

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2022.11.003

• 论 著 •

NLRP3 炎性小体抑制剂 MCC950 对急性痛风性关节炎大鼠的保护作用 *

王国镇^{1,2} 刘紫佳¹ 唐 铎¹ 吕卓洋^{1,3} 杨怡姝¹ 张 铁^{2,△} 周志祥^{1,△}(¹ 北京工业大学环境与生命学部, 北京 100124; ² 中日友好医院检验科, 北京 100029; ³ 北京新府学外国语学校, 北京 101300)

摘 要 **目的:** 研究 NLRP3 炎性小体抑制剂 MCC950 对急性痛风性关节炎大鼠的保护效果, 并探讨 MCC950 抗急性痛风性关节炎的作用机制。**方法:** 选取雄性 SD 成年大鼠, 踝关节腔注射单钠尿酸盐 (monosodium urate, MSU) 晶体建立急性痛风性关节炎模型, 注射生理盐水为对照组, 注射 MSU + MCC950 为治疗组, 每组 7 只。测量各组间踝关节肿胀程度, 膝关节滑膜组织病理切片炎症细胞浸润情况, 血清中的白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平, 关节滑膜组织 NLRP3 的表达量。**结果:** 治疗组接受 MCC950 干预后, 大鼠关节肿胀程度减轻, 血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量均下降, 关节滑膜组织 NLRP3 表达量均下调 ($P < 0.05$), 各项指标均得到显著的改善。**结论:** NLRP3 炎性小体抑制剂 MCC950 对 MSU 诱导大鼠急性痛风性关节炎具有保护作用。**关键词** NLRP3 炎性小体; MCC950; 痛风性关节炎

Protective effect of NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 on acute gouty arthritis in rats *WANG Guozhen^{1,2}, LIU Zijia¹, TANG Duo¹, LYU Zhuoyang^{1,3}, YANG Yishu¹, ZHANG Tie^{2,△}, ZHOU Zhixiang^{1,△}(¹ The Faculty of Environment and Life, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China; ² Department of Clinical Laboratory, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; ³ Beijing Xin Fuxue International Academy, Beijing 101300, China)

Abstract **Objective:** To study the protective effect of the NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 on acute gouty arthritis in rats, and to explore the anti-acute gouty arthritis mechanism of MCC950. **Methods:** Male SD rats were selected as the research objects, and the acute gouty arthritis model was established by injecting monosodium urate (MSU) crystals into the ankle joint. The control group was injected with saline, and the treatment group was injected with MSU + MCC950. The degree of ankle joint swelling, the infiltration of inflammatory cells in histopathological sections of knee joint synovium, the levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum, and the levels of NLRP3 in joint synovium were measured in each group. **Results:** After MCC950 intervention in the treatment group, the degree of joint swelling in the rats was reduced, the contents of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in serum were decreased, and the expression of NLRP3 in the synovial tissue of the joint was down-regulated. These indicators of arthritis have been significantly improved. **Conclusion:** The NLRP3 inhibitor MCC950 has protective effect on acute gouty arthritis induced by MSU in rats.

Keywords NLRP3 inflammasome; MCC950; gouty arthritis

痛风是一种代谢性疾病, 嘌呤代谢异常或尿酸排泄障碍引起的尿酸钠晶体, 沉积于关节及周围组织导致该疾病, 其发病率和患病率在全球范围内不

断上升。男性的发病率远远高于女性^[1], 并且呈现年轻化的趋势^[2]。急性痛风性关节炎 (gouty arthritis) 是由单钠尿酸盐 (monosodium urate, MSU) 晶体沉积

* 基金项目: 国家自然科学基金 (Grant No.42077399); 北京市朝阳区科技计划课题 (CYSF-2224; CYSF-1930)

△ 通信作者 张铁 27023559@qq.com; 周志祥 zhouzhixiang@bjut.edu.cn



于关节腔组织中引起的急性炎性反应,炎症细胞、炎性小体及细胞因子在其发病机制中起着关键作用。临床症状表现为关节红、肿、热、痛,严重的会影响肢体功能障碍,从而影响正常生活^[3]。目前临床治疗痛风性关节炎的常用药物主要为别嘌醇、苯溴马隆和丙磺舒,虽然取得了一定的成效,但均会出现不同程度的不良反应,如病人用药后常出现胃肠道毒性和腹泻、出血和心血管疾病等,药物依从性不佳^[4]。因此还需寻找更有效的治疗或减轻急性痛风性关节炎的新型药物。

