

廖太阳,王培民,张农山,等. NLRP3 炎症小体在 KOA 发病机制中的作用研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(12): 91-96.  
Liao TY, Wang PM, Zhang NS, et al. Role of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of knee osteoarthritis [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(12): 91-96.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.12.014

# NLRP3 炎症小体在 KOA 发病机制中的作用研究

廖太阳<sup>1,2</sup>, 王培民<sup>1,2</sup>, 张农山<sup>1,2</sup>, 吴鹏<sup>1,2</sup>, 丁亮<sup>1,2\*</sup>

(1.江苏省中医院,南京 210029;2.南京中医药大学附属医院,南京 210029)

**【摘要】** NLRP3 炎症小体参与多种关节炎发病机制,而膝骨关节炎被认为是一种炎症性疾病,二者的相关性得到越来越多的关注。NLRP3 炎症小体的装配及激活产生大量促炎因子及降解酶,导致软骨破坏、滑膜炎及疼痛发生。本综述将汇总 NLRP3 炎症小体通路参与膝骨关节炎的相关证据及在骨关节炎病理中的作用,旨在加强对 KOA 疾病的管理,为 KOA 的诊断、防治和管理提供新的方向。

**【关键词】** 膝骨关节炎;NLRP3 炎症小体;软骨破坏;滑膜炎;疼痛

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 12-0091-06

## Role of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of knee osteoarthritis

LIAO Taiyang<sup>1,2</sup>, WANG Peimin<sup>1,2</sup>, ZHANG Nongshan<sup>1,2</sup>, WU Peng<sup>1,2</sup>, DING Liang<sup>1,2\*</sup>

(1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China.

2. Chinese Medicine of Jiangsu Province, Nanjing 210023)

**【Abstract】** The NACHT, LRR, and PYD domains-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome is involved in the pathogenesis of arthritis. Knee osteoarthritis (KOA) is considered to be an inflammatory disease. Increasing attention has been paid to the correlation between the NLRP3 inflammasome and KOA. The assembly and activation of the NLRP3 inflammasome produces a large number of pro-inflammatory factors and degradative enzymes, leading to cartilage destruction, synovial inflammation and pain onset. This review will summarize the evidence related to the involvement of the NLRP3 inflammasome pathway in KOA and its role in the pathology of osteoarthritis, with the aim of enhancing the management of KOA and providing new directions for the diagnosis and prevention of KOA.

**【Keywords】** knee osteoarthritis; NLRP3 inflammasome; cartilage destruction; synovitis; pain

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)作为老年人常见的关节退行性疾病,衰老,劳损和外伤等复杂的因素都会影响滑膜和软骨从而导致关节破坏和临床一系列症状。最近一项研究表明美国就有1400万人患有膝骨关节炎,值得注意的是,超过一半患者年龄在65岁以下且女性比男性更易好发膝骨关节炎<sup>[1]</sup>。目前认为KOA属于全关节疾病,其病

理过程包括软骨的进行性丢失和破坏、软骨下骨硬化、骨赘形成、不同程度的滑膜炎、韧带和半月板退变及整个关节囊的退变,临床常见关节刺痛、短暂的晨僵、活动障碍,发展为终末期的残疾不得不关节置换<sup>[2]</sup>。尽管目前KOA的发病机制尚未阐明,但是控制炎症已成为目前治疗KOA的有效策略<sup>[3]</sup>。近些年来研究报道了NLRP3炎症小体(nucleotide-

**【基金项目】**国家自然科学基金(81774334);江苏省中医药领军人才项目(SLJ0207);江苏省自然科学基金(BK20171513);江苏省第十六批“六大人才高峰”高层次人才(WSW-014)。

**【作者简介】**廖太阳(1995—),男,硕士,主要从事膝骨关节的基础与临床研究。E-mail: 20190058@njucm.edu.cn

**【通信作者】**丁亮,男,硕士,主治医师,主要从事膝骨关节的基础与临床研究。E-mail: dee1987@126.com

binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 参与 OA 的发病过程, 如 Toll 样受体 (toll-like receptor, Toll) 及核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 通路导致软骨退变和滑膜炎。本文将最新关于 NLRP3 炎症小体与 KOA 关系的研究作一系统综述, 深入探寻 KOA 炎症发病机制, 进一步完善 KOA 病理机制。

