

胱天蛋白酶 3 及其在脓毒症致急性肾损伤中的相关作用研究

徐艺庭, 苏美仙*

(昆明医科大学第二附属医院急诊重症医学科, 昆明 650101)

中图分类号: R459.7

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)02-0222-05

摘要: 胱天蛋白酶 3 属于天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶家族, 在多种生物细胞凋亡等过程中起关键作用, 在脓毒症致急性肾损伤(AKI)的发病过程中也起重要作用。脓毒症是重症监护病房的严重疾病, 疾病进展过程中常伴有多器官功能衰竭, 肾功能损伤发生最早且后果最为严重。脓毒症致 AKI 发病过程中, 急性肾小管坏死的炎症反应轻微, 但肾小管细胞凋亡十分显著, 其细胞凋亡过程主要由死亡受体途径和线粒体途径引起, 而细胞凋亡的发生由胱天蛋白酶 3 激活, 胱天蛋白酶 3 的重要作用为脓毒症致 AKI 提供了新的研究方向。

关键词: 脓毒症; 急性肾损伤; 胱天蛋白酶 3; 细胞凋亡

Caspase-3 and Its Role in Acute Kidney Injury Induced by Sepsis XU Yiting, SU Meixian. (Department of Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China)

Abstract: As a member of aspartic acid-specific cysteine proteases family, caspase-3 plays a key role in the apoptosis of various biological cells. It also plays an important role in the pathogenesis of acute kidney injury(AKI) caused by sepsis. Sepsis is a serious disease in the intensive care unit, which is often accompanied by multi-organ failure during the progression of the disease. Kidney function injury is the earliest and most serious. During AKI onset caused by sepsis, the inflammatory reaction of acute renal tubular necrosis is slight, but the apoptosis of renal tubular cells is very significant. It's now known that the apoptosis process is mainly caused by the death receptor pathway and mitochondrial pathway, while the occurrence of apoptosis is activated by caspase-3, which has provided a new research direction for AKI caused by sepsis.

Key words: Sepsis; Acute kidney injury; Caspase-3; Apoptosis

脓毒症是重症监护病房最常见的严重疾病, 发病率高、病死率高且预后较差。最新脓毒症定义为宿主对感染反应异常或失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。肾脏是脓毒症最常累及的器官之一, 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是脓毒症患者最常见的并发症。脓毒症患者并发 AKI 时的住院时间更长、消耗更多的医疗资源, 且总体患病率、病死率增加^[2]。研究表明, 脓毒症致 AKI 的发病机制与非脓毒症所致 AKI 完全不同, 其病理生理过程更为复杂, 且涉及多种因素, 包括缺血缺氧性损伤、炎症反应、氧化应激、肾小管上皮细胞凋亡、微血管功能障碍和内皮功能障碍等^[3-5]。有研究表明, 炎症反应和细胞凋亡是脓毒症致 AKI 的主要致病因素, 而不再是血流动力学障碍或缺血性损伤^[6]。肾小管

上皮细胞依赖胱天蛋白酶家族发生的凋亡起关键的主导性作用^[7-8]。胱天蛋白酶 3 作为细胞凋亡信号通路中的重要执行组成员, 将为脓毒症 AKI 提供新的治疗靶点或新的生物学标志物。现就胱天蛋白酶 3 在脓毒症致 AKI 中的相关作用予以综述。

1 胱天蛋白酶 3 的生物学特性

胱天蛋白酶是一类蛋白水解酶, 属于高度保守的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶家族, 也是白细胞介素(interleukin, IL) 1 β 转换酶家族的成员^[9]。胱天蛋白酶常存在于多细胞生物的细胞质中, 参与许多细胞内的组织形态学变化过程。胱天蛋白酶相关的蛋白酶家族成员除氨基酸序列相近外, 还具有近似的结构构成和底物特异性, 通常以无活性的蛋白酶原形式存在, 需要水解其 N 端的一段序列引起激活过程, 活化后发生蛋白水解取得活性。

目前, 胱天蛋白酶家族由 15 个成员组成, 分为炎症相关胱天蛋白酶和凋亡相关胱天蛋白酶 2 个

DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2019.02.003

基金项目: 云南省科技计划项目(2015FB06T)

