

细胞焦亡在糖尿病及其并发症中的作用及中药干预进展

陈志超, 林巧妮, 杨宇峰*, 石 岩*

辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847

摘 要: 糖尿病是一种由多病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病, 由于胰岛素分泌和(或)利用缺陷所导致。糖尿病临床常见并发症包括糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病性心肌病等。糖尿病及其相关并发症的发生发展与细胞焦亡关系密切。细胞焦亡作为一种程序性细胞死亡方式, 在炎症反应和相关疾病的发生发展中起着重要作用。通过阐述糖尿病及其并发症与细胞焦亡之间的关系, 总结中药活性成分及中药复方干预细胞焦亡治疗糖尿病及其相关并发症的最新研究进展, 为糖尿病及其并发症的发病机制和药物治疗的深入研究提供新思路, 进一步探寻具有调节炎症小体和细胞焦亡的潜在治疗药物, 为临床运用中医药防治糖尿病及其相关并发症提供依据。

关键词: 细胞焦亡; 糖尿病; 糖尿病肾病; 糖尿病视网膜病变; 糖尿病性心肌病; 中药

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)20-7180-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.20.033

Role of pyroptosis in diabetes mellitus and its complications and advances in traditional Chinese medicine intervention

CHEN Zhichao, LIN Qiaoni, YANG Yufeng, SHI Yan

Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

Abstract: Diabetes mellitus (DM) is a multi-etiological metabolic disease characterized by chronic hyperglycemia, resulting from deficiencies in insulin secretion and/or utilization. The common clinical complications of DM include diabetic nephropathy, diabetic retinopathy and diabetic cardiomyopathy. The occurrence and development of DM and its related complications are closely related to pyroptosis. As a programmed cell death mode, pyroptosis plays an important role in the occurrence and development of inflammation and related diseases. By describing the relationship between DM and its complications and pyroptosis, this paper summarized the latest research progress of traditional Chinese medicine active ingredients and traditional Chinese medicine compounds intervention in the treatment of DM and its related complications, providing new ideas for the in-depth study of the pathogenesis and drug therapy of DM and its complications. To further explore potential therapeutic drugs that can regulate inflammasome and pyroptosis, and provide a basis for the clinical use of traditional Chinese medicine to prevent and treat DM and its related complications.

Key words: pyroptosis; diabetes mellitus; diabetic nephropathy; diabetic retinopathy; diabetic cardiomyopathy; traditional Chinese medicine

糖尿病作为一种慢性代谢性疾病, 以慢性高血糖、胰岛素抵抗同时伴有慢性炎症为主要特征。由于胰岛素分泌不足和(或)利用功能障碍引起的血糖升高, 长期发展可造成心、肾、眼、神经系统等靶器官出现慢性进行性病变, 引起组织器官功能减退甚至衰竭。糖尿病发生发展的主要机制包括胰岛

β 细胞功能衰竭和胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR), 而 IR 的出现与遗传因素、肥胖、炎症、氧化应激、肠道菌群紊乱等因素关系密切^[1]。全球疾病负担研究显示, 2021 年全球共有 5.29 亿糖尿病患者, 预计到 2050 年人数将上升至 13.1 亿^[2]。作为日益严重的全球性公共健康问题, 糖尿病患病人数逐

收稿日期: 2024-03-04

基金项目: 国家中医药领军人才支持计划——岐黄学者 ([2018] 12); 辽宁省科技厅——辽宁省糖尿病中医证结合重点实验室 (2019JH6/10100009); 辽宁省教育厅校企合作项目 (2100221206); 辽宁省应用基础研究计划项目 (20230319)

作者简介: 陈志超, 硕士研究生, 研究方向为中医内科学内分泌。E-mail: tianc_chao@163.com

***通信作者:** 杨宇峰, 博士, 教授, 硕士生导师, 主要研究方向为糖尿病及代谢综合征中西医结合临床与研究。E-mail: yyf701@163.com
石 岩, 博士生导师, 教授, 从事糖尿病及代谢综合征的基础与临床研究。E-mail: shiyan@lntucm.edu.cn

年增加,已成为威胁人民生命健康的重要原因,给个人和社会带来了巨大的经济负担。细胞焦亡(pyroptosis)作为一种促炎性程序性死亡方式,广泛存在于单核细胞、巨噬细胞、心肌细胞、足细胞等多种细胞中,在机体天然免疫反应和抗感染方面发挥重要作用^[3]。研究表明慢性炎症在糖尿病及其并发症的发生发展过程中起着重要作用,细胞焦亡导致炎症小体过度激活引起糖尿病患者体内细胞受损死亡,进一步引起糖尿病心肌病变、糖尿病肾脏病变、糖尿病视网膜病变等组织损伤和器官功能障碍^[4]。同时,高血糖导致糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)生成增多及活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高,诱导炎症小体激活从而发生细胞焦亡^[5]。细胞焦亡进一步导致胰岛 β 细胞功能下降、脂质代谢紊乱,在加速糖尿病肾损伤、引起神经功能障碍以及血管内皮细胞损伤等方面发挥重要作用。因此,深入研究细胞焦亡和炎症小体在糖尿病及其并发症中的作用机制,对于寻找新的治疗方法和改善患者预后具有重要意义。

中医药具有多层次、多靶点、不良反应少等独特优势,中医药能够通过抑制细胞焦亡的发生,减轻机体炎症反应,改善糖尿病相关并发症引起的靶器官病理损伤,减缓疾病发生发展进程,在治疗和延缓糖尿病及其并发症方面疗效显著。目前,细胞

焦亡在糖尿病及其相关并发症当中的作用机制尚不清楚,仍有待进一步研究。故本研究通过总结国内外最新研究报道,探析细胞焦亡在糖尿病及其并发症中的作用机制,综述中医药干预细胞焦亡治疗糖尿病及其并发症的最新研究进展,为进一步深入研究其作用机制,更好地利用中医药治疗提供指导。

1 细胞焦亡相关信号通路和作用靶点

细胞焦亡作为由孔道形成蛋白 Gasdermin D (GSDMD) 介导的一种细胞新的程序性死亡方式,由半胱天冬酶-1 (Caspase-1) 主导,同时伴随大量促炎症因子的释放。细胞焦亡会引起细胞膜上形成多个 1~2 nm 的孔隙,导致细胞膜失去完整性,引起细胞膜调控物质进出的能力出现异常,使细胞膜发生溶解,细胞内容物释放,诱发炎症反应。在细胞焦亡发生的同时,细胞会释放出白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-18,从而募集更多的炎症细胞,进一步扩大炎症反应^[6]。焦亡最初被认为是对外部病原体入侵的先天免疫和炎症反应。适当的细胞焦亡在病原体入侵时可消除病原体,但随后的研究表明,焦亡是一把双刃剑,过度的焦亡会导致持续的炎症反应。细胞焦亡广泛存在于各种炎症性疾病、代谢性疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病^[7]等疾病的发生发展中。细胞焦亡的分子机制分为经典途径和非经典途径,具体通路途径见图 1。