## 1 NLRP3 炎症小体信号通路

### 1.1 概述

NLRP3 炎症小体首先被 Martinon 等<sup>[4]</sup>描述为经半胱氨酸蛋白酶-1 (cysteine proteinase-1, Caspase-1) 加工和激活炎性细胞因子白介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 的一种大型多聚体蛋白复合物。NLRP3 由三个域组成: 氨基末端吡啶结构域 (PYD), 中央 NACHT 结构域和富含羧基末端亮氨酸的重复序列 (LRR)。研究认为 NACHT 中央结构域具有 ATP 结合活性促进 NLRP3 的寡聚化, LRR 结构域则与 NACHT 结构域形成抑制性相互作用, PYD 结构域允许 NLRP3 与其他炎症小体蛋白相互作用<sup>[5]</sup>。NLRP3 炎症小体是焦亡中被研究的最为透彻的亚型, 其它亚型包括黑素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2)、NLRP1 等<sup>[6]</sup>。NLRP3 在细胞质中, 模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 参与先天免疫主要通过识别病原相关分子模式 (pathogen-related molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (damage-related molecular patterns, DAMPs), 进而激活 NLRP3<sup>[7]</sup>。NLRP3 炎症小体由 NLRP3 炎症体感受器蛋白、凋亡相关的斑点样蛋白 ASC (含一个氨基末端 PYD 和一个羧基末端 CARD) 及 Caspase-1 前体蛋白组成, 并且在巨噬细胞、树突状细胞和脾脏中性粒细胞容易发生 NLRP3 活化。NLRP3 炎症小体通路属于经典炎症小体焦亡途径 (Caspase-1 介导)、除此之外还存在非经典炎症小体焦亡途径 (Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11 介导) 及凋亡蛋白 Caspase-3 介导的焦亡途径。在类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)<sup>[8]</sup>、阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD)<sup>[9]</sup> 等疾病中已有众多的研究表明 NLRP3 是其疾病发生发展的潜在机制, 但在 KOA 中仍属于新兴领域, 有待深入研究。

### 1.2 NLRP3 炎症小体的分子机制

NLRP3 炎症小体是机体重要的免疫保护机制,

可防止细胞因子过多产生对组织的损害, 保护机体免受微生物感染和内源性危险信号的侵害, 然而, 失调和过度的炎症反应可以造成的组织损伤和炎症被认为是疾病发生的重要原因<sup>[10]</sup>。NLRP3 炎症小体的分子调节机制涉及翻译后修饰 (泛素化和磷酸化), 蛋白激酶和自噬<sup>[11]</sup>。如蛋白激酶 R (protein kinase R, PKR)、NIMA 相关激酶 7 (nima associated kinase 7, Nek7) 等通过自身磷酸化来调节 NLRP3<sup>[12]</sup>。有学者认为自噬通过活性氧 (ROS) 的调节, 降解炎症体成分、pro-IL-1 $\beta$  和功能障碍的线粒体防治 NLRP3 的过度激活, 被认为发挥保护效应<sup>[13]</sup>。然而, 也有学者观察到促进自噬可以抑制 NLRP3 介导的炎症反应, 表明自噬可能促进 OA 进程<sup>[14]</sup>。已提出 NLRP3 激活的两个信号模型: 第一步是在转录水平上启动, 其中 TLRs 识别 PAMPs 或 DAMPs 以激活 NF- $\kappa$ B 介导的信号传导, 这增加了 pro-IL-1 $\beta$ , pro-IL-18 和 NLRP3 蛋白的产量。第二步是激活信号, 该信号启动 NLRP3 寡聚并导致 NLRP3, ASC 和 pro-Caspase-1 聚在一起形成炎症小体。随后 pro-Caspase-1 发生自我剪切活化为 Caspase-1 p10、Caspase-1 p20, Caspase-1 被活化过后能将 pro-IL-1 $\beta$ 、pro-IL-18 剪切为成熟的白介素-1 $\beta$ 、白介素-18 大量释放至胞外, 募集更多的炎症细胞 (HMGB1、白三烯、前列腺素等) 导致炎症的级联放大<sup>[15]</sup>。

