

细胞焦亡在糖尿病肾病中的作用及中药干预研究进展

曹琳琳¹ 郭兆安²

¹山东中医药大学第一临床医学院, 山东济南 250014; ²山东中医药大学附属医院肾病科, 山东济南 250014
通信作者: 郭兆安, Email: gza63@163.com

【摘要】 细胞焦亡是一种溶解性、促炎性的特殊细胞死亡形式,其典型特征是炎症体的激活导致天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)活化及消皮素 D(GSDMD)蛋白的裂解并形成细胞膜孔,从而引起细胞肿胀、溶解,白细胞介素(IL-1 β 、IL-18)等炎症因子释放,引发局部炎症反应。焦亡及其引起的炎症反应参与了肾脏固有细胞损伤,可加速糖尿病肾病(DKD)的进展。而中药通过抑制焦亡炎症体的激活、促炎因子的释放,可改善 DKD 的病理变化,延缓 DKD 的病程进展。本文就细胞焦亡在 DKD 中的作用以及中药基于焦亡干预 DKD 的研究进展进行综述,以期对 DKD 的治疗提供新思路。

【关键词】 细胞焦亡; 糖尿病肾病; 肾脏固有细胞; 中药

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81874440)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.027

The role of pyroptosis in diabetic kidney disease and the research progress of traditional Chinese medicine intervention Cao Linlin¹, Guo Zhaoan²

¹First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China; ²Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China

Corresponding author: Guo Zhaoan, Email: gza63@163.com

【Abstract】 Pyroptosis is a special form of lytic and pro-inflammatory cell death, which is typically characterized by activation of the inflammasome leading to activation of cysteinyl aspartate specific proteinase (caspase) and lysis of Gasdermin D (GSDMD) protein and formation of cell membrane pores, resulting in cell swelling and dissolution. Interleukins (IL-1 β , IL-18) and other inflammatory factors are released, triggering local inflammatory response. Pyroptosis and its inflammatory response are involved in renal intrinsic cell injury and accelerate the progression of diabetic kidney disease (DKD). Traditional Chinese medicine can improve the pathological changes of DKD and delay the progression of DKD by inhibiting the activation of inflammasome and the release of pro-inflammatory factors. In this paper, the role of pyroptosis in DKD and the study of traditional Chinese medicine based on pyroptosis in DKD were reviewed to provide new ideas for the treatment of DKD.

【Key words】 Pyroptosis; Diabetic kidney disease; Renal intrinsic cell; Traditional Chinese medicine

Fund program: General Program National Natural Science Foundation of China (81874440)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.027

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病患者的主要并发症之一,是导致慢性肾脏病和终末期肾病的主要原因。DKD的发病机制复杂且影响因素众多,目前关于DKD的研究已经从传统的代谢、血流动力学领域深入到细胞分子学领域,并认识到高血糖诱导的持续性微炎症是导致DKD进展的关键环节^[1]。细胞焦亡(pyroptosis)作为一种促炎性、溶解性的细胞死亡方式,其激活途径中涉及的炎症体活化和炎症介质释放被认为在DKD的发生发展中起着重要作用^[2]。现就细胞焦亡在DKD中的作用及中药通过焦亡相关途径干预DKD的研究进展进行综述,以期对DKD的治疗提供新的靶点。

1 细胞焦亡概况

1.1 细胞焦亡的概念与形态特点: 2018年细胞死亡命名委员会(NCCD)将细胞死亡方式分为凋亡、坏死、坏死性凋亡、铁死亡、细胞焦亡等。细胞焦亡是一种溶解性的细胞死亡途径,它由Gasdermin蛋白家族成员在细胞膜上形成质膜孔,导致细胞内容物释放,引发炎症反应。2001年, Cookson和Brennan^[3]在感染沙门菌的巨噬细胞中发现了一种区

别于细胞凋亡且伴随天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1(caspase-1)激活或依赖的细胞死亡方式,并用“pyroptosis”一词来命名这种促炎性的细胞死亡程序。细胞焦亡作为固有免疫系统清除细胞内病原体的有效防御机制,当内环境稳态受到破坏时,危险刺激信号触发炎症小体活化 caspase,切割 Gasdermin 在细胞膜上形成质膜孔,诱导促炎因子白细胞介素(IL-1 β 、IL-18)的激活与分泌,最终导致细胞渗透溶解,炎症因子释放,放大炎症反应^[2,4]。焦亡的主要形态特征为质膜孔形成、胞体肿胀、胞膜裂解和胞质内容物溢出。

