

孙豪杰,朱俊雷,李伟,等. 细胞焦亡在肾缺血再灌注损伤中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(3): 172-178.
Sun HJ, Zhu JL, Li W, et al. Progress of research into pyroptosis in renal ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(3): 172-178.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.03.021

细胞焦亡在肾缺血再灌注损伤中的研究进展

孙豪杰^{1,2}, 朱俊雷^{1,2}, 李伟^{1,2}, 王锁刚^{1*}

(1.河南中医药大学第一附属医院泌尿外科一区,郑州 450003;2.河南中医药大学第一临床医学院,郑州 450003)

【摘要】 细胞焦亡是半胱氨酸蛋白酶介导的以线粒体参与、炎性小体组装、质膜穿孔、炎性释放为特征的细胞程序性死亡。作为介导机体炎症反应的重要机制,细胞焦亡在肾缺血再灌注损伤(renal ischemia-reperfusion injury, RIRI)中发挥了关键作用。本文就近年来细胞焦亡的分子机制、细胞焦亡在 RIRI 中的作用机制和治疗药物的研究进展进行综述,旨在为 RIRI 的早期治疗提供理论参考。

【关键词】 肾移植;缺血-再灌注损伤;细胞焦亡;抑制剂;干预手段

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 03-0172-07

Progress of research into pyroptosis in renal ischemia-reperfusion injury

SUN Haojie^{1,2}, ZHU Junlei^{1,2}, LI Wei^{1,2}, WANG Suogang^{1*}

(1. the First Ward of Urology Department, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China. 2. the First Clinical Medical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003)

【Abstract】 Pyroptosis is a programmed cell death mediated by cysteine proteases and is characterized by mitochondrial participation, inflammasome assembly, plasma membrane perforation, and inflammatory release. As an important mechanism mediating the body's inflammatory responses, pyroptosis plays a key role in renal ischemia-reperfusion injury (RIRI). This article reviews the molecular mechanisms of pyroptosis, pyroptotic mechanisms in RIRI, and the progress of research into therapeutic drugs in recent years, with the aim of providing a theoretical reference for the development of early treatments for RIRI.

【Keywords】 kidney transplantation; ischemia-reperfusion injury; pyroptosis; inhibitors; intervention means

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)是指器官或组织血液供应受限一段时间后再恢复引起的病理过程,主要发生在大脑、心脏和肾等重要器官,常导致细胞死亡和器官功能障碍。肾是人体最重要的实体器官之一,血液灌注量较高,极易受 IRI 影响。肾缺血再灌注损伤(renal ischemia-

reperfusion injury, RIRI)是指肾组织短暂缺血后,恢复血供导致肾损伤加重的病理生理现象,临床常见于肾部分切除或肾移植等过程^[1]。RIRI 是肾小管和炎症细胞等多因素相互作用的炎症反应,涉及多种病理生理机制,是造成急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和急性肾功能衰竭的主要原因之一。

【基金项目】 河南省中医药科学研究专项课题(20-21ZY2188)。

【作者简介】 孙豪杰(1999—),男,硕士研究生,研究方向:泌尿外科疾病基础与临床研究。E-mail: hjesun@163.com

【通信作者】 王锁刚(1981—),男,博士,副主任医师,副教授,硕士生导师,研究方向:泌尿外科疾病基础与临床研究。

E-mail: wangsuogang2005@126.com

细胞焦亡由 caspase 介导,是一种新的细胞死亡方式,其关键机制是裂解消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 蛋白,引起细胞肿胀、细胞膜成孔、破裂和物流出,伴随大量炎症因子释放,导致炎症反应发生,在 RIRI 的病理过程中发挥着关键作用^[2]。一般情况下,细胞焦亡是机体的重要免疫反应,有利于消灭机体内有害病原体,但过度激活会导致相关的器官结构和功能损伤。目前 RIRI 的治疗和管理还远远不能令人满意^[3],究其原因,RIRI 的病理生理机制尚不明确。本文深入分析了细胞焦亡在 RIRI 病理过程中的关键作用和相关的治疗药物,并结合最新研究进展,探讨未来 RIRI 中细胞焦亡的研究方向,为进一步改善 RIRI 患者预后提供理论参考。

