

• 综 述 •

NLRP3 炎症小体的激活在骨关节疾病中的研究进展

张 浩¹ 综述, 段力军^{2△} 审校

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010110; 2. 北京四季青医院骨外科, 北京 100089)

[摘要] 炎症是对多种刺激的关键反应, 细胞因子等炎症分子在包括骨和关节疾病在内的多种疾病的发病机制中发挥核心作用。促炎性细胞因子主要由免疫细胞产生, 介导炎症和先天免疫反应。炎症小体是新近公认的先天免疫的重要参与者。最典型的是 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体, NLRP3 检测外源性致病性侵袭和内源性细胞损伤, 并通过形成 NLRP3 炎症小体做出反应。NLRP3 炎症小体的 3 个主要成分是 NLRP3 (捕获危险信号并募集下游分子)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-1 [caspase-1, 引起细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和 IL-18 的成熟以介导细胞因子释放和焦亡] 和含有半胱氨酸天冬氨酸酶募集结构域的细胞凋亡相关斑点样蛋白 (ASC, 是连接 NLRP3 和 caspase-1 的桥梁)。此外, 促炎性细胞因子加速骨吸收和软骨破坏, 导致骨和关节组织破坏。因此, 促炎性细胞因子参与调节骨和关节疾病的发病机制。该文综述了近年来关于 NLRP3 炎症小体在骨关节疾病中激活和功能等方面的研究进展。

[关键词] 白细胞介素-1; 炎症小体; NOD 样受体蛋白 3; 骨关节炎; 骨质疏松; 骨关节疾病; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.19.027

中图法分类号: R329.2

文章编号: 1009-5519(2024)19-3375-06

文献标识码: A

Research progress on activation of NLRP3 inflammasome in bone and joint diseases

ZHANG Hao¹, DUAN Lijun^{2△}

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010110, China; 2. Department of Orthopedic Surgery, Beijing Sijiqing Hospital, Beijing 100089, China)

[Abstract] Inflammation is a key response to a variety of stimuli, and inflammatory molecules such as cytokines play a central role in the pathogenesis of many diseases, including bone and joint diseases. Proinflammatory cytokines are mainly produced by immune cells, which mediate inflammation and innate immune responses. Inflammasomes are newly recognized as important players in innate immunity. The most typical one is the NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome. NLRP3 detects exogenous pathogenic invasion and endogenous cell damage and responds by forming the NLRP3 inflammasome. The three main components of the NLRP3 inflammasome are NLRP3 (capturing danger signals and recruits downstream molecules), caspase-1 (inducing the maturation of cytokines IL-1 β and IL-18 to mediate the release and focal death of cytokines) and apoptosis-related spot-like protein containing caspase recruitment domain (ASC, which connects NLRP3 and caspase-1). In addition, proinflammatory cytokines accelerate bone absorption and cartilage destruction, leading to bone and joint tissue destruction. Therefore, proinflammatory cytokines are involved in regulating the pathogenesis of bone and joint diseases. This paper reviewed the research progress on the activation and function of NLRP3 inflammatory corpuscles in bone and joint diseases in recent years.

[Key words] Interleukin-1; Inflammasome; NOD-like receptor protein 3; Osteoarthritis; Osteoporosis; Bone and joint diseases; Review

炎症是各种刺激引发的关键反应, 其中细胞因子等炎症分子在包括骨骼和关节疾病在内的疾病发病机制中扮演着关键角色。促炎性细胞因子是介导炎症和先天免疫反应的重要分子, 对炎症和慢性疾病的发展起着关键作用。免疫细胞在介导炎症和免疫反

应中扮演着重要角色, 其主要是通过产生促炎性细胞因子来调节这些生理过程^[1]。其中, 白细胞介素-1 (IL-1) 作为典型的促炎性细胞因子, 在炎症反应、骨吸收和软骨破坏中发挥着关键作用。同时, IL-1 还参与了正常骨代谢过程中破骨细胞的生成。IL-1 α 和 IL-