1.2 细胞焦亡的炎症体途径

1.2.1 经典炎症体焦亡途径: 炎症体激活是先天免疫启动的标志。模式识别受体(PRR)在感受到微生物的病原体相关分子模式(PAMP)和内源性分子的损伤相关分子模式(DAMP)刺激后,吸引凋亡相关斑点样蛋白(ASC)募集 caspase-1 前体组装成一个多聚蛋白复合物的炎症小体,同时诱导 caspase-1 前体自裂解为活化的 caspase-1^[5]。激活的 caspase-1 将 IL-1 β 前体、IL-18 前体裂解为炎症因子

IL-1 β 、IL-18,并将焦亡信号传给下游的成孔效应蛋白,即消皮素 D(GSDMD),诱导其在细胞膜上形成内径为 15 nm、外径为 32 nm 的环状跨膜孔,导致水、Ca²⁺ 等流入, K⁺、IL-1 β 、IL-18 以及其他胞质容物流出,细胞肿胀溶解死亡,引发免疫炎症反应^[6]。NOD 样受体(NLR)家族、Toll 样受体(TLR)家族、视黄酸诱导基因 I 样受体(RLR)家族、C 型凝集素受体(CLR)家族等均属于 PRR 家族。这种通过激活 caspase-1/GSDMD 的通路即为经典焦亡途径。

1.2.2 非经典炎症体焦亡途径:非经典焦亡途径的发生依赖于 caspase-11(小鼠)或 caspase-4/5(人类,小鼠 caspase-11 的直系同源物)的激活。区别于 caspase-1, caspase-11 与革兰阴性菌细胞壁上的脂多糖(LPS)直接作用,促进其自动激活,激活的 caspase-11 剪切 GSDMD,释放 N 端 GSDMD 靶向质膜形成膜孔,导致胞体破裂,诱导焦亡发生^[7]。此外,非经典焦亡途径与经典焦亡途径间可相互作用,发生串扰。有研究显示, K⁺ 外流可促进 NOD 样蛋白受体 3(NLRP3)炎症体激活,非经典焦亡途径中活化的 caspase-11 可诱导 K⁺ 通过质膜孔流出激活 NLRP3,引起下游 caspase-1 激活和炎症因子释放,而细菌成孔毒素、嘌呤能离子通道型受体 7(P2X7R)和细胞膜损伤等因素会促进 K⁺ 外流^[5,8];在直接激活促炎因子 IL-1 β 、IL-18 方面, caspase-11 比 caspase-1 作用要弱^[9]。

1.2.3 其他特殊焦亡途径:近年来发现,与细胞凋亡密切相关的 caspase-3、caspase-8 在一定条件下也可诱导焦亡的发生。研究显示,与 GSDMD 同属 Gasdermin 家族的消皮素 E(GSDME)/DFNA5(最初被鉴定为与听力损害相关的基因),被 caspase-3 在特定位点切割出 DFNA5-N 片段,其类似于 GSDMD-N 片段,也具有内在的成孔活性,也可破坏和渗透质膜引发焦亡^[6,10]。Sarhan 等^[11]发现,在耶尔森菌感染的小鼠巨噬细胞中, caspase-8 被外膜效应蛋白 YopJ 抑制的转化生长因子 β 激活激酶-1(TAK1)激活,导致 GSDMD 和 GSDME 的裂解,引发细胞焦亡和炎症因子 IL-1 释放。另外在中性粒细胞中, caspase 家族不参与 GSDMD 的激活和裂解,而是由中性粒细胞特异性丝氨酸蛋白酶,即中性粒细胞弹性蛋白酶(ELANE)介导生成具有生物活性的 GSDMD-eNT 片段,从而导致焦亡^[12]。

2 细胞焦亡与 DKD 的关系

研究表明,除肾脏血源性细胞外,肾脏固有细胞(肾小球内皮细胞、足细胞、系膜细胞和肾小管细胞等)也能合成炎症细胞因子参与 DKD 的发生发展^[13]。适度的细胞焦亡使机体免受细菌等微生物感染,而过度激活的焦亡则导致机体病理性炎症反应^[5]。焦亡引起炎症因子释放,引发炎症级联反应,导致 DKD 的发生,而 DKD 的微炎症状态又可作为其进一步进展的关键因素,从而形成恶性循环,促进 DKD 病程的发展^[14]。故细胞焦亡有望成为防治 DKD 的新靶点。

