

基于NF- κ B信号通路的糖尿病病理机制及中医药干预研究进展

王梦璐¹, 石璐¹, 何昶昊¹, 安永铖¹, 吕迎兰¹, 王晨², 李慧敏¹, 张慧琳¹, 黄艳²,
付宛鑫², 单子轶², 赵保胜^{3*}

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488;

2. 北京中医药大学生命科学学院, 北京 102488;

3. 北京中医药大学北京中医药研究院, 北京 100029)

[摘要] 随着人民生活水平的提高,糖尿病的发展形势日益严峻。糖尿病是一种慢性炎症性疾病,患者体内伴随着核转录因子- κ B(NF- κ B)的表达异常。NF- κ B存在于多种组织细胞中,参与调节与免疫功能和炎症有关的多种基因,在机体受到外界刺激的情况下可被多种因子激活,从而使机体产生炎症等反应。以往对于NF- κ B的研究更多的是在癌症领域,尚未对相关信号通路治疗糖尿病的病理机制及中医药治疗进展做系统阐述。查阅国内外相关文献资料发现,在糖尿病发生发展过程中,NF- κ B并不是孤立的,而与炎症、氧化应激、能量代谢相关信号分子均有关联并参与介导炎症、胰岛 β 细胞凋亡、胰岛素信号传导等生理功能。因此阻断NF- κ B信号通路的传导有利于治疗糖尿病。目前西医的治疗手段主要包括口服降糖药和注射胰岛素,但不良反应较明显,中医药在治疗糖尿病方面具有靶点多、作用广、疗效优等特点,具有补气活血、理气化痰、清热解毒、滋阴润燥功效的中药及复方可以通过抗炎等作用有效干预NF- κ B信号通路在体内的异常表达。该文总结NF- κ B信号通路及其与糖尿病的关联关系,并就近5年来中医药干预NF- κ B信号通路治疗糖尿病的现代研究进展进行综述,以期为基于NF- κ B信号通路探讨糖尿病新的病理机制奠定实验室基础,为糖尿病防治及相关中药新药研发提供新的作用靶点与研究方向。

[关键词] 核转录因子- κ B; 信号通路; 糖尿病; 炎症; 中医药

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)05-0246-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230922 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230302.1004.001>

[网络出版日期] 2023-03-02 17:34:22

Pathological Mechanism of Diabetes Based on NF- κ B Signaling Pathway and Traditional Chinese Medicine Intervention: A Review

WANG Menglu¹, SHI Lu¹, HE Changhao¹, AN Yongcheng¹, LYU Yinglan¹, WANG Chen², LI Huimin¹,
ZHANG Huilin¹, HUANG Yan², FU Wanxin², SHAN Ziyi², ZHAO Baosheng^{3*}

(1. College of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;

2. College of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;

3. Beijing Research Institute of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] As people's living standards improve, the development trend of diabetes has gradually become severe. Diabetes is a chronic inflammatory disease associated with abnormal expression of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) in patients. NF- κ B exists in various tissue cells and participates in the regulation of a variety of

[收稿日期] 2022-12-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82274166,81973535)

[第一作者] 王梦璐,硕士,从事药理学研究,E-mail:wml1251247317@163.com

[通信作者] * 赵保胜,博士,研究员,从事药理学研究,E-mail:zhaobs1973@163.com

genes related to immune function and inflammation. Varieties of factors can activate NF- κ B when the body is stimulated by external factors, so as to produce inflammation and other reactions. Previous studies on NF- κ B mainly focus on cancer, and the pathological mechanism of the treatment of diabetes by related signaling pathways and the progress of traditional Chinese medicine (TCM) treatment have not been systematically elaborated on. By referring to the relevant literature in China and abroad, it was found that NF- κ B is not isolated in the development and progression of diabetes but is associated with signal molecules related to inflammation, oxidative stress, and energy metabolism, and it is involved in mediating inflammation, pancreatic β cell apoptosis, insulin signal transduction, and other physiological functions. Therefore, blocking the transmission of NF- κ B signaling pathway is beneficial to the treatment of diabetes. At present, Western medicine for the treatment of diabetes mainly includes oral hypoglycemic drugs and insulin injections, but the adverse reactions are obvious. TCM has been characterized by multi-target, extensive action, and excellent curative effects in the treatment of diabetes. TCM and its compounds with functions of tonifying Qi and promoting blood circulation, regulating qi and eliminating phlegm, clearing heat and detoxifying, and nourishing Yin and moistening dryness can effectively intervene in the abnormal expression of NF- κ B signaling pathway *in vivo* through anti-inflammatory effects. In this paper, the association between NF- κ B signaling pathway and diabetes was summarized, and the modern research progress of TCM intervention of NF- κ B signaling pathway in the treatment of diabetes in the past five years was reviewed, so as to lay a laboratory foundation for the study of a new pathological mechanism of diabetes based on NF- κ B signaling pathway and provide new targets and research direction for the prevention and treatment of diabetes and development of related TCM.

[Keywords] nuclear factor-kappa B (NF- κ B); signaling pathway; diabetes; inflammation; traditional Chinese medicine

糖尿病(DM)是由于胰岛素抵抗或缺乏引起的以高血糖为特征的代谢性疾病^[1]。根据国际糖尿病联盟(IDF)数据显示,2021年中国有1.41亿成年人患有糖尿病,约占全国人口的13%。中医学认为糖尿病属于中医“消渴”的范畴,以阴虚燥热为主要证型,在治疗中常以养阴润燥为主。中医药具有疗效较好且不良反应小的独特优势,在糖尿病临床治疗方面前景广阔^[2]。核转录因子- κ B(NF- κ B)为一种普遍存在的调控病毒或多种炎症细胞因子基因表达的转录因子,属于Rel蛋白家族成员之一,最初因其是B细胞内可调控免疫球蛋白kappa轻链转录的增强子结合蛋白而得名^[3]。在结构上,NF- κ B以二聚体的形式存在,二聚体可通过各种翻译修饰后进一步激活,并转移入核,与特定的DNA序列结合,促进靶基因的转录,从而参与调控炎症反应、细胞凋亡等生理活动^[4]。研究表明,糖尿病患者体内伴有NF- κ B转录的异常^[5]。NF- κ B在糖尿病发病中的作用主要包括促炎作用、促进胰岛 β 细胞凋亡和影响胰岛素信号转导通路促进胰岛素抵抗。1型糖尿病是一种原发性胰岛 β 细胞凋亡的自身免疫性疾病,NF- κ B的持续活化可导致与凋亡相关基因的表达,从而引起胰岛 β 细胞的凋亡;2型糖尿病(T2DM)与

胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗相关,一些炎症因子不仅可以促进NF- κ B活化使机体处于炎症状态,还可触发氧化应激,氧化应激产生的活性物质可通过NF- κ B等系统的活化干扰细胞胰岛素受体信号的转导,两种情况相互影响导致或加重胰岛素抵抗(IR)^[5]。所以NF- κ B和可调节NF- κ B活性的相关信号通路成为药物开发的焦点^[6]。NF- κ B主要参与调控免疫应答与炎症反应,国外对于NF- κ B的研究更多的是在癌症方面,对相关信号通路治疗糖尿病的病理机制及中医药治疗进展尚不明确,近年来的研究显示,中医药可以有效调控机体NF- κ B信号通路的表达,从而影响糖尿病进程。因此,本文综述NF- κ B信号转导通路参与糖尿病形成过程中的病理机制,并归纳总结近5年中医药基于调控NF- κ B信号通路治疗糖尿病的研究进展,以期为基于NF- κ B信号通路的糖尿病病理机制及其相关治疗药物研究提供新的方法与思路。

1 NF- κ B信号转导通路

介导NF- κ B激活的信号转导通路主要包括经典途径和非经典途径,见图1。

1.1 经典途径 经典NF- κ B信号转导途径是由Toll样受体(TLRs)和促炎细胞因子如肿瘤坏死因

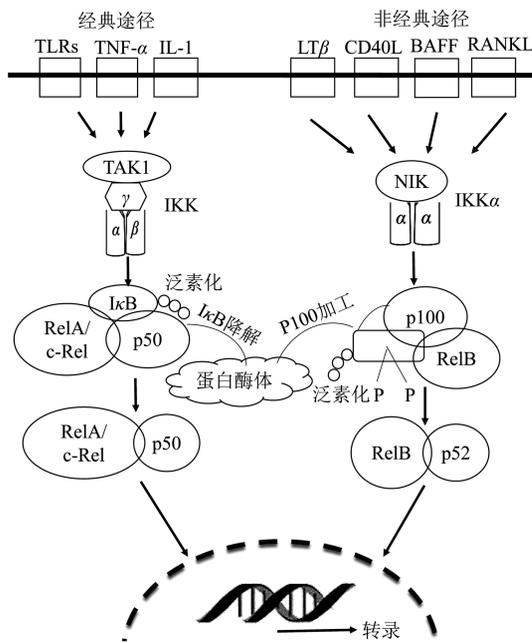


图1 NF-κB的信号转导通路

Fig. 1 Signal transduction pathway map of NF-κB

子-α(TNF-α)和白细胞介素-1(IL-1)触发, TNF-α与肿瘤坏死因子受体1相关死亡域蛋白(TRADD)、肿瘤坏死因子受体相关因子2/5(TRAF2/5)等配体结合, IL-1与髓样分化因子88(MyD88)等配体结合, 激活IκB激酶复合体α/β/γ(IKKα/β/γ), 最终通过降解NF-κB抑制蛋白(IκB)暴露NF-κB, 活化NF-κB复合体(主要为p50/RelA p65或p50/c-Rel二聚体), 从而发生核易位, 结合特定序列, 调节促炎和细胞生存等基因的表达^[1,7]。

1.2 非经典途径 非经典NF-κB信号转导通路由特定的TNF受体家族成员如淋巴毒素-β(LTβ)、CD40配体(CD40L)、B细胞活化因子(BAFF)和NF-κB受体活化因子配体(RANKL)激活, 通过TRAF2和TRAF3发出信号, 引入细胞凋亡1/2抑制蛋白的复合物(c-IAP1/2), 进而导致TRAF3蛋白水解。不同于经典途径依赖IKKα/β/γ的激活和IκB的降解, 非经典途径下TRAF2转导的信号能够特异性的诱导NF-κB诱导激酶(NIK)的积累, 从而使IκB激酶α(IKKα)同型二聚体磷酸化、泛素化, 并经过p100的加工后形成活性亚基p52, p52激活后与RelB结合形成RelB/p52复合物, 从而发生核易位以进一步转录^[1]。

2 NF-κB相关通路在糖尿病中的调控机制

本文根据上游信号分子主要生物学功能的不同, 将相关联的信号通路分为炎症与NF-κB、氧化应激与NF-κB、能量代谢与NF-κB 3种类型。

2.1 炎症与NF-κB 常见的炎症因子(如IL-1、IL-2、TNF-α)及与炎症有关的信号分子TLRs、p38丝裂原激活蛋白激酶(p38 MAPK)均可活化NF-κB信号通路。其中, TNF-α与其特异性跨膜受体肿瘤坏死因子受体1(TNFR1)结合, 借助TRADD将信号传递给TRAF2; 而IL-1与其受体IL-1R1结合, 激活MyD88, 通过IL-1受体连接酶(IRAk)将信号传递给TRAF6, TRAF2和TRAF6都可以激活NIK从而通过非经典途径激活NF-κB; 此外, 炎症因子如IL-6和TNF-α还能够促使IκB解离从而通过经典途径激活NF-κB^[8]。TNF-α等炎症因子可介导胰岛β细胞的凋亡。TNF-α活化NF-κB后可促进编码TNF-α、IL-1β等细胞因子和NO的释放, 他们既可以直接刺激胰岛β细胞凋亡, 又可以通过激活巨噬细胞、T细胞以攻击胰岛β细胞导致其损伤^[9]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)为目前研究最多的胞质炎症小体之一^[10-11], NLRP3炎症小体可作为NF-κB下游靶点, 当炎症基因表达时, 激活NF-κB, 增加NLRP3基因的转录, 从而促进炎症因子的分泌^[12]。TLRs属于模式识别受体家族, Toll4主要通过两种途径激活NF-κB, 分别是依赖MyD88的信号途径和依赖Toll/IL-1R结构域的衔接子诱导干扰素β(TRIF)的信号途径^[13], 大多数为TLR4/MyD88/NF-κB途径, 其原理是TLR4能够识别脂多糖(LPS)和游离脂肪酸(FFA)等配体, 与MyD88的羧基端结合, 激活MyD88依赖通路, MyD88可以促进NF-κB的活化和核转位, 最终引起TNF-α、IL-6和IL-1β等促炎细胞因子的大量合成与释放^[14]。p38 MAPK可以被各种细胞因子激活, 通过MAPK和c-Jun氨基末端激酶(JNK)依次磷酸化p65 NF-κB亚基来调节NF-κB, 还可通过组蛋白H3磷酸化间接调节NF-κB的DNA结合进而影响葡萄糖转运和胰岛素信号的转导^[15-16]。

综上, 炎症因子等可诱导NF-κB的活化, NF-κB激活后又可促进炎症因子的产生, 形成正反馈机制, 从而诱导IR和胰岛β细胞损伤, 进而发展为T2DM。NF-κB在其中作为一种“信号枢纽”, 参与调控多种炎症因子的转录, 在炎症信号通路中发挥重要作用。