近年来,急性痛风性关节炎发病的分子和细胞生物学机制研究表明,MSU沉积于关节腔中,诱导白细胞(如中性粒细胞/巨噬细胞等)趋化聚集。细胞吞噬MSU晶体后激活固有免疫系统Nod样受体蛋白3(Nod like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3)炎性小体活化^[5],进而激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(cysteiny l aspartate specific proteinase-1, caspase-1),促进白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-18等致炎性因子的切割成熟以及细胞外释放,导致痛风性关节炎发作^[6-8]。因此,NLRP3炎性小体激活是急性痛风性关节炎发生发展的关键,也可能是治疗或减轻急性痛风性关节炎的新靶点。

已有研究表明,MCC950是一种有效的NLRP3炎性小体抑制剂。MCC950与NLRP3炎性小体结合而阻止其活性,导致IL-1 β 、IL-18等致炎性因子无法成熟与释放^[9]。MCC950在一系列涉及NLRP3疾病的体外和体内研究中得到了广泛应用,包括冷冻蛋白相关周期性综合征(cryopyrin associated periodic syndrome, CAPS)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、风湿、阿尔茨海默病和急性肺损伤^[10,11]。然而,关于MCC950抑制NLRP3炎性小体是否缓解MSU诱导的痛风性关节炎症状,还未见报道。因此,本研究利用MSU诱导的大鼠急性痛风性关节炎模型,探究MCC950对急性痛风性关节炎的保护作用,进一步验证NLRP3炎性小体在急性痛风性关节炎的发病中的作用机制,也为开发急性痛风性关节炎治疗药物提供新思路。

方 法

1. 实验动物

选取2月龄SPF级SD雄性成年大鼠21只,体重(200 $\pm$ 20)g,由中日友好临床医学研究所实验动物中心统一购买并喂养,动物合格证号:SYXK

(京)2016-0043。所有操作及动物处理均严格遵循相关动物保护及使用规定(动物伦理审批号:zry-hyy21-21-06-02)。

2. 实验材料

20%尿酸钠溶液:取10g尿酸钠晶体(Sigma,批号101498747)加入45ml生理盐水,再加入5ml吐温80,加温搅拌,制成20%的尿酸钠溶液。10%水合氯醛溶液:称取25g水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司,批号20200706),加适量水溶解,待水合氯醛完全溶解后,加水定容至250ml。组织脱钙液:称取100g EDTA(北京益利精细化工,批号20200810)后,加入温热(60 $^{\circ}$ C~70 $^{\circ}$ C)注射用水450ml,加入15g NaOH,搅拌至透明,加入500ml磷酸盐缓冲剂(PBS),调节pH值至7.2~7.3,加入蒸馏水定容至1000ml。免疫组化相关抗体为MCC950抗体(MCE公司,货号HY-12815A-50)、GSDMD抗体(Invitrogen公司,货号PA5-116815)、NLRP3抗体(Invitrogen公司,货号PA5-79740)、caspase-1抗体(Proteintech公司,货号22915-1-AP)、酶联免疫法检测试剂盒购自北京浩轩凯文生物科技有限公司,相关抗体为大鼠血清IL-6(Abcam公司,货号ab234570-96t)、TNF- α (Proteintech公司,货号KE20001-96T)、IL-1 β (Proteintech公司,货号20005-96T)。

3. 实验方法

大鼠急性痛风性关节炎模型构建过程中,所有动物采用SPSS软件进行随机分组,方法见参考文献^[12]。将在SPF环境下饲养1周后的21只雄性SD大鼠,随机分为造模组(MSU组)、治疗组(MSU+MCC950组)、对照组(生理盐水组),每组7只。采用10%水合氯醛以0.35ml/100g腹腔注射麻醉大鼠,然后将大鼠右后肢踝关节摆放成直角,充分暴露踝关节与胫腓骨之间的间隙,75%酒精局部皮肤消毒,4号针头以45度角从该间隙插入右后肢背侧正中踝关节与胫腓骨之间的关节腔,分别注入100 μ l 20%尿酸钠溶液及100 μ l生理盐水溶液。观察大鼠关节肿胀情况及步态,若大鼠出现右后肢踝关节肿胀,关节活动受限,提示造模成功。造模成功后即刻给予药物干预,生理盐水组及MSU组分别给予2ml生理盐水灌胃;MSU+MCC950组给予2ml、0.75mg/ml的MCC950灌胃,每日灌胃2次,连续给药2天。