*通信作者 E-mail:kmsmx24@126.com

主要亚家族。胱天蛋白酶家族在细胞炎症反应和细胞凋亡的调控网络中均起到关键性作用^[10]。研究发现,胱天蛋白酶的功能与包括线虫、果蝇、小鼠和人类在内的多种生物的程序性细胞死亡和凋亡过程有密切联系^[11]。胱天蛋白酶家族成员能够形成胱天蛋白酶级联反应,在诱导细胞凋亡发生的进程中起核心作用,从而决定细胞命运、调节免疫、细胞增殖和分化等进程。此外,凋亡相关胱天蛋白酶可进一步分为启动相关胱天蛋白酶和执行相关胱天蛋白酶。胱天蛋白酶 3 是执行相关胱天蛋白酶中参与细胞凋亡的重要执行因子,是最常见被激活的凋亡相关蛋白酶,也被称为 32 kD 半胱氨酸蛋白酶或凋亡素,属于秀丽线虫凋亡基因 3 亚家族。胱天蛋白酶 3 是催化许多主要细胞蛋白切割的关键,可直接特异性剪切聚腺苷二磷酸核糖聚合酶、凋亡蛋白酶激活的 DNA 酶抑制物、溶胶蛋白和 α 胞衬蛋白等多种胱天蛋白酶底物。胱天蛋白酶 3 还能特异性剪切胱天蛋白酶原 3、胱天蛋白酶原 6、胱天蛋白酶原 7 和胱天蛋白酶原 9,广泛参与细胞凋亡的过程。

2 胱天蛋白酶 3 与脓毒症致 AKI

2.1 胱天蛋白酶 3 与细胞凋亡 细胞凋亡是细胞的程序性死亡,包括胱天蛋白酶家族的活化、完整质膜破坏、DNA 断裂和凋亡小体的形成^[12]。胱天蛋白酶家族是细胞凋亡过程的关键调控部分,是组织发展和平衡维持的关键。胱天蛋白酶级联反应系统在细胞凋亡的信号诱导、转导和扩增中起重要作用,同时其活化及功能还受凋亡蛋白相关抑制剂、B 细胞淋巴瘤/白血病 2 (B-cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2) 蛋白家族、钙蛋白酶和钙离子等多种分子的调控。细胞凋亡过程中涉及死亡受体相关外源性途径,线粒体相关内源性途径、内质网激活途径等多种激活途径,还涉及胱天蛋白酶 3、胱天蛋白酶 6、胱天蛋白酶 7、胱天蛋白酶 8、胱天蛋白酶 9 等的活化过程^[13]。但不同细胞凋亡途径均经过激活胱天蛋白酶 3 而发挥作用,并最终引起细胞死亡。胱天蛋白酶 3 作为细胞凋亡过程的关键成员,在执行细胞凋亡过程中起重要作用。细胞凋亡过程一旦开始,上游起始胱天蛋白酶促使胱天蛋白酶级联反应发生激活,最终引起由执行组胱天蛋白酶(胱天蛋白酶 3,胱天蛋白酶 6、胱天蛋白酶 7)参与的 DNA 断裂与关键蛋白裂解。现分别介绍外源性途径和内源性途径中

胱天蛋白酶家族尤其是胱天蛋白酶 3 的重要作用。

2.1.1 死亡受体相关的外源性细胞凋亡途径 外源性细胞凋亡途径由细胞膜表面的死亡受体引起细胞凋亡的发生,死亡配体主要有凋亡相关因子配体、肿瘤坏死因子 α 、增殖诱导配体、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体等,可与其各自的细胞表面死亡受体,如凋亡相关因子 Fas 又称 CD₉₅、I 型肿瘤坏死因子受体、死亡受体 3、死亡受体 4、死亡受体 5 等结合。死亡信号从死亡受体转导至死亡结构域,通过胞质内的死亡效应结构域与胱天蛋白酶原 8 的死亡结构域相互作用,使定位于质膜胞质侧的胱天蛋白酶原 8 发生募集,构成凋亡诱导复合物,随后将死亡信号从凋亡诱导复合物转导至下游,引起胱天蛋白酶级联反应,即胱天蛋白酶原 8 被激活形成活化的胱天蛋白酶,它可以切割和激活下游胱天蛋白酶执行组成员(如胱天蛋白酶 3)。胱天蛋白酶 8 下游途径的活化随不同的细胞类型有所变化。I 型细胞(淋巴细胞)中,胱天蛋白酶 8 被大量激活并可直接活化下游的胱天蛋白酶 3;在 II 型细胞(非 I 型细胞)中,胱天蛋白酶 8 不能直接激活胱天蛋白酶 3,而是被 IL-1、IL-6 等细胞因子激活发生作用,经过剪切细胞质中一种促凋亡蛋白 Bid (Bcl-2 家族成员)的活性形式截短型 Bid 片段来激活线粒体介导的凋亡途径,使细胞色素 C、凋亡诱导因子等从线粒体释放出来,从而诱导细胞凋亡过程的发生。

