

细胞焦亡在糖尿病牙周炎中的研究进展

蒲娇 龚忠诚

新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)颌面肿瘤外科,新疆维吾尔自治区口腔
医学研究所,乌鲁木齐 830054

通信作者:龚忠诚,Email:565249755@qq.com

【摘要】 细胞焦亡作为细胞程序性死亡之一,自2001年被命名至今,一直在诸多疾病领域中被探索与研究。细胞焦亡的发生主要依赖于 *caspase-1/4/5/11* 对消皮素 D(GSDMD)的裂解并介导诸如白介素 18(IL-18)和 IL-1 β 等非活性细胞因子和其他细胞内容物的释放。目前,越来越多的证据表明,细胞焦亡在引发牙周病的间接和直接作用。但是,细胞焦亡在牙周病的发生、发展中的研究仍然有限,还需要进一步深入研究。本文主要针对近年来细胞焦亡在糖尿病牙周炎中扮演的角色及具体的分子机制进行归纳和总结。

【关键词】 细胞焦亡; 半胱氨酸蛋白酶类; 糖尿病; 牙周炎; 消皮素 D

基金项目:国家自然科学基金(81760191)

引用著录格式:蒲娇,龚忠诚.细胞焦亡在糖尿病牙周炎中的研究进展[J].中华口腔医学研究杂志(电子版),2021,15(3):189-192.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2021.03.011

Research progress of pyroptosis in diabetic periodontitis

Pu Jiao, Gong Zhongcheng

Oncological Department of Oral & Maxillofacial Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang (Affiliated Stomatological Hospital), Uygur Autonomous Region Institute of Stomatology, Urumqi 830054, China

Corresponding author: Gong Zhongcheng, Email: 565249755@qq.com

【Abstract】 Pyroptosis, as one of the programmed cell death, has been explored and studied in many diseases since it was named in 2001. The occurrence of it depends on Gasdermin D (GSDMD) cleavage by *caspase-1/4/5/11* and mediates the release of inactive cytokines such as IL-18, IL-1 β and other intracellular content. At present, the growing evidence from various studies showed that the indirect and direct role of pyroptosis in periodontitis. However, the research on the occurrence and development of pyroptosis in periodontitis is still limited. Therefore, the further research is needed. This article mainly summarizes the role of pyroptosis in diabetic periodontitis and the specific molecular mechanisms in recent years.

【Key words】 Pyroptosis; Caspases; Diabetes mellitus;

Periodontitis; Gasdermin D

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81760191)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2021.03.011

细胞焦亡为炎症性的细胞程序性死亡,通常与细胞内微生物感染有关,1992年首次被 Zychlinsky 等^[1]在感染福氏志贺氏菌(*Shigella flexneri*)的巨噬细胞中发现。这种细胞死亡过程由于其炎症性质于2001年由 Cookson 和 Brennan 命名为“焦亡”^[2]。它是区别于细胞坏死和细胞凋亡的一种主要由 *caspase-1/4/5/11* 介导的非典型单核细胞促炎细胞死亡方式^[3],其损伤模式主要分为经典模式和非经典模式,并且在细胞生理和病理条件下均有发现^[4-5];已有研究表明,这种细胞死亡方式与自身免疫性疾病、感染性疾病密切相关^[6-7]。糖尿病是目前人类常见的慢性病之一,许多证据表明,糖尿病各种并发症均与细胞焦亡机制相关,而糖尿病牙周炎是糖尿病的第六大并发症,它不仅威胁着人的健康,而且增加了经济负担^[8]。糖尿病与炎症性牙周病之间存在双向关系,血糖控制不佳会导致牙周状况恶化^[9]。目前,已有不少机构着力于细胞焦亡在糖尿病牙周炎中的研究,本文就细胞焦亡分子机制及其与在糖尿病牙周炎的关系进行简单概述。

