DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.01.030

中医药调控细胞焦亡治疗糖尿病肾脏疾病的机制探讨

段亚飞[1,2],石贤聪[1,2],吕明真[1,2],徐江雁[1,2],张振强[1,2],苗晋鑫[1,2],谢治深[1,2],张效威[1,2]
(1.河南中医药大学中医药科学院,河南 郑州 450046;
2.河南中医药大学豫药全产业链研发河南省协同创新中心,河南 郑州 450046)

摘要:糖尿病肾脏疾病(Diabetes kidney disease,DKD)是糖尿病严重的并发症之一。细胞焦亡作为一种新型的程序性细胞死亡方式,在DKD发展中发挥着重要作用。由消皮素(Gasdermin,GSDM)家族介导,并伴随大量炎症因子、趋化因子等的释放,从而导致一系列的炎症和免疫反应,因此调节细胞焦亡在治疗DKD方面有着重要意义。中医药可通过多途径、多靶点调节细胞焦亡,在治疗DKD方面具有显著优势。研究发现,细胞焦亡途径治疗DKD的中医药以中药复方为主,中药单体为辅。聚焦于细胞焦亡的分子机制,将DKD与细胞焦亡关系进行综述,同时对中医药抑制细胞焦亡改善DKD的作用机制进行探讨,旨在探究更多有效治疗DKD的新途径。

关键词:细胞焦亡;糖尿病肾脏疾病;中医药;肾脏损伤
中图分类号:R259.872 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)01-0171-07

Discussion on Mechanism of Traditional Chinese Medicine Regulating Pyroptosis in Treatment of Diabetic Kidney Disease

DUAN Yafei[1,2],SHI Xiancong[1,2],LYU Mingzhen[1,2],XU Jiangyan[1,2],
ZHANG Zhenqiang[1,2],MIAO Jinxin[1,2],XIE Zhishen[1,2],ZHANG Xiaowei[1,2]
(1. Academy of Chinese Medical Sciences,Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China;
2. Collaborative Innovation Center of Research and Development on the Whole Industry Chain of Yu-Yao,
Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China)

Abstract:Diabetic kidney disease(DKD) is one of the serious complications of diabetes. As a new type of programmed cell death,pyroptosis plays an important role in the development of DKD,which is mediated by the Gasdermin(GSDM) family and is accompanied by the release of a large number of inflammatory factors and chemokines,resulting in a series of inflammatory and immune responses,so regulating pyroptosis is of great significance in the treatment of DKD. Traditional Chinese Medicine(TCM) can regulate pyroptosis through multiple pathways and multiple targets,which has significant advantages in the treatment of DKD. It has been found that TCM treatment of DKD by pyroptosis pathway is mainly based on TCM compounds,supplemented by TCM monomers. This article focused on the molecular mechanism of pyroptosis,reviewed the relationship between DKD and pyroptosis,and discussed the mechanism of action of TCM to inhibit pyroptosis and alleviate DKD,aiming to explore more new ways to effectively treat DKD.

Keywords:pyroptosis;diabetes kidney disease;traditional Chinese medicine;kidney injury

糖尿病肾脏疾病(Diabetes kidney disease,DKD)是糖尿病严重的并发症之一,也是导致终末期肾病(End stage renal disease,ESRD)的重要原因[1]。我国18岁以上人群中DKD患病率为12.8%,高居世界首位[2]。细胞焦亡是不同于细胞凋亡的一种溶解性细胞死亡方式,表现为细胞肿胀破裂,大量炎症因子释放到胞外,从而导致强烈的炎症反应,参与肾脏损伤,进一步促进了DKD的进展[3]。目前临床上多使用血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotension converting enzyme inhibitors,ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(Angiotonin receptor blocker,ARB)以及钠-葡萄糖协同转运蛋白2(Sodium-glucose transport protein 2,SGLT-2)类降糖药治疗DKD[4],但临床效果有限,未能降低DKD向ERSD结局转化的比率。中医药治疗具有多途径、多靶点的特点,在治疗DKD方面已被证明具有显著优势,且通过

基金项目:国家重点研发计划项目(2020YFE0201800);国家自然科学基金项目(82104471);国家中医药管理局国际合作司中医药国际合作专项(基地项目)(0730-236132ZC0054/01-03);河南省重点研发专项(221111520300);河南省省级科技研发计划联合基金项目(232301420093);河南省高校科技创新人才支持计划项目(24HASTIT072,23HASTIT045)
作者简介:段亚飞(1999-),女,河北邢台人,硕士在读,研究方向:中西医结合防治糖尿病肾脏疾病。
通讯作者:张效威(1989-),男,河南郑州人,助理研究员,博士,硕士研究生导师,研究方向:代谢性疾病及靶器官损伤的中药活性成分发现及作用机制。E-mail:zhangxw2020@163.com。
谢治深(1988-),男,河南郑州人,教授,博士,研究方向:中医药防治代谢性疾病。E-mail:xiezhishen@hactcm.edu.cn。

细胞焦亡途径治疗 DKD 的中医药已被大量报道。本文阐述了细胞焦亡在 DKD 中的发病机制,探讨了中医药在治疗 DKD 中的潜在应用以及调控细胞焦亡的作用机制,并讨论了细胞焦亡在糖尿病肾病中的发展方向和发展前景。

1 细胞焦亡概述

1.1 细胞焦亡的基本概念

细胞焦亡是依赖于部分含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Cysteinyl aspartate specific proteinase,Caspase)由消皮素家族(Gasdermins,GSDMs)介导的溶解性和炎性细胞死亡方式。作为新型程序性细胞死亡方式之一,细胞焦亡发生的特点包括细胞肿胀、质膜破裂、染色质碎裂和细胞促炎内容物的释放,现在也被认为是一种重要的先天免疫防御机制[5-6]。细胞焦亡具有一种特殊的 DNA 损伤形式,尽管会发生染色质凝聚和 DNA 片段化,但细胞核仍保持完整[7-10]。形态学上观察质膜破裂表现为细胞膜出现孔洞、孔洞边缘突起、细胞扁平[11]。细菌、病毒、损伤相关分子模式(Damage associated molecular patterns, DAMPs)、病原相关分子模式(Pathogen associated molecular patterns,PAMPs)等与其特异性受体结合均是细胞焦亡的激活方式。

