

## · 综 述 ·

## 糖尿病肾病中细胞焦亡发生机制及中医药干预研究进展\*

李 清<sup>1,2</sup>综述,王 乐<sup>1</sup>,张晓艳<sup>3</sup>,陈雅婷<sup>1</sup>,张梓茹<sup>1</sup>,赵 静<sup>1△</sup>审校

(1. 河北医科大学中西医结合学院,河北 石家庄 050017;2. 河北中医药大学中药药理教研室,河北 石家庄 050200;3. 河北省中医院脾胃三科,河北 石家庄 050000)

**[摘要]** 细胞焦亡是糖尿病肾病(DKD)发生发展中的重要环节,其引发的炎症和细胞损伤与肾纤维化、肾小球硬化及肾小管损伤有密切关联。深入研究细胞焦亡和炎性小体信号通路的潜在分子机制可能成为预防和治疗 DKD 的一种新的途径。中医药防治 DKD 的临床效果显著,其通过影响细胞焦亡通路发挥保护作用。该文对细胞焦亡与 DKD 的分子机制研究及中医药干预的研究进展进行了综述,为进一步探索细胞焦亡致病机理及中药治疗 DKD 提供重要指导。

**[关键词]** 细胞焦亡; 糖尿病肾病; 中医药; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.15.023 **中图法分类号:**R587.2

**文章编号:**1009-5519(2024)15-2624-07 **文献标识码:**A

### Research progress on mechanism of pyroptosis in diabetes nephropathy and intervention of traditional Chinese medicine\*

LI Qing<sup>1,2</sup>, WANG Le<sup>1</sup>, ZHANG Xiaoyan<sup>3</sup>, CHEN Yatin<sup>1</sup>, ZHANG Ziru<sup>1</sup>, ZHAO Jing<sup>2△</sup>

(1. College of Integrated Chinese and Western Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China; 2. Traditional Chinese Medicine Pharmacology Teaching and Research Office, Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050200, China; 3. Departments Three Of Spleen And Stomach, Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

**[Abstract]** Pyroptosis is an important link in the development of diabetes nephropathy(DKD). The inflammation and cell damage caused by it are closely related to renal fibrosis, glomerulosclerosis and tubular damage. In depth research on the potential molecular mechanisms of pyroptosis and inflammasome signaling pathways may become a new approach for the prevention and treatment of DKD. The clinical effect of traditional Chinese medicine in preventing and treating DKD is significant, as it exerts a protective effect by affecting the cell pyroptosis pathway. The article reviews the molecular mechanisms of cell pyroptosis and DKD, as well as the research progress in traditional Chinese medicine intervention, providing important guidance for further exploration of the pathogenic mechanism of cell pyroptosis and the treatment of DKD with traditional Chinese medicine.

**[Key words]** Pyroptosis; Diabetes nephropathy; Traditional Chinese Medicine; Review

糖尿病肾病(DKD)不仅是糖尿病中常见的微血管并发症之一,而且也是导致终末期肾病的主要因素,其患病率正呈现逐年增长趋势。DKD 进展至终末期肾病(尿毒症)与肾小球固有细胞形态和功能的改变密切相关,而慢性炎症可以引起这些变化。研究表明,细胞焦亡会释放大促炎性损伤相关分子模式,并伴随着炎症细胞的浸润。细胞焦亡是一种伴随炎症反应的程序性细胞死亡形式<sup>[1]</sup>。在 DKD 中,足细胞焦亡是炎症性足细胞损伤的主要形式之一。因

此,细胞焦亡成为中药和西药治疗 DKD 的重要目标。近年来,中医药防治 DKD 的理论研究和临床试验取得了新的进展,其优势也逐渐显现出来。本文对 DKD 与细胞焦亡之间的关联及中医药的最新研究进展进行了综述。

#### 1 细胞焦亡

细胞焦亡描述的是细胞在受到感染或内部损伤的信号触发后,产生的特殊类型的程序性细胞溶解死亡。1992 年,ZYCHLINSKY 等<sup>[2]</sup>首次观察到弗氏志

\* 基金项目:河北省中医药管理局项目(2018114);河北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划项目(20220970);河北医科大学大学生创新性实验计划项目(USIP2022147,USIP2023122)。

