

本文引用:谭骏岚,殷淑婷,易健,李霞,覃丽,戴爱国. GSDME介导的细胞焦亡在非肿瘤疾病中的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(12): 2122-2127.

GSDME介导的细胞焦亡在非肿瘤疾病中的研究进展

谭骏岚^{1,2}, 殷淑婷¹, 易健^{1,2,3}, 李霞^{1,2}, 覃丽^{1,2,4}, 戴爱国^{1,2,3*}

(1. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208; 2. 血管生物学与转化医学湖南省高校重点实验室, 湖南长沙 410208;
3. 湖南中医药大学第一附属医院呼吸科, 湖南长沙 410007; 4. 湖南中医药大学药学院, 湖南长沙 410208)

[摘要] Gasdermin E(GSDME)是 Gasdermin(GSDM)基因家族成员之一,可能与肿瘤及其他多种疾病的发生发展相关。最新研究发现,GSDME在感染、自身免疫性疾病、心血管疾病等非肿瘤疾病的病变组织中高表达,可被激活的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶3(cysteine-containing aspartate specific proteinase 3, Caspase-3)特异性切割,形成具有造孔活性的GSDME-N片段介导细胞焦亡,从而促进疾病的发生发展。此外,通过药物靶向调控Caspase-3/GSDME介导的细胞焦亡途径已在多种疾病模型中展现出较大的治疗潜力,未来有望临床转化。本文综述GSDME介导的细胞焦亡在非肿瘤疾病中的作用,以及相关药物干预的研究进展。

[关键词] 细胞焦亡;GSDME;GSDMD;Caspase-3;感染;自身免疫性疾病

[中图分类号]R285 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.12.028

Research progress of GSDME-mediated pyroptosis in non-tumor diseases

TAN Junlan^{1,2}, YING Shuting¹, YI Jian^{1,2,3}, LI Xia^{1,2}, QIN Li^{1,2,4}, DAI Aiguo^{1,2,3*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Provincial Key Laboratory of Vascular Biology and Translational Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Department of Respiratory Medicine, The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 4. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] Gasdermin E (GSDME) is a member of the Gasdermin (GSDM) gene family that may be associated with the development of cancer and a variety of other diseases. Recent studies have revealed that GSDME is highly expressed in diseased tissues of non-tumor diseases such as infections, autoimmune diseases, and cardiovascular diseases, and can be specifically cleaved by activated cysteine-containing aspartate specific proteinase 3 (Caspase-3) to form a GSDME-N fragment with pore-forming activity that mediates pyroptosis and thus contributes to disease progression. Moreover, the regulation of Caspase-3/GSDME-mediated pyroptosis pathway by drug targeting has shown a large therapeutic potential in multiple disease models, which is expected to be clinically translated in the future. This article reviews the role of GSDME-mediated pyroptosis in non-tumor diseases and the progress of related drug intervention studies.

[Keywords] pyroptosis; GSDME; GSDMD; Caspase-3; infection; autoimmune disease

[收稿日期]2022-05-16

[基金项目]国家自然科学基金项目(81973668,81570052);湖南省自然科学基金项目(2021JJ30017);中国博士后科学基金面上项目(2021M690982);湖南省中医药科研计划重点项目(C2022001);湖南省中药粉体与创新药物研究省部共建国家重点实验室培育基地开放基金项目(21PTKF1001);湖南省研究生科研创新项目(CX20220823)。

[第一作者]谭骏岚,男,博士研究生,研究方向:中西医结合防治呼吸系统疾病。

[通信作者]*戴爱国,男,教授,博士研究生导师,E-mail:daiaiguo@126.com。

在生物体的生长和发育过程中,细胞死亡对于维持机体稳态至关重要。细胞死亡可分为两种类型:意外的细胞死亡和程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)。细胞焦亡是近年来发现的一种新的PCD形式,其特征是细胞质膜孔形成、细胞水肿、膜破裂和炎症因子的释放,常见于严重感染后,也可发生在众多慢性疾病中^[1]。

