

蒲公英提取物对类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡及炎症因子的影响

王亚男¹ 李艳² 武文印² 王子^{1△}

[摘要] 目的:探讨蒲公英提取物对类风湿性关节炎成纤维样滑膜(FLS)细胞增殖、凋亡及炎症的影响及其可能作用机制。方法:原代分离培养类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞,不同浓度的蒲公英提取物处理成纤维样滑膜细胞,检测细胞增殖、凋亡及 IL-6、TNF- α ;qRT-PCR 法检测 miR-708-5p 的表达量;miR-NC、miR-708-5p mimics 分别转染至成纤维样滑膜细胞,anti-miR-NC、anti-miR-708-5p 分别转染至成纤维样滑膜细胞后加入 5 mg/mL 蒲公英提取物培养细胞,检测细胞增殖、凋亡及 IL-6、TNF- α 。结果:蒲公英提取物处理后细胞活力和 IL-6、TNF- α 的水平降低($P<0.05$),miR-708-5p 的表达量、细胞凋亡率升高($P<0.05$);转染 miR-708-5p mimics 可降低细胞活力和 IL-6、TNF- α 的水平($P<0.05$),细胞凋亡率升高($P<0.05$);转染 anti-miR-708-5p 可减弱蒲公英提取物对成纤维样滑膜细胞增殖、凋亡及炎症反应的作用。结论:蒲公英提取物可通过促进 miR-708-5p 表达而抑制类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞增殖、炎症反应并诱导细胞凋亡。

[关键词] 类风湿性关节炎;成纤维样滑膜细胞;蒲公英提取物;细胞增殖;细胞凋亡

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]**1005-0205(2023)04-0009-06

DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.230402

Efficacy of Dandelion Extract on Apoptosis and Inflammatory Factors of Fibroblast-Like Synovial Cells in Rheumatoid Arthritis

WANG Yanan¹ LI Yan² WU Wenyin² WANG Zi^{1△}

¹ Rheumatism Immunometabolism Ward, Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan 063000, Hebei China;

² Department of Preventive Medicine, Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan 063000, Hebei China.

Abstract Objective: To explore the efficacy of dandelion extract on the proliferation, apoptosis and inflammation of fibroblast-like synovial cells in rheumatoid arthritis and its possible mechanism. **Methods:** Primary isolation and culture of rheumatoid arthritis fibroblast-like synovial (FLS) cells was performed, and the FLS cells were treated with different concentrations of dandelion extract. The cell proliferation, apoptosis and IL-6 and TNF- α were detected. The qRT-PCR method was used to detect the expression of miR-708-5p. The miR-NC and miR-708-5p mimics were transfected into FLS cells; anti-miR-NC and anti-miR-708-5p were transfected into FLS cells respectively, and 5 mg/mL dandelion extract was added to culture cells. The above methods were used to detect cell proliferation, apoptosis and the levels of IL-6 and TNF- α .

Results: After dandelion extract treatment, cell viability and the levels of IL-6, TNF- α were decreased ($P<0.05$), while the expression of miR-708-5p, cell apoptosis rate were increased ($P<0.05$). Transfection of miR-708-5p mimics could reduce cell viability and the levels of IL-6, TNF- α ($P<0.05$), while cell apoptosis was increased ($P<0.05$). Transfection of anti-miR-708-5p could attenuate the effects of dandelion extract on the proliferation, apoptosis and inflammation of FLS cells.

Conclusion: Dandelion extract could inhibit rheumatoid arthritis fibroblast-like synovial cell proliferation, inflammation and induce cell apoptosis by promoting the expression of miR-708-5p.