一、细胞焦亡的形态学特征和分子机制

1. 细胞焦亡的形态学特征:细胞焦亡结合了细胞凋亡和坏死的部分特点^[10-11],但又具有自身不同的特质,由于目前研究尚不深入,借助细胞凋亡和坏死特点对比分析细胞焦亡可能更为合适;具体来说,焦亡在形态、胞膜上的孔洞的形成以及胞质内容物的释放等方面与坏死相似,其形态特征主要表现为细胞肿胀、质膜通透性增高、细胞迅速溶解和胞内内容物[如白介素 18(IL-18)、IL-1 β 等]的连续释放^[12-14];在分子水平上,焦亡主要依赖于 *caspase-1/4/5/11* 的介导,并表现为对细胞膜打孔蛋白消皮素 D(Gasdermin D, GSDMD)的裂解^[10,12],而细胞坏死是一种非依赖性半胱氨酸蛋白酶类(caspases)死亡途径,它与细胞焦亡一样都会引起炎症,但它的发生主要由 *RIPK1/3* 和 *MLKL* 激活诱导^[15-16]。细胞凋亡是一种平衡内环境的非炎症主动死亡过程,其形态特征是细胞质和核浓缩, DNA 断裂, 凋亡小体的形成, 最终被吞噬细胞吞噬降解^[10]。在某些层面上,焦亡更类似于细胞凋亡,虽然两者在形态学上截然不同(都存在细胞肿胀现象,但凋亡质

膜完整,无内容的释放,不引起炎症反应),但它们在分子水平上同样由 caspases 介导^[10]。有研究认为,细胞焦亡属于细胞凋亡后的继发反应^[17]。

2. 细胞焦亡的分子机制:细胞焦亡是脊椎动物中固有存在的一种先天免疫效应,它依赖于模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)的激活。PRR 包括内吞型 PRR、分泌型 PRR、信号型 PRR,其中信号型 PRR 又可分为3类,包括 RIG-I 样受体(RIG-I like Receptor, RLR)、Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)和 NOD 样受体(nucleotide binding oligomerization domain-like receptors, NLR)。NOD 样受体中 NLRP3 与凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis associated speck like protein containing caspase recruitment domain, ASC)结合,招募并激活 pro-caspase-1(也可以在没有 ASC 的情况下直接与 pro-caspase-1 相互作用,形成较小的独立于 ASC 的炎性小体^[18]),具有生物活性的 Caspase-1 对执行蛋白 GSDMD 的 N 端结构域进行切割释放形成多聚体,通过先天性炎症介质 IL-1 家族(IL-1 β 、IL-18)的释放溶解细胞膜形成直径为 10~20 nm 孔洞^[19],导致细胞内外失衡,从而引发细胞焦亡。GSDMD 的剪切导致胞膜两侧渗透性破坏被认为是引起焦亡的主要原因^[20-21]。在 *caspase-1* 基因敲除小鼠中细胞焦亡被抑制而细胞凋亡的诱导并不受影响^[22],这种具有 *caspase-1* 依赖性的细胞焦亡途径被认为是经典途径的细胞焦亡,而部分焦亡途径可由 *caspase-4/5/11* 直接介导^[23],此途径被称为是非经典途径的细胞焦亡。Caspase-4/5/11 的 CARD 结构域与细菌细胞壁的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的 CARD 结构域结合,通过其自身寡聚化表现出明显的活性^[24-25]。一方面,活化的 *caspase-4/5/11* 可以直接切割 GSDMD-N 端结构域并促进细胞膜溶解;另一方面,Caspase-4/5/11 可激活 NLRP3 炎性体,并导致 Caspase-1 活化间接参与细胞焦亡。除此之外,活化的 Caspase-4/5/11 也可直接导致 Pannexin 通道断裂和 Pannexin 依赖性 ATP 释能开放包膜通道 P2X7,引起 Na⁺、Ca²⁺ 等外流,使细胞膨胀裂解,诱发细胞焦亡^[26]。

二、细胞焦亡的关键分子

1. 消皮素 D:GSDMD 是 *caspase-1/4/5/11* 的底物,大部分细胞焦亡都由 GSDMD 介导,它代表了一个具有膜孔形成活性的大的 Gasdermin 家族,当 GSDMD 孔使质膜通透时,细胞发生溶解性、促炎性细胞死亡(焦亡),促进成熟 IL-1 β 和 IL-18 的释放。在没有细胞溶解的情况下,GSDMD 孔还可以直接释放细胞因子(如 IL-1 α)和危险分子[如高迁移率蛋白 B1(HMGB1)],甚至包括 Caspase-1 在内的整个炎症复合物^[13,20]。人类拥有 *GSDMA-D* 及 *DFNA5(GSDME)* 和 *DFNB59* 共 6 个成员^[21]。小鼠没有 *GSDMB*,但有 3 个 *GSDMA(GSDMA1-3)* 和 4 个 *GSDMC(GSDMC1-4)*。除 *DFNB59* 外,所有的 Gasdermins 都采用类似 GSDMD 的 Gasdermin N 和 Gasdermin C 双域结构^[13],*DFNB59*(也称为 *pejvak*)是一种独特的 Gasdermin,但它缺少 Gasdermin C 结构域,其 Gasdermin N 域与 *DFNA5* 最为相似。*GSDMA*、*GSDMB*、*GSDMC*、*DFNA5* 与 GSDMD 的不同之处在于它们缺少炎性 Caspase 裂解位点。*GSDMA/*

