

NLRP3炎症小体在糖尿病创面愈合中的作用及中医药干预的研究进展

牛文晶^{1,2}, 刘鹏^{1,2}, 郭燕玲^{1,2}, 周鑫^{1,2}, 许彪^{1,2}, 王军^{1*}

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300193;

2. 天津中医药大学研究生院, 天津 301617)

[摘要] 糖尿病创面久不愈合已成为严重的医学问题,可导致感染、截肢,甚至危及生命,同时造成了巨大社会经济负担。炎症状态的慢性化是糖尿病创面愈合过程延长的重要原因。NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体是一种细胞内蛋白复合物,包括NLRP3、凋亡相关颗粒样蛋白(ASC)、胱天蛋白酶-1前体(pro-Caspase-1),激活后可释放促炎因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-18(IL-18)参与炎症反应。NLRP3炎症小体的激活与多种炎症性疾病的进展相关,研究发现糖尿病创面微循环障碍、晚期糖基化终产物累积、氧化应激损伤、巨噬细胞长期浸润等多种因素均能对NLRP3炎症小体产生影响,从而导致创面持续的炎症状态。因此,靶向NLRP3炎症小体,减少其过度激活,抑制其过度表达,成为治疗糖尿病创面的新策略。文章从糖尿病创面病理改变与NLRP3炎症小体相关联的角度,总结了调控糖尿病创面氧化应激、中性粒细胞外诱捕网(NETs)/NLRP3炎症小体轴、诱导巨噬细胞向M2型极化、减少晚期糖基化终产物的过量产生及促进自噬等方面,降低NLRP3炎症小体过度表达以促进创面修复的相关研究,并分析了目前中药有效成分及复方抑制NLRP3炎症小体激活的可能作用机制,以期为促进糖尿病创面愈合提供新的靶点,为中医药抗炎、促愈的机制研究提供方向参考。

[关键词] 糖尿病创面; NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体; 中药

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)24-0253-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221430

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220518.1812.004.html>

[网络出版日期] 2022-05-19 10:36

Role of NLRP3 Inflammasome in Diabetic Wound Healing and Intervention of Chinese Medicine: A Review

NIU Wenjing^{1,2}, LIU Peng^{1,2}, GUO Yanling^{1,2}, ZHOU Xin^{1,2}, XU Biao^{1,2}, WANG Jun^{1*}

(1. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 300193, China;

2. Graduate School of Tianjin University of TCM, Tianjin 301617, China)

[Abstract] Diabetic wounds are slow to heal, which poses a challenge to the medical field. Being vulnerable to infection, they are a major cause of amputation and even death and thus are costly. Chronic inflammation is an important culprit of the lingering diabetic wounds. NOD-like receptor protein 3 (NLRP3), apoptosis associated speck-like protein (ASC), and aspartate-specific proteasezymogen procaspase-1 (pro-Caspase-1), constitute an intracellular protein complex called the NLRP3 inflammasome. Activated NLRP3 inflammasome can induce the release of pro-inflammatory factors interleukin (IL)-1 β and IL-18 and participate in a variety of inflammatory responses. The activation of the NLRP3 inflammasome is associated with

[收稿日期] 2022-02-15

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973854)

[第一作者] 牛文晶,在读博士,从事中医药防治周围血管病研究,E-mail:tzynwj@163.com

[通信作者] *王军,博士,主任医师,教授,从事中医药防治周围血管病研究,E-mail:tjzywangjun@126.com

several inflammatory diseases. It has been concluded that many factors such as microcirculation disorder of diabetic wounds, accumulation of advanced glycation end products, oxidative stress injury, and long-term infiltration of macrophages can influence NLRP3 inflammasome, which induce persistent inflammation of the wounds. Therefore, solutions to the diabetic wound, such as targeting the NLRP3 inflammasome, reducing its hyperactivation, and inhibiting its overexpression, have emerged. Based on the correlation between the pathological changes of diabetic wounds and NLRP3 inflammasome, this article summarized the research on the methods of reducing NLRP3 inflammasome expression to promote the healing of diabetic wounds, such as regulating diabetic wound oxidative stress, balancing neutrophil extracellular traps (NETs)/ NLRP3 inflammasome axis, inducing macrophage M2 polarization, reducing the production of advanced glycation end products, and enhancing autophagy. Moreover, the mechanisms of active constituents of Chinese medicine and compound Chinese medicine prescriptions against NLRP3 inflammasome activation were analyzed. Thereby, this paper is expected to provide new targets for diabetic wound healing and a reference for research the mechanism of Chinese medicine in anti-inflammation and promoting healing.