细胞焦亡(pyroptosis)一词源于希腊语中的“pyro”(发热)和“ptosis”(下降)^[2],是一种不同于细胞凋亡和坏死性凋亡并受Gasdermin(GSDM)家族调控的炎症性PCD,其主要特征是膜穿孔、细胞肿胀及细胞破裂^[3]。既往研究发现,Gasdermin D(GSDMD)是导致细胞焦亡的关键分子,其可被多种活化的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(cysteine-containing aspartate specific proteinase, Caspase)特异性切割形成具有成孔活性的N端结构域。近年来,在细胞焦亡的研究领域取得了新的突破,揭示GSDM家族的另一成员Gasdermin E(GSDME)引起焦亡的新机制。GSDME主要通过被Caspase-3的切割作用获得成孔活性,参与多种慢性疾病的发生发展。此外,通过药物靶向调控Caspase-3/GSDME介导的细胞焦亡途径已在多种疾病模型中展现出较大的治疗潜力,未来有望临床转化。本文旨在总结GSDME介导的焦亡分子机制及其在非肿瘤疾病中的应用研究进展,为临床慢性疾病的防治提供新策略。

1 GSDME参与细胞焦亡的机制

GSDM基因家族成员主要包括GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME和DFNB59,独特的N端结构域是该家族介导细胞焦亡发生的关键^[4]。

2015年,*Nature*杂志发表的研究论文揭示GSDMD为执行细胞焦亡的“刽子手”^[5-6]。此时,细胞焦亡发生途径分为依赖Caspase-1的经典途径和依赖Caspase-4/5/11的非经典途径。(1)依赖Caspase-1的经典途径:在损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)刺激下,炎症小体(主要是NLRP3)激活促进Caspase-1的活化并对GSDMD进行切割,产生N-GSDMD片段,导致细胞膜孔形成,引起细胞破裂死亡及细胞内容物如乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、炎症因子白介素1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)和白介素18(interleukin 18, IL-18)释放,发挥促炎效应;(2)依赖Caspase-4/5/11的非经典途径:该途径不需要炎症小体的活化,可由脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)直接激活Caspase-4/5/11介导GSDMD的切割,从

而导致细胞焦亡的发生。

GSDME,又称为耳聋常染色体显性遗传5(deafness autosomal dominant 5, DFNA5),于1998年被首次研究发现^[7]。GSDME的表达具有组织及细胞特异性。在小鼠中,GSDME在耳蜗、胸腺、结肠、肺、脑、脾脏和小肠中表达,但在乳房、胃系统中不表达^[8]。2017年,ROGERS等^[9]和WANG等^[10]发现Caspase-3可特异性切割GSDME,从而介导细胞焦亡的发生,拉开了GSDME介导细胞焦亡在疾病发生发展过程中作用机制研究的帷幕。此外,在GSDME介导的焦亡途径中,死亡受体或线粒体通路激活Caspase-3并将GSDME切割为N-GSDME,引起细胞膜穿孔和细胞焦亡。此外,N-GSDME的产生引起细胞膜的渗透性增加,导致细胞色素C的释放和Caspase-3介导的细胞凋亡,形成一个正反馈回路^[11]。

2 GSDME通过介导细胞焦亡影响非肿瘤疾病的发生发展

目前,GSDME介导的细胞焦亡在肿瘤中的相关研究已较为深入^[12],近年来,其在非肿瘤疾病中的研究也已全面铺开并取得了一定成果。

2.1 感染

2.1.1 细菌感染 肺炎链球菌性肺炎是最常见的细菌性肺炎,常可引发机体强烈的炎症反应。一般的抗感染及对症支持治疗通常可缓解疾病,但感染未得到有效控制会造成脓毒血症,危及患者的生命。研究发现,在肺炎链球菌肺炎小鼠模型及体外经肺炎链球菌感染的肺泡巨噬细胞中,GSDMD及GSDME介导的细胞焦亡均被明显激活,而IL-6可通过抑制GSDME和GSDMD介导的细胞焦亡来预防肺巨噬细胞消耗和肺损伤^[13]。

