

细胞焦亡在类风湿关节炎中的研究进展

王佳妮¹, 周殿友², 武丽娟³

基金项目: 晋城市重点科技研发项目(编号:20210120)

作者单位: 1. 山西医科大学医院管理部, 晋中 030600; 2. 晋城大医院药学部, 山西 048006; 3. 晋城市第二人民医院风湿免疫科, 山西 048000

第一作者: 王佳妮, 在读硕士研究生, 研究方向: 类风湿关节炎的诊疗。E-mail: nimi_123@163.com

通信作者: 武丽娟, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 自身免疫性疾病的诊疗。E-mail: wlj2825@163.com

[摘要] 类风湿关节炎(RA)是一种以关节滑膜炎和进行性关节破坏为特征的自身免疫性疾病。该病的发病机制目前尚不明确, 而细胞焦亡作为一种近年来新发现的程序性细胞死亡, 被证实通过细胞内激酶相互作用释放促炎介质促进 RA 的发展。该文对细胞焦亡在 RA 中的研究进展作一综述。

[关键词] 类风湿关节炎; 细胞焦亡; 炎症小体; GSDM 蛋白家族

[中图分类号] R 593; R 392 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2024)05-0585-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.05.21

Research progress of pyroptosis in rheumatoid arthritis WANG Jiani¹, ZHOU Dianyou², WU Lijuan³. 1. Department of Hospital Management, Shanxi Medical University, Jinzhong 030600, China; 2. Department of Pharmacy, Jincheng General Hospital, Shanxi 048006, China; 3. Department of Rheumatology and Immunology, Jincheng Second People's Hospital, Shanxi 048000, China

[Abstract] Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by synovitis and progressive joint destruction. At present, the pathogenesis of RA is unclear, and pyroptosis, as a newly discovered programmed cell death, has been confirmed to promote the development of RA by releasing pro-inflammatory mediators through intracellular kinase interactions. This paper reviews the research progress of pyroptosis in RA.

[Key words] Rheumatoid arthritis (RA); Pyroptosis; Inflammasome; Gasdermin (GSDM) protein family

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以关节滑膜炎和进行性关节破坏为特征的自身免疫性疾病。成纤维细胞样滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocyte, FLS) 和其他免疫效应细胞 (如单核-巨噬细胞/T 细胞) 分泌白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎症细胞因子介导 RA 患者滑膜细胞的增殖及软骨和骨组织的破坏。RA 的发病机制目前尚未完全明确, 程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD) 已被广泛研究并确定为 RA 的基本病理机制之一。而细胞焦亡作为近年来新发现的与 FLS 关系密切的 PCD, 被证实自身在自身免疫性疾病的发展中起着重要作用。过度活跃的细胞焦亡被证实可通过细胞内激酶相互作用释放促炎介质促进 RA 的发展^[1]。本文对细胞焦亡在 RA 中的研究进展综述如下, 旨在为 RA 的治疗和临床新药的开发提供潜在靶点。

1 细胞焦亡概述

1992 年, Zychlinsky 等^[2]观察到福氏志贺菌可在受感染的宿主巨噬细胞中诱导溶解性死亡, 这在当时被认为是细胞凋亡。有学者发现这种促炎 PCD 模式与细胞凋亡存在区别, 重新将其描述为“细胞焦亡”^[3]。2018 年, “细胞焦亡”正式被描述为一种由半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 (cysteiny aspartate-specific proteinase, caspase) 激活, 细胞膜出现孔洞, 细胞肿胀破裂致使大量炎症细胞因子 (如 IL-18、IL-1 β 等) 释放到细胞外, 从而引起强烈炎症反应的细胞死亡形式^[4]。细胞焦亡是一种炎症性的细胞死亡形式, 伴随着细胞膜完整性的破坏和炎症细胞内物质的释放, 该过程主要取决于 caspase、NOD 样受体 [nucleotide-binding and oligomerization domain (NOD)-like receptors, NLRs] 和 gasdermin (GSDM) 蛋白家族。

