

DOI: 10.13376/j.cblls/2022161

文章编号: 1004-0374(2022)12-1476-09

细胞焦亡与糖尿病及其并发症的关系研究进展

孙绍华, 张钰英, 余 鹏, 刘建萍*

(南昌大学第二附属医院, 南昌 330006)

摘要: 细胞焦亡 (pyroptosis) 是近年来新发现的一种程序性细胞死亡方式, 其主要是由不同类型的半胱氨酸蛋白酶和促炎细胞因子的释放所触发的炎症反应。2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是以慢性高血糖为主要特征的代谢性疾病, 在长期高血糖的刺激下, 患者处于慢性低度炎症状态, 常造成如心血管、肾脏、眼睛, 以及神经等组织器官发生慢性进行性病变。近年来研究发现细胞焦亡在 T2DM 及其并发症中发挥重要作用, 该文就细胞焦亡与糖尿病及其并发症的关系和机制进行综述。

关键词: 糖尿病; 焦亡; 炎症小体; 并发症; 机制

中图分类号: R587.1; Q255 **文献标志码:** A

Advances in the study of the relationship between pyroptosis and diabetes and its complications

SUN Shao-Hua, ZHANG Yu-Ying, YU Peng, LIU Jian-Ping*

(The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract: Pyroptosis is a newly discovered type of programmed cell death in recent years, which is mainly an inflammatory response triggered by the release of different types of cysteine proteases and pro-inflammatory cytokines. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a kind of metabolic disease characterized by chronic hyperglycemia. Under the stimulation of long-term hyperglycemia, patients are in a state of chronic low-level inflammation, which often causes chronic progressive lesions in tissues and organs such as cardiovascular system, kidney, eye, and nerve. In recent years, it has been found that pyroptosis plays an important role in T2DM and its complications. This article reviews the relationship and mechanism between pyroptosis and T2DM and its complications.

Key words: diabetes mellitus; pyroptosis; inflammasome; complications; mechanism

糖尿病是一种以慢性炎症和代谢紊乱为特征的免疫性疾病^[1]。由于该疾病的高患病率和相关的残疾率及死亡率, 其已成为全球重大的健康卫生问题, 据全球糖尿病联盟报告, 全世界约有 4.63 亿糖尿病患者, 预计到 2045 年患病人数将达到 7 亿^[2]。此外, 中国成年人的患病率从 2007 年的 9.7% 上升至 2017 年的 11.2%^[3], 并且 90%~95% 的糖尿病患者罹患 2 型糖尿病^[4]。焦亡是最近定义的一种程序性细胞死亡形式, 主要通过半胱氨酸蛋白酶 -1 (caspase-1) 和膜穿孔蛋白 D (gasdermin-D, GSDMD) 介导, 随着炎症细胞的浸润和大量促炎因子的释放而发生^[5]。胰岛素相对或绝对缺乏和胰岛 β 细胞功能障碍是导致 DM 的主要原因^[6], 研究表明细胞焦亡会引起胰

岛 β 细胞的损伤, 与糖尿病的发生发展及其并发症有密切关系。本文就焦亡和糖尿病及其并发症的关系进行综述。

1 细胞焦亡的概述

程序性细胞死亡方式包括焦亡、凋亡 (apoptosis)、自噬 (autophagy)、程序性坏死 (necroptosis) 等, 非程序性细胞死亡主要有细胞坏死^[7]。各种死亡方式

收稿日期: 2022-04-19; 修回日期: 2022-11-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(82160162); 江西省自然科学基金重点项目(20202ACBL206008)

*通信作者: E-mail: liujpnfm@163.com

的特征和区别点详见表 1。细胞焦亡是一种新型的程序性细胞死亡形式, 是通过 caspase-1/4/5/11 的裂解和 GSDMD 信号通路的激活以及炎性细胞因子 IL-18 及 IL-1 β 的释放而激活的。在细胞焦亡过程中, 核苷酸寡聚化结构域样受体蛋白-3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 和 GSDMD 等关键蛋白及复合物发挥非常重要的作用^[8], NLRP3 识别病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs)^[9], 随后激活的 caspase-1 或 caspase-4/5/11 切割 GSDMD^[10], GSDMD 的 N 端释放到细胞膜上, 在细胞膜形成一个孔, 水分子进入细胞, 导致细胞膜破裂, 释放细胞内容物和炎症因子, 如 IL-1 β 和 IL-18, 从而放大炎症反应, NLRP3 也因此被称为炎症小体^[11]。

1.1 焦亡的历史及形态学

在 1986 年, Friedlander^[12] 首次发现并描述了在用致命的炭疽毒素治疗后小鼠巨噬细胞内成分的快速释放。Zychlinsky 等^[13] 在 1992 年观察到福氏志贺菌通过凋亡介导的细胞机制诱导小鼠巨噬细胞死亡。长期以来, 焦亡被误认为是 caspase-1 依赖的凋亡信号通路^[14], 后来 Cookson 和 Brennan^[14] 首次用 pyroptosis 来描述这种新发现的炎症介导的程序性细胞死亡, 将其与凋亡区分开来。细胞发生焦亡时的形态学特征是细胞不断肿胀。随着焦亡的发生, 细胞的体积明显增大, 细胞膜上形成直径为 10~21 nm 的孔^[15]。当细胞增大时, 细胞核变成圆形以及发生核固缩, 染色体 DNA 降解并且 TUNEL 检测呈阳性, 这点与凋亡比较相似, 但是焦亡的细胞 DNA 降解程度以及 TUNEL 染色强度都没有凋亡高^[16]。随后细胞逐渐扩张, 直到细胞膜破裂, 各种细胞内容物释放, 导致强烈的炎症反应。

