

# 中药干预NLRP3炎症小体治疗骨关节相关疾病研究进展

张团庄<sup>1</sup>, 宋渊<sup>2\*</sup>, 何志军<sup>2</sup>, 刘涛<sup>2</sup>, 吕汐妍<sup>2</sup>, 魏晓涛<sup>1</sup>, 沈稼轩<sup>1</sup>,  
梁旭东<sup>1</sup>, 朱克玉<sup>1</sup>, 乔靖<sup>1</sup>

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院, 兰州 730000)

**[摘要]** 骨关节疾病患病率正随着我国社会老年人口数量的不断增加正在逐年攀升,常见的骨关节疾病包括骨质疏松、骨性关节炎、痛风性关节炎、类风湿性关节炎、椎间盘退变,其临床表现主要共同点就是不同部位的剧烈疼痛,严重影响患者日常生活。故而如何缓解骨关节疾病疼痛,降低骨关节疾病患病率,提高患者生活质量,是当今医学领域研究的重要课题和热点。研究证实,NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体作为一种模式识别受体,通过参与骨关节疾病炎症反应、软骨细胞增殖、成骨细胞和破骨细胞的分化、椎间盘细胞的炎症与凋亡、细胞外基质降解和凋亡、线粒体功能障碍、内质网应激及活性氧损伤,与骨关节相关疾病的发生发展有着紧密的联系。中医药治疗骨关节相关疾病历史悠久,疗效显著,且占据着重要的治疗地位。同时有研究表明,中医药能够通过抑制NLRP3炎症小体,改善骨关节疾病病理改变,缓解骨关节疾病带来的疼痛,发挥防治骨关节疾病的作用。因此,该文通过查阅了国内外最新研究进展,简单阐述了NLRP3炎症小体与骨关节疾病发生发展的关系,并总结了中药单体、中药提取物及中药复方干预NLRP3炎症小体治疗骨关节疾病的最新研究报道,以期对骨关节疾病发病机制及药物治疗的深入研究提供新思路,为临床上运用中医药防治骨关节疾病提供依据。

**[关键词]** NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体; 中医药; 骨质疏松; 骨性关节炎; 痛风性关节炎; 类风湿性关节炎; 椎间盘退变

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)22-0193-11

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20230508

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230213.1509.004>

**[网络出版日期]** 2023-02-13 16:43:56

## Chinese Medicine Intervenes in NLRP3 Inflammasome in Treatment of Bone and Joint Diseases: A Review

ZHANG Tuanzhuang<sup>1</sup>, SONG Yuan<sup>2\*</sup>, HE Zhijun<sup>2</sup>, LIU Tao<sup>2</sup>, LYU Xiyan<sup>2</sup>, WEI Xiaotao<sup>1</sup>,  
SHEN Jiakuan<sup>1</sup>, LIANG Xudong<sup>1</sup>, ZHU Keyu<sup>1</sup>, QIAO Jing<sup>1</sup>

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

**[Abstract]** The prevalence of osteoporosis, osteoarthritis, gouty arthritis, rheumatoid arthritis, and intervertebral disc degeneration is increasing year by year with the growing number of elderly people, and the common clinical manifestations of these diseases include severe pain in different areas, which seriously affects the daily life of the patients. Therefore, how to relieve the pain and reduce the prevalence of bone and joint diseases and improve the quality of life of the patients is a hot spot in the medical field. Studies have confirmed that NOD-like receptor family, pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) inflammasomes, as pattern

**[收稿日期]** 2022-11-19

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81860863,81660802);甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWKY-2019-89);甘肃省中医药管理局重点课题(GZKZ-2020-2);甘肃省中医药管理局普通课题(GZKG-2021-51);甘肃省重点研发计划项目(21YF5FA021);甘肃省青年科技基金计划项目(21JR11RA211);兰州市人才创新创业专项(2019-RC-63)

**[第一作者]** 张团庄,在读硕士,从事中医药防治骨伤科疾病研究,E-mail:1783453709@qq.com

**[通信作者]** \*宋渊,教授,主任医师,研究生导师,从事中医药防治骨伤科疾病研究,E-mail:songyuan3947@126.com

recognition receptors, are involved in the inflammation, chondrocyte proliferation, osteoblast and osteoclast differentiation, intervertebral disc cell inflammation and scorching, extracellular matrix degradation and apoptosis, mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum stress, and reactive oxygen species damage, demonstrating close link with the development of bone and joint diseases. Chinese medicine has a long history and demonstrates remarkable therapeutic effects in the treatment of bone and joint diseases. It can mitigate the pathological changes of bone and joint diseases by inhibiting NLRP3 inflammasomes to alleviate the pain, playing a role in preventing and treating these diseases. Therefore, this paper briefly describes the relationship between NLRP3 inflammasomes and the development of bone and joint diseases by reviewing the latest research progress at home and abroad. We summarize the latest studies about the active components, extracts, and compound prescriptions of Chinese medicines in the treatment of bone and joint diseases via regulating NLRP3 inflammasomes. This review is expected to offer new insights into the in-depth research on the pathogenesis and drug treatment of bone and joint diseases and provide a basis for the clinical application of Chinese medicine in the prevention and treatment of such diseases.

**[Keywords]** NOD-like receptor family, pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome; Chinese medicine; osteoporosis; osteoarthritis; gouty arthritis; rheumatoid arthritis; intervertebral disc degeneration

骨质疏松(OP)、骨性关节炎(OA)、痛风性关节炎(GA)、类风湿性关节炎(RA)、椎间盘退变(IVDD)等几种常见的骨关节疾病正严重影响了患者的生活质量,给个人、家庭和整个社会带来了巨大的经济负担,对公共卫生构成重大挑战<sup>[1-2]</sup>。常见的这几种骨关节疾病发病机制均较为复杂。研究表明,NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体通过在炎症、免疫反应和细胞凋亡的调节中发挥作用,与上述骨关节疾病的发病有着直接或间接的联系<sup>[3-4]</sup>。NLRP3炎症小体作为一种模式识别受体,最广泛的聚合蛋白复合体之一,可与凋亡相关斑点样蛋白(PYCARD)、凋亡相关微粒蛋白(ASC)相互作用,还可由肿瘤坏死因子(TNF)受体相关因子3(TRAF3)、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路等诱导,介导胱天蛋白酶(Caspase)-1的活化,然后促使白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 和IL-18成熟和释放<sup>[5-7]</sup>,并参与骨关节疾病炎症反应、软骨细胞增殖、成骨细胞和破骨细胞的分化、椎间盘(IVD)细胞的炎症与焦亡、细胞外基质降解和凋亡、线粒体功能障碍、内质网应激及活性氧(ROS)损伤<sup>[8-12]</sup>,与上述的几种骨关节相关疾病有着密切的关系。近年来,中医药在中医学辨证论治、整体观念理论指导下治疗骨关节疾病相关研究取得了丰厚的成果<sup>[13]</sup>。中医药相关研究也表明,中医药干预NLRP3炎症小体治疗骨关节疾病有着疗效优、不良反应小且少的独特优势<sup>[14]</sup>,同时中医药还可通过其“简、廉、便”的特点,有效缓解个人、家庭,乃至整

