

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20241219.001

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20241219.1344.002>

天然黄酮类化合物干预 DKD 中 NLRP3 靶点研究进展

吴夏青, 张 宣, 王 亚, 王巧峰, 方欢乐, 别蓓蓓, 陈玉华✉

(西安培华学院医学院, 陕西 西安 710100)

[摘要] 糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)是一种进行性慢性糖尿病微血管并发症之一, 为终末期肾病的主要原因。越来越多的证据表明, 肾脏炎症在DKD发病中发挥至关重要的作用, 其机制与炎症介质的过度激活相关。NLR 家族 pyrin 域蛋白 3(NLR family pyrin domain containing protein 3, NLRP3)炎症小体作为一种经典的炎症小体, 可在细胞内组装成NLRP3多蛋白复合体。当机体接受内、外源性病原体或损伤时, NLRP3多蛋白复合体激发体内一系列炎症反应, 促进炎症因子IL-1 β 、IL-18等释放, 进而诱导DKD发生、发展。本文主要介绍了NLRP3炎症小体在NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路介导的肾脏固有细胞(如肾小管上皮细胞、足细胞及系膜细胞等)异常及在DKD病理生理学反应中相关机制。除此之外, 还讨论了天然黄酮类化合物作为可选择性靶向作用于肾脏内NLRP3炎症小体及其信号通路分子的候选药物在减缓炎症反应、减轻DKD症状方面的应用潜力。本文可为对DKD患者的科学管理治疗提供新思路。

[关键词] 糖尿病肾脏疾病(DKD); 天然黄酮; 炎症; NLRP3

[中图分类号] R96 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2025)07-0541-11

Research progress on natural flavonoids targeting the NLRP3 in DKD

WU Xiaqing, ZHANG Xuan, WANG Ya, WANG Qiaofeng, FANG Huanle, BIE Beibei, CHEN Yuhua✉

(Medical School of Xi'an Peihua University, Xi'an 710100, China)

[Foundation Project]: This study was supported by University Level Scientific Research Project Funding from Xi'an Peihua College (PHKT2322); National Natural Science Foundation of China (82104375); National Natural Science Foundation of China General Project (82072229)

[Author]: WU Xiaqing, Ph.D., E-mail: wxq-607697@163.com.

[Correspondence to]: CHEN Yuhua, Ph.D., Professor, E-mail: chenYuhua.358@163.com.

Received: 2024-10-27

Revised: 2024-12-11

JHMu, 2025;31(7):541-551

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Diabetes kidney disease (DKD) is one of the progressive microvascular complications of the diabetes, which is the main cause of end-stage renal disease. More and more evidence suggest that renal inflammation plays a crucial role in the pathogenesis of DKD, and its mechanism is related to the excessive activation of inflammatory mediators. NLR family pyrin domain containing protein 3 (NLRP3) inflammasome, as a classic inflammasome, can assemble into NLRP3 multimeric complexes in cells. When the body receives internal/external pathogens or injury, the NLRP3 multimeric complexes activates a series of inflammatory responses in the body, promoting the release of inflammatory factors IL-1 β and IL-18, thereby triggering the occurrence and development of DKD. This article mainly emphasizes that the role of NLRP3 inflammasome in NLRP3/caspase-1/IL-1 β pathway inducing abnormalities of renal intrinsic cells (such as tubular epithelial cells, podocytes, and mesangial cells) and the related mechanisms in the pathophysiology of DKD. In addition, the potential application of natural flavonoids as candidate drugs is used to selectively target the NLRP3 inflammasome and signaling pathway molecules for reducing the inflammatory reaction and alleviating the symptoms of DKD is discussed. The article can provide new idea for the scientific management and treatment of DKD patients.

[Key words] Diabetes kidney disease (DKD); Natural flavonoids; Inflammation; NLRP3

[基金项目] 西安培华学院校级科研项目资助(PHKT2322);国家自然科学基金青年科学基金(82104375);国家自然科学基金面上项目(82072229)

[作者简介] 吴夏青, 博士, E-mail: wxq-607697@163.com.

[通讯作者] 陈玉华, 博士, 教授, E-mail: chenYuhua.358@163.com.

[收稿日期] 2024-10-27

[修回日期] 2024-12-11

[网络出版时间] 2024-12-19 14:03:32

糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)作为一种进行性慢性的糖尿病微血管并发症之一,临床上缺乏有效的治疗药物,患者常预后不良,最终进展为终末期肾病。糖尿病人群中,DKD患病率约为35%~45%。据国际糖尿病联合会2021年发布的全球糖尿病地图(第10版)统计数据预测,到2030年和2045年,全球成年(20~79岁)糖尿病患者数将由2021年的5.37亿分别增至6.43亿和7.83亿^[1]。

DKD作为一种炎症性疾病,其致病机制与炎症介质的过度激活相关。循环系统和肾脏中持续的微炎症状态是DKD的重要病理生理学基础,主要表现为炎症因子水平的升高,其本质为过度激活的先天免疫反应^[2]。2002年, Martinon及其同事首次发现了作为胞质固有免疫信号受体的炎症小体。炎症小体通过激活caspase-1,加速白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)家族细胞因子,如促炎细胞因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)及其它细胞因子的成熟和分泌,诱发炎症级联反应,以此应对危险信号分子如细胞因子、损伤相关模式分子,炎症小体成为慢性炎症反应的关键介质。因此,炎症小体的过度激活在DKD发生、发展过程中起着至关重要的作用^[3]。

核苷酸结合寡聚化结构域NOD样受体(NOD-like receptors, NLRs)家族Pyrin结构域蛋白3(NLR family pyrin domain containing protein 3, NLRP3)作为一种经典的炎症小体,由受体蛋白NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和pro-caspase-1组成,其相对分子质量约为700 kDa。NLRP3炎症小体过度激活后,可以通过调节炎症反应的典型和非典型机制诱导广泛的急性和慢性肾脏疾病^[4,5]。最近研究显示,NLRP3炎症小体的激活及其信号传导在DKD进展过程中发挥关键作用^[6,7]。Wang等^[8]认为多种信号通路包括核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)、非编码RNA等,可调控NLRP3炎症小体的激活,而抑制NLRP3炎症小体的激活可缓解DKD患者的肾炎症状态。Jin等^[9]提出,NLRP3炎症小体可通过炎症反应、氧化应激、自噬和胞吐作用等释放炎症细胞因子,诱导DKD中慢性炎症进展。另有研究显示^[6,10],当发生DKD时,危险信号分子激活caspase-1和/或caspase-4/5/11依赖的细胞焦亡通路,促进肾小管间质炎症和纤维化,以及包括系膜扩张

形态学变化在内的肾小球损伤。

因此,越来越多的研究已经证实了靶向NLRP3炎症小体在治疗DKD中具有重要潜力。本综述描述了NLRP3炎症小体的结构及其激活过程,总结了DKD条件下肾脏细胞中NLRP3炎症小体激活及其诱发的信号通路,讨论了靶向NLRP3炎症小体的治疗药物。同时,本综述分析了天然黄酮化合物作为NLRP3炎症小体抑制剂的应用潜力,将进一步加深研究者对天然黄酮化合物作为特异性靶向NLRP3炎症小体抑制剂的认识,为DKD患者的科学诊治管理提供新思路。

