

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.022

综述

基于细胞焦亡探讨中医药防治糖尿病及其并发症的研究进展

王瑞楠, 孙艺, 韩宇博综述 刘莉审核

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81873284, 82074346)

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学(王瑞楠、孙艺); 黑龙江中医药大学附属第一医院心血管内科(韩宇博、刘莉)

通信作者: 刘莉, E-mail: liliu429@163.com

【摘要】 细胞焦亡是一种由半胱氨酸蛋白酶激活的程序性细胞死亡方式, 在糖尿病及其并发症的发生和发展中扮演重要角色。中医药具备多通路、多靶点等独到优势, 如何凭借细胞焦亡理论有效防治糖尿病及其并发症是当前的科研热点。文章从细胞焦亡及中医学理论出发, 对细胞焦亡在糖尿病、糖尿病肾病、糖尿病心肌病等其他并发症中的作用做出总结, 同时分析讨论人参皂苷 Rb1、大黄素、黄连温胆汤、加味升降散等多种中药有效成分, 通过靶向细胞焦亡, 起到防治糖尿病及其并发症的作用, 为今后中医药防治糖尿病及其并发症的应用提供理论依据和研究方向。

【关键词】 细胞焦亡; 糖尿病; 中医药; 炎性小体**【中图分类号】** R255; R587.1 **【文献标识码】** A

Research progress of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of diabetes and its complications based on pyroptosis Wang Ruinan*, Sun Yi, Han Yubo, Liu Li. *Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang Province, Harbin 150040, China

Corresponding author: Liu Li, E-mail: liliu429@163.com

Funding program: National Natural Science Foundation of China(81873284, 82074346)

【Abstract】 Pyroptosis, a form of programmed cell death activated by Caspase, plays an important role in the development and progression of diabetes and its complications. Chinese medicine has unique advantages such as multiple pathways and multiple targets, and how to effectively prevent and treat diabetes and its complications with the theory of pyroptosis is a current scientific research hotspot. In this paper, we summarize the role of pyroptosis in diabetes, diabetic nephropathy, diabetic cardiomyopathy and other complications from the pyroptosis and Chinese medicine, and summarize and organize the effective components of Chinese medicine, such as ginsenoside Rb1, Emodin, mechanism of Huanglian WendanTang and Jiawei Shengjiangsan, which can prevent and treat diabetes and its complications by targeting pyroptosis, and provide a basis for future research. This will provide a theoretical basis and research direction for the future application of TCM in the prevention and treatment of diabetes and its complications.

【Key words】 Pyroptosis; Diabetes; Traditional Chinese medicine; Inflammasome

细胞焦亡的相关研究最早始于 20 世纪 80 年代, Friedlander^[1]发现利用炭疽致死毒素处理小鼠腹腔巨噬细胞, 不仅促进了细胞裂解死亡, 还诱发了炎性反应。几年后, 研究人员通过对感染福氏志贺菌的巨噬细胞进行研究, 发现了这种由半胱氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1) 介导的促炎性细胞死亡途径^[2]。2001 年 Cookson 等^[3]将这种细胞死亡方式命名为 Pyroptosis 即细胞焦亡。随着细胞焦亡在医学领域受到的关注逐渐增多, 越来越多的证据证实细胞焦亡与代谢性疾病、肿瘤、心血管疾病等各类疾病密切相关^[4-6]。

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以代谢失调和慢性炎性反应为主要特征的免疫性疾病, 由于其常伴随一些严重的并发症, 始终是医疗界的一个核心问题。研究发现高血糖会导致糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 和活性

氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平升高, 诱导炎性小体激活进而发生细胞焦亡, 细胞焦亡或许将成为防治 DM 及其并发症的新切入点^[7-8]。中医药调控细胞焦亡具有多靶点、多通路等独特优势, 故笔者从细胞焦亡的角度出发, 对细胞焦亡的机制、通路以及中医药通过调控细胞焦亡防治 DM 及其并发症的研究进展情况做系统综述, 以期今后中医药防治 DM 及其并发症提供理论依据并拓宽思路。

