

· 基础研究 ·

## 白芍总苷抑制 NLRP3 活化治疗干燥综合征小鼠的实验研究

江婷婷<sup>1</sup>, 郭俊巧<sup>1</sup>, 王越<sup>1</sup>, 吴浩林<sup>1</sup>, 查洁<sup>2</sup>, 姚根宏<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>南京中医药大学鼓楼临床医学院风湿免疫科, 江苏 南京 210008; <sup>2</sup>南京中医药大学鼓楼临床医学院风湿免疫科, 江苏 南京 210008

**[摘要]** 目的:探讨白芍总苷(total glucosides of paeony, TGP)治疗干燥综合征的效果及与抑制核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide binding oligomerization domain, NOD)样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症体活化的关系,旨在阐明TGP治疗干燥综合征的新机制。方法:选取雌性非肥胖性糖尿病小鼠为干燥综合征模型。400 mg/kg TGP灌胃1个月后,测量小鼠唾液流量,观察颌下腺组织淋巴细胞浸润情况,检测脾脏细胞NLRP3炎症体活化状态。体外刺激脾脏细胞NLRP3炎症体活化,并用100 μg/mL TGP处理,RT-qPCR和Western blot法检测脾脏细胞NLRP3炎症体活化状态。结果:与对照组相比,TGP灌胃组小鼠唾液流量显著增加( $P < 0.05$ ),颌下腺组织淋巴细胞浸润显著减少,脾脏细胞的NLRP3炎症体表达水平显著下降( $P < 0.05$ );体外实验也表明,TGP抑制脾脏细胞的炎症体活化( $P < 0.05$ )。结论:TGP改善干燥综合征小鼠症状,其机制与抑制NLRP3炎症体活化相关,揭示了TGP治疗干燥综合征的新机制,为进一步推广应用TGP治疗干燥综合征提供了新的证据。

**[关键词]** 白芍总苷;干燥综合征;炎症体

**[中图分类号]** R392.32

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2023)11-1509-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20231105

## Total glucosides of paeony inhibited NLRP3 activation for treatment of mice with Sjögren's syndrome

JIANG Tingting<sup>1</sup>, GUO Junqiao<sup>1</sup>, WANG Yue<sup>1</sup>, WU Haolin<sup>1</sup>, ZHA Jie<sup>2</sup>, YAO Genhong<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Rheumatology and Immunology, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210008; <sup>2</sup>Department of Rheumatology and Immunology, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

**[Abstract]** **Objective:** The efficacy of total glucosides of paeony (TGP) in the treatment of Sjögren's syndrome (SS) and its relationship with inhibition of nucleotide binding oligomerization domain (NOD)-like receptor pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome activation were investigated, so as to clarify the novel mechanisms of TGP on treatment of SS. **Methods:** Female non-obese diabetic mice were selected as the model of SS. The non-obese diabetic mice were intragastric administrated with TGP (400 mg/kg) for 1 month. The saliva flow rates of mice were measured. The lymphocyte infiltration in submandibular gland was determined. The NLRP3 inflammasome activation of spleen was detected. *In vitro*, the NLRP3 inflammasome was activated in cultured splenocytes with 100 μg/mL TGP treatment. Then, the NLRP3 inflammasome activation was determined by RT-qPCR and Western blot. **Results:** Compared with the mice of control group, the saliva flow rates were significantly increased ( $P < 0.05$ ) and the lymphocyte infiltration in submandibular gland was significantly reduced in non-obese diabetic mice of TGP treatment group. The NLRP3 inflammasome of spleen was inhibited in non-obese diabetic mice with TGP treatment ( $P < 0.05$ ). *In vitro*, the NLRP3 inflammasome activation of splenocytes was also suppressed by TGP ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** TGP alleviates SS-like symptoms in non-obese diabetic mice, and these beneficial effects are related to the inhibition of NLRP3 inflammasome activation. These findings not only uncover the novel mechanisms of therapeutic effects of TGP in SS, but also provide new evidences for application of TGP in treatment of SS patients.

