



MCC950 靶向抑制 TXNIP-NLRP3 轴介导的足细胞焦亡在糖尿病肾病中的作用*

郑宏^{1,2,3)} 莫中成^{3,4)} 刘航³⁾ 潘习彰^{1)**} 魏兵^{2,3)**}

⁽¹⁾ 广西壮族自治区桂东人民医院, 肾内科, 梧州 543099; ⁽²⁾ 桂林医科大学第一附属医院, 老年病科, 桂林 541001;

⁽³⁾ 桂林医科大学, 广西糖尿病系统医学重点实验室, 桂林 541199; ⁽⁴⁾ 湖南工程学院, 医学工程技术学院, 湘潭 411104)

摘要 糖尿病肾病是终末期肾病的首要病因, 足细胞损伤为其核心病理环节, 而传统治疗难以逆转疾病进展。近年来研究证实, 高糖诱导的足细胞焦亡是疾病进展的关键驱动因素, 其核心分子机制依赖硫氧还蛋白相互作用蛋白 (TXNIP) - 含有 NACHT、LRR 和 PYD 结构域蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体轴激活。高糖环境通过活性氧类生成及甲基乙二醛修饰促使 TXNIP 与硫氧还蛋白解离, 转位后结合 NLRP3 并促进炎症小体组装, 激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 剪切 Gasdermin D 蛋白形成膜孔, 引发细胞破裂及白介素-1 β 、白介素-18 释放, 放大炎症反应并加速肾小球硬化。MCC950 作为高选择性 NLRP3 抑制剂, 可通过嵌入核苷酸结合寡聚化结构域阻断三磷酸腺苷水解, 锁定 NLRP3 非活化构象, 同时干扰 TXNIP-NLRP3 相互作用并调控线粒体稳态。临床前研究显示, 其在链脲佐菌素诱导及 db/db 糖尿病模型中能剂量依赖性降低蛋白尿, 恢复裂隙素和肾母细胞瘤蛋白 1 表达, 减轻足突融合及肾小球硬化, 但在不同模型中存在疗效争议, 其可能与发病机制和给药方案相关。尽管 MCC950 存在口服生物利用度低、靶向性不足及潜在安全性问题, 但其通过阻断足细胞焦亡的独特作用机制仍具有转化价值。未来通过纳米载体靶向递送、精准患者分层及联合钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂等策略, 有望突破临床转化瓶颈, 为糖尿病肾病患者提供新型精准抗炎治疗方案。

关键词 糖尿病肾病, 足细胞焦亡, TXNIP-NLRP3 轴, MCC950, 炎症小体, 治疗靶点

中图分类号 R587.2, R692.9, R966

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0382

CSTR: 32369.14.pibb.20250382

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是终末期肾病的首要病因, 现有治疗手段仅能延缓疾病进展^[1]。足细胞损伤是 DN 患者发生蛋白尿及肾小球硬化的核心环节, 但传统的凋亡机制难以解释足细胞在病程中出现的快速丢失^[2]。近年来的研究表明, 焦亡作为一种由 Gasdermin D 蛋白 (Gasdermin D, GSDMD) 介导的炎症性程序性死亡, 在足细胞中显著激活, 患者肾组织中 GSDMD 及白介素 (interleukin, IL) - 1 β 水平与蛋白尿程度正相关^[3]。在高糖条件下, 活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 依赖及非依赖途径均可上调硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 的表达, 促使其与含有 NACHT、LRR 和 PYD 结构域蛋白 3 (the NACHT, LRR, and PYD domain-containing protein 3, NLRP3) 结合并触发炎症小体组装, 继而激活胱天蛋白酶 (cysteine aspartic acid specific

protease, caspase) 1, 引发 GSDMD 裂解、IL-1 β /18 释放, 放大局部炎症并促进纤维化进展^[4]。足细胞特异性敲除 TXNIP 或 NLRP3 可显著减轻焦亡水平及蛋白尿, 进一步证实 TXNIP-NLRP3 轴在该过程中的关键作用^[5]。小分子抑制剂 MCC950 可选择性结合 NLRP3 的核苷酸结合寡聚化结构域

* 广西壮族自治区桂东人民医院横向科研合作项目 (2025GDHX02), 广西糖尿病系统医学重点实验室开放课题 (GKLCDSM-20230101-03, GKLCDSM-KF2025-08), 广西医疗卫生重点学科建设项目 (桂卫科教发 [2021] 8 号), 广西医疗卫生重点培育学科建设项目 (桂卫科教发 [2023] 1 号), 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目 (2025KY0509), 广西中医药适宜技术开发与推广项目 (GZSY2025082) 和广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目 (S2023108) 资助。

** 通讯联系人。

魏兵 Tel: 13517731981, E-mail: 231351289@qq.com

潘习彰 Tel: 13768746669, E-mail: 853471649@qq.com

收稿日期: 2025-08-22, 接受日期: 2025-12-13

(nucleotide-binding oligomerization domain, NACHT), 阻断炎症小体组装。动物实验表明, MCC950 在 DN 模型中能降低足细胞焦亡标志物的表达, 恢复裂隙素与肾母细胞瘤蛋白 1 (Wilms tumor protein 1, WT1) 水平, 减少蛋白尿并改善肾小球硬化, 且具有较宽的安全剂量范围^[6]。本文将系统梳理 TXNIP-NLRP3 轴介导的足细胞焦亡与 DN 的关系, 重点总结 MCC950 靶向抑制该轴的药理作用及治疗证据, 为开发精准干预足细胞损伤的新策略提供理论基础。

1 足细胞焦亡在糖尿病肾病中的核心作用

足细胞位于肾小球基底膜外侧, 其多级足突经裂孔隔膜交错连接, 构成肾小球滤过屏障的末端防线, 同时分泌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、维持负电荷屏障, 从而保障肾小球稳态^[7]。在持续高糖环境中, 足细胞数量骤减、足突变宽乃至脱落, 是 DN 蛋白尿及肾小球硬化的核心环节。传统观点将足细胞丢失归因于凋亡, 但近年研究发现, GSDMD 介导的焦亡才是足细胞快速丢失的重要机制^[8-9]。

焦亡由 NLRP3 炎症小体触发, 模式识别受体感知损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 后, 经凋亡相关斑点样蛋白质 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 招募 caspase-1, 后者剪切 GSDMD 并释放 N 端片段形成 Gasdermin D 蛋白 N 端结构域 (Gasdermin D N-terminal domain, GSDMD-NT), 于细胞膜上寡聚形成 10~20 nm 的孔道, 引发细胞肿胀与破裂, 同时促使大量 IL-1 β 和 IL-18 外泄, 放大局部及系统性的炎症反应^[10]。DN 患者肾活检显示, 足细胞焦亡相关标志物 (GSDMD-NT、cleaved-caspase-1、IL-1 β) 显著升高, 且与尿白蛋白排泄正相关、与肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 负相关。在链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导糖尿病模型中, 足细胞 NLRP3 炎症小体显著激活, 而 GSDMD 缺失使蛋白尿下降超过 50%, 提示焦亡直接驱动足细胞丢失^[11]。

高糖环境通过多元醇通路、晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs)、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 激活及线粒体 ROS 爆发, 导致线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 氧化并逸入胞质, 直接激活 NLRP3, 同

时诱导 TXNIP 表达上调^[12-13]。在生理状态下, TXNIP 与硫氧还蛋白 (thioredoxin, TRX) 结合维持还原环境, 高糖刺激下, ROS 或甲基乙二醛促使 TXNIP 与 TRX 解离, TXNIP 转位至线粒体并与 NLRP3 结合, 诱发炎症小体组装^[14-15]。足细胞特异性敲除 *TXNIP* 可显著抑制 NLRP3 激活、减少 GSDMD 裂解, 恢复足突形态, 并降低蛋白尿水平, 从而确立了 TXNIP-NLRP3 轴在足细胞焦亡中的核心作用^[16-17]。

