皮细胞 (thyroid follicular cells, TFC) 是甲状腺局部免疫微环境的重要组成部分。近年来研究发现,与单纯的甲状腺结节患者比较,HT 患者的甲状腺组织中细胞焦亡关键蛋白消皮素 D 完整片段 (GSDMD-FL) 和消皮素 D-N 末端片段 (GSDMD-N) 表达明显升高,提示 HT 病理状态下存在异常的细胞焦亡现象,TFC 焦

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(82074412);首都卫生发展科研专项-自主创新基金资助项目(首发 2020-2-4154);中央级公益性科研院所基本科研业务专项资金资助项目(ZZ11-030)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院内分泌科

通讯作者:魏军平,电子信箱:weijunping@126.com

亡可能是 HT 发病的重要环节^[8]。细胞焦亡作为一种伴有炎性反应的新型细胞程序性死亡,与细胞质膜完整,不释放胞内容物和炎性细胞因子的细胞凋亡存在很大不同,细胞焦亡为中医药干预 HT 炎症免疫微环境的研究提供了新靶点。

一、新型细胞程序性死亡之细胞焦亡

细胞焦亡是一种依赖于半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)的新型细胞程序性死亡形式,最初认识是其在天然免疫抗感染中的作用。细胞焦亡的典型特征是细胞肿胀,细胞膜上形成孔洞,并释放促炎性细胞因子白细胞介素(IL)-1 β 和IL-18,进而激活强烈的炎性反应。早在1992年,Zychlinsky等^[9]在福氏志贺菌感染巨噬细胞时观察到了依赖于caspase-1的细胞死亡现象,并将其误认为是细胞凋亡。其后在2000年,Brennan等^[10]研究发现,鼠伤寒沙门菌感染时,巨噬细胞同样发生了依赖于caspase-1,但有别于传统细胞凋亡形式的程序性细胞死亡。在这一过程中caspase-3未被激活,聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)仍保持在其活跃的、未被切割的状态,而被感染的巨噬细胞迅速丧失细胞质膜的完整性。2001年,Cookson和Brennan提议以“pyroptosis”一词来定义这种促炎性程序性细胞死亡,该术语源于希腊语中与“火”或“热”有关的词根“pyro”和与“下落、下坠”有关的词根“ptosis”组合而成^[11]。

gasdermins家族是近年来发现的一个成孔蛋白家族,由gasdermin A(GSDMA)、gasdermin B(GSDMB)、gasdermin C(GSDMC)、gasdermin D(GSDMD)、gasdermin E(GSDME)和DFNB59组成,它们均具有成孔活性的N端结构域。2015年,北京生命科学研究所/清华大学生物医学交叉研究院邵峰教授团队揭示了细胞焦亡的关键执行蛋白GSDMD是caspase-1和caspase-11/4/5的共同底物,并可被炎性caspase特异性切割,导致裂解性细胞死亡^[12]。随着细胞焦亡研究的深入,2017年,Shi等^[13]提出将细胞焦亡重新定义为依赖于gasdermin蛋白家族介导的程序性坏死样细胞死亡。

二、细胞焦亡是 HT 发病的新机制

HT的发病一般认为是在遗传易感性的基础上,多种环境因素(如细菌或病毒感染、碘摄入量等)的综合作用,引起甲状腺自身或免疫系统的异常改变导致免疫耐受丧失,从而引发甲状腺组织的自身免疫攻击。淋巴细胞浸润,尤其是T淋巴细胞浸润和滤泡破坏是HT重要的组织学特征,严重者可导致甲状腺逐

渐萎缩和纤维化,并伴有甲状腺功能减退^[14]。以往的研究多集中在适应性免疫反应环节,通过对T淋巴细胞(Th1、Th2、Th17、Treg等)、B淋巴细胞及其相关免疫因子的研究来探讨HT的发病机制^[15]。但近年来有研究报道,除了免疫细胞异常外,TFC焦亡也是一个重要的致病因素。

