

本文引用: 张楠, 贾云柱, 田纪祥, 等. 中医药调控糖尿病心肌病中细胞焦亡的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(9): 813-820, 828. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.09.011.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-09-0813-09

· 文献综述 ·

中医药调控糖尿病心肌病中细胞焦亡的研究进展

张楠¹, 贾云柱¹, 田纪祥², 王云²

1. 中国人民解放军海军青岛特勤疗养中心, 山东省青岛市 266000; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京市 100700

[摘要] 糖尿病心肌病(DCM)是在糖尿病糖脂代谢紊乱情况下, 心肌发生结构性损伤及功能障碍的一种心血管疾病, 主要病理特征是心室肥大、心肌重构及心肌细胞死亡, 诱发心力衰竭。DCM 已成为糖尿病患者死亡的主要原因之一。而由炎症小体介导的细胞焦亡作为一种促炎性的程序性细胞死亡方式, 其过度激活被认为是慢性炎症的重要驱动力。最近发现细胞焦亡的过度激活推动了 DCM 的病程, 成了连接糖尿病糖脂代谢紊乱与心肌损伤的枢纽。随着越来越多中医药调控细胞焦亡的作用被发现, 中医药通过调控细胞焦亡信号通路或蛋白表达, 影响 DCM 的发生发展, 成为糖尿病心肌保护策略的研究热点。本文就细胞焦亡在 DCM 中的作用机制以及中药单体/活性成分和中药复方通过调控细胞焦亡过程在 DCM 中的研究进展进行综述, 以期对 DCM 的临床研究和治疗提供新思路和新靶点。

[关键词] 糖尿病心肌病; 细胞焦亡; NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3; 中医药治疗

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The research progress of Traditional Chinese Medicine regulating pyroptosis in diabetes cardiomyopathy

ZHANG Nan¹, JIA Yunzhu¹, TIAN Jixiang², WANG Yun²

1. Qingdao Special Service Recuperation Center of the PLA Navy, Qingdao, Shandong 266000, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

[ABSTRACT] Diabetes cardiomyopathy (DCM) is a cardiovascular disease with structural damage and dysfunction of myocardium under the condition of glucose and lipid metabolism disorder in diabetes. The main pathological characteristics are ventricular hypertrophy, myocardial remodeling and cardiomyocyte death, which induce heart failure. DCM has become one of the main causes of death in patients with diabetes. As a pro-inflammatory programmed cell death pathway, pyroptosis mediated by inflammasomes is considered an important driver of chronic inflammation due to its excessive activation. Recently, it was found that the over activation of pyroptosis promoted the course of DCM and became the hub connecting the disorder of glucose and lipid metabolism in diabetes and myocardial injury. With the discovery of more and more roles of Traditional Chinese Medicine (TCM) in regulating pyroptosis, TCM affects the occurrence and development of DCM by regulating pyroptosis or protein expression, which has become a research hotspot of myocardial protection strategies in diabetes. This article reviews the mechanism of pyroptosis in DCM and the research progress of TCM monomers and compound prescriptions in regulating the process of pyroptosis in DCM, in order to provide new ideas and targets for clinical research and treatment of DCM.

[KEY WORDS] diabetes cardiomyopathy; pyroptosis; NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3; Traditional Chinese Medicine treatment

糖尿病心肌病(diabetes cardiomyopathy, DCM)是糖尿病的严重心血管并发症, 是由糖代谢异常引

起的, 逐渐导致心肌纤维化、心脏结构改变和功能障碍, 最终导致心力衰竭, 对患者的生命构成威

[收稿日期] 2023-12-28

[修回日期] 2024-03-19

[基金项目] 国家科技重大专项(2019ZX09201-005)

[作者简介] 张楠, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为中西医结合临床, E-mail: 15589818118@163.com。通信作者贾云柱, 副主任医师, 研究方向为疼痛治疗临床, E-mail: liyonghua8808@163.com。

胁^[1]。目前,DCM 的治疗主要集中于控制血糖与血脂,缺乏针对受损心肌的有效药物^[2]。因此,系统深入研究 DCM 的发病机制,寻找新的有效治疗靶点和新的有效药物,对于改善患者预后、提高生活质量具有重要的现实意义。细胞焦亡作为一种炎性细胞死亡方式,对于维持宿主的体内平衡和调节疾病的发展是不可或缺的。焦亡可能在心血管疾病的发病机制中发挥重要作用,新的证据也表明细胞焦亡是心血管炎症的重要触发因素和内源性调节剂^[3]。本文就细胞焦亡与 DCM 发病机制及其中医药治疗现状进行综述。

1 细胞焦亡概述

细胞焦亡是一种依赖于促炎半胱天冬酶的程序性细胞死亡形式,它在形态上虽然与坏死和凋亡相似,但又明显区别于凋亡和坏死,其主要特征表现为细胞膜孔隙的形成及破裂、细胞肿胀以及炎症因子的释放^[4]。细胞焦亡的过程分为经典途径与非经典途径。在经典途径中,当细胞受到病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 刺激后,核苷酸结合寡聚化结构域 (nucleotide-binding oligomerization domain, NOD) 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)、半胱氨酸蛋白酶 1 前体 (pro-Caspase-1) 及凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 组装形成 NLRP3 炎症小体。炎症小体的激活可以促进 Caspase-1 的活化。消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 被活化的 Caspase-1 切割产生 GSDMD-N, GSDMD-N 聚合到脂质膜上形成非选择性孔隙致使细胞膜穿孔,导致水流入,细胞肿胀,膜破裂。同时, Caspase-1 诱导白细胞介素 1 β /18 前体 (pro-interleukin-1 β /18, pro-IL-1 β /18) 形成成熟的 IL-1 β 及 IL-18, 从孔隙中分泌出来,促进免疫细胞浸润并导致炎症微环境的建立^[5]。不同于依赖 Caspase-1 的经典途径,在非经典途径中,脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 激活 Caspase-4/5/11, 裂解 GSDMD 触发细胞焦亡。此外,还有 Caspase-3/8 介导的通路和颗粒酶介导的途径^[6]。总而言之,细胞焦亡在炎症过程中起着潜在的重要作用。