焦亡足细胞不仅是受损细胞本体, 还是炎症反应的放大器。其释放的 IL-1 β 可激活内皮与系膜细胞, 诱导细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、IL-8 等分子的表达, 促进巨噬细胞与中性粒细胞浸润; IL-18 则促进系膜细胞增殖及细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积; 此外, mtDNA、高迁移率组蛋白 B1 (high-mobility group protein B1, HMGB1) 等 DAMPs 可进一步激活邻近细胞的 NLRP3 炎症小体, 形成正反馈, 加速 DN 进展^[3, 18]。临床研究表明, DN 患者血清 IL-1 β 水平与肾小球硬化指数及间质纤维化程度呈正相关, 且其水平升高常伴随足细胞焦亡相关标志物表达增加; 在体外实验中, 阻断 IL-1 β 受体可减轻足细胞损伤, 如改善足细胞骨架紊乱、恢复足细胞特异性蛋白表达^[19-21]。由于足细胞不可再生, 其绝对数量减少后, 残余细胞通过代偿性肥大覆盖裸露的基底膜, 但长期机械和代谢负荷会导致细胞骨架重排、足突融合及滤过屏障不可逆破坏, 最终引发持续性蛋白尿和硬化^[22-23]。此外, 焦亡细胞释放的转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、可激活系膜细胞与成纤维细胞, 加速胶原 IV 与纤连蛋白沉积。值得注意的是, 在 STZ 模型中, 足细胞焦亡标志物在第 4 周即明显升高, 早于蛋白尿和肾小球硬化的显著发生, 提示焦亡是 DN 早期损伤触发事件^[24]。

综上所述, 高糖诱导的 TXNIP-NLRP3 轴激活驱动足细胞焦亡, GSDMD 介导的膜孔形成促使促炎因子外泄, 引发炎症-纤维化的恶性循环, 最终导致足细胞不可逆丧失并推动 DN 进展。因此, 靶向阻断 TXNIP-NLRP3 轴有望成为延缓甚至逆转 DN 的新型治疗策略。该过程中足细胞焦亡驱动 DN 进展的核心病理联系总结如图 1 所示。

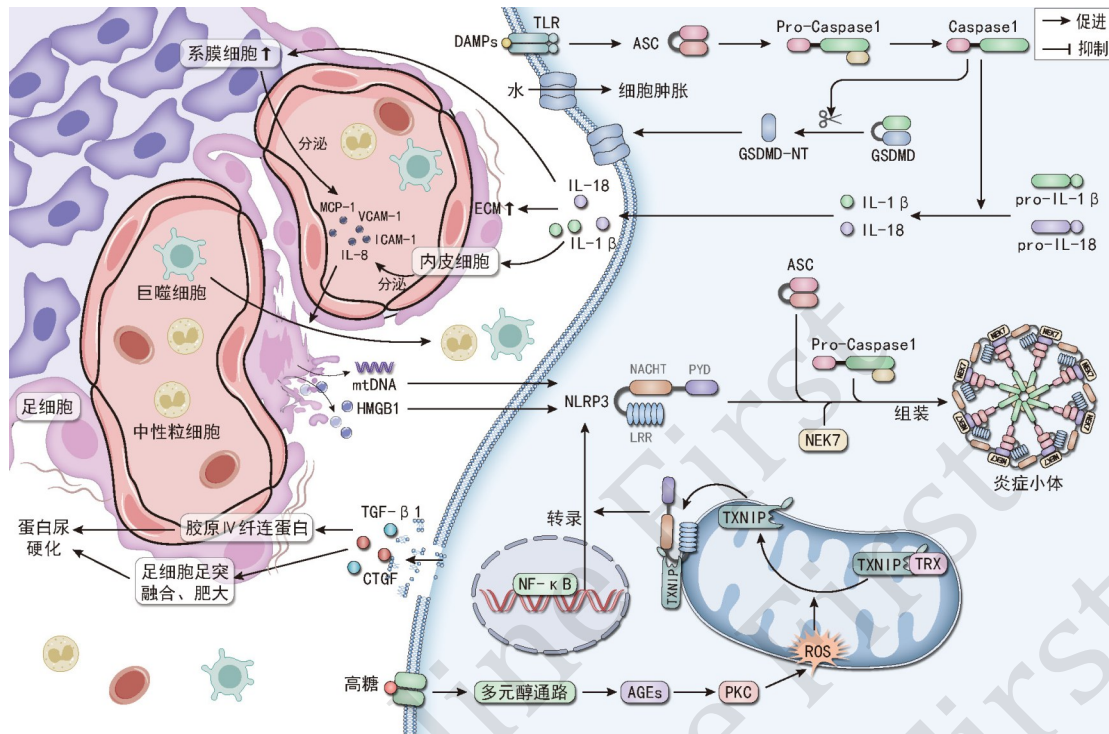


Fig. 1 Schematic illustration of the pathological links between podocyte pyroptosis and diabetic nephropathy

图1 足细胞焦亡与糖尿病肾病的病理联系示意图

高糖通过产生ROS促使TXNIP与TRX解离,解离后的TXNIP结合NLRP3形成炎症小体,激活Caspase1并剪切GSDMD引发足细胞焦亡;焦亡细胞释放IL-1 β /IL-18等促炎因子及DAMPs,招募免疫细胞加剧炎症、促进ECM沉积,最终导致足细胞足突异常、蛋白尿及肾小球硬化。PKC: 蛋白激酶C (protein kinase C); AGE: 晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end product); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); TXNIP: 硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein); TRX: 硫氧还蛋白 (thioredoxin); NLRP3: 含有NACHT、LRR和PYD结构域蛋白质3 (the NACHT, LRR, and PYD domain-containing protein 3); NF- κ B: 核因子 κ B (nuclear factor κ B); CTGF: 结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor); TGF: 转化生长因子 (transforming growth factor); HMGB1: 高迁移率组蛋白B1 (high mobility group protein B1); NEK7: 激酶7 (NIMA-related kinase 7); LRR: 富含亮氨酸重复序列 (leucine-rich repeat); PYD: 热蛋白结构域 (pyrin domain); NACHT: 核苷酸结合寡聚化结构域 (nucleotide-binding oligomerization domain); ASC: 凋亡相关斑点样蛋白质 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD); Caspase1: 胱天蛋白酶1 (cysteine aspartic acid specific protease 1); GSDMD: Gasdermin D蛋白 (Gasdermin D); IL: 白介素 (interleukin); DAMPs: 损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns); TLR: Toll样受体 (Toll-like receptor); mtDNA: 线粒体DNA (mitochondrial DNA); ECM: 细胞外基质 (extracellular matrix)。

2 TXNIP-NLRP3轴介导足细胞焦亡的分子机制

如前所述, TXNIP-NLRP3轴是驱动足细胞焦亡的核心通路。本部分将具体从分子层面, 深入剖析该轴在高糖应激下的分子调控细节。

TXNIP-NLRP3轴是足细胞感知高糖应激并启动焦亡反应的核心信号通路^[25]。TXNIP作为氧化还原敏感性分子开关, 在静息状态下与抗氧化蛋白TRX结合, 抑制ROS信号传递^[26]。持续性高血糖可通过两条主要途径打破该平衡: a. 线粒体电子传递链过度还原导致超氧阴离子大量生成, 引发

ROS水平急剧升高^[27]; b. 葡萄糖代谢产物甲基乙二醛 (methylglyoxal, MGO) 直接修饰TXNIP半胱氨酸残基, 引发其与TRX解离并发生构象重排^[28]。上述途径均会导致解离后的TXNIP可通过其C端 α 螺旋结构域与线粒体外膜电压依赖性阴离子通道 (voltage-dependent anion channel, VDAC) 结合, 一方面加速线粒体膜电位下降、促进mtDNA外泄, 另一方面作为“分子桥”招募NLRP3定位至线粒体-胞质接触面, 为炎症小体组装提供空间平台^[29]。NLRP3炎症小体的组装遵循“两步激活”模式: 信号1由核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 通路诱导NLRP3及白介素-1 β 前体 (pro-interleukin-1 β , pro-IL-1 β) 转录; 信号2

则由 TXNIP-mtDNA 复合物触发 NLRP3 构象改变, 暴露 NACHT 结构域, 进而通过 PYD-PYD 相互作用聚集 ASC, 形成 ASC 斑点, 随后再通过胱天蛋白酶激活募集结构域 (caspase activation and recruitment domain, CARD) -CARD 招募胱天蛋白酶 1 前体 (pro-cysteine aspartic acid specific protease 1, pro-caspase-1), 完成炎症小体复合物组装^[30]。在足细胞中, 这一过程具有细胞特异性: 足细胞特异性的低 caspase-11 表达使其主要依赖经典 caspase-1 通路, 而非经典焦亡途径^[31]。活化的 caspase-1 一方面剪切 GSDMD 产生 GSDMD-NT, 另一方面剪切 pro-IL-1 β /18, 产生成熟分泌型; GSDMD-NT 膜孔引发钾离子、氯离子外流及钙离子内流, 致细胞肿胀破裂, IL-1 β /18 外泄后激活肾小球系膜细胞、肾血管内皮细胞及肾间质巨噬细胞的 NLRP3, 形成正反馈循环^[16]。综上, 高糖通过诱导 ROS/MGO 导致 TXNIP-TRX 解离, TXNIP 转位至线粒体结合 VDAC 并招募 NLRP3, 促进 NLRP3 炎症小体组装、caspase-1 激活, 进而切割 GSDMD 引发焦亡和促炎因子释放。

