

综 述

含 NOD 样受体家族 Pyrin 域蛋白 3/白介素-1 β 信号通路在脓毒症相关肾损伤中的研究进展

孙崇翔 张诗元 李桂伟

天津中医药大学第一附属医院 国家中医针灸临床医学研究中心,天津 300380

摘要 脓毒症相关急性肾损伤(SA-AKI)发病机制复杂,有研究显示,在 SA-AKI 的发病过程中,NOD 样受体家族的 NLRP3(NLRP3)被激活,进而增加白细胞介素 1 β (IL-1 β)的产生,介导炎症反应的发展。因此,针对近年 NLRP3/IL-1 β 信号通路在 SA-AKI 中的研究进展进行了综述,以期阐述 SA-AKI 的发病机制提供新的思路,同时也为 SA-AKI 的诊断和治疗提供了新的策略。

关键词 脓毒症相关肾损伤; NOD 样受体家族; Pyrin 域蛋白 3; 炎症小体; 白介素-1 β

中图分类号 R692 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240417

Research progress of NLRP3/IL-1 β signaling pathway in sepsis associated acute kidney injury SUN Chong-xiang, ZHANG Shi-yuan, LI Gui-wei. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300380, China

Corresponding author: LI Gui-wei, E-mail: li-guiwei@163.com

Abstract The pathogenesis of sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) is complex. Studies have shown that in the pathogenesis of SA-AKI, NLRP3 of the NOD-like receptor family is activated, which in turn increases the production of interleukin-1 β , mediates the development of an inflammatory response. In this paper, the research progress of NLRP3/IL-1 β signaling pathway in SA-AKI was reviewed, in order to provide new ideas for elaborating the pathogenesis of SA-AKI, and strategies for the diagnosis and treatment of SA-AKI.

Key words Sepsis-associated acute kidney injury; NOD-like receptor family; Pyrin domain containing protein 3; Inflammasome; Interleukin-1 β

脓毒症是指病原微生物侵入宿主引起的全身炎症反应失调导致的危及生命的器官功能障碍综合征。肾脏是最常影响的器官,会导致脓毒症相关急性肾损伤(sepsis associated acute kidney injury, SA-AKI),对预后具有负面影响^[1]。SA-AKI发病机制复杂,既往认为,血流动力学变化是导致 SA-AKI 的主要原因,包括肾缺血性损伤及缺血再灌注损伤,目前发现免疫炎症反应、肾细胞凋亡、自噬作用、线粒体动力学异常等机制与 SA-AKI 发展有关^[2,3]。研究显示,在 SA-AKI 的发病过程中,含 NOD 样受体家族 Pyrin 域蛋白 3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing protein 3, NLRP3)被激活,进而增加白介素(IL)-1 β 的产生,介导炎症反应的发展^[4]。这为 SA-AKI 发病机制提供了新思路,为 SA-AKI 诊断和治疗提供了新策略。

一、NLRP3/IL-1 β 信号通路概述

1. NLRP3 炎症小体结构与功能:2002 年被 Martinon 等^[5]发现的炎症小体,是参与天然免疫反应的多蛋白复合物,由模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1(cysteiny l aspartate specific

proteinase -1, Caspase-1)及衔接分子凋亡相关的点状蛋白(apoptosis associated speck-like protein, ASC)组成^[6]。现多种炎症小体已被明确,包括含 NOD 样受体家族(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat, NLRs)中的 NLRP1、NLRP3、NLRP4 以及黑色素瘤缺乏因子 2 样受体家族(absent in melanoma 2 like receptors, ALRs)中的 AIM(absent in melanoma)2 等^[7]。

其中,NLRP3 炎症小体由 NLRP3 蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)以及半胱氨酸天冬蛋白酶前体构成^[8]。一般认为,静息状态下,细胞中 NLRP3 含量甚低,主要位于免疫细胞的细胞质中,如巨噬细胞、单核细胞和 T 细胞,此外,它也在一些特殊的非免疫细胞中表达,如上皮细胞和骨骼肌细胞^[9]。

NLRP3 炎症小体异常激活与许多疾病的发展有关,包括脓毒症相关肾损伤^[4]、动脉粥样硬化^[10]和糖尿病^[11],同时与多种癌症有关,如胃癌、结直肠癌与皮肤癌等^[12]。除了 NLRP3 激活异常外,还有 NLRP3 基因异常,统称为 Cryopyrin

