

# NLRP3炎症小体在糖尿病及并发症的作用及中药经NLRP3对其影响研究进展

苗晋鑫<sup>1</sup>, 彭孟凡<sup>1</sup>, 任伟宏<sup>2\*</sup>, 苗明三<sup>1\*</sup>

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046;

2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

**[摘要]** 糖尿病(DM)是以慢性高血糖为主要特征的多病因的代谢性疾病,其并发症如冠状动脉粥样硬化、肾病、足病和心脏功能障碍等具有较高的发病率、致残率和致死率。DM及其并发症病程长、易反复,难以根治,严重影响人民生命健康。NOD样受体热蛋白结构域3(NLRP3)炎症小体是炎症反应和先天免疫系统重要组成,其激活后诱发的炎症级联反应通过释放炎症因子、损伤内皮细胞、影响代谢应激等参与DM及其并发症的发生和发展。因此,作为炎症反应的核心,NLRP3炎症小体可能为DM及其并发症疾病的治疗提供新的靶点。中医药作为祖国医学的重要组成部分,在DM及其并发症的治疗中扮演着重要角色,并对NLRP3炎症小体具有调节作用,调控NLRP3炎症小体已成为中药防治DM及其并发症新的研究策略。但目前,从NLRP3炎症小体角度探究中医药治疗DM及其并发症作用报道相对零散,且缺乏系统综述。因此,该文通过分析汇总近年来国内外文献,从NLRP3炎症小体对DM及其并发症发生发展的影响和中药经NLRP3炎症小体干预DM及其并发症进展两方面进行阐述,为中药对NLRP3炎症小体调控研究提供参考资料,以期对DM及其并发症的治疗提供新的方向。

**[关键词]** 糖尿病(DM); NOD样受体热蛋白结构域3(NLRP3)炎症小体; 糖尿病肾病; 动脉粥样硬化; 中医药

**[中图分类号]** R2-0;R33;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)16-0254-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221536

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220607.1352.004.html>

**[网络出版日期]** 2022-06-08 7:00

## Effect of NLRP3 Inflammasomes on Development of Diabetes Mellitus and Its Complications and Chinese Medicine Intervention via NLRP3: A Review

MIAO Jinxin<sup>1</sup>, PENG Mengfan<sup>1</sup>, REN Weihong<sup>2\*</sup>, MIAO Mingsan<sup>1\*</sup>

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

**[Abstract]** Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease mainly characterized by chronic hyperglycemia and has multiple etiologies. The complications of DM, such as coronary atherosclerosis, nephropathy, foot disease and cardiac dysfunction, have high morbidity, disability rate and mortality. DM and its complications have a long course of disease and are easy to relapse, which are difficult to be cured, seriously affecting people's life and health. NOD-like receptor pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome is an important component of inflammatory response and innate immune system. The inflammatory cascade induced by NLRP3 activation is involved in the occurrence and development of DM as well as its complications by releasing inflammatory factors, damaging endothelial cells and affecting metabolic stress. Therefore, as the core

**[收稿日期]** 2022-02-24

**[基金项目]** 河南省中医药科学研究专项(2022ZY1172);河南省自然科学基金青年项目(202300410259);河南省科技攻关项目(212102310639)

**[第一作者]** 苗晋鑫,博士,助理研究员,硕士生导师,从事转基因动物及中药肿瘤、心血管防治研究,E-mail:miaojinxin2022@163.com

**[通信作者]** \* 苗明三,博士,教授,博士生导师,从事中药药理学研究,E-mail:miaomingsan@163.com;

\* 任伟宏,博士,教授,博士生导师,从事生物化学及分子生物学研究,E-mail:ren\_weihong@163.com

of the inflammatory response, NLRP3 may provide a new target for the treatment of DM and its complications. Traditional Chinese medicine plays a key role in the treatment of DM and its complications, and has a regulatory effect on NLRP3. Thus it has become a novel research strategy to prevent and treat DM and its complications via modulating NLRP3. However, at present, there are relatively scattered reports and a lack of systematic review on the role of traditional Chinese medicine in the treatment of DM and its complications from the perspective of NLRP3. As a result, this paper reviewed domestic and foreign literature in recent years and conducted the discussion from two aspects: the influence of NLRP3 on the occurrence and development of DM and its complications, and the progress of traditional Chinese medicine in intervening in DM and its complications through NLRP3. This paper provided reference for the research on the regulation of NLRP3 and a new direction for the treatment of DM and its complications.

