

细胞焦亡在狼疮性肾炎中的作用及干预进展*

王乾宇¹ 陈美彤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] 细胞焦亡是细胞受到病原微生物或机体危险因子刺激后, 经含半胱氨酸的天冬氨酸特异性蛋白水解酶介导并通过消皮素 D 切割细胞膜, 最终导致细胞膜破裂和炎症因子释放的细胞死亡模式。狼疮性肾炎 (LN) 是系统性红斑狼疮的一种严重并发症, 表现为免疫复合物在肾脏沉积, 导致炎症反应和细胞损伤。细胞焦亡参与 LN 的形成, 并可能加速 LN 及其他狼疮症状的发展, 抑制细胞焦亡的进程有望改善 LN 的预后。本文综述了细胞焦亡在 LN 发病机制中的作用以及相关的干预研究进展, 旨在为 LN 的临床诊疗提供新的视角。

[关键词] 细胞焦亡; 狼疮性肾炎; 炎症因子; 含半胱氨酸的天冬氨酸特异性蛋白水解酶; 消皮素 D
doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.06.017

The involvement of pyroptosis in lupus nephritis: mechanistic insights and intervention strategies

Wang Qianyu¹, Chen Meitong¹, Guo Zhaoan^{2**}

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

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

[Abstract] Pyroptosis is a form of cell death orchestrated by cysteinyl aspartate specific proteinase (Caspase) and carried out through the cleavage of the cell membrane by gasdermin D following stimulation by pathogenic microorganisms or endogenous danger signals, culminating in cell membrane rupture and the release of inflammatory mediators. Lupus nephritis (LN) is a serious consequence of systemic lupus erythematosus, characterized by the accumulation of immune complexes in the kidneys, resulting in inflammatory reactions and cellular injury. Pyroptosis contributes to the establishment of LN and may expedite the progression of LN and other lupus manifestations. Inhibiting pyroptosis is anticipated to enhance the prognosis of LN. This review examines the function of pyroptosis in the pathogenesis of LN and the advancements in associated intervention studies, intending to offer a novel perspective for the clinical diagnosis and treatment of LN.

[Key words] Pyroptosis; Lupus nephritis; Inflammatory factors; Caspases; Gasdermin D

狼疮性肾炎 (Lupus nephritis, LN) 是系统性红斑狼疮 (Systemic lupus erythematosus, SLE) 中最为严重且最常见的并发症之一, 同时也是导致发病和死亡的主要风险因素, 高达 10% 的 LN 患者会发展为终末期肾病 (End stage renal disease, ESRD)^[1]。LN 的发病机制错综复杂, 涵盖了多种肾外和肾内病理机制, 并与遗传因素、环境因素以及自身免疫系统的失调紧密相关。细胞焦亡 (Pyroptosis) 是一种由含半胱氨酸的天冬氨酸特异性蛋白水解酶 (Cysteinyl aspartate specific proteinase, Caspase) 介导的炎症性程序性细胞死亡方式, 它通过消皮素 D (Gasdermin D, GSDMD) 的裂解和切割, 导致细胞膜形成孔洞, 进而引发细胞膜的快速破裂和促炎因子的释放^[2]。细胞焦亡通

常分为两类: 依赖 Caspase-1 的经典途径和依赖 Caspase-4/5/11 的非经典途径^[3]。细胞焦亡相关炎症小体在 LN 小鼠模型的形成中扮演了重要角色, 而在 LN 小鼠和 LN 患者的病理过程中, 异常的细胞焦亡可能促进了疾病的进展。通过调节细胞焦亡过程, 可以改善 LN 小鼠及 LN 患者的肾脏功能, 并减缓病理进展。可以认识到, 细胞焦亡过程与 LN 的发生及进展之间存在密切联系。因而, 本文对细胞焦亡在 LN 发病机制中的作用以及相关的干预进展作一综述, 旨在为 LN 的临床诊疗提供新的视角。

1 细胞焦亡

1.1 细胞焦亡经典途径

细胞焦亡的经典途径主要依赖于 Caspase-1 的

收稿日期: 2025-02-09 修回日期: 2025-03-18 录用日期: 2025-03-19

* 山东省自然科学基金项目 (202208310056)

