

• 综述 •

靶向急性肾损伤相关靶点的小分子药物研究进展

赵翌希, 王印川, 魏会强*, 李祎亮*

中国医学科学院 北京协和医学院 放射医学研究所 天津市放射医学与分子核医学重点实验室, 天津 300192

摘要: 急性肾损伤是危重症的常见并发症, 可能导致慢性肾病或终末期肾病。急性肾损伤的发生具有多因素性, 涵盖了炎症反应、氧化应激、细胞代谢、细胞周期调控、酶联受体、受体相互作用蛋白激酶 1、内质网应激、表观修饰、细胞凋亡、细胞焦亡等相关细胞信号通路和靶点。以急性肾损伤发生、发展相关的细胞信号通路分类, 总结了急性肾损伤治疗相关靶点蛋白及其相关小分子药物的研究进展, 以期急性肾损伤的有效治疗提供新的视角和策略。

关键词: 小分子药物; 急性肾损伤; 炎症反应; 氧化应激; 细胞代谢; 细胞周期调控; 酶联受体; 受体相互作用蛋白激酶 1; 内质网应激; 表观修饰; 细胞凋亡; 细胞焦亡

中图分类号: R965; R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2026)01-0207-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.01.034

Research progress on small molecule drugs targeting on acute kidney injury related targets

ZHAO Yixi, WANG Yinchuan, WEI Huiqiang, LI Yiliang

Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

Abstract: Acute kidney injury is a common complication of critical illness and may lead to chronic kidney disease or end-stage renal disease. The occurrence of acute kidney injury is multifactorial. These factors include inflammatory response, oxidative stress, cellular metabolism, cell cycle regulation, enzyme-linked receptors, receptor interacting protein kinase 1, endoplasmic reticulum stress, epigenetic modifications, cell apoptosis, cell pyroptosis, and other related cellular signaling pathways and targets. This article classifies the cellular signaling pathways associated with the occurrence and progression of acute kidney injury, summarizes research progress in target proteins for acute kidney injury treatment and their related small-molecule drugs, aiming to provide new perspectives and strategies for the effective treatment of acute kidney injury.

Key words: small molecule drug; acute kidney injury; inflammatory response; oxidative stress; cellular metabolism; cell cycle regulation; enzyme-linked receptor; receptor interacting protein kinase 1; endoplasmic reticulum stress; epigenetic modification; cell apoptosis; cell pyroptosis

急性肾损伤是危重症的常见并发症, 通常表现为肾功能突然下降或丧失^[1], 导致代谢废物(如肌酐、尿素)蓄积、液体潴留和电解质、酸碱异常^[2], 与高发病率、死亡率、不良预后风险密切相关, 还可能导致慢性肾病或终末期肾病。急性肾损伤的发生具有多因素性, 肾缺血再灌注、肾毒性药物暴露

(如顺铂)、脓毒症、造影剂应用等均可引发急性肾损伤^[3]。这些因素涵盖了炎症反应、氧化应激、细胞代谢、细胞周期调控、酶联受体、受体相互作用蛋白激酶 1、内质网应激、表观修饰、细胞凋亡、细胞焦亡等相关细胞信号通路, 涉及相当多靶点蛋白的多维度相互作用。目前临床上还没有治疗急性

收稿日期: 2025-08-22

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目资助(2021-I2M-1-042); 天津市自然科学基金项目资助(22JCQNJC00690)

作者简介: 赵翌希, 女, 研究方向为放射性诊疗药物研究。E-mail: s2024016021@student.pumc.edu.cn

*通信作者: 魏会强, 男, 副研究员, 博士, 从事小分子靶向药物和放射性药物研究。E-mail: weihuiqiang@irm-cams.ac.cn

李祎亮, 男, 研究员, 博士, 从事双功能放射性“诊疗一体化”药物研究。E-mail: liyiliang@irm-cams.ac.cn

肾损伤的药物, 只能通过纠正可逆病因、维持内环境稳定等被动疗法缓解肾损伤和恢复肾功能, 效果不明显, 且受诸多因素制约, 开发有效的急性肾损伤治疗药物已经成为临床上的迫切需求。本文以急性肾损伤发生、发展相关的细胞信号通路分类, 总结了急性肾损伤治疗相关靶点蛋白及其相关小分子药物的研究进展, 以期急性肾损伤的有效治疗提供新的视角和策略。

1 炎症反应相关靶点及其小分子治疗药物

过度激活的炎症反应是急性肾损伤进展、加重的重要病理机制。以 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体、干扰素基因刺激蛋白 (STING) 通路为代表的炎症信号系统在损伤刺激下被异常激活后, 可驱动促炎细胞因子的成熟和释放, 进而放大炎症级联反应, 最终导致肾小管上皮细胞损伤和肾功能障碍。针对上述关键炎症通路的小分子抑制剂能够特异性阻断炎症信号的传导, 从而有效减轻肾组织损伤。