4. 观察指标

(1)测定大鼠踝关节肿胀程度及步态行为学评级:测定大鼠踝关节肿胀度,测定时固定好大鼠右后足踝关节,测量右后足踝关节下5mm处的直径,

进行 2 次测量求平均值，并计算关节肿胀程度（造模后直径-造模前直径）；步态行为学评级：观察模型制备后 0~48 h 内大鼠步态变化，评价标准 0 级：正常步态，双足均匀着地；1 级：足着地减轻，足趾未展开，轻度跛行；2 级：足屈起，趾背着地，明显跛行；3 级：为足完全离地，三足步态。

（2）病理观察：采用 10% 水合氯醛 0.35 ml/100 g 腹腔注射麻醉后处死大鼠，分离大鼠右侧踝关节组织，用 4% 多聚甲醛溶液浸泡固定 48 h，逐级乙醇脱水，二甲苯透明，石蜡包埋并切片，切片厚度为 4 μ m。苏木素-伊红染色后脱水，二甲苯进行透明处理，滴加中性树脂进行封片，光镜下观察关节周围组织及滑膜组织形态。

（3）免疫组化观察大鼠关节滑膜组织中 NLRP3、caspase-1 蛋白含量：取石蜡切片脱蜡至水，浸入哈瑞 (Harris) 氏苏木精染液 15 min，自来水洗去多余染液。0.5% 盐酸乙醇溶液分化 30 s，自来水（弱碱性水）洗 10 min。伊红染色 10 min，自来水洗去多余染液。80%、90%、95%、无水乙醇 I、无水乙醇 II 逐级脱水、二甲苯 I、二甲苯 II 透明，中性树脂封固；石蜡切片脱蜡至水，pH9.0 Tris-EDTA 溶液抗原修复 10 min，3% 过氧化氢溶液封闭 15 min，10% 山羊血清封闭 30 min，一抗孵育过夜 (GSDMD, 1:400; NLRP3, 1:400; caspase-1, 1:200)，二抗 (Dako 公司，K5007) 孵育 60 min，DAB 显色 3 min，苏木素复染细胞核，脱水透明，中性树脂封片。染色后的切片使用光学显微镜 (Olympus, BX53)，在 200 倍光镜下每张切片随机选取 5 个视野进行拍照，采用 Image Pro Plus 6.0 医学图像分析软件计算图片中 GSDMD、NLRP3 及 caspase-1 的积分光密度 (integrated optical density, IOD)，取 IOD 平均值作为衡量该只大鼠该指标的相对蛋白表达量。

（4）大鼠血清细胞因子检测：大鼠造模第 48 h 后，采用 10% 水合氯醛 0.35 ml/100 g 腹腔注射麻醉后处死，腹主动脉取血 5 ml，3000 r/min，离心 10 min，

分离血清，保存备用。严格按照 ELISA 检测试剂盒说明书进行操作，测定大鼠血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等细胞因子水平。

5. 统计学分析

统计学处理采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析，等级资料采用 Fisher 检验，计量资料均以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示，组间对比采用单因素方差分析， $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

1. MCC950 减轻 MSU 引发大鼠关节肿胀程度

按照文献中的方法，在造模前、造模后 (0 h、4 h、8 h、24 h、48 h) 分别观察各组大鼠一般情况、步态、踝关节肿胀情况^[13]（造模前后采用游标卡尺测定大鼠右后足踝关节直径）。如表 1 结果所示，MSU 组大鼠造模后 4 h 即出现右后侧踝关节明显肿胀，右后足行动受限，活动减少、食量减少、倦怠嗜卧、精神不振等全身表现并出现右后足跛行步态，8~24 h 之间达到高峰，出现单足行走，48 h 后症状出现减轻。

MSU + MCC950 组在造模 4 h 后逐渐出现不同程度的跛行，8 h 后达到高峰，24 h 后跛行开始逐渐减少，24 h 后大鼠一般情况明显好于 MSU 组，饮食及精神状态正常。生理盐水组大鼠活动自如，未见跛行及单足行走的情况出现。MSU 组大鼠步态评分显著高于生理盐水组及 MSU + MCC950 组 ($P < 0.05$)，各组踝关节步态评分比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。MSU + MCC950 组踝关节肿胀程度低于 MSU 组，尤其 8 h 后 MSU + MCC950 组较 MSU 组的踝关节肿胀程度显著降低 ($P < 0.05$ ，见图 1)。

