



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

NLRP3炎症小体作为肾脏疾病潜在治疗靶标的研究进展

赵婷, 张芳菲, 汪年松, 王锋

引用本文:

赵婷,张芳菲,汪年松,王锋. NLRP3炎症小体作为肾脏疾病潜在治疗靶标的研究进展[J]. 中国临床医学, 2022, 29(4): 685–695.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20210133>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

NLRP3炎症小体在白塞综合征中的研究进展

Research progress of NLRP3 inflammasomes in Behet' s syndrome

中国临床医学. 2021, 28(6): 1056–1060 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202163>

急性肾损伤后慢性肾脏病发病机制及其诊治进展

Pathogenesis and treatment progress in chronic kidney disease after acute kidney injury

中国临床医学. 2017, 24(2): 307–313 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20160904>

法尼酯X受体激动剂GW4064减轻小鼠脓毒症诱导的炎症反应和急性肾损伤

FXR agonist GW4064 reduces sepsis-induced inflammation and acute kidney injury in mice

中国临床医学. 2022, 29(3): 365–371 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20212744>

硫化氢延缓肾脏纤维化作用机制的研究进展

Mechanism of hydrogen sulfide delaying renal fibrosis: research progress

中国临床医学. 2017, 24(5): 824–827 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170066>

补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白在冠心病中的研究进展

Research progress of complement C1q/tumor necrosis factor-related proteins for coronary heart disease

中国临床医学. 2022, 29(1): 105–110 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20211403>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20210133

· 综 述 ·

NLRP3 炎症小体作为肾脏疾病潜在治疗靶标的研究进展



赵 婷, 张芳菲, 汪年松, 王 锋*

上海交通大学医学院附属第六人民医院肾内科, 上海 200030

引用本文 赵 婷, 张芳菲, 汪年松, 等. NLRP3 炎症小体作为肾脏疾病潜在治疗靶标的研究进展 [J]. 中国临床医学, 2022, 29(4): 685-695. ZHAO T, ZHANG F F, WANG N S, et al. Research progress of NLRP3 inflammasome as a potential therapeutic target for kidney disease[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2022, 29(4): 685-695.

〔摘要〕 大量证据表明肾脏疾病与炎症小体之间存在关联, 尤其是核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 炎症小体。NLRP3 炎症小体在诱导肾脏炎症和纤维化中起重要作用, 靶向 NLRP3 炎症小体组成成分的小分子抑制剂是治疗肾脏相关疾病的潜在药物。本文综述了近年 NLRP3 炎症小体在肾脏疾病中作用的新发现以及以 NLRP3 炎症小体为靶标的新策略。

〔关键词〕 NLRP3 炎症小体; 肾脏疾病; 急性肾损伤; 慢性肾损伤

〔中图分类号〕 R 692 〔文献标志码〕 A

Research progress of NLRP3 inflammasome as a potential therapeutic target for kidney disease

ZHAO Ting, ZHANG Fang-fei, WANG Nian-song, WANG Feng*

Department of Nephrology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

〔Abstract〕 Plenty of evidence suggested an association between kidney disease and inflammasomes, especially nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) inflammasomes. NLRP3 inflammasomes play an important role in renal inflammation and fibrosis. Small molecule inhibitors targeting the components of NLRP3 inflammasomes are potential options for the treatment of kidney-related diseases. This article reviews the new findings of the role of NLRP3 inflammasomes in kidney disease in recent years and new strategies targeting NLRP3 inflammasomes.

〔Key Words〕 NLRP3 inflammasome; kidney disease; acute kidney injury; chronic kidney disease

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 和慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是常见的肾脏损伤, 具有高发病率、高死亡率和高治疗成本的特点。炎症小体在肾脏疾病的发生和发展中非常重要, 尤其是核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 炎症小体。本文对 NLRP3 炎症小体在 AKI 和 CKD 发病中的作用及相关治疗研究进展作一综述。

1 NLRP3 炎症小体的结构和激活

1.1 NLRP3 炎症小体的组成成分及各成分作

用 NLRP3 炎症小体由核苷酸结合寡聚化结构域样受体 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, NLR)、凋亡相关的斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 (caspase-1) 组成^[1]。NLR 由富含亮氨酸的重复序列 (leucine-rich repeat, LRR)、吡啶结构域 (pyrin domain, PYD) 和 1 个中央核苷酸结合结构域 (NACHT) 组成^[2]。NLR 作为一种模式识别受体 (pattern-recognition receptor, PRR), 可以识别 1 种或多种病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 和宿主来源的危险相关分子模式 (danger-associated molecular pattern,

〔收稿日期〕 2021-01-22 〔接受日期〕 2021-03-23

〔作者简介〕 赵 婷, 硕士生, 住院医师. E-mail: tingzhao0610@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-24058477, E-mail: zyzwq1030@163.com

DAMP)。ASC作为衔接蛋白,含有与NLRP3衔接的PYD域和与caspase-1衔接的胱天蛋白酶激活和募集结构域(caspase activation and recruitment domain, CARD)。Caspase-1是第1个被发现的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶。Caspase-1前体包含CARD、p20大亚基和p10小亚基,激活后裂解为p20和p10,促进白介素1 β (IL-1 β)、白介素18(IL-18)和焦亡诱导因子Gasdermin D(GSDMD)成熟,发挥诱导炎症和细胞凋亡作用^[3]。

1.2 NLRP3炎症小体效应分子 成熟的IL-1 β 是炎症反应的重要介质,并参与多种细胞活动,包括细胞增殖、分化、凋亡以及将炎症细胞募集到感染部位。IL-1 β 可通过影响足细胞蛋白质(如肾素)的产生,破坏足细胞的结构完整性和功能^[4];同时可通过破坏肾小球内皮细胞的紧密连接和黏附,破坏肾小球滤过屏障^[5]。IL-18是肾脏中另一种重要的炎症细胞因子,参与并调节各种T细胞的活

化和分化,进而参与机体适应性免疫^[6]。IL-18还介导其他炎症细胞因子的产生,如一氧化氮、细胞黏附分子和趋化因子,诱导炎症细胞活化并向肾脏聚集^[7]。此外,GSDMD作为caspase-1的下游靶标,由caspase-1诱导裂解成熟,从而在细胞焦亡和IL-1 β 分泌中发挥重要作用^[8]。