Keywords: rheumatoid arthritis; fibroblast-like synovial cells; dandelion extract; cell proliferation; apoptosis

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2017129)

¹ 唐山市中医医院风湿免疫代谢病区(河北 唐山, 063000)

² 唐山市中医医院治未病科

△通信作者 E-mail:1694936134@qq.com

类风湿性关节炎是临床常见的一种系统免疫性疾病,其发病机制尚未完全阐明,类风湿性关节炎主要病理变化为关节滑膜组织被破坏、关节功能障碍等^[1]。成纤维样滑膜细胞过度增殖与炎症反应均可破坏滑膜组织^[2]。中医药的活性成分具有抗炎、抗氧化等作用,并可用于减缓类风湿性关节炎发展进程^[3-4]。蒲公英是我国传统中药,具有消炎、抗菌等作用,研究表明蒲公英提取物可抑制炎症因子表达而改善关节炎模型大鼠的关节功能^[5-6],但蒲公英提取物治疗类风湿性关节炎的分子机制尚未阐明。miR-708-5p 在免疫性疾病等多种疾病中可发挥重要调控作用,miR-708-5p 可促进类风湿性关节炎成纤维样滑膜(FLS)细胞凋亡及抑制炎症反应,从而减缓类风湿性关节炎发展进程^[7]。因此,本研究主要探讨蒲公英提取物是否可通过调控 miR-708-5p 表达而影响类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞增殖、凋亡及炎症反应。

1 材料和方法

1.1 样本来源

收集 2020 年 3 月至 5 月在本院接受滑膜切除术或关节置换术治疗的 10 例类风湿性关节炎患者的滑膜组织标本,男 6 例,女 4 例;年龄为 45~63 岁,平均年龄为(55.36±3.26)岁。

1.2 主要试剂

蒲公英购自亳州市庆腾堂药业有限公司;DMEM 培养液、胎牛血清、苯基四氮唑溴盐(MTT)、细胞凋亡检测试剂盒为上海碧云天生物产品;IL-6、TNF- α 检测试剂盒为上海酶联生物产品;Trizol 试剂为北京全式金生物产品;反转录与荧光定量聚合酶链式反应(PCR)试剂为北京天根生化产品;LipofectamineTM 3000 Transfection Reagent 为美国 Invitrogen 产品;miR-NC、miR-708-5p mimics、anti-miR-NC、anti-miR-708-5p 为广州锐博生物产品;兔抗人 Ki67、Cleaved-caspase-3 抗体与 HRP 标记的山羊抗兔 IgG 二抗为北京中杉金桥生物产品。

1.3 方法

1.3.1 分离培养原代类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞^[8] 取出滑膜组织后去除多余脂肪组织,PBS 洗涤,滑膜组织浸润于含有 15% 胎牛血清的 DMEM 培养基中,建成体积为 2 mm³ 大小的组织块,采用玻璃吸管吸取组织碎块后将其接种于 75 cm² 培养瓶内,加入含有 15% 胎牛血清的培养基,于 37℃、体积分数 5% CO₂ 培养箱孵育 6~10 h,待培养 5~7 d 后可见原代细胞生长,采用胰蛋白酶消化传代,选取第 4~6 代细胞进行后续实验。

1.3.2 蒲公英提取物^[9] 采用水提醇沉法提取蒲公英提取物,取 200 g 蒲公英,用纱布包裹后置于蒸馏水

中浸泡过夜,反复煎煮 3 次后过滤,收集 3 次滤液后经水浴浓缩至 200 mL,可得浓度为 1 g/mL 蒲公英水提取物,取 100 mL 蒲公英水提取物后加入浓度为 950 mL/L 乙醇,静置 48 h 后过滤,回收乙醇浓缩至 100 mL,得到蒲公英提取物(80% 醇沉物),加入 DMSO 溶解后稀释浓度为 2.5,5.0,10.0 mg/mL。