个社会的巨大经济负担<sup>[15]</sup>。因此,本文通过查阅国内外大量研究报道,阐述了NLRP3炎症小体与骨关节相关疾病的关系,综述了中医药调节NLRP3炎症小体治疗骨关节相关疾病的最新研究成果,旨在为NLRP3炎症小体在骨关节疾病中的作用的深入研究提供新思路,同为临床上更好的运用中医药防治骨关节相关疾病提供参考。

## 1 NLRP3炎症小体与骨关节疾病的关系

**1.1 OP** OP由骨吸收代谢失衡引起,多见于绝经后女性,其特征是骨量减少,骨骼脆弱和骨折的风险增加<sup>[16]</sup>。雌激素水平下降和衰老促进体内炎症水平降低,产生的炎症细胞因子通过影响成骨细胞和破骨细胞活性与OP相关<sup>[17]</sup>。NLRP3缺乏可防止小鼠卵巢切除(OVX)引起的骨量丢失,在骨吸收中起重要作用<sup>[18]</sup>。在NLRP3缺陷小鼠的体内研究显示,NLRP3通过调节肥厚软骨细胞成熟和成骨细胞活性参与骨诱导<sup>[19]</sup>。髓系细胞中的NLRP3炎症小体通过全身炎症间接调控破骨细胞活性<sup>[20]</sup>,而破骨细胞中的NLRP3炎症小体通过聚腺苷二磷酸核糖聚合酶1(PARP1)蛋白水解直接调控破骨细胞活性,而PARP1蛋白水解是破骨细胞形成的负调控因子<sup>[21]</sup>。IL-18结合蛋白(IL-18BP)是IL-18的拮抗剂,血清中IL-18BP高水平与绝经后妇女患OP的低风险相关<sup>[22]</sup>。抑制NLRP3炎症小体通路促进了OVX小鼠的成骨细胞分化,恢复了骨体积<sup>[23]</sup>。ASC有助于成骨细胞分化和成骨<sup>[24]</sup>。因此,NLRP3炎症小体总体上不仅加速骨吸收,而且抑制骨形成,从

而增加OP的风险,故抑制NLRP3炎症小体是预防和控制OP的一种有前途的治疗策略<sup>[25]</sup>。

**1.2 OA** OA是一种最常见关节进行性疾病,主要特征是软骨渐进性退化和继发性滑膜炎,最终导致疼痛、关节僵硬和功能障碍<sup>[26]</sup>。OA软骨退化与关节的机械应力改变和炎症有关。NLRP3炎症小体与许多关节炎疾病的发病机制有关,被认为是用于管理OA的新型生物标志物<sup>[27]</sup>。NLRP3炎症小体产生促炎细胞因子和降解酶,如IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和基质金属蛋白酶(MMP)-3,他们推动软骨退变和滑膜炎<sup>[28]</sup>。在OA患者和OA模型动物滑膜组织中检测到NLRP3炎症小体激活<sup>[29]</sup>,激活NLRP3炎症小体的进而激活Toll样受体(TLR)和NF- $\kappa$ B信号通路,引发滑膜炎,加重OA的发展<sup>[30]</sup>。在OA大鼠模型中,抑制NLRP3或Caspase-1表达能够使大鼠关节病变明显减少<sup>[31]</sup>。此外有实验指出,过表达的NLRP3可显著加重脂多糖(LPS)诱导的软骨细胞凋亡和细胞外基质(ECM)降解,加速OA进程<sup>[32]</sup>。

**1.3 RA** RA是一种慢性自身炎症性关节炎,会导致关节畸形和功能障碍<sup>[33]</sup>。NLRP3炎症小体参与了RA的发病和发展,NLRP3基因的多态性与RA的易感性相关<sup>[34-35]</sup>。临床研究发现,RA患者外周血细胞、单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞中NLRP3蛋白表达升高<sup>[36]</sup>,这提示NLRP3激活与RA全身和局部炎症相关。既往NLRP3炎症小体相关研究也发现<sup>[9,37]</sup>,NLRP3炎症小体在胶原性关节炎(CIA)小鼠的滑膜组织中被激活,NLRP3、Caspase-1和IL-1的表达随之增加,故抑制NLRP3有助于抑制RA炎症和软骨破坏的发展。同时,经典的焦亡激活途径主要由NLRP3炎症小体介导,通过激活Caspase-1、促进IL-1 $\beta$ 和IL-18的成熟和分泌,从而诱导炎症反应的级联,也可引起细胞焦亡<sup>[38]</sup>。在RA患者的关节中,IL-1 $\beta$ 通过诱导MMPs和蛋白多糖酶的产生来降解软骨,抑制骨和软骨的修复,从而快速衰减蛋白多糖,在风湿性关节炎患者的骨和软骨破坏中起着关键作用。IL-18可诱导巨噬细胞产生一氧化氮(NO)、TNF- $\alpha$ 等物质,参与RA的炎症活性,TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 也可显著增加IL-18的表达<sup>[39-40]</sup>。因此,抑制NLRP3炎症小体及其介导的一系列炎症、细胞焦亡等反应,对于RA的防治起着至关重要的作用。

**1.4 GA** GA是由过量的嘌呤代谢或尿酸排泄不足,体内尿酸数量增加,导致尿酸在关节中结晶并积累,而引起关节的疼痛和肿胀<sup>[41]</sup>。NLRP3炎症小

体是活性IL-1和IL-18的关键调节剂,尿酸结晶与LPS协同激活NLRP3炎症小体,并通过激活的NLRP3炎症小体介导Caspase-1的自我激活导致促炎细胞因子IL-1 $\beta$ 和IL-18的蛋白水解激活<sup>[42]</sup>。有报道称,NLRP3多态性与GA易感性之间存在关联<sup>[43]</sup>。二水焦磷酸钙晶体(CPPD)引起假性RA发作,并参与NLRP3炎症小体的激活<sup>[44]</sup>。有实验提出,NLRP3炎症小体激活是引发痛风发作的核心过程,阻断三磷酸腺苷(ATP)诱导的NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$ 通路的激活,在缓解大鼠GA炎症方面有着显著的作用<sup>[45]</sup>。同时,有实验证实了药物通过抑制尿酸单钠(MSU)诱导的GA小鼠中NLRP3炎症小体的表达,能够发挥抗炎和抗肿胀作用<sup>[46]</sup>。因此,抑制NLRP3炎症小体激活,促进RA炎症缓解,代表了痛风治疗的新方向。

**1.5 IVDD** IVDD是一种与年龄相关的退行性疾病,是引起腰痛的主要原因之一,是最常见的健康问题之一,可导致严重的神经损伤和残疾<sup>[47]</sup>。在遗传、年龄和机械压迫等多种因素的影响下,导致IVD蛋白多糖含量降低、高度降低、终板硬化和骨赘形成,最终引起IVD抗压缩负荷能力降低<sup>[48]</sup>。最近的研究表明,NLRP3炎症小体在IVDD的过程中被广泛激活,可以介导各种炎症细胞因子的产生,并进一步参与IVDD<sup>[49]</sup>。最近有研究也表明,NLRP3可以感知细胞内稳态的改变,NLRP3炎症小体的激活与IVDD相关的线粒体功能障碍、内质网应激和ROS损伤有关<sup>[50]</sup>。同时该研究还证实<sup>[51]</sup>,NLRP3炎症小体参与IVDD小鼠的炎症反应,发现退变IVD中NLRP3、Caspase-1、IL-1表达明显上调,与正常大鼠IVD组织相比,Caspase-1、IL-1表达与NLRP3呈显著正相关<sup>[50]</sup>。在另外研究中,NLRP3、Caspase-1和IL-1在IVDD引起的腰痛患者中也上调<sup>[52]</sup>。