2 细胞焦亡在 DCM 中的作用机制

炎症反应是 DCM 发展过程中常见且关键的病理过程,细胞焦亡参与先天免疫反应,可以由外源性刺激 PAMP 或 DAMP, 及内源性刺激活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 触发。细胞焦亡可能作为慢性有害炎症反应的驱动力参与推动 DCM 中炎症微环境的形成^[7]。细胞焦亡过程关键分子主要包括 NLRP3 炎症小体、Caspase-1 及 GSDMD。DCM 大鼠中观察到了心肌细胞的焦亡, NLRP3 炎症小体激活在其中发挥了关键作用^[8]。与非糖尿病患者心脏组织相比,糖尿病患者的的心脏表现出 NLRP3 炎症小体激活上调和心脏细胞焦亡,进一步的研究发现,高血糖明显诱导 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 在人类心肌细胞中的表达,同时伴有明显的心肌细胞焦亡,这些发现证实了 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡在 DCM 发展过程中具有独特作用^[9],具体机制见图 1。

DCM 的病理生理学表现包括代谢紊乱、胰岛素抵抗、ROS 产生、晚期糖基化终产物的形成、炎症激活和细胞死亡。在高糖环境下,晚期糖基化终产物参与核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 的激活, NLRP3 作为 NF- κ B 的直接靶标,它的激活可以直接触发 NLRP3 炎症小体的组装,并在细胞焦亡过程中促进 NLRP3 下游分子的表达^[10]。高糖环境会导致过多的电子从电子传递链中泄漏出来,形成超氧离子,并导致线粒体产生大量的 ROS。而 ROS 的过度积累也可导致 NLRP3 炎症小体的激活,随后诱导细胞焦亡导致 DCM。处于高糖环境下的心脏成纤维细胞^[11-12]、心肌细胞^[13] 及内皮细胞^[14] 都被观察到了焦亡的发生。多种细胞的共同作用进一步促进了 DCM 的发生发展^[15]。NLRP3 过度激活后,活化的 NLRP3 能够和 ASC 以及 pro-Caspase-1 组装形成炎症小体,促进 GSDMD-N 激活并导致细胞膜孔隙的形成,还能促进 IL-18 和 IL-1 β 的成熟和分泌,加重了 DCM 慢性炎症。这种慢性炎症与脂质代谢紊乱情况相互交织,相互促进,形成一个恶性循环。

除了 NLRP3 炎症小体的关键作用, Caspase-1 和 GSDMD 家族蛋白在 DCM 中的作用研究甚少。有研究观察到糖尿病小鼠心肌巨噬细胞中 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2) 和 NLRP3 炎症小体可以介导 IL-1 β 上调,加重心肌炎症。然而, NLRP3^{-/-} 和 Caspase-1^{-/-} 的糖尿病小鼠炎症因子水平较低。白细胞介素 1 β 受体 (interleukin-1 β receptor, IL-1 β R) 拮抗剂或 NLRP3 抑制剂干预,炎

症水平降低,这也表明细胞焦亡与 DCM 密切相关^[16]。而二甲双胍通过激活 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)/自噬并随后抑制糖尿病小鼠心肌中的 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 表达,更是对于焦亡过程的关键分子 GSDMD-N 也有抑制作用,从而发挥心脏保护和抗炎作用^[17]。总之,靶向 NLRP3 炎症小体或者抑制细胞焦亡信号通路能够明显减轻 DCM 的炎症反应。

但是 DCM 中心肌损伤绝不仅仅有焦亡的参与,其他细胞死亡方式可能也会联合焦亡发挥了作用。Wang 等^[18]观察到心肌细胞的凋亡及焦亡共同导致了 DCM 中心肌细胞的死亡及损伤。二甲双胍可以激活 AMPK 信号通路,从而通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)

信号通路促进自噬并抑制 DCM 中的 NLRP3 炎症小体,进而减轻 DCM 中的细胞焦亡^[17],也从侧面印证了 DCM 心肌中自噬缺陷与焦亡发生的串扰。线粒体作为 ROS 的重要来源,糖尿病条件下 ROS 的积累触发氧化应激、线粒体功能障碍和细胞死亡,导致病理变化,如心肌纤维化、心脏功能障碍和心脏肥大^[19]。DCM 中 ROS 的蓄积不仅与焦亡的发生密切相关,更是促进了铁死亡的发生^[20],焦亡与铁死亡的动态串扰不止加剧了细胞死亡,也加重了心肌中的脂质沉积及慢性炎症。这种情况下,多种细胞串扰发生为 DCM 发病机制的研究增加了难度,相应地这也对研究人员提出了更高的要求,需精准把控 DCM 中心肌损伤的分子机制。