1.2 焦亡的机制

人体拥有两大免疫系统, 即先天免疫系统和适应性免疫系统。先天免疫系统是人体的第一道

防线, 在感知外界入侵的病原体以及内源性的损伤信号方面发挥着重要的作用^[17], 可以对感染或者细胞释放的危险信号等刺激作出反应。免疫系统的激活有很多迹象, 其中就包括炎症, 炎症是一种进化的保护性免疫反应, 受到先天免疫系统的严格调控。焦亡是一种新的由促炎因子介导的细胞程序性死亡机制, 与先天性免疫反应有关^[18]。巨噬细胞、中性粒细胞等先天性免疫系统炎症细胞表达的模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 可以识别病毒的核酸、细菌的细胞壁等成分, 识别对象可分为两类: 病原相关分子模式以及内源性损伤相关分子模式^[19]。PRR 包含 5 个家族: Toll 样受体 (toll-like receptors, TLRs)、核苷酸结合和寡聚域样受体 (NOD-like receptors, NLRs)、维甲酸诱导基因 I 样受体 (retinoic acid inducible gene-I like receptors, RLRs)、c 型凝集素 (c-type lectin receptors, CLRs) 和黑色素瘤缺失型样受体 (absent in melanoma 2, ALRs)。很多因素都可以激活 PRR, 这其中包括病毒、细菌毒素、真菌、寄生虫、核酸、二氧化硅颗粒、长链饱和脂肪酸、活性氧及各种内源性损伤信号^[20-22]。

根据不同类型的刺激信号和不同的 caspase 家族, 焦亡可分为两种途径, 包括经典途径 (依赖 caspase-1) 和非经典途径 (依赖非 caspase-1) (图 1)。在依赖 caspase-1 的经典途径中, 高糖、高脂、高尿酸或炎症等刺激会激活炎症小体传感器, 如 NLRP3、AIM2 或 pyrin 结构域^[23]。其中, 对于 NLRP3 的研究最为广泛。NLRP3 炎症小体复合体通常由三部分组成: 受体蛋白即 NLRP3、衔接蛋白即含有 caspase 招募域的凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis associated speck like protein containing a CRAD, ASC) 和效应蛋白即 caspase-1 前体组成^[9]。受体蛋白 NLRP3 包含三个结构域: C 端富含亮氨酸重复结构域 (leucine-rich repeat domain, LRRs)、中心核苷酸结合寡聚结构域 (domain present in NAIP, CIITA, HET-E and TP1, NACHT) 和 N 端 pyrin 结构域 (pyrin domain,

表1 各种细胞死亡的差异

	细胞焦亡	细胞凋亡	细胞自噬	细胞坏死
性质	程序性	程序性	程序性	非程序性
诱因	病理性刺激	生理条件下的基因调控	营养缺乏或激素诱导	病理性变化或剧烈损伤
细胞形态	细胞膨大、变形	缩小	产生空泡	细胞膨大、变形
细胞器	变形	完整	被自噬体吞噬, 最终溶酶体消化	变形或肿大
细胞膜	细胞膜破裂	膜结构完整	膜结构完整	细胞膜破裂
DNA	随机降解	降解为180~200 bp及其整数倍的片段	随机降解	随机降解

