

NLRP3 炎性小体在肌肉骨骼系统疾病中的作用

丁恺志, 龚妍春, 李晓诺, 朱袁婕, 姚丽华*

江西科技师范大学生命科学学院, 江西 南昌 330013

丁恺志, 龚妍春, 李晓诺, 朱袁婕, 姚丽华. NLRP3 炎性小体在肌肉骨骼系统疾病中的作用[J]. 生物工程学报, 2024, 40(2): 337-349.

DING Kaizhi, GONG Yanchun, LI Xiaonuo, ZHU Yuanjie, YAO Lihua. Role of NLRP3 inflammasomes in musculoskeletal disorders[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(2): 337-349.

摘要: 炎性小体是先天性免疫系统的受体和传感器, 在许多疾病的发生和进展中起着关键的病理作用。近期研究表明, NOD 样受体家族核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎性小体参与了对公共健康具有高度影响的疾病的发生, 如肌肉骨骼系统疾病。肌肉骨骼系统疾病是主要由工作和周围环境引起或加重的肌肉、关节、骨骼等运动系统疾病, 以及相关神经、循环系统损伤的疾病。NLRP3 小体的激活可以诱导炎症及引发凋亡, 造成机体进一步损伤。因此, 以 NLRP3 炎性小体为切入点, 开展对肌肉骨骼系统疾病的预防和治疗具有重要意义。研究炎症性疾病中 NLRP3 炎性小体活动的机制及作用已然成为新的研究方向。本文对 NLRP3 炎性小体的激活途径及机制进行了概述, 并分析了 NLRP3 炎性小体在肌少症、骨质疏松症和关节炎等肌肉骨骼系统疾病中的作用, 以期对肌肉骨骼系统疾病的治疗提供理论依据。

关键词: NLRP3 炎性小体; 骨骼肌; 骨骼; 关节; 肌肉骨骼系统

Role of NLRP3 inflammasomes in musculoskeletal disorders

DING Kaizhi, GONG Yanchun, LI Xiaonuo, ZHU Yuanjie, YAO Lihua*

School of Life Science, Jiangxi Science & Technology Normal University, Nanchang 330013, Jiangxi, China

Abstract: Inflammasomes are innate immune sensors and receptors that play key pathological roles in the development and progression of numerous diseases. Recent studies have shown that NLRP3 inflammasomes are critical in the pathology of diseases with a high impact on public

资助项目: 国家自然科学基金(31960193, 31660275); 江西省“双千计划”科技创新高端人才项目(jxsq2019201011); 江西省自然科学基金重点项目(20202ACBL206029)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (31960193, 31660275), the Jiangxi Province “Double Thousand Plan” Science and Technology Innovation High-end Talent Project (jxsq2019201011), and the Key Project of Natural Science Foundation of Jiangxi Province (20202ACBL206029).

*Corresponding author. E-mail: yaolh7905@163.com

Received: 2023-05-19; Accepted: 2023-09-20; Published online: 2023-09-26

health, such as musculoskeletal disorders. Musculoskeletal disorders, mainly caused or aggravated by work and the surrounding environment, are locomotor system disorders such as muscles, joints, bones, as well as diseases associated with neurological and circulatory system injuries. Activation of NLRP3 inflammasomes can induce inflammation and pyroptosis, leading to further bodily harm. Therefore, investigating the mechanism and function of NLRP3 inflammasomes, holds great significance and importance for the prevention and treatment of musculoskeletal disorders. This review provides a summary of the activation pathway and mechanism of NLRP3 inflammasomes, and analyzes the role in musculoskeletal disorders such as sarcopenia, osteoporosis and arthritis, with the aim to facilitate the treatment of musculoskeletal disorders.

Keywords: NLRP3 inflammasomes; skeletal muscle; bone; joint; musculoskeletal system

肌肉骨骼系统是由肌肉、骨骼和其他结缔组织组成的生物系统,其主要功能是为身体提供形式、支持、运动和稳定性。肌肉骨骼系统疾病(musculoskeletal disorders, MSD)是一种以肌肉、神经、肌腱、关节和骨骼损伤为主要危害的疾病,包括肌肉疾病、骨骼疾病、关节疾病等^[1],按照病程分类包括急性发作、短期疾病甚至终生疾病。此外,肌肉骨骼系统疾病与外周动脉疾病、神经退变性疾病等密切相关。尽管肌肉骨骼系统具有再生能力以抵御小损伤,但是随着机体老龄化和疾病风险因素日益增加,或是遇到慢性炎症及大面积损伤,其修复能力不足以抵抗外界因素导致的负面影响,因此,亟需有效的方法来预防和治理肌肉骨骼系统疾病。

肌肉骨骼系统损伤会引发机体局部的炎症反应,推动再生修复机制来达到系统功能正常运转。损伤或患病组织内会出现持续的炎症细胞渗出、促炎因子释放、组织坏死、炎症细胞和坏死细胞被吞噬,并且生成新的组织以此实现受损组织的再生修复。然而,持续的炎症反应可以导致受损组织肿胀,从而抑制修复细胞的增殖,甚至损伤正常的组织,导致修复时间延长,影响修复效果^[2]。综上所述,炎症反应在肌肉骨骼系统损伤及修复过程中发挥了关键性作用。

炎症是一种保护性免疫反应,生命体的先天免疫系统利用模式识别受体来感知内源性或外源性病原体,并且受到宿主的严格调控^[3]。炎症小体是由多种蛋白质组成的复合体,2002年由Tschopp 研究小组首次提出,其作为先天免疫系统的关键分子,近年来备受关注^[4]。炎症小体是存在于胞浆内的一类模式识别受体,是机体对外源性危险信号和内源性损伤信号的感受器,而且参与了与炎症相关的疾病,如神经退行性疾病和代谢紊乱。其中最具代表性的是NOD样受体家族核苷酸结合寡聚化结构域样受体3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体,它可以通过触发细胞因子的释放而介导炎症,并与许多疾病的病理生理密切相关。此外,还与肌少症、骨质疏松、关节炎等肌肉骨骼系统疾病的病理机制紧密相关。因此,本文对NLRP3炎症小体在肌肉骨骼系统疾病中的作用进行综述,以期对肌肉骨骼系统疾病的诊疗提供科学的理论依据和有效的治疗靶点。