2. MCC950 减轻 MSU 引发的关节炎症性浸润及炎性小体水平

组织病理检测显示，MSU 组有大量炎性细胞浸润，滑膜组织可见明显增生，炎症反应明显。

表 1 大鼠步态行为评级比较
Table 1 Comparison of gait behavior scores in rats of different group

	4 h				8 h				24 h				48 h			
	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级
对照组 (生理盐水组) ($n = 7$) NaCL group	2	5	0	0	6	1	0	0	7	0	0	0	7	0	0	0
造模组 (MSU 组) ($n = 7$) MSU group	0	0	3	4	0	0	2	5	0	1	5	1	2	5	0	0
治疗组 (MSU + MCC950 组) ($n = 7$) MSU + MCC950 group	0	0	5	2	0	0	6	1	0	5	2	0	6	1	0	0

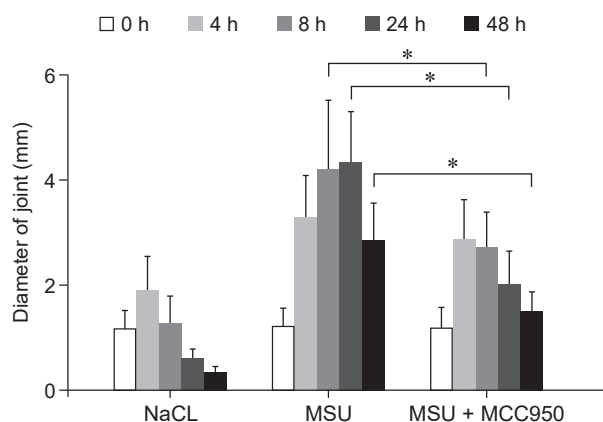


图1 大鼠建模后踝关节肿胀程度

* $P < 0.05$, 与 MSU 组相比

Fig. 1 Degree of ankle joint swelling in rat models

* $P < 0.05$, compared with MSU group.

MSU + MCC950 组与 MSU 相比, 组织病理炎症反应较轻, 炎性细胞浸润较少, 滑膜组织细胞分布较均匀; 生理盐水组无明显炎性细胞浸润, 滑膜层组织细胞分布均匀, 无明显组织水肿出现 (见图 2)。

免疫组化结果显示, 与生理盐水组相比, MSU 组中 NLRP3、caspase-1 蛋白在组织中表达量显著升高; MSU + MCC950 组中 NLRP3、caspase-1 蛋白表达量显著低于 MSU 组 ($P < 0.01$, 见图 3、4)。

3. MCC950 减轻 MSU 引发的痛风性关节炎炎症因子水平

与生理盐水组相比, MSU 组大鼠血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平显著升高 ($P < 0.05$), MSU + MCC950 组大鼠血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平显著低于 MSU 组 ($P < 0.05$, 见图 5)。

讨 论

NLRP3 炎症信号通路是大鼠急性痛风性关节炎中一条重要的信号通路。在本研究中, 使用 NLRP3 炎性小体抑制剂 MCC950 治疗 MSU 诱导的大鼠急性痛风性关节炎, 实验数据表明, NLRP3 炎性小体抑制剂 MCC950 可有效减轻大鼠出现的炎症反应, 显著降低一些炎症反应指标。本研究也进一步证明了 NLRP3 炎性小体在用 MSU 诱导的急性痛风性关节炎大鼠模型中发挥重要作用。

在本研究中发现, MSU 晶体诱导的大鼠造模组中, 造模后 4 h 就会出现右后侧踝关节的明显肿胀, 右后足行动明显受限, 大鼠活动减少、食量减少、倦怠嗜卧、精神不振等全身表现并出现右后足跛行步态, 这种状态会在 8 h~24 h 之间达到高峰,