**[Key words]** total glucosides of paeony; Sjögren's syndrome; inflammasome

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(11): 1509-1514]

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81970062);南京市医学科技发展项目(ZKX21027)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: yaogenhong@nju.edu.cn

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种慢性炎症性自身免疫病,其特征是泪腺和唾液腺功能受损,从而导致口眼干燥<sup>[1]</sup>。迄今为止,该疾病尚无特异性的治疗方法。当前一些SS治疗药物显示出一定效果,但也增加了患者感染和罹患恶性肿瘤的风险<sup>[2]</sup>。因此,寻找治疗效果好且不良反应小的药物是临床亟需解决的问题。白芍总苷(total glucosides of paeony, TGP)是中药白芍的主要有效成分,主要由芍药苷、羟基芍药苷、芍药花苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷等成分组成<sup>[3]</sup>。研究表明,TGP具有抗炎、护肝及免疫调节等多种作用<sup>[4]</sup>,已成为临床治疗SS患者的药物之一。

核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide binding oligomerization domain, NOD)样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症体是NOD样受体家族的重要一员,其炎症体由NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a carboxyterminal CARD, ASC)及半胱氨酸蛋白酶-1前体(pro-Caspase-1)组成。被激活的NLRP3炎症体可促使ASC将pro-Caspase-1切割成Caspase-1,继而触发白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 及IL-18的释放,引起炎症反应<sup>[5-6]</sup>。已有研究显示,NLRP3炎症体及下游因子在SS患者的外周血单个核细胞、泪液和眼结膜印迹细胞中表达上调<sup>[7-8]</sup>。有证据表明,在重症SS患者的血清中存在炎性DNA积聚以及DNA降解受损。此外,重症SS患者外周血单个核细胞和唾液腺巨噬细胞均表现出NLRP3炎症体的激活,这可能与炎性DNA积聚有关<sup>[9]</sup>。一项关于SS合并非霍奇金淋巴瘤患者的研究显示,SS患者唾液腺中P2X7、NLRP3、Caspase-1和IL-18表达量均显著高于对照组<sup>[10]</sup>。以上研究结果说明SS的发病机制与NLRP3炎症体密切相关。

脾脏是机体重要的免疫器官,研究发现脾脏细胞的炎症体激活后,会释放IL-1 $\beta$ 、IL-18以及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等<sup>[11]</sup>。然而,TGP是否通过抑制脾脏NLRP3炎症体激活发挥免疫调节作用尚不清楚。本研究以雌性非肥胖性糖尿病小鼠为实验对象,观察TGP对SS小鼠的抗炎效果,并探索了TGP在体内外对SS小鼠脾脏NLRP3炎症体的调节作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级雌

性非肥胖性糖尿病小鼠(7周龄)购自常州卡文斯实验动物有限公司。TGP(宁波立华制药有限公司,批准文号:国药准字H20055058)。抗小鼠NLRP3、ASC和Caspase-1抗体(Cell Signaling Technology公司,美国);抗 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)抗体(武汉赛维尔生物科技有限公司);RNA提取试剂盒、逆转录试剂盒和ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix(南京诺唯赞生物科技有限公司)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 动物分组与给药

采用文献报道的公认SS小鼠模型<sup>[12]</sup>,非肥胖性糖尿病小鼠作为SS模型小鼠。将7周龄非肥胖性糖尿病小鼠适应性饲养1周后,随机分为对照组和TGP组。TGP配制成20 mg/mL溶液。参照文献报道,按照成人与小鼠用药剂量换算系数计算<sup>[13]</sup>,TGP组每日以400 mg/kg TGP溶液(400  $\mu$ L)灌胃,对照组以等体积PBS灌胃,连续用药4周后处理小鼠。

#### 1.2.2 唾液流量测定

小鼠唾液流量测定方法根据文献报道<sup>[14]</sup>,具体步骤如下:每只小鼠腹腔注射80  $\mu$ L 0.14%的戊巴比妥钠麻醉,麻醉后腹腔注射毛果芸香碱,收集小鼠15 min分泌的唾液。

