

• 综 述 •

细胞焦亡及其在神经病理性疼痛中作用的研究进展 *

田 胜 吴 伟[△]

(南昌大学第二附属医院神经内科, 南昌 330006)

摘 要 由躯体感觉神经系统损伤引起的神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是常见的难治性疾病之一。既往的研究表明, 神经炎症和细胞死亡与 NP 的病理生理学密切相关。细胞焦亡是一种与炎症过程密切相关的程序性细胞死亡方式, 它可以通过释放促炎细胞因子来增强或维持炎症反应。本文通过对细胞焦亡及其在 NP 中的作用机制进行综述, 并讨论引发细胞焦亡的因素, 以及相关抑制剂影响细胞焦亡过程并应用于 NP 防治的研究进展。

关键词 神经病理性疼痛; 细胞焦亡; 炎症小体; 神经炎症

Research progress of pyroptosis and its role in neuropathic pain *TIAN Sheng, WU Wei[△]

(Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract Neuropathic pain (NP) caused by damage to the somatosensory nervous system is one of the most common intractable diseases. Previous studies have shown that neuroinflammation and cell death are closely related to the pathophysiology of NP. Pyroptosis is a mode of programmed cell death closely related to the inflammatory process, which can enhance or maintain the inflammatory response by releasing pro-inflammatory cytokines. In this paper, we provide an overview of pyroptosis and its mechanism of action in NP, and discuss the factors that trigger pyroptosis, as well as the progress of research on relevant inhibitors that affect the process of pyroptosis and are applied to the prevention and treatment of NP.

Keywords neuropathic pain; pyroptosis; inflammasome; neuroinflammation

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是由躯体神经系统损伤或疾病引起的一种复杂的慢性疼痛, 主要表现为自发性疼痛、触诱发性疼痛、痛觉过敏和感觉异常等特点^[1]。NP 也是最难治疗的神经系统疾病之一, 其患病率为 3.3%~8.2%, 我国目前 NP 病人高达 9000 万^[2]。长期的疼痛严重影响病人的生活质量, 且易合并睡眠障碍、焦虑、抑郁等疾病, 给病人家庭及社会带来极大的经济负担。中枢敏化和外周敏化共同参与 NP 的发生发展, 其中神经元过度兴奋以及神经免疫细胞的功能失调改变了伤害性信号的传导和处理, 最终导致痛阈降低^[3]。然而, 目前的治疗方法仅能缓解病人的疼痛症状, 未能从 NP 的病理机制上解决疼痛问题。因此, 探究 NP 发生发展的分子机制, 不仅有利于加深对疼痛本质的认识, 也对疼痛病人的临床诊治具有极其

重要的意义。

细胞死亡普遍存在于多种病理生理过程中, 细胞死亡形式主要包括细胞凋亡、铁死亡、细胞坏死、内源性死亡、坏死性凋亡等。除坏死与凋亡两种常见的死亡形式外, 随着研究的不断发展, 细胞焦亡也引起了广泛的关注, 不同于其他细胞死亡形式, 细胞焦亡是一种由核苷酸结合寡聚域样受体 (NOD-like receptor, NLR) 炎症小体介导的促炎性程序性细胞死亡方式, 表现为细胞持续肿胀直至细胞膜破裂, 导致细胞内大量促炎因子的释放进而引起强烈的炎症反应。近年来研究发现, 细胞焦亡在 NP 发展中扮演重要角色, 其机制可能是通过炎症反应诱导神经元致敏, 以及影响神经损伤修复和神经元突触可塑性^[4]。因此, 积极探讨 NP 中诱发细胞焦亡的分子机制, 从而抑制细胞焦亡过程可能是疼痛相

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82160227); 江西省自然科学基金 (20224BAB206036); 江西省研究生创新专项资金项目 (YC2022-B065)

[△] 通信作者 吴伟 13807038803@163.com



关疾病一种有效的治疗策略。但目前关于细胞焦亡在 NP 中作用的相关研究比较分散, 缺少系统性的综述。基于此, 本文就近年来细胞焦亡在 NP 中的研究进展进行综述, 为深入了解 NP 的分子机制提供新见解, 为未来镇痛药物研发提供新方向。

