从抑制细胞焦亡探讨补虚通络法促进糖尿病足溃疡愈合的研究进展*

孙尧卿，樊炜静，黄仁燕，胡啸明，柳国斌✉

上海中医药大学附属曙光医院，上海 200120

摘要：以 NLRP3 炎症小体为核心的炎症小体－焦亡通路是导致糖尿病足溃疡持续炎症状态的关键靶点，抑制细胞焦亡、减轻过度炎症反应是促进该病愈合的新方向。糖尿病足溃疡病机演变与叶天士“初病在经，久病入络”“久则瘀热入络”的观点相符，补虚通络为基本治法。补虚通络法通过调控 NLRP3/Caspase－1/GSDMD 通路、中性粒细胞外捕网、硫氧还蛋白相互作用蛋白及 LncRNA MALAT1 等多靶点抑制细胞焦亡，减轻创面炎症反应。白及多糖、芍药苷等中药单体及四妙勇安汤、托里消毒散等复方，可通过抑制 NLRP3 炎症小体活化、下调 LncRNA MALAT1 表达等机制发挥促愈作用，为补虚通络法抑制细胞焦亡提供了科学依据，并为其现代化研究开辟了潜在的分子靶点。

关键词：糖尿病足溃疡；细胞焦亡；补虚通络法；中医药；研究进展
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.10.318
中图分类号：R259　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999(2026)10－2085－07

Research Progress on Promoting Diabetic Foot Ulcer Healing by Tonifying Deficiency and Unblocking Meridians from Perspective of Pyroptosis Inhibition

SUN Yaoqing，FAN Weijing，HUANG Renyan，HU Xiaoming，LIU Guobin

Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine，Shanghai China 200120

Abstract：The inflammasome－pyroptosis pathway，led by the NLRP3 inflammasome，is a key target responsible for the persistent inflammatory state in diabetic foot ulcers. Inhibiting cell pyroptosis and reducing excessive inflammatory responses is a new direction for promoting healing of this condition. The pathological evolution of diabetic foot ulcers aligns with Ye Tianshi′s view that "disease initially affects the meridians，and with chronic illness it enters the collaterals" and "long－term illness leads to stasis Heat entering the collaterals"，with tonifying deficiency and unblocking collaterals as the fundamental treatment approach. This method works by regulating multiple targets，including the NLRP3/Caspase－1/GSDMD pathway，neutrophil extracellular traps，thioredoxin－interacting protein，and LncRNA MALAT1，to inhibit cell pyroptosis and reduce wound inflammation. Individual Chinese herbal compounds like bai ji polysaccharides and paeoniflorin，as well as formulas such as Simiao Yong′an Decoction and Tuoli Xiaodu Powder，can promote healing by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and downregulating LncRNA MALAT1 expression. This provides a scientific basis for using the tonifying－deficiency and unblocking－collaterals method to inhibit cell pyroptosis and offers potential molecular targets for its modern research.

Key words：diabetic foot ulcer；cell pyroptosis；tonifying－deficiency and unblocking－collateral method；traditional Chinese medicine；research progress

＊**基金项目：**国家自然科学基金面上项目(82274528)；国家自然科学基金青年科学基金项目(82305245)；上海中医药大学科技发展基金项目(23KFL107)

作者简介：孙尧卿(1994－)，女，上海人，医学硕士，研究方向：中医药防治周围血管疾病。

✉**通信作者：**柳国斌，男，教授，主任医师，博士研究生导师，研究方向：中医药防治周围血管疾病。E－mail：drlguobin@163.com

糖尿病是一种由多种病因引起的内分泌代谢性疾病[1-3]。预计到 2045 年，全球糖尿病患者将超过 7 亿例（约占全球人口的 7.8%）[3]。糖尿病足溃疡（diabetic foot ulcer，DFU）是糖尿病最严重的并发症之一，具有难愈性、复发性等特点，其难以愈合的原因涉及血管神经病变、血流动力学改变及代谢紊乱等多种因素。越来越多的证据表明，糖尿病溃疡中促炎细胞因子比例显著上升，严重影响溃疡的愈合进程[4-9]。其中，以 NLRP3 炎症小体为核心的炎症小体－焦亡通路是导致 DFU 持续炎症状态的关键靶点。因此，靶向焦亡相关的信号通路、抑制过度的炎症反应可能成为促进 DFU 愈合的新策略[10-13]。

