◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Jul; 31(7): 965-974

中药调控细胞焦亡治疗类风湿关节炎研究进展

徐茜茜[1]，汪　清[2]，史元元[3]，王巧雪[1]，龙　桓[1]

[1]东南大学附属中大医院药学部，南京 210000，江苏；
[2]江苏省医学会，南京 210000，江苏；
[3]新疆医科大学第一附属医院药学部，乌鲁木齐 830013，新疆

摘要　类风湿关节炎是一种慢性、进行性自身免疫性疾病，疾病发展后期可导致关节肿胀、畸形及功能丧失，严重影响患者生活质量。近年研究表明，细胞焦亡在类风湿关节炎的发病机制中发挥关键作用。细胞焦亡由炎症小体激活引发，通过调控促炎因子释放和免疫细胞活化，参与类风湿关节炎的免疫炎性反应。中医药以其多靶点、多途径的作用特点，可有效调节类风湿关节炎相关的细胞焦亡过程。本文系统综述了细胞焦亡在类风湿关节炎发生发展中的重要作用、研究进展，以及中药对类风湿关节炎疾病相关细胞焦亡的调控机制，旨在为深入阐明类风湿关节炎发病机制和开发中药新型治疗靶点提供理论依据。

关键词　类风湿关节炎；焦亡；中药；NLRP3 炎症小体；信号通路

中图分类号：R285.5；R259；R593.22
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)07-0965-10
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.07.013

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种自身免疫性疾病，其病理机制尚未明确，主要特征为滑膜炎症和进行性关节破坏。RA 发展后期会导致患者关节肿胀和畸形，丧失行动能力，严重影响患者生活质量[1]。流行病学调查显示，RA 全球发病率约为 1%，我国大陆地区的发病率约为 0.2%～0.37%，其中女性发病率是男性的 3 倍左右[2]。RA 发病与异常激活的免疫应答有关，活化的效应 T 细胞、B 细胞及其他先天效应细胞促进炎症因子的产生，诱导成纤维细胞样滑膜细胞（fibroblast-like synoviocyte，FLS）的激活，最终导致关节软骨和骨组织的病理性破坏[3]。细胞焦亡是一种程序性炎症细胞死亡方式，在免疫调节[4]和炎症性疾病[5]的发生发展中发挥重要作用。在焦亡过程中，细胞质膜破裂释放大量促炎因子，这些炎症介质的长时间释放促进成熟 T 细胞的分化，导致免疫系统的过度活化，最终导致组织损伤和器官功能障碍[6]。在这种病理状态下，自身抗体和自身反应性 T 细胞被激活，错误地攻击机体组织，这一发现提示细胞焦亡在 RA 免疫炎性发病机制中具有重要作用。

从中医学理论角度，RA 属于“痹症”范畴，中医药在 RA 治疗中具有悠久的历史和确切的疗效[7-8]。现代药理学研究表明，中药可以通过调控细胞焦亡治疗 RA，且具有多靶点、多通路、质优价廉等优势，能够有效减轻患者及社会的经济负担。本文系统总结了细胞焦亡在 RA 发病过程中的作用机制以及中药对 RA 相关细胞焦亡的调控机制，旨在为深入理解 RA 的发病机制并开发针对性的中药临床应用方案提供理论依据。

1　细胞焦亡在 RA 病理生理中的作用

细胞焦亡是一种促炎性程序性细胞死亡方式，其分子机制主要涉及凋亡相关斑点样蛋白（apoptosis-related dot-like protein ASC antibody，ASC）、胱天蛋白酶（Caspase-1）、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor family pyrin domain containing 3，NLRP3）、Gasdermin D

2025-02-28 收稿　2025-04-17 修回
国家自然科学基金青年项目（82404466）；南京药学会—常州四药医院药学科研基金资助课题（2022YX005）
徐茜茜，女，硕士，药师，研究方向：中药抗类风湿关节炎作用机理研究。
E-mail: xxx_ciccy@163.com
龙桓，通信作者，男，博士，主管药师，研究方向：中药活性成分筛选及作用机制研究。
E-mail: longh10@seu.edu.cn

(GSDMD)、IL-18 和 IL-1β 等[9]。这些分子共同构建了一个复杂的信号网络，在抵抗病原体入侵和维持机体内环境稳态方面发挥重要作用。当 NLRP3 炎症小体和细胞焦亡过度激活时，会诱导以 Caspase-1 为核心的炎症性 Caspase 级联反应，最终导致细胞死亡和大量炎性细胞因子的释放[10]。值得注意的是，IL-1β 和 IL-18 作为炎症小体激活的典型产物，其活化高度依赖于 Caspase-1 的作用。这些炎症因子能够通过其特异性受体将炎症信号传递至靶细胞，最终诱发关节炎症，这一发现提示细胞焦亡在 RA 的免疫炎性发病机制中具有重要的调控作用。

1.1 炎症小体的结构和功能 炎症小体通常由 Nod 样受体(NOD-like receptor, NLR)蛋白、ASC 和 Caspase-1 前体蛋白组成。其中，NLR 可以识别相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)和危险相关分子模式(danger-associated molecular pattern, DAMP)，进而促进炎症小体的组装和下游信号通路的激活，最终诱导细胞焦亡。NLRP3 炎症小体是目前研究最为深入的炎症小体亚型，在先天免疫应答及炎症反应中发挥核心作用，多项研究已证实其参与 RA 的发生发展进程。

