

基于细胞程序性死亡机制及炎症反应探讨中药诱发的有害结局*

李 映¹, 申佰轩², 李文鲜³, 王佳琳², 郭源辉^{2**}, 刘传鑫^{2**}

(1. 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院药学部 洛阳 471003; 2. 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心 河南省罕见病实验室 洛阳 471003; 3. 北京中医药大学中药学院 北京 100029)

摘 要:目的 本文通过联合细胞程序性死亡机制和炎症反应阐述中药诱发的有害作用及机制,期望为中药合理用药及毒理学研究提供数据支持和理论参考。方法 通过系统分析细胞死亡与炎症反应相关性,总结归纳国内外对细胞焦亡、程序性细胞坏死及铁死亡的分子机制,进一步探讨中药诱发的有害结局。结果 不同的有毒中药及其活性成分对生物机体耐受不同,细胞程序性死亡是中药致毒的重要分子机制,其信号通路复杂多样且多伴随炎症反应的发生,二者对中药产生毒性作用存在一定影响。结论 中药可通过细胞死亡为炎症反应通路提供炎症介质或改变细胞生理平衡状态,进而诱发炎症级联反应并促进机体各系统在细胞死亡和炎症反应双重影响下产生有害结局。

关键词: 中药毒性 炎症反应 细胞程序性死亡 细胞焦亡 程序性坏死 铁死亡

doi: 10.11842/wst.20230218003 中图分类号: R285 文献标识码: A

中药毒性反应是指药物对机体造成的严重不良影响及损害,是用来反映药物安全性的一种性能。中药毒性反应会对肝、肾、生殖系统等造成损伤,导致组织功能障碍,甚至死亡^[1]。中药毒性和安全用药问题已引起了研究者的广泛研究,对中药毒性的关注和研究自21世纪后呈现迅猛增长的态势;其中,关于中药毒性成分和毒理学作用机制的研究愈发广泛而深入^[2-3]。

细胞程序性死亡(Programmed cell death, PCD)是生物体普遍存在的现象,与生物的生长发育、组织修复和疾病产生有关。PCD可分为细胞凋亡、细胞焦亡、程序性坏死及铁死亡等,这些细胞死亡在形态上、生物特征及信号通路等方面存在一定的差异^[4-5]。而炎症反应作为中药毒性机制中的关键一环,与细胞焦

亡、程序性细胞坏死和铁死亡等程序性细胞死亡过程密切相关^[6]。而关于细胞程序性死亡及炎症反应在中药毒性反应中的作用目前缺少系统性的阐述,本文将从该角度展开,联合细胞程序性死亡机制和炎症反应对中药有害结局进行探讨,并提出相关的建议以供学者参考和借鉴。

1 细胞程序性死亡

1.1 细胞焦亡

细胞焦亡是通过依赖 Gasdermin 家族蛋白对焦亡过程进行调节进而诱发炎症反应的一种新型细胞程序性死亡。细胞焦亡分为依赖于 caspase-1 的经典细胞焦亡途径和依赖于 caspase-4/5/11 的非经典细胞焦亡途径两类。一般情况下,在受到病原体相关分子模

收稿日期:2023-02-18

修回日期:2023-05-12

* 国家自然科学基金委员会青年科学基金项目(82204938);基于“毒理证据链”解析八角莲致肝损伤的“证-量-毒”关系与体内毒性传递路径;负责人:刘传鑫。

** 通讯作者:郭源辉,主要研究方向:内分泌系统疾病;刘传鑫,博士,主管药师,硕士研究生导师,主要研究方向:体质毒理学与个体化药学监护。

式 (Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 或内部损伤相关因子 (Damage associated molecular pattern, DAMPs) 的刺激下, 机体将启动炎症小体的组装激活, 胞质内的模式识别受体 (Pattern recognition receptor, PRR) 激活并募集凋亡相关斑点样蛋白 (Apoptosis-associated speck-like protein contain a CARD, ASC) 和 caspase-1 前体, 进而间接活化 caspase-1, 活化后的 caspase-1 一方面切割 Gasdermin 家族蛋白 D (GSDMD), 暴露其 N 端坏死域, 在膜上形成大小不等的孔洞, 引起细胞肿胀破裂; 另一方面, 多种炎症相关因子在 caspase-1 作用下相继成熟并通过孔洞分泌到

细胞外, 诱发炎症反应。在非经典途径下, 脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 等可直接激活 caspase-4/5/11, 进而作用于 GSDMD, 造成膜上孔洞, 并促进 IL-1 α 成熟和分泌, 诱发细胞焦亡与炎症; 同时, 活化的 caspase-4/5/11 能通过多种机制使细胞肿胀破裂, 并激活 caspase-1, 启动经典焦亡途径^[7-9]。因此, 细胞焦亡途径与机体受到病原体及损伤因子的诱导而产生炎症小体, 进而活化 caspase-1 造成细胞损伤和炎症反应有关。其具体机制图见图 1。

1.2 程序性细胞坏死

程序性细胞坏死也是一种能够诱发炎症反应的细胞死亡方式。肿瘤坏死因子受体 (Tumor necrosis factor receptor, TNFR)、Toll 样受体 3/4 (TLR3/4) 以及干扰素受体 (INFR) 等均能启动程序性细胞坏死。TNF- α 与 TNF 受体结合后, 募集多种细胞因子以及包含受体相互作用蛋白激酶 1 (Receptor-interacting protein kinase, RIPK1) 在内的多种蛋白质组成复合体 I, 促使 RIPK1 泛素化, 并激活 NF- κ B、MAPK 等通路使细胞存活。该信号通路最终依靠 caspase-8 进行信号转导, 当 TNF 受体与 RIPK1 分离时, RIPK1 去泛素化, 通过形成胞质复合体 IIb 及坏死小体, 致使细胞膜破裂和线粒体功能受损, 进而介导细胞程序性坏死^[10-13]。其具体机制图见图 2。

