

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.09.043

· 专论与综述 ·

新型程序性细胞死亡方式—焦亡的研究进展*

潘 纾¹ Ismail M.O. Abukhousa¹ 王艺东^{1,2Δ}

(1 中山大学孙逸仙纪念医院神经科 广东 广州 510120;

2 中山大学中山医学院广东省脑功能与脑疾病重点实验室 广东 广州 510080)

摘要:细胞死亡包括程序性死亡及坏死,而程序性死亡中新发现的细胞死亡方式——焦亡被发现,更新了人们对细胞死亡的认识。近年来,细胞焦亡机制的研究取得重大进展,研究显示 Gasdermin 家族蛋白是焦亡的直接执行者,其中重要成员 Gasdermin D 和 Gasdermin E 的上游信号蛋白也基本明确。细胞焦亡时, Gasdermin 蛋白 N 端域插入细胞膜形成孔道,导致细胞膜破裂,细胞内容物外渗,并释放 IL-1 β 和 IL-18。焦亡作为区别于凋亡的新型细胞程序性死亡,具有诱导炎症反应的特征。因此深入研究焦亡在疾病中的作用与机制,对阐明炎症相关疾病的机制和指导治疗具有重要意义。本文就焦亡的发现、焦亡通路的信号蛋白及在相关疾病的研究进展作一概述。

关键词:细胞焦亡; Gasdermin 蛋白家族; 程序性死亡; 信号通路; 炎症

中图分类号:R-33; R329.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)09-1793-04

Research Progress of A New Type of Programmed Cell Death-Pyroptosis*

PAN Kuang¹, Ismail M.O. Abukhousa¹, WANG Yi-dong^{1,2Δ}

(1 Departments of Neurology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, 510120, China;

2 Guangdong Provincial Key Laboratory of Brain Function and Disease, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, 510080, China)

ABSTRACT: Cell death includes programmed death and necrosis. When a new type of programmed cell death—pyroptosis was found, it updated the understanding of cell death. Recent studies of the mechanism of cell death pyroptosis made significant progress which found Gasdermin family proteins is a direct executor of pyroptosis. And the upstream signaling proteins of the important members: Gasdermin D and Gasdermin E are basically clear. Gasdermin N-terminal domains insert into the cell membrane to form a pore, leading to rupture of the cell membrane, extravasation of cellular contents, and release of IL-1 β and IL-18. As a new type of programmed cell death that is different from apoptosis, pyroptosis is characterized by the induction of inflammatory reactions. Therefore, the in-depth study of the role and mechanism of pyroptosis in diseases is of great significance for elucidating the mechanisms of inflammatory diseases and guiding treatment. This article provides an overview of the discovery of pyroptosis, the signaling proteins of pyroptosis pathway, and the research progress in related diseases.

Key words: Pyroptosis; Gasdermin protein family; Programmed death; Signaling pathway; Inflammation

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R329.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)09-1793-04

前言

细胞死亡分为程序性细胞死亡 (programmed cell death) 和细胞坏死(necrosis)。程序性细胞死亡包括凋亡(apoptosis)、自噬(autophagy)、胀亡(oncosis)、凋亡性坏死(necroptosis)及焦亡(pyroptosis)^[1]。焦亡作为一种尚未被研究清楚的细胞死亡方式,受到越来越多的关注。其特点包括:炎性半胱天冬酶(caspase-1, 4/5/11) 的激活、Gasdermin 蛋白 N 端参与的细胞膜孔道 (直径

10-20 nm)形成、细胞肿胀及快速破裂释放胞质内容物,不发生核碎裂(与凋亡不同)^[2]、染色体 DNA 裂解和细胞核固缩(与凋亡相同)^[3]。焦亡的诱导形成过程及细胞破裂后的变化均涉及炎症反应,诸多文献报道其与多种炎症免疫性疾病相关。然而,焦亡的发生机制一直不甚清楚。近年来,细胞焦亡机制的研究取得重大进展,研究表明 Gasdermin 家族蛋白是焦亡的直接执行者^[4]。本文拟就焦亡及其信号通路蛋白进行总结概述,并简述在相关疾病中的研究进展。

* 基金项目:广州市科技计划科研项目(201607010325);广东省自然科学基金项目(2017A030313869)