临床研究数据显示，胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)小鼠滑膜炎症的严重程度与 NLRP3 的表达水平呈正相关[11]。靶向抑制巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体的活性，能够有效改善关节炎的临床表现[12]。佐剂诱导的关节炎(adjuvant-induced arthritis, AIA)大鼠模型中，研究人员在分离的滑膜成纤维样细胞中观察到 NLRP3 炎症小体的表达显著上调[13]。此发现与缺乏 A20/TNFAIP3 基因小鼠模型中的观察结果高度一致，而该基因缺失小鼠已被证实具有较高的 RA 易感性。自发性关节炎小鼠模型研究表明，NLRP3/IL-1β 轴心与 RA 的关节炎症有关[14]。此外，RA 患者中环状 RNA Hsa_circ_0044235 的低表达依赖于 miR-135b-5p-SIRT1 轴加速 NLRP3 介导的软骨细胞焦亡的发生[15]，这一发现提示软骨细胞焦亡可能是导致 RA 患者关节软骨缺损的重要病理机制。

除 NLRP3 外，NLRP1 等其他炎症小体亚型也参与 RA 的病理过程。与治疗过的 RA 患者和健康对照组相比，未治疗的 RA 患者中 ASC 和 NLRP1 的表达水平显著降低，表明 ASC 和 NLRP1 炎症小体可能与 RA 易感性有关[16]。在 ASC 基因敲除的 CIA 小鼠中，几乎所有典型炎症小体的活性均受到抑制，从而有效预防了关节炎的发生[17]。

1.2 GSDMD 蛋白的结构和功能 GSDMD 属于 gasdermin 蛋白家族，该家族还包括 GSDMA、GSDMB、GSDMC、DFNA5、DFNB59 等成员，是介导细胞焦亡的关键执行蛋白。作为所有炎性 Caspase 的共同底物，GSDMD 由 N-末端效应结构域和 C-末端抑制结构域两个功能域组成，其中 N 端结构域是执行细胞焦亡的核心功能域。GSDMD 被 Caspase 切割为具有孔道成形作用的 GSDMD N 段和具有自抑制作用的 GSDMD C 段。活化的 GSDMD N 段通过与细胞膜上脂质的结合，形成跨膜孔道，破坏细胞膜的完整性，导致细胞内容物释放和细胞焦亡的发生。研究发现，GSDME 也可以被 Caspase 3 切割活化而诱导细胞焦亡，且这一发现的焦亡通路可以通过线粒体信号通路激活。

1.3 炎性细胞因子网络 研究表明，与健康对照组相比，RA 患者血清中 TNF、IL-6、IL-1β 等炎性细胞因子水平显著升高[18]。作为细胞焦亡下游的核心效应因子，IL-1β 和 IL-18 在多种炎症和自身免疫性疾病的发病过程中发挥重要作用。IL-1β 能够介导 TNF-α 诱导的破骨细胞生成，TNF-α 在 RA 滑膜细胞中含量丰富，能够诱导 NF-κB 活化从而在焦亡中发挥重要作用[19]。IL-18 作为另一个重要的促炎因子，其在患者血清中的表达水平显著升高[20]，且其基因位点的多态性与 RA 的发病风险呈现显著相关性[21]。实验研究证实，IL-18 在大鼠模型[22]和 TLR2 激动剂酵母菌素诱导的 RA 小鼠模型[23]中均参与了胶原诱导性关节炎的病理进程。此外，IL-18 能够与 IL-1β、IL-12 等炎症因子协同作用，促进关节内的血管生成[24]。IL-18 还能诱导成纤维样滑膜细胞分泌前破骨细胞因子，并通过激活 NF-κB 通路诱导巨噬细胞分泌炎性蛋白 1α，造成关节损伤[25]。这些发现提示 IL-18 在骨破坏中发挥着重要的调控作用。

1.4 半胱天冬酶的调控机制 半胱天冬酶(Caspase)是半胱氨酸蛋白酶家族的重要成员，作为一

类特殊的蛋白水解酶，在细胞死亡和炎症反应的调控中发挥核心作用。其中，Caspase-1 是介导经典焦亡途径的关键酶，研究表明其活性片段在 RA 患者滑液中的水平显著高于健康人群。基因敲除实验证实，Caspase-1 的缺失可以显著缓解 RA 小鼠的关节炎症状和软骨损伤。在 RA 患者淋巴结 T 细胞中，Caspase-1 的激活可以促进 IL-18 的产生，加剧炎症反应。虽然其他 Caspase 家族成员在 RA 发病机制中的研究相对较少，但已有证据表明 Caspase-3 在 RA 患者滑膜巨噬细胞和循环单核细胞中的表达显著增加，而 Caspase-5 的基因多态性与 RA 的发病风险存在相关性[26]。

1.5　其他相关分子机制　除上述关键分子外，PTX3、酸敏感离子通道 1α、AIM2，NLR 家族蛋白、富含亮氨酸重复序列蛋白、NLRC4、长链非编码 RNA 以及高迁移率族蛋白 B（HMGB）等也在细胞焦亡的调控网络中发挥重要作用，这些分子通过不同的信号通路参与细胞焦亡的调控过程。