1 炎症与肌肉骨骼系统疾病的关系

肌肉骨骼系统疾病是一种退行性疾病,可引起关节、骨骼和肌肉的损伤或疼痛,如果预后不

好, 将影响机体功能的正常运转^[5]。肌肉骨骼系统疾病包括肌少症、骨质疏松症和关节炎等, 在疾病发展过程中, 除了影响自身组织外, 还会累及血管、神经等周边组织, 这一过程将引发一系列的炎症反应。炎症反应始于血管, 促使损伤部位水肿的形成。随后炎症细胞持续渗出, 释放促炎因子, 并且吞噬坏死肌纤维。与此同时, 炎症反应积极参与肌肉组织的修复阶段。在炎症刺激下, 细胞分泌出生长因子激活肌卫星细胞, 促进其形成新的肌纤维来完成肌肉的再生修复过程^[6]。然而炎症持续的存在, 可能导致机体免疫紊乱以及其他组织病理性的变化, 甚至造成肌肉骨骼功能的衰退^[7]。在慢性肌肉疾病中, 炎症细胞的渗透会持续存在, 并导致肌肉纤维化, 从而加剧疾病的严重程度。另外, 肌肉骨骼系统在免疫反应中发挥着积极和关键的作用, 如肌肉细胞分泌肌肉因子来调节代谢和免疫反应^[8]。综上所述, 从炎症角度研究肌肉骨骼系统功能极具现实意义。

MSD 的治疗方式多种多样, 包括药物和非药物治疗, 其主要目的是缓解相关症状。目前, 药物治疗包括止痛剂和抗炎药, 如阿片类和非类固醇抗炎药等, 但仍存在药物副作用较大等情况。因此, 具有抗炎潜力的非药物治疗方法(如运动)在 MSD 的治疗中十分重要。现如今, 越来越多的研究阐述了运动可以调节先天免疫系统, 在机体中起到抗炎作用^[9]。适当强度的运动可以改善免疫系统, 并且显著降低炎性细胞因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)水平^[10]。另外, 运动干预对 NLRP3 炎性小体过度激活的炎症性疾病具有预防和治疗作用^[11]。然而, 现有研究的数量有限, 运动对炎性小体激活信号中的 NLRP3、凋亡相关的小斑点状蛋白(apoptosis-

associated speck-like protein, ASC)和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1 (cysteiny l aspartate specific proteinase-1, caspase-1)等关键分子的影响仍需要进一步研究^[12]。

2 NLRP3 炎性小体

近期研究发现炎性小体的激活是介导炎症先天免疫系统的关键因素。NLRP3 炎性小体是细胞内的一类多蛋白复合物, 主要由巨噬细胞、树突状细胞、粒细胞等分泌, 负责激活炎症反应, 并通过激活 caspase-1 促进 IL-1 β 和白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18)的成熟以及细胞焦亡。在正常生理条件下, 细胞内 NLRP3 炎性小体起到清除有害物质, 调节代谢和炎症的作用^[13]。另外, NLRP3 炎性小体与包括代谢紊乱、免疫疾病、中枢神经系统疾病、心血管疾病和癌症在内的各种炎症性相关疾病的发病机制有关, 并起到积极的调节作用^[14]。然而, 随着近年研究的深入, NLRP3 炎性小体过度激活会导致持续的炎症反应, 这将加剧炎症性相关疾病的进一步恶化, 或者导致遗传性疾病和炎症性疾病的发生^[15]。因此, 研究 NLRP3 炎性小体激活的调控机制对开发潜在治疗策略具有重要意义。

2.1 NLRP3 炎性小体的结构

NLRP3 炎性小体由 NLR 家族成员 NLRP3、ASC 和 caspase-1 组成^[16]。NLRP3 是由 *Nlrp3* 基因编码的一种蛋白质, 包括 3 个结构域, 分别为 N-末端招募衔接蛋白 ASC 的吡咯域 (pyrin domain, PYD)、中央核苷酸结合寡聚结构域 (nucleoside triphosphatase domain, NACTH domain) 和 C-末端的富含亮氨酸重复序列 (leucine-rich repeat, LRR)。ASC 是一种胞浆蛋白, 由 C 端 caspase 募集结构域 (caspase activation and recruitment Domain, CARD) 和 PYD 组成, 该蛋白作为 NLRP3 蛋白和 caspase-1 之间的桥梁,

在炎性小体复合体的激活过程中起着中心作用。Caspase-1 则是一种半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶，以酶原的形式合成，能够处理 IL-1 家族的成员，如 IL-1 β 和 IL-18^[4,14]。此外，NLRP3 炎性小体可以通过模式识别受体识别由病原微生物入侵导致的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和内源性应激诱导的危险相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)，以此调节炎症^[17]。

2.2 NLRP3 炎性小体的激活途径及机制

DAMPs 和 PAMPs 参与了炎性小体的激活，且在转录和翻译水平上受到调控。NLRP3 炎性小体的激活可分为经典途径和非经典途径(图 1)。

经典的 NLRP3 炎性小体激活需要两个独立且平行的步骤，分别称为启动和激活。第一信使

(启动信号)由 Toll 样受体、髓样分化因子 88 和细胞因子等诱导，并识别 PAMPs 或 DAMPs，进而激活 NLRP3 和 pro-IL-1 β 的转录^[18]。此外，启动步骤不仅限于转录上调，NLRP3 蛋白的泛素化和磷酸化等翻译后修饰在 NLRP3 炎性小体激活中也发挥着关键作用。第二个信使(激活信号)由 DAMPs 等刺激提供，NLRP3 对激活刺激做出反应，并组装成 NLRP3 炎性小体复合体，进而活化并激活 caspase-1；caspase-1 剪切成为有活性的四聚体(P20/P10)，从而裂解 pro-IL-1 β 和 Pro-IL-18，使之成为成熟的 IL-1 β 和 IL-18 并释放到胞外^[19]。与此同时会引发细胞焦亡的发生，即细胞破裂，释放大量内容物如 IL-1 β 和 IL-18，引发炎症级联反应^[20]。这一过程在炎症反应中起核心调控作用。