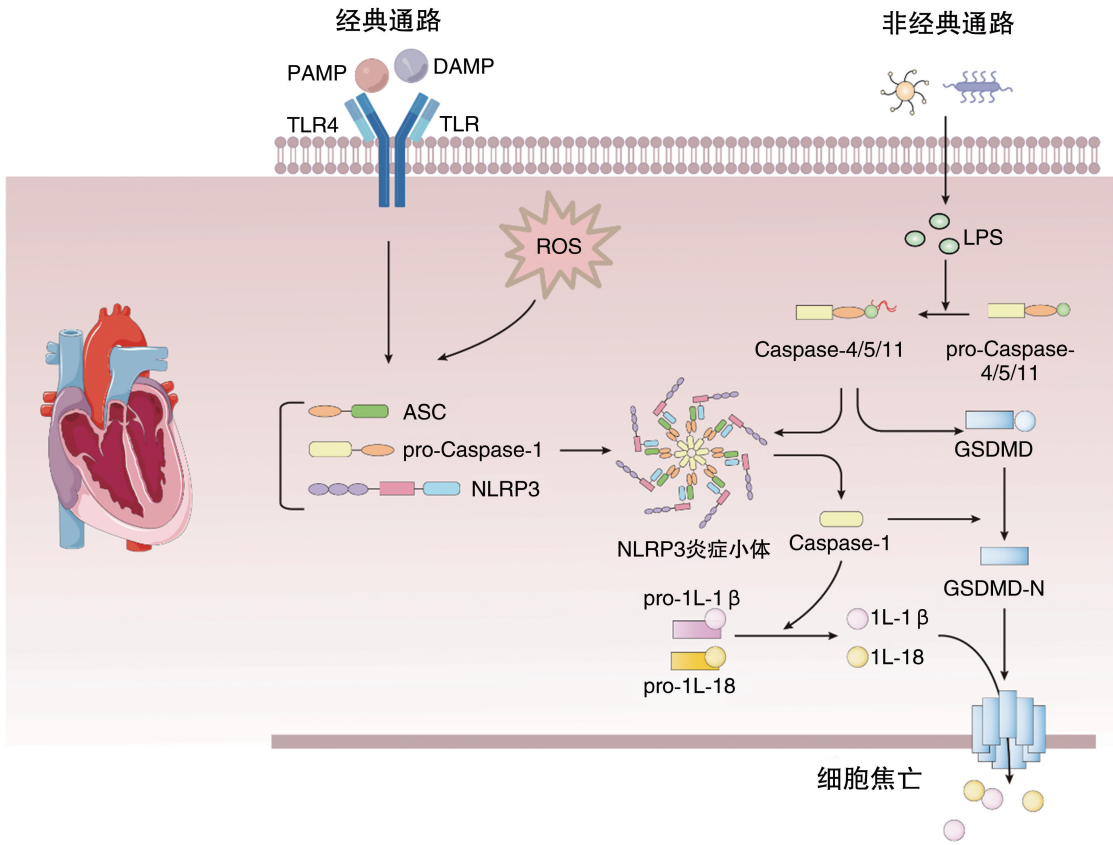


图 1. 细胞焦亡在 DCM 中的发病机制

Figure 1. The pathogenesis of pyroptosis in DCM

3 中医药靶向细胞焦亡途径调控 DCM

古籍中 DCM 并无明确记载,由消渴发展而来,根据其病因病机及症状可归为“消渴病”并“心悸”“怔忡”等,总属中医“消渴心病”范畴^[21]。巢元方

的《诸病源候论》亦记载“消渴重,心中痛”,阐明了消渴久病,必累及于心,即认为心中痛乃消渴重症的临床表现。消渴病主要病机在于阴津亏损,燥热为盛。消渴心病是在消渴阴虚燥热病机基础之上,久而心脉不畅,气血瘀滞,损伤心体,终至心痛、心

悸之证。而细胞焦亡作为一种炎性细胞死亡方式,最终释放炎症因子,被认为是中医学中“毒邪”的一种,加重燥毒,燥毒致胜,阻碍气血运行至心脉,心脉痹阻,继而发生心悸、胸痛、怔忡等,发为“消渴心病”。故及时调控细胞焦亡过程,从根源阻断毒邪的加重,调畅气血,可以阻止疾病发展及恶化。

3.1 中药单体及活性成分

近年来,中药单体的开发已成为治疗各种疾病的热点。NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡的激活对 DCM 的发生和预后至关重要。大部分中药单体均靶向 NLRP3,挽救细胞焦亡以至于改善心肌损伤,治疗 DCM,具体机制见表 1。

葛根素是从中药葛根中提取的最重要的成分,可以通过抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 介导的 H9c2 心肌细胞及巨噬细胞焦亡,调节 DCM 中高糖造成的细胞损伤,对 DCM 大鼠心肌发挥心脏保护作用^[22]。黄精多糖作为传统药食黄精的主要活性成分,可抑制炎症反应、氧化应激保护心肌细胞,显著改善糖尿病诱发的心脏形态、结构和功能改变,具有显著防治 DCM 的作用,主要通过抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路的激活实现^[23]。郭雪琳等^[24]研究发现来自于熊果叶的对苯二酚化合物熊果苷通过激活沉默信息调节蛋白 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 信号通路降低 DCM 小鼠心肌组织中焦亡信号关键蛋白 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β 及 IL-18,从而减少心肌细胞缺失,减轻 DCM 小鼠的心肌损伤。而熊果酸也可以抑制 NLRP3 炎症小体活化及 IL-1 β 生成,减轻心肌组织

炎性损伤^[25]。

人参皂苷 Rg1 作为中药人参、三七的主要成分,显著减轻了糖尿病大鼠心脏肥大及高血压症状,降低了氧化应激水平、炎症水平;同时下调焦亡经典通路中的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、NF- κ B、NLRP3、ASC 和 IL-1 β 的 mRNA 水平,从而减轻炎症反应诱导的心肌细胞焦亡^[26]。同样,无患子皂苷^[27]、柚皮素^[28]、发酵虫草菌粉^[29]及绞股蓝苷^[30]均可以通过细胞焦亡的经典通路,改善心肌损伤,抑制心肌重构,保护心肌。广泛存在于多种中药中的槲皮素可以通过促进核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 核转位,降低焦亡相关蛋白如 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 及 IL-18 的表达,抑制细胞焦亡的进展,从而缓解 DCM^[31-32]。姜黄素是一种天然抗氧化剂,通过蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)/Nrf2 通路抑制细胞焦亡并在 DCM 的治疗中发挥作用^[33],而黄连素通过抑制微小 RNA (microRNA, miRNA) 介导的 GSDMD 激活及 IL-1 β 分泌来缓解 DCM^[34];灯盏乙素对于糖尿病小鼠模型心肌损伤有保护作用,其作用机制不仅仅与细胞焦亡有关,而且与炎症通路 NF- κ B 及 PKB 密切相关^[35]。