1.2 细胞焦亡的调控机制

细胞焦亡被定义为 Gasdermin 蛋白介导的程序性细胞坏死[12]。GSDMs 蛋白又称成孔蛋白,因其被证明与细胞成孔相关得名[13]。其 C-端对 N-端具有自抑制作用,N-端结构域又称成孔结构域(PFD),C-端结构域又称阻遏结构域(RD),在未被激活状态下,其 C-端和 N-端通过多个氨基酸(接头结构域)特异性连接[14-15],此时 GSDMs 蛋白不能发挥成孔作用。而在激活状态下,接头结构域被切割,C-端与N-端分离,N-端移位到细胞膜上寡聚化,从而形成 10~15 nm 孔隙启动细胞焦亡[16]。GSDMs 目前发现有 6 种,包括 GSDMA、B、C、D、E 与 DFNB59,除 DFNB59 外其他 GSDMs 成员均认为与细胞焦亡相关[17-19]。

1.2.1 GSDMD 介导的细胞焦亡

GSDMD 介导的细胞焦亡包括经典途径和非经典途径。当 DAMPs、PAMPs 等与其特异性受体结合进而激活炎症小体特别是 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,从而活化 Caspase-1,触发经典途径的发生。炎症小体一般由 3 种结构组成:传感器分子、接头蛋白凋亡相关斑点样蛋白(Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD,ASC)和前体 Caspase 组成的多蛋白复合物。目前研究证明多种炎症小体均能诱导细胞焦亡,如 NOD 样受体蛋白 1(NLRP1)[20]、NLRP3[21]、NLRP4[22]、NLRP6[23]等。以 NLRP3 炎症小体为例,NLRP3 与接头蛋白 ASC 结合后招募 Pro-Caspase-1,最终形成 NLRP3 炎症小体,从而活化 Caspase-1。在激活条件下,Caspase-1 一方面切割 GSDMD 使其释放 N-端结构域在细胞膜上打孔;另一方面 Caspase-1 对前白细胞介素 1β(interleukin-18,IL-1β)和前白细胞介素 18(interleukin-18,IL-18)切割活化形成成熟的 IL-1β、IL-18,并通过细胞孔释放到胞外引起炎症反应。而非经典途径主要是脂多糖(LPS)与 Pro-Caspase-4/5/11 结合后活化 Caspase-4/5/11,剪切 GSDMD 释放 N-端结构域诱导细胞焦亡[24]。

此外有研究表明,耶尔森菌感染巨噬细胞可通过 Caspase-8 在第 276 位点切割 GSDMD,诱导细胞焦亡。其机制是耶尔森菌效应蛋白 YopJ 抑制转化生长因子-β 激活激酶 1(TGF beta-Activated Kinase 1,TAK1)或 IκB 激酶(Inhibitor of kappa B kinase,IKK),诱导 GSDMD 中依赖受体相互作用蛋白激酶 1(Receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)和 Caspase-8 的剪切,从而导致细胞焦亡。FELTHAM R 等发现 Caspase-8 有类似于 Caspase-1 的功能,可以直接分裂IL-1β 或间接触发 NLRP3 炎性小体,并且当 Caspase-8 水平较低时,RIPK3-MLKL 坏死信号也可触发 NLRP3[25]。进一步的研究发现[26],当 Caspase-1 有缺陷时,Caspase-8 可与 NLRP3、ASC 结合被激活,并促进 IL-18 的成熟,导致细胞溶解,然而此类型的细胞死亡方式是否是细胞焦亡仍待进一步证明。

1.2.2 GSDME 介导的细胞焦亡

研究发现肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor,TNF-α)和化疗药物可激活 Caspase-9 进而激活 Caspase-3,当细胞中 GSDME 存在时,Caspase-3 通过切割 GSDME 诱发细胞焦亡[27];而当 GSDME 不存在时,Caspase-3 则诱导细胞发生凋亡。GSDMD 缺乏时,细胞可通过 NLRP3/Caspase-8/Caspase-3/GSDME 信号通路诱导细胞焦亡,并伴随 IL-1β 的释放[28]。此外,ZHANG Z B 等发现在细胞毒 T 淋巴细胞中颗粒酶 B 可以直接切割 GSDME,从而诱导细胞发生焦亡[29]。

GSDME 激活与内质网应激、氧化应激、线粒体损伤均相关[30-32]。研究发现铁激活的活性氧(Reactive oxygen species, ROS)可以通过 Tom20/Bax/Caspase3 信号轴激活 GSDME 诱导细胞焦亡,铁与柳氮磺胺吡啶联合用药同样可激活 GSDME,而 AMPK 的激活可抑制 GSDME 诱导的细胞焦亡的发生[33-34]。REN F H 等研究发现通过肌醇需求激酶 1α(Inositol-requiring enzyme 1α,IRE1α)诱导内质网应激,导致 Caspase-2 的激活、促凋亡蛋白 BH3 相互作用域死亡激动剂(BID)的切割执行 GSDME 介导的细胞焦亡的发生[31]。LIU D 等研究发现沉默 SIRT1 可通过线粒体损伤诱导 GSDME 依赖的细胞焦亡的发生[35]。另有研究发现去泛素化酶 OTUD4 与 USP48 可稳定 GSDME 的表达促进癌细胞焦亡,在治疗癌症方面发挥重要作用[36-37]。

1.2.3 GSDM 家族其他成员介导的细胞焦亡

GSDM 家族除上述介绍的 GSDMD、GSDME 外,其他成员 GSDMA[38]、GSDMB[39]、GSDMC[40]均认为参与细胞焦亡相关[41]。研究发现自杀伤细胞和细胞毒 T 淋巴细胞通过 GSDMB 的激活诱导细胞焦亡,其机制是颗粒酶 A 对 GSDMB 切割,释放其成孔结构域,诱导细胞焦亡;另外干扰素-γ 可以上调 GSDMB 的表达,从而诱导细胞焦亡[42]。但目前对 GSDMB 是否介导细胞焦亡仍存在争议,阮建彬教授则从分子层面解释了 GSDMB 介导细胞焦亡这一争议问题,并揭示了调控 GSDMB 焦亡活性的结构性因素,但目前关于 GSDMB 研究甚少,有待进行深入研究[43]。