1.3.3 实验分组 成纤维样滑膜细胞接种于 6 孔板(1×10⁴ 个/孔),用含有不同浓度蒲公英提取物的培养基培养细胞 24 h,分别记为 2.5 mg/mL 蒲公英提取物组、5.0 mg/mL 蒲公英提取物组和 10.0 mg/mL 蒲公英提取物组,同时将常规培养的成纤维样滑膜细胞记为 NC 组。转染方法:Opti-MEM 减血清培养基稀释 LipofectamineTM 3000 Transfection Reagent, Opti-MEM 减血清培养基分别稀释 miR-NC、miR-708-5p mimics、anti-miR-NC 和 anti-miR-708-5p,充分混匀后室温孵育 20 min 并将其加入成纤维样滑膜细胞,6 h 后将培养液更换为 DMEM 完全培养液后继续培养 48 h。实验处理及分组:采用上述转染方法对成纤维样滑膜细胞以 miR-NC 和 miR-708-5p mimics 两种物质分别转染,分别记为 miR-NC 组和 miR-708-5p 组。采用上述转染方法对成纤维样滑膜细胞以 anti-miR-NC 和 anti-miR-708-5p 两种物质分别转染,成功转染后在培养基(含蒲公英提取物 5.0 mg/mL)对细胞行 24 h 培养,分别纳入 5.0 mg/mL 蒲公英提取物+anti-miR-NC 组、5.0 mg/mL 蒲公英提取物+anti-miR-708-5p 组。

1.3.4 细胞增殖检测 细胞增殖行苯基四氮唑溴盐检测。将各组成纤维样滑膜细胞于 96 孔板接种,1 000 个/孔,每孔加入苯基四氮唑溴盐溶液 20 μ L,培养 4 h 后将苯基四氮唑溴盐溶液及培养基去除,每孔加入 DMSO 150 μ L,在波长 490 nm 处的吸光度值(A 值)以酶标仪检测。

1.3.5 细胞凋亡率检测 细胞凋亡率行流式细胞术检测。取各组成纤维样滑膜细胞以胰蛋白酶(0.25%)消化,离心 10 min(3 000 r/min)后弃上清,将细胞沉淀以预冷 PBS 洗涤,然后将 500 μ L 结合缓冲液加入,分别依次加入 5 μ L Annexin V-FITC 与 5 μ L 碘化丙啶(PI),振荡摇晃孵育 10 min,用 FACS Calibur 流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.3.6 Ki67、Cleaved-caspase-3 蛋白表达量检测 Ki67、Cleaved-caspase-3 蛋白表达量以 Western Blot 检测。取 RIPA 裂解液 500 μ L,加入各组成纤维样滑膜细胞对细胞总蛋白进行提取,取蛋白 50 μ g 行 SDS-PAGE 电泳反应,转膜后行 2 h 封闭(室温),加入 Ki67(1:800)及 Cleaved-caspase-3(1:1 000)一抗与内参 β -actin 抗体(1:3 000)稀释液,4℃孵育过夜,加入 1:5 000 稀释的二

抗后 37 ℃ 孵育 1 h,各条带灰度值以 Image J 软件分析。

1.3.7 IL-6、TNF- α 水平检测 IL-6、TNF- α 水平以 ELISA 法检测。收集各组成纤维样滑膜细胞培养上清液,分别按照试剂盒说明书检测 IL-6、TNF- α 水平。

1.3.8 miR-708-5p 表达水平检测 miR-708-5p 的表达水平以 qRT-PCR 检测。取成纤维样滑膜细胞,将 1 mL Trizol 试剂加入,然后孵育 5 min(室温),离心 5 min(3 000 r/min),再将氯仿、异丙醇分别依次加入,弃上清,RNA 沉淀以 75%乙醇(1 mL)充分洗涤,弃乙醇后将其置于超净工作台内晾干,即得 RNA。反转录合成 cDNA,再以 cDNA 为模板完成 qRT-PCR,基因相对表达量以罗氏 LightCycler480 荧光定量 PCR 仪检测。miR-708-5p 正向引物为 5'-GGCGCGCAAG-CAGCTTACAATC-3',反向引物为 5'-CTGCA-GGGTCCCAGGTAT-3'; U6 正向引物为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',反向引物为 5'-AACGCTTCAC- GAATTTGCGT-3'。

1.4 统计学方法

采用 SPSS21.0 统计学软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,两组间比较行 t 检验,多组间比较行单因素方差分析, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

