

NLRP3 炎性小体与慢性疼痛

赵庆祥 吴小娟 高勇 林峰 商青青

【摘要】 慢性疼痛是一类机制复杂的疾病,神经炎症被广泛认为是一种重要的促进机制。而 NLRP3 炎性小体是模式识别受体激活后形成的一种多蛋白复合体,在接收到外源性和内源性信号后,能促进炎性细胞因子的产生,继而引发神经炎症。众多证据表明,NLRP3 炎性小体介导的神经炎症在慢性疼痛的发生发展中起着重要作用,靶向 NLRP3 可能是一种新颖而有效的慢性疼痛治疗策略,是近年来研究的热点之一。基于上述背景,本文综述了 NLRP3 炎性小体在慢性疼痛中作用的最新进展。

【关键词】 NLRP3 炎性小体;慢性疼痛;白细胞介素-1 β ;白细胞介素-18

NLRP3 inflammasomes and chronic pain ZHAO Qingxiang, WU Xiaojuan, GAO Yong, LIN Feng, SHANG Qingqing. Department of Pain Management, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, China

Corresponding author: WU Xiaojuan, Email: wht_159@163.com

【Abstract】 Chronic pain is a series of disease with complex mechanism, and neuroinflammation was widely considered as a vital mechanism. NLRP3 inflammasomes are multiprotein complex formed from the activation of pattern recognition receptors. After receiving exogenous and endogenous noxious signals, they could facilitate the production of inflammatory cytokines and trigger neuroinflammation. The emerging researches have displayed that NLRP3 inflammasomes mediated neuroinflammation played a critical role in the development and formation of chronic pain, so targeting NLRP3 inflammasomes may be a novel and effective strategy for the treatment of chronic pain, which has been a hotspot in recent years. This review presents a narrative overview of the current understanding of the role of NLRP3 inflammasomes in chronic pain.

【Key words】 NLRP3 inflammasomes; Chronic pain; Interleukin-1 β ; Interleukin-18

慢性疼痛是一类机制复杂、发病率高的疾病,炎症激活是一种促使疼痛形成的关键机制,是近年来研究的热点^[1]。其中,NOD 样受体蛋白(NOD-like receptor complex proteins, NLRPs)是细胞内一种包括 NLRP、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)及半胱天冬酶-1(caspase-1)前体的多蛋白复合体,是先天免疫系统的重要组成部分,它在接收到外源性和内源性信号后被激活,可将 caspase-1 前体转化为活性 caspase-1,促进白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)的成熟和分泌,同时活化的物质还参与切割形成 gasdermin D 分子诱导细胞焦亡(pyroptosis)^[2],引发机体的炎症反应。迄今为止,已有多种炎性小体,包括 NLRP1、NLRP3、NOD 样受体 C4(NOD-like receptor C4, NLRC4)、pyrin 和黑色素瘤缺失因子 2(absent in melanoma 2, AIM2)等,在慢性疼痛的形成中起重要作用。目前研究最多的是 NLRP3 炎性小体,靶向 NLRP3 炎性小体可能是一种有效的

慢性疼痛治疗策略。基于上述背景,本文针对 NLRP3 炎性小体的活化、调控以及在慢性疼痛中的作用进行重点描述。

NLRP3 炎性小体的活化及调控

由于 NLRP3 炎性小体在病理生理中的重要作用,其激活机制目前已成为研究重点,通常认为其活化需要启动和激活两个阶段。启动阶段,各类激活剂可通过细胞膜上的 Toll 样受体 4(Toll-like receptor-4, TLR4)启动核转录因子- κ B(nuclear factor-Kappa-B, NF- κ B),并诱导 NLRP3、IL-1 β 和 IL-18 等相关前体转录;激活阶段,多种结构性质不同的外源刺激,如细菌 DNA 和细菌毒素等,即病原体相关分子模式,内源性代谢物如 ATP、尿酸、淀粉样蛋白、胆固醇结晶、脂肪酸等,即危险相关模式分子,介导 NLRP3 炎性小体各组分(NLRP3、ASC、caspase-1)的组装及激活,促进 IL-1 β 、IL-18 等炎性因子的加工及分泌,同时还参与切割形成 gasdermin D 分子诱导细胞焦亡,引起机体炎症反应。目前尚无研究表明 NLRP3 炎性小体是直接被激活的^[3],提示 NLRP3 炎性小体可能是通过共同的上游信号通路所活化,主要包括:离子平衡失调、线粒体功能紊乱及活性氧产生、嘌呤能信号开放、溶酶体内容物释放和非经典通路激活等。

