

中医药调控 NF- κ B 信号通路 防治糖尿病足溃疡的研究进展*

郭夏晴¹, 杜娟娟^{2Δ}, 叶世青¹, 王茜茜¹, 曹妍¹, 陈仲件¹

1 广西中医药大学研究生院, 广西 南宁 530001; 2 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530001

[摘要] 对核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)置信度均大于0.9的信号通路及其与糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)的关系作一综述, 探讨中药通过NF- κ B信号通路防治DFU的研究现状, 指出NF- κ B信号通路上游受体介导的炎症反应广泛参与DFU的形成及愈合阶段, 而中药防治DFU具有多层次、多靶点、多途径优势, 其主要通过抑制炎症反应, 促进血管新生等防治DFU。

[关键词] 糖尿病足溃疡; 核因子 κ B; 信号通路; 中医药

[中图分类号] R255.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)06-0126-04

Advance in TCM Prevention and Treatment of Diabetic Foot Ulcer via NF- κ B Signaling Pathway Regulation

GUO Xiaqing¹, DU Juanjuan^{2Δ}, YE Shiqing¹, WANG Xiqi¹, CAO Yan¹, CHEN Zhongjian¹

1 Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2 The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China

Abstract The article summarized the signaling pathway with the confidence level of NF- κ B greater than 0.9 and its connection with diabetic foot ulcer (DFU), and surveyed research status of TCM prevention and treatment of DFU via NF- κ B signaling pathway. Inflammatory response mediated by upstream receptors of NF- κ B signaling pathway has widely participated in the formation of DFU and its healing stage, while TCM therapy, with the advantages of multiple levels, multiple targets and multiple pathways, could prevent DFU mainly through inhibiting inflammatory reaction and promoting angiogenesis.

Keywords diabetic foot ulcer; NF- κ B; signaling pathway; TCM

糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)是指糖尿病患者足部出现感染, 溃疡或组织破坏, 以足部皮肤破溃为主要表现的疾病。DFU具有病程长, 愈合慢、反复发作等特点。创面修复是连续而重叠的过程, 主要包括止血、炎症、增殖和重塑过程。急性溃疡的愈合需经过有序和有时间限制的修复过程, 以达到促进皮肤解剖和功能完整性恢复的目的, 而下肢静脉性溃疡(venous leg ulcer, VLU)、DFU、压疮等引起的慢性溃疡通常在修复过程中存在长期慢性炎症, 且易并发感染、蛋白酶失调、生长因子活性降低等, 难以顺利进展到修复过程的下一个阶段, 进而延缓溃疡愈合, 形成难治性溃疡。这已成为临床诊治慢性创面所面临的棘手问题^[1-2]。因此, 尽早干预DFU修复过程中的炎症及感染, 改善创面微循环及血管功能是防止DFU不愈合或愈后反复发作的核心任务。研究发现, 中医药在抗炎、改善创面微循环、促进创面愈合等方面具有良好作用^[3]。本研究就近年来中医药干预核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)

信号通路防治DFU的相关研究作一综述, 以期中医药防治DFU提供新思路。

1 NF- κ B信号通路

NF- κ B能够参与机体免疫应答、炎症反应, 调节细胞生长、分化及凋亡^[4], 其在哺乳动物中有五个家族成员: RelA(p65)、RelB、c-Rel、NF- κ B1(p105/p50)和NF- κ B2(p100/p52)。NF- κ B的激活通过两种不同信号通路发生, 分别称为经典和非经典NF- κ B信号通路。

1.1 NF- κ B家族成员 NF- κ B家族成员共享一个由300个氨基酸组成的N端结构域, 称为Rel同源结构域(rel homology domain, RHD)。该结构域参与DNA结合并支持亚基二聚化, 使五个家族成员相互结合形成多种同源或异源二聚体, 且与NF- κ B抑制剂(inhibitor of nuclear factor kappa-B, I κ B)蛋白质结合使NF- κ B处于无活性状态^[5]。NF- κ B超家族又分为两个亚家族: Rel蛋白[RelA(p65)、RelB、c-Rel]和NF- κ B蛋白[NF- κ B1(p105/p50)和NF- κ B2(p100/p52)]。其中Rel蛋

