

DOI:10.16305/j.1007-1334.2024.20240508001

NLRP3 炎症小体在肌少-骨质疏松症中的作用及中药单体干预进展

刘晏东¹, 张彦军², 毛家伟², 李中锋², 彭冉东², 陈 博², 郭铁峰²

1. 甘肃中医药大学研究生院(甘肃 兰州 730000); 2. 甘肃省中医院脊柱骨二科(甘肃 兰州 730050)

【摘要】 肌少-骨质疏松症(OS)是一种以肌肉的质量、功能以及骨骼密度、强度同步衰减为特征的代谢性疾病。NOD样受体家族核苷酸结合寡聚化结构域样受体3(NLRP3)炎症小体在OS的发病过程中扮演着重要的角色,NLRP3炎症小体的持续活跃可通过多种机制导致肌、骨系统的结构和功能发生病理改变,最终发生肌骨共减。通过综述NLRP3炎症小体在OS中的作用及中药单体对其干预的研究进展,揭示OS的发病机制,为中医药防治OS提供参考。

【关键词】 肌少-骨质疏松症;肌肉减少症;骨质疏松症;炎症;中药研究

Role of NLRP3 inflammasome in osteo-sarcopenia and advances in intervention with traditional Chinese medicine monomers

LIU Yandong¹, ZHANG Yanjun², MAO Jiawei², LI Zhongfeng², PENG Randong², CHEN Bo², GUO Tiefeng²

1. Graduate School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Department of Spinal Orthopedics II, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730050, China

Abstract: Osteo-sarcopenia (OS) is a metabolic disease characterized by the simultaneous decline in muscle mass, function, and bone density and strength. The NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome plays a crucial role in the pathogenesis of OS. Persistent activation of the NLRP3 inflammasome can lead to pathological changes in the structure and function of the musculoskeletal system through various mechanisms, ultimately resulting in muscle bone co-reduction. By reviewing the role of the NLRP3 inflammasome in OS and the research progress of interventions with traditional Chinese medicine monomers, this paper aims to elucidate the pathogenesis of OS and provide a reference for the prevention and treatment of OS with traditional Chinese medicine.

Keywords: osteo-sarcopenia; sarcopenia; osteoporosis; inflammation; traditional Chinese herbal medicine research

肌肉减少症(sarcopenia, SP)和骨质疏松症(osteoporosis, OP)起病缓慢而隐匿,被称为“沉默杀手”,已成为老年医学领域的研究热点^[1]。由于肌肉和骨骼在解剖和功能上是相互联系的,所以SP与OP常相互作用并伴随发生,即为肌少-骨质疏松症(osteo-sarcopenia, OS)^[2],是一种以肌肉的质量、功能以及骨骼密度、强度同步衰减为特征的代谢性疾病。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)炎症小体由核苷酸、富含寡聚化结构域的蛋白质NLRP3、适配器蛋白凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和半胱天冬酶1(CASP1)组成,对于维持机体的细胞生命、免疫平衡和炎症反应具有重要作用^[3]。NLRP3炎症小体在OS中的作用机制较为复杂,涉及多种细胞、分子信号和炎症介质的相互作用^[4]。中医学虽然没有记载“肌少-骨质疏松症”的病名,但历代医籍所记载的“骨枯肉陷”与现代医学所指的OS在发病机制和临床症状上高度相似,其病理因素较多,包括湿热、瘀血、气滞及痰阻^[5]。所以,深入研究NLRP3炎症小体在OS中的作用机制以及中医药对其的干预,对于了解OS的发生机制及寻找新的治疗策略具有重要意义。

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82060879);甘肃省科技厅联合科研基金项目(23JRRA1534);甘肃省委组织部重点人才项目(2024-4);兰州市科学技术局科技计划项目(2022-3-30);甘肃省卫健委优势临床专科(骨科)建设项目(2024年)

[作者简介] 刘晏东,男,硕士研究生,住院医师,主要从事中西医结合防治脊柱疾病的研究工作

[通信作者] 张彦军,主任医师,硕士研究生导师;