表 1 不同浓度蒲公英提取物对成纤维样滑膜细胞增殖的影响($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	A 值	凋亡率/%	Ki67	Cleaved-caspase-3
NC	1.153 \pm 0.10	6.83 \pm 0.61	0.92 \pm 0.08	0.44 \pm 0.04
2.5 mg/mL 蒲公英提取物	0.981 \pm 0.09 ¹⁾	12.35 \pm 0.94 ¹⁾	0.79 \pm 0.07 ¹⁾	0.63 \pm 0.05 ¹⁾
5.0 mg/mL 蒲公英提取物	0.563 \pm 0.04 ¹⁾	21.03 \pm 1.14 ¹⁾	0.45 \pm 0.04 ¹⁾	0.79 \pm 0.07 ¹⁾
10.0 mg/mL 蒲公英提取物	0.474 \pm 0.04 ¹⁾	24.25 \pm 1.89 ¹⁾	0.41 \pm 0.03 ¹⁾	0.83 \pm 0.07 ¹⁾
F	180.059	373.513	165.109	81.561
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:1)与 NC 组比较, $P < 0.05$ 。

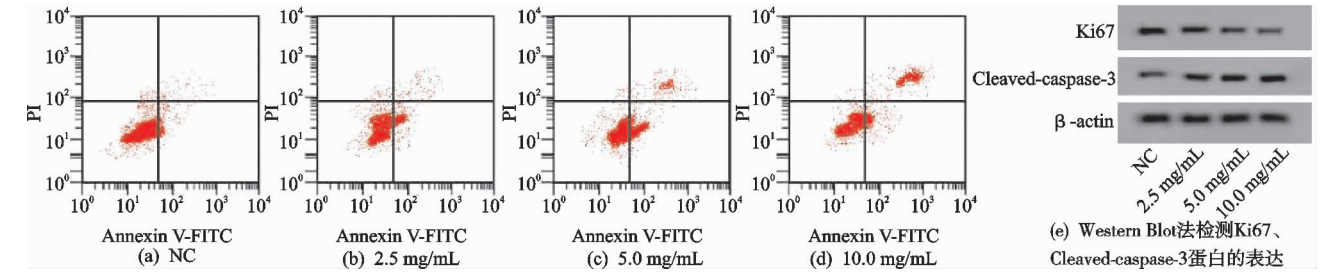


图 2 不同浓度蒲公英提取物对成纤维样滑膜细胞凋亡和相关蛋白表达的影响

2.3 蒲公英提取物对成纤维样滑膜细胞中炎症因子释放的影响

与 NC 组比较,2.5 mg/mL 蒲公英提取物组、5.0 mg/mL 蒲公英提取物组及 10.0 mg/mL 蒲公英提取物组 IL-6、TNF- α 的水平降低($P < 0.05$),见表 2。

2.4 蒲公英提取物对 miR-708-5p 表达的影响

与 NC 组比较,2.5 mg/mL 蒲公英提取物组、5.0 mg/mL 蒲公英提取物组及 10.0 mg/mL 蒲公英

2.1 类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞形态图

成纤维样滑膜细胞生长良好,细胞贴壁呈梭形、多角形,细胞排列紧密且呈涡旋状生长,见图 1。

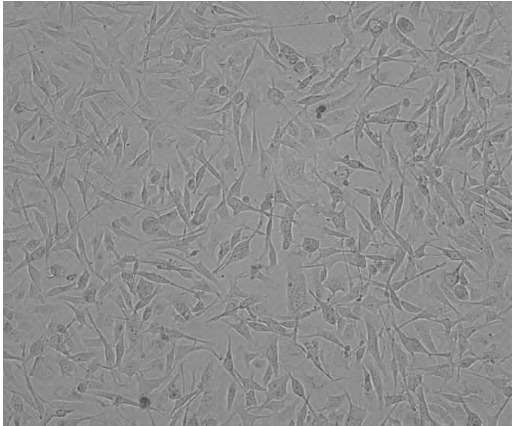


图 1 类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞形态图($\times 200$)

2.2 不同浓度蒲公英提取物对成纤维样滑膜细胞增殖和凋亡的影响

与 NC 组比较,2.5 mg/mL 蒲公英提取物组、5.0 mg/mL 蒲公英提取物组及 10.0 mg/mL 蒲公英提取物组细胞活力、Ki67 蛋白水平降低,细胞凋亡率、Cleaved-caspase-3 蛋白水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1 及图 2。

