

细胞焦亡及迷迭香酸的作用机制研究进展

张玉 王淑琴*

日照市人民医院产科 山东日照 276800

摘要: 焦亡是一种新型的程序性细胞死亡形式,其特征是细胞膜的迅速破裂和大量释放促炎性细胞因子^[1]。细胞焦亡与许多疾病的发生和发展相关联,为疾病防治提供了新的干预靶点。大量研究已证实,迷迭香酸有多种生物活性,最重要的是,大量研究表明,迷迭香酸与细胞焦亡相关联。迷迭香酸可以通过抑制细胞焦亡在疾病预防和治疗中发挥作用,但具体的机制尚未明确。本文将针对细胞焦亡及迷迭香酸的可能机制进行综述,为该领域的深入研究提供参考。

关键词: 细胞焦亡; 迷迭香酸; 信号通路

1 细胞焦亡概述

细胞焦亡又称细胞炎性坏死,细胞膜的迅速破裂和促炎性细胞因子的大量释放^[1]为两大特征,是一种伴有无菌性炎症级联反应的新型程序性细胞死亡形式。细胞焦亡的发生主要依赖于以下途径:(1)经典细胞焦亡途径^[2]:其激活有两个中心环节:消皮素家族D蛋白分子(GSDMD)穿孔活性的释放和炎性小体的激活^[2]。当宿主细胞受到损伤和\或病原相关分子模式刺激时,宿主细胞的特异性模式识别受体与配体通过识别和结合,通过桥接蛋白的作用,与半胱天冬氨酸蛋白酶1(caspase1)的前体相结合,形成一种多聚蛋白复合物,即所谓的炎性小体,这些小体主要包括核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白1(NLRP1)、NLRP3、NLRC4等类型^[2]。在病原微生物的刺激下,一方面,caspase-1将白介素-1 β (IL-1 β)和白介素-18(IL-18)裂解为有活性后,它能够通过细胞膜上的孔洞释放到血液中,激活、募集其他免疫细胞,促进了趋化因子、黏附分子、尿酸和炎症细胞因子等合成,并在局部区域聚集,最终导致局部炎症到全身系统性炎症反应;另一方面,活化的caspase-1切割GSDMD蛋白,生成具有的活性羧基端与氨基端,氨基端的功能区域在细胞膜上聚集,形成微孔,引起细胞渗透压失衡,最终细胞裂解死亡^[3]。黄晓彤等^[4]总结研究显示,激活Toll样受体4(TLR4)诱导核因子- κ B(NF- κ B)活化,调控其下游基因IL-18前体、IL-1 β 前体、caspase和NLRP,该步骤是经典细胞焦亡途径中的重要环节^[2]。(2)非经典细胞焦亡途径:非经典途径是指依赖caspase-4/5/11发生的细胞焦亡,孙白云等总结研究发现^[3],caspase-4/5/11可直接与脂多糖

(LPS)结合,一方面,通过形成GSDMD-N,在膜上形成小孔,介导细胞溶解焦亡,这同经典的细胞焦亡途径相同;另一方面,通过激活NLRP3炎症小体及下游caspase-1,引起炎症因子释放,进而引发细胞焦亡^[2]。(3)其他途径:研究表明,caspase-8、caspase-3与细胞焦亡相关,它们可以通过切割GSDMD或GSDME来造成细胞穿孔,从而诱导细胞焦亡;此外,有研究表明,中性粒细胞弹性蛋白酶、细胞毒性淋巴细胞分泌的颗粒酶B及颗粒酶A均与细胞焦亡相关,分别可以切割GSDMD、GSDME及GSDMB;这些研究表明了细胞焦亡可以有多种途径激活,并不是仅由Caspase激活。

2 细胞焦亡与各类疾病

细胞焦亡于机体而言是一把“双刃剑”,适度的细胞焦亡通过阻止细胞的过度增殖使机体内环境维持稳态,然而过度的细胞焦亡会引起局部组织和器官的炎性反应,导致发生各种疾病^[5]。

