

【 综述 】

中药调控程序性细胞死亡治疗干燥综合征的研究进展

王成志^{1,2}, 李松伟^{1,2*}, 刘一帆³, 杜萌萌¹, 朱柯颖¹, 李 桓^{1,2}

1. 河南中医药大学第一附属医院 风湿病科, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450053

3. 河南中医药大学第二附属医院 肛肠科, 河南 郑州 450002

摘 要: 干燥综合征是一种免疫系统紊乱而引起的慢性自身免疫性疾病, 其发病机制尚不完全清晰, 治疗方面仍有所欠缺。程序性细胞死亡(PCD)是细胞为维护内部环境稳态而作出的自发性消亡行为, 细胞凋亡、自噬、焦亡、铁死亡及铜死亡等多种 PCD 与干燥综合征的发生、发展关系密切, 是抗干燥综合征研究的热门领域。中医药治疗疾病具有辨证论治、整体观念等原则, 可从干燥综合征发生发展全过程进行防护和调理, 始终发挥着不可替代的作用。研究发现, 中药活性成分人参皂苷 Rh₁、槲皮素、青蒿琥酯等中药成分及中药复方活血解毒方、活血解毒润燥方、化湿润燥方等可通过干预 PI3K/Akt、JAK/STAT 及 Hippo-YAP/TAZ 等信号通路, 调节干燥综合征颌下腺细胞凋亡、自噬、焦亡、铁死亡等, 最终发挥抗干燥综合征作用。近年来中药抗干燥综合征的研究日益完善, 探讨细胞凋亡、自噬、焦亡、铁死亡及铜死亡等不同 PCD 方式与干燥综合征的关系, 并对中药调控 PCD 抗干燥综合征的研究成果进行总结和分析, 以期为中药治疗干燥综合征及新药开发提供参考和依据。

关键词: 中药; 细胞凋亡; 自噬; 细胞焦亡; 铁死亡; 干燥综合征

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2025)11-3356-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.11.027

Research progress on regulation of programmed cell death by traditional Chinese medicine in treatment of Sjögren's syndrome

WANG Chengzhi^{1,2}, LI Songwei^{1,2}, LIU Yifan³, DU Mengmeng¹, ZHU Keying¹, LI Huan^{1,2}

1. Department of Rheumatology, First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450053, China

3. Department of Coloproctology, Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

Abstract: Sjögren's syndrome (SS) is a chronic autoimmune disease caused by immune system disorder. Its pathogenesis is not yet fully understood, and there are still deficiencies in treatment. Programmed cell death (PCD) is a spontaneous death behavior of cells to maintain internal environmental homeostasis. Various PCDs such as apoptosis, autophagy, pyroptosis, ferroptosis, and ferroptosis are closely related to the occurrence and development of SS and are hot research areas in anti-SS studies. Traditional Chinese medicine (TCM) has principles such as syndrome differentiation and treatment and holistic concepts, and can provide protection and regulation throughout the entire process of SS occurrence and development, always playing an irreplaceable role. Studies have found that active components of Chinese medicine such as ginsenoside Rh₁, quercetin, and artemisinin, as well as Chinese medicine formulas such as the Blood-Activating and Detoxifying Formula, the Blood-Activating and Detoxifying Moistening Formula, and the Moistening and

收稿日期: 2025-07-14

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82405297); 中国博士后科学基金第 71/76 批面上项目(2022M711083/2024M763850); 河南省科技研发计划联合基金项目(232301420069); 国家中医临床研究基地科研专项课题(2022JDZX112/2021JDZX2013); 河南省科技攻关项目(LHGJ20230680); 河南省中医药科学专项局省共建课题(NO4); 河南省中医药科学研究专项课题(2023ZY1010); 河南中医药大学第一附属医院博士科研启动金(CZ0377-14); 河南省卫生健康委国家中医药传承创新中心联合共建科研专项课题(2024ZXZX1091)

作者简介: 王成志, 博士研究生, 主要从事中医药防治风湿免疫疾病研究。E-mail: 1685496995@qq.com

***通信作者:** 李松伟, 博士, 主任医师, 博士生导师, 博士后合作导师, 主要从事中医药防治风湿免疫疾病研究。E-mail: ryanzzdx@yeah.net

Drying Formula, can regulate apoptosis, autophagy, pyroptosis, ferroptosis, and other PCDs of submandibular gland cells in SS by interfering with signaling pathways such as PI3K/Akt, JAK/STAT, and Hippo-YAP/TAZ, and ultimately exert anti-SS effects. In recent years, research on anti-SS with TCM has been increasingly improved. This article will discuss the relationship between different PCDs such as apoptosis, autophagy, pyroptosis, ferroptosis, and ferroptosis and SS, and summarize and analyze the research results of TCM regulating PCD to treat SS, in order to provide reference and basis for TCM treatment of SS.

Key words: traditional Chinese medicine; apoptosis; autophagy; pyroptosis; ferroptosis; Sjögren's syndrome

干燥综合征是一种系统的慢性自身免疫性疾病,其主要病变涉及唾液腺和泪腺,表现为口干、眼干等,严重时累及呼吸、消化等系统,甚至危及生命^[1]。该病主要与免疫、感染、遗传等因素有关,且女性发病率高于男性,普遍好发于 40~50 岁的女性人群^[2]。程序性细胞死亡(PCD)是细胞内部主动发生的死亡模式,其在特定条件和刺激下进行,在细胞生长、发育、存活等各个阶段发挥重要作用,对于维持细胞稳态及生理病理反应具有不可替代的作用^[3]。现代医学治疗干燥综合征主要使用糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂等手段,可一定程度改善临床症状,缓解病情进展,但预后较差,存在明显的不良反应,具有临床局限性^[4]。中医药在减轻临床症状、提高生活质量、改善疾病预后等方面具有独特优势,在抗干燥综合征临床综合治疗中发挥着重要作用^[5]。研究发现,细胞凋亡、自噬、焦亡、铁死亡等 PCD 方式可通过不同机制来调控干燥综合征,而一些中药活性成分及中药复方可通过调控 PCD 来发挥抗干燥综合征作用。本文将探讨 PCD 调控干燥综合征的机制,并详细阐述中药活性成分及中药复方调控 PCD 治疗干燥综合征的具体机制,旨在为临床治疗干燥综合征提供新的思路。

1 PCD 与干燥综合征

近年来,PCD 已被证实与多种疾病相关,其中与干燥综合征关系较为密切,研究发现,细胞凋亡、自噬、焦亡、铁死亡及铜死亡等多种 PCD 模式,可通过影响淋巴细胞浸润、T 淋巴细胞功能、滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)/滤泡调节性 T 细胞(Tfr)平衡、氧化应激反应、干燥综合征颌下腺功能等多个途径,来广泛参与干燥综合征的发生发展过程。

1.1 细胞凋亡与干燥综合征

细胞凋亡是一种非炎症性的、主动死亡方式,其过程由多蛋白、多因子、多基因相互作用,可维持细胞稳态和基本生理活动^[6]。目前发现参与调控细胞凋亡的蛋白主要有半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)家族、B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)家

