

· 中药药理 ·

## 黄连-大黄调控 NLRP3 炎性小体对 2 型糖尿病大鼠肝脏 胰岛素抵抗的影响\*

陈源<sup>1,2</sup> 李振华<sup>2</sup> 岳仁宋<sup>3#</sup> 张博荀<sup>3</sup> 杨茂芝<sup>3</sup> 税嘉诚<sup>3</sup> 许趁意<sup>3</sup>

(1 陕西中医药大学 西安 712046; 2 陕西中医药大学附属医院; 3 成都中医药大学附属医院)

**摘要:**目的 探讨黄连-大黄改善 2 型糖尿病(T2DM)肝脏胰岛素抵抗的作用机制。方法 将符合成模标准的 30 只 T2DM 大鼠随机分为模型组、二甲双胍组(0.10 g/kg)、黄连-大黄低剂量组(1.18 g/kg)、黄连-大黄中剂量组(2.36 g/kg)、黄连-大黄高剂量组(4.72 g/kg),每组 6 只,随机选取 6 只正常 Wistar 大鼠为正常组,连续干预 8 周。生化法检测大鼠空腹血糖(FBG);酶联免疫吸附测定法检测大鼠空腹血清胰岛素(FINS)及肝脏组织白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-18(IL-18)、白细胞介素-10(IL-10)水平;计算胰岛素抵抗指数;HE 染色法观察大鼠肝脏病理变化,油红 O 染色法观察肝脏脂质异位沉积情况;Western blotting 法检测肝脏组织中核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、半胱天冬酶 1(Caspase 1)、胰岛素受体底物 2(IRS2)、磷酸化胰岛素受体底物 2(p-IRS2<sup>Ser731</sup>)、蛋白激酶 B(Akt)、磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)的蛋白表达。结果 与模型组比较,二甲双胍组及黄连-大黄中、高剂量组大鼠的 FBG 水平及 HOMA-IR 均降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),仅二甲双胍组及黄连-大黄中剂量组 FINS 水平升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );与二甲双胍组比较,黄连-大黄低剂量组 FBG 水平升高( $P < 0.01$ ),FINS 水平降低( $P < 0.05$ )。HE 染色显示二甲双胍组大鼠肝索排列相对整齐,可见少量炎性细胞浸润;黄连-大黄低剂量组大鼠肝索排列欠规则,可见炎性细胞浸润,较多肝细胞空泡变性;黄连-大黄中剂量组大鼠肝索排列较整齐,散见灶状炎性细胞浸润;黄连-大黄高剂量组大鼠肝索排列相对整齐,少量炎性细胞浸润及肝细胞空泡变性。油红 O 染色显示,与模型组比较,二甲双胍组与黄连-大黄中、高剂量组平均光密度降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与模型组比较,二甲双胍组与黄连-大黄中、高剂量组 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与模型组比较,二甲双胍组大鼠肝脏组织 NLRP3、ASC 和 Caspase 1 的蛋白表达均降低( $P < 0.05$ ),黄连-大黄中、高剂量组 NLRP3 与 Caspase 1 蛋白表达降低( $P < 0.05$ );与二甲双胍组比较,黄连-大黄低剂量组 ASC 蛋白表达水平升高( $P < 0.05$ )。与模型组比较,二甲双胍组与黄连-大黄中、高剂量组大鼠 p-IRS2<sup>Ser731</sup>/IRS2 值降低( $P < 0.05$ ),p-Akt/Akt 值升高( $P < 0.05$ )。结论 黄连-大黄可以有效改善 T2DM 肝脏胰岛素抵抗,抑制 NLRP3 炎性小体活化介导的炎症反应,减轻脂肪异位沉积,进而改善胰岛素信号传导可能是其潜在作用机制之一。

**关键词:** 2 型糖尿病; 黄连-大黄; NLRP3 炎性小体; 胰岛素抵抗; 大鼠

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2022.07.012 中图分类号: R285.5

## Effects of *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale* on hepatic insulin resistance by regulating NLRP3 inflammasome in type 2 diabetic rats\*

CHEN Yuan<sup>1,2</sup>, LI Zhenhua<sup>2</sup>, YUE Rensong<sup>3#</sup>, ZHANG Boxun<sup>3</sup>, YANG Maoyi<sup>3</sup>, SHUI Jiacheng<sup>3</sup>, XU Chenyi<sup>3</sup>

陈源,男,博士,主治医师

# 通信作者:岳仁宋,男,博士,教授,主任医师,博士生导师,主要研究方向:中医药防治内分泌代谢疾病, E-mail: 1580229694@qq.com

\* 国家自然科学基金项目(No.81774279),陕西省自然科学基金基础研究计划项目(No.2022JM-495),陕西省教育厅重点项目(No.19JZ027),陕西省中医药管理局基础类项目(No.2021-ZZ-JC004),陕西中医药大学国家基金培育项目(No.2021GP22)

( 1 Shaanxi University of Chinese Medicine ,Xi'an 712046 ,China; 2 Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine ,Xi'an 712000 ,China; 3 Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine ,Chengdu 610072 ,China)