1.3 铁死亡

铁死亡是一种铁依赖性的, 以细胞内脂质活性氧堆积为特征的非细胞凋亡形式的细胞死亡。研究发

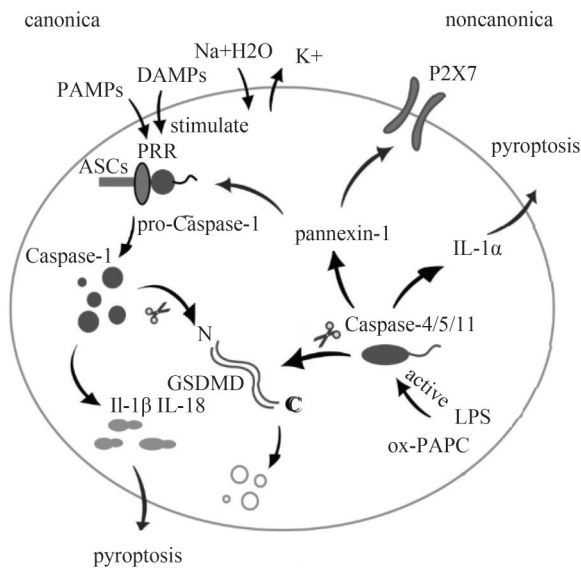


图 1 细胞焦亡机制

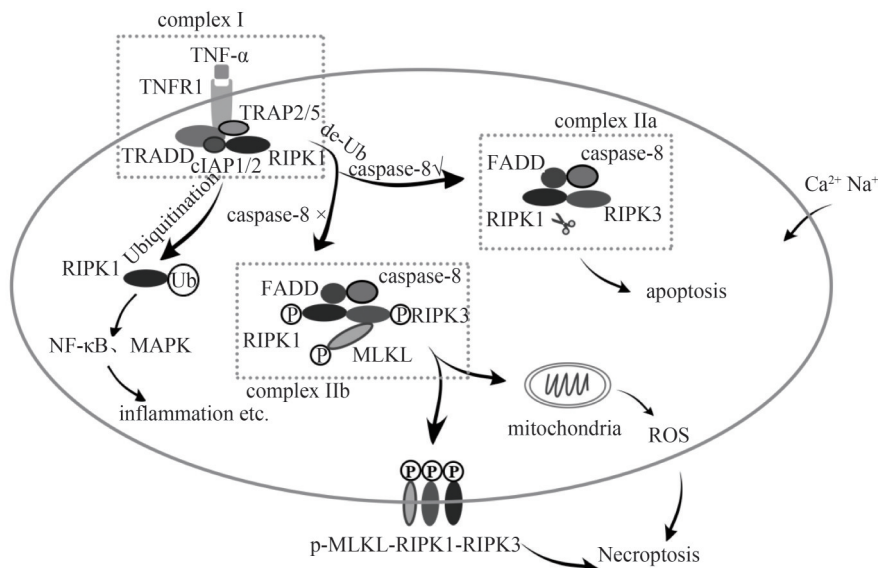


图 2 程序性细胞坏死机制

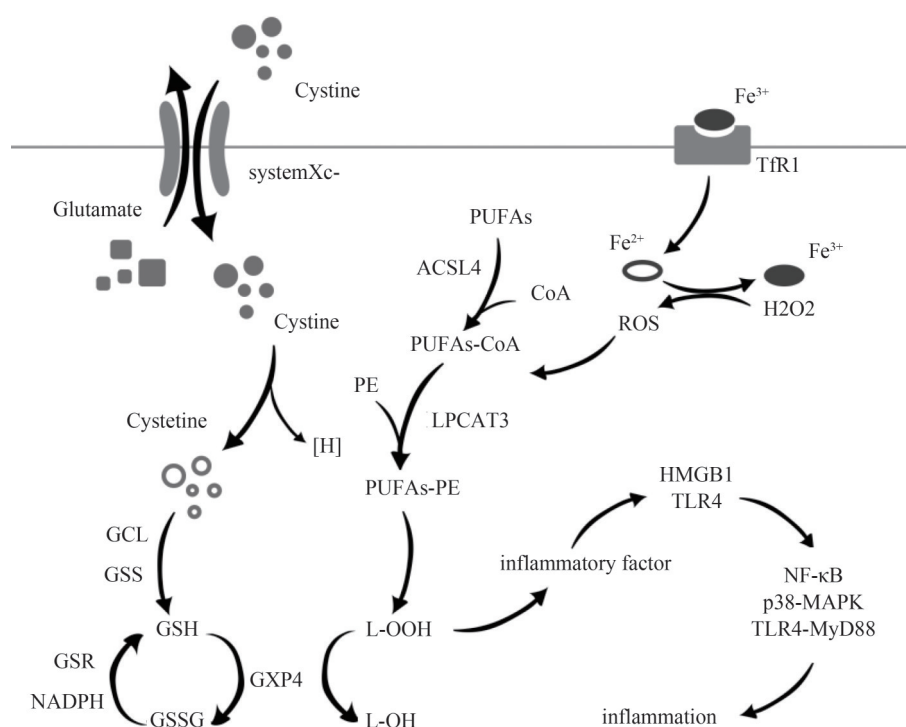


图3 铁死亡机制

现铁死亡的机制与细胞外 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} 并通过转铁蛋白受体 1 (Transferrin receptor 1, TfR1) 运送到细胞内, 造成胞质 Fe^{2+} 的积聚从而产生大量活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 有关^[14]。此外, 细胞内脂质活性氧生成与降解平衡失调也是造成铁死亡的重要因素, systemXc⁻/GPX4/GSH 是铁死亡过程中参与脂质过氧化的关键信号通路, 该通路主要将脂质氢过氧化物还原为脂质醇, 防止脂质活性氧堆积, 抑制铁死亡发生。在该通路受到抑制时, 细胞抗过氧化能力降低, 脂质活性氧堆积, 诱发细胞铁死亡并释放炎症相关因子, 促发炎症效应。由于花生四烯酸、二十碳五烯酸等多不饱和脂肪酸 (Polyunsaturated fatty acids, PUFAs) 对氧高度敏感, 易发生脂质过氧化, 因此 PUFAs 的含量和定位与细胞中的脂质过氧化程度密切相关, 是反应铁死亡的另一关键因素。在此过程中同样会诱导机体产生炎症介质, 促发炎症的级联反应^[15-17]。铁死亡具体机制图见图 3。

2 炎症反应、细胞死亡与中药毒性的研究

中药种类复杂, 毒性成分繁杂多样, 包括无机毒性物质, 如汞、砷等; 有机毒性物质, 如生物碱、苷类、萜类以及毒蛋白等。在临床使用中药的过程中, 发现

毒性中药涉及机体多个系统, 包括心血管系统、神经系统、呼吸系统、消化系统、泌尿系统、血液系统以及生殖系统等; 其毒性机制包括但不限于氧化应激、干扰 DNA 合成、抑制离子通道活性以及调控药物代谢酶表达/功能等^[18]。炎症反应与程序性细胞死亡也是中药致毒性的重要机制, 本文总结了目前国内外对毒性中药致炎症反应和细胞死亡的研究, 见表 1。

2.1 消化系统毒性

消化系统毒性, 例如肝脏和胃肠道毒性, 常与血液中的内毒素脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 水平有关; LPS 是一种炎症诱导剂, 可以诱导机体炎症应激, 炎症介质除了加剧肝毒性反应外, 还可能抑制或延迟组织再生和修复, 进而造成组织损伤^[43-44]。此外, 细胞死亡也是消化系统毒性的一个重要过程, 内质网应激、线粒体氧化应激以及死亡受体启动等是参与细胞死亡的关键机制^[45]。

淫羊藿 (*Epimedium brevicornu* Maxim), 走肝肾二经, 具有补肾壮阳、强筋健骨、祛风除湿的功效, 含有黄酮类、木脂素类、生物碱类等多类化学成分。近年来, 淫羊藿及其制剂被发现具有潜在的肝毒性, 可以引起特异质药物性肝损伤 (Idiosyncratic drug-induced liver injury, IDILI)^[46]。Wang 等^[19]研究发现淫羊藿致肝