DOI:10.12089/jca.2021.07.023

作者单位:256603 山东省滨州市,滨州医学院附属医院疼痛科(赵庆祥、高勇、商青青),数据统计中心(吴小娟),麻醉科(林峰)
通信作者:吴小娟,Email: wht_159@163.com

离子平衡失调 离子平衡失调是 NLRP3 炎性小体活化的必需条件,主要包括 K^+ 外流、 Ca^{2+} 信号和 Cl^- 外流等。(1) K^+ 外流:已知的大部分 NLRP3 炎性小体活化剂如尼日利亚菌素、颗粒物质等,均可诱导 K^+ 外流,引起 NLRP3 炎性小体活化,故细胞内 K^+ 浓度的改变可能是 NLRP3 炎性小体活化的一个关键上游因素。但 K^+ 外流并不是 NLRP3 炎性小体活化的特异性事件。Groß 等^[4]研究表明,某些小分子物质(如咪唑莫德)可使巨噬细胞中的 NLRP3 炎性小体发生活化突变,且不被细胞外 K^+ 浓度影响。因此, K^+ 外流是 NLRP3 炎性小体活化中的重要因素,但非特有因素。(2) Ca^{2+} 信号:NLRP3 炎性小体的活化需要 Ca^{2+} 信号的参与。首先, Ca^{2+} 信号可引起 K^+ 外流;其次, Ca^{2+} 超载可使线粒体损伤,释放更多 ROS,ROS 是活化 NLRP3 炎性小体的关键因素,可进一步激活 NLRP3 炎性小体;此外,内质网作为储存 Ca^{2+} 的主要细胞器,在 NLRP3 炎性小体活化过程中起着重要作用,使用药物抑制剂或是 shRNA 敲除内质网上的 Ca^{2+} 释放通道,可减弱 Ca^{2+} 动员及 NLRP3 炎性小体活化。(3) Cl^- 外流:Tang 等^[5]通过实验研究了 Cl^- 外流在 NLRP3 炎性小体活化中的作用,结果表明,降低细胞 Cl^- 浓度可诱导细胞内 NLRP3 炎性小体的激活和促进 IL-1 β 的产生, Cl^- 外流是 K^+ 外流-线粒体 ROS 轴的下游事件,但 Cl^- 外流调节 NLRP3 炎性小体的具体机制尚未明确。Green 等^[6]通过分别抑制 K^+ 或 Cl^- 外流,将 K^+ 外流作用从 Cl^- 外流中分离出来,结果表明, K^+ 外流具有驱动 NLRP3 炎性小体寡聚的作用, Cl^- 外流则在 NLRP3 炎性小体中具有促进 ASC 聚合的作用。

线粒体功能紊乱及活性氧产生 活性氧(reactive oxygen species, ROS),尤其是线粒体 ROS 的产生,是第一个被确定为激活 NLRP3 炎性小体的触发因素。多项研究表明,抑制线粒体呼吸、限制线粒体产生化学物质和避免线粒体耗竭可以阻止 NLRP3 炎性小体的激活^[7]。因此,线粒体 ROS 在 NLRP3 炎性小体的激活中起关键作用,提示线粒体 ROS 诱导 NLRP3 炎性小体活化的可能机制是线粒体 ROS 可以开放敏感离子通道,导致离子变化,建立有利于 NLRP3 炎性小体组装的离子环境,离子环境的改变会进一步损伤健康线粒体,促进线粒体 ROS 产生,形成恶性循环。其次,线粒体 ROS 可氧化受损线粒体释放的线粒体 DNA,氧化的线粒体 DNA 可直接结合并激活 NLRP3 炎性小体。以上研究表明,线粒体 ROS 是 NLRP3 炎性小体激活信号的关键中间体。