2　以细胞焦亡通路为靶点的 RA 治疗新策略

2.1　NLRP3 抑制剂　NLRP3 炎症小体作为目前研究最为深入的炎症小体亚型，在 RA 发病过程中的作用已得到广泛证实。NLRP3 抑制剂能够通过减少 IL-1β 等软骨破坏因子的释放，并通过抑制巨噬细胞和成纤维样滑膜细胞的焦亡过程，显著改善关节炎症状[27]。例如，OLT1177 作为一种新型 NLRP3 抑制剂，在临床前研究中显示出显著的抗炎活性[28]。此外，TAK1 抑制剂 LL-Z1640-2 通过抑制 NLRP3 炎症小体的表达，能够显著缓解 CIA 小鼠的关节炎症和骨破坏[29]。值得关注的是，传统中药也被证实可以通过抑制 NLRP3 炎症小体的表达，发挥抗 RA 作用。研究表明，中药复方白虎桂枝汤被证实能够通过抑制 TLR4 介导的 NLRP3 炎症小体的激活发挥抗 RA 作用[30]。

2.2　Caspase-1 抑制剂　Caspase-1 抑制剂在小鼠 RA、骨关节炎等免疫性疾病的治疗中表现出良好的治疗效果[31]。其中，VX740 和 VX765 这两种 Caspase-1 抑制剂均被证实具有显著的抗炎活性，VX740 通过抑制 Caspase-1 介导的 GSDMD 剪切和细胞膜穿孔，抑制细胞焦亡和炎症反应。VX740 在 RA 患者临床试验中表现出明显的抗炎作用，但由于严重的肝毒性等不良反应限制了其在临床中的应用[31]。此外，VX765 可能通过 Nrf2 通路减轻软骨细胞的炎症反应，从而缓解小鼠局部炎症[32]。

2.3　IL-1β 和 IL-18 抑制剂　抑制 IL-1β 和 IL-18 等炎症因子的释放一直是治疗自身免疫性疾病的研究热点。目前已有三种 IL-1β 抑制剂被批准用于临床，包括 Anakinra、Rilonacept 以及 Canakinumab。Anakinra 在 RA 的治疗中已有 20 年的历史，而 Rilonacept 和 Canakinumab 作为其替代品，这三种制剂均可有效抑制 IL-1β，发挥抗炎作用。此外，Dong 等发现，抗瓜氨酸蛋白抗体（ACPA）可以激活 pannexin 通道，诱导 ATP 的释放，进而导致巨噬细胞中 P2X7-NLRP3 炎症小体的激活和 IL-1β 的成熟[33]。因此，ACPA 血清学阳性可作为预测 RA 患者早期关节损伤和残疾概率的独立危险因素，ACPA 也可作为抑制 IL-1β 的药物靶点。除 IL-1β 抑制剂外，研究人员还开发了直接抑制 IL-1R 的药物，如 AMG108 抗体可结合并中和 IL-1R，导致 IL-1β 和 IL-1α 信号转导完全消失[34]。在 IL-18 抑制剂方面，目前研发药物较少，其中 GSK1070806 仍处于早期研发阶段[35]。临床试验中，重组 IL-18 结合蛋白 Tadekinig α 在成人斯蒂尔病发病中显示阳性结果[36]，支持了 IL-18 在炎症和免疫失调中的作用假说。

3　中药对于 RA 细胞焦亡的调控机制研究

RA 是一种以关节滑膜炎症为主要特征的慢性自身免疫性疾病，其发病机制复杂且尚未完全阐明。研究表明，Caspase-1 能够诱导 IL-1β、IL-18 等促炎因子的产生和释放，从而触发级联炎症反应。Caspase-4/-5/-11 不能激活 IL-1β 和 IL-8，但能够通过 GSDMD 和 GSDME 诱导细胞焦亡。现代药理研究揭示，中药能够通过调控细胞焦亡进程，达到降低炎症反应等治疗 RA 的目的，且具有不良反应小而少以及简、便、廉等优势，可以有效缓解个人、家庭及社会的经济负担。如 Fig.1 所示，中医药主要通过 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 经典途径，抑制 NLRP3 炎症小体的表达，从而抑制细胞焦亡。此外，还可以通过调控 Caspase-4/-5/-11/GSDMD 非经典途径[37]抑制焦亡。

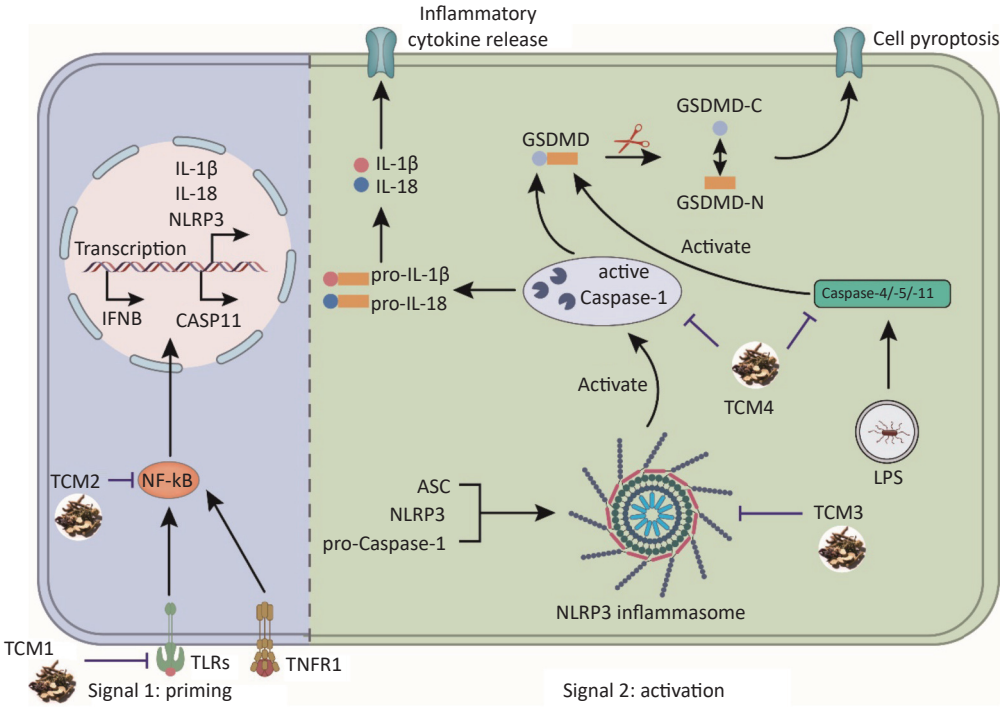


Fig.1 Primary molecular mechanisms by which traditional Chinese medicine (TCM) alleviates rheumatoid arthritis by regulating pyroptosis.

