

雷公藤甲素对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞线粒体自噬、NLRP3 炎症小体活化和细胞焦亡的影响

康艳慧¹, 穆萍萍², 张海雷³

1. 北京大学第一医院太原医院 太原市中心医院 风湿免疫科, 山西 太原 030001

2. 北京大学第一医院太原医院 太原市中心医院 病理科, 山西 太原 030001

3. 太原市第四人民医院 内科, 山西 太原 030053

摘要: **目的** 探究雷公藤甲素对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞 (FLSs) 线粒体自噬、NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体活化和细胞焦亡的影响。**方法** 将 FLSs 细胞和类风湿关节炎 FLSs 细胞进行传代培养。将类风湿性关节炎 FLSs 细胞采用 0、10、20、40 ng/mL 雷公藤甲素进行处理。采用蛋白质印迹法 (Western blotting) 检测线粒体自噬相关蛋白 LC3B、p62、PHB2、NLRP3 的蛋白表达。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测炎症因子白细胞介素 (IL)-1 β 和 IL-18 的水平。采用流式细胞术检测细胞焦亡情况, 并采用 Western blotting 法检测焦亡相关蛋白 GSDMD 和 GSDMD-N 表达。**结果** 采用 10、20、40 ng/mL 雷公藤甲素处理类风湿关节炎 FLSs 后, 雷公藤甲素各剂量组均能显著减弱类风湿关节炎 FLSs 细胞的线粒体自噬相关蛋白 LC3B 的表达, 上调 p62 和 PHB2 的表达; NLRP3 表达水平均显著降低, IL-1 β 和 IL-18 水平显著降低; 细胞焦亡率显著降低; GSDMD 蛋白表达显著上升, GSDMD-N 蛋白表达下降 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 且呈剂量相关性。**结论** 雷公藤甲素能通过抑制线粒体自噬、NLRP3 炎症小体激活和细胞焦亡, 抑制细胞炎症反应。

关键词: 雷公藤甲素; 类风湿性关节炎; 成纤维样滑膜细胞; 线粒体自噬; NOD 样受体蛋白 3; 细胞焦亡

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)02-0290-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.02.003

Effect of triptolide on mitochondrial autophagy, activation of NLRP3 inflammatome and pyroptosis of fibroblast synoviocytes in rheumatoid arthritis

KANG Yanhui¹, MU Pingping², ZHANG Hailei³

1. Department of Rheumatology and Immunology, Taiyuan Central Hospital, Peking University First Hospital Taiyuan Hospital, Taiyuan 030001, China

2. Department of Pathology, Taiyuan Central Hospital, Peking University First Hospital Taiyuan Hospital, Taiyuan 030001, China

3. Department of Internal Medicine, Taiyuan Fourth People's Hospital, Taiyuan 030053, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of triptolide on mitochondrial autophagy, NLRP3 inflammatome activation and pyroptosis of fibroblast synovial cells (FLSs) in rheumatoid arthritis. **Methods** FLSs cells and rheumatoid arthritis FLSs cells were cultured by passage. Rheumatoid arthritis FLSs cells were treated with 0, 10, 20, 40 ng/mL triptolide. The protein expressions of mitochondrial autophagy related proteins LC3B, p62, PHB2, and NLRP3 were detected by Western blotting. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of inflammatory cytokines IL-1 β and IL-18. Pyroptosis was detected by flow cytometry, and the expressions of pyroptosis related proteins GSDMD and GSDMD-N were detected by Western blotting. **Results** After treatment with 10, 20, 40 ng/mL triptolide, the expression of mitochondrial autophagy associated protein LC3B in FLSs cells of rheumatoid arthritis was significantly reduced in each dose group, and the expression of p62 and PHB2 was upregulated. Expression levels of NLRP3, IL-1 β , and IL-18 were significantly decreased. Pyrodeath rate was significantly reduced. Expression of GSDMD protein was significantly increased, and the expression of GSDMD-N protein was decreased in a dose-dependent manner ($P < 0.05$, 0.01 , 0.001). **Conclusion** Triptolide can inhibit cellular inflammation by inhibiting mitochondrial autophagy, activation of NLRP3 inflammatome and pyroptosis.

