

GSDMD 介导的细胞焦亡在糖尿病慢性并发症中的作用研究进展

左玲凤, 郭志新

山西医科大学第二医院内分泌科, 山西 太原 030001

摘要: 细胞焦亡是指由 Gasdermin D (GSDMD) 介导的炎症性细胞死亡, 炎症小体激活后, 活化的 caspase-1/4/5/11 剪切共同的底物 GSDMD, 促进了炎性物质的释放。细胞焦亡通过炎症的级联反应在糖尿病及其并发症的发生发展中起重要作用。一些潜在的靶向细胞焦亡和炎性体信号通路的分子可能在不久的将来成为管理和治疗糖尿病及其并发症的新途径。本研究总结目前对细胞焦亡相关分子机制的认识, 以及细胞焦亡在糖尿病并发症发展中的作用的最新进展。

关键词: 细胞焦亡; Gasdermin D; 糖尿病; 慢性并发症; 半胱氨酸蛋白酶; 炎症小体

中图分类号: R587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)07-0952-05

Research progress in effect of GSDMD-mediated pyroptosis on chronic complications of diabetes mellitus

ZUO Ling-feng, GUO Zhi-xin

Department of Endocrinology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Corresponding author: GUO Zhi-xin, E-mail: zhxguo1966@163.com

Abstract: Pyroptosis is inflammatory cell death mediated by Gasdermin family, mainly mediated by Gasdermin D (GSDMD). Activated caspase-1/4/5/11 cuts common substrate GSDMD after activation of inflammasome, which promotes the release of inflammatory substances. Pyroptosis plays an important role in the development of diabetes mellitus and its complications through the cascade of inflammation. Some potential molecules targeting the pyroptosis and inflammasome signaling pathways could be a novel therapeutic avenue for managing and treating diabetes and its complications in the near future. This paper summarise the current understanding of the molecular mechanisms associated with pyroptosis, as well as recent advances in the role of pyroptosis in the development of diabetic complications.

Keywords: Pyroptosis; Gasdermin D; Diabetes mellitus; Chronic complications; Caspase; Inflammasome

Fund program: Scientific Research Support Project for Returned Overseas Students in Shanxi Province(2020-192); Basic Research Program of Shanxi Province(General Project of Natural Science Research)(202103021224414)

2型糖尿病(T2DM)占糖尿病总数的90%以上,且发病率逐年上升。随着我国人口老龄化过程的加剧以及人类预期寿命的延长,糖尿病后期出现的慢性并发症包括大血管并发症(心血管疾病)和微血管并发症(如糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和神经病变)而导致的死亡率增加、失明、肾衰竭等,将严重危害糖尿病患者的身体健康,导致糖尿病患者整体生活质量下降^[1-2]。

细胞焦亡是 Gasdermin 家族介导的程序性坏死,主要是由 Gasdermin D(GSDMD)介导^[3],为炎症小体及半胱氨酸蛋白酶(caspase)参与的炎症性细胞死亡^[4]。细胞焦亡通过炎症的级联反应在糖尿病及其并发症的发生发展中起重要作用^[5]。Ma

等^[6]研究发现,GSDMD介导的细胞焦亡促进胰岛β细胞破坏导致胰岛素抵抗(IR)及胰岛素敏感性降低,促进I型糖尿病进展。细胞焦亡在肥胖相关炎症和IR的发展中也起着至关重要的作用,抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎性体通路相关的细胞焦亡可改善糖尿病小鼠的葡萄糖耐量和胰腺β细胞功能^[7-8]。NLRP3炎性体与肥胖、IR和T2DM相关^[9],提示细胞焦亡与糖脂代谢密切相关。

1 GSDMD 介导细胞焦亡概述

细胞焦亡通过激活依赖 caspase-1 的典型途径和依赖

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.07.013

基金项目: 山西省回国留学人员科研资助项目(2020-192); 山西省基础研究计划项目(自然科学研究面上项目)(202103021224414)