1 细胞焦亡的机制

根据细胞焦亡的发生机制,主要分为经典焦亡途径、非经典焦亡途径和依赖 caspase-3/8 的新途径 (图 1)。

1.1 经典焦亡途径

由 caspase-1 介导,细胞通过病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 或危险相关分子模式 (danger-associated molecular

patterns, DAMPs) 刺激胞质模式识别受体蛋白 (nucleotide-binding oligomerization domain-leucine rich repeats containing pyrin domain 3, NLRP3), 使其结合接头蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC), 诱导 pro-caspase-1 自我剪接成活化的 caspase-1^[4], 进而裂解并激活 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 形成 IL-1 β 和 IL-18, 同时, 活化的 caspase-1 切割 GSDMD, 释放其 N 端结构域 (GSDMD-N), GSDMD-N 与细胞膜脂质结合, 形成直径约 10~15 nm 的膜通道, 释放 IL-1 β 和 IL-18, 致使细胞肿胀破裂和内容物外露, 引发细胞焦亡和炎症的级联反应^[5-6]。

1.2 非经典焦亡途径

在人体由 caspase-4/5 介导, 在大鼠中由 caspase-11 介导。细胞受到病原体刺激后, caspase-4/5/11 识别并结合脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 中的脂质 A, 进而裂解 GSDMD 蛋白释放 GSDMD-N, GSDMD-N 与细胞膜结合, 形成细胞膜孔, 最终导致细胞焦亡^[7]。此外, 活化的 caspase-11 可切断 pannexin-1 通道, 释放 ATP, 进而激活 pannexin-1/ATP/P2X7 通路, 引起 ATP 和 K⁺外流, 激活炎症小体, 进而激活经典焦亡途径。

1.3 依赖 caspase-3/8 的新途径

caspase-3 在肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis

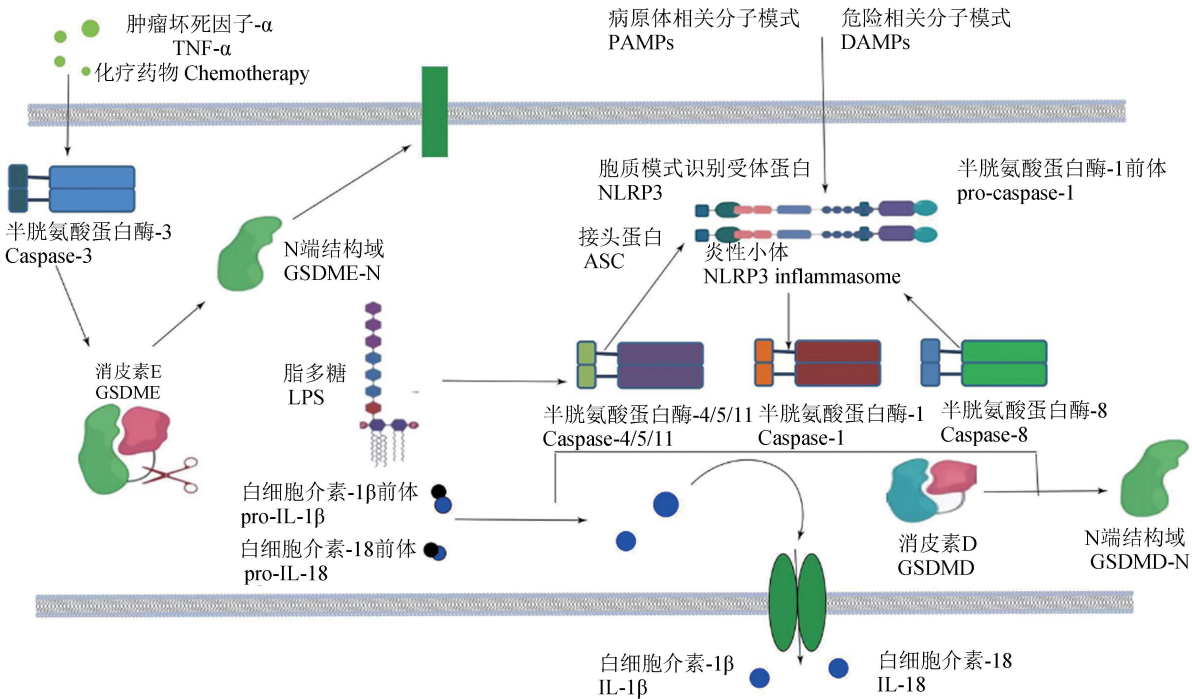


图 1 细胞焦亡的主要信号通路

Figure 1 Major signaling pathways of pyroptosis

factor- α , TNF- α) 或化疗药物刺激下,裂解 GSDME (gasdermin E),释放 GSDME-N。然后 GSDME-N 与细胞膜结合,形成膜通道,引发细胞焦亡^[8]。同年,研究发现当 caspase-1 活性被抑制时,caspase-8 可被炎症小体激活,裂解 GSDMD,启动焦亡途径^[9]。

