

中医药治疗 2 型糖尿病并发肝损伤相关机制研究进展

郁静雯, 杜雨桥, 季旭明, 陶方方, 黄 宏, 柴 毅*

浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053

摘 要: 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种常见的临床慢性病, 近年来肝损伤在 T2DM 的发生发展中备受关注。持续性高血糖可导致肝细胞氧化应激和炎症反应, 引起脂质代谢紊乱与胰岛素抵抗。肝脏受损无法有效调控血糖和脂质代谢会进一步加剧全身代谢紊乱。此外, 肝细胞功能障碍影响胰岛素降解导致胰岛素抵抗进一步恶化, 加速 T2DM 的进展。中医药凭借其多靶点、多环节的作用机制, 不仅能改善肝损伤, 还可调节糖脂代谢紊乱、调控炎症和氧化应激反应等, 在防治 T2DM 肝损伤中展现出独特优势, 使其成为防治糖尿病性肝损伤的重要手段。通过对中医药在改善 T2DM 肝损伤中的机制进行综述, 为提升中医药在 T2DM 并发肝损伤治疗中的应用价值, 为临床提供更有效的诊疗策略。

关键词: 2 型糖尿病; 肝损伤; 胰岛素; 氧化应激; 糖脂代谢

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)06-2214-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.06.032

Research progress on traditional Chinese medicine in treating type 2 diabetes mellitus with liver injury

YU Jingwen, DU Yuqiao, JI Xuming, TAO Fangfang, HUANG Hong, CHAI Yi

Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a common chronic clinical disease, and liver injury plays a significant role in its development and progression. Persistent hyperglycemia can lead to hepatocellular oxidative stress and inflammatory responses, causing lipid metabolism disorders and insulin resistance. Liver damage impairs the effective regulation of blood glucose and lipid metabolism, further exacerbating systemic metabolic disorders. Additionally, hepatocellular dysfunction affects insulin degradation, leading to worsening insulin resistance and promoting the progression of T2DM. Traditional Chinese medicine (TCM) has demonstrated unique advantages in preventing and treating T2DM-related liver injury through its multi-target and multi-pathway mechanisms. TCM not only improves liver injury but also regulates glucose and lipid metabolism disorders, modulates inflammation and oxidative stress responses, making it an important approach in treating diabetic liver injury. By reviewing the mechanisms of TCM in improving T2DM-related liver injury, this study aims to enhance the application value of TCM in treating T2DM-complicated liver injury and provide more effective diagnostic and therapeutic strategies for patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus; liver injury; insulin; oxidative stress; glucose and lipid metabolism

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是以胰岛素抵抗为典型特征的慢性代谢性疾病, 全球范围内 T2DM 发病率持续攀升, 并逐渐呈现年轻化趋势。国际糖尿病联合会最新报告指出, 2021 年全球成人糖尿病患者人数为 5.37 亿, 到 2045 年, 这一数字将上升到 7.83 亿^[1], 其中 90%~95% 的患者为 T2DM^[2]。据统计, 每年约有 200 万人死于肝

病, 占有死亡人数的 4%^[3]。近年来, T2DM 并发肝损伤受到广泛关注。约 65% 的 T2DM 患者可发展为非酒精性脂肪性肝病, 后期进展为慢性肝病^[4], 为社会及人们生活带来极大负担。

肝脏是调节糖代谢的重要器官, T2DM 引起的高血糖、胰岛素抵抗等一系列代谢紊乱影响肝脏糖脂代谢, 导致肝脏内脂质积累、肝细胞脂肪变性和

收稿日期: 2024-11-18

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82074391); 浙江中医药大学科研基金人才专项 (2021ZR04)

作者简介: 郁静雯, 本科生, 研究方向为中医康复学。E-mail: YuJingwen0306@126.com

*通信作者: 柴 毅, 博士, 讲师, 从事方剂组方配伍研究。E-mail: chaiyi@zcmu.edu.cn

炎症反应, 出现肝脏病理结构改变和功能障碍^[5]。同时, 肝脏病变也会加剧 T2DM 的进展, 形成恶性循环。中医学将糖尿病归属于“消渴”范畴, 认为主要病机在于阴虚燥热, 阴虚为本, 燥热为标, 尤以肾为关键病变脏腑。肝为刚脏, 主疏泄与藏血, 体阴用阳, 而肝肾之间乙癸同源, 消渴日久, 肾阴亏损, 肝失濡养, 致肝木受损。本文就中医药治疗 T2DM 并发肝损伤相关机制加以综述, 为中医药在治疗此类并发症中发挥优势提供参考。

1 调控氧化与抗氧化系统

T2DM 的发生常伴随氧化应激, 长期高糖饮食产生大量活性氧导致机体氧化还原系统失衡, 而持续的氧化应激则会导致肝细胞功能障碍和死亡^[6]。

1.1 提高抗氧化能力

肝细胞中酶和非酶成分共同构成抗氧化系统。抗氧化酶包括超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等。丙二醛作为脂质过氧化的产物, 与抗氧化酶共同反映肝细胞应对自由基损伤的能力^[7-8]。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) / 血红素加氧酶-1 (heme oxygenase 1, HO-1) 信号通路可调控基因表达从而对多个组织器官发挥保护作用, 故而成为重要的氧化应激保护体系^[9]。Nrf2 是 CNC 必需亮氨酸拉链蛋白的转录因子, 与修饰后的 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 结合形成泛素化复合物, 调节抗氧化蛋白呈递^[10]。HO-1 作为应激诱导的反应蛋白, 可将血红素降解为一氧化碳、铁和胆绿素, 以此保护细胞免受过度氧化应激损害^[11]。当产生持续氧化应激时, Keap1 的半胱氨酸残基氧化导致 Nrf2 构象变化^[12], Nrf2 与 Keap1 解离并发生核转位, 后与相关抗氧化反应元件序列结合, 诱导不同下游调控基因表达从而发挥不同作用^[13-14]。