除此之外, 对于 NLRP3 炎症小体活化, 已提出了几种分子机制, 包括钾离子流出, 钙离子信号, 溶酶体破坏, 线粒体功能障碍, 代谢产物和反高尔基体。钾离子流出在 ATP、成孔毒素、晶体、颗粒等因素刺激导致细胞内钾的水平降低, 在 NEK7 作用下直接结合活化 NLRP3<sup>[16]</sup>。钙离子信号具有协调 K<sup>+</sup> 外流, 阻断的 Ca<sup>2+</sup> 流通将抑制 NLRP3 炎症小体的组件和活化<sup>[17]</sup>。溶酶体破坏释放组织蛋白酶 B 直接结合 NLRP3 炎症小体, 并促进 NLRP3 炎症小体的活化<sup>[18]</sup>。线粒体功能障碍和线粒体 ROS (mitochondrial ROS, mtROS) 和线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的释放是 NLRP3 炎症小体活化的另一个重要诱因, 比如 NLRP3 激活剂引起 ROS 升高后, 硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin interacting protein, TXNIP) 介导的氧化还原应激激活 NLRP3 炎症小体<sup>[19]</sup>。另一项研究表明高尔基体通过线粒体相关内质网膜上的蛋白激酶 D 信号传导参与 NLRP3 激活<sup>[20]</sup>。此外, 几种感

染性微生物(结核分枝杆菌等)被证明可以激活 NLRP3 炎症小体<sup>[21]</sup>。最近调查还发现抑制 NLRP3 炎症小体可以预防和减缓衰老的过程<sup>[22]</sup>,总之, NLRP3 炎症小体是机体面对细菌,真菌和病毒感染的宿主免疫防御机制,随着研究的深入, NLRP3 炎症小体将为许多疾病的治疗提供更多思路。

## 2 NLRP3 炎症小体与 KOA

### 2.1 NLRP3 炎症小体与软骨退变

软骨退变是与 KOA 最常见的病理改变,软骨细胞(软骨中唯一的细胞类型)合成并包裹在细胞外基质中。在健康状况下,软骨细胞负责维持新的细胞外基质的合成与去除旧软骨组织之间的平衡。软骨处在密闭环境之中,获取营养和氧气较为困难,因此作为一种高度敏感的细胞,外在刺激造成的机械损伤而引起的炎症通常会激发它们的活化并减少软骨细胞的数量,这直接导致软骨细胞调节作用的失衡,软骨细胞进一步活化会促使促炎性介质和基质金属蛋白酶的产生,造成软骨不可逆的损伤及其它组织损害。NLRP3 炎症小体是组织损伤和修复的重要机制,深入研究背后的机制有望满足受损软骨组织修复的需要。

软骨周围的巨噬细胞在 DAMPs 或者 PAMPs 的影响下激活 Caspase-1,释放 NLRP3 炎症小体,软骨表面释放大量的白介素-1 $\beta$ 、白介素-18,增加了软骨细胞中促炎因子的释放,炎症因子的募集刺激软骨细胞分泌引起软骨分解代谢酶,如基质金属蛋白酶 13(metalloproteinase-13, MMP13)和血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶-5(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs - 5, ADAMTS5)从而导致软骨破坏<sup>[23]</sup>。目前在 KOA 领域中 NLRP3 炎症小体与软骨的研究如下:

He 等<sup>[24]</sup>在研究较少的机械负荷与软骨损伤的关系上发现,较少的机械负荷通过减少 NLRP3 炎症小体的活化减轻了 KOA 关节的软骨破坏,软骨下骨变化。Yang 等<sup>[25]</sup>人利用生物信息学分析关节软骨中与运动相关的基因发现适度的机械刺激可以通过抑制 TRAIL/NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路来改善软骨退变和软骨细胞损伤。Zu 等<sup>[26]</sup>在碘乙酸钠处理的 Wistar 大鼠 KOA 的模型中发现淫羊藿苷通过抑制 NLRP3 / Caspase-1 信号传导途径改善软骨损伤从而减轻了 KOA 的病理改变。Xu 等<sup>[27]</sup>在小鼠半月板不稳模型中发现 MMP-13, NLRP3 表达升高,关节内注射雷帕霉素可抑制 NLRP3 活性并预防骨关节

