

NLRP3炎性体在肥胖及其代谢综合征中的研究进展

王哲 孙诚*

(南通大学神经再生重点实验室, 江苏省神经再生协同创新中心, 南通 226001)

摘要 作为一种新的细胞程序性死亡方式, 细胞焦亡(pyroptosis)在许多疾病中起着重要作用。近年来, 细胞焦亡与肥胖及其代谢综合征之间的关系越来越受到关注。大量研究表明NLRP3炎性体介导的细胞焦亡可影响肥胖和代谢相关综合征的进展, 而靶向NLRP3炎性体则具有潜在的治疗效果。该文首先全面阐述了NLRP3炎性体介导细胞焦亡的相关分子机制; 其次, 基于现有证据, 讨论了NLRP3炎性体介导的肥胖和代谢综合征的最新进展; 最后, 还列出了一些具有靶向抑制NLRP3炎性体激活的药物和制剂, 这可能为预防治疗肥胖和相关代谢综合征及药物开发带来更多选择和益处。

关键词 NLRP3炎性体; 细胞焦亡; 肥胖; 代谢综合征

Research Progress of NLRP3 Inflammasome in Obesity and Its Related Metabolic Syndromes

WANG Zhe, SUN Cheng*

(Key Laboratory for Neuroregeneration, Co-Innovation Center of Neuroregeneration, Nantong University, Nantong 226001, China)

Abstract As a new form of cell programmed cell death, pyroptosis plays an important role in many diseases. In recent years, the relationship between pyroptosis and obesity and its related metabolic syndromes receives much more attention. A large number of studies have shown that NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis can affect the progression of obesity and its related metabolic syndromes. Therefore, the NLRP3 inflammasome is a promising target with great therapeutic potential for treating obesity and its associated diseases. In this article, firstly the molecular mechanism of NLRP3 inflammasome mediated pyroptosis was described. Secondly, this article discussed the latest advances in NLRP3 inflammasome in obesity and its related metabolic syndromes. Finally, a number of drugs and formulations with targeted inhibition of NLRP3 inflammasome activation are listed, which may lead to more options and benefits for preventing and/or treating obesity and related metabolic syndromes.

Keywords NLRP3 inflammasome; pyroptosis; obesity; metabolic syndromes

当今社会人们的生活方式、饮食结构发生了巨大改变, 同时伴随激烈社会竞争引起的心理因素, 肥胖患病率呈现上升趋势, 在国内乃至世界范围, 肥胖已然成为一个严重的公共卫生问题。肥胖会引起机体胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 造成血糖、血

脂等的代谢紊乱^[1]。机体肥胖时, 脂肪组织分泌促炎和抗炎细胞因子, 扩散至全身影响其他代谢器官, 而内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)中的巨噬细胞会浸润至肝脏、肾脏这样的代谢器官中, 造成持续的低度炎症反应。由于慢性无菌炎症贯穿于肥

收稿日期: 2024-06-28 接受日期: 2024-08-14

国家自然科学基金(批准号: 32271193)资助的课题

*通信作者: Tel: 0513-85051805, E-mail: suncheng1975@ntu.edu.cn

Received: June 28, 2024

Accepted: August 14, 2024

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32271193)

*Corresponding author: Tel: +86-513-85051805, E-mail: suncheng1975@ntu.edu.cn

胖及其代谢综合征的全部阶段,这也加剧了代谢失衡和综合征的发生。炎症反应和代谢紊乱是一个恶性循环,慢性炎症、血糖和脂质紊乱相互促进。因此,更好地了解炎症反应可能对肥胖及其代谢综合征的治疗和预后具有重要影响^[2-3]。

细胞焦亡是一种新的程序性细胞死亡方式,它可以激活半胱天冬酶-1(Caspase-1)并切割炎症因子前体,促使其激活后的片段释放到胞外。细胞焦亡与细胞凋亡有着明显区别,与凋亡不同的是,形态学上细胞发生焦亡时,细胞膜上会形成许多孔洞,这会导致膜的完整性受到损伤,细胞膜上的糖蛋白遭到破坏,无法正常接收来自胞外的信号,细胞无法调控物质的进出,最终导致细胞破裂,胞内物质外溢从而诱发炎症反应^[4-5]。发生焦亡时胞内的炎症因子也会被释放到胞外,这会造成炎症的扩散,从而对其他组织和细胞产生影响。

