

糖尿病小鼠肾组织中细胞焦亡发生的现象研究^{*}

周兴艳, 李华, 柳茜, 罗欣月, 陈烨, 朱春玲, 严瑞^{**}

(贵州医科大学附院 肾脏内科, 贵州 贵阳 550004)

[摘 要] **目的:** 观察糖尿病(DM)小鼠肾组织中是否发生细胞焦亡及相关蛋白表达变化。**方法:** 以链脲佐菌素(STZ)复制 DM C57BL/6J 小鼠模型(DM 组), 并设立正常对照组(NC 组); 16 周后处死小鼠, 测量血清中血糖和血肌酐, 采用 HE、Masson 染色观察两组小鼠肾组织的变化, 应用 Western blot 法及 Real Time-PCR 检测活性半胱天冬氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1)、细胞焦亡关键蛋白 Gasdermin-D (GSDMD) 及其 mRNA 表达水平。**结果:** 与 NC 组相比, DM 组小鼠血糖及血肌酐升高, HE 及 Masson 染色下见 DM 组小鼠肾组织中肾小球内基质沉积和胶原纤维增生, 部分肾小管上皮细胞可见细胞肿胀、空泡变性、管腔扩张及基底膜增厚; DM 组中活性 Caspase-1、GSDMD 的蛋白及 mRNA 表达较 NC 组增高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** DM 小鼠肾组织中可能发生由 Caspase-1 激活介导 GSDMD 触发的细胞焦亡。

[关键词] 糖尿病肾病; 血糖; 血肌酐; 半胱天冬氨酸蛋白酶-1; Gasdermin-D; 细胞焦亡

[中图分类号] R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2020)04-0422-05

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2020.04.009

Study on the Phenomenon of Pyroptosis in Kidney Tissues of Diabetic Mice

ZHOU Xingyan, LI Hua, LIU Xi, LUO Xinyue, CHEN Ye, ZHU Chunling, YAN Rui

(Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the pyroptosis and changes of related protein expression in kidney tissues of diabetic mice (DM). **Methods:** The C57BL/6J DM model was replicated as DM group with streptozotocin (STZ), and the normal control group (NC group) was established. 16 weeks later the mice were sacrificed, and the biochemical parameters were analyzed. The kidney tissues were sampled for HE and Masson staining to observe the pathological changes. Western blot and Real Time-PCR were used to detect the protein and mRNA expression levels of active Caspase-1 and Pyroptosis's key protein Gasdermin-D (GSDMD). **Results:** Compared with NC group, the blood glucose and serum creatinine of DM group increased. HE and Masson staining showed some deposition in the renal tissue glomerular matrix and collagen fibrosis, swollen renal tubular epithelial cells, vacuolar degeneration, luminal dilatation and thickened basement membrane. The expression of protein and mRNA of active Caspase-1 and GSDMD was higher in DM group than that in NC group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Caspase-1 activated GSDMD triggered pyroptosis may be induced in kidney tissues of DM.

[Key words] diabetic nephropathies; blood glucose; serum creatinine; caspase-1; gasdermin-d (GSDMD); pyroptosis

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最严重的微血管并发症,也是导致终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的主要原因^[1]。研究发现,慢性炎症是促

^{*}[基金项目] 国家自然科学基金(81960140); 贵州省科技厅联合基金项目[黔科合 LH 字(2017)7183 号]
^{**}通信作者 E-mail: yryr1234@126.com

进 DN 进展的重要危险因素^[2-3]。细胞焦亡,是一种可由半胱天冬氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1) 介导的炎症程序性溶解性细胞死亡,而 Gasdermin 家族成员 GSDMD 是引起细胞焦亡发生的最终执行者,细胞焦亡的发生与炎症反应密切相关^[4-5]。本研究以 DM 小鼠为研究对象,观察 Caspase-1 及细胞焦亡关键蛋白 GSDMD 及其 mRNA 表达变化,为探索糖尿病肾病细胞焦亡和炎症反应的机制研究提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

