

基于 NLRP3 介导细胞焦亡在类风湿性关节炎中的机制及中医药研究进展

武君珂¹, 张芳芳¹, 黄丽平¹, 许妍妍¹, 李遇伯¹, 王玉明^{1*}, 谭宸琛^{2,3*}

1. 天津中医药大学中药学院, 天津 301617

2. 中国中药控股有限公司, 广东 佛山 528200

3. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053

摘要: 类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性自身免疫性疾病, 容易导致炎症、疼痛和功能障碍。NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 在 RA 的发生发展中具有重要作用。细胞焦亡作为一种程序性细胞死亡方式, 同样被发现与 RA 的病理过程密切相关。研究表明, NLRP3 炎症小体的启动与激活可介导细胞焦亡的发生, 进而引起 RA 的炎症及关节损伤等过程。中医药治疗 RA 于近年来受到广泛关注, 其机制多为抑制 NLRP3 炎症小体激活与细胞焦亡发生。探讨了 NLRP3 炎症小体作为治疗靶点的应用前景。旨在为了解 RA 的病理机制及未来开发新的治疗策略提供可能的研究方向。

关键词: 细胞焦亡; NOD 样受体热蛋白结构域 3; 类风湿性关节炎; 中药; 中药复方

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)24-8632-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.24.030

Mechanism of NLRP3 mediated pyroptosis in rheumatoid arthritis and research progress in traditional Chinese medicine

WU Junke¹, ZHANG Fangfang¹, HUANG Liping¹, XU Yanyan¹, LI Yubo¹, WANG Yuming¹, TAN Chenchen^{2,3}

1. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. China Traditional Medicine Holdings Co., Ltd., Foshan 528200, China

3. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease that causes inflammation, pain, and functional impairment. NOD like receptor pyrin domain containing 3 (NLRP3) plays a crucial regulatory role in the occurrence and development of RA. Pyroptosis, as a programmed cell death mode, has also been found to be closely related to the pathological process of RA. Research has shown that the initiation and activation of NLRP3 inflammasomes can mediate the occurrence of pyroptosis, leading to inflammation and joint injury in RA. The treatment of RA with traditional Chinese medicine (TCM) has received widespread attention in recent years, and its mechanism is mostly to inhibit the activation of NLRP3 inflammasome and the occurrence of pyroptosis. Exploring the application prospects of NLRP3 inflammasome as a therapeutic target. The purpose of the article is to provide possible research directions for understanding the pathological mechanisms of RA and developing new treatment strategies in the future.

Key words: pyroptosis; NOD like receptor family pyrin domain containing 3; rheumatoid arthritis; traditional Chinese medicine; traditional Chinese medicine compound

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种自身免疫性疾病, 严重影响患者的日常行动, 在生活中伴有关节肿胀和压痛^[1]。RA 的久病不治会逐渐导致滑膜和关节退行性病变, 最终导致患者残

疾甚至死亡^[2]。RA 的发病机制主要表现在炎症因子含量变化、免疫细胞的调节与信号通路的异常 3 个方面。多方面作用组成了复杂庞大的 RA 致病机制网络, 为以“多靶点、多通路”为优势的中医药治

收稿日期: 2024-06-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81903938); 天津市科技局重大专项与工程计划项目 (21ZXJBSY00040)

作者简介: 武君珂, 女, 硕士研究生, 研究方向为药物分析及中药学。E-mail: wjkkk1209@126.com

*通信作者: 王玉明, 男, 副教授, 从事代谢组学与中药质量评价研究。E-mail: wangyuming226@163.com

谭宸琛, 男, 中药师, 从事中药药理及成分研究。E-mail: tctanchenchen@163.com

疗方案提供了实际基础^[3-4]。

近年来,对于炎症信号通路和细胞死亡机制的研究受到广泛关注,抑制 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体和细胞焦亡被认为是治疗 RA 的重要策略。在 RA 患者的滑膜组织中 NLRP3 的激活是 RA 发病机制中的关键环节,其介导的细胞焦亡与 RA 炎症和关节损伤密切相关^[5]。细胞焦亡则会介导白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 IL-18 等大量炎症因子释放,从而加重炎症。因此,对 NLRP3 炎症小体激活介导的细胞焦亡在 RA 发病过程中的作用进行研究,不仅可以加深对 RA 发病机制的认识,也为治疗 RA 提供了新的视角。本文基于国内外最新研究,综合整理当前关于 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡在 RA 中的研究,着重于 NLRP3 的激活机制、NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡在 RA 病理过程中的作用及中医药在这方面的治疗研究。为了解 RA 的病理机制及未来开发新的治疗策略提供可能的研究方向。

1 NLRP3 炎症小体概述

1.1 NLRP3 炎症小体的结构特点

NLRP3 炎症小体是人体自身免疫系统的重要组成部分,由多种蛋白质组成,主要包括 NLRP3 蛋白分子、凋亡相关微粒蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase-recruitment domain, ASC) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cystein-aspartate protease-1, Caspase-1) 前体 3 个组分^[3]。其中, NLRP3 蛋白分子起到感应细胞感染、应激与损伤等多种信号的作用; Caspase-1 作为一种重要的蛋白酶可激活多种炎症因子的成熟,并诱导细胞凋亡;而 ASC 可以促进 NLRP3 炎症小体的形成与活化^[6-7]。

受体蛋白分子 NLRP3 主要由 3 个结构区域组成。包括羧基末端的富亮氨酸重复序列结构域 (leucine-rich repeat, LRR), 可识别不同的刺激并终止自身抑制状态,起到维持 NLRP3 稳定的作用;含有 NBD 的 ATP 酶结构域 (nucleotide-binding and oligomerization domain, NACHT) 在激活受体蛋白的过程中扮演着重要角色;氨基末端的热蛋白结构域 (pyrin domain, PYD), 通常以同型 PYD-PYD 相互作用以调节下游信号传导。

NACHT 结构域具有结合核苷酸和水解 ATP 的能力,激活后会引发 ATP 依赖的自聚体化及 PYD

的相互作用, ASC 将被进一步募集^[8-9]。ASC 包含 1 个 N 端 PYD 和 1 个 C 端 Caspase 募集域 (Caspase recruitment domain, CARD), 其中通过同型 PYD-PYD 相互作用而形成的有核细丝聚集 ASC 的 C 端,可招募效应体 Caspase-1 与 ASC 相互作用,使 Caspase-1 具有充分的蛋白水解活性^[10-11],进而裂解并激活负责焦亡的膜穿孔蛋白 (gasdermin D, GSDMD), 并将 IL-1 家族中的前细胞因子转化为成熟的炎症因子,这一过程是调节免疫反应的必经之路^[11-12]。

1.2 NLRP3 炎症小体在炎症中激活机制

“启动”和“激活”被作为介导炎症小体的关键信号,其中“启动”主要为上调核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 转录活性。NF- κ B 的活性受多种细胞内外机制的高度影响,较高的 NF- κ B 转录活性促进 NLRP3 的上调和 pro-IL-1 β 的表达,进一步激活 NLRP3 炎症小体启动步骤的其他相关受体^[13-15]。炎症小体的“激活”则主要表现为 Caspase-1 的激活与炎症因子的成熟,最终导致细胞膜破裂与细胞焦亡的发生。

