

NLRP3 炎症小体在骨关节疾病中的作用及中医药干预进展

李向洲¹, 邢涛^{2*}, 钱朝良¹, 韩李霞¹, 杨博¹

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院, 兰州 730050)

[摘要] 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体是一种细胞内感应蛋白复合物,是先天免疫系统的重要参与者,可感知外来病原体和内源性危险信号。组织损伤后,NLRP3炎症小体的激活诱导促炎细胞因子白细胞介素(IL)-1 β 和IL-18的释放,同时促进溶酶体D介导细胞焦亡。现有研究表明,NLRP3炎症小体通过诱发炎症级联反应、加速骨吸收和软骨破坏等形式在骨质疏松症、骨关节炎、类风湿性关节炎、痛风性关节炎等常见骨关节疾病发生及发展中发挥关键作用。因此,阻断NLRP3炎症小体信号通路可能成为治疗或预防骨关节疾病的有效策略。目前,研究人员在动物和临床研究中开发和测试了几种选择性靶向NLRP3炎症小体的药物,但由于不良反应明显、价格昂贵等原因导致进展不佳。中医药因其多靶点、多通路、多机制协同作用及价格低廉、不良反应低等独特优势在骨关节疾病的治疗中得到普遍认可。随着研究不断深入,中医药靶向干预NLRP3炎症小体治疗骨关节疾病受到广泛关注。该文通过分析整理近年来国内外相关文献,总结阐述NLRP3炎症小体在骨关节炎中的作用机制,并进一步对中医药靶向干预NLRP3炎症小体治疗骨关节疾病进展进行系统综述,以期对骨关节疾病的治疗提供新的思路及理论依据。

[关键词] 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3); 炎症小体; 骨与关节疾病; 中医药; 机制

[中图分类号] R284.2; R285; R289; R287; R22; R2-031; R33; R24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2023)18-0241-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230311

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230201.1026.002>

[网络出版日期] 2023-02-01 13:54:10

Role of NLRP3 Inflammasome in Bone and Joint Diseases and Traditional Chinese Medicine Intervention: A Review

LI Xiangzhou¹, XING Tao^{2*}, QIAN Chaoliang¹, HAN Lixia¹, YANG Bo¹

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

2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] Nucleotide binding oligomeric dome-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome is an intracellular sensing protein complex, and it is an important player in the innate immune system, capable of sensing foreign pathogens and endogenous danger signals. After tissue injury, the activation of the NLRP3 inflammasome induces the release of the pro-inflammatory cytokines interleukin (IL)-1 β and IL-18, while promoting gasdermin D-mediated pyroptosis. Existing studies have shown that NLRP3 inflammasome plays a key role in the occurrence and development of common bone and joint diseases such as osteoporosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and gouty arthritis by inducing inflammatory cascade reaction and accelerating bone resorption and cartilage destruction. Therefore, blocking the NLRP3 inflammasome signaling pathway may be an effective strategy to treat or prevent bone and joint diseases. Currently, researchers have developed and tested several drugs that selectively target the NLRP3 inflammasome in animal and clinical

[收稿日期] 2022-09-02

[基金项目] 甘肃省自然科学基金项目(17JR5RA054, 22JR5RA628)

[第一作者] 李向洲, 在读硕士, 从事中西医结合治疗骨关节疾患研究, E-mail: 1060634791@qq.com

[通信作者] * 邢涛, 硕士, 主任医师, 从事中西医结合治疗骨关节疾患研究, E-mail: xingtao1979@126.com

studies, but the progress has been poor due to obvious side effects and high prices. Traditional Chinese medicine (TCM) has been widely recognized in the treatment of bone and joint diseases due to its unique advantages of multi-target, multi-pathway, multi-mechanism synergism, low price, and low side effects. With the deepening of research, the targeted intervention of NLRP3 inflammasome by TCM in the treatment of bone and joint diseases has attracted wide attention. In this paper, the mechanism of NLRP3 inflammasome in osteoarthritis was summarized by analyzing relevant literature in China and abroad in recent years, and the progress of targeted intervention of NLRP3 inflammasome by TCM in the treatment of bone and joint diseases was systematically reviewed, so as to provide new ideas and theoretical basis for the treatment of bone and joint diseases.

[Keywords] nucleotide binding oligomeric dome-like receptor protein 3 (NLRP3); inflammasome; bone and joint diseases; traditional Chinese medicine; mechanism

炎症是机体对感染或损伤的主要反应,通常是一种保护性反应。炎症反应的特征是血管内皮的扩张和渗透,以及免疫细胞的募集和激活,以对抗感染和去除有害刺激,并通过修复组织和伤口恢复组织稳态^[1]。炎症小体是 MARTINON 等^[2]于 2002 年首次提出的一种细胞内多聚蛋白复合物,可以有效激活炎症反应。目前已发现多种炎症小体,其中核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体成为近年来广大学者的研究热点及关注焦点,越来越多的证据表明,其不当的激活与多种疾病的发病机制有关,如心血管疾病、神经退行性疾病和骨科疾病等^[3-5]。近年来,骨关节疾病发病率逐年升高,发病人群日趋年轻化,正日益成为严重的公共卫生问题,影响患者生活质量及社会经济发展。了解 NLRP3 炎症小体在骨关节疾病中的作用,并制定以其为潜在靶点的干预措施成为研究焦点。中医药治疗骨关节疾病历史悠久且临床疗效显著,受到国内外研究人员的关注。目前运用中医药调节 NLRP3 炎症小体干预骨关节疾病的实验及临床研究已经相继开展,但尚未有文章就 NLRP3 炎症小体在常见骨关节疾病发生发展中的作用机制及中医药靶向治疗进行系统综述。因此,本文重点关注 NLRP3 炎症小体分子机制的最新研究进展,阐述 NLRP3 炎症小体在常见的骨关节疾病中的作用机制,并进一步综述中医药调节 NLRP3 炎症小体治疗骨关节疾病的研究现状,以期对 NLRP3 炎症小体在骨关节疾病中作用的研究提供新思路,同时为中医药治疗骨关节疾病提供参考和理论依据。

