



NLRP3炎性小体与骨及关节疾病发生的研究进展*

王甲河, 邹淑娟, 谢静, 周陈晨[△]

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院(成都 610041)

【摘要】 炎性小体是固有免疫系统的重要成员,由胞浆内模式识别受体组装,通过影响下游炎症因子释放和激活以及细胞焦亡,在多种炎症性疾病的发生和进展中起到重要作用。目前NLRP3炎性小体已被证明与心血管疾病、代谢异常等密切相关。以骨关节炎、类风湿关节炎等为代表的骨和关节的炎性疾病在人群中发病率高,可导致骨、软骨的器质性破坏,引起疼痛甚至功能障碍,影响生活质量。已有研究提示多种骨和关节炎性疾病发病机制与NLRP3炎性小体相关。针对NLRP3炎性小体的小分子抑制剂显现出一定的治疗前景,但其临床应用可行性仍需进一步探究。本文将对NLRP3炎性小体的构成、作用及其与骨相关疾病的关系进行综述。

【关键词】 NLRP3炎性小体 骨稳态 骨关节炎 类风湿关节炎

Latest Findings on NOD-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing Protein 3 Inflammasome and Bone and Articular Diseases WANG Jia-he, ZOU Shu-juan, XIE Jing, ZHOU Chen-chen[△]. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: chenchenzhou5510@scu.edu.cn

【Abstract】 Inflammasomes are important components of the innate immune system. They are assembled by cytoplasmic pattern recognition receptors and play a critical role in the pathogenesis and progression of various inflammatory diseases through regulating the release and activation of inflammatory cytokines and inducing cell pyroptosis. NOD-like receptor family pyrin domain containing protein 3 (NLRP3) inflammasome has been widely studied and has been shown to be closely associated with cardiovascular diseases and metabolic disorders. Bone and joint diseases, such as osteoarthritis and rheumatoid arthritis show high prevalence worldwide and can cause bone and cartilage damage, pain, and dysfunction, adversely affecting the patients' quality of life. The reported findings of some studies indicate that the pathogenesis of various bone and articular diseases is associated with NLRP3 inflammasome. Small molecule antagonists targeting NLRP3 inflammasome have shown considerable therapeutic potentials, but their clinical application still needs further exploration. Herein, we reviewed the composition and function of NLRP3 inflammasome and its association with bone and articular diseases.

【Key words】 NOD-like receptor family pyrin domain containing protein 3 inflammasome Bone homeostasis Osteoarthritis Rheumatoid arthritis

炎症是机体对组织损伤或者感染进行的适应性应答反应,是对致炎因子的一种以防御反应为主的基本病理过程。炎性小体是一种固有免疫的感受器,2002年被MARTINON首次定义其为“可以调控半胱氨酸天冬蛋白酶-1(caspase-1)的激活”的多蛋白复合体^[1]。在机体遭遇病原微生物侵犯或组织损伤时,炎性小体可以激活炎症因子表达和诱导细胞焦亡^[2]。被广泛研究的炎性小体有NOD样受体家族核苷酸结合寡聚化结构域样受体3(NOD-like receptor family pyrin domain containing protein 3, NLRP3)、NLRP6、NLRP12、NOD样受体家族含caspase募集结构域-4(NLR-family CARD-containing protein 4, NLRC4)和 黑素瘤缺乏因子2(absent in

melanoma 2, AIM2)。NLRP3炎性小体主要通过激活caspase-1,调控白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和IL-18炎症因子的成熟与释放^[3]。

骨及关节疾病是指一大类影响骨及相应关节、软骨等组织结构的疾病,严重时可导致关节功能障碍与残疾。随着“骨免疫”概念的提出,人们逐渐意识到机体免疫系统与骨代谢的密切联系,免疫功能失调可能导致骨稳态失衡。本文将阐述NLRP3炎性小体的构成及其与骨相关疾病发生发展关系的研究进展,以探究该炎性小体在骨、关节相关疾病诊断治疗中的应用前景。

1 NLRP3炎性小体的组成与活化机制

NLRP3炎性小体由NLRP3蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)、NIMA相关蛋白激酶7(NIMA-related

