

• 综述 •

细胞焦亡在急性肾损伤中的研究进展

王敏 张利鹏

内蒙古医科大学附属医院重症医学科, 呼和浩特 010000

通信作者: 张利鹏, Email: zlp_boy2008@163.com

【摘要】 急性肾损伤(AKI)的主要病理特征是肾脏毛细血管内皮损伤引起的血管功能障碍、强烈的炎症反应和肾小管上皮细胞(TEC)损伤。细胞焦亡是由内源性细胞损伤[损伤相关分子模式(DAMPs)]或外源性细菌、病毒[病原体相关分子模式(PAMPs)]激活炎症小体相继引发下游信号活跃度增加的级联放大反应,是可导致细胞膜破坏且内容物大量释放的一种区别于凋亡的细胞死亡方式。近年来焦亡与 AKI 的关系也不断被报道且广受关注。现重点对细胞焦亡的分子机制及细胞焦亡与 AKI 关系的相关研究成果进行综述,以期为今后临床医生防治 AKI 提供帮助。

【关键词】 焦亡; 急性肾损伤; NOD 样受体蛋白 3; Gasdermin D; 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 -1/11

基金项目: 内蒙古自然科学基金项目(2018MS08093); 内蒙古自治区卫生和计划生育委员会课题(201703105); 内蒙古医科大学科技百万工程项目(YKD2016KJBW004); 内蒙古医科大学附属医院博士启动项目(NYFYBS202105)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.01.027

Research progress of pyroptosis in acute kidney injury

Wang Min, Zhang Lipeng

Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Corresponding author: Zhang Lipeng, Email: zlp_boy2008@163.com

【Abstract】 The main pathological features of acute kidney injury (AKI) are vascular dysfunction caused by renal capillary endothelial injury, strong inflammatory response, and renal tubular epithelial cell (TEC) injury. Pyroptosis is a cascade amplification in which inflammasomes are activated by endogenous cell [damage-associated molecular patterns (DAMPs)] or exogenous bacteria and viruses [pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)]. Reaction is a cell death method that is different from apoptosis, which can lead to the destruction of cell membrane and the release of a large amount of content. In recent years, the relationship between Pyroptosis and AKI has been continuously reported and widely concerned. This paper focuses on the molecular mechanism of pyroptosis and the related research results on the relationship between pyroptosis and AKI, in order to provide help for clinicians in the prevention and treatment of AKI in the future.

【Key words】 Pyroptosis; Acute kidney injury; NOD-like receptor protein 3; Gasdermin D; Caspase-1/11

Fund program: Inner Mongolia Natural Science Foundation Project (2018MS08093); Inner Mongolia Autonomous Region Health and Family Planning Commission Project (201703105); Science and Technology Million Project of Inner Mongolia Medical University (YKD2016KJBW004); Doctoral Initiation Project of the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University (NYFYBS202105)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.01.027

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是由脓毒症、肾脏缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)、造影剂损伤等多种原因导致的在数小时至数日内肾功能骤然减退的一种常见又复杂的临床综合征。据数据统计,全球每年约有 1.3 亿人发生 AKI,其中 85% 生活在发展中国家,这严重影响到患者的预后,甚至危及重症患者的生命,尽管如此,目前仍缺乏帮助临床医生及早预判、诊断 AKI 的有效指标^[1-2]。出现 AKI 后不但会加重患者原有疾病,甚至会影响到肾功能的恢复以及患者的存活率。目前人们对 AKI 发生机制的相关研究除了凋亡、坏死、自噬以外,仍留有许多空白尚未解决。越来越多的研究表明,细胞焦亡与 AKI 的发生发展有着密不可分的联系。基于 AKI 与焦亡的最新研究,本综述通过描述

细胞焦亡的机制以及细胞焦亡与 AKI 的关系,为临床干预细胞焦亡、寻找 AKI 的治疗靶点提供科学的理论依据。

1 焦亡概述

焦亡是当机体遭受到损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)或病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)攻击时,形成两种机制不同的细胞坏死途径。经典的细胞焦亡途径是在收到 PAMPs 与 DAMPs 的刺激信号后,细胞经历 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)的激活与复合物组建、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 -1(caspase-1)的活化及 Gasdermin D 蛋白家族成员(GSDMD)构建细胞膜孔洞的 3 个过程,最终形成细胞膜孔洞^[3],离子涌入导致细胞肿