DFU 可归属于中医“消渴脱疽”范畴。脱疽最早见于《灵枢·痈疽》：“发于足指，名曰脱疽，其状赤黑，死不治；不赤黑，不死治之不衰，急斩之，不则死矣。”《外科正宗·脱疽论》云：“夫脱疽者，外腐而内坏也，此因平昔浓味膏粱熏蒸脏腑，丹石补药消烁肾水，房劳过度，气竭精伤。”DFU 患者由消渴发展而来，脾肾亏虚、虚气渐生为病之本，因虚内生湿浊、瘀血、热毒等病理性产物，留滞局部为病之标[14-16]。留滞之邪侵袭下肢筋骨肌肉，损伤正气，气愈虚则毒愈盛，毒愈盛则气愈虚，则最终发展为消渴脱疽。

多项研究表明，中医药能够抑制细胞焦亡，从而促进 DFU 愈合[13,17-19]。本文将结合细胞焦亡，从中西医学结合角度阐明 DFU 病理机制，探讨以“补虚通络”为主要治法的研究进展。

1　细胞焦亡概述

细胞焦亡是一种细胞炎症性的程序性死亡，也是机体的一种天然免疫反应，在抵抗感染中发挥关键作用。细胞焦亡的特点是细胞质肿胀、变性，细胞膜形成孔洞，细胞质的内容物如 IL－1β、IL－18 等炎性因子经孔洞流出，最终细胞膜裂解，核溶解，细胞死亡，进而诱发级联放大的炎症反应，因此，细胞焦亡也称炎性坏死[4,20]。与细胞焦亡不同的是，凋亡细胞的胞膜结构仍然完整，无内容物外溢，不会引起周围的炎症反应，凋亡细胞的残骸最终被分割包裹为几个凋亡小体，并被周围吞噬细胞吞噬[21-26]。细胞焦亡主要分子机制包括半胱氨酸蛋白酶－1（cysteine－aspartic protease－1，Caspase－1）介导的经典通路和 Caspase－4/5/11 介导的非经典通路[27]。微生物感染、病原体相关分子模式（pathogen－associated molecular patterns，PAMPs）和内源性损伤相关分子模式（damage－associated molecular patterns，DAMPs）会激活炎症小体，细胞内传感分子包括 NOD 样受体（NLRP1b、NLRC4 和 NLRP3）、造血干扰素诱导核蛋白（HIN200）/干扰素诱导蛋白样受体家族成员（AIM2）和 TRI 家族成员（Pyrin/TRIM20），它们可感知外源性病原体和内源性损伤，这些传感分子聚集在一起，识别含有 CARD 结构域的凋亡相关斑点样蛋白（ASC），这种相互作用进一步促进 Caspase－1 的裂解，进而切割 GSDMD 引发焦亡。Caspase－4/5/11 是非经典炎症小体通路的重要组成成分。研究表明，在巨噬细胞介导的炎症反应中，Caspase－4/5/11 能直接识别革兰阴性细菌分泌的脂多糖，促进其快速寡聚化，从而引发细胞焦亡[28]。另有研究表明，Caspase－11 能破坏膜通道蛋白 1（pannexin－1），触发细胞内 ATP 外排，激活嘌呤能受体（purinergic receptor P2X7，P2X7）并介导巨噬细胞焦亡[29-30]；pannexin－1 的破坏还会导致细胞内钾离子外流，从而激活 NLRP3 和 Caspase－1，进一步引发细胞焦亡。

2　DFU 中的关键细胞焦亡分子及通路

2.1　调控 NLRP3/Caspase－1/GSDMD 通路促愈

NLRP3 炎症小体、Caspase－1 和 ASC 是细胞损伤后引发炎症和焦亡的主要调控途径[31-35]。Yang 等[36]发现，高糖环境下 HaCaT 细胞的炎症反应增强，表现为 NLRP3、Caspase－1、白细胞介素－1β（interleukin－1β，IL－1β）、IL－18 表达显著升高，且 HaCaT 细胞焦亡数量与高糖刺激时间及浓度呈正相关。研究结果表明，在 HaCaT 细胞中，高糖可刺激 IL－1β 的产生，并在 NLRP3 炎症小体的调控下激活 Caspase－1。另有研究发现，DFU 患者的慢性创面中可分离出的巨噬细胞高表达 NLRP3、Caspase－1 及其下游细胞因子 IL－1β 和 IL－18；体外实验中，db/＋和 db/db 小鼠创面中的 NLRP3、IL－1β、IL－18 表达分别在创面形成后第 5 天、第 10 天达到高水平；与链脲佐菌素（streptozotocin，STZ）诱导的糖尿病小鼠创面相比，GSDMD$^{-/-}$的糖尿病小鼠伤口愈合明显改善，据此推测 DFU 中持续的炎症小体活化阻碍了糖尿病溃疡的愈合过程[37]。

