

基于网络药理学和分子对接探讨威灵仙-牛膝药对治疗类风湿关节炎的作用机制[※]

费陈晨¹ 谌 曦^{2▲} 杨 凯¹ 万 磊² 范海霞² 刘天阳² 李 明² 刘 磊² 葛 瑶² 王晴晴¹ 范文杰¹ 周 倩¹

摘 要 目的:基于网络药理学及分子对接技术,探讨威灵仙-牛膝药对有效活性成分、潜在靶点及其治疗类风湿关节炎(RA)的作用机制。方法:TCMSP数据库检索威灵仙-牛膝药对活性成分及作用靶点, GeneCards、DisGeNET数据库检索RA相关靶点,得出交集靶点,运用Cytoscape 3.7.1软件,构建“疾病-药物-有效成分-靶点”网络图,构建PPI网络并进行GO和KEGG分析,并运用Auto Dock软件进行分子对接。结果:得到威灵仙-牛膝药对有效活性成分19个,对应靶点94个,RA相关靶点5589个,交集靶点72个;主要作用靶标有CAS P3、TP 53、CCND1等;涉及PI3K-Akt、MAPK及p53通路等。结论:本研究以网络药理学和分子对接技术为基础,阐明了威灵仙-牛膝药对通过多成分、多靶点、多通路治疗RA的作用机制。

关键词 网络药理学;分子对接;威灵仙;牛膝;类风湿关节炎

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种侵犯滑膜、软骨组织的全身性、系统性、自身免疫性疾病,可导致关节畸形^[1-3]及心、肺、肾等器官的严重并发症。RA的发病机制较为复杂,涉及多个生物过程,包括炎症因子释放和信号通路的转导等,但针对其机制研究尚不够完善。目前RA常用治疗药物包括糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂等,但长期应用的不良反应较多,因此中医药在RA治疗中尤为重要。

中医上本病属于“痹证”“尪痹”“历节风”等范畴,其病因不外乎正气亏虚,风寒湿热等外邪侵袭机体,痹阻气血经络,不通则痛^[4]。威灵仙可祛风湿、通经络,牛膝可活血化瘀、补益肝肾、强筋骨,两药配伍共奏祛风通络之效,主治风寒湿痹。两药的临床疗效确切,均可抑制炎症因子释放,达到治疗RA的作用^[5-6],但介于其化学成分复杂及药物间可能会产生相互作用,其靶点乃至作用机制方面的研究受到限制。目前网络药理学在中药研究方面成果显著,通过构建网络图,可预测药物潜在靶点与作用机制。因此,本研究以网络药理学和分子对接技术为基础,探讨威灵仙-

牛膝药对有效活性成分、潜在靶点及其治疗RA的作用机制,为进一步临床试验与治疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 相关数据库及平台 中药系统药理学数据库和分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)(<https://old.tcmsp-e.com/>)、GeneCards(Version 5.10)(<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET(v 7.0)(<https://www.disgenet.org/home/>)、Uniprot通用蛋白数据库(<https://www.uniprot.org/>)、网络图像化软件Cytoscape 3.7.1(<http://cytoscape.org/>)、String在线(Version: 11.5)(<https://cn.string-db.org/>)、AutoDockTools-1.5.7(<https://autodock.scripps.edu/>)、pymol-2.4.0(Python Extension Packages for Windows-Christoph-Gohlke)、OpenBabel 3.0.0(http://openbabel.org/wiki/Main_Page)

1.2 药物有效成分及作用靶点的筛选 以“威灵仙-牛膝”药对为关键词,通过TCMSP数据库筛选药对活性成分及作用靶点,筛选条件为口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18。

1.3 疾病RA相关靶点的检索 以“rheumatoid arthritis”为关键词,通过GeneCards、DisGeNET数据库检索疾病相关靶点,将所得数据导入Uniprot数据库进行基因标准化处理。

1.4 药物-疾病共同靶点预测及网络构建 将所得

※基金项目 安徽省教育厅自然科学研究重点项目(No. KJ2020A0396)