通信作者: 郭志新, E-mail: zhxguo1966@163.com

出版日期: 2022-07-20

caspase-4/5/11 的非典型途径参与。GSDMD 介导的细胞焦亡是由形成的炎性小体所触发,炎症小体激活后,活化的 caspase-1/4/5/11 剪切激活共同的底物 GSDMD,促进炎症物质的释放,引发细胞焦亡^[10]。

GSDMD 属于具有膜打孔活性的 Gasdermin 家族蛋白成员,是一种自抑制构象蛋白质,可被炎症小体激活的 caspase-1 和 caspase-1/4/5/11 在 GSDMD 连接区域的特异性位点处共同切割,将 GSDMD-N 端成孔结构域与 GSDMD-C 端阻遏结构域分开,GSDMD-N 端触发寡聚化,并选择性结合细胞膜上的心磷脂和磷酸肌醇,继而在细胞膜形成内径 10~14 nm 的非选择性膜孔^[11]。最新研究发现,GSDMD 孔内有大量负电荷富集,可能是白细胞介素(IL)-1 β 优先释放的重要因素^[12]。成熟的 IL-1 β 和 IL-18 释放,引起细胞溶胀和渗透裂解至细胞膜破裂,大量细胞内容物释放,激活强烈的炎症反应,并最终引起细胞溶胀死亡^[13]。

在经典的细胞焦亡途径中,炎症小体主要由模式识别受体(PRRs)、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和 pro-caspase-1 (caspase-1 前体)组成,目前研究最明确的是 NLRP3 炎性体,研究证明 NLRP3 炎性体激活在细胞焦亡中起核心作用^[14]。PRRs 通过识别胞质危险信号,包括病原体相关分子模式(PAMPs)和损伤相关分子模式(DAMPs),PRRs 结构域之间相互作用引起某些细胞自身变化从而激活 NLRP3 活性,例如氧化的线粒体 DNA 的释放,活性氧(ROS)的产生,线粒体功能障碍,溶酶体不稳定,胞内 Ca²⁺ 水平的变换,细胞膜上孔道的形成和 K⁺ 的外流等,激活 NLRP3 后,NLRP3 结合激活 ASC 蛋白,与 pro-caspase-1 相互结合,形成炎症小体复合物。复合物中的 pro-caspase-1 自身切割并最终形成 caspase-1,活化的 caspase-1 将 IL-1 β 前体(pro-IL-1 β)和 pro-IL-18 切割成成熟的 IL-1 β 和 IL-18 促炎因子,引发炎症级联反应,同时活化的 caspase-1 可以直接识别并激活 GSDMD,导致细胞焦亡^[15]。非经典的途径中,caspase-4/5 或鼠 caspase-11 的半胱天冬酶激活和募集结构域(CARD)可直接识别并结合革兰阴性菌脂多糖(LPS),激活的 Caspase-4/11 与 GSDMD-C 端结构域结合,在特异性位点裂解 GSDMD 蛋白分子,形成成熟 GSDMD 片段的 N 端^[15]。同时,活化的 caspase-11 可以切割并修饰缝隙连接蛋白-1(Pannexin-1)以促进 ATP 释放,激活 ATP 门控的 P2X7 受体,促使 K⁺ 外流和激活 NLRP3-ASC-caspase-1 通路,同时诱导质膜上较大的孔径通道形成^[16]。

2 细胞焦亡与糖尿病

T2DM 是一种由环境和遗传共同作用引起的一种异质性疾病,目前 T2DM 的发病机制尚未完全明确,IR 和胰岛 β 细胞功能受损是 T2DM 的主要机制。胰岛素与胰岛素受体结合后,可促进肝细胞、骨骼肌细胞和脂肪细胞中的糖原合成,下调肝细胞中糖异生酶的表达,同时葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 异位至脂肪细胞和骨骼的细胞膜,促进葡萄糖摄取,通过多种方式维持血糖稳定。