## 2 中药单体、中药提取物及中药复方干预NLRP3炎症小体治疗骨关节相关疾病

**2.1 OP** 左远胜等<sup>[53]</sup>实验发现,不同剂量防己诺林碱均可抑制去卵巢OP大鼠骨组织中NLRP3、核转录因子E<sub>2</sub>相关因子(Nrf2)蛋白表达,降低骨组织中炎性因子IL-6、TNF- $\alpha$ 及血清中碱性磷酸酶(ALP)表达,增加大鼠血清中骨钙素(OC)的表达,减少TUNEL阳性细胞数量,达到减少成骨细胞凋亡和炎症因子的表达,增加骨组织中骨小梁面积的作用,从而起到了通过抑制NLRP3的表达治疗OP的目的。XU等<sup>[54]</sup>实验发现,鸢尾素能够抑制

Caspase-3、NLRP3 mRNA 表达,升高 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Nrf2 蛋白表达,下降 OP 大鼠血清中 ALP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平,明显增加骨小梁厚度、数量、骨密度。这表明,鸢尾素通过上调 Nrf2,抑制 NLRP3 炎性小体,降低炎性因子水平,从而抑制绝经后 OP 大鼠成骨细胞凋亡,达到降低绝经后 OP 发生率的效果。LI 等<sup>[55]</sup>实验表明,迷迭香酸能通过抑制 NLRP3 炎性小体的激活,减少 IL-1 $\beta$  的分泌,显著减少骨吸收,减轻骨质量损失,增加骨密度,从而改善糖尿病减轻糖尿病大鼠 OP。LU 等<sup>[56]</sup>通过临床观察 80 名 1 年内规律使用骨碎补治疗老年绝经后 OP

患者发现,使用骨碎补治疗的 OP 患者各时间段炎症分子 NLRP3、ASC、Caspase-1 水平及 IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平均低于未使用骨碎补治疗的 OP 患者,同时骨碎补可有效改善 OP 患者的骨密度和血脂水平。此外,该研究还在 OP 患者外周血单个核细胞的体外实验中证实,骨碎补能够抑制 NLRP3 炎症体及其相关的细胞因子。这表明,骨碎补可通过抑制 NLRP3 炎症体及其相关的炎症细胞因子,达到了治疗 OP 的目的。中药单体、中药提取物干预 NLRP3 炎症小体治疗 OP 作用机制的总结见表 1。

表 1 中药单体、中药提取物干预 NLRP3 炎症小体治疗 OP 的作用机制

Table 1 Mechanism of Chinese medicine monomer and Chinese medicine extract intervening NLRP3 inflammasome in treatment of OP

中药名称	研究对象	作用及机制	参考文献
防己诺林碱	OP 大鼠	抑制 NLRP3、Nrf2 表达,降低 IL-6、TNF- $\alpha$ 及 ALP 表达,减少成骨细胞凋亡和炎症因子的表达	[53]
鸢尾素	OP 大鼠	抑制 Caspase-3、NLRP3 mRNA 表达,升高 Bcl-2、Nrf2 蛋白表达,下降 ALP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平,抑制绝经后 OP 大鼠成骨细胞凋亡	[54]
迷迭香酸	OP 大鼠	抑制 NLRP3 炎性小体的激活,减少 IL-1 $\beta$ 的分泌,减少骨吸收	[55]
骨碎补	OP 患者	降低 NLRP3、Asc、Caspase-1 水平及 IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平	[56]

2.2 OA YI 等<sup>[57]</sup>实验表明,白芷提取物紫花前胡苷能够抑制膝关节骨性关节炎(KOA)小鼠软骨细胞中 NLRP3 炎症小体,抑制动力相关蛋白 1(Drp1)的磷酸化,并通过 Drp1 依赖的线粒体裂变在脂多糖刺激的软骨细胞中产生大量 ROS,降低血清中 MMP-13 和炎症因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平,减轻膝关节滑膜炎。同时,紫花前胡苷提高了 OA 小鼠骨体积,降低了骨小梁分离,增加了软骨下骨小梁数量。这证实了白芷提取物紫花前胡苷可通过调节线粒体 Drp1/ROS/NLRP3 轴来减轻 OA 小鼠的软骨降解和炎症反应,提示了其治疗 OA 的潜力。ZHANG 等<sup>[58]</sup>在抑制 NLRP3 炎症小体缓解 KOA 大鼠滑膜炎和纤维化的实验中证实了,牡荆苷能够显著下调碘乙酸钠(MIA)诱导的 KOA 大鼠 NLRP3、Caspase-1、ASC mRNA 和蛋白水平,抑制 NLRP3、炎症小体下游因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18 及纤维化标志物转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、组织金属蛋白酶抑制剂 1(TIMPI)和血管内皮生长因子(VEGF)的表达,有效缓解滑膜组织局部缺氧和大鼠滑膜炎。同时,ZHANG 等<sup>[58]</sup>还在牡荆苷体外实验中发现,发现牡荆苷能够减少 NLRP3 炎症小体激活所需成分,降低 LPS 诱导的纤维母细胞样滑膜细胞(FLSs)上清中促炎因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的含量和纤维化标志物 mRNA 和蛋白水平。该研究证实了牡荆苷通过抑制 NLRP3 炎症

小体的激活来缓解 KOA 滑膜炎和纤维化的作用,揭示了牡荆苷抗炎和抗氧化作用的新靶点,同时提示了其在人类治疗 KOA 的潜在价值。LI 等<sup>[59]</sup>实验发现,OA 大鼠腹腔注射槲皮素能够下调血清中 NLRP3 和 Caspase-3 表达水平,减轻关节软骨退变,抑制炎症,并在体外实验中抑制 IL-1 $\beta$  诱导的 OA 大鼠软骨细胞损伤。同时,WANG 等<sup>[60]</sup>在实验中还发现了槲皮素通过抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡来减少软骨细胞凋亡和 ECM 降解,并降低 ROS、丙二醛(MDA)水平。这 2 个槲皮素实验说明了,槲皮素通过抑制 NLRP3,减少了软骨细胞焦亡和 ECM 降解,减轻了 OA 关节炎症及软骨细胞氧化应激反应,延缓了 OA 关节退变,发挥了较好的 OA 防治作用。SHAO 等<sup>[61]</sup>通过观察川芎内酯 A 对 OA 小鼠模型软骨细胞的影响实验发现,川芎内酯 A 能够下调软骨细胞 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 水平和炎症细胞因子水平,提高软骨细胞活力,增强软骨细胞增殖能力,抑制软骨细胞凋亡,降低分解代谢标志蛋白 MMP-13、血小板反应蛋白解整合素金属肽酶(ADAMTS)4、ADAMTS5 水平,升高合成代谢标志蛋白水平胰岛素生长因子-1(IGF-1)、聚集蛋白聚糖(Aggregan)、II 型胶原  $\alpha$ 1 链(Col2a1)水平,证实了川芎内酯 A 通过抑制 NLRP3 信号通路缓解 OA 进展的作用。此外,YAN 等<sup>[62]</sup>在穿心莲内酯在抑制

