

· 针灸推拿 ·

本文引用:龙轶映,张亮,祁芳,唐丽亚,曹佳男,艾坤,刘梨. 电针对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织中 mTOR 磷酸化水平的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(12): 1881-1885.

电针对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织中 mTOR 磷酸化水平的影响

龙轶映¹, 张亮¹, 祁芳¹, 唐丽亚¹, 曹佳男¹, 艾坤^{1*}, 刘梨^{2*}

(1.湖南中医药大学针灸推拿与康复学院,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007)

[摘要] **目的** 观察电针对佐剂性关节炎模型大鼠踝关节滑膜组织中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)磷酸化的影响,探索电针治疗风湿性关节炎的作用机制。**方法** 将48只SD大鼠按随机法分为4组:空白组、模型对照组、电针组、甲氨蝶呤组,每组12只。除空白组外,其余3组于大鼠右后足跖关节处皮内注射弗氏完全佐剂(Freund's complete adjuvant, FCA)(0.1 mL/只)进行造模,空白组则同法注射生理盐水。造模后第3天,电针组予以电针“足三里”“关元”和“阿是穴”,隔日1次,共16次;甲氨蝶呤组予以甲氨蝶呤(0.1 μg/kg)灌胃给药,每周1次,共4次。造模后第3、24天测量足跖容积。干预结束后第2天使用ELISA法对各组大鼠血清中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)表达量进行检测,Western blot法检测大鼠踝关节滑膜组织 p-mTORC1、mTORC1 蛋白表达水平。**结果** 相比于空白组,模型对照组大鼠双侧足跖容积、踝关节滑膜组织中 p-mTORC1 蛋白表达均增多($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且血清中 TNF-α 含量显著增多($P<0.01$);相比于模型对照组,电针组、甲氨蝶呤组大鼠双侧足跖容积、踝关节滑膜组织 p-mTORC1 蛋白表达均降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且大鼠血清中 TNF-α 含量显著降低($P<0.01$)。**结论** 电针可能通过抑制 mTORC1 蛋白磷酸化,诱导细胞自噬,缓解炎症反应。

[关键词] 佐剂性关节炎;电针;mTOR;细胞自噬;足跖容积;肿瘤坏死因子-α

[中图分类号]R245 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.12.012

Effect of Electroacupuncture on mTOR Phosphorylation Level of Synovial Tissues of Adjuvant-induced Arthritis Rats

LONG Yiyi¹, ZHANG Liang¹, QI Fang¹, TANG Liya¹, CAO Jia'nan¹, AI Kun^{1*}, LIU Li^{2*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

[Abstract] **Objective** To research the effects of electroacupuncture on the phosphorylation of mammalian target of rapamycin (mTOR) in the synovial tissue of ankle joint of adjuvant-induced arthritis rats, and explore the mechanism of electroacupuncture in treating rheumatic arthritis. **Methods** 48 SD rats were randomly divided into four groups: blank group, model control group, electroacupuncture group, methotrexate group, with 12 rats in each group. Except blank group, the other three groups were intradermal injected with Freund's complete adjuvant (0.1 mL in each rat) at the foot pad of the right posterior ankle joint for modeling, while the blank group was injected with saline solution in the same way. Three days after the molding, the

[收稿日期]2021-07-26

[基金项目]国家自然科学基金项目(81804204,82074565);湖南省自然科学基金项目(2020JJ5433);长沙市自然科学基金项目(KQ2007072);湖南省研究生科研创新项目(CX20210704)。