[Keywords] diabetic wound healing; NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome; Chinese medicine

糖尿病足溃疡(DFU)是威胁人类健康的重大疾病,全球发病率约6.3%^[1]。全球糖尿病人口在2035年将达到6亿人,其中19%~34%的糖尿病患者可能患有DFU^[2-3]。糖尿病创面久不愈合可导致严重感染、截肢,甚至危及生命,导致患者生活质量下降,而且占用了大量医疗资源,加重经济负担。糖尿病创面炎症反应启动晚、消退慢,炎症期过长,造成创面愈合延迟,甚至经久不愈^[4]。课题组前期证实糖尿病创面C-C基序趋化因子2(CCL2)、嗜酸性粒细胞趋化因子(CCL11)、C-X-C基序趋化因子3(CXCL3)等趋化因子表达上调^[5],白细胞分化抗原36(CD36蛋白)、巨噬细胞集落刺激因子(MCSF)表达异常^[6],驱动、调控巨噬细胞在病变区域长期浸润,并长期表现为促炎表型M1型。糖尿病创面微循环障碍、晚期糖基化终产物累积、氧化损伤、巨噬细胞长期浸润等病理特点产生的多种危险因素,导致NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体过度激活,从而导致创面持续的炎症状态。NLRP3炎症小体位于细胞内,其激活后白细胞介素(IL)-1 β 和IL-18被释放分泌,提高了机体炎症水平^[7-8]。NLRP3炎症小体与炎症性疾病进展密切相关,目前研究发现其在痛风性关节炎、阿尔茨海默病、炎症性肠病、糖尿病、胰岛素抵抗等疾病的病理过程中起着重要作用^[9-10]。据报道NLRP3炎症小体有可能也参与了糖尿病创面愈合^[11-12]。因此,本文就NLRP3炎症小体与糖尿病创面修复的机制及中医药或有效成分抑制其表达,发挥抗炎效应的研究进展做一综述,以期为难治性创面促愈研究提供新的思路。

1 NLRP3炎症小体概述

宿主对致病微生物、环境因素、应激或损伤信号的免疫反应依赖于模式识别受体(PRRs),通过细胞外刺激与胞质内受体紧密协调的结合与激活以产生适应性改变^[13]。NOD样受体(NLRs)即PRRs中的一种,位于胞浆内,参与机体的先天免疫^[14]。NLRP3炎症小体是NLRP3参与形成的蛋白复合物,位于细胞内,在机体正常情况下其激活释放适当数量的IL-1 β 和IL-18,参与炎症免疫反应,维持细胞稳态。但过度激活机体内的NLRP3炎症小体,可能造成炎症反应进一步扩大以致组织反复损伤^[15]。

1.1 NLRP3炎症小体结构 NLRP3、凋亡相关颗粒样蛋白(ASC)、胱天蛋白酶-1前体(pro-Caspase-1)这3种蛋白构成了NLRP3炎症小体蛋白复合物^[16]。NLRP3炎症小体的组装是通过NLRP3^{PYD}-ASC^{PYD}和ASC^{CARD}-pro-Caspase-1^{CARD}相互作用完成的。其中,NLRP3^{PYD}是指N端包含吡啶结构域(PYD)的NLRP3蛋白;pro-Caspase-1^{CARD}是指N端包含半胱天冬酶募集结构域(CARD)的半胱氨酸蛋白水解酶前体;而ASC则同时包含了PYD、CARD两个结构域,PYD蛋白结构域位于其N端,Caspase激活和募集的结构域CARD位于其C端^[17]。组装完成后pro-Caspase-1转化为Caspase-1,具备了酶活性,IL-1 β 、IL-18被催化成熟并分泌^[18]。

1.2 经典的NLRP3炎症小体激活途径 启动、组装双重信号刺激是NLRP3炎症小体被激活的经典途径。首先,位于细胞膜上的细胞因子受体,如Toll样受体4(TLR4)、IL-1受体(IL-1R)、肿瘤坏死因子

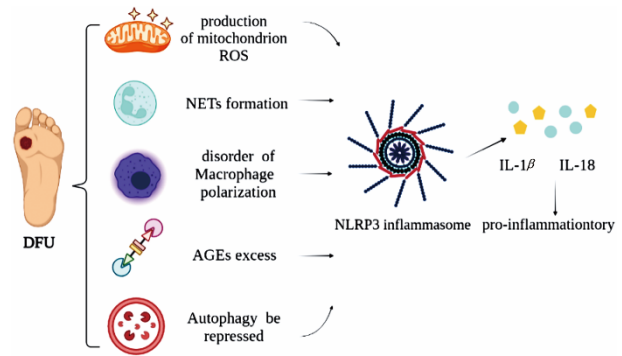
受体(TNFR)、补体受体等接受并识别来自胞外的危险信号,进而影响细胞核转录因子- κ B(NF- κ B)、干扰素调节因子(IRF1)等,上调 pro-IL-1 前体、pro-IL-18 前体的转录水平,增加核内 NLRP3 转录;此外,这些启动信号还可诱导 NLRP3 去泛素化和 ASC 的泛素化和磷酸化,影响 NLRP3 炎症小体的翻译后修饰^[19]。质膜渗透性变化、溶酶体破裂、代谢应激等刺激下,活化的 NLRP3 蛋白,及作为接头蛋白的 ASC 和效应蛋白 pro-Caspase-1 完成了 NLRP3 炎症小体组装。此时,活化的 Caspase-1 控制胞质前细胞因子 pro-IL-1、pro-IL-18 的成熟与 IL-1 β 、IL-18 的分泌^[20-21]。