最近的研究表明,焦亡,特别是NLRP3炎症小体介导的焦亡,在肥胖引起的代谢紊乱及其综合征的进展中起着至关重要的作用。然而,二者和焦亡之间的关系尚不完全清楚。在本文中,我们将主要讨论NLRP3炎性体的激活与具体的调节机制,并更全面地总结NLRP3介导的焦亡与肥胖及其代谢综合征之间的联系。此外,我们将重点介绍一些针对NLRP3炎症体为靶点的药物或制剂,这可能为治疗肥胖及其代谢综合征提供新的策略。

1 NLRP3炎性体的激活调节机制

1.1 NLRP3炎性体的结构

NLRP3炎性体是一种多聚体蛋白复合物,可引发炎症形式的细胞死亡,并触发促炎细胞因子IL-1 β 和IL-18的释放。NLRP3炎性体由NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)和无活性的Caspase-1前体组成。

NLRP3是模式识别胞内受体Nod样受体(Nod-like receptors, NLRs)蛋白家族的成员,具有识别病原体的功能。NLRP3由三部分蛋白组成,包括C-端的富含亮氨酸重复序列(leucin rich repeat, LRR)结构域、位于中心区域的ATP酶结构域核苷酸-结合寡聚化结构域NACHT以及N-端的吡啶结构域(pyrin-domain, PYD)^[6]。其中,LRR能够识别相应配体,在信号识别和调节中发挥作用;NACHT能够将ATP水解成GTP;PYD则可以通过PYD-PYD相互作用方式

募集ASC。

ASC作为衔接蛋白,C-端的PYD可以与NLRP3相结合,N-端的CARD可以与pro-Caspase-1相结合,这样的双端结构域使ASC与NLRP3、pro-Caspase-1特异性结合并参与炎性体的组装和Caspase-1的激活^[7]。

pro-Caspase-1属于Caspase家族,N-端为CARD结构域,P20亚基是中心催化结构域,而C-端则是催化结构域P10亚基,含有半胱氨酸激活位点。ASC的PYD与NLRP3蛋白的N-端PYD连接,同时ASC通过同型CARD-CARD结构域招募pro-Caspase-1,形成NLRP3-ASC-Caspase-1蛋白复合物,即NLRP3炎性体^[8]。

1.2 NLRP3炎性体的活化

NLRP3炎症体活化需要经过两个环节:启动与激活。病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)被相应模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别后引发核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)核转位,进而启动NLRP3、IL-1 β 和IL-18基因的转录表达。之后经过NLRP3炎性体组装、Caspase-1活化及IL-1 β 前体和IL-18前体的剪切加工,最终产生有活性的IL-1 β 和IL-18^[9]。

1.3 NLRP3炎性体活化的调控机制

NLRP3炎性体活化由多种内外源性激动剂[微生物成分如尼日利亚菌素(nigericin),晶体和颗粒物如二氧化硅和 β -淀粉样蛋白,内源性信号如ATP、线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)和离子流动等]所诱导^[10-12]。然而这些激动剂并非靶向结合NLRP3炎性体,它们可能通过部分共有的信号途径激活NLRP3炎性体。目前研究较多的NLRP3炎性体激活途径主要有细胞内离子运动(如K⁺外流、Cl⁻外流)、线粒体损伤和溶酶体裂解等^[13]。

胞外K⁺增加被认为是NLRP3被激活形成炎性体的一般上游要求。在许多NLRP3激活剂中都观察到了K⁺流出的现象。例如K⁺载体nigericin能够激活细胞膜上的P2X7受体,细胞膜对K⁺的通透性发生改变,使得K⁺发生外流,从而活化NLRP3炎症小体^[14]。尽管目前绝大部分研究认为胞内K⁺外流对于NLRP3炎症小体活化必不可少,但也有一些不依赖K⁺外流就能激活NLRP3的途径,例如肽聚糖诱导的NLRP3

炎症小体活化取决于mtROS生成^[15]。

在病理条件下, mtROS产生会急剧增加, 从而激活NLRP3炎症小体^[16]。另外, 线粒体DNA和线粒体自噬也会通过一系列NLRP3激活剂(包括ATP、nigericin和溶酶体破坏)来促进NLRP3的激活^[17]。