NLRP3 炎症小体可受多种病原体与刺激因子影响而“激活”,其途径主要有以下 3 种^[16]。(1) 钾离子外流激活途径:嘌呤能离子通道型受体 7 (purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor, P2X7R) 是一种以 K⁺为载体,三磷酸腺苷介导的配体门控离子通道,其促进 Ca²⁺和 Na⁺的内流,介导 K⁺的外流。K⁺外流和 Ca²⁺内流可激活炎症囊泡的组装,随后激活 Caspase-1,放大促炎信号^[17]。同时,在细胞内的 K⁺外流至细胞外时细胞膜会出现孔隙,这些孔隙使 NLRP3 炎症小体的活化物质得以进入细胞内进一步引起 NLRP3 炎症小体的激活^[18]。有研究显示,在 NLRP3 K⁺外流激活途径中, K⁺外排主要在 ASC 上游发挥作用,抑制 K⁺外排或维持 K⁺在细胞外的高浓度状态可有效阻止 NLRP3 的激活,并且当 K⁺浓度维持在为 45 mmol/mL 时,抑制 NLRP3 激活的效果最佳^[19-21]。(2) 溶酶体损伤激活途径:颗粒物 (尿酸、明矾、二氧化硅和石棉等) 是刺激 NLRP3 炎症小体激活的典型物质,其通过诱导溶酶体损伤和破裂,从而释放多种组织蛋白酶进入细胞质^[22]。近期研究表明,在多种炎症刺激下的组织蛋白酶 B 可促进 Caspase-1 激活、IL-1 β 产生与 ASC 的形成,在内质网上通过与 NLRP3 结合激活炎症小体^[23]。研究表明,溶血磷脂酰胆碱

(lysophosphatidylcholine, LPC)、卵黄羧肽酶(vitellogenic carboxypeptidase, VCP)等可以影响溶酶体膜完整性,进而促进或抑制炎症小体的激活^[24-26]。(3)线粒体来源的活性氧激活途径:除了在能量代谢方面发挥作用,线粒体在 NLRP3 炎症小体的激活中也担任着重要的角色。持续的线粒体损伤和功能障碍是 NLRP3 炎症小体激活的关键上游过程与重要激活机制,而持续性的受损往往是由多种危险信号因素诱导的,通常会导致代谢疾病的产生等有害的后果。线粒体在 NLRP3 炎症小体的激活中发挥关键作用主要表现为线粒体活性氧(mitochondrial ROS, mtROS)的过量产生、线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的释放等方式诱导线粒体向 NLRP3 附近迁移,这些过程与多种刺激与信号通路的激活密切相关^[27-28]。最近研究表明, Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)信号传导后的 mtDNA 合成可导致氧化 mtDNA 片段的形成,

进一步影响炎症小体的表达。NLRP3 信号激活因子可导致线粒体不稳定和线粒体衍生分子的释放,从而进一步激活 NLRP3 炎症体复合物。同时,有研究证明在给予活性氧抑制剂时, Caspase-1 介导的 IL-1 β 分泌减少。以上研究结论均表明活性氧可能会对炎症的激活起到促进作用^[29-31]。

此外,近年来,相关研究发现 NLRP3 炎症小体可由翻译后修饰调控,包括泛素化修饰、磷酸化修饰、乙酰化修饰与 SUMOylation 化修饰等影响^[32-34]。高尔基体反面膜囊解聚及内质网-内体膜接触点破坏也可导致 NLRP3 炎症小体的激活^[35]。NLRP3 的互作分子如丝氨酸激酶 7 (never in mitosis A-related kinase 7, NEK7) 对炎症小体的激活也起到正向积极作用^[36] (图 1)。综上, NLRP3 炎症小体的激活方式众多,阐明其激活的作用机制,对开发炎症相关疾病的治疗方案与 NLRP3 靶点的后续应用均具有重要意义。

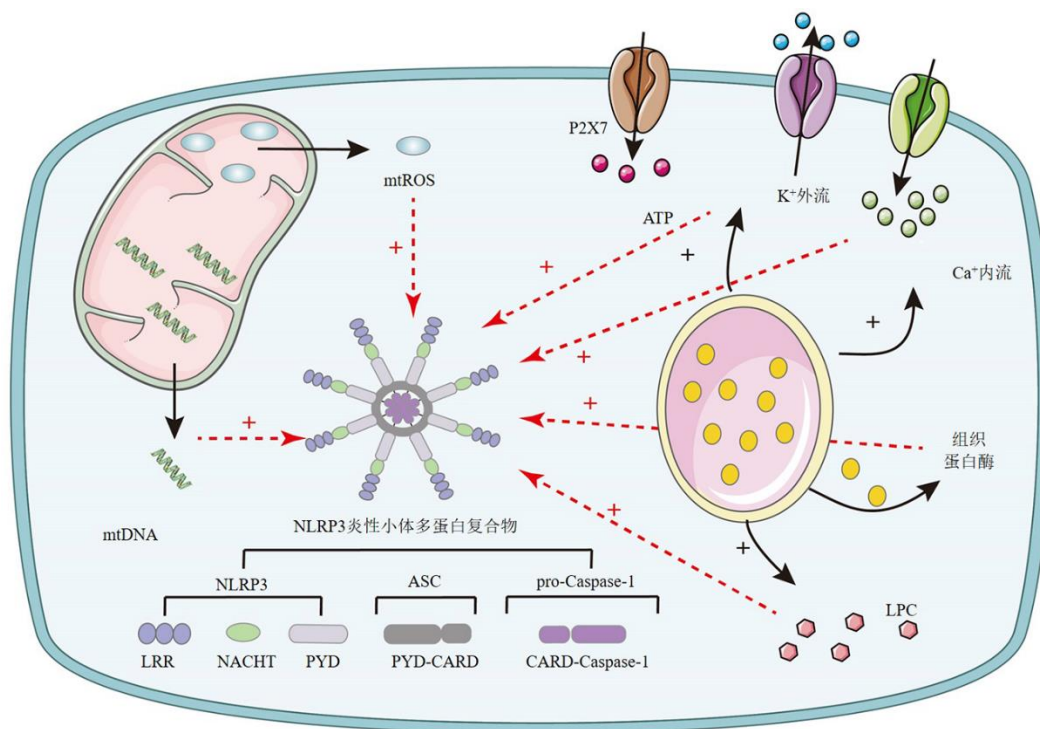


图 1 NLRP3 炎症小体的结构与激活机制

Fig. 1 Structure and activation mechanism of NLRP3 inflammasome

2 细胞焦亡

2.1 细胞焦亡的概述

焦亡是一种新型的炎症程序性细胞死亡。随着多种执行焦亡的蛋白质被发现,其被重新定义为一种由气凝胶蛋白介导的程序性坏死,其特征为核脓肿、DNA 断裂、细胞膜破裂和膜囊泡的形成,及活

性氧和炎症因子的释放,诱导加重炎症反应^[37-38]。细胞焦亡与细胞凋亡、坏死、自噬与铁死亡在性质、诱因、形态变化、是否引发炎症反应与介导方式上均有诸多异同^[39] (表 1)。

细胞焦亡是机体重要的天然免疫反应,由 Caspase 家族和 Gasdermin (GSDM) 蛋白家族介

表 1 5 种细胞死亡方式的差异
Table 1 Differences in five ways of cell death

因素	细胞焦亡	细胞凋亡	坏死	自噬	铁死亡
性质	特异性	特异性	非特异性	特异性	特异性
诱因	病理刺激	生理条件下的基因调控	病理性变化或剧烈损伤	营养缺乏或激素诱导	小分子物质诱导下发生的氧化性细胞死亡
形态变化	细胞膨大变形至崩解	细胞缩小	细胞膨大变形至崩解	产生空泡	细胞膜断裂出泡
细胞器	细胞核收缩, 细胞膜破坏	细胞核收缩, 线粒体形态学变化	细胞膜破坏, 细胞器散落到细胞间质	被自噬体吞噬, 最终被溶酶体消化	线粒体变小、膜密度增高、嵴减少
炎症反应	强烈的炎症反应	溶酶体完整, 无炎症反应	溶酶体破裂, 局部组织有炎症反应	存在炎症反应	存在炎症反应
介导	Caspase-1/4/5/11	抑/促凋亡因子	坏死性小体	自噬体	铁依赖性

