

细胞焦亡分子机制及其调控

韦双, 高维崧, 窦金萍, 赵泽鹏, 刘兴健, 李轶女*

中国农业科学院生物技术研究所, 北京 100081

摘要: 与基因相关的细胞死亡途径统称为细胞程序性死亡,细胞焦亡是一种新近发现的依赖炎性半胱天冬氨酸酶,并且伴随炎症反应的细胞程序性死亡方式。细胞焦亡的生物学特征、发生与调控机制都区别于其他细胞死亡方式。简要概述了细胞焦亡的研究历史,并从非编码 RNA、细胞应激、受体蛋白和化学物质 4 个方面详细介绍了细胞焦亡的影响因素和调控机制,以期明确细胞焦亡在先天免疫中的角色。

关键词: 细胞焦亡;炎症小体;炎性半胱天冬氨酸酶;成孔效应蛋白 D

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2023.0114

中图分类号:Q291, R392.1

文献标志码:A

Molecular Mechanism and Regulation of Pyroptosis

WEI Shuang, GAO Weisong, DOU Jinping, ZHAO Zepeng, LIU Xingjian, LI Yinyu*

Biotechnology Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Science, Beijing 100081, China

Abstract: The gene-related pathway of cell death is summarized as programmed cell death. Pyroptosis is a recently discovered mode of programmed cell death that depends on inflammatory caspases and is accompanied by an inflammatory response. The biological characteristics, occurrence and regulation mechanism of pyroptosis are different from other cell death methods. In this paper, we briefly overviewed the research history of pyroptosis, and deliberately introduced the influence factors and regulatory mechanisms of pyroptosis, including non-coding RNA, cell stress, receptor protein and chemical substances, which maybe contribute to clarify the role of pyroptosis in innate immunity.

Key words: pyroptosis; inflammasome; inflammatory caspase; gasdermin D

细胞死亡方式分为程序性细胞死亡和非程序性细胞死亡。程序性细胞死亡是指细胞接受某种信号或受到某种因素刺激后,为了维持内环境稳定而进行的死亡过程,是细胞进化过程的一种主动死亡。而细胞焦亡是近年来发现的一种伴随着炎症反应的程序性细胞死亡方式,与多种疾病的发生、发展密切相关,目前已知涉及的疾病包括神经系统性疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病、心血管疾病、肿瘤等^[1]。为此,阐明细胞焦亡的调控机制有利于了解这些疾病的发病机理,并有望为多种疾病提供潜在的治疗思路和方法。

随着交叉学科的发展,科研人员发现细胞死亡方式之间存在串扰,比如宿主细胞在不同的条

件下会由凋亡转变成焦亡,这增加了人们解析焦亡调控机制的兴趣^[2]。本文在简要介绍细胞焦亡研究历史和生物学特点的基础上,重点对细胞焦亡的分子机制及其调控进行了总结,以期多种疾病的治疗提供理论支撑。

1 细胞焦亡的研究历史

细胞焦亡虽然是近年来新确定的一种促炎性细胞程序性死亡方式,但是该现象的发现可以追溯到 20 世纪 80 年代,在漫长的研究历史中,细胞焦亡一度被误认作细胞凋亡。1986 年, Friedlander^[3] 用炭疽致死毒素处理原代小鼠巨噬细胞后发现,

收稿日期:2023-09-20; 接受日期:2023-10-30

基金项目:国家重点研发计划项目(2022YFD13007);国家自然科学基金项目(32072796;32372952;32002236)。

联系方式:韦双 E-mail: 82101212014@caas.cn; *通信作者 李轶女 E-mail: liyinv@caas.cn

细胞死亡伴随着细胞内容物的快速释放,这是观察到焦亡现象的最早证据;1992年,两个独立的研究团队发现了炎性半胱天冬氨酸酶1(Caspase-1),该酶可以将炎性因子白细胞介素-1 β 前体(Pro-interleukin-1 β , Pro-IL-1 β)加工成成熟的白细胞介素-1 β (IL-1 β)^[4-5];同年,Zychlinsky等^[6]在福氏志贺氏菌感染的巨噬细胞中观察到了Caspase-1依赖性的细胞死亡,但当时由于DNA断裂和膜起泡等特征被认为是细胞凋亡。