* 国家自然科学基金项目(No. 81771047、No. 81901040、No. 82171001)

资助

[△] 通信作者, E-mail: chenchenzhou5510@scu.edu.cn

kinase 7, NEK7)和半胱氨酸天冬蛋白酶1前体(pro-caspase-1)组成。NLRP3炎性小体活化的经典途径需要两步:①NLRP3炎性小体的启动:细胞处于静息状态下时,胞内NLRP3的表达极低。当细胞模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)被激活后,通过下游核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路,激活NLRP3炎性小体的相关组分——IL-1 β 前体(pro-IL-1 β)和IL-18前体(pro-IL-18)的转录^[4]。②NLRP3炎性小体的激活:ASC是一种双链分子,包含N-末端吡喃结构域和C-末端半胱氨酸天冬酶募集结构域,使其能够连接传感器[NLR或AIM2样受体(AIM2-like receptor, ALR)]和pro-caspase-1^[5]。活化的NLRP3蛋白、ASC、pro-caspase-1和NEK7寡聚形成活化的NLRP3炎性小体。病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)都可以促使NLRP3炎性小体活化。细胞损伤相关事件如细胞外ATP的产生、K⁺外流、活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成以及线粒体功能障碍、溶酶体损伤都能促进NLRP3活化组装^[6]。Pro-caspase-1在NLRP3炎性小体的激活阶段被自体分割形成功能性的caspase-1。pro-IL-1 β 和pro-IL-18在蛋白水解酶依赖的caspase-1介导之下形成成熟的IL-1 β 和IL-18^[3]。caspase-1活化后切割gasdermin D(GSDMD),氮端片段GSDMD-NT寡聚并转移插入至质膜形成膜孔,介导胞膜破裂和炎性因子释放导致细胞焦亡^[7]。

2 NLRP3与骨及关节相关疾病

2.1 NLRP3在类风湿关节炎中的作用

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以关节损害为主的自身免疫性疾病,初期病理表现为滑膜炎,随着病情发展可侵及软骨和骨,可能导致不可逆的关节畸形和功能障碍。RA的发病机制主要与类风湿因子和抗瓜氨酸蛋白抗体(anti-citrullinated peptide antibodies, ACPA)^[8]有关。

近年来研究表明NLRP3炎性小体可能对RA发病有一定作用。RA患者滑膜中NLRP3 mRNA水平增高,而且患者滑膜中NLRP3和ASC在髓样细胞、内皮细胞和B细胞中均有表达,但成纤维细胞样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)中未检测到NLRP3表达水平的增加^[9-10]。RA患者活动期外周血细胞胞内的NLRP3、ASC、caspase-1与pro-IL-1 β 表达增高^[11]。ZHANG等^[12]发现胶原蛋白诱导关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)小鼠血清和滑膜中的NLRP3表达较对照组显著增高,其中关节滑膜中

的NLRP3的表达高低与小鼠的CIA疾病的影像学评分和临床评分严重程度正相关。GUO等^[13]对CIA模型小鼠用NLRP3特异性抑制剂MCC950后,滑膜NLRP3炎性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。

ACPA作为一种在RA发病机制中起到重要作用的自身抗体。DONG等^[14]通过免疫组化实验发现ACPA阳性的RA患者的IL-1 β 水平相较于ACPA阴性的RA患者升高,相关机制可能为ACPA增强CD147与整合素 β 1之间的相互作用,通过激活蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)/NF- κ B信号通路启动促进NLRP3和pro-IL-1 β 的表达。此外,ACPA也可激活pannexin通道,导致胞外ATP释放,促进K⁺外流,进而导致NLRP3炎性小体激活。

当细胞受到一定刺激导致NF- κ B通路被激活后,可进入NLRP3炎性小体启动阶段,因此靶向NF- κ B通路针对NLRP3相关疾病可能有潜在疗效。A20[肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白3(TNF alpha induced protein 3, TNFAIP3)]是一种参与NF- κ B信号负反馈调节的蛋白质,被认为是RA的易感基因。A20基因缺陷小鼠会表现出与NLRP3表达、IL-1 β 分泌增加相关的自发性糜烂性关节炎^[15]。A20缺陷的骨髓来源巨噬细胞呈现出NLRP3过度激活相关的炎性因子分泌和细胞焦亡,表明A20通过减弱NLRP3的活化对RA起到抑制作用^[16]。

