

# 细胞焦亡与糖尿病肾病肾小管间质纤维化 发病机制的研究进展\*

王欣茹<sup>1</sup> 郭兆安<sup>2\*\*</sup>

<sup>1</sup>山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250014; <sup>2</sup>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) 是致使病情进展至肾末期阶段最主要的诱因, 肾小管间质纤维化系推动 DN 肾功能恶化的关键因素, 高糖环境下, 炎症小体等诱导的程序性促细胞死亡方式——细胞焦亡, 可促进肾小管间质纤维化, 促进肾功能恶化。本文主要从 DN 引起肾小管间质纤维化的发病机制的角度, 对抑制细胞焦亡从而阻止 DN 的进展作一综述, 为 DN 提供一个新的治疗靶点和思路。

**[关键词]** 糖尿病肾病; 肾小管间质纤维化; 细胞焦亡

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.03.018

## Recent Findings Regarding the Role of Pyroptosis in the Development of Diabetic Nephropathy and Tubulointerstitial Fibrosis

Wang Xinru<sup>1</sup>, Guo Zhaoan<sup>2\*\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014; <sup>2</sup>Nephrology 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 the primary factor leading to the advancement of end-stage renal disease. Tubulointerstitial fibrosis (TIF) is a crucial element that impacts renal function in DN. When exposed to high levels of glucose, the activation of inflammasomes can trigger cell death pathways, including pyroptosis. This can potentially lead to TIF, which in turn causes the decline of renal function. This article focuses on the pathogenic mechanisms of TIF resulting from DN. This study reviews the potential of blocking pyroptosis to slow down the course of DN, providing a new and promising target for therapeutic intervention in the treatment of DN.

**[Key words]** Diabetic nephropathy; Tubulointerstitial fibrosis; Cell pyroptosis

糖尿病肾病 (Diabetic nephropathy, DN) 不仅是糖尿病患者死亡率升高的重要原因, 也是导致终末期肾病的主要病因之一。据统计, 当前我国导致慢性肾脏疾病的首要病因就是 DN。DN 的发病机制复杂, 且具体机制不清, 从而导致 DN 的治疗效果不佳<sup>[1]</sup>。研究证实, 肾小管损伤与 DN 早期肾损伤关系密切, 其中肾小管间质纤维化是 DN 进展至肾末期阶段的重要病理变化, 有效阻止 DN 中肾小管间质纤维化的发生对延缓 DN 的进程, 保护 DN 患者肾功能至关重要<sup>[2]</sup>。近年来, 炎症在 DN 肾小管间质纤维化的发生和进展中的作用被广泛关注<sup>[3]</sup>。细胞焦亡作为激活炎症小体从而促进细胞死亡的一种方式, 通过多种途径促进了 DN 肾小管间质纤维化的发展<sup>[4-5]</sup>。本文综述了细胞焦亡在 DN

肾小管间质纤维化中的研究进展和作用机制, 以期  
为延缓 DN 的进程提供新的思考。

### 1 细胞焦亡与炎症小体

#### 1.1 细胞焦亡

与细胞凋亡有所区别的是, 细胞焦亡并非由其自身的死亡过程引发, 而是通过炎症反应来实现。炎症小体启动和激活是细胞焦亡的开始, 接着由半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Cysteiny aspartate specific proteinase, caspase) 介导, 经执行蛋白消蛋白酶 D (Gasdermin D, GSDMD) 切割细胞膜, 最后使白细胞介素-18 (Interlukin-18, IL-18) 等炎症因子从中释放, 诱导细胞焦亡的发生<sup>[6]</sup>。细胞焦亡主要有经典途径和非经典途径。

经典细胞焦亡途径是在外界刺激下, 炎症小体

\* 山东省自然科学基金项目 (202208310056)

\*\* 通讯作者: 郭兆安, 电子邮箱 gza63@163.com

促进 caspase - 1 前体激活, 激活后的 caspase - 1 裂解 GSDMD, 产生 GSDMD 的 N 端结构域, 之后 GSDMD 的 N 端结构域在细胞膜处结合脂质成分, 导致细胞膜形成裂孔, 排出具有生物活性的 IL - 1 $\beta$  和 IL - 18 等炎症因子, 引发炎症反应和细胞焦亡<sup>[7]</sup>。而非经典细胞焦亡途径区别于经典途径之处在于, 它是由 caspase - 4 或 caspase - 5 直接辨别并连接细胞膜的脂蛋白, 活化后裂解 GSDMD, 产生 GSDMD 的 N 端结构域, 继而在细胞膜上形成裂孔, 释放炎症因子, 诱导细胞焦亡<sup>[8]</sup>。但是此方式诱导的细胞焦亡效果弱于经典途径。

