

· 综 述 ·

细胞焦亡与关节炎的研究进展

林晴¹, 林炜¹, 付长龙¹, 王文义¹, 吴广文¹, 郑春松¹, 叶锦霞²

(1. 福建中医药大学, 福建 福州 350122;

2. 福建省中西医结合老年性疾病重点实验室, 福建 福州 350122)

摘 要 细胞焦亡是一种新近发现并已证实的伴随炎症反应的程序性细胞死亡方式, 其经典炎症小体途径由半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 (caspase-1) 介导, 而 caspase-1 存在于大部分关节炎的滑膜组织中。越来越多的研究发现, 细胞焦亡相关信号通路在关节炎的发展过程中扮演着重要的角色, 因而细胞焦亡可能会为治疗关节炎提供全新的药物靶点。本文就细胞焦亡的特征和分子机制及与细胞焦亡相关的关节炎 (骨关节炎、类风湿关节炎、强直性脊柱炎、痛风性关节炎) 的研究进展进行了综述, 以期关节炎的治疗提供理论参考。

关键词 骨关节炎; 关节炎; 类风湿; 脊柱炎; 强直性; 关节炎; 痛风性; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1; 细胞焦亡; 综述

细胞焦亡 (pyroptosis) 是一种新近发现并已证实的伴随炎症反应的程序性细胞死亡方式。研究者发现在沙门菌感染的巨噬细胞模型中存在一种依赖于半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 (caspase-1), 且有别于凋亡与坏死的程序性细胞死亡方式, 命名为“pyroptosis”, 即焦亡^[1]。这一词来源于希腊语的合成词, “pyro”意为火, “ptosis”意为落下, 复合词即意为“落下的火”, 反映了宿主突然释放促炎性化学物质的焦亡本质。一方面, 焦亡通过破坏病原菌生长微环境、抑制其繁殖、清除内源危险信号, 发挥重要的免疫防御作用^[2]; 另一方面, 病毒削弱人体免疫系统, 产生自身免疫疾病和病理性炎症也与过度的细胞焦亡息息相关。由于焦亡的生物学特征是依赖于 caspase-1 的激活, 故焦亡与临床各种疾病的关系均可建立在 caspase-1 与疾病的关系之上。目前发现, 焦亡相关信号通路在关节炎的发病过程中均扮演着重要的角色。现就细胞焦亡与关节炎的研究进展综述如下。

1 细胞焦亡的特征

焦亡细胞的形态学特征介于凋亡与坏死之间, 焦亡细胞质膜迅速破裂失去完整性, 并将内容物释放到胞外这一特征与坏死相似, 但又与凋亡细胞质膜完整且形成凋亡小体相区别。细胞焦亡主要表现为细胞膜形成 1.1~2.4 nm 的小孔, 使细胞迅速失去离子梯

度, 细胞内渗透压激增, 导致细胞膜溶解并释放出大量的促炎因子, 如白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 和 IL-18, 并募集周围炎症细胞而诱发一系列炎症反应。与细胞凋亡相同, 细胞焦亡也会表现出细胞核浓缩、染色质 DNA 断裂和 TUNEL 染色阳性的特征^[3]。

2 细胞焦亡的分子机制

细胞焦亡依赖于 caspase-1 介导的经典炎症小体途径和 caspase-4、caspase-5、caspase-11 介导的非经典炎症小体途径^[4], 在受到不同刺激情况下 caspase-1 便会通过不同的细胞焦亡通路, 参与疾病的发生发展过程。caspase-1 介导的细胞焦亡途径为经典炎症小体途径, caspase-1 又称作 IL-1 β 转换酶, 是首个被鉴定的哺乳动物 caspase 酶。在 caspase-1 的活化过程中, 炎症小体起到了关键作用。炎症小体是由受体蛋白、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 和 pro-caspase-1 组装而成的多蛋白复合体, 是参与人体固有免疫不可或缺的部分。目前较为人们熟知的炎症小体的受体蛋白为 NLRP1、NLRP3、NLRP4 及 AIM2, 其中学术界对 NLRP3 炎症小体的研究最为深入。炎症小体主要依靠结构域与结构域之间的结合而激活 caspase-1^[5-7]。当病原体入侵人体时, 通过病原相关分子模式和损伤相关分子模式的识别后, 刺激炎症小体的活化, 从而活化的 caspase-1 可以诱导细胞膜穿孔, 释放细胞内化学物质引起炎症反应; caspase-1 还可促使 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 的成熟并具有活性, 将其分泌到细胞外, 进一步诱

