

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.01.023

综 述

细胞焦亡在神经病理性疼痛中的分子机制研究进展

梁雪,赵辉,王玲综述 杨少杰,丰晖审校



基金项目: 甘肃省自然科学基金(22JR5RA737)

作者单位: 730000 兰州,甘肃省第二人民医院麻醉科(梁雪、赵辉、杨少杰、丰晖);兰州大学第一医院心外科麻醉室(王玲)

通信作者: 丰晖, E-mail: 53479081@qq.com

【摘要】 神经病理性疼痛是一种由于神经系统损伤或功能障碍引起的疼痛。尽管目前对神经病理性疼痛的研究已取得一定进展,但仍有诸多问题有待进一步研究。近年新发现的细胞焦亡是一种伴随炎症反应的程序性细胞死亡方式,其在神经病理性疼痛的发生发展中发挥了重要作用。文章针对神经病理性疼痛中细胞焦亡的作用及机制进行综述,为神经病理性疼痛的治疗提供新策略和新思路。

【关键词】 神经病理性疼痛;细胞焦亡;分子机制

【中图分类号】 R741.02 **【文献标识码】** A

Molecular mechanism of pyroptosis in neuropathic pain Liang Xue*, Zhao Hui, Wang Ling, Yang Shaojie, Feng Hui.

* Department of Anesthesiology, the Second People's Hospital of Gansu Province, Gansu, Lanzhou 730000, China

Funding program: Natural Science Foundation of Gansu Province(22JR5RA737)

Corresponding author: Feng Hui, E-mail: 53479081@qq.com

【Abstract】 Neuropathic pain is a type of pain caused by damage or dysfunction of the nervous system. Although the research on neuropathic pain has made some progress, there are still many problems to be further studied. Pyroptosis is a newly discovered programmed cell death mode accompanied by inflammatory response, and recent studies have shown that it plays an important role in the occurrence and development of neuropathic pain. This article reviews the role and mechanism of pyroptosis in neuropathic pain, and provides new strategies and ideas for the treatment of neuropathic pain.

【Key words】 Neuropathic pain; Pyroptosis; Molecular mechanism

神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)是一种由于神经系统损伤或功能障碍引起的疼痛,临床中以各种类型的疼痛为主要症状,表现为痛觉过敏、异常疼痛、自发性疼痛,病情严重者多伴随焦虑、失眠、抑郁等精神症状。其致病因素包括病毒感染、神经创伤、代谢性疾病、离子通道病、自身免疫性疾病及癌症化疗等。NP的发病率为3.3%~8.9%^[1]。由于其发病机制复杂、临床疗效欠佳,是目前疼痛研究领域的一大难点和热点。近年新发现的细胞焦亡是一种伴随炎症反应的程序性细胞死亡方式,其在神经病理性疼痛的发生发展中发挥了重要作用。文章针对神经病理性疼痛中细胞焦亡的作用及机制进行综述,为神经病理性疼痛的治疗提供新策略和新思路。

1 细胞焦亡概述

1.1 细胞焦亡的概念 细胞焦亡的发现充满了曲折,对焦亡的定义也经历了不断地理解和发展。1986年,Friedlander^[2]发现暴露于炭疽致命毒素的小鼠巨噬细胞有一种特殊的死亡模式。1989年首次报道了Caspase-1切割白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)前体调节细胞的特殊死亡方式^[3]。1992年,Zychlinsky等^[4]在感染了福氏志贺菌的巨噬细胞中发现了一种特殊的、形态学上类似于凋亡的裂解性死亡。2000年,首次鉴定出