2.2　调控中性粒细胞外捕网 NETs 促愈　过多的中性粒细胞胞外陷阱（neutrophil extracellular traps，NETs）会延迟糖尿病患者的伤口愈合[27,38-41]。Yang 等[33]研究发现，与正常对照组相比，DFU 组患者血清及创面中 NETs 释放标记物——细胞游离 DNA（cfDNA）、瓜氨酸组蛋白 H3（CitH3）显著增加，提示糖尿病患者的中性粒细胞更易发生焦亡；动物实验发现，与正常组小鼠相比，糖尿病组小鼠溃疡组织中 CitH3 和髓过氧化物酶（myeloperoxidase，MPO）呈高表达，NLRP3/Caspase－1/GSDMD 通路显著上

调，表明该通路参与 NETs 释放；同时，双硫仑可抑制 NETs 介导的 NLRP3/Caspase－1/GSDMD 途径，促进糖尿病足溃疡愈合。体外实验表明，小鼠巨噬细胞经脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）刺激后，NETs 通过 Toll 样受体 4（Toll－like receptor 4，TLR4）/TLR9/核因子 κB（nuclear factor kappa－B，NF－κB）信号通路上调 NLRP3 和 pro－IL－1β 水平，提示 NETs 可促进 NLRP3 炎症小体活化，是导致糖尿病溃疡持续炎症反应的重要机制[42]。

2.3　调控硫氧还蛋白相互作用蛋白（thioredoxin－interacting protein，TXNIP）促愈　TXNIP 是能量代谢、细胞周期调节、炎症和细胞凋亡等多种生物过程的重要调节因子[43－45]。TXNIP 是硫氧还蛋白（thioredoxin，Trx）的内源性抑制剂，参与调节 Trx 的抗氧化活性，影响细胞的氧化还原状态。TXNIP 与 Trx 之间的相互作用参与了包括糖尿病在内的多种疾病的病理过程[46－51]。在高血糖条件下，TXNIP 表达上调，导致机体胰岛素信号传导和葡萄糖摄取受损[52]。线粒体活性氧（mitochondrial reactive oxygen species，mtROS）过量产生会导致 TXNIP 与其结合蛋白 Trx 分离，进而与 NLRP3 结合并激活 NLRP3 炎症小体。据报道，NADPH 氧化酶 4（NOX4）介导的 ROS 生成可促进 TXNIP－Trx 解离，增强 TXNIP 与 NLRP3 在体内外的结合[53]。据此推测，TXNIP 可能是高糖与炎症相互作用的关键调控分子。体外实验显示，与对照组相比，糖尿病小鼠表现为糖耐量减退、血糖水平升高及胰岛体积缩小，同时炎症小体相关蛋白 TXNIP 及 NLRP3 表达上调；而过表达 miR－17－5p 则可降低糖尿病小鼠的血糖水平，改善糖耐量，增加胰岛体积，并下调 TXNIP 及 NLRP3 的表达，表明 miR－17－5p 可抑制 TXNIP 表达及 NLRP3 炎症小体激活，从而减少胰腺 β 细胞焦亡[54]。

2.4　调控 Lnc RNA MALAT1 促愈　肺腺癌转移相关转录本 1（MALAT1）已被确认为一种与焦亡相关的长链非编码 RNA（LncRNA）。NLRP3 及 NIMA 相关激酶 7（NEK7）参与炎症小体的组装及焦亡过程[55－57]。MALAT1 表达减少会进一步激活 NEK7/NLRP3/Caspase－1 信号通路，诱导成纤维细胞在高糖环境下发生焦亡[58]。另有研究发现，与正常组相比，高糖处理的 H9C2 细胞中 *MALAT1* mRNA 表达水平显著升高，而 miR－141－3p 表达水平则明显降低，提示 LncRNA－MALAT1 可通过靶向 miR－141－3p，促进高糖诱导的 H9C2 细胞焦亡[59]。