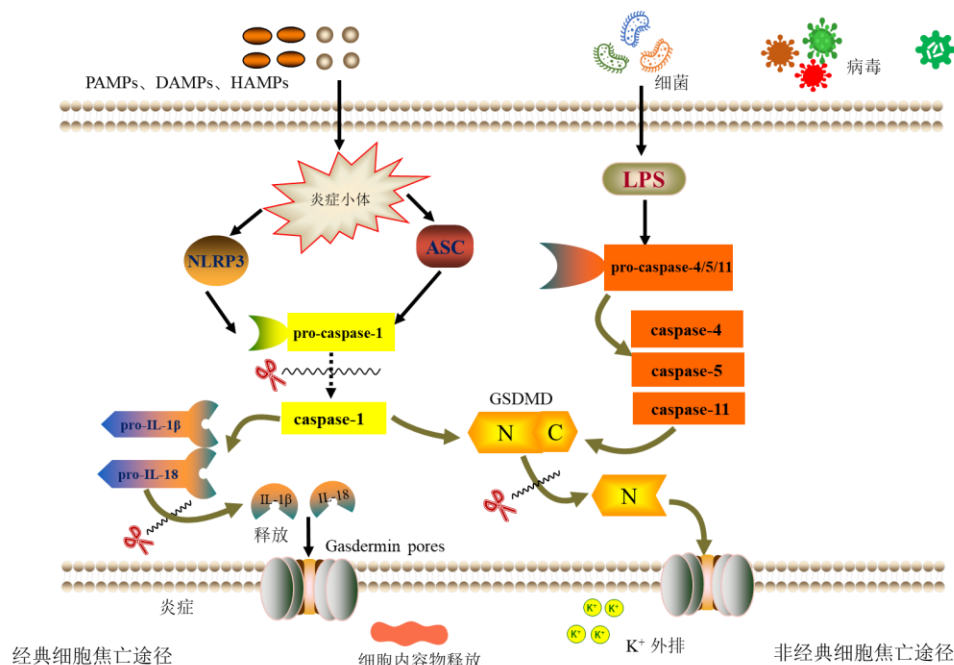


图 1 细胞焦亡的典型和非典型途径分子机制

Fig. 1 Molecular mechanisms of typical and atypical pathways of pyroptosis

1.1 经典途径

细胞焦亡由炎症小体介导, 伴随 GSDMD 蛋白切割和 IL-1 β 、IL-18 的释放。炎症小体作为一种多分子复合体, 主要由胞浆内核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 和半胱天冬酶-1 前体 (pro-cysteiny aspartate specific proteinase-1, pro-Caspase-1) 组成。炎症小体是细胞质模式识别受体, 存在于多种细胞中, 与识别内源性危险信号有关, 是引起炎症的重要物质。焦亡诱导因子刺激产生炎症小体, NLRP3、核苷酸结合寡聚结构域富含亮氨酸重复序列和含 Caspase 募集结构域-4 (nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat and caspase recruitment domain-containing 4, NLRC4)、黑色素瘤缺乏因子 (absent in melanoma 2, AIM2) 等炎症小体被激活后活化裂解 Caspase 前体从而产生具有活性的 Caspase-1^[8]。pro-Caspase-1 与 NLRP3 一方面切割 GSDMD 蛋白, 产生的 N 端片段 N-GSDMD 穿透细胞膜形成孔道, 引起细胞膜穿孔, 细胞肿胀、破裂, 内容物流出以及细胞死亡; 另一方面切割 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18, 产生成熟的 IL-1 β 和 IL-18 释放到细胞外, 从而扩大炎症反应。在整个过程中, 炎症小体被激活是细胞焦亡发生的重要步骤^[9]。

1.2 非经典途径

在非经典细胞焦亡途径中, Caspase-4、Caspase-5 以及 Caspase-11 通过结合脂多糖被激活启动焦亡, 将 GSDMD 蛋白裂解切割, 产生 N-GSDMD, N 端蛋白不仅能够引起 K⁺外流诱导形成炎症小体, 进一步导致细胞膜穿孔、细胞溶解死亡引起炎症反应, 同时激活 NLRP3 炎症小体活化 Caspase-1, 产生并释放 IL-1 β ^[10]。另一方面, pro-Caspase-4/5/11 能够剪切膜通道蛋白 (Pannexin-1, PANX1) 诱导三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 释放从而引起胞膜通道嘌呤能 2X7 受体 (purinergic 2X7 receptor, P2X7R) 开放, 使细胞膜形成小孔引起细胞焦亡发生。细胞这种依赖于 Caspase-4/5/11 的细胞死亡方式称为非经典途径细胞焦亡^[8,11]。

1.3 GSDMD 蛋白和 NLRP3 炎症小体

GSDMD 作为 Gasdermin 蛋白家族的一员^[12], 以及经典途径和非经典途径的执行蛋白, GSDMD

由 1 个 N 端结构域 (GSDMD-N) 和 1 个 C 端结构域 (GSDMD-D) 以及介于两者之间的接头组成, 该接头能够被活化的炎症半胱天冬酶识别和切割^[13]。切割后, GSDMD-N 片段在细胞膜上易位, 与酸性物质如磷脂酰肌醇磷酸盐、磷脂酰丝氨酸和心磷脂等特异性结合, N 端结构域在细胞膜中寡聚并形成直径为 10~16 nm 的孔, 通过该孔分泌较小直径的底物, 该孔在细胞中能够表现出强烈的膜细胞破坏毒性, 同时引起 IL-18 和 IL-1 β 释放^[14]。膜孔的丰度增加最终导致膜破裂和焦亡, 释放出整个细胞内容物。因此, GSDMD 家族是细胞焦亡的执行分子, 其打孔功能是细胞焦亡发生的必要条件, 也是细胞焦亡发生的关键所在, 而 GSDMD 家族蛋白的激活多依赖于焦亡启动过程中上游蛋白酶即 Caspase-1 的靶向剪切活化^[15]。由此可见, GSDMD 是炎症发生的关键介质、Caspase-1 下游关键因子、细胞焦亡的效应器。

炎症小体是由细胞质中的 NOD 样受体 (NOD-like receptor, NLR) 或 AIM2 样受体 (AIM2-like receptor, ALR) 作为受体蛋白, ASC 作为接头蛋白, Caspase 作为效应蛋白, 由三者组合而成的多蛋白复合物, 在调节炎症反应中起核心作用。

作为炎症反应的中枢介质, 炎症小体的激活以及信号转导与各种代谢性疾病的发生发展密切相关。炎症小体的激活途径通常分为 2 个步骤, 首先激活炎症小体相关前体, 当刺激上调时, 核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路被激活易位至细胞核, 从而引起 pro-IL-1 β /IL-18 被激活, 受体分子活化。由于各种外源性和内源性的刺激, 炎症小体的 pyrin 结构域 (pyrin domain, PYD) 和半胱天冬酶活化和募集结构域 (Caspase-activation and recruitment domain, CARD) 可以寡聚活化的传感器蛋白并募集 ASC, 通过 CARD-CARD 相互作用与 pro-Caspase-1 结合^[16], 形成完整且具有活性的炎症小体, 产生具有活性的效应蛋白 Caspase-1 裂解释放细胞质内侧的 IL-1 β 和 IL-18, 同时 Caspase-1 通过剪切 GSDMD 致使 GSDMD-N 端结构域释放, 进而在细胞膜上打孔形成孔结构, 细胞内外失衡破裂导致细胞死亡, 细胞内容物通过细胞膜释放, 诱导细胞焦亡并引发炎症反应。由 NLRP1、NLRP3、NLRC4、NLRP6 以及 AIM2 受体蛋白形成的炎症小体称为典型炎症小体, 能促进 Caspase-1 的活化并产生炎症反应, 而其他非规范性炎症小体可以通过促进 Caspase-4/5/11 的活化

引发一系列的免疫反应^[17]。炎症小体可直接或间接影响胰岛素信号通路的传导,引起 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 和 IR^[18]。

NLRP3 作为调节 Caspase-1 激活的先天免疫系统受体和传感器,研究表明 NLRP3 炎症小体的激活影响机体葡萄糖耐量、胰岛素敏感性以及肠道微生物,导致 T2DM 的发生发展^[19]。同时,伴随 T2DM 的发展出现多器官功能障碍引发炎症反应,进一步又会激活 NLRP3 炎症小体^[20]。因此,NLRP3 炎症小体与 T2DM 的关系十分密切,炎症反应也参与引起 IR,如糖脂代谢紊乱、缺氧、内质网应激等^[21]。虽然多种炎症小体正在深入研究中,但 NLRP3 炎症小体是目前研究最多、相关证据最丰富、参与炎症和免疫疾病最广泛的炎症小体之一。综上所述,细胞焦亡的发生依赖于 Caspase 和 GSDMD 蛋白家族,同时伴有大量的促炎症因子释放,而干预 NLRP3 炎症小体能够作为活化 Caspase-1 的主要靶点,同时在抑制 GSDMD 蛋白激活形成膜孔方面发挥重要作用。