胀破裂,炎性介质释放而发生一系列炎症反应。非经典细胞焦亡途径不同于经典细胞焦亡途径,它主要依靠细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)直接结合人 caspase-4、caspase-5 及鼠 caspase-11(caspase-4/5/11)的 CARD 结构域(caspase activation and recruitment domain)来激活 caspase-4/5/11^[4],活化后的 caspase-4/5/11 同样切割 GSDMD,分离 C 端结构域与 N 端结构域,暴露 N 端结构域导致细胞膜孔洞形成,细胞水肿破裂,此过程并不涉及 NLRP3 激活和复合物组装^[5]。

焦亡的实质是机体对刺激的过度炎症反应,由 GSDMD 参与介导并破坏细胞膜,形成直径为 10~15 nm 的细胞膜微孔。钠离子(Na^+)在离子浓度渗透梯度下移动性内流,导致细胞水肿涨破,释放细胞因子白细胞介素前体(pro-interleukins, pro-IL-1 β 、pro-IL-18)^[6-7],引发肾小管上皮细胞(tubular epithelial cell, TEC)发生剧烈炎症反应,给肾脏结构和功能带来严重损伤。

2 焦亡的步骤

2.1 NLRP3 激活与复合物组装:已经发现 NLRP3 的激动剂能够通过某种途径产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),利用 ROS 特有的途径诱导 NLRP3 活化^[8],之后衔接蛋白凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)参与小体组装,其 N 端热蛋白结构域(pyrin domain, PYD)紧扣 NLRP3 的 PYD 结构域, C 端 CARD 结构域紧扣 caspase-1 的 CARD 结构域,以构成炎性复合体^[9-10]。

为从 NLRP3 着手突破 AKI 焦亡,有证据表明蛋白激酶 R(protein kinase R, PKR)可介导 NLRP3 激活,Zhou 等^[11]研究发现,特定 PKR 抑制剂 C16(C13H8N4OS)通过作用于 PKR/真核翻译起始因子(eukaryotic translation initiation factor 2a, eIF2a)通路来降低 NLRP3 的表达,削弱 NLRP3 介导的细胞焦亡水平并减少 IL-18 和 IL-1 β 的释放,因此,掌握了 C16 严格调控 NLRP3 表达的原理,就能为今后研制新药做好准备。Jiang 等^[12]发现了一个专门阻止 NLRP3 激活的复合物 CY-09,它干扰 NLRP3 的 NACHT 结构域内的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)序列,抑制了 NLRP3 的 ATP 酶活性,阻断 NLRP3 与 ASC 结合以达到抑制 NLRP3 复合物组装的目的。故未来在 AKI 的研究领域, CY-09 有很大的临床研究价值,可以作为一种针对 NLRP3 组装的特异性抑制剂。Duan 等^[13]研究表明,异黏蛋白(metadherin, MTDH)参与细菌 LPS 诱导的细胞焦亡。NRK-52E 细胞被 LPS 处理后, MTDH 与核转录因子- κB p65(nuclear factor- κB p65, NF- κB p65)表达显著增加,同时 NLRP3、ASC、caspase-1、GSDMD-N(GSDMD 的活性形式)及炎症因子也均增加;下调 MTDH 的表达后, NRK-52E 细胞中 NF- κB p65 表达明显下降, NLRP3 的激活减少,焦亡细胞数量也减少。此机制可能会为以焦亡为靶点防治 AKI 的策略提供指导。

2.2 caspase-1 活化:正常情况下 caspase-1 前体(pro-caspase-1)以无活性形式存在于细胞中,在 ACS 的桥梁作用下被局部拢聚,待局部浓度升高后这些 caspase-1 酶原会自行水解形成四聚体,以活化 caspase-1 形式活跃在焦亡途径当中^[14]。

痘病毒编码的特定半胱氨酸蛋白酶抑制剂细胞因子反应调节蛋白 A(cytokine response modifier A, CrmA)^[15],以氨基酸序列特有的 LAVD 四肽结构与 caspase-1 的人工特异性抑制剂 YVAD(Ac-YVAD-cmk)相似,通过假底物机制阻断 caspase-1 后续对细胞因子的作用。因此,我们可以利用 CrmA 能够抑制 caspase-1 的原理研发更科学、更精准的靶向药。