HT患者甲状腺组织中核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白1(NLRP1)、黑色素瘤缺乏因子2(AIM2)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体C4(NLRP4)、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、caspase-1表达显著增加,主要定位于邻近淋巴浸润区域的TFC。炎性小体可通过介导细胞焦亡和促进炎性细胞因子IL-1 β 和IL-18的释放,参与HT炎症免疫微环境的形成和甲状腺滤泡破坏^[16]。碘作为重要的环境因素,在高碘诱导的人永生化甲状腺滤泡上皮细胞系Nthy-ori3-1中发现,50mmol/L碘化钠干预24h后其焦亡水平最为显著,这可能与调控ROS-NF- κ B-NLRP3信号通路有关^[8]。

IL-1 β 是免疫和炎性反应的主要介质,在HT患者的TFC胞质中表达上调,对致病性Th17淋巴细胞产生至关重要^[17]。IL-18最初被描述为干扰素- γ (IFN- γ)诱导因子,参与Th1、Th2细胞的活化,调节Th17细胞分化和Treg细胞功能,并诱导黏附分子、趋化因子、Fas配体等炎性介质^[18]。研究证实,在IFN- γ 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的协同作用下,甲状腺细胞也可合成趋化因子CXCL10,进而吸引更多的淋巴细胞浸润甲状腺,最终形成一个放大反馈环。因此,甲状腺细胞和淋巴细胞之间可能存在一个恶性循环,使HT的自身免疫过程永久化^[19]。

三、中医药干预 HT 炎症免疫微环境的研究现状

现代免疫学认为,机体免疫系统主要有免疫防御、免疫监视和免疫自稳三大功能。适度的免疫应答是免疫功能正常的前提,生理条件下免疫系统通过介导免疫应答来维持机体内环境的稳态,形成稳定的免疫微环境。HT患者甲状腺微环境中除TFC外,尚存在多种免疫细胞和免疫分子,如T淋巴细胞、B淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞及各种细胞因子等,共同参与形成炎症免疫微环境。目前中医药干预HT炎症免疫微环境的机制研究较多,但主要围绕于调节Th1、Th2、Th17、Treg等免疫细胞上,对中医药调控TFC焦亡机制缺乏探索。《成方便读》云:“脾胃一虚……卫气不固,则外邪易感”。《金匱要略·脏腑经

络先后病脉证治第一》曰:“四季脾旺不受邪”,作为营卫气血生化之源的脾胃在中医免疫学中占据重要地位。以补气健脾法为代表的补中益气颗粒可明显抑制 AIT 大鼠甲状腺炎性反应,其机制与下调维甲酸相关孤儿受体 γ T (ROR γ T)、IL-17 基因表达,上调叉头翼状螺旋转录因子 (Foxp3)、转化生长因子 β (TGF- β) 基因表达,改善 Treg/Th17 细胞失衡有关^[20]。

miR-155 是人和小鼠免疫细胞的重要调节因子,在控制先天免疫和获得性免疫过程中发挥着多重作用。补中益气汤改善 AIT 小鼠免疫失常机制还与抑制 miR-155/SOCS1/STAT3 信号轴,调控 Th17 细胞,减少炎症细胞因子释放有关^[21]。其他中药复方、中成药、中药单体诸如软坚消癭颗粒、夏枯草胶囊、甲炎康泰颗粒、白芍总苷、淫羊藿苷等均提示具有调控 T 淋巴细胞功能亚群,改善 HT 炎症免疫微环境的作用^[22]。目前看来,多种免疫细胞以及 TFC 等基质细胞的相互作用推动了 HT 的发生、发展,各种致病因素介导 TFC 损伤可能是 HT 始动环节,继而引发机体异常免疫应答。就 TFC 损伤而言,在以往细胞凋亡、自噬外,结合国内外有关于 HT 的最新研究进展,开展中药调控 TFC 焦亡,改善 HT 炎症免疫微环境的研究对中药新药研发和 HT 的防治均具有重要意义^[23,24]。

