

# 中药单体调控 NLRP3 炎症小体相关通路干预类风湿关节炎研究进展

田轩赫<sup>1</sup>, 刘源<sup>1</sup>, 赵啸虎<sup>1</sup>, 万雅坤<sup>2</sup>, 钟帅<sup>1</sup>, 白智慧<sup>2</sup>, 姜萍<sup>1\*</sup>

(1. 山东中医药大学第一临床学院, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学康复医学院, 山东 济南 250355)

**摘要:** 类风湿关节炎是一种以滑膜增生、软骨和骨骼破坏、血管翳形成为特征的进行性自身免疫性疾病, 其发病机制尚不明确。NLRP3 炎症小体是一组多聚体蛋白复合物, 可介导免疫反应, 与类风湿关节炎炎症介质异常释放与活化、类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖迁移和侵袭、滑膜血管新生、骨侵蚀和软骨破坏密切相关。中药单体可阻断 NLRP3 活化产物, 抑制 NLRP3 炎症小体组装, 调控 NF- $\kappa$ B/TLR4、ROS/HIF-1 $\alpha$ 、Treg/Th17、PI3K/Akt、JAK/STAT、ERK/MAPK、AMPK/mTOR 等 NLRP3 炎症小体互作信号通路和级联信号通路, 进而影响细胞焦亡和凋亡, 调节线粒体自噬, 改善氧化应激, 抑制血管新生, 缓解骨破坏, 调节免疫平衡和炎症水平, 从而发挥干预类风湿关节炎的作用。本文以药效学机制为中心, 系统概述中药单体通过调控 NLRP3 炎症小体干预类风湿关节炎的相关信号通路及机制, 以期对相关临床应用与开发提供参考。

**关键词:** 中药单体; 类风湿关节炎; NLRP3 炎症小体; 信号通路; 细胞焦亡; 细胞凋亡

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)06-1929-08

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.06.021

类风湿关节炎是一种以滑膜增生、软骨和骨骼破坏以及血管翳形成为特征的进行性自身免疫疾病, 表现为多关节的对称性和侵袭性炎症, 可引起晨僵、关节畸形疼痛和运动功能障碍, 全球患病率约为 1%<sup>[1]</sup>。其发病机制尚不清楚, 可能与 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、成纤维样滑膜细胞过度激活有关<sup>[2]</sup>。

核苷酸结合寡聚化结构域样受体热蛋白-3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体是一组多聚体蛋白复合物, 由 NLRP3 蛋白、适应分子凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cysteine-dependent aspartate-directed protease, Caspase-1) 前体构成, 激活后会切割消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 进而释放白介素 (interleukin, IL) -1 $\beta$ 、IL-18 等炎症因子诱导细胞焦亡<sup>[3]</sup>。NLRP3 炎症小体与类风湿关节炎的发生发展密切相关, 在类风湿关节炎患者的滑膜、单核

细胞和巨噬细胞中可检测到 NLRP3 水平升高<sup>[4-5]</sup>。NLRP3 炎症小体的下游因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 在类风湿关节炎的炎症、血管翳形成和骨破坏中发挥重要作用, IL-1 $\beta$  与肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 协同作用可加重炎症反应, 诱导骨质流失<sup>[6]</sup>, IL-18 可触发血管生长因子的产生, 促进血管翳的形成<sup>[7]</sup>。

目前天然药物及其活性成分的体外和体内实验共同证明了对 NLRP3 炎症小体和类风湿关节炎的干预作用<sup>[8]</sup>。天然药物可通过调控 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、髓样分化初级反应基因 88 (myeloid differentiation primary response 88, MyD88)、缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK)、核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)、Janus 激酶/

收稿日期: 2025-02-21

基金项目: 国家自然科学基金 (82274481, 82574928); 国家中医药管理局科技司共建科技项目 (GZY-KJS-SD-2023-041); 山东省自然科学基金 (ZR2022LZY004); 山东省卫生健康科创团队建设项目 (2024sdscktd-03); 山东省中医药科技项目 (M-2023008)

作者简介: 田轩赫 (2000—), 男, 硕士在读, 从事中西医结合治疗风湿免疫疾病机制研究。E-mail: TianXuanhe1205@163.com

\* 通信作者: 姜萍 (1973—), 女, 博士, 教授, 从事中西医结合治疗风湿免疫疾病机制研究。E-mail: lmdlmd6617@163.com

网络出版日期: 2025-05-20

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.r.20250519.1740.002.html>

信号转导和转录激活蛋白 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)、辅助性T细胞17/调节性T细胞 (T helper 17 cell/regulatory T cell, Th17/Treg) 等靶点和信号通路调节免疫炎症、成纤维样滑膜细胞、血管生成和细胞凋亡、焦亡、氧化应激发挥干预作用<sup>[9]</sup>。本文对中药单体调控 NLRP3 炎症小体及其相关信号通路干预类风湿关节炎的研究现状进行综述, 以期开发更高效的相关靶向递送系统提供参考。

## 1 中药单体对 NLRP3 炎症小体的干预作用

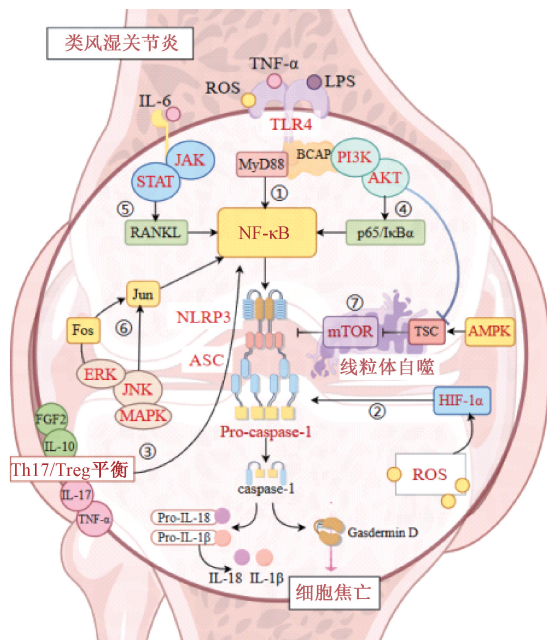
### 1.1 干预 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路影响细胞焦亡