1.3 非经典的 NLRP3 炎症小体激活途径 不需要 PRRs 介导而激活 Caspase-11、Caspase-4、Caspase-5 是非典型的炎症小体反应途径^[22]。Caspase-11、Caspase-4、Caspase-5 中 CARD 结构域,可以直接与单磷酸脂质 A(MPLA)进行结合,并激活内切割焦磷酸化底物蛋白(GSDMD 蛋白)^[23]。GSDMD 是 Gasdermin 家族的一员,其释放的 N 端结构域通过与膜磷酸肌醇结合而转移到质膜上,引发细胞适应性改变,如穿孔、肿胀、渗透等,造成细胞焦亡,产生强烈促炎效应^[24]。非典型的炎症小体途径可激活单核细胞中 NLRP3 炎症小体,这种间接效应是由 GSDMD 造成的孔膜破裂导致的。另外,宿主衍生的氧化磷脂(oxPAPC)则靶向 Caspase-11 激活 NLRP3 炎症小体^[24]。

2 靶向 NLRP3 炎症小体是治疗糖尿病创面的新策略

生理情况下,NLRP3 炎症小体在体内处于动态平衡,一旦失衡则会引发炎症相关性疾病。糖尿病创面的持续的促炎状态可由 NLRP3 炎症小体介导,具体机制见图 1。糖尿病大鼠创面 NLRP3、Caspase-1、ASC 蛋白表达上调,基因水平变化趋势与之相同^[25]。比较糖尿病近、远端截肢患者与非糖尿病下肢近端截肢患者,糖尿病截肢患者近、远端创面组织的 NLRP3、IL-1 β 总 mRNA 均高于非糖尿病患者^[26]。

2.1 调控氧化应激,减少 NLRP3 炎症小体表达促愈 氧化应激通过促进止血、炎症反应、血管生成、肉芽组织形成、创面闭合和细胞外基质的发育和成熟,在伤口愈合中发挥重要作用。低浓度的活性氧(ROS)可以对抗微生物入侵,但是 ROS 过量会导致氧化损伤,这也是慢性伤口愈合时间延长的主要原因^[27]。在高糖诱导下,蛋白激酶 C(PKC)激活,其下



注:NETs.中性粒细胞胞外诱捕网;AGEs.晚期糖基化终产物

图1 NLRP3炎症小体参与糖尿病创面炎症反应

Fig. 1 NLRP3 inflammasome involved in inflammatory response in diabetic wounds

游氧化氮(NOX)的活性也会增加,而 NOX 是多种细胞中产生 ROS 的主要来源^[28]。另外,高糖影响下线粒体电子传递链破坏、超氧化物产生、糖基化终末产物(AGEs)、多种 ROS 生成酶上调等,均可造成 ROS 累积,而且来自线粒体的 ROS 主要参与 NLRP3 炎症小体激活过程^[29]。因此,使用 ROS 清除剂或线粒体靶向的抗氧化剂,可以阻止 ROS 的过度产生,降低 NLRP3 炎症小体活性,下调促炎因子 IL-1 β 、IL-18 等,从而解除糖尿病创面过长的炎症期。

有研究表明使用 ROS 清除剂 *N*-乙酰半胱氨酸(NAC)后,NLRP3 炎症小体和 IL-1 β 转录水平被抑制,同时降低了 NLRP3、IL-1 β 蛋白表达^[30]。另外,使用线粒体靶向抗氧化剂(SkQ1),阻止了线粒体 ROS 的过度产生,同时降低了中性粒细胞含量,增加巨噬细胞含量,加速伤口愈合^[31]。综上,ROS 与 NLRP3 炎症小体之间的相互作用关系提示减少氧化损伤及 ROS 累积,可抑制 NLRP3 炎症小体激活,从而促进糖尿病创面愈合。

2.2 平衡 NETs/NLRP3 炎症小体轴促愈 中性粒细胞参与机体固有免疫,同时也是巨噬细胞的关键刺激因子,是伤口的早期愈合的重要免疫细胞^[32]。中性粒细胞在受到脂多糖(LPS)、IL-8 等刺激后,释放一种由蛋白质和酶装饰的 web 样结构的染色质,这种 DNA-蛋白质结构即中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)^[33]。糖尿病创面中 NETs 过量产生,导致炎症失调,伤口久不愈合。一项临床实验证实 NETs 过多触发了 NLRP3 炎症小体激活,促使巨噬细胞中 IL-1 分泌增加,这个现象可能与 TLR4、Toll 样受体 9 (TLR9) 的蛋白识别及 NF- κ B 磷酸化相关,机制与 TLR4/TLR9/NF- κ B 信号通路有关;也可能是活化的中性粒细胞刺激 NOX 以产生 ROS,上调硫氧还蛋