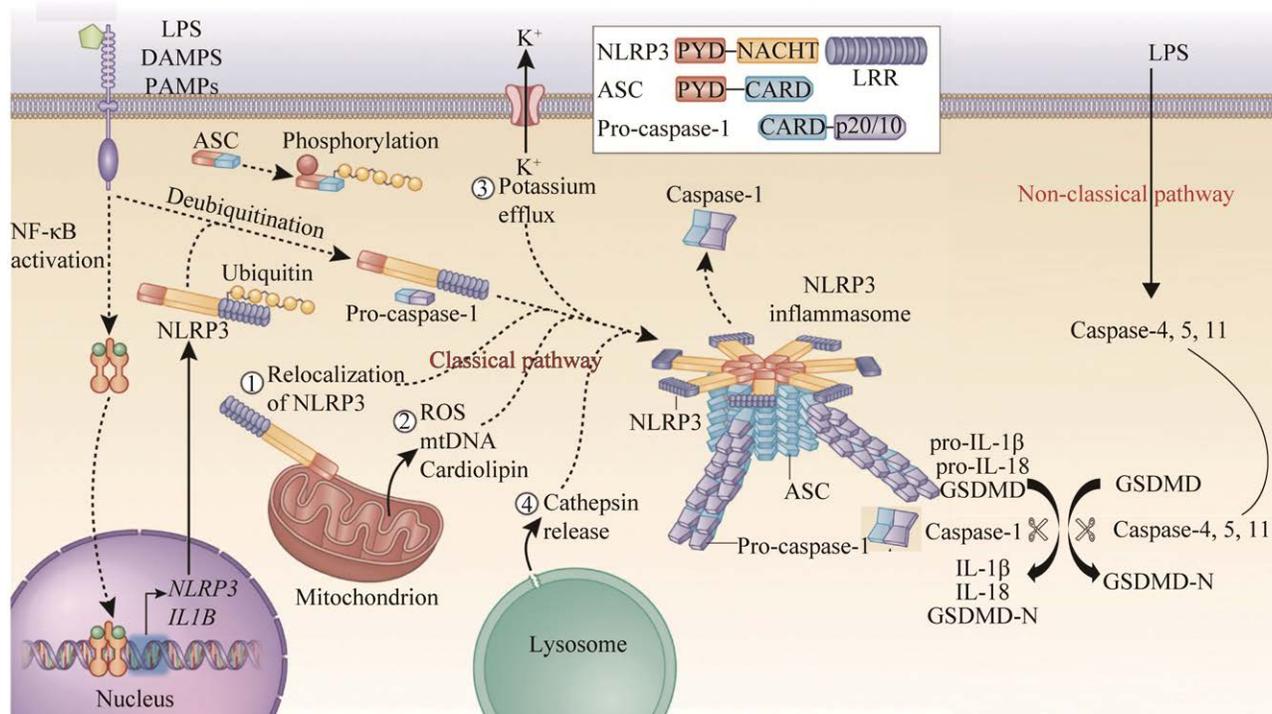


图 1 NLRP3 炎性小体的激活途径^[1]

Figure 1 Activation pathways of NLRP3 inflammasomes^[1].

NLRP3 炎性小体经典激活途径是通过激活 caspase-1、炎性小体的配体感知、组装和效应等多个步骤完成的。然而,与经典激活不同的是,非经典激活途径是通过 caspase-4、5 和 11 实现的,同样在炎症反应中发挥重要作用,而且非经典激活途径中的 caspase 可以作为内毒素的传感器分子和效应器分子^[21]。另外, gasdermin-D (GSDMD)可以被 caspase-1、4、5、11 剪切形成有活性的 GSDMD 的 N 端结构蛋白(GSDMD-N),引发细胞焦亡。

目前,学者们对 NLRP3 炎性小体激活的分子机制提出了多种解释,包括细胞内离子浓度的改变(如 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Na^+ 及 Cl^- 外排)、溶酶体失稳破裂、线粒体活性氧形成、高尔基体分解和代谢紊乱^[1]。此外, NLRP3 转录水平表达和蛋白翻译后修饰等方面的调控可干预 NLRP3 炎性小体激活^[22]。

3 NLRP3 炎性小体在肌肉骨骼系统疾病中的作用

在正常情况下, NLRP3 炎性小体的激活是一种防御机制,在机体内可以引起抗炎反应,从而治愈病理组织。然而,多项研究表明, NLRP3 炎性小体在疾病的发生发展过程中起着关键的病理作用,并且其过度的激活与肌肉骨骼系统疾病等炎症性疾病密切相关。这引发了人们探索 NLRP3 炎性小体在 MSD 中的作用。

NLRP3 炎性小体主要分布在巨噬细胞、单核细胞、T 细胞等免疫细胞的胞浆中,在某些特殊的非免疫细胞如骨骼肌细胞、成骨细胞、破骨细胞和滑膜成纤维细胞中也有表达^[23]。另外,在机体内,骨质疏松、肌少症、关节炎等 MSD 与 NLRP3 炎性小体激活紧密相关。有研究表明,在细胞因子干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ)

处理的肌管中, ASC、NLRP3 和 caspase-1 的蛋白水平增加,细胞培养上清液中 IL-1 β 的蛋白水平升高,这意味着 NLRP3 炎性小体的激活^[24]。

随着近年研究的深入, NLRP3 炎性小体在 MSD 中的重要作用引起了广泛关注,如成人多发性肌炎、肌肉损伤、肌萎缩性侧索硬化症、骨质疏松和关节炎等。尤其是现代研究表明,药物抑制 NLRP3 炎性小体有明显的治疗效果, NLRP3 炎性小体抑制剂 MCC950 治疗减轻了小鼠关节炎症状,这一结果可能是通过抑制滑膜内 NLRP3 炎性小体的激活及减少 IL-1 β 的产生达到的^[25]。因此,研究 NLRP3 炎性小体在治疗 MSD 方面具有良好的前景。

3.1 NLRP3 炎性小体在杜氏肌营养不良症中的作用

杜氏肌营养不良症 (Duchenne muscular dystrophy, DMD)是一种由营养不良蛋白基因突变引起的严重遗传性肌肉疾病,表现为进行性肌无力,患者逐渐丧失行走能力,后期需要辅助通气。DMD 源于营养不良蛋白基因编码中的 X 连锁隐性缺陷,患者由于缺乏营养不良蛋白导致细胞膜损伤,进而发生免疫细胞的大量浸润、慢性炎症、坏死和严重的肌肉退化。如今,越来越多的证据表明,炎症反应在 DMD 的发病机制中起着核心作用。

研究表明, NLRP3 炎性小体抑制剂 MCC950 通过抑制 MDX 小鼠(DMD 模型)体内 NLRP3 炎性小体和 N-GSDMD 的激活,来缓解肌肉炎症,并且改善了 MDX 小鼠肌肉纤维^[26]。除此之外,敲除 NLRP3 基因的小鼠在抗炎药物激素脂联素的作用下,能够缓解杜氏肌营养不良症和肌肉炎症,并提高了肌力及耐力^[27]。因此, NLRP3 炎性小体在 DMD 和肌肉炎症的发病机制中发挥关键作用,这为治疗肌肉疾病开辟了新的视角。

3.2 NLRP3 炎性小体在肌萎缩侧索硬化症中的作用

肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种以皮质、脑干和脊髓运动神经元丢失为特征的进行性神经退行性疾病,其症状为渐进性肌肉无力和萎缩,最终导致瘫痪。患者发病后多在2-5年内因呼吸衰竭死亡。慢性炎症和先天免疫系统的激活被认为是ALS进展的驱动因素,而炎性小体作为先天免疫反应的关键分子,近年来在ALS的疾病进展中备受关注。