SPF 级 C57BL/6J 小鼠(雄性),体质量(18 ± 1.2)g【斯贝福生物技术有限公司,许可证号 SCXK(京)2016 - 0002】;链脲佐菌素(STZ,美国,Sigma 公司)、血糖仪及血糖试纸(上海鱼跃生物技术有限公司)、预染 Marker(Thermo Scientific 公司)、rabbit-anti-β-actin(博奥森生物技术有限公司)、rabbit-anti-caspase-1(Proteintech 公司)、rabbit-anti-GSDMD(Abcam 公司)、HRP 标记的山羊抗兔 IgG(普美生物技术有限公司)。BCA 蛋白浓度测定试剂盒、HE 及 Masson 染色试剂盒(北京索莱宝公司),总 RNA 提取试剂盒(天根生化科技公司)、引物合成(Thermo Scientific 公司)、Real Time-PCR 试剂盒(Takara 公司)以及生化指标由成都里来生物技术有限公司提供技术支持。

1.2 方法

1.2.1 分组及 DM 小鼠模型复制 将 6 ~ 8 周龄的 C57BL/6J 小鼠随机分为正常对照组(NC 组)和糖尿病小鼠模型组(DM 组),每组 6 只。将 DM 组小鼠禁食(不禁饮)3 ~ 4 h,以 1% 链脲佐菌素(STZ)按 55 mg/kg 剂量(柠檬酸钠缓冲液配制)腹腔注射,正常组小鼠以等体积的柠檬酸 - 柠檬酸钠缓冲液腹腔注射,连续注射 5 d,造模结束 72 h 后测定 DM 组小鼠空腹尾静脉末梢血糖均 > 16.7 mmol/L,造模成功后继续饲养 16 周。

1.2.2 生化指标测定及肾脏组织观察 将 NC 组和 DM 组饲养 16 周后乙醚麻醉处死,眼球取血离心后取上清检测血糖及血肌酐;经小鼠左心室予 4 ℃ 预冷的 0.9% 生理盐水灌洗肾脏,取一侧肾脏组织存于 1.5 mL 离心管中冻存 - 80 ℃ 冰箱备用,另一侧肾脏组织立即放入 4% 多聚甲醛中固定、制成 3 μm 厚的石蜡切片,行 HE 和 Masson 染色进行

病理学观察,并拍摄图片。

1.2.3 检测 Caspase-1、GSDMD 蛋白表达 Western blot 法检测 Caspase-1、GSDMD 的蛋白表达,取小鼠肾皮质部分加入组织蛋白裂解液后组织匀浆,离心后取上清,按照 BCA 试剂盒说明书测定蛋白浓度;各组蛋白上清加入 5 × 蛋白上样缓冲液加热变性后加至 SDS-PAGE 凝胶中,经电泳、转膜、5% 脱脂牛奶封闭后,分别用对应一抗 β-actin (1 : 6 000)、Caspase-1 (1 : 1 000)、GSDMD (1 : 1 000),4 ℃ 孵育过夜,TBST 洗膜 3 次后,加入 HRP 标记的山羊抗兔 IgG (1 : 5 000),室温孵育 1.5 h,再次 TBST 洗膜 3 次,应用 ECL 显色,凝胶成像系统显影拍照,重复 3 次以上,进行统计分析。

1.2.4 检测 Caspase-1、GSDMD mRNA 的表达 Real Time-PCR 法检测 Caspase-1、GSDMD 的 mRNA 表达。应用 Trizol 法提取小鼠肾组织的总 RNA 并测定其浓度,步骤参照试剂盒说明书;选取 20 μL 作为反转录的反应体系合成模板 cDNA,应用 Thermo Scientific 公司提供的 PCR 引物,采用 SYBR premix Ex TaqII 进行荧光定量 PCR。目的基因引物序列见表 1。

表 1 目的基因引物序列
Tab. 1 The sequences of the primers
in real time PCR

目的基因	上游引物	下游引物
Caspase-1	5'-TGAAAGACAAGC	5'-GGTGTGAAGA
	CCAAGGTG-3'	GCAGAAAGC-3'
GSDMD	5'-AGACAATAGAC	5'-TCTGCTGCCGCT
	CCCTCCCC-3'	TACCTCC-3'
β-actin	5'-CGTGCGTGACAT	5'-CCAAGAAGAAG
	CAAAGAGAA-3'	GCTGGAAAA-3'