1 细胞焦亡概述

细胞死亡是最基本的生物学过程, 细胞死亡方式主要分为两种, 一种是细胞坏死, 另一种是包括凋亡、自噬、焦亡在内的程序性死亡^[9]。细胞焦亡过程中, 细胞膜表面会出现大量的孔隙, 导致细胞肿胀和破裂的发生, 与此同时细胞内容物流出, 进而造成持续的炎性反应。细胞焦亡在心肌细胞、内皮细胞、平

滑肌细胞等各类细胞中均会发生,其过程主要依赖于 Caspase 家族的活性^[10]。根据细胞焦亡被激活的途径不同可以分为依赖 Caspase-1 激活的经典途径和依赖 Caspase-4/5/11 激活的非经典途径。

2 细胞焦亡途径

2.1 经典细胞焦亡途径 经典的细胞焦亡途径主要依赖 Caspase-1 的激活。当细胞受到如高血糖、炎性反应等因素的刺激时,会激活炎性小体的传感器,其包括核苷酸结合寡聚化结构域样受体 (NOD-like receptors, NLRs)、黑色素瘤缺乏因子 2 样受体 (absent in melanoma 2 like receptors, ALRs) 以及 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR), NLRP3 是最常见的一种^[11]。通过识别病原体相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) 或危险相关分子模式 (danger-associated molecular pattern, DAMPs) 激活相应的炎性小体,被激活后的炎性小体通过凋亡相关斑点蛋白 (ASC) 将自身与 pro-Caspase-1 结合并激活 Caspase-1,激活的 Caspase-1 可以活化 pro-IL-1 β 以及 pro-IL-18,使其成为成熟的炎性细胞因子,诱发炎性反应^[12]。与此同时活化后的 Caspase-1 通过特异性切割 Gasdermin D (GSDMD),产生具有活性的带有 N 端片段的 GSDMD-N,GSDMD-N 能够与质膜结合,并形成许多直径 10~20nm 的孔洞,孔洞的形成会促进炎性因子的释放进而放大炎性反应,细胞内外渗透压改变,最终细胞肿胀破裂,发生细胞焦亡^[13]。

2.2 非经典细胞焦亡途径 非经典的焦亡途径主要依赖脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导。革兰阴性细菌中的 LPS 能够直接激活人类的 Caspase-4、Caspase-5 以及小鼠的 Caspase-11^[14],激活的 Caspase-4/5/11 可以特异性切割 GSDMD,释放 GSDMD-N 诱导细胞焦亡;同时 GSDMD-N 会激活 NLRP3 炎性小体,并诱导 Caspase-1 活化进而激活经典途径的细胞焦亡^[15]。在这个过程中,活化的 Caspase-11 可直接裂解缝隙连接蛋白-1 (Pannexin-1),促进钾离子外排并将 ATP 释放到细胞外,导致细胞膜破裂,最终发生细胞死亡。

3 细胞焦亡与糖尿病及其并发症

3.1 细胞焦亡与糖尿病 文献报道,2022 年全世界有约 5.37 亿成年 DM 患者,且患病率仍在不断上升,已成为世界范围的严重公共卫生问题^[16]。炎性反应与 DM 有着密不可分的关系。1 型糖尿病 (T1DM) 是一种慢性自身免疫性疾病,其特征是胰岛素缺乏和由此导致的高血糖。Ma 等^[17]发现细胞焦亡促进了 β 细胞的破坏,进一步损伤了胰岛功能。Carlos 等^[18]在链脲佐菌素诱导的 T1DM 小鼠模型中,观察到小鼠胰腺组织的 NLRP3 和 IL-1 β 水平明显升高;相反,NLRP3 基因敲除的小鼠不仅 NLRP3 和 IL-1 β 水平明显降低,其胰岛素水平也显著提高,可见 NLRP3 介导的细胞焦亡参与了 T1DM 的发展进程。此外,还有研究指出过高的 AGEs 水平会损伤 β 细胞功能,减少细胞数量^[19]。在此基础上,通过干预 AGEs 积累水平能够降低小鼠 T1DM 的发病率,AGEs 或许是防治 T1DM 的潜在靶点。

