

基于 NLRP3 信号通路探讨牛蒡子苷元对类风湿关节炎小鼠的影响

狄贵娟, 丁艳杰*, 万志红, 赵清, 王婧, 孔伶俐, 毋慧强
(河南大学淮河医院风湿免疫科, 河南 开封 475000)

摘要: **目的** 探讨牛蒡子苷元对类风湿关节炎 (RA) 小鼠的影响。**方法** 75 只小鼠随机分为对照组、模型组和牛蒡子苷元低、中、高剂量组, 每组 15 只。除对照组外其余各组小鼠在第 0 天背部皮下注射牛 II 型胶原 (1 mg/mL) 与等体积完全弗氏佐剂的混合乳液, 构建类风湿关节炎模型, 第 21 天再注射含 II 型胶原与等体积不完全弗氏佐剂的混合乳液以加强免疫, 同时对照组、模型组小鼠灌胃生理盐水, 牛蒡子苷元低、中、高剂量组灌胃牛蒡子苷元 5、10、20 mg/kg, 连续 4 周。观察各组小鼠一般情况、关节炎评分及足肿胀度; HE 染色观察踝关节滑膜病理情况; Masson 染色观察胶原沉积程度; ELISA 法检测血清及踝关节组织 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-18 水平; Western blot 法检测踝关节组织 NLRP3、Caspase-1、ASC 蛋白表达。**结果** 与对照组比较, 模型组小鼠足肿胀度、关节炎评分、病理评分、血清及踝关节组织 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-18 水平及踝关节组织 NLRP3、Caspase-1、ASC 蛋白表达升高 ($P < 0.05$), 滑膜、胶原纤维增生; 与模型组比较, 牛蒡子苷元各剂量组小鼠足肿胀度、关节炎评分、病理评分、血清及踝关节组织 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-18 水平及踝关节组织 NLRP3、Caspase-1、ASC 蛋白表达降低 ($P < 0.05$), 滑膜、胶原纤维增生缓解。**结论** 牛蒡子苷元能缓解 RA 小鼠关节炎、足肿胀度, 减轻踝关节组织炎性反应, 并降低 NLRP3 炎性小体相关蛋白表达。

关键词: 牛蒡子苷元; 类风湿关节炎; NLRP3 信号通路; 炎症反应

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)05-1671-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.035

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是以侵蚀性关节炎为主要特征的自身免疫性疾病, 若未进行正规治疗, 可导致患者关节畸形和关节功能丧失^[1]。调查数据显示, 在全球范围内 RA 发病率约为 0.50%~1.00%, 我国稍低, 但也在 0.42% 左右^[2]。牛蒡子苷元是一种木脂素类化合物, 1929 年首次从牛蒡子中分离得到, 具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒等活性, 而且不良反应小^[3]。同时, 牛蒡子苷元对关节炎、哮喘、缺血性中风等多种炎症动物模型具有明显防治作用^[4], 蔡猛等^[5]研究显示, 它能缓解骨关节炎大鼠软骨细胞焦亡和自噬, 减轻软骨组织炎性损伤, 但对 RA 小鼠的作用未见报道。炎性小体是多种蛋白质组化中超分子复合物, 而核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎性小体是先天性免疫系统的关键部分, 其异常激活与多种炎症疾病有关, 包括 RA^[6]。

基于此, 本研究基于 NLRP3 信号通路探讨牛蒡子苷元对 RA 小鼠的影响, 以期为该成分临床应

用及后续开发提供参考。

1 材料与方法

1.1 动物 75 只 SPF 级雄性 DBA/1J 小鼠, 6~8 周龄, 体质量 18~23 g, 购自北京维通达生物技术有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (京) 2023-0014], 饲养于河南大学实验室 [实验动物使用许可证号 SYXK (豫) 2024-0010], 温度 18~22 $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 40%~50%, 昼夜交替各 12 h, 自由进食饮水。研究获得河南大学淮河医院动物伦理委员会批准 (批准号 S202401230DW)。

1.2 试剂 牛蒡子苷元 (成都普瑞法科技开发有限公司, 货号 7770-78-7)。牛 II 型胶原 (上海瑞番生物科技有限公司, 货号 RF1160); 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 (interleukin, IL) -6、IL-1 β 、IL-18 试剂盒 (上海酶研生物科技有限公司, 货号 Ek-M21159、Ek-M20193、Ek-M20166、Ek-M20162); NLRP3、半胱氨酸蛋白酶-1 (cysteine aspartic acid specific protease-1, Caspase-1)、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein

