

线粒体自噬在类风湿关节炎中的病理作用及靶向治疗研究进展

张媛媛 王学彬[▲]

山东医药大学附属医院风湿免疫科，山东省滨州市 256603

12

摘要：类风湿关节炎（rheumatoid arthritis, RA）是以慢性滑膜炎、关节软骨破坏及骨侵蚀为主要表现的自身免疫病，尽管现有改善病情抗风湿药、生物制剂及靶向合成药物可使多数患者获益，但仍有部分患者存在疗效不足、继发失应答及长期用药安全性等问题。线粒体自噬是细胞选择性清除受损线粒体、维持线粒体质量和能量代谢稳态的重要机制。近年来研究显示，RA 患者免疫细胞、成纤维样滑膜细胞及骨软骨相关细胞均存在线粒体功能障碍，并与细胞类型、疾病阶段、刺激强度及代谢状态密切相关。线粒体自噬不足可导致活性氧积累、炎症小体激活和细胞衰老；另一方面，持续或过度的线粒体自噬也可能造成能量耗竭、细胞功能失衡及组织损伤。本文围绕

PINK1/Parkin、BNIP3/NIX、FUNDC1 等主要通路，分析线粒体自噬在 RA 免疫紊乱、滑膜增生、骨破坏及软骨损伤中的作用，并对天然产物、中药复方及超声响应性纳米技术等干预策略进行总结，进一步讨论线粒体自噬靶向治疗面临的细胞特异性、剂量窗口、评价标准和临床转化问题，以期 RA 精准治疗提供参考。

关键词：类风湿关节炎；线粒体自噬；免疫细胞；炎症信号；靶向治疗

中图分类号：R593.22

前言

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis, RA）的基本病理改变包括滑膜组织异常增生、炎性细胞浸润、血管翳形成以及进行性软骨和骨组织破坏^[1, 2]。近年来，RA 治疗已由单纯控制症状逐渐转向早期达标治疗，但临床上仍存在部分患者对常规药物或生物制剂反应不佳的情况。因此，寻找参与疾病发生发展的新机制，对于发现新的干预靶点具有重要意义。线粒体不仅是细胞进行氧化磷酸化和产生能量的主要场所，也是活性氧（reactive oxygen species, ROS）、细胞死亡信号及炎症介质的重要来源。在线粒体受损后，细胞可通过线粒体自噬选择性清除异常线粒体，从而避免其持续释放线粒体活性氧、氧化线粒体 DNA 及其他损伤相关分子。正常情况下，线粒体自噬与线粒体生成、融合和分裂共同维持线粒体质量。若这一平衡遭到破坏，线粒体损伤便可能转化为持续性炎症信号^[3]。需要强调的是，RA 中的线粒体自噬异常具有明显的复杂性。一方面，线粒体自噬不足会造成受损线粒体蓄积，促进 NOD 样受体蛋白 3（NOD-like receptor protein 3, NLRP3）炎症小体活化、细胞衰老和滑膜炎；另一方面，在某些细胞或特定病理阶段，线粒体自噬过度又可能削弱细胞的氧化磷酸化能力，诱导能量代谢重编程。本文从不同细胞类型和病理环节出发，对相关研究进行梳理^[4]。中医药多靶点调控的特点与 RA 多因素发病机制特征相契合。本文围绕线粒体自噬的分子机制，梳理其在 RA 中的病理作用，总结天然产物、中药制剂及新型物理技术在靶向线粒体自噬相关通路中的治疗潜力，为 RA 治疗提供新的研究思路。

1. 线粒体自噬分子机制

1.1 基本过程

线粒体自噬过程可分为四个核心阶段：①线粒体去极化：受损线粒体的跨膜电位下降，是启动自噬的先决信号。②自噬体包裹：自噬相关蛋白招募并形成双层膜结构，特异性包裹受损线粒体，形成自噬体。③自噬溶酶体形成：线粒体自噬体与溶酶体融合，将线粒体递送至溶酶体进行降解。④降解与循环：溶酶体中的酸性水解酶降解线粒体内容物，降解产物可被细胞回收用于物质合成与能量代谢^[5, 6]。