[作者简介]龙轶映,女,在读硕士研究生,研究方向:常见疾病的中西医结合康复的机理与临床研究。

[通信作者]*艾坤,男,副教授,硕士研究生导师,E-mail:aikun650@qq.com;刘梨,女,副教授,硕士研究生导师,E-mail:26134591@qq.com。

electroacupuncture group was given electroacupuncture at “Zusanli” (ST36), “Guanyuan” (BL26) and “Ashi” (experience acupoint) once of everyday, a total of 16 times. Methotrexate group was given methotrexate (0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) by intragastric administration, once a week for 4 times. Plantar volume was measured before and on day 3 and 24 after modeling. On the second day after intervention, the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum of rats were measured by ELISA, the protein expression levels of p-mTORC1 and mTORC1 in the synovium tissue were identified by Western blot. **Results** Compared with blank group, the plantar volume both sides and p-mTORC1 protein expression in synovial tissue of ankle joint were increased ($P<0.05$, $P<0.01$), and the content of TNF- α in serum was significantly increased ($P<0.01$) in model control group. Compared with model control group, bilateral plantar volume and the expression of p-mTORC1 protein in synovial tissue of ankle joint of rats in electroacupuncture group and methotrexate group were decreased ($P<0.05$, $P<0.01$), and the content of TNF- α in serum was significantly decreased ($P<0.01$). **Conclusion** Electroacupuncture may induce autophagy and alleviate inflammatory response by inhibiting phosphorylation of mTORC1 protein.

[**Keywords**] adjuvant-induced arthritis; electricacupuncture; mTOR; autophagy; plantar volume; tumor necrosis factor- α

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种病因不明的系统性免疫性疾病。临床研究^[1-3]表明,电针可以有效减轻关节炎症,减少 RA 患者晨僵时间、缓解关节疼痛等症状,改善患者生活质量。目前认为,电针治疗 RA 的机制可能与多方面因素密切相关^[4]。关节滑膜炎是 RA 早期最主要病理特征,这一过程与细胞自噬密切相关,促进自噬可以有效缓解 RA 炎症反应^[5]。有研究^[6-7]发现,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)与 RA 滑膜细胞自噬存在相关性,mTORC1 作为自噬的启动关键负性调控因子,其活性降低可以促进自噬启动^[8-9],缓解炎症。本课题组前期研究^[10-11]证实,电针治疗佐剂关节炎(adjuvant arthritis, AA)模型大鼠“足三里”“关元”能明显缓解大鼠足跖肿胀程度,改善局部炎症^[12-13]。但目前从细胞自噬角度探讨电针治疗 RA 生物学机制的研究较少,因此,本研究拟采用电针“足三里”“关元”和“阿是穴”干预 AA 模型大鼠,以 mTORC1 为切入点,探讨电针干预 AA 大鼠中 mTORC1 与炎症之间的关系及其效应机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

健康雄性 SD 大鼠 48 只,由湖南斯莱克景达实验动物公司提供(许可证号:110727201100882974),体质量(190 \pm 10) g。48 只大鼠以 3 只一笼饲养于湖南中医药大学动物实验中心,实验室温度(25.0 \pm 1) $^{\circ}\text{C}$,湿度(60 \pm 10)%,适应性喂养 7 d 后开始实验,根据随机数字表法将其分为空白组、模型对照组、电针组、甲氨蝶呤组,每组 12 只。实验全程均遵从《关于善待实验动物的指导性意见》其中的动物伦理学相关规定(2006 年版)^[14]。

1.2 主要试剂与仪器

完全弗氏佐剂(Freund's complete adjuvant, FCA)

(美国 Sigma 公司,型号:SLBW7430);BCA 试剂盒(美国 Thermo Scientific 公司,型号:QB214754);PVDF 膜(美国 Amersham Pharmacia GE 公司,型号:K5NA8023B);大鼠抗 mTOR 抗体(美国 Proteintech 公司,型号:20657-1);大鼠抗 p-mTOR 抗体(英国 Abcam 公司,型号:Ab109286);SDS-PAGE 制胶试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,型号:072319190723);rabbit 二抗(美国 Proteintech 公司,型号:SA00001);TNF α 试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技有限公司,型号:E-EL-R2856c)。