#### 1.2.3 颌下腺病理

小鼠处死后取颌下腺,于4%多聚甲醛中固定过夜,然后制作石蜡切片,采用苏木精和伊红(H&E)染色,并在显微镜下观察和拍照。

#### 1.2.4 实时荧光定量PCR(RT-qPCR)法检测mRNA水平

取适量脾脏组织,加1 mL TRIzol,提取总RNA;将总RNA逆转录成cDNA;采用RT-PCR法,以GAPDH为内参,检测NLRP3、Caspase-1及ASC的表达。PCR引物由金斯瑞生物科技有限公司合成:GAPDH上游引物序列5'-AACGGATTTGGCCGTATTGG-3',下游引物序列5'-CATTCTCGGCCTTGACTGTG-3'; NLRP3上游引物序列5'-GTGTGGAT-CTTTGCTGC-GAT-3',下游引物序列5'-TCTTCA-AGGCT-GTCCTCCTG-3'; Caspase-1上游引物序列5'-TCATTTCCGCGGTTGAATCC-3',下游引物序列5'-CCAACAGGGCGTGAATACAG-3'; ASC上游引物序列5'-GGCTGGCCTAAC-TCAAGAGA-3',下游引物序列5'-GATGCCCTCTTCTGGCTTTG-3'。

#### 1.2.5 蛋白印迹(Western blot)法检测蛋白表达

提取小鼠脾脏总蛋白,然后加入上样缓冲液,100  $^{\circ}$ C加热样本15 min直至蛋白变性。每组取蛋白

样品 10  $\mu\text{L}$  进行凝胶电泳并转移至 PVDF 膜,5% 脱脂牛奶封闭 1.5 h,加入相应的一抗(抗小鼠 NLRP3、ASC、Caspase-1 抗体),抗体均以 1:1 000 的比例稀释,摇床 4  $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜,次日用 TBST 洗 3 次,每次 10 min,加入辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase,HRP)标记的二抗,室温孵育 1 h,TBST 洗涤后加发光液于凝胶成像仪曝光,用 Image J 软件进行分析。

### 1.2.6 培养的脾脏细胞 NLRP3 炎症小体检测

无菌条件下分离小鼠脾脏细胞,裂解红细胞后,将脾脏细胞以  $2 \times 10^6$  个/孔的密度接种在 6 孔板中,采用无血清 RPMI 1640 培养基 37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 、饱和湿度下培养。根据文献报道<sup>[15-16]</sup>,采用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)刺激细胞,按照处理干预因素将脾脏细胞分为 3 组:对照组、LPS+ATP 处理组、LPS+ATP+TGP 处理组。对照组不加任何药物及刺激剂;LPS+ATP 组加入 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  LPS 刺激细胞 4 h 后用 5 mmol/L ATP 刺激 40 min;LPS+ATP+TGP 组加

入 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  TGP 同时连续加 LPS+ATP 进行刺激,方案同 LPS+ATP 组,LPS 刺激 4 h+ATP 刺激 40 min 后结束培养。按照 1.2.4 及 1.2.5 方法检测细胞中 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的 mRNA 和蛋白的表达。

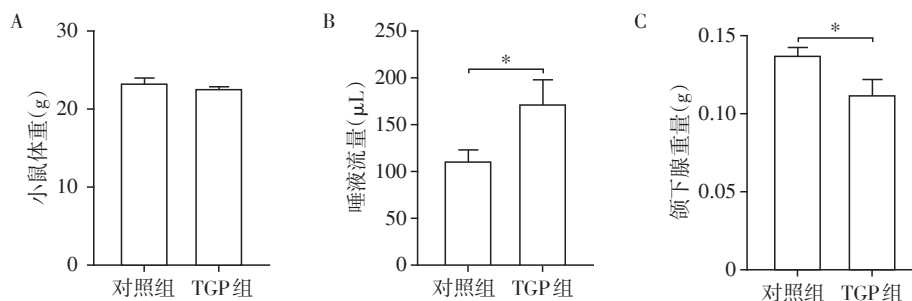
### 1.3 统计学方法

采用 Graph Pad Prism 9.0 软件进行作图和数据统计分析,结果用均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,所有实验均独立重复 3 次。两组之间比较采用 *t* 检验,多组间差异比较采用 One-way ANOVA 分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 TGP 治疗后 SS 小鼠唾液流量增加

TGP 灌胃 1 个月后,两组小鼠之间的体重没有明显差异( $P > 0.05$ ,图 1A)。TGP 组小鼠的唾液流量较 PBS 组显著增加( $P < 0.05$ ,图 1B)。TGP 组颌下腺重量较 PBS 组明显下降( $P < 0.05$ ,图 1C)。



A: 两组体重变化;B: 两组唾液流量;C: 两组颌下腺重量。两组比较,\* $P < 0.05$ ( $n=5$ )。

图1 TGP降低小鼠颌下腺重量同时增加唾液流量但对体重无显著影响

Figure 1 TGP decreased the weight of submandibular gland and increased saliva flow in mice, but had no significant effect on body weight of mice

