

高原低氧通过 NOD 样受体信号通路诱导小鼠肾脏细胞焦亡

许鑫桐,陈晓晨,崔成玲,王 昕,高 翔

(青海大学基础医学部,西宁 810016)

摘要 目的 基于转录组学测序技术研究高原低氧环境下 NOD 样受体(NLR)信号通路诱导小鼠肾脏组织发生细胞焦亡的分子机制。方法 构建高原低氧组(HKT组)和平原常氧组(PKC组)动物模型,于海拔4 200 m和海拔400 m分别饲养C57/BL6小鼠,30 d后无菌取出小鼠肾脏组织,分别用于观察肾脏组织病理变化和转录组学测序,随后对测序得到的差异表达基因(DEGs)进行KEGG、GO富集分析。通过逆转录定量聚合酶链反应(RT-qPCR)和Western blot验证关键基因及蛋白的表达量。结果 苏木精-伊红(HE)染色结果显示,HKT组小鼠肾小管组织结构紊乱,肾小管上皮细胞水肿并伴有炎症细胞聚集。转录组学测序分析显示,HKT组共发现3 007个DEGs;KEGG分析显示,DEGs显著富集于NLR信号通路,关键DEGs CASP1、CASP11、GSDMD、IFI16、NAIP5、IRF9及下游炎症因子IL-1 β 、IL-18的mRNA表达上调,CASP1、CASP11、GSDMD蛋白表达上调。结论 高原低氧环境通过调控NLR信号通路的表达诱导细胞焦亡,并释放下游炎症因子引起炎症反应。

关键词 低氧;肾脏;转录组学;NOD样受体信号通路;炎症因子;细胞焦亡

中图分类号 R 392.6

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)11-2052-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.11.009

高海拔环境具有低压低氧、紫外线强等特殊地理环境的特点,平原地区人群进入高原地区后,机体会发生一系列的代偿反应以适应环境变化,如呼吸频率加快、肺通气增强等。当机体不能适应低压低氧的环境变化,则会导致急性或慢性高原病的发生^[1]。细胞焦亡是一种新型的细胞程序性死亡方式,分为由半胱天冬酶(cysteine aspartate-specific protease, CASP)1介导的经典途径和CASP11介导的非经典途径。NOD样受体(nod-like receptor, NLR)信号通路通过刺激NLR热蛋白结构域相关蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)等炎症小体的活化、重排,进而激活细胞焦亡^[2]。当机体发生感染、组织坏死等病理损伤时,细胞表面嘌呤受体活化、ATP释放引起K⁺外流,进而导致配体进入细胞内,随后通过激活NF- κ B信号通路引起NLRP3的活化和表达^[3]。活化的NLRP3招募CASP1将消皮素D(gasdermin D, GSDMD)裂解为反应性N端和C端,其中N末端结构域使细胞内外失衡从而裂解死亡^[4]。同

时,白介素(interleukin, IL)-1 β 和IL-18等小分子物质分泌到细胞外,导致细胞焦亡^[5]。该研究选取高原低氧环境下小鼠的肾脏组织作为研究对象,并对其转录组学测序分析,挖掘NLR信号通路诱导细胞焦亡的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs),探究高原低氧环境诱导小鼠肾脏组织发生细胞焦亡的分子机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 6~8周龄SPF级C57BL/6健康雄性小鼠10只,购自西安交通大学实验动物中心。动物生产许可证号:SYXK(陕)2020-005。该项目已通过青海大学伦理协会审查,伦理编号:2020-15。

1.2 低氧模型构建 随机将10只C57BL/6健康雄性小鼠分为高原低氧组(HKT组)和平原常氧组(PKC组),每组5只。HKT组饲养于海拔4 200 m的青海省玛多县人民医院实验动物房,PKC组饲养于海拔400 m的西安交通大学动物实验中心。饲养期间保证实验动物的饮水、饲料及饲养环境的温度、湿度等条件一致。30 d后无菌取出小鼠肾脏组织,将一部分组织浸于4%多聚甲醛中固定保存,另一部分置于液氮速冻保存。

1.3 主要试剂及仪器设备 实时荧光定量PCR试剂盒(型号:TB Green[®] Premix Ex Taq[™] II)购自日本Takara公司;TRIzol裂解液(型号:15596018CN)、

2025-10-03 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82060295);青海省科技计划(编号:2023-ZJ-771)

作者简介:许鑫桐,男,硕士研究生;

高翔,男,副教授,硕士生导师,通信作者,E-mail:qhugx@qq.com

BCA 蛋白浓度试剂盒(型号:Pierce™ BCA Protein Assay Kits)购自美国 Thermo Fisher 公司;逆转录试剂盒(型号:PrimeScript™ RT reagent Kit)购自日本 Takara 公司;逆转录定量聚合酶链反应(reverse transcription quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)仪器(型号:Roche LightCycler® 96)购自瑞士罗氏公司;超敏 ECL 化学发光试剂盒(型号:Be-yoECL Plus)购自美国 Beyotime 公司;SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒(型号:G2003-50T)购自北京 Solarbio 公司;凝胶成像分析仪(型号:Quantum CX5)购自法国 Vilber Bio Imaging 公司;引物购自上海 Sangon Biotech 公司;一抗、二抗购自武汉三鹰生物公司。