3　中医络病理论与 DFU 过度细胞焦亡

《灵枢·脉度》曰："经脉为里，支而横者为络，络之别者为孙。"指出经络由经脉和络脉组成，络脉又分出众多细小的孙络，逐层细分的经络系统犹如江海与溪泉，形成一个遍布全身的网络系统，承担着内联脏腑、外络肢节、运行气血的功能，在维持生命活动、稳定人体内环境中发挥着重要的桥梁作用。足三阴经与足三阳经交汇转接于足部，而足之三阴经由足走向腹部和胸部，足之三阳经从头走足[60]。所以，足部也是阴阳气血转化运行之要冲。足部经络在维持气血通畅、联系脏腑器官、调节生命活动方面具有举足轻重的作用。现代医学认为，胫后动脉供应足底，腓动脉供应前外侧踝关节和足后部。足背动脉继续进入足部，供应前踝和足背。足受胫神经、腓深神经、腓浅神经、腓肠神经和隐神经支配[61－62]。糖尿病患者长期处于慢性高血糖的糖毒性内环境下，体内产生大量氧自由基、炎症细胞、炎症小体、炎症介质、促凋亡效应分子、ROS 等病理产物。这些产物可损伤神经组织[63－64]，引起外周神经的损害，导致下肢皮肤汗液排泄障碍、皮肤干燥、皮肤屏障受损而诱发感染，周围神经病变还可使深、浅感觉减退或消失，导致肌萎缩，造成足部畸形；高血糖还可通过诱发血管内皮功能障碍、糖脂代谢异常、炎症及氧化应激反应等多种机制造成血管内膜损伤而引起血管狭窄，导致下肢血流量减少足部缺血缺氧，最终引起足部溃疡、坏死。中医认为，以上病理过程均因消渴日久、燥热内结、营阴被灼、脉络瘀阻、蕴毒成脓所致，其病机演变与叶天士"初病在经，久病入络""经主气，络主血"等观点相符。

3.1　初病湿热在经　湿热是 DFU 的始动因素。若长期嗜食肥美、醇酒厚味，久坐少动，劳伤中土，脾运不及，谷食壅滞，不为机体所用，则化为膏脂浊邪，积热内蕴。正如《素问·奇病论》所说："此肥美之所发也，此人必数食甘美而多肥也，肥者令人内热，甘者令人中满，故其气上溢，转为消渴。"相关研究发现，糖尿病湿热毒盛证型患者血清 ICAM－1、IL－1β、IL－6 炎症因子显著上升，提示糖尿病患者的湿热体质会导致全身炎症反应[65－66]。此外，糖尿病患者长期饮食不节，过食肥甘，损伤脾胃，运化转输不利，湿浊内生，常表现为纳呆而肥，虽肥而四肢倦怠乏力、口黏口淡、便溏、苔腻、脉濡滑等一派病在太阴之象。正如薛生白《湿热病篇》所云："湿热病属阳明太阴者居多，中气实则病在阳明，中气虚则病在太阴。"

3.2　久则瘀热入络　若治疗不及时，湿热之邪内传则可由卫气波及营血，导致血液运行不畅，而络气留滞成瘀，终致湿热之邪夹瘀滞于足部络脉中，遂发生

“瘀热入络”之病机。一项针对糖尿病足溃疡的局部免疫组化研究发现，气虚血瘀证、脉络热毒证、脉络瘀热证、气阴两虚瘀阻证患者创面中的 Ki67 表达均呈阳性[67]，而在脉络热毒证中表达最强，说明脉络热毒证、气阴两虚瘀阻证两型中的炎症反应尤为显著；另有一项随机对照临床研究发现，桃红四物汤合四妙勇安汤治疗糖尿病足溃疡的有效率达 93.3%[68]，显著高于对照组的 77.7%，说明清热解毒、活血化瘀法治疗糖尿病足溃疡具有较好的临床疗效。以上表明，DFU 的病机演变与叶天士“久则瘀热入络”的理论相符合。

4　补虚通络法抑制 DFU 异常细胞焦亡的作用

络脉分阴阳，根据其分布有内外之别。阳络在外，循行于肌表腠理；阴络在内，循行于脏腑组织。正如明代张介宾《类经》所云：“以络脉为言，则又有大络、孙络，在内、在外之别，深而在内者，是为阴络……浅而在外者，是为阳络。”阳络与阴络，作为人体经络系统中不可或缺的两大组成部分，各自承载着独特的生理功能，它们不仅是气血输送与分配的精细网络，更是维系机体内在平衡的核心，二者相辅相成，共同构建了一个复杂而精密的生命调节机制。《素问·经络论》云：“阴络之色应其经，阳络之色变无常，随四时而行也。”

叶天士《临证指南医案》曰：“久病在络，气血皆窒。”DFU 具有难愈性、复发性的特点，与初病在经、日久气病及血、病位入络的病机相符。由此可见，久病多虚常伴血络瘀滞，治疗应重补虚通络，促进气血流通。就 DFU 中异常细胞焦亡而言，补虚通络法可分为直接通络和间接通络。其中，直接通络针对 DFU 病机而设，以整体观念为核心，通过扶助正气、活血化瘀、疏通经络等综合疗法，纠正机体的病理状态；间接通络则侧重于改善糖脂代谢失衡所导致的湿热病理环境，以纠正过度细胞焦亡所致的炎症微环境为主，两者相辅相成，为改善机体内环境、恢复细胞正常生理功能、促进创面愈合创造有利条件。

