

中医药调控线粒体介导的炎症防治2型糖尿病研究进展^{*}

陈权星¹, 梅漫雪², 孙浩翔¹, 朱伟³, 宋健平^{1,4**}

(1. 广州中医药大学青蒿研究中心 广州 510006; 2. 广州中医药大学中药学院 广州 510006; 3. 广东省中医院 广州 510000; 4. 广州中医药大学科技产业园 广州 510000)

摘要:2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是由于能量摄入过多及消耗不足而引起的一种以代谢紊乱为主要临床表现的疾病,主要表现为胰岛 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)。现代医学中,T2DM口服治疗用药可能伴有肝肾功能损伤等不良反应。研究证明,中医药治疗T2DM疗效显著,具有多靶点、多组分、多通路的治疗优势。线粒体是细胞提供能量的主要细胞器,其通过氧化磷酸化(Oxidative phosphorylation, OXPHOS)反应产生ATP供能以维持细胞的功能平衡。而线粒体功能障碍、线粒体动力学异常、线粒体自噬受损与T2DM的发生密切相关。线粒体作为中医药治疗糖尿病的靶点已逐渐被证实,但缺乏中医药通过调节线粒体介导的炎症对T2DM影响的概述。因此该文综述了线粒体介导的炎症反应与T2DM的关系,以及中医药通过调控线粒体介导的炎症以干预T2DM的作用机制。

关键词: 中医药 线粒体炎症 2型糖尿病 线粒体自噬 线粒体动力学

doi: 10.11842/wst.20230622006 中图分类号: R587.1 文献标识码: A

据2021年的国际糖尿病联合会公布,全世界患有糖尿病的人约有5.37亿,其中2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)大概占有90%^[1]。目前中国患糖尿病人数居首位,严重危害着人类的健康和生活。T2DM是由于能量代谢失衡而引起的疾病,其常伴有炎症反应和脂代谢异常,这些应激反应可导致胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)和胰岛 β 细胞功能障碍^[2-3]。有研究认为,T2DM与炎症反应密切相关,患者机体常处于慢性低度炎症状态,因而其被称之为“代谢性炎症”^[4]。线粒体介导的炎症与胰岛素抵抗和T2DM的发生发展有着密切的关系。线粒体在有氧呼吸的作用下,为细胞提供能量,产生三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP),其功能障碍可导致代谢性炎症的发生^[5],因此可以通过调控线粒体介导的炎症以减轻糖代谢障碍、改善T2DM^[6]。近年来,中医药在T2DM

的防治中得到了广泛的应用,疗效明显。部分中草药及其活性成分可通过调控线粒体介导的炎症以改善T2DM,因此笔者拟对近年来的相关研究进展进行综述。

1 炎症反应与2型糖尿病

2型糖尿病常伴有慢性低度炎症,由代谢过剩所导致,其主要表现为促炎因子的升高^[7]。炎症介质如细胞因子、活性氧物族、白细胞介素(interleukin, IL)家族、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、趋化因子和脂肪因子等可由炎症反应通过不同转录因子介导分子途径所激活,进而干扰胰岛素信号导致胰岛素抵抗,加重T2DM的发展^[8]。炎症介质可通过激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和

收稿日期:2023-06-22

修回日期:2023-08-30

^{*} 广东省科技计划项目(2019B020201012):中药降糖新药连梅颗粒的研发及产业化,负责人:宋健平。

^{**} 通讯作者:宋健平,教授,博士生导师,主要研究方向:糖尿病的中药开发研究。

核因子 κ B (Nuclear factor kappa B, NF- κ B) 途径,降低胰岛素信号转导^[8],如图1所示。此外,JNK、NF- κ B 途径的活化还能促进 TNF- α 、IL-6 等促炎介质的表达,从而使 IR 进一步加剧。炎症反应与 T2DM 息息相关,因此,减少促炎因子的产生,维持胰岛素信号准确传导,对于防治 T2DM 具有重大意义。

2 线粒体介导的炎症反应与 2 型糖尿病

线粒体功能障碍、线粒体动力学失衡以及线粒体自噬缺陷可以介导炎症反应,导致 IR 和胰岛 β 细胞功能障碍,促使低度慢性炎症和 T2DM 的病情进一步发展。目前研究表明,在 T2DM 疾病中,线粒体功能受损严重影响胰岛 β 细胞障碍和 IR^[6,9]。