RA患者滑膜细胞和滑液中miRNA失调可能对RA疾病发生发展起到重要影响^[17]。LI等^[18]发现miR-20a在佐剂性关节炎(adjuvant arthritis, AA)大鼠滑膜细胞中表达降低,并发现miR-20a可以通过靶向与大鼠硫氧还蛋白结合蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)的3'-UTR结合,从而减少TXNIP介导ROS的生成来减少NLRP3炎性小体的激活。骨髓间充质干细胞外泌体可抑制巨噬细胞和RA大鼠中NLRP3激活和炎性因子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^[19]。

滑膜内缺氧微环境是RA滑膜炎症发展的重要因素。在AA大鼠模型中,滑膜中琥珀酸盐积累并能通过调节缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 alpha, HIF-1 α)转录诱导NLRP3激活,进而促进RA滑膜组织纤维化^[20]。HONG等^[21]研究也显示RA患者和AA大鼠的成纤维细胞样滑膜细胞中HIF-1 α 和GSDMD的N末端p30片段水平升高,而芍药苷单体衍生物显著抑制HIF-1 α 信号,通过ROS/G蛋白耦联受体激酶2(G-protein-coupled

receptor kinase 2, GRK2)/HIF-1 α /NLRP3 信号通路抑制滑膜细胞焦亡。

作为一种全身性自身免疫病,自身免疫复合物的形成以及炎症因子的持续分泌在RA发病机制中至关重要。NLRP3炎性小体可由上游多种信号激活,在RA患者与动物实验模型中均表现出表达升高,且靶向NLRP3展现出良好治疗前景,有效抑制下游炎症因子分泌及细胞焦亡。

2.2 NLRP3在骨关节炎中的作用

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种以关节疼痛为主要症状的关节退行性疾病,其病因尚不明确,病理表现以关节软骨纤维化、破裂等变性破坏为主。NLRP3、ASC与caspase-1在膝关节OA患者滑膜表达增高^[22]。IL-1 β 被认为是OA发病的关键炎症因子之一,在OA患者的滑膜、软骨、软骨下骨和滑液中均可发现高水平的IL-1 β 表达^[23]。FLS通过分泌多种炎症细胞因子,诱导局部滑膜炎和软骨基质降解进而促进膝关节OA发生进展^[22]。而体外实验发现敲降NLRP3可以削弱在脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)协同ATP诱导下的滑膜细胞炎症与细胞焦亡^[22]。

微晶体在OA发病中起到重要作用。碱性磷酸钙和二水焦磷酸钙晶体通常存在于OA患者的关节滑液和组织中^[24]。作为一种DAMP,微晶体包括碱性磷酸钙、二水焦磷酸钙和尿酸都可以激活NLRP3炎性小体。其中碱性磷酸钙可以促进巨噬细胞和单核细胞通过NLRP3炎性小体的激活产生IL-1 β ^[25]。在膝关节OA患者中,滑液尿酸与滑液IL-1 β 、IL-18密切相关且与患者OA严重程度呈正相关^[26]。OLT1177是一种具有口服活性的选择性NLRP3炎性小体抑制剂。对小鼠膝关节注射MSU微晶体建立OA动物模型,实验组小鼠口服OLT1177后的关节组织炎症得到明显改善,与对照组相比滑膜组织炎症因子显著降低,该研究表明靶向NLRP3也能改善代谢性OA进展^[27]。

此外,NLRP3炎性小体被认为与OA疼痛相关。在OA关节病变组织中,局部组织释放的炎症因子如IL-1 β 、TNF- α 和IL-18,可以增加关节组织中的伤害性输入使中枢和外周神经敏感并诱发疼痛。目前已有研究以NLRP3炎性小体为靶点,研究其对OA疼痛的影响。CHENG等^[28]通过在大鼠膝关节腔内注射木瓜蛋白酶混合溶液诱导建立OA大鼠模型,右美托咪定通过抑制靶向软骨中NLRP3炎性小体激活及其下游效应改善OA大鼠的疼痛症状和软骨损伤。因此NLRP3相关信号通路被认为是OA炎症性疼痛治疗的潜在靶点^[29]。