白没有前体,直接合成成熟蛋白,其具有C端转录激活域(transcription activation domain, TAD),能在核内正向激活特定DNA序列激活转录;而NF- κ B蛋白有前体,合成大的前体蛋白(p105和p100)后进一步产生成熟蛋白(p50和p52),p50和p52不包含TAD,缺乏启动转录能力,而前体蛋白p105和p100具有C端锚蛋白(Ankyrin, ANK)重复结构域,与RHD序列发生分子内相互作用以阻断NF- κ B活性^[6-7]。

1.2 NF- κ B信号传导中的I κ B蛋白和IKK复合物 I κ B蛋白又称NF- κ B抑制剂,该蛋白具有锚蛋白重复结构域(ankyrin repeat domain, ARD),I κ B家族蛋白分为经典I κ B(I κ B α , I κ B β 和I κ B ϵ)、前体I κ B(p105/I κ B γ 和p100/I κ B δ)和核I κ B(Bcl-3, I κ B ζ , I κ BNS, I κ B η)。经典I κ B和前体I κ B主要通过将NF- κ B隔离于细胞质中呈非活性状态,从而发挥对NF- κ B信号通路的抑制作用,而核I κ B通过与DNA上的NF- κ B亚基(主要为p50和p52)结合而在细胞核中发挥作用^[8-9]。

IKK复合物又称I κ B激酶,可被多种细胞外刺激激活并磷酸化I κ B蛋白以调节细胞反应。IKK复合物由两种激酶(IKK α 和IKK β)和一个调节亚基NF- κ B必需调节剂(NF- κ B essential modulator, NEMO)(又称IKK γ)组成。IKK α 和IKK β 结构上相似,IKK β 是参与I κ B磷酸化的主要激酶,而IKK α 主要参与非经典NF- κ B通路,NEMO虽无催化活性,却是激活经典NF- κ B通路不可缺少的部分^[10]。

1.3 经典与非经典NF- κ B信号通路 经典NF- κ B信号通路又称NEMO依赖性通路,主要介导p50/p65激活。该途径取决于I κ B α 的降解诱导,首先由上游受体[如Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)、白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)受体、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)接受外界刺激(TNF、IL-1、紫外线辐射、压力和病原体等攻击)后,将信号传递给衔接蛋白,如髓样分化因子88、 β 干扰素TIR结构域衔接蛋白等,然后在衔接蛋白之间相互作用下活化转化生长因子 β 活性激酶1复合物(transforming growth factor β -activated kinase 1, TAK1),TAK1进一步激活I κ B激酶形成活化的I κ B激酶引起I κ B α 磷酸化及泛素化,使I κ B α 降解,随后NF- κ B蛋白核转运启动靶基因的下游转录^[11]。

非经典NF- κ B信号通路主要介导p52/RelB激活,该途径取决于p100的加工诱导。非经典途径选择性激活肿瘤坏死因子受体家族成员(如TNFSF3、CD40),产生刺激后激活NF- κ B诱导激酶

(NF- κ B inducing kinase, NIK),使NIK磷酸化并激活下游信号IKK α ,以触发p100磷酸化和降解,生成p50亚基,从而恢复其活性^[12]。

经典NF- κ B通路具有转导快而持续时间短的特点,其能调节多种促炎基因表达,同时介导炎症反应,免疫反应,细胞增殖、分化与凋亡;而非经典NF- κ B通路具有转导缓慢而持续时间长的特点,其能促进蛋白质合成,参与机体免疫细胞发育^[13]。

