

NLRP3 炎症小体参与糖尿病肾病肾间质纤维化机制的研究进展*

乔琳¹ 金艳² 郭兆安^{3**}

¹山东中医药大学中医学院, 济南 250014; ²济南市中医医院肾病科, 济南 250002;

³山东中医药大学附属医院肾内一科, 济南 250014

[摘要] 肾间质纤维化 (RIF) 是糖尿病肾病 (DN) 进展至终末期肾病的不可逆因素。慢性炎症是 DN-RIF 发病机制的关键原因, NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体作为重要的炎症调节因子, 可通过炎症反应、氧化应激、自噬等机制促进 DN-RIF 的发生。本文对 NLRP3 炎症小体与 RIF 发生发展的机制及传统中药针对 NLRP3 炎症小体为靶点对 RIF 的治疗作用作一综述, 以期对未来治疗 RIF 提供帮助。

[关键词] NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3; 糖尿病肾病; 肾间质纤维化; 炎症
doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.04.020

Elucidating the Role of the NLRP3 Inflammasome in Renal Interstitial Fibrosis Development within Diabetic Nephropathy Contexts

Qiao Lin¹, Jin Yan², Guo Zhaoan^{3**}

¹School of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014; ²Department of Nephrology, Jinan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002; ³Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014

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

[Abstract] Renal interstitial fibrosis (RIF) is a crucial and irreversible element that speeds up the advancement of diabetic nephropathy (DN) to end-stage renal disease. DN-RIF, which is mostly caused by long-lasting inflammation, is greatly affected by the NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3) inflammasome. This inflammasome plays a crucial role in triggering inflammatory reactions. The inflammasome has a significant impact in worsening DN-RIF by triggering processes related to inflammation, oxidative stress, and autophagy. This paper thoroughly analyzes the role of the NLRP3 inflammasome in the development of RIF and explores the possibility of traditional Chinese medicine in specifically targeting this inflammasome to reduce the severity of RIF. The primary objective is to promote progress in treatment approaches for the management of recurrent RIF.

[Key words] NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3; Diabetic nephropathy; Renal interstitial fibrosis; Inflammatory

糖尿病肾病 (Diabetic nephropathy, DN) 是一种由糖尿病诱发的进行性慢性肾脏病 (Chronic kidney disease, CKD), 是终末期肾病的主要病因, 以肾小球基底膜增厚、足细胞损伤、肾小球硬化和肾间质纤维化为主要病理特征^[1]。其中肾间质纤维化 (Renal interstitial fibrosis, RIF) 是 DN 病情进展的关键性、不可逆性因素。因此, 及时干预 RIF 对于 DN 患者的生活质量及预后至关重要。慢性炎症是 DN-RIF 的发病机制中最重要的原因之一^[2]。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体是重要的炎症调节因子, 在 DN-RIF 发生发展中起关键作用。本文对 DN 状态下 NLRP3 炎症小体与 RIF 发生发展的主要

分子机制进行综述, 以期为临床防治 DN 提供更多的理论基础及思考。

1 NLRP3 炎症小体概述

1.1 NLRP3 炎症小体的结构

NLRP3 炎症小体是一种多蛋白复合体, 由凋亡相关斑点样蛋白 (Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、NLRP3 蛋白和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 前体蛋白 (Pro-cysteine aspartic acid specific protease-1, pro-Caspase-1) 组成, 见图 1^[3]。ASC 两端分别为吡啶结构域 (Pyrin domain, PYD) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 前体蛋白募集结构域 (Caspase recruitment domain, CARD), 能够连接 NLRP3 与 pro-Caspase-1。NLRP3 炎症小体的关键部分为 NLRP3 蛋白, 由氨基末端 PYD、中心—核苷酸

* 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

结合寡聚化结构域 (Nucleotide binding oligomerization domain, NOD) 和羧基末端富含亮氨酸重复序列 (Leucine rich repeat, LRR) 结构域组成^[4]。感受外界刺激后, 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) 被 LRR 识别并激活炎症小体^[5]。NOD 具有结合核苷酸和水解 ATP 的能力, 一旦触发, 可能会经历 ATP 依赖的自聚体化, 导致 PYD 间相互作用, 招募 ASC 及 pro-Caspase-1, 完成炎症小体装配^[6]。