NLRP3 炎症小体介导的类风湿关节炎细胞焦亡主要涉及成纤维样滑膜细胞和巨噬细胞。分布在 2 种细胞表面的 TLR4 可识别与类风湿关节炎相关的病原体, 通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路产生和释放 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  介导成纤维样滑膜细胞趋化因子的产生和 M1 型巨噬细胞的促炎活性<sup>[10]</sup>。成纤维样滑膜细胞是滑膜的重要组成部分, 其过度活化是导致滑膜增生以及骨破坏的原因, NLRP3 调节的成纤维样滑膜细胞的焦亡在类风湿关节炎病理过程中起着关键作用<sup>[11]</sup>。同时外周血和滑膜组织中的 M1 型巨噬细胞介导维持炎症过程, 其中 NF- $\kappa$ B 的激活会增加 HIF-1 $\alpha$  和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平, 从而诱导巨噬细胞向 M1 型极化, 引发炎症反应<sup>[12]</sup>。NF- $\kappa$ B 信号通路作为 NLRP3 炎症小体相关信号通路的核心, 其他信号通路可通过下游炎症介质直接或间接激活 NF- $\kappa$ B 表达, 进而激活 NLRP3 炎症小体, 见图 1。

杠柳苷元可抑制类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞的迁移和侵袭能力, 阻断生长周期, 抑制 NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1 $\beta$ 、IL-18 的分泌和激活, 减少细胞焦亡<sup>[13]</sup>。异甘草素<sup>[14]</sup>和芍药苷<sup>[15]</sup>可调节 TLR4/NLRP3/GSDMD 信号通路抑制细胞焦亡, 干预类风湿关节炎。重楼皂苷可阻断 NF- $\kappa$ B p65 核易位, 干预 TLR/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路, 抑制 NLRP3 活化和巨噬细胞焦亡<sup>[16]</sup>。安石榴苷可降低 NLRP3、Caspase-1 表达, 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路受体激活因子的激活, 促进巨噬细胞极化, 防止由 IL-1 $\beta$ 、IL-18 释放导致的炎症细胞焦亡, 从而干预类风湿关节炎<sup>[17]</sup>。芒果苷和肉桂酸可通过抑制 TLR4/PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路, 抑制 NLRP3 炎症小体激活调节细胞焦亡<sup>[18-19]</sup>。

### 1.2 干预 ROS/HIF-1 $\alpha$ /NLRP3 信号通路改善缺氧和氧化应激

滑膜缺氧是类风湿关节炎的关键病理



注: ①为 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路, ②为 ROS/HIF-1 $\alpha$ /NLRP3 信号通路, ③为 NLRP3/Treg/Th17 信号通路, ④为 PI3K/Akt/NLRP3 信号通路, ⑤为 JAK/STAT/NLRP3 信号通路, ⑥为 ERK/MAPK/NLRP3 信号通路, ⑦为 AMPK/mTOR/NLRP3 信号通路。

图 1 NLRP3 炎症小体影响类风湿关节炎进展的主要信号通路

特征, 可导致细胞氧化应激和线粒体损伤, 并诱导 ROS 过量产生, 增加 HIF-1 $\alpha$  的合成<sup>[20]</sup>。HIF-1 $\alpha$  大量积聚通过促进炎症因子分泌和 VEGFA 表达来加重病情<sup>[21]</sup>。同时, ROS 可激活 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路, 升高细胞焦亡和坏死性凋亡相关基因蛋白表达<sup>[22]</sup>。研究发现, 类风湿关节炎患者成纤维样滑膜细胞的过度激活涉及线粒体自噬抑制和 NLRP3 炎症小体介导的焦亡, 激活线粒体自噬可消除 ROS, 抑制 HIF-1 $\alpha$ /NLRP3 信号通路来抑制缺氧诱导的成纤维样滑膜细胞焦亡<sup>[23]</sup>。

雷公藤红素通过抑制 HIF-1 $\alpha$  的结合活性来阻断缺氧诱导的 HIF-1 $\alpha$  积累, 从而抑制成纤维样滑膜细胞的迁移和侵袭<sup>[24]</sup>。此外, 雷公藤红素可抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、ATP 诱导的 ROS 产生和 NF- $\kappa$ B 信号通路、NLRP3 炎症小体的激活, 通过 ROS/NF- $\kappa$ B/NLRP3 轴来缓解类风湿关节炎症状<sup>[25]</sup>。穿心莲内酯可抑制 LPS 诱导的 NLRP3 炎症小体激活和线粒体自噬<sup>[26]</sup>, 通过 HIF-1 $\alpha$  信号传导来减弱缺氧诱导的成纤维样滑膜细胞侵入性<sup>[27]</sup>。芍药苷可通过促进巨噬细胞向 M2 型极化并调节线粒体自噬<sup>[28]</sup>, 抑制大鼠成纤维样滑膜细胞 HIF-1 $\alpha$ 、GSDMD 表达, 消除过量 ROS, 降