1.3 NLRP3炎症小体激活主要过程 NLRP3炎症小体激活包含启动和激活两个步骤:第1步,在PAMP和DAMP作用下,多种通路激活促炎性核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B),促使NLRP3、ASC、caspase-1前体、IL-1 β 前体和IL-18前体转录和表达,即NLRP3炎症小体及其下游分子原料准备^[9];第2步,NLRP3通过PYD-PYD域相互作用招募ASC,随后ASC通过CARD-CARD相互作用募集caspase-1前体而组装成NLRP3炎症小体,并激活caspase-1前体,即NLRP3的组装和激活^[10](图1)。

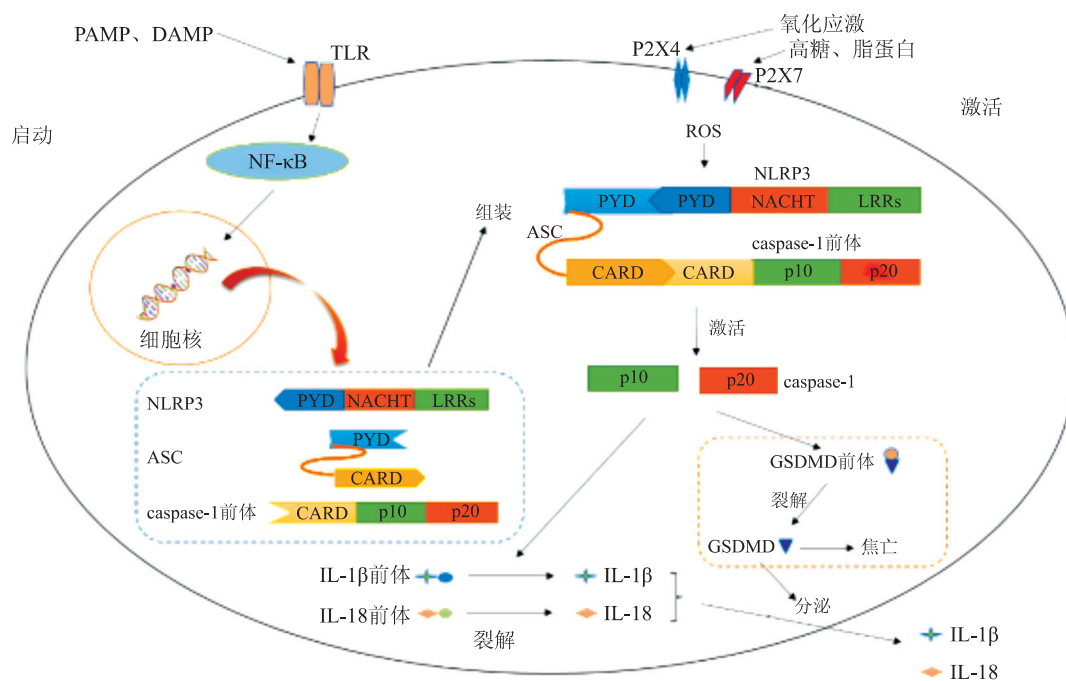


图1 NLRP3炎症小体激活的机制

1.4 NLRP3炎症小体在肾脏中激活的机制 NF- κ B/NLRP3是NLRP3炎症小体激活的重要路径之一,淫羊藿苷和厚朴酚可通过调节NF- κ B/NLRP3途径减轻狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)患者的肾脏损伤^[11-12]。有研究^[13]发现,嘌呤能受体

P2X7在NLRP3炎症小体激活中发挥重要作用。该研究发现,在LN小鼠模型中,P2X7/NLRP3信号通路中炎症分子显著增加,而抑制P2X7可抑制NLRP3-ASC-caspase-1的组装,表明NLRP3炎症小体在LN中起至关重要的作用。最近研究^[14]

发现, P2X4 在缺血再灌注 (ischemia-reperfusion, I/R) 诱导的 AKI 小鼠模型中通过激活 NLRP3 炎症小体诱导肾脏炎症和肾脏细胞凋亡; 相反, P2X4 缺失可预防缺血性 AKI, 减少肾小管坏死, 减轻肾脏细胞凋亡, 减少肾脏中性粒细胞浸润。P2X 相关 NLRP3 炎症小体激活机制见图 1。

高葡萄糖、脂多糖和氧化应激等能促进 NLRP3 炎症小体的组装和激活^[15-16]。ROS-硫氧还蛋白互作蛋白 (ROS-thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 是 NLRP3 炎症小体激活过程中的另一重要分子。Gao 等^[17] 和 Wang 等^[18] 发现, 在高葡萄糖环境下, TXNIP 激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶后, 足细胞中 NLRP3 炎症小体激活, 进而引起足细胞损伤^[17-18]。Wen 等^[19] 发现, 抑制 mROS 产生可以抑制 NLRP3 和 TXNIP 的共定位以及 NLRP3 炎症小体的激活; 此外, TXNIP siRNA 明显抑制了 I/R 损伤小鼠模型中的 NLRP3 炎症小体激活。该研究表明, mROS-TXNIP-NLRP3 是 I/R 诱导的 AKI 发生的关键信号传导途径, 为针对 NLRP3 炎症小体信号途径的基因治疗提供了新方式。

1.5 非炎症小体依赖的 NLRP3 的作用 除 NLRP3 炎症小体外, NLRP3 在肾脏中也独立于炎症小体发挥作用。Wang 等^[20] 报道, NLRP3 独立于炎症小体而直接促进转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号传导和 R-Smad 活化, 进而促使上皮间质转化。TGF- β 诱发的纤维化信号可在 NLRP3 缺乏的成纤维细胞中减弱^[21]。NLRP3 还可与线粒体中的 ASC 和 caspase-8 形成复合物, 调节肾脏和肠上皮中的细胞凋亡^[22]。在凋亡过程中, 线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS) 可连接并激活线粒体中的 caspase-8^[23]。Kim 等^[24] 发现, 缺氧时肾小管细胞中的 NLRP3 从细胞质重新定位于线粒体并与 MAVS 结合, 而缺氧时 NLRP3 或 MAVS 的缺失可减少线粒体 ROS 的产生和线粒体膜电位的去极化, 从而保护肾脏免受损伤。因此, NLRP3 可独立于炎症小体发挥作用, 其机制有待进一步阐明。