2.1.2 线粒体相关的内源性细胞凋亡途径 内源性细胞凋亡途径由细胞内应激反应触发,引起线粒体外膜通透性的改变以及线粒体蛋白(如细胞色素 C)的释放。细胞色素 C 和凋亡酶激活因子 1 是主要的凋亡因子,在哺乳动物细胞线粒体依赖的凋亡途径中发挥突出作用,并触发胱天蛋白酶 9 活化。细胞色素 C、凋亡酶激活因子 1 和胱天蛋白酶原 9 构成的复合体,称为凋亡复合体,最终由凋亡复合体激活胱天蛋白酶 3、胱天蛋白酶 7,此时两条途径融合汇聚。随后,胱天蛋白酶 3 分解聚腺苷二磷酸核糖聚合酶引起 DNA 断裂和细胞凋亡^[14]。可见,细胞凋亡程序无论经过胱天蛋白酶 8 还是胱天蛋白酶 9 途径的激活,胱天蛋白酶 3 都是最后共同通路的关键。

2.1.3 胱天蛋白酶 3 在细胞凋亡中的双向作用 经逐步完善的研究发现,在一定的情况下,内源性和

外源性细胞凋亡路径可相互激活,活化后的胱天蛋白酶 9 剪切并活化胱天蛋白酶 3,然后在反馈回路中可以激活胱天蛋白酶 8,进而推测活化形式的胱天蛋白酶 3 也可能以类似的逆行方式激活胱天蛋白酶 9^[15]。此外,也有研究发现,胱天蛋白酶 3 在细胞水平可促进凋亡的发生,但在实验动物体内可能抑制凋亡,胱天蛋白酶 3 产生抑制凋亡作用的原因很可能是核酸内切酶 G 的作用,故认为胱天蛋白酶 3 在细胞凋亡过程中具有双向调节作用^[16]。Kroemer 等^[17]阐明了胱天蛋白酶和细胞凋亡之间的关系,即胱天蛋白酶激活将引起凋亡的发生,而细胞凋亡的发生却不一定完全是胱天蛋白酶激活所致,所以通过使用小分子抑制剂抑制胱天蛋白酶家族的作用可以减缓但并不能完全阻止细胞凋亡过程^[18]。

2.2 胱天蛋白酶 3 与脓毒症致 AKI 由于细胞凋亡在脓毒症致 AKI 发病机制中的关键性作用,胱天蛋白酶 3 与其相关研究不断增多。在许多脓毒症动物模型中不同部位的器官组织损伤均发现显著的胱天蛋白酶 3 激活增加,Comim 等^[19]发现,脓毒症胱天蛋白酶 3 是盲肠结扎穿孔模型动物中海马组织细胞凋亡的主导因素。Lerolle 等^[20]对 19 例脓毒症患者的肾脏活检证实了肾小管上皮细胞凋亡的存在,明确了胱天蛋白酶 3 的关键执行作用。Stoyanoff 等^[21]还发现,促红细胞生成素对脓毒症 AKI 模型有肾保护作用,主要通过防止线粒体内膜的改变和细胞色素 C 释放阻断胱天蛋白酶 3 的激活和后续细胞凋亡反应过程的发生,且胱天蛋白酶 3 活性的检测也证实脓毒症致 AKI 模型的细胞凋亡主要发生在肾小管细胞中。Lee 等^[4]通过比较评估脓毒症致 AKI 和缺血/再灌注 AKI 两种模型小鼠的细胞凋亡发现,脓毒症模型组与假手术组相比,不仅凋亡细胞增多,肾脏组织中胱天蛋白酶 3 的活化也明显增加,且与血肌酐水平和肾功能损害程度呈正相关,充分证实了胱天蛋白酶 3 在脓毒症致 AKI 中是极为关键的。此外,为了探索胱天蛋白酶 3 抑制剂对脓毒症致 AKI 肾功能的影响,该研究还在盲肠结扎穿孔造模前给予胱天蛋白酶 3 抑制剂预处理治疗。研究发现,胱天蛋白酶 3 抑制剂预处理可使肾组织的肾脏细胞或免疫细胞凋亡数量减少,肾组织的受损程度也显著减弱。可见,肾脏细胞和免疫细胞的凋亡是导致脓毒症期间的肾功能障碍的关键,抑制胱天

