

细胞焦亡在肾脏疾病中的作用

杨倩¹,叶琨²

(1.广西中医药大学瑞康临床医学院,广西 南宁 530200;

2.广西壮族自治区人民医院肾内科,广西 南宁 530021)

摘要:细胞焦亡(pyroptosis)是一种由炎性半胱天冬酶(caspase)引起的炎性程序性细胞死亡方式,主要有经典和非经典两种途径,分别由 caspase-1 和 caspase-4/5/11 介导,通过触发 gasdermin D(GSDMD),导致细胞膜穿孔,从而释放细胞内容物及相关炎性因子,进而引发细胞焦亡。肾脏相关疾病,例如慢性肾脏病(CKD)、狼疮性肾炎(LN)、糖尿病肾病(DKD)等常常伴有细胞死亡以及急性或慢性的炎症反应。近年来,越来越多的研究对细胞焦亡在肾脏疾病的发生发展中扮演的角色进行了探索和研究。本文简要阐述了细胞焦亡的分子机制,并对细胞焦亡在多种肾脏相关疾病中发挥的作用进行综述,以期为肾脏疾病的治疗提供新思路。

关键词:细胞焦亡;caspase;炎症小体;GSDMD;肾脏疾病

中图分类号:R692

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.21.042

文章编号:1006-1959(2023)21-0178-06

Role of Pyroptosis in Renal Diseases

YANG Qian¹,YE Kun²

(1.Ruikang College of Clinical Medicine,Guangxi University of Traditional Chinese Medicine,Nanning 530200,Guangxi,China;

2.Department of Nephrology,the People's Hospital of Guangxi Zhuang Outomous Regein,Nanning 530021,Guangxi,China)

Abstract:Pyroptosis is an inflammatory programmed cell death mode caused by inflammatory caspase. There are two main pathways, classical and non-classical, mediated by caspase-1 and caspase-4/5/11, respectively. By triggering GSDMD, it leads to cell membrane perforation. This leads to the release of cellular contents and associated inflammatory factors, which in turn triggers pyroptosis. Kidney diseases such as chronic kidney disease (CKD), lupus nephritis (LN), and diabetic kidney disease (DKD) are often accompanied by cell death and acute or chronic inflammatory reactions. In recent years, more and more studies have explored the role of pyroptosis in the occurrence and development of kidney disease. Here, This article briefly describes the molecular mechanism of pyroptosis and reviews the role of pyroptosis in a variety of renal diseases, in order to provide new ideas for the treatment of kidney diseases.

Key words:Pyroptosis;Caspase;Inflammasome;GSDMD;Kidney disease

近年来细胞焦亡(pyroptosis)成为了研究热点,目前已有研究证明细胞焦亡在肿瘤、消化系统、心血管系统、内分泌系统等多种疾病的发生发展中扮演了重要角色,并且还进行了相关通路的探索,旨在进一步了解细胞焦亡对疾病的作用机制。细胞焦亡本质上属于非特异性的先天免疫反应,是一种与炎症相关的程序性细胞死亡方式^[1]。2001年,Cookson BT等^[2]首次提出了焦亡的概念,定义为沙门氏菌感染的巨噬细胞非凋亡的、炎性半胱天冬酶-1(caspase-1)

依赖的细胞死亡。后续研究发现^[3],细胞焦亡是由炎性半胱天冬酶 caspase 介导的一种炎性程序性细胞死亡形式。细胞焦亡不同与其他的细胞死亡方式,其特征是 DNA 断裂、细胞核完整、细胞肿胀、细胞膜孔形成和释放细胞内容物及促炎细胞因子,如白介素-1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)、白介素-18(interleukin-18,IL-18) 和内源性危险性信号蛋白(high mobility group box 1, HMGB-1)等,因此焦亡的本质是促炎^[4]。随着 GSDMD 的发现,焦亡的机制得以进一步揭示,其被重新定义为 gasdermin 介导的程序性坏死^[5]。本文将重点介绍细胞焦亡的分子机制,并且聚焦细胞焦亡在肾脏疾病中的作用,包括狼疮性肾炎、糖尿病肾病、急性肾损伤等,以期为肾脏疾病的治疗提供新思路。