Key words: triptolide; rheumatoid arthritis; fibroblastoid synovial cells; mitochondrial autophagy; NLRP3; pyroptosis

收稿日期: 2023-11-04

作者简介: 康艳慧, 男, 主治医师, 本科, 主要研究方向为免疫风湿类疾病。E-mail: 2225686554@qq.com

类风湿关节炎是一种慢性进行性的自身免疫性关节疾病,具有高发病率和高致残率的特征。类风湿关节炎患者主要病因是成纤维样滑膜(FLSs)细胞异常增殖和炎症因子大量释放,进而破坏患者关节局部结构,最终导致关节畸形和功能障碍^[1]。雷公藤是一种临床上用于治疗风湿性关节炎的传统中草药,而雷公藤甲素是从雷公藤中分离鉴定出的一种主要活性成分,目前已有的研究表明,雷公藤具抗类风湿、抗炎症等作用,降低炎症因子白细胞介素(IL)-18和IL-1 β 水平^[2-3]。因此,雷公藤甲素治疗类风湿关节炎具有一定疗效,但其具体的作用机制尚不明确。近期,有研究表明雷公藤能够通过抑制LC3B蛋白表达,增强p62表达抑制线粒体自噬,同时还减少NLRP3表达进而缓解结肠炎引发的炎症损伤^[4]。NLRP3的表达和细胞焦亡息息相关,并且在类风湿关节炎滑膜组织中检测到细胞焦亡相关蛋白GSDMD-N表达显著上调^[5]。基于此,本研究通过比较不同质量浓度的雷公藤甲素对类风湿关节炎FLSs细胞线粒体自噬、NLRP3炎症小体的活化和细胞焦亡的影响,探讨雷公藤甲素治疗类风湿性关节炎的作用机制。

1 材料与方法

1.1 细胞

FLSs细胞(货号ZY-R025)和类风湿关节炎FLSs细胞(货号HZ-H197)购自上海沪震生物科技有限公司。

1.2 主要试剂与仪器

雷公藤甲素(质量分数 $\geq 98\%$,货号38748-32-2)购自上海源叶生物科技有限公司;二甲基亚砜(DMSO,货号01934-1L)购自Sigma-Aldrich公司;青霉素-链霉素溶液(货号SV30010)、DMEM(货号SH30022.01B)培养基购自Hyclone;细胞焦亡检测试剂盒(货号为ab39412)购自Abcam公司;IL-1 β 、IL-18 ELISA检测试剂盒(货号JC-E1109、JC-A04206)购自上海机纯实业有限公司。本研究所用抗体微管相关蛋白1轻链3B(LC3B,货号ab192890)、聚集素-1(p62,货号ab109012)、抑制素2(PHB2,货号ab182139)、NOD样受体蛋白3(NLRP3,货号ab263199)、噬菌体溶解素D(GSDMD,货号ab219800)、噬菌体溶解素DN-末端片段(GSDMD-N,货号ab215203)、糖酵解酶(GAPDH,货号ab8245)、Goat Anti-Rabbit IgG H&L(Alexa Fluor®488;货号ab150077)和Goat Anti-

Mouse IgG H&L(Alexa Fluor®488;货号150113)均购自英国Abcam公司。超敏ECL化学发光试剂盒(货号P0018M)购自北京碧云天生物技术有限公司。

3111型CO₂细胞培养箱购自美国热电公司,HT型酶标仪购自美国Bio-Tek公司,CytoFLEX型流式细胞仪购自美国Beckman公司,24KS型电泳仪购自北京六一公司,TE22型转膜仪购自美国Hoefer公司。

1.3 细胞培养

将FLSs细胞和类风湿关节炎FLSs细胞置于含有10%FBS、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 青霉素-链霉素的DMEM液体培养基中培养,并确保培养温度为37 $^{\circ}\text{C}$ 、50%CO₂。将培养3~8代后的细胞用于后续实验。