研究发现,ALS转基因模型大鼠大脑中的NLRP3炎性小体受到了过度激活,NLRP3和caspase-1水平随之升高,并且IL-1 β 和IL-18水平升高^[28]。另一项研究发现,ALS患者与对照患者相比,ALS组织中NLRP3、ASC、IL-18和caspase-1的水平增加^[29],这表明炎性小体在ALS发病机制中发挥了作用。Moreno-García等^[30]推测NLRP3炎性小体的过度激活可以促进ALS骨骼肌功能上的退变,但研究表明NLRP3抑制剂MCC950治疗的ALS小鼠比未治疗的ALS小鼠存活时间更短,这意味着特异性抑制NLRP3似乎不是治疗ALS的好方法。因此,NLRP3基因表达水平可作为ALS动物模型骨骼肌的生物标志物,也可以用于ALS患者的临床诊断。

3.3 NLRP3 炎性小体在特发性炎症性肌病中的作用

特发性炎症性肌病(idiopathic inflammatory myopathies, IIM)是全身性自身免疫性疾病,其主要临床表现为急性或亚急性起病的四肢近端肌肉无力和肌痛,常伴有血清肌酸激酶水平升高。

NLRP3炎性小体在IIM的发展中起重要作用。最近的研究表明,在IIM患者的肌肉组织中,NLRP3和caspase-1的蛋白表达水平显著增加^[31]。此外,在IIM相关受损肌肉组织中发现糖酵解的上调,导致NLRP3炎性小体和细胞焦亡相关蛋

白高表达,引发肌纤维坏死^[32],并且经典和非经典的焦亡途径对IIM病程的发展有直接影响^[33],这提示了NLRP3炎性小体可以作为IIM治疗的靶点。BBG和格列本脲两个化合物可以抑制NLRP3小体的激活及减少IL-1 β 的产生来减轻炎症反应,并且在IIM小鼠模型中起到恢复肌力的作用^[33]。综上所述,通过研究特发性炎症性肌病的发病机制来确定针对性治疗方法是非常重要的,并且,NLRP3炎性小体在IIM的免疫应答中起着重要作用。

3.4 NLRP3 炎性小体在肌肉衰老及肌少症中的作用

肌少症是肌肉质量和功能随着年龄的增长而减少的疾病。肌肉衰老及肌减少症的病理生理机制仍不完全清楚,但目前认为这种情况是多因素导致的。衰老过程与自噬能力有关,自噬能力损害细胞,导致蛋白质聚集和功能障碍的线粒体积累,从而引发活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生和氧化应激,进而激活炎性小体,在组织中介导炎症,最后抑制了自噬并加速了老化过程^[34]。

研究发现老年动物骨骼肌中存在肌细胞减少、慢性淋巴细胞性炎症和NLRP3表达等现象,并且IL-1 β 、IL-18等促炎细胞因子显著增加^[35]。另一项研究表明,小鼠*nlrp3*基因的缺失可以缓解肌肉质量的减少,并且提高了肌肉力量^[36]。此外,NLRP3炎性小体参与骨骼肌衰老伴随的慢性炎症过程已被证实^[37]。然而,NLRP3炎性小体在衰老性炎症的发生中的作用机制尚未明确,还需要进一步的研究来确定在肌肉衰老过程中诱导哪些途径最终导致NLRP3的形成和激活,以探索新的、特定的治疗方法。

3.5 NLRP3 炎性小体在急性肢体缺血损伤中的作用

急性肢体缺血损伤是由外周动脉疾病、糖尿病和肢体手术引起的一种严重的疾病,损伤机制

尚不明确。急性肢体缺血损伤会造成骨骼肌血管的损害及肌肉的恢复。目前,抗血小板治疗、他汀类等药物治疗不能有效地改善重症急性肢体缺血损伤。因此需要进一步对急性肢体缺血损伤病理生理进行研究,以促进有效治疗策略的发展。

近期研究发现缺血损伤可激活 NLRP3 炎性小体,并通过释放包括 IL-18 和 IL-1 β 在内的炎性细胞因子来触发细胞焦亡;而且,细胞焦亡可以导致细胞快速裂解和炎性物质的释放。在后肢缺血小鼠模型中,小鼠的血流受阻和血管受损,这个过程与肌肉中 NLRP3 炎性小体过度激活有关^[38]。与此同时,caspase-1 和 IL-1 β 活性显著增加,并阻止了对缺血血管的恢复。据报道,可以通过增加叉头蛋白转录因子 3 的表达,阻止 NLRP3 炎性小体和 caspase-1 的过度激活,从而抑制成肌细胞焦亡以及 IL-1 β 和 IL-18 的释放^[39]。另外,敲除血红素氧合酶-1 的巨噬细胞可能通过 NLRP3 自噬溶酶体降解来促进肢体缺血后的灌流恢复^[40]。NLRP3 炎性小体抑制剂 MCC950 被证明可以改善小鼠的血流速度和毛细血管密度,同样证实了 NLRP3 在缺血性肌肉疾病中的重要性^[40]。这些数据表明,抑制炎性小体过度激活和细胞焦亡可防止进一步损伤。因此,NLRP3 炎性小体是治疗缺血性肌肉疾病的潜在靶点。

3.6 NLRP3 炎性小体在骨质疏松症中的作用

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是由于多种原因导致的骨密度和骨质量下降,骨微结构破坏,造成骨脆性增加,从而容易发生骨折的全身性疾病。骨质疏松症被认为与年龄相关,常发生在老年群体,引起严重的医疗和社会问题。OP 分为原发性和继发性 2 大类,其中绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMO)和糖尿病骨质疏松症(diabetic osteoporosis, DMOS)作为继发

性骨质疏松备受关注。

PMO 主要发生在绝经后妇女。在以往研究中,雌激素是骨代谢的主要激素调节因子,绝经后妇女缺乏雌激素会导致过度的骨吸收,并且新骨形成不足。另外,在缺乏雌激素的情况下,炎性细胞因子的水平会升高,而 IL-1 β 在与雌激素缺乏相关的骨丢失中起主要作用。NLRP3 炎性小体可以介导 IL-1 β 、IL-18 的激活,诱导细胞焦亡。IL-1 β 和 IL-18 可以通过扩大炎症反应加速破骨细胞分化,也可抑制成骨细胞相关蛋白或转录因子的表达。近期研究表明,NLRP3 的激活参与了 PMO。褪黑素可以间接抑制 NLRP3 炎性小体的过度激活,从而改善 PMO 和受损的成骨分化潜能^[41]。综上所述,NLRP3 炎性小体的过度激活不仅加速骨吸收,还能抑制骨形成,从而增加骨质疏松的风险。而抑制 NLRP3 炎性小体过度激活,可以减轻 PMO 症状,并且促进成骨分化。