1.1 瑞德西韦

NLRP3 炎症小体由 NLRP3、衔接蛋白 ASC (含 CARD 结构域的凋亡相关斑点样蛋白) 和半胱天冬酶 (Caspase)-1 组成, 在多种炎症反应包括脓毒症引起的急性肾损伤中扮演着重要的角色。瑞德西韦 (图 1) 是一种广谱核苷类似物抗病毒药物, 对急性肾损伤具有一定的治疗效果。在脂多糖 (LPS) 诱导的小鼠腹膜巨噬细胞中, 给予 25 mg/kg 瑞德西韦之后 NLRP3 水平明显下降, 但 ASC 水平没有变化, 表明瑞德西韦对 NLRP3 炎症小体的抑制仅限于在 NLRP3 的 mRNA 和蛋白水平。实验结果表明瑞德西韦显著减轻了炎症反应, 并改善肾脏的病理状态, 抑制包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-12、IL-1 β 、IL-6、 β -干扰素 (IFN- β) 等促炎细胞因子的表达, 是一种有希望的小分子急性肾损伤治疗药物^[4]。

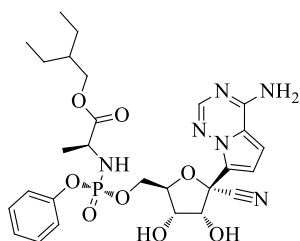


图 1 瑞德西韦的结构式

Fig. 1 Structure of remdesivir

1.2 H151

肾小管细胞受损后线粒体膜电位会受到影响, 并释放游离线粒体 DNA, STING 经其激活后, 进一步介导线粒体损伤和炎症反应。H151 (图 2) 是一种靶向 STING 的抑制剂, 在顺铂诱导的急性肾损伤小鼠模型中, 使用 H151 (7 mg/kg) 后包括 IL-6、IL-1 β 、IL-12B 在内的炎症相关因子水平显著降低, 肾组织 TNF- α 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 水平也相应降低。急性肾损伤小鼠的肾小管上皮细胞凋亡水平降低, 肾脏形态和功能得到了恢复, 比对照组小鼠的存活率提高了 40%, 证明其对肾脏具有保护作用。此外, 与鼠源 STING 相比, H151 对人源 STING 具有更高的特异性, 为顺铂所致急性肾损伤的治疗提供了新的潜在策略, 具有广阔的应用前景^[5]。

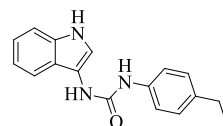


图 2 H151 的结构式

Fig. 2 Structure of H151

2 氧化应激相关靶点及其小分子治疗药物

肾脏具有高能耗特性, 而线粒体作为细胞能量代谢的核心, 在缺血再灌注损伤或顺铂作用下易受氧化应激重创^[6-7], 引发活性氧 (ROS) 大量堆积, 导致细胞凋亡和肾功能障碍。ROS 除了直接导致细胞程序性死亡外, 对核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路、促分裂原激活蛋白激酶 (MAPK)、激活蛋白 1 (AP-1)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、铁调素等具有激活作用^[8]。线粒体靶向抗氧化剂通过调节线粒体呼吸链复合物的活性减少电子传递过程中的电子泄漏, 进而降低 ROS 水平, 维持线粒体正常功能, 并抑制细胞凋亡, 减轻肾脏病理损伤并恢复肾功能。

2.1 SKQ1

线粒体靶向抗氧化剂 SKQ1 (图 3) 的结构由三苯基膦阳离子部分、泛醌部分组成。三苯基膦阳离子部分能够提高药物在线粒体基质中的浓度, 泛醌部分具有抗氧化功能, 在线粒体中迅速被激活成泛醇, 并降解 ROS^[8]。铁调素是一种铁依赖性的、具有脂质过氧化特征的细胞凋亡方式。抗氧化剂 SKQ1 能显著抑制顺铂对人肾脏 HK2 细胞线粒体氧化应激产生的 ROS 积累, 改善脂质过氧化, 并抑制铁调素, 从而逆转顺铂或叶酸引发的急性肾损伤。

与单独使用铁死亡抑制剂利司他汀-1 相比, SKQ1 与利司他汀-1 联合使用并没有改善治疗效果, 但是与凋亡抑制剂 Z-VAD-FMK 共同使用时, 效果有明显的改善, 进一步证明了 SKQ1 的线粒体抗氧化作用是通过抑制 HK2 细胞铁凋亡实现的^[6]。

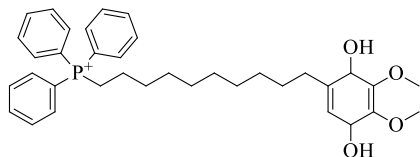


图 3 SKQ1 的结构式

Fig. 3 Structure of SKQ1

2.2 SKQR1

抗氧化剂 SKQR1 (图 4) 是通过将质体醌与罗丹明分子结合发挥作用^[8]。在 LPS 诱导的大鼠急性肾损伤模型中, 提前 3 h 给予 100 nmol/kg SKQR1 能使中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL) 的表达降低约 50%, 并显著降低 ROS、尿素氮 (BUN) 和血肌酐 (SCr) 水平, 提高动物存活率。同时线粒体损伤得到了明显改善, 肾小管上皮细胞的坏死减轻, 进一步证实了 SKQR1 在 LPS 诱导的急性肾损伤中的保护效果^[7]。此外, 给予 SKQR1 可以诱导糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 磷酸化和红细胞生成素 (EPO), 这种激活缺血耐受信号的机制与抗氧化作用具有协同作用^[8]。