炎。Gao 等<sup>[28]</sup>研究发现氯雷他定治疗后减轻了 SW1353 软骨细胞中的氧化应激,同时抑制了 TXNIP 和 NLRP3 炎症小体复合物的表达。Wang 等<sup>[29]</sup>研究发现熊果酸通过 NF- $\kappa$ B/ NLRP3 炎症小体途径可改善大鼠前交叉韧带横断诱导的 OA,改善软骨退变。综上所述可以发现,尽管这一两年涌现出不少关于 OA 软骨与 NLRP3 炎症小体的研究,比如在机械应力/刺激方面作用下软骨与 NLRP3 炎症小体,不同 KOA 模型软骨损伤与 NLRP3 炎症小体关系,不同的治疗方式通过 NLRP3 炎症小体或其它作用途径的串联缓解软骨损伤,甚至与微小 RNA、氧化应激、外泌体、衰老、自噬等联系起来,尽管大多研究停留在表面,但可以预料随之研究的持续深入, NLRP3 炎症小体与软骨退变的研究未来会有更令人惊喜的发现。

### 2.2 NLRP3 炎症小体与滑膜炎

滑膜炎是软骨退变的重要原因之一,参与软骨降解的 IL-1 $\beta$  可能是滑膜细胞产生的而不是软骨细胞。滑膜炎在 RA 研究相对较多,遗传学研究已经证明 RA 滑膜组织编码 NLRP3 炎症小体成分(包括 NLRP3、ASC 和 Caspase-1)的基因显著上调<sup>[30]</sup>。此外, KOA 患者滑膜中 NLRP3 的蛋白水平表达量是正常患者的 5.4 倍以上<sup>[31]</sup>。在 KOA 患者滑液中发现滑液尿酸水平与滑液 IL-18 和 IL-1 $\beta$  密切相关,认为滑液尿酸可作为评价 KOA 严重程度的标志之一,而已知尿酸可以激活 NLRP3,这说明滑液 NLRP3、尿酸和炎症因子存在复杂的关系网络<sup>[32]</sup>。总之,在骨性关节炎滑膜巨噬细胞中,炎症小体,如 NLRP3,在不同的 DAMPs 作用下被诱导并释放到滑液,关节液和周围组织中。在滑膜巨噬细胞和软骨细胞参与的一系列炎症反应中增加了 IL-1 $\beta$  水平,刺激产生更多的促炎细胞因子。

近些年文献报道了 NLRP3 炎症小体与滑膜炎的研究。Zhao 等<sup>[33]</sup>较早的在 KOA 患者滑膜中发现 NLRP1 和 NLRP3 炎症小体参与成纤维样滑膜细胞(FLS)焦亡。Chen 等<sup>[34]</sup>也在 KOA 患者的滑膜组织中发现 Nrf2/HO-1 信号可能是激活 NLRP3 炎症小体的关键途径。Li 等<sup>[35]</sup>则发现蔓荆子黄素可通过抑制 HIF-1 $\alpha$ / NLRP3 炎症小体激活来减轻 MIA 诱导的 KOA 滑膜炎。Xiao 等<sup>[36]</sup>进一步研究发现 NLRP1 和 NLRP3 炎症小体介导的 FLS 焦亡可以增强高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1)的分泌,有望为减少 KOA 滑膜炎提供新的治疗策略。此外, miR233 调控 NLRP3 炎症

小体参与滑膜损伤,这可能是 KOA 发病的重要机制<sup>[37]</sup>。有学者深入研究膝关节缺氧环境与 NLRP3 炎症小体为代表的焦亡研究中指出,膝关节炎症缺氧导致缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 升高,导致 NLRP3、Caspase-1、GSDMD 等表达升高,进而加重 KOA 滑膜炎症及纤维化<sup>[38-39]</sup>。有研究表明靶向 NLRP3 途径可能是某些中医药发挥疗效的机制,如“易层”贴敷疗法可通过 NLRP3/Caspase-1 炎症小体通路治疗 KOA 滑膜炎症,改善膝关节外周痛敏<sup>[40-41]</sup>。

在 2016 年 Clavijo-Cornejo 等<sup>[31]</sup>发现 NLRP3 在 KOA 患者滑膜中升高这 5 年以来,关于 NLRP3 炎症小体与滑膜炎症的研究逐渐增多,尤其是这两年,说明这一研究正得到大家广泛的兴趣。但是研究仍较少,NLRP3 炎症小体在 KOA 的深入研究有待于进一步发现,尤其是需要使用更高级的技术,去探究细胞内部的结构及与不同分子间的相互作用,更需要开展更多的动物实验将滑膜与更多的组织(如软骨组织、髌下脂肪垫等)联合起来共同研究,探究不同组织甚至器官间的 Crosstalk 作用及机制。此外,滑膜炎症作为药物开发的重要方向,要利用更高级的技术阐释背后的机制及开发针对 NLRP3 炎症小体靶点的药物,以期做到早期诊断、早期干预及有效预防干预滑膜炎症。