蛋白酶 3 可引起细胞凋亡的显著减少使肾衰竭减轻。由于胱天蛋白酶 3 的抑制可能与免疫细胞凋亡显著抑制相关,因此尚有待进一步的研究明确。

由于缺乏较为敏感的特异性生物标志物用来提前判断肾小管上皮细胞的损伤和凋亡,故临床上脓毒性 AKI 患者的病死率较高且预后较差^[22]。相关研究发现,在脓毒症患者的血清中胱天蛋白酶 3 明显处于较高水平,乳酸清除率降低的脓毒症患者 72 h 内血清胱天蛋白酶 3 同样较高,且病死率增高^[23]。Lorente 等^[24]的研究发现,脓毒症患者第 1 周血清胱天蛋白酶 3 水平与细胞凋亡、脓毒症严重程度(依据血清乳酸水平和序贯器官衰竭评分判定)以及脓毒症病死率之间存在密切关联。因此,严重脓毒症诊断时,血清胱天蛋白酶 3 水平可作为 30 d 内脓毒症病死率预测的生物标志物^[25]。由此可见,胱天蛋白酶 3 在调节肾脏肾小管上皮细胞凋亡过程中发挥重要作用,且极可能成为一个关键的早期特异性生物标志物。Yang 等^[26]通过使用胱天蛋白酶 3 剔除小鼠发现,胱天蛋白酶 3 缺乏时,AKI 小鼠的肾小管缺血程度、微血管损伤程度减轻,间质纤维化减少,微血管能够保持一定的完整性。但是,胱天蛋白酶 3 在调节脓毒症致 AKI 不同发展阶段肾小管和相关微血管损伤方面的相关性还有待观察。

3 胱天蛋白酶 3 抑制剂的应用

目前,胱天蛋白酶抑制剂治疗脓毒症致 AKI 的重要性日益突出,其特异性阻断凋亡途径的治疗作用逐渐被关注。细胞凋亡作为脓毒症的主要致病因素,阻断其凋亡过程成为改善脓毒症相关疾病发展的新靶点。抑制胱天蛋白酶激活是脓毒症最早的抗凋亡方法之一。胱天蛋白酶抑制剂通常含有氟甲基酮或氯甲基酮,可模拟胱天蛋白酶底物特异性剪切位点的肽衍生物。已知的胱天蛋白酶特异性抑制剂包括胱天蛋白酶抑制剂、胱天蛋白酶 3 抑制剂、胱天蛋白酶 7 抑制剂和胱天蛋白酶 1 抑制剂等^[27]。Weber 等^[28]证实,泛胱天蛋白酶抑制剂可显著抑制淋巴细胞和内皮细胞的凋亡,减少外周血单核细胞 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子的释放,提高脓毒症动物模型的存活率。Hotchkiss 等^[29]研究发现,给予脓毒症大鼠的动物模型胱天蛋白酶抑制剂可明显降低细胞凋亡程度和病死率,提高 40%~45% 的脓毒症大鼠生存,证明选择性抑制胱天蛋白酶 3 可明显减少

脓毒症引起的细胞凋亡,改善脓毒症患者的存活率,为临床上开展靶向抑制凋亡途径治疗脓毒症患者提供支持性证据。此外,还有研究指出,即使少量胱天蛋白酶 3 激活,也足以启动 DNA 分解过程,并导致凋亡细胞发生死亡。因此,有必要研究能力更强、效果更完全、能够发挥持续和完全作用的胱天蛋白酶抑制剂^[30]。

