

引用:薛云,黄俊卿,赵宇,杨彬,郭怀远.中药活性成分靶向软骨细胞焦亡调控骨关节炎的研究进展[J].中医导报,2026,32(2):149-156.

综述

中药活性成分靶向软骨细胞焦亡调控骨关节炎的研究进展*

薛云,黄俊卿,赵宇,杨彬,郭怀远
(河南中医药大学,河南 郑州 450003)

[摘要] 归纳近年来黄酮类、生物碱类、多糖类、酚类、萜类及皂苷类等中药活性成分调控软骨细胞焦亡的作用机制,梳理其靶向通路与实验依据,并结合当前研究难点提出未来发展方向。骨关节炎(OA)作为一种慢性退行性关节病,其发病机制复杂,其中软骨细胞焦亡在OA发病中具有关键作用。中药活性成分可通过多靶点[主要聚焦核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(NLRP3)/胱天蛋白酶-1(Caspase-1)/消皮素D(GSDMD)经典通路]、多途径[抑制炎症小体激活、阻断促炎信号传导、减轻氧化应激]调控软骨细胞焦亡,减少炎症介质释放和基质降解,调控软骨细胞焦亡,延缓OA进展。

[关键词] 骨关节炎;软骨细胞焦亡;中药活性成分;NLRP3炎症小体;信号通路

[中图分类号] R274.9 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2026)02-0149-08

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2026.02.025

Research Progress on Traditional Chinese Medicine Active Ingredients Targeting Chondrocyte Pyroptosis in Osteoarthritis

XUE Yun, HUANG Junqing, ZHAO Yu, YANG Bin, GUO Huaiyuan
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan 450003, China)

[Abstract] This article summarizes the mechanisms by which active ingredients from traditional Chinese medicine (TCM), including flavonoids, alkaloids, polysaccharides, phenolics, terpenoids, and saponins, regulate chondrocyte pyroptosis in recent years. It reviews their targeted pathways and experimental evidence, and proposes future research directions considering current challenges. Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative joint disease with a complex pathogenesis, in which chondrocyte pyroptosis plays a key role. TCM active ingredients can regulate chondrocyte pyroptosis through multi-target (primarily focusing on the canonical NLRP3/Caspase-1/GSDMD pathway) and multi-pathway approaches (inhibiting inflammasome activation, blocking pro-inflammatory signaling, and reducing oxidative stress). This leads to reduced release of inflammatory mediators and matrix degradation, thereby modulating chondrocyte pyroptosis and delaying OA progression.

[Keywords] osteoarthritis; chondrocyte pyroptosis; traditional Chinese medicine active ingredients; NLRP3 inflammasome; signaling pathways

骨关节炎(osteoarthritis, OA)又称关节软骨病,是以关节软骨退变为主、以慢性疼痛和活动能力丧失为特征的退行性关节疾病。其所致疼痛、功能障碍和残疾显著降低患者生活质量,并带来沉重的社会经济负担^[1]。OA患者的日常生活障碍

指数是健康人群的1.12~1.35倍,且女性发病率高于男性。OA已成为导致老年人残疾的主要原因^[2-3]。近年来,随着人口老龄化及肥胖人群增多,OA的发病率和致残率逐年上升,已成为全球第四大致残性疾病。全球约有2.5亿人受到其影响。在

*基金项目:全国中医临床特色技术传承人才项目(中国中医药人教教育便函〔2019〕36号);河南省中医药青苗人才培养项目(豫卫中医函〔2021〕16号);2023年度河南省中医药科学研究专项(2023ZY3013);河南科技智库中医药强省战略研究基地2024年度专项课题(23104007-2024);2024年度河南省中医药科学研究专项(2024ZY2066);河南省中医药文化与管理研究项目(TCM2024027);河南中医药大学2024年度研究生科研创新能力提升计划项目(2024KYCX075, 2024SHDY012)

通信作者:黄俊卿,男,教授,主任医师,研究方向为中医药防治脊柱相关疾病

中国,OA患病率较高且疾病负担沉重,严重影响患者生活质量^[4-5]。

OA的发病机制十分复杂,包括软骨退变、炎症反应、氧化应激、代谢失衡、机械应力异常和免疫功能紊乱等多种因素共同作用^[6-10]。在诸多致病机制中,软骨细胞焦亡(chondrocyte pyroptosis)作为一种由炎症性蛋白酶介导的程序性细胞死亡方式,已被认为是驱动软骨损伤和关节病理变化的关键机制之一。焦亡的发生过程为胱天蛋白酶-1(Caspase-1)切割消皮素D(Gasdermin D,GSDMD)蛋白,使其N端片段在细胞膜上形成孔道,导致细胞肿胀裂解并释放大量白细胞介素-1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)和白细胞介素-18(interleukin-18,IL-18)等促炎因子,触发炎症级联反应^[11],进一步促进关节软骨基质降解,加速OA进程。研究证实,核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3,NLRP3)/GSDMD介导的细胞焦亡在OA软骨退变中发挥重要作用,为OA治疗的潜在靶点^[12]。

中医学将OA归属“骨痹”“痹证”范畴。《黄帝内经》云:“风寒湿三气杂至,合而为痹。”外邪侵袭、经络痹阻是骨关节疾病的重要病机。《诸病源候论》进一步提出“骨痹者,髓虚而邪客于骨”,认为肝肾亏虚、筋骨失养是发病基础^[13]。因此,中医治疗OA注重祛邪通络与补益肝肾,采用祛瘀化痰、补肾强骨等治法以干预OA病理过程。研究表明,中医药在防治OA方面具有显著疗效^[14-17],如黄芪甲苷和淫羊藿苷能够通过调控NLRP3炎症小体,有效减缓软骨细胞焦亡进程,对OA的病程起到积极干预作用。可见,中药所特有的多靶点综合调控作用使其在OA防治中具有重要的科学价值和临床潜力。

1 软骨细胞焦亡的分子机制

软骨细胞焦亡(chondrocyte pyroptosis)是一种炎症性程序性细胞死亡方式,可通过炎症小体的激活引发细胞膜破裂并释放炎症介质^[18]。这种死亡过程不仅会导致软骨细胞迅速丧失,还会因释放大促炎因子(如IL-1 β 、IL-18)放大关节局部的炎症反应,进一步使组织损伤恶化,加速OA病理进程^[19]。目前研究较多的焦亡通路主要有经典焦亡通路和非经典焦亡通路。