当胰岛素分泌无法将血液中的葡萄糖维持在一个稳定的

状态时,就会产生高血糖。持续高血糖状态可激活氧化应激和内质网应激,引起 ROS、Ca²⁺ 产生过多及晚期糖基化终末产物(AGEs)形成,AGEs 可导致蛋白质错误折叠,从而增加内质网中的细胞溶质 Ca²⁺,诱导线粒体中的 Ca²⁺ 紊乱。AGEs 与 ROS 的增加及 Ca²⁺ 紊乱均是 NLRP3 炎症小体的激活物,NLRP3 炎症小体可导致依赖性 IL-1 β 分泌增加,IL-1 β 是一种促炎细胞因子,可导致 β 细胞胰岛素分泌功能障碍及 β 细胞数量减少^[17]。

越来越多的研究报道,胰岛 β 细胞中的细胞焦亡促进了 IR 的发病。细胞焦亡在发生肥胖相关炎症和 IR 中起着至关重要的作用。肥胖的主要表现是持续的慢性炎症和 IR,肥胖导致过多的脂质产生,导致线粒体功能障碍,产生 ROS,NLRP3 炎性体通路的激活对于诱发 T2DM 发挥重要作用^[18]。Lin 等^[7] 研究发现,高脂饮食喂养的小鼠中 caspase-1、NLRP3、ASC 和 GSDMD 水平明显增加,人参皂甙 Rb2 通过抑制脂肪细胞中炎症小体激活改善 IR。研究发现恩格列净可通过抑制 NLRP3/caspase-1/GSDMD 通路来减少 db/db 小鼠的高血糖引起的糖尿病胰腺组织损伤^[19]。由此可见,细胞焦亡促进了 IR 的发病机制与胰岛 β 细胞损伤,阻断 NLRP3 炎症小体的激活及抑制细胞焦亡可以作为糖尿病及其并发症早期防治的关键切入点。

3 细胞焦亡与糖尿病大血管病变

糖尿病大血管病变与发病率和死亡率较高的心血管疾病密切相关,主要与冠状动脉疾病(CAD)相关。CAD 本质上是一种由动脉粥样硬化(AS)参与的慢性血管炎症。目前认为,内皮细胞损伤及 NLRP3 炎症小体的激活是糖尿病大血管病变的关键因素。糖脂代谢异常所形成炎症环境能够触发内皮细胞的 NLRP3 炎症小体激活,引发内皮细胞焦亡,导致血管通透性增强、内皮细胞黏附分子的表达增多、单核细胞的黏附和聚集以及迁移、脂蛋白沉积于血管壁,随着疾病的进展,无法通过自噬清除氧化的低密度脂蛋白(ox-LDL)和胆固醇结晶的巨噬细胞发生细胞死亡并释放大量炎症因子,促进 AS 的发展^[20]。AS 是一种慢性炎症性病变,在 AS 斑块中观察到 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡,与斑块破裂和血管炎症呈正相关,表明 NLRP3 炎症小体及相关细胞焦亡在 AS 的进展中起重要作用^[21-22]。以上结论均表明,在高血糖慢性炎症状态下,NLRP3 炎症小体诱导内皮细胞焦亡促进 AS 的进展。Zhuang 等^[23] 发现,辛伐他汀可以通过调节内皮 kruppel 样因子 2(Klf2)-叉头盒 P 转录因子 1(Foxp1)-NLRP3 炎性体网络而抑制 NLRP3 炎性体激活来发挥 AS 保护作用,揭示了他汀类药物通过抑制 NLRP3 炎性体激活改善 AS 和糖尿病性血管病的新机制。早期研究表明,高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是由巨噬细胞分泌的一种 DAMPs,细胞外的 HMGB1 可与 DAMPs 结合,可能通过 NF- κ B/NLRP3 信号通路诱导细胞焦亡,增加细胞因子和趋化因子的分泌,可能间接导致内皮屏障功能障碍,而 NLRP3 缺乏对糖尿病小鼠冠状动脉内皮细胞间连接中断具有保护作用^[24-25]。Leng 等^[24] 发现,HMGB1 通过与