低 HIF-1 $\alpha$ 、NLRP3 水平,从而发挥干预作用<sup>[29]</sup>。肉桂酸通过调节琥珀酸/HIF-1 $\alpha$  轴,抑制 IL-1 $\beta$ 、NLRP3 表达,从而缓解疾病进展<sup>[30]</sup>。青蒿琥酯通过纳米给药系统和地塞米松共同给药可抑制 HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 级联反应,清除 ROS,促进巨噬细胞从 M1 型到 M2 型复极化,从而干预类风湿关节炎<sup>[31]</sup>。

1.3 干预 NLRP3/Treg/Th17 信号通路调节免疫平衡 Th17/Treg 平衡在免疫性疾病的发生和结局中起着重要作用, Th17 细胞通过分泌 IL-17A 和 TNF- $\alpha$  介导促炎反应,导致组织破坏和骨损伤, Treg 细胞通过分泌 IL-10 和转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 介导抗炎反应,类风湿关节炎患者中 Th17/Treg 细胞比值与疾病活动度呈正相关<sup>[32]</sup>。NLRP3 炎症小体和 Th17/Treg 比值存在相互作用, IL-1 $\beta$  可诱导 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Th17,通过 STAT/NLRP3 轴活化 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[33]</sup>,抑制 NLRP3 炎症小体可缓解 Th17/Treg 失衡造成的炎症反应<sup>[34]</sup>。

杠柳苷元、青藤碱、汉防己甲素可通过芳基碳氢化合物受体恢复 Th17 细胞和 Treg 细胞之间的平衡,抑制 NLRP3 炎症小体和炎症因子表达,从而改善类风湿关节炎<sup>[35-38]</sup>。槲皮素可降低 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17、TNF- $\alpha$ 、ROS 水平和 NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$  蛋白表达,抑制 Th17 促进 Tregs 细胞分化,通过调节 Th17/Treg 平衡、抑制 NLRP3 炎症小体激活以及激活血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 介导的抗炎反应来干预类风湿关节炎<sup>[39-41]</sup>。

## 2 中药单体对 NLRP3 炎症小体级联信号通路的干预作用

2.1 干预 PI3K/Akt/NLRP3 抑制血管新生缓解炎症 PI3K/Akt 信号通路是丝氨酸/苏氨酸激酶相关信号转导家族的成员,其激活可能促进 NLRP3 炎症小体的组装和活化,导致 IL-1 $\beta$  水平升高<sup>[42]</sup>,加剧关节炎和组织损伤。其次 PI3K/Akt 可通过调节下游的 NF- $\kappa$ B 信号通路,进而激活 NLRP3 炎症小体,影响成纤维样滑膜细胞和炎症因子的产生,通过抑制 PI3K/Akt 信号通路可调控 VEGF 抗血管生成和抗炎,减轻成纤维样滑膜细胞的迁移和侵袭能力<sup>[43]</sup>。

苦参碱可抑制 NLRP3 炎症小体激活<sup>[44]</sup>,通过调节 HIF/VEGF 信号通路和抑制 PI3K/Akt 信号通路来抑制大鼠滑膜血管生成<sup>[45]</sup>。芒果苷和肉桂酸

通过 TLR4/PI3K/Akt 信号抑制 NF- $\kappa$ B 表达来抑制 NLRP3 炎症小体的激活,提高疼痛阈值,缓解关节炎炎症反应和骨侵蚀,调节 GSDMD 介导的焦亡<sup>[18]</sup>。紫草素可直接作用于 Caspase-1 抑制 NLRP3 炎症小体<sup>[46]</sup>,降低 VEGF、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$  水平,抑制信号分子细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 磷酸化水平,中断 PI3K/Akt、MAPK 信号通路发挥抗血管生成作用<sup>[47]</sup>。青蒿琥酯可抑制 MAPK、NF- $\kappa$ B、PI3K/Akt 信号通路,减轻成纤维样滑膜细胞的迁移和侵袭能力,从而改善类风湿关节炎<sup>[48]</sup>。黄芩苷可抑制 PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B、JAK/STAT3 信号转导,抑制 NLRP3 炎症小体活化和 Th17 细胞分化,从而缓解类风湿关节炎<sup>[49-50]</sup>。

2.2 干预 JAK/STAT/NLRP3 缓解骨破坏 JAK/STAT 信号通路是 NLRP3 炎症小体的关键信号级联反应,STAT3 能促进 NLRP3 炎症小体激活,在小鼠原代巨噬细胞中敲低 STAT3 可抑制 NLRP3 激动剂诱导的 IL-1 $\beta$  的分泌,同时 STAT3 作为 NLRP3 转移到线粒体的转运蛋白,阻断其与 NLRP3 之间的相互作用可抑制 NLRP3 炎症小体的激活<sup>[51]</sup>。JAK/STAT 信号通路主要参与类风湿关节炎的骨破坏过程,IL-6 可激活 JAK/STAT3 信号通路,升高 NF- $\kappa$ B 配体受体激活因子 (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL) 表达,抑制骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 表达,RANKL 与破骨细胞前体表面的 RANK 结合后,NF- $\kappa$ B 信号通路被激活,促进破骨细胞分化导致骨破坏<sup>[52]</sup>。

芫花素可抑制 NLRP3 炎症小体激活<sup>[53]</sup>,通过抑制 JAK/STAT、NF- $\kappa$ B 信号通路来降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6、NO 水平,升高 IL-10 水平,从而发挥抗类风湿关节炎作用<sup>[54]</sup>。双氢青蒿素通过干预 HIF-1 $\alpha$ 、JAK3/STAT3 信号通路抑制 NLRP3 表达,缓解 CIA 小鼠的炎症和关节症状<sup>[55]</sup>。槲皮素可降低干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、IL-1 $\beta$ 、JAK/STAT 信号通路的蛋白表达,抑制骨破坏<sup>[56]</sup>。岩大戟内酯 B 可调节 Th17 细胞分化和 JAK2/STAT3 信号通路,从而改善骨破坏<sup>[57]</sup>。