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 应用软件、GraphPad prism 8.0 软件进行数据统计分析,各组间数据的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。数据符合正态分布,方差齐时采用两样本独立 *t* 检验,方差不齐时采用非参数检验分析两组数据差异。*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 生化指标测定

与 NC 组比较,DM 组小鼠血糖水平明显增高,

差异有统计学意义($P < 0.01$);且在 DM 组小鼠肾功能指标血肌酐水平较 NC 组增高,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示造模成功,见表 2。

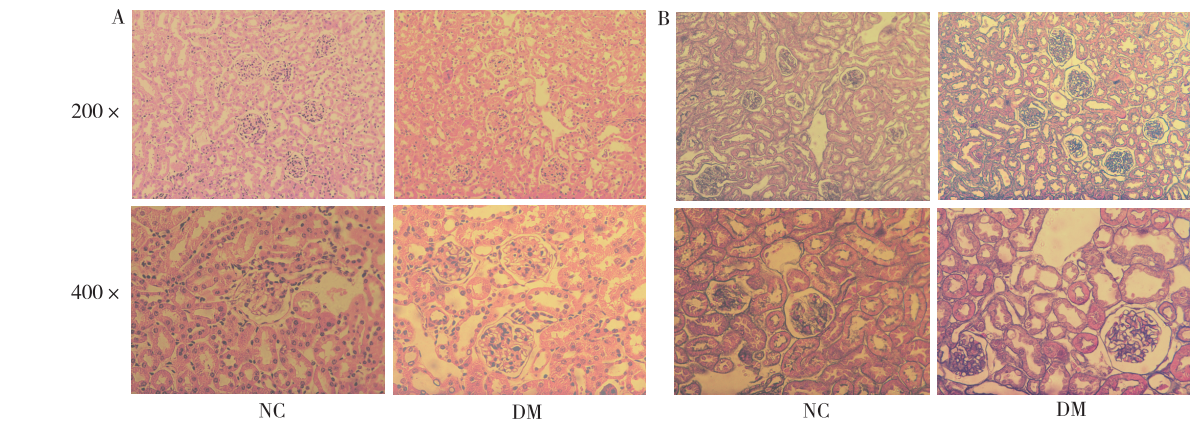
表 2 两组小鼠血糖、血肌酐水平($\bar{x} \pm s, n = 6$)
Tab.2 Levels of blood glucose and plasma creatinine in the two groups($\bar{x} \pm s, n = 6$)

指标	NC 组	DM 组
血糖/(mmol/L)	8.19 ± 1.33	37.40 ± 12.60 ⁽¹⁾
血肌酐/(μmol/L)	11.15 ± 0.80	13.53 ± 1.28 ⁽²⁾

注:与 NC 组比较,⁽¹⁾ $P < 0.01$,⁽²⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 小鼠肾组织变化

光镜下,HE 染色可见 NC 组小鼠肾小球形态完整,结构清晰,肾小管未见明显扩张、变性坏死,基底膜完整;DM 组小鼠见肾小球内系膜基质增生,部分肾小管上皮细胞完整性被破坏,可见细胞肿胀、空泡变性(图 1A)。Masson 染色下显示,NC 组小鼠肾小球基底与系膜区未见胶原沉积,肾小管间质区未见胶原增多;DM 组小鼠肾组织中可见部分肾小管管腔扩张,肾小管基底膜增厚,肾小球内可见大量被染成蓝紫色条索状的胶原纤维沉积(图 1B)。