溶酶体损伤或破坏是许多病理条件下NLRP3炎症小体激活的关键机制, 通常由内源性颗粒例如 β -淀粉样蛋白的吞噬作用触发, 或是外源性微粒, 包括二氧化硅、石棉和明矾等^[18-19]。被吞噬的晶体在溶酶体室中积聚, 导致溶酶体酸化增加、溶酶体肿胀、溶酶体膜完整性丧失, 最终导致NLRP3炎症小体激活。

2 NLRP3炎症小体与肥胖和其代谢综合征

2.1 NLRP3炎症小体与肥胖

当机体出现营养过剩的情况时, 超过自身能量消耗的多余热量会以甘油三酯(triacylglycerols, TGs)的形式储存在白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)中。肥胖时, 白色脂肪细胞会过度增殖和存储TGs, 形成脂肪肥大。而脂肪过量积累超出负荷后, 会降解生成游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs), FFAs被巨噬细胞识别后会产生有毒性的神经酰胺(ceramides)。NLRP3炎症小体感知脂毒性相关神经酰胺, 诱导巨噬细胞和脂肪组织中的Caspase-1裂解^[20]。长期的慢性炎症会导致脂肪功能失调, 其特征是血管生成受损、局部缺氧、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑改变^[21-23]。另外, 非脂肪细胞中的异位脂质积累促进脂毒性损伤, 包括IR^[24]。因此, 脂肪功能的失调以及ECM重塑受损被认为是连接正能量平衡和代谢紊乱的关键因素^[25]。从这个意义上来说, 脂肪组织不仅是一个重要的内分泌器官, 而且是一个能够调节代谢稳态相关信号的关键组织。综上所述, NLRP3-IL-1 β 通路的激活在促进肥胖相关代谢并发症中起着核心作用。

有研究发现, NLRP3炎症小体在小鼠高脂饲料喂养过程中调节肥胖的各个方面。在食物摄入无差异的情况下, *Caspase-1*基因缺失小鼠出现体重减轻、脂肪细胞肥大减少等现象, 这提示小鼠自身的能量代谢水平有所提高^[26]。HUANG等^[27]发现NLRP3炎症小体是介导产热调节全身能量代谢的关键汇聚点。棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)是一种重要的产热器官, 为了应对寒冷, BAT激活 β -肾上腺素能受体调节的产热程序, 其中FA被运输到线粒体中

进行FA氧化和解耦呼吸以耗散能量, 这是一种非颤抖性产热。一方面, 当线粒体功能受损时, 线粒体通过ROS释放大量促炎信号影响先天免疫系统; 另一方面, BAT中的炎症激活又破坏了线粒体的完整性, 进一步加剧了产热活性受损^[28]。因此, 抑制NLRP3炎症小体对治疗BAT炎症与线粒体功能障碍具有很大价值, 因为产热功能的恢复有助于肥胖患者提高自身的基础代谢水平, 而相关的潜在机制有待进一步研究。

2.2 NLRP3炎症小体与代谢功能障碍相关脂肪性肝病

与肥胖相关最典型的肝脏功能紊乱是代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolically associated fatty liver disease, MAFLD)(前称非酒精性脂肪肝病, non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)^[29]。随着病情的发展, MAFLD从单纯的脂肪变性逐渐发展为伴有炎症和肝细胞损伤, 称为代谢相关脂肪肝(metabolically associated fatty liver, MASH)。最后, MASH的发展最终导致肝脏纤维化、肝硬化和肝功能衰竭。MASH的发生与IR高度相关, 由IR引起FA在肝脏内积聚引起脂肪肝与脂肪组织功能障碍, 进而诱导脂肪因子和炎症细胞因子的分泌^[30]。长期的低度炎症浸润会引起线粒体功能障碍、内质网应激、氧化应激和ROS, 最终发展成为MASH^[31-33]。新近研究发现NLRP3炎症小体在肝脏脂肪肝的生成和恶化中具有重要作用^[34]。

