

NLRP3 炎症小体与糖尿病并发症的研究进展

薛君¹, 马秀琦², 张莹², 董智慧¹

1. 内蒙古包钢医院老年病科, 内蒙古 包头 014010; 2. 内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古 包头 014040

摘要: 糖尿病是目前全球的主要健康问题之一。糖尿病是一种全身性、慢性低度炎症反应性疾病, 以胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能异常为特征。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体可以调节各种炎症因子的表达, 如白细胞介素 (IL)-1 β 及 IL-18 等。研究发现, NLRP3 炎症小体不仅参与糖尿病的炎症过程, 而且在糖尿病并发症的发生发展中发挥重要的作用。本文就 NLRP3 炎症小体在糖尿病及其并发症中的作用及相关机制予以综述。

关键词: 并发症, 糖尿病; 炎症小体; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白, 大血管病变; 微血管病变; 糖尿病足; 抑郁
中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)07-0962-05

Research progress of NLRP3 inflammasome in diabetic complications

XUE Jun*, MA Xiu-qi, ZHANG Ying, DONG Zhi-hui

* Department of Geriatrics, Baogang Hospital of Inner Mongolia, Baotou, Inner Mongolia 014010, China

Abstract: Diabetes mellitus is currently one of the major global health problems. It is a chronic low-grade systemic inflammatory response disease characterized by insulin resistance and abnormal islet β -cell function. The nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasomes can regulate the expressions of various inflammatory factors, such as interleukin (IL)-1 β and IL-18. It has been found that NLRP3 inflammasome is not only involved in the inflammatory process of diabetes, but also plays an important role in the development of diabetic complications. This article reviews the role and mechanism of NLRP3 in diabetes and its complications.

Keywords: Complications, diabetes mellitus; Inflammasome; Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3; Macroangiopathy; Microangiopathy; Diabetic foot; Depression

Fund program: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2019MS08178); Inner Mongolia Medical University Science and Technology Million Engineering Joint Project [YKD2018KJBW(LH)077]

糖尿病是目前增长最快的疾病之一, 2045 年预计将影响 6.93 亿成年人^[1]。长期持续的慢性高血糖会导致破坏性的大血管并发症、微血管并发症、糖尿病足、糖尿病合并抑郁等, 增加糖尿病患者死亡率, 降低生活质量。仅靠临床危险因素筛查和血糖控制不能准确预测糖尿病并发症的发生。目前普遍认为, 炎症反应在糖尿病发病机制中发挥重要作用。炎症小体介导的炎性反应因子与糖尿病及其并发症的发生、发展密切相关^[2]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein, NLRP) 炎症小体有很多亚型, 例如 NLRP1、NLRP3、NLRP6 和 NLRC4 等, NLRP3 炎症小体是目前研究最多的胞质炎症小体之一。NLRP3 炎症小体是一种细胞内蛋白复合物, 是机体受到细菌、真菌、病毒感染后发挥固有免疫防御的关键, 它的过度激活会参与多种慢性疾病的发生发展^[3]。本文就 NLRP3 炎症小体在糖尿病大血管并发症、糖尿病微血管并发症、糖尿病足和糖尿病合并抑郁中的作用机制进行综述, 旨在为糖尿病并发症的防治提供新的临床思路。

1 NLRP3 炎症小体概述

先天免疫系统作为机体较早产生的一种防御机制, 可以快速地对各种损伤做出反应。病原体信号的检测由模式识别受体 (PRRs) 识别, 这些受体可以感知识别病原体相关分子模式 (PAMPs) 和宿主或环境外界来源的损伤相关分子模式 (DAMPs)。PRRs 主要有 Toll 样受体 (TLRs)、NOD 样受体 (NLRs) 和 RIG-I 样受体 (RIG-Is)。NLRs 作为细胞内信号转导的受体, 是对抗细胞内病原体和损伤因子的信号通路中的重要受体, 到目前为止, 已经在人类中发现了 23 个 NLR, 在小鼠中发现了 34 个^[4]。

2 NLRP3 炎症小体的激活机制

NLRP3 炎症小体是一种细胞内蛋白复合物, 由 NLRP3 蛋白、凋亡相关微粒蛋白 (ASC) 和半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-1 (pro-caspase-1) 构成^[5]。NLRP3 炎症小体可以对多种刺激信号做出反应, 包括细菌、真菌、病毒、PAMP 和 DAMP。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.07.015