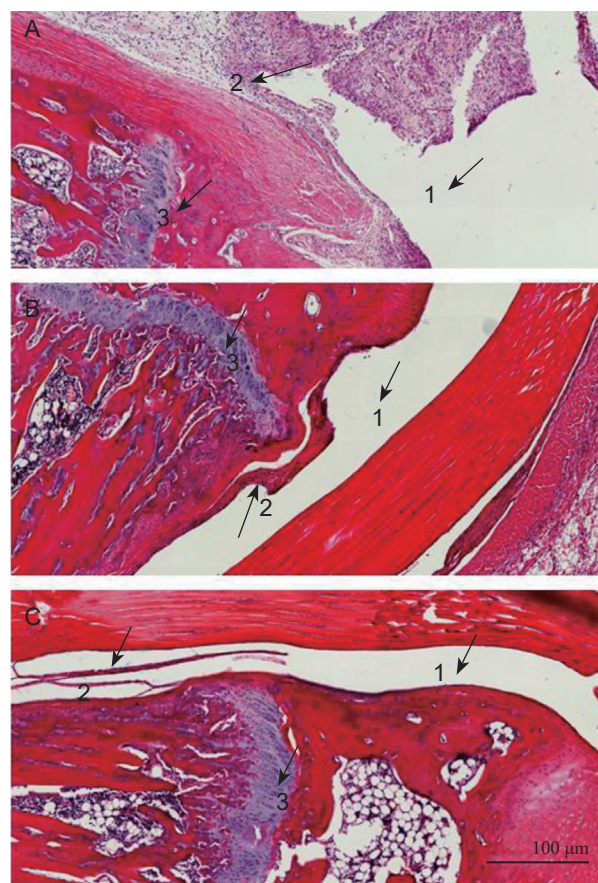


图2 各组大鼠踝关节组织病理结果 (HE 染色)

(A) MSU 组; (B) MSU + MCC950 组; (C) 生理盐水组 1: 关节腔; 2: 滑膜组织; 3: 关节软骨

Fig. 2 Histopathological results of the ankle joints in each group of rats (HE staining)

(A) MSU group; (B) MSU + MCC950 group; (C) NaCL group. 1: Articular cavity; 2: Synovial tissue; 3: Articular cartilage.

即出现单足行走现象。这些症状与急性痛风性关节炎的临床表现基本一致, 对大鼠的肢体功能造成了巨大影响。

大量实验研究表明, 巨噬细胞在急性痛风性关节炎的初始阶段起着核心作用。在急性痛风性关节炎发生过程中, 沉积于关节处的尿酸钠晶体被巨噬细胞吞噬识别后, NLRP3 炎性小体可感知刺激, 通过 NLRP3 炎症通路的作用, 进而激活 caspase-1 蛋白, 活化的 caspase-1 蛋白靶向激活 IL-1 β 前体蛋白, 使之成为成熟的 IL-1 β 炎性因子, 进而控制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF 等炎性因子的成熟和分泌^[14,15]。NLRP3 炎性小体在急性痛风性关节炎中起到关键作用^[16]。在本研究中发现, 与生理盐水组大鼠相比, MSU 晶体诱导的大鼠造模组中膝关节滑膜组织病理切片炎

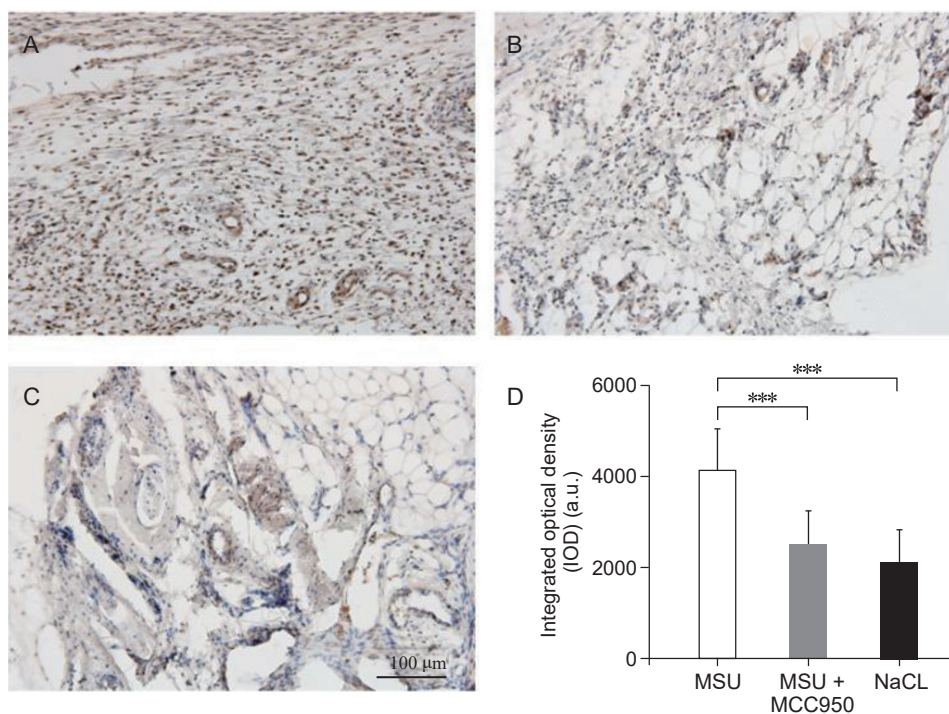


图 3 各组大鼠踝关节组织病理 NLRP3 免疫组化结果
(A) MSU 组; (B) MSU + MCC950 组; (C) 生理盐水组; (D) 各组 IOD 数值比较
*** $P < 0.001$, 与 MSU 组相比

Fig. 3 The results of NLRP3 immunohistochemistry in ankle joint of rats in each group
(A) MSU group; (B) MSU + MCC950 group; (C) NaCL group; (D) Comparison of IOD values in each group.
*** $P < 0.001$, compared with group MSU.