糖尿病并发症与骨骼疾病密切相关,糖尿病并发症常伴有骨质疏松、骨折。已有研究证实,NLRP3 炎性小体在体内外糖尿病模型中发挥重要作用。在高糖诱导的破骨细胞中,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)介导核转录因子 κ B (nuclear transcription factor kappa B, NF- κ B)和 NLRP3 的激活,而 NF- κ B 上调 NLRP3 炎性小体表达,并诱导增强了破骨细胞的骨吸收作用,但抑制了胞吐功能。而在链菌素诱导的糖尿病大鼠体内发现破骨细胞数量、骨吸收能力及血清 TRACP-5b 水平显著升高,胫骨近端炎性小体相关蛋白 MAPK/NF- κ B/NLRP3 表达显著升高。这些结果表明,破骨细胞中 ROS/MAPKs/NF- κ B/NLRP3 的激活和胞吐功能的抑制是 DMOS 的主要原因^[42]。研究证实 NLRP3 炎性小体抑制剂可以治疗糖尿病。例如,格列本脲可以通过抑制 IFN- γ 、TNF- α

和 IL-6 等炎症细胞因子来抑制局部炎症。对于糖尿病骨折愈合过程中存在的局限性炎症,格列本脲则可以促进糖尿病引起的骨折愈合^[41]。体内实验表明,褪黑素抑制 NLRP3 炎性小体的过度激活,并通过与成骨分化的 Wnt 途径改善对小鼠 OP 成骨分化的抑制^[42]。

综上所述,通过对 NLRP3 炎性小体的研究,发现 NLRP3 炎性小体参与了衰老和包括骨质疏松症在内的年龄相关疾病^[43],并且 NLRP3 依赖的炎症级联反应会加速与年龄相关的退行性变化。此外,在老年小鼠中发现, NLRP3 炎性小体的缺失可以延长寿命,防止胰岛素抵抗、骨质流失、认知功能和运动能力下降^[44]。因此,研究 NLRP3 炎性小体为防治骨质疏松症的新策略提供信息,可能成为治疗骨质疏松症的理想靶点。

3.7 NLRP3 炎性小体在关节炎中的作用

关节炎泛指发生在人体关节及其周围组织,由炎症、感染、退化、创伤或其他因素引起的炎性疾病。其发病率高,可导致疼痛和关节器质性破坏,影响生活质量^[45]。根据病因可将关节炎分为骨性、类风湿性、强直性、反应性和痛风性等。

3.7.1 类风湿关节炎

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、破坏性的自身免疫性炎症性疾病,可导致滑膜炎、骨侵蚀和关节畸形,甚至伴有关节功能的进行性丧失。研究表明,类风湿关节炎患者的关节中存在大量的促炎细胞因子,其在类风湿关节炎的发病机制中至关重要,包括 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6。IL-1 β 在滑膜组织中大量表达,可以激活软骨细胞和破骨细胞,导致软骨侵蚀和骨破坏。IL-1 β 还促进辅助性 T 细胞 17 的分化,这有助于加速 RA 的发展^[46]。因此,众多学者根据其特性及潜在机制进行深入研究。其中 IL-1 β

和 IL-18 成熟和分泌的重要平台——NLRP3 炎性小体受到了广泛关注。

研究表明,RA 患者和关节炎模型小鼠关节滑液中 NLRP3 炎性小体均高度表达,选择性 NLRP3 抑制剂 MCC950 治疗减轻了小鼠软骨破坏和关节炎症状,并且显著抑制滑膜 NLRP3 炎性小体的过度激活及减少 IL-1 β 的产生^[25]。然而,有关 NLRP3 和 RA 的研究报道存在争议。ASC 缺乏通过减少 T 细胞启动来抑制 RA 模型小鼠关节炎,这个过程不依赖 NLRP3 或 caspase-1^[47]。此外,VX-740 及 VX-765 是 caspase-1 的类似肽抑制剂,可以通过阻断 caspase-1 并抑制 pro-IL-1 β 、pro-IL-18 的产生,对小鼠 RA 有良好的治疗效果^[48]。甚至,VX-740 在 RA 患者的 I 期和 II 期临床试验中显示出显著的抗炎作用^[49]。然而,长期使用会对动物造成肝脏毒性^[50]。

3.7.2 骨关节炎

骨关节炎(osteoarthritis, OA)表现为关节结构的进行性损害,以软骨下骨增生和关节软骨变性为特征,并由此致残。在骨性关节炎的进展过程中,分泌出多种促炎细胞因子,如 IL-1 β 、IL-18 和 TNF- α 等,这些细胞因子诱发软骨发生包括氧化应激、炎症、细胞凋亡、软骨基质丢失和自噬等病理变化,并且在 OA 患者和 OA 模型动物的滑膜中检测到 NLRP3 炎性小体激活。因此了解 NLRP3 炎性小体的在 OA 机体中的变化规律可能会为 OA 提供有效的治疗方法。

据报道,淫羊藿苷可以抑制脂多糖诱导的软骨细胞炎症反应,并且在体内外模型中通过抑制 NLRP3 炎性小体介导的 caspase-1 信号通路,从而减轻细胞焦亡,最终缓解软骨细胞的损伤和 OA 的发生^[51]。此外,最新研究表明 miR-140-5p 通过抑制组织蛋白酶 B 和 NLRP3 蛋白的结合,从而抑制 NLRP3 炎性小体并改善 OA 软骨细胞焦亡,最终缓解软骨组织的损伤^[52]。

3.7.3 痛风关节炎

痛风已有数千年的文献记载。痛风的发病机制始于血液中尿酸的高水平和关节中尿酸单钠(monosodium urate, MSU)晶体在关节的沉积。

MSU 晶体引起的痛风发作的特征是由 IL-1 β 驱动的急性炎症和由单核细胞介导的中性粒细胞在关节中聚集和激活引起的剧烈疼痛。NLRP3 炎性小体的激活会释放 IL-1 β , 而 MSU 晶体引起的炎性痛风发作是通过髓系细胞中的 NLRP3 炎性小体的过度激活发生的。研究表明, 生酮饮食可以增加 β -羟基丁酸盐, 从而通过减少 NLRP3 炎性小体启动和组装步骤来抑制中性粒细胞中 IL-1 β , 以此来缓解炎症反应和 MSU 诱导的痛风^[53]。另外, 曲尼司特已证明在痛风小鼠模型中具有显著的预防和治疗效果, 这是通过阻止 NLRP3 炎性小体的组装来抑制 pro-IL-1 β 的表达和 IL-6 的产生达到的^[54]。总而言之, 通过药物来抑制 NLRP3 炎性小体, 对 MSD 有明显的改善效果(表 1)。