1.2 主要通路

PINK1/Parkin 是目前研究最为广泛的泛素依赖型通路，全程参与受损线粒体的识别、招募与降解过程^[7]。在线粒体膜电位正常时，PTEN 诱导激酶 1（PTEN-induced kinase 1, PINK1）进入线粒体内膜（inner mitochondrial membrane, IMM）并被降解；当线粒体去极化后，PINK1 稳定聚集于线粒体外膜（outer mitochondrial membrane, OMM），发生自身磷酸化而激活。继而招募胞质中的 Parkin 蛋白，Parkin 对外膜蛋白进行泛素化修饰^[8]，p62 等自噬受体识别泛素链并结合微管相关蛋白 1 轻链 3（microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3），促使受损线粒体进入自噬体^[9]。

Bcl-2/腺病毒 E1B 相互作用蛋白 3（Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3, BNIP3）/NIP3 样蛋白 X（NIP3-like protein X, NIX）、FUN14 结构域包含蛋白 1（FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1）则属于受体介导型通路，它们定位于线粒体外膜，通过 LC3 相互作用区域直接结合 LC3^[10]。BNIP3 主要参与缺氧环境下的线粒体清除，NIX 在红细胞成熟过程中的线粒体清除中发挥重要作用^[11]。FUNDC1 则可通过磷酸

1 通讯作者：王学彬，Email: wxbbyfy@163.com

2 基金项目：山东省医药卫生科技项目（202503111182）

化和去磷酸化状态变化调节其与 LC3 的结合^[12]。除上述通路外，心磷脂外翻和线粒体衍生囊泡也参与受损线粒体的质量控制^[13, 14]。

2. 线粒体自噬在 RA 发病中的病理作用

2.1 线粒体自噬调控 T 细胞衰老

RA 患者 CD4⁺T 细胞存在提前衰老现象，表现为端粒缩短、增殖能力下降以及衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype, SASP）增强^[15]。衰老 T 细胞并非完全失去免疫活性，部分细胞仍可分泌多种炎症因子，因而可能成为慢性炎症的重要维持因素。在 RA 患者 CD4⁺程序性死亡受体 1（programmed death receptor 1, PD-1）阳性 T 细胞中，线粒体动力相关蛋白 1（dynamin-related protein 1, DRP1）下调可导致线粒体分裂障碍，进而影响 PINK1/Parkin 介导的受损线粒体清除。受损线粒体持续存在会造成线粒体活性氧（mitochondrial ROS, MtROS）蓄积，并通过 SASP 放大关节局部炎症^[16]。该研究提示，PD-1 阳性 T 细胞的免疫衰老可能不仅与受体信号异常有关，也与线粒体质量控制失败相联系。有研究提示高糖环境可诱导 CD4⁺T 细胞线粒体自噬过度激活，高糖条件下三羧酸循环代谢物琥珀酸蓄积，诱导转录因子 ZNF76 发生琥珀酰化修饰，上调 DRP1 表达并过度激活线粒体自噬，加速 CD4⁺T 细胞端粒缩短、周期阻滞与衰老表型出现^[17]。流行病学数据显示，RA 患者糖代谢异常的患病率显著高于普通人群，糖尿病患病率约为 15%~19%，部分研究观察到 RA 患者异常糖代谢发生率可达 46%；大样本队列研究表明 RA 患者发生糖尿病的风险较普通人群升高约 1.5 倍^[18]。在 RA 合并糖代谢异常、长期糖皮质激素使用、肥胖或局部炎症导致糖代谢紊乱的患者中，高糖可能成为加重 T 细胞线粒体应激的附加因素，但无法证实 RA 患者共有的基础病理条件。未来应在 RA 患者外周血和关节局部组织中同步检测葡萄糖、胰岛素抵抗指标、琥珀酸水平及线粒体自噬通量，明确高糖—琥珀酸—ZNF76—DRP1 轴是否真实存在于临床患者体内。

因此，T 细胞中的线粒体自噬可能具有阶段性和剂量依赖性。自噬不足会导致 MtROS 积累和炎症放大；在高糖等特殊代谢压力下，自噬过度又可能加快线粒体周转和细胞衰老。该现象提示，治疗目标不应是无条件增强或抑制线粒体自噬，而应根据患者的代谢状态和 T 细胞亚群进行调节。

2.2 线粒体自噬与骨、软骨损伤

RA 骨丢失既与炎症因子诱导的破骨细胞活化有关，也与成骨能力下降有关。肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）可激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1（mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1）通路，抑制成骨前体细胞中的 Parkin 介导的线粒体自噬，使受损线粒体积累并削弱成骨分化能力^[19, 20]。雷帕霉素通过抑制 mTORC1、恢复 PINK1/Parkin 通路，可能改善成骨细胞线粒体质量。但雷帕霉素对免疫反应和细胞增殖具有广泛影响，不能简单将其作用归结为线粒体自噬增强，后续仍需借助基因干预或特异性药理工具验证该通路在其中的相对贡献。