2.3 GSDMD 构建细胞膜孔洞:GSDMD 是焦亡过程中极其重要的效应蛋白分子,其 N 端结构域和 C 端结构域原本处于互相制约的平衡状态,以防 GSDMD 自身结构遭外界破坏。然而 caspase-1 活化后会切割 GSDMD 蛋白,破坏其固有空间结构^[16],导致其 N 端结构域迁移至目标细胞膜上后,发生单体寡聚化并溶解磷脂酰肌醇/心磷脂脂质体,使细胞膜产生膜微孔^[17-18],各种活跃于胞质的内容物及细胞因子就会呈瀑布样释放,骤然引起细胞因子风暴^[19],可见焦亡的发生离不开 GSDMD 制造膜孔洞的作用。

为阻止 GSDMD 引发后续连锁反应, Xiao 等^[20]研究发现,转录诱导精子形成基因 40(transcript induced in spermiogenesis 40, Tisp40)通过激活 NF- κB p65 实现 GSDMD 介导的 TEC 焦亡。当体内缺血 30 min 时,肾损伤水平、Tisp40 与 GSDMD-N 的表达均明显增加,一旦 Tisp40 过度表达,可激活 NF- κB p65 加重焦亡程度,使 GSDMD 分子进一步增加,此时单性酚内酯(parthenolide, PTL)可以部分阻断 Tisp40 来减弱它对 p65 的影响,以此削减 GSDMD 介导的焦亡水平。最新研究显示,母系表达基因 3(maternally expressed gene 3, MEG3)除了能抑制肿瘤细胞增殖,同样也可以调节焦亡。在 Deng 等^[21]研究的 LPS 诱导脓毒症 AKI 模型中, MEG3 通过微小 RNA-18a-3p(microRNA-18a-3p, miR-18a-3p)调节 GSDMD 的表达完成焦亡,并非通过直接激活 GSDMD 来实现。敲除 TEC 中的 MEG3 可减少 LPS 所致 AKI 焦亡细胞的数量, GSDMD 前体与 GSDMD-N 的水平会明显降低。这一研究为今后临床解决脓毒症 AKI 提供了潜在的治疗靶点。

3 焦亡与 AKI 的关系

3.1 脓毒症 AKI 与焦亡:在小鼠盲肠结扎穿孔术(cecum ligation puncture, CLP)中, Li 等^[22]研究表明,巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage inhibitory factor, MIF)参与脓毒症 AKI 中 NLRP3 介导的焦亡, MIF 拓扑酶活性抑制剂 ISO-1,抑制 CLP 小鼠肾组织内 MIF 的拓扑异构酶活性,导致 NLRP3 的表达下调,焦亡相关蛋白分子表达也随之下调,这表明通过使用 MIF 酶活性抑制剂可以起到对肾脏的保护作用,阻止脓毒症 AKI 继续发展。尹云玉等^[23]向 LPS 诱导的 AKI 大鼠模型注射骨髓间充质干细胞(bone marrow stem cell, BMSC),对照大鼠单纯 AKI 组,检测出 BMSC 移植组除肾功能指标下降外, NLRP3 与 caspase-1 的蛋白表达水平也显著下降,推断 BMSC 是通过参与炎症调节来实现肾脏细胞焦亡抑制,具体分子机制有待进一步研究。Ye 等^[24]通过建立 LPS 诱导小鼠脓毒症 AKI 模型,肾脏切片病理结果显示除

TEC 存在变性以外,上皮细胞中还含有大量 GSDMD p30 碎片且 caspase-11 表达增加。而 caspase-11 敲除的小鼠 TEC 内 GSDMD p30 碎片较少,血浆和肾组织的 IL-1 β 水平低,焦亡现象也有所减弱,这说明或许可以通过抑制 caspase-11 的表达来减缓肾功能损伤。Sun 等^[25]研究证明,USF2 作为活化血小板释放的同源三聚体糖蛋白(thrombospondin1, THBS1)的上游转录调控因子,通过触发 THBS1 激活转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 通路,诱导大鼠 TEC 中 NLRP3 激活及 GSDMD 裂解,同时 caspase-1 和 GSDMD-N 水平显著增加。敲除 USF2 下调 THBS1,以上焦亡相关分子水平明显降低,脓毒症 AKI 得到改善。故 caspase-11 及 USF2 缺失有助于干预脓毒症 AKI 的演变过程。