收稿日期: 2025-06-30

基金项目: 河南省科技发展计划项目 (222102310352)

作者简介: 狄贵娟 (1985—), 女, 硕士, 主治医师, 从事关节发病机制与治疗研究

* **通信作者:** 丁艳杰 (1983—), 女, 硕士, 副主任医师, 从事关节发病机制与治疗研究。E-mail: zgzyyx2024@126.com

containing a CARD, ASC)、GAPDH 抗体 (英国 Abcam 公司, 货号 ab263899、ab207802、ab283684、ab181602)。

1.3 造模及分组 75 只小鼠适应性喂养 1 周后, 随机选取 15 只作为对照组, 其余 60 只用于建立 RA 模型^[7]。造模前将牛Ⅱ型胶原溶于乙酸 (2 mg/mL) 中, 与等体积完全弗氏佐剂混合成乳液 (用于初次免疫), 制成质量浓度为 1 mg/mL 的牛Ⅱ型胶原混合物, 在第 0 天每只小鼠背部皮下注射给药 (0.1 mL/只), 注射后压迫局部以保证乳化剂充分吸收, 用于初次免疫, 初次免疫后 21 d 加强免疫, 再同法注射含Ⅱ型胶原与等体积不完全弗氏佐剂的混合乳液; 对照组初次免疫在背部皮下注射完全弗氏佐剂, 加强免疫注射不完全弗氏佐剂。初次免疫后 28 d, 模型小鼠关节可见明显红肿畸形, 关节炎指数 ≥ 1 分为关节发病, ≥ 4 分为造模成功^[8]。

60 只造模成功 (初次免疫后 28 d) 的小鼠随机分为模型组和牛蒡子苷元低、中、高剂量组, 对照组、模型组小鼠灌胃生理盐水, 牛蒡子苷元剂量参照文献 [5] 报道, 并经预实验确定分别为 5、10、20 mg/kg, 每天 1 次, 连续 4 周, 给药时间固定在 9:00~10:00。

1.4 小鼠一般情况、关节炎评分、足肿胀度测定 实验过程中观察各组小鼠一般情况, 于初次免疫后第 28、35、42、49 天采用游标卡尺测量足掌厚度, 评估炎症评分^[9], 标准见表 1; 每只小鼠关节炎总评分为四肢评分的总和, 最高 16 分。

表 1 关节炎评分标准

分数/分	表现
0	关节正常、无红肿
1	小趾关节轻微红肿
2	趾关节、足跖肿胀
3	踝关节以下足爪肿胀
4	踝关节在内的全部足爪肿胀, 伴有关节僵硬或强直

1.5 HE 染色观察踝关节滑膜病理情况 末次灌胃给药 12 h 后, 小鼠腹腔注射 50 mg/kg 戊巴比妥钠麻醉, 脱颈处死, 纵行切开膝部皮肤, 暴露膝关节, 剥离踝关节组织, 收集 1 mL 血液, -20 °C 保存。取小鼠踝关节组织, 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 洗去残渣和血肌, 4% 多聚甲醛固定, PBS 洗去固定液, 浸泡在足量 10% EDTA (pH 7.4) 脱钙液中, 完全脱钙处理后脱水, 透明, 包埋, 石蜡切片, 制成 4 μ m 切片, 在 60 °C 烤箱中烤片 1 h, 二甲苯-梯度乙醇脱蜡, 苏木素染

液染色 8 min, 伊红染液染色 3 min, 二甲苯-梯度乙醇脱水至透明, 中性树胶封片, 在显微镜下观察滑膜病理形态。

根据病理状态进行量化评分, 从关节周围炎症和骨破坏进行评估。周围炎症, 0 分为无炎性细胞浸润, 1 分为 0~20 个炎性细胞 (高倍视野), 2 分为 20~50 个炎性细胞 (高倍视野), 3 分为 >50 个炎性细胞 (高倍视野); 骨破坏评分, 0 分为正常, 1 分为少量软骨丢失、骨破坏在独立区域, 2 分为大片软骨破坏、大片骨侵蚀, 3 分为关节结构完全破坏。病理总评分 = 关节周围炎症评分 + 骨破坏评分。