软骨细胞中的线粒体自噬则可能呈现另一种情况。酸敏感离子通道 1a（acid-sensing ion channel 1a, ASIC1a）高表达可影响钙调磷酸酶和 SIRT3-HSP70 复合物，阻碍 SIRT3 向线粒体转位，导致去乙酰化能力下降、膜电位降低和 ROS 积累，继而诱导 BNIP3/NIX 介导的过度线粒体自噬，并与 PANoptosis 相联系，最终触发软骨细胞 PAN 凋亡。由此可见，软骨细胞损伤并非单纯由自噬不足引起，过度自噬同样可能成为细胞死亡的组成部分。ASIC1a 抑制、恢复 SIRT3 线粒体定位，或许比单独增强或抑制自噬更具治疗合理性^[21]。

2.3 线粒体自噬与成纤维样滑膜细胞

成纤维样滑膜细胞（fibroblast-like synoviocytes, FLS）异常增殖、侵袭与活化是 RA 滑膜增生与关节破坏的核心环节。缺氧环境下，缺氧诱导因子-1 α （hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α ）可诱导 BNIP3 表达，促进受损线粒体清除，降低 MtROS，从而减轻 NLRP3 炎症小体活化和 FLS 焦亡。这说明，在缺氧早期或损伤程度相对有限时，BNIP3 介导的线粒体自噬可能具有保护作用^[22]。

与 BNIP3 的保护作用不同，在氧化应激背景下，PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬因受到抑制而失去其质控效能，进而放纵 RA-FLS 的异常增殖。有研究发现，过氧化氢刺激 RA-FLS 可下调 PINK1/Parkin、阻遏线粒体自噬，致受损线粒体清除不及、ROS 异常蓄积，最终推动异常增殖、凋亡受阻与滑膜增生；使用线粒体自噬激活剂 FCCP 或过表达 PINK1/Parkin 均能逆转这一过程。可见驱动增殖的并非线粒体自噬本身，而是氧化应激所致的线粒体自噬缺陷^[23]。此外，FUNDCl、线粒体动力学蛋白 MiD49/MiD51 等调控因子的研究也支持这一观点。FUNDCl 缺失可导致线粒体损伤、ROS 积累及 MAPK 激活，增强 FLS 迁移侵袭^[24]；而 MiD49/MiD51 高表达可能通过维持线粒体分裂、线粒体自噬及脂肪酸氧化，支持 FLS 的侵袭表型^[25]。

2.4 线粒体自噬与巨噬细胞

巨噬细胞在 M1/M2 之间的极化平衡，直接决定了 RA 滑膜炎症是持续放大还是趋于消退，而线粒体自噬正是通过调节线粒体功能来影响这一极化过程^[26]。牛磺酸抑制 PINK1 介导的线粒体自噬，可增加 M1 巨噬细胞比例与炎症标志物水平，加重疾病进展^[27]。从代谢机制来看，受体介导的线粒体自噬可清除受损线粒体、降低线粒体质量与氧化磷酸化能力，推动巨噬细胞代谢向糖酵解转换，为 M1 极化提供快速能量供给^[28]。而基础水平的线粒体自噬可维持线粒体完整性与氧化磷酸化功能，是 M2 型巨噬细胞代谢与功能的必要支撑^[29]。因此，线粒体自噬在 RA 巨噬细胞中呈现明显的语境依赖性，其效应取决于自噬的强度、所处代谢背景以及具体的受体通路，过度或不足都会打破 M1/M2 稳态。