2 细胞焦亡对糖尿病及其并发症的影响

2.1 糖尿病

炎症反应是糖尿病及其并发症的主要致病因素,同时也是胰岛 β 细胞功能障碍以及 IR 发生的主要原因,高血糖状态下变化的炎症反应相关标志物包括 C 反应蛋白、IL-1 β 、IL-18、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、NF- κ B 及 NLRP3 等^[22]。研究表明,糖尿病大鼠葡萄糖稳态的调节与 NLRP3 炎症小体水平关系密切,NLRP3 炎症小体激活引起全身慢性低度炎症,从而引起胰岛素抵抗和肥胖等代谢性疾病^[23]。脂肪组织通过参与内分泌和免疫反应调节代谢稳态,同时储存和释放脂肪细胞中的脂质。当脂肪组织功能失调时,分泌 NLRP3 和 IL-1 β 等促炎因子,损害外周胰岛素敏感性,同时以旁分泌方式干扰脂肪组织的内分泌和免疫功能^[24]。脂肪组织中 NLRP3 的表达减少能显著改善肥胖 T2DM 炎症反应并且提高机体胰岛素敏感性,NLRP3 炎症小体能够感知脂毒性相关的神经酰胺,从而诱导巨噬细胞和脂肪组织当中的 Caspase-1 切割,NLRP3 的降低能够防止肥胖诱导的炎症小体在脂肪和肝脏当中被激活,同时增强脂肪和肝脏当中胰岛素信号的传导^[25]。研究表明,糖尿病通过 AGE 途径、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 以及聚 ADP 核糖聚合酶 (poly-ADP ribose polymerase,

PARP) 等途径增加线粒体代谢,过程中产生的活性氧诱导胰岛 β 细胞发生焦亡^[26]。由此可见,随着慢性炎症引起的代谢紊乱、活性氧增加以及线粒体损伤的加重,NLRP3 炎症小体被激活,进一步破坏胰岛 β 细胞引起 IR。细胞焦亡作为糖尿病发病机制的重要研究视角,发病过程中释放大量炎症因子,其中以 NLRP3 炎症小体为首;尽管具体机制仍有待进一步研究,但今后糖尿病的治疗过程中可针对性靶向炎症因子从而发挥作用。

2.2 糖尿病心肌病

糖尿病心肌病作为糖尿病重要的并发症,主要表现为在没有高血压、冠状动脉疾病和其他心脏病变的情况下,由于高血糖引发的心脏结构和功能障碍,引起心肌纤维化、心室扩大以及心功能不全,最终导致心力衰竭^[27]。高糖状态下血液中胆固醇、脂肪酸等物质积累激活 TNF- α 、IL-6、IL-1 等炎症因子,引起心肌损伤。细胞焦亡通路被激活导致细胞膜破裂,释放大量炎症因子引起心脏纤维化,形成局部炎症的微环境^[28]。研究表明,通过沉默 NLRP3 能够抑制高糖诱导下的 H9C2 心肌细胞炎症、细胞焦亡以及纤维化,参与糖尿病心肌病的进展^[29]。高血糖诱导的活性氧过度生成是糖尿病心肌病慢性低度炎症的主要原因,高血糖促进糖基化产物与受体结合,激活 NF- κ B 等信号通路,诱导心肌细胞产生大量炎症因子。长期的 IR 导致细胞利用脂肪酸氧化产生能量,引起氧化呼吸链中活性氧的增加,导致线粒体功能受损。氧自由基的积累、炎症因子的刺激、线粒体功能障碍等因素可激活 NLRP3 和 Caspase-1 从而引起心肌细胞焦亡^[30]。以上结果显示,在糖尿病心肌病众多机制中,心肌细胞焦亡是糖尿病心肌病的终末产物,与线粒体功能障碍、内质网应激和炎症的发生关系密切^[31]。炎症小体介导的细胞焦亡是糖尿病心肌病发病的关键因素,抑制心肌细胞焦亡是治疗糖尿病心肌病的潜在有效方法。

2.3 糖尿病肾脏病变

糖尿病肾病是糖尿病常见的严重微血管并发症,同时也是慢性肾脏疾病与终末期肾脏病的主要发病与死亡原因。糖尿病肾病早期病理特征包括基底膜增厚、系膜基质生成增多以及细胞外基质增加,进一步发展出现肾小球硬化和肾小管间质纤维化,最终导致蛋白尿和不可逆的肾损伤^[32]。大量研究证实,糖尿病肾病的发生与机体炎症相关基因表达以及通路激活关系密切^[33],炎症反应的发生进一步加

重糖尿病肾脏病变, 典型炎症小体途径中最重要的过程是由 Gasdermin 家族介导的炎症小体活化和膜孔形成。糖尿病肾脏病变的发生以细胞焦亡经典途径为主, NLRP3 炎症小体被激活为主要诱因, 最终导致肾小管上皮细胞纤维化以及肾脏损伤的出现。足细胞作为肾小球滤过屏障的重要组成部分, 足细胞受损引起糖尿病肾脏病变蛋白尿。Wu 等^[34]研究表明抑制 NLRP3 炎症小体活化可能是糖尿病肾脏病变的有效治疗方法之一, 通过调控 IL-1 β /ROS/NF- κ B p65 信号通路介导足细胞中糖尿病相关的脂质积累, 减轻对足细胞损伤程度, 从而改善糖尿病肾脏中肾脏炎症和纤维化进程。研究发现, 叉头盒蛋白质 M1 (forkhead box protein M1, FOXM1) 转录激活沉默调节蛋白 4 (sirtuin 4, Sirt4), 抑制 NF- κ B 信号通路传导以及 NLRP3 炎症小体的生成, 减轻糖尿病肾脏引起的肾损伤和足细胞焦亡^[35]。蛋白尿是糖尿病肾脏发生发展贯穿始终的关键因素, 研究证明, 蛋白尿与细胞焦亡之间具有显著相关性, 当出现蛋白尿增加、肾小球系膜扩张以及肾小球增厚时, 具有足细胞特异性 NLRP3 或 Caspase-1 缺乏症的高血糖小鼠表现出对糖尿病肾脏病的肾保护作用, 由此可见靶向 NLRP3 可能是糖尿病肾病的一种有效的治疗方法^[36]。糖尿病肾病的特征之一是无菌性炎症, NLRP3 炎症小体所参与的细胞焦亡机制亦是一种无菌炎症机制, 针对 NLRP3 炎症小体活化在足细胞中的作用, 或许可以找到糖尿病肾病的潜在治疗靶点。

2.4 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变是由高血糖引发的复杂病理生理机制引起的。炎症作为引起糖尿病视网膜病变的关键因素之一, 高糖状态下诱导晚期糖基化产物出现, 伴发氧化应激以及血管内皮生长因子刺激炎症反应, 慢性低度炎症伴随糖尿病视网膜病变的各个阶段^[37]。大量研究表明, 糖尿病视网膜病变的发生发展与多种眼部细胞焦亡关系密切, 目前针对其细胞焦亡相关研究主要集中在 NLRP3 介导的炎症小体依赖性通路中, 大量炎性细胞因子焦亡诱导各种视网膜细胞的炎性死亡从而加速该病的发生^[38]。研究表明, IL-18 可能作为糖尿病视网膜病变发病过程中炎症小体激活的主要炎症因子, Caspase-1 表达裂解位于内核层细胞核当中, 裂解 Caspase-1 的核易位可能在调节促进细胞死亡的转录因子中发挥作用从而引起糖尿病视网膜病变^[39]。同时有研究证实, 抑制