### 2.3 NLRP3 炎症小体与 KOA 疼痛

疼痛是 KOA 最典型的症状之一,来自外界的伤害刺激信号能够敏化中枢神经和外周神经,并伴有大量炎症性和非炎症性病理状态。NLRP3 炎症小体已牵涉到许多痛苦的疾病和病症,比如膀胱疼痛,神经性疼痛,类风湿性关节炎,痛风,偏头痛等<sup>[42]</sup>。关于疼痛的机制在此不再赘述,我们只简单讨论在 NLRP3 炎症小体导致疼痛激活的机制以及抑制 NLRP3 炎症小体介导镇痛作用。NLRP3 炎症小体的激活导致的疼痛可能跟炎症因子的释放与募集有关,IL-1 $\beta$  释放后,可能通过改变几种神经元离子通道和受体的功能来增加伤害感受器的兴奋性,因此 IL-1 $\beta$  被认为是一种神经调节剂。此外 IL-1 $\beta$  还介导内源性分子的产生进一步促进外周致敏作用,例如神经生长因子 (nerve growth factor, NGF),前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2),环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和降钙素基因相关肽<sup>[43]</sup>。NLRP3 的激活还导致活性白介素 18 的释放,已发现 IL-18 可导致肌肉疼痛,癌症引起的骨

痛<sup>[44-45]</sup>。关于抑制 NLRP3 炎症小体介导镇痛研究上,有研究报道 MCL950 作为一种特定的 NLRP3 拮抗剂,可减轻机械性异常疼痛,升高脊髓中的 NLRP3、ASC、Caspase-1 和 IL-1 $\beta$  的表达水平<sup>[46]</sup>。

大多数 KOA 疼痛是由周围神经的变化引起的,正常情况下,神经伤害性感受器位于特定的组织中,只能检测到本区域的感觉。在 OA 的发展过程中,过量的炎症因子、细胞因子、趋化因子、机械刺激和过度的感觉和交感神经支配导致伤害性刺激信号的扩大<sup>[47]</sup>。炎症小体上调促炎细胞因子的产生,增加关节组织的伤害性刺激信号,导致疼痛的持续放大以致难以忍受,这个过程被称为“痛觉过敏”。此外,在炎症小体导致的慢性炎症中,受损害的是整个关节,这包括软骨破坏、滑膜炎症、骨赘的产生及骨的破损,这些病理改变伴随异常血管和神经网络的生成,由于神经的生长比血管缓慢,新形成的血管神经支配减少,更易受到化学和机械刺激导致 OA 疼痛<sup>[48]</sup>。针对 KOA 疼痛,有学者提出从 TRP 离子通道出发控制外周疼痛具有治疗意义<sup>[49]</sup>。但是目前在 KOA 领域仍然缺乏 NLRP3 炎症小体引发疼痛的高质量证据,仅从表型观察到通过 NLRP3 炎症小体通路可以抑制炎性疼痛、改善大鼠疼痛样行为和降低疼痛因子表达<sup>[50]</sup>。我相信探究 NLRP3 炎症小体与疼痛的研究正在受到重视,未来会有更深入的调查。

### 3 结论和展望

综上所述,NLRP3 炎症小体参与了 KOA 软骨退变、滑膜炎症及疼痛的发生,NLRP3 炎症小体及调控的细胞因子是 KOA 治疗有希望的靶点,但是有必要进一步在 KOA 中阐明 NLRP3 激活和调节的机制。膝骨关节炎的发生发展除了软骨和滑膜的作用外,软骨下骨、关键韧带和肌肉也发挥了重要作用,并且伴随病变,所以将 NLRP3 与这些关键组织的退变关系联系起来将是未来研究的重要方向。此外,进一步的研究应该集中在软骨细胞、滑膜细胞和其他非巨噬细胞的机制上,以阐明这一细胞死亡过程是如何在细胞中介导的,提高我们对 NLRP3 炎症小体介导 KOA 发生机制的理解,帮助阐明 KOA 发病的机制。总体而言,NLRP3 炎症小体及调控的细胞因子是诊断和监测 KOA 的一个有效生物标志物,针对 NLRP3 的药物开发及治疗可能是 KOA 的潜在的策略。