当程序性细胞死亡配体 1(Programmed cell death 1 ligand 1,PD-L1)存在时,TNF-α 可诱导 Caspase-8 在 326LELD365 位点切割 GSDMC,使其释放 N-端结构域引起细胞焦

亡[44-45]。目前对 GSDMA 研究相对较少,有研究发现 GSDMA 可通过蛋白酶毒力因子 SepB 诱导细胞焦亡,但只有被包在脂质体中才会感染细胞,机制同样是使 GSDMA 激活并在其 Gln246 后进行切割释放其 PFD 结构域[46]。研究发现在非哺乳动物中 Caspase-1 可切割 GSDMA;而在哺乳动物中 GSDMA 的 Caspase-1 切割位点被破坏,此时 Caspase-1 执行 GSDMD 介导的细胞焦亡[47]。

目前对 GSDM 家族最新成员 DFNB59 研究甚少,其与 GSDME 较为相似,都与耳聋相关[18],又称常染色体稳定遗传性耳聋 59 型基因,但其是否具有成孔机制尚未完全明确,并且是否与细胞焦亡密切相关仍待进一步研究。

2 细胞焦亡与 DKD 的发生发展

多项研究表明肾脏固有细胞焦亡参与了 DKD 发病与进展,如足细胞、内皮细胞、肾小管上皮细胞等,细胞焦亡通过细胞渗透性肿胀破裂,释放炎症因子、趋化因子等细胞内容物扩大炎症反应,这种炎症反应加速了 DKD 进展。在 DKD 肾组织中细胞焦亡相关分子表达显著升高,而抑制肾脏固有细胞焦亡可缓解 DKD[48]。

2.1 肾小球足细胞焦亡与 DKD 的发生发展

DKD 早期症状为微量蛋白尿,足细胞作为肾小球滤过屏障之一,被认为与蛋白尿密切相关。CHENG Q 等[49]基于 DKD 足细胞损伤是否与细胞焦亡密切相关做出了研究,发现高糖诱导的人和小鼠足细胞中 Caspase-4/11、GSDMD-N、IL-18、IL-1β、NF-κB 表达水平升高,而基因敲低 GSDMD 或 Caspase-4 则可以显著减轻上述变化。ZHU W 等[50]研究表明,肌肽对 DKD 足细胞具有保护作用,可能是通过干预 Caspase-1 介导的细胞焦亡,从而减轻 DKD 肾脏损伤。WANG M Z 等[51]研究发现褐藻醣和雷帕霉素可以通过抑制足细胞焦亡,缓解 DKD 模型大鼠的肾损伤和肾脏纤维化,其机制与 AMPK/mTORC1/NLRP3 信号轴相关,通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活来发挥改善 DKD 的效果。CHEN J 等[52]将 AMPK-siRNA 转染到高糖诱导的足细胞中,发现细胞焦亡相关指标表达显著下降,说明 AMPK-siRNA 可以改善足细胞焦亡,推测其机制可能与 AMPK/SIRT1/NF-κB 通路相关[53]。

2.2 肾小球内皮细胞焦亡与 DKD 的发生发展

DKD 是糖尿病严重的血管并发症,其与血管动脉粥样硬化密切相关[54-56],动脉粥样硬化发生时肾小球内皮受损,无法新生内皮血管,导致肾小球硬化。然而细胞焦亡参与了糖尿病早期的血管内皮损伤,又与动脉粥样硬化相关[57]。因此 DKD 早期内皮细胞损伤很大程度由细胞焦亡参与导致。

ZHENG F 等[58]通过油胺增加肾小球内皮细胞表面的膜电位,油胺处理 NETs 诱导的 GECs 细胞后,不仅 ASC、GSDMD、cleaved-GSDMD 蛋白表达升高得到逆转,而且焦亡相关 mRNA 表达升高同样得到逆转,说明细胞表面膜电位也可能是细胞焦亡的潜在机制。GU J 等[59]发现加入 Caspase-1 抑制剂或敲低 GSDMD,即抑制 Caspase-1/GSDMD 经典信号通路,可以降低高糖诱导的 GECs LDH 释放增加、PI 阳性率升高。

2.3 肾小球系膜细胞焦亡与 DKD 的发生发展

ZHAN J F 等[60]研究证明无论是 STZ 诱导的糖尿病大鼠,还是高糖诱导的系膜细胞,均发现了大量的细胞焦亡,焦亡细胞所占百分比明显升高,其焦亡相关分子和蛋白水平也明显增加,说明细胞焦亡可能是 DKD 发病的潜在机制。李晓霞等[61]以大鼠肾小球系膜(HBZY-1)细胞为研究对象,发现了高糖条件诱导了 HBZY-1 细胞焦亡的发生,免疫荧光、Western Blot、RT-qPCR 实验结果均发现了 NLRP3 在高糖诱导的 HBZY-1 细胞中表达升高,提示焦亡的发生,而给予药物治疗后细胞焦亡相关指标表达显著下降,提示药物可能通过抑制细胞焦亡的发生达到治疗 DKD 的效果。

2.4 肾小管上皮细胞焦亡与 DKD 的发生发展

DKD 患者早期便出现了肾小管上皮细胞损伤,研究表明在 DKD 患者早期未出现蛋白尿症状时,肾小管间质病变远严重于肾小球病变。细胞焦亡作为细胞损伤形式之一,伴随着 DKD 的发生与进展[62]。研究发现 NLRP3 炎症小体激活存在于肾小管上皮细胞,且 IL-Iβ 和 IL-18 可在小鼠的肾小管上皮细胞中产生[63]。HAN J R 等[64]研究发现 GSDMD 的缺失可以缓解原发性内皮细胞和肾小管上皮细胞焦亡的发生,证明了 GSDMD 缺失可以减轻糖尿病小鼠肾损伤以及延缓其向 DKD 发展。