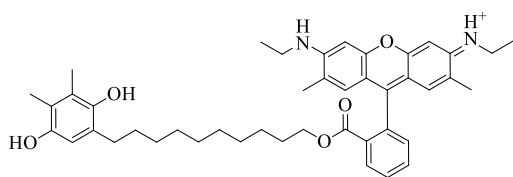


图 4 SKQR1 的结构式

Fig. 4 Structure of SKQR1

2.3 SS-31

Szeto-Schiller 肽 SS-31 (图 5) 具有抑制亚油酸氧化和清除过量 ROS 的活性^[8]。此外, 它还能影响线粒体膜电位防止去极化、抑制线粒体通透性转换孔 (mPTP) 的形成、减轻线粒体肿胀和细胞凋亡^[9]。在顺铂诱导的急性肾损伤模型中, 小鼠肾小管细胞氧化应激和凋亡显著增加, 而这种效果能被 SS-31 抑制。IHC 染色结果表明, 持续 10 d 给药 SS-31 (10 mg/kg) 能有效恢复 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 的水平, 并降低 ROS 的含量, 降低细胞凋亡水平, 是一种十分有效的新型线粒体靶向抗氧化剂^[10]。

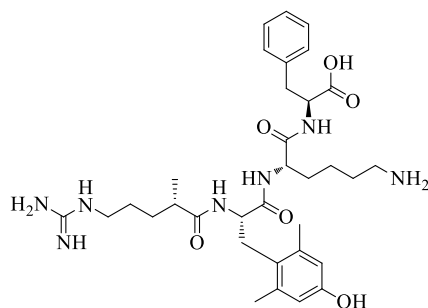


图 5 SS-31 的结构式

Fig. 5 Structure of SS-31

2.4 右美托咪定

α 2-肾上腺素能受体激动剂右美托咪定 (图 6) 与 SKQ1 相似, 均能通过抑制铁凋亡保护缺血再灌注损伤的肾细胞。在氧-葡萄糖剥夺复氧诱导的 HEK293T 细胞损伤模型中, 经 RNA-seq 分析得出长链酰基辅酶 A 合成酶 4 (ACSL4) 与铁凋亡和炎症反应相关, 右美托咪定对急性肾损伤的治疗作用即是通过降低 ACSL4 表达增加实现的。缺血再灌注诱导的小鼠急性肾损伤模型中, 手术前 30 min、再灌注开始时分次 ip 右美托咪定 50 μ g/kg 能有效降低 BUN 和 SCr 值, 对肾脏具有保护作用。此外, ACSL4 与右美托咪定之间的抑制作用是相互的, 使用 α 2-肾上腺素能受体抑制剂或 ACSL4 过表达会阻断右美托咪定对炎症反应和铁凋亡的抑制作用, 反向证明了右美托咪定的治疗靶点为 ACSL4^[11]。

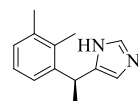


图 6 右美托咪定的结构式

Fig. 6 Structure of dexmedetomidine

2.5 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1)-核因子红细胞 2 相关因子 2 (Nrf2) 蛋白-蛋白相互作用抑制剂

Nrf2 是另一种氧化应激相关靶点。Nrf2 与启动子结合后, 能调控包括血红素加氧酶-1、NAD(P)H 醌氧化还原酶-1 (NQO1) 和谷胱甘肽还原酶在内的多种酶基因转录, 对调节氧化应激有着重要的作用。而 Keap1 促进 Nrf2 泛素化和蛋白酶体降解, 对其具有负调控的作用。化合物 56 (图 7) 是一种以 5-四氢异喹啉为骨架的丙酸衍生物, 可以抑制 Keap1-Nrf2 的蛋白-蛋白相互作用, 进而激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路, 减轻氧化应激和炎症反

应。56 在 HK-2 细胞中促进 Nrf2 的核转位, 诱导其下游蛋白的表达, 明显增强了细胞的抗氧化能力, 验证了其作为 Keap1-Nrf2 质子泵抑制剂的机制。在缺血再灌注雌性小鼠急性肾损伤模型中, ig 10 mg/kg 56 分别使 SCr 和 BUN 值降低 48%、41%, 并有效缓解炎症反应, 表明其具有肾脏保护作用^[12]。