1.1 经典焦亡通路 在经典焦亡通路中,NLRP3炎症小体的激活是焦亡发生的关键环节。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Caspase-1构成。当软骨细胞受到内源性或外源性刺激时,NLRP3通过其Pyrin结构域与ASC结合并招募Caspase-1,组装形成活化的炎症小体复合物,进而使Caspase-1被激活^[20]。活化的Caspase-1随后切割GSDMD,使其N端片段插入细胞膜形成孔道,导致细胞膜破裂并释放大促炎因子IL-1 β 和IL-18等炎症介质^[21]。NLRP3炎症小体过度激活可在局部形成高炎症微环境,同时释放的IL-1 β 和IL-18不仅会加剧关节局部的炎症反应,还会加速软骨基质的降解,促进OA病程进展^[22]。

1.2 非经典焦亡通路 与经典焦亡通路不同,非经典焦亡通路则由内毒素直接触发。细胞内的胱天蛋白酶-4(Caspase-4)、胱天蛋白酶-5(Caspase-5)或胱天蛋白酶-11(Caspase-11)能

够直接识别并结合脂多糖(lipopolysaccharide,LPS),使自身被激活,从而直接裂解GSDMD,释放其N端片段在细胞膜上形成通道孔洞,导致细胞膜破裂并引发焦亡^[23]。此外,非经典通路还可通过诱导K⁺外流、线粒体损伤等机制间接激活NLRP3炎症小体,加快IL-1 β 和IL-18的成熟与释放,与经典通路形成协同效应。

2 软骨细胞焦亡驱动OA进展的病理过程

软骨细胞焦亡在OA病程发展中发挥着重要的病理作用。焦亡过程持续释放的炎症因子可激活软骨基质降解酶,破坏软骨组织的动态平衡,使软骨修复能力受限,最终导致关节软骨结构破坏和关节功能障碍。II型胶原是软骨的主要胶原蛋白,维持其完整性对保持软骨结构与功能至关重要^[24]。基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinase-13,MMP-13)是降解II型胶原的关键酶,在OA软骨破坏中具有重要作用。研究显示,在OA早期病变中,随着软骨细胞焦亡的激活及大量IL-1 β 和IL-18的释放,软骨细胞内MMP-13水平显著升高^[25]。这会加速软骨基质中胶原纤维的分解,从而导致软骨组织结构疏松、功能下降。相反,阻断细胞焦亡通路可有效下调MMP-13的水平,从而减缓软骨结构的破坏进程^[26]。

另外,软骨组织作为一种无血管、无神经的低代谢组织,高度依赖软骨细胞维持微环境稳态。OA病变状态下,焦亡细胞膜破裂后释放的细胞内容物会进入细胞外环境,破坏关节腔原有的平衡并诱发继发性炎症反应,形成局部高炎症微环境,进一步诱导更多软骨细胞发生焦亡^[19]。随着正常软骨细胞数量减少,软骨细胞功能紊乱、基质合成能力下降,软骨组织分解与合成的动态平衡被打破,软骨的再生修复能力受损,组织结构稳定性和力学性能进一步降低。因此,靶向阻断焦亡通路被视为控制OA进展、保护关节软骨结构的潜在策略。

3 中药活性成分调控软骨细胞焦亡的研究进展

近年来,随着对软骨细胞焦亡在OA发病机制中作用认识的深入,越来越多的证据表明中药活性成分可通过干预焦亡信号通路、保护软骨细胞、延缓关节退变等途径在OA防治中发挥重要作用。其中黄酮类、生物碱类、多糖类、多酚类、萜类及皂苷类等中药活性成分可抑制软骨细胞焦亡。

3.1 黄酮类 黄酮类化合物广泛存在于多种中药植物中,具有抗炎、抗氧化及调控细胞程序性死亡等多种药理活性。黄酮类化合物可通过干预NLRP3炎症小体、阻断核因子- κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)激活、调节氧化应激水平等多靶点机制,抑制软骨细胞焦亡,减轻软骨基质降解。

淫羊藿苷是从中药淫羊藿中提取的主要黄酮类成分,广泛应用于风湿、骨质疏松症等疾病的治疗。研究发现,在LPS诱导的大鼠软骨细胞炎症/焦亡模型中,淫羊藿苷能改善关节软骨损伤,减少肥大细胞浸润和基质降解;同时淫羊藿苷能抑制IL-1 β 、IL-18的释放,下调基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1,MMP-1)、MMP-13、NLRP3、Caspase-1和GSDMD表达水平,降低ROS生成,从而改善软骨结构并减轻炎症反应^[27]。

黄芩苷是中药黄芩的主要有效成分,具有显著的抗炎和抗氧化特性。研究表明,黄芩苷可抑制IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤,降低软骨细胞的凋亡率。细胞实验发现,IL-1 β 可上调

表 1 黄酮类活性成分及机制

活性成分	来源	作用机制	参考文献
淫羊藿苷	淫羊藿	抑制 NLRP3 炎症小体激活, 下调 Caspase-1、GSDMD 及相关促炎因子 IL-1 β /IL-18 水平, 减少软骨细胞焦亡; 抑制 MMP-1/MMP-13 表达, 促进 II 型胶原生成, 改善细胞外基质代谢	[27]
黄芩苷	黄芩	抑制 PERK/eIF2 α 通路, 下调 TXNIP 表达, 减少 NLRP3 炎症小体激活及 GSDMD-N 切割, 抑制 IL-1 β 释放, 降低细胞焦亡	[29]
槲皮素	银杏叶	减少 ROS 及 MDA 水平, 阻断 NLRP3 炎症小体激活, 下调 Caspase-1、GSDMD-N 及 IL-1 β /IL-18 释放, 减少软骨细胞焦亡、凋亡及 ECM 降解	[30]
山柰酚	椰菜	抑制 NLRP3 炎症小体激活, 下调 CASP1 剪切及 GSDMD-N 表达, 减少 IL-1 β 、IL-18 释放以抑制滑膜细胞焦亡	[31]
柚皮素	骨碎补	激活 Nrf2/HO-1 通路抑制 NLRP3 炎症小体激活, 减少 ROS 生成及线粒体功能障碍, 下调 NLRP3、Caspase-1、GSDMD-N 及 IL-1 β 、IL-18 相关焦亡蛋白表达, 抑制细胞焦亡	[32]
芹菜素	芹菜	激活沉默信息调节因子 1 (silence information regulator 1, SIRT1) / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路, 增强线粒体自噬, 上调 PTEN 诱导的假定激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)、帕金森病相关蛋白 E3 泛素连接酶、微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3B (Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3B, LC3B), 抑制 p62 蛋白, 清除损伤线粒体, 阻断 NLRP3 炎症小体激活, 下调 Caspase-1/GSDMD-N, 抑制软骨细胞焦亡及 ECM 降解	[35]