值得注意的是, TXNIP-NLRP3 轴的活化还受到足细胞骨架动力学与线粒体自噬的精细调控。高糖可诱导 RhoA/Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 (Rho-associated coiled-coil forming protein kinase, ROCK) 通路激活, 促进肌动蛋白应力纤维形成, 增加细胞机械张力, 进而促进 TXNIP 与线粒体结合; 反之, 抑制 RhoA 活性或稳定细胞骨架可显著减少 TXNIP 线粒体转位及 NLRP3 活化^[32]。此外, 自噬流障碍 (如自噬相关基因 5 下调) 会导致损伤线粒体的积累, 为 TXNIP-NLRP3 相互作用提供持续刺激源, 从而放大焦亡信号^[30]。遗传学证据也支持 TXNIP-NLRP3 轴的关键作用。足细胞特异性 TXNIP 敲除小鼠在 STZ 诱导的糖尿病模型中, NLRP3 炎症小体激活、GSDMD 裂解、IL-1 β 分泌及蛋白尿水平均明显下降, 足突形态得到恢复。相反, 足细胞特异性 NLRP3 过表达则导致足细胞基线焦亡水平升高, 并在糖尿病刺激下出现更早、更严重的蛋白尿^[29, 33]。体外实验中, CRISPR-Cas9 介导的 TXNIP 或 NLRP3 基因敲除可显著降低高糖诱导的足细胞焦亡率, 而 TXNIP 回补可恢复 NLRP3 激活及焦亡表型, 进一步确认 TXNIP 位于 NLRP3 上游且不可或缺^[31, 34]。

综上, TXNIP-NLRP3 轴通过整合高糖诱导的氧化应激与线粒体损伤信号, 驱动 NLRP3 炎症小

体装配、GSDMD 孔道形成及促炎因子释放, 从而介导足细胞焦亡。该信号轴的活化受线粒体功能状态、细胞骨架动态变化及自噬水平的精细调控, 是糖尿病肾病足细胞损伤的“点火开关”, 为靶向干预提供了明确的分子节点。高糖环境下 TXNIP-NLRP3 轴调控足细胞焦亡的关键分子步骤与调控因素详见图 2。

3 NLRP3 抑制剂 MCC950 的治疗潜力

鉴于 TXNIP-NLRP3 轴在 DN 足细胞损伤中的核心作用, 靶向抑制该轴成为潜在的治疗策略。MCC950 作为高选择性 NLRP3 抑制剂, 其作用机制总结如下。

NLRP3 炎症小体是先天免疫系统中感知多种危险信号的重要受体, 其异常激活与多类炎症性疾病的发生密切相关。MCC950 作为高选择性的小分子抑制剂, 可直接靶向 NLRP3 并间接调控 TXNIP-NLRP3 信号轴, 在多种疾病模型中显示出显著的治疗潜力^[35-36]。

3.1 直接靶向 NLRP3 核心结构阻断其活化

晶体学研究表明, MCC950 以纳摩尔级亲和力嵌入 NLRP3 NACHT 结构域的 ATP 水解口袋, 通过与 Walker B 基序中的赖氨酸 42 (lysine 42, Lys-42)、天冬氨酸 166 (aspartic Acid 166, Asp-166) 及相邻疏水残基形成氢键与范德华相互作用, 阻断 ATP 的 γ 磷酸水解, 从而将 NLRP3 锁定在非活化“关闭”构象^[37]。该构象锁定抑制 NACHT 结构域的旋转与寡聚化, 阻断 ASC 斑点形成及 pro-caspase-1 的募集。动态光散射和氢-氘交换实验进一步证实, MCC950 使 NLRP3 的水解速率降低, 而对 NLRP1_黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2)、NOD 样受体家族含 CARD 结构域蛋白 4 (NOD-like receptor family CARD domain-containing protein 4, NLRC4) 等其他炎症小体无显著影响^[38-39]。值得注意的是, MCC950 对冷吡啶相关周期性综合征 (cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS) 相关突变体 (如 R260W) 仍保留抑制活性, 但对 V198M 突变体的效力下降, 提示其依赖 NLRP3 的构象可塑性而非突变位点本身^[40-41]。

3.2 干扰 TXNIP 与 NLRP3 的相互作用并下调 TXNIP 表达

在氧化应激条件下, TXNIP 从 TRX 解离后结合 NLRP3 富含亮氨酸重复序列 (leucine-rich

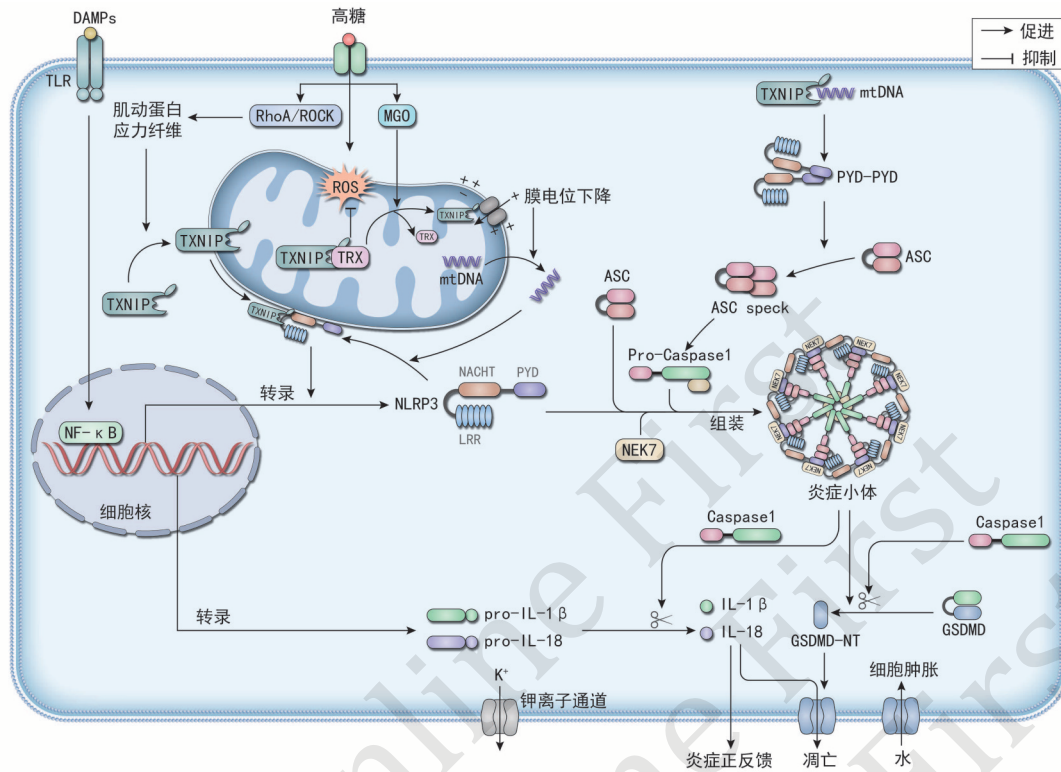


Fig. 2 Regulatory mechanisms of the TXNIP - NLRP3 axis in podocyte pyroptosis

图2 TXNIP-NLRP3轴在足细胞焦亡中的调控机制

高糖通过产生ROS、MGO修饰TXNIP使其与TRX解离, 还激活RhoA/ROCK辅助; 解离的TXNIP致mtDNA外泄, 结合NF-κB激活的NLRP3形成炎症小体, 激活Caspase1后剪切GSDMD引发足细胞焦亡, 并释放IL-1β/IL-18形成炎症正反馈。ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); MGO: 甲基乙二醛 (methylglyoxal); TXNIP: 硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein); TRX: 硫氧还蛋白 (thioredoxin); RhoA: RhoA蛋白 (RhoA protein); ROCK: Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 (Rho-associated coiled-coil forming protein kinase); mtDNA: 线粒体DNA (mitochondrial DNA); NF-κB: 核因子κB (nuclear factor κB); NLRP3: 含有NACHT、LRR和PYD结构域蛋白质3 (the NACHT, LRR, and PYD domain-containing protein 3); PYD: 热蛋白结构域 (pyrin domain); NACHT: 核苷酸结合寡聚化结构域 (nucleotide-binding oligomerization domain); LRR: 富含亮氨酸重复序列 (leucine-rich repeat); NEK7: 激酶7 (NIMA-related kinase 7); ASC: 凋亡相关斑点样蛋白质 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD); Pro-Caspase1: 胱天蛋白酶前体1 (pro-cysteine aspartic acid specific protease 1); Caspase1: 胱天蛋白酶1 (cysteine aspartic acid specific protease 1); pro-IL: 白介素前体 (pro-interleukin); IL: 白介素 (interleukin); GSDMD: Gasdermin D蛋白 (Gasdermin D); GSDMD-NT: Gasdermin D蛋白 N端结构域 (Gasdermin D N-terminal domain); DAMPs: 损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns); TLR: Toll样受体 (Toll-like receptor)。

repeat, LRR) 结构域, 促进炎症小体装配。尽管MCC950不直接作用于TXNIP, 但通过维持NLRP3的闭合构象, 可削弱TXNIP-NLRP3结合动力学^[42]。在高糖或H₂O₂处理的巨噬细胞中, MCC950不仅减少TXNIP与NLRP3的共定位, 还下调TXNIP mRNA表达, 可能与抑制ROS诱导的NF-κB通路有关^[43]。