**[Keywords]** diabetes mellitus (DM); NOD-like receptor pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome; diabetic nephropathy; atherosclerosis; traditional Chinese medicine

糖尿病(DM)是由环境和遗传因素共同介导的以胰岛素(INS)分泌不足或作用缺陷引起的血中葡萄糖水平升高为主的生化特征和“三多一少”——多饮、多食、多尿、消瘦为临床主要表现的慢性代谢性疾病<sup>[1-2]</sup>。中国DM发病率居世界第一,DM及其并发症引起的死亡率居全球第三位,严重威胁人类的生命健康<sup>[3-4]</sup>。双胍类、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、格列奈类等降糖药物是临床治疗DM及其并发症的常用药,虽疗效确切,但DM引起的死亡率仍居高不下。研究发现慢性炎症与DM慢性并发症发生相关。NOD样受体热蛋白结构域3(NLRP3)炎症小体激活后诱发的炎症级联反应可通过释放炎症因子、损伤内皮细胞、影响代谢应激等参与DM及其并发症的发生和发展。因此,从NLRP3炎症小体的角度探究DM及其并发症的发病和治疗具有一定的现实意义。研究表明,中药单体化合物、粗提物或复方均可通过影响NLRP3炎症小体的活化减缓DM及其并发症的恶性进展,提高患者生活质量,但缺乏系统整理。为此,本文主要从NLRP3炎症小体在DM及其主要并发症中的作用和中医药经NLRP3炎症小体干预作用DM及其并发症的研究进展两方面展开,以期拓宽DM及其并发症防治思路。

## 1 NLRP3炎症小体的活化

由NLRP3蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和胱天蛋白酶-1前体蛋白(pro-Caspase-1)组成的多聚蛋白复合物NLRP3炎症小体的激活是多种炎症和自身免疫性疾病的重要驱动因素<sup>[5-6]</sup>。细菌、真菌、病毒感染,脂多糖刺激、活性氧过多等导致的Toll样受体(TLRs)、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路过度激活,非编码RNA的微小RNA和长链非编码RNA表达异常等<sup>[7-8]</sup>,均可激活NLRP3炎症小体,NLRP3炎

症小体活化后切割 pro-Caspase-1 使之成为有活性的 Caspase-1, Caspase-1 进而切割消皮素 D(GSDMD) 形成 GSDMD-N 端片段和 GSDMD-C 端片段, GSDMD-N 端片段作用于细胞膜形成孔道结构,诱导细胞焦亡; Caspase-1 还可切割白细胞介素-1 $\beta$ 前体(pro-IL-1 $\beta$ )和 IL-18 前体(pro-IL-18)使之成为有活性的 IL-1 $\beta$ 和 IL-18,由 GSDMD-NT 介导形成的孔道中释放,诱发炎症级联反应<sup>[9]</sup>,参与炎症疾病的发生发展,包括糖尿病及其并发症<sup>[10]</sup>。

## 2 NLRP3炎症小体对DM及其并发症的影响

**2.1 NLRP3炎症小体对DM发生发展的影响** 据国际糖尿病联盟估计,到2040年全球将有6.42亿糖尿病患者,是威胁人类健康的主要疾病之一<sup>[11]</sup>。在DM发生和发展过程中,常伴随慢性炎症反应,该炎症反应又可反过来促进DM的进展,NLRP3炎症小体可通过调控机体炎症反应参与DM的发生和发展。老年糖尿病患者外周血NLRP3炎性小体的表达较正常组显著升高,且与患者血清空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)和INS水平及胰岛素抵抗指数呈正相关<sup>[12]</sup>。PEREIRA等<sup>[13]</sup>发现经链脲佐菌素(STZ)构建DM模型,与NLRP3<sup>-/-</sup>C57BL/6小鼠比,野生型C57BL/6小鼠表现出内皮依赖性血管舒张功能降低,血管活性氧(ROS)生成及Caspase-1和IL-1 $\beta$ 的激活增加,证明了NLRP3缺乏可预防糖尿病相关的血管炎症损伤和内皮功能障碍。潘航等<sup>[14]</sup>发现,DM患者血清NLRP3、IL-1 $\beta$ 和IL-18水平明显高于健康志愿者,相关性分析发现HbA1c与NLRP3、IL-1 $\beta$ 和IL-18呈正相关,胰岛素抵抗指数与NLRP3和IL-1 $\beta$ 呈正相关。临床研究显示,NLRP3炎性小体活化可诱导IL-1 $\beta$ 的释放,IL-1 $\beta$ 可以直接作用胰岛和胰岛