直到2001年,D'Souza等^[7]观察到这是一种不同于细胞凋亡的炎症性细胞死亡方式,他们发现虽然巨噬细胞死亡时细胞膜会破裂,但与细胞凋亡膜起泡不同的是,这种死亡方式伴随着细胞膜上形成孔隙且细胞核保持完整;随后迈阿密大学医学院Boise教授等^[8]用源自希腊的词根pyro(火/热)和ptosis(坠落)的术语“pyroptosis”用于描述这一细胞死亡方式,这是细胞焦亡的第一个定义,它区分了细胞焦亡和细胞凋亡。自此之后,细胞焦亡被认为是由Caspase-1诱导的巨噬细胞死亡^[8]。

随着对焦亡的深入研究,科研人员发现了除Caspase-1以外的炎性半胱天冬氨酸酶Caspase-4/5/11,它们可以直接识别革兰氏阴性菌细胞壁中的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),诱导非经典细胞焦亡的发生^[9];2015年,细胞焦亡通路下游成孔效应蛋白D(gasdermin D, GSDMD)的发现对焦亡发生机制的揭示具有里程碑式的意义。研究发现,当宿主受到内源性或者外源性的刺激后, GSDMD被Caspase裂解暴露N端成孔结构域,随后在细胞膜上打孔,引起IL-18、IL-1 β 等多种炎性因子的释放,进而触发细胞焦亡^[10]。2018年, Kambara等^[11]发现中性粒细胞丝氨酸蛋白酶ELANE能够以不依赖Caspase-1/11的方式切割GSDMD,引发中性粒细胞焦亡,说明了Caspase蛋白并不是焦亡所必需的。自此之后,细胞焦亡被重新定义为由GSDMD介导的细胞程序性死亡,最近研究证实GSDM家族的其他成员A、B、C、E也具有成孔活性。

2 细胞焦亡的分子机制

如图1所示^[12],细胞焦亡可由Caspase-1介导的经典炎症小体通路、Caspase-4/5/11介导的非经

典炎症小体通路以及Caspase-3和Caspase-8介导的替代性通路触发。

2.1 经典炎症小体通路

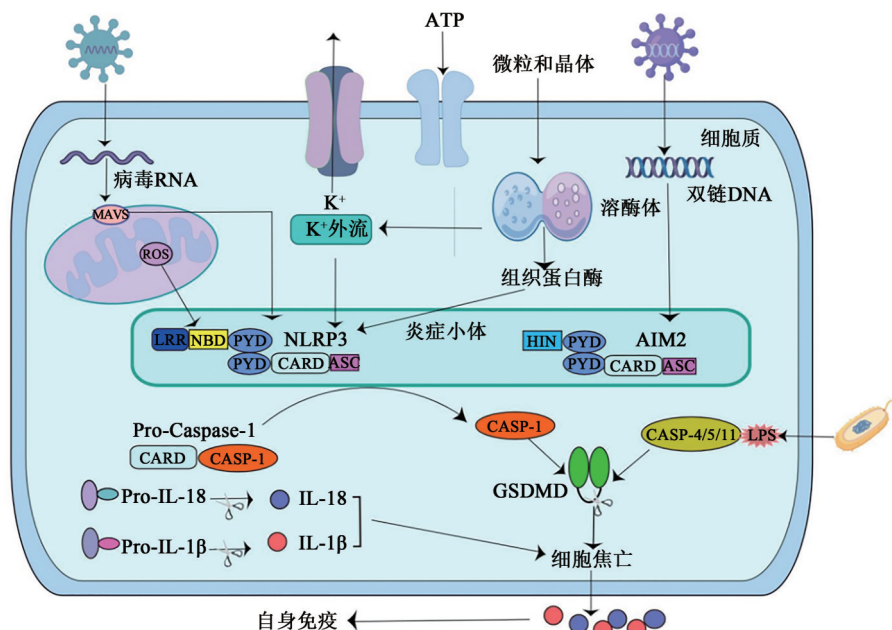
经典细胞焦亡通常涉及炎症小体的组装激活、Caspase-1的活化、GSDMD的激活以及多种炎性因子的释放。当细胞受到细菌毒素或病毒感染等外界危险信号时,宿主先天免疫系统中的模式识别受体会识别病原相关分子模式或损伤相关分子模式,它们与衔接分子凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)共同作用招募pro-Caspase-1,从而激活炎症小体,随后炎症小体招募ASC和pro-Caspase-1, pro-Caspase-1自我切割活化为Caspase-1,活化的Caspase-1切割GSDMD、pro-IL-1 β 和pro-IL-18,最终胞质内IL-1 β 和IL-18通过孔隙释放到胞外,即发生细胞焦亡^[13-14]。此外,释放的IL-1 β 和IL-18会充当内部损伤因子进一步传播先天免疫,从而引发“炎症风暴”。