GloMax 酶标仪(美国 Promega 公司,型号:GM3030);高速低温离心机(美国 SCIOGEX 公司,型号:D3024R);振荡仪(海门市其林贝尔仪器制造有限公司,型号:10RTEX-5);电泳仪(美国 BIO-RAD 公司,型号:041BR126545);水浴锅(厦门精艺兴业科技有限公司,型号:SB-1100);电热恒温槽(上海精宏实验设备公司,型号:DK-8D);移液枪(德国 Eppendorf 公司,型号:3120000267)电针治疗仪(苏州医疗用品有限公司,型号:华佗牌 SDZ-II 型);足跖容积测量仪(济南益延科技发展有限公司,型号:YLS-7C)。

1.3 模型制备

取高温(80 $^{\circ}\text{C}$)灭活 1 h 后的液状的卡介苗 160 mg,将其与比值为 2:1 的液体石蜡、羊毛脂共 16 mL 混合后高压灭菌,致混合液含菌浓度变为 10 mg/mL,随后利用超声波细胞粉碎仪乳化 20 min。疾病动物采用 AA 模型,75%酒精消毒大鼠右足跖部后皮内注射 FCA(0.1 mL/只)致炎。大鼠免疫后第 3 天出现足爪急性红肿,全身性关节继发症状出现,造模后 9~12 d 关节肿胀明显加重,其余关节也出现症状,大鼠食欲减退、体质量减轻和皮温变高为模型制备成功的标志^[15-16]。

1.4 干预方法

空白组、模型对照组大鼠常规饲养,均以仰卧位

纯固定于鼠板 20 min;电针组选取“足三里”“关元”和“阿是穴”,所有穴位均采用直刺,大鼠清醒以仰卧位固定于鼠板上,各穴均使用 1 寸针,以一侧“足三里”和“关元”配穴,另一侧“足三里”与同侧“阿是穴”配穴,进针后接电针治疗仪,波形选择疏密波(20/100 Hz),强度以观察针身微微抖动为据,每次电针 20 min,造模第 3 天开始进行干预,隔日 1 次,共 16 次。甲氨蝶呤组则采用甲氨蝶呤(0.1 μg/kg)灌胃给药,每周 1 次,总共治疗 4 周。

1.5 取材方法

干预结束后第 2 天,予以 20%乌拉坦溶液 10 mL/kg 注射到大鼠腹腔,进行腹主动脉采血后、离心取上清液;在无菌工作台下取大鼠左后足踝关节滑膜,用甲醛-乙酸-乙醇固定液进行灌注固定,包埋,切片,厚度为 5 μm。

1.6 指标检测

1.6.1 后足跖容积测量 用防酒精、防水洗记号笔标识大鼠双侧后足足跖关节作为测量标线,注意全部测量大鼠标记位置不能有差异,将足跖容积测量仪校零,往量杯中倒入适量纯净水,按序将大鼠双侧后肢放入量杯中,标识线应与液面平行,测量 3 次,记录读数。在造模后第 3、24 天分别测量各组大鼠足跖容积并记录。

1.6.2 血清 TNF-α 含量检测 采用 ELISA 法,按 ELISA 试剂盒使用说明进行标准品溶液制备、将不同浓度的 100 μL 标准品加入标准孔中,放置 37 °C 烘箱温育、加酶等操作后,加入终止液后,以 450 nm 的波长测量每个孔的吸光度(OD 值)。最后根据标准曲线计算出每个血清中 TNF-α 的含量。

1.6.3 滑膜组织中 mTORC1、p-mTORC1 蛋白相对表达量检测 采用 Western blot 法测量蛋白含量,称取 100 mg 的滑膜组织,再加 500 μL RIPA 裂解缓冲液,裂解 30 min 后,离心 20 min,使用移液枪精密吸取上清,使用 BCA 法测出蛋白浓度;移液枪抽取 30 μg 样品液后进行电泳,然后电转,将蛋白转至 PVDF 膜上、使用脱脂奶粉室温封闭 1 h 后加入一抗(mTORC1 稀释度 1:1000、p-mTORC1 稀释度 1:500),4 °C 保存过夜,隔天将膜清洗 3 次;然后加入二抗(稀释度:1:10 000),37 °C 恒温箱内孵育 1 h。清洗 3 次后在膜上滴加显影液显影 2 min,然后在暗室曝光。最后通过 ImageJ 软件分析灰度值,将数据结果与其相应的内参对比,每组数据都通过