作者简介:潘纾(1992-),硕士研究生,研究方向:脑血管病的基础研究,电话:86-20-34070569, E-mail: pankuangnana@163.com

Δ 通讯作者:王艺东,博士生导师,教授,主任医师,研究方向:脑血管病的基础及临床研究, E-mail: wydys@126.com

(收稿日期:2018-06-23 接受日期:2018-07-18)

1 焦亡的发现

1992年,焦亡现象首次被描述^[5]。与凋亡相关半胱天冬酶(caspase-3,6,7)不同,这一类细胞死亡涉及炎性半胱天冬酶(caspase-1和4、5、11),这些炎性半胱天冬酶是在革兰氏阴性杆菌志贺菌侵袭人的结肠黏膜时发现的。与坏死类似的是,焦亡同样导致细胞膜的破裂,而且导致IL-1 β 和IL-18的分泌^[6]。当时,这种现象尚未被明确为一种新型的细胞死亡方式。此后,多篇文章报道了该现象,其中所涉及的关键酶被描述为IL-1 β 转化酶(interleukin-1 β converting enzyme),即为现已熟知的caspase-1。直至2001年,BT Cookson^[7]才将其命名为pyroptosis。其中“pyro”来源于希腊词根,表示烧灼、发热;“tosis”意为凋亡,因此中文译为“焦亡”,形象地传达了其内涵。2012年,国际细胞死亡命名委员会将焦亡定义为依赖于caspase-1的细胞死亡方式^[8]。此后,文献中开始采用“焦亡”来描述这种新发现的程序性细胞死亡现象。

2 炎性体

焦亡的机制研究中,炎性体(inflammasome)的发现具有重要意义。2002年,炎性体被第一次描述^[9]。炎性体是胞浆中多蛋白大分子复合体,其可以被感染性病原体及非感染性刺激物激活。病原体中有病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns,PAMPs),能被细胞膜或胞内模式识别受体(pattern recognition receptors,PRRs)识别。非感染性刺激有损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns,DAMPs),同样能被PRRs所识别。目前为止,已发现5种PRRs:Toll样受体(TLRs)、Nod样受体(NLRs)、AIM2样受体(ALRs)、RIG样受体和C型凝集素受体等家族^[10]。

炎性体一般包括三个主要成分:①感受器:位于细胞质内的模式识别受体(PRRs),主要有Nod样受体(NOD-like receptors NLRs,如NLRP1、NLRP3、NLRC4等)和黑色素瘤缺乏因子2样受体(absence in melanoma 2 (AIM2)-like receptors,ALRs);②效应器:caspase-1前体(pro-caspase-1);③凋亡相关微粒蛋白(apoptosis associated speck-like protein containing a CARD,ASC):将PRRs与pro-caspase-1结合起来的衔接蛋白^[11]。

Nod样受体中包括核苷酸结合结构域(nucleotide-binding domain,NBD)和亮氨酸富集重复序列(leucine-rich repeats,LRRs)构成NBD-LRR(NLR)超家族成员。其中,LRRs有两个功能:第一,保证NLRs非激活的状态;第二,调控病原体来源的识别功能。而NBD则调控NLRs为寡聚体的状态,这对下游信号的诱导是十分重要的^[12]。除上述一类的炎性体外,还发现了另一类无NLRs的炎性体即AIM2样受体(ALRs),如PYRIN-HIN-200 domain-containing (PYHIN)蛋白。它虽没有NBD-LRR,但其同样能保持非激活及寡聚体状态。而且同样具有活化caspase-1的功能^[13]。效应器中的结构:pro-caspase-1高度聚集,自发解构为p20和p10两类亚基,2个p20亚基与2个p10亚基形成异四聚体,成为活化的caspase-1^[12]。衔接蛋白中的结构:ASC包含两部分结构CARDs(Caspase activation and recruitment domains)以及PYRIN的结构域(PYD,PYRIN domain),NLRs中信号的活化是从CARDs起始的,并且与pro-caspase-1直接连接^[11]。一

些炎性体中仅有CARDs,也可直接募集pro-caspase-1^[12]。多种蛋白复合物的聚合体,并非简单的线性结构,而是形成了一个具有立体空间结构功能的蛋白复合物。炎性体复合物的形成最终导致caspase-1的活化。