导^[39-40]。其作用过程简单概括为由各种内源性损伤或细菌、病毒等相关分子模式激活炎症小体^[41], 激活多种 Caspase 蛋白诱导 GSDMD 裂解, 形成膜孔来诱导焦亡, 同时释放大量包含炎症因子在内的细胞内容物, 引发强烈的炎症反应^[42-43]。大量研究证实, 细胞焦亡可能在糖尿病视网膜病变、关节炎等免疫相关疾病的发展中发挥关键作用^[44-46]。如风湿性心脏病通常伴随着炎症反应的发生, 抑制 NLRP3 炎症小体的激活、促炎因子形成与炎症细胞焦亡有利于炎症的消退并保护心脏功能^[47]。

2.2 细胞焦亡的分子机制

细胞焦亡表现为细胞肿胀导致的细胞破裂分解, 进而引起内容物的释放^[48]。随着研究的深入, 焦亡的机制逐渐明晰, 焦亡与疾病的关系被更多的探索和研究进一步揭示。研究表明, Caspase-1 和 Caspase-4/5/11 与焦亡密切相关, 而 Caspase-2/7/10 与细胞凋亡有关, 此外, Caspase-3/8/9 也参与焦亡和凋亡过程, 在先天免疫疾病、自身免疫性疾病和肿瘤的发生发展中发挥重要作用^[49]。

细胞焦亡一般分为 Caspase-1 依赖性途径(典型途径)和 Caspase-1 非依赖性途径(非典型途径)2 种^[50-51], GSDMD 在 2 种途径内均起到介导焦亡发生的作用。虽然 Caspase-1 依赖性和 Caspase-1 非依赖性的焦亡在形态学上相似, 但其的激活途径存在显著差异。在典型的炎性小体激活途径——Caspase-1 依赖途径中, 炎症小体的激活使 GSDMD 被激活的 Caspase-1 水解成 2.2×10^4 的 C 端(GSDMD-C)和 3.1×10^4 的 N 端(GSDMD-N)2 部分。其中 GSDMD-N 可以在细胞膜上形成孔隙, 即细胞膜上有大量与 GSDMD 相关的气泡状突起, 也

称为“热解体”, 细胞膜通过“热解体”形成允许小分子通过的非选择性离子渗透孔, 孔隙的形成导致膜完整性的破坏, 从而引起溶解性细胞死亡及含有炎症因子的细胞质内容物的释放, 进一步影响细胞内外渗透压的平衡^[52-53]; 同时, Caspase-1 也将 pro-IL-1 β 与 pro-IL-18 转化为有活性的 IL-1 β , 放大炎症信号^[54]。不同于经典 Caspase-1 依赖性细胞焦亡途径, 在对啮齿类动物的实验研究中发现, Caspase-1 非依赖性途径的 pro-Caspase-1 (人类中 pro-Caspase-4/5) 可直接与脂多糖结合, 导致 pro-Caspase-4/5/11 的构象改变、寡聚化和自身蛋白水解, 形成非典型炎性小体。同时, 由 Caspase-4 进行对 GSDMD 蛋白的剪切, 形成质膜孔隙进而完成细胞焦亡过程, 在细菌感染和脓毒症的发病机制中发挥重要作用。NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡的分子机制见图 2。

细胞焦亡相关的进一步研究表明, Caspase-4/5/11 不能将 pro-IL-1 β 切割成活性形式 IL-1 β , 而 Caspase-4/5 可以将 Pro-IL-18 切割成成熟的 IL-18^[55]。Caspase-4/5/11 对 GSDMD 的切割也造成 K⁺和 IL-1 β /IL-18 的外排, 最终共同导致细胞焦亡^[56-57]。此外, Li 等^[58]研究发现, 除蛋白酶切割激活外, GSDM 蛋白还存在其他不依赖酶切的激活机制, 如低等真核生物中的 GSDM 蛋白通过调节氧化还原或分子间相互作用来释放膜打孔活性的全新激活机制, 此发现拓展了对 GSDM 蛋白进化和功能多样性的机制理解, 助力细胞焦亡的基础研究与后续转化进程。

3 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡与 RA 的关系

3.1 NLRP3 炎症小体介导 RA 的细胞焦亡机制

RA 是一种慢性的自身免疫性疾病, 其主要表

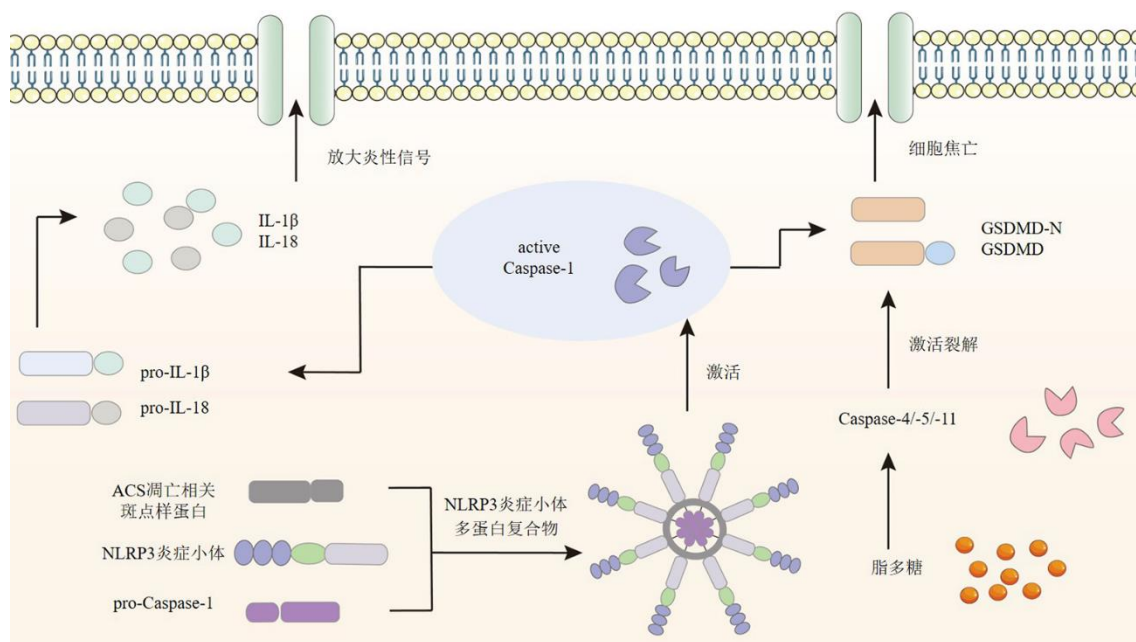


图 2 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡的分子机制

Fig. 2 Molecular mechanism of NLRP3 inflammasome mediated pyroptosis

现为骨与软骨的破坏、血管翳的形成与滑膜炎症的发生。其发病机制涉及巨噬细胞、滑膜细胞及 T 细胞与 B 细胞等免疫细胞，在此主要概述 NLRP3 炎症小体所介导滑膜细胞与免疫细胞的焦亡在 RA 发病机制中的作用。

