

NLRP3 炎性体在高血压及其靶器官损伤中的研究进展

闫宣池 郭雨桐 刘越 李利君 刘文秀

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】 高血压是影响全球健康的重要疾病之一, 可导致心脏、脑、肾脏和血管等靶器官损伤。近年来, 对于 NLRP3 炎性体在高血压及其靶器官损伤中的作用及机制进行了研究, 发现其与高血压及其靶器官损伤密切相关。如高血压患者 NLRP3 炎性体的活化, 与高血压所致心肌肥厚和纤维化、血管内皮损伤和平滑肌增殖、肾脏炎症和纤维化以及高血压脑病相关。因此, 现就 NLRP3 炎性体在高血压及其靶器官损伤中的研究进展进行综述。

【关键词】 NLRP3 炎性体; 高血压; 靶器官损伤

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.09.016

NLRP3 Inflammasome in Hypertension and Its Target Organ Damage

YAN Xuanchi, GUO Yutong, LIU Yue, LI Lijun, LIU Wenxiu

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Hypertension is one of the most important diseases affecting global health, which can cause damage to target organs such as heart, brain, kidney and blood vessels. In recent years, the role and mechanism of NLRP3 inflammasome in hypertension and its target organ injury have been studied, and it has been found that it is closely related to the hypertension and its target organ injury. For example, NLRP3 inflammasome activation in patients with hypertension is related to hypertension-induced myocardial hypertrophy and fibrosis, vascular endothelial injury and smooth muscle proliferation, renal inflammation and fibrosis and hypertensive encephalopathy. Therefore, in this paper, we review the research progress of NLRP3 inflammasome in hypertension and its target organ damage.

【Key words】 NLRP3 inflammasome; Hypertension; Target organ damage

高血压是心脑血管疾病的主要危险因素之一, 由于其患病率高, 知晓率、控制率和达标率较低, 已成为全球首位死亡原因^[1]。大量证据表明, 炎症和免疫系统激活在心血管疾病中发挥关键作用。NLRP3 炎性体是固有免疫的重要成分, 是激活促炎性细胞因子白介素(interleukin, IL)-1 β 和 IL-18 的关键信号。目前, 基于高血压的发生和发展的研究众多, 其中 NLRP3 炎性体与高血压关系的研究逐渐成为热点, 现就 NLRP3 炎性体在高血压及其靶器官损伤中的作用的的相关研究进展进行综述, 从而为 NLRP3 炎性体作为高血压防治靶点提供依据。

1 NLRP3 炎性体

炎性体是介导半胱天冬酶类活化和诱导炎症的高分子量胞质复合体, NLRP3 炎性体是 NLRP 家族中研究最多的炎性体, 由 NLRP3、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteine aspartic acid specific protease, caspase)-1 及含 C-末端 caspase 募集域的凋亡相关斑

点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a C-terminal caspase recruitment domain, ASC)构成, 可由外源性和内源性刺激触发^[2]。NLRP3 炎性体通过与病原体相关分子模式作用, 将天冬氨酸蛋白水解酶前体(pro-caspase-1)转化为 caspase-1。caspase-1 将 IL-1 β 和 IL-18 等促炎细胞因子转化为活性形式, 引发炎症反应。其在不同细胞中作用不同, 如表型转化和细胞凋亡等。NLRP3 炎性体参与多种疾病, 包括动脉粥样硬化、高血压和阿尔茨海默病等。

2 NLRP3 炎性体与高血压

高血压是一种慢性炎症性疾病, NLRP3 炎性体参与高血压的首个证据来自 Tampere 成年人群心血管风险研究。研究显示, NLRP3 基因多态性与老年人群血压升高相关, 特别是 rs7512998 变异。最近一项调查显示, 单次饮用富含橙皮苷的橙汁可剂量依赖性地降低高血压前期和 1 期患者收缩压和脉压, 持续饮用可降低舒张压。在此过程中, 患者外周血单个核细胞中的

基金项目: 国家自然科学基金(81700318); 哈尔滨医科大学大学生创新创业训练计划(201910226157)