△ 通信作者,E-mail:531455191@qq.com。

贺氏菌感染后,巨噬细胞会经历有序的死亡过程,其会触发炎症,损害细胞膜的完整性,并导致细胞内容物的释放及其他一系列的细胞形态变化。不同于细胞凋亡的结果,细胞焦亡是由半胱氨酸蛋白酶 1 (Caspase-1)所介导的,由于其与细胞凋亡具有一些共同的特征,当时被误认为是细胞凋亡<sup>[1]</sup>。2001 年,COOKSON 等<sup>[3]</sup>首次将这种依赖 Caspase-1 的凋亡信号通路命名为“焦亡”。细胞焦亡具有细胞凋亡和细胞坏死 2 种程序性细胞死亡形式的特征,主要病理表现为细胞核收缩,染色质 DNA 随机断裂降解,质膜破裂形成小孔,失去细胞膜的完整性,炎性细胞因子等细胞内物质释放,质膜上的小孔使细胞通透性增加,细胞渗透压显著增加使得细胞肿胀进而破裂,将细胞内容物释放到细胞外环境,刺激身体的免疫反应,招募更多的炎症细胞来促进炎症反应<sup>[4]</sup>。因细胞焦亡具有天然免疫炎症的特殊性,近年来成为生物科学研究热点,其已被证实与多种疾病相关,如糖尿病、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎等慢性、进行性疾病,以及帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默病等神经退行性疾病。

## 2 焦亡分类

细胞焦亡是由多种不同的刺激触发的。根据激活的 Caspases 类型的差异,有 3 种细胞焦亡通路,分别是依赖 Caspase-1 的经典焦亡通路、依赖 Caspase-4/5/11 的非经典焦亡通路及依赖 Caspase-3/8 的焦亡信号通路。在焦亡过程中,炎性小体复合物检测到病原信号、危险信号和细胞事件激活 Caspases,活化的 Caspases 裂解 Gasdermin。Gasdermin 是焦亡的执行人,Caspases 特异性地裂解 Gasdermin-N 和 Gasdermin-C 结构域的连接子,使 N 端脱离 C 端的限制。Gasdermin-N 端便与胞内膜结合,继而发生穿孔效应,导致细胞膜破裂,最终引发细胞焦亡。随后,细胞内容物被释放,包括各类炎性介质[如白细胞介素(IL)-18 和 IL-1 $\beta$ ]的释放,扩大炎症反应<sup>[5]</sup>。研究表明,NOD 样受体蛋白(NLRP)3、NLRP1、NOD 样受体 C4、黑色素瘤缺乏因子 2 和 Toll 样受体 4 (TLR4)等炎性小体有能力介导细胞的焦亡过程<sup>[6]</sup>。

## 3 DKD 中的细胞焦亡

DKD 是由糖尿病引起的一种慢性肾脏疾病,其特征包括尿蛋白水平升高、肾小球滤过率下降和心血管病风险增加<sup>[7]</sup>。作为糖尿病最常见的微血管并发症之一,DKD 也是导致终末期肾病的主要因素,其发病率逐年上升<sup>[1]</sup>。然而,DKD 的致病因素非常复杂,具体的分子机制目前尚不清楚。目前的研究认为,DKD 具有遗传易感性,并且主要受多种炎症因子的影响而引发肾脏慢性损伤,从而引发一系列变化,包括肾小球超滤、高压、结构改变和肾肥大等<sup>[1,8]</sup>。DKD 的病理特征不仅有肾小球基底膜增厚、系膜基

质增生、足细胞数量减少、足突融合或消失及肾小管萎缩,肾脏固有细胞,如肾小球系膜细胞(GMC)、肾小球内皮细胞、足细胞和肾小管上皮细胞也会遭受损伤<sup>[9]</sup>。然而,高血糖诱发肾脏固有细胞损伤的具体机制尚未完全明确。近年来的研究越来越多地表明,细胞焦亡在 DKD 的发生和发展中扮演重要角色,由焦亡引发的细胞损伤和炎症反应在肾小球硬化、肾小管损伤及肾纤维化中起关键作用。

**3.1 GMC** 作为肾小球固有细胞之一,GMC 也是肾小球毛细血管丛的主要支持结构,具备支撑、收缩、分泌、吞噬和信息传递等多种功能。GMC 的生理特性决定了其是 DKD 主要的靶细胞和效应细胞。既往研究认为,在 DKD 患者体内,GMC 过度增生可引发各种细胞因子分泌和细胞外基质沉积,加速肾小球硬化<sup>[10]</sup>。近年来的研究证明,高糖和胰岛素环境刺激 GMC 发生一系列应答,包括炎症反应、氧化应激及各类细胞坏死和程序性死亡。在这一过程中,焦亡诱导释放促炎症因子,最终促进肾小球硬化的发生。有研究表明,在高糖刺激下,DKD 患者体内除了发生氧化应激和炎症反应等一系列病理反应及各种类型的细胞坏死和程序性死亡外,患者受损肾组织中 Caspase-1 表达水平会明显增加<sup>[11-12]</sup>。而于艳等<sup>[13]</sup>的研究显示,经过高糖联合高胰岛素处理之后,GMC 的增殖能力降低,并且伴随焦亡细胞数量显著增加,同时 NLRP1、pro-IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、pro-Caspase-1 mRNA 水平及各自对应的 NLRP1、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 Caspase-1 蛋白水平显著升高。然而,当使用 siNLRP1 下调 NLRP1 水平后,GMC 的焦亡减少,IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 Caspase-1 表达水平显著降低。这些研究结果提示高糖和高胰岛素处理能够促进 NLRP1 表达,从而促进 GMC 焦亡和炎症发生。另外,根据李嵘等<sup>[14]</sup>的研究结果,microRNA-497 (miR-497) 通过靶向抑制 NLRP1 的表达,降低了与细胞焦亡相关的蛋白 IL-1 $\beta$ 、Caspase-1 等水平,最终抑制了高糖和胰岛素诱导的 GMC 的焦亡<sup>[1]</sup>。上述研究表明,细胞焦亡会影响 GMC 增殖能力,加重肾损伤。