3.1.1 滑膜细胞焦亡 成纤维样滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocytes, FLSs) 是一种分布于滑膜衬里层的特殊细胞，RA 中 FLSs 的异常激活，不仅参与滑膜增殖、血管翳生成，还具有侵袭性，并介导滑膜炎症、软骨和骨破坏^[59]。诸多研究表明 FLSs 可能通过细胞焦亡途径参与 RA 的发病。现代研究已证明，肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 在 RA-FLSs 中含量丰富，并通过诱导 NF- κ B 活化在焦亡中发挥关键作用^[60]。另一方面，NLRP3 炎症小体在 RA 患者与胶原诱导性小鼠的滑膜中高度激活，介导滑膜细胞的焦亡，引起组织损伤等破坏性反应^[61]。此外，RA 患者滑液中 IL-1 β 、IL-18 和乳酸脱氢酶水平与健康人群相比均显著升高，NLRP3、Caspase-1 和裂解的 GSDMD 的比例显著上调。综上，NLRP3 介导的滑膜细胞焦亡参与 RA 的发病过程，并可能是关节局部炎症的驱动因素。

3.1.2 免疫细胞焦亡 免疫细胞焦亡在 RA 的发病机制中发挥重要作用^[62]。在 RA 病程中，CD4⁺ T 细胞通过将葡萄糖从糖酵解和 ATP 产生中分流，进而产生促炎作用。关节中 IL-18 与内皮细胞、FLSs、单

核细胞和中性粒细胞相互作用，通过上调细胞黏附因子和趋化因子的表达来促进炎症^[63-64]。Zhai 等^[65]研究表明，与健康对照组相比，RA 患者的单核细胞和滑膜巨噬细胞的 Caspase-3、GSDM 和 GSDME 的 N 端片段 (GSDME-N) 的表达增加。而 GSDME-N 在 RA 患者单核细胞中的表达与 RA 活动度呈正相关，GSDME 水平较高的 RA 患者的单核细胞更容易发生焦亡。Wu 等^[66]和 Jie 等^[67]发现 RA 血清预孵育单核细胞的焦亡与 NLRP3 炎症小体的过度激活密切相关，引起 Caspase-1 依赖性细胞死亡与包括 IL-6 在内的炎症因子的释放，进而加重 RA 病情。因此，免疫细胞焦亡被认为是 RA 病理生理过程中的一个重要环节，且 NLRP3 炎症小体在诱导免疫细胞焦亡中同样发挥关键作用。相关研究对于深入理解免疫细胞焦亡在 RA 发展中的角色及探索相应的治疗策略具有重要意义。

3.2 NLRP3 炎症小体介导 RA 细胞焦亡研究

NLRP3 炎症小体是由先天免疫感应蛋白 NLRP3 形成的多聚体蛋白复合物^[68]，在炎症小体多蛋白复合物内的 ASC 纤维中，pro-Caspase-1 酶原诱导 Caspase-1 的自身激活，形成具有催化活性的 Caspase-1。Caspase-1 作为炎症小体的效应酶，对未成熟的促炎因子进行蛋白水解处理^[69]。进而促进形成有孔活性的 GSDMD-N，GSDMD-N 与质膜结合形成孔，导致细胞起泡和质膜破裂，进一步引起细

胞焦亡的发生,同时释放成熟的 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子及其他细胞内容物,加重 RA 患者的炎症反应^[70]。在自发性关节炎小鼠模型研究表明,NLRP3/IL-1 β 与 RA 关节周围炎症有关^[71]。同时,多项临床研究发现,滑膜细胞焦亡是慢性免疫性疾病的核⼼,RA 患者中 IL-18、IL-1 β 和 Caspase-1 水平显著上调,NLRP3 明显升高,NLRP3 的过度激活与 RA 活性密切相关^[72]。Zhang 等^[73]发现在 RA 患者的滑膜组织和外周血单个核细胞中,NLRP3 炎症小体高度激活。Zhao 等^[74]研究证明通过抑制 NLRP3/Caspase-1 信号通路可以有效调控 IL-1 β 的表达,防止焦亡。此外,多项研究表明,NLRP3 炎症小体可参与抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活,导致下游 Caspase-1 水平下调,同时 IL-1 β 与 IL-18 的释放减少,GSDMD 介导的细胞焦亡被有效抑制,进而使其介导的细胞焦亡过程受到阻碍,缓解 RA 病情^[75]。

研究表明,NLRP3 炎症小体在许多其他疾病的细胞焦亡中也有着不可忽视的作用,它的激活是多种疾病中焦亡所必需的重要过程。在糖尿病视网膜病变中,视网膜细胞中含有的 NLRP3 炎症小体已被确定为致病因素,MCC950 是一种高度特异性的 NLRP3 抑制剂,其通过抑制 NEK7 与 NLRP3 炎症小体的结合,极大地保护视网膜细胞免受高糖刺激的功能障碍^[65]。由 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡也可促进高血压患者病情的发展,其引起的炎症反应可导致血管内皮功能障碍^[76]。同样,缺血性脑卒中的发病与 NLRP3 等炎症体的启动、激活而介导的细胞焦亡密不可分^[77]。

4 中药及复方干预 NLRP3 炎症小体细胞焦亡改善 RA 的研究

4.1 中药活性成分

中药活性成分在 RA 治疗中展现出巨大作用,其作用机制主要是抑制 NLRP3 炎症小体的激活,减少 IL-1 β 和 IL-18 的产生,发挥抗炎作用^[78-79]。近年来有多项研究表明中药单体成分通过干预 NLRP3 炎症小体与细胞焦亡从而改善 RA,并且许多物质有着明显且有效的实际作用。相关中药单体成分在 RA 治疗中的分子机制与发挥的临床作用见表 2。从表 2 中得知,中药单体成分可通过影响 NLRP3、活性氧/NF- κ B/NLRP3、JAK/STAT、TLR4/NF- κ B、PI3K/Akt/NF- κ B 等多种信号通路或途径来影响炎症小体的启动激活与细胞焦亡,减弱由二者引起的炎症反应。中药单体成分不断被药理实验与

临床研究证明对 RA 患者存在有效的治疗作用,其作用机制的日渐清晰,也在为 RA 的临床治疗应用提供新的角度。

4.2 中药复方

在中医学角度,RA 的发病源于风寒湿邪、正气不足,属于“痹症”范畴。消炎祛湿为中药复方治疗 RA 的主要方向。目前,多种中药复方经实验与临床验证有效,被用于 RA 的治疗中。现代研究证明,其药理机制主要为抑制 NLRP3 炎症小体的表达,调节细胞焦亡进程,进而达到降低炎症反应等治疗 RA 的目的。

