

· 综述 ·

细胞焦亡在糖尿病肾病发病机制中作用的研究进展

张瑜¹ 姚佳佳¹ 黄莉吉² 谢绍锋¹ 刘超¹¹南京中医药大学附属中西医结合医院(江苏省中西医结合医院) 210028; ²南京中医药大学附属医院 210029

通信作者:谢绍锋, Email: xiesf3562@sina.com; 黄莉吉, Email: jili88@sina.com

【摘要】 糖尿病肾脏病(DKD)是糖尿病患者最主要的微血管并发症之一,其发病机制主要与代谢紊乱、血流动力学异常、氧化应激等有关,炎症反应贯穿于 DKD 全过程。细胞焦亡(pyroptosis)是新发现的一种细胞死亡形式,由 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体激活,依赖半胱氨酸蛋白酶(caspase)-1/4/5/11,通过 Gasdermin D(GSDMD)介导释放炎症因子,发生炎症反应。细胞焦亡与 DKD 的发病机制密切相关,本文对细胞焦亡在 DKD 发病中的作用、分子调控机制以及相关干预研究进行综述。

【关键词】 细胞焦亡;糖尿病肾病;Gasdermin D 蛋白;NOD 样受体蛋白 3 炎症小体

基金项目:江苏省中医药局科技项目(FY201706;YB201910)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201123-11050

Role of pyroptosis in the pathogenesis of diabetic kidney disease Zhang Yu¹, Yao Jiajia¹, Huang Liji², Xie Shaofeng¹, Liu Chao¹. ¹Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; ²Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Xie Shaofeng, Email: xiesf3562@sina.com; Huang Liji, Email: jili88@sina.com

【Abstract】 Diabetic kidney disease (DKD) is one of the most important microvascular complications of diabetes. The pathogenesis of DKD is mainly related to metabolic disorders, hemodynamics change, oxidative stress and so on. Inflammation is involved in the whole progression of DKD. Pyroptosis, a new kind of programmed cell death, is activated by NOD-like receptor pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome and depends on caspase-1/4/5/11. Finally, inflammatory cytokines are released through Gasdermin D (GSDMD), leading to inflammatory response. Pyroptosis is closely related to the pathogenesis of DKD. In this paper, we summary the current understanding of pyroptosis and its role in the pathogenesis, molecular mechanism, and related interventions of DKD.

【Keywords】 Pyroptosis; Diabetic kidney disease; GSDMD; NOD-like receptor pyrin domain-containing 3 inflammasome

Fund program: Science and Technology Project of Bureau of Traditional Chinese Medicine of Jiangsu Province

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201123-11050

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病最主要的微血管并发症之一,已成为终末期肾病的首要原因。DKD 的发病机制异常复杂,与遗传因素、代谢紊乱、氧化应激及炎症反应等多种因素有关。细胞焦亡(pyroptosis)是一种近现代新发现的新型细胞程序性死亡方式,区别于细胞坏死、凋亡和自噬,过程中包括依赖半胱氨酸蛋白酶水解酶(caspase)-1 的经典焦亡途径和依赖 caspase-4/5/11

的非经典焦亡途径,并由 gasdermin D(GSDMD)蛋白介导,使细胞肿胀膜裂,炎症因子外流,产生炎症反应。本文将对近年来细胞焦亡在 DKD 发病机制中的作用、分子调控机制以及相关干预研究的研究进展进行综述。

1 细胞焦亡的概念

2000 年, Brennan 等^[1]首次将这种新发现的依赖 caspase-1 的细胞死亡方式命名为“细胞焦亡”。以

caspase 激活、炎症小体形成为核心,通过膜蛋白 GSDMD 介导,在细胞膜上形成孔道,水分内流,引起细胞肿胀及破裂,细胞质外流,多种炎性因子被释放至细胞外,导致炎症反应。