3.3 调控上游触发信号与线粒体稳态间接抑制轴活化

此外, MCC950可减少线粒体膜电位崩溃和细胞色素c释放, 间接抑制TXNIP的转录激活^[44]。

电生理分析显示, MCC950虽不影响K⁺外流本身, 但可阻断NIMA相关激酶7 (NIMA-related kinase 7, NEK7) 与NLRP3的相互作用, 并抑制细胞内氯离子通道家族 (chloride intracellular channel proteins, CLICs) 介导的Cl⁻外流, 从而减少ASC寡聚化的空间成核; 同时降低L型钙通道介导的Ca²⁺内流, 缓解ROS爆发。这种多离子通道的协同调控, 使TXNIP-NLRP3轴失去上游触发信号^[45]。MCC950抑制NLRP3炎症小体组装及干扰TXNIP-NLRP3轴的作用位点与分子机制总结如图3所示。

多种疾病模型研究进一步验证了MCC950的干

预效能。在脑缺血再灌注损伤小鼠中，腹腔注射 MCC950 可显著减小梗死体积，降低 IL-1 β 与 IL-18 水平，并改善神经功能评分^[46-48]。在高脂饮食诱导的糖尿病模型中，连续给药使空腹血糖降低，提高胰岛素敏感性，并减少脂肪组织 F4/80⁺ 巨噬细胞浸润^[49-50]。ApoE^{-/-} 动脉粥样硬化模型显示，MCC950 可缩小斑块面积，增加胶原含量并减少 CD68⁺/NLRP3⁺ 双阳性细胞^[51-52]。在新生儿期发病的多系统炎症性疾病（neonatal-onset multisystem inflammatory disease, NOMID）转基因小鼠中，MCC950 显著延长生存期，降低皮肤炎症评分，并使血清 IL-1 β 水平降至检测限以下。此外，

MCC950 具备良好的代谢稳定性，且在动物实验中未观察到肝肾功能损伤或免疫抑制副作用^[37]。

综上，MCC950 通过“直接阻断 NLRP3 活化→干扰 TXNIP-NLRP3 相互作用→调控上游信号”的三级级协同机制，阻断 NLRP3 的 ATP 水解及构象转换，抑制 TXNIP-NLRP3 轴的活化，在神经、代谢、心血管及自身炎症性疾病中表现出一致的保护效应。其高选择性及低毒性为靶向 NLRP3 的临床转化奠定了重要化合物基础。基于其独特的作用机制和在多种炎症性疾病模型中的保护效应，MCC950 在 DN 中的治疗潜力已在多项临床前研究中得到充分验证。

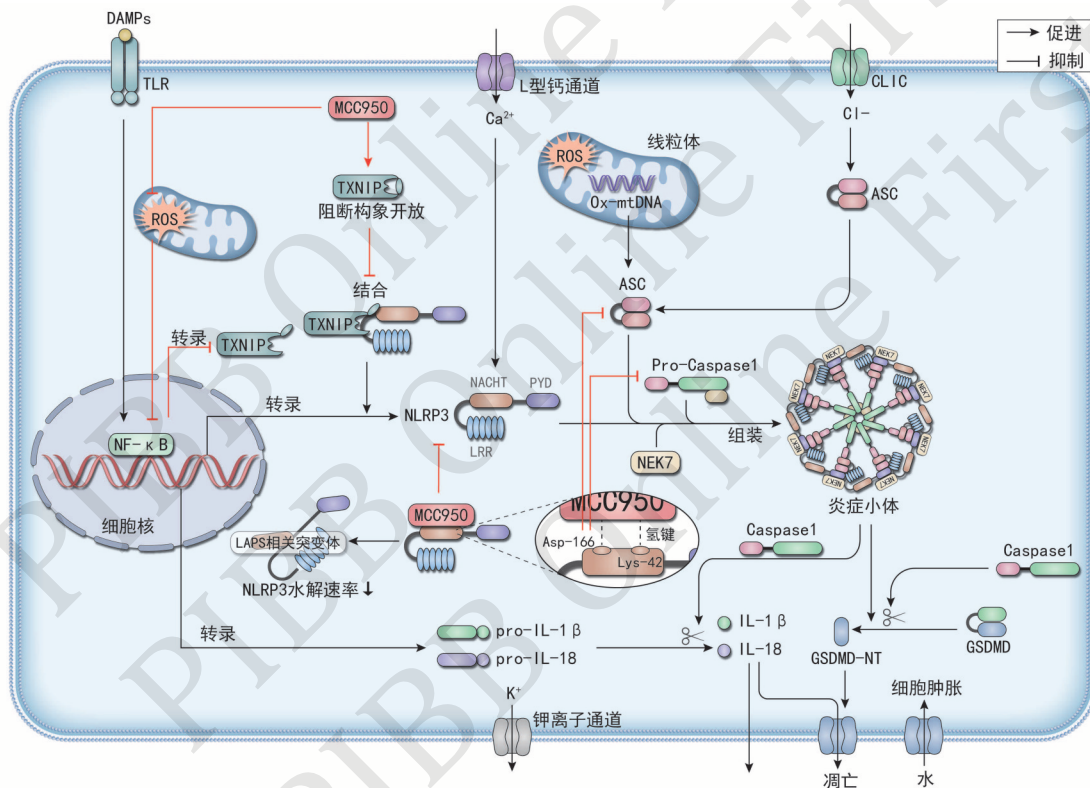


Fig. 3 Mechanism by which MCC950 acts on the TXNIP - NLRP3 axis

图3 MCC950对TXNIP-NLRP3轴的作用机制

MCC950与NLRP3的Lys-42、Asp-166形成氢键，阻断其构象开放、降低水解速率，还抑制L型钙通道和CLIC介导的Cl⁻外流以减少ROS，削弱TXNIP-NLRP3结合，进而抑制炎症小体组装与Caspase1激活，减少IL-1 β /IL-18及GSDMD-NT，阻止细胞焦亡。DAMPs：损伤相关分子模式（damage-associated molecular patterns）；TLR：Toll样受体（Toll-like receptor）；mtDNA：线粒体DNA（mitochondrial DNA）；ROS：活性氧类（reactive oxygen species）；TXNIP：硫氧还蛋白相互作用蛋白（thioredoxin-interacting protein）；TRX：硫氧还蛋白（thioredoxin）；NF- κ B：核因子 κ B（nuclear factor κ B）；NLRP3：含有NACHT、LRR和PYD结构域蛋白质3（the NACHT, LRR, and PYD domain-containing protein 3）；PYD：热蛋白结构域（pyrin domain）；NACHT：核苷酸结合寡聚化结构域（nucleotide-binding oligomerization domain）；LRR：富含亮氨酸重复序列（leucine-rich repeat）；NEK7：激酶7（NIMA-Related Kinase 7）；ASC：凋亡相关斑点样蛋白质（apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD）；Pro-Caspase1：Pro-Caspase1；胱天蛋白酶前体1（pro-cysteine aspartic acid specific protease 1）；Caspase1：胱天蛋白酶1（cysteine aspartic acid specific protease 1）；pro-IL：白介素前体（pro-interleukin）；IL：白介素（interleukin）；GSDMD：Gasdermin D蛋白（Gasdermin D）；GSDMD-NT：Gasdermin D蛋白N端结构域（Gasdermin D N-terminal domain）；MCC950：NLRP3选择性抑制剂（NLRP3-selective inhibitor）；CLIC：细胞内氯通道蛋白（chloride intracellular channel protein）；Lys-42：赖氨酸42（lysine 42）；Asp-166：天冬氨酸166（aspartic acid 166）。