长非编码 RNA(Long non-coding RNA ,LncRNA)在细胞周期和细胞分化调控中发挥重要作用,而 LncRNA MALAT1 也被证明与 DKD 的发生和进展密切相关。LI X 等[65]通过用高糖处理 HK-2 细胞,发现 LncRNA MALAT1 表达升高,而 miR-23c 表达下降;下调 MALAT1 和上调 miR-23c 的表达,则可降低 HK-2 细胞中焦亡相关指标如 NLRP3、Caspase-1、IL-1β 等的表达。LIU C 等[66]研究发现通过敲低 MALAT1 的表达和过表达 miR-30c,可以抑制高糖诱导的细胞焦亡。据上所述,Lnc RNA 可能是治疗或者改善 DKD 的潜在靶点。

LI W 等[67]用高糖诱导的肾小管上皮细胞(HK-2),发现 GSDME 表达水平显著升高,从而证实了在 DKD 患者中存在 Caspase-3/GSDME 介导的细胞焦亡。而用 Caspase-3 抑制剂 Z-DEVD-FMK 对 STZ 诱导的糖尿病小鼠进行 8 周处理后,小鼠的蛋白尿、肾功能等得到了改善;并且 Caspase-3 抑制剂阻止了葡萄糖处理的肾小管细胞中的 GSDME 活化和细胞焦亡。此外,抑制 GSDME 的表达同样可以显著减少糖尿病小鼠的蛋白尿排出、改善肾脏组织损伤,并在一定程度上减少肾小管间质的纤维化[68]。

由此可知 DKD 患者肾脏损伤和病情进展与细胞焦亡密切相关,DKD 伴随着细胞焦亡的发生,抑制细胞焦亡则可改善 DKD 的病理变化,由此推测抑制细胞焦亡是改善 DKD 的一种重要方法。

3 中医药通过抑制细胞焦亡改善 DKD 的作用机制

DKD 在中医中无明确病名,多属“消渴”“水肿”“关格”“虚劳”等范畴,但这些病名多以疾病临床症状命名,均为慢性肾病的共有特征,特异性较差。随着后世医家对文献的深入研究,“肾消”“下消”因其症状与 DKD 高度吻合,故可用“肾消”“下消”来区分 DKD 与其他慢性肾病。DKD 是由消渴病日久导致的慢性肾病,“肾消”病机核心在于气阴两虚、脾肾不足,加之瘀血阻络,导致水液代谢失常,精微物质外泄。治宜益气养阴、健脾补肾、利水消肿、活血化瘀,旨在恢复脾肾功能,调节水液代谢,改善肾脏微循环,从而缓解病情。

DKD 病程日久,气虚无力鼓动血行,血行不畅,瘀血内生,迁延不愈则生痰浊瘀毒等病理产物,凝滞经脉,脉络瘀阻,加重肾脏损伤。此“痰瘀互结,毒邪内生”病理过程与细胞焦亡中炎症因子释放、细胞结构破坏的病理过程相呼应,中医治疗此类病症,侧重于“活血化瘀、化痰散结、清热解毒”原则,旨在恢复气血流通,消除病理产物,调和脏腑功能,以达到正本清源、平衡阴阳的目的。DKD 病久加速病理产物的生成,而这些病理产物又加剧 DKD 进展。故治疗时在益气养阴、健脾益肾的同时,佐以活血化瘀、化痰散结、清热解毒之法,标本兼治共奏良效。现代研究表明中医药在治疗疾病方面具有多途径、多靶点的特点。而中医药抑制细胞焦亡主要分为两部分,一是中药复方,二是中药及其单体。通过查阅相关文献,对治疗 DKD 中医药复方进行筛选,发现治疗 DKD 的高频用药多集中在活血逐瘀、益气活血、补火助阳类药物。

3.1 中药复方

益气养阴活血方、益肾通络方、中药复方益肾康均以益气养阴为基础,通过抑制 NLRP3/Caspase－1/GSDMD 通路,降低 NLRP3、Caspase－1、GSDMD 的表达,抑制炎症因子 IL－1β、IL－18 等释放,从而缓解 DKD 蛋白尿及其肾损伤[69－71]。肾消解毒通络方可抑制 DKD 金黄地鼠 AIM2、Caspase－1、GSDMD 表达升高,其作用机制可能是通过抑制 ROS/dsDNA/AIM2 信号通路,改善 AIM 介导的细胞焦亡[72]。另有研究表明该方可调控 NLRP3/Caspase－1/GSDMD 信号轴抑制肾脏细胞焦亡的发生[61,73]。三黄益肾胶囊通过促进 PINK1/parkinson 介导的线粒体自噬,抑制 NLRP3 炎症小体的激活,从而抑制细胞焦亡的发生[74]。芪地糖肾方抑制足细胞焦亡,是通过调控 MAPK14/RELA/Caspase－8 信号通路,从而缓解 DKD 临床蛋白尿等症状[75]。黄葵胶囊通过抑制肾脏中的 NLRP3 炎症小体活化和 TLR4/NF－κB 信号传导缓解 DKD 模型大鼠肾小管上皮间充质转化[76]。黄芪汤亦可以通过抑制 NF－κB 的表达,进而抑制细胞焦亡经典通路的激活,缓解 DKD 症状及病理表现[77]。加味升降散不仅有效改善 SD 大鼠足突融合,而且减轻了肾组织 DNA 损伤,其机制可能是通过调节 TXNIP/NLRP3 通路改善足细胞焦亡[78]。详见表 1。