综上所述,中药的重要性不言而喻,大部分均具有抗炎、降血糖等药理作用。众多研究也进一步表明,这些中药及提取物能够靶向 NLRP3 炎症小体及诱导细胞焦亡的关键蛋白,改善心肌结构及功能障碍,抑制心肌细胞焦亡,延缓 DCM 进展。

表 1. 中药单体/活性成分靶向细胞焦亡治疗 DCM
Table 1. TCM monomer/active ingredient targeted apoptosis therapy for DCM

中药单体/ 活性成分	来源	治疗靶点	治疗效果	参考文献
葛根素	葛根	NLRP3、Caspase-1、GSDMD	抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 介导的 H9c2 细胞及巨噬细胞焦亡	[22]
黄精多糖	黄精	NLRP3、Caspase-1、GSDMD	抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路的激活,抑制炎症反应、氧化应激保护心肌细胞	[23]
熊果苷	熊果叶	NLRP3、ASC、Caspase-1、 IL-1 β 、IL-18	激活 SIRT1 信号通路降低 DCM 小鼠心肌组织中焦亡信号关键蛋白 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β 及 IL-18,减轻 DCM 小鼠的心肌损伤	[24]
熊果素	熊果、女贞、 夏枯草	NLRP3、IL-1 β	抑制 NLRP3 炎症小体活化及 IL-1 β 生成,减轻心肌组织炎性损伤	[25]
人参皂苷 Rg1	人参、三七	NF- κ B、NLRP3、ASC、 IL-1 β 、TNF- α	下调焦亡经典通路中的 TNF- α 、NF- κ B、NLRP3、ASC 和 IL-1 β 的 mRNA 水平,从而减轻炎症反应诱导的心肌细胞焦亡	[26]

续表

中药单体/ 活性成分	来源	治疗靶点	治疗效果	参考文献
无患子皂苷	无患子	NLRP3、Caspase-1、IL-1 β	抑制 NLRP3 信号通路挽救高糖诱导的 H9c2 心肌细胞损伤	[27]
柚皮素	柑橘类水果	NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β	抑制 NLRP3 炎症小体激活,降低了炎症水平,改善糖尿病小鼠心肌纤维化从而抑制心肌重构	[28]
发酵虫草菌粉	冬虫夏草	NLRP3、CASPASE-1、IL-1 β	抑制心肌 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 的表达,减轻糖尿病大鼠心肌病变	[29]
绞股蓝皂苷	绞股蓝	NLRP3、IL-1 β 、IL-18	抑制 H9c2 细胞和 DCM 小鼠中 ROS 依赖性 NLRP3 炎症小体激活,改善高糖诱导的心肌损伤	[30]
槲皮素	菟丝子、丹皮	Nrf2、NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18	促进 Nrf2 核转位,降低焦亡相关蛋白表达如 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 及 IL-18,抑制细胞焦亡的进展,从而缓解 DCM	[31-32]
姜黄素	姜黄	PIP3/PKB/Nrf2 通路、NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18	调控 PIP3/PKB/Nrf2 通路抑制细胞焦亡并在 DCM 的治疗中发挥作用	[33]
黄连素	黄连、黄柏	IL-1 β 、GSDMD	通过抑制 miRNA 介导的 GSDMD 激活及 IL-1 β 分泌来缓解 DCM	[34]
灯盏乙素	短葶飞蓬	NLRP3、IL-1 β 、IL-18	通过抑制 NLRP3 活化,激活 Nrf2 信号通路来抑制 NF- κ B 核转位,减轻 DCM	[35]

3.2 中药复方及中成药

中药复方及中成药是在中医理论指导下形成的治疗 DCM 的有效临床方剂,中药复方主要分为流传已久的经典名方及各位名中医基于临床经验总结而成的经验名方。无论是经方还是验方均进行了基础实验或是临床试验验证,证明了其治疗 DCM 的良好效果。NLRP3 炎症小体作为治疗 DCM 的潜在靶点,大多数中药复方均是通过靶向 NLRP3 诱导的细胞焦亡通路治疗 DCM,具体机制可见表 2。

史留阳等^[36]通过 MKR 转基因 2 型糖尿病小鼠腹腔注射链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)联合高脂饲料喂养的方式成功制备 DCM 模型,并观察到糖尿病小鼠心肌中存在 NLRP3 炎症小体活化过度及细胞焦亡的发生加重炎症反应,经过白虎人参汤合枳实薤白桂枝汤连续灌胃 4 周后发现可有效抑制 NLRP3 炎症小体活化水平,降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 水平,心肌组织 NLRP3、ASC、Caspase-1 蛋白表达显著降低。同时,在实验中白虎人参汤合枳实薤白桂枝汤剂量越高,其抗炎、保护心肌作用就越明显。加味桃核承气汤是由桃核承气汤加黄芪、麦冬、玄参、生地黄、丹参而成,可通过抑制 NLRP3 炎症小体激活从而发挥保护心肌作用,同时降低血清中 IL-1 β 、IL-18 含量及心肌组织 NLRP3、ASC、Caspase-1、p-NF- κ B p65 蛋白表达,减轻心肌炎症^[37]。于晓原等^[38]采用参芪血府逐瘀汤加减治疗气阴两虚血瘀

型 DCM 患者,评估其氧化应激及炎症指标,发现参芪血府逐瘀汤加减可以明显降低患者血清中 NLRP3、ASC、IL-6、和 TNF- α 水平,明显改善心功能,在抗氧化应激和抗炎症方面作用显著,能有效抑制 DCM 的发展进程。尚鑫等^[39-40]发现一定剂量的抵挡汤可以通过调控 ROS/NLRP3 通路,降低 ROS、NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 的表达,介导心肌组织炎性病变过程,从而保护心肌细胞,改善心功能,延缓糖尿病心肌的病变进展。