2 NF- κ B信号通路与DFU的关系

NF- κ B信号通路上游受体介导的炎症反应广泛参与DFU的形成及愈合过程。免疫系统是机体抵御微生物入侵的第一道防线,在免疫细胞(如巨噬细胞、单核细胞等)上表达的模式识别受体[主要包括TLR、衔接NOD样受体(nod-like receptors, NLRs)、RIG-I样受体]识别受损组织释放的微生物病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs),诱导TNF- α 、IL-1、IL-6等促炎细胞因子表达,从而消除病原体 and 修复受损组织^[14]。DASU等^[15]研究发现,敲除TLR4基因可减少DFU小鼠IL-6和TNF- α 表达,以减轻DFU创面组织炎症并促进溃疡愈合,在TLR2缺陷的DFU小鼠研究中得到了类似结果。SINGH等^[16]研究发现,与非DFU组相比,DFU组创面TLR9和TLR7表达上调,其激活后诱导NF- κ B或TNF表达,引起DFU慢性炎症反应,这可能是DFU创面不愈合的原因。RUZEHAJI等^[17]研究表明,NF- κ B信号通路持续活化导致DFU创面炎症因子分泌增加,而抑制NF- κ B信号通路后,创面炎症减轻且愈合加速,提示NF- κ B信号通路在DFU中表达活跃,研发抑制NF- κ B信号通路激活的药物可能是治疗DFU的新方向。YUAN等^[18]研究发现,DM大鼠创面中促炎因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达升高,且DM组大鼠创面P-NF- κ B(p65)、p-IKK α / β 、P-IKBA表达较正常组升高,说明NF- κ B信号通路在DFU中被激活,使用维生素D干预DFU大鼠后促炎因子表达减少,且NF- κ B(p65)、p-IKK α / β 、P-IKBA表达下降,表明维生素D能够抑制NF- κ B信号通路激活,减轻DFU大鼠创面炎症反应,同时促进血管生成。因此,根据NF- κ B在DFU创面中的活性和延缓DFU愈合的机制,抑制NF- κ B信号通路的靶向药物一定程度上可促进DFU愈合。

3 中药通过NF- κ B信号通路防治DFU

修复过程延迟、持续炎症反应、血管新生障碍等是DFU难愈合的主要病理机制。DFU难愈合不仅影响患者日常生活,还会导致患者产生焦虑、抑

郁情绪。而中医药能够通过调控NF- κ B信号通路改善DFU创面情况,主要体现在以下几个方面。

3.1 抑制炎症反应 从炎症到增殖的过度不足会引起伤口延迟愈合,持续存在的炎症细胞如中性粒细胞和巨噬细胞及其产生的促炎因子(如IL-1、IL-6、TNF- α)持续表达,是延缓伤口愈合的关键因素^[19]。芍药苷是白芍和赤芍的主要有效成分之一,具有抗炎和免疫调节作用,其能通过减轻炎症反应及氧化应激,促进细胞增殖和迁移,减少细胞凋亡,从而促进DFU愈合^[20]。SUN等^[21]研究发现,芍药苷能抑制DFU大鼠趋化因子受体(Che-mokine receptor, CXCR)表达,进而抑制NF- κ B信号通路,其通过降低IL-1 β 、IL-8和TNF- α 表达,减轻DFU大鼠创面炎症浸润以加速愈合。研究发现,黄芪多糖能够降低I κ B α 的磷酸化水平及P65表达,抑制NF- κ B p65亚基从细胞质向细胞核易位,进而减轻创面炎症反应^[22-23]。且黄芪多糖能够促进人皮肤成纤维细胞增殖,从而加速细胞周期进程,同时能促进修复因子[如转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)]分泌,并促进创面愈合。黄强等^[24]用当归补血汤干预DFU大鼠,与模型组相比,当归补血汤组大鼠血清及创面新生肉芽组织TNF- α 、IL-6和IL-1 β 表达降低,表明当归补血汤可抑制DFU大鼠创面炎症,促进肉芽增生。陈盛业等^[25]研究发现,生肌玉红膏能通过促进DFU溃疡组织中bFGF、VEGF表达来促进创面血管生成,以缩短其愈合时间。因此,通过干预NF- κ B信号通路中上下游受体表达,有利于减轻创面炎症,从而治疗DFU。

3.2 促进血管新生 创面修复是一个复杂而连续的过程,而创面愈合离不开血管生成,血管生成是肉芽组织形成的标志,因此促进血管新生也是治疗DFU的方法之一。张宏等^[26]研究发现,复方足疡平能够通过调控RAGE/NF- κ B p65/VEGF信号通路,影响DFU大鼠创面炎症,诱导血管新生,改善创面局部微环境。复方足疡平能够降低组织中AGEs/NF- κ B p65蛋白表达,减轻AGEs与受体RAGE结合引起的细胞氧化应激反应和炎症反应,进而抑制NF- κ B激活。由于NF- κ B激活会促进创面炎症反应,进一步刺激RAGEs表达;而p65亚基在NF- κ B信号通路中分布最广、作用最强,其能促进RAGE对抗炎因子的抑制作用,同时增加促炎因子活性,从而引起细胞功能失调,抑制组织修复。另