在IL-1 β 刺激的软骨细胞骨关节炎模型中,植物提取物洋川芎内酯A(Senkyunolide A, SenA)可以抑制

NLRP3炎性小体通路并显著降低相关蛋白(NLRP3、ASC和caspase-1)的表达。研究中发现SenA抑制IL-1 β 刺激的骨关节炎细胞模型软骨细胞和OA小鼠的NLRP3信号通路。SenA处理显著降低NLRP3信号通路相关蛋白(NLRP3、ASC和caspase-1)的表达水平^[30]。槲皮素也可以通过抑制白细胞介素-1受体相关激酶1(interleukin-1 receptor associated kinase 1, IRAK1)/NLRP3信号通路在体外抑制IL-1 β 诱导的大鼠软骨细胞损伤^[31]。

二甲双胍作为糖尿病的一线治疗药物,目前其在OA治疗的前景也备受关注。对实验组小鼠右膝关节行内侧半月板不稳手术,实验组小鼠给药二甲双胍。给药后实验组软骨中胶原蛋白II型(collagen type II, Col II)的表达增加,基质金属蛋白酶13(matrix metalloproteinase 13, MMP-13)、NLRP3、caspase-1、GSDMD和IL-1 β 的表达降低。并且在软骨下骨中,二甲双胍可以在OA早期抑制骨赘形成,增加骨体积分数和骨矿物质密度,减少骨小梁分离,并在OA晚期抑制骨小梁分离。二甲双胍可以通过抑制NLRP3炎性小体激活,减少软骨降解,逆转软骨下骨重建,并抑制软骨细胞焦亡进而延缓OA进展^[32]。

OA作为常见的关节退行性疾病,以关节软骨的磨损退行性改变为最主要特征。NLRP3释放炎症因子与促细胞焦亡的特性与滑膜炎和软骨细胞凋亡等骨关节炎病理改变息息相关。靶向NLRP3不仅有延缓OA进展的潜力,也有改善OA炎症疼痛症状的潜能。除新型特异性小分子药外,经典治疗药物如右美托咪啶也在NLRP3靶点上发挥一定非特异性作用。

2.3 NLRP3在自身免疫性骨病中的作用

自身免疫性骨病是自身炎症性疾病在骨骼的表征,因患者先天免疫障碍导致患者骨骼内部免疫细胞浸润致破骨细胞分化,致骨骼内部发生无菌性非感染性炎症,可按病因分为单基因或多基因炎症性骨病。其中常见的与NLRP3相关的单基因自身免疫性骨病为Majeed综合征,而多基因自身免疫性骨病主要为慢性无菌性骨髓炎(chronic non-bacterial osteomyelitis, CNO)。

Majeed综合征是一种与脂素2基因(*Lipin2*)突变相关的常染色体隐性遗传病。LIPIN2蛋白是一种磷脂酸磷酸酶,在脂质代谢中起到重要作用。研究发现LIPIN2蛋白对NLRP3的活化起到负性调节作用^[33],通过限制NLRP3炎性小体的活化来限制小鼠和人巨噬细胞生成过多IL-1 β ,也可以通过MAPK信号通路来调节NLRP3启动时pro-IL-1 β 的合成。该研究表明NLRP3在Majeed综合征相关免疫性骨病起到关键作用。

CNO则是一种罕见的多基因自身炎症性骨病,好发

于青少年,临床表现为反复发作的全身多处骨痛,随着病情进展可导致骨骼变形、骨溶解。目前CNO的发病机制尚不明确。有研究表明抗炎和促炎因子失调是导致CNO发病的潜在机制。其中CNO患者的血清IL-6和TNF- α 升高,IL-10降低^[34]。BRANDT等^[35]发现CD14⁺单核细胞内通过升高NLRP3炎性小体的表达进而对CNO的炎症反应起到促进作用,CNO患者单核细胞中NLRP3和ASC基因周围的DNA甲基化程度降低促进了NLRP3和ASC基因表达。在转录层面上,CNO患者单核细胞中NLRP3、ASC和IL-1 β 在mRNA水平也有所增高^[36]。