2 NLRP3 炎症小体在 AKI 中的作用

2.1 NLRP3 炎症小体在 I/R 中的作用及机制 I/R 损伤肾脏中 NLRP3 炎症小体蛋白 (NLRP3、caspase-1、GSDMD 和 IL-1 β) 增加, 而 NLRP3 基因缺失可显著减轻肾脏损伤^[25-26]。在 I/R 介导的 AKI 中, NLRP3 炎症小体主要定位于肾小管上皮细胞^[19]。多种信号通路与 I/R 诱导的 AKI 中 NLRP3 炎症小体的激活有关。Tang 等^[27] 证明 NLRP3 和 ASC 共定位于核周间隙, 并认为溶酶体组织蛋白酶可能是 NLRP3 炎症小体的激活剂之一。该研究还发现, 组织蛋白酶 B、组织蛋白酶 D 和组织蛋白酶 L 均调节 NLRP3 炎症小体成分 (caspase-1 前体和 IL-1 β 前体) 的表达, 但仅组织蛋白酶 B 和组织蛋白酶 L 通过裂解的 caspase-1 和 IL-1 β 诱导 NLRP3 炎症小体活化, 表明组织蛋白酶可能诱导 NLRP3 炎症小体活化, 且不同类型的组织蛋白酶可能发挥不同的作用。P2X4 在 I/R 诱导的 AKI 中通过促进 NLRP3 和 caspase-1 表达及 IL-1 β 加工诱导 NLRP3 炎症小体信号转导, 而 P2X4 的缺失或拮抗则可预防缺血性 AKI^[14]。Xiao 等^[28] 发现, 糖尿病小鼠更易发生 I/R 及 AKI, mROS-TXNIP-NLRP3 通路在其中发挥重要作用。Pang 等^[29] 观察到在 I/R 介导的 AKI 小鼠模型中 GSDMD 的表达水平明显升高, 提示 NLRP3 炎症小体介导的焦亡在 I/R 介导的 AKI 损伤中发挥作用。Nazir 等^[30] 发现, NLRP3 可独立于炎症小体在 AKI 中起作用, 在肾脏 I/R 中, NLRP3 导致组织损伤过程与 ASC 和细胞因子产生无明显相关性。Cell 发表的一项研究^[31] 表明, 多巴胺可以通过抑制 NLRP3 炎症小体来控制全身性疾病。D-1 多巴胺受体相互作用因子 A68930 可减少线粒体损伤并改善 I/R 诱导的 AKI 小鼠的肾功能损伤^[32]。这些发现为 I/R 介导 AKI 的机制研究和治疗提供了新的方向。

2.2 NLRP3 炎症小体在造影剂肾病中的作用及机制 造影剂损伤为 AKI 的另一个常见原因, 导致肾脏细胞功能障碍和凋亡。Lau 等^[33] 发现, 暴露于造影剂的 AKI 患者的尿白细胞中 IL-18 和裂解 caspase-1 的水平升高。Shen 等^[34] 发现, 在对比剂

处理的人肾近端肾小管细胞 HK-2 中, NLRP3 和 ASC 水平升高, 而 NLRP3 或 ASC 的缺失可以减弱 IL-1 β 和 IL-18 的分泌, 且抑制 HK-2 凋亡。Lin 等^[35]报道, 在体内和体外造影剂肾病模型中, 肾小管上皮细胞能诱导线粒体自噬, 而 PINK1-Parkin 通过介导线粒体自噬而减少 NLRP3 炎症小体激活进而发挥肾脏保护作用。该发现为抑制 NLRP3 炎症小体激活提供了新思路。但是, 造影剂在体内和体外不同细胞中与 NLRP3 关系不同, 如造影剂可通过激活巨噬细胞中的 NLRP3 炎症小体引起肾脏损伤, 而在体外可不依赖 NLRP3 直接诱导肾小管上皮细胞死亡^[33]。因此, 造影剂在体内不同细胞中对 NLRP3 炎症小体的作用以及机制仍需要进一步求证。

2.3 NLRP3 炎症小体在脓毒症诱导的 AKI 中的作用及机制 脓毒症诱导的 AKI (sepsis induced AKI, S-AKI) 模型通常通过在小鼠腹腔内注射脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 建立。研究发现, 在 S-AKI 体内和体外模型中, NLRP3、裂解 caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 蛋白均显著增加^[36-37], NLRP3 炎症小体诱导的炎症和氧化反应可导致 S-AKI 的发生^[38], 而 LPS 诱导的 AKI 可在 NLRP3 炎症小体和氧化应激被抑制后减轻^[39]。此外, Huang 等^[40]报道, NLRP3 炎症小体诱导的细胞凋亡也是 S-AKI 损伤的重要机制。

3 NLRP3 炎症小体在 CKD 中的作用

CKD 的临床发病率高, 且患者常预后不良。最近一项纳入 80 例 CKD (高血压肾病、糖尿病肾病、肾小球肾炎、阻塞性肾病和多囊肾病) 患者的研究^[41]表明, NLRP3 的表达水平随 CKD 严重程度的增加而升高。

3.1 NLRP3 炎症小体在肾纤维化中的作用及机制 肾纤维化是各种 CKD 的发展重要机制和共同途径, 导致肾功能进行性丧失, 并最终导致终末期肾衰竭。细胞外钙通过钙敏感受体启动信号转导后, 可有效激活 NLRP3 炎症小体并诱导肾纤维化^[42]。Schmidt-Lauber 等^[43]也证明, 在造影剂肾病小鼠模型中, NLRP3 炎症小体激活促进 IL-1 β 分泌和肾纤维化。而体外实验^[44]也表明, IL-1 β 可诱导 CKD 发展及肾小管上皮细胞向成纤维细胞转化。

敲除 NLRP3 基因可保持小鼠肾小管中线粒体的形态, 改善 CKD 相关高血压和蛋白尿, 并减轻肾纤维化^[45-46]。总之, NLRP3 炎症小体通过介导氧化应激和炎症诱导肾纤维化^[47]。此外, NLRP3 可独立于炎症小体介导肾脏炎症、损伤和纤维化^[20]。

3.2 NLRP3 炎症小体在糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DN) 中的作用及机制 DN 是 CKD 的最常见原因之一。NLRP3 mRNA 在 2 型糖尿病患者肾脏中增加, 在 DN 患者中水平更高^[48-49]。另一项研究^[50]也发现, 肾小管间质损伤的糖尿病患者肾小管中 NLRP3 炎症小体表达增加。在 DN 小鼠的肾小球内皮细胞和足细胞中也观察到 NLRP3 炎症小体激活^[50]。NLRP3 炎症小体的激活诱导促炎因子的产生, 并进一步促进 DN 患者发生胰岛素抵抗^[51]。相反, 敲除或抑制 NLRP3 可降低糖尿病肾脏损伤^[50]。NLRP3 炎症小体在 DN 发生过程中的激活涉及多种通路, 如核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 通路^[52]、ROS/TXNIP 通路^[53]、NF- κ B 通路和 P2X7/NLRP3 通路^[54]。此外, 自噬可抑制 NLRP3 炎症小体的激活^[55]。而在 DN 大鼠模型中, 线粒体自噬通过调节巨噬细胞 M1、M2 比例减轻机体炎症反应和进一步损害, 维持体内稳态^[56]。最近研究^[57]表明, NLRP3 通过抑制足细胞自噬, 介导 DN 小鼠模型的肾脏损害。