软骨细胞 miR-126 表达水平^[28], 而黄芩苷可下调软骨细胞 miR-126 表达, 减轻软骨细胞损伤^[28]。此外, FU Y 等^[29]发现, 黄芩苷可通过抑制 PKR 样内质网激酶 (PKR-like ER kinase, PERK) / 真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 alpha, eIF2 α) 通路的激活, 阻断硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 与 NLRP3 炎症小体的相互作用, 从而抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 减少 GSDMD-N 裂解和 IL-1 β 的释放, 减轻细胞焦亡。

槲皮素是一种广泛存在于植物中的黄酮类化合物, 具有良好的免疫调节作用。WANG Q 等^[30]研究发现, 槲皮素能降低大鼠 OA 模型血清丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平和软组织中 ROS 含量, 下调关节组织中 NLRP3、GSDMD-N 和 IL-1 β 的表达, 改善软骨的病理变化。在体外人软骨细胞 OA 模型中, 槲皮素可通过抑制 NLRP3/ASC/Caspase-1 通路的激活和 GSDMD-N 的裂解, 减少 IL-1 β 和 IL-18 的释放, 从而减轻细胞焦亡; 同时槲皮素可下调基质金属蛋白酶-3 (matrix metalloproteinase-3, MMP-3) 和 MMP-13 的表达, 减缓细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的降解。

山柰酚具有多种生物活性, 在缓解关节炎和神经炎症方面具有重要作用。研究表明, 山柰酚可显著降低胶原诱导性关节炎 (CIA) 小鼠的关节炎评分并减轻关节肿胀^[31]。此外, 山柰酚能够通过氢键和疏水作用与相关靶点结合, 降低滑膜组织中 NLRP3、Caspase-1 活化片段和 GSDMD-N 的表达, 并减少血清中 IL-1 β 和 IL-18 的含量, 从而抑制软骨细胞焦亡^[31]。

柚皮素是中药骨碎补中的主要活性成分之一, 在抑制破骨细胞活性和促进成骨方面具有积极作用。CAO S Y 等^[32]研究发现, 柚皮素可降低模拟微重力 (simulated microgravity, SMG) 诱导的软骨细胞线粒体 ROS 水平并恢复线粒体膜电位, 提高细胞核内转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 及其下游靶基因血红素加氧酶-1 (heme oxygenase 1, HO-1) 的表达, 减轻氧化应激并提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的活性。另外, 有研究表明, 在模拟微重力 (simulated microgravity, SMG) 诱导的大鼠软骨细胞模型中, NLRP3/ASC/Caspase-1 通路的过度激活会导致 GSDMD-N

及 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子水平显著升高, 而经柚皮素预处理后, 上述炎症指标均受到抑制^[33-34]。

芹菜素是一种黄酮类化合物, 具有抗炎和抗氧化作用。YING J H 等^[35]研究发现, 芹菜素可改善软骨细胞线粒体膜电位并恢复线粒体功能, 减少软骨细胞中 NLRP3 和 GSDMD-N 的表达, 抑制 Caspase-1 的活化和 ASC 的寡聚化, 从而抑制软骨细胞焦亡。(见表 1)

3.2 生物碱类 生物碱类化合物是中药中一大类具有广泛药理活性的天然产物, 常见于莲子、黄连、雷公藤、苦参、附子等中药材中。近年来, 多种生物碱被发现具有抗炎、抗氧化及调控程序性细胞死亡等作用, 可通过抑制焦亡通路来延缓 OA 进展。

异莲心碱是从莲子中提取的双苄基异喹啉类生物碱, 具有抗炎和抗氧化活性。ZHANG Z Z 等^[36]通过京都基因和基因组数据库 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析发现, 异莲心碱作用相关的信号通路显著富集于丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) /NF- κ B 轴。随后体外实验证实, 异莲心碱能够通过抑制 MAPK/NF- κ B 轴的过度磷酸化来阻断 NLRP3 炎症小体的激活, 从而下调相关焦亡蛋白的表达, 减少细胞焦亡发生^[36]。

小檗碱是从中药黄连中提取的异喹啉生物碱, 具有抗炎、抗氧化和抗凋亡等特性。DING B Z 等^[37]研究发现小檗碱能够改善糖脂代谢紊乱, 并以剂量依赖性方式显著降低 IL-1 β 、NLRP3 和 Caspase-1 的水平。此外, 小檗碱还能阻断 ROS 的过度产生, 上调 Nrf2 的表达, 从而抑制细胞焦亡发生。

雷公藤红素是中药雷公藤的主要活性成分, 具有显著的抗炎和免疫调节作用。在完全弗氏佐剂 (CFA) 诱导的大鼠模型中, 雷公藤红素能够有效清除由 LPS 和 ATP 刺激所诱导的细胞内活性氧 (ROS) 爆发。这种对 ROS 的抑制作用可阻断 NF- κ B 信号通路的活化, 削弱 NLRP3 炎症小体的“启动”信号, 导致 Caspase-1 的活化被阻断, 并使其下游的关键炎症细胞因子 IL-1 β 的成熟与释放大幅减少; 雷公藤红素可直接作用于 ROS-NF- κ B-NLRP3 通路轴, 降低大鼠关节组织中磷酸化 NF- κ B p65 亚基 (phospho-NF-kappa B p65 subunit, p-p65) 和磷酸化 NF- κ B 抑制蛋白 α (phospho-NF-kappa-B in-

hibitor α , p-I κ B- α) 的磷酸化水平,降低关节炎指数评分,减轻软骨侵蚀,并下调关节组织中NLRP3和Caspase-1的表达,抑制NLRP3炎症小体通路,减少IL-1 β 和IL-18的分泌^[38]。

苦参碱广泛存在于豆科植物中,已被证明具有抗炎、抗肿瘤、抗病毒等多种药理活性。WANG X等^[39]研究表明,苦参碱可通过调节蛋白酪氨酸磷酸酶非受体2型(protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2, PTPN2)/c-Jun N末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)/固醇调节元件结合蛋白2(sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP2)信号通路,显著抑制巨噬细胞中过度激活的NLRP3炎症小体,抑制炎症性细胞焦亡及IL-1 β 、IL-18等促炎因子的释放,从而缓解脓毒症小鼠的全身炎症反应。值得注意的是, JNK信号通路在OA中也被证实参与调控软骨细胞凋亡和炎症反应,而SREBP2作为胆固醇代谢的关键因子,可能与软骨细胞焦亡过程相关。因此,苦参碱在其他疾病中的抗焦亡作用提示其有望成为OA焦亡干预的潜在候选,但这一推论尚需在软骨细胞模型中加以验证。

