

中药干预细胞焦亡防治骨关节相关疾病机制研究进展

柴居堂¹, 宁红霞^{2*}, 李永章¹, 刘小钰³, 魏晓涛³, 刘涛⁴, 温志刚¹

(1. 河北省中医院, 石家庄 050000; 2. 石家庄市中医院, 石家庄 050000;
3. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 4. 甘肃省中医院, 兰州 730000)

[摘要] 骨关节炎(OA)、类风湿关节炎(RA)、痛风性关节炎(GA)、椎间盘退变(IVDD)作为临床上最为常见的几种骨关节相关疾病,均可累及相关关节,导致关节疼痛、肿胀、功能障碍等症状,不同的是OA主要是由于关节磨损和年龄相关的退化导致的,表现为关节疼痛、僵硬和运动受限,RA是一种自身免疫性疾病,表现为关节疼痛、肿胀、晨僵和全身症状,GA是尿酸代谢异常引起的关节炎,表现为急性关节炎,而IVDD是椎间盘结构退行性变引起的。研究表明,上述骨关节疾病发生发展机制极其复杂,细胞焦亡通过参与骨关节炎炎症反应、软骨代谢失衡、细胞外基质降解、骨关节病理损伤与上述骨关节相关疾病密切相关,抑制骨关节相关细胞焦亡将有效防治骨关节相关疾病。同时众多研究证实,中医药防治骨关节相关疾病疗效突出、优势明显,中医药能够通过抑制细胞焦亡,达到减轻骨关节炎炎症反应、改善骨关节疾病病理损伤、缓解骨关节疼痛的治疗作用。因此,该文以期通过阐述细胞焦亡与骨关节相关疾病发生发展的关系,并总结中药单体、中药提取物及中药复方干预细胞焦亡治疗骨关节相关疾病的最新研究报道,为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] 细胞焦亡; 骨关节炎; 类风湿关节炎; 痛风性关节炎; 椎间盘退变; 中医药

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R287;R274 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)06-0289-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20232021 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230821.1704.004>

[网络出版日期] 2023-08-22 12:23:02

Mechanism of Traditional Chinese Medicine Intervening in Pyroptosis to Prevent and Treat Bone and Joint Related Diseases: A Review

CHAI Jutang¹, NING Hongxia^{2*}, LI Yongzhang¹, LIU Xiaoyu³, Wei Xiaotao³, LIU Tao⁴, WEN Zhigang¹

(1. Hebei Provincial Hospital of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, China;

2. Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shijiazhuang 050000, China;

3. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

4. Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Osteoarthritis (OA), rheumatoid arthritis (RA), gouty arthritis (GA), and intervertebral disc degeneration (IVDD) are the most common bone and joint-related diseases in clinical practice. They can all affect related joints, leading to joint pain, swelling, dysfunction, and other symptoms. The difference is that OA is mainly caused by joint wear and age-related degradation and is manifested as joint pain, stiffness, and limited movement. RA is an autoimmune disease, manifested as joint pain, swelling, morning stiffness, and systemic symptoms. GA is caused by abnormal uric acid metabolism, manifested as acute arthritis, and IVDD is caused by intervertebral disc degeneration. Studies have shown that the mechanism of the occurrence and development of these bone and joint diseases is extremely complex. Pyroptosis is closely related to these bone and joint-related

[收稿日期] 2023-05-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81860863,81660802);河北省中医药管理局科研计划项目(2021044)

[第一作者] 柴居堂,硕士,主治医师,从事中西医结合防治骨关节疾病研究,E-mail: chajutang@outlook.com

[通信作者] * 宁红霞,硕士,主管药师,从事临床中药学研究,E-mail: ninghongxia-2008@163.com;

diseases by participating in bone and joint inflammation, cartilage metabolism imbalance, extracellular matrix degradation, and pathological damage of bone and joint. Inhibition of bone and joint-related pyroptosis will effectively prevent and treat bone and joint-related diseases. At the same time, many studies have confirmed that traditional Chinese medicine (TCM) has a prominent curative effect and obvious advantages in the prevention and treatment of bone and joint-related diseases. TCM can reduce the inflammatory reaction of bone and joints, improve the pathological damage of bone and joint diseases, and relieve bone and joint pain by inhibiting pyroptosis. Therefore, this article aims to briefly explain the relationship between pyroptosis and the occurrence and development of bone and joint-related diseases and summarize the latest research reports on the intervention of pyroptosis in the treatment of bone and joint-related diseases by TCM monomers, TCM extracts, and TCM compounds. It offers new ideas for the in-depth study of the pathogenesis and drug treatment of bone and joint diseases and provides a basis for the clinical use of TCM to prevent and treat bone and joint diseases.

[Keywords] pyroptosis; osteoarthritis; rheumatoid arthritis; gouty arthritis; intervertebral disc degeneration; traditional Chinese medicine

骨关节炎(OA)、类风湿关节炎(RA)、痛风性关节炎(GA)、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^[1-2]。常见的这几种骨关节疾病发病机制均较为复杂,与关节炎症及相关病理改变相关。虽然,OA、RA、GA、IVDD这几种骨关节疾病具体发病机制不尽相同,但他们有着一个共同点,便是关节炎症反应而引起关节疼痛,不同的是,OA关节软骨进行性损害引发的间歇性钝痛,RA关节累及计肌腱、韧带、软骨甚至骨骼引发对称性、游走性疼痛,GA关节则是痛风石沉积在关节周围诱发慢性关节炎并引发突发性关节剧烈疼痛,而IVDD引起的疼痛是由于髓核退变失去弹性或连同纤维环、软骨板向外膨出压迫神经根而导致的腰痛及向下反射性疼痛。程序性细胞死亡是维持生长和免疫稳态的细胞代谢的主要机制。既往研究指出,细胞焦亡作为一种新发现并证实的伴随炎症反应的程序性细胞死亡模式,是机体感知病原微生物感染而产生的免疫防御反应,密切参与上述几种常见骨关节疾病炎症反应及相关病理改变,并在上述骨关节疾病的防治中发挥着关键作用靶点的作用^[3-6]。因此,靶向抑制细胞焦亡是减轻骨关节相关疾病炎症反应、减轻疼痛及改善相关病理改变的一种新的潜在治疗策略。