3.3 NLRP3 炎症小体在单侧输尿管阻塞模型中的作用及机制 单侧输尿管阻塞模型 (unilateral ureter obstruction, UUO) 作为 CKD 模型, 为肾纤维化进展的分子和细胞机制研究提供了基础。UUO 的特征为进行性肾纤维化伴细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积和肾小球损伤评分增加。UUO 小鼠中 NLRP3 炎症小体及其下游细胞因子 (如成熟的 IL-1 β 和 IL-18) 增加^[58]。此外, 与对照小鼠相比, NLRP3 基因敲除的 UUO 小鼠的肾纤维化、ROS 损伤和凋亡减弱, 线粒体形态和功能损害较小^[46]。

3.4 NLRP3 炎症小体在 IgA 肾病中的作用及机制 IgA 肾病 (IgA nephropathy, IgAN) 是最常见的肾小球肾炎。有 25%~30% 的 IgAN 患者在患病 20 年后出现肾衰竭。IgAN 小鼠巨噬细胞

中 NLRP3 炎症小体被 IgA 免疫复合物激活, 而 NLRP3 敲除小鼠的肾损伤减轻^[59]。从 IgAN 患者血清中分离获得的 Dys-糖基化的 IgA1 可诱导足细胞中 NLRP3 表达, 并引起足细胞巨噬细胞转化, 进而导致肾脏炎症和纤维化^[60]。这些证据表明, NLRP3 在 IgAN 发展中起重要作用, 具体的机制还有待进一步研究。

3.5 NLRP3 炎症小体在 LN 中的作用及机制 NLRP3 炎症小体成分 (NLRP3、ASC、caspase-1 和 IL-1 β) 在 LN 小鼠肾脏中表达增加^[13]。在人和小鼠的足细胞中, NLRP3、caspase-1 和 IL-1 β 的表达增加, 同时 caspase-1 p20 表达增加, 表明 NLRP3 炎症小体被激活^[61]。而沉默或抑制 NLRP3 可显著减轻

LN 小鼠肾脏损害^[62-63]。一项纳入 86 例 LN 患者的研究^[64]表明, NLRP3 主要定位于肾小管细胞, 且 NLRP3 表达水平与系统性红斑狼疮疾病活动指数评分正相关。这些证据表明, NLRP3 炎症小体在人和鼠的多种肾脏细胞中表达并发挥作用。另外, 有研究^[63]发现, NLRP3 炎症小体在 LN 小鼠中诱导的炎症和氧化应激与 IL-1 β 有关, 而与 IL-18 无关。

4 在肾脏疾病中靶向 NLRP3 炎症小体的药物

目前已有多种针对 NLRP3 炎症小体的生物抑制剂 (表 1), 但这些抑制剂对肾脏疾病的有效性和安全性尚未确定。

表 1 针对 NLRP3 炎症小体的药物在肾脏中应用的研究进展

药物	靶标	机制	临床试验状态	肾脏疾病	主要不良反应
MCC950 ^[65-72]	NLRP3	阻断 NLRP3 诱导的 ASC 寡聚	临床前研究	糖尿病肾病, 高血压肾病, 造影剂肾病, 顺铂和脓毒症引起的肾脏损伤	肝毒性
曲尼司特 ^[73-76]	NLRP3	增强 NLRP3 泛素化; 结合 NACHT 并抑制 NLRP3-NLRP3 相互作用	临床应用	糖尿病肾病	NA
β -羟基丁酸酯 ^[21,77]	NLRP3	抑制 K ⁺ 外流并减少 ASC 低聚和斑点形成	临床前研究	高草酸盐肾小管损伤	NA
CY-09 ^[78-79]	NLRP3	与 NACHT 结构域的 ATP 结合基序结合并抑制 NLRP3 ATP 酶活性	临床前研究	缺血再灌注急性肾损伤	NA
VX-740/765 ^[80]	Caspase-1	选择性抑制 caspase-1	临床前研究	NA	肝毒性
AZD9056 ^[81]	P2X7	拮抗 P2X7	II 期	NA	NA
亮蓝 G ^[82-84]	P2X7	选择性拮抗 P2X7	临床前研究	高血压肾病, 狼疮性肾炎	NA
格列本脲 ^[85-86]	K ⁺ 通道	ATP 敏感的 K ⁺ 通道抑制剂	临床应用	慢性肾脏病	葡萄糖代谢异常

NA: 未得到相关信息。

4.1 以 NLRP3 为靶标的药物 MCC950 是目前最有效、特异度最高的 NLRP3 抑制剂^[87]。MCC950 是一种二芳基磺酰脲小分子化合物, 通过抑制 ASC 寡聚反应选择性抑制 NLRP3 炎症小体的活性^[88]。MCC950 可通过抑制糖尿病肾病模型体内和体外的 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 途径, 减轻肾小球基底膜增厚、足细胞损伤和肾脏纤维化程度^[65-66]。MCC950 可降低高血压小鼠的血压和尿蛋白水平, 减轻肾脏炎症和纤维化^[67]。MCC950 通过抑制结晶性肾病中的炎症小体活化以及 IL-1 β 和 IL-18 的产生来改善肾纤维化^[68]。MCC950 还可以减轻肥胖相关性肾小球病和狼疮易感模型中的足细胞损伤, 以及脓毒症引起的肾脏损伤^[69-71]。此外,

MCC950 可通过减轻氧化应激和炎症, 改善肾小管损伤和肾纤维化来改善顺铂引起的肾功能不全^[47]。虽然已有上述研究结果, 且 MCC950 具有小分子和高特异性的优点, 但其应用于治疗肾脏疾病的安全性尚待阐明。有研究^[72]显示, 由于肝毒性, 已停止 MCC950 治疗 II 期类风湿性关节炎的临床试验。

曲尼司特是色氨酸代谢产物的类似物, 是一种传统的抗过敏药。最近证实曲尼司特能直接作用于 NLRP3 抑制其活性^[73]。曲尼司特通过增强 NLRP3 泛素化, 与其 NACHT 结构域结合并抑制 NLRP3-NLRP3 的直接相互作用, 从而中断 NLRP3 炎症小体的组装和激活^[73-74]。曲尼司特可降低氧