族、肿瘤抑制蛋白 p53、生存蛋白(Survivin)等,其中 Caspase 家族在细胞凋亡过程中发挥关键作用^[7]。Bcl-2 家族可通过调节细胞线粒体膜通透性来调控细胞凋亡,Survivin 蛋白具有抑制细胞凋亡的作用,可间接抑制细胞色素 C(Cyt C)及 Caspase-3/7/9 等诱导的细胞凋亡反应^[8]。在干燥综合征早期阶段,外分泌腺细胞可出现凋亡反应,而上皮细胞凋亡可诱导抗干燥综合征 A、抗干燥综合征 B 抗体生成,且可增加自身免疫性淋巴细胞浸润,进而加重干燥综合征病情^[9]。在干燥综合征进展中,唾液腺细胞出现凋亡反应,可导致自身免疫启动、腺体功能损伤等^[10-11]。另外,颌下腺细胞凋亡反应可导致颌下腺功能障碍、唾液分泌减少等^[12],而一些凋亡相关细胞因子也参与干燥综合征发生、发展的全过程^[13]。因此,细胞凋亡可增加干燥综合征淋巴细胞浸润、导致腺体功能受损,促进干燥综合征发生发展,而抑制细胞凋亡已成为抗干燥综合征治疗的关键靶点。

1.2 细胞自噬与干燥综合征

自噬是一种自发的细胞稳态机制,可维持细胞合成、降解和再循环之间的相对平衡^[14]。研究发现,自噬可为未成熟的 T 淋巴细胞提供能量,具有细胞保护和维持稳态作用^[15]。干燥综合征以外分泌腺 T 淋巴细胞浸润为主要病理机制,尤其 CD4⁺T 细胞在诱导干燥综合征唾液腺病变中占主导地位,干燥综合征患者血清内 CD4⁺T 细胞自噬表达明显上调^[16]。自噬参与破坏 Tfr/Tfh 细胞稳态,而自噬失调则会引起干燥综合征发病^[17]。CXC 基序趋化因子受体 5(CXCR5)在促进细胞自噬反应中占据重要地位,干燥综合征患者唇腺中 CXCR5 表达显著增高^[18]。研究证实 T 淋巴细胞自噬激活可能是本病早期主要病理改变,与疾病活动直接相关^[19-20]。因此,调节自噬反应是治疗干燥综合征的重要靶点。

1.3 细胞焦亡与干燥综合征

细胞焦亡是一种促炎性 PCD 模式,该过程往往由细菌、病毒感染以及内源性途径所触发,对于维持

先天免疫预防机制具有重要意义,已被证实其广泛参与干燥综合征的发展^[21]。干燥综合征过程中会出现水通道蛋白 5 (AQP5) 表达降低,而 AQP5 不足会诱导活性氧 (ROS) 大量产生,之后会激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) /Gasdermin D 蛋白 (GSDMD) 复合体,进而触发 Caspase-1 的切割过程,最终诱导细胞焦亡的发生^[22]。研究表明,一些焦亡相关蛋白 NLRP3、Caspase-1、GSDMD 等表达在干燥综合征颌下腺组织中显著提高^[23]。由此可见,干燥综合征发病与细胞焦亡关系密切,而抑制细胞焦亡则可表现出显著的抗干燥综合征作用。

1.4 铁死亡与干燥综合征

铁死亡是一种特定的 PCD 形式,主要是由于铁代谢失衡及脂质过氧化物的过多积累而产生^[24]。研究表明,干燥综合征患者及干燥综合征模型小鼠的唾液腺组织中表现出铁死亡抑制蛋白谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 表达降低,提示干燥综合征与铁死亡呈正相关关系^[25-26]。干燥综合征唾液腺上皮细胞 (SGEC) 中下调的 GPX4 通过脂质 ROS/pSTAT4/AQP5 轴导致干燥综合征唾液分泌功能障碍。研究表明,过氧化氢 (H_2O_2) 能够诱导细胞内脂质过氧化物的增加以及高亚铁离子 (Fe^{2+}) 水平的细胞出现,从而引发铁死亡^[27]。因此,干燥综合征发病与铁死亡密切相关,抑制铁死亡是延缓干燥综合征病情进展的重要措施。

1.5 铜死亡与干燥综合征

铜死亡是一种新发现的 PCD 模式,具有显著的铜依赖性,当细胞内铜离子过度积累时,过载的铜离子会导致细胞过度呼吸,进而产生细胞毒性,最终诱导细胞死亡^[28]。铜诱导的死亡基因在主要组织相容性复合体 I (MHC-I)、人类白细胞抗原 (HLA)、干扰素 (IFN) 反应中强烈表达,而铜死亡相关基因溶质载体家族 5 成员 31 (SLC5A31)、丙酮酸脱氢酶 E1 α 亚基 (PDHA1)、二氢硫辛酰胺脱氢酶 (DLD)、ATP 酶 Na^+/K^+ 转运亚单位 β 1 (ATP1B) 等与免疫浸润显著相关,且 PDHA1 的低表达对预测干燥综合征发病具有重要意义^[29]。干燥综合征发病时,颌下腺细胞内氧化应激相关标记物、促炎细胞因子的表达会过度升高,经铜离子处理的颌下腺细胞发生铜死亡,之后激活线粒体氧化呼吸作用,进而诱发氧化应激及细胞毒性反应,影响干燥综合征的发生发展^[30]。因此,铜死亡参与干燥综合征发生发展过程,对其发病具有重要的调控作用。

2 中药调控 PCD 治疗干燥综合征

根据干燥综合征典型临床症状,中医学将其归属于“燥痹”范畴,本病多为本虚标实,阴虚为本,燥热为标,同时兼有瘀血、气滞、脏腑虚弱等,因此,临床多采用一些益气养阴、生津润燥、活血化痰、疏肝解郁、顾护脾胃等功效的中药进行加减组方,兼顾本病发生、发展及预后转归等各个环节,做到全过程诊治。研究发现,中药活性成分及中药复方可通过调控细胞凋亡、自噬、焦亡、铁死亡等不同 PCD 方式,来发挥抗干燥综合征作用。中药调控 PCD 治疗干燥综合征的作用机制见图 1。

2.1 中药调控细胞凋亡治疗干燥综合征

研究发现,中药活性成分如人参皂苷 Rh₁、槲皮素、青蒿琥酯、铁皮石斛多糖、表没食子儿茶素没食子酸酯等以及中药复方如活血解毒方、活血解毒润燥方、化湿润燥方、三参饮、养阴益气活血方及路氏滋燥汤等可通过调节细胞凋亡相关蛋白表达,抑制颌下腺细胞凋亡;并协同改善炎症反应,抑制氧化应激,减轻颌下腺损伤等,发挥抗干燥综合征作用。