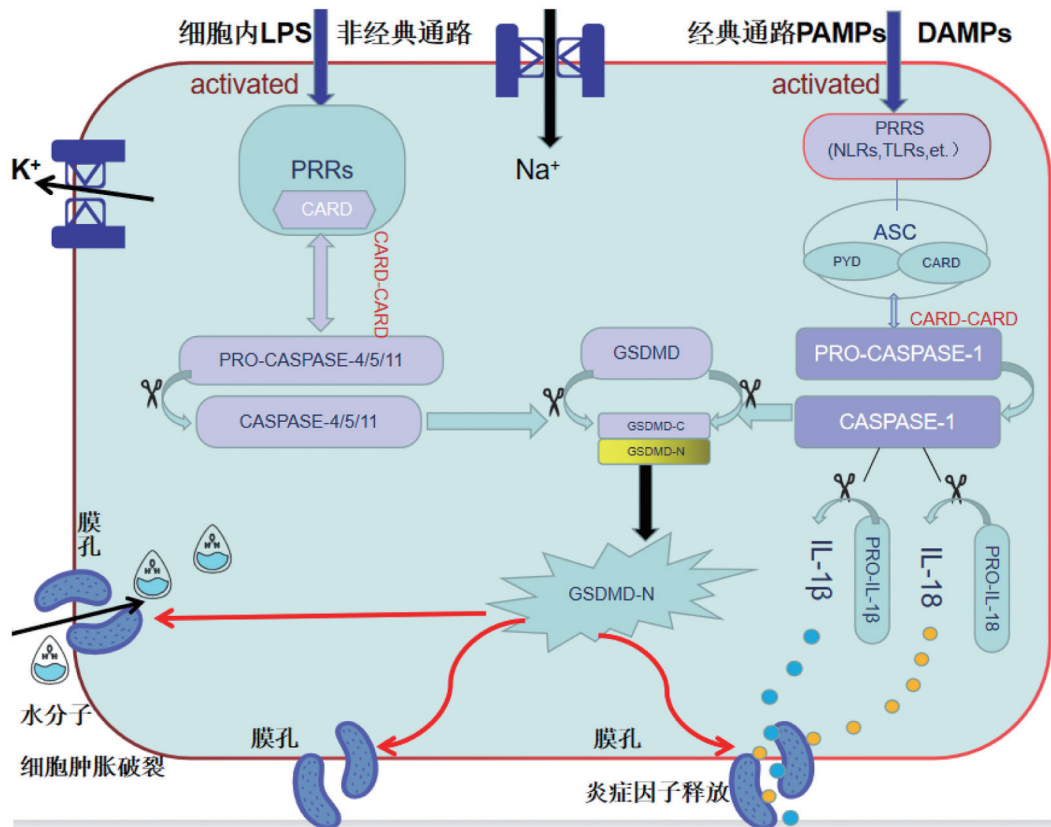


图1 焦亡的经典途径和非经典途径

PYD)^[24]。其中ASC由一个C端caspase招募域(CARD)和一个N端PYD组成。NLRP3的PYD一旦被激活,可以与ASC的PYD结合,随后ASC的CARD招募并与前caspase-1相互作用,形成NLRP3炎症小体,并促进前caspase-1的自催化裂解,形成成熟的caspase-1^[25]。caspase-1识别前IL-1 β 和前IL-18,将它们转化为成熟的炎症细胞因子,同时caspase-1将GSDMD裂解成GSDMD-NT和GSDMD-CT^[26]。GSDMD是caspase-1、-4、-5和-11的共有底物,在细胞焦亡过程中起着非常重要的作用,GSDMD家族是一个具有序列同源性的蛋白家族,主要包括GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME、DFNB59等6种亚型^[27]。除了DFNB59不具有成孔活性结构域外,它们大多能形成寡聚体并插入细胞膜或线粒体膜形成孔隙。GSDMD是膜穿孔蛋白家族的一员,其与其他成员的序列同源性约为45%。GSDMD由包含242个氨基酸的N端结构域和包含199个氨基酸的C端结构域及43个氨基酸连接而成^[27]。GSDMD-NT可以与脂质结合,插入细胞膜,形成大量直径约为10~21 nm的孔,释放出成熟IL-1 β 以及IL-18等炎症因子。与此同时,Na⁺和水

分子的流入会引起细胞渗透压改变、细胞肿胀及细胞膜破裂,导致细胞焦亡的发生。

在非经典途径中,caspase-4/5(人)/11(小鼠)可识别受感染细胞的细胞质中的细菌脂多糖,活化的caspase家族在N端和C端之间切割GSDMD,导致细胞焦亡。此外,激活的caspase-4/5/11可直接裂解pannexin-11,促进钾离子外流和ATP的释放,激活P2X7受体,诱导细胞质膜上的孔的形成。另外,2021年,Zhang等^[28]研究发现,caspase-3的激活可以切割GSDME,形成GSDME-N部分和GSDME-C部分,GSDME的N端部分与GSDMD-N组分相似,会导致质膜上的孔形成,调节焦亡的发生。此外,GSDME可以将肿瘤坏死因子- α (TNF- α)或化疗药物引起的caspase-3介导的凋亡转化为焦亡。caspase-3剪切GSDME产生GSDME-N引起膜穿孔诱导焦亡。在非经典途径中还有很多其他的通路有待发掘,因此,还需要进一步的研究来阐明非经典炎症小体导致细胞焦亡的途径。

2 细胞焦亡与糖尿病

糖尿病是一种以慢性血糖升高为特征的多种因

素相互作用的代谢性疾病, 由胰岛素的绝对缺乏或者胰岛素抵抗引起, 最常见的类型是 2 型糖尿病, 其特征是胰岛 β 细胞损伤、胰岛素分泌减少、胰岛素抵抗、高血糖和永久性炎症反应^[4]。血糖代谢紊乱会造成血管内皮损伤和微炎症, 最终导致多种糖尿病并发症包括心肌缺血、糖尿病肾病、中风、足部溃疡、视网膜病变^[29]。糖尿病所引起的高血糖可以直接导致细胞发生焦亡, 高血糖会引起血液中二酰基巯基乙醇、磷脂酶 C 形成, 并激活蛋白激酶 C, 随后进一步引起还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶系统产生活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS), 最终导致 NLRP3 炎性小体的激活。葡萄糖毒性、脂毒性、炎症反应、自身免疫等诸多因素都会影响胰岛 β 细胞的功能, 但其具体机制并不明确。研究表明糖基化终末产物 (advanced glycation end product, AGE) 诱导胰岛 IL-1 β 的成熟依赖 NLRP3 炎性小体的活化^[6]。有研究报道, NLRP3 炎性小体的激活促进 T2DM 的进展和胰岛素抵抗^[30]。NLRP3 炎性小体可能在胰岛 β 细胞的死亡过程中起到了关键作用。在高血糖状态下, 胰岛 β 细胞中的 caspase-1 表达增加, 证明在糖尿病过程中胰岛 β 细胞会发生细胞焦亡, 进一步造成胰岛的损伤。越来越多的研究报道, 慢性炎症和 NLRP3 炎性小体可能与 T2DM 的胰岛素抵抗及 β 细胞损伤有关^[31]。Kim 等^[32] 研究发现 γ t3 可以抑制巨噬细胞中 NLRP3 炎性小体的激活, 降低了循环中的 IL-18 水平, 影响了胰腺和脂肪组织的炎症浸润, 从而延缓 T2DM 的进展, 而过表达 NLRP3 炎性小体促进了 db/db 小鼠 T2DM 的进展, 表明 NLRP3 炎性小体可能参与 T2DM 的胰岛素抵抗及 β 细胞的损伤过程。此外, 研究表明下调 NLRP3 炎性小体的表达可以减轻或预防高脂饮食导致的胰岛素抵抗和代谢异常, 表明细胞焦亡在肥胖相关炎症和胰岛素抵抗的发展中起着至关重要的作用, 特别是在微血管并发症、糖尿病肾病和动脉粥样硬化斑块形成中^[33-35]。此外, 抑制细胞焦亡相关的蛋白可以起到保护胰岛 β 细胞的作用。一项体外研究表明, INS-1 细胞在体外经高糖处理之后, NLRP3 信号被激活, 发生焦亡和炎症, 而大黄素 (Emodin, EMD) 处理通过降低 NLRP3 的表达、GSDMD 裂解, 以及抑制 IL-1 β 释放来保护 INS-1 细胞免于焦亡。此外, NLRP3 的过表达逆转了 EMD 的有益作用。这表明 EMD 可以通过抑制 NLRP3/GSDMD 信号直接减轻高糖诱导的 β 细胞炎症和细胞焦亡^[36]。MicroRNAs