1 NLRP3 炎症小体

炎症小体是细胞溶质分子工厂,抵抗入侵病原体的天然免疫系统组成部分,在细胞感染或应激时被激活,促进多种促炎细胞因子的表达、成熟和释放,触发一系列炎症反应^[6]。炎症小体通常由传感

器蛋白、适配器接头蛋白衔接分子凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和效应器胱天蛋白酶(Caspase)-1 前体分层组装而成。炎症小体的分类由传感器蛋白的不同而定,已经确定的几种传感器蛋白中,NLRP3、NLRP1、NLR 家族 CARD 域蛋白 4(NLRC4)、热蛋白(Pyrin)和黑色素瘤缺乏因子 2(AIM2)最具特征性^[7]。NLRP3 炎症小体广泛存在于免疫细胞中,包括粒细胞、抗原呈递细胞、巨噬细胞、T 和 B 淋巴细胞^[8]。作为 NLRP3 炎症小体的核心蛋白,NLRP3 蛋白主要含有 3 个结构域:其中心段是具有促进自身寡聚及三磷酸腺苷(ATP)酶活性的特异性核苷酸寡聚化(NACHT)结构域;C 末端富含亮氨酸重复域(LRR),可以调节 NLRP3 活性并感知内源性警报蛋白和微生物配体;N 末端吡啶结构域(PYD),可以解释与衔接蛋白 ASC 的同型相互作用^[9]。ASC 是一种双结构域蛋白,由 N 端 PYD 及 C 端 Caspase 激活和招募结构域(CARD)组成。当 NLRP3 感受刺激时,其 PYD 结构域和 ASC 的 PYD 结构域结合形成同型 PYD:PYD 相互作用,ASC 中的 CARD 结构域又可以和效应蛋白 Caspase-1 的 CARD 结构域结合形成 CARD:CARD 相互作用。受体蛋白受到激动剂刺激时,通过以上相互作用激活并诱导 Caspase-1 自切割并活化。活化的 Caspase-1 可以切割并促使白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-18 的成熟。虽然 NLRP3 炎症小体的激活在很大程度上有利于机体在感染和代谢过程中的防御,但过度生产 IL-1 β 和 IL-18 会导致无菌炎症,增加患者患代谢和自身炎症疾病的风险。因此深入挖掘 NLRP3 炎症小体活化及其在疾病发生发展中的作用机制是当今医学研究的重点之一。

2 NLRP3 炎症小体启动与激活

目前已知的炎症小体激活途径包括经典激活途径,非经典激活途径及替代激活途径 3 种。

2.1 经典激活途径 NLRP3炎症小体的经典激活途径需要两个独立但平行的步骤,即启动和激活^[10]。炎症反应的启动依赖于模式识别受体(PRRs)对多种病原体相关分子模式(PAMP)和损伤相关分子模式(DAMP)的识别诱导^[11],如Toll样受体4(TLR4)激动剂或肿瘤坏死因子(TNF)- α 和IL-1等细胞因子,随后激活核转录因子- κ B(NF- κ B),诱导包括NLRP3、IL-1 β 前体和IL-18前体在内的NLRP3炎症小体成分转录上调^[12]。激活阶段由细菌感染、细胞外ATP、晶体等特定的PAMP或DAMP诱导触发。激动剂触发信号诱导NLRP3、ASC和Caspase-1前体的组装,导致NLRP3炎症小体的激活。目前,“激活”阶段的作用机制及作用轴仍尚不明确,NLRP3炎症小体的激动剂十分广泛,大体有以下几种,①离子通道改变:炎症发生时细胞外ATP通过激活嘌呤配体P2X门控离子通道型受体7(P2X7R),诱导细胞内K⁺外流,激活NLRP3炎症小体。此外有研究表明细胞外高浓度K⁺阻止NLRP3炎症小体的激活^[13]。除K⁺外流外,有报道显示Ca²⁺动员、Na⁺流入、Cl⁻外流也与NLRP3炎症小体激活有关,但具体机制仍存在争议^[14];②活性氧(ROS)形成:ROS是NLRP3炎症小体激活的常见信号。在ROS的作用下硫氧还蛋白(TRX)的负调节剂硫氧还蛋白互作用蛋白(TXNIP)与TRX分离,随后与NLRP3蛋白结合,促进NLRP3炎症小体的形成和激活。此外大多数NLRP3激动剂都可以诱导ROS增加促进NLRP3炎症小体激活^[15];③溶酶体破裂:研究表明溶酶体吞噬晶体的刺激反应是NLRP3炎症小体的一个重要激活机制,晶体的不完全吞噬会使溶酶体肿胀和不稳定,导致溶酶体破裂,释放组织蛋白酶B(Cathepsin B),激活NLRP3炎症小体^[16];④线粒体受损:线粒体可以通过呼吸功能产生ROS,抑制线粒体呼吸链产生线粒体活性氧(mtROS)、TLR信号诱导新合成的线粒体脱氧核糖核酸(mtDNA)被氧化均可激活NLRP3炎症小体^[17-18]。此外,越来越多的证据表明线粒体是炎症小体组装的对接位点,包括线粒体抗病毒信号蛋白(MAVS)、线粒体融合蛋白2(Mitofusin 2)和心磷脂(Cardiolipin)等被认为是NLRP3和线粒体之间的连接点,参与激活NLRP3炎症小体^[19];⑤内质网应激(ERS):作为主要存储Ca²⁺的细胞器,ER在细胞内Ca²⁺信号转导中发挥着核心作用。当ERS发生时,其表面三磷酸肌醇受体(IP3R)活化促使Ca²⁺大量外流,导致线粒体Ca²⁺过载,诱导线粒体衍生分子如

mtROS和mtDNA的释放,触发激活NLRP3炎症小体^[20]。

2.2 非经典激活途径 革兰氏阴性细菌如大肠埃希菌、啮齿状杆菌和霍乱弧菌的脂多糖(LPS)可以独立于TLR4信号传导激活NLRP3炎症小体^[21]。LPS通过转染进入细胞浆并激活Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11,从而加速消皮素D(GSDMD)的裂解,GSDMD N结构域通过在膜上形成孔隙来破坏细胞功能驱动细胞焦亡^[22-23]。这个过程还通过Caspase-11裂解触发细胞膜半通道蛋白(pannexin-1)通道的开放,释放ATP激活P2X7导致细胞焦亡,从而诱导K⁺外流,最终激活并驱动NLRP3炎症小体组装和释放IL-1 β ^[24]。