与其对应的对照组相比进行数据标准化,计算滑膜组织中 p-mTORC1、mTORC1 蛋白的相对表达量。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 22.0 分析数据,GraphPad Prism 8.0.2 软件制作图表。全部数据都用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,且均符合正态分布,方差齐,使用多元因素方差分析法;方差不齐则采用非参数检验。均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况

空白组一般情况良好;模型对照组大鼠于造模后第 3 天出现不均匀足跖红肿,全身性继发性症状出现,饮食减少,体质量减轻,症状高峰期于造模后第 15~18 天。甲氨蝶呤组和电针组饮食正常,体质量较模型组高,且足跖肿胀程度较模型对照组明显减轻。

2.2 各组大鼠足跖容积比较

造模后第 3 天,相比于空白组,其余 3 组大鼠足跖肉眼可见明显红肿,足跖容积明显增大($P<0.01$)。造模后第 24 天,相对于空白组,其余 3 组大鼠足跖容积依旧明显增大($P<0.01$);相比于模型对照组,甲氨蝶呤组与电针组足跖容积明显减小($P<0.01$);而甲氨蝶呤组与电针组大鼠足跖容积比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠足跖容积比较($\bar{x}\pm s$, mL)

组别	n	造模后第 3 天	造模后第 24 天
空白组	6	1.616±0.191	2.273±0.108
模型对照组	6	2.326±0.082**	3.227±0.092**
电针组	6	2.444±0.190**	2.976±0.026***
甲氨蝶呤组	6	2.374±0.103**	3.009±0.099***

注:与空白组相比,** $P<0.01$;与模型对照组相比,*** $P<0.01$

2.3 各组大鼠 TNF-α 含量比较

相比于空白组,模型对照组 TNF-α 含量明显增高($P<0.01$),提示模型制备成功;相比于模型对照组,甲氨蝶呤组与电针组 TNF-α 含量明显降低($P<0.01$);甲氨蝶呤组与电针组 TNF-α 含量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠血清中 TNF-α 含量比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	n	TNF-α
空白组	6	68.34±20.21
模型对照组	6	210.80±34.99**
电针组	6	105.34±15.45 [#]
甲氨蝶呤组	6	126.89±37.25 [#]

注:与空白组相比,** $P<0.01$;与模型对照组相比,[#] $P<0.01$

2.4 各组大鼠 p-mTORC1、mTORC1 蛋白含量比较

与空白组相比,模型对照组大鼠滑膜组织 mTORC1 蛋白表达量无明显变化 ($P>0.05$), p-mTORC1 蛋白表达量上升 ($P<0.05$); 与模型对照组相比,电针组、甲氨蝶呤组大鼠滑膜组织 mTORC1 蛋白表达量无明显变化 ($P>0.05$), p-mTORC1 蛋白表达量下降 ($P<0.05$); 甲氨蝶呤组与电针组大鼠滑膜组织 mTORC1、p-mTORC1 蛋白表达量比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 1、表 3。

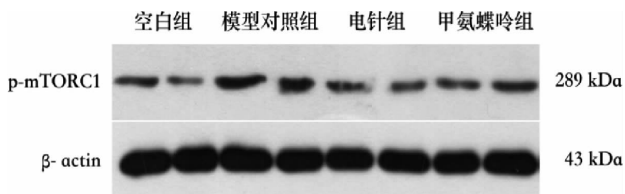


图 1 各组大鼠滑膜组织中 p-mTORC1 蛋白电泳图

表 3 各组大鼠踝关节滑膜组织 mTORC1、p-mTORC1 蛋白含量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	mTORC1	p-mTORC1
空白组	6	1.00±0.05	1.00±0.15
模型对照组	6	1.00±0.05	2.35±0.08*
电针组	6	1.05±0.04	1.30±0.40 [#]
甲氨蝶呤组	6	0.98±0.05	1.14±0.17 [#]