2.1 心血管疾病

心血管疾病的发病率居高不下,其中动脉粥样硬化是导致该类疾病发生的重要原因。血管内皮细胞的损伤是动脉粥样硬化发生的关键起始步骤,高脂血症利用还原型辅酶II氧化酶依赖的途径产生活性氧簇(ROS)的产生,导致caspase-1和NLRP3等细胞内的蛋白质被激活。这一激活触发了血管内皮细胞炎性反应并伴随着焦亡现象的发生,进而破坏了血管内皮细胞的完整性。这种破坏最终导致局部脂质沉积,从而诱导动脉粥样硬化的形成。氧化低密度脂蛋白也与动脉粥样硬化有关,其经过NLRP3炎性小体的

激活，引起巨噬细胞炎性坏死，从而释放炎性因子 IL-18 和 IL-1 β ，使得炎症反应加剧^[5]；还有研究发现，氧化低密度脂蛋白通过 NF- κ B 信号通路，参与了黑素瘤缺乏因子 2 (AIM2) 炎性小体的活化，从而诱导平滑肌细胞焦亡，促进动脉粥样硬化的发生和发展。

2.2 肿瘤

细胞焦亡与肿瘤的发生发展及转归关系密切。Sallman 等研究发现，骨髓增生异常综合征与 NLRP3 炎性小体介导的 Caspase-1 依赖的细胞焦亡关系密切^[6]。有研究发现，AIM2 能够促进 HPV 感染后的宫颈癌细胞炎性死亡，而 NAD 依赖性去乙酰化酶 1 在宫颈癌细胞中过度表达，其能够抑制 AIM2 的转录，进而抑制宫颈癌细胞焦亡。

2.3 妊娠相关疾病

肖文霞等研究发现，稽留流产患者的血清及蜕膜中细胞焦亡相关因子明显升高，IL-1 β 、IL-18 和 caspase-1 的升高证明了细胞焦亡与稽留流产具有相关性^[7]。段利利等^[8]研究显示，子痫前期 (PE) 组大鼠胎盘滋养细胞 IL-1 β 、caspase-1 表达增高，大鼠 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 4 (CTRP4) 可下调 IL-1 β 、caspase-1 的表达，提示 CTRP4 可以通过调控 caspase-1/IL-1 β 信号途径减轻 PE 大鼠滋养细胞焦亡。此外，有研究发现，母胎界面 TLR4/NF- κ B/ PFKFB3 信号通路与 NLRP3 炎症小体诱导的滋养细胞焦亡和糖代谢重编程之间相关联^[9]。

3 迷迭香酸的概述

迷迭香酸 (Rosmarinic acid, RA) 是一种酚酸类化合物，由 3,4-二羟基苯基乳酸和咖啡酸缩合而成。大量研究已证实，RA 有多种生物活性，包括抗炎、抗菌、抗病毒、抗氧化、抗肿瘤、抗风湿、抗过敏、抗脂肪肝、抗血管生成、抗抑郁、神经保护和收敛等作用。已有体外神经毒性细胞模型实验证实，迷迭香酸的保护作用与减少活性氧产生和降低线粒体功能有关。在阿尔茨海默病大鼠模型研究中发现迷迭香酸可以阻止 β 淀粉样蛋白引起的抗氧化失衡及胆碱能损伤，对神经具有保护作用。Huang S S 等^[10]选择人脐静脉内皮细胞研究迷迭香酸的抗血管生成作用及机制，发现迷迭香酸可呈剂量相关性抑制包括内皮细胞增殖、迁移、黏附和成管等血管生成过程，降低细胞内活性氧水平、血管内皮生长因子表达和 IL-8 释放。Mahmoud 等^[11]也证明迷迭香酸通过抑制血管生成增强紫杉醇对乳腺癌治疗效果。Lataliza 等^[12]通过研究

迷迭香酸对脂多糖诱导的小鼠抑郁模型的影响，发现迷迭香酸可通过大麻素受体 / 过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 信号通路发挥抗抑郁作用。近年来，迷迭香酸已被证明与细胞焦亡相关联^[13]。