2.3 干预 ERK/MAPK/NLRP3 调节炎症水平 ERK/MAPK 信号通路的异常活化与关节破坏的病理过程密切相关,可促进成纤维样滑膜细胞的增殖推进类风湿关节炎病情进展,MAPK 信号通路 (包括 p38、ERK、JNK) 可促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等细

胞因子产生和 NLRP3 炎症小体组装启动<sup>[58]</sup>, ERK/MAPK-NLRP3 信号通路可调节巨噬细胞向 M1 型极化, 促进巨噬细胞吞噬作用, 引发炎症反应和细胞焦亡<sup>[59]</sup>。

柯里拉京可抑制 NF- $\kappa$ B、ERK/MAPK 信号通路, 诱导细胞凋亡缓解 IL-1 $\beta$  介导的成纤维样滑膜细胞炎症反应<sup>[60]</sup>。萆薢酰胺、安石榴苷和花姜酮可抑制 ERK-MAPK、NF- $\kappa$ B 信号通路, 阻断 NLRP3 炎症小体激活, 减弱 LPS 诱导的 ROS 产生和巨噬细胞炎症反应<sup>[61-63]</sup>。小檗碱可降低 NLRP3 和 Caspase-1 水平, 抑制成纤维样滑膜细胞焦亡<sup>[64]</sup>, 阻断 p38/ERK/MAPK 信号通路, 抑制成纤维样滑膜细胞的增殖能力和炎症反应, 发挥抗炎和抑制滑膜增生作用<sup>[65]</sup>。

2.4 干预 AMPK/mTOR/NLRP3 调节线粒体自噬 腺苷单磷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 和哺乳动物雷帕霉素靶标 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 是控制细

胞代谢和能量稳态的关键信号通路, mTOR 可连接免疫信号和代谢信号, 调节免疫细胞增殖和分化、巨噬细胞极化和迁移和滑膜细胞活化<sup>[66]</sup>。AMPK 通过调节结节性硬化复合物蛋白磷酸化促进其合成抑制 mTOR 活性, AMPK/mTOR 信号通路可激活线粒体自噬, 抑制 NLRP3 炎症小体, 改善由 LPS 诱导的线粒体损伤, 进而调节类风湿关节炎<sup>[67]</sup>。

白屈菜碱和紫草素通过激活 AMPK/mTOR 信号通路升高细胞内 ROS 水平和成纤维样滑膜细胞的凋亡率, 诱导细胞凋亡调节自噬改善类风湿关节炎<sup>[68-69]</sup>。小檗碱通过 ROS/mTOR 信号通路降低 TNF- $\alpha$  诱导的成纤维样滑膜细胞中 ROS 水平, 抑制细胞自噬并促进细胞凋亡<sup>[70-71]</sup>。吴茱萸苷促进线粒体功能障碍激活 AMPK/NF- $\kappa$ B 信号通路, 抑制成纤维样滑膜细胞中的能量代谢, 降低 ATP 生成率, 促进成纤维样滑膜细胞细胞凋亡<sup>[72]</sup>。

中药单体干预 NLRP3 炎症小体相关信号通路及机制见表 1。

表 1 中药单体干预 NLRP3 炎症小体相关信号通路及机制

中药单体	来源中药	种类	信号通路	干预过程	文献
杠柳苷元	香加皮	甲型强心苷类	TLR4/NLRP3/GSDMD、Treg/Th17	抑制 NLRP3 活化、成纤维样滑膜细胞侵袭和巨噬细胞焦亡, 调节 Th17/Treg 平衡	[13, 35]
芍药苷	白芍	单萜糖苷类	ROS/HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/NLRP3、TLR4/NLRP3/GSDMD	抑制线粒体自噬、ROS 产生和成纤维样滑膜细胞侵袭, 促进巨噬细胞极化	[14, 28-29]
异甘草素	甘草	查尔酮类	TLR4/NLRP3/GSDMD	抑制 NLRP3 活化、成纤维样滑膜细胞侵袭和巨噬细胞焦亡	[15]
重楼皂苷	重楼	甾体皂苷类	TLR4/NF- $\kappa$ B		[16]
安石榴苷	石榴	多酚类	ERK/MAPK/NF- $\kappa$ B、TLR4/NF- $\kappa$ B	抑制 NLRP3 活化、降低 ROS, 减轻炎症	[17, 62]
芒果苷	知母	双苯吡酮类	TLR4/PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B	抑制 NLRP3 激活, 缓解骨破坏	[18-19]
肉桂酸	肉桂	苯丙素类			[18, 30]
雷公藤红素	雷公藤	五环三萜类	ROS/HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/NLRP3	改善氧化应激, 抑制线粒体自噬、ROS 产生和成纤维样滑膜细胞侵袭, 促进巨噬细胞极化	[24-25]
穿心莲内酯	穿心莲	二萜内酯类	ROS/HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/NLRP3、PI3K/Akt、MAPK		[26-27]
青蒿琥酯	青蒿	倍半萜内酯类	PI3K/Akt、MAPK		[31, 48]
青藤碱	青风藤	生物碱类	Treg/Th17	调节 Th17/Treg 平衡, 抑制 NLRP3 炎症小体激活	[36, 38]
汉防己甲素	汉防己	生物碱类			[37]
槲皮素	芦丁	黄酮类	Treg/Th17/HO-1、JAK2/STAT3	抑制 Th17 细胞分化, 促进 Treg 细胞生成, 抑制 NLRP3 炎症小体激活和骨破坏	[39-41]
苦参碱	苦参	生物碱类	HIF/VEGF、PI3K/Akt	抑制 NLRP3 炎症小体激活, 抑制滑膜血管新生	[44-45]
紫草素	紫草	萜醌类	PI3K/Akt/VEGF、ERK/MAPK		[46-47, 69]
黄芩苷	黄芩	黄酮类	PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B、JAK/STAT3、Th17/Treg	抑制 NLRP3 激活和 Th17 细胞分化, 减轻炎症	[49-50]
芫花素	芫花	黄酮类	JAK/STAT/NF- $\kappa$ B	抑制 NLRP3 激活, 减轻炎症, 干预氧化应激	[53-54]
双氢青蒿素	青蒿	倍半萜类	HIF-1 $\alpha$ /JAK3/STAT3	抑制 NLRP3 激活, 减轻炎症	[55]
岩大戟内酯 B	大戟	二萜类	JAK2/STAT3	抑制 Th17 细胞分化, 缓解骨破坏	[57]
柯里拉京	余甘子	多酚类	ERK/MAPK/NF- $\kappa$ B	抑制 NLRP3 炎症小体激活, 降低 ROS 水平, 减轻炎症	[60]