2.1.1 中药活性成分 人参皂苷 Rh₁ 是来自人参的皂苷类活性成分,其可上调磷酸化-磷脂酰肌醇 3-激酶 (p-PI3K)、磷酸化蛋白激酶 B (p-Akt) 表达,激活 PI3K/Akt 信号通路,并提高 B 细胞超大淋巴瘤 (Bcl-xL) 表达,降低 Caspase-3 表达,进而抑制人唾液腺细胞凋亡,并减轻颌下腺炎症反应,发挥抗干燥综合征作用^[31]。槲皮素可通过调控瘦素 (LP)/瘦素受体 (OB-R),来下调 Janus 激酶 2 (JAK2)、磷酸化-JAK2 (p-JAK2)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 及磷酸化 STAT3 (p-STAT3) 表达,抑制 JAK/STAT 信号通路,提高 Bcl-2 表达,降低 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、cleaved Caspase-3/Caspase-3 表达,抑制小鼠颌下腺细胞凋亡,减轻唾液腺损伤,减少唾液流失^[32-33]。青蒿琥酯可上调 p-Akt/Akt、p-PI3K/PI3K 表达,激活 PI3K/Akt 信号通路,并提高 Bcl-2 表达,降低 Bax、Caspase-3 表达,抑制颌下腺细胞凋亡,减轻腺体损伤^[34]。铁皮石斛多糖可上调 Bcl-2 表达,下调 Bax、Caspase-3 表达,进而抑制颌下腺细胞凋亡,并降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6 表达,减轻炎症反应,改善腺体病变^[35]。表没食子儿茶素没食子酸酯可上调 Bcl-2 表达,下调 Bax、p53、cleaved Caspase-3 等的表达,进而抑制颌下腺细胞凋亡,并抑制 ROS 介导的 DNA 损伤,减轻唾液腺氧化应激^[36]。

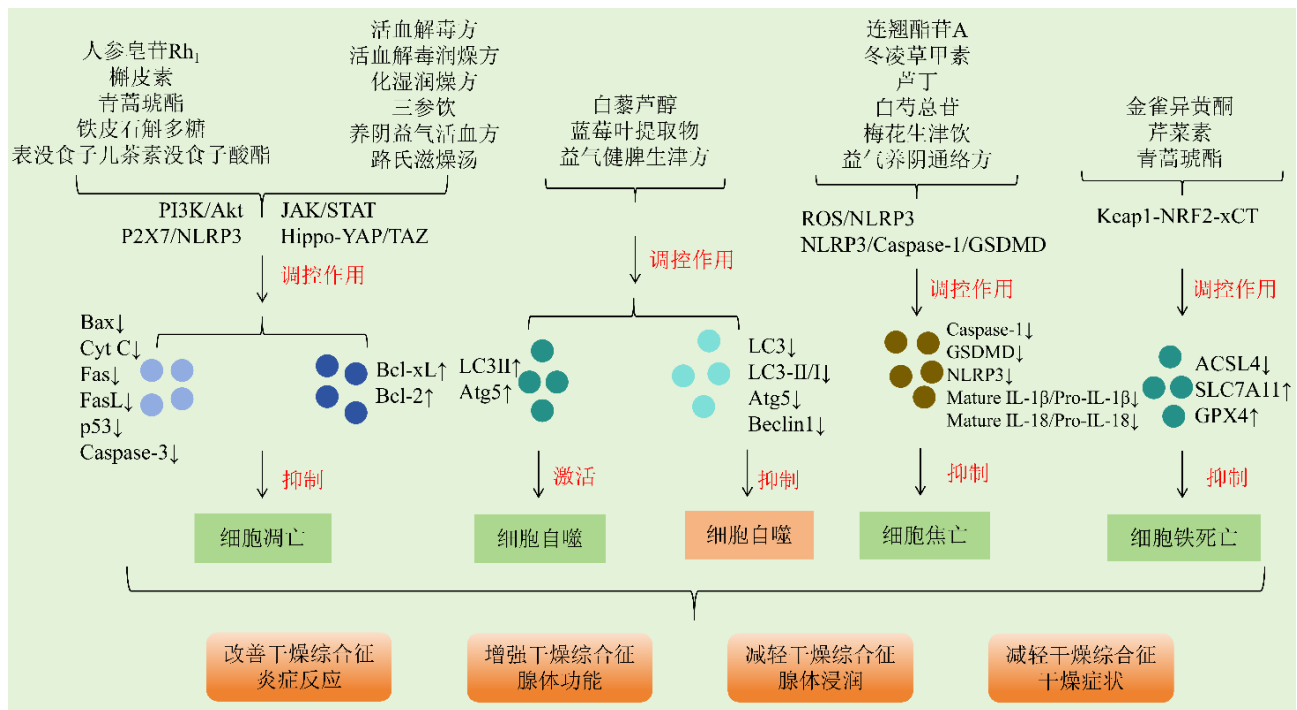


图 1 中药调控 PCD 治疗干燥综合征的作用机制

Fig. 1 Mechanism of traditional Chinese medicine in regulating programmed cell death for treatment of Sjögren's syndrome

2.1.2 中药复方 活血解毒方由丹参、当归等组成，具有活血化瘀、润燥生津的功效，该方可提高 Bcl-2、Survivin 表达，抑制颌下腺细胞凋亡，并显著改善颌下腺病变，增加唾液分泌量^[37]。另 1 项研究发现，活血解毒方可下调 Caspase-3/8/9 等蛋白表达，抑制人唾液腺细胞凋亡，改善颌下腺损伤^[38]。该方还可下调 Cyt C、肿瘤坏死因子受体超家族成员 6 (Fas)、Fas 配体 (FasL) 等表达，抑制人唾液腺细胞凋亡，同时还可降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等的表达，减轻干燥综合征炎症反应^[39]。活血解毒润燥方由丹参、生地黄等组成，旨在活血化瘀、解毒润燥，该方可下调胱氨酸酶激活剂 (Smac) 表达，抑制颌下腺细胞凋亡，并显著改善颌下腺分泌功能，增加唾液分泌^[40]。该方还可上调 Survivin 表达，抑制颌下腺细胞凋亡，提高颌下腺指数，增加唾液分泌^[41]。化湿润燥方由生地黄、百合等组成，具有健脾化湿、滋养阴液的功效，该方可上调磷酸化河马 (Hippo) -Yes 相关蛋白 (p-YAP) /YAP 表达，下调 YAP、具有 PDZ 结合基序的转录共激活因子 (TAZ) 表达，激活 YAP/TAZ 信号通路，上调 Bcl-2 表达，下调 Bax 表达，抑制颌下腺细胞凋亡；同时还可减轻颌下腺炎症浸润，改善颌下腺功能，减少小鼠饮水量^[42]。三参饮由麦冬、玄参等组成，具有养阴生