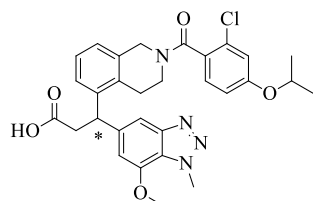


图 7 56 的结构式
Fig. 7 Structure of 56

2.6 SW033291

15-羟基前列腺素脱氢酶 (15-PGDH) 主要分布于肾小管上皮细胞中, 功能是催化前列腺素降解, 其在经 LPS 诱导发生急性肾损伤的小鼠体内表达上调。ip 10 mg/kg SW033291 (图 8) 能通过抑制 15-PGDH 表达下调 NADPH 氧化酶亚基水平, 并减轻肾脏脂质过氧化, 还能上调增加抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 水平, 下调凋亡蛋白 Caspase-3、Caspase-8 和 Fas 的表达, 从而逆转细胞凋亡, 将急性肾损伤小鼠存活率提升 19%。但是 SW033291 不会影响 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 MCP-1 等炎症因子的释放, 证实其缓解急性肾损伤的机制是通过调节氧化应激、细胞凋亡和促进自噬反应, 而不是通过炎症反应^[13]。

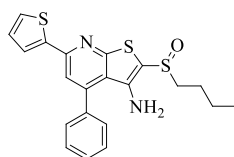


图 8 SW033291 的结构式
Fig. 8 Structure of SW033291

3 细胞代谢相关靶点及其小分子治疗药物

肾小管上皮细胞所需能量主要来源于脂肪酸氧化和糖酵解。当肾损伤发生时, 脂肪酸氧化途径受到抑制, 因此激活脂肪酸氧化途径可减轻急性肾损伤症状。小分子化合物阿匹莫德 (图 9) 通过抑制 PIKfyve 从而诱导 TFEB 核转位, 激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (PGC-1 α) 介导的脂肪酸氧化途径, 并由此改善顺铂导致的脂质积累。实验表明, 敲低 PIKfyve 可模拟阿匹莫德的

保护效应, 而抑制 PGC-1 α 或 TFEB 则显著削弱其作用, 证实了 PIKfyve/TFEB/PGC-1 α 信号轴在肾保护中的核心调控作用。在多种急性肾损伤动物模型中, 阿匹莫德不仅能显著减轻肾小管上皮细胞溶酶体损伤和焦亡, 改善肾功能指标和组织病理损伤, 更重要的是保持了顺铂的抗肿瘤疗效, 这种肾脏特异性保护作用为其临床转化提供了独特优势^[14]。

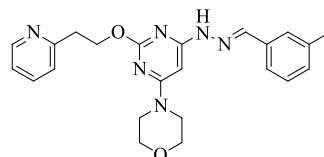


图 9 阿匹莫德的结构式
Fig. 9 Structure of apilimod

4 细胞周期调控相关蛋白及其小分子治疗药物

细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (CDK2) 在细胞周期调控中起着重要的作用^[15], 其表达将影响到增殖细胞核抗原 (PCNA) 的表达, 从而抑制肾小管上皮细胞的再生。作为 CDK2 抑制剂, AZD5438 (图 10) 能阻断细胞周期, 从而抑制相关的 PCNA 蛋白上调, 减少顺铂引起的细胞 DNA 损伤。在顺铂诱导的小鼠急性肾损伤模型中, 3 次/d 给药 AZD5438 (35 mg/kg) 能显著降低 BUN 和 SCr 值, 并减少肾损伤, 与用顺铂处理后对比, 分别降低 2.1、4.3 倍。在敲除 CDK2 的小鼠模型中, 顺铂诱导的急性肾损伤会减弱, 而使用 AZD5438 也不会产生效果, 证实了 AZD5438 是通过特异性抑制 CDK2 激酶发挥肾保护作用。此外, 不论是在神经母细胞瘤、肺癌细胞系还是睾丸癌细胞系中, AZD5438 的使用都不会影响顺铂的疗效^[16]。

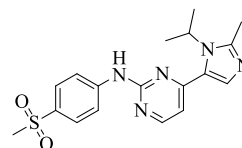


图 10 AZD5438 的结构式
Fig. 10 Structure of AZD5438

5 酶联受体信号通路相关靶点及其小分子治疗药物

在急性肾损伤等病理过程中, 酶联受体信号通路是传递细胞外损伤信号、触发细胞内病理应答的关键。特定酶联受体异常激活后可通过下游级联反应加剧炎症、细胞凋亡和肾损伤, 使用靶向该类通路的小分子药物能通过选择性阻断相关信号传导有效减缓急性肾损伤的发生、发展。

5.1 AZD4547

成纤维细胞生长因子受体 1 (FGFR1) 是一种 I 型跨膜蛋白, 具有 3 个细胞外免疫球蛋白样结构域和 1 个胞内酪氨酸激酶结构域, 其在发生炎症反应的肾小管细胞中表达增强。AZD4547 (图 11) 是 FGFR1 小分子抑制剂, 能抑制 FGFR1 磷酸化和信号传导。在 LPS 诱导的 C57BL/6 小鼠急性肾损伤模型中, AZD4547 通过抑制 FGFR1 显著降低炎症反应、细胞凋亡, 并改善肾功能。此外, AZD4547 通过抑制 FGFR1 与肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 形成复合物, 抑制 TRAF6/NF- κ B 通路, 缓解急性肾损伤症状。体外培养的肾小管上皮细胞系 (NRK-52E) 中, 通过敲低 FGFR1 表达能达到与使用 AZD4547 治疗相当效果, 表明 AZD4547 对急性肾损伤的治疗作用是通过抑制 FGFR1 实现的^[17]。