2 型糖尿病 (T2DM) 的病理基础是胰腺 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗,大量证据表明细胞焦亡与肥胖和胰岛素抵抗密切相关。DM 初期的代谢产物如磷脂酶 C、二酰巯基乙醇会活化

蛋白激酶 C,最终激活 NLRP3 炎性小体,引起细胞焦亡发生;而随着病情的进展,细胞焦亡会进一步导致 β 细胞数量减少,并且加重胰岛素抵抗^[20]。在动物模型中发现,高脂饮食 (HFD) 诱导的小鼠脂肪组织中,NLRP3、IL-1 β 及 IL-18 表达水平明显提高,胰岛素敏感性降低;之后研究者将收集的 T2DM 患者腹部活检数据进行分析,最终得出结论,即 T2DM 患者通过减重及减少摄入后,其脂肪组织 NLRP3 和炎性因子表达降低,且胰岛素敏感性得到改善,这恰恰证实 NLRP3 在肥胖及胰岛素抵抗的发展过程中发挥着至关重要的作用^[21]。Sehgal 等^[22]也印证了这一观点,数据显示 NLRP3 炎性小体促进了脂肪组织炎性反应的发生,降低了胰岛素的敏感性,并且 NLRP3 炎性小体、Caspase-1、IL-1 β 的表达水平与胰岛素抵抗的严重程度直接相关。肝脏胰岛素抵抗是 T2DM 发展关键环节,研究表明肝脏胰岛素信号通路受损、线粒体自噬和 NLRP3 炎性小体活化与肝脏胰岛素抵抗密切相关^[23]。此外,骨骼肌是胰岛素的靶器官之一,Cho 等^[24]在一项体外研究中发现,脂滴包被蛋白 2 (PLIN2) 的过表达在激活 NLRP3 炎性小体,提升 Caspase-1、IL-1 β 表达水平的同时,还能够抑制胰岛素诱导的葡萄糖摄取,降低胰岛素受体底物 IRS-1 的表达,说明 NLRP3 炎性小体、IL-1 β 对骨骼肌细胞 IR 具有一定调控作用。

总之,细胞焦亡过程中伴随的大量炎性因子释放是其参与 DM 发生发展的核心机制,NLRP3 炎性小体和炎性因子发挥了重要的作用,由此可见,通过靶向细胞焦亡的相关分子进而防治 DM 可能是一种有效途径。

3.2 细胞焦亡与糖尿病并发症 糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 的患病率和病死率较高,其最主要特征是心脏结构的改变和功能的异常,最终进展为心力衰竭^[25]。心肌细胞死亡、心肌细胞肥大及纤维化均会加重心室重构,也是导致 DCM 进展的罪魁祸首。Cao 等^[26]发现,NLRP3 炎性小体和细胞焦亡加剧了 H9C2 心肌细胞损伤,NLRP3 炎性小体和细胞焦亡与 DCM 密切相关。在链脲佐菌素 (STZ) 诱导的糖尿病大鼠模型中,其心脏组织 AIM2 表达显著增加,并且大鼠表现出严重的左心室功能障碍,包括代谢紊乱、心脏纤维化和心肌细胞死亡。之后的体外实验中,通过 AIM2 的基因沉默改变了上述结果,最终得出结论,AIM2 通过 GSDMD 介导的细胞焦亡途径在糖尿病性心肌病的细胞死亡和纤维化中发挥重要作用^[27]。另有研究报道,在高糖诱导的 DCM 心肌细胞中,活化的 Caspase-1 和焦亡细胞因子可通过 AMPK-TXNIP 通路诱导心肌细胞焦亡^[28]。