综上所述, 调控 NLRP3 炎性小体的激活对不同类型关节炎疾病的治疗是至关重要的。

3.8 其他

除上述研究外, NLRP3 炎性小体还在其他 MSD 中被发现, 例如肩部肌腱疾病、腰痛等。肩袖肌腱损伤(rotator cuff tendon injury, RCTI)

中, 持续性的细胞外基质紊乱和炎症反应是导致疼痛和功能障碍的主要原因。滑膜中 IL-1 β 、IL-6 等细胞因子的水平与 RCTI 的严重程度相关。研究表明, 触发 NLRP3 炎性小体组装和激活可以释放 IL-1 β , 而过度激活可以导致肩袖肌腱损伤后炎症反应的增加, 进而抑制愈合反应^[55]。

腰痛则是一种常见的肌肉骨骼系统疾病, 与椎间盘退行性变(intervertebral disc degeneration, IVDD)密切相关。一项研究表明, 在大鼠 IVDD 模型和人 IVDD 椎间盘中, NLRP3 炎性小体相关蛋白水平高度表达, IL-1 β 水平显著上调。并在经 IL-1 β 处理的髓核细胞中发现了 IL-1 β /NF- κ B/NLRP3 炎性小体激活正反馈回路^[56]。

4 问题与展望

肌肉骨骼系统往往会因各种原因而导致损伤或者疾病, 甚至会伴随血管、神经等周边组织的损伤, 若预后不良将会造成运动能力的衰退。肌肉骨骼系统疾病引发一系列的反应, 包括炎症反应、组织再生等。一直以来, NLRP3 炎性小体作为一种重要的细胞内模式识别受体, 是天然免疫系统的重要组成部分, 在炎症反应中起到重要作用。而迄今为止, 关于 NLRP3 炎性小体对肌肉骨骼系统功能调控机制及 MSD 相关作用的系统阐述尚不多见。

表 1 NLRP3 抑制剂的作用机制及可能的适应症

Table 1 Mechanism of action of NLRP3 inhibitors and their target diseases

Agent	Mechanism	Diseases	References
MCC950	Inhibits the activation of NLRP3 inflammasome and N-GSDMD	DMD	[26]
BBG Glyburide	Inhibits the activation of NLRP3 inflammasomes	IIM	[33]
Melatonin	Indirectly inhibits the excessive activation of NLRP3 inflammasomes	PMO, DMOS	[41-42]
VX-740 VX-765	Blocks caspase-1 and leads to cleavage of pro-IL-1 β and pro-IL18	RA	[48]
Icariin	Inhibits the NLRP3 inflammasome-mediated caspase-1 signaling pathway	OA	[51]
Tranister	Blocks the assembly of NLRP3 inflammatory bodies to inhibit the Gout expression of pro-IL-1 β and the production of IL-6		[54]

先前综述多从中枢神经系统、肺部疾病等方面进行 NLRP3 炎性小体研究,对骨骼、肌肉、关节等肌肉骨骼系统疾病的阐述较少。然而炎性小体在宿主对微生物等病原体的反应中至关重要,它的过度激活在肌肉骨骼系统疾病的发展中起着关键的病理作用。本文对 NLRP3 炎性小体的激活机制进行归纳总结,并阐述了 NLRP3 炎性小体在多种常见肌肉骨骼系统疾病中的作用,为进一步研究 NLRP3 炎性小体在肌肉骨骼系统的作用机制提供了一定的理论依据。

目前,已有证据表明通过敲除 *nlrp3* 基因来预防肌肉骨骼系统疾病的发生和发展,但强调消除致病基因并不是理想的发展前景。由于天然免疫系统产生的细胞因子塑造了适应性免疫反应,因此并不是所有的炎性小体的激活都是有害的。炎症性疾病中 NLRP3 炎性小体对周围组织炎症反应的作用机制及相互影响具有重要研究价值,仍需后期研究加以证明。目前,众多研究通过抑制 NLRP3 炎性小体的组装和激活这一途径,来缓解诸多肌肉骨骼系统疾病的症状,但是否可以在疾病进展的早期靶向 NLRP3 炎性小体?这一措施不仅可以更早地调节炎症,还可以阻断细胞焦亡和组织的进一步破坏。因此,仍需更可靠的方法来早期预测疾病的发生。另外,机体组织存在保护性细胞因子,除了再生修复作用外,是否可以干预炎症性相关疾病?因此,保护性细胞因子与 NLRP3 炎性小体的相关性和相互作用还需要进一步研究,这为后期的研究提供了一定的方向。综上所述,根据现存问题,需进一步开展 NLRP3 炎性小体与肌肉再生之间的作用关系探索,希望为炎症性肌肉萎缩提供新的靶向作用机制,并在未来设计出更有效的治疗方法。

随着对 NLRP3 炎性小体激活的研究日益增多,人们更加清晰地认识到 NLRP3 炎性小体通过影响各种活性分子和炎症通路参与肌肉骨骼

系统疾病。因此,需要寻找更合适的药物如 NLRP3 炎性小体抑制剂来延缓疾病的进展,为肌肉骨骼系统疾病的预防和治疗提供新思路与策略。

REFERENCES

- [1] de SIRE A, AGOSTINI F, LIPPI L, MANGONE M, MARCHESE S, CISARI C, BERNETTI A, INVERNIZZI M. Oxygen-ozone therapy in the rehabilitation field: state of the art on mechanisms of action, safety and effectiveness in patients with musculoskeletal disorders[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(3): 356.
- [2] EMING SA, WYNN TA, MARTIN P. Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration[J]. *Science*, 2017, 356(6342): 1026-1030.
- [3] GUO HT, CALLAWAY JB, TING JPY. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics[J]. *Nature Medicine*, 2015, 21(7): 677-687.
- [4] 张坦, 王茹, 丁树哲. 糖脂代谢参与 NLRP3 炎症小体活化的研究进展[J]. *生命科学*, 2022, 34(4): 385-391.
ZHANG T, WANG R, DING SZ. Research progress on the regulation of NLRP3 inflammasome activation by glucose and lipid metabolism[J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2022, 34(4): 385-391 (in Chinese).
- [5] CENTO AS, LEIGHEB M, CARETTI G, PENNA F. Exercise and exercise mimetics for the treatment of musculoskeletal disorders[J]. *Current Osteoporosis Reports*, 2022, 20(5): 249-259.
- [6] TIDBALL JG. Regulation of muscle growth and regeneration by the immune system[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2017, 17(3): 165-178.
- [7] FURMAN D, CAMPISI J, VERDIN E, CARRERA-BASTOS P, TARG S, FRANCESCHI C, FERRUCCI L, GILROY DW, FASANO A, MILLER GW, MILLER AH, MANTOVANI A, WEYAND CM, BARZILAI N, GORONZY JJ, RANDO TA, EFFROS RB, LUCIA A, KLEINSTREUER N, SLAVICH GM. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(12): 1822-1832.
- [8] ABOU-SAMRA M, SELVAIS CM, BOURSERAU R, LECOMPTE S, NOEL L, BRICHARD SM. AdipoRon, a new therapeutic prospect for Duchenne muscular dystrophy[J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2020, 11(2): 518-533.