2.1 线粒体功能障碍诱导的炎症反应与 2 型糖尿病

线粒体是参与代谢调控的主要细胞器,与 T2DM、肥胖等代谢性疾病的发生密切相关^[10]。在 T2DM 患者中,线粒体功能障碍主要由于持续营养和能量过剩所导致的,从而诱导高水平活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 的生成,由此加重炎症反应,导致细胞发生凋亡、器官组织长期功能不全^[5]。Marchi 等^[11]研究报告线粒体功能障碍导致炎症反应的信号转导,主要由线粒体 DNA (mtDNA) 激活环磷酸鸟苷-磷酸腺苷 (cGAMP) 合酶-干扰素基因刺激物 (cGAS-STING),通

过炎症小体,促进 IL-1 β 和 IL-18 分泌。

活性氧是氧代谢的副产物,主要是通过线粒体产生,可以作为第二信使活化炎症小体,同时高糖能够使细胞内产生更多的 ROS,引起与 IR 相关的线粒体分裂^[4]。另外研究表明,ROS 可以通过氧化损伤 mtDNA,进而影响到线粒体内氧化磷酸化 (Oxidative phosphorylation, OXPHOS) 蛋白的表达,使线粒体的呼吸功能发生障碍,生成更多的 ROS,引发炎症,形成一个恶性循环^[5]。线粒体功能障碍不断累积的 ROS 可引起氧化应激,进而激活 NF- κ B 等炎症因子。NF- κ B 是炎症反应的重要媒介,可以由 ROS 激活。当能量过剩时,抑制 NF- κ B 的活化可以帮助改善线粒体功能障碍,提高胰岛素敏感性^[5]。长期高血糖会使机体活性氧簇生成过高并干扰抗氧化防御系统的功能,致使氧化应激 (Oxidative stress, OS),如图1所示。OS 是炎症反应的触发器^[12],通过信号通路使机体处于一种失衡状态,导致 β 细胞功能发生障碍和 IR,从而引发 T2DM^[4]。

2.2 线粒体动力学失衡诱导的炎症反应与 2 型糖尿病

线粒体动力学是指线粒体在各种生物活动以及外界环境的刺激下,持续地分裂和融合,保持一种动态平衡的状态。线粒体融合由线粒体跨膜 GTP 酶决

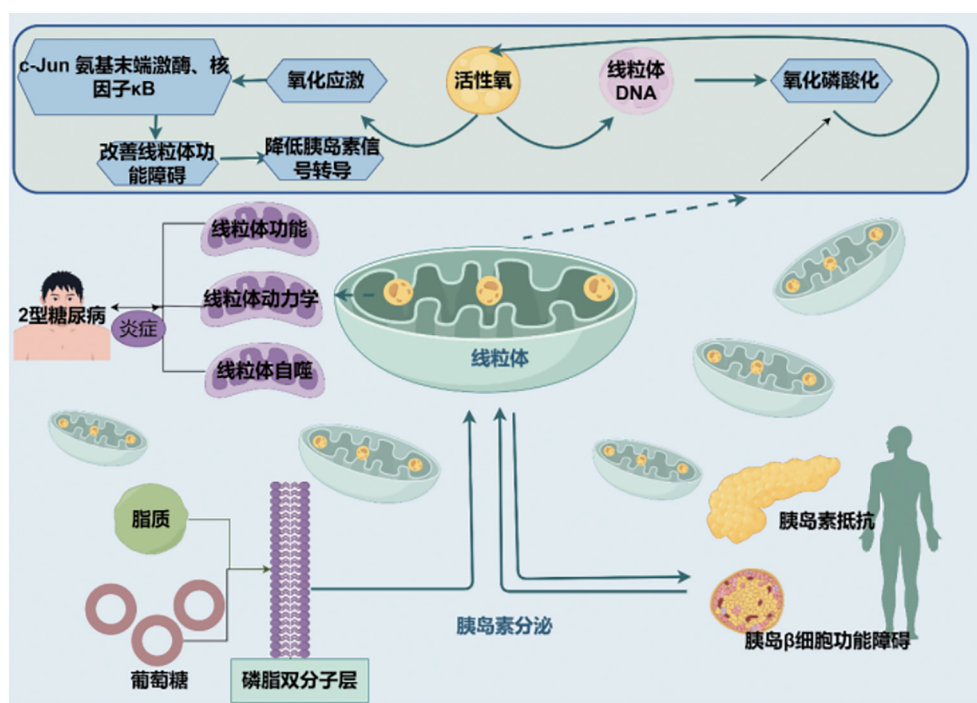


图1 线粒体控制炎症机制与 2 型糖尿病的关系

定,主要由内膜的视神经萎缩蛋白1(Optic atrophy 1, OPA1)以及外膜的线粒体融合蛋白1和2(Mfn1, Mfn2)所介导。而线粒体分裂则由线粒体外膜分裂蛋白1(Fission protein1, Fis1)及动力相关蛋白1(Dynamic related protein1, Drp1)组成^[13]。