白互作蛋白(TXNIP)表达,激活了NLRP3炎症小体^[34]。反之NLRP3炎症小体持续激活,分泌的IL-1 β 和IL-18招募了更多的中性粒细胞形成NETs,造成糖尿病创面反复的组织损伤。因此,调控NETs/NLRP3炎症小体轴的平衡,可促进糖尿病创面愈合。

有研究表明,中性粒细胞能被外源性乳脂球状表皮生长因子Ⅷ(MFG-E8)消除^[35]。敲除MFG-E8的大鼠实验中,CD11b⁺细胞、中性粒细胞、巨噬细胞数量增加,NETs被强化,促炎因子IL-1 β 、IL-18、肿瘤坏死因子(TNF)- α 表达上调,而抑炎因子IL-10下调。该实验反向验证了NETs形成,NLRP3炎症小体被过度激活,产生了促炎作用,延长糖尿病创面愈合,而MFG-E8可抑制NETs,减少免疫细胞浸润。另外,脱氧核糖核酸酶I(DNase I)可水解NETs的DNA支架,减轻糖尿病大鼠模型中NLRP3炎症小体的激活,减轻炎症或免疫条件下的宿主损伤,有望成为促进糖尿病创面愈合的有效刺激剂^[36]。

2.3 诱导巨噬细胞向M2型极化促愈 巨噬细胞具有吞噬细菌,释放炎症细胞因子,进行组织清创及免疫调节的作用。在正常伤口愈合早期第1天到第3天左右促炎M1型占优势,随后向M2型转变,在第7天左右达到峰值^[37]。巨噬细胞极化表型转换失调,是正常伤口与糖尿病创面之间的重要区别。糖尿病创面中,巨噬细胞通常为促炎表型M1型且持续表达,造成伤口闭合受损、血管生成不良和胶原沉积减少等。高糖环境下NLRP3炎症小体表达上调,过度分泌的促炎因子IL-1、TNF- α 、IL-6、IL-18等促使巨噬细胞在创面中长期浸润^[38],而当M1型巨噬细胞与葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)结合时,又可引起NLRP3炎症小体的激活及下游炎症事件,形成恶性循环,导致创面无法愈合^[39]。

据报道常规降糖药二甲双胍可以抑制NLRP3炎症小体,促进巨噬细胞由M1向M2极化,加速伤口愈合^[40]。其还可以增加创面血管内皮生长因子(VEGF)、IL-10表达,减少IL-1 β 表达,增加腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)磷酸化以促进线粒体自噬。另外,Caspase-12通过阻止炎症小体组装,抑制其活性^[41];NLRP3炎症小体抑制剂MCC950可阻断基质金属蛋白酶-9(MMP-9)活化^[42],而Caspase-12、MMP-9高表达时可促进巨噬细胞极化。文献报道硫酸肝素可能通过上调MMP-9、Caspase-12的mRNA水平,降低NLRP3炎症小体组分ASC

mRNA水平,使得巨噬细胞从促炎表型M1型转换为促愈合表型M2型,发挥抗炎作用^[43]。

2.4 调控AGEs,减少NLRP3炎症小体表达促愈

晚期糖基化终末产物(AGEs)是生物体内糖基化过程中形成有机分子,AGEs通过促进氧化应激,诱导NLRP3炎症小体活化,产生促炎反应和炎症介质^[44]。据证实去泛素化酶(USP30)可能与糖尿病创面的发生相关,使用USP30抑制剂MF-094可以恢复AGEs引起的人皮肤成纤维细胞(HSF2)的细胞活力下降,恢复细胞迁移能力,促进I型胶原(Collagen-I)形成,下调基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9。另外,USP30也可能通过去泛素化,实现线粒体质量控制,抑制AGEs引起的NLRP3炎症小体活化^[45]。综上,USP30/NLRP3的这种连接表明了MF-094对糖尿病足溃疡有治疗潜力。

但也有报道完全与之相反。研究认为AGEs抑制骨髓来源巨噬细胞(BMDMs)中NLRP3炎症小体的激活和组装^[46]。目前看来,在糖尿病创面愈合研究领域,调控AGEs以减少NLRP3炎症小体的表达,还需更多有力的实验证据。

2.5 促进自噬,降低NLRP3炎症小体表达促愈

自噬可以清除微生物,并调节宿主启动先天免疫反应,在感染性病原体的防御系统中起着主要作用^[47]。正常大鼠皮肤组织破损后,体内自噬即被启动以促进伤口愈合及组织修复。但高糖环境抑制了自噬小体、自噬溶酶体的形成^[48]。经证实高糖条件下内皮祖细胞的自噬水平被抑制,而低水平的自噬介导了NLRP3炎症小体的激活及免疫炎症^[49-50]。这个结果提示上调高糖背景下细胞自噬水平以抑制MLRP3炎症小体,可能是治疗难愈性创面的方法之一。