2.2 非经典炎症小体通路

非经典炎症小体通路对应的是由炎性半胱天冬氨酸酶11(Caspase-11)识别信号并介导的非经典炎症小体激活。Caspase-11的配体为LPS,激活Caspase-11是这类炎症小体激活的必要条件。Caspase-11仅存在于啮齿动物中,与人体内的Caspase-4/5在进化上属于同源基因。功能上,鼠源Caspase-11和人源Caspase-4/5均能在没有经典炎症小体和衔接分子ASC参与的情况下直接识别胞内的LPS,继而切割GSDMD产生N端片段,在细胞膜上形成小孔,引发胞浆内IL-18和IL-1 β 的释放^[9]。值得注意的是,Yang等^[15]还发现了在Caspase-11诱导的非经典途径中介导焦亡细胞死亡的另一个关键蛋白Pannexin-1。在LPS的刺激下,活化的Caspase-11可以特异性剪切和修饰Pannexin-1,引起细胞腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)的释放,从而诱导离子通道P2X7受体介导的细胞焦亡。

2.3 替代性通路

研究发现,在进行化学疗法或靶向癌症治疗时,化疗药物可以通过Caspase-3诱导细胞凋亡到细胞焦亡的转变,且Caspases-3通过GSDME裂解产生的N端片段介导细胞焦亡^[16]。除Caspase介导凋亡转变成焦亡之外,最近其他几种替代性细胞焦亡通路也陆续被报道,如细胞毒性淋巴细胞



注:ATP—三磷酸腺苷;NLRP3—NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3;ASC—凋亡相关斑点样蛋白;LRR—富含亮氨酸的重复序列;HIN—造血干扰素诱导核蛋白结构域;NBD—中心核酸结合结构域;PYD—热蛋白结构域;AIM2—黑素瘤缺乏因子2;CARD—炎性半胱天冬氨酸酶激活和招募结构域;CASP-1—炎性半胱天冬氨酸酶1;CASP-4/5/11—炎性半胱天冬氨酸酶4/5/11;GSDMD—消皮素D;IL-18—白细胞介素18;IL-1β—白细胞介素1β。

图1 细胞焦亡通路^[12]

Fig. 1 The pathway of pyroptosis^[12]

中的颗粒酶 Granzyme A 能够水解 GSDMB 引发肿瘤细胞发生焦亡^[17];GSDMC、GSDMD 和 GSDME 都可以被 Caspase-8 裂解形成 N 端成孔结构域,从而触发肿瘤细胞焦亡^[18-19]。

3 细胞焦亡的调控

3.1 ncRNA 调控细胞焦亡

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 是一类具有高转录活性但本身不编码蛋白质的 RNA 分子。根据长度、形状和位置等,ncRNA 被分为不同的类型,其中微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、环状 RNA (circRNA) 和 PIWI 蛋白相互作用 RNA (PIWI-interacting RNA, piRNA) 是 4 种主要的 ncRNA^[20]。ncRNA 已被证明可以精确调控基因表达,并逐渐成为炎症和免疫不可或缺的调节因子。在焦亡信号通路中,Caspase、炎症小体、GSDM 等关键分子的激活与表达是细胞焦亡发生的必要条件,ncRNA 通过调控这些关键分子的表达实现对细胞焦亡的调控。

3.1.1 microRNA 对细胞焦亡的调控 miRNA 通过调控细胞焦亡信号通路中的关键靶蛋白实现对细胞焦亡的调节。杜晨阳等^[21]在肝癌细胞中过表达或敲低 *miR-30a-3p* 发现,过表达 *miR-30a-3p* 能抑制肝癌细胞增殖和转移能力,降低 Caspase-1、炎症因子 IL-1β 和 IL-18 的表达,抑制焦亡发生;而抑制 *miR-30a-3p* 则相反。李嵘等^[22]在 HRMC 细胞焦亡研究中发现 pcDNA-NLRP1 转染可消除 *miR-497* 对细胞焦亡的抑制作用,证明 *miR-497* 可直接靶向结合并抑制 NLRP1 炎症小体的表达水平,从而降低细胞中 Caspase-1 的表达和促炎因子的分泌。Xiao 等^[23]首次证明 *miR-133b* 通过与 NLRP3 的 3' 非翻译区结合来负调控 NLRP3 的表达,从而抑制 NLRP3 炎症小体的激活以实现抗细胞焦亡的目的。