2.1.2 病毒感染 2013年,H7N9病毒造成1568人感染,其中616人死亡,大多数H7N9患者出现严重肺炎和急性呼吸窘迫综合征^[14]。WAN等^[15]研究发现,H7N9病毒可以在富含GSDME的肺泡上皮细胞中激活Caspase-3介导的细胞凋亡,并将其转换为细胞焦亡。相比野生型(wild type, WT)H7N9病毒感染的小鼠,Gsdme^{-/-}小鼠血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)等炎症因子水平明显下降,且肺部损伤明显减轻^[15]。肠道病毒71(enterovirus 71, EV71)是引起5岁以下儿童手足口病的主要病原体,并且会导致一些患者产生严重的神经系统症状^[16]。DONG等^[17]研究发现,EV71能诱导HeLa和SK-N-SH细胞发生Caspase-3/GSDME介导的细胞焦亡。在体内研究中发现,相比较WT小

鼠, *Gsdme*^{-/-}小鼠在 EV71 感染期间出现神经系统表现的时间更晚且存活时间更长^[17]。ORZALLI 等^[18]研究发现,单纯疱疹病毒 1(herpes simplex virus 1, HSV-1)和水疱性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)感染可引起 B 细胞淋巴瘤 2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)家族成员髓细胞白血病 1(myeloid cell leukemia 1, MCL-1)耗竭和 Bcl-xL 失活,造成线粒体损伤,并诱导人类角质形成细胞 Caspase-3/GSDME 依赖性焦亡。

2.2 自身免疫性疾病

2.2.1 类风湿关节炎

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免疫性疾病,其特征是持续性滑膜炎、全身性炎症、软骨损伤和骨侵蚀,最终导致残疾和生活质量下降^[19]。滑膜中成纤维细胞样滑膜细胞(fibroblast-like synovial cells, FLSs)的异常激活是滑膜炎和关节损伤的初始事件,可显著加重 RA 的进展^[20]。在 LPS 刺激的滑膜成纤维细胞 RSC-364 细胞所构建的滑膜炎细胞模型中, YANG 等^[21]研究发现, LPS 可通过 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 和 Caspase-3/GSDME 两条信号通路诱导滑膜成纤维细胞的焦亡。在体外原代培养 RA 患者滑膜成纤维细胞中,同样发现 GSDME-N 的高表达,而使用 siRNA 敲低 GSDME 后可显著抑制 TNF- α + 缺氧诱导的 RA-FLSs 焦亡,并抑制 RA-FLSs 的增殖、迁移及侵袭^[22]。研究发现,相比较骨关节炎患者, RA 患者滑膜组织中活化的 Caspase-3 及 GSDME-N 表达明显升高,并且 GSDME-N 的表达与 RA 疾病活动呈正相关^[23]。进一步体外研究发现, RA 滑膜巨噬细胞和循环单核细胞显示出活化的 Caspase-3 和 GSDME 的高表达,并且 TNF 可诱导 Caspase-3/GSDME 介导的细胞焦亡。在一项体内研究中发现,相比较野生型胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)小鼠,患有 CIA 的 *Gsdme*^{-/-}小鼠关节炎的发病率降低且滑膜炎明显减轻^[23]。因此, GSDME 介导的细胞焦亡与 RA 的发病机制密切相关,靶向 GSDME 可能是 RA 的潜在治疗方法。

2.2.2 炎性肠病

炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC),是胃肠道异常炎症性疾病,与机体免疫系统失衡密切相关^[24]。肠道黏膜异常和过度炎症反应是 IBD 的特征性病理改变,也是其病情迁延不愈的重要因素。细胞焦亡促进炎症,因而在 IBD 中发挥重要作用。临床研究发现,患者血清中 CD147 高表达,并通过激活核转录因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)