雷帕霉素是一种经典的自噬诱导剂,通过介导哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)蛋白磷酸化修饰,上调微管相关蛋白II/I(LC3 II/LC3 I)、重组人自噬效应蛋白(Beclin-1)的表达,降低NLRP3过度激活,调控mTOR/NF- κ B通路以减弱高糖诱导的巨噬细胞炎症^[51]。另外,骨髓系白血病单核细胞(THP-1)衍生的巨噬细胞中自噬同样被抑制,NLRP3炎症小体被过量的ROS触发。而采用自噬诱导剂resveratrol进行干预后,可以抑制这一现象^[52]。

3 中医药抑制NLRP3炎症小体促进糖尿病创面愈合

多味中药及其有效成分作为天然药物,具有多

途径抗炎、高生物相容性、促进组织修复等作用,在糖尿病创面愈合治疗中应用广泛。有报道认为抑制NLRP3炎症小体活化,减少其表达是中药及有效成分发挥抗炎作用,促进难治性创面愈合的机制之一。

3.1 中药单体

3.1.1 白及多糖(BSP) BSP是兰科草本植物白及的多糖成分,现代药理研究认为BSP具有止血、抗炎、抗氧化、调节免疫作用^[53-54]。ZHANG等^[55]利用定向冷冻技术制备BSP海绵,能够快速止血,加速伤口愈合。实验研究表明BSP能够减少糖尿病大鼠创面中巨噬细胞浸润,下调TNF- α 、IL-1 β ;减少TXNIP、NLRP3蛋白表达,降低pro-Caspase-1及剪切体cleaved Caspase-1、促炎因子前体pro-IL-1 β 及剪切体cleaved IL-1 β 的蛋白水平,上调蛋白激酶B(Akt)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)磷酸化水平;此外,BSP还可以修复高糖激活NLRP3炎症小体后造成的内皮细胞损伤,其机制可能与ROS产生减少有关^[56]。

3.1.2 芍药苷(PF) PF是中药白芍中属于单萜苷的有效成分,其在治疗炎症、疼痛、氧化损伤、肝损伤等方面均有应用^[57-58]。据报道PF显著抑制了NLRP3和pro-Caspase-1的表达,大幅减少炎症因子IL-1 β 、IL-18、TNF- α 产生;并且发现阻断高糖处理的人永生化角质形成细胞(HaCaT)的C-X-C型趋化因子受体2(CXCR2),可以抑制细胞中NLRP3、ASC的活化^[59]。因此认为PF可以阻断CXCR2,抑制NLRP3炎症小体的激活和NF- κ B的转录,缓解糖尿病溃疡大鼠的炎症状态。

3.1.3 染料木素(Gen) Gen也叫金雀异黄素,是一种天然的异黄酮,广泛存在于淡豆豉、葛根、黑豆、槐角等多味中药中,具有抗肿瘤、抗糖尿病、抑制炎症、调节激素代谢、促进细胞凋亡等作用^[60-61]。研究构建了四氧嘧啶诱导+手术的糖尿病溃疡小鼠模型,在正常喂养的饲料中添加不同程度(0.025%、0.1%)的Gen膳食干预2周,观察伤口情况。结果,与正常喂养的小鼠相比,饲料中添加了Gen膳食的糖尿病溃疡小鼠的伤口闭合率从72 h开始显著加快;且皮肤组织中pro-Caspase-1、Caspase-1蛋白水平显著上调。而且添加了0.025% Gen膳食的小鼠,组织中NLRP3蛋白水平高表达;在伤后24、72 h,添加了0.1% Gen膳食的小鼠,伤口部位NLRP3、ASC蛋白水平显著提高。这个结果表明Gen提高了糖尿病创面早期NLRP3炎症小体的组分蛋白表达,提示

了若在创面愈合增殖期、重塑期,使用Gen抑制剂以减少NLRP3炎症小体表达,可能会阻断糖尿病创面过长的炎症期,促进伤口愈合^[62]。

3.2 中药复方 托里消毒散是中医外科治疗疮疡的经典方剂,最早记载于明代陈实功的《外科正宗》,方中透法代表药白芷、皂角刺旨在消肿排脓,现代药理学研究发现其具有抗菌抗炎、调节免疫等作用^[63-64]。有研究采用白芷、皂角刺的提取物干预LPS诱导的高糖条件下巨噬细胞,发现IL-1 β 的蛋白表达、转录水平均明显下降。另外,白芷提取物干预还可下调Caspase-1及pro-Caspase-1,下调TXNIP蛋白水平与转录水平,减少细胞内的ROS蓄积,从而抑制NLRP3炎症小体过度活化;而皂角刺提取物下调pro-Caspase-1,但不影响NLRP3蛋白、ASC蛋白的表达,独立于NLRP3炎症小体途径发挥抗炎作用^[65]。