OA、RA、GA、IVDD根据其临床特征均可归属于中医学“痹症”的范畴。中医药在中医学辨证论治、整体观念理论指导下治疗“痹症”历史悠久、疗效确切^[7-8],同时中医药通过调控细胞焦亡能够治疗OA^[9-10],且具有不良反应少、不良反应小、安全性

高、耐受性好、作用靶点多及简、便、廉的优势和特点,能够有效缓解个人、家庭,乃至整个社会的巨大经济负担^[11]。本文通过查阅国内外大量最新研究报告,阐述了细胞焦亡与骨关节相关疾病的关系,综述了中医药调节细胞焦亡治疗骨关节相关疾病的最新研究成果,旨在为细胞焦亡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 细胞焦亡相关信号通路和作用靶点

细胞焦亡与单纯细胞坏死不同,是由炎性小体诱发的一种胱天蛋白酶(Caspase)-1依赖型程序性细胞死亡激活,主要通过外源性死亡受体和内源性线粒体途径2种机制介导细胞死亡,可导致细胞裂解和胞质内容物释放到细胞外环境^[12],具有一定促炎性。细胞焦亡广泛参与先天性和获得性免疫系统通过激活细胞内多种多蛋白复合物炎症小体来抵抗微生物入侵的过程^[13-14]。但细胞焦亡过度引起的大量炎性细胞因子的释放可能导致宿主免疫功能严重受损,甚至引发自身免疫性疾病^[15]。焦亡主要由凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、Caspase-1等核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白(NLRP)3炎症小体蛋白、Gasdermin D(GSDMD)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18组成^[16],参与细胞焦亡的各种关键分子主要包括NLRP3、Caspase-1、ASC、GSDMD等。在OA中,经损伤相关分子模式(DAMPs)刺激的软骨周围滑膜细胞导致软骨表面NLRP3炎症小体、IL-1 β 和IL-18的释放增加,进一步加剧炎症细胞因子的产生,促进焦亡,通过抑制NLRP3炎症小体,从而抑制了OA滑膜细胞的焦亡,改善了OA^[17]。同样,在RA、GA、IVDD中,抑制NLRP3、Caspase-1、

ASC、GSDMD表达可降低促炎性炎症因子基质金属蛋白酶(MMP)、IL、肿瘤坏死因子(TNF)等的表达,并最终达到治疗作用^[18-20]。因此,通过下调NLRP3、Caspase-1、ASC、GSDMD表达,抑制细胞焦亡,可有力降低机体局部炎症反应,促进受损组织的修复和疾病的恢复。

2 中药干预细胞焦亡防治骨关节相关疾病

2.1 OA OA是一种退行性关节病,其主要病理特征包括软骨退变、滑膜炎和软骨下骨改变^[21-22]。其临床表现为缓慢发展的关节疼痛、僵硬、关节肿胀、活动受限和关节畸形^[23]。既往研究表明,软骨细胞与滑膜细胞的异常焦亡将会导致软骨完整性的破坏^[5, 24]。OA的特征是轻度炎症和细胞因子水平升高。与细胞凋亡和坏死不同,NLRP3介导的细胞焦亡过程是促炎性的,会产生过量的软骨降解细胞因子,包括IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[5]。在OA中,刺激软骨膜滑膜细胞会导致软骨表面NLRP3炎性小体、IL-1 β 和IL-18的释放增加,进一步加剧炎性细胞因子的产生并促进细胞焦亡^[25]。这些细胞因子刺激软骨细胞分泌引起软骨降解的分解代谢酶,例如MMP和血小板反应蛋白解整合素金属肽酶(ADAMTS)^[26],从而导致软骨破坏。OA软骨细胞中的细胞外基质降解和细胞焦亡通过核转录因子- κ B(NF- κ B)/NLRP3串扰加重OA的症状^[27]。同时,细胞焦亡也可能导致OA患者关节疼痛的重要病理机制^[28]。此外,在与OA相关的慢性炎症的情况下,细胞焦亡可能导致整个关节的病理变化,包括软骨损失、骨软骨裂隙和骨赘的形成以及滑膜炎^[29]。因此,抑制软骨细胞、滑膜细胞焦亡、抑制炎症反应、调节软骨代谢失衡、保护软骨细胞外基质是有效延缓OA关节软骨退变的重要手段,具有广阔的研发及应用前景。

WANG等^[30]在槲皮素对氧化应激介导的细胞焦亡诱导的软骨细胞凋亡和细胞外基质降解的实验中发现,槲皮素可通过抑制NLRP3,下调细胞上清液中IL-1 β 和IL-18的水平,降低细胞外基质(ECM)降解相关蛋白(MMP-3、MMP-13)和细胞焦亡相关蛋白(Caspase-1、ASC、NLRP3)和GSDMD-N蛋白表达,达到减少脂多糖(LPS)诱导的C28/I2软骨细胞凋亡、ECM降解和细胞焦亡的作用。同时在OA大鼠模型中进一步证实,槲皮素可增强关节软骨的结构完整性和蛋白多糖的合成,同样可通过阻断氧化应激、减少软骨细胞焦亡、细胞凋亡和ECM降解来减轻OA。总之,槲皮素通过阻断OA体外和