△ 通信作者, E-mail: bsyyduan@163.com。

IL-1 β 是已知的 IL-1 亚型^[2], 在细胞中通过 IL-1 受体 1 型(IL-1R1)发出信号, 传递 IL-1 的作用。因此, IL-1 α 和 IL-1 β 被认为具有相似的功能和活性。IL-1 通常由炎症和免疫细胞产生, 但也有文献报道其来源于其他细胞类型, 如角质形成细胞、上皮细胞、成纤维细胞、内皮细胞和滑膜细胞^[2-3]。IL-1 α 和 IL-1 β 的分泌通过使用质膜透化的相同独特系统介导。IL-1 α 前体和 IL-1 β 前体均在细胞质中产生, 而非在内质网中产生, 因此其分泌需要坏死细胞死亡来诱导质膜透化^[2]。

作为一种蛋白质胞质复合物, 炎症小体在介导强效炎症介质激活中发挥着重要作用。作为先天免疫反应的一部分, 炎症小体在细胞感染或应激源刺激时被激活, 进而促进多种促炎性细胞因子的表达、成熟和释放, 从而引发炎症反应的发生。其中, 核苷酸结合寡聚化样受体(NLRs)作为炎症小体的重要组成部分, 被认为是一种新发现的模式识别受体(PRR), 发挥着检测病原微生物和其他内源性或外源性病原体的重要作用。炎症小体的作用不仅在细胞层面具有重要意义, 也影响着机体对病原微生物的免疫应答和调控。作为先天免疫系统中的重要传感器, 炎症小体激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-1(caspase-1)会引起 caspase-1 依赖性的坏死性细胞死亡, 被称为细胞焦亡。因此, 炎症小体通过促进质膜破裂的细胞焦亡来增进 IL-1 α 和 IL-1 β 的分泌。类似于 IL-1 β , 炎症小体也能促使 IL-18 的成熟和分泌。因此, 炎症小体调节 IL-1 β 和 IL-18 的成熟及细胞焦亡过程, 有助于促进 IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-18 的分泌。这揭示了炎症小体在疾病发生和发展中的重要性^[4]。有研究表明, 炎症小体和骨关节疾病及其他疾病的发作和进展的关联性备受关注^[5]。因此, 未来的研究将集中关注炎症小体的分子机制, 并全面综述 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体在骨和关节疾病中扮演的角色。通过深入了解炎症小体的功能及其在疾病中的作用, 可以给相关疾病的预防和治疗提供更为有效的策略。

1 炎症小体

1.1 代表性炎症小体 炎症小体是一种由多种蛋白质构建而成的蛋白质复合物, 存在于细胞浆中。其可以通过接受内外信号刺激来调节细胞的生理状态。炎症小体的主要功能是作为 caspase-1 的激活平台, 通常由传感器蛋白、衔接蛋白细胞凋亡相关微粒蛋白(ASC)和 caspase-1 前体组成。PRR 的 N 末端含有一个吡啶结构域(PYD), 与 ASC 含有 caspase 募集结构域(CARD)的 PYD 相互作用, 进而形成炎症小体。每个 PRR 能感知不同的病原体相关分子模式(PAMP)或损伤相关分子模式(DAMP), 激活后形成炎症小体并导致 caspase-1 的激活。

NLRP3、NLR 家族 CARD 结构域包含蛋白 4(NLRC4)和黑色素瘤缺乏因子 2(AIM2)是典型的 PRR, 其功能是感知特定的刺激并引发炎症小体的形成, 进而促使 ASC 和前 caspase-1 的组装。值得注意的是, 相比于 NLRP3 而言, 人们对于 NLRC4 和 AIM2 的调节和激活机制已经被更为深入的了解。这种不同的认识程度可能与其在炎症反应中扮演的具体角色和作用机制有关。

