

类风湿关节炎中细胞焦亡的研究现状

Research status of pyroptosis in rheumatoid arthritis

朱跃亚¹, 潘志¹, 王颖航²

(1. 长春中医药大学 人参科学研究院, 吉林 长春 130117; 2. 长春中医药大学 第一附属医院 风湿免疫科, 吉林 长春 130117)

ZHU Yue - ya¹, PAN Zhi¹,
WANG Ying - hang²

(1. Jilin Ginseng Academy, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, Jilin Province, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, The Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, Jilin Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82074324); 吉林省科技厅基金资助项目 (20210101235JC、YDZJ202201ZYTS185)

作者简介: 朱跃亚(2000 -), 女, 硕士研究生, 主要从事药效物质基础与机制研究

通信作者: 王颖航, 正高级教授, 硕士生导师
MP: 13844993950

E - mail: panzhiwyh@sohu.com

摘要: 细胞焦亡在类风湿关节炎(RA)的发生发展中起着重要作用, 细胞焦亡通路中的相关分子会影响 RA 的病程。因此, 抑制细胞焦亡可能成为延缓 RA 发展的有效治疗策略。本文系统阐述了细胞焦亡与 RA 之间的关系, 从核苷酸寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体、Gasdermin 蛋白家族及炎症细胞因子 3 个方面探讨细胞焦亡在 RA 中作用机制, 揭示细胞焦亡通路中的相关分子是如何促进炎症反应和细胞间信号转导, 从而加剧 RA 的发展。本综述旨在为 RA 的病理机制研究及开发针对抑制细胞焦亡的 RA 治疗药物提供理论基础。

关键词: 类风湿关节炎; 自身免疫病; 细胞焦亡; 炎症小体; Gasdermin 蛋白家族

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.07.023

中图分类号: R97 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)07-1026-06

Abstract: Pyroptosis plays an important role in the development of rheumatoid arthritis (RA) and the molecules involved in the pyroptosis pathway can influence the course of RA. Therefore, inhibition of pyroptosis may be an effective therapeutic strategy to slow down the development of RA. In this paper, we systematically reviewed the relationship between pyroptosis and RA, explored the mechanism of pyroptosis in RA from three aspects: nucleotide oligomerisation structural domain-like receptor protein 3 inflammatory vesicles, Gasdermin family of proteins and inflammatory cytokines, and revealed how the relevant molecules in the pyroptosis pathway contribute to inflammatory responses and intercellular signalling, thereby exacerbating the progression of RA. The aim of this review is to provide a theoretical basis for the study of the pathological mechanisms of RA and the development of therapeutic drugs for RA that target the inhibition of pyroptosis.

Key words: rheumatoid arthritis; autoimmune disease; pyroptosis; inflammasome vesicle; Gasdermin family

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性全身炎症性疾病,其主要临床表现为对称性多关节肿痛,其病理特征为滑膜炎、血管翳的形成。细胞焦亡是一种炎症性细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD)方式,通过激活 Gasdermin(GSDM)蛋白使细胞破裂进而诱导炎症反应,其可以分为依赖胱天蛋白酶 1(Caspase-1)的经典途径以及不依赖 Caspase-1 的非经典途径^[1]。经典途径通过 Caspase-1 激活炎症小体直接促进白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和 IL-18 的成熟和释放,而非经典途径通过激活 Caspase-4/-5 或 Caspase-11 激活 GSDM 蛋白,间接激活 Caspase-1

并触发炎症反应。研究表明,细胞焦亡与 RA 有着密切的关系,主要表现在炎症小体、GSDM 家族蛋白及炎症因子释放等方面^[2-4]。本文就细胞焦亡与 RA 的联系进行综述,旨在为 RA 病理机制的研究及开发抑制细胞焦亡的 RA 治疗药物提供理论依据。