相关周期热综合征(cryopyrin-associated periodic fever syndrome, CAPS)^[13]。

2. NLRP3/IL-1 β 信号通路激活信号:NLRP3 炎症小体能够被多种刺激物激活,包括各种病原微生物、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)、 β -淀粉样斑块和胰岛淀粉样多肽等外源性、内源性刺激物^[7]。此外,一些细胞危险信号被认为是 NLRP3/IL-1 β 信号通路的激活剂,包括 K⁺ 或 Cl⁻ 的流出, Ca²⁺ 内流、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、溶酶体破坏释放的组织蛋白酶和线粒体功能障碍等^[14]。K⁺ 外排被广泛认为是 NLRP3 炎症小体激活的前提, GroB 等^[15] 研究发现局部免疫调节剂咪喹莫特和相关因子 CL097 通过靶向产生醌氧化还原酶(ROS-producing quinone oxidoreductases, NQO₂)和线粒体复合物 I 对 NLRP3 炎症小体的激活与 K⁺ 外排无关。无论是自生衍生颗粒物还是外来衍生颗粒物,都会导致溶酶体破裂,对 NLRP3 炎症小体的激活至关重要^[16]。许多研究描述了 NLRP3/IL-1 β 信号通路激活的信号,但这些信号途径有时独立或相互关联发挥作用,有时又会相互冲突^[17]。综上,目前还没有对 NLRP3/IL-1 β 信号通路激活的模式产生共识。

3. NLRP3/IL-1 β 信号通路激活途径:NLRP3/IL-1 β 信号通路的激活需要 2 个独立但平行的步骤,即启动和激活^[18,19]。在 NLRP3 炎症小体激活开始前, NLRP3 蛋白的低表达不足以致 NLRP3/IL-1 β 信号通路被激活, 但由 Toll 样受体(toll like receptor, TLR)识别相应细胞因子后, 激活相应的核因子(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路, 进而促进 NLRP3 和 pro-IL-1 β 的表达^[6]。这一过程为启动过程, 其将 NLRP3 炎症小体置于激活前准备状态, 当 NLRP3 炎症小体识别相应的刺激物(如病原微生物、ATP)后, 炎症小体被完全激活。在激活阶段, NLRP3 首先聚集成 NLRP3 寡聚体, 通过 PYD-PYD 结构域招募 ASC 蛋白, 随后通过 CARD-CARD 结构域的相互作用招募 caspase 1 前体, 并诱导其自我裂解, 最后活化的 caspase-1 裂解 IL-1 β 前体和 IL-18 前体, 产生活性炎症因子 IL-1 β 和 IL-18^[17]。这些刺激物具有不同的生物活性和结构, 但都能够激活 NLRP3/IL-1 β 信号通路, 因此, NLRP3/IL-1 β 信号通路的激活并不是单纯由于刺激物与识别受体的相互作用, 而是多个细胞事件的组合^[14,20]。

二、NLRP3/IL-1 β 信号通路介导 SA-AKI 的发病机制

1. NLRP3/IL-1 β 信号通路激活诱导近曲小管上皮细胞(HK-2 cells)焦亡:细胞焦亡是一种新形式的程序性细胞死亡,其特征是质膜迅速破裂,并将促炎细胞因子(包括 IL-1 β 和 IL-18)从细胞释放到胞外。研究发现, caspase-1 与 caspase-11 被影响切割 Gasdermin D, 这导致 SA-AKI 中肾小管上皮细胞的细胞焦亡和尿 IL-18 排泄增强^[21,22]。因此, 细胞焦亡可能是脓毒症诱导的 AKI 进展的重要途径。Tan 等^[23] 研究发现 SA-AKI 患者血清中 长链非编码 RNA DLX6-AS1 存在高表达, 与血清肌酐水平呈正相关。该研究体外实验表明脂多糖诱导人肾皮质 HK-2 细胞增强 DLX6-AS1 表达, 增加 NLRP3、IL-1 β 和 IL-18 表达, 促进 HK-2 细胞焦亡。