1.6 Masson 染色观察胶原沉积程度 取小鼠踝关节组织切片, 常规脱蜡, Weigert 铁苏木素染核 5 min, 1% 盐酸分化, 1% 碳酸锂处理 5 min 加速返蓝, 按 Masson 试剂盒说明书染色 5 min, 2% 冰醋酸漂洗 1 min, 1% 碳酸锂处理 5 min, 复染, 直接浸入苯胺蓝溶液中, 脱水, 封片, 在显微镜下观察胶原沉积程度。

根据病理结果进行量化评分, 从关节周围评估胶原沉积程度。0 分为无或极少, 1 分为轻度 (< 25% 区域) 胶原沉积, 2 分为中度 (25%~50% 区域) 胶原沉积, 3 分为重度 (>50% 区域) 胶原沉积。

1.7 ELISA 法检测血清及踝关节组织 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-18 水平 收集小鼠踝关节组织, 在研钵内磨碎后制成匀浆液; 收集小鼠外周血, 4 °C、3 000 r/min 离心 5 min, 严格按照试剂盒说明书, 采用 ELISA 法检测 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-18 水平。

1.8 Western blot 法检测踝关节组织 NLRP3、Caspase-1、ASC 蛋白表达 收集小鼠踝关节组织, 制成匀浆液, 含 PMSF 蛋白裂解液的 RIPA 提取总蛋白, BCA 法进行蛋白定量, 高温变性, 12% 凝胶电泳, 转至 PVDF 膜, 封闭 2 h, 加入一抗 NLRP3、Caspase-1、ASC、GAPDH, 4 °C 摇床孵育过夜, 次日加入二抗, 摇床室温孵育 2 h, 加入化学发光试剂, 采用 ImageJ 软件分析蛋白条带灰度值, 计算相对表达。

1.9 统计学分析 通过 SPSS 25.0 软件进行处理, 符合正态分布、方差齐性检验的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组内两两比较采用 LSD-t 分析。P < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 牛蒡子苷元对 RA 小鼠一般情况的影响 对照组小鼠精神状态良好,毛发光泽,动作敏捷,反应灵活,正常进食饮水;模型组小鼠精神状态不佳,出现踝关节红肿、关节僵硬、活动受限,导致活动量、进食量减少,毛发粗糙、光泽度降低;牛

蒡子苷元各剂量组小鼠上述症状有所缓解。

2.2 牛蒡子苷元对 RA 小鼠关节炎评分的影响 第28天,与对照组比较,模型组小鼠炎症评分升高 ($P<0.05$);第35、42、49天,与模型组比较,牛蒡子苷元各剂量组小鼠炎症评分降低 ($P<0.05$),见表2。

表2 各组小鼠炎症评分比较(分, $\bar{x}\pm s$, $n=15$)

组别	第28天	第35天	第42天	第49天
对照组	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
模型组	0.65±0.19*	6.15±1.12*	13.26±2.11*	10.60±1.59*
牛蒡子苷元低剂量组	0.68±0.20	5.05±0.85#	9.42±2.02#	8.12±1.25#
牛蒡子苷元中剂量组	0.60±0.18	4.32±0.85#	7.50±1.41#	6.52±1.32#
牛蒡子苷元高剂量组	0.66±0.21	3.20±1.10#	6.02±0.89#	5.10±0.79#

注:与对照组比较,* $P<0.05$;模型组比较,# $P<0.05$ 。

2.3 牛蒡子苷元对 RA 小鼠足肿胀度的影响 第28天,各组小鼠足肿胀度比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);第35、42、49天,与对照组比较,

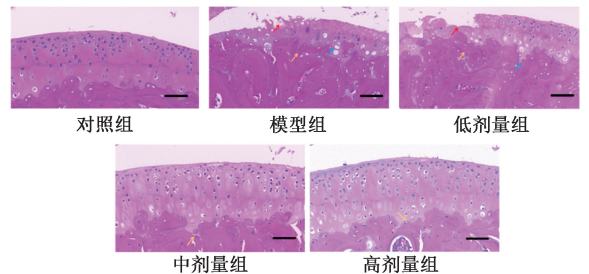
模型组小鼠足肿胀度升高 ($P<0.05$);第35、42、49天,与模型组比较,牛蒡子苷元各剂量组小鼠足肿胀度降低 ($P<0.05$),见表3。

表3 各组小鼠足肿胀度比较(mm, $\bar{x}\pm s$, $n=15$)