### 2.2 TGP 治疗后颌下腺中淋巴浸润减少

对照组小鼠颌下腺的血管和导管周围可见多个淋巴细胞浸润灶,而 TGP 组小鼠颌下腺淋巴细胞浸润显著减少(图 2)。

### 2.3 TGP 抑制小鼠体内脾脏细胞 NLRP3 炎症体活化

与对照组比较,TGP 组小鼠脾脏组织中 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 mRNA 表达明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,图 3A~C)。Western blot 检测蛋白表达水平,结果显示 TGP 治疗后小鼠脾脏组织中 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 蛋白表达也显著低于 PBS 处理组( $P < 0.05$ ,图 3D、E)。

### 2.4 TGP 体外抑制脾脏细胞 NLRP3 炎症体活化

与对照组相比,LPS+ATP 组脾脏细胞中 NLRP3、ASC 及 Caspase-1 的 mRNA 表达量显著增加,差异有

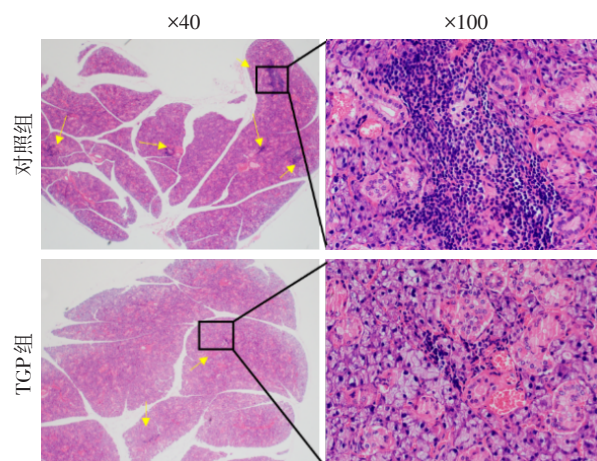
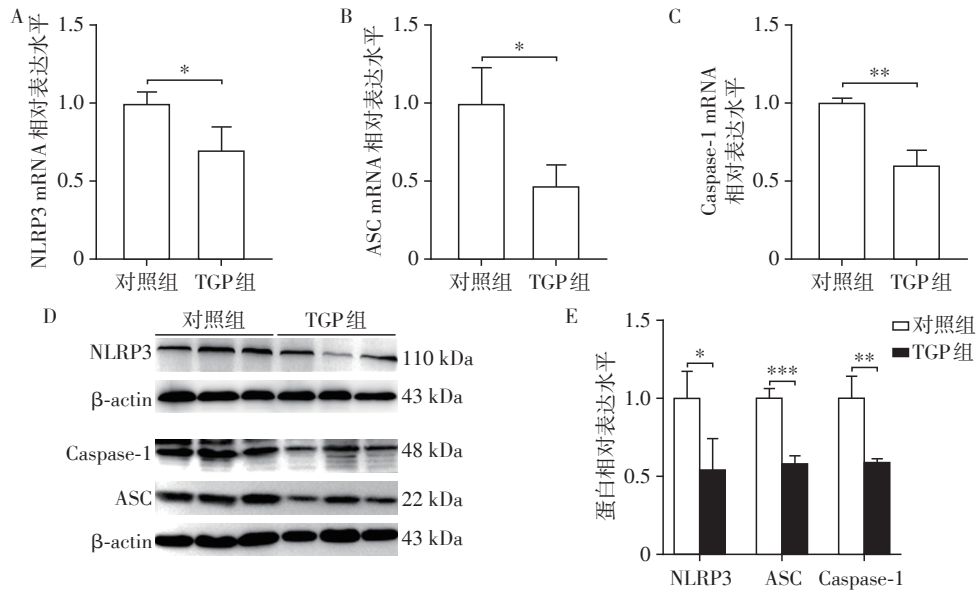