3.2 I/R 所致 AKI 与焦亡:临床虽可以改善患者肾脏灌注,但却难以缓解肾脏损伤^[26]。邓军辉等^[27]研究发现,在 I/R 损伤 SD 大鼠肾组织中,GSDMD 效应蛋白前体增加的同时,GSDMD 的 N 端结构域表达也在上调,其表达水平与肾功能损害和炎症反应程度呈正相关,这表明 I/R 的演变进程中有焦亡的参与。Yang 等^[28]证实,过度激活的内质网应激(endoplasmic-reticulum, ER)会通过激活 C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)与 caspase-11 的信号通路使 I/R 诱导的 TEC 焦亡,在发生 I/R 的 6 h 后,包括 caspase-1、caspase-11 和 IL-1 β 在内的焦亡相关蛋白表达水平明显增加,并在 12 h 达到峰值,同时伴随肾脏结构破坏及肾脏功能损伤加重。使用低剂量衣霉素 TM(一种 ER 应激诱导剂)预处理即可缓解 I/R 诱导的细胞焦亡和肾组织损伤。Yang 等^[28]还在小鼠近端肾小管上皮 NRK-52E 细胞的缺氧复氧模型中发现了细胞孔洞的形成,在利用小干扰 RNA 降低 CHOP 的表达后,缺氧复氧损伤(hypoxia-reoxygenation injury, HRI)诱导的 NRK-52E 细胞焦亡水平显著减弱,caspase-11 前体、caspase-11 及 IL-1 β 的表达也不再上调。这一有关 I/R 所致 AKI 的新机制将为我们研发全新小分子药物截断 AKI 发展提供理论指导。

3.3 造影剂所致 AKI 与焦亡:Zhang 等^[29]发现,在造影剂诱导 AKI 发生的过程中,炎性 caspase-11 在 TEC 介导的细胞焦亡中扮演着重要角色。Zhang 等^[29]证实,caspase-11 缺失能够防止碘海醇对 TEC 的损伤,并且显著降低血清肌酐(serum creatinine, SCr)和尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)的水平。因此,caspase-11 抑制剂是治疗造影剂所致 AKI 的新方向,原因是可预防 TEC 焦亡。Zhu 等^[30]发现,在肾脏高表达的 α Klotho 蛋白,通过抑制丝氨酸苏氨酸蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Akt/mammalian target of rapamycin, Akt/mTOR)信号通路,上调 HK-2 细胞中的自噬水平,抑制 NLRP3 炎症小体激活,减轻了造影剂诱导的 TEC 焦亡。因此 α Klotho 很可能是一种帮助细胞抵抗焦亡的肾脏保护因子。基于该机制研发 α Klotho 衍生药物,或许能防止造影剂肾毒性。

3.4 顺铂所致 AKI 与焦亡:Jiang 等^[31]探究维生素 D 与维生素 D 受体对焦亡的影响时,顺铂所致 AKI 的焦亡 TEC 中,

NF- κ B p65 增加,NF- κ B 抑制因子 α (inhibitor of NF- κ B α , I κ B α)表达水平明显下降。大剂量维生素 D 受体激动剂帕里骨化醇可以抑制 NF- κ B p65 增加,恢复 I κ B α 表达,NLRP3、GSDMD、caspase-1 和 IL-1 β 等焦亡效应分子表达下降,从而减轻顺铂所致 AKI 引起的细胞死亡和急性肾功能损伤。近年来,顺铂在临床肿瘤治疗上的使用已经受到其肾毒性反应的影响。GSDMD-N 作为 GSDMD 的活性形式,执行焦亡的发生并能够加剧该炎症反应,Li 等^[32]采用小鼠尾静脉注射方法制作 GSDMD-N 高表达模型,发现肾脏损伤标记物明显增加。与 GSDMD 敲除对照组相比,一旦 GSDMD-N 过表达就更容易受到顺铂引发 AKI 的威胁,故我们可以阻滞 GSDMD-N 激活,减轻顺铂诱导的 AKI 炎症反应,为临床攻克 AKI 提供更多机会。