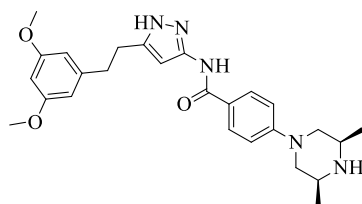


图 11 AZD4547 的结构式

Fig. 11 Structure of AZD4547

5.2 达拉非尼

有丝分裂原活化蛋白激酶细胞通路 RAS-RAF-MEK-ERK 与急性肾损伤密切相关, 其中 BRAF 作为通路的关键激酶, 被异常激活后将会引发急性肾损伤相关的肾损伤和细胞凋亡。BRAF 抑制剂达拉非尼 (图 12) 最初被用于治疗顺铂引起的耳毒性, 由于机制类似, 推断其在顺铂诱导的急性肾损伤中可能有治疗作用。对 HK-2 细胞提前给药达拉非尼, 能有效避免随后使用顺铂诱导的细胞凋亡, 并对顺铂的疗效不产生影响。在急性肾损伤小鼠模型中, 顺铂引起的 BUN 和 SCr 值升高均能被达拉非尼 (12 mg/kg, 3 次/d) 抑制, 分别降低 1.8、2.1 倍, 表明达拉非尼是一种有前景的急性肾损伤治疗药物^[16]。

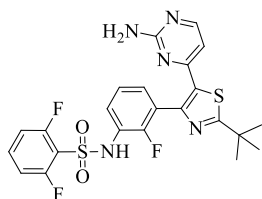


图 12 达拉非尼的结构式

Fig. 12 Structure of dabrafenib

6 受体相互作用蛋白激酶 1 (RIPK1) 信号通路相关靶点及其小分子治疗药物

RIPK1 是一种位于胞质的丝氨酸/苏氨酸激酶, 作为下游信号转导的衔接蛋白, 通过死亡结构域与死亡受体结合, 调控相关凋亡和炎症反应^[18]。RIPK1 是急性肾损伤发展过程的上游调控因子, 其表达水平升高, 并介导肾小管的坏死性凋亡, 因此抑制该信号通路中靶蛋白活性在理论上能够缓解急性肾损伤症状。

6.1 C-316-1

热休克蛋白 90 (Hsp90) 在细胞凋亡、周期调控和增殖信号传导过程中扮演重要角色, 而 Cdc37 作为辅助蛋白负责将 RIPK1 募集至 Hsp90^[18]。C-316-1 (图 13) 是一种水溶性的小分子化合物, 通过与 Hsp90 结合干扰 Hsp90 与 Cdc37 蛋白-蛋白相互作用, 从而阻断招募 RIPK1, 并抑制其介导的细胞凋亡。进一步研究表明, C-316-1 抑制 Hsp90 与 Cdc37 结合, 会促进 RIPK1 泛素化降解^[18]。在体外培养的 HK-2 细胞中, 0.25 μ mol/L C-316-1 能降低多种炎症因子水平, 并改善细胞凋亡。在小鼠体内, 顺铂造成的肾小管扩张和肾小管坏死均能在给药 C-316-1 后得到改善, 通过蛋白质印记分析还可以得出顺铂诱导的肾损伤分子-1 (KIM-1) 蛋白水平也有所下降。无论是在体内还是体外实验, C-316-1 均能对缺血再灌注或顺铂诱导的急性肾损伤发挥治疗作用。

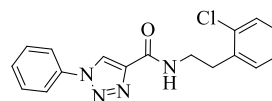


图 13 C-316-1 的结构式

Fig. 13 Structure of C-316-1

6.2 PPBICA

E-钙黏蛋白在维持细胞极性与上皮细胞黏附连接中起着重要作用, 当其水平被顺铂诱导下调后, 肾小管完整性的降低将会加重细胞凋亡和炎症反应, 该过程与 RIPK1 激活相关联^[19]。顺铂的处理会诱导肾小管上皮细胞中 E-钙黏蛋白表达水平下降, 促进急性肾损伤标志物 KIM-1 表达升高。ip 小分子药物 PPBICA (图 14, 25 mg/kg, 共 4 d) 可以恢复 E-钙黏蛋白表达, 并增强肾小管上皮细胞对顺铂的耐药性, 显著降低细胞凋亡, 具体机制与抑制 RIPK1 招募和 Caspase-3 裂解相关。此外, PPBICA

还能抑制 NF- κ B 的磷酸化和肾小管上皮细胞中的炎症反应。在敲低 E-钙黏蛋白的肾细胞中, PPBICA 将不存在预期的治疗效果, 表明其治疗急性肾损伤的靶点确为 E-钙黏蛋白^[19]。