## 1.2 炎症小体

细胞焦亡的核心是炎症小体的活化, 细胞接受外界刺激并激活 caspase - 1 的过程需要有炎症小体的调控。目前研究最广泛的炎症小体是 Nod 样受体蛋白 3 (Nod - like receptor protein 3, NLRP3), 它与肾病关系最为密切, 且其介导的细胞焦亡在 DN 肾小管间质纤维化的发生和发展中发挥了重要作用<sup>[9]</sup>。模式识别受体通过在凋亡相关微粒蛋白的 N 端和 C 端分别与 NLRP3 和 caspase - 1 相结合, 共同组成 NLRP3 炎症小体<sup>[10]</sup>。单纯的 NLRP3 激活剂不能够促使 NLRP3 炎症小体活化, 其活化包含两个过程, 第一个过程是启动, 启动步骤对于 NLRP3 炎症小体进行转录至关重要。Toll 样受体、细胞因子受体的配体等刺激可诱导转录因子核因子  $\kappa$ B (Nuclear factor kappa - B, NF -  $\kappa$ B) 的激活, 从而提高 NLRP3 和 IL - 1 $\beta$  前体的表达, 促进 NLRP3 炎症小体的转录<sup>[11]</sup>。第二个过程是激活: NLRP3 炎症小体可以在启动后被多种刺激激活。嘌呤能受体 P2X 配体门控离子通道 7 (Purinergic receptor P2X, ligand - gated ion channel 7, P2RX7) 在与天然配体 ATP 结合后促使细胞内 K<sup>+</sup> 的外流、溶酶体的损伤以及线粒体功能失调导致活性氧的积累这 3 种模式是公认的诱导 NLRP3 炎症小体激活的方式<sup>[12]</sup>。NLRP3 炎症小体被启动和激活后, 能够通过激活 caspase - 1, 裂解 GSDMD, 促进 IL - 1 $\beta$  等释放, 诱导细胞焦亡。

## 2 DN 与肾小管间质纤维化

DN 临床表现多为持续性蛋白尿, 伴或不伴肾小球滤过率下降。由于 DN 患者长期处于糖脂代谢紊乱的状态, 逐渐会引起肾脏结构和功能的异常, 导致肾功能衰竭, 最终发展为终末期肾病。既往研究多倾向于 DN 是肾小球疾病, 其实不然, DN 是肾小球、肾小管、肾血管等多种组织结构异常相互作用的结果。其中近端肾小管重吸收功能的减退是 DN 患者出现微量白蛋白尿的关键因素, 也是 DN 患者出现单纯肾小球滤过率下降的重要原因。诸多证据表明, 肾小管间质纤维化在糖尿病肾病的进展

中发挥了关键作用, 并且 DN 和肾小管间质纤维化相互影响<sup>[13]</sup>。一方面, 长期的高糖环境、炎症等会激活促纤维化因子, 如转化生长因子  $\beta$ 1 (Transforming growth factor -  $\beta$  1, TGF -  $\beta$ 1)、信号转导与转录激活因子 - 1 (Signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 等<sup>[14]</sup>。不仅可以刺激成纤维细胞诱导基质合成, 还能促进血管细胞中的纤维化表型, 触发上皮向成纤维细胞样表型的转化, 从而使肾小管呈现生长反应, 诱导肾小管间质纤维化的发生。另一方面, 肾小管间质纤维化也是影响 DN 预后的关键因素, 它的出现预示着 DN 患者肾功能出现不可逆的损伤, 疾病已逐渐进展至终末期阶段。综上所述, DN 患者容易发生肾小管间质纤维化, 肾小管间质纤维化的发生预示着 DN 病情的加重。