**Abstract: Objective** We aimed to explore the effects of *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale* on hepatic insulin resistance in type 2 diabetes mellitus( T2DM) .**Methods** Wistar rats with T2DM were randomly divided into the following five groups: the model group , the metformin group( 0. 10 g/kg) , the *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale* low-dose group( 1. 18 g/kg) , the *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale* mid-dose group( 2. 36 g/kg) , and the *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale* high-dose group( 4. 72 g/kg) , with six rats in each group. Moreover , a normal group was included(  $n=6$ ) . The intervention lasted for 8 weeks. Fasting blood glucose( FBG) was detected in rats by a biochemical method , and ELISA was used to detect fasting serum insulin( FINS) and liver IL-1 $\beta$  , IL-18 , and IL-10 levels. The insulin resistance index( HOMA-IR) was calculated. HE staining was used to observe the pathological changes of rat livers. Oil red O staining was used to observe ectopic fat deposition in the liver. The protein expression levels of NLR family pyrin-domain containing protein 3 ( NLRP3) , apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD ( ASC) , cysteinyl aspartate-specific proteinase 1( Caspase 1) , insulin receptor substrate 2( IRS2) , phosphorylated IRS2( p-IRS2<sup>Ser731</sup>) , protein kinase B( Akt) , and p-Akt in liver tissues were detected by Western blotting. **Results** FBG and HOMA-IR levels were lower in the metformin group and the mid-dose and high-dose groups(  $P<0.05$  ,  $P<0.01$ ) and the FINS level was higher in the metformin group and the mid-dose group(  $P<0.05$  ,  $P<0.01$ ) compared with the model group. The FBG level was higher(  $P<0.01$ ) and the FINS level was lower(  $P<0.05$ ) in the low-dose group compared with the metformin group. HE staining showed that hepatic cords were arranged relatively neatly , and few inflammatory cells were observed in the metformin group. In the low-dose group , the hepatic cord arrangement was not regular , and inflammatory cell infiltration and hepatic cell vacuolation were observed. The hepatic cords of the rats in the mid-dose group were arranged neatly , and infiltration of focal inflammatory cells was observed. The hepatic cords of rats in the high-dose group were arranged relatively neatly , and few infiltrated inflammatory cells and vacuolated hepatic cells were observed. Oil red O staining showed that the average density was lower in the metformin and the mid-dose and high-dose groups compared with the model group (  $P<0.05$  ,  $P<0.01$ ) . The levels of IL-1 $\beta$  and IL-18 were lower in the metformin and the mid-dose and high-dose groups compared with the model group(  $P<0.05$  ,  $P<0.01$ ) . The protein expression levels of NLRP3 , ASC and Caspase 1 in the liver were lower in the metformin group(  $P<0.05$ ) , and the protein expression levels of NLRP3 and Caspase 1 were lower in the mid-dose and high-dose groups(  $P<0.05$ ) compared with the model group. The ASC protein expression level was higher in the low-dose group compared with the metformin group(  $P<0.05$ ) . The p-IRS2<sup>Ser731</sup>/IRS2 ratio was lower(  $P<0.05$ ) and the p-Akt/Akt ratio was higher(  $P<0.05$ ) in the metformin and the mid-dose and high-dose groups compared with the model group. **Conclusion** *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale* can effectively improve hepatic insulin resistance , inhibit the NLRP3 inflammatory vesicle activation-mediated inflammatory response , reduce ectopic fat deposition , and thus improve insulin signaling in T2DM rats.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale*; NLRP3 inflammasome; insulin resistance; rats

**Corresponding author:** Prof. YUE Rensong , Ph.D. , Chief physician , Doctoral supervisor. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine , No.39 , Shierqiao Road , Jinniu District , Chengdu

610072.E-mail: 1580229694@qq.com.

**Funding:** National Natural Science Foundation of China ( No. 81774279 ) , Natural Science Basic Research Program of Shaanxi Province( No.2022JM-495 ) , Key Project of Shaanxi Education Department ( No.19JZ027 ) , Basic Project of Shaanxi Traditional Chinese Medicine Administration( No.2021-ZZ-JC004)

**Ethical review:** Animal Ethics Committee of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine( No. 2018-13)

**Conflicts of interest:** None of the authors have any conflicts of interest associated with this study , and all of the authors have read and approved this manuscript.

目前,全球范围内糖尿病( diabetes mellitus , DM)的患病人数逐渐增多,形势日益严峻,尤其是发展中国家,发病率逐年上升,已成为严重威胁公众健康的慢性代谢性疾病。我国成年人群 DM 患病率已从 1980 年的 0.67% 上升至当前的 11.2% ,对我国公共卫生管理构成重大挑战。2 型糖尿病( type 2 diabetes mellitus , T2DM ) 的患病人数占有类型糖尿病患者的 90% 以上<sup>[1]</sup>。而胰岛素抵抗( IR ) 是 T2DM 发病机制中一个重要特征,也是诸多降糖药物干预的关键靶标,中医药在改善 IR 方面有独特的优势<sup>[2-3]</sup>。2 型糖尿病属于中医学“消渴病”范畴,中医学认为脾胃功能失调与消渴病的发病密切相关<sup>[4]</sup>,结合当前西医学关于 T2DM 的“代谢性炎症”学说<sup>[5]</sup>,本团队在长期临床实践基础上提出了胃肠积热的 T2DM 病机观<sup>[6]</sup>,据此确立清热逐浊法,并将体现此治法的有效药物组合——黄连-大黄应用于临床治疗,具有较好的降糖作用<sup>[7]</sup>,为进一步探究其作用机制,本研究拟基于核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3( NLRP3 ) 炎性小体-胰岛素信号转导途径研究黄连-大黄对 T2DM 大鼠肝脏 IR 的影响,以期黄连-大黄防治 T2DM 提供可靠的证据支持。

## 1 材料

### 1.1 动物

GK 大鼠 40 只,SPF 级,雄性,9 周龄,体质量 250~275 g,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,生产许可证号: SCXK( 沪) 2017-0005; Wistar 大鼠 8 只,SPF 级,雄性,9 周龄,体质量 200~238 g,购自成都达硕生物科技有限公司,生产许可证号: SCXK( 川) 2015-030。分笼饲养于成都中医药大学中医脏腑病证实验室大鼠房。温度( 22±2 ) °C ,湿度 40%~60% ,所有大鼠自由摄食、饮水。

### 1.2 伦理审查

本研究经成都中医药大学动物伦理委员会审核

批准,批号: 2018-13。

### 1.3 药物

黄连 30 g、大黄 15 g,制成配方颗粒,由四川新绿色药业科技发展有限公司提供。以 180 mL 沸水冲泡颗粒剂,充分搅拌确保完全溶解,合生药含量 0.25 g/mL,静置备用。按照人和动物体表面积折算的等效剂量比率表换算高、中、低剂量分别为 4.72、2.36、1.18 g/kg,分别相当于 60 kg 成人临床用量的 1、0.5、0.25 倍。盐酸二甲双胍片(规格 500 mg/片,国药准字 H20023370,批号: 14030657,中美上海施贵宝制药有限公司),药片研磨为细粉状后加 50 mL 生理盐水配制成 10 g/L 混悬液备用。

### 1.4 主要试剂及仪器

白细胞介素-1 $\beta$ ( IL-1 $\beta$  )、白细胞介素-10( IL-10 )、胰岛素( INS ) 酶联免疫吸附测定( ELISA ) 试剂盒(上海茁彩生物科技有限公司,批号: ZC-36391、ZC-36379、ZC-37507),白细胞介素-18( IL-18 ) ELISA 试剂盒(上海酶联生物科技有限公司,批号: ml002816) 苏木素染液(珠海贝索生物技术有限公司,批号: BA-4097),油红 O 染液(美国 Sigma 公司,批号: S2255),Laemmli Sample Buffer、Clarity Western ECL Substrate、ProteOn Running Buffer Bottle (美国 Bio-Rad 公司,批号: 1610737、1705061、1762700),NLRP3 抗体、凋亡相关斑点样蛋白( ASC ) 抗体、半胱天冬酶 1( Caspase 1 ) 抗体、磷酸化胰岛素受体底物 2( p-IRS2<sup>Ser731</sup> ) 抗体、胰岛素受体底物 2( IRS2 ) 抗体(北京博奥森生物技术有限公司,批号: bs-10021R、bs-6741R、bs-0169R、bs-10998R、bs-0173R),蛋白激酶 B( Akt ) 抗体、磷酸化蛋白激酶 B( p-Akt ) 抗体、 $\beta$ -actin 单抗、BCA 蛋白定量试剂盒、RIPA 裂解液、显影定影试剂盒、SDS-PAGE 凝胶制备试剂盒(杭州联科生物技术股份有限公司,批号: 70-ab31498-050、70-ab30164-050、70-ab30165-100、