**3.2 肾小球内皮细胞焦亡** 作为肾小球滤过膜的重要组成部分,肾小球内皮细胞(GEC)位于滤过膜内层,发挥着保证肾小球血管壁结构与功能完整性的重要作用。DKD 发生的主要机制之一是高糖环境诱导 GEC 发生炎症反应并引起功能障碍,导致肾功能受损形成蛋白尿<sup>[15]</sup>。GU 等<sup>[16]</sup>研究发现,将人 GEC 暴露于高糖环境中,通过增加碘化丙啶阳性细胞,可促进乳酸脱氢酶、IL-1 $\beta$  和 IL-18 释放,同时其他蛋白水平也会升高,如 Gasdermin-D(GSDMD)、GSDMD-N 和 cleaved-Caspase-1,提示高糖可诱导 GEC 发生 Caspase1-GSDMD 介导的经典途径焦亡。

**3.3 足细胞焦亡** 在 DKD 发生、发展过程中,足细

胞是 DKD 中必不可少的早期受损细胞,并且与 DKD 发病的早期症状(蛋白尿)密切相关。在早期 DKD 中,足细胞的足突开始消失并融合。随着疾病的进展,足细胞受损积累导致数量减少、肾小球基底膜破坏和大量蛋白尿产生,最终发展为终末期肾病。CHENG 等<sup>[17]</sup>的研究发现,在高脂饮食/链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病小鼠中,Caspase-11 和 GSDMD-N 在足细胞中的表达水平明显增加,而 nephrin 和 podocin 表达水平则降低。这导致了足细胞的损伤和足突的融合,同时,炎症细胞因子核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和 IL-1 $\beta$  水平增加,巨噬细胞开始浸润,尿清蛋白/肌酐比值(UACR)随之增加。然而,在敲除 Caspase-11 或 GSDMD 的糖尿病小鼠中,上述变化减弱。类似的情况也出现在培养的人类足细胞和小鼠足细胞经过高糖处理后的研究中,其中 Caspase-11 或 Caspase-4(人体内 Caspase-11 的同源物)、GSDMD-N、NF- $\kappa$ B、IL-1 $\beta$  和 IL-18 表达水平明显增加,而 nephrin 和 podocin 表达水平显著降低。使用 siRNA 敲低 caspase-4 或 GSDMD 可显著减弱这些变化,说明高糖促使 Caspase-11/4 和 GSDMD 介导的焦亡被激活,而这一过程参与足细胞丢失和 DKD 的发展。XU 等<sup>[18]</sup>分别采用 DKD 小鼠模型和高糖处理小鼠足细胞系(MPC5)进行研究,结果显示,过表达叉头盒转录基因 MI(FOXO1)可提高足细胞标记物 nephrin 的表达,改善小鼠肾功能,减少病理改变,提升 MPC5 细胞活力,减少细胞焦亡,并使 NLRP3 炎症小体和 cleaved-Caspase-1 表达降低。进一步研究证明,FOXO1 在转录过程中激活沉默信息调节因子 4(SIRT4),导致 NF- $\kappa$ B 信号通路和 NLRP3 炎症小体被抑制,从而减轻肾损伤和足细胞焦亡。DING 等<sup>[19]</sup>从小鼠巨噬细胞系 RAW 264.7 中提取细胞外囊泡(EV)进行研究时发现,相比正常培养的巨噬细胞中所提取的 EV,经过高糖处理的巨噬细胞来源的 EV 中 miR-21-5p 水平更高;富含 miR-21-5p 的 EV 和 MPC5 细胞共培养,可促进 MPC5 细胞中活性氧(ROS)产生和炎症激活;抑制 EV 中 miR-21-5p,可减少 MPC5 细胞中产生 ROS,进而抑制炎症小体激活,减弱 MPC5 细胞损伤;同时在 DKD 模型小鼠中也证实了巨噬细胞来源的 EV 中 miR-21-5p 可调节足细胞损伤。进一步研究证明,DKD 中巨噬细胞来源的 EV 中 miR-21-5p 可通过 A20 调节焦亡介导的足细胞损伤。上述研究表明,在 DKD 发生、发展过程中,针对足细胞焦亡予以靶向干预,有助于减轻 DKD 所致肾损伤,延缓 DKD 进展。