鞘脂是膜双分子层的重要组成部分, 在免疫、炎症和代谢性疾病的调控中发挥多种作用。相关研究已显示神经酰胺在鞘脂代谢中具有激活NLRP3炎症小体通路的能力^[35]。许多研究表明, 改变鞘脂代谢可以减轻MAFLD。关于鞘脂介导炎症小体活化的机制, 有报道称, 鞘氨醇1磷酸受体4(sphingosine 1-phosphate receptor 4, S1PR4)可能是MASH的一个新的治疗靶点, 它通过肌醇三磷酸/肌醇三磷酸受体依赖的Ca²⁺信号通路介导肝巨噬细胞NLRP3炎症小体的激活^[36]。SLB736是一种S1PR4受体拮抗剂, 可预防MASH和肝纤维化的发生, 在这方面, 通过抑制SMS1或s1pr靶向鞘脂代谢, 可能与预防NLRP3炎症小体激活有潜在的相关性。

2.3 NLRP3炎症小体与肥胖相关性肾病

肥胖相关性肾病(obesity-related glomerulopathy, ORG)是指由长期肥胖引起代谢紊乱造成的肾

脏微血管并发症,属于慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的一个类型。有研究显示,在肥胖患者中,体重指数(body mass index, BMI)居高与CKD的风险增加相关^[37-39]。肥胖引起IR,葡萄糖稳态遭到破坏,代谢器官出现糖代谢紊乱现象,此时大量的葡萄糖会集中到肾脏代谢,以此减轻机体因为糖代谢紊乱造成的不利影响,但同时这也加重了肾脏负担。长此以往会引起肾细胞葡萄糖转运体1(glucose transporter 1, Glut 1)的活性增强^[40],这会导致肾组织细胞胰岛素受体的激活,使更多的葡萄糖进入细胞内,细胞内长期处于高糖环境会引起各种损伤介质(例如IGF-1等)的激活^[41-42]。高血糖也会引起ROS的增加,葡萄糖自身氧化造成线粒体超负荷工作,ROS产生过多,而此时机体氧化能力下降,细胞内抗氧化的NADPH量严重不足^[43]。ROS会引起肾小球出现多种损伤,如使得肾小球基底膜增厚、纤维化^[44],同时其会造成上皮细胞的黏附性逐渐下降,肾小管基底膜损坏和肾小管间质巨噬细胞侵入增加,导致肾小管间质纤维化。NLRP3炎性体介导的焦亡也在糖尿病肾病的发生发展中起重要作用。最近的一项研究表明,在链脲霉素(streptozocin, STZ)治疗的糖尿病大鼠中,NLRP3、Caspase-1和IL-1 β 等与焦亡作用相关蛋白的表达水平显著升高^[45]。此外,也有研究显示非髓源性细胞中NLRP3炎性体的激活会加重慢性肾病^[46]。NLRP3炎性体介导的细胞焦亡会对肾功能产生影响,主要体现在肾小球足细胞和肾小管上皮细胞的焦亡。

足细胞(podocytes)是肾小球中深度分化的非典型上皮细胞,参与形成滤过屏障,维持肾小球的正常滤过功能^[47-48]。值得注意的是,许多研究发现足细胞焦亡与肥胖相关性肾病密切相关^[49]。有体外实验表明,高糖以剂量依赖的形式抑制足细胞的存活^[50],并且细胞IL-1 β 和IL-18的mRNA水平明显提高。在糖尿病动物模型中,透射电镜观察到了足细胞减少和足突融合的现象,相关足细胞的标志物Nephrin和Podocin表达水平降低,与此同时,足细胞中Caspase-1和GSDMD-N蛋白表达水平升高。一些最新的体外研究试图通过阻断炎性体信号通路来抑制足细胞焦亡,如使用MCC950等^[51],通过这样的方式达到治疗肥胖相关性肾病的预期目标。以上的这些研究结果强调了NLRP3-Caspase-1-IL-1 β 轴诱导的足细胞焦亡在肥胖相关性肾病中的作用。

肾小管上皮细胞(tubular epithelial cells, TECs)

焦亡是肾脏重吸收功能减弱的主要原因之一,与肾功能恶化密切相关。肾小管上皮损伤同样也会发生在高糖环境中,长期的糖脂代谢紊乱和炎症浸润会导致肾小管间质的炎症和纤维化。ZHANG等^[52]的研究发现Caspase-1介导的TECs焦亡在急性肾损伤中起重要作用。ZHU等^[53]的实验证实,在高糖环境下,人小管细胞(human kidney 2, HK-2)中NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 和GSDMD-N的表达水平上调。WANG等^[54]的研究发现高糖激活TLR4/NF- κ B信号通路介导GSDMD相关TECs的焦亡,TLR4抑制剂TAK-242可显著减轻TECs的损伤。