1 NLRP3炎症小体及其炎症信号

1.1 NLRP3炎症小体的结构

NLRP3炎症小体中,胞质蛋白NLRP3是核心蛋白,ASC是连接上游NLRP3和下游pro-caspase-1的衔接蛋白。NLRP3包含3个不同的结构域:一个是位于C端的富含亮氨酸重复序列结构域,通过蛋白质-蛋白质或蛋白质-糖脂的相互作用识别危险信号分子,一个是位于中心的NACHT结构域,具有ATP或GTP酶活性,可通过参与NLRP3寡聚化过程激活NLRP3蛋白及NLRP3炎症小体,另一个是位于N端的Pyrin结构域,参与结合ASC及介导信号传递。但是,基础水平的NLRP3表达不足以激活NLRP3炎症小体。

1.2 NLRP3炎症小体激活

人们普遍认为,模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)如NLRs、识别危险相关模式分子(damage-associated molecular patterns, DAMPs)、病原相关模式分子,能够刺激NLRP3炎症小体的组装。DAMPs如高血糖、高血脂和高尿酸,可通过K⁺通道模型、溶酶体损伤模型和活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)模型激活NLRP3蛋白,促进NLRP3复合体的形成^[11]。

NLRP3炎症小体的活化分为两个阶段(图1)。第一阶段是“初始化启动”:涉及免疫细胞PRR识别内源性、外源性危险信号分子,激活NF- κ B,上调NLRP3表达,促进前体细胞因子pro-IL-1 β 及pro-IL-18的成熟。第二阶段是“激活组装”:由广泛刺激介导K⁺的外流及Ca²⁺的内流,诱导过量ROS的产生,刺激线粒体ROS(mitochondrial ROS, mtROS)的增多,诱导氧化应激,促进NLRP3与ASC结合而募集pro-caspase-1,最终聚集成激活的NLRP3炎症小体。激活的NLRP3炎症小体促使ASC将无活性的pro-caspase-1前体剪切成为有活性的caspase-1。caspase-1作为炎症小体的效应蛋

白,可诱导经典的 caspase-1 依赖性细胞焦亡过程,促进 IL-1 β 及 IL-18 的释放,从而加重炎症反应。非 caspase-1 依赖性细胞焦亡一般通过病原微生物的产物如脂多糖激活 caspase-4/5/11,直接将底物蛋白 gasdermin D(GSDMD)裂解为 GSDMD-NT 片段,使细胞膜穿孔,诱导促炎细胞的程序性死亡。另外,mtROS 破坏硫氧还蛋白(thioredoxin, TRXs)/TXNIP 的相互作用,而促使 TXNIP 与 NL-

RP3炎症小体间的直接相互作用,诱发NLRP3信号通路。有研究表明^[12],NLRP3炎症小体募集衔接体ASC和caspase-1后导致大量炎症因子(IL-1 β 、IL-18)的释放,诱导组织焦下垂和炎症损伤。因此,血浆NLRP3、IL-1 β 和IL-18水平可作为DKD发生和发展的指标,可为临床上DKD的早期诊断和治疗计划的确定提供指导^[13]。

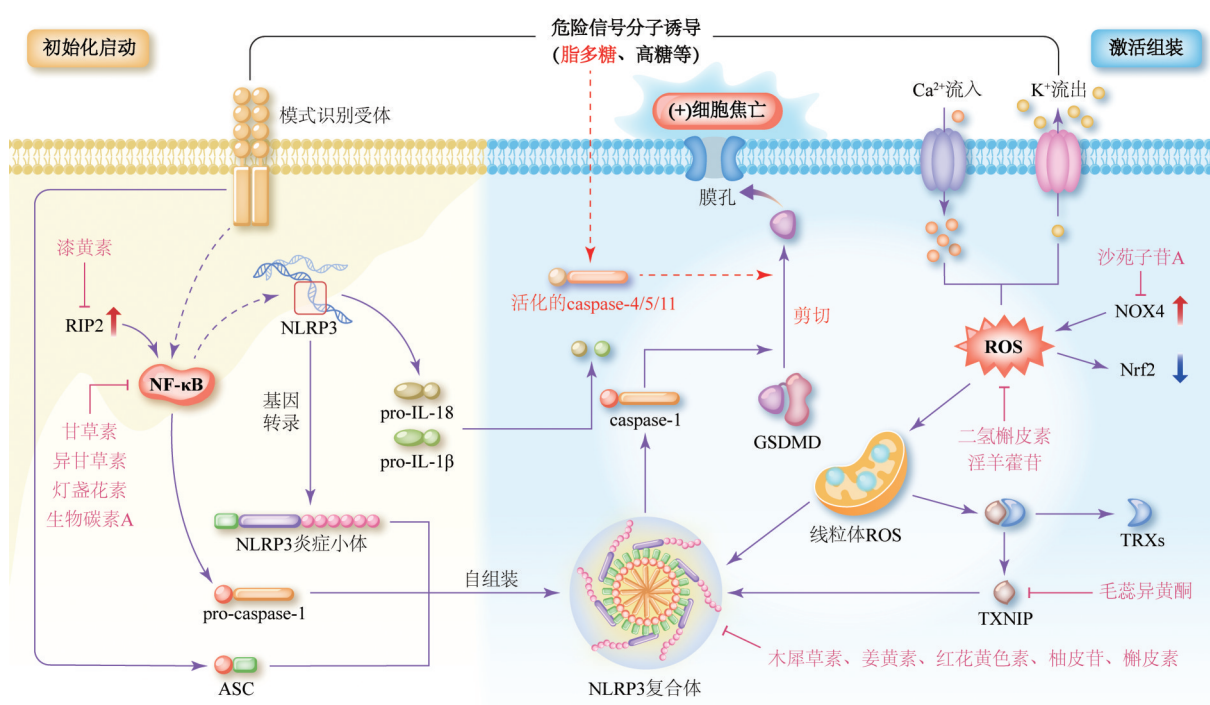


图1 NLRP3炎症小体激活及黄酮类化合物干预NLRP3靶点机制

Fig 1 Activation of NLRP3 inflammasome and the mechanism of flavonoids targeting NLRP3

1.3 肾脏细胞中NLRP3炎症信号

持续的高血糖状态所引起的糖代谢或其它代谢紊乱是DKD发生和进展的基础和必要条件。异常代谢产物,如高水平的葡萄糖、饱和脂肪酸、胆固醇等可激活肾相关细胞(系膜细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞等)中的NLRP3炎症小体^[14]。NLRP3炎症小体可以诱发由信号分子丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)及 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)等介导的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)增生、系膜细胞增殖、足细胞坏死及肾小球基底膜增厚,从而加重DKD^[11]。