NLRC4 是一种能够感知细胞内细菌分子和细菌 III 型或 IV 型分泌系统(T3SS 或 T4SS)的 Needle 蛋白。具体来说, NLRC4 通过与 NLR 家族细胞凋亡抑制蛋白(NAIP) 5/6 结合来识别胞质鞭毛蛋白。NAIP5/6 直接与鞭毛蛋白相互作用, 并与 NLRC4 发生互动。另外, NLRC4 也可以通过 NAIP2 和 NAIP1 来分别识别胞质杆状蛋白和针状蛋白, 这些是 III 型分泌系统(T3SS)的结构相关亚基。因此, NAIP 和 NLRC4 的磷酸化一起促进 NLRC4 炎症小体的激活, 从而识别特定细菌配体。

AIM2 作为细胞内的 DNA 感受器, 在固有免疫应答中扮演着关键角色。AIM2 由 C 端具有 200 个氨基酸重复序列的造血干扰素诱导核蛋白(HIN-200)结构域和 N 端热蛋白结构域(PYD)组成。特别是 HIN-200 结构域与 DNA 的相互作用, 激活了 AIM2 炎症小体, 从而使其在调控细胞内 DNA 感知和炎症反应中发挥着重要的功能。有研究表明, 当 dsDNA 结合在 HIN-200 结构域上时, PYD 与 ASC 相互作用, 表现出了炎症小体的激活机制。此外, AIM2 的 HIN-200 结构域和 PYD 在未激活状态下形成分子内复合物, 这种复合物通过与 dsDNA 的糖磷酸骨架相互作用来识别 80 个或更多碱基的 dsDNA, 而不受其序列的影响。这种发现有助于深入了解 AIM2 的机制, 为炎症小体的组装提供了新的视角。

不同于 NLRC4 和 AIM2, NLRP3 能够在接受各种刺激后被激活, 包括细菌感染、细胞外 ATP、晶体、溶酶体破裂、线粒体损伤和内质网应激^[6]。NLRP3 炎症小体的激活受到严格的调控, 并与炎症和慢性疾病有关, 包括骨和关节疾病。因此, 研究 NLRP3 炎症小体的调节机制有助于揭示这些疾病的发病机制。

1.2 NLRP3 炎症小体的激活机制 NLRP3 炎症小体的激活包括 2 个关键步骤。首先是信号 1, 该信号在转录和翻译水平上被触发, 通常由 PAMP 或细胞因子, 如脂多糖(LPS)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和 IL-1 引发。这将激活核因子 κ B(NF- κ B)信号通路, 促使 NLRP3 炎症小体相关基因的转录, 如 NLRP3、pro-IL-1 β 和 pro-IL-18。其次是信号 2, 这是一个触发步骤, 由特定的 PAMP 或 DAMP 诱导, 如细菌感染、晶体诱导和胞外 ATP。这些信号会引起 NLRP3、

ASC 和前半胱氨酸蛋白酶-1 的组装,最终激活 NLRP3 炎症小体^[7]。

NLRP3 具有 PYD、NACHT 和包含富含亮氨酸的重复序列(LRR)结构域。虽然 NLRP3 和这些结构域不太可能直接感知激活 NLRP3 炎症小体的所有刺激,但其被认为能感知由这些刺激诱导的常见细胞内信号。细胞内信号包括 K 外流、Ca²⁺ 信号转导、线粒体损伤和活性氧(ROS)^[8-9]。这些信号至少受 P2X7 受体、成孔毒素、溶酶体破裂、Ca²⁺ 通道介导、线粒体损伤、内质网应激及 G 蛋白偶联受体(GPCR)的调节^[8]。尽管 K 外流被认为对 NLRP3 炎症小体激活至关重要,但也有报道称 NLRP3 激活的某些条件与 K 外流无关^[9]。

1.3 NLRP3 炎症小体的负调控 由于 NLRP3 炎症小体的负调节是 NLRP3 相关疾病治疗的一个重要研究方向,研究人员已经着力探究 NLRP3 炎症小体负调节的机制^[10]。具体来说,细胞内降解系统,如自噬和泛素化,被认为与 NLRP3 炎症小体的负调控密切相关。通过深入研究这些调节机制,有望为未来的治疗策略提出全新的思考。