1.4 小鼠肾脏组织 HE 染色 取浸于 4% 多聚甲醛固定 48 h 的小鼠肾脏组织,将肾脏组织置于石蜡中进行包埋,随后固定于切片机上,切成 5~6 μm 的薄片,脱蜡,使用苏木精和伊红染色,利用光学显微镜观察肾脏组织切片。

1.5 总 RNA 提取及 cDNA 文库构建 TRIzol 法提取肾脏组织总 RNA,使用纳米光度计光谱仪测定 RNA 纯度。构建 cDNA 文库并扩增文库、纯化文库,建库试剂盒为 Illumina 试剂。使用 Agilent 2100 bioanalyzer 对文库的插入片段长度进行检测,符合预期后,RT-qPCR 对文库有效浓度进行准确定量,以保证文库质量。

1.6 转录组学测序数据质量评估 为保证转录组学测序质量符合后续研究要求,将原始数据(reads)中测序接头或质量较低的 reads 进行过滤,并检查 clean data 的 GC 含量及分布。使用序列比对工具 HISAT2 软件构建数据索引,采用 Prism 相关性分析对样本基因表达量进行精确分析。

1.7 DEGs 分析 通过 R 语言包 DESeq2 对差异基因进行筛选。将 $P < 0.05$ 且 $|\log_2(\text{Fold change})| > 0$ 作为筛选标准。使用 R 语言包 ClusterProfiler 4.0 对 DEGs 进行基因本体(gene ontology, GO)、京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析。

1.8 RT-qPCR β-actin 为内参,使用 Prime-Script™ RT 反转录试剂盒将总 RNA 逆转录为 cDNA,以 cDNA 为模板进行扩增,并采用 TB Green 嵌合荧光法进行 RT-qPCR。反应体系为 20 μL(TB Green® Premix Ex Taq™ II 10 μL, dH₂O 6.4 μL, cDNA 2 μL, 前后引物各 0.8 μL)。Livak 法分析 CASP1、CASP11、NLR 家族凋亡抑制蛋白(NLR apoptosis-inhibitory protein, NAIP)5、干扰素调节因子

(interferon regulatory factor, IRF)9、GSDMD、干扰素 γ 诱导蛋白 16(interferon γ-inducible protein 16, IFI16)等的 mRNA 检测结果。引物序列见表 1。

表 1 RT-qPCR 引物信息

Tab.1 Primers information of the genes for RT-qPCR

Genes	Primer sequences(5'-3')	Length (bp)
<i>β-actin</i>	F: CATCCGTAAAGACCTCTATGCCAAC	25
	R: ATGGAGCCACCGATCCACA	19
<i>CASP11</i>	F: GGCTACGATGTGGTGGTAAAGAG	24
	R: TGTGCTGTCTGATGTCTGGTGTTC	24
<i>GSDMD</i>	F: ACTGAGGTCCACAGCCAAGAGG	22
	R: GCCACTCGGAATGCCAGGATG	21
<i>NAIP5</i>	F: ATGAGCAAATTCACCGCCAGAG	23
	R: AACCTCACGGCAGCAAGAAACTC	23
<i>IRF9</i>	F: CTCGCTGCTGCTCACCTTCATC	22
	R: ACCTGCTCCATGCTGCTCTCC	21
<i>IFI16</i>	F: AGCCACAAGCAGAGCCAGAG	21
	R: TGTGATGAAGGAGCAGATGAGC	24
<i>CASP1</i>	F: ACAACCACTCGTACAGCTTTC	22
	R: CCAGATCTCCAGCAGCAACTTC	23
<i>IL-1β</i>	F: TCGCAGCAGCACATCAACAAG	21
	R: TCCACGGGAAAGACACAGGTAG	22
<i>IL-18</i>	F: ATAAATGACCAAGTCTCTTCTTGAC	27
	R: CACAGCCAGTCTCTTACTTCAC	23

1.9 Western blot 使用裂解液将肾脏组织裂解,随后置于 Lysis Buffer 中进行研磨、超声处理。12 000 r/min 离心 20 min 后取上清液。使用 BCA 试剂盒并以牛血清白蛋白作为标准曲线测定蛋白浓度。蛋白抗原上样量为 30 μg/孔,随后电泳(恒压 90 V)。硝酸纤维素膜转膜(恒流 200 mA),5% 脱脂牛奶封闭 2 h 后洗膜。参照说明书将一抗稀释后 4 °C 振荡孵育过夜,取出后加入相关二抗室温振荡孵育 1 h。超敏 ECL 化学发光液显色条带,使用凝胶成像系统检测蛋白质条带的信号,Image J 软件分析蛋白条带灰度值。