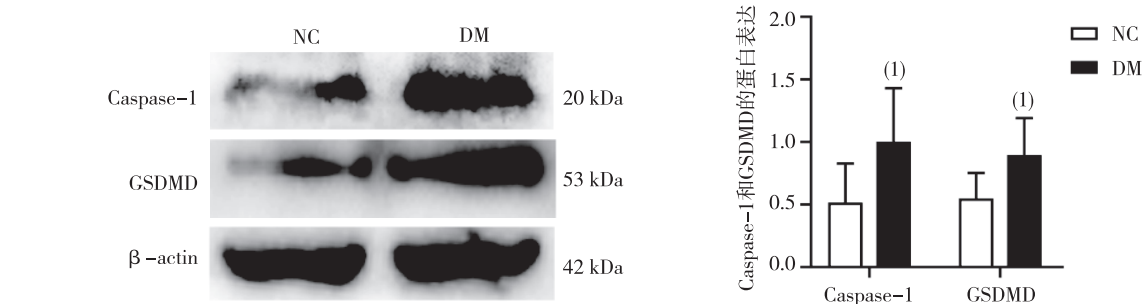


注:A 为 HE 染色,B 为 Masson 染色。

图 1 NC 组和 DM 组小鼠肾组织变化(HE 和 Masson 染色)
Fig.1 Histological changes of kidney tissues mouse in two groups (HE and Masson)

2.3 肾组织中 Caspase-1 和 GSDMD 的蛋白表达与 NC 组相比,DM 组小鼠肾脏组织中 Caspase-1

及 GSDMD 蛋白表达增高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2。



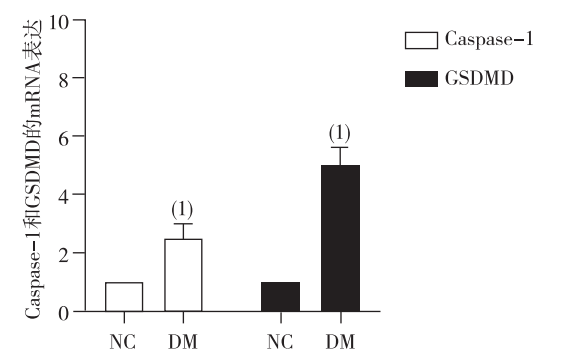
注:⁽¹⁾与 NC 组比较, $P < 0.05$ 。

图 2 NC 和 DM 组小鼠肾组织中 Caspase-1 及 GSDMD 蛋白的表达(Western blot)

Fig.2 The protein expression of Caspase-1 and GSDMD in kidney tissues of normal controls and diabetic groups(Western blot)

2.4 肾组织中 Caspase-1 和 GSDMDmRNA 表达与 NC 组相比,DM 组小鼠肾脏组织中 Caspase-

1 和 GSDMD mRNA 的表达增高,差异有统计学意义($P < 0.05, n = 6$),见图 3。



注：⁽¹⁾与 NC 组比较， $P < 0.05$ 。

图 3 肾组织中 Caspase-1 和 GSDMD mRNA 表达 (Real Time PCR)

Fig. 3 The mRNA expression of Caspase-1 and GSDMD in kidney tissues in two groups (Real Time PCR)

3 讨论

DN 逐渐成为我国终末期肾脏病患者的主要病因之一，其防治机制的研究一直以来备受关注^[1]。本研究发现，C57BL/6J 小鼠在 STZ 诱导下发生血糖增高，长时间高血糖状态，DM 小鼠逐渐出现肾脏损伤，其病理表现为小鼠肾小球内系膜基质增生及胶原纤维沉积，部分肾小管上皮细胞完整性被破坏，可见细胞肿胀、空泡变性，这与既往研究结果类似^[6]，可见持续高血糖状态是引起 DN 发生的因素之一。而近年研究表明，慢性炎症逐渐成为促进 DN 进展的主要因素之一，并发现抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)/Caspase-1/白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 通路可改善糖尿病肾损伤，这可能是一种预防 DN 进展的潜在治疗策略^[7]，但目前针对糖尿病肾病炎症反应的发生机制尚未完全阐明，故对其发生的防治缺乏相对有效的治疗手段。因此，探索 DN 炎症反应的发生机制，将为 DN 的防治研究提供作用靶点奠定一定的实验基础。