4 MCC950治疗糖尿病肾病的实验证据

大量临床前研究一致证实, MCC950通过特异性抑制 NLRP3 炎症小体, 在多种 DN 动物模型(如 STZ 诱导的 1 型糖尿病小鼠和 db/db 2 型糖尿病模型)中展现出显著的肾脏保护效应, 为靶向干预 TXNIP-NLRP3-焦亡轴提供了有力支持。

在功能层面, 腹腔注射 MCC950 能剂量依赖性地显著降低尿白蛋白排泄率, 这是 DN 进展的核心指标; 同时有效改善血清肌酐和血尿素氮水平, 并有助于恢复估算的肾小球滤过率。组织病理学分析进一步显示, MCC950 可显著减轻肾小球系膜基质扩张、减少肾小管间质胶原沉积、并缓解肾小球硬化程度^[53]。

对关键靶点细胞——足细胞的保护是 MCC950 疗效的核心。MCC950 通过阻断 NLRP3 的核苷酸结合结构域, 间接削弱 TXNIP 与 NLRP3 的相互作用, 从而抑制炎症小体组装^[37]。分子水平上, 免疫荧光染色和蛋白质印迹分析表明, MCC950 能显著上调足细胞关键标志蛋白裂隙素和肾母细胞瘤蛋白 1 的表达, 并有效下调焦亡相关标志物, 包括 GSDMD-NT、活化 caspase-1 (p20/p10) 以及成熟 IL-1 β 在肾组织中的水平。透射电镜观察进一步证实, 经 MCC950 治疗的糖尿病动物, 其足细胞足突融合明显减少, 裂孔隔膜的密度和结构更趋近正常^[53]。

此外, MCC950 治疗还能显著减少肾组织内巨噬细胞(如 F4/80⁺ 细胞)浸润, 并下调多种促炎因子(如单核细胞趋化蛋白 1、IL-6、肿瘤坏死因子- α)和促纤维化因子(如 TGF- β 1、纤连蛋白、胶原 IV)的 mRNA 和蛋白质表达, 体现了其抑制炎症-纤维化级联反应的效果^[54]。

值得关注的治疗优势包括: MCC950 在有效剂量范围内展现出较宽的安全窗, 未报告明显肝肾毒性; 与现有疗法, 如与钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂恩格列净联合应用时, 在降低蛋白尿方面显示出协同增效作用, 并可能伴随足细胞自噬水平回升; 即使在疾病进展相对晚期的 DN 模型中, MCC950 干预仍能有效延缓肾纤维化进程^[55]。

然而, MCC950 在 DN 中的作用并非完全一致, 存在争议性研究证据。Østergaard JA 等^[56] 研究显示, MCC950 对糖尿病小鼠的肾脏病理存在不良影响: 与未接受药物治疗的糖尿病小鼠相比, 接

受 MCC950 治疗的小鼠表现出更严重的肾脏炎症和巨噬细胞浸润, 同时伴有氧化应激增强、系膜扩张和肾小球硬化。这与 Zhang 等^[53] 的研究结果相矛盾。

目前这一争议的产生可能与三方面核心因素相关: 一是模型差异, Zhang 等采用 db/db 2 型糖尿病模型, 而 Østergaard JA 等采用 STZ 诱导的 1 型糖尿病模型, 两者在发病机制(胰岛素抵抗和胰岛素绝对缺乏)、病程进展速率上存在本质差异, 可能导致药物反应异质性; 二是给药方案不同, 前者采用“发病早期干预+持续 4 周给药”, 后者为“病程中期干预+短期给药”, 干预时机与时长可能影响药物疗效; 三是检测指标侧重点差异, 前者聚焦足细胞保护相关指标(裂隙素、肾母细胞瘤蛋白 1 表达及足突形态), 后者更关注整体肾脏炎症(巨噬细胞浸润、促炎因子水平)与纤维化程度, 导致结论偏向性不同。上述争议提示, MCC950 在 DN 中的作用并非绝对, 其临床应用需进一步明确适宜人群、最佳给药方案及联合治疗策略。

5 MCC950临床转化的挑战与前景

MCC950 作为一种 NLRP3 炎症小体抑制剂, 在糖尿病肾病动物模型中显示出显著的肾脏保护作用, 但其临床转化面临多重挑战。药代动力学特性不佳是首要障碍, 其口服生物利用度低, 且在肾脏足细胞中的靶向分布不足, 这既影响疗效又可能增加全身暴露风险^[57-58]。安全性方面, MCC950 主要通过肝脏代谢, 与他汀类等常用药物存在潜在相互作用风险^[59]; 长期全身抑制 NLRP3 炎症小体可能削弱机体对真菌等病原体的防御能力, 增加感染风险; 有研究提示其可能存在潜在肝毒性, 需进一步评估^[60-61]; 此外, MCC950 还存在脱靶效应, 如通过探针 IMP2070 鉴定出其可非竞争性抑制碳酸酐酶 2 活性, 这可能成为临床应用中的潜在风险点^[62]。目前, MCC950 因未能通过临床试验安全性评估, 临床开发已受阻^[61], 仅早期试验显示良好耐受性, 针对糖尿病肾病的研究仍在设计阶段^[53]。总之, MCC950 在糖尿病肾病模型中抗炎护肾作用明确, 但存在口服生物利用度低、足细胞靶向不足、潜在肝毒性及与他汀相互作用等安全性问题, 导致其临床开发停滞, 目前仅处于早期耐受性试验阶段, 后续研究仍需要聚焦于递送优化与精准人群的筛选。

为克服这些挑战, 多维度优化策略被提出。在

递送系统上,可采用聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (poly lactic-co-glycolic acid, PLGA) - 聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 等纳米载体提高药物稳定性与肾脏蓄积量,或修饰裂隙素抗体片段等足细胞靶向配体,实现精准递送以增强疗效、减少副作用^[63-64]。在患者筛选上,需实施精准医疗,结合 TXNIP/NLRP3 等肾组织标志物与 IL-18 等血清指标,筛选出“炎症表型”患者,确保治疗仅用于最可能获益的人群,避免非炎症主导型患者用药无效或面临潜在风险^[65]。在联合治疗方面,与恩格列净等 SGLT2 抑制剂联用前景显著: SGLT2 抑制剂可通过改善代谢负担间接减轻炎症信号,与 MCC950 直接抑制炎症小体形成协同作用,临床前已证实其降蛋白尿效果优于单药^[56-66];与大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (rat sarcoma virus oncogene homolog, RAS) 抑制剂联用也可协同阻断不同损伤通路,进一步提升治疗效果^[67]。

对比其他 NLRP3 抑制剂, MCC950 的局限性更凸显替代方案的优势。OLT1177 作为口服活性 β 磺酰脲分子,可直接靶向 NLRP3 的 NACHT 结构域 ATP 酶活性^[68],不仅临床 I 期试验显示,健康人服用 1 000 mg/d,连续 8 d 无不良反应,临床 IIa 期试验在急性痛风治疗中也展现出显著抗炎效果且耐受性良好^[69],目前还在心力衰竭和罕见病领域推进临床 II 期试验,其口服生物利用度和安全性均优于 MCC950^[68, 70]。CY-09 则通过结合 NLRP3 的 NACHT 结构域的 ATP 结合基序发挥作用^[71],在 DN 模型中可减轻炎症、氧化应激等损伤^[72],在阿尔茨海默病模型中也能改善认知障碍^[73],且具有更高特异性,脱靶风险低于 MCC950^[71]。

总之, MCC950 虽在糖尿病肾 DN 病等炎症性疾病中存在治疗潜力,但其临床转化受限于药代动力学、安全性及脱靶效应等问题。未来需通过优化递送系统、精准患者分层、推进联合治疗,同时关注 OLT1177、CY-09 等新一代 NLRP3 抑制剂的研发,才能推动 NLRP3 靶向治疗在炎症性疾病中的临床应用。

6 结论与未来方向

高糖诱导的 TXNIP-NLRP3 轴异常激活是足细胞焦亡及肾纤维化的核心驱动机制。MCC950 作为高选择性 NLRP3 抑制剂,通过嵌入 NACHT 结构域阻断炎症小体组装,削弱 TXNIP-NLRP3 结合并抑制焦亡信号。在临床前研究中可显著降低足细胞焦

亡标志物、修复足突结构、减少蛋白尿并延缓肾小球硬化。尽管该类药物展现出一定应用潜力,但口服生物利用度不足与长期免疫抑制风险仍是其临床转化的主要瓶颈,足细胞靶向递送及联合用药策略有望推动其临床转化。聚焦 TXNIP-NLRP3 通路活性分层患者的精准干预,为靶向阻断足细胞焦亡、延缓甚至逆转糖尿病肾病进展的新型治疗策略提供了坚实的理论基础,凸显了 MCC950 作为靶向 TXNIP-NLRP3-焦亡轴的极具转化前景的治疗候选药物。未来需通过突破递送瓶颈、开展基于生物标志物的精准患者分层以及探索合理的联合用药策略,加速以 MCC950 为代表的靶向 TXNIP-NLRP3 轴疗法在 DN 临床实践中的转化应用。