70-PQ0011、70-WB020、70-XY01、70-WP002), HRP 标记的山羊抗兔 IgG(武汉赛维尔生物科技有限公司 批号: GB23303), 无水乙醇(AR 级, 江苏海兴化工有限公司 批号: GB678-90), 二甲苯(AR 级, 天津致远化学试剂有限公司 批号: 20180110), 盐酸(AR 级, 成都市科龙化工试剂厂 批号: 20180118), 中性树胶、多聚甲醛(国药集团化学试剂有限公司 批号: 20171009、20180112), 异丙醇(上海生物工程技术有限公司 批号: 20170723)。

Multiskan Mk3 酶标仪(美国赛默飞世尔科技公司), PHY-III 型病理组织漂烘仪(常州中威电子仪器有限公司), JY92-II 台式高速冷冻离心机[力新仪器(上海)有限公司], TSJ-II 型全自动封闭式组织脱水机(常州中威电子仪器有限公司), BMJ-III 型包埋机(常州中威电子仪器有限公司), LS-2900 半自动冷冻切片机(沈阳龙首电子仪器有限公司), ChemiScope 6100 化学发光成像系统(上海勤翔科学仪器有限公司), Mini-PROTEAN® Tetra 电泳槽(美国 Bio-Rad 公司), BA400Digital 数码三目摄像显微镜(麦克奥迪实业集团有限公司), Image Pro Plus 6.0 (美国 Media Cybernetics 公司)。

## 2 方法

### 2.1 造模

40 只 GK 大鼠为自发性动物模型, 故本研究对 GK 大鼠适应性喂养 2 周后进行模型评判, 以空腹血糖(FBG)  $\geq 7.0$  mmol/L<sup>[8]</sup> 及随机血糖(RBG)  $\geq 11.1$  mmol/L<sup>[9]</sup> 作为 T2DM 成模标准, 并剔除不符合成模标准的大鼠 10 只。

### 2.2 分组及给药

将符合成模标准的 30 只 T2DM 大鼠按随机数字表法分为模型组、二甲双胍组、黄连-大黄低、中、高剂量组, 每组各 6 只; 并任取 6 只正常 Wistar 大鼠作为正常组。

黄连-大黄低、中、高剂量组灌胃剂量分别为 1.18、2.36、4.72 g/kg, 盐酸二甲双胍片给药量为 0.10 g/kg, 按 10 mL/kg 灌胃, 正常组与模型组大鼠给予同体积的生理盐水灌胃, 各组每日灌胃 1 次, 连续 8 周。

### 2.3 指标检测

#### 2.3.1 FBG、空腹胰岛素(FINS)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)测定

干预 8 周结束后, 大鼠过夜禁食不禁水 12 h 后, 股动脉采血 10 mL, 4 °C 4 000 r/min 离心 15 min 取血清。生化法检测各组大鼠 FBG。ELISA 法测定各组

大鼠 FINS 水平, 步骤如下: 将试剂平衡至室温, 标准品孔加入标准品 50  $\mu$ L, 辣根过氧化物酶 100  $\mu$ L, 待测样品孔加入大鼠血清 50  $\mu$ L, 辣根过氧化物酶 100  $\mu$ L, 盖上封板膜, 轻轻振荡混匀, 37 °C 温育 60 min。弃去液体, 甩干, 每孔加满洗涤液, 静置 1 min 后弃去, 如此重复 5 次, 拍干。每孔加入底物液 A、B 各 50  $\mu$ L, 振荡混匀, 37 °C 避光显色 15 min。取出酶标板, 迅速加入 50  $\mu$ L 终止液后立即测定结果, 在 450 nm 波长处测定各孔的吸光度。并计算 HOMA-IR,  $HOMA-IR = FINS (mU/L) \times FBG (mmol/L) / 22.5$ 。

#### 2.3.2 HE 染色法观察大鼠肝脏组织病理形态学变化

股动脉取血后迅速剪取大鼠肝脏组织, 4% 多聚甲醛溶液固定, 乙醇脱水后石蜡包埋、切片, 将切片脱蜡至水后先后入苏木素及伊红染液染色, 封片后经 BA400Digital 数码三目摄像显微镜镜检, 图像放大 100 倍进行肝脏组织形态学分析。

#### 2.3.3 油红 O 染色法观察大鼠肝脏组织脂质异位沉积情况

将甲醛固定的大鼠肝脏组织切片行蒸馏水及 60% 异丙醇浸洗后入油红 O 染液, 并经苏木精复染, 甘油明胶封固后采集图像, 每张切片先于 40 倍下观察全部组织, 再放大 400 倍随机选取 3 个区域采集图像, 采用 Image Pro Plus 6.0 软件测定每个区域的光密度, 取其平均值即为平均光密度。

#### 2.3.4 ELISA 法检测肝脏组织炎症细胞因子水平变化

称取适量肝脏组织, 制备 10% 的组织匀浆, 14 000 r/min 低温离心 10 min, 留取上清, 使用 ELISA 试剂盒分别检测肝脏 IL-1 $\beta$ 、IL-18、IL-10 水平, 步骤如 2.3.1。

#### 2.3.5 Western blotting 法检测肝脏组织 NLRP3 炎症小体及胰岛素信号通路相关蛋白表达

取肝脏组织(约 5 mg) 提取总蛋白, BCA 蛋白测定法测定各样品中的蛋白浓度, 用 10% SDS 聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE) 负载蛋白, 然后将其转移至聚偏二氟乙烯(PVDF) 膜, 5% 脱脂牛奶进一步封闭 PVDF 膜, 膜与特异性一抗 NLRP3、ASC、Caspase 1、IRS2、p-IRS2<sup>Ser731</sup>、Akt、p-Akt, 4 °C 杂交过夜, 用 TBST 洗后把 PVDF 膜放入装有 HRP 标记的羊抗兔二抗的 15 mL 离心管中, 摇床上杂交 1 h, 取出 PVDF 膜, 用 TBST 洗 3 次, 每次 5 min; 倒掉洗膜液, 吸去多余液体, 将显色底物均匀滴在 PVDF 膜上, 反应 1~2 min, 压片显示, 在 ChemiScope 6100 化学发光成