1 细胞焦亡与 RA 的关系

细胞焦亡可以通过细胞发生肿胀和破裂来释放促炎细胞因子,从而诱导并加重炎症反应^[5]。细胞焦亡不仅会促进炎症小体的增殖和激活,还能激活免疫系统中的 T 细胞和 B 细胞,从而引发炎症反应^[6]。有研究发现,RA 患者的 T 细胞因炎症小体组装和 Caspase-1 激活使细胞焦亡频繁发生^[7]。另有学者在胶原诱导关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)大鼠血清中也检测到高水平的细胞焦亡相关分子,如核苷酸寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide oligomerization domain like receptor protein 3, NLRP3)、Caspase、IL-18、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 等^[8]。促炎细胞因子的释放会加剧 RA 的关节炎症和组织损伤,因此控制炎症因子的释放对于 RA 的治疗十分关键。其中,NLRP3 炎症小体可以直接通过对机体炎症反应的调节,从而促进促炎细胞因子的释放。GSDM 蛋白家族则需要通过调控细胞焦亡途径释放炎症介质,其同样可以作用于炎症调节。

2 细胞焦亡在 RA 中的作用机制

2.1 NLRP3 炎症小体在 RA 中的作用机制

炎症小体在细胞焦亡过程中发挥着重要作用,是激活炎症信号的多蛋白复合物。炎症小体分为经典和非经典炎症小体 2 类。经典炎症小体可以在多种病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)和危险相关分子模式(danger-associated molecular patterns, DAMP)刺激下被激活,而非经典炎症小体仅在细胞内脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)作用下被激活^[9]。此外,炎症小体是由模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR)、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和 Caspase-1 前体 3 部分组成。PRR 有核苷酸结合寡聚化结构域样受体(nucleotide-binding oligomerization domain like receptor, NLR)等 6 种类型,可以用于识别 PAMP 和 DAMP 激活细胞内信号通路,进而引发各种免疫反应,最终导致炎症^[10]。其中,与 RA 关系较为密切的是经典炎症小体中的 NLRP3 炎症小体。NLRP3 炎症小体由 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 前体三部分构成。NLRP3 包括氨基末端吡啶结构域(pyridine domain, PYD)、具有腺苷

三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)酶活性的中央核苷酸结合寡聚化结构域以及富含羧基末端亮氨酸的重复结构域(leucine-rich repeats, LRR 结构域)^[11]。

NLRP3 炎症小体发挥作用的过程中主要涉及 2 个阶段。首先,当 NLRP3 中的 LRR 识别到 PAMP 和 DAMP 后,炎症小体被激活并开始组装,NLRP3 经其 PYD 结合 ASC 表面的 PYD 后,可以使 ASC 的 CARD 的寡聚化以募集 Caspase-1 前体;随后,组装的炎症小体复合物用于下游信号转导,同时募集到的 Caspase-1 前体会被切割、活化并引发后续的焦亡反应^[12]。因此,在先天免疫反应和炎症反应中,NLRP3 炎症小体起到关键作用^[13]。

WANG 等^[14]对佐剂性关节炎(adjuvant-induced arthritis, AIA)大鼠进行肾俞和足三里 2 个穴位的艾灸治疗后,结果发现,大鼠血清中抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, CCP-Ab)与 IL-1 β 水平分别为模型组的 42.9% 和 31.6%,滑膜组织中 NLRP3 蛋白表达水平为模型组的 80%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。这说明通过对这 2 个穴位进行艾灸,可以减少 CCP-Ab 与 IL-1 β 的产生及释放、抑制 NLRP3 炎症小体的激活,进而抑制炎症的发生,从而显著缓解 AIA 大鼠的滑膜炎症状。