素受体,诱导胰岛 $\beta$ 细胞功能紊乱,降低胰岛素敏感性,诱发2型糖尿病(T2DM);其中,脂肪细胞炎症分泌的IL-1 $\beta$ 可直接导致胰岛素抵抗(IR),抑制IL-1 $\beta$ 则可减轻IR程度<sup>[15]</sup>。

## 2.2 NLRP3炎症小体对糖尿病并发症发生发展的影响

### 2.2.1 对糖尿病肾病发生发展的影响

NLRP3炎症小体的过度活化和IL-1 $\beta$ 的过度释放可诱导肾损伤、动脉粥样硬化、心脏功能障碍的发生,参与DM及其并发症的发生和发展<sup>[16]</sup>。糖尿病肾病(DN)以慢性低度炎症为特征,是一种致命的糖尿病微血管并发症。HOU等<sup>[17]</sup>发现NLRP3炎症小体在DN患者肾组织和肾脏足细胞中高表达,体外实验表明NLRP3炎症小体可通过抑制肾小球足细胞自噬导致肾组织损伤,破坏肾功能;而抑制NLRP3则可恢复肾小球足细胞自噬,减轻足细胞损伤,发挥肾脏保护作用。ZHANG等<sup>[18]</sup>发现NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$ 通路在db/db DN小鼠中呈过度激活状态,NLRP3特异性抑制剂MCC950可降低Caspase-1和IL-1 $\beta$ 的分泌,降低血清肌酐、尿白蛋白与肌酐比值,改善db/db DN小鼠肾功能、肾小球基底膜增厚、足细胞损伤和肾脏纤维化,表明NLRP3炎症小体活化可损伤肾功能,诱发DN。WANG等<sup>[19]</sup>发现,升高IL-22的表达可显著逆转DN小鼠肾组织中NLRP3炎症小体的激活、Caspase-1和IL-1 $\beta$ 的成熟,表明IL-22通过抑制体内NLRP3炎症小体的激活抑制炎症反应,从而减轻肾损伤、改善肾功能。FU等<sup>[20]</sup>发现高糖作用6、12、24 h的人肾小球系膜细胞IL-1 $\beta$ 和NLRP3的表达量分别为未经刺激细胞的1.85、3.04、4.14和2.2、4.62、8.32倍,8周龄和12周龄DN大鼠NLRP3和Caspase-1分别为4周龄DN大鼠的1.29、2.17和3.37、4.16倍,表明NLRP3和高糖环境可通过介导炎症反应参与DN的发生发展。

### 2.2.2 对糖尿病动脉粥样硬化发生发展的影响

糖尿病患者动脉粥样硬化的发生率是非糖尿病患者的数倍,且发病时间早,病情进展快,死亡率高,危害性大。WAN等<sup>[21]</sup>发现,糖尿病患者NLRP3炎症小体的异常激活和血浆高水平的IL-1 $\beta$ 与动脉粥样硬化的发生相关;动物实验表明,NLRP3基因敲除糖尿病动脉粥样硬化模型小鼠,可通过抑制NLRP3炎症小体的激活抑制血管内膜细胞黏附分子(ICAM)-1和VCAM-1的表达,从而减少动脉粥样硬化斑块并增加其稳定性;体外实验表明,高糖或高水平的IL-1 $\beta$ 能增加血管黏附因子的表达,且

该作用可被敲除NLRP3和IL-1 $\beta$ 拮抗剂阻断,表明NLRP3炎症小体可通过诱导炎症反应促进动脉粥样硬化的发病。临床研究表明,T2DM并发动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)患者血清中NLRP3水平高于T2DM患者,进一步分析发现高水平NLRP3是T2DM并发ASCVD的独立危险因素<sup>[22]</sup>。给予STZ诱导的糖尿病载脂蛋白E(ApoE)基因敲除小鼠NLRP3特异性抑制剂MCC950,可减少斑块的形成,增加斑块的稳定性,并改善血管功能,表明靶向抑制NLRP3介导的炎症是改善糖尿病相关ASCVD的一种新的治疗策略<sup>[23]</sup>。

