

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.03.002

❖ 基础研究 ❖

分消走泄方作用于 NLRP3 炎症小体改善类风湿性关节炎的机制研究

冯贺龙, 张福利

(黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

【摘要】目的: 探讨分消走泄方作用于 NLRP3 炎症小体改善类风湿性关节炎(RA)的机制。**方法:** 将 50 只 SD 大鼠分为正常组、模型组、药物干预低剂量、中剂量、高剂量组, 每组各 10 只。除正常组外, 余下 4 组大鼠均采用胶原诱导性关节炎法进行 RA 造模, 期间给予各组大鼠生理盐水和相应的药物灌胃, 连续 28 d。每间隔 8 d 对大鼠足肿胀度进行评价, 并通过 HE 染色法分析大鼠关节腔组织的病理变化。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组大鼠血清炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-8)及 IL-17]水平; Western blot 法检测 NLRP3 及其下游信号通路关键蛋白的表达水平。**结果:** 与模型组相比, 经不同浓度药物干预后的大鼠关节肿胀度均降低($P < 0.05$), 且呈浓度依赖性, 浓度越高, 大鼠关节肿胀度改善越明显($P < 0.05$)。HE 染色结果显示, 与正常组比较, 模型组中存在大面积软骨增生, 并伴有一定程度的淋巴细胞浸润, 且两侧滑膜结缔组织增生, 可见大量成纤维细胞; 而药物干预组大鼠的踝关节组织中的软骨增生和炎性浸润现象均得到明显改善。模型组大鼠血清 IL-10 低于与正常组; TNF- α 及 IL-17 水平高于正常组($P < 0.05$)。经不同剂量药物干预后的大鼠血清中 IL-10 水平升高($P < 0.05$); TNF- α 及 IL-17 水平降低($P < 0.05$), 且呈剂量依赖性($P < 0.05$)。与正常组对比, 模型组、不同剂量药物干预组关节腔组织中 NLRP3、Caspase-1 及 ASC 蛋白含量均升高, 其中药物干预组 NLRP3、Caspase-1 及 ASC 蛋白表达水平较模型组偏低($P < 0.05$), 且呈剂量依赖性($P < 0.05$)。**结论:** 分消走泄方对类风湿性关节炎的治疗效果确切, 机制可能与抑制 NLRP3 炎症小体而减轻炎症反应有关。

【关键词】 分消走泄方; NLRP3 炎症小体; 类风湿性关节炎; 改善作用; 机制分析

【中图分类号】 R285 **【文献标志码】** A

Mechanism study on the effect of Fenxiao Zouxie Fang on NLRP3 inflammasomes improving rheumatoid arthritis

FENG He-long, ZHANG Fu-li

(School of Basic Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China)

【Abstract】Objective: To explore the mechanism of Fenxiao Zouxie Fang in improving rheumatoid arthritis (RA) by using NLRP3 inflammasomes. **Methods:** 50 SD rats were divided into normal group, model group, low dose, middle dose and high dose groups, with 10 rats in each group. Except the normal group, the other four groups of mice were induced by collagen-induced arthritis to make RA models. During the modeling period, rats in each group were given normal saline and corresponding drugs by intragastric administration for 28 days. The swelling degree of patients' feet was evaluated every 8 days, and the pathological changes of joint cavity tissue in rats were analyzed by HE staining. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the changes of serum inflammatory factors [tumor necrosis factor - α (TNF- α), interleukin -10 (IL-8) and IL-17], and Western blot method was used to detect the expression level of NLRP3 and its downstream signal pathway key proteins. **Results:** Compared with the model group, the joint swelling degree of rats treated with different concentrations of drugs decreased obviously, and it was concentration-dependent. The higher the concentration, the more obvious the improvement of joint swelling degree of rats was ($P < 0.05$). HE staining showed that compared with the normal group, there was a large area of cartilage hyperplasia in the model group, accompanied by a certain degree of lymphocyte infiltration, and two synovial connective tissues proliferated, with a large number of fibroblasts. However, the phenomenon of cartilage proliferation and inflammatory infiltration in ankle joint tissue of rats in drug intervention group was significantly improved. Serum IL-10 in model group was lower than that in normal group, while TNF- α and IL-17 levels were higher than those in normal group ($P < 0.05$). After the intervention of different doses of drugs, the level of IL-10 in serum of rats increased, while the levels of TNF- α and IL-17 decreased,