ZHAO 等^[15]研究发现,RA 大鼠经 9 g·kg⁻¹ 益气养阴通络汤治疗后,酸敏感离子通道 1a(acid-sensing ion channel 1a, ASIC1a)与 NLRP3 基因表达水平分别为模型组的 60.7% 和 59.6%,血清中 IL-18 和 IL-1 β 水平为模型组的 62.5% 和 59.2%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);这表明益气养阴通络汤可以抑制 ASIC1a/NLRP3 信号通路的活性、减少 IL-18 和 IL-1 β 的分泌,从而改善 RA 大鼠软骨细胞焦亡情况。另外,HONG 等^[16]研究发现,RA 大鼠成纤维样滑膜(rat fibroblast-like synoviocytes, RA-RFLS)细胞在缺氧条件下可以通过激活活性氧类/G 蛋白偶联受体激酶 2/缺氧诱导因子 1 α /NLRP3 信号传导通路来诱导细胞焦亡,但经 1×10^{-6} mol·L⁻¹ 芍药苷单体衍生物治疗后,NLRP3、Caspase-1、ASC、Cleaved-Caspase-1 蛋白表达水平分别为模型组的 85.3%、85.0%、88.4%、80.0% 和 78.5%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);这说明芍药苷单体衍生物可以抑制 NLRP3 炎症小体激活,从而减少缺氧下 RA-RFLS 细胞的焦亡。

因此,NLRP3 炎症小体在 RA 中的作用至关重要,其激活过程会促进细胞焦亡和炎症反应,这提示

抑制 NLRP3 活性能够显著减轻 RA 症状,减少炎症因子的产生和释放。

2.2 GSDM 家族在 RA 中的作用机制

GSDM 家族是一组结构相似的新型蛋白质,可以调节细胞死亡、炎症、肿瘤发生和自身免疫性疾病等多种生理和病理过程^[17]。目前,GSDM 家族由 GSDMA、B、C、D、E(DFNA5)和 PJVK(DFNB59)6 个成员组成^[18]。其中,GSDMD 在细胞焦亡中起着重要作用。现阶段比较明确的细胞焦亡机制大多是通过切割 GSDMD 蛋白,GSDMD 蛋白被切割为 GSDMD-CT 和 GSDMD-NT,GSDMD-NT 与酸性磷脂和心磷脂结合插入质膜中,并在膜上形成 GSDMD 孔隙^[19]。有学者认为,GSDMD 孔是热力学稳定的大环形低聚物,并不是永久性开放的,而是具有动态的关闭性质,这种动态性是通过细胞膜上的磷脂酰肌醇与钙离子内流共同调控实现^[20]。但是,并非所有的内容物都是通过 GSDMD 孔隙得到释放,因为 GSDMD 孔仅可以释放细胞内小分子,如成熟的 IL-1 β 等,而较大的蛋白质分子(>50 kDa)无法通过该孔隙,只能在细胞裂解后才能被释放出来^[21]。

此外,研究者们还关注如何通过调控这些蛋白质来减缓 RA 的发展。LING 等^[22]研究发现,RA 人成纤维样滑膜细胞(human fibroblast-like synoviocytes, RA-HFLS)细胞经含低、中、高浓度的金乌健骨胶囊(4.5、9.0、18.0 g·kg⁻¹)的兔血清治疗后,高浓度组较模型组显著降低了细胞焦亡相关的炎症反应,低、中、高浓度组的 Caspase-1(分别为模型组的 87%、84%和 65%)和 GSDMD(分别为模型组的 80%、67%和 64%)蛋白表达水平均显著低于模型组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),且呈剂量依赖性;低、中、高浓度组细胞上清液中的乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平分别为模型组的 74.3%、42.0%和 28.1%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);这表明金乌健骨胶囊可以通过调节 Caspase/GSDMD 来缓解 RA 引起的细胞焦亡和炎症反应,从而达到抑制 RA 疾病发展的目的。

另外,除 GSDMD 外,GSDME 也与 RA 联系紧密^[23-24]。ZHANG 等^[23]研究发现,RA-HFLS 细胞中的颗粒酶 B 被沉默后,Caspase-3 和 GSDME 蛋白表达水平分别为对照组的 70.1%和 54.3%,细胞上清液中的 LDH、IL-18 和 IL-1 β 水平分别为对照组的 56.9%、77.7%和 78.0%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);这说明沉默颗粒酶 B 可以抑制 Caspase-3 和 GSDME 活化,同时减少 LDH、IL-1 β