脯氨酸-丝氨酸-苏氨酸磷酸酶相互作用蛋白2(proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 2, Pstpip2)基因位于小鼠和人类的18号染色体上,该基因缺陷会出现严重自身炎症性疾病,Pstpip2缺陷小鼠在骨骼中的临床表现与CNO类似,被应用为CNO小鼠动物模型,研究者发现在CNO小鼠中NLRP3和caspase-8对IL-1 β 的处理起到相似的作用,说明caspase-1与caspase-8共同介导IL-1 β 促进CNO的发病^[37]。

自身免疫性骨病与炎症因子功能失调密切相关,目前相关研究仍集中在NLRP3对IL-1 β 轴的重要调节作用以及其对自身免疫性骨病发病机制的影响。目前针对自身免疫性骨病主要治疗手段为经验治疗,糖皮质激素在临床上广泛使用,仍需进一步探究潜在的治疗手段。靶向NLRP3炎症小体,进而抑制患者破骨细胞活化所导致的骨破坏,未来可能为治疗自身免疫性骨病提供新的方向。

2.4 NLRP3在牙周炎相关骨丧失中的作用

牙周炎作为一种发生在牙齿支持组织的细菌感染性疾病,患者初期可能出现牙龈出血、牙龈肿痛的症状,随着病程进展,可能出现患牙松动,甚至脱落。牙周炎诊治与牙周组织再生一直是口腔医学研究的热点。研究表明,NLRP3在慢性牙周炎和侵袭性牙周炎牙龈组织中表达显著高于正常组织^[38]。牙周炎患者龈沟液中NLRP3、caspase-1和IL-18检出增多^[39],甚至唾液和血清NLRP3水平也有所提高^[40]。

牙周组织炎症微环境与炎症因子(IL-1 β 、IL-6和TNF- α)的生成在牙周炎相关骨丧失起到关键作用^[41]。IL-1 β 在牙周炎相关骨丧失机制中主要为促使破骨细胞多核化并增加细胞骨吸收活性^[42]。菌斑作为牙周炎的始动因子,而牙龈成纤维细胞作为牙周防御的前线,研究显示龈下菌斑可以促进NLRP3、IL-1 β 和IL-18在牙龈成纤维细胞的表达,甚至牙结石的无机成分羟基磷灰石也具备激活NLRP3炎性小体的能力^[43]。多种牙周致病菌也可激活NLRP3通路。口腔注射牙龈卟啉单胞菌可以介导

NLRP3炎性小体促使小鼠牙槽骨丧失,牙龈炎性因子表达增加^[44]。用牙龈卟啉单胞菌LPS刺激小鼠牙周膜成纤维细胞可以诱导NLRP3炎性小体激活并可被NLRP3抑制剂阻断^[45]。牙周致病菌伴放线杆菌毒素也可通过NLRP3炎性小体引起成骨细胞MG63细胞系凋亡^[46],也可通过NLRP3激活介导单核细胞系破骨样分化^[47]。

以NLRP3炎性小体为靶向的牙周炎治疗也取得了较多进展,在结扎诱导的小鼠牙周炎模型中,NLRP3抑制剂MCC950治疗可显著抑制牙槽骨丢失,抑制IL-1 β 活化和破骨细胞分化^[48]。而磺脲类降糖药格列苯脲通过抑制细胞ATP敏感的钾离子通道,在体外细胞模型中可以抑制THP-1细胞释放IL-1 β ,在牙周炎大鼠模型中靶向NLRP3炎性小体抑制牙槽骨中炎症细胞浸润和降低破骨细胞的数量,抑制牙周炎相关骨丧失^[49]。

3 小结与展望

随着关于NLRP3炎性小体结构与功能研究的不断进展,越来越多的证据表明NLRP3炎性小体在诸多骨与关节疾病中是介导组织损伤的关键分子,其促炎性因子释放和细胞焦亡效应可加剧骨与关节损伤。如前文所述,在常见病如骨关节炎和罕见病自身免疫性骨病中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。