1.4 蛋白质印迹法(Western blotting)检测细胞线粒体自噬、NLRP3炎症小体激活和细胞焦亡相关蛋白的表达

类风湿关节炎FLSs细胞采用0、10、20、40 ng/mL雷公藤甲素处理48 h,FLSs细胞添加等量的二甲基亚砜后常规培养48 h。细胞通过胰蛋白酶消化后,用磷酸缓冲液冲洗3次后重悬细胞,用RIPA裂解液提取细胞总蛋白,使用SDS-PAGE上样,电泳并转膜后,将蛋白膜放置到预先准备好的洗涤液中,封闭,之后加入以下抗体进行孵育:LC3B(1:1000;Abcam)、p62(1:1000;Abcam)、PHB2(1:1000)、NLRP3(1:1000)、GSDMD(1:1000)、GSDMD-N(1:1000)或GAPDH(1:1000),洗涤后,加入以1:20 000稀释的以辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔IgG H&L或羊抗鼠IgG H&L二抗,室温孵育1 h后,用ECL发光试剂进行蛋白检测。

1.5 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测NLRP3炎症小体相关通路、IL-1 β 和IL-18的水平

取雷公藤甲素(0、10、20、40 ng/mL)或二甲基亚砜处理后的类风湿关节炎FLSs和FLSs细胞的上清,按照ELISA试剂盒说明书测定各组中IL-1 β 和IL-18水平。

1.6 流式细胞术检测细胞焦亡

类风湿关节炎FLSs细胞采用不同浓度的雷公藤甲素(溶解于二甲基亚砜,使终浓度分别达到0、10、20、40 ng/mL^[6])处理48 h,FLSs细胞添加等量的二甲基亚砜后常规培养48 h。根据细胞焦亡检测试剂盒说明指导,用半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶

(Caspase-1) 检测试剂盒和碘化丙啶 (PI) 检测试剂盒标记各组细胞 (6×10^4 个/孔) 并采用流式细胞仪检测分析, 统计 Caspase-1+PI+细胞个数占总细胞个数的百分比即记为细胞焦亡水平^[7]。

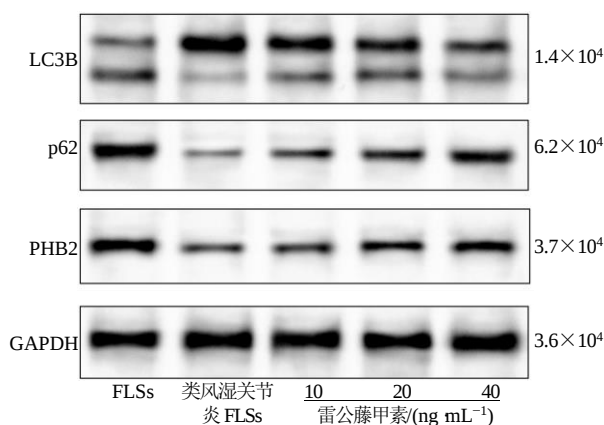
1.7 统计学分析

实验均重复 3 次, 最终的统计数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。使用 GraphPad Prism 软件分析结果, 采用独立样本 *t* 检验分析评估组间差异。

2 结果

2.1 雷公藤甲素对线粒体自噬线粒体的影响

与 FLSs 组相比, 类风湿关节炎 FLSs 组细胞的



与 FLSs 组比较: ****P* < 0.001; 与类风湿关节炎 FLSs 组比较: #*P* < 0.05 ###*P* < 0.01 ####*P* < 0.001。
****P* < 0.001 vs FLSs group; #*P* < 0.05 ##*P* < 0.01 ###*P* < 0.001 vs rheumatoid arthritis FLSs group.

图 1 雷公藤甲素对线粒体自噬线粒体的影响 ($\bar{x} \pm s$, *n* = 3)

Fig. 1 Effect of triptolide on mitochondria autophagy ($\bar{x} \pm s$, *n* = 3)

FLSs 组相比, 雷公藤甲素各剂量组 NLRP3 表达水平均显著降低 (*P* < 0.01、0.001), 且呈剂量相关性, 见图 2。

2.3 雷公藤甲素对炎症因子 IL-1β 和 IL-18 水平的影响

与 FLSs 组相比, 类风湿关节炎 FLSs 组炎症因子 IL-1β 和 IL-18 水平显著升高 (*P* < 0.001)。与类风湿关节炎 FLSs 组相比, 雷公藤甲素各剂量组的 IL-1β 和 IL-18 水平均显著降低 (*P* < 0.05、0.01、0.001), 且呈剂量相关性, 见图 3。