细胞焦亡是由炎性 Caspases 如人同源性和鼠源性 Caspase-1、人源性 Caspase-4 及 Caspase-5 或鼠源性 Caspase-11 激活的炎性程序性细胞死亡方式，而具有“膜孔形成效应”的 Gasdermin 家族成员 GSDMD 是引起细胞焦亡发生的底物蛋白^[4-5]。而细胞焦亡的发生形式可分为经典途径和非经典途径两种类型：由炎症小体激活的人同源

性和鼠源性 Caspase-1 介导的细胞死亡为经典途径细胞焦亡，由人源性 Caspase-4、Caspase-5 或鼠源性 Caspase-11 直接介导的细胞死亡称为非经典途径细胞焦亡^[8]。研究发现，细胞焦亡的发生涉及细胞膜破裂、细胞质内容物如炎症细胞因子的释放，进而引起细胞周围炎症级联反应，作为炎性 Caspases 的底物蛋白 GSDMD 是引起这一过程发生的必需基因^[8-10]。目前针对 DN 细胞焦亡和炎症反应的机制研究尚不完全清楚。目前针对细胞焦亡是否能作为 DN 炎症反应防治的突破点也鲜有研究报道。

本研究发现，在 DM 小鼠肾组织中活性 Caspase-1 的蛋白及 mRNA 表达增高，这一结果与既往研究结果类似：活性 Caspase-1 是促炎性细胞因子分泌、细胞焦亡、炎症介导免疫所必需的，Caspase-1 蛋白前体 (protein precursor-caspase-1, Pro-caspase-1) 是炎症小体的重要组成部分，由炎症小体激活 Pro-caspase-1 进一步裂解产生的活性 Caspase-1 可分解促炎性细胞因子如 IL-1 β 和 IL-18 的蛋白前体，产生并控制成熟炎症细胞因子的分泌和介导一种称为细胞焦亡的炎性细胞死亡^[11]。Shahzad 等^[12] 研究发现，在糖尿病小鼠 (db/db 小鼠) 模型及高糖诱导的足细胞中，检测到 Caspase-1 的表达高于凋亡标记物 (Caspase-3、Caspase-7、PARP1) 的表达水平，Caspase-1 依赖性炎症小体激活可促进 DN 发生发展，小分子靶向 Caspase-1 或炎症小体活化可能是 DN 的一种可行的治疗途径。高糖诱导大鼠肾小球系膜细胞可发生细胞增殖、氧化应激和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积，且发现 Caspase-1 的表达水平增高，红景天苷 (salidroside, SAL) 是玫瑰红景天中的主要成分，对 DN 有保护作用，可抑制硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 的表达，从而可抑制 Caspase-1 参与的 NLRP3 炎症小体活化，进而抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞增殖、氧化应激和减轻 ECM 沉积^[13]。而肾小管间质炎症在 DN 的进展中起关键作用，Optineurin (OPTN) 的表达减少可促进 DN 病程进展；过表达 OPTN 的鼠肾小管上皮细胞中 NLRP3 表达明显降低，且抑制 Caspase-1 和 IL-1 β 的裂解以及炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 的释放，显著增加了肾小管上皮细胞中微管相关蛋白 1A / 1B-轻链 3-II 和线粒体外膜 20 的转位酶的共配作用，进而表明 OPTN 通过增强线粒体吞噬作用，抑制 Caspase-1 活化，减轻

肾小管间质炎症反应^[14]。姜黄素作为一种有效的抗纤维化剂,可抑制 DN 小鼠肾组织和高糖诱导的 HK-2 细胞中胶原 IV、纤连蛋白、Caspase-1 和 NLRP3 的表达,减轻肾小球肥大、肾小球系膜基质增生,降低蛋白尿的排泄^[15]。A1 腺苷受体(A1 adenosine receptor, A1AR)通过抑制 DN 中与细胞焦亡相关的 Caspase-1 / IL-18 信号传导,在近端肾小管巨蛋白丢失相关蛋白尿中起保护作用^[16]。以上研究表明,活性 Caspase-1 介导的炎症反应和细胞焦亡可促进 DN 的发生发展。