RAGE受体的结合,导致下游 p38MAPK 激活以及肌动蛋白结合蛋白 Hsp27 磷酸化,可以增加收缩活性和内皮通透性而诱导内皮细胞屏障破坏。因此,关注细胞焦亡引发的内皮功能障碍和慢性炎症对心血管疾病的不良影响,可为 T2DM 合并 CAD 患者的诊疗提供新思路。

4 细胞焦亡与糖尿病微血管病变

4.1 细胞焦亡与糖尿病心肌病 糖尿病性心肌病(DCM)是一种以收缩功能障碍和左心室肥厚为特征的常见疾病^[26]。导致 DCM 发生发展的因素很多,都通过增加 ROS 激活 NLRP3 通路导致 DCM 细胞焦亡^[26]。当血管内皮暴露于炎性物质时,caspase-1 的激活介导血管内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞的焦亡和炎症反应,打破血管内稳态及内皮功能障碍,减少内皮细胞的增殖和迁移并减少血管生成,进而诱导或加重心肌肥大和心肌纤维化的发展。这些病理生理异常共同导致心肌细胞死亡,最终导致心脏僵硬和心力衰竭^[27]。

大量证据证实细胞焦亡与 DCM 的进展有关。骨形态发生蛋白(BMP)及其相关信号通路能够调控心肌重构的发生发展。研究发现,BMP-2 通过 caspase-1 级联抑制由 ROS 介导的 NLRP3 炎性体,同时抑制 DCM 中细胞焦亡相关因子的表达和释放,减轻 T2DM 的心力衰竭^[28]。Hong 等^[29]发现,Hippo 信号通路参与 T2DM 诱导的心肌损伤,Yes 相关蛋白(YAP)和 LATS 作为 IPPO 信号通路的核心成分,叶酸通过抑制 T2DM 小鼠的 YAP 和 LATS 的磷酸化,减少 NLRP3 炎性体来减轻 T2DM 诱导的心肌细胞焦亡。Song 等^[30]发现,Sirtuin3(SIRT3)是一种在心血管和代谢疾病(如心力衰竭、糖尿病和肥胖症)中起调节作用的脱乙酰酶,SIRT3 缺乏加剧了高血糖引起的线粒体损伤,增加了 ROS 积累,可能激活了 NLRP3 炎性体,最终加重了 DCM。

非编码 RNAs(ncRNAs)在 DCM 发病中起重要作用,例如,相同的 miRNA 通过上调或下调不同的靶基因,可以在心肌细胞或心肌纤维病理学中发挥多种作用^[31]。Xu 等^[32]发现,长链非编码 RNA(lncRNA) GAS5 可通过 miR-34b-3p/芳烃受体(AHR)靶向抑制 NLRP3 炎症小体激活介导的细胞焦亡从而改善 DCM 小鼠的心脏功能和心肌肥大。综上所述,通过抑制细胞焦亡相关因子的表达和释放,可减轻心肌细胞焦亡及延缓 DCM 进展。

4.2 细胞焦亡与糖尿病肾脏疾病 糖尿病肾脏疾病(DKD)是糖尿病慢性微血管病变引起的肾脏结构和功能的异常,也是终末期肾病(ESRD)的主要原因。DKD 中介导细胞焦亡的具体炎症的原因与机制仍不清楚,炎症状态被认为是 DKD 发生发展的关键机制,最可能原因与糖尿病相关的病原体感染以及由高血糖条件下引起的细胞焦亡有关^[33]。

研究发现,GSDMD 细胞焦亡参与了 DKD 的发生和发展,主要通过激活 NLRP3 发挥作用,可导致肾细胞受损,包括肾脏内皮细胞、肾小管上皮细胞(TECs)和足细胞及肾小球系膜细胞^[34]。在高血糖条件下,TECs 更容易发生代谢紊乱、炎症和血流动力学变化,ROS 和多种炎症因子释放,导致肾间质炎