2.3 替代激活途径 人类单核细胞在LPS刺激后不需要二次刺激来激活Caspase-1,并且诱导IL-1 β 成熟和分泌。LPS诱导人类单核细胞释放内源性ATP,激活P2X7R,触发NLRP3炎症小体激活和IL-1 β 成熟^[25]。这个途径不会诱导K⁺外流,且不会导致细胞焦亡,这也同ATP、颗粒物诱导的NLRP3激活形成鲜明对比,因此,该通路被定义为NLRP3炎症小体替代激活途径^[26]。此外LPS也可刺激小鼠骨髓衍生的树突状细胞单独分泌成熟的IL-1 β ,但与人类单核细胞相比,该过程可以不依赖ATP-P2X7途径而发生^[27]。分子机制上,在LPS处理后,受体相互作用蛋白激酶1(RIPK1)、脂肪酸合成酶相关死亡域蛋白(FADD)和Caspase-8作用于TLR4- β 干扰素TIR结构域衔接蛋白(TRIF)信号的下游,激活NLRP3炎症小体^[26]。

3 NLRP3炎症小体与骨关节疾病

3.1 骨质疏松症(OP)与NLRP3炎症小体 OP是一种慢性疾病,其特征是骨量减少、骨骼微观结构破坏,导致骨骼脆性和骨折风险的增加^[28]。雌激素水平降低和衰老会促进体内低水平炎症,产生的促炎细胞因子通过影响成骨和破骨细胞因子的表达和转录来刺激OP^[29-30]。NLRP3炎症小体可通过调控机体炎症反应参与OP的发生和发展。IL-1 β 受体与T细胞、B细胞和巨噬细胞结合,促进NF- κ B配体受体激活因子配体(RANKL)的产生,并在前体破骨细胞上与NF- κ B配体受体激活因子(RANK)结合,促进破骨细胞的分化和激活^[31]。此外IL-1 β 通过抑制骨形态发生蛋白(BMP)/Smad信号通路转导和包括Runt相关转录因子2(RUNX2)、骨钙素(OCN)和碱性磷酸酶(ALP)在内的成骨标记抑制成骨分化^[32-33]。IL-18水平的增加刺激T辅助细胞(Th)17

细胞释放标记细胞因子 IL-17,上调 RANKL 并促进破骨细胞分化^[34]。一项卵巢切除(OVX)小鼠的研究表明 IL-18 的拮抗剂 IL-18 结合蛋白,可以调节 NLRP3 炎症小体通路,降低促炎细胞因子,恢复 OVX 小鼠的骨量^[35]。NLRP3 炎症小体的激活可以导致小鼠骨骼发育异常^[36]。而敲除 NLRP3 的 OVX 小鼠模型明显增强了成骨分化标志 RUNX2 和 OCN 的表达^[37]。此外,NLRP3 炎症小体通过抑制沉默信息调节因子 1(SIRT1)及促进间质干细胞分化成脂肪细胞来抑制成骨分化^[38]。综上研究表明 NLRP3 炎症小体在骨代谢中起着重要作用,其异常激活会影响 OP 的发展。

薯蓣皂苷是从中药穿山龙中提取的一种天然甾体皂苷,具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤等功效。研究发现,薯蓣皂苷可以抑制小鼠巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体的激活,促进 ALP、RUNX2 和 OCN 等成骨因子的表达,应用薯蓣皂苷后矿化结节的形成进一步表明其促进成骨的潜力^[39]。另一项动物实验证明中药防己提取物防己诺林碱可以通过核因子 E₂ 相关因子 2(Nrf2)/NLRP3 炎症小体信号通路介导炎症因子表达和成骨细胞凋亡,从而治疗 OP^[40]。中药单体补骨脂因其提高骨密度的功效被广泛应用于 OP 的治疗。一项绝经后骨质疏松症(PMOP)患者的临床试验结果表明,中药骨碎补可以独立于 SIRT1 下调神经源性基因 Notch 同源蛋白 1(Notch1),抑制 NLRP3 炎症小体介导的炎症,改善 PMOP 患者血浆脂质分布^[41]。国内外研究人员对中药治疗 OP 进行大量的实验和临床研究,但具体机制仍不清楚,随着 NLRP3 炎症小体在 OP 中作用研究的深入,其有望成为中医药治疗 OP 新的方向。目前中药单体成分及复方抑制 NLRP3 炎症小体治疗 OP 的研究相对缺乏,未来需要更多关注和实践。

3.2 骨关节炎(OA)与 NLRP3 炎症小体 OA 是一种以关节软骨降解为特征的退行性疾病^[42]。这种疾病几乎可以涉及人体的任何关节,最常见的症状包括关节疼痛和关节功能紊乱^[43]。OA 发病机制尚不清楚,目前认为关节的机械应力和炎症在其发病、进展过程中起重要作用。滑膜是关节滑膜液润滑、营养和循环系统的一部分,在维持关节稳态方面发挥着重要作用。滑膜可通过释放炎症因子导致关节的退化^[44]。有证据表明,NLRP3 炎症小体通过诱导软骨退化和滑膜炎参与 OA 发病^[45]。研究显示,膝关节 OA 患者滑膜样本及 OA 大鼠模型中的 NLRP3 蛋白表达增高^[46-47]。NLRP3 炎症小体激活