1.10 统计学处理 采用 GraphPad Prism 8.0.2 软件进行数据分析并绘图,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组间比较采用独立样本 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 实验结果

2.1 小鼠肾脏组织 HE 染色 HE 染色结果显示,相较于 PKC 组,HKT 组小鼠 50 μm 视野下肾小管结构紊乱。20 μm 视野下,可见炎症细胞聚集,部分肾小管上皮细胞水肿,少量细胞核消失。提示高原低氧环境下肾脏组织发生病理改变。见图 1。

2.2 小鼠肾脏转录组测序数据质量评估与差异表

达分析 主成分分析(principal component analysis, PCA)结果显示组内样本聚集,组间样本相对分散(图2A)。根据各样本所有基因的FPKM值计算组内及组间样本的相关性系数,绘制成热图(图2B),样本间皮尔逊相关系数的平方即 R^2 均大于0.8,表

明样本间相关性较强。转录组测序所得CG碱基含量为46.97%~48.71%(图2C)。以上结果表明测序数据质量较高,为后续数据分析提供保证。小鼠肾脏转录组共鉴定3 007个DEGs,其中1 658个基因上调,1 349个基因下调(图2D)。

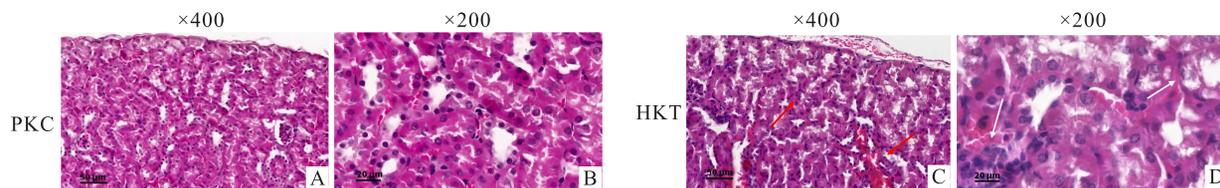


图1 小鼠肾脏组织HE染色

Fig.1 HE staining of mouse kidney tissue

A, B: HE staining of renal tissues in the PKC group mice; C, D: HE staining of renal tissues in the HKT group mice; Red arrows; indicate disorganized renal tubular structures; White arrows; indicate inflammatory cell infiltration, partial edema of renal tubular epithelial cells, and disappearance of some nuclei.