上述4种天然化合物均靶向NLRP3焦亡通路,但呈现出“上游靶点差异化、代谢干预多元化、疾病应用精准化”的特点。异莲心碱精准作用于MAPK/NF- κ B通路;小檗碱构建了“抗氧化-代谢调节”双防线;雷公藤红素可强效抑制NF- κ B;苦参碱可作用于“胆固醇代谢-焦亡”交叉通路。(见表2)

3.3 多糖类 黄芪多糖是黄芪的主要活性成分,具有抗炎和免疫调节作用。XU J T等^[40]在卵清蛋白致敏诱导的过敏性鼻炎大鼠模型中发现,黄芪多糖可以作用于NLRP3炎症小体,阻断NLRP3-Caspase-1轴的过度激活,下调Caspase-1的表达,减少IL-1 β 和IL-18的释放,从而抑制细胞焦亡发生。

枸杞糖肽是从枸杞多糖中纯化的活性成分,具有抗氧化、抗炎、免疫调节和器官保护等多种生物学作用。JIANG Z F等^[41]研究显示,枸杞糖肽能够诱导小胶质细胞通过脂肪酸去饱和酶1(fatty acid desaturase 1, FADS1)/脂肪酸去饱和酶2(fatty acid desaturase 2, FADS2)合成二十二碳六烯酸(DHA);而

DHA可直接抑制MAPK(ERK/JNK/p38)及NF- κ B通路,阻断NLRP3炎症小体的激活及下游GSDMD依赖的焦亡过程,减少IL-1 β 和IL-18的释放,从而抑制神经炎症与细胞焦亡。

黄芪多糖与枸杞糖肽均能有效抑制NLRP3炎症小体诱导的细胞焦亡和炎症反应,减少关键促炎因子IL-1 β 和IL-18的释放。黄芪多糖的优势在于能快速、针对性阻断NLRP3-Caspase-1激活,且黄芪多糖在过敏性疾病模型中的效果明确。枸杞糖肽能通过上调二十二碳六烯酸(DHA)发挥多效作用,同时抑制MAPK和NF- κ B两条关键炎症通路,抑制炎症反应和NLRP3表达/激活。这些发现不仅揭示了两种传统中药活性成分的现代药理学机制,也强调了NLRP3炎症小体和细胞焦亡作为治疗炎症性疾病的重要靶点,为开发相关治疗策略提供了科学依据。(见表3)

3.4 多酚类 双去甲氧基姜黄素是姜黄中提取的天然活性成分,在多种疾病中展现出抗氧化和抗炎作用。JIN G等^[42]研究证实,双去甲氧基姜黄素可通过疏水相互作用与NLRP3炎症小体关键氨基酸残基结合。细胞实验进一步证明,双去甲氧基姜黄素可下调叔丁基过氧化氢(TBHP)诱导的NLRP3、GSDMD、Caspase-1及IL-1 β 蛋白表达;双去甲氧基姜黄素可通过激活NRF2/HO-1通路促进Nrf2核转位和上调HO-1表达,阻止氧化应激诱导的Nrf2/HO-1通路失活,从而阻断NLRP3炎症小体的组装和焦亡发生。

白藜芦醇是一种天然多酚化合物,具有抗炎和抗氧化活性。有研究发现,白藜芦醇可修复尿酸钠晶体(MSU)导致的线粒体膜电位下降,减少ROS积累,激活PINK1/Parkin通路清除受损线粒体,从而阻断NLRP3炎症小体的组装,抑制Caspase-1活化,减少IL-1 β 和IL-18的释放,减轻细胞焦亡导致的炎症损伤^[43]。

香叶草素是中药老鹳草的主要活性成分,具有较强的抗炎、抗氧化作用。ZHOU X Y等^[44]研究发现,香叶草素能够显著降低细胞内ROS水平并维持线粒体膜电位,从而阻断NLRP3炎症小体的组装与激活;同时香叶草素能降低三磷酸

表2 生物碱类活性成分及机制

活性成分	来源	作用机制	参考文献
异莲心碱	荷花	通过抑制 MAPK[p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38)、JNK、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)]和 NF- κ B[核因子 NF- κ B p65 亚基(nuclear factor NF- κ B p65 subunit, p65/ κ B 抑制蛋白 α (inhibitor of kappa B alpha, I κ B α)]磷酸化,下调 NLRP3 炎症小体活化及相关焦亡蛋白(Caspase-1、GSDMD-N、IL-1 β /IL-18),同步减少氧化应激(下调 ROS、MDA, 上调 SOD)并改善 ECM 代谢[上调 II 型胶原蛋白/聚集蛋白聚糖(Aggregan), 下调 MMP-3/MMP-13]	[36]
小檗碱	黄连	激活抗氧化因子 Nrf2, 抑制 NLRP3 炎症小体活化, 下调 Caspase-1 和 GSDMD 表达, 减少细胞焦亡, 同时降低炎症因子 IL-1 β 、白细胞介素-6(interleukin, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平	[37]
雷公藤红素	雷公藤	抑制 ROS 生成, 阻断 NF- κ B 磷酸化(降低 p-p65 和 p-I κ B- α 水平), 抑制 NLRP3 炎症小体组装[减少 NLRP3、ASC、剪切半胱天冬酶-1(cleaved Caspase-1)表达], 降低促炎因子 IL-1 β 和 IL-18 释放	[38]
苦参碱	苦参	调控 PTPN2 抑制 JNK 磷酸化, 阻断 SREBP2 成熟及与 NLRP3 结合, 进而抑制 NLRP3 炎症小体组装和焦亡, 减少 IL-1 β /IL-18 分泌, 并降低促炎因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)表达	[39]

表3 多糖类活性成分及机制

活性成分	来源	作用机制	参考文献
黄芪多糖	黄芪	抑制NLRP3炎症小体组装(降低NLRP3、Caspase-1表达),下调焦亡相关炎症因子IL-1 β 、IL-18表达	[40]
枸杞糖肽	枸杞	诱导小胶质细胞分泌二十二碳六烯酸(DHA),抑制NLRP3炎症小体组装(降低NLRP3、ASC、pro-Caspase-1表达)及GSDMD-N剪切,减少焦亡相关炎症因子IL-1 β 、IL-18释放	[41]