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病严重的并发症之一,是一种无菌性的炎症性疾病。近年来,大量的研究表明,细胞焦亡在 DN 的发展过程的作用尤为重要。在 STZ 诱导的 DN 小鼠模型中,Caspase-1、NLRP3 和 IL-1 β 的表达水平显著增高^[29],为细胞焦亡促进 DN 进展的理论提供了有力的证据。Shahzad 等^[30]发现线粒体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 及 NLRP3 炎性小体的激活会加重 DN 的肾脏损害。在高糖培养的足细胞中,Caspase-11、Caspase-4、GSDMD-N、IL-1 β 和 IL-18 水平提升,而 Nephritin 和 Podocin 蛋白的表达被抑制,因此

研究者认为 Caspase-11/4 和 GSDMD 介导的细胞焦亡参与了足细胞损伤和 DN 的发展。在其他的报道中, TXNIP 和炎性小体相关通路激活在 DN 进展中的作用也逐渐被认可^[31]。

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是全球成人视力受损及失明的最主要原因之一^[32]。研究发现 DR 患者玻璃体样本中 NLRP3、Caspase-1、ASC 和 IL-18 的表达水平升高,这一现象在增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)患者的玻璃体样本中更为直观,提示 NLRP3 可能与 PDR 的发病机制密切相关^[33]。Hao 等^[34]指出,NLRP3 炎性小体激活增加了血液-视网膜屏障的通透性,其诱发和加重的炎症反应是参与 DR 各个病理阶段的主要机制。

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是最常见的糖尿病并发症,高血糖诱发的氧化应激和炎症反应发生,导致了周围神经病变的出现。研究发现褪黑激素通过靶向 miR-214-3p/Caspase-1 轴抑制神经元细胞焦亡,从而起到保护神经的作用^[35]。上述研究表明,细胞焦亡介入了糖尿病并发症的发生和发展,针对 NLRP3 炎性小体及相关激活通路的治疗研发具有无限潜能。

4 中医药对细胞焦亡的影响及其在糖尿病防治中的应用

中医学理论强调整体观念,《素问·生气通天论篇》记载:“阴平阳秘,精神乃治,阴阳离决,精气乃绝”,阴阳维持平衡才能保证人体正常的生命活动。细胞焦亡在本质上与人体阴阳相似,细胞焦亡“过盛”或“过衰”都会打破平衡引发疾病,而 DM 则是细胞焦亡过盛所致的结果。

4.1 中药单体 人参皂苷 Rb1(ginsenoside Rb1, GRb1)主要提取自人参、西洋参等的根、茎,由于其具有调控血糖,改善胰岛素抵抗的作用,临床常用于防治糖尿病及其并发症^[36]。张翕宇等^[37]研究发现,GRb1 能够通过 NLRP3/GSDMD 通路来抑制胰岛细胞焦亡的发生。在高糖诱导的胰岛素瘤细胞中,GSDMD 表达水平显著增加,IL-1 β 释放增多,并可明显观察到细胞肿胀等焦亡现象的出现。GRb1 能够抑制大鼠胰岛素瘤细胞焦亡,下调 NLRP3 水平,抑制 GSDMD 表达,减少 IL-1 β 释放,从而保护胰岛细胞功能,减轻炎症反应,发挥防治糖尿病的作用。大黄素是一种游离蒽醌类化合物,具有抗炎、抗氧化等主要作用。研究表明,大黄素可以抑制炎症因子 IL-1 β 释放及炎性小体 NLRP3 的激活,并抑制随后出现的 GSDMD 裂解,防止 INS-1 细胞焦亡的发生^[38]。不仅如此,过表达的 NLRP3 能够逆转大黄素的保护作用,因此得出结论:大黄素通过靶向 NLRP3/GSDMD 轴来调控高糖状态下诱导的细胞焦亡,发挥治疗 DM 的作用。雷公藤具有抗炎、抗氧化应激等生物活性^[39],研究发现雷公藤多苷可显著降低糖尿病肾病模型大鼠的血清 IL-1 β 、IL-18 水平,延缓肾脏组织病理改变,并抑制 NLRP3、Caspase-1、GSDMD 表达水平^[40]。其改善炎症状态、减轻肾脏病理损伤的机制与抑制 NLRP3 炎性小体激活进而调控细胞焦亡通路相关蛋白表达及炎症因子释放密切相关。此外,研究证实大蒜素能够通过抑制 ROS/NLRP3/Caspase-1 通路活化,进而改善肾组织细胞焦亡^[41]。董雯等^[42]通过构建肥胖小鼠认知障碍模型,发现白藜芦醇可降低海马组织中 NLRP3 的激活水平,同时抑制神经炎症