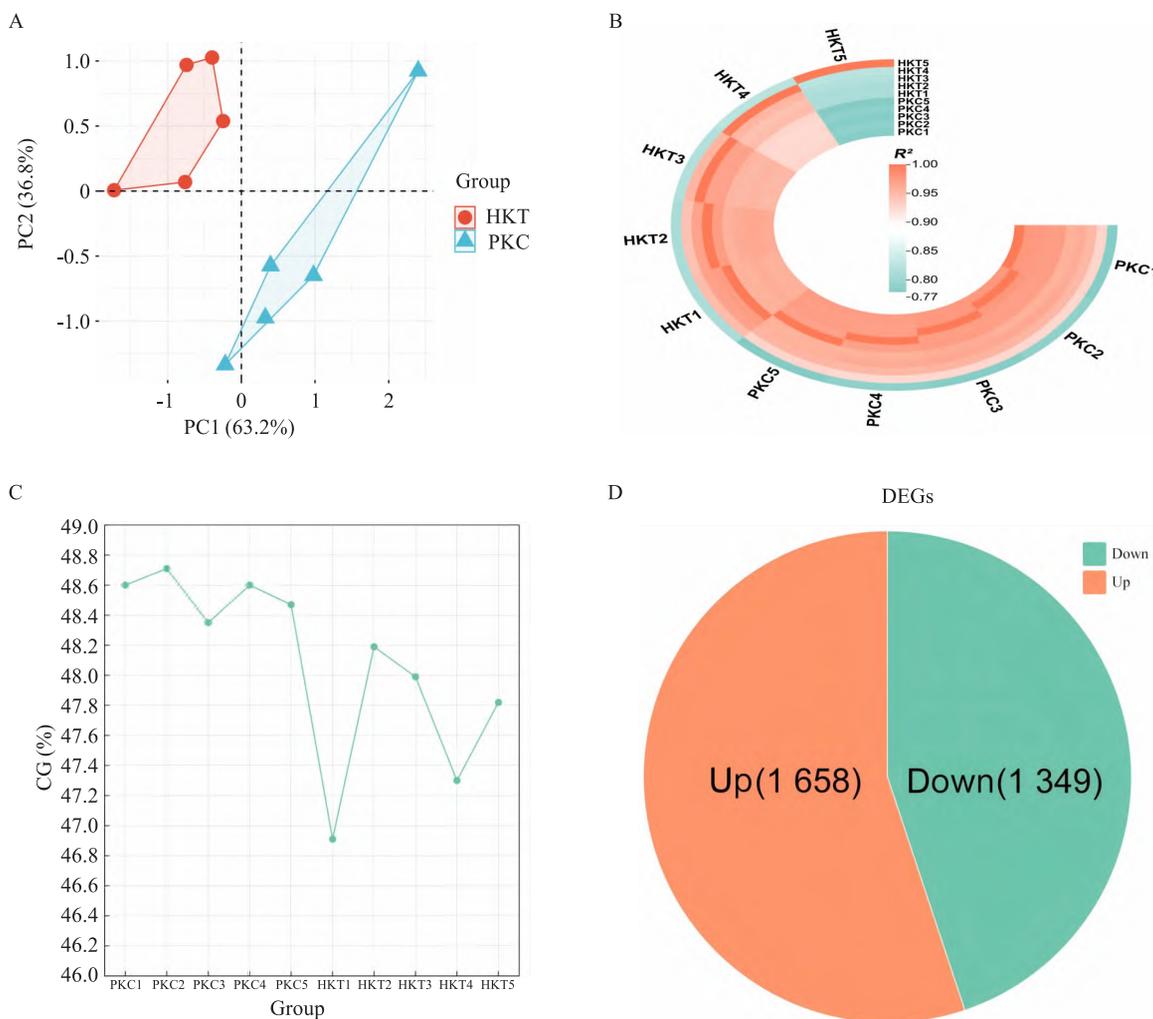


图2 测序数据质量评估与DEGs分析

Fig.2 Sequencing data quality assessment and differentially expressed gene analysis

A: Principal component analysis plot of transcriptome sequencing data; B: Correlation analysis of samples within and between groups; C: Percentage of CG base content obtained from transcriptome sequencing; D: Pie chart of DEGs.

2.3 DEGs 富集分析 对高原低氧环境下筛选到的 DEGs 进行 KEGG 通路富集分析,结果显示 DEGs 主要富集 NLR、VEGF、JAK-STAT、TOLL 样受体、TGF-β、T 细胞受体等多个炎症信号通路(图 3A),其中 NLR 信号通路显著富集。此外,GO 富集分析显示,差异基因主要分布在生物过程的核糖磷酸代谢、细胞组分的氧化还原酶复合体、分子功能的氧化

还原酶活性等(图 3B)。

2.4 NLR 信号通路 NLR 信号通路中共有 22 个 DEGs(图 4)。根据 NLR 信号通路中差异基因的改变,结果显示,此通路中细胞焦亡相关基因发生显著差异改变。因此,选取细胞焦亡相关的关键分子 CASP1、CASP11、NAIP5、IRF9、GSDMD、IFIH16 进行后续研究。

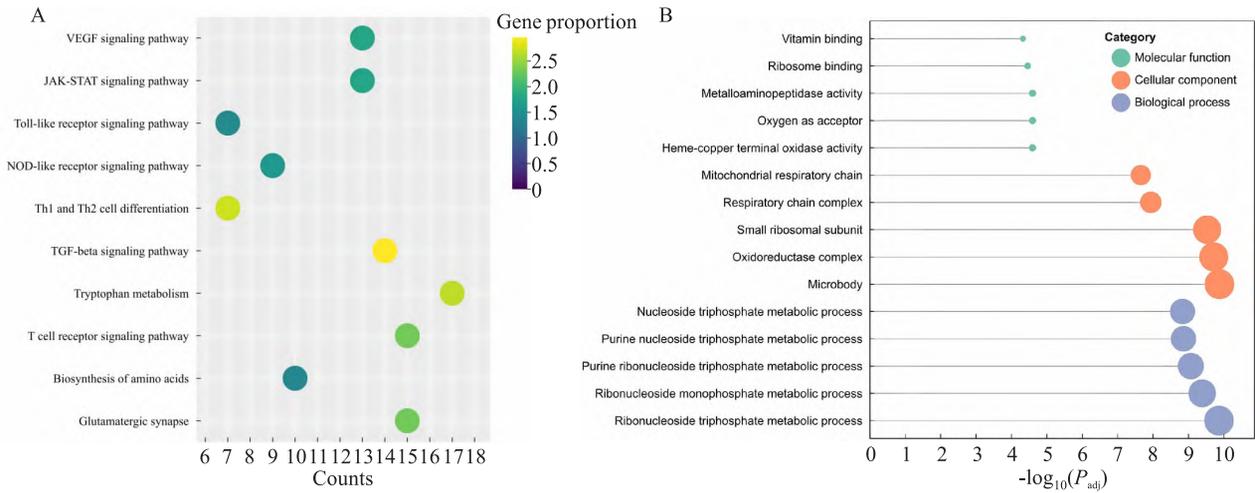


图3 DEGs 功能富集分析

Fig. 3 Functional enrichment analysis of DEGs

A: KEGG enrichment analysis plot of DEGs; B: GO enrichment analysis plot of DEGs.