▲通讯作者 谌曦,女,主任医师,硕士研究生导师。主要从事中医药防治风湿病的研究。E-mail: sx2816902@163.com

•作者单位 1.安徽中医药大学第一临床医学院(安徽合肥 230038); 2.安徽中医药大学第一附属医院(安徽合肥 230031)

的药物靶点与疾病靶点相匹配,筛选出交集靶点。通过 Cytoscape 分析上述所有信息,构建“疾病-药物-有效成分-靶点”网络图并进行网络特征分析。

1.5 PPI 网络构建和相关靶点筛选 将疾病与药物的交集靶标基因导入 String 数据库,利用 Cytoscae 软件进行分析,构建疾病、药物靶标蛋白质相互作用 (PPI) 网络,预测靶标蛋白相互作用关系。

1.6 GO 分析和 KEGG 通路分析 利用 String 数据库对药物-疾病的共同靶点基因进行 GO 功能分析和 KEGG 信号通路富集分析,并通过 R 语言绘制条形图和气泡图,根据富集因子值分析核心通路富集程度。

1.7 核心有效成分与核心靶点的分子对接 将“疾病-药物-有效成分-靶点”网络中的基因靶点 Degree 进行降序排列,筛选出威灵仙-牛膝药对前 5 位有效成分及核心靶点,在 RSCB PDB 数据库中选择相应基因靶点蛋白结构并下载,在 TCMSP 及 Pubchem 数据库获取有效成分的结构并下载,再用 Open Babel 转换成相应的文件格式。通过 Auto Dock 软件将靶点蛋白和小分子配体进行对接处理,Pymol 进行数据可视化。

2 结果

2.1 威灵仙-牛膝药对活性成分及靶点的筛选 TCMSP 数据库筛选出威灵仙有效成分 7 个,其中 4 个无对应靶点予以剔除;牛膝有效成分 20 个,其中 3 个无对应靶点予以剔除。共得到威灵仙-牛膝药对活性成分 19 个(见表 1,其中 β -谷甾醇为两药的共同活性成分),对应靶点 94 个。

2.2 威灵仙-牛膝药对治疗 RA 关键靶点的筛选 采用 GeneCards、DisGeNET 数据库检索 RA 相关靶点,uniprot 进行基因标准化,共得到疾病靶点基因 5589 个,匹配药物靶点与疾病靶点,筛选出交集靶点 72 个。

2.3 药物-疾病相关靶点的网络构建 将所筛选的活性成分及相关靶点导入 Cytoscape 软件,构建“疾病-药物-有效成分-靶点”网络图(见图 1),并进行网络特征分析。该图共有 109 个节点,652 条边。三角形节点代表 RA,菱形节点代表威灵仙-牛膝,六边形节点代表有效活性成分,八边形节点代表靶点,边线代表药物、疾病、有效活性成分与靶点之间的相互关联,图形大小与节点数量呈正相关。根据 Degree 值高低筛选出前 10 个核心有效成分(见表 2)以及前 30 个靶点基因(见表 3)。结果显示,槲皮素、山柰酚、黄芩素、汉黄芩素为节点值较高的活性成分,说明其在治疗 RA 中发挥至关重要的作用。

表 1 威灵仙-牛膝活性成分

序号	分子编码	化合物名称	来源药物
1	MOL000358	beta-sitosterol(β -谷甾醇)	威灵仙、牛膝
2	MOL000449	Stigmasterol(豆甾醇)	威灵仙
3	MOL005603	Heptyl phthalate (邻苯二甲酸庚酯)	威灵仙
4	MOL001006	poriferasta-7,22E-dien-3beta-ol (菠菜甾醇)	牛膝
5	MOL012461	28-norolean-17-en-3-ol	牛膝
6	MOL001454	Berberine(黄连素)	牛膝
7	MOL001458	Coptisine(黄连碱)	牛膝
8	MOL000173	Wogonin(汉黄芩)	牛膝
9	MOL002643	delta 7-stigmastanol [δ (7)-豆甾烷醇]	牛膝
10	MOL002714	Baicalein(黄芩素)	牛膝
11	MOL002776	Baicalin(黄芩苷)	牛膝
12	MOL002897	Epiberberine(表小檗碱)	牛膝
13	MOL003847	Inophyllum E(顺反式叶黄内酯)	牛膝
14	MOL000422	Kaempferol(山柰酚)	牛膝
15	MOL004355	Spinasteroll(菠菜甾醇酯)	牛膝
16	MOL000449	Stigmasterol(豆甾醇)	牛膝
17	MOL000785	Palmatine(巴马亭)	牛膝
18	MOL000085	beta-daucosterol-qt (β -胡萝卜甾醇)	牛膝
19	MOL000098	Quercetin(槲皮素)	牛膝