基金项目: 福建省卫生计生中青年骨干人才培养项目 (2016-ZQN-68); 福建省高校杰出青年科研人才培育计划 (闽教科 [2016] 23 号); 福建中医药大学校管课题 (X2015034)

通讯作者: 叶锦霞 E-mail: 53378330@qq.com

导其他炎症细胞因子、趋化因子、黏附分子的合成,扩大炎症反应。其中 IL-1 β 能促进淋巴组织迁移和广泛的炎症因子表达,而 IL-18 能同时刺激 Th1 和 Th2 型免疫反应^[8-9]。caspase-4、caspase-5 和 caspase-11 介导的细胞焦亡途径为非经典炎症小体途径。目前研究发现,脂多糖可以直接识别并激活 caspase-4、caspase-5 和 caspase-11。一方面,活化的 caspase-11 通过裂解 GSDMD 蛋白,GSDMD 蛋白 N 端可介导细胞膜穿孔破裂,并释放炎症物质,引起细胞焦亡;另一方面,caspase-11 通过激活 NLRP3 炎症小体,使 caspase-1 也参与到非经典焦亡途径,促使 pro-IL-1 β 和 pro-IL-1 具有活性,并释放到细胞外以扩大炎症反应^[10-11]。此外,Pannexin-1 通道可被 caspase-11 激活,由此打开 P2X7 通道释放 ATP,引起细胞膜穿孔诱导细胞焦亡^[12]。见图 1^[13]。

3 与细胞焦亡相关的关节炎

关节炎泛指发生在人体关节及其周围组织,由炎症、感染、退化、创伤或其他因素引起的炎性疾病,可分为数十种。临床表现为关节的红、肿、热、痛、功能

障碍及关节畸形,严重者可导致关节残疾、影响患者生活质量。关节炎的病因复杂,主要与炎症、自身免疫反应、感染、代谢紊乱、创伤、退行性病变等因素有关。很多疾病可引起关节炎性病变,临床较为常见的痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、骨关节炎(osteoarthritis, OA)、强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)均被发现与细胞焦亡密切相关。

3.1 与细胞焦亡相关的 GA GA 是体内尿酸代谢异常,并导致尿酸过多而引起的自身免疫性疾病^[14]。GA 患者受累关节红、肿、热、痛,首次发病部位以第 1 跖趾及踝关节为多见。GA 发病期会在关节内形成尿酸盐结晶(monosodium urate crystals, MSU),而 MSU 可诱发机体自身免疫过度反应而引起关节及周围组织的急性炎症反应^[15]。目前有关痛风的发病机制尚未明确,炎性细胞因子如 IL-1 β 、IL-18、肿瘤坏死因子- α 与中性粒细胞凋亡等被认为是 GA 发病的重要因素。MSU 可抑制中性粒细胞凋亡,然而抑制中性粒细胞凋亡会延长对 MSU 诱导的炎症反应时间,从