研究发现, 黄连素与银杏内酯均可活化并上调 Nrf2、SOD 表达, 减少丙二醛, 同时黄连素还可增加 GSH-Px 表达量, 共同发挥抗氧化作用, 减轻肝脏脂肪沉积等病理损伤^[15-16]。临床研究证实, 清降保龄液可通过协同防治瘀痰互结型非酒精性脂肪性肝病患者脂质过氧化, 改善治疗组血清丙氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转肽酶、胆固醇水平, 持久促进肝脏形态恢复^[17]。此外, 灵芝多糖、大黄糖络丸与小陷胸汤加味均可改善 T2DM 大鼠一般症状与肝

脏组织的病理变化, 其机制可能与激活 Nrf2/HO-1 通路, 抑制 T2DM 引发的肝脏脂质过氧化有关^[18-20]。可见, Nrf2/HO-1 信号通路通过诱导抗氧化酶基因的表达, 提高机体对抗氧化自由基的能力, 从分子水平上减轻了由氧化应激引发的肝细胞脂质过氧化和功能损伤。研究发现, 由熟地黄、枸杞子、菟丝子、菊花、茯苓、地骨皮、车前子组成的补青颗粒可激活 T2DM 肝损伤模型大鼠 Keap1/Nrf2 通路, 促使 Nrf2 入核, 进而激活下游蛋白 HO-1、醌氧化还原酶 1 表达^[21], 表明 Nrf2 作为中医药治疗 T2DM 肝损伤的分子靶点之一, 具有重要的保护作用, 同时提示中药复方具有多成分协同作用, 即通过不同成分的互补作用加强整体疗效, 也为养肝益精方治疗 T2DM 并发肝损伤提供了实验支持。研究发现, 薯蓣皂苷元可通过调节沉默调节蛋白 6 及相关脂肪酸转运蛋白表达, 减少脂肪酸摄取, 减轻氧化应激和肝脏损伤^[22]。表明平衡氧化应激与抗氧化应激之间的关系与肝脏脂质积累密切相关, 中医药可通过增强肝脏抗氧化系统防御能力有效干预 T2DM 并发肝损伤, 或可作为药物研发的新靶点。

1.2 抑制铁死亡

铁死亡是一种铁依赖性新型细胞程序性死亡方式, 主要的表现形式是脂质过氧化、活性氧增高及铁过载。这一过程与多种疾病发病机制密切相关, 其中包括 T2DM 并发肝损伤^[23]。在 T2DM 环境下, 长期高血糖引起铁过载与氧化应激反应过强产生大量活性氧。细胞为应对这种有害影响而消耗大量抗氧化剂, 导致脂质过氧化。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 是脂质过氧化物积累的指示因子, 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 则作为脂质过氧化物抑制剂, 延缓铁死亡, 故二者可作为铁死亡的标志因子^[24-25]。

研究发现, 葛根芩连汤可升高 T2DM 合并非酒精性脂肪肝模型大鼠 SOD, 减少 ACSL4 表达, 增加 GPX4 表达^[26]。提示葛根芩连汤可通过调节铁死亡相关标志物发挥肝脏保护作用。其不仅通过抗氧化应激干预铁死亡途径, 还可能通过调节铁代谢和脂质代谢, 发挥多层次、多靶点的保护作用, 为进一步探究中医药干预细胞铁死亡与降糖保肝作用机制的联系提供依据。此外, 芍药苷通过靶向激活 db/db 小鼠腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 调

控 AMPK/固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1) 途径, 上调 *GPX4* mRNA 表达, 下调 *ACSL4* 等下游基因表达, 能明显改善肝功能与肝脏脂质沉积, 而血糖并未发生明显变化^[27]。该研究揭示了 AMPK/SREBP1 途径对铁死亡的调控作用, 表明芍药苷抑制肝脏脂质过氧化和铁死亡, 而非通过传统的降糖机制, 对 T2DM 并发肝损伤小鼠发挥保护作用, 实现从降糖到机制调控的范式转变。此外, 尽管芍药苷未显著改变血糖水平, 但其在肝脏保护中的关键作用提示中医药在治疗 T2DM 并发肝损伤时可采用非传统的代谢调节机制。虽然铁死亡在一些领域如糖尿病心血管疾病治疗中展现一定潜力, 但目前对其用于 T2DM 并发肝损伤的研究较少。未来可在阐释中医药干预铁死亡机制的基础上, 进一步聚焦铁死亡与其他凋亡途径之间的联系, 以期获得特异性干预铁死亡的单药或复方治疗方案。

2 抑制内质网应激

内质网应激是指内质网在面临各种内外部刺激时, 出现蛋白质折叠异常、自噬和功能障碍的适应性状态。持续高血糖破坏内质网内部平衡, 刺激诱导蛋白质错误折叠并大量累积、细胞自噬或细胞凋亡^[28]。肝细胞的丢失最终会损害肝脏的结构和功能。因此, 内质网应激失衡不仅影响肝细胞正常生理功能, 还可能加剧糖尿病、脂肪肝等代谢性疾病的发生发展^[29]。机体长期处于内质网应激且无法缓解时, 激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 过表达可诱导 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP-homologous, CHOP) 表达急剧增加, 进一步激活内质网半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-12 (cystein-aspartate protease-12, Caspase-12) 介导的细胞凋亡^[30]。其中, CHOP 发挥重要的中介作用, 受上游 ATF6、蛋白激酶 RNA 样内质网激酶 (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) 和 IRE1 信号分支诱导转录, 后通过不同的下游调控途径介导细胞凋亡^[31]。

研究发现, 牛磺脱氧胆酸作为蛋白质折叠分子伴侣, 可明显抑制 T2DM 模型小鼠肝细胞 GRP78 和 CHOP 表达^[28], 为中医药从蛋白质折叠角度研究治疗肝脏内质网损伤拓展了新视角。聚焦如何通过中医药优化蛋白质折叠与内质网应激之间的平衡, 将有助于开发中医药保护肝脏、调节糖代谢的治疗新策略。此外, 沙棘多糖具有缓解 T2DM 大鼠胰岛