Caspase-1 或沉默 NLRP3 可以减少 Caspase-1 和 IL-1 β 的分泌, 改善视网膜层厚度与视网膜屏障的通透性, 从而延缓糖尿病视网膜病变的进展^[40]。NLRP3 的活化参与糖尿病视网膜病变的各个阶段, 激活的 NLRP3 炎症小体为 IL-1 β 、IL-18 提供平台诱导炎症的发生。大量研究表明, 几乎所有的视网膜细胞都会经历细胞焦亡、细胞膨胀和破裂, 释放炎性细胞因子并引发炎症风暴^[41]。随着糖尿病视网膜病变的进展, NLRP3 的过度激活诱发炎症以及各种视网膜细胞死亡从而引发炎症风暴, 损害视网膜神经血管单元结构和功能, 影响糖尿病视网膜病变患者视力。目前研究表明, 细胞焦亡干预糖尿病视网膜病变的途径主要为 NLRP3/Caspase-1 信号通路, 而非经典焦亡途径是否发挥作用仍有待进一步研究; GSDMD 作为焦亡的终极执行蛋白, 针对 GSDMD 在糖尿病视网膜病变中的功能需要进一步深入研究。虽然实验证明 Caspase-1 抑制剂以及 NLRP3 抑制剂能够阻断 NLRP3/Caspase-1 信号通路, 但临床尚未真正应用, 更多的抑制剂仍有待筛选确认。

2.5 糖尿病足

糖尿病足是糖尿病严重的慢性并发症之一, 治疗费用高昂, 严重者可导致患者截肢和死亡, 是非创伤性截肢的最常见原因。伤口愈合受损作为糖尿病足迁延难愈的重要原因之一, 长期难愈引起患者疼痛, 进而演变成残疾, 严重影响患者生存质量^[42]。糖尿病足伤口愈合过程受损与免疫细胞和细胞因子浸润引起的持续性炎症反应关系密切, 炎症反应的增强加重创口损伤^[43]。研究表明, 糖尿病患者伤口中 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 蛋白及 mRNA 表达水平明显升高, 可能导致糖尿病伤口和高糖诱导的巨噬细胞的过度炎症, 引起降低胰岛素敏感性同时损伤血管内皮细胞, 加重伤口愈合不良^[44]。研究发现炎症信号通路在糖尿病足伤口细胞焦亡的发生中作用显著, 糖尿病足患者伤口 NLRP3、NF- κ B p65、NF- κ B 抑制蛋白- α (inhibitory- α of NF- κ B, I κ B- α)、ASC 及 Caspase-1 水平明显升高, 推测可能与 NLRP3/NF- κ B 炎症信号通路被激活关系密切, 可能为糖尿病足溃疡的治疗提供新靶点, 缓解糖尿病足伤口细胞焦亡的发生^[45]。

3 中药调节细胞焦亡干预糖尿病及其并发症

3.1 中药活性成分及提取物干预细胞焦亡防治糖尿病及其并发症

3.1.1 糖尿病 红景天苷 (salidroside) 作为红景天

有效成分能够通过改善糖脂代谢及 NLRP3 炎症小体活化, 调节活性氧的生成, 改善氧化应激同时调节腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 活性从而降低胰岛素敏感性, 通过调节 AMPK-NLRP3 炎症小体轴改善糖尿病小鼠 IR^[46]。大黄素 (emodin) 是一种蒽醌类衍生物, 研究证实大黄素能够抑制高葡萄糖 (hyperglycemia, HG) 诱导的 INS-1 细胞 IL-1 β 、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 的释放, 促进胰岛素的分泌, 有效抑制 NLRP3 与 GSDMD 的切割从而减轻 HG 诱导的细胞焦亡发生^[47]。表没食子儿茶素-3-没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, EGCG) 是绿茶的主要多酚成分, 具有抑制氧化应激和抗炎等药理作用。研究发现 EGCG 通过抑制小鼠骨髓来源巨噬细胞 (bone marrow-derived macrophages, BMDMs) 中的 NLRP3 炎症小体活化, 从而抑制 Caspase-1 活化和 IL-1 β 分泌。同时 EGCG 通过阻断 NLRP3 介导的 ASC 斑点形成缓解细胞焦亡的发生, 结果表明 EGCG 治疗可以改善高脂饮食 (high fat diet, HFD) 诱导的 T2DM 小鼠葡萄糖耐量异常并预防 NLRP3 炎症小体依赖性炎症, 表明 EGCG 是 NLRP3 炎症小体活化的抑制剂之一^[48]。

3.1.2 糖尿病心肌病 绞股蓝苷 (gypenosides) 作为绞股蓝的活性成分之一, 具有降糖、降压、抗衰老及抗炎等药理作用。研究发现绞股蓝苷能够抑制活性氧的产生, 降低 C-反应蛋白 (C-reaction protein, CRP)、IL-1 β 和 IL-18 的水平, 抑制 NLRP3 炎症小体的活化从而改善心肌损伤^[49]。糖尿病导致线粒体脂质代谢增加和活性氧累积增多, 从而导致细胞焦亡的发生^[50]。槲皮素 (quercetin) 作为一种黄酮类物质, 具有抗炎和抗氧化等特性。研究发现槲皮素能够改善 DCM 大鼠心肌纤维化进展, 减少糖尿病诱导的心肌细胞凋亡, 减轻 HG 诱导的心肌细胞损伤, 通过 Nrf2 途径抑制高糖诱导的焦亡体活化和线粒体损伤。槲皮素通过促进 Nrf2 的核易位, 增加下游抗氧化因子血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 和谷氨酸-半胱氨酸连接酶 (glutamate cysteine ligase, GCL) 的表达水平, 清除细胞内活性氧的积累, 抑制糖尿病心肌病焦亡过程, 减轻线粒体损伤, 有效减少心肌组织中炎症因子的刺激, 延缓心肌纤维化的发展, 保护心脏功能^[51]。石榴皮提取物 (pomegranate peel extract, PPE) 由于其抗氧化和抗炎特性表现出显著的心脏保护作用。研究发

现经 PPE 治疗能够改善糖尿病心肌病大鼠心脏肥大, 有效降低血清心肌肌钙蛋白, 并减少心肌组织中脂质过氧化, 改善糖尿病心肌病大鼠心肌纤维化的发生, 降低心脏组织焦亡相关蛋白 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 等表达水平, 结果表明 PPE 在糖尿病大鼠的治疗中具有显著的心脏保护作用, 未来或可作为预防糖尿病心肌病的有效疗法之一^[52]。

3.1.3 糖尿病肾病 研究发现骨碎补有效成分之一柚皮苷 (naringin) 能够抑制 HG 诱导的细胞增殖, NLRP3 炎症小体在肾小球系膜细胞的活化和炎症中发挥作用, 柚皮苷通过改善 NLRP3-Caspase-1-IL-1 β /IL-18 信号通路降低 NLRP3 介导的炎症因子表达, 通过发挥抗炎作用改善糖尿病肾病^[53]。Han 等^[54]研究发现, 水蛭素通过抑制 GSDMD 介导的小鼠细胞焦亡, 显著改善链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的糖尿病肾病小鼠肾损伤, 同时抑制了来自野生型 (wide type, WT) 小鼠中分离出的原代肾小球内皮细胞 (glomerular endothelial cells, GEC)、肾小管上皮细胞 (renal tubular epithelial cell, RTEC) 以及 BMDMs 的体外焦亡发生, 水蛭素通过抑制干扰素调节因子 2 (interferon regulatory factor-2, Irf2) 来改善 GSDMD 介导的焦亡, 从而改善糖尿病肾病引起的肾损伤。黄连有效成分小檗碱 (berberine) 通过抑制 NLRP3 炎症小体来抑制高糖诱导的上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 和肾间质纤维化, 在体内小檗碱可有效改善尿蛋白及肾脏病理变化, 而在体外小檗碱始终抑制高糖诱导的 EMT 和人肾小管上皮细胞 (human kidney-2, HK-2) 中 NLRP3 炎症小体的活化, 小檗碱因此或可用作改善糖尿病肾小管间质纤维化的潜在药物之一^[55]。丹参广泛应用于治疗糖尿病肾病, 其有效成分丹参酮 II_A (tanshinone II_A) 经研究发现能够减轻糖尿病肾病引起的肾损伤, 改善 db/db 小鼠肾脏中尿蛋白水平, 降低 NLRP3 和人硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin interacting protein, Txnip) 的表达, 高血糖虽可诱发肾小球内皮细胞焦亡, 但丹参酮 II_A 能够通过调控 Txnip/NLRP3 炎症小体从而抑制焦亡, 延缓 DKD 的进展^[56]。肾小球内皮细胞 (HRGECs) 作为肾小球滤过屏障的重要组成部分, HG 条件下内皮细胞障碍是糖尿病肾病发生的关键因素^[57]。银杏素作为银杏叶中提取出的黄酮类物质, 具有抗炎、抗肥胖、抗氧化应激等药理作用。研究发现银杏素能够抑制