3 半胱天冬酶家族

半胱天冬酶(caspases)家族最先在细胞凋亡中被发现。但后期研究表明其涉及细胞凋亡、焦亡、凋亡性坏死以及自噬^[3],其功能在调控细胞死亡及炎症中被熟知。Caspases大致可以分为三大类:①与炎症相关的半胱天冬酶caspase-1、4、5、11、12;②与细胞凋亡相关:细胞凋亡诱导者caspase-2、8、9、10,细胞凋亡执行者caspase-3、6、7;③未明确功能者caspase-13、14、16^[3]。炎症相关的caspase-1、4、5、11(统称为炎性caspase)介导焦亡的发生,其中caspase-1在人类及鼠类中均存在,caspase-4、5存在于人类中,而caspase-11存在于鼠类中,与人类caspase-4/5同源^[14]。而对于caspase-4/5/11而言,其能特异性地被革兰氏阴性菌中的脂多糖(Lipopolysaccharide,LPS)和脂质A直接结合,经过LPS的低聚反应后活化,不通过炎性体^[15]。活化的炎性caspase诱导焦亡的发生,但具体的机制一直不清楚,直至发现Gasdermin D蛋白是炎性caspase诱导焦亡的直接执行者。

4 Gasdermin(GSDM)蛋白家族

GSDM蛋白家族在脊椎动物中保守地存在,功能尚未明确。在人类中,有4个同源类似蛋白:GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD。在鼠中,缺乏GSDMB,但GSDMA有3个同系物,GSDMC有4个同系物以及GSDMD。所有的GSDM蛋白都有两个预测结构及一个可变的连接区域即相似的N端,但是其他的已知结构相似性很小^[16]。此外,两个新的家族成员:DFNA5(GSDME)和DFNB59,具有与其他Gasdermin蛋白相似的N端结构域,但它们的C端却有差别。DFNA5和DFNB59在脑、心、肾、内耳中表达,相反其他GSDM蛋白主要表达在上皮细胞中^[17]。

GSDMD的功能在2015年后被逐渐阐明^[14,18]。炎性半胱天冬酶裂解GSDMD使其成为31 kDa的GSDMD-N端及22kDa的GSDMD-C端。GSDMD-N是功能执行的主要单位,能插入细胞膜形成孔道,导致细胞外水和离子的内流,进一步导致细胞肿胀破裂,细胞焦亡。而GSDMD-C则有自身抑制的功能,特别是GSDMD-N相连时。进一步实验证实过表达GSDMD-C可以抑制LPS诱导的焦亡^[4]。此外,几乎所有的Gasdermin家族蛋白的N端结构域都具有诱导细胞焦亡的功能,但除GSDMD外,其它家族成员并不是炎性caspase的底物。这些结果清晰阐明了炎性caspase通过GSDMD诱导细胞焦亡的分子基础。

GSDME的功能也在近期被揭示^[19]。在化疗药物的作用下,由凋亡相关的半胱天冬酶caspase-3介导GSDME裂解产生GSDME-N,GSDME-N具有与GSDMD-N类似的在细胞膜上打孔的功能,诱发细胞焦亡。所以,GSDME是诱导凋亡(caspase-3介导)向焦亡转化的关键分子。

5 细胞焦亡的经典途径和非经典途径

5.1 经典途径

在病原微生物 PAMPs 及非感染性刺激 DAMPs 的作用下,炎性体中的 NLRs 或 AIM2 被激活,结合在炎性体特定区域的无活性的 pro-caspase-1 活化成 caspase-1。Caspase-1 具有裂解 GSDMD 和 IL-1 的能力,其中 GSDMD-N 端能插入细胞膜中形成细胞膜孔道(直径 10-20 nm),诱导细胞焦亡的发生^[20]。IL-1 裂解后的 IL-1 β 和 IL-18 随着孔道分泌至细胞外。炎性体有多种分类,以识别病原体和非病原体特定成分。NLRP3 识别 ATP 及尼日利亚菌素(nigericin),NLRC4 识别沙门氏菌和鼠伤寒沙门氏菌及其鞭毛(*Salmonella enterica* serovar Typhimurium or its flagellin),AIM2 识别双链 DNA (the dsDNA ligand poly (dA:dT)),Pyrin 识别难辨梭状芽孢杆菌毒素 B(*Clostridium difficile*) 等等。人源 NLRP2、NLRP7、IFI16 以及鼠源 NLRP6、NLRP12 均被证实能激活 caspase-1^[21]。