促进 GSDMD 和 GSDME 介导的细胞焦亡,从而导致促炎因子 IL-1 β 和 IL-18 的分泌明显增加,加重炎症损伤^[25]。研究发现,与健康人群相比, CD 患者结肠黏膜中 GSDME 的表达明显升高,并且处于活动期的 CD 患者结肠黏膜中有着更高水平的 GSDME-N,并伴有 Caspase-8 和 Caspase-3 的激活^[26]。与此一致,在 2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)诱导的结肠炎模型中, *Gsdme*^{-/-}小鼠相比 WT 小鼠的结肠黏膜炎症明显减轻。从机制上来说, TNBS 可诱导肠上皮细胞发生 Caspase-8/Caspase-3/GSDME 依赖性焦亡,导致促炎因子如(IL-1 β 、TNF- α 等)分泌增加,从而加重肠道黏膜炎症^[26]。

2.3 肾脏疾病

2.3.1 糖尿病肾病

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最为常见的并发症,其中过度的炎症反应及氧化应激等是 DN 的主要病理特征^[27]。高葡萄糖条件下能诱导肾小球内皮细胞和足细胞、肾小管上皮细胞、肾小球系膜细胞发生焦亡,从而导致这些维持肾脏正常功能的细胞发生炎性损伤和变性,促进 DN 的发生发展^[28]。近年来, GSDME 介导的细胞焦亡在 DN 的发病中发挥了重要作用。Z-DEVD-FMK 是一种 Caspase-3 抑制剂, WEN 等^[29]研究发现, Z-DEVD-FMK 可通过调节 GSDME 的切割,从而改善糖尿病小鼠的蛋白尿、肾功能、肾小管间质纤维化。在体外使用高葡萄糖条件培养的 HK-2 细胞中发现, LDH 的释放、GSDME 和 GSDME-N 蛋白表达明显升高。反之,使用 shRNA 质粒载体敲除 GSDME 可明显减轻高糖诱导的 HK-2 焦亡,并抑制胶原蛋白 1 和纤连蛋白的表达^[29]。因此,靶向 GSDME 介导的细胞焦亡可为临床 DN 的治疗提供新思路。

2.3.2 急性肾损伤

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种常见的临床并发症,其特点是肾功能迅速下降。AKI 是化疗药物的主要毒副作用。SHEN 等^[30]研究发现,化疗药物(顺铂或多柔比星)通过 ROS/JNK/Caspase/GSDME 信号通路诱导肾小管上皮细胞焦亡。他们还探究了 GSDME 在接受顺铂治疗的小鼠肾细胞焦亡和顺铂诱导的 AKI 发病机制中的作用,结果表明, *Gsdme*^{-/-}小鼠的肾损伤及炎症明显减轻^[30]。研究发现, Caspase-3 的抑制阻止了 GSDME 裂解为 N-GSDME,改善了顺铂诱导的细胞焦亡和肾功能障碍^[31]。因此,针对 GSDME 信号传导的治疗可能会减少药物诱导的肾毒性。

2.3.3 肾纤维化 肾纤维化由肾小管细胞死亡和炎症驱动,可导致各种慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)中的肾功能障碍。CHUNG 等^[32]研究证实,在单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral ligation, UUO)小鼠模型中,细胞焦亡促进肾间质纤维化。这种参与可能与炎症有关,但机制仍然未知。LI 等^[33]研究发现 TNF- α /Caspase-3/GSDME 介导的细胞焦亡是导致输尿管梗阻后引起继发肾纤维化、炎症及肾积水的关键。而抑制 Caspase-3 或 GSDME 可显著减轻 UUO 小鼠的肾纤维化及肾小管损伤^[33]。WU 等^[34]同样发现,GSDME 的激活介导的细胞焦亡可能通过促进 CKD 中的炎症反应来加重肾纤维化和肾功能障碍。

2.4 心血管疾病

GSDME 介导的细胞焦亡在心血管疾病的发生发展中同样发挥重要作用。组蛋白脱乙酰酶 11(histone deacetylase 11, HDAC11)在高脂饮食诱导的 ApoE^{-/-}动脉粥样硬化小鼠的主动脉中高表达^[35],并广泛参与炎症。YAO 等^[36]研究发现,HDAC11 可能通过调节 ERG 乙酰化激活 NLRP3/Caspase-1/GSDME 和 Caspase-3/GSDME 信号通路来介导人脐静脉血管内皮细胞焦亡,从而促进动脉粥样硬化的发生发展。心脏毒性是化疗药物多柔比星的主要毒副作用,ZHENG 等^[37]研究发现,多柔比星可通过 Bnip3/Caspase-3/GSDME 途径诱导心肌细胞焦亡。

