

细胞焦亡在糖尿病肾病中的作用及干预进展*

胡欣欣¹ 郭兆安^{2**}

¹山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250014; ²山东中医药大学附属医院肾病科, 济南 250014

[摘要] 糖尿病肾病 (DN) 是一种无菌性的免疫炎症疾病, 肾脏持续性微炎症状态贯穿 DN 发病始终。细胞焦亡是新型的程序性细胞死亡方式, 具有天然免疫炎症的特殊性。炎症小体的激活, 含半胱氨酸的天冬氨酸特异性蛋白水解酶的活化及消皮素 D 的裂解是焦亡必不可少的环节。非编码 RNA 可参与炎症小体的激活, 在调控 DN 细胞焦亡中发挥关键作用。本文对细胞焦亡在 DN 发病中的机制及相关干预进展作一综述, 以期为 DN 诊疗提供新思路。

[关键词] 细胞焦亡; 糖尿病肾病; 非编码 RNA

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.05.019

Pyroptosis in Diabetic Nephropathy: Role and Therapeutic Advances

Hu Xinxin¹, Guo Zhaoan^{2**}

¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014; ²Nephrology Department, the Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014

** Corresponding author: Guo Zhaoan, email: gza63@163.com

[Abstract] Diabetic nephropathy (DN) is an aseptic immune-inflammatory disease characterized by a persistent micro-inflammatory state in the kidneys. Pyroptosis, a novel form of programmed cell death driven by innate immune inflammation, plays a significant role in DN. Key steps in pyroptosis include inflammasome activation, caspase family activation, and gasdermin D cleavage. Additionally, non-coding RNAs contribute to inflammasome activation, significantly regulating pyroptosis in DN. This review focuses on the mechanisms and recent advancements in interventions targeting cell pyroptosis in DN, offering new perspectives for its diagnosis and treatment.

[Key words] Pyroptosis; Diabetes nephropathy; Non coding RNA

糖尿病肾病 (Diabetes nephropathy, DN) 是糖尿病患者最主要的并发症之一, 已成为世界范围内公认的终末期肾病的主要原因^[1]。发病机制尚不明确, 普遍认为免疫和炎症反应在 DN 的发生发展中起重要作用。以前的研究表明, 机体长期处于高糖环境下, 巨噬细胞和 T 细胞在肾脏聚集, 释放肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6)、白细胞介素-1 β (Interleukin 1 beta, IL-1 β) 等促炎因子, 导致免疫复合物沉积, 造成肾间质纤维化, 加速 DN 进展^[2]。近年研究发现, 核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族热蛋白结构域相关蛋白 3 (Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain associated protein 3, NLRP3)、NLR 家族 CARD 域蛋白 4 (NLR family CARD domain-containing protein 4, NLRP4) 等炎症小体调控的细胞焦亡亦可参与 DN 进程。细胞焦亡是一种新型的程序性细胞死亡方式, 主要包括依赖含半胱氨酸的天冬氨酸特异性蛋白水解酶 1 (Cysteiny

partate specific proteinase, caspase-1) 的经典途径和 caspase-4/5/11 依赖的非经典途径, 通常表现为细胞肿胀坏死, DNA 断裂及染色质凝聚, 释放促炎因子激活核因子- κ B (Nuclear factor kappa B, NF- κ B) 通路造成强烈的炎症反应^[3]。同时, 非编码 RNA (Non coding RNA, ncRNA) 可直接或间接通过形成竞争性内源 RNA 参与调控细胞焦亡相关蛋白的表达。现就细胞焦亡在 DN 发病中的机制及相关干预进展进行综述, 以期为 DN 临床诊疗提供新思路。