线粒体动力学受损会造成线粒体在功能、形态和数量上的异常,同时造成质子漏而引起ROS产生,大量的线粒体ROS(mtROS)触发应激反应,致使TNF- α 的释放,促进机体炎症反应,进一步导致胰岛素信号转导途径的敏感度降低,引起外周组织IR^[13]。Drp1、线粒体动态蛋白51(Mitochondrial dynamic ptotein of 51 kDa, MID51)在高血糖条件下的过度表达导致了胰岛细胞的线粒体发生了分裂异常,这种分裂会使得ROS生成增高,膜电位下降,胰岛素分泌(Insulin secretion, IS)明显降低,胰腺 β 细胞功能下降^[14],刺激炎症反应进而影响T2DM发生。Park等^[15]通过对小鼠小胶质细胞中的Drp1进行基因沉默,可以抑制脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导的线粒体分裂和ROS的生成,并减少激活B细胞中丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)和NF- κ B信号通路,以此来降低促炎介质的产生,抑制T2DM的进一步发展。研究报道OPA1的缺乏可引起胰岛 β 细胞的凋亡,导致线粒体失衡引起炎症,从而降低胰岛素的分泌,并破坏机体的血糖稳定;线粒体动力学失衡加快ROS触发核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors 3, NLRP3)炎症小体,并且激活IL-1 β ,抑制胰岛素正常信号的传导,使得胰岛素敏感性降低^[16]。上述研究表明,线粒体动力学与T2DM有很大的相关性,其中线粒体的融合/分裂不平衡会直接破坏线粒体的功能,引发炎症反应,从而导致糖尿病的发生。因此可以通过调节Drp1、Fis1、Opa1、Mfn1和Mfn2等相关蛋白以及NLRP3炎症小体来维持线粒体融合和分裂,减少炎症反应,进而改善胰腺 β 细胞,干预T2DM的进一步发展。

2.3 线粒体自噬障碍介导的炎症反应与2型糖尿病

线粒体自噬可以清除衰老及受损的线粒体,对线粒体质量控制起到十分重要作用^[6]。线粒体自噬主要是由受体介导BNIP3(B lymphocytoma-2 gene-homology 3)/NIX(Nip-like protein X)、FUDNC1(FUN14 domain containing 1)和泛素介导PINK1

(PTEN-induced putative kinase 1)/Parkin三种不同的自噬途径启动^[17]。线粒体自噬在T2DM的发展中起到重要影响,当功能异常的线粒体发生自噬缺陷时,会引起炎症反应,导致糖尿病发展。但是,线粒体自噬有利也有弊,自噬一方面能够保护线粒体整体质量不受侵害,对胰岛 β 细胞功能具有重要作用,另一方面自噬受阻会产生更多的活性氧自由基;过度活跃会导致线粒体数量严重缺乏,造成胰岛 β 细胞的死亡^[18-19]。

Brinkmann等^[20]研究表明T2DM患者的骨骼肌PINK1在转录时受到抑制,在糖尿病大鼠模型的心脏中,PINK1、Parkin的表达明显降低,使得线粒体自噬紊乱,导致线粒体质量控制失去调控。Jin等^[21]研究发现胰岛 β 细胞中的PARK2基因被敲除后,线粒体的自噬功能出现紊乱,导致线粒体的质量失去控制,线粒体膜电位降低,促进IL-1 β 的释放,继而对胰岛素的合成和分泌产生影响,最后使得胰岛 β 细胞降糖功能减弱。而且Wu等^[22]研究显示,敲除FUNDCl基因的老鼠具有线粒体自噬功能障碍、线粒体质量失控、高脂肪饮食导致的肥胖及胰岛素耐量增加。故缺乏FUNDCl基因可能会导致炎症的进一步发生,促使T2DM疾病的加重。二甲双胍作为治疗T2DM的一线药物,可以减轻线粒体介导的炎症反应,同时有实验表明二甲双胍可以通过调控PINK1/Parkin介导的线粒体自噬,减少ROS的过度生成,从而减轻糖尿病造成的炎症损伤,以此平衡肝脏的糖脂代谢的功能^[23]。总而言之,以上研究表明,线粒体自噬在维持胰岛 β 细胞稳定状态和代谢性炎症中发挥着重大作用,线粒体诱导的自噬炎症清除可以缓解T2DM症状,具有良好的研究前景。