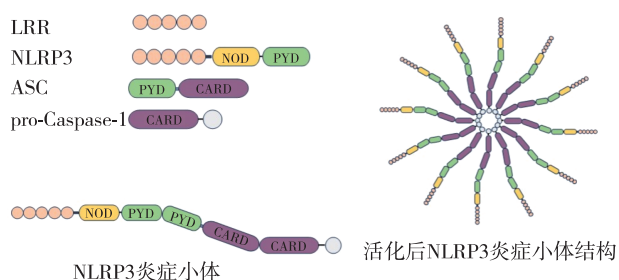


图1 NLRP3 炎症小体结构
Fig. 1 The structure of NLRP3 inflammasome

1.2 NLRP3 炎症小体的启动与激活

启动是 NLRP3 炎症小体发挥作用的先决条件, 依赖核因子 κ B (Nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 的激活。感受外界细胞炎症因子等信号后, Toll 样

受体等模式识别受体通过髓样分化因子 88 (Myeloid differentiation factor 88, MyD88) 诱导 NF- κ B 激活, 上调 NLRP3 和白细胞介素-1 β 前体 (Pro-interleukin-1beta, pro-IL-1 β) 的表达^[7]。同时 NLRP3 寡聚完成构象变化, 从而与 ASC 结合形成炎症小体。在启动过程中, pro-Caspase-1 自身裂解激活形成 Caspase-1 参与后续炎症反应。NLRP3 炎症小体激活途径可通过不同因素触发, 包括感染、反应活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 过度产生、线粒体功能异常、细胞内外离子流动如 K^+ 外流及一些化学物质的作用等^[8]。以 Caspase-1 对削皮素-D (Gasdermin-D, GSDMD) 切割为特征的经典途径是 NLRP3 炎症小体激活的主要途径, 通过脂质相互作用在细胞膜上形成孔隙, 便于向细胞外释放 IL-1 β 和 IL-18, 诱导细胞焦亡及炎症反应^[9]。

2 NLRP3 炎症小体参与 DN-RIF 的可能机制

在 DN 小鼠中激活 NLRP3 炎症小体能诱导细胞焦亡及肾脏纤维化, 通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活可减轻小鼠肾脏的纤维化^[10-11]。同时足细胞 NLRP3 功能获得性突变加剧了糖尿病小鼠肾小球裂解 Caspase-1 和 IL-1 β 的水平, 并促进肾小球损伤^[12]。肾损伤的程度与 NLRP3 蛋白的表达呈正相关^[13]。这提示 NLRP3 炎症小体激活是参与 DN-RIF 进展的关键机制, NLRP3 炎症小体激活后可能通过以下几方面影响 DN-RIF 的进展, 见图 2。

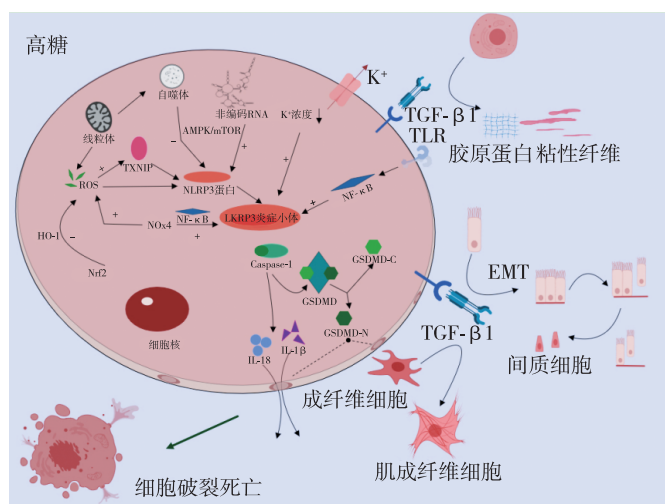


图2 NLRP3 炎症小体参与 DN-RIF 的机制
Fig. 2 The mechanism of NLRP3 inflammasome involved in DN-RIF

2.1 炎症反应

受高糖影响, ROS 及细胞因子过度产生, 诱导 NLRP3 炎症小体激活, 上调 GSDMD、Caspase-1 的表达, 导致细胞膜破裂, 细胞死亡释放 IL-1 β 、IL-18 引发激烈的炎症反应。炎症反应在损害肾脏的同时, 诱导细胞分泌转化生长因子- β (Transforming growth factor beta, TGF- β) 以应对肾脏损伤。