体内模型中氧化应激诱导的软骨细胞焦亡来抑制OA发生发展。人参皂苷化合物K是许多人参皂苷经肠道细菌加工后的主要代谢产物。TIAN等^[31]实验证明,人参皂苷化合物K可呈剂量依赖性的显著下调OA模型大鼠及软骨细胞中MMP-3、MMP-13、ADAMTS-4、ADAMTS-5、GSDMD、TNF- α 、IL-1 β 、IL-18、NLRP3和Caspase-1的表达,增加II型胶原 α 1链(Col2A1)的表达,达到抑制软骨细胞焦亡、减少软骨细胞细胞外基质降解、改善OA的作用。ZU等^[32]在淫羊藿苷通过抑制NLRP3介导的细胞焦亡减轻OA中发现,淫羊藿苷在软骨细胞和OA大鼠模型中可通过抑制NLRP3炎症小体介导的Caspase-1信号通路,降低NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD、MMP-1、MMP-13、IL-1 β 和IL-18水平,减轻LPS诱导的细胞焦亡和炎症反应,并减少软骨细胞中胶原蛋白形成。这表明,淫羊藿可在体外和体内OA模型中通过抑制NLRP3/Caspase-1信号介导的细胞焦亡来抑制OA,是治疗OA的一种有前途化合物。HU等^[33]在马钱苷通过抑制软骨细胞焦亡改善OA小鼠模型软骨退化和OA发展的实验中发现,马钱苷可降低软骨中MMP-3、MMP-13、X型胶原(Col10)、Cryopyrin和Caspase-1的表达,抑制软骨下骨中CD31和内黏蛋白的表达,减弱关节软骨中的软骨基质分解代谢和软骨细胞焦亡,增加透明软骨厚度并降低钙化软骨厚度,抑制骨赘形成,降低骨体积分数和小梁厚度,最终达到通过调控细胞焦亡延缓OA小鼠模型OA的进展的作用。YU等^[34]实验证实,从山茱萸中提取的环烯醚萜苷类化合物莫诺苷能够抑制OA小鼠模型MMP-13、Caspase-1、NLRP3表达,抑制软骨细胞焦亡,增加II型胶原表达,减少骨赘形成和软骨下硬化,减缓小鼠OA的进展,对OA具有保护作用。蔡猛等^[35]研究发现,高、低剂量的三七总皂苷均能够降低软骨细胞焦亡率和Toll样受体4(TLR4)、NLRP3、Caspase-1阳性细胞率,抑制软骨组织中TLR4、NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18蛋白表达,增加大鼠关节软骨细胞数量,并使其排列相对规则,同时增加大鼠压痛阈值及热痛阈值。这表明,三七总皂苷改善OA骨关节损伤与抑制TLR4/NLRP3/Caspase-1信号通路,抑制OA大鼠软骨细胞焦亡密切相关。林晴等^[36]在荣筋拈痛方减轻软骨细胞凋亡改善OA的实验中发现,由牛膝、当归、羌活、独活、防风、甘草组成的荣筋拈痛方能够通过抑制二代软骨细胞中NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18、GSDMD、GSDMD-N、

MMP-3 和 MMP-13 蛋白表达,上调 II 型胶原 (Collagen II) 和聚集蛋白聚糖 (Aggrecan) 表达,减轻因细胞焦亡而导致的炎症反应,进而达到改善 OA 炎性病变,保护 OA 关节的作用。杨洋等^[37]在桂枝附子汤在抑制软骨细胞焦亡防治 OA 的实验中证实,桂枝附子汤可通过抑制 TXNIP、NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β mRNA、蛋白水平表达,进而抑制软骨细胞焦亡,这揭示了桂枝附子汤防治 OA 的作用机制与靶点,为其临床应用提供了依据。谢芳等^[38]实验发现,活膝汤可通过下调 Caspase-1、p-p65、趋化因子配体 2 (CCL2)、趋化因子受体 2 (CCR2) 的表达,抑制软骨细胞焦亡,改善 OA 大鼠膝关节软骨细胞病理性改变,进而防治 OA。此外,金灵璐等^[39]实验发现,乌头汤可通过抑制 OA 大鼠软骨细胞中 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 表达,从而发挥抑制软骨细胞焦亡、延缓软骨退变、防治 OA 的作用。这为临床应用乌头汤防治 OA 提供了理论基础。中药调控细胞焦亡治疗 OA 作用机制的总结见增强出版附加材料。

2.2 类风湿关节炎 (RA) RA 是一种对称性多关节慢性炎症性疾病,主要影响滑膜、关节软骨和骨骼,最终可能会引发残疾^[40]。炎症细胞浸润、严重的关节断裂和全身性骨丢失是主要的临床症状。关节滑膜严重的炎症反应是 RA 的主要致病因素并促进 RA 发展和骨质破坏^[41]。研究表明,细胞焦亡参与了 RA 的发病过程,RA 患者巨噬细胞中 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC)、Caspase-1 和 GSDMD 的表达显著增加^[42-43]。具体而言,活化的巨噬细胞通过 Caspase-1 介导的细胞焦亡在 RA 相关炎症中发挥关键作用,从而引起免疫反应和滑膜炎^[44]。NLRP3 炎性小体是最广泛认可的炎性体,有助于细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的成熟^[45]。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 IL-18 等细胞因子的高释放导致风湿组织异常炎症反应并促进 RA 中的骨破坏^[46]。同时在 RA 中,ASC 连接 NLRP3 和 pro-Caspase-1,后者参与细胞焦亡的启动阶段^[47]。Caspase-1 不仅使 IL-1 β 和 IL-18 成熟,而且还通过 GSDMD 诱导膜穿孔^[48]。Caspase-3/4/5 不能激活 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18,但他们可以通过 GSDMD 或焦孔素 E (GSDME) 诱导细胞焦亡^[49]。此外,有研究证实,抑制细胞焦亡可有效抑制 RA 关节炎症反应、减轻关节病理变化,起到良好的 RA 防治效果^[50]。因此,靶向调控细胞焦亡将是未来防治 RA 的重要手段。