1 细胞焦亡途径

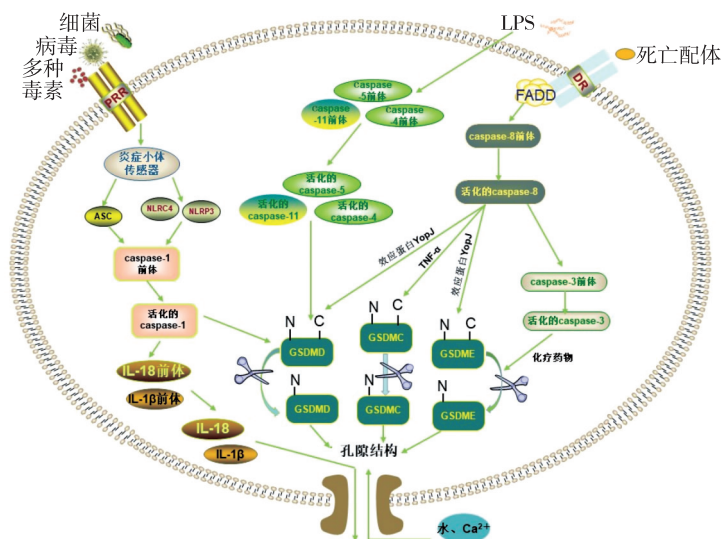
细胞焦亡的经典途径在于 caspase-1 的激活和消皮素 D (Gasdermin D, GSDMD) 的裂解。细胞受到刺激后, 核苷酸结合寡聚化结构域 (Nucleotide-binding oligomeric domain, NOD) 样受体、Toll 样受体等模式识别受体 (Pattern recognition receptor, PRR) 识别损伤相关分子模式或病原相关分子模式, 使得 PRR 的 Pyrin 结构域暴露, 并与凋亡相关斑点样蛋白 (Apoptosis-associated speck-like protein, ASC) 等结合组成 NLRP3 炎症小体, 将

* 山东省自然科学基金创新发展联合基金 (ZR2022LZY005)

** 通讯作者: 郭兆安, 电子邮箱 gza63@163.com

caspase-1 前体切割为活化的 caspase-1^[4]。GSDMD 是细胞焦亡的重要执行蛋白, 可被活化的 caspase-1 裂解成 GSDMD-C 和 GSDMD-N, 后者通过与细胞膜上磷脂分子结合形成孔隙, 介导胞质外排并释放 IL-18、IL-1 β ^[5]。非经典的焦亡途径包括革兰氏阴性菌细胞壁脂多糖不经 PRR 直接激活人体 caspase-4、caspase-5 或小鼠 caspase-11, 这 3 个活化的 caspase 使得 GSDMD 断裂生成 GSDMD-N,

GSDMD-N 在细胞膜上形成孔隙导致细胞焦亡, 但这 3 个 caspase 活化 IL-1 β 和 IL-18 的效果弱于 caspase-1^[6]。除了经典和非经典途径, caspase-3、caspase-8 也被发现可诱导细胞焦亡。常规化疗药物阿霉素、环己亚胺可激活 caspase-3 切割 GSDME 引发细胞焦亡^[7]。caspase-8 亦可裂解 GSDMC、GSDMD 和 GSDME, 使其在细胞膜上形成孔隙, 进而诱导细胞焦亡^[8], 见图 1。



注: LPS: 脂多糖; DR: 死亡受体; FADD: FAS (TNFRSF6) 相关死亡域

图 1 细胞焦亡机制

Fig. 1 The processes of pyroptosis

2 细胞焦亡与 DN 的关系

正常肾脏的结构和功能有赖于足细胞、系膜细胞、内皮细胞、肾小管上皮细胞等固有细胞的合作。动物实验研究表明, 高血糖、内质网应激、线粒体损伤等多种因素可刺激肾脏固有细胞, 导致细胞应激, 发生细胞焦亡。适度的焦亡可保护细胞免受病原微生物的感染, 然而过度焦亡使炎症因子大量释放^[9]。肾脏固有细胞焦亡是 DN 进展的重要因素。