细胞焦亡与细胞凋亡在其发生机制、细胞形态学的改变等方面有明显的差异^[2]。(1)细胞凋亡属于细胞的生理性自杀,而细胞焦亡属于病理性自杀。(2)参与细胞凋亡和细胞焦亡的 caspase 家族不同,细胞凋亡由 caspase-3/6/7/8/9/10 等介导,而细胞焦亡依赖 caspase-1/4/5/11。(3)细胞焦亡的过程中,细胞膜破裂,细胞膜的完整性被破坏,细胞内容物被大量释放,引起炎症反应;而细胞凋亡为细胞质收缩,染色质浓缩,凋亡小体形成,细胞膜完整,无胞质外流,为非炎性的。

2 细胞焦亡的作用机制

在细胞焦亡过程中, caspase 家族蛋白酶起着重要的生物学作用。细胞焦亡的信号传导机制分为依赖 caspase-1 的经典焦亡途径和依赖 caspase-4/5/11 的非经典焦亡途径。两种途径都可以通过不同的方式切割 GSDMD 蛋白,形成细胞膜上的微小孔道、释放出炎性内容物,最终导致细胞肿胀破裂及炎症反应的发生。

2.1 经典的细胞焦亡途径 细胞焦亡发生的关键在于炎症小体的活化。宿主体内存在一系列模式识别受体,当细胞受到宿主或外源性病原体的刺激后,激活不同的通道,受体发生活化和聚集,通过凋亡相关斑点样蛋白(ASC)及 caspase-1 形成炎症体复合物。研究表明,存在多种炎症小体能够介导细胞焦亡,如 NOD 样受体蛋白(NLRP)1、NLRP3、核效应蛋白 4(NLRC4)和人类干扰素诱导蛋白(AMI)等。在细胞焦亡领域最受关注的是 NLRP3 炎症小体,也研究得最为全面,NLRP3 炎症小体形成后被激活,募集 caspase-1 并剪切,产生活化的 caspase-1。被激活的 caspase-1 切割白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-18 前体,将其转化为具有活性的炎性因子 IL-1 β 和 IL-18,并分泌到细胞外,激活更多炎性因子,产生炎症反应。

2.2 非经典的细胞焦亡途径 非经典的细胞焦亡途径通过 caspase-4/5/11 介导完成。脂多糖活化 caspase-4/5/11 能直接通过结合 caspase-4/5/11 的 caspase 募集结构域来完成。脂多糖诱导并激活 caspase-11,缝隙连接蛋白 1 跨膜通道被活化的 caspase-11 切割并活化,腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)被释放至胞外,阳性离子通道嘌呤配体 P2X 门控离子

通道型 7 开放^[3]。细胞内 K⁺ 外流,细胞外 Na⁺、Ca²⁺ 内流,细胞膜完整性被破坏,胞内内容物及炎性因子大量释放,引发炎症反应。

上述两种细胞焦亡途径都能使活化的 caspase-1/4/5/11 将 GSDMD 的 N 端和 C 端结构域中间的连接区域进行切割,生成的 GSDMD-N 可锚定于细胞膜上,结合并寡聚,形成直径 10~20 nm 的微小蛋白孔道。孔道形成后,细胞内外渗透压被破坏,细胞迅速肿胀破裂,活化的炎性因子释放至细胞膜外,诱使炎症级联反应发生,最终导致细胞焦亡^[4]。

3 细胞焦亡在 DKD 发病机制中的作用

NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号通路介导的肾组织细胞焦亡与 DKD 肾损害密切相关。研究证实,DKD 肾组织中能检测到各种细胞焦亡标志物表达显著增加^[5-6]。DKD 患者和糖尿病小鼠肾小球组织中细胞焦亡标志物 NLRP3、caspase-1、IL-18 和 IL-1 β 等表达均显著增加,而与细胞凋亡相关的 caspase-3 并未增加。体外实验表明,高糖诱导的足细胞中 NLRP3、caspase-1 表达水平较 caspase-3 显著增加^[7]。DKD 的发病机制异常复杂,与糖脂代谢紊乱、肾脏血液动力学改变、氧化应激等相关。细胞焦亡在 DKD 发病机制中通过多种信号通路调控发挥重要作用,导致肾细胞损伤。