综上所述,NLRP3炎性体与肥胖、代谢功能障碍相关脂肪性肝病及肥胖相关慢性肾脏疾病密切相关(图1),深入研究NLRP3炎性体在上述疾病发生及发展中的作用机制,有助于研发新的治疗方法。

3 抑制NLRP3炎性小体信号通路的潜在药物和制剂

3.1 MCC950

在2015年有报道描述了一种名为MCC950的NLRP3炎性小体小分子抑制剂。在人和小鼠巨噬细胞中,MCC950通过阻止NLRP3诱导的ASC寡聚化,抑制NLRP3炎性体激活和IL-1 β 分泌。GORDON等^[55]的实验证明口服MCC950药物抑制NLRP3炎性体激活可以防止帕金森病(Parkinson's disease, PD)模型小鼠中的多巴胺能变性。研究显示,MCC950改善了肥胖糖尿病小鼠MAFLD病理和纤维化,这可能是由于其阻断了髓细胞中胆固醇晶体介导的NLRP3激活。以上这些结果表明,MCC950对NLRP3炎性体的特异性抑制作用提示我们靶向NLRP3炎性体的抗炎治疗可能是一种新的方式。

3.2 CY-09

最近的一项研究表明,抑制NLRP3炎性体组装过程中的ATP酶活性可能是治疗NLRP3相关疾病的潜在策略。JIANG等^[56]的研究证实CY-09可以直接结合NLRP3的Walker A基序,从而抑制ATP酶活性。该研究表明NLRP3的ATP酶活性对NLRP3的寡聚化及其激活至关重要。目前的研究表明,CY-09对人体安全,且在长期服用的情况下具有稳定的药代动力学特征。

3.3 OLT1177

OLT1177是一种活性 β -磷酸酯,具有较强抑制

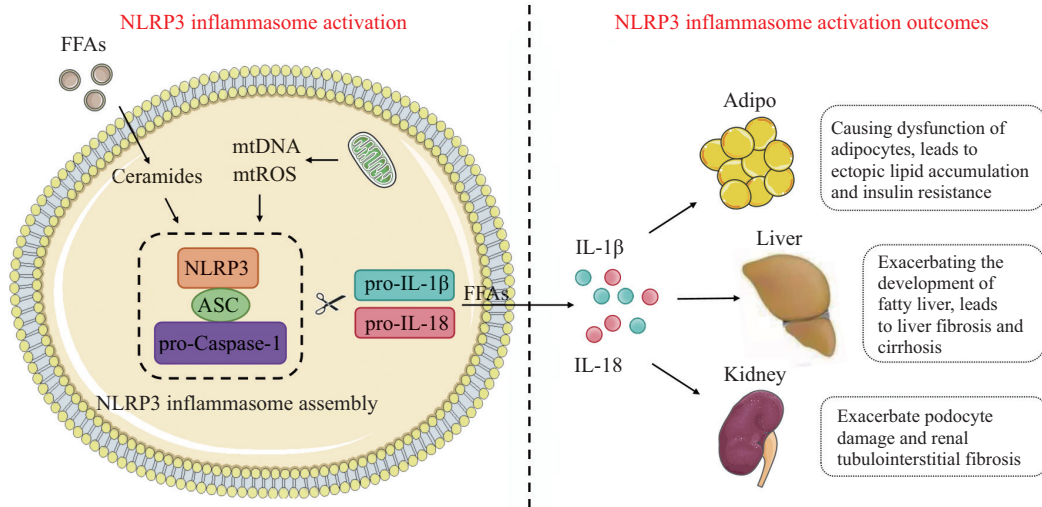


图1 NLRP3炎性体在肥胖及其代谢综合征中的作用

Fig.1 NLRP3 inflammasome in obesity and its related metabolic syndromes

NLRP3炎性体的生物活性,且被证明对人体安全。相关研究表明,OLT1177在尿酸钠诱导的关节炎小鼠模型中可减少中性粒细胞浸润和缓解关节肿胀,抑制促炎因子IL-1 β 和IL-6的分泌^[57]。文章进一步描述了OLT1177对NLRP3炎性体激活和相关疾病的抗炎作用,与CY-09一样,OLT1177直接与NLRP3结合并抑制ATP酶活性^[58]。因此,OLT1177能够抑制NLRP3炎性体的激活,靶向治疗NLRP3相关的疾病,例如急性痛风发作。