- [9] WOODS JA, VIEIRA VJ, KEYLOCK KT. Exercise, inflammation, and innate immunity[J]. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 2009, 29(2): 381-393.
- [10] GOMARASCA M, MICIELSKA K, FARALDI M, FLIS M, PEREGO S, BANFI G, ZIEMANN E, LOMBARDI G. Impact of 12-week moderate-intensity aerobic training on inflammasome complex activation in elderly women[J]. *Frontiers in Physiology*, 2022, 13: 792859.
- [11] SUN Y, DING SZ. NLRP3 inflammasome in diabetic cardiomyopathy and exercise intervention[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(24): 13228.
- [12] DING YJ, XU X. Effects of regular exercise on inflammasome activation-related inflammatory cytokine levels in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Sports Sciences*, 2021, 39(20): 2338-2352.
- [13] KONG RX, SUN LL, LI H, WANG DS. The role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of rheumatic disease[J]. *Autoimmunity*, 2022, 55(1): 1-7.
- [14] SEOK JK, KANG HC, CHO YY, LEE HS, LEE JY. Regulation of the NLRP3 inflammasome by post-translational modifications and small molecules[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 11: 618231.
- [15] OZAKI E, CAMPBELL M, DOYLE SL. Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: current perspectives[J]. *Journal of Inflammation Research*, 2015, 8: 15-27.
- [16] 马瑜徽, 李宸, 肖培伦, 王晓莉. NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎性小体在常见中枢神经系统疾病中作用的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2023, 50(1): 81-86.
MA YH, LI C, XIAO PL, WANG XL. Research advances in the role of nucleotide-binding oligomerization domain-like re-ceptor protein 3 inflammasome in common central nervous system diseases[J]. *Journal of International Neurology and Neurosurgery*, 2023, 50(1): 81-86 (in Chinese).
- [17] CHEN MY, YE XJ, HE XH, OUYANG DY. The signaling pathways regulating NLRP3 inflammasome activation[J]. *Inflammation*, 2021, 44(4): 1229-1245.
- [18] ZHOUKR, SHI LG, WANG Y, CHEN S, ZHANG JM. Recent advances of the NLRP3 inflammasome in central nervous system disorders[J]. *Journal of Immunology Research*, 2016, 2016: 9238290.
- [19] HE Y, HARA H, NÚÑEZ G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2016, 41(12): 1012-1021.
- [20] FENG YS, TAN ZX, WANG MM, XING Y, DONG F, ZHANG F. Inhibition of NLRP3 inflammasome: a prospective target for the treatment of ischemic stroke[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2020, 14: 155.
- [21] DOWNS KP, NGUYEN H, DORFLEUTNER A, STEHLIK C. An overview of the non-canonical inflammasome[J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2020, 76: 100924.
- [22] SONG N, LI T. Regulation of NLRP3 inflammasome by phosphorylation[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 2305.
- [23] YANGQD, ZHAO WH, CHEN YY, CHEN Y, SHI JL, QIN R, WANG H, WANG RX, YUAN H, SUN W. RelA/microRNA-30a/NLRP3 signal axis is involved in rheumatoid arthritis *via* regulating NLRP3 inflammasome in macrophages[J]. *Cell Death & Disease*, 2021, 12(11): 1060.
- [24] DING MC, HUANG T, ZHU R, GU RC, SHI DD, XIAO JW, GUO MX, LI JH, HU JJ, LIAO H. Immunological behavior analysis of muscle cells under IFN- γ stimulation *in vitro* and *in vivo*[J]. *The Anatomical Record*, 2018, 301(9): 1551-1563.
- [25] GUO C, FU R, WANG S, HUANG Y, LI X, ZHOU M, ZHAO J, YANG N. NLRP3 inflammasome activation contributes to the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2018, 194(2): 231-243.
- [26] DUBUISSON N, DAVIS-LÓPEZ de CARRIZOSA MA, VERSELE R, SELVAIS CM, NOEL L, van DEN BERGH PYD, BRICHARD SM, ABOU-SAMRA M. Inhibiting the inflammasome with MCC950 counteracts muscle pyroptosis and improves Duchenne muscular dystrophy[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 1049076.
- [27] BOURSERAU R, ABOU-SAMRA M, LECOMPTE S, NOEL L, BRICHARD SM. Downregulation of the NLRP3 inflammasome by adiponectin rescues Duchenne muscular dystrophy[J]. *BMC Biology*, 2018, 16(1): 1-17.
- [28] GUGLIANDOLO A, GIACOPPO S, BRAMANTI P, MAZZON E. NLRP3 inflammasome activation in a transgenic amyotrophic lateral sclerosis model[J]. *Inflammation*, 2018, 41(1): 93-103.
- [29] JOHANN S, HEITZER M, KANAGARATNAM M, GOSWAMI A, RIZO T, WEIS J, TROOST D, BEYER C. NLRP3 inflammasome is expressed by astrocytes in the SOD1 mouse model of ALS and in human sporadic ALS patients[J]. *Glia*, 2015, 63(12): 2260-2273.
- [30] MORENO-GARCÍA L, MIANA-MENA FJ, MORENO-MARTÍNEZ L, de la TORRE M, LUNETTA