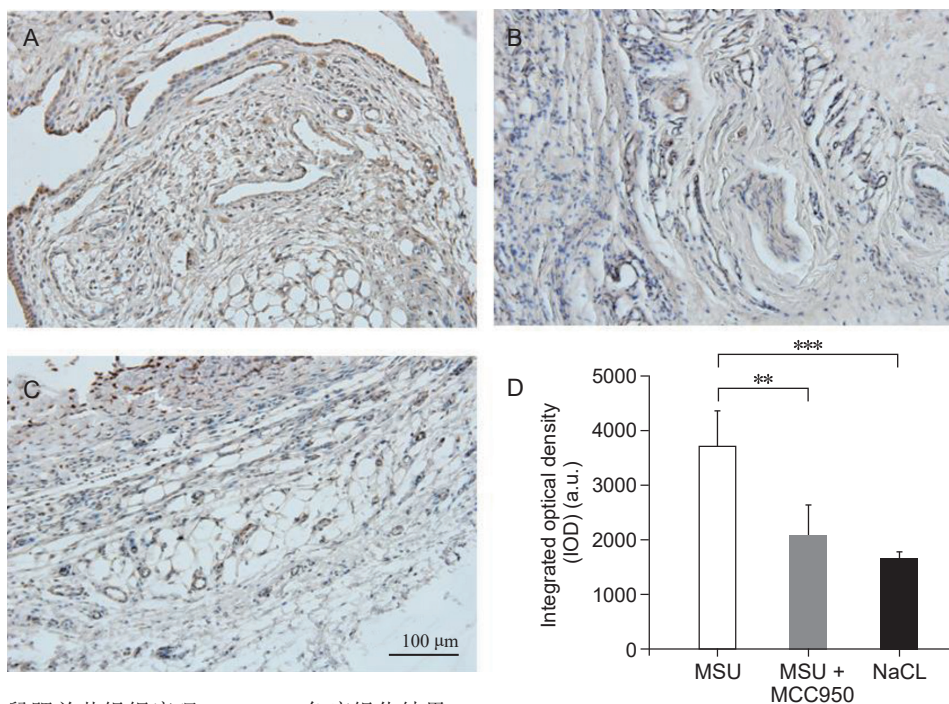


图 4 各组大鼠踝关节组织病理 caspase-1 免疫组化结果
(A) MSU 组; (B) MSU + MCC950 组; (C) 生理盐水组; (D) 各组 IOD 数值比较
** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, 与 MSU 组相比

Fig. 4 The results of caspase-1 immunohistochemistry in ankle joint of rats in each group
(A) MSU group; (B) MSU + MCC950 group; (C) NaCL group; (D) Comparison of IOD values in each group.
** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, compared with group MSU.

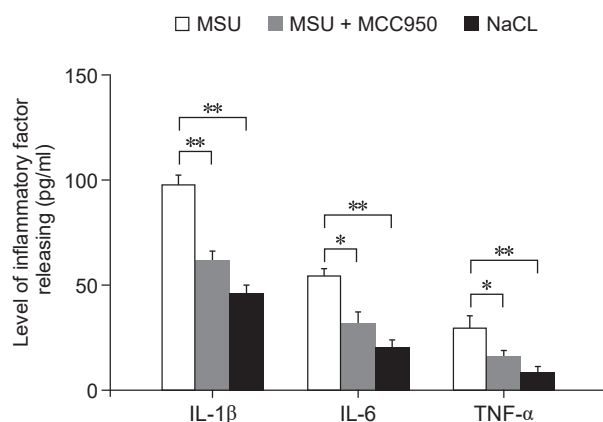


图5 各组大鼠炎症因子水平比较

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与 MSU 组相比

Fig. 5 Comparison of the levels of inflammatory factors in different group of rats

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with group MSU.