5.2 非经典途径

革兰氏阴性菌中的脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)能够通过炎性体直接激活人源 caspase-4/5 及鼠源 caspase-11。Caspase-4/5/11 有直接裂解 GSDMD 的作用。GSDMD-N 执行细胞孔道的功能,同样能进一步激活经典途径中的 NLRP3,引发 GSDMD 的进一步裂解和 IL-1 β 、IL-18 的释放^[20]。更有研究表明 caspase-11 为 caspase-1 的上游激活因子^[14]。由此可见,GSDMD-N、NLRP3、caspase-11 将经典细胞焦亡途径与非经典细胞焦亡途径联系起来,形成复杂的调控机制。

6 细胞焦亡与疾病的关系

同样作为细胞程序性死亡,焦亡与凋亡产生的影响与后果并不同。细胞凋亡产生凋亡小体,使细胞内容物包裹不外流,进一步减轻了炎症反应;细胞焦亡过程中产生孔道导致自身裂解,炎性因子及所有细胞内容物均被释放,使炎症反应不断被放大,导致病变的加重^[22]。研究表明细胞焦亡在感染性疾病、癌症、神经系统相关疾病、代谢相关疾病、缺血再灌注损伤等中均存在。

例如,早期有报道弗氏志贺氏杆菌、绿脓杆菌、弗朗西斯氏菌属、李斯特杆菌、军团杆菌以及耶尔森林杆菌等感染性疾病发生细胞焦亡^[23]。近年来,肺炎链球菌、胸膜肺炎放线杆菌、白色念珠菌、耐药性金黄色葡萄球菌、伤寒沙门杆菌、肝炎病毒及免疫缺陷类病毒也被报道可以诱发焦亡^[24-26]。最新的研究表明,焦亡所涉及的感染还包括狂犬病毒感染、肠道病毒、登革热病毒、流感病毒、人类细小病毒等等^[27-31]。这表明焦亡在越来越多感染性疾病中得到证实。

在癌症的发生发展过程中,同样有焦亡现象存在,其中包括宫颈癌、肺癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌等等^[32-36]。值得注意的是,化疗药物被证明能够通过 Caspase-3 裂解 GSDME,从而产生焦亡现象^[9]。这在胃癌中得到进一步证实,5-氟尿嘧啶能够通过 Caspase-3 而非经典途径与非经典途径中的 Caspase-1,4/5/11 来诱导焦亡,而且执行者是 GSDME (同样被称为 DF-NA5)而非 GSDMD^[35]。打破了 Caspase-3 必然导致细胞凋亡的经典概念,并且 GSDME 是介导凋亡(Caspase-3 活化引起)转化为焦亡的关键分子。

神经系统疾病中,阿尔茨海默病、癫痫均有报道细胞焦亡的发生,且经典焦亡途径是神经系统退化的主要机制^[37-38]。更有

新进展表明,在原代皮质神经元中模拟缺血再灌注的病理过程,缓激肽受体 2 有神经保护作用并且与焦亡过程相关^[39]。

在代谢相关疾病中,有研究提示糖尿病中胰岛细胞的死亡与焦亡相关^[40],糖尿病、尼古丁加速动脉粥样硬化的形成亦与焦亡有关^[41,42]。在其他器官的缺血再灌注损伤中,肾缺血再灌注诱导肾小管的焦亡^[43]。心肌细胞的缺血再灌注损伤,细胞通过 NLRP3 炎性体通路调控焦亡的发生^[44]。此外,越来越多的疾病过程被证实涉及焦亡过程,这些研究为我们进一步了解焦亡的真正面目提供了多个维度。

综上所述,经过近二十年的研究,新型的程序性细胞形式——焦亡的特征已有较一致的认识,机制研究也取得重大进展,但与疾病特别是无菌性炎症的相关性还需要进一步研究。深入探索焦亡机制,挖掘焦亡与疾病的关系,对于全面认识这一细胞死亡方式、寻找疾病治疗的新靶点具有重要意义。

参考文献(References)