津、滋阴润燥的功效，该方可下调嘌呤能受体 P2X 配体门控离子通道 7 (P2X7)、NLRP3 的表达，抑制 P2X7/NLRP3 信号通路，并下调 Caspase-1 表达，抑制干燥综合征小鼠腺体细胞凋亡；同时还可降低 TNF- α 、IL-1 β 等的表达，减轻炎症反应，改善唾液腺功能^[43]。养阴益气活血方由太子参、白芍等组成，具有滋肾养阴、益气生津、活血化瘀的功效，该方可下调 Fas、FasL 表达，抑制颌下腺细胞凋亡，并减轻颌下腺损伤，增加唾液分泌量^[44]。路氏滋燥汤由沙参、麦冬等组成，具有滋阴润燥、健脾益的功效，该方可下调 Fas、FasL 表达，降低颌下腺细胞凋亡率，并改善颌下腺损伤，增加唾液分泌量^[45]。增液汤由玄参、生地黄等组成，具有滋阴润燥之效，该方可上调 Bcl-2 表达，下调 Bax、Caspase-3 表达，抑制颌下腺细胞凋亡；并降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17 等表达，改善颌下腺炎症反应，减轻腺体损害^[46]。

中药调控细胞凋亡治疗干燥综合征的作用机制总结可见表 1。

2.2 中药调控细胞自噬治疗干燥综合征

研究发现，中药活性成分白藜芦醇、蓝莓叶提取物及中药复方益气健脾生津方等可调节自噬相关蛋白的表达，调节自噬反应，并减轻炎症反应，

表 1 中药调控细胞凋亡治疗干燥综合征的作用机制

Table 1 Mechanisms of traditional Chinese medicine in regulating apoptosis for the treatment of Sjögren's syndrome

中药活性成分/中药复方	来源/主要组成	动物/细胞模型	调控信号通路	调控细胞凋亡作用机制	治疗干燥综合征作用
人参皂苷 Rh ₁ ^[31]	人参	人唾液腺细胞	PI3K/Akt 信号通路↑	Bcl-xL↑、Caspase-3↓, 细胞凋亡↓	炎症反应↓
槲皮素 ^[32-33]	槲皮	NOD/Ltj 小鼠	JAK/STAT 信号通路↓	Bcl-2↑, Bax、Cleaved Caspase-3/Caspase-3↓, 细胞凋亡↓	唾液腺损伤↓, 唾液流失↓
青蒿琥酯 ^[34]	青蒿	SD 大鼠	PI3K/Akt 信号通路↑	Bcl-2↑, Bax、Caspase3↓, 细胞凋亡↓	腺体损伤↓
铁皮石斛多糖 ^[35]	铁皮石斛	NOD 小鼠	—	Bcl-2↑, Bax、Caspase-3↓, 细胞凋亡↓	腺体损伤↓
表没食子儿茶素没食子酸酯 ^[36]	儿茶	NOD 小鼠	—	Bcl-2↑, Bax、p53、cleaved Caspase-3↓, 细胞凋亡↓	氧化应激↓, 腺体损伤↓
活血解毒方 ^[37-39]	丹参、当归等	NOD、C57BL/6J 小鼠	—	Bcl-2、Survivin↑, 细胞凋亡↓	唾液分泌量↑
		人唾液腺细胞	—	Caspase-3/8/9↓, 细胞凋亡↓	腺体损伤↓
		人唾液腺细胞	—	Cyt C、Fas、FasL↓, 细胞凋亡↓	炎症反应↓
活血解毒润燥方 ^[40-41]	丹参、生地、黄等	NOD/Ltj、BALB/c57 小鼠	—	Smac↓, 细胞凋亡↓	腺体功能↑, 唾液分泌↑
		NOD/Ltj、BALB/c57 小鼠	—	Survivin↑, 细胞凋亡↓	腺体功能↑, 唾液分泌↑
化湿润燥方 ^[42]	生地黄、百合等	NOD/Ltj、BALB/c 小鼠	Hippo-YAP/TAZ 信号通路↑	Bcl-2↑、Bax↓, 细胞凋亡↓	炎症反应↓, 腺体功能↑, 饮水量↓
三参饮 ^[43]	麦冬、玄参等	NOD/ShiLtJ 小鼠	P2X7/NLRP3 信号通路↓	Caspase-1↓、细胞凋亡↓	炎症反应↓, 唾液腺功能↑
养阴益气活血方 ^[44]	太子参、白芍等	NOD、Balb/C 小鼠	—	Fas、FasL↓, 细胞凋亡↓	腺体损伤↓, 唾液分泌量↑
路氏滋燥汤 ^[45]	沙参、麦冬等	NOD、C57 小鼠	—	Fas、FasL↓, 细胞凋亡↓	腺体损伤↓, 唾液分泌量↑
增液汤 ^[46]	玄参、生地、黄等	NOD、C57BL/6 小鼠	—	Bcl-2↑, Bax、Caspase-3↓, 细胞凋亡↓	炎症反应↓, 腺体损伤↓

↑-上调/激活; ↓-下调/抑制。

↑-upregulation/activation; ↓-downregulation/inhibition.

改善免疫微环境, 增强腺体功能, 最终缓解干燥综合征症状。

2.2.1 中药活性成分 白藜芦醇可上调 CD4⁺T 细胞微管相关蛋白轻链 3II (LC3II)、自噬相关蛋白 5 (Atg5) 表达, 促进其自噬反应, 抑制其过度增殖; 并阻止 CD4⁺T 细胞向辅助性 T 细胞 17 (Th17) 细胞分化, 促进其调节性 T 细胞 (Treg) 分化, 改善免疫微环境, 减轻临床症状^[47]。蓝莓叶提取物可下调 LC3 表达, 抑制泪腺细胞自噬; 并降低 TNF- α 、

IL-1 β 表达, 改善炎症反应, 促进泪腺分泌, 减轻眼干症状^[48]。

2.2.2 中药复方 益气健脾生津方由太子参、生地黄等组成, 具有益气健脾、养阴生津的功效, 该方可下调 CD4⁺T 细胞 LC3-II/I 值以及 Atg5、 β 氯素 1 (Beclin1) 等的表达, 进而抑制 T 细胞自噬; 并降低 Tfh、Tfr 细胞数量, 恢复 Tfr/Tfh 平衡, 同时降低 IL-10、IL-21 等炎症因子表达, 改善颌下腺炎症反应, 增强腺体功能^[49]。

中药调控细胞自噬治疗干燥综合征的作用机制可见表 2。

2.3 中药调控细胞焦亡治疗干燥综合征

中药活性成分连翘酯苷 A、冬凌草甲素、芦丁以及白芍总苷等以及中药复方梅花生津饮、益

气养阴通络方等可通过调控相关信号通路，调节细胞焦亡相关蛋白表达，抑制腺体细胞焦亡，并协同减轻炎症反应，抑制氧化应激，减轻淋巴细胞浸润，增强腺体功能等，最终发挥抗干燥综合征作用。

表 2 中药调控细胞自噬治疗干燥综合征的作用机制

Table 2 Mechanisms of traditional Chinese medicine in regulating autophagy for treatment of Sjögren's syndrome

中药活性成分/中药复方	来源/主要组成	临床患者/动物模型	调控信号通路	调控细胞自噬作用机制	治疗干燥综合征作用
白藜芦醇 ^[47]	藜芦	干燥综合征患者	—	LC3II、Atg5↑，细胞自噬↑	临床症状↓
蓝莓叶提取物 ^[48]	蓝莓	NOD、BALB/c 小鼠	—	LC3↓，细胞自噬↓	炎症反应↓，泪腺分泌↑，眼干症状↓
益气健脾生津方 ^[49]	太子参、生地、地黄等	干燥综合征患者	—	LC3-II/I、Atg5、Beclin1↓，细胞自噬↓	炎症反应↓，腺体功能↑

↑-上调/激活；↓-下调/抑制。

↑-upregulation/activation；↓-downregulation/inhibition.