表1 致炎性细胞死亡的毒性中药汇总

中药	主要毒性成分	损伤的机体系统与炎性死亡方式	参考文献
淫羊藿	淫羊藿次苷	消化系统:细胞焦亡	[19]
雷公藤	雷公藤甲素	消化系统:细胞焦亡	[20]
	雷公藤红素	心血管系统:细胞坏死	[21]
	雷公藤多苷	消化系统、泌尿系统:细胞坏死	[22]
麻黄	麻黄碱	神经系统:细胞焦亡	[23]
毛果芸香属	毛果芸香碱	神经系统:细胞焦亡	[24-25]
川乌、草乌、附子	乌头碱	心血管系统:细胞焦亡	[26-27]
半夏、天南星、白附子	凝集素蛋白	泌尿系统:细胞焦亡	[28-29]
山豆根	槐定碱	消化系统、泌尿系统:细胞坏死	[30]
甘遂、大戟、芫花	萜类化合物	消化系统:细胞坏死	[31-33]
马钱子	马钱子碱	神经系统:铁死亡	[34]
砒石、雄黄、红矾	砷化物	消化系统:细胞焦亡、铁死亡	[35-36]
		心血管系统:铁死亡	[37]
夹竹桃科	长春碱	心血管系统:程序性细胞坏死	[38]
青叶胆、女贞子、匙叶翼首花	齐墩果酸等三萜类物质	消化系统:程序性细胞坏死	[39]
八角莲、桃儿七	鬼臼毒素	泌尿系统、消化系统:细胞凋亡	[40-42]

损伤可能与促进细胞焦亡有关。NLRP3 炎性小体包含 NLRP3、衔接蛋白 ASC 和效应分子 pro-caspase-1, 是细胞焦亡和炎性反应中重要的诱导物。淫羊藿次苷 (icaraside II, ICS II) 作为淫羊藿中的主要成分并不能直接激活 NLRP3 炎症小体, 而是通过促进由 ATP 或黑细胞素引发的 ASC 寡聚化和线粒体 ROS 的产生, 进而介导 NLRP3 炎症小体的激活; NLRP3 激活后, 其下游 caspase-1 依赖性的促炎介质 IL-1 β 将大量释放, 并激活并招募中性粒细胞进入肝脏组织, 发生组织浸润和肝损伤; 同时, IL-1 β 也可以促进炎性介质 TNF- α 的产生, 维持并放大炎症反应和肝脏损伤。此外, 有研究发现无毒剂量 LPS 可降低药物产生肝损伤的应答阈值, ICS II 可通过增强 LPS 介导的炎性反应进而诱导 IDILI 的发生^[47]。以上研究结果表明, 细胞焦亡与炎性反应关系密切, 两者可能是淫羊藿致肝损伤的重要潜在因素。

由于 NLRP3 炎症小体可以被 PAMPs 和 DAMPs 所激活, As₂O₃ 作为矿物药中可能含有的无机毒性物质, 其可以作为一种 DAMPs 通过自噬-炎症小体通路介导细胞焦亡, 而该通路过度激活则会造成肝损伤。同时, As₂O₃ 通过上调细胞自噬水平, 使自噬溶酶体降解, 胞浆组织蛋白酶 B (CTSB) 水平增加, 进而激活 NLRP3 炎症小体, 通过 NLRP3-caspase1-IL-1 β 途径引起肝细胞焦亡并增加了肝细胞焦亡百分比, 最终导致非酒精性脂肪性肝炎发生^[35]。除此之外, 慢性砷中毒还能

通过铁死亡机制诱发胰腺功能障碍, Wei 等^[36]发现, 砷能够损伤线粒体, 造成线粒体膜电位降低、细胞色素 c 水平降低、线粒体活性氧 (MtROS) 生成增多, MtROS 可进一步诱导细胞自噬并破坏铁稳态环境, 促发铁死亡, 进而引起胰腺功能紊乱。

匙叶翼首花是一味毒性较小的中药, 具有清热解毒、祛风湿以及止痛等功效。Wang 等^[48]发现, 匙叶翼首花中的成分 Pterocaphin A (PA) 能上调 RIPK1、RIPK3、MLKL、PGAM5、Drp1 等坏死相关蛋白的水平, 激活 RIPK1 信号通路, 进而诱导坏死性凋亡的发生, 使细胞及其线粒体破裂; 大量的细胞碎片将激活 NF- κ B 信号通路, 上调 N-NF- κ B、NF- κ B 和 IKK α 的表达, 刺激炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的产生, 诱发炎症反应; 炎症因子将进一步激活 RIPK1 信号通路, 加重细胞坏死。在小鼠血清学指标检测中, 发现血清谷丙转氨酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高同时可以观察到肝组织病变, 提示 PA 具有潜在的肝毒性, 其可通过坏死性凋亡相关机制和炎性反应导致小鼠肝损伤的发生。

甘遂等大戟属植物因其逐水之力强, 被医家誉为“泻水之圣药”, 但其毒性较强, 使用不当会造成胃肠道刺激与炎症反应。Chai 等^[32]给予实验老鼠口服甘遂水提液后发现, 小鼠肠道黏膜出现急性炎性损伤, 肠道组织中 TNF- α 和 IL-1 β 蛋白和 mRNA 显著表达, 然而 caspase-3 水平并未上调表明并未出现明显的细胞

凋亡现象。但小鼠出现腹泻、肠道炎症性充血等肠道毒性表现,表明甘遂可能诱导胃肠组织产生炎症因子,继而发生炎症渗出及坏死促发肠道毒性及病理变化。

因此,有毒中药及其成分可以通过刺激机体产生炎症介质如NLRP3炎症小体,从而激活相应的细胞坏死或焦亡通路,致使细胞破裂,诱发炎症反应,最终对生物体消化系统产生毒害作用。此外,一些炎症因子如TNF- α 、IL-1等以及炎症渗出物的产生,也会促发炎症反应,进而对机体产生毒害作用。

2.2 泌尿系统毒性

泌尿系统由肾脏、输尿管、膀胱和尿道组成,其中研究较多的毒性反应为肾脏毒性。肾脏是人体的重要器官,用以消除机体中的外来物质和代谢产物,并使其以尿液形式排出。由于肾脏的生理功能的特殊性,肾组织常暴露于高浓度的代谢物和药物中,这导致肾脏容易受到药物毒性影响^[49]。药物诱导肾毒性的机制包括肾小球血流动力学变化、肾组织细胞毒性/死亡、炎症、微血管病变和横纹肌溶解等^[50-51]。

半夏、天南星等为天南星科有毒中药,其含有特殊晶型的毒针晶及毒针晶中含有的凝集素蛋白,该蛋白可以刺激巨噬细胞活化并诱导细胞产生TNF- α 、IL-1 β 等炎症介质进而诱发炎症刺激性毒性。因此,接触或口服天南星科植物生品,会引发接触性皮炎或肾脏毒性^[28]。研究发现半夏凝集素蛋白能够刺激巨噬细胞引发强烈的氧化应激反应,促进大量ROS和炎症因子IL-1 β 的产生和释放^[29,52]。IL-1 β 作为促炎因子在炎症发生发展中起到重要的作用;而ROS能够激活MAPK通路、NF- κ B通路及NLRP3炎症小体信号通路,导致TXNIP下调,NLRP3、caspase-1 p20、ASC上调,促进TXNIP与TRX分离并与NLRP3结合,召集ASC和caspase-1完成炎症小体组装,激活炎症小体通路,引发炎症级联反应。