- [1] D Wallach, T B Kang, A Kovalenko. Concepts of Tissue Injury and Cell Death in Inflammation: A Historical Perspective[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(1): 51-59
- [2] H Liang, Y Liu. Gasdermins Pore Cell Membrane to Pyroptosis[J]. Sci China Life Sci, 2016, 59(10): 1090-1092
- [3] S Shalini, L Dorstyn, S Dawar, et al. Old, New and Emerging Functions of Caspases[J]. Cell Death Differ, 2015, 22(4): 526-539
- [4] J Shi, Y Zhao, K Wang, et al. Cleavage of Gsdmd by Inflammatory Caspases Determines Pyroptotic Cell Death [J]. Nature, 2015, 526 (7575): 660-665
- [5] A Zychlinsky, M C Prevost, P J Sansonetti. Shigella Flexneri Induces Apoptosis in Infected Macrophages [J]. Nature, 1992, 358 (6382): 167-169
- [6] A Zychlinsky, C Fitting, J M Cavallion, et al. Interleukin 1 Is Released by Murine Macrophages During Apoptosis Induced by Shigella Flexneri[J]. J Clin Invest, 1994, 94(3): 1328-1332
- [7] B T Cookson, M A Brennan. Pro-Inflammatory Programmed Cell Death[J]. Trends Microbiol, 2001, 9(3): 113-114
- [8] L Galluzzi, I Vitale, J M Abrams, et al. Molecular Definitions of Cell Death Subroutines: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012[J]. Cell Death Differ, 2012, 19(1): 107-120
- [9] F Martinon, K Burns, J Tschopp. The Inflammasome: A Molecular Platform Triggering Activation of Inflammatory Caspases and Processing of Proil-Beta[J]. Mol Cell, 2002, 10(2): 417-426
- [10] G Y Chen, G Nuñez. Sterile Inflammation: Sensing and Reacting to Damage[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(12): 826-837
- [11] H Guo, J B Callaway, J P Ting. Inflammasomes: Mechanism of Action, Role in Disease, and Therapeutics [J]. Nat Med, 2015, 21 (7): 677-687
- [12] J Von Moltke, J S Ayres, E M Kofoed, et al. Recognition of Bacteria by Inflammasomes[J]. Annu Rev Immunol, 2013, 31: 73-106
- [13] T Jin, A Perry, J Jiang, et al. Structures of the Hin Domain: DNA Complexes Reveal Ligand Binding and Activation Mechanisms of the Aim2 Inflammasome and Ifi16 Receptor [J]. Immunity, 2012, 36(4): 561-571
- [14] E A Miao, J V Rajan, A Aderem. Caspase-1-Induced Pyroptotic Cell Death[J]. Immunol Rev, 2011, 243 (1): 206-214