反应的级联效应,从而改善肥胖导致的细胞焦亡,并起到保护认知功能的作用。

4.2 中药复方 黄连温胆汤出自清代《六因条辨》,是临床治疗代谢综合征的经典方剂,具有显著的抗炎、降糖等作用。马伯艳等^[43]发现黄连温胆汤含药血清能够通过抑制 NLRP3 激活的细胞焦亡,改善胰岛素抵抗。通过构建了 NLRP3 过表达的 IR-HepG2 细胞模型,并利用不同浓度的黄连温胆汤含药血清处理,检测 IL-1 β 和 IL-18、NLRP3、Caspase-1 及 GSDMD 的表达水平,证实黄连温胆汤含药血清在细胞焦亡中具有抑制炎症因子释放及相关基因表达的作用,为临床中胰岛素抵抗及 T2DM 的防治提供了新的靶点。黄慕等^[44]通过对补脾益肾、活血化瘀法对大鼠肾脏 NLRP3/Caspase-1/GSDMD/IL-1 β 信号通路的研究发现,益肾康可有效缓解糖尿病大鼠的肾脏炎症损伤,主要方式是下调 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 及 GSDMD 的表达水平,从而抑制肾脏细胞焦亡,起到保护肾脏细胞的功效。宋瑞婧等^[45]发现加味升降散对 DKD 大鼠进行 4 周灌胃,可显著降低大鼠肾组织 TXNIP、NLRP3、Caspase-1 表达及炎症因子水平,表现出显著的肾脏保护作用,其机制可能是通过抑制 TXNIP/NLRP3 轴蛋白表达,进而调控细胞焦亡有关。王美子等^[46]通过葛根苓连汤加味方对糖尿病肾病大鼠焦亡及 IR 影响的研究发现,葛根苓连汤加味方能够有效干预糖尿病肾病损伤大鼠的肾脏细胞焦亡,改善胰岛素抵抗,但具体通路及作用方式,仍待于进一步探究。吴长江等^[47]通过建立糖尿病周围神经病变小鼠模型,证实糖络宁能够有效调控糖尿病周围神经病变小鼠的坐骨神经细胞焦亡,实验中糖络宁高剂量组中的焦亡相关因子表达均较模型组明显降低,同时沉默信息调节因子 1(SIRT1)表达水平也明显高于模型组,由此可见,糖络宁通过促进 SIRT1 表达,进而抑制坐骨神经细胞焦亡的发生,起到延缓糖尿病周围神经病变的目的。乌梅丸是临床治疗糖尿病的经典处方之一, Yang 等^[48]经研究发现,乌梅丸治疗自发性糖尿病模型小鼠,连续给药 4 周,可显著减低小鼠胰岛素抵抗,一定程度逆转了糖尿病小鼠的 IL-1 β 和 IL-18 的表达水平,有效抑制 NLRP3、Caspase-1 等其他焦亡相关分子的表达,从而保护胰岛 β 细胞,对 T2DM 发生发展起到预防效果。

5 结语与展望

DM 是一种慢性代谢性疾病,其疾病本身及各类并发症始终是世界学者关注的焦点,细胞焦亡介导的炎症反应在其中发挥着至关重要的作用。通过调控细胞焦亡通路相关蛋白,改善炎症反应的糖尿病防治手段获得了一定成果,大量中药单体以及中药复方均能够通过抑制 NLRP3、Caspase-1 表达,调控相关焦细胞焦亡通路,发挥防治 DM 及其并发症的作用,这对于进一步探究细胞焦亡的分子机制,防治及研发特效药物具有深远的意义。