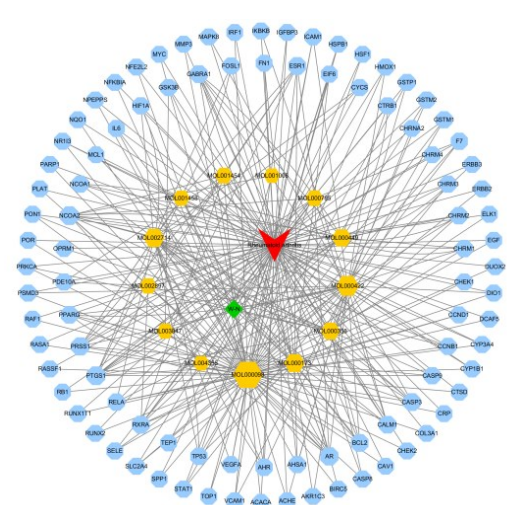


图 1 “疾病-药物-有效成分-靶点”网络图

2.4 PPI 网络构建与分析 交集靶标基因导入 String 数据库,利用 Cytoscape 软件构建 PPI 网络,并分析结果,预测靶标蛋白相互作用关系。其中包含 82 个节点,1974 条边,节点颜色深浅与节点数目呈正相关。使用 Cytoscape 软件处理数据(见图 2)并根据 Degree 值高低筛选出前 20 个核心靶点基因(见表 4)。

表2 威灵仙-牛膝核心有效成分

序号	分子编码	化合物名称	Degree 值
1	MOL000098	槲皮素	75
2	MOL000422	山柰酚	35
3	MOL002714	黄芩素	25
4	MOL000173	汉黄芩素	23
5	MOL000449	β-谷甾醇	19
6	MOL000358	豆甾醇	16
7	MOL001454	小檗碱	9
8	MOL000785	黄藤素	9
9	MOL002897	表小檗碱	7
10	MOL001458	黄连碱	5

表4 PPI网络中核心靶点基因

序号	基因名称	Degree 值	序号	基因名称	Degree 值
1	CASP3	47	11	NFKBIA	38
2	TP53	47	12	FN1	38
3	CCND1	45	13	CASP8	35
4	HIF1A	45	14	SIRT1	35
5	VEGFA	45	15	ICAM1	33
6	MYC	45	16	ERBB2	33
7	IL6	43	17	HMOX1	33
8	EGF	40	18	RELA	32
9	ESR1	39	19	MAPK8	31
10	PPARG	39	20	CYCS	31

表3 网络构建中核心靶点基因

序号	基因名称	Degree	序号	基因名称	Degree 值
1	NCOA2	12	16	AHR	5
2	PTGS1	12	17	NCOA1	4
3	AR	10	18	CHRM3	4
4	PRSS1	9	19	CASP9	4
5	RXRA	8	20	AHSA1	4
6	GABRA1	7	21	HIF1A	4
7	ESR1	7	22	CCNB1	4
8	BCL2	7	23	F7	4
9	CASP3	7	24	CTRB1	3
10	CALM1	6	25	PDE10A	3
11	PPARG	6	26	GSK3B	3
12	CHRM1	5	27	CCND1	3
13	CHRM2	5	28	EIF6	3
14	RELA	5	29	IL6	3
15	TP53	5	30	VEGFA	3