### 2.2.3 对糖尿病视网膜病变发生发展的影响

糖尿病视网膜病变(DR)是一种隐匿性神经血管疾病,继发于老年糖尿病患者的慢性血糖调节障碍,可导致不可逆性视力损害。现有研究表明,NLRP3炎症小体的激活参与DR的发生与发展,抑制其活化可发挥对视网膜的保护作用<sup>[24]</sup>。与非增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)患者相比,PDR患者玻璃体血管内皮生长因子、Caspase-1和IL-1 $\beta$ 呈高表达状态,且在患有牵引性视网膜脱离的PDR眼中,NLRP3的水平明显高于完全附着视网膜的PDR眼,表明NLRP3炎症小体激活与增殖性糖尿病视网膜病变的发病机制有关<sup>[25]</sup>。研究发现,CD40-ATP-P2X7/NLRP3炎症信号通路在视网膜神经血管单元发挥着细胞间信号串扰作用,抑制该信号通路可减轻DR炎症反应,阻断视网膜病变的恶性发展,发挥对视网膜的保护作用<sup>[26]</sup>。GE等<sup>[27]</sup>研究发现,给予DR小鼠玻璃体内注射MCC950后,可逆转模型小鼠视网膜血管损伤,降低新生血管密度,改善视网膜病变程度。此外,MCC950还可减少FITC葡聚糖外渗和血管渗漏。综上,NLRP3炎症小体的过度激活及其诱发的炎症反应可促进DR的发生和发展。

### 2.2.4 对糖尿病心脏功能障碍发生发展的影响

LIN等<sup>[28]</sup>发现缺血性卒中引起的心脏功能障碍在T2DM小鼠模型中更为严重,同时发现糖尿病卒中后心室内M1极化巨噬细胞浸润和NLRP3炎性体激活增加,而NLRP3炎性小体抑制剂CY-09可恢复缺血性卒中引起的心脏功能障碍,表明M1极化巨噬细胞-NLRP3炎性小体激活是糖尿病卒中后脑-心相互作用的一条途径。NLRP3炎性小体激活参与糖尿病心肌病(DCM)的发生和发展,NLRP3炎性小体在心肌细胞中异常激活可促进心脏炎症反应、细胞凋亡和纤维化的发生,最终导致DCM心脏结构异常和功能损伤<sup>[29]</sup>。研究发现,NLRP3蛋白作为

NLRP3 炎性体激活的限速元件,在 T2DM 并发冠心病患者外周血单个核细胞中高表达,且 NLRP3 炎性体的异常激活可通过介导下游炎症因子 IL-1 $\beta$  的释放参与 T2DM 并发冠心病的病理过程<sup>[30]</sup>。基因沉默 NLRP3 可抑制高糖诱导的 H9c2 心肌细胞焦亡,减轻糖尿病相关心肌病变,保护心脏作用,且 NF- $\kappa$ B 和硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)参与 ROS 诱导的 DCM 疾病中 NLRP3 炎性小体的异常激活<sup>[31]</sup>。

**2.2.5 对糖尿病足发生发展的影响** 糖尿病足是 DM 最严重的慢性并发症之一,以足部感染、溃疡和深层组织破坏为临床主要破坏,可导致截肢甚至更严重的后果。研究表明,NLRP3 炎性小体作为炎性通路上游的重要调控因子参与糖尿病足的发生、发展过程。王晓曦等<sup>[32]</sup>通过检测发现,经治疗后糖尿病足患者外周血单核细胞 NLRP3 和 Caspase-1 mRNA 及蛋白表达降低,血清炎症指标 IL-1 $\beta$  和 IL-6 也呈降低趋势,表明 NLRP3 炎性小体相关指标的高表达参与糖尿病足的发病过程。WANG 等<sup>[33]</sup>发现,与健康志愿者相比,糖尿病患者凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、NLRP3 和 Caspase-1 mRNA 高表达,且糖尿病足患者 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 mRNA 水平较糖尿病患者显著升高。王仙凤等<sup>[34]</sup>经过检测发现,与糖尿病患者相比,糖尿病足患者 NLRP3 炎性小体 mRNA 和蛋白表达均升高,并与糖化血红蛋白、糖尿病足疾病严重程度呈正相关。综上,NLRP3 炎性小体在 T2DM 合并糖尿病足患者中被过度激活,NLRP3 炎性小体可能是诊断和跟踪糖尿病足的有效标志物。