1.1 GSDM 蛋白家族成员是细胞焦亡的标志物

GSDM 蛋白家族拥有 6 个成员,包括 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME(又名 DFNA5)和 DFNB59(又名 PJVK)。除 DFNB59 外,GSDM 蛋白都拥有 3 类结构域:N 端结构域、linker 结构域和 C 端结构域,其中 N 端结构域具有成孔活性。caspase 通过切割 GSDM 蛋白上的 N 端结构域和 C 端结构域,使 2 个部分分离,且 N 端结构域被裂解与细胞膜结合,寡聚化并形成孔,导致细胞内成分的释放,这是细胞焦亡的关键过程^[1]。

1.2 caspase 通过不同途径参与细胞焦亡 caspase 是一组存在于细胞质中可以选择性裂解天冬氨酸残基的蛋白酶家族,目前已鉴定出 11 种不同的 caspase。其中 caspase-1、caspase-3、caspase-4、caspase-5、caspase-8、caspase-11 通过不同途径参与细胞焦亡^[-5-6]。caspase-1 通过经典途径参与细胞焦亡^[-1]。不同类型的细胞内或细胞外信号,可以激活不同种类的 caspase,从而切割不同种类的 GSDM 蛋白,触发不同类型的焦亡途径。

1.3 NLRs 及炎症小体的形成 NLRs 主要包括 NLRP1、NLRP2、NLRP3、NLRP6、NLRC4 以及 NLRP12,其中与细胞焦亡最密切的是 NLRP3 家族^[7]。NLRP3 主要包含 3 个结构域:C 端富亮氨酸重复序列结构域、中央腺苷三磷酸酶结构域及 N 端 pyrin 结构域(pyrin domain, PYD)。此外,它在 C 端包含 1 个 caspase 募集结构域(caspase activation and recruitment domain, CARD),与 N 端的 PYD 组装形成含有 CARD 的细胞凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC),随后 ASC 与下游的 caspase-1 家族结合形成炎症小体。炎症小体继而激活 caspase-1,使其将 IL-1 β 和 IL-18 的前体加工为成熟的 IL-1 β 和 IL-18 并诱导细胞焦亡的发生^[8]。除 NLRs 外,PYHIN 家族也能形成炎症小体,其被多种分子模式激活,例如 absent in melanoma 2(AIM2)炎症小体通过其 C 端的 HIN-200 结构域感知细胞 DNA,而 N 端的 PYD 与 CARD 结合达到激活 caspase-1 前体的作用。目前,能够诱导焦亡的典型炎症小体包括 NLRP1、NLRP3、NLRC4、AIM2。

2 细胞焦亡的激活途径

2.1 经典炎症小体/caspase-1/GSDMD 依赖性焦亡途径 由典型炎症小体(NLRP1、NLRP3 和 AIM2 等)激活 caspase-1 是细胞焦亡的经典途径。在典型的炎症小体通路中,炎症小体通过识别病原体相关分子模式或危险相关分子模式,实现寡聚化和激活^[9]。其

中,NLRP1 被炭疽毒素和刚地弓形虫感染激活,NLRC4 直接识别细菌鞭毛蛋白和 III 型分泌系统成分,AIM2 可作为识别双链 DNA 的 DNA 结合受体,NLRP3 对多种物理、化学性质的信号产生反应^[10]。然后 ASC 募集 caspase-1 前体来产生炎症小体,激活的 caspase-1 进一步切割下游 GSDMD 蛋白以促进细胞焦亡的产生。目前,NLRP3 被不同配体激活的机制仍未明确。但是研究人员发现 K⁺ 外排是 NLRP3 激活中必要的上游事件。此外,Ca²⁺ 通道的开放、Cl⁻ 外排与 K⁺ 外排在 NLRP3 激活中相互协调^[11]。溶酶体破坏、线粒体功能障碍、代谢产物的调节和反式高尔基体的分解也与 NLRP3 激活密切相关^[8]。但是这些机制及通路既相互关联和重叠,又相互矛盾,目前还没有取得共识,需要学者们进一步研究和探索。

2.2 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)/caspase-4、caspase-5 或 caspase-11/GSDMD 依赖性焦亡途径 人的 caspase-4/caspase-5 或小鼠的 caspase-11 参与了细胞焦亡的非典型激活途径,caspase-4/caspase-5/caspase-11 通过直接感应位于革兰阴性菌外膜的 LPS 来启动激活过程,随后 GSDMD 通过去除 C 端 p20 片段及 N 端的 p30 片段成为 GSDMD-N 和 GSDMD-C,GSDMD-N 被切割后插入细胞膜形成环状孔隙,致使细胞肿胀、裂解,促炎细胞因子释放,促进焦亡发生^[12]。