促进 IL-1 β 和 IL-18 的成熟,IL-1 β 和 IL-18 是被公认为在 OA 发病及进展过程中发挥重要作用的炎症因子^[48]。软骨细胞和滑膜细胞在 IL-1 β 的刺激下产生金属蛋白酶(MMP)、胶原酶、聚糖酶,从而加重 OA 病变^[49]。其中聚糖酶 ADAMTS4 和 ADAMTS5 是 OA 关节软骨降解的主要酶^[50]。IL-18 通过诱导 IL-18R 受体 α 的上调和刺激 MMP-1、MMP-3 和 MMP-13 的过度合成影响软骨细胞^[51]。除了增加软骨降解酶外,其还抑制了软骨蛋白聚糖(PG)和 II 型胶原蛋白(C II)产生而阻延软骨生长^[52-53]。此外,IL-1 β 和 IL-18 还可引发诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、观察环氧合酶-2(COX-2)、磷脂酶 A2(PLA2)、前列腺素 E₂(PGE₂)等损伤性炎症因子的产生,引发软骨细胞的炎症反应和软骨基质的降解^[54]。

淫羊藿苷是中药淫羊藿的主要活性成分,能够抑制 OA 大鼠模型 NLRP3 炎症小体介导的 Caspase-1 信号通路,减少细胞焦亡及软骨胶原蛋白形成的抑制从而缓解 OA^[55]。中药川芎具有活血祛瘀,祛风止痛之功效,其提取物洋川芎内酯 A 可以阻断 OA 小鼠 NLRP3 信号通路,减轻软骨细胞的损害^[56]。中药经典方剂三仁汤是湿热证代表方剂,临床上常用于减轻 OA 患者炎症及疼痛。胡锋等^[57]使用 OA 大鼠,给予三仁汤干预,结果显示三仁汤可以通过下调 NF- κ B/NLRP3 通路缓解 OA 大鼠的关节疼痛和软骨损伤。马晓程等^[58]发现中药复方祛寒逐风颗粒可能通过抑制 NLRP3 炎症小体活化,从改善炎症反应角度发挥治疗骨关节炎作用。中药贴敷、针灸等外治法治疗 OA 用药安全、效果显著,受到临床医生及患者的认可。李晓辰等^[59]研究发现院内专利成方“易层”贴敷膏通过抑制膝骨性关节炎(KOA)大鼠滑膜组织中 NLRP3 炎症小体组分的表达水平减轻滑膜炎,同时降低软骨中 MMP-1 及 MMP-13 水平表达以保护 KOA 大鼠软骨。另一项电针治疗 KOA 大鼠的动物实验表明,电针治疗可以下调 NLRP3 炎症小体信号通路抑制膝关节滑膜组织的炎症反应及细胞焦亡改善 KOA 大鼠症状^[60]。

3.3 类风湿性关节炎(RA)与 NLRP3 炎症小体 RA 是一种自身免疫性疾病,其特征是关节持续的滑膜炎、进行性软骨和骨骼破坏^[61]。研究表明,NLRP3 炎症小体参与 RA 的发病和发展^[62],其基因的多态性与 RA 发病率和病理严重性有关^[63-65]。临床报告显示,RA 患者滑膜液、外周血细胞、单核细胞、巨噬细胞及树突状细胞中的 NLRP3 蛋白表达升

高,这表明NLRP3炎症小体激活与RA的全身和局部炎症有关^[66]。胶原诱导性的关节炎(CIA)是研究炎症小体在RA中作用的最常用动物模型^[67]。研究显示,CIA小鼠滑膜中NLRP3表达在RA早期就有所增加,滑膜中NLRP3表达水平与小鼠关节炎的严重程度呈正相关^[68]。在另一项动物实验研究中^[69],研究人员发现CIA小鼠血清和膝关节滑膜中的NLRP3、Caspase-1和IL-1 β 表达增加。当研究人员进一步使用NLRP3抑制剂MCC950治疗2周后,IL-1 β 的产生减少,滑膜炎症、骨骼破坏和软骨侵蚀有所缓解。然而目前无法解释NLRP3炎症小体参与RA病理生理学的确切机制。研究表明,TNF、IL-1 β 和IL-6等促炎细胞因子在RA的发病机制中至关重要^[70]。IL-1 β 在滑膜中大量表达,激活破骨细胞和软骨细胞,导致软骨侵蚀和骨骼破坏^[71]。IL-1 β 还刺激了Th17细胞的分化,促进RA的发展^[72]。IL-18通过激活滑膜中的T细胞来产生炎症细胞因子、RANKL等,诱导骨骼破坏^[73]。另一方面敲除IL-18基因表达的动物不太容易受到CIA引起的小鼠关节炎的影响^[74],这表明IL-18在RA中的作用。综上所述,NLRP3炎症小体可能是RA的治疗靶点。

秦艽具有祛风除湿、活血舒经的功效,临床上治疗RA效果显著,WANG等^[75]研究发现,秦艽提取物龙胆苦苷能够通过抑制ROS-NF- κ B-NLRP3轴来缓解大鼠RA症状。金铁锁提取物能靶向抑制NLRP3炎症小体的激活,降低炎性因子IL-1 β 、IL-18的产生,改善CIA小鼠软骨及骨破坏^[76]。中药经典方剂白虎桂枝汤在缓解RA疼痛、晨僵、关节压痛、肿胀和畸形等方面有令人满意的临床效果。LI等^[77]研究发现,白虎桂枝汤可以抑制TLR4介导的NLRP3炎症小体激活,从而扭转RA进展中炎症免疫系统的平衡。中药制剂痛痹颗粒可以抑制NLRP3炎症小体的激活,降低滑膜细胞增殖及IL-1 β 、TNF- α 的生成,缓解CIA小鼠的炎性反应,减轻关节损伤^[78]。此外,断藤益母汤为代表的补肾活血法可显著抑制RA软骨细胞中高迁移率族蛋白1(HMGB1)、NLRP3蛋白表达水平,减轻软骨细胞焦亡,从而发挥治疗RA的作用^[79]。艾灸具有温经散寒、行气通络、抗炎消肿之功效,是临床上治疗痹病的主要外治法。研究表明艾灸可以抑制NLRP3炎症小体的激活因素Cathepsin-B的表达和ROS的生成减轻滑膜组织的炎症反应,减轻膝关节肿胀,改善RA的病理过程^[80]。