症细胞浸润情况明显加重, 关节滑膜组织 NLRP3 和 caspase-1 蛋白表达量显著升高, 并均具有统计学意义, 这与既往的研究相一致^[17]。同时 IL-1 β 、IL-6 和 TNF 等炎症细胞因子作为 NLRP3 炎症通路的下游炎症因子, 是急性痛风性关节炎发病的关键功能分子^[18-21]。在本研究中发现, 造模组中大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 蛋白水平表达量显著升高。以上结果表明, MSU 晶体诱导后的大鼠可表现出强烈的炎症反应, NLRP3 炎症小体在急性痛风性关节炎大鼠模型中发挥重要作用。

已有报道 MCC950 是有效阻断 NLRP3 炎症小体激活的高选择性小分子抑制剂, 进而抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的分泌, 因而可以有效改善炎症因子带来的强烈炎症反应^[9,22]。在本研究中发现, 在 MSU 诱导的大鼠关节炎模型中, 采用 MCC950 治疗后, 与生理盐水组相比, 大鼠的踝关节肿胀程度和膝关节滑膜组织病理切片炎症细胞浸润情况得到显著缓解, 关节滑膜组织 NLRP3、caspase-1 和血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 蛋白水平表达量均显著降低。与文献报道有关 MCC950 在其他炎症性疾病模型中的治疗作用及机制相似^[23]。痛风性关节炎临床治疗药物主要有抑制尿酸生成药、促进尿酸排泄药、痛风急性发作期药物 3 种类型, 但均存在不同程度的不良反应, 并没有呈现很好的治疗效果^[24,25]。本研究发现 MCC950 可能通过抑制 NLRP3 炎症小体及 NLRP3 炎症通路, 改善和缓解大鼠的急性痛风性关节炎。从而提示 MCC950 在痛风性关节炎治疗中的潜在应用价值。

综上所述, NLRP3 炎症小体抑制剂 MCC950

可以有效缓解 MSU 诱导的大鼠急性痛风性关节炎的炎症反应, NLRP3 炎症小体可能是治疗痛风性关节炎的潜在新型靶点, 本研究为开发抗急性痛风性关节炎新的小分子抑制剂提供新的思路。未来工作还需要深入研究 MCC950 在痛风性关节炎中抑制 NLRP3 炎症小体的信号通路, 以及采用关节组织中巨噬细胞等细胞模型, 深入揭示 MCC950 治疗痛风性关节炎的分子细胞生物学作用机制。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参考文献

- [1] Taylor WJ, Fransen J, Jansen TL, *et al.* Study for updated gout classification criteria: identification of features to classify gout[J]. *Arthritis Care Res*, 2015,67(9):1304-1315.
- [2] Kou CF, Grainge MJ, Zhang WY, *et al.* Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015,11(11):649-662.
- [3] 许瑜佳, 陈士芳. 痛风发病年龄特征及降尿酸治疗对内皮功能的影响[J]. *中国现代医生*, 2017, 55(28):8-11.
- [4] 徐鹏, 刘树民, 于栋华, 等. 痛风性关节炎治疗的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(5):44-47.
- [5] 史悦悦, 张晓熙, 楚秉泉, 等. NLRP3 炎症小体在痛风性关节炎中的作用及中药干预研究进展[J]. *浙江中医药大学学报*, 2021, 45(9):1051-1056.
- [6] Zhang X, Liu Y, Deng G, *et al.* A purified biflavonoid extract from *selaginella moellendorffii* alleviates gout arthritis via NLRP3/ASC/Caspase-1 axis suppression[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:676297.
- [7] Yan CY, Ouyang SH, Wang X, *et al.* Celastrol ameliorates propionibacterium acnes/LPS-induced liver damage and MSU-induced gouty arthritis via inhibiting K63 deubiquitination of NLRP3[J]. *Phytomedicine*, 2021, 80:153398.
- [8] 曹诗丹, 徐伟, 孙维峰, 等. 基于 caspase 1/IL-1 β 信号转导通路探讨清热解毒方治疗痛风性关节炎的作用机制[J]. *西部中医药*, 2019, 32(8):79-81.
- [9] Coll RC, Hill JR, Day CJ, *et al.* MCC950 directly targets the NLRP3 ATP-hydrolysis motif for inflammasome inhibition[J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(6):556-559.
- [10] Schwaid AG, Spencer KB. Strategies for targeting the NLRP3 inflammasome in the clinical and preclinical space[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(1):101-122.
- [11] 蒋陈, 高佳, 张磊, 等. MCC950 对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的保护作用[J]. *中国急救医学*, 2020, 40(10):981-985.
- [12] 林汉生, 夏苏建. 利用 SPSS 进行随机化实验设计分组[J]. *中国卫生统计*, 2005, 22(6):397-398.
- [13] 蔡唐彦, 王旭, 何滨, 等. 急性痛风性关节炎大鼠模