In the schematic diagram, TCM1 that targets TLR4 includes the monomer derivative of paeoniflorin, mangiferin, cinnamic acid, Baihu-Guizhi decoction and Gancao-Fuzi decoction. TCM2 that inhibits the phosphorylation of NF-κB represents isochlorogenic acid A. TCM3 that targets NLRP3 includes punicalagin, berberine, wogonin, luteolin, icariin, Duanteng Yimu decoction, Qingre Huoxue formula, Duhuo Jisheng decoction, Bitongqing decoction, Sishen decoction, Xinfeng capsule and Wanbiqing pills. TCM4 that decreases the expression of Caspase-1, 4, 5 represents Jinwujiangu capsule. TCM1, TCM2 and TCM3 regulate pyroptosis through the classical pyroptosis pathway, while TCM4 regulates pyroptosisthrough both the classical and non-classical pyroptosis pathway.

3.1 中药单体化合物的作用机制 中药单体化合物是从传统中药中分离纯化获得的具有明确化学结构的活性成分。研究发现，中药单体可通过调节 NLRP3 炎症小体及其上下游信号分子的活性发挥抗焦亡作用(Tab.1)。例如，石榴中提取的安石榴苷在 CIA 小鼠模型中表现出显著的抗 RA 活性，其作用机制包括下调 NLPR3 和 Caspase-1 的表达以减轻细胞焦亡，同时抑制巨噬细胞向促炎型 M1 表型的极化，降低 iNOS 等促炎因子的释放，并促进 Arg-1、IL-10、CD206 等抗炎型 M2 巨噬细胞标志物的表达[38]。芍药苷经结构修饰后获得的单体衍生物能够通过调控 TLR4/NLRP3/GSDMD 信号通路抑制巨噬细胞焦亡[39]。白虎桂枝汤中的芒果苷和肉桂酸通过协同作用，能够抑制 TLR4/PI3K/AKT/NF-κB 信号通路，进而降低 NLRP3 的活化和下游 Caspase-1 的表达，减少炎症因子 IL-1β、IL-18 的释放，抑制细胞焦亡[40]。从黄连中分离得到的生物碱类化合物小檗碱，可通过降低

Tab.1 Chinese herbal compounds for improving RA by regulating pyroptosis

No.	Compounds	Description	Model	Treatment	Mechanism	References
1	Punicalagin	Pomegranate peel	CIA mice	10 and 20 mg·kg^{-1}·d^{-1}, i.p.	(1) Downregulate the expression of NLRP3 and caspase-1, (2) Decrease the expression of iNOS and proinflammatory cytokines released by M1 macrophages, and increase the expression of Arg-1 and IL-10 released by M2 macrophages.	[38]

Continued from Tab. 1

No.	Compounds	Description	Model	Treatment	Mechanism	References
2	The monomer derivative of paeoniflorin	Paeoniflorin	AIA rats	50 mg·kg^{-1}·d^{-1}, i.g.	Decrease the expressions of TLR4, MyD88, NLRP3, Caspase-1, ASC, and GSDMD-N in macrophage, down-regulate the cytokine levels of IL-18 and IL-1β, and regulate the M1/M2 ratio.	[39]
3	Mangiferin and cinnamic acid	Baihu-Guizhi decoction	AIA-M rats, RAW264.7 cells, MH7A cells	Animal assay: mangiferin 600.912 mg·kg^{-1}·d^{-1}, i.g. cinnamic acid 46.652 mg·kg^{-1}·d^{-1}, i.g. Cell assay: mangiferin 1.69 ng/mL and cinnamic acid 0.13 ng/mL for 24 h	Inhibit NF-kB via TLR4/PI3K/AKT signaling to suppress the activation of the NLRP3 inflammasome, leading to the downregulation of downstream Caspase-1, the reduced release of IL-1β and IL-18.	[40]
4	Berberine	Coptis chinensis	CIArats, MH7A cells	Animal assay: 200 mg·kg^{-1}·d^{-1}, i.g. Cell assay: 10 μmol/L	(1) Inhibit RA-FLS pyroptosis by downregulating of NLRP3 and Caspase-1, (2) ease the pro-inflammatory activities via activating the Hippo signaling pathway.	[41]
5	Wogonin	Scutellaria baicalensis	CIA rats	50, 100 and 200 mg·kg^{-1}·d^{-1}, i.g.	Reduce the expression of NLRP3, pro-Caspase-1, Caspase-1 protein, and reduce the levels of IL-1β, TNF-α and IL-18.	[42]
6	Luteolin	Honeysuckle and selfheal, et al.	CIA rats	100 mg·kg^{-1}·d^{-1}, i.g.	Decrease the expression of NLRP3, Caspase-1, RANKL, VEGF, HIF-1α protein in voix pedis and enhance the expression of OPG protein in bone tissue.	[43]
7	Isochlorogenic acid A	Honeysuckle et al.	CIA rats	50 and 100 mg·kg^{-1}·d^{-1}, i.g.	Decrease the phosphorylation of NF-κB to reduce the expression of NLRP3 and Caspase-1, and reduce the levels of IL-1β, TNF-α and IL-18.	[44]
8	Icariin	Epimedium	CIA mice	10, 20 and 40 mg·kg^{-1}·d^{-1}, i.g.	Decrease the expression of NLRP3, Caspase-1, and inhibit the activation of NLRP3 inflammasomes, while inhibiting the expression of IL-1β and IL-18.	[45]