腺苷(adenosine triphosphate, ATP)、尼日利亚红素(Nigericin)和尿酸钠(monosodium urate, MSU)刺激下细胞培养上清液中乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的释放和PI染色阳性细胞比例,下调Caspase-1 p20、IL-1 β 及GSDMD-N的表达,表明香叶草素能通过靶向NLRP3炎症小体抑制巨噬细胞的焦亡。

上述3种多酚类化合物都能作用于NLRP3炎症小体,通过显著的抗氧化作用,降低细胞内ROS水平,阻断NLRP3炎症小体组装和激活。这是它们抑制下游炎症和焦亡的核心共同机制。3种多酚类化合物都能抑制Caspase-1活化和GSDMD或其活化形式(GSDMD-N)的表达。双去甲氧基姜黄素可直接结合NLRP3蛋白,阻断该蛋白的激活;白藜芦醇和香叶草素能从上游清除NLRP3激活的诱因;白藜芦醇可清除受损的线粒体;香叶草素能清除大量ROS,保护膜电位和减少线粒体氧化损伤。三者可以在抑制NLRP3、抗氧化、保护线粒体及阻断下游焦亡执行等多个层面相互补充。(见表4)

3.5 萜类及皂苷类 葫芦素B是存在于葫芦科植物中的天然萜类化合物,具有多种药理活性。LOU C等^[45]通过网络药理学分析表明,葫芦素B可与Nrf2和NF- κ B p65等炎症相关靶点紧密结合。随后体外实验证实,葫芦素B能抑制小鼠软骨细胞模型中NLRP3、ASC、Caspase-1和GSDMD蛋白的过度表达,减少细胞培养液中LDH的释放,维持细胞膜完整性。进一步的体内实验表明,CuB干预后,半月板不稳导致的OA小鼠模型中软骨组织NLRP3和GSDMD的表达下降。这提示葫芦素B能够抑制NLRP3炎症小体的异常激活,减少Caspase-1的激活和GSDMD的裂解,从而阻断细胞焦亡。

水晶兰苷是中药巴戟天的主要活性成分之一,具有抗炎、抗氧化等生物学活性。研究表明,水晶兰苷可呈浓度依赖性降低软骨细胞中NLRP3和GSDMD的表达,抑制NLRP3炎症小体的激活以及焦亡的执行^[46]。

胡黄连苷II是中药胡黄连的主要活性成分之一,能够抑制NF- κ B和MAPK信号通路,减少TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子的释放。WANG F等^[47]研究发现,胡黄连苷II可减轻OA模型大鼠的滑膜增生和炎症细胞浸润,抑制软骨细胞异常增殖,改善软骨细胞形态,恢复软骨组织结构完整性;胡黄连苷II可通过抑制MAPK/NF- κ B轴,阻断JNK/ERK/p38的过度磷酸化,减少p65的核转位,抑制下游NLRP3的转录激活,下调关节软骨中NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 和IL-18的基因和蛋白表达,减少焦亡相关促炎因子的释放;同时胡黄连苷II能上调II型胶原(Col2)并下调MMP-3的表达,逆转软骨细胞外基质的过度降解,从而为软骨再生提供稳定的内环境^[47]。

人参皂苷是人参中的主要活性成分,其中人参皂苷次级代谢产物Compound K(Ginsenoside Compound K, GCK)具有抗炎和骨保护作用。研究表明,GCK可显著抑制TNF- α 诱导的

软骨细胞中NLRP3、GSDMD-N和Caspase-1的表达,降低焦亡阳性细胞的比例;在体内实验中,GCK可上调内侧半月板失稳(destabilization of the medial meniscus, DMM)小鼠软骨组织中II型胶原蛋白的表达,下调MMP-13表达,抑制NLRP3和GSDMD-N的表达,减轻软骨细胞焦亡导致的软骨损伤^[48]。

三七总皂苷、三七皂苷R1是中药三七的主要活性成分。其中三七总皂苷具有抗炎和抗氧化作用,三七皂苷R1具有抗炎、抗氧化及促进成骨作用。研究显示,三七总皂苷可减轻OA炎症反应。三七总皂苷可通过Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)/NLRP3/Caspase-1轴改善OA模型大鼠的软骨损伤,提升关节痛阈值,降低软骨组织中TLR4、NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18的表达,从而减少软骨细胞焦亡,缓解OA症状^[49]。TANG K等^[50]研究发现,三七皂苷R1可降低机械性痛觉和热痛觉敏感度,改善椎间盘退变。同时,三七皂苷R1可通过抑制NF- κ B/NLRP3通路,抑制髓核细胞焦亡,降低细胞内NLRP3、Caspase-1和GSDMD-N的表达。

马钱素、莫诺昔是山茱萸中的主要药效成分。其中马钱素具有抗炎镇痛及免疫调节作用,莫诺昔具有抗炎、抗氧化和抗凋亡作用。HU J M等^[51]研究发现,马钱素可改善OA模型大鼠的软骨组织形态,减轻软骨下骨硬化,上调软骨中II型胶原(Col2)的表达,降低软骨组织中MMP-3、MMP-13、X型胶原蛋白(type X collagen, Col10)、NLRP3、冷炎蛋白(cryopyrin)和Caspase-1的表达。研究表明,莫诺昔可显著改善OA的病理进程,上调软骨中Col2表达,下调软骨中MMP-13表达,减少骨赘体积,降低软骨下骨硬度。同时,莫诺昔可降低Caspase-1的表达和GSDMD的切割水平,减缓软骨细胞焦亡进程^[52]。(见表5)

3.6 其他类 牛蒡子苷元是中药牛蒡子的主要活性成分。研究表明,牛蒡子苷元可通过抑制IL-1 β 的释放来改善OA小鼠的软骨损伤。蔡猛等^[53]发现,牛蒡子苷元能激活细胞自噬,降低OA模型大鼠的Mankin's评分,改善软骨排列结构,降低软骨细胞中Caspase-1、GSDMD-N、IL-1 β 、IL-18的表达,从而抑制软骨细胞焦亡。

