

NLRP3 炎性小体在高尿酸血症肾病中作用的研究进展

代志新^{1*}, 王玉敏²

- 赤峰学院附属医院 全科医疗科, 内蒙古 赤峰 024005;
- 航天中心医院/北京大学航天临床医学院 呼吸与危重症医学科, 北京 100049

摘要:高尿酸血症肾病(HN)是高尿酸血症(HU)常见的临床并发症,可导致HU相关的肾脏异常。本文阐述与HN相关机制,强调了核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体激活在HN发生和发展中的作用,指出药物靶向抑制NLRP3炎性小体激活是HN的治疗靶点。

关键词:高尿酸血症肾病;高尿酸血症;NLRP3炎性小体;抑制剂

中图分类号:R589.7 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2023.02.322

Progress on the role of NLRP3 inflammasome in hyperuricemic nephropathy

DAI Zhixin^{1*}, WANG Yumin²

- Department of General Family Medicine, the Affiliated Hospital of Chifeng University, Chifeng 024005;
- Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Aerospace Center Hospital, Peking University Aerospace School of Clinical Medicine, Beijing 100049, China

Abstract: Hyperuricemic nephropathy (HN) is a common clinical complication of hyperuricemia, leading to hyperuricemia-associated renal abnormalities. The present review sheds light on the mechanistic aspects pertaining to HN, emphasizing the role of nucleotide-binding oligomerization domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome activation in the occurrence and development of HN. This review recommends pharmacological inhibition of NLRP3 inflammasome as a therapeutic strategy of HN treatment.

Key words: hyperuricemic nephropathy; hyperuricemia; NLRP3 inflammasome; inhibitor

高尿酸血症肾病(hyperuricemic nephropathy, HN)是一种因高尿酸血症(hyperuricemia, HU)而导致的肾脏功能异常的临床疾病。HN是高尿酸血症的一种临床并发症。HN的主要特征包括结晶性肾结石、慢性间质性肾炎和肾纤维化。尿酸(uric acid, UA)代谢失衡易导致HU。近年来,因UA代

谢异常导致的HU参与HN的病理生理机制和治疗研究取得了很大进展。

HU通过激活肾脏炎性反应促进HN发生,成为HN的重要发病机制。HU可通过晶体依赖的和晶体非依赖性机制诱导HN发生。HU可通过激活NLRP3(nucleotide-binding oligomerization domain leucine-rich

收稿日期:2021-11-03 修回日期:2022-04-12

基金项目:内蒙古自然科学基金(2020MS08175, 2021MS08131, 2021LHMS08024);内蒙古自治区高校科研项目(NJZY19218);航天中心医院院级课题(YN202104)

*通信作者(corresponding author):1370572086@qq.com

repeat and pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 炎性小体促进 HN 发生。但目前国内尚缺乏 HN 发病机制和治疗进展方面的综述。因此,本文阐明了与 HN 相关的机制方面,强调了 NLRP3 炎性小体激活在 HN 发生和发展中的作用,同时综述了药物靶向抑制 NLRP3 炎性小体激活治疗 HN 的研究进展。本综述表明,药物靶向抑制 NLRP3 激活是 HN 的治疗靶点。

1 高尿酸血症肾病的发病机制

HU 相关肾功能异常的关键发病分子机制仍不清楚,尚未完全了解。目前研究显示,HU 可通过多种机制诱导 HN 发生,这些机制包括直接肾损伤、诱导氧化应激、肾纤维化、内皮功能障碍和炎性发生。

1.1 尿酸诱导的直接肾损伤参与高尿酸血症肾病发病机制

尿酸具有弱有机酸的特征,在 pH 7.4 和 37 °C 的温度下,其大部分电离为单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)晶体。UA 和 MSU 晶体可沉积于肾脏,导致组织损伤。HU 诱导的肾近端小管上皮细胞(tubule epithelial cells, TECs)中乳腺癌耐药蛋白三磷酸腺苷结合盒转运体 G2 (breast cancer resistance protein/ATP-binding cassette G2,BCRP/ABCG2)表达减少可能会促进 TECs 和肾间质中 MSU 晶体沉积,导致严重的肾损伤^[1]。在原尿中长期低 pH 和高 UA 浓度条件下,肾小管腔和输尿管中的尿酸盐晶体沉积有助于铸型形成和梗阻性肾病出现。梗阻后会出现一系列并发症,如局部损伤、感染、出血和肾积水。