Caspase-1、NLRP3 和 GSDMD 表达水平来抑制类风湿关节炎成纤维细胞样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis, RA-FLS)的焦亡，同时还能通过激活 Hippo 信号通路来减轻 RA-FLS 促炎活性[41]。黄芩中的汉黄芩素作为一种黄酮类化合物，具有显著的抗炎和抗肿瘤作用，可以改善 CIA 大鼠的滑膜病理损伤，通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化来减轻炎症反应[42]。此外，木犀草素[43]、异绿原酸[44]及淫羊藿苷[45]均可以通过抑制 NLRP3 炎症小体过度活化，改善 RA 症状。

3.2 中药复方与中成药的协同作用机制 RA 的发病过程涉及多个信号通路的协同作用，因此多

靶点治疗策略具有独特优势。中药复方和中成药通过其独特的“多组分-多靶点-多通路”作用特点，在临床治疗中发挥着重要作用。实验研究证实，中药复方可通过抑制细胞焦亡来改善 RA 症状（Tab.2）。例如，白虎桂枝汤通过抑制 TLR4/PI3K/AKT/NLRP3 信号通路，进而调控 NLRP3 炎症小体的激活和 GSDMD 介导的焦亡过程，从而缓解关节炎症和骨侵蚀[40]。断藤益母汤能显著下调 RA 软骨细胞 HMGB1 和 NLRP3 的表达，抑制炎症反应和细胞焦亡[46]。经典方剂甘草附子汤加入知母、白芍、威灵仙、鸡血藤、木瓜和伸筋草后，可以有效抑制 GSDMD 介导的细胞焦亡，改善 CIA 大鼠关节滑膜炎症[47]。此外，清热活血方、苗药验方四大血、独活寄生汤、痹痛清、四神煎等多个经典方剂均可通过调控 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路抑制焦亡过程[48-52]。中成药新风胶囊含药血清可通过抑制 RA-FLS 细胞 NLRP3 炎症小体、Caspase-1、GSDMD 蛋白表达，抑制 RA-FLS 异常增

Tab.2 Chinese herbal formulas for improving RA by regulating pyroptosis

NO.	Chinese herbal formulas	Model	Treatment	Mechanism	References
1	Baihu-Guizhi decoction	AIA-M rats, RAW264.7 cells, MH7A cells	Animal assay: 21.4 g·kg^{-1}·d^{-1}, i.g. Cell assay: 28.54 mg/mL for 24 h	Inhibit NF-kB via TLR4/PI3K/AKT signaling to suppress the activation of the NLRP3 inflammasome, leading to the downregulation of downstream Caspase-1, the reduced release of IL-1β and IL-18.	[40]
2	Duanteng Yimu decoction	RA mice chondrocyte	6, 12 and 24 μg/mL for 24 h	Decrease the expression of HMGB1 and NLRP3 in RA chondrocytes, and decrease mRNA expressions of Caspase-1, IL-1β and IL-18.	[46]
3	Gancao-Fuzi decoction	CIA rats	4, 8 and 16 g·kg^{-1}·d^{-1}, i.g.	Inhibit the protein expression of TLR4, cleaved Caspase-1, NLRP3, GSDMD-N, IL-1β, IL-6 in CIA rats, and increase the expression of IL-10.	[47]
4	Qingre Huoxue formula	CIA rats	8.5, 17 and 34 g·kg^{-1}·d^{-1}, i.g.	Down-regulate the expression of NLRP3/Caspase-1/GSDMD mRNA in the cell pyroptosis pathway and reduce the release of IL-1β and IL-18 inflammatory factors.	[49]
5	Sidaxue	MH7A cells	5, 10, 20 and 40 mg/L for 24 h	Down-regulate the expressions of TNF-α, IL-1β and IL-18, up-regulate the expressions of Bax, Fas, and FasL, and inhibit Bcl-2 and caspase-1 protein expressions.	[52]
6	Duhuo Jisheng decoction	AIA rats chondrocyte	Drug serum	Down-regulate the mRNA and protein level of NLRP3, Caspase-1, ASC, IL-1β and IL-18 in RA model chondrocyte cells via NLRP3/Caspase-1 signaling.	[51]