2.3.1 中药活性成分 连翘酯苷 A 是提取自连翘的苷类活性成分，其可促进葡萄糖调节蛋白 78 (GGrp78)降解，下调 p65 表达，抑制核因子- κ B(NF- κ B) 信号通路，并降低 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 等的表达，抑制原代下颌腺细胞 (pSGC) 中 NLRP3 炎症小体激活，减轻干燥综合征炎症反应，进而缓解干燥综合征症状^[50]。冬凌草甲素是一种来自冬凌草的萜类活性成分，其可下调 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、N 端 GSDMD 等的表达，抑制 NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号通路，进而抑制人角膜上皮细胞焦亡；并降低角膜荧光素钠染色评分，增加泪液分泌量，显著改善小鼠眼干症状^[51]。天然黄酮苷类化合物芦丁可下调钙离子敏感受体 (CaSR)、NLRP3、p-NF- κ B p65 等表达，抑制 CSR/NLRP3/NF- κ B 信号通路，降低 Caspase-1、IL-1 β 表达，抑制过表达 CaR 原代下颌腺细胞 (over-CaR-PSGs) 焦亡；还可增加超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性，减少丙二醛 (MDA) 含量，抑制氧化应激反应；并降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等表达，减轻炎症反应；显著降低干燥综合征小鼠唾液腺指数，改善唾液腺功能，增加唾液分泌^[52]。白芍总苷是来自白芍的苷类活性成分，其可降低 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC)、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 等表达，抑制颌下腺中 NLRP3 炎症小体激活，抑制颌下腺细胞焦亡反应；并减轻淋巴细胞浸润，提高 AQP5 表达，增强非肥胖性糖尿病

(NOD) 小鼠腺体功能，增加唾液流量^[53]。

2.3.2 中药复方 梅花生津饮由乌梅、白芍等组成，具有益气养阴润燥、解毒化痰通络的功效，该方可抑制 ROS/NLRP3 信号通路，降低 cleaved Caspase-1/Caspase-1、GSDMD-N/GSDMD-FL、成熟 (mature) IL-1 β /Pro-IL-1 β 以及 mature IL-18/Pro-IL-18 值，抑制泪腺细胞焦亡；同时上调 SOD 表达，下调 MDA 表达，抑制氧化应激反应；并降低 IL-1 β 、IL-18 表达，改善炎症反应，增加泪腺分泌，显著改善眼干症状^[54]。益气养阴通络方由太子参、生黄芪等组成，具有健脾益气、滋阴生津、通络除痹的功效，该方可下调 NLRP3、Caspase-1、GSDMD 等表达，抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路，抑制干燥综合征患者外周血单核细胞焦亡；并下调 IL-1 β 、IL-6、IL-18、IL-33 等表达，显著减轻炎症反应，改善腺体损伤，从而缓解患者临床症状^[55]。

中药调控细胞焦亡治疗干燥综合征的作用机制总结见表 3。

2.4 中药调控细胞铁死亡治疗干燥综合征

2.4.1 中药活性成分 研究发现，中药活性成分金雀异黄酮、芹菜素、青蒿琥酯可通过抑制干燥综合征唾液腺上皮细胞铁死亡，并减轻免疫炎症浸润，提高 AQP5 表达，减轻腺体损伤，显著改善干燥综合征症状。

金雀异黄酮可调控雌激素受体- α (ER α) 信号通路，上调 X 失活特异性转录物 (Xist) 表达，下调

表 3 中药调控细胞焦亡治疗干燥综合征的作用机制

Table 3 Mechanisms of traditional Chinese medicine in regulating pyroptosis for treatment of Sjögren's syndrome

中药活性成分/ 中药复方	来源/主 要组成	临床患者/动物/ 细胞模型	调控信号通路	调控细胞焦亡作用机制	治疗干燥综合征作用
连翘酯苷 A ^[50]	连翘	原代下颌下腺 细胞、干燥 综合征小鼠	NF-κB 信号通路↓	NLRP3、Caspase-1、IL- 1β、IL-18↓, 细胞焦亡↓	炎症反应↓
冬凌草甲素 ^[51]	冬凌草	人角膜上皮细 胞、干眼症 小鼠	NLRP3/Caspase- 1/GSDMD 信号 通路↓	NLRP3、Caspase-1、IL- 1β、N-GSDMD↓, 细胞 焦亡↓	泪液分泌↑
芦丁 ^[52]	槐米	CaR 原代下颌 下腺细胞、 干燥综合征 小鼠	CSR/NLRP3/NF-κB 信号通路↓	Caspase-1、IL-1β↓, 细胞 焦亡↓	氧化应激↓, 炎症反应 ↓, 腺体功能↑, 唾液 分泌↑
白芍总苷 ^[53]	白芍	颌下腺细胞、 NOD 小鼠	—	NLRP3、ASC、Caspase- 1、IL-1β、IL-18↓, 细 胞焦亡↓	淋巴浸润↓, 腺体功 能↑, 唾液流量↑
梅花生津饮 ^[54]	乌梅、 白芍 等	NOD、 C57BL/6J 小 鼠	ROS/NLRP3 信号 通路↓	Cleaved Caspase-1/Caspase- 1、GSDMD-N/GSDMD- FL、Mature IL-1β/Pro-IL- 1β、Mature IL-18/Pro-IL- 18↓, 细胞焦亡↓	氧化应激↓, 炎症反 应↓, 泪腺分泌↑
益气养阴通络 方 ^[55]	太子参、 生黄 芪等	干燥综合 征 患者	NLRP3/Caspase- 1/GSDMD↓	NLRP3、Caspase-1、 GSDMD↓, NLRP3/ Caspase-1/GSDMD 通路 ↓, 细胞焦亡↓	炎症反应↓, 腺体损 伤↓

↑-上调/激活; ↓-下调/抑制。

↑ -upregulation/activation; ↓ -downregulation/inhibition.

酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4) 表达, 进而抑制唾液腺上皮细胞铁死亡, 并减轻淋巴细胞浸润, 增加唾液分泌, 减少水摄入量, 改善口干症状^[56]。芹菜素可通过调节 ERα 表达, 调控转录激活因子 3/溶质载体家族 7 成员 11 (ATF3/SLC7A11) 轴, 上调 SLC7A11、GPX4 表达, 抑制唾液腺上皮细胞铁死亡; 并提高 AQP5 表达, 增加唾液分泌, 减轻免疫浸润, 改善腺体损伤^[57]。青蒿琥酯可通过提高核因子相关因子 2 (NRF2)、SLC7A11 (xCT) 表达, 降低 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1) 表达, 激活 Keap1-NRF2-xCT 信号通路, 上调 GPX4 表达, 下调转铁蛋白受体 (TFRC) 表达, 抑制唾液腺上皮细胞铁死亡; 同时还可降低 MDA 表达, 提高 GSH 表达, 促进氧化应激反应; 并减轻唾液腺病理损伤, 提高 AQP5 表达, 增加唾液分泌^[58]。

中药调控铁死亡治疗干燥综合征的作用机制

总结见表 4。

3 结语与展望

目前, 干燥综合征的发病机制尚未完全明确。研究表明, 细胞凋亡、自噬、焦亡、铁死亡、铜死亡等多种 PCD 方式均与干燥综合征的发生发展密切相关。中药治疗干燥综合征具有多通路、多机制的整体调节优势, 能够通过调控多种 PCD 途径发挥抗干燥综合征作用。综合分析现有研究发现: (1) 在中药活性成分方面, 研究多集中于苷类、黄酮类等, 其中皂苷类研究较为丰富, 如人参皂苷 Rh₁、连翘酯苷 A、白芍总苷等; 中药复方则多为临床经验方, 常体现养阴生津、活血化瘀的治疗特征; (2) 在调控 PCD 方面, 现有研究主要关注细胞凋亡、自噬、焦亡和铁死亡等, 其中细胞凋亡研究最为广泛, 其他 PCD 研究相对较少, 且铁死亡的调控仅见于中药活性成分研究; (3) 在调控信号通路方面, 当

表 4 中药调控铁死亡治疗干燥综合征的作用机制

Table 4 Mechanisms of traditional Chinese medicine in regulating ferroptosis for treatment of Sjögren's syndrome						
中药活性成分	来源	动物/细胞模型	调控信号通路	调控铁死亡作用机制	治疗干燥综合征作用	
金雀异黄酮 ^[56]	红三叶草	NOD/LtJ 小鼠、唾液腺上皮细胞	ERα 信号通路	Xist↑、ACSL4↓, 铁死亡↓	淋巴浸润↓, 唾液分泌↑	
芹菜素 ^[57]	旱芹	NOD/LtJ 小鼠、唾液腺上皮细胞	ATF3/SLC7A11 信号通路	SLC7A11、GPX4↑, 铁死亡↓	免疫浸润↓, 腺体损伤↓, 唾液分泌↑	
青蒿琥酯 ^[58]	青蒿	唾液腺上皮细胞	Keap1-NRF2-xCT 信号通路↑	GPX4↑, TFRC↓, 铁死亡↓	氧化应激↓, 腺体损伤↓, 唾液分泌↑	

↑-上调/激活; ↓-下调/抑制。
↑ -upregulation/activation; ↓ -downregulation/inhibition.

前研究多聚焦于 PI3K/Akt、JAK/STAT、NF-κB、Hippo-YAP/TAZ 等通路,其中 PI3K/Akt 和 Hippo-YAP/TAZ 通路多被激活, 其余通路多呈抑制作用, 而调控自噬缺少信号通路的研究;(4)在研究类型方面, 呈现多样化趋势, 但仍以基础研究为主。例如, 调控细胞凋亡和铁死亡的研究多是动物和细胞实验; 调控细胞焦亡的研究涉及动物和临床层面; 而调控自噬则以临床研究为主;(5)此外, 同一中药活性成分可调控不同 PCD 方式, 如青蒿琥酯可调节细胞凋亡和铁死亡; 而不同中药干预同一 PCD 方式可能呈现相反效应, 如白藜芦醇促进自噬, 而蓝莓叶提取物和益气健脾生津方则抑制自噬等。

然而, 当前研究仍存在以下局限:(1)在调控细胞凋亡、自噬和焦亡方面, 现有研究多集中于中药活性成分及中药复方, 但中药活性成分的研究仍缺少生物碱类、醌类等, 而在铁死亡调控方面, 目前仅涉及中药活性成分, 尚缺乏中药复方方面的探索;(2)中药活性成分及复方调控 PCD 的研究主要集中于细胞凋亡、自噬、焦亡和铁死亡等经典方式, 而对坏死性凋亡、双硫死亡、铜死亡等新型 PCD 方式的研究尚属空白, 需进一步拓展;(3)目前多数研究聚焦于单一 PCD 方式, 不同 PCD 方式之间的相互作用及其在干燥综合征发病过程中的具体角色尚未明确, 有待深入探讨;(4)尽管在细胞自噬和焦亡调控方面已有部分临床研究, 但关于细胞凋亡和铁死亡的现有证据多来源于基础实验, 其抗干燥综合征效应在人体中是否适用仍有待验证。

基于现有研究, 未来应系统深化中药调控 PCD 治疗干燥综合征的机制与应用研究。应在巩固凋亡、自噬、焦亡和铁死亡等已知方向基础上, 拓展对坏死性凋亡、双硫死亡、铜死亡等新型死亡模式的探索, 重点阐明不同 PCD 在干燥综合征中的串扰机制与网络调控途径, 突出中药多靶点干预的综合优势; 另外, 研究需坚持以“辨证论治”与“整体观念”为核心, 提升中药成分的靶向性与安全性, 加强复方协同机制解析。可借助单细胞测序、类器官模型和代谢组学等前沿技术, 精准识别细胞群体特征, 揭示中药通过代谢重编程调控 PCD 及免疫微环境的深层机制; 最终, 应围绕临床需求, 推进多中心、大样本的随机对照试验, 积累高级别循证证据, 并推动制剂技术创新与靶向递送系统开发, 加速有效方剂向中药新药的转化, 实现中药防治干燥综合征的临床突破。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Manfre V, Cafaro G, Riccucci I, et al. One year in review 2020: Comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome [J]. Clin Exp Rheumatol, 2020, 38 Suppl 126(4).
- [2] Longhino S, Chatzis L G, Dal Pozzolo R, et al. Sjögren's syndrome: One year in review 2023 [J]. Clin Exp Rheumatol, 2023, 41(12): 2343-2356.
- [3] Kopeina G S, Zhivotovsky B. Programmed cell death: Past, present and future [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 633: 55-58.
- [4] Fox R I, Fox C M, Gottenberg J E, et al. Treatment of