1.2 尿酸诱导氧化应激损伤参与高尿酸血症肾病发病

尿酸可通过诱导氧化应激损伤诱导 HN 发生。HU 相关的氧化应激能够引起 DNA 损伤、酶的氧化和失活、炎性细胞因子的产生和细胞凋亡发生。HU 可通过多种机制介导肾脏氧化应激损伤。首先 HU 可介导线粒体钙超载,并最终通过线粒体 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换导致内皮功能障碍,从而增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生^[2]。其次,HU 可通过激活 NOX4 NADPH 氧化酶(NOX4-containing NADPH oxidases)介导氧化应激损伤。在人近曲小管细胞系(human proximal tubule cell line, HK-2)中,UA 诱导 HK-2 细胞凋亡,引起线粒体膜的变化、活性氧物质的升高以及 NOX4 mRNA 和蛋白的显著上调,而 NOX4

NADPH 氧化酶抑制剂 DPI 和 NOX4 基因敲除可阻止 ROS 的产生和细胞凋亡,表明 NOX4 NADPH 氧化酶激活介导的氧化应激损伤参与 HU 诱导的慢性肾小管间质损伤,增加近端肾小管细胞凋亡的可能性。这些结果可能解释了在 HU 状态下观察到的慢性肾小管间质损伤,并提示 UA 在肾小管细胞中的转运是尿酸诱导效应所必需的^[3]。因为氧化应激可来源于 NADPH 氧化酶过度激活、线粒体功能障碍、细胞因子、内质网应激和胞浆酶黄嘌呤氧化酶等,但是目前除了 NADPH 氧化酶过度激活参与尿酸诱导氧化应激损伤参与高尿酸血症肾病发病机制研究相对透彻外,其他系统在高尿酸血症肾病发病机制中的作用有待深入研究。

1.3 尿酸诱导肾脏纤维化参与高尿酸血症肾病发病

肾纤维化以肾小球硬化(glomerulosclerosis, GS)和肾小管间质纤维化(tubulointerstitial fibrosis, TF)为特征,是所有慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)患者的常见病理过程。HU 可能直接导致肾小球硬化和肾小管间质纤维化。越来越多的证据表明,上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)是慢性肾脏疾病中介导肾小管间质纤维化进展的重要机制之一。在 EMT 过程中,上皮细胞逐渐发生生化改变,并通过失去其上皮特征而转变为间充质样细胞,而 EMT 可能在肾脏异常,尤其是肾纤维化中发挥病理作用。HU 诱导肾小球硬化和肾小管间质纤维化。肾小管细胞表型转换在 UA 诱导的肾脏疾病中可能发挥作用。UA 诱导培养的肾小管细胞的 EMT,可增加 E-钙黏蛋白转录抑制物 Snail 和 Slug 的表达,导致 E-钙黏蛋白产生下调,同时发现 UA 通过泛素化增加 E-钙黏蛋白的降解^[4]。此外,在 HU 大鼠的肾脏中存在 EMT,表现为肾小管细胞中 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达降低和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)增加,表明 UA 本身诱导上皮细胞表型转变,这可能是 UA 诱发肾脏疾病的机制之一。UA 可诱导肾小管细胞的 EMT,通过激活 Snail 和 Slug 减少 E-钙黏蛋白的合成,并增加 E-钙黏蛋白的降解,这表明 UA 诱导的肾小管细胞表型转变是慢性肾脏疾病的一种新机制。