2.4 雷公藤甲素对细胞焦亡水平的影响

与 FLSs 组相比, 类风湿关节炎 FLSs 组细胞焦亡率显著升高 (*P* < 0.01)。与类风湿关节炎 FLSs 组相比, 雷公藤甲素各剂量组细胞焦亡率显著降低 (*P* < 0.05、0.01、0.001), 且呈剂量相关性, 见图 4。

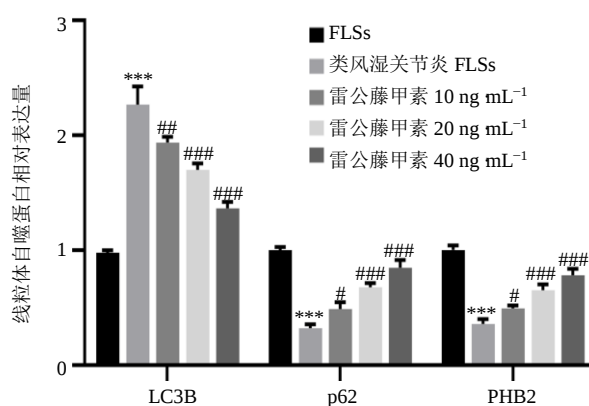
2.5 雷公藤甲素对细胞焦亡相关蛋白表达的影响

与 FLSs 组相比, 类风湿关节炎 FLSs 组细胞

线粒体自噬相关蛋白 LC3B 表达升高, p62 和 PHB2 的表达显著降低 (*P* < 0.001)。采用 10、20、40 ng/mL 雷公藤甲素处理类风湿关节炎 FLSs 后, 发现雷公藤甲素各剂量组均能显著下调类风湿关节炎 FLSs 细胞的线粒体自噬相关蛋白 LC3B 的表达, 上调 p62 和 PHB2 的表达 (*P* < 0.05、0.01、0.001), 且呈剂量相关性, 见图 1。

2.2 雷公藤甲素对 NLRP3 炎症小体激活情况的影响

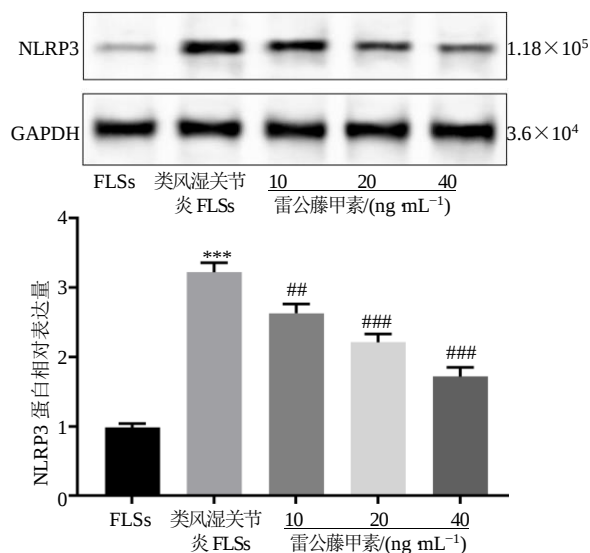
与 FLSs 组相比, 类风湿关节炎 FLSs 组 NLRP3 表达水平显著升高 (*P* < 0.001)。与类风湿关节炎



GSDMD 蛋白表达显著降低, GSDMD-N 蛋白的表达显著升高 (*P* < 0.001)。与类风湿关节炎 FLSs 组相比, 雷公藤甲素各剂量组细胞 GSDMD 蛋白表达显著上升, GSDMD-N 蛋白表达下降 (*P* < 0.05、0.01、0.001), 且呈剂量相关性, 见图 5。