素抵抗、改善肝肾功能的作用, 其机制与下调 PERK/ATF4/CHOP 信号通路各蛋白表达量有关^[32]。沙棘属药食同源类中药, 应用便利且不良反应小^[33], 研究证实沙棘多糖通过抑制内质网应激有效改善 T2DM 肝损伤, 为药食同源类中药治疗 T2DM 并发肝损伤的研究与应用奠定理论基础。探讨沙棘多糖在不同实验模型中的作用效果并深度结合现代先进生物学技术, 有助于揭示其在调节内质网应激、糖代谢及肝脏功能恢复中的潜在协同机制。胰腺 β 细胞凋亡是持续内质网应激诱导的程序性细胞死亡, 也是造成胰岛素分泌不足及高血糖的主要原因。研究表明, 消渴方可促进胰岛 β 细胞再分化, 改善肝脏细胞结构的病理改变, 从而减轻糖脂代谢紊乱造成的肝损伤^[34]。内质网应激与 T2DM 并发肝损伤的不同阶段均密切相关, 其中内质网应激诱导肝细胞凋亡失调可能是肝损伤的关键, 而目前针对相关通路的靶向药物研究较少, 探索小分子化合物或复方预防 T2DM 内质网过度应激对细胞的损伤机制或可成为研究中医药治疗 T2DM 并发肝损伤的可行方向之一。

3 改善胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是 T2DM 显著的病理生理学特征, 通常与氧化应激等机制相互作用。这一抵抗状态会诱导以糖脂代谢失常、脂质沉积过多为特征的肝损伤状态。此外, 相关研究表明, 血糖指标与患者肝纤维化评分呈正相关关系^[35]。沉默调节蛋白 (sirtuin 1, SIRT1) 即组蛋白去乙酰化酶, 可作用于多种靶标以修饰组蛋白、调节转录因子及影响代谢酶活性, 是糖脂代谢的关键分子^[36]。在刺激下, SIRT1 在细胞核和细胞质中穿梭作用于多种蛋白, 去除脂质与碳水化合物代谢相关蛋白质乙酰基^[37-38], 从而在肝脏病变中发挥治疗作用。此外, SIRT1 还可作用于过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α , PGC-1 α)、叉头框转录因子 1 (forkhead box O1, FoxO1) 及 AMPK 等下游因子或通路, 发挥调节脂质代谢、增加胰岛素敏感性、抗肥胖等作用^[38-40]。

研究发现, 紫苏叶多糖可激活 SIRT1/FoxO1 通路实现降血糖与抑制肝纤维化作用, 也可升高 GSH-Px、SOD 等活性以减少肝脏脂质积累, 综合活化 SIRT1/FoxO1 通路与抑制氧化应激 2 个途径发挥降糖保肝作用^[41]。尚有临床观察发现, 加减二陈

汤联合十二经流注针刺可有效控制血糖血脂,改善胰岛素抵抗和肝脏脂肪堆积,其中加减二陈汤可能通过调控 SIRT1/线粒体解偶联蛋白 2 信号通路发挥保肝作用^[42]。此外,藜麦复合物和芪参益气滴丸均可上调 SIRT1/PGC-1 α mRNA 和蛋白表达,抑制肝脏结构病变和纤维化增生^[43-44]。这表明 SIRT1 信号通路在 T2DM 并发肝脏损伤中的作用不是线性的、单一的,而是一个高度协同、动态平衡的过程,既涉及糖脂代谢的调节,也涉及抗氧化应激和肝脏纤维化的抑制,展现中医药在调控该通路方面的多靶点特性。不同中药成分的联合效应与剂量优化仍是未来研究的重要方向,以期开发出针对 SIRT1 通路的新型药物,提升中医药在 T2DM 并发肝损伤治疗中的应用潜力。另有研究发现,加味水陆二仙丹可有效降低胰岛素抵抗指数与血脂水平,缓解肝脏脂肪变性,且有临床数据支持^[45]。该方以固肾益气解毒法为指导,为应用“肝肾同源”理论治疗 T2DM 肝损伤提供实验及临床依据。此外,黄秦艽水提物、玉屏风散与大黄糖络丸均可激活胰岛素受体底物 1/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路,抑制肝胰岛素受体底物磷酸化,促进蛋白激酶 B 磷酸化,减轻胰岛素抵抗,同时苏木精-伊红染色及马松染色显示肝组织病理损伤得到显著改善^[46-48],提示中医药能够同时实现降糖、抗炎、保肝等多重疗效,为 T2DM 并发肝损伤的治疗提供一种新的治疗策略。

胰岛素抵抗环境下,胰岛素原有抑制肝脏糖异生的功能减弱,导致肝脏在高血糖状态下仍发生糖异生,继续合成和释放葡萄糖,形成恶性循环。研究发现,中、高剂量黄芪甲苷可激活 T2DM 肝损伤模型大鼠磷脂酰肌醇 3-激酶/Akt 通路,抑制 FoxO1 分子活性,降低肝组织靶基因酸烯醇丙酮酸羧激酶、葡萄糖-6-磷酸酶蛋白相对表达量,抑制糖异生^[49]。这提示黄芪甲苷不仅在调节糖代谢方面发挥作用,还可通过影响脂肪和蛋白质代谢调节肝脏功能,为中医药探索糖异生与保肝作用二者联系奠定基础。综上,中药活性成分及复方可通过多途径有效改善胰岛素抵抗、减少糖异生,为中医药治疗 T2DM 并发肝损伤提供更全面的依据。

4 恢复线粒体自噬

线粒体自噬即线粒体自噬溶酶体选择性地清除受损的、功能破坏的线粒体。这是一种选择性自噬过程,也是调节细胞代谢的重要机制之一,是近

年来细胞生物学的研究热点^[50]。在持续的高糖环境下,机体能量代谢失常,导致自我结构和功能损伤或失效,如线粒体膜电位的破坏与自噬机制的减弱^[51]。膜电位减弱直接影响 ATP 合成,导致细胞能量供应不足,干扰细胞正常代谢与生存。同时,线粒体自噬的减弱可导致线粒体功能障碍与受损线粒体积累,不仅加剧氧化应激与炎症反应,还可能引发机体代谢紊乱,进而影响相关代谢疾病的发生发展。