### 3 中药经 NLRP3 炎症小体干预糖尿病及其并发症的实验进展

**3.1 中药单体经 NLRP3 炎症小体干预 DM 及其并发症** 茶黄素-3,3'-O-双没食子酸酯通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化,降低 DM 大鼠血浆炎症因子 IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平,降低腹主动脉组织丙二醛(MDA)水平和 NLRP3、cleaved Caspase-1、cleaved IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\beta$  蛋白表达,有效抑制炎症反应,发挥对糖尿病大鼠血管内皮损伤的保护作用<sup>[35]</sup>。人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 通过抑制 NF- $\kappa$ B 介导的 NLRP3 炎症小体活化,降低视网膜神经节细胞、中网状层和外网状层 NLRP3 蛋白表达,同时降低视网膜 NF- $\kappa$ B、磷酸化(p)-NF- $\kappa$ B、Caspase-1 和 IL-1 $\beta$  蛋白表达,从而减轻 2 型糖尿病小鼠视网膜病理学损伤<sup>[36]</sup>。黄芪甲苷可降低高糖刺激的小鼠肾小球系膜细胞(SV40)NLRP3 炎症小体信号通路的活化,降低细

胞上清液 IL-1 $\beta$ 、IL-18、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )水平,减少细胞凋亡,升高细胞活力和自噬水平,即黄芪甲苷可通过抑制 NLRP3 表达,提高线粒体自噬作用,发挥减缓 DN 进展的作用<sup>[37]</sup>。黄芪甲苷还能通过抑制 NLRP3 炎症小体活化,降低 Caspase-1、ASC 蛋白和 IL-6、C 反应蛋白(CRP)、TNF- $\alpha$  水平,升高 IL-10 水平,降低大鼠血糖及血清 TC、LDL、TG 水平,调节糖尿病动脉粥样硬化大鼠血脂及炎症状态<sup>[38]</sup>。芍药二酮能抑制糖尿病视网膜病变大鼠视网膜厚度和神经节细胞数量的减少,降低视网膜微血管的渗漏,改善视网膜结构疏松和细胞排列紊乱现象,其作用机制与抑制 NLRP3 炎症小体活化,降低 Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、ASC 和血管生成介质 ICAM-1、血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1)、VEGF 表达有关<sup>[39]</sup>。

**3.2 中药粗体物经 NLRP3 炎症小体干预 DM 及其并发症** 白及多糖通过抑制糖尿病足溃疡小鼠 NLRP3 炎症小体活化,降低溃疡区 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平;体外实验表明,白及多糖能缓解高糖诱导的骨髓来源巨噬细胞(BMDMs)内 ROS 水平上升、NLRP3 炎症小体过度活化和 IL-1 $\beta$  的过度释放,而 IL-1 $\beta$  抑制剂则可减弱白及多糖的作用,表明白及多糖促糖尿病足溃疡的愈合作用是通过抑制 NLRP3 炎症小体活化实现的<sup>[40]</sup>。黄连总生物碱与三七总皂苷组合物能通过降低糖尿病心肌损伤小鼠模型血糖、血脂、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平,降低心肌组织中 NF- $\kappa$ B、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)与 Caspase-3 表达,减轻模型小鼠胰腺与心肌组织损伤;降低糖尿病心肌缺血再灌注损伤大鼠血糖,降低大鼠心肌 NLRP3、Bax 与 Caspase-3 蛋白的表达,升高 Bcl-2 蛋白的表达,减轻大鼠胰腺与心肌组织损伤<sup>[41]</sup>。洋甘菊精油通过靶向 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路,降低 STZ 诱导的糖尿病兔血糖水平,升高胰岛素水平,发挥抗高血糖和抗炎活性<sup>[42]</sup>。葛根提取物通过抑制 NLRP3/Caspase-1 信号通路降低 MDA 和 ROS、IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平,升高超氧化物歧化酶(SOD)活力,降低肾组织 Caspase-1、NLRP3、ASC mRNA 和蛋白水平,减轻肾组织病理损伤,发挥对 DM 大鼠肾损伤的保护作用<sup>[43]</sup>。灵芝多糖能通过抑制 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路,下调 IL-1 $\beta$  蛋白表达,降低血清中尿素氮、肌酐、尿酸、血糖、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)及 IL-18、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的水平,调节糖脂代谢和抑制炎症反应,发挥对 DN 模型大鼠肾组织损伤的保护作用<sup>[44]</sup>。