细胞焦亡的调控还能通过 miRNA 对信号通路或靶点的调节来实现。Jiao 等^[24]在巨噬细胞来源的外泌体中发现 *miR-30d-5p* 通过诱导 M1 巨噬细胞极化和激活 NF-κB 信号通路引发巨噬细胞焦亡。在纤维化疾病中,研究发现, *miR-21* 靶向 Spry1 以调节 ERK/NF-κB 信号通路,导致 NLRP3

炎症小体激活^[25]。此外,*miR-145*和*miR-155*通过相反的功能作用于动脉粥样硬化慢性炎症的上游途径靶向调节NLRP3炎症小体,具体表现为*miR-145*显著抑制CD137/NFATc1信号通路的表达,而*miR-155*通过ERK/NF- κ B通路显著加速氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, OX-LDL)诱导的NLRP3成分表达,成为一种促炎调节剂^[26]。

3.1.2 lncRNA对细胞焦亡的调控 最近的研究表明,lncRNA通过作用于细胞焦亡相关分子来调节细胞焦亡的进程。Liu等^[27]研究RAW264.7细胞发现lncRNA H19抑制ox-LDL诱导的促炎因子释放以及NLRP3、GSDMD和ASC的表达,从而减轻ox-LDL诱导的RAW264.7细胞焦亡和炎症;Yang等^[28]在lncRNAs与心肌细胞焦亡的关系研究中,证明了lncRNA *Kcnq1ot1*在糖尿病患者血清、高糖处理的心肌细胞和糖尿病小鼠心脏组织中的表达量高于对照组。

内源竞争RNA(competing endogenous RNAs, ceRNA)可以通过应答元件与microRNA结合使microRNA失效以调控基因表达。lncRNA可以作为一种ceRNA,通过与microRNA结合覆盖下游靶基因的3'-UTR来调节基因的表达。Niu等^[29]研究发现lncRNA *KCNQ1OT1*在丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染的 β 细胞中高表达;沉默*KCNQ1OT1*,*miR-223-3p*则会直接靶向结合NLRP3抑制 β 细胞焦亡,而抑制*miR-223-3p*或过表达NLRP3则会逆转细胞焦亡;Fu等^[30]研究发现lncRNA *NEAT1*可以通过竞争性结合*miR-302b-3p*促进TLR4的转录,进而促进细胞焦亡。

3.1.3 circRNA对细胞焦亡的调控 circRNA充当microRNA的ceRNA发挥调控细胞焦亡的作用。Ye等^[31]提出并证明了调节心肌细胞焦亡的circ-NNT/*miR-33a-5p*/USP46信号轴,即circ-NNT通过充当*miR-33a-5p*的ceRNA实现对USP46的调节,进而正调控心肌细胞焦亡;Yang等^[32]研究发现高糖环境下心肌细胞Caspase-1相关的circRNA(Caspase-1-associated circRNA, CACR)显著升高,CACR通过靶向*miR-214-3p*促进心肌细胞焦亡,导致促炎细胞因子IL-1 β 、Caspase-1及NLRP3的高表达,而沉默CACR、*miR-214-3p*则会抑制Caspase-1的表达,进而抑制心肌细胞焦亡和炎症。以上研究证明circRNA作为ceRNA在细胞焦亡中扮演着重要作用。

3.1.4 piRNA参与细胞焦亡的调控 目前,关于piRNA在细胞焦亡中的调控机制研究较少,还处于初步探索阶段。有研究发现,干扰piRNA-823可通过调节TGF- β 1/Smads信号通路抑制高糖诱导的内皮细胞焦亡^[33];王飞等^[34]在小鼠原代心肌细胞焦亡的研究中发现抑制piR-16744的表达会促进焦亡相关蛋白的表达,而过表达piR-16744则抑制焦亡相关蛋白的表达。尽管当前piRNA调控细胞焦亡的研究还处于起步阶段,但piRNA在多种疾病发生发展中的作用提示piRNA在调控细胞焦亡及介导相关疾病诊断与治疗中具有一定的研究意义和潜力。

3.2 细胞应激对焦亡的调控

3.2.1 氧化应激对焦亡的调控 细胞内过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生与积累会导致氧化应激的发生,ROS积累可以上调硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)的表达。TXNIP属于硫氧还蛋白系统,与硫氧还蛋白分离时会激活Caspase-1,促进炎症因子IL-1 β 和IL-18的释放,引发细胞焦亡。目前,在糖尿病肾病与细胞焦亡的研究中,ROS/TXNIP/NLRP3炎症小体通路被认为是引发细胞焦亡的关键,并且NADPH氧化酶改变和高糖诱导都是触发ROS/TXNIP/NLRP3轴的潜在因素^[35-36]。Wang等^[37]发现在高糖诱导的HBZY-1细胞中,TXNIP、NLRP3、Caspase-1和IL-1 β 异常过表达,而沉默或敲除TXNIP基因则抑制TXNIP/NLRP3炎症小体通路,这提示TXNIP在氧化应激和NLRP3炎症小体激活之间起桥梁作用。