中医药防治 DM 具有多靶点、多途径的优势,基于细胞焦亡理论,中医药在治疗肿瘤、心血管疾病、类风湿关节炎等疾病均展现出巨大潜力^[49-51]。笔者认为,目前中医药防治 DM 及并发症的研究仍存在几点需要思考的问题。首先,现阶段有关中医药防治 DM 及并发症的文献有限,大多集中在 DM 和 DN。此

外,有关中药复方和中药单体的文献数据来源大多局限于基础实验,针对细胞焦亡通路的研究,也停留在 NLRP3、Caspase-1、GSDMD 等焦亡相关分子上,深度不足。可结合基因组学、生物信息学等多学科手段,深入挖掘其具体作用机制,利用非编码 RNA 的调控作用,找到细胞焦亡的上游调控机制是一个可行的思路,这也是本团队的下一步研究方向。

总而言之,中医药在防治 DM 及并发症中的作用无法替代,未来随着中医药靶向细胞焦亡防治 DM 及并发症的机制被揭示,相关中药新药的研发必将具有无限光明的前景。

参考文献

- [1] Friedlander AM. Macrophages are sensitive to anthrax lethal toxin through an acid-dependent process [J]. *J Biol Chem*, 1986, 261 (16):7123-7126. DOI:10.1016/S0021-9258(17)38364-3.
- [2] Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages [J]. *Nature*, 1992, 358 (6382): 167-169. DOI:10.1038/358167a0.
- [3] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. *Trends in Microbiology*, 2001, 9 (3): 113-114. DOI:10.1016/S0966-842X(00)01936-3.
- [4] 石建霞,刘奇,彭永德. 细胞焦亡在代谢性疾病中的研究进展 [J]. *第二军医大学学报*, 2020, 41 (11): 1250-1254. DOI:10.16781/j.0258-879x.2020.11.1250.
- [5] 赵轩竹,何国平,梅汉玮,等. GSDME 介导细胞焦亡在肿瘤诊断与治疗中的研究进展 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27 (9): 829-835. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2022.09.011.
- [6] 翁秀朱,贾海波. 细胞焦亡在心血管疾病中作用的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29 (9): 807-813. DOI:10.3969/j.issn.1007-3949.2021.09.012.
- [7] Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: mechanisms and perspectives [J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (4): 542. DOI:10.3390/biom12040542.
- [8] 陶子,宋明明,时雨杰,等. 细胞焦亡与代谢性疾病的研究进展 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2020, 42 (7): 1247-1254.
- [9] Green DR. The coming decade of cell death research: five riddles [J]. *Cell*, 2019, 177 (5): 1094-1107. DOI:10.1016/j.cell.2019.04.024.
- [10] Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in cell death, inflammation, and disease [J]. *Immunity*, 2019, 50 (6): 1352-1364. DOI:10.1016/j.immuni.2019.05.020.
- [11] Coll RC, Schroder K, Pelegrín P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43 (8): 653-668. DOI:10.1016/j.tips.2022.04.003.
- [12] Burdette BE, Esparza AN, Zhu H, et al. Gasdermin D in pyroptosis. [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11 (9): 2768-2782. DOI:10.1016/j.apsb.2021.02.006.
- [13] Shao F. Gasdermins: making pores for pyroptosis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21 (10): 620-621. DOI:10.1038/s41577-021-00602-2.
- [14] Smith AP, Creagh EM. Caspase-4 and -5 biology in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 919567. DOI:10.3389/fphar.2022.919567.
- [15] Wang K, Sun Q, Zhong X, et al. Structural mechanism for GSDMD targeting by autoprocessed caspases in pyroptosis [J]. *Cell*, 2020, 180 (5): 941-955. e20. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.002.