3 讨论

雷公藤性寒, 具有祛风湿、消肿解毒、通经活络的功效^[8]。其中, 雷公藤甲素是雷公藤的主要活性成分之一, 是一种治疗类风湿关节炎的潜在药物。正常 FLSs 是一种能够分泌滑液使关节润滑, 防止关节粘连的一类细胞。但是, 类风湿关节炎患者 FLSs 不仅异常增殖和侵袭, 而且能释放大致炎症因子介导关节破坏, 最终对患者造成不可逆的关节损伤^[9]。线粒体自噬是一种修复细胞损伤, 维持细胞稳态的一种方式, 它主要的作用机制是通过调节线粒体的融合和分裂, 清除发生损伤或多余的线粒体, 促进细胞内线粒体的更新, 维持细胞内线粒

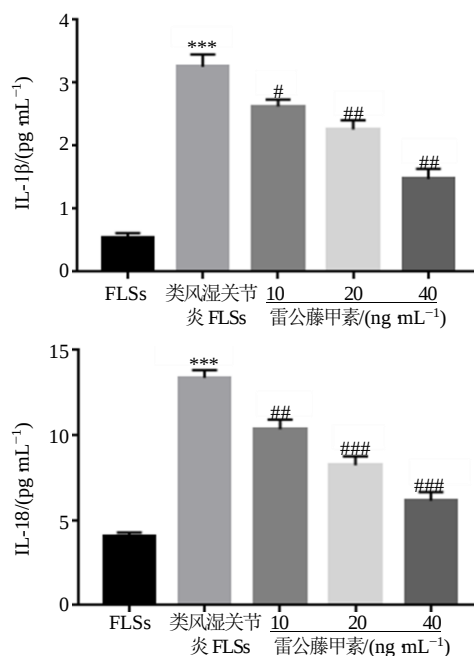


与 FLSs 组比较: *** $P < 0.001$; 与类风湿关节炎 FLSs 组比较: ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ 。

*** $P < 0.001$ vs FLSs group; ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs rheumatoid arthritis FLSs group.

图 2 雷公藤甲素对类风湿关节炎 FLSs 细胞 NLRP3 炎症小体激活的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 2 Effect of triptolide on activation of NLRP3 inflammasome in rheumatoid arthritis FLSs cell ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

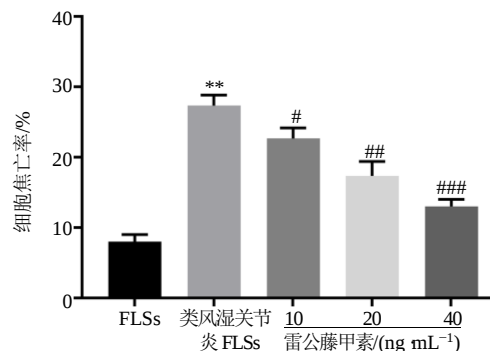


与 FLSs 组比较: *** $P < 0.001$; 与类风湿关节炎 FLSs 组比较: ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ 。

*** $P < 0.001$ vs FLSs group; ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs rheumatoid arthritis FLSs group.

图 3 雷公藤甲素对类风湿关节炎 FLSs 细胞 IL-1β 和 IL-18 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 3 Effect of triptolide on IL-1β and IL-18 levels in rheumatoid arthritis FLSs cell ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)



与 FLSs 组比较: ** $P < 0.01$; 与类风湿关节炎 FLSs 组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ 。

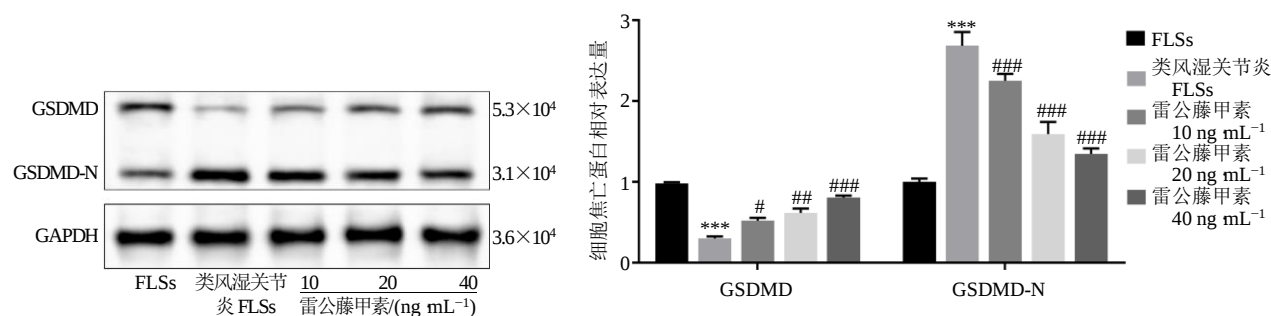
** $P < 0.01$ vs FLSs group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs rheumatoid arthritis FLSs group.