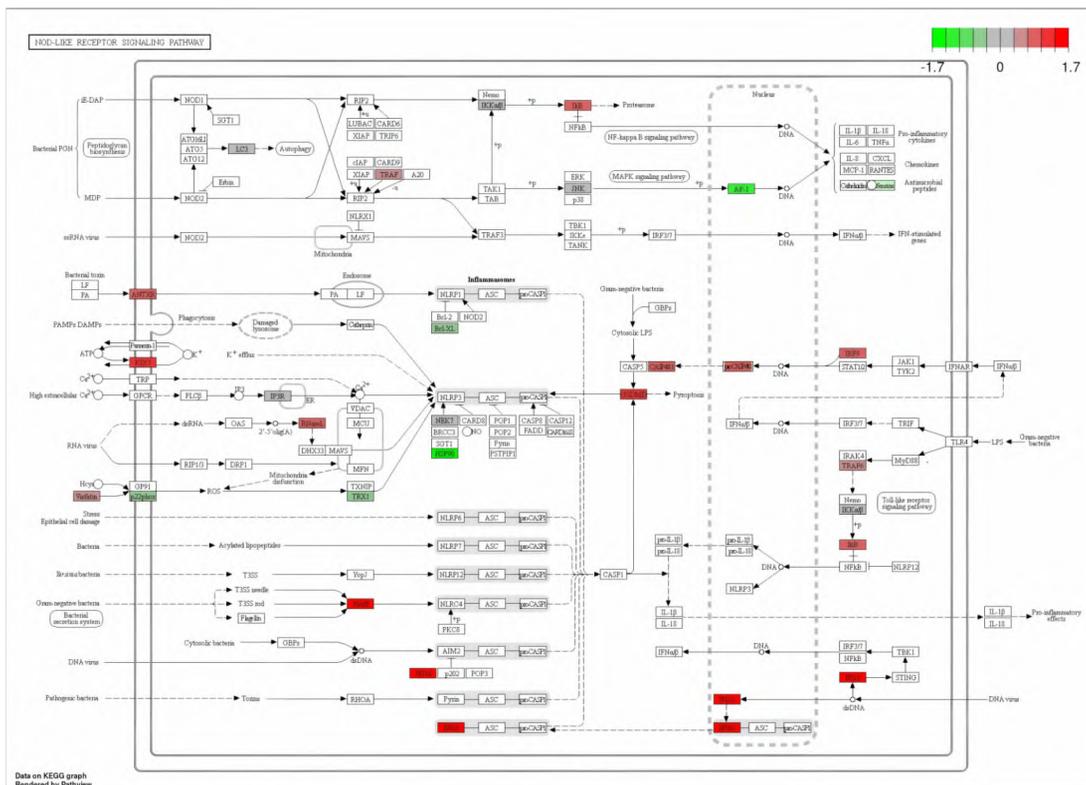


图4 NLR 信号通路图

Fig. 4 Diagram of the NLR receptor signaling pathway

2.5 RT-qPCR 和 Western blot 验证 NLR 信号通路关键基因及蛋白的表达量 RT-qPCR 技术检测了6个与细胞焦亡发生密切相关的差异基因。如图5A、B所示,与PKC组相比,HKT组小鼠肾脏组织中 *CASP1*、*CASP11*、*NAIP5*、*IRF9*、*GSDMD*、*IFI16* 的 mRNA 表达量均发生上调,并且基因表达趋势与转录组测序结果一致。Western blot 验证细胞焦亡关键蛋白表达量,结果显示,与PKC组相比,*CASP1*、*CASP11*、*GSDMD* 的蛋白表达量均发生上调(图5C、D),与基因鉴定结果趋势一致。*CASP1* 和 *CASP11* 是细胞焦亡的关键效应分子,其激活可裂解 *GSDMD* 并导致细胞发生。NAIP5 作为炎症小体可促进 *CASP1* 活化。*IFI16* 识别 DNA 损伤激活焦亡通路。*IRF9* 通过调控相关基因表达参与焦亡过程。上述结果表明,高原低氧环境通过多分子协同作用激活 NLR 信号通路,进而诱导小鼠肾脏细胞焦亡。

2.6 炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 的 mRNA 表达验证 通过 RT-qPCR 检测细胞焦亡下游炎症因子 IL-1 β 、IL-18 的 mRNA 表达量。如图6所示,IL-1 β 、IL-