此外,糖尿病创面病变涉及高糖影响下的血管功能障碍、周围神经病变、感染等。中药及有效成分可以直接或间接缓解高糖诱导NLRP3炎症小体过表达造成的病理损伤,间接促进糖尿病创面愈合。如獐牙菜苦苷^[66]可以通过抑制NOXs/ROS/NLRP3信号通路,纠正糖尿病神经病变炎症因子失衡;黄芪甲苷^[67-68]、抵挡汤^[69]抑制NLRP3/IL-1 β 轴,减缓高糖造成的主动脉内膜增厚及血管炎症;生、熟地黄^[70]通过上调p-AMPK/AMPK,调控多脏器能量代谢,发挥抗炎效应;红景天苷^[71]、鸢尾素^[72]均可缓解AGEs诱导的内皮细胞炎症和氧化应激,改善糖尿病血管功能障碍,其中,红景天苷是通过激活AMPK磷酸化,作用于AMPK/NF- κ B/NLRP3信号通路实现的;鸢尾素则是通过抑制ROS/NLRP3炎症小体信号通路实现的。

4 小结

糖尿病慢性创面的持续感染和高促炎状态与NLRP3炎症小体激活高度相关。NLRP3炎症小体活化,促进Caspase-1及下游IL-1 β 、IL-18等细胞因子的成熟和释放,引发持续促炎状态,是导致糖尿病创面久不愈合的重要原因。NLRP3炎症小体参与糖尿病创面炎症反应见图1,NLRP3炎症小体已经成为一个有吸引力的治疗靶点,通过调控NLRP3炎症小体及其下游信号调控炎症反应,减少其表达或抑制其活性,有望成为糖尿病创面治疗的新策略。但是中医药调控NLRP3炎症小体,应用于糖尿病创面愈合的研究较少,中医药作用的靶向性及调控机制也需进一步探讨。

[参考文献]

- [1] ARMSTRONG D G, BOULTON A J M, BUS S A. Diabetic foot ulcers and their recurrence[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(24):2367-2375.
- [2] REARDON R, SIMRING D, KIM B, et al. The diabetic foot ulcer[J]. *Aust J Gen Pract*, 2020, 49(5): 250-255.
- [3] NAJAFI B, REEVES N D, ARMSTRONG D G. Leveraging smart technologies to improve the management of diabetic foot ulcers and extend ulcer-free days in remission[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(1):e3239-e3245.
- [4] DAVIS F M, KIMBALL A, BONIAKOWSKI A, et al. Dysfunctional wound healing in diabetic foot ulcers: New crossroads[J]. *Curr Diab Rep*, 2018, 18(1):2-8.
- [5] 刘鹏, 王军. CC类趋化因子配体参与糖尿病足创面愈合的研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(3): 234-237.
- [6] 刘鹏, 徐阳, 刘国涛, 等. 应用高通量蛋白芯片技术筛查糖尿病小鼠创面差异蛋白的研究[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2021, 27(6):819-825.
- [7] SEOANE P I, LEE B, HOYLE C, et al. The NLRP3-inflammasome as a sensor of organelle dysfunction [J]. *J Cell Biol*, 2020, 219(12):e202006194.
- [8] LI W, CAO T, LUO C, et al. Crosstalk between ER stress, NLRP3 inflammasome, and inflammation[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(14): 6129-6140.
- [9] MANGAN M S J, OLHAVA E J, ROUSH W R, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(8):588-606.
- [10] WANG L, HAUENSTEIN A V. The NLRP3 inflammasome: Mechanism of action, role in disease and therapies [J]. *Mol Aspects Med*, 2020, doi: 10.1016/j.mam.2020.100889.
- [11] 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.
- [12] ZHANG X, XU A, LV J, et al. Development of small molecule inhibitors targeting NLRP3 inflammasome pathway for inflammatory diseases[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111822.
- [13] SHARIF H, WANG L, WANG W L, et al. Structural mechanism for NEK7-licensed activation of NLRP3 inflammasome [J]. *Nature*, 2019, 570(7761): 338-343.
- [14] GRITSENKO A, GREEN J P, BROUGH D, et al. Mechanisms of NLRP3 priming in inflammaging and age related diseases[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2020, 55:15-25.
- [15] GAIDT M M, HORNING V. The NLRP3 inflammasome renders cell death pro-inflammatory [J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(2):133-141.
- [16] GROSLAMBERT M, PY B F. Spotlight on the NLRP3 inflammasome pathway [J]. *J Inflamm Res*, 2018, 11:359-374. doi: 10.2147/JIR.S141220.
- [17] GE Q, CHEN X, ZHAO Y, et al. Modulatory mechanisms of NLRP3: Potential roles in inflammasome activation [J]. *Life Sci*, 2021, 267: 118918.
- [18] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y, et al. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13):3328.
- [19] ZAHID A, LI B, KOMBE A J K, et al. Pharmacological inhibitors of the NLRP3 inflammasome [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2538.
- [20] JO E K, KIM J K, SHIN D M, et al. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(2): 148-159.
- [21] ZHOU R, YAZDI A S, MENU P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469(7329):221-225.
- [22] DOWNS K P, NGUYEN H, DORFLEUTNER A, et al. An overview of the non-canonical inflammasome [J]. *Mol Aspects Med*, 2020, 76:100924.
- [23] PLATNICH J M, MURUVE D A. NOD-like receptors and inflammasomes: A review of their canonical and non-canonical signaling pathways [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 670:4-14.
- [24] ZHOU R, TARDIVEL A, THOREN B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11: 136-140.
- [25] SUN X, WANG X, ZHAO Z, et al. Paeoniflorin inhibited nod-like receptor protein-3 inflammasome and NF- κ B-mediated inflammatory reactions in diabetic foot ulcer by inhibiting the chemokine receptor CXCR2 [J]. *Drug Dev Res*, 2021, 82(3): 404-411.
- [26] 李立, 柴益民. 富血小板血浆促糖尿病创面愈合机制