症和纤维化。研究证明 lncRNA(如 MALAT1 和 KCNQ10T1),及 miRNA(如 miR-214-3p、miR-23c 和 miR-22-3p),已被确定参 DKD、心肌病和 AS^[34]。Zhan 等^[35]发现,DKD 发病过程中会发生肾小球系膜细胞焦亡,并且 lncRNANEAT1 的上调增加了细胞焦亡相关蛋白的水平,NEAT1 及其靶基因 miR-34c 通过介导 DKD 中的 NLRP3 调节细胞焦亡。

肾小球滤过异常和足细胞损伤是 DKD 发生蛋白尿和肾小球硬化的核心原因。Cheng 等^[36]发现高糖培养的人和小鼠足细胞中 caspase-4/11、GSDMD-N、IL-1 β 和 IL-18 显著增多,同时肾小球基质扩张和尿白蛋白与肌酐比值(UACR)增加,足细胞生成物 nephrin 和 podocin 的表达减少,而糖尿病小鼠的所有这些变化都因 caspase-11 或 GSDMD 的敲除而减弱,表明激活 caspase-11/4 和 GSDMD 介导的细胞焦亡参与了高血糖条件下的足细胞丢失和 DKD 的发展。Wang 等^[37]检测了 DKD 患者和肾小管细胞中 TLR4 的表达,发现 TLR4 表达增加与肾小管损伤有关。高糖在体内和体外诱导 TLR4 表达增加、GSDMD 裂解和 IL-1 β 释放,并且这些作用可以通过 TLR4 和 NF- κ B 抑制剂逆转。Wen 等^[38]发现高糖处理的 TECs 激活 NLRP3/caspase-1/GSDMD 通路诱导细胞焦亡,用 caspase-1 抑制剂 VX-765 治疗糖尿病可改善肾功能,抑制炎症细胞浸润和细胞焦亡相关蛋白表达,并减轻肾小管间质纤维化。抑制 NLRP3 激活及细胞因子的释放可延缓 DKD 发展。因此,进一步深入研究细胞焦亡相关信号转导途径,有助于阐明 DKD 的发生发展机制,为研发有效的治疗药物提供新的靶点。

4.3 细胞焦亡与糖尿病视网膜病变(DR) DR 已被认为是一种常见的糖尿病并发症,可导致不可逆的视网膜损伤,是世界成年人视力下降的主要因素。血视网膜屏障(BRB)完整性的丧失和视网膜神经血管单元的损害是 DR 的根本原因^[39]。目前,慢性高血糖状态诱导 GSDMD 介导的细胞焦亡,促进了炎症环境的形成,进一步损害了视网膜细胞及神经元并加重了视网膜病变。研究发现,链脉佐菌素诱导的糖尿病大鼠视网膜组织 caspase-1、NLRP3、ASC、IL-1 β 和 IL-18 的蛋白表达显著上调,高糖状态下激活 NLRP3-caspase-1-GSDMD 通路诱导的细胞焦亡与多种视网膜细胞病变相关^[39]。Huang 等^[40]研究发现,高糖通过激活 NLRP3 炎性体诱导视网膜小胶质细胞焦亡。NLRP3 基因敲除可下调 caspase-1 和促炎细胞因子的表达,减少视神经挤压伤后视网膜神经节细胞的焦亡。lncRNA 通过多种通路激活 NLRP3 炎症小体,例如 lncRNA KCNQ10T1 通过靶向 miR-214 介导高糖诱导的糖尿病角膜内皮细胞焦亡^[41]。有研究发现,mRNA 上的甲基转移酶样 3(METTL3)介导的 m6A 修饰与 DR 的发展密切相关,高糖通过抑制视网膜色素上皮细胞(RPE)中的 METTL3 和 miR-25-3p 来调节 PTEN/Akt 信号通路,诱导 RPE 细胞焦亡并抑制细胞增殖^[42]。研究发现,P2X7R 抑制剂可以从上游阻断 NLRP3 炎症体的刺激,从而减轻 DR 的炎症反应,保持 BRB 的完整性^[43]。Relaxin-3 是一种结构类似于胰岛素的生物活性肽,它通过减弱 P2X7 受体介导的 NLRP3 炎性体激活来抑制 AGEs 诱导的人视网膜微血管内皮细胞焦亡^[44]。因此,抑制细胞焦