GE 等^[51]在安石榴苷调控细胞焦亡防治 RA 的

实验中发现,安石榴苷可通过下调 NLRP3 和 Caspase-1 的表达来减轻细胞焦亡,从而防止因 IL-1 β 、IL-18 的释放而导致的炎症细胞死亡,抑制 RA 小鼠的关节炎症、软骨损伤和全身骨质破坏,有效缓解了体内滑膜组织中炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的高表达,同时安石榴苷可促进巨噬细胞由促炎型 M1 向抗炎型 M2 转变,降低 M1 巨噬细胞释放的诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和其他促炎细胞因子 (如 CD86) 的表达,增加精氨酸酶-1 (Arg-1)、IL-10、CD206 等抗炎型 M2 巨噬细胞标志物的表达。这表明,安石榴苷通过抑制细胞焦亡和 M1 表型极化来改善 RA 病理性炎症,在 RA 防治中具有巨大潜力。XU 等^[52]在芍药苷单体衍生物抑制 RA 大鼠巨噬细胞焦亡防治 RA 实验中发现,芍药苷单体衍生物可抑制 TLR4、髓样分化因子 88 (MyD88)、NLRP3、Caspase-1、ASC 和 GSDMD-N 的表达,下调 IL-18、IL-1 β 水平,调节 M1/M2,抑制 RA 大鼠巨噬细胞极化和巨噬细胞焦亡,降低巨噬细胞焦亡比值,并抑制 RA 骨质侵蚀、软组织肿胀和关节间隙变窄,改善病理改变,对 RA 发挥治疗作用。这表明,芍药苷单体衍生物通过调控 TLR4/NLRP3/GSDMD 信号通路抑制 RA 大鼠巨噬细胞焦亡,发挥 RA 防治目的。LI 等^[53]在白虎桂枝汤及其所含活性成分芒果苷、肉桂酸抑制细胞焦亡来缓解 RA 实验中发现,白虎桂枝汤及新型药物组合芒果苷-肉桂酸在体内外均可抑制 NLRP3 炎性小体的激活,下调下游 Caspase-1,减少 IL-1 β 、IL-18 的释放,抑制 GSDMD 介导的细胞焦亡,最终达到有效减轻了 RA 大鼠模型的病理损伤程度、提高痛阈、缓解 RA 关节炎症和骨侵蚀的作用。LING 等^[54]实验发现,由乌枣 10 g、乌贼 10 g、郁金 15 g、青藤 15 g、白芍 15 g、狗脊肉 15 g、白术 10 g、三七 5 g、甘草 3 g 制成的金乌健骨胶囊可抑制 RA-成纤维样滑膜细胞 (FLS) 和 RA 兔血清中 Caspase-1/3/4/5、GSDMD、NLRP3、ASC、IL-1 β 、IL-18 的表达,诱导 LDH 活性,并下调双阳性抗 Caspase-1 和 PI 的数量,显著降低细胞焦亡比例。该体内外实验表明,金乌健骨胶囊可通过 NLRP3/Caspase/GSDMD 通路来抑制细胞焦亡,发挥治疗 RA 的作用。李楠等^[55]发现,由昆明山海棠 45 g、益母草 30 g、续断 15 g 组成的断藤益母汤可有效抑制 RA 软骨细胞中的乳酸脱氢酶 (LDH) 释放和 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 蛋白表达,显著抑制细胞焦亡,减轻炎症反应,同时还可抑制 RA 软骨细胞高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、NLRP3 蛋白表达。这

表明,断藤益母汤可能通过HMGB1/NLRP3信号通路来抑制RA软骨细胞凋亡、减轻RA炎症,并最终起到防治RA的作用。张铭等^[56]在由制附子15g、桂枝10g、甘草9g、知母12g、白芍20g、威灵仙12g、鸡血藤20g、白术15g、木瓜12g、伸筋草20g组成的甘草附子加减方治疗RA大鼠机制研究中发现,甘草附子加减方可抑制RA大鼠脾脏中TLR4、Caspase-1、NLRP3、GSDMD-N、IL-1 β 、IL-6表达,增加IL-10表达,抑制RA大鼠细胞焦亡,减轻大鼠关节炎炎症,改善并修复骨质破坏等RA病理变化,并最终通过抑制GSDMD介导的细胞焦亡,达到防治RA的治疗作用。尚碧月等^[57]实验表明,由金银花30g、土茯苓30g、苍术15g、黄柏9g、赤芍15g、萆薢15g、丹参15g、莪术9g、青风藤15g、生薏苡仁30g、蜈蚣2条、蜂房5g组成的中药复方清热活血方能够通过下调NLRP3/Caspase-1/GSDMD通路蛋白表达,减轻RA大鼠滑膜组织细胞焦亡,降低IL-1 β 、IL-18水平,减轻RA关节炎炎症及肿胀,发挥治疗RA的作用。王露琳等^[58]在新凤胶囊含药血清治疗大鼠RA的机制研究中发现,新凤胶囊可抑制RA-FLS中NLRP3、GSDMD、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18的表达,显著减轻细胞焦亡,改善RA-FLS膜上孔隙形成和胞膜破裂等现象,减轻炎症反应。这表明,新凤胶囊能够通过下调NLRP3/GSDMD通路表达,抑制细胞焦亡,并最终发挥对RA的防治作用。吴宁等^[59]在由黑骨藤、见血飞、五花血藤及鸡血藤组成的苗药验方四大血防治RA的实验中证实,四大血可通过下调B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Caspase-1表达水平,减少TNF- α 、IL-1 β 、IL18表达,增强Bax、Fas、FasL表达,促进RA-FLSs MH7A细胞凋亡并抑制其焦亡,减轻炎症反应,并最终发挥防治RA的治疗目的。王秋苑等^[60]在由生地黄30g、土茯苓30g、紫草20g、牛膝20g、忍冬藤30g、络石藤20g、桑枝30g、甘草10g制成的顽痹清丸防治RA患者的临床实验中发现,顽痹清丸可抑制NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 和IL-18 mRNA表达,减轻炎症反应,减轻患者疼痛,达到显著缓解RA湿热痹阻证患者临床症状的作用,这揭示了顽痹清丸抑制细胞焦亡防治RA是其临床有效背后的作用机制。此外,彭程等^[61]在独活寄生汤防治RA的动物及细胞实验中发现,独活寄生汤可下调RA大鼠类风湿因子(RF)、IL-1 β 、IL-18水平,减轻大鼠足部RA症状,并可抑制RA软骨细胞中NLRP3、Caspase-1、ASC、IL-1 β 、IL-18 mRNA及蛋白表达,抑制细胞焦

亡。这揭示了独活寄生汤通过抑制细胞焦亡减轻RA的作用机制,为其临床应用提供了理论基础。中药调控细胞焦亡治疗RA作用机制的总结见增强出版附加材料。

2.3 痛风性关节炎(GA) GA是一种慢性炎症性关节炎疾病,主要是由于血清尿酸水平升高导致单钠尿酸盐(MSU)晶体在关节中沉积所致。最近有研究表明,参与炎症反应的细胞焦亡密切参与GA的发病与发展^[62],其中,NLRP3炎性小体的激活、Caspase-1与GSDMD的表达、IL-1 β 的释放在GA发生发展的过程中发挥重要作用^[63]。尿酸沉淀到MSU中并触发具有活化NLRP3炎性小体的多个细胞的组装以及IL-1 β 的成熟和释放^[19]。MSU通过NLRP3炎性小体激活诱导IL-1 β 的产生,这是GA发病机制和患者所经历的疼痛的必经步骤。同时有实验证实,缺乏细胞焦亡关键成分(NLRP3、ASC、Caspase-1)的GA小鼠无法响应MSU刺激,进而减少GA关节中性粒细胞的浸润^[64]。因此,细胞焦亡作为潜在的新的治疗靶点,通过抑制细胞焦亡可有效减轻GA炎症,同时也为GA的发病机制提供未来的研究方向和可能性。