** 通信作者: 郭兆安, 电子邮箱 gza63@163.com

介导。当机体受到危险信号的刺激时, 模式识别受体 (Pattern recognition receptors, PRRs), 如 NOD 样受体和 Toll 样受体, 会识别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), 进而触发 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 的表达^[4]。NLRP3 作为感受器, 通过其同型 NACHT 结构域进行自我寡聚化, 寡聚化的 NLRP3 会招募凋亡相关斑点样蛋白 (Apoptosis-associated speck-like protein, ASC) 和 Caspase-1 前体蛋白 (pro-Caspase-1), 形成 NLRP3-ASC-Caspase-1 蛋白复合物, 即 NLRP3 炎症小体^[5]。NLRP3 炎症小体负责剪切 pro-Caspase-1 并将其激活为 Caspase-1。激活的 Caspase-1 一方面可将白细胞介素-1 β (Interleukin 1 beta, IL-1 β) 前体和白细胞介素-18 (Interleukin 18, IL-18) 前体转化为成熟的 IL-1 β 和 IL-18, 另一方面 Caspase-1 还会对 GSDMD 进行切割^[6]。GSDMD 是细胞焦亡的关键执行蛋白, 包含两个特征结构域: N 端成孔结构域 (GSDMD-NT) 和 C 端抑制性结构域 (GSDMD-CT), 它们通过肽接头相连。在未激活的细胞中, GSDMD-NT 通过分子间相互作用与 GSDMD-CT 结合, 从而实现 GSDMD 的自我抑制, 一旦被 Caspases 激活, 肽接头被切割, GSDMD-NT 与 GSDMD-CT 分离, GSDMD-NT 能够与细胞膜上的磷脂特异性结合, 致使其积聚并嵌入细胞膜, 形成跨膜孔^[7]。细胞炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 通过这些膜孔被排出细胞外, 从而触发细胞焦亡。

1.2 细胞焦亡非经典途径

细胞焦亡的非经典途径由人类 Caspase-4/Caspase-5 和小鼠 Caspase-11 介导, 具有高度的特异性亲和力, 能够直接与脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 结合, 无须通过 PRRs 即可形成活化的 Caspase-4/5/11^[8]。一旦激活, Caspase-4/5/11 同样能够切割 GSDMD 形成质膜孔, 并激活 IL-1 β 和 IL-18, 但是通过这种方式激活的 IL-1 β 和 IL-18 的效果弱于经典途径。此外, Caspase-4/5/11 还能够激活泛连接蛋白-1 (Pannexin-1) 通道, 释放 ATP, 刺激嘌呤能配体-门控离子通道型受体 7 (Purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor, P2X7R) 调控的离子通道, 导致离子异常性外流, 诱导细胞膜成孔, 最终引发细胞焦亡^[9]。

2 细胞焦亡与 LN 的关系

当前针对 LN 细胞焦亡的研究主要集中在 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路以及相关炎症因子, 反应活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 的存在可加剧该过程。

2.1 NLRP3 炎症小体对 LN 的作用

NLRP3 炎症小体的激活构成了细胞焦亡的起

始步骤, 它将各种内外源性危险信号综合并整合至 Caspase-1 的活化过程中。一项针对临床患者的研究表明, 在 LN 患者的肾脏活检中 NLRP3 炎症小体的表达增加, 并且 NLRP3 的表达水平与 LN 患者的活性指标评分呈正相关^[10]。研究发现, NLRP3 炎症小体在 SLE 易感小鼠和 LN 患者肾脏的足细胞中均被激活, 其在 LN 发展过程中促进了足细胞损伤和蛋白尿的形成, 表明 NLRP3 炎症小体参与 LN 的发病机制^[11]。为了深入研究 NLRP3 炎症小体对 LN 的影响, 有研究发现, 自发性 SLE 模型的小鼠 MRL/lpr 小鼠, 与对照组小鼠相比, 肾脏中 NLRP3、ASC 以及活性 Caspase-1-p20 亚基蛋白的表达显著上调^[12]。在 LN 的病理状态下, 肾脏中沉积的免疫复合物及抗双链 DNA (Double-stranded DNA, dsDNA) 抗体等通过激活 NLRP3 炎症小体, 触发 Caspase-1 介导的细胞焦亡, 释放 IL-1 β /IL-18, 直接损伤足细胞并破坏肾滤过屏障, 导致蛋白尿及肾功能恶化^[13]。NLRP3 炎症小体的激活可能源自 LN 小鼠肾脏中的 CD8⁺CD69⁺CD103⁺组织驻留记忆 T 细胞 (Tissue-resident memory T cell, TRM) 以及体外培养的人 CD8⁺CD103⁺TRM 样细胞, 在这些细胞中, NLRP3 炎症小体表现出活性^[14]。NLRP3 炎症小体可能通过调节 CD8⁺CD69⁺CD103⁺TRM 细胞促进 LN 炎症而不是肾脏其他的主要免疫细胞, 尽管如此, 这一理论仍需进一步的研究来加以证实。但是, 抑制 NLRP3 炎症小体产生可能成为治疗 LN 的一个新策略。