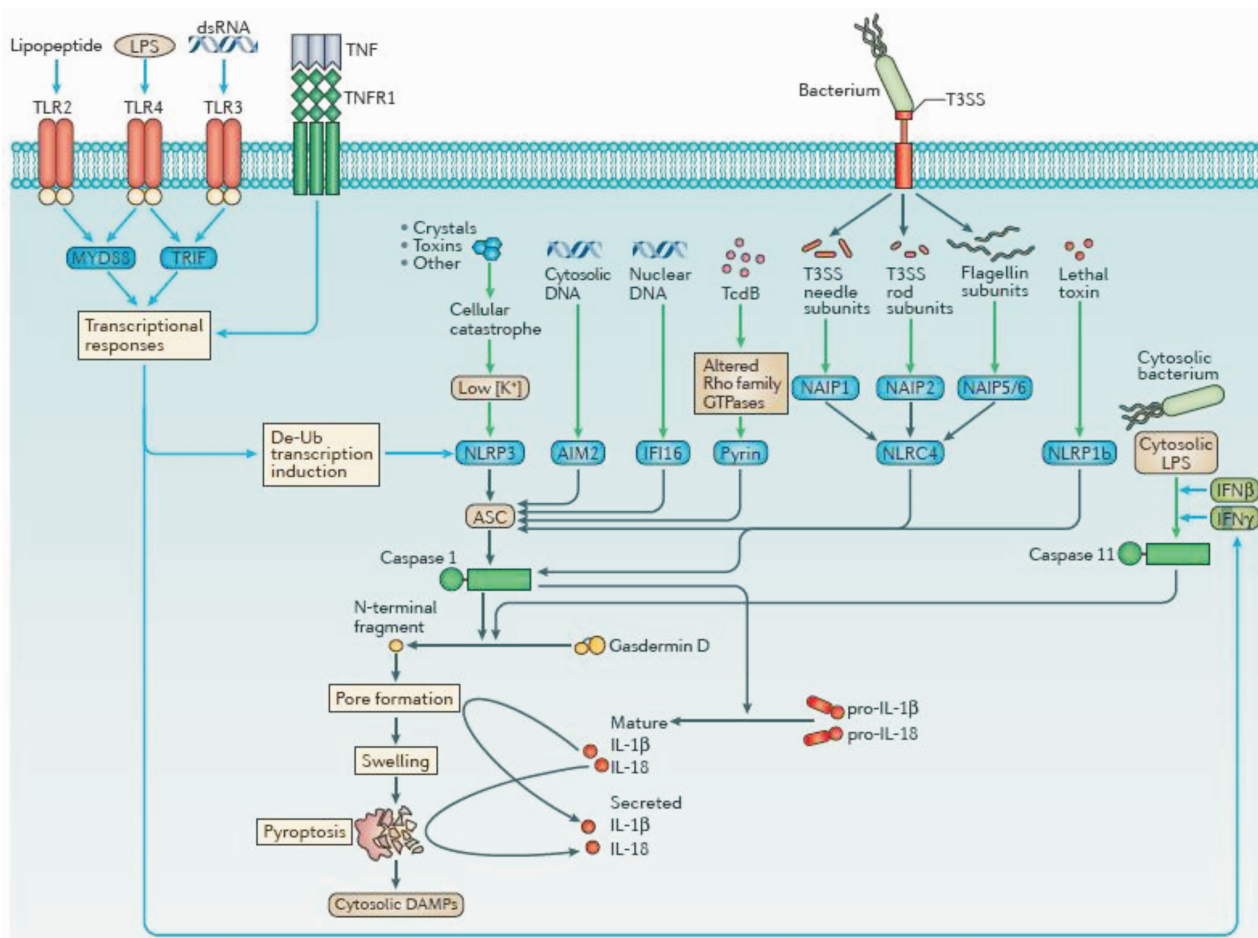


图 1 细胞焦亡的相关通路

而加重炎症和局部组织损伤。探索细胞焦亡在 GA 病理过程中的作用机制, 以期为 GA 的治疗提供新的途径。痛风患者滑膜尿酸水平与关节液中 IL-18、IL-1 β 呈正相关, 而且 IL-1 β 阻断剂治疗痛风疗效明显, 表明痛风与炎症小体激活相关^[16]。炎症小体的激活和 IL-18、IL-1 β 细胞因子的分泌是痛风发作的驱动因素, 而 MSU 是 NLRP3 炎症小体的有效激活剂^[17]。MSU 刺激细胞后, 一方面, 激活 IL-1 β 受体、Toll 样受体、NLRs 蛋白和细胞因子受体 TNFR1、TNFR2 等, 通过不同通路激活核转录因子- κ B (nuclear factor of kappa B, NF- κ B), 继而促进 NLRP3 和 IL-18、IL-1 β 前体的产生; 另一方面, MSU 可以通过诱导活性氧直接激活 NLRP3 炎症小体, 促使 pro-caspase-1 成熟, 切割 GSDMD 蛋白的同时活化 IL-1 β 、IL-18 而介导细胞焦亡^[18]。陈昉等^[19]研究发现, 缓解急性 GA 可运用秋水仙碱及白子菜提取物, 通过抑制 NLRP3 炎症小体的表达, 而抑制 IL-1 β 相关促炎因子的释放, 发挥其抗炎免疫的功效。Wei 等^[20]研究发现, 对于 MSU 引起的 GA, 大麻药苷 A 可降低 NLRP3 炎症通路中 caspase-1 和 pro-IL-1 β 的表达而发挥很好的改善作用。由此可见, caspase-1、NLRP3 炎症小体及 IL-18、IL-1 β 细胞因子均参与 GA 的发病过程, 与细胞焦亡密切相关。