图 4 雷公藤甲素对细胞焦亡水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 4 Effect of triptolide on pyroptosis in rheumatoid arthritis FLSs cell ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

体的动态平衡^[10]。近期研究发现,外湿可以加剧类风湿关节炎大鼠的线粒体自噬和损伤线粒体的堆积^[11]。本研究发现,类风湿关节炎 FLSs 与 FLSs 相比,线粒体自噬相关蛋白 LC3B 表达升高、p62 和 PHB2 的表达显著降低,表明线粒体自噬水平增强。究其原因,可能是由于类风湿关节炎 FLSs 细胞为了维护细胞稳态则增强线粒体自噬水平,代偿细胞损伤机制。在线粒体自噬中,p62 和 LC3B 蛋白分别发挥着标记并聚集受损蛋白和线粒体的作用,并能参与和促进自噬小体的形成。而 PHB2 是分布于线粒体内膜上的蛋白,其独有的 LC3 结构域能够帮助受损的线粒体被自噬小体锚定并降解^[12]。本研究发现,雷公藤甲素能够抑制 LC3B 蛋白表达上调,同时增强 p62 和 PHB2 表达,表明雷公藤甲素能够减弱线粒体自噬水平,类风湿关节炎引发的线粒体自噬水平失衡得到缓解。

研究指出,线粒体是 NLRP3 功能的中心调控因子,线粒体 DNA 的释放可以促进 NLRP3 炎症小体的组装和激活^[13]。当 NLRP3 炎症小体活化后,通过转录因子核因子-κB (NF-κB) 轻链增强子激活的 B 细胞触发 pro IL-1β 和 pro IL-18 的表达,最终诱导促炎因子 IL-1β 和 IL-18 的成熟和分泌^[14]。本研究发现,类风湿关节炎在促进 FLSs 线粒体自噬的同时,还能增强 NLRP3 的表达,表明类风湿性关节炎可能通过促进线粒体自噬促进 NLRP3 炎症小体的活化。此外,进一步研究发现,类风湿性关节炎还能促进 IL-1β 和 IL-18 炎症因子的表达,激活



与 FLSs 组比较: *** $P < 0.001$; 与类风湿关节炎 FLSs 组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ 。
*** $P < 0.001$ vs FLSs group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs rheumatoid arthritis FLSs group.

图 5 雷公藤甲素对细胞焦亡相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 5 Effect of triptolide on pyroptosis-related proteins expression ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

炎症反应。雷公藤甲素是一种抗炎中药,在给予不同剂量的雷公藤甲素处理后,类风湿关节炎 FLSs 细胞的 NLRP3 炎症小体的活化作用被有效地抑制,部分恢复到正常 FLSs 细胞的水平,表明雷公藤甲素能够作为类风湿关节炎的潜在药物可能是通过抑制线粒体自噬,进而抑制 NLRP3 炎症小体的活化作用,最终抑制促炎症因子高表达引发的炎症反应。临床上,类风湿关节炎患者检出滑膜组织的 NLRP3 炎症小体被显著激活,并发现 IL-1 β 和 IL-18 的高表达,这与本研究结果一致^[15-16]。