GSDMA3、*GSDMB*、*GSDMC* 和 *DFNA5* 的 gasdermin-N 结构域能诱导哺乳动物细胞发生细胞焦亡^[13,27]。Gasdermin 家族打孔形成机制有望为未来的药物研究提供了一个强有力的靶点。

2. 半胱氨酸蛋白酶类:*caspases* 家族成员及特点目前研究较为透彻,部分学者根据 *caspases* 家族成员主要参与细胞死亡和炎症的特点将其分为凋亡性或炎症性,*caspase-1/4/5/11* 被归类为炎性 *caspases*,凋亡的 *caspases* 可以进一步细分为启动 Caspases(-8/9/10)和执行 Caspases(-3/6/7)。Caspase-8/9/10 具有类似于炎性 Caspase 的结构域,但是它们的功能是通过激活 Caspase-3/6/7 来启动细胞凋亡^[28]。Caspase-1/4/5/11 主要通过裂解其底物 GSDMD 和促炎细胞因子 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 的释放引发细胞焦亡。*caspase-4/5/11* 功能的发现将焦亡介质的概念从 *caspase-1* 扩展到炎性 *caspase* 组,这也表明焦亡作用并不局限于单核细胞^[3]。研究表明,*DFNA5(GSDME)* 以将肿瘤坏死因子- α (TNF- α)或化疗药物诱导的 *caspase-3* 介导的细胞凋亡转换为细胞焦亡^[29]。还有研究证实了致病性 *Yersinia* 通过效应子 YopJ 抑制转化生长因子激酶 1(Transforming growth factor kinase 1, Tak1),从而激活 Caspase-8 水解活化 GSDMD 引发细胞焦亡^[30-31],这也提示,简单的将 *Caspases* 家族成员功能简单划分为两类并不妥当,同时也提示了细胞焦亡分子机制的复杂性。

三、糖尿病与细胞焦亡

大量的研究表明,细胞焦亡在动脉粥样硬化等心血管疾病的发生和糖尿病各种并发症的发展中扮演着重要的角色。有研究表明,高血糖可以导致糖尿病模型中炎症反应的增加及细胞焦亡发生,主要表现为显著的肌肉细胞丢失和组织重塑^[32]。在糖尿病性心肌病模型中,Luo 等^[33]研究结果表明,*NLRP3* 基因沉默可改善 2 型糖尿病大鼠模型的糖尿病性心肌病;另项研究表明,在新生小鼠心肌细胞体外实验中,用二甲双胍治疗或腺苷酸激活蛋白激酶(Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK)抑制剂化合物治疗后,C57BL/6 小鼠的超声心动图和马森染色结果显示糖尿病心脏功能和形态的改善,进一步的结果表明,糖尿病心肌病模型接受二甲双胍治疗后,能够降低原有基础上 *mTOR*、*nlrp3*、*caspase-1*、*IL-1 β* 和 *GSDMD-N* 的表达,AMPK 抑制剂治疗糖尿病模型后表达水平逆转,其结果表明二甲双胍可以激活 AMPK,通过抑制 *mTOR* 通路改善 DCM 细胞自噬,减轻细胞焦亡^[34]。Wu 等^[35]研究也证实,lncRNA 肺腺癌转移相关转录本 1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)能够通过靶向作用于 microRNA(miR)-141-3p 改变高糖诱导的 H9C2 心肌细胞焦亡,结果表明 MALAT1 过表达显著降低 miR-141-3p 表达水平,增加 TUNEL 阳性细胞率,上调焦亡相关蛋白(NLRP3、GSDMD N、Caspase-1)表达水平。敲除 *MALAT1* 对 TUNEL 阳性细胞率和焦亡相关蛋白表达水平的影响相反。在糖尿病肾病模型中,An 等^[36]指出,石榴多酚可以降低糖尿病肾病模型中高糖介导的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶 4(NADPH Oxidase 4, NOX4)蛋白的表达,