1.4 其它激活途径

2020 年,Zhang 等^[10]发现细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 中的丝氨酸蛋白酶颗粒酶 B 可裂解 GSDME,诱导焦亡。同年,Zhou 等^[11]发现一种丝氨酸蛋白酶颗粒酶 A 可通过穿孔素进入靶细胞,切割 GSDMB 分子触发靶细胞焦亡,推翻了以前认为焦亡只能由 caspase 激活的认识。

2 细胞焦亡与肾缺血再灌注损伤的机制联系

2.1 细胞焦亡与肾缺血再灌注损伤

在 RIRI 模型中,细胞损伤和死亡伴随着细胞焦亡,机体产生 DAMP 时,炎症小体 NLRP3 被激活,触发了经典焦亡途径和非经典焦亡途径^[12],caspase-1 和 caspase-11 表达升高,进而裂解并激活 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 形成 IL-1 β 和 IL-18,同时,caspase-1 和 caspase-11 促使 GSDMD 剪切成 GSDMD-N,GSDMD-N 转移到细胞膜上,形成细胞膜孔,致使肾血管内皮细胞和肾小管上皮细胞肿胀破裂,炎症因子大量释放,诱导肾小管发生坏死,加重肾的结构和功能损伤^[13]。研究发现,RIRI 的小鼠 caspase-1 及 caspase-11 表达水平明显升高,而敲除 caspase-1 后,RIRI 小鼠肾的结构和功能都得到了改善^[14]。当前,细胞焦亡在 RIRI 中的作用和机制仍未完全阐明,并且除 caspase-1 及 caspase-11 外其它 caspase 蛋白在 RIRI 中的作用尚未明确,有待后续进一步实验验证。虽然上述所有研究都表明 GSDMD 是 RIRI 病理过程中的关键蛋白,但 Tonnus 等^[15]研究发现,GSDMD 缺陷小鼠对 RIRI 诱导的 AKI 高度敏感,并证明 GSDMD 也可作为 RIRI 中的抑制蛋白。尽管如此,这些结果仍揭示了焦亡在 RIRI 中的关键作用,并为 RIRI 的治疗提供了新的思路。

2.2 内质网应激与细胞焦亡

内质网在细胞焦亡的发生发展中起着至关重要的作用,静息的 NLRP3 位于内质网中,而炎症小体激活时,NLRP3 及 ASC 被重新分配到核周空间,与内质网和线粒体形成细胞器集群,随后线粒体功

能紊乱和内质网过度应激,导致蛋白质合成异常、脂质合成紊乱和内质网钙稳定紊乱,引发细胞焦亡。在缺氧复氧损伤 (hypoxia-reoxygenation injury, HRI) 诱导的细胞模型中,可观察到 caspase-11 表达水平在受到刺激 3 h 后明显升高,并伴有细胞膜孔洞增多和乳酸脱氢酶分泌增加,证明了细胞焦亡的发生。进一步的机制研究显示,适度内质网应激可作为一种自卫系统,保护细胞免受损伤,而 HRI 可使肾小管上皮细胞的内质网过度激活,进而介导细胞焦亡^[16]。

在 RIRI 大鼠早期,可发现内质网应激生物标志物葡萄糖调节蛋白和 C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 升高,CHOP 表达上调会增强 caspase-11 的转录^[17],触发非经典焦亡途径,caspase-11 促使 GSDMD 剪切成 GSDMD-N,GSDMD-N 转移到细胞膜上,形成细胞膜孔,致使肾小管上皮细胞肿胀破裂,炎症因子大量释放,肾小管发生坏死,肾的结构和功能损伤加重^[18],使用小干扰 RNA (small interference RNA, siRNA) 沉默 CHOP 可显著降低 HRI 诱导细胞焦亡的发生,此外,柚皮素也可通过激活 Nrf4/HO-2 信号通路抑制内质网应激,进一步缓解焦亡和细胞凋亡,保护肾免受 IRI^[19]。这些都表明内质网应激在 RIRI 细胞焦亡机制中发挥着重要作用,RIRI 可诱发内质网应激,进而介导细胞焦亡。