3 靶向 Caspase-3/GSDME 治疗非肿瘤疾病

3.1 化学合成药物

作为 Caspase-3/GSDME 信号转导的关键执行者,Caspase-3 在 GSDME 介导的细胞焦亡中发挥重要作用。目前,已经开发了几种 Caspase-3 抑制剂,在多种非肿瘤疾病模型中展现出较好的治疗效果。Z-DEVD-FMK 是一种 Caspase-3 抑制剂,通过抑制 Caspase-3 介导的 GSDME 切割从而对细胞焦亡产生抑制作用,并在肾纤维化及糖尿病肾病中展现出良好的治疗效果^[29,34]。但也有研究发现,Z-DEVD-FMK 的特异性较差,对其他半胱天冬酶,例如 Caspase-2、Caspase-7、Caspase-8 和 Caspase-10 似乎都存在抑制作用^[38]。Ac-DEVD-CHO 是基于肽 DEVD 的 Caspase-3 抑制剂,具有较强的特异性,能显著抑制 TNF- α 诱导的人牙龈上皮细胞焦亡^[39]。但在体内的细胞活性和稳定性较差是 Ac-DEVD-CHO 最大的缺点^[40]。最近,CAO 研究团队开发了一种新型 GSDME 衍生的 Caspase-3 抑制剂 Ac-DMPD-CMK/Ac-DMLD-

CMK,并发现其能显著降低胆管结扎诱导的急性肝衰竭小鼠中 ALT/AST 水平和 LDH 释放,减轻肝细胞损伤,且其效果明显优于 Z-DEVD-FMK^[41]。此外,最近发现一种 JNK 抑制剂 SP600125 能抑制 GSDME 介导的细胞焦亡,并有效地改善狼疮性肾炎小鼠的疾病活动程度^[42]。在体外研究中发现,SP600125 能显著抑制狼疮患者血清诱导 HK-2 细胞中 GSDME 的表达及细胞焦亡^[42]。总体而言,这些研究均具有一定的局限性,缺乏强有力的临床研究来证实其药物的真实有效性。

3.2 中药

天然药用植物是新药开发的重要来源。中药槐耳是一种药用真菌,首次记载于葛洪的《肘后备急方》中,具有显著的抗炎活性。研究发现,中药槐耳含药血清可通过抑制 GSDME 的表达来抑制 OX7 抗体所诱导的肾系膜细胞焦亡^[43]。白藜芦醇是一种多酚类物质,多种中药如虎杖、决明子含有此成分,具有显著抗炎、抗氧化活性。王琳等^[44]研究发现,白藜芦醇可通过抑制 Caspase-3/GSDME 介导的细胞焦亡,来减轻高糖诱导的肾小球系膜细胞损伤。此外,丹参的主要活性成分丹参酮能抑制脓毒症大鼠心肌组织中 GSDME、Caspase-3 蛋白的表达,降低血清 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 等炎症因子表达,从而改善脓毒症大鼠心脏功能,减轻心肌损伤^[45]。

除了单味中药及中药活性成分,中药复方同样对 GSDME 介导的细胞焦亡具有显著的调控作用。刘鸣昊等^[46]研究发现,化痰祛湿方可通过抑制 GSDME-N 表达明显改善 LPS 诱导的巨噬细胞焦亡。经典名方小半夏汤,临床常用于治疗呕吐之证,疗效极佳。现代研究发现,小半夏汤能抑制化疗性异食癖模型大鼠胃窦 Caspase-3、GSDME、GSDME-N 蛋白的表达,降低大鼠血清 IL-1 β 、IL-18 水平,从而减少化疗所导致的大鼠胃窦组织细胞焦亡,改善化疗性恶心呕吐^[47]。这一研究为小半夏汤止呕的疗效提供了充分的科学解释,也为其临床的应用提供了科学依据。