- 的初步研究[J]. 上海医学, 2017, 40(3): 169-172.
- [27] CANO SANCHEZ M, LANCEL S, BOULANGER E, et al. Targeting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the treatment of impaired wound healing: A systematic review [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2018, 7(8): 98.
- [28] QIU Z, HE Y, MING H, et al. Lipopolysaccharide (LPS) aggravates high glucose- and hypoxia/reoxygenation-induced injury through activating ROS-dependent NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in H9C2 cardiomyocytes [J]. *J Diabetes Res*, 2019, doi: 10.1155/2019/8151836.
- [29] LIN Q, LI S, JIANG N, et al. PINK1-parkin pathway of mitophagy protects against contrast-induced acute kidney injury via decreasing mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101254.
- [30] DAI J, ZHANG X, WANG Y, et al. ROS-activated NLRP3 inflammasome initiates inflammation in delayed wound healing in diabetic rats [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(9): 9902-9909.
- [31] DEMYANENKO I A, ZAKHAROVA V V, ILYINSKAYA O P, et al. Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 improves dermal wound healing in genetically diabetic mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 6408278.
- [32] LI Z, GUO J, BI L. Role of the NLRP3 inflammasome in autoimmune diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110542.
- [33] TAN C, AZIZ M, WANG P. The vitals of NETs [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(4): 797-808.
- [34] LIU D, YANG P, GAO M, et al. NLRP3 activation induced by neutrophil extracellular traps sustains inflammatory response in the diabetic wound [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(4): 565-582.
- [35] HUANG W, JIAO J, LIU J, et al. MFG-E8 accelerates wound healing in diabetes by regulating "NLRP3 inflammasome-neutrophil extracellular traps" axis [J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6: 84.
- [36] LIU D, YANG P, GAO M, et al. NLRP3 activation induced by neutrophil extracellular traps sustains inflammatory response in the diabetic wound [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(4): 565-582.
- [37] JIA Y C, QIU S, XU J, et al. Docosahexaenoic acid improves diabetic wound healing in a rat model by restoring impaired plasticity of macrophage progenitor cells [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2020, 145: 942e-950e.
- [38] ZHANG J, LIU X, WAN C, et al. NLRP3 inflammasome mediates M1 macrophage polarization and IL-1 β production in inflammatory root resorption [J]. *J Clin Periodontol*, 2020, 47(4): 451-460.
- [39] MOREY M, O'GAORA P, PANDIT A, et al. Hyperglycemia acts in synergy with hypoxia to maintain the pro-inflammatory phenotype of macrophages [J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0220577.
- [40] QING L M, FU J F, WU P F, et al. Metformin induces the M2 macrophage polarization to accelerate the wound healing via regulating AMPK/mTOR/NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11: 655-668.
- [41] LIU L, CHEN M, LIN K, et al. Inhibiting Caspase-12 mediated inflammasome activation protects against oxygen-glucose deprivation injury in primary astrocytes [J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(13): 1936-1945.
- [42] REN P, WU D, APPEL R, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome with inhibitor MCC950 prevents aortic aneurysms and dissections in mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(7): e014044.
- [43] WANG T, ZHAO J, ZHANG J, et al. Heparan sulfate inhibits inflammation and improves wound healing by downregulating the NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome in diabetic rats [J]. *J Diabetes*, 2018, 10: 556-563.
- [44] PERRONE A, GIOVINO A, BENNY J, et al. Advanced glycation end products (AGEs): Biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3818196.
- [45] LI X, WANG T, TAO Y, et al. MF-094, a potent and selective USP30 inhibitor, accelerates diabetic wound healing by inhibiting the NLRP3 inflammasome [J]. *Exp Cell Res*, 2022, 410(2): 112967.
- [46] SON S, HWANG I, HAN S H, et al. Advanced glycation end products impair NLRP3 inflammasome-mediated innate immune responses in macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(50): 20437-20448.
- [47] BIASIZZOM, KOPITAR-JERALAN. Interplay between NLRP3 inflammasome and autophagy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 591803.
- [48] XU J, MA Y, ZHU X, et al. Enhanced autophagy promotes the clearance of *Pseudomonas aeruginosa* in diabetic rats with wounds [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21): 1362.
- [49] CAO Z, WANG Y, LONG Z, et al. Interaction between autophagy and the NLRP3 inflammasome