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目(ZD201420)

作者简介: 冯贺龙(1992-), 男, 博士。E-mail: hlhfeng4844@163.com

通讯作者: 张福利, 博士, 教授。E-mail: 1131779467@qq.com

and they were dose-dependent ($P < 0.05$). Compared with the normal group, the contents of NLRP3, Caspase-1 and ASC protein in the joint cavity tissue of the model group and different doses of drug intervention group were higher, and the expression levels of NLRP3, Caspase-1 and ASC protein in the drug intervention group were lower than those in the model group, and they were dose-dependent ($P < 0.05$). **Conclusion:** Fenxiao Zouxie Formula has a definite therapeutic effect on rheumatoid arthritis, and its mechanism may be to reduce the inflammatory reaction by inhibiting NLRP3 inflammatory bodies.

【Key words】 Fenxiao Zouxie Fang; NLRP3 inflammatory body; Rheumatoid arthritis; Improving effect; Mechanism analysis

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以关节滑膜炎和关节软骨损伤为主要表现的慢性炎症性自身免疫性疾病, 可导致患者关节发生畸形, 影响日常生活, 严重时甚至可致残^[1-2]。临床西医多采用抗风湿药、激素类药物及非甾体抗炎药治疗, 但不良反应较多, 而中医药治疗在增强疗效和减轻药物不良反应方面具有独特的优势^[3]。中医学将 RA 归属于“痹症”范畴, 认为风、湿、寒是导致发病的主要诱因, 祛风除湿、益气活血是治疗此类疾病的关键所在。分消走泄法由“分消”和“走泄”两种法则构成, 其中“分消”指的是通过不同方法从多个部分化解湿邪, 而“走泄”则是在行气药物的辅助下使全身气达, 起到去除湿邪的作用^[4-5]。现已证实, 分消走泄方对机体的炎症反应有明确改善作用, 但关于其在 RA 中的应用未见报道。有研究^[6-7]发现, 亮氨酸富集的核苷酸结合寡聚结构域 3 (NLRP3) 炎症小体在 RA 的发病过程中被明显激活, 可进一步引发炎症反应, 加重 RA 病情。

1 材料与方

1.1 材料

1.1.1 实验动物 雄性 SD 大鼠 50 只, SPF 级, 体质量 200 ~ 250 g, 购自广东省医学实验动物中心 (合格证号: 2007A011)。大鼠适应性喂养 (室内自然照明条件下) 1 周, 在实验前后所有大鼠可自由进食、活动, 喂养条件保持一致。本研究过程中对实验动物的处理均严格遵守动物伦理学中的相关规定。

1.1.2 药品及试剂 分消走泄方 (茯苓 20 g、半夏 15 g、泽泻 15 g、竹茹 12 g、薏苡仁 30 g、蝉蜕 12 g、杏仁 10 g、僵蚕 12 g、陈皮 12 g、砂仁 6 g、甘草 6 g) 临用前利用蒸馏水将其配置为 4 g/mL 的药液备用。兔抗 NLRP3 (美国 Proteintech 公司, 批号 00081002)、兔抗 ASC (美国 Proteintech 公司, 批号 00043354)、兔抗 Caspase-1 (美国 Proteintech 公司, 批号 00080438)、兔抗 GAPDH (美国 Proteintech 公司, 批号 10008047)、白细胞介素-10 (IL-10) 检测试剂盒 (上海酶研生物科技有限公司, 货号: EK-M29314)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 检测试剂盒 (科隆生物, 货号: KLPR2107)、IL-17 检测试剂盒 (武汉菲恩生物科技有限公司, 货号: FN-EM1624)、Western Blot ECL 化学发光液 (美