1 焦亡的分子机制

细胞焦亡主要通过 3 种途径发挥作用,分别是经典途径、非经典途径以及其他途径。现将相关机制

基金项目:1.国家自然科学基金资助项目(编号:81260121);2.广西医学高层次骨干人才“139”计划(编号:G201903051);3.广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(编号:S2020069)

作者简介:杨倩(1996.7-),女,湖南怀化人,硕士研究生,主要从事肾脏疾病诊治方向的研究

通讯作者:叶琨(1975.7-),女,广西柳州人,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事肾脏疾病诊治方向的研究

详细介绍如下。

1.1 经典途径 在经典途径中,模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别胞内或胞外相关的病原体相关分子模式(damage-associated molecular patterns, PAMPs)和损伤相关分子模式(athogen-associated molecular patterns, DAMPs)^[6],促进PRRs的pyrin结构域(pyrin domain, PYD)与凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein contain a CARD, ASC)结合,进而ASC招募pro-caspase-1并结合形成完整的炎症小体^[7]。炎症小体将pro-caspase-1裂解为有活性的caspase-1。活化的caspase-1使GSDMD裂解成GSDMD-N端和GSDMD-C端,具有成孔活性的GSDMD-N端插入细胞膜并在膜上形成孔道,这是焦亡的关键过程^[8]。同时活化的caspase-1介导促炎细胞因子pro-IL-1 β 和pro-IL-18转化为活性形式的IL-1 β 和IL-18,最终引发焦亡。以下对在经典途径中发挥重要作用的分子物质进行介绍。

1.1.1 PRRs PRRs根据其在细胞里的位置分为跨膜型和细胞质型两种类型。跨膜型的PRR有Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)、C型凝集素受体(C-type lectin receptors, CLRs),细胞质型的PRR有NOD样受体(NOD-like receptors, NLRs)、视黄酸诱导基因-I样受体(retinoic acid-inducible gene-I-like receptors, RLRs),黑色素瘤缺乏因子2样受体(absent in melanoma 2-like receptors, ALRs)^[9,10]。在焦亡发生过程中,PRRs的作用就是通过识别相关病原体的DAMPs和PAMPs,感知到宿主受到了感染,从而参与焦亡的“启动”环节。

1.1.2 炎症小体 炎症小体位于细胞质中,是由传感器、适配器和效应蛋白组成的多聚蛋白复合物^[11]。炎症小体是由其传感器蛋白(如PRR)定义的,它在PAMPs或DAMPs的作用下寡聚形成一个pro-caspase-1的激活平台。PRRs中有5个成员已被证实可形成炎症小体并且参与了细胞焦亡,分别为NL-RP1^[12]、NLRP3^[13]、NLRC4^[14]、AIM2^[15]和pyrin^[16]。其中有关NLRP3的研究较为广泛。此外,据报道^[17-20],PRRs的其他成员如NLRP2、NLRP6、NLRP12和干扰素- γ 诱导蛋白质16(IFI16)也会在特定条件下形成炎症小体。在经典途径中,炎症小体的激活非常关键,炎症小体形成后,可以激活caspase-1,从而促进细胞因子IL-1 β 和IL-18成熟和GSDMD的分