续表 1

中药单体	来源中药	种类	信号通路	干预过程	文献
萜萜酰胺	萜萜	生物碱类	ERK/MAPK/NF-κB		[63]
花姜酮	生姜	倍半萜类			[61]
白屈菜碱	白屈菜	生物碱类	AMPK/mTOR/UNC-51	抑制成纤维样滑膜细胞自噬促进成纤维样滑膜细胞细胞凋亡	[69]
小檗碱	黄连	生物碱类	p38/ERK/MAPK、ROS/mTOR	抑制 NLRP3 炎症小体激活,抑制成纤维样滑膜细胞自噬和增殖促进成纤维样滑膜细胞细胞凋亡	[70-71]
吴茱萸苷	吴茱萸	环烯醚萜苷	AMPK/NF-κB	降低 ATP 生成率促进成纤维样滑膜细胞细胞凋亡	[72]

### 3 讨论

NLRP3 炎症小体主要通过 NLRP3/IL-1β 轴参与类风湿关节炎的炎症发展,在 NLRP3 和类风湿关节炎的关系网中多个信号通路存在相互作用,这可能是阻碍炎症反应缓解的原因。例如滑膜巨噬细胞和成纤维样滑膜细胞之间存在双向作用,巨噬细胞衍生因子促进成纤维样滑膜细胞的侵袭性表型,而成纤维样滑膜细胞分泌的炎症介质有助于巨噬细胞异常活化形成一个延续的炎症环路<sup>[73]</sup>。ROS 可激活炎症小体,而炎症小体介导的炎症反应会募集巨噬细胞和中性粒细胞导致 ROS 的产生,表明两者间存在反馈回路<sup>[74]</sup>。在 NLRP3 相关信号通路中,NF-κB 可调节 HIF-1α 的转录,而 HIF-1α 可上调 LPS 激活的巨噬细胞中 NF-κB 表达<sup>[75]</sup>。NLRP3 炎症小体下游因子 IL-1β 可诱导 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Th17, Treg/Th17 比值可通过 NLRP3 轴活化 NF-κB 信号通路影响炎症反应<sup>[33]</sup>。同时,NLRP3 在类风湿关节炎的其他细胞类型中表现出相反的结果,类风湿关节炎患者的成纤维样滑膜细胞中 NLRP3 mRNA 表达升高,蛋白表达无差异,因此认为成纤维样滑膜细胞不能处理和分泌 IL-1β,滑膜 IL-1β 主要来源是髓系细胞和内皮细胞<sup>[76]</sup>。在中性粒细胞中 NLRP3、ASC mRNA 和蛋白表达降低,提示 NLRP3 炎症小体在类风湿关节炎中可能具有保护作用<sup>[77]</sup>。类风湿关节炎中不同细胞类型的不同结果提示需要更多对 NLRP3 炎症小体的进一步研究。

目前调节 NLRP3 炎症小体相关信号通路的中药单体以黄酮类、多酚类、生物碱和萜类化合物为主,通过阻断 NLRP3 活化产物,抑制 NLRP3 炎症小体组装,调控 NF-κB/TLR4、ROS/HIF-1α、Treg/Th17、PI3K/Akt、JAK/STAT、ERK/MAPK、AMPK/mTOR 等 NLRP3 炎症小体互作信号通路和级联信号通路,影响细胞焦亡和凋亡,调节线粒体

自噬,改善氧化应激,抑制血管新生,缓解骨破坏,调节免疫平衡和炎症水平干预类风湿关节炎。中药单体调节的相关信号通路存在相互调控关系,其作用核心为 NF-κB 信号通路,各信号通路可通过下游炎症介质直接或间接激活 NF-κB 信号通路进而激活 NLRP3 炎症小体。

中药单体在类风湿关节炎体内外模型中通过干预 NLRP3 炎症小体表现出了较强的抗炎活性,但部分单体存在疏水性、缺乏靶向性等缺点限制其临床应用,目前自组装的天然生物活性物质研究进一步深入,中药单体通过自组装形成一系列超分子生物活性材料如纳米颗粒、胶束、凝胶等,具有更高的溶解度和稳定性,可穿透生物屏障、实现缓释和智能响应释放、协同作用等<sup>[78]</sup>。张凌团队构建了一种秦艽有效成分栎樱酸的递送系统,通过将 M1 型巨噬细胞重编程为 M2 型巨噬细胞,从而抑制炎症因子的表达并促进组织修复,提供了强大的抗类风湿关节炎效果<sup>[79]</sup>。因此应当将自组装靶向递送系统与中药单体的机制研究相结合,开发靶向 NLRP3 炎症小体等关键靶点的中药单体递送系统,提高单体生物利用率,为临床治疗类风湿关节炎提供新思路和研究基础。

#### 参考文献:

[1] Smolen J S, Aletaha D, McInnes I B. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2023-2038.