国 Millipore 公司)。

1.1.3 仪器设备 EYELASB-1100 旋转蒸发仪 (日本东京理化)、KZ-III-F 高速低温组织研磨仪 (武汉赛维尔生物科技有限公司)、L420 台式低速离心机 (湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)、RM2016 病理切片仪 (上海徠卡仪器有限公司)、Mini-PROTEAN 垂直电泳仪 (美国 Bio-Rad 公司)、DYY-6D 电泳仪电源 (北京六一生物有限公司)、Axio Scope A1 正置荧光显微镜成像系统 (德国卡尔蔡司)、ChampGel 6000 凝胶成像分析系统 (北京赛智创业科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物造模和分组 除正常对照组外, 余下大鼠均胶原诱导性关节炎法进行 RA 模型建立。利用均质仪将弗式不完全佐剂和牛 II 型胶原以 1:1 体积比进行乳化 (无菌条件下进行), 制备为浓度为 1 mg/mL 的牛 II 型胶原乳剂。将 0.3 mL 的胶原乳剂分别注射于大鼠背部和尾根部, 造模 7 d 后, 按照原方法继续将 0.2 mL 胶原乳剂注射于大鼠尾根部进行加强免疫。若大鼠的关节炎指数 (AI) 评分 ≥ 4 分, 则视为造模成功。正常对照组按照相同的方法等量注射生理盐水。造模 14 d 后, 将 40 只大鼠随机分为模型组、药物干预 (低、中、高剂量) 组, 每组各 10 只。

1.2.2 给药方法 分消走泄方以水煎煮, 保留药液, 并以蒸馏水配置为 4 g/mL 的药液备用。给药剂量根据成人每日常规用药剂量, 按动物体表面积换算成大鼠日等效剂量, 分别按 10 mg/kg、20 mg/kg 和 30 mg/kg 灌胃给药, 2 次/d, 持续给药 28 d。

1.2.3 关节肿胀度测量 利用大鼠足肿胀装置测量 RA 大鼠给药前左右足体积, 并记为初始体积 (mL), 而后分别于给药后 4、12、20、28 d 再次测量大鼠左右足的体积, 并计算关节肿胀度。关节肿胀度 = (给药后测量体积 - 初始体积) / 初始体积。

1.2.4 炎症因子水平检测 于末次给药 24 h 后, 麻醉处理大鼠, 摘眼球取血, 血液标本于 4 °C 下 3 500 r/min 离心 15 min, 保留上清液备用。采用酶联免疫法 (ELISA) 法检测血清 IL-10、TNF- α 及 IL-17 水平, 操作严格按照说明书进行。

1.2.5 Western blot 检测 将大鼠麻醉处死后, 取下两只后腿, 将附着在关节处的肌肉组织进行剔除

后取下每只大鼠相同部位踝关节 0.5 g, 加入含 1 mmol/L PMSF 蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液中 (0.5 mL), 低温匀浆 10 min, 冰上裂解 0.5 h。裂解完全的样品 12 000 r/min 低温离心 15 min, 保留上层清液。制备获得踝关节组织中的总蛋白, 每组大鼠制备 6 份样本。采用 BCA 法蛋白定量试剂对总蛋白进行定量, 然后加入 loading buffer (5 ×) 并置于 95 °C 金属浴中进行煮沸约 5 min。以 10% SDS-PAGE 凝胶进行电泳后转膜至 PVDF 膜, 于室温条件下以 5% 脱脂乳进行封闭, 约 1 h 后加入 NLRP3、Caspase-1、ASC 和 GAPDH 一抗, 在 4 °C 条件下孵育过夜, 再加入二抗孵育 2 h, 化学发光后扫描条带, 应用 Image J 软件分析各条带灰度值。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验或单因素方差分析, 多组组间比较采用单因素方差 (ANOVA) 分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况比较