参考文献

- [1] Alicic R Z, Rooney M T, Tuttle K R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, **12**(12): 2032-2045
- [2] Lu C C, Wang G H, Lu J, *et al.* Role of podocyte injury in glomerulosclerosis. *Adv Exp Med Biol*, 2019, **1165**: 195-232
- [3] Zuo Y, Chen L, Gu H, *et al.* GSDMD-mediated pyroptosis: a critical mechanism of diabetic nephropathy. *Expert Rev Mol Med*, 2021, **23**: e23
- [4] Haley K E, Kronenberg N M, Liehm P, *et al.* Podocyte injury elicits loss and recovery of cellular forces. *Sci Adv*, 2018, **4**(6): eaap8030
- [5] Gu C, Liu S, Wang H, *et al.* Role of the thioredoxin interacting protein in diabetic nephropathy and the mechanism of regulating NOD-like receptor protein 3 inflammatory corpuscle. *Int J Mol Med*, 2019, **43**(6): 2440-2450
- [6] Li N, Zhao T, Cao Y, *et al.* Tangshen formula attenuates diabetic kidney injury by imparting anti-pyroptotic effects *via* the TXNIP-NLRP3-GSDMD axis. *Front Pharmacol*, 2020, **11**: 623489
- [7] Zhong S, Wang N, Zhang C. Podocyte death in diabetic kidney disease: potential molecular mechanisms and therapeutic targets. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(16): 9035
- [8] Cheng Q, Pan J, Zhou Z L, *et al.* Caspase-11/4 and gasdermin D-mediated pyroptosis contributes to podocyte injury in mouse diabetic nephropathy. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, **42**(6): 954-963
- [9] Lin J, Cheng A, Cheng K, *et al.* New insights into the mechanisms of pyroptosis and implications for diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(19): E7057
- [10] Zhang H, Wang Z. Effect and regulation of the NLRP3 inflammasome during renal fibrosis. *Front Cell Dev Biol*, 2019, **7**: 379
- [11] Liu Y, He M, Xiong H, *et al.* Induction of pyroptosis in renal tubular epithelial cells using high glucose. *Front Med: Lausanne*, 2022, **9**: 874916
- [12] Wang M Z, Wang J, Cao D W, *et al.* Fucoidan alleviates renal fibrosis in diabetic kidney disease *via* inhibition of NLRP3

- inflammasome-mediated podocyte pyroptosis. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 790937
- [13] 王碧月, 郑博文, 马浦浦, 等. NOX4 调控 NALP3 炎性体表达在高糖诱导足细胞凋亡中的作用. *河南医学研究*, 2019, **28**(10): 1729-1733
Wang B Y, Zheng B W, Ma P P, *et al.* *Henan Med Res*, 2019, **28**(10): 1729-1733
- [14] Zhou R, Tardivel A, Thorens B, *et al.* Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol*, 2010, **11**(2): 136-140
- [15] Liu T, Wang Q, Du Z, *et al.* The trigger for pancreatic disease: NLRP3 inflammasome. *Cell Death Discov*, 2023, **9**(1): 246
- [16] 靳贺超, 梁胜然, 张冠文, 等. 基于 TXNIP/NLRP3/GSDMD 信号通路探讨当归补血汤对糖尿病肾病大鼠足细胞焦亡的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2022, **28**(3): 49-57
Jin H C, Liang S R, Zhang G W, *et al.* *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2022, **28**(3): 49-57
- [17] 宋瑞婧, 张欣欣, 高飞, 等. 加味升降散对糖尿病肾病大鼠 TXNIP/NLRP3 通路及足细胞焦亡的影响. *中药药理与临床*, 2022, **38**(4): 2-9
Song R J, Zhang X X, Gao F, *et al.* *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2022, **38**(4): 2-9
- [18] 朱威. 肌肽通过抑制焦亡减轻糖尿病肾病中足细胞损伤的作用与机制[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021
Zhu W. Effects and Mechanisms of Carnosine on Podocyte Injury by Inhibiting Pyroptosis in Diabetic Nephropathy[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2021
- [19] Fok E T, Moorlag S J C F M, Negishi Y, *et al.* A chromatin-regulated biphasic circuit coordinates IL-1 β -mediated inflammation. *Nat Genet*, 2024, **56**(1): 85-99
- [20] 李佳武, 秦凤, 宋生琴, 等. 基于 NLRP3/IL-1 β /TGF- β 1 通路探讨低氧环境下红景天苷对糖尿病肾病大鼠足细胞焦亡损伤的拮抗效应. *中国全科医学*, 2024, **27**(21): 2617-2622
Li J W, Qin F, Song S Q, *et al.* *Chin Gen Pract*, 2024, **27**(21): 2617-2622
- [21] CHEN Y L. Canagliflozin attenuates human podocyte injury through inhibiting reactive oxygen species/NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 signaling pathway. *China Medical Abstracts(Internal Medicine)*, 2024, **41**(2): 115-115
- [22] 张涛. SIRT1/PGC-1 α 对糖尿病小鼠足细胞线粒体氧化损伤与凋亡的影响及白藜芦醇的干预研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014
Zhang T. Role of SIRT1/PGC-1 α in Mitochondrial Oxidative Damage and Apoptosis of Podocyte in Diabetic Mice and Effects of Resveratrol[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2014
- [23] Fakhruddin S, Alanazi W, Jackson K E. Diabetes-induced reactive oxygen species: mechanism of their generation and role in renal injury. *J Diabetes Res*, 2017, **2017**: 8379327
- [24] 周子慧. NEK7 对糖尿病肾病足细胞焦亡的作用及机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023
Zhou Z H. The Role and Molecular Mechanisms of NEK7 on Podocyte Pyroptosis in Diabetic Nephropathy[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2023
- [25] Li Y, Yu W, Xiong H, *et al.* Circ_0000181 regulates miR-667-5p/NLRC4 axis to promote pyroptosis progression in diabetic nephropathy. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 11994
- [26] Masutani H. Thioredoxin-interacting protein in cancer and diabetes. *Antioxid Redox Signal*, 2022, **36**(13/14/15): 1001-1022
- [27] Han Y, Xu X, Tang C, *et al.* Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic nephropathy: The role of the mitochondrial ros-txnip-nlrp3 biological axis. *Redox Biol*, 2018, **16**: 32-46
- [28] Chen Y, Sun L, Liu H, *et al.* KLF4 interacts with TXNIP to modulate the pyroptosis in ulcerative colitis via regulating NLRP3 signaling. *Immun Inflamm Dis*, 2024, **12**(2): e1199
- [29] Datta S, Rahman M A, Koka S, *et al.* Mitigation of nicotine-induced podocyte injury through inhibition of thioredoxin interacting protein. *Biomed Pharmacother*, 2025, **187**: 118110
- [30] Cheng S B, Nakashima A, Huber W J, *et al.* Pyroptosis is a critical inflammatory pathway in the placenta from early onset preeclampsia and in human trophoblasts exposed to hypoxia and endoplasmic reticulum stressors. *Cell Death Dis*, 2019, **10**(12): 927
- [31] Lu W, Guo K, Xi D, *et al.* Exosomal miR-30a-5p targets NLRP3 to suppress podocyte pyroptosis in diabetic nephropathy. *Biocell*, 2023, **47**(9): 1995-2008
- [32] 朱超, 阮狄克. 椎间盘退变机制研究进展. *中国骨与关节杂志*, 2022, **11**(9): 700-706
Zhu C, Ruan D K. *Chin J Bone Jt*, 2022, **11**(9): 700-706
- [34] Ao H, Li H, Zhao X, *et al.* TXNIP positively regulates the autophagy and apoptosis in the rat Müller cell of diabetic retinopathy. *Life Sci*, 2021, **267**: 118988
- [35] Song F, Wei L, Wu J, *et al.* Plumbagin activates NLRP3/caspase-1/GSDMD-mediated pyroptosis by decreasing DUSP4 expression to exhibit anticancer property in cholangiocarcinoma. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2025, **504**: 117492
- [36] Zhang L, Xiao Y, Wang D, *et al.* NOX2/NLRP3-inflammasome-dependent microglia activation promotes As(III)-induced learning and memory impairments in developmental rats. *Toxics*, 2025, **13**(7): 538
- [37] Coll R C, Hill J R, Day C J, *et al.* MCC950 directly targets the NLRP3 ATP-hydrolysis motif for inflammasome inhibition. *Nat Chem Biol*, 2019, **15**(6): 556-559
- [38] Sposito F, Northey S, Charras A, *et al.* Hypertonic saline induces inflammation in human macrophages through the NLRP1 inflammasome. *Genes Immun*, 2023, **24**(5): 263-269
- [39] Shi W, Gao Y, Yang H, *et al.* Bavachinin, a main compound of Psoraleae Fructus, facilitates GSDMD-mediated pyroptosis and causes hepatotoxicity in mice. *Chem Biol Interact*, 2024, **400**: 111133
- [40] Molina-López C, Hurtado-Navarro L, García C J, *et al.* Pathogenic NLRP3 mutants form constitutively active inflammasomes resulting in immune-metabolic limitation of IL-1 β production. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 1096