3.4 Tranilast

曲尼斯特(tranilast)是一种类似色氨酸代谢物的药物,最初被认为是一种抗过敏药物,用于治疗多种炎症性疾病^[59]。HUANG等^[60]的实验发现tranilast是一种特异性NLRP3炎性体抑制剂。与上述三种抑制剂一致,tranilast不通过干扰NLRP3炎性小体的上游信号通路起到抑制作用。tranilast直接结合NLRP3的NACHT结构域,抑制NLRP3-NLRP3相互作用,以不依赖ATP酶的方式抑制NLRP3炎性体的激活。

3.5 Oridonin

冬凌草素(oridonin)是冬凌草的主要生物活性成分,是一种广泛用于治疗炎症性疾病的非处方草药。既往研究表明,oridonin具有抗肿瘤、抗炎和促细胞凋亡的作用,可抑制MAPK或NF- κ B活化^[61]。HE等^[62]的一项研究阐明了oridonin抗炎活性的潜在机制,oridonin可以特异性抑制NLRP3炎性小体的激活,直接结合NLRP3的NACHT结构域,NACHT上的半胱氨酸279位点是oridonin的共价结合位点。

4 小结

免疫系统紊乱是当今人类许多代谢性疾病无法根治的重要原因,两者互相调控影响着疾病的发生和发展。在世界范围内,肥胖及其代谢综合征的发病率仍在增加,其并发症仍然是死亡的一个重要原因,因此更好地了解炎症反应可能对肥胖及其代谢综合征的治疗和预后具有重要影响。NLRP3炎性体作为一个危险信号在代谢性疾病的发生和发展中发挥着重要作用。但目前为止,临床上并没有靶向NLRP3炎性体治疗代谢性疾病的药物,而是聚焦于其下游产物IL-1 β 。目前,针对NLRP3炎性体的结构与功能已经有了充分的研究,但其组装和调控的具体机制尚不明确。关于NLRP3炎性体激活的详细过程,以及其抑制剂发挥作用的具体位点和作用机制是未来该方向研究的关键点。自2022年以来,以NLRP3炎性体抑制剂为靶点的多种药物已经进入临床阶段,在多种慢性疾病的治疗中都有着不错的表现^[63]。抑制NLRP3在某种程度上类似于抗生素,是一种对多种炎症性疾病具有适用性的药物,因而靶向NLRP3的抗炎治疗有可能作为一种新的肥胖和代谢紊乱干预策略。

参考文献 (References)

- [1] ROHM T V, MEIER D T, OLEFSKY J M, et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders [J]. Immunity, 2022, 55(1): 31-5.
- [2] DADSON P, FERRANNINI E, LANDINI L, et al. Fatty acid uptake and blood flow in adipose tissue compartments of morbidly