## 3 细胞焦亡与 DN 及肾小管间质纤维化

高血糖、氧化应激等因素会激发细胞焦亡<sup>[15]</sup>。继而导致慢性炎症反复刺激肾脏组织, 造成组织损伤的长期不愈, 同时促使成纤维细胞极度激活, 使细胞外基质过度积累<sup>[16]</sup>。肾小管上皮细胞外基质的过度积累是肾小管间质纤维化的重要标志, 可导致肾脏中正常有功能的组织被无功能的瘢痕组织替代, 改变肾脏正常功能, 导致肾功能衰竭<sup>[17-22]</sup>。因此, 了解细胞焦亡促进 DN 肾小管间质纤维化的机制, 并抑制细胞焦亡, 减少炎症反应, 可以在很大程度上保护 DN 患者的肾功能, 提高患者生存质量。

### 3.1 巨噬细胞焦亡

巨噬细胞在 DN 肾小管间质纤维化的发生中发挥了关键作用, 它不仅可以造成炎症反应和肾组织损伤, 还可以导致肾间质的过度增生, 损伤肾功能, 引发和加重肾小管间质纤维化<sup>[18]</sup>。肾脏巨噬细胞的焦亡会释放 IL - 18、IL - 1 $\beta$  等促炎因子, 使巨噬细胞转化成 M1 型, 进而导致 IL - 6 等促炎因子的分泌增加, 加重炎症反应和肾脏损伤。随着肾脏损伤持续的时间增加, 巨噬细胞极化成 M2 型, 导致表皮生长因子、TGF -  $\beta$ 1 等持续增加, 促进肾小管上皮 - 间充质细胞的表型转化, 引发肾小管间质纤维化<sup>[19]</sup>。阻止 DN 大鼠巨噬细胞转化成 M1 型, 可以减少肾脏中的炎症水平, 缓解肾纤维化。另一项研究也表明, 抑制巨噬细胞焦亡, 会减少炎症因子的释放和肾脏细胞损伤, 减轻纤维化的进程<sup>[20]</sup>。此外, 在肾组织细胞中, 存在着巨噬细胞 - 肌成纤维细胞转变的过程, 抑制 Smad 同源物 3 (Recombinant SMAD family member 3, SMAD3) 基因, 可以有效阻断巨噬细胞 - 肌成纤维细胞分化, 减少肾组织纤维化中细胞外基质的产生, 阻止纤维化的形成和发展<sup>[21]</sup>。因此, 抑制巨噬细胞焦亡, 可以在很大程度上延缓肾小管间质纤维化的发

生和发展。

### 3.2 肾小管上皮细胞焦亡

肾小管作为肾脏的重要组成部分, 极易受到各种损伤, 其中细胞焦亡是诱导肾小管损伤的关键机制之一。DN 患者大多有持续性的蛋白尿, 而蛋白尿本身就是造成肾功能受损的重要危险因素。在蛋白尿导致肾损伤的发病过程中, 肾小管细胞会出现坏死, 进而启动激活 NLRP3 炎症小体, 诱发肾小管细胞焦亡, 导致促炎因子增加, 进一步加重肾小管的损伤, 使管状上皮发生变化, 驱动间质炎症和纤维化<sup>[22]</sup>。NLRP3 炎症小体的活化在白蛋白诱导的近端肾小管细胞的损伤中发挥了关键作用, 白蛋白处理组细胞中 NLRP3、caspase-1、凋亡相关微粒蛋白水平升高, 肾小管上皮细胞的炎症反应和细胞损伤也进一步加重<sup>[23]</sup>。该研究通过白蛋白模拟蛋白尿环境, 建立人肾近端小管细胞损伤模型, 证实了细胞焦亡参与并加重了 DN 蛋白尿导致的肾小管损伤, 而肾小管损伤后形成的纤维化也是 DN 肾脏功能进展的重要驱动力, 进一步加重 DN 肾功能的恶化。此外, 高血糖也是近端肾小管细胞焦亡的诱因, 在体外培养的人肾近端小管细胞实验中, 高血糖组中近端肾小管细胞中 NLRP3、caspase-1 等焦亡相关蛋白表达升高, 肾小管细胞焦亡增加, 继而导致肾小管重吸收障碍和肾小管间质纤维化, 从而加重肾功能损伤<sup>[24]</sup>。预防 DN 肾小管焦亡的发生, 可以在一定程度上避免肾小管的损伤和肾小管间质纤维化的发生, 继而延缓 DN 患者肾功能的恶化。