2.2 氧化应激与NF-κB 胰岛β细胞的胞内环境富含氧气和葡萄糖, 特别容易受到氧化应激的影响, 机体在血糖过高的情况下会促进活性氧自由基(ROS)的产生, 导致糖尿病胰岛β细胞功能障碍和死亡^[17]。研究表明, ROS与NF-κB信号通路是相互

作用的, NF- κ B 依赖基因的转录影响细胞内 ROS 水平, 反过来, NF- κ B 活性水平也受 ROS 水平的调节。此外, 根据环境的不同, ROS 可以抑制和激活 NF- κ B 信号, 一方面, ROS 可导致半胱氨酸 Cys-62 氧化从而使 NF- κ B 谷胱甘肽化, 谷胱甘肽化的 NF- κ B 被证明具有较低的转录活性, 影响 NF- κ B 的 DNA 结合; 另一方面, ROS 的刺激会促进 I κ B 的磷酸化和降解, 从而释放 NF- κ B^[18-19]。过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 有 α 、 δ 、 γ 3 种表型^[20], 迄今为止, 罗格列酮和吡格列酮等 PPAR- γ 激动剂已被广泛用于治疗 T2DM^[21]。目前已知 PPAR 可通过 3 种途径抑制 NF- κ B 活性: ① PPAR- γ 可直接与 NF- κ B 的亚基 p65/p50 结合, 形成转录抑制复合物, 降低 NF- κ B 与 DNA 结合活性, 抑制 NF- κ B 的 DNA 合成, 从而抑制其表达^[22]; ② PPAR- γ 可通过在细胞核内竞争结合协同活化因子 p300 和 Scr 羧基端激酶结合蛋白 (CBP) 抑制 NF- κ B 的转录^[23]; ③ PPAR- α/γ 通过减少 ROS 以降低 NF- κ B p65 活性, 减少炎症因子的释放, 最终促进葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 转运^[24]。晚期糖化终末产物 (AGEs) 是还原糖 (如葡萄糖、果糖等) 的活性羰基与蛋白质、脂肪和 (或) 核酸的自由氨基发生非酶促反应形成的一系列有毒而不可逆转的物质^[25]。晚期糖基化终末产物受体 (RAGE) 是一种模式识别受体, 可以结合异质配体, 研究最多的 RAGE 配体就是 AGEs^[26]。在高糖状态下, 机体产生大量 AGEs, 与 RAGE 结合引起一系列信号级联反应, 促进细胞氧化应激和 NF- κ B 活化, 进而导致细胞功能障碍, 损伤靶器官^[27]。在活化 NF- κ B 过程中, RAGE 配体先降解 I κ B, 然后合成新的 NF- κ B p65 并作为调节 RAGE 表达的启动子又进一步促进 AGEs 与 RAGE 结合, 进而形成恶性循环, 加速糖尿病进程^[28]。活化后的 NF- κ B 可通过 AGEs-RAGE 轴上调炎症因子的释放, 影响血管内皮的增殖, 引起一系列血管并发症如糖尿病肾病、糖尿病血管病变的发生。蛋白激酶 C (PKC) 作为一种多功能酶, 在基因表达和调控中起着重要作用^[29]。高糖高脂可以促进 PKC 激活产生 ROS, ROS 可通过 MAPK 途径提高 NF- κ B 表达, 触发炎症反应^[30]。

综上, ROS 是诱发或加快糖尿病进程的重要因素, 减少 ROS 的产生可直接或间接通过影响 NF- κ B 信号通路治疗糖尿病。

2.3 能量代谢与 NF- κ B SIRT 家族 (Sirtuins) 是一个高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 依赖

的去乙酰酶和二磷酸腺苷 (ADP) 核糖转移酶家族。SIRT1 和 SIRT6 均可通过 NF- κ B 亚基去乙酰化降低 NF- κ B 的转录活性从而抑制炎症反应^[31-32]。腺苷酸激活蛋白激酶 (AMPK) 是一种由 3 个亚基组成的蛋白激酶复合物, 负责细胞能量代谢及信号转导^[33-34]。临床常用口服降糖药二甲双胍可通过激活 AMPK 途径从而抑制 NF- κ B 活化达到抗炎作用^[35]。据报道, AMPK 对 NF- κ B 的作用是由几个下游靶点如 SIRT1、FoxO、PGC-1 间接介导的^[36-37]。蛋白激酶 B (Akt) 是磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 下游信号通路的主要效应器之一^[38]。PI3K/Akt/NF- κ B 可以通过 GLUT4 转运介导胰岛素信号通路。PI3K 包含 1 个催化亚基 (p110) 和 2 个调节亚基 (p85 和 p55), PI3K p85 和 p110 构成的二聚体构象可以在高血糖刺激下发生改变而被激活, 活化后的 PI3K 可以直接激活 NF- κ B, 也可进一步激活 Akt, 通过不依赖 IKK 复合物的 p65/RelA 亚基直接磷酸化或依赖 IKK 复合物的 Akt 磷酸化 (PI3K 激活后生成第二信使 PIP3, PIP3 会导致 Akt 构象改变, 暴露 Akt 磷酸化的位点, 使其磷酸化进而激活 IKK 复合物, IKK 复合物激活 p65/RelA 亚基) 2 种途径激活 NF- κ B^[39-40], 从而发挥促炎作用。不同于其他信号分子, PI3K 也可以抑制 NF- κ B 的转录, 减少 IL-1 β 或 TNF 表达而发挥抗炎作用^[41]。

因此, 能量代谢相关信号分子也能通过抑制 NF- κ B 的活性在治疗糖尿病中发挥一定作用。

3 中医治疗 DM 与 NF- κ B 信号通路相关性研究

多年来, 对于治疗 DM 药物的研发与应用始终是前沿热点话题。治疗 DM 的一些常用药物如二甲双胍、格列美脲等, 尽管疗效确切, 但也常伴随着不良反应。中医药作为一种宝贵资源, 在治疗糖尿病等慢性代谢性疾病方面具有疗效稳定、不良反应低等显著优势。笔者绘制中医药基于 NF- κ B 治疗糖尿病的相关信号通路图, 见图 2。

3.1 炎症的中医病因 中医对于炎症的说法有 3 种。一种是气虚气滞^[42], 中医学认为气具有防御功能, 气虚可导致机体免疫功能紊乱, 造成慢性炎症疾病如糖尿病的发生, 临床用药可选择补气的药物如黄芪、甘草。一种是痰瘀互结^[43], 除本身具有痰湿体质的内在基础外, 还有外在因素的影响如人民生活水平的提高, 高热量高糖食品的摄入不断增加, 中医学认为, 肥甘可影响胃肠功能, 使中阳不运而生湿、生痰, 形成痰湿, 临床上可以使用活血化瘀健脾化痰的中药如泽漆。另外, 还有学者认为炎症