4.1　中药单体　研究显示，中药白及其提取物白及多糖可促进糖尿病小鼠创面愈合，抑制巨噬细胞浸润，促进血管生成，抑制 NLRP3 炎症小体活化，减少 IL－1β 分泌，并改善创面组织的胰岛素敏感性[69]。白芍提取物芍药苷可通过抑制 CXCR2，下调 NLRP3 及 NF－κB 介导的 DFU 炎症反应[70]。染料木素主要存在于豆科植物中，在槐角、葛根、淡豆豉、黑豆中含量较大，具有降低空腹血糖、促进糖尿病性溃疡愈合、下调 NLRP3 及相关炎症因子水平的作用[71]。见表 1。

4.2　中药复方　四妙勇安汤是治疗脱疽的经典方剂，由金银花、玄参、当归、甘草四味药组成。现代研究发现，该方可通过下调 LncRNA MALAT1 抑制巨噬细胞焦亡，从而促进大鼠糖尿病足溃疡愈合[72]。《外科正宗》中治疗疮疡的经典方剂托里消毒散，由黄芪、当归、皂角刺、白芷等组成，可通过抑制 NLRP3 炎症小体活性、减轻炎症反应，从而促进糖尿病性溃疡愈合[73]。见表 1。

表 1　基于细胞焦亡的补虚通络法研究

中药	来源中药或组成	模型	机制	效应	文献
中药单体					
白及多糖（BSP）	白及	体内及体外实验：高脂饲料＋STZ 诱导糖尿病小鼠；高糖诱导的血管内皮细胞	抑制 TXNIP/NLRP3/Caspase－1 通路	抑制炎症反应及氧化应激，促进 DFU 愈合	[69]
芍药苷（PF）	白芍	体内及体外实验：STZ 诱导糖尿病大鼠；高糖诱导的 HaCat 细胞	抑制 NF－κB/NLRP3 通路	减轻炎症反应，从而促进 DFU 愈合	[70]
染料木素（Gen）	淡豆豉、葛根、黑豆等	体内实验：STZ 诱导糖尿病小鼠	抑制 NLRP3/ASC/Caspase－1 通路	调节创面炎症和氧化应激，促进创面愈合	[71]
中药复方					
加味四妙勇安汤	肉桂、黄连、薏苡仁、土茯苓、川牛膝、丹参、生甘草、金银花、玄参、当归、蒲黄、垂盆草	体内实验：STZ 诱导糖尿病大鼠	下调 LncRNA MALAT1 表达	下调 LncRNA MALAT1 抑制巨噬细胞焦亡，促进糖尿病足溃疡愈合	[72]
托里消毒散	当归、黄芪、白芷、皂角刺	体内及体外实验：STZ 诱导糖尿病大鼠；高糖诱导的 Raw264.7 巨噬细胞	抑制 NLRP3/ASC/Caspase－1 通路	抑制炎症小体激活，减少炎症因子表达，促进糖尿病溃疡愈合	[73]

5　结语

DFU 难愈性的根源在于过度的细胞焦亡，因此，抑制细胞焦亡将成为促进 DFU 愈合的重要方向。近年来，中医领域学者从独特视角出发，将 DFU 的病理机制概括为正气不足、痰瘀互结，并据此采用具有补虚通络特性的中药单体、复方及成药开展了一系列实验研究。这些研究不仅聚焦于阻断细胞焦亡路径、调控相关信号通路，为精准抑制细胞焦亡提供了科学依据，也为中医“补虚通络”治法的现代化研究开辟了潜在的分子靶点。

参考文献：

[1] Bonnefond A, Unnikrishnan R, Doria A, et al. Monogenic diabetes[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1): 12.

[2] Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 INHIBITOR META – ANALYSIS CARDIO – RENAL TRIALISTS′ CONSORTIUM. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co – transporter – 2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta – analysis of large placebo – controlled trials[J]. Lancet, 2022, 400(10365): 1788 – 1801.

[3] 潘锋. 糖尿病防治的重点在预防和治疗并发症[J]. 中国医药导报, 2022, 19(35): 1 – 3.

[4] Mu X R, Wu X Q, He W J, et al. Pyroptosis and inflammasomes in diabetic wound healing[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 950798.

[5] Rohm T V, Meier D T, Olefsky J M, et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders[J]. Immunity, 2022, 55(1): 31 – 55.

