·述评·

中医药干预 NLRP3 炎症小体治疗椎间盘退变的研究进展*

邵文鹤[1]，王想福[2]，陈伟国[2]，赵恒[2]，张万乾[2]，谢芋涛[1]，陶瑜晶[1]，任毅[1]，杨建霞[1]，杨鹏程[1]

1. 甘肃中医药大学，甘肃 兰州 730000；2. 甘肃省中医院，甘肃 兰州 730050

摘要：NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD－like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）炎症小体的激活与椎间盘退行性变（intervertebral disc degeneration，IDD）的发生发展关系密切。NLRP3 炎症小体的激活可触发促炎因子的释放，促进细胞外基质（extracellular matrix，ECM）降解，引发相关信号通路级联炎症反应，并导致髓核细胞焦亡、凋亡、自噬及铁死亡。中医药干预 NLRP3 炎症小体治疗椎间盘退变的研究方向包括：（1）现有研究都集中于 NLRP3 炎症小体的下游调控因子，对中医药干预 NLRP3 炎症小体激活在 IDD 中的确切机制和上游调控分子的证据非常有限；（2）目前中医药靶向 NLRP3 炎症小体活性在 IDD 治疗中的应用仅限于动物实验，未来需要大量的临床研究开发安全有效的 NLRP3 炎症小体抑制剂；（3）鉴于 NLRP3 炎症小体在 IDD 中的功能，NLRP3 炎症小体在未来或许可成为诊断和监测 IDD 的有用生物标志物。

关键词：椎间盘退变；NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3；炎症；细胞死亡

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.02.058

中图分类号：R274.981.53　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999（2025）02－0349－08

Research Progress of TCM Intervention of NLRP3 Inflammasome in Treatment of Intervertebral Disc Degeneration

SHAO Wenhe[1]，WANG Qianfu[2]，CHEN Weiguo[2]，ZHAO Heng[2]，ZHANG Wanqian[2]，
XIE Yutao[1]，TAO Yujing[1]，REN Yi[1]，YANG Jianxia[1]，YANG Pengcheng[1]

1. Gansu University of Chinese Medicine，Lanzhou Gansu China 730000；2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine，Lanzhou Gansu China 730050

Abstract：Activation of NOD－like receptor thermal protein domain associated protein 3（NLRP3）inflammatory vesicles is closely related to the development of intervertebral disc degeneration（IDD）. The activation of NLRP3 inflammasome can trigger the release of pro－inflammatory factors，promote the degradation of extracellular matrix（ECM），trigger the cascade of inflammatory response of related signaling pathways，and lead to the death of nucleus pulposus，apoptosis，autophagy and iron death. The research directions for TCM intervention of NLRP3 inflammasome in treatment of intervertebral disc degeneration include the followings：（1）In existing studies the downstream regulatory factors of NLRP3 inflammasome have been focused on，and there is very limited evidence on the exact mechanism and upstream regulatory molecules of TCM intervention of NLRP3 inflammasome activation in IDD；（2）The current application of TCM to target the activity of NLRP3 inflammasome in IDD treatment is limited to animal experiments，and a large number of clinical studies are needed to develop safe and effective NLRP3 inflammasome inhibitors in the future；（3）Given the function of NLRP3 inflammasome in IDD，NLRP3 inflammasome may be a useful biomarker for diagnosing and monitoring IDD in the future.

Key words：intervertebral disc degeneration；NOD－like receptor heat protein structural domain－related protein 3；inflammation；apoptosis

下腰痛是导致残疾的主要原因之一，根据流行病学调查研究显示，腰痛的全球年龄标准化患病率为 6.97%，我国的年龄标准化患病率为 5.13%[1]。椎间盘退行性变（intervertebral disc degeneration，IDD）是引起下腰痛的主要原因之一[2]。目前，IDD

*基金项目：甘肃省自然科学基金项目（23JRRA1684）；甘肃省人才青年团队项目；兰州市科技计划项目（2022－5－96）

的治疗手段主要有物理疗法、药物治疗及手术介入治疗，其中物理治疗效果缓慢，必须经过专业人员指导，长时间才能见效，需要患者花费大量的时间和精力，并不适用于所有患者。西药治疗 IDD 的疼痛缓解效果并不稳定和持久，有时症状可能会再次出现，而且长期服用西药会导致患者产生耐药性，对身体造成损害。对于物理和药物治疗无效的患者，则需进行手术治疗，但手术治疗可能会导致术后并发症，如感染、出血等，且术后存在复发可能，会对患者造成二次伤害[3-4]。研究发现，NLRP3 炎症小体的激活与 IDD 炎症、细胞外基质（extracellular matrix，ECM）降解、髓核细胞焦亡、自噬及凋亡有关。因此，靶向 NLRP3 炎症小体可能成为治疗 IDD 的重要途径。中药治疗 IDD 具有多靶点、多通路、不良反应少、价格低廉等优势[5]。本文将从 NLRP3 炎症小体在 IDD 中的作用机制出发，结合近年来中医药靶向干预 NLRP3 炎症小体激活做一综述，以期为中医药防治 IDD 提供参考和依据。