2.2 Caspase-1 和 GSDMD 对 LN 的作用

在肾脏细胞焦亡中, 活性 Caspase-1 同时切割促炎因子 IL-1 β /IL-18 以及 GSDMD, 释放炎症介质 IL-1 β /IL-18, 诱导足细胞损伤。姥鲛烷诱导的 SLE 小鼠模型, 揭示了缺乏 Caspase-1 的小鼠未表现出 SLE 和 LN 的症状^[15]。而在易感 SLE 的小鼠 MRL/lpr 小鼠模型中, 降低 Caspase-1 水平能够抑制 NLRP3 炎症小体的启动和活化, 这不仅减少了蛋白尿和血清抗 dsDNA 水平, 还减少了肾脏免疫复合物的沉积^[16]。使用 Caspase-1 抑制剂后, 可抑制 NLRP3 炎症小体产生, SLE 小鼠的蛋白尿、肾脏组织学病变和足细胞足突消失得到改善^[17]。因此, Caspase-1 被认为是 LN 和 SLE 相关疾病的关键因素, 成为新型治疗干预的潜在靶点。关于 Caspase-1 如何影响 LN 发展的机制, 目前有一种观点认为, 它可能通过调节下游炎症因子 IL-18 的产生来影响狼疮的发展, 肾炎的严重程度与小鼠的血清 IL-18 水平呈显著正相关, IL-18 的 Caspase-1 激活可能在肾炎诱导中扮演了致病角色^[17]。同时, 有研究者将 LN 的发展聚焦于焦亡执行蛋白 GSDMD 上。研究人员通过免疫化学染色和免疫印迹技术, 在患有 LN 的小鼠肾脏样本中检测 GSDMD 的表达, 相较于对照组小鼠, MRL/lpr 小鼠的肾小球足细胞、肾小管细胞以及浸润的间质细胞中 GSDMD 的表达显著增强并发

生裂解^[18]。进一步的研究表明,在由 Toll 样受体 7 (Toll-like receptor 7, TLR7) 诱导的小鼠 SLE 模型中, GSDMD 基因敲除 (GSDMD^{-/-}) 的小鼠表现出更严重的肾脏损伤和更高的死亡率,这暗示 GSDMD 的存在可能具有某种保护作用^[19]。联合应用吗替麦考酚酯、他克莫司和类固醇治疗 MRL/lpr 模型小鼠,抑制了 Caspase-1/GSDMD 诱导的细胞焦亡,抑制了 LN 的进展,说明 GSDMD 的表达可引起 LN 发病^[18]。一项利用全粒细胞和中性粒细胞条件性 GSDMD 敲除小鼠的研究揭示了 GSDMD 在姥蛟烷诱导的 SLE 小鼠模型中通过介导中性粒细胞胞外陷阱 (Neutrophil extracellular traps, NETs) 的形成,加剧 SLE 的发展^[20]。也有研究显示, GSDMD 缺失能够通过降低髓系祖细胞内的钙离子流入促进粒细胞的生成,反而加剧了 SLE 环境下的中性粒细胞介导的肾脏损伤,这提示 GSDMD 在 LN 的发病机制中可能还有其他未被完全发现的作用^[21]。