3.1 晚期糖基化终末产物(AGEs)产生 AGEs 是长期高血糖环境下葡萄糖与蛋白质、核酸、脂质发生一系列不可逆的非酶性生化反应,诱导氧化应激的发生,导致肾小球细胞功能障碍,并产生蛋白尿。Yeh 等^[8]研究表明,当 AGEs 受体被抑制时,NLRP3 的活化被抑制,IL-1 β 水平降低,肾功能异常减轻。但目前 AGEs 与细胞焦亡的关系尚不明确,需要更多的学者关注探讨。

3.2 蛋白激酶 C(PKC)的活化 PKC 属于丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶家族,包括 PKC- α 、PKC- δ 、PKC- β 1 等多种亚型。高糖促进 PKC 的活化,产生大量还原型辅酶 II,并使 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性降低,参与 DKD 的发病机制。PKC 活化还能增加肾小球细胞对肿瘤坏死因子(TNF)- α 的反应性,加速肾小球硬化。Chang 等^[9]研究发现,白藜芦醇可以抑制 PKC- δ 磷酸化,从而抑制肾脏 NLRP3 的活性,减轻肾脏的细胞焦亡。Wang 等^[10]实验证实,在急性肾损伤小鼠中,TNF- α 可作为上游影响因素,导致肾脏细胞焦亡的发生;而 TNF- α 抑制剂 CC-5013 可通过抑制 TNF- α /高迁移率族蛋白 B1 通路,降低肾组织中 NLRP3、

IL-18、IL-1 β 及GSDMD的表达,减轻肾脏的细胞焦亡表现。然而,在 DKD 病程发展中,PKC 的活化与细胞焦亡的相关性仍需更多研究。

3.3 氧化应激 氧化应激在 DKD 的过程中起了关键作用,多元醇和 PKC 的活化、AGEs 的产生都可以导致氧化应激,发生炎症反应。机体通过不同途径导致体内活性氧(ROS)的增多,ROS 是细胞代谢的产物,与线粒体损伤相关。ROS 能被几乎所有 NLRP3 激活剂所诱导形成,在 DKD 早期,肾小球足细胞和肾小管上皮细胞都存在线粒体功能障碍,ROS 将硫氧还蛋白与硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)解离,TXNIP 解离后与 NLRP3 结合,NLRP3 炎症小体被激活,导致细胞焦亡^[11]。高糖状态下肾小球中 TXNIP 水平上升,ROS/TXNIP/NLRP3 炎症小体信号通路被激活,并在肾小球系膜细胞释放 IL-1 β 炎症因子,促进肾损伤及肾纤维化^[12]。

4 DKD 细胞焦亡的调控途径

NLRP3 炎症小体是一个大分子多蛋白复合体,分子量约为 700 kDa,由核心蛋白 NLRP3、接头蛋白 ASC 和效应蛋白 caspase-1 组成。NLRP3 炎症小体活化在 DKD 肾细胞焦亡中发挥关键作用。那么,NLRP3 炎症小体的活化过程是怎样发生的呢?