像系统下采集图像,并使用 Image J 软件进行分析,蛋白表达量以目的蛋白灰度值与  $\beta$ -actin 灰度值的比值表示。

#### 2.4 统计方法

本实验使用 SPSS 24.0 软件进行数据处理,符合正态分布的计量资料以均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)组间两两比较选用 Tukey 法。如不符合正态分布则采用非参数检验。以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 FBG、FINS 及 HOMA-IR 结果

模型组与正常组比较,模型组大鼠 FBG 水平、HOMA-IR 升高( $P<0.01$ ),FINS 水平降低( $P<0.01$ );与模型组比较,二甲双胍组及黄连-大黄中、高剂量组大鼠的 FBG 水平及 HOMA-IR 均降低( $P<0.05$ , $P<0.01$ ),仅二甲双胍组及黄连-大黄中剂量组大鼠 FINS 水平升高( $P<0.05$ , $P<0.01$ );与二甲双胍组比较,黄连-大黄低剂量组大鼠 FBG 水平升高( $P<0.01$ ),FINS 水平降低( $P<0.05$ )。结果见表 1。

表 1 各组大鼠 FBG、FINS 和 HOMA-IR ( $\bar{x}\pm s$ ;  $n=6$ )

Table 1 Fasting blood glucose (FBG), fasting serum insulin (FINS), and insulin resistance index (HOMA-IR) in rats in each group ( $\bar{x}\pm s$ ;  $n=6$ )

组别 Group	剂量 Dose(g/kg)	FBG(mmol/L)	FINS(mU/L)	HOMA-IR
正常组 Normal group		4.43 $\pm$ 0.21 <sup>▲▲</sup>	6.04 $\pm$ 0.43 <sup>▲▲</sup>	1.19 $\pm$ 0.13 <sup>▲▲</sup>
模型组 Model group		14.57 $\pm$ 0.74	4.66 $\pm$ 0.27	3.01 $\pm$ 0.04
二甲双胍组 Metformin group	0.10	10.68 $\pm$ 1.06 <sup>▲▲</sup>	5.83 $\pm$ 0.67 <sup>▲▲</sup>	2.74 $\pm$ 0.05 <sup>▲▲</sup>
黄连-大黄低剂量组 <i>Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale</i> low-dose group	1.18	13.20 $\pm$ 1.52 <sup>##</sup>	4.97 $\pm$ 0.34 <sup>#</sup>	2.90 $\pm$ 0.17
黄连-大黄中剂量组 <i>Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale</i> mid-dose group	2.36	11.42 $\pm$ 1.22 <sup>▲▲</sup>	5.53 $\pm$ 0.47 <sup>▲</sup>	2.80 $\pm$ 0.07 <sup>▲</sup>
黄连-大黄高剂量组 <i>Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale</i> high-dose group	4.72	12.20 $\pm$ 1.33 <sup>▲</sup>	5.26 $\pm$ 0.56	2.82 $\pm$ 0.10 <sup>▲</sup>
F		61.600	7.237	257.700
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与模型组比较,▲ $P<0.05$ ,▲▲ $P<0.01$ ;与二甲双胍组比较,## $P<0.05$ ,### $P<0.01$ 。

Note:▲ $P<0.05$ ,▲▲ $P<0.01$  compared with the model group;## $P<0.05$ ,### $P<0.01$  compared with the metformin group.

#### 3.2 肝脏组织病理形态学情况

正常组大鼠肝脏组织内肝索排列整齐,未见明显炎性细胞浸润以及肝细胞空泡与脂肪变性,门管区及胆管结构完整清晰。模型组大鼠肝脏组织内肝索排列紊乱,可见较多炎性细胞浸润,大量肝细胞空泡及脂肪变性,门管区可见细胞变性坏死。二甲双胍组大鼠肝脏组织内肝索排列相对整齐,可见少量炎性细胞浸润及肝细胞空泡与脂肪变性,偶见肝细胞片状坏死。黄连-大黄低剂量组大鼠肝脏组织内肝索排列欠规则,中央静脉周围可见炎性细胞浸润,较多肝细胞空泡变性。黄连-大黄中剂量组大鼠肝脏组织内肝索排列较整齐,散见小叶间呈点灶状炎性细胞浸润,少量肝细胞不同程度空泡变性。黄连-大黄高剂量组大鼠肝脏组织内肝索排列相对整齐,中央静脉周围及肝窦内少量炎性细胞浸润,少量肝细胞空泡变性。结果见图 1。

#### 3.3 肝脏组织脂质异位沉积情况

模型组与正常组比较,模型组大鼠肝脏组织中

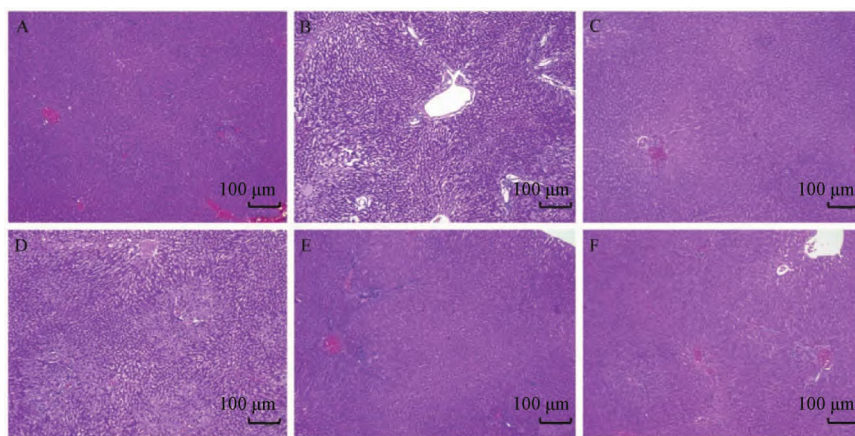
橘红色脂滴增多,平均光密度升高( $P<0.01$ );与模型组比较,二甲双胍组与黄连-大黄中、高剂量组平均光密度降低( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。结果见图 2、表 2。

#### 3.4 肝脏组织炎性细胞因子表达水平

模型组与正常组比较,模型组大鼠肝脏组织中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平升高( $P<0.01$ ),IL-10 水平降低( $P<0.05$ );与模型组比较,二甲双胍组与黄连-大黄中、高剂量组 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平降低( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。结果见表 3。