与正常对照组比较, 模型组和各药物干预组大鼠的关节均出现明显肿胀, 表示造模成功, 成功率

100%。其中模型组大鼠活动频率、食量及大小便次数均明显减少, 其他药物干预组饮食正常, 但大小便次数增多, 活动量减少。与模型组对比, 经不同浓度药物干预后, 各组大鼠关节肿胀度比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 且呈剂量依赖性 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 各组大鼠不同时间关节肿胀度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	关节肿胀度 (mm)			
	第 4 天	第 12 天	第 20 天	第 28 天
模型组 (n=10)	3.24 ± 0.21	4.96 ± 1.06	5.72 ± 1.32	4.04 ± 1.55
低剂量组 (n=10)	2.75 ± 0.16 *	3.34 ± 1.25 *	4.03 ± 1.83 *	3.18 ± 1.04
中剂量组 (n=10)	2.01 ± 0.08 *#	2.15 ± 1.04 *#	3.45 ± 1.12 *#	2.61 ± 0.32 *#
高剂量组 (n=10)	1.36 ± 0.03 *#Δ	2.04 ± 1.06 *#Δ	3.36 ± 0.91 *#Δ	1.72 ± 0.41 *#Δ
F 值	354.528	15.051	6.678	10.135
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* *P* < 0.05, 与模型组相比; # *P* < 0.05, 与低剂量组相比; Δ *P* < 0.05, 与中剂量组相比。

2.2 各组大鼠病理学特征比较

HE 染色结果显示, 与正常组比较, 模型组中存在大面积软骨增生, 并伴有一定程度的淋巴细胞浸润, 且两侧滑膜结缔组织增生, 可见大量成纤维细胞。而药物干预组大鼠踝关节组织中软骨增生和炎性浸润现象均得到明显改善。见图 1。

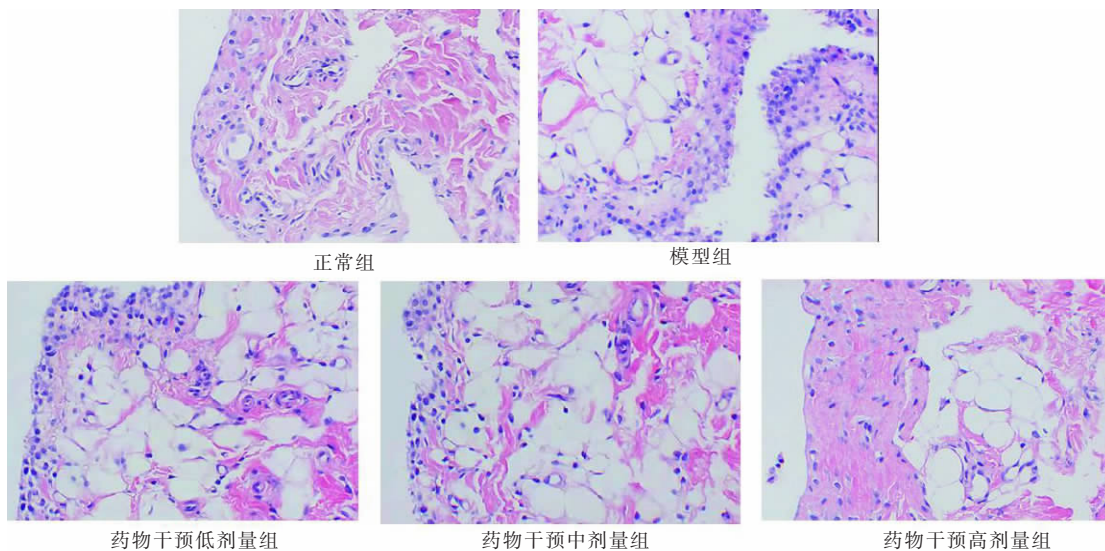


图 1 各组大鼠踝关节组织病理学 HE 染色结果 (200 ×)