组别	第28天	第35天	第42天	第49天
对照组	2.89±0.32	2.91±0.26	2.95±0.35	2.98±0.24
模型组	2.99±0.35	3.69±0.27*	4.15±0.32*	4.29±0.40*
牛蒡子苷元低剂量组	2.90±0.28	3.42±0.22#	3.87±0.18#	3.95±0.26#
牛蒡子苷元中剂量组	2.93±0.30	3.25±0.11#	3.50±0.15#	3.71±0.12#
牛蒡子苷元高剂量组	2.96±0.31	3.10±0.15#	3.26±0.11#	3.42±0.15#

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$ 。

2.4 牛蒡子苷元对 RA 小鼠踝关节滑膜病理情况的影响 对照组、模型组和牛蒡子苷元低、中、高剂量组病理总评分分别为(0.00±0.00)、(4.67±0.69)、(3.85±0.37)、(3.12±0.43)、(2.56±0.32)分。与对照组比较,模型组病理总评分升高 ($P<0.05$);与模型组比较,牛蒡子苷元各剂量组病理总评分降低 ($P<0.05$)。



注:红色箭头表示细胞脱落缺损,软骨表面不平整、断裂;黄色箭头表示细胞排列不规则;蓝色箭头表示胶原纤维增生。

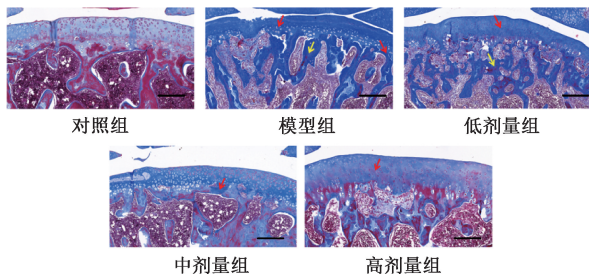
图1 各组小鼠踝关节 HE 染色($\times 200$)

HE 染色显示,对照组小鼠踝关节结构清晰,细胞排列规则,未见滑膜、胶原纤维增生,无炎性细胞浸润;模型组小鼠可见滑膜增生、胶原纤维增生,细胞排列不规则,有炎性细胞浸润、血管翳形成,关节腔内大量剥脱细胞病变、坏死;牛蒡子苷元各剂量组小鼠踝关节上述症状缓解,见图1。

Masson 染色显示,对照组小鼠踝关节滑膜形态正常,与关节面保持一定间距,无胶原增生;模型组小鼠踝关节胶原组织增生,伴大量的胶原纤维增生,并入侵关节面;牛蒡子苷元各剂量组小鼠踝关节上述症状缓解,见图2。

2.5 牛蒡子苷元对 RA 小鼠踝关节胶原沉积程度的影响 对照组、模型组和牛蒡子苷元低、中、高剂量组胶原沉积评分分别为(0.00±0.00)、(2.10±0.32)、(1.62±0.28)、(1.15±0.34)、(0.80±0.15)分。与对照组比较,模型组胶原沉积评分升高 ($P<0.05$);与模型组比较,牛蒡子苷元各剂量组胶原沉积评分降低 ($P<0.05$)。

2.6 牛蒡子苷元对 RA 小鼠血清及踝关节组织炎症因子的影响 与对照组比较,模型组小鼠血清及踝关节组织 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-18 水平升高 ($P<0.05$);与模型组比较,除低剂量小鼠血清 IL-1 β 水平无明显变化外 ($P>0.05$),牛蒡子苷元各



注：红色箭头表示胶原纤维增生，着色为蓝色；黄色箭头表示入侵关节面。

图2 各组小鼠踝关节 Masson 染色 (×200)

表4 各组小鼠血清及踝关节组织炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=15$)