[2] Shi J J, Gao W Q, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245-254.

[3] Malik A, Kanneganti T. Inflammasome activation and assembly at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2017, 130(23): 3955-3963.

[4] Gao J, Zhang H L, Yang Y Y, et al. Therapeutic potential of targeting the NLRP3 inflammasome in rheumatoid arthritis[J]. *Inflammation*, 2023, 46(3): 835-852.

[5] Ruscitti P, Ciproani P, Carubbi F, et al. The role of IL-1β in the bone loss during rheumatic diseases[J]. *Mediators Inflamm*,

- 2015, 2015: 782382.
- [ 6 ] Yin H, Liu N, Sigdel K R, *et al.* Role of NLRP3 inflammasome in rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 931690.
- [ 7 ] Fahey E, Doyle S L. IL-1 family cytokine regulation of vascular permeability and angiogenesis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1426.
- [ 8 ] 金文渊, 刘育辰, 张安英, 等. 抗炎风湿关节炎天然产物研究进展[J]. *中成药*, 2020, 42(7): 1851-1857.
- [ 9 ] Zhang R Y, Han L, Lin W J, *et al.* Mechanisms of NLRP3 inflammasome in rheumatoid arthritis and osteoarthritis and the effects of traditional Chinese medicine[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 321: 117432.
- [ 10 ] Zhang Y C, Liu J, Wang C L, *et al.* Toll-like receptors gene polymorphisms in autoimmune disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 672346.
- [ 11 ] Mao X X, Wu W J, Nan Y Y, *et al.* SMAD2 inhibits pyroptosis of fibroblast-like synoviocytes and secretion of inflammatory factors *via* the TGF- $\beta$  pathway in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1): 144.
- [ 12 ] Khojah H M, Ahmed S, Abdel-Rahman M S, *et al.* Reactive oxygen and nitrogen species in patients with rheumatoid arthritis as potential biomarkers for disease activity and the role of antioxidants[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 97: 285-291.
- [ 13 ] Ma A X, Yang Y, Li H, *et al.* Periplogenin inhibits pyroptosis of fibroblastic synoviocytes in rheumatoid arthritis through the NLRP3/Caspase-1/GSDMD signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133: 112041.
- [ 14 ] Lv X F, Fan C, Jiang Z X, *et al.* Isoliquiritigenin alleviates *P. gingivalis*-LPS/ATP-induced pyroptosis by inhibiting NF- $\kappa$ B/NLRP3/GSDMD signals in human gingival fibroblasts[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt B): 108338.
- [ 15 ] Xu L, Wang H, Yu Q Q, *et al.* The monomer derivative of paeoniflorin inhibits macrophage pyroptosis *via* regulating TLR4/NLRP3/GSDMD signaling pathway in adjuvant arthritis rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101: 108169.
- [ 16 ] Wang Q, Zhou X, Zhao Y J, *et al.* Polyphyllin I ameliorates collagen-induced arthritis by suppressing the inflammation response in macrophages through the NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2091.
- [ 17 ] Ge G R, Bai J X, Wang Q, *et al.* Punicalagin ameliorates collagen-induced arthritis by downregulating M1 macrophage and pyroptosis *via* NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65(3): 588-603.
- [ 18 ] Li W J, Wang K X, Liu Y D, *et al.* A novel drug combination of mangiferin and cinnamic acid alleviates rheumatoid arthritis by inhibiting TLR4/NF $\kappa$ B/NLRP3 activation-induced pyroptosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 912933.
- [ 19 ] 胡梦凡, 颜秋慧, 邓梦然, 等. 芒果苷抑制类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖、迁移及炎症因子的表达[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(11): 1690-1695.
- [ 20 ] Deng R, Wang Y, Bu Y H, *et al.* BNIP3 mediates the different adaptive responses of fibroblast-like synovial cells to hypoxia in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 64.
- [ 21 ] Chen W, Wu P F, Yu F, *et al.* HIF-1 $\alpha$  regulates bone homeostasis and angiogenesis, participating in the occurrence of bone metabolic diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(22): 3552.
- [ 22 ] Lei Y T, Xu T, Sun W Y, *et al.* Evodiamine alleviates DEHP-induced hepatocyte pyroptosis, necroptosis and immunosuppression in grass carp through ROS-regulated TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2023, 140: 108995.
- [ 23 ] Hong Z Y, Wang H, Zhang T J, *et al.* The HIF-1/BNIP3 pathway mediates mitophagy to inhibit the pyroptosis of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 127: 111378.
- [ 24 ] Li G Q, Liu D, Zhang Y, *et al.* Anti-invasive effects of celastrol in hypoxia-induced fibroblast-like synoviocyte through suppressing of HIF-1 $\alpha$ /CXCR4 signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(4): 1028-1036.
- [ 25 ] Jing M, Yang J J, Zhang L R, *et al.* Celastrol inhibits rheumatoid arthritis through the ROS-NF- $\kappa$ B-NLRP3 inflammasome axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107879.
- [ 26 ] Yen C C, Li C K, Chen C C, *et al.* Andrographolide inhibits lipotoxicity-induced activation of the NLRP3 inflammasome in bone marrow-derived macrophages[J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(1): 129-147.
- [ 27 ] Li G F, Qin Y H, Du P. Andrographolide inhibits the migration, invasion and matrix metalloproteinase expression of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes *via* inhibition of HIF-1 $\alpha$  signaling[J]. *Life Sci*, 2015, 136: 67-72.
- [ 28 ] Cao Y W, Xiong J L, Guan X P, *et al.* Paeoniflorin suppresses kidney inflammation by regulating macrophage polarization *via* KLF4-mediated mitophagy[J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154901.
- [ 29 ] Hong Z Y, Zhang X Z, Zhang T J, *et al.* The ROS/GRK2/HIF-1 $\alpha$ /NLRP3 pathway mediates pyroptosis of fibroblast-Like synoviocytes and the regulation of monomer derivatives of paeoniflorin[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4566851.
- [ 30 ] Liu P W, Wang J, Wen W, *et al.* Cinnamaldehyde suppresses NLRP3 derived IL-1 $\beta$  *via* activating succinate/HIF-1 in rheumatoid arthritis rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106570.
- [ 31 ] Li Y F, Liang Q W, Zhou L Y, *et al.* An ROS-responsive artesunate prodrug nanosystem co-delivers dexamethasone for rheumatoid arthritis treatment through the HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B cascade regulation of ROS scavenging and macrophage repolarization[J]. *Acta Biomater*, 2022, 152: 406-424.
- [ 32 ] Paradowska-Gorycka A, Wajda A, Romanowska-Prochnicka K, *et al.* Th17/Treg-related transcriptional factor expression and cytokine profile in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 572858.
- [ 33 ] Jin S W, Sun S Y, Ling H Z, *et al.* Protectin DX restores Treg/T<sub>h</sub> 17 cell balance in rheumatoid arthritis by inhibiting NLRP3 inflammasome *via* miR-20a [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12