注:与空白组相比,* $P<0.05$;与模型对照组相比,[#] $P<0.05$

3 讨论

RA 在中医学中属于“痹症”范畴,多为“正气不足、复感外邪”所致,临床上多遵循扶正祛邪、标本兼治原则,实现辨证、辨病相结合,疗效明显^[17-18]。针刺有着扶正固本、免疫调节等疗效。研究所选“关元”为元气之根,可扶正以助祛邪解痹,“足三里”有着温阳扶正、补益之功,对痹症有一定效果,是针灸治疗 RA 的常用穴位。本研究结果显示,模型对照组大鼠足跖容积明显增加 ($P<0.01$),电针“足三里”“关元”和“阿是穴”后明显减小 ($P<0.01$);模型对照组血清 TNF- α 明显增加 ($P<0.01$),电针后明显降低 ($P<0.01$);模型对照组滑膜组织中 p-mTORC1 明显增加 ($P<0.05$),电针后明显降低 ($P<0.05$)。

滑膜炎是 RA 早期主要病理特征,在临床治疗过程当中,抗炎是最主要的治疗手段。针灸针对 RA 的抗炎效应已多次被证实^[19-21]。本课题组前期研究^[12-13,22]也发现,针刺治疗 AA 大鼠能明显缓解大鼠足跖肿胀程度,降低血浆内白细胞介素 1、白细胞介素 2、TNF- α ,下调滑膜细胞中转化生长因子 β 活化

激酶 1、核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 表达,发挥其抗炎作用。与这些研究结果一致,本实验中模型大鼠经电针干预后足跖容积明显降低,血清 TNF- α 明显降低,再次验证针灸对 RA 有很好的抗炎作用。

自噬是指细胞通过自身细胞内信号传导外界刺激用来维持内环境稳定的活跃生物过程,在 RA 的发生转归中有着重要影响。最新研究进展显示,自噬在调控炎症的发生发展方面起着非常重要的作用^[23-25]。Cao 等^[26-27]研究发现,自噬可以通过清除炎性聚集体等结构以及下调相关促炎性细胞因子对抗炎症反应。蛋白 mTOR 是自噬关键的负性调控因子^[28]。mTOR 有 mTORC1 和 mTORC2 两种复合物形式,分别接受不同产物信号,其中, mTORC1 参与了促炎和抗炎细胞因子水平的差异调节, mTORC1 被磷酸化后可以通过介导 ULK1 特定位点磷酸化抑制 ULK1-FIP200-Atg13-Atg101 复合物形成,抑制自噬体膜的形成从而抑制自噬启动^[29-33]。研究^[34-37]发现,针灸可以通过调节相关信号通路来促进自噬去除病理产物,缓解炎症。本研究也发现模型对照组大鼠踝关节滑膜组织中 p-mTORC1 水平明显增加 ($P<0.05$),电针干预后, p-mTORC1 水平显著减少 ($P<0.05$),提示电针降低了 AA 大鼠 mTORC1 磷酸化水平,抑制自噬启动的能力降低,滑膜组织自噬增加。因此,本研究认为电针改善 RA 其作用机制可能与电针降低了 mTORC1 活性,从而促进细胞自噬,进而缓解炎症反应有关。

综上所述,电针的抗炎效应可能是通过抑制 mTORC1 磷酸化、促进自噬、下调 TNF- α 等致炎因子的表达,缓解炎症反应,一定程度上平衡了局部关节炎症反应与自噬活动的紊乱,缓解了骨与软骨的侵蚀,从而减轻关节局部的炎症,这为电针治疗类风湿性关节炎提供了一定的证据基础。