图2 TGP减轻颌下腺淋巴细胞浸润

Figure 2 TGP reduces lymphocyte infiltration in submandibular gland



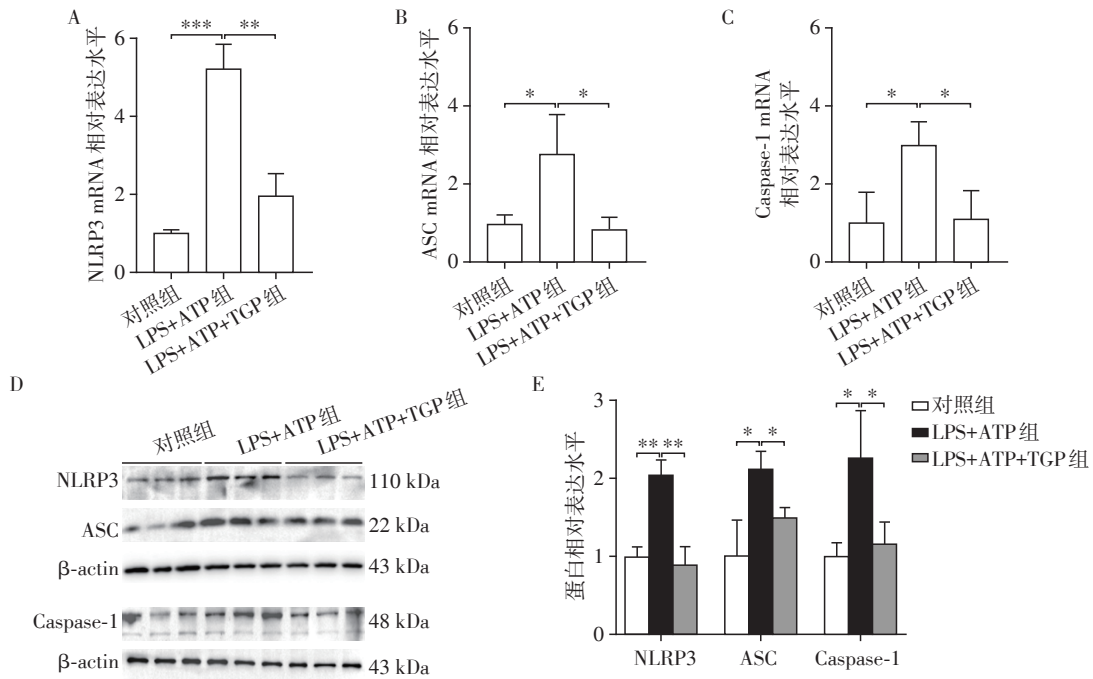
A~C:qPCR检测脾脏NLRP3(A)、ASC(B)和Caspase-1(C)的mRNA表达水平;D、E:Western blot检测脾脏NLRP3、ASC和Caspase-1的蛋白表达水平(D)及半定量分析(E)。两组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ ( $n=5$ )。

图3 TGP抑制小鼠脾脏组织NLRP3、ASC和Caspase-1基因和蛋白的表达

Figure 3 TGP inhibits mRNA and protein expression of NLRP3,ASC and Caspase-1 in spleen tissue from mice

统计学意义( $P < 0.05$ )。但是,与LPS+ATP组相比,LPS+ATP+TGP组脾脏细胞中NLRP3、ASC及Caspase-1的mRNA表达量显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,图4A~C)。为了进一步验证以上结果,采用Western blot法检测了以上炎症体相关基因的

蛋白表达水平。LPS+ATP组脾脏细胞的NLRP3、ASC及Caspase-1的蛋白表达水平显著提高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而LPS+ATP+TGP组脾脏细胞中NLRP3、ASC及Caspase-1的蛋白表达水平显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,图4D、E)。



A、B、C:qPCR检测各组细胞NLRP3(A)、ASC(B)和Caspase-1(C)的mRNA表达水平;D:Western blot检测各组细胞NLRP3、ASC和Caspase-1的蛋白表达水平(D)及半定量分析(E)。两两比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ ( $n=5$ )。

图4 TGP体外抑制小鼠脾脏细胞NLRP3、ASC和Caspase-1的活化

Figure 4 TGP inhibits the activation of NLRP3,ASC and Caspase-1 in mouse spleen cells *in vitro*

### 3 讨论

SS确切病因及发病机制尚不清楚,一般认为可能与病毒感染、环境、药物及激素水平相关<sup>[17]</sup>。到目前为止,SS的治疗药物仍以激素类药物及免疫抑制剂为主,但这类药物有明显的不良反应<sup>[18]</sup>。近年来,中药治疗SS的效果在临床实践中得到证实,其中TGP有较好的免疫调节作用且不良反应少,在治疗SS中显现出一定优势<sup>[19]</sup>。