自噬是一种细胞内降解系统,其能够通过将细胞质和细胞器输送到溶酶体来帮助维持细胞内环境的稳定^[11]。有研究表明,缺乏 Atg16L1 会导致自噬功能的丧失,进而增强 NLRP3 炎症小体的激活。自噬通过清除受损的线粒体和降解泛素化的 NLRP3 炎症小体复合物来负调控 NLRP3 炎症小体的活性^[12]。此外,已有研究指出,NLRP3 炎症小体的负调控可能与其酪氨酸磷酸化状态(特别是 Tyr861 位点)有关,而该酪氨酸磷酸化可能是受蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 22(PTPN22)调控的^[13]。进一步的研究发现,小鼠中 PTPN22 的缺失会引起 NLRP3 酪氨酸磷酸化增加,并降低成熟的 IL-1 β 水平。

泛素-蛋白酶体系统在负调控 NLRP3 炎症小体中起着重要作用^[10]。Brcc36 异肽酶复合物(BRISC)是一种去泛素化酶复合物,可以促进 NLRP3 炎症小体的激活^[14]。另外,几种 E3 泛素连接酶也能促进 NLRP3 的泛素化,例如 MARCH7、TRIM31、FBXL2 和 ARIH2。此外,NLRP3 的磷酸化和泛素化之间存在一定的负调节关系。跨膜 G 蛋白偶联受体 5(TGR5)胆汁酸受体激活蛋白激酶 A(PKA),而活性 PKA 则可以诱导 NLRP3 的泛素化^[15]。

由于 DRD1 和 TGR5 是属于 GPCR 家族的重要成员,其参与了 NLRP3 炎症小体的负调控。G 蛋白信号转导调节剂-3(GPSM3)通过与 NLRP3 的 C 端 LRR 结构域相互作用来抑制 NLRP3 炎症小体的激活。另一方面,Ras 样小 G 蛋白(RalB)通过促进自噬体的形成来抑制 NLRP3。同时,G 蛋白亚基 $\beta 1$ 参与

神经管发育和软骨内骨化,负调控 NLRP3 炎症小体^[16]。GNB1 通过抑制 NLRP3 诱导的 ASC 寡聚化,从而影响 caspase-1 的激活。然而,一些 GPCR 如钙敏感受体(CASR)和 GPRC6A(GPCR 家族 C 组 6 成员 A)是 NLRP3 炎症小体的正调节因子,可能有助于平衡 NLRP3 炎症小体的负调控和正调控^[17]。因此,G 蛋白信号转导在调节 NLRP3 炎症小体过程中扮演着重要角色。

2 NLRP3 炎症小体在骨和关节疾病中的应用

2.1 类风湿性关节炎(RA) RA 是一种慢性自身免疫性疾病,其主要特征是引起关节的炎症和变形,导致功能受损^[18]。在 RA 的发病过程中,细胞因子 IL-1 发挥了关键作用。IL-1 β 主要通过其在滑膜组织中的表达,来激活破骨细胞和软骨细胞,最终导致骨骼和软骨的破坏^[19]。此外,IL-1 β 还可以促进 Th17 细胞的分化,从而加剧 RA 的发展。有实验证明,缺乏内源性 IL-1 抑制剂或 IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)的小鼠会自发发展为关节炎。因此,在 RA 的病理机制中,IL-1 被认为是一个至关重要的因子^[20]。

有研究指出,NLRP3 炎症小体在 RA 的发病机制和发展中起着重要作用。此外,NLRP3 基因的多态性与 RA 易感性之间存在关联^[21]。临床研究观察到 RA 患者外周血细胞中 NLRP3 蛋白表达水平升高,进一步证实了 NLRP3 在 RA 病理过程中的重要性。因此,NLRP3 的激活与 RA 的全身和局部炎症密切相关,这为未来的研究和治疗提供了重要线索。