- [41] Moretti J, Blander J M. Increasing complexity of NLRP3 inflammasome regulation. *J Leukoc Biol*, 2021, **109**(3): 561-571
- [42] Dai Y, Zhou J, Shi C. Inflammasome: structure, biological functions, and therapeutic targets. *MedComm*, 2023, **4**(5): e391
- [43] Hou J, Zheng Y, Gao C. Regulation of cellular senescence by innate immunity. *Biophys Rep*, 2023, **9**(6): 338-351
- [44] 刘铂, 王瑞莹, 周嘉惠, 等. NLRP3 炎症小体在心血管疾病中的研究进展. *中南药学*, 2022, **20**(6): 1391-1396
Liu B, Wang R Y, Zhou J H, *et al.* *Cent South Pharm*, 2022, **20**(6): 1391-1396
- [45] 李陈广, 麦凤怡, 梁靖蓉, 等. NLRP3 炎症小体抑制剂的进展. *中国药理学通报*, 2024, **40**(10): 1801-1808
Li C G, Mai F Y, Liang J R, *et al.* *Chin Pharmacol Bull*, 2024, **40**(10): 1801-1808
- [46] 杨罗东. MCC950 通过抑制 NLRP3 炎症小体改善 SPS 大鼠 PTSD 样行为及缓解海马区髓鞘改变[D]. 石河子: 石河子大学, 2024
Yang L D. MCC950 Improves PTSD-like Behaviour and Attenuates Myelin Alterations in The Hippocampus of SPS Rats by Inhibiting NLRP3 Inflammasome[D]. Shihezi: Shihezi University, 2024
- [47] 吴毅, 刘镛, 陈旭, 等. Mcc950 对小鼠脑创伤后神经元树突棘的保护作用. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2018, **4**(2): 98-102
Wu Y, Liu Y, Chen X, *et al.* *Chin J Neurotraumatic Surg Electron Ed*, 2018, **4**(2): 98-102
- [48] 陶丙岩, 刘羽阳, 张泽瀚, 等. NLRP3、AIM2 炎症小体在创伤性脑损伤中作用的研究进展. *解放军医学院学报*, 2022, **43**(9): 993-997
Tao B Y, Liu Y Y, Zhang Z H, *et al.* *Acad J Chin PLA Med Sch*, 2022, **43**(9): 993-997
- [49] 闫轶臻, 侯习习, 王双, 等. NLRP3 炎症小体在心血管疾病防治中的研究进展. *心脏杂志*, 2024, **36**(5): 559-564, 569
Yan Y Z, Hou X X, Wang S, *et al.* *Chin Heart J*, 2024, **36**(5): 559-564, 569
- [50] Li S, Withaar C, Rodrigues P G, *et al.* The NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 improves cardiac function in a HFpEF mouse model. *Biomed Pharmacother*, 2024, **181**: 117711
- [51] 李季, 曹桂霞, 史斌浩, 等. NLRP3 炎症小体在心血管疾病中的研究进展. *河北医科大学学报*, 2024, **45**(8): 987-993
Li J, Cao G X, Shi B H, *et al.* *J Hebei Med Univ*, 2024, **45**(8): 987-993
- [52] Hettwer J, Hinterdobler J, Miritsch B, *et al.* Interleukin-1 β suppression dampens inflammatory leucocyte production and uptake in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*, 2022, **118**(13): 2778-2791
- [53] Zhang C, Zhu X, Li L, *et al.* A small molecule inhibitor MCC950 ameliorates kidney injury in diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*, 2019, **12**: 1297-1309
- [54] Kim K, Kim Y G, Jung S W, *et al.* Three-dimensional visualization with tissue clearing uncovers dynamic alterations of renal resident mononuclear phagocytes after acute kidney injury. *Front Immunol*, 2022, **13**: 844919
- [55] Sabra M S, Hemida F K, Allam E A H. Adenine model of chronic renal failure in rats to determine whether MCC950, an NLRP3 inflammasome inhibitor, is a renoprotective. *BMC Nephrol*, 2023, **24**(1): 377
- [56] Østergaard J A, Jha J C, Sharma A, *et al.* Adverse renal effects of NLRP3 inflammasome inhibition by MCC950 in an interventional model of diabetic kidney disease. *Clin Sci: Lond*, 2022, **136**(2): 167-180
- [57] Coll R C, Robertson A A, Chae J J, *et al.* A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. *Nat Med*, 2015, **21**(3): 248-255
- [58] Zhang Y, Lv X, Hu Z, *et al.* Protection of Mcc950 against high-glucose-induced human retinal endothelial cell dysfunction. *Cell Death Dis*, 2017, **8**(7): e2941
- [59] Corcoran S E, Halai R, Cooper M A. Pharmacological inhibition of the nod-like receptor family pyrin domain containing 3 inflammasome with MCC950. *Pharmacol Rev*, 2021, **73**(3): 968-1000
- [60] Haque I, Thapa P, Burns D M, *et al.* NLRP3 inflammasome inhibitors for antiepileptogenic drug discovery and development. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(11): 6078
- [61] Ryder C B, Kondolf H C, O'Keefe M E, *et al.* Chemical modulation of gasdermin-mediated pyroptosis and therapeutic potential. *J Mol Biol*, 2022, **434**(4): 167183
- [62] Kennedy C R, Goya Grocin A, Kovačič T, *et al.* A probe for NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 identifies carbonic anhydrase 2 as a novel target. *ACS Chem Biol*, 2021, **16**(6): 982-990
- [63] Huang L F, Ye Q R, Chen X C, *et al.* Research progress of drug delivery systems targeting the kidneys. *Pharmaceutics*, 2024, **17**(5): 625
- [64] Li Q, Peterson N, Hanna R N, *et al.* Antibody fragment F(ab')₂ targeting caveolae-associated protein PV1 for selective kidney targeting and retention. *Mol Pharm*, 2020, **17**(2): 507-516
- [65] Chen J, Liu Q, He J, *et al.* Immune responses in diabetic nephropathy: pathogenic mechanisms and therapeutic target. *Front Immunol*, 2022, **13**: 958790
- [66] Wanner C, Inzucchi S E, Lachin J M, *et al.* Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, **375**(4): 323-334
- [67] Kojima N, Williams J M, Slaughter T N, *et al.* Renoprotective effects of combined SGLT2 and ACE inhibitor therapy in diabetic Dahl S rats. *Physiol Rep*, 2015, **3**(7): e12436
- [68] Marchetti C, Swartzwelder 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. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, **115**(7): E1530-E1539
- [69] Sánchez-Fernández A, Skouras D B, Dinarello C A, *et al.* OLT1177 (dapansutrile), a selective NLRP3 inflammasome inhibitor, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis pathogenesis. *Front Immunol*, 2019, **10**: 2578
- [70] Toldo S, Mauro A G, Cutter Z, *et al.* The NLRP3 inflammasome

inhibitor, OLT1177 (dapansutrile), reduces infarct size and preserves contractile function after ischemia reperfusion injury in the mouse. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, **73**(4): 215-222

[71] Jiang H, He H, Chen Y, *et al.* Identification of a selective and direct NLRP3 inhibitor to treat inflammatory disorders. *J Exp Med*, 2017, **214**(11): 3219-3238

[72] Yang M, Zhao L. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor CY-09 ameliorates kidney injury in diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3- inflammasome activation. *Curr Med Chem*, 2023, **30**(28): 3261-3270

[73] Lonnemann N, Hosseini S, Marchetti C, *et al.* The NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177 rescues cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, **117**(50): 32145-32154

MCC950 Targeted Inhibition of TXNIP–NLRP3 Axis–mediated Podocyte Pyroptosis in Diabetic Nephropathy*