炎症体是一种受病原体相关分子模式或危险相关分子模式刺激的细胞内蛋白质复合体。这种复合体存在于免疫细胞的胞浆中,如单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞。其中NLRP3炎症体表达于多种细胞的胞浆中,包括粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、T细胞和B细胞等<sup>[20]</sup>。近年来研究表明,NLRP3炎症体参与了多种自身免疫病的发展,NLRP3炎症体的激活与疾病活动密切相关,抑制其激活可延缓疾病进程<sup>[21-22]</sup>。

尽管TGP已被用于临床治疗SS患者,但是,TGP改善SS病情的机制尚不明确。以往研究结果显示,TGP可减轻NOD小鼠的炎症反应,降低血清及颌下腺中细胞因子和自身抗原的浓度<sup>[23]</sup>。在SS模型小鼠中,TGP可通过调节神经递质改善小鼠便秘,同时通过调节免疫调节肽的浓度来抑制小鼠的肠道炎症<sup>[13]</sup>。在一项关于原发性SS的临床试验中发现,TGP可下调Treg细胞表面程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1,PD-1)的表达,进而增强Treg细胞的免疫抑制功能,抑制T、B淋巴细胞的活化和自身抗体的分泌,从而缓解疾病症状<sup>[24]</sup>。本研究中TGP治疗小鼠的唾液流量显著增加,颌下腺组织淋巴细胞浸润明显减少,表明TGP能够缓解SS症状;与对照组小鼠相比,TGP组小鼠脾脏中NLRP3炎症体表达水平明显降低,说明TGP可抑制脾脏中NLRP3炎症体。同时体外研究也证实,TGP可显著抑制脾脏细胞中经LPS和ATP诱导活化后的NLRP3炎症体。最近一项研究表明,TGP通过抑制NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路改善急性痛风性关节炎的炎症状态。这与本研究结论一致,即TGP可以抑制NLRP3炎症体活化<sup>[25]</sup>。另一项研究中,体外模拟痛风性关节炎的巨噬细胞炎症,发现TGP能抑制巨噬细胞中的NLRP3炎症体活化,进一步研究表明其机制在于调控miR-876-5p通路。该研究结论与本研究结果一样,证明了TGP能抑制NLRP3炎症体活化<sup>[26]</sup>。

抑制炎症体活化是治疗SS的新方向,研究显示,P2X7能够激活NLRP3炎症体。在自身免疫性外分泌病小鼠模型中,P2X7缺陷小鼠不表现出NLRP3激活,并且P2X7受体拮抗剂能减少唾液腺炎症和增加唾液分泌<sup>[27]</sup>。在另一项动物实验中,抑制NLRP3炎症体的激活能够减轻NOD/ShiLtJ小鼠颌下腺细胞凋亡及炎症反应,从而改善SS症状<sup>[28]</sup>。这与本研究结果一致,即抑制NLRP3炎症体激活从而达到治疗SS等自身免疫性疾病的目的。

综上所述,本研究结果提示TGP改善SS症状的机制可能是通过抑制脾脏细胞NLRP3炎症体的活化。本研究结果不仅揭示了TGP治疗SS的新机制,而且为进一步推广应用TGP治疗SS患者提供了新的证据。

#### [参考文献]

- [1] 许华宁,吴意赞,宋旭光,等.涎腺杨氏模量值在干燥综合征诊断中的可靠性研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2022,42(6):861-866
- [2] 孙幸福,黄菲.原发性干燥综合征患者血液学异常的临床探讨[J].南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(7):1000-1002
- [3] 马丽,李作孝.白芍总苷的免疫调节功能及其临床应用[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(17):244-246
- [4] JIANG H,LI J,WANG L,et al. Total glucosides of paeony: a review of its phytochemistry, role in autoimmune diseases, and mechanisms of action [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 258:112913
- [5] SHEN H, YANG Y, MENG X, et al. NLRP3: A promising therapeutic target for autoimmune diseases [J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(7):694-702
- [6] YANG Y, WANG H, KOUADIR M, et al. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(2):128
- [7] KIM S K, CHOE J Y, LEE G H. Enhanced expression of NLRP3 inflammasome-related inflammation in peripheral blood mononuclear cells in Sjögren's syndrome [J]. Clin Chim Acta, 2017, 474:147-154
- [8] NIU L, ZHANG S, WU J, et al. Upregulation of NLRP3 inflammasome in the tears and ocular surface of dry eye patients [J]. PloS One, 2015, 10(5):e126277
- [9] VAKRAKOU A G, BOIU S, ZIAKAS P D, et al. Systemic activation of NLRP3 inflammasome in patients with severe primary Sjögren's syndrome fueled by inflammagenic DNA accumulations [J]. J Autoimmun, 2018, 91:23-33
- [10] BALDINI C, SANTINI E, ROSSI C, et al. The P2X7 receptor - NLRP3 inflammasome complex predicts the development of non-Hodgkin's lymphoma in Sjögren's