瑞香素是一种天然香豆素类化合物,具有抗氧化、抗炎作用,可抑制NLRP3的异常激活。汤洁等^[54]研究发现,瑞香素干预OA模型大鼠后,其股骨远端骨密度(BMD)、骨小梁数目(Tb.N)和骨体积/组织体积比(BV/TV)显著增加,而软骨组织中IL-1 β 、IL-18、ASC、NLRP3、Caspase-1的基因及蛋白表达水平均明显降低。同时瑞香素可直接靶向单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)/C-C模式趋化因子受体2型(C-C chemokine receptor type 2, CCR2)轴,减少ASC/NLRP3/Caspase-1复合物的组装和GSDMD的切割,从而降低IL-1 β 、IL-18的释放,抑制软骨细胞焦亡。

羌活醇是中药羌活的有效成分,可通过抗氧化应激作用

表4 多酚类活性成分及机制

活性成分	来源	作用机制	参考文献
双去甲氧基姜黄素	姜黄	激活Nrf2/HO-1通路,抑制NLRP3炎症小体组装(下调NLRP3、ASC、Caspase-1表达),减少焦亡关键蛋白GSDMD-N及促炎因子IL-1 β 释放,逆转细胞外基质降解	[42]
白藜芦醇	虎杖	激活PINK1/Parkin通路促进线粒体自噬,清除受损线粒体,抑制NLRP3炎症小体组装(降低NLRP3、ASC、Caspase-1表达),减少IL-1 β 和IL-18分泌,减轻细胞焦亡	[43]
香叶草素	老鹳草	减少ROS生成,维持线粒体膜电位,阻断ASC与NLRP3的互作,抑制ASC寡聚化及斑点形成,抑制Caspase-1活化及GSDMD-NT生成,减少IL-1 β 释放	[44]

减轻软骨细胞损伤。体外研究显示,羌活醇可减少IκBα的磷酸化和NF-κB的核转位,下调软骨细胞中NLRP3、GSDMD-N、Caspase-1等焦亡标志物的表达。此外,羌活醇还能上调miR-4282的表达,而miR-4282可直接靶向NF-κB和NLRP3,从而抑制软骨细胞焦亡^[55]。(见表6)

4 结语与展望

黄酮类、生物碱类、多糖类、多酚类、萜类、皂苷类等中药活性成分能够通过多靶点、多途径调控软骨细胞焦亡相关信号通路。其作用机制为抑制NLRP3炎症小体的异常激活、阻断NF-κB等促炎信号的过度传导、减轻氧化应激,从而减少Caspase-1/GSDMD介导的细胞膜穿孔及IL-1β、IL-18等促炎因子的释放,减轻软骨细胞炎症性损伤与软骨基质降解^[12]。中药活性成分能够通过靶向软骨细胞焦亡,抑制关节炎级联反应,延缓OA病程进展,为OA的防治提供了新的思路与策略^[9]。然而,目前的研究还存在以下不足。

4.1 作用机制有待更全面阐明 软骨细胞焦亡涉及炎症小体激活、细胞膜穿孔、炎症介质释放等多环节的复杂过程,但现有关于中药活性成分调控焦亡的研究多集中于NLRP3/Caspase-1/GSDMD等经典通路,对于其他潜在作用机制(如非经典焦亡通路、焦亡相关基因调控及细胞内微环境因素等)的认识仍不充分。因此,未来研究应进一步深入阐明中药活性

成分调控软骨细胞焦亡的分子机制,例如探究其是否可通过影响焦亡相关基因的表达或调节细胞内ROS水平、离子稳态等途径,抑制软骨细胞焦亡,从而发挥更显著的软骨保护作用。

4.2 安全性与药效学指标需深入研究 尽管中药活性成分通常毒副作用较低,但其药代动力学特征、相关毒理学数据、有效且安全的剂量范围、最适治疗周期及临床应用禁忌证缺乏系统研究。未来研究应加强此类基础研究,通过完善药代动力学和药理毒理学评估,明确上述指标并优化给药方案,以提高中药活性成分干预焦亡的安全性和有效性。

4.3 临床转化证据不足 目前有关中药活性成分调控软骨细胞焦亡作用的研究主要集中在体外细胞实验层面,动物实验相对较少,高质量的临床研究数据更为匮乏。未来研究应以临床需求为导向,深化体内动物实验研究,并开展多中心、大样本的临床试验,全面验证中药活性成分干预软骨细胞焦亡的有效性,从而为新型抗OA治疗策略的临床转化奠定坚实基础。

参考文献

[1] 中国骨关节炎诊疗指南专家组,中国老年保健协会疼痛病学分会,黄东,等.中国骨关节炎诊疗指南(2024版)[J].中华疼痛学杂志,2024,20(3):323-338.

表 5 萜类及皂苷类活性成分及机制

活性成分	来源	作用机制	参考文献
葫芦素B	木瓜	激活Nrf2/HO-1通路抑制NF-κB磷酸化(减少p-p65)及NLRP3炎症小体组装,抑制Caspase-1活性,减少GSDMD-NT生成及IL-1β/IL-18释放,抑制软骨细胞外基质降解	[45]
水晶兰苷	巴戟天	抑制NF-κB信号通路阻断NLRP3炎症小体激活,下调NLRP3、ASC及cleaved Caspase-1表达,减少GSDMD剪切和IL-1β释放,减轻软骨细胞焦亡	[46]
胡黄连苷II	胡黄连	抑制MAPK/NF-κB信号通路(降低p-JNK、p-ERK、p-p38、p-p65水平),减少NLRP3炎症小体组装(下调NLRP3、Caspase-1表达),降低IL-1β和IL-18释放,抑制软骨细胞焦亡及细胞外基质降解	[47]
人参皂苷	人参	抑制NLRP3炎症小体激活,下调NLRP3、GSDMD-NT、cleaved Caspase-1及成熟IL-1β表达,并减少焦亡标志物TUNEL阳性细胞比例,从而减缓软骨细胞焦亡及ECM降解	[48]
三七总皂苷	三七	抑制TLR4/NLRP3/Caspase-1信号通路,下调NLRP3炎症小体组装(降低NLRP3、Caspase-1表达),减少焦亡关键蛋白(GSDMD-N)、促炎因子(IL-1β、IL-18)释放,从而抑制软骨细胞焦亡	[49]
三七皂苷R1	三七	抑制NLRP3炎症小体组装和Caspase-1活化,减少焦亡关键蛋白GSDMD-N的裂解及促炎因子IL-1β、IL-18释放,抑制细胞焦亡	[50]
马钱素	山茱萸	抑制NF-κB核转位和IκB磷酸化,下调NLRP3炎症小体相关蛋白(cryopyrin、Caspase-1),减少焦亡执行蛋白GSDMD-N裂解及促炎因子IL-1β、IL-18释放,抑制细胞焦亡	[51]
莫诺苷	山茱萸	抑制NF-κB信号的活化,减少NLRP3炎症小体形成及Caspase-1激活,下调焦亡执行蛋白GSDMD-N的裂解,并减少IL-1β、IL-18等促炎因子释放,抑制细胞焦亡	[52]