Ding 等^[24] 2016 年报道 NLRP3 炎症小体由醛固酮激活, 使 NLRP3、ASC、caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 表达增加。其团队对敲除 NLRP3 基因的小鼠使用醛固酮后, 小鼠肾脏的 IL-1 β 和 IL-18 的成熟度降低, 肾小管细胞焦亡减少, 肾功能的损伤得到缓解。

2. NLRP3/IL-1 β 信号通路激活可能调控足细胞上皮细胞-间充质转化进程:遭遇病理性因子损伤性刺激后, 足细胞 EMT 启动, 这种可逆性病理进程, 与蛋白尿的发生关系密切^[25]。有证据表明 NLRP3 炎症小体在慢性肾脏病中的广泛作用, 来自 IgA 肾病患者的活检样本显示近端小管中 NLRP3 和 IL-18 蛋白水平较高; 这些蛋白的水平与蛋白尿和肾间质纤维化的进展密切相关^[26]。炎症小体积极参与介导多种细胞的 EMT 进程^[27]。其中, NLRP3 炎症小体发挥的介导作用尤为突出^[28], 通过激活 IL-1 β , 实现对 EMT 进程的诱导发生。经 NLRP3 激活的 IL-1 β , 通过髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)、c-JUN 氨基端激酶促进转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 转录。TGF- β 又通过与受体 TGF- β RII 结合, 继而与 TGF- β RI 形成异聚体复合物, 启动 Smad 依赖性/非依赖性细胞信号途径, 调节 EMT 相关转录因子的表达, 介导 EMT 启动^[29,30]。高糖刺激活化的 NLRP3 炎症小体, 可诱导足细胞 EMT 发生, 而抑制 NLRP3 炎症小体激活, 则可延缓足细胞 EMT 进程^[31]。因此, NLRP3/IL-1 β 信号途径活化可能是 SA-AKI 足细胞 EMT 发生的重要环节。

3. NLRP3/IL-1 β 信号通路激活与线粒体动力学:AKI 发生时线粒体外膜通透性改变使得促凋亡因子释放, 并释放大量的 ROS, 导致线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)降低、通透性增大, 甚至肿胀并出现嵴断裂, 导致线粒体动力学异常^[32]。而线粒体释放的 ROS 能够激活 NLRP3/IL-1 β 信号通路^[14]。有研究表明, 线粒体功能障碍和炎症小体激活后, 产生的 ROS 和细胞因子在肾小管细胞损伤中发挥关键作用。Wu 等^[33] 研究表明, 在敲除 NLRP3 基因能够增强小鼠 Parkin 蛋白清除受损线粒体的自噬作用, 降低氧化应激水平。因此, 可以推测出 NLRP3/IL-1 β 信号通路在被激活后进而影响线粒体功能, 导致其自噬受影响, 加重 ROS 的释放。Xu 等^[34] 在血管紧张素-II 诱导的肾小管细胞损伤模型中证实 PHB2 的过度表达改善线粒体功能障碍, 为肾小管细胞提供了保护, 同时促进线粒体自噬以对抗 NLRP3/IL-1 β 信号通路诱导的炎症途径。

4. NLRP3/IL-1 β 信号通路与 RAAS 系统:肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)为体内肾脏的体液调节体系, 能够调节血压、体液和电解质平衡, 在肾病中起着积极作用^[35]。此外, RAAS 系统参与许多生理和病理过程, 包括组织生长、肥大、炎症以及葡萄糖、脂肪等能量代谢^[36]。研究表明, RAAS 系统阻断剂在延缓人类和实验动物肾脏疾病进展方面非常有效^[37]。RAAS 可通过激活 NLRP3 炎症小体促进 AKI, Wang 等^[38] 发现, 使用肾素抑制剂可阻止 NLRP3 炎症小体成分 ASC 的招

募,并抑制 caspase-1 激活和随后的 IL-1 β 处理和释放。此外,NLRP3 的缺失可保护肾小管上皮细胞 (tubular epithelial cells,TEC) 免受 Ang II 引发的线粒体功能障碍和 NLRP3 炎症小体激活的影响^[39]。此外,RAAS 系统激活 NLRP3/IL-1 β 信号通路后反而加重导致醛固酮诱导的 AKI^[40]。