化应激^[89]、抑制肥大细胞浸润^[85]、抑制 ECM 沉积^[86]、缓解上皮-间质转化^[90]，减少蛋白尿^[91]、减轻肾小管间质纤维化^[92]，在预防肾脏纤维化进展中起重要作用。曲尼司特还能改善环磷酰胺和环孢素诱导的肾毒性^[75-76]。曲尼司特已被批准用于治疗多种炎症性疾病，其耐受性好、不良反应少^[73]。尽管曲尼司特尚未被批准用于治疗肾脏疾病，但上述研究显示其已在动物实验中显示出巨大潜力。期望未来研究其在各种肾脏疾病中的效果和安全性。

β -羟基丁酸酯 (β -hydroxybutyrate, BHB) 是近年来发现的 NLRP3 炎症小体抑制剂，可防止 K^+ 外流并抑制 ASC 寡聚和斑点形成^[77]。研究^[21]发现，BHB 能减轻高草酸盐饮食小鼠的肾小管损伤，还可将巨噬细胞表型从促炎表型转变为抗炎表型。这提示 BHB 可减轻肾脏炎症，且可能通过抑制 NLRP3 炎症小体而成为治疗肾脏相关疾病的潜在药物。

CY-09 是目前发现的 NLRP3 炎症小体直接抑制剂。CY-09 通过与 NACHT 域的 ATP 结合基序结合，并抑制 NLRP3 ATP 酶的活性，从而抑制 NLRP3 炎症小体的组装和激活^[78]。CY-09 在多种疾病的动物模型中发挥作用，包括肥胖症及其相关的非酒精性脂肪肝^[93]、2 型糖尿病^[78]和癫痫^[94]等，然而其应用于肾脏疾病的报道较少。目前，仅发现 CY-09 对 I/R 诱发的肾功能不全具有改善作用^[79]。

4.2 以 caspase-1 为靶标的药物 VX-740 和 VX-765 是抑制 caspase-1 的拟肽前药，应用于银屑病、关节炎和癫痫的临床试验已进展到 II 期，但是由于肝毒性而被迫停止^[80]。在肾脏疾病中的应用目前还未见相关的临床试验。

4.3 以 P2X7 为靶标的药物 AZD9056 是第 1 个通过临床试验的 P2X7 受体拮抗剂，可显著改善 II a 期类风湿关节炎。除 AZD9056 外，其他 P2X7 抑制剂如 CE-224535 也已进入临床试验阶段^[95]，但尚无其应用于肾脏疾病治疗的研究。

亮蓝 G (brilliant blue G, BBG) 是一种选择性 P2X7 受体拮抗剂。实验证明，BBG 可以减轻炎症及纤维化^[82-83]。BBG 可减轻 Dahl 盐敏感性大鼠和 LN 小鼠的肾脏损伤^[84]。BBG 能抑制巨噬细胞

和成纤维细胞浸润，减少炎症因子和胶原蛋白表达，抑制细胞凋亡，促进肾小管细胞的再生^[96]。但是，BBG 应用于肾脏疾病的安全性和临床疗效尚待研究。

4.4 以 K^+ 通道为靶标的药物 Lamkanfi 等^[97]发现，格列本脲与 ATP 敏感的 K^+ 通道结合可以抑制 NLRP3。作为一种 NLRP3 炎症小体抑制剂，格列本脲能抑制腺嘌呤诱发的大鼠 CKD 和肾脏纤维化^[98]。但是作为降糖药，格列本脲引起的低血糖和葡萄糖代谢紊乱限制了其在其他疾病中的应用^[99]。

5 小 结

NLRP3 炎症小体的功能及其在肾脏疾病中的作用取得了较大的研究进展。NLRP3 炎症小体参与多种肾脏疾病的发生发展，但其进一步作用机制及临床应用仍有待研究，且独立于炎症小体的 NLRP3 作用的研究仍在起步阶段。深入了解其相关信号传导途径、调节机制和病理学意义有助于肾脏疾病预防和治疗新策略的提出。

与目前使用的较大分子的生物制剂相比，直接靶向 NLRP3 炎症小体的小分子抑制剂具有针对性强和成本较低的优势，而且由于药物浓度较小而毒性较小，因此展示出很好的应用前景。部分正在研发的靶向 NLRP3 炎症小体及其下游效应因子的药物在治疗其他疾病中取得了可喜的成果，但在肾脏中的研究仍较少。这些药物可能具有治疗 AKI 和 CKD 的潜在价值。但是将实验数据转化进而应用于临床仍需很长时间，这些药物治疗肾脏疾病的有效性和安全性也有待明确。

利益冲突：所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] ZHANG C, BOINI K M, XIA M, et al. Activation of Nod-like receptor protein 3 inflammasomes turns on podocyte injury and glomerular sclerosis in hyperhomocysteinemia[J]. Hypertension, 2012,60(1):154-162.
- [2] KOMADA T, MURUVE D A. The role of inflammasomes in kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2019,15(8):501-520.