- obese subjects with or without type 2 diabetes: effects of bariatric surgery [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 313(2): E175-2.
- [3] LONGO M, ZATTERALE F, NADERI J, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 8.
- [4] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1106-21.
- [5] KESAVARDHANA S, MALIREDDI R K S, KANNEGANTI T D. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 567-5.
- [6] SWANSON K V, DENG M, TING J P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477-9.
- [7] ZHENG R, YAN Y, DAI S, et al. ASC specks exacerbate α -synuclein pathology via amplifying NLRP3 inflammasome activities [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 6.
- [8] HUANG Y, XU W, ZHOU R. NLRP3 inflammasome activation and cell death [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(9): 2114-27.
- [9] WANG L, HAUENSTEIN A V. The NLRP3 inflammasome: mechanism of action, role in disease and therapies [J]. *Mol Aspects Med*, 2020, 76: 100-9.
- [10] PAIK S, KIM J K, SILWAL P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1141-60.
- [11] HE Y, HARA H, NÚÑEZ G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(12): 1012-21.
- [12] MARIATHASAN S, WEISS D S, NEWTON K, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP [J]. *Nature*, 2006, 440(7081): 228-2.
- [13] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 8.
- [14] KATSNELSON M A, RUCKER L G, RUSSO H M, et al. K^+ efflux agonists induce NLRP3 inflammasome activation independently of Ca^{2+} signaling [J]. *J Immunol*, 2015, 194(8): 3937-52.
- [15] ZENG B, HUANG Y, CHEN S, et al. Dextran sodium sulfate potentiates NLRP3 inflammasome activation by modulating the $KCa3.1$ potassium channel in a mouse model of colitis [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(8): 925-3.
- [16] HOU Y, WANG Q, HAN B, et al. CD36 promotes NLRP3 inflammasome activation via the mtROS pathway in renal tubular epithelial cells of diabetic kidneys [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 3.
- [17] HAN X, XU T, FANG Q, et al. Quercetin hinders microglial activation to alleviate neurotoxicity via the interplay between NLRP3 inflammasome and mitophagy [J]. *Redox Biol*, 2021, 44: 10.
- [18] BIASIZZO M, KOPITAR-JERALA N. Interplay between NLRP3 inflammasome and autophagy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 03.
- [19] HORNUNG V, LATZ E. Critical functions of priming and lysosomal damage for NLRP3 activation [J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(3): 620-3.
- [20] LIU F, ZHANG Y, SHI Y, et al. Ceramide induces pyroptosis through TXNIP/NLRP3/GSDMD pathway in HUVECs [J]. *BMC Mol Cell Biol*, 2022, 23(1): 4.
- [21] COX A J, WEST N P, CRIPPS A W. Obesity, inflammation, and the gut microbiota [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(3): 207-5.
- [22] KAWAI T, AUTIERI M V, SCALIA R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 320(3): C375-1.
- [23] KOLB R, SUTTERWALA F S, ZHANG W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 29: 77-9.
- [24] WILLIAMS A S, KANG L, WASSERMAN D H. The extracellular matrix and insulin resistance [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(7): 357-6.
- [25] UNAMUNO X, GÓMEZ-AMBROSI J, RAMÍREZ B, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces adipose tissue inflammation and extracellular matrix remodeling [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(4): 1045-57.
- [26] STIENSTRA R, VAN DIEPEN J A, TACK C J, et al. Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(37): 15324-29.
- [27] HUANG Y, ZHOU J H, ZHANG H, et al. Brown adipose TRX2 deficiency activates mtDNA-NLRP3 to impair thermogenesis and protect against diet-induced insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(9): 2.
- [28] KOTZBECK P, GIORDANO A, MONDINI E, et al. Brown adipose tissue whitening leads to brown adipocyte death and adipose tissue inflammation [J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(5): 784-94.
- [29] KIM S R, LEE S G, KIM S H, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 7.
- [30] NIȚULESCU I M, CIULEI G, COZMA A, et al. From innate immunity to metabolic disorder: a review of the NLRP3 inflammasome in diabetes mellitus [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(18): 2.
- [31] MRIDHA A R, WREE A, ROBERTSON A A B, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(5): 1037-46.
- [32] DENG Y F, XU Q Q, CHEN T Q, et al. Kinsenoside alleviates inflammation and fibrosis in experimental NASH mice by suppressing the NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 41.
- [33] HUANG Q, XIN X, SUN Q, et al. Plant-derived bioactive compounds regulate the NLRP3 inflammasome to treat NAFLD [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 99.
- [34] WANG Q, OU Y, HU G, et al. Naringenin attenuates non-alcoholic fatty liver disease by down-regulating the NLRP3/NF- κ B pathway in mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(8): 1806-21.
- [35] KOH E H, YOON J E, KO M S, et al. Sphingomyelin synthase 1 mediates hepatocyte pyroptosis to trigger non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Gut*, 2021, 70(10): 1954-64.
- [36] HONG C H, KO M S, KIM J H, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor 4 promotes nonalcoholic steatohepatitis by activating NLRP3 inflammasome [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(3): 925-7.
- [37] KJAERGAARD A D, TEUMER A, WITTE D R, et al. Obesity