2.1 足细胞焦亡

足细胞损伤和丢失是 DN 重要的病理表现, 其数量及结构的稳定是肾小球滤过率保持稳定的基础。溶血磷脂酸 (Lysophosphatidic acid, LPA) 是一种具有生物活性的磷脂分子, 其含量在糖尿病小鼠肾小球及 DN 患者的尿液中均升高^[10]。在 LPA 培养的小鼠足细胞中发现, LPA 可下调组蛋白甲基转移酶 zeste 同源物 2 增强子 (Enhancer of zeste homolog 2, EzH2) 的表达, 降低其启动子处组蛋白 H3 的第 27 位赖氨酸上三甲基化 (Trimethylation of histone H3 on lysine 27, H3K27me3) 的富集, 进而增加早期生长反应因子 1 (Early growth response factor 1, Egr1) 的含量。而 Egr1 作为锌指转录因子家族中的一员, 在肾脏中高度聚集又可加重足

细胞中硫氧还蛋白相互作用蛋白 (Thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 介导的氧化应激和 NLRP3 炎症小体的激活, TUNEL 染色证实受损足细胞数目增加^[11]。锌指蛋白 A20 (Zinc-finger protein A20, A20) 是由 *TNFAIP3* 基因编码的蛋白, 是炎症信号的中枢调节因子。而巨噬细胞衍生的细胞外囊泡中的 ncRNA 的种类之一微小 RNA (micro RNA, miRNA) miR-21-5p 可与足细胞中 A20 的 3'-非翻译区结合抑制 A20 的表达, 进而激活 NLRP3 介导的经典焦亡途径, 诱导足细胞损伤^[12]。

2.2 系膜细胞焦亡

系膜细胞可保持肾小球毛细血管正常结构、维持系膜基质动态平衡、吞噬凋亡细胞。在高糖高胰岛素联合培养的系膜细胞中 NLRP1、caspase-1 及 IL-1 β 表达上调, 提示在此环境下存在系膜细胞焦亡^[13]。在高糖培养的系膜细胞中, 长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, lncRNA) Gm4419 表达最高, 通过 NF- κ B-NLRP3 炎症小体轴诱导系膜细胞的增殖, 并促进炎症因子 (IL-1 β 、TNF- α) 的分泌和纤维化标志物 (纤维连接蛋白、胶原蛋白) 的表达, 并使细胞提前进入 S 期, 加剧了系膜细胞的损伤和肾脏纤维化的进展^[14]。

2.3 内皮细胞焦亡

肾小球内皮细胞直接暴露于血液, 最易受到葡萄糖、脂质和炎症因子的损伤。高糖可诱导小鼠肾小球内皮细胞中 caspase-11 的激活, 进而导致 GSDMD 的裂解和 IL-18 等炎症因子的释放, 病理表现为肾小球基底膜明显增厚、细胞外基质异常增加、肾小球增生、边界模糊, 提示 caspase-11/GSDMD 非经典焦亡途径通过促进内皮细胞焦亡参与 DN 进展^[15]。体外研究进一步证实, 高糖环境下, 肾小球内皮细胞活力显著下降, TXNIP/硫氧还蛋白 1 通路被激活, 促进氧化应激产物反应活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 的累积, 进而上调 NLRP3 的表达, 造成内皮细胞焦亡, 电镜下可见到细胞膜的连续性被中断, 线粒体结构严重破坏^[16]。