在炎症小体领域已经对各种 RA 模型小鼠进行了分析。有研究发现,在胶原诱导性关节炎(CIA)小鼠的滑膜组织中,NLRP3 炎症小体被激活,表现为 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 的含量增加^[22]。对 CIA 模型小鼠用 NLRP3 特异性抑制剂 MCC950 后,滑膜 NLRP3 炎症小体表达受到显著抑制,其临床症状得到缓解,滑膜炎症与软骨损伤减轻,体内发现抑制剂组 caspase-1 p20 的表达下调,关节滑膜和血清 IL-1 β 显著降低。IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-1 $\alpha\beta$ 缺陷小鼠对 CIA 诱导的关节炎不太敏感,而 IL-18 缺陷小鼠也表现出类似的现象^[23]。另外,在 RA 患者的单核细胞中发现了 NF- κ B 抑制基因 A20/TNFAIP3 表达的改变,而 A20 的缺失在小鼠中会引发自发性关节炎^[24]。miR-20a 在佐剂性关节炎(AA)小鼠滑膜细胞中表达降低,并发现 miR-20a 可以通过靶向与小鼠硫氧还蛋白结合蛋白(TXNIP)的 3'-UTR 结合,从而减少 TXNIP 介导 ROS 的生成来减少 NLRP3 炎症小体的激活。骨髓间充质干细胞外泌体可抑制巨噬细胞和 RA 小鼠中 NLRP3 激活和炎症因子 IL-1 β 、IL-18 和 TNF- α 的表达。RA 大鼠的滑膜炎症在接受外泌体来源的 miR-223 可以得到改善,相关机制可能为 miR-223 可

以靶向 NLRP3 的 3'-UTR 并抑制 NLRP3 的表达。此外, CASR 介导的 NLRP3 炎症小体也在 RA 中发挥作用^[25]。抗炎细胞因子 IL-10 缺陷小鼠表现出严重的抗原诱导的关节炎, 滑膜中 IL-1 β 和 NLRP3 的表达上调, 关于 NLRP3 和 RA 的研究存在争议, ASC 缺乏可以通过减少 T 细胞的活化从而抑制 RA 模型小鼠的关节炎, 而这与 NLRP3 和 caspase-1 没有直接关联。因此, 对涉及 NLRP3 炎症小体的 RA 发病机制还有待进一步研究。

2.2 骨关节炎(OA) OA 是一种逐渐发展的关节疾病, 也是最常见的关节炎类型之一, 其主要特征是关节软骨的退化。尽管 OA 软骨降解的具体机制仍不明确, 但被认为是由机械压力和关节炎引起的。IL-1 β 在介导关节滑囊炎症和软骨变性中发挥作用, 参与了 OA 的发病机制^[26]。有研究表明, 与对照组相比, OA 患者的滑液细胞中 IL-1 β 水平较高, 尽管低于 RA 患者。IL-1 β 刺激了降解软骨的酶的产生, 例如金属蛋白酶(MMPs)和聚集蛋白酶(ADAMTS), 特别是 ADAMTS4 和 ADAMTS5 是 OA 关节软骨降解的主要酶。有研究显示, IL-1 诱导的 ADAMTS4 和 ADAMTS5 受 SoxC 转录因子家族成员 SOX4 和 SOX11 的控制^[27]。有研究结果表明, IL-1 信号在 OA 的进展中起着重要作用, 并且 SOX4 和 SOX11 的表达与 OA 患者软骨破坏密切相关^[28]。