3 中医药调控线粒体介导的炎症缓解2型糖尿病

T2DM属于中医学之“消渴”范畴,根据张锡纯《医学衷中参西录·治消渴方》书中对于消渴的阐述,其主要临床表现为“三多一少”。《说文解字》记载了消渴“消,尽也”“渴,尽也”。消渴病因主要是禀赋不足,五脏失养,以及饮食无度、情志失调等原因所造成的;病机主要是从脏腑论和络病论^[24]。研究表明在中医辨证基础上气虚、气滞可引起低程度的炎症,气虚引起的炎症则会一直存在,最终形成痰饮和瘀血;吕继宏等^[25]在临床研究上证实了气虚气滞及痰饮瘀血可导致炎症。冯桂贞等^[26]阐述痰瘀等病理产物诱发机体呈持续低度炎症状态,而气虚气滞、痰饮瘀血等会进一步导

致炎症发展。炎症和线粒体质量控制相互影响,多种中医药及其有效成分可以通过改善T2DM组织中线粒体质量以减少炎症因子的产生,缓解炎症反应。诸多医家通过辨证论治,采用行气补虚、化痰涤饮、活血化瘀等方法缓解机体慢性炎症以控制T2DM症状和疾病发展。因此,笔者主要介绍的是中医药通过多靶点、多途径调控线粒体介导的炎症干预T2DM发生发展,以期获得良好疗效,且有着较小副作用、质量可控、安全性高等优势。

3.1 中医药调节线粒体功能障碍诱导的炎症反应干预2型糖尿病

目前已发现黄连、丹参、糖耐康等中药及复方可以调节线粒体功能障碍,控制炎症反应,延缓疾病进展。黄连中含有小檗碱、黄连多糖等成分。传统药理研究表明小檗碱具有明显的抗炎、抗菌、降血糖等功能,现代研究人员发现小檗碱在糖尿病及并发症的预防和治疗方面效果显著^[27]。研究发现,小檗碱可以下调线粒体去酰化酶3(SIRT3)对线粒体功能和ATP的产生起到协调作用,从而抑制脂多糖诱导的人单核细胞中TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1、IL-6、IL-8等因子水平,抑制NF- κ B转位进入细胞核而显著减弱炎症反应^[28-29]。小檗碱还可以通过调控线粒体ROS水平,抑制NLRP3炎症小体的产生,以减弱炎症反应,从而改善T2DM发生发展^[30]。丹参中含有丹酚酸A(Sal-A)、原儿茶醛(PAL)等水活性成分^[31]。研究发现Sal-A具有抗炎、抗糖尿病作用,改善线粒体功能,促进ATP生成,还可通过钙调蛋白依赖性蛋白激酶 β (CaMKK β)/腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK),激活AMPK磷酸化,降低线粒体膜电位^[32]。糖耐康作为一种中药复方制剂,具有益气养阴等功效。李林忆等^[33]研究发现糖耐康可

用于改善T2DM db/db小鼠的胰岛素抵抗和糖代谢失调,保护线粒体功能。王明慧等^[34]也发现糖耐康可能通过调控p38 MAPK/NF- κ Bp65信号通路,改善db/db小鼠的糖脂代谢紊乱,增强线粒体功能,降低炎症因子TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达水平,减轻炎症反应。故糖耐康可能通过线粒体功能障碍导致的炎症来防治T2DM病症。连梅颗粒是一种中药复方颗粒剂,具有益气生津、滋阴降糖的功效,研究表明连梅颗粒能显著改善GK大鼠血清氧化应激指标,改善线粒体功能,减少其对机体的氧化应激作用,抑制ROS的过度产生,减少胰岛细胞损伤,减轻炎症反应,保护 β 细胞功能,改善IR,从而来干预T2DM的发生发展^[35-36]。半夏泻心汤具有消痞散结等功效,研究已经证明半夏泻心汤可以激活AMPK通路,提高线粒体功能,增加ATP含量,减轻氧化应激,降低炎症反应,解除IR,保证糖脂代谢的平衡^[37]。葛根芩连汤具有清热利湿等功效,其机制研究表明可以增强线粒体功能,通过调控AMPK通路下调氧化应激水平,减少ROS生成,减轻炎症反应^[38](表1)。

3.2 中医药调节线粒体动力学失衡诱导的炎症反应干预2型糖尿病

中药通过调节线粒体的分裂和融合平衡改善线粒体动力学,从而控制炎症,实现T2DM的缓解,常见的药物有葛根、姜黄、黄芪、人参等。葛根中富含葛根素,徐小惠等^[39]研究报道葛根素对T2DM大鼠胰腺中线粒体融合因子Mfn1、OPA1的表达有一些促进作用,进而调控沉默调节蛋白1(Silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-