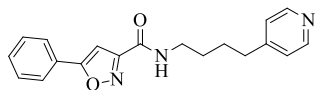


图 14 PPBICA 的结构式
Fig. 14 Structure of PPBICA

7 内质网应激相关靶点及其小分子治疗药物

顺铂诱导的急性肾损伤往往伴随着内质网应激和细胞凋亡, 其中内质网应激触发 ATF6、PERK 和 IRE1 通路, 以及下游信号分子 eIF2 α 、ATF4 和 XBP1, 从而造成严重的肾损伤。GPR120 也被称为 FFAR4, 是一种与脂肪链代谢相关的受体, 可以抑制内质网应激, 从而抑制这些信号通路和信号分子的表达。ig TUG891 (图 15, 35 mg/kg, 共 6 d) 能通过激活 GPR120 显著降低 SCr 值, 并减轻肾小管细胞损伤, 能有效抑制顺铂导致的内质网应激和其介导的细胞凋亡。该受体被激活后还可以显著降低 Caspase-3、Caspase-12 和凋亡蛋白 CHOP 的水平, 抑制肾小管上皮细胞非正常凋亡。在顺铂诱导的急性肾损伤模型中, 注射顺铂后 SCr 值与 NGAL、KIM-1 的转录水平明显升高, 而给药 TUG891 能逆转这种现象。此外, 在 HK-2 细胞中可以观察到 TUG891 给药后细胞凋亡率明显降低^[20]。

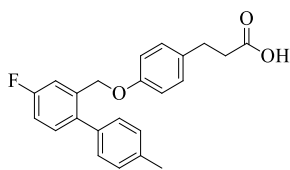


图 15 TUG891 的结构式
Fig. 15 Structure of TUG891

8 表观修饰相关靶点及其小分子治疗药物

EZH2 和 SET8 均为组蛋白甲基转移酶, 在生理状态下参与维持正常的肾功能。然而, 在急性肾损伤病理条件下, 两者的表达呈现异常上调, 并通过催化异常的甲基化修饰, 进而驱动炎症反应、细胞凋亡等过程, 加剧肾组织损伤。因此, EZH2、SET8 已成为干预肾损伤的重要潜在治疗靶点。

8.1 ZLD1039

EZH2 是 PRC2 复合物的主要催化单元, 通过

其 SET 结构域催化组蛋白 H3 赖氨酸 27 的三甲基化修饰 (H3K27me3), 从而保持下游靶基因的沉默状态。顺铂诱导的急性肾损伤小鼠模型中, 在出现炎症反应和肾功能障碍的同时, 伴随肾小管上皮细胞核中的 EZH2 表达上调。ZLD1039 (图 16) 是一种 EZH2 小分子抑制剂, 在注射顺铂前 ig 给药 ZLD1039 100、200 mg/kg 并在注射顺铂后继续给药 3 d, 可以剂量相关缓解顺铂诱导的急性肾损伤, 降低 SCr 和 BUN 水平, 减轻肾功能障碍、炎症反应和细胞凋亡。实验表明, ZLD1039 的急性肾损伤治疗作用是通过抑制 EZH2 活性来抑制 H3K27me3 甲基化, 进而激活 NF- κ B-p65 通路来实现的。此外, 抑制 EZH2 还可以上调 raf 激酶抑制蛋白 (PKIP) 水平来激活 NF- κ B-p65 通路, 但敲除肾小管上皮细胞中的 PKIP 后 ZLD1039 依旧能发挥治疗作用, 表明 PKIP 仅部分参与了该过程^[21]。

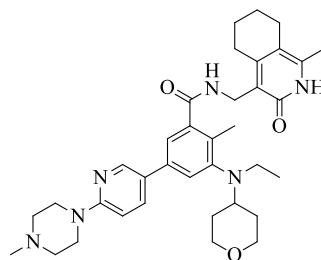


图 16 ZLD1039 的结构式
Fig. 16 Structure of ZLD1039

8.2 UNC0379

研究发现顺铂通过诱导组蛋白甲基转移酶 SET8 表达上调, 催化张力蛋白同源蛋白 (PTEN) 的 K125 位点单甲基化, 促进 PTEN 泛素化降解, 导致蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Akt/mTOR) 信号通路异常激活, 加剧细胞炎症反应, 并引发凋亡。体外实验表明, ip SET8 抑制剂 UNC0379 (图 17) 可特异性阻断 PTEN 甲基化修饰, 并稳定 PTEN 蛋白水平, 抑制 Akt 磷酸化和 Akt/mTOR 信号通路过度激活, 显著降低顺铂诱导的细胞凋亡率和线粒体膜电位崩溃, 从而改善肾功能。体内模型进一步验证, 敲除 SET8 基因或抑制 SET8 活性可显著减轻顺铂诱导的急性肾损伤, 表现为 SCr 水平下降、肾小管坏死面积减少和炎症因子表达降低, 且不影响顺铂的抗肿瘤疗效。UNC0379 对顺铂诱导的 DNA 损伤反应还具有改善作用, 并能恢复顺铂导致的自噬损伤^[22]。