对伴有高尿酸血症和血脂异常的DKD大鼠的研究发现^[15],肾组织中NLRP3过度表达,血清和肾

组织中促炎细胞因子 IL-1 β 及 IL-18 水平上升, 肾小球及肾小管出现炎症细胞浸润。由于不依赖于炎症细胞募集的 IL-1 β 和 IL-18 会对肾脏内皮功能等造成损伤, 并进一步损伤肾脏固有细胞, 使足细胞和肾小管上皮细胞发生表型转化或凋亡, ECM 产生增加, 导致使肾脏发生渐进的病理和结构变化。

NLRP3炎症小体的表达与激活已在多种肾脏细胞中得到证实,肾细胞如内皮细胞、系膜细胞、足细胞和上皮细胞等均会受到NLRP3炎症小体的一系列负面影响。肾小管上皮细胞是肾小管间质的主要细胞,其代谢旺盛、增殖能力强,是肾脏中由ROS诱发氧化损伤的主要细胞。IL-1家族中的细胞因子是肾小管间质炎症的关键促炎细胞因子。体外实验表明^[16],抑制TXNIP/NLRP3炎症途径的激活可减少IL-1家族等细胞因子的分泌,减轻脂多

糖诱导的肾小管上皮细胞(HK-2细胞)炎症损伤。ROS作为激活NLRP3炎症小体的中间因素,触发并加剧后续炎症级联反应,造成多种类型的细胞损伤^[17]。过量产生的mtROS可通过破坏TRXs/TXNIP的相互作用,激活NLRP3/IL-1 β ,从而促进炎症反应。在糖尿病患者、糖尿病小鼠及高浓度葡萄糖刺激的肾小管上皮细胞中,均能够检测到NLRP3炎症小体的激活。有研究证实^[18],抑制mtROS的过量产生可缓解肾病进展。Han等^[19]发现,DKD患者和db/db小鼠肾脏中mtROS的过量产生伴随着TRXs表达的减少、TXNIP表达的上调及NLRP3/IL-1 β 和TGF- β 表达的增加。抑制mtROS的过度产生可阻断高葡萄糖诱导的HK-2细胞中TXNIP和NLRP3之间的相互作用,减少NLRP3炎症小体的激活和IL-1 β 的释放。上述研究证据表明,高水平mtROS或抑制TRX表达会促进TXNIP与NLRP3的结合,激活NLRP3/IL-1 β 信号通路而引发DKD肾小管损伤。

系膜细胞是一种位于肾小球内的细胞,对毛细血管具有支撑作用,易发生过度炎症和纤维化。受体相关蛋白2(receptor-interacting protein 2, RIP2)是研究最多的NOD样受体伴侣蛋白,可激活NF- κ B或MAPK依赖性的炎症反应^[20]。Gao等^[21]发现,在高葡萄糖刺激的系膜细胞中,ROS-NLRP3炎症小体信号传导增强,但RIP2激活可介导细胞自噬,对ROS-NLRP3信号进行负调控,减少线粒体损伤。然而,在DKD患者肾活检物或动物模型中是否也存在由RIP2介导的自噬负调控炎症信号机制,仍需进一步研究。在实验性DKD中,高葡萄糖和脂多糖通过ROS/TXNIP通路启动肾小球系膜细胞中NLRP3炎症小体的组装,介导炎症、参与DKD的发展^[22]。这些结果表明,当肾脏暴露于高糖/脂多糖时,将产生大量的ROS,导致TXNIP与NLRP3结合,介导NLRP3炎症小体复合物的组装,进而诱导氧化应激和炎症反应。这些结果将有助于阐明先天免疫与DKD之间关联的细胞学基础和分子生物学基础。PRR与先天免疫反应相互作用刺激NLRP3小体组装机制相关研究的开展,将为预防DKD发生产生深远影响。

足细胞是肾小球滤过屏障的最外层细胞,其结构与功能的异常将导致蛋白尿,是DKD致病中的关键事件。细胞焦亡是程序性细胞死亡的一种特征性的炎症形式,过度的细胞焦亡可能导致慢性炎症。NLRP3炎症小体激活在细胞焦亡中发挥核心作用^[23]。在DKD小鼠、高浓度葡萄糖患者及高浓

度葡萄糖刺激的小鼠足细胞中,caspase-4及Caspase-11表达水平和GSDMD-N裂解程度显著升高,炎性细胞因子NF- κ B、IL-1 β 和IL-18水平增加,发生巨噬细胞浸润,足细胞标志蛋白nephrin和podocin表达减少,肾小球基质扩张^[24]。这说明caspase-11/4和GSDMD介导的细胞焦亡被激活,进一步参与了高血糖条件下足细胞的丢失过程和DKD的进展。调节核转录因子红细胞2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/NLRP3信号通路可减轻高糖诱导的足细胞凋亡、细胞焦亡和氧化损伤^[25]。调节肾脏中NLRP3炎症小体介导的足细胞焦下,可减轻DKD大鼠肾纤维化^[26]。NLRP3是自噬的负调控因子,在高血糖小鼠中,足细胞特异性NLRP3缺乏维持了肾小球的自噬,其显示出了对高血糖小鼠肾病的完全保护作用^[27,28]。高葡萄糖条件下,敲除NLRP3基因可通过抑制DKD中的氧化应激而减轻肾脏细胞炎症和肾纤维化^[29]。由此可知,抑制或敲除NLRP3可在一定程度上减轻足细胞的焦亡,减少足细胞的损伤。

NLRP3参与DKD肾小管上皮细胞、系膜细胞和足细胞炎症反应的研究结果显示,减少ROS的过度产生、抑制TXNIP与NLRP3的结合、干预NLRP3介导的细胞焦下等靶向NLRP3炎症机制等干预措施,可能是未来针对DKD肾小管、肾小球炎症及损伤的具有广阔应用前景的治疗方法。

2 治疗药物靶向NLRP3炎症小体

目前,针对DKD相关病理的治疗策略包括直接调节NLRP3炎症小体成分或间接调节相关细胞信号事件。抗糖尿病药物主要用于控制血糖,可对NLRP3炎症小体的表达和/或活性产生抑制作用^[30,31]。一些临床试验药物可通过靶向NLRP3炎症小体发挥作用,缓解DKD动物模型及高糖诱导的肾细胞损伤(表1)。有研究发现^[32],沙格列汀通过靶向患有T2DM(type 2 diabetes mellitus)的BTBR(black and tan, brachyuric)或患有T1DM(type 1 diabetes mellitus)的Akita小鼠NLRP3/ASC炎症小体,阻止糖尿病小鼠的炎症反应和肾损伤。针对BTBR ob/ob(T2DM)小鼠联合使用达格列净(SGLT-2抑制剂)与沙格列汀(DPP4抑制剂),可减少NLRP3/ASC炎症小体的激活,缓解糖尿病小鼠DKD的进展^[33]。相比单独使用沙格列汀,联合使用达格列净对肾肥大、系膜基质扩张和炎症小体激活可明显增强对肾损伤的保护效果。PPAR- γ 激动剂吡格列酮是一种噻唑烷二酮衍生物,可缓解糖尿病载脂蛋白E基因敲除(apolipoprotein E^{-/-}, ApoE^{-/-})小