除凝集素蛋白外,草酸钙针晶也是天南星科中药中又一有毒物质,有研究发现草酸钙针晶可能是诱导肾小管上皮细胞损伤,造成尿石症的关键诱因^[53]。该研究将肾小管上皮细胞暴露于不同浓度的草酸钙中,发现肾组织细胞中铁死亡激动剂蛋白p53、长链酰基辅酶A合成酶(Long-chain acyl-CoA synthetases, ACSL4)、转铁蛋白(Transferrin, TF)和转铁蛋白受体(Transferrin receptor, TRC)的相对表达量增加,而与抑

制铁死亡相关的溶质载体(Solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)、谷胱甘肽氧化物酶4(Glutathione peroxidase 4, GPX4)的表达下降,胞内Fe²⁺和脂质过氧化水平升高,肾小管上皮细胞损伤程度增加,并且这种损伤程度随草酸钙浓度升高呈递增趋势。

雷公藤含有雷公藤多苷、雷公藤甲素以及雷公藤红素等多种毒性成分,对消化系统、生殖系统、心血管系统、泌尿系统等都有一定的毒性作用^[54]。汤洪萍^[22]对实验动物给予雷公藤多苷后发现,动物肾脏组织出现多处炎症细胞浸润和细胞坏死;另一研究也发现,雷公藤甲素能够激活NF- κ B炎症通路,促进炎症相关蛋白表达,造成肾损伤^[55]。以上结果表明雷公藤成分引起肾脏损伤与细胞凋亡、坏死通路相关基因表达上调及促进炎症反应的发生有关。

综上所述,半夏、天南星等天南星科药物利用毒针晶和凝集素蛋白促使巨噬细胞产生氧化应激反应,产生大量ROS及炎症因子,通过ROS/NF- κ B等信号通路引起炎症反应,造成肾组织损伤。除此之外,此类中药还可通过促进铁死亡相关蛋白的合成,细胞内Fe²⁺的积聚从而造成肾小管上皮细胞损伤,引起相关肾疾病的发生。

2.3 神经系统毒性

乌头碱、长春花碱、麻黄碱等多种中药成分均能诱导神经系统毒性,神经细胞离子通道改变、神经递质水平改变、干扰神经细胞能量代谢、神经细胞死亡、氧化应激、炎症效应等生理反应,是神经系统的主要毒性机制^[56-57]。

麻黄是临床常用中药之一,现代药理学认为麻黄有中枢神经毒性作用,“误服麻黄,致举室怔营”,能够产生“令人烦”的中枢兴奋性毒性作用。麻黄碱(Ephedrine, E)作为麻黄的主要活性成分,对于麻黄致神经系统毒性有着重要的研究意义,被认为是引起神经中枢不良反应的有效物质。王文倩^[23]对麻黄的神经毒性进行研究,发现大剂量的E能够不断刺激中枢和外周神经末梢释放多巴胺(DA),并阻断DA的再摄取,使突触间DA含量显著升高,大量的DA一方面促进机体产生超氧自由基并使超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)活性下调,导致细胞脂质过氧化诱发氧化应激,损伤多巴胺能神经元;另一方面过度激活NLRP3炎症小体,使胞内NLRP3、ASC、

Caspase-1 蛋白表达升高,促进 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 等炎症相关因子的分泌和释放,引发中枢神经系统 (Central nervous system, CNS) 发生炎症反应,进一步损伤多巴胺神经元。因此,可以认为麻黄通过作用于多巴胺神经系统产生 CNS 毒性。

癫痫是一种神经系统常见疾病,与大脑神经元过度同步化和放电有关并常伴随阵发性的神经功能障碍。患者的认知、运动等功能会受到明显的影响进而表现出该疾病最显著的反复发作特征^[58]。毛果芸香碱是毛果芸香属植物中提取出来的生物碱,其被广泛的运用到颞叶癫痫模型的构建^[59]。有研究发现,在癫痫期间,能够检测到 NLRP3 炎症小体的激活,并且神经组织发生了炎症反应^[21]。瞬时受体电位蛋白 (Transient receptor potential vanilloid 4) TRPV4 参与了神经系统损伤和炎症反应,因此, Wang 等^[25]对 TRPV4 在毛果芸香碱诱导的癫痫中发挥的作用进行了研究,结果发现 TRPV4 能够诱导钙离子通道并增强 NMDA 谷氨酸受体介导的钙离子内流来升高钙离子浓度,并且能够促进 ROS 的产生;大量钙离子和 ROS 可以作为介质激活 NLRP3 炎症小体,促进 NLRP3 与其适配蛋白 ASC 相互作用,并招募和激活 caspase-1,促进 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 等炎症因子的成熟,激活细胞焦亡相关通路和增强炎症反应,使神经组织受损。此外,神经组织细胞铁死亡也是导致癫痫发作的重要因素之一, Mao 等^[60]研究发现,在毛果芸香碱诱导的小鼠癫痫模型中,观察到小鼠海马体存在大量铁的积累并伴随显著的脂质过氧化,同时观测到 ROS 水平上调,在使用铁死亡抑制剂 Fer-1 处理小鼠后,发现海马体中的 ROS 和铁含量下降,小鼠的癫痫症状减轻,可见铁死亡参与了癫痫的发作。对于严重的癫痫患者最终会导致死亡结局的发生,现今对于癫痫患者死亡的根本原因是否与炎性细胞死亡有关尚不清楚,总之可以肯定的是,癫痫的发病机制与炎症反应及细胞死亡导致的神经组织损伤有关。

除癫痫受到铁死亡的影响外,芦山^[34]的研究结果表明给予神经胶质瘤细胞马钱子碱处理后,细胞内的脂质过氧化产物丙二醛 (MDA) 和活性游离二价铁离子含量显著升高,提示马钱子碱可能诱导神经细胞发生铁死亡。随后,对其机制进行研究发现,马钱子碱能够明显增加转录激活因子 3 (ATF3) 的表达,促进其活化并向核内聚集,进而通过下调 Xc-系统 (xCT) 和

上调 NOX4 两条途径诱导细胞过氧化氢的生成,过氧化氢可以促进神经细胞内铁离子含量增高,促进脂质过氧化,从而诱导细胞铁死亡。

总而言之,中药及其成分诱导产生的神经系统疾病与 NLRP3 炎症小体活化、炎性因子的产生和释放引起的炎症反应有关。此外,细胞程序性死亡也是神经系统疾病发作的重要机制。目前对于中药是否存在引起的其他炎性细胞死亡而导致神经系统的毒性仍待于商讨,今后可以加大此方面的研究力度,以期为神经系统疾病治疗和中药更安全的使用提供参考。