**3.4 肾小管上皮细胞焦亡** 肾小管上皮细胞是肾脏固有细胞之一,具有重要的重吸收作用,也具有分泌功能,能产生细胞因子和趋化因子在内的炎性介质。肾小管上皮细胞是代谢性疾病和炎症疾病损伤的主

要靶点。糖尿病肾功能损伤不仅与肾小球病变有关,长期高血糖状态也可导致肾小管上皮细胞损伤。与肾小球变化相比,肾小管变化更能准确预测 DKD<sup>[20-21]</sup>。WANG 等<sup>[22]</sup>发现,在 DKD 患者中,肾小管损伤常伴随着 TLR4 和 GSDMD 表达上调。在 db/db 小鼠的肾脏中,cleaved-Caspase-1、GSDMD 活性 N 端片段、IL-18 的表达及 IL-1 $\beta$  的分泌均呈增加趋势。这些变化在小鼠腹腔注射 TLR4 抑制剂 TAK-242 后得以改善。类似的结果也出现在高糖条件下使用 NF- $\kappa$ B 抑制剂处理的人近曲肾小管上皮细胞(HK-2)中。提示 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路可能诱导 GSDMD 介导的 DKD 肾小管细胞焦亡。LI 等<sup>[23]</sup>在经过 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型和经高糖处理的 HK-2 中发现,肺腺癌转移相关转录子 1(MALAT1)表达显著增多,miR-23c 表达降低。通过下调 MALAT1 或上调 miR-23c 表达,可抑制高糖所致的 HK-2 细胞焦亡,降低 ELAVL1(一种与细胞焦亡相关的蛋白)、NLRP3、Caspase-1 和促炎性细胞因子 IL-1 $\beta$  的表达<sup>[1]</sup>。同时,研究显示,MALAT1 可以通过下调 miR-23c 来促进下游 ELAVL1 的表达,从而加速高糖诱导的细胞焦亡。XIE 等<sup>[24]</sup>使用经高糖诱导后的 HK-2 细胞模拟 DKD 细胞时发现,高糖诱导的 HK-2 细胞中生长抑制特异性转录本 5(GAS5)表达较低。而 GAS5 的过表达则能降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6、MCP-1、ROS 和 MDA 水平,并提高 SOD 水平,抑制 NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$  和 GSDMD-N 的表达。此外,后续研究发现,GAS5 的过表达可以下调 miR-452-5p 的表达,抑制高糖引发的氧化应激、肾小管细胞炎症反应及细胞焦亡。

#### 4 中医药治疗 DKD

针对 DKD 复杂的病因与发病机理,西药尚无直接治疗的靶向药物。有研究表明,恩格列净等降糖药及阿伐托他汀等调脂药可以抑制细胞焦亡,改善小鼠模型肾损伤<sup>[25-26]</sup>。同时,双硫仑、VX-765、肌肽等药物也有助于减轻肾脏固有细胞焦亡<sup>[27-29]</sup>。西医治疗主要采用血糖、血压及尿蛋白管理,在 DKD 后期进展至肾衰竭阶段,主要采用各项替代疗法,如血液透析、腹膜透析、肾脏移植等<sup>[30]</sup>。但是,目前西医治疗仍无法有效阻止糖尿病患者微血管病变的发生及进展,约 50% DKD 患者最终发展至终末期肾病<sup>[31]</sup>。目前,临床上用于保护 DKD 肾脏的治疗方法是阻断肾素-血管紧张素系统,常用的药物有血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂。这两类药物能降低肾小球内压,减少水钠重吸收及蛋白尿形成,从而延缓 DKD 的进展。然而,DKD 进展为终末期肾病的风险仍然很高。

随着中医药防治 DKD 学术理论和临床研究的不断发展,中医药在防治 DKD 方面的优势逐渐显现出来。中医药治疗既能抑制炎症小体活化介导的细胞

焦亡级联反应,减轻肾损伤,还能针对 DKD 复杂的病理机制,多靶点、多通路、多系统地改善 DKD 内环境<sup>[32]</sup>。根据中医的观点,DKD 属于“肾消”“水肿”“肾劳”等范畴,其主要病位在脾肾。从中医辨证来看,该疾病的性质可以被归纳为本虚标实。本虚表现为以肺、脾、肾三脏的虚损及气血阴阳的耗伤,标实表现为湿热、瘀血结于体内<sup>[33]</sup>。DKD 的中医证候演变过程显示,该疾病最初为气阴两虚,随后逐渐发展为阴阳两虚,最终呈现为气血阴阳俱虚。在整个疾病演变过程中,血瘀证一直贯穿始终<sup>[34]</sup>。由于 DKD 病程较长,患者常常久病体虚,气虚无法推动血液循环导致瘀血形成,因此多采用益气活血、滋阴清热的治疗方法。中医药在 DKD 的治疗中具有广阔前景,中药单体有效成分通过降糖、降脂、抗炎、抗氧化、抗纤维化、保护足细胞等机制抑制肾脏细胞焦亡,改善 DKD 所致肾损伤<sup>[35]</sup>。