HG 条件下 HRGECs 中 IL-1 β 、IL-18 和 LDH 的释放,降低 p-NF- κ B p65、NLRP3、cleaved Caspase-1 以及 GSDMD 的蛋白表达,同时银杏素能够促进 HG 条件下 HRGECs 增殖,通过抑制细胞焦亡的发生减轻肾小球内皮细胞损伤^[58]。

3.1.4 糖尿病视网膜病变 长链非编码 RNA 母系表达基因 3 (lnc RNA MEG3) 是一种非编码 RNA,能够通过抑制人视网膜血管内皮细胞增殖和迁移缓解糖尿病视网膜病变患者病情^[59],当归多糖 (angelica sinensis polysaccharides, ASP) 是当归的主要活性成分,具有抗炎、抗氧化以及抗凋亡等功效。通过利用 ASP 干预糖尿病视网膜病变模型大鼠 lnc RNA MEG3 表达,能够减少视网膜上皮细胞焦亡,当使用 lnc RNA MEG3 抑制剂后 Caspase-1、Caspase-4、Caspase-5 蛋白表达增加,表明 ASP 调控细胞焦亡作用机制可能通过影响 lnc RNA MEG3 表达来实现^[59]。黄蜀葵花的主

要活性成分之一金丝桃苷 (hyperoside, HY) 经现代研究证实具有显著的抗氧化、抗炎以及抑制细胞凋亡等作用。通过利用 HY 干预 HG 诱导下视网膜周细胞 (retinal pericytes, RPCs) 发现, HY 能够有效减轻氧化应激与炎症反应,抑制 HG 诱导下的 RPCs 损伤,降低 NLRP3、Caspase-1、GSDMD 等焦亡标志物的表达,有效改善视网膜组织损伤,从而发挥治疗糖尿病视网膜病变的作用^[60]。黄芩素 (scutellarin) 作为黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤等药理作用,因此被认为是治疗糖尿病视网膜病变的潜在药物之一。研究发现黄芩素能够抑制糖尿病视网膜病变视网膜神经节细胞焦亡的发生,降低 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18、GSDMD 以及 NLRP3 蛋白表达,改善糖尿病视网膜病变氧化应激以及炎症反应,延缓该病病程^[61]。中药活性成分调控细胞焦亡治疗糖尿病及其并发症作用机制见表 1。

表 1 中药活性成分及提取物调控细胞焦亡治疗糖尿病及其并发症作用机制
Table 1 Mechanism of active components and extract of traditional Chinese medicine in treatment diabetes mellitus and its complications by regulating pyroptosis

疾病类别	活性成分/提取物	动物/细胞	作用机制与靶点	文献
糖尿病	红景天苷	HFD 小鼠	调节 AMPK-NLRP3 炎症小体轴,下调 TXNIP 表达、活性氧生成、NLRP3 活化	46
	大黄素	INS-1 细胞	下调 NLRP3/GSDMD 信号传导	47
	儿茶素	HFD 小鼠	下调 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β	48
糖尿病心肌病	绞股蓝苷	SD 大鼠/H9C2 细胞	下调 NLRP3、IL-1 β 、IL-18,抑制线粒体活性氧	49
	槲皮素	SD 大鼠/H9C2 细胞	促进 Nrf2 的核易位,上调 HO-1、GCLC、SOD,下调活性氧	51
	石榴皮提取物	SD 大鼠	下调 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路,下调 lncRNA-MALAT1	52
糖尿病肾病	柚皮苷	HBZY-1 细胞	下调 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18	53
	水蛭素	WT 小鼠/GEC、RTEC、BMDM 细胞	抑制 IRF2 诱导的 GSDMD	54
	小檗碱	SD 大鼠/HK-2 细胞	下调 NLRP3,抑制 EMT	55
	丹参酮 II _A	db/db 小鼠/HRGECs 细胞	下调 Txnip/NLRP3	56
	银杏素	HRGECs	下调 NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 信号通路	58
糖尿病视网膜病变	当归多糖	SD 大鼠	下调 SMO/PKB 通路、下调 Caspase-1、Caspase-4、Caspase-5	59
	金丝桃苷	RPCs 细胞	下调 NLRP3、caspase-1、GSDMD-N、IL-1 β 、IL-18	60
	黄芩素	SD 大鼠	下调 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18、GSDMD、NLRP3	61

3.2 中药复方干预细胞焦亡防治糖尿病及其并发症

3.2.1 糖尿病 乌梅丸出自《伤寒杂病论》,由乌梅、黄连、黄柏、人参等药物组成,具有温脏安蛔、寒

热并用、酸收止利之功。研究发现乌梅丸能够降低 db/db 小鼠空腹血糖水平同时促进血清胰岛素分泌,保护胰岛 β 细胞,降低 Caspase-12 以及增加 Bcl-2 的表达,抑制 NLRP3 炎症小体的活化,以保护胰岛

β 细胞从而干预 T2DM 的发展^[62]。

黄连温胆汤首载于清陆廷珍《六因条辨》，由黄连、法半夏、竹茹、枳实、陈皮、茯苓等药物组成，具有清热燥湿、理气化痰之功。研究发现黄连温胆汤能够调控细胞焦亡改善 IR，通过应用棕榈酸钠及胰岛素建立 IR-Hep G2 细胞模型，实验结果表明黄连温胆汤含药血清通过调控 NLRP3 增强 IR-Hep G2 细胞胰岛素敏感性，抑制炎症因子释放，靶向抑制 NLRP3/Caspase-1 信号通路改善 IR-HepG2 细胞焦亡，为临床 IR 及 T2DM 的预防与治疗提供新的治疗策略及靶点^[63]。

3.2.2 糖尿病心肌病 白虎人参汤和枳实薤白桂枝汤均出自《伤寒杂病论》，合用具有益气养阴化痰之功。研究发现两方合用可有效抑制 NLRP3 炎症小体活化水平，中药高剂量组显著降低糖尿病心肌病小鼠心肌组织 NLRP3、ASC、Caspase-1 蛋白表达，减轻小鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 的表达，抑制模型小鼠炎症反应，减轻细胞焦亡，改善心肌纤维化从而起到抗炎和保护心肌的作用，进一步延缓糖尿病心肌病的病程^[64]。

健心颗粒由黄芪、红参、蒲黄、丹参、猪苓、白术等药物组成，具有益气、活血、温阳、利水之功。研究发现健心颗粒能够改善糖尿病心肌病大鼠心室重构，减轻心肌细胞焦亡水平，下调心肌组织细胞焦亡相关基因 NLRP3、Caspase-1 以及 GSDMD mRNA 和蛋白表达水平，降低血清炎症因子 IL-1 β 、IL-18 水平，通过调控 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路改善模型大鼠心肌细胞焦亡，抑制炎症反应，进而发挥保护心肌组织的作用，从而达到治疗糖尿病心肌病的目的^[65]。

3.2.3 糖尿病肾病 中药复方滋肾丸由黄柏、知母、肉桂组成，具有滋阴清热利尿的功效。研究发现滋肾丸能够降低 db/db 小鼠空腹血糖、糖化血红蛋白水平，减少尿蛋白排泄，降低血尿素氮、血肌酐以及尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶水平、中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 等肾小管早期损伤指标，减轻肾组织病理损伤，改善肾功能。通过抑制肾小管上皮细胞 NLRP3 炎症小体活化，降低肾组织 IL-1 β 、IL-18、ASC、Caspase-1 蛋白及 mRNA 表达，体外实验证实滋肾丸通过调控 HK-2 细胞 EMT 标志物 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、上皮性钙黏附蛋白 (E-cadherin, E-Cad) 蛋白及 mRNA 表达，明显减