NOX4的低表达可抑制硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)和硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin interaction protein, TXNIP)的解离,抑制NLRP3炎症小体的激活,其作用可能是与抑制TXNIP/NLRP3通路介导的糖尿病肾病细胞焦亡有关。在糖尿病性视网膜膜相关病变中,Gan等^[37]研究表明,在高糖培养基培养原代人视网膜周细胞中,高糖通过NLRP3-Caspase-1-GSDMD介导的细胞焦亡导致视网膜周细胞丢失,而caspase-3抑制剂DEVD、caspase-1抑制剂YVAD等均能够抑制高糖诱导的细胞焦亡。

牙周炎是一种慢性炎症性疾病,逐渐影响支撑牙齿的组织的完整性,但病原体和危险因素破坏牙周的分子机制尚不清楚。糖尿病与炎症性牙周病之间存在双向关系,高血糖的程度与牙周炎的严重程度是相互关联的,患有严重牙周炎的糖尿病患者血糖控制不良的比例是健康牙周患者的6倍,然而,改善血糖控制被认为可以降低牙周病的严重程度^[9,38]。在口腔中,NLRP3促进牙龈组织在高血糖状态下的破坏。由NLRP3激活启动的成熟和切割使IL-1 β 参与一系列促炎过程,如组织破坏和骨吸收^[39]。牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *P.gingivalis*)是一种典型的牙周病原体,可影响血糖水平,同时诱导NLRP3/NLRP6炎症小体相关的细胞焦亡的发生^[40-41]。据报道,缺氧环境下*P.gingivalis*通过激活Caspase-1裂解而使牙周炎加重^[42]。作为厌氧菌,龈沟和牙周袋确实促进了它的繁殖,从而导致NLRP3炎症小体的严重激活^[43]。最近的一项研究表明,*P.gingivalis*及其外膜囊泡可导致巨噬细胞焦亡,在高血糖背景或高糖环境下诱导NLRP3、ASC、Caspase-1和GSDMD的高表达,验证了*P.gingivalis*可以激活NLRP3炎症小体^[44]。NIMA相关激酶7(Recombinant Human NIMA-related kinase 7, NEK7)作为NLRP3炎症小体不可或缺的上游因子^[45],*nek7*基因敲除较*nlrp3*基因敲除对*gsdmd*表达的抑制作用更强。二甲双胍可通过抑制NEK7/NLRP3通路表达改善糖尿病牙周炎中NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡^[44]。这可能是治疗该疾病的一个靶点。

四、小结与展望

本文主要阐述了细胞焦亡在糖尿病牙周炎中的研究。然而,目前总体来说,细胞焦亡在糖尿病牙周炎中的研究进展有限,大多都是通过间接的基因表达来说明细胞焦亡的存在,在实验过程中缺乏直观、典型的形态学观察,也很难区分与其它细胞损伤形式(坏死、凋亡等)的区别,而事实上现越来越多研究表明,*IL-18*、*IL-1 β* 、*caspase-1*、*nlrp3*基因同时也参与到其它的细胞损伤形式中,因而在检测到细胞焦亡相关基因的表达后,结合典型的形态学观察结果才更能说明问题,也是将来研究细胞焦亡在口腔疾病研究过程中的难题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages[J]. Nature, 1992, 358(6382):167-169. DOI: 10.1038/358167a0.

[2] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell

death[J]. Trends Microbiol, 2001, 9(3):113-114. DOI:10.1016/s0966-842x(00)01936-3.