白虎桂枝汤(Baihu Guizhi Decoction, BHGZD)是一种广泛用于风湿治疗的中药方剂,具有令人满意的临床疗效。BHGZD 中的芒果苷和肉桂酸结合物与 TLR4/PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路相互作用,抑制 NLRP3 炎症小体激活,调节细胞焦亡进程,为 BHGZD 抗活动性 RA 提供了新的代表性药理机制^[75,99]。漆赛尔桑当松汤(Qi-Sai-Er-Sang-Dang-Song Decoction, QSD)是一种藏族经典草药配方,是常用于西藏医院治疗 RA 的中药制剂。其功效是消炎、祛寒、祛湿、止痛。研究表明 QSD 能降低神经源性基因 Notch 同源蛋白 1(neurogenic locus Notch homolog protein 1, NOTCH1)、NLRP3 和发状分裂相关增强因子-1 蛋白的表达水平,其抗炎作用被证明可能通过抑制 NOTCH1/NF- κ B/NLRP3 信号通路来发挥^[100]。金乌健骨胶囊可抑制 Caspase-1/3/4/5、GSDMD、NLRP3 和 ASC 的响应水平,降低炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 的表达,以此达到 RA 治疗的作用^[101]。新风胶囊被证明可能通过抑制 NLRP3/GSDMD 通路来抑制 FLSs 焦亡,从而减轻 RA 关节的局部炎症反应,从而导致炎症因子分泌减少^[102]。RA 在中医理论中可根据临床表现被分为的多种证型,顽痹清丸在临床研究中被发现可有效改善湿热痹阻型 RA 患者的临床症状,其主要机制为调节患者血清中与焦亡相关的细胞因子,进而降低炎症水平^[103]。独活寄生汤被证明显著下调胞外酸化法诱导的 RA 模型细胞中 NLRP3、Caspase-1、ASC、IL-1 β 、IL-18 mRNA 及蛋白水平,通过抑制 RA 模型细胞焦亡其缓解 RA 患者的药效作用途径为抑制 NLRP3/Caspase-1 信号通路介导的软骨细胞焦亡^[104]。三痹汤可通过抑制 NLRP3 信号通路激活,降低大鼠血清 IL-1 β 等炎症因子水平,改善佐剂型关节炎大鼠滑膜损伤的程度^[105]。

表 2 中药活性成分干预 NLRP3 炎症小体细胞焦亡改善 RA 的研究进展

Table 2 Chinese herbal active ingredients for improving RA by intervening NLRP3 inflammasome and pyroptosis			
活性成分	涉及通路	作用机制	文献
蛇床子素	AMPK	调节线粒体稳态和功能：纠正了 FLSs 粒体动力学异常，进一步抑制活性氧产生；激活 AMP 80 依赖的蛋白激酶抑制 NLRP3 炎症小体激活	
石榴苷	NF-κB/NLRP3	抑制 NF-κB 信号通路的激活，进而抑制巨噬细胞 M ₁ 极化和细胞焦亡；下调 NLRP3 和 Caspase- 81 1 的表达来减轻细胞焦亡	
青藤碱	NLRP3	通过竞争性结合鸟苷酸结合蛋白 5 和下调 P2X7R 蛋白表达来抑制 NLRP3 相关通路的活性， 82-83 减少 IL-1β 和 IL-18 的产生	
雷公藤多苷、 雷公藤甲素	NLRP3、JAK/STAT、 TLR4/NF-κB	通过调控 NLRP3、JAK/STAT、TLR4/NF-κB 等途径发挥抑制 RA 的作用；抑制线粒体自噬， 84-85 进而抑制 NLRP3 炎症小体的活化和细胞焦亡，最终抑制促炎因子高表达	
没食子酸	NLRP3-NEK7	阻断 NLRP3-NEK7 相互作用并对 ASC 寡聚化发挥抑制作用，限制炎症小体组装；促进 Nrf2 86 的表达，并减少 mtROS 的产生；缓和尿酸单钠盐诱导的巨噬细胞和中性粒细胞迁移到关 节滑膜炎	
芍药苷单体衍 生物	TLR4/NLRP3/GSDMD	抑制 TLR4/NLRP3/GSDMD 信号通路，从而抑制巨噬细胞的坏死或焦亡，改善 RA 87	
杠柳苷元	NLRP3/Caspase-1/ GSDMD	调节 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路抑制细胞焦亡，减少炎症因子的释放；抑制 RA- 88 FLS 的迁移和侵袭能力，阻断其生长周期；下调 NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1β 和 IL-18 的分泌和活化，抑制细胞焦亡	
钩吻素子	活性氧/NF-κB/NLRP3	抑制活性氧产生，阻断 ASC 斑点的形成及其寡聚化，阻碍 NLRP3-ASC 的相互作用，降低 89 IκBα 和 p65 的磷酸化、p65 的核定位及 TNF-α 和 IL-6 的分泌	
肉桂醛	NLRP3、Succinate/ HIF-1α	通过调节琥珀酸/HIF-1α 轴和抑制 NLRP3 来抑制 IL-1β，从而缓解 RA 炎症反应 90	
毛蕊异黄酮	NF-κB、p62-Keap1	通过 NF-κB 和 p62-Keap1 通路抑制 AIM2 炎症小体介导的炎症和细胞焦亡；抑制体内炎症细 91 胞和 LysM-eGFP ⁺ 中性粒细胞的募集，促进体外乳酸脱氢酶增加	
淫羊藿苷	miR-223-3p/NLRP3	上调 miR-223-3p 的表达抑制 NLRP3，控制 RA-FLSs 细胞增殖和炎症反应，影响 RA-FLS 细 92 胞凋亡	
蒲公英甾醇	NF-κB/NLRP3	阻断 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的表达来抑制 NLRP3 炎症小体激活；调节 NF-κB 抑制剂、 93 IκB 激酶和转化生长因子-β-激活激酶 1 来阻断 NF-κB 的激活；抑制 IL-1β 诱导的促炎因子 的表达，包括 TNF-α、IL-6、IL-8 与基质金属蛋白酶	
芒果苷和肉 桂酸	TLR4/PI3K/Akt	通过 TLR4/PI3K/Akt 信号抑制 NF-κB 以抑制 NLRP3 炎症体的激活；下调下游 Caspase-1， 75 减少 IL-1β 和 IL-18 的释放，并调节 GSDMD 介导的细胞焦亡	
黄芩苷	PI3K/Akt/NF-κB	上调 let-7i-3p 表达，抑制 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路，抑制 ASC、Cspase-1 蛋白的表达，从 94 而通过减轻 NLRP3 炎性小体的活化，降低 IL-1、IL-18 的分泌	
柯里拉京	活性氧/TXNIP/NLRP3	抑制活性氧/TXNIP/NLRP3 途径，从而抑制炎症小体激活和细胞焦亡；限制 GSDMD-N 的表 95 达；减少 Caspase-1 p20 和 IL-1β 的释放	
葫芦素 B	Nrf2/HO-1	激活 Nrf2/HO-1 途径来抑制 NF-κB/NLRP3 炎症小体激活，有效抑制促炎因子的表达，包括 96 环氧合酶-2、诱导型一氧化氮合酶、IL-1β 和 IL-18	
茯苓多糖	NLRP3	抑制 NLRP3、ASC、IL-1β、IL-18、GSDMD 和 Caspase-1 蛋白的表达 97	
老鹳草素	NLRP3	通过抗氧化作用阻止 ASC 和 NLRP3 的组装，抑制炎症体激活、细胞焦亡和 IL-1β 释放 98	

AMPK-腺苷酸活化蛋白激酶；JAK-Janus 激酶；STAT-信号转导和转录激活因子；Nrf2-核因子 E2 相关因子 2；IκBα-NF-κB 抑制蛋白 α；HIF-1α-缺氧诱导因子-1α；Keap1-Kelch 样 ECH 关联蛋白 1；LysM-eGFP-带锚定基序的增强型绿色荧光蛋白；PI3K-磷脂酰肌醇 3-激酶；Akt-蛋白激酶 B；TXNIP-硫氧还蛋白相互作用蛋白；HO-1-血红素加氧酶-1。

AMPK-adenosine monophosphate activated protein kinase；JAK-Janus kinase；STAT-signal transducer and activator of transcription；Nrf2-nuclear factor E2 related factor 2；IκBα-inhibitor NF-κB α；HIF-1α-hypoxia inducible factor-1α；Keap1-Kelch-like ECH-associated protein 1；LysM-eGFP-lysine motif-enhanced green fluorescent protein；PI3K-phosphatidylinositol-3-kinase；Akt-protein kinase B；TXNIP-thioredoxin-interactingprotein；HO-1-heme oxygenase-1。