4 展望

针对 AKI 这一难题,焦亡的出现使人们对 AKI 有了更进一步的认识,减轻 TEC 焦亡已成为科研人员急需攻克的难点之一。焦亡的本质是一种促炎反应,由各种病理刺激促使细胞膜形成孔洞,最终释放炎症因子。通过对 GSDMD、NLRP3 等焦亡相关途径的干扰,寻找治疗靶点以减轻炎症反应导致的肾脏损伤,从细胞焦亡的角度缓解 AKI,仍然还需要更深入的研究来发现更多能特异性阻断 AKI 进展的药物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology [J]. Lancet, 2015, 385 (9987): 2616-2643. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60126-X.
- [2] 李永姝,贾克刚.急性肾损伤标志物及其在心血管相关肾病中应用的研究进展[J].实用检验医师杂志,2015,7(2):115-118. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.02.013.
- [3] Li N, Wang YR, Wang XY, et al. Pathway network of pyroptosis and its potential inhibitors in acute kidney injury [J]. Pharmacol Res, 2022, 175: 106033. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.106033.
- [4] Al Mamun A, Wu YQ, Monalisa I, et al. Role of pyroptosis in spinal cord injury and its therapeutic implications [J]. J Adv Res, 2020, 28: 97-109. DOI: 10.1016/j.jare.2020.08.004.
- [5] Li C, Wang W, Xie SS, et al. The programmed cell death of macrophages, endothelial cells, and tubular epithelial cells in sepsis-AKI [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 796724. DOI: 10.3389/fmed.2021.796724.
- [6] 夏煜寒,蔡浩,顾劲扬.程序性细胞死亡在代谢相关脂肪性肝病中的研究进展[J/CD].实用器官移植电子杂志,2022,10(2):178-182. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2022.02.018.
- [7] 周翠,张璐,丁国华.细胞焦亡在肾脏疾病中的作用[J].医学研究杂志,2019,48(2):161-165. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.02.038.
- [8] 陈林,许欢,邢莎莎,等.NLRP3 炎症小体对肾脏疾病的作用研究进展[J].中国药师,2018,21(12):2218-2223. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2018.12.034.
- [9] 王慧.细胞焦亡与肾脏疾病[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2019,28(3):252-256. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2019.03.012.
- [10] Paik S, Kim JK, Silwal P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(5): 1141-1160. DOI: 10.1038/s41423-021-00670-3.