2.3 各组大鼠血清炎症因子水平比较

与正常组相比, 模型组大鼠血清 IL-10 水平降低 (*P* < 0.05); TNF-α 及 IL-17 水平升高 (*P* < 0.05)。经不同剂量药物干预后, 大鼠血清中 IL-10 水平升高 (*P* < 0.05); TNF-α 和 IL-17 水平降低 (*P* < 0.05), 且呈浓度依赖性 (*P* < 0.05)。见表 2。

2.4 各组大鼠 NLRP3 及其下游信号通路关键蛋白表达水平比较

与正常组对比, 模型组、不同剂量药物干预组大鼠关节腔组织中 NLRP3、Caspase-1 及 ASC 蛋白含量均升高 (*P* < 0.05), 其中药物干预组大鼠 NLRP3、Caspase-1 及 ASC 蛋白表达水平较模型组降低 (*P* < 0.05), 且呈剂量依赖性 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 2 各组大鼠血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	IL-10	TNF- α	IL-17
正常组(n=10)	68.63 \pm 11.32	72.81 \pm 10.45	72.38 \pm 10.34
模型组(n=10)	37.41 \pm 5.88 *	147.54 \pm 18.81 *	138.81 \pm 19.42 *
低剂量组(n=10)	44.27 \pm 3.08 **	106.32 \pm 47.33 **	104.42 \pm 13.31 **
中剂量组(n=10)	56.29 \pm 4.51 ** Δ	83.41 \pm 18.38 ** Δ	90.04 \pm 8.87 ** Δ
高剂量组(n=10)	62.34 \pm 7.68 ** Δ \blacktriangle	74.05 \pm 10.01 ** Δ \blacktriangle	73.84 \pm 9.93 ** Δ \blacktriangle
F 值	32.726	15.669	44.545
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与正常组相比; # $P < 0.05$, 与模型组相比; $\Delta P < 0.05$, 与低剂量组相比; $\blacktriangle P < 0.05$, 与中剂量组相比。

表 3 各组大鼠关节腔组织 NLRP3、Caspase-1 及 ASC 蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NLRP3	Caspase-1	ASC
正常组(n=10)	0.98 \pm 0.34	1.05 \pm 0.56	0.93 \pm 0.25
模型组(n=10)	3.67 \pm 1.04 *	2.34 \pm 1.04 *	2.28 \pm 1.21 *
低剂量组(n=10)	2.05 \pm 0.43 **	1.83 \pm 0.71 **	1.63 \pm 0.56 **
中剂量组(n=10)	1.56 \pm 0.28 ** Δ	1.51 \pm 0.14 **	1.23 \pm 0.26 **
高剂量组(n=10)	1.02 \pm 0.31 ** Δ \blacktriangle	1.18 \pm 0.06 ** Δ \blacktriangle	0.94 \pm 0.08 \blacktriangle
F 值	39.205	7.060	8.415
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与正常组相比; # $P < 0.05$, 与模型组相比; $\Delta P < 0.05$, 与低剂量组相比; $\blacktriangle P < 0.05$, 与中剂量组相比。