E-mail: 305415714@qq.com

1 NLRP3 炎症小体概况

1.1 NLRP3 炎症小体的结构 NLRP3 炎症小体是核苷酸结合寡聚化结构域样受体(NLR)家族中研究最广泛和功能最重要的成员之一,在免疫细胞(如巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞)以及非免疫细胞(如上皮细胞和内皮细胞)中广泛表达。NLRP3 炎症小体由 3 个部分组成:NLRP3 蛋白、连接蛋白 ASC 和胱天蛋白酶-1(Caspase-1)^[6]。NLRP3 蛋白可通过其 C 末端的氨基酸结构域和 N 端的感受器结构域与 ASC 蛋白发生相互作用,形成 NLRP3-ASC 复合物。而 Caspase-1 的前体形式可与 ASC 的 C 末端结构域相互作用,形成 Caspase-1 激活和募集结构域(CARD)复合物^[7]。NLRP3 蛋白的氨基酸结构域具有腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)活性,它对 NLRP3 炎症小体的形成和激活起着重要作用。当受到刺激时,ATP 可与氨基酸结构域结合,导致 NLRP3 蛋白的寡聚化,形成 NLRP3 蛋白的高分子复合物。这种寡聚化可进一步促使 C 端的 PYD 结构域和 ASC 蛋白的 PYD 结构域发生相互作用,形成 NLRP3-ASC 复合物。PYD 结构域之间的相互作用介导了 NLRP3 蛋白的寡聚化和炎症小体的形成^[8]。连接蛋白 ASC 在 NLRP3 炎症小体中起到重要的桥梁作用。ASC 蛋白包含一个 PYD 结构域和一个 CARD 结构域,在细胞中形成一个柱状聚集体,被称为“死亡受体”。ASC 的 PYD 结构域与 NLRP3 炎症小体中 NLRP3 蛋白的 PYD 结构域发生结合,而 ASC 的 CARD 结构域与 Caspase-1 的 CARD 结构域发生相互作用^[9]。这种相互作用促使 ASC 的 CARD 结构域将 Caspase-1 的前体引导到炎症小体中,而形成激活的 Caspase-1-CARD 复合物。当 Caspase-1 被激活时,它经过自我裂解产生活化的酶体酶。这些活化的酶体酶进一步切割和激活细胞因子白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-18,使它们从细胞内分泌到细胞外。此外,Caspase-1 的活化还可导致炎症性细胞死亡形式,如凋亡和炎症细胞死亡网状结构的形成^[10]。

1.2 NLRP3 炎症小体的活化机制 NLRP3 炎症小体的激活需要两个信号,即“第一信号”和“第二信号”。第一信号主要来自于病原体感染、细胞受损和细胞应激等刺激,这些刺激导致细胞内氢离子浓度升高、钾离子浓度下降和活性氧(ROS)产生,进而激活 NLRP3 炎症小体的形成。在这个过程中,钾离子外流异常是最重要的触发因素^[11]。第二信号主要是由于细胞内存在炎症介质(IL-1 β 、IL-18 等)的产生。这些炎症介质可以激活 NLRP3 炎症小体的后续信号分子^[12]。NLRP3 炎症小体的活化也可以通过两种途径:一种是由传递信号的蛋白激活 NLRP3,这种途径包括 Toll 样受体(TLR)信号通路和核因子- κ B(NF- κ B)信号通路;另一种是由于

细胞内离子浓度和环境的改变引起 NLRP3 自身的活化。在传递信号途径中,正五聚蛋白 3(PTX3)和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Nek7 抗体(NEK7)被发现能够活化 NLRP3。PTX3 是一种补体激活样蛋白,PTX3 可结合到 NLRP3 的结构域,将其激活,并形成 NLRP3 炎症小体。NEK7 是一种激酶,在 NLRP3 连接结构域和中央 LRR 结构域之间发挥作用。当细胞受到刺激后,PTX3 与 NEK7 结合并激活 NLRP3^[13-14]。除传递信号外,NLRP3 自身的激活也非常重要。目前已经发现多种 NLRP3 自身激活的通路。其中,ROS 的大量产生可导致 NLRP3 活化并进一步形成炎症小体。与此同时,细胞内的端粒酶也被发现能够活化 NLRP3^[15]。在将 NLRP3 炎症小体活化之后,其 N 末端中央核苷酸结合域(NBD)能够与 C 末端的 CARD 区域的 ASC 蛋白相互结合,从而招募和激活前体 Caspase-1。Caspase-1 的激活会进一步引发促炎性细胞因子的切割和释放。同时,Caspase-1 的活化还会导致细胞死亡,进一步增加炎症反应。这种反馈调节机制能够加剧 NLRP3 炎症小体的活化和炎症反应^[16]。