2.3 线粒体与细胞焦亡

线粒体在焦亡中的作用主要是激活 NLRP3 炎症小体,在 ATP、菌素和真菌等 NLRP3 激活因子的作用下,线粒体沿微管向内质网迁移,内质网和线粒体可通过内质网上的动态调节蛋白 Mfn2 和线粒体上的 Mfn1 或 Mfn2 进行连接,当内质网和线粒体之间的距离小于 5 nm 时,可引起线粒体钙超载和不稳定,增加线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mROS) 水平,进而启动和释放线粒体来源的配体,包括线粒体 DNA (mitochondrial deoxyribonucleic acid, mtDNA) 和心磷脂,最终激活 NLRP3 炎症小体并引发焦亡。RIRI 中 NADPH 氧化酶和线粒体呼吸链产生大量氧基依赖性活性氧 (reactive oxygen species, ROS),过量的 ROS 产生氧化应激,破坏细胞平衡,加剧炎症活性,促进包括 NLRP3 炎症小体在内的炎症信号因子形成,进而催化 pro-caspase-1 自我剪接成活化的 caspase-1,诱发经典焦亡途径^[20]。使用 miR-92a-3p 抑制 NRF1 可

减轻氧化应激并降低 NLRP3、caspase-1、GSDMD-N、IL-1 β 和 IL-18 的表达水平^[21]。此外, zeste 基因同源物 2 增强子在体内外小鼠 RIRI 模型中都能通过 ALK5/SMad2/3 信号通路阻断氧基依赖性活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 从而抑制肾小管上皮细胞经典焦亡途径, 减轻 RIRI^[22]。这些都说明线粒体在细胞焦亡中发挥重要作用, 是疾病治疗的潜在靶点。

2.4 NF- κ B 信号通路和细胞焦亡

NF- κ B 是广泛存在于细胞中的转录调节因子, 参与细胞对外部刺激的反应, 在细胞炎症和免疫反应中起着至关重要的作用。RIRI 可诱导 Tisp40 过表达, 进而导致 NF- κ B p65 (P-p65) 磷酸化。随后, P-p65 触发 NLRP3 炎症小体聚集, 激活的 NLRP3 结合 caspase-1 前体和 ASC。前体 caspase-1 转化为具有催化活性的 caspase-1, 促进 IL-1 β 和 IL-18 成熟, 引发强烈的炎症反应和细胞焦亡^[23]。由此可见, NF- κ B 信号通路在 RIRI 焦亡过程中发挥着关键作用。

3 基于细胞焦亡机制治疗 RIRI 的药物

近年来, 随着 RIRI 中细胞焦亡相关信号通路和相关分子之间的复杂联系逐渐明确, 针对这些通路和分子的靶向抑制剂也逐渐被发现, 但大多数仍处于动物实验阶段。今后, 这些抑制剂能否作为治疗 RIRI 的药物, 用量是多少, 联合使用是否比单独使用更有效, 还需经过多中心和大样本的临床研究。

3.1 caspase 蛋白抑制剂

caspase 蛋白家族在细胞焦亡机制中发挥着至关重要的作用, 其中 caspase-1 是细胞焦亡经典途径中的关键分子, 同时, 也是治疗 RIRI 的潜在靶标, Wen 等^[24]发现 caspase-1 选择性抑制剂 VX-765 可降低血清中血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐 (serum creatinine, Scr)、IL-1 β 和 IL-18 浓度, 减少肾组织细胞焦亡, 改善肾功能。除直接作用于 caspase-1 外, 冯瑞康等^[25]发现 C 型凝集素 1 (dectin-1) 的拮抗剂 laminarin 可通过减少 dectin-1 间接降低 IL-1 β 、caspase-1 水平, 抑制细胞焦亡, 减轻小鼠 RIRI。

NLRP3/caspase-1 轴是细胞焦亡经典途径中的关键环节, 硫化氢 (hydrogen sulfide, HS) 可抑制 NLRP3/caspase-1 轴来减弱细胞焦亡, 缓解 IRI 诱导