3 讨论

类风湿性关节炎是一种致残率较高的慢性系统性自身免疫性疾病,多表现为活动不利、关节肿胀和疼痛^[8]。调查^[9]显示,病程超过 8 年的 RA 患者的致残率高达 60%。随着中医药的快速发展,中医在 RA 治疗中的应用价值逐渐引起重视,大量临床证据^[10-11]已证实,采用中医药治疗 RA 可起到协同增效作用,且药物不良反应较少,患者的接受度较高。本研究结果显示,经不同浓度药物干预后大鼠的关节肿胀度均较模型组降低($P < 0.05$),且呈剂量依赖性($P < 0.05$),提示分消走泄方对 RA 患者具有明确的治疗效果,可能是因为方中茯苓、泽泻所致,其中茯苓具有利水渗湿、健脾补中之效,既泄又补;泽泻主利水渗湿、清热泻火,二药合用,取渗下之意,重在利小便,使湿去热清,热去湿利。竹茹、蝉蜕、僵蚕,疏散风热、化痰散结为臣药;陈皮、杏仁和薏苡仁,理气健脾、通痹止痛、化湿行气为佐药;甘草作为使药起到清热解毒、缓急止痛、补脾益气、调和诸药之功,诸药刚走活血通络、清热利湿之效^[12-14]。

HE 染色结果显示,与正常组比较,模型组中存在大面积软骨增生,并伴有一定程度的淋巴细胞浸

润,且两侧滑膜结缔组织增生,可见大量成纤维细胞。而药物干预组大鼠的踝关节组织中的软骨增生和炎性浸润现象均得到明显改善,表明采用分消走泄方治疗 RA 患者的炎症反应具有一定的抑制作用。对各组大鼠中血清炎症因子水平检测结果发现,模型组大鼠血清 IL-10 低于与正常组($P < 0.05$),而 TNF- α 及 IL-17 水平较正常组偏高($P < 0.05$);经不同剂量药物干预后的大鼠血清中 IL-10 水平升高($P < 0.05$),TNF- α 及 IL-17 水平降低($P < 0.05$),且呈剂量依赖性($P < 0.05$),表明分消走泄方治疗可通过调节炎症因子水平来抑制炎症反应。IL-10 是一种抗炎因子^[15],而 TNF- α 、IL-17 是人体中重要的促炎因子^[16-17],其中 TNF- α 由活化的巨噬细胞分泌而来,可促进巨噬细胞的增殖、分化,并可通过募集中性粒细胞加剧炎症反应,进一步损害关节微结构。IL-17 则是通过刺激免疫细胞及非免疫细胞,促进促炎细胞因子的产生以及趋化因子的表达,从而引起组织破坏及其细胞发生浸润^[18]。本研究结果提示分消走泄方可通过调节血清中炎症因子含量来起到改善关节炎性症状的作用。

炎症小体是细胞内由激活自身免疫应答的多种蛋白质共同构成的复合体,可通过诱导半 Caspase-1 自我剪切来调控 IL-18、IL-1 β 等炎症因子的分泌,并促进炎症小体的形成,进而对机体的免疫应答反应起到调控作用^[19]。NLRP3 炎症小体是一种主要分布于树突状细胞和巨噬细胞的胞内模式识别受体,与多种机体免疫炎症反应的发生密切相关。有报道^[20-22]指出,NLRP3 作为炎症反应的核心,对 RA 的发生可能起着双重作用:一方面活化后的 NLRP3 可引发炎症级联反应,加剧组织损伤。另一方面,组织损伤到一定程度会再次诱发 NLRP3 的活化,形成恶性循环,使得 RA 患者的病情不断加重。本研究中,模型组、不同剂量药物干预关节腔组织中 NLRP3、Caspase-1 及 ASC 蛋白含量均较正常组升高($P < 0.05$),提示 NLRP3 炎症小体与 RA 的发生密切相关。而与模型组相比,经不同浓度药物干预的大鼠的 NLRP3、Caspase-1 及 ASC 蛋白表达水平均降低($P < 0.05$),且药物浓度越高,改善效果越明显($P < 0.05$),表明分消走泄方可能通过抑制 NLRP3 炎症小体来起到减轻炎症反应的作用。

综上,分消走泄方可通过靶向抑制 NLRP3 炎症小体的激活来降低血液中炎症因子的含量,从而发挥抗炎作用,治疗 RA 大鼠,为分消走泄方应用于 RA 疾病治疗提供了理论依据,关于分消走泄方在 RA 患者治疗中的具体应用价值仍需进一步的研究。

参考文献

[1] 陆丹丹,韩晓燕,张晗,等. 类风湿性关节炎药理实验模型的研究进展[J]. 中国比较医学杂志,2022,32(5):107-114.