## 参考文献:

- [ 1 ] Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(2): 160-167.
- [ 2 ] 陈卫衡. 膝关节炎中医诊疗指南(2020年版)[J]. *中医正骨*, 2020, 32(10): 1-14.
- [ 3 ] 熊翱, 熊仁平, 彭艳, 等. 脂多糖诱导 SD 大鼠膝关节成纤维样滑膜细胞炎症模型建立及特征分析 [J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(4): 436-446.
- [ 4 ] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta [J]. *Mol Cell*, 2002, 10(2): 417-426.
- [ 5 ] Hafner-Bratkovič I, Sušjan P, Lainšček D, et al. NLRP3 lacking the leucine-rich repeat domain can be fully activated via the canonical inflammasome pathway [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5182.
- [ 6 ] 丁世彬, 高丽云, 李玉春, 等. 慢性 PM2.5 暴露对 C57BL/6J 小鼠肺组织炎症和 NLRP3 炎性小体活性的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(4): 444-449.
- [ 7 ] 王子, 王雪峰, 吴振起. 清肺透邪汤介导 NLRP3 炎性小体抑制 NF-κB 信号通路改善肺炎支原体小鼠炎性反应 [J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(4): 470-477.
- [ 8 ] George G, Shyni GL, Raghu KG. Current and novel therapeutic targets in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(6): 1457-1476.
- [ 9 ] Yang J, Wise L, Fukuchi KI. TLR4 Cross-Talk With NLRP3 inflammasome and complement signaling pathways in Alzheimer's disease [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 724.
- [ 10 ] Bortolotti P, Faure E, Kipnis E. Inflammasomes in tissue damages and immune disorders after trauma [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1900.
- [ 11 ] Tartey S, Kanneganti TD. Inflammasomes in the pathophysiology of autoinflammatory syndromes [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 107(3): 379-391.
- [ 12 ] Christgen S, Place DE, Kanneganti TD. Toward targeting inflammasomes: insights into their regulation and activation [J]. *Cell Res*, 2020, 30(4): 315-327.
- [ 13 ] Germic N, Frangez Z, Yousefi S, et al. Regulation of the innate immune system by autophagy: monocytes, macrophages, dendritic cells and antigen presentation [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(4): 715-727.
- [ 14 ] Cao Z, Wang Y, Long Z, et al. Interaction between autophagy and the NLRP3 inflammasome [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(11): 1087-1095.
- [ 15 ] Gros Lambert M, Py BF. Spotlight on the NLRP3 inflammasome pathway [J]. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 359-374.
- [ 16 ] He Y, Zeng MY, Yang D, et al. NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux [J]. *Nature*, 2016, 530(7590): 354-357.
- [ 17 ] Murakami T, Ockinger J, Yu J, et al. Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(28): 11282-11287.
- [ 18 ] Bruchard M, Mignot G, Derangere V, et al. Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth [J]. *Nat Med*, 2013, 19(1): 57-64.
- [ 19 ] Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 136-140.
- [ 20 ] Zhang Z, Meszaros G, He WT, et al. Protein kinase D at the Golgi controls NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(9): 2671-2693.
- [ 21 ] Beckwith KS, Beckwith MS, Ullmann S, et al. Plasma membrane damage causes NLRP3 activation and pyroptosis during *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2270.
- [ 22 ] Marín-Aguilar F, Lechuga-Vieco AV, Alcocer-Gomez E, et al. NLRP3 inflammasome suppression improves longevity and prevents cardiac aging in male mice [J]. *Aging Cell*, 2020, 19(1): e13050.
- [ 23 ] Hoshi H, Akagi R, Yamaguchi S, et al. Effect of inhibiting MMP13 and ADAMTS5 by intra-articular injection of small interfering RNA in a surgically induced osteoarthritis model of mice [J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 368(2): 379-387.
- [ 24 ] He Z, Nie P, Lu J, et al. Less mechanical loading attenuates osteoarthritis by reducing cartilage degeneration, subchondral bone remodelling, secondary inflammation, and activation of NLRP3 inflammasome [J]. *Bone Joint Res*, 2020, 9(10): 731-741.
- [ 25 ] Yang Y, Wang Y, Kong Y, et al. Moderate mechanical stimulation protects rats against osteoarthritis through the regulation of TRAIL via the NF-κB/NLRP3 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 6196398.