表1 中医药调节线粒体功能障碍诱导的炎症反应干预2型糖尿病

中草药	分类	治疗机制和靶点	参考文献
小檗碱	黄连提取物	抑制SIRT3加强葡萄糖摄取,平衡线粒体及ATP的生成;通过抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)的表达来降低氧化应激,减少ROS生成,改善线粒体功能	陈美琳等 ^[27] 、Reddi等人 ^[28] 、吴文玉等 ^[29]
丹酚酸-A	单体	通过(CaMKK β)激活AMPK磷酸化,降低线粒体膜电位	Wu等 ^[31] 、Qiang等 ^[32]
糖耐康	复方	调控p38 MAPK和NF- κ Bp65信号通路;降低炎症因子TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达	李林忆等 ^[33] 、王明慧等 ^[34]
连梅颗粒	复方	抑制ROS过度产生	吴光超等 ^[35] 、唐也笑等 ^[36]
半夏泻心汤	复方	激活AMPK通路,提高线粒体功能,增加ATP含量,减轻氧化应激,保证糖脂代谢的平衡	杨旭 ^[37]
葛根芩连汤	复方	增强线粒体功能,通过调控AMPK通路下调氧化应激水平,减少ROS生成,减轻炎症反应	李佳怡等 ^[38]

表2 中医药调节线粒体动力学失衡诱导的炎症反应干预2型糖尿病

中草药	分类	治疗机制和靶点	参考文献
葛根素	单体	促进线粒体融合因子 Mfn1、OPA1 的表达,调控 SIRT1/PGC-1 α ,减少线粒体损伤	徐小惠等 ^[39]
姜黄素	单体	抑制 Drp1 介导的线粒体分裂,降低炎症小体(NLRP3)和 IL-1 β 的表达,使 ROS 生成减少	刘伟等 ^[40] 、赵鹏等 ^[41] 、陆苗苗等 ^[42]
刺芒柄花素	单体	增强 Drp1、Fis1 和 Mfn2 的表达,减轻线粒体损伤,防止 ROS 过度生成,炎症反应减少	高若原等 ^[43]
人参皂苷 Rg1	单体	下调 PINK1、Parkin 蛋白表达	Chen 等 ^[44]
参芪复方	复方	抑制 Drp1 蛋白表达以预防线粒体动力学失衡,促进 Mfn1、Mfn2 蛋白的表达	张海燕等 ^[45]

表3 中医药调节线粒体自噬诱导的炎症清除干预2型糖尿病

中医药调控线粒体介导的炎症防治2型糖尿病研究进展		中医药调控线粒体介导的炎症防治2型糖尿病研究进展	中医药调控线粒体介导的炎症防治2型糖尿病研究进展
中草药	分类	治疗机制和靶点	参考文献
红景天苷	单体	促进骨骼肌细胞自噬标记蛋白 LC3I 向 LC3 II 的转化和 BNIP3 的表达,降低 ROS 的产生	You 等人 ^[46]
黄芪皂苷-II	黄芪提取物	调节 PINK1 通路,改善线粒体自噬相关蛋白(如 PINK1、Parkin、LC3)表达,激活线粒体自噬,降低炎症反应	尤良震等 ^[47] 、Su 等 ^[48]
白藜芦醇	单体	调控线粒体自噬,减少活性氧自由基的产生	唐斯斯等 ^[49]
枸杞多糖	枸杞提取物	促进 p62 的表达,减少 LC3I 向 LC3II,终止自噬通量,减少线粒体损伤,抑制 ROS 过度产生	戴芷晴等 ^[50]
降糖三黄片	复方	抑制线粒体自噬的启动从而达到抑制内质网应激的效果,以减轻炎症反应	张文婧等 ^[51]

1 α),以提高线粒体质量、维持线粒体融合与分裂的动态平衡,减少线粒体损伤。姜黄含有姜黄素(Curcumin)和挥发油等多种成分^[40]。现代医学研究显示,姜黄素具有多种生物学活性,如抗炎、抗氧化等^[41]。研究表明姜黄素可抑制 Drp1 介导的线粒体分裂,使炎症小体(NLRP3)和 IL-1 β 的表达降低,ROS 生成减少,进而改善胰岛细胞和 IR,抑制 T2DM 的发生^[42]。高若原等^[43]研究证实黄芪中的刺芒柄花素通过调控线粒体动力学相关蛋白(如 Drp1、Fis1 和 Mfn2)的表达,减轻线粒体损伤,炎症反应减少,以此来干预 T2DM。人参中含有人参皂苷 Rg1 和多糖等,研究表明人参皂苷 Rg1 可以下调 PINK1、Parkin 蛋白表达,清除线粒体自噬受损来降低炎症反应,减少对 2 型糖尿病的损伤^[44]。参芪复方是一种中药复方制剂,具有滋阴清热、益气健脾活血的功效,可抑制 Drp1 蛋白表达,此来预防线粒体动力学失衡,促进 Mfn1、Mfn2 蛋白的表达,进而防治糖尿病骨骼肌病变^[45](表 2)。