Continued from Tab. 2

NO.	Chinese herbal formulas	Model	Treatment	Mechanism	References
7	Bitongqing decoction	CIA rats, RAW264.7 cells	Animal assay: 9.68, 19.35 and 38.7 g·kg^{-1}·d^{-1}, i.g. Cell assay: 5, 10 and 15% drug serum	Suppress the expression of proteins in the NLRP3/Caspase-1/GSDMD pathway, and reduce the levels of IL-1β and IL-18.	[48]
8	Sishen decoction	AIA rats	4.5, 9 and 18 g·kg^{-1}·d^{-1}, i.g.	Inhibit ASIC1a/NLRP3 pathway activation, and decrease the expression of NLRP3, ASC and Caspase-1.	[50]
9	Xinfeng capsule	RA-FLS	20% drug serum	Alleviate inflammatory response of joints in RA by inhibiting pyroptosis of the FLS through inhibition of the NLRP3/GSDMD pathway.	[53]
10	Wanbiqing pills	RA patients with damp-heat obstruction syndrome	12 g/d for 4 weeks, p.o.	Inhibit the expression of NLRP3, Caspase-1, IL-1β and IL-18 mRNA, and reduce the inflammatory response.	[54]
11	Jinwujiangu capsule	New Zealand White rabbits; RA-FLS cells	Animal assay: 7.29 g^{-1}·kg·d^{-1}, i.g. Cell assay: 5%, 15% and 20% drug serum	Down-regulate the expression of Caspase-1, 3, 4, 5, GSDMD, NLRP3, ASC, IL-1β, IL-18, and downregulate the number of double-positive FITC anti-caspase-1 and PI.	[37]

殖，从而抑制其焦亡[53]。体内实验证实中成药顽痹清丸可以抑制 NLRP3、Caspase-1、IL-1β 和 IL-18 mRNA 表达，减轻炎症反应[54]。值得注意的是，中药复方不仅作用于经典焦亡通路，还可以通过非经典焦亡途径抑制焦亡。金乌健骨胶囊已被证实能够显著下调 Caspase-1/3/4/5、GSDMD、NLRP3、ASC、IL-1β 和 IL-18 的表达水平，同时减少双阳性抗 Caspase-1 和 PI 的细胞数量，抑制 RA-FLS 的增殖，表明金乌健骨胶囊可能通过 NLRP3/Caspase/GSDMD 经典途径及 Caspase-4、Caspase-5/GSDMD 非经典途径调节焦亡过程[37]。

4 展望与挑战

RA 作为一种病因复杂、表现多样的自身免疫性疾病，目前尚无有效的根治方法。传统治疗药物如非甾体抗炎药、糖皮质激素等虽然疗效确切，但存在明显的不良反应；改善病情抗风湿药如甲氨蝶呤、来氟米特等起效慢。相比之下，中药因其“多靶点、多成分、多途径”的作用特点，在 RA 治疗中展现出独特的优势。然而，当前的研究仍存在以下局限：(1)大多数研究停留在动物和体外实验阶段，缺乏高质量的临床证据；(2)对焦亡调节机制的研究过于集中在 NLRP3 介导的经典途径，对非经典途径和其他炎症小体的研究相对不足；(3)中药通过调控焦亡来治疗 RA 的分子靶点尚未完全明确。

未来研究应重点关注：(1)加强中药复方和中成药的作用机制研究，之前中药复方和中成药研究大多集中在中药的整体研究方面，中药有效性并没有反映在这些复杂组分中单个成分的作用上。未来可以结合药理学数据库和分析平台、生物信息学、分子对接技术、基因敲除等现代药理学方法进行成分研究，发现潜在治疗靶点及生物活性成分，明确药物作用的物质基础；(2)深入探讨非经典焦亡途径及其他焦亡途径在 RA 发病中

的作用及中药调控机制。中药可以通过多种途径影响细胞焦亡，包括由 Caspase-1 介导的经典通路、由 Caspase-4、Caspase-5 和 Caspase-11 介导的非经典通路以及其他通路。目前研究大多集中在由 Caspase-1 介导的经典通路，未来可以多聚焦于非经典通路及其他通路，多角度分析 RA 病理机制及中药抗 RA 作用机制；(3)开展高质量的临床研究，为中药治疗 RA 提供循证医学证据。由于动物模型与人类模型的内在生物学差异，以及细胞系中缺乏真实复杂的细胞微环境，中药调控焦亡的实验模型可靠性受到限制。

越来越多的证据表明，细胞焦亡在 RA 发病机制中发挥不可或缺的作用。总之，NLRP3 炎症小体可能是 RA 焦亡机制上游通道的重要靶点，深入探索 NLRP3 炎症小体介导的焦亡信号通路与 RA 的关系，以及中药防治 RA 的治疗靶点和活性成分，明确其具体机制，可以为中药治疗 RA 提供新的思路，也为阐明 RA 机制提供新的角度。

参考文献

[1] Di Matteo A, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 2023, 402(10416): 2019-2033.

[2] 沈小兰, 刘小曼, 侯晓强, 等. 黄芩苷抑制类风湿关节炎滑膜炎症机制及临床应用的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2024, 40(22): 3256-3261.

[3] Diaz-Gonzalez F, Hernandez-Hernandez MV. Rheumatoid arthritis [J]. Med Clin (Barc), 2023, 161(12): 533-542.

[4] Liang F, Zhang F, Zhang L, et al. The advances in pyroptosis initiated by inflammasome in inflammatory and immune diseases [J]. Inflamm Res, 2020, 69(2): 159-166.

[5] 史秀丽, 陈嘉琪, 朱璠, 等. miR-143-3p 靶向调控 TLR2/NF-κB/NLRP3 通路对溃疡性结肠炎细胞焦亡的影响 [J]. 实用医学杂志, 2024, 40(15): 2056-2062.

[6] Vasudevan SO, Behl B, Rathinam VA. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage [J]. Semin Immunol, 2023, 69: 101781.

[7] 陈甲秀, 陈健, 臧海珍, 等. 黄芪桂枝五物汤配合活络效灵丹加减对不同分期类风湿关节炎患者的临床疗效观察 [J]. 现代中药研究与实践, 2024, 38(2): 64-68.