**4.1 中药活性成分 干预细胞焦亡**是许多中药发挥肾脏保护作用的重要机制,开发相关药物用于改善 DKD 是近年来学者们关注的热点。NLRP3 炎症小体作为 DKD 炎症应激反应的关键分子,也是中医药参与 DKD 疾病进展所调控通路中的关键蛋白。AN 等<sup>[36]</sup>研究发现,经石榴多酚干预后,高脂饮食/STZ 诱导糖尿病小鼠血尿素氮(BUN)、肌酐、UACR 水平显著下降,且小球间质增生、肾小球肥大症状明显减轻,并且细胞焦亡相关蛋白如 IL-1 $\beta$ 、Caspase-1、GSDMD 和 NLRP3 表达水平下降。进一步的研究表明,石榴多酚可以减轻 DKD 的作用,其机制与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 表达下调及抑制硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)/NLRP3 通路介导的细胞焦亡有关。HAN 等<sup>[37]</sup>研究观察到,水蛭素通过抑制 Gasdemin D(GSDMD)介导的小鼠肾焦亡,改善 STZ 诱导的肾损伤。在存在高糖/脂多糖和三磷酸腺苷的条件下,使用水蛭素处理肾小球内皮细胞、肾小管上皮细胞和骨髓源性巨噬细胞,可观察到水蛭素能在体外抑制这些细胞的焦亡过程;同时,水蛭素通过抑制干扰素调节因子 2(Irf2)调控 GSDMD 的表达,表明水蛭素能抑制 Irf2,改善 GSDMD 介导的焦亡,进而改善肾损伤。大蒜素具有抗菌、抗血栓的作用,多存在于大蒜、葱白中。沈金峰等<sup>[38]</sup>使用大蒜素后,建立的 DKD 模型大鼠肾组织病理损伤减轻,且 ROS、NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18 表达水平下降,提示大蒜素治疗 DKD 是通过抑制细胞焦亡来减轻肾组织病理损伤。黄芪甲苷主要存在于黄芪中,具有抗氧化、抑制内毒素、促进纤维蛋白溶解的作用。李艳<sup>[39]</sup>在 DKD 模型大鼠中使用黄芪甲苷,结果显示,黄芪甲苷可能通过下调 DKD 大鼠肾组织 GSDMD 及 Caspase-1 的表达,改善细胞焦亡,延缓 DKD 进展。栀子苷具有导泻、镇痛、

利胆、抗炎的作用。LI 等<sup>[40]</sup>通过栀子苷干预 C57/B6 模型小鼠时发现,栀子苷可能通过调控 APMK/SIRT1/NF- $\kappa$ B 通路抑制细胞焦亡,发挥保护小鼠肾脏的作用。小檗碱具有抗菌消炎、抗阿米巴原虫、降血压等作用。DING 等<sup>[41]</sup>通过小檗碱对 DKD 模型黄金仓鼠予以干预,结果显示,与对照组相比,治疗组黄金仓鼠肾脏组织病理形态明显改善。小檗碱通过调节抗氧化核因子 E2 相关因子 2,进而调节 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路,抑制焦亡,拮抗 DKD 炎症诱导的损伤,减轻氧化应激损伤。雷公藤多苷具有祛风解毒、除湿消肿、舒筋通络的作用。宋纯东等<sup>[42]</sup>使用雷公藤多苷干预 DKD 大鼠模型,结果显示,与模型组相比,雷公藤多苷组肾组织 NLRP3、Caspase-1、GSDMD 蛋白及其 mRNA 表达水平显著下降,提示雷公藤多苷可能通过降低肾组织中 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 的表达,进而抑制细胞焦亡,缓解 DKD 大鼠炎症反应,减轻肾脏病理损伤。发酵虫草菌粉是天然虫草的替代品,目前已在临床广泛使用,具有免疫调节、抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗病毒等作用<sup>[43]</sup>。张丛笑<sup>[44]</sup>通过给予 2 型糖尿病 db/db 小鼠发酵虫草菌粉 12 周后发现,发酵虫草菌粉可以减少系膜基质增生,减轻肾小球基底膜不均匀增厚,改善足细胞损伤。发酵虫草菌粉可能通过下调 2 型糖尿病 db/db 小鼠肾组织内 NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$  通路,减轻肾组织内炎症状态和细胞焦亡,发挥肾脏保护作用。以上中药活性成分作用大多为补气活血、抗炎抑菌、抗肿瘤,与 DKD 益气养阴、健脾补肾、活血化瘀、清热解浊的中医治则相吻合<sup>[45]</sup>。