NLRP3 信号轴延缓 OA 小鼠骨关节炎进展的实验中表明,穿心莲内酯通过抑制 NLRP3,逆转了软骨细胞中 miR-383-3p 敲除介导的作用,逆转了 LPS 抑制的软骨细胞增殖和 LPS 诱导的软骨细胞的凋亡和

炎症,减轻了 OA 小鼠关节滑膜组织炎症细胞的浸润,抑制了炎症反应,发挥了保护 OA 软骨细胞的作用,有助于延缓 OA 的发生发展。中药提取物干预 NLRP3 炎症小体治疗 OA 作用机制的总结见表 2。

表 2 中药提取物干预 NLRP3 炎症小体治疗 OA 的作用机制

Table 2 Mechanism of Chinese herbal extracts intervening NLRP3 inflammasome in treatment of OA

中药名称	研究对象	作用及机制	参考文献
紫花前胡苷	KOA 小鼠	抑制 NLRP3 炎症小体,抑制 Drp1 的磷酸化,降低血清中 MMP-13 和炎症因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平	[57]
牡荆苷	KOA 大鼠	下调 NLRP3、Caspase-1、ASC 蛋白水平,抑制 NLRP3、IL-1 $\beta$ 、IL-18、TGF- $\beta$ 、TIMP1、VEGF 的表达,缓解滑膜炎	[58]
槲皮素	OA 大鼠	下调 NLRP3、Caspase-3 表达,抑制 IL-1 $\beta$ 诱导的 OA 大鼠软骨细胞损伤,抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡来减少软骨细胞凋亡和 ECM 降解,并降低 ROS、MDA 水平	[59-60]
川芎内酯	OA 小鼠	下调软骨细胞 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 水平和炎症细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-18)水平,提高软骨细胞活力,增强软骨细胞增殖能力,抑制软骨细胞凋亡	[61]

2.3 RA ZHANG 等<sup>[63]</sup>研究发现,二氢青蒿素可降低 CIA 小鼠血清中 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的水平,缓解足水肿,减少骨破坏。进一步对人髓系白血病单核细胞(THP-1)细胞炎症模型的研究中发现,二氢青蒿素可降低缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )蛋白的表达,降低了 Janus 激酶 3(JAK3)和转录信号转导激活因子 3(STAT3)蛋白的磷酸化,从而降低了 NLRP3 的表达和 IL-1 $\beta$  的释放。这表明,二氢青蒿素通过 HIF-1 $\alpha$  和 JAK3/STAT3 信号通路抑制 NLRP3 炎症小体,帮助减轻 RA 小鼠关节炎。MENG 等<sup>[64]</sup>在经甘草加工祖师麻治疗 RA 实验中发现,经甘草加工祖师麻能够显著抑制 CIA 大鼠和 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞的 NLRP3 信号通路,下调血清和细胞上清液中的促炎细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ )及 MMP-1、MMP-3 和 VEGF 水平,上调抗炎细胞因子(IL-10)水平,明显抑制滑膜组织增殖和炎症细胞浸润,明显减轻软骨损伤,改善 CIA 大鼠的足部红肿,显著降低大鼠脾、胸腺指数。这表明,经甘草加工祖师麻通过抑制 NLRP3 信号通路,对 CIA 大鼠和 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞具有较好的抗炎作用,在 RA 的治疗中发挥着优良的治疗效果。LI 等<sup>[65]</sup>实验表明,白虎桂枝汤中有效成分芒果苷和肉桂酸的组合能够有效抑制 RA 大鼠 NLRP3、ASC、Caspase-1 表达,抑制 NLRP3 激活诱导的细胞焦亡,逆转 IL-1 $\beta$  和 IL-18 高表达状态,缓解活动期 RA 大鼠关节红肿,降低关节炎发生率,改善关节炎大鼠关节软骨的骨表面粗糙、骨侵蚀严重病理改变和滑膜炎,发挥抗活动性 RA 的作用。益气养阴通络方由生黄芪 30 g、石斛 15 g、茯苓 15 g、牛蒡子 25 g、金银花 15 g 组成。ZHAO 等<sup>[66]</sup>通过益气养阴通络方抑制 NLRP3 信号

通路减弱 RA 软骨细胞的焦亡的实验中发现,气养阴通络方能够显著抑制软骨细胞中 NLRP3、Caspase-1、ACS、酸敏感离子通道 1a(ASIC1a) mRNA 和蛋白表达,下调 KOA 大鼠血清中 IL-18、IL-1 $\beta$  水平,减少关节组织中大量浸润性炎症细胞和滑膜组织增生,缓解大鼠踝关节肿胀,达到治疗 RA 的疗效。二妙散由白术与黄柏按 1:1 比例配制而成的复方。LIU 等<sup>[67]</sup>在二妙散对 RA 大鼠病理改变及巨噬细胞的影响实验中发现,二妙散能显著抑制 NLRP3 炎性小体 mRNA 和蛋白表达水平,降低 M1 标记物 CD86 的表达,明显逆转 CD86/CD206 的比例,诱导巨噬细胞向 M2 促炎表型极化,抑制巨噬细胞的异常吞噬能力,且在升高 RA 大鼠血清和巨噬细胞上清中 IL-10 和 TGF- $\beta$  水平的同时,降低了 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平,减轻了大鼠足肿胀,改善了炎症细胞浸润、滑膜增生、软骨糜烂、骨质破坏的病理改变。这表明,二妙散通过抑制 NLRP3 通路,减少巨噬细胞向 M1 炎症表型的极化,达到了改善 RA 症状、延缓 RA 发展的作用,为 RA 的治疗提供新的见解。中药提取物及中药复方干预 NLRP3 炎症小体治疗 RA 作用机制的总结见表 3。

2.4 GA REN 等<sup>[68]</sup>实验发现,板蓝根多糖提取物通过显著抑制凋亡相关斑点样蛋白 ASC 的寡聚,阻断了 NLRP3 炎症小体的激活,抑制了 Caspase-1 的裂解和 IL-1 $\beta$  的分泌,并减轻了由 MSU 晶体引起的小鼠踝关节厚度增加和 IL-1 $\beta$ 、IL-18、IL-6、TNF- $\alpha$  和髓过氧化物酶(MPO)的分泌,达到抑制多种炎症小体激活,缓解 GA 的目的,并为 GA 提供了一种合理的治疗策略。HE 等<sup>[69]</sup>在龙胆苦苷对 MSU 所致急性 GA 小鼠 NLRP3 炎症小体激活的影响实验中表明,

表 3 中药提取物及中药复方干预 NLRP3 炎症小体治疗 RA 的作用机制

Table 3 Mechanism of Chinese herbal extracts and Chinese herbal compounds intervening Nlrp3 inflammasome in treatment of RA

