

中药靶向 NLRP3 炎症小体治疗骨质疏松症中的研究进展

Research progress in traditional Chinese medicine targeting NLRP3 inflammasome for the treatment of osteoporosis

张良童¹, 程 渊¹, 谢兴文^{1,2},
张人伟¹, 张有良¹, 陈 欣^{1,2}

(1. 甘肃中医药大学 中医临床学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学 附属医院, 老年骨科, 甘肃 兰州 730000)

ZHANG Liang - tong¹,
CHENG Yuan¹,
XIE Xing - wen^{1,2},
ZHANG Ren - wei¹,
ZHANG You - liang¹, CHEN Xin^{1,2}

(1. Clinical School of Chinese Medicine,
Gansu University of Chinese Medicine,
Lanzhou 730000, Gansu Province, China;
2. Department of Geriatric Orthopedics,
Affiliated Hospital of Gansu University of
Traditional Chinese Medicine, Lanzhou
730000, Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82160911; 82374491); 甘肃省拔尖领军人才基金资助项目 (省委人才小组发[2021]2 号); 第三批省科技计划基金资助项目 (23JRRA1226); 甘肃省陇原青年创新创业人才 (团队) 基金资助项目 (甘组通字[2023]20 号); 甘肃省高校产业支撑计划基金资助项目 (2023CYZC-57); 兰州市第二批科技计划基金资助项目 (2024-2-26); 甘肃省中医药科研立项课题基金资助项目 (GZKZ-2024-9)

作者简介: 张良童 (1998 -), 男, 硕士研究生, 主要从事中医药防治骨关节疾病方面的研究

通信作者: 谢兴文, 主任医师, 博士生导师
MP: 15002591615
E - mail: 827975272@qq.com

摘要: 骨质疏松症 (OP) 是一种常见于 50 岁以上人群的全身性慢性代谢性骨病, 极易引发骨折等并发症, 严重影响患者的健康与生活质量。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体由 NLRP3 受体、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 和半胱天冬酶 - 1 前体 (pro - caspase - 1) 组成。在衰老或雌激素缺乏所诱导的慢性炎症微环境下, 该炎症小体被激活, 通过调节胱天冬酶 - 1 (caspase - 1) 依赖的促炎细胞因子白细胞介素 1 β (IL - 1 β) 和白细胞介素 18 (IL - 18) 的成熟及分泌, 介导炎症反应、诱导细胞焦亡; 这一过程不仅加速了骨吸收, 还抑制了骨形成, 最终增加了 OP 的风险。中药可以通过靶向 NLRP3 炎症小体发挥治疗 OP 的作用。本文全面综述了 NLRP3 炎症小体的结构、激活过程, 以及中药通过靶向 NLRP3 炎症小体治疗 OP 的复杂作用机制, 旨在为 OP 的靶向治疗提供新思路, 同时为探寻治疗 OP 的理想靶点提供参考。

关键词: 中药; 骨质疏松; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3; 胱天冬酶 - 1; 白细胞介素 1 β ; 白细胞介素 18

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.17.024

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)17-2539-05

Abstract: Osteoporosis (OP) is a common systemic chronic metabolic bone disease that primarily affects individuals over the age of 50. It is highly prone to causing complications such as fractures, which severely impair patients' health and quality of life. The nucleotide - binding oligomerization domain - like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome is composed of the NLRP3 receptor, apoptosis - associated speck - like protein containing a CARD (ASC), and pro - caspase - 1. In the chronic inflammatory microenvironment induced by aging or estrogen deficiency, this inflammasome is activated. It mediates inflammatory responses and induces pyroptosis by regulating the maturation and secretion of caspase - 1 - dependent proinflammatory cytokines, namely interleukin - 1 β (IL - 1 β) and interleukin - 18 (IL - 18). This process not only accelerates bone resorption but also inhibits bone formation, ultimately increasing the risk of OP. Traditional Chinese medicine (TCM) can exert therapeutic effects on OP by targeting the NLRP3 inflammasome. This article comprehensively reviews the structure and activation process of the NLRP3 inflammasome, as well as the complex mechanisms through which TCM treats OP by targeting the NLRP3 inflammasome. The aim is to provide new insights for the targeted therapy

of OP and serve as a reference for identifying ideal therapeutic targets for OP.