- C, TARLARINI C, ZARAGOZA P, CALVO AC, OSTA R. Inflammasome in ALS skeletal muscle: NLRP3 as a potential biomarker[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(5): 2523.
- [31] YIN X, HAN GC, JIANG XW, SHI Q, PU CQ. Increased expression of the NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3 inflammasome in dermatomyositis and polymyositis is a potential contributor to their pathogenesis[J]. *Chinese Medical Journal*, 2016, 129(9): 1047-1052.
- [32] LIU D, XIAO YZ, ZHOU B, GAO SM, LI LY, ZHAO LJ, CHEN WL, DAI BY, LI QX, DUAN HQ, ZUO XX, LUO H, ZHU HL. PKM2-dependent glycolysis promotes skeletal muscle cell pyroptosis by activating the NLRP3 inflammasome in dermatomyositis/polymyositis[J]. *Rheumatology*, 2021, 60(5): 2177-2189.
- [33] MA M, CHAI KX, DENG R. Study of the correlation between the noncanonical pathway of pyroptosis and idiopathic inflammatory myopathy[J]. *International Immunopharmacology*, 2021, 98: 107810.
- [34] YUK JM, SILWAL P, JO EK. Inflammasome and mitophagy connection in health and disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(13): 4714.
- [35] de BIASE D, PIEGARI G, PRISCO F, CIMMINO I, D'AQUINO I, BALDASSARRE V, ORIENTE F, PAPPARELLA S, PACIELLO O. Implication of the NLRP3 inflammasome in bovine age-related sarcopenia[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(7): 3609.
- [36] MCBRIDE M, FOLEY K, LI YE, LAU TC, HAWKE T, SCHERTZER J. The NLRP3 inflammasome contributes to sarcopenia and lower muscle glycolytic potential in old mice[J]. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 2017, 313(2): E222-E232.
- [37] SAYED RK, FERNÁNDEZ-ORTIZ M, FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ J, ARANDA MARTÍNEZ P, GUERRA-LIBRERO A, RODRÍGUEZ-SANTANA C, de HARO T, ESCAMES G, ACUÑA-CASTROVIEJO D, RUSANOVA I. The impact of melatonin and NLRP3 inflammasome on the expression of microRNAs in aged muscle[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(4): 524.
- [38] LI N, WANGXY, WANG YR, WANG PT, SUN N, CHEN JL, HAN L, LI ZZ, FAN HJ, GONG YH. Delayed step-by-step decompression with DSF alleviates skeletal muscle crush injury by inhibiting NLRP3/CASP-1/GSDMD pathway[J]. *Cell Death Discovery*, 2023, 9(1): 280.
- [39] OMOROU M, HUANG YW, GAO M, MU CX, XU WJ, HAN YC, XU H. The forkhead box O3 (FOXO3): a key player in the regulation of ischemia and reperfusion injury[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2023, 80(4): 102.
- [40] MA YK, JIA LL, WANG YD, JI YL, CHEN J, MA H, LIN XP, ZHANG YH, LI WD, NI H, XIE L, XIE Y, XIANG MX. Heme oxygenase-1 in macrophages impairs the perfusion recovery after hindlimb ischemia by suppressing autolysosome-dependent degradation of NLRP3[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2021, 41(5): 1710-1723.
- [41] XU LJ, ZHANG LX, WANG ZF, LI C, LI S, LI L, FAN QY, ZHENG LL. Melatonin suppresses estrogen deficiency-induced osteoporosis and promotes osteoblastogenesis by inactivating the NLRP3 inflammasome[J]. *Calcified Tissue International*, 2018, 103(4): 400-410.
- [42] AN YN, ZHANG HF, WANG C, JIAO FT, XU HY, WANG XF, LUAN WJ, MA FX, NI LH, TANG XD, LIU MY, GUO WY, YU L. Activation of ROS/MAPKs/NF- κ B/NLRP3 and inhibition of efferocytosis in osteoclast-mediated diabetic osteoporosis[J]. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2019, 33(11): 12515-12527.
- [43] CORDERO MD, WILLIAMS MR, RYFFEL B. AMP-activated protein kinase regulation of the NLRP3 inflammasome during aging[J]. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 2018, 29(1): 8-17.
- [44] YOUM YH, GRANT RW, MCCABE LR, ALBARADO DC, NGUYEN KY, RAVUSSIN A, PISTELL P, NEWMAN S, CARTER R, LAQUE A, MÜNZBERG H, ROSEN CJ, INGRAM DK, SALBAUM JM, DIXIT VD. Canonical Nlrp3 inflammasome links systemic low-grade inflammation to functional decline in aging[J]. *Cell Metabolism*, 2013, 18(4): 519-532.
- [45] 王甲河, 邹淑娟, 谢静, 周陈晨. 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.
WANG JH, ZOU SJ, XIE J, ZHOU CC. Latest findings on NOD-like receptor family pyrin domain containing protein 3 inflammasome and bone and articular diseases[J]. *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*, 2023, 54(3): 679-684 (in Chinese).
- [46] ZHAO CM, GU YB, ZENG XY, WANG J. NLRP3 inflammasome regulates Th17 differentiation in rheumatoid arthritis[J]. *Clinical Immunology (Orlando)*,

- Fla), 2018, 197: 154-160.
- [47] IPPAGUNTA SK, BRAND DD, LUOJW, BOYD KL, CALABRESE C, STIENSTRA R, van de VEERDONK FL, NETEA MG, JOOSTEN LAB, LAMKANFI M, KANNEGANTI TD. Inflammasome-independent role of apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC) in T cell priming is critical for collagen-induced arthritis[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(16): 12454-12462.
- [48] CORNELIS S, KERSSE K, FESTJENS N, LAMKANFI M, VANDENABEELE P. Inflammatory caspases: targets for novel therapies[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2007, 13(3): 365-383.
- [49] LEUNG-TOUNG R, LIWR, TAM T, KAARIMIAN K. Thiol-dependent enzymes and their inhibitors: a review[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2002, 9(9): 979-1002.
- [50] SWANSON KV, DENG M, TING JPY. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2019, 19(8): 477-489.
- [51] ZU Y, MU Y, LI Q, ZHANG ST, YAN HJ. Icarin alleviates osteoarthritis by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis[J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2019, 14(1): 1-12.
- [52] ZHANG L, QIU JJ, SHI JX, LIU SY, ZOU HL. MicroRNA-140-5p represses chondrocyte pyroptosis and relieves cartilage injury in osteoarthritis by inhibiting cathepsin B/nod-like receptor protein 3[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 9949-9964.
- [53] GOLDBERG EL, ASHER JL, MOLONY RD, SHAW AC, ZEISS CJ, WANG C, MOROZOVA-ROCHE LA, HERZOG RI, IWASAKI A, DIXIT VD. β -hydroxybutyrate deactivates neutrophil NLRP3 inflammasome to relieve gout flares[J]. *Cell Reports*, 2017, 18(9): 2077-2087.
- [54] HUANG Y, JIANG H, CHEN Y, WANG XQ, YANG YQ, TAO JH, DENG XM, LIANG GL, ZHANG HF, JIANG W, ZHOU RB. Tranilast directly targets NLRP3 to treat inflammasome-driven diseases[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2018, 10(4): e8689.
- [55] GRACEY E, BURSSSENS A, CAMBRÉ I, SCHETT G, LORIES R, MCINNES IB, ASAHARA H, ELEWAUT D. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2020, 16(4): 193-207.
- [56] CHEN F, JIANG GW, LIU H, LI ZM, PEI YX, WANG H, PAN HH, CUI HW, LONG J, WANG JR, ZHENG ZM. Melatonin alleviates intervertebral disc degeneration by disrupting the IL-1 β /NF- κ B-NLRP3 inflammasome positive feedback loop[J]. *Bone Research*, 2020, 8: 10.

(本文责编 郝丽芳)