提取物组 miR-708-5p 的表达量升高($P < 0.05$),见表 3。

2.5 miR-708-5p 对成纤维样滑膜细胞增殖、凋亡及炎症因子释放的影响

与 miR-NC 组比较,miR-708-5p 组细胞活力、Ki67 蛋白水平及 IL-6、TNF- α 水平降低,细胞凋亡率和 Cleaved-caspase-3 蛋白水平升高($P < 0.05$),见表 4 和图 3。

表 2 蒲公英提取物对成纤维样滑膜细胞中炎症因子释放的影响($\bar{x}\pm s, n=9$)		
组别	IL-6/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)
NC	78.13 \pm 6.15	102.36 \pm 9.35
2.5 mg/mL 蒲公英提取物	61.05 \pm 4.35 ¹⁾	84.28 \pm 6.35 ¹⁾
5.0 mg/mL 蒲公英提取物	41.53 \pm 3.46 ¹⁾	57.23 \pm 3.57 ¹⁾
10.0 mg/mL 蒲公英提取物	25.83 \pm 2.14 ¹⁾	34.25 \pm 2.04 ¹⁾
<i>F</i>	255.179	223.268
<i>P</i>	<0.001	<0.001

注:1)与 NC 组比较, $P<0.05$ 。

表 4 miR-708-5p 对成纤维样滑膜细胞增殖、凋亡及炎症因子释放的影响($\bar{x}\pm s, n=9$)							
组别	miR-708-5p	A 值	凋亡率/%	Ki67	Cleaved-caspase-3	IL-6/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)
miR-NC	1.00 \pm 0.11	1.149 \pm 0.09	6.73 \pm 0.58	0.93 \pm 0.08	0.42 \pm 0.03	78.09 \pm 5.39	103.87 \pm 8.36
miR-708-5p	2.27 \pm 0.19 ¹⁾	0.573 \pm 0.05 ¹⁾	23.57 \pm 2.05 ¹⁾	0.47 \pm 0.04 ¹⁾	0.76 \pm 0.07 ¹⁾	24.94 \pm 2.27 ¹⁾	39.15 \pm 2.35 ¹⁾
<i>t</i>	17.354	16.784	23.713	15.429	13.393	27.263	22.358
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:1)与 miR-NC 组比较, $P<0.05$ 。

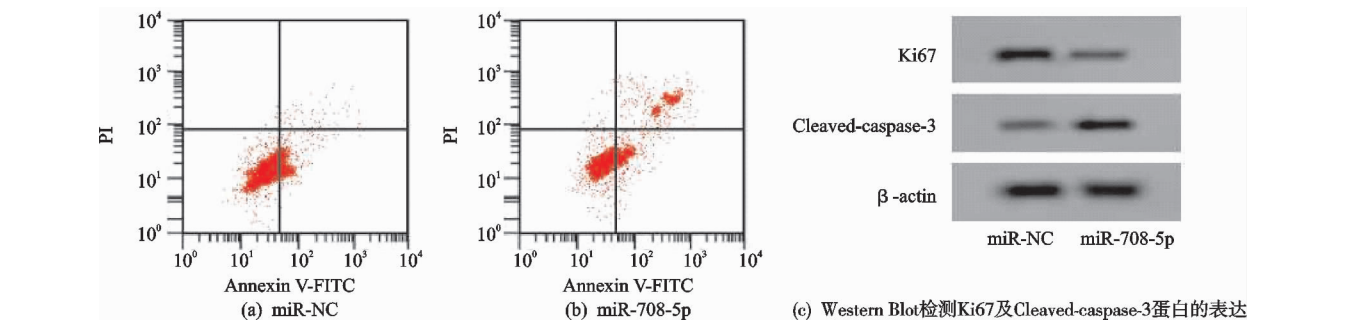


图 3 miR-708-5p 对成纤维样滑膜细胞凋亡及相关蛋白表达的影响

比较,5.0 mg/mL 蒲公英提取物+anti-miR-708-5p 组 凋亡率及 Cleaved-caspase-3 蛋白水平降低 ($P<0.05$),见表 5 及图 4。