3.2.2 内质网应激对焦亡的调控 内质网应激已被证明可以激活NLRP3炎症小体。具体而言,内质网应激诱导的蛋白质错误折叠、甾醇合成和分布失衡以及Ca²⁺和ROS的释放可以触发NLRP3炎症小体激活。除此之外,严重内质网应激期间多个通路也参与NLRP3炎症小体的激活,包括p38MAPK通路、Jun-N-末端激酶信号通路、NF- κ B和TXNIP信号通路^[38]。此外,有研究发现Ca²⁺从应激细胞中释放会增加mtROS的产生并放大NLRP3炎症小体的激活,因此线粒体功能障碍和内质网应激之间的相互促进有助于NLRP3炎症小体的激活,两者都参与氧化应激和ROS的产生^[39]。

3.3 受体蛋白介导的焦亡效应

细胞焦亡作为炎症通路的一个重要分支,促

使研究人员不断探索其与其他炎症信号通路是如何相互作用的,当前研究已经发现多种受体蛋白参与细胞焦亡的调控。

转化生长因子- β -激活激酶1(TGF β -activated kinase 1, TAK1)属于丝裂原活化蛋白激酶家族,在由细胞因子和Toll样受体激活的先天免疫信号通路中起关键信号分子的作用。TAK1在细胞中受到严格调控,其失活和过度激活都会促进细胞死亡和炎症。Orning等^[40]研究发现病原体对TAK1-IKK通路的阻断会触发Caspase-8控制的细胞死亡和涉及GSDMD的炎症通路,导致具有细胞凋亡和细胞焦亡特征的细胞毒性。

Z-DNA结合蛋白1(Z-DNA binding protein 1, ZBP1),又称为干扰素调节因子,是一种先天性免疫受体,可感知核酸并激活炎症。在研究甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)时发现,IAV感染期间NLRP3炎症小体的激活完全依赖于ZBP1,因此命名为ZBP1-NLRP3炎症小体。IAV感染后,ZBP1-NLRP3炎症小体被激活,促进促炎细胞因子成熟,并导致GSDMD裂解以激活细胞焦亡^[41]。

CC趋化因子受体是一种7次跨膜G蛋白偶联受体,在炎症反应期间参与白细胞向组织损伤区域的募集。Yan等^[42]发现CCR5的激活促进了NLRP1介导的神经元细胞焦亡,而MVC(CCR5的选择性拮抗剂)介导的CCR5抑制则减弱了神经元细胞焦亡。肝细胞大量死亡是急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)的核心事件,在ALF患者和肝细胞损伤小鼠模型的肝组织中,GSDMD介导的肝细胞焦亡反应通过增加单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)及其受体CCR2的蛋白水平来招募巨噬细胞释放炎症介质,最终加重ALF^[43]。

3.4 化合物对细胞焦亡的调控

3.4.1 人工合成化合物 小分子药物主要是指化学合成的药物,它们通常是信号转导抑制剂,可以特异性阻断信号转导通路。当前,化学合成药物的递呈效率和耐药性是亟待解决的问题。细胞焦亡与多种疾病的发生发展密切相关,因此化学药物调控细胞焦亡进而治疗疾病也成为了研究热点。研究发现,异氟醚全麻诱导老年小鼠NLRP3激活、Caspase-1裂解、IL-1 β 和IL-18释放,从而引起老年小鼠神经损伤和认知功能障碍,而NLRP3的一种特异性小分子抑制剂MCC950可抑制异氟

醚诱导的促炎细胞因子的分泌,减轻认知障碍^[44]。OLT1177是一种 β -磺酰脲化合物,在体外特异性抑制典型和非典型NLRP3炎症小体的寡聚化和激活,在体内减轻LPS诱导的全身炎症^[45]。RRx-001是一种新开发的抗癌分子,可以作为一种高度选择性和有效的NLRP3抑制剂,RRx-001抑制经典、非经典和替代通路NLRP3炎症小体的激活,对NLRP3驱动的炎症性疾病治疗十分有益^[46]。