- 型的建立及模型维持时间观察 [J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(5):494-499.
- [14] Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, *et al.* Inflammasomes in health and disease[J]. *Nature*, 2012, 481(7381):278-286.
- [15] 蔺娜, 徐丽萍, 宋欣伟. 痛风性关节炎血清炎症因子水平与骨代谢标志物变化分析 [J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(11):17-19, 42.
- [16] Pope RM, Tschopp J. The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: implications for therapy[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56:3183-3188.
- [17] 贺维, 龙婷, 张艺馨, 等. NLRP3 炎性小体在慢性偏头痛小鼠三叉神经脊束尾核的表达及作用 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(7):490-495.
- [18] Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, *et al.* Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases[J]. *Pharmacol Rev*, 2015, 67:280-309.
- [19] Goldberg EL, Asher JL, Molony RD, *et al.* β -Hydroxybutyrate deactivates neutrophil NLRP3 inflammasome to relieve gout flares[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(9):2077-2087.
- [20] Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(11):3537-3545.
- [21] 林璐璐, 石广霞, 屠建锋, 等. 膝骨关节炎疼痛机制研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(6):454-459.
- [22] Zheng J, Yao L, Zhou Y, *et al.* A novel function of NLRP3 independent of inflammasome as a key transcription factor of IL-33 in epithelial cells of atopic dermatitis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10):871.
- [23] Bakhshi S, Shamsi S. MCC950 in the treatment of NLRP3-mediated inflammatory diseases: latest evidence and therapeutic outcomes[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 106(5):108595-108605.
- [24] 李珊珊. 非布司他治疗痛风性关节炎对病人血沉水平、尿酸水平及安全性的影响分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(22):3550-3551.
- [25] Wang X, Wang YG. Progress in treatment of gout using Chinese and western medicine[J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(1):8-13.

(上接第809页)

- [23] Yu S, Tan KK, Sng BL, *et al.* Lumbar ultrasound image feature extraction and classification with support vector machine[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(10):2677-2689.
- [24] Pesteie M, Abolmaesumi P, Ashab HA, *et al.* Real-time ultrasound image classification for spine anesthesia using local directional Hadamard features[J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2015, 10(6):901-912.
- [25] Hetherington J, Lessoway V, Gunka V, *et al.* SLIDE: automatic spine level identification system using a deep convolutional neural network[J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2017, 12(7):1189-1198.
- [26] Mwikirize C, Noshier JL, Hacıhaliloglu I. Convolution neural networks for real-time needle detection and localization in 2D ultrasound[J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2018, 13(5):647-657.
- [27] Ding M, Fenster A. A real-time biopsy needle segmentation technique using Hough transform[J]. *Med Phys*, 2003, 30(8):2222-2233.
- [28] Mwikirize C, Noshier JL, Hacıhaliloglu I. Signal attenuation maps for needle enhancement and localization in 2D ultrasound[J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2018, 13(3):363-374.
- [29] Hatt CR, Ng G, Parthasarathy V. Enhanced needle localization in ultrasound using beam steering and learning-based segmentation[J]. *Comput Med Imaging Graph*, 2015, 41:46-54.
- [30] Smistad E, Iversen DH, Leidig L, *et al.* Automatic segmentation and probe guidance for real-time assistance of ultrasound-guided femoral nerve blocks[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(1):218-226.
- [31] Gungor I, Gunaydin B, Oktar SO, *et al.* A real-time anatomy identification via tool based on artificial intelligence for ultrasound-guided peripheral nerve block procedures: an accuracy study[J]. *J Anesth*, 2021, 35(4):591-594.
- [32] Bowness JS, El-Boghdadly K, Woodworth G, *et al.* Exploring the utility of assistive artificial intelligence for ultrasound scanning in regional anesthesia[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2022, 47(6):375-379.
- [33] Powers J, Kremkau F. Medical ultrasound systems[J]. *Interface Focus*, 2011, 1(4):477-489.
- [34] Connor CW. Artificial intelligence and machine learning in anesthesiology[J]. *Anesthesiology*, 2019, 131(6):1346-1359.
- [35] Wang F, Kaushal R, Khullar D. Should health care demand interpretable artificial intelligence or accept "black box" medicine?[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(1):59-60.