四、细胞焦亡是中医药调节 HT 炎症免疫微环境的新靶点

1. HT 的中医病因病机:HT 属中医学“癭病”范畴,一般认为其发病与情志内伤、饮食及水土失宜、体质因素等相关,病位在甲状腺,涉及肝脏、脾脏、肾脏,早期主要在肝脏、脾脏,后期累及于肾脏。《素问·金匱真言论》云:“东风生于春,病在肝,俞在颈项”。肝主疏泄,调畅气机,甲状腺为奇恒之腑,助肝疏泄,癭病发生受情志因素影响,与肝脏有关。“五脏相通,移皆有次,五脏有病,则各传其所胜”。长期忿郁恼怒或忧思郁虑,使气机阻滞,肝气失于条达。肝木克土,致使脾气虚弱,不能正常运化,痰湿易生,痰随气逆,凝结于癭而为病,此即《证治准绳》所言:“痰之生,由于脾气不足,不能致精于肺,而游以成焉者也”。痰既是病理产物,又是新的致病因素阻碍气血的正常运行,进而加重气滞、血瘀。甲状腺为奇恒之腑,助肾生阳,久病失治,累及于肾,后期可见肾阴阳两伤之证。再者,从经脉循行上看,“肝足厥阴之脉,上贯膈,布胁肋,循喉咙之后,上入颃颤……”。“脾足太阴之脉,入腹,属脾,络胃,上膈,夹咽,连舌本,散舌下”。“肾足少阴之脉,其直者,从肾上贯肝、膈,入

肺中,循喉咙,夹舌本”。甲状腺的现代解剖学位置处于颈部甲状软骨下方,气管两旁,足厥阴肝经、足太阴脾经、足少阴肾经均循行于此。最后,从体质上看,气虚质、阳虚质、痰湿质、气郁质是 HT 常见的体质类型,分别占 22.67%、18.33%、15.33%、12.00%^[25]。因此,笔者认为 HT 早期病机特点表现为肝郁脾虚、气滞痰凝;后期以脾肾亏虚为本,气滞、痰凝、血瘀为标,阴阳气血津液失调,故见甲状腺功能减退(本虚),甲状腺结构破坏(标实),久病入络,而致甲状腺纤维化形成,发病呈现一个动态演变过程。

2. 细胞焦亡与 HT 中医病机:细胞焦亡是一个具有双重效应的生物学过程,一方面它是机体的一种重要的天然免疫反应,可以保护多细胞生物体免受微生物感染和内源性危险,另一方面细胞焦亡的过度激活又可引发病理性炎症,是多种自身免疫性疾病的重要始动因素和内源性调节因子^[26]。目前有研究者提出细胞焦亡是中医气虚、痰浊、血瘀理论在细胞层面上的微观体现,焦亡过度导致炎症细胞因子的大量聚集,在体内形成病理产物(痰瘀),加之免疫功能失衡(机体气虚,气化功能不足,痰瘀堆积增多),炎症反应反复^[27]。可见,HT 的中医病机与现代生命科学研究的细胞焦亡理论十分相似。

3. 疏肝健脾化痰行气中药与调控细胞焦亡:疏肝健脾、化痰行气法是 HT 治疗的根本大法,不仅在临床应用中具有较好疗效,动物实验结果也证实其在降低甲状腺自身抗体、改善甲状腺功能及组织病理损伤、减少甲状腺细胞凋亡、调节 T 细胞亚群失衡、调控 TLRs/MyD88/NF- κ B 通路,抑制炎症瀑布效应等方面有不可忽视的作用^[28,29]。近年来诸多报道称,疏肝健脾、化痰行气中药在调控细胞焦亡活性上也扮演着重要角色。以健脾化痰祛瘀法为组方依据的化痰祛瘀方(黄芪、党参、茯苓、郁金、法半夏、丹参、川芎、绞股蓝、石菖蒲)能抑制 NLRP3/caspase-1 通路活化影响细胞焦亡,从而改善动脉粥样硬化(AS)家兔肝脏脂质沉积^[30]。另外,益气健脾、化痰祛瘀法改善 AS 还可能与调节肠道菌群,进而调控氧化三甲胺(TMAO)/血清淀粉样蛋白 A(SAA)/NLRP3 炎症小体通路,抑制巨噬细胞焦亡有关。在肿瘤领域同样发现,疏肝健脾方(柴胡、郁金、生黄芪、八月札、杭白芍、夏枯草、三七、甘草)可通过调控肿瘤细胞焦亡,降低抑郁障碍型乳腺癌小鼠脾脏骨髓来源的抑制性细胞的含量,影响肿瘤炎症免疫微环境^[31]。鉴于 HT 早期“肝郁脾虚,气滞痰凝”的中医病机与细胞焦亡