解,进而促进细胞焦亡。

1.1.3 GSDMD 2015年,有学者^[21,22]通过实验确定了GSDMD是炎性caspase介导焦亡的重要底物。GSDMD属于gasdermin家族,该家族成员还包括GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDME(也称DFNA5)和PJVK(也称DFNB59)。除DFNB59外,所有gasdermin均拥有类似GSDMD的自我抑制结构。在静息细胞中,GSDMD-C端与GSDMD-N端相结合时,其中C端结构域作为抑制结构域来限制N端功能,从而使整体GSDMD处于自我抑制的状态^[22]。活化的caspase-1/4/5/11可以切割GSDMD的N端和C端中间的连接区域,从而破坏这种自我抑制结构,发挥GSDMD-N端的活性作用。GSDMD-N端可与细胞膜的脂质成分如膜脂、磷脂酰肌醇、心磷脂等结合,发挥其成孔活性,使细胞膜上出现内径10-14nm的小孔,并且通过这个小孔的形成,成熟的IL-18和IL-1 β 得以排出胞内以及胞外液体的可以流入胞内,导致细胞肿胀和渗透溶解^[23,24],GSDMD-C端则停留在胞质内。由此可见,GSDMD-N端的成孔活性对于通过炎性半胱天冬酶启动细胞焦亡至关重要,因此GSDMD被称为是细胞焦亡的关键执行者。

1.2 非经典途径 非经典途径主要是由小鼠caspase-11和人类同源的caspase-4/5参与。caspase-4/5/11可以直接与革兰氏阴性菌胞质中的脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)相互作用,导致caspase的激活^[25]。胞外革兰氏阴性菌的LPS由跨膜的TLR4感知,激活的caspase-4/5/11可直接将GSDMD切割成C端和N端片段,从而引发焦亡^[21,22]。但是,激活的caspase-4/5/11无法直接介导pro-IL-18或pro-IL-1 β 的成熟和分泌,而是通过NLRP3-ASC-caspase-1途径^[26]。

此外,有研究发现^[27],缝隙连接蛋白1(Pannexin-1)是caspase-11诱导的非经典途径中介导焦亡的一个关键蛋白。在LPS刺激下,活化的caspase-11可特异性剪切和修饰Pannexin-1,引起细胞ATP的释放,从而诱导离子通道P2X7受体介导的焦亡。

1.3 其它途径 随着对焦亡机制的不断探索,研究发现^[28],除caspase-1/4/5/11外,还存在其它途径可以激活焦亡。化疗药物可以通过激活caspase-3,对GSDME高表达的癌症细胞和正常细胞进行凋亡变为焦亡的转化。活化的caspase-3对GSDME进行剪切,生成GSDME-N端片段,该片段识别细胞膜并且

在膜上形成孔道,诱发细胞焦亡。在 caspase-8 介导的途径中,抑制转化生长因子 β 活化激酶(TGF- β -activated kinase 1,TAK1)可以诱导 caspase-8 的激活,从而裂解 GSDMD,导致细胞焦亡^[29]。此外,在缺氧条件下,PD-L1 转移到细胞核,与 p-Stat3 一起调控 GSDMC 的转录,从而促使 TNF- α 将 caspase-8 激活,从而参与细胞凋亡变为为焦亡的转化过程^[30]。在颗粒酶介导的途径中,CAR-T 细胞通过释放颗粒酶 B (granzyme B,GzmB) 快速激活靶细胞中的 caspase-3,然后裂解 GSDME,引发焦亡^[31]。在细胞毒性淋巴细胞中的颗粒酶 A(granzyme A,GzmA)通过穿孔素进入靶细胞,裂解 GSDMB 的 Lys229/Lys244 位点引发焦亡^[32]。还有研究提出在黑色素瘤细胞中,通过释放细胞色素 C 进入细胞质来诱导 caspase-9 的激活,进而激活 caspase-3,裂解 GSDME 导致焦亡^[33]。

2 细胞焦亡与肾脏疾病

细胞焦亡是属于先天的免疫反应,而肾脏疾病大多与免疫系统有着密切的关联。并且越来越多的证据表明,许多肾脏疾病的病理进展源于炎症,从而导致肾脏损伤。因此,近年来人们进行了许多有关细胞焦亡及肾脏疾病的研究。以下将简要阐述细胞焦亡在狼疮性肾炎(lupus nephritis,LN)、糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)、急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)、慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)等肾脏疾病中的最新研究进展。