2.3 IL-1 β 和 IL-18 对 LN 的作用

血清 IL-18 浓度的升高与 SLE 患者的疾病严重程度及肾损伤程度呈正相关。SLE 患者的 NETs 数量增加,可激活巨噬细胞中的 NLRP3 炎症小体,进而促进 Caspase-1 的活化以及 IL-1 β 和 IL-18 的释放,诱导细胞焦亡产生^[22]。同时,部分 IL-1 β 与 IL-18 还能够再次刺激 NETs,从而进一步加快 NLRP3 炎症小体的活化。IL-18 不仅能够重复促进 NETs 的形成以形成正反馈循环,而且 IL-18 基因的某些多态性还与 SLE 的发病、炎症因子表达增加以及肾脏疾病的发展密切相关^[23]。基于这些研究数据,我们认为焦亡相关的炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 的表达升高在 LN 发病过程中的影响不容忽视。

2.4 ROS 对 LN 的作用

肾脏组织细胞内的 DNA、蛋白质和脂质易受到 ROS 的损害,同时 ROS 会加速肾小球、肾小管和肾间质的损伤进程,并导致足细胞死亡以及足突消失,这种氧化损伤与组织破坏的协同作用,构成了肾脏病理微环境持续恶化的重要机制。

ROS 与 NLRP3 炎症小体的激活启动阶段紧密相关,通过激活核因子 κ B (Nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路,促进 NLRP3、pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 的转录表达上调,并最终通过 NLRP3-Caspase-1-GSDMD 信号轴诱导细胞焦亡^[24]。在经姥蛟烷诱导的 LN 小鼠模型中,小鼠肾小球结构损伤明显,如足细胞足突消失、基底膜增厚、系膜基质扩张等病理损害,肾小球内 ROS 明显增加,通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 Mitogen-activated protein kinase, p-38MAPK) 和 NF- κ B 信号通路,促进 LN 小鼠肾足细胞的损伤^[25]。因此,ROS 是触发细胞焦亡并导致 LN 肾脏损伤的重要因素,调节 ROS 水平是延缓 LN 病理进程的又一切入点。

3 调控细胞焦亡治疗 LN

3.1 通过抑制 NLRP3 炎症小体治疗 LN

NLRP3 炎症小体的抑制剂既能够通过直接阻断 NLRP3 蛋白功能发挥作用,也可以间接通过靶向 P2X7 受体、ASC、Caspase-1、IL-1 β 等产生效应^[26]。MCC950 是一种特异性 NLRP3 抑制剂,能够显著减少体内 IL-1 β 的产生并减轻晶体诱导的小鼠肾纤维化和小鼠糖尿病肾损伤的严重程度,同时它还能降低自发性 SLE 小鼠模型 NZM2328 肾脏中 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 的表达,治疗 3 周后,实验小鼠的蛋白尿减少,足细胞足突消失减轻^[27]。

Tris DBA 是一种钆复合物,作为 NLRP3 的直接抑制剂,能够抑制 B 细胞恶性肿瘤中的细胞生长和增殖^[28]。经过 Tris DBA 处理的易感 LN 小鼠尿白蛋白水平显著降低,抗 dsDNA 抗体水平减少,肾功能得到改善,肾脏炎症减轻, NLRP3 的表达也降低^[29]。其作用机制可能与调节 ROS 介导的 T 细胞功能以及抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、细胞外调节蛋白激酶 (Extracellular signal-regulated kinase, ERK)、p-38 MAPK 信号通路的磷酸化有关。

熊果酸是一种天然存在的五环三萜羧酸,可从多种植物中提取出来,在耳部肿胀、胃肠道反应等多种炎症性疾病中显示出显著的治疗潜力^[30]。熊果酸能明显减轻 MRL/lpr 小鼠的肾脏病变,导致肾组织蛋白尿的产生、免疫细胞的浸润以及组织病理学损伤的显著减少。熊果酸是通过抑制小泛素样修饰蛋白 1 (Small ubiquitin-like modifier 1, SUMO1) 介导的 NLRP3 的泛素化过程,增强了 NLRP3 的降解,进而对 MRL/lpr 小鼠的 LN 展现出治疗效果^[31]。同时熊果酸在原代小鼠肾小球系膜细胞和小鼠肾小球系膜细胞 SV40-MES-13 中,对 IL-1 β 、IL-18 和 Caspase-1 的表达以及 ASC 形成均具有抑制作用^[32]。