- [3] Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation[J]. Nat Rev Microbiol, 2009, 7(2):99-109. DOI:10.1038/nrmicro2070.
- [4] Rojas J, Bermudez V, Palmar J, et al. Pancreatic Beta Cell Death: Novel Potential Mechanisms in Diabetes Therapy [J]. J Diabetes Res, 2018, 2018:9601801. DOI:10.1155/2018/9601801.
- [5] Gong W, Shi Y, Ren J. Research progresses of molecular mechanism of pyroptosis and its related diseases[J]. Immunobiology, 2020, 225(2):151884. DOI:10.1016/j.imbio.2019.11.019.
- [6] Jorgensen I, Rayamajhi M, Miao EA. Programmed cell death as a defence against infection[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(3):151-164. DOI:10.1038/nri.2016.147.
- [7] Gao YL, Zhai JH, Chai YF. Recent Advances in the Molecular Mechanisms Underlying Pyroptosis in Sepsis [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018:5823823. DOI:10.1155/2018/5823823.
- [8] Løe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 1993, 16(1):329-334. DOI:10.2337/diacare.16.1.329.
- [9] Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective [J]. Ann Periodontol, 2001, 6(1):99-112. DOI:10.1902/annals.2001.6.1.99.
- [10] Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials [J]. Biosci Rep, 2019, 39(1):BSR20180992. DOI:10.1042/BSR20180992.
- [11] de Vasconcelos NM, Van Opdenbosch N, Van Gorp H, et al. An Apoptotic Caspase Network Safeguards Cell Death Induction in Pyroptotic Macrophages [J]. Cell Rep, 2020, 32(4):107959. DOI:10.1016/j.celrep.2020.107959.
- [12] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics [J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8):477-489. DOI:10.1038/s41577-019-0165-0.
- [13] Zhaolin Z, Guohua L, Shiyuan W, et al. Role of pyroptosis in cardiovascular disease [J]. Cell Prolif, 2019, 52(2):e12563. DOI:10.1111/cpr.12563.
- [14] Chen X, He WT, Hu L, et al. Pyroptosis is driven by non-selective gasdermin-D pore and its morphology is different from MLKL channel-mediated necroptosis [J]. Cell Res, 2016, 26(9):1007-1020. DOI:10.1038/cr.2016.100.
- [15] von Mässenhausen A, Tonnus W, Himmerkus N, et al. Phenytoin inhibits necroptosis [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(3):359. DOI:10.1038/s41419-018-0394-3.
- [16] Gong Y, Fan Z, Luo G, et al. The role of necroptosis in cancer biology and therapy [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):100. DOI:10.1186/s12943-019-1029-8.
- [17] Jiang M, Qi L, Li L, et al. The caspase-3/GSDME signal pathway as a switch between apoptosis and pyroptosis in cancer [J]. Cell Death Discov, 2020, 6:112. DOI:10.1038/s41420-020-00349-0.
- [18] Hachim MY, Khalil BA, Elemam NM, et al. Pyroptosis: The