3.2 中药单体

黄芪活性成分中异黄酮被认为是抗 DKD 保护剂,具有肾脏保护作用。研究表明,异黄酮通过调节 NF－κB/p65/NLRP3/TXNIP 炎症小体信号通路使肾小管上皮细胞免受焦亡,改善 DKD[79]。黄芪皂苷Ⅳ通过调节 SIRT6/HIF－1α 通路减少 DKD 中足细胞焦亡比例[80]。中药五味子单体五味子苷 A 参与了糖尿病肾病模型中 TXNIP/NLRP3 信号通路传导,抑制糖尿病肾病小鼠肾组织中的 TXNIP、NLRP3 和 Caspase－1 蛋白表达,进而降低 IL－1β 水平[81]。人参皂苷 Rg1 靶向 mTOR/NF－κB/NLRP3 轴可以缓解足细胞焦亡[82]。梓醇和栀子苷分别为中药地黄和栀子的有效成分均具有抗 DKD 作用,研究表明两者均可抑制炎症伴有的细胞焦亡,其机制可能是与 AMPK/SIRT1/NF－κB 通路相关[52,83]。丹参有效成分丹参酮ⅡA 通过 TGF－β 途径抑制肾小管上皮细胞焦亡,改善高糖诱导的细胞损伤[84]。丹酚酸 F 抑制肾小管上皮细胞焦亡可能是通过调控 Bax/Caspase－3/GSDME 信号通路来实现的[85]。LIU B H 等[86]研究发现中药大黄提取物大黄总黄酮对高糖诱导的足细胞焦亡和损伤具有保护作用,其机制是靶向 METTL3

表 1 中药复方干预 DKD 中细胞焦亡的作用机制

复方	功效	作用机制	参考文献
益气养阴活血方	益气养阴,活血化瘀	调控 NLRP3/Caspase－1/GSDMD 通路	[69]
益肾通络方	益肾滋阴,行气化瘀,通络泄浊		[70]
中药复方益肾康	益气养阴,通补脾肾		[71]
肾消解毒通络方	温阳,补肾,固肾		[72]
肾消解毒通络方	温阳,补肾,固肾	抑制 ROS－dsDNA－AIM2 信号通路,改善 AIM 介导的细胞焦亡	[61,73]
三黄益肾胶囊	益气养阴,活血固精	促进 PINK1/parkinson 介导的线粒体自噬,抑制 NLRP3 炎症小体的激活	[74]
芪地糖肾方	健脾滋肾,益气活血	调控 MAPK14/RELA/Caspase－8 信号通路,抑制足细胞焦亡	[75]
黄葵胶囊	清利湿热,解毒消肿	抑制肾脏中 NLRP3 炎性体激活 TLR4/NF－κB 信号传导	[76]
黄芩汤	清热治利,和中止痛	通过抑制 NF－κB/NLRP3/Caspase－1 信号通路改善大鼠细胞焦亡	[77]
加味升降散	健脾补肾,化浊解毒	TXNIP/NLRP3 通路改善大鼠足细胞焦亡	[78]

表 2 中药单体干预 DKD 中细胞焦亡的作用机制

中药	中药活性成分	作用机制	参考文献
黄芪	异黄酮	通过调节 NF－κB/p65/NLRP3/TXNIP 炎症小体信号通路阻止肾小管上皮细胞免受焦亡,改善 DKD	[79]
黄芪	黄芪皂苷Ⅳ	通过调节 SIRT6/HIF－1α 通路改善 DKD 中足细胞焦亡	[80]
五味子	五味子素 A	通过激活 AdipoR1/AMPK－ROS/线粒体损伤,抑制 DKD 中的 TXNIP/NLRP3 信号通路激活,抑制细胞焦亡	[81]
人参	人参皂苷 Rg1	靶向 mTOR/NF－κB/NLRP3 轴以缓解足细胞焦亡	[82]
地黄	梓醇	抑制炎症伴有的细胞焦亡,其机制可能是与 AMPK/SIRT1/NF－κB 通路有关	[52]
栀子	栀子苷		[83]
丹参	丹参酮ⅡA	抑制 TGF－β 从而抑制肾小管上皮细胞焦亡	[84]
	丹酚酸 F	调控 Bax/Caspase－3/GSDME 信号通路改善肾小管上皮细胞焦亡	[85]
大黄	大黄总黄酮	靶向 METTL3 依赖性 m6A 修饰介导的 NLRP3 炎症小体激活和 PTEN/PI3K/Akt 信号传导	[86]
丁香	丁香树脂酚	通过 NRF2 介导的抗氧化途径抑制细胞焦亡,从而预防 DKD	[87]
雷公藤	雷公藤多苷	调控 NLRP3－Caspase－1－GSDMD 通路	[88]
山茱萸	马钱苷		[89]

依赖性 m6A 修饰介导的 NLRP3 炎症小体激活和 PTEN/PI3K/Akt 信号通路，导致 NLRP3 炎症小体激活减少，焦亡相关蛋白表达量降低，同时可增加肾脏标志物蛋白如 WT1、ZO－1 等的表达。丁香树脂酚具有降低 DKD 中细胞焦亡相关蛋白表达的作用，其机制可能是通过上调 NRF2 信号通路，抑制细胞焦亡经典途径的激活[86]。此外，多种中药单体也可通过 NLRP3/Caspase－1/GSDMD 信号通路改善 DKD 中细胞焦亡[87－88]。详见表 2。

4 小结

DKD 是糖尿病严重并发症之一，后期病死率高，且目前临床用药效果有限，伴随着严重的并发症，治愈率极低，有待寻找新的治疗方式改善其现状。细胞焦亡是新型细胞程序性死亡方式，目前发现其与 DKD 密切相关。本文综述了细胞焦亡可诱导肾脏固有细胞损伤加重 DKD，抑制细胞焦亡发生一定程度上可缓解 DKD 症状及病理表现。细胞焦亡相关抑制剂开发可能是治疗 DKD 的新靶点。中医药多途径多靶点的治疗特点在抑制细胞焦亡缓解 DKD 方面表现突出，通过调节细胞内的信号通路和分子机制，能有效减轻细胞焦亡引起的炎症反应和组织损伤，从而保护肾功能。这种治疗方式不仅体现了中医药的整体观念和个体化治疗特色，还减少了传统西药可能带来的不良反应，为 DKD 患者提供了更为安全、有效的治疗选择。成为 DKD 治疗的新方向，但其作用机制仍有待深入研究，从而为治疗 DKD 提供更有力依据。