- [3] NICHOLSON D W. Caspase structure, proteolytic substrates, and function during apoptotic cell death[J]. *Cell Death Differ*, 1999,6(11):1028-1042.
- [4] TAKANO Y, YAMAUCHI K, HAYAKAWA K, et al. Transcriptional suppression of nephrin in podocytes by macrophages: roles of inflammatory cytokines and involvement of the PI3K/Akt pathway[J]. *FEBS Lett*, 2007,581(3):421-426.
- [5] DU L, DONG F, GUO L, et al. Interleukin-1 β increases permeability and upregulates the expression of vascular endothelial-cadherin in human renal glomerular endothelial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015,11(5):3708-3714.
- [6] KAPLANSKI G. Interleukin-18: biological properties and role in disease pathogenesis[J]. *Immunol Rev*, 2018,281(1):138-153.
- [7] FUTOSI K, FODOR S, MOCSAI A. Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013,17(3):638-650.
- [8] HE W T, 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.
- [9] RATHINAM V A, VANAJA S K, FITZGERALD K A. Regulation of inflammasome signaling[J]. *Nat Immunol*, 2012,13(4):333-342.
- [10] YAO Y K, CHEN S Y, CAO M T, et al. Antigen-specific CD8(+) T cell feedback activates NLRP3 inflammasome in antigen-presenting cells through perforin[J]. *Nat Commun*, 2017,8:15402.
- [11] YANG S R, HSU W H, WU C Y, et al. Accelerated, severe lupus nephritis benefits from treatment with honokiol by immunoregulation and differentially regulating NF- κ B/NLRP3 inflammasome and sirtuin 1/autophagy axis[J]. *FASEB J*, 2020,34(10):13284-13299.
- [12] SU B F, YE H, YOU X H, et al. Icaritin alleviates murine lupus nephritis via inhibiting NF- κ B activation pathway and NLRP3 inflammasome[J]. *Life Sci*, 2018,208:26-32.
- [13] ZHAO J, WANG H, DAI C, et al. P2X7 blockade attenuates murine lupus nephritis by inhibiting activation of the NLRP3/ASC/caspase 1 pathway[J]. *Arthritis Rheum*, 2013,65(12):3176-3185.
- [14] HAN S J, LOVASZI M, KIM M, et al. P2X4 receptor exacerbates ischemic AKI and induces renal proximal tubular NLRP3 inflammasome signaling[J]. *FASEB J*, 2020,34(4):5465-5482.
- [15] FENG H, GU J L, GOU F, et al. High glucose and lipopolysaccharide prime NLRP3 inflammasome *via* ROS/TXNIP pathway in mesangial cells[J]. *J Diabetes Res*, 2016,2016:6973175.
- [16] LIU H, ZHAO L, YUE L, et al. Pterostilbene attenuates early brain injury following subarachnoid hemorrhage *via* inhibition of the NLRP3 inflammasome and Nox2-related oxidative stress[J]. *Mol Neurobiol*, 2017,54(8):5928-5940.
- [17] GAO P, HE F F, TANG H, et al. NADPH oxidase-induced NALP3 inflammasome activation is driven by thioredoxin-interacting protein which contributes to podocyte injury in hyperglycemia[J]. *J Diabetes Res*, 2015,2015:504761.
- [18] WANG S Y, ZHAO X X, YANG S X, et al. Salidroside alleviates high glucose-induced oxidative stress and extracellular matrix accumulation in rat glomerular mesangial cells by the TXNIP-NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2017,278:48-53.
- [19] WEN Y, LIU Y R, TANG T T, et al. mROS-TXNIP axis activates NLRP3 inflammasome to mediate renal injury during ischemic AKI[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018,98:43-53.
- [20] WANG W, WANG X, CHUN J, et al. Inflammasome-independent NLRP3 augments TGF- β signaling in kidney epithelium[J]. *J Immunol*, 2013,190(3):1239-1249.
- [21] ANDERS H J, SUAREZ-ALVAREZ B, GRIGORESCU M, et al. The macrophage phenotype and inflammasome component NLRP3 contributes to nephrocalcinosis-related chronic kidney disease independent from IL-1-mediated tissue injury[J]. *Kidney Int*, 2018,93(3):656-669.
- [22] CHUNG H, VILAYSANE A, LAU A, et al. NLRP3 regulates a non-canonical platform for caspase-8 activation during epithelial cell apoptosis[J]. *Cell Death Differ*, 2016,23(8):1331-1346.
- [23] EL MAADIDI S, FALETTI L, BERG B, et al. A novel mitochondrial MAVS/Caspase-8 platform links RNA virus-induced innate antiviral signaling to Bax/Bak-independent apoptosis[J]. *J Immunol*, 2014,192(3):1171-1183.
- [24] KIM S M, KIM Y G, KIM D J, et al. Inflammasome-independent role of NLRP3 mediates mitochondrial regulation in renal injury[J]. *Front Immunol*, 2018,9:2563.
- [25] IYER S S, PULSKENS W P, SADLER J J, et al. Necrotic cells trigger a sterile inflammatory response

- through the Nlrp3 inflammasome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009,106(48):20388-20393.
- [26] SHIGEOKA A A, MUELLER J L, KAMBO A, et al. An inflammasome-independent role for epithelial-expressed Nlrp3 in renal ischemia-reperfusion injury[J]. *J Immunol*, 2010,185(10):6277-6285.
- [27] TANG T T, LÜ L L, PAN M M, et al. Hydroxychloroquine attenuates renal ischemia/reperfusion injury by inhibiting cathepsin mediated NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Death Dis*, 2018,9(3):351.
- [28] XIAO Y D, HUANG Y Y, WANG H X, et al. Thioredoxin-Interacting protein mediates NLRP3 inflammasome activation involved in the susceptibility to ischemic acute kidney injury in diabetes[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016,2016:2386068.
- [29] PANG Y, ZHANG P C, LU R R, et al. Andrade-oliveira salvianolic acid B modulates caspase-1-mediated pyroptosis in renal ischemia-reperfusion injury *via* Nrf2 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020,11:541426.
- [30] NAZIR S, GADI I, AL-DABET M M, et al. Cytoprotective activated protein C averts Nlrp3 inflammasome-induced ischemia-reperfusion injury *via* mTORC1 inhibition[J]. *Blood*, 2017,130(24):2664-2677.
- [31] YAN Y, JIANG W, LIU L, et al. Dopamine controls systemic inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. *Cell*, 2015,160(1-2):62-73.
- [32] CAO J Y, ZHOU L T, LI Z L, et al. Dopamine D1 receptor agonist A68930 attenuates acute kidney injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Pharmacol Sci*, 2020,143(3):226-233.
- [33] LAU A, CHUNG H, KOMADA T, et al. Renal immune surveillance and dipeptidase-1 contribute to contrast-induced acute kidney injury[J]. *J Clin Invest*, 2018,128(7):2894-2913.
- [34] SHEN J, WANG L, JIANG N, et al. NLRP3 inflammasome mediates contrast media-induced acute kidney injury by regulating cell apoptosis[J]. *Sci Rep*, 2016,6:34682.
- [35] LIN Q, LI S, JIANG N, et al. PINK1-parkin pathway of mitophagy protects against contrast-induced acute kidney injury *via* decreasing mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome activation[J]. *Redox Biol*, 2019,26:101254.
- [36] CHEN Y, JIN S, TENG X, et al. Hydrogen sulfide attenuates LPS-induced acute kidney injury by inhibiting inflammation and oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018,2018:6717212.
- [37] GAO Q, ZHU H. The overexpression of sirtuin1 (SIRT1) alleviated lipopolysaccharide (LPS)-induced acute kidney injury (AKI) via inhibiting the activation of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors (NLR) family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome[J]. *Med Sci Monit*, 2019,25:2718-2726.
- [38] ZENG M, QI M, WANG Y, et al. 5-O-methylidihydroquercetin and cilicicone B isolated from *Spina Gleditsiae* ameliorate lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in mice by inhibiting inflammation and oxidative stress *via* the TLR4/MyD88/TRIF/NLRP3 signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020,80:106194.
- [39] YAO Y, HU X, FENG X, et al. Dexmedetomidine alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting the NLRP3 inflammasome activation *via* regulating the TLR4/NOX4/NF- κ B pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019,120(10):18509-18523.
- [40] HUANG G, BAO J, SHAO X, et al. Inhibiting pannexin-1 alleviates sepsis-induced acute kidney injury *via* decreasing NLRP3 inflammasome activation and cell apoptosis[J]. *Life Sci*, 2020,254:117791.
- [41] EL-DEEB O S, ATEF M M, HAFEZ Y M. The interplay between microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide, Transforming growth factor beta/SMAD signaling and inflammasome activation in chronic kidney disease patients: a new mechanistic perspective[J]. *J Cell Biochem*, 2019,120(9):14476-14485.
- [42] LEE G S, SUBRAMANIAN N, KIM A I, et al. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca^{2+} and cAMP[J]. *Nature*, 2012,492(7427):123-127.
- [43] SCHMIDT-LAUBER C, BOSSALLER L, ABUJUDEH H H, et al. Gadolinium-based compounds induce NLRP3-dependent IL-1 β production and peritoneal inflammation[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015,74(11):2062-2069.
- [44] ZHANG M, TANG J W, LI X M. Interleukin-1 β -induced transdifferentiation of renal proximal tubular cells is mediated by p38 mitogen-activated protein kinase phosphorylation[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2003,83(13):1161-1165.
- [45] GONG W, MAO S, YU J, et al. NLRP3 deletion protects against renal fibrosis and attenuates mitochondrial