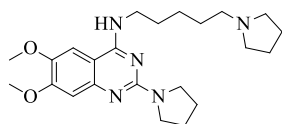


图 17 UNC0379 的结构式

Fig. 17 Structure of UNC0379

9 细胞凋亡相关靶点及其小分子治疗药物

Caspase-3 是参与细胞凋亡过程的重要蛋白酶, 作为效应 Caspase 来切割细胞核和细胞质中的结构蛋白和调节蛋白, 保证细胞凋亡的正常进行。坏死抑素 (坏死抑素-1、坏死抑素-3-A、坏死抑素-3-B, 图 18) 作为一类具有特异性的坏死性凋亡抑制剂, 通过抑制 Caspase-3 裂解发挥作用。将猪肾小管细胞 (LLC-PK1 细胞) 经顺铂处理后, Caspase-3 水平升高, 可以观察到明显的凋亡现象。随后给药坏死抑素-1、坏死抑素-3-A 和坏死抑素-3-B, 通过流式细胞术确认 3 种药物明显抑制了细胞凋亡, 并且细胞活性以剂量相关方式恢复, 其中坏死抑素-1 的抑制效果最好^[23]。

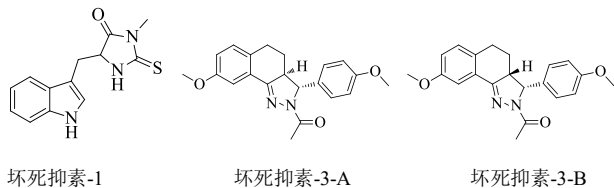


图 18 坏死抑素的结构式

Fig. 18 Structure of necrostatins

10 细胞焦亡相关靶点及其小分子治疗药物

转录因子信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 在急性肾损伤的发展过程中发挥调控作用。研究发现 STAT3 通过转录上调 E3 泛素连接酶 Trim21, 后者不依赖泛素化 STAT3 或炎症体信号, 而是直接结合焦亡执行蛋白 Gasdermin D (GSDMD) 触发细胞焦亡, 并通过 RING 结构域激活 NF- κ B 通路, 形成 STAT3-Trim21-GSDMD 致病轴^[3]。传统 STAT3 抑制剂因靶点局限性和剂量相关毒性应用受限, 而新型 PROTAC 降解剂 E034 (图 19) 通过形成 STAT3-E034-CRBN 三元复合物以催化方式选择性清除 STAT3 蛋白, 单次低剂量 ip 即可在急性肾损伤模型中显著改善肾功能、抑制 Trim21 表达、阻断 NF- κ B 活化和 GSDMD 介导的焦亡, 同时减轻巨噬细胞浸润和组织病理损伤。这种靶向蛋白降解策略突破了传统抑制剂的构象限制, 实现了对 STAT3 及其下游

致病通路的协同阻断, 为急性肾损伤治疗提供了新范式^[3]。

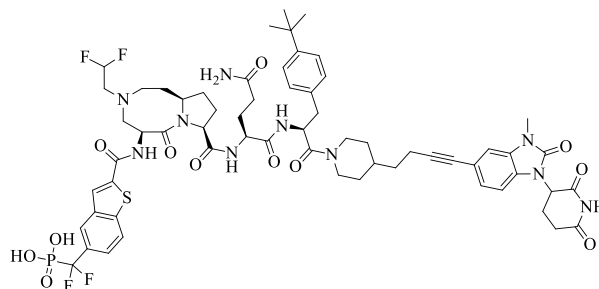


图 19 E034 的结构式

Fig. 19 Structure of E034

11 结语

急性肾损伤的病因复杂, 肾缺血、肾毒性药物、脓毒症等诸多病因又引发了多层面损伤机制, 包括炎症反应、氧化应激、内质网应激、细胞凋亡、细胞焦亡等。本文总结了上述损伤机制涉及的细胞信号通路和相关靶点蛋白, 并阐述了相应处于临床前研究的小分子抑制剂。这些抑制剂展现出靶向治疗的精准性: 从抑制关键炎症通路 (如 NLRP3 炎症小体、STING 通路) 和清除过量 ROS, 到调控细胞周期和能量代谢, 再到调控细胞程序性死亡 (包括凋亡、铁凋亡和焦亡)。这些机制导向的抑制剂研究正推动急性肾损伤治疗从传统支持性干预向精准靶向干预转变, 但目前急性肾损伤的早期诊断存在一定局限性, 因此未来结合早期急性肾损伤诊断标志物和相应治疗靶点表达水平或活性变化有助于更早在亚临床期间检测肾脏损伤, 包括半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、KIM-1、NGAL/Lipocalin-2 等^[1, 24]。此外, 采用药物精准靶向递送技术, 并依据不同机制设计联合治疗策略, 有望显著改善急性肾损伤患者预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Turgut F, Awad A S, Abdel-Rahman E M. Acute kidney injury: Medical causes and pathogenesis [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(1): 375.
- [2] McDaniel B L, Bentley M L. The role of medications and their management in acute kidney injury [J]. *Integr Pharm Res Pract*, 2015, 4: 21-29.
- [3] Ji M L, Wang J N, Wu M F, et al. Targeting Stat3 with conditional knockout or PROTAC technology alleviates renal injury by Limiting pyroptosis [J]. *EBioMedicine*, 2025, 116: 105739.