### 3.3 树突状细胞焦亡

树突状细胞在调节免疫过程中起重要作用, 具有强大的免疫调节及抗原呈递作用, 是启动、保持免疫应答和炎症反应的中心环节。外界刺激或致病物质造成肾脏损伤后, 形成的变异组织会被树突状细胞捕获、加工并将其呈递至免疫细胞, 进一步促进免疫诱导的肾损伤<sup>[25]</sup>。肾小管间质中存在丰富的树突状细胞, 在肾脏疾病中, 树突状细胞焦亡不仅是导致免疫紊乱和过度炎症反应的主要因素, 还会出现在纤维化的早期, 导致肾小球、肾小管出现纤维化。通过抑制树突状细胞表面的趋化因子受体 7 (Chemokine C-C motif receptor 7, CCR7) 干预树突状细胞的成熟, 抑制肾小管细胞外基质的发生和进展, 为肾小管间质纤维化提供了潜在的治疗靶点<sup>[26]</sup>。此外, 树突状细胞还对启动 T 细胞免疫应答至关重要, 它可以提供 T 细胞刺激分子和 T 细胞受体配体促进 T 细胞的活化。T 细胞活化后可以促进成纤维细胞和结缔组织的增生, 破坏肾组织结构, 加快纤维化的形成和发展。因此, 抑制树突状细胞焦亡, 可以在免疫应答方面抑制肾小管间质纤维化的发生和进展。

### 3.4 细胞焦亡与微小核糖核酸

微小核糖核酸 (MicroRNA, miRNA) 是外泌体的组成成分之一, 其在 DN 的肾脏组织中低水平表达, 是诊断 DN 的重要生物标志物。miRNA 对肾脏纤维化也具有诊断作用, 当前肾纤维化多依赖于有创的肾活检来评估, 其他非侵入性指标的准确性和灵敏度较差, 而 miRNA 在体液中容易被检测, 并且具有灵敏度高、无创、性价比高的优势。miRNA 在 DN 肾小管间质纤维化中的表达较低, miRNA 可以直接或间接抑制 NF- $\kappa$ B 通路的活化, 抑制 DN 中的纤维化<sup>[27]</sup>。DN 患者体内不间断的高脂肪、高糖刺激, 会导致细胞焦亡的产生, 促进炎症因子, 如 IL-6、IL-1 $\beta$  的释放, 进而促进 TGF- $\beta$ 1 的活化来促进肾小管上皮-间充质细胞的表型转化, 引发肾小球硬化和肾小管间质纤维化, 致使 DN 患者出现肾功能的减退和持续性的蛋白尿<sup>[28]</sup>。抑制细胞焦亡、减少炎症反应是缓解 DN 肾小管间质纤维化的主要手段之一。当 miRNA-203 的表达增加后, DN 大鼠体内炎症活化被抑制, 促纤维化因子的表达也显著降低, 肾脏损伤也得到改善<sup>[29]</sup>。骨髓间充质干细胞外泌体衍生的 miR-30e-5p 也显示对高血糖诱导的人肾近端小管细胞焦亡发挥抑制作用, 这都为 DN 肾小管间质纤维化提供了一个新的治疗方案。

## 4 结语

综上所述, 肾小管间质纤维化在 DN 病情预后方面起着至关重要的作用, 肾小管间质纤维化的出现多预示着病情的进展和恶化。因此, 亟需知晓肾小管间质纤维化的发生机制及治疗措施, 但目前临床上对于 DN 肾小管间质纤维化尚无特异性的诊疗措施, 发生后多进行对症治疗。但是细胞焦亡在炎症导致的 DN 肾小管间质纤维化中发挥关键作用已得到多方面的证实, 进一步研究细胞焦亡和 DN 肾小管间质纤维化之间作用机制, 或许可以为其诊疗提供靶点和方向。

## 参考文献

- [1] Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1497449.
- [2] Djurdjaj S, Boor P. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 16-36.
- [3] 王欣茹, 郭兆安. 缺氧诱导因子在慢性肾脏病进展至终末期肾病中的作用机制 [J]. *生命的化学*, 2023, 43 (12): 1922-1926.  
Wang XR, Guo ZA. The mechanisms of hypoxia-inducible factor in the progression of chronic kidney disease to end-stage renal disease [J]. *Chem Life*,