参考文献

- [1] 许建新.电针治疗类风湿性关节炎的临床观察[J].中国中医药科技,2018,25(6):914-916.
- [2] 贾 诚,陈利锋,冯小剑,等.电针联合复方芪芍颗粒治疗肝肾阴虚型类风湿性关节炎 50 例[J].中国中医骨伤科杂志,2020,28(4):56-59.
- [3] XIE Y Y, LI S S, BEN Y H. Clinical observation on electroacupuncture plus long-snake moxibustion for rheumatoid arthritis due to kidney deficiency and cold coagulation[J]. Journal of Acupuncture and Tuina Science, 2020, 18(6): 467-473.
- [4] 欧 敏,朱 艳.针灸治疗类风湿性关节炎的研究进展[J].中医药临

- 床杂志,2018,30(10):1934-1936.
- [5] LI S, CHEN J W, XIE X, et al. Autophagy inhibitor regulates apoptosis and proliferation of synovial fibroblasts through the inhibition of PI3K/AKT pathway in collagen-induced arthritis rat model[J]. American Journal of Translational Research, 2017, 9(5): 2065-2076.
- [6] HAO F, WU L B, HU J, et al. Effect of moxibustion on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in foot-pad synovium in rats with rheumatoid arthritis [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2020, 40(11): 1211-1216.
- [7] 李照华,牛红青,赵向聪,等.哺乳动物雷帕霉素靶蛋白相关信号通路在类风湿关节炎中的研究进展[J].中华风湿病学杂志,2018,22(7):481-484.
- [8] 赵艳红,金晨,周彩虹,等.抗类风湿性关节炎滑膜增生和滑膜血管新生中药的研究进展[J].江西中医药大学学报,2020,32(2):113-116.
- [9] 党鹏,田杰祥,王钢,等.中医药对类风湿关节炎滑膜炎的作用机制[J].中国老年学杂志,2019,39(14):3590-3593.
- [10] AI K, LI Y L, QI F, et al. Effect of electroacupuncture on c-IAP1 mRNA and c-IAP2 mRNA in synovial tissues of rats with adjuvant arthritis [J]. Journal of Acupuncture and Tuina Science, 2019, 17(1): 16-23.
- [11] 刘梨,祁芳,李艳玲,等.电针对佐剂性关节炎大鼠关节滑膜细胞内 TAK1 表达的影响[J].湖南中医药大学学报,2017,37(1): 65-69.
- [12] 周兰,周巍,黎铭玉,等.基于数据挖掘探讨电针治疗类风湿关节炎的选穴用经规律[J].海南医学院学报:1-10[2021-12-04].<https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20200910.001>.
- [13] 徐武岩,查丁胜,林振,等.电针治疗类风湿关节炎的研究进展[J].中国骨科临床与基础研究杂志,2019,11(6):364-370.
- [14] 科学技术部.关于发布会《善待实验动物的指导性意见》的通知.国家发财字[2006]398号.
- [15] 叶冠成,陈光耀,江雯欣,等.类风湿关节炎动物模型研究进展[J].安徽中医药大学学报,2019,38(5):88-92.
- [16] 黄淑敏,钟森杰,廖晓倩,等.基于中西医临床病症特点的类风湿性关节炎动物模型分析[J].中国中药杂志,2021,46(19):5152-5158.
- [17] 姜泉,王海隆,巩勋,等.类风湿关节炎病证结合诊疗指南[J].中医杂志,2018,59(20):1794-1800.
- [18] 姬森国,张徐明,吴颀,等.类风湿性关节炎中医诊疗方案比较研究[J].中国当代医药,2021,28(13):183-186.
- [19] 赵宇杉,陈煜宇,齐张畅,等.类风湿性关节炎的针灸疗法临床应用概况[J].风湿病与关节炎,2021,10(10):74-76,80.
- [20] 苏忠星,皇甫政彤.三因通痹汤联合针灸辅治类风湿性关节炎临床分析[J].实用中医药杂志,2021,37(7):1183-1184.
- [21] 杨学艺,袁秀丽.近五年针灸治疗类风湿性关节炎的临床应用规律研究[J].内蒙古中医药,2021,40(5):149-152.
- [22] 明荷,谢寒,何可,等.电针对类风湿性关节炎的疗效及对血清炎性因子的影响[J].中国康复理论与实践,2015,31(3):344-347.
- [23] 刘涛,王永辉,江晓智,等.不同类风湿关节炎模型制备方法对大鼠血清炎性因子和滑膜自噬蛋白表达的影响[J].中国药物与临床,2021,21(13):2249-2251.