2 NLRP3 炎症小体对肌骨衰减的病理作用

2.1 NLRP3 炎症小体对肌肉衰减的病理作用 在 SP 中,NLRP3 炎症小体的异常活化被认为是炎症和氧化应激状态的重要驱动因素。NLRP3 炎症小体的活化与氧化应激密切相关。慢性炎症和代谢紊乱引起的氧化应激会异常激活 NLRP3 炎症小体。活化的炎症小体会启动一系列炎症反应,进一步增加氧化应激,构成恶性循环。而氧化应激还可引发线粒体功能受损、脂质过氧化和脱氧核糖核酸(DNA)氧化,进而加重肌肉衰减^[17]。其次,NLRP3 炎症小体的活化会导致促炎性细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的产生和释放,但这些细胞因子在炎症环境中还需通过低氧调节因子缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的作用来产生^[18]。Eggelbusch 等^[19]通过将培养的小鼠成肌细胞(C2C12)暴露于内毒素脂多糖(LPS)后,观察到低度和高度炎症诱导了 NLRP3 炎症小体的激活。研究^[19]还发现,在炎症发生时,NLRP3 在线粒体的定位增加,进一步促进 mtROS 的产生。而 NLRP3 抑制剂(MCC950)减轻了 LPS 诱导的生长受损,但并没有缓解线粒体功能障碍,这表明下游的 IL-1 β 在抑制成肌细胞生长方面起作用,但不影响线粒体功能。Sayed 等^[20]研究发现,IL-1 β 和 IL-18 的过度表达会激活多种炎症信号通路,如 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和 NF- κ B 等,进而诱导肌肉蛋白质降解。

研究^[21]表明,NLRP3 炎症小体活化后,可通过介导肌肉蛋白酶的增加和抑制肌肉解毒剂(毒性膜糖蛋白)

的表达抑制肌肉细胞生长。再者, NLRP3 炎症小体活化过程中, 肌细胞内的自噬途径也往往发生异常。自噬途径是维持细胞稳态和降解异常蛋白质的重要机制, 如其功能受损, 将导致肌肉细胞细胞器功能紊乱和异常肌肉蛋白质的积累。这些异常累积的肌蛋白和炎症因子可能进一步激活 NLRP3 炎症小体, 扰乱肌肉正常代谢, 形成恶性循环^[22]。此外, 如果线粒体功能受损会导致 ROS 的过度生成, 进而引发氧化应激。尤其是脂质过氧化和 DNA 氧化, 它们不仅会损伤肌细胞质和肌细胞核中的构成蛋白, 还会影响线粒体内膜电位和呼吸链复合物的功能。这些损伤累积在肌肉细胞中, 导致肌肉功能减弱和萎缩^[23]。Irazoki 等^[24]证明了 BCL2/腺病毒 E1B 相互作用蛋白 3 (BNIP3) 缺乏会降低线粒体自噬通量, 导致小鼠肌肉细胞中 NLRP3 炎症小体的激活, 进而加剧炎症和肌肉萎缩, 这表明 BNIP3 对小鼠和人类年龄诱导的肌肉炎症具有保护作用。此外, 在肌肉衰减过程中, 外周免疫细胞(尤其是巨噬细胞)的活化和浸润常引起炎症反应。在慢性低度炎症的环境中, 细胞因子和损伤相关分子的释放会进一步激活 NLRP3 炎症小体及其下游炎症信号通路。巨噬细胞的过度活化和炎症介导的破坏可能导致肌肉组织的炎症性损伤和肌肉蛋白质降解^[25]。干扰素反应是细胞在感染病原体时产生的主要免疫反应之一, Wang 等^[26]研究发现, NLRP3 炎症小体可通过启动干扰素反应抑制肌肉细胞的生长和增殖; 而通过阻断 NLRP3 炎症小体和干扰素反应之间的关联, 可显著抑制 SP 的进展。