此种细胞死亡的执行者——消皮素(gasdermin)^[5]。2001年, Cookson等^[6]发现这种细胞死亡形式仅仅依赖于Caspase-1的活性,于是将其定义为依赖Caspase-1的细胞死亡。2015年,国内邵峰研究团队发现这种死亡形式除了依赖于Caspase-1的活性,还可由细胞内的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活Caspase-4/5/11所产生。Caspase-4/5/11通过切割消皮素D(gasdermin D, GSDMD)蛋白,释放出具有成孔活性的N端结构域,导致细胞渗透压发生变化而膨胀直至细胞膜破裂,同时释放出大量促炎因子,如IL-1 β 和IL-18,诱发更强烈的炎症反应进而导致细胞死亡^[7]。后续研究发现,消皮素E(gasdermin E, GSDME)也可以被Caspase-3激活导致焦亡^[8]。2018年,这种独特的细胞死亡方式被美国细胞死亡命名委员会(Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD)正式定义为细胞焦亡^[9]。

1.2 细胞焦亡和凋亡的区别 细胞死亡在多细胞生物的生长、发育和维持内环境稳态中发挥着重要作用,其方式主要分为两类,即非程序性死亡(accidental cell death, ACD)和程序性死亡(programmed cell death, PCD)^[10]。细胞焦亡和凋亡同属于炎症反应形式的PCD,二者的相似性在于都存在DNA损伤、染色质凝集、并依赖于Caspase活性。其区别在于形态学特征:

(1)就产生 DNA 片段而言,焦亡细胞是随机的,损伤程度较轻,细胞核保持完整;而细胞凋亡的 DNA 片段是有序的,细胞核裂解成碎片^[11]。(2)细胞焦亡期间形成质膜孔,可以透过某些低分子量的物质,如 7-氨基放射线霉素(7-AAD)、碘化丙啶(PI)和溴化乙锭(EtBr);而凋亡细胞由于保持了细胞膜的完整性,因此无法透过该类物质^[12]。(3)介导细胞焦亡和凋亡的 Caspase 不同,细胞焦亡由 Caspase 1/4/5/11 介导,而凋亡主要由 Caspase 3/6/7/8/9 介导^[13]。

1.3 细胞焦亡的分子特征

1.3.1 Gasdermin 家族:目前的研究揭示 Gasdermin 蛋白家族是细胞焦亡过程中的执行分子,与许多炎症疾病的发生发展密切相关。Gasdermin 蛋白家族中包含 6 种同源蛋白,分别为 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME 和 DFNB59(pejvak, PJVK)。除 DFNB59 外,其余 5 种家族成员均由具有细胞毒性的 N-末端和具有抑制作用的 C-末端两部分连接而成。正常情况下 N-末端与 C-末端结合,而受到炎症小体刺激后,被激活的 Caspase 可裂解 N-末端与 C-末端之间的连接,释放 N-末端特异性结合细胞膜,形成跨膜孔^[14],允许释放生物活性 IL-1 β 、IL-18 以及其他细胞内容物,从而触发细胞焦亡。是否有 Gasdermin 家族蛋白参与是判定细胞发生焦亡的重要标准,同时也是和其他细胞程序性死亡形式进行区分的重要判定标准。目前多集中于家族成员中的 GSDMB、GSDMD、GSDME 和细胞焦亡的关系展开研究^[15-16]。

1.3.2 炎症小体:焦亡的触发过程需要炎症小体的参与。炎症小体在细胞质中以多蛋白复合物状态存在,由信号特异性传感器蛋白、适配器蛋白和效应蛋白构成^[17]。信号特异性传感器蛋白主要包括富含中央核苷酸结合域(nucleotide binding domain, NBD)和亮氨酸重复序列(leucine-rich repeat, LRR)的 NOD-like receptor, HIN-200 蛋白家族(hematopoietic IFN-inducible nuclear antigen with 200 amino acid repeats),以及 NLR 蛋白家族(NLRP1、NLRC4、NLRP3、NAIP2/5)。适配器蛋白是含有 Caspase 激活募集域(caspase activation and recruitment domain, CARD)的凋亡相关微粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC),效应蛋白是 Caspase 蛋白家族^[18-19]。

1.3.3 Caspase 家族:Caspase(cysteiny aspartate specific proteinase)是生物体的重要基因家族,通过调节细胞死亡和炎症反应来维持稳态,是含有半胱氨酸的内源性天门冬氨酸蛋白水解酶^[20]。根据作用性质的不同,Caspase 分为凋亡性和炎症 2 大类别,其中哺乳动物 Caspase-3/6/7/8/9 介导凋亡,而人类 Caspase-1/4/5/12 和小鼠 Caspase-1/11/12/9 介导炎症反应^[21]。