2.4 心血管系统毒性

心肌细胞的稳态调节对维持心肌组织的正常生理功能起着至关重要的作用。一些中药可能导致严重的心脏毒性,进而造成心律失常、心肌梗死以及心肌肥厚等心脏疾病^[61]。在众多中药成分中,生物碱、萜类、类固醇、有机酸等可能诱导心脏毒性,其相关机制包括细胞死亡、氧化应激、离子稳态失衡、线粒体损伤、代谢紊乱和炎症应激等^[62-63]。

乌头碱是川乌、草乌、附子等乌头属中药中的重要成分,有镇痛、抗肿瘤等多种生物活性,然而乌头碱也具有强烈的心脏毒性和神经毒性,能够兴奋心肌、神经和肌肉等组织细胞膜的电压敏感钠离子通道,导致心肌异常电活动的发生,以此产生毒性作用^[26]。此外,乌头碱也可以通过多种细胞死亡途径造成心肌细胞损伤。Gao 等^[64]使用乌头碱处理大鼠心肌 H9c2 细胞后,发现该细胞的活性下降并产生大量 ROS。同时,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂 1- α (PGC-1 α) 表达下降,致使线粒体功能障碍,一些凋亡相关蛋白如 caspase-3、细胞色素 c 等合成上调,提示乌头碱可能通过激活线粒体介导的信号通路诱导细胞死亡,进而造成心血管系统的损伤。Peng 等^[27]研究发现乌头碱能够激活心肌细胞 NLRP3 炎症小体,增加 NLRP3、ASC 以及炎性指标的表达,通过引发细胞焦亡诱导心脏毒性;同时,细胞经过乌头碱处理后,BNIP3 蛋白的表达显著下降,其下游的线粒体吞噬作用减弱,促炎细胞因子 TNF- α 分泌增多,从而进一步放大炎症反应。基于上述分析,乌头碱可以通过损伤线粒体,激活多种信号通路诱导心肌细胞凋亡或通过炎性反应导致心肌细胞损伤,然而心肌异常电活动的发生是否与线粒体介导的信号通路有关仍需进一步的研究验证。

长春碱(Vinblastine, VBL)是一种一线抗肿瘤药物,是夹竹桃科植物长春花全草提取的单吲哚生物碱,在发挥药效的同时,VBL也会造成细胞坏死,引起心肌损伤。Zhou等^[38]报道,在VBL处理的H9c2细胞中,受体相互作用蛋白1(RIP 1)和受体相互作用蛋白3(RIP 3)显著增加,混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)作为RIP3底物也在一定程度上增加。接着使用坏死性凋亡抑制剂Nec-1处理细胞,发现心肌损伤减缓。提示长春碱可通过诱导含有RIP 1/RIP 3/MLKL的坏死小体合成来介导心肌细胞坏死性凋亡的发生,最终导致心肌受损。

如前所述,砷化物具有一定的消化系统毒性,可以诱导激活NLRP3炎症小体介导细胞焦亡,此外,砷化物能够损伤线粒体导致ROS水平升高,产生氧化应激反应。近年来,有研究发现,三价或五价的砷化物也可以通过类似的途径影响心肌细胞的正常功能,进而导致心脏电生理功能异常、心源性猝死等心血管系统疾病^[65]。砒石是一种矿物药,常用于治疗急性早幼粒细胞白血病,但由于其含有砷化物,极易诱导心脏毒性。研究发现砒石作用于心肌细胞后,会促发细胞发生氧化应激,造成ROS和MDA过量积累,促发心肌细胞发生氧化应激反应,GPX4消耗增加,破坏细胞脂质氢过氧化物与脂质醇间的转化平衡,激发脂质过氧化,诱发细胞铁死亡^[37]。类似的,Vineetha等^[66]发现三氧化二砷通过影响心脏离子通道和产生过量的自由基、ROS及Ca²⁺,进而造成线粒体损伤和氧化还原状态失衡,导致细胞中氧化应激反应的产生。总之,砷化物毒性较强,尤其是三价砷化物。在砷化物的毒性反应中,线粒体普遍损伤并伴随ROS及炎症因子等大量的产生,通过细胞死亡或细胞电生理活动异常而致病。

3 相关性研究

既往研究发现毒性作用与细胞死亡密切相关,然而在细胞死亡的过程中,常常会发生炎症反应,因此以往的研究往往只针对细胞死亡或炎症反应单方面来阐述中药毒性机制,却忽略了二者的协同影响。基于此,本部分对细胞程序性死亡方式之间以及细胞死亡、炎症反应和中药毒性之间的关系进行梳理与归纳。

3.1 不同细胞程序性死亡相关性的研究

本文阐述了细胞焦亡、铁死亡及程序性坏死的常见信号通路,尽管三者的信号转导通路不同,但仍有研究表明三者之间存在着相互影响,其过程或与自噬及凋亡等其他形式的细胞程序性死亡有关。例如TNF等因子可以诱导机体产生凋亡因子并进一步诱导细胞凋亡;如若当细胞凋亡受抑制时,机体会诱导增强自噬作用。此外,程序性坏死、凋亡和焦亡也可转化,RIPK1和RIPK3被认为是诱导程序性坏死和细胞凋亡的重要信号,当caspase-8被抑制后,RIPK3可以诱发细胞程序性坏死,在这过程中GSDME蛋白的存在会使细胞从凋亡转变为焦亡^[5,67]。因此,不同的细胞程序性死亡方式存在着互相影响、相互制约的关系,并最终达到动态平衡的状态,然而,还需要更多的研究来探讨铁死亡、程序性坏死和焦亡信号通路的联系,以便为更多疾病治疗和药物开发提供辅助。

3.2 细胞死亡、炎症反应与中药毒性相关性的研究

在细胞死亡过程中,常伴随炎症因子的产生,这些炎症因子通过各自的信号通路诱发机体产生炎症反应。在细胞焦亡中,NLRP3炎症小体被认为是多数焦亡通路所必须的物质,可通过裂解Gasdermin家族蛋白诱导细胞焦亡,促进IL-18、IL-1 β 等炎症因子的产生,最终参与炎症反应的发生^[68]。除上述外,有研究证实NLRP3炎症小体与铁死亡联系密切^[69],该项研究通过将暴露于相同浓度SiO₂的正常组与敲除NLRP3基因的BV2细胞组进行对比,测定NLRP3对铁离子和炎症因子水平的影响,最终发现NLRP3炎症小体对铁死亡存在一定影响,然而这种影响并不能阻止铁死亡的发生;同样,炎症反应也受到抑制但仍存在且在使用铁死亡抑制剂后部分炎症因子如IL-1 β 及TNF- α 水平升高,表明铁死亡和某些炎症因子的产生存在关联。此外,程序性坏死可通过线粒体损伤的方式诱导机体产生炎症反应。综上分析,细胞死亡和炎症反应密切,二者通常可伴随发生。

中药可以通过多种机制造成机体产生毒性作用,如诱导氧化应激反应、干扰离子通道、线粒体损伤及促发炎症反应来产生毒性,进而造成人体系统损伤,其中炎症反应作为关键一环而被广泛研究。在神经系统中,中药可通过促发炎症反应造成神经系统毒性,而神经炎症常见于各种神经系统退行性疾病且NLRP3炎症小体在神经炎症反应中起着关键作用^[70],