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金 (2019MS08178); 内蒙古医科大学科技百万工程联合项目 [YKD2018KJBW(LH)077]

出版日期: 2022-07-20

与其他炎性小体复合物不同的是, NLRP3 炎症小体激活需要两步过程, 第一步通过激活 PRRs 诱导 NLRP3 炎症小体和 pro-IL-1 β 依赖的核因子- κ B (NF- κ B) 转录上调, 从而促使 pro-IL-1 β 和 NLRP3 炎症小体蛋白过表达^[6]。第二步是组装阶段, NLRP3、ASC、pro-caspase-1 组装起来从而促进 IL-18 和 IL-1 β 的成熟与分泌, 参与机体的炎症反应^[7]。NLRP3 炎症小体激活机制尚未确切阐明, 目前研究发现 NLRP3 炎症小体的激活与以下三种机制有关: 钾离子通道模型、溶酶体破坏模型、活性氧簇模型; 上述激活信号之一均可以诱导 NLRP3 炎症小体复合物的寡聚化和激活^[8-9]。

3 NLRP3 炎症小体与 2 型糖尿病 (T2DM)

T2DM 正在成为全球流行的慢性炎症性疾病, T2DM 及其并发症加重了全球健康负担。T2DM 中炎症诱导的主要机制和分子信号传导尚不清楚。研究表明, NLRP3 炎症小体在肝脏、骨骼肌等组织中被激活, 从而增加了 T2DM 的患病风险^[10]。研究表明, NLRP3 炎症小体的激活在肥胖和胰岛素抵抗的病理生理中起着核心作用, NLRP3 炎症小体在肝脏、骨骼肌、脂肪组织中激活后分泌大量成熟的 IL-18 和 IL-1 β , 高水平的 IL-1 β 会导致肥胖个体对胰岛素不敏感, 活化的 IL-18 和 IL-1 β 一方面可以直接损伤胰岛 β 细胞, 另一方面持续的级联炎症反应会加重 β 细胞的损伤和死亡^[11-12]。说明 NLRP3 炎症小体的活化与 T2DM 密切相关。Vandanmagsar 等^[13] 研究显示, 在小鼠脂肪组织中, NLRP3 和 IL-1 β 的 mRNA 表达与小鼠体重呈正相关。另外, 这项研究还发现, 当 T2DM 合并肥胖患者体重减轻后, 脂肪组织中 IL-1 β 和 NLRP3 的表达减少, 空腹血糖降低, 胰岛素抵抗减轻。这提示 NLRP3 炎症小体的激活参与肥胖及肥胖诱导的胰岛素抵抗的发展。

硫氧还蛋白相互作用蛋白 (TXNIP) 是将 T2DM 内质网应激与 NLRP3 炎症小体激活引起的炎症反应联系起来的桥梁, 高血糖导致 TXNIP 与其结合蛋白硫氧还蛋白 (Trx) 分离, 然后与 NLRP3 炎症小体结合, 激活 NLRP3 炎症小体^[14]。有研究显示, 在 TXNIP^{-/-} 小鼠中观察到 NLRP3 炎症小体的激活及 IL-1 β 的分泌减少, 小鼠糖耐量及胰岛素抵抗均得到明显改善^[15]。格列本脲被广泛应用于 T2DM 的治疗, 研究显示其可以阻断 NLRP3 的激活^[16]。NLRP3 炎症小体参与 T2DM 的发病机制, 仍需进一步研究充分阐明 T2DM 中 NLRP3 炎症小体的激活和调控, 以拓宽 T2DM 的治疗方法。

3.1 NLRP3 炎症小体与糖尿病肾病 (DN) DN 占终末期肾病的 30%~50%, 已经成为严重危害全球人群健康的公共问题之一^[17]。既往研究表明, 长期的高血糖代谢紊乱和体内的血流动力学紊乱是 DN 的主要发病机制, 但是目前越来越多的学者提出炎症机制是其病程进展的关键因素。当机体内产生的晚期糖基化终末产物进入血液循环后, 引起肾脏血流动力学及机体神经体液调节的变化, 进而导致体内的炎症反应^[18]。在高血糖状态下, 机体可以产生多种 DAMPs, 如脂肪酸和活性氧, 可以被相关的 PRRs 识别, 引起细胞焦亡^[19]。NLRP3 炎症小体活化后分泌 IL-1 β 和 IL-18, IL-1 β 是一种强大的炎症介