和 IL-18 的产生,从而抑制细胞焦亡,延缓 RA 炎症发展。WU 等^[24]研究表明,RA-HFLS 细胞经 40 ng·mL⁻¹肿瘤坏死因子- α 和缺氧微环境(1% O₂)的诱导 36 h 后,GSDME、GSDMD-NT 和 Caspase-3 的蛋白表达水平分别为对照组的 1.61 倍、1.59 倍和 6.14 倍,细胞上清液中 IL-6 和 IL-8 水平分别为对照组的 7.76 倍和 26.00 倍,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);这说明炎症和缺氧微环境可以触发 GSDME 介导的 RA-HFLS 细胞焦亡,导致细胞炎症因子的产生和释放,从而加剧 RA 疾病的发展。

GSDM 家族蛋白在细胞焦亡和炎症反应的调控中扮演关键角色,特别是 GSDMD 和 GSDME 在 RA 中的作用尤为突出。上述研究表明,通过调控这些蛋白质的活性,如用金乌健骨胶囊和沉默颗粒酶 B 等疗法,可以显著减少炎症因子的释放,从而有效缓解 RA 症状,这不仅深化对 RA 发病机制的理解,而且为 RA 的治疗提供了新的潜在靶点和策略。

2.3 炎症细胞因子对 RA 的调节

当细胞焦亡发生时,细胞中的炎症因子释放,而引起炎症反应并促进细胞焦亡,此过程会使炎症反应逐渐加强,对机体造成持续性的损伤^[25]。细胞焦亡释放的 IL-18 是一种经典的促炎细胞因子,是先天性和适应性免疫反应的重要介质,在多种免疫介导的炎症性疾病中具有不可忽视的作用。IL-18 可以刺激成熟的单核细胞/巨噬细胞、Th1 细胞和 NK 细胞产生炎症细胞因子,从而导致炎症反应的发生甚至损伤组织^[26]。IL-1 β 与 IL-18 一样,也是在细胞焦亡过程中所释放的关键促炎细胞因子,二者都可能起到加强炎症反应及刺激免疫细胞等作用^[27]。IL-1 β 可以在细胞增殖分化、细胞焦亡等多种细胞过程中发挥作用,同时可以使 T、B 细胞分化与活化,从而引发炎症反应^[28]。

MAO 等^[8]研究发现,RA-HFLS 细胞中的 SMAD 家族成员 2 被过表达后,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)蛋白表达水平为模型组的 1.32 倍,细胞上清液中的 IL-1 β 、IL-18、IL-6 和 IL-8 水平分别为模型组的 39.2%、37.3%、52.8%和 52.7%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);这表明 SMAD 家族成员 2 可以通过上调 TGF- β 蛋白表达来抑制 RA-HFLS 细胞发生细胞焦亡,从而缓解 RA 的症状。另外,王露琳等^[25]研究发现,RA-HFLS 细胞经含 0.324 mg·g⁻¹新风胶囊大鼠血清治疗后,NLRP3 基因和蛋白表达水平分别为模型组的 63.8%和 75.0%,Caspase-1 基因和蛋白

表达水平分别为模型组的 49.5% 和 81.6%, 细胞上清液中的 IL-1 β 、IL-18 水平分别为模型组的 65.7% 和 61.1%, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 这表明新风胶囊可以通过抑制 NLRP3/Caspase-1 通路来抑制 RA-HFLS 细胞发生细胞焦亡, 减少炎症因子的释放, 从而缓解 RA 关节的炎症反应。