1　NLRP3 炎症小体的结构及其激活机制

NLRP3 炎症小体是先天免疫系统的关键组成部分，可介导半胱氨酸蛋白酶 1（Caspase－1）激活和促炎细胞因子白细胞介素（interleukin，IL）－1β/IL－18 的分泌，以应对微生物感染和细胞损伤[6]。它由传感器（NLRP3 蛋白）、衔接子（细胞凋亡相关斑点样蛋白，ASC）和效应物（半胱天冬酶－1）组成。其中 NLRP3 是一种三联蛋白，它包含一个富含亮氨酸的 C 末端重复（LRR）结构域、一个中心核苷酸结合和寡聚化结构域（NOD）以及一个 N 末端 pyrin（PYD）结构域[7]。目前，对于 LRR 结构域的具体功能尚不清楚，大多数学者认为其负责接收内源性危险/损伤相关分子模式（DAMP）和外源性病原体相关分子模式（PAMP）的刺激。NOD 结构域具有激活后 NLRP3 寡聚化所需的 ATP 酶活性。PYD 结构域与 ASC 的 PYD 结构域相互作用以启动炎症小体组装。Caspase－1 能够裂解和激活负责细胞焦亡的 gasdermin D（GSDMD），并将 IL－1 家族中的促细胞因子转化为对调节免疫反应至关重要的成熟促炎细胞因子[8]。

NLRP3 炎症小体的激活需要两个步骤：启动步骤和激活步骤。第一步，在识别到 PAMP 或 DAMP 或参与免疫和炎症反应的细胞因子时，NLRP3 的表达可被模式识别受体激活。NF－κB 或其他转录因子激活后，NLRP3 和其他炎性体成分的表达会转录上调。NLRP3 的翻译后修饰，包括泛素化、磷酸化和 SUMO 化，也为激活 NLRP3 炎症小体提供了条件，同时仍使 NLRP3 处于自抑制状态。第二步，NLRP3 被各种微生物和无菌刺激激活，目前尚未证实这些刺激与 NLRP3 炎症小体激活有直接关系，但它们已被证实会导致离子通道的改变、线粒体功能障碍和活性氧（reactive oxygen species，ROS）的产生以及溶酶体损伤，从而影响 NLRP3 炎症小体的激活。这些刺激物包括细菌毒素（如尼革菌素）、细胞外 ATP 以及微粒（如尿酸结晶、胆固醇结晶和淀粉样蛋白）[9-11]。此外，一种有助于有丝分裂的丝氨酸/苏氨酸激酶 NEK7（NIMA 相关激酶 7）可通过直接结合在 NLRP3 激活过程中发挥关键作用[12]。激活后，NLRP3 组装并招募下游成分，形成炎性体复合物，激活的炎性 Caspases 蛋白质解处理细胞因子，生成成熟形式的细胞因子，并诱导高度炎症形式的细胞死亡。

2　NLRP3 炎症小体与 IDD 的关系

研究显示，NLRP3 炎症小体的激活与 IDD 的进展有密切联系，它的激活会促进 IDD 中髓核组织的炎症反应、ECM 的降解及各种形式的细胞死亡[13]。

2.1　NLRP3 炎症小体激活与 IVD 组织炎症反应

炎症是一种防御机制，其特征是一连串的信号传导，激活先天免疫系统以应对病原体、死细胞、创伤或化学诱导的损伤[14]。NLRP3 炎症小体被认为是 IDD 的关键调节因子，在促炎细胞因子的激活和释放中起着复杂而重要的作用。研究显示，NLRP3 炎症小体失调导致 IL－1β 和 Caspase－1 的过量产生，并参与 IDD 的发生和发展，与 IDD 变性评分呈正相关[15]。研究表明，间充质干细胞来源的外泌体能够通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活减轻 H_2O_2 诱导的髓核组织的炎症反应[16]。此外，肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－α，TNF－α）作为 IDD 过程中的重要炎症细胞因子，还可以通过激活 NLRP3 炎症小体以介导炎症反应。Zhao 等[17]发现，外源性 TNF－α 可以激活 NF－κB 信号通路，介导髓核细胞线粒体功能障碍和 ROS 的产生，最终导致 NLRP3 炎症小体的激活和活性 IL－1β 的产生。总之，这些证据都说明 NLRP3 炎症小体介导的炎症

反应是影响 IDD 进展与变化的一种重要机制。

2.2　NLRP3 炎症小体激活与 ECM 降解　ECM 合成和降解的失衡是 IDD 的重要病理过程。研究表明，IL－1 等炎性细胞因子的表达在退行性椎间盘组织中上调，这可以通过抑制 ECM 的产生并促进其降解加速 IDD 的进展[18]。NLRP3 炎症小体的激活调节 IDD 期间的 ECM 合成代谢和分解代谢。灵芝酸能够通过调节 TLR4/NLRP3 信号通路上调 ECM 合成代谢因子，这有助于促进 ECM 合成而延缓 IDD 进展[18]。此外，研究发现，抑制 NLRP3 炎症小体活性可抑制 ECM 降解并减缓 IDD 的进程。阿托伐他汀能够抑制 NLRP3 炎症小体激活，通过 NF－κB 信号通路诱导自噬抑制 TNF－α 诱导的大鼠髓核 ECM 降解，最终减缓 IDD。结合上述证据可以推测，靶向 NLRP3 炎症小体活性可能是未来 IDD 治疗的一个方向。