- and kidney function: a two-sample mendelian randomization study [J]. *Clin Chem*, 2022, 68(3): 461-2.
- [38] CHEN Y, DABBAS W, GANGEMI A, et al. Obesity management and chronic kidney disease [J]. *Semin Nephrol*, 2021, 41(4): 392-2.
- [39] KIM B, KIM G, KIM E, et al. The a body shape index might be a stronger predictor of chronic kidney disease than BMI in a senior population [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(24): 4.
- [40] GNUDI L, RAIJ L. The link between Glut-1 and hypertension in diabetic nephropathy [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2006, 8(1): 79-3.
- [41] KAMENICKÝ P, MAZZIOTTI G, LOMBÈS M, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications [J]. *Endocr Rev*, 2014, 35(2): 234-1.
- [42] WASNIK S, TANG X, BI H, et al. IGF-1 deficiency rescue and intracellular calcium blockade improves survival and corresponding mechanisms in a mouse model of acute kidney injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 5.
- [43] YING W. NAD⁺/NADH and NADP⁺/NADPH in cellular functions and cell death: regulation and biological consequences [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10(2): 179-6.
- [44] JHA J C, BANAL C, CHOW B S, et al. Diabetes and kidney disease: role of oxidative stress [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25(12): 657-4.
- [45] WANG C, PAN Y, ZHANG Q Y, et al. Quercetin and allopurinol ameliorate kidney injury in STZ-treated rats with regulation of renal NLRP3 inflammasome activation and lipid accumulation [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): 85.
- [46] YANG W, TAO K, ZHANG P, et al. Maresin 1 protects against lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver injury by inhibiting macrophage pyroptosis and inflammatory response [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 195: 63.
- [47] BARUTTA F, BELLINI S, GRUDEN G. Mechanisms of podocyte injury and implications for diabetic nephropathy [J]. *Clin Sci*, 2022, 136(7): 493-520.
- [48] GARG P. A review of podocyte biology [J]. *Am J Nephrol*, 2018, doi: 10.1159/000481633.
- [49] WANG S, ZHANG X, WANG Q, et al. Histone modification in podocyte injury of diabetic nephropathy [J]. *J Mol Med*, 2022, 100(10): 1373-86.
- [50] LIU Y, LIU Y, HE W, et al. Fibroblasts: immunomodulatory factors in refractory diabetic wound healing [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 23.
- [51] HUTTON H L, OOI J D, HOLDSWORTH S R, et al. The NLRP3 inflammasome in kidney disease and autoimmunity [J]. *Nephrology*, 2016, 21(9): 736-4.
- [52] LI C, WANG W, XIE S S, et al. The programmed cell death of macrophages, endothelial cells, and tubular epithelial cells in sepsis-AKI [J]. *Front Med*, 2021, 8: 24.
- [53] HUANG G, ZHANG Y, ZHANG Y, et al. Chronic kidney disease and NLRP3 inflammasome: pathogenesis, development and targeted therapeutic strategies [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2023, 33: 17.
- [54] LI R, GUO Y, ZHANG Y, et al. Salidroside ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting the TLR4/NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 3.
- [55] GORDON R, ALBORNOZ E A, CHRISTIE D C, et al. Inflammasome inhibition prevents α -synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(465): 6.
- [56] 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): 3219-38.
- [57] MARCHETTI C, SWARTZWELTER B, KOENDERS M I, et al. NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177 suppresses joint inflammation in murine models of acute arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 9.
- [58] MARCHETTI C, SWARTZWELTER B, GAMBONI F, et al. OLT1177, a β -sulfonyl nitrile compound, safe in humans, inhibits the NLRP3 inflammasome and reverses the metabolic cost of inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(7): E1530-39.
- [59] DARAKHSHAN S, POUR A B. Tranilast: a review of its therapeutic applications [J]. *Pharmacol Res*, 2014, 91: 15-8.
- [60] 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.
- [61] LIU X, XU J, ZHOU J, et al. Oridonin and its derivatives for cancer treatment and overcoming therapeutic resistance [J]. *Genes Dis*, 2020, 8(4): 488-2.
- [62] HE H, JIANG H, CHEN Y, et al. Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti-inflammasome activity [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2550.
- [63] CARPENTER S, O'NEILL L A J. From periphery to center stage: 50 years of advancements in innate immunity [J]. *Cell*, 2024, 187(16): 4429-30.