的 AKI^[26]。除经典途径外, 非经典途径中的 caspase-11 蛋白也是重要的潜在靶点, 研究发现, 双硫仑是 caspase-11 的高效靶向抑制剂, 可通过抑制 caspase-11/GSDMD 途径拮抗肾细胞焦亡, 改善 RIRI^[27]。随着国内外学者的不断研究, caspase 蛋白的靶向抑制剂不断涌现, 但目前仍缺乏高效且副作用小的靶向抑制剂, 并且, 除 caspase-1/11 外的其它成员在 RIRI 中的作用尚不明确, 极大限制了相关靶向药物研究的开展, 今后应进一步研究以明确其发生机制, 并积极进行相关药物的研发。

3.2 GSDMD 抑制剂

GSDMD 是细胞焦亡机制中的关键分子, 在 RIRI 中发挥重要作用, 因此, 研发 GSDMD 的靶向抑制剂对治疗 RIRI 至关重要。富马酸二甲酯 (dimethyl fumarate, DMF) 具有轻微的毒性, 在日常生活中通常用作防腐剂和防霉剂^[28]。Humphries 等^[29]发现 DMF 和 GSDMD 在半胱氨酸残基处反应生成 S-(2-琥珀酰)-半胱氨酸。GSDMD 的琥珀化阻止了其 caspase 的相互作用, 限制了 GSDMD 加工、寡聚和诱导细胞焦亡的能力。除此之外, Hu 等^[30]发现双硫仑可共价修饰人 GSDMD 中的 Cys191 (小鼠中为 Cys192), 减少细胞膜孔洞的形成, 有效抑制焦亡的发生。这表明双硫仑可作为焦亡抑制剂, 为许多由过度炎症引发或加重的人类疾病提供新的治疗途径。近年来, GSDMD 的靶向抑制剂不断涌现, 在治疗 RIRI 方面发挥了积极作用, 但其具体机制和临床疗效仍需进一步研究。

3.3 NLRP3 抑制剂

NLRP3 是细胞焦亡途径中的核心分子, 因此, 拮抗 NLRP3 可抑制焦亡途径^[31]。CY-09 是 NLRP3 的特异性抑制剂, 可直接结合 NLRP3, 阻碍 NLRP3 的炎症小体组装和激活^[32], Pan 等^[33]证明 CY-09 可在小鼠模型中减弱 RIRI, 同时降低炎症因子 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 的 mRNA 表达, 有效抑制 RIRI 过程中的细胞焦亡, 未来应进一步深入 CY-09 的研究, 充分发挥其对 RIRI 的抑制作用, 拓展其药用潜力。与此同时, Noh 等^[34]也发现环氧二十碳三烯酸 (epoxyeicosatrienoic acids, EET) 可抑制 NLRP3 对 RIRI 中肾结构和功能起保护作用。除此之外, Pang 等^[35]发现 RIRI 大鼠应用多酚酸盐 B 后, 细胞焦亡相关因子的表达水平均降低, 进一步研究发现, 多酚酸盐 B 可促进 Nrf2 的表达, 抑制氧化应激、

NLRP3 活化、促炎因子释放和细胞焦亡。目前, NLRP3 靶向抑制剤的研究不断深入, 越来越多的抑制剤被发现, 为 RIRI 的治疗提供了多样的药物选择。

3.4 NF- κ B 信号通路抑制劑

NF- κ B 信号通路可诱导细胞焦亡的发生, 是促进细胞焦亡的关键分子。Wu 等^[36]发现胆钙化醇预处理可通过抑制 NF- κ B 激活和减少 ROS 产生来抑制焦亡过程, 缓解 RIRI。除此之外, Zhu 等^[37]发现小白菊内酯(parthenolide, PTL)可抑制包括 TNF- α 、IL-1 β 以及 LPS 诱导的 NF- κ B 和 NF- κ B 介导的特定基因表达的激活, 阻断 NF- κ B 信号通路, 是 NF- κ B 信号通路的高效抑制劑。综上所述, NF- κ B 信号通路的抑制劑可有效抑制焦亡通路的激活和发展, 抑制 NF- κ B 信号传导通路的靶向药物将会是未来 RIRI 治疗的重要研究方向。

3.5 骨髓间充质干细胞治疗 RIRI

近年来, 应用干细胞及其外泌体治疗各种器官的 IRI 已成为新的热点, 研究发现, 人骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)来源的细胞外囊泡通过 miR-223-3p/HDAC2/SNRK 减少急性肾损伤中的炎症和细胞焦亡^[38], 与肾损伤模型组比较, BMSC 治疗后的大鼠 Scr、BUN、IL-1 β 、IL-18 水平均明显下降, NLRP3 及 caspase-1 的表达水平也均明显下降^[39]。目前, 应用 BMSC 治疗 RIRI 的方案较少, 但干细胞抑制细胞焦亡减轻 RIRI 已表现出巨大的研究前景。