轻细胞核损伤，降低焦亡水平，减少 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子的释放，有效抑制 HG 诱导的 HK-2 细胞 EMT 及焦亡，结果显示干预炎症反应可能是其早期治疗糖尿病肾病的作用机制^[66]。

中药复方益肾康由黄芪、黄精、黄连、太子参等 8 味中药构成，具有益气养阴、通补脾肾、通利玄府等功效。研究表明益肾康能够改善糖尿病肾病大鼠空腹血糖水平、减少尿白蛋白肌酐比以及尿 N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶 (N-acetyl- β -D-glucosidase, NAG) 水平，减少尿视黄醇结合蛋白的排泄，降低血清炎症因子 IL-1 β 、IL-18 水平从而减轻 DKD 大鼠肾脏损伤状况，其在炎症因子的抑制方面疗效优于厄贝沙坦，益肾康通过调控 Klotho/NF- κ B 信号通路改善糖尿病肾病大鼠早期肾损伤，其次抑制 NLRP3/caspase-1/GSDMD/IL-1 β 信号通路活化，有效抑制肾脏组织细胞焦亡^[67]。

肾消解毒通络方 (SJTR) 由黄芪、当归、赤芍、地龙、川芎、红花等药组成，由补阳还五汤合黄连解毒汤加减化裁而成。研究发现 SJTR 能够降低糖尿病肾病金黄地鼠血肌酐及血尿酸水平，降低 24 h 尿蛋白定量，改善肾病理损伤，同时降低血清总胆固醇、三酰甘油水平，结果显示 SJTR 具有对焦亡信号通路的调控作用以及拮抗炎症损伤的机制，从而有效改善肾功能进一步延缓糖尿病肾病进程^[68]。

当归补血汤出自李东垣《内外伤辨惑论·暑伤胃气论》，研究证实其能够通过改善氧化应激、抗炎反应、降低尿蛋白定量以及改善足细胞损伤等作用延缓糖尿病肾病进展。研究发现当归补血汤能够降低血清中 IL-1 β 、IL-18 表达水平，减少 NLRP3 在足细胞中的表达，降低 TXNIP/NLRP3/Caspase-1/GSDMD 蛋白表达，有效抑制糖尿病肾病大鼠氧化应激与炎症反应的发生，同时抑制足细胞焦亡，减少模型大鼠 24 h 尿蛋白从而起到肾保护的作用，有效延缓糖尿病肾病进程^[69]。

3.2.4 糖尿病视网膜病变 中药复方益糖康由红参、黄精、黄芪、茯苓、葛根等 12 味中药构成，具有健脾益气、养阴清热、活血化瘀等功效。研究发现益糖康能够降低糖尿病视网膜病变大鼠视网膜组织中 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)、髓样分化蛋白 88 (myeloid differential protein 88, MyD88)、NF- κ B、NLRP3 以及 pro-Caspase-1、Caspase-1 蛋白的表达水平，减少细胞焦亡的发生从而改善糖尿病视网膜病变大鼠视网膜屏障功能，降

低血-视网膜屏障的损伤程度,进一步减轻 DR 大鼠视网膜组织的病理改变。体外实验通过调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路、NLRP3/ASC/pro-Caspase-1 炎症小体通路从而保护 HG 诱导的 HMEC-1 细胞,进一步提出 NF- κ B、Caspase-1 前体或许是起到保护作用的可能靶点^[70]。

益肝明目汤由柴胡、当归、白芍、川芎、丹参、茯苓等药物组成,是陈向东教授基于“血水同治”理论所创立具有疏肝健脾、活血利水功效的中药复方。研究发现益肝明目汤能够减轻糖尿病视网膜病变大鼠视网膜黄斑水肿及相关病理损伤,抑制 NLRP3、ASC、Caspase-1 蛋白表达同时降低 IL-1 β 、IL-18 释放,改善视网膜组织的炎症状态,有效减轻视网膜病理损伤,从而改善视网膜功能,延缓糖尿病视网膜病变病情发展^[71]。

3.2.5 糖尿病足 加味四妙勇安汤由肉桂、黄连、

薏苡仁、土茯苓、川牛膝、丹参等药物组成,具有活血止痛、清热解毒之功。研究发现加味四妙勇安汤结合 LncRNA MALAT1 敲除能够抑制糖尿病足溃疡创面组织 NF- κ B p65、IL-1 β 、pro-Caspase-1、NLRP3、ASC、GSDMD 等细胞焦亡关键炎症因子表达,通过下调创面组织 LncRNA MALAT1 表达从而抑制巨噬细胞焦亡,进一步减轻糖尿病大鼠足溃疡创面面积,促进糖尿病足溃疡愈合^[72]。

中药复方调控细胞焦亡治疗糖尿病及其并发症作用机制见表 2。

4 结语与展望

细胞焦亡作为可调控的细胞死亡类型之一,主要表现为细胞膜孔隙的形成以及细胞外炎症因子的释放。近年来,细胞焦亡逐渐成为备受关注的研究热点之一,细胞焦亡的发生与临床多种疾病的发病机制密切相关,其中包括糖尿病、糖尿病心肌病、

表 2 中药复方调控细胞焦亡治疗糖尿病及其并发症的作用机制

Table 2 Mechanism of Chinese herbal compounds in treatment diabetes mellitus and its complications by regulating pyroptosis

疾病类别	复方名称	主要组成	动物/细胞	作用机制与靶点	复方功效	文献
糖尿病	乌梅丸	乌梅、细辛、干姜、黄连、当归、黄柏、桂枝、人参、蜀椒	db/db 小鼠	抑制 NLRP3 活化,下调 IL-18、IL-1 β 、MCP-1 α 、Caspase-12	清上安下、温脏安蛔	62
	黄连温胆汤	黄连、法半夏、竹茹、枳实、陈皮、茯苓、炙甘草、生姜、大枣	Hep G2 细胞	下调 NLRP3、GSDMD、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18,下调 NLRP3/Caspase-1 信号通路	清热燥湿、理气化痰	63
	白虎人参汤合枳实薤白桂枝汤	知母、石膏、甘草、粳米、人参、枳实、薤白、桂枝、瓜蒌仁、厚朴	MKR 小鼠	下调 NLRP3、ASC、Caspase-1、TNF- α 、IL-1 β 、IL-18	清热、益气、生津、行气活血、涤痰泄浊	64
糖尿病心肌病	健心颗粒	黄芪、红参、蒲黄、丹参、芩、白术、桂枝、葶苈子	猪 SD 大鼠	下调 NLRP3、Caspase-1、GSDMD mRNA、IL-1 β 、IL-18,下调 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路	益气活血、温阳利水	65
糖尿病肾病	滋肾丸	黄柏、知母、肉桂	db/db 小鼠 / HK-2 细胞	抑制 NLRP3 活化,下调 IL-1 β 、IL-18、ASC、Caspase-1	滋肾清热、化气通关	66
	益肾康	黄芪、黄精、黄连、太子参、金樱子、丹参等	SD 大鼠	下调 Klotho/NF- κ B 信号通路,下调 NLRP3/Caspase-1/GSDMD/IL-1 β 信号通路	益气养阴、通补脾肾、通利玄府	67
	肾消毒通络方	黄芪、当归、赤芍、地龙、芎、红花等	金黄地鼠	下调 NLRP3-Caspase-1-GSDMD 信号通路		68
	当归补血汤	黄芪、当归	SD 大鼠	下调 TXNIP/NLRP3/GSDMD 信号通路	补气生血	69
	益糖康	黄芪、红参、白术、黄精、芩、黄连等	SD 大鼠/HMEC-1 细胞	下调 TLR4/Myd88/NF- κ B 信号通路,下调 NLRP3/ASC/Pro-Caspase-1 炎症小体通路	健脾益气、养阴清热、活血化痰	70
糖尿病视网膜病变	益肝明目汤	柴胡、当归、白芍、川芎、丹参、茯苓等	SD 大鼠	下调 NLRP3/Caspase-1 信号通路	疏肝健脾、活血利水	71
糖尿病足	加味四妙勇安汤	肉桂、黄连、薏苡仁、土茯苓、川牛膝、丹参等	SD 大鼠	下调 LncRNA MALAT1	活血止痛、清热解毒	72