[8] 李甜, 刘君, 董秋梅. 基于肠道菌群探讨中药防治类风湿关节炎研究进展 [J]. 现代中药研究与实践, 2023, 37(6): 99-102.

[9] 李吉东, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. NLRP3 介导细胞焦亡探讨中医药干预痛风性关节炎研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2025, 31(4): 558-563.

[10] 武君珂, 张芳芳, 黄丽平, 等. 基于 NLRP3 介导细胞焦亡在类风湿性关节炎中的机制及中医药研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(24): 8632-8643.

[11] 梁锋, 吴仪, 沈思远, 等. NLRP3 炎症小体激活在关节炎性疾病中的研究进展 [J]. 中国临床研究, 2025, 38(1): 155-160.

[12] 崔馨予, 康惠琴, 贺佩鑫, 等. 中医药干预 NLRP3 炎症小体治疗类风湿关节炎研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2025, 36(1): 1-10.

[13] Li Y, Zheng JY, Liu JQ, et al. Succinate/NLRP3 inflammasome induces synovial fibroblast activation: Therapeutical effects of clematichinenoside AR on arthritis [J]. Front Immunol, 2016, 7: 1-11.

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

[15] Chen S, Luo Z, Chen X. Hsa_circ_0044235 regulates the pyroptosis of rheumatoid arthritis via miR-135b-5p-SIRT1 axis [J]. Cell Cycle, 2021, 20(12): 1107-1121.

[16] Ibrahem R, Raghip MA, Abdelwahed MM, et al. Role of some inflammasomes in rheumatoid arthritis patients in Egypt [J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(11): 8809-8815.

[17] Ippagunta SK, Brand DD, Luo J, et al. Inflammasome-independent role of apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC) in T cell priming is critical for collagen-induced arthritis [J]. J Biol Chem, 2010, 285(16): 12454-12462.

[18] Jiang Q, Wang X, Xu X, et al. Inflammasomes in rheumatoid arthritis: a pilot study [J]. BMC Rheumatol, 2023, 7(1): 39.

[19] Ren C, Chen J, Che Q, et al. IL-37 alleviates TNF-alpha-induced pyroptosis of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes by inhibiting the NF-kappaB/GSDMD signaling pathway [J]. Immunobiology, 2023, 228(3): 152382.

[20] 刘一博, 齐丹, 郑冬, 等. 类风湿性关节炎患者超声滑膜 IL-18 水平及临床意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2025, 24(4): 430-435.

[21] Chen Y, Ye Y, Liu H, et al. Interleukin-18 gene polymorphisms and rheumatoid arthritis susceptibility: An umbrella review of meta-analyses [J]. J Immunol Res, 2024, 2024: 6631033.

[22] Ye XJ, Tang B, Ma Z, et al. The roles of interleukin-18 in

collagen-induced arthritis in the BB rat [J]. Clin Exp Immunol, 2004, 136(3): 440-447.

[23] Ruth JH, Park CC, Amin MA, et al. Interleukin-18 as an in vivo mediator of monocyte recruitment in rodent models of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(3): R118.

[24] Amin MA, Rabquer BJ, Mansfield PJ, et al. Interleukin 18 induces angiogenesis in vitro and in vivo via Src and Jnk kinases [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(12): 2204-2212.

[25] Zhang W, Cong XL, Qin YH, et al. IL-18 upregulates the production of key regulators of osteoclastogenesis from fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis [J]. Inflammation, 2013, 36(1): 103-109.

[26] Rui H, Yan T, Hu Z, et al. The association between caspase-5 gene polymorphisms and rheumatoid arthritis in a Chinese population [J]. Gene, 2018, 642: 307-312.

[27] Hong Z, Zhang X, Zhang T, et al. The ROS/GRK2/HIF-1alpha/NLRP3 pathway mediates pyroptosis of fibroblast-like synoviocytes and the regulation of monomer derivatives of paeoniflorin [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 4566851.

[28] Wang J, Li LL, Zhao ZA, et al. NLRP3 Inflammasome-mediated pyroptosis in acute lung injury: roles of main lung cell types and therapeutic perspectives [J]. Int Immunopharmacol, 2025, 154: 114560.

[29] Tenshin H, Teramachi J, Ashtar M, et al. TGF-beta-activated kinase-1 inhibitor LL-Z1640-2 reduces joint inflammation and bone destruction in mouse models of rheumatoid arthritis by inhibiting NLRP3 inflammasome, TACE, TNF-alpha and RANKL expression [J]. Clin Transl Immunol, 2022, 11(1): e1371.

[30] Li W, Mao X, Wang X, et al. Disease-modifying anti-rheumatic drug prescription Baihu-Guizhi decoction attenuates rheumatoid arthritis via suppressing Toll-like receptor 4-mediated NLRP3 inflammasome activation [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 743086.

[31] Kudelova J, Fleischmannova J, Adamova E, et al. Pharmacological caspase inhibitors: research towards therapeutic perspectives [J]. J Physiol Pharmacol, 2015, 66(4): 473-482.

[32] 黄婉然, 涂君雪, 乔爱卿, 等. VX765 对大鼠骨关节炎和软骨细胞炎症的作用 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2024, 38(1): 74-81.

[33] Dong X, Zheng Z, Lin P, et al. ACPAs promote IL-1beta production in rheumatoid arthritis by activating the NLRP3 inflammasome [J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(3): 261-271.

[34] Rodriguez-Merchan EC. The current role of disease-modifying osteoarthritis drugs [J]. Arch Bone Jt Surg, 2023, 11(1): 11-22.