- [ 26 ] Zu Y, Mu Y, Li Q, et al. Icarin alleviates osteoarthritis by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 307.
- [ 27 ] Xu G, Wang J, Ma L, et al. Local intra-articular injection of rapamycin inhibits NLRP3 activity and prevents osteoarthritis in mouse DMM models [J]. *Autoimmunity*, 2019, 52(4): 168-175.
- [ 28 ] Gao F, Zhang S. Loratadine alleviates advanced glycation end product-induced activation of NLRP3 inflammasome in human chondrocytes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2899-2908.
- [ 29 ] Wang C, Gao Y, Zhang Z, et al. Ursolic acid protects chondrocytes, exhibits anti-inflammatory properties via regulation of the NF-κB/NLRP3 inflammasome pathway and ameliorates osteoarthritis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110568.
- [ 30 ] 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.
- [ 31 ] Clavijo-Cornejo D, Martinez-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.
- [32] Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(5): 2088–2093.
- [33] Zhao LR, Xing RL, Wang PM, et al. NLRP1 and NLRP3 inflammasomes mediate LPS/ATP induced pyroptosis in knee osteoarthritis [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5463–5469.
- [34] 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.
- [35] Li X, Mei W, Huang Z, et al. Casticin suppresses monoiodoacetic acid-induced knee osteoarthritis through inhibiting HIF-1 $\alpha$ /NLRP3 inflammasome signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106745.
- [36] Xiao Y, Ding L, Yin S, et al. Relationship between the pyroptosis of fibroblastlike synoviocytes and HMGB1 secretion in knee osteoarthritis [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(2): 97.
- [37] Zhou J, Zhao Y, Wu G, et al. Differential miRNAomics of the synovial membrane in knee osteoarthritis induced by bilateral anterior cruciate ligament transection in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4): 4051–4057.
- [38] 张力. 膝痹宁改善膝骨关节炎滑膜纤维化的机制探究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [39] Zhang L, Zhang L, Huang Z, et al. Increased HIF-1 $\alpha$  in knee osteoarthritis aggravate synovial fibrosis via fibroblast-like synoviocyte pyroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 6326517.
- [40] 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.
- [41] 徐波. 滑膜巨噬细胞焦亡激活膝骨关节炎痛敏及“易层”贴敷的干预机制 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [42] Starobova H, Nadar EI, Vetter I. The NLRP3 inflammasome: role and therapeutic potential in pain treatment [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 1016.
- [43] Nagura N, Uchida K, Kenmoku T, et al. IL-1 $\beta$  mediates NGF and COX-2 expression through transforming growth factor-activating kinase 1 in subacromial bursa cells derived from rotator cuff tear patients [J]. *J Orthop Sci*, 2019, 24(5): 925–929.
- [44] Liu S, Liu YP, Lv Y, et al. IL-18 contributes to bone cancer pain by regulating glia cells and neuron interaction [J]. *J Pain*, 2018, 19(2): 186–195.
- [45] Yoshida S, Hagiwara Y, Tsuchiya M, et al. Involvement of neutrophils and interleukin-18 in nociception in a mouse model of muscle pain [J]. *Mol Pain*, 2018, 14: 2070406234.
- [46] Wahlman C, Doyle TM, Little JW, et al. Chemotherapy-induced pain is promoted by enhanced spinal adenosine kinase levels through astrocyte-dependent mechanisms [J]. *Pain*, 2018, 159(6): 1025–1034.
- [47] Chen O, Donnelly CR, Ji RR. Regulation of pain by neuro-immune interactions between macrophages and nociceptor sensory neurons [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2020, 62: 17–25.
- [48] Mapp PI, Walsh DA. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(7): 390–398.
- [49] 殷松江, 邢润麟, 王培民. 基于 TRP 离子通道谈“以痛为枢、截断扭转”理论诊治膝骨关节炎的分子机制 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(11): 2655–2658.
- [50] Liao T, Ding L, Wu P, et al. Chrysin attenuates the NLRP3 inflammasome cascade to reduce synovitis and pain in KOA rats [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 3015–3027.

[收稿日期]2021-02-17