嘌呤能信号开放 嘌呤能受体 P2X7R (Purinergic2X7 receptor, P2X7R)是一种 ATP 门控阳离子选择性通道,介导大量的 K^+ 外流和 Ca^{2+} 内流,P2X7R 的开放可调控 NLRP3 炎性小体的表达活性。Demarco 等^[8]研究表明,P2X7R 介导的 NLRP3 炎性小体激活可能与 pannexin-1 表达增加有关,pannexin-1 是一种间隙连接蛋白,是由 P2X7R 所诱导的细胞膜孔隙,细胞损伤会增加 pannexin-1 在组织中的表达,pannexin-1 又可激活细胞中的 NLRP3 炎性小体,敲低 pannexin-1 可减少 NLRP3 炎性小体的释放。因此,靶向嘌呤

能信号可减少 NLRP3 炎性小体的激活。

溶酶体内容物释放 胞外的颗粒物质会通过细胞内吞作用被摄入胞内,诱发溶酶体损伤,导致组织蛋白酶 B 释放到细胞质中,激活 NLRP3 炎性小体。Yang 等^[9]研究表明,释放到细胞质中的组织蛋白酶 B 可引起 K^+ 外流,进一步激活 NLRP3 炎性小体,用组织蛋白酶 B 抑制剂 CA-074-Me 处理巨噬细胞能抑制 NLRP3 炎性小体的活化。Swanson 等^[10]研究表明,组织蛋白酶 B 缺陷的巨噬细胞中虽然 NLRP3 无法被微粒物质激活,但 IL-1 β 并没有减少,因此推测溶酶体破裂释放组织蛋白酶 B 在激活 NLRP3 炎性小体中仅起到部分作用。

非经典通路激活 与经典的 NLRP3 炎性小体需激活 caspase-1 不同,革兰氏阴性细菌感染过程中,胞浆内脂多糖由小鼠 caspase-11 和人类 caspase-4/5 感知,诱导非经典的 NLRP3 炎性小体激活。Downs 等^[11]研究表明,由于 caspase-11 在小鼠静息细胞中表达水平较低,故诱导小鼠 caspase-11 的转录必须有启动信号。在人体中,caspase-4/5 在许多非单核细胞和单核细胞中构成性表达,因此,脂多糖可以直接激活人非经典 NLRP3 炎性小体,不需要启动步骤,并且 caspase-4/5/11 不能直接切割 IL-1 β ,只会促使细胞焦亡,诱发 K^+ 外流,激活经典 NLRP3 炎性小体通路。

总之,通过以上途径,NLRP3 炎性小体可被过度活化,引起机体功能失调。机体内还存在多种抑制 NLRP3 炎性小体过度激活的机制,主要包括 NLRP3 炎性小体的翻译后修饰、细胞自噬、miRNA 和分子伴侣热休克蛋白 90 相互作用蛋白等,它们在多个环节参与 NLRP3 炎性小体活化过程的负性调控,提供足够的免疫保护,避免有害刺激对宿主造成严重的组织损害。

NLRP3 炎性小体在慢性疼痛中的作用

炎性痛 炎性痛是一种非常普遍的慢性疼痛,发病机制复杂。Gao 等^[12]通过观察电针对角叉菜胶诱导的炎性痛的影响,评估 NLRP3 炎性小体是否在炎性痛中发挥作用,结果表明,应用电针可减轻热痛觉和机械痛觉,同时还可抑制 NLRP3 炎性小体激活、caspase-1 切割和 IL-1 β 成熟,提示 NLRP3 炎性小体是炎性痛发生的关键,电针的镇痛作用与抑制 NLRP3 炎性小体的活性有关。Deuis 等^[13]研究表明,在烧伤诱导的炎性痛模型中,NLRP3 炎性小体和 caspase-1 激活,通过促进 IL-1 β 的成熟,诱导炎性痛的发生,靶向敲除 NLRP3 炎性小体,可部分逆转模型鼠痛阈和体重的降低,提示烧伤诱导的炎性痛可能与 NLRP3 炎性小体的激活有关。在痛风、类风湿及感染等多种炎性痛模型中,NLRP3 炎性小体的作用也得到了相关文献证实^[14]。但 Matsuoka 等^[15]研究表明,在角叉菜胶诱导的炎性痛的模型中,背根神经节中 NLRP3 炎性小体的表达虽然增加,但与正常组比较并无统计学差异,NLRP3 炎性小体可能不是角叉菜胶诱导炎性痛的关键分子。Lopes 等^[16]研究表明,在角叉菜胶诱导的炎性痛模型中,外周 caspase-1、IL-1 β 激活;缺乏 NLRP3 炎性小