3.3 中医药调节线粒体自噬诱导的炎症清除干预2型糖尿病

线粒体自噬参与了线粒体炎症,目前已发现红景天苷、黄芪皂苷、白藜芦醇、枸杞多糖等可以帮助清除受损线粒体,进一步改善 T2DM。红景天苷是中草药红景天中的主要成分,研究报道红景天苷能够促进骨

骼肌细胞自噬标记蛋白 LC3I 表达向 LC3 II 的转化和 BNIP3 的表达,并可以通过活化自噬来保持线粒体池的稳定,从而改善线粒体池的质量,降低 ROS 的产生,减少炎症发生,改善 IR^[46]。黄芪皂苷(Astragalosid, AS)具有抑制炎症、抗氧化、降血糖和细胞凋亡等功效,对于治疗 T2DM 起到关键性作用^[47]。研究显示 AS II 可以调节 PINK1 通路,改善线粒体自噬相关蛋白(如 PINK1、Parkin、LC3)表达,激活线粒体自噬,降低炎症反应,提高线粒体质量,从而改善 T2DM^[48]。研究表明白藜芦醇可以调控线粒体自噬,减少活性氧自由基的产生,改善胰岛 β 细胞的功能^[49]。戴芷晴等^[50]的研究证实了枸杞多糖可以促进 p62 的表达,减弱 LC3II,终止自噬通量,从而减少线粒体损伤,抑制 ROS 过度产生。近年来有研究发现降糖三黄片(生地黄、麦门冬、元参、北芪、甘草、燂桃仁、桂尖、川军、芒硝)能够通过抑制自噬的启动从而达到抑制内质网应激的效果,以减轻炎症反应,从而改善胰岛 β 细胞功能,防治 T2DM^[51](表 3)。

4 小结

综上所述,线粒体通过 OXPHOS 产生 ATP,为细胞供能,在维持其自身结构和功能上具有重要作用,其功能异常可以激活 NF- κ B、JNK、NLRP3 等相关炎症

信号通路,导致多种炎症因子释放,再次加重线粒体功能异常,并最终导致细胞胰岛素抵抗的发生,促使T2DM的发生发展,因此可以通过改善线粒体介导的炎症以改善T2DM症状。诸多中药复方及有效成分可以通过改善线粒体代谢、自噬和线粒体动力学清除受损线粒体,使细胞保持稳定的代谢状态,缓解炎症反

应。中医药具有廉价、副作用低的优势,可通过多靶点、多途径作用于线粒体介导的炎症,但是目前针对中医药调控线粒体炎症改善T2DM的作用机制尚缺乏系统研究,因此未来可进一步探索具有潜在靶向线粒体介导的炎症的中药复方及成分,以期中医药参与T2DM的临床管理提供更多的理论基础及依据。