2.4 肾小管上皮细胞焦亡

对于 DN 早期患者, 高糖对肾小管的损伤可独立于肾小球, 并可与肾小球病变相互作用, 最终导致间质纤维化及肾功能衰竭。N6-腺苷酸甲基化 (N6-adenylate methylation, m6A) 重要的相关基因 RBM15, 可通过激活晚期糖基化终产物及其受体通路抑制肾小管上皮细胞 HK-2 的增殖, 促进炎症因子的释放, 诱导细胞焦亡^[17]。此外, 高糖诱导的 HK-2 的焦亡受 ncRNA 的调控, lnc RNA 及环状 RNA (Circular RNA, circRNA) 可通过竞争性结合 miRNA 调控下游 mRNA 的基因表达参与 HK-2 细胞焦亡。在 DN 大鼠中可观察到 lnc XIST 表达上调, 通过抑制 miR-15b-5p 的表达增加 NLRP3 的水平, 进而促进 caspase-1 及炎症因子的合成, 诱导大鼠肾小管上皮细胞焦亡, 生化检查表现为大鼠肾功能减退, 病理可见到大鼠肾小球肥大、基底膜增厚、肾小管上皮细胞变性、管腔狭窄等^[18]。circ_0004951 在高糖诱导的 HK-2 细胞中显著上调, 生物信息学分析显示 circ_0004951 在 miR-93-5p 中有结合位点。circ_0004951 可通过直接结合 miR-93-5p 上调 NLRP3 的表达, 进而抑制 HK-2 细胞活力, 加速 HK-2 细胞焦亡进程^[19]。

3 调控细胞焦亡治疗 DN

NLRP3 炎症小体的激活是细胞焦亡最显著的特征, caspase-1 切割的 GSDMD 是最常研究的具有成孔特性的蛋白质, 因此针对 NLRP3、GSDMD 和 caspase-1 的细胞焦亡药物及其作用机制值得进一步探讨。

3.1 靶向 NLRP3 炎症小体的治疗 DN 的药物

高糖环境下内质网应激被激活, 通过调节 TXNIP-NLRP3 轴促进细胞焦亡, 其中 TXNIP 在肾小球中广泛表达。而内质网应激相关因子肌醇需求酶 1 α (Inositol-requiring enzyme 1 alpha, IRE1 α) 抑制剂 STF-083010 可下调 TXNIP 的表达, 从而抑制 TXNIP-NLRP3 轴改善 DN 大鼠内质网应激及细胞焦亡^[20]。MCC950 (一种二芳基磺酰脲类药物)

作为 NLRP3 的强效抑制剂可下调 db/db 糖尿病小鼠及高糖诱导的系膜细胞中 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 β 的表达, 改善肾小球基底膜增厚及足细胞损伤程度, 并抑制系膜细胞焦亡及纤维化标志物 (转化生长因子- β 1、纤连蛋白及 I 型胶原蛋白等) 的产生^[21]。达格列净作为首个获批的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂, 可改善肾小球高滤过状态, 减少 Na⁺/K⁺ 泵 ATP 耗氧量, 减轻肾脏负荷, 显著下调肾脏 NLRP3、caspase-1 的水平抑制肾脏微炎症状态, 进而改善肾小球基底膜增厚及肾小管上皮细胞空泡变性的程度^[22]。

与此同时, ncRNA 在改善 DN 细胞焦亡方面也发挥了重要作用。高糖条件下 miR-10a 和 miR-10b 在足细胞和肾小管上皮细胞中表达下调, 恢复其表达后, 两者可通过靶向 NLRP3 蛋白的 mRNA 干预 NLRP3 炎症小体的装配, 减少 caspase-1 依赖的促炎细胞因子的释放, 进而改善细胞炎症反应^[23]。在 DN 患者血清及高糖诱导的 HK-2 细胞中可见到 lnc KCNQ1OT1 表达上调, 而沉默其表达可提升 miR-506-3p 的含量, 进而降低 NLRP3、caspase-1、GSDMD-N、ROS、丙二醛的水平, 改善高糖诱导的 HK-2 细胞焦亡和氧化应激, 延缓 DN 进展^[24]。circ LARP1B 可抑制系膜细胞增殖, 将细胞周期阻断在 G₀ ~ G₁ 期, 并通过调控 miR-578-Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 轴促进高糖诱导的细胞焦亡和炎症反应, 可见到细胞活力下降。而使用短发夹 RNA (short hairpin RNA, shRNA) 转染, 以抑制 circLARP1B 的表达后, NLRP3、IL-1 β 、IL-18 等炎症相关因子表达下调, 系膜增生程度得以延缓^[25]。