糖尿病肾病、糖尿病足等。越来越多的证据表明,从细胞焦亡的角度探讨中药干预糖尿病及其并发症的分子机制具有巨大潜力。本文阐述了多种中药活性成分、提取物及复方干预细胞焦亡治疗糖尿病及其相关并发症,其中,中药提取物多以黄酮类、糖苷类、蒽醌类为主,主要来源于益气、活血、清热、解毒类中药,如红景天、绞股蓝、水蛭、丹参、当归等。中药复方则主要以清热益气、活血化瘀、化痰解毒为主,这些中药的功效与中医学治疗“消渴”的总则清热、益气、养阴相契合,这样的用药规律为中药提取物或中药复方治疗糖尿病及其相关并发症方面的研究提供参考与方向。中药复方、活性成分及提取物能够通过调控相关信号分子表达,下调多种信号通路、多靶点抑制 NLRP3 炎症小体活化,从而下调 IL-18、IL-1 β 、TNF- α 等多种促炎因子的表达,调控上下游分子及相关信号通路,抑制细胞焦亡的发生,改善糖尿病及其并发症。同时,中药具有不良反应少、疗效显著等优势,针对治疗细胞焦亡对糖尿病及其相关并发症的影响具有很大潜力。

目前细胞焦亡的作用机制以及针对炎症小体调节和抑制方面仍存在一些问題,如目前研究多局限于动物模型或细胞实验,对于临床靶向 NLRP3 炎症小体及其他抑制剂的应用在预防和治疗糖尿病中仍存在局限性,缺乏足够的临床试验来验证细胞焦亡在人体中的作用。其次,目前的研究更多地验证了由 Caspase-1 介导的经典焦亡途径对于糖尿病及其相关并发症的影响,而对于 NLRC4、AIM2 经典焦亡途径以及 Caspase-4/5 介导的非经典焦亡途径与糖尿病及其并发症的关系仍有待更深入的研究。未来应拓展细胞焦亡机制的研究范围,明确细胞焦亡与其他类型细胞死亡如凋亡、铁死亡、自噬等方式之间的关联。虽然目前已有药物展示出抗焦亡的作用,但仍需更深入研究炎症小体介导的焦亡机制和潜在的抗焦亡药物,加大对 NLRP3 炎症小体抑制剂以及 ROS/Caspase-1 抑制剂的研发,寻找新的药物靶点,进一步加快新药开发与临床转化,从而为糖尿病的治疗和药物开发提供更多的思考和方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Wu W C, Wei J N, Chen S C, *et al.* Progression of insulin resistance: A link between risk factors and the incidence of

diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 161: 108050.

- [2] GBD Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet*, 2023, 402(10397): 203-234.
- [3] Li Y, Jiang Q Z. Uncoupled pyroptosis and IL-1 β secretion downstream of inflammasome signaling [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1128358.
- [4] Jin X Y, Ma Y C, Liu D D, *et al.* Role of pyroptosis in the pathogenesis and treatment of diseases [J]. *Med Comm*, 2023, 4(3): e249.
- [5] Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: Mechanisms and perspectives [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 542.
- [6] Li X, Xiao G Y, Guo T, *et al.* Potential therapeutic role of pyroptosis mediated by the NLRP3 inflammasome in type 2 diabetes and its complications [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 986565.
- [7] 王家悦, 陈朝霞, 王燕, 等. 基于 STAT3-CASP4/5 通路诱导银屑病细胞焦亡基因调控网络的构建及潜在药物预测 [J]. *中草药*, 2023, 54(24): 8142-8152.
- [8] Wei Y N, Yang L, Pandeya A, *et al.* Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage [J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4): 167301.
- [9] Liu P, Zhang Z D, Cai Y C, *et al.* Inhibition of the pyroptosis-associated inflammasome pathway: The important potential mechanism of ginsenosides in ameliorating diabetes and its complications [J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 253: 115336.
- [10] Mu X R, Wu X Q, He W J, *et al.* Pyroptosis and inflammasomes in diabetic wound healing [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 950798.
- [11] Hu Y C, Wang B W, Li S, *et al.* Pyroptosis, and its role in central nervous system disease [J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4): 167379.
- [12] Coll R C, Schroder K, Pelegrín P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(8): 653-668.
- [13] Yang F, Bettadapura S N, Smeltzer M S, *et al.* Pyroptosis and pyroptosis-inducing cancer drugs [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(10): 2462-2473.
- [14] Ruan J B. Structural insight of gasdermin family driving pyroptotic cell death [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1172: 189-205.
- [15] Shi J J, Zhao Y, Wang K, *et al.* Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660-665.
- [16] Lu S, Li Y R, Qian Z J, *et al.* Role of the inflammasome in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1052756.
- [17] Broz P. Recognition of intracellular bacteria by

- inflammasomes [J]. *Microbiol Spectr*, 2019, 7(2): 10.
- [18] Li X D, Su X J, Xia F L, *et al*. Bibliometric and visual analysis of diabetes mellitus and pyroptosis from 2011 to 2022 [J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 235.
- [19] Ding K, Song C, Hu H J, *et al*. The role of NLRP3 inflammasome in diabetic cardiomyopathy and its therapeutic implications [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3790721.
- [20] Sanna S, van Zuydam N R, Mahajan A, *et al*. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(4): 600-605.
- [21] Chen Z F, Yu H J, Shi X, *et al*. Functional screening of candidate causal genes for insulin resistance in human preadipocytes and adipocytes [J]. *Circ Res*, 2020, 126(3): 330-346.
- [22] Iannantuoni F, Diaz-Morales N, Escribano-Lopez I, *et al*. Does glycemic control modulate the impairment of NLRP3 inflammasome activation in type 2 diabetes? [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(2): 232-240.
- [23] Wani K, AlHarthi H, Alghamdi A, *et al*. Role of NLRP3 inflammasome activation in obesity-mediated metabolic disorders [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(2): 511.
- [24] Wu K K L, Cheung S W M, Cheng K K Y. NLRP3 inflammasome activation in adipose tissues and its implications on metabolic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4184.
- [25] Vandanmagsar B, Youm Y H, Ravussin A, *et al*. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance [J]. *Nat Med*, 2011, 17(2): 179-188.
- [26] Babel R A, Dandekar M P. A review on cellular and molecular mechanisms linked to the development of diabetes complications [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2021, 17(4): 457-473.
- [27] Prandi F R, Evangelista I, Sergi D, *et al*. Mechanisms of cardiac dysfunction in diabetic cardiomyopathy: Molecular abnormalities and phenotypical variants [J]. *Heart Fail Rev*, 2023, 28(3): 597-606.
- [28] Wang L, Cai Y, Jian L G, *et al*. Impact of peroxisome proliferator-activated receptor- α on diabetic cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 2.
- [29] Cao R P, Fang D, Wang J H, *et al*. ALDH2 overexpression alleviates high glucose-induced cardiotoxicity by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 4857921.
- [30] Franke M, Bieber M, Kraft P, *et al*. The NLRP3 inflammasome drives inflammation in ischemia/reperfusion injury after transient middle cerebral artery occlusion in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 92: 223-233.
- [31] Lin J G, Duan J L, Wang Q Q, *et al*. Mitochondrial dynamics and mitophagy in cardiometabolic disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 917135.
- [32] Elias E E, Lyons B, Muruve D A. Gasdermins and pyroptosis in the kidney [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(5): 337-350.
- [33] 安琪, 杨宇峰, 石岩. 糖尿病肾脏病竞争性内源 RNA 网络构建及潜在中药预测研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(2): 620-630.
- [34] Wu M, Yang Z F, Zhang C Y, *et al*. Inhibition of NLRP3 inflammasome ameliorates podocyte damage by suppressing lipid accumulation in diabetic nephropathy [J]. *Metabolism*, 2021, 118: 154748.
- [35] Xu X H, Zhang L X, Hua F, *et al*. FOXM1-activated SIRT4 inhibits NF- κ B signaling and NLRP3 inflammasome to alleviate kidney injury and podocyte pyroptosis in diabetic nephropathy [J]. *Exp Cell Res*, 2021, 408(2): 112863.
- [36] Shahzad K, Fatima S, Khawaja H, *et al*. Podocyte-specific Nlrp3 inflammasome activation promotes diabetic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2022, 102(4): 766-779.
- [37] Raman K S, Matsubara J A. Dysregulation of the NLRP3 inflammasome in diabetic retinopathy and potential therapeutic targets [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022, 30(2): 470-478.
- [38] Wang J J, Chen Z L, Wang D D, *et al*. Linc00174 deteriorates the pathogenesis of diabetic retinopathy via miR-26a-5p/PTEN/Akt signalling cascade-mediated pyroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 630: 92-100.
- [39] Kuo C Y, Maran J J, Jamieson E G, *et al*. Characterization of NLRP3 inflammasome activation in the onset of diabetic retinopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14471.
- [40] Hao J F, Zhang H K, Yu J B, *et al*. Methylene blue attenuates diabetic retinopathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in STZ-induced diabetic rats [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019, 27(5): 836-843.
- [41] Zhang Y D, Gao Z, Gao X H, *et al*. Tiliarin protects diabetic retina through the modulation of Nrf2/TXNIP/NLRP3 inflammasome pathways [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2020, 39(1): 89-99.
- [42] Armstrong D G, Tan T W, Boulton A J M, *et al*. Diabetic foot ulcers: A review [J]. *JAMA*, 2023, 330(1): 62-75.
- [43] Yang S L, Hu L Y, Han R, *et al*. Neuropeptides, inflammation, biofilms, and diabetic foot ulcers [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2022, 130(7): 439-446.
- [44] 汪涛, 范隆华, 陈斌, 等. NLRP3-NF- κ B 炎症信号通路在糖尿病足伤口细胞焦亡中的作用研究 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2022, 25(10): 795-799.
- [45] Zhang X T, Dai J Z, Li L, *et al*. NLRP3 inflammasome expression and signaling in human diabetic wounds and in high glucose induced macrophages [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 5281358.