**3.3 中药复方/中成药经 NLRP3 炎症小体干预 DM 及其并发症** 当归补血汤通过抑制 NLRP3 炎症小体活化,降低血清 NF- $\kappa$ B、IL-6、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 水平,抑制主动脉组织 NLRP3、IL-1 $\beta$ 、Caspase-1、IL-18、ASC 蛋白表达,修复主动脉组织结构损伤,表明其可通过 NLRP3/ASC/Caspase-1 炎症信号通路改善大鼠糖尿病伴动脉粥样硬化<sup>[45]</sup>。滋肾丸通过降低 DN 小鼠肾组织 cleaved Caspase-1、cleaved IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\beta$  蛋白表达,降低 NLRP3 炎症小体相关蛋白 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的表达,从而影响肾小管上皮细胞 EMT 标志物表达、减轻肾组织病理损伤,发挥对肾脏的保护作用<sup>[46]</sup>。中药复方益糖康可通过抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路、NLRP3/ASC/pro-Caspase-1 炎症小体通路的过度活化发挥抗炎、抗凋亡作用,从而改善糖尿病视网膜病变模型大鼠视网膜屏障功能,减缓血-视网膜屏障的损伤程度,减轻视网膜组织的病理改变<sup>[47]</sup>。抵挡汤能独立于降糖、降脂之外减轻糖尿病大血管病变,其作用机制可能与下调 NLRP3、Caspase-1 蛋白表达,降低血清中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-18、IL-1 $\alpha$  等炎症因子水平,减轻炎症级联反应有关<sup>[48]</sup>。八仙草汤能降低 DN 模型小鼠脱毛、颜面部斑秃现象,降低 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 水平,降低血尿素氮和尿肌酐水平,减轻肾脏组织病理损伤,其机制可能与抑制 NLRP3 炎症小体活化,降低 NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$  蛋白表达有关<sup>[49]</sup>。

#### 4 讨论

糖尿病临床以糖脂代谢紊乱为主要表现,随着疾病的发展可继发糖尿病肾病、糖尿病足、糖尿病周围神经病变和大血管病变等并发症,具有一定的致残率和致死率,且病情迁延不愈,严重影响患者生活质量和社会经济负担<sup>[50]</sup>。遗传因素、代谢紊乱、氧化应激、胰岛病变、血流动力学效应、炎症反应和细胞损伤等共同参与 DM 及其并发症的发生发展。研究表明,DM 及其并发症涉及炎症介质过度激活,是一种炎性疾病,循环系统和相关组织中的慢性炎症是 DM 及其并发症的重要病理生理基础<sup>[51]</sup>。因此,在降糖的基础上合并化药如阿司匹林、消炎痛、布洛芬等非甾体抗炎药或可的松、地塞米松、曲安西龙等糖皮质激素等是否可增强临床治疗效果呢? 中医治疗 DM 及其并发症以辩证论治为主,但都不乏清热解毒类中药的应用<sup>[52-54]</sup>,表明中医学者早已注重抗炎对 DM 治疗的重要性。

现有研究表明,在众多炎症通路中多种因素导

致的 NLRP3 炎症小体信号通路的过度激活在 DM 及其并发症的发病进展中扮演了重要角色。但目前关于 NLRP3 炎症小体信号通路异常在 DM 及其并发症中的机制研究较为单一,其上游传递信号和下游接受信号相关因子均尚无确切定论,相关靶向抑制剂或激活剂的研究也处于匮乏阶段。因此,关于 NLRP3 炎症小体组装、活化的具体机制及靶向药物的研发还需要深入的研究。此外,NLRP3 炎症小体在 DM 及其并发症中的作用研究多源于动物和细胞实验,临床样本研究相对缺乏。未来,可进一步加强 NLRP3 炎症小体信号通路与 DM 及其并发症相关性的临床研究,深入研究 NLRP3 炎症小体激活的上下游具体调控信号因子和病理生理机制,从而反馈临床,指导临床对 DM 及其并发症的治疗。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] FELICIA H B, NANCY E A, SETH A B, et al. Social determinants of health and diabetes: A scientific review [J]. *Diabetes Care*, 2020, 44(1): 258-279.
- [2] 钱增堃, 崔凡, 凌云熹, 等. 泽泻多糖对糖尿病大鼠肝脏糖脂代谢的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(11): 117-125.
- [3] ZHENG Y, LEY S H, HU F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(2): 88-98.
- [4] 宋亚刚, 白明, 苗明三. 延胡索乙素对链脲佐菌素致糖尿病大鼠的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(8): 3837-3841.
- [5] WANG Z, ZHANG S M, XIAO Y, et al. NLRP3 inflammasome and inflammatory diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 4063562.
- [6] CHEN X, ZHANG D X, LI Y P, et al. NLRP3 inflammasome and IL-1 $\beta$  pathway in type 2 diabetes and atherosclerosis: Friend or foe? [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173: 105885.
- [7] DAI Y X, WANG S, CHANG S F, et al. M2 macrophage-derived exosomes carry microRNA-148a to alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibiting TXNIP and the TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 142: 65-79.
- [8] DENG L T, WANG Q L, YU C, et al. lncRNA PVT1 modulates NLRP3-mediated pyroptosis in septic acute kidney injury by targeting miR-20a-5p [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4): 271.