3.4.2 天然化合物 天然化合物一直是传统药物的活性成分和新药发现的源泉。天然产物的特殊结构多样性和高度选择性活性使其成为新药物的优质来源^[47]。在我国,中药已经为国人身体健康保驾护航了几千年,其活性成分也逐渐被解析,尤其在抗氧化和抗炎活性方面。冬凌草甲素是源自传统草药冬凌草的一种二萜类化合物,常用于治疗炎症性疾病。有研究发现,冬凌草甲素与NLRP3蛋白的结合阻碍了丝氨酸苏氨酸蛋白激酶7(neverinmitosis-relatedkinase7, NEK7)和NLRP3之间的相互作用,进而阻止NLRP3炎症小体复合物的进一步组装和形成^[48]。异甘草素(isoliquiritigenin, ILG)是一种具有查尔酮结构的黄酮类化合物,是甘草的根和根茎的主要活性化合物。2014年,首次报道ILG是NLRP3炎症小体的有效抑制剂,在NLRP3炎症小体激活过程中抑制ASC寡聚化^[49]。此外,还有研究表明莲心碱可能通过抗氧化降低ROS,并阻断ROS/NLRP3/Caspase-1信号通路抑制LPS-ATP诱导的内皮细胞焦亡^[50]。

4 展望

细胞焦亡在炎症性疾病的发病机制中起着重要作用,过度的焦亡往往与强烈的炎症反应相关,从而诱导多种炎症性疾病发生,因此探析细胞焦亡的调控对多种疾病治疗具有前瞻性意义。目前,针对细胞焦亡调控的研究正处于如火如荼的阶段,除了本文介绍的多种调控细胞焦亡的因素外,还有其他多种因素被揭示,比如线粒体抗病毒蛋白可以调节NLRP3的募集和定位,线粒体心磷脂可以激活NLRP3炎症小体等。除此之外,最近的一项研究通过正向遗传筛选确定了Ragulator-Rag复合物是巨噬细胞中GSDMD孔隙形成和细胞焦亡所必需的,这一研究说明新陈代谢和细胞焦亡之间存在着复杂的关系^[51]。总而言之,未来