18 的 mRNA 表达量均发生上调。这一现象与 NLR 信号通路关键分子的激活存在明确的机制关联,活化的 *CASP1/11* 可特异性切割 IL-1 β 和 IL-18 前体,*GSDMD* 形成的膜孔道则为炎症因子的释放提供结构基础。此结果表明细胞焦亡途径的激活导致了其下游炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 的释放,提示高原低氧环境通过诱导 NLR 信号通路引起小鼠肾脏组织细胞焦亡并发生炎症反应。

3 讨论

本实验构建了平原常氧和高原低氧小鼠模型,HE 染色结果显示,相较于 PKC 组,HKT 组小鼠肾小管结构紊乱,炎症细胞聚集,部分肾小管上皮细胞水肿,少量细胞核消失。提示高原低氧环境诱导肾脏组织发生病理改变。

进一步分析转录组学数据发现,高原低氧环境下小鼠肾脏组织中大量基因发生差异表达。KEGG 结果显示,DEGs 显著富集于 NLR 信号通路。RT-qPCR检测该通路中细胞焦亡相关基因 *CASP1*、

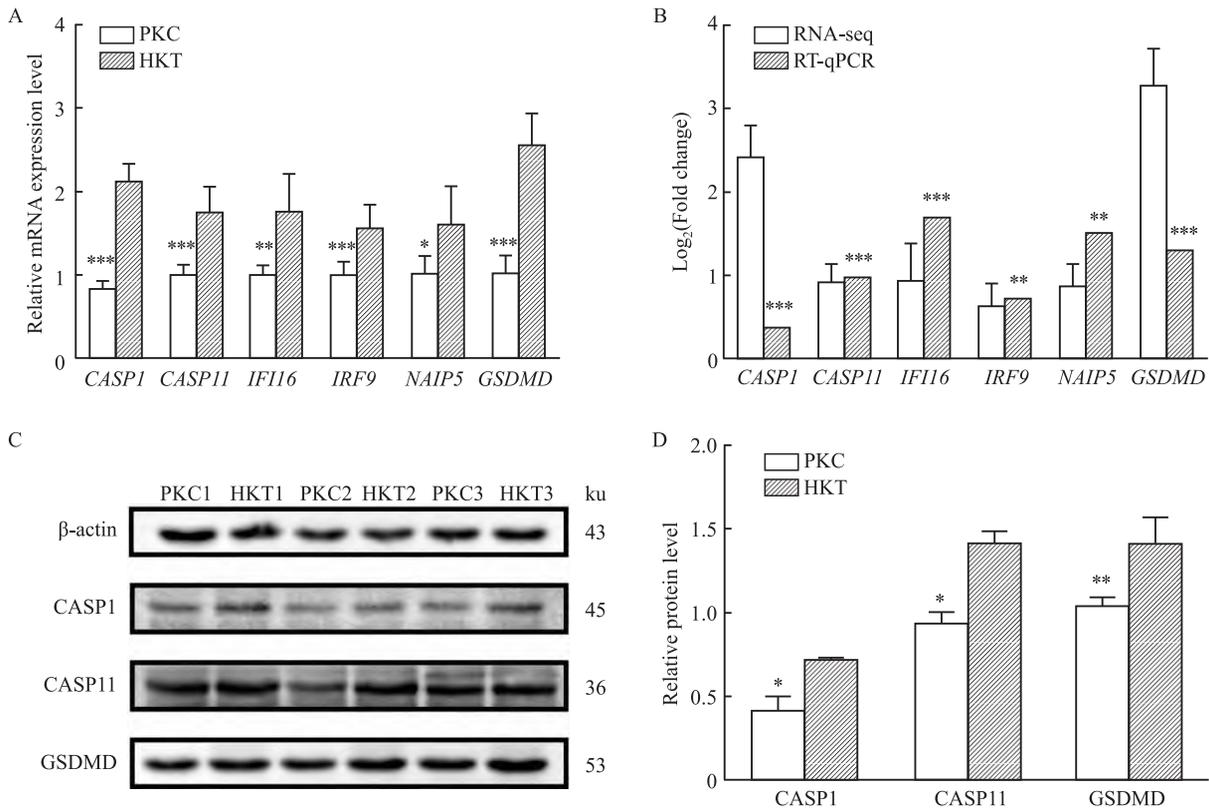


图5 关键基因及蛋白表达量的验证

Fig.5 Validation of key genes and protein expressions

A: RT-qPCR results of six genes; B: Comparison of RT-qPCR results with transcriptome results; C: Results of Western blot analysis of *CASP1*, *CASP11*, and *GSDMD* protein expression; D: Quantitative analysis of protein expression of cell death-related genes *CASP1*, *CASP11*, and *GSDMD*; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs PKC group.