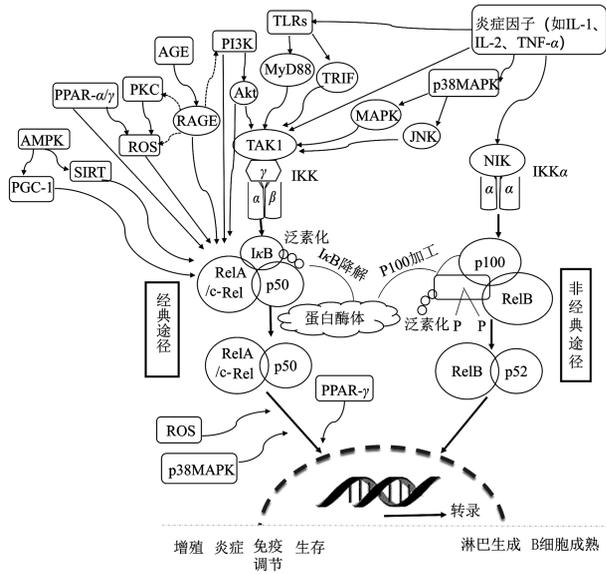


图2 中医药基于NF-κB治疗糖尿病的相关信号通路
Fig. 2 Signaling pathway map of NF-κB in treatment of diabetes in traditional Chinese medicine

因子属中医“内生之毒”范畴,用药以清热解毒为主,如黄连、黄芩、黄柏、桑叶等,其作用机理在于能拮抗机体产生的炎性细胞因子,改善机体慢性炎症状态^[44]。对于糖尿病,中医认为其属于消渴范畴,用药多用养阴润燥之品如地黄、葛根。综上,结合中医药基于调控NF-κB信号通路治疗糖尿病的现代研究,可以发现具有补气活血、理气化痰、清热解毒、滋阴润燥功效的中药及复方将成为中医药通过抗炎作用治疗糖尿病的主要关注点,此外,还需根据具体病症进行辨证用药。

3.2 中医药通过炎症与NF-κB通路类型治疗糖尿病 ZHANG等^[45]对甘草提取物进行研究,发现甘草提取物可以下调结肠TLR4、NF-κB、TNF-α表达,提示其抗糖尿病作用可能与调节糖尿病小鼠肠道菌群和结肠TLR4/NF-κB信号通路有关。LENG等^[46]发现黄芪中的黄芪甲苷IV可以降低血清中的炎症因子,改善血管内皮功能障碍,其机制可能与抑制TLR4/NF-κB信号通路有关。王智等^[47]发现石榴皮多酚可通过抑制TLR4/NF-κB信号通路,改善妊娠糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱与炎症反应,保护肾脏损伤。ZHENG等^[48]探讨鸢尾素缓解由游离脂肪酸诱导的β细胞胰岛素抵抗和炎症反应的作用机制,研究显示鸢尾素抑制了TLR4/NF-κB信号通路从而改善T2DM。黑果枸杞中富含花青素,研究表明花青素可通过抑制肝组织TLR4/NF-κB/JNK信号通路从而抑制肝脏炎症反应^[49]。ZHAO等^[50]发现银杏中的白果内酯可调控HMGB1/TLR4/NF-κB信

号通路提高AMPK活性,改善糖尿病大鼠肝脏损伤和代谢障碍。除此之外,中药复方白虎加人参汤(石膏、知母、炙甘草、人参、粳米)^[51]、黄芩-黄连煎剂(黄芩、黄连)^[52]、七味白术散(人参、白术、葛根、茯苓、木香、藿香、炙甘草)^[53]、泻火解毒养阴方(大黄、黄连、黄芩、石膏、盐知母、太子参、山药、天花粉、茯苓、生甘草)^[54]、黄连温胆汤(黄连、半夏、茯苓、竹茹、枳实、陈皮、炙甘草、生姜)^[55]、葛根芩连汤(葛根、黄芩、黄连、甘草)^[56]均可降低炎症因子水平,通过调节TLR4/NF-κB信号通路改善糖尿病。卢威^[57]研究发现标本配穴电针也可以通过调节TLR4/NF-κB改善肝脏炎症,抑制肥胖大鼠胰岛素抵抗。DUAN等^[58]发现桑叶黄酮可下调肝组织TLR4、TRAF6、MyD88、NF-κB表达,调控TLR4/MyD88/NF-κB信号通路,抑制T2DM大鼠肝脏炎症。SHEN等^[59]发现紫丁香素可通过下调胰腺组织TLR4、MyD88、NF-κB、NLRP3表达,抑制TLR4/MyD88/NF-κB信号通路,消除妊娠期糖尿病大鼠的氧化应激,降低炎症因子的水平。研究表明,葛根中的葛根素可通过下调TLR4/MyD88/NF-κB炎症信号通路发挥抗炎作用^[60]。田怏森等^[61]发现番茄中的番茄红素可明显降低TLR4、MyD88和NF-κB蛋白在胰腺组织中的表达水平,调控TLR4/MyD88/NF-κB信号通路,减轻炎症反应。桃金娘中的桃金娘烯醇可通过下调肝组织TLR4、MyD88、NF-κB、NLRP3表达,调节TLR4/MyD88/NF-κB信号通路,缓解糖尿病妊娠大鼠氧化应激和炎症反应^[62]。参芪补脾方(黄芪、党参、五味子、麦冬、木香、白术、葛根、茯苓、枸杞子、桑寄生)^[63]、益糖康(黄芪、白术、茯苓、红参、黄精、丹参、葛根、赤芍、黄连、黄柏、枸杞子、三七、大黄、五味子)^[64]均可通过抑制TLR4/MyD88/NF-κB信号通路的活化,下调TLR4、MyD88、NF-κB、TNF-α等炎症因子表达,实现调控糖脂代谢的作用。桑叶为常见降糖降脂药物,可通过p38 MAPK/NF-κB信号通路调节糖脂代谢^[65]。泽漆中的金丝桃苷可通过TNF-α/NF-κB/胱天蛋白酶(Caspase)-3减轻炎症反应^[66]。洋甘菊可下调糖尿病家兔胰腺组织NF-κB、NLRP3表达,发挥抗高血糖和抗炎作用^[67]。

3.3 中医药通过氧化应激与NF-κB通路类型治疗糖尿病 SONG等^[68]发现黄连-小檗碱可改善由糖尿病引起的生殖功能下降,作用机制可能是通过调节ROS/JAK2/NF-κB信号通路抑制DM大鼠睾丸细胞凋亡。淫羊藿中淫羊藿苷II通过调控PPAR-α/γ