激活 NLRP3 炎症小体共有两步。首先,微生物或内源性分子促进核因子 κ B (NF- κ B) 入核,启动 NLRP3 和 pro-IL-1 β 的转录和表达。其次是 NLRP3 炎症小体募集形成并激活,caspase-1 诱导炎症因子 IL-1 β 、IL-18 成熟与分泌。多种细胞信号可以触发 NLRP3 炎症小体激活,包括 K⁺ 外流、Ca²⁺ 内流、线粒体功能发生障碍和溶酶体功能紊乱等^[13]。目前研究表明,相关的信号通路主要包括 NF- κ B 通路、核转录因子 E2 相关因子-2 (Nrf2) 通路、长链非编码 RNA (lncRNA) 通路及丝裂原激活蛋白激酶 (MAPKs) 等。

4.1 NF- κ B/NLRP3 炎症小体通路 NF- κ B 几乎在所有动物细胞中都可发现,是一种以同源或异源二聚体非活性的形式存在于胞质内部的核转录因子,与细胞的炎症反应、免疫应答等过程有密切关系。NF- κ B/NLRP3 炎症小体通路在 DKD 炎症反应中扮演重要的角色。Yi 等^[14]使用生物信息学方法和染色质免疫沉淀技术证实了 NLRP3 炎症小体启动子中存在 NF- κ B 结合位点,NF- κ B 亚基 p50 直接与 NLRP3 炎症小体结合并相互作用。在高糖条件下,小鼠肾小球系膜细胞中 lncRNA Gm4419 基因沉默,p50 与 NLRP3 的启动子区域结合被抑制,NLRP3 炎症

小体的表达水平降低;且使用 p50 活性抑制剂能降低 NLRP3 炎症小体的表达水平,单核细胞趋化蛋白-1、TNF- α 和 IL-1 β 表达也明显降低。因此,NF- κ B/NLRP3 炎症小体通路高糖条件下被 Gm4419 调节,导致肾小球系膜细胞产生炎症反应,最终发生纤维化和增殖。Samra 等^[15]的实验证实,糖尿病小鼠的肾组织中 NF- κ B 与 NLRP3 炎症小体的表达水平相比于非糖尿病组小鼠均升高,而使用 NF- κ B 抑制剂后,NLRP3 炎症小体的表达也被抑制。

4.2 Nrf2/NLRP3 炎症小体通路 Nrf2 是一种用于调控细胞氧化应激反应的转录因子,在受到氧化应激时,将细胞质中的 Nrf2 进行转移,聚集至细胞核,有效清除 ROS,维持内环境的稳态。Du 等^[16]研究发现,新型联苯双酯衍生物 AB-38b 可通过激活 NLRP3 炎症小体,改善糖尿病小鼠肾纤维化进展,减少高糖培养的肾小球系膜细胞外间质聚集;进一步研究发现,AB-38b 对 Nrf2 基因敲除的肾小球系膜细胞并未表现上述肾脏保护作用,结果提示在 DKD 肾损害过程中,Nrf2 是调控 NLRP3 炎症小体激活的重要因子。Zhou 等^[17]研究证实,醛糖还原酶抑制剂 WJ-39 能够抑制链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠和高糖培养的肾小球系膜细胞 NLRP3、ASC 和 caspase-1 的表达,降低 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-18 等多种炎症因子水平,减轻大鼠肾脏炎症反应和肾小球系膜细胞损伤;然而,WJ-39 对 Nrf2 基因沉默糖尿病大鼠并未发挥上述作用;研究结果表明,糖尿病肾组织细胞 NLRP3 炎症小体和 caspase-1 激活依赖 Nrf2 通路。

4.3 lncRNA/NLRP3 炎症小体通路 lncRNA 是一种无法编码蛋白质的 RNA,长度超过 200 个核苷酸。Li 等^[5]通过体外研究证实,lncRNA 人肺腺癌转移相关转录本 1 (MALAT1) 基因参与 DKD 肾小管上皮细胞的细胞焦亡过程。无论是链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠,还是高糖诱导的人近曲小管上皮细胞 (HK-2 细胞) 中,都可以发现 lncRNA MALAT1 的表达水平升高,而 miR-23c 的表达明显下降。抑制 lncRNA MALAT1 或 miR-23c 的表达上调后,均可有效减少肾小管上皮细胞中 ELAV 样蛋白 1、NLRP3、caspase-1 和 IL-1 β 的表达,抑制高糖诱导的细胞焦亡。高浓度葡萄糖诱导的 HK-2 细胞中,lncRNA 生长抑制特异性基因 5 的高表达可以减少 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 β 的表达,从而有效阻抑细胞焦亡的发生^[6]。