鼠肾小球NLRP3炎症小体的活化,抑制肾损伤^[34]。应用提供了新见解。
上述结果将为抗糖尿病药物在DKD治疗中的潜在

表1 药物及黄酮通过靶向NLRP3炎性小体缓解DKD
Tab 1 Drugs and flavonoids alleviate DKD by targeting NLRP3 inflammasome

化合物名称	细胞模型	动物模型	细胞、动物中剂量分别表示为μmol/L; mg/kg	信号通路	文献
槲皮素、别嘌呤醇	----	STZ诱导的DKD大鼠	25, 50和100 mg/kg槲皮素;10 mg/kg别嘌呤醇	肾NLRP3炎症小体激活和脂质累积	[15]
沙格列汀、达格列净	----	瘦素缺陷型小鼠	1 mg/kg达格列净; 10 mg/kg沙格列汀	NLRP3/ASC炎症小体	[32]
沙格列汀	---	瘦素缺陷型小鼠	10 mg/kg	NLRP3/ASC炎症小体	[33]
吡格列酮	---	载脂蛋白E基因缺陷小鼠	10 mg/kg	NLRP3炎性小体	[34]
	大鼠肾小球系膜细胞(HBZY-1细胞)	db/db小鼠	0.01, 0.1和1 μmol/L; 10 mg/kg	NLRP3/Caspase-1/IL-1β通路	[36]
MCC950	足细胞(MPC-5细胞)	db/db小鼠	100 μmol/L; 10 mg/kg	NLRP3炎性小体	[37]
	MPC-5细胞	链脲佐菌素(STZ)诱导的DKD小鼠	10 μmol/L; 5 mg/kg	NLRP3炎性小体	[38]
CY-09	肾小管上皮细胞(HK-2细胞)	db/db小鼠	5和10 μmol/L; 2.5 mg/kg	NLRP3炎性小体	[39]
苏拉明	系膜细胞SV40MES13	KK-Ay小鼠	0.1和1 μmol/L; 0.01和1 mg/kg	NLRP3炎性小体	[40]
托珠单抗(IL-6受体抗体)	---	db/db小鼠	8 mg/kg	NLRP3炎性小体	[41]
黄蜀葵总黄酮、MCC950、740Y-P	MPC-5细胞	---	10 μmol/L MCC950; 30 μmol/L 740Y-P; 5, 10和20 μg/mL黄蜀葵总黄酮	METTL3依赖性m6A修饰介导的NLRP3炎性小体激活	[43]
木犀草素	MPC-5细胞	----	25, 50和100 μmol/L	NLRP3炎症小体及相关蛋白	[44]
灯盏花素	MPC-5细胞	STZ诱导的DKD小鼠	50和100 μmol/L; 15和30 mg/kg	NF-κB/NLRP3介导的细胞焦亡	[45]
毛蕊异黄酮, N-乙酰半胱氨酸(NAC)	---	STZ诱导的DKD大鼠	5和10 mg/kg毛蕊异黄酮; 500 mg/kg NAC	NF-κB/p65 /NLRP3/TXNIP信号	[47]
生物炭素A	肾小管上皮细胞(NRK-52E细胞)	HFD/STZ诱导的DKD大鼠	5, 10和20 μmol/L; 20 mg/kg	NF-κB(p65)/NLRP3信号	[48]
姜黄素	HK-2细胞	db/db小鼠	5, 10和15 μmol/L;200 mg/kg	NLRP3炎症小体及相关蛋白	[49]
甘草素	HBZY-1细胞	----	20和40 μmol/L	NF-κB和NLRP3炎症通路	[50]
柚皮苷、MCC950	HBZY-1细胞	----	100 μmol/L MCC950; 80 μmol/L柚皮苷	NLRP3-caspase-1-IL-1β/IL-18	[51]
异甘草素	HBZY-1细胞	----	20和40 μmol/L	Sirt-1/NF-κB与下游NLRP3表达	[52]
红花黄色素	----	HFD/STZ诱导的DKD小鼠	20和40 mg/kg	Caspase-1、NLRP3炎症小体	[53]
漆黄素	MPC-5细胞	STZ诱导的DKD小鼠	50 μmol/L; 5, 10和20 mg/kg	自噬介导的CDKN1B/P70S6K通路和NLRP3炎性小体	[54]
	HK-2细胞	HFD诱导的肥胖小鼠	10, 20和40 μmol/L; 20, 40和80 mg/kg	RIP3与下游NLRP3表达	[55]

续表					
化合物名称	细胞模型	动物模型	细胞、动物中剂量分别表示为 $\mu\text{mol/L}$; mg/kg	信号通路	文献
二氢槲皮素	HBZY-1 细胞	HFD/STZ 诱导 的 DKD 大鼠	20 $\mu\text{mol/L}$; 25, 50 和 100 mg/kg	ROS 和 NLRP3 炎症小体	[57]
山奈酚	---	STZ 诱导的 DKD 大鼠	50 mg/kg	NLPR3 炎症小体、凋亡相关 蛋白	[58]
淫羊藿苷, 厄贝 沙坦	MPC-5 细胞	STZ 诱导的 DKD 大鼠	1, 3 和 10 $\mu\text{mol/L}$ 淫羊藿苷; 1 $\mu\text{mol/L}$ 厄贝沙坦; 20, 40 和 80 mg/kg 淫羊藿 苷; 13.5 mg/kg 厄贝沙坦	Keap1-Nrf2/HO-1 信号轴及 下游 NLRP3 表达	[59]
沙苑子苷 A	HK-2 细胞	HFD/STZ 诱导 的 DKD 小鼠	0.5, 1 和 2 $\mu\text{mol/L}$; 5 和 10 mg/kg/day	NLRP3 炎症小体激活和自 噬	[60]

一些小分子化合物对 NLRP3 炎症小体激活具有抑制作用。2015 年, Coll 等^[35]发现 MCC950, 其作为一种含二芳基磺酰脲的化合物。作为 NLRP3 炎症小体的一种强效且高特异性的小分子抑制剂, MCC950 通过抑制 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路, 缓解 db/db (T2DM) 小鼠的肾功能损伤、肾小球基底膜增厚、足细胞损伤及肾纤维化症状, 但小鼠体重和血糖水平未发生明显改变^[36]。MCC950 治疗可改善 db/db 小鼠的肾功能, 减轻蛋白尿及系膜扩张^[37]。然而, 在链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 诱导的糖尿病小鼠中, MCC950 却增强了小鼠体内的炎症及氧化应激, 并加剧了肾小球硬化等^[38]。这些结果说明, MCC950 阻止 DKD 的分子机制尚未完全阐明, 这可能与 DKD 建模方式不同有关。CY-09 是一种新型 NLRP3 炎症小体特异性抑制剂, 可通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活预防非酒精性脂肪肝, 其抑制作用独立于 pro-IL-1 β 表达和 NLRP3 泛素化^[39]。但是, 需要更多的研究证明 CY-09 对其它炎症小体是否可产生影响。另外, NLRP3 特异性抑制剂甲磺酰基丙氨酸 (Dapansutrile)、咪唑药物 (Inzomelid)、ZYIL1 等在 DKD 中的潜在治疗作用仍未见报道。