表 5 anti-miR-708-5p 可以逆转蒲公英提取物对成纤维样滑膜细胞增殖、凋亡及炎症因子释放的影响($\bar{x}\pm s, n=9$)				
组别	miR-708-5p	A 值	凋亡率/%	Ki67
5.0 mg/mL 蒲公英提取物+anti-miR-NC	1.00 \pm 0.11	0.568 \pm 0.05	21.15 \pm 1.86	0.47 \pm 0.04
5.0 mg/mL 蒲公英提取物+anti-miR-708-5p	0.43 \pm 0.04 ¹⁾	1.125 \pm 0.10 ¹⁾	9.03 \pm 0.84 ¹⁾	0.85 \pm 0.07 ¹⁾
<i>t</i>	14.610	14.946	17.816	14.140
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	Cleaved-caspase-3	IL-6/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)
5.0 mg/mL 蒲公英提取物+anti-miR-NC	0.77 \pm 0.06	25.35 \pm 2.08	34.15 \pm 2.31
5.0 mg/mL 蒲公英提取物+anti-miR-708-5p	0.35 \pm 0.03 ¹⁾	73.96 \pm 6.39 ¹⁾	96.31 \pm 7.98 ¹⁾
<i>t</i>	18.783	21.701	22.447
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

注:1)与 5 mg/mL 蒲公英提取物+anti-miR-NC 组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞增殖与凋亡失衡导致细胞像“肿瘤样”生长,中医药可通过多种途径或多个靶点而达到治疗目的^[10-11]。miRNA 在类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞中表达异常,可能成为潜

表 3 蒲公英提取物对 miR-708-5p 表达的影响($\bar{x}\pm s, n=9$)	
组别	miR-708-5p
NC	1.00 \pm 0.10
2.5 mg/mL 蒲公英提取物	1.53 \pm 0.13 ¹⁾
5.0 mg/mL 蒲公英提取物	1.91 \pm 0.15 ¹⁾
10.0 mg/mL 蒲公英提取物	2.13 \pm 0.18 ¹⁾
<i>F</i>	107.776
<i>P</i>	<0.001