目前针对NLRP3炎性小体的小分子抑制剂均显现出一定的治疗前景。除特异性的小分子外,经典药物以及植物提取物的有效成分也被验证可非特异性抑制NLRP3激活,通过外泌体以及miRNA靶向NLRP3为相关研究提供了更多思路。针对NLRP3炎性小体激活相关上下游通路关键分子的制剂,如选择性caspase-1抑制剂与GSDMD抑制剂以及一些经典药物在NLRP3靶点的应用潜力仍在研究^[50]。

NLRP3炎性小体在众多骨与关节疾病的发生进展的作用得到证实,但其临床治疗转化仍任重道远。MCC950靶向NLRP3炎性小体治疗类风湿关节炎的Ⅱ期临床试验开展就因治疗中出现肝毒性而被暂停^[50]。因此,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炎性小体对于“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。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] MARTINON F, BURNS K, TSCHOPP J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*, 2002, 10(2): 417-426. doi: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3.
- [2] BROZ P, DIXIT V M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7): 407-420. doi: 10.1038/nri.2016.58.
- [3] RATHINAM V A, FITZGERALD K A. Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions. *Cell*, 2016, 165(4): 792-800. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.046.
- [4] PAIK S, KIM J K, SILWAL P, *et al.* An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1141-1160. doi: 10.1038/s41423-021-00670-3.
- [5] Von MOLTKE J, AYRES J S, KOFOED E M, *et al.* Recognition of bacteria by inflammasomes. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 73-106. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095944.
- [6] SWANSON K V, DENG M, TING J P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477-489. doi: 10.1038/s41577-019-0165-0.
- [7] XUE Y, ENOSI TUIPULOTU D, TAN W H, *et al.* Emerging activators and regulators of inflammasomes and pyroptosis. *Trends Immunol*, 2019, 40(11): 1035-1052. doi: 10.1016/j.it.2019.09.005.
- [8] SMOLEN J S, ALETAHA D, BARTON A, *et al.* Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1.
- [9] KOLLY L, BUSO N, PALMER G, *et al.* Expression and function of the NALP3 inflammasome in rheumatoid synovium. *Immunology*, 2010, 129(2): 178-185. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03174.x.
- [10] ROSENGREN S, HOFFMAN H M, BUGBEE W, *et al.* Expression and regulation of cryopyrin and related proteins in rheumatoid arthritis synovium. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(5): 708-714. doi: 10.1136/ard.2004.025577.
- [11] CHOULAKI C, PAPADAKI G, REPA A, *et al.* Enhanced activity of NLRP3 inflammasome in peripheral blood cells of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 257. doi: 10.1186/s13075-015-0775-2.
- [12] ZHANG Y, ZHENG Y, LI H. NLRP3 inflammasome plays an important role in the pathogenesis of collagen-induced arthritis. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 9656270. doi: 10.1155/2016/9656270.
- [13] GUO C, FU R, WANG S, *et al.* NLRP3 inflammasome activation contributes to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*, 2018, 194(2): 231-243. doi: 10.1111/cei.13167.
- [14] DONG X, ZHENG Z, LIN P, *et al.* ACPAs promote IL-1beta production in rheumatoid arthritis by activating the NLRP3 inflammasome. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(3): 261-271. doi: 10.1038/s41423-019-0201-9.