- abnormality in mouse with 5/6 nephrectomy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016,310(10):F1081-F1088.
- [46] GUO H, BI X, ZHOU P, et al. NLRP3 deficiency attenuates renal fibrosis and ameliorates mitochondrial dysfunction in a mouse unilateral ureteral obstruction model of chronic kidney disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2017,2017:8316560.
- [47] LI S, LIN Q, SHAO X, et al. NLRP3 inflammasome inhibition attenuates cisplatin-induced renal fibrosis by decreasing oxidative stress and inflammation[J]. *Exp Cell Res*, 2019,383(1):111488.
- [48] BHATTACHARJEE C K, PAINE S K, MAHANTA J, et al. Expression of inflammasome complex mRNA and its targeted microRNA in type 2 diabetes mellitus: A possible predictor of the severity of diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes*, 2019,11(1):90-92.
- [49] EL-HORANY H E, ABD-ELLATIF R N, WATANY M, et al. NLRP3 expression and urinary HSP72 in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy patients[J]. *IUBMB Life*, 2017,69(8):623-630.
- [50] SHAHZAD K, BOCK F, DONG W, et al. Nlrp3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2015,87(1):74-84.
- [51] WADA J, MAKINO H. Innate immunity in diabetes and diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016,12(1):13-26.
- [52] DU L, WANG J, CHEN Y, et al. Novel biphenyl diester derivative AB-38b inhibits NLRP3 inflammasome through Nrf2 activation in diabetic nephropathy[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2020,36(3):243-260.
- [53] AN X, ZHANG Y, CAO Y, et al. Punicagin protects diabetic nephropathy by inhibiting pyroptosis based on TXNIP/NLRP3 pathway[J]. *Nutrients*, 2020,12(5):1516.
- [54] WANG C, HOU X X, RUI H L, et al. Artificially cultivated ophiocordyceps sinensis alleviates diabetic nephropathy and its podocyte injury *via* inhibiting P2X7R expression and NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Diabetes Res*, 2018,2018:1390418.
- [55] SAITOH T, FUJITA N, JANG M H, et al. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 β production[J]. *Nature*, 2008,456(7219):264-268.
- [56] ZHAO Y, GUO Y, JIANG Y, et al. Mitophagy regulates macrophage phenotype in diabetic nephropathy rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017,494(1-2):42-50.
- [57] HOU Y, LIN S, QIU J, et al. NLRP3 inflammasome negatively regulates podocyte autophagy in diabetic nephropathy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020,521(3):791-798.
- [58] LING L, YANG M, DING W, et al. Ghrelin attenuates UUO-induced renal fibrosis *via* attenuation of Nlrp3 inflammasome and endoplasmic reticulum stress[J]. *Am J Transl Res*, 2019,11(1):131-141.
- [59] TSAI Y L, HUA K F, CHEN A, et al. NLRP3 inflammasome: pathogenic role and potential therapeutic target for IgA nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2017,7:41123.
- [60] PENG W, PEI G Q, TANG Y, et al. IgA1 deposition may induce NLRP3 expression and macrophage transdifferentiation of podocyte in IgA nephropathy[J]. *J Transl Med*, 2019,17(1):406.
- [61] FU R, GUO C H, WANG S, et al. Podocyte activation of NLRP3 inflammasomes contributes to the development of proteinuria in lupus nephritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017,69(8):1636-1646.
- [62] HE J, SUN M, TIAN S. Procyanidin B2 prevents lupus nephritis development in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Innate Immun*, 2018,24(5):307-315.
- [63] PENG X, YANG T, LIU G, et al. Piperine ameliorated lupus nephritis by targeting AMPK-mediated activation of NLRP3 inflammasome[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018,65:448-457.
- [64] HUANG T, YIN H, NING W, et al. Expression of inflammasomes NLRP1, NLRP3 and AIM2 in different pathologic classification of lupus nephritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020,38(4):680-690.
- [65] CHEN F, WEI G, XU J, et al. Naringin ameliorates the high glucose-induced rat mesangial cell inflammatory reaction by modulating the NLRP3 Inflammasome[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018,18(1):192.
- [66] ZHANG C, ZHU X, LI L, et al. A small molecule inhibitor MCC950 ameliorates kidney injury in diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019,12:1297-1309.
- [67] KRISHNAN S M, LING Y H, HUUSKES B M, et al. Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction in salt-sensitive hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2019,115(4):776-787.
- [68] LUDWIG-PORTUGALL I, BARTOK E, DHANA E, et al. An NLRP3-specific inflammasome inhibitor attenuates crystal-induced kidney fibrosis in mice[J].