#### 3.5 肝脏组织 NLRP3 炎性小体蛋白表达水平

模型组与正常组比较,模型组大鼠肝脏组织 NLRP3、ASC 和 Caspase 1 的蛋白表达水平均升高( $P<0.01$ );与模型组比较,二甲双胍组大鼠肝脏组织 NLRP3、ASC 和 Caspase 1 的蛋白表达水平均降低( $P<0.05$ ),黄连-大黄中、高剂量组 NLRP3 与 Caspase 1 蛋白表达水平降低( $P<0.05$ );与二甲双胍组比较,黄连-大黄低剂量组 ASC 蛋白表达水平升高( $P<0.05$ )。结果见图 3、表 4。

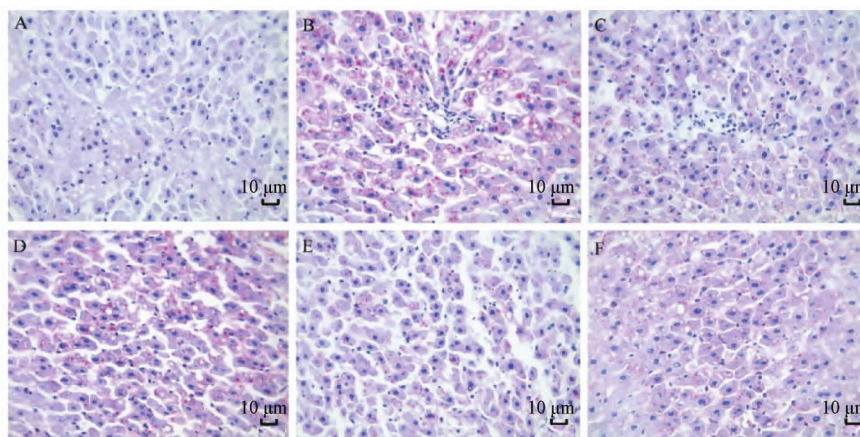


A: 正常组; B: 模型组; C: 二甲双胍组; D: 黄连-大黄低剂量组; E: 黄连-大黄中剂量组; F: 黄连-大黄高剂量组。标尺 = 100  $\mu\text{m}$ 。

A: Normal group; B: Model group; C: Metformin group; D: *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale* low-dose group; E: *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale* mid-dose group; F: *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale* high-dose group. Scale = 100  $\mu\text{m}$ .

图 1 各组大鼠肝脏组织病理图( HE 染色,  $\times 100$ )

Fig.1 Liver histopathology of rats in each group( HE staining,  $\times 100$ )



A: 正常组; B: 模型组; C: 二甲双胍组; D: 黄连-大黄低剂量组; E: 黄连-大黄中剂量组; F: 黄连-大黄高剂量组。标尺 = 10  $\mu\text{m}$ 。

A: Normal group; B: Model group; C: Metformin group; D: *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale* low-dose group; E: *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale* mid-dose group; F: *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale* high-dose group. Scale = 10  $\mu\text{m}$ .

图 2 各组大鼠肝脏组织图( 油红 O 染色,  $\times 400$ )

Fig.2 Liver tissues of rats in each group( Oil red O staining,  $\times 400$ )

表 2 各组大鼠肝脏组织油红 O 染色平均光密度 ( $\bar{x} \pm s$ ;  $n = 6$ )

Table 2 Mean density values of oil red O staining in the liver tissues of rats in each group ( $\bar{x} \pm s$ ;  $n = 6$ )

组别 Group	剂量 Dose( g/kg)	平均光密度 Mean density
正常组 Normal group		20.61 $\pm$ 0.48 <sup>▲▲</sup>
模型组 Model group		28.90 $\pm$ 0.46
二甲双胍组 Metformin group	0.10	22.53 $\pm$ 1.00 <sup>▲▲</sup>
黄连-大黄低剂量组 <i>Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale</i> low-dose group	1.18	26.63 $\pm$ 1.53
黄连-大黄中剂量组 <i>Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale</i> mid-dose group	2.36	24.61 $\pm$ 0.44 <sup>▲</sup>
黄连-大黄高剂量组 <i>Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale</i> high-dose group	4.72	23.41 $\pm$ 3.27 <sup>▲</sup>
F		10.850
P		<0.001

注: 与模型组比较, <sup>▲</sup> $P < 0.05$ , <sup>▲▲</sup> $P < 0.01$ 。

Note: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ , <sup>▲▲</sup> $P < 0.01$  compared with the model group.

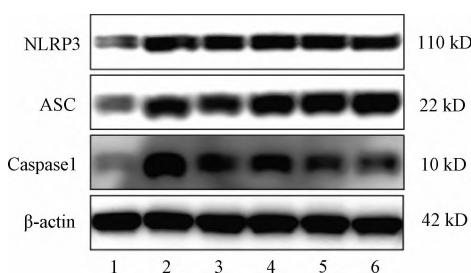
表 3 各组大鼠肝脏组织炎性细胞因子水平 (ng/L;  $\bar{x}\pm s$ ; n=6)

Table 3 Inflammatory cytokine levels in liver tissues of rats in each group (ng/L;  $\bar{x}\pm s$ ; n=6)

组别 Group	剂量 Dose( g/kg)	IL-1 $\beta$	IL-18	IL-10
正常组 Normal group		3.51 $\pm$ 0.10 <sup>▲▲</sup>	102.70 $\pm$ 6.87 <sup>▲▲</sup>	8.90 $\pm$ 1.28 <sup>▲</sup>
模型组 Model group		5.08 $\pm$ 0.42	165.60 $\pm$ 21.97	6.95 $\pm$ 1.39
二甲双胍组 Metformin group	0.10	4.14 $\pm$ 0.62 <sup>▲▲</sup>	124.70 $\pm$ 20.08 <sup>▲▲</sup>	8.59 $\pm$ 0.88
黄连-大黄低剂量组 <i>Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale</i> low-dose group	1.18	4.73 $\pm$ 0.19	144.20 $\pm$ 17.91	7.48 $\pm$ 0.77
黄连-大黄中剂量组 <i>Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale</i> mid-dose group	2.36	4.30 $\pm$ 0.38 <sup>▲</sup>	137.20 $\pm$ 10.75 <sup>▲</sup>	8.29 $\pm$ 0.63
黄连-大黄高剂量组 <i>Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale</i> high-dose group	4.72	4.21 $\pm$ 0.61 <sup>▲</sup>	131.10 $\pm$ 13.69 <sup>▲</sup>	8.01 $\pm$ 0.50
F		9.343	10.100	3.354
P		<0.001	<0.001	0.016

注:与模型组比较,▲ $P$ <0.05,▲▲ $P$ <0.01。

Note:▲ $P$ <0.05,▲▲ $P$ <0.01 compared with the model group.