- [15] MATMATI M, JACQUES P, MAELFAIT J, *et al.* A20 (TNFAIP3) deficiency in myeloid cells triggers erosive polyarthritis resembling rheumatoid arthritis. *Nat Genet*, 2011, 43(9): 908-912. doi: 10.1038/ng.874.
- [16] VANDE WALLE L, Van OPDENBOSCH N, JACQUES P, *et al.* Negative regulation of the NLRP3 inflammasome by A20 protects against arthritis. *Nature*, 2014, 512(7512): 69-73. doi: 10.1038/nature13322.
- [17] LAM I K Y, CHOW J X, LAU C S, *et al.* MicroRNA-mediated immune regulation in rheumatic diseases. *Cancer Lett*, 2018, 431: 201-212. doi: 10.1016/j.canlet.2018.05.044.
- [18] LI X F, SHEN W W, SUN Y Y, *et al.* MicroRNA-20a negatively regulates expression of NLRP3-inflammasome by targeting TXNIP in adjuvant-induced arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Joint Bone Spine*, 2016, 83(6): 695-700. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.10.007.
- [19] 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. *Mol Immunol*, 2022, 143: 68-76. doi: 10.1016/j.molimm.2022.01.002.
- [20] LI Y, ZHENG J Y, LIU J Q, *et al.* Succinate/NLRP3 inflammasome induces synovial fibroblast activation: therapeutical effects of clemastin on arthritis. *Front Immunol*, 2016, 7: 532. doi: 10.3389/fimmu.2016.00532.
- [21] HONG Z, ZHANG X, ZHANG T, *et al.* The ROS/GRK2/HIF-1alpha/NLRP3 pathway mediates pyroptosis of fibroblast-like synoviocytes and the regulation of monomer derivatives of paeoniflorin. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4566851. doi: 10.1155/2022/4566851.
- [22] HAN X, LIN D, HUANG W, *et al.* Mechanism of NLRP3 inflammasome intervention for synovitis in knee osteoarthritis: a review of TCM intervention. *Front Genet*, 2023, 14: 1159167. doi: 10.3389/fgene.2023.1159167.
- [23] WOJDASIEWICZ P, PONIATOWSKI L A, SZUKIEWICZ D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 561459. doi: 10.1155/2014/561459.
- [24] DERFUS B A, KURIAN J B, BUTLER J J, *et al.* The high prevalence of pathologic calcium crystals in pre-operative knees. *J Rheumatol*, 2002, 29(3): 570-574.
- [25] PAZAR B, EA H K, NARAYAN S, *et al.* Basic calcium phosphate crystals induce monocyte/macrophage IL-1beta secretion through the NLRP3 inflammasome *in vitro*. *J Immunol*, 2011, 186(4): 2495-2502. doi: 10.4049/jimmunol.1001284.
- [26] DENOBLE A E, HUFFMAN K M, STABLER T V, *et al.* Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(5): 2088-2093. doi: 10.1073/pnas.1012743108.
- [27] MARCHETTI C, SWARTZWELTER B, KOENDERS M I, *et al.* NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177 suppresses joint inflammation in murine models of acute arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 169. doi: 10.1186/s13075-018-1664-2.
- [28] CHENG F, YAN F F, LIU Y P, *et al.* Dexmedetomidine inhibits the NF-kappaB pathway and NLRP3 inflammasome to attenuate papain-induced osteoarthritis in rats. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 649-659. doi: 10.1080/