中药名称	研究对象	作用及机制	参考文献
二氢青蒿素	RA 小鼠	通过 HIF-1 $\alpha$ 和 JAK3/STAT3 信号通路抑制 NLRP3 炎症小体,降低血清中 IL-1 $\beta$ 和 IL-6 的水平,减少骨破坏	[63]
祖师麻	RA 大鼠	抑制 NLRP3 信号通路,下调 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、MMP-1、MMP-3、VEGF 水平,上调 IL-10 水平,抑制滑膜组织炎症细胞浸润	[64]
白虎桂枝汤	RA 大鼠	抑制 NLRP3、ASC、Caspase-1 表达,抑制 NLRP3 激活诱导的细胞焦亡,逆转 IL1 $\beta$ 和 IL-18 高表达状态改善关节炎大鼠关节软骨的骨表面粗糙、骨侵蚀严重病理改变和滑膜炎	[65]
益气养阴通络方	RA 软骨细胞	抑制软骨细胞中 NLRP3、Caspase-1、ACS、ASIC1a mRNA 表达,下调 KOA 大鼠血清中 IL-18、IL-1 $\beta$ 水平,减少关节组织中大量浸润性炎症细胞和滑膜组织增生	[66]
二妙散	RA 大鼠	抑制 NLRP3 炎症小体 mRNA 和蛋白表达水平,诱导巨噬细胞向 M2 促炎表型极化,抑制巨噬细胞的异常吞噬能力,上调 IL-10 和 TGF- $\beta$ 水平,降低 IL-1 $\beta$ 和 TNF- $\alpha$ 水平	[67]

龙胆苦苷能够抑制 MSU 诱导的 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的过表达,下调了足部组织中促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18 和 TNF- $\alpha$  的释放,抑制中性粒细胞浸润,缓解 MSU 引起的机械、热痛觉过敏和足部红肿,发挥治疗 GA 的潜在价值。王敬博等<sup>[70]</sup>通过青梅复方治疗急性 GA 大鼠的实验发现,由青梅、酸樱桃和金枪鱼低聚肽组合而成青梅复方能显著下调关节组织中 NLRP3、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  蛋白水平,减少关节滑膜炎性细胞浸润,抑制滑膜增生,减轻急性 GA 大鼠踝关节红肿程度。青梅复方通过抑制 NLRP3 信号通路的表达,降低炎症反应,起到了治疗急性 GA 的作用。桂枝芍药知母汤由桂枝、芍药、甘草、麻黄、生姜、白术、知母、防风、乌头组成。ZHOU 等<sup>[71]</sup>实验发现,桂枝芍药知母汤能够显著降低 GA 小鼠腹膜细胞中 IL-1 $\beta$ 、NLRP3 和 Caspase-1 的水平,减轻 ASC 与 Caspase-1 的相互作用,下调大鼠腹膜细胞总数、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平。同时,桂枝芍药知母汤还可

降低了 GA 小鼠腹膜细胞中磷酸化(p)-p65、p-I $\kappa$ B 激酶 $\beta$ (IKK $\beta$ )水平,提高了核转录因子 $\kappa$ B 抑制蛋白 $\alpha$ (I $\kappa$ B $\alpha$ )的水平,减弱 NF- $\kappa$ B 与 DNA 的结合能力。这表明,桂枝芍药知母汤通过抑制 NF- $\kappa$ B 和 NLRP3 炎症小体的激活来减轻 MSU 诱导 GA 炎症,发挥治疗 GA 的效果。四妙汤由苍术 12 g、黄柏 12 g、薏苡仁 30 g、怀牛膝 12 g 组成。LIN 等<sup>[72]</sup>在四妙汤治疗 GA 实验中发现,四妙汤能够抑制 GA 小鼠 NLRP3 炎症小体表达,通过调节 TNF- $\alpha$ 、Caspase-8 和 AIFM1 蛋白表达减少肠道凋亡,降低血清中特异性促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-9、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )、巨噬细胞炎症蛋白(MIP)-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ ,有效降低血清尿酸水平,降低 MPO、黄嘌呤氧化酶(XOD)、腺苷脱氨酶(ADA)活性,缓解足部肿胀、疼痛等痛风相关症状。这表明四妙汤通过抑制 NLRP3 炎症小体,减轻 GA 炎症反应,达到治疗 GA 的目的,证实了经典方剂治疗 GA 的作用。中药提取物及中药复方干预 NLRP3 炎症小体治疗 GA 作用机制的总结见表 4。

表 4 中药提取物及中药复方干预 NLRP3 炎症小体治疗 GA 的作用机制

Table 4 Mechanism of Chinese medicine extract and Chinese medicine compound intervention NLRP3 inflammasome in treatment of GA

中药名称	研究对象	作用及机制	参考文献
板蓝根多糖	GA 小鼠	抑制 ASC 的寡聚,阻断 NLRP3 炎症小体的激活,抑制 Caspase-1 的裂解和 IL-1 $\beta$ 的分泌,减轻由 MSU 晶体引起的小鼠踝关节厚度增加和 IL-1 $\beta$ 、IL-18、IL-6、TNF- $\alpha$ 和 MPO 的分泌	[68]
龙胆苦苷	GA 小鼠	抑制 MSU 诱导的 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的过表达,下调了足部组织中促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18 和 TNF- $\alpha$ 的释放,抑制中性粒细胞浸润	[69]
青梅复方	GA 大鼠	下调关节组织中 NLRP3、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 蛋白水平,减少关节滑膜炎性细胞浸润,抑制滑膜增生	[70]
桂枝芍药知母汤	GA 小鼠	抑制 NF- $\kappa$ B 和 NLRP3 炎症小体的激活来减轻 MSU 诱导 GA 炎症,降低小鼠腹膜细胞中 IL-1 $\beta$ 、NLRP3 和 Caspase-1 的水平,减轻 ASC 与 pro-Caspase-1 的相互作用	[71]
四妙汤	GA 小鼠	抑制 GA 小鼠 NLRP3 炎症小体表达,调节 TNF- $\alpha$ 、Caspase-8 和 AIFM1 蛋白表达减少肠道凋亡,降低血清中特异性促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-9、IFN- $\gamma$ 、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ ,降低血清尿酸水平,降低 MPO、XOD、ADA 活性	[72]

2.5 IVDD WANG 等<sup>[73]</sup>实验发现,黄芩素抑制原代人髓核细胞 TNF- $\alpha$  介导的 NLRP3 炎症小体的活

性,抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路和促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的激活,降低环氧合酶-2

(COX-2)和一氧化氮合酶(iNOS)的表达水平,降低活性氧ROS的数量,减轻线粒体损伤,并降低TNF- $\alpha$ 刺激下调亡相关生物标志物聚集蛋白聚糖(Aggrecan)和软骨II型胶原蛋白(Col-II)的表达水平,增加Bcl-2同时减少Bcl-2相关X蛋白(Bax)和Caspase-3的表达。这表明,黄芩素通过降低NLRP3炎症小体的激活和髓核细胞凋亡相关标记物的表达延缓IVDD,是IVDD的潜在治疗药物。WANG等<sup>[74]</sup>在灵芝酸A抑制NLRP3信号通路的激活来缓解大鼠IVD的退化实验中发现,灵芝酸A可抑制H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>刺激的大鼠IVD髓核(NP)细胞中NLRP3的激活,抑制与NP降解相关的基质降解蛋白酶(MMP-3、MMP-13、ADAMTS4和ADAMTS5)表达,抑制H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的NP细胞凋亡、炎症细胞因子IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和氧化应激介质谷胱甘肽(GSH),超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)的释放,上调NP细胞中Col-II和Aggrecan等细胞外基质合成代谢因子对NP的保护能力。这表明,灵芝酸A抑制NLRP3信号通路抑制H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的细胞凋亡、氧化应激和炎症反应,发挥对NP的保护特性,对抑制IVDD的发病有价值。CHEN等<sup>[75]</sup>实验表明,在TNF- $\alpha$ 处理的人髓核细胞(NPCs)中,芦荟素可下调NLRP3炎症小体表达水平,降低凋亡标志物Bax、Caspase-3和促炎因子iNOS、COX2、IL-1 $\beta$ 、IL-6水平,抑制氧化应激和促