4 结语与展望

近年来,GSDME 介导的细胞焦亡一直备受关注,但相关研究仍然有限。总的来说,关于 GSDME 作为细胞焦亡的关键效应子的报道进一步提高了对 GSDME 家族作为细胞死亡重要执行者的理解。通过对文献的系统研究,不难发现:(1)GSDME 可作为一种潜在生物标志物,能反应疾病的严重程度。如在类风湿关节炎患者的滑膜组织中 GSDME-N 的表达水平

与疾病活动度呈正相关。与此一致,在克罗恩病患者结肠黏膜中 GSDME 的表达明显升高,并且处于活动期的患者结肠黏膜中有着更高水平的 GSDME-N。(2)GSDME 也是众多非肿瘤疾病的防治靶点。一些细菌及病毒感染可特异性地诱导 GSDME 介导的细胞焦亡,释放炎症因子,引起细胞因子风暴从而导致多器官功能损害。而在小鼠模型中特异性敲除 GSDME 后,小鼠因病毒或细菌感染所引起的病理改变明显减轻。此外,在 DN、肾纤维化、肝衰竭等疾病中,同样发现 GSDME 的表达明显升高,通过使用 Caspase-3/GSDME 途径的特异性抑制药物(如 Z-DEVD-FMK、Ac-DEVD-CHO 等)或其他的工具药,能显著改善动物模型中疾病的病理改变。但这些药物的相关研究仅限于动物及细胞模型,缺乏强有力的临床试验来提供更高级别的循证医学证据。此外,目前存在的针对 Caspase-3/GSDME 途径的抑制药物或多或少存在特异性低、体内的细胞活性和稳定性较差等缺点。这需要药物化学、药理学等科研工作者展开深入研究,对现有药物进行结构修饰亦或开发出新的更为有效的 Caspase-3 和 GSDME 抑制剂,以便未来的临床转化。更为重要的是,天然药用植物是新药开发的重要来源,我国拥有丰富的中药资源,从中草药中开发出有效的针对 GSDME 抑制剂具有较好的可行性。目前,一些中药活性成分似乎可通过诱导肿瘤细胞发生 GSDME 介导的细胞焦亡,从而发挥抗肿瘤效应。而在非肿瘤疾病中,一些单味中药和中药单体如槐耳、丹参酮、白藜芦醇就初步展示了对 GSDME 的抑制活性,但仍需进一步深入研究。此外,中药复方如小半夏汤等也展现了对 GSDME 介导的细胞焦亡的调控作用,因而未来从中医药中开发靶向 GSDME 药物具有良好的应用前景。GSDME 介导的细胞焦亡与众多非肿瘤疾病关系密切,或许未来 GSDME 可作为一些疾病,特别是自身免疫及炎症性疾病的治疗及预后的新靶点,为这些难治性疾病带来新希望。