PTEN 诱导的假定激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1) /帕金森病相关蛋白 (parkinsonism associated protein, Parkin) 是线粒体自噬的重要调节通路之一。病理状态下, PINK1 由过量活性氧激活并聚集于线粒体外膜,继而激活 Parkin 使线粒体蛋白泛素化,最终与自噬蛋白结合构成线粒体自噬溶酶体,启动线粒体自噬^[52]。研究发现,单独应用安石榴苷或联合使用槲皮素-藏红花素均可上调与 PINK1/Parkin 信号通路相关的线粒体自噬,显著增加 T2DM 大鼠肝脏自噬微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 等自噬相关蛋白表达,有效改善胰岛素抵抗,缓解脂质积累,减少肝脏脂肪变性。其中安石榴苷还可抑制肝线粒体分裂,上调肝线粒体融合,改善线粒体动力学稳态,抑制 NIMA 相关激酶 7/ NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 通路,继而发挥肝脏保护作用^[53-54]。以上机制均依赖于线粒体表面蛋白的泛素化,又在 LC3 接头蛋白的作用下,最终诱导线粒体自噬的发生。此外,另有线粒体外膜蛋白不经泛素化直接与 LC3 结合的非泛素依赖性途径,与转录因子 EB 间接参与线粒体自噬途径,二者同样可有效启动线粒体自噬^[55]。研究发现,大黄-黄连联用、黄芪甲苷及灯盏乙素均可激活 AMPK 自噬通路,调节下游自噬相关蛋白表达,恢复肝脏线粒体被抑制的自噬水平,从而改善胰岛素抵抗、血脂异常、氧化应激、炎症和细胞凋亡。其中黄芪甲苷和灯盏乙素可通过上调自噬,降低肝细胞凋亡发挥保肝作用^[56-58]。AMPK 通常被视为单一的能量代谢调节因子,有研究揭示其在维持细胞稳态尤其是自噬与凋亡 2 个关键细胞过程中发挥重要作用,为中医药研究线粒体自噬在调节 T2DM 并发肝损伤等代谢疾病中的应用提供理论依据。进一步揭示中医药在线粒体自噬通路中实现细胞修复、脂质代谢调控及线粒体稳态维持的具体分子机制,并

评估中药成分在临床中的应用效果,有助于揭示并提高线粒体自噬通路治疗 T2DM 并发肝损伤的潜在靶点疗效。

5 抗炎、抗纤维化

在多方面因素影响下, T2DM 患者常处于慢性低度炎症状态。炎症反应是一个复杂的生物学过程,涉及多种细胞、分子和信号通路的相互作用,包括细胞因子释放、氧化应激反应、内源性危险信号刺激等。肝脏是重要的代谢中枢,长期炎症反应易导致肝脏耐受性与免疫力失衡,出现感染、肝纤维化或细胞凋亡等肝脏组织的不可逆损伤,甚至引起全身病变^[59]。

5.1 抑制炎症因子

炎症因子是一组多肽信号分子,可通过自分泌、旁分泌和内分泌机制参与免疫反应和组织损伤。研究发现,香连丸可以降低 T2DM 早期肝损伤大鼠 IL-6、TNF- α 等细胞因子水平,保护受损肝脏^[60]。此外,芍药苷能够减轻 T2DM 小鼠肝脏的炎症反应和纤维化,其作用机制与抑制促炎因子释放、降低 Caspase-1 蛋白表达影响 TXNIP 有关^[61]。可见,香连丸和芍药苷均可调控免疫反应和炎症因子以保护肝脏,表现出中医药在保护肝脏免受 T2DM 相关损伤中可对促炎因子的直接抑制和对炎症小体的间接干预双重作用机制的特点。

5.2 调节相关转录因子

核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是关键核转录因子^[62],在调节炎症因子及信号通路等方面发挥重要作用。持续氧化应激刺激诱发 NF- κ B 信号转导,使炎症相关基因过度表达与释放,最终导致细胞损伤^[63]。NF- κ B 在病理过程中常与 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 等串联发挥作用。一般情况下,由 TLR 与配体结合诱导构象变化,募集下游信号分子激活 NF- κ B 转导^[64-65]。

研究表明,黄连解毒汤可显著减少 T2DM 小鼠肝组织 NF- κ B 活化,抑制炎症因子合成,同时还可改善 α -SMA 过表达,阻断 TGF- β /Smad 通路减轻肝纤维化^[66]。此外,香芹酚、紫檀芪和紫草素均可通过下调 T2DM 大鼠肝组织 TLR4 表达,抑制胞内信号转导,推测这种保护作用可能与最终抑制激活的 NF- κ B 通路相关^[67-69]。过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 是一种具有调节炎症、脂质与葡萄糖代谢及维持整体能量稳态作用的转录因子,包含 PPAR α 、PPAR β

和 PPAR γ 3 种亚型^[70],选择性靶向其中一种或多种亚型均可发挥特异性治疗效果^[71]。研究发现,大黄酸与大黄酸分散体都具有上调 PPAR γ 和下调 NF- κ B 蛋白表达及降糖作用,且大黄酸分散体保护肝脏作用强于大黄酸^[72]。此外,柚皮素可显著上调 PPARs 蛋白和 mRNA 表达,降低血糖、调节血脂水平,改善肝功能,并减少脂质蓄积^[73],推测 PPARs 信号通路可能参与肝纤维化的病理生理过程,发挥减少脂肪空泡数量及炎症细胞浸润作用。另有研究发现熟地黄可影响 T2DM 小鼠血液和胰腺中甲状腺素转运蛋白基因、ATP 结合盒转运蛋白 B1 的 mRNA 表达水平,发挥调节炎症反应、脂质运输和代谢、药物运输、离子和神经递质运输及血管过程的作用,间接减轻 T2DM 肝损伤^[74]。该研究通过生物信息学、网络药理学及实验研究联合建立熟地黄对 T2DM 的“中药-化合物-靶点”网络,为推动中医药从传统经验医学向精确化、科学化研究的转变提供新思路。因此,深入研究相关转录因子在炎症反应中的作用机制,有助于阐明其介导的炎症反应与 T2DM 并发肝损伤发生发展间的联系,为治疗 T2DM 并发肝损伤提供重要的理论依据。