长期处于高糖水平使得肾组织中 TGF- β 表达增加, 磷酸化激活转录激活因子 Smad 2/3 诱导 EMT^[14]。并促进肾小管上皮细胞形成肌成纤维细胞, 导致细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM) 代谢失调, 同时 TGF- β 可增加 NLRP3 炎症小体标志物的表达, 加重炎症反应, 促进 RIF 的发展^[15]。在高糖刺激的系膜细胞及 DN 肾组织中可观察到 NL-

RP3/Caspase-1/IL-1 β 通路较正常对照组表达上调;降低 NLRP3 蛋白及焦亡相关蛋白的表达,可改善肾组织内炎症状态,同时对 TGF- β 1 及促纤维蛋白的表达亦有抑制作用,从而缓解肾纤维化^[16]。

Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 是一种跨膜蛋白,在免疫反应中将抗原识别信息从细胞外传递到细胞内^[17]。高糖上调 TLR4 的表达,促进 NF- κ B 产生并激活 NLRP3 炎症小体,诱导肾脏细胞损伤。敲除 TLR4 可通过抑制肾素-血管紧张素系统和 NF- κ B 阻断细胞中 NLRP3 的表达,减弱 NLRP3 炎症小体的激活,减少 IL-1 β 等炎症因子的产生,并抑制细胞增殖及 ECM 的积累,逆转高糖诱导的肾纤维化^[18-19]。

此外,嘌呤能离子通道型受体 7 (Purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor, P2X7R) 亦可感知炎症状态,通过对细胞外 ATP 的响应并调控阳离子通道,引起 K⁺ 外流和细胞内 K⁺ 消耗,进而诱导 NLRP3 炎症小体装配和激活^[20]。DN 模型中 P2X7R/NLRP3 炎症小体和 IL-1 β /IL-18 的表达和激活增强,并与 pro-Caspase-1 的基因水平和活性 Caspase-1 呈正相关^[21]。降低 P2X7R 的表达,可抑制 NLRP3 炎症小体激活,减少纤维蛋白表达,抑制肾纤维化,发挥对 DN 小鼠肾脏的保护作用^[22]。

2.2 氧化应激

慢性高糖与细胞因子等联合作用于细胞,使 ROS 生成增加或抗氧化防御系统不足而破坏氧化还原平衡,同时高血糖产生的不可逆代谢产物-晚期糖基化终产物,有助于 ROS 的产生并介导炎症过程,从而导致生物大分子氧化损伤和组织损伤^[23]。DN 中氧化应激主要与硫氧还蛋白结合蛋白 (Thioredoxin-interacting protein, TXNIP)、核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 等有关,其中 TXNIP 与 NLRP3 之间的结合被认为是 DN 肾损伤中 NLRP3 炎症小体激活的关键,当 ROS 累积时,被 ROS 氧化的硫氧还蛋白 1 (Thioredoxin1, TRX1) 释放出 TXNIP,直接与 NLRP3 炎症小体结合并激活,以此介导 DN 的发生发展^[24]。下调 TXNIP 可降低 NLRP3 的表达,抑制细胞焦亡及氧化应激,减轻胶原纤维沉积,改善肾脏组织病理损伤^[25]。此外,ROS 的潜在来源还包括还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, Nox4)。高糖诱导 Nox4 表达增加,并促进肾脏纤维化;降低 Nox4 表达后,NF- κ B 磷酸化被抑制以拮抗 NLRP3 炎症小体激活,同时减少了 TGF- β 及纤维蛋白等在肾脏中的累积,有效改善肾脏炎症及纤维化^[26]。

与 TXNIP、Nox4 不同的是,Nrf2 抑制 NLRP3 炎症小体激活。AB-38b 是新合成的具有活化 Nrf2 的联苯二酯衍生物,可改善糖尿病小鼠的肾功能,减轻肾纤维化,减少高糖培养的肾小球系膜细胞

ECM 积累,敲低 Nrf2 的基因表达可以消除 AB-38b 的作用,证明 Nrf2 通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活缓解 DN-RIF^[27]。丁香脂素通过促进 Nrf2 的核转位,增强下游抗氧化酶血红素加氧酶 1 (Heme oxygenase-1, HO-1) 和锰超氧化物歧化酶表达,从而显著降低 ROS 过量产生,抑制 NLRP3 炎症小体激活而发挥抗焦亡、抗炎及抗纤维化作用^[28]。