[2] Cush JJ. Rheumatoid Arthritis: Early Diagnosis and Treatment[J]. The Medical Clinics of North America,2021,105(2):355-365.

[3] 葛高月,郑新春. 类风湿关节炎中西医治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,23(2):84-89.

[4] 娄莹莹,李燕,王思月,等. 基于分消走泄法探讨治疗浊毒证[J]. 中国中西医结合消化杂志,2022,30(9):665-667,672.

[5] 杨学伶,简文佳,窦金娟,等. 分消走泄法治疗湿热型中青年高血压病的临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2022,20(16):99-101.

[6] 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.

[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] 蒋磊,方兴刚,兰培敏,等. 类风湿关节炎患者肠道菌群分布及与血清炎性指标、免疫指标水平的关系[J]. 疑难病杂志,2022,21(12):1288-1292.

[9] Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2022, 18(10):591-602.

[10] 何婷,涂荣丹,周琼,等. 中医药治疗老年类风湿关节炎研究进展[J]. 河南中医,2022,42(12):1928-1933.

[11] 李琇莹,朱琦. 中药复方治疗类风湿关节炎应用网络药理学研究进展[J/OL]. 中华中医药学刊,2022, Doi:10.13193/j.issn.1673-7717.2023.01.028.

[12] 潘峰,陈晓娇,童安荣. 分消走泄方为主治疗慢性肾小球肾炎 36 例临床观察[J]. 浙江中医杂志,2021,56(7):501-502.

[13] 刘璐佳,景伟超,刘志伟,等. 王有鹏教授应用分消走泄法治疗寒地儿科儿童湿热型疾病的经验探析[J]. 中国中医急症,2019,28(6):1092-1094.

[14] 江梦瑶,陈锐,张华东. 张华东教授应用痛风清利方治疗痛风性关节炎经验[J]. 风湿病与关节炎,2022,11(5):31-33,64.

[15] Hui W, Yu D, Cao Z, et al. Butyrate inhibit collagen-induced arthritis via Treg/IL-10/Th17 axis[J]. International Immunopharmacology,2019,68:226-233.

[16] Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis[J]. International Journal of Molecular Sciences,2021,22(20):10922.

[17] Yokota K, Sato K, Miyazaki T, et al. Characterization and Function of Tumor Necrosis Factor and Interleukin-6-Induced Osteoclasts in Rheumatoid Arthritis[J]. Arthritis & Rheumatology,2021,73(7):1145-1154.

[18] 宋书林,刘胜武,崔向军,等. 通滞苏润江胶囊联合托珠单抗治疗类风湿性关节炎效果及对 IL-6、IL-17、IL-23 的影响[J]. 疑难病杂志,2017,16(3):279-283.

[19] 张春泽,苏娟. NLRP3 炎症小体及血管细胞黏附分子-1 在痛风性关节炎中的研究进展[J]. 中国医学创新,2022,19(30):174-177.

[20] 庞敏,蔡薇,唐雪梅. A20 及 NLRP3 炎症小体与幼年特发性关节炎相关性研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2022,42(2):156-160.

[21] 廖太阳,王培民,张农山,等. NLRP3 炎症小体在 KOA 发病机制中的作用研究[J]. 中国比较医学杂志,2021,31(12):91-96.

[22] 崔轶霞,赵枫,张娜娜,等. 外周血 NLRP3 炎症小体表达和 Th 细胞亚群变化与类风湿关节炎患者的生活质量和关节功能的关联[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(16):1716-1719.

(收稿日期:2022-11-09

修回日期:2023-01-11)