4.4 MAPKs/NLRP3 炎症小体通路 MAPK 是一组被细胞外的多种不同类型刺激因素激活的丝氨酸-

苏氨酸蛋白激酶,调控细胞的炎症反应、细胞凋亡、癌化、生长和分化等。NLRP3可识别被诱导启动的MAPK通路,降低p38 MAPK磷酸化水平,活化细胞外信号调节激酶。细胞外信号调节激酶位于细胞质中,是将信号传导至细胞核内的关键环节,参与调控细胞的增殖、分化,以及基因转录和表达。Song等^[18]的研究发现,NLRP3基因敲除的人肾小管细胞,高糖诱导的p38 MAPK蛋白的表达被抑制,并且当使用p38MAPK抑制剂N-乙酰半胱氨酸干预HK-2细胞时,高糖诱导的NLRP3炎症小体以及IL-1 β 和IL-18表达显著降低,结果表明p38 MAPK信号通路参与肾小管上皮细胞NLRP3炎症小体的激活。

5 针对 DKD 细胞焦亡的干预研究

细胞焦亡在 DKD 肾损害的发病机制中发挥重要作用,那么改善细胞焦亡能否延缓 DKD 肾损害进展呢?近年来,国内外学者在这方面进行了有益而可贵的探索。Wang等^[19]研究报道,DKD 小鼠的肾小球系膜细胞中高糖能诱使TXNIP、NLRP3、ASC和caspase-1表达增加,而使用红景天苷后,NLRP3炎症小体和caspase-1的表达水平下调,红景天苷能够调控NLRP3炎症小体的途径从而缓解大鼠肾小球系膜细胞的炎症反应。Lu等^[20]研究发现,利用姜黄素干预 DKD 小鼠与高糖处理的HK-2细胞,姜黄素能通过抑制NLRP3炎症小体的活化,下调caspase-1和IL-1 β 的水平,从而有效改善肾脏纤维化的情况,表明姜黄素通过抑制NLRP3介导的细胞焦亡,改善DKD的发展。Dai等^[21]实验表明,二肽基肽酶4抑制剂通过上调巨噬细胞中胰高血糖素样肽1受体的水平,抑制胰高血糖素样肽1降解和PKC的活化,并降低NLRP3及IL-1 β 的表达。钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂恩格列净治疗后,DKD 小鼠肾脏中NLRP3炎症小体、活化的caspase明显减少,血清中的IL-1 β 与IL-18表达上调,抑制细胞焦亡的发生,延缓小鼠的肾纤维化^[22]。以上研究显示,多种药物及重要提取物可通过各种信号通路途径抑制NLRP3炎症小体的激活,延缓DKD的病程,改善肾功能。因此,通过不同的信号通路改善细胞焦亡,势必能积极改善DKD的病程发展,为治疗DKD找寻新的靶点。

5 总结与展望

在宿主接受刺激后,通过经典与非经典两种不同的细胞焦亡路径,激活多种相关信号通路,参与DKD的发生与发展过程。细胞焦亡的核心是炎症小体的启动,caspase-1的激活和GSDMD的切割。