除此之外, ZHANG 等^[29]研究发现, CIA 大鼠经过 200 mg·kg⁻¹ 小檗碱治疗后, 滑膜组织的组织学评分为 (3.80 ± 0.84) 分, 显著低于模型组的 (9.60 ± 1.14) 分, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、IL-17 和 IL-18 水平分别为 (958.00 ± 89.47)、(835.00 ± 69.64)、(535.80 ± 57.30) 和 (93.00 ± 10.07) pg·mL⁻¹, 均显著低于模型组的 (1 528.00 ± 64.51)、(1 542.00 ± 48.72)、(750.60 ± 85.19) 和 (186.80 ± 24.36) pg·mL⁻¹, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 这表明小檗碱可以有效地减轻 CIA 大鼠的严重程度、抑制促炎细胞因子的产生, 进而抑制细胞发生焦亡, 从而达到减轻炎症的目的。现阶段多数实验旨在通过促进 RA-FLS 细胞凋亡来延缓 RA 疾病进程。然而, 发生细胞焦亡的细胞由于产生促炎因子会促进正常细胞致病, 进而加剧炎症反应, 而细胞凋亡则可以避免这种加剧。因此, 在 RA 的治疗过程中不仅要促进病变细胞的凋亡, 而且需要避免或者抑制病变细胞发生细胞焦亡。这提示在 RA 的治疗药物开发中, 将促进病变细胞从细胞焦亡向细胞凋亡的转化视为一个潜在的治疗思路, 可能有助于有效减轻 RA 引发的炎症反应, 从而缓解疾病的进展。

3 抗细胞焦亡药物在改善 RA 中的研究进展

现代药理学揭示, RA 免疫失调的主要病理表现包括滑膜巨噬细胞过度释放促炎性细胞因子, 引发 FLS 和破骨细胞异常活化, 进而致使骨侵蚀及软骨降解的发生与发展^[30-31]。在缓解炎症和减轻疼痛方面, 临床常用的 RA 治疗药物主要包括非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 和改善病情的抗风湿药 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)^[32-33]。然而, NSAIDs 可能会增加心血管疾病和肾功能损伤^[34-35]、GCs 可能会引发骨质疏松和糖尿病^[36]、DMARDs 可能会引发胃肠道反应和肝功能异常等药物不良反应^[37], 这在一定程度上限制了传统药物的使用。针对这些局限性, 研究者们开始将注意力转移到中药上。中药与传统药物相比, 具有作用温和, 药物不良反应小和异病同治等特点, 可以在

改善 RA 的同时提高机体免疫力, 从而达到较佳的抗 RA 效果^[5]。近年来, 包括中药等抗细胞焦亡药物在 RA 治疗中的应用备受各国学者关注, 抗细胞焦亡药物可以通过特异性抑制炎症小体或 Caspase-1 的活性, 减轻炎症反应, 具有高靶向性, 仅抑制炎症细胞的焦亡而不影响正常细胞功能等优点。

GE 等^[38]研究发现, 由 100 ng·mL⁻¹ 脂多糖、20 ng·mL⁻¹ 干扰素- γ 和 5 mmol·L⁻¹ ATP 联合诱导的骨髓来源巨噬细胞经低、高质量浓度的安石榴苷 (20、50 mg·kg⁻¹) 治疗后, NLRP3 蛋白表达水平分别为模型组的 46.8% 和 18.8%, Caspase-1 蛋白表达水平分别为模型组的 48.5% 和 29.4%, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 细胞释放的 LDH 水平分别为对照组的 (1.4 ± 0.3) 和 (0.8 ± 0.2) 倍, 模型组释放的 LDH 水平为对照组的 (3.0 ± 0.4) 倍, 低、高质量浓度的安石榴苷组的 LDH 水平均显著低于模型组, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 这说明安石榴苷可以下调 NLRP3 和 Caspase-1 的蛋白表达水平、减少 LDH 的释放, 从而抑制巨噬细胞发生细胞焦亡。此外, LI 等^[39]研究发现, AIA 大鼠经 21.4 mg·kg⁻¹ 白虎桂枝汤治疗后, Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD 蛋白表达水平分别为模型组的 60.0%、67.6%、76.2%、72.0% 和 69.4%, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 这说明白虎桂枝汤通过抑制 TLR4 介导的 NLRP3 炎症小体活化来下调 TLR4、NLRP3、ASC、Caspase-1 和 GSDMD 的蛋白表达, 进而抑制细胞焦亡, 从而改善 AIA 大鼠的关节炎症症状。