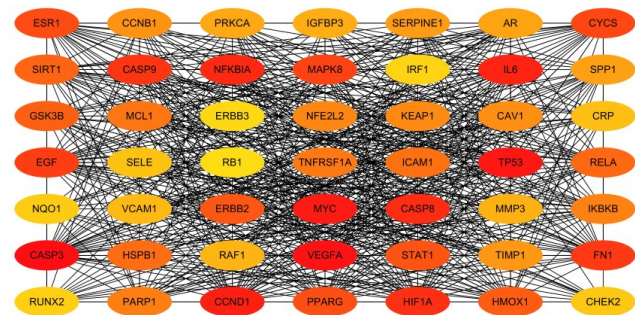


图2 PPI网络互动图

2.5 GO分析和KEGG通路分析 应用String数据库将筛选出来的威灵仙-牛膝药对和RA的共同靶点72个,进行GO和KEGG富集分析,设定标准为 $P < 0.05$,共得到生物过程238条。其中GO分析得到106条,前20条结果如图3所示,主要涉及DNA结合转录因子(DNA-binding transcription factor binding)、RNA

聚合酶II特异性DNA结合转录因子(RNA polymerase II-specific DNA-binding transcription factor binding)、转录协同调节因子(transcription coregulator binding)、泛素样蛋白连接酶(ubiquitin-like protein ligase binding)等过程。KEGG分析得到132条,前20条与RA密切相关的通路如图4所示,圆点越大颜色越深,提示该通路富集的靶点越多, P 值越小,富集的信号通路与RA相关的主要涉及PI3K-Akt信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)、MAPK信号通路(MAPK signaling pathway)、p53通路(p53 signaling pathway)等。

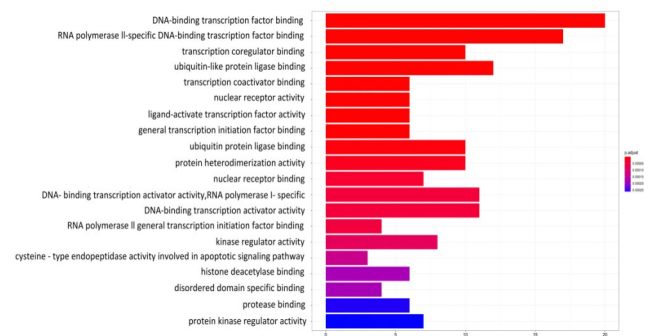


图3 核心靶点的GO分析

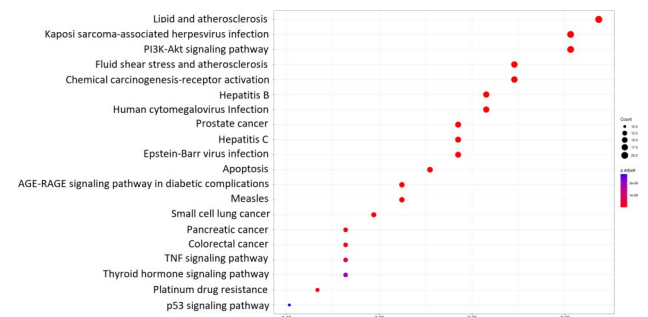


图4 核心靶点的KEGG分析

2.6 核心有效成分与核心靶点的分子对接 根据“疾病-药物-有效成分-靶点”网络中交集靶点的 Degree 值选择威灵仙-牛膝药对核心活性成分槲皮素、山柰酚、黄芩素、汉黄芩素、 β -谷甾醇与核心靶点 CASP3、TP53、CCND1、HIF1A、VEGFA 进行分子对接,其中槲皮素、山柰酚与核心靶点 CASP3、CCND1 具体对接过程见图 5。对接结果说明威灵仙-牛膝中活性成分与 RA 关键核心靶点基因有着良好的结合作用。