通信作者: 刘文秀, E-mail: hitlqn@126.com

NLRP3 炎性体显著降低。此结果提示,富含橙皮苷橙汁的治疗可能是高血压前期和 1 期患者血压和脉压管理的有效辅助工具,再次证明 NLRP3 参与高血压的调节^[3]。高血压的慢性炎症状态会导致炎症因子的释放,从而影响高血压的发生和发展。2015 年 Granata 等^[4]首次发现,高血压患者外周血单核细胞中 NLRP3 炎性体活化。Zhu 等^[5]和 Lian 等^[6]的后续研究发现,高血压患者外周血 T 淋巴细胞和巨噬细胞中 NLRP3 活化。这些研究表明,高血压患者中免疫细胞的 NLRP3 炎性体活化,其活化进一步扩大高血压的炎症状态,甚至影响免疫细胞功能。近期研究还发现,肾功能正常的高血压患者与透析患者比较,虽炎症状态无差异,但高血压患者 caspase-1 阳性单核细胞的频率更高,IL-1 β 蛋白分泌增强^[7]。因此,可能通过调节 NLRP3 炎性体活性调节高血压中免疫细胞功能,从而改变高血压患者的炎症状态,然而是否可改善高血压靶器官的损伤及具体机制仍不明确。

3 NLRP3 炎性体与靶器官损伤

3.1 血管

高血压造成的血管损伤主要为血管内皮功能障碍和血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 增殖,进而引起血管内皮损伤及血管重塑。在醛固酮诱导的高血压中,血管中 caspase-1 和 IL-1 β 增加可调节血管内皮功能^[8]。Li 等^[9]外源性给予硫化氢可显著降低自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR) 的收缩压,改善内皮细胞收缩和舒张功能,同时发现 NLRP3 炎性体表达下降,氧化产物降低,机制与核转录因子红系 2 相关因子 2 活化增加硫化氢对氧化应激的保护,从而阻断 NLRP3 炎性体激活相关。Zhou 等^[10]发现微小 RNA-1929-3p 过表达也可发挥相似作用。因此,NLRP3 炎性体活化参与血压和血管内皮功能的调节。有趣的是,在高盐诱导的内皮功能障碍中,NLRP3 炎性体发挥非依赖性作用。虽然目前大量研究支持在高血压中 NLRP3 炎性体活化并参与高血压相关性炎症,抑制 NLRP3 炎性体可改善高血压造成的血管内皮功能紊乱,但机制仍需大量人群和动物研究证实。

高血压引起的 VSMC 增殖在高血压所致的血管重塑中发挥重要作用。2017 年,Sun 等^[11]和 Ren 等^[12]均发现高血压动物 NLRP3 炎性体活化,VSMC 表型转化和增殖,NLRP3 敲除可改善高血压水平并抑制高血压所致的 VSMC 表型转化和增殖。这表明,NLRP3 炎性体活化与高血压的血压水平和血管重塑相关,但具体机制尚需研究。2019 年,Zhang 等^[13]阐明钙敏感受体是启动 NLRP3 炎性体的新机制,使用钙敏感受体抑制剂 Calhex231 可改善以上作用。此外,使用纤连蛋

白 III 型结构域 5^[14]、姜黄素^[15] 和抑制 NLRP3 炎性体上游 Toll 样受体^[16] 可抑制 NLRP3 炎性体活化,减少血管膜成纤维细胞表型转化和 VSMC 迁移与增殖,改善 SHR 血管炎症、血管重塑和高血压。高血压是发生主动脉夹层最重要的危险因素。Ren 等^[17]发现使用 MCC950,可减少散发性主动脉夹层小鼠主动脉胸、腹段主动脉瘤、夹层和破裂,同时在散发性胸主动脉瘤和夹层的患者血管中检测到 NLRP3 炎性体活化。此外,常用于临床的一些药物,如他汀类药物、降糖药和其他抗炎药,可抑制 NLRP3 炎性体活化,改善血管功能障碍。总之,大量证据强调 NLRP3 炎性体是高血压血管内皮损伤及血管重塑的重要介质,但确切机制需更多的研究。