质, 可以诱导肾脏足突细胞发生焦亡, 其水平与 DN 患者的尿蛋白水平以及发展至终末期肾病的时间密切相关。硫氧还蛋白-硫氧还蛋白结合蛋白 (Trx-TXNIP) 信号通路目前在 DN 肾小球性损害中得到认可, An 等^[20] 的研究发现, DN 小鼠模型建立数周后小鼠出现肾小球硬化、肾间质纤维化、肾功能指标恶化等病理表现, NLRP3 抑制剂治疗组肾功能损害明显减轻, 线粒体膜电位分析与 Western-blot 发现 DN 的一系列病理改变是由于 NLRP3 激活产生的炎症级联反应, 治疗组通过阻断 TXNIP-NLRP3 炎症信号通路来抑制细胞焦亡的发生, 从而减轻 DN。

炎症作为 DN 发生发展的核心环节, 相关炎症信号通路及其上游反应和下游产物的靶向治疗成为了现在 DN 的研究热点。如经过二氢黄酮类似物治疗的链脲佐菌素 (STZ) 诱导的 DN 小鼠, 炎症因子的生成明显减少, 同时相关炎症信号通路 AMPK/SIRT1/NF- κ B 的活性均下调, 高血糖和脂质代谢紊乱得到明显改善, 延缓肾脏组织的病理学变化^[21-22], 说明二氢黄酮类似物通过抑制 NLRP3 炎症小体寡聚化产生的级联炎症反应发挥肾脏保护作用。Hou 等^[23] 研究证实, 足突细胞自噬在 DN 小鼠中受到抑制, 在 DN 的体内实验和体外实验中 NLRP3 炎症小体表达均上调, 其激活抑制了足突细胞的自噬, 并降低了足突细胞肾素血管紧张素的表达, 然而沉默 NLRP3 炎症小体基因可以有效恢复足突细胞自噬并减轻 DN 的病理变化和病程进展, 结果提示, 自噬和 NLRP3 炎症小体的适当修饰可以阻止 DN 肾功能的恶化。因此, 识别并阐明 NLRP3 炎症小体在 DN 中的具体发病机制, 有利于开拓 DN 的靶向治疗。

3.2 NLRP3 炎症小体与糖尿病视网膜病变 (DR) DR 的初始阶段, 患者通常无症状, 一旦出现临床视觉症状, 将会是不可逆转的, 最终可能导致失明。先天性免疫和炎症过程的失调对于促进 DR 的发展至关重要, 其作用机制尚未完全清楚。视网膜是中枢神经系统的一部分, 在机体长期高血糖状态下, 它会消耗大量的葡萄糖和氧气为视觉功能提供 ATP, 在线粒体生成 ATP 期间, 会产生大量的线粒体活性氧 (mtROS), 尽管线粒体中存在抗氧化剂, 但是过量的 mtROS 会导致线粒体蛋白、线粒体 DNA 和膜脂受损, 使受损线粒体产生 ATP 效率低下, 不断的释放 mtROS, mtROS 释放到细胞质中, 被 NLRP3 炎症小体识别为 DAMPs, 进而 NLRP3 炎症小体活化, 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-1 β 、IL-18 等炎性细胞因子水平分泌增加, DR 新生血管形成, 造成不可逆的病理变化^[24]。Li 等^[25] 研究表明, 活性氧是参与 DR 发展的主要致病因素, 活性氧积累越多, 视网膜细胞损害越严重。随后, Chen 等^[26] 研究显示, 成年人 DR 外周血单核细胞中 NLRP3、ASC 和 caspase-1 的基因表达和蛋白表达均增加, 外周血液和玻璃体液中的 IL-18 和 IL-1 β 均升高, 此外, 与对照组相比, 患有增殖性 DR 的患者纤维血管膜中 NLRP3 和 ASC 的表达均明显升高。

目前早期 DR 没有特效的干预措施, 晚期主要有激光和手术治疗, 但治疗效果尚不能令人满意。Eissa 等^[27] 研究表明, NLRP3 抑制剂可以增强硫氧还蛋白还原酶 (Trx-R) 活性, 可以