细胞焦亡是一种特殊的细胞死亡方式,其特征为细胞核溶解、细胞膜溶胀以及细胞质和其内容物外泄。细胞焦亡的最经典途径是依赖于 Caspase-1 介导的,而 GSDMD 是最主要的效应分子。Caspase-1 可以通过裂解 GSDMD,产生 GSDMD-N 作为活性结构,在细胞膜上聚合形成孔道,增强细胞膜的通透性和细胞溶胀,最终导致细胞发生焦亡。此外, GSDMD-N 形成的孔道也是释放炎症因子的重要途径之一^[17]。本研究发现,类风湿关节炎 FLSs 细胞中 GSDMD 表达降低,而 GSDMD-N 表达显著升高,表明类风湿关节炎能够促进细胞焦亡。最新研究发现,新风胶囊能抑制 FLSs 细胞焦亡,同时下调炎症细胞因子分泌,减轻关节局部炎症反应^[18]。同样本研究也发现,雷公藤甲素能够有效地抑制细胞焦亡,同时观察到焦亡相关蛋白 GSDMD 表达升高, GSDMD-N 降低,表明雷公藤甲素通过抑制 GSDMD 的裂解抑制细胞焦亡。

综上所述,雷公藤甲素能够通过抑制线粒体自噬、NLRP3 炎症小体激活和细胞焦亡,抑制细胞炎症反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王杰, 刘健, 文建庭, 等. 雷公藤甲素抑制类风湿关节炎患者的成纤维样滑膜细胞的炎症和迁移: 基于 circRNA 0003353/JAK2/STAT3 信号通路 [J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(3): 367-374.
- [2] 姜平, 戴洁梅, 魏凯, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探究复方雷公藤逐痛颗粒干预类风湿关节炎的作用机制 [J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(9): 21-31.
- [3] 管咏梅, 雷方方, 王舒慧, 等. 雷公藤甲素经皮给药制剂的研究与筛选 [J]. 中草药, 2023, 54(10): 3093-3100.
- [4] 吴佩, 吴佳倩, 罗依婷, 等. 雷公藤多苷通过线粒体自噬-NLRP3 通路干预溃疡性结肠炎的机制分析 [J]. 浙江临床医学, 2022, 24(3): 329-331.
- [5] 卢珊, 张冰清, 叶菜英, 等. GSDMD-N 和 p-MLKL 蛋白在类风湿关节炎滑膜组织中上调 [J]. 基础医学与临床, 2022, 42(4): 560-564.
- [6] 王明霞, 蔡雪峰, 林静, 等. 雷公藤甲素抑制类风湿性关节炎成纤维细胞样滑膜细胞的自噬与存活 [J]. 中国热带医学, 2021, 21(10): 976-980.
- [7] 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.
- [8] 姜淼, 张海波, 张霞, 等. 雷公藤甲素在炎症性疾病中的作用及机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(5): 31-35.
- [9] 邵鑫, 袁叶双, 蒋先虹, 等. 乌头碱对类风湿性关节炎成纤维细胞样滑膜细胞增殖、凋亡及自噬的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(24): 3066-3070.
- [10] 李邵琦, 王举, 于雪, 等. 线粒体自噬核昔酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体轴在衰老相关心血管疾病中的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志,

- 2020, 22(10): 1104-1106.
- [11] 宋雨萱, 王佳丽, 郑智礼, 等. 模拟外湿环境探讨外湿对正常及类风湿关节炎大鼠线粒体自噬的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(3): 417-422.
- [12] 向菲, 李明航, 徐露, 等. 白藜芦醇通过促进线粒体自噬减轻小鼠脑缺血/再灌注损伤的实验研究 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(6): 815-821.
- [13] West A P, Shadel G S. Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(6): 363-375.
- [14] Lu R, Zhang L, Yang X. Interaction between autophagy and the NLRP3 inflammasome in Alzheimer's and Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 1018848.
- [15] 刘宜昕, 魏蔚, 王阳, 等. TNF- α 和 CRT 双信号对 RA 患者滑膜组织 NLRP3 炎症小体的活化作用 [J]. 检验医学, 2020, 35(4): 363-369.
- [16] 张帆, 苏爱峰, 李彦芳, 等. NLRP3 炎性小体促分泌产物 IL-1 β 、IL-18 评估 RA-IP 预后的临床价值 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(1): 107-110.
- [17] 韩晨阳, 张晓玲, 杨毅, 等. α -突触核蛋白激活 NLRP3 炎性小体介导神经细胞焦亡的发生 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(6): 637-643.
- [18] 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.

[责任编辑 高源]