1.4 细胞焦亡的分子机制 细胞焦亡的发生分为经典途径和非经典途径 2 种方式。经典途径又称为 Caspase-1 依赖途径;非经典途径由 Caspase-4/5(人)或 Caspase-11(小鼠)诱导。2 种途径的细胞焦亡的形态学特征相似,都引起 IL-1 β 和 IL-18 的释放。但是两者之间又存在显著的不同。细胞焦亡经典途径主要由炎症小体介导。NLRP3 是目前研究最深入的炎症小体,属于 NLRs 家族成员,也是免疫调节机制激活的关键介质^[22]。

NLRP3 炎症小体通过募集 Caspase-1 前体(procaspase-1)形成蛋白复合物,将 pro-IL-1 β 与 pro-IL-18 转化为活化的炎症因子 IL-1 β 和 IL-18,分泌到细胞外引起炎症反应^[23]。NLRP3 炎症小体引发的炎症反应可由机体多种疾病引发,包括海马内细胞焦亡和炎症反应以及心肌病变^[24]。非经典途径中没有模式识别受体和适配器蛋白,通过 Caspase-4/5/11 招募结构域特异性地识别胞质中的脂多糖,并切割下游效应蛋白 GSDMD,从而导致细胞焦亡。但 Caspase-4/5/11 不能直接切割 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18,而是通过 NLRP3/Caspase-1 途径介导 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和分泌^[25]。其机制可能为 GSDMD N-末端形成的质膜孔直接诱导 K⁺ 外排,或激活的 Caspase-11 特异性切割和修饰 Pannexin-1,引起细胞三磷酸腺苷的释放,进一步激活细胞膜上的 P2X7 受体并诱导钾离子外排,最终激活 NLRP3 炎症小体,引起炎症因子释放^[26],见图 1。

2 细胞焦亡与神经病理性疼痛的关系

在神经病理性疼痛中,细胞焦亡与神经元的死亡和炎症反应有关,是神经退行性疾病中常见的病理过程之一。在许多神经退行性疾病中,包括阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化症、亨廷顿病、多发性硬化、脑卒中和创伤性脑损伤,都有细胞焦亡(伴有炎症小体激活和 IL-1 β 、IL-18 升高)的证据报道。现有研究表明,炎症反应在 NP 的发生发展中起着至关重要的作用。在神经损伤的早期阶段,炎症反应在促进再生和愈合方面是必不可少的。然而,如果炎症反应消退的过程被破坏,它将会发展成为慢性疼痛^[27]。而焦亡正是炎症小体激活介导的炎症细胞死亡^[28]。NLRP3 炎症小体是与 NP 联系最紧密的炎症小体。

研究表明,NLRP3 炎症小体在神经组织的多种炎症反应中起作用^[29]。在坐骨神经损伤的小鼠模型中,NLRP3 炎症小体的激活显著增强,与炎症小体相关蛋白如 IL-1 β 、IL-18、ASC、Caspase-1 和 NLRP3 水平升高有关。此外,对 NLRP3 基因敲除小鼠检查坐骨神经功能指数,发现其炎症反应减少,运动功能恢复改善^[30]。在糖尿病神经疼痛中,红苜蓿可降低 NLRP3 炎症小体的激活,减轻原发性背根神经节的神经性疼痛^[31]。Wu 等^[32]发现,在慢性缩窄性损伤(CCI)大鼠模型中,抑制含有 7A 的 C 型凝集素结构域可通过调节 NLRP3 炎症小体来减轻疼痛。另有研究表明,NLRP3 炎症小体的激活会促进神经性疼痛、共存的焦虑和抑郁样行为,并发现芍药内酯苷可通过促进 Nr2f2 核易位和阻断 NF- κ B 核易位来降低 NLRP3 的表达和激活,从而减轻神经病理性疼痛和情绪障碍^[33]。梁英业等^[34]报道脊神经损伤大鼠模型的脊髓部位 Caspase-1、血清 IL-18 及细胞焦亡标志物 LDH 表达升高,从而推测脊髓损伤后通过诱导细胞焦亡产生神经病理性疼痛。曾文玉等^[35]研究发现,在紫杉醇诱导神经病理性疼痛大鼠模型中,agomiR-99b-5p 通过下调 NLRP3 表达,进而抑制 IL-1 β 和 IL-18 的表达,减轻机体的炎症反应,从而推测背根神经节焦亡细胞可能也受到抑制。Hua 等^[36]证实,人类脐带间充质干细胞(Huc-MSCs)外泌体通过 miR-146a-5p/TRAF6 途径增强自噬水平来抑制脊髓背角 NLRP3 炎症小体的激活,进而抑制小胶质细胞(BV2)焦亡,从而减轻炎症疼痛的发生。