3.4 痛风性关节炎(GA)与NLRP3炎症小体 GA是一种常见的嘌呤代谢紊乱和尿酸排泄减少的炎症性骨科疾病,由于关节软骨、滑膜囊和其他组织中尿酸钠(MSU)晶体沉积导致关节疼痛和肿胀^[81]。NLRP3炎症小体在GA中发挥着关键作用^[82-83]。目前的研究表明,沉积在关节中的MSU晶体可以激活NLRP3炎症小体,从而激活Caspase-1并切割IL-1 β 前体和IL-18前体,释放IL-1 β 、IL-18,最终触发炎症反应^[84]。TLR是先天免疫系统中重要的一类识别受体,TLR可以参与MSU晶体的识别和激活^[85],TLR与髓样分化因子88(MyD88)相结合,激活生长因子- β (TGF- β),诱导NF- κ B信号通路的激活,并上调IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等炎症因子的转录,导致NF- κ B的持续激活和加重炎症反应^[86-87]。研究显示^[88],NLRP3炎症小体rs10754558多态性与痛风性关节炎易感性之间存在关联。但WANG等^[89]的一项研究中,NALP3 rs10754558、rs7512998和rs12137901多态性与痛风性关节炎风险之间无显著相关性。另外,在GA大鼠模型滑膜组织中NLRP3炎症小体及IL-1 β 表达升高^[90]。GA模型小鼠使用NLRP3炎症小体抑制剂OLT1777治疗后,GA的严重程度明显得到缓解^[91]。这进一步表明NLRP3炎症小体在GA中的重要作用。

元明慧等^[92]研究显示白芷提取物和欧前胡素明显减轻MSU晶体诱导的GA大鼠滑膜组织中NLRP3、IL-1 β 、Caspase-1、IL-1R1、IL-6、TNF- α 的蛋白及mRNA表达,改善炎性反应,发挥治疗GA的作用。此外,土茯苓总黄酮、虎杖醇提物可以抑制GA模型小鼠中NLRP3、ASC、Caspase-1前体和活性形式蛋白表达^[93-94]。临床上治疗GA的中药复方数量众多,且疗效显著。中医经典方剂四妙散通过调节NALP3/IL-1 β 信号通路,降低GA大鼠模型IL-1 β 、TGF- β ₁和NALP3表达水平缓解GA症状^[95]。另一经典方剂桂枝芍药知母汤可以抑制NLRP3炎症小体信号通路激活,阻止NF- κ B活化及IL-1 β 分化成熟,发挥抗GA作用^[96]。除中医经典方剂外,临床经验方也发挥重要作用,范为民^[97]以GA大鼠为研究对象发现,临床经验方通痹七物方可以通过调控线粒体自噬,抑制NLRP3炎症小体激活,防治GA。值得注意的是,目前中医药干预NLRP3炎症小体治疗GA的相关基础及临床研究较少,期待更多的关注及研究,为中医药治疗GA提供更加丰富的证据。中医药调节NLRP3炎症小体干预骨关节疾病作用机制见表1。

表 1 中医药调节 NLRP3 炎症小体干预骨关节疾病作用机制
Table 1 Mechanism of Chinese medicine regulating NLRP3 inflammasome to interfere with bone and joint diseases

分类	项目	研究对象	作用机制	文献
中药单体	防己诺林碱	OVX 大鼠	上调 Nrf2、抑制 NLRP3 的表达,抑制成骨细胞凋亡,增加骨组织中骨小梁面积	[40]
	骨碎补	OP 患者	下调 Notch1,抑制 NLRP3 炎症小体介导的炎症反应,改善血浆脂质分布	[41]
	淫羊藿苷	OA 大鼠	抑制 NLRP3/Caspase-1 信号通路,阻止细胞焦亡和对软骨胶原蛋白形成的抑制	[55]
	洋川芎内酯 A	OA 小鼠	抑制 NLRP3 信号通路,保护缓解软骨,缓解 OA 进展	[56]
	龙胆苦苷	RA 大鼠	抑制 ROS 和 NF- κ B,阻断 NLRP3 炎症小体的激活,减轻炎症反应	[75]
	金铁锁提取物	CIA 小鼠	抑制 NLRP3 炎症小体激活,下调 IL-1 β 、IL-18,抑制炎症反应,改善软骨及骨破坏	[76]
	白芷提取物和欧前胡素	GA 大鼠	抑制 NLRP3 炎症小体及炎性因子表达,降低滑膜组织炎性物质,改善 MSU 导致的炎症反应	[92]
	土茯苓总黄酮	GA 小鼠	抑制 NLRP3 炎症小体轴活化,减少下游炎症因子表达,降低炎症反应	[93]
	虎杖醇提物	GA 小鼠	抑制 NLRP3/ASC/Caspase-1 轴,减少下游炎症因子表达,改善关节炎症反应	[94]
	三仁汤	OA 大鼠	下调 NF- κ B/NLRP3 信号通路,降低炎症反应,减轻软骨损伤,改善关节疼痛肿胀	[57]
中药复方	祛寒逐风颗粒	KOA 大鼠	抑制 NF- κ B 介导 NLRP3 炎症小体活化,改善炎症反应,缓解关节疼痛	[58]
	白虎桂枝汤	RA 大鼠	抑制 TLR4 介导的 NLRP3 炎症小体激活,改善炎症免疫系统	[77]
	痛痹颗粒	CIA 小鼠	抑制 NLRP3 炎症小体及炎性因子生成,抑制滑膜细胞增殖,减轻炎性反应	[78]
	断藤益母汤	CIA 小鼠	抑制 HMGB1/NLRP3 信号通路,减轻软骨细胞焦亡	[79]
	四妙散	GA 大鼠	调节 NALP3/IL-1 β 信号通路缓解炎症反应	[95]
	桂枝芍药知母汤	GA 大鼠	降低 NLRP3 炎症小体信号通路炎性因子表达,抑制 IL-1 β 分化成熟及 NF- κ B 活化	[96]
	通痹七物方	GA 大鼠	调控线粒体自噬,抑制 NLRP3 炎症小体激活,减轻病理组织损伤	[97]
	“易层”贴敷膏	KOA 大鼠	下调 NLRP3、Caspase-1 表达抑制滑膜炎症,减少软骨 MMPs 水平,保护关节软骨	[59]
针灸	电针	KOA 大鼠	下调 NLRP3 炎症小体相关因子表达水平,抑制滑膜组织细胞焦亡,减轻炎性反应	[60]
	艾灸	RA 兔	下调 Cathepsin-B 表达和抑制 ROS 生成,阻断 NLRP3 激活,改善关节滑膜炎症	[80]