3.2 靶向 GSDMD 或 caspase-1 的治疗 DN 的药物

肌肽是由 β -丙氨酸和 L-组氨酸组成的水溶性二肽, 具有较强的抗炎、抗氧化能力。肌肽直接结合 caspase-1 可减少炎症因子的释放, 改善高糖诱导的足细胞焦亡^[26]。VX-765 是 caspase-1 的抑制剂, 可抑制 DN 小鼠肾小管上皮细胞中 NLRP3、caspase-1 和 GSDMD 的活化, 下调 IL-1 β 的表达, 延缓肾脏炎症及肾小管上皮细胞焦亡, 但小鼠体质量及血糖水平不受影响^[27]。人脐带间充质干细胞来源的 miR-342-3p 可靶向 caspase-1 的 3'-非翻译区抑制 caspase-1 的表达, 进而影响 NLRP3 炎症小体的激活, 抑制 DN 大鼠肾小管上皮细胞焦亡, 恢复大鼠肾脏功能, 改善肾小管空泡变性及细胞外基质沉积程度^[28]。在高糖诱导的足细胞中, 阿托伐他汀可通过调节 lnc MALAT1/miR-200c/核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 信号轴, 上调 Nrf2 的表达并降低 caspase-1、GSDMD、丙二醛的水平, 改善细胞氧化应激及焦亡损伤, 保护足细胞的结构和功能^[29]。

3.3 靶向反应活性氧的治疗 DN 的药物

在 DN 患者体内, 氧化与抗氧化失衡, Nrf2 等

抗氧化因子表达下降, 导致 ROS 生成增加并被相关的 PRR 识别, 进而激活细胞焦亡。线粒体分裂抑制剂 Mdivi-1 可减少 ROS 产生, 降低 NLRP3 炎症小体相关蛋白的表达, 通过抑制氧化应激和细胞焦亡保护肾脏功能^[30]。吡咯喹啉醌是氧化还原酶的辅酶, 可减轻 DN 小鼠及高糖诱导的 HK-2 细胞的线粒体功能障碍, 减少 ROS 的产生, 并下调 ASC、NLRP3、caspase-1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 I 型胶原蛋白的表达, 通过抑制经典炎症小体焦亡途径, 改善 DN 小鼠的肾间质纤维化^[31]。N-乙酰-D-甘露糖胺还可抑制 DN 小鼠 ROS 的产生恢复线粒体形态, 并通过阻断 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 的活化和 GSDMD 的裂解改善 DN 小鼠足细胞焦亡^[32]。

目前对于抑制 DN 细胞焦亡的研究多集中在经典炎症体途径上, 仅有少量研究对非经典或 caspase-3/8 诱导的焦亡进行探讨, 如非经典炎症小体活化途径的关键负调控因子, E3 泛素连接酶 Nedd4, 通过激活 caspase-11 第 48 位的赖氨酸连接的多聚泛素化修饰将 caspase-11 递送至 26S 蛋白酶体进行降解, 进而改善革兰阴性菌诱导的细胞焦亡^[33]; caspase-3 的抑制剂 Z-DEVD-FMK 通过下调其底物 DNA 修复酶聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (Poly adenosine diphosphate ribose polymerase, PARP) 的表达抑制 GSDME 的异常活化, 改善 DN 小鼠肾脏细胞焦亡及纤维化等^[34]。因此, 未来研究中应进一步探索基于 caspase-3、caspase-4、caspase-5、caspase-8、caspase-11 等非经典细胞焦亡途径的新型药物, 可为 DN 的治疗提供多种选择。