一、细胞焦亡的激活因素

1. K^+ 外流

K^+ 外流已经被确定为 NLRP3 炎症小体激活的一个常见因素。Perregaux 等^[5]首次报道了钾离子诱导脂多糖处理后的小鼠巨噬细胞中 Pro-IL-1 β 的成熟。研究发现, P2X7R 是一种由钾离子为载体和三磷酸腺苷介导的配体门控离子通道, 可通过 K^+ 外流来激活炎症小体的组装, 并激活 Caspase-1 放大促炎信号^[6]。在糖尿病小鼠牙周炎模型和脂多糖处理的巨噬细胞模型中, 过表达 P2X7R 通过 K^+ 外流增加细胞膜的通透性, 增加细胞焦亡的发生^[7]。随后的研究进一步证明了 K^+ 外流在激活 NLRP3 炎症小体过程中的重要性。Pétrilli 等^[8]研究表明, 细胞外高浓度的 K^+ 可抑制 NLRP3 炎症小体的活化, 但不能抑制 AIM2 或 NLRC4 的活化。因此, 有理由推测, K^+ 大量外流导致细胞内钾离子浓度过低可能是介导 NLRP3 炎症小体激活的原因。

2. 钙离子信号

Feldmeyer 等^[9]报道, Ca^{2+} 螯合剂 BAPTA-AM 可以抑制 IL-1 β 的分泌, 表明 Ca^{2+} 信号可能参与了 NLRP3 炎症小体的激活。当 NLRP3 炎症小体被激活时, NLRP3 活化会导致 Ca^{2+} 动员。而抑制 Ca^{2+} 信号只能阻断 NLRP3 炎症小体的激活, 对 AIM2 和 NLRC4 炎症小体的激活却没有明显影响。内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 是一个重要的 Ca^{2+} 储存库, 对 NLRP3 的活化至关重要。药物抑制或敲除 ER 中的 1, 4, 5-三磷酸肌醇受体 (inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor, IP3R) 可以减少 Ca^{2+} 的动员并抑制 NLRP3 的激活^[10]。这些研究结果表明 ER 在 NLRP3 激活机制中的关键作用。根据 Lee 等^[10]的研究, Ca^{2+} 动员和 NLRP3 的激活是由 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 和钙感受受体 (calcium-sensing receptor, CASR) 引发的。然而, 最近的研究发现, NLRP3 炎症小体的激活可能并不需要 Ca^{2+} 信号^[11]。因此, 关于 Ca^{2+} 信号在 NLRP3 激活中的主要功能尚需进一步研究。

3. 活性氧和线粒体功能失调

关于活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和线粒体功能对激活 NLRP3 炎症小体的作用, 长期以来一直存在争议。根据药理学抑制剂相关研究,

NADPH 氧化酶催化产生的细胞质 ROS 以前被认为是 NLRP3 炎症小体激活的常见信号^[12]。然而, 在缺乏 NADPH 氧化酶的小鼠巨噬细胞和人类外周血单核细胞中, 可以观察到 NLRP3 炎症小体的非典型激活。此外, 破坏线粒体功能会促进 NLRP3 炎症小体的激活。同时, 研究发现 ROS 抑制剂会影响 NLRP3 激活的起始阶段。进一步研究表明, 抑制 ROS 可阻止 IL-18/1 β 的分泌和 Caspase-1 的激活。Bae 等^[13]观察到, 氧化还原条件的变化会使 NLRP3 的 PYD 结构域和核苷酸结合位点之间的二硫键结构受到影响。这一结果表明, ROS 可通过影响二硫键来激活 NLRP3 炎症小体。不过, 线粒体功能失调在激活 NLRP3 炎症小体过程中的确切分子机制尚不清楚。然而, 目前多认为 ROS 可能是引发细胞焦亡和 NLRP3 激活的关键因素, 具体机制尚需进一步探索。