三、NLRP3/IL-1 β 信号通路与 SA-AKI 的治疗

1. SA-AKI 的传统治疗手段:临床上脓毒症的治疗主要依赖于清除感染源(应用抗生素)、血流动力学支持治疗(如液体复苏、血管活性药物和糖皮质激素等)、机械通气及营养支持治疗等综合治疗手段^[41]。早期有效的抗生素治疗和感染源控制仍然是 SA-AKI 治疗的关键。液体复苏可最大限度降低肾前 AKI 的风险,但疗效取决于脓毒症患者的容量状况,液体的种类、液体输注的及时性、速率等^[42]。持续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy,CRRT) 逐渐成为治疗 SA-AKI 患者的重要手段,能够提高 SA-AKI 患者的生存率,改善预后^[43]。但治疗费用高昂,尤其是 CRRT,且 SA-AKI 患者后续肾功能恢复及与慢性肾脏病相转化没有相对应的治疗。因此,亟需针对 SA-AKI 发病过程中特定的靶点制定新的治疗策略,早期识别与诊断 SA-AKI,从源头上阻断其发生发展,降低肾脏失功的风险。

2. 靶向 NLRP3/IL-1 β 信号通路可能治疗 SA-AKI:SA-AKI 发病过程中 NLRP3/IL-1 β 信号通路作用的阐明,有望为治疗 SA-AKI 的药物开发提供新的思路。有研究表明,中药黄芩中黄酮类成分之一的黄芩苷对脂多糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤具有保护作用,经黄芩苷处理的肾小管上皮细胞相对存活率大幅提高,而 IL-1 β 表达水平明显下调,NLRP3 基因表达水平亦显著降低^[44]。在一项体外细胞实验研究中,Toll 相互作用蛋白 (Toll-interacting protein,TOLLIP) 能够抑制 NLRP3 炎症小体相关蛋白的表达,同时能够通过抑制 TLR2/4-NF- κ B 信号传导来抑制 AKI 中 NLRP3 炎症小体激活,改善肾脏细胞活力丧失、凋亡^[45]。在另外一项研究中,TRIM3 蛋白的过表达抑制炎症因子 (IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 IL-18) 的表达,此外,TRIM3 过表达显著减轻了脂多糖对 AKI 大鼠模型的损伤,NLRP3-ASC-Caspase1 炎症小体被显著抑制,降低了大鼠肾组织中的血清肌酐和尿素氮水平^[46]。研究发现双硫仑通过抑制脂多糖诱导的 NLRP3 炎症小体激活,抑制 NLRP3 蛋白的表达,caspase-1 切割 IL-1 β 的产生,从而减轻小鼠肾脏组织病理学恶化,并抑制肌酐和尿素氮水平的升高^[47]。目前,虽然已有不少针对 NLRP3/IL-1 β 信号通路相关细胞实验或动物实验研究的报道,结果均能够改善肾脏细胞的功能,但鲜有直接干预 NLRP3/IL-1 β 信号通路治疗 SA-AKI 的病例报道或随机对照临床研究。故这一领域亟需更多、更深入的探索与挖掘。

四、结语

SA-AKI 与脓毒症患者不良预后相关。SA-AKI 的发病机制以血流动力学变化导致的肾缺血性损伤及缺血再灌注损伤为主导,但其发病机制复杂。推测 SA-AKI 中针对 NLRP3/IL-1 β 信号通路激活的相关机制如下:基于感染发生的脓毒

症使患者处于血流动力学紊乱的状态,以致出现肾缺血性损伤及缺血再灌注损伤,病原微生物、SAAS 系统的激活、细胞内外离子转移、缺血再灌注后产生的 ROS 等激活 NLRP3 炎症小体,进而激活 NLRP3/IL-1 β 信号通路,促进了 HK-2 细胞的细胞焦亡,使得肾脏的组织病理学恶化,肾脏功能失常,最后使得肌酐和尿素氮水平的升高,加重内环境的紊乱,反过来继续加剧 NLRP3/IL-1 β 信号通路的激活,产生恶性循环。