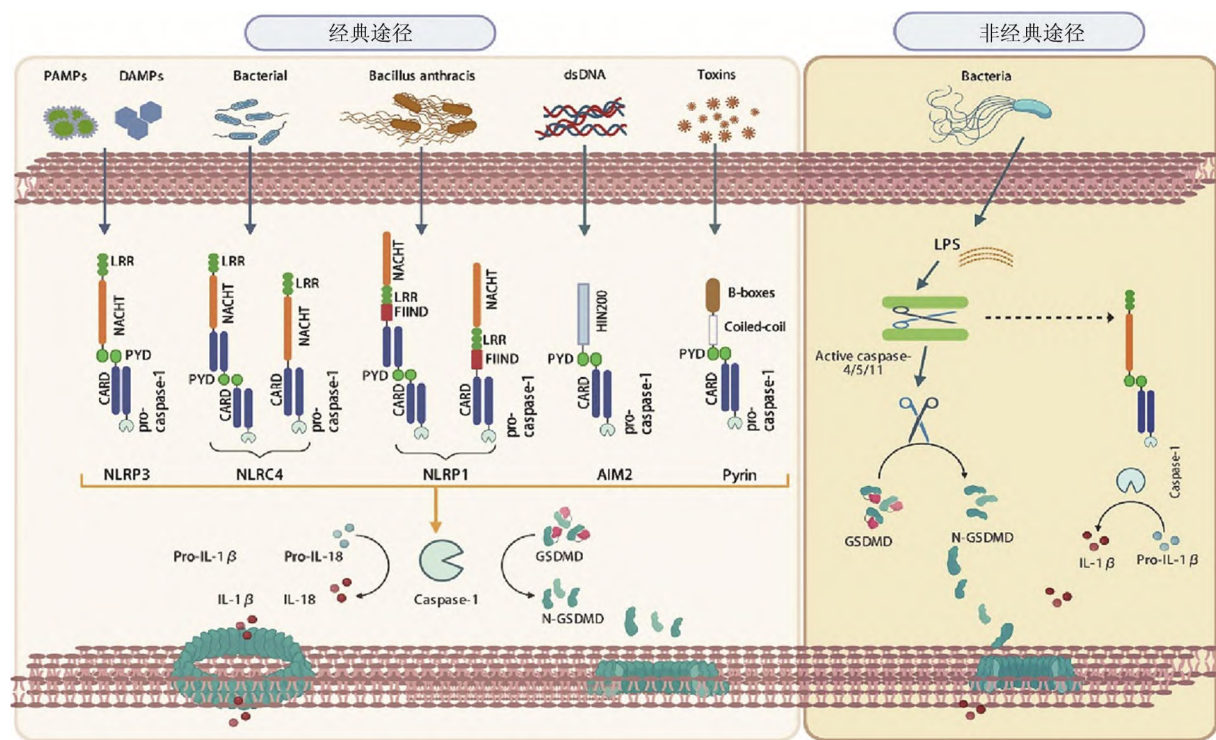


图 1 细胞焦亡的经典途径和非经典途径

近期,研究人员对 NLRP3 介导的焦亡在糖尿病神经病变中的作用越来越重视。在高脂饮食诱导的糖尿病前期神经病变小鼠中,以及用棕榈酸盐处理的背根神经节神经元中,均观察到 NLRP3 的激活,并在背根神经节中产生 IL-1 β ^[37]。Cheng 等^[38]在 2 型糖尿病小鼠和疼痛性神经病变大鼠的背根神经节神经元中发现较高水平的 NLRP3,与前期研究结果一致。Sun 等^[39]注意到背根神经节组织中 IL-1 β 的表达和 GSDMD 的释放,并发现金脉通可降低 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 mRNA 和蛋白水平升高。Chao 等^[40]在大鼠疱疹后神经痛模型中发现 Caspase-1、NLRP3、IL-1 β 和 IL-18 的表达升高,表现为焦亡增强。

此外,据报道 NP 可由内质网应激诱导并维持^[41]。未折叠蛋白反应、钙或脂质代谢以及活性氧的产生都可能通过内质网应激影响 NLRP3 炎性小体激活^[42]。有研究认为内质网应激参与了 P2X7 介导的细胞死亡^[43]。带状疱疹后神经痛 (PHN) 大鼠 P2X7 表达上调,内质网应激触发,焦亡增强。在 PHN 大鼠中,P2X7 受体拮抗剂 BBG 可提高疼痛阈值,防止焦亡和内质网应激^[44],可能以 P2X7 受体为靶点,可减少内质网应激,避免焦亡。