2.3　NLRP3 炎症小体激活与髓核细胞焦亡　细胞焦亡是一种免疫炎症机制，它是由炎症囊泡介导的程序性坏死的促炎形式，并依赖于 Gasdermin 蛋白家族[19]。焦亡在 IDD 的研究中越来越重要，其引起 IDD 的主要机制包括触发髓核细胞死亡、引起 IDD 的 ECM 紊乱及诱导 IVD 组织继发性炎症[20]。NLRP3 炎症小体因其多层转录和翻译后修饰而通常被认为是细胞焦亡的关键效应分子，其持续高表达与 IDD 的发展有关，抑制细胞焦亡可缓解 IDD 进展[21]。痤疮丙酸杆菌可通过 ROS－NLRP3 信号通路诱导髓核细胞焦亡，热解产物会加重 IDD 中炎症因子的聚集[22]。Zhao 等[23]发现，退化的髓核细胞中的厌氧糖酵解会产生酸性环境，从而激活 ROS/NLRP3/Caspase－1 介导的焦亡。Huang 等[24]发现，烟酰胺磷酸核糖基转移酶的下调通过核因子－κB 和 MAPK 途径阻断 NLRP3 的启动阶段，这会抑制细胞焦亡，从而减少聚集聚糖和胶原Ⅱ的降解。综上，通过抑制由 NLRP3 炎症小体激活介导的细胞焦亡过程，为治疗 IDD 提供了一种极具潜力的策略。

2.4　NLRP3 炎症小体激活与髓核细胞凋亡　细胞凋亡是最早被发现的一种细胞程序性死亡方式，是一种负责调节发育、体内平衡和疾病中的细胞过程，其细胞形态特征主要表现为质膜鼓泡、伪足缩回、细胞及细胞核体积减小、核碎片以及染色质缩合[25]。细胞凋亡作为 IDD 的重要病理变化，它可以引发髓核细胞死亡、引起 ECM 降解。Chen 等[26]发现，Kindlin－2 能够通过抑制 NLRP3 炎症小体激活、减少髓核细胞凋亡从而延缓 IDD 的进程。此外，皮质抑素敲除小鼠的髓核细胞衰老进程加快，但外源性皮质抑素有效缓解了细胞因子诱导的 IDD 变性过程。皮质抑素在髓核细胞中的作用可能与线粒体功能障碍的调节和 NLRP3 炎症小体的激活有关。这些证据表明，NLRP3 炎症小体的激活可以促进髓核细胞的凋亡，因此，抑制 NLRP3 炎症小体活性可能是减缓 IDD 的一种有效途径。

2.5　NLRP3 炎症小体激活与髓核细胞自噬　自噬是一种对细胞功能至关重要的细胞内生存机制。在生理条件下，自噬在细胞的基础水平上运作，通过促进受损细胞成分的有序降解和回收，防止受损分子的积累。应激条件下，主要是营养饥饿，自噬上调以维持新陈代谢。它通过回收细胞成分并为其提供额外营养物质，从而产生能量，为营养胁迫下的细胞提供所需能量[27]。自噬在 IDD 的进展和治疗中起着重要作用。它与髓核细胞凋亡、ECM 降解、细胞衰老、炎症和软骨终板钙化有关[28]。但是，自噬是一把双刃剑，广泛的自噬激活介导的髓核细胞凋亡会加速 IDD，因此维持功能性自噬通量对于预防 IDD 至关重要[29]。研究显示，阿托伐他汀能够抑制 NLRP3 炎症小体激活，通过 NF－κB 信号通路诱导自噬可抑制 TNF－α 诱导的大鼠髓核 ECM 降解[30]。此外，阿托伐他汀可以通过调节髓核细胞中的 NLRP3 炎症小体活性控制自噬通量。总之，通过调节 NLRP3 炎症小体控制自噬通量治疗 IDD 是一种非常值得期待的方法。

2.6　NLRP3 炎症小体激活与髓核细胞铁死亡　铁死亡是一种独特的铁依赖性细胞死亡方式，其在形态上与生化上区别于细胞凋亡、焦亡及自噬，它的特征主要为脂质 ROS 的积累和特征基因 GPX4 的减少[31]。研究表明，经受铁死亡的髓核细胞通常表现出线粒体萎缩，数量减少，膜密度增加，线粒体嵴正常结构的破坏[32]。一种名为 6－[4－(2－piperidin－1－yl－etoxy)－phenyl]－3－pyridin－4－yl－pyrazolo[1,5－a]pyrimidine 的小分子通过抑制 NLRP3 炎症小体激活以保护小鼠免受高脂饮食诱导的肥胖和肝脂肪变性。此外，该化合物在分子水平上促进了 GPX4 的表达。这些结果表明，GPX4 可能对 NLRP3 炎症小体激活有抑制作用[33]。因此，靶向 NLRP3 炎症小体介导的铁死亡延缓 IDD 是未

来值得研究的新方向。

3　中药有效成分干预 NLRP3 炎症小体延缓 IDD

3.1　大黄素　大黄素是一种羟基蒽醌类化合物，主要来源于大黄、虎杖、何首乌等中药。现代药理学研究发现，其具有抗肿瘤、抗炎和免疫调节、抗菌抗病毒、骨保护等多种药理活性[34]。Bao 等[35]研究证实，大黄素可以抑制脂多糖诱导的 NLRP3 炎症小体聚集，从而抑制髓核细胞焦亡并调节髓核细胞中 ECM 代谢的平衡。此外，将大黄素加入纤维蛋白凝胶药物递送系统中，这种作用会明显增强。