- Sjögren's syndrome: Current therapy and future directions [J]. *Rheumatology*, 2021, 60(5): 2066-2074.
- [5] 刘维, 岳青云, 陈常青, 等. 中医药在干燥综合征治疗中的应用 [J]. *中草药*, 2024, 55(10): 3516-3528.
Liu W, Yue Q Y, Chen C Q, et al. Application of traditional Chinese medicine in treatment of Sjögren's syndrome [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(10): 3516-3528.
- [6] Sauler M, Bazan I S, Lee P J. Cell death in the lung: The apoptosis-necroptosis axis [J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81: 375-402.
- [7] Man S M, Kanneganti T D. Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(1): 7-21.
- [8] Benchabane S, Slimani-Kaddouri A, Acheli D, et al. Association between increased bcl-2, fas and FasL levels and inflammation extent in labial salivary glands during primary sjögren's syndrome [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2022, 22(3): 328-338.
- [9] Ainola M, Porola P, Takakubo Y, et al. Activation of plasmacytoid dendritic cells by apoptotic particles-mechanism for the loss of immunological tolerance in Sjögren's syndrome [J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 191(3): 301-310.
- [10] Zhou J N, Pathak J L, Liu Q W, et al. Modes and mechanisms of salivary gland epithelial cell death in sjogren's syndrome [J]. *Adv Biol*, 2023, 7(12): e2300173.
- [11] 侯佳奇, 薛鸾. 原发性干燥综合征发病机制概述 [J]. *现代免疫学*, 2019, 39(1): 58-63.
Hou J Q, Xue L. Overview of pathogenesis of primary Sjogren's syndrome [J]. *Curr Immunol*, 2019, 39(1): 58-63.
- [12] Huang L, Liu Q, Zhou T T, et al. Deficiency of β -arrestin2 alleviates apoptosis through GRP78-ATF6-CHOP signaling pathway in primary Sjögren's syndrome [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt A): 108281.
- [13] Zhu H, Zheng J, Zhou Y, et al. Knockdown of RSAD2 attenuates B cell hyperactivity in patients with primary Sjögren's syndrome (pSS) via suppressing NF-kb signaling pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(5): 2029-2037.
- [14] Wu M Y, Lu J H. Autophagy and macrophage functions: Inflammatory response and phagocytosis [J]. *Cells*, 2019, 9(1): 70.
- [15] Xu X J, Araki K, Li S Z, et al. Autophagy is essential for effector CD8⁺ T cell survival and memory formation [J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(12): 1152-1161.
- [16] Lin R, Hao D L, Dong Y M, et al. Catalpol ameliorates Sjögren's Syndrome by modulating interplay of T and B cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123: 109806.
- [17] Colafrancesco S, Minniti A, Priori R, et al. sat0004 evaluation of autophagy in infiltrating and circulating lymphocytes from patients with sjogren's syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78: 1066-1067.
- [18] Lennikov A, Mukwaya A, Saddala M S, et al. Deficiency of C-X-C chemokine receptor type 5 (CXCR5) gene causes dysfunction of retinal pigment epithelium cells [J]. *Lab Invest*, 2021, 101(2): 228-244.
- [19] Plaza-Sirvent C, Zhao B, Bronietzki A W, et al. A central role for Atg5 in microbiota-dependent Foxp3(+) ROR γ t(+) Treg cell preservation to maintain intestinal immune homeostasis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 705436.
- [20] Fan Y Q, Yang C C, Zhou J Y, et al. Regulatory effect of glutathione on treg/Th17 cell balance in allergic rhinitis patients through inhibiting intracellular autophagy [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43(1): 58-67.
- [21] Zhang K Y, Luo Z Y, Zhu X C, et al. Identification of key genes for pyroptosis-induced salivary gland inflammation in Sjogren's syndrome based on microarray data and immunohistochemistry analysis [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 5865-5879.
- [22] Cao X, Di G H, Bai Y, et al. Aquaporin5 deficiency aggravates ROS/NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in the lacrimal glands [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(1): 4.
- [23] 邢绘涛. 细胞焦亡相关蛋白在干燥综合征唇腺上皮的表达和意义 [D]. 汕头: 汕头大学, 2022.
Xing H T. Expression and significance of cell pyroptosis-related proteins in the lip gland epithelium of Sjögren's syndrome [D]. Shantou: Shantou University, 2023.
- [24] Liang C, Zhang X L, Yang M S, et al. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy [J]. *Adv Mater*, 2019, 31(51): e1904197.
- [25] Zhou J N, Pathak J L, Wu L H, et al. Downregulated GPX4 in salivary gland epithelial cells contributes to salivary secretion dysfunction in Sjogren's syndrome via lipid ROS/pSTAT4/AQP5 axis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024,

- 218: 1-15.
- [26] Cao T T, Zhou J N, Liu Q W, et al. Interferon- γ induces salivary gland epithelial cell ferroptosis in Sjogren's syndrome via JAK/STAT1-mediated inhibition of system Xc [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 205: 116-128.
- [27] Takashi Y, Tomita K, Kuwahara Y, et al. Mitochondrial dysfunction promotes aquaporin expression that controls hydrogen peroxide permeability and ferroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 161: 60-70.
- [28] Ge E J, Bush A I, Casini A, et al. Connecting copper and cancer: From transition metal signalling to metalloplasia [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(2): 102-113.
- [29] Zhang N D, Ji C X, Peng X Y, et al. Bioinformatics analysis identified immune infiltration, risk and drug prediction models of copper-induced death genes involved in salivary glands damage of primary Sjögren's syndrome [J]. *Medicine*, 2022, 101(41): e31050.
- [30] Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins [J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1254-1261.
- [31] 牛瑞娟. 人参皂苷 Rh₁ 对 IFN- γ 诱导的人唾液腺细胞炎症和凋亡的抑制作用研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- Niu R J. Study on the inhibitory effects of ginsenoside Rh₁ on inflammation and apoptosis induced by IFN- γ in human salivary cells [D]. Changchun: Jilin University, 2023.
- [32] Chang L H, Kong A B, Guo Y, et al. Quercetin ameliorates salivary gland apoptosis and inflammation in primary Sjögren's syndrome through regulation of the leptin/OB-R signaling [J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(6): 1351-1361.
- [33] 常利华. 槲皮素通过调节瘦素/瘦素受体信号通路减轻原发性干燥综合征模型小鼠唾液腺损伤的机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- Chang L H. The Mechanism of jatunimodin reducing salivary gland injury in primary Sjögren's syndrome model mice by regulating the leptin/leptin receptor signaling pathway [D]. Shenyang: China Medical University, 2023.
- [34] Zhang S Q, Li J R, Nong X L, et al. Artesunate combined with metformin ameliorate on diabetes-induced xerostomia by mitigating superior salivatory nucleus and salivary glands injury in type 2 diabetic rats via the PI3K/AKT pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 774674.
- [35] Lin X, Shaw P C, Sze S C, et al. Dendrobium officinale polysaccharides ameliorate the abnormality of aquaporin 5, pro-inflammatory cytokines and inhibit apoptosis in the experimental Sjögren's syndrome mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(12): 2025-2032.
- [36] Saito K, Mori S, Date F, et al. Epigallocatechin gallate inhibits oxidative stress-induced DNA damage and apoptosis in MRL-Fas(lpr) mice with autoimmune sialadenitis via upregulation of heme oxygenase-1 and Bcl-2 [J]. *Autoimmunity*, 2014, 47(1): 13-22.
- [37] 王东峰, 朱跃兰, 侯秀娟, 等. 活血解毒方对干燥综合征小鼠颌下腺细胞凋亡的影响研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2024, 47(12): 1693-1701.
- Wang D F, Zhu Y L, Hou X J, et al. Study on the effect of Huoxue Jiedu Formula on apoptosis of submaxillary gland cells in mice with Sjögren's syndrome [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2024, 47(12): 1693-1701.
- [38] 张赛, 沈正东, 郑凌琦, 等. 活血解毒方对 HSG 细胞凋亡中 Caspase 家族及关键蛋白的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(7): 3310-3313.
- Zhang S, Shen Z D, Zheng L Q, et al. Effect of Huoxue Jiedu recipe on caspase family and key proteins in apoptosis of HSG cells [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(7): 3310-3313.
- [39] 张赛, 郑凌琦, 沈正东, 等. 活血解毒方对 HSG 细胞凋亡及炎症因子表达的影响 [J]. *吉林中医药*, 2023, 43(2): 232-236.
- Zhang S, Zheng L Q, Shen Z D, et al. Effect of Huoxue Jiedu recipe on apoptosis of HSG cells and expression of inflammatory factors [J]. *Jilin J Chin Med*, 2023, 43(2): 232-236.
- [40] 李方凯, 谷新怡, 朱跃兰, 等. 活血解毒润燥方干预干燥综合征小鼠颌下腺细胞凋亡促进因子 Smac 表达的机制研究 [J]. *陕西中医*, 2023, 44(6): 693-698.
- Li F K, Gu X Y, Zhu Y L, et al. Study on the mechanism of Huoxue Jiedu Runzao recipe in intervening the expression of Smac in submandibular gland cells of Sjogren's syndrome mice [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2023, 44(6): 693-698.
- [41] 李方凯, 朱跃兰, 侯秀娟, 等. 活血解毒润燥方对干燥综合征小鼠颌下腺细胞凋亡抑制因子 Survivin 表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(24):