3.2 心脏

长期未控制的高血压可引起左心室肥大及心肌纤维化进而导致心脏结构的重构。Gan 等^[18]发现使用高选择性的血清糖皮质激素诱导激酶 1 抑制剂——EMD638683 治疗高血压小鼠,可通过直接抑制 NLRP3 来抵消心肌纤维化和重构以及炎症细胞浸润。然而,EMD638683 和 MCC950 联合治疗对 IL-1 β 分泌和心肌纤维化的抑制并没有较单药治疗表现出更好的作用,这进一步表明 EMD638683 通过调节 NLRP3 炎性体/IL-1 β 分泌轴来抑制血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导的心肌纤维化。Pan 等^[19]报道了小剂量雷公藤甲素 (triptolide, TP) 剂量依赖性地抑制心肌纤维化和心脏成纤维细胞胶原蛋白的产生。TP 的这种抗纤维化作用是通过抑制 NLRP3 炎性体进而降低 IL-1 β 成熟,髓样分化因子 88 相关的 c-Jun 氨基端激酶磷酸化和细胞外调节蛋白激酶 1/2 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad 信号转导,最终减少胶原量。更重要的是,TP 既抑制 NLRP3 和 ASC 的表达,也通过干扰 NLRP3 与 ASC 的相互作用来抑制炎性体的组装,从而抑制炎性体活化。因此,NLRP3 炎性体可成为防治高血压所致心室肥大的作用靶点,TP 可能成为有效的药物之一。

3.3 肾脏

高血压肾损伤的主要病理改变为肾脏炎症和纤维化。一系列研究表明,高血压的发展及其相关的肾脏炎症至少部分依赖于 NLRP3 炎性体,使用 P2X7 拮抗剂 Brilliant Blue G 可改善 Ang II 所致的 NLRP3 炎性体活化以及肾小球间质炎症^[20]。Doi 等^[21]发现,醛固酮-盐处理增加了 NLRP3 和 caspase-1 的表达,免疫抑制剂咪唑立宾可降低上述分子的表达。Sogawa 等^[22]敲除高血压小鼠 ASC 可抑制巨噬细胞 NLRP3 炎性体激活,防止小鼠肾小管间质损伤。这些研究表明,NLRP3 炎性体参与高血压造成的肾脏炎症,然而具体

机制尚待研究。

NLRP3 炎性体和 caspase-1 活化是肾脏纤维化进展的关键介质。Zhang 等^[23]发现,高血压肾纤维化大鼠 TGF- β 和 NLRP3 炎性体表达明显上调,促进高迁移率族蛋白 B1 的释放和消化道皮肤素 D 裂解增加,进而导致肾脏纤维化。高血压小鼠肾脏中 NLRP3 炎性体和 IL-1 β 升高。最有趣的是, Krishnan 团队^[24]发现单肾切除、醋酸去氧皮质醇处理和饮用 0.9% NaCl 引起的小鼠血压升高可被 MCC950 改善,除此之外,近期还发现, MCC950 还可逆转尿量、渗透压、尿钠和蛋白尿增加,同时减少 NLRP3 炎性体和促炎/损伤标志物(IL-18 前体、IL-1 β 前体、IL-17A 和肿瘤坏死因子- α 等)的表达,减少肾脏间质胶原和特定白细胞亚群的聚集。因此,阻断或抑制 NLRP3 炎性体活化可降低血压,减轻肾脏炎症、纤维化及肾功能不全。最近的研究发现,激素肽 ELABELA/Toddler/Apela^[25]、营养补充酮体 β -羟丁酸前体 1, 3-丁二醇^[26] 以及乳制品开菲尔肽^[27] 均可抑制 NLRP3 炎性体活化,从而改善血压水平、肾损伤和肾功能。这些发现为 NLRP3 炎性体在高血压肾脏纤维化中的致病作用提供了新见解。尽管如此,针对高血压患者中 NLRP3 炎性体对肾脏炎症和纤维化的影响尚需进一步验证,以 NLRP3 炎性体为靶点的干预药物的开发与使用可能是改善高血压肾脏损害的有效方法之一。

3.4 脑

脑部功能紊乱可造成血压波动, Qi 等^[28]发现,大鼠下丘脑室旁核中 NLRP3、IL-1 β 和氧化应激的增强与交感神经兴奋所致高血压有关,使用吡咯烷二硫代氨基甲酸酯抑制 NLRP3 炎性体可阻碍高盐诱导的高