3.2　和厚朴酚　厚朴具有行气消积、燥湿除满、降逆平喘等功效。现代药理学研究表明，厚朴除了在消化、神经、心血管与呼吸系统等方面有明显药理活性，还有抗炎、镇痛等作用[36-37]。和厚朴酚是厚朴中的一种联苯二酚类化合物，是其重要的药用成分。Tang 等[38]发现，H_2O_2 干预的髓核细胞中 TXNIP 及 NLRP3 炎症小体的表达明显升高，而和厚朴酚可以降低 H_2O_2 干预的髓核细胞中 TXNIP 的表达，抑制 NLRP3 炎症小体。这种效应反过来又阻断了 Caspase－1 和 IL－1β 的下游信号，最终减轻了 IDD。

3.3　灵芝酸 A　灵芝酸 A 是灵芝的主要活性成分，它是一种灵芝三萜类化合物，具有明显的抗炎、降血压、抗衰老、抗肿瘤等药理作用[39]。研究证明，灵芝酸 A 在骨关节疾病中发挥了重要作用[40]。Wang 等[41]发现灵芝酸 A 预处理显著抑制了 H_2O_2 诱导的髓核细胞中 *TLR2*、*TLR4*、*NLRP3* 和 *Caspase－1* 的 mRNA 表达，而且它还能够通过调节 TLR4/NLRP3 信号通路上调 ECM 合成代谢因子，从而对髓核细胞产生保护作用。

3.4　芦荟苷　芦荟苷是来源于芦荟的一种提取物，具有抗菌、抗炎、抗肿瘤等多种药理活性[42]。陈彤彤等[43]用一定剂量的芦荟苷处理 TNF－α 干预的髓核细胞，实验结果表明，芦荟苷能够增强 TNF－α 干预的髓核细胞的合成代谢并抑制分解代谢，还能够改善氧化应激及促炎因子的水平，抑制 TAK1/NF－κB 通路的激活，与未经芦荟苷处理的髓核细胞比较，芦荟苷处理的髓核细胞中 NLRP3 炎症小体的表达显著下降。这些数据都表明，芦荟苷是通过 TAK1/NF－κB/NLRP3 途径逆转 TNF－α 诱导的髓核 ECM 代谢紊乱、细胞凋亡、氧化应激和促炎因子的产生。

3.5　麦芽酚　麦芽酚主要提取于桑白皮、水栀子、红参等中药材[44-46]。Gong 等[47]用一定剂量麦芽酚处理 IL－1β 干预的大鼠髓核细胞发现，麦芽酚干预组 NLRP3 炎症小体表达水平低于 IL－1β 处理组，IL－1β 处理的大鼠髓核细胞中 NLRP3/β－肌动蛋白、前半胱天冬酶 1/β－肌动蛋白、裂解－半胱天冬酶 1/β－肌动蛋白和裂解－IL－1β/β－肌动蛋白显著升高，而在麦芽酚处理后，这些比值显著降低。此外，该研究建立大鼠 IDD 模型，分析麦芽酚对 IDD 的体内保护作用，结果显示麦芽酚组 p－PI3K、p－p65、NLRP3 水平与对照组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），但低于模型组（$P<0.05$）。

3.6　没食子儿茶素　没食子儿茶素作为绿茶儿茶素中最有效的活性成分，具有抗炎、抗肿瘤、抗血栓、抗菌、降血压等药理作用[48]。Tian 等[49]发现，没食子儿茶素在 IDD 中也具有重要作用。与正常髓核组织比较，IDD 患者髓核组织中 *cGAS*、*Sting* 和 *NLRP3* mRNA 水平显著上调，采用没食子儿茶素干预经过 H_2O_2 处理的髓核细胞，结果显示，cGAS、Sting 和 NLRP3 表达显著降低。没食子儿茶素通过下调 cGAS/Sting/NLRP3 通路，对髓核细胞活力、凋亡、周期停滞和促炎因子释放具有显著的保护作用。

3.7　木兰花碱　木兰花碱主要来源于木兰、马兜铃、秦艽、威灵仙、黄连等中草药，具有抗肿瘤、抗炎、抑菌、降血糖、抗氧化等广泛的药理活性[50-52]。Zhao 等[53]采用不同浓度的木兰花碱干预经过 IL－1β 处理的人髓核细胞及 THP1 细胞，结果表明，木兰花碱使髓核细胞中 IL－1β 介导的 HMGB1－MyD88－NF－κB 通路和 NLRP3 炎症小体失活。

3.8　芍药苷　芍药苷是芍药的一种单萜苷类化合物，也是芍药的主要药效物质之一[54]。Dai 等[55]探讨芍药苷对 IDD 大鼠的影响，结果显示，芍药苷能明显降低 IDD 大鼠髓核细胞 NLRP3、ASC、Caspase－1 P20 和 GSDMD－N 蛋白的表达，芍药苷延缓椎间盘的机制与抑制髓核细胞的焦亡有关。

3.9　三七皂苷 R1　三七，味甘、微苦，性温，归肝、胃经，有散瘀止血、消肿定痛之效，主要用于治疗外伤出血、胸腹刺痛、跌扑肿痛，为“伤科要药”[56]。三七总皂苷是三七的主要药效成分，三七皂苷 R1 为三七总皂苷的一种，具有活血止血、抗炎、免疫调节、