WU 等^[40]研究发现, 痹痛清可以有效改善 CIA 大鼠的关节肿胀和骨破坏。经 38.75 g·kg⁻¹ 剂量治疗后, 实验组血清 IL-1 β 与 IL-18 水平分别降至模型组的 63.7% 和 53.3%, 滑膜组织中 NLRP3、Caspase-1 及 GSDMD 蛋白表达水平较模型组分别降低 37.8%、64.3% 和 50.5%, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。上述结果表明, 痹痛清通过抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路发挥抗细胞焦亡作用, 同时体现了中药多靶点协同调控的治疗优势。与此相呼应, 安石榴苷对 NLRP3/Caspase-1 通路的抑制及白虎桂枝汤对 TLR4/NLRP3 轴的调控, 共同印证了中药通过干预焦亡网络实现“炎-骨共治”的核心机制。

4 讨论

细胞焦亡是一种新型的 PCD 形式, 关于细胞焦亡

的相关分子及信号通路与RA疾病发病机制的相关性已经得到初步研究证实。NLRP3炎症小体通过激活GSDM蛋白家族中的关键成员,诱导焦亡过程,促进炎症细胞因子的释放,加剧关节的炎症反应,从而推动RA的病理恶化。尽管NLRP3炎症小体、GSDM蛋白家族激活及下游促炎细胞因子在RA发病机制相关性已初步得到验证,但其具体的调控机制仍不完全清楚。例如,细胞焦亡是否在不同的RA病理阶段中表现出不同的活性?GSDM蛋白家族的裂解是否受到其他蛋白质或信号通路的调控?此外,如何通过靶向调控NLRP3和GSDM蛋白家族途径来避免细胞焦亡过度激活对骨与关节组织造成损伤,从而减轻RA的症状,仍然是未来研究的重要方向。

中药单体和复方在调控NLRP3炎症小体及其相关的焦亡过程中的潜力也亟待深入探讨,以期RA的治疗提供新的思路和策略。随着细胞焦亡研究的深入,关键信号通路与分子靶点的揭示将助力阐明其与RA发病机制的关联,并为防治策略的制定奠定基础。这一进展将为开发针对RA的新型靶向药物提供理论支持,推动其临床应用,以减缓疾病进展,显著提升患者生存质量与预后。

基于细胞焦亡的RA治疗已取得了显著性突破,其独特机制不仅改善患者预后,还深化了医药工作者对RA发病机制的理解。各种免疫细胞持续分泌不同类型的免疫调节细胞因子,进入并迁移到关节内,这些因子诱导细胞焦亡,进而引发持续性滑膜炎和软骨退化。基于免疫细胞焦亡的深入研究,医药工作者对RA的发病机制有了全新的认识,并有望通过调控这一过程来改善免疫系统的炎症失衡。因此,靶向调控细胞焦亡无疑为治疗活动性RA和难治性RA展现出巨大的潜力和前景。此外,随着对RA发病机制的深入研究,中医药在RA治疗中将展现更多药方和药材配伍。结合现代科学,探究中医药在调节RA骨破坏和免疫平衡中的作用,挖掘其治疗潜力,为中医药治疗RA提供新视角。

参考文献:

- [1] CHATTERJEE A, JAYAPRAKASAN M, CHAKRABARTY A K, et al. Comprehensive insights into rheumatoid arthritis: Pathophysiology, current therapies and herbal alternatives for effective disease management [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(6): 2764—2799.
- [2] WU D, LI Y, XU R. Can pyroptosis be a new target in rheumatoid arthritis treatment? [J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1155606. 2023-06-22 [2024-07-29]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1155606>.