4 迷迭香酸通过调控相关信号通路改善相关疾病

前期各种疾病模型研究发现，迷迭香酸可通过核因子 E2 相关因子 2 (NRF2) 信号通路发挥疗效。有研究表明迷迭香酸能够通过激活 NRF2/ 抗氧化反应元件 (antioxidant reaction element, ARE) 通路或者抑制 NF- κ B 通路，来改善糖尿病肾病。Satoh 等研究发现迷迭香酸通过激活 NRF2 信号通路，抑制了 NLRP3 炎性体的激活，此研究为阿尔茨海默病、帕金森病的治疗提供了新靶点^[14]。另外，Luo 等研究发现迷迭香酸能够通过激活 NRF2/HO-1 信号通路，避免 SH-SY5Y 细胞受过氧化氢诱导的损伤^[15]，从而起到保护作用。Darawsha 等研究发现迷迭香酸通过降低炎症的程度和增加 NRF2/ARE 的转录活性，刺激真皮成纤维细胞产生氧化防御系统，避免其受氧化应激引起的损伤^[16]。

5 迷迭香酸调控细胞焦亡的相关信号通路

罗飞等人^[17]证实迷迭香酸具有抗创伤性颅脑损伤 (TBI) 作用，其机制是迷迭香酸通过抑制 NLRP3 炎性小体激活、减少海马区神经细胞的凋亡而发挥抗 TBI 作用。Nyandwi JB^[18]等研究发现，迷迭香酸能够下调 p38-FOXO1-TXNIP 通路，进而抑制高血糖情境下氧化低密度脂蛋白诱导的 NLRP3 炎性小体活化，以此抑制高血糖动脉粥样硬化中表现出的内皮功能障碍。王诗婷等研究发现^[19]迷迭香酸通过 NRF2/NLRP3 信号通路抑制血管内皮细胞焦亡，进而减轻动脉粥样硬化。张媛等^[20]研究发现迷迭香酸有效减轻了子痫前期大鼠的临床症状，迷迭香酸可能通过减轻 TLR4 信号通路介导的炎症、氧化应激和内皮功能障碍来发挥其对子痫前期的治疗作用。

6 小结与展望

细胞焦亡是一种促炎性的程序性细胞死亡方式，在感知内源性危险信号和抵抗外源性病原体入侵中有着重要作用。适度的细胞焦亡对维持机体内环境稳态及机体发育中有重要作用，但过度的细胞焦亡则会引起多系统的疾病^[5]。在临床相关疾病中，细胞焦亡调控过程中是否存在其他的信号通路，疾病的病理生理过程与细胞焦亡同时发生时是否相互影响，仍有待深入研究。既往研究发现，迷迭香酸具有多种

潜在的治疗作用, 其治疗作用可能是通过调控相关信号通路来调控细胞焦亡, 通过减轻细胞焦亡所介导的损伤达到相关治疗作用。然而目前, 迷迭香酸及细胞焦亡的大部分研究属于体外细胞实验或动物实验, 临床应用研究较少, 因此, 迷迭香酸通过抑制细胞焦亡发挥改善疾病的作用, 以及迷迭香酸调控细胞焦亡的具体机制及相关通路仍需要进一步探索, 未来也需要进行更深入的研究以提供相关证据论证其作用。

参考文献:

- [1] Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245-54.
- [2] 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.
- [3] 孙白云, 乔东艳, 于红. 滋养细胞焦亡与子痫前期发病机制的研究进展. *国际妇产科学杂志* 2017年12月第44卷第6期.
- [4] 黄晓彤, 程湘玮, 张阳. 子痫前期母胎界面TLR4作用的研究进展. *国际妇产科学杂志*, 2023年12月第50卷第6期.
- [5] 杨美娟. 小剂量阿司匹林抑制滋养细胞焦亡在子痫前期中的作用. *东南大学硕士学位论文*. 2020年6月.
- [6] Sallman DA, List A. The central role of inflammatory signaling in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2019, 133(10): 1039-1048.
- [7] 肖文霞, 王会芝, 周广杰, 等. 细胞焦亡与稽留流产的相关性 [J]. *山西医科大学学报*, 2018, 49(12), 1510-1512.
- [8] 段利利, 刘子冬, 王林, 等. C1q和肿瘤坏死因子相关蛋白4 (CTRP4) 降低子痫前期大鼠滋养层细胞的caspase-1和IL-1 β 水平 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32 (11): 1441-1445.
- [9] Zhang Y, Liu W, Zhong Y, et al. Metformin Corrects Glucose Metabolism Reprogramming and NLRP3 Inflammasome-Induced Pyroptosis via Inhibiting the TLR4/NF- κ B/PFKFB3 Signaling in Trophoblasts: Implication for a Potential Therapy of Preeclampsia [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1806344. doi: 10.1155/2021/1806344.
- [10] Huang S S, Zheng R L. Rosmarinic acid inhibits angiogenesis and its mechanism of action in vitro [J]. *Cancer Lett*, 2006, 239(2): 271-280.
- [11] Mahmoud M A, Okda T M, Omran G A, et al. Rosmarinic acid suppresses inflammation, angiogenesis, and improves paclitaxel induced apoptosis in a breast cancer model via NF3 κ B-p53-Caspase-3 pathways modulation [J]. *J Appl Biomed*, 2021, 19(4): 202-209.
- [12] Lataliza A A B, de Assis P M, da Rocha Laurindo L, et al. Antidepressant-like effect of rosmarinic acid during LPS-induced neuroinflammatory model: The potential role of cannabinoid receptors/PPAR- γ signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(12): 6974-6989.
- [13] Harlina P W, Ma M, Shahzad R, et al. Effect of Rosemary Extract on Lipid Oxidation, Fatty Acid Composition, Antioxidant Capacity, and Volatile Compounds of Salted Duck Eggs [J]. *Food Sci Anim Resour*, 2022, 42(4): 689-711.
- [14] Satoh T, Trudler D, OH C K, et al. Potential Therapeutic Use of the Rosemary Diterpene Carnosic Acid for Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Long-COVID through NRF2 Activation to Counteract the NLRP3 Inflammasome [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(1).
- [15] Luo Q, Hu W, Yu H, et al. 11,12-Diacetyl-carnosol Protects SH-SY5Y Cells from Hydrogen Peroxide Damage through the NRF2/HO-1 Pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 43768.
- [16] Darawsha A, Trachtenberg A, Levy J, et al. The Protective Effect of Carotenoids, Polyphenols, and Estradiol on Dermal Fibroblasts under Oxidative Stress [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(12).
- [17] 罗飞, 张明辉, 陈立珂, 等. 迷迭香酸抑制 NLRP3 炎性小体的活化对创伤性颅脑损伤大鼠脑组织损伤和海马区神经元凋亡的影响. *免疫学杂志* 2021年7月第37卷第7期.
- [18] Nyandwi J B, Ko Y S, Jin H, et al. Rosmarinic acid inhibits oxLDL-induced inflammasome activation under high-glucose conditions through downregulating the p38-FOXO1-TXNIP pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 182: 114246.
- [19] 王诗婷. 迷迭香酸通过 NRF2/NLRP3 信号通路抑制血管内皮细胞焦亡作用的研究. *中国医科大学硕士学位论文*.

2023年2月.

[20] 张媛, 鲁杨, 彭迎春, 等. 迷迭香酸对子痫前期大鼠炎症和内皮功能障碍的影响. 山西医科大学学报, 2024年2月, 第55卷第2期.

作者简介:

张玉, (1987—), 女, 汉族, 山东省日照市, 硕士研究生, 山东省日照市人民医院, 主治医师, 主要研究方向:

产科。

通讯作者: 王淑琴, (1988—), 女, 汉族, 山东省日照市, 硕士研究生, 山东省日照市人民医院, 主治医师, 主要研究方向: 产科。

基金项目:

山东省医药卫生科技项目青年项目