ZHENG Hong^{1,2,3}, MO Zhong-Cheng^{3,4}, LIU Hang³, PAN Xi-Zhang¹**, WEI Bing^{2,3}**

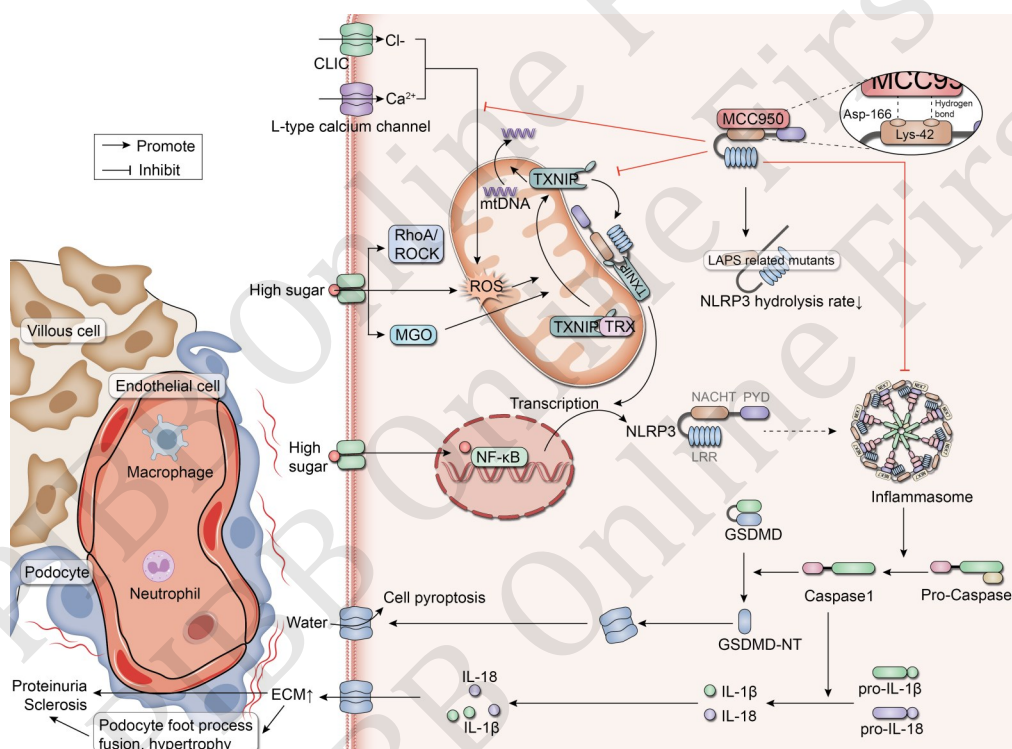
⁽¹⁾Department of Nephrology, Guidong People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Wuzhou 543099, China;

⁽²⁾Department of Geriatrics, First Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China;

⁽³⁾Guangxi Key Laboratory of Diabetic Systems Medicine, Guilin Medical University, Guilin 541199, China;

⁽⁴⁾School of Medical Engineering Technology, Hunan Institute of Engineering, Xiangtan 411104, China)

Graphical abstract



Abstract Diabetic Nephropathy (DN) is the leading cause of End-Stage Renal Disease (ESRD) globally, representing a major global health burden with limited disease-modifying therapies. Podocyte injury serves as the core pathological hallmark of DN, and conventional treatments targeting metabolic disorders or hemodynamic abnormalities fail to reverse the progressive decline of renal function. Accumulating evidence over the past decade has established that high glucose-induced podocyte pyroptosis—a pro-inflammatory form of programmed cell death—is a key driving force in DN progression. Its core molecular mechanism hinges on the activation of the TXNIP–NLRP3 inflammasome axis. Under sustained hyperglycemic conditions, excessive Reactive Oxygen Species (ROS) are generated *via* pathways including the polyol pathway, advanced glycation end product (AGE) accumulation, and mitochondrial dysfunction. Concurrently, methylglyoxal (a glucose metabolite) mediates post-translational modification of Thioredoxin-Interacting Protein (TXNIP). These events collectively trigger the dissociation of TXNIP from Thioredoxin (TRX), a redox-regulating protein. The free TXNIP then translocates to the mitochondria, where it binds to The NACHT, LRR, and PYD domain-containing protein 3 (NLRP3) (NLRP3)

and promotes inflammasome assembly. This assembly activates Cysteine-Aspartic Acid Protease 1 (caspase-1), which cleaves Gasdermin D (GSDMD) to generate its N-terminal fragment (GSDMD-NT). GSDMD-NT oligomerizes to form membrane pores, leading to podocyte swelling, rupture, and the release of pro-inflammatory cytokines Interleukin-1 β (IL-1 β) and Interleukin-18 (IL-18). These cytokines amplify local inflammatory responses, induce mesangial cell proliferation, and accelerate extracellular matrix deposition, ultimately exacerbating glomerulosclerosis. MCC950, a highly selective NLRP3 inhibitor, exerts its therapeutic effects through a multi-layered mechanism: it binds to the NACHT domain (NAIP, CIITA, HET-E and TP1 Domain) of NLRP3 with nanomolar affinity, forming hydrogen bonds with key residues (Lys-42 and Asp-166) within the ATP-hydrolysis pocket to block ATP hydrolysis, thereby locking NLRP3 in an inactive conformational state. Additionally, MCC950 interferes with the protein-protein interaction between TXNIP and NLRP3 and regulates mitochondrial homeostasis to reduce ROS production. Preclinical studies have demonstrated that MCC950 dose-dependently reduces proteinuria, restores the expression of podocyte-specific markers (Nephrin and Wilms Tumor 1 Protein, WT1), and alleviates podocyte foot process fusion and glomerulosclerosis in both Streptozotocin (STZ)-induced type 1 diabetic models (characterized by absolute insulin deficiency) and db/db type 2 diabetic models (driven by insulin resistance). However, discrepancies in therapeutic outcomes exist across different models—some studies report exacerbated renal inflammation and fibrosis in STZ-induced models—which may stem from differences in disease pathogenesis, intervention timing (early vs. mid-stage disease), and dosing duration. Despite its promising preclinical efficacy, MCC950 faces significant translational challenges, including low oral bioavailability, insufficient podocyte targeting, potential hepatotoxicity, and drug-drug interactions with statins (commonly prescribed to diabetic patients for cardiovascular risk management). Furthermore, off-target effects such as the inhibition of carbonic anhydrase 2 have been identified, raising concerns about its safety profile. Nevertheless, its unique mechanism of action—directly blocking podocyte pyroptosis by targeting the TXNIP-NLRP3 axis—endows it with substantial translational value. In the future, strategies to overcome these barriers are expected to advance its clinical application: targeted delivery via nanocarriers (*e.g.*, PLGA-PEG nanoparticles or nephrin antibody-conjugated systems) to enhance renal accumulation and podocyte specificity; precise patient stratification based on biomarkers such as serum IL-18 and renal TXNIP/NLRP3 expression to identify "inflammatory-phenotype" DN patients most likely to benefit; and combination therapy with Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors—whose metabolic benefits synergize with MCC950's anti-inflammatory effects. These approaches hold great potential to break through clinical translation bottlenecks, offering a novel, precise anti-inflammatory treatment option for DN and addressing an unmet clinical need for therapies targeting the inflammatory underpinnings of the disease.

Key words diabetic nephropathy, podocyte pyroptosis, TXNIP-NLRP3 axis, MCC950, inflammasome, therapeutic target

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0382

CSTR: 32369.14.pibb.20250382

* This work was supported by grants from Horizontal Collaborative Research Project of Guidong People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region (2025GDHX02), the Open Project Program of Guangxi Key Laboratory of Diabetic Systems Medicine, Guilin Medical University (GKLCDSM-20230101-03, GKLCDSM-KF2025-08), Guangxi Medical and Health Key Discipline Construction Project (Gui Wei Ke Jiao Fa [2021] No. 8), Guangxi Medical and Health Key Cultivation Discipline Construction Project (Gui Wei Ke Jiao Fa [2023] No. 1), Basic Scientific Research Ability Enhancement Program for Young and Middle-aged Teachers in Guangxi Universities (2025KY0509), Guangxi Traditional Chinese Medicine Appropriate Technology Development and Promotion Program (GZSY2025082), and Guangxi Medical and Health Appropriate Technology Development, Popularization and Application Program (S2023108).

** Corresponding author.

WEI Bing. Tel: 86-13517731981, E-mail: 231351289@qq.com

PAN Xi-Zhang. Tel: 86-13768746669, E-mail: 853471649@qq.com

Received: August 22, 2025 Accepted: December 13, 2025