是一种与信使 RNA (mRNA) 结合以调节 mRNA 翻译和稳定性的内源性小 RNA, microRNA 在调节各种生物学功能 (如 NLRP3 炎症小体激活和细胞焦亡) 中发挥关键作用, Liu 等^[37] 研究发现 miR-17-5p 通过抑制 TXNIP/NLRP3 炎症小体通路相关的焦亡, 提高糖尿病小鼠的糖耐量, 改善胰腺 β 细胞功能。2 型糖尿病的主要特点是胰岛素抵抗, 胰岛素抵抗会导致胰岛素的靶器官如肝脏、骨骼肌和脂肪对葡萄糖的处理调节能力降低, 在生理情况下, 胰岛素与胰岛素受体结合, 继而启动下游信号级联通路, 尤其是 PI3K-AKT 和 MAPK-ERK 信号通路途径, 进一步起到调节血糖的作用。而细胞焦亡和 IL-1 β 的分泌在糖尿病患者胰岛素抵抗形成中扮演着重要角色。细胞焦亡可以引起脂肪组织慢性炎症反应的发生, 进一步引起胰岛素代谢通路的障碍。慢性炎症反应是引起胰岛素抵抗的原因之一, 焦亡可以引起脂肪组织中的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞增多, 且会影响巨噬细胞的数量, 淋巴细胞募集有关的促炎细胞因子 TNF- α 和趋化因子 Ccl20 的表达下降。减轻或者抑制相应的炎症反应可以改善胰岛素抵抗, 脂肪组织中激活的 T 细胞数量的减少可以降低炎症反应并改善胰岛素的作用, 如果靶向抑制炎症细胞因子, 胰岛素相关信号通路信号传递可以得到改善, 包括葡萄糖转运作用增加、葡萄糖摄取的关键蛋白 Glut4 表达增高, 以及信号转导通路的 AKT 磷酸化水平提高。此外, 肝脏在维持血糖体内平衡方面也发挥极其重要的作用, 它可以通过葡萄糖异生和肝糖原的分解等途径产生葡萄糖。在 2 型糖尿病发展过程中, 肝脏会发生胰岛素抵抗, 这与肝脂肪变性有着非常密切的关系。细胞焦亡产生的炎症因子 IL-1 β 也会导致肝脏胰岛素抵抗的发生, 用 IL-1 β 处理的肝细胞表现出胰岛素敏感性的降低, 这与 IL-1 β 影响 PI3K-AKT 信号通路有关^[38], 并且 IL-1 β 也会影响骨骼肌胰岛素信号通路, 从而降低对血糖的调节能力。因此, 细胞焦亡可以通过影响脂肪、肝脏以及骨骼肌引起胰岛素抵抗的发生, 降低胰岛素对血糖的敏感性及调节能力, 最终导致代谢紊乱以及一系列的并发症发生。

综上所述, 焦亡与糖尿病的关系十分密切, 但其复杂的分子机制及其调控疾病发展的方式仍有待探索。发现焦亡参与糖尿病及相关并发症的发展, 为糖尿病的发病机制、预防和治疗新方法的探索和新药的开发提供了新的研究方向。目前, 关于疾病与焦亡之间关系的研究仅停留在细胞水平和动物实

验上, 并且其主要研究内容仍在炎症、半胱氨酸蛋白酶和 ASC 水平, 后续研究须在遗传学及临床水平进行更深一步探索。

2.1 焦亡与糖尿病肾病

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最常见的微血管并发症^[27], 其致病因素较为复杂, 具体的分子机制亦尚不明确, 常发展为终末期肾病。糖尿病肾病被认为是一种无菌性炎症, 在组织学上, DN 的进展表现为肾小球足细胞的逐渐减少, 以及肾小管-间质炎症, 进一步发展为肾间质纤维化。越来越多的证据表明, 细胞焦亡和随之而来的炎症反应在 DN 的发病中起关键作用^[39]。高血糖状态可诱导肾小球系膜细胞分泌单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1), 引起单核/巨噬细胞浸润、活化, 介导中性粒细胞、单核/巨噬细胞与肾小球细胞的黏附级联反应, 引起小管-间质炎症, 促进了肾间质纤维化。Shahzad 等^[40]的一项初步研究显示, 与非糖尿病小鼠相比较, 糖尿病小鼠的炎性小体和促炎细胞因子表达水平上调。而将 NLRP3 和 caspase-1 缺陷小鼠的骨髓移植到 db/db 糖尿病小鼠后, 糖尿病小鼠肾脏损伤的严重程度与对照组相似, 证明内源性肾细胞来源的 NLRP3 炎症小体的激活使 DN 加重。此外, 另一项研究证明敲除 caspase-1 的糖尿病小鼠出现了蛋白尿减轻和肾小球细胞外基质积累减少的现象^[39]。Wen 等发现^[41]用 caspase-1 小分子抑制剂 VX-765 抑制 caspase-1 可改善糖尿病动物的肾功能、炎症以及纤维化。Zhu 等^[42]研究发现, 肌肽通过靶向 caspase-1 抑制焦亡来减轻足细胞损伤, 可以显著逆转蛋白尿和肾脏组织病理学病变, 减轻肾脏炎症和焦亡反应。目前, 常规治疗糖尿病肾病的药物并不能完全阻止这一疾病的发生和进展。而抑制 NLRP3 或 caspase-1 的表达可导致炎性小体失活, 对肾脏组织具有保护作用, 因此可能是未来治疗 DN 的潜在靶点。

2.2 焦亡与糖尿病心肌病

糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 是一种由糖尿病引起的心肌病^[43], 发生在本没有高血压和冠状动脉疾病的糖尿病患者身上, 是糖尿病的主要并发症之一, 也是引起糖尿病患者死亡的主要原因之一^[44], 其主要特征是心脏结构变化和功能障碍^[45], 包括心肌功能异常、心脏成纤维细胞激活、心肌细胞死亡以及代谢异常, 其中, 心肌细胞和成纤维细胞的死亡是 DCM 进展的关键因素, 可引起