2.3 化疗药物/BAK/BAX/caspase-3/GSDME 依赖性焦亡途径 随着细胞焦亡的研究深入,紫杉醇和顺铂等化疗药物被发现可以激活 caspase-3 前体,进而裂解 GSDME 介导细胞焦亡^[13]。化疗诱导的细胞焦亡主要通过 BAK/BAX/caspase-3/GSDME 通路发生,而 BAK/BAX 是线粒体膜上的 2 个促凋亡蛋白,是线粒体外膜穿孔的主要执行者^[14]。有研究发现,铁可显著增加化疗触发的活性氧(reactive oxygen species, ROS)信号,导致线粒体外膜蛋白的氧化和寡聚化,激活的膜蛋白将 BAX 募集到线粒体,然后通过细胞色素 C 诱导 caspase-3 进一步激活,最终触发黑色素瘤细胞中 GSDME 介导的焦亡;且 GSDME 的下调会增加细胞对依托泊苷的抗性,这说明 GSDME 可促进黑色素瘤细胞对化疗的敏感性^[15]。

2.4 耶尔森菌效应蛋白 J(Yersinia outer protein J, YopJ)/TGF- β 活化激酶-1(TGF- β activated kinase-1, TAK1)/caspase-8/GSDMD 依赖性焦亡途径 caspase-8 也被证明可通过裂解 YopJ 来诱导细胞焦亡。YopJ 是一种可阻断 TAK1 的磷酸化和激活的乙酰转移酶,同时也是 caspase-8 的强激活剂。YopJ 凭借其乙酰转移酶活性抑制 TAK1,从而沉默细胞因子表达,同时激

活 caspase-8 介导 GSDMD 的裂解的焦亡途径^[16]。

2.5 颗粒酶 B/GSDME 依赖性焦亡途径 颗粒酶 B 可不通过 caspase 直接切割 GSDME 蛋白家族,拓宽了细胞焦亡的途径。研究证明,嵌合抗原受体-T 细胞 [chimeric antigen receptor-T(CAR-T) cell,CAR-T] 先释放穿孔素在靶细胞膜上形成孔隙,阻止 caspase-3 的激活,同时释放颗粒酶 B 在同一位点上切割 GSDME,诱导细胞焦亡。CAR-T 细胞因其优越的肿瘤抗原亲和力和众多的共信号转导结构域,可释放介导细胞焦亡所需的大量颗粒酶 B^[17-18]。但细胞焦亡可能引发细胞因子释放综合征,影响 CAR-T 细胞疗法对肿瘤患者的有效性^[19]。Zhang 等^[20]的研究表明,颗粒酶 B 受到抑制会使 RA 大鼠模型的细胞增殖减少,IL-1 β 、IL-18 以及乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)均降低,抑制了 caspase-3 和 GSDME 的激活,延缓了 RA 的炎症。因此,颗粒酶 B 的相关基因也可能是 RA 的潜在治疗靶点。

2.6 颗粒酶 A/GSDMB 依赖性焦亡途径 由细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)和自然杀伤细胞释放的颗粒酶 A 以类似的方式起作用,即介导了 GSDMB 的域间切割并诱导靶细胞焦亡。它可以经穿孔素进入靶细胞,通过水解 GSDMB 上第 229 或 244 位点的赖氨酸诱导靶细胞发生焦亡。其中,赖氨酸 244 在 GSDMB 中是颗粒酶 A 的主要生理切割位点。活化的 CTL 细胞还可通过释放干扰素 γ 增加内源性 GSDMB 的表达^[21]。颗粒酶 A 在体外表现出低细胞毒性,但在体内却表现出明显的促炎特性。这表明细胞焦亡是一个系统的过程,即颗粒酶 A 介导细胞焦亡需要 GSDMB 的支持,颗粒酶 B 裂解 GSDME,颗粒酶 A 裂解 GSDMB,两者之间介导焦亡的途径无串扰。