细胞外 ATP 作为一种 DAMPs, 可通过 P2 受体 (P2X 和 P2Y 受体) 激活 NLRP3 炎症小体。苏拉明作为一种 P2X 和 P2Y 受体拮抗剂, 通过抑制细胞内 Na⁺-K⁺-ATP 酶干扰 ATP 结合。苏拉明被报道可通过抑制 KK-Ay 小鼠 (T2DM、肥胖症小鼠模型) 中 NLRP3 炎症小体的激活而阻止 DKD 进展^[40]。靶向炎症小体效应物疗法也被用于治疗 NLRP3 依赖性疾病中。托珠单抗作为一种人源化的 IL-6 受体 (interleukin-6 receptor, IL-6R) 抗体, 可阻止 IL-6 与 IL-6 受体的结合, 被广泛应用于类风湿性关节炎和青少年特发性关节炎的临床治疗中。托珠单抗对

db/db 小鼠治疗的结果显示, 其可通过部分抑制 IL-17A 而抑制 NLRP3 炎症小体, 最终改善 DKD 症状^[41]。未来, 需要对这些拮抗剂、抗体等对 DKD 患者的有效性进行进一步研究, 验证其临床应用效果。

上述研究证明, 抗糖尿病药物、NLRP3 小分子抑制剂及其它类型拮抗剂等可通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活而改善 DKD。因此, 针对 NLRP3 炎症小体的 DKD 治疗药物具有一定开发潜力。

3 黄酮类化合物靶向 NLRP3 炎症小体

3.1 黄酮类化合物来源及成分

黄酮类化合物广泛存在于自然界众多植物的种子、果实及花卉中等之中, 是以 C₆-C₃-C₆ 为基本碳架的一系列化合物, 其中两个 C₆ 单元 (A 环和 B 环) 具有酚类化合物性质。根据羟化形式和色烷环 (C 环) 变化, 可将黄酮类化合物分为不同亚类, 如黄酮、异黄酮、花青素、查尔酮、黄烷酮和黄酮醇等 (图 2)。绝大多数黄酮化合物的 B 环连接在 C 环的 C₂ 位上, 一些黄酮如异黄酮 (主要分布在豆科植物中) 及新黄酮 (主要来源于黄檀属) 的 B 环分别连接于 C 环的 C₃ 和 C₄ 位上。黄酮类化合物的基本结构是苷元, 植物中这些化合物大多以糖苷形式存在, 其具有抗氧化活性、抗炎等生物活性, 活性的大小与其结构及糖基化等有关。

3.2 黄酮类化合物靶向 NLRP3 研究进展

黄酮类化合物通过靶向 NLRP3 对 DKD 动物模型表现出一定保护作用 (表 1)。m⁶A 修饰与甲基转移酶 (methyltransferase like 3, METTL3)、(methyltransferase like 14, METTL14) 和 (Wilms' tumor 1-associated protein, WTAP) 等、RNA 结合蛋白 PTEN 等有关^[42]。黄蜀葵总黄酮为黄葵胶囊 (中国制剂专利) 的主要有效物质, 其可通过靶向 METTL3 依赖性 m⁶A 修饰介导的 NLRP3 炎症小体激活

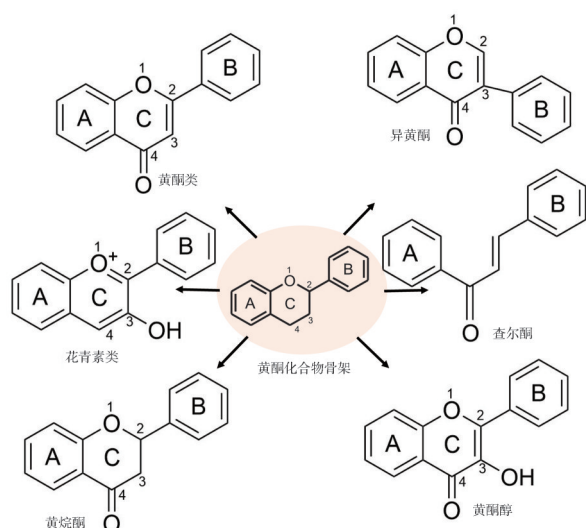


图2 黄酮类化合物及其亚类结构

Fig 2 Structures of flavonoids and their subclasses

和PTEN/PI3K/Akt信号通路传导,改善高浓度葡萄糖诱导的足细胞焦亡和细胞损伤^[43]。然而,黄蜀葵总黄酮对DKD动物实验模型的影响和机制尚未得到验证。

木犀草素、黄芩苷、黄芩素等是黄酮类化合物的代表。木犀草素是一种存在于多种水果和蔬菜中的天然黄酮,可通过抑制NLRP3炎症小体活化及相关蛋白(IL-1 β 、IL-1 β 、pro-caspase-1及caspase-1等),减少高浓度葡萄糖诱导的足细胞凋亡及ROS的产生^[44]。灯盏花素,又称黄芩苷-7-葡萄糖醛酸,是一种从灯盏花中提取的黄酮类化合物,通过抑制DKD小鼠及高浓度葡萄糖诱导的NF- κ B/NLRP3信号通路,抑制NF- κ B信号及下游NLRP3炎症小体的激活,从而减轻DKD小鼠的细胞焦亡及足细胞损伤^[45]。然而,灯盏花素是否可通过ROS依赖性方式及NF- κ B信号抑制NLRP3激活,还需要进一步验证。足细胞损伤和系膜细胞过度增殖是DKD的两个主要特征,黄酮类化合物对高浓度葡萄糖诱导的足细胞中NLRP3活化表现出一定的抑制作用,但黄酮类化合物是否对系膜细胞中NLRP3激活具有调节作用,仍需进一步研究。

异黄酮主要以大豆素、葛根素等为代表化合物。毛蕊异黄酮是从黄芪中提取的一类具有代表性的异黄酮,可抑制IL-33信号活性,许多动物模型已证实其具有肾保护功能^[46]。毛蕊异黄酮通过调节STZ诱导的糖尿病大鼠NF- κ B p65/NLRP3/TXNIP信号通路,降低血清中IL-1 β 、IL-10浓度及肾组织中NF- κ B p65、NLRP3、TXNIP的表达,调节NLRP3和TXNIP介导的细胞焦亡信号传导通路,