**4.2 中成药及中药复方 糖肾平**由生黄芪、熟地黄、白花蛇舌草、翻白草、水蛭、山萸肉组成,具有养肝补肾补精,活血化瘀通络的功效。GAO 等<sup>[46]</sup>研究发现,糖肾平能够降低 STZ 诱导的 DKD 模型大鼠血清总胆固醇、三酰甘油、肌酐、IL-1 $\beta$ 、低密度脂蛋白、IL-18 水平,并且能降低 NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1 $\beta$ 、IL-18 mRNA 及蛋白表达水平。提示糖肾平能抑制细胞焦亡,改善 DKD 病情。当归补血汤由黄芪、当归组成,具有补气生血,益气活血的功效。靳贺超等<sup>[47]</sup>研究发现,当归补血汤能明显降低空腹血糖和 24 h 尿蛋白量,改善肾组织病理状态,减少足细胞损伤和丢失情况。当归补血汤能降低肾组织中 TUNEL 阳性细胞数量,提高足细胞中 NLRP3 和足细胞突触足蛋白表达水平,同时能降低肿瘤蛋白 1 及 TXNIP/NLRP3/Caspase-1/GSDMD 等蛋白表达水平。研究还表明,当归补血汤通过调节 TXNIP/NLRP3/GSDMD 信号通路,抑制足细胞焦亡,减慢高糖、高脂饮食环境联合 STZ 诱导的大鼠 DKD 发展进程。葛根芩连汤加味方由葛根、黄连、黄芩、生甘草、制大黄、肉桂组成,具有清热升清通阳的功效。王美子等<sup>[48]</sup>使用高

脂饲料喂养、单侧肾切除和 STZ 腹腔注射的方法构建了 DKD 大鼠模型,结果显示,葛根芩连汤加味方虽然对大鼠血糖无影响,但能改善大鼠整体状况及部分肾功能指标,减轻肾小球硬化,并降低足细胞焦亡标志分子的表达水平。此外,该方剂还能在不同程度上上调 DKD 模型大鼠肾组织中胰岛素受体底物 1/磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路关键信号分子蛋白的表达水平。提示葛根芩连汤加味方在体内能通过多个靶点的作用来改善 DKD,并且其具体机制与减轻足细胞焦亡相关。滋肾丸由黄柏、知母、肉桂组成,具有补肾滋阴,清热泻火的功效。郭晓媛等<sup>[49]</sup>的研究表明,滋肾丸可以降低空腹血糖、血清 BUN、肌酐、UACR、N-乙酰  $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶和胱抑素 C 水平,以及肾组织中 NLRP3 炎症小体、细胞焦亡相关炎症因子蛋白及 mRNA 表达,减轻肾组织病理损伤。提示滋肾丸可以通过抑制肾小管上皮细胞的焦亡来减轻自发性糖尿病 db/db 小鼠肾脏损伤。肾消解毒通络方由黄芪、当归、赤芍、地龙、川芎、红花、桃仁、大黄、黄连、积雪草、生地黄组成,具有益气养阴,活血通络,清热解毒的功效。丁宝珠等<sup>[50]</sup>使用肾消解毒通络方干预 DKD 金黄地鼠模型,结果显示,中药给药组 NLRP3、GSDMD mRNA 及蛋白和 Caspase-1 mRNA 表达水平显著降低。提示肾消解毒通络方通过调控 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路,抑制 DKD 金黄地鼠肾脏细胞焦亡,拮抗 DKD 肾脏损伤,改善肾功能。黄芩汤由黄芩、白芍、炙甘草、大枣组成,具有清热止利,和中止痛的功效。刘嘉等<sup>[51]</sup>使用黄芩汤干预 DKD 大鼠模型,结果显示,黄芩汤组大鼠 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 $\beta$  和 GSDMD 蛋白表达水平明显降低。提示黄芩汤对 DKD 大鼠的疗效可能与抑制 NF- $\kappa$ B/NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡通路有关。黄葵胶囊主要成分为黄蜀葵花,具有清热利湿消肿的功效,对慢性肾炎湿热证型有较好疗效。HAN 等<sup>[52]</sup>研究表明,黄葵胶囊可通过抑制肾脏 NLRP3 炎症小体激活和 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号传导,调节 DKD 模型大鼠肾小管上皮间充质转化。多数药物可通过干预 NLRP3 炎症小体的激活,抑制细胞焦亡,其干预机制大多围绕抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 及 TXNIP/NLRP3 2 个信号通路以减轻 DKD 的细胞焦亡进程。

## 5 小 结

作为一种新的细胞死亡方式,细胞焦亡与炎症反应密切相关。然而,细胞焦亡的复杂分子机制和在疾病发展过程中的作用仍需要进一步研究<sup>[53]</sup>。在糖尿病及其并发症中,细胞焦亡主要是由 NLRP3 等炎症小体的活化引起的,其会激活 Caspases,裂解 Gasdermin,导致细胞膜破裂和大量促炎因子释放,从而引发炎症级联反应<sup>[1]</sup>。细胞焦亡是糖尿病微血管并发症的重要因素,抑制细胞焦亡的药物在 DKD 治疗方面