[6] Petrie J R, Guzik T J, Touyz R M. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms[J]. Can J Cardiol, 2018, 34(5): 575 – 584.

[7] Karam B S, Chavez – Moreno A, Koh W, et al. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 120.

[8] Wu H Z, Ballantyne C M. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity[J]. Circ Res, 2020, 126(11): 1549 – 1564.

[9] Wang Y, Li M W, Chen L, et al. Natural killer cell – derived exosomal miR – 1249 – 3p attenuates insulin resistance and inflammation in mouse models of type 2 diabetes[J]. Sig Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 409.

[10] Al Mamun A, Shao C X, Geng P W, et al. The mechanism of pyroptosis and its application prospect in diabetic wound healing[J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 1481 – 1501.

[11] 朱信霖，廖万清，张超，等. 糖尿病足溃疡发病机制及治疗[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2023, 37(4): 367 – 372.

[12] 张娟，李海芬，李小曼，等. 糖尿病足溃疡复发风险预测模型的构建：基于 Logistic 回归和支持向量机及 BP 神经网络模型[J]. 中国全科医学, 2023, 26(32): 4013 – 4019.

[13] 汪涛，范隆华，陈斌，等. NLRP3 – NF – κB 炎症信号通路在糖尿病足伤口细胞焦亡中的作用研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2022, 25(10): 795 – 799.

[14] 梁清芝，陈正涛，冷玉琳，等. 基于“虚气留滞”理论探讨血管内皮细胞自噬对糖尿病大血管病变的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(3): 178 – 185.

[15] 徐曼曼，韦妮娜，崔翰明，等. 从“虚气留滞”论初发型 2 型糖尿病的病因病机[J]. 中国医药导报, 2020, 17(19): 116 – 119.

[16] 张惜燕，胡勇，邢玉瑞. 糖尿病现代中医创新病机辨析[J]. 世界中医药, 2022, 17(4): 512 – 515.

[17] 樊炜静，李文惠，卢慧敏，等. 基于煨脓长肉理论探讨紫朱软膏通过 NLRP3 逆转糖尿病难愈性创面巨噬细胞胞葬逃逸的机制研究[J]. 中医药学报, 2023, 51(11): 29 – 35.

[18] 王仙凤，李丽红，洪宝建. NLRP3 炎性体在 2 型糖尿病合并糖尿病足患者中的作用[J]. 中华全科医学, 2018, 16(5): 785 – 787.

[19] 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.

[20] Burdette B E, Esparza A N, Zhu H, et al. Gasdermin D in pyroptosis[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(9): 2768 – 2782.

[21] Bertheloot D, Latz E, Franklin B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(5): 1106 – 1121.

[22] Chen M N, Rong R, Xia X B. Spotlight on pyroptosis: role in pathogenesis and therapeutic potential of ocular diseases[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 183.

[23] Hou J W, Hsu J M, Hung M C. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis in inflammation and antitumor immunity[J]. Mol Cell, 2021, 81(22): 4579 – 4590.

[24] Tang R, Xu J, Zhang B, et al. Ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in anticancer immunity[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 110.

[25] Gao W T, Wang X Y, Zhou Y, et al. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy[J]. Sig Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 196.

[26] Hsu S K, Li C Y, Lin I L, et al. Inflammation – related pyroptosis, a novel programmed cell death pathway, and its crosstalk with immune therapy in cancer treatment[J].

Theranostics,2021,11(18):8813 – 8835.

[27]Josefs T,Barrett T J,Brown E J,et al. Neutrophil extracellular traps promote macrophage inflammation and impair atherosclerosis resolution in diabetic mice[J]. JCI Insight,2020,5(7):e134796.

[28]Rao Z P,Zhu Y T,Yang P,et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer[J]. Theranostics,2022,12(9):4310 – 4329.

[29]Onódi Z,Ruppert M,Kucsera D,et al. AIM2 – driven inflammasome activation in heart failure[J]. Cardiovasc Res,2021,117(13):2639 – 2651.

[30]Li H,Yu X Y,Shi B J,et al. Reduced pannexin 1 – IL – 33 axis function in donor livers increases risk of MRSA infection in liver transplant recipients[J]. Sci Transl Med,2021,13(606):eaaz6169.

[31]Li S S,Sun Y M,Song M M,et al. NLRP3/caspase – 1/GSDMD – mediated pyroptosis exerts a crucial role in astrocyte pathological injury in mouse model of depression[J]. JCI Insight,2021,6(23):e146852.

[32]Sun S C,Gong D F,Liu R Q,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.