4. 溶酶体渗漏

既往一项研究表明当细胞颗粒碎片破坏溶酶体膜并将组织蛋白酶 B 释放到细胞质时, NLRP3 炎症小体就会被激活^[14]。此外, 吞噬的晶体会诱导溶酶体损伤, 释放半胱氨酸蛋白酶 B (cysteine cathepsin B, CTSB), 进而激活 NLRP3 炎症小体。进一步研究发现, NLRP3 炎症小体的激活并非是由于晶体的存在所致, 而是溶酶体膜破裂所致。Wang 等^[15]的研究表明, CTSB 的缺失会显著抑制 NLRP3 的激活。并且, CTSB 抑制剂 CA-074-Me 可通过阻断多种组织蛋白酶来抑制 NLRP3 的活化。

二、细胞焦亡的分子途径

细胞焦亡又称细胞炎性坏死, 形态学特征主要表现为细胞膜上形成 2 nm 左右的小孔, 导致胞内钾离子外流造成细胞逐渐胀大至胞膜破裂, 进而细胞内容物释放到胞外, 引起免疫细胞浸润以及周围细胞的炎症反应, 最终加重组织的损伤^[16]。一般来说, 根据不同的 Caspase 分子类型和刺激信号, 将依赖于 Caspase-1 的分子途径称为经典细胞焦亡途径; 而 Caspase-1 非依赖的分子途径则是由人类的 Caspase-4 和 Caspase-5 或小鼠的 Caspase-11 诱导, 称为非经典细胞焦亡途径。

在经典细胞焦亡途径中, 一系列炎症小体识别受体和 Caspase-1 的激活会诱发细胞焦亡的发生。炎症小体通常由 NLR 家族的上游传感器蛋白、包含 PYD 和 CARD 结构域的衔接蛋白凋亡相关斑点样蛋白 (apoptotic speck-like protein containing a caspase recruitment domain, ASC) 以及下游效应蛋白 Caspase-1 组成。传感器蛋白, 如模式识别受体 (pattern recogni-

tion receptors, PRRs), 可被病原体相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) 或损害相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 激活形成不同的炎症小体。目前只有 NLRP1、NLRP3、NLRC4、Pyrin 和 AIM2 能够直接组装炎症小体并激活 Caspase-1^[17-21] (见表 1)。NLRP3 炎症小体是研究最广泛且与细胞焦亡关系最为密切。研究表明, 炎症小体在与 NP 相关的细胞焦亡和炎症过程中起着至关重要的作用。例如, 在大鼠 NP 模型中, 经吗啡治疗后可介导 NLRP3 炎症小体的激活, 加重大鼠的疼痛症状。但可通过调节脊髓胶质细胞中的硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP)/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 轴调控 NP 的发生发展^[22]。在炎症小体激活后, 这些传感器蛋白与衔接蛋白 ASC 相互作用, 通过 Pro-Caspase-1 的募集和切割, 进而激活 Caspase-1。活化的 Caspase-1, 一方面切割消皮素 D (gasdermin D, GSDMD), 形成 GSDMD 的 N 末端和 C 末端, 活性 N 端特异性结合细胞膜上的脂质, 进而形成大量的蛋白孔洞, 导致细胞渗透压发生变化, 引起细胞肿胀并最终破裂, 最终诱发细胞焦亡; 另一方面促进 IL-1 β 、IL-18 成熟并释放到细胞外, 引发炎症反应^[23] (见图 1)。

在非经典细胞焦亡途径中, Caspase4/5/11 可直接结合细菌内脂多糖, 切割 GSDMD 蛋白而诱发细胞焦亡^[24]。并且, GSDMD 的 N 末端片段还会激活 NLRP3 炎症小体并促进依赖于 Caspase-1 分子途径中的 IL-1 β 和 IL-18 的成熟。其发生机制为 GSDMD 介导的钾离子外流以及产生的线粒体 ROS, 可进一步激活 NLRP3 炎症小体, 而不依赖于经典途径中的 NLRP3、ASC 和 Caspase-1。此外, Caspase-8 的激活被认为属于非经典细胞焦亡途径。在缺乏 Caspase-1 的细胞中, NLRP3 通过建