2.1 LN LN 是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)累及肾脏所引起的一种免疫相关性肾炎,是 SLE 严重的并发症。由于狼疮性肾炎患者肾组织大都会出现明显的炎症细胞浸润,结合细胞焦亡的“促炎”本质,近年来狼疮性肾炎与细胞焦亡的关系受到关注和研究。Fu R 等^[34]发现狼疮患者及小鼠足细胞中的 NLRP3 炎症小体被激活,进而导致了 LN 的足细胞损伤。有研究^[35,36]发现在 MRL/lpr 狼疮小鼠模型中,随着病情的发展,焦亡相关因子(如 NLRP3、caspase-1 等)在小鼠模型中的表达随之增加,实验结果表明焦亡与 LN 病情的发展存在显著的相关性,并且 NLRP3 可能成为一个可以期待的 LN 的治疗靶点。所以后续 Peng X 等^[37]研究发现,胡椒碱作为一种已知的靶向 NLRP3 炎症小体的生物活性化合物,通过靶向 AMPK 来显著抑制 NLRP3 炎性小体的激活,抑制促炎细胞因子的释放,阻断肾

小管上皮细胞的焦亡,从而抑制 LN 的发展。Cao H 等^[38]研究发现对 LN 患者应用泼尼松、霉酚酸酯及他克莫司联合治疗方案,可抑制 caspase-1/GSDMD 介导的细胞焦亡,延缓疾病进展。以上研究通过体内外实验以及临床患者相关实验,多角度证明了焦亡与 LN 的发生发展具有显著的相关性。

2.2 DKD DKD 是糖尿病患者最主要的微血管病变之一,也是导致终末期肾病(end stage renal disease,ESRD)的重要原因之一^[39]。有研究表明^[40],高血糖引起的炎症因子的激活在糖尿病肾病的进展中起着至关重要的作用。Cheng Q 等^[41]发现在高血糖条件下,可以激活 caspase-11/4 和 GSDMD 介导的细胞焦亡,参与足细胞损伤和 DN 的发展。Li X 等^[42]发现在 DN 大鼠及细胞模型中 MALAT1 发挥了显著的促焦亡作用,而 miR-23c 则表达出抗焦亡作用。An X 等^[43]发现安石榴甙可通过 TXNIP/NLRP3 抑制细胞焦亡,从而保护糖尿病肾病。以上靶点的发现,不仅有助于 DN 发病机制的探索,更是有助于开发 DN 新的治疗策略。

2.3 AKI AKI 是一种以肾小球滤过率迅速下降和代谢废物积累为特征的临床综合征^[44]。AKI 按病因可分为肾前、肾内和肾后,其中常见的有缺血再灌注、造影剂、脓毒血症、肾毒性药物等^[44]。其中缺血再灌注(Ischemia-reperfusion,I/R)可直接导致 AKI 和 NLRP3 炎症小体的激活^[45],并且可以通过抑制 NLRP3/caspase-1 轴,从而抑制 I/R 诱导的 AKI 和细胞焦亡^[46]。有关造影剂导致的 AKI 中,Zhang Z 等^[47]学者发现全身暴露于造影剂的情况下,可以激活炎性的 caspase 4/5/11,导致严重的肾小管上皮细胞焦亡。Zhu X 等^[48]也发现通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活,可以减少造影剂诱导的肾小管细胞焦亡,保护肾脏,说明了肾小管上皮细胞焦亡在造影剂诱导的 AKI 中所起的必要作用。在药物导致的 AKI 中,焦亡也参与其中。Miao N 等^[49]研究表明在顺铂引发的 AKI 中,caspase-11/GSDMD 介导的肾小管上皮细胞焦亡对肾小管细胞损伤和肾功能恶化中起着重要作用。此外,除了 GSDMD 导致的焦亡,Xia W 等^[50]研究发现 caspase-3/GSDME 引发的焦亡和炎症也介导了 AKI 的发生。对介导 AKI 的焦亡相关因子的不断探索,为理解和治疗 AKI 提供了新的视野。