4 总结与展望

近年来,骨关节疾病领域受到越来越多的关注,但其受多种因素共同影响,且发病机制较为复杂,导致现有的干预措施效果有限。炎症小体是人体组织受损后构成局部炎性微环境的重要成分,其中 NLRP3 炎症小体信号通路是各种炎症和慢性疾病发病及进展的关键因素,因此靶向干预 NLRP3 炎症小体成为治疗和预防骨关节疾病的有效策略。然而,其具体作用机制尚未完全阐明,上游信号组件和下游接受信号相关因子均尚无确切定论。现在已经提出了几种激活 NLRP3 炎症小体的触发方式,但尚未找到所有触发器共享的一组共识激活步骤,这对于开发针对 NLRP3 炎症小体的治疗方法来说仍然是一个严峻的挑战。此外,NLRP3 炎症小体在骨关节疾病中的作用研究多源于动物和细胞实验,临床研究相对缺乏。值得注意的是,长期持续抑制 NLRP3 炎症小体可能会损害人体正常免疫防御功能,从而增加感染风险。选择具有多功效、多系统、多靶点治疗优势的中医药可以在达到最大的临床结果的同时限制不良副作用。中医药作为骨

关节疾病非手术治疗的重要组成部分,被广泛应用于临床实践并取得良好的效果,展现了其在该领域的巨大应用潜力。在骨关节疾病的发病过程中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。因此,应用中医药靶向干预 NLRP3 炎症小体治疗骨关节疾病这一防治策略具有广阔的应用前景。目前,中医药干预 NLRP3 炎症小体治疗骨关节疾病的研究仍处于早期阶段,今后应临床与基础研究相互印证,在确证中医药临床疗效的基础上充分利用分子生物学、基因组学、代谢组学等新兴技术,从中药复方、单味中药、有效成分等多层面分析中医药抑制 NLRP3 炎症小体的作用机制,为骨关节疾病的防治提供新的治疗思路。

[参考文献]

[1] WEAVERS H, MARTIN P. The cell biology of inflammation: From common traits to remarkable immunological adaptations[J]. J Cell Biol, 2020, 219 (7):e202004003.
[2] MARTINON F, BURNS K, TSCHOPP J. The

- inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of pro IL-beta[J]. *Mol Cell*, 2002, 10(2):417-426.
- [3] MEZZAROMA E, ABBATE A, TOLDO S. NLRP3 inflammasome inhibitors in cardiovascular diseases [J]. *Molecules*, 2021, 26(4):976-976.
- [4] GUAN Y, HAN F. Key mechanisms and potential targets of the NLRP3 inflammasome in neurodegenerative diseases[J]. *Front Integr Neurosci*, 2020, 14:37.
- [5] 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.
- [6] WANG Z, ZHANG S, XIAO Y, et al. NLRP3 inflammasome and inflammatory diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:4063562.
- [7] PLACE D E, KANNEGANTI T D. Recent advances in inflammasome biology[J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, 50:32-38.
- [8] AGOSTINI L, MARTINON F, BURNS K, et al. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder [J]. *Immunity*, 2004, 20(3):319-325.
- [9] ZHEN Y, ZHANG H. NLRP3 Inflammasome and inflammatory bowel disease[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:276.
- [10] MANGAN M, OLHAVA E J, ROUSH W R, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(8):588-606.
- [11] SEOANE P I, LEE B, HOYLE C, et al. The NLRP3-inflammasome as a sensor of organelle dysfunction[J]. *J Cell Biol*, 2020, 219(12):e202006194.
- [12] XUE Y, ENOSI TUIPULOTU D, TAN W H, et al. Emerging activators and regulators of inflammasomes and pyroptosis [J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(11):1035-1052.
- [13] MUÑOZ-PLANILLO R, KUFFA P, MARTÍNEZ-COLÓN G, et al. K⁺ efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter [J]. *Immunity*, 2013, 38(6):1142-1153.
- [14] HAFNER-BRATKOVIC I, VA, PELEGRIN P. Ion homeostasis and ion channels in NLRP3 inflammasome activation and regulation[J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, 52(7):8-17.
- [15] ABAIS J M, XIA M, ZHANG Y, et al. Redox regulation of NLRP3 inflammasomes: ROS as trigger or effector? [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(13):1111-1129.
- [16] WEBER K, SCHILLING J D. Lysosomes integrate metabolic-inflammatory cross-talk in primary macrophage inflammasome activation [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(13):9158-9171.
- [17] ZHOU R, YAZDI A S, MENU P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469(7329):221-225.
- [18] ZHONG Z, LIANG S, SANCHEZ-LOPEZ E, et al. New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2018, 560(7717):198-203.
- [19] SWANSON K V, DENG M, TING J P. The NLRP3 inflammasome: Molecular activation and regulation to therapeutics [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8):477-489.
- [20] ZHOU Y, TONG Z, JIANG S, et al. The roles of endoplasmic reticulum in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cells*, 2020, 9(5):1219.
- [21] KAYAGAKI N, WARMING S, LAMKANFI M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11 [J]. *Nature*, 2011, 479(7371):117-121.
- [22] KAYAGAKI N, STOWE I B, LEE B L, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling [J]. *Nature*, 2015, 526(7575):666-671.
- [23] KARMAKAR M, MINNS M, GREENBERG E N, et al. N-GSDMD trafficking to neutrophil organelles facilitates IL-1 β release independently of plasma membrane pores and pyroptosis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2212.
- [24] YANG D, HE Y, MUÑOZ-PLANILLO R, et al. Caspase-11 requires the pannexin-1 channel and the purinergic P2X7 pore to mediate pyroptosis and endotoxic shock [J]. *Immunity*, 2015, 43(5):923-932.
- [25] PICCINI A, CARTA S, TASSI S, et al. ATP is released by monocytes stimulated with pathogen-sensing receptor ligands and induces IL-1beta and IL-18 secretion in an autocrine way [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(23):8067-8072.
- [26] GAIDT M M, EBERT T S, CHAUHAN D, et al. Human monocytes engage an alternative inflammasome pathway [J]. *Immunity*, 2016, 44(4):833-846.
- [27] HE Y, FRANCHI L, NÚÑEZ G. TLR agonists