- [16] Ahmad E, Lim S, Lamptey R, et al. Type 2 diabetes [J]. *Lancet*, 2022, 400 (10365): 1803-1820. DOI:10.1016/S0140-6736(22)01655-5.
- [17] Ma H, Jeppesen JF, Jaenisch R. Human T cells expressing a CD19 CAR-T receptor provide insights into mechanisms of human CD19-positive β cell destruction [J]. *Cell Rep Med*, 2020, 1 (6): 100097. DOI:10.1016/j.xcrm.2020.100097.
- [18] Carlos D, Costa FR, Pereira CA, et al. Mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome and predisposes to type 1 diabetes in murine model [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 164. DOI:10.3389/fimmu.2017.00164.
- [19] Wei H, Cui D. Pyroptosis and insulin resistance in metabolic organs [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 11638. DOI:10.3390/ijms231911638.
- [20] 杨波,熊婉媛,铁宝霞,等. 糖尿病与细胞焦亡 [J]. *基础医学与临床*, 2019, 39 (7): 1061-1065. DOI:10.3969/j.issn.1001-6325.2019.07.027.
- [21] Vandamagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance [J]. *Nat Med*, 2011, 17 (2): 179-188. DOI:10.1038/nm.2279.
- [22] Sehgal A, Behl T, Kaur I, et al. Targeting NLRP3 inflammasome as a chief instigator of obesity, contributing to local adipose tissue inflammation and insulin resistance [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28 (32): 43102-43113. DOI:10.1007/s11356-021-14904-4.
- [23] Jia X, Qiu T, Yao X, et al. Arsenic induces hepatic insulin resistance via mtROS-NLRP3 inflammasome pathway [J]. *J Hazard Mater*, 2020, 399: 123034. DOI:10.1016/j.jhazmat.2020.123034.
- [24] Cho KA, Kang PB. PLIN2 inhibits insulin-induced glucose uptake in myoblasts through the activation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36 (3): 839-44. DOI:10.3892/ijmm.2015.2276.
- [25] Dillmann WH. Diabetic cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2019, 124 (8): 1160-1162. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.314665.
- [26] Cao R, Fang D, Wang J, et al. ALDH2 Overexpression alleviates high glucose-induced cardiotoxicity by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 4857921. DOI:10.1155/2019/4857921.
- [27] Wang X, Pan J, Liu H, et al. AIM2 gene silencing attenuates diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetic rat model [J]. *Life Sci*, 2019, 221: 249-258. DOI:10.1016/j.lfs.2019.02.035.
- [28] Wei H, Bu R, Yang Q, et al. Exendin-4 protects against hyperglycemia-induced cardiomyocyte pyroptosis via the AMPK-TXNIP pathway [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 8905917. DOI:10.1155/2019/8905917.
- [29] Zhan JF, Huang HW, Huang C, et al. Long non-coding RNA NEAT1 regulates pyroptosis in diabetic nephropathy via mediating the miR-34c/NLRP3 axis [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45 (4): 589-602. DOI:10.1159/000508372.
- [30] Shahzad K, Bock F, Dong W, et al. Nlrp3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2015, 87 (1): 74-84. DOI:10.1038/ki.2014.271.