并参与调节 ROS/NF- κ B/IRS1 信号通路抑制炎症反应、氧化应激和胰岛结构损伤,发挥抗 T2DM 作用^[24]。王冉冉等^[69]发现地黄中的梓醇对 T2DM 损失的肝脏具有保护作用,梓醇高剂量组可显著降低糖尿病肝脏组织的 ALT、AST、IL-6 和 TNF- α 水平,PPAR- γ 蛋白和 I κ B mRNA 表达明显增多,核内 NF- κ B p65 蛋白的表达明显减少,提示梓醇可能是通过调节 PPAR- γ /NF- κ B 信号通路减轻了炎症反应。柚皮苷主要存在于柑橘类水果中,可通过抑制 AGEs/RAGE/NF- κ B 介导的线粒体凋亡来改善 2 型糖尿病诱导的脂肪性肝炎^[70]。绿茶中的表没食子茶素没食子酸酯可通过下调肝脏组织 AGE、RAGE、NF- κ B p65 表达降低血糖水平^[71]。LI 等^[29]发现牛蒡子中的牛蒡多糖可通过下调肝脏中 PKC、NF- κ B、MDA 表达,上调 SOD、GSH-pX 表达,调节 PKC/NF- κ B 信号通路来调控糖尿病大鼠的脂质代谢。

3.4 中医药通过能量代谢与 NF- κ B 通路类型治疗糖尿病 紫铆因(从天然植物中提取的一种黄酮类查尔酮)^[72]和清润方(知母、黄柏、酒大黄)^[73]均可通过激活 SIRT1/NF- κ B 信号通路降低糖尿病大鼠肝组织炎症因子水平,改善肝组织胰岛素抵抗。六味地黄丸由熟地黄、山茱萸、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻组成^[74],可通过 SIRT6/NF- κ B 信号通路抑制小鼠炎症反应,保护由糖尿病引起的肝细胞损失。红甜菜根中的甜菜素可调节 AMPK/SIRT1/NF- κ B 信号通路以此改善由链脲佐菌素诱导的糖尿病^[75]。苦瓜中的苦瓜皂苷和多糖是苦瓜中抗高血糖的主要活性物质,降糖机制可能是参与 AMPK/NF- κ B 信号通路,保护胰岛 β 细胞^[76]。张毅等^[77]发现降糖消渴颗粒(生地黄、山萸肉、生晒人参、茯苓、丹参、黄连)可上调糖尿病状态下小鼠肝细胞内 AMPK α mRNA 的表达,同时抑制 NF- κ B 炎症信号通路的激活,调节肝脏脂质代谢。孟祥龙等^[78]研究地黄改善糖尿病的作用机制,发现生熟地黄均可通过 AMPK 介导 NF- κ B/NLRP3 信号通路,下调胰脏、肾脏、肝脏组织 TLR4、NF- κ B、NLRP3 表达,调控多脏器能量代谢,进而发挥抗炎效应。

近 5 年来中医药及其他中医疗法基于调控 NF- κ B 信号通路治疗糖尿病的作用机制见增强出版附加材料。

4 小结与展望

随着现代医学的发展,糖尿病与炎症的关系逐渐明晰。临床研究表明,新诊断 T2DM 肥胖患者 NF- κ B p65 mRNA 的表达高于非肥胖者,NF- κ B 与

炎症相关,提示糖尿病肥胖患者处于炎症状态^[79]。从中医角度来说,不少学者认为糖尿病的病机为阴虚、气阴两虚,研究证明,气阴两虚患者的 NF- κ B 水平明显升高,说明气阴两虚患者体内存在炎症反应^[80]。

研究常见 NF- κ B 相关通路在糖尿病中的调控机制,总结规律如下:①炎症细胞因子(如 TNF- α 和 IL-1)、p38 MAPK、TLR4 等可介导炎症的信号分子,ROS、PPAR、PKC、AGEs 等可介导氧化应激的信号分子,SIRT、AMPK、PI3K 等可介导能量代谢的信号分子均能与 NF- κ B 信号通路在糖尿病中发挥作用;②大多数信号分子都能通过经典途径与 NF- κ B 信号通路相关联,转录后参与增殖、炎症、免疫调节、生存等生理过程,少数如炎症因子也存在通过非经典途径关联 NF- κ B,转录后可参与淋巴生成、B 细胞成熟等生理过程。

近年来,中医药逐步开展对 NF- κ B 的研究,并取得了有效的成果。中医药对于疾病的治疗具有多靶点、多环节、多途径的特点,如黄连小檗碱不仅可通过 ROS/JAK2/NF- κ B 信号通路治疗糖尿病^[68],还可通过 HIF-1 α /VEGF/NF- κ B 治疗糖尿病视网膜病变^[81],通过 TLR4/NF- κ B 治疗糖尿病肾病^[82],通过 AGEs/RAGE/NF- κ B 治疗糖尿病认知功能障碍^[83]等糖尿病并发症。由于机体的复杂性,体内靶点在疾病代谢中相互作用,形成庞大的信号网络,因此对“碎片化”信号通路的整合是十分重要的,未来研究重心可能在各靶点交互作用机制上。本文对近五年通过 NF- κ B 信号传导途径治疗糖尿病的中药及中药有效成分、复方和其他中医疗法进行系统归纳总结,发现无论是中药单体还是中药复方都能直接或间接抑制 NF- κ B 的激活从而改善糖尿病,此外,中医药可能是通过补气活血、理气化痰、清热解毒、滋阴润燥功效实现抗炎作用从而治疗糖尿病。

综上所述,通过结合 NF- κ B 相关信号通路各靶点在糖尿病进程中的作用,揭示 NF- κ B 信号通路可能成为研究糖尿病治疗药物的潜在靶标,因此,对中药靶向 NF- κ B 信号途径治疗糖尿病进行更系统的研究,是研发特异性糖尿病治疗药物的新策略,对临床具有一定指导意义。

[参考文献]

- [1] MEYEROVICH K, ORTIS F, CARDOZO A K. The non-canonical NF- κ B pathway and its contribution to β -cell failure in diabetes[J]. J Mol Endocrinol, 2018,