2.4 CKD 进行性 CKD 常见的致病机制包括肾脏炎症和纤维化^[51]。DAMP 通过激活先天免疫系统来驱

动炎症,从而促进 CKD 的进展^[52]。在小鼠单侧输尿管梗阻(UUO)模型中,caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 的表达增加,而 NLRP3⁺小鼠的 UUO 模型中肾小管损伤、炎症和纤维化程度较轻,并伴随着 caspase-1 的和 IL-1 β 、IL-18 的减少^[53]。并且有研究表明可以通过抑制 NLRP3 依赖性的焦亡途径来改善 CKD 的发展,保护肾脏^[54,55],这说明了 NLRP3 炎症小体有参与慢性肾脏病的发病过程。还有研究表明^[56],AIM2 炎症体被肾脏中坏死细胞的 DNA 激活,促进了巨噬细胞 IL-1 β 和 IL-18 的释放,从而导致了 CKD。此外,Wu M 等^[57]证明可通过 GSDME 依赖细胞焦亡来参与 CKD 肾小管间质纤维化和肾功能障碍,为预防和治疗 CKD 的一个新的潜在靶点。

2.5 其它肾脏疾病 在其它肾脏疾病中也有焦亡的参与,在 IgA 肾病模型中,IgA 免疫复合物可通过巨噬细胞内的 ROS 激活炎症小体,诱导 IL-1 β 和 caspase-1 的分泌。还有研究提出^[58],淫羊藿昔可通过抑制 NF- κ B 介导的 NLRP3 炎症小体活化来减轻 IgA 肾病大鼠的肾损伤,提示 NLRP3 可能参与了 IgA 肾病的炎症过程。在晶体相关性肾病中,草酸钙晶体通过激活肾内单核巨噬细胞中 NLRP3/ASC/caspase-1 直接损伤肾小管细胞^[59]。有关高血压肾病的研究表明^[60],肾脏中 NLRP3 炎症体的激活与盐敏感型高血压有关;还有学者^[61]提出 NLRP3 抑制剂 MCC950 可以显著降低血压和减轻肾脏纤维化程度,保护肾功能。此外,HIV 转基因小鼠(Tg26)肾组织中的 NLRP3、ASC、caspase-1 和 IL-1 β 的蛋白以及 mRNA 水平的表达明显增加,并且 caspase-1 抑制剂作用于足细胞后,caspase-1 和 IL-1 β 的表达下降,发挥了抗焦亡作用,这也提示 caspase-1 激活介导的足细胞损伤在 HIV 相关性肾病中具有重要作用^[62]。

3 总结与展望

细胞焦亡作为一种炎症性和程序性的细胞死亡方式,其作用机制的探索不断取得新进展,从最开始的经典通路,到后来的非经典通路,再有非炎性的 caspase 以及 GSDME、GSDMA、GSDMB 等在焦亡中作用的发现不断的开拓了视野,使得大家对焦亡的机制有了更深入全面的认知。近年来也有越来越多的研究提示通过调节焦亡相关因子水平可以改善肾脏疾病的损伤程度,从而发挥肾脏保护作用。这些新发现可能会为肾病患者带来更多有效、

有前景的治疗方法。但是目前肾脏疾病中关于焦亡的相关研究大多处于动物模型及细胞水平,其在临床上的探索仍处于空白阶段,未来如何将这些已发现的成果应用于临床及指导临床诊疗亟需更多学者去探索。

参考文献:

- [1]Hachim MY,Khalil BA,Eleamam NM,et al.Pyroptosis: The missing puzzle among innate and adaptive immunity crosstalk[J].J Leukoc Biol,2020,108(1):323–338.
- [2]Cookson BT,Brennan MA.Pro -inflammatory programmed cell death[J].Trends Microbiol,2001,9(3):113–114.
- [3]Man SM,Karki R,Kanneganti TD.Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J].Immunol Rev,2017,277(1):61–75.
- [4]Aachoui Y,Sagulenko V,Miao EA,et al.Inflammasome-mediated pyroptotic and apoptotic cell death, and defense against infection[J].Curr Opin Microbiol,2013,16(3):319–326.
- [5]Shi J,Gao W,Shao F.Pyroptosis: Gasdermin –Mediated Programmed Necrotic Cell Death [J].Trends Biochem Sci,2017,42(4):245–254.
- [6]Takeuchi O,Akira S.Pattern recognition receptors and inflammation[J].Cell,2010,140(6):805–820.
- [7]Proell M,Gerlic M,Mace PD,et al.The CARD plays a critical role in ASC foci formation and inflammasome signalling [J].Biochem J,2013,449(3):613–621.
- [8]Liu X,Zhang Z,Ruan J,et al.Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores[J].Nature,2016,535(7610):153–158.
- [9]Zhang X,Xu A,Lv J,et al.Development of small molecule inhibitors targeting NLRP3 inflammasome pathway for inflammatory diseases[J].Eur J Med Chem,2020,185:111822.
- [10]Li D,Wu M.Pattern recognition receptors in health and diseases[J].Signal Transduct Target Ther,2021,6(1):291.
- [11]Zhen Y,Zhang H.NLRP3 Inflammasome and Inflammatory Bowel Disease[J].Front Immunol,2019,10:276.
- [12]Gu C,Draga D,Zhou C,et al.miR-590-3p Inhibits Pyroptosis in Diabetic Retinopathy by Targeting NLRP1 and Inactivating the NOX4 Signaling Pathway[J].Invest Ophthalmol Vis Sci,2019,60(13):4215–4223.
- [13]Liang Q,Cai W,Zhao Y,et al.Lycorine ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis [J].Pharmacol Re,2020,158:104884.
- [14]Wang LQ,Zheng YY,Zhou HJ,et al.LncRNA-Fendrr protects against the ubiquitination and degradation of NLRC4 pro-