- syndrome: a prospective, observational, single - centre study[J]. *J Intern Med*, 2017, 282(2):175-186
- [11] FAN H, ZHANG S, LI N, et al. Stable expression ratios of five pyroptosis-inducing cytokines in the spleen and thymus of mice showed potential immune regulation at the organ level[J]. *Lupus*, 2020, 29(3):290-302
- [12] SCURON M D, FAY B, OLIVER J, et al. Spontaneous model of sjögren's syndrome in NOD mice[J]. *Curr Protoc Pharmacol*, 2019, 86(1):e65
- [13] LIU G, WANG Z, LI X, et al. Total glucosides of paeony (TGP) alleviates constipation and intestinal inflammation in mice induced by Sjögren's syndrome[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260:113056
- [14] 林青, 张前德. 黄芩丹参对干燥综合征模型大鼠颌下腺的干预研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2010, 30(4):454-457
- [15] LI X, ZHANG X, PAN Y, et al. mTOR regulates NLRP3 inflammasome activation via reactive oxygen species in murine lupus[J]. *Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai)*, 2018, 50(9):888-896
- [16] 熊传锋, 齐杰莹, 邓蓉, 等. 白芍总苷抑制小鼠T淋巴细胞体外增殖促进活化诱导细胞死亡[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(1):118-124
- [17] ANDRÉ F, BÖCKLE B C. Sjögren's syndrome [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2022, 20(7):980-1002
- [18] FELTEN R, SCHER F, SIBILIA J, et al. The pipeline of targeted therapies under clinical development for primary Sjögren's syndrome: a systematic review of trials [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(6):576-582
- [19] ZHANG L, WEI W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 207:107452
- [20] GORAILONA M, ANNA C, PIOTR L. NLRP3 inflammasome at the interface of inflammation, endothelial dysfunction, and type 2 diabetes[J]. *Cells*, 2021, 10(2):314
- [21] ZHAO C, GU Y, ZENG X, et al. NLRP3 inflammasome regulates Th17 differentiation in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Immunol*, 2018, 197:154-160
- [22] SHAO S, CHEN C, SHI G, et al. Therapeutic potential of the target on NLRP3 inflammasome in multiple sclerosis [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 227:107880
- [23] LI B, LIU G, LIU R, et al. Total glucosides of paeony (TGP) alleviates Sjögren's syndrome through inhibiting inflammatory responses in mice [J]. *Phytomedicine*, 2020, 71:153203
- [24] CHEN Y, WANG Y, XU L, et al. Influence of total glucosides of paeony on PD-1/PD-L1 expression in primary Sjögren's syndrome[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(2):200-206
- [25] 畅秀丽, 张安兵. 白芍总苷调控NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路对急性痛风性关节炎大鼠的影响机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(2):313-317
- [26] MENG Q, MENG W, BIAN H, et al. Total glucosides of paeony protects THP-1 macrophages against monosodium urate-induced inflammation via MALAT1/miR-876-5p/NLRP3 signaling cascade in gouty arthritis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138:111413
- [27] KHALAFALLAMAHOUD G, WOODSLUCAS T, CAMDENJEAN M, et al. P2X7 receptor antagonism prevents IL-1 $\beta$  release from salivary epithelial cells and reduces inflammation in a mouse model of autoimmune exocrinopathy[J]. *JBiolChem*, 2017, 292(40):16626-16637
- [28] HE J, WANG Y, XU L, et al. Ruscogenin ameliorated Sjögren's syndrome by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:6425121

[收稿日期] 2023-02-22

(本文编辑:陈汐敏)