亡的相关通路有望成为治疗 DR 的潜在手段,然而,DR 具体的发病机制仍需要进一步探索。

4.4 细胞焦亡与糖尿病周围神经病变(DPN) DPN 是 T2DM 最常见的并发症之一。DPN 通常影响周围神经的感觉和运动神经元,并导致下肢麻木、疼痛、足部溃疡等症状,严重影响患者的生活质量^[45]。这主要是由于高血糖引起神经炎症、周围神经损伤,降低神经传导速度,并改变神经纤维 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性,从而引发 ROS 释放,ROS 被认为是 DPN 发病机制中的主要因素^[46]。研究发现,紫杉醇可诱导周围神经线粒体损伤和 ROS 过度产生,伴随着 NLRP3 炎性小体的激活和巨噬细胞的浸润,导致神经疼痛^[47]。高血糖诱导的 ROS 过度产生是 DPN 公认的发病机制。因此,ROS 的过度产生最有可能激活 NLRP3 炎性体,并在 DPN 的发展过程中触发细胞焦亡。Cheng 等^[48] 研究发现,马钱素可以通过减少细胞内 ROS 和抑制 DPN 发育过程中 NF- κ B 和 NLRP3 炎性体的活化,减少雪旺氏细胞(SCs)的焦亡,提示细胞焦亡可能参与了 DPN 的发生和发展。研究发现,DPN 后期成纤维细胞生长因子 1 (FGF1) 的表达明显受到抑制,外源性 FGF1 可以通过减轻 SCs 的氧化应激来缓解 DPN^[49]。此外,FGF21 和 FGF10 通过促进神经功能的恢复、减少氧化应激、抑制 SCs 细胞焦亡在治疗周围神经损伤中效果显著^[50]。因此,细胞焦亡与 DPN 发病机制存在紧密联系,抑制 ROS 过度产生及炎性小体的激活可能成为治疗 DPN 的一种新途径。