抑制 TLR4 介导的 NLRP3 炎症小体活化,减少炎症标志物 IL-1 β 和 TNF- α 释放到玻璃体内,抑制病理性新生血管生成,从而保护视网膜细胞;Chaurasia 等^[28] 研究表明,沉默 NLRP3 基因可以抑制视网膜周围血管巨噬细胞的激活,降低 DR 患者的视网膜血管通透性,从而修复视网膜屏障。虽然目前研究证实,抑制 NLRP3 炎症小体的活化对 DR 有益,但是由于视网膜结构的特殊性和复杂性,动物模型的制造仍处于起步阶段,不能完全模拟临床病人,还需要更多的研究进行全面的评估,未来需要临床工作者长期的研究探索。

3.3 NLRP3 炎症小体与糖尿病足 糖尿病足是糖尿病的严重并发症,也是患者住院率增加的最常见原因。与非糖尿病患者相比,糖尿病足患者创面组织中 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 的蛋白表达均上调,IL-1 β 介导的炎症反应会降低胰岛素敏感性并且会损伤血管内皮细胞,导致伤口愈合不良^[29]。Zhao 等^[30] 研究发现 IL-1 β 、TNF- α 和单核细胞趋化蛋白 1 等炎症因子会影响糖尿病足创面的巨噬细胞浸润和血管生成,与正常对照组相比,在糖尿病创面组织的增殖期,创面区域巨噬细胞浸润的比例更高,高血糖不仅诱导巨噬细胞分泌成熟的炎性细胞因子,还导致创面组织中 M1 型巨噬细胞蓄积,M2 型巨噬细胞出现迟缓,伤口延迟愈合乃至不愈合;相反,沉默 TNF- α 或者阻断 IL-1 β 活性可以抑制巨噬细胞浸润并诱导巨噬细胞向愈合相关表型转变。Huang 等^[31] 研究表明,糖尿病足患者中性粒细胞释放显著高于糖尿病患者,从糖尿病足患者新鲜全血中分离中性粒细胞,免疫荧光分析显示糖尿病足患者的中性粒细胞比健康对照组更容易发生中性粒细胞外陷阱,糖尿病足患者的中性粒细胞弹性蛋白酶和蛋白酶 3 的水平高于糖尿病患者,在糖尿病患者高血糖状态下,中性粒细胞会产生更多的超氧化物和细胞因子,NLRP3 炎症小体被激活组装,产生炎症瀑布反应。因此,NLRP3 炎症小体活化使糖尿病足创面处于持续炎症状态,不利于创面愈合。

糖尿病足创面修复涉及止血、炎症反应、再上皮化、新生血管形成、肉芽组织形成、创面收缩、瘢痕形成以及组织重塑等一系列相重叠的过程^[32]。目前治疗措施主要是严格控制血糖、局部清创换药、营养神经、高压氧治疗,严重者需要截肢,总的治疗效果有限。新的治疗方法包括细胞因子刺激剂、生长因子疗法、基因和干细胞治疗。在芍药苷治疗糖尿病足小鼠的研究中发现,芍药苷可以通过抑制炎症信号通路趋化因子受体 2/核转录因子- κ B 相关蛋白的表达,下调小鼠体内 TNF- α 、IL-18、IL-1 β 等炎性细胞因子的水平,出现 NLRP3 水平降低,caspase-1 裂解,炎症细胞减少,从而减轻创面组织的氧化应激和持续炎症状态,促进创面血管内皮细胞的增殖^[33]。因此,抑制 NLRP3 将是一种潜在的治疗方式,可以通过调节炎症反应来预防和治疗迁延不愈的创面。

3.4 NLRP3 炎症小体与糖尿病伴抑郁 糖尿病伴抑郁症为临床医师在临床诊断和治疗带来严峻的挑战。抑郁症和糖尿病可能互为因果,四分之一的糖尿病患者患抑郁症^[34]。炎症和免疫调节是影响情绪障碍发生和发展的重要因素。海马体的炎症反应,尤其是 IL-1 β 信号传导的增强,可能导致抑郁症