2.2 NLRP3 炎症小体对骨质疏松的病理作用 NLRP3 炎症小体与 OP 的发生发展密切相关。正常情况下, 骨吸收和骨形成处于动态平衡, 维持骨质量稳定。然而, 在 OP 发生时, 骨吸收增强, 同时骨细胞的活性下降, 导致骨质量和强度显著降低^[27]。NLRP3 炎症小体激活后会导致 Caspase-1 的激活, 并进一步激活促炎性细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的产生。这些细胞因子能够促进炎症细胞的聚集, 从而引发炎症反应。破骨细胞表面的细胞因子受体能够与促炎性细胞因子相结合, 激活下游信号分子, 促进破骨细胞的活性和吸收功能^[28]。骨髓间充质干细胞(BMSC)可分化为成骨细胞和脂肪细胞, 如果 BMSC 的成骨能力降低, 而脂肪形成能力增加, 则会导致骨形成减少。沉默调节蛋白 1 (SIRT1) 可抑制 BMSC 脂肪形成, 而 NLRP3 炎症小体可通过抑制 SIRT1 并促进 BMSC 分化为脂肪细胞来抑制成骨分化^[29]。此外, 炎症细胞因子还能够抑制成骨细胞的活性和分化。Murakami 等^[30]研究发现, IL-1 β 能够通过调节关键信号通路, 如 Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 和 NF- κ B 等, 抑制成骨细胞转录因子的表达和功能, 影响成骨细胞的分化和矿化功能。NLRP3 炎症小体的激活还能够导

致线粒体透出、ROS 积累和内质网应激等细胞反应的发生。线粒体透出释放的细胞因子会抑制成骨细胞的碱性磷酸酶活性和矿化功能, 从而抑制成骨过程的进行。

在调控 ROS 方面, NLRP3 炎症小体激活后, NADPH 氧化酶(NOX)家族的活性会受到调控, 进而增加超氧阴离子的生成。此外, NLRP3 炎症小体激活还会导致线粒体功能异常, 增加线粒体呼吸链复合物 I 和 III 的活性, 从而促进 ROS 的产生。内质网应激影响钙离子的平衡和内质网蛋白的合成, 从而引发细胞的应激反应, 进一步促进破骨的发生^[31]。此外, Xu 等^[32]研究发现, NLRP3 炎症小体激活后产生的其他炎性因子能够上调肿瘤坏死因子(TNF)的表达, 而 TNF- α 在骨细胞分化和骨基质沉积过程中起负调节作用。另一方面, NLRP3 炎症小体的激活也会影响骨形成相关因子。Xu 等^[33]研究发现, NLRP3 炎症小体活化会通过抑制胰岛素样生长因子-1 (IGF-1), 抑制骨形成并促进骨吸收。此外, Qiao 等^[34]的研究显示, NLRP3 炎症小体的激活还可直接导致成骨细胞凋亡增加, 所以, 抑制 NLRP3 炎症小体的活化有助于促进成骨细胞的骨钙化作用。NLRP3 炎症小体的激活还会影响自噬过程。自噬是一种细胞自我调节的过程, 与维持细胞功能和生存密切相关。Li 等^[35]观察到, NLRP3 炎症小体的激活会诱导自噬过程, 这可能进一步加剧破骨、炎症因子的产生和 OP 的进程。据报道^[36], NLRP3 炎症小体不仅通过 Caspase-1/IL-1 β /IL-18 途径加重细胞炎症反应, 而且以消皮素 D (GSDMD) 为一般底物, 在细胞膜上形成孔隙, 使得 GSDMD 的 N 端结构域与细胞膜孔结合, 释放炎症介质, 破坏渗透压, 诱导成骨细胞焦亡。

2.3 NLRP3 炎症小体对肌骨的共减作用与中医病机类比 湿热状态的存在会导致机体气滞血瘀, 影响正常的气血运行, 导致肌骨再生等过程被阻断; 而 NLRP3 炎症小体在湿热病理状态中的表达升高, 并参与了湿热对 OS 的影响。^[37]其机制是湿热之邪通过激活 NLRP3 炎症小体, 使其成熟并释放炎症因子 IL-1 β , 抑制肌、骨细胞的形成和正常功能并引起炎症反应, 加重 OS^[37]。其次, 研究^[38]表明, NLRP3 炎症小体在瘀血状态下也发挥着重要的作用。瘀血状态下, 机体内的 NLRP3 炎症小体的活化会被上调, 从而引发炎症反应^[39]。这一过程对肌肉、骨骼细胞的生成和正常功能同样有抑制作用^[40]。然而, 需要指出的是, 上述机制仍然处于研究阶段, 相关的证据较为有限。因此, 对于 NLRP3 炎症小体在肌少-骨质疏松症中的确切作用机制还需进行更深入的研究。中医角度的“湿热”和“瘀血”理论与现代医学研究的结合, 可以为肌少-骨质疏松症的预防和治疗提供新的思路和方法。