- (3): 280.
- [34] Yang X Y, Zhan N, Jin Y, *et al.* Tofacitinib restores the balance of  $\gamma\delta$ Treg/ $\gamma\delta$ T17 cells in rheumatoid arthritis by inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. *Theranostics*, 2021, 11(3): 1446-1457.
- [35] Yuan X S, Tong B, Dou Y N, *et al.* Tetrandrine ameliorates collagen-induced arthritis in mice by restoring the balance between Th17 and Treg cells *via* the aryl hydrocarbon receptor[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 101: 87-99.
- [36] Tong B, Yu J T, Wang T, *et al.* Sinomenine suppresses collagen-induced arthritis by reciprocal modulation of regulatory T cells and Th17 cells in gut-associated lymphoid tissues[J]. *Mol Immunol*, 2015, 65(1): 94-103.
- [37] Yang Y, Hu X D, Cheng L, *et al.* Periplocoside A ameliorated type II collagen-induced arthritis in mice *via* regulation of the balance of Th17/Treg cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 44: 43-52.
- [38] 黄焱平, 宋先兵, 杨 珺, 等. 青藤碱抑制 NLRP3 和下游致炎因子表达改善佐剂性关节炎大鼠关节炎症状[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39(3): 236-241.
- [39] Yang Y, Zhang X, Xu M, *et al.* Quercetin attenuates collagen-induced arthritis by restoration of Th17/Treg balance and activation of heme oxygenase 1-mediated anti-inflammatory effect[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 153-162.
- [40] Haleagrahara N, Miranda-Hernandez S, Alim M A, *et al.* Therapeutic effect of quercetin in collagen-induced arthritis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 38-46.
- [41] Liu X R, Tao T, Yao H, *et al.* Mechanism of action of quercetin in rheumatoid arthritis models: meta-analysis and systematic review of animal studies[J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(4): 1629-1645.
- [42] Liu Z Z, Li J, Lin S, *et al.* PI3K regulates the activation of NLRP3 inflammasome in atherosclerosis through part-dependent AKT signaling pathway[J]. *Exp Anim*, 2021, 70(4): 488-497.
- [43] Jiang F, Wang M Q, Zhang M Y, *et al.* CPD-002, a novel VEGFR2 inhibitor, relieves rheumatoid arthritis by reducing angiogenesis through the suppression of the VEGFR2/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 131: 111850.
- [44] Wang X, Wu F P, Huang Y R, *et al.* Matrine suppresses NLRP3 inflammasome activation *via* regulating PTPN2/JNK/SREBP2 pathway in sepsis[J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154574.
- [45] Ao L M, Gao H, Jia L F, *et al.* Matrine inhibits synovial angiogenesis in collagen-induced arthritis rats by regulating HIF-VEGF-Ang and inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Mol Immunol*, 2022, 141: 13-20.
- [46] Zorman J, Susjan P, Hafner-Bratkovic I. Shikonin suppresses NLRP3 and AIM2 inflammasomes by direct inhibition of caspase-1[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e159826.
- [47] Liu C F, He L H, Wang J X, *et al.* Anti-angiogenic effect of shikonin in rheumatoid arthritis by downregulating PI3K/AKT and MAPKs signaling pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260: 113039.
- [48] Ma J D, Jing J, Wang J W, *et al.* A novel function of artesunate on inhibiting migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 153.
- [49] 张 炜, 王 莉, 杨雨欣, 等. 黄芩苷调节 let-7i-3p/PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 信号轴减轻类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞 NLRP3 炎性小体活化[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(12): 2313-2319.
- [50] 吴峰森, 叶凯丽, 刘 曦. 黄芩苷对大鼠胶原诱导性关节炎 JAK/STAT3 信号通路及 Th17/Treg 免疫平衡的影响[J]. 中国药师, 2020, 23(2): 246-251.
- [51] Luo L, Wang F P, Xu X M, *et al.* STAT3 promotes NLRP3 inflammasome activation by mediating NLRP3 mitochondrial translocation[J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(9): 1980-1990.
- [52] 闫小楠, 李纪高, 杨瑞祥, 等. 中药单体及复方调控 JAK/STAT 信号通路治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(2): 289-298.
- [53] Li Q, Zhang P L, Cai Y. Genkwanin suppresses MPP<sup>+</sup>-induced cytotoxicity by inhibiting TLR4/MyD88/NLRP3 inflammasome pathway in a cellular model of Parkinson's disease[J]. *Neurotoxicology*, 2021, 87: 62-69.
- [54] Bao Y G, Sun Y, Ji J, *et al.* Genkwanin ameliorates adjuvant-induced arthritis in rats through inhibiting JAK/STAT and NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. *Phytomedicine*, 2019, 63: 153036.
- [55] Zhang M Y, Wu D B, Xu J, *et al.* Suppression of NLRP3 inflammasome by dihydroartemisinin *via* the HIF-1 $\alpha$  and JAK3/STAT3 signaling pathway contributes to attenuation of collagen-induced arthritis in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 884881.
- [56] Tao Y W, Liu J, Li M J, *et al.* *Abelmoschus manihot* (L.) medik. seeds alleviate rheumatoid arthritis by modulating JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 325: 117641.
- [57] Yan Y, Zhang L B, Ma R, *et al.* Jolkinolide B ameliorates rheumatoid arthritis by regulating the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 124: 155311.
- [58] Dong R J, Xue Z Y, Fan G Y, *et al.* Pin1 promotes NLRP3 inflammasome activation by phosphorylation of p38 MAPK pathway in septic shock[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 620238.
- [59] Wang L Q, Zhang W T, Cen R Y, *et al.* ALA-PDT regulates macrophage M1 polarization *via* ERK/MAPK-NLRP3 pathway to promote the early inflammatory response[J]. *Lasers Surg Med*, 2022, 54(10): 1309-1320.
- [60] Shen Y, Teng L, Qu Y H, *et al.* Anti-proliferation and anti-inflammation effects of corilagin in rheumatoid arthritis by downregulating NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 284: 114791.
- [61] Su C C, Wang S C, Chen I C, *et al.* Zerumbone suppresses the LPS-Induced inflammatory response and represses activation of