状的发展。脂多糖(LPS)诱导的抑郁小鼠模型海马中 NLRP3 炎症小体 mRNA 和 IL-1 β 的表达水平显著升高,提示 IL-1 β 和 NLRP3 是应激与抑郁之间的炎症介质^[35]。一项关于肠道微生物群和抑郁症之间关系的研究表明,移植来自 NLRP3 基因敲除小鼠的微生物菌群可以明显缓解受体小鼠的抑郁样行为^[36]。心理压力导致抑郁的机制是增加先天免疫系统如小胶质细胞和单核细胞对 NLRP3 炎症小体的敏感性^[37]。在临床前研究中,嘌呤受体 P2X7 信号变化介导抑郁样行为。海马中 P2X7 在急性固定应激过程被大量细胞外 ATP 激活,从而诱导 NLRP3 激活^[38]。糖尿病患者承受着巨大的社会心理压力,需要严格的糖尿病饮食和运动自我管理、医疗费用过高、血糖失调、生活质量下降有关,这些心理压力可以诱发 P2X7-NLRP3 炎症小体激活,从而引发抑郁,抑郁症的心理和行为加重了糖尿病的血糖异常,因此 P2X7-NLRP3-IL-1 β 通路的激活可能是糖尿病抑郁的发病机制。

研究表明,一些降糖药通过抑制 NLRP3 炎症小体激活机制表现出抗抑郁作用,同样抗抑郁药表现出调节糖代谢的作用。如格列本脲可以通过抑制循环系统炎症小体的产生来调节慢性应激引起的代谢紊乱,缓解抑郁样行为^[39]。氟西汀通过抑制 NLRP3 炎症小体来减少促炎细胞因子和调节胰岛素敏感信号,从而起到抗抑郁和血糖调节作用^[40]。Zhai 等^[41] 研究用三七皂苷对糖尿病小鼠进行治疗后,可以改善小鼠认知功能障碍、抑郁样行为、胰岛素抵抗和血脂,还可以显著降低海马神经元高血糖引起的氧化应激,激活蛋白激酶 B(PKB)/核因子红细胞 2 相关因子(Nrf2)通路,抑制海马神经元中 NLRP3 炎症小体产生的炎症瀑布反应,达到神经保护作用。

3.5 NLRP3 炎症小体与动脉粥样硬化(AS) 糖尿病患者容易罹患 AS,AS 是一种慢性低度炎症进行性疾病,其特征是大动脉异常脂质沉积和血流受阻,随着病程发展可能出现斑块的破裂,导致心、脑、肾等脏器发生栓塞^[42]。糖尿病患者长期慢性高血糖、血脂代谢紊乱及慢性低度炎症反应可加速 AS 的发展。炎症是 AS 的重要驱动因素,目前研究表明 AS 中 NLRP3 炎症小体激活,Paramel Varghese 等^[43] 研究发现与非 AS 血管相比,AS 斑块中 NLRP3 炎症小体相关基因的 mRNA 表达增强,同时 NLRP3 炎症小体的表达与 AS 斑块的易损性成正相关。无论以何种形式发生的 AS,在动脉壁免疫细胞聚集处均有各种生长因子和细胞因子(IL-18、IL-1 β 等)参与^[44]。

研究人员使用野生型或者 NLRP3、ASC 和 IL-1 β 基因敲除的小鼠高糖高脂饲料喂养 8 周后,可以观察到较低水平的 IL-18 等炎症标志物水平,动脉斑块明显减少,NLRP3 炎症小体基因敲除不仅可以减弱主动脉斑块形成的过程,还可以减少动脉斑块中淋巴细胞的浸润和脂质含量,从而对 AS 发挥保护作用^[45]。AS 作为一种基于炎症和脂质异常代谢的疾病,NLRP3 炎症小体是脂质代谢和炎症之间的桥梁,AS 斑块中富含胆固醇晶体和氧化低密度脂蛋白两种成分,诱导溶酶体损伤来激活 NLRP3 炎症小体依赖的动脉内膜炎症反应,进而产生一系列的病理变化。在 AS 的体外模型中,Huang 等^[46] 研究发现 NLRP3 炎症小体基因敲除的人主动脉内皮细胞再次接

受氧化低密度脂蛋白刺激后,对内皮细胞焦亡具有抵抗力,可以更强地保持增殖潜力并减少活性氧的产生。Kim等^[47]在易患AS的动物中进行的实验表明,NLRP3基因敲除的小鼠可减少AS斑块的形成和进展,当暴露于缺血再灌注损伤时,该小鼠心肌梗死面积更小并且对心脏功能影响较小。