一方面,复方足疡平能上调VEGF表达,它能与其受体VEGFR2结合激活多条促进血管生成的下游信号,从而诱导血管新生。说明复方足疡平对糖尿病大鼠皮肤溃疡创面的修复作用与AGEs、RAGE、NF- κ B p65、VEGF表达有关,因此调控RAGE/NF- κ B p65/VEGF信号通路可能是防治DFU损伤的新方向。FEI等^[27]将DFU大鼠分为慢性溃疡组、氨基胍组和石香膏组,结果发现石香膏组大鼠VEGF、CD34、内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、p-NF- κ B p65表达水平较其他两组升高,而RAGE和血管细胞黏附分子1、NF- κ B p65表达水平均降低;且石香膏组大鼠溃疡面出现更多新生血管,有利于创面肉芽组织生成,促进创面愈合。说明石香膏能调节RAGE、血管细胞黏附分子1、NF- κ B p65和eNOS mRNA表达促进血管生成,其促进溃疡愈合与调节RAGE/NF- κ B和VEGF/VCAM-1/eNOS信号通路有关。唐汉钧教授认为DFU难以愈合的基本病机在于“虚”和“瘀”,提出“益气化瘀生肌”治则,其经验方“益气化瘀方”对治疗DFU疗效显著^[28]。徐杰男等^[29]通过益气化瘀方干预DFU模型大鼠,发现益气化瘀方组大鼠创面肉芽组织中AGEs、RAGE、p-P65较对照组表达下降,而VEGF、CD34、eNOS表达升高,说明其促进血管新生与AGEs/RAGE/NF- κ B信号通路密切相关。表明针对AGEs/RAGE/NF- κ B信号通路进行靶向治疗,可有效促进DFU创面组织的血管新生。韩强等^[30]研究发现,紫朱软膏通过调控NF- κ B/JNK/PI3K信号通路,影响DFU创面炎症及血管新生。其主要通过降低IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子表达,抑制NF- κ B、JNK、PI3K信号通路,同时增加血管生成因子CD34和VEGF表达。说明紫朱软膏对DFU大鼠创面修复作用与NF- κ B、JNK、PI3K信号通路密切相关,这可能是中药促进DFU创面修复的新靶点。

4 小结

NF- κ B信号通路与DFU组织修复密切相关,这给DFU新药的研发提供了新方向。运用中医药治疗DFU历史悠久,中药具有成分、多样性特点,说明中药在干预疾病时可发挥多层次、多靶点、多途径优势,能够从多方面调控信号通路干预DFU修复过程中的炎症反应、血管新生等,发挥调整整体和缓解局部症状的作用。但目前有关中药干预NF- κ B信号通路治疗DFU的研究较少,今后应加强NF- κ B信号通路的中医药基础和临床研究,为DFU的治疗提供更有力的实验及临床数据,同时为促进DFU的愈合提供新的治疗方案。