中医药通过抑制 NLRP3 炎症小体与细胞焦亡的作用来达到改善滑膜损伤、抑制免疫与软骨细胞焦亡、改善体内炎症环境、消炎止痛等目的,中药复方在 RA 治疗的应用中快速发展与普及,对其机制探索与临床研究为中药方剂的应用提供了新的启示,促进了中药和药物研发的现代化发展。

5 结语与展望

综上,RA 作为一种特殊的人体自身免疫疾病,其发病机制尚未清晰,并且目前已有的治疗方法并不能完全治愈 RA。探索 RA 发病机制对于 RA 的更好治疗具有重大意义。近年来,针对这一领域的研究取得了显著进展。大量研究表明 RA 患者关节滑膜组织中 NLRP3 炎症小体的过度激活,进而导致免疫细胞焦亡,这一现象与关节炎、滑膜增生等 RA 的病理过程密切相关。其次,对于分子机制的研究,深入挖掘了 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡机制。关键信号通路如 Caspase-1 的激活和 GSDMD 的裂解,被证明在 RA 的发展中发挥着至关重要的角色。这些分子机制的解析为开发新的治疗策略提供了有力支持。此外,针对 NLRP3 炎症小体的治疗策略也成为研究热点^[106]。通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化,一些药物和治疗手段显示出对 RA 症状的缓解作用,为未来的治疗方向提供指导 NLRP3 炎症小体成为 RA 治疗中的潜在靶点,应用前景可观,主要体现在 NLRP3 抑制剂的开发与应用方面。虽然当前已有针对 NLRP3 炎症小体的多种抑制剂进入临床研究,但尚无小分子药物上市,同时进入临床开发的 NLRP3 抑制剂结构同质化严重,临床风险较高。开发构建全新骨架的 NLRP3 抑制剂有利于提升药物安全,故寻找全新结构骨架、高效安全的 NLRP3 炎症小体抑制剂(如三环结构抑制剂)具有重要意义。未来应加强对 NLRP3 炎症小体激活调控机制,以更全面地了解其在 RA 发病机制中的作用,为设计更精准的治疗手段提供理论基础。同时加强对临床应用安全性的重视,为 NLRP3 的实际临床应用提供前提。

中药及中药复方在治疗 RA 方面表现出多靶点协同治疗、不良反应少等优点,而化学药治疗 RA 作用靶点少、不良反应大,现已有多项研究证明多种中药单体成分与中药复方在 RA 治疗上具有重要作用,它们可参与调节 TLR4/NLRP3/GSDMD、TLR4/NLRP3/NF- κ B 与 PI3K/Akt/NF- κ B 等信号通路对 NLRP3 炎症小体的激活产生影响,抑制细胞

焦亡从而进一步缓解炎症反应。中药复方同样可通过抑制滑膜细胞与软骨细胞等焦亡、降低炎症因子水平等方式对 RA 起到治疗作用。诸多中药方剂与中药成分在临床上的有效使用为有效且精准的治疗 RA 提供了新思路,故探索更适宜的中药及中药复方,发掘中医药应用于 RA 的潜力迫在眉睫。总的来说,未来的研究将更加注重以下 3 个方面:(1)注重分子机制解析,并对中药成分治疗 RA 的机制研究提高重视,以求对 RA 患者实现中西医结合的精准治疗,根据患者基因型和表型选择合适的治疗方案;(2)对治疗策略进行优化,深入挖掘 NLRP3 炎症小体的潜在治疗方式,如 MCC950 类等 NLRP3 炎症小体抑制剂的研发,并对其安全性提高重视;(3)关注临床实践,为 RA 患者带来更有效的治疗选择,考虑中药与化学药联合应用,以提高治疗效果并降低不良反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhao J N, Jiang P, Guo S C, 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.
- [2] Smolen J S, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18001.
- [3] He Y F, Mai C T, Pan H D, et al. Targeting immunometabolism by active ingredients derived from traditional Chinese medicines for treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Chin Herb Med*, 2021, 13(4): 451-460.
- [4] 周政, 赵灵灵, 贾文瑞, 等. 基于肠道菌群探讨金藤清痹颗粒抗类风湿关节炎的作用机制 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(2): 270-279.
- [5] 彭红玉, 刘婧, 李璐, 等. 基于 NLRP3/IL-1 β 通路探讨筋骨止痛凝胶治疗膝骨性关节炎的作用机制 [J]. *中草药*, 2023, 54(8): 2502-2508.
- [6] Fu J N, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301-316.
- [7] Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: Mechanisms and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 128.
- [8] Xu J, Núñez G. The NLRP3 inflammasome: Activation and regulation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2023, 48(4): 331-344.
- [9] 范星宇, 廖晓倩, 王梓仪, 等. NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡在慢性心力衰竭中的机制及中医药研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(8): 2106-2116.
- [10] Lu A, Magupalli V G, Ruan J B, et al. Unified

- polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes [J]. *Cell*, 2014, 156(6): 1193-1206.
- [11] Li T T, Gil Pineda L I, Stevens A O, *et al.* Key factors regulating the interdomain dynamics may contribute to the assembly of ASC [J]. *Biology*, 2023, 12(6): 796.
- [12] Xia S Y, Zhang Z B, Magupalli V G, *et al.* Gasdermin D pore structure reveals preferential release of mature interleukin-1 [J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 607-611.
- [13] Wei L Y, Syed Mortadza S A, Yan J, *et al.* ATP-activated P2X7 receptor in the pathophysiology of mood disorders and as an emerging target for the development of novel antidepressant therapeutics [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 87: 192-205.
- [14] Xing Y, Yao X M, Li H, *et al.* Cutting edge: TRAF6 mediates TLR/IL-1R signaling-induced nontranscriptional priming of the NLRP3 inflammasome [J]. *J Immunol*, 2017, 199(5): 1561-1566.
- [15] Bauernfeind F G, Horvath G, Stutz A, *et al.* Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression [J]. *J Immunol*, 2009, 183(2): 787-791.
- [16] Swanson K V, Deng M, Ting J P Y. The NLRP3 inflammasome: Molecular activation and regulation to therapeutics [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477-489.
- [17] 刘亚娟, 吴小芬, 魏红红, 等. 细胞焦亡及其在糖尿病神经病变中的作用研究进展 [J]. *山东医药*, 2023, 63(7): 104-108.
- [18] 冯晓玲, 朱娣, 张杨. 核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白 3 炎症小体在妇科疾病中的研究进展 [J]. *中国生育健康杂志*, 2021, 32(2): 190-193.
- [19] Surprenant A, Rassendren F, Kawashima E, *et al.* The cytolytic P2Z receptor for extracellular ATP identified as a P2X receptor (P2X7) [J]. *Science*, 1996, 272(5262): 735-738.
- [20] Perregaux D, Gabel C A. Interleukin-1 beta maturation and release in response to ATP and nigericin. Evidence that potassium depletion mediated by these agents is a necessary and common feature of their activity [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(21): 15195-15203.
- [21] Walev I, Reske K, Palmer M, *et al.* Potassium-inhibited processing of IL-1 beta in human monocytes [J]. *EMBO J*, 1995, 14(8): 1607-1614.
- [22] Chevriaux A, Pilot T, Derangère V, *et al.* Cathepsin B is required for NLRP3 inflammasome activation in macrophages, through NLRP3 interaction [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 167.
- [23] Svadlakova T, Hubatka F, Turanek Knotigova P, *et al.* Proinflammatory effect of carbon-based nanomaterials: *In vitro* study on stimulation of inflammasome NLRP3 via destabilisation of lysosomes [J]. *Nanomaterials*, 2020, 10(3): 418.
- [24] Sharma A, Dhavale D D, Kotzbauer P T, *et al.* VCP inhibition augments NLRP3 inflammasome activation [J]. *Inflammation*, 2024, 47(5): 1868-1883.
- [25] Orłowski G M, Colbert J D, Sharma S, *et al.* Multiple cathepsins promote pro-IL-1 β synthesis and NLRP3-mediated IL-1 β activation [J]. *J Immunol*, 2015, 195(4): 1685-1697.
- [26] Tsujimoto K, Jo T, Nagira D, *et al.* The lysosomal regulator complex activates NLRP3 inflammasome *in vivo* via HDAC6 [J]. *EMBO J*, 2023, 42(1): e111389.
- [27] Luo T, Jia X, Feng W D, *et al.* Bergapten inhibits NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis via promoting mitophagy [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(9): 1867-1878.
- [28] Paik S, Kim J K, Silwal P, *et al.* An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1141-1160.
- [29] Courbet A, Bec N, Constant C, *et al.* Imidazoquinoxaline anticancer derivatives and imiquimod interact with tubulin: Characterization of molecular microtubule inhibiting mechanisms in correlation with cytotoxicity [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182022.
- [30] Cruz C M, Rinna A, Forman H J, *et al.* ATP activates a reactive oxygen species-dependent oxidative stress response and secretion of proinflammatory cytokines in macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(5): 2871-2879.
- [31] Dostert C, Pétrilli V, van Bruggen R, *et al.* Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica [J]. *Science*, 2008, 320(5876): 674-677.
- [32] Liu X, Fang Y, Lv X T, *et al.* Deubiquitinase OTUD6A in macrophages promotes intestinal inflammation and colitis via deubiquitination of NLRP3 [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(6): 1457-1471.
- [33] Zhang Y N, Luo L, Xu X M, *et al.* Acetylation is required for full activation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8396.
- [34] Qin Y, Meng X T, Wang M G, *et al.* Posttranslational ISGylation of NLRP3 by HERC enzymes facilitates inflammasome activation in models of inflammation [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(20): e161935.
- [35] Zhang Z R, Venditti R, Ran L, *et al.* Distinct changes in endosomal composition promote NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(1): 30-41.