立一个 Caspase-8 激活平台, 进而切割 Pro-IL-1 β , 最终诱导细胞焦亡^[25]。因此, 不依赖于 Caspase-1 的 Caspase 蛋白激活途径属于一种非经典途径。目前有学者认为, Caspase-3 是外源性和内源性凋亡的执行蛋白, 并且有文献报道 Caspase-3 通过切割 GSDME 也能引起细胞膜破裂, 进而诱导细胞焦亡, 表明细胞凋亡和细胞焦亡不仅会竞争性诱导细胞死亡, 还可能同时发生, 一起介导细胞程序性死亡^[26] (见图 1)。

三、细胞焦亡与 NP

炎症反应在 NP 的发生发展中起着至关重要的作用。在神经损伤初期, 炎症对于促进神经再生和愈合是必不可少的。然而, 当炎症反应消退过程受到破坏后, 会介导慢性疼痛的形成。此外, 细胞焦亡是通过炎症小体的激活并介导的炎症性细胞死亡。

最近研究表明, 在小鼠 NP 模型中, NLRP3 炎症小体的激活显著增强, 以及细胞焦亡相关蛋白 (如 IL-1 β 、IL-18、ASC、Caspase-1 和 NLRP3) 表达水平也明显升高^[27]。并且, 坐骨神经功能指数检查显示, NLRP3-KO 小鼠的炎症反应减少, 运动功能明显改善, 表明细胞焦亡参与了 NP 的病理生理过程, 其可能是 NP 的干预靶点。此外, 研究发现 NLRP3 炎症小体的激活会加重 NP 合并的焦虑和抑郁样症状。而 Albiflorin 制剂可以通过促进 Nrf2 核易位和阻断 NF- κ B 核易位来抑制 NLRP3 的表达和激活, 从而缓解 NP 和情感障碍相关症状^[28]。在糖尿病神经病理性疼痛中, Salidroside 可抑制背根神经节中 NLRP3 炎症小体的激活, 进而缓解 NP^[29]。在高脂肪饮食诱导的糖尿病前期神经病变小鼠模型, 以及棕榈酸盐处理的小鼠背根神经节神经元中, 研究者观察到 NLRP3 炎症小体明显激活, 以及背根神经节中 IL-1 β 表达上调^[30]。Cheng 等^[31] 研究发现, 在 2 型糖尿病小鼠和疼痛性神经病变大鼠模型

表 1 不同类型炎症小体的特征

类型	结构特征	作用特点	参考文献
NLRP3	N 末端 pyrin 结构域; 中心 NACHT 结构域; C 末端的富亮氨酸重复结构域	参与 NP 的发生发展	Kelley N, <i>et al.</i> ^[17]
NLRP1	N 末端 pyrin 结构域; 中心 NACHT 结构域; C 末端富亮氨酸重复结构域; 特异的 FIIND 结构域	对 NP 可能具有保护作用	Li Q, <i>et al.</i> ^[18]
NLRC4	N 末端是 CARD 结构域; 中心 NACHT 结构域; C 末端的富亮氨酸重复结构域	细菌刺激物可诱发 NLRC4 炎症小体的激活	Sharma BR, <i>et al.</i> ^[19]
Pyrin	N 末端 Pyrin 结构域; B-box 结构域; coiled-coil 结构域; C 末端 B30.2 结构域	在细胞焦亡的起始过程中起关键作用	Malik HS, <i>et al.</i> ^[20]
AIM2	C 末端 pyrin 结构域; N 末端 HIN200 结构域	AIM2 炎症小体可选择性地识别双链 DNA	Lugrin J, <i>et al.</i> ^[21]