有研究发现, 与对照组相比, 膝关节骨性关节炎患者的滑膜样本中 NLRP3 蛋白的表达增加。此外, 在 OA 患者和 OA 模型动物的滑膜中也被检测到 NLRP3 炎症小体的激活^[29]。据报道, ROS 和关节中的基磷灰石(HA)晶体都与 OA 的发病机制相关, HA 晶体诱导巨噬细胞分泌 IL-1 β 和 IL-18 的方式依赖于 NLRP3 炎症小体^[30]。有实验结果显示, 在进行性强直性关节炎缺陷模型中, 缺乏 NLRP3 或 caspase-1 的小鼠会减少关节损伤和自发 HA 沉积。有研究还发现, OA 患者滑液中的钙晶体在体外有可能刺激 NLRP3 炎症小体的活性。综合这些报道显示了 NLRP3 炎症小体在 OA 发病机制中的重要性, 被认为是 OA 炎症性疼痛治疗的潜在靶点, 尽管也有研究表明 OA 的发病机制可能独立于 NLRP3 炎症小体。

最新研究表明, 内质网应激与骨关节炎的发展息息相关。内质网应激可以触发 NLRP3 炎症小体的激活, 这可能在骨和软骨组织中参与骨关节炎的发病机制^[31]。事实上, 成骨细胞和软骨细胞在产生大量骨和软骨基质时会经历生理性的内质网应激。未来的研究需要更深入地探究内质网应激和 NLRP3 炎症小体在骨关节炎发病机制中的关系。

2.3 骨质疏松症 骨质疏松症的特点是骨量减少、骨脆性增加及骨折风险提高, 其发生是由于骨代谢失

衡所致^[32]。这种疾病通常出现在绝经后的女性身上, 可能与雌激素水平的下降和衰老有密切关系^[33]。随着雌激素水平的下降和年龄的增长, 机体处于低水平炎症状态, 这些炎症细胞因子影响了成骨细胞和破骨细胞的活性, 从而与骨质疏松症的发生有关^[34]。

在缺乏雌激素的情况下, 炎症细胞因子水平升高, 特别是 IL-1 β 在这个过程中发挥了主要作用^[35]。有研究显示, 绝经后妇女阻断 IL-1 可以降低骨吸收的标志物表达, 而 NLRP3 缺乏则可以防止小鼠因卵巢切除术引起的骨丢失^[34]。通过调节肥大软骨细胞成熟和成骨细胞活性, NLRP3 还参与了骨的培养过程。另外, NLRP3 的异常激活还会导致骨骼发育异常和关节炎的发展^[36]。IL-18 结合蛋白是 IL-18 的拮抗剂, 其调节作用有助于促进成骨细胞分化和恢复骨体积。总的来说, 这些研究表明, NLRP3 在骨代谢中扮演着双重角色, 其异常激活会影响骨质疏松症的发展。因此, 调节 NLRP3 炎症小体可能成为预防和控制骨质疏松症的有效治疗策略之一^[32]。

3 小 结

随着关于 NLRP3 炎症小体结构与功能研究的不断进展, 越来越多的证据表明 NLRP3 炎症小体在诸多骨与关节疾病中是介导组织损伤的关键因子, 其促炎症因子释放和细胞焦亡效应可加剧骨与关节损伤。在骨关节炎和自身免疫性骨病中, NLRP3 都起到重要作用。NLRP3-caspase-1-IL-1 β /IL-18 轴是治疗骨与关节疾病的良好靶点。

NLRP3 炎症小体在骨和关节疾病的发病机制中发挥作用, 对炎症、骨吸收和骨形成有影响。由于 NLRP3 炎症小体和 IL-1 信号通路对各种炎症和慢性疾病的发生和发展至关重要, 因此, 阻断这些信号通路被认为是治疗或预防相关疾病的有效策略。一些 IL-1 信号通路抑制剂已经被开发和批准, 如安那白介素(anakinra)用于治疗 RA, 卡纳单抗(canakinumab)用于治疗周期性发热综合征。这些药物的使用为相关疾病的治疗提供了新的希望和选择, 为患者带来了更好的生活质量和健康状况。除了 IL-1 信号抑制剂外, 炎症小体抑制剂也已被开发出来。VX-765 作为一种 caspase-1 抑制剂, 可以降低疾病的严重程度及 IL-1 β 和 IL-18 的表达。然而, 在 II 期临床试验中, VX-765 组和安慰剂组之间并没有显示出统计学上的显著差异。类似地, MCC950 作为一种 NLRP3 炎症小体抑制剂, 因肝毒性问题而导致试验终止^[37]。另外, 其他炎症小体抑制剂, 如 CY-09、OLT1177、曲尼司特和冬凌草甲素也已被研发, CY-09 直接结合 NLRP3 的 NAHT 结构域的 ATP 结合基序并抑制 NLRP3 的 ATP 酶活性, 这对 NLRP3 寡聚化至关重要。OLT1177 降低 NLRP3 的 ATP 酶活性, 从而抑制