- 61(2):F1-F6.
- [2] 田开芹,邓小敏,汪楠,等. 中医药治疗糖尿病的研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2022,36(12):70-72.
- [3] SEN R, BALTIMORE D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences [J]. *Cell*, 1986,46(5):705-716.
- [4] HAYDEN M S, GHOSH S. NF- κ B, the first quarter-century: Remarkable progress and outstanding questions[J]. *Genes Dev*, 2012,26(3):203-234.
- [5] 刘施吟,王瑞,牟淑敏. 中医药干预NF- κ B信号通路治疗2型糖尿病的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016,14(10):143-145.
- [6] KARIN M, YAMAMOTO Y, WANG Q M. The IKK NF-kappa B system: A treasure trove for drug development[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004,3(1):17-26.
- [7] LAWRENCE T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009,1(6):a001651.
- [8] LAMPROPOULOU I T, STANGOU M, PAPAGIANNI A, et al. TNF- α and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2014,2014:394206.
- [9] STEPHENS L A, THOMAS H E, MING L, et al. Tumor necrosis factor-alpha-activated cell death pathways in NIT-1 insulinoma cells and primary pancreatic beta cells [J]. *Endocrinology*, 1999,140(7):3219-3227.
- [10] 薛君,马秀琦,张莹,等. NLRP3炎症小体与糖尿病并发症的研究进展[J]. 中国临床研究, 2022,35(7):962-966.
- [11] VANDANMAGSAR B, YOUM Y H, RAVUSSIN A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance [J]. *Nat Med*, 2011,17(2):179-188.
- [12] CLAYCOMBE-LARSON K J, ALVINE T, WU D, et al. Nutrients and immunometabolism: Role of macrophage NLRP3 [J]. *J Nutr*, 2020,150(7):1693-1704.
- [13] TIAN J, ZHAO Y, WANG L, et al. Role of TLR4/MyD88/NF-kappaB signaling in heart and liver-related complications in a rat model of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Int Med Res*, 2021,49(3):1221797142.
- [14] 李菊满. 杨桃根中2-十二烷基-6-甲氧基-2,5-二烯-1,4-环己二酮对胰岛素抵抗小鼠的影响[D]. 南宁: 广西医科大学, 2017.
- [15] VERMEULEN L, DE WILDE G, VAN DAMME P, et al. Transcriptional activation of the NF-kappaB p65 subunit by mitogen- and stress-activated protein kinase-1 (MSK1)[J]. *EMBO J*, 2003,22(6):1313-1324.
- [16] CAMPBELL J, CIESIELSKI C J, HUNT A E, et al. A novel mechanism for TNF-alpha regulation by p38 MAPK: Involvement of NF-kappa B with implications for therapy in rheumatoid arthritis [J]. *J Immunol*, 2004,173(11):6928-6937.
- [17] LENZEN S. Oxidative stress: The vulnerable beta-cell [J]. *Biochem Soc Trans*, 2008,36(Pt 3):343-347.
- [18] MORGAN M J, LIU Z G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-kappaB signaling [J]. *Cell Res*, 2011,21(1):103-115.
- [19] PODKOWINSKA A, FORMANOWICZ D. Chronic kidney disease as oxidative stress- and inflammatory-mediated cardiovascular disease [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020,9(8):752.
- [20] 毕睿,曹会峰,崔力成,等. PPAR γ 因子与2型糖尿病关系的最新研究进展[J]. 中国现代医生, 2022,60(27):143-146.
- [21] JANANI C, RANJITHA KUMARI B D. PPAR gamma gene-A review[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2015,9(1):46-50.
- [22] CHUNG S W, KANG B Y, KIM S H, et al. Oxidized low density lipoprotein inhibits interleukin-12 production in lipopolysaccharide-activated mouse macrophages via direct interactions between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and nuclear factor-kappa B [J]. *J Biol Chem*, 2000,275(42):32681-32687.
- [23] 陈永熙,王伟铭,周同,等. PPAR- γ 作用及其相关信号转导途径[J]. 细胞生物学杂志, 2006,28(3):382-386.
- [24] LI Y, LI Y, CHEN N, et al. Icariside II exerts anti-type 2 diabetic effect by targeting PPAR α / γ : Involvement of ROS/NF- κ B/IRS1 signaling pathway [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022,11(9):1705.
- [25] CHEN Y, FILIPOV N M, GUO T L. Dietary glycation products regulate immune homeostasis: Early glycation products promote prostate cancer cell proliferation through modulating macrophages [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018,62(3):1700641.
- [26] LEUNG S S, FORBES J M, BORG D J. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) in type 1 diabetes pathogenesis [J]. *Curr Diab Rep*, 2016,16(10):100.
- [27] RAMASAMY R, YAN S F, SCHMIDT A M. Receptor for AGE (RAGE): Signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications [J].

- Ann N Y Acad Sci, 2011, 1243:88-102.
- [28] BIERHAUS A, SCHIEKOFER S, SCHWANINGER M, et al. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB [J]. Diabetes, 2001, 50(12):2792-2808.
- [29] LI X, ZHAO Z, KUANG P, et al. Regulation of lipid metabolism in diabetic rats by *Arctium lappa* L. polysaccharide through the PKC/NF- κ B pathway [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 136:115-122.
- [30] NOH E M, PARK Y J, KIM J M, et al. Fisetin regulates TPA-induced breast cell invasion by suppressing matrix metalloproteinase-9 activation via the PKC/ROS/MAPK pathways [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 764:79-86.
- [31] SHINOZAKI S, CHANG K, SAKAI M, et al. Inflammatory stimuli induce inhibitory S-nitrosylation of the deacetylase SIRT1 to increase acetylation and activation of p53 and p65 [J]. Sci Signal, 2014, 7(351):a106.
- [32] KUANG J, CHEN L, TANG Q, et al. The role of Sirt6 in obesity and diabetes [J]. Front Physiol, 2018, 9:135.
- [33] 郭婉容, 刘维, 黄莉吉, 等. 中医药基于炎症信号通路调控防治2型糖尿病的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(22):249-256.
- [34] JIANG P, REN L, ZHI L, et al. Negative regulation of AMPK signaling by high glucose via E3 ubiquitin ligase MG53 [J]. Mol Cell, 2021, 81(3):629-637.
- [35] CHOI S Y, LEE C, HEO M J, et al. Metformin ameliorates animal models of dermatitis [J]. Inflammopharmacology, 2020, 28(5):1293-1300.
- [36] 郑丽英, 张君, 徐文静, 等. AMPK抑制NF- κ B信号及炎症反应的研究进展 [J]. 农垦医学, 2011, 33(5):431-434.
- [37] ZOU B, GE Z Z, ZHANG Y, et al. Persimmon tannin accounts for hypolipidemic effects of persimmon through activating of AMPK and suppressing NF- κ B activation and inflammatory responses in high-fat diet rats [J]. Food Funct, 2014, 5(7):1536-1546.
- [38] 姜立娟, 李玉国, 崔巍, 等. PI3K/Akt信号通路参与中药防治2型糖尿病胰岛素抵抗的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9):5405-5408.
- [39] OZES O N, MAYO L D, GUSTIN J A, et al. NF-kappaB activation by tumour necrosis factor requires the Akt serine-threonine kinase [J]. Nature, 1999, 401(6748):82-85.
- [40] MADRID L V, MAYO M W, REUTHER J Y, et al. Akt stimulates the transactivation potential of the RelA/p65 Subunit of NF-kappa B through utilization of the Ikappa B kinase and activation of the mitogen-activated protein kinase p38 [J]. J Biol Chem, 2001, 276(22):18934-18940.
- [41] KENZEL S, MERGEN M, VON SUSSKIND-SCHWENDI J, et al. Insulin modulates the inflammatory granulocyte response to streptococci via phosphatidylinositol 3-kinase [J]. J Immunol, 2012, 189(9):4582-4591.
- [42] 冯桂贞, 曾谷兰, 吕崇山. 低度炎症病理状态的中医病机分析 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(8):1768-1770.
- [43] 张红敏, 谢春光, 陈世伟. 低度炎症的中医病因探讨 [J]. 新中医, 2005, 37(1):14-16.
- [44] 冯建华, 张萌, 王殿云, 等. 清热解毒方对2型糖尿病患者血清炎症因子干预的临床研究 [J]. 中国医药科学, 2013, 3(8):9-14.
- [45] ZHANG Y, XU Y, ZHANG L, et al. Licorice extract ameliorates hyperglycemia through reshaping gut microbiota structure and inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway in type 2 diabetic mice [J]. Food Res Int, 2022, 153:110945.
- [46] LENG B, TANG F, LU M, et al. Astragaloside IV improves vascular endothelial dysfunction by inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Life Sci, 2018, 209:111-121.
- [47] 王智, 崔颖君. 石榴皮多酚对妊娠糖尿病大鼠炎症反应及TLR4/NF- κ B信号通路的影响 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(5):750-754.
- [48] ZHENG S, CHEN N, KANG X, et al. Irisin alleviates FFA induced β -cell insulin resistance and inflammatory response through activating PI3K/Akt/FOXO1 signaling pathway [J]. Endocrine, 2022, 75(3):740-751.
- [49] TIAN B, ZHAO J, XIE X, et al. Anthocyanins from the fruits of *Lycium ruthenicum* Murray improve high-fat diet-induced insulin resistance by ameliorating inflammation and oxidative stress in mice [J]. Food Funct, 2021, 12(9):3855-3871.
- [50] ZHAO M, QIN J, SHEN W, et al. Bilobalide enhances AMPK activity to improve liver injury and metabolic disorders in STZ-induced diabetes in immature rats via regulating HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021:8835408.
- [51] 蒋宛瑾, 谢聪, 喻嵘, 等. 白虎加人参汤对转基因2型糖尿病MKR小鼠肠道TLR4/NF- κ B信号通路及肠道屏障功能的影响 [J]. 中草药, 2020, 51(11):3005-3012.