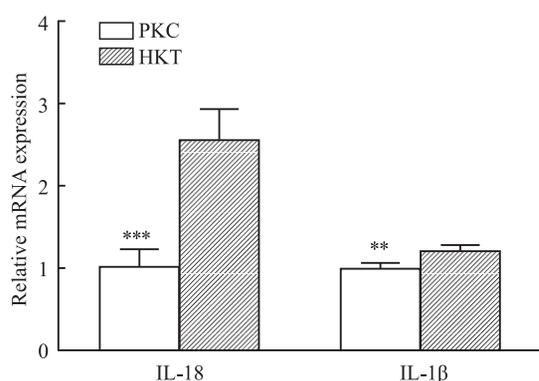


图6 炎症因子IL-1β、IL-18的mRNA表达量

Fig.6 mRNA expression of inflammatory cytokines IL-1β and IL-18

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs the PKC group.

CASP11、NAIP5、IRF9、GSDMD、IFI16的mRNA表达量均发生显著上调,并且基因表达趋势与转录组测序结果一致。关键焦亡蛋白CASP1、CASP11、GSDMD的蛋白表达量上调。孟智敏等^[6]在小鼠肾脏足细胞模型中发现,低氧高糖复合刺激能协同激活NLRP3-Caspase1-GSDMD通路,且透射电镜观察到显著的线粒体损伤。提示低氧可能是驱动肾脏细胞焦亡的关键因素。

与既往研究主要在病毒感染背景下探讨IFI16不同,本研究发现了其在非感染性低氧应激中表达显著上调。IFI16作为DNA传感器,在识别损伤DNA后可激活STING通路并促进炎症小体形成,进而诱导CASP1依赖性细胞焦亡^[7-8]。IFI16在受到dsDNA激活后能够招募接头蛋白并与CASP1前体形成炎症小体从而激活细胞焦亡^[9]。本研究结果提示,高原低氧可能通过诱发DNA损伤,激活IFI16-STING轴,协同NLR信号通路促进肾脏细胞焦亡。这一发现将IFI16的功能从抗病毒免疫拓展至低氧性组织损伤领域,为理解高原环境下肾脏固有免疫反应的启动提供了新机制。

NAIP5作为胞内细菌感受器,可识别细胞内危险信号并激活NLRC4-CASP1轴,进而裂解GSDMD并促进IL-1β和IL-18的成熟与释放,产生细胞焦亡^[10-13]。结合本研究中CASP1与GSDMD蛋白表达上调的结果,NAIP5/NLRC4炎症小体的激活可能是高原低氧诱导肾脏细胞焦亡的重要机制之一。低氧应激可能模拟了“无菌性感染”状态,从而触发NAIP5异常活化,后续将利用基因敲除动物模型,分析NAIP5在低氧肾损伤中的具体作用机制。

IRF9作为JAK-STAT通路中的关键转录因子,当该通路激活后,使信号转导和转录激活因子

(signal transducer and activator of transcription, STAT) 1和STAT2磷酸化以触发信号级联并形成异源三聚体,称为干扰素刺激因子3,该转录因子易位至细胞核并与干扰素刺激基因启动子中的干扰素刺激反应元件结合,从而激活细胞焦亡^[14-15]。KEGG分析发现JAK-STAT通路显著富集,提示JAK-STAT通路与NLR信号通路在低氧应激中可能存在交叉调控,值得进一步研究。

本研究通过转录组测序和分子实验验证发现,在高原低氧条件下,肾脏组织中NLR信号通路关键基因NAIP5、IFI16和IRF9的表达显著上调,进而激活CASP1/11-GSDMD依赖的细胞焦亡途径,并促进下游炎症因子IL-1β和IL-18的释放,最终导致肾小管上皮细胞损伤和炎症反应。低氧环境主要通过NAIP5炎症小体触发细胞焦亡。同时,IFI16的上调提示DNA损伤感应通路可能协同参与这一过程,而IRF9的激活则表明JAK-STAT信号通路与细胞焦亡存在密切联系,本研究进一步明确了低氧诱导小鼠肾脏组织发生损伤的分子机制,为高原医学研究的发展提供了新的理论依据。

参考文献

- [1] Dautreleau S. Physiological and pathological responses to altitude [J]. Rev Mal Respir, 2021, 38(10): 1013-24. doi: 10.1016/j.rmr.2020.12.007.
- [2] Franchi L, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R, et al. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis [J]. Nat Immunol, 2009, 10(3): 241-7. doi: 10.1038/ni.1703.
- [3] Gombault A, Baron L, Couillin I. ATP release and purinergic signaling in NLRP3 inflammasome activation [J]. Front Immunol, 2012, 3: 414. doi: 10.3389/fimmu.2012.00414.
- [4] Li S, Sun Y, Song M, et al. NLRP3/caspase-1/GSDMD-mediated pyroptosis exerts a crucial role in astrocyte pathological injury in mouse model of depression [J]. JCI Insight, 2021, 6(23): e146852. doi: 10.1172/jci.insight.146852.
- [5] He W T, Wan H, Hu L, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1β secretion [J]. Cell Res, 2015, 25(12): 1285-98. doi: 10.1038/cr.2015.139.
- [6] 孟智敏, 刘川川, 计亚亚, 等. 低氧、高糖环境对肾脏足细胞焦亡相关机制的研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(11): 1916-20. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.11.019.
- [6] Meng Z M, Liu C C, Ji Y Y, et al. Study on the mechanism of a pyroptosis of renal podocytes in hypoxia and high glucose environment [J]. Acta Univ Med Anhui, 2023, 58(11): 1916-20. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.11.019.
- [7] Fan Z, Chen R, Yin W, et al. Effects of AIM2 and IFI16 on