- the NLRP3 inflammasome in macrophages[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 652860.
- [62] Lo J, Liu C C, Li Y S, et al. Punicalagin attenuates LPS-induced inflammation and ROS production in microglia by inhibiting the MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway and NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 5347-5359.
- [63] Huang C H, Wang S C, Chen I C, et al. Protective effect of piplartine against LPS-induced sepsis through attenuating the MAPKs/NF- $\kappa$ B signaling pathway and NLRP3 inflammasome activation[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(6): 588.
- [64] Zhang L, Tan M, Mao J, et al. Natural compound library screening to identify berberine as a treatment for rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2024, 43(3): 959-969.
- [65] Wang H, Tu S H, Yang S S, et al. Berberine modulates LPA function to inhibit the proliferation and inflammation of FLS-RA via p38/ERK MAPK pathway mediated by LPA<sub>1</sub> [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 2580207.
- [66] Zhang F, Cheng T, Zhang S X. Mechanistic target of rapamycin (mTOR): a potential new therapeutic target for rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1): 187.
- [67] Trstenjak-Prebanda M, Biasizzo M, Dolinar K, et al. Stefin B inhibits NLRP3 inflammasome activation via AMPK/mTOR signalling[J]. *Cells*, 2023, 12(23): 2731.
- [68] Cai J, Zhang L C, Zhao R J, et al. Chelerythrine ameliorates rheumatoid arthritis by modulating the AMPK/mTOR/ULK-1 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154140.
- [69] Wang X H, Shen C P, Wang T T, et al. Shikonin suppresses rheumatoid arthritis by inducing apoptosis and autophagy via modulation of the AMPK/mTOR/ULK-1 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155512.
- [70] 苏日娜, 刘天怡, 马璐瑶, 等. 小檗碱通过 mtROS-NLRP3 通路抑制 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的巨噬细胞焦亡[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(9): 1064-1068.
- [71] 宗世焯, 周 静, 蔡伟伟, 等. 小檗碱抑制类风湿关节炎患者的成纤维样滑膜细胞的自噬并促进其凋亡: 基于下调 ROS/mTOR 信号通路[J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(4): 552-559.
- [72] Bai J R, Xie N, Hou Y, et al. The enhanced mitochondrial dysfunction by cantleyoside confines inflammatory response and promotes apoptosis of human HFLS-RA cell line via AMPK/Sirt 1/NF- $\kappa$ B pathway activation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 149: 112847.
- [73] Zheng Y X, Wei K, Jiang P, et al. Macrophage polarization in rheumatoid arthritis: signaling pathways, metabolic reprogramming, and crosstalk with synovial fibroblasts[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1394108.
- [74] Dominic A, Le N, Takahashi M. Loop between NLRP3 inflammasome and reactive oxygen species[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36(10-12): 784-796.
- [75] Park J S, Yang H N, Jeon S Y, et al. The use of anti-COX2 siRNA coated onto PLGA nanoparticles loading dexamethasone in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(33): 8600-8612.
- [76] Kolly L, Busso N, Palmer G, et al. Expression and function of the NALP3 inflammasome in rheumatoid synovium[J]. *Immunology*, 2010, 129(2): 178-185.
- [77] Yang Z W, Cao J, Yu C C, et al. Caspase-1 mediated interleukin-18 activation in neutrophils promotes the activity of rheumatoid arthritis in a NLRP3 inflammasome independent manner[J]. *Joint Bone Spine*, 2016, 83(3): 282-289.
- [78] Guo X H, Luo W K, Wu L Y, et al. Natural products from herbal medicine self-assemble into advanced bioactive materials[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(35): e2403388.
- [79] Jia N, Gao Y Z, Li M, et al. Metabolic reprogramming of proinflammatory macrophages by target delivered roburic acid effectively ameliorates rheumatoid arthritis symptoms[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 280.