3.2 与细胞焦亡相关的 RA RA 是一种慢性多系统自身免疫性疾病, 常累及患者的外周关节, 具有较高的致残性、致畸性, 主要表现为受累关节疼痛、肿胀、功能障碍, 进展至后期会出现畸形, 严重降低了患者的生活质量^[21]。近年来发现, 一些自身免疫性疾病与细胞焦亡、凋亡密切相关。RA 的主要病理特点是滑膜组织的增生, 滑膜细胞凋亡不足可导致滑膜组织增殖与凋亡失衡, 使滑膜组织过度增殖, 从而损伤关节软骨与骨质。通过抑制 NF- κ B 信号通路, 能够诱导细胞凋亡并显著抑制成纤维样滑膜细胞炎症, 这也是治疗 RA 的有效手段之一^[22]。与此同时 Vande Walle 等^[23]研究发现, 通过抑制 NF- κ B 的活性进而抑制 NLRP3 和炎症小体的调控, 对 RA 可起到保护作用, NLRP3 炎症小体通过调控巨噬细胞炎症因子 IL-1 β 、IL-18 的分泌, 参与佐剂性关节炎 (adjuvant arthritis, AA) 的发病过程^[24]。AA 大鼠模型是最为经典的 RA 动物模型之一。吴小山^[25]通过动物实验证明, 细胞外酸化可激活关节软骨细胞酸敏感离子通道

1a (acid-sensing ion channels 1a, ASIC1a), 调节细胞外 Ca^{2+} 内流, 引起关节软骨细胞内 Ca^{2+} 超载, 从而引起关节软骨细胞内活性氧表达上调, 最终诱导关节软骨细胞焦亡, 从而加重关节软骨局部的破坏及炎症反应。而阻断 ASIC1a, 则可以显著抑制 AA 大鼠关节软骨细胞焦亡^[25]。此外还有研究发现, RA 患者血清中的外周单核细胞在 NLRP3、ASC、caspase-1、IL-1 β 、IL-18 的 mRNA 和蛋白表达上均较正常人显著增高^[26]。由此可见, caspase-1、NLRP3、IL-1 β 和 IL-18 均参与了 RA 疾病的发展过程。综上所述, 细胞焦亡参与了 RA 的发生发展过程, 且 RA 发展过程中可能存在关节软骨细胞焦亡。