5.3 抑制损伤相关分子模式通路

NLRP3 炎性小体是损伤相关分子模式受体,也是免疫系统的重要传感器。已有研究证实,针对 T2DM 并发肝损伤的实验研究以及临床研究,均发现 NLRP3 炎性小体表达显著增加,肝脏脂肪变性、慢性炎症、纤维化等多种病理损伤严重^[75],而抑制 NLRP3 炎性小体可减轻肝脏损伤^[76]。多种物化因子刺激下,机体形成由 NLRP3、Caspase-1 与含 CARD 结构的凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 构成的 NLRP3 炎性小体控制细胞因子释放和间接激活细胞焦亡通路^[77]。其中, NLRP3 由危险信号触发,经寡聚化作用募集 ASC。ASC 充当连接 NLRP3 和 Caspase-1 的桥梁。激活的 Caspase-1 裂解细胞焦亡相关因子并介导细胞因子修饰成熟^[78-80]。

研究表明,罗汉果皂苷可抑制 T2DM 模型小鼠肝脏 NLRP3 炎性小体活化,且高剂量组既能显著下调肝脏 Caspase-1 mRNA 的表达从而抑制炎症反应,又可降低肝脏中巨噬细胞和中性粒细胞的数量改善肝纤维化^[81]。另有研究者基于 NLRP3 炎性小体激活及线粒体相关膜 (mitochondria-associated membranes, MAMs) 调控机制,发现槲皮素可有效

逆转高糖诱导的 MAMs 数量减少和线粒体融合蛋白 2 表达抑制, 同时也可有效逆转炎症基因及 NLRP3 相关蛋白的异常表达^[82]。该研究从传统的靶点治疗转向亚细胞结构互作调控, 探索了疾病治疗的“结构-功能”耦合机制, 揭示了细胞内不同亚细胞结构之间的跨层次调控关系。在 T2DM 及其并发肝损伤的病理过程中, MAMs 的变化直接影响线粒体功能, 中医药调节亚细胞结构的相互作用, 特别是 MAMs 与 NLRP3 炎症小体的联动, 为治疗 T2DM 并发肝损伤提供新策略。NLRP3 炎症小体作为核心介质可识别内源性信号刺激, 介导炎症反应与肝脏病变, 为揭示 T2DM 并发肝损伤的生物学基础提供理论依据。

6 调节肠道菌群

近年来, 肠道菌群在维护人类健康中的作用受到重视^[83], 尤其在 T2DM 的发生发展中, 肠道菌群扮演了重要角色^[84]。高血糖状态下, pH 值和渗透压等肠道内环境发生改变, 导致有益菌的减少和有害菌的增殖, 造成菌群失衡。同时, 菌群失衡可能引发肠道屏障功能受损、代谢紊乱、感染和炎症反应等不

良后果^[85], 甚或引起肝脏损伤与功能障碍 (图 1)。

基于分子生物学和化学方法证实, 瓜蒌籽多糖可改变 T2DM 肝肾损伤小鼠的肠道菌群组成和相对丰度, 同时改善胰岛素抵抗, 减轻 T2DM 引起的器官损伤。这提示膳食多糖可通过调节肠道菌群改善 T2DM 肝损伤相关症状^[86]。该研究整合营养学、微生物组学和代谢医学等, 建立肠-肝-胰岛互作调控新模型, 发现肠道菌群作为中医药膳食干预的新靶点, 构建菌群-代谢-疾病的精准映射, 为中医药基于营养干预制定个性化治疗方案提供理论基础。研究表明, 高剂量青钱柳发酵物可显著增加 T2DM 肝损伤大鼠肠道菌群的多样性, 维持肠道菌群结构稳定^[87], 推测可能通过调节肠道菌群失衡状态发挥降糖保肝活性, 形成菌群调控的系统性干预模式。结合个体化肠道菌群分析, 有望开辟出针对 T2DM 并发肝损伤的中医药精准治疗新路径。此外, 桑椹叶可减少或预防由肠道菌群失衡、持续炎症反应和过度氧化应激引起的糖脂代谢紊乱, 有效减少高血糖诱导的器官损伤^[88]。可见, 中医药在调节肠道菌群及降糖方面存在潜在应用前景, 然而对其具体作用

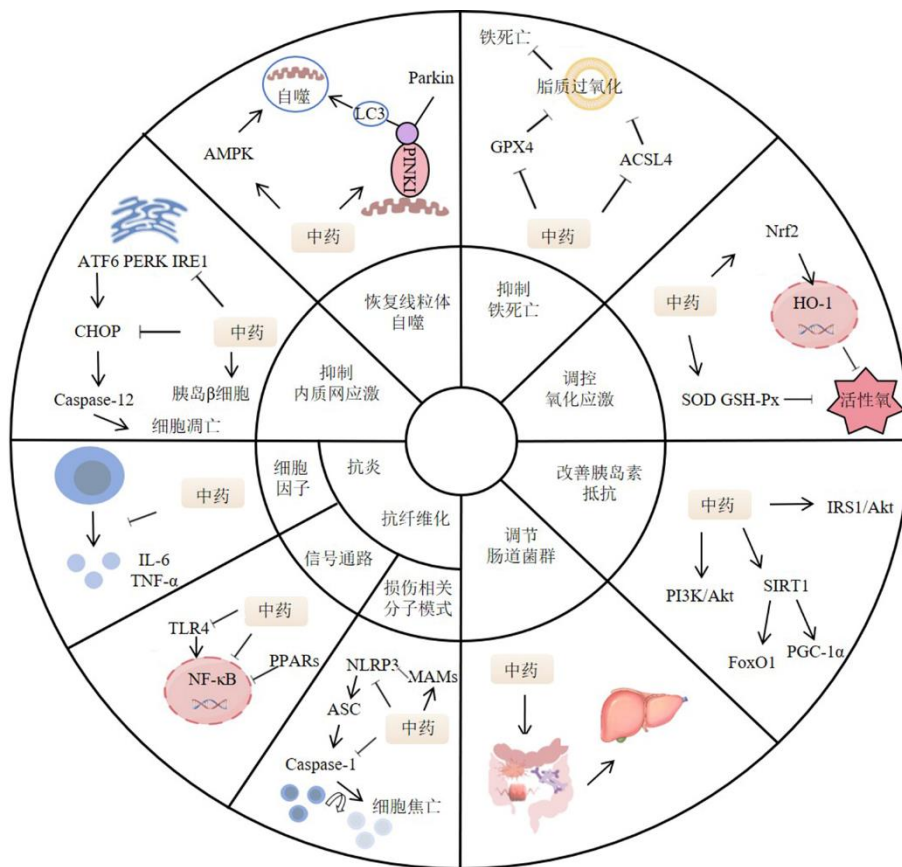


图 1 中医药治疗 T2DM 并发肝损伤机制

Fig. 1 Mechanisms of TCM in treating T2DM-complicated liver injury

靶点的研究仍显不足。未来研究可以肠-肝轴理论为指导,深入探讨中药或相关成分的具体作用机制及临床应用有效性,推动中医药通过调节肠道菌群治疗 T2DM 并发肝损伤的实际应用。