表 6 其他活性成分及机制

活性成分	来源	作用机制	参考文献
牛蒡子苷元	牛蒡子	激活AMPK/Unc-51样自噬激活激酶1(Unc-51-like autophagy activating kinase 1,ULK1)通路,增强自噬[上调LC3-I/LC3-II、卷曲螺旋肌球蛋白样BCL2相互作用蛋白(Beclin-1)],抑制软骨细胞焦亡相关蛋白(cleaved Caspase-1、GSDMD-N、IL-1β、IL-18)表达,降低焦亡指数	[53]
瑞香素	长白瑞香	下调软骨组织中ASC mRNA、NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA表达及MCP-1/CCR2蛋白水平,抑制IL-1β、IL-18释放	[54]
羌活醇	羌活	抑制JAK激酶2(Janus kinase 2,JAK2)/信号转导及转录激活因子3(signal transduction and activator of transcription 3,STAT3)/NF-κB信号级联,下调NLRP3炎症小体相关蛋白(ASC、Caspase-1)表达,减少焦亡执行蛋白GSDMD-N裂解,并抑制IL-1β、IL-18等促炎因子释放	[55]

- [2] 梅轶芳.中国骨关节炎流行病学研究现状及规范[J].中国实用内科杂志,2019,39(8):663-665.
- [3] VINA E R, KWOH C K. Epidemiology of osteoarthritis: Literature update[J]. *Curr Opin Rheumatol*,2018,30(2):160-167.
- [4] 王斌,邢丹,董圣杰,等.中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J].中国循证医学杂志,2018,18(2):134-142.
- [5] HUNTER D J, BIERMA-ZEINSTRAS S. Osteoarthritis[J]. *Lancet*,2019,393(10182):1745-1759.
- [6] CHEN D, SHEN J, ZHAO W W, et al. Osteoarthritis: Toward a comprehensive understanding of pathological mechanism[J]. *Bone Res*,2017,5:16044.
- [7] LI J L, LIU W T, WANG T, et al. The mechanism of curcumin protecting against IL-1 β -induced oxidative stress and inflammation in chondrocytes via the Bmp2/Smad5/Runx2 pathway[J]. *Cytotechnology*,2025,77(2):71.
- [8] WU M Z, XU T T, SUN H G, et al. Single-cell data and network pharmacology screen hub genes related to oxidative stress response in myeloid cell of osteoarthritis[J]. *Curr Pharm Anal*,2025,21(3):117-127.
- [9] ARINO Y, TERASHIMA A, TSUBAKI T, et al. Short-term overloading exercise attenuates articular chondrocyte features partly via synovium-cartilage interactions mediated by inhibin subunit beta A[J]. *Sci Rep*,2025,15(1):6772.
- [10] DENG Z J, YANG W L, ZHAO B, et al. Advances in research on M1/M2 macrophage polarization in the pathogenesis and treatment of osteoarthritis[J]. *Heliyon*,2025,11(10):e42881.
- [11] 董娜,邵峰.细胞焦亡的机制和功能[J].中国科学:生命科学,2019,49(12):1606-1634.
- [12] 智佳佳,杜朝政,王宇泽.骨关节炎形成过程中细胞焦亡的作用与机制[J].中国组织工程研究,2021,25(32):5204-5209.
- [13] 李西海,刘献祥.骨关节炎的核心病机:本痿标痹[J].中医杂志,2014,55(14):1248-1249,1252.
- [14] 李平,施青,李贺,等.真武汤加味联合整脊手法治疗膝骨关节炎发作期寒湿痹阻证的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(23):98-103.
- [15] 夏雪,沈霖,帅波,等.加味青娥丸治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎合并骨质疏松症的疗效观察[J].中国中医骨伤科杂志,2025,33(1):52-55.
- [16] 史纪元,姬乐,武世勋,等.淫羊藿苷通过抑制NLRP3炎性小体和Caspase-1通路减轻骨关节炎[J].世界中医药,2021,16(18):2706-2713.
- [17] 余素姣,谭慧,黄芩甲苷通过炎症小体活化影响软骨细胞炎性因子的表达[J].中国组织工程研究,2019,23(11):1652-1656.
- [18] 卢晓君,熊波涵,杨腾云,等.骨关节炎软骨细胞的新型程序性死亡[J].中国组织工程研究,2023,27(28):4571-4576.
- [19] 柴居堂,宁红霞,李永章,等.中药干预细胞焦亡防治骨关节炎相关疾病机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(6):289-298.
- [20] HUANG Y, XU W, ZHOU R B. NLRP3 inflammasome activation and cell death[J]. *Cell Mol Immunol*,2021,18(9):2114-2127.
- [21] SHI J J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. *Nature*,2015,526(7575):660-665.
- [22] WANG S Y, WANG H, FENG C Y, et al. The regulatory role and therapeutic application of pyroptosis in musculoskeletal diseases[J]. *Cell Death Discov*,2022,8(1):492.
- [23] LIU Y Z, WANG Y, YAN P, et al. NLRP3 inflammasome-mediated osteoarthritis: The role of epigenetics[J]. *Biology*,2025,14(1):71.
- [24] HU Q C, ECKER M. Overview of MMP-13 as a promising target for the treatment of osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(4):1742.
- [25] LI H, WANG D, YUAN Y J, et al. New insights on the MMP-13 regulatory network in the pathogenesis of early osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*,2017,19(1):248.
- [26] WU Z Q, XU K N, CHEN M C, et al. Protective role of Yougui Yin in experimental knee osteoarthritis: From the perspective of macrophage polarization [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*,2025,176:106940.
- [27] ZU Y, MU Y, LI Q, et al. Icariin alleviates osteoarthritis by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis[J]. *J Orthop Surg Res*,2019,14(1):307.
- [28] YANG X R, ZHANG Q, GAO Z M, et al. Baicalin alleviates IL-1 β -induced inflammatory injury via down-regulating miR-126 in chondrocytes[J]. *Biomed Pharmacother*,2018,99:184-190.
- [29] FU Y, SHEN J J, LI Y H, et al. Inhibition of the PERK/TXNIP/NLRP3 axis by baicalin reduces NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Mediators Inflamm*,2021,2021:1805147.
- [30] WANG Q, YING L J, WEI B, et al. Effects of quercetin on apoptosis and extracellular matrix degradation of chondrocytes induced by oxidative stress-mediated pyroptosis[J]. *J Biochem Mol Toxicol*,2022,36(2):e22951.
- [31] HE X Y, WU T Y, HE H H, et al. Study of kaempferol in the treatment of rheumatoid arthritis through modulation of the NLRP3/CASP1/GSDMD axis and T-cell activation: Based on network pharmacology, single-cell analysis, and experimental validation[J]. *Int Immunopharmacol*,2024,143:113357.
- [32] CAO S Y, WANG Y, ZHANG Y L, et al. Naringenin can inhibit the pyroptosis of osteoblasts by activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway and alleviate the dif-