- tein through HERC2 to regulate the pyroptosis of microglia[J]. Mol Med,2021,27(1):39.
- [15]Guo Q,Wu Y,Hou Y,et al.Cytokine Secretion and Pyroptosis of Thyroid Follicular Cells Mediated by Enhanced NLRP3, NLRP1, NLRC4, and AIM2 Inflammasomes Are Associated With Autoimmune Thyroiditis[J].Front Immunol,2018,9:1197.
- [16]Park YH,Wood G,Kastner DL,et al.Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS[J].Nat Immunol,2016,17(8):914–921.
- [17]Matsuoka Y,Yamashita A,Matsuda M,et al.NLRP2 inflammasome in dorsal root ganglion as a novel molecular platform that produces inflammatory pain hypersensitivity [J].Pain, 2019,160(9):2149–2160.
- [18]Shen C,Li R,Negro R,et al.Phase separation drives RNA virus-induced activation of the NLRP6 inflammasome [J].Cell, 2021,184(23):5759–5774.e20.
- [19]Rajabi S,Spotin A,Mahami –Oskouei M,et al.Toxoplasma gondii activates NLRP12 inflammasome pathway in the BALB/c murine model[J].Acta Trop,2022,225:106202.
- [20]Song Y,Wu X,Xu Y,et al.HPV E7 inhibits cell pyroptosis by promoting TRIM21-mediated degradation and ubiquitination of the IFI16 inflammasome [J].Int J Biol Sci,2020,16(15): 2924–2937.
- [21]Kayagaki N,Stowe IB,Lee BL,et al.Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling[J].Nature, 2015,526(7575):666–671.
- [22]Shi J,Zhao Y,Wang K,et al.Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J].Nature, 2015,526(7575):660–665.
- [23]Sborgi L,Rühl S,Mulvihill E,et al.GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death[J].EMBO J,2016;35(16):1766–1778.
- [24]Ding J,Wang K,Liu W,et al.Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family[J].Nature,2016; 535(7610):111–116.
- [25]Hagar JA,Powell DA,Aachoui Y,et al.Cytoplasmic LPS activates caspase-11: implications in TLR4-independent endotoxic shock[J].Science,2013,341(6151):1250–1253.
- [26]Baker PJ,Boucher D,Bierschenk D,et al.NLRP3 inflammasome activation downstream of cytoplasmic LPS recognition by both caspase-4 and caspase-5 [J].Eur J Immunol,2015,45(10): 2918–2926.
- [27]Yang D,He Y,Muñoz-Planillo R,et al.Caspase-11 Requires the Pannexin-1 Channel and the Purinergic P2X7 Pore to Mediate Pyroptosis and Endotoxic Shock [J].Immunity,2015,43(5): 923–932.
- [28]Wang Y,Gao W,Shi X,et al.Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin [J].Nature, 2017,547(7661):99–103.
- [29]Orning P,Weng D,Starheim K,et al.Pathogen blockade of TAK1 triggers caspase-8-dependent cleavage of gasdermin D and cell death[J].Science,2018,362(6418):1064–1069.
- [30]Hou J,Zhao R,Xia W,et al.PD-L1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis [J].Nat Cell Biol,2020,22 (10):1264– 1275.
- [31]Zhang Z,Zhang Y,Xia S,et al.Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity [J].Nature, 2020,579(7799):415–420.
- [32]Zhou Z,He H,Wang K,et al.Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells [J].Science,2020,368(6494):eaaz7548.
- [33]Zhou B,Zhang JY,Liu XS,et al.Tom20 senses iron-activated ROS signaling to promote melanoma cell pyroptosis[J].Cell Res, 2018,28(12):1171–1185.
- [34]Fu R,Guo C,Wang S,et al.Podocyte Activation of NLRP3 Inflammasomes Contributes to the Development of Proteinuria in Lupus Nephritis [J].Arthritis Rheumatol,2017,69 (8):1636– 1646.
- [35]Honarpisheh M,Desai J,Marschner JA,et al.Regulated necrosis-related molecule mRNA expression in humans and mice and in murine acute tissue injury and systemic autoimmunity leading to progressive organ damage, and progressive fibrosis[J]. Biosci Rep,2016,36(6):e00425.
- [36]Newton K,Dugger DL,Maltzman A,et al.RIPK3 deficiency or catalytically inactive RIPK1 provides greater benefit than MLKL deficiency in mouse models of inflammation and tissue injury[J].Cell Death Differ,2016,23(9):1565–1576.
- [37]Peng X,Yang T,Liu G,et al.Piperine ameliorated lupus nephritis by targeting AMPK-mediated activation of NLRP3 inflammasome[J].Int Immunopharmacol,2018,65:448–457.
- [38]Cao H,Liang J,Liu J,et al.Novel Effects of Combination Therapy Through Inhibition of Caspase-1/Gasdermin D Induced-Pyroptosis in Lupus Nephritis[J].Front Immunol,2021,12: 720877.
- [39]杨帆,李雅纯,郭帅,等.水蛭冻干粉对糖尿病肾病大鼠瘀血阻络证相关指标的干预作用[J].中成药,2022,44(9):3017–3022.
- [40]da Silva Cristina Cordeiro V,de Bem GF,da Costa CA,et al. Euterpe oleracea Mart. seed extract protects against renal injury in diabetic and spontaneously hypertensive rats: role of inflammation and oxidative stress[J].Eur J Nutr,2018,57(2):817–832.
- [41]Cheng Q,Pan J,Zhou ZL,et al.Caspase-11/4 and gasdermin