3.3 与细胞焦亡相关的 OA OA 是一种以关节软骨退变、骨质增生为主要病理特征的骨关节疾病。该病的主要病理性改变为软骨细胞、细胞外基质以及软骨下骨的正常合成和降解偶联失衡^[27]。OA 的软骨中、上层软骨细胞及基质中可见到大量的 IL-1 β 反应, OA 软骨细胞凋亡过程中也可见 IL-1 β 的参与。OA 软骨细胞凋亡主要是通过一氧化氮、凋亡相关因子等通路, IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子- β 等细胞因子及影响软骨细胞凋亡的基因三者共同作用下构成的复杂网络, 最后汇集为 caspase 蛋白酶级联放大反应这一共同通路^[28]。虽然目前尚未将抑制细胞凋亡作为人类临床试验的治疗手段, 但是已有动物实验证明运用 caspase 抑制剂等方法抑制细胞凋亡, 可以有效控制 OA 的进展。细胞焦亡也是依赖于 caspase-1 的程序性细胞死亡方式。caspase-1 能将 IL-1 β 和 IL-18 的前体加工成为成熟的活性形式, 发挥二者的生物学作用, 从而参与到 OA 的发生发展过程中。与正常软骨组织相比, OA 软骨中 caspase-1 的表达明显增加, 并且是产生活性 IL-1 β 的关键酶^[29]。激活 caspase-1 是细胞焦亡的核心执行者。有研究表明, 靶向 NLRP3 炎症小体的抗炎治疗有可能会成为治疗 OA 的一种新方法^[30]。李晓辰^[31]研究发现, 膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 滑膜炎症的发生与 NLRP3、caspase-1 炎症小体密切相关; 用具有类似 caspase-1 抑制剂的抗炎效应的“易层”贴敷膏药可以下调 NLRP3、ASC、caspase-1 的表达, 抑制 KOA 滑膜炎症而发挥治疗作用, 这表明 caspase-1 抑制剂可通过减轻滑膜炎症和降低软骨降解速度, 发挥保护软骨的作用。有研究发现, 在胶原诱导性关节炎

小鼠模型中,关节滑液中 NLRP3、IL-18 和 IL-1 β 的表达较正常小鼠明显增加,且 NLRP3 的表达跟临床关节炎严重程度和破坏程度相关^[32]。Denoble 等^[33]研究发现,OA 患者关节滑液中的尿酸能通过激活 NLRP3 炎症小体使 pro-IL-18 和 pro-IL-1 β 具有活性,且滑液中尿酸、IL-18、IL-1 β 与 OA 的严重程度呈正相关;这提示了炎症小体信号通路可能参与了 OA 的发生和发展。细胞焦亡与 OA 均有大量炎性介质释放,且细胞焦亡相关信号通路中的 NLRP3、caspase-1、IL-18、IL-1 β 均在其中发挥重要的作用,说明细胞焦亡很可能参与了 OA 疾病的发生与发展。今后预防和治疗 OA 可尝试通过药物抑制细胞焦亡或凋亡相关信号通路传导而达到治疗效果。

3.4 与细胞焦亡相关的 AS AS 是以累及骶髂关节、中轴骨为特征的慢性自身免疫性疾病^[34]。该病的临床表现为腰背部疼痛、僵硬、活动受限,其主要病理改变为骶髂关节、脊柱骨突关节与椎间盘间隙的骨性融合,主要特征为有骨形成能力的组织发生自身免疫反应。在 AS 发病过程中成纤维细胞发挥成骨作用,因此学者们认为成纤维细胞是 AS 骨化的靶细胞。目前有研究表明,成纤维细胞的过度活跃与细胞异常增殖和凋亡受到抑制有关,故抑制细胞增殖与促进细胞凋亡是阻止 AS 骨化的有效手段^[35]。但是骨化的发生与发展具有显著的个体差异性。徐愿等^[36]研究发现,仅 20% 的 AS 患者具有明显的脊柱放射学进展,因此寻找 AS 的发病原因和发病机制具有重要意义,而细胞焦亡相关信号通路的发现无疑为 AS 的深入研究提供了全新思路。NLRP3 作为固有免疫的重要组成部分,是胞浆内重要的模式识别受体,也是炎症反应的核心,因此 NLRP3 炎症小体可能是 AS 的有效治疗靶点^[37]。NLRP3 炎症小体的激活是 caspase-1 活化的关键。细胞焦亡主要是依赖于 caspase-1 的细胞程序性死亡方式,故 caspase-1 对细胞焦亡起着决定性作用。由于巨噬细胞大量存在于 AS 或未分化性脊柱炎患者的滑膜组织和骶髂关节组织中,因此在 Son 等^[38]的研究中,脊柱关节炎患者的 caspase-1 水平远高于其他关节炎患者。以上研究表明,细胞焦亡极可能参与了 AS 疾病的发生发展过程,但其机理尚未明确。虽然临床治疗 AS 取得了显著的效果,但由于 AS 的发病机制尚未明确,故目前仍无根治的方法,而研究细胞焦亡相关通路可为 AS