2 NLRP3 激活参与高尿酸血症肾病发病

HU 通过激活肾脏炎性反应促进 HN 发生,成为

HN 的重要发病机制。HU 可通过晶体依赖的和晶体非依赖性机制诱导 HN 发生。炎性小体 (inflammasome) 是细胞内作为对环境和细胞应激发挥感受作用的多蛋白复合物。NLRP3 炎性小体是由细胞内受体 NLRP3、含半胱天冬酶激活募集结构域的凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase activating recruitment domain, ASC) 以及 caspase-1 共同组成的高分子质量蛋白复合物。NLRP3 复合体的组装后激活 caspase-1, 后者介导白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18) 分泌成熟, 从而启动炎症反应, 触发焦亡 (pyroptosis), 后者表现为细胞不断胀大直至细胞膜破裂, 导致细胞内容物的释放进而激活强烈的炎症反应。HU 可通过激活 NLRP3 炎性小体促进 HN 发生。

在 HN 中, MSU 可以激活不同肾细胞中的 NLRP3 质体。激活的 NLRP3 炎性小体刺激 IL-1 β 和 IL-18 的分泌, 导致严重的肾损伤。IL-1 β 和 IL-18 诱导肾血管内皮细胞形成泡沫, 血管壁上未成熟细胞聚集, 平滑肌细胞增殖和血管扩张, 另外 IL-1 β 招募中性粒细胞释放额外的促炎细胞因子。一般来说, NLRP3 炎性小体激活可导致肾小球和肾小管间质损伤以及肾纤维化。在肾中性粒细胞和巨噬细胞中, NLRP3 质体被吞噬细胞的 MSU 晶体激活, 并可触发促炎性细胞因子分泌^[5]。在肾脏固有细胞中, NLRP3 质体是一种多功能蛋白复合物, 其激活引起不同类型的细胞损伤。NLRP3 炎性小体表达水平与足细胞损伤密切相关。抑制 TXNIP/NLRP3/NF- κ B 信号通路可以抑制 UA 诱导的足细胞损伤^[6]。NLRP3 炎性小体的激活与间质单核细胞浸润和肾小管上皮细胞分离有关^[7]。在肾系膜细胞中, 可溶性 MSU 显著增强 NLRP3 蛋白的表达, 而 MSU 晶体不能影响 NLRP3 的表达。可溶性 UA 在体内和体外也能刺激 NLRP3 炎性小体的激活和 IL-1 β 的合成^[7]。此外, 可溶性 UA 激活巨噬细胞中的 NLRP3 炎性小体分泌 IL-1 β , 刺激 TECs 中趋化因子 12 (chemokine [C-X-C motif] ligand 12, CXCL12) 和高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1) 的释放。可溶性 UA 显著增强 TECs 中的 NLRP3、TNF- α 和 IL-1 β , 而 AMP 活化 AMP 依赖的蛋白激酶 (adenosine 5' -monophosphate-activated protein kinase, AMPK), 减轻 UA 诱导

的炎症反应^[8]。在没有溶酶体破裂的情况下, 线粒体来源的 ROS 可能介导可溶性 UA 激活的 NLRP3 炎性小体^[7]。值得注意的是, 在肾系膜细胞中, 可溶性 MSU 显著增强 NLRP3 蛋白的表达, 而 MSU 晶体不能影响 NLRP3 的表达。此外, 尿酸激活的 NLRP3 质体与 EMT、血管内皮细胞损伤和肾小管间质纤维化有关^[7]。这些事件加速了 HN 的进程。综上所述, HU 可通过激活 NLRP3 炎性小体促进 HN 发生。