参考文献

- [1] RAFFETTO J D, LIGI D, MANISCALCO R, et al. Why venous leg ulcers have difficulty healing: overview on pathophysiology, clinical consequences, and treatment[J]. *J Clin Med*, 2020, 10(1):29.
- [2] LINDLEY L E, STOJADINOVIC O, PASTAR I, et al. Biology and biomarkers for wound healing[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2016, 138(3):18-28.
- [3] 陆涵之, 王怡, 郭冬婕, 等. 中草药提取物治疗糖尿病溃疡的研究进展[J]. *药学实践与服务*, 2023, 41(6):335-340.
- [4] PAOLA P. NF- κ B and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23):9181.
- [5] JIMI E, FEI H, NAKATOMI C. NF- κ B signaling regulates physiological and pathological chondrogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24):6275.
- [6] ZHANG Q, LENARDO M J, BALTIMORE D. 30 years of NF- κ B: a blossoming of relevance to human pathology[J]. *Cell*, 2017, 168(1/2):37-57.
- [7] GILMORE T D. NF- κ B and human cancer: what have we learned over the past 35 years?[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8):889.
- [8] MULERO M C, HUXFORD T, GHOSH G. NF- κ B, I κ B, and IKK: integral components of immune system signaling[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1172:207-226.
- [9] SCHUSTER M, ANNEMANN M, PLAZA-SIRVENT C, et al. Atypical I κ B proteins - nuclear modulators of NF- κ B signaling[J]. *Cell Commun Signal*, 2013, 11(1):23.
- [10] ISRAËL A. The IKK complex, a central regulator of NF- κ B activation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(3):158.
- [11] MITCHELL S, VARGAS J, HOFFMANN A. Signaling via the NF κ B system[J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2016, 8(3):227-241.
- [12] SUN S C. The noncanonical NF- κ B pathway[J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1):125-140.
- [13] YU H, LIN L, ZHANG Z, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5:209.
- [14] GONG T, LIU L, JIANG W, et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(2):95-112.
- [15] DASU M R, JIALAL I. Amelioration in wound healing in diabetic toll-like receptor-4 knockout mice[J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(5):417-421.
- [16] SINGH K, AGRAWAL N K, GUPTA S K, et al. Increased expression of endosomal members of toll-like receptor family abrogates wound healing in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Int Wound J*, 2016, 13(5):927-935.
- [17] RUZHAJI N, MILLS S J, MELVILLE E, et al. The influence of Flightless I on Toll-like-receptor-mediated inflammation in a murine model of diabetic wound healing[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:389792.
- [18] YUAN Y, DAS S K, LI M. Vitamin D ameliorates impaired wound healing in streptozotocin-induced diabetic mice by suppressing NF- κ B-mediated inflammatory genes[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(2):20171294.
- [19] LANDÉN N X, LI D, STÅHLE M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(20):3861-3885.
- [20] SUN X, WANG X, ZHAO Z, et al. Paeoniflorin accelerates foot wound healing in diabetic rats through activating the Nrf2 pathway[J]. *Acta Histochem*, 2020, 122(8):151649.
- [21] SUN X, WANG X, ZHAO Z, et al. Paeoniflorin inhibited nod-like receptor protein-3 inflammasome and NF- κ B-mediated inflammatory reactions in diabetic foot ulcer by inhibiting the chemokine receptor CXCR2[J]. *Drug Dev Res*, 2021, 82(3):404-411.
- [22] ZHAO B, ZHANG X, HAN W, et al. Wound healing effect of an *Astragalus membranaceus* polysaccharide and its mechanism[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6):4077-4083.
- [23] LAU K M, LAI K K, LIU C L, et al. Synergistic interaction between *Astragali Radix* and *Rehmanniae Radix* in a Chinese herbal formula to promote diabetic wound healing[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(1):250-256.
- [24] 黄强, 常金霞, 郑硕, 等. 当归补血汤对糖尿病足大鼠模型血管生成和炎症反应的影响[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(6):101-106.
- [25] 陈盛业, 甘宇. 生肌玉红膏对大鼠糖尿病足溃疡组织 bFGF、HIF-1 α 及 VEGF 表达的影响[J]. *西部中医药*, 2021, 34(9):23-26.
- [26] 张宏, 张宇, 曹钰玲, 等. 复方足筋平促进糖尿病大鼠皮肤溃疡创面愈合及对 RAGE/NF- κ Bp65/VEGF 表达的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(14):1405-1409.
- [27] FEI J, LING Y M, ZENG M J, et al. Shixiang plaster, a traditional Chinese medicine, promotes healing in a rat model of diabetic ulcer through the receptor for advanced glycation end products (rage)/nuclear factor kappa B (nf- κ b) and vascular endothelial growth factor (vegf)/vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)/endothelial nitric oxide synthase (eNOS) signaling pathways[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:9446-9457.
- [28] 徐杰男, 阙华发, 李星子, 等. 益气化瘀方促进糖尿病难愈创面修复愈合的 AGEs/RAGE/KCs 调控机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(9):2074-2078.
- [29] 徐杰男, 阙华发, 唐汉钧, 等. 益气化瘀方促进糖尿病难愈创面血管新生的 AGEs/RAGE/NF- κ B 信号通路研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(1):154-158.
- [30] 韩强, 柳国斌, 秦亮, 等. 紫朱软膏对金黄色葡萄球菌感染糖尿病足溃疡炎症反应及 NF- κ B/JNK/PI3K 信号表达的影响[J]. *天津中医药大学学报*, 2021, 40(2):226-234.

收稿日期:2024-08-27

*基金项目:国家自然科学基金(81360572)。

作者简介:郭夏晴(1992—),女,硕士学位,医师。研究方向:烧伤与体表溃疡的中医治疗。

△通讯作者:杜娟娇(1979—),女,硕士学位,主任医师。研究方向:中医外科学的临床、教学及科研研究。Email: dujuanjiao@126.com。