的研究可能会揭示细胞焦亡的其他机制和调控因子,以深入地理解其在健康和疾病中的相关性,最终更好地为人类健康服务。

参 考 文 献

- [1] PAN Y, CAI W, HUANG J, *et al.* Pyroptosis in development, inflammation and disease[J/OL]. *Front. Immunol.*, 2022, 13: 991044[2023-02-10]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.991044>.
- [2] TSUCHIYA K. Switching from apoptosis to pyroptosis: gasdermin-elicited inflammation and antitumor immunity[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22(1): 426[2023-02-24]. <https://doi.org/10.3390/ijms22010426>.
- [3] FRIEDLANDER A M. Macrophages are sensitive to anthrax lethal toxin through an acid-dependent process[J]. *J. Biol. Chem.*, 1986, 261(16): 7123-7126.
- [4] CERRETTI D P, KOZLOSKY C J, MOSLEY B, *et al.* Molecular cloning of the interleukin-1 beta converting enzyme[J]. *Science*, 1992, 256(5053): 97-100.
- [5] THORNBERRY N A, BULL H G, CALAYCAY J R, *et al.* A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes[J]. *Nature*, 1992, 356(6372): 768-774.
- [6] ZYCHLINSKY A, PREVOST M C, SANSONETTI P J. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages[J]. *Nature*, 1992, 358(6382): 167-169.
- [7] D'SOUZA C A, HEITMAN J. Dismantling the *Cryptococcus* coat[J]. *Trends Microbiol.*, 2001, 9(3): 112-113.
- [8] BOISE L H, COLLINS C M. *Salmonella*-induced cell death: apoptosis, necrosis or programmed cell death?[J]. *Trends Microbiol.*, 2001, 9(2): 64-67.
- [9] SHI J, ZHAO Y, WANG Y, *et al.* Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS[J]. *Nature*, 2014, 514(7521): 187-192.
- [10] SHI J, ZHAO Y, WANG K, *et al.* Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660-665.
- [11] KAMBARA H, LIU F, ZHANG X, *et al.* Gasdermin D exerts anti-inflammatory effects by promoting neutrophil death[J]. *Cell Rep.*, 2018, 22(11): 2924-2936.
- [12] YU P, ZHANG X, LIU N, *et al.* Pyroptosis: mechanisms and diseases[J/OL]. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2021, 6(1): 128[2023-10-20]. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00507-5>.
- [13] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. *Cell. Mol. Immunol.*, 2021, 18(5): 1106-1121.
- [14] 张明娇,朱杰夫,吴雄飞.顺铂诱导的肾损伤中的细胞死亡[J]. *生物技术进展*, 2023, 13(5): 718-724.
- [15] YANG D, HE Y, MUÑOZ-PLANILLO R, *et al.* Caspase-11 requires the pannexin-1 channel and the purinergic P2X7 pore to mediate pyroptosis and endotoxic shock[J]. *Immunity*, 2015, 43(5): 923-932.
- [16] ZITVOGEL L, KEPP O, GALLUZZI L, *et al.* Inflammasomes in carcinogenesis and anticancer immune responses[J]. *Nat. Immunol.*, 2012, 13(4): 343-351.
- [17] HOU J, ZHAO R, XIA W, *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.
- [18] 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.
- [19] ZHOU Z, HE H, WANG K, *et al.* Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells[J/OL]. *Science*, 2020, 368(6494): eaaz7548[2023-10-20]. <https://doi.org/10.1126/science.aaz7548>.
- [20] VENEZIANO D, NIGITA G, FERRO A. Computational approaches for the analysis of ncRNA through deep sequencing techniques[J/OL]. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2015, 3: 77[2023-10-23]. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2015.00077>.
- [21] 杜晨阳,宋虎,王星星,等. *miRNA-30a-3p* 通过调控 Caspase1 介导的焦亡抑制肝癌细胞增殖和转移[J]. *中华普通外科杂志*, 2018, 33(11): 920-923.
- [22] 李嵘,郑昊林,田秀娟,等. *microRNA-49* 在肾小球系膜细胞焦亡中的作用及机制[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2016, 25(6): 533-538.
- [23] XIAO L, JIANG L, HU Q, *et al.* *microRNA-133b* ameliorates allergic inflammation and symptom in murine model of allergic rhinitis by targeting *Nlrp3*[J]. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2017, 42(3): 901-912.
- [24] JIAO Y, ZHANG T, ZHANG C, *et al.* Exosomal *miR-30d-5p* of neutrophils induces M1 macrophage polarization and primes macrophage pyroptosis in sepsis-related acute lung injury[J/OL]. *Crit. Care*, 2021, 25(1): 356[2023-11-10]. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03775-3>.
- [25] XUE Z, XI Q, LIU H, *et al.* *miR-21* promotes *NLRP3* inflammasome activation to mediate pyroptosis and endotoxic shock[J/OL]. *Cell Death Dis.*, 2019, 10(6): 461[2023-10-23]. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1713-z>.
- [26] CHIYOMARU T, ENOKIDA H, TATARANO S, *et al.* *miR-145* and *miR-133a* function as tumour suppressors and directly regulate *FSCN1* expression in bladder cancer[J]. *Br. J. Cancer*, 2010, 102(5): 883-891.
- [27] LIU S, XU D S, MA J L, *et al.* LncRNA H19 mitigates oxidized low-density lipoprotein induced pyroptosis via Caspase-1 in raw 264.7 cells[J]. *Inflammation*, 2021, 44(6): 2407-2418.
- [28] YANG F, QIN Y, WANG Y, *et al.* LncRNA *KCNQ10T1* mediates pyroptosis in diabetic cardiomyopathy[J]. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2018, 50(4): 1230-1244.
- [29] NIU B, YAO L, ZHANG Y, *et al.* LncRNA *KCNQ10T1* promoted hepatitis C virus-induced pyroptosis of β -cell through mediating the *miR-223-3p/NLRP3* axis[J/OL]. *Ann. Transl. Med.*, 2021, 9(17): 1387[2023-10-23]. <https://doi.org/10.21037/atm-21-3862>.
- [30] FU D, JU Y, ZHU C, *et al.* LncRNA *NEAT1* promotes *TLR4* expression to regulate lipopolysaccharide-induced trophoblastic cell pyroptosis as a molecular sponge of *miR-302b-3p*[J]. *Mol. Biotechnol.*, 2022, 64(6): 670-680.
- [31] YE X, HANG Y, LU Y, *et al.* CircRNA circ-NNT mediates