的治疗提供一种新的思路。

4 小 结

细胞焦亡是一种新发现并证实与炎症有关的细胞死亡方式,越来越多的研究发现细胞焦亡相关信号通路在关节炎的发生和发展中起着重要作用。随着研究的进展,与细胞焦亡相关的 NLRP3 炎症小体、caspase-1 和 IL-1 β 等在关节炎发病中的作用日益凸显,但这些研究仍多停留在细胞水平。笔者认为,不论是在细胞焦亡的作用机制和调控机制方面,还是在细胞焦亡的检测技术方面,今后仍需更深入的研究,这不仅对关节炎的深入认识具有重要的理论意义,而且还能为其治疗和预防提供全新的药物靶点。

5 参考文献

- [1] COOKSON BT, BRENNAN MA. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. Trends Microbiol, 2001, 9 (3): 113-114.
- [2] MAN SM, KARKI R, KANNEGANTI TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases [J]. Immunol Rev, 2017, 277(1): 61-75.
- [3] JORGENSEN I, MIAO EA. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens [J]. Immunol Rev, 2015, 265(1): 130-142.
- [4] BERGSBAKEN T, FINK SL, COOKSON BT. Pyroptosis, host cell death and inflammation [J]. Nat Rev Microbiol, 2009, 7(2): 99-109.
- [5] SHALINI S, DORSTYN L, DAWAR S, et al. Old, new and emerging functions of caspases [J]. Cell Death Differ, 2015, 22(4): 526-539.
- [6] HU Z, CHAI J. Structural mechanisms in NLR inflammasome assembly and signaling [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2016, 397: 23-42.
- [7] LU A, WU H. Structural mechanisms of inflammasome assembly [J]. FEBS, 2015, 282(3): 435-444.
- [8] MAN SM, KANNEGANTI TD. Regulation of inflammasome activation [J]. Immunol Rev, 2015, 265(1): 6-21.
- [9] RATHINAM VA, FITZGERALD KA. Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions [J]. Cell, 2016, 165(4): 792-800.
- [10] SUN Q, SCOTT MJ. Caspase-1 as a multifunctional inflammatory mediator: noncytokine maturation roles [J]. J Leukoc Biol, 2016, 100(5): 961-967.
- [11] SHI JJ, ZHAO YE, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J].