7 结语与展望

本文系统总结中医药治疗 T2DM 并发肝损伤的作用机制,包括对氧化与抗氧化系统的调控、缓解内质网应激、改善胰岛素抵抗、恢复线粒体自噬、抗炎抗纤维化及调节肠道菌群等,揭示中医药在复杂疾病中多靶点、多通路、多层面的独特优势。中医药独有的整体观念与辨证论治,将辨证与辨病等结合形成较为完备的治疗方案。同时,中医药可通过多途径综合治疗,合理运用针灸、推拿、功法、心理疏导等非药物疗法与药物疗法相结合,实现脏腑的协调平衡从而防治或改善 T2DM 肝损伤。

目前 T2DM 并发肝损伤在中医药领域的研究仍处于发展、完善阶段,存在机制研究层次略浅、高质量的临床研究较为匮乏、治疗方案尚不完备、系统等局限性,距优质、系统的中西医结合研究仍有一定差距,尚不能满足中西医结合新质结合的需求,但作为新兴医疗模式仍具有极大潜力与乐观前景。未来研究与应用可从以下几个方面开展:(1)结合网络药理学等大数据、新智能与现代先进医学技术加大加深研究力度深度;中药学、药理学、生物学等多学科交叉融合,发挥各学科优势与特点深入探究中药的交叉作用机制。(2)开展更多规范化、大规模的临床随机对照试验以发现、验证其有效性、优效性;建立高效可靠的临床数据库和数据分析技术。(3)加强循证医学研究,以科学数据评估治疗效果并完善中西医治疗方案,构建全面、规范、系统的诊疗体系;充分发挥中西医治疗优势,提升治疗方案有效性。在“守正创新”思想引领下,积极探索中医药治疗 T2DM 并发肝损伤的药理机制及用药规律,同时开展系统化临床研究,从理论和实践两个层面深入思考,深度统合中西医诊疗优势,为临床提供更多机会与选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Sakaguchi S, Takahashi S, Sasaki T, *et al.* Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: Common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2011, 26(1): 30-46.
[2] 张晶玉, 董墨思, 郭乃菲, 等. 高果糖诱导 2 型糖尿病

机制及中药多糖缓解 2 型糖尿病的靶点通路研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(13): 4598-4607.

- [3] Devarbhavi H, Asrani S K, Arab J P, *et al.* Global burden of liver disease: 2023 update [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 516-537.
[4] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
[5] 叶圣莹, 秦燕. 糖尿病致肝损伤机制的研究进展 [J]. *肝脏*, 2023, 28(6): 737-739.
[6] Forrester S J, Kikuchi D S, Hernandez M S, *et al.* Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling [J]. *Circ Res*, 2018, 122(6): 877-902.
[7] Cho E E L, Ang C Z, Quek J, *et al.* Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: An updated systematic review and meta-analysis [J]. *Gut*, 2023, 72(11): 2138-2148.
[8] Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, *et al.* Type 2 diabetes mellitus: A review of multi-target drugs [J]. *Molecules*, 2020, 25(8): 1987.
[9] 乔丽杰, 王延让, 张明. Nrf2/HO-1 通路在氧化损伤保护机制中研究进展 [J]. *中国职业医学*, 2013, 40(1): 82-84.
[10] Ding C, Wu Y, Zhan C C, *et al.* Research progress on the role and inhibitors of Keap1 signaling pathway in inflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 141: 112853.
[11] Tossetta G, Marzioni D. Natural and synthetic compounds in ovarian cancer: A focus on Nrf2/Keap1 pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 183: 106365.
[12] Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, *et al.* Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(5): 721-733.
[13] Li B, Nasser M I, Masood M, *et al.* Efficiency of Traditional Chinese medicine targeting the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110074.
[14] 郭学军, 陈苑, 高欣. 人参皂苷 Rg₁ 通过 miR-144/Nrf2/ARE 通路对糖尿病大鼠肝损伤的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(1): 116-121.
[15] 张槿, 赵宗江, 李平, 等. 黄连素对 2 型糖尿病大鼠肝脏 Nrf2 介导的氧化应激反应的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(1): 150-154.
[16] 侯书鹏. 银杏内酯 B 通过 Nrf2/HO-1 通路抑制糖尿病大鼠肝损伤机制研究 [J]. *陕西中医*, 2021, 42(8): 1005-1009.
[17] 杨旻昕, 洪庆祥, 岑怡. 清降保龄液治疗痰瘀互结型非