除以上经典古方之外,还有很多名中医的经验方可以通过靶向焦亡途径治疗 DCM。复方贞术调脂方是郭姣教授在“调肝启枢化浊”新理论指导下创立的治疗糖脂代谢紊乱的有效中药方剂。它由八种中药组成:佛手、黄连、丹参、女贞子、三七、白术等^[41]。通过对糖尿病小鼠的观察研究发现,复方贞术调脂方通过抑制棕榈酸处理的心肌细胞中 NLRP3 活性减弱了细胞焦亡的发生,同时还减轻了细胞焦亡的内源性刺激因素 ROS 水平及 IL-1 β 、IL-18 炎症因子的释放,从而改善糖尿病小鼠的心脏功能并减轻肥大^[42]。健心颗粒是福建省著名心血管病专家陈美华、林求诚团队结合近代医家及多年临床经验研制而成,有益气、活血、温阳、利水之功。研究发现健心颗粒可以通过下调 DCM 大鼠心肌细胞焦亡相关基因 NLRP3、Caspase-1、GSDMD 表达,抑制炎症因子 IL-1 β 、IL-18 释放,进而发挥保护心肌组

织的作用^[43]。此外,民族医学在改善心肌功能也发挥了重要作用。朝医方万金文武汤具有补肺润肺、活血化瘀的功效,研究表明可显著改善 DCM 大鼠损伤,其机制可能与调控 Nrf2/血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1)/NLRP3 信号通路密切相关,从而减少氧化应激和炎症反应,发挥心肌保护作用^[44]。

纵观以上复方,不难发现,这些复方中除了以

行气活血的药物以外,还包含了清热药物,如白虎人参汤合枳实薤白桂枝汤中石膏与知母、加味桃核承气汤中大黄和芒硝、复方贞术调脂方中的黄连及万金文武汤中的大黄。行气活血通心脉的药物如桂枝、丹参、桃仁等药物缓解 DCM 中心悸、胸痛之症,清热药物如大黄、黄连等清除毒邪,从根源靶向焦亡过程炎症因子的释放。标本兼治,阻断疾病进展,保护心肌,改善心功能。

表 2. 中药复方及中成药靶向细胞焦亡治疗 DCM

Table 2. Treatment of DCM with Chinese herbal compound and traditional Chinese patent medicines targeting pyroptosis

中药复方及中成药	药物组成	靶点	治疗效果	参考文献
白虎人参汤合枳实薤白桂枝汤	石膏、知母、甘草、粳米、人参、枳实、厚朴、瓜蒌、薤白、桂枝	NLRP3、ASC、Caspase-1、TNF-α、IL-1β、IL-18	抑制 NLRP3 炎症小体活化水平,降低 DCM 小鼠炎症反应,改善心肌纤维化,延缓 DCM 病程进展	[36]
加味桃核承气汤	大黄、芒硝、桃仁、桂枝、黄芪、麦冬、生地黄、玄参、丹参、甘草	NLRP3、ASC、Caspase-1、p-NF-κB p65、IL-1β、IL-18	抑制 NLRP3 炎症小体过度活化,减轻心肌炎症反应,改善 DCM 大鼠的心脏功能,抑制心肌纤维化,延缓 DCM 病程进展	[37]
参芪血府逐瘀汤	人参、黄芪、麦冬、薤白、桃仁、红花、赤芍、川芎、当归、生地、枳壳、炒柴胡、牛膝、桔梗、甘草	NLRP3、ASC、IL-6、TNF-α	降低患者炎症反应及氧化应激水平,改善患者的心脏功能,有效抑制 DCM 的发展进程	[38]
抵挡汤	大黄、桃仁、虻虫、水蛭	NLRP3、Caspase-1、IL-1β	降低 ROS 及焦亡相关蛋白的表达,减轻炎症反应,改善心肌病变	[39-40]
复方贞术调脂方	佛手、黄连、丹参、女贞子、三七、白术等	NLRP3、Caspase-1、ASC、IL-1β、IL-18	减少 ROS 诱导的氧化应激和 NLRP3 炎症小体依赖性细胞焦亡来减轻心脏脂肪毒性并抑制 DCM 的发展	[41-42]
健心颗粒	黄芪、红参、蒲黄、丹参、猪苓、白术、桂枝、葶苈子	NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1β、IL-18	抑制 DCM 大鼠心肌细胞焦亡相关基因 NLRP3、Caspase-1、GSDMD mRNA 及蛋白表达,抑制炎症因子 IL-1β、IL-18 释放,发挥保护心肌组织的作用	[43]
万金文武汤	葛根、泽兰、黄芩、藁本、天门冬、五味子、桔梗、白芷、大黄、升麻、莱菔子、海松子	NLRP3、TXNIP、cleaved-Caspase-1	调控 Nrf2/HO-1 信号通路,降低 NLRP3、TXNIP、cleaved-Caspase-1 等蛋白表达水平,有效控制了氧化应激、炎症反应,显著改善心肌损伤,发挥保护心肌作用	[44]

4 总结与展望

众所周知,糖尿病患病率呈逐年上升的趋势,DCM 作为糖尿病重要的心血管并发症之一^[45],它是一种因长期糖尿病或高糖刺激导致的疾病,同时会引起心肌的结构和功能异常,并最终导致心力衰竭的发生发展,严重威胁人类的生命健康。DCM 的病理机制十分复杂,目前尚无针对 DCM 的有效药

物。因此,探索 DCM 中的细胞分子机制和治疗策略显得尤为必要。

本文综述了细胞焦亡在 DCM 中的关键作用及靶向心肌细胞焦亡过程的中药活性成分及中药方剂,也总结了这些治疗方药具体的靶点及机制,为 DCM 新的治疗策略开辟了道路。但是中医药的治疗仍存在很大的挑战。首先是中药毒性成分不能确定,在临床使用如何规避毒性是一大难题。当然