由此可见炎症反应在致神经系统疾病方面有着重要作用。在肝等消化系统毒性中,中药可通过氧化应激反应致使中性粒细胞等炎症细胞浸润并产生自由基,使肝细胞发生线粒体依赖性凋亡和炎症反应,进而造成肝组织损伤^[71]。此外,正如本研究结果所述,心血管系统^[63]、泌尿系统^[72]和生殖系统^[73]也可通过氧化应激反应、程序性死亡和炎症反应而产生中药毒性反应。

4 小结与展望

综上所述,中药毒性作用受到生理功能紊乱、细胞死亡及炎症反应等多种因素影响。当有毒中药引起细胞死亡时可以释放炎症因子引起炎症反应的发生,进而造成组织器官的损伤。因此,中药的毒性与细胞死亡和炎症反应均有关联,中药可同时引起后两者产生级联反应而致机体毒性。值得注意的是,针对于其他形式的细胞死亡与炎症反应相关通路是否与中药毒性等不良影响存在关系仍值得探究,因此,今后的研究方向可以对以下两方面进行深入探讨。

4.1 其它新型细胞死亡形式与中药不良结局研究

近年来,许多新型的细胞死亡方式如铜死亡、NETosis等不断被发现,这些细胞死亡方式对于疾病的发生具有重要参考价值。NETosis是一种发生在中性粒细胞中的细胞程序性死亡方式^[74]。研究发现其与类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫病有关^[75]。铜死亡作为一种新型铜依赖性细胞死亡方式而受到广泛关注,其机制为铜与三羧酸循环中的脂化酶结合进而导致相应蛋白质聚集并产生毒性应激,最终致使细胞死亡^[76]。现已有研究表明类风湿性关节炎与铜死亡过程有关^[77]。值得注意的是,二者在一定程度上可以诱导炎症发生,提示炎症因子水平以及相关通路

或受细胞死亡的调节,并有研究发现NF- κ B信号通路与铜元素激活有关,当该通路被激活后可以促进炎症发生^[78]。但遗憾的是,针对上述两种新型细胞死亡形式,在中药不良反应领域研究甚少,对于有毒中药暴露产生的机体毒性是否与二者有关还需要验证。

4.2 不同炎症反应相关通路与中药不良结局研究

从分子层面看,中药毒性是一个涉及多成分、多靶点、多通路的作用过程^[79]。针对于中药致损伤或致毒等不良结局与不同信号通路之间的相互关系较为复杂、多样,因此还需要对相关的通路机制进行深层次的挖掘与分析。组学技术、网络生物学以及网络毒理学等技术发展迅速,依托网络化的分析方式提高了中药的不良结局研究的效率^[80]。杨雪等^[81]利用网络毒理学方法对商陆成分致肾脏损伤机制进行分析,研究发现商陆皂苷甲毒性机制与HIF-1通路、VEGF通路、Toll样受体通路及NF- κ B信号通路有关,而这些通路均与炎症反应的产生以及细胞发生凋亡等过程密切相关。作者选取NF- κ B通路进行分子生物学实验进行分析,免疫蛋白印迹结果显示,商陆皂苷甲处理组的大鼠肾脏中p-I κ B α 蛋白表达上调,而I κ B α 的蛋白表达下调。酶联免疫实验结果显示,该组大鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 的含量升高显著。综合来看,商陆皂苷甲诱导大鼠产生肾毒性的机制与NF- κ B信号通路激活密切相关并使TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子过度表达,进而致使肾脏损伤。由此实验结果可见,多条炎症通路对于中药不良结局的发生均存在关联,但目前对这些通路研究并不全面,有大量的研究针对NF- κ B信号通路来开展,却忽视其他通路对结果的影响。因此,未来的研究可选择探索和验证这些不良结局的相关通路,为明确中药不良反应机理提供数据支持。

参考文献

- Cai P P, Qiu H, Qi F H, *et al.* The toxicity and safety of traditional Chinese medicines: Please treat with rationality. *Biosci Trends*, 2019, 13(5):367-373.
- 卢芳, 刘树民. 中药毒性辨析论. *中医药信息*, 2011, 28(2):1-4.
- 杜然然, 张天齐, 蒋鸿耀, 等. 基于Web of Science中药毒性研究文献计量学分析. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(3):89-93.
- Bai Y J, Lam H C, Lei X G. Dissecting programmed cell death with small molecules. *Acc Chem Res*, 2020, 53(5):1034-1045.
- 谢延峥, 马金, 姚耿圳, 等. 细胞程序性死亡与心肌缺血再灌注损伤的关系及中医药干预新视角. *中国中药杂志*, 2021, 46(6):1345-1356.
- 陈梦, 戴海明. 细胞程序性死亡与炎症发生. *中国细胞生物学学报*, 2020, 42(12):2205-2214.
- Loveless R, Bloomquist R, Teng Y. Pyroptosis at the forefront of anticancer immunity. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):264.
- Anderson M J, den Hartigh A B, Fink S L. Molecular mechanisms of pyroptosis. *Methods Mol Biol*, 2023, 2641:1-16.
- Yokoyama S, Cai Y, Murata M, *et al.* A novel pathway of LPS uptake through syndecan-1 leading to pyroptotic cell death. *Elife*, 2018, 7:e37854.