TIAN等^[65]在毛蕊异黄酮减轻GA炎症的实验中发现,在MSU诱导的GA小鼠模型中,毛蕊异黄酮下调了Caspase-1、ASC、IL-1 β 、Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)、GSDMD的表达以及p65、核转录因子- κ B抑制蛋白 α (I κ B α)的磷酸化,抑制了细胞焦亡和炎症因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-10的释放,提高了p62水平,增加了GA小鼠机械痛觉过敏,降低了膝关节肿胀指数。这表明,毛蕊异黄酮可能通过NF- κ B和p62-Keap1通路抑制细胞焦亡和炎症,最终在GA中发挥保护作用。柯里拉京一种鞣酸,具有抗炎的活性。LUO等^[66]在柯里拉京抑制NLRP3炎性小体激活和细胞焦亡以预防GA炎症的实验表明,柯里拉京可下调GSDMD-N表达,限制Caspase-1和IL-1 β 的释放,减弱ASC寡聚化和斑点形成,限制线粒体活性氧(ROS)的产生并阻止硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)与NLRP3之间的相互作用,达到通过抑制ROS/TXNIP/NLRP3信号通路以抑制NLRP3炎性小体激活和细胞焦亡,进而改善了MSU晶体引起的GA小鼠关节肿胀,减少了巨噬细胞和中性粒细胞向关节囊的迁移,发挥了保护GA关节的作用。LIN等^[67]在没食子酸缓解GA实验中发现,没食子酸可阻断GA小鼠NLRP3炎性小体激活并抑制随后的Caspase-1激活和IL-1 β 分泌,明显

抑制了细胞裂解物中GSDMD-N的生成,并以剂量依赖性方式抑制LDH释放,同时没食子酸可通过阻断NLRP3-NEK7相互作用和ASC寡聚化发挥对其抑制作用,从而限制炎性小体组装,缓和MSU诱导的巨噬细胞和嗜中性粒细胞向GA关节滑膜的迁移,减轻关节炎反应,缓解GA关节肿胀。这表明,没食子酸是通过抑制NLRP3炎症小体激活和细胞焦亡来发挥防治GA的作用,是一种具有潜力的GA防治药物。中药调控细胞焦亡治疗GA作用机制的总结见增强出版附加材料。

2.4 IVDD IVDD是疼痛性脊柱疾病的主要病理基础,是腰痛的罪魁祸首,给全世界带来了沉重的社会负担,其特征是慢性炎症和进行性细胞死亡^[68]。椎间盘(IVD)主要用作椎间连接并缓冲机械压力,外部纤维环、内部髓核(NP)和末端的软骨终板组成。既往研究表明,在IVDD的进展过程中存在炎症小体与NP细胞焦亡的持续激活,抑制炎症小体的激活和细胞焦亡,可延缓IVDD进展^[69-70]。在衰老或退化的IVD中,大量炎症细胞因子或ROS积累,导致NLRP3炎症小体和Caspase-1的激活。活化的Caspase-1裂解GSDMD释放GSDMD-N片段,最终导致膜孔形成和细胞死亡^[71]。GSDMD的沉默可以抑制炎症反应并减少氧化应激,从而防止刺激引起的器官损伤^[72]。有研究还表明,在将NLRP3炎症小体抑制剂递送到退化的大鼠椎间盘中后,IVDD的进展得到有效延缓^[73]。因此,通过药物调控NLRP3炎症小体、Caspase-1等靶点介导的细胞焦亡将是有效延缓椎间盘退变、减轻腰部疼痛的重要防治手段,有着巨大的发掘价值。

GONG等^[74]在麦芽酚抑制细胞焦亡改善小鼠IVDD的实验中发现,麦芽酚可抑制NLRP3、Caspase-1、ADAMTS-4、ADAMTS-5、MMP-3、MMP-9、TNF- α 、前列腺素E₂(PGE₂)、IL-1 β 、IL-18、磷酸化-磷脂酰肌醇3-激酶(p-PI3K)和磷酸化-蛋白激酶B(p-Akt)表达,促进髓核细胞增殖,抑制ECM的降解,减少炎症介质表达,同时麦芽酚还改善了椎间盘的组织紊乱和退化,减少了蛋白多糖和糖胺聚糖的流失,抑制了椎间盘炎症。这表明,麦芽酚是通过抑制NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡和下调PI3K/Akt信号通路改善IVDD,是防治IVDD的可行药物。TANG等^[75]实验表明,三七皂苷R₁可通过抑制NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、GSDMD-N的表达,以剂量依赖性方式下调髓核细胞的细胞焦亡,逆转被抑制的Aggrecan和胶原蛋白II,促进髓核