组别	血清				踝关节组织			
	IL-6/ (pg·mL ⁻¹)	TNF-α/ (pg·mL ⁻¹)	IL-18/ (ng·L ⁻¹)	IL-1β/ (ng·L ⁻¹)	IL-6/ (pg·mL ⁻¹)	TNF-α/ (pg·mL ⁻¹)	IL-18/ (ng·L ⁻¹)	IL-1β/ (ng·L ⁻¹)
对照组	12.64±3.42	8.11±2.40	32.15±5.40	3.55±0.45	16.98±2.10	13.42±3.02	39.45±6.98	5.40±0.42
模型组	65.62±9.45*	26.87±4.10*	126.87±15.49*	29.41±3.40*	98.59±12.39*	40.18±6.17*	187.58±21.26*	52.18±6.70*
牛蒡子苷元低剂量组	51.32±5.48#	20.58±2.34#	98.52±10.14#	25.58±1.15	75.78±6.71#	28.95±3.42#	152.16±12.35#	42.14±5.02#
牛蒡子苷元中剂量组	36.58±6.74#	16.74±2.11#	75.62±8.70#	15.85±2.43#	50.36±5.76#	22.98±2.52#	113.40±13.12#	29.42±3.32#
牛蒡子苷元高剂量组	23.26±3.98#	11.25±1.89#	53.40±5.15#	9.67±2.02#	35.87±6.02#	15.89±2.10#	75.67±9.52#	11.48±2.95#

注：与对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$ 。

表5 各组小鼠踝关节组织炎症小体相关蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s, n=15$)

组别	NLRP3	Caspase-1	ASC
对照组	0.58±0.07	0.31±0.05	0.39±0.06
模型组	1.25±0.18*	0.85±0.06*	0.94±0.05*
牛蒡子苷元低剂量组	0.95±0.11#	0.71±0.08#	0.78±0.09#
牛蒡子苷元中剂量组	0.80±0.08#	0.60±0.05#	0.57±0.05#
牛蒡子苷元高剂量组	0.69±0.05#	0.48±0.04#	0.45±0.06#

注：与对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$ 。

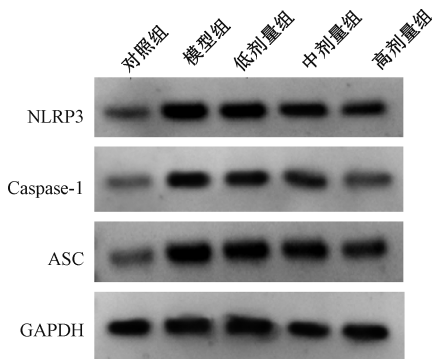


图3 各组小鼠踝关节组织 NLRP3、Caspase-1、ASC 蛋白条带

防骨骼破坏的药物进行治疗,虽能有效缓解临床症状,但存在较大副作用、依赖性等;中医药治疗本病时有其独特优势,天然药材毒性较小,注重保护

剂量组小鼠血清及踝关节组织 TNF-α、IL-6、IL-1β 和 IL-18 水平降低 ($P<0.05$),见表4。

2.7 牛蒡子苷元对 RA 小鼠踝关节组织 NLRP3、Caspase-1、ASC 蛋白表达的影响 与对照组比较,模型组小鼠踝关节组织 NLRP3、Caspase-1、ASC 蛋白表达升高 ($P<0.05$);与模型组比较,牛蒡子苷元各剂量组小鼠踝关节组织 NLRP3、Caspase-1、ASC 蛋白表达降低 ($P<0.05$),见表5、图3。

3 讨论

RA 大多采用改善症状、减轻疼痛和肿胀、预

患者整体机能^[10]。建立与人类 RA 相似的动物模型是有效方法,可为疾病研究和治疗提供参考基础^[11],本研究建立经胶原诱导的 RA 小鼠模型,发现模型小鼠出现踝关节红肿,部分出现关节僵硬、活动受限,并且随着时间延长关节炎频发,足肿胀度较高,踝关节滑膜细胞出现炎性浸润、胶原纤维异常增生,与雷杰等^[12]观点一致,提示模型构建成功。

中医药具有多成分、多靶点、多路径优势,是治疗 RA 的理想方法,通过抑制炎症反应、氧化应激、调节骨代谢等来缓解 RA 疾病进展^[13]。牛蒡子苷元具有抗炎、调节免疫及抗肿瘤等作用,陈世宣等^[14]研究显示,它可促进体外培养软骨细胞增殖和胶原合成,降低软骨蛋白聚糖表达;在模拟步行压力下,它对软骨细胞具有保护作用^[15]。本研究发现,不同剂量牛蒡子苷元能降低小鼠炎症评分、足肿胀度,缓解炎性细胞浸润、胶原增生情况,并减少血清和踝关节组织 TNF-α、IL-6、IL-1β、IL-18 释放,说明它能缓解 RA 小鼠炎性细胞浸润,降低血清和踝关节组织炎症因子释放,从而缓解机体炎性损伤,发挥抗炎作用。