由此缓解糖尿病大鼠肾功能损伤和蛋白尿^[47]。生物炭素A(biocarbon A,BCA)是一种具有显著药理作用的膳食异黄酮,大量存在于卷心菜、大豆、鹰嘴豆和苜蓿芽中。BCA通过调节高脂饮食/STZ诱导的DKD大鼠肾组织中NLRP3/caspase-1信号、transforming growth factor β (TGF- β)/Smad轴、NF- κ B (p65)及促炎细胞因子、凋亡相关蛋白(Bax、Bcl-2和caspase-3)的表达,减轻高浓度葡萄糖诱导的肾小管上皮细胞中ROS的产生,下调NLRP3及其相关蛋白(IL-1 β 、ASC、caspase-1)、细胞焦亡指示蛋白GSDMD等的表达,从而发挥治疗DKD的作用^[48]。由此推测,BCA减轻DKD损伤的分子机制可能与调节细胞凋亡级联反应及抑制NF- κ B/NLRP3轴有关。然而,若摸清DKD大鼠口服异黄酮后到达肾脏的生物利用度和生物分布情况,将为异黄酮的临床应用提供理论基础和数据支持。

姜黄素,属于花色素类黄酮类化合物,是从姜黄根茎(通常被称为姜黄)中提取的主要成分。用姜黄素处理db/db小鼠和高浓度葡萄糖诱导的肾小管上皮细胞后,NLRP3炎症小体及其相关蛋白(caspase-1、IL-1 β)的表达显著降低,糖尿病小鼠肾脏肥大程度减轻、系膜基质扩张减小和蛋白尿水平下降。因此,姜黄素对DKD的保护作用可能与对NLRP3激活的抑制有关^[49]。然而,姜黄素水溶性低、口服吸收度较差,提高姜黄素的生物利用度可能对临床产生深远意义。

黄烷酮又称二氢黄酮,以柚皮苷、橙皮素及儿茶素等为主要代表化合物。甘草素和异甘草素因甘草中提取而得名。化学结构上,甘草素是4',7-二羟基黄烷酮。添加甘草素通过抑制高浓度葡萄糖诱导的肾小球系膜细胞(HBZY-1细胞)中NF- κ B/NLRP3信号途径,减轻IL-6和IL-1 β 分泌,防止ECM蛋白、IV型胶原和纤连蛋白过度积累,从而缓解系膜基质累积、氧化应激和炎症反应^[50]。柚皮苷的化学式为4,5,7-三羟基黄烷酮-7-鼠李糖苷,存在于葡萄柚和其它相关的柑橘类水果的果皮中。在高浓度葡萄糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞中,NLRP3炎症小体水平明显增高。柚皮苷预处理能够抑制NLRP3、caspase-1及IL-1 β /IL-18的表达^[51],说明柚皮苷可通过抗炎作用缓解DKD。笔者推测,黄烷酮发挥抗炎作用可能与其抑制NLRP3炎症小体激活有很大关系,这为其作为潜在的NLRP3抑制剂提供借鉴意义。

异甘草素、补骨脂乙素等为查尔酮类代表化合物。异甘草素是甘草中的一种生物活性成分,因其

抗氧化作用而闻名,可治疗糖尿病引起的肾损伤。将异甘草素给药糖尿病大鼠时,其可通过恢复 Sirt-1/NF- κ B 平衡、下调肾脏中 NLRP3 水平、保护大鼠肾脏功能和结构等方式,缓解肾脏炎症,减少胶原形成和积聚^[52]。红花黄色素是一种从红花的花瓣中提取出的天然黄色素,为查尔酮类化合物。高燕等^[53]发现向 DKD 大鼠腹腔内注射红花黄色素,可通过下调 NLRP3 和 caspase-1 的表达,减轻 DKD 大鼠蛋白尿。这些研究结果将为查尔酮类化合物作为 DKD 大鼠的干预药物提供思路。

菲瑟酮(漆黄素)、槲皮素、芦丁等是黄酮醇类代表化合物。漆黄素主要存在于水果和蔬菜(如草莓、苹果、黄瓜和洋葱)中,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤和保护心血管作用。漆黄素通过恢复 CDKN1B/P70S6K 介导的自噬及抑制 NLRP3 炎症小体的形成,减轻 T1DM 小鼠足细胞和高浓度葡萄糖诱导的足细胞损伤^[54]。在高脂饮食诱导的 DKD 小鼠模型中,漆黄素的治疗可改善 DKD 小鼠肾功能障碍,降低肾脏 RIP3 表达,减少 NLRP3 炎症小体累积、降低 ASC 和 caspase-1 的表达^[55]。然而,仍需进行更多研究确定 DKD 中 RIP3 和 NLRP3 炎症小体之间的相关性。槲皮素是广泛存在于苹果、葡萄、番茄和洋葱等中的一种黄酮醇类化合物。纳入啮齿动物的荟萃分析结果显示,槲皮素可显著改善 DKD 患者的肾功能、减少尿蛋白排泄和减轻肾脏病理变化^[56]。糖尿病小鼠施用槲皮素和别嘌呤醇后,肾组织中 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 的表达显著降低,肾炎症状得以缓解^[15]。二氢槲皮素,又称花旗松素,是槲皮素的还原形式。Ding 等^[57]发现,二氢槲皮素处理可减少高浓度葡萄糖诱导的肾小管上皮细胞 ROS 的产生,降低 DKD 大鼠中 NLRP3 炎症小体及其相关蛋白(caspase-1、IL-1 β)的激活。然而,倘若对二氢槲皮素处理后 DKD 大鼠产生的高血压、低钾血症等副作用进行研究和分析,将大大减少其未来应用于 DKD 治疗中的不确定性。山奈酚作为另一种黄酮醇,主要来源于沙姜的根和茎,可减少 DKD 大鼠肾组织 NLRP3、ASC 和 caspase-1 表达,通过抑制 NLRP3 炎症小体改善 DKD 大鼠蛋白尿和肾功能^[58]。黄酮醇类化合物因其 C 环上具有活性羟基,相比其它黄酮化合物,在干预 DKD 时可能存在更多靶点。因此,需采用多种研究方法从多角度分析其干预机制,从而获得确定的研究结论。

淫羊藿苷是淫羊藿植物的主要药效成分,属于黄酮醇苷类化合物,具有抗纤维化和抗炎活性。STZ 诱导的 DKD 大鼠和高浓度葡萄糖诱导的足细

胞中,淫羊藿苷可通过 Sesn2 依赖的有丝分裂激活 Nrf2,抑制 NLRP3 激活,并降解 Keap1 的表达,这可能是淫羊藿苷对 DKD 保护作用的潜在机制^[59]。沙苑子是扁茎黄芪的种子,沙苑子苷 A 是沙苑子中的主要活性成分,属于一种黄酮醇糖苷,是治疗肾脏病的潜在候选药物。Ren 等^[60]发现沙苑子苷 A 通过阻断高脂饮食/STZ 诱导的 DKD 小鼠 NOX4 表达,减弱 NLRP3 炎症小体和自噬激活,减少 DKD 小鼠肾小管上皮细胞的上皮-间质转化,从而减弱纤维化。因此,黄酮醇苷类物质可能通过 Nrf2、NOX4 等靶点减轻氧化应激,抑制 NLRP3 活化,从而缓解 DKD 症状。