炎因子表达,促进ECM合成的同时抑制ECM降解,逆转TNF- $\alpha$ 诱导的基质代谢失衡和NPCs凋亡,达到治疗IVD的目的。ZHOU等<sup>[76]</sup>实验发现,桑色素通过抑制NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$ 信号通路,显著降低NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$  mRNA水平,减轻髓核细胞焦亡,改善IVD退变,提示桑色素可能是一种有用的IVDD治疗药物。TANG等<sup>[77]</sup>在三七皂苷R<sub>1</sub>对IVD的影响实验中发现,三七皂苷R<sub>1</sub>可灭活NLRP3通路,改善NPCs的细胞功能,抑制细胞焦亡,而NLRP3的激活可逆转细胞焦亡。同时,三七皂苷R<sub>1</sub>可促进体内外ECM的释放,降低促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 mRNA表达,抑制针头穿刺诱发的IVDD,恢复椎间盘功能,抑制机械性和热性疼痛过敏。表明三七皂苷R<sub>1</sub>可能通过抑制NLRP3通路来预防IVDD,可能为IVDD提供一种新的治疗方法。ZHAO等<sup>[78]</sup>研究发现,木兰花碱下调NP中高迁移率群盒蛋白1(HMGB1)、髓样分化因子88(MyD88)、NF- $\kappa$ B和NLRP3炎症小体和促炎细胞因子(IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-18)的表达,明显抑制THP-1细胞的M1极化,增强NP细胞活力和ECM合成,减轻NP细胞损伤。表明木兰花碱通过抑制HMGB1/MyD88/NF- $\kappa$ B通路和NLRP3炎症小体来缓解M1型极化巨噬细胞介导的NP细胞损伤,为IVDD治疗提供新的参考。中药提取物干预NLRP3炎症小体治疗IVDD作用机制的总结见表5。

表5 中药提取物干预NLRP3炎症小体治疗IVDD的作用机制

Table 5 Mechanism of Chinese herbal extracts intervening NLRP3 inflammasome in treatment of IVDD

中药名称	研究对象	作用及机制	参考文献
黄芩素	NPCs	抑制NLRP3炎症小体的活性,抑制NF- $\kappa$ B信号通路和MAPK信号通路的激活,降低COX-2和iNOS的表达水平,降低减轻线粒体损伤,降低Aggrecan和Col-2的表达水平,增加Bcl-2的同时减少Bax和Caspase-3的表达	[73]
灵芝酸A	IVDD大鼠	抑制NLRP3的激活,抑制MMP-3、MMP-13、ADAMTS4和ADAMTS5表达,抑制H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 诱导的NP细胞凋亡、炎症细胞因子IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和氧化应激介质GSH、SOD和GPX的释放,上调NP细胞中Col-II和Aggrecan等细胞外基质合成代谢因子对NP的保护能力	[74]
芦荟素	NPCs	下调NLRP3炎症小体表达水平,降低凋亡标志物Bax、Caspase-3和促炎因子iNOS、COX2、IL-1 $\beta$ 、IL-6水平,抑制氧化应激和促炎因子表达,促进ECM合成的同时抑制ECM降解,逆转TNF- $\alpha$ 诱导的基质代谢失衡和NPCs凋亡	[75]
桑色素	大鼠NP细胞	抑制NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$ 信号通路,降低NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ mRNA水平,减轻髓核细胞焦亡,改善IVD退变	[76]
三七皂苷R <sub>1</sub>	IVDD大鼠	灭活NLRP3通路,改善NPCs的细胞功能,抑制细胞焦亡,而NLRP3的激活可逆转细胞焦亡,促进体内外ECM的释放,降低促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 mRNA表达,恢复椎间盘功能	[77]
木兰花碱	NPCs	下调NP中HMGB1、MyD88、NF- $\kappa$ B和NLRP3炎症小体和促炎细胞因子(IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-18)的表达,抑制THP-1细胞的M1极化,增强NP细胞活力和ECM合成,减轻NP细胞损伤	[78]

### 3 总结

综上所述,NLRP3炎症小体能够通过参与炎症反应、细胞增殖、凋亡和焦亡等多种途径与OP、OA、

GA、RA、IVDD的发生发展密切相关。NLRP3炎症小体作为防治骨关节疾病的重要靶点作用,后续进一步深入具有广阔的前景。随着我国老年人口数

量的不断上涨,骨关节常见疾病患病率也随之增加,进而导致了个人、国家和社会经济成本和医疗负担也相应大幅增加。中药是中国医学中不可分割的一部分,在中医学“整体观、个体化、治未病”理论指导下,能够通过多靶点、多机制、多层次的作用优势和“简、便、廉”的作用特点治疗骨关节相关疾病,发挥中医药特色。同时,在骨关节疾病的发病早期进行中医药干预,对减轻家庭及社会负担和提高患者的生活质量具有重要意义。

在本研究进行过程中发现,内质网应激可能通过NLRP3炎性小体激活参与多种骨关节疾病的发病。但内质网应激和NLRP3炎症小体在多种骨关节疾病发病中的作用尚未研究透彻。与此同时,骨关节疾病发病相关的基因组学和细胞分子生物学研究已然成为当前医学领域关于股骨头坏死的研究重点和前沿,故而在接下来的相关研究中应当充分以分子生物学技术、计算机及时和信息技术为研究手段,充分揭示骨关节疾病发病、中医药调控NLRP3炎症小体防治骨关节疾病在基因、分子层面作用靶点,为干预NLRP3炎症小体相关功能防治骨关节疾病提供有力证据,并充分发挥中医药多靶点、多机制、多层次、多因子协同作用的治疗优势,研制出作用靶点清晰明确、疗效显著的药物,完全体现出中医药防治骨关节疾病的优势和价值。

#### [参考文献]

[ 1 ] HUNTER D J, BIERMA-ZEINSTRAS S. Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2019, 393(10182): 1745-1759.

[ 2 ] SAFIRI S, KOLAHI A A, SMITH E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 819-828.

[ 3 ] YU C, ZHANG C, KUANG Z, et al. The role of NLRP3 inflammasome activities in bone diseases and vascular calcification [J]. *Inflammation*, 2021, 44(2): 434-449.

[ 4 ] TSENG H W, SAMUEL S G, SCHRODER K, et al. Inflammasomes and the IL-1 family in bone homeostasis and disease [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2022, 20(3): 170-185.

[ 5 ] CLAUZURE M, VALDIVIESO Á G, DUGOUR A V, et al. NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) and Caspase 1 (CASP1) modulation by intracellular Cl<sup>-</sup> concentration [J]. *Immunology*, 2021, 163(4): 493-511.

[ 6 ] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y, et al. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328-3328.

[ 7 ] HUANG Y, XU W, ZHOU R. NLRP3 inflammasome activation and cell death [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(9): 2114-2127.

[ 8 ] WANG W, PANG J, HA E H, et al. Development of novel NLRP3-XOD dual inhibitors for the treatment of gout [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(4): 126944.