Key words: traditional Chinese medicine; osteoporosis; nucleotide – binding oligomerization domain – like receptor protein 3; caspase – 1; interleukin – 1 β ; interleukin – 18

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少和骨微结构破坏为特征的代谢性骨病,导致骨骼脆弱性增加,易发生骨折^[1]。随着全球人口老龄化加剧,OP已成为影响中老年人健康的重大公共卫生问题。目前,OP的发病机制复杂,涉及多种因素,包括遗传、激素水平变化、炎症反应等^[2]。近年来,研究发现炎症在OP的发生和发展中扮演了重要角色,特别是核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide – binding oligomerization domain – like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体的激活与OP的病理过程密切相关^[3]。NLRP3炎症小体是一种细胞内多蛋白复合物,能够感应细胞内外的危险信号并激活炎症反应。其经典激活过程分启动和激活两步:启动时,相关受体识别分子模式,激活核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF – κ B),上调转录产物表达;激活时,炎症小体组装、胱天冬酶 – 1(caspase – 1)激活,并完成炎症因子的转化与分泌^[4]。此外,NLRP3炎症小体还通过作用于骨质疏松相关长链非编码RNA 1(osteoporosis – related long non – coding RNA 1, ORLNC1)、NF – κ B信号通路等,参与骨髓间充质干细胞分化,影响成骨细胞功能,进而作用于骨形成过程^[5]。本文将重点探讨NLRP3炎症小体在OP中的作用机制,以及通过干预NLRP3炎症小体治疗OP的潜在策略,为OP的靶向治疗提供新的理论依据和实践方向。

1 NLRP3炎症小体的结构和激活过程

1.1 NLRP3炎症小体的结构

NLRP3炎症小体属于NLR蛋白家族,该家族包含22个成员,广泛表达于巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞中,是一种介导系统性先天免疫反应和炎症的细胞内蛋白复合物^[6]。NLRP3炎症小体由NLRP3受体、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis – associated speck – like protein containing a CARD, ASC)和半胱天冬酶 – 1前体(pro – caspase – 1)组成^[7]。其中,NLRP3包含三个结构域,即N端纯吡啶结构域(pyrin domain, PYD)、核苷酸结合和寡聚化结构域(nucleoside triphosphatase domain, NACHT)以及C端富含亮氨酸的重复序列(leucine – rich repeat, LRR)^[8–9]。LRR能够感知信号并参与核苷酸寡聚化,而NACHT结构具有核苷酸寡聚化所需的腺苷三磷酸酶(Adenosine Triphosphatase, ATPase)活性^[10]。ASC包含1个

PYD和C端caspase激活与招募域(caspase activation and recruitment domain, CARD)。在NLRP3炎症小体的形成与激活过程中,ASC的CARD结构域发挥关键作用,它能招募pro – caspase – 1,促使NLRP3炎症小体完整构成以及caspase – 1激活,因此ASC可视为连接NLRP3蛋白与pro – caspase – 1的桥梁^[11]。pro – caspase – 1是NLRP3炎症小体的一种效应物,可释放炎症因子、促进炎症反应,活化的caspase – 1则可诱导细胞焦亡^[12]。NLRP3炎症小体作为感知内源性或外源性环境危险刺激的平台,通过调节细胞因子的分泌和裂解,参与先天免疫和适应性免疫。