的小鼠,可减少由角叉菜胶引起的机械和热痛觉过敏。综上所述,尽管 NLRP3 炎性小体在角叉菜胶诱导的炎性痛的作用仍不明确,但在其他多种因素诱导的炎性痛中确实发挥了关键作用,以 NLRP3 炎性小体为靶点的活性抑制可能是减轻某些类型炎性痛的有效策略。

神经病理性疼痛 神经病理性疼痛是慢性疼痛最常见的类型之一,但病因及机制复杂,临床治疗较为困难。刘金凤等^[17]利用坐骨神经慢性缩窄损伤(chronic constriction injury, CCI)模型,研究了 NLRP3 炎性小体在神经病理性疼痛中的作用,CCI 术后,在脊髓背角浅层的小胶质细胞中检测到由 NLRP3 炎性小体、ASC 和 caspase-1 组成的炎性小体平台,同侧脊髓组织中成熟 IL-1 β 的生成增加,鞘内注射 NLRP3 炎性小体的特异性小分子抑制剂 MCC950 可显著降低 CCI 诱导的 IL-1 β 形成和疼痛行为,研究结果表明 NLRP3 炎性小体的形成对 CCI 诱导的神经病理性疼痛至关重要。这一结论在 Grace 等^[18]的研究中得到证实,大鼠 CCI 术后 10 天,连续给予吗啡处理 5 d,结果表明吗啡可显著延长 CCI 诱发的痛觉超敏时间,研究者进一步通过药理学和基因学等方法进行探索,结果表明,吗啡是通过激活脊髓的 NLRP3 炎性小体及 IL-1 β 释放来诱发和维持神经病理性疼痛,其主要由脊髓背角小胶质细胞表达。Pan 等^[19]研究表明,在坐骨神经部分结扎(partial sciatic nerve ligation, pSNL)模型鼠的脊髓中同样可观察到 NLRP3 炎性小体过度激活,miRNA 可通过抑制 NLRP3 炎性小体调节 pSNL 诱导的神经病理性疼痛。Hoffmann 等^[20]也通过研究表明,中枢性神经病理性疼痛大鼠模型的脑组织中 NLRP3 炎性小体明显激活,提示 NLRP3 炎性小体的激活可使大脑皮层或丘脑损伤,诱发丘脑网状神经元 GABA 能改变,抑制腹侧基底中间神经元的功能,导致中枢性疼痛。目前,已有多项研究^[21-22]表明,NLRP3 炎性小体参与了根性痛、三叉神经痛,以及化疗、糖尿病等引起的多种神经病理性疼痛的发生。但 Curto-Reyes 等^[23]研究表明,NLRP3 炎性小体不能调节神经损伤小鼠模型中的疼痛,主要是 NLRP1 炎性小体发挥了关键作用。另外,李黎等^[24]研究表明,NLRP2 炎性小体也参与了神经病理性疼痛的形成。因此,需要进一步研究确定 NLRP3 炎性小体在某些神经病理性疼痛中的作用。

纤维肌痛症 纤维肌痛症(fibromyalgia, FM)是一种普遍存在的慢性疼痛综合征,其特征是全身痛阈降低,由于发病机制尚未明确,目前较难治疗。Cordero 等^[25]研究表明,在 FM 动物模型中存在 NLRP3 炎性小体和 caspase-1 激活现象,并伴有 IL-1 β 和 IL-18 浓度升高,与模型组比较,辅酶 Q10 治疗组血清 NLRP3 炎性小体、caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 的浓度降低,同时痛阈明显升高,提示 NLRP3 炎性小体介导了 FM 相关疼痛的发病。以上观点与 Bullón 等^[26]的研究结果一致,研究者 FM 患者的血清中也观察到腺苷磷酸激活蛋白激酶(AMPK)激活和 NLRP3 炎性小体过度激活,表明 AMPK 磷酸化可通过激活 NLRP3 炎性小体来调节 FM 相关疼痛。最近关于 FM 患者线粒体 DNA 细胞色素 b 基因突变