- 10 Holler N, Zaru R, Micheau O, *et al.* Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule. *Nat Immunol*, 2000, 1(6):489-495.
- 11 Bertrand M J M, Milutinovic S, Dickson K M, *et al.* cIAP1 and cIAP2 facilitate cancer cell survival by functioning as E3 ligases that promote RIP1 ubiquitination. *Mol Cell*, 2008, 30(6):689-700.
- 12 Wang L, Du F, Wang X. TNF- α induces two distinct caspase-8 activation pathways. *Cell*, 2008, 133(4):693-703.
- 13 吴晨露, 谢南南, 周仲奥, 等. 程序性细胞坏死的分子机制及其在炎症中的作用. *中国细胞生物学学报*, 2016, 38(1):7-16.
- 14 Shen Z Y, Liu T, Li Y, *et al.* Fenton-reaction-acceleratable magnetic nanoparticles for ferroptosis therapy of orthotopic brain tumors. *ACS Nano*, 2018, 12(11):11355-11365.
- 15 Cao J Y, Dixon S J. Mechanisms of ferroptosis. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(11):2195-2209.
- 16 Çolakoğlu M, Tunçer S, Banerjee S. Emerging cellular functions of the lipid metabolizing enzyme 15-Lipoxygenase-1. *Cell Prolif*, 2018, 51(5):e12472.
- 17 罗春英, 刘发辉, 侯婉云, 等. 细胞铁死亡发生机制及其敏感性对肿瘤的影响. *临床与实验病理学杂志*, 2021, 37(1):59-62.
- 18 董世芬, 宁一博, 靳洪涛. 中药不良反应与中药毒性研究进展. *医药导报*, 2019, 38(11):1419-1424.
- 19 Wang Z L, Xu G, Wang H B, *et al.* Icariside II, a main compound in *Epimedium Folium*, induces idiosyncratic hepatotoxicity by enhancing NLRP3 inflammasome activation. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(9):1619-1633.
- 20 赵杰. 雷公藤甲素肝损伤作用机制研究. 石家庄: 河北医科大学博士学位论文, 2018.
- 21 陈中. 雷公藤红素致心脏毒性的分子机制研究. 南京: 南京师范大学硕士学位论文, 2012.
- 22 汤洪萍. 雷公藤多苷的肝肾毒性与免疫毒性相关机制的实验研究. 成都: 成都中医药大学硕士学位论文, 2007.
- 23 王文倩. 基于 NLRP3 炎症小体的桂枝拮抗麻黄中枢多巴胺神经元毒性研究. 成都: 成都中医药大学硕士学位论文, 2018.
- 24 Vezzani A, French J, Bartfai T, *et al.* The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(1):31-40.
- 25 Wang Z Q, Zhou L, An D, *et al.* TRPV4-induced inflammatory response is involved in neuronal death in pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in mice. *Cell Death Dis*, 2019, 10:386.
- 26 Lin C C, Chan T Y, Deng J F. Clinical features and management of herb-induced aconitine poisoning. *Ann Emerg Med*, 2004, 43(5):574-579.
- 27 Peng F, Zhang N, Wang C T, *et al.* Aconitine induces cardiomyocyte damage by mitigating BNIP₃-dependent mitophagy and the TNF α -NLRP3 signalling axis. *Cell Prolif*, 2020, 53(1):e12701.
- 28 胡浩, 戴佳锟, 王璐, 等. 中药天南星的化学成分及其药理作用. *生命的化学*, 2020, 40(12):2216-2225.
- 29 毛善虎. 基于 ROS-MAPK/NLRP3-IL-1 β 信号通路研究半夏、掌叶半夏致炎毒性机制及生姜解毒机理. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2018.
- 30 史芳芸, 冯平, 苏永霞, 等. 槐定碱急性与亚急性毒性研究. *动物医学进展*, 2020, 41(5):44-50.
- 31 颜晓静. 醋炙降低甘遂肝毒性的机制研究. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2012.
- 32 Chai Y S, Hu J, Wang X K, *et al.* *Euphorbia kansui* roots induced-diarrhea in mice correlates with inflammatory response. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(3):231-239.
- 33 Oh S, Oh H W, Lee H R, *et al.* Ingenane-type diterpene compounds from *Euphorbia kansui* modulate IFN- γ production through NF- κ B activation. *J Sci Food Agric*, 2016, 96(8):2635-2640.
- 34 芦山. ATF3介导铁和过氧化氢积累在马钱子碱诱导胶质瘤铁死亡的作用及机制研究. 长春: 吉林大学博士学位论文, 2021.
- 35 邱天明. 三氧化二砷导致小鼠非酒精性脂肪性肝炎及牛磺酸保护作用的研究. 大连: 大连医科大学硕士学位论文, 2018.
- 36 Wei S, Qiu T, Yao X, *et al.* Arsenic induces pancreatic dysfunction and ferroptosis via mitochondrial ROS-autophagy-lysosomal pathway. *J Hazard Mater*, 2020, 384:121390.
- 37 Wang L Y, Liu S G, Gao C, *et al.* Arsenic trioxide-induced cardiotoxicity triggers ferroptosis in cardiomyoblast cells. *Hum Exp Toxicol*, 2022, 41:9603271211064537.
- 38 Zhou H L, Liu L J, Ma X L, *et al.* RIP1/RIP3/MLKL-mediated necroptosis contributes to vinblastine-induced myocardial damage. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(2):1233-1243.
- 39 Xiao Q W, Lu Y F, Chen X P. Oleonic acid induces apoptosis and necrosis in Lo2 cells. *Indian J Pharm Sci*, 2020, 82(2):361-368.
- 40 Liu C, Zhang C, He T, *et al.* Study on potential toxic material base and mechanisms of hepatotoxicity induced by *Dysosma versipellis* based on toxicological evidence chain (TEC) concept. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 190:110073.
- 41 Kong J, He T, Liu C X, *et al.* Multi modular toxicity assessment of nephrotoxicity in *podophyllotoxin* exposure rats on account of toxicological evidence chain (TEC) concept. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 231: 113157.
- 42 Duan J J, Sun J X, Jiang T, *et al.* *Podophyllotoxin*-mediated neurotoxicity via the microbiota-gut-brain axis in SD rats based on the toxicological evidence chain (TEC) concept. *Sci Total Environ*, 2024, 907: 168106.
- 43 Deng X M, Luyendyk J P, Ganey P E, *et al.* Inflammatory stress and idiosyncratic hepatotoxicity: Hints from animal models. *Pharmacol Rev*, 2009, 61(3):262-282.
- 44 Tan B, Li Y, Xu Y, *et al.* Recognition and management of the gastrointestinal and hepatic immune-related adverse events. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16(3):95-102.
- 45 Iorga A, Dara L, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury: Cascade of events leading to cell death, apoptosis or necrosis. *International Int J Mol Sci*, 2017, 18(5):1018.
- 46 Wang Z L, Xu G, Wang H B, *et al.* Icariside II, a main compound in *Epimedium Folium*, induces idiosyncratic hepatotoxicity by enhancing