- [46] Zheng T, Yang X Y, Li W J, *et al.* Salidroside attenuates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease via AMPK-dependent TXNIP/NLRP3 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 8597897.
- [47] Xing Y Q, He Y C, Zhang Y, *et al.* Emodin alleviates high-glucose-induced pancreatic β -cell pyroptosis by inhibiting NLRP3/GSDMD signaling [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 5276832.
- [48] Zhang C, Li X, Hu X, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate prevents inflammation and diabetes-Induced glucose tolerance through inhibition of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 93: 107412.
- [49] Zhang H L, Chen X, Zong B B, *et al.* Gypenosides improve diabetic cardiomyopathy by inhibiting ROS-mediated NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4437-4448.
- [50] Zhang W, Kang P F, Zhou J, *et al.* Curcumin improves diabetic cardiomyopathy by inhibiting pyroptosis through AKT/Nrf2/ARE pathway [J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 3906043.
- [51] Zhang W, Zhou J, Kang P F, *et al.* Quercetin inhibits pyroptosis in diabetic cardiomyopathy through the Nrf2 pathway [J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022: 9723632.
- [52] Abo-Saif M A, Ragab A E, Ibrahim A O, *et al.* Pomegranate peel extract protects against the development of diabetic cardiomyopathy in rats by inhibiting pyroptosis and downregulating LncRNA-MALAT1 [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1166653.
- [53] Chen F Q, Wei G Z, Xu J, *et al.* Naringin ameliorates the high glucose-induced rat mesangial cell inflammatory reaction by modulating the NLRP3 Inflammasome [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 192.
- [54] Han J R, Zuo Z K, Shi X J, *et al.* Hirudin ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting Gsdmd-mediated pyroptosis [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(3): 573-589.
- [55] Ma Z J, Zhu L L, Wang S S, *et al.* Berberine protects diabetic nephropathy by suppressing epithelial-to-mesenchymal transition involving the inactivation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 923-932.
- [56] Wu Q, Guan Y B, Zhang K J, *et al.* Tanshinone IIA mediates protection from diabetes kidney disease by inhibiting oxidative stress induced pyroptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 316: 116667.
- [57] 郭晓燕, 胡春艳, 李方晓, 等. 山柰酚减轻高糖条件下人肾小球内皮细胞氧化应激及凋亡的作用及机制研究 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(19): 3201-3204.
- [58] 温洁, 高颖颖. 银杏素调节 NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 信号通路对高糖诱导肾小球内皮细胞焦亡的影响 [J]. *河北医药*, 2023, 45(15): 2251-2255.
- [59] 来坚, 李能, 刘子彬, 等. 当归多糖促进 lncRNA MEG3 表达调控视网膜上皮细胞焦亡改善糖尿病视网膜病变作用机制研究 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2023, 33(7): 592-599.
- [60] 王晓赐, 李沙沙, 余旭, 等. 金丝桃苷对高糖诱导视网膜周细胞损伤的保护作用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(7): 839-845.
- [61] Li N, Guo X L, Xu M, *et al.* Network pharmacology mechanism of scutellarin to inhibit RGC pyroptosis in diabetic retinopathy [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 6504.
- [62] Yang X P, Lu F E, Li L L, *et al.* Wu-Mei-Wan protects pancreatic β cells by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in diabetic mice [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 35.
- [63] 马伯艳, 辛相如, 陆阁玲, 等. 基于 NLRP3/Caspase-1 信号通路探讨黄连温胆汤改善 HepG2 细胞胰岛素抵抗的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(18): 1-11.
- [64] 史留阳, 谭丹妮, 刘秀, 等. 白虎人参汤合枳实薤白桂枝汤对糖尿病心肌病 MKR 小鼠心肌细胞焦亡的影响 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(4): 591-597.
- [65] 程慧娟, 陈永忠, 林倩倩, 等. 从 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路探讨健心颗粒对糖尿病心肌病大鼠心肌焦亡的影响 [J]. *福建中医药*, 2023, 54(9): 56-59.
- [66] 郭晓媛. 滋肾丸干预糖尿病肾病肾小管上皮细胞焦亡作用及机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [67] 张颖. 基于“肾络玄府”理论探讨中药复方益肾康治疗早期 DKD 的临床及机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [68] 丁宝珠, 丁英钧, 马国平, 等. 肾消解毒通络方调控 NLRP3-Caspase-1-GSDMD 通路抑制糖尿病肾病金黄地鼠肾脏细胞焦亡的机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(7): 4086-4090.
- [69] 靳贺超, 梁胜然, 张冠文, 等. 基于 TXNIP/NLRP3/GSDMD 信号通路探讨当归补血汤对糖尿病肾病大鼠足细胞焦亡的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(3): 49-57.
- [70] 张瀚文. 中药复方益糖康通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路防治糖尿病大鼠视网膜病变的机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [71] 廉艺童, 刘志敏, 聂辅娇, 等. 益肝明目汤对糖尿病视网膜水肿模型大鼠 NLRP3/Caspase-1 信号通路的影响 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(3): 421-429.
- [72] 王庆美, 徐鹏, 付媛媛, 等. 基于“LncRNA MALAT1-巨噬细胞焦亡”新视角探讨加味四妙勇安汤促进大鼠糖尿病足溃疡愈合机制 [J]. *广州中医药大学学报*, 2023, 40(2): 413-420.

[责任编辑 潘明佳]