- 酒精性脂肪性肝病的临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(2): 56-60.
- [18] Li H N, Zhao L L, Zhou D Y, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharides ameliorates hepatic steatosis and oxidative stress in db/db mice via targeting nuclear factor E2 (erythroid-derived 2)-related factor-2/heme oxygenase-1 (HO-1) pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e921905.
- [19] 马成军. 基于 AQP9/Nrf2/HO-1 轴探究大黄糖络丸改善 2 型糖尿病大鼠肝脏氧化应激损伤的作用机制 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2024.
- [20] 关敬. 小陷胸汤加味方对 2 型糖尿病大鼠肝损伤的保护作用及其机制研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
- [21] 李向阳, 焦太强, 韩兴稷, 等. 基于 Keap1-Nrf2 信号通路研究补青颗粒对 2 型糖尿病大鼠肝损伤的保护作用及机制 [J]. 宁夏医科大学学报, 2024, 46(6): 547-553.
- [22] Nie K X, Gao Y, Chen S, *et al.* Diosgenin attenuates non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes through regulating SIRT6-related fatty acid uptake [J]. *Phytomedicine*, 2023, 111: 154661.
- [23] 张瑶霞, 周明生. 铁死亡及其在糖尿病并发症中的作用研究进展 [J]. 沈阳医学院学报, 2022, 24(2): 113-117.
- [24] Yu Y, Yan Y, Niu F L, *et al.* Ferroptosis: A cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 193.
- [25] 周伶俐, 郝丹丹. 抑制铁死亡治疗糖尿病肾脏疾病的研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2024, 32(5): 389-394.
- [26] 黄璟夷, 林俊, 钟玉娇, 等. 葛根芩连汤对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝大鼠模型铁死亡干预作用研究 [J]. 环球中医药, 2024, 17(7): 1291-1298.
- [27] 孙玉婷. 芍药苷通过调控铁死亡减轻糖尿病肝损伤 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [28] 杨仕坤, 连俊波, 霍双杰, 等. 牛磺脱氧胆酸引起内质网应激降低和减轻 T2DM 肝损伤 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2022, 31(2): 125-132.
- [29] Ashraf N U, Sheikh T A. Endoplasmic reticulum stress and Oxidative stress in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Free Radic Res*, 2015, 49(12): 1405-1418.
- [30] 陆佳骏, 盛敏杰, 李冰. 高糖环境下内质网应激及其在眼科疾病的研究进展 [J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(6): 1038-1042.
- [31] Hu H, Tian M X, Ding C, *et al.* The C/EBP homologous protein (CHOP) transcription factor functions in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and microbial infection [J]. *Front Immunol*, 2019, 9: 3083.
- [32] 姚兰, 蒋成霞, 郭艳艳, 等. 沙棘多糖抑制 PERK/ATF4/CHOP 通路缓解糖尿病大鼠胰岛素抵抗和肝肾功能损伤 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2021, 39(2): 187-191.
- [33] 徐猛, 梁可滢, 龚伯安, 等. 药食同源类中药防治肝损伤作用机制研究进展 [J]. 中国当代医药, 2023, 30(12): 34-37.
- [34] 陈学麟, 胡剑卓. 消渴方时糖尿病大鼠糖脂代谢和肝肾损伤的影响 [J]. 四川中医, 2021, 39(4): 50-53.
- [35] 张菊香, 赵晓慧, 史艳春. T2DM 合并 NAFLD 病人 FC-P、FINS、血糖指标表达及其与肝纤维化的关系 [J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(6): 807-811.
- [36] Wei S W, Gao Y G, Dai X G, *et al.* SIRT1-mediated HMGB1 deacetylation suppresses sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(1): F20-F31.
- [37] Pande S, Raisuddin S. Molecular and cellular regulatory roles of sirtuin protein [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(29): 9895-9913.
- [38] Karbasforooshan H, Karimi G. The role of SIRT1 in diabetic cardiomyopathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 386-392.
- [39] Ren B C, Zhang Y F, Liu S S, *et al.* Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy via Sirt1-FoxO1 and PI3K-Akt signalling pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12355-12367.
- [40] 宋宇龙, 王亚亚, 张世平, 等. 从干预 SIRT1 表达探究急性应激影响糖尿病小鼠葡萄糖代谢和脂肪代谢的机制 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(24): 4623-4627.
- [41] 孙广平, 袁丽, 方晓琳, 等. 紫苏叶多糖改善 2 型糖尿病大鼠肝损伤的作用及机制研究 [J]. 中药材, 2020, 43(11): 2799-2802.
- [42] 崔杨霖, 魏雪晴, 郭玉梦, 等. 加减二陈汤联合十二经流注针刺治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病痰湿内蕴证临床观察 [J]. 中医临床研究, 2024, 16(6): 50-54.
- [43] 胡媛媛, 姜广建, 祝嘉健, 等. 藜麦复合物调控 SIRT1/PGC-1 α 通路改善糖尿病小鼠肝细胞损伤 [J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(12): 1863-1868.
- [44] 刘鑫, 刘甜甜, 张彦丽, 等. 芪参益气滴丸对高脂饮食联合链脲霉素诱导糖尿病小鼠肝损伤的作用及机制 [J]. 天津中医药, 2023, 40(7): 904-909.
- [45] 刘婕. 加味水陆二仙丹治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病临床及相关机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- [46] 张志豪. 黄秦艽对肝损伤的保护作用及机制研究 [D]. 武汉: 中南民族大学, 2022.
- [47] 胡朝妙, 廖晗禹, 姜盛铭, 等. 玉屏风散调控 IRS/PI3K/Akt 通路对 2 型糖尿病大鼠肝脏胰岛素抵抗的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(12): 3280-3287.