细胞增殖,减轻髓核纤维化,恢复IVDD大鼠椎间盘功能,抑制机械痛觉过敏和热痛觉过敏,在体内和体外促进ECM的释放,降低促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、INF- γ 的表达,达到通过下调NLRP3信号通路抑制炎症反应和髓核细胞焦亡,发挥防治IVDD的作用,为IVDD提供了一种新的治疗方法。DAI等^[76]在芍药苷抑制酸性环境下髓核细胞焦亡及减轻大鼠IVDD的实验中发现,芍药苷可通过抑制NLRP3、ASC、酸敏感离子通道1a(ASIC1a)、Caspase-1 p20、GSDMD-N、IL-1 β 、IL-18、MMP-3、MMP-13的表达,增加髓核细胞外基质中Col II和Aggrecan的表达,抑制髓核细胞的细胞焦亡,逆转纤维环断裂,缓解髓核细胞组织结构的损坏,发挥延缓及防治IVDD的治疗目的。尹逊路等^[77]实验表明,由杜仲15 g、补骨脂10 g、牛膝10 g、丹参12 g、威灵仙10 g、木瓜9 g组方的补肾活血方可通过显著抑制IVDD大鼠Caspase-1、NLRP3的表达,抑制髓核细胞焦亡,增加Col II表达,同时减少IVDD大鼠椎间盘炎性细胞浸润,达到延缓IVDD进程的作用。吴子健等^[78]在通督活血汤含药血清防治IVDD实验中发现,由鹿角片18 g、金毛狗脊12 g、杜仲9 g、黄芪18 g、当归9 g、苏木9 g、泽兰9 g、地龙9 g、赤芍9 g、丹参18 g组方的通督活血汤可抑制IVDD大鼠Caspase-1、GSDMD、NLRP3、IL-1 β 、IL-18的表达,抑制髓核细胞的细胞焦亡,减轻椎间盘炎症。这表明,通督活血汤含药血清能够通过抑制NLRP3炎症小体介导的髓核细胞焦亡,来达到延缓IVDD、防治IVDD的治疗目的。此外,在冯蓬等^[79]关于壮腰通络方延缓IVDD的实验中发现,壮腰通络方可下调IVDD髓核细胞NLRP3、Caspase-1、NF- κ B p65表达和血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-18水平,上调髓核组织Aggrecan和Col II蛋白表达,改善髓核组织结构退变的病理改变。这表明,壮腰通络方通过抑制NLRP3、NF- κ B信号通路来减轻细胞焦亡,进而发挥延缓IVDD、防治IVDD的作用。中药调控细胞焦亡治疗IVDD作用机制的总结见增强出版附加材料。

3 总结与展望

综上所述,细胞焦亡通过干预OA、RA、GA、IVDD组织炎症反应及骨关节疾病相关病理学改变,在上述骨关节疾病的发生、发展中扮演着重要甚至主导的角色。因此,作为一个新的作用靶点,细胞焦亡在未来有着巨大的研究潜力和研究价值,能够为防治骨关节相关疾病的药物研发提供新的

思路和方法。同时,本文中阐述了多种中药提取物或中药复方防治骨关节疾病,其中,中药提取物主要以多酚类、三萜类、黄酮类为主,主要来源于活血、化瘀、理气、补肾类中草药,如黄芪、当归、三七、淫羊藿等,另外,中药复方则主要以功效为清热活血化瘀、散寒舒筋活络、补肾温阳的为主,这些中药的功效与中医学治疗“痹症”祛风、散寒、除湿、清热以及舒经通络的治疗总则相合,这样的用药规律为中药提取物或中药复方在防治骨关节疾病方面的研究提供参考与方向。此外,中医药在“整体观、个体化、治未病”的防治理论指导下治疗“痹症”历史悠久,同时中医药还可在改善“痹症”关节肿胀疼痛、关节活动受限等临床症状的基础上对“痹症”患者进行整体调理,防治基础疾病,从而对患有 OA、RA、GA、IVDD 的患者进行有效的整体治疗。

但目前应用中医药调控细胞焦亡防治骨关节相关疾病的相关研究仍存在一定问题,例如中医药防治 OA、RA、GA、IVDD 缺乏高质量、大样本、大跨度的循证医学研究,中医药“辨证论治、因证施治”治疗 OA、RA、GA、IVDD 具有“异病同治、同病异治”和作用靶点多、途径广等特点,更是为相关循证医学研究带来较大难度和较多的工作量;中医药治疗疾病具有多组分、多靶点、多途径的协同作用模式,“一药一靶”模式不适合发展中药的作用机制,利用网络药理学建立了前瞻性化学靶点通路网络的全局视角,后需经过实验研究及多组学(代谢、转录、蛋白)对分子机制和潜在靶点进行验证。因此,未来的相关研究中应当充分利用分子生物学技术、计算机及时和信息网络技术,彻底揭示骨关节疾病发病、中医药调控细胞焦亡防治骨关节疾病在基因、分子层面作用靶点,为调控细胞焦亡防治骨关节疾病提供可靠证据,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,充分体现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. Osteoarthritis [J]. Lancet, 2019, 393(10182): 1745-1759.
[2] SAFIRI S, KOLAH 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] 王秋苑, 刘又文, 岳辰, 等. 细胞焦亡相关因子在类

风湿关节炎患者中的表达及意义 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(32): 5209-5213.
[4] 阳庆林, 谢霖, 杨杜斌, 等. 细胞焦亡在关节炎中的作用机制及研究进展 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(1): 49-52, 60.
[5] 周绪昌, 曹红, 徐玥, 等. 细胞焦亡在骨关节炎中的作用机制研究进展 [J]. 生命科学, 2022, 34(4): 401-408.
[6] 张皓博, 赵宇楠, 杨学军. 细胞焦亡在椎间盘退变中的作用及治疗意义 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(9): 1445-1451.
[7] 王欣波, 霍佳敏, 朴勇洙, 等. 国医大师卢芳运用四藤二龙汤治疗骨关节炎经验 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(10): 2523-2524.
[8] 李海, 刘玉欢, 赵文海. 国医大师刘柏龄治疗类风湿性关节炎经验 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 4002-4004.
[9] 杜沁圆, 秦聪聪, 张义敏, 等. 基于阴阳理论研究中医药干预细胞焦亡的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(22): 276-282.
[10] 王秋苑, 刘又文, 岳辰, 等. 中药对自身免疫性疾病细胞焦亡影响的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2): 260-269.
[11] 张团庄, 宋渊, 何志军, 等. 中药干预 NLRP3 炎症小体治疗骨关节相关疾病研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(22): 193-203.
[12] MAN S M, KARKI R, KANNEGANTI T D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory Caspases and inflammasomes in infectious diseases [J]. Immunol Rev, 2017, 277(1): 61-75.
[13] BERGSBAKEN T, FINK S L, COOKSON B T. Pyroptosis: Host cell death and inflammation [J]. Nat Rev Microbiol, 2009, 7(2): 99-109.
[14] LU F, LAN Z, XIN Z, et al. Emerging insights into molecular mechanisms underlying pyroptosis and functions of inflammasomes in diseases [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(4): 3207-3221.
[15] JIE F, XIAO S, QIAO Y, et al. Kuijieling decoction suppresses NLRP3-Mediated pyroptosis to alleviate inflammation and experimental colitis *in vivo* and *in vitro* [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 264: 113243.
[16] ZHAO J, JIANG P, GUO S, et al. Apoptosis, autophagy, NETosis, necroptosis, and pyroptosis mediated programmed cell death as targets for innovative therapy in rheumatoid arthritis [J]. Front Immunol, 2021, 12: 809806.
[17] WANG S, MOBASHERI A, ZHANG Y, et al.