1.2 NLRP3炎症小体的经典激活过程

NLRP3炎症小体的经典激活途径包含启动和激活两个关键步骤,在启动阶段,Toll样受体(Toll – like receptor, TLR)、IL – 1受体(interleukin – 1 receptor, IL – 1R)以及肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)发挥作用,识别炎症小体病原体相关分子模式(pathogen – associated molecular patterns, PAMPs)或损伤相关分子模式(damage – associated molecular patterns, DAMPs),进而激活NF – κ B,促使NLRP3、前IL – 1 β 和前IL – 18转录产物的表达上调,完成炎症小体激活的启动过程^[13]。当启动完成后进入激活阶段,该阶段包括NLRP3炎症小体的组装、caspase – 1激活,前IL – 1 β 和前IL – 18转化为活性IL – 1 β 和IL – 18并分泌到细胞外,这些变化引发炎症反应,最终导致组织损伤^[14]。能够激活NLRP3炎症小体的因素众多,一方面,PAMPs和DAMPs可以实现激活,其中PAMPs包含一系列致病微生物相关抗原,如细菌和脂多糖;DAMPs则涵盖像三磷酸腺苷、胆固醇结晶这类风险/损伤相关因子以及外部吸入的二氧化硅等^[15]。另一方面,一些离子信号,如K⁺、Cl[–]、Ca²⁺、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、线粒体功能障碍和溶酶体不稳定等因素也会影响NLRP3炎症小体的激活,在这些影响因素中,K⁺外排是NLRP3炎症小体激活的常见触发因子,当细胞中K⁺浓度降低时,会引发IL – 1 β 的成熟和释放,促使NLRP3寡聚^[16]。

2 NLRP3炎症小体在OP中的作用

2.1 NLRP3炎症小体影响骨形成

骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)在环境因素的刺激下可以分化为成骨细胞和脂

肪细胞,在 OP 发生的过程中,BMSCs 会出现成骨能力降低和脂肪形成能力增加的情况,导致骨形成减少和骨髓脂肪积累增加。已有研究证实 NLRP3 炎症小体参与了这个过程,并可能通过某些活性分子影响 BMSCs 的分化^[17]。NLRP3 炎症小体既可通过影响 BMSCs 分化参与骨形成过程,其异常激活会抑制骨形成,又可被磨损颗粒等外界因素激活,进而促进破骨细胞分化、加剧骨吸收,因此靶向抑制 NLRP3 炎症小体既能改善骨形成障碍,又能减少骨吸收,从而发挥对 OP 的调控作用。

2.2 NLRP3 炎症小抑制骨形成

XU 等^[18]检测绝经后骨质疏松(postmenopausal osteoporosis, PMOP)患者 NLRP3 炎症小体的水平,对 NLRP3 小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)行 RNA 测序,并构建了包裹成骨细胞特异性适体(osteoblast-specific aptamer, CH6)的功能化脂质纳米颗粒(osteoblast-specific aptamer CH6-modified lipid nanoparticles loaded with siRNA targeting the NLRP3 gene, CH6-LNPs-siNLRP3),该纳米颗粒可将 NLRP3 siRNA 特异性递送至成骨细胞,结果显示,PMOP 患者 NLRP3 炎症小体水平显著升高,与雌二醇水平呈负相关。同时使用 CH6-LNPs-siNLRP3 对卵巢切除术(ovariectomy, OVX)大鼠进行干预,OVX 组、CH6-LNPs-siNLRP3 组和 Lipo3000+siNLRP3 组 NLRP3 的表达水平分别为 2.71%、1.73% 和 1.74%,IL-18 的表达水平为 2.36%、1.41% 和 1.66%,IL-1 β 的表达水平为 1.06%、0.70% 和 0.71%,空白组、OVX 组、siNLRP3 组、LNPs-siNLRP3 组、CH6-LNPs-siCtrl 组和 CH6-LNPs-siNLRP3 组的骨密度(bone mineral density, BMD)表达水平分别为 2 601.27%、1 177.22%、1 556.96%、1 613.92%、1 556.96% 和 2 240.51%,骨体积/骨小梁体积(bone volume/trabecular volume, BV/TV)的表达水平分别为 44.72%、26.09%、34.47%、31.99%、33.85% 和 42.24%,Runt 相关转录因子 2(Runt-related transcription factor 2, Runx2)的表达水平为 1.00%、0.22%、0.23%、0.36%、0.27% 和 0.48,骨钙素(osteocalcin, OCN)的表达水平分别为 1.00%、0.245%、0.27%、0.43%、0.21% 和 0.75%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。说明了 NLRP3 炎症小体在 PMOP 的病理过程中起关键作用,可以通过靶向 NLRP3 炎症小体改善骨形成。