- [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(11):1087-1095.
- [50] LYTRIVI M, CASTELL A L, POITOUT V, et al. Recent insights into mechanisms of β -cell lipo- and glucolipototoxicity in type 2 diabetes [J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(5):1514-1534.
- [51] DAI J, JIANG C, CHEN H, et al. Rapamycin attenuates high glucose-induced inflammation through modulation of mTOR/NF- κ B pathways in macrophages [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1292.
- [52] WU J, LI X, ZHU G, et al. The role of Resveratrol-induced mitophagy/autophagy in peritoneal mesothelial cells inflammatory injury via NLRP3 inflammasome activation triggered by mitochondrial ROS [J]. *Exp Cell Res*, 2016, 341(1):42-53.
- [53] 刘成才, 饶春梅, 宋昌俊, 等. 种植方式与栽培措施对白及产量和有效成分含量的影响研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(21):6669-6676.
- [54] 赵艳, 王启斌, 郝新才, 等. 白及促创面愈合作用研究进展 [J]. *中药材*, 2020, 43(4):1027-1031.
- [55] ZHANG Q, QI C, WANG H, et al. Biocompatible and degradable *Bletilla striata* polysaccharide hemostasis sponges constructed from natural medicinal herb *Bletilla striata* [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 226:115304.
- [56] ZHAO Y, WANG Q, YAN S, et al. *Bletilla striata* polysaccharide promotes diabetic wound healing through inhibition of the NLRP3 inflammasome [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:659215.
- [57] 徐佳新, 许浚, 曹勇, 等. 中药白芍现代研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(21):5486-5495.
- [58] 杨山景, 封安杰, 孙越, 等. 白芍总苷的药理作用及机制研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(13):1627-1633.
- [59] SUN X, WANG X, ZHAO Z, et al. Paeoniflorin inhibited nod-like receptor protein-3 inflammasome and NF- κ B-mediated inflammatory reactions in diabetic foot ulcer by inhibiting the chemokine receptor CXCR2 [J]. *Drug Dev Res*, 2021, 82(3):404-411.
- [60] JAISWAL N, AKHTAR J, SINGH S P, et al. An overview on genistein and its various formulations [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2019, 69(6):305-313.
- [61] MUKUND V, MUKUND D, SHARMA V, et al. Genistein: Its role in metabolic diseases and cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 119:13-22.
- [62] EO H, LEE H J, LIM Y. Ameliorative effect of dietary genistein on diabetes induced hyperinflammation and oxidative stress during early stage of wound healing in alloxan induced diabetic mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(3):1021-1027.
- [63] 李依洋, 杨珍, 张晓娜, 等. 基于分子对接及网络药理学的托里消毒散精简方促糖尿病创面愈合作用机制研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(14):3298-3308.
- [64] HU Y, LEI S, YAN Z, et al. *Angelica dahurica* regulated the polarization of macrophages and accelerated wound healing in diabetes: A network pharmacology study and *in vivo* experimental validation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:678713.
- [65] 张晓娜. 托里消毒散对糖尿病创面愈合的作用及机制研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2016.
- [66] 王保, 姚嘉茵, 尧新华, 等. 獐牙菜苦苷可减轻糖尿病大鼠的周围神经痛: 基于抑制 NOXS/ROS/NLRP3 通路实验 [J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(6):937-941.
- [67] 贾新菊, 康岩, 杨爱格, 等. 黄芪甲苷抑制 NLRP3/IL-1 β 轴改善糖尿病小鼠血管炎性病变 [J]. *上海中医药大学学报*, 2020, 34(2):66-70.
- [68] 葛凡, 王文恺, 朱景天, 等. 黄芪甲苷通过 NLRP3 炎性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.
- [69] 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.
- [70] 孟祥龙, 刘晓琴, 宁晨旭, 等. 生、熟地黄通过 AMPK 介导 NF- κ B/NLRP3 信号通路改善高脂饲料并链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的作用机制差异性研究 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(221):5627-5640.
- [71] HU R, WANG M Q, NI S H, et al. Salidroside ameliorates endothelial inflammation and oxidative stress by regulating the AMPK/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway in AGEs-induced HUVECs [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 867:172797.
- [72] DENG X, HUANG W, PENG J, et al. Irisin alleviates advanced glycation end products-induced inflammation and endothelial dysfunction via inhibiting ROS-NLRP3 inflammasome signaling inflammation [J]. 2018, 41(1):260-275.

[责任编辑: 张丰丰]