间的相似性,且疏肝健脾化痰行气类中药又明确具有调控细胞焦亡的作用。因此,细胞焦亡可能为中医药干预 HT 炎症免疫微环境的一个潜在靶点。

五、展 望

自身免疫性甲状腺疾病的治疗一直是内分泌领域研究的难点和热点,因 HT 后期患者多发展为永久性甲减,故早期预防和治疗显得至关重要。在中医学“治未病”思想的指导下,中医药干预 HT 重点应在 HT 的治疗和临床甲状腺功能减退症的预防,尤其是 HT 早期抗体升高而甲状腺功能正常或伴随轻度 SCH 的人群。作为一种高度促炎性的程序性细胞死亡,细胞焦亡为 HT 的免疫病因学研究提供了新思路,抑制细胞焦亡及其相关通路的激活,减少炎性细胞因子的释放,可能会是改善 HT 炎症免疫微环境的有效策略。立足于当下 HT 发病的新机制,运用现代科学研究的新技术、新方法,从整体、细胞及分子水平开展中医药调节 TFC 焦亡,改善 HT 炎症免疫微环境的作用机制研究,有助于为中医药治疗 HT 提供新的理论和实验依据。其次,探讨现代生物学中的“细胞焦亡—炎性反应”病理特征与 HT 早期“肝郁脾虚,气滞痰凝”中医病机的相关性,从微观层面诠释 HT 的中医病理,也在一定程度上拓展了中医学对 HT 的研究思路。

参考文献

- 1 Ahmed R, Al-Shaikh S, Akhtar M. Hashimoto thyroiditis: a century later[J]. *Adv Anat Pathol*, 2012, 9(3): 181-186
- 2 Li Y, Teng D, Ba J, *et al.* Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China[J]. *Thyroid*, 2020, 30(4): 568-579
- 3 Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis - an independent risk factor for papillary carcinoma[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2018, 84(6): 729-735
- 4 Li D, Liang G, Calderone R, *et al.* Vitiligo and Hashimoto's thyroiditis: autoimmune diseases linked by clinical presentation, biochemical commonality, and autoimmune/oxidative stress-mediated toxicity pathogenesis[J]. *Med Hypotheses*, 2019, 128: 69-75
- 5 Chen WH, Chen YK, Lin CL, *et al.* Hashimoto's thyroiditis, risk of coronary heart disease, and L-thyroxine treatment: a nationwide cohort study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(1): 109-114
- 6 谢勤, 华东平. 益气化痰消癭方对桥本甲状腺炎患者甲状腺功能的影响[J]. *世界中医药*, 2020, 15(18): 2781-2784
- 7 武明东, 都广礼. 补中益气汤加减治疗桥本甲状腺炎患者的临床研究[J]. *中成药*, 2020, 42(12): 3359-3361
- 8 Liu J, Mao C, Dong L, *et al.* Excessive iodine promotes pyroptosis of thyroid follicular epithelial cells in Hashimoto's thyroiditis through the ROS-NF- κ B-NLRP3 pathway[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 778