左心室功能障碍及心脏重塑^[46]。NLRP3 是 DCM 的一个生物标志物, 沉默 NLRP3 减轻了 2 型糖尿病大鼠 DCM 的进程^[47]。研究发现, 糖尿病小鼠心肌组织中 NLRP3 炎症小体、GSDMD、caspase-1 和 IL-1 β 等焦亡相关蛋白的表达水平升高^[48]。ROS 是炎症小体激活的关键介质, 高糖处理 H9c2 心肌细胞可显著增加 AIM2, 而抑制 ROS 可降低 AIM2 水平, 沉默 AIM2 后, ASC、GSDMD-N、caspase-3 和 IL-1 β 表达下调而减轻 H9c2 心肌细胞焦亡, 改善代谢紊乱、心室重构导致的心脏功能紊乱^[49]。此外, 抑制 ROS 积累可阻断 NF- κ B 和 TXIP 通路的激活, 从而降低促炎细胞因子的分泌^[50]。沉默 NLRP3 可以改善 STZ 诱导的 T2DM 大鼠模型中的心肌细胞的焦亡。此外, 动脉硬化也与焦亡有着非常密切的关系, 许多因素会造成动脉硬化, 如内皮功能障碍、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 的氧化和累积, 以及淋巴细胞和单核细胞的招募。在动脉粥样硬化斑块中观察到 NLRP3 炎性小体介导的焦亡, 且与斑块破裂和血管炎症呈正相关, 提示 NLRP3 炎性小体及其相关的焦亡在动脉粥样硬化的进展中发挥重要作用^[51]。非编码 RNA 包括 miRNAs、lncRNAs 和 circRNAs, 在疾病进程中具有重要作用, 非编码 RNA 也参与了 DCM 中的心肌细胞焦亡的调节。Niu 等^[52]关于 2 型糖尿病与丙肝感染的研究表明, KCNQ10T1 通过 miRNA-223-3p/NLRP3 轴促进 HCV 感染的 β 细胞焦亡, 从而影响了胰岛素的产生, 加速 2 型糖尿病的发生和发展。Xu 等^[53]发现与正常小鼠相比, 长链非编码 RNA GAS5 在糖尿病心肌病 (DCM) 小鼠的心肌细胞中下调, 过表达 GAS5 改善了 DCM 小鼠的心脏功能, 改善了心肌肥厚症状。m⁶A 甲基化在 DCM 中亦有重要的作用, Meng 等^[54]研究发现, 在 DCM 大鼠心肌细胞和听觉组织中, METTL14 表达下调, METTL14 通过增加 TINCR 基因 m⁶A 甲基化从而下调 lncRNA TINCR 进而降低焦亡相关关键蛋白 NLRP3 的表达, 起到抑制焦亡和改善 DCM 的作用。通过药物或基因干预来抑制焦亡在许多情况下都对心脏有益。干扰焦亡途径的任何步骤都有希望挽救细胞。然而, 究竟针对哪一个靶标才能预防、减缓或逆转 DCM 的发展以及防止 DCM 发展为心功能不全, 目前还没有定论, 需要更多的探索和研究。综上所述, 焦亡在 DCM 的发病中起着非常重要的作用, 进一步研究焦亡在 DCM 中的作用, 或许可以为 DCM 的治疗开辟新的途径。

2.3 焦亡与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是一种多因素导致视网膜微血管病变的慢性炎症性疾病^[55], 也是全球成年人视力下降的主要因素。DR 的特征是视网膜内微血管异常、毛细血管阻塞、视网膜新生血管和动-静脉吻合支形成等引起的视网膜血流障碍。高血糖状态会引起视网膜微血管内皮细胞 (retinal microvascular endothelial cells, RMECs) 功能障碍。DR 会导致视网膜细胞的明显损伤, 如视网膜色素上皮细胞和视网膜神经节细胞的损伤。根据眼底病变程度的不同, DR 可分为非增生型糖尿病视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 和增生型糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR)。早期的 NPDR 的特征是微血管瘤形成, 周细胞减少; 而 PDR 发生在病变晚期, 主要以视网膜新生血管形成为特征。

糖尿病视网膜病变涉及的两种机制包括炎症和血管生成, 两者并非是各自独立的过程, 更多的是相互作用, 但二者的相互作用的机制目前尚不十分清楚。视网膜细胞死亡是促进 DR 的一个关键特征^[55]。视网膜细胞死亡的机制包括了凋亡、坏死、自噬和焦亡等^[56], 越来越多的研究表明炎症小体激活是促进 DR 进展的发病机制之一^[57]。Gan 等^[58]研究发现, 高糖处理激活了 NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号轴, 导致人视网膜前体细胞 (human retinal progenitor cells, HRP) 发生了焦亡, 而且 IL-1 β 和 IL-18 的分泌是时间和浓度依赖性的; 另外, 高糖也促进了视网膜周细胞的丢失, 而沉默 GSDMD 通过抑制 NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号转轴, 显著阻止 HRP 焦亡, 潜在地保持周细胞活力。Müller 细胞是视网膜主要的神经胶质细胞, 高糖处理的原代或永生化的 Müller 细胞均有 NLRP3 蛋白表达升高现象, 而且经过高糖处理的 Müller 细胞发生变性, 导致其功能障碍, 从而影响了 DR 的发展^[59]。MCC950 是一种选择性的 NLRP3 抑制剂, Zeng 等^[60]研究发现, 糖尿病模型组小鼠视网膜 IL-1 β 分泌增加, 但用 MCC950 预处理可明显逆转上述变化。此外, MCC950 减少了右旋糖酐外渗和血管渗出, 这表明它对 DR 具有不错的保护作用, 有望成为治疗 DR 的一种新策略。总而言之, 不管是在细胞实验和动物实验还是糖尿病视网膜病变患者中, 焦亡都参与其中。进一步探索 NLRP3 炎症小体/GSDMD 蛋白介导的细胞焦亡对研究 DR 的发病机制和开拓新的临床诊疗思路非常重要。