2.3 自噬

自噬是维持内环境稳态的关键,可应对细胞损伤或刺激,而持续性高水平自噬则导致细胞死亡诱发炎症反应,进一步加重病理状态^[29]。AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是自噬过程中的关键分子之一,可能通过减少 ROS 产生或 NF- κ B 活化来抑制 NLRP3 炎症小体激活^[30]。在糖尿病二硫键 A 氧化还原酶样蛋白基因敲除小鼠肾脏中,NLRP3 炎症小体激活与肾纤维化加剧被认为是 AMPK 磷酸化降低导致的,同时观察到 AMPK 磷酸化与 NLRP3 表达和小管损伤程度呈负相关^[31]。在生、熟地黄治疗 DN 分子机制差异研究中发现,两者均可通过 AMPK 介导的 NF- κ B / NLRP3 信号通路改善糖尿病小鼠的症状,减轻肾纤维化程度,抑制炎症细胞浸润^[32]。

线粒体自噬是一种特殊类型的自噬,可诱导受损线粒体的有序降解来避免大量 ROS 的直接释放,有效抑制 NLRP3 炎症小体激活,减轻炎症反应及肾组织损伤^[33]。二甲双胍是常见的 AMPK 激动剂,不仅有降低血糖的作用,还能通过激活 p-AMPK-Pink1-Parkin 途径促进线粒体自噬的激活,逆转线粒体自噬功能障碍和 NLRP3 的过表达,改善糖尿病小鼠肾脏氧化应激和 RIF^[34]。

2.4 非编码 RNA 异常表达

非编码 RNA (Non-coding RNAs, ncRNAs) 通过调控炎症、程序性细胞死亡参与 DN-RIF 进程。NLRP3 蛋白中包含一个 miR-34c 的保守结合位点,抑制 miR-34c 可提高 NLRP3 蛋白的表达,缓解 DN,而 miR-34c 在体外可以抑制 TGF- β 1 延缓肾小管上皮细胞纤维化,说明 NLRP3 的高表达可加重 DN 纤维化^[35]。在 DN 小鼠肾组织中有 14 种长链非编码 RNA (Long non-coding RNAs, lncRNAs) 的异常表达,其中 lncRNA-Gm4419 可直接与 NF- κ B 亚基 p50 相互作用来激活 NF- κ B 通路,继而与 NLRP3 相互作用,而下调 lncRNA-Gm4419 后明显减弱了促炎细胞因子和肾纤维化相关蛋白的表达,提示 NF- κ B/NLRP3 炎症小体可能是 lncRNA-Gm4419 参与高糖诱导的肾脏细胞炎症反应及纤维化的主要通路^[36]。说明 ncRNAs 在 NLRP3 激活及 DN-RIF 进程中占有重要地位,但由于其数量众多,目前尚未充分研究。

3 中药通过抑制 NLRP3 炎症小体延缓 DN-RIF 进展

中药能够改善糖尿病症状、保护肾功能、延

缓病情进展。黄葵胶囊不仅能够改善早期 DN 大鼠肾脏生化指标, 还可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路来抑制 NLRP3 炎症小体激活, 显著减轻肾小管细胞 EMT^[37]。雷公藤甲素可通过 NLRP3/Caspase-1/GSDMD、Nrf2/HO-1/NLRP3 等通路抑制 NLRP3 炎症小体激活, 减轻小鼠足细胞焦亡及 RIF, 延缓 DN 进展^[38-39]。黄芪甲苷能有效改善 db/db 小鼠足细胞损伤及肾纤维化, 同时在高糖诱导的足细胞焦亡中, 黄芪甲苷通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活可减轻足细胞损伤, 这一变化被 NLRP3 过表达消除, 进一步明确了黄芪甲苷可通过抑制 NLRP3 炎症小体发挥抗纤维化、延缓 DN 进展的作用^[40]。岩藻聚糖可调节 AMPK/NLRP3 信号轴来抑制 NLRP3 炎症小体激活, 明显改善 DN 大鼠 RIF 和足细胞损伤^[41]。这些研究提示, 中医药可多通路调控 NLRP3 炎症小体, 从而延缓 DN-RIF, 未来可进一步研究中药单体或复方在 DN-RIF 中调控 NLRP3 的信号通路, 充分发挥中药的优势, 精准用药, 完成诊疗从广泛到点对点的质变。

4 总结与展望

NLRP3 炎症小体主要通过炎症反应、氧化应激及自噬促进 DN-RIF 发生发展, 常规治疗方案难以有效缓解 DN 患者临床症状, 而中药单体不仅可以减轻患者痛苦, 还能够靶向抑制 NLRP3 炎症小体的启动与激活, 减轻炎症反应并延缓 RIF 进展, 未来有可能成为阻断 DN 进展的有效治疗方法。目前有关 NLRP3 炎症小体在 DN-RIF 中的激活机制和信号通路尚未完全明确, 仍需进一步研究, 并发挥中医药优势, 以针对 NLRP3 炎症小体进行靶向治疗, 为 DN-RIF 的防护和治疗提供有效策略。