3 中药单体调控 NLRP3 炎症小体治疗 OS

目前,中药调控 NLRP3 炎症小体治疗 OS 的研究主要集中在中药单体方面,尚缺乏复方的研究。

3.1 防己诺林碱 防己诺林碱为中药防己中所含生物碱,具有多种生物活性,包括抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化和抗炎症等药理作用。研究^[41]表明,防己诺林碱可通过抑制 NLRP3 炎症小体的形成和激活,促进成肌和成骨分化,在肌肉和骨骼疾病治疗中具有潜在作用。Zhou 等^[42]研究发现,防己诺林碱能够干扰 NLRP3 炎症小体信号通路中的丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白磷酸酶 1 的活性以减少炎症因子的产生,进而促进肌因子和骨因子的表达,促进成肌和成骨分化,加速肌肉和骨骼的再生和重建。左远胜等^[43]通过研究发现,防己诺林碱减少了炎症因子的表达和成肌、成骨细胞凋亡,增加了骨组织中骨小梁面积,这可能与上调核因子- κ B 相关因子 2(Nrf2)的表达和抑制 NLRP3 的表达有关。

3.2 丹参酮 丹参酮具有促进肌、骨再生的作用,该作用可通过调控 NLRP3 炎症小体来实现。实验^[44]结果显示,OS 大鼠模型经丹参酮处理后,NLRP3 炎症小体的形成和聚集明显减少。首先,丹参酮可以抑制 NLRP3 炎症小体激活通路中 ROS 的产生,减少细胞应激反应,阻断 NLRP3 炎症小体的激活;其次,丹参酮可通过调节细胞膜上的 K^+ 通道活性,维持适当的 K^+ 离子浓度,从而阻断 NLRP3 炎症小体的激活。^[45]此外,NF- κ B 是一个重要的转录因子,参与细胞炎症反应的调节。而丹参酮可通过抑制 NF- κ B 的激活,降低炎症因子的释放,从而抑制 NLRP3 炎症小体的活化^[46]。最后,丹参酮还可以调节炎症相关信号通路,如抑制 MAPK 和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)等信号通路,减少炎症因子的产生,阻断 NLRP3 炎症小体的激活,改善 OS 症状^[47]。

3.3 淫羊藿苷 研究^[48]显示,淫羊藿苷可通过多种机制抑制 NLRP3 炎症小体活化以抗 OS。NLRP3 炎症小体的激活需要依赖一系列炎症信号通路的参与,如 Toll 样受体信号通路和维甲酸诱导基因蛋白 1(RIG-I)信号通路,淫羊藿苷能够抑制这些信号通路的活化,减少炎症信号的传导,从而降低 NLRP3 炎症小体的激活水平^[48]。NLRP3 炎症小体的活化会引发 Caspase-1 的激活,Caspase-1 激活后能够切割和活化前体形式的炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 等。Luo 等^[49]研究发现,淫羊藿苷能够抑制 Caspase-1 的活化,从而减少下游炎症因子的产生,进一步抑制炎症反应的发生。

3.4 迷迭香酸 研究发现,迷迭香酸可以通过抑制 NLRP3 炎症小体的形成和活化,促进成肌及成骨。首先,迷迭香酸可以抑制 NLRP3 炎症小体激活通路中的信号转导分子核因子 κ B 抑制因子 α (I κ B α)的磷酸化和

降解,进而抑制 NF- κ B 的活化,减少炎症介质的产生,从而减轻炎症反应,促进肌、骨再生^[50]。其次,迷迭香酸可以抑制线粒体 ROS 的产生,并且通过增强线粒体抗氧化系统的活性来清除过量的 ROS,从而抑制炎症反应的发生^[35]。此外,磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)是一种重要的能量传感器,在细胞能量耗竭时被激活。研究^[51]发现,AMPK 的活化可以减少 NLRP3 炎症小体的形成和活化,并且通过抑制 NF- κ B 信号通路来减轻炎症反应;而迷迭香酸可以通过激活 AMPK 来抑制 NLRP3 炎症小体的活化,进而保护肌肉和骨骼。