2.1 肾小球内皮细胞焦亡:肾小球内皮细胞与血液直接接触,是滤过屏障的第一道防线,更易被高糖、炎症因子等循环物质所影响^[15]。Shahzad 等^[16]在糖尿病患者和 db/db 小

鼠的肾小球内皮细胞中观察到 NLRP3、caspase-1 等炎症体激活,同样的现象也出现在体外葡萄糖诱导的肾小球内皮细胞中;而抑制炎症信号通路不仅能预防甚至可以逆转 DKD 的进展。Birnbaum 等^[17]研究证明,联合使用钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂和二肽基肽酶-4(DPP4)抑制剂可通过下调 NLRP3/ASC 炎症体的表达,抑制 caspase-1 激活和促炎因子释放,减少糖尿病肾小球炎性刺激,从而发挥肾脏保护作用。最近有研究者指出,高糖培养的人肾小球内皮细胞 GSDMD、IL-1 β 、IL-18 表达显著增加;而丁酸钠可通过抑制核转录因子- κ B 及其抑制蛋白 α (NF- κ B/I κ B α)信号通路的激活,降低 caspase-1、GSDMD 的表达,调节内皮细胞焦亡,减轻肾小球内皮细胞损伤^[18]。

2.2 足细胞焦亡:足细胞作为一种终末分化细胞,当其受损会导致不可逆的肾小球滤过功能下降,成为 DKD 进展的独特预测因子^[19]。有研究者指出,TLR4 在高糖处理的足细胞中表达上调;敲除 TLR4 可通过抑制 NALP3/ASC/caspase-1 焦亡通路,减少炎症因子释放,降低细胞内活性氧(ROS)水平,从而减轻足细胞炎症反应和氧化应激,减少足细胞的丢失和耗损^[20]。Cheng 等^[21]通过体内外实验报道了 caspase-11/caspase-4 和 GSDMD 介导的足细胞焦亡,高糖状态下 caspase-11/caspase-4、GSDMD-N、NF- κ B、IL-1 β 和 IL-18 的表达显著增加,足细胞标志物 nephrin 和 podocin(位于足细胞裂孔隔膜上的蛋白分子)的表达降低,并可观察到足细胞足突融合和消失。此外,DKD 的肾脏缺氧环境可导致低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)在肾脏细胞高表达^[22]。有研究表明,HIF-1 α 能导致 NLRP3 炎症体激活,而抑制 HIF-1 α 可减轻 NLRP3/caspase-1 介导的细胞焦亡^[23]。刘不悔等^[24]在低氧、高糖环境下培养的足细胞实验中发现,HIF-1 α 和 NLRP3 在足细胞中共定位,NLRP3/GSDMD 焦亡通路被激活引起足细胞明显损伤,而 HIF-1 α 特异性抑制剂的干扰纠正了这一现象。因此,不同机制、通路均可调控 DKD 足细胞焦亡,并参与足细胞丢失和 DKD 的进展。

2.3 系膜细胞焦亡:高糖及其诱导的炎症反应可引起肾小球系膜细胞肥大、细胞外基质生成过度、基底膜增厚等表型改变和系膜细胞活性丧失的功能改变,从而破坏肾小球结构完整性及肾功能,导致糖尿病肾小球硬化和肾功能减退^[25]。于艳等^[26]报道,在体外高糖高胰岛素条件下培养的人肾小球系膜细胞,NLRP1 炎症小体被激活,促炎因子 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达上调,细胞焦亡数目增加,影响了系膜细胞生长。TLR4/NF- κ B/NLRP3 炎症体轴在高糖刺激下诱导大鼠系膜细胞增殖增加,引起炎症反应、氧化应激和细胞外基质的高表达^[27]。MCC950 作为一种小分子 NLRP3 炎症体拮抗剂能抑制 NLRP3 炎症体活化,减少模型细胞下游炎症因子的产生和表达^[28]。系膜细胞焦亡由高糖通过 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 炎症体途径诱发,而 MCC950 可抑制 NLRP3 炎症体激活,减轻肾脏炎症,降低系膜细胞增殖和纤维化标志物水平,阻止纤维化发展^[29]。以上研究均显示