- 2023, 43 (12): 1922–1926.
- [4] Fang Y, Tian S, Pan Y, et al. Pyroptosis: a new frontier in cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109595.
- [5] Liu Y, Wang Y, Ding W, et al. Mito-TEMPO alleviates renal fibrosis by reducing inflammation, mitochondrial dysfunction, and endoplasmic reticulum stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 5828120.
- [6] 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 XX, Guo ZA. Research progress of pyroptosis in diabetes nephropathy pathogenesis and development [J]. *Int J Geriatr*, 2023, 44 (5): 617–620.
- [7] Mulvihill E, Sborgi L, Mari SA, et al. Mechanism of membrane pore formation by human gasdermin-D [J]. *EMBO J*, 2018, 37 (14). doi: 10.15252/embj.201798321.
- [8] Matikainen S, Nyman TA, Cypryk W. Function and regulation of noncanonical Caspase-4/5/11 inflammasome [J]. *J Immunol*, 2020, 204 (12): 3063–3069.
- [9] Li J, Lin Q, Shao X, et al. HIF1 $\alpha$ -BNIP3-mediated mitophagy protects against renal fibrosis by decreasing ROS and inhibiting activation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Cell Death Dis*. 2023, 14 (3): 200.
- [10] Fu J, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301–316.
- [11] Kelley N, Jeltama D, Duan Y, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (13). doi: 10.3390/ijms20133328.
- [12] Kim YG, Kim SM, Kim KP, et al. The role of inflammasome-dependent and inflammasome-independent NLRP3 in the kidney [J]. *Cells*, 2019, 8 (11). doi: 10.3390/cells8111389.
- [13] Zeni L, Norden A, Cancarini G, et al. A more tubulocentric view of diabetic kidney disease [J]. *J Nephrol*, 2017, 30 (6): 701–717.
- [14] Huang F, Zhao Y, Wang Q, et al. Dapagliflozin attenuates renal tubulointerstitial fibrosis associated with type I diabetes by regulating STAT1/TGF $\beta$ 1 signaling [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 441.
- [15] Lin J, 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). doi: 10.3390/ijms21197057.
- [16] Lee TW, Bae E, Kim JH, et al. Psoralen alleviates renal fibrosis by attenuating inflammasome-dependent NLRP3 activation and epithelial-mesenchymal transition in a mouse unilateral ureteral obstruction model [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (17): 13171.
- [17] Loboda A, Sobczak M, Jozkowicz A, et al. TGF- $\beta$ 1/Smads and miR-21 in Renal Fibrosis and Inflammation [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 8319283.
- [18] Huen SC, Cantley LG. Macrophages in renal injury and repair [J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 449–469.
- [19] Chen H, Liu N, Zhuang S. Macrophages in renal injury, repair, fibrosis following acute kidney injury and targeted therapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 934299.
- [20] Fu H, Gu YH, Tan J, et al. CircACTR2 in macrophages promotes renal fibrosis by activating macrophage inflammation and epithelial-mesenchymal transition of renal tubular epithelial cells [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79 (5): 253.
- [21] Tang PM, Zhou S, Li CJ, et al. The proto-oncogene tyrosine protein kinase Src is essential for macrophage-myofibroblast transition during renal scarring [J]. *Kidney Int*, 2018, 93 (1): 173–187.
- [22] Liu BC, Tang TT, Lv LL, et al. Renal tubule injury: a driving force toward chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2018, 93 (3): 568–579.
- [23] Li F, Cao JM, Zhai PF, et al. Effects of resveratrol on albumin-induced pyroptosis-related proteins in HK-2 cells [J]. *J Clin Rehabil Tis Eng Res*, 2023, 27 (14): 2164–2169.
- [24] 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.
- [25] Li JSY, Robertson H, Trinh K, et al. Tolerogenic dendritic cells protect against acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2023, 104 (3): 492–507.
- [26] Gao TT, Hao XY, Wu XM, et al. Mechanism of inhibiting renal tubular epithelial cell transformation by silencing dendritic cell CCR7 receptor [J]. *J Clin Nephrol*, 2021, 21 (11): 924–928.
- [27] Liu ZM, Zheng HY, Chen LH, et al. Low expression of miR-203 promoted diabetic nephropathy via increasing TLR4 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22 (17): 5627–5634.
- [28] 王欣茹, 郭兆安. 线粒体自噬对肾小管间质纤维化的影响 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2024, 25 (2): 156–158.
- Wang XR, Guo ZA. The effect of mitochondrial autophagy on renal tubulointerstitial fibrosis [J]. *Chin J Integr Tradit West Nephrol*, 2024, 25 (2): 156–158.
- [29] Mahtal N, Lenoir O, Tinel C, et al. MicroRNAs in kidney injury and disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18 (10): 643–662.