1: 正常组; 2: 模型组; 3: 二甲双胍组; 4: 黄连-大黄低剂量组; 5: 黄连-大黄中剂量组; 6: 黄连-大黄高剂量组。

1: Normal group; 2: Model group; 3: Metformin group; 4: *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale* low-dose group; 5: *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale* mid-dose group; 6: *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale* high-dose group.

图 3 各组大鼠肝脏组织 NLRP3 炎性小体蛋白印迹图

Fig.3 Western blotting bands of NLRP3 inflammasome in rat liver tissue in each group

表 4 各组大鼠肝脏组织 NLRP3 炎性小体蛋白表达水平 ( $\bar{x}\pm s$ ; n=3)

Table 4 NLRP3 inflammasome protein expression levels in liver tissue of rats in each group ( $\bar{x}\pm s$ ; n=3)

组别 Group	剂量 Dose( g/kg)	NLRP3	ASC	Caspase 1
正常组 Normal group		1.20 $\pm$ 0.08 <sup>▲▲</sup>	0.97 $\pm$ 0.16 <sup>▲▲</sup>	0.48 $\pm$ 0.11 <sup>▲▲</sup>
模型组 Model group		3.55 $\pm$ 0.40	2.51 $\pm$ 0.19	2.95 $\pm$ 0.31
二甲双胍组 Metformin group	0.10	2.45 $\pm$ 0.48 <sup>▲</sup>	1.88 $\pm$ 0.11 <sup>▲</sup>	1.91 $\pm$ 0.33 <sup>▲</sup>
黄连-大黄低剂量组 <i>Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale</i> low-dose group	1.18	3.11 $\pm$ 0.08	2.42 $\pm$ 0.12 <sup>#</sup>	2.49 $\pm$ 0.40
黄连-大黄中剂量组 <i>Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale</i> mid-dose group	2.36	2.61 $\pm$ 0.35 <sup>▲</sup>	2.36 $\pm$ 0.19	2.12 $\pm$ 0.25 <sup>▲</sup>
黄连-大黄高剂量组 <i>Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale</i> high-dose group	4.72	2.54 $\pm$ 0.42 <sup>▲</sup>	2.32 $\pm$ 0.30	1.98 $\pm$ 0.30 <sup>▲</sup>
F		16.180	28.630	23.790
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与模型组比较,▲ $P$ <0.05,▲▲ $P$ <0.01;与二甲双胍组比较,# $P$ <0.05。

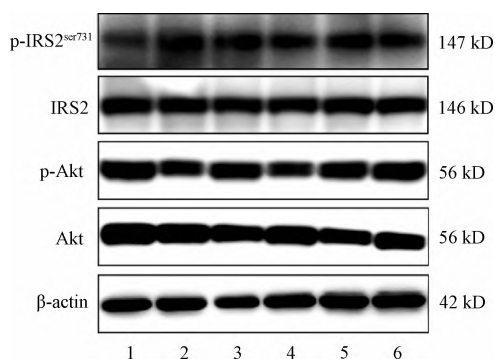
Note:▲ $P$ <0.05,▲▲ $P$ <0.01 compared with the model group; # $P$ <0.05 compared with the metformin group.

### 3.6 肝脏组织 IRS2/Akt 胰岛素信号通路蛋白表达水平

模型组与正常组比较,模型组大鼠肝脏组织 p-IRS2<sup>Ser731</sup>/IRS2 值升高 ( $P$ <0.01),p-Akt/Akt 值降低 ( $P$ <0.01);与模型组比较,二甲双胍组与黄连-大黄中、高剂量组 p-IRS2<sup>Ser731</sup>/IRS2 值降低 ( $P$ <0.05),p-Akt/Akt 值升高 ( $P$ <0.05)。结果见图 4、表 5。

### 4 讨论

当前全球 T2DM 患病人数逐渐上升,与之伴随的是心脑血管等大血管疾病和糖尿病肾病等微血管疾病的发病率升高<sup>[10]</sup>,对于公众健康构成了重大威胁和挑战。因此,如何更好地防治 T2DM 是亟须解决的一个重要公共卫生问题。IR 是 T2DM 特征性



1: 正常组; 2: 模型组; 3: 二甲双胍组; 4: 黄连-大黄低剂量组; 5: 黄连-大黄中剂量组; 6: 黄连-大黄高剂量组。

1: Normal group; 2: Model group; 3: Metformin group; 4: *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale* low-dose group; 5: *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale* mid-dose group; 6: *Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale* high-dose group.

图 4 各组大鼠肝脏组织 IRS2/Akt 胰岛素信号通路蛋白印迹图

Fig.4 Western blotting bands of IRS2/Akt insulin signaling pathway proteins in liver tissues of rats in each group

表 5 各组大鼠肝脏组织 p-IRS2<sup>Ser731</sup>/IRS2、p-Akt/Akt 蛋白相对表达水平 ( $\bar{x} \pm s$ ;  $n=3$ )

Table 5 Expression of proteins p-IRS2<sup>Ser731</sup>/IRS2、p-Akt/Akt in liver tissue of rats in each group ( $\bar{x} \pm s$ ;  $n=3$ )

组别 Group	剂量 Dose( g/kg)	p-IRS2 <sup>Ser731</sup> /IRS2	p-Akt/Akt
正常组 Normal group		0.42±0.10 <sup>▲▲</sup>	0.97±0.11 <sup>▲▲</sup>
模型组 Model group		0.85±0.11	0.51±0.07
二甲双胍组 Metformin group	0.10	0.58±0.07 <sup>▲</sup>	0.83±0.13 <sup>▲</sup>
黄连-大黄低剂量组 <i>Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale</i> low-dose group	1.18	0.69±0.04	0.62±0.09
黄连-大黄中剂量组 <i>Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale</i> mid-dose group	2.36	0.62±0.09 <sup>▲</sup>	0.82±0.08 <sup>▲</sup>
黄连-大黄高剂量组 <i>Coptidis Rhizoma-Rheum Officinale</i> high-dose group	4.72	0.60±0.03 <sup>▲</sup>	0.85±0.14 <sup>▲</sup>
F		9.483	7.707
P		<0.001	<0.001

注: 与模型组比较, ▲ $P<0.05$ , ▲▲ $P<0.01$ 。

Note: ▲ $P<0.05$ , ▲▲ $P<0.01$  compared with the model group.