糖尿病肾脏系膜细胞中焦亡关键调控蛋白的高表达,表明焦亡参与了 DKD 系膜细胞增生和系膜区细胞外基质的堆积。

2.4 肾小管上皮细胞焦亡: 研究显示,肾小管损伤可独立于肾小球病变发生于早期 DKD 患者,并可与肾小球病变相互作用,持续的肾小管损伤易引起间质炎症、纤维化甚至肾功能衰竭^[15]。肾小管上皮细胞焦亡作为 DKD 患者小管损伤的危险因素不容忽视。持续高糖下 ROS 产生过多,超过线粒体抗氧化酶清除的限度,导致 ROS 过量蓄积^[30]。在 db/db 小鼠和高糖暴露的人肾近曲小管上皮细胞(HK-2 细胞)中线粒体 ROS 生成增加伴 NLRP3、IL-1 β 和转化生长因子- β (TGF- β) 高表达,抑制 ROS 则会逆转上述变化,线粒体 ROS 可能介导激活硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)/NLRP3 通路诱导肾小管上皮细胞焦亡,引起 DKD 小管间质损伤^[31]。随着近年来对表观遗传因素的深入研究,发现微小 RNA(miRNA)和长链非编码 RNA(lncRNA)可调节细胞焦亡参与 DKD 的进展^[32-33]。有研究显示,miR-506-3p 能保护 HK-2 细胞免受高糖引起的炎症反应、氧化应激和焦亡的损害,而过表达的 lncRNA KCNQ1 重叠转录物 1(KCNQ1OT1)则抑制 miR-506-3p 的保护作用^[34]。环状 RNA ARP2 肌动蛋白相关蛋白 2 同源物(circ ACTR2)在高糖刺激的 HK-2 细胞中表达上调,而抑制其表达能显著减少 HK-2 细胞中炎症因子 IL-1 β 的释放和 IV 型胶原蛋白、纤维连接蛋白的形成,提示 circACTR2 可通过焦亡加速肾小管纤维化^[35]。

3 中药对细胞焦亡的调控

中医认为 DKD 的基本病机为“本虚标实”。“本虚”初以气阴两虚为主,久则阴阳两虚,虚则易生实邪,病程中易化生湿浊、痰饮、瘀毒等有形实邪的病理产物^[36]。而病理产物与焦亡过度引起炎症因子大量释放聚集有关,故采用清热利湿、化痰利水、化痰解毒等治法可干预焦亡导致的炎症反应^[37]。中药可通过多靶点、多途径的治疗效应抑制焦亡相关炎症因子激活,减轻 DKD 的炎症反应,延缓其病程进展。

近年来,较多研究报道了中药单药及其活性成分通过调节焦亡干预 DKD。研究显示,红景天苷可显著减轻高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞增殖、氧化应激和胞外基质积聚,减少 TXNIP、NLRP3、ASC 和 caspase-1 的表达,提示其通过抑制系膜细胞焦亡可减轻糖尿病肾脏损害^[38]。在 db/db 小鼠肾脏和高糖培养的 HK-2 细胞中,姜黄素通过抑制 NLRP3 炎症体的激活、caspase-1 和 IL-1 β 的裂解,降低尿蛋白水平,减轻系膜基质扩张和肾脏肥厚,其对 DKD 的保护作用可能归因于对 NLRP3 炎症体依赖的细胞焦亡的干预^[39]。也有研究表明,梓醇可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/沉默信息调控因子 1(SIRT1)/NF- κ B 通路降低 DKD 小鼠 NF- κ B、ASC、IL-1 β 、NLRP3、caspase-1 和 GSDMD 的表达水平,减轻氧化应激和炎症反应伴发的足细胞焦亡,改善足细胞功能,延缓 DKD 进展^[40]。Li 等^[41]在体内外实验中也发现,梔子苷可有效减轻肾小球基底膜增厚和炎性细胞浸润等肾脏损伤,上调 AMPK、SIRT1 表达,下调血清肌酐、尿