和厚朴酚源自传统中药厚朴,是其关键的活性成分之一,属于烯丙基联苯二酚类化合物。在 LN 的进展中,肾巨噬细胞与肾小管上皮细胞之间出现了异常的相互作用,这些细胞分别激活了 NLRP3 炎症小体和 IL-33/生长刺激表达基因 2 蛋白 (Growth stimulation expressed gene 2, ST2) 信号通路,导致 LN 患者的炎症反应加剧。和厚朴酚通过抑制 NLRP3/IL-33/ST2 轴的激活,阻断肾驻留巨噬细胞与肾小管上皮细胞之间的异常交流,从而发挥对 LN 的预防和治疗效果^[33]。

3.2 通过抑制 Caspase-1 或 GSDMD 治疗 LN

Ac-FLTD-CMK 是一种针对炎症性 Caspase-1 的特异性抑制剂,它在体外实验中显示出对 Caspase-1 的抑制作用,有效阻止了 GSDMD 的裂解,从而缓解了细胞焦亡的下游效应^[34]。对 8 周龄的 MRL/lpr 小鼠应用 Ac-FLTD-CMK 治疗 8 周,其尿液白蛋

白肌酐比值 (Albumin-to-creatinine ratio, ACR) 和血肌酐水平明显降低, 肾小球的硬化程度有所减轻, CD3⁺、CD4⁺ 和 CD68⁺ 细胞的浸润减少^[18]。表明 Ac-FLTD-CMK 能够抑制由 LN 引发的肾脏细胞焦亡。在临床实践中, 吗替麦考酚酯、他克莫司与类固醇的联合疗法已被证实能有效缓解 LN 的进展。与单一疗法相比, 这种联合疗法能特异性地抑制 Caspase-1 的表达, 从而减少 GSDMD 的表达^[35]。动物实验结果表明, 与对照组相比, 接受联合治疗的组别在肾小球和肾间质中 Caspase-1 和 GSDMD 的表达显著降低^[36]。同时针对 LN 患者的临床队列研究也证实了联合疗法在抑制细胞焦亡方面的效果, 不过其对 Caspase-1 抑制作用的确切分子机制尚待研究阐明^[37]。

3.3 通过靶向 ROS 治疗 LN

在 LN 患者体内, 氧化应激与抗氧化防御之间的平衡被打破, 导致关键抗氧化因子如核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2) 的表达减少, 增加了 ROS 的产生, 并被 PRRs 识别, 从而加剧了细胞焦亡^[38]。表没食子儿茶素没食子酸酯 (Epigallocatechin gallate, EGCG) 是绿茶中的一种具有生物活性的多酚类化合物, 具有显著的抗炎和抗氧化特性^[39]。EGCG 能够降低 SLE 易感 NZB/W F1 小鼠血清和尿液中的 ROS 水平, 进而导致 NLRP3 mRNA 和蛋白表达的下调以及 IL-1 β 和 IL-18 分泌的减少, 最终导致蛋白尿减少和肾功能改善^[40]。柠檬醛作为柠檬草和柑橘类水果中的关键化合物, 其疗效主要源于其抗氧化和抗肿瘤的特性^[41]。在 LPS 诱导的 NZBxW F1 小鼠加速和重度 LN (Accelerated and severe LN, ASLN) 模型中, 柠檬醛通过减少 ROS 的生成、增强 Nrf2 抗氧化信号的激活以及降低环氧合酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2) 的活性, 抑制了 NLRP3 炎症小体的信号传导和 IL-1 β 的分泌, 从而减少蛋白尿的产生, 缓解肾小球纤维蛋白样坏死^[40]。黄芩素是从黄芩根茎中提取的类黄酮化合物, 在姥鲛烷诱导的 BALB/C 小鼠 LN 模型中, 黄芩素减少了 ROS 的产生, 下调 NLRP3 水平并抑制其激活, 降低蛋白尿并改善肾功能^[42]。