通过对细胞焦亡的相关分子作用机制进行分析，发现某些相关机制研究尚不完善，且存在研究不够深入等问题。目前中药干预 DKD 发展中的细胞焦亡研究多集中在 GSDMD 介导的细胞焦亡经典途径和非经典途径及二者的上下游，仍需加强中药在其他 GSDM 家族成员中的研究，为中药在改善 DKD 方面寻找更多的新靶点、新机制。另外，虽然有很多研究揭示了中医药或者某些抑制剂通过抑制细胞焦亡改善 DKD，但极少有研究说明细胞焦亡主要发生在 DKD 哪一病理阶段，药物是对哪一阶段 DKD 小鼠或者患者起效。因此笔者认为，未来应将细胞焦亡与 DKD 临床分期研究相结合，寻找干预细胞焦亡治疗 DKD 的最佳时期，以期达到延缓 DKD 向 ESRD 进展、提高患者的生存质量的目的，并为临床治疗提供更有力的科学依据。

参考文献

[1] RUIZ－ORTEGA M, RODRIGUES－DIEZ R R, LAVOZ C, et al. Special issue "diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment"[J]. J Clin Med, 2020, 9(3): 813.

[2] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. BMJ, 2020, 369: 997.

[3] REIDY K, KANG H M, HOSTETTER T, et al. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease[J]. J Clin Investig, 2014, 124(6): 2333－2340.

[4] 赵进喜，王世东，穆岩，等. 糖尿病肾脏病病机理论创新与辨证治疗方案研究述评[J]. 世界中医药，2022，17(1)：1－5.

[5] WALLACH D, KANG T B, DILLON C P, et al. Programmed necrosis in inflammation: toward identification of the effector molecules[J]. Science, 2016, 352(6281): 2154.

[6] VANDE WALLE L, LAMKANFI M. Pyroptosis[J]. Curr Biol, 2016, 26(13): R568－R572.

[7] JORGENSEN I, MIAO E A. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens[J]. Immunol Rev, 2015, 265(1): 130－142.

[8] BERGSBAKEN T, COOKSON B T. Macrophage activation redirects yersinia－infected host cell death from apoptosis to caspase－1－dependent pyroptosis[J]. PLoS Pathog, 2007, 3(11): 161.

[9] MARIATHASAN S, WEISS D S, DIXIT V M, et al. Innate immunity against Francisella tularensis is dependent on the ASC/caspase－1 axis[J]. J Exp Med, 2005, 202(8): 1043－1049.

[10] XU Y J, ZHENG L, HU Y W, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis[J]. Clin Chim Acta, 2018, 476: 28－37.

[11] ELIAS E E, LYONS B, MURUVE D A. Gasdermins and pyroptosis in the kidney[J]. Nat Rev Nephrol, 2023, 19(5): 337－350.

[12] SHI J, GAO W, SHAO F. Pyroptosis: gasdermin－mediated programmed necrotic cell death[J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(4): 245－254.

[13] BROZ P, PELEGRÍN P, SHAO F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20: 143－157.

[14] KOVACS S B, MIAO E A. Gasdermins: effectors of pyroptosis[J]. Trends Cell Biol, 2017, 27(9): 673－684.

[15] DING J J, WANG K, LIU W, et al. Erratum: pore－forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family[J]. Nature, 2016, 540(7631): 150.

[16] LIU X, ZHANG Z B, RUAN J B, et al. Inflammasome－activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores[J]. Nature, 2016, 535(7610): 153－158.

[17] ZHU C L, XU S, JIANG R Y, et al. The gasdermin family: emerging therapeutic targets in diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 87.

[18] DELMAGHANI S, DEL CASTILLO F J, MICHEL V, et al. Mutations in the gene encoding pejvakin, a newly identified protein of the afferent auditory pathway, cause DFNB59 auditory neuropathy[J]. Nat Genet, 2006, 38(7): 770－778.

[19] LIANG X, QIN Y, WU D, et al. Pyroptosis: a double－edged sword in lung cancer and other respiratory diseases[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 40.

[20] BOYDEN E D, DIETRICH W F. Nalp1b controls mouse macrophage susceptibility to anthrax lethal toxin[J]. Nat Genet, 2006, 38: 240－244.

[21] CARTY M, KEARNEY J, SHANAHAN K A, et al. Cell survival and cytokine release after inflammasome activation is regulated by the toll－IL－1R protein SARM[J]. Immunity, 2019, 50(6): 1412－1424.

[22] ATIANAND M K, RATHINAM V A, FITZGERALD K A. SnapShot: inflammasomes[J]. Cell, 2013, 153(1): 272－272.

[23] LI R Z, ZAN Y, SUI K W, et al. The latest breakthrough on NLRP6 inflammasome[J]. Precis Clin Med, 2022, 5(3): 22.

[24] 靳贺超，顾悦，张圆圆，等. 细胞焦亡与坏死性凋亡在糖尿病肾病中的作用及中医药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2022，28(3)：58－67.