素氮、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的水平,缓解 DKD 的肾功能障碍。An 等^[42]通过高脂饮食/链脲佐菌素制备糖尿病小鼠模型研究安石榴苷的作用,结果显示,安石榴苷可降低糖尿病小鼠肾脏 IL-1 β 、caspase-1、GSDMD、NLRP3 的水平,下调高糖诱导的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4(NOX4)蛋白表达,减轻线粒体损伤,抑制 TXNIP/NLRP3 轴以减少焦亡。赵为陈等^[43]基于网络药理学筛选发现人参皂苷 Rh2 靶向 caspase-1,以链脲佐菌素制备 DKD 大鼠模型,结果显示,人参皂苷 Rh2 干预后可降低 caspase-1、GSDMD、IL-1 β 和 IL-18 等焦亡标志蛋白表达,增加 cathepsin B、cathepsin L 等溶酶体相关水解酶的活性,显著改善 DKD 大鼠肾组织病变,提示人参皂苷 Rh2 可能通过调控溶酶体途径抑制 caspase-1 依赖的细胞焦亡,从而缓解 DKD 肾损伤。此外,青蒿琥酯^[27]、柚皮苷^[44]、人参皂苷 Rg1^[45]、二氢槲皮素^[46]等均被发现通过调控焦亡相关蛋白干预 DKD。

目前关于中药复方及成药调节细胞焦亡发挥肾脏保护作用的研究仍较少。体内外实验证实,糖肾方(药物组成:黄芪、地黄、山茱萸、三七、鬼箭羽、大黄和枳壳)通过 TXNIP/NLRP3/GSDMD 途径保护肾小管上皮细胞免于焦亡,降低 DKD 大鼠尿蛋白水平,减轻肾脏病理损害^[47]。黄葵胶囊能抑制早期 DKD 大鼠肾脏 NLRP3 炎症体激活,抑制 TLR4 和 NF- κ B 信号通路,减轻肾小管上皮间质转化和肾间质纤维化,且作用优于西医抗炎药物^[48]。高糖、低氧环境下足细胞 HIF-1 α 蛋白、NLRP3、GSDMD 过表达,而经二妙丸含药血清干预后可使相关蛋白表达水平明显降低,提示二妙丸有效成分可通过减少细胞焦亡以减轻足细胞损伤^[24]。

4 结语

适度的焦亡有利于肾脏防御内外环境刺激,而持续的肾脏固有细胞焦亡则导致病理性炎症反应,加速 DKD 进展。目前焦亡在 DKD 中的作用研究多集中于 NLRP3、caspase-1 等上游蛋白,其下游蛋白 GSDMD 参与 DKD 焦亡机制仍未完全明确。而中药通过调控焦亡干预 DKD 的研究较少,且多集中于动物和细胞实验研究。因此,进一步探索焦亡调控在 DKD 中的作用,挖掘中药干预焦亡相关途径的潜在机制并将其应用于临床,对 DKD 的治疗意义重大。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lin YC, Chang YH, Yang SY, et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease [J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117 (8): 662-675. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.02.007.
- [2] Liu P, Zhang ZD, Li Y. Relevance of the pyroptosis-related inflammasome pathway in the pathogenesis of diabetic kidney disease [J]. Front Immunol, 2021, 12: 603416. DOI: 10.3389/fimmu.2021.603416.
- [3] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. Trends Microbiol, 2001, 9 (3): 113-114. DOI: 10.1016/S0966-842X(00)01936-3.
- [4] 沈灵芝,李莉,严静.焦亡在脓毒症中的研究进展[J].中华危重病急救医学,2019,31(4):498-500. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.026.
- [5] Lu FF, Lan ZX, Xin ZQ, et al. Emerging insights into molecular mechanisms underlying pyroptosis and functions of inflammasomes in diseases [J]. J Cell Physiol, 2020, 235 (4): 3207-3221. DOI:

- 10.1002/jcp.29268.
- [6] Zheng ZZ, Deng WY, Lou XW, et al. Gasdermins: pore-forming activities and beyond [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52 (5): 467–474. DOI: 10.1093/abbs/gmaa016.
- [7] Matikainen S, Nyman TA, Cypryk W. Function and regulation of noncanonical Caspase-4/5/11 inflammasome [J]. *J Immunol*, 2020, 204 (12): 3063–3069. DOI: 10.4049/jimmunol.2000373.
- [8] Yi YS. Functional crosstalk between non-canonical caspase-11 and canonical NLRP3 inflammasomes during infection-mediated inflammation [J]. *Immunology*, 2020, 159 (2): 142–155. DOI: 10.1111/imm.13134.
- [9] Ramirez MLG, Poreba M, Snipas SJ, et al. Extensive peptide and natural protein substrate screens reveal that mouse caspase-11 has much narrower substrate specificity than caspase-1 [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293 (18): 7058–7067. DOI: 10.1074/jbc.RA117.001329.
- [10] Rogers C, Fernandes-Alnemri T, Mayes L, et al. Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14128. DOI: 10.1038/ncomms14128.
- [11] Sarhan J, Liu BC, Muendlein HI, et al. Caspase-8 induces cleavage of gasdermin D to elicit pyroptosis during *Yersinia* infection [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115 (46): E10888–E10897. DOI: 10.1073/pnas.1809548115.
- [12] Kambara H, Liu F, Zhang XY, et al. Gasdermin D exerts anti-inflammatory effects by promoting neutrophil death [J]. *Cell Rep*, 2018, 22 (11): 2924–2936. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.02.067.
- [13] Pérez-Morales RE, Del Pino MD, Valdivielso JM, et al. Inflammation in diabetic kidney disease [J]. *Nephron*, 2019, 143 (1): 12–16. DOI: 10.1159/000493278.
- [14] Lin JW, Cheng A, Cheng K, et al. New insights into the mechanisms of pyroptosis and implications for diabetic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (19): 7057. DOI: 10.3390/ijms21197057.
- [15] Chen SJ, Lv LL, Liu BC, et al. Crosstalk between tubular epithelial cells and glomerular endothelial cells in diabetic kidney disease [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53 (3): e12763. DOI: 10.1111/cpr.12763.
- [16] Shahzad K, Bock F, Dong W, et al. Nlrp3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2015, 87 (1): 74–84. DOI: 10.1038/ki.2014.271.
- [17] Birnbaum Y, Bajaj M, Yang HC, et al. Combined SGLT2 and DPP4 inhibition reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic nephropathy in mice with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018, 32 (2): 135–145. DOI: 10.1007/s10557-018-6778-x.
- [18] Gu JL, Huang W, Zhang WQ, et al. Sodium butyrate alleviates high-glucose-induced renal glomerular endothelial cells damage via inhibiting pyroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105832. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105832.
- [19] 郭兆安. 糖尿病肾脏疾病足细胞自噬与中药的调控作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (6): 754–757. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.06.033.
- [20] Liu Y, Xu ZG, Ma FZ, et al. Knockdown of TLR4 attenuates high glucose-induced podocyte injury via the NALP3/ASC/Caspase-1 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 1393–1401. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.134.
- [21] 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. DOI: 10.1038/s41401-020-00525-z.
- [22] Packer M. Mechanisms leading to differential hypoxia-inducible factor signaling in the diabetic kidney: modulation by SGLT2 inhibitors and hypoxia mimetics [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77 (2): 280–286. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.04.016.
- [23] Jiang Q, Geng XK, Warren J, et al. Hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) mediates NLRP3 inflammasome-dependent-pyroptotic and apoptotic cell death following ischemic stroke [J]. *Neuroscience*, 2020, 448: 126–139. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.09.036.
- [24] 刘不梅, 王美子, 孙伟, 等. 低氧诱导因子的分子调控机制及中药的干预作用 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45 (20): 4805–4811. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20200630.602.
- [25] Tung CW, Hsu YC, Shih YH, et al. Glomerular mesangial cell and podocyte injuries in diabetic nephropathy [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23 Suppl 4: 32–37. DOI: 10.1111/nep.13451.
- [26] 于艳, 何丽洁, 王汉民. NLRP1 炎性体促进高糖高胰岛素诱导的肾小球系膜细胞焦亡 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34 (5): 442–447. DOI: 10.13423/j.cnki.cjcmi.008602.
- [27] Sun ZQ, Ma YL, Chen F, et al. Artesunate ameliorates high glucose-induced rat glomerular mesangial cell injury by suppressing the TLR4/NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 293: 11–19. DOI: 10.1016/j.cbi.2018.07.011.