- [31] Abais JM, Xia M, Li G, et al. Nod-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome activation and podocyte injury via thioredoxin-interacting protein (TXNIP) during hyperhomocysteinemia [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (39): 27159-27168. DOI: 10.1074/jbc.M114.567537.
- [32] Wong TY, Cheung CM, Larsen M, et al. Diabetic retinopathy [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16012. DOI:10.1038/nrdp.2016.12.
- [33] 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. DOI:10.1111/aos.1342.
- [34] Hao J, Zhang H, Yu J, 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. DOI:10.1080/09273948.2018.1450516.
- [35] Che H, Li H, Li Y, et al. Melatonin exerts neuroprotective effects by inhibiting neuronal pyroptosis and autophagy in STZ-induced diabetic mice [J]. *FASEB J*, 2020, 34 (10): 14042-14054. DOI:10.1096/fj.202001328R.
- [36] Zhou P, Xie W, He S, et al. Ginsenoside Rb1 as an anti-diabetic agent and its underlying mechanism analysis [J]. *Cells*, 2019, 8 (3): 204. DOI:10.3390/cells8030204.
- [37] 张翕宇, 邢亦谦, 何雨池, 等. 基于 NLRP3/GSDMD 信号通路研究人参皂苷 Rb1 对高糖诱导的胰岛 β 细胞焦亡的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42 (17): 1766-1770. DOI:10.13286/j.1001-5213.2022.17.05.
- [38] Xing Y, He Y, 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. DOI:10.1155/2022/5276832.
- [39] 王亚丹, 汪祺, 张建业, 等. 雷公藤制剂的化学成分及质量研究现状 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44 (16): 3368-3373. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20190606.501.
- [40] 王源, 赵班, 刘莉莉, 等. 雷公藤多苷治疗糖尿病肾病的研究进展 [J]. *中国心血管杂志*, 2021, 26 (2): 193-196. DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2021.02.022.
- [41] 沈金峰, 朱慧萍, 胡芳, 等. 大蒜素对糖尿病肾病大鼠肾组织细胞焦亡的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39 (7): 1643-1650. DOI:10.13359/j.cnki.gzxbcm.2022.07.031.
- [42] 董雯, 伦永志, 刘奔, 等. 白藜芦醇抑制 NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡信号通路改善肥胖小鼠认知功能 [J]. *现代预防医学*, 2022, 49 (15): 2814-2820. DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202201313.
- [43] 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. DOI:10.13422/j.cnki.syfx.20221301.
- [44] 黄慕, 宫成军, 张兰. 中药复方益肾康对糖尿病大鼠肾脏细胞焦亡的作用及机制研究 [J]. *中药材*, 2022, (8): 1971-1976. DOI:10.13863/j.issn1001-4454.2022.08.036.
- [45] 宋瑞婧, 张欣欣, 高飞, 等. 加味升降散对糖尿病肾病大鼠 TXNIP/NLRP3 通路及足细胞焦亡的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2022, 38 (4): 2-9. DOI:10.13412/j.cnki.zyyl.20220628.001.
- [46] 王美子, 岳丽军, 万毅刚, 等. 葛根芩连汤加味方改善糖尿病肾病模型鼠足细胞焦亡和胰岛素抵抗的作用和机制 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46 (17): 4471-4479. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20210524.406.
- [47] 吴长江, 王晓磊, 张晨, 等. 糖络宁通过 SIRT1 减轻糖尿病小鼠坐骨神经细胞焦亡的机制研究 [J]. *北京中医药*, 2022, 41 (11): 1222-1225. DOI:10.16025/j.1674-1307.2022.11.004.
- [48] Yang X, Lu F, Li 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. DOI:10.1186/s12906-019-2443-6.
- [49] 郭一鸣, 宋东峰, 李燕京, 等. NLRP3 炎性小体诱导的焦亡及其在肿瘤中的作用 [J]. *中国肿瘤*, 2021, 30 (9): 695-700. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2021.09.A010.
- [50] 雷紫琴, 栾飞, 高铭, 等. 细胞焦亡与心血管疾病的关系及中医药防治研究进展 [J/OL]. *中国中药杂志*, 2023, 48 (7): 1779-1791. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20221219.601.
- [51] 李楠, 马庆宇, 韩隆胤, 等. 补肾活血法对类风湿关节炎软骨细胞焦亡及 HMGB1/NLRP3 信号通路的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37 (4): 1929-1933.

(收稿日期:2023-02-27)

作者·编者·读者

“诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

近年来,各类疾病的诊断治疗趋于规范化、标准化,相应的诊疗指南、专家共识也层出不穷,对该类临床诊疗指南及专家共识进行深度权威解读,可为国内同行提供相关参考证据,有助于临床医师更好地学习、理解并应用于临床实践,有利于规范临床诊疗活动,提高医疗服务水平。《疑难病杂志》2022 年组织策划了“中国专家共识”“指南解读”等栏目,邀请相关专家组织了一系列专栏文章,收到良好的效果,文章获得较高的下载率和引用率。2023 年本刊继续面向广大专家学者进行征稿,对最新修订的诊疗指南、专家共识进行解读,其内容包括:指南形成背景、指南重点内容解读、指南主要亮点等,字数 4 000 ~ 6 000 字。稿件一经专家审定,即可在《疑难病杂志》当期发表,稿酬从优,欢迎踊跃赐稿。

联系电话:0311-85901735, 邮箱:ynbzz@163.com