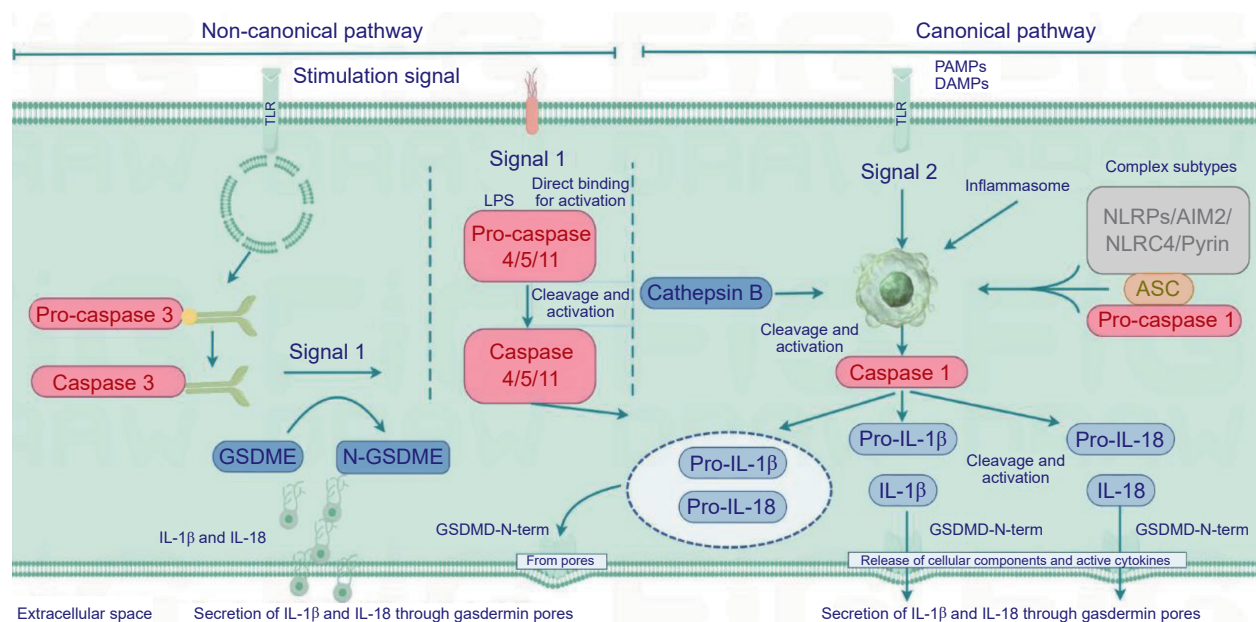


图1 细胞焦亡的分子途径

的背根神经节中 NLRP3 的表达水平显著升高,这与既往的研究结果一致;进一步研究发现经高糖处理的施万细胞可以促进 NLRP3 炎症小体的活化、IL-1 β 和 IL-18 的成熟以及 GSDMD 裂解水平的升高,表明细胞焦亡明显增加。

大量研究表明,免疫机制介导的炎症性疾病与 NP 存在因果关系。Wang 等^[32]发现,褪黑素可抑制 NF- κ B/NLRP3 依赖性信号传导,从而调控细胞焦亡以缓解 NP。为了研究褪黑素与细胞焦亡之间可能存在的联系,该研究人员建立了大鼠脊神经结扎 (spinal nerve ligation, SNL) 模型。研究表明,SNL 术后的疼痛异常,可能是通过 NLRP3 和 NF- κ B 信号激活后,显著上调的细胞炎症因子介导的。而使用小分子药物抑制 NLRP3 后,SNL 大鼠的疼痛程度及炎症水平均显著降低。这说明细胞焦亡的发生可能在介导 NP 的病理机制中发挥重要作用。综上所述,NP 可诱导细胞焦亡的发生,出现炎症小体的活化和细胞焦亡相关蛋白的上调,靶向干预炎症小体 NLRP3/Caspase-1 介导的细胞焦亡,能缓解炎症反应,是缓解疼痛的有效策略,可为 NP 的治疗提供新的思路。

四、细胞焦亡作为潜在的 NP 治疗靶点

1. NLRP3 炎症小体抑制剂

由于炎症小体可检测到各种 DAMP 和 PAMP 并诱导促炎性 Caspase 的生理活性,所以炎症小体被认为是细胞焦亡的催化剂和重要参与者。因此,调控炎症小体的组装和活化可以抑制细胞焦亡及其导致的细胞功能障碍。

目前研究的热点是对外来刺激产生反应的 NLRP3 炎症小体及其上游信号通路。NF- κ B 信号通路是 NLRP3 炎症小体激活的必要条件。因此,首选的治疗方法是防止 NF- κ B 通路被激活,以抑制细胞焦亡的发生。天然合成的褪黑素具有强大的抗炎特性,可预防各种炎症疾病。此外,褪黑素通过调控 NF- κ B 受体,可以显著促进 NF- κ B 向细胞核转位。在 SNL 模型中,褪黑素已经被证实通过调控 NF- κ B/NLRP3 炎症小体轴,从而抑制细胞焦亡,缓解 NP^[32]。Sun 等^[33]证实,金麦通通过抑制 NLRP3 炎症小体和细胞焦亡,最终缓解 NP 动物模型的行为学表现和形态学损伤。鉴于 NLRP3 在细胞焦亡过程中的关键作用,亟需开发更多的 NLRP3 分子抑制剂。