- [52] 黄小英,岳仁宋,张博荀,等. 黄芩-黄连煎剂对2型糖尿病大鼠肝脏TLR4/NF- κ B炎症信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022,37(3):1672-1675.
- [53] 王翠菊,苗秀明,郭良清,等. 七味白术散对糖尿病大鼠肠道屏障和TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J]. 微生物学通报, 2023,50(1):313-323.
- [54] 张岩. 泻火解毒养阴方对2型糖尿病小鼠LPS-TLR4-NF- κ B信号通路的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [55] 朱金华,周军,万红娇,等. 黄连温胆汤对2型糖尿病模型大鼠细胞因子及TLR4、NF- κ B变化的影响[J]. 中药药理与临床, 2021,37(3):6-11.
- [56] 王芬,张丽萍,王锐,等. 葛根芩连汤对KKAY糖尿病小鼠TLR4/IKK β /NF- κ B信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022,28(6):1-6.
- [57] 卢威. 不同腧穴配伍调控TLR4/NF- κ B改善肥胖大鼠胰岛素抵抗的机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [58] DUAN Y, DAI H, AN Y, et al. Mulberry Leaf Flavonoids inhibit liver inflammation in type 2 diabetes rats by regulating TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022,2022:3354062.
- [59] SHEN Z, YANG C, ZHU P, et al. Protective effects of syringin against oxidative stress and inflammation in diabetic pregnant rats via TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131:110681.
- [60] XU W, TANG M, WANG J, et al. Anti-inflammatory activities of puerarin in high-fat diet-fed rats with streptozotocin-induced gestational diabetes mellitus [J]. Mol Biol Rep, 2020,47(10):7537-7546.
- [61] 田怿淼,李蕊,朱如愿,等. 番茄红素对肥胖小鼠糖脂代谢的影响及其对胰腺组织TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的调节作用[J]. 中草药, 2020,51(16):4236-4243.
- [62] XUEMEI L, QIU S, CHEN G, et al. Myrtenol alleviates oxidative stress and inflammation in diabetic pregnant rats via TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(11): e22904.
- [63] 樊月月,罗浩,李富豪,等. 参芪补胰方通过调节TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路治疗2型糖尿病大鼠的作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2022:1-17.
- [64] 姜楠,于嘉祥,马贤德,等. 益糖康调控2型糖尿病大鼠脂肪组织TLR4/MyD88/NF- κ B通路实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023,25(3):14-18.
- [65] LI J S, JI T, SU S L, et al. Mulberry leaves ameliorate diabetes via regulating metabolic profiling and AGEs/RAGE and p38 MAPK/NF- κ B pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2022,283:114713.
- [66] CHEN X, FAMUREWA A C, TANG J, et al. Hyperoside attenuates neuroinflammation, cognitive impairment and oxidative stress via suppressing TNF- α /NF- κ B/Caspase-3 signaling in type 2 diabetes rats [J]. Nutr Neurosci, 2022,25(8):1774-1784.
- [67] SAGHAHAZRATI S, AYATOLLAHI S A, KOBARFARD F, et al. Attenuation of inflammation in streptozotocin-induced diabetic rabbits by Matricaria chamomilla oil: A focus on targeting NF-kappaB and NLRP3 signaling pathways [J]. Chin Herb Med, 2020,12(1):73-78.
- [68] SONG J, GAO X, TANG Z, et al. Protective effect of Berberine on reproductive function and spermatogenesis in diabetic rats via inhibition of ROS/JAK2/NF- κ B pathway [J]. Andrology, 2020, 8(3): 793-806.
- [69] 王冉冉,孙政勤,刘江月. 梓醇通过PPAR γ /NF- κ B信号通路减轻2型糖尿病大鼠肝脏损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2021,37(12):2189-2196.
- [70] SYED A A, REZA M I, SHAFIQ M, et al. Naringin ameliorates type 2 diabetes mellitus-induced steatohepatitis by inhibiting RAGE/NF- κ B mediated mitochondrial apoptosis [J]. Life Sci, 2020,257:118118.
- [71] FENG Z, HOU X, ZHU C, et al. Retracted: Epigallocatechin gallate ameliorates morphological changes of pancreatic islets in diabetic mice and downregulates blood sugar level by inhibiting the accumulation of AGE-RAGE [J]. J Cell Biochem, 2019,120(5):8510-8520.
- [72] 赵晓伟,刘宇,李铁,等. 紫柳因对糖尿病大鼠肝脏胰岛素抵抗的影响及机制[J]. 解剖科学进展, 2022,28(2):180-184.
- [73] 邱宗林,王秋虹,孙丰卉,等. 清润方对糖尿病大鼠肝脏SIRT/NF- κ B信号通路的影响[J]. 中国医药导报, 2018,15(28):4-7,12.
- [74] 陆海英,李志杰,舒适,等. 六味地黄丸基于SIRT6/NF- κ B信号通路对糖尿病伴肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019,25(12):28-34.
- [75] ABEDIMANESH N, ASGHARI S, MOHAMMADNEJAD K, et al. The anti-diabetic effects of betanin in streptozotocin-induced diabetic rats through modulating AMPK/SIRT1/NF- κ B signaling pathway [J]. Nutr Metab (Lond), 2021, 18(1):92.
- [76] WANG Q, WU X, SHI F, et al. Comparison of