- [36] Xiao L, Magupalli V G, Wu H. Cryo-EM structures of the active NLRP3 inflammasome disc [J]. *Nature*, 2023, 613(7944): 595-600.
- [37] Xiao Y, Zhao C, Tai Y, *et al.* STING mediates hepatocyte pyroptosis in liver fibrosis by epigenetically activating the NLRP3 inflammasome [J]. *Redox Biol*, 2023, 62: 102691.
- [38] Tsuchiya K. Inflammasome-associated cell death: Pyroptosis, apoptosis, and physiological implications [J]. *Microbiol Immunol*, 2020, 64(4): 252-269.
- [39] Huang H Y, Weng Y M, Tian W, *et al.* Molecular mechanisms of pyroptosis and its role in anti-tumor immunity [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(13): 4166-4180.
- [40] Shi J J, Gao W Q, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245-254.
- [41] Yuk J M, Silwal P, Jo E K. Inflammasome and mitophagy connection in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4714.
- [42] Jiang S, Gu H J, Zhao Y, *et al.* Teleost gasdermin E is cleaved by caspase 1, 3, and 7 and induces pyroptosis [J]. *J Immunol*, 2019, 203(5): 1369-1382.
- [43] 毛婧, 谭敏, 郝佳瑶, 等. 细胞焦亡在类风湿关节炎中致病作用的新进展 [J/OL]. 中国免疫学杂志, [2023-12-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.R.20231225.1512.002.html>.
- [44] 蔡楠. 基于 SIRT1-NLRP3 信号通路探究姜黄素调节细胞焦亡改善急性肺损伤的作用机制 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [45] Liang F Q, Zhang F, Zhang L L, *et al.* The advances in pyroptosis initiated by inflammasome in inflammatory and immune diseases [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(2): 159-166.
- [46] Zheng X Q, Wan J, Tan G. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in diabetic retinopathy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1151185.
- [47] Toldo S, Abbate A. The role of the NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(4): 219-237.
- [48] 王甲河, 邹淑娟, 谢静, 等. NLRP3 炎性小体与骨及关节疾病发生的研究进展 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2023, 54(3): 679-684.
- [49] Li X, Xiao G Y, Guo T, *et al.* Potential therapeutic role of pyroptosis mediated by the NLRP3 inflammasome in type 2 diabetes and its complications [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 986565.
- [50] 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.
- [51] Hong Q H, Zhang Y, Lin W X, *et al.* Negative feedback of the cAMP/PKA pathway regulates the effects of endoplasmic reticulum stress-induced NLRP3 inflammasome activation on type II alveolar epithelial cell pyroptosis as a novel mechanism of BLM-induced pulmonary fibrosis [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 2291877.
- [52] Wang S, Yuan Y H, Chen N H, *et al.* The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in Parkinson's disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 458-464.
- [53] Zhao Y N, Li Z K, Lu E R, *et al.* Berberine exerts neuroprotective activities against cerebral ischemia/reperfusion injury through up-regulating PPAR- γ to suppress NF- κ B-mediated pyroptosis [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 177: 22-30.
- [54] Zheng X T, Chen W W, Gong F C, *et al.* The role and mechanism of pyroptosis and potential therapeutic targets in sepsis: A review [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 711939.
- [55] Li L, Wu L Y, Yin X P, *et al.* Bulk and single-cell transcriptome analyses revealed that the pyroptosis of glioma-associated macrophages participates in tumor progression and immunosuppression [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1803544.
- [56] Yue T T, Li X J, Chen X X, *et al.* Hemoglobin derived from subarachnoid hemorrhage-induced pyroptosis of neural stem cells via ROS/NLRP3/GSDMD pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 4383332.
- [57] Wang H, Zhou X W, Li C B, *et al.* The emerging role of pyroptosis in pediatric cancers: From mechanism to therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 140.
- [58] Li Y Y, Hou Y J, Sun Q, *et al.* Cleavage-independent activation of ancient eukaryotic gasdermins and structural mechanisms [J]. *Science*, 2024, 384(6697): adm9190.
- [59] Nygaard G, Firestein G S. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(6): 316-333.
- [60] Ren C F, Chen J, Che Q C, *et al.* IL-37 alleviates TNF- α -induced pyroptosis of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes by inhibiting the NF- κ B/GSDMD signaling pathway [J]. *Immunobiology*, 2023, 228(3): 152382.
- [61] 李志婷, 姜刚刚, 田杰祥, 等. 滑膜成纤维细胞焦亡在类风湿关节炎发病机制中的作用及中医药对其干预探讨 [J]. 风湿病与关节炎, 2023, 12(4): 37-41.
- [62] Chen P K, Tang K T, Chen D Y. The NLRP3 inflammasome as a pathogenic player showing therapeutic