参考文献

- Magliano D J, Boyko E J, Committee I D F D A T E S. IDF Diabetes Atlas. Idf diabetes atlas. Brussels; International Diabetes Federation© International Diabetes Federation, 2021.
- Tai N W, Wen L. The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. *Rev Endocr Metab Disord*, 2015, 16(1):55-65.
- Jacome-Sosa M M, Parks E J. Fatty acid sources and their fluxes as they contribute to plasma triglyceride concentrations and fatty liver in humans. *Curr Opin Lipidol*, 2014, 25(3):213-220.
- 魏书瑶, 冯珊珊, 马菲菲, 等. 氧化应激在2型糖尿病发生发展中的作用机制. 西北国防医学杂志, 2021, 42(6):557-562.
- 袁清, 刘江华, 曾召林. 线粒体功能障碍在代谢性炎症中的作用. 江苏大学学报(医学版), 2021, 31(5):448-454.
- 陈奕任, 陶人川, 梁韬. 线粒体质量控制对2型糖尿病发生发展及治疗中的作用研究进展. 山东医药, 2023, 63(2):89-92.
- 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. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(22):249-256.
- 阮鸿娇, 葛婷, 胡万祥, 等. 线粒体动力学、炎症与2型糖尿病. 承德医学院学报, 2021, 38(3):234-239.
- Prasun P. Role of mitochondria in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*, 2020, 19(2):2017-2022.
- Hotamisligil G S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006, 444(7121):860-867.
- Marchi S, Guilbaud E, Tait S W G, et al. Mitochondrial control of inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(3):159-173.
- Teodoro J S, Nunes S, Rolo A P, et al. Therapeutic options targeting oxidative stress, mitochondrial dysfunction and inflammation to hinder the progression of vascular complications of diabetes. *Front Physiol*, 2019, 9:1857.
- 陈立, 关凤英, 于洋. 线粒体动力学与2型糖尿病和糖尿病并发症关系的研究进展. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(3):339-347.
- Schultz J, Warkus J, Wolke C, et al. MiD51 is important for maintaining mitochondrial health in pancreatic islet and MIN₆ cells. *Front Endocrinol*, 2020, 11:232.
- Park J, Choi H, Min J S, et al. Mitochondrial dynamics modulate the expression of pro-inflammatory mediators in microglial cells. *J Neurochem*, 2013, 127(2):221-232.
- Wang X Q, Jiang W, Yan Y Q, et al. RNA viruses promote activation of the NLRP3 inflammasome through a RIP1-RIP3-DRP1 signaling pathway. *Nat Immunol*, 2014, 15(12):1126-1133.
- 原恩泽, 辛晓驰, 韩雪, 等. 从调节线粒体自噬角度探讨消渴病滋阴清热治法的科学内涵. 云南中医学院学报, 2022, 45(3):90-94.
- Lin J J, Chen K, Chen W F, et al. Paradoxical mitophagy regulation by PINK₁ and TUFm. *Mol Cell*, 2020, 80(4):607-620.
- 李艳波. 线粒体自噬在2型糖尿病发病机制中的作用. 哈尔滨: 哈尔滨医科大学附属第一医院, 2018-03-08.
- Brinkmann C, Przyklenk A, Metten A, et al. Influence of endurance training on skeletal muscle mitophagy regulatory proteins in type 2 diabetic men. *Endocr Res*, 2017, 42(4):325-330.
- Jin H S, Kim J, Lee S J, et al. The PARK2 gene is involved in the maintenance of pancreatic β -cell functions related to insulin production and secretion. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 382(1):178-189.
- Wu H, Wang Y, Li W H, et al. Deficiency of mitophagy receptor FUNDC1 impairs mitochondrial quality and aggravates dietary-induced obesity and metabolic syndrome. *Autophagy*, 2019, 15(11):1882-1898.
- 刘佳绣, 胡海霞, 林心君, 等. 石斛合剂对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝大鼠糖脂代谢及PINK1/Parkin信号通路的影响. 时珍国医国药, 2023, 34(5):1072-1075.
- 高屿潞, 曹红霞, 罗玮激, 等. 2型糖尿病的中医病因病机研究进展. 中医临床研究, 2022, 14(21):73-76.
- 吕继宏, 段玉红, 张效科, 等. 香砂六君子汤治疗糖尿病胃轻瘫脾胃气虚兼痰湿气滞型临床研究. 陕西中医药大学学报, 2023, 46(4):44-50.
- 冯桂贞, 曾谷兰, 吕崇山. 低度炎症病理状态的中医病机分析. 中华中医药学刊, 2013, 31(8):1768-1770.
- 陈美琳, 李芝奇, 范琦琦, 等. 小檗碱药理作用及其相关作用机制研究进展. 中草药, 2022, 53(18):5861-5872.
- Reddi K, Li H X, Li W, et al. Berberine, A phytoalkaloid, inhibits inflammatory response induced by LPS through NF- κ B pathway: Possible involvement of the IKK α . *Molecules*, 2021, 26(16):4733.
- 吴文玉, 张永萍, 徐剑, 等. 基于线粒体探讨小檗碱作用机制的研究进展. 中医药信息, 2022, 39(11):80-83.
- 苏日娜, 刘天怡, 马璐瑶, 等. 小檗碱通过mtROS-NLRP3通路抑制H₂O₂诱导的巨噬细胞焦亡. 中国免疫学杂志, 2022, 38(9):1064-1068.
- Wu R Y, Zhang L Q, Xu H J, et al. Salvia miltiorrhiza extract prevents the occurrence of early atherosclerosis in Apoe^{-/-} mice via TLR4/NF- κ B pathway. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2023, 21(3):924