2. Caspase-1 抑制剂

Caspase-1 对 GSDMD、IL-1 β 和 IL-18 的活化至关重要。目前主要报道了两种靶向 Caspase-1 的药物,如 vx-740 (Pralnacasan) 和 vx-765。小分子 Caspase-1 抑制剂 vx-765 和 vx-740 (Pralnacasan) 是拟肽类药物,经血浆酯酶代谢后,分别活化为 VRT-043198 和 VRT-18858,其中 vx-765 是一种可逆性的 Caspase-1 抑制剂,也是目前最多用于治疗 NP 的 Caspase-1 抑制剂^[34]。目前这类药物用于治疗癫痫和银屑病的 II 期临床研究已经完成。进一步研究表明,口服 Caspase-1 抑制剂 vx-765 后可以有效缓解 SNL 动物模型的疼痛症状。此外,与褪黑素一样,vx-765 也能抑制 SNL 模型中 Caspase-1、NLRP3、ASC 和 GSDMD 的表达上调^[35]。因此,这些研究结果为使使用 Caspase-1 抑制剂治疗 NP 提供了理论基础。



3. Gsdmd 抑制剂

Gasdermin 家族蛋白, 尤其是 GSDMD 在细胞焦亡过程中承担着执行者和整合来自炎症小体的多种内源性和外源性信号的关键作用^[36]。一旦 GSDMD 诱导的细胞穿孔无法正常形成, 大多数活化的炎症小体、Caspase 和生物分子信号将会被阻断。因此, 抑制 GSDMD 诱发的细胞焦亡可间接抑制后续的炎症级联反应, 阻断细胞焦亡所产生的一系列不良反应。目前针对性抑制 GSDMD 的药物可分为两类:

①抑制促炎性 Caspases-1 活化 GSDMD; ②阻断 GSDMD-NT 的寡聚化或细胞膜插入。双硫仑是美国医师最常使用的戒酒药物, 用于治疗酒精依赖症。研究发现, 双硫仑通过靶向 GSDMD 上的 Cys191 结构域, 抑制 GSDMD 诱导的细胞膜穿孔, 从而抑制了细胞焦亡和 IL-1 β /18 的释放^[37]。进一步研究表明, 小分子化合物 Necrosulfonamide 可与裂解的 GSDMD 相互作用, 阻断 p30-GSDMD 片段的寡聚化, 并抑制细胞膜穿孔的形成。此外, Yang 等^[38]揭示了 GSDMD 与 Caspase-1/4/5/11 相互作用的裂解位点, 并合成了 GSDMD 衍生抑制剂 (Ac-FLTD-CMK), 而该抑制剂可以代替全长的 GSDMD, 并与上述 Caspase 分子结合, 从而阻断 GSDMD 的裂解活化。

4. 细胞因子抑制剂

IL-1 β 和 IL-18 在细胞焦亡过程中具有重要作用, 并参与 NP 的发生发展, 可能是 NP 的另一个潜在治疗靶点。尽管 Canakinumab 通过抑制 IL-1 β 和 IL-18 信号已被证明对心血管疾病有治疗作用, 但针对这一信号的药物在治疗 NP 方面仍需进一步验证^[39]。最初, 研究者发现乳铁蛋白是胃蛋白酶分解乳铁蛋白时产生的一种抗菌肽。目前研究表明, 乳铁蛋白能明显减少由分解代谢因子 (IL-1 β 、IL-18 和 IL-6) 引起的氧化因子和炎症因子的分泌^[40]。然而, 这些药物在治疗 NP 方面的疗效仍需进一步探索。