- [28] 彭菲菲, 曾振国, 邵强, 等. MCC950 能减轻线粒体损伤相关分子模式对肺泡巨噬细胞的致炎效应 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (11): 978–982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.11.006.
- [29] Zhang CX, Zhu XW, Li LL, et al. A small molecule inhibitor MCC950 ameliorates kidney injury in diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1297–1309. DOI: 10.2147/DMSO.S199802.
- [30] Sifuentes-Franco S, Padilla-Tejeda DE, Carrillo-Ibarra S, et al. Oxidative stress, apoptosis, and mitochondrial function in diabetic nephropathy [J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 1875870. DOI: 10.1155/2018/1875870.
- [31] Han YC, Xu XX, Tang CY, et al. Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic nephropathy: the role of the mitochondrial ros-txnip-nlrp3 biological axis [J]. *Redox Biol*, 2018, 16: 32–46. DOI: 10.1016/j.redox.2018.02.013.
- [32] Petrillo F, Iervolino A, Zaccchia M, et al. MicroRNAs in renal diseases: a potential novel therapeutic target [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2017, 3 (3): 111–119. DOI: 10.1159/000481730.
- [33] Moghaddas Sani H, Hejazian M, Hosseini Khatibi SM, et al. Long non-coding RNAs: an essential emerging field in kidney pathogenesis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 755–765. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.122.
- [34] Zhu B, Cheng XB, Jiang YL, et al. Silencing of KCNQ10T1 decreases oxidative stress and pyroptosis of renal tubular epithelial cells [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 365–375. DOI: 10.2147/DMSO.S225791.
- [35] Wen S, Li SL, Li LL, et al. circACTR2: a novel mechanism regulating high glucose-induced fibrosis in renal tubular cells via pyroptosis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43 (3): 558–564. DOI: 10.1248/bpb.b19-00901.
- [36] 于森, 王秀阁, 李瑞恩, 等. 浅谈糖尿病肾病中医病机 [J]. *新中医*, 2020, 52 (18): 186–189. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2020.18.055.
- [37] 黄文姗, 薛皓方, 古展鑫, 等. 细胞焦亡的中医研究进展与评述 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30 (8): 1961–1963. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2019.08.061.
- [38] Wang SY, Zhao XX, Wang SX, et al. Salidroside alleviates high glucose-induced oxidative stress and extracellular matrix accumulation in rat glomerular mesangial cells by the TXNIP-NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 278: 48–53. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.10.012.
- [39] Lu MM, Yin NC, Liu W, et al. Curcumin ameliorates diabetic nephropathy by suppressing NLRP3 inflammasome signaling [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1516985. DOI: 10.1155/2017/1516985.
- [40] Chen J, Yang YW, Lv ZY, et al. Study on the inhibitive effect of Catalpol on diabetic nephropathy [J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118120. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118120.
- [41] Li FT, Chen Y, Li YJ, et al. Geniposide alleviates diabetic nephropathy of mice through AMPK/SIRT1/NF- κ B pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 886: 173449. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173449.
- [42] An X, Zhang YH, Cao Y, et al. Punicalagin protects diabetic nephropathy by inhibiting pyroptosis based on TXNIP/NLRP3 pathway [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (5): 1516. DOI: 10.3390/nu12051516.
- [43] 赵为陈, 何春远, 王法财. 以 caspase-1 介导细胞焦亡筛选治疗糖尿病肾病潜在的中药及单体成分 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40 (9): 1280–1287. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.09.09.
- [44] Chen FQ, Wei GZ, Xu J, et al. Naringin ameliorates the high glucose-induced rat mesangial cell inflammatory reaction by modulating the NLRP3 inflammasome [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18 (1): 192. DOI: 10.1186/s12906-018-2257-y.
- [45] Wang T, Gao YB, Yue RC, et al. Ginsenoside Rg1 alleviates podocyte injury induced by hyperlipidemia via targeting the mTOR/NF- κ B/NLRP3 axis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 2735714. DOI: 10.1155/2020/2735714.
- [46] Ding T, Wang SF, Zhang XY, et al. Kidney protection effects of dihydroquercetin on diabetic nephropathy through suppressing ROS and NLRP3 inflammasome [J]. *Phytomedicine*, 2018, 41: 45–53. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.01.026.
- [47] Li N, Zhao TT, Cao YT, et al. Tangshen formula attenuates diabetic kidney injury by imparting anti-pyroptotic effects via the TXNIP-NLRP3-GSDMD axis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 623489. DOI: 10.3389/fphar.2020.623489.
- [48] Han WB, Ma Q, Liu YL, et al. Huangkui capsule alleviates renal tubular epithelial-mesenchymal transition in diabetic nephropathy via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and TLR4/NF- κ B signaling [J]. *Phytomedicine*, 2019, 57: 203–214. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.12.021.