4 小结

胱天蛋白酶 3 在细胞凋亡中的重要作用已成为人们关注的焦点。在脓毒症的动物模型中不同部位的胱天蛋白酶 3 活性均有所增加,揭示了胱天蛋白酶 3 在脓毒症引起的多器官功能障碍中的关键性作用。脓毒症 AKI 早期检测血清胱天蛋白酶 3 水平有重要的临床意义,疾病进展过程中细胞凋亡不断发生,由于受感染组织器官中存活细胞数量不断减少,可能最终引起脓毒症患者的多器官衰竭和死亡,故抑制胱天蛋白酶 3 对减轻细胞凋亡的发生也有一定的作用^[31-32]。除液体复苏和重症监护形式的抗菌治疗和支持治疗外,很少有在生物学上合理、有针对性的方法能够提高脓毒症重症患者的生存率,了解脓毒症所致 AKI 中细胞凋亡的重要特定位点,提供针对细胞凋亡的靶向治疗,可能有助于开发脓毒症和脓毒症致严重 AKI 的新药物靶点。也有学者认为,使用胱天蛋白酶抑制剂足以抑制细胞凋亡的发生,但同时也可引起其他不依赖胱天蛋白酶的细胞坏死现象的出现^[33]。使用胱天蛋白酶抑制剂治疗脓毒症存在潜在缺陷,但针对特定胱天蛋白酶 3 的临时抑制治疗在脓毒症 AKI 的适当阶段仍可能是最有效的方法^[34]。

参考文献

- [1] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 304-377.
- [2] Kim WY, Huh JW, Lim CM, *et al.* A comparison of acute kidney injury classifications in patients with severe sepsis and septic shock [J]. *Am J Med Sci*, 2012, 344(5): 350-356.
- [3] Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, *et al.* Sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Semin Nephrol*, 2015, 35(1): 2-11.
- [4] Lee SY, Lee YS, Choi HM, *et al.* Distinct pathophysiologic mechanisms of septic acute kidney injury: Role of immune suppression and renal tubular cell apoptosis in murine model of septic acute kidney injury [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(11): 2997-3006.
- [5] Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: Pathophysiology, prevention and future therapies [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20(6): 588-595.
- [6] Gomez H, Ince C, De Backer D, *et al.* A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: Inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury [J]. *Shock*, 2014, 41(1): 3-11.
- [7] Jacobs R, Honore PM, Joannes-Boyau O, *et al.* Septic acute kidney injury: The culprit is inflammatory apoptosis rather than ischemic necrosis [J]. *Blood Purif*, 2011, 32(4): 262-265.
- [8] Molitoris BA. Therapeutic translation in acute kidney injury: The epithelial/endothelial axis [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6): 2355-2363.
- [9] Chowdhury I, Tharakan B, Bhat GK. Caspases-an update [J]. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2008, 151(1): 10-27.
- [10] Meilwain DR, Berger T, Mak TW. Caspase functions in cell death and disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(4): a008656.
- [11] Lamkanfi M, Declercq W, Kalai M, *et al.* Alice in caspase land. A phylogenetic analysis of caspases from worm to man [J]. *Cell Death Differ*, 2002, 9(4): 358-361.
- [12] Pistritto G, Trisciuglio D, Ceci C, *et al.* Apoptosis as anticancer mechanism: Function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies [J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(4): 603-619.
- [13] Ashkenazi A, Salvesen G. Regulated cell death: Signaling and mechanisms [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30: 337-356.
- [14] Xiong S, Mu T, Wang G, *et al.* Mitochondria-mediated apoptosis in mammals [J]. *Protein Cell*, 2014, 5(10): 737-49.
- [15] Creagh EM, Martin SJ. Caspases: Cellular demolition experts [J]. *Biochem Soc Trans*, 2001, 29(Pt 6): 696-702.
- [16] 程宇凌,任艳萍. caspase-3 和核因子 κ B 在细胞凋亡外途径中的双向作用研究进展 [J]. *广东医学*, 2016, 37(18): 2837-2840.
- [17] Kroemer G, Martin SJ. Caspase-independent cell death [J]. *Nat Med*, 2005, 11(7): 725-730.
- [18] Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: Enemies within [J]. *Science*, 1998, 281(5381): 1312-1316.
- [19] Comim CM, Barichello T, Grandgirard D, *et al.* Caspase-3 mediates in part hippocampal apoptosis in sepsis [J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 47(1): 394-398.
- [20] Lerolle N, Nochy D, Guérot E, *et al.* Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: Apoptosis and leukocytic infiltration [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(3): 471-478.
- [21] Stoyanoff TR, Todaro JS, Aguirre MV, *et al.* Amelioration of lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by erythropoietin: Involvement of mitochondria-regulated apoptosis [J]. *Toxicology*, 2014, 318: 13-21.
- [22] Trongtrakul K, Sawawiboon C, Wang AY, *et al.* Acute Kidney Injury in Critically Ill Surgical Patients: Epidemiology, Risk Factors