抗氧化等药理活性[57]。三七皂苷 R1 通过调控 NF－κB/NLRP3 通路改善髓核细胞的细胞功能，并抑制细胞焦亡[58]。

3.10　黄芩素　黄芩素是来源于黄芩、半枝莲等中药材的一种黄酮类化合物，可对多种炎症性疾病发挥重要作用[59]。Wang 等[60]发现，TNF－α 诱导的髓核细胞中线粒体功能障碍，NLRP3 和 IL－1β 水平升高，表明髓核细胞中线粒体 ROS 依赖性 NLRP3 激活增强。TNF－α 刺激后髓核细胞的 NLRP3 表达水平和 IL－1β 分泌升高，而黄芩素能通过抑制髓核细胞的炎症反应，并通过减少 ROS 的产生保持线粒体功能，从而减少 NLRP3 炎症小体的激活和细胞凋亡相关标志物的表达，从而缓解 IDD 的进程。

4　中药复方干预 NLRP3 炎症小体延缓 IDD

4.1　独活寄生汤　独活寄生汤出自孙思邈《备急千金要方》，全方由独活、桑寄生、牛膝、杜仲、熟地黄、川芎、当归、芍药、人参、茯苓、甘草、秦艽组成，对多种骨伤科疾病疗效颇佳[61]。Guo 等[62]探讨独活寄生汤对 IDD 的影响，发现独活寄生汤干预大鼠髓核组织可有效降低脂多糖诱导的炎症反应，并进一步抑制髓核细胞焦亡相关蛋白的表达，从而改善 IDD，其机制与独活寄生汤通过 SDF－1/CXCR4－NF－κB－NLRP3 轴抑制髓核细胞焦亡有关。

4.2　强筋壮骨祛风汤　强筋壮骨祛风汤是在补阳还五煎基础上优化和改进的中药复方，全方由 15 味中药组成，包括炒黄芪、炒白术、巴戟天、怀牛膝、女贞子、狗脊、全当归、茯苓、泽泻、天花粉、防风、穿山甲、制川乌、全蝎、蜈蚣[63]。Wang 等[64]发现，强筋壮骨祛风汤通过保持髓核细胞 ECM 合成和降解之间的平衡，对 IDD 起到延缓作用。

4.3　补肾活血方　补肾活血方由地黄、丹参、葛根、人参等中药配伍组成，可用于防治糖尿病性视网膜病变[65]。尹逊路等[66]观察补肾活血方对 IDD 大鼠髓核细胞焦亡的影响，探讨其延缓 IDD 的机制，结果显示补肾活血方可通过下调 NLRP3 炎症小体及 Caspase－1 表达、抑制髓核细胞焦亡、促进Ⅱ型胶原表达等途径发挥延缓 IDD 进程的作用。

4.4　腰痹舒　腰痹舒由当归补血汤、甘草附子汤等验方加味组成，药物组成为千年健、黄芪、白芷、鸡血藤、当归、附子、全蝎、制马钱子[67]。臧正午[68]观察腰痹舒对人 IDD 髓核细胞焦亡的影响，探讨其延缓 IDD 的具体机制，结果表明，实验组退变髓核细胞中 NLRP3、ASC、Caspase－1、GSDMD 等焦亡基因及蛋白表达均显著下降，其具体机制是通过 NLRP3/Caspase－1 介导经典途径抑制髓核细胞焦亡发生，从而达到延缓 IDD 的目的。

4.5　壮腰通络方　壮腰通络方是朱立国院士团队在总结《外台秘要》腰痛类方的证治特点及用药规律的基础上形成的经验方，具有补益肝肾、活血通络的作用[69]。冯蓬等[70]发现，壮腰通络方能够显著抑制髓核细胞焦亡，延缓 IDD，其机制可能与抑制髓核组织 NF－κB 信号通路，限制 NLRP3 炎症小体和 Caspase－1 活化有关。

5　针灸联合中药单体

刘宜军等[71]观察针灸联合柚皮素对 IDD 大鼠中髓核 NLRP3 炎症小体的影响，结果发现，与对照组比较，针灸治疗后大鼠髓核组织Ⅱ型胶原表达升高，髓核细胞凋亡减少，大鼠椎间盘退变程度明显减轻；柚皮素治疗效果更佳；针灸联合柚皮素的治疗效果最好，其机制可能是针灸联合柚皮素通过抑制 NLRP3 炎性小体激活，降低炎症细胞因子水平，减少髓核细胞凋亡和 ECM，从而缓解大鼠 IDD。

6　结语

本文探讨了 NLRP3 炎症小体在 IDD 发展中的关键作用，其通过各种途径启动、过度分泌炎症细胞因子如 IL－1β、Caspase－3 等引发髓核组织炎症反应，激活细胞焦亡、凋亡、激活细胞自噬，并导致 ECM 降解，从而加速 IDD 的进展。本文还介绍了中医药通过干预 NLRP3 炎症小体延缓 IDD 方面的研究，为 IDD 的治疗提供了新的思路。