4 小结和展望

细胞焦亡作为一种由炎症反应引发的程序性细胞死亡方式, 与 LN 的进展关系密切, 目前研究以 NLRP3 炎症小体、Caspase-1 和 GSDMD 介导的焦亡途径为主要研究切入点。抑制 NLRP3 炎症小体、Caspase-1、GSDMD 以及针对 ROS 的靶向治疗均显示出一定的减轻 LN 病理损伤和保护肾功能的潜在治疗效果, 这为临床治疗 LN 提供了新的思路。然而, 目前针对 LN 细胞焦亡的药物研究主要处于动物模型或细胞实验阶段, 尚未广泛应用于临床, 存在一定的局限性, 同时具体药理作用的机制仍在探索中。进一步阐明细胞焦亡与 LN 之间

的分子机制, 拓展更多针对细胞焦亡通路的靶向药物, 可能是未来研究的目标与方向。

参考文献

- [1] 孙凌云, 刘昱东. 狼疮肾炎诊治新进展[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2022, 16(5): 545-547.
Sun L Y, Liu Y D. Latest progress in the diagnosis and treatment of lupus nephritis[J]. *Chin J Allergy Clin Immunol*, 2022, 16(5): 545-547.
- [2] 胡欣欣, 郭兆安. 细胞焦亡在糖尿病肾病中的作用及干预进展[J]. 国际老年医学杂志, 2024, 45(5): 610-614.
Hu X X, Guo Z A. Pyroptosis in diabetic nephropathy: role and therapeutic advances[J]. *Int J Geriatr*, 2024, 45(5): 610-614.
- [3] Liu Y, Lei H, Zhang W, et al. Pyroptosis in renal inflammation and fibrosis: current knowledge and clinical significance[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 472.
- [4] Li D, Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 291.
- [5] Yao J, Sterling K, Wang Z, et al. The role of inflammasomes in human diseases and their potential as therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 10.
- [6] Zhen H, Hu Y, Liu X, et al. The protease caspase-1: activation pathways and functions[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 717: 149978.
- [7] Dai Z, Liu W C, Chen X Y, et al. Gasdermin D-mediated pyroptosis: mechanisms, diseases, and inhibitors [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1178662.
- [8] Matikainen S, Nyman T A, Cypriak W. Function and regulation of noncanonical caspase-4/5/11 inflammasome [J]. *J Immunol*, 2020, 204(12): 3063-3069.
- [9] Al Mamun A, Shao C, Geng P, et al. Pyroptosis in diabetic peripheral neuropathy and its therapeutic regulation [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 3839-3864.
- [10] Huang T, Yin H, Ning W, et al. Expression of inflammasomes NLRP1, NLRP3 and AIM2 in different pathologic classification of lupus nephritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38(4): 680-690.
- [11] 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.
- [12] Honarpisheh M, Desai J, Marschner J A, 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.
- [13] Zhao J, Wang J, Zhou M, et al. Curcumin attenuates murine lupus via inhibiting NLRP3 inflammasome [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69: 213-216.
- [14] Lai Y, Zhuang L, Zhu J, et al. Novel approach to alleviate lupus nephritis; targeting the NLRP3 inflammasome in