3.6 天然产物治疗 RIRI

研究发现多种天然药物及其有效成分可通过抑制炎症小体介导的细胞焦亡信号通路发挥对 RIRI 的治疗作用。小檗碱(berberine, BBR)可降低 RIRI 大鼠的尿微量白蛋白、Scr 和 BUN, 其机制为下调肾组织 IL-1 β 、TNF- α 含量及 caspase-1 和 NLRP3 表达水平, 抑制细胞焦亡^[40-41]。青蒿琥酯是青蒿素衍生而来的水溶性半合成化合物, 袁强等^[42]发现 RIRI 大鼠使用青蒿琥酯治疗后, NLRP3、caspase-1 和 GSDMD 等表达水平均下降, 其作用机制为抑制炎症小体介导的细胞焦亡, 减少焦亡相关因子的表达及释放, 保护肾的结构和功能。天然产物通过介导细胞焦亡在治疗 RIRI 方面具有广阔前景, 但其具体机制需进一步阐明, 以期更好地为临床治疗服务。

4 总结与展望

当前, 医学技术不断发展, 器官移植等各类手术逐渐增多, 临床上肾移植、体外震波碎石、心脏停搏等患者由于 RIRI 而导致的 AKI 死亡率仍较高。因此, 深入研究 RIRI 的发生机制并进行精准治疗意义重大。RIRI 是一个涉及基因、分子、细胞和组织之间多层次、多因素相互作用的复杂过程, 细胞焦亡是其中的关键环节, 从分子机制层面研究细胞焦亡在 RIRI 中的作用越来越受到重视。细胞焦亡参与 RIRI 发生发展, 炎症小体的激活、caspase 酶的活化, 致使 RIRI 时细胞焦亡和炎症反应加重。减少炎症小体生成、抑制酶的活化, 可有效减轻再灌注后肾血管内皮细胞和肾小管内皮细胞损伤程度, 改善患者预后。因此, 深入探索 RIRI 的炎症机制及焦亡通路上的各个靶点, 并以此为基础进行靶向药物的研发和临床试验, 将会成为治疗 RIRI 的有效手段。但细胞焦亡在 RIRI 中的作用机制尚未完全阐明, 仍需进一步挖掘。近年来, 国内外学者已研发多种 RIRI 的治疗药物, 但是, 目前通过细胞焦亡治疗 RIRI 的探索几乎都限于动物实验研究, 因此, 如何探明药物在人类中应用的有效性及安全剂量仍是一项巨大的挑战。综上所述, 随着细胞焦亡在 RIRI 中作用机制研究的不断深入, 基于细胞焦亡分子机制的靶向药物有望成为治疗 RIRI 的有效方法。

参考文献:

- [1] 章林明, 许珍珍, 常越辰, 等. G 蛋白偶联雌激素受体可通过抑制氧化应激反应减轻肾缺血再灌注损伤[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(6): 10-16, 24.
ZHANG L M, XU Z Z, CHANG Y C, et al. G protein-coupled estrogen receptor alleviates renal ischemia reperfusion injury by inhibiting oxidative stress[J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(6): 10-16, 24.
- [2] 付鹏宇, 杨璐瑶, 唐舒宁, 等. 基于细胞焦亡 PCR 芯片分析负重跑训练对增龄大鼠骨骼肌丢失的影响[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(2): 208-216.
FU P Y, YANG L Y, TANG S N, et al. Effect of weight-bearing running on skeletal muscle loss in aging rats based on pyroptosis PCR array[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(2): 208-216.
- [3] 邓宇, 李丽娜, 王鹏帆, 等. 雷帕霉素对大鼠肾缺血再灌注后心肌损伤的作用及机制研究[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(4): 40-45.
DENG Y, LI L N, WANG P F, et al. Effects and mechanism of