2.3 NLRP3 炎症小体促进骨吸收

WU 等^[19]研究酮体 β -羟基丁酸酯(β -hydroxybutyrate, BHB)对磨损颗粒诱导骨溶解的影响时发现;与对照组相比,磨损颗粒诱导组的

caspase-1 表达水平分别为 2.41% 和 57.53%,IL-1 β 表达水平分别为 2.36% 和 56.08%,而在核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)诱导基础上,随 BHB 浓度升高(2、4 和 6 mM),肿瘤坏死因子受体相关因子 6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)蛋白表达水平分别为 7.36%、4.50%、2.07% 和 1.00%,细胞性 FBJ 小鼠骨肉瘤病毒癌基因同源物(ccellular FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog, Fos 蛋白)表达水平分别为 4.01%、2.70%、2.24% 和 1.00%,TRAF6 mRNA 表达水平分别为 1.00%、0.72%、0.41% 和 0.18%,c-Fos mRNA 表达水平分别为 1.00%、0.68%、0.41% 和 0.22%,上述指标在统计学上差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。该研究表明,NLRP3 炎症小体激活可通过上调 caspase-1 和 IL-1 β 促进骨吸收;而 BHB 能抑制 NLRP3 炎症小体的激活,并下调破骨细胞分化关键分子 TRAF6 和 c-Fos 的表达,进而抑制破骨细胞分化,说明了通过靶向抑制 NLRP3 炎症小体可减少骨吸收,从而改善 OP。

3 中药靶向 NLRP3 炎症小体治疗 OP

3.1 小檗碱(berberine, Ber)

Ber 是一种天然存在于黄连、黄柏等中药中的异喹啉类生物碱,具有抗菌、调节代谢、抗炎、调节骨代谢等多种生物活性与药理作用^[20]。年华等^[21]用 Ber 对去卵巢大鼠进行干预,结果显示,治疗组与模型组比较,大鼠胫骨中段松质骨骨小梁面积百分比分别为 $(12.19 \pm 1.39)\%$ 和 $(5.12 \pm 1.05)\%$,骨小梁厚度的表达水平分别为 (64.43 ± 5.77) 和 $(43.62 \pm 1.31)\text{cm}$,股骨骨密度表达水平为 (0.269 ± 0.002) 和 $(0.248 \pm 0.009)\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。同时 Ber 下调破骨细胞中 RANKL 的表达,恢复 RANKL/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)平衡,减少硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)转录,进而可以阻断 ROS-TXNIP-NLRP3 轴,促进骨的形成,发挥治疗 OP 的作用^[22]。

3.2 淫羊藿苷(icariin, ICA)

ICA 是一种存在于淫羊藿中的微量黄酮类化合物,具有促进成骨转化、预防骨质疏松、抗肿瘤、保护心和调节肠道菌群等多种药理作用^[23-24]。ICA 的抗炎作用与其抑制 NLRP3 炎症小体相关蛋白密切相关^[24]。吴峻等^[25]使用淫羊藿苷对去卵巢骨质疏松大鼠骨进行研究,经过 ICA 治疗后,治疗组与模型组比较,大鼠股骨 BMD 表达水平分别为 (0.189 ± 0.026)

和 $(0.141 \pm 0.017) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$, Ca 的表达水平分别为 (9.27 ± 1.12) 和 $(5.74 \pm 0.72) \text{ g}$, *OPG* mRNA 表达水平分别为 0.427 ± 0.45 和 0.117 ± 0.013 , *RANKL* mRNA 的表达水平分别为 0.074 ± 0.009 和 0.125 ± 0.014 , *RANK* mRNA 的表达水平分别为 0.115 ± 0.015 和 0.286 ± 0.063 , 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。表明了 ICA 能增加 OP 大鼠的骨密度,上调了 *OPG* mRNA 的表达,可以通过靶向 NLRP3 炎症小体发挥治疗 OP 的作用。