血压大鼠高血压的发展。研究也发现,高盐诱导的高血压前期大鼠下丘脑室旁核 NLRP3 表达显著增加,并伴随炎性细胞、促炎细胞因子、趋化因子配体 2、CXC 趋化因子受体 3 和血管细胞黏附分子-1 的表达增加,使用 MCC950 特异性阻断下丘脑室旁核 NLRP3,导致血压显著降低和上述分子表达减少^[29]。高血压大鼠下丘脑室旁核 NLRP3 炎性体活化增加与高血压及局部脑区炎症相关,然而仍需在更广泛的高血压动物模型中来更深入地验证与了解其在控制体循环血压中的作用。近期的研究发现,小胶质细胞活化和神经炎症的增加与应激性高血压有关。应激性高血压大鼠延髓头端腹外侧区内 NLRP3 炎性体活化增加,小胶质细胞 NLRP3 炎性体的激活为主要来源,损伤线粒体产生活性氧过多,是其活化增加的原因,而 MCC950 可发挥抗高血压作用^[30]。高血压脑病的发生与 NLRP3 炎性体活化密切相关。在 SHR 中, Brocca 等^[31]发现海马体中的 NLRP3 表达增加,这是高血压脑病的原因。相应地,在 SHR 杏仁核、脑干和下丘脑中可见 NLRP3 mRNA 和蛋白表达升高,表明在高血压中, NLRP3 炎性体介导的特异性神经炎症参与脑区对血压的控制。

4 结语

综上所述, NLRP3 炎性体在高血压及其靶器官的损伤中均发挥重要作用,通过抑制其激活,可降低血压水平及高血压所致靶器官损伤程度(表 1)。故 NLRP3 炎性体有望成为防治高血压及其并发症的靶点之一。尽管如此, NLRP3 炎性体在高血压及其靶器官防治中的作用机制以及从基础到临床的转化仍需进一步研究和验证。

表 1 NLRP3 炎性体不同干预方式对血压和靶器官的影响

靶器官	模型	干预	作用机制	效应	参考文献
血管	SHR/Ang II 诱导的人脐静脉内皮细胞	硫化氢		降低收缩压 改善内皮细胞收缩和舒张功能 减少 NLRP3 炎性体活化和活性氧的产生	[9]
	鼠巨细胞病毒感染的	微小 RNA-1929-3p		降低血压 改善内皮损伤,血管重塑	[10]
	SHR/原代主动脉 VSMC	NLRP3 干扰	NLRP3 炎性体成分敲除	降低血压 改善血管重塑 减少 NLRP3 炎性体活化、VSMC 表型转化和增殖	[11]
	Ang II 诱导的高血压小鼠/原代主动脉 VSMC	敲除 NLRP3	NLRP3 炎性体成分敲除	降低血压 改善血管重塑 减少 NLRP3 炎性体活化和 VSMC 表型转化 抑制增殖细胞核抗原上调功能	[12]
	SHR/原代主动脉 VSMC	Calhex231	特异性抑制钙敏感受体	降低血压 改善血管重塑 减少 NLRP3 炎性体活化	[13]