[ 9 ] GUO C, FU R, WANG S, et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 194(2): 231-243.

[ 10 ] CHAO-YANG G, PENG C, HAI-HONG Z. Roles of NLRP3 inflammasome in intervertebral disc degeneration [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(6): 793-801.

[ 11 ] ROŠKAR S, HAFNER-BRATKOVIČ I. The role of inflammasomes in osteoarthritis and secondary joint degeneration diseases [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(5): 731-731.

[ 12 ] MURAKAMI T, NAKAMINAMI Y, TAKAHATA Y, et al. Activation and function of NLRP3 inflammasome in bone and joint-related diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5365-5365.

[ 13 ] 李辉, 谢兴文, 李宁, 等. 肠道菌群与骨关节疾病的关系及中医药调节研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(7): 268-275.

[ 14 ] 唐秀松, 赵心怡, 陈静, 等. 基于细胞焦亡理论探讨中医药防治类风湿关节炎研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(19): 231-240.

[ 15 ] 魏晓涛, 何志军, 刘涛, 等. 中药干预皮瓣血管再生相关信号通路研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(19): 275-282.

[ 16 ] COMPSTON J E, MCCLUNG M R, LESLIE W D. Osteoporosis [J]. *Lancet*, 2019, 393(10169): 364-376.

[ 17 ] CLINE-SMITH A, AXELBAUM A, SHASHKOVA E, et al. Ovariectomy activates chronic low-grade inflammation mediated by memory T cells, which promotes osteoporosis in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(6): 1174-1187.

[ 18 ] ALIPPE Y, WANG C, RICCI B, et al. Bone matrix components activate the NLRP3 inflammasome and promote osteoclast differentiation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6630-6630.

[ 19 ] DETZEN L, CHEAT B, BESBES A, et al. NLRP3 is

- involved in long bone edification and the maturation of osteogenic cells [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236 (6) : 4455-4469.
- [20] ROCHA F R G, DELITTO A E, DE SOUZA J A C, et al. Relevance of Caspase-1 and Nlrp3 inflammasome on inflammatory bone resorption in a murine model of periodontitis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1) : 7823-7823.
- [21] WANG C, XIAO J, NOWAK K, et al. PARP1 hinders histone H2B occupancy at the NFATc1 promoter to restrain osteoclast differentiation [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(4) : 776-788.
- [22] MANSOORI M N, SHUKLA P, KAKAJI M, et al. IL-18BP is decreased in osteoporotic women: Prevents Inflammasome mediated IL-18 activation and reduces Th17 differentiation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33680.
- [23] XU L, ZHANG L, WANG Z, et al. Melatonin suppresses estrogen deficiency-induced osteoporosis and promotes osteoblastogenesis by inactivating the NLRP3 inflammasome [J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 103 (4) : 400-410.
- [24] SARTORETTO S, GEMINI-PIPERNI S, DA SILVA R A, et al. Apoptosis-associated speck-like protein containing a Caspase-1 recruitment domain (ASC) contributes to osteoblast differentiation and osteogenesis [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4) : 4140-4153.
- [25] JIANG N, AN J, YANG K, et al. NLRP3 inflammasome: A new target for prevention and control of osteoporosis? [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 752546-752546.
- [26] QUICKE J G, CONAGHAN P G, CORP N, et al. Osteoarthritis year in review 2021: Epidemiology & therapy [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30 (2) : 196-206.
- [27] MCALLISTER M J, CHEMALY M, EAKIN A J, et al. NLRP3 as a potentially novel biomarker for the management of osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(5) : 612-619.
- [28] BAI H, ZHANG Z, LIU L, et al. Activation of adenosine A3 receptor attenuates progression of osteoarthritis through inhibiting the NLRP3/Caspase-1/GSDMD induced signalling [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(15) : 4230-4243.
- [29] CHEN Z, ZHONG H, WEI J, et al. Inhibition of Nrf2/HO-1 signaling leads to increased activation of the NLRP3 inflammasome in osteoarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1) : 300.
- [30] LUO Y, XIONG B, LIU H, et al. Koumine suppresses IL-1 $\beta$  secretion and attenuates inflammation associated with blocking ROS/NF- $\kappa$ B/NLRP3 axis in macrophages [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 622074.
- [31] LIU J, HUANG X, ZHOU J, et al. Pulsed electromagnetic field alleviates synovitis and inhibits the NLRP3/Caspase-1/GSDMD signaling pathway in osteoarthritis rats [J]. *Electromagn Biol Med*, 2022, 41 (1) : 101-107.
- [32] ZHANG L, QIU J, SHI J, et al. MicroRNA-140-5p represses chondrocyte pyroptosis and relieves cartilage injury in osteoarthritis by inhibiting cathepsin B/Nod-like receptor protein 3 [J]. *Bioengineered*, 2021, 12 (2) : 9949-9964.
- [33] ZHUANG Y, WANG H, SU J, et al. A narrative review of positive regulation of NLRP3 inflammasome in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10 (12) : 12877-12885.
- [34] NASROLLAHZADEH SABET M, NASRABADI N, JALILI Z, et al. Association of three functional polymorphisms in the NLRP3 gene with susceptibility to rheumatoid arthritis in the iranian population [J]. *Iran J Immunol*, 2021, 18(3) : 249-258.
- [35] CHENG L, LIANG X, QIAN L, et al. NLRP3 gene polymorphisms and expression in rheumatoid arthritis [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(4) : 1110-1110.
- [36] CHOULAKI C, PAPADAKI G, REPA A, et al. Enhanced activity of NLRP3 inflammasome in peripheral blood cells of patients with active rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17 (1) : 257.
- [37] WANG Z, KUN Y, LEI Z, et al. LncRNA MIAT downregulates IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  to suppress macrophage inflammation but is suppressed by ATP-induced NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(2) : 194-203.
- [38] COLL R C, SCHRODER K, PELEGRÍN P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43 (8) : 653-668.
- [39] CUTOLO M, CAMPITIELLO R, GOTELLI E, et al. The role of M1/M2 macrophage polarization in rheumatoid arthritis synovitis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 867260.
- [40] VIDAL F, GILLIBERT A, QUILLARD M, et al. Does iron deficiency contribute to fatigue in patients with rheumatoid arthritis without anemia? [J]. *Joint Bone Spine*, 2020, 87(1) : 89.
- [41] DEHLIN M, JACOBSSON L, RODDY E. Global