- infectious diseases and inflammation[J]. *Viral Immunol*, 2023, 36(7):438–48. doi: 10.1089/vim.2023.0044.
- [8] Mishra S, Raj A S, Kumar A, et al. Innate immune sensing of influenza A viral RNA through IFI16 promotes pyroptotic cell death[J]. *iScience*, 2022, 25(1): 103714. doi: 10.1016/j.isci.2021.103714.
- [9] Hurst T P, Aswad A, Karamitros T, et al. Interferon-inducible protein 16 (IFI16) has a broad-spectrum binding ability against ssDNA targets: an evolutionary hypothesis for antiretroviral checkpoint[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1426. doi: 10.3389/fmicb.2019.01426.
- [10] Paidimuddala B, Cao J, Nash G, et al. Mechanism of NAIP-NLRC4 inflammasome activation revealed by cryo-EM structure of unliganded NAIP5[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2023, 30(2): 159–66. doi: 10.1038/s41594-022-00889-2.
- [11] Matico R E, Yu X, Miller R, et al. Structural basis of the human NAIP/NLRC4 inflammasome assembly and pathogen sensing[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2024, 31(1): 82–91. doi: 10.1038/s41594-023-01143-z.
- [12] Gonçalves A V, Margolis S R, Quirino G F S, et al. Gasdermin-D and Caspase-7 are the key Caspase-1/8 substrates downstream of the NAIP5/NLRC4 inflammasome required for restriction of *Legionella pneumophila*[J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(6): e1007886. doi: 10.1371/journal.ppat.1007886.
- [13] Sundaram B, Kanneganti T D. Advances in understanding activation and function of the NLRC4 inflammasome[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1048. doi: 10.3390/ijms22031048.
- [14] Kayagaki N, Lee B L, Stowe I B, et al. IRF2 transcriptionally induces GSDMD expression for pyroptosis[J]. *Sci Signal*, 2019, 12(582): eaax4917. doi: 10.1126/scisignal.aax4917.
- [15] Bhatt B, Prakhara P, Lohia G K, et al. Pre-existing mycobacterial infection modulates *Candida albicans*-driven pyroptosis[J]. *Febs J*, 2022, 289(6): 1536–51. doi: 10.1111/febs.16243.

Plateau hypoxia induces pyroptosis in mouse kidney cells through NOD-like receptor signaling pathway

Xu Xintong, Chen Xiaochen, Cui Chengling, Wang Xin, Gao Xiang
(Dept of Basic Medicine, Qinghai University, Xining 810016)

Abstract Objective To investigate the molecular mechanism of NOD-like receptor (NLR) signaling pathway induced cellular focal death in mouse kidney tissues under plateau hypoxia based on transcriptomic sequencing technology. **Methods** Animal models were constructed in high-altitude kidney test group (HKT group) and plain kidney control group (PKC group), and C57/BL6 mice were bred at an altitude of 4 200 m and 400 m, respectively. Kidney tissues were aseptically taken out after 30 d and used for observation of renal histopathological changes and transcriptomics sequencing, respectively, and then differentially expressed genes (DEGs) were enriched by KEGG and GO analysis. Key gene and protein expression levels were verified by reverse transcription quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) and Western blot analysis. **Results** Hematoxylin-eosin (HE) staining showed that the renal tubules of HKT mice were disorganized, and the tubular epithelial cells were edematous with inflammatory cell aggregation. Transcriptomics sequencing analysis revealed that a total of 3 007 DEGs were identified in the HKT group, and KEGG analysis showed that DEGs were significantly enriched in the NLR signaling pathway. The mRNA expression of the key differentially expressed genes, *CASP1*, *CASP11*, *GSDMD*, *IFI16*, *NAIP5*, *IRF9*, and the downstream inflammatory factors, IL-1 β and IL-18, was upregulated, and protein expression of *CASP1*, *CASP11*, and *GSDMD* was up-regulated. **Conclusion** The plateau hypoxic environment induces cellular pyroptosis by regulating the expression of NLR signaling pathway and releases downstream inflammatory factors to cause inflammatory responses.

Key words hypoxia; kidney; transcriptomics; NOD-like receptor signaling pathway; inflammatory factor; pyroptosis

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82060295); Science and Technology Project of Qinghai Province (No. 2023-ZJ-771)

Corresponding author Gao Xiang, E-mail: qhugx@qq.com