大量研究表明,免疫介导的炎症疾病与 NP 有因果关系。Wang 等^[45]发现褪黑素抑制 NF- κ B/NLRP3 依赖性信号通路,控制焦亡,从而达到治疗 NP 的目的。为了研究褪黑素与焦亡之间的可能联系,构建了大鼠脊髓神经结扎 (SNL) 模型,行为实验表明,SNL 会导致严重的疼痛异常。其机制可能是 SNL 通过 NLRP3 和 NF- κ B 信号显著上调炎性细胞因子。药物抑制 NLRP3 具有良好的镇痛和抗炎作用。

3 神经病理性疼痛中针对焦亡的治疗策略

目前研究初步揭示,细胞焦亡的经典和非经典途径与许多炎症疾病的发生发展密切相关。因此,阻止炎性小体的激活和组装可能提供了一个防止焦亡和由此产生的细胞功能障碍的屏障。NF- κ B 通路是 NLRP3 炎性小体启动所必需的^[46],阻止 NF- κ B 通路的激活来抑制焦亡是首选的方法。天然或合成的褪黑素,可以通过抑制 NF- κ B 通路进而抑制细胞焦亡的启动阶段^[47]。Sun 等^[39]证实金脉通通过减少 NLRP3 炎性小体和焦亡减轻神经病理性疼痛的行为和形态损伤。这些天然药物已被证明通过抑制 NLRP3 对周围神经疼痛有缓解作用。鉴于 NLRP3 在焦亡中的重要性,潜在的 NLRP3 抑制剂是一个值得进一步深入探索的领域。

Caspase-1 在激活 GSDMD、IL-1 β 和 IL-18 的途径中至关重要。因此针对 Caspase-1 的抑制剂开发新的治疗靶点也是一种策略。目前对 3 种 Caspase-1 的抑制剂进行了研究;Emricasan、VX-740 (Pralnacasan) 和 VX-765^[48]。Wang 等^[45]观察到给予 VX-765 可有效缓解 SNL 动物模型的神经病理性疼痛。Western blot 分析显示,VX-765 与褪黑素一样,抑制了 SNL 模型中 Caspase-1、NLRP3、ASC 和 GSDMD 的过表达。该结果为使用 Caspase-1 抑制剂治疗神经病理性疼痛提供了证据。