NLRP3 炎性小体主要由 NLRP3 支架、Caspase-1 及 ASC 组成,病原体相关分子模式或损伤分子模型被传感蛋白识别后其蛋白发生寡聚化聚

集, NLRP3 通过招募 Caspase-1 前体、ASC 来形成蛋白复合体, 可将 Caspase-1 前体活化为 Caspase-1, 进而促进多种炎性因子释放, 如 IL-6、IL-1 β 、IL-18 等^[16]。Li 等^[17] 研究显示, NLRP3 异常激活后能促进 RA 进展。本研究发现, 模型组踝关节组织中 NLRP3、Caspase-1、ASC 表达上调, 而不同剂量牛蒡子苷元可下调三者表达, 提示它对 RA 小鼠的抗炎作用可能与调节 NLRP3 炎性小体有关。

综上所述, 牛蒡子苷元能缓解 RA 小鼠关节炎症、足肿胀度, 并缓解血清和踝关节组织炎性反应, 降低 NLRP3 炎性小体相关蛋白表达, 为该成分后续研究提供参考依据。

参考文献:

[1] Cush J J. Rheumatoid arthritis: early diagnosis and treatment[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2022, 48 (2): 537-547.

[2] 胡吴斌, 胡 玲, 唐照亮, 等. 类风湿关节炎实验动物模型研究与评述[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(9): 1290-1294.

[3] Kang K R, Kim J S, Lim H, *et al.* Arctigenin induces caspase-dependent apoptosis in FaDu human pharyngeal carcinoma cells[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2022, 26 (6): 447-456.

[4] 抗晶晶, 刘晓宁, 殷志敏. 牛蒡子苷元抗炎机制的新进展[J]. *南京师大学报 (自然科学版)*, 2017, 40(2): 83-88.

[5] 蔡 猛, 陈文恒, 徐琳琳, 等. 基于 AMPK/ULK1 介导的自噬通路探究牛蒡子苷元对骨关节炎大鼠软骨细胞焦亡的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2023, 58(20): 1839-1848.

[6] Gao J, Zhang H L, Yang Y Y, *et al.* Therapeutic potential of targeting the NLRP3 inflammasome in rheumatoid arthritis[J]. *Inflammation*, 2023, 46(3): 835-852.

[7] 卢 阳, 陈 萍, 林素仙, 等. Gas6 对类风湿关节炎小鼠

Th17/Treg 细胞平衡和炎症反应的调控作用[J]. *浙江医学*, 2021, 43(2): 134-137; 235.

[8] 张文广, 李 琴, 星 媛. 红景天苷对类风湿关节炎小鼠缺氧及炎性反应的作用机制[J]. *陕西中医*, 2024, 45(3): 323-327.

[9] 钱 凯, 曾丽盈, 郑雪霞, 等. 基于 VEGF 通路探讨断藤益母汤抑制胶原诱导型关节炎小鼠血管翳形成的作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(20): 63-71.

[10] 世界中医药学会联合会骨质疏松专业委员会, 上海中医药大学附属龙华医院, 中日友好医院, 等. 类风湿关节炎中西医结合诊疗专家共识[J]. *世界中医药*, 2023, 18(7): 923-928; 935.

[11] 乌日力嘎, 乌兰其其格, 呼日乐巴根, 等. 类风湿关节炎大小鼠动物模型研究进展[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(20): 69-72.

[12] 雷 杰, 张志文, 贺梦吟, 等. 淫羊藿苷对类风湿关节炎小鼠 NLRP3 炎性小体信号通路的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(29): 3206-3211.

[13] Ding Q, Hu W, Wang R, *et al.* Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 68.

[14] 陈世宣, 刘益杰, 胡笑桑, 等. 基于瞬时受体电位香草素亚家族 4 信号通路探讨牛蒡子苷元对体外培养软骨细胞增殖及 II 型胶原蛋白和软骨蛋白聚糖表达的影响[J]. *中医正骨*, 2017, 29(10): 13-19.

[15] 胡笑桑, 丁道芳, 褚春晓, 等. 模拟步行压力下牛蒡子苷元对软骨细胞的保护机制研究[J]. *上海中医药大学学报*, 2020, 34(5): 57-63.

[16] 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.

[17] Li W J, Wang K X, Liu Y D, *et al.* A novel drug combination of mangiferin and cinnamic acid alleviates rheumatoid arthritis by inhibiting TLR4/NF κ B/NLRP3 activation-induced pyroptosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(1): 912933.