- [48] 安冬, 梁永林, 高艳奎, 等. 大黄糖络丸对 2 型糖尿病大鼠肝损伤的影响及机制 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(9): 1282-1286.
- [49] 季天娇, 王中元, 朱云峰, 等. 黄芪甲苷调节 PI3K/Akt/FoxO1 通路抑制糖尿病大鼠肝糖异生 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 78-86.
- [50] Elmore S P, Qian T, Grissom S F, *et al.* The mitochondrial permeability transition initiates autophagy in rat hepatocytes [J]. *FASEB J*, 2001, 15(12): 2286-2287.
- [51] 施雨峰, 卢晨霞, 吕安淇, 等. 中医药调控线粒体自噬防治代谢相关脂肪性肝病机制的研究进展 [J]. 天津中医药, 2024, 41(10): 1354-1360.
- [52] Quinn P M J, Moreira P I, Ambrósio A F, *et al.* PINK1/PARKIN signalling in neurodegeneration and neuroinflammation [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 189.
- [53] Zhang Y H, Tan X Y, Cao Y, *et al.* Punicalagin protects against diabetic liver injury by upregulating mitophagy and antioxidant enzyme activities [J]. *Nutrients*, 2022, 14(14): 2782.
- [54] Lai L L, Lu H Q, Li W N, *et al.* Protective effects of quercetin and crocin in the kidneys and liver of obese Sprague-Dawley rats with type 2 diabetes: Effects of quercetin and crocin on T2DM rats [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(4): 661-672.
- [55] 施雨峰, 卢晨霞, 吕安淇, 等. 中医药调控线粒体自噬防治代谢相关脂肪性肝病机制的研究进展 [J]. 天津中医药, 2024, 41(10): 1354-1360.
- [56] 张发艳. 大黄、黄连及其提取物对实热证模型大鼠肝基因表达谱的影响 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [57] 朱云峰. 黄芪甲苷可能通过 AMPK/mTOR 信号通路促进自噬改善 2 型糖尿病大鼠肝损伤的研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [58] 谭淋励. 灯盏乙素调控自噬而缓解 2 型糖尿病肝脏损伤的机制研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2020.
- [59] Kubes P, Jenne C. Immune responses in the liver [J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 247-277.
- [60] 张志豪, 李竣, 何志勇, 等. 香连丸对 2 型糖尿病大鼠早期肝损伤的保护作用 [J]. 中国民族民间医药, 2022, 31(1): 26-30.
- [61] 王安丽. 芍药苷减轻糖尿病性肝损伤中炎症的作用及相关机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [62] Zhang Z H, Mi C L, Wang K S, *et al.* Chelidonine inhibits TNF- α -induced inflammation by suppressing the NF- κ B pathways in HCT116 cells [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(1): 65-75.
- [63] Guo Q, Jin Y Z, Chen X Y, *et al.* NF- κ B in biology and targeted therapy: New insights and translational implications [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 53.
- [64] Barton G M, Medzhitov R. Toll-like receptor signaling pathways [J]. *Science*, 2003, 300(5625): 1524-1525.
- [65] Lv S H, Li J, Qiu X C, *et al.* A negative feedback loop of ICER and NF- κ B regulates TLR signaling in innate immune responses [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(3): 492-499.
- [66] 苟芳, 张红军, 王洁, 等. 黄连解毒汤通过抑制 TGF- β 信号通路减轻 2 型糖尿病大鼠肝脂肪变性和纤维化研究 [J]. 陕西中医, 2022, 43(2): 170-176.
- [67] 卿菁, 周衡, 陈莉, 等. 香芹酚对 2 型糖尿病肝损伤的影响及机制 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(2): 131-135.
- [68] 张玉晶. 紫檀芪通过 NF- κ B 通路对 2 型糖尿病大鼠肝损伤的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [69] 马会会, 王艳明, 何文君, 等. 紫草素通过调控 ERK 1/2-NF- κ B 通路改善 2 型糖尿病小鼠肝损伤 [J]. 石河子大学学报: 自然科学版, 2023, 41(5): 583-592.
- [70] Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, *et al.* PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(1): 36-49.
- [71] Nishida Y, Iyadomi M, Tominaga H, *et al.* Influence of single-nucleotide polymorphisms in PPAR- δ , PPAR- γ , and PRKAA2 on the changes in anthropometric indices and blood measurements through exercise-centered lifestyle intervention in Japanese middle-aged men [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 703.
- [72] 吕怀恩, 王文永, 王蕊, 等. 大黄酸分散体对糖尿病大鼠肝损伤的抑制机制 [J]. 西北药学杂志, 2021, 36(2): 243-248.
- [73] 石琬岚, 黄娟, 李映莹, 等. 柚皮素对糖尿病肝损伤小鼠的保护作用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(7): 427-432.
- [74] 任婧, 卜竹林, 李晓芬, 等. 基于生物信息学和实验联合探讨熟地黄治疗 2 型糖尿病的潜在机制 [J]. 中草药, 2025, 56(2): 566-584.
- [75] Rossi C, Salvati A, Distaso M, *et al.* The P2X7R-NLRP3 and AIM2 inflammasome platforms mark the complexity/severity of viral or metabolic liver damage [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7447.
- [76] Meng L C, Zheng J Y, Qiu Y H, *et al.* Salvianolic acid B ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by inhibiting hepatic lipid accumulation and NLRP3 inflammasome in ob/ob mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 111: 109099.
- [77] Fu J N, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301-316.

- [78] Niu T T, De Rosny C, Chautard S, *et al.* NLRP3 phosphorylation in its LRR domain critically regulates inflammasome assembly [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5862.
- [79] de Souza J G, Starobinas N, Ibañez O C M. Unknown/enigmatic functions of extracellular ASC [J]. *Immunology*, 2021, 163(4): 377-388.
- [80] Zhen H M, Hu Y M, Liu X Y, *et al.* The protease caspase-1: Activation pathways and functions [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 717: 149978.
- [81] 刘芳. 罗汉果皂苷通过抑制 NLRP3 改善糖尿病小鼠肝脏损伤 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2023.
- [82] 梅桂斌. 槲皮素缓解 T2DM 代谢相关脂肪性肝损伤及 MAMs-NLRP3 的介导机制 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2021.
- [83] 吴振宁, 王琦, 秦雪梅, 等. 肠道菌群及其代谢产物在中药治疗抑郁症中的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(14): 4713-4721.
- [84] 王蕊蕊, 党冬梅. 基于肠道菌群探讨营养干预 2 型糖尿病的研究进展 [J]. *生命科学*, 2024, 36(4): 499-508.
- [85] Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: Diet, health and the gut microbiota [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(1): 35-56.
- [86] 宋巧英, 翁少亭, 张坤朋, 等. 瓜蒌籽多糖减轻 II 型糖尿病诱导的小鼠肝肾损伤及对肠道菌群的调节作用 [J]. *中国食品添加剂*, 2024, 35(1): 150-161.
- [87] 刘恭孝, 谢磊, 甄学静, 等. 青钱柳发酵物对 2 型糖尿病合并肝损伤大鼠糖脂代谢及肠道菌群的调节作用 [J]. *食品与发酵工业*, 2024, 50(12): 220-226.
- [88] Tang C, Bao T T, Zhang Q Q, *et al.* Clinical potential and mechanistic insights of mulberry (*Morus alba* L.) leaves in managing type 2 diabetes mellitus: Focusing on gut microbiota, inflammation, and metabolism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 306: 116143.

[责任编辑 赵慧亮]