GSDMD 是细胞焦亡过程中的执行分子,整合来自炎性小体的多种内源性和外源性信号^[49]。理论上,阻止 GSDMD 引发的焦亡,可间接抑制随后的炎症级联反应,从而使焦亡停止。目前针对 GSDMD 的抑制技术可分为两类:(1) 减少促炎 Caspase 切割 GSDMD 的数量;(2) 阻断 GSDMD 的寡聚和/或膜插入^[50]。Yang 等^[51]确定了 GSDMD 与 Caspase-1/4/5/11 相互

作用的切割位点,然后合成了 GSDMD 衍生的抑制剂 (Ac-FLTD-CMK),该药可以与 Caspases 结合,阻止了对 GSDMD 的切割^[52]。但是,还需要进一步的研究来确定这些药物是否可以有效治疗神经病理性疼痛。

神经病理性疼痛的潜在治疗靶点是 IL-1 β 和 IL-18,因为它们们在焦亡中起重要作用。尽管已经证明通过抑制 IL-1 β 和 IL-18 信号传导对心血管疾病具有治疗作用,但靶向该途径的药物用于神经病理性疼痛的治疗仍需验证^[53]。

4 小结与展望

神经病理性疼痛在本质上受焦亡的影响,抑制焦亡可能是治疗神经病理性疼痛的有效方法。虽然已经对焦亡进行了深入研究,但仍需要进一步的研究来充分了解其机制,以及它与其他形式细胞死亡的关系,各种形式的细胞死亡可能协同工作,加速神经病理性疼痛的发展。这也是神经病理性疼痛治疗远不能令人满意的原因之一。因此,迫切需要研究不同类型细胞死亡之间的相关性,并确定能够同时调节多个靶点的多组分药物。这不仅对理解焦亡在不同疾病场景中的作用有重要意义,而且还将为神经病理性疼痛的发病机制和治疗提供了新的思路 and 方向。未来,随着研究的深入,有望为神经病理性疼痛患者提供更加有效的治疗方法。