具有良好的应用前景,进一步明确细胞焦亡作用机制将有助于为 DKD 的临床防治提供新思路。中医药在防治各种 DKD 上有独特的优势。目前,以细胞焦亡为靶点进行中药防治糖尿病微血管并发症的研究已经初现成果,为临床治疗及新药研发提供了新思路。然而,这些研究大多仅限于抑制细胞焦亡的表型阶段,对其激活机制的深入探索还不够。今后需要深入研究中药干预细胞焦亡的内在分子机制,以期为寻找安全有效治疗糖尿病微血管并发症的新药物提供参考。

## 参考文献

- [1] 安鑫,杨丽娜. 细胞焦亡与糖尿病微血管并发症关系的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志,2020,28(5):395-397.
- [2] ZYCHLINSKY A, PREVOST M C, SANSONETTI P J. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages[J]. Nature, 1992, 358(6382):167-169.
- [3] COOKSON B T, BRENNAN M A. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. Trends Microbiol, 2001, 9(3):113-114.
- [4] GALLUZZI L, VITALE I, ABRAMS J M, et al. Molecular definitions of cell death subroutines; Recommendations of the nomenclature committee on cell death 2012[J]. Cell Death Differ, 2012, 19(1):107-120.
- [5] SHI A A, GAO W Q, SHAO F. Pyroptosis; Gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(4):245-254.
- [6] JORGENSEN I, ZHANG Y, KRANTZ B A, et al. Pyroptosis triggers pore-induced intracellular traps(PITs) that capture bacteria and lead to their clearance by efferocytosis[J]. J Exp Med, 2016, 213(10):2113-2128.
- [7] FORBES J M, THORBURN D R. Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(5):291-312.
- [8] PICHLER R, AFKARIAN M, DIETER B P, et al. Immunity and inflammation in diabetic kidney disease; Translating mechanisms to biomarkers and treatment targets[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2017, 312(4):F716-F731.
- [9] BONNER R, ALBAJRAMI O, HUDSPETH J, et al. Diabetic kidney disease[J]. Prim Care, 2020, 47(4):645-659.
- [10] YANG X Q, WANG Y G, GAO G Q. High glu-

- cose induces rat mesangial cells proliferation and MCP-1 expression via ROS-mediated activation of NF- $\kappa$ B pathway, which is inhibited by eleutheroside E[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2016, 36(2):152-157.
- [11] YAO X M, YE S D, XIAO C C, et al. Metformin alleviates high glucose-mediated oxidative stress in rat glomerular mesangial cells by modulation of p38 mitogen-activated protein kinase expression in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1):520-526.
- [12] 李都, 王镁. 细胞焦亡的生物学机制及其与糖尿病肾病的关系[J]. *广西医学*, 2018, 40(17):1993-1995.
- [13] 于艳, 何丽洁, 王汉民. NLRP1 炎性体促进高糖高胰岛素诱导的肾小球系膜细胞焦亡[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(5):442-447.
- [14] 李嵘, 郑昊林, 田秀娟, 等. microRNA-497 在肾小球系膜细胞焦亡中的作用及机制[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2016, 25(6):533-538.
- [15] 向少伟, 黄柳慧, 陈宇, 等. 糖肾宝对高糖诱导小鼠肾小球内皮细胞 Fli-1、MCP-1 及 ICAM-1 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(10):5854-5858.
- [16] GU J L, HUANG W, ZHANG W Q, et al. Sodium butyrate alleviates high-glucose-induced renal glomerular endothelial cells damage via inhibiting pyroptosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75:105832.
- [17] CHENG Q, PAN J, ZHOU Z L, et al. Caspase-11/4 and gasdermin D-mediated pyroptosis contributes to podocyte injury in mouse diabetic nephropathy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(6):954-963.
- [18] XU X H, ZHANG L X, HUA F, et al. FOXM1-activated SIRT4 inhibits NF- $\kappa$ B signaling and NLRP3 inflammasome to alleviate kidney injury and podocyte pyroptosis in diabetic nephropathy[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 408(2):112863.
- [19] DING X, JING N, SHEN A, et al. MiR-21-5p in macrophage-derived extracellular vesicles affects podocyte pyroptosis in diabetic nephropathy by regulating A20[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(6):1175-1184.
- [20] TANG S C W, LAI K N. The pathogenic role of the renal proximal tubular cell in diabetic nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(8):3049-3056.
- [21] VALLON V, THOMSON S C. Renal function in diabetic disease models: The tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney [J]. *Annu Rev Physiol*, 2012, 74:351-375.
- [22] WANG Y L, ZHU X J, YUAN S G, et al. TLR4/NF- $\kappa$ B signaling induces GSDMD-related pyroptosis in tubular cells in diabetic kidney disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:603.
- [23] LI X, ZENG L, CAO C W, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates renal tubular epithelial pyroptosis by modulated miR-23c targeting of ELAVL1 in diabetic nephropathy[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 350(2):327-335.
- [24] XIE C S, WU W L, TANG A N, et al. lncRNA GAS5/miR-452-5p reduces oxidative stress and pyroptosis of High-Glucose-Stimulated renal tubular cells[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12:2609-2617.
- [25] 蒲阅丽, 刘淬平, 徐勇, 等. 恩格列净通过抑制细胞焦亡改善糖尿病小鼠肾脏损伤[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(2):149-155.
- [26] 左熠. 阿托伐他汀对高糖诱导足细胞焦亡的机制研究[D]. 桂林: 桂林医学院, 2021.
- [27] JIA Y, XU H, YU Q, et al. Identification and verification of vascular cell adhesion protein 1 as an immune-related hub gene associated with the tubulointerstitial injury in diabetic kidney disease[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):6655-6673.
- [28] 文思. VX-765 抑制 caspase-1 介导的细胞焦亡和炎症改善糖尿病肾脏损伤的机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [29] 朱威. 肌肽通过抑制焦亡减轻糖尿病肾病中足细胞损伤的作用与机制[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [30] 史丽, 胡婷婷, 任卫东. 糖尿病肾病临床诊断与治疗—评《糖尿病肾病研究》[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(13):101.
- [31] MORENO J A, GOMEZ-GUERRERO C, MAS S, et al. Targeting inflammation in diabetic nephropathy: A tale of hope[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(11):917-930.
- [32] 钟文露, 向少伟, 刘前程, 等. 中医药治疗糖尿病肾病的实验研究进展[J]. *华南国防医学杂志*, 2022, 36(8):675-678.
- [33] 张阳, 朱勤, 陈洪宇. 糖尿病肾病氧化炎症发生机制及中医药治疗研究进展[J]. *中国中西医结合*