NLRP3/caspase-1/GSDMD是DKD肾脏固有细胞发生细胞焦亡的主要信号通路。然而,细胞焦亡导致DKD肾损害与发展的机制异常复杂,细胞焦亡与DKD的其他发病机制如多元醇旁路、氨基己糖旁路等之间的关系尚不明确。除Caspase-1外,其他非经典细胞焦亡途径,NLRP1、核效应蛋白4、AIM2等其他炎症小体的启动激活机制,以及GSDMD蛋白如何导致DKD肾细胞裂解和炎症反应扩大等,目前研究较少。进一步研究细胞焦亡与DKD肾损害之间的联系可为DKD的诊治提供新的策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Brennan MA, Cookson BT. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis [J]. Mol Microbiol, 2000, 38 (1): 31-40. DOI:10.1046/j.1365-2958.2000.02103.x.
- [2] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 [J]. Cell Death Differ, 2018, 25 (3): 486-541. DOI:10.1038/s41418-017-0012-4.
- [3] Sangiuliano B, Pérez NM, Moreira DF, et al. Cell death-associated molecular-pattern molecules: inflammatory signaling and control [J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 821043. DOI: 10.1155/2014/821043.
- [4] 董娜,邵峰. 细胞焦亡的机制和功能 [J]. 中国科学(生命科学), 2019, 49 (12): 1606-1634. DOI:10.1360/SSV-2019-0242.
- [5] Li X, Zeng L, Cao C, 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. DOI:10.1016/j.yexcr.2016.12.006.
- [6] Fu Y, Wu N, Zhao D. Function of NLRP3 in the pathogenesis and development of diabetic nephropathy [J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 3878-3884. DOI:10.12659/msm.903269.
- [7] Shahzad K, Bock F, Al-Dabet MM, et al. Caspase-1, but not caspase-3, promotes diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27 (8): 2270-2275. DOI:10.1681/ASN.2015060676.
- [8] Yeh WJ, Yang HY, Pai MH, et al. Long-term administration of advanced glycation end-product stimulates the activation of NLRP3 inflammasome and sparking the development of renal injury [J]. J Nutr Biochem, 2017, 39: 68-76. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.09.014.
- [9] Chang YP, Ka SM, Hsu WH, et al. Resveratrol inhibits NLRP3 inflammasome activation by preserving mitochondrial integrity and augmenting autophagy [J]. J Cell Physiol, 2015, 230 (7): 1567-1579. DOI:10.1002/jcp.24903.
- [10] Wang Y, Zhang H, Chen Q, et al. TNF- α /HMGB1 inflammation signalling pathway regulates pyroptosis during liver failure and acute kidney injury [J]. Cell Prolif, 2020, 53 (6): e12829. DOI: 10.1111/cpr.12829.

(下转第 160 页)

总之,APS 发病隐匿,各系统疾病发病时间不一致,易导致漏诊,治疗互相影响,及时准确地诊断 APS 对于治疗具有指导意义,对于远期疾病发展能早期判断、及时干预。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes; immunogenetics and long-term follow-up [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(7): 2983-2992. DOI: 10.1210/jc.2002-021845.
- [2] Frommer L, Kahaly GJ. Autoimmune polyendocrinopathy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(10): 4769-4782. DOI: 10.1210/jc.2019-00602.
- [3] Husebye ES, Anderson MS, Kampe O. Autoimmune polyendocrine syndromes [J]. N Engl J Med, 2018, 378(12): 1132-1141. DOI: 10.1056/NEJMr1713301.
- [4] Kahaly GJ, Frommer L. Autoimmune polyglandular diseases [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019, 33(6): 1016-1016/j.beem.2019.101344.
- [5] Pham-Dobor G, Hanák L, Hegyi P, et al. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III [J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(9): 1-9. DOI: 10.1007/s40618-020-01229-1.
- [6] Schneller C, Finkel L, Wise M, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome; a case-based review [J]. Pediatr Ann, 2013, 42(5): 203-208. DOI: 10.3928/00904481-20130426-12.
- [7] Hoener K, Sharma T. Type II polyglandular autoimmune syndrome; a case of Addison's disease precipitated by use of levothyroxine [J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(8): e230760. DOI: 10.1136/bcr-2019-230760.
- [8] Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 and autoimmune hepatitis with thymoma-associated myasthenia gravis: case report [J]. BMC Endocr Disord, 2020, 20(1): 47. DOI: 10.1186/s12902-020-0498-5.
- [9] Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes [J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(1): 91-98. DOI: 10.1007/s40618-017-0740-9.
- [10] Patel T, Nystrom J, Pyrsopoulos N. Autoimmune hepatitis as a part of polyglandular autoimmune syndrome type II; case report and literature review [J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(3): 861-864. DOI: 10.1007/s10620-009-0796-2.
- [11] Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome; a review [J]. World J Diabetes, 2015, 6(1): 67-79. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.67.
- [12] Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, et al. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes; autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction [J]. Endocr Rev, 2002, 23(3): 327-364. DOI: 10.1210/edrv.23.3.0466.
- [13] Yu L, Brewer KW, Gates S, et al. DRB1*04 and DQ alleles; expression of 21-hydroxylase autoantibodies and risk of progression to Addison's disease [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(1): 328-335. DOI: 10.1210/jcem.84.1.5414.
- [14] 廖二元, 袁凌青. 内分泌代谢病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 1080-1083.
- [15] Shaikh MG, Lewis P, Kirk JM. Thyroxine unmasks Addison's disease [J]. Acta Paediatr, 2004, 93(12): 1663-1665. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb00860.x.