3 细胞焦亡在 RA 中的作用机制

3.1 自身免疫成分参与 RA 中的细胞焦亡 越来越多的研究表明,细胞焦亡与 RA 的发生、发展密切相关。RA 患者发病主要是由于机体内自身免疫成分和免疫细胞的参与导致滑膜炎和软骨退行性变。穿透素 3(pentaxin 3, PTX3)作为自身免疫的重要成分,在 RA 患者血浆中明显升高。研究证实,PTX3 和配体 C1q 的协同作用强化了 NLRP3 炎症小体的激活并诱导 GSDMD 切割,引起 caspase-1 介导的细胞焦亡和炎性细胞因子(如 IL-1 β 、IL-18、IL-6 等)释放,促进 RA 患者单核细胞的焦亡,且其程度与疾病活动度一致。IL-6 的分泌释放又促进 PTX3 和 C1q 诱导的单核细胞焦亡,形成 RA 炎症的正反馈^[22-23]。抗环瓜

氨酸肽抗体作为 RA 特异性自身抗体,可以促进 CD147 和整合素 β 1 之间形成膜联蛋白,诱导细胞外 ATP 水平升高,使其与嘌呤能离子通道型受体 7(purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor, P2X7R)结合并诱导 K⁺ 外排,导致巨噬细胞中的 NLRP3 炎症小体活化和 IL-1 β 的成熟。此外,膜联蛋白阻滞剂或 P2X7R 阻断剂(如丙磺舒)还可以抑制活化 caspase-1 并减少软骨破坏因子 IL-1 β 的释放,起到缓解关节炎症的作用,是 RA 的潜在治疗靶点^[24]。因此,anti-citrullinated protein antibodies(ACPA)血清阳性是 RA 患者发生关节损伤和残疾的独立危险因素,ACPA 也可作为抑制 IL-1 β 产生的潜在药物靶点。

3.2 免疫细胞参与 RA 中的细胞焦亡 Zhai 等^[25]通过免疫组化、免疫荧光和 Western blot 分析发现,RA 患者的单核细胞和滑膜巨噬细胞的活化 caspase-3、GSDME 和 GSDME 的 N 端片段(GSDME-N)的表达增加,且 GSDME-N 在 RA 患者单核细胞中的表达与疾病活动度呈正相关,并且发现 TNF 通过激活 caspase-3/GSDME 通路诱导单核细胞和巨噬细胞焦亡,这项研究支持了 GSDME 在 RA 中的致病作用,拓宽了肿瘤坏死因子在 RA 发病中的新机制,下调 GSDME 可以减少细胞焦亡的发生^[26]。DNA 聚合酶 β (DNA polymerase β , Pol β)是一种与碱基切除修复相关的酶,被证实在 RA 患者的外周血单核细胞中低表达。Pol β 缺乏通过激活核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号转导通路促进 LPS 和 ATP 诱导的巨噬细胞焦亡,从而上调 NLRP3、IL-1 β 和 IL-18^[27]。有研究表明,IL-37 作为一种抗炎细胞因子,能通过抑制 NF- κ B/GSDMD 信号转导来缓解 TNF- α 诱导的 RA-FLS 细胞焦亡^[28]。这些研究表明,对 GSDM 蛋白家族进行靶向干预可能是 RA 的潜在治疗方法。

3.3 关节腔局部环境在 RA 细胞焦亡中的作用 关节腔内液体酸化可通过增加 IL-1 β 的分泌来侵蚀 RA 中的关节软骨,诱导软骨细胞发生细胞焦亡。刘彦邑等^[29]的研究认为,酸离子敏感通道 1a(acid-sensitive ion channel 1a, ASIC1a)通过影响 Ca²⁺ 的流动而上调软骨细胞内 NLRP3 炎症小体和 IL-1 β 的含量,从而引发关节软骨细胞焦亡。研究还指出 ASIC1a 抑制剂阿米洛利可有效降低 IL-1 β 、IL-18、ASC、NLRP3 和 caspase-1 等细胞焦亡相关分子的表达,发挥保护关节的作用。