4 小结

NLRP3 炎症小体在 OS 的病理过程中具有关键作用。中药作为一种有效、安全的干预手段,展现出了对 NLRP3 炎症小体显著的抑制效果。然而,目前对于中药单体在 OS 中的作用机制并不完全明确,需要进一步深入研究。未来的研究可以进一步探讨中药单体对 NLRP3 炎症小体的精准调控机制,寻找更具针对性的治疗方法。同时,可以利用基因编辑技术、蛋白质互作等先进技术手段,揭示 NLRP3 炎症小体与 OS 发病之间更为深入的联系,并探索全新的治疗途径。

参考文献:

- [1] ABIDIN N Z. Comparison of muscle, bone and fat indices between stages of sarcopenia in postmenopausal Malaysian women [J]. Malays J Med Sci, 2023, 30(5): 91-105.
- [2] LU L, TIAN L. Postmenopausal osteoporosis coexisting with sarcopenia: the role and mechanisms of estrogen [J]. J Endocrinol, 2023, 259(1): e230116.
- [3] RUAN H, ZHANG H, FENG J, et al. Inhibition of Caspase-1-mediated pyroptosis promotes osteogenic differentiation, offering a therapeutic target for osteoporosis [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 124(Pt B): 110901.
- [4] DE BIASE D, PIEGARI G, PRISCO F, et al. Implication of the NLRP3 inflammasome in bovine age-related sarcopenia [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3609.
- [5] 赵瑞,林贤灿,黄宏兴,等.“后天养先天”理论探讨肠道菌群在肌少-骨质疏松症中的作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(8): 1172-1176.
- [6] LU R, ZHOU X, ZHANG L, et al. Nrf2 deficiency exacerbates Parkinson's disease by aggravating NLRP3 inflammasome activation in MPTP-induced mouse models and LPS-induced BV2 cells [J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 6277-6295.
- [7] SEOANE P I, LEE B, HOYLE C, et al. The NLRP3-inflammasome as a sensor of organelle dysfunction [J]. J Cell Biol, 2020, 219(12): e202006194.
- [8] LU R, ZHOU X, ZHANG L, et al. Nrf2 deficiency exacerbates Parkinson's disease by aggravating NLRP3 inflammasome activation in MPTP-induced mouse models and LPS-induced BV2 cells [J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 6277-6295.
- [9] BLEVINS H M, XU Y, BIBY S, et al. The NLRP3 inflammasome