- 232-239.
- 32 Qiang G F, Yang X Y, Shi L L, *et al.* Antidiabetic effect of salvianolic acid A on diabetic animal models via AMPK activation and mitochondrial regulation. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(1):395-408.
 - 33 李林忆, 吴欣莉, 秦灵灵, 等. 基于能量限制效应考察中药复方糖耐康干预 db/db 小鼠胰岛素抵抗作用机制. *中国科学:生命科学*, 2016, 46(8):949-958.
 - 34 王明慧, 吴丽丽, 秦灵灵, 等. 糖耐康对 db/db 小鼠肝脏 p38MAPK/NF- κ Bp65 信号通路的影响. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(5):1710-1715.
 - 35 吴光超, 杨涛, 郑绍琴, 等. 连梅颗粒对 2 型糖尿病 GK 大鼠的降糖作用. *中成药*, 2021, 43(1):187-190.
 - 36 唐也笑, 郭嘉雯, 张红英, 等. 连梅颗粒治疗 2 型糖尿病的作用机制研究进展. *中国处方药*, 2020, 18(9):16-20.
 - 37 杨旭. 半夏泻心汤对 2 型糖尿病代谢性损伤的临床及实验研究. 成都: 成都中医药大学博士学位论文, 2020.
 - 38 李佳怡, 杨晓琨, 高颖, 等. 葛根芩连汤防治湿热型 2 型糖尿病的研究进展. *中医药临床杂志*, 2023, 35(7):1443-1447.
 - 39 徐小惠, 黄英华, 陈铭, 等. 葛根素通过 SIRT1/PGC-1 α 信号通路对 2 型糖尿病小鼠胰腺线粒体的氧化应激损伤保护作用的研究. *中国药理学通报*, 2020, 36(10):1373-1379.
 - 40 刘伟, 顾秀竹, 吴筱霓, 等. 姜黄素药理作用的研究进展. *华西药学杂志*, 2021, 36(3):336-340.
 - 41 赵鹏. 姜黄素药理作用研究进展. *中医药临床杂志*, 2012, 24(4):380-382.
 - 42 陆苗苗, 张慧光, 董墨妍, 等. 姜黄素对糖尿病肾病 NLRP3 炎性体活化的影响及机制研究. *解剖科学进展*, 2018, 24(4):393-396.
 - 43 高若原, 高靖然, 赵浩宇, 等. 基于“线粒体动力学”探讨中药补气机制. *中国中药杂志*, 2023, 48(13):3684-3692.
 - 44 Chen F, Chen Y W, Kang X C, *et al.* Anti-apoptotic function and mechanism of ginseng saponins in *Rattus* pancreatic β -cells. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(9):1568-1573.
 - 45 张海燕, 吴贤波, 丁若兰, 等. 参芪复方对 2 型糖尿病模型大鼠骨骼肌病变的影响. *中医杂志*, 2021, 62(12):1080-1085.
 - 46 You B Y, Dun Y S, Zhang W L, *et al.* Anti-insulin resistance effects of salidroside through mitochondrial quality control. *J Endocrinol*, 2020, 244(2):383-393.
 - 47 尤良震, 林逸轩, 方朝晖, 等. 黄芪甲苷治疗糖尿病及其并发症药理作用研究进展. *中国中药杂志*, 2017, 42(24):4700-4706.
 - 48 Su J, Gao C T, Xie L, *et al.* Astragaloside II ameliorated podocyte injury and mitochondrial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Front Pharmacol*, 2021, 12:638422.
 - 49 唐斯斯, 康徐瑞, 冯馨瑶, 等. 中医药调控线粒体自噬治疗代谢性疾病机制研究进展. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(8):187-192.
 - 50 戴芷晴, 管金山, 徐小媛, 等. 枸杞多糖对自噬的调控作用的研究进展. *当代化工研究*, 2022, 4:28-30.
 - 51 张文婧, 胡兆霆. 降糖三黄片抑制糖尿病小鼠胰岛细胞的内质网应激和自噬. *南方医科大学学报*, 2022, 42(9):1317-1323.

Research Progress in the Treatment of Type 2 Diabetes by TCM Regulating Mitochondria-Mediated Inflammation Control

CHEN Quanxing¹, MEI Manxue², SUN Haoxiang¹, ZHU Wei³, SONG Jianping^{1,4}

(1. Artemisinin Research Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;

2. School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;

3. Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China; 4. Science and

Technology Institute, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China)

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disorder caused by excessive energy intake and insufficient consumption, which is mainly characterized by the dysfunction of islet β -cell dysfunction and insulin resistance (insulin resistance, IR). In modern medicine, oral administration of T2DM may be accompanied by adverse reactions such as liver and kidney function injury. Studies have proved that traditional Chinese medicine has the significant superiority of multi-target, multi-component and multi-pathway. Mitochondria are the main organelles for cells to provide energy. They supply energy to ATP through oxidative phosphorylation (OXPHOS) reaction to maintain the functional balance of cells. There are closely related to the occurrence of T2DM between mitochondrial dysfunction, abnormal mitochondrial dynamics and impaired mitochondrial autophagy. Mitochondria has been gradually confirmed as the target of traditional Chinese medicine in the treatment of diabetes, but there is a lack of an overview of the effects of traditional Chinese

medicine on T2DM by regulating mitochondrial-mediated inflammation. Therefore, this paper reviews the relationship between mitochondrial-mediated inflammation and T2DM, and the mechanism of traditional Chinese medicine to interfere with T2DM by regulating mitochondrial-mediated inflammation.

Keywords: Traditional Chinese medicine, Mitochondrial inflammation, Type 2 diabetes mellitus, Mitochondrial autophagy, Mitochondrial dynamics

(责任编辑: 刘玥辰)