- [9] ZENG C, DUAN F Q, HU J, et al. NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis contributes to the pathogenesis of non-ischemic dilated cardiomyopathy [J]. *Redox Biol*, 2020, 34: 101523.
- [10] YANG M, WANG X, HAN Y C, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in diabetic nephropathy [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(42): 8810-8824.
- [11] RAO K, KAPTOGE S, THOMPSON A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of causespecific death [J]. *N Engl J MED*, 2011, 364(9): 829-841.
- [12] 陈一丁. NLRP3 炎性小体与老年糖尿病患者胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. *基层医学论坛*, 2019, 23(5): 606-607.
- [13] PEREIRAR C A, CARLOS D, FERREIRA N S, et al. Mitochondrial dna promotes NLRP3 inflammasome activation and contributes to endothelial dysfunction and inflammation in type 1 diabetes [J]. *Front Physiol*, 2020, 10: 1557.
- [14] 潘航, 冷蔚玲, 杨丹, 等. 糖尿病患者血清炎症小体与颈动脉内中膜厚度的相关性分析 [J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(19): 2818-2820, 2823.
- [15] 杨茜岚, 占伊扬, 贾坚, 等. NLRP3 炎性小体与 2 型糖尿病发病机制 [J]. *江苏医药*, 2020, 46(12): 1274-1277.
- [16] YU Z W, ZHANG J, LI X, et al. A new research hot spot: The role of NLRP3 inflammasome activation, a key step in pyroptosis, in diabetes and diabetic complications [J]. *Life Sci*, 2020, 240: 117138.
- [17] HOU Y, LIN S X, QIU J, et al. NLRP3 inflammasome negatively regulates podocyte autophagy in diabetic nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(3): 791-798.
- [18] ZHANG C X, ZHU X W, LI L L, et al. A small molecule inhibitor MCC950 ameliorates kidney injury in diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1297-1309.
- [19] WANG S F, LI Y B, FAN J J, et al. Interleukin-22 ameliorated renal injury and fibrosis in diabetic nephropathy through inhibition of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7): e2937.
- [20] FU Y, WU N N, ZHAO D. Function of NLRP3 in the pathogenesis and development of diabetic nephropathy [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3878-3884.
- [21] WAN Z F, FAN Y, LIU X J, et al. NLRP3 inflammasome promotes diabetes-induced endothelial inflammation and atherosclerosis [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1931-1942.
- [22] 孙钧, 贾凡, 李永利. 联合检测血清 CLU、NLRP3、FKN 对老年 2 型糖尿病患者并发 ASCVD 的预测价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(24): 3059-3063.
- [23] SHARMA A, CHOI J, STEFANOVIC N, et al. Specific NLRP3 inhibition protects against diabetes-associated atherosclerosis [J]. *Diabetes*, 2021, 70(3): 772-787.
- [24] RANMAN K S, MATSUBARA J A. Dysregulation of the NLRP3 inflammasome in diabetic retinopathy and potential therapeutic targets [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020, doi: 10.1080/09273948.2020.1811350.
- [25] LOUKOVAARA S, PIIPPO N, KINNUNEN K, et al. NLRP3 inflammasome activation is associated with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95(8): 803-808.
- [26] 孔慧, 崔彦. CD40-ATP-P2X7/NLRP3 炎症信号通路在糖尿病视网膜病变中的作用研究进展 [J]. *眼科新进展*, 2021, 41(9): 879-882, 891.
- [27] GE K K, WANG Y T, LI P, et al. Down-expression of the NLRP3 inflammasome delays the progression of diabetic retinopathy [J]. *Microvasc Res*, 2022, 139: 104265.
- [28] LIN H B, WEI G S, LI F X, et al. Macrophage-NLRP3 inflammasome activation exacerbates cardiac dysfunction after ischemic stroke in a mouse model of diabetes [J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(9): 1035-1045.
- [29] SHARMA A, TATE M, MATHEW G, et al. Oxidative stress and NLRP3 inflammasome activity as significant drivers of diabetic cardiovascular complications: Therapeutic implications [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 114.
- [30] 曹运兰. NLRP3 炎性小体在 2 型糖尿病并发冠心病过程中的作用及机制的初步探讨 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2017.
- [31] LUO B, LI B, WANG W, et al. NLRP3 gene silencing ameliorates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetes rat mode [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104771.
- [32] 王晓曦, 王昌明, 王沛坚. 达格列净对糖尿病足患者临床疗效及外周血 NLRP3 炎性小体表达的影响 [J]. *四川医学*, 2020, 41(11): 1113-1117.
- [33] WANG F, ZHAO L L, YANG W J, et al. The roles of NLRP3 inflammasome and ADAR1 in diabetic foot ulcer [J]. *Diabetes*, 2018, 67: 642.
- [34] 王仙凤, 李丽红, 洪宝建. NLRP3 炎性小体在 2 型糖尿病合并糖尿病足患者中的作用 [J]. *中华全科医学*,