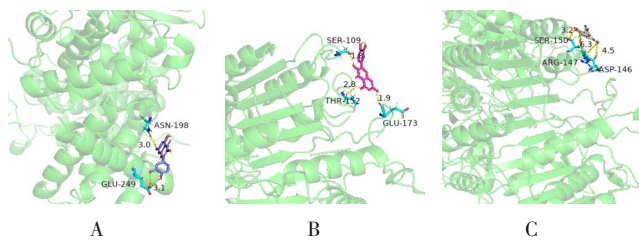


图5 核心有效成分与核心靶点的分子对接

3 讨论

RA 以侵蚀性、对称性多关节炎为主要临床表现,基本病理改变为滑膜炎,血管翳形成,逐渐出现软骨和骨的破坏,造成关节畸形和功能丧失,严重影响患者的生活质量。目前中药治疗 RA 取得良好疗效,威灵仙-牛膝则为临床中的典型药对,但是有关其作用机制及靶点的研究尚不清楚。

传统中医药治疗疾病提倡“人体即一个整体”以及“天人合一”,而网络药理学通过构建“药物-靶点-疾病”网络,探索网络各节点生物功能与疾病的互作关系,这与中医的整体观不谋而合。目前网络药理学已成为中医药药理基础与作用机制研究的热门工具,广泛应用于中药活性成分筛选、药物重定位、中药配伍机制探索及中医药多成分、多靶点、多通路的作用机制阐释等。

本研究运用 Cytoscape 软件,构建“疾病-药物-有效成分-靶点”网络图,结果显示槲皮素、山柰酚、黄芩素、汉黄芩素为威灵仙-牛膝药对治疗 RA 的有效活性成分。槲皮素在治疗 RA 方面取得了良好的临床疗效^[7],可以抑制滑膜血管翳的形成,抑制中性粒细胞外诱捕网(NETS)的形成,通过抑制 NF- κ B 通路,抑制金属蛋白酶 MMP-13 的表达,减少 IL-6 等炎症因子的释放,改善关节肿胀,达到治疗 RA 的目的^[8]。山柰酚可通过下调 miR-146a,沉默 Decorin,使 PI3K/AKT/mTOR 通路处于过表达状态,从而达到抗骨关节炎的作用,其还可通过抑制脂多糖(LPS),降低 Caspase-1 和 Caspase-3 的活化水平,减少促炎因子 IL-6、IL-8、

TNF- α 的释放,从而减轻炎症损伤^[9]。黄芩素对胶原诱导型关节炎小鼠(CIA)有一定治疗作用,可以减轻滑膜增生、延缓骨质破坏和降低外周血中炎症因子释放^[10]。汉黄芩素可抑制类风湿关节炎滑膜成纤维细胞(RA-FLS)的增殖并诱导其凋亡,通过下调促炎因子 IL-6,降低 VEGF 的表达水平,抑制血管翳的形成,减轻关节破坏^[11]。

PPI 网络分析结果显示,前十位的核心靶点基因为 CASP3、TP53、CCND1、HIF1A、VEGFA、MYC、IL-6、EGF、ESR1、PPARG。目前研究发现,Caspase3 抑制剂可阻断 TNF 诱导的单核细胞和巨噬细胞的焦亡,有效缓解 CIA 小鼠模型的关节炎^[12]。上调 lncRNA GAS5,可抑制 PI3K/AKT 信号通路的活化水平,增强 caspase-3、caspase-9 的表达,抑制 RA-FLS 的增殖,减轻关节炎^[13]。TP53 除了是一种肿瘤抑制因子外,还是一种炎症抑制因子,涉及多个细胞生物过程,与自身免疫性疾病密切相关。MDM2 为 TP53 的关键调控因子,在 RA-FLS 中高表达,可通过 MAPK 和 NF- κ B 信号通路影响 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的释放,调节炎症状态,其抑制剂具有抗炎活性,可能成为治疗 RA 的新靶点^[14]。CCND1 的过表达可以抑制软骨细胞自噬,促进骨关节炎中的软骨细胞增殖,主要作用机制包括 SNHG16 调控的 microRNA-93-5p/CCND1 轴^[15]、circRHOT1 调控的 miR-142-5p/CCND1 轴^[16]等。目前研究发现,MDM2del1518 变异与 RA 之间存在相关关系^[17]。HIF1A 是一种缺氧诱导因子,主要依赖的糖酵解途径协调 TH17 和 Treg 细胞分化,HIF1A 的缺失,可下调 TH17,上调 Treg,保护小鼠免受自身免疫性神经炎症^[18]。VEGF 的表达主要受相关转录因子、炎症因子等的影响,通过降低 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 的水平,可抑制 VEGF 的过表达,抑制滑膜血管翳的形成,治疗 RA^[19]。研究发现,VEGF 的水平与 RA 发病密切相关,可作为评估 RA 疾病活动新标志物^[20]。IL-6 在 RA 的发病中发挥着至关重要的作用,使成骨与破骨细胞之间的平衡失调,诱发骨质疏松^[21]。靶向 IL-6 慢病毒介导 RNA 干扰的体外、体内试验,在 CIA 模型中取得良好疗效,可作为 RA 的新型靶向基因治疗^[22]。