3.3 去甲斑蝥素(norcantharidin, NCTD)

NCTD 是一种以芫菁科昆虫的干燥虫体为初始原料,先从中提取出天然活性成分斑蝥素,再通过化学修饰加工所得的衍生物,具有抗炎、抗肿瘤等多种药理作用^[26]。YANG 等^[27]对去甲斑蝥素(norcantharidin, NCTD)与 NLRP3 等信号通路关系进行了研究。对照组与实验组 NLRP3 蛋白的表达分别为 0.36% 和 0.77%, ASC 蛋白的表达水平分别为 3.22% 和 1.19%, 磷酸化细胞外信号调节激酶/细胞外信号调节激酶(phosphorylated extracellular signal-regulated kinase/extracellular signal-regulated kinase, p-ERK/ERK)的表达水平分别为 4.62% 和 2.425%, SHAM 组、OVX 组、LD 组(OVX 术后腹腔注射 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ NCTD)和 HD 组(OVX 后给予 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ NCTD) BV/TV 的表达水平分别为 6.70%、1.76%、3.41% 和 4.40%, 骨小梁厚度(trabecular thickness, Tb.Th)的表达水平分别为 0.06%、0.03%、0.04% 和 0.05%, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结果表明了 NCTD 降低了成熟破骨细胞的标志物 F-actin 环,抑制了 NLRP3 炎症小体的形成使骨量增加,发挥靶向 NLRP3 炎症小体治疗 OP 的作用。

3.4 桃叶珊瑚苷(aucubin, AUB)

AUB 主要来源于杜仲、地黄等中药,具有抗炎、抗氧化、保肝及神经保护等药理作用^[28]。BAO 等^[29]使用 AUB 对高脂饮食喂养和小剂量 6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-羧酸诱导 2 型糖尿病合并肝纤维化的小鼠模型进行干预, AUB 治疗组与模型组 NLRP3 蛋白表达水平分别为 0.84% 和 3.52%, TXNIP 蛋白表达水平分别为 0.66% 和 1.96%, 葡萄糖调节蛋白 78(glucose-regulated protein 78, GRP78)蛋白表达水平分别为 0.16% 和 0.59%, 磷酸化的肌醇需求酶 1 α (phosphorylated Inositol-requiring enzyme 1 α , p-IRE1 α)与 IRE1 α 蛋白表达的比值分别为 0.49% 和 1.46%, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。发现 AUB 可通过抑制内质网应激介

导的 IRE1 α /TXNIP 信号通路。张团庄等^[30]研究发现,质网应激可能通过调控 NLRP3 炎症小体参与多种骨相关的疾病,说明 AUB 可以通过减轻 NLRP3 炎症小体的激活和炎症反应靶向治疗 OP。

3.5 中药复方类药物

中药复方药物治疗 OP,具有整体调理、改善骨代谢与增强骨密度的优点。陈灼彬等^[31]使用经典复方六味地黄丸对双侧卵巢切除造模后大鼠进行干预,发现治疗组与模型组骨含量的表达水平分别为 0.79% 和 0.51%, 左侧股骨骨密度表达水平分别为 0.74% 和 0.30%, 股骨刚度的表达水平分别为 234.41% 和 154.84%, NLRP3 蛋白表达水平分别为 0.33% 和 1.32%, caspase-1 蛋白表达水平分别为 0.32% 和 1.31%, Gasdermin D 蛋白(gasdermin D, GSDMD)蛋白表达水平分别为 0.38% 和 1.45%, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。六味地黄丸可以显著提高大鼠骨矿含量,股骨刚度、骨密度,降低了 NLRP3、Caspase-1、GSDMD 等蛋白的表达水平,表明了六味地黄丸可以通过抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路的激活而起到治疗 OP 的作用。