参考文献

- [1] KESAVARDHANA S, MALIREDDI R K S, KANNEGANTI T D. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis[J]. *Annual Review of Immunology*, 2020, 38: 567-595.
- [2] COOKSON B T, BRENNAN M A. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. *Trends in Microbiology*, 2001, 9(3): 113-114.
- [3] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2018, 25(3): 486-541.
- [4] AGLIETTI R A. Recent insights into the molecular mechanisms underlying pyroptosis and gasdermin family functions[J]. *Trends in Immunology*, 2017, 38(4): 261-271.
- [5] SHI J J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660-665.
- [6] KAYAGAKI N, STOWE I B, LEE B L, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 666-671.
- [7] VAN LAER L, HUIZING E H, VERSTREKEN M, et al. Non-syndromic hearing impairment is associated with a mutation in DFNA5[J]. *Nature Genetics*, 1998, 20(2): 194-197.
- [8] WU C L, OROZCO C, BOYER J, et al. BioGPS: An extensible and customizable portal for querying and organizing gene annotation resources[J]. *Genome Biology*, 2009, 10(11): R130.
- [9] ROGERS C, FERNANDES-ALNEMRI T, MAYES L, et al. Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 14128.
- [10] WANG Y P, GAO W Q, SHI X Y, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 99-103.
- [11] YANG F, BETTADAPURA S N, SMELTZER M S, et al. Pyroptosis and pyroptosis-inducing cancer drugs[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2022, 43(10): 2462-2473.
- [12] WANG Y Y, PENG J Y, XIE X, et al. Gasdermin E-mediated programmed cell death: An unpaved path to tumor suppression[J]. *Journal of Cancer*, 2021, 12(17): 5241-5248.
- [13] GOU X M, XU W C, LIU Y S, et al. IL-6 prevents lung macrophage death and lung inflammation injury by inhibiting GSDME- and GSDMD-mediated pyroptosis during pneumococcal pneumosepsis[J]. *Microbiology Spectrum*, 2022, 10(2): e0204921.
- [14] CHEN Y, LIANG W F, YANG S G, et al. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: Clinical analysis and characterisation of viral genome[J]. *Lancet (London, England)*, 2013, 381(9881): 1916-1925.
- [15] WAN X P, LI J Q, WANG Y P, et al. H7N9 virus infection triggers lethal cytokine storm by activating gasdermin E-mediated pyroptosis of lung alveolar epithelial cells[J]. *National Science Review*, 2022, 9(1): b137.
- [16] LI H Y, BAI Z Z, LI C H, et al. EV71 infection induces cell apoptosis through ROS generation and SIRT1 activation[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2020, 121(10): 4321-4331.
- [17] DONG S W, SHI Y J, DONG X J, et al. Gasdermin E is required for induction of pyroptosis and severe disease during enterovirus 71 infection[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2022, 298(5): 101850.
- [18] ORZALLI M H, PROCHERA A, PAYNE L, et al. Virus-mediated inactivation of anti-apoptotic Bcl-2 family members promotes Gasdermin-E-dependent pyroptosis in barrier epithelial cells[J]. *Immunity*, 2021, 54(7): 1447-1462.
- [19] SMOLEN J S. Rheumatoid arthritis Primer—Behind the scenes[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2020, 6: 32.
- [20] BUCH M H, EYRE S, MCGONAGLE D. Persistent inflamma-