- ferentiation disorder of osteoblasts caused by microgravity[J]. *J Agric Food Chem*,2024,72(46):25586–25600.
- [33] 陈建兴,尹文哲,孙奇峰,等.模拟微重力下柚皮苷对T细胞共育的成骨细胞增殖分化的影响[J].*中国药房*,2022,33(19):2333–2337.
- [34] 彭侃,鲁超,胡守业,等.柚皮苷对骨关节炎软骨破坏的保护作用研究[J].*现代生物医学进展*,2020,20(13):2418–2424,2439.
- [35] YING J H, LI S J, YING A N, et al. Apigenin suppresses osteoarthritis progression by inhibiting pyroptosis via SIRT1/mTOR pathway-mediated mitophagy[J]. *J Funct Foods*,2025,124:106623.
- [36] ZHANG Z Z, MA J Z, YI Y Z, et al. Isoliensinine suppresses chondrocyte pyroptosis against osteoarthritis via the MAPK/NF- κ B signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*,2024,143(Pt 3):113589.
- [37] DING B Z, GENG S Y, HOU X J, et al. Berberine reduces renal cell pyroptosis in golden hamsters with diabetic nephropathy through the Nrf2-NLRP3-caspase-1-GSDMD pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2021,2021:5545193.
- [38] JING M, YANG J J, ZHANG L R, et al. Celastrol inhibits rheumatoid arthritis through the ROS-NF- κ B-NLRP3 inflammasome axis[J]. *Int Immunopharmacol*,2021,98:107879.
- [39] 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.
- [40] XU J T, ZHANG Q, LI Z X, et al. Astragalus Polysaccharides attenuate ovalbumin-induced allergic rhinitis in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and NOD2-mediated NF- κ B activation[J]. *J Med Food*,2021,24(1):1–9.
- [41] JIANG Z F, ZENG Z, HE H, et al. Lycium barbarum glycopeptide alleviates neuroinflammation in spinal cord injury via modulating docosahexaenoic acid to inhibiting MAPKs/NF- κ B and pyroptosis pathways[J]. *J Transl Med*,2023,21(1):770.
- [42] JIN G, XU W, TANG H L, et al. Bisdemethoxycurcumin, a curcumin, protects chondrocytes, and reduces cartilage inflammation via the NRF2/HO-1/NLRP3 pathway[J]. *Immun Inflamm Dis*,2024,12(2):e1195.
- [43] FAN W M, CHEN S X, WU X H, et al. Resveratrol relieves gouty arthritis by promoting mitophagy to inhibit activation of NLRP3 inflammasomes[J]. *J Inflamm Res*,2021,14:3523–3536.
- [44] ZHOU X Y, QIN M Y, HE L R, et al. Geraniin restricts inflammasome activation and macrophage pyroptosis by preventing the interaction between ASC and NLRP3 to exert anti-inflammatory effects[J]. *Int Immunopharmacol*,2024,129:111656.
- [45] LOU C, FANG Y Q, MEI Y F, et al. Cucurbitacin B attenuates osteoarthritis development by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis through activating Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Phytother Res*,2024,38(7):3352–3369.
- [46] LI Z, CHEN Z Y, CHEN J Y, et al. Monotropin attenuates apoptosis and pyroptosis in chondrocytes and alleviates osteoarthritis progression in mice[J]. *Chin Med*,2023,18(1):42.
- [47] WANG F, XIAO J, LI M, et al. Picroside II suppresses chondrocyte pyroptosis through MAPK/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway alleviates osteoarthritis[J]. *PLoS One*,2024:e0308731.
- [48] LI Y G, WU J, ZHUO N Q. Ginsenoside compound K alleviates osteoarthritis by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis[J]. *Exp Ther Med*,2023,26(2):406.
- [49] 蔡猛,张永宁.三七总皂苷调控TLR4/NLRP3/Caspase-1信号通路对骨关节炎大鼠软骨细胞焦亡的影响[J].*中医药信息*,2023,40(2):11–17.
- [50] 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- κ B/NLRP3 pathways[J]. *Int Immunopharmacol*,2021,101(Pt B):107866.
- [51] HU J M, ZHOU J Y, WU J T, et al. Loganin ameliorates cartilage degeneration and osteoarthritis development in an osteoarthritis mouse model through inhibition of NF- κ B activity and pyroptosis in chondrocytes[J]. *J Ethnopharmacol*,2020,247:112261.
- [52] YU H, YAO S, ZHOU C C, et al. Morroniside attenuates apoptosis and pyroptosis of chondrocytes and ameliorates osteoarthritic development by inhibiting NF- κ B signaling[J]. *J Ethnopharmacol*,2021,266:113447.
- [53] 蔡猛,陈文恒,徐琳琳,等.基于AMPK/ULK1介导的自噬通路探究牛蒡子苷元对骨关节炎大鼠软骨细胞焦亡的影响[J].*中国药理学杂志*,2023,58(20):1839–1848.
- [54] 汤洁,李焯,胡勇,等.瑞香素调节MCP-1/CCR2通路对骨关节炎大鼠软骨细胞焦亡的影响[J].*中国骨质疏松杂志*,2024,30(12):1731–1736.
- [55] CHEN K T, YE H C T, YADAV V K, et al. Notopterol mitigates IL-1 β -triggered pyroptosis by blocking NLRP3 inflammasome via the JAK2/NF- κ B/hsa-miR-4282 route in osteoarthritis[J]. *Heliyon*,2024,10(6):e28094.

(收稿日期:2025-06-20 编辑:蒋凯彪)