续表

靶器官	模型	干预	作用机制	效应	参考文献
心脏	SHR/原代大鼠血管膜成纤维细胞	纤连蛋白Ⅲ型结构域 5 过表达		降低血压和 NADPH 氧化酶 2 表达 减少外膜成纤维细胞表型转化、基质合成和分泌、NLRP3 炎性体活化和活性氧产生	[14]
	SHR/原代胸主动脉 VSMC	姜黄素		降低血压、核因子 κ B 活化、基质金属蛋白酶-9 表达和主动脉介质厚度 减少 NLRP3 炎性体活化和 VSMC 迁移	[15]
	散发性主动脉瘤小鼠	MCC950	抑制 NLRP3 炎性体	减少主动脉胸、腹段主动脉瘤、夹层和破裂	[17]
	Ang II 诱导的小鼠高血压/Ang II 诱导的小鼠心脏成纤维细胞	EMD638683/ MCC950	抑制血清糖皮质激素诱导激酶 1/抑制 NLRP3 炎性体	抑制心肌纤维化、心脏炎症、心脏重构和成纤维细胞表型转化 减少 NLRP3 炎性体活化和巨噬细胞 IL-1 β 分泌	[18]
	异丙肾上腺素诱导的小鼠高血压/Ang II 诱导的小鼠心脏成纤维细胞	TP	抑制 NLRP3 炎性体	抑制心肌纤维化和心脏成纤维细胞胶原蛋白的产生 减少 NLRP3 炎性体活化、IL-1 β 、髓样分化因子 88 相关的 c-Jun 氨基端激酶磷酸化和细胞外调节蛋白激酶 1/2 和 TGF- β /Smad 信号转导	[19]
	肾脏 Ang II 诱导的高血压大鼠	Brilliant Blue G	拮抗 P2X7	未改变血压 减少炎性细胞浸润和 NLRP3 炎性体活化 抑制 IL-1 β /2/6/18 和肿瘤坏死因子- α 分泌	[20]
	单肾切除-醛固酮-盐处理构建的高血压大鼠	咪唑立宾		降低血压 抑制肾脏纤维化 减少 NLRP3 炎性体活化、血清/糖皮质激素调节激酶表达和 α 上皮 Na ⁺ 通道的表达	[21]
	单肾切除-醛固酮-盐处理构建的高血压小鼠	ASC ^{-/-}	NLRP3 炎性体成分敲除	减少肾脏间质纤维化 抑制 NLRP3 炎性体活化	[22]
	单肾切除、醋酸去氧皮质醇处理和饮用 0.9% NaCl 的高血压小鼠	MCC950	抑制 NLRP3 炎性体	降低血压 逆转尿量、渗透压、尿钠和蛋白尿增加 减少促炎/损伤标志物、肾脏间质胶原分泌、特定白细胞亚群的聚集和抑制 NLRP3 炎性体活化	[24]
	单肾切除、醋酸去氧皮质醇处理和饮用 0.9% NaCl 的高血压大鼠/小鼠	ELABELA/ Toddler/Apela	抑制 NADPH 氧化酶/活性氧通路活化	降低血压 改善肾脏炎症、肾脏纤维化和肾功能不全 抑制 NLRP3 炎性体活化	[25]
脑	高盐喂养的高血压大鼠	1, 3-丁二醇		降低血压 改善肾功能不全 抑制 NLRP3 炎性体活化	[26]
	易卒中型 SHR	开菲尔肽		改善肾损伤、肾小球萎缩和肾小球功能障碍	[27]
	高盐诱导的高血压大鼠	吡咯烷二硫代氨基甲酸酯	抑制核因子 κ B	降低血压 抑制 NLRP3 炎性体活化 减少氧化应激	[28]
	高盐诱导的高血压前期大鼠	MCC950	抑制 NLRP3 炎性体	降低血压 减少促炎细胞因子、趋化因子配体 2 和血管细胞黏附分子-1 的分泌 抑制 NLRP3 炎性体活化	[29]
	应激性高血压大鼠	MCC950	抑制 NLRP3 炎性体	降低小胶质细胞促炎表型极化 抑制 NLRP3 炎性体活化	[30]