尽管中医药干预 NLRP3 炎症小体延缓 IDD 的研究已经取得了一定进展。但是，开发和利用 NLRP3 炎症小体仍面临着巨大挑战。其一，现有研究都集中在 NLRP3 炎症小体的下游调控因子，对中医药干预 NLRP3 炎症小体激活在 IDD 中的确切机制和上游调控分子的证据非常有限。其二，目前，中医药靶向 NLRP3 炎症小体活性在 IDD 治疗中的应用仅限于动物实验，未来迫切需要大量的临床研究来开发安全有效的 NLRP3 炎症小体抑制剂。其三，考虑到 NLRP3 炎症小体在 IDD 中的功能，NLRP3 炎症小体在未来是否可以成为诊断和监测 IDD 的

有用生物标志物也非常令人期待。

综上所述，NLRP3 炎症小体在 IDD 的发生、发展中扮演着重要甚至主导角色。因此，作为一个新的作用靶点，中医药干预 NLRP3 炎症小体活性延缓 IDD 在未来有巨大的研究潜力和研究价值，能够为治疗 IDD 的药物研发提供新的思路和方法。

参考文献：

[1] CHEN S, CHEN M J, WU X H, et al. Global, regional and national burden of low back pain 1990 – 2019: a systematic analysis of the global burden of disease study 2019[J]. J Orthop Translat, 2021, 32: 49 – 58.

[2] LYU F J, CHEUNG K M, ZHENG Z M, et al. IVD progenitor cells: a new horizon for understanding disc homeostasis and repair[J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(2): 102 – 112.

[3] 梁辰，李水清. 慢性原发性腰痛诊疗研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志，2022，28(6)：449 – 453.

[4] 左思思. 阿片类镇痛药有效性与安全性系统性评价以及联合非甾体抗炎药对免疫功能影响的评价与临床研究[D]. 沈阳：中国医科大学，2020.

[5] 杨正汉，赵继荣，马俊飞，等. 基于氧化应激的中医药干预椎间盘退变的研究进展[J]. 中国现代应用药学，2024，41(1)：138 – 144.

[6] SHARMA B R, KANNEGANTI T D. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases[J]. Nat Immunol, 2021, 22(5): 550 – 559.

[7] FU J N, WU H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation[J]. Annu Rev Immunol, 2023, 41: 301 – 316.

[8] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y H, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3328.

[9] BROZ P, DIXIT V M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling[J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(7): 407 – 420.

[10] SHARMA M, DE ALBA E. Structure, activation and regulation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 872.

[11] WANG L, HAUENSTEIN A V. The NLRP3 inflammasome: Mechanism of action, role in disease and therapies[J]. Mol Aspects Med, 2020, 76: 100889.

[12] SHARIF H, WANG L, WANG W L, et al. Structural mechanism for NEK7 – licensed activation of NLRP3 inflammasome[J]. Nature, 2019, 570(7761): 338 – 343.

[13] CHAO – YANG G, PENG C, HAI – HONG Z. Roles of NLRP3 inflammasome in intervertebral disc degeneration[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29(6): 793 – 801.

[14] STEWART A G, BEART P M. Inflammation: maladies, models, mechanisms and molecules[J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(4): 631 – 634.

[15] CHEN Z H, JIN S H, WANG M Y, et al. Enhanced NLRP3, caspase – 1, and IL – 1β levels in degenerate human intervertebral disc and their association with the grades of disc degeneration[J]. Anat Rec (Hoboken), 2015, 298(4): 720 – 726.

[16] XIA C, ZENG Z Y, FANG B, et al. Mesenchymal stem cell – derived exosomes ameliorate intervertebral disc degeneration via anti – oxidant and anti – inflammatory effects[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 143: 1 – 15.

[17] ZHAO Y P, QIU C, WANG W H, et al. Cortistatin protects against intervertebral disc degeneration through targeting mitochondrial ROS – dependent NLRP3 inflammasome activation[J]. Theranostics, 2020, 10(15): 7015 – 7033.

[18] YE W, ZHOU J, MARKOVA D Z, et al. Xylosyltransferase – 1 expression is refractory to inhibition by the inflammatory cytokines tumor necrosis factor α and IL – 1β in nucleus pulposus cells: novel regulation by AP – 1, Sp1, and Sp3[J]. Am J Pathol, 2015, 185(2): 485 – 495.

[19] VASUDEVAN S O, BEHL B, RATHINAM V A. Pyroptosis – induced inflammation and tissue damage[J]. Semin Immunol, 2023, 69: 101781.

[20] SONG C, ZHOU Y, CHENG K, et al. Cellular senescence – Molecular mechanisms of intervertebral disc degeneration from an immune perspective[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 162: 114711.

[21] LU P, ZHENG H Y, MENG H, et al. Mitochondrial DNA induces nucleus pulposus cell pyroptosis via the TLR9 – NF – κB – NLRP3 axis[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 389.

[22] HE D S, ZHOU M J, BAI Z B, et al. Propionibacterium acnes induces intervertebral disc degeneration by promoting nucleus pulposus cell pyroptosis via NLRP3 – dependent pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 526(3): 772 – 779.

[23] ZHAO K C, AN R, XIANG Q, et al. Acid – sensing ion channels regulate nucleus pulposus cell inflammation and pyroptosis via the NLRP3 inflammasome in intervertebral disc degeneration[J]. Cell Prolif, 2021, 54(1): e12941.

[24] HUANG Y J, PENG Y, SUN J C, et al. Nicotinamide phosphoribosyl transferase controls NLRP3 inflammasome activity through MAPK and NF – κB signaling in nucleus pulpo-

sus cells, as suppressed by melatonin[J]. Inflammation, 2020,43(3):796 – 809.