4 小结与展望

在 OP 发病机制中, NLRP3 炎症小体是关键蛋白复合物,激活后迅速促进促炎细胞因子活化与分泌,引发局部炎症,成骨和破骨细胞借助其下游的 IL-1 β 、IL-18 以及 caspase1 依赖性焦亡,打破骨吸收与骨形成平衡,破坏骨稳定性,损害骨骼结构引发 OP,且还通过调控活性分子和参与经典炎症途径深度介入骨代谢。近年来,中药在靶向 NLRP3 炎症小体干预 OP 领域展现出独特优势与丰富研究成果,相关探索主要围绕“活性单体-中药复方”展开,并依托体外细胞实验与体内动物模型验证其有效性。在活性单体层面,研究者从中药中分离纯化出的黄酮类、生物碱类等单体成分,被证实可通过抑制 NLRP3 炎症小体的组装与激活、下调 caspase-1 活性、减少 IL-1 β /IL-18 释放等途径,恢复成骨-破骨细胞平衡;在中药复方层面,则凭借多成分、多靶点的协同作用,在调控 NLRP3 炎症小体的同时,兼顾改善骨代谢微环境、促进成骨细胞功能,其有效性均通过体外细胞实验与体内动物模型得以验证,具体表现为显著提升模型动物的骨密度、改善骨组织形态计量学指标、降低血清及骨组织中炎症因子水平,为 OP 的中医药防治提供了坚实的实验依据。

参考文献:

- [1] RONG Y, LIANG X, JIANG K, et al. Global trends in research of programmed cell death in osteoporosis: A bibliometric and visualized