的报道^[27]也支持这一假设。以上研究表明,NLRP3 炎性小体在 FM 相关疼痛的形成中发挥了重要作用,调控 NLRP3 炎性小体的活性可能是治疗 FM 相关疼痛的一种有效方法。

偏头痛 偏头痛是一种临床上常见的、反复发作的慢性疼痛综合征,严重影响患者的生活质量。贺唯等^[28]应用大鼠偏头痛模型,评估了 NLRP3 炎性小体通路在偏头痛发展过程中的作用,研究者在大鼠三叉神经脊束尾核部位的小胶质细胞中观察到 NLRP3 炎性小体、caspase-1 和 IL-1 β 的浓度升高;通过腹腔注射 NLRP3 炎性小体抑制剂 MCC950 抑制 NLRP3 炎性小体的活性后,观察到 caspase-1、IL-1 β 浓度降低和痛觉过敏的现象。Yue 等^[29]研究表明,在偏头痛大鼠模型中可观察到 P2X7R 激活和 NLRP3 炎性小体过度激活,提示 P2X7R 可通过激活 NLRP3 炎性小体,缓解偏头痛。目前多项研究表明,NLRP3 炎性小体通路在偏头痛形成过程中具有关键作用。正如上述研究所述,NLRP3 炎性小体通路的激活可能有助于阐明偏头痛的复杂病因,以及成为治疗偏头痛的有效靶点。

其他 复杂区域疼痛综合征、慢性盆腔疼痛综合征^[30]、骨癌痛^[31]等其他类型的慢性疼痛均存有 NLRP3 炎性小体过度活化的现象,但此类研究相对较少,故需进一步探索研究 NLRP3 炎性小体在这些慢性疼痛中的作用。

小 结

目前,慢性疼痛形成的病因和机制尚未明确,其发病机制和最佳治疗方法一直是研究热点。NLRP3 炎性小体的研究为慢性疼痛疾病在先天免疫激活的分子机制方面提供了一个新的思路,靶向 NLRP3 炎性小体可能是一种有效的慢性疼痛缓解方法。在慢性疼痛领域中,研究 NLRP3 炎性小体的相关文献大多数只针对现象,缺乏更加全面深入的机制研究。在某些慢性疼痛的发病发展过程中,NLRP3 炎性小体的作用还存有争议。因此,未来的研究重点应该在于详细探索 NLRP3 炎性小体在慢性疼痛中的激活途径以及负性调节因素,进行严格地实验研究,确定 NLRP3 炎性小体在某些慢性疼痛的作用。

参 考 文 献

- [1] 谢泽敏,徐世霞,徐宁,等.神经病理性疼痛致抑郁大鼠海马促炎细胞因子含量的变化.临床麻醉学杂志,2017,33(8):797-800.
- [2] 吴乐,许宏春,叶琴,等.细胞焦亡与术后神经认知障碍关系的研究进展.临床麻醉学杂志,2020,36(11):1130-1132.
- [3] Kelley N, Jeltama D, Duan Y, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. Int J Mol Sci, 2019, 20(13).
- [4] Groß CJ, Mishra R, Schneider KS, et al. K⁺ efflux-independent NLRP3 inflammasome activation by small molecules targeting mitochondria. Immunity, 2016, 45(4):761-773.
- [5] Tang T, Lang X, Xu C, et al. CLICs-dependent chloride efflux is an essential and proximal upstream event for NLRP3 infl-