- [4] Yin L, Zhao H, Zhang H, *et al.* Remdesivir alleviates acute kidney injury by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 652446.
- [5] Gong W, Lu L, Zhou Y, *et al.* The novel STING antagonist H151 ameliorates cisplatin-induced acute kidney injury and mitochondrial dysfunction [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 320(4): F608-F616.
- [6] Song J, Sheng J, Lei J, *et al.* Mitochondrial targeted antioxidant SKQ1 ameliorates acute kidney injury by inhibiting ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2223957.
- [7] Plotnikov E Y, Pevzner I B, Zorova L D, *et al.* Mitochondrial damage and mitochondria-targeted antioxidant protection in LPS-induced acute kidney injury [J]. *Antioxidants* (Basel), 2019, 8(6): 176.
- [8] Kezic A, Spasojevic I, Lezaic V, *et al.* Mitochondria-targeted antioxidants: Future perspectives in kidney ischemia reperfusion injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 2950503.
- [9] Zhu Y, Luo M, Bai X, *et al.* SS-31, a mitochondria-targeting peptide, ameliorates kidney disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1295509.
- [10] Yang S K, Han Y C, He J R, *et al.* Mitochondria targeted peptide SS-31 prevent on cisplatin-induced acute kidney injury via regulating mitochondrial ROS-NLRP3 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110521.
- [11] Tao W H, Shan X S, Zhang J X, *et al.* Dexmedetomidine attenuates ferroptosis-mediated renal ischemia/reperfusion injury and inflammation by inhibiting ACSL4 via α 2-AR [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 782466.
- [12] Shi Z, Zhang Y, Wang X, *et al.* Discovery of propionic acid derivatives with a 5-THIQ core as potent and orally bioavailable Keap1-Nrf2 protein-protein interaction inhibitors for acute kidney injury [J]. *J Med Chem*, 2024, 67(21): 19247-19266.
- [13] Miao S, Lv C, Liu Y, *et al.* Pharmacologic blockade of 15-PGDH protects against acute renal injury induced by LPS in mice [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 138.
- [14] Chu Y, Wei M, Cao Z, *et al.* Integrative analysis based on CRISPR screen identifies apilimod as a potential therapeutic agent for cisplatin-induced acute kidney injury treatment [J]. *Sci China Life Sci*, 2025, 68(6): 1770-1785.
- [15] Constantin T A, Greenland K K, Varela-Carver A, *et al.* Transcription associated cyclin-dependent kinases as therapeutic targets for prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2022, 41(24): 3303-3315.
- [16] Pushpan C K, Kresock D F, Ingersoll M A, *et al.* Repurposing AZD5438 and dabrafenib for cisplatin-induced AKI [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2024, 35(1): 22-40.
- [17] Chen X, Zhang X, Xu J, *et al.* AZD4547 attenuates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting inflammation: The role of FGFR1 in renal tubular epithelial cells [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 833-844.
- [18] Liu X Q, Liu M M, Jiang L, *et al.* A novel small molecule Hsp90 inhibitor, C-316-1, attenuates acute kidney injury by suppressing RIPK1-mediated inflammation and necroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108849.
- [19] Gao L, Liu M M, Zang H M, *et al.* Restoration of E-cadherin by PPBICA protects against cisplatin-induced acute kidney injury by attenuating inflammation and programmed cell death [J]. *Lab Invest*, 2018, 98(7): 911-923.
- [20] Huang Z, Guo F, Xia Z, *et al.* Activation of GPR120 by TUG891 ameliorated cisplatin-induced acute kidney injury via repressing ER stress and apoptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110056.
- [21] Wen L, Tao S H, Guo F, *et al.* Selective EZH2 inhibitor zld1039 alleviates inflammation in cisplatin-induced acute kidney injury partially by enhancing RKIP and suppressing NF- κ B p65 pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(8): 2067-2080.
- [22] Yang X, Guan Y, Bayliss G, *et al.* SET8 inhibition preserves PTEN to attenuate kidney cell apoptosis in cisplatin nephrotoxicity [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 226.
- [23] Lee D, Yamabe N, Lee H, *et al.* Necrostatins regulate apoptosis, necroptosis, and inflammation in cisplatin-induced nephrotoxicity in LLC-PK1 cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 48: 128256.
- [24] Ostermann M, Legrand M, Meersch M, *et al.* Biomarkers in acute kidney injury [J]. *Ann Intensive Care*, 2024, 14(1): 145.

[责任编辑 解学星]