同时,本次研究中发现 DM 小鼠肾组织中 GS-DMD 蛋白及 mRNA 表达增高。已有研究报道,细胞焦亡不仅可发生在固有免疫细胞中,而且在肾脏实质细胞中也可出现,与肿瘤、免疫反应和炎症反应密切相关^[17-19]。既往研究显示,GSDMD 是细胞焦亡和分泌促炎性细胞因子的关键蛋白^[20]。在髓系细胞或巨噬细胞中抑制 GSDMD 活性可抑制细胞焦亡及促炎性细胞因子的释放^[21-22]。高糖诱导的肾小球内皮细胞中 Caspase-1 和 GSDMD 的表达增高,丁酸钠可通过 Caspase-1/GSDMD 途径抑制细胞焦亡和促炎性因子的释放^[23]。有研究报道,lncRNA 可通过改变 miRNA 的表达来改善 DN,lncRNA-GAS5 过表达通过下调 miR-452-5p 的表达来抑制 HG 诱导的肾小管上皮细胞的炎症反应、氧化应激和细胞焦亡^[24]。结合既往研究结果,提示 GSDMD 介导的细胞焦亡可促进高葡萄糖状态下肾脏实质细胞的损伤,但细胞焦亡在 DN 中的发生机制仍未完全阐明。

综上,推测 DM 小鼠肾组织中可能发生活性 Caspase-1 介导关键蛋白 GSDMD 激活引起的细胞焦亡。本次研究为 DN 病细胞焦亡和炎症反应的发生机制研究提供初步实验依据,而细胞焦亡在 DN 实质细胞中的具体发生机制及调控机制需要进一步实验进行探索,对指导 DN 的防治具有一定意义。

4 参考文献

- [1] XUE R, GUI D, ZHENG L, et al. Mechanistic insight and management of diabetic nephropathy: recent progress and future perspective [J]. J Diabetes Res, 2017, 2017:1839809.
- [2] MATOBA K, TAKEDA Y, NAGAI Y, et al. Unraveling the role of inflammation in the pathogenesis of diabetic kidney disease[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14):3393.
- [3] MORENO J A, GOMEZ-GUERRERO C, MAS S, et al.

Targeting inflammation in diabetic nephropathy: a tale of hope[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2018, 27(11):917-930.

- [4] MAN S M, KARKI R, KANNEGANTI T D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases [J]. Immunol Rev, 2017, 277(1):61-75.
- [5] SHI J, GAO W, SHAO F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(4):245-254.
- [6] TERVAERT T W, MOOYAART A L, AMANN K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(4):556-563.
- [7] ZHANG C, ZHU X, LI L, et al. A small molecule inhibitor MCC950 ameliorates kidney injury in diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019:1297-1309.
- [8] HE W T, WAN H, HU L, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion [J]. Cell Res, 2015, 25(12):1285-1298.
- [9] KOVACS S B, MIAO E A. Gasdermins: effectors of pyroptosis[J]. Trends Cell Biol, 2017, 27(9):673-684.
- [10] VAN OPDENBOSCH N, LAMKANFI M. Caspases in cell death, inflammation, and disease[J]. Immunity, 2019, 50(6):1352-1364.
- [11] SCHNEIDER K S, GROB C J, DREIER R F, et al. The inflammasome drives GSDMD-independent secondary pyroptosis and IL-1 release in the absence of Caspase-1 protease activity [J]. Cell Reports, 2017, 21(13):3846-859.
- [12] SHAHZAD K, BOCK F, AL-DABET M M, et al. Caspase-1, but not caspase-3, promotes diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(8):2270-2275.
- [13] 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.
- [14] CHEN K, FENG L, HU W, et al. Optineurin inhibits NLRP3 inflammasome activation by enhancing mitophagy of renal tubular cells in diabetic nephropathy[J]. FASEB J, 2019, 33(3):4571-4585.
- [15] LU M, YIN N, LIU W, et al. Curcumin ameliorates diabetic nephropathy by suppressing nlrp3 inflammasome signaling[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017:1516985.
- [16] TIAN D, SHI X, ZHAO Y, et al. The effect of A1 adenosine receptor in diabetic megalin loss with caspase-1/IL18 signaling[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019, 12:1583-1596.