注:1)与 NC 组比较, $P<0.05$ 。

2.6 anti-miR-708-5p 逆转蒲公英提取物对成纤维样滑膜细胞增殖、凋亡及炎症因子释放的影响

与 5.0 mg/mL 蒲公英提取物+anti-miR-NC 组

在治疗类风湿性关节炎的靶点^[12],但其在类风湿性关节炎的中医药治疗中是否可以作为靶点仍需继续开展相关研究。

既往研究显示,蒲公英提取物不仅能抑制乳腺癌细胞增殖、阻碍胃癌细胞迁移及侵袭^[13-14],还能促进骨

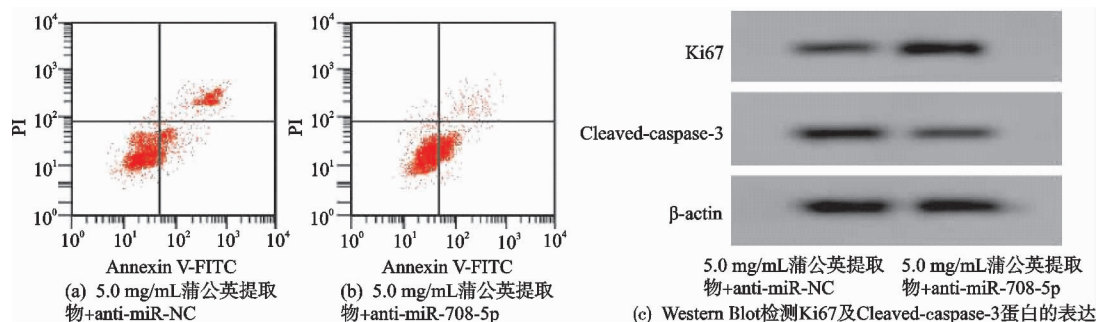


图 4 anti-miR-708-5p 可以逆转蒲公英提取物对成纤维样滑膜细胞凋亡以及相关蛋白表达的影响

关节炎软骨细胞增殖并抑制凋亡^[5],但蒲公英提取物对类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞的影响研究极少。本研究结果显示,蒲公英提取物可降低类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞活力,促进细胞凋亡。Ki67 是细胞增殖相关蛋白,其表达量增加对细胞增殖具有促进作用,与 Ki67 作用相反,Cleaved-caspase-3 为细胞凋亡相关蛋白,可在促进细胞凋亡中发挥重要作用^[15]。与此一致的是,本研究发现蒲公英提取物可下调 Ki67 蛋白水平并上调 Cleaved-caspase-3 表达,说明蒲公英提取物能够通过调控相关蛋白表达抑制类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞增殖及促进细胞凋亡。IL-6、TNF- α 同属于炎症细胞因子,是关节炎症和损伤的关键调节因子,其水平升高可促进类风湿性关节炎发生及发展过程^[16]。被诊断为类风湿关节炎的患者往往面临多种共病,如类风湿性心血管疾病和类风湿性肺病,这些多与 IL-6 相关^[17]。不断扩大的改良抗风湿药物的储备,允许在治疗无效的情况下切换当前治疗方式^[18]。本研究结果显示,蒲公英提取物处理后类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞 IL-6、TNF- α 的水平降低,与 He 等^[19]的研究一致,提示蒲公英提取物可抑制类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞炎症反应。因此,笔者推测蒲公英提取物可能是一种天然的抗炎剂。

既往研究发现 miRNA 是其他天然衍生生物活性药物的重要介质,如丙酸钠可通过促进 miR-140-5p 的表达,抑制类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞过度增殖和凋亡来缓解类风湿性关节炎症状^[20]。雷公藤甲素通过下调成纤维样滑膜细胞 miR-221 的分泌来调节软骨细胞的生长和分泌功能,从而起到治疗类风湿性关节炎的作用^[21]。本研究结果表明,蒲公英提取物处理后类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞中 miR-708-5p 的表达量升高,与 Wu 等^[22]的研究结果一致,提示蒲公英提取物对类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞增殖、凋亡和炎症的影响可能与上调 miR-708-5p 表达有关。深入研究发现,miR-708-5p 过表达可减弱类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞活力,促进细胞凋亡,还可抑制炎症反应,而抑制其表达可减弱蒲公英提取

物对类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞炎症反应、增殖、凋亡的作用。说明蒲公英提取物可经诱导 miR-708-5p 表达而减缓类风湿性关节炎的发展进程,提示 miR-708-5p 可能是类风湿性关节炎治疗干预的潜在靶点。

本研究仍存在一定的局限性,需要进一步深入。首先,miRNA 是否通过 mRNA 影响细胞凋亡和炎症,将在后续的研究中进一步探讨。其次,如果对 miRNA/mRNA 进行更深入的研究,miRNA/mRNA 相互作用网络更加完整,预测结果会更好。最后,还需要通过动物实验在体内进一步验证,为蒲公英提取物治疗类风湿性关节炎提供更有力的证据。

综上所述,蒲公英提取物可通过促进 miR-708-5p 表达而抑制类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞增殖、炎症反应并促进细胞凋亡。