GO 和 KEGG 富集分析结果显示,威灵仙-牛膝药对通过 DNA 结合转录因子、RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录因子、转录协同调节因子等实现分子功能,其作用信号通路与 PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路及 p53 信号通路最为相关。其中,PI3K/Akt 信号通路通过刺激促炎因子释放,诱发细胞凋亡失衡,

使 RA-FLS 出现异常增殖^[23], 研究表明其对滑膜炎以及骨破坏也有一定的影响^[24]。p38 MAPKs 信号通路与 RA 滑膜细胞密切相关, 其抑制剂能够通过抑制 IL-1、IL-6 及 TNF- α 等促炎因子的释放^[25]。MiR-143-3p 抑制剂能降低 Ras、p-p38 的表达, 抑制 Ras-p38 MAPKs 通路的活化水平^[26]。研究发现, Triad1 可能通过 p53 信号通路诱发 RA-FLS 的凋亡^[27]。

采用分子对接技术将威灵仙-牛膝药对活性成分槲皮素、山柰酚、黄芩素、汉黄芩素、 β -谷甾醇与核心靶点蛋白 CASP3、TP53、CCND1、HIF1A、VEGFA 进行结合能力预测, 结果显示槲皮素、山柰酚等成分与 CASP3、CCND1 等核心靶点蛋白有较强的结合能力, 说明威灵仙-牛膝药对 RA 有一定的治疗作用。

因此, 可以推断威灵仙-牛膝可以通过槲皮素、山柰酚、黄芩素、汉黄芩素等活性成分, 调节 CASP3、TP53、CCND1、HIF1A、VEGFA、IL-6 等靶点基因表达, 影响 PI3K-Akt、MAPK 及 p53 信号通路等的活化水平, 抑制促炎因子的释放, 改善滑膜炎与骨破坏, 从而发挥治疗 RA 的作用。

本研究以网络药理学和分子对接技术为基础, 阐明了威灵仙-牛膝药对通过多成分、多靶点、多通路治疗 RA 的作用机制, 为进一步临床试验及治疗提供新思路, 但其结果的准确性还有待于体内、外试验的验证。

参考文献

- [1] HUANG Y, LIN W, CHEN Z, et al. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: angel or demon[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 2111-2125.
- [2] GILES JT. Extra-articular manifestations and comorbidity in rheumatoid arthritis: potential impact of pre-rheumatoid arthritis prevention[J]. *Clin Ther*, 2019, 41(7): 1246-1255.
- [3] KAKUTANI T, HASHIMOTO A, TOMINAGA A, et al. Related factors, increased mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(3): 458-464.
- [4] 尹柏坤, 左军, 李冀. 类风湿关节炎的中医药治疗进展[J]. *中医药信息*, 2022, 39(1): 84-88.
- [5] 宋献美, 许波, 张欢欢, 等. 牛膝总皂苷对类风湿关节炎大鼠 Th17/Treg 平衡和滑膜组织中 IL-2、IL-6、TNF- α 的影响[J]. *中医研究*, 2020, 33(3): 70-73.
- [6] 燕丽君, 佟胜全, 刘静, 等. 威灵仙总皂苷对类风湿关节炎大鼠外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2020, 46(6): 1241-1246.
- [7] HUGHES SD, KETHEESAN N, HALEAGRAHARA N. The therapeutic potential of plant flavonoids on rheumatoid arthritis[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(17): 3601-3613.
- [8] 叶香兰, 郑钰铮, 邱志伟, 等. 槲皮素治疗类风湿关节炎的作用机制探