(下转第 431 页)

the fibrillary collagen network[J]. Journal of the American College of Cardiology,1989,13(7):1637-1652.

[12]张怡,赵连三,汪成孝,等. 小鼠胚胎成纤维细胞的分离与培养[J]. 四川大学学报(医学版),2003,34(2):344-346.

[13]商爱民,吴靖芳,薛刚,等. 大鼠胚胎成纤维细胞的分离培养及生物学特性[J]. 河北北方学院学报(医学版),2010,27(3):17-20.

[14]张乃菊,陈天平,祝晓光. 乳鼠心肌细胞和心脏成纤维细胞的原代培养[J]. 蚌埠医学院学报,2010,35(6):558-561.

[15]李如君,龚开政,张振刚. 成年小鼠心脏成纤维细胞的分离、纯化和原代培养[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2017,33(1):67-71.

[16]沈俊,袁平,唐俊明,等. SD 胚鼠心脏成纤维细胞的原代培养及鉴定[J]. 中国循证心血管医学杂志,2016,8(12):1441-1444.

[17]戴友平,李七一,吴佳佳,等. 苦参碱对 Ang II 诱导的大鼠心肌成纤维细胞的影响及其机制研究[J]. 中华临

床医师杂志(电子版),2013,7(24):11459-11463.

[18]侯登立,符婷. 罗格列酮对糖基化终产物诱导的大鼠心肌成纤维细胞及胶原蛋白合成的影响[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(11):1-3.

[19]施雨露,李晓轶,曹美娜,等. 新生大鼠心肌细胞和心肌成纤维细胞的同时分离[J]. 中国组织工程研究,2013,17(24):4414-4420.

[20]吴丹,冯健,莫显刚,等. 改良的乳小鼠心肌细胞原代培养方法[J]. 中国比较医学杂志,2016,26(4):62-67.

[21]刘美丽,刘丹,刘艳霞,等. 成年 SD 大鼠心肌原代成纤维细胞分离及培养的优化方案[J]. 现代生物医学进展,2016,16(27):5223-5236.

[22]刘姿麟,林慕之,况春燕,等. 大鼠主动脉血管平滑肌细胞原代培养与鉴定[J]. 贵州医科大学学报,2017,42(2):125-129.

(2020-01-07 收稿,2020-03-27 修回)

中文编辑:刘平;英文编辑:冉海勇

(上接第 426 页)

[17]ORNING P, LIEN E, FITZGERALD K A. Gasdermins and their role in immunity and inflammation[J]. J Exp Med, 2019,216(11):2453-2465.

[18]GAO J, QIU X, XI G, et al. Downregulation of GSDMD attenuates tumor proliferation via the intrinsic mitochondrial apoptotic pathway and inhibition of EGFR/Akt signaling and predicts a good prognosis in nonsmall cell lung cancer[J]. Oncol Rep,2018,40(4):1971-1984.

[19]WANG Y, ZHU X, YUAN S, et al. TLR4/NF- κ B Signaling Induces GSDMD-Related Pyroptosis in Tubular Cells in Diabetic Kidney Disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2019,10:603.

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

[21]BURGENER S S, LEBORGNE N, SNIPAS S J, et al. Cathepsin G inhibition by serpinb1 and serpinb6 prevents programmed necrosis in neutrophils and monocytes and reduces GSDMD-driven inflammation[J]. Cell Rep, 2019,27(12):3646-3656.

[22]YANG J, LIU Z, WANG C, et al. Mechanism of gasdermin D recognition by inflammatory caspases and their inhibition by a gasdermin D-derived peptide inhibitor[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2018,115(26):6792-6797.

[23]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.

[24]XIE C, WU W, TANG A, et al. lncRNA GAS5/miR-452-5p reduces oxidative stress and pyroptosis of high-glucose-stimulated renal tubular cells[J]. Diabetes Metab Syndr Obes,2019,12:2609-2617.

(2020-01-13 收稿,2020-03-29 修回)

中文编辑:文箴颖;英文编辑:丁廷森