3.4 缺氧在 RA 细胞焦亡中的作用 缺氧也是 RA 滑膜炎发生的重要因素。在缺氧条件下,RA 患者通过线粒体损伤诱导 FLS 内的 ROS 水平急剧升高,过

量的 ROS 促进 G 蛋白偶联受体激酶 2 (G protein-coupled receptor kinase 2, GRK2) 的表达, 从而增加缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的合成, HIF-1 α 易位到细胞核并启动 NLRP3 炎症小体的激活^[30]。高水平的 NLRP3 炎症小体会激活 caspase-1, 触发由 GSDMD 介导的 ROS/GRK2/HIF-1 α /NLRP3 通路诱发 FLS 的细胞焦亡。此外, Hong 等^[31] 的研究表明在缺氧条件下, RA 患者 FLS 的激活不仅涉及 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡, 而且与 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, BCL-2) 基因和腺病毒 E1B 19 kDa 相互作用蛋白 3 介导的线粒体自噬关系密切。线粒体自噬可以通过消除 ROS 并抑制 ROS/GRK2/HIF-1 α /NLRP3 通路来抑制缺氧诱导的 FLS 细胞焦亡。

4 与细胞焦亡相关的中成药在 RA 中的应用

中成药在 RA 的治疗过程中有一定的优势, 比如雷公藤甲素可通过抑制线粒体自噬蛋白的表达, 抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 从而达到抑制细胞炎症反应的目的^[32]。白虎桂枝汤可抑制 RA 患者的 NLRP3、caspase-1、LDH、IL-1 β 和 IL-18 水平升高, 抑制 NLRP3 炎症小体的激活来减弱 RA 的炎症反应^[33]。枸杞花青素不仅可以通过启动 HIF-1 α /CXCR4/BAX/BCL-2 细胞凋亡通路, 而且可以通过 ROS/NLRP3/IL-1 β /caspase-1 途径诱导细胞焦亡来抑制 RA 患者 FLS 的生长^[34]。这些研究表明, 中成药可以特异性地调控细胞焦亡途径, 实现 RA 的预防和治疗, 为 RA 的临床药物开发提供新靶点。

5 结语

RA 病情进展可导致多关节的不可逆破坏, 若不及时进行有效的治疗, 将会造成不同程度的关节畸形及活动受限, 严重影响生活质量。具有特定机制的靶向免疫治疗在 RA 的临床治疗中可以显著改善患者的临床预后。近年来, 关于细胞焦亡的研究丰富了人们对细胞死亡类型的认知与理解。各种免疫细胞通过分泌不同类型的免疫调节细胞因子可持续地进入并迁移到关节中, 诱导细胞焦亡, 导致持续性滑膜炎和软骨退化的发生。基于这些免疫细胞焦亡的研究将为 RA 的发病机制提供新的认识, 并逆转免疫系统的炎症失衡。因此, 靶向调控细胞焦亡是一种有前景的治疗活动性 RA 和难治性 RA 的方法。

参考文献

[1] Chadha S, Behl T, Bungau S, et al. Mechanistic insights into the role of pyroptosis in rheumatoid arthritis[J]. *Curr Res Transl Med*, 2020, 68(4):151-158.

[2] Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages[J]. *Nature*, 1992, 358(6382):167-169.

[3] Zhao J, Wei K, Jiang P, et al. Inflammatory response to regulated cell death in gout and its functional implications[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:888306.

[4] 胡颖超, 杨 硕. 细胞焦亡的研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(8):1245-1251.

[5] You R, He X, Zeng Z, et al. Pyroptosis and its role in autoimmune disease: a potential therapeutic target[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:841732.

[6] Wang S, Wang H, Feng C, et al. The regulatory role and therapeutic application of pyroptosis in musculoskeletal diseases[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):492.

[7] 林凯玲, 薛 艳, 余惠珍. NLRP3 炎性小体与慢性炎症相关疾病的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2020, 13(7):733-737.

[8] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8):477-489.

[9] Yang G, Kang HC, Cho YY, et al. Inflammasomes and their roles in arthritic disease pathogenesis[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9:1027917.

[10] Wu D, Li Y, Xu R. Can pyroptosis be a new target in rheumatoid arthritis treatment? [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1155606.

[11] Green JP, Yu S, Martín-Sánchez F, et al. Chloride regulates dynamic NLRP3-dependent ASC oligomerization and inflammasome priming[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(40):E9371-E9380.