5 结 语

细胞焦亡是一种炎症性细胞死亡过程,主要机制为 NLRP3 等炎症小体的活化,激活下游效应因子 caspase-1,诱导 GSDMD 成孔及释放大量促炎因子,诱导细胞焦亡。研究已经证明,细胞焦亡参与糖尿病发病机制及并发症的进展,这些潜在的分子可用于抑制细胞焦亡和炎性体信号通路,在不久的将来可能成为糖尿病及其并发症的管理及治疗的新靶点。然而,细胞焦亡的激活及其具体分子机制尚未完全阐明,其对于糖尿病的影响程度也未可知。因此,细胞焦亡在糖尿病中的机制需要进一步探索,并探究其潜在的治疗靶点。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Khan MAB, Hashim MJ, King JK, et al. Epidemiology of type 2 diabetes-global burden of disease and forecasted trends [J]. *J Epidemiol Glob Health*, 2020, 10(1): 107-111.
- [2] Wu T, Qiao SX, Shi CZ, et al. Metabolomics window into diabetic complications[J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(2): 244-255.
- [3] 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.
- [4] Orning P, Lien E, Fitzgerald KA. Gasdermins and their role in immunity and inflammation [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(11): 2453-2465.
- [5] Mamun AA, Wu YQ, Nasrin F, et al. Role of pyroptosis in diabetes and its therapeutic implications [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 2187-2206.
- [6] Ma HT, Jeppesen JF, Jaenisch R. Human T cells expressing a CD19 CAR-T receptor provide insights into mechanisms of human CD19-positive β cell destruction [J]. *Cell Rep Med*, 2020, 1(6): 100097.
- [7] Lin Y, Hu YP, Hu X, et al. Ginsenoside Rb2 improves insulin resistance by inhibiting adipocyte pyroptosis[J]. *Adipocyte*, 2020, 9(1): 302-312.
- [8] Liu SJ, Tang G, Duan FQ, et al. miR-17-5p inhibits TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway and suppresses pancreatic β -cell pyroptosis in diabetic mice [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 768029.
- [9] Litwiniuk A, Bik W, Kalisz M, et al. Inflammasome NLRP3 potentially links obesity-associated low-grade systemic inflammation and insulin resistance with Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5603.
- [10] Shi JJ, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660-665.
- [11] Zahid A, Ismail H, Jin TC. Molecular and structural aspects of gasdermin family pores and insights into gasdermin-elicited programmed cell death [J]. *Biochem Soc Trans*, 2021, 49(6): 2697-2710.
- [12] Xia SY, Zhang ZB, Magupalli VG, et al. Gasdermin D pore structure reveals preferential release of mature interleukin-1 [J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 607-611.
- [13] Shi JJ, Gao WQ, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245-254.
- [14] Yu ZW, Zhang J, Li X, et al. A new research hot spot: the role of NLRP3 inflammasome activation, a key step in pyroptosis, in diabetes and diabetic complications [J]. *Life Sci*, 2020, 240: 117138.
- [15] Wang K, Sun Q, Zhong X, et al. Structural mechanism for GSDMD targeting by autoprocessed caspases in pyroptosis [J]. *Cell*, 2020, 180(5): 941-955.e20.
- [16] Yang DH, 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.
- [17] de Candia P, Prattichizzo F, Garavelli S, et al. Type 2 diabetes; how much of an autoimmune disease? [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 451.
- [18] Pan M, Tai RQ, Liu YR, et al. Pyroptosis: a possible link between obesity-related inflammation and inflammatory diseases [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(2): 1245-1265.
- [19] Liu P, Zhang ZD, Wang JW, et al. Empagliflozin protects diabetic pancreatic tissue from damage by inhibiting the activation of the NLRP3/caspase-1/GSDMD pathway in pancreatic β cells: in vitro and in vivo studies [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 9356-9366.
- [20] Zeng C, Wang RQ, Tan HM. Role of pyroptosis in cardiovascular diseases and its therapeutic implications [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(7): 1345-1357.