2.4 焦亡和糖尿病周围神经病变

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病常见的并发症, 大约有半数的糖尿病患者会并发 DPN^[61], 神经病变通常是对称性以及长度依赖性的, 而且容易影响最长的神经, 因此最先累及足部。随着病程的不断进展, 运动神经元也会渐渐受到影响, 并导致下肢疼痛、足部溃疡等症状^[62], 最严重的情况会导致截肢, 给患者带来巨大的痛苦, 严重影响患者的生活质量。DPN 的发病机制复杂, 如炎症、氧化应激等, 但确切的发病机制尚不完全清楚。高血糖会引起周围神经的炎症和损伤以及 ROS 释放过多, 过量产生的 ROS 和 NLRP3 炎症小体的激活导致炎症以及细胞焦亡, 从而致使神经传导速度减慢。Cheng 等^[63]通过用高糖处理来诱导细胞焦亡, 而 Loganin 处理通过减少细胞内的 ROS 产生, 以及抑制 DPN 过程中 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体的活化来减少施万细胞 (Schwann cell line RSC96) 的焦亡。Che 等^[64]研究发现, 褪黑素通过调节 miR-214-3p/caspase-1 轴降低了发生焦亡的神经元细胞的 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 β 的表达水平, 具有抑制神经元细胞焦亡的作用。这些研究表明, 焦亡参与了 DPN 的发生和发展, 减轻炎症、抑制 ROS 的过量产生以及抑制 NLRP3 炎症小体的活性是 DPN 的重要理论治疗方法, 因此仍需要进一步探索 DPN 治疗的潜在靶点。

3 小结与展望

焦亡是一种促炎性程序性细胞死亡机制, 其在心血管疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、免疫疾病以及中枢神经系统紊乱等多种疾病中发挥重要作用。很多研究已经证明焦亡在糖尿病及其并发症的发生发展中起着关键作用, NLRP3 炎症小体激活以及 IL-1 β 和 IL-18 的释放产生并维持了炎性微环, 因此进一步研究以及阐明细胞焦亡在糖尿病及其并发症中的确切分子机制和基本作用非常重要。另外, 焦亡和炎症小体一直是研究人员以及临床医生极其关注的问题。一些分子因为可以抑制焦亡和炎性小体信号通路, 成为了潜在的治疗靶点。几种不同类型的焦亡信号通路抑制剂, 如 MCC950^[65]、YVAD^[66]、TAK-242^[65] 已经被开发出来, 并且在细胞培养研究以及炎症相关疾病的动物模型中得到验证 (表 2)。然而, 要将其转化及应用到临床, 还需要进行更多前瞻性的临床试验。此外, 进一步开发其他潜在的候选药物也显得十分重要, 针对细胞焦亡和炎症小

表2 抑制焦亡信号通路治疗糖尿病并发症的化合物

化合物名称	抑制焦亡的机制	并发症	参考文献
二甲双胍	NLRP3/caspase-1/GSDMD-N/IL-1 β 和 IL-18	糖尿病心脏病、 糖尿病视网膜病	[67-68]
MCC950	Nek7/NLRP3/IL-1 β 和 IL-18	糖尿病视网膜病	[65, 69]
达格列净	NLRP3/caspase-1/ASC/IL-1 β 和 IL-18	糖尿病心脏病、 糖尿病脂肪性肝炎	[70-71] [71-72]
艾塞那肽	TXNIP/NLRP3/caspase-1/GSDMD	糖尿病心脏病	[73]
TAK-242	caspase-1/GSDMD	糖尿病肾病	[74]
阿托伐他汀	MALAT1/miR-200c/NRF2/caspase-1/GSDMD	糖尿病肾病	[75-76]
Ac-YVAD、 CMK	NLRP3/caspase-1/GSDMD-N/IL-1 β 和 IL-18	糖尿病肾病、 糖尿病心脏病	[66, 77]
丁酸钠	Cleaved-caspase-1/GSDMD-N/IL-1 β 和 IL-18	糖尿病肾病	[78]
曲尼司特	抑制NLRP3-NLRP3 相互作用	糖尿病心脏病	[79]
马钱素	NLRP3/ASC/caspase-1/IL-1 β 和 IL-18	糖尿病周围神经病	[63]
金麦通	TXNIP/NLRP3/cleaved-caspase-1/GSDMD1/IL-1 β 和 IL-18	糖尿病周围神经病	[80]
维生素D	ROS/TXNIP/NLRP3	糖尿病视网膜病	[81-82]

体的潜在药物的临床研究可能会为未来管理和治疗糖尿病及其并发症开辟新的治疗途径。

[参 考 文 献]

- [1] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 2017, 390: 1211-59
- [2] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 271-81
- [3] 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. *BMJ*, 2020, 369: m997
- [4] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2013, 36: S67-74
- [5] Zeng Y, Du X, Yao X, et al. Mechanism of cell death of endothelial cells regulated by mechanical forces. *J Biomech*, 2022, 131: 110917
- [6] Wan L, Bai X, Zhou Q, et al. The advanced glycation end-products (AGEs)/ROS/NLRP3 inflammasome axis contributes to delayed diabetic corneal wound healing and nerve regeneration. *Int J Biol Sci*, 2022, 18: 809-25
- [7] Zhang Q, Wan XX, Hu XM, et al. Targeting programmed cell death to improve stem cell therapy: implications for treating diabetes and diabetes-related diseases. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 809656
- [8] Xu J, Cai S, Zhao J, et al. Advances in the relationship between pyroptosis and diabetic neuropathy. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 753660
- [9] Sharma BR, Kanneganti TD. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases. *Nat Immunol*, 2021, 22: 550-9
- [10] Winkler S, Rösen-Wolff A. Caspase-1: an integral regulator of innate immunity. *Semin Immunopathol*, 2015, 37: 419-27
- [11] Ma Y, Long Y, Chen Y. Roles of inflammasome in cigarette smoke-related diseases and physiopathological disorders: mechanisms and therapeutic opportunities. *Front Immunol*, 2021, 12: 720049
- [12] Friedlander AM. Macrophages are sensitive to anthrax lethal toxin through an acid-dependent process. *J Biol Chem*, 1986, 261: 7123-6
- [13] Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages. *Nature*, 1992, 358: 167-9
- [14] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends Microbiol*, 2001, 9: 113-4
- [15] Li W, Sun J, Zhou X, et al. GSDME-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 780790
- [16] Jiang L, Qiu T, Yao X, et al. MEHP induces pyroptosis and autophagy alternation by cathepsin B activation in INS-1 cells. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28: 66628-42
- [17] Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*, 2014, 157: 1013-22
- [18] Mamun AA, Wu Y, Nasrin F, et al. Role of pyroptosis in diabetes and its therapeutic implications. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 2187-206
- [19] Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24: 443-51
- [20] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19: 477-89