也可以通过中药成分进行结构修饰或优化,增强疗效减弱毒性。如芹菜素作为从芹菜及洋甘菊等植物中分离出来的天然黄酮,研究人员据此开发出来了一种芹菜素-哌嗪混合物,其在药代动力学参数和毒性方面都取得了好的结果^[46]。其次中药单体及活性成分仍存在着生物利用度低及难以实现临床转化的挑战。这就需要进一步的高精确性的鉴定技术支持。而且,在进行有效成分筛选与提取过程中,是否需要制定确切的标准或准则以保证生产工艺及提取效率,仍有待商榷。最后如何转化于临床可能是最为艰难的一步,需要研究人员漫长的摸索与研究。最后,中药复方在治疗 DCM 中取得了良好的效果,已经广泛用于临床,但是中药复方的复杂成分及开发标准化问题仍阻碍了这些复方的进一步推广。此外,中医一些外治方法,如针灸及推拿等传统外治法尚未在 DCM 中被研究。虽然 DCM 的治疗面临很多困难与挑战,但是不可否认,中医药在治疗 DCM 中已经发挥了西药不可比拟的作用。

综上所述,本文揭示了细胞焦亡在 DCM 发病机制中的作用,并总结了针对心肌焦亡途径的中医药研究进展。阐明了中医药在心脏保护中的确切治疗作用,为进一步研究和临床应用铺平了道路。

[参考文献]

- [1] 索斯琪, 刘晓燕, 高宇. GLP-1 受体激动剂对心脏保护机制研究进展[J/OL]. 中国动脉硬化杂志, 2024; 1-11 (2024-03-11) [2024-03-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1262.R.20240308.1417.002.html>.
- [2] SUO S Q, LIU X Y, GAO Y. Research of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cardioprotective mechanism[J/OL]. Chin J Arterioscler, 2024; 1-11 (2024-03-11) [2024-03-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1262.R.20240308.1417.002.html>.
- [3] XUAN X, ZHANG S. Targeting the programmed cell death (PCD) signaling mechanism with natural substances for the treatment of diabetic cardiomyopathy (DCM)[J]. Phytother Res, 2023, 37(12): 5495-5508.
- [4] ZENG C, WANG R, TAN H. Role of pyroptosis in cardiovascular diseases and its therapeutic implications[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(7): 1345-1357.
- [5] SHI J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. Nature, 2015, 526(7575): 660-665.
- [6] AN S, HU H, LI Y, et al. Pyroptosis plays a role in osteoarthritis[J]. Aging Dis, 2020, 11(5): 1146-1157.
- [7] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 128.
- [8] LIU C, YAO Q, HU T, et al. Cathepsin B deteriorates diabetic cardiomyopathy induced by streptozotocin via promoting NLRP3-mediated pyroptosis[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, 30: 198-207.
- [9] XIE Y, HUANG Y, LING X, et al. Chemerin/CMKLR1 axis promotes inflammation and pyroptosis by activating NLRP3 inflammasome in diabetic cardiomyopathy rat[J]. Front Physiol, 2020, 11: 381.
- [10] JEYABAL P, THANDAVARAYAN R A, JOLADARASHI D, et al. MicroRNA-9 inhibits hyperglycemia-induced pyroptosis in human ventricular cardiomyocytes by targeting ELAVL1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 471(4): 423-429.
- [11] PENG M, LIU Y, XU Y, et al. Cathelicidin-WA ameliorates diabetic cardiomyopathy by inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. Cell Cycle, 2021, 20(21): 2278-2290.
- [12] HUTCHINSON K R, LORD C K, WEST T A, et al. Cardiac fibroblast-dependent extracellular matrix accumulation is associated with diastolic stiffness in type 2 diabetes[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e72080.
- [13] KAWAGUCHI M, TAKAHASHI M, HATA T, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Circulation, 2011, 123(6): 594-604.
- [14] GAO G, FU L, XU Y N, et al. Cyclovirobuxine D ameliorates experimental diabetic cardiomyopathy by inhibiting cardiomyocyte pyroptosis via NLRP3 *in vivo* and *in vitro* [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 906548.
- [15] CHEN Y, WANG L, PITZER A L, et al. Contribution of redox-dependent activation of endothelial NLRP3 inflammasomes to hyperglycemia-induced endothelial dysfunction[J]. J Mol Med (Berl), 2016, 94(12): 1335-1347.
- [16] ZHANG L, AI C, BAI M, et al. NLRP3 inflammasome/pyroptosis: a key driving force in diabetic cardiomyopathy[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10632.
- [17] MONNERAT G, ALARCÓN M L, VASCONCELLOS L R, et al. Macrophage-dependent IL-1 β production induces cardiac arrhythmias in diabetic mice[J]. Nat Commun, 2016, 7: 13344.
- [18] YANG F, QIN Y, WANG Y, et al. Metformin inhibits the NLRP3 inflammasome via AMPK/mTOR-dependent effects in diabetic cardiomyopathy[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(5): 1010-1019.
- [19] WANG L F, LI Q, WEN K, et al. CD38 deficiency alleviates diabetic cardiomyopathy by coordinately inhibiting pyroptosis and apoptosis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(21): 16008.
- [20] TANG Z, WANG P, DONG C, et al. Oxidative stress signaling mediated pathogenesis of diabetic cardiomyopathy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 5913374.
- [21] ZHANG X, SUN J, WANG J, et al. The role of ferroptosis in diabetic cardiovascular diseases and the intervention of active ingredients of Traditional Chinese Medicine[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1286718.
- [22] 李澳琳, 廉璐, 陈馨浓, 等. 基于“虚气留滞”理论探讨线粒体质量控制对糖尿病心肌病的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 197-205.
- [23] LI A L, LIAN L, CHEN X N, et al. Mitochondrial quality control affects diabetic cardiomyopathy: based on theory of Qi deficiency and stagnation[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(8): 197-205.
- [24] SUN S, GONG D, LIU R, et al. Puerarin inhibits NLRP3-Caspase-