- potential in rheumatoid arthritis and its comorbidities: A narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(1): 626.
- [63] Li Y Y, Shen Y, Jin K, *et al*. The DNA repair nuclease MRE11A functions as a mitochondrial protector and prevents T cell pyroptosis and tissue inflammation [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(3): 477-492.
- [64] Zhang X, Zhang Y M, Li R, *et al*. Salidroside ameliorates Parkinson's disease by inhibiting NLRP3-dependent pyroptosis [J]. *Aging*, 2020, 12(10): 9405-9426.
- [65] Zhai Z Q, Yang F Y, Xu W C, *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.
- [66] Wu X Y, Li K T, Yang H X, *et al*. Complement C1q synergizes with PTX3 in promoting NLRP3 inflammasome over-activation and pyroptosis in rheumatoid arthritis [J]. *J Autoimmun*, 2020, 106: 102336.
- [67] Jie F M, Xiao S T, Qiao Y, *et al*. Kujieling Decoction suppresses NLRP3-mediated pyroptosis to alleviate inflammation and experimental colitis *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113243.
- [68] 杨兆文. 类风湿关节炎发病机制中 NLRP3 炎症小体的作用以及类风湿关节炎疾病活动评价的新指标 [D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [69] Lucas-Ruiz F, Peñín-Franch A, Pons J A, *et al*. Emerging role of NLRP3 inflammasome and pyroptosis in liver transplantation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14396.
- [70] Zhao J N, Guo S C, Schrodi S J, *et al*. Absent in melanoma 2 (AIM2) in rheumatoid arthritis: Novel molecular insights and implications [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 108.
- [71] Gao J, Zhang H L, Yang Y Y, *et al*. Therapeutic potential of targeting the NLRP3 inflammasome in rheumatoid arthritis [J]. *Inflammation*, 2023, 46(3): 835-852.
- [72] 张蕾. 基于 NLRP3 炎症小体介导的心肌细胞焦亡探讨复心汤对慢性心力衰竭的作用及机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [73] Zhang X, Wang Q Y, Cao G R, *et al*. Pyroptosis by NLRP3/Caspase-1/gasdermin-D pathway in synovial tissues of rheumatoid arthritis patients [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(16): 2448-2456.
- [74] Zhao Z Q, Ma X L, Dong S H, *et al*. Regulatory effect of zinc finger protein A20 on rheumatoid arthritis through NLRP3/Caspase-1 signaling axis mediating pyroptosis of HFLS-RA cells [J]. *Cell Mol Biol*, 2023, 69(8): 179-184.
- [75] Li W J, Wang K X, Liu Y D, *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.
- [76] 焦玉丽, 李洁, 宋业琳, 等. NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡在高血压病中的机制探讨及中医药治疗进展 [J/OL]. 实用中医内科杂志, [2024-01-24]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1187.R.20240124.0947.002.html>.
- [77] 王泽乾, 段彦哲, 吴艺舸, 等. NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡在缺血性脑卒中病理过程中的作用研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2024, 40(7): 648-654
- [78] 孙玥. SsnB 影响 NLRP3 炎症小体及 α 1,3 岩藻糖基转移酶活性减轻类风湿性关节炎损伤的研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [79] Kong R X, Sun L L, Li H, *et al*. The role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of rheumatic disease [J]. *Autoimmunity*, 2022, 55(1): 1-7.
- [80] Jiang X L, Lu Z J, Zhang Q, *et al*. Osthole: A potential AMPK agonist that inhibits NLRP3 inflammasome activation by regulating mitochondrial homeostasis for combating rheumatoid arthritis [J]. *Phytomedicine*, 2023, 110: 154640.
- [81] Ge G R, Bai J X, 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.
- [82] Li J M, Yao Y D, Luo J F, *et al*. Pharmacological mechanisms of sinomenine in anti-inflammatory immunity and osteoprotection in rheumatoid arthritis: A systematic review [J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155114.
- [83] Li J M, Deng H S, Yao Y D, *et al*. Sinomenine ameliorates collagen-induced arthritis in mice by targeting GBP5 and regulating the P2X7 receptor to suppress NLRP3-related signaling pathways [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(12): 2504-2524.
- [84] 康艳慧, 穆萍萍, 张海雷. 雷公藤甲素对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞线粒体自噬、NLRP3 炎症小体活化和细胞焦亡的影响 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(2): 290-295.
- [85] 崔东晓, 乐世俊, 徐项巧, 等. 雷公藤多苷及其主要活性成分抑制类风湿性关节炎的作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(20): 6913-6921.
- [86] Lin Y Q, Luo T Y, Weng A L, *et al*. Gallic acid alleviates gouty arthritis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis through enhancing Nrf2 signaling [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 580593.
- [87] 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.
- [88] Ma X, Yang Y Z, Li H, *et al*. Periplogenin inhibits pyroptosis of fibroblastic synoviocytes in rheumatoid arthritis through the NLRP3/Caspase-1/GSDMD signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133: 112041.
- [89] Luo Y F, Xiong B J, Liu H P, *et al*. Koumine suppresses IL-1 β secretion and attenuates inflammation associated with blocking ROS/NF- κ B/NLRP3 axis in macrophages [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 622074.
- [90] Liu P W, Wang J, Wen W, *et al*. Cinnamaldehyde suppresses NLRP3 derived IL-1 β via activating succinate/HIF-1 in rheumatoid arthritis rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106570.
- [91] Tian J, Zhou D P, Xiang L B, *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.
- [92] 吴志明. 淫羊藿苷通过调控 miR-223-3p/NLRP3 信号轴缓解类风湿性关节炎的发生 [D]. 南昌: 南昌大学医学部, 2021.
- [93] Chen J F, Wu W B, Zhang M M, *et al*. Taraxasterol suppresses inflammation in IL-1 β -induced rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes and rheumatoid arthritis progression in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 274-283.
- [94] 张炜, 王莉, 杨雨欣, 等. 黄芩苷调节 let-7i-3p/PI3K/Akt/NF- κ B 信号轴减轻类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞 NLRP3 炎性小体活化 [J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(12): 2313-2319.
- [95] Luo T Y, Zhou X Y, Qin M Y, *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.
- [96] Lou C, Fang Y Q, Mei Y F, *et al*. Cucurbitacin B attenuates osteoarthritis development by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis through activating Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(7): 3352-3369.
- [97] Yan H G, Zhou Y, Xie Z H, *et al*. Pachymaran alleviates acute gouty arthritis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis [J]. *Altern Ther Health Med*, 2024, 30(10): 409-415.
- [98] Zhou X Y, Qin M Y, He L R, *et al*. Geraniin restricts inflammasome activation and macrophage pyroptosis by preventing the interaction between ASC and NLRP3 to exert anti-inflammatory effects [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 129: 111656.
- [99] Li W J, Mao X, Wang X Y, *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.
- [100] Su J S, Tao Y W, Liu J, *et al*. Tibetan medicine Qi-Sai-Er-Sang-Dang-Song Decoction inhibits TNF- α -induced rheumatoid arthritis in human fibroblast-like synoviocytes via regulating NOTCH1/NF- κ B/NLRP3 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 310: 116402.
- [101] Wang Q Y, Yao X M, Xu H, *et al*. Jinwu Jiangu Capsule affects synovial cells in rheumatoid arthritis through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Acta Biochim Pol*, 2021, 68(4): 641-646.
- [102] 王露琳. 基于 NLRP3/GSDMD 通路介导的细胞焦亡研究新风湿对 RA 免疫炎症的作用机制 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [103] 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.
- [104] 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.
- [105] 姚舒婷, 张春芳, 周晶. 基于 NLRP3 信号通路探讨三痹汤对佐剂型关节炎大鼠的治疗作用及机制探讨 [J]. *中医药信息*, 2024, 41(1): 18-26.
- [106] 吴敏, 王久香, 刘涛峰, 等. 复方泽漆冲剂含药血清调控 PI3K/Akt/NF- κ B 通路与 NLRP3 炎症小体缓解银屑病细胞模型损伤作用机制研究 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(5): 1051-1062.

[责任编辑 赵慧亮]