- 合肾病杂志, 2022, 23(6): 559-562.
- [34] 高彦彬, 刘铜华, 李平. 糖尿病肾病中医防治指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(4): 151-153.
- [35] 王秋苑, 刘又文, 岳辰, 等. 中药对自身免疫性疾病细胞焦亡影响的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2): 260-269.
- [36] AN X, ZHANG Y H, CAO Y, et al. Punicalagin protects diabetic nephropathy by inhibiting pyroptosis based on TXNIP/NLRP3 pathway[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1516.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] 李艳. 黄芪甲苷对糖尿病肾病大鼠肾组织 GSDMD 及 caspase-1 表达的影响[D]. 太原: 山西医科大学, 2022.
- [40] LI F T, CHEN Y, LI Y J, et al. Geniposide alleviates diabetic nephropathy of mice through AMPK/SIRT1/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 886: 173449.
- [41] DING B Z, GENG S Y, HOU X J, et al. Berberine reduces renal cell pyroptosis in golden hamsters with diabetic nephropathy through the Nrf2-NLRP3-Caspase-1-GSDMD pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5545193.
- [42] 宋纯东, 宋丹, 贾评评, 等. 雷公藤多苷通过 NLRP3/caspase-1/GSDMD 细胞焦亡通路对糖尿病肾病大鼠肾损伤的影响[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(10): 2639-2645.
- [43] 拉姆, 罗布顿珠, 米久. 冬虫夏草的研究进展概述[J]. 西藏科技, 2021(10): 12-14.
- [44] 张丛笑. MCC950 及发酵虫草菌粉下调 NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$  通路改善糖尿病肾脏损伤 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.
- [45] 曹琳琳, 郭兆安. 细胞焦亡在糖尿病肾病中作用及中药干预研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021(6): 755-758.
- [46] GAO K, ZHENG P F, YANG T, et al. Tangshenping granule inhibits pyroptosis in a rat model of streptozotocin-induced diabetic nephropathy via the NLRP3/caspase-1/GSDMD pathway [J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 8(4): 317-326.
- [47] 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.
- [48] 王美子, 岳丽军, 万毅刚, 等. 葛根苓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.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 刘嘉, 严宝飞, 张景正, 等. 黄芩汤对糖尿病肾病大鼠肾脏 NF- $\kappa$ B/NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡通路的影响[J]. 中国生物工程杂志, 2022, 42(11): 109-116.
- [52] HAN W B, MA Q, LIU Y L, et al. Huangkui capsule alleviates renal tubular epithelial-mesenchymal transition in diabetic nephropathy via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and TLR4/NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Phytomedicine*, 2019, 57: 203-214.
- [53] 孙程妹, 李鹏杰, 王驰, 等. 细胞焦亡的机制及细胞焦亡与糖尿病及其并发症关系研究的进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2021, 30(4): 486-489.

(收稿日期: 2023-12-29 修回日期: 2024-04-14)