综上所述,NLRP3炎症小体的过度激活参与糖尿病及其并发症的发生发展,NLRP3炎症小体可以成为其潜在的治疗靶点,为未来糖尿病及其并发症的治疗提供新的思路。未来仍需进一步探索NLRP3炎症小体与糖尿病并发症的相关机制,以期为新药研发及临床治疗提供更多依据。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7): 377-390.
- [2] Ding SJ, Xu S, Ma Y, et al. Modulatory mechanisms of the NLRP3 inflammasomes in diabetes[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(12): 850.
- [3] Kelley N, Jeltema D, Duan YH, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328.
- [4] Liu Y, Li C, Yin HL, et al. NLRP3 inflammasome: a potential alternative therapy target for atherosclerosis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 1561342.
- [5] Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7): 407-420.
- [6] Yang J, Liu ZH, Xiao TS. Post-translational regulation of inflammasomes[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(1): 65-79.
- [7] Jo EK, Kim JK, Shin DM, et al. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(2): 148-159.
- [8] Voet S, Srinivasan S, Lamkanfi M, et al. Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases[J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(6): e10248.
- [9] Heneka MT, McManus RM, Latz E. Inflammasome signalling in brain function and neurodegenerative disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(10): 610-621.
- [10] Claycombe-Larson KJ, Alvine T, Wu DY, et al. Nutrients and immunometabolism: role of macrophage NLRP3[J]. *J Nutr*, 2020, 150(7): 1693-1704.
- [11] Dror E, Dalmas E, Meier DT, et al. Postprandial macrophage-derived IL-1 β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(3): 283-292.
- [12] Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 105(2): 141-150.
- [13] Vandanmagsar 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.
- [14] Fusco R, Siracusa R, Genovese T, et al. Focus on the role of NLRP3 inflammasome in diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4223.
- [15] Zhou RB, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 136-140.
- [16] Hou LY, Yang J, Li S, et al. Glibenclamide attenuates 2, 5-hexanedione-induced neurotoxicity in the spinal cord of rats through mitigation of NLRP3 inflammasome activation, neuroinflammation and oxidative stress[J]. *Toxicol Lett*, 2020, 331: 152-158.
- [17] Umanath K, Lewis JB. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6): 884-895.
- [18] Hu ZB, Ma KL, Zhang Y, et al. Inflammation-activated CXCL16 pathway contributes to tubulointerstitial injury in mouse diabetic nephropathy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(6): 1022-1033.
- [19] Haque R, Iuvone PM, He L, et al. Prorenin receptor (PRR)-mediated NADPH oxidase (Nox) signaling regulates VEGF synthesis under hyperglycemic condition in ARPE-19 cells[J]. *J Recept Signal Transduct*, 2017, 37(6): 560-568.
- [20] An X, Zhang YH, Cao Y, et al. Punicalagin protects diabetic nephropathy by inhibiting pyroptosis based on TXNIP/NLRP3 pathway[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1516.
- [21] Ding T, Wang SF, Zhang XY, et al. Kidney protection effects of dihydroquercetin on diabetic nephropathy through suppressing ROS and NLRP3 inflammasome[J]. *Phytomedicine*, 2018, 41: 45-53.
- [22] Chen J, Yang YW, Lv ZY, et al. Study on the inhibitive effect of Catalpol on diabetic nephropathy[J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118120.
- [23] Hou Y, Lin SX, Qiu J, et al. NLRP3 inflammasome negatively regulates podocyte autophagy in diabetic nephropathy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(3): 791-798.
- [24] Singh LP, Yumnamcha T, Swornalata Devi T. Mitophagic flux deregulation, lysosomal destabilization and NLRP3 inflammasome activation in diabetic retinopathy: potentials of gene therapy targeting TXNIP and the redox system[J]. *Ophthalmol Res Rep*, 2018, 3(1): ORRT-O126.
- [25] Li S, Yang HW, Chen XL. Protective effects of sulforaphane on diabetic retinopathy: activation of the Nrf2 pathway and inhibition of NLRP3 inflammasome formation[J]. *Exp Anim*, 2019, 68(2): 221-231.
- [26] Chen H, Zhang XZ, Liao NY, et al. Enhanced expression of NLRP3 inflammasome-related inflammation in diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(2): 978-985.
- [27] Eissa LD, Ghobashy WA, El-Azab MF. Inhibition of thioredoxin-interacting protein and inflammasome assembly using verapamil mitigates diabetic retinopathy and pancreatic injury[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 901: 174061.
- [28] Chaurasia SS, Lim RR, Parikh BH, et al. The NLRP3 inflammasome may contribute to pathologic neovascularization in the advanced stages of diabetic retinopathy[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2847.
- [29] Zhang XT, Dai JZ, Li L, et al. NLRP3 inflammasome expression and signaling in human diabetic wounds and in high glucose induced macrophages[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 5281358.
- [30] Zhao Y, Wang QB, Yan S, et al. Bletilla striata polysaccharide promotes diabetic wound healing through inhibition of the NLRP3 in-