[35] Guha A, Diaz-Pino R, Fagbemi A, et al. Very early-onset IBD-associated IL-18opathy treated with an anti-IL-18 antibody [J]. J Clin Med, 2024, 13(20): 1-8.

[36] Fauteux-Daniel S, Merlo PL, Girard-Guyonvarc'HC, et al. The role of interleukin-18 and interleukin-18 binding protein in K/BxN serum transfer-induced arthritis [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1215364.

[37] Ling Y, Xiao M, Huang ZW, et al. Jinwujiangu capsule treats fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis by inhibiting pyroptosis via the NLRP3/CAPS-ES/GSDMD pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 4836992.

[38] Ge G, Bai J, Wang Q, et al. Punicalagin ameliorates collagen-induced arthritis by downregulating M1 macrophage and pyroptosis via NF-κB signaling pathway [J]. Sci China Life Sci, 2022, 65(3): 588-603.

[39] Xu L, Wang H, Yu QQ, 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(Pt A): 108169.

[40] Li W, Wang K, Liu Y, et al. A novel drug combination of mangiferin and cinnamic acid alleviates rheumatoid arthritis by inhibiting TLR4/NFkappaB/NLRP3 activation-induced pyroptosis [J]. Front Immunol, 2022, 13: 912933.

[41] 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.

[42] 沈晓庆, 王晶, 李婷君. 汉黄芩素对胶原诱导性关节炎大鼠的治疗作用及对 NLRP3 炎症小体的影响 [J]. 中医药导报, 2021, 27(8): 26-30.

[43] 刘杨, 吕冰清, 吴玉梅, 等. 木犀草素抑制类风湿关节炎大鼠 NLRP3 炎性小体活化增强关节骨保护作用研究 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 513-516.

[44] 刘杨, 段学清, 严福林, 等. 异绿原酸 A 抑制 NLRP3 炎性复合体/NF-κB 活化减轻胶原诱导型关节炎大鼠炎症反应 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(10): 1415-1419.

[45] 雷杰, 张志文, 贺梦吟, 等. 淫羊藿苷对类风湿关节炎小鼠 NLRP3 炎性小体信号通路的影响 [J]. 现代中西

医结合杂志, 2020, 29(29): 3206-3211.
[46] 李楠, 马庆宇, 韩隆胤, 等. 补肾活血法对类风湿关节炎软骨细胞焦亡及 HMGB1/NLRP3 信号通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 1929-1933.
[47] 张铭, 吴天宇, 刘小碣, 等. 甘草附子汤加减方通过抑制 GSDMD 介导的焦亡治疗 CIA 大鼠的作用机制研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(2): 325-334.
[48] Wu Y, Zhang Y, Wang Z, et al. Bitongqing attenuates CIA rats by suppressing macrophage pyroptosis and modulating the NLRP3/Caspase-1/GSDMD pathway [J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 5453-5469.
[49] 尚碧月, 姜泉, 夏聪敏, 等. 基于细胞焦亡探讨中药复方对 CIA 大鼠炎症的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(4): 593-597.
[50] Zhao Y, Chen Y, Wang Z, et al. The method of Yiqi Yangyin Tongluo can attenuate the pyroptosis of rheumatoid arthritis chondrocytes through the ASIC1a/NLRP3 signaling pathway [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(3): 145.
[51] 彭程, 高明利, 于静, 等. 基于 NLRP3/caspase-1 信号通路影响软骨细胞焦亡探讨独活寄生汤干预类风湿关节炎作用机制 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(9): 32-36.
[52] 吴宁, 袁桃花, 姬进忠, 等. 苗药验方四大血对人类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡和焦亡的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(10): 1473-1483.
[53] 王露琳, 汪元, 刘健, 等. 新风胶囊含药血清抑制脂多糖诱导的类风湿关节炎大鼠的滑膜成纤维细胞焦亡 [J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(12): 1846-1851.
[54] 王秋苑, 岳辰, 刘又文, 等. 顽痹清丸对类风湿关节炎湿热痹阻证患者血清细胞焦亡相关因子表达的影响 [J]. 中医杂志, 2023, 64(12): 1240-1247.

Research progress in traditional Chinese medicine regulating pyroptosis for treating rheumatoid arthritis

XU Xixi[1], WANG Qing[2], SHI Yuanyuan[3], WANG Qiaoxue[1], LONG Huan[1]

[1] Department of Pharmacy, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210000, Jiangsu, China; [2] Jiangsu Medical Association, Nanjing 210000, Jiangsu, China; [3] Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830013, Xinjiang, China

ABSTRACT Rheumatoid arthritis is a chronic, progressive autoimmune disease. Disease progression can lead to joint swelling, deformity, and loss of function, severely affecting the patients' quality of life in the late stage of disease development. In recent years, it has been shown that pyroptosis, as a form of programmed cell death, plays a key role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Pyroptosis is triggered by inflammasome activation and participates in the immune inflammatory response of rheumatoid arthritis through regulating the release of pro-inflammatory factors and immune cell activation. Traditional Chinese medicine, with its multi-target and multi-pathway characteristics, can effectively regulate rheumatoid arthritis-related pyroptosis processes. This review systematically summarized the important role of cell pyroptosis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, and the regulatory mechanisms of traditional Chinese medicine on pyroptosis related to rheumatoid arthritis, providing a new entry point for discussing the mechanisms of rheumatoid arthritis and a theoretical basis for developing traditional Chinese medicine treasure house.

KEYWORDS rheumatoid arthritis; pyroptosis; traditional Chinese medicine; NLRP3 inflammasome; signal pathway