参考文献

- [1] Selby N M, Taal M W. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22 Suppl 1: 3-15.
- [2] Rayego-Mateos S, Morgado-Pascual J L, Opazo-Ríos L, et al. Pathogenic pathways and therapeutic approaches targeting inflammation in diabetic nephropathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (11): 3798.
- [3] Hafner-Bratkovič, Sušjan P, Lainšček D, et al. NLRP3 lacking the leucine-rich repeat domain can be fully activated via the canonical inflammasome pathway [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 5182.
- [4] Franchi L, Warner N, Viani K, et al. Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense [J]. *Immunol Rev*, 2009, 227 (1): 106-128.
- [5] Duan Y, Wang J, Cai J, et al. The leucine-rich repeat (LRR) domain of NLRP3 is required for NLRP3 inflammasome activation in macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2022, 298 (12): 102717.
- [6] Fu J, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301-316.
- [7] Kelley N, Jeltema D, Duan Y, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (13): 3328.
- [8] Swanson K V, Deng M, Ting J P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19 (8): 477-489.
- [9] Zuo Y, Chen L, Gu H, et al. GSDMD-mediated pyroptosis: a critical mechanism of diabetic nephropathy [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2021, 23: e23.
- [10] Wu M, Han W, Song S, et al. NLRP3 deficiency ameliorates renal inflammation and fibrosis in diabetic mice [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 478: 115-125.
- [11] Yang M, Zhao L. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor CY-09 ameliorates kidney injury in diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3-inflammasome activation [J]. *Curr Med Chem*, 2023, 30 (28): 3261.
- [12] Shahzad K, Fatima S, Khawaja H, et al. Podocyte-specific Nlrp3 inflammasome activation promotes diabetic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2022, 102 (4): 766-779.
- [13] 蒋东波, 张小燕. 糖尿病肾病患者肾脏活体组织中 NLRP3 炎症小体表达水平与肾损害的关系 [J]. *热带医学杂志*, 2021, 21 (1): 99-102, 126.
- [14] Jiang D B, Zhang X Y. Relationship between the expression of NLRP3 inflammasome in renal biopsy and renal damage of diabetic nephropathy [J]. *J Tropical Med*, 2021, 21 (1): 99-102, 126.
- [15] Ding B, Geng S, Hou X, et al. Berberine reduces renal cell pyroptosis in golden hamsters with diabetic nephropathy through the Nrf2-NLRP3-Caspase-1-GSDMD pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5545193.
- [16] Song S, Qiu D, Luo F, et al. Knockdown of NLRP3 alleviates high glucose or TGF β 1-induced EMT in human renal tubular cells [J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 61 (3): 101-113.
- [17] Zhong C X. MCC950 and fermented Cordyceps sinensis ameliorated diabetic kidney injury by downregulating NLRP3/Caspase-1/IL-1 β pathway [D]. Shenyang: China Medical University, 2020.
- [18] Aly R H, Ahmed A E, Hozayen W G, et al. Patterns of Toll-like receptor expressions and inflammatory cytokine levels and their implications in the progress of insulin resistance and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 609223.
- [19] Liu Y, Zhang M, Zhong H, et al. LncRNA SNHG16 regulates RAS and NF- κ B pathway-mediated NLRP3 inflammasome activation to aggravate diabetes nephropathy through stabilizing TLR4 [J]. *Acta Diabetol*, 2023, 60 (4): 563-577.
- [20] Sun Z, Ma Y, 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.
- [20] Di Virgilio F, Dal Ben D, Sarti A C, et al. The P2X7 receptor in infection and inflammation [J]. *Immunity*, 2017, 47 (1): 15–31.
- [21] Wang C, Hou X X, Rui H L, et al. Artificially cultivated ophiocordyceps sinensis alleviates diabetic nephropathy and its podocyte injury via inhibiting P2X7R expression and NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 1390418.
- [22] 王兴红, 孙静, 马永超, 等. 槲皮素对糖尿病肾病小鼠肾脏 P2X7R/NLRP3 信号通路和纤维化的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2023, (6): 48–53.
Wang X H, Sun J, Ma Y C, et al. Quercetin treats renal fibrosis in diabetic nephropathy via regulating P2X7R/NLRP3 pathway in mice [J]. *Pharm Clin Chin Mater Med*, 2023, (6): 48–53.
- [23] Jha J C, Dai A, Garzarella J, et al. Independent of renox, NOX5 promotes renal inflammation and fibrosis in diabetes by activating ROS-sensitive pathways [J]. *Diabetes*, 2022, 71 (6): 1282–1298.