- CD8⁺CD69⁺CD103⁺T_{RM} cells[J]. *J Transl Med*, 2024,22(1):1139.
- [15] Kahlenberg J M, Yalavarthi S, Zhao W, et al. An essential role of caspase 1 in the induction of murine lupus and its associated vascular damage[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014,66(1):152–162.
- [16] Oliveira C B, Lima C, Vajgel G, et al. The role of NLRP3 inflammasome in lupus nephritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(22):12476.
- [17] Hirooka Y, Nozaki Y. Interleukin-18 in inflammatory kidney disease [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021,8:639103.
- [18] 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.
- [19] Elias E E, Lyons B, Muruve D A. Gasdermins and pyroptosis in the kidney [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023,19(5):337–350.
- [20] Zhuang L, Luo X, Wu S, et al. Disulfiram alleviates pristane-induced lupus via inhibiting GSDMD-mediated pyroptosis[J]. *Cell Death Discov*, 2022,8(1):379.
- [21] Shen J, Li F, Han X, et al. Gasdermin D deficiency aborts myeloid calcium influx to drive granulopoiesis in lupus nephritis [J]. *Cell Commun Signal*, 2024,22(1):308.
- [22] Li Z, Guo J, Bi L. Role of the NLRP3 inflammasome in autoimmune diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020,130:110542.
- [23] Ihim S A, Abubakar S D, Zian Z, et al. Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment [J]. *Front Immunol*, 2022,13:919973.
- [24] Ziehr B K, MacDonald J A. Regulation of NLRPs by reactive oxygen species: a story of crosstalk [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2024,1871(8):119823.
- [25] Zhang D, Xu J, Ren J, et al. Myeloid-derived suppressor cells induce podocyte injury through increasing reactive oxygen species in lupus nephritis [J]. *Front Immunol*, 2018,9:1443.
- [26] Zhang X, Wang Z, Zheng Y, et al. Inhibitors of the NLRP3 inflammasome pathway as promising therapeutic candidates for inflammatory diseases (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2023,51(4):35 [pii].
- [27] Wu X, Yang J, Wu J, et al. Therapeutic potential of MCC950, a specific inhibitor of NLRP3 inflammasome in systemic lupus erythematosus[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024,172:116261.
- [28] Wu C Y, Hua K F, Yang S R, et al. Tris DBA ameliorates IgA nephropathy by blunting the activating signal of NLRP3 inflammasome through SIRT1- and SIRT3-mediated autophagy induction [J]. *J Cell Mol Med*, 2020,24(23):13609–13622.
- [29] Wu C Y, Hua K F, Chu C L, et al. Tris DBA ameliorates accelerated and severe lupus nephritis in mice by activating regulatory T cells and autophagy and inhibiting the NLRP3 inflammasome [J]. *J Immunol*, 2020,204(6):1448–1461.
- [30] Khwaza V, Aderibigbe B A. Potential pharmacological properties of triterpene derivatives of ursolic acid [J]. *Molecules*, 2024,29(16):3884.
- [31] Chen L, Li F, Ni J H, et al. Ursolic acid alleviates lupus nephritis by suppressing SUMO1-mediated stabilization of NLRP3 [J]. *Phytomedicine*, 2024,130:155556.
- [32] Chen W Y, Wang H W, Yao S, et al. The natural sources, extraction, and nephroprotective function of oleanolic acid and ursolic acid: a review [J]. *Food Health*, 2024,3:20–32.
- [33] Ma Q, Xu M, Jing X, et al. Honokiol suppresses the aberrant interactions between renal resident macrophages and tubular epithelial cells in lupus nephritis through the NLRP3/IL-33/ST2 axis [J]. *Cell Death Dis*, 2023,14(3):174.
- [34] Yang J. Structure, function, and regulation of inflammatory caspases in inflammation and pyroptosis [M]. Cleveland:Case Western Reserve University, 2019:66–70.
- [35] Zhu J, Chen Y, Chen Y, et al. STAT3 inhibition ameliorates renal interstitial inflammation in MRL/lpr mice with diffuse proliferative lupus nephritis [J]. *Ren Fail*, 2024,46(1):2358187.
- [36] Shi X, Wang Z, Tang R, et al. Podocyte injury and death: new insights into lupus nephritis pathogenesis and therapy [J]. *Rheumatol Autoimmun*, 2023,3(4):193–204.
- [37] Yap D, Li P H, Tang C, et al. Long-term results of triple immunosuppression with tacrolimus added to mycophenolate and corticosteroids in the treatment of lupus nephritis [J]. *Kidney Int Rep*, 2022,7(3):516–525.
- [38] Liu L, de Leeuw K, van Goor H, et al. The role of antioxidant transcription factor Nrf2 and its activating compounds in systemic lupus erythematosus [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024,13(10):1224.
- [39] Mokra D, Joskova M, Mokry J. Therapeutic effects of green tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in relation to molecular pathways controlling inflammation, oxidative stress, and apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022,24(1):340.
- [40] Wu D, Ai L, Sun Y, et al. Role of NLRP3 inflammasome in lupus nephritis and therapeutic targeting by phytochemicals [J]. *Front Pharmacol*, 2021,12:621300.
- [41] Sharma S, Habib S, Sahu D, et al. Chemical properties and therapeutic potential of citral, a monoterpene isolated from lemongrass [J]. *Med Chem*, 2021,17(1):2–12.
- [42] Li D, Shi G, Wang J, et al. Baicalein ameliorates pristane-induced lupus nephritis via activating Nrf2/HO-1 in myeloid-derived suppressor cells [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019,21(1):105.