4 小结

细胞焦亡是 NLRP3、caspase-1、GSDMD 3 种因子介导的先天性免疫反应, 高糖诱导的肾脏固有细胞焦亡使肾脏长期处于慢性炎症状态可能是 DN 的重要发病机制。ncRNA 可通过介导细胞焦亡相关蛋白的表达参与 DN 进程。目前, 通过调控细胞焦亡相关蛋白及 ncRNA 的表达, 可改善氧化应激及炎症反应, 该 DN 防治手段取得了一定效果, 对于进一步探索细胞焦亡的分子机制、防治及研发特效药物具有一定意义。然而, 目前的研究仍存在一定的局限性, 如抗 DN 细胞焦亡的药物研究仅局限于动物模型或细胞实验, 尚未广泛应用于临床; 通过抑制细胞焦亡改善 DN 是否会影响机体正常免疫功能, 增加感染风险等仍不明确。因此, 未来研究中应进一步深入基因层面探索细胞焦亡在 DN 发病机制中的作用, 为拓展 DN 更多的治疗药物提供理论基础。

参考文献

[1] 田伊茗, 李涛, 王蕊, 等. 以中性粒细胞与淋巴细胞比值为基础的中老年患者糖尿病肾病的临床预测模型 [J]. 国际老年医学杂志, 2022, 43 (6): 714-719.

Tian Y M, Li T, Wang R, et al. Clinical prediction models based on neutrophil to lymphocyte ratio for diabetic nephropathies in middle aged and older patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Int J Geriatr, 2022, 43 (6): 714-719.

[2] Calle P, Hotter G. Macrophage phenotype and fibrosis in diabetic nephropathy [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (8): 2806.

[3] Cui X, Li Y, Yuan S, et al. Alpha-kinase1 promotes tubular injury and interstitial inflammation in diabetic nephropathy by canonical pyroptosis pathway [J]. Biol Res, 2023, 56 (1): 5.

[4] Mulvihill E, Sborgi L, Mari S A, et al. Mechanism of membrane pore formation by human gasdermin-D [J]. EMBO J, 2018, 37 (14): e98321.

[5] 胡欣欣, 郭兆安. 细胞焦亡在糖尿病肾病发生发展中的研究进展 [J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44 (5): 617-620.

Hu X X, Guo Z A. Research progress of pyroptosis in diabetes nephropathy pathogenesis and development [J]. Int J Geriatr, 2023, 44 (5): 617-620.

[6] Matikainen S, Nyman T A, Cypryk W. Function and regulation of noncanonical caspase-4/5/11 inflammasome [J]. J Immunol, 2020, 204 (12): 3063-3069.

[7] 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.

[8] 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.

[9] Liu P, Zhang Z, Li Y. Relevance of the pyroptosis-related inflammasome pathway in the pathogenesis of diabetic kidney disease [J]. Front Immunol, 2021, 12: 603416.

[10] Grove K J, Voziyan P A, Spraggins J M, et al. Diabetic nephropathy induces alterations in the glomerular and tubule lipid profiles [J]. J Lipid Res, 2014, 55 (7): 1375-1385.

[11] Kim D, Ban K Y, Lee G H, et al. Lysophosphatidic acid induces podocyte pyroptosis in diabetic nephropathy by an increase of Egr1 expression via downregulation of EzH2 [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (12): 9968.

[12] Ding X, Jing N, Shen A, et al. MiR-21-5p in macrophage-derived extracellular vesicles affects podocyte pyroptosis in diabetic nephropathy by regulating A20 [J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44 (6): 1175-1184.

[13] 于艳, 何丽洁, 王汉民. NLRP1 炎症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.

Yu Y, He L J, Wang H M. NLRP1 inflammasome promotes hyperglycemic and hyper-insulin induced mesangial cell pyroptosis [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2018, 34 (5): 442-447.