肠胃,推陈致新,走而不守,可助黄连导火热、浊邪外出,两药配伍共清阳明积热,逐糖脂郁浊。本研究结果显示,黄连-大黄中、高剂量组可以降低 T2DM 大鼠的 FBG 水平,并升高 FINS 水平,由于 T2DM 常表现为 IR 情况下的胰岛素分泌缺陷,GK 大鼠作为公认的自发性 T2DM 模型,兼具 IR 与胰岛  $\beta$  细胞功能障碍等特点<sup>[17]</sup>,故模型组大鼠在 FBG 升高的同时伴有 FINS 降低,而药物干预有效调节了这一变化,黄连-大黄中、高剂量组大鼠 HOMA-IR 降低,表明黄连-大黄具有改善 T2DM IR 的作用。

胰岛素调节体内脂肪储存与分解代谢的平衡<sup>[18]</sup>,其功能受损可导致膳食脂肪由脂肪组织“溢

的病理变化<sup>[11]</sup>,由于肝脏在糖脂代谢中的重要作用,肝脏 IR 被认为是全身 IR 发生的关键危险因素<sup>[12]</sup>,同时也是双胍类、二肽基肽酶 4 抑制剂、胰高糖素样肽-1 受体激动剂等降糖药物的有效治疗靶点。中医药以其有效性及安全性在 T2DM 的防治中发挥重要作用,其中尤以苦寒类中药多被使用<sup>[13-14]</sup>。

黄连-大黄作为苦寒清热的代表性药物,基于中医“火热致消”理论,两者配伍可以调节血糖<sup>[7]</sup>,《素问·阴阳别论篇》“二阳结谓之消”,指出阳邪(热)留结胃肠与消渴病密切相关,王冰注曰“二阳结,谓胃及大肠俱热结也,肠胃藏热,善消水谷。”基于此并结合长期临床实践,本团队认为胃肠是 T2DM 的重要起病与传变之所,而积热乃其始动及助推之因,故提出胃肠积热是 T2DM 的关键病机,并确立清热逐浊的治疗方法<sup>[15]</sup>。黄连为苦寒之最,善清胃肠之热,自古即是“止消渴”要药<sup>[16]</sup>;大黄涤荡

出”到非脂肪组织中沉积,研究发现在 IR 或肥胖个体中脂质的异常积累增多<sup>[19]</sup>。胰岛素敏感靶器官肝脏的 IR 即与异位脂肪沉积密切相关<sup>[20]</sup>,有研究表明,二甲双胍降糖、改善 IR 作用的发挥可能与其激活肝脏腺苷酸活化蛋白激酶进而减少肝脏脂质积累及脂肪变性有一定相关性<sup>[21]</sup>。本研究经 HE 与油红 O 染色发现,在给予二甲双胍和黄连-大黄干预后 T2DM 大鼠肝组织中脂滴数量减少,脂肪变性减轻。

炎症驱动了包括 T2DM 在内的许多疾病的发生,炎症在 T2DM 及其相关并发症发病机制中的作用也已得到证实<sup>[22-23]</sup>,因此, T2DM 被认为是一种以慢性低度炎症为特征的代谢性疾病<sup>[5]</sup>。慢性低度



炎症在诱发 IR 中起到重要作用<sup>[24]</sup>,高血糖及肝脏脂肪沉积导致肝脏组织分泌的促炎细胞因子如 IL-1 $\beta$ 、IL-18 参与其中。有研究证实,在 T2DM 大鼠肝脏组织中 IL-1 $\beta$  与 IL-18 水平升高,这一改变导致了胰岛素敏感性的下降<sup>[25]</sup>。NLRP3 炎性小体是一种多聚体蛋白复合物,被认为是 IL-1 $\beta$ 、IL-18 成熟和分泌的调节因素,其通过响应多种危险相关的分子模式如高血糖、胰岛淀粉样多肽、游离脂肪酸、活性氧、脂多糖等而被激活<sup>[26]</sup>,一旦 NLRP3 炎性小体被激活,IL-1 $\beta$  和 IL-18 被活性 Caspase 1 剪切以活性形式释放,从而诱发并增强炎症反应。基于此,抑制 NLRP3 炎性小体激活可能是改善 T2DM IR 的重要靶点。有研究显示,NLRP3 敲除可以降低糖尿病小鼠上述促炎细胞因子水平<sup>[27]</sup>,保护小鼠免受饮食诱导的 IR 和全身性炎症。临床试验中使用重组人白细胞介素-1 受体拮抗剂阻断 IL-1 $\beta$  亦起到治疗 T2DM 作用<sup>[28]</sup>。本团队认为糖尿病状态下 NLRP3 炎性小体激活所诱发的炎症反应即是中医胃肠积热的生物学表现,而炎症启动后所释放的促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等作为新生之浊邪会再次激发炎症级联反应,形成恶性循环,因此有效截断这一病理环节是改善 T2DM IR 的关键。在研究中本团队发现,高脂饮食诱导下的 T2DM 大鼠肝脏组织发生炎症细胞浸润,IL-1 $\beta$ 、IL-18 及 NLRP3、ASC、Caspase 1 的蛋白表达水平升高,而抗炎因子 IL-10 水平降低,黄连-大黄干预减少了炎细胞的肝脏浸润,并通过抑制 NLRP3 炎性小体的活化降低了 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平,其中以黄连-大黄中、高剂量组效果更为明显,但各剂量组对降低 ASC 蛋白表达水平、升高 IL-10 水平的作用有限,尚有待进一步实验验证。

IR 是 T2DM 发病的核心机制,表现为胰岛素激活胰岛素信号通路的能力降低,肝脏脂肪变性、慢性炎症是导致胰岛素信号传导途径受损的常见原因。在正常生理条件下,胰岛素与肝脏中的胰岛素受体结合使受体自磷酸化,进而激活胰岛素受体底物蛋白发挥代谢调节作用,IRS2、Akt 是这一信号传导中的关键节点,其活化状态与 IR 密切相关。本研究检测 T2DM 大鼠肝脏 IRS2、Akt 及其磷酸化蛋白表达水平,结果显示黄连-大黄中、高剂量组有效降低了 T2DM 大鼠肝脏 p-IRS2<sup>Ser731</sup>/IRS2 蛋白表达水平,升高了 p-Akt/Akt 的蛋白表达水平,提示黄连-大黄可通过调节 IRS2/Akt 信号通路转导而改善 T2DM 大鼠的肝脏 IR。