- pathway: A review of mechanisms and inhibitors for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 879021.
- [10] XUE T, ZHANG Q, ZHANG T, et al. Zafirlukast ameliorates lipopolysaccharide and bleomycin-induced lung inflammation in mice [J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24(1): 456.
- [11] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y, et al. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328.
- [12] XU T, YU W, FANG H, et al. Ubiquitination of NLRP3 by gp78/Insig-1 restrains NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(8): 1582-1595.
- [13] WANG K, ZHOU Y, WEN C, et al. Protective effects of tetramethylpyrazine on myocardial ischemia/reperfusion injury involve NLRP3 inflammasome suppression by autophagy activation [J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2024 [2024-09-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39284501/>.
- [14] SONG H, ZHAO C, YU Z, et al. UAF1 deubiquitinase complexes facilitate NLRP3 inflammasome activation by promoting NLRP3 expression[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6042.
- [15] LIN Y, LV X, SUN C, et al. TRIM50 promotes NLRP3 inflammasome activation by directly inducing NLRP3 oligomerization [J]. *EMBO Rep*, 2022, 23(11): e54569.
- [16] AKTHER M, HAQUE M E, PARK J, et al. NLRP3 ubiquitination-A new approach to target NLRP3 inflammasome activation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8780.
- [17] YUAN A, LIU J, GUO J, et al. Calendulose E ameliorates inflammatory responses in adipose tissue via sirtuin 2-NLRP3 inflammasome Axis [J/OL]. *J Agric Food Chem*, 2024 [2024-09-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39282743/>.
- [18] WANG M, LIU M, XU W, et al. Sulforaphane reduces lipopolysaccharide-induced inflammation and enhances myogenic differentiation of mouse embryonic myoblasts via the toll-like receptor 4 and NLRP3 pathways [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2023, 32 (4) : 457-467.
- [19] EGGBUSCH M, SHI A, BROEKSMA B C, et al. The NLRP3 inflammasome contributes to inflammation-induced morphological and metabolic alterations in skeletal muscle [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(6): 3048-3061.
- [20] SAYED R K A, FERNÁNDEZ-ORTIZ M, DIAZ-CASADO M E, et al. Lack of NLRP3 inflammasome activation reduces age-dependent sarcopenia and mitochondrial dysfunction, favoring the prophylactic effect of melatonin[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, 74(11): 1699-1708.
- [21] PRUD'HOMME G J, WANG Q. Anti-inflammatory role of the Klotho protein and relevance to aging[J]. *Cells*, 2024, 13(17): 1413.
- [22] LI H, LI X, XU G, et al. Minocycline alleviates lipopolysaccharide-induced cardiotoxicity by suppressing the NLRP3/Caspase-1 signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 21180.
- [23] YOU Z, HUANG X, XIANG Y, et al. Ablation of NLRP3 inflammasome attenuates muscle atrophy via inhibiting pyroptosis, proteolysis and apoptosis following denervation [J]. *Theranostics*, 2023, 13(1): 374-390.
- [24] IRAZOKI A, MARTINEZ-VICENTE M, APARICIO P, et al. Coordination of mitochondrial and lysosomal homeostasis mitigates inflammation and muscle atrophy during aging[J]. *Aging Cell*, 2022, 21(4): e13583.
- [25] FANG W Y, TSENG Y T, LEE T Y, et al. Triptolide prevents LPS-induced skeletal muscle atrophy via inhibiting NF- κ B/TNF- α and regulating protein synthesis/degradation pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(15): 2998-3016.
- [26] WANG L, JIAO X F, WU C, et al. Trimetazidine attenuates dexamethasone-induced muscle atrophy via inhibiting NLRP3/GSDMD pathway-mediated pyroptosis [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7 (1): 251.
- [27] 陈弘林, 余富勇, 尚奇, 等. 龟甲提取物干扰NF- κ B-NLRP3炎症体正反馈回路改善老年性骨质疏松的研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(5): 2437-2443.
- [28] 于涛, 王海. 基于Caspase-1研究NLRP3/Caspase-1通路对成骨细胞焦亡作用机制[J]. *外科研究与新技术*, 2023, 12(3): 163-167.
- [29] CUI Z, ZHAO X, AMEVOR F K, et al. Therapeutic application of quercetin in aging-related diseases: SIRT1 as a potential mechanism [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 943321.
- [30] MURAKAMI T, NAKAMINAMI Y, TAKAHATA Y, et al. Activation and function of NLRP3 inflammasome in bone and joint-related diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5365.
- [31] TANG H, DU Y, TAN Z, et al. METTL14-mediated HOXA5 m⁶A modification alleviates osteoporosis via promoting WNK1 transcription to suppress NLRP3-dependent macrophage pyroptosis [J]. *J Orthop Translat*, 2024, 48: 190-203.
- [32] XU X, YUAN L, HU X, et al. Bone morphogenetic protein 4 ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by repressing NLRP3 inflammasome activation and epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(8): 4875-4891.
- [33] XU L, SHEN L, YU X, et al. Effects of irisin on osteoblast apoptosis and osteoporosis in postmenopausal osteoporosis rats through upregulating Nrf2 and inhibiting NLRP3 inflammasome [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2): 1084-1090.
- [34] QIAO S, ZHANG X, CHEN Z, et al. Alloferon-1 ameliorates estrogen deficiency-induced osteoporosis through dampening the NLRP3/caspase-1/IL-1 β /IL-18 signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt B): 110954.
- [35] LI Q, TAO X, ZHANG Y. Rosmarinic acid alleviates diabetic osteoporosis by suppressing the activation of NLRP3 inflammasome in rats[J/OL]. *Physiol Int*, 2022 [2024-08-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35230263/>.
- [36] PARK J Y, JO S G, LEE H N, et al. Tendril extract of *Cucurbita moschata* suppresses NLRP3 inflammasome activation in murine macrophages and human trophoblast cells[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17 (8): 1006-1014.
- [37] 张团庄, 宋渊, 何志军, 等. 中药干预NLRP3炎症小体治疗骨关节相关疾病研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(22): 193-203.
- [38] 李向洲, 邢涛, 钱朝良, 等. NLRP3炎症小体在骨关节疾病中的作用及中医药干预进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29 (18): 241-250.
- [39] 刘晓娟, 邵平, 胡相卡, 等. 基于网络药理学探讨瘀血痹片的抗炎作用机制[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38 (4): 56-62.
- [40] 程晏, 石文俊, 张磊, 等. 瘀血痹片联合抗骨质疏松症药物对膝骨