- 9 Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages[J]. *Nature*, 1992, 358(6382): 167-169
- 10 Brennan MA, Cookson BT. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis[J]. *Mol Microbiol*, 2000, 38(1): 31-40
- 11 Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3): 113-114
- 12 Shi J, Zhao Y, Wang K, *et al.* Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660-665
- 13 Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245-254
- 14 Ragusa F, Fallahi P, Elia G, *et al.* Hashimoto's thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33(6): 101367
- 15 Rydzewska M, Jaromin M, Pasierowska IE, *et al.* Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases[J]. *Thyroid Res*, 2018, 11: 2
- 16 Guo Q, Wu Y, Hou Y, *et al.* Cytokine secretion and pyroptosis of thyroid follicular cells mediated by enhanced NLRP3, NLRP1, NLRP4, and AIM2 inflammasomes are associated with autoimmune thyroiditis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1197
- 17 Zake T, Skuja S, Kalere I, *et al.* Upregulated tissue expression of T helper (Th) 17 pathogenic interleukin (IL)-23 and IL-1 β in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease[J]. *Endocr J*, 2019, 66(5): 423-430
- 18 Kaplanski G. Interleukin-18: biological properties and role in disease pathogenesis[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 138-153
- 19 Luty J, Ruckemann - Dziurdzińska K, Witkowski JM, *et al.* Immunological aspects of autoimmune thyroid disease - complex interplay between cells and cytokines[J]. *Cytokine*, 2019, 116: 128-133
- 20 刘守尧, 关青青, 韩静, 等. 补中益气颗粒对 EAT 大鼠 Treg/Th17 细胞因子表达的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2019, 42(5): 404-408, 415
- 21 杨潇, 宋囡, 王智民, 等. 补中益气汤通过干预 miR-155 调控 Th17 细胞改善自身免疫甲状腺炎小鼠免疫失常[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(1): 36-40, 257-258
- 22 张艳, 谢敏, 左新河, 等. 中医药干预自身免疫性甲状腺疾病 Th17/Treg 平衡的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(10): 231-238
- 23 Xu C, Wu F, Mao C, *et al.* Excess iodine promotes apoptosis of thyroid follicular epithelial cells by inducing autophagy suppression and is associated with Hashimoto thyroiditis disease[J]. *J Autoimmun*, 2016, 75: 50-57
- 24 He J, Li Y, Li H, *et al.* Correlation between serum 25-(OH)D3 level and immune imbalance of Th1/Th2 cytokines in patients with Hashimoto's thyroiditis and its effect on autophagy of human Hashimoto thyroid cells[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 458

(下转第 95 页)

PTEN/PI₃K/Akt 通路调控非小细胞肺癌 EMT 过程,进而影响细胞迁移和侵袭。成功构建了非小细胞肺癌小鼠模型,并用苦参碱溶液(75mg/kg)腹腔注射处理。连续给药一段时间后,处死小鼠,发现苦参碱抑制了肿瘤生长,并且引起 PTEN/PI₃K/Akt 通路相关蛋白和 EMT 相关蛋白表达发生显著变化。通过体内实验,证明了苦参碱能够影响上皮间质转化过程进而影响肿瘤转移。

本研究通过体外和体内实验研究发现,苦参碱不仅能够影响肿瘤细胞生长,而且能够通过 PTEN/PI₃K/Akt 通路调控非小细胞肺癌上皮间质转化,进而影响细胞迁移和侵袭。本研究为非小细胞肺癌的中药治疗及其相关研究提供了理论基础和科学依据。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34
- 2 Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, *et al.* NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 5. 2018 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(7): 807-821
- 3 Foster CC, Rusthoven CG, Sher DJ, *et al.* Adjuvant chemotherapy following stereotactic body radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer is associated with lower overall: a national cancer database analysis [J]. Lung Cancer, 2019, 130: 162-168
- 4 Watanabe SI, Nakagawa K, Suzuki K, *et al.* Neoadjuvant and adjuvant therapy for Stage III non-small cell lung cancer [J]. Jpn J Clin Oncol, 2017, 47(12): 1112-1118
- 5 Giles AJ, Reid CM, Evans JD, *et al.* Activation of hematopoietic stem/progenitor cells promotes immunosuppression within the pre-metastatic niche [J]. Cancer Res, 2016, 76(6): 1335-1347
- 6 林洪生, 张英. 中医药防治恶性肿瘤回顾与展望 [J]. 环球中医药, 2009, 2(5): 321-326
- 7 张勤修, 由凤鸣. 中医药防治肿瘤 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(06): 397-399, 426
- 8 俞文峰, 牛越群, 吕望, 等. 中医药在肿瘤免疫微环境中的作用 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(8): 695-698
- 9 Ling Q, Xu X, Wei X, *et al.* Oxymatrine induces human pancreatic cancer PANC-1 cells apoptosis via regulating expression of Bcl-2 and IAP families, and releasing of cytochrome c [J]. J Exp Clin