- ammosome activation. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 202.
- [6] Green JP, Yu S, Martín-Sánchez F, et al. Chloride regulates dynamic NLRP3-dependent ASC oligomerization and inflammasome priming. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(40): E9371-9371E9380.
- [7] Zhong Z, Liang S, Sanchez-Lopez E, et al. New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, 2018, 560(7717): 198-203.
- [8] Demarco B, Chen KW, Broz P. Pannexin-1 channels bridge apoptosis to NLRP3 inflammasome activation. *Mol Cell Oncol*, 2019, 6(4): 1610324.
- [9] Yang Y, Wang H, Kouadir M, et al. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 128.
- [10] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477-489.
- [11] Downs KP, Nguyen H, Dorfleutner A, et al. An overview of the non-canonical inflammasome. *Mol Aspects Med*, 2020, 76: 100924.
- [12] Gao F, Xiang HC, Li HP, et al. Electroacupuncture inhibits NLRP3 inflammasome activation through CB2 receptors in inflammatory pain. *Brain Behav Immun*, 2018, 67: 91-100.
- [13] Deuis JR, Yin K, Cooper MA, et al. Role of the NLRP3 inflammasome in a model of acute burn-induced pain. *Burns*, 2017, 43(2): 304-309.
- [14] Zhang H, Li F, Li WW, et al. The inflammasome as a target for pain therapy. *Br J Anaesth*, 2016, 117(6): 693-707.
- [15] Matsuoka Y, Yamashita A, Matsuda M, et al. NLRP2 inflammasome in dorsal root ganglion as a novel molecular platform that produces inflammatory pain hypersensitivity. *Pain*, 2019, 160(9): 2149-2160.
- [16] Lopes AH, Talbot J, Silva RL, et al. Peripheral NLR4 inflammasome participates in the genesis of acute inflammatory pain. *Pain*, 2015, 156(3): 451-459.
- [17] 刘金凤, 刘丹彦. 神经病理性痛大鼠脊髓 NLRP3 炎症小体表达的变化. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(1): 92-95.
- [18] Grace PM, Strand KA, Galer EL, et al. Morphine paradoxically prolongs neuropathic pain in rats by amplifying spinal NLRP3 inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(24): E3441-E3450.
- [19] Pan Z, Shan Q, Gu P, et al. miRNA-23a/CXCR4 regulates neuropathic pain via directly targeting TXNIP/NLRP3 inflammasome axis. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 29.
- [20] Hoffmann S, Beyer C. A fatal alliance between microglia, inflammasomes, and central pain. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11).
- [21] Liu CC, Huang ZX, Li X, et al. Upregulation of NLRP3 via STAT3-dependent histone acetylation contributes to painful neuropathy induced by bortezomib. *Exp Neurol*, 2018, 302: 104-111.
- [22] Wang YH, Li Y, Wang JN, et al. A novel mechanism of specialized proresolving lipid mediators mitigating radicular pain: the negative interaction with NLRP3 inflammasome. *Neurochem Res*, 2020, 45(8): 1860-1869.
- [23] Curto-Reyes V, Kirschmann G, Pertin M, et al. Neuropathic pain phenotype does not involve the NLRP3 inflammasome and its end product interleukin-1 β in the mice spared nerve injury model. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133707.
- [24] 李黎, 沈江, 徐青荣, 等. 背根神经节核苷酸寡聚化域样受体 2 在大鼠神经病理痛中的作用. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40(5): 606-609.
- [25] Cordero MD, Alcocer-Gómez E, Culic O, et al. NLRP3 inflammasome is activated in fibromyalgia; the effect of coenzyme Q10. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(8): 1169-1180.
- [26] Bullón P, Alcocer-Gómez E, Carrión AM, et al. AMPK phosphorylation modulates pain by activation of NLRP3 Inflammasome. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24(3): 157-170.
- [27] Cordero MD, Alcocer-Gómez E, Marín-Aguilar F, et al. Mutation in cytochrome b gene of mitochondrial DNA in a family with fibromyalgia is associated with NLRP3-inflammasome activation. *J Med Genet*, 2016, 53(2): 113-122.
- [28] 贺维, 龙婷, 张艺馨, 等. NLRP3 炎症小体在慢性偏头痛小鼠三叉神经 脊束尾核的表达及作用. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(7): 490-495.
- [29] Yue N, Huang H, Zhu X, et al. Activation of P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome assembly in hippocampal glial cells mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 102.
- [30] Tudrej KB, Piecha T, Kozowska-Wojciechowska M. Role of NLRP3 inflammasome in the development of bladder pain syndrome interstitial cystitis. *Ther Adv Urol*, 2019, 11: 1756287218818030.
- [31] Chen SP, Zhou YQ, Wang XM, et al. Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome as a potential target for cancer-induced bone pain. *Pharmacol Res*, 2019, 147: 104339.

(收稿日期: 2020-09-28)