本研究结果显示,虽然黄连-大黄中、高剂量组

大鼠肝脏 IR 相关指标的改善优于低剂量组,但组间比较差异无统计学意义,这不排除与本研究观察样本数量有限相关,需要我们在今后的研究中继续探讨黄连-大黄改善 T2DM IR 的量效关系。

综上,本实验研究证实,清热逐浊中药——黄连-大黄可以有效改善 T2DM 大鼠肝脏 IR,这可能与抑制肝脏 NLRP3 炎性小体活化介导的炎症反应,减轻肝脏脂肪异位沉积,进而改善其胰岛素信号传导有关。本研究结果为中医胃肠积热视角下的清热逐浊法治疗 T2DM 提供了一定的实验证据支撑。然而,参与调控的具体分子机制尚有待阐明,需要后续进一步的深入研究。

#### 参考文献:

- [1] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J].中华糖尿病杂志,2021,13(4): 315-409.
- [2] 肖遥,傅强,赵进喜,等.基于网络药理学的“人参-黄连-三七”药串治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗合并非酒精性脂肪肝的机制 [J].世界中医药,2022,17(1): 22-30.
- [3] 樊德慧,韩宇博,邹国良,等.黄连温胆汤对胰岛素抵抗大鼠肝脏脂质蓄积的影响 [J].中国中医药信息杂志,2022,29(3): 59-64.
- [4] 贺娟.以脾藏象为例论《灵枢》《素问》脏腑体系建构方法差异性 [J].北京中医药大学学报,2021,44(12): 1067-1072.
- [5] DONATH MY, SHOELSON SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease [J]. Nature reviews. Immunology, 2011, 11(2): 98-107.
- [6] 陈源,张博荀,杨旭,等.基于肠道菌群的 2 型糖尿病中医“胃强”理论探微 [J].辽宁中医杂志,2019,46(5): 975-976.
- [7] 杨茂芝,胡志鹏,马喜桃,等.雅连袋泡茶对 2 型糖尿病患者降糖疗效的临床观察 [J].光明中医,2018,33(21): 3143-3146.
- [8] 富晓旭.养阴益气活血法阻断糖尿病 GK 大鼠“代谢记忆”的分子机制探索 [D].成都:成都中医药大学,2016.
- [9] 郝向波,房辉,徐睿哲,等.利拉鲁肽对糖尿病大鼠海马神经元的保护作用及可能机制 [J].中华内分泌代谢杂志,2018,34(6): 509-515.
- [10] KATO M, NATARAJAN R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory [J]. Nature Reviews Nephrology, 2019, 15(6): 327-345.
- [11] 李嘉鑫,杨宇峰,石岩.从胆汁酸核受体 FXR 探讨土壅木郁理论与 2 型糖尿病胰岛素抵抗的关系 [J].北京中医药大学学报,2022,45(1): 81-86.
- [12] SU ZQ, NIE YT, HUANG XF, et al. Mitophagy in Hepatic Insulin Resistance: Therapeutic Potential and

- Concerns [J/OL]. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10: 1193 [2021-09-23]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01193>.
- [13] 王涵, 顾成娟, 吴学敏, 等. 葛根、黄连、黄芩治疗 2 型糖尿病胃肠湿热证—全小林三味小方撮萃 [J]. *吉林中医药*, 2019, 39(12): 1569-1572.
- [14] 邢颖, 皮敏, 张润顺, 等. 对 2826 名 2 型糖尿病患者证候-治法-中药对应关系及时序演变规律的研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(6): 527-537.
- [15] 陈源, 李振华, 岳仁宋. 基于中医胃肠积热的 2 型糖尿病论治探微 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(9): 2229-2230.
- [16] 关婧婷. 黄连在古代消渴及其相关病症治疗中的应用规律研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [17] 胡泊洋, 江道峰, 王张, 等. 自发性 2 型糖尿病动物模型 GK 大鼠的发病特征研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(10): 203-207.
- [18] RORSMAN P, HUISING MO. The somatostatin-secreting pancreatic  $\delta$ -cell in health and disease [J]. *Nature reviews. Endocrinology*, 2018, 14(7): 404-414.
- [19] LEONG PK, KO KM. Schisandrin B: A Double-Edged Sword in Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J/OL]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 2016: 6171658 [2021-09-23]. <https://doi.org/10.1155/2016/6171658>.
- [20] KIM K, BOO K, YU YS, et al. ROR $\alpha$  controls hepatic lipid homeostasis via negative regulation of PPAR $\gamma$  transcriptional network [J/OL]. *Nature Communications*, 2017, 8(1): 162 [2021-09-23]. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00215-1>.
- [21] BOUDABA N, MARION A, HUET C, et al. AMPK Re-Activation Suppresses Hepatic Steatosis but its Downregulation Does Not Promote Fatty Liver Development [J]. *EBioMedicine*, 2018, 28: 194-209.
- [22] KIM JM, BACK MK, YI HS, et al. Effect of Atorvastatin on Growth Differentiation Factor-15 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Dyslipidemia [J]. *Diabetes & Metabolism Journal*, 2016, 40(1): 70-78.
- [23] 穆国华, 赵宗江, 周婧雅, 等. 黄连肉桂对 db/db 小鼠肠道菌群、炎症因子及短链脂肪酸的影响 [J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(2): 134-142.
- [24] YING W, LEE YS, DONG Y, et al. Expansion of Islet-Resident Macrophages Leads to Inflammation Affecting  $\beta$  Cell Proliferation and Function in Obesity [J]. *Cell Metabolism*, 2019, 29(2): 457-474.
- [25] SUN XY, HAO HJ, HAN QW, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells ameliorate insulin resistance by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in type 2 diabetes rats [J/OL]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2017, 8(1): 241 [2021-09-23]. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0668-1>.
- [26] AMBATI J, MAGAGNOLI J, LEUNG H, et al. Repurposing anti-inflammasome NRTIs for improving insulin sensitivity and reducing type 2 diabetes development [J/OL]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 4737 [2021-09-23]. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18528-z>.
- [27] PAHWA R, BALDERAS M, JIALAL I, et al. Gut Microbiome and Inflammation: A Study of Diabetic Inflammasome-Knockout Mice [J/OL]. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 2017: 6519785 [2021-09-23]. <https://doi.org/10.1155/2017/6519785>.
- [28] DAPUETO R, RODRIGUEZ-DUARTE J, GALLIUSI G, et al. A novel nitroalkene vitamin E analogue inhibits the NLRP3 inflammasome and protects against inflammation and glucose intolerance triggered by obesity [J/OL]. *Redox Biology*, 2021, 39: 101833 [2021-09-23]. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101833>.

(收稿日期: 2021-12-05)