(收稿日期: 2020-12-15)

(上接第 153 页)

- [11] Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation [J]. Nat Immunol, 2010, 11(2): 136-140. DOI: 10.1038/ni.1831.
- [12] Feng H, Gu J, Gou F, et al. High glucose and lipopolysaccharide prime NLRP3 inflammasome via ROS/TXNIP pathway in mesangial cells [J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 6973175. DOI: 10.1155/2016/6973175.
- [13] He Y, Hara H, Nú ez G. Mechanism and regulation of NLRP3 in inflammasome activation [J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(12): 1012-1021. DOI: 10.1016/j.tibs.2016.09.002.
- [14] Yi H, Peng R, Zhang LY, et al. LincRNA-Gm4419 knockdown ameliorates NF-κB/NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in diabetic nephropathy [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(2): e2583. DOI: 10.1038/cddis.2016.451.
- [15] Samra YA, Said HS, Elsherbiny NM, et al. Cepharranthine and piperine ameliorate diabetic nephropathy in rats; role of NF-κB and NLRP3 inflammasome [J]. Life Sci, 2016, 157: 187-199. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.06.002.
- [16] Du L, Wang J, Chen Y, et al. Novel biphenyl diester derivative AB-38b inhibits NLRP3 inflammasome through Nrf2 activation in diabetic nephropathy [J]. Cell Biol Toxicol, 2020, 36(3): 243-260. DOI: 10.1007/s10565-019-09501-8.
- [17] Zhou X, Liu Z, Ying K, et al. WJ-39, an aldose reductase inhibitor, ameliorates renal lesions in diabetic nephropathy by activating Nrf2 signaling [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 7950457. DOI: 10.1155/2020/7950457.
- [18] Song S, Qiu D, Luo F, et al. Knockdown of NLRP3 alleviates high glucose or TGFβ1-induced EMT in human renal tubular cells [J]. J Mol Endocrinol, 2018, 61(3): 101-113. DOI: 10.1530/JME-18-0069.
- [19] 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. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.10.012.
- [20] Lu M, Yin N, Liu W, et al. Curcumin ameliorates diabetic nephropathy by suppressing NLRP3 inflammasome signaling [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 1516985. DOI: 10.1155/2017/1516985.
- [21] Dai Y, Dai D, Wang X, et al. DPP-4 inhibitors repress NLRP3 inflammasome and interleukin-1β via GLP-1 receptor in macrophages through protein kinase C pathway [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2014, 28(5): 425-432. DOI: 10.1007/s10557-014-6539-4.
- [22] 蒲丽娟, 刘萍, 徐勇, 等. 恩格列净通过抑制细胞焦亡改善糖尿病小鼠肾脏损伤 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(02): 149-155. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20200528-00392.

(收稿日期: 2020-11-23)