综上,黄酮类化合物作为 NLRP3 炎症小体抑制剂的潜力已经通过体外和体内 DKD 模型进行了充分的鉴定和验证。结果显示,天然黄酮类化合物如木犀草素、姜黄素、红花黄色素、柚皮苷、槲皮素等特异性抑制 NLRP3 炎症小体的激活;甘草素、异甘草素、灯盏花素、BCA、漆黄素等通过调控 NF- κ B、Nrf2 等信号通路,间接影响 NLRP3 的活性;毛蕊异黄酮通过直接与 TXNIP 蛋白发生相互作用抑制其与 NLRP3 结合等多种机制,使黄酮类化合物对 DKD 炎症展现出良好的改善效果。因此,开发特异性靶向 NLRP3 炎症小体组分的黄酮类化合物无疑将为治疗 DKD 带来新希望。

4 结论

激活 NLRP3 炎症小体诱发 DKD 是无可辩驳的。根据已被证实的 NLRP3 炎症小体的分子致病机制,可采用分子生物学方法探索针对 caspase-1、IL-1 β 、IL-18 等分子进行筛查和鉴定,以确定 NLRP3 炎症小体的形成。但需要更多研究验证涉及信号通路的确切性质,这也将更清晰地揭示未来 DKD 的治疗靶点。另外,靶向 NLRP3 炎症小体已被证明在减缓 DKD 进展和发病方面有效,但因其具有一定副作用、易增加感染,目前还没有批准的治疗方法可消融和/或下调其活性。评估 NLRP3 调节剂的安全性、耐受性和剂量依赖性毒性至关重要。未来的研究需要对 NLRP3 结构和相分离进行化学研究,以揭示 NLRP3 内部组装的基本原理,鉴定对 NLRP3 自身具有特异性的抑制剂将有望提供最有效的治疗策略。从而,进一步建立临床上对 DKD 安全、有效的一种治疗方法。

作者贡献度说明:

吴夏青,张宣,王亚:选题设计、文献查询、执行论文撰写;王巧峰,方欢乐,别蓓蓓:论文修改;陈玉华:论文定稿。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

- Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF Diabetes atlas, 10th edition[EB/OL]. Brussels: International Diabetes Federation, 2021, 1-141.
- Tang SCW, Yiu WH. Innate immunity in diabetic kidney disease [J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16 (4) : 206-222.
- Henedak NT, El-Abhar HS, Soubh AA, et al. NLRP3 inflammasome: A central player in renal pathologies and nephropathy[J]. Life Sci, 2024,351: 122813.
- Xiong W, Meng XF, Zhang C. Inflammasome activation in podocytes: A new mechanism of glomerular diseases[J]. Inflamm Res, 2020, 69(8):731-743.
- Chi K, Geng XD, Liu C, et al. Research progress on the role of inflammasomes in kidney disease[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020:8032797.
- Williams BM, Cliff CL, Lee K, et al. The role of the NLRP3 inflammasome in mediating glomerular and tubular injury in diabetic nephropathy [J]. Front Physiol, 2022, 13: 907504.
- Wan JY, Liu DW, Pan SK, et al. NLRP3-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy [J]. Front Pharmacol, 2022, 13:998574.
- Wang Y, Sui Z, Wang M, et al. Natural products in attenuating renal inflammation *via* inhibiting the NLRP3 inflammasome in diabetic kidney disease [J]. Front Immunol, 2023, 14:1196016.
- Jin J, Zhang M. Exploring the role of NLRP3 inflammasome in diabetic nephropathy and the advancements in herbal therapeutics [J]. Front Endocrinol (Lausanne) , 2024, 15:1397301.
- Fan Q, Li R, Wei H, et al. Research progress of pyroptosis in diabetic kidney disease[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(13):7130-7140.
- Qiu Y, Tang L. Roles of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. Pharmacol Res, 2016, 114: 251-264.
- Mulay SR. Multifactorial functions of the inflammasome component NLRP3 in pathogenesis of chronic kidney diseases[J]. Kidney Int, 2019, 96(1): 58-66.
- Yuan YY, Li LQ, Wang XY, et al. Correlation between plasma NLRP3, IL-1 β , and IL-18 and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. Altern Ther Health Med, 2023, 29(4):1-10.
- Zhao WL, Zhou L, Novák P, et al. Metabolic dysfunction in the regulation of the NLRP3 inflammasome activation: A potential target for diabetic nephropathy [J]. J Diabetes Res, 2022, 2022(1): 2193768.
- Wang C, Pan Y, Zhang QY, 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): e38285.
- Sun Y, Liu MW, Zhao YH, et al. Baicalin attenuates lipopolysaccharide-induced renal tubular epithelial cell injury by inhibiting the TXNIP/NLRP3 signalling pathway *via* increasing miR-223-3p expression [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2020, 34(1):69-82.
- Bai BC, Yang YY, Wang Q, et al. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(9): 776-786.
- Jiang XS, Liu T, Xia YF, et al. Activation of the Nrf2/ARE signaling pathway ameliorates hyperlipidemia induced renal tubular epithelial cell injury by inhibiting mtROS-mediated NLRP3 inflammasome activation [J]. Front Immunol, 2024,15:1342350.
- Han YC, Xu XX, Tang CY, et al. Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic nephropathy: The role of the mitochondrial ros-txnip-nlrp3 biological axis [J]. Redox Biol, 2018, 16: 32-46.
- Huang W, Gou F, Long Y, et al. High glucose and lipopolysaccharide activate NOD1-RICK-NF- κ B inflammatory signaling in mesangial cells [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2016, 124(8):512-517.
- Gao CL, Chen J, Fan F, et al. RIPK2-Mediated autophagy and negatively regulated ROS-NLRP3 inflammasome signaling in GMCs stimulated with high glucose [J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019(1): 6207563.
- Feng H, Gu JL, Gou F, et al. High glucose and lipopolysaccharide prime NLRP3 inflammasome *via* ROS/TXNIP pathway in mesangial cells [J]. J Diabetes Res, 2016, 2016(1): 6973175.
- Yu ZW, Zhang J, Li X, et al. A new research hot spot: The role of NLRP3 inflammasome activation, a key step in pyroptosis, in diabetes and diabetic complications [J]. Life Sci, 2020, 240: 117138.
- Cheng Q, Pan J, Zhou ZL, et al. Caspase-11/4 and gasdermin D-mediated pyroptosis contributes to podocyte injury in mouse diabetic nephropathy [J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(6): 954-963.
- Zhang QJ, Hu YC, Hu JE, et al. Solasonine alleviates high glucose-induced podocyte injury through increasing Nrf2-mediated inhibition of NLRP3 activation [J]. Drug Dev Res, 2022, 83(7): 1697-1706.