- analysis (2000 – 2023)[J]. *Orthop Surg*, 2024, 16(8): 1783—1800.
- [2] 叶子丰, 戎宽, 张信成, 等. 基于 OPG/RANKL/RANK 信号通路探讨益肾健骨方防治绝经后骨质疏松的作用机制[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(1): 23—28, 57.
- [3] LIAO W, LIY, LIU J, *et al.* Homotherapy for heteropathy: Therapeutic effect of butein in NLRP3 – driven diseases[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 315.
- [4] QUE X, ZHENG S, SONG Q, *et al.* Fantastic voyage: The journey of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Genes Dis*, 2024, 11(2): 819—829.
- [5] WU Y, CHAO J, BAO M, *et al.* Construction of predictive model for osteoporosis related factors among postmenopausal women on the basis of logistic regression and Bayesian network[J/OL]. *Prev Med Rep*, 2023, 35: 102378. 2023 – 08 – 22 [2024 – 09 – 08]. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2023.102378>.
- [6] JIANG N, AN J, YANG K, *et al.* NLRP3 inflammasome: A new target for prevention and control of osteoporosis? [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 752546. 2021 – 09 – 27 [2024 – 09 – 08]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.752546>.
- [7] CHEN P K, TANG K T, CHEN D Y. The NLRP3 inflammasome as a pathogenic player showing therapeutic potential in rheumatoid arthritis and its comorbidities: A narrative review[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(1): 626.
- [8] 潘文亮, 江宁, 王松, 等. 甲型流感病毒与 NLRP3 炎性小体激活的研究进展[J]. *畜牧与兽医*, 2021, 53(4): 132—138.
- [9] 董传莹, 薛飞, 郝瑞, 等. 川陈皮素对脂多糖诱导的牙周膜细胞损伤和 NOD 样受体蛋白 3 炎性通路的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(17): 2013—2017.
- [10] 何邵波, 黄泽智, 李丽钱. 川陈皮素对哮喘大鼠内质网应激信号通路及核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎性小体活化的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(4): 528—532.
- [11] YANG C, ZHU K, CHENG M, *et al.* Graphene oxide – decorated microporous sulfonated polyetheretherketone for guiding osteoporotic bone regeneration[J/OL]. *J Control Release*, 2024, 374: 15—27. 2024 – 08 – 07 [2024 – 09 – 08]. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.07.054>.
- [12] 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.
- [13] YANG Y, YAN Z, XIE Q, *et al.* Lactobacillus plantarum 45 activates SHP2 through inhibition of oxidative stress to regulate osteoblast and osteoclast differentiation[J]. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16(7): 6334—6347.
- [14] FU F, LUO H, DU Y, *et al.* AR/PCC herb pair inhibits osteoblast pyroptosis to alleviate diabetes – related osteoporosis by activating Nrf2/Keap1 pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(22): 3601—3613.
- [15] 秦颖, 赵伟. NLRP3 炎症小体的负向调控机制[J]. *中国科学: 生命科学*, 2018, 48(11): 1187—1196.
- [16] 张坦. NLRP3 炎症小体活化机制研究进展[J]. *生命科学*, 2023, 35(7): 903—909.
- [17] GU Z X, WANG Z H, ZHANG X Q, *et al.* Research advances in the study of traditional Chinese medicine formula granules on signaling pathway – mediated disease mechanisms [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1609211. 2024 – 06 – 03 [2024 – 09 – 08]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1609211>.
- [18] XU L, ZHU J, RONG L, *et al.* Osteoblast – specific down – regulation of NLRP3 inflammasome by aptamer – functionalized liposome nanoparticles improves bone quality in postmenopausal osteoporosis rats[J]. *Theranostics*, 2024, 14(10): 3945—3962.
- [19] WU Y, TENG Y, ZHANG C, *et al.* The ketone body β – hydroxybutyrate alleviates CoCrMo alloy particles induced osteolysis by regulating NLRP3 inflammasome and osteoclast differentiation[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 120.
- [20] 李梦琦, 吴蔡王尘, 付晶晶, 等. 小檗碱对骨缺损的修复作用及机制研究进展[J]. *中草药*, 2024, 55(22): 7914—7922.
- [21] 年华, 马明华, 徐浚, 等. 小檗碱对去卵巢大鼠骨量丢失的保护作用[J]. *中国药师*, 2014, 17(6): 894—898.
- [22] SARBADHIKARY P, GEORGE B P, ABRAHAMSE H. Inhibitory role of berberine, an isoquinoline alkaloid, on NLRP3 inflammasome activation for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Molecules*, 2021, 26(20): 6238.
- [23] 刘洁, 任忠洋, 丁玲, 等. 淫羊藿苷对脑缺血再灌注损伤大鼠的脑保护作用机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(13): 1476—1480.
- [24] 郑层层, 杨翠翠, 郜丹, 等. 淫羊藿苷通过抑制 Nod 样受体家族蛋白 3 炎症小体相关蛋白表达抑制 BV2 小胶质细胞炎症反应[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36(4): 260—266.
- [25] 吴峻. 淫羊藿苷对去卵巢骨质疏松大鼠骨细胞凋亡及骨组织 OPG/RANKL mRNA 表达影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(2): 19—22.
- [26] 周莉莉, 邹蔓姝, 夏新华. 新型去甲斑蝥素脂质体处方工艺优化及其体外抗肝肿瘤作用研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2025, 36(4): 626—635.
- [27] YANG G, XU H, YAO M, *et al.* Norcantharidin ameliorates estrogen deficient – mediated bone loss by attenuating the activation of extracellular signal – regulated kinase/ROS/NLRP3 inflammasome signaling[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1019478. 2022 – 11 – 03 [2024 – 09 – 08]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1019478>.
- [28] KARTINI K, IRAWAN M A, SETIAWAN F, *et al.* Characteristics, isolation methods, and biological properties of aucubin[J]. *Molecules*, 2023, 28(10): 4154.
- [29] BAO X, LI J, REN C, *et al.* Aucubin ameliorates liver fibrosis and hepatic stellate cells activation in diabetic mice *via* inhibiting ER stress – mediated IRE1 α /TXNIP/NLRP3 inflammasome through NOX4/ROS pathway[J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2022, 365: 110074. 2022 – 09 – 25 [2024 – 09 – 08]. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110074>.
- [30] 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.
- [31] 陈灼彬, 赵家乐, 洪诗涵, 等. NLRP3/Caspase – 1/GSDMD 细胞焦亡信号轴在六味地黄丸防治大鼠骨质疏松症中的作用[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2023, 16(6): 559—567.