- 1-GSDMD-mediated pyroptosis via P2X7 receptor in cardiomyocytes and macrophages[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13169.
- [23] 彭剑飞. 药食同源黄精防治糖尿病心肌病的古今文献挖掘及实验研究[D]. 安徽: 安徽中医药大学, 2023.
- PENG J F. Ancient and modern literature excavation and experimental study on the prevention and treatment of diabetic cardiomyopathy by polygonati rhizoma with medicinal and edible property [D]. Anhui: Anhui University of Chinese Medicine, 2023.
- [24] 郭雪琳, 马锋锋, 周海佳. 熊果苷对糖尿病心肌病小鼠心肌损伤的抑制作用及其机制[J]. *山东医药*, 2023, 63(23): 5-10.
- GUO X L, MA F F, ZHOU H J. Effect of arbutin on myocardial injury in diabetic cardiomyopathy mice and its mechanism[J]. *Shandong Med J*, 2023, 63(23): 5-10.
- [25] 杨张良, 徐慧琳, 程茵, 等. 熊果酸对糖尿病小鼠心肌病变的作用及其机制[J]. *中国应用生理学杂志*, 2018, 34(4): 309-312, 339.
- YANG Z L, XU H L, CHENG Y, et al. Effect of ursolic acid on cardiomyopathy of mice with diabetes and its mechanism[J]. *Chin J Appl Physiol*, 2018, 34(4): 309-312, 339.
- [26] QIN Q, LIN N, HUANG H, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates cardiac oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1091-1103.
- [27] 朱敏航, 李紫薇, 陈玄立, 等. 无患子皂苷对高糖诱导 H9C2 心肌细胞损伤的保护作用[J]. *亚太传统医药*, 2019, 15(12): 9-12.
- ZHU M H, LI Z W, CHEN X L, et al. The protective effect of sapindoside from sapindus mukorossi gaertn. on H9C2 cardiomyocyte injury induced by high glucose[J]. *Asia-Pacific Tradit Med*, 2019, 15(12): 9-12.
- [28] 何夕松, 李家富, 程圣杰, 等. 柚皮素通过抑制 NLRP3 炎症小体激活改善糖尿病小鼠心肌重构[J]. *重庆医科大学学报*, 2020, 45(12): 1689-1695.
- HE X S, LI J F, CHENG S J, et al. Naringenin ameliorates myocardial remodeling by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in diabetic mice [J]. *J Chongqing Med Univ*, 2020, 45(12): 1689-1695.
- [29] 吕元军, 王卓, 崔壮, 等. 发酵虫草菌粉对糖尿病大鼠心肌 NLRP3 表达的影响[J]. *天津医药*, 2017, 45(8): 856-859, 899.
- LYU Y J, WANG Z, CUI Z, et al. Effects of fermented cordyceps powder on the expression of NLRP3 in myocardium of diabetic rats [J]. *Tianjin Med J*, 2017, 45(8): 856-859, 899.
- [30] ZHANG H, CHEN X, ZONG B, et al. Gypenosides improve diabetic cardiomyopathy by inhibiting ROS-mediated NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4437-4448.
- [31] WEI Z, JING Z, PINFANG K, et al. Quercetin inhibits pyroptosis in diabetic cardiomyopathy through the Nrf2 pathway [J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022: 9723632.
- [32] 李雪莲, 李智洋, 李宾公, 等. 槲皮素抑制糖尿病大鼠炎症小体激活并减轻心肌损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(8): 1345-1351.
- LI X L, LI Z Y, LI B G, et al. Quercetin inhibits inflammasome activation in diabetic rats and attenuates myocardial injury [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2019, 35(8): 1345-1351.
- [33] WEI Z, PINFANG K, JING Z, et al. Curcumin improves diabetic cardiomyopathy by inhibiting pyroptosis through AKT/Nrf2/ARE pathway[J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 3906043.
- [34] YANG L, CHENG C F, LI Z F, et al. Berberine blocks inflammasome activation and alleviates diabetic cardiomyopathy via the miR-18a-3p/GSDMD pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2023, 51(6): 49.
- [35] 徐丽娇. 灯盏乙素对糖尿病心肌病的保护作用研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2020.
- XU L J. Protective effect of scutellarin on diabetic cardiomyopathy [D]. Harbin: Harbin University of Commerce, 2020.
- [36] 史留阳, 谭丹妮, 刘秀, 等. 白虎人参汤合枳实薤白桂枝汤对糖尿病心肌病 MKR 小鼠心肌细胞焦亡的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(4): 591-597.
- SHI L Y, TAN D N, LIU X, et al. Effects of Baihu Renshen decoction combined with Zhishi Xiebai Guizhi decoction on myocardial pyroptosis in MKR diabetic cardiomyopathy mice[J]. *J Tradit Chin Med Univ Hunan*, 2023, 43(4): 591-597.
- [37] 张亚楠, 丁英钧, 徐华洲, 等. 加味桃核承气汤对糖尿病心肌病大鼠 NLRP3 炎症小体的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(16): 59-65.
- ZHANG Y N, DING Y J, XU H Z, et al. Effect of modified Taohe Chengqitang on NLRP3 inflammasomes in rats with diabetic cardiomyopathy[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(16): 59-65.
- [38] 于晓原, 王艳丽, 孙烨, 等. 参芪血府逐瘀汤对糖尿病心肌病的临床作用及机制[J]. *心脏杂志*, 2021, 33(6): 619-623.
- YU X Y, WANG Y L, SUN Y, et al. Clinical effect and mechanism of Shenqi Xuefu Zhuyu decoction in treatment of diabetic cardiomyopathy[J]. *Chin Heart J*, 2021, 33(6): 619-623.
- [39] 尚鑫. 抵挡汤对糖尿病心肌病小鼠 NLRP3 炎症小体的作用及机制研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.
- SHANG X. Effect and mechanism of Didang decoction on NLRP3 inflammatory bodies in diabetic cardiomyopathy mice[D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [40] 尚鑫, 任晓霞, 陈栋, 等. 抵挡汤对糖尿病心肌病小鼠 NLRP3 炎症小体的作用及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(9): 19-25.
- SHANG X, REN X X, CHEN D, et al. Effect and mechanism of Didangtang on NLRP3 inflammasomes in diabetic cardiomyopathy mice[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(9): 19-25.
- [41] 吴惠娟. 复方贞术调脂方对糖尿病心肌病的作用及机制研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2021.
- WU H J. The effects of FTZ on diabetic cardiomyopathy and its underlying mechanisms[D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2021.
- [42] YAN M, LI L, WANG Q, et al. The Chinese herbal medicine Fufang Zhenzhu Tiaozhi protects against diabetic cardiomyopathy by alleviating cardiac lipotoxicity-induced oxidative stress and NLRP3-dependent inflammasome activation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 148: 112709.