- 13880209.2019.1651874.
- [29] STAROBOVA H, NADAR E I, VETTER I. The NLRP3 Inflammasome: Role and Therapeutic Potential in Pain Treatment. *Front Physiol*, 2020, 11: 1016. doi: 10.3389/fphys.2020.01016.
- [30] SHAO M, LV D, ZHOU K, *et al.* Senkyunolide A inhibits the progression of osteoarthritis by inhibiting the NLRP3 signalling pathway. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 535–542. doi: 10.1080/13880209.2022.2042327.
- [31] LI W, WANG Y, TANG Y, *et al.* Quercetin alleviates osteoarthritis progression in rats by suppressing inflammation and apoptosis via inhibition of IRAK1/NLRP3 signaling. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 3393–3403. doi: 10.2147/JIR.S311924.
- [32] HE M, LU B, OPOKU M, *et al.* Metformin prevents or delays the development and progression of osteoarthritis: new insight and mechanism of action. *Cells*, 2022, 11(19): 3012. doi: 10.3390/cells11193012.
- [33] LORDEN G, SANJUAN-GARCIA I, De PABLO N, *et al.* Lipin-2 regulates NLRP3 inflammasome by affecting P2X7 receptor activation. *J Exp Med*, 2017, 214(2): 511–528. doi: 10.1084/jem.20161452.
- [34] HOFMANN S R, KUBASCH A S, IOANNIDIS C, *et al.* Altered expression of IL-10 family cytokines in monocytes from CRMO patients result in enhanced IL-1 β expression and release. *Clin Immunol*, 2015, 161(2): 300–307. doi: 10.1016/j.clim.2015.09.013.
- [35] BRANDT D, SOHR E, PABLIK J, *et al.* CD14(+) monocytes contribute to inflammation in chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) through increased NLRP3 inflammasome expression. *Clin Immunol*, 2018, 196: 77–84. doi: 10.1016/j.clim.2018.04.011.
- [36] SCIANARO R, INSALACO A, BRACCI LAUDIERO L, *et al.* Deregulation of the IL-1 β axis in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2014, 12: 30. doi: 10.1186/1546-0096-12-30.
- [37] DASARI T K, GEIGER R, KARKI R, *et al.* The nonreceptor tyrosine kinase SYK drives caspase-8/NLRP3 inflammasome-mediated autoinflammatory osteomyelitis. *J Biol Chem*, 2020, 295(11): 3394–3400. doi: 10.1074/jbc.RA119.010623.
- [38] XUE F, SHU R, XIE Y. The expression of NLRP3, NLRP1 and AIM2 in the gingival tissue of periodontitis patients: RT-PCR study and immunohistochemistry. *Arch Oral Biol*, 2015, 60(6): 948–958. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.03.005.
- [39] SURLIN P, LAZAR L, SINCAR C, *et al.* NLRP3 inflammasome expression in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis and chronic hepatitis C. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 6917919. doi: 10.1155/2021/6917919.
- [40] ISOLA G, POLIZZI A, SANTONOCITO S, *et al.* Periodontitis activates the NLRP3 inflammasome in serum and saliva. *J Periodontol*, 2022, 93(1): 135–145. doi: 10.1002/JPER.21-0049.
- [41] HIENZ S A, PALIWAL S, IVANOVSKI S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 615486. doi: 10.1155/2015/615486.
- [42] MURAKAMI T, TAKAHATA Y, HATA K, *et al.* Role of interleukin-1 and inflammasomes in oral disease. *J Oral Biosci*, 2020, 62(3): 242–248. doi: 10.1016/j.job.2020.07.003.
- [43] MONTENEGRO RAUDALES J L, YOSHIMURA A, SM Z, *et al.* Dental calculus stimulates interleukin-1 β secretion by activating NLRP3 Inflammasome in human and mouse phagocytes. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162865. doi: 10.1371/journal.pone.0162865.
- [44] YAMAGUCHI Y, KURITA-OCHIAI T, KOBAYASHI R, *et al.* Regulation of the NLRP3 inflammasome in *Porphyromonas gingivalis*-accelerated periodontal disease. *Inflamm Res*, 2017, 66(1): 59–65. doi: 10.1007/s00011-016-0992-4.
- [45] LIAN D, DAI L, XIE Z, *et al.* Periodontal ligament fibroblasts migration injury via ROS/TXNIP/Nlrp3 inflammasome pathway with *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide. *Mol Immunol*, 2018, 103: 209–219. doi: 10.1016/j.molimm.2018.10.001.
- [46] ZHAO P, LIU J, PAN C, *et al.* NLRP3 inflammasome is required for apoptosis of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-infected human osteoblastic MG63 cells. *Acta Histochem*, 2014, 116(7): 1119–1124. doi: 10.1016/j.acthis.2014.05.008.
- [47] KELK P, MOGHBEL N S, HIRSCHFELD J, *et al.* *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin activates the NLRP3 inflammasome and cell-to-cell communication. *Pathogens*, 2022, 11(2): 159. doi: 10.3390/pathogens11020159.
- [48] CHEN Y, YANG Q, LV C, *et al.* NLRP3 regulates alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis by promoting osteoclastic differentiation. *Cell Prolif*, 2021, 54(2): e12973. doi: 10.1111/cpr.12973.
- [49] KAWAHARA Y, KANEKO T, YOSHINAGA Y, *et al.* Effects of sulfonyleureas on periodontopathic bacteria-induced inflammation. *J Dent Res*, 2020, 99(7): 830–838. doi: 10.1177/0022034520913250.
- [50] CHAUHAN D, VANDE WALLE L, LAMKANFI M. Therapeutic modulation of inflammasome pathways. *Immunol Rev*, 2020, 297(1): 123–138. doi: 10.1111/imr.12908.

(2022 – 08 – 15收稿, 2023 – 04 – 03修回)

编辑 余琳