NLRP3 炎性体激活。曲尼司特阻断 NLRP3 的寡聚化。冬凌草甲素阻断 NLRP3 和 NEK7 之间的相互作用,从而抑制 NLRP3 炎性体激活。它们可能展现出潜在的治疗作用^[38]。

如何在保证生物安全性的同时,尽可能改善患者症状延缓病情进展,需要进一步的实验模型和临床研究证实。同时 NLRP3 炎症小体对于“骨稳态”,对于骨形成和破骨重建平衡的关键作用仍需进一步探索,以便更好地为临床治疗骨与关节疾病提供新的参考,从而推动 NLRP3 炎症小体抑制剂在骨和关节疾病治疗或预防中的应用。

参考文献

- [1] KANY S, VOLLRATH J T, RELJA B. Cytokines in inflammatory disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23):6008.
- [2] DI PAOLO N C, SHAYAKHMETOV D M. interleukin 1 α and the inflammatory process[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(8):906-913.
- [3] 施剑峰, 沈波. NLRP3 炎性小体在类风湿关节炎中的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(4):4.
- [4] 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.
- [5] YU C, ZHANG C, KUANG Z, et al. The role of NLRP3 inflammasome activities in bone diseases and vascular calcification[J]. *Inflammation*, 2021, 44(2):434-449.
- [6] 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.
- [7] UNTERBERGER S, DAVIES K A, RAMBHATLA S B, et al. Contribution of toll-like receptors and the NLRP3 inflammasome in rheumatoid arthritis pathophysiology[J]. *Immunotargets Ther*, 2021, 10:285-298.
- [8] TANG T, GONG T, JIANG W, et al. GPCRs in NLRP3 inflammasome activation, regulation, and therapeutics [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(9):798-811.
- [9] GROB C J, MISHRA R, SCHNEIDER K S, et al. K(+)-Efflux-Independent NLRP3 inflammasome activation by small molecules targeting mitochondria[J]. *Immunity*, 2016, 45(4):761-773.
- [10] POUDEL B, GURUNG P. An update on cell intrinsic negative regulators of the NLRP3 inflammasome [J]. *J Leukoc Biol*, 2018-01-26 [2023-12-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29377242/>.
- [11] MIZUSHIMA N. A brief history of autophagy from cell biology to physiology and disease[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(5):521-527.
- [12] FAN W, CHEN S, WU X, et al. Resveratrol relieves gouty arthritis by promoting mitophagy to inhibit activation of NLRP3 inflammasomes [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:3523-3536.
- [13] SPALINGER M R, KASPER S, GOTTIER C, et al. NLRP3 tyrosine phosphorylation is controlled by protein tyrosine phosphatase PT-PTN22[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(5):1783-1800.
- [14] REN G, ZHANG X, XIAO Y, et al. ABRO1 promotes NLRP3 inflammasome activation through regulation of NLRP3 deubiquitination [J]. *EMBO J*, 2019, 38(6):e100376.
- [15] GUO C, XIE S, CHI Z, et al. Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. *Immunity*, 2016, 45(4):802-816.
- [16] RUENGSPINNYA L, MURAKAMI T, NAKAMURA E, et al. G protein subunit $\beta 1$ is an important mediator of the late stage of endochondral ossification[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(1):90-96.
- [17] HONG Z, ZHANG X, ZHANG T, et al. The ROS/GRK2/HIF-1 α /NLRP3 pathway mediates pyroptosis of fibroblast-like synoviocytes and the regulation of monomer derivatives of paeoniflorin[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:4566851.
- [18] ZHUANG Y, WANG H, SU J, et al. A narrative review of positive regulation of NLRP3 inflammasome in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(12):12877-12885.
- [19] DAYER J M, OLIVIERO F, PUNZI L. A Brief History of IL-1 and IL-1 Ra in Rheumatology [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:293.
- [20] DONG X, ZHENG Z, LIN P, et al. ACPAs promote IL-1 β production in rheumatoid arthritis by activating the NLRP3 inflammasome [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(3):261-271.