- rapamycin on cardiac injury after renal ischemia reperfusion in rats [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(4): 40–45.
- [4] ELIAS E E, LYONS B, MURUVE D A. Gasdermins and pyroptosis in the kidney [J]. Nat Rev Nephrol, 2023, 19(5): 337–350.
 - [5] WANG S, LIAO X, XIONG X, et al. Pyroptosis in urinary malignancies: a literature review [J]. Discov Oncol, 2023, 14(1): 12.
 - [6] XIA S, ZHANG Z, MAGUPALLI V G, et al. Gasdermin D pore structure reveals preferential release of mature interleukin-1 [J]. Nature, 2021, 593(7860): 607–611.
 - [7] JIA Y, WANG X, DENG Y, et al. Pyroptosis provides new strategies for the treatment of cancer [J]. J Cancer, 2023, 14(1): 140–151.
 - [8] CHEN C, YE Q, WANG L, et al. Targeting pyroptosis in breast cancer: biological functions and therapeutic potentials on It [J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 75.
 - [9] WANG J, SUN Z, XIE J, et al. Inflammasome and pyroptosis in autoimmune liver diseases [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1150879.
 - [10] ZHANG Z, ZHANG Y, XIA S, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity [J]. Nature, 2020, 579(7799): 415–420.
 - [11] ZHOU Z, HE H, WANG K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells [J]. Science, 2020, 368(6494): eaaz7548.
 - [12] MIAO N, YIN F, XIE H, et al. The cleavage of gasdermin D by caspase-11 promotes tubular epithelial cell pyroptosis and urinary IL-18 excretion in acute kidney injury [J]. Kidney Int, 2019, 96(5): 1105–1120.
 - [13] ZHANG Y, LV X, FAN Q, et al. miRNA155-5P participated in DDX3X targeted regulation of pyroptosis to attenuate renal ischemia/perfusion injury [J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(9): 3586–3597.
 - [14] JAIN S, PLENTER R, JEREMY R, et al. The impact of Caspase-1 deletion on apoptosis and acute kidney injury in a murine transplant model [J]. Cell Signal, 2021, 85: 110039.
 - [15] TONNUS W, MAREMONTI F, BELAVGENI A, et al. Gasdermin D-deficient mice are hypersensitive to acute kidney injury [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(9): 792.
 - [16] JIN H, ZHU Y, WANG X D, et al. BDNF corrects NLRP3 inflammasome-induced pyroptosis and glucose metabolism reprogramming through KLF2/HK1 pathway in vascular endothelial cells [J]. Cell Signal, 2021, 78: 109843.
 - [17] WANG Q L, XING W, YU C, et al. ROCK1 regulates sepsis-induced acute kidney injury via TLR2-mediated endoplasmic reticulum stress/pyroptosis axis [J]. Mol Immunol, 2021, 138: 99–109.
 - [18] WU Z, DENG J, ZHOU H, et al. Programmed cell death in Sepsis associated acute kidney injury [J]. Front Med, 2022, 9: 883028.
 - [19] ZHANG B, WAN S, LIU H, et al. Naringenin alleviates renal ischemia reperfusion injury by suppressing ER stress-induced pyroptosis and apoptosis through activating Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 5992436.
 - [20] ZHANG B H, LIU H, YUAN Y, et al. Knockdown of TRIM8 protects HK-2 cells against hypoxia/reoxygenation-induced injury by inhibiting oxidative stress-mediated apoptosis and pyroptosis via PI3K/akt signal pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 4973–4983.
 - [21] WANG R, ZHAO H, ZHANG Y, et al. Identification of microRNA-92a-3p as an essential regulator of tubular epithelial cell pyroptosis by targeting Nrf1 via HO-1 [J]. Front Genet, 2020, 11: 616947.
 - [22] LIU H, CHEN Z, WENG X, et al. Enhancer of zeste homolog 2 modulates oxidative stress-mediated pyroptosis *in vitro* and in a mouse kidney ischemia-reperfusion injury model [J]. FASEB J, 2020, 34(1): 835–852.
 - [23] XIAO C, ZHAO H, ZHU H, et al. Tisp40 induces tubular epithelial cell GSDMD-mediated pyroptosis in renal ischemia-reperfusion injury via NF-κB signaling [J]. Front Physiol, 2020, 11: 906.
 - [24] 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.
 - [25] 冯瑞康, 刘修恒, 王磊, 等. 树突状细胞相关的 C 型凝集素 1 在小鼠肾缺血再灌注中的作用及其机制 [J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(1): 95–98.
 - FENG R K, LIU X H, WANG L, et al. Effect of dendritic-cell-associated C-type lectin 1 on renal ischemia reperfusion in mice and mechanism [J]. Chin J Exp Surg, 2022, 39(1): 95–98.
 - [26] NI J, JIANG L, SHEN G, et al. Hydrogen sulfide reduces pyroptosis and alleviates ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury by inhibiting NLRP3 inflammasome [J]. Life Sci, 2021, 284: 119466.
 - [27] CAI Q, SUN Z, XU S, et al. Disulfiram ameliorates ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury by suppressing the caspase-11-GSDMD pathway [J]. Ren Fail, 2022, 44(1): 1169–1181.
 - [28] ZHAO Z, CAI W, SONG L, et al. Comprehensive property investigation of mold inhibitor treated raw cotton and ramie fabric [J]. Materials, 2020, 13(5): 1105.
 - [29] HUMPHRIES F, SHMUEL-GALIA L, KETELUT-CARNEIRO N, et al. Succination inactivates gasdermin D and blocks pyroptosis [J]. Science, 2020, 369(6511): 1633–1637.
 - [30] HU J J, LIU X, XIA S, et al. FDA-approved disulfiram inhibits pyroptosis by blocking gasdermin D pore formation [J]. Nat Immunol, 2020, 21(7): 736–745.
 - [31] KELLEY N, HE Y. Assessment of NLRP3 inflammasome