参考文献

- [1] Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain [J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3:17002. DOI:10.1038/nrdp.2017.2.
- [2] Friedlander AM. Macrophages are sensitive to anthrax lethal toxin through an acid-dependent process [J]. J Biol Chem, 1986, 261(16):7123-7126.
- [3] Nancy AT, Herbert GB, Jimmy RC, et al. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes [J]. Nature, 1992, 356(6372):768-774. DOI:10.1038/356768a0.
- [4] Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages [J]. Nature, 1992, 358(6382):167-169. DOI:10.1038/358167a0.
- [5] Saeki N, Kuwahara Y, Sasaki H, et al. Gasdermin (Gsdm) localizing to mouse chromosome 11 is predominantly expressed in upper gastrointestinal tract but significantly suppressed in human gastric cancer cells [J]. Mamm Genome, 2000, 11(9):718-724. DOI:10.1007/s003350010138.
- [6] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. Trends Microbiol, 2001, 9(3):113-114.
- [7] Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for noncanonical inflammasome signaling [J]. Nature, 2015, 526(7575):666-671. DOI:10.1038/nature15541.
- [8] Wang YP, Gao WQ, Shi XY, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin [J]. Nature, 2017, 547(7661):99-103. DOI:10.1038/nature22393.
- [9] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson S, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 [J]. Cell Death Differ, 2018, 25(3):486-541. DOI:10.1038/s41418-017-0012-4.
- [10] Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, et al. Cell death [J]. N Engl J Med, 2009, 361(16):1570-1583. DOI:10.1056/nejma0901217.
- [11] Jorgensen I, Miao EA. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens [J]. Immunol Rev, 2015, 265(1):130-142. DOI:10.1111/imr.12287.
- [12] Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1):128. DOI:10.1038/s41392-021-00507-5.
- [13] Shi JJ, Zhao Y, Wang YP, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS [J]. Nature, 2014, 514(7521):187-192. DOI:10.1038/nature13683.
- [14] Broz P, Pelegrin P, Shao F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation [J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(3):143-157. DOI:10.1038/s41577-019-0228-2.
- [15] Liu YY, Fang YL, Chen XF, et al. Gasdermin E-mediated target cell pyroptosis by CAR T cells triggers cytokine release syndrome [J]. Sci Immunol, 2020, 5(43):eaax7969. DOI:10.1126/sciimmunol.aax7969.
- [16] Zhou ZW, He HB, Wang K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells [J]. Science, 2020, 368(6494):eaaz7548. DOI:10.1126/science.aaz7548.
- [17] De Miguel C, Pelegrin P, Baroja-Mazo A, et al. Emerging role of the inflammasome and pyroptosis in hypertension [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3):1064. DOI:10.3390/ijms22031064.
- [18] Ruan JW, Wang SJ, Wang JB. Mechanism and regulation of pyroptosis-mediated in cancer cell death [J]. Chem Biol Interact, 2020, 32(3):109052. DOI:10.1016/j.cbi.2020.109052.
- [19] Li MY, Zhu XL, Zhao BX, et al. Adrenomedullin alleviates the pyroptosis of Leydig cells by promoting autophagy via the ROS-AMPK-mTOR axis [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(7):489. DOI:10.1038/s41419-019-1728-5.
- [20] Shalini S, Dorstyn L, Dawar S, et al. Old, new and emerging functions of caspases [J]. Cell Death Differ, 2015, 22(4):526-539. DOI:10.1038/cdd.2014.216.
- [21] Shi JJ, Zhao Y, Wang YP, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS [J]. Nature, 2014, 514(7521):187-192. DOI:10.1038/nature13683.
- [22] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. Nature, 2010, 464(7293):1357-1361. DOI:10.1038/nature08938.
- [23] Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance [J]. Nat Med, 2011, 17(2):179-188. DOI:10.1038/nm.2279.
- [24] 姬瑞方, 卞学鹏, 刘蓓蓓, 等. 抗阻运动对胰岛素抵抗小鼠海马内焦亡相关蛋白的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(5):456-461. DOI:10.12047/j.cjap.5969.2020.097.
- [25] Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases [J]. Immunol Rev, 2017, 277(1):61-75. DOI:10.1111/imr.12534.
- [26] Rühl S, Broz P. Caspase-11 activates a canonical NLRP3 inflammasome by promoting K(+) efflux [J]. Eur J Immunol, 2015, 45(10):2927-2936. DOI:10.1002/eji.201545772.
- [27] Xu QH, Yaksh TL. A brief comparison of the pathophysiology of in-