[12] 宋梦琪, 赵立媛, 于益芝. GSDMD 介导的细胞焦亡在动脉粥样硬化中的作用及研究进展[J]. *现代免疫学*, 2024, 44(1):77-83.

[13] 张城城. 化疗药物紫杉醇和顺铂通过 caspase-3/GSDME 诱导 A549 肺癌细胞焦亡及其差异性研究[D]. 广州: 暨南大学, 2019.

[14] Hu L, Chen M, Chen X, et al. Chemotherapy-induced pyroptosis is mediated by BAK/BAX-caspase-3-GSDME pathway and inhibited by 2-bromopalmitate[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4):281.

[15] 朱潇雨, 李 杰. 诱导细胞焦亡抑制恶性肿瘤的新策略研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(4):393-399.

[16] 吴超逸, 周丽婷, 黄 瑞, 等. 细菌感染与 Gasdermin 家族介导的宿主细胞程序性死亡的研究进展[J]. *微生物与感染*, 2019, 14(6):363-370.

[17] Liu Y, Fang Y, Chen X, et al. Gasdermin E-mediated target cell pyroptosis by CAR T cells triggers cytokine release syndrome[J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(43):eaax7969.

[18] Zhang Z, Zhang Y, Xia S, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2020, 579(7799):415-420.

[19] 郑 虹, 赵明一, 杨明华. 焦亡的分子机制及其在血液肿瘤中的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2021, 14(2):121-126.

[20] 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]. *Mol Immunol*, 2023, 161:82-90.

- [21] Zhou Z, He H, Wang K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells[J]. *Science*, 2020,368(6494):eaa7548.
- [22] Wu XY, Li KT, Yang HX, et al. Complement C1q synergizes with PTX3 in promoting NLRP3 inflammasome over-activation and pyroptosis in rheumatoid arthritis[J]. *J Autoimmun*, 2020,106:102336.
- [23] Zhang X, Wang Q, Cao G, et al. Pyroptosis by NLRP3/caspase-1/gasdermin-D pathway in synovial tissues of rheumatoid arthritis patients[J]. *J Cell Mol Med*, 2023,27(16):2448-2456.
- [24] Dong X, Zheng Z, Lin P, et al. ACPAs promote IL-1 β production in rheumatoid arthritis by activating the NLRP3 inflammasome[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020,17(3):261-271.
- [25] Zhai Z, Yang F, Xu W, et al. Attenuation of rheumatoid arthritis through the inhibition of tumor necrosis factor-induced caspase 3/gasdermin E-mediated pyroptosis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022,74(3):427-440.
- [26] Wu T, Zhang XP, 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]. *Front Cell Dev Biol*, 2022,9:810635.
- [27] Gu L, Sun Y, Wu T, et al. A novel mechanism for macrophage pyroptosis in rheumatoid arthritis induced by Pol β deficiency[J]. *Cell Death Dis*, 2022,13(7):583.
- [28] Ren C, Chen J, Che Q, et al. IL-37 alleviates TNF- α -induced pyroptosis of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes by inhibiting the NF- κ B/GSDMD signaling pathway[J]. *Immunobiology*, 2023,228(3):152382.
- [29] 刘彦邑,孟晓明,胡成穆,等. 酸离子敏感通道 1a 在炎症性疾病中的研究进展[J]. *药学报*,2020,55(6):1119-1124.
- [30] 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]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022,2022:4566851.
- [31] Hong Z, Wang H, Zhang T, et al. The HIF-1/BNIP3 pathway mediates mitophagy to inhibit the pyroptosis of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024,127:111378.
- [32] 康艳慧,穆萍萍,张海雷. 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[J]. *现代药物与临床*,2024,39(2):290-295.
- [33] 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]. *Front Pharmacol*, 2021,12:743086.
- [34] Xu K, Qin X, Zhang Y, et al. *Lycium ruthenicum* Murr. anthocyanins inhibit hyperproliferation of synovial fibroblasts from rheumatoid patients and the mechanism study powered by network pharmacology[J]. *Phytomedicine*, 2023,118:154949.

[收稿日期 2024-01-09][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

王佳妮,周殿友,武丽娟. 细胞焦亡在类风湿关节炎中的研究进展[J]. *中国临床新医学*,2024,17(5):585-589.