- myocardial ischemia/reperfusion injury through activating pyroptosis by sponging *miR-33a-5p* and regulating USP46 expression[J/OL]. *Cell Death Discov.*, 2021, 7(1): 370[2023-10-23]. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00706-7>.
- [32] YANG F, LI A, QIN Y, *et al.*. A novel circular RNA mediates pyroptosis of diabetic cardiomyopathy by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *Mol. Ther. Nucleic Acids*, 2019, 17: 636-643.
- [33] 曾倩. piRNA-823 通过 TGF- β 1/Smads 信号通路抑制高糖诱导的内皮细胞焦亡[D]. 衡阳: 南华大学, 2021.
- [34] 王飞, 陈鑫哲, 王凯, 等. piR-16744 对缺氧-复氧诱导的小鼠原代心肌细胞焦亡作用及机制研究[J]. *青岛大学学报(自然科学版)*, 2022, 35(2): 5-11.
- [35] LIU Q, ZHANG D, HU D, *et al.*. The role of mitochondria in NLRP3 inflammasome activation[J]. *Mol. Immunol.*, 2018, 103: 115-124.
- [36] PAN M, ZHANG F, QU K, *et al.*. TXNIP: a double-edged sword in disease and therapeutic outlook[J/OL]. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2022, 2022: 7805115[2023-10-23]. <https://doi.org/10.1155/2022/7805115>.
- [37] WANG S, ZHAO X, YANG S, *et al.*. *Salidroside* alleviates high glucose-induced oxidative stress and extracellular matrix accumulation in rat glomerular mesangial cells by the TXNIP-NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Chem. Biol. Interact.*, 2017, 278: 48-53.
- [38] KE R, WANG Y, HONG S, *et al.*. Endoplasmic reticulum stress related factor IRE1 α regulates TXNIP/NLRP3-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy[J/OL]. *Exp. Cell Res.*, 2020, 396(2): 112293[2023-10-23]. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112293>.
- [39] CLARK A L, KANEKURA K, LAVAGNINO Z, *et al.*. Targeting cellular calcium homeostasis to prevent cytokine-mediated beta cell death[J/OL]. *Sci. Rep.*, 2017, 7(1): 5611[2023-10-23]. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05935-4>.
- [40] ORNING P, WENG D, STARHEIM K, *et al.*. Pathogen blockade of TAK1 triggers Caspase-8-dependent cleavage of gasdermin D and cell death[J]. *Science*, 2018, 362(6418): 1064-1069.
- [41] TAO L, YI Y, CHEN Y, *et al.*. RIP1 kinase activity promotes steatohepatitis through mediating cell death and inflammation in macrophages[J]. *Cell Death Differ.*, 2021, 28(4): 1418-1433.
- [42] KURIAKOSE T, MAN S M, SUBBARAO MALIREDDI R K, *et al.*. ZBP1/DAI is an innate sensor of influenza virus triggering the NLRP3 inflammasome and programmed cell death pathways[J/OL]. *Sci. Immunol.*, 2016, 1(2): aag2045[2023-10-23]. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aag2045>.
- [43] YAN J, XU W, LENAHAHAN C, *et al.*. CCR5 activation promotes NLRP1-dependent neuronal pyroptosis via CCR5/PKA/CREB pathway after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2021, 52(12): 4021-4032.
- [44] WU D, CHEN Y, SUN Y, *et al.*. Target of MCC950 in inhibition of NLRP3 inflammasome activation: a literature review[J]. *Inflammation*, 2020, 43(1): 17-23.
- [45] LONNEMANN N, HOSSEINI S, MARCHETTI C, *et al.*. The NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177 rescues cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2020, 117(50): 32145-32154.
- [46] CHEN Y, HE H, LIN B, *et al.*. RRx-001 ameliorates inflammatory diseases by acting as a potent covalent NLRP3 inhibitor[J]. *Cell. Mol. Immunol.*, 2021, 18(6): 1425-1436.
- [47] CRAGG G M, NEWMAN D J. Natural products: a continuing source of novel drug leads[J]. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013, 1830(6): 3670-3695.
- [48] HE H, JIANG H, CHEN Y, *et al.*. Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti-inflammasome activity[J/OL]. *Nat. Commun.*, 2018, 9(1): 2550[2023-10-23]. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04947-6>.
- [49] HONDA H, NAGAI Y, MATSUNAGA T, *et al.*. Isoliquiritigenin is a potent inhibitor of NLRP3 inflammasome activation and diet-induced adipose tissue inflammation[J]. *J. Leukoc. Biol.*, 2014, 96(6): 1087-1100.
- [50] TANG Y S, ZHAO Y H, ZHONG Y, *et al.*. Neferine inhibits LPS-ATP-induced endothelial cell pyroptosis via regulation of ROS/NLRP3/Caspase-1 signaling pathway[J]. *Inflamm. Res. Off. J. Eur. Histamine Res. Soc.*, 2019, 68(9): 727-738.
- [51] EVAVOLD C L, HAFNER-BRATKOVIČ I, DEVANT P, *et al.*. Control of gasdermin D oligomerization and pyroptosis by the regulator-rag-mTORC1 pathway[J]. *Cell*, 2021, 184(17): 4495-4511.