- missing puzzle among innate and adaptive immunity crosstalk[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(1): 323-338. DOI: 10.1002/JLB.3MIR0120-625R.
- [19] Ball DP, Taabazuig CY, Griswold AR, et al. Caspase - 1 interdomain linker cleavage is required for pyroptosis[J]. *Life Sci Alliance*, 2020, 3(3): e202000664. DOI: 10.26508/lsa.202000664.
- [20] Broz P, Pelegrin P, Shao F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3): 143-157. DOI: 10.1038/s41577-019-0228-2.
- [21] Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin - Mediated Programmed Necrotic Cell Death[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245-254. DOI: 10.1016/j.tibs.2016.10.004.
- [22] Aglietti RA, Dueber EC. Recent Insights into the Molecular Mechanisms Underlying Pyroptosis and Gasdermin Family Functions [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(4): 261-271. DOI: 10.1016/j.it.2017.01.003.
- [23] Lu F, Lan Z, Xin Z, et al. Emerging insights into molecular mechanisms underlying pyroptosis and functions of inflammasomes in diseases [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3207-3221. DOI: 10.1002/jcp.29268.
- [24] He WT, Wan H, Hu L, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin - 1 β secretion [J]. *Cell Res*, 2015, 25(12): 1285-1298. DOI: 10.1038/cr.2015.139.
- [25] Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases [J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 61-75. DOI: 10.1111/immr.12534.
- [26] Mitra S, Sarkar A. Microparticulate P2X7 and GSDM-D mediated regulation of functional IL - 1 β release [J]. *Purinergic Signal*, 2019, 15(1): 119-123. DOI: 10.1007/s11302-018-9640-5.
- [27] Ding J, Wang K, Liu W, et al. Pore - forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 111-116. DOI: 10.1038/nature18590.
- [28] Julien O, Wells JA. Caspases and their substrates [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(8): 1380-1389. DOI: 10.1038/cdd.2017.44.
- [29] Wang Y, Yin B, Li D, et al. GSDME mediates caspase - 3 - dependent pyroptosis in gastric cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 1418-1425. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.156.
- [30] Sarhan J, Liu BC, Muendlein HI, et al. Caspase - 8 induces cleavage of gasdermin D to elicit pyroptosis during *Yersinia* infection [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(46): E10888-E10897. DOI: 10.1073/pnas.1809548115.
- [31] Orning P, Weng D, Starheim K, et al. Pathogen blockade of TAK1 triggers caspase-8-dependent cleavage of gasdermin D and cell death [J]. *Science*, 2018, 362(6418): 1064-1069. DOI: 10.1126/science.aau2818.
- [32] Narasimhulu CA, Singla DK. Amelioration of diabetes - induced inflammation mediated pyroptosis, sarcopenia, and adverse muscle remodelling by bone morphogenetic protein - 7 [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021. DOI: 10.1002/jcsm.12662.
- [33] Luo B, Li B, Wang W, et al. NLRP3 gene silencing ameliorates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetes rat model [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104771. DOI: 10.1371/journal.pone.0104771.
- [34] Yang F, Qin Y, Wang Y, et al. Metformin Inhibits the NLRP3 Inflammasome via AMPK/mTOR - dependent Effects in Diabetic Cardiomyopathy [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(5): 1010-1019. DOI: 10.7150/ijbs.29680.
- [35] Wu A, Sun W, Mou F. IncRNAMALAT1 promotes high glucose-induced H9C2 cardiomyocyte pyroptosis by downregulating miR1413p expression [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4): 1-8. DOI: 10.3892/mmr.2021.11898.
- [36] An X, Zhang Y, Cao Y, et al. Punicalagin Protects Diabetic Nephropathy by Inhibiting Pyroptosis Based on TXNIP/NLRP3 Pathway [J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1516-1527. DOI: 10.3390/nu12051516.
- [37] Gan J, Huang M, Lan G, et al. High Glucose Induces the Loss of Retinal Pericytes Partly via NLRP3-Caspase-1-GSDMD-Mediated Pyroptosis [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4510628. DOI: 10.1155/2020/4510628.
- [38] Li J, Guo Y, Chen YY, et al. miR - 124 - 3p increases in high glucose induced osteocyte - derived exosomes and regulates galectin-3 expression; A possible mechanism in bone remodeling alteration in diabetic periodontitis [J]. *FASEB J*, 2020, 34(11): 14234-14249. DOI: 10.1096/fj.202000970RR.
- [39] Cheng R, Wu Z, Li M, et al. Interleukin - 1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review [J]. *Int J Oral Sci*, 2020, 12(1): 2. DOI: 10.1038/s41368-019-0068-8.
- [40] Liu W, Liu J, Wang W, et al. NLRP6 Induces Pyroptosis by Activation of Caspase-1 in Gingival Fibroblasts [J]. *J Dent Res*, 2018, 97(12): 1391-1398. DOI: 10.1177/0022034518775036.
- [41] Li C, Yin W, Yu N, et al. miR - 155 promotes macrophage pyroptosis induced by *Porphyromonas gingivalis* through regulating the NLRP3 inflammasome [J]. *Oral Dis*, 2019, 25(8): 2030-2039. DOI: 10.1111/odi.13198.
- [42] Cheng R, Liu W, Zhang R, et al. *Porphyromonas gingivalis* - derived lipopolysaccharide combines hypoxia to induce Caspase-1 activation in periodontitis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 474. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00474.
- [43] Fleetwood AJ, Lee MKS, Singleton W, et al. Metabolic Remodeling, Inflammasome Activation, and Pyroptosis in Macrophages Stimulated by *Porphyromonas gingivalis* and Its Outer Membrane Vesicles [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 351. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00351.
- [44] Zhou X, Wang Q, Nie L, et al. Metformin ameliorates the NLRP3 inflammasome mediated pyroptosis by inhibiting the expression of NEK7 in diabetic periodontitis [J]. *Arch Oral Biol*, 2020, 116: 104763. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2020.104763.
- [45] Schmid-Burgk JL, Chauhan D, Schmidt T, et al. A Genome-wide CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) Screen Identifies NEK7 as an Essential Component of NLRP3 Inflammasome Activation [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(1): 103-109. DOI: 10.1074/jbc.C115.700492.

(收稿日期:2020-10-26)

(本文编辑:王嫚)