[33]Yang S F,Feng Y,Chen L,et al. Disulfiram accelerates diabetic foot ulcer healing by blocking NET formation via suppressing the NLRP3/Caspase – 1/GSDMD pathway[J]. Transl Res,2023,254:115 – 127.

[34]Wang C C,Wang L,Huang C M,et al. Involvement of NLRP3/Caspase – 1/GSDMD – Dependent pyroptosis in BPA – Induced apoptosis of human neuroblastoma cells[J]. Biochem Pharmacol,2022,200:115042.

[35]Zhang D,Ge F,Ji J,et al. β – sitosterol alleviates dextran sulfate sodium – induced experimental colitis via inhibition of NLRP3/Caspase – 1/GSDMD – mediated pyroptosis[J]. Front Pharmacol,2023,14:1218477.

[36]Yang H L,Zhang Y,Du Z W,et al. Hair follicle mesenchymal stem cell exosomal lncRNA H19 inhibited NLRP3 pyroptosis to promote diabetic mouse skin wound healing[J]. Aging,2023,15(3):791 – 809.

[37]Mirza R E,Fang M M,Weinheimer – Haus E M,et al. Sustained inflammasome activity in macrophages impairs wound healing in type 2 diabetic humans and mice[J]. Diabetes,2014,63(3):1103 – 1114.

[38]Wong S L,Demers M,Martinod K,et al. Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis,which impairs wound healing[J]. Nat Med,2015,21(7):815 – 819.

[39]Yang S F,Wang S S,Chen L,et al. Neutrophil extracellular traps delay diabetic wound healing by inducing endothelial – to – mesenchymal transition via the hippo pathway[J]. Int J Biol Sci,2023,19(1):347 – 361.

[40]Chu Z Q,Huang Q L,Ma K,et al. Novel neutrophil extracellular trap – related mechanisms in diabetic wounds inspire a promising treatment strategy with hypoxia – challenged small extracellular vesicles[J]. Bioact Mater,2023,27:257 – 270.

[41]Rui S L,Dai L R,Zhang X S,et al. Exosomal miRNA – 26b – 5p from PRP suppresses NETs by targeting MMP – 8 to promote diabetic wound healing[J]. J Control Release,2024,372:221 – 233.

[42]Liu D,Yang P L,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.

[43]Woo S H,Kyung D,Lee S H,et al. TXNIP suppresses the osteochondrogenic switch of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. Circ Res,2023,132(1):52 – 71.

[44]Choi E H,Park S J. TXNIP:a key protein in the cellular stress response pathway and a potential therapeutic target[J]. Exp Mol Med,2023,55(7):1348 – 1356.

[45]Lian L L,Le Z M,Wang Z Z,et al. SIRT1 inhibits high glucose – induced TXNIP/NLRP3 inflammasome activation and cataract formation[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2023,64(3):16.

[46]Yoshihara E,Matsuo Y,Masaki S,et al. Redoxisome update:TRX and TXNIP/TBP2 – dependent regulation of NLRP – 1/NLRP – 3 inflammasome[J]. Antioxid Redox Signal,2024,40(10/11/12):595 – 597.

[47]Zhou R B,Tardivel A,Thorens B,et al. Thioredoxin – interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation[J]. Nat Immunol,2010,11(2):136 – 140.

[48]Han Y C,Xu X X,Tang C Y,et al. Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic nephropathy:The role of the mitochondrial ros – txnip – nlrp3 biological axis[J]. Redox Biol,2018,16:32 – 46.

[49]Li T R,Yang J J,Tan A J,et al. Irisin suppresses pancreatic β cell pyroptosis in T2DM by inhibiting the NLRP3 – GSDMD pathway and activating the Nrf2 – TrX/TXNIP signaling axis[J]. Diabetol Metab Syndr,2023,15(1):239.

[50]Bradford H F,Mcdonnell T C R,Stewart A,et al. Thioredoxin is a metabolic rheostat controlling regulatory B cells[J]. Nat Immunol,2024,25(5):873 – 885.

[51]Deng J H,Pan T,Liu Z Q,et al. The role of TXNIP in cancer:a fine balance between redox,metabolic,and immunological tumor control[J]. Br J Cancer,2023,129(12):1877 – 1892.

[52]Chen C H,Wang Q H,Li D B,et al. MALAT1 participates

in the role of platelet – rich plasma exosomes in promoting wound healing of diabetic foot ulcer[J]. Int J Biol Macromol,2023,238:124170.

[53]Wen Y,Liu Y R,Tang T T,et al. mROS – TXNIP axis activates NLRP3 inflammasome to mediate renal injury during ischemic AKI[J]. Int J Biochem Cell Biol,2018,98:43 – 53.