- Exogenous stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) suppresses the NLRP3 inflammasome and inhibits pyroptosis in synoviocytes from osteoarthritic joints via activation of the AMPK signaling pathway [J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(3):695-704.
- [18] WU D, LI Y, XU R. Can pyroptosis be a new target in rheumatoid arthritis treatment?[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1155606.
- [19] ZHAO J, WEI K, JIANG P, et al. Inflammatory response to regulated cell death in gout and its functional implications[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:888306.
- [20] GE Y, CHEN Y, GUO C, et al. Pyroptosis and intervertebral disc degeneration: Mechanistic insights and therapeutic implications[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15:5857-5871.
- [21] CHARLTON J M, ESCULIER J F, KOBASAR D, et al. Symptomatic knee osteoarthritis is associated with worse but stable quality of life and physical function regardless of the compartmental involvement: Data from the OAI[J]. *Osteoarthr Cartil Open*, 2020, 2(4):100117.
- [22] KATZ J N, ARANT K R, LOESER R F. Diagnosis and treatment of Hip and knee osteoarthritis: A review[J]. *JAMA*, 2021, 325(6):568-578.
- [23] JAGGARD M K J, BOULANGÉ C L, GRAÇA G, et al. Can metabolic profiling provide a new description of osteoarthritis and enable a personalised medicine approach?[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(12):3875-3882.
- [24] ZHANG L, ZHANG L, HUANG Z, et al. Increased HIF-1 α in knee osteoarthritis aggravate synovial fibrosis via fibroblast-like synoviocyte pyroptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:6326517.
- [25] LI Z, HUANG Z, BAI L. The P2X7 receptor in osteoarthritis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:628330.
- [26] HU Q, ECKER M. Overview of MMP-13 as a promising target for the treatment of osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):1742.
- [27] LI Z, HUANG Z, ZHANG H, et al. P2X7 receptor induces pyroptotic inflammation and cartilage degradation in osteoarthritis via NF- κ B/NLRP3 crosstalk [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:8868361.
- [28] PARK K A, VASKO M R. Lipid mediators of sensitivity in sensory neurons [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, 26(11):571-577.
- [29] AN S, HU H, LI Y, et al. Pyroptosis plays a role in osteoarthritis[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(5):1146-1157.
- [30] 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.
- [31] TIAN Y, FENG X, ZHOU Z, et al. Ginsenoside compound K ameliorates osteoarthritis by inhibiting the chondrocyte endoplasmic reticulum stress-mediated IRE1 α -TXNIP-NLRP3 axis and pyroptosis [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(3):1499-1509.
- [32] ZU Y, MU Y, LI Q, et al. Icaritin alleviates osteoarthritis by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1):307.
- [33] HU J, ZHOU J, WU J, et al. Loganin ameliorates cartilage degeneration and osteoarthritis development in an osteoarthritis mouse model through inhibition of NF- κ B activity and pyroptosis in chondrocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 247:112261.
- [34] YU H, YAO S, ZHOU C, et al. Morroniside attenuates apoptosis and pyroptosis of chondrocytes and ameliorates osteoarthritic development by inhibiting NF- κ B signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266:113447.
- [35] 蔡猛, 张永宁. 三七总皂苷调控TLR4/NLRP3/Caspase-1信号通路对骨关节炎大鼠软骨细胞焦亡的影响[J]. *中医药信息*, 2023, 40(2):11-17.
- [36] 林晴, 潘丹虹, 李路, 等. 荣筋拈痛方调控软骨细胞NLRP3/Caspase-1/GSDMD通路改善骨关节炎炎性病变的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(10):5653-5658.
- [37] 杨洋, 梅胜, 辛龙. 桂枝附子汤调控TXNIP/NLRP3/Caspase-1通路抑制软骨细胞焦亡的机制研究[J]. *现代实用医学*, 2021, 33(6):709-712, 696.
- [38] 谢芳, 刘永利, 李树冬, 等. 活膝汤对膝骨关节炎模型大鼠软骨细胞焦亡的作用机制[J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(2):225-231.
- [39] 金灵璐, 付长龙, 涂海水, 等. 乌头汤对膝骨关节炎大鼠软骨细胞焦亡相关基因表达的影响[J]. *风湿病与关节炎*, 2023, 12(3):1-4, 12.
- [40] ALETAHA D, SMOLEN J S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review [J]. *JAMA*, 2018, 320(13):1360-1372.
- [41] CHEN Z, BOZEC A, RAMMING A, et al. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(1):9-17.