[25] FELTHAM R, VINCE J E, LAWLOR K E. Caspase－8: not so si-

lently deadly[J]. Clin Transl Immunology,2017,6(1): 124.
[26] SCHNEIDER K S,GRO? CJ,DREIER RF,et al. The inflammasome drives GSDMD - independent secondary pyroptosis and IL - 1 release in the absence of caspase - 1 protease activity[J]. Cell Rep, 2017,21(13): 3846 - 3859.
[27] WANG Y P,GAO W Q,SHI X Y,et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase - 3 cleavage of a gasdermin[J]. Nature, 2017,547(7661): 99 - 103.
[28] WANG C,YANG T,XIAO J Q,et al. NLRP3 inflammasome activation triggers gasdermin D - independent inflammation[J]. Sci Immunol,2021,6(64): 3859.
[29] ZHANG Z B,ZHANG Y,XIA S Y,et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti - tumour immunity[J]. Nature, 2020,579(7799): 415 - 420.
[30] HU Y Q,WEN Q L,CAI Y F,et al. Alantolactone induces concurrent apoptosis and GSDME - dependent pyroptosis of anaplastic thyroid cancer through ROS mitochondria - dependent caspase pathway [J]. Phytomedicine,2023,108: 154528.
[31] REN F H,NARITA R,RASHIDI A S,et al. ER stress induces caspase - 2 - tBID - GSDME - dependent cell death in neurons lytically infected with herpes simplex virus type 2[J]. EMBO J,2023, 42(19): 113118.
[32] XIE S Y,SU E Y,SONG X Y,et al. GSDME in endothelial cells: inducing vascular inflammation and atherosclerosis via mitochondrial damage and STING pathway activation[J]. Biomedicines,2023,11 (9): 2579.
[33] AI Y L,WANG W J,LIU F J,et al. Mannose antagonizes GSDME - mediated pyroptosis through AMPK activated by metabolite GlcNAc - 6P[J]. Cell Res,2023,33(12): 904 - 922.
[34] ZHOU B,ZHANG J Y,LIU X S,et al. Tom20 senses iron - activated ROS signaling to promote melanoma cell pyroptosis[J]. Cell Res,2018,28(12): 1171 - 1185.
[35] LIU D,LIU J H,LIU K J,et al. SIRT1 inhibition - induced mitochondrial damage promotes GSDME - dependent pyroptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. Mol Biotechnol,2023,2023:187523.
[36] DI M P,MIAO J J,PAN Q Z,et al. OTUD4 - mediated GSDME deubiquitination enhances radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma by inducing pyroptosis[J]. J Exp Clin Cancer Res,2022,41 (1): 328.
[37] REN Y D,FENG M X,HAO X D,et al. USP48 stabilizes gasdermin E to promote pyroptosis in cancer[J]. Cancer Res,2023,83(7): 1074 - 1093.
[38] DENG W Y,BAI Y,DENG F,et al. Streptococcal pyrogenic exotoxin B cleaves GSDMA and triggers pyroptosis[J]. Nature,2022,602 (7897): 496 - 502.
[39] KONG Q,XIA S Y,PAN X X,et al. Alternative splicing of GSDMB modulates killer lymphocyte - triggered pyroptosis[J]. Sci Immunol,2023,8(82):3196.
[40] ZHANG J Y,ZHOU B,SUN R Y,et al. The metabolite α - KG induces GSDMC - dependent pyroptosis through death receptor 6 - activated caspase - 8[J]. Cell Res,2021,31(9): 980 - 997.
[41] WEIR A,VINCE J E. No longer married to inflammasome signaling: the diverse interacting pathways leading to pyroptotic cell death [J]. Biochem J,2022,479(10): 1083 - 1102.
[42] ZHOU Z W,HE H B,WANG K,et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells[J]. Science,2020,368(6494): 7548.
[43] WANG C L,SHIVCHARAN S,TIAN T,et al. Structural basis for GSDMB pore formation and its targeting by IpaH7.8[J]. Nature, 2023,616(7957): 590 - 597.
[44] HOU J W,ZHAO R C,XIA W Y,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.
[45] HOU J W,WANG S L,MIAO R,et al. Detection of gasdermin C - mediated cancer cell pyroptosis[J]. Methods Mol Biol,2023,2641: 135 - 146.
[46] LAROCK D L,JOHNSON A F,WILDE S,et al. Group A Streptococcus induces GSDMA - dependent pyroptosis in keratinocytes[J]. Nature,2022,605(7910): 527 - 531.
[47] BILLMAN Z P,KOVACS S B,WEI B,et al. Caspase - 1 activates gasdermin A in non - mammals[J]. Elife,2024,12: 92362.
[48] SHAHZAD K,BOCK F,DONG W,et al. Nlrp3 - inflammasome activation in non - myeloid - derived cells aggravates diabetic nephropathy[J]. Kidney Int,2015,87(1): 74 - 84.
[49] CHENG Q,PAN J,ZHOU Z L,et al. Caspase - 11/4 and gasdermin D - mediated pyroptosis contributes to podocyte injury in mouse diabetic nephropathy[J]. Acta Pharmacol Sin,2021,42(6): 954 - 963.
[50] ZHU W,LI Y Y,ZENG H G,et al. Carnosine alleviates podocyte injury in diabetic nephropathy by taryeting caspase - 1 mediated pyroptosis[J]. Int Immunopharmacol,2021,101(Pt B): 108236.
[51] 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.
[52] CHEN J,YANG YW,LV Z Y,et al. Study on the inhibitive effect of Catalpol on diabetic nephropathy[J]. Life Sci,2020,257: 118120.
[53] LI F T,SONG L J,CHEN J,et al. Effect of genipin - 1 - β - d - gentiobioside on diabetic nephropathy in mice by activating AMP - activated protein kinase/silencing information regulator - related enzyme 1/nuclear factor - κB pathway[J]. J Pharm Pharmacol,2021, 73(9): 1201 - 1211.
[54] 蒋飞霞,黄炫赓,黄济华,等. 2 型糖尿病合并 DPN 与糖尿病肾病、下肢动脉粥样硬化症的相关性[J]. 现代医药卫生,2024, 40(2): 181 - 184.
[55] AROOR A R,DAS N A,CARPENTER A J,et al. Glycemic control by the SGLT2 inhibitor empagliflozin decreases aortic stiffness,renal resistivity index and kidney injury[J]. Cardiovasc Diabetol,2018, 17(1): 108.
[56] YANG Y,XU P,LIU Y,et al. Vascular inflammation,atherosclerosis,and lipid metabolism and the occurrence of non - high albuminuria diabetic kidney disease: a cross - sectional study[J]. Diab Vasc Dis Res,2021,18(1): 1479164121992524.
[57] WEI Y Y,LAN B D,ZHENG T,et al. GSDME - mediated pyroptosis promotes the progression and associated inflammation of atherosclerosis[J]. Nat Commun,2023,14: 929.
[58] ZHENG F,MA L,LI X,et al. Neutrophil extracellular traps induce glomerular endothelial cell dysfunction and pyroptosis in diabetic kidney disease[J]. Diabetes,2022,71(12): 2739 - 2750.

[59] GU J, HUANG W, ZHANG W, et al. Sodium butyrate alleviates high - glucose - induced renal glomerular endothelial cells damage via inhibiting pyroptosis [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75: 105832.

[60] 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.