- flammasome[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 659215.
- [31] Huang W, Jiao JY, 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.
- [32] den Dekker A, Davis FM, Kunkel SL, et al. Targeting epigenetic mechanisms in diabetic wound healing[J]. *Transl Res*, 2019, 204: 39-50.
- [33] Sun XL, Wang X, Zhao ZY, 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.
- [34] Réus GZ, dos Santos MAB, Strassi AP, et al. Pathophysiological mechanisms involved in the relationship between diabetes and major depressive disorder[J]. *Life Sci*, 2017, 183: 78-82.
- [35] Su WJ, Zhang Y, Chen Y, et al. NLRP3 gene knockout blocks NF- κ B and MAPK signaling pathway in CUMS-induced depression mouse model[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 322(Pt A): 1-8.
- [36] Zhang Y, Huang RR, Cheng MJ, et al. Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK₂[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 116.
- [37] Tabák AG, Akbaraly TN, Batty GD, et al. Depression and type 2 diabetes: a causal association? [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(3): 236-245.
- [38] Yue N, Huang HJ, Zhu XC, et al. Activation of P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome assembly in hippocampal glial cells mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 102.
- [39] Su WJ, Peng W, Gong H, et al. Antidiabetic drug glyburide modulates depressive-like behavior comorbid with insulin resistance[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 210.
- [40] Wohleb ES, Franklin T, Iwata M, et al. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(8): 497-511.
- [41] Zhai YD, Meng XB, Luo Y, et al. Notoginsenoside R1 ameliorates diabetic encephalopathy by activating the Nrf2 pathway and inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(10): 9344-9363.
- [42] Baldrighi M, Mallat Z, Li X. NLRP3 inflammasome pathways in atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 267: 127-138.
- [43] Paramel Varghese G, Folkersen L, Strawbridge RJ, et al. NLRP3 inflammasome expression and activation in human atherosclerosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(5): e003031.
- [44] Hoseini Z, Sepahvand F, Rashidi B, et al. NLRP3 inflammasome: its regulation and involvement in atherosclerosis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2116-2132.
- [45] Zhou WY, Chen CY, Chen ZH, et al. NLRP3: a novel mediator in cardiovascular disease[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 5702103.
- [46] Huang D, Gao W, Zhong X, et al. NLRP3 activation in endothelia promotes development of diabetes-associated atherosclerosis [J]. *Aging*, 2020, 12(18): 18181-18191.
- [47] Kim SR, Lee SG, Kim SH, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2127.

收稿日期:2022-01-18 修回日期:2022-02-22 编辑:王宇

(上接第 961 页)

- [50] 张奇芬,杨明敏,熊燕,等.穴位埋针联合莫沙必利治疗糖尿病胃轻瘫的临床研究[J].*实用中西医结合临床*,2021,21(4):9-11,92.
Zhang QF, Yang MM, Xiong Y, et al. Clinical study of acupuncture point buried needle combined with mosapride in the treatment of diabetic gastroparesis[J]. *Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med*, 2021, 21(4): 9-11, 92.
- [51] 金义玲.温针灸对轻、中度糖尿病胃轻瘫患者临床疗效观察及其对血清瘦素的影响[D].南京:南京中医药大学,2016.
Jin YL. The clinical research of needle-warming moxibustion of mild and moderate diabetic gastroparesis patients and its influence on serum leptin[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2016.
- [52] 黄长中,王涛,初晨,等.温针灸联合首荟通便胶囊对糖尿病胃轻瘫患者临床症状改善及胃肠激素的影响[J].*世界中医药*:2022,17(6):843-846,862.
Huang CZ, Wang T, Chu C, et al. Effects of warming acupuncture combined with Shouhui Tongbian capsule on improvement of clinical symptoms and gastrointestinal hormones in patients with diabetic gastroparesis[J/OL].*World Chin Med*, 2022,17(6):843-846,862.

收稿日期:2022-04-10 修回日期:2022-04-30 编辑:王宇