- antidiabetic effects of saponins and polysaccharides from *Momordica charantia* L. in STZ-induced type 2 diabetic mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 744-750.
- [77] 张毅,赵丹丹,莫芳芳,等. 降糖消渴颗粒对糖尿病小鼠肝脏 AMPK α /NF- κ B 信号通路的影响[J]. *山东中医药大学学报*, 2022, 46(5):626-632.
- [78] 孟祥龙,刘晓琴,宁晨旭,等. 生、熟地黄通过 AMPK 介导 NF- κ B/NLRP3 信号通路改善高脂饲料并链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的作用机制差异性研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(21):5627-5640.
- [79] 孙燕,饶惠平,李新荣,等. 核因子- κ B 在新诊断 2 型糖尿病肥胖患者中的作用[J]. *中国医药科学*, 2017, 7(23):185-187,218.
- [80] 何君婷,龚文波. 2 型糖尿病的中医证型与激酶核因子- κ B 相关性研究[J]. *浙江中医杂志*, 2020, 55(1): 21-22.
- [81] YIN Z, TAN R, YUAN T, et al. Berberine prevents diabetic retinopathy through inhibiting HIF-1 α /VEGF/NF- κ B pathway in db/db mice[J]. *Pharmazie*, 2021, 76(4):165-171.
- [82] ZHU L, HAN J, YUAN R, et al. Berberine ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Biol Res*, 2018, 51(1):9.
- [83] 马月娥,刘春秋. 小檗碱对糖尿病认知功能障碍模型小鼠 AGEs/RAGE/NF- κ B 信号通路的影响[J]. *西部中医药*, 2021, 34(2):26-31.
- [责任编辑 张丰丰]

·书讯·

一站式护理模式在首次无痛胃镜检查患者中的应用效果观察 ——评《现代消化内镜护理技术》

近几年,人们的生活水平不断提高,胃肠道疾病发病率也随之增多,越来越多的患者需要接受胃镜检查。胃镜检查是我国目前临床工作中针对胃肠道疾病的重要检查方式之一,其优势有准确性高、速度快等,在既往的研究数据中显示胃镜可以为临床诊断和治疗准确提供科学依据。我国有大部分患者因缺少对胃肠道疾病认知,排斥胃镜检查,因此在检查期间会出现多种负面情绪与抵触心理,从而导致检查期间出现应激反应和情绪过度等,还有部分患者对胃镜检查的满意度和舒适度达不到临床标准。且胃镜整体耐受性较低且属于一种侵入性操作。因此患者在进行无痛胃镜检查期间,护理人员积极采用一站式护理模式具有重要的临床意义。

《现代消化内镜护理技术》由石焕玲,时贞兰,鲍丽秀主编,云南科学技术出版社 2020 年出版。本书主要介绍了各种消化内镜和治疗附件的原理、构造、维修、保养、消毒,内镜室的整体布局,消化内镜预约登记和资料管理,疾病诊治中的内镜选择,胃肠镜检查及治疗中护士的配合等;并介绍了特殊疾病患者内镜检查的要求,超声内镜、双气囊小肠镜及胶囊内镜的护理配合,逆行胰胆管造影术(ERCP)及相关治疗护理的配合,胆道镜及腹腔镜在消化疾病中的应用护理,消化内镜常见并发症的护理干预等。本文结合《现代消化内镜护理技术》讨论,一站式护理模式在首次无痛胃镜检查患者中的应用效果观察。目前我国一站式护理流程主要是通知患者人员—办理电子住院单—办理入院—抽血检查—胃镜检查—健康宣教等,将每一步护理工作紧密连接,保证其护理工作的科学性和严谨性,降低了患者因胃镜检查所带来的不良应激反应,确保每一步检查步骤能顺利进行。一站式护理主要分为以下几个步骤:①建专业护理团队。团队成员需包括 1 名护士长、2 名工作经验>10 年的护士、3 名护士及以上职称的护士;②患者信息采集。由 1 名护士收集患者的信息并核对患者的诊疗路径,创建患者档案。1 名护士负责与患者和主治医师进行沟通,安排患者住院时间并确定到院时间,及时安排好检查和抽血,并及时反馈给主治医师。1 名护士负责收集患者入院后的各类检查并做好记录,执行主治医师的医嘱等;③团队专业培训。团队成员需邀请专业性和操作性强的消化内镜专家进行一站式护理模式培训,模拟患者相关检查流程,并统计其护理质量和满意度,将其质量和满意度作为其工作考核重要内容之一;④观察收集指标。患者在进行无痛胃镜的需纪录以下指标:基本身体信息、检查时间、麻醉时间、观察有无不良事件发生、围术期应激指标,并做好相应的记录;⑤减轻患者心理压力。提前为患者及其家属做好知识普及,让患者能配合医护人员的检查,如有不安情绪产生需及时做好安抚工作,确保检查能够顺利进行。将一站式护理模式方案将其与常规胃镜模式相结合,制定相应规则制度以便后续可以实施在日常工作能顺利进行。我国在应用一站式护理模式时,通过专业的护理团队,更好地加强了医生、护士和患者之间的合作,提高了工作效率,为后续工作减少了不必要的等待时间。一站式护理团队在患者入院前一天开始收集患者信息,将各护理步骤紧密连接。优化了无痛胃镜检查步骤,提前告知患者即将接受检查,减少患者的心理压力避免应激反应的出现,从而保障了各项检查的正常进行,患者在检查中的各项指标也更加平稳。有研究显示,将一站式护理模式应用于首次无痛胃镜检查工作中,患者对无痛胃镜的满意度和配合度都有明显的提升,减少了患者的检查时间和麻醉药物的使用剂量,患者在检查期间心率和血压都相对平稳,呼吸抑制率降低。与此同时,一站式护理模式最大化的帮助了消化内镜医生减少临床上的工作负担,提高工作效率,患者及医生之间医患关系也得到了明显好转。

综上所述,将一站式护理模式应用于首次无痛胃镜检查中,可减少应激指标带来的影响、提高患者满意度和配合度、稳定基础指标。同时在检查期间大幅度的降低不良风险的发生率,因此值得临床推广,在未来的临床中,还因加大样本量,增加观察指标,延长随访时间,来探讨将一站式护理模式应用于首次无痛胃镜检查中的优势。

(作者王灵芝,李中丹,陈健,象山县红十字会医院医疗健康集团,浙江宁波 315731)