- and Outcomes[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2017.
- [23] Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, *et al.* Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2010, 7:6.
- [24] Lorente L, Martín MM, Pérez-Cejas A, *et al.* Sustained high serum caspase-3 concentrations and mortality in septic patients[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(2):281-288.
- [25] Lorente L, Martín MM, Ferreres J, *et al.* Serum caspase 3 levels are associated with early mortality in severe septic patients[J]. *J Crit Care*, 2016, 34:103-106.
- [26] Yang B, Lan S, Dieudé M, *et al.* Caspase-3 Is a Pivotal Regulator of Microvascular Rarefaction and Renal Fibrosis after Ischemia-Reperfusion Injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29 (7):1900-1916.
- [27] Lee H, Shin EA, Lee JH, *et al.* Caspase inhibitors: A review of recently patented compounds (2013-2015) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2018, 28(1):47-59.
- [28] Weber P, Wang P, Maddens S, *et al.* VX-166: A novel potent small molecule caspase inhibitor as a potential therapy for sepsis[J]. *Crit Care*, 2009, 13(5):R146.
- [29] Hotchkiss RS, Chang KC, Swanson PE, *et al.* Caspase inhibitors improve survival in sepsis: A critical role of the lymphocyte[J]. *Nat Immunol*, 2000, 1(6):496-501.
- [30] Méthot N, Huang J, Coulombe N, *et al.* Differential efficacy of caspase inhibitors on apoptosis markers during sepsis in rats and implication for fractional inhibition requirements for therapeutics[J]. *J Exp Med*, 2004, 199(2):199-207.
- [31] Fischer U, Schulze-Osthoff K. Apoptosis-based therapies and drug targets[J]. *Cell Death Differ*, 2005, 12 Suppl 1:942-961.
- [32] Huttunen R, Aittoniemi J. New concepts in the pathogenesis, diagnosis and treatment of bacteremia and sepsis[J]. *J Infect*, 2011, 63(6):407-419.
- [33] Woolbright BL, Ding WX, Jaeschke H. Caspase inhibitors for the treatment of liver disease: Friend or foe? [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 11(5):397-399.
- [34] Hotchkiss RS, Nicholson DW. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(11):813-822.
- 收稿日期:2018-07-12 修回日期:2018-11-16 编辑:李瑾

(上接第 221 页)

- [59] Jia Q, Zheng H, Zhao X, *et al.* Abnormal glucose regulation in patients with acute stroke across China: Prevalence and baseline patient characteristics[J]. *Stroke*, 2012, 43(3):650-657.
- [60] Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke [J]. *J Public Health(Oxf)*, 2011, 33(4):496-502.
- [61] Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, *et al.* Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton health study cohort [J]. *J Clin Sleep Med*, 2014, 10(4):355-362.
- [62] 王浩, 庄威, 薛晓鸥. 中药植物雌激素活性研究及其临床应用研究进展[J]. *吉林中医药*, 2018, 38(3):364-368.
- [63] 刘美兰, 李曼玲, 王伏华, 等. 药用黄芩中黄酮类成分的研究——I. 一甘肃黄芩[J]. *中国中药杂志*, 1984, 9(2):28-29.
- [64] 余伯阳, 徐国钧, 金蓉鸾, 等. 麦冬中总黄酮的含量测定[J]. *中国中药杂志*, 1987, 12(4):10-12.
- [65] 李强, 任茜, 强晓峰. 二氢黄酮在三年生甘草不同部位中的含量分布[J]. *现代应用药学*, 1991, 8(6):11-13.
- [66] 武寿林, 龚汉璋. 甘肃省兴隆山烈香杜鹃叶中总黄酮醇含量的测定[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 1983, 12(3):43-47.
- [67] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's health initiative randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 288(3):321-333.
- [68] Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, *et al.* Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women; The Women's health initiative: A randomized trial[J]. *JAMA*, 2003, 289(12):1609-1617.
- 收稿日期:2018-06-15 修回日期:2018-10-29 编辑:辛欣