参考文献

- [1] LIU W,ZHANG Y,ZHU W,et al. Sinomenine inhibits the progression of rheumatoid arthritis by regulating the secretion of inflammatory cytokines and monocyte/macrophage subsets[J]. Front Immunol,2018,9(1):2228-2238.
- [2] LI Y,LIU Y,WANG C,et al. Succinate induces synovial angiogenesis in rheumatoid arthritis through metabolic remodeling and HIF-1 α /VEGF axis[J]. Free Radic Biol Med,2018,126(1):1-14.
- [3] WANG Q,ZHOU X,ZHAO Y,et al. Polyphyllin I ameliorates collagen-induced arthritis by suppressing the inflammation response in macrophages through the NF- κ B pathway[J]. Front Immunol,2018,9(1):2091-2101.
- [4] YUAN K,ZHU Q,LU Q,et al. Quercetin alleviates rheumatoid arthritis by inhibiting neutrophil inflammatory activities[J]. J Nutr Biochem,2020,84(1):108454-108464.
- [5] 卿海辉,张小舟,胡敏. 蒲公英提取物调控程序化死亡基因 5 对骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡的影响及其机制研究[J]. 安徽医药,2021,25(9):1717-1722.
- [6] 王莹,徐璐,李金霞,等. 蒲公英提取物对佐剂性关节炎大鼠的保护作用及机制[J]. 中国兽医学报,2018,38(5):1039-1044.
- [7] 范文强,马玲,吴洁,等. miR-708-5p 对类风湿关节炎滑膜

- 成纤维细胞凋亡、炎症因子分泌和 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(5): 705-710.
- [8] 麻贞贞, 建磊磊, 王欣宇, 等. 氧化型低密度脂蛋白促进类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖及炎性因子 mRNA 表达的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2020, 24(2): 95-100.
- [9] 刘利本, 平家奇, 高海飞, 等. 蒲公英不同部位提取物体外抑菌作用的比较[J]. 延边大学农学学报, 2010, 32(1): 65-68.
- [10] HE S D, HUANG S G, ZHU H J, et al. Oridonin suppresses autophagy and survival in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 146-151.
- [11] CHEN J, WU W, ZHANG M, et al. Taraxasterol suppresses inflammation in IL-1 β -induced rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes and rheumatoid arthritis progression in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70(1): 274-283.
- [12] NAJM A, MASSON F M, PREUSS P, et al. MicroRNA-17-5p reduces inflammation and bone erosions in mice with collagen-induced arthritis and directly targets the JAK/STAT pathway in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(12): 2030-2039.
- [13] WANG S, HAO H F, JIAO Y N, et al. Dandelion extract inhibits triple-negative breast cancer cell proliferation by interfering with glycerophospholipids and unsaturated fatty acids metabolism[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 942996.
- [14] ZHU H, ZHAO H, ZHANG L, et al. Dandelion root extract suppressed gastric cancer cells proliferation and migration through targeting lncRNA-CCAT1 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 1010-1017.
- [15] CAI L, ZONG P, ZHOU M Y, et al. 7-Hydroxycoumarin mitigates the severity of collagen-induced arthritis in rats by inhibiting proliferation and inducing apoptosis of fibroblast-like synoviocytes via suppression of Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, 94: 153841.
- [16] 李磊, 吴昊, 杨安忠, 等. 鼠尾草提取物对类风湿性关节炎的治疗作用及其机制研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, 28(9): 6-11.
- [17] BATÚN-GARRIDO J A J, SALAS-MAGANA M, JUÁREZ-ROJOP I E. Association between leptin and IL-6 concentrations with cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(3): 631-637.
- [18] KEARSLEY-FLEET L, DAVIES R, DE COCK D, et al. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(10): 1405-1412.
- [19] HE L, LUAN H, HE J, et al. Shikonin attenuates rheumatoid arthritis by targeting SOCS1/JAK/STAT signaling pathway of fibroblast like synoviocytes [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 96.
- [20] MA S, WANG J, HE F, et al. Sodium propionate improves rheumatoid arthritis by inhibiting survivin mediated proliferation of fibroblast like synoviocytes by promoting miR-140-5p[J]. *Autoimmunity*, 2022, 55(6): 378-387.
- [21] LI N, CHEN Z, FENG W, et al. Triptolide improves chondrocyte proliferation and secretion via down-regulation of miR-221 in synovial cell exosomes [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154479.
- [22] WU J, FAN W, MA L, et al. miR-708-5p promotes fibroblast-like synoviocytes' cell apoptosis and ameliorates rheumatoid arthritis by the inhibition of Wnt3a/ β -catenin pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12(1): 3439-3447.

(收稿日期: 2022-08-01)