- [21] Kelley N, Jeltema D, Duan Y, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 3328
- [22] Zhou R, Yazdi AS, Menu P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, 2011, 469: 221-5
- [23] Volpe CM, Anjos PM, Nogueira-Machado JA. Inflammasome as a new therapeutic target for diabetic complications. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2016, 10: 56-62
- [24] Satish M, Agrawal DK. Atherothrombosis and the NLRP3 inflammasome - endogenous mechanisms of inhibition. *Transl Res*, 2020, 215: 75-85
- [25] Huang D, Gao W, Zhong X, et al. NLRP3 activation in endothelia promotes development of diabetes-associated atherosclerosis. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 18181-91
- [26] Mullis C, Swartz TH. NLRP3 inflammasome signaling as a link between HIV-1 infection and atherosclerotic cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 95
- [27] Zuo Y, Chen L, Gu H, et al. GSDMD-mediated pyroptosis: a critical mechanism of diabetic nephropathy. *Expert Rev Mol Med*, 2021, 23: e23
- [28] Zhang Z, Zhang H, Li D, et al. Caspase-3-mediated GSDME induced pyroptosis in breast cancer cells through the ROS/JNK signalling pathway. *J Cell Mol Med*, 2021, 25: 8159-68
- [29] Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus-definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*, 2019, 131(Suppl 1): 6-15
- [30] Vandamagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*, 2011, 17: 179-88
- [31] Zha X, Xi X, Fan X, et al. Overexpression of METTL3 attenuates high-glucose induced RPE cell pyroptosis by regulating miR-25-3p/PTEN/Akt signaling cascade through DGCR8. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 8137-50
- [32] Kim Y, Wang W, Okla M, et al. Suppression of NLRP3 inflammasome by γ -tocotrienol ameliorates type 2 diabetes. *J Lipid Res*, 2016, 57: 66-76
- [33] Wang X, Sun Y, Shao X. Predictive value of procalcitonin for infection of patients with type-2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*, 2019, 18: 722-8
- [34] Wang Y, Zhu X, Yuan S, et al. TLR4/NF- κ B signaling induces GSDMD-related pyroptosis in tubular cells in diabetic kidney disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 603
- [35] Borborema MEA, Crovella S, Oliveira D, et al. Inflammasome activation by NLRP1 and NLRC4 in patients with coronary stenosis. *Immunobiology*, 2020, 225: 151940
- [36] Xing Y, He Y, Zhang Y, et al. Emodin alleviates high-glucose-induced pancreatic β -cell pyroptosis by inhibiting NLRP3/GSDMD signaling. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 5276832
- [37] Liu S, Tang G, Duan F, et al. MiR-17-5p inhibits TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway and suppresses pancreatic β -cell pyroptosis in diabetic mice. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 768029
- [38] Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, et al. Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a review of human clinical trials. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 928
- [39] Cheng Q, Pan J, Zhou ZL, et al. Caspase-11/4 and gasdermin D-mediated pyroptosis contributes to podocyte injury in mouse diabetic nephropathy. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42: 954-63
- [40] Shahzad K, Bock F, Dong W, et al. Nlrp3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 2015, 87: 74-84
- [41] Wen S, Deng F, Li L, et al. VX-765 ameliorates renal injury and fibrosis in diabetes by regulating caspase-1-mediated pyroptosis and inflammation. *J Diabetes Investig*, 2022, 13: 22-33
- [42] Zhu W, Li YY, Zeng HX, et al. Carnosine alleviates podocyte injury in diabetic nephropathy by targeting caspase-1-mediated pyroptosis. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt B): 108236
- [43] Luo B, Huang F, Liu Y, et al. NLRP3 inflammasome as a molecular marker in diabetic cardiomyopathy. *Front Physiol*, 2017, 8: 519
- [44] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87: 4-14
- [45] Muñoz-Córdova F, Hernández-Fuentes C, Lopez-Crisosto C, et al. Novel insights into the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy and pharmacological strategies. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 707336
- [46] Kueth F, Sigusch HH, Bornstein SR, et al. Apoptosis in patients with dilated cardiomyopathy and diabetes: a feature of diabetic cardiomyopathy? *Horm Metab Res*, 2007, 39: 672-6
- [47] Luo B, Li B, Wang W, et al. NLRP3 gene silencing ameliorates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetes rat model. *PLoS One*, 2014, 9: e104771
- [48] Yang F, Qin Y, Lv J, et al. Silencing long non-coding RNA Kcnq1ot1 alleviates pyroptosis and fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 1000
- [49] Wang X, Pan J, Liu H, et al. AIM2 gene silencing attenuates diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetic rat model. *Life Sci*, 2019, 221: 249-58
- [50] Ke R, Wang Y, Hong S, et al. Endoplasmic reticulum stress related factor IRE1 α regulates TXNIP/NLRP3-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy. *Exp Cell Res*, 2020, 396: 112293
- [51] Xu YJ, Zheng L, Hu YW, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis. *Clin Chim Acta*, 2018, 476: 28-37
- [52] Niu B, Yao L, Zhang Y, et al. LncRNA KCNQ1OT1 promoted hepatitis C virus-induced pyroptosis of β -cell through mediating the miR-223-3p/NLRP3 axis. *Ann Transl Med*, 2021, 9: 1387
- [53] Xu Y, Fang H, Xu Q, et al. LncRNA GAS5 inhibits NLRP3 inflammasome activation-mediated pyroptosis in diabetic cardiomyopathy by targeting miR-34b-3p/AHR. *Cell Cycle*, 2020, 19: 3054-65
- [54] Meng L, Lin H, Huang X, et al. METTL14 suppresses