参考文献

- Manrique-Caballero CL, Del Rio-Pertuz G, Gomez H. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury[J]. Crit Care Clin,2021,37(2):279-301.
- Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury[J]. Brit Med J,2019,364:k4891.
- Li Y, Nourbakhsh N, Pham H, et al. Evolution of altered tubular metabolism and mitochondrial function in sepsis-associated acute kidney injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2020,319(2):F229-F244.
- 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.
- Martinon F, Burns K, Tschoep J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta[J]. Mol Cell,2002,10(2):417-426.
- Wang S, Yuan YH, Chen NH, et al. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in Parkinson's disease[J]. Int Immunopharmacol,2019,67:458-464.
- Zahid A, Li B, Kombe AJK, et al. Pharmacological Inhibitors of the NLRP3 Inflammasome[J]. Front Immunol,2019,10:2538.
- Ito M, Shichita T, Okada M, et al. Bruton's tyrosine kinase is essential for NLRP3 inflammasome activation and contributes to ischaemic brain injury[J]. Nat Commun,2015,6:7360.
- Boucher D, Monteleone M, Coll RC, et al. Caspase-1 self-cleavage is an intrinsic mechanism to terminate inflammasome activity[J]. J Exp Med,2018,215(3):827-840.
- Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis[J]. Circ Res,2018,122(12):1722-1740.
- Ding S, Xu S, Ma Y, et al. Modulatory mechanisms of the NLRP3 inflammasomes in diabetes[J]. Biomolecules,2019,9(12):E850.
- Sharma BR, Kanneganti TD. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases[J]. Nat Immunol,2021,22(5):550-559.
- Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)[J]. Ann Rheum Dis 2017,76(6):942-947.
- Zhang T, Ding S, Wang R. Research progress of mitochondrial mechanism in NLRP3 inflammasome activation and exercise regulation of NLRP3 inflammasome[J]. Int J Mol Sci,2021,22(19):10866.
- GroBCJ, Mishra R, Schneider KS, et al. K⁺ Efflux-independent NLRP3 inflammasome activation by small molecules targeting mitochondria[J]. Immunity,2016,45(4):761-773.
- Fort BP, Dubyak GR, Greenfield EM. Lysosomal disruption by orthopedic wear particles induces activation of the NLRP3 inflammasome and macrophage cell death by distinct mechanisms[J]. J Orthop Res,