- [42] YI Y S. Role of inflammasomes in inflammatory autoimmune rheumatic diseases[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2018, 22(1):1-15.
- [43] ZU S Q, FENG Y B, ZHU C J, et al. Acid-sensing ion channel 1a mediates acid-induced pyroptosis through Calpain-2/calcineurin pathway in rat articular chondrocytes[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(10):2140-2152.
- [44] SPEL L, MARTINON F. Inflammasomes contributing to inflammation in arthritis[J]. *Immunol Rev*, 2020, 294(1):48-62.
- [45] MOTTA F, BARONE E, SICA A, et al. Inflammaging and osteoarthritis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2023, 64(2):222-238.
- [46] SIEBERT S, TSOUKAS A, ROBERTSON J, et al. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases[J]. *Pharmacol Rev*, 2015, 67(2):280-309.
- [47] YAMAZAKI H, TAKEOKA M, KITAZAWA M, et al. ASC plays a role in the priming phase of the immune response to type II collagen in collagen-induced arthritis[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(6):1625-1632.
- [48] LI Q, SHI N, CAI C, et al. The role of mitochondria in pyroptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:630771.
- [49] LIEBERMAN J, WU H, KAGAN J C. Gasdermin D activity in inflammation and host defense[J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(39):eaav1447.
- [50] ZHAI Z, YANG F, XU W, et al. Attenuation of rheumatoid arthritis through the inhibition of tumor necrosis factor-induced Caspase 3/gasdermin E-mediated pyroptosis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(3):427-440.
- [51] GE G, BAI J, WANG Q, et al. Punicalagin ameliorates collagen-induced arthritis by downregulating M1 macrophage and pyroptosis via NF- κ B signaling pathway[J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65(3):588-603.
- [52] XU L, WANG H, YU Q Q, et al. The monomer derivative of paeoniflorin inhibits macrophage pyroptosis via regulating TLR4/ NLRP3/ GSDMD signaling pathway in adjuvant arthritis rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt A):108169.
- [53] LI W, WANG K, LIU Y, et al. A novel drug combination of mangiferin and cinnamic acid alleviates rheumatoid arthritis by inhibiting TLR4/ NF κ B/NLRP3 activation-induced pyroptosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:912933.
- [54] LING Y, XIAO M, HUANG Z W, et al. Jinwujiangu capsule treats fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis by inhibiting pyroptosis via the NLRP3/CAPSES/GSDMD pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:4836992.
- [55] 李楠, 马庆宇, 韩隆胤, 等. 补肾活血法对类风湿关节炎软骨细胞焦亡及HMGB1/NLRP3信号通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(4):1929-1933.
- [56] 张铭, 吴天宇, 刘小碣, 等. 甘草附子汤加减方通过抑制GSDMD介导的焦亡治疗CIA大鼠的作用机制研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(2):325-334.
- [57] 尚碧月, 姜泉, 夏聪敏, 等. 基于细胞焦亡探讨中药复方对CIA大鼠炎症的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(4):593-597.
- [58] 王露琳, 汪元, 刘健, 等. 新风胶囊含药血清抑制脂多糖诱导的类风湿关节炎大鼠的滑膜成纤维细胞焦亡[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(12):1846-1851.
- [59] 吴宁, 袁桃花, 姬进忠, 等. 苗药方四大血对人类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡和焦亡的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(10):1473-1483.
- [60] 王秋苑, 岳辰, 刘又文, 等. 顽痹清丸对类风湿关节炎湿热痹阻证患者血清细胞焦亡相关因子表达的影响[J]. *中医杂志*, 2023, 64(12):1240-1247.
- [61] 彭程, 高明利, 于静, 等. 基于NLRP3/Caspase-1信号通路影响软骨细胞焦亡探讨独活寄生汤干预类风湿关节炎作用机制[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(9):32-36.
- [62] ZHOU M, LIU C, GUO Y, et al. HQL6 serves as a novel P2Y(14) receptor antagonist to ameliorate acute gouty arthritis through inhibiting macrophage pyroptosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114:109507.
- [63] HAO K, JIANG W, ZHOU M, et al. Targeting BRD4 prevents acute gouty arthritis by regulating pyroptosis[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(16):3163-3173.
- [64] WANG H Y, LIN X, HUANG G G, et al. Atranorin inhibits NLRP3 inflammasome activation by targeting ASC and protects NLRP3 inflammasome-driven diseases[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(8):1687-1700.
- [65] TIAN J, ZHOU D, XIANG L, et al. Calycosin represses AIM2 inflammasome-mediated inflammation and pyroptosis to attenuate monosodium urate-induced gouty arthritis through NF- κ B and p62-Keap1 pathways[J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(7):1654-

- 1672.
- [66] LUO T, ZHOU X, QIN M, et al. Corilagin restrains NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis through the ROS/TXNIP/NLRP3 pathway to prevent inflammation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1652244.
- [67] LIN Y, LUO T, WENG A, et al. Gallic acid alleviates gouty arthritis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis through enhancing Nrf2 signaling [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:580593.
- [68] CUNHA C, SILVA A J, PEREIRA P, et al. The inflammatory response in the regression of lumbar disc herniation[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1):251.
- [69] LIAO Z, LI S, LIU R, et al. Autophagic degradation of gasdermin D protects against nucleus pulposus cell pyroptosis and retards intervertebral disc degeneration *in vivo* [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5584447.
- [70] HE D, ZHOU M, BAI Z, et al. Propionibacterium acnes induces intervertebral disc degeneration by promoting nucleus pulposus cell pyroptosis via NLRP3-dependent pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(3):772-779.
- [71] SBORGI L, RÜHL S, MULVIHILL E, et al. GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death [J]. *EMBO J*, 2016, 35(16): 1766-1778.
- [72] JIA Y, CUI R, WANG C, et al. Metformin protects against intestinal ischemia-reperfusion injury and cell pyroptosis via TXNIP-NLRP3-GSDMD pathway [J]. *Redox Biol*, 2020, 32:101534.
- [73] ZHAO K, AN R, XIANG Q, et al. Acid-sensing ion channels regulate nucleus pulposus cell inflammation and pyroptosis via the NLRP3 inflammasome in intervertebral disc degeneration [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(1):e12941.
- [74] GONG Y, QIU J, JIANG T, et al. Maltol ameliorates intervertebral disc degeneration through inhibiting PI3K/Akt/NF- κ B pathway and regulating NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(1):369-384.
- [75] TANG K, SU W, HUANG C, et al. Notoginsenoside R₁ suppresses inflammatory response and the pyroptosis of nucleus pulposus cells via inactivating NF- κ B/NLRP3 pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt B):107866.
- [76] DAI W Y, LUO Z P. Paeoniflorin inhibits pyroptosis of nucleus pulposus cells in an acidic environment and alleviates the degeneration of the intervertebral disc in rats [J]. *Cell Signal*, 2022, 91:110243.
- [77] 尹逊路, 金哲峰, 冯敏山, 等. 补肾活血方对椎间盘退行性变大鼠髓核细胞焦亡的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28(12):36-40.
- [78] 吴子健, 胡昭端, 周晓红, 等. 通督活血汤含药血清可抑制椎间盘纤维环细胞的焦亡 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(14):2148-2154.
- [79] 冯蓬, 朱立国, 高春雨, 等. 壮腰通络方对椎间盘退变大鼠髓核细胞焦亡的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(10):89-94.

[责任编辑 张丰丰]