- [21] Qian ZT, Zhao YL, Wan CD, et al. Pyroptosis in the initiation and progression of atherosclerosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 652963.
- [22] He B, Nie QQ, Wang F, et al. Role of pyroptosis in atherosclerosis and its therapeutic implications [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(10): 7159-7175.
- [23] Zhuang T, Liu J, Chen XL, et al. Endothelial Foxp1 suppresses atherosclerosis via modulation of Nlrp3 inflammasome activation [J]. *Circ Res*, 2019, 125(6): 590-605.
- [24] Leng YP, Chen RF, Chen RT, et al. HMGB1 mediates homocysteine-induced endothelial cells pyroptosis via cathepsin V-dependent pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 532(4): 640-646.
- [25] Chen Y, Wang L, Pitzer AL, et al. Contribution of redox-dependent activation of endothelial NLRP3 inflammasomes to hyperglycemia-induced endothelial dysfunction [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(12): 1335-1347.
- [26] Lu YF, Lu YQ, Meng J, et al. Pyroptosis and its regulation in diabetic cardiomyopathy [J]. *Front Physiol*, 2022, 12: 791848.
- [27] Paolillo S, Marsico F, Prastaro M, et al. Diabetic cardiomyopathy: definition, diagnosis, and therapeutic implications [J]. *Heart Fail Clin*, 2019, 15(3): 341-347.
- [28] Zhang JM, Yu RQ, Wu FZ, et al. BMP-2 alleviates heart failure with type 2 diabetes mellitus and doxorubicin-induced AC16 cell injury by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(2): 897.
- [29] Hong L, Zha YJ, Wang C, et al. Folic acid alleviates high glucose and fat-induced pyroptosis via inhibition of the hippo signal pathway on H9C2 cells [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 698698.
- [30] Song S, Ding Y, Dai GL, et al. Sirtuin 3 deficiency exacerbates diabetic cardiomyopathy via necroptosis enhancement and NLRP3 activation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(2): 230-241.
- [31] Xia L, Song MY. Role of non-coding RNA in diabetic cardiomyopathy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1229: 181-195.
- [32] Xu YY, Fang HY, Xu Q, et al. LncRNA GAS5 inhibits NLRP3 inflammasome activation-mediated pyroptosis in diabetic cardiomyopathy by targeting miR-34b-3p/AHR [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(22): 3054-3065.
- [33] Lin JW, Cheng A, Cheng K, et al. New insights into the mechanisms of pyroptosis and implications for diabetic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7057.
- [34] Zuo Y, Chen L, Gu HP, et al. GSDMD-mediated pyroptosis: a critical mechanism of diabetic nephropathy [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2021, 23: e23.
- [35] Zhan JF, Huang HW, 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.
- [36] Cheng Q, Pan J, Zhou ZL, 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.
- [37] Wang YL, Zhu XJ, Yuan SG, 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.
- [38] Wen S, Deng F, Li LL, 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.
- [39] Meng CR, Gu CF, He S, et al. Pyroptosis in the retinal neurovascular unit: new insights into diabetic retinopathy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 763092.
- [40] Huang LB, You JM, Yao Y, et al. High glucose induces pyroptosis of retinal microglia through NLRP3 inflammasome signaling [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2021, 84(1): 67-73.
- [41] Zhang YY, Song Z, Li XR, et al. Long noncoding RNA KCNQ10T1 induces pyroptosis in diabetic corneal endothelial keratopathy [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(2): C346-C359.
- [42] Zha X, Xi XT, Fan XY, et al. Overexpression of METTL3 attenuates high-glucose induced RPE cell pyroptosis by regulating miR-25-3p/PTEN/Akt signaling cascade through DGCR8 [J]. *Aging*, 2020, 12(9): 8137-8150.
- [43] Fresta CG, Caruso G, Fidilio A, et al. Dihydroshannonin, a natural diterpenoid, preserves blood-retinal barrier integrity via P2X7 receptor [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9305.
- [44] Yang K, Liu JN, Zhang XH, et al. H3 relaxin alleviates migration, apoptosis and pyroptosis through P2X7R-mediated nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3 inflammasome activation in retinopathy induced by hyperglycemia [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 603689.
- [45] Xu JY, Cai SF, Zhao JX, et al. Advances in the relationship between pyroptosis and diabetic neuropathy [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 753660.
- [46] Impellizzeri D, Peritore AF, Cordaro M, et al. The neuroprotective effects of micronized PEA (PEA-m) formulation on diabetic peripheral neuropathy in mice [J]. *FASEB J*, 2019, 33(10): 11364-11380.
- [47] Jia M, Wu CH, Gao F, et al. Activation of NLRP3 inflammasome in peripheral nerve contributes to paclitaxel-induced neuropathic pain [J]. *Mol Pain*, 2017, 13: 1744806917719804.
- [48] Cheng YC, Chu LW, Chen JY, et al. Loganin attenuates high glucose-induced schwann cells pyroptosis by inhibiting ROS generation and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cells*, 2020, 9(9): 1948.
- [49] Li R, Wang BN, Wu CB, et al. Acidic fibroblast growth factor attenuates type 2 diabetes-induced demyelination via suppressing oxidative stress damage [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 107.
- [50] Zeng ZL, Zheng QP, Chen JJ, et al. FGF21 mitigates atherosclerosis via inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated vascular endothelial cells pyroptosis [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 393(2): 112108.