- tory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2021, 17(1): 17–33.
- [21] YANG P P, FENG W, LI C S, et al. LPS induces fibroblast-like synoviocytes RSC-364 cells to pyroptosis through NF- κ B mediated dual signalling pathway[J]. *Journal of Molecular Histology*, 2021, 52(4): 661–669.
- [22] WU T, ZHANG X P, ZHANG Q, et al. Gasdermin-E mediated pyroptosis—a novel mechanism regulating migration, invasion and release of inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 810635.
- [23] ZHAI Z Q, YANG F Y, XU W C, et al. Attenuation of rheumatoid arthritis through the inhibition of tumor necrosis factor-induced caspase 3/gasdermin E-mediated pyroptosis[J]. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N J)*, 2022, 74(3): 427–440.
- [24] XAVIER R J, PODOLSKY D K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *Nature*, 2007, 448(7152): 427–434.
- [25] XU Z H, LIU R T, HUANG L, et al. CD147 aggravated inflammatory bowel disease by triggering NF- κ B-mediated pyroptosis[J]. *BioMed Research International*, 2020, 2020: 5341247.
- [26] TAN G, HUANG C Y, CHEN J Y, et al. Gasdermin-E-mediated pyroptosis participates in the pathogenesis of Crohn's disease by promoting intestinal inflammation[J]. *Cell Reports*, 2021, 35(11): 109265.
- [27] BRENNAN E, KANTHARIDIS P, COOPER M E, et al. Pro-resolving lipid mediators: Regulators of inflammation, metabolism and kidney function[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2021, 17(11): 725–739.
- [28] ZHANG K J, WU Q, JIANG S M, et al. Pyroptosis: A new frontier in kidney diseases[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 6686617.
- [29] WEN S, WANG Z H, ZHANG C X, et al. Caspase-3 promotes diabetic kidney disease through gasdermin E-mediated progression to secondary necrosis during apoptosis[J]. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2020, 13: 313–323.
- [30] SHEN X J, WANG H B, WENG C H, et al. Caspase 3/GSDME-dependent pyroptosis contributes to chemotherapy drug-induced nephrotoxicity[J]. *Cell Death & Disease*, 2021, 12(2): 186.
- [31] XIA W W, LI Y Y, WU M Y, et al. Gasdermin E deficiency attenuates acute kidney injury by inhibiting pyroptosis and inflammation[J]. *Cell Death & Disease*, 2021, 12(2): 139.
- [32] CHUNG S D, LAI T Y, CHIEN C T, et al. Activating Nrf-2 signaling depresses unilateral ureteral obstruction-evoked mitochondrial stress-related autophagy, apoptosis and pyroptosis in kidney[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47299.
- [33] LI Y S, YUAN Y, HUANG Z X, et al. GSDME-mediated pyroptosis promotes inflammation and fibrosis in obstructive nephropathy[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2021, 28(8): 2333–2350.
- [34] WU M Y, XIA W W, JIN Q Q, et al. Gasdermin E deletion attenuates ureteral obstruction—and 5/6 nephrectomy-induced renal fibrosis and kidney dysfunction[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 754134.
- [35] MANEA S A, VLAD M L, FENYO I M, et al. Pharmacological inhibition of histone deacetylase reduces NADPH oxidase expression, oxidative stress and the progression of atherosclerotic lesions in hypercholesterolemic apolipoprotein E-deficient mice; potential implications for human atherosclerosis[J]. *Redox Biology*, 2020, 28: 101338.
- [36] YAO F, JIN Z, ZHENG Z H, et al. HDAC11 promotes both NLRP3/caspase-1/GSDMD and caspase-3/GSDME pathways causing pyroptosis via ERG in vascular endothelial cells[J]. *Cell Death Discovery*, 2022, 8(1): 112.
- [37] ZHENG X B, ZHONG T, MA Y S, et al. Bnip3 mediates doxorubicin-induced cardiomyocyte pyroptosis via caspase-3/GSDME[J]. *Life Sciences*, 2020, 242: 117186.
- [38] MEGURO T, CHEN B, PARENT A D, et al. Caspase inhibitors attenuate oxyhemoglobin-induced apoptosis in endothelial cells[J]. *Stroke*, 2001, 32(2): 561–566.
- [39] CHEN C Z, JIANG Z W, JIANG Q F, et al. Caspase-3 and gasdermin E detection in peri-implantitis[J]. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease*, 2021, 1867(11): 166217.
- [40] NICHOLSON D W, ALI A, THORNBERRY N A, et al. Identification and inhibition of the ICE/CED-3 protease necessary for mammalian apoptosis[J]. *Nature*, 1995, 376(6535): 37–43.
- [41] XU W F, ZHANG Q, DING C J, et al. Gasdermin E-derived caspase-3 inhibitors effectively protect mice from acute hepatic failure[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2021, 42(1): 68–76.
- [42] LUO G H, HE Y, YANG F Y, et al. Blocking GSDME-mediated pyroptosis in renal tubular epithelial cells alleviates disease activity in lupus mice[J]. *Cell Death Discovery*, 2022, 8(1): 113.
- [43] GENG W J, TU C, CHEN D H, et al. Huaier attenuates the adverse effects of pyroptosis by regulating the methylation of rat mesangial cells: An in vitro study[J]. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 2022, 22(1): 92.
- [44] 王琳,刘亚珊,刘瑞卿,等.白藜芦醇改善高糖引起肾小球系膜细胞损伤的作用研究[J].*天津医科大学学报*,2021,27(4):338–342.
- [45] 张海芳,翟晓丽,葛国栋,等.丹参酮对脓毒症大鼠心功能的保护作用机制[J].*中华医院感染学杂志*,2021,31(6):806–810.
- [46] 刘鸣昊,刘素彤,尚东方,等.化痰祛湿活血方对脂多糖诱导的巨噬细胞焦亡形态的影响[J].*临床肝胆病杂志*,2022:1–5.
- [47] 廖秀秀,聂克.小半夏汤通过调节 Gasdermin E 改善大鼠化疗性异食癖[J].*中国药理学与毒理学杂志*,2021,35(10):745–746.