- [11] Zhou JL, Zhang F, Lin HR, et al. The protein kinase R inhibitor C16 alleviates sepsis-induced acute kidney injury through modulation of the NF- κ B and NLR family pyrin domain-containing 3 (NLRP3) pyroptosis signal pathways [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e926254. DOI: 10.12659/MSM.926254.
- [12] Jiang H, He HB, Chen Y, et al. Identification of a selective and direct NLRP3 inhibitor to treat inflammatory disorders [J]. *J Exp Med*, 2017, 214 (11): 3219–3238. DOI: 10.1084/jem.20171419.
- [13] Duan XP, Song YS, Li FJ, et al. Metadherin silencing results in the inhibition of pyroptosis in lipopolysaccharide/adenosine triphosphate – stimulated renal tubular epithelial cells [J]. *Tissue Cell*, 2022, 75: 101722. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101722.
- [14] 郭皓晨, 陈勇军, 徐易尘, 等. Caspase-1 在炎症及程序性细胞死亡过程中的作用 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2011, 33 (2): 182–189.
- [15] Bloomer DT, Kitevska-Ilioski T, Pantaki-Eimany D, et al. CrmA orthologs from diverse poxviruses potently inhibit caspases-1 and -8, yet cleavage site mutagenesis frequently produces caspase-1-specific variants [J]. *Biochem J*, 2019, 476 (9): 1335–1357. DOI: 10.1042/BCJ20190202.
- [16] Karmakar M, Minns M, Greenberg EN, et al. N-GSDMD trafficking to neutrophil organelles facilitates IL-1 β release independently of plasma membrane pores and pyroptosis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 2212. DOI: 10.1038/s41467-020-16043-9.
- [17] 王雷, 张利鹏. 细胞焦亡在急性呼吸窘迫综合征中的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (2): 249–251. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200212-00179.
- [18] Humphries F, Shmuel-Galia L, Ketelut-Carneiro N, et al. Succination inactivates gasdermin D and blocks pyroptosis [J]. *Science*, 2020, 369 (6511): 1633–1637. DOI: 10.1126/science.abb9818.
- [19] Wang YY, Liu XL, Zhao R. Induction of Pyroptosis and Its Implications in Cancer Management [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 971. DOI: 10.3389/fonc.2019.00971.
- [20] Xiao CC, Zhao HJ, Zhu H, et al. Tisp40 induces tubular epithelial cell GSDMD-mediated pyroptosis in renal ischemia-reperfusion injury via NF- κ B signaling [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 906. DOI: 10.3389/fphys.2020.00906.
- [21] Deng JH, Tan W, Luo QL, et al. Long non-coding RNA MEG3 promotes renal tubular epithelial cell pyroptosis by regulating the miR-18a-3p/GSDMD pathway in lipopolysaccharide-induced acute kidney injury [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 663216. DOI: 10.3389/fphys.2021.663216.
- [22] Li TL, Sun HB, Li YM, et al. Downregulation of macrophage migration inhibitory factor attenuates NLRP3 inflammasome mediated pyroptosis in sepsis-induced AKI [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8 (1): 61. DOI: 10.1038/s41420-022-00859-z.
- [23] 尹云玉, 刘奎, 汤露, 等. 骨髓间充质干细胞可减轻脂多糖所致肾损伤大鼠的细胞焦亡 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (3): 284–288. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211117-01735.
- [24] Ye ZM, Zhang L, Li RZ, et al. Caspase-11 mediates pyroptosis of tubular epithelial cells and septic acute kidney injury [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44 (4): 465–478. DOI: 10.1159/000499685.
- [25] Sun J, Ge XL, Wang Y, et al. USF2 knockdown downregulates THBS1 to inhibit the TGF- β signaling pathway and reduce pyroptosis in sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 176: 105962. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105962.
- [26] 李锐, 李润玖, 张彧. 热休克蛋白 70 在大鼠肾缺血 / 再灌注损伤中的表达及血必净注射液干预作用的研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15 (5): 293–295, 封 3. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2008.05.011.
- [27] 邓军辉, 谭微, 戚玉竹, 等. Gasdermin 家族蛋白在缺血再灌注损伤大鼠肾组织中的表达变化 [J]. *免疫学杂志*, 2020, 36 (5): 369–375. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20200060.
- [28] Yang JR, Yao FH, Zhang JG, et al. Ischemia-reperfusion induces renal tubule pyroptosis via the CHOP-caspase-11 pathway [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306 (1): F75–F84. DOI: 10.1152/ajprenal.00117.2013.
- [29] Zhang Z, Shao XH, Jiang N, et al. Caspase-11-mediated tubular epithelial pyroptosis underlies contrast-induced acute kidney injury [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (10): 983. DOI: 10.1038/s41419-018-1023-x.
- [30] Zhu XY, Li S, Lin Q, et al. α Klotho protein has therapeutic activity in contrast-induced acute kidney injury by limiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis and promoting autophagy [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 167: 105531. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105531.
- [31] Jiang SQ, Zhang H, Li X, et al. Vitamin D/VDR attenuate cisplatin-induced AKI by down-regulating NLRP3/Caspase-1/GSDMD pyroptosis pathway [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2021, 206: 105789. DOI: 10.1016/j.jsmb.2020.105789.
- [32] Li YY, Xia WW, Wu MY, et al. Activation of GSDMD contributes to acute kidney injury induced by cisplatin [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 318 (1): F96–F106. DOI: 10.1152/ajprenal.00351.2019.

(收稿日期: 2022-05-05)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国中西医结合急救杂志》关于统计学方法的写作要求

尽可能详细描述, 补充有关统计研究设计、资料的表达与描述、统计分析方法的选择、统计结果的解释和表达等要求。应写明所用统计分析方法的具体名称 (如成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析等) 和统计量的具体值 (如 $t=3.45$), 并尽可能给出具体的 P 值 (如 $P=0.023$); 当涉及总体参数时, 在给出显著性检验结果的同时, 还应给出 95% 可信区间。对于服从偏态分布的定量资料, 应采用中位数 (四分位数间距或四分位数) [$M(Q_R)$ 或 $M(Q_L, Q_U)$] 方式表达, 不应采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 方式表达。对于定量或定性资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 前者不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析, 后者不应盲目套用 χ^2 检验。要避免用直线回归方程描述有明显曲线变化趋势的资料。不宜用相关分析说明两种检测方法之间吻合程度的高低。对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系作出全面、合理的解释。使用相对数时, 分母不宜小于 20; 要注意区分百分率与百分比的不同。统计学符号按 GB/T 3358.1-2009 《统计学词汇及符号 第 1 部分: 一般统计术语与用于概率的术语》的有关规定书写, 一律用斜体。