- 84-91.
- Li F K, Zhu Y L, Hou X J, et al. Effect of Huoxue Jiedu Runzao prescription on expression of apoptosis inhibitor survivin in submandibular gland cells of Sjögren's syndrome mice [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(24): 84-91.
- [42] 黄子玮, 陶庆文, 廖佳禾, 等. 化湿润燥方调控 Hippo-YAP/TAZ 表达对干燥综合征小鼠颌下腺细胞凋亡和功能的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(11): 1527-1540.
- Huang Z W, Tao Q W, Liao J H, et al. Effects of Huashi Runzao Prescription on apoptosis and function of the submandibular gland in Sjögren's syndrome model mice by regulating Hippo-YAP/TAZ expression [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2024, 47(11): 1527-1540.
- [43] He J. Exploring the mechanism of "San Shen Yin" in treating primary Sjögren's syndrome based on the P2X7/NLRP3 signaling pathway [D]. Nanjing University of Chinese Medicine, 2023.
- [44] 吴国琳, 李天一, 卢雯雯, 等. 养阴益气活血方药对干燥综合征 NOD 小鼠颌下腺 Fas/FasL 及其 mRNA 表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(23): 4148-4151.
- Wu G L, Li T Y, Lu W W, et al. Effect of nourishing Yin, strengthening Qi and activating blood decoction on Fas/FasL in salivary glands of NOD mice with Sjogren's syndrome and their mRNA expression [J]. China J Chin Mater Med, 2013, 38(23): 4148-4151.
- [45] 张华东, 陈祎, 姜泉, 等. 路氏滋燥汤对小鼠颌下腺细胞因子 Fas/FasL 的影响 [J]. 北京中医药, 2011, 30(4): 249-251.
- Zhang H D, Chen Y, Jiang Q, et al. Effect of Lushi Zizao Decoction on fas/FasL of mouse submandibular gland cytokines [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2011, 30(4): 249-251.
- [46] Yu J K, Wang S Y, Yang J, et al. Exploring the mechanisms of action of Zengye Decoction (ZYD) against Sjogren's syndrome (SS) using network pharmacology and animal experiment [J]. Pharm Biol, 2023, 61(1): 1286-1297.
- [47] 杨和霖. 白藜芦醇对干燥综合征患者外周血 CD4⁺T 细胞增殖、凋亡及自噬水平影响的研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2021.
- Yang H L. Research on the effects of resveratrol on the proliferation, apoptosis and autophagy levels of peripheral blood CD4⁺ T cells in patients with Sjögren's syndrome [D]. Taiyuan: Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [48] Ogawa K, Urata K, Maeda S, et al. Blueberry leaf extract prevents lacrimal hyposecretion in Sjögren's syndrome-like model of non-obese diabetic mice [J]. In Vivo, 2023, 37(1): 149-162.
- [49] 束开艳, 曹云祥, 付皖兰, 等. 益气健脾生津方对气阴两虚证原发性干燥综合征患者 Tfr/Tfh 细胞平衡及自噬水平影响的研究 [J]. 免疫学杂志, 2024, 40(3): 286-294.
- Shu K Y, Cao Y X, Fu W L, et al. Effects of Yiqi Jianpi Shengjin recipe on Tfr/Tfh cells balance and autophagy in patients with primary Sjögren's syndrome and qi-Yin deficiency syndrome [J]. Immunol J, 2024, 40(3): 286-294.
- [50] He J, Xu M M, Chen Y Y, et al. Grp78 regulates NLRP3 inflammasome and participates in Sjogren's syndrome [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 140: 112815.
- [51] Li X J, Chen C, Chen Y, et al. Oridonin ameliorates ocular surface inflammatory responses by inhibiting the NLRP3/caspase-1/GSDMD pyroptosis pathway in dry eye [J]. Exp Eye Res, 2024, 245: 109955.
- [52] He J, Xu M M, Wu S L. Rutin alleviates Sjogren's syndrome via CaR/NLRP3/NF-κB signal pathway [J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2024, 60(4): 411-419.
- [53] Jiang T T, Guo J Q, Wang Y, et al. Total glucosides of paeony alleviates experimental Sjögren's syndrome through inhibiting NLRP3 inflammasome activation of submandibular gland cells [J]. Clin Exp Rheumatol, 2023, 41(12): 2502-2510.
- [54] 夏凯雨, 李奇玮, 李泽光, 等. 基于 ROS/NLRP3 介导的泪腺上皮细胞焦亡探讨梅花生津饮治疗干燥综合征的机制研究 [J]. 海南医科大学学报, 2025, 31(1): 33-40.
- Xia K Y, Li Q W, Li Z G, et al. Mechanism of Meihua Shengjin Decoction in the treatment of Sjögren's syndrome through ROS/NLRP3-mediated pyroptosis of lacrimal epithelial cells [J]. J Hainan Med Univ, 2025, 31(1): 33-40.
- [55] 孙思凌. 益气养阴通络方治疗气阴两虚型干燥综合征临床疗效观察及对 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号轴