3 靶向抑制 NLRP3 炎性小体激活与高尿酸血症肾病治疗

鉴于 NLRP3 激活在 HN 发病中的作用, 靶向抑制 NLRP3 激活近年来成为治疗 HN 的靶点。在氧嗪酸钾 (potassium oxonate) 诱导 HU 大鼠模型中, 荷叶碱 (nuciferine) 可降低血清 UA 水平, 改善肾功能, 并抑制全身和肾 IL-1 β 的分泌, TLR4/MyD88/NF- κ B 通路和抑制 NLRP3 炎性小体的激活, 从而降低 HU 小鼠的血清和肾脏 IL-1 β 水平, 表明荷叶碱可治疗 HU 诱导的肾脏炎症病变^[9]。在果糖诱导 HU 大鼠模型中, 五苓散 (wuling san) 通过调节果糖诱导的高尿酸血症小鼠肾脏有机离子转运体发挥肾脏保护作用, 其作用的分子机制可能与抑制高果糖诱导的高尿酸血症小鼠的 TLR4/MyD88 信号传导和 NLRP3 炎性小体激活, 进而减少 IL-1 β 的产生有关^[10]。而四妙丸 (simiao pill) 的肾脏保护作用可能与上调 Sirt1 表达和抑制 NF- κ B/NLRP3 炎性小体激活以减轻大鼠肾小球损伤有关^[11]。而中药四物汤 (siwu decoction)^[12]、甘草素 (liquiritigenin)^[13]、白藜芦醇苷 (polydatin)^[14]、大黄素 (emodinol)^[15]、薇草胶囊 (weicao capsule)^[16] 均可通过抑制 NLRP3 激活来抑制 HU 介导的 HN 发生。

抑制 NLRP3 激活成为 HN 治疗的重要靶点。黄芩甙 (scutellarin)^[17]、白藜芦醇类似物紫檀芪 (pterostilbene)^[18]、姜黄素 (curcumin)^[19]、亚油酸 (linoleic Acid)^[20]、白杨黄素 (chrysin)^[21]、二氢小檗碱 (dihydroberberine)^[22]、绿原酸 (chlorogenic acid)^[23]、白藜芦醇 (resveratrol)^[24] 和鞣花酸 (ellagic Acid)^[25] 等均可在不同 HU 模型中, 通过抑制 NLRP3 激活抑制炎症发生, 在 HN 中具有肾脏保护活性。表明靶向抑制 NLRP3 激活成为了治疗 HN

的研究热点。但是目前针对抑制 NLRP3 激活治疗 HN 的药物绝大多数处于药效观察阶段,对于其他他们在 HN 防治中的深入信号机制仍缺乏,值得深入研究。

4 问题与展望

高尿酸血症肾病(HN)是近 20 年来国际研究热点,目前 HN 的发病机制主要聚焦在文中所综述的

直接肾损伤、诱导氧化应激、肾纤维化和炎性发生。NLRP3 炎性小体激活依赖的炎性发生近年来成为 HN 研究热点,而靶向抑制 NLRP3 激活成为了治疗 HN 的重要治疗靶点。HN 的发病机制目前还需进一步深入阐述。目前 HU 的治疗方法主要为降低血尿酸,存在治疗比较单一的缺陷,因此同时探索多靶点治疗 HN 也是未来研究方向,针对不同发病机制的精准治疗是未来药物研发的重要方向。

参考文献:

- [1] Komori H, Yamada K, Tamai I. Hyperuricemia enhances intracellular urate accumulation via down-regulation of cell-surface BCRP/ABCG2 expression in vascular endothelial cells[J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2018, 1860:973-980.
- [2] Hong Q, Qi K, Feng Z, *et al.* Hyperuricemia induces endothelial dysfunction via mitochondrial $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger-mediated mitochondrial calcium overload [J]. *Cell Calcium*, 2012,51:402-10.
- [3] Verzola D, Ratto E, Villaggio B, *et al.* Uric acid promotes apoptosis in human proximal tubule cells by oxidative stress and the activation of NADPH oxidase NOX 4 [J]. *PLoS One*, 2014,9:e115210.doi: 10.1371/journal.pone.0115210.
- [4] Kang DH. Hyperuricemia and progression of chronic kidney disease: role of phenotype transition of renal tubular and endothelial cells[J]. *Contrib Nephrol*, 2018, 192:48-55.
- [5] Alberts BM, Bruce C, Basnayake K, *et al.* Secretion of IL-1 β from monocytes in gout is redox independent[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 70. doi: 10.3389/fimmu.2019.00070.
- [6] Wang M, Zhao J, Zhang N, *et al.* Astilbin improves potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney injury through regulating oxidative stress and inflammation response in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 975-988.
- [7] Yang Q, Fu C, Xiao J, *et al.* Uric acid upregulates the adiponectin-adiponectin receptor 1 pathway in renal proximal tubule epithelial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 3545-3554.
- [8] Yang Q, Fu C, Zhang X, *et al.* Adiponectin protects against uric acid-induced renal tubular epithelial inflammatory responses via the AdipoR1/AMPK signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2019,43:1542-1552.
- [9] Wang MX, Liu YL, Yang Y, *et al.* Nuciferine restores potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 747: 59-70.
- [10] Yang Y, Zhang DM, Liu JH, *et al.* Wuling San protects kidney dysfunction by inhibiting renal TLR4/MyD88 signaling and NLRP3 inflammasome activation in high fructose-induced hyperuricemic mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015,169:49-59.
- [11] Ma CH, Kang LL, Ren HM, *et al.* Simiao pill ameliorates renal glomerular injury via increasing Sirt1 expression and suppressing NF- κ B/NLRP3 inflammasome activation in high fructose-fed rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015,172: 108-117.
- [12] Wang R, Ma CH, Zhou F, *et al.* Siwu decoction attenuates oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14: 499-507.
- [13] Hongyan L, Suling W, Weina Z, *et al.* Antihyperuricemic effect of liquiritigenin in potassium oxonate-induced hyperuricemic rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1930-1936.
- [14] Chen L, Lan Z. Polydatin attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation by inhibiting NF- κ B/NLRP3 inflammasome activation via the