- pyroptosis and diabetic cardiomyopathy by downregulating TINCR lncRNA. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 38
- [55] Feenstra DJ, Yego EC, Mohr S. Modes of retinal cell death in diabetic retinopathy. *J Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 4: 298
- [56] D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int*, 2019, 43: 582-92
- [57] Menini S, Iacobini C, Vitale M, et al. The inflammasome in chronic complications of diabetes and related metabolic disorders. *Cells*, 2020, 9: 1812
- [58] Gan J, Huang M, Lan G, et al. High glucose induces the loss of retinal pericytes partly via NLRP3-caspase-1-GSDMD-mediated pyroptosis. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4510628
- [59] Ikeda T, Nakamura K, Kida T, et al. Possible roles of anti-type II collagen antibody and innate immunity in the development and progression of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 260: 387-403
- [60] Zeng W, Wu D, Sun Y, et al. The selective NLRP3 inhibitor MCC950 hinders atherosclerosis development by attenuating inflammation and pyroptosis in macrophages. *Sci Rep*, 2021, 11: 19305
- [61] Selvarajah D, Kar D, Khunti K, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7: 938-48
- [62] Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*, 2005, 293: 217-28
- [63] Cheng YC, Chu LW, Chen JY, et al. Loganin attenuates high glucose-induced Schwann cells pyroptosis by inhibiting ROS generation and NLRP3 inflammasome activation. *Cells*, 2020, 9: 1948
- [64] Che H, Li H, Li Y, et al. Melatonin exerts neuroprotective effects by inhibiting neuronal pyroptosis and autophagy in STZ-induced diabetic mice. *FASEB J*, 2020, 34: 14042-54
- [65] Zhang Y, Lv X, Hu Z, et al. Protection of Mcc950 against high-glucose-induced human retinal endothelial cell dysfunction. *Cell Death Dis*, 2017, 8: e2941
- [66] Qiu Z, He Y, Ming H, et al. Lipopolysaccharide (LPS) aggravates high glucose- and hypoxia/reoxygenation-induced injury through activating ROS-dependent NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in H9C2 cardiomyocytes. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 8151836
- [67] Hsu SK, Cheng KC, Mgbeahuruike MO, et al. New insight into the effects of metformin on diabetic retinopathy, aging and cancer: nonapoptotic cell death, immunosuppression, and effects beyond the AMPK pathway. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 9453
- [68] Yang F, Qin Y, Wang Y, et al. Metformin inhibits the NLRP3 inflammasome via AMPK/mTOR-dependent effects in diabetic cardiomyopathy. *Int J Biol Sci*, 2019, 15: 1010-9
- [69] Saber S, El-Kader EMA. Novel complementary coloprotective effects of metformin and MCC950 by modulating HSP90/NLRP3 interaction and inducing autophagy in rats. *Inflammopharmacology*, 2021, 29: 237-51
- [70] Ye Y, Bajaj M, Yang HC, et al. SGLT-2 inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31: 119-32
- [71] Leng W, Wu M, Pan H, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin attenuates the activity of ROS-NLRP3 inflammasome axis in steatohepatitis with diabetes mellitus. *Ann Transl Med*, 2019, 7: 429
- [72] Leng W, Ouyang X, Lei X, et al. The SGLT-2 inhibitor dapagliflozin has a therapeutic effect on atherosclerosis in diabetic ApoE(-/-) mice. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 6305735
- [73] Wei H, Bu R, Yang Q, et al. Exendin-4 protects against hyperglycemia-induced cardiomyocyte pyroptosis via the AMPK-TXNIP pathway. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 8905917
- [74] Chen Y, Hua Y, Li X, et al. Distinct types of cell death and the implication in diabetic cardiomyopathy. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 42
- [75] Zuo Y, Chen L, He X, et al. Atorvastatin regulates MALAT1/miR-200c/NRF2 activity to protect against podocyte pyroptosis induced by high glucose. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 1631-45
- [76] Peng S, Xu LW, Che XY, et al. Atorvastatin inhibits inflammatory response, attenuates lipid deposition, and improves the stability of vulnerable atherosclerotic plaques by modulating autophagy. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 438
- [77] Yang F, Qin Y, Wang Y, et al. LncRNA KCNQ1OT1 mediates pyroptosis in diabetic cardiomyopathy. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50: 1230-44
- [78] Gu J, Huang W, Zhang W, et al. Sodium butyrate alleviates high-glucose-induced renal glomerular endothelial cells damage via inhibiting pyroptosis. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105832
- [79] Chen S, Wang Y, Pan Y, et al. Novel role for tranilast in regulating NLRP3 ubiquitination, vascular inflammation, and atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9: e015513
- [80] Sun Q, Wang C, Yan B, et al. Jinmaitong ameliorates diabetic peripheral neuropathy through suppressing TXNIP/NLRP3 inflammasome activation in the streptozotocin-induced diabetic rat model. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 2145-55
- [81] Lu L, Lu Q, Chen W, et al. Vitamin D(3) protects against diabetic retinopathy by inhibiting high-glucose-induced activation of the ROS/TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 8193523
- [82] Lu L, Zou G, Chen L, et al. Elevated NLRP3 inflammasome levels correlate with vitamin D in the vitreous of proliferative diabetic retinopathy. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 736316