- NLRP3 inflammasome activation. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(9): 1619–1633.
- 47 Gao Y, Wang Z L, Tang J F, *et al.* New incompatible pair of TCM: Epimedium Folium combined with Psoraleae Fructus induces idiosyncratic hepatotoxicity under immunological stress conditions. *Front Med*, 2020, 14(1):68–80.
 - 48 Wang R, Wei L, Dong Z, *et al.* Pterocaphin A, a novel Triterpenoid Saponin from *Pterocaphalus hookeri* induced liver injury by activation of necroptosis. *Phytomedicine*, 2021, 85:153548.
 - 49 Tiong H Y, Huang P, Xiong S J, *et al.* Drug-induced nephrotoxicity: Clinical impact and preclinical *in vitro* models. *Mol Pharm*, 2014, 11(7):1933–1948.
 - 50 Kim S Y, Moon A. Drug-induced nephrotoxicity and its biomarkers. *Biomol Ther*, 2012, 20(3):268–272.
 - 51 Bhatia D, Capili A, Choi M E. Mitochondrial dysfunction in kidney injury, inflammation, and disease: Potential therapeutic approaches. *Kidney Res Clin Pract*, 2020, 39(3):244–258.
 - 52 Wang W, Mao S, Yu H, *et al.* Pinellia pedatisecta lectin exerts a proinflammatory activity correlated with ROS-MAPKs/NF- κ B pathways and the NLRP3 inflammasome in RAW264.7 cells accompanied by cell pyroptosis. *Int Immunopharmacol*, 2019, 66:1–12.
 - 53 He Z Q, Liao W B, Song Q L, *et al.* Role of ferroptosis induced by a high concentration of calcium oxalate in the formation and development of urolithiasis. *Int J Mol Med*, 2021, 47(1):289–301.
 - 54 李云鹏, 罗花, 黄丽贞, 等. 雷公藤的毒性机理及戒毒方法研究进展. *中华中医药杂志*, 2017, 32(6):2612–2614.
 - 55 周玉燕, 陆萧雅, 夏丽, 等. 牛蒡子甘通过抑制炎症通路降低雷公藤甲素所致肾毒性. *南方医科大学学报*, 2020, 40(10):1399–1405.
 - 56 汤春红, 肖雪, 段海真, 等. 乌头碱致中枢神经毒性机制的研究进展. *广西医学*, 2018, 40(20):2448–2451.
 - 57 夏佳蕊, 刘佳琪, 李宗高, 等. 铝神经毒性作用机制研究进展. *中国老年学杂志*, 2018, 38(13):3276–3280.
 - 58 Abe C, Denney D, Doyle A, *et al.* Comparison of psychiatric comorbidities and impact on quality of life in patients with epilepsy or psychogenic nonepileptic spells. *Epilepsy Behav*, 2020, 102:106649.
 - 59 Cui Y, Liu J, Luo Y, *et al.* Aberrant connectivity during pilocarpine-induced status epilepticus. *Int J Neural Syst*, 2020, 30(5):1950029.
 - 60 Mao X Y, Zhou H H, Jin W L. Ferroptosis induction in pentylenetetrazole kindling and pilocarpine-induced epileptic seizures in mice. *Front Neurosci*, 2019, 13:721.
 - 61 Ma W J, Wei S S, Zhang B K, *et al.* Molecular mechanisms of cardiomyocyte death in drug-induced cardiotoxicity. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:434.
 - 62 Zhang X, Zhu Y, Dong S, *et al.* Role of oxidative stress in cardiotoxicity of antineoplastic drugs. *Life Sci*, 2019, 232:116526.
 - 63 Zhou J, Peng F, Cao X Y, *et al.* Risk compounds, preclinical toxicity evaluation, and potential mechanisms of Chinese materia Medica-induced cardiotoxicity. *Front Pharmacol*, 2021, 12:578796.
 - 64 Gao X T, Zhang X C, Hu J, *et al.* Aconitine induces apoptosis in H9c2 cardiac cells via mitochondria-mediated pathway. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):284–292.
 - 65 Mumford J L, Wu K G, Xia Y J, *et al.* Chronic arsenic exposure and cardiac repolarization abnormalities with QT interval prolongation in a population-based study. *Environ Health Perspect*, 2007, 115(5): 690–694.
 - 66 Vineetha V P, Raghu K G. An overview on arsenic trioxide-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*, 2019, 19(2):105–119.
 - 67 Newton K. RIPK1 and RIPK3: Critical regulators of inflammation and cell death. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(6):347–353.
 - 68 Guan Y L, Gu Y Y, Li H, *et al.* NLRP3 inflammasome activation mechanism and its role in autoimmune liver disease. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2022, 54(11):1577–1586.
 - 69 侯姗姗. NLRP3 炎性小体在纳米二氧化硅诱导小胶质细胞炎症反应和铁死亡中的作用及机制研究. 长春: 吉林大学硕士学位论文, 2021.
 - 70 何海, 赵沙沙, 邢耀莹, 等. 中药致神经毒性的物质基础与作用机制研究进展. *中国药房*, 2023, 34(2):251–256.
 - 71 Pan X, Zhou J, Chen Y, *et al.* Classification, hepatotoxic mechanisms, and targets of the risk ingredients in traditional Chinese medicine-induced liver injury. *Toxicol Lett*, 2020, 323:48–56.
 - 72 Shen Q Q, Wang J J, Roy D, *et al.* Organic anion transporter 1 and 3 contribute to traditional Chinese medicine-induced nephrotoxicity. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(3):196–205.
 - 73 Li Q J, Yan X Y, Zhang Y, *et al.* Risk compounds, potential mechanisms and biomarkers of traditional Chinese medicine-induced reproductive toxicity. *J Appl Toxicol*, 2022, 42(11):1734–1756.
 - 74 Ravindran M, Khan M A, Palaniyar N. Neutrophil extracellular trap formation: physiology, pathology, and pharmacology. *Biomolecules*, 2019, 9(8):365.
 - 75 Yousefi S, Simon D, Stojkov D, *et al.* In vivo evidence for extracellular DNA trap formation. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4):300.
 - 76 Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, *et al.* Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Sci*, 2022, 375(6586):1254–1261.
 - 77 杨会军, 郭响, 李伟青, 等. 靶向铜死亡相关基因治疗类风湿关节炎生物信息学分析及干预中药的预测. *中草药*, 2023, 54(13):4253–4265.
 - 78 Zhou Q, Zhang Y, Lu L, *et al.* Copper induces microglia-mediated neuroinflammation through ROS/NF- κ B pathway and mitophagy disorder. *Food Chem Toxicol*, 2022, 168:113369.
 - 79 高月, 李川, 梁爱华, 等. 常用“有毒”中药减毒配伍研究进展及策略. *中国中药杂志*, 2022, 47(08):1989–1994.
 - 80 Kong J, Kui H Q, Tian Y, *et al.* Nephrotoxicity assessment of podophyllotoxin-induced rats by regulating PI3K/Akt/mTOR-Nrf2/HO1 pathway in view of toxicological evidence chain (TEC) concept. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 264:115392.
 - 81 杨雪, 刘传鑫, 袁付丽, 等. 基于网络毒理学商陆致大鼠肾损伤作用机制研究. *中草药*, 2019, 50(20):4974–4984.

To Explore the Harmful Outcomes Induced by Traditional Chinese Medicine Based on the Mechanism of Programmed Cell Death and Inflammatory Response

Li Ying¹, Shen Baixuan², Li Wenxian³, Wang Jialin², Guo Yuanhui², Liu Chuanxin²

(1. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China ; 2. Endocrine and Metabolic Disease Center, First Affiliated Hospital and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Henan Laboratory of Rare Diseases, Luoyang 471003, China ; 3. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Objective In this paper, the harmful effects and mechanisms induced by traditional Chinese medicine were expounded by combining the mechanism of programmed cell death and inflammatory reaction. It is expected to provide data support and theoretical reference for the rational use of traditional Chinese medicine and toxicology research. Methods By systematically analyzing the correlation between cell death and inflammatory response, the molecular mechanisms of pyroptosis, programmed cell necrosis and ferroptosis at home and abroad were summarized, and the harmful outcomes induced by traditional Chinese medicine were further discussed. Results Different toxic traditional Chinese medicines and their active ingredients have different tolerances to biological organisms. Programmed cell death is an important molecular mechanism for the toxicity of traditional Chinese medicines. Its signaling pathways are complex and diverse and are often accompanied by inflammatory reactions. Both of them have a certain effect on the toxic effects of traditional Chinese medicine. Conclusion Traditional Chinese medicine can provide inflammatory mediators for inflammatory response pathways through cell death or change the physiological balance of cells, thereby inducing inflammatory cascade reactions and promoting harmful outcomes in various systems of the body under the dual effects of cell death and inflammatory response.

Keywords: Toxicity of Chinese medicine, Inflammatory reaction, Programmed cell death, Pyroptosis, Necroptosis, Ferroptosis

(责任编辑: 刘玥辰)