- [21] CHENG L, LIANG X, QIAN L, et al. NLRP3 gene polymorphisms and expression in rheumatoid arthritis[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(4): 1110.
- [22] 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.
- [23] HUANG Y, LU D, MA W, et al. miR-223 in exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells ameliorates rheumatoid arthritis via downregulation of NLRP3 expression in macrophages[J]. *Mol Immunol*, 2022, 143: 68-76.
- [24] ZHANG L, YAO Y, TIAN J, et al. Alterations and abnormal expression of A20 in peripheral monocyte subtypes in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(1): 341-348.
- [25] JÄGER E, MURTHY S, SCHMIDT C, et al. Calcium-sensing receptor-mediated NLRP3 inflammasome response to calcein particles drives inflammation in rheumatoid arthritis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4243.
- [26] HAN X, LIN D, HUANG W, et al. Mechanism of NLRP3 inflammasome intervention for synovitis in knee osteoarthritis: A review of TCM intervention[J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1159167.
- [27] TAKAHATA Y, NAKAMURA E, HATA K, et al. Sox4 is involved in osteoarthritic cartilage deterioration through induction of ADAMTS4 and ADAMTS5[J]. *FASEB J*, 2019, 33(1): 619-630.
- [28] AN S, HU H, LI Y, et al. Pyroptosis plays a role in osteoarthritis[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(5): 1146-1157.
- [29] CHEN Z, ZHONG H, WEI J, et al. Inhibition of Nrf2/HO-1 signaling leads to increased activation of the NLRP3 inflammasome in osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 300.
- [30] CHENG F, YAN F F, LIU Y P, et al. Dexmedetomidine inhibits the NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome to attenuate papain-induced osteoarthritis in rats[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 649-659.
- [31] RELLMANN Y, EIDHOF E, HANSEN U, et al. ER stress in ERp57 knockout knee joint chondrocytes induces osteoarthritic cartilage degradation and osteophyte formation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 182.
- [32] JIANG N, AN J, YANG K, et al. NLRP3 Inflammasome: A new target for prevention and control of osteoporosis? [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 752546.
- [33] COMPSTON J E, MCCLUNG M R, LESLIE W D. Osteoporosis [J]. *Lancet*, 2019, 393(10169): 364-376.
- [34] CLINE S 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.
- [35] DASARI T K, GEIGER R, KARKI R, et al. The nonreceptor tyrosine kinase SYK drives caspase-8/NLRP3 inflammasome-mediated autoinflammatory osteomyelitis[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(11): 3394-3400.
- [36] SARTORETTO S, GEMINI P S, DA S R A, et al. Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase-1 recruitment domain (ASC) contributes to osteoblast differentiation and osteogenesis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4140-4153.
- [37] CHAUHAN D, VANDE W L, LAMKANFI M. Therapeutic modulation of inflammasome pathways[J]. *Immunol Rev*, 2020, 297(1): 123-138.
- [38] MARCHETTI C, SWARTZWELTER B, GAMBONI F, et al. OLT1177, a β -sulfonyl nitrile compound, safe in humans, inhibits the NLRP3 inflammasome and reverses the metabolic cost of inflammation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(7): e1530-e1539.

(收稿日期: 2024-02-22 修回日期: 2024-07-29)