- activation and NLRP3-NEK7 complex assembly [J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2641: 17–26.
- [32] WANG Y, LIU Y J, ZHANG M M, et al. CY-09 alleviates the depression-like behaviors via inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation in lipopolysaccharide-induced mice [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13(23): 3291–3302.
- [33] PAN L L, LIANG W, REN Z, et al. Cathelicidin-related antimicrobial peptide protects against ischaemia reperfusion-induced acute kidney injury in mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(12): 2726–2742.
- [34] NOH M R, JANG H S, SALEM F E, et al. Epoxyeicosatrienoic acid administration or soluble epoxide hydrolase inhibition attenuates renal fibrogenesis in obstructive nephropathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2023, 324(2): F138–F151.
- [35] PANG Y, ZHANG P C, LU R R, et al. Andrade-oliveira salvianolic acid B modulates caspase-1-mediated pyroptosis in renal ischemia-reperfusion injury *via* Nrf2 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 541426.
- [36] WU W, LIU D, ZHAO Y, et al. Cholecalciferol pretreatment ameliorates ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury through inhibiting ROS production, NF- κ B pathway and pyroptosis [J]. *Acta Histochem*, 2022, 124(4): 151875.
- [37] ZHU S, SUN P, BENNETT S, et al. The therapeutic effect and mechanism of parthenolide in skeletal disease, cancers, and cytokine storm [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1111218.
- [38] 尹云玉, 刘奎, 汤露, 等. 骨髓间充质干细胞可减轻脂多糖所致肾损伤大鼠的细胞焦亡 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(3): 284–288.
- YIN Y Y, LIU K, TANG L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells attenuate pyroptosis lipopolysaccharide-induced renal injury rats [J]. *Chin Crit Care Med*, 2022, 34(3): 284–288.
- [39] XIE Z, TANG J, CHEN Z, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles reduce inflammation and pyroptosis in acute kidney injury *via* miR-223-3p/HDAC2/SNRK [J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(3): 553–576.
- [40] LI Z, WANG Y, XU Q, et al. Berberine and health outcomes: an umbrella review [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(5): 2051–2066.
- [41] 孙琳琳, 郝明月, 盛明薇, 等. SIRT1/Nrf2 信号通路在小檗碱减轻小鼠肾缺血再灌注损伤中的作用 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41(5): 598–602.
- SUN L L, HAO M Y, SHENG M W, et al. Role of SIRT1/Nrf2 signaling pathway in berberine-induced reduction of renal ischemia-reperfusion injury in mice [J]. *Chin J Anesthesiol*, 2021, 41(5): 598–602.
- [42] 袁强, 申开文, 张瑞波, 等. 青蒿琥酯通过 NLRP3 炎症小体抑制细胞焦亡减轻大鼠肾缺血-再灌注损伤 [J]. *器官移植*, 2021, 12(6): 733–740.
- YUAN Q, SHEN K W, ZHANG R B, et al. Artesunate alleviates renal ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting pyroptosis *via* NLRP3 inflammasome [J]. *Organ Transplant*, 2021, 12(6): 733–740.

[收稿日期]2023-05-29