讨[J]. *风湿病与关节炎*, 2021, 10(2): 47-50, 54.

- [9] JIANG R, HAO P, YU G, et al. Kaempferol protects chondrogenic ATDC5 cells against inflammatory injury triggered by lipopolysaccharide through down-regulating miR-146a[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69: 373-381.
- [10] 张乾. 黄芩素对类风湿关节炎中滑膜成纤维细胞样细胞的调控作用和机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [11] 李曼, 黄少芳, 吴子安, 等. 汉黄芩素对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞及白细胞介素 6 表达影响的体外研究[J]. *河北中医*, 2018, 40(5): 746-749.
- [12] 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.
- [13] LI G, LIU Y, MENG F, et al. Tanshinone IIA promotes the apoptosis of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis by up-regulating lncRNA GAS5[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(5): BSR20180626.
- [14] ZHANG L, LUO J, WEN H, et al. MDM2 promotes rheumatoid arthritis via activation of MAPK and NF- κ B[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 30: 69-73.
- [15] CHENG W, HAO CY, ZHAO S, et al. SNHG16 promotes the progression of osteoarthritis through activating microRNA-93-5p/CCND1 axis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(21): 9222-9229.
- [16] MAN G, YANG H, SHEN K, et al. Circular RNA RHOT1 regulates miR-142-5p/ccnd1 to participate in chondrocyte autophagy and proliferation in osteoarthritis[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 4370873.
- [17] GANSMO LB, LIE BA, MÆHLEN MT, et al. Polymorphisms in the TP53-MDM2-MDM4-axis in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Gene*, 2021, 793: 145747.
- [18] SHI LZ, WANG R, HUANG G, et al. HIF1 α -dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(7): 1367-1376.
- [19] 袁健生, 周念, 蔡甜, 等. 血清淀粉样蛋白 A、血管内皮生长因子与类风湿关节炎相关性研究[J]. *河北医科大学学报*, 2022, 43(2): 213-217.
- [20] 葛珊, 魏鸣, 吴晨, 等. 中医药基于血管内皮生长因子信号通路干预治疗类风湿性关节炎研究进展[J]. *甘肃中医药大学学报*, 2022, 39(2): 79-84.
- [21] 范星宇, 洪梦琴, 杨敏. IL-6 与类风湿关节炎的关系及作用机制的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(86): 65, 69.
- [22] 孙琳茜, 王子叶, 王丽芹, 等. 靶向 IL-6 慢病毒介导 RNA 干扰实验性基因治疗类风湿关节炎[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(6): 649-655, 660.
- [23] SONG B, LI XF, YAO Y, et al. BMP9 inhibits the proliferation and migration of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74(1): 105685.
- [24] WILLIAMS B, DHARMAPATNI AA, CROTTI TN, et al. Intracellular apoptotic pathways: a potential target for reducing joint damage in rheumatoid arthritis[J]. *Inflam Rmes*, 2018, 67(3): 219-231.
- [25] BUBICI C, PAPA S. JNK signalling in cancer: in need of new, smarter therapeutic targets[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(1): 24-37.
- [26] 杨振国. miR-143-3p 对类风湿关节炎滑膜细胞生物学行为的调控及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2018.
- [27] 刘宇西. Triad1 通过 p53 通路促进类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞的凋亡[D]. 南通: 南通大学, 2018.

(收稿日期: 2022-07-02)

(本文编辑: 黄明愉)