[61] 李晓霞,马国平,刘坤,等. 基于 Nrf2 - NLRP3 - GSDMD 信号通路探讨肾消解毒通络方含药血清抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞焦亡的分子机制 [J]. 中华中医药学刊,2022,40(12): 100 - 104,292,294.

[62] YAMANOUCHI M, FURUICHI K, HOSHINO J, et al. Nonproteinuric versus proteinuric phenotypes in diabetic kidney disease: a propensity score - matched analysis of a nationwide, biopsy - based cohort study[J]. Diabetes Care, 2019, 42(5): 891 - 902.

[63] SHEN S, JI C, WEI K. Cellular senescence and regulated cell death of tubular epithelial cells in diabetic kidney disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 924299.

[64] HAN J R, ZUO Z K, SHI X J, et al. Hirudin ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting Gsdmd - mediated pyroptosis[J]. Cell Biol Toxicol, 2023, 39(3): 573 - 589.

[65] LI X, ZENG L, CAO C W, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates renal tubular epithelial pyroptosis by modulated miR - 23c targeting of ELAVL1 in diabetic nephropathy[J]. Exp Cell Res, 2017, 350(2): 327 - 335.

[66] LIU C, ZHUO H, YE M Y, et al. LncRNA MALAT1 promoted high glucose - induced pyroptosis of renal tubular epithelial cell by sponging miR - 30c targeting for NLRP3[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 36(9): 682 - 691.

[67] LI W, SUN J, ZHOU X X, et al. Mini - review: GSDME - mediated pyroptosis in diabetic nephropathy [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 780790.

[68] 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.

[69] 贾评评,宋纯东,段凤阳,等. 益气养阴活血方对糖尿病肾病大鼠 NLRP3/Caspase - 1/GSDMD 细胞焦亡通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(1): 75 - 81.

[70] 赵靓,向世勰,谢治深,等. 基于 NLRP3/CASP1/GSDMD 通路探讨益肾通络方抑制糖尿病肾脏疾病小鼠足细胞焦亡的作用机制[J]. 北京中医药大学学报,2023,46(11): 1529 - 1540.

[71] 张颖,黄昇,宫成军,等. 中药复方益肾康对糖尿病大鼠肾脏细胞焦亡的作用及机制研究[J]. 中药材, 2022, 45(7): 1740 - 1745.

[72] 肖郁朋,丁英钧,丁宝珠,等. 肾消解毒通络方对糖尿病肾病金黄地鼠肾脏 AIM2 介导细胞焦亡的影响 [J]. 中成药,2024,46(11):3603 - 3612.

[73] 丁宝珠,丁英钧,马国平,等. 肾消解毒通络方调控 NLRP3 - Caspase - 1 - GSDMD 通路抑制糖尿病肾病金黄地鼠肾脏细胞焦亡的机制[J]. 中华中医药杂志,2022,37(7): 4086 - 4090.

[74] LI H Z, WANG Y S, SU X H, et al. San - Huang - yi - Shen capsule ameliorates diabetic kidney disease through inducing PINK1/parkin - mediated mitophagy and inhibiting the activation of NLRP3 signaling pathway[J]. J Diabetes Res, 2022, 2022: 2640209.

[75] 高飞,于博睿,谢惠迪,等. 芪地糖肾方对糖尿病肾病足细胞焦亡及 MAPK14/RELA/Caspase - 8 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(13):67 - 75.

[76] HAN W B, MA Q, LIU Y L, et al. Huangkui capsule alleviates renal tubular epithelial - mesenchymal transition in diabetic nephropathy via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and TLR4/NF - κB signaling[J]. Phytomedicine, 2019, 57: 203 - 214.

[77] 刘嘉,严宝飞,张景正,等. 黄芩汤对糖尿病肾病大鼠肾脏 NF - κB/NLRP3/Caspase - 1 细胞焦亡通路的影响[J]. 中国生物工程杂志,2022,42(11): 109 - 116.

[78] 宋瑞婧,张欣欣,高飞,等. 加味升降散对糖尿病肾病大鼠 TXNIP/NLRP3 通路及足细胞焦亡的影响[J]. 中药药理与临床,2022,38(4): 2 - 9.

[79] 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]. Biomedecine Pharmacother, 2022, 155: 113758.

[80] ZHANG M Y, LIU W Y, LIU Y X, et al. Astragaloside Ⅳ inhibited podocyte pyroptosis in diabetic kidney disease by regulating SIRT6/HIF - 1α axis[J]. DNA Cell Biol, 2023, 42(10): 594 - 607.

[81] WANG X H, LI Q, SUI B Z, et al. Schisandrin A from Schisandra chinensis attenuates ferroptosis and NLRP3 inflammasome - mediated pyroptosis in diabetic nephropathy through mitochondrial damage by AdipoR1 ubiquitination[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 5411462.

[82] WANG T, GAO Y B, YUE R C, et al. Ginsenoside Rg1 alleviates podocyte injury induced by hyperlipidemia via targeting the mTOR/NF - κB/NLRP3 axis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 2735714.

[83] LI F T, CHEN Y, LI YJ, et al. Geniposide alleviates diabetic nephropathy of mice through AMPK/SIRT1/NF - κB pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 886: 173449.

[84] LI Y, DENG X, ZHUANG W L, et al. Tanshinone IIA down - regulates - transforming growth factor beta 1 to relieve renal tubular epithelial cell inflammation and pyroptosis caused by high glucose[J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 12224 - 12236.

[85] 石贤聪,谢治深,赵靓,等. 丹酚酸 F 调控 Bax/Caspase - 3/GSDME 信号通路改善肾小管上皮细胞焦亡作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(9): 56 - 64.

[86] LIU B H, TU Y, NI G X, et al. Total flavones of Abelmoschus manihot ameliorates podocyte pyroptosis and injury in high glucose conditions by targeting METTL3 - dependent m6A modification - mediated NLRP3 - inflammasome activation and PTEN/PI3K/akt signaling[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 667644.

[87] LI G R, 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.

[88] 沈金峰,朱慧萍,胡芳,等. 大蒜素对糖尿病肾病大鼠肾组织细胞焦亡的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(7): 1643 - 1650.

[89] 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.