- stimulate NLRP3-dependent IL-1 β production independently of the purinergic P2X7 receptor in dendritic cells and *in vivo* [J]. J Immunol, 2013, 190(1):334-339.
- [28] COMPSTON J E, MCCLUNG M R, LESLIE W D. Osteoporosis[J]. Lancet, 2019, 393(10169):364-376.
- [29] PIETSCHMANN P, MECHTCHERIAKOVA D, MESHCHERYAKOVA A, et al. Immunology of osteoporosis: A mini-review[J]. Gerontology, 2016, 62(2):128-137.
- [30] 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.
- [31] RUSCITTI P, CIPRIANI P, CARUBBI F, et al. The role of IL-1 β in the bone loss during rheumatic diseases [J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015:782382.
- [32] MAO C Y, WANG Y G, ZHANG X, et al. Double-edged-sword effect of IL-1 β on the osteogenesis of periodontal ligament stem cells via crosstalk between the NF- κ B, MAPK and BMP/Smad signaling pathways [J]. Cell Death Dis, 2016, 7(7):e2296.
- [33] HUANG R L, YUAN Y, TU J, et al. Opposing TNF- α /IL-1 β - and BMP-2-activated MAPK signaling pathways converge on Runx2 to regulate BMP-2-induced osteoblastic differentiation[J]. Cell Death Dis, 2014, 5(4):e1187.
- [34] KE D, FU X, XUE Y, et al. IL-17A regulates the autophagic activity of osteoclast precursors through RANKL-JNK1 signaling during osteoclastogenesis *in vitro* [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(3):890-896.
- [35] MANSOORI MN, 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(1):33680.
- [36] BONAR S L, BRYDGES S D, MUELLER J L, et al. Constitutively activated NLRP3 inflammasome causes inflammation and abnormal skeletal development in mice[J]. PLoS One, 2012, 7(4):e35979.
- [37] 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.
- [38] WANG L, CHEN K, WAN X, et al. NLRP3 inflammasome activation in mesenchymal stem cells inhibits osteogenic differentiation and enhances adipogenic differentiation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 484(4):871-877.
- [39] YIN W, LIU S, DONG M, et al. A new NLRP3 inflammasome inhibitor, dioscin, promotes osteogenesis[J]. Small, 2020, 16(1):e1905977.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] GLYN-JONES S, PALMER A J, AGRICOLA R, et al. Osteoarthritis[J]. Lancet, 2015, 386(9991):376-387.
- [43] HWANG H S, KIM H A. Chondrocyte apoptosis in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(11):26035-26054.
- [44] SCANZELLO C R, GOLDRING S R. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis [J]. Bone, 2012, 51(2):249-257.
- [45] 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.
- [46] CLAVIJO-CORNEJO D, MARTÍNEZ-FLORES K, SILVA-LUNA K, et al. The Overexpression of NALP3 inflammasome in knee osteoarthritis is associated with synovial membrane prolidase and NADPH oxidase 2 [J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016:1472567.
- [47] 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.
- [48] SANTANGELO K S, NUOVO G J, BERTONE A L. *In vivo* reduction or blockade of interleukin-1 β in primary osteoarthritis influences expression of mediators implicated in pathogenesis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012, 20(12):1610-1618.
- [49] BONDESON J, WAINWRIGHT S D, LAUDER S, et al. The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(6):R187.
- [50] VERMA P, DALAL K. ADAMTS-4 and ADAMTS-5:

- Key enzymes in osteoarthritis [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(12):3507-3514.
- [51] DAI S M, SHAN Z Z, NISHIOKA K, et al. Implication of interleukin 18 in production of matrix metalloproteinases in articular chondrocytes in arthritis: Direct effect on chondrocytes may not be pivotal[J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(5):735-742.
- [52] JOOSTEN L A, SMEETS R L, KOENDERS M I, et al. Interleukin-18 promotes joint inflammation and induces interleukin-1-driven cartilage destruction [J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(3):959-967.
- [53] INOUE H, HIRAOKA K, HOSHINO T, et al. High levels of serum IL-18 promote cartilage loss through suppression of aggrecan synthesis [J]. *Bone*, 2008, 42(6):1102-1110.
- [54] WOJDASIEWICZ P, PONIATOWSKI Ł A, SZUKIEWICZ D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 561459.
- [55] ZU Y, MU Y, LI Q, et al. Icariin alleviates osteoarthritis by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1):307.
- [56] 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.
- [57] 胡锋, 胡小军, 李建伟, 等. 三仁汤调控骨关节炎大鼠关节疼痛和软骨损伤机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(6):1348-1350.
- [58] 马晓程, 赵亚君, 毛世刚. 祛寒逐风颗粒对骨性关节炎大鼠炎症反应的影响 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2021, 29(9):16-21, 26.
- [59] 李晓辰, 邢润麟, 张农山, 等. “易层”贴敷抑制 NLRP3 炎症小体激活改善膝骨关节炎的实验研究 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(3):741-745.
- [60] 喻溢楠, 唐成林, 郭啸, 等. 电针对膝骨关节炎大鼠膝关节滑膜组织细胞焦亡的影响 [J]. *针刺研究*, 2022, 47(6):471-478.
- [61] LIN YJ, ANZAGHE M, SCHULKE S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis [J]. *Cells*, 2020, 9(4):880.
- [62] 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.
- [63] ADDOBBATI C, DA CRUZ H, ADELINO J E, et al. Polymorphisms and expression of inflammasome genes are associated with the development and severity of rheumatoid arthritis in Brazilian patients [J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(3):255-264.
- [64] 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.
- [65] CHENG L, LIANG X, QIAN L, et al. NLRP3 gene polymorphisms and expression in rheumatoid arthritis [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(4):1110.
- [66] FUSCO R, SIRACUSA R, GENOVESE T, et al. Focus on the role of NLRP3 inflammasome in diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12):4223.
- [67] VANDE WALLE L, VAN OPDENBOSCH N, JACQUES P, et al. Negative regulation of the NLRP3 inflammasome by A20 protects against arthritis [J]. *Nature*, 2014, 512(7512):69-73.
- [68] SARDAR S, ANDERSSON Å. Old and new therapeutics for rheumatoid arthritis: *In vivo* models and drug development [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2016, 38(1):2-13.
- [69] 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.
- [70] MCINNES I B, SCHETT G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(6):429-442.
- [71] RUSCITTI P, CIPRIANI P, CARUBBI F, et al. The role of IL-1 β in the bone loss during rheumatic diseases [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015:782382.
- [72] ZHANG H, WANG S, HUANG Y, et al. Myeloid-derived suppressor cells are proinflammatory and regulate collagen-induced arthritis through manipulating Th17 cell differentiation [J]. *Clin Immunol*, 2015, 157(2):175-186.
- [73] ZHANG W, CONG X L, QIN Y H, et al. IL-18 upregulates the production of key regulators of osteoclastogenesis from fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis [J]. *Inflammation*, 2013, 36(1):103-109.
- [74] WEI X Q, LEUNG B P, ARTHUR H M, et al. Reduced incidence and severity of collagen-induced arthritis in mice lacking IL-18 [J]. *J Immunol*, 2001, 166(1):517-521.
- [75] WANG M, LI H, WANG Y, et al. Anti-rheumatic properties of gentiopicroside are associated with

- suppression of ROS-NF- κ B-NLRP3 axis in fibroblast-like synoviocytes and NF- κ B pathway in adjuvant-induced arthritis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:515.
- [76] 何志明,黄之镨,韦迎春,等. 基于NLRP3炎性小体探讨金铁锁提取物对类风湿性关节炎治疗机制的研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(17):4504-4510.
- [77] LI W, MAO X, WANG X, et al. Disease-modifying anti-rheumatic drug prescription Baihu-Guizhi decoction attenuates rheumatoid arthritis via suppressing Toll-like receptor 4-mediated NLRP3 inflammasome activation[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:743086.
- [78] 何晓瑾,王磊,孔甜,等. 痛痹颗粒对Ⅱ型胶原关节炎小鼠炎性反应及NLRP3炎性小体表达的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(2):229-234.
- [79] 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.
- [80] 陈俊,刘华辉,路晓清,等. 艾灸对实验性类风湿性关节炎家兔滑膜组织NLRP3炎性小体激活因素Cathepsin-B、ROS水平的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(9):152-157, 278-280.
- [81] 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.
- [82] SZEKANECZ Z, SZAMOSI S, KOVÁCS G E, et al. The NLRP3 inflammasome-interleukin 1 pathway as a therapeutic target in gout[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 670:82-93.
- [83] SO A K, MARTINON F. Inflammation in gout: Mechanisms and therapeutic targets[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(11):639-647.
- [84] YANG G, LEE H E, MOON S J, et al. Direct binding to NLRP3 pyrin domain as a novel strategy to prevent NLRP3-driven inflammation and gouty arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(7):1192-1202.
- [85] LIU W H, SHI L S, CHUNG M C, et al. Antcamphin M inhibits TLR4-mediated inflammatory responses by upregulating the Nrf2/HO-1 pathway and suppressing the NLRP3 inflammasome pathway in macrophages[J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(7):1611-1626.
- [86] OUYANG X, LI N Z, GUO M X, et al. Active flavonoids from *lagotis brachystachya* attenuate monosodium urate-induced gouty arthritis via inhibiting TLR4/MyD88/NF- κ B pathway and NLRP3 expression[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:760331.
- [87] HE Y, YANG Q, WANG X, et al. Inhibition of triggering receptor expressed on myeloid cell-1 alleviates acute gouty inflammation[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019:5647074.
- [88] 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.
- [89] WANG L F, DING Y J, ZHAO Q, et al. Investigation on the association between NLRP3 gene polymorphisms and susceptibility to primary gout[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4):16410-16414.
- [90] LI W Y, YANG F, CHEN J H, et al. β -Caryophyllene ameliorates MSU-induced gouty arthritis and inflammation through inhibiting NLRP3 and NF- κ B signal pathway: In silico and in vivo[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:651305.
- [91] MARCHETTI C, SWARTZWELTER B, KOENDERS M I, et al. NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177 suppresses joint inflammation in murine models of acute arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1):169.
- [92] 元明慧,姜禹辰,廉丽花,等. 白芷提取物及其活性成分欧前胡素改善痛风性关节炎[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(9):1416-1420.
- [93] 金晓敏,张晓熙,郭璐,等. 基于NLRP3炎性体轴土茯苓总黄酮对痛风性关节炎的作用和机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(4):90-95.
- [94] 马天红,盛涛,田崇梅,等. 虎杖醇提物通过NLRP3/ASC/Caspase-1轴干预小鼠急性痛风性关节炎的作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(3):546-552.
- [95] ZHANG X, DING H, HU G, et al. Simiaosan alleviates the symptoms of gouty arthritis via the NALP3/IL-1 β pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(3):223.
- [96] 房树标,王永辉,李艳彦,等. 基于NLRP3炎性体信号通路研究桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(9):91-95.
- [97] 范为民. 通痹七物方对痛风性关节炎NLRP3炎症小体、线粒体自噬蛋白的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(7):769-774.

[责任编辑 顾雪竹]