- [24] Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11 (2): 136–140.
- [25] Yosri H, El-Kashef D H, El-Sherbiny M, et al. Calycosin modulates NLRP3 and TXNIP-mediated pyroptotic signaling and attenuates diabetic nephropathy progression in diabetic rats; an insight [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113758.
- [26] Zhou Z, Ying C, Zhou X, et al. Aerobic exercise training alleviates renal injury in db/db mice through inhibiting Nox4-mediated NLRP3 inflammasome activation [J]. *Exp Gerontol*, 2022, 168: 111934.
- [27] Du L, Wang J, Chen Y, et al. Novel biphenyl diester derivative AB-38b inhibits NLRP3 inflammasome through Nrf2 activation in diabetic nephropathy [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2020, 36 (3): 243–260.
- [28] Li G, Liu C, Yang L, et al. Syringaresinol protects against diabetic nephropathy by inhibiting pyroptosis via NRF2-mediated antioxidant pathway [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39 (3): 621–639.
- [29] Kitada M, Koya D. Autophagy in metabolic disease and ageing [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17 (11): 647–661.
- [30] Hou Y, Wang Q, Han B, et al. CD36 promotes NLRP3 inflammasome activation via the mtROS pathway in renal tubular epithelial cells of diabetic kidneys [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (6): 523.
- [31] Yang M, Luo S, Jiang N, et al. DsbA-L ameliorates renal injury through the AMPK/NLRP3 inflammasome signaling pathway in diabetic nephropathy [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 659751.
- [32] 孟祥龙, 刘晓琴, 宁晨旭, 等. 生、熟地黄通过 AMPK 介导 NF- κ B/NLRP3 信号通路改善高脂饲料并链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的作用机制差异性研究 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46 (21): 5627–5640.
Meng X L, Liu X Q, Ning C X, et al. *Rehmanniae radix* and *rehmanniae radix praeparata* improve diabetes induced by high-fat diet coupled with streptozotocin in mice through AMPK-mediated NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2021, 46 (21): 5627–5640.
- [33] Chen K, Feng L, Hu W, et al. Optineurin inhibits NLRP3 inflammasome activation by enhancing mitophagy of renal tubular cells in diabetic nephropathy [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (3): 4571–4585.
- [34] Han Y C, Tang S Q, Liu Y T, et al. AMPK agonist alleviate renal tubulointerstitial fibrosis via activating mitophagy in high fat and streptozotocin induced diabetic mice [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (10): 925.
- [35] Zhan J F, Huang H W, Huang C, et al. Long non-coding RNA NEAT1 regulates pyroptosis in diabetic nephropathy via mediating the miR-34c/NLRP3 axis [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45 (4): 589–602.
- [36] Yi H, Peng R, Zhang L Y, et al. LincRNA-Gm4419 knockdown ameliorates NF- κ B/NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in diabetic nephropathy [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8 (2): e2583.
- [37] Han W, Ma Q, Liu Y, 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.
- [38] Lv C, Cheng T, Zhang B, et al. Triptolide protects against podocyte injury in diabetic nephropathy by activating the Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting the NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Ren Fail*, 2023, 45 (1): 2165103.
- [39] 宋纯东, 宋丹, 贾评评, 等. 雷公藤多苷通过 NLRP3/caspase-1/GSDMD 细胞焦亡通路对糖尿病肾病大鼠肾损伤的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48 (10): 2639–2645.
Song C D, Song D, Jia P P, et al. Effect of multi-glycosides of *Tripterygium wilfordii* on renal injury in diabetic kidney disease rats through NLRP3/caspase-1/GSDMD pyroptosis pathway [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2023, 48 (10): 2639–2645.
- [40] Feng H, Zhu X, Tang Y, et al. Astragaloside IV ameliorates diabetic nephropathy in db/db mice by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated inflammation [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48 (2): 164.
- [41] Wang M Z, Wang J, Cao D W, et al. Fucoidan alleviates renal fibrosis in diabetic kidney disease via inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated podocyte pyroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 790937.