- 2021,39(3):493-505.
- 17 Swanson KV,Deng M,Ting JPY. The NLRP3 inflammasome; molecular activation and regulation to therapeutics [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019,19(8):477-489.
- 18 Mangan MSJ,Olhava EJ,Roush WR,et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018,17(9):688.
- 19 Gaidt MM,Hornung V. The NLRP3 inflammasome renders cell death pro-inflammatory [J]. *J Mol Biol*,2018,430(2):133-141.
- 20 He Y,Hara H,Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Trends Biochem Sci*,2016,41(12):1012-1021.
- 21 Zhang Z,Shao X,Jiang N,et al. Caspase-11-mediated tubular epithelial pyroptosis underlies contrast-induced acute kidney injury [J]. *Cell Death Dis*,2018,9(10):983.
- 22 Shi J,Zhao Y,Wang K,et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. *Nature*, 2015, 526 (7575):660-665.
- 23 Tan J,Fan J,He J,et al. Knockdown of lncRNA DLX6-AS1 inhibits HK-2 cell pyroptosis via regulating miR-223-3p/NLRP3 pathway in lipopolysaccharide-induced acute kidney injury [J]. *J Bioenerg Biomembr*,2020,52(5):367-376.
- 24 Ding W,Guo H,Xu C,et al. Mitochondrial reactive oxygen species-mediated NLRP3 inflammasome activation contributes to aldosterone-induced renal tubular cells injury [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (14):17479-17491.
- 25 Zeisberg EM,Potenta SE,Sugimoto H,et al. Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial-to-mesenchymal transition [J]. *J Am Soc Nephrol*,2008,19(12):2282-2287.
- 26 Liu D,Xu M,Ding L-H,et al. Activation of the Nlrp3 inflammasome by mitochondrial reactive oxygen species;a novel mechanism of albumin-induced tubulointerstitial inflammation [J]. *Int J Biochem Cell B*,2014,57(1):7-19.
- 27 Alyaseer AAA,De Lima MHS,Braga TT. The Role of Nlrp3 inflammasome activation in the epithelial to mesenchymal transition process during the fibrosis [J]. *Front Immunol*,2020,11:883.
- 28 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.
- 29 Zhang L-L,Huang S,Ma X-X,et al. Angiotensin(1-7) attenuated angiotensin II-induced hepatocyte EMT by inhibiting NOX-derived H₂O₂-activated NLRP3 inflammasome/IL-1 β /Smad circuit [J]. *Free Radical Bio Med*,2016,97:531-543.
- 30 Artlett CM. The Role of the NLRP3 inflammasome in fibrosis [J]. *Open Rheumatol J*,2012,6(1):80-86.
- 31 吴薇,刘不悔,万毅刚,等. 雷公藤甲素抑制 NLRP3 炎症小体活化改善高糖诱导的足细胞上皮-间充质转分化 [J]. *中国中药杂志*, 2019,44(24):5457-5464.
- 32 Han S J,Jang H-S,Noh M R,et al. Mitochondrial NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase deficiency exacerbates mitochondrial and cell damage after kidney ischemia-reperfusion injury [J]. *J Am Soc Nephrol*,2017,28(4):1200-1215.
- 33 Wu X,Gong L,Xie L,et al. NLRP3 Deficiency protects against intermittent hypoxia-induced neuroinflammation and mitochondrial ROS by promoting the PINK1-parkin pathway of Mitophagy in a Murine Model of Sleep Apnea [J]. *Front Immunol*,2021,12:628168.
- 34 Xu Y,Wang J,Xu W,et al. Prohibitin 2-mediated mitophagy attenuates renal tubular epithelial cells injury by regulating mitochondrial dysfunction and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Am J Physiol-Renal*,2019,316(2):F396-F407.
- 35 Ke B,Shen W,Fang X,et al. The NLRP3 inflammasome and obesity-related kidney disease [J]. *J Cell Mol Med*,2018,22(1):16-24.
- 36 Kamide K. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in metabolic syndrome and Obesity-related Hypertension [J]. *Curr Hypertens Rev*, 2014 Aug 12. Online ahead of print.
- 37 Wolf G,Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications [J]. *Kidney Int*,2005,67(3):799-812.
- 38 Wang W,Luo R,Lin Y,et al. Aliskiren restores renal AQP2 expression during unilateral ureteral obstruction by inhibiting the inflammasome [J]. *Am J Physiol-Renal*,2015,308(8):F910-922.
- 39 Wen Y,Liu Y,Tang T,et al. NLRP3 inflammasome activation is involved in Ang II-induced kidney damage via mitochondrial dysfunction [J]. *Oncotarget*,2016,7(34):54290-54302.
- 40 Bai M,Chen Y,Zhao M,et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to aldosterone-induced podocyte injury [J]. *Am J Physiol-Renal*,2017,312(4):F556-F564.
- 41 Evans L,Rhodes A,Alhazzani W,et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Intens Care Med*,2021,47(11):1181-1247.
- 42 Ostermann M,Liu K,Kashani K. Fluid management in acute kidney injury [J]. *Chest*,2019,156(3):594-603.
- 43 Zha J,Li C,Cheng G,et al. The efficacy of renal replacement therapy strategies for septic-acute kidney injury: A PRISMA-compliant network meta-analysis [J]. *Medicine*,2019,98(16):e15257.
- 44 Sun Y,Liu MW,Zhao YH,et al. Baicalin attenuates lipopolysaccharide-induced renal tubular epithelial cell injury by inhibiting the TX-NIP/NLRP3 signalling pathway via increasing miR-223-3p expression [J]. *J Biol Reg Homeos Ag*,2020,34(1):69-82.
- 45 Zheng Q,Zhao H,Jia D,et al. Overexpression of TOLLIP protects against acute kidney injury after paraquat intoxication through inhibiting NLRP3 inflammasome activation modulated by Toll-like receptor 2/4 signaling [J]. *Mediators Inflamm*. 2021:5571272.
- 46 Li W,Tan Y,Gao F,et al. Overexpression of TRIM3 protects against LPS-induced acute kidney injury via repressing IRF3 pathway and NLRP3 inflammasome [J]. *Int Urol Nephrol*,2021,54(6):1331-1342.
- 47 Huang J,Wei S,Peng Z,et al. Disulfiram attenuates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by suppressing oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2022,74(2):259-267.