五、总结与展望

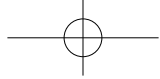
NP 的发病机制涉及多因素、多环节交联的信号转导过程, 本文综述了细胞焦亡及其在 NP 中的可能作用机制, 并分别讨论了引发细胞焦亡的多种因素, 以及部分分子抑制剂应用于 NP 防治的细胞焦亡相关机制。细胞死亡方式 (如细胞凋亡、细胞焦亡、铁死亡) 的多样性可能是 NP 治疗效果不令人满意的原因之一。尽管许多研究已经证实了细胞焦亡在 NP 中的关键作用, 但仍不能确定它是否是一个主要因素。目前关于细胞焦亡的相关机制尚不明确, 特别是现已知信号通路的下游信号调控机制尚未阐明。并且对于药物抑制剂在临床试验中的有

效性及安全性还有待证明。到目前为止, 尚无一种细胞焦亡的抑制剂被批准用于 NP 的临床应用。因此, 未来迫切需要更多的基础研究深入地探索细胞焦亡在 NP 中的作用机制, 以及更多大型临床随机对照试验验证细胞焦亡相关分子抑制剂的有效性 & 安全性。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1):259-301.
- [2] 周围神经病理性疼痛诊疗中国专家共识 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(5):321-328.
- [3] Petroianu GA, Aloum L, Adem A. Neuropathic pain: mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11:1072629.
- [4] Li Z, Zhu J, Wang Y. ADAR3 alleviated inflammation and pyroptosis of neuropathic pain by targeting NLRP3 in chronic constriction injury mice[J]. *Gene*, 2021, 805:145909.
- [5] Perregaux D, Gabel CA. Interleukin-1 beta maturation and release in response to ATP and nigericin. Evidence that potassium depletion mediated by these agents is a necessary and common feature of their activity[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(21):15:195-203.
- [6] Savio LEB, de Andrade Mello P, da Silva CG, *et al.* The P2X7 receptor in inflammatory diseases: angel or demon?[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:52.
- [7] Zhou X, Wang Q, Nie L, *et al.* Metformin ameliorates the NLPP3 inflammasome mediated pyroptosis by inhibiting the expression of NEK7 in diabetic periodontitis[J]. *Arch Oral Biol*, 2020, 116:104763.
- [8] Pétrilli V, Papin S, Dostert C, *et al.* Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration[J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(9):1583-1589.
- [9] Feldmeyer L, Keller M, Niklaus G, *et al.* The inflammasome mediates UVB-induced activation and secretion of interleukin-1beta by keratinocytes[J]. *Curr Biol*, 2007, 17(13):1140-1145.
- [10] Lee GS, Subramanian N, Kim AI, *et al.* The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca²⁺ and cAMP[J]. *Nature*, 2012, 492(7427): 123-127.
- [11] Katsnelson MA, Rucker LG, Russo HM, *et al.* K⁺ efflux agonists induce NLRP3 inflammasome activation independently of Ca²⁺ signaling[J]. *J Immunol*, 2015, 194(8):3937-3952.
- [12] Dostert C, Pétrilli V, Van Bruggen R, *et al.* Innate immune activation through Nalp3 inflammasome