- Kidney Int, 2016,90(3):525-539.
- [69] FU R, GUO C, WANG S, et al. Podocyte activation of NLRP3 inflammasomes contributes to the development of proteinuria in lupus nephritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017,69(8):1636-1646.
- [70] ZHAO J, RUI H L, YANG M, et al. CD36-mediated lipid accumulation and activation of NLRP3 inflammasome lead to podocyte injury in obesity-related glomerulopathy[J]. *Mediators Inflamm*, 2019,2019:3172647.
- [71] CORNELIUS D C, TRAVIS O K, TRAMEL R W, et al. NLRP3 inflammasome inhibition attenuates sepsis-induced platelet activation and prevents multi-organ injury in cecal-ligation puncture[J]. *PLoS One*, 2020,15(6):e0234039.
- [72] MANGAN M S J, OLHAVA E J, ROUSH W R, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018,17(8):588-606.
- [73] HUANG Y, JIANG H, CHEN Y, et al. Tranilast directly targets NLRP3 to treat inflammasome-driven diseases[J]. *EMBO Mol Med*, 2018,10(4):e8689.
- [74] CHEN S, WANG Y, PAN Y, et al. Novel role for tranilast in regulating NLRP3 ubiquitination, vascular inflammation, and atherosclerosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020,9(12):e015513.
- [75] SAID E, ELKASHEF W F, ABDELAZIZ R R. Tranilast ameliorates cyclophosphamide-induced lung injury and nephrotoxicity[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016,94(4):347-358.
- [76] TAO Y, HU L, LI S, et al. Tranilast prevents the progression of chronic cyclosporine nephrotoxicity through regulation of transforming growth factor β /Smad pathways[J]. *Transplant Proc*, 2011,43(5):1985-1988.
- [77] YOUM Y H, NGUYEN K Y, GRANT R W, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease[J]. *Nat Med*, 2015,21(3):263-269.
- [78] JIANG H, HE H, 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.
- [79] PAN L L, LIANG W, REN Z, et al. Cathelicidin-related antimicrobial peptide protects against ischaemia reperfusion-induced acute kidney injury in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2020,177(12):2726-2742.
- [80] WANNAMAKER W, DAVIES R, NAMCHUK M, et al. (S)-1-((S)-2-{[1-(4-amino-3-chloro-phenyl)-methanoyl]-amino}-3,3-dimethyl-butanoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((2R,3S)-2-ethoxy-5-oxo-tetrahydro-furan-3-yl)-amide (VX-765), an orally available selective interleukin (IL)-converting enzyme/caspase-1 inhibitor, exhibits potent anti-inflammatory activities by inhibiting the release of IL-1 β and IL-18[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007,321(2):509-516.
- [81] KEYSTONE E C, WANG M M, LAYTON M, et al. Clinical evaluation of the efficacy of the P2X7 purinergic receptor antagonist AZD9056 on the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in patients with active disease despite treatment with methotrexate or sulphasalazine[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012,71(10):1630-1635.
- [82] MARQUES C C, CASTELO-BRANCO M T, PACHECO R G, et al. Prophylactic systemic P2X7 receptor blockade prevents experimental colitis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014,1842(1):65-78.
- [83] PENG W, COTRINA M L, HAN X, et al. Systemic administration of an antagonist of the ATP-sensitive receptor P2X7 improves recovery after spinal cord injury[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009,106(30):12489-12493.
- [84] JI X, NAITO Y, HIROKAWA G, et al. P2X(7) receptor antagonism attenuates the hypertension and renal injury in Dahl salt-sensitive rats[J]. *Hypertens Res*, 2012,35(2):173-179.
- [85] YIN D D, LUO J H, ZHAO Z Y, et al. Tranilast prevents renal interstitial fibrosis by blocking mast cell infiltration in a rat model of diabetic kidney disease[J]. *Mol Med Rep*, 2018,17(5):7356-7364.
- [86] QI W, CHEN X, TWIGG S, et al. Tranilast attenuates connective tissue growth factor-induced extracellular matrix accumulation in renal cells[J]. *Kidney Int*, 2006,69(6):989-995.
- [87] SWANSON K V, DENG M, TING J P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019,19(8):477-489.
- [88] COLL R C, ROBERTSON A A, CHAE J J, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Nat Med*, 2015,21(3):248-255.
- [89] TAN S M, ZHANG Y, COX A J, et al. Tranilast attenuates the up-regulation of thioredoxin-interacting protein and oxidative stress in an experimental model of diabetic nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011,26(1):100-110.
- [90] LI S S, LIU Q F, HE A L, et al. Tranilast attenuates

- TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in the NRK-52E cells[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2014,27(1):51-55.
- [91] KELLY D J, ZHANG Y, GOW R, et al. Tranilast attenuates structural and functional aspects of renal injury in the remnant kidney model[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004,15(10):2619-2629.
- [92] LUO J, LI Y, YANG Y, et al. Role and mechanism of tranilast preventing the progression of tubulointerstitial fibrosis in diabetic kidney diseases[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2013,38(12):1233-1242.
- [93] SUN K, WANG J, LAN Z, et al. Sleeve gastropasty combined with the NLRP3 inflammasome inhibitor CY-09 reduces body weight, improves insulin resistance and alleviates hepatic steatosis in mouse model[J]. *Obes Surg*, 2020,30(9):3435-3443.
- [94] SHEN K, JIANG W Z, ZHANG C Y, et al. Molecular mechanism of a specific NLRP3 inhibitor to alleviate seizure severity induced by pentylenetetrazole[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2021, 14(4):579-586.
- [95] STOCK T C, BLOOM B J, WEI N, et al. Efficacy and safety of CE-224,535, an antagonist of P2X7 receptor, in treatment of patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate[J]. *Rheumatol*, 2012, 39(4):720-7.
- [96] PEREIRA J M S, BARREIRA A L, GOMES C R, et al. Brilliant blue G, a P2X7 receptor antagonist, attenuates early phase of renal inflammation, interstitial fibrosis and is associated with renal cell proliferation in ureteral obstruction in rats[J]. *BMC Nephrol*, 2020,21(1):206.
- [97] LAMKANFI M, MUELLER J L, VITARI A C, et al. Glyburide inhibits the Cryopyrin/Nalp3 inflammasome[J]. *J Cell Biol*, 2009,187(1):61-70.
- [98] DIWAN V, GOBE G, BROWN L. Glibenclamide improves kidney and heart structure and function in the adenine-diet model of chronic kidney disease[J]. *Pharmacol Res*, 2014,79:104-110.
- [99] OZAKI E, CAMPBELL M, DOYLE S L. Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: current perspectives[J]. *J Inflamm Res*, 2015,8:15-27.

[本文编辑] 姬静芳