- [24] WANG Y, GAO W. Effects of TNF- α on autophagy of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes and regulation of the NF- κ B signaling pathway[J]. Immunobiology, 2021, 226(2): 152059.
- [25] 秦倩.自噬相关基因在类风湿关节炎患者外周血表达及临床意义[D].南充:川北医学院,2020:1-69.
- [26] CAO L J, WANG Y Y, WANG Y N, et al. Resolvin D2 suppresses NLRP3 inflammasome by promoting autophagy in macrophages[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 22(5): 1222.
- [27] SUNG J Y, KIM S G, KIM J R, et al. SIRT1 suppresses cellular senescence and inflammatory cytokine release in human dermal fibroblasts by promoting the deacetylation of NF- κ B and activating autophagy [J]. Experimental Gerontology, 2021, 150: 111394.
- [28] 朱丹婷,孙广臣.mTOR 在类风湿性关节炎中的研究[J].广东化工, 2020,47(24):67-68.
- [29] YIN G, LI Y, YANG M, et al. Pim-2/mTORC1 pathway shapes inflammatory capacity in rheumatoid arthritis synovial cells exposed to lipid peroxidations[J]. BioMed Research International, 2015, 2015: 240210.
- [30] TANG Z L, ZHANG K, LV S C, et al. LncRNA MEG3 suppresses PI3K/AKT/mTOR signalling pathway to enhance autophagy and inhibit inflammation in TNF- α -treated keratinocytes and psoriatic mice[J]. Cytokine, 2021, 148: 155657.
- [31] CHADHA S, BEHL T, BUNGAU S, et al. Focus on the multimodal role of autophagy in rheumatoid arthritis[J]. Inflammation, 2021, 44(1): 1-12.
- [32] 王亚黎,刘健,万磊,等.新风湿囊对佐剂性关节炎大鼠 Beclin1/PI3K-AKT-mTor 的影响[J].中国中西医结合杂志,2017,37(4):464-469.
- [33] WANG X J, GONG S, PU D, et al. Up-regulation of miR-365 promotes the apoptosis and restrains proliferation of synoviocytes through downregulation of IGF1 and the inactivation of the PI3K/AKT/mTOR pathway in mice with rheumatoid arthritis[J]. International Immunopharmacology, 2020, 79: 106067.
- [34] 丁霞,霍新慧,昂沙尔·毕哈孜.针灸调节自噬的研究进展[J/OL].医学争鸣:1-8[2021-12-04].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1481.R.20210920.0018.002.html>.
- [35] TIAN T, SUN Y H, WU H G, et al. Acupuncture promotes mTOR-independent autophagic clearance of aggregation-prone proteins in mouse brain[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 19714.
- [36] 黄亚光,陶薇,王金凤,等.针刺调控自噬保护脑缺血再灌注损伤的研究进展[J].针刺研究,2019,44(6):459-464.
- [37] LIU H, ZHANG B, LI X W, et al. Acupuncture inhibits mammalian target of rapamycin, promotes autophagy and attenuates neurological deficits in a rat model of hemorrhagic stroke [J]. Acupuncture in Medicine: Journal of the British Medical Acupuncture Society, 2021: 9645284211028873.