- sensing of asbestos and silica[J]. *Science*, 2008, 320(5876):674-677.
- [13] Bae JY, Park HH. Crystal structure of NALP3 protein pyrin domain (PYD) and its implications in inflammasome assembly[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(45):39528-39536.
- [14] Chu J, Thomas LM, Watkins SC, *et al.* Cholesterol-dependent cytolysins induce rapid release of mature IL-1 β from murine macrophages in a NLRP3 inflammasome and cathepsin B-dependent manner[J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 86(5):1227-1238.
- [15] Wang Y, Jia L, Shen J, *et al.* Cathepsin B aggravates coxsackievirus B3-induced myocarditis through activating the inflammasome and promoting pyroptosis[J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(1): e1006872.
- [16] Frank D, Vince JE. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1):99-114.
- [17] Kelley N, Jeltama D, Duan Y, *et al.* The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13):3328.
- [18] Li Q, Liu S, Zhu X, *et al.* Hippocampal PKR/NLRP1 inflammasome pathway is required for the depression-like behaviors in rats with neuropathic pain[J]. *Neuroscience*, 2019, 412:16-28.
- [19] Sharma BR, Kanneganti TD. Inflammasome signaling in colorectal cancer[J]. *Transl Res*, 2023, 252:45-52.
- [20] Malik HS, Bliska JB. The pyrin inflammasome and the Yersinia effector interaction[J]. *Immunol Rev*, 2020, 297(1):96-107.
- [21] Lugrin J, Martinon F. The AIM2 inflammasome: sensor of pathogens and cellular perturbations[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1):99-114.
- [22] Pan Z, Shan Q, Gu P, *et al.* miRNA-23a/CXCR4 regulates neuropathic pain via directly targeting TXNIP/NLRP3 inflammasome axis[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):29.
- [23] Karmakar M, Minns M, Greenberg EN, *et al.* N-GSDMD trafficking to neutrophil organelles facilitates IL-1 β release independently of plasma membrane pores and pyroptosis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2212.
- [24] Barker JH, Weiss JP. Detecting lipopolysaccharide in the cytosol of mammalian cells: lessons from MD-2/TLR4[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(1):127-132.
- [25] Fritsch M, Günther SD, Schwarzer R, *et al.* Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784):683-687.
- [26] Kesavardhana S, Malireddi RKS, Kanneganti TD. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38:567-595.
- [27] Cui M, Liang J, Xu D, *et al.* NLRP3 inflammasome is involved in nerve recovery after sciatic nerve injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84:106492.
- [28] Liu P, Chen J, Ma S, *et al.* Albiflorin attenuates mood disorders under neuropathic pain state by suppressing the hippocampal NLRP3 inflammasome activation during chronic constriction injury[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021, 24(1):64-76.
- [29] Zheng T, Wang Q, Bian F, *et al.* Salidroside alleviates diabetic neuropathic pain through regulation of the AMPK-NLRP3 inflammasome axis[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 416:115468.
- [30] Xu L, Lin X, Guan M, *et al.* Verapamil attenuated pre-diabetic neuropathy in high-fat diet-fed mice through inhibiting TXNIP-mediated apoptosis and inflammation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:1896041.
- [31] Cheng YC, Chu LW, Chen JY, *et al.* Loganin attenuates high glucose-induced schwann cells pyroptosis by inhibiting ros generation and NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cells*, 2020, 9(9):1948.
- [32] Wang YH, Gao X, Tang YR, *et al.* The role of NF- κ B/NLRP3 inflammasome signaling pathway in attenuating pyroptosis by melatonin upon spinal nerve ligation models[J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(2):335-346.
- [33] Sun Q, Zhang R, Xue X, *et al.* Jinmaitong alleviates diabetic neuropathic pain through modulation of NLRP3 inflammasome and gasdermin D in dorsal root ganglia of diabetic rats[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:679188.
- [34] de Torre-Minguela C, Mesa Del Castillo P, Pelegrín P. The NLRP3 and pyrin inflammasomes: implications in the pathophysiology of autoinflammatory diseases[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:43.
- [35] MacKenzie SH, Schipper JL, Clark AC. The potential for caspases in drug discovery[J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2010, 13(5):568-576.
- [36] Xu S, Wang J, Zhong J, *et al.* CD73 alleviates GSDMD-mediated microglia pyroptosis in spinal cord injury through PI3K/AKT/Foxo1 signaling[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(1):e269.
- [37] Hu JJ, Liu X, Xia S, *et al.* FDA-approved disulfiram inhibits pyroptosis by blocking gasdermin D pore formation[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(7):736-745.
- [38] Yang J, Liu Z, Wang C, *et al.* Mechanism of gasdermin D recognition by inflammatory caspases and their inhibition by a gasdermin D-derived peptide inhibitor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(26):6792-6797.
- [39] Newell EA, Todd BP, Mahoney J, *et al.* Combined blockade of interleukin-1 α and -1 β signaling protects mice from cognitive dysfunction after traumatic brain injury[J]. *Eneuro*, 2018, 5(2): ENEURO. 0385-17.2018.
- [40] Kim JS, Ellman MB, Yan D, *et al.* Lactoferricin mediates anti-inflammatory and anti-catabolic effects via inhibition of IL-1 and LPS activity in the intervertebral disc[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(9):1884-1896.