[25]HUANG Y,XU W,ZHOU R B. NLRP3 inflammasome activation and cell death[J]. Cell Mol Immunol,2021,18(9):2114 – 2127.

[26]CHEN S,WU X H,LAI Y M,et al. Kindlin – 2 inhibits Nlrp3 inflammasome activation in nucleus pulposus to maintain homeostasis of the intervertebral disc[J]. Bone Res,2022,10(1):5.

[27]LIU S Z,YAO S J,YANG H,et al. Autophagy:Regulator of cell death[J]. Cell Death Dis,2023,14(10):648.

[28]KRITSCHIL R,SCOTT M,SOWA G,et al. Role of autophagy in intervertebral disc degeneration[J]. J Cell Physiol,2022,237(2):1266 – 1284.

[29]LI R L,LU Y Q,ZHANG Q D,et al. Piperine promotes autophagy flux by P2RX4 activation in SNCA/α – synuclein – induced Parkinson disease model[J]. Autophagy,2022,18(3):559 – 575.

[30]CHEN J C,YAN J S,LI S X,et al. Atorvastatin inhibited TNF – α induced matrix degradation in rat nucleus pulposus cells by suppressing NLRP3 inflammasome activity and inducing autophagy through NF – κB signaling[J]. Cell Cycle,2021,20(20):2160 – 2173.

[31]MOU Y H,WANG J,WU J C,et al. Ferroptosis,a new form of cell death:opportunities and challenges in cancer[J]. J Hematol Oncol,2019,12(1):34.

[32]FAN C Y,CHU G L,YU Z L,et al. The role of ferroptosis in intervertebral disc degeneration[J]. Front Cell Dev Biol,2023,11:1219840.

[33]WANG F,LIU Y X,YUAN J J,et al. Compound C protects mice from HFD – induced obesity and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Int J Endocrinol,2019,2019:3206587.

[34]吴丛宇,周悦,上官璐茜,等. 大黄素的药理作用机制研究进展[J]. 中国药科大学学报,2023,54(5):634 – 643.

[35]BAO J H,GAO W S,ZHANG W,et al. Fibrin glue delivery system containing Rhein ameliorates intervertebral disc degeneration by anti – inflammatory efficacy[J]. J Orthop Surg Res,2023,18(1):485.

[36]刘畅,王潇,刘芳,等. 厚朴酚对便秘型肠易激综合征大鼠 5 – HT 通路及肠道菌群的影响[J]. 中成药,2023,45(9):3067 – 3072.

[37]巴旭,罗乐. 药用植物厚朴活性物质和厚朴酚对运动性心肌损伤和细胞凋亡的保护作用[J]. 分子植物育种,2023,21(13):4421 – 4426.

[38]TANG P,GU J M,XIE Z A,et al. Honokiol alleviates the degeneration of intervertebral disc via suppressing the activation of TXNIP – NLRP3 inflammasome signal pathway[J]. Free Radic Biol Med,2018,120:368 – 379.

[39]庞振飞,李慧清,孙传耀,等. 灵芝酸抗炎作用及其分子机制研究进展[J]. 中成药,2024,46(7):2297 – 2301.

[40]张玉坤,姚阳,杨宝学. 灵芝多糖的药理学研究进展[J]. 菌物研究,2024,22(1):22 – 38.

[41]WANG D,CAI X H,XU F,et al. Ganoderic Acid A alleviates the degeneration of intervertebral disc via suppressing the activation of TLR4/NLRP3 signaling pathway[J]. Bioengineered,2022,13(5):11684 – 11693.

[42]陈彤彤,于猛,李凤霞,等. 芦荟药材化学成分鉴定及 UPLC 指纹图谱分析[J]. 中草药,2022,53(8):2470 – 2479.

[43]CHEN T Q,LI P F,QIU J C,et al. Aloin regulates matrix metabolism and apoptosis in human nucleus pulposus cells via the TAK1/NF – κB/NLRP3 signaling pathway[J]. Stem Cells Int,2022,2022:5865011.

[44]岳春雨,陈迎迎,王丽霞,等. 炒桑白皮炮制过程中色谱及色度值的变化规律研究[J]. 中国中药杂志,2024,49(7):1865 – 1871.

[45]曹彦刚,任英杰,刘晏灵,等. 水栀子化学成分研究[J]. 中药材,2023,46(5):1167 – 1171.

[46]吴雨桐,许煊炜,王艳红,等. UPLC – PDA 波长切换法同时测定红参和黑参中麦芽酚及 17 种皂苷的含量[J]. 中国中药杂志,2024,49(11):2965 – 2972.

[47]GONG Y H,QIU J X,JIANG T,et al. Maltol ameliorates intervertebral disc degeneration through inhibiting PI3K/AKT/NF – κB pathway and regulating NLRP3 inflammasome – mediated pyroptosis[J]. Inflammopharmacology,2023,31(1):369 – 384.

[48]杜伟勤,薛婷. 表没食子儿茶素没食子酸酯抗感染特性研究进展[J]. 中国血吸虫病防治杂志,2022,34(1):102 – 108.

[49]TIAN Y X,BAO Z H,JI Y M,et al. Epigallocatechin – 3 – gallate protects H_2O_2 – induced nucleus pulposus cell apoptosis and inflammation by inhibiting cGAS/sting/NLRP3 activation[J]. Drug Des Devel Ther,2020,14:2113 – 2122.