- D-mediated pyroptosis contributes to podocyte injury in mouse diabetic nephropathy [J].Acta Pharmacol Sin,2021,42 (6):954–963.
- [42]Li X,Zeng L,Cao C,et al.Long noncoding RNA MALAT1 regulates renal tubular epithelial pyroptosis by modulated miR-23c targeting of ELAVL1 in diabetic nephropathy [J].Exp Cell Res,2017,350(2):327–335.
- [43]An X,Zhang Y,Cao Y,et al.Punicalagin Protects Diabetic Nephropathy by Inhibiting Pyroptosis Based on TXNIP/NLRP3 Pathway[J].Nutrients,2020,12(5):1516.
- [44]Mercado MG,Smith DK,Guard EL.Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management [J].Am Fam Physician,2019,100(11):687–694.
- [45]Wen Y,Liu YR,Tang TT,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.
- [46]Ni J,Jiang L,Shen G,et al.Hydrogen sulfide reduces pyroptosis and alleviates ischemia–reperfusion–induced acute kidney injury by inhibiting NLRP3 inflammasome [J].Life Sci,2021,284:119466.
- [47]Zhang Z,Shao X,Jiang N,et al.Caspase–11–mediated tubular epithelial pyroptosis underlies contrast–induced acute kidney injury[J].Cell Death Dis,2018,9(10):983.
- [48]Zhu X,Li S,Lin Q,et al. α Klotho protein has therapeutic activity in contrast–induced acute kidney injury by limiting NLRP3 inflammasome –mediated pyroptosis and promoting autophagy[J].Pharmacol Res,2021,167:105531.
- [49]Miao N,Yin F,Xie H,et al.The cleavage of gasdermin D by caspase–11 promotes tubular epithelial cell pyroptosis and urinary IL–18 excretion in acute kidney injury [J].Kidney Int,2019,96(5):1105–1120.
- [50]Xia W,Li Y,Wu M,et al.Gasdermin E deficiency attenuates acute kidney injury by inhibiting pyroptosis and inflammation[J].Cell Death Dis,2021,12(2):139.
- [51]Hodgkins KS,Schnaper HW.Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease[J].Pediatr Nephrol,2012,27(6):901–909.
- [52]Anders HJ,Schaefer L.Beyond tissue injury–damage–associated molecular patterns, toll–like receptors, and inflammasomes also drive regeneration and fibrosis[J].J Am Soc Nephrol,2014,25(7):1387–1400.
- [53]Vilaysane A,Chun J,Seamone ME,et al.The NLRP3 inflammasome promotes renal inflammation and contributes to CKD [J].J Am Soc Nephrol,2010,21(10):1732–1744.
- [54]Pang Q,Wang P,Pan Y,et al.Irisin protects against vascular calcification by activating autophagy and inhibiting NLRP3 –mediated vascular smooth muscle cell pyroptosis in chronic kidney disease[J].Cell Death Dis,2022,13(3):283.
- [55]Zhu Y,Huang G,Yang Y,et al.Chinese Herbal Medicine Suyin Detoxification Granule Inhibits Pyroptosis and Epithelial–Mesenchymal Transition by Downregulating MAVS/NLRP3 to Alleviate Renal Injury[J].J Inflamm Res,2021,14:6601–6618.
- [56]Komada T,Chung H,Lau A,et al.Macrophage Uptake of Necrotic Cell DNA Activates the AIM2 Inflammasome to Regulate a Proinflammatory Phenotype in CKD [J].J Am Soc Nephrol,2018,29(4):1165–1181.
- [57]Wu M,Xia W,Jin Q,et al.Gasdermin E Deletion Attenuates Ureteral Obstruction – and 5/6 Nephrectomy –Induced Renal Fibrosis and Kidney Dysfunction[J].Front Cell Dev Biol,2021,9:754134.
- [58]Zhang L,Wang XZ,Li YS,et al.Icariin ameliorates IgA nephropathy by inhibition of nuclear factor kappa b/Nlrp3 pathway[J].FEBS Open Bio,2016,7(1):54–63.
- [59]Mulay SR,Kulkarni OP,Rupanagudi KV,et al.Calcium oxalate crystals induce renal inflammation by NLRP3 –mediated IL–1 β secretion[J].J Clin Invest,2013,123(1):236–246.
- [60]Krishnan SM,Dowling JK,Ling YH,et al.Inflammasome activity is essential for one kidney/deoxycorticosterone acetate/salt–induced hypertension in mice [J].Cardiovasc Res,2019,115(4):776–787.
- [62]Haque S,Lan X,Wen H,et al.HIV Promotes NLRP3 Inflammasome Complex Activation in Murine HIV –Associated Nephropathy[J].Am J Pathol,2016,186(2):347–358.

收稿日期:2023–01–15;修回日期:2023–01–28

编辑/王萌