Cancer Res, 2011, 30: 66

- 10 Liu T, Song Y, Chen H, *et al.* Matrine inhibits proliferation and induces apoptosis of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo [J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33(10): 1740-1745
- 11 Zhao B, Li B, Bai S, *et al.* Effects of matrine on proliferation and apoptosis of cultured retinoblastoma cells [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2012, 250(6): 897-905
- 12 Wang L, You Y, Wang S, *et al.* Synthesis, characterization and in vitro anti-tumor activities of matrine derivatives [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2012, 22(12): 4100-4102
- 13 Chen H, Zhang J, Luo J, *et al.* Antiangiogenic effects of oxymatrine on pancreatic cancer by inhibition of the NF-kappaB-mediated VEGF signaling pathway [J]. Oncol Rep, 2013, 30(2): 589-595
- 14 Iser IC, Pereira MB, Lenz G, *et al.* The epithelial-to-mesenchymal transitionlike process in glioblastoma: an updated systematic review and in silico investigation [J]. Med Res Rev, 2017, 37(2): 271-313
- 15 Jing X, Cheng W, Wang S, *et al.* Resveratrol induces cell cycle arrest in human gastric cancer MGC803 cells via the PTEN-regulated PI₃K/Akt signaling pathway [J]. Oncol Rep, 2016, 35(1): 472-478
- 16 Lim W, Yang C, Bazer FW, *et al.* Luteolin inhibits proliferation and induces apoptosis of human placental choriocarcinoma cells by blocking the PI₃K/Akt pathway and regulating sterol regulatory element binding protein activity [J]. Biol Reprod, 2016, 95(4): 82
- 17 Zhang S, Zhang Y, Zhuang Y, *et al.* Matrine induces apoptosis in human acute myeloid leukemia cells via the mitochondrial pathway and Akt inactivation [J]. PLoS One, 2012, 7(10): e46853
- 18 Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells [J]. J Cell Biol, 1982, 95(1): 333-339
- 19 Ishiwata T. Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: novel therapeutic targets for cancer [J]. Pathol Int, 2016, 66(11): 601-608
- 20 Wang Y, Zhang S, Liu J, *et al.* Matrine inhibits the invasive and migratory properties of human hepatocellular carcinoma by regulating epithelial-mesenchymal transition [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(1): 911-919

(收稿日期: 2021-06-07)

(修回日期: 2021-06-24)

(上接第 11 页)

- 25 陈岳祺, 范源, 阮凌玉, 等. 桥本氏甲状腺炎中医体质分布特征与甲状腺激素相关性研究 [J]. 西部中医药, 2020, 33(2): 66-68
- 26 Lu F, Lan Z, Xin Z, *et al.* Emerging insights into molecular mechanisms underlying pyroptosis and functions of inflammasomes in diseases [J]. J Cell Physiol, 235(4): 3207-3221
- 27 黄文姗, 薛皓方, 古展鑫, 等. 细胞焦亡的中医研究进展与评述 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(8): 1961-1963
- 28 王长婷. 疏肝健脾化痰方对老年桥本氏甲状腺炎亚临床甲减患者甲状

腺功能的改善作用 [J]. 中国中医药科技, 2019, 26(5): 759-760

- 29 李叙颖. 基于 TLRs/MyD88/NF-kB 通路探讨消瘦颗粒对 EAT 肝郁脾虚大鼠的影响及作用机制 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019
- 30 陈宁, 贾连群, 宋因, 等. 化痰祛瘀方对动脉粥样硬化家兔肝脏脂质沉积的影响 [J]. 中医杂志, 2019, 60(20): 1755-1759, 53
- 31 张颖慧. 基于细胞焦亡探讨疏肝健脾方对抑郁障碍型乳腺癌小鼠的干预作用 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2019

(收稿日期: 2021-05-10)

(修回日期: 2021-06-10)