- [15] J Shi, Y Zhao, Y Wang, et al. Inflammatory Caspases Are Innate Immune Receptors for Intracellular Lps [J]. *Nature*, 2014, 514(7521): 187-192
- [16] R A Aglietti, E C Dueber. Recent Insights into the Molecular Mechanisms Underlying Pyroptosis and Gasdermin Family Functions [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(4): 261-271
- [17] N Saeki, T Usui, K Aoyagi, et al. Distinctive Expression and Function of Four Gsdm Family Genes (Gsdma-D) in Normal and Malignant Upper Gastrointestinal Epithelium [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2009, 48(3): 261-271
- [18] J Ding, K Wang, W Liu, et al. Pore-Forming Activity and Structural Autoinhibition of the Gasdermin Family[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 111-116
- [19] Y Wang, W Gao, X Shi, et al. Chemotherapy Drugs Induce Pyroptosis through Caspase-3 Cleavage of a Gasdermin [J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 99-103
- [20] S M Man, T D Kanneganti. Gasdermin D: The Long-Awaited Executioner of Pyroptosis[J]. *Cell Res*, 2015, 25(11): 1183-1184
- [21] S M Man, T D Kanneganti. Regulation of Inflammasome Activation [J]. *Immunol Rev*, 2015, 265(1): 6-21
- [22] J Shi, W Gao, F Shao. Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245-254
- [23] T Bergsbaken, S L Fink, B T Cookson. Pyroptosis: Host Cell Death and Inflammation[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7(2): 99-109
- [24] J Y Kim, J C Paton, D E Briles, et al. Streptococcus Pneumoniae Induces Pyroptosis through the Regulation of Autophagy in Murine Microglia[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(42): 44161-44178
- [25] S Accarias, G Lugo-Villarino, G Foucras, et al. Pyroptosis of Resident Macrophages Differentially Orchestrates Inflammatory Responses to Staphylococcus Aureus in Resistant and Susceptible Mice [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(3): 794-806
- [26] S L Fink, B T Cookson. Pyroptosis and Host Cell Death Responses During Salmonella Infection [J]. *Cell Microbiol*, 2007, 9 (11): 2562-2570
- [27] B Martina, M Smreczak, A Orlowska, et al. Combination Drug Treatment Prolongs Survival of Experimentally Infected Mice with Silver-Haired Bat Rabies Virus[J]. *Vaccine*, 2018
- [28] Y Wang, Y Qin, T Wang, et al. Pyroptosis Induced by Enterovirus 71 and Coxsackievirus B3 Infection Affects Viral Replication and Host Response[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2887
- [29] K Cheung, D Sze, K Chan, et al. Involvement of Caspase-4 in IL-1 Beta Production and Pyroptosis in Human Macrophages During Dengue Virus Infection[J]. *Immunobiology*, 2018, 223(4-5): 356-364
- [30] S Sarvestani, J Mcauley. The Role of the Nlrp3 Inflammasome in Regulation of Antiviral Responses to Influenza A Virus Infection[J]. *Antiviral Res*, 2017, 148: 32-42
- [31] X Deng, W Zou, M Xiong, et al. Human Parvovirus Infection of Human Airway Epithelia Induces Pyroptotic Cell Death by Inhibiting Apoptosis[J]. *J Virol*, 2017, 91(24)
- [32] D So, H Shin, J Kim, et al. Cervical Cancer Is Addicted to Sirt1 Disarming the Aim2 Antiviral Defense[J]. *Oncogene*, 2018
- [33] F Wang, W Liu, J Ning, et al. Simvastatin Suppresses Proliferation and Migration in Non-Small Cell Lung Cancer Via Pyroptosis[J]. *Int. J. Biol. Sci*, 2018, 14(4): 406-417
- [34] N Pizato, B Luzete, L Kiffer, et al. Omega-3 Docosahexaenoic Acid Induces Pyroptosis Cell Death in Triple-Negative Breast Cancer Cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1952
- [35] Y Wang, B Yin, D Li, et al. Gsdme Mediates Caspase-3-Dependent Pyroptosis in Gastric Cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 1418-1425
- [36] J Li, C Yang, Y Li, et al. Lncrna Gas5 Suppresses Ovarian Cancer by Inducing Inflammasome Formation[J]. *Biosci. Rep*, 2017
- [37] M S Tan, L Tan, T Jiang, et al. Amyloid-Beta Induces Nlrp1-Dependent Neuronal Pyroptosis in Models of Alzheimer's Disease [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1382
- [38] C C Tan, J G Zhang, M S Tan, et al. Nlrp1 Inflammasome Is Activated in Patients with Medial Temporal Lobe Epilepsy and Contributes to Neuronal Pyroptosis in Amygdala Kindling-Induced Rat Model [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 18
- [39] M Tang, X Li, P Liu, et al. Bradykinin B2 Receptors Play a Neuroprotective Role in Hypoxia/Reoxygenation Injury Related to Pyroptosis Pathway[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2018
- [40] J Rojas, V Bermudez, J Palmar, et al. Pancreatic Beta Cell Death: Novel Potential Mechanisms in Diabetes Therapy [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 9601801
- [41] Y Han, H Qiu, X Pei, et al. Low-Dose Sinapic Acid Abates the Pyroptosis of Macrophages by Downregulation of Lncrna-Malat1 in Rats with Diabetic Atherosclerosis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 71(2): 104-112
- [42] X Wu, H Zhang, W Qi, et al. Nicotine Promotes Atherosclerosis Via Ros-Nlrp3-Mediated Endothelial Cell Pyroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 171
- [43] J R Yang, F H Yao, J G Zhang, et al. Ischemia-Reperfusion Induces Renal Tubule Pyroptosis Via the Chop-Caspase-11 Pathway[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(1): F75-84
- [44] Z Qiu, S Lei, B Zhao, et al. Nlrp3 Inflammasome Activation-Mediated Pyroptosis Aggravates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 9743280