[54]Liu S J,Tang G,Duan F Q,et al. miR – 17 – 5p inhibits TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway and suppresses pancreatic β – cell pyroptosis in diabetic mice[J]. Front Cardiovasc Med,2021,8:768029.

[55]Shu B,Zhou Y X,Li H,et al. The METTL3/MALAT1/PTBP1/USP8/TAK1 axis promotes pyroptosis and M1 polarization of macrophages and contributes to liver fibrosis[J]. Cell Death Discov,2021,7(1):368.

[56]Zhao W,Yu H H,Meng W W,et al. Icariin restrains NLRP3 inflammasome – mediated Th2 immune responses and ameliorates atopic dermatitis through modulating a novel lncRNA MALAT1/miR – 124 – 3p axis[J]. Pharm Biol,2023,61(1):1249 – 1259.

[57]Liu D,Mei X Y,Mao Y T,et al. Lentinus edodes Mycelium polysaccharide inhibits AGEs – induced HUVECs pyroptosis by regulating LncRNA MALAT1/miR – 199b/mTOR axis and NLRP3/Caspase – 1/GSDMD pathway[J]. Int J Biol Macromol,2024,267:131387.

[58]Shoeib H M,Keshk W A,Al – ghazaly G M,et al. Interplay between long non – coding RNA MALAT1 and pyroptosis in diabetic nephropathy patients[J]. Gene,2023,851:146978.

[59]Zhao N,Hua W,Liu Q,et al. MALAT1 knockdown alleviates the pyroptosis of microglias in diabetic cerebral ischemia via regulating STAT1 mediated NLRP3 transcription[J]. Mol Med,2023,29(1):44.

[60]严春玉,金香花. 利用经络通道——足部反射区按摩治疗糖尿病经验[C]. 第二届国际络病学大会论文集. 上海,2006.

[61]肖林岑,汤木松,肖莉. 右侧双支大隐静脉分别注入股静脉、小隐静脉变异 1 例[J]. 局解手术学杂志,2024,33(6):557 – 558.

[62]王伯瑞. 基于功能解剖学探讨踝关节损伤的预防[J]. 健与美,2024(7):130 – 132.

[63]El Assar M,Angulo J,Rodríguez – mañas L. Diabetes and ageing – induced vascular inflammation[J]. J Physiol,2016,594(8):2125 – 2146.

[64]Biondi – zoccai G G L,Abbate A,Liuzzo G,et al. Atherothrombosis,inflammation,and diabetes[J]. J Am Coll Cardiol,2003,41(7):1071 – 1077.

[65]籍胤玺,徐娜,金毅,等. 黄连解毒汤治疗湿热毒盛证糖尿病足感染患者临床疗效评价[J]. 中华医院感染学杂志,2024,34(8):1178 – 1182.

[66]石红宾,李中南,陈明月,等. 2 型糖尿病痛风患者中医证型与 CRP、HCY、SOD 的相关性[J]. 辽宁中医药大学学报,2024,26(7):141 – 146.

[67]张庚扬,范英昌,金树梅,等. 糖尿病足辨证分型与病理学相关性研究[J]. 天津中医药,2006,23(2):115 – 117.

[68]张亮. 观察桃红四物汤合四妙勇安汤加减治疗脉络瘀热型糖尿病足的临床疗效[J]. 吉林医学,2017,38(10):1935 – 1936.

[69]Zhao Y,Wang Q B,Yan S,et al. Bletilla striata polysaccharide promotes diabetic wound healing through inhibition of the NLRP3 inflammasome[J]. Front Pharmacol,2021,12:659215.

[70]Sun X L,Wang X,Zhao Z Y,et al. Paeoniflorin inhibited NOD – like receptor protein – 3 inflammasome and NF – κB – mediated inflammatory reactions in diabetic foot ulcer by inhibiting the chemokine receptor CXCR2[J]. Drug Dev Res,2021,82(3):404 – 411.

[71]Eo H,Lee H J,Lim Y. Ameliorative effect of dietary genistein on diabetes induced hyper – inflammation and oxidative stress during early stage of wound healing in alloxan induced diabetic mice[J]. Biochem Biophys Res Commun,2016,478(3):1021 – 1027.

[72]王庆美,徐鹏,付媛媛,等. 基于“LncRNA MALAT1 – 巨噬细胞焦亡”新视角探讨加味四妙勇安汤促进大鼠糖尿病足溃疡愈合机制[J]. 广州中医药大学学报,2023,40(2):413 – 420.

[73]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.

收稿日期:2026 – 04 – 21
编辑:吴楠