[50]徐志红,陈磊垚,许立,等. 木兰花碱对溃疡性结肠炎模型大鼠的治疗作用及其机制[J]. 医药导报,2023,42(1):16 – 23.

[51]葛珊,魏昀,吴晨,等. 秦艽、威灵仙主要成分龙胆苦苷、木兰花碱对 RA 模型大鼠抗炎作用机制研究[J]. 中药药理与临床,2022,38(4):62 – 67.

[52]薛宝娟,赵雯雯,孙秀蕊,等. 黄连共存成分对木兰花碱

在大鼠胆汁、尿、粪中排泄的影响[J]. 中国中药杂志, 2022,47(14):3908 - 3914.
[53]ZHAO F,GUO Z Y,HOU F S,et al. Magnoflorine alleviates "M1" polarized macrophage - induced intervertebral disc degeneration through repressing the HMGB1/Myd88/NF - κB pathway and NLRP3 inflammasome[J]. Front Pharmacol,2021,12:701087.
[54]苗佳勇,董馨,况媛媛,等. 赤芍的研究进展及其质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊,2024,42(10):236 - 242.
[55]DAI W Y,LUO Z P. Paeoniflorin inhibits pyroptosis of nucleus pulposus cells in an acidic environment and alleviates the degeneration of the intervertebral disc in rats[J]. Cell Signal,2022,91:110243.
[56]刘永姝,李新,韩梁,等. "伤科要药"三七在骨伤与创伤中的研究进展[J]. 中草药,2024,55(5):1738 - 1750.
[57]吴晶魁,陈冬平,叶朝阳. 三七皂苷 R1 干预肾脏氧化应激和 Nrf2/HO - 1 信号通路改善 IgA 肾病模型鼠肾损伤的作用和机制[J]. 中国中药杂志,2023,48(14):3839 - 3847.
[58]TANG K,SU W H,HUANG C H,et al. Notoginsenoside R1 suppresses inflammatory response and the pyroptosis of nucleus pulposus cells via inactivating NF - κB/NLRP3 pathways[J]. Int Immunopharmacol,2021,101(Pt B):107866.
[59]段航,王林华,邝高艳,等. 汉黄芩素在骨关节炎中的药理作用及其机制的研究进展[J]. 中成药,2023,45(12):4030 - 4035.
[60]WANG Z H,ZHANG P F,ZHAO Y P,et al. Scutellarin protects against mitochondrial reactive oxygen species - dependent NLRP3 inflammasome activation to attenuate intervertebral disc degeneration[J]. Front Bioeng Biotechnol,2022,10:883118.
[61]陶广义,王政臻,黄家俊,等. 独活寄生汤抑制 NLRP3 炎性小体活化治疗痛风性关节炎[J]. 中国组织工程研究,2024,28(32):5182 - 5189.
[62]GUO D R,CHENG K,SONG C,et al. Mechanisms of inhibition of nucleus pulposus cells pyroptosis through SDF1/CXCR4 - NFkB - NLRP3 axis in the treatment of intervertebral disc degeneration by Duhuo Jisheng Decoction[J]. Int Immunopharmacol,2023,124(Pt A):110844.
[63]毛毅刚. 强筋壮骨祛风汤治疗老年人慢性腰腿痛 62 例[J]. 中国现代应用药学,2007,24(3):242 - 243.
[64]WANG D,ZHANG L P,HE D,et al. Systemic pharmacology reveal the mechanism by which the Qiangjin Zhuanggu Qufeng mixture inhibits LPS - induced pyroptosis of rat nucleus pulposus cells[J]. Phytomedicine,2023,119:154998.
[65]王紫燕,张梅,李春沁,等. 补肾活血方与其组方药材指纹图谱的相关性[J]. 中成药,2016,38(2):341 - 345.
[66]尹逊路,金哲峰,冯敏山,等. 补肾活血方对椎间盘退行性变大鼠髓核细胞焦亡的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2021,28(12):36 - 40.
[67]陈铁柱,王宁科,李晓声. 腰痹舒干预腰椎间盘退变模型兔髓核组织水通道蛋白 1、水通道蛋白 3 的表达[J]. 中国组织工程研究,2020,24(8):1168 - 1173.
[68]臧正午. 腰痹舒对腰椎退变髓核细胞焦亡的影响[D]. 长沙:湖南师范大学,2021.
[69]冯蓬,高春雨,孙凯,等. 壮腰通络方含药血清对 TNF - α 介导的髓核细胞焦亡恶性循环的影响[J]. 中医杂志,2023,64(21):2224 - 2231.
[70]冯蓬,朱立国,高春雨,等. 壮腰通络方对椎间盘退变大鼠髓核细胞焦亡的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2023,30(10):89 - 94.
[71]刘宜军,王静丽,杨勇. 针灸联合柚皮素干预对腰椎间盘退变大鼠髓核 NLRP3 炎性小体的影响[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2023,25(3):1061 - 1068.

收稿日期:2024 - 08 - 12
作者简介:邵文鹤(1999 -),男,甘肃白银人,硕士研究生,研究方向:中医骨伤科学。
通信作者:王想福(1969 -),男,甘肃兰州人,医学硕士,研究方向:中药骨伤科学。E - mail:2371020637@ qq. com
编辑:秦小川