[14] Yi H, Peng R, Zhang LY, et al. LincRNA-Gm4419

- knockdown ameliorates NF- κ B/NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in diabetic nephropathy [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8 (2): e2583.
- [15] Shao Y, Deng S, Tang W, et al. Molecular mechanism of GSDMD mediated glomerular endothelial cells pyroptosis: an implying in the progression of diabetic nephropathy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122: 110632.
- [16] Wu Q, Guan Y B, Zhang K J, et al. Tanshinone IIA mediates protection from diabetes kidney disease by inhibiting oxidative stress induced pyroptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 316: 116667.
- [17] Qin Y Z, Wu S Z, Zhang F X, et al. N6-methyladenosine methylation regulator RBM15 promotes the progression of diabetic nephropathy by regulating cell proliferation, inflammation, oxidative stress, and pyroptosis through activating the AGE-RAGE pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38 (11): 2772 – 2782.
- [18] Xu J, Wang Q, Song Y F, et al. Long noncoding RNA X-inactive specific transcript regulates NLR family pyrin domain containing 3/caspase-1-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy [J]. *World J Diabetes*, 2022, 13 (4): 358 – 375.
- [19] Wang Y, Ding L, Wang R, et al. Circ_0004951 promotes pyroptosis of renal tubular cells via the NLRP3 inflammasome in diabetic kidney disease [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 828240.
- [20] Ke R, Wang Y, Hong S, et al. Endoplasmic reticulum stress related factor IRE1 α regulates TXNIP/NLRP3-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 396 (2): 112293.
- [21] Zhang C, Zhu X, Li L, 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.
- [22] Wang Y, Yin D D, Chao N. Effect of dapagliflozin on kidney injury in diabetic nephropathy mice through caspase-1 mediated pyroptosis [J]. *China Med Her*, 2023 (8): 34 – 37.
- [23] Ding H, Li J, Li Y, et al. MicroRNA-10 negatively regulates inflammation in diabetic kidney via targeting activation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Mol Ther*, 2021, 29 (7): 2308 – 2320.
- [24] Zhu B, Cheng X, Jiang Y, et al. Silencing of KCNQ1OT1 decreases oxidative stress and pyroptosis of renal tubular epithelial cells [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 365 – 375.
- [25] Du Y, Feng Y, Cai Y, et al. CircLARP1B promotes pyroptosis of high glucose-induced renal mesangial cells by regulating the miR-578/TLR4 axis [J]. *Int Urol Nephrol*, 2024, 56 (1): 283 – 293.
- [26] Zhu W, Li Y Y, Zeng H X, et al. Carnosine alleviates podocyte injury in diabetic nephropathy by targeting caspase-1-mediated pyroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101 (Pt B): 108236.
- [27] Wen S, Deng F, Li L, et al. VX-765 ameliorates renal injury and fibrosis in diabetes by regulating caspase-1-mediated pyroptosis and inflammation [J]. *J Diabetes Investig*, 2022, 13 (1): 22 – 33.
- [28] Zheng S, Zhang K, Zhang Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibit pyroptosis of renal tubular epithelial cells through miR-342-3p/caspase1 signaling pathway in diabetic nephropathy [J]. *Stem Cells Int*, 2023, 2023: 5584894.
- [29] Zuo Y, Chen L, He X, et al. Atorvastatin regulates MALAT1/miR-200c/NRF2 activity to protect against podocyte pyroptosis induced by high glucose [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 1631 – 1645.
- [30] Liu R, Wang S C, Li M, et al. An inhibitor of DRP1 (Mdivi-1) alleviates LPS-induced septic AKI by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2398420.
- [31] Qu X, Zhai B, Liu Y, et al. Pyrroloquinoline quinone ameliorates renal fibrosis in diabetic nephropathy by inhibiting the pyroptosis pathway in C57BL/6 mice and human kidney 2 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 112998.
- [32] Gao Y, Ma Y, Xie D, et al. ManNAc protects against podocyte pyroptosis via inhibiting mitochondrial damage and ROS/NLRP3 signaling pathway in diabetic kidney injury model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 107: 108711.
- [33] Liu Q, Zhang S, Sun Z, et al. E3 ubiquitin ligase Nedd4 is a key negative regulator for non-canonical inflammasome activation [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26 (11): 2386 – 2399.
- [34] Wen S, Wang Z H, Zhang C X, et al. Caspase-3 promotes diabetic kidney disease through gasdermin E-mediated progression to secondary necrosis during apoptosis [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 313 – 323.

(2023 – 11 – 12 收稿)