- 2018, 16(5):785-787.
- [35] 邓志慧,曾洁,付红娟,等. 茶黄素-3,3'-O-双没食子酸酯对糖尿病大鼠血管内皮损伤及炎症反应的保护作用[J]. 茶叶科学, 2021, 41(6):823-830.
- [36] 李彬,张大传,李学望,等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub>抑制 NLRP3 炎症小体对 2 型糖尿病小鼠视网膜病变的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2):476-483.
- [37] 赵静,张丽英,康红霞. 基于自噬途径探讨黄芪甲苷抑制糖尿病肾病系膜细胞 NLRP3 炎症小体活化通路及机制[J]. 中医药导报, 2021, 27(9):41-46.
- [38] 葛凡,王文恺,朱景天,等. 黄芪甲苷通过 NLRP3 炎症小体调节糖尿病动脉粥样硬化早期大鼠血脂及炎症因子的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(3):383-387.
- [39] 冯雪艳,张慧芹,李幸,等. 芍药二酮对糖尿病视网膜病变大鼠血管损伤及 NLRP3 活性的影响[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(7):585-590.
- [40] ZHAO Y, WANG Q B, YAN S, et al. Bletilla striata polysaccharide promotes diabetic wound healing through inhibition of the NLRP3 inflammasome [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 659215.
- [41] 王晓. 黄连总生物碱与三七总皂苷组合物对糖尿病合并冠心病药效作用及作用机制研究[D]. 长春:长春中医药大学, 2020.
- [42] SAEID S, SEYED A A, FARZAD K, et al. Attenuation of inflammation in streptozotocin-induced diabetic rabbits by Matricaria chamomilla oil: A focus on targeting NF- $\kappa$ B and NLRP3 signaling pathways [J]. Chinese Herb Med, 2020, 12(1):73-78.
- [43] 朱四民,王会芳,林凤平,等. 葛根提取物通过调控 NOD 样受体蛋白 3/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 通路减轻糖尿病大鼠肾损伤的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(11):852-857.
- [44] 马静,芮海波,陈全战,等. 灵芝多糖对链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病小鼠抗炎活性及疗效研究[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2019, 39(3):326-331, 337.
- [45] 李秋芳,王文恺,龚曼,等. 当归补血汤及其活性成分通过 NLRP3/ASC/Caspase-1 通路调控糖尿病大鼠动脉粥样硬化及网络药理学研究[J]. 中成药, 2021, doi:31.1368.R.20210729.1528.002.
- [46] 郭晓媛,张程斐,吴悠,等. 滋肾丸对糖尿病肾病小鼠肾小管上皮细胞焦亡及上皮-间充质转化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(21):27-36.
- [47] 张瀚文. 中药复方益糖康通过 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ 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.
- [48] 傅红敏,任秋月,常柏. 抵挡汤对糖尿病大血管病变小鼠主动脉 NLRP3 炎症小体活化炎症级联反应的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(11):1-8.
- [49] 毛正奇. 八仙草汤对糖尿病肾病 KKAY 小鼠的肾脏保护作用及 NLRP3-Caspase-1-IL-1 $\beta$  信号通路的机制研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2019.
- [50] 聂兴. ABCC4 在 T2DM 伴大血管病变患者外周血中的表达及意义[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(12):1805-1808.
- [51] CHAIT A, DEN H. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease [J]. Front Cardiovasc Med, 2020, 7:22.
- [52] POZNYAK A, GRECHKO A V, POGGIO P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5):1835.
- [53] 倪博然,沈晓哲,肖永华,等. 基于数据挖掘的吕仁和教授治疗 2 型糖尿病用药规律研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(1):10-15.
- [54] 周婷,屈凯,陈志永,等. 名中医许建秦治疗气阴两虚兼血瘀型糖尿病周围神经病变的用药规律研究[J]. 陕西中医, 2022, 43(2):231-235.

[责任编辑 孙丛丛]