- Nature, 2015, 526(7575): 660 – 665.
- [12] KAYAGAKI N, STOWE IB, LEE BL, et al. Caspase – 11 cleaves gasdermin D for non – canonical inflammasome signalling[J]. Nature, 2015, 526(7575): 666 – 671.
- [13] JORGENSEN I, RAYAMAJHI M, MIAO EA. Programmed cell death as a defence against infection[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(3): 151 – 164.
- [14] YANG DH, HE Y, MUNOZ – PLANILLO R, et al. Caspase – 11 requires the pannexin – 1 Channel and the purinergic P2X7 pore to mediate pyroptosis and endotoxic shock[J]. Immunity, 2015, 43(5): 923 – 932.
- [15] 卢国, 郑东森, 李瀚文, 等. NLRP3 和 TLR4 调控的细胞焦亡在痛风性关节炎中的作用[J]. 药学研究, 2017, 36(5): 292 – 294.
- [16] JESUS AA, GOLDBACH – MANSKY R. IL – 1 Blockade in autoinflammatory syndromes[J]. Annu Rev Med, 2014, 65: 223 – 244.
- [17] SHI L, XU L, YANG YH, et al. Suppressive effect of modified Simiaowan on experimental gouty arthritis: An in vivo and in vitro study[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 150(3): 1038 – 1044.
- [18] MARTINON F, PETRILLI V, MAYOR A, et al. Gout – associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome[J]. Nature, 2006, 440(781): 237 – 241.
- [19] 陈昉, 姚红, 童娟, 等. 白子菜提取物对急性痛风性关节炎大鼠模型的抗炎免疫作用[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(2): 275 – 281.
- [20] WEI H, HUA C, XIE JB, et al. Dolioside a attenuates monosodium urate crystals – induced inflammation by targeting NLRP3 inflammasome[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 740: 321 – 328.
- [21] 付长龙, 梅阳阳, 林洁, 等. 川芎嗪干预类风湿性关节炎的机制探讨[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(9): 45 – 47.
- [22] 齐恒, 田玉, 孙超, 等. NF – κ B 信号通路的阻断对类风湿关节炎滑膜细胞凋亡与炎症的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(24): 7022 – 7024.
- [23] VANDE WALLE L, VAN OPDENBOSCH N, JACQUES PA, et al. Negative regulation of the NLRP3 inflammasome by A20 protects against arthritis[J]. Nature, 2014, 512(7512): 69 – 73.
- [24] 谢强. miR – 223 抑制佐剂性关节炎大鼠巨噬细胞 NLRP3 炎症小体介导炎症因子分泌的分子机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
- [25] 吴小山. 酸敏感离子通道 1a 在佐剂性关节炎大鼠关节软骨细胞焦亡中的作用及其机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [26] CHOULAKI C, PAPADAKI G, REPA AA, et al. Enhanced activity of NLRP3 inflammasome in peripheral blood cells of patients with active rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1): 257.
- [27] 林平冬, 翁霞萍, 刘发元, 等. 牛膝有效成分防治骨关节炎的作用机制探讨[J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4(2): 56 – 59.
- [28] 袁芳, 何晓瑾, 邱亦江, 等. 骨关节炎的软骨细胞凋亡机制[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(4): 666 – 668.
- [29] BOILEAU C, MARTEL – PELLETIER J, MOLDOVAN F, et al. The in situ up-regulation of chondrocyte interleukin – 1-converting enzyme and interleukin – 18 levels in experimental osteoarthritis is mediated by nitric oxide[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(10): 2637 – 2647.
- [30] KOLLY L, KARABABA M, JOOSTEN LA, et al. Inflammatory role of ASC: in antigen – induced arthritis is independent of caspase – 1, NALP – 3, and IPAF[J]. J Immunol, 2009, 183(6): 4003 – 4012.
- [31] 李晓辰. 基于 NLRP3/Caspase – 1 炎症小体对“易层”贴敷疗法外治膝骨关节炎中滑膜炎症的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [32] ZHANG Y, ZHENG Y, Li H. NLRP3 inflammasome plays an important role in the pathogenesis of collagen – induced arthritis[J]. Mediators Inflamm, 2016, 26(5): 62 – 70.
- [33] DENOBLE AE, UFFMAN KM, TABLER TV, et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(5): 2088 – 2093.
- [34] 潘彩彬, 刘献祥. 强直性脊柱炎病因及其动物模型研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(7): 74 – 76.
- [35] 刘宏潇, 冯兴华, 李丽, 等. 强直性脊柱炎成纤维细胞增殖细胞周期及凋亡的初步研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(12): 758 – 760.
- [36] 徐愿, 陶庆文, 孔维萍, 等. 强直性脊柱炎骨化临床研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(12): 1504 – 1507.
- [37] KIM SKYJ, CHO YJ, CHOE YJ, et al. NLRP3 inflammasomes and NLRP3 inflammasome – derived proinflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells of patients with ankylosing spondylitis[J]. Clin Chim Acta, 2018, 486: 269 – 274.
- [38] SON CN, BANG SY, KIM JH, et al. Caspase – 1 level in synovial fluid is high in patients with spondyloarthropathy but not in patients with gout[J]. Korean MedSci, 2013, 28(9): 1289 – 1292.

(收稿日期: 2018-06-08 本文编辑: 时红磊)