- 26 Wang MZ, Wang J, Cao DW, et al. Fucoidan alleviates renal fibrosis in diabetic kidney disease *via* inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated podocyte pyroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 790937.
- 27 Hou Y, Lin SX, Qiu J, et al. NLRP3 inflammasome negatively regulates podocyte autophagy in diabetic nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(3): 791-798.
- 28 Shahzad K, Fatima S, Khawaja H, et al. Podocyte-specific Nlrp3 inflammasome activation promotes diabetic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(4): 766-779.
- 29 Wu M, Han W, Song S, et al. NLRP3 deficiency ameliorates renal inflammation and fibrosis in diabetic mice [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 478: 115-125.
- 30 Yang M, Wang X, Han Y, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in diabetic nephropathy [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(42): 8810-8824.
- 31 Yarbeygi H, Katsiki N, Butler AE, et al. Effects of antidiabetic drugs on NLRP3 inflammasome activity, with a focus on diabetic kidneys [J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(1): 256-262.
- 32 Birnbaum Y, Bajaj M, Qian JQ, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition by Saxagliptin prevents inflammation and renal injury by targeting the Nlrp3/ASC inflammasome[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2016, 4(1): e000227.
- 33 Birnbaum Y, Bajaj M, Yang HC, et al. Combined SGLT2 and DPP4 inhibition reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic nephropathy in mice with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018, 32: 135-145.
- 34 Wang Y, Yu B, Wang L, et al. Pioglitazone ameliorates glomerular NLRP3 inflammasome activation in apolipoprotein E knockout mice with diabetes mellitus [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0181248.
- 35 Coll RC, Robertson AA, Chae JJ, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Nat Med*, 2015, 21(3): 248-255.
- 36 Zhang CX, Zhu XW, Li LL, 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.
- 37 Wu M, Yang ZF, Zhang CY, et al. Inhibition of NLRP3 inflammasome ameliorates podocyte damage by suppressing lipid accumulation in diabetic nephropathy [J]. *Metabolism*, 2021, 118: 154748.
- 38 Østergaard JA, Jha JC, Sharma A, et al. Adverse renal effects of NLRP3 inflammasome inhibition by MCC950 in an interventional model of diabetic kidney disease [J]. *Clin Sci*, 2022, 136(2): 167-180.
- 39 Yang M, Zhao L. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor CY-09 ameliorates kidney injury in diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3-inflammasome activation [J]. *Curr Med Chem*, 2023, 30(28): 3261-3270.
- 40 Oda K, Miyamoto S, Kodera R, et al. Suramin prevents the development of diabetic kidney disease by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in KK-Ay mice [J]. *J Diabetes Investig*, 2023, 14(2): 205-220.
- 41 Wu R, Liu XC, Yin JY, et al. IL-6 receptor blockade ameliorates diabetic nephropathy *via* inhibiting inflammasome in mice[J]. *Metabolism*, 2018, 83: 18-24.
- 42 Chen YH, Long TL, Chen JH, et al. WTAP participates in neuronal damage by protein translation of NLRP3 in an m⁶A-YTHDF1-dependent manner after traumatic brain injury [J]. *Int J Surg*, 2024, 110(9): 5396-5408.
- 43 Liu BH, Tu Y, Ni GX, et al. Total flavones of *Abelmoschus manihot* ameliorates podocyte pyroptosis and injury in high glucose conditions by targeting METTL3-dependent m⁶A modification-mediated NLRP3-inflammasome activation and PTEN/PI3K/Akt signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 667644.
- 44 Yu Q, Zhang MD, Qian LF, et al. Luteolin attenuates high glucose-induced podocyte injury *via* suppressing NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 225: 1-7.
- 45 Sun LL, Ding M, Chen FH, et al. Breviscapine alleviates podocyte injury by inhibiting NF-κB/NLRP3-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy [J]. *Peer J*, 2023, 11: e14826.
- 46 Elsherbiny NM, Said E, Atef H, et al. Renoprotective effect of calycosin in high fat diet-fed/STZ injected rats: Effect on IL-33/ST2 signaling, oxidative stress and fibrosis suppression[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 315: 108897.
- 47 Yosri H, El-Kashef DH, El-Sherbiny M, et al. Calycosin modulates NLRP3 and TXNIP-mediated pyroptotic signaling and attenuates diabetic nephropathy progression in diabetic rats; an insight [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113758.
- 48 Ram CT, Gairola S, Verma S, et al. Biochanin A ameliorates nephropathy in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats: Effects on NF-κB/NLRP3 axis, py-

- roptosis, and fibrosis[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(5): 1052-1062.
- 49 Lu MM, Yin NC, Liu W, et al. Curcumin ameliorates diabetic nephropathy by suppressing NLRP3 inflammasome signaling[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017(1): 1516985.
 - 50 Zhu XG, Shi J, Li HC. Liquiritigenin attenuates high glucose-induced mesangial matrix accumulation, oxidative stress, and inflammation by suppression of the NF- κ B and NLRP3 inflammasome pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 976-982.
 - 51 Chen FQ, Wei GZ, 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: 1-11.
 - 52 Alzahrani S, Zaitone SA, Said E, et al. Protective effect of isoliquiritigenin on experimental diabetic nephropathy in rats: Impact on Sirt-1/NF- κ B balance and NLRP3 expression[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 87: 106813.
 - 53 高燕, 谭虎, 常显, 等. 红花黄色素对糖尿病肾病的保护作用[J]. *老年学杂志*, 2018, 38(6): 1433-1435.
Gao Y, Tan H, Chang X, et al. The protective effect of safflower yellow on diabetes nephropathy[J]. *J Gerontol*, 2018, 38(6): 1433-1435.
 - 54 Dong WM, Jia CL, Li J, et al. Fisetin attenuates diabetic nephropathy-induced podocyte injury by inhibiting NLRP3 inflammasome [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 783706.
 - 55 Ge CX, Xu MX, Qin YT, et al. Fisetin supplementation prevents high fat diet-induced diabetic nephropathy by repressing insulin resistance and RIP3-regulated inflammation[J]. *Food Funct*, 2019, 10(5): 2970-2985.
 - 56 Li ZY, Deng HC, Guo XC, et al. Effective dose/duration of natural flavonoid quercetin for treatment of diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of rodent data[J]. *Phytomedicine*, 2022, 105: 154348.
 - 57 Ding T, Wang SF, Zhang XY, et al. Kidney protection effects of dihydroquercetin on diabetic nephropathy through suppressing ROS and NLRP3 inflammasome [J]. *Phytomedicine*, 2018, 41: 45-53.
 - 58 汤利华, 方超, 王浩然, 等. 山奈酚对高糖诱导的糖尿病肾病大鼠肾功能和组织病理损伤的保护作用[J]. *免疫学杂志*, 2018, 34(12): 1041-1046.
Tang LH, Fang C, Wang HR, et al. The protective effect of kaempferol on renal function and tissue of diabetic nephropathy rats induced by high glucose[J]. *J Immunol*, 2018, 34(12): 1041-1046.
 - 59 Ding XS, Zhao HZ, Qiao C. Icaritin protects podocytes from NLRP3 activation by Sesn2-induced mitophagy through the Keap1-Nrf2/HO-1 axis in diabetic nephropathy[J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 154005.
 - 60 Ren CX, Bao XW, Lu XZ, et al. Complanatoside a targeting NOX4 blocks renal fibrosis in diabetic mice by suppressing NLRP3 inflammasome activation and autophagy[J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154310.

[本文编辑] 邹 洲 宋睿璞 朱 昊