- AMPK/SIRT1 pathway [J]. *Food Funct*, 2017, 8: 1785-1792.
- [15] Wu H, Zhou M, Lu G, *et al.* Emodinol ameliorates urate nephropathy by regulating renal organic ion transporters and inhibiting immune inflammatory responses in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017,96:727-735.
- [16] Hu J, Wu H, Wang D, *et al.* Weicao capsule ameliorates renal injury through increasing autophagy and NLRP3 degradation in UAN rats[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 96:1-8.
- [17] Li G, Guan C, Xu L, *et al.* Scutellarin ameliorates renal injury via increasing CCN1 expression and suppressing NLRP3 inflammasome activation in hyperuricemic mice [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 584942. doi: 10.3389/fphar.2020.584942.
- [18] Wang YJ, Chen YY, Hsiao CM, *et al.* Induction of autophagy by pterostilbene contributes to the prevention of renal fibrosis via attenuating NLRP3 inflammasome activation and epithelial-mesenchymal transition[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020,8:436. doi: 10.3389/fcell.2020.00436.
- [19] Chen Y, Li C, Duan S, *et al.* Curcumin attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109195. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109195.
- [20] Tan J, Wan L, Chen X, *et al.* Conjugated linoleic acid ameliorates high fructose-induced hyperuricemia and renal inflammation in rats via NLRP3 inflammasome and TLR4 signaling pathway [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63: e1801402. doi: 10.1002/mnfr.201801402.
- [21] Chang YH, Chiang YF, Chen HY, *et al.* Anti-inflammatory and anti-hyperuricemic effects of chrysin on a high fructose corn syrup-induced hyperuricemia rat model via the amelioration of urate transporters and inhibition of NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10. doi: 10.3390/antiox10040564.
- [22] Xu L, Lin G, Yu Q, *et al.* Anti-hyperuricemic and nephroprotective effects of dihydroberberine in potassium oxonate- and hypoxanthine-induced hyperuricemic mice[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 645879. doi: 10.3389/fphar.2021.645879.
- [23] Zhou X, Zhang B, Zhao X, *et al.* Chlorogenic acid supplementation ameliorates hyperuricemia, relieves renal inflammation, and modulates intestinal homeostasis [J]. *Food Funct*, 2021, 12: 5637-5649.
- [24] Zhang X, Nie Q, Zhang Z, *et al.* Resveratrol affects the expression of uric acid transporter by improving inflammation [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 2. doi: 10.3892/mmr.2021.12203.
- [25] Sun ZR, Liu HR, Hu D, *et al.* Ellagic acid exerts beneficial effects on hyperuricemia by inhibiting xanthine oxidase and NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 9: 12741-12752.