- [3] SPEL L, MARTINON F. Inflammasomes contributing to inflammation in arthritis [J]. *Immunol Rev*, 2020, 294(1): 48—62.
- [4] YOU R, HE X, ZENG Z, et al. Pyroptosis and its role in autoimmune disease: A potential therapeutic target [J/OL]. 2022, 13: 841732. 2022-05-25 [2024-07-29]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.841732>.
- [5] LI J, CUI Y, JIN X, et al. Significance of pyroptosis-related gene in the diagnosis and classification of rheumatoid arthritis [J/OL]. 2023, 14: 1144250. 2023-03-15 [2024-07-29]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1144250>.
- [6] ZHOU Q, LI T, FANG G, et al. Bioactive molecules against rheumatoid arthritis by suppressing pyroptosis [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(7): 952.
- [7] LI Y, SHEN Y, JIN K, et al. The DNA repair nuclease MRE11A functions as a mitochondrial protector and prevents T cell pyroptosis and tissue inflammation [J/OL]. *Cell Metab*, 2019, 30(3): 477—492. e476. 2019-09-03 [2024-07-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327667/>.
- [8] MAO X, WU W, NAN Y, et al. SMAD2 inhibits pyroptosis of fibroblast-like synoviocytes and secretion of inflammatory factors via the TGF- β pathway in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1): 144.
- [9] YI Y S. Roles of the Caspase-11 non-canonical inflammasome in rheumatic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2091.
- [10] WICHESKA-PAWŁOWSKA K, WRÓBEL T, RYBKA J. Toll-like receptors (TLRs), NOD-like receptors (NLRs), and RIG-I-like receptors (RLRs) in innate immunity. TLRs, NLRs, and RLRs ligands as immunotherapeutic agents for hematopoietic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13397.
- [11] CHEN X, ZHANG P, ZHANG Y, et al. The research progression of direct NLRP3 inhibitors to treat inflammatory disorders [J/OL]. *Cell Immunol*, 2024, 397—398: 104810. 2024-01-24 [2024-07-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38324950/>.
- [12] KIM M E, LEE J S. Molecular foundations of inflammatory diseases: Insights into inflammation and inflammasomes [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(1): 469—484.
- [13] CHEN P K, TANG K T, CHEN D Y. The NLRP3 inflammasome as a pathogenic player showing therapeutic potential in rheumatoid arthritis and its comorbidities: A narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(1): 626.
- [14] WANG M, ZHAO H, ZHAO H, et al. Moxibustion-mediated alleviation of synovitis in rats with rheumatoid arthritis through the regulation of NLRP3 inflammasome by modulating neutrophil extracellular traps [J/OL]. *Heliyon*, 2024, 10(1): e23633. 2023-12-12 [2024-07-29]. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23633>.
- [15] 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.
- [16] HONG Z, ZHANG X, ZHANG T, et al. The ROS/GRK2/HIF-1 α /NLRP3 pathway mediates pyroptosis of fibroblast-like synoviocytes and the regulation of monomer derivatives of paeoniflorin [J/OL].

- Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4566851. 2022 - 01 - 29 [2024 - 07 - 29]. <https://doi.org/10.1155/2022/4566851>.
- [17] ZOU J, ZHENG Y, HUANG Y, *et al.* The versatile gasdermin family: Their function and roles in diseases [J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 751533. 2021 - 11 - 11 [2024 - 07 - 29]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.751533>.
- [18] BOURNE C M, TAABAZUING C Y. Harnessing pyroptosis for cancer immunotherapy [J]. *Cells*, 2024, 13(4): 346.
- [19] LIANG X, QIN Y, WU D, *et al.* Pyroptosis: A double - edged sword in lung cancer and other respiratory diseases [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 40.
- [20] SANTA CRUZ GARCIA A B, SCHNUR K P, MALIK A B, *et al.* Gasdermin D pores are dynamically regulated by local phosphoinositide circuitry [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 52.
- [21] DEMARCO B, DANIELLI S, FISCHER F A, *et al.* How pyroptosis contributes to inflammation and fibroblast - macrophage cross - talk in rheumatoid arthritis [J]. *Cells*, 2022, 11(8): 1307.
- [22] LING Y, XIAO M, HUANG Z W, *et al.* Jinwujiangu capsule treats fibroblast - like synoviocytes of rheumatoid arthritis by inhibiting pyroptosis *via* the NLRP3/CAPSES/GSDMD pathway [J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 4836992. 2021 - 11 - 22 [2024 - 07 - 29]. <https://doi.org/10.1155/2021/4836992>.
- [23] ZHANG Y, CAI X, WANG B, *et al.* Exploring the molecular mechanisms of the involvement of GZMB - Caspase - 3 - GSDME pathway in the progression of rheumatoid arthritis [J/OL]. *Mol Immunol*, 2023, 161: 82—90. 2023 - 07 - 31 [2024 - 07 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37531918/>.
- [24] WU T, ZHANG X P, ZHANG Q, *et al.* Gasdermin - E mediated pyroptosis - A novel mechanism regulating migration, invasion and release of inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis fibroblast - like synoviocytes [J/OL]. *Cell Dev Biol*, 2021, 9: 810635. 2022 - 02 - 14 [2024 - 07 - 29]. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.810635>.
- [25] 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.
- [26] WU J, ZHANG X, WU D, *et al.* Evaluation of causal associations between interleukin - 18 levels and immune - mediated inflammatory diseases: A Mendelian randomization study [J]. *BMC Med Genomics*, 2023, 16(1): 306.
- [27] XIONG C, YU Q, GAO F, *et al.* Prognostic significance of IL - 18 in acute coronary syndrome patients [J/OL]. *Clin Cardiol*, 2024, 47(2): e24229. 2024 - 01 - 29 [2024 - 07 - 29]. <https://doi.org/10.1002/clc.24229>.
- [28] 姚尧, 杨玉娟, 张宇, 等. IL - 1 β 在上气道炎症疾病中的作用机制研究[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(3): 130—135.
- [29] 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.
- [30] RADU A F, BUNGAU S G. Management of rheumatoid arthritis: An overview [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2857.
- [31] 李锦. 功能化树状/树冠大分子纳米药物的构建及其巨噬细胞调控用于炎症治疗的研究[D]. 上海: 东华大学, 2023.
- [32] ZHANG J, LIU H, CHEN Y, *et al.* Augmenting regulatory T cells: New therapeutic strategy for rheumatoid arthritis [J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1312919. 2024 - 01 - 23 [2024 - 07 - 29]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1312919>.
- [33] BROWN P, PRATT A G, HYRICH K L. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis [J/OL]. *BMJ*, 2024, 384: e070856. 2024 - 01 - 17 [2024 - 07 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38233032/>.
- [34] WANG K, LI X. Comparison of cardiorenal safety of nonsteroidal anti - inflammatory drugs in the treatment of arthritis: A network Meta - analysis [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(24): 1388.
- [35] NAWAZ H, ALI A, REHMAN T, *et al.* Chronological effects of non - steroidal anti - inflammatory drug therapy on oxidative stress and antioxidant status in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(5): 1767—1778.
- [36] BERGSTRA S A, SEPRIANO A, KERSCHBAUMER A, *et al.* Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: A systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(1): 81—94.
- [37] RAMIRO S, SEPRIANO A, CHATZIDIONYSIOU K, *et al.* Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 1101—1136.
- [38] GE G, BAI J, WANG Q, *et al.* Punicalagin ameliorates collagen - induced arthritis by downregulating M1 macrophage and pyroptosis *via* NF - κ B signaling pathway [J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65(3): 588—603.
- [39] 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/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 743086. 2021 - 10 - 05 [2024 - 07 - 29]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.743086>.
- [40] 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/OL]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 5453—5469. 2024 - 08 - 16 [2024 - 09 - 30]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.743086>. (收稿日期 2024 - 10 - 13)