- deficient mice[J]. *Bioeng*, 2021, 12(2): 10994-11006.
- [50] VAN SOLINGEN C, DE BOER H C, BIJKERK R, et al. MicroRNA-126 modulates endothelial SDF-1 expression and mobilization of Sca-1⁺/Lin⁻ progenitor cells in ischemia[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92(3): 449-455.
- [51] EVANS W S, SAPP R M, KIM K I, et al. Effects of exercise training on the paracrine function of circulating angiogenic cells[J]. *Int J Sports Med*, 2021, 42(12): 1047-1057.
- [52] BASSAND K, METZINGER L, NAÏM M, et al. MiR-126-3p is essential for CXCL12-induced angiogenesis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(13): 6032-6045.
- [53] 秦合伟, 李彦杰, 任 锐, 等. 冠心康对 microRNA-126 和 VEC 的调控及抗动脉粥样硬化的作用机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(8): 1813-1818.
- QIN H W, LI Y J, REN K, et al. Research of mechanism in guanxikang anti-atherosclerosis based on regulation of microRNA-126 and VEC[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2019, 37(8): 1813-1818.
- [54] KONTOS C, EL BOUNKARI O, KRAMMER C, et al. Designed CXCR4 mimic acts as a soluble chemokine receptor that blocks atherogenic inflammation by agonist-specific targeting[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5981.
- [55] CIMEN I, NATARELLI L, ABEDI KICHI Z, et al. Targeting a cell-specific microRNA repressor of CXCR4 ameliorates atherosclerosis in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(720): ead3357.
- [56] WEBER C, NOELS H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1410-1422.
- [57] TILLMANN S, BERNHAGEN J, NOELS H. Arrest functions of the MIF ligand/receptor axes in atherogenesis[J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 115.
- [58] KOENEN R R, WEBER C. Therapeutic targeting of chemokine interactions in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(2): 141-153.
- [59] LACY M, KONTOS C, BRANDHOFFER M, et al. Identification of an Arg-Leu-Arg tripeptide that contributes to the binding interface between the cytokine MIF and the chemokine receptor CXCR4[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5171.
- [60] KARSHOVSKA E, WEBER C, VON HUNDELSHAUSEN P. Platelet chemokines in health and disease[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110(5): 894-902.
- [61] BLANCHET X, CESAREK K, BRANDT J, et al. Inflammatory role and prognostic value of platelet chemokines in acute coronary syndrome[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(6): 1277-1287.
- [62] WALSH T G, HARPER M T, POOLE A W. SDF-1 α is a novel autocrine activator of platelets operating through its receptor CXCR4[J]. *Cell Signal*, 2015, 27(1): 37-46.
- [63] SHENKMAN B, BRILL A, BRILL G, et al. Differential response of platelets to chemokines: RANTES non-competitively inhibits stimulatory effect of SDF-1 α [J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(1): 154-160.
- [64] LEBERZAMMER J, AGTEN S M, BLANCHET X, et al. Targeting platelet-derived CXCL12 impedes arterial thrombosis[J]. *Blood*, 2022, 139(17): 2691-2705.
- [65] DZAU V J, BRAUN-DULLAEUS R C, SEDDING D G. Vascular proliferation and atherosclerosis: new perspectives and therapeutic strategies[J]. *Nat Med*, 2002, 8(11): 1249-1256.
- [66] SHI W B, PEI H, FISCHER J J, et al. Neointimal formation in two apolipoprotein E-deficient mouse strains with different atherosclerosis susceptibility[J]. *J Lipid Res*, 2004, 45(11): 2008-2014.
- (此文编辑 文玉珊)

(上接第 820 页)

- [43] 程慧娟, 陈永忠, 林倩倩, 等. 从 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路探讨健心颗粒对糖尿病心脏病大鼠心肌焦亡的影响[J]. *福建中医药*, 2023, 54(9): 56-59.
- CHENG H J, CHEN Y Z, LIN Q Q, et al. Effect of Jianxin granule on myocardial scorch death in rats with diabetes cardiomyopathy from NLRP3/Caspase-1/GSDMD signal pathway[J]. *Fujian J Tradit Chin Med*, 2023, 54(9): 56-59.
- [44] 冯祯祺. 基于 Nrf2/HO-1/NLRP3 信号通路的朝医方万金文武汤对糖尿病心脏病大鼠心肌保护作用的研究[D]. 延吉: 延边大学, 2022.
- FENG Z Q. Study on myocardial protective effect of Wanjin Wenwu decoction of the tradition Chinese korean medicine in diabetes cardiomyopathy rats based on Nrf2/HO-1/NLRP3 signaling pathway[D]. Yanji: Yanbian University, 2022.
- [45] 施凯佳, 罗 才, 赵阳阳, 等. 基于网络药理学和细胞学实验探讨黄芩对糖尿病心肌纤维化的保护作用及机制[J/OL]. *中国动脉硬化杂志*, 2024: 1-16 (2024-03-08) [2024-03-16]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1262.r.20240306.1036.012.html>.
- SHI K J, LUO C, ZHAO Y Y, et al. Protective effect and mechanism of Scutellariae radix on fibrosis in diabetic cardiomyopathy based on network pharmacology and cytology experiments[J/OL]. *Chin J Arterioscler*, 2024: 1-16 (2024-03-08) [2024-03-16]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1262.r.20240306.1036.012.html>.
- [46] SFLAKIDOU E, LEONIDIS G, FOROGLIOU E, et al. Recent advances in natural product-based hybrids as anti-canceragents[J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6632.
- (此文编辑 许雪梅)