- epidemiology of gout: Prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(7):380-390.
- [42] MANGAN M S J, OLHAVA E J, ROUSH W R, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(9):688.
- [43] ZHANG Q B, QING Y F, HE Y L, et al. Association of NLRP3 polymorphisms with susceptibility to primary gouty arthritis in a Chinese Han population [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(1):235-244.
- [44] RENAUDIN F, ORLIAGUET L, CASTELLI F, et al. Gout and pseudo-gout-related crystals promote GLUT1-mediated glycolysis that governs NLRP3 and interleukin-1 $\beta$  activation on macrophages [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(11):1506-1514.
- [45] LI X, LIU Y, LUO C, et al. Z1456467176 alleviates gouty arthritis by allosterically modulating P2X7R to inhibit NLRP3 inflammasome activation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:979939.
- [46] WU C, CHEN S, LIU Y, et al. Cynarin suppresses gouty arthritis induced by monosodium urate crystals [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5):11782-11793.
- [47] ATLURI S, MURPHY M B, DRAGELLA R, et al. Evaluation of the effectiveness of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of chronic low back pain due to severe lumbar spinal degeneration: A 12-month, open-label, prospective controlled trial [J]. *Pain Physician*, 2022, 25 (2) : 193-207.
- [48] XIN J, WANG Y, ZHENG Z, et al. Treatment of intervertebral disc degeneration [J]. *Orthop Surg*, 2022, 14(7):1271-1280.
- [49] BAI Z, LIU W, HE D, et al. Protective effects of autophagy and NFE2L2 on reactive oxygen species-induced pyroptosis of human nucleus pulposus cells [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(8):7534-7548.
- [50] CHEN F, JIANG G, LIU H, et al. Melatonin alleviates intervertebral disc degeneration by disrupting the IL-1 $\beta$ /NF- $\kappa$ B-NLRP3 inflammasome positive feedback loop[J]. *Bone Res*, 2020, 8:10.
- [51] CHEN S, WU X, LAI Y, et al. Kindlin-2 inhibits Nlrp3 inflammasome activation in nucleus pulposus to maintain homeostasis of the intervertebral disc [J]. *Bone Res*, 2022, 10(1):5.
- [52] YUAN X, LI T, SHI L, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-26a-5p via exosomes to inhibit nucleus pulposus cell pyroptosis through METTL14/NLRP3 [J]. *Mol Med*, 2021, 27(1):91.
- [53] 左远胜,何智圣,付中明,等. 防己诺林碱通过 Nrf2/NLRP3 途径对去卵巢骨质疏松大鼠骨结构和成骨细胞凋亡的影响[J]. *实用药物与临床*, 2021, 24(10): 881-886.
- [54] XU L, SHEN L, YU X, et al. Effects of irisin on osteoblast apoptosis and osteoporosis in postmenopausal osteoporosis rats through upregulating Nrf2 and inhibiting NLRP3 inflammasome [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2):1084-1090.
- [55] LI Q, TAO X, ZHANG Y. Rosmarinic acid alleviates diabetic osteoporosis by suppressing the activation of NLRP3 inflammasome in rats [J]. *Physiol Int*, 2022, doi:10.1556/2060.2022.00154.
- [56] LU L, WANG Z, ZHANG H, et al. *Drynaria fortunei* improves lipid profiles of elderly patients with postmenopausal osteoporosis via regulation of Notch1-NLRP3 inflammasome-mediated inflammation [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2022, 38(2):176-180.
- [57] YI N, MI Y, XU X, et al. Nodakenin attenuates cartilage degradation and inflammatory responses in a mice model of knee osteoarthritis by regulating mitochondrial Drp1/ROS/NLRP3 axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt A):109349.
- [58] ZHANG L, LI X, ZHANG H, et al. Agnuside alleviates synovitis and fibrosis in knee osteoarthritis through the inhibition of HIF-1 $\alpha$  and NLRP3 inflammasome [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 5534614.
- [59] LI W, WANG Y, TANG Y, et al. Quercetin alleviates osteoarthritis progression in rats by suppressing inflammation and apoptosis via inhibition of IRAK1/NLRP3 signaling [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 3393-3403.
- [60] WANG Q, YING L, WEI B, et al. Effects of quercetin on apoptosis and extracellular matrix degradation of chondrocytes induced by oxidative stress-mediated pyroptosis [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(2) : e22951.
- [61] SHAO M, LV D, ZHOU K, et al. Senkyunolide A inhibits the progression of osteoarthritis by inhibiting the NLRP3 signalling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):535-542.
- [62] YAN W, YU H, LIU B, et al. Andrographolide suppresses osteoarthritis progression by regulating circ\_Rapgef1/miR-383-3p/NLRP3 signaling axis [J]. *Transpl Immunol*, 2022, 71:101548.
- [63] ZHANG M, WU D, XU J, et al. Suppression of

- NLRP3 inflammasome by dihydroarteannuin via the HIF-1 $\alpha$  and JAK3/STAT3 signaling pathway contributes to attenuation of collagen-induced arthritis in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:884881.
- [64] MENG X, ZHANG X, SU X, et al. Daphnes Cortex and its licorice-processed products suppress inflammation via the TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway and regulation of the metabolic profile in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283: 114657.
- [65] LI W, WANG K, LIU Y, et al. A novel drug combination of mangiferin and cinnamic acid alleviates rheumatoid arthritis by inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 activation-induced pyroptosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:912933.
- [66] ZHAO Y, CHEN Y, WANG Z, et al. The method of Yiqi Yangyin Tongluo can attenuate the pyroptosis of rheumatoid arthritis chondrocytes through the ASIC1a/NLRP3 signaling pathway[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(3):145.
- [67] LIU M, MENG X, XUAN Z, et al. Effect of Er Miao San on peritoneal macrophage polarisation through the miRNA-33/NLRP3 signalling pathway in a rat model of adjuvant arthritis [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60 (1) : 846-853.
- [68] REN L, LI Q, LI H, et al. Polysaccharide extract from *Isatidis Radix* inhibits multiple inflammasomes activation and alleviate gouty arthritis [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(8):3295-3312.
- [69] HE M, HU C, CHEN M, et al. Effects of Gentiopicroside on activation of NLRP3 inflammasome in acute gouty arthritis mice induced by MSU[J]. *J Nat Med*, 2022, 76(1):178-187.
- [70] 王敬博, 仲米存, 杨坤, 等. 基于NLRP3通路研究青梅复方对急性痛风性关节炎的干预作用及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(18):70-76.
- [71] ZHOU G Q, CHEN G, YANG J, et al. Guizhi-Shaoyao-Zhimu decoction attenuates monosodium urate crystal-induced inflammation through inactivation of NF- $\kappa$ B and NLRP3 inflammasome [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283:114707.
- [72] LIN X, SHAO T, HUANG L, et al. Simiao decoction alleviates gouty arthritis by modulating proinflammatory cytokines and the gut ecosystem [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:955.
- [73] WANG Z, ZHANG P, ZHAO Y, et al. Scutellarin protects against mitochondrial reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation to attenuate intervertebral disc degeneration [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10:883118.
- [74] WANG D, CAI X, XU F, et al. Ganoderic Acid A alleviates the degeneration of intervertebral disc via suppressing the activation of TLR4/NLRP3 signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (5) : 11684-11693.
- [75] CHEN T, LI P, QIU J, et al. Aloin regulates matrix metabolism and apoptosis in human nucleus pulposus cells via the TAK1/NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway [J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022:5865011.
- [76] ZHOU Y, CHEN Z, YANG X, et al. Morin attenuates pyroptosis of nucleus pulposus cells and ameliorates intervertebral disc degeneration via inhibition of the TXNIP/NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$  signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 559: 106-112.
- [77] TANG K, SU W, HUANG C, et al. Notoginsenoside R<sub>1</sub> suppresses inflammatory response and the pyroptosis of nucleus pulposus cells via inactivating NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt B):107866.
- [78] ZHAO F, GUO Z, HOU F, et al. Magnoflorine alleviates "M1" polarized macrophage-induced intervertebral disc degeneration through repressing the HMGB1/Myd88/NF- $\kappa$ B pathway and NLRP3 inflammasome [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 701087.

[责任编辑 周冰冰]