- flammatory versus neuropathic pain [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2011, 24 (4): 400-407. DOI:10. 1097/aco. 0b013e32834871df.
- [28] Tsuchiya K. Inflammasome-associated cell death: Pyroptosis, apoptosis, and physiological implications [J]. Microbiol Immunol, 2020, 64 (4): 252-269. DOI:10. 1111/1348-0421. 12771.
- [29] Davies AJ, Kim HW, Gonzalez-Cano R, et al. Natural killer cells degenerate intact sensory afferents following nerve injury [J]. Cell, 2019, 176 (4): 716-728. DOI:10. 1016/j. cell. 2018. 12. 022.
- [30] Cui ML, Liang J, Xu D, et al. NLRP3 inflammasome is involved in nerve recovery after sciatic nerve injury [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 84: 106492. DOI:10. 1016/j. intimp. 2020. 106492.
- [31] 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. DOI:10. 1016/j. taap. 2021. 115468.
- [32] Wu D, Zhang Y, Zhao C, et al. Disruption of C/EBP β -Clec7a axis exacerbates neuroinflammatory injury via NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in experimental neuropathic pain [J]. Transl Med, 2022, 20 (1): 583. DOI:10. 1186/s12967-022-03779-9.
- [33] Liu P, Chen JJ, 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. DOI:10. 1093/ijnp/pyaa076.
- [34] 梁英业, 王天翊, 卢栋明, 等. 壮医经筋推拿对神经病理性疼痛大鼠的镇痛机制研究 [J]. 中国临床新医学, 2023, 16 (10): 1053-1058. DOI:10. 3969/j. issn. 1674-3806. 2023. 10. 14.
- [35] 曾文玉, 辜文艳, 徐力, 等. miR-99b -5p 对紫杉醇致大鼠神经病理性疼痛的缓解作用及对神经细胞焦亡和凋亡的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38 (5): 438-442. DOI:10. 12047/j. cja. 6289. 2022. 082.
- [36] Hua T, Yang M, Song HH, et al. Huc-MSCs-derived exosomes attenuate inflammatory pain by regulating microglia pyroptosis and autophagy via the miR-146a-5p/TRAF6 axis [J]. Nanobiotechnol, 2022, 20 (1): 324. DOI:10. 1186/s12951-022-01522-6.
- [37] Xu LL, Lin XP, Guan MP, et al. Verapamil attenuated prediabetic neuropathy in High-fat Diet-fed mice through inhibiting TXNIP-mediated apoptosis and inflammation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 1896041. DOI:10. 1155/2019/1896041.
- [38] 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. DOI: 10. 3390/cells9091948.
- [39] Sun Q, Zhang R, Xue XW, 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. DOI:10. 3389/fphar. 2021. 679188.
- [40] Chao CC, Huang CC, Lu DY, et al. Ca²⁺ store depletion and endoplasmic reticulum stress are involved in P2X7 receptor-mediated neurotoxicity in differentiated NG108-15 cells [J]. Cell Biochem, 2012, 113 (4): 1377-1385. DOI:10. 1002/jcb. 24010.
- [41] Zhang EJ, Yi MH, Shin NR, et al. Endoplasmic reticulum stress impairment in the spinal dorsal horn of a neuropathic pain model [J]. Sci Rep, 2015, 5: 11555. DOI:10. 1038/srep11555.
- [42] Zhou Y, Tong ZZ, Jiang SH, et al. The roles of endoplasmic reticulum in NLRP3 inflammasome activation [J]. Cells, 2020, 9 (5): 1219. DOI:10. 3390/cells9051219.
- [43] Khangura RK, Sharma J, Bali A, et al. An integrated review on new targets in the treatment of neuropathic pain [J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2019, 23 (1): 1-20. DOI:10. 4196/kjpp. 2019. 23. 1. 1.
- [44] Zhu YY, Zhang SP, Wu YB, et al. P2X7 receptor antagonist BBG inhibits endoplasmic reticulum stress and pyroptosis to alleviate postherpetic neuralgia [J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476 (9): 3461-3468. DOI:10. 1007/s11010-021-04169-3.
- [45] 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. DOI:10. 1007/s11064-021-03450-7.
- [46] Afonina IS, Zhong ZY, Karin M, et al. Limiting inflammation-the negative regulation of NF- κ B and the NLRP3 inflammasome [J]. Nat Immunol, 2017, 18 (8): 861-869. DOI:10. 1038/ni. 3772.
- [47] Hardeband R. Aging, melatonin, and the pro- and anti-inflammatory networks [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (5): 1223. DOI: 10. 3390/ijms20051223.
- [48] Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17 (8): 588-606. DOI:10. 1038/nrd. 2018. 149.
- [49] Xu S, Wang J, Zhong JJ, 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. DOI: 10. 1002/ctm2. 269.
- [50] Xia SY, Hollingsworth LR, Wu H. Mechanism and regulation of Gasdermin-mediated cell death [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2020, 12 (3): a036400. DOI:10. 1101/cshperspect. a036400.
- [51] 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, 2018, 115 (26): 6792-6797.
- [52] Xiao TS, Yang J, Liu ZH, et al. Mechanism of gasdermin D recognition by inflammatory caspases and their inhibition by a gasdermin D-derived peptide inhibitor [J]. Proc Natl Acad, 2018, 115 (26): 6792-6797. DOI:10. 1107/s0108767318095296.
- [53] Guo Y, Du JY, Xiao CC, et al. Inhibition of ferroptosis-like cell death attenuates neuropathic pain reactions induced by peripheral nerve injury in rats [J]. Eur J Pain, 2021, 25 (6): 1227-1240. DOI: 10. 1002/ejp. 1737.

(收稿日期: 2024-06-11)