参 考 文 献

- [1] 付士辉,李玉龙,骆雷鸣,等. 高血压基础研究现状与进展[J]. 心血管病学进展,2019,40(9):1202-1205.
- [2] de Miguel C, Pelegrín P, Baroja-Mazo A, et al. Emerging role of the inflammasome and pyroptosis in hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3):1064.
- [3] Valls RM, Pedret A, Calderón-Pérez L, et al. Effects of hesperidin in orange juice on blood and pulse pressures in mildly hypertensive individuals: a randomized controlled trial (Citrus study) [J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60(3):1277-1288.
- [4] Granata S, Masola V, Zoratti E, et al. NLRP3 inflammasome activation in dialyzed chronic kidney disease patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0122272.
- [5] Zhu J, Yang Y, Hu SG, et al. T-lymphocyte Kv1.3 channel activation triggers the NLRP3 inflammasome signaling pathway in hypertensive patients [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1):147-154.
- [6] Lian D, Lai J, Wu Y, et al. Cathepsin B-mediated NLRP3 inflammasome formation and activation in angiotensin II-induced hypertensive mice: role of macrophage digestion dysfunction [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(4):1585-1600.
- [7] Ulrich C, Wildgrube S, Fiedler R, et al. NLRP3 inflammasome activation in hemodialysis and hypertensive patients with intact kidney function [J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(11):675.
- [8] Ferreira NS, Bruder-Nascimento T, Pereira CA, et al. NLRP3 inflammasome and mineralocorticoid receptors are associated with vascular dysfunction in type 2 diabetes mellitus [J]. *Cells*, 2019, 8(12):1595.
- [9] Li J, Teng X, Jin S, et al. Hydrogen sulfide improves endothelial dysfunction by inhibiting the vicious cycle of NLRP3 inflammasome and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Hypertens*, 2019, 37(8):1633-1643.
- [10] Zhou W, Xi D, Shi Y, et al. MicroRNA19293p participates in murine cytomegalovirus-induced hypertensive vascular remodeling through Ednra/NLRP3 inflammasome activation [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(2):719-731.
- [11] Sun HJ, Ren XS, Xiong XQ, et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to VSMC phenotypic transformation and proliferation in hypertension [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10):e3074.
- [12] Ren XS, Tong Y, Ling L, et al. NLRP3 gene deletion attenuates angiotensin II-induced phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells and vascular remodeling [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(6):2269-2280.
- [13] Zhang X, Hong S, Qi S, et al. NLRP3 inflammasome is involved in calcium-sensing receptor-induced aortic remodeling in SHR [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019:6847087.
- [14] Ling L, Chen D, Tong Y, et al. Fibronectin type III domain containing 5 attenuates NLRP3 inflammasome activation and phenotypic transformation of adventitial fibroblasts in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(5):1104-1114.
- [15] Han Y, Sun HJ, Tong Y, et al. Curcumin attenuates migration of vascular smooth muscle cells via inhibiting NF- κ B-mediated NLRP3 expression in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 72:108212.
- [16] Qi HM, Cao Q, Liu Q. TLR4 regulates vascular smooth muscle cell proliferation in hypertension via modulation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(1):314-325.
- [17] Ren P, Wu D, Appel R, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome with inhibitor MCC950 prevents aortic aneurysms and dissections in mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(7):e014044.
- [18] Gan W, Ren J, Li T, et al. The SGK1 inhibitor EMD638683 prevents angiotensin II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking NLRP3 inflammasome activation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(1):1-10.
- [19] Pan XC, Liu Y, Cen YY, et al. Dual role of triptolide in interrupting the NLRP3 inflammasome pathway to attenuate cardiac fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2):360.
- [20] Bautista-Pérez R, Pérez-Méndez O, Cano-Martínez A, et al. The role of P2X7 purinergic receptors in the renal inflammation associated with angiotensin II-induced hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11):4041.
- [21] Doi T, Doi S, Nakashima A, et al. Mizoribine ameliorates renal injury and hypertension along with the attenuation of renal caspase-1 expression in aldosterone-salt-treated rats [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e93513.
- [22] Sogawa Y, Nagasu H, Itano S, et al. The eNOS-NO pathway attenuates kidney dysfunction via suppression of inflammasome activation in aldosterone-induced renal injury model mice [J]. *PLoS One*, 2018, 13(10):e0203823.
- [23] Zhang K, Fan C, Cai D, et al. Contribution of TGF- β -mediated NLRP3-HMGB1 activation to tubulointerstitial fibrosis in rat with angiotensin II-induced chronic kidney disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:1.
- [24] Krishnan SM, Ling YH, Huuskens BM, 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.
- [25] Chen Z, Wu C, Liu Y, et al. ELABELA attenuates deoxycorticosterone acetate/salt-induced hypertension and renal injury by inhibition of NADPH oxidase/ROS/NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8):698.
- [26] Chakraborty S, Galla S, Cheng X, et al. Salt-responsive metabolite, β -hydroxybutyrate, attenuates hypertension [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(3):677-689.
- [27] Chen YH, Chen HL, Fan HC, et al. Anti-inflammatory, antioxidant, and antifibrotic effects of kefir peptides on salt-induced renal vascular damage and dysfunction in aged stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(9):790.
- [28] Qi J, Yu XJ, Shi XL, et al. NF- κ B blockade in hypothalamic paraventricular nucleus inhibits high-salt-induced hypertension through NLRP3 and caspase-1 [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2016, 16(4):345-354.
- [29] Wang ML, Kang YM, Li XG, et al. Central blockade of NLRP3 reduces blood pressure via regulating inflammation microenvironment and neurohormonal excitation in salt-induced prehypertensive rats [J]. *J Neuroinflamm*, 2018, 15(1):95.
- [30] Hu L, Zhang S, Ooi K, et al. Microglia-derived NLRP3 activation mediates the pressor effect of prorenin in the rostral ventrolateral medulla of stress-induced hypertensive rats [J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(5):475-492.
- [31] Brocca ME, Pietranera L, Meyer M, et al. Mineralocorticoid receptor associates with pro-inflammatory bias in the hippocampus of spontaneously hypertensive rats [J]. *J Neuroendocrinol*, 2017, 29(7). DOI:10.1111/jne.12489.

收稿日期:2021-01-23