3. 靶向线粒体自噬的 RA 治疗策略

3.1 天然产物与中药制剂

天然产物具有多靶点调控特点，可能同时影响氧化应激、炎症小体、线粒体动力学及自噬过程。褪黑素作为多功能内源性激素，兼具抗炎、抗氧化与免疫调节作用^[30]，可通过 Src/Fundc1 通路促进线粒体自噬，调节巨噬细胞极化^[31]。大黄素以 HIF-1 α 为枢纽发挥双重作用：既经 HIF-1 α /BNIP3 通路抑制过度的线粒体自噬、纠正自噬与焦亡的失衡，又经 HIF-1 α /NLRP3 通路抑制焦亡、减少白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18) 释放，进而缓解 RA 滑膜炎^[32]。桂枝芍药知母汤在 RA 治疗中应用已久，可剂量依赖性减轻佐剂性关节炎的炎症、软骨损伤与骨破坏，其作用部分归因于对炎症-免疫失衡的纠正^[33]。其标准化颗粒制剂 (GSZG) 则揭示了更具体的骨保护机制：在破骨前体细胞 (osteoclast precursor, OCP) 中经 PINK1/Parkin 通路增强线粒体自噬，减少线粒体来源的 ROS 并抑制 NF- κ B 信号，从而选择性抑制 OCP 的生成（而不影响其融合与成熟），最终减轻胶原诱导性关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 小鼠的破骨细胞过度生成与骨侵蚀^[34]，为传统中药干预 RA 骨破坏提供了清晰的分子依据。

3.2 小分子调节剂与基因/递送系统

除天然产物外，靶向线粒体自噬关键分子的干预与递送策略也在快速发展。以血管生成素样蛋白 2 (angiopoietin-like protein 2, ANGPTL2) 为例，其经胰岛素样生长因子结合蛋白 5 (insulin-like growth factor binding protein 5, IGFBP5) 维持巨噬细胞的线粒体自噬；ANGPTL2 缺失会削弱自噬、加重线粒体功能障碍并导致 NLRP3 炎症小体持续活化，从而加剧 CIA 的关节炎症、骨侵蚀与巨噬细胞焦亡，而关节腔注射腺相关病毒 (adeno-associated virus, AAV) 介导的 Angptl2 恢复其表达后可重建线粒体自噬、抑制焦亡并显著缓解病变^[35]。这类“分子靶点+局部基因/载体递送”的思路，既提示了可成药的干预节点，也为提高关节局部富集、减少全身暴露提供了范式。

3.3 新型物理靶向技术：超声压电催化疗法

超声激活的压电催化疗法可实现线粒体自噬在时空上的精确诱导，为 RA 靶向治疗提供了新思路。二维铁/铋氧化物 (Fe/BiOCl) 压电纳米片具有超响应性催化活性，在超声刺激下可高效产生电子-空穴对，选择性耗竭 OMM 上的质子，破坏线粒体质子梯度并抑制 ATP 合成，诱导线粒体去极化，进而启动 RA 病变细胞中受损线粒体的选择性自噬，从源头抑制 MtROS 再生，缓解关节炎症。该技术可通过局部超声照射实现精准干预，避免全身用药不良反应，为 RA 的局部靶向治疗提供了新的技术路径^[36]。

3.4 临床转化的挑战与局限

目前关于线粒体自噬靶向治疗的证据主要来自细胞和动物实验，距离临床应用仍有较大距离。其一，RA 不同细胞中的线粒体自噬改变方向并不一致，增强或抑制自噬不能作为普遍适用的治疗原则。其二，临床上缺乏稳定、简便且能够反映自噬通量的生物标志物。其三，多数研究观察时间较短，尚不能说明长期调节线粒体自噬是否会影响感染风险、肿瘤免疫监视或组织修复。

此外，部分研究将自噬相关蛋白表达变化直接等同于线粒体自噬增强，可能高估了因果关系。今后应采用遗传学干预、通量检测及细胞特异性示踪等方法，验证目标通路的真实性。临床试验则应根据疾病活动度、骨破坏程度、糖代谢状态及免疫细胞亚群进行患者分层，并将影像学骨侵蚀、滑膜炎评分和功能结局作为主要终点，而不能仅观察炎症因子变化。

4. 总结与展望

线粒体自噬参与 RA 免疫激活、滑膜增生、软骨损伤及骨代谢失衡，但其作用具有明显的细胞特异性和情境依赖性。在 T 细胞中，自噬不足可能通过 MtROS 和 SASP 加重炎症，特定代谢压力下的自噬过度则可能促进细胞早衰；在 FLS 中，持续氧化应激导致的自噬通量障碍则可能推动异常增殖和侵袭；在巨噬细胞及骨软骨细胞中，适度维持线粒体质量有助于缓解炎症和组织损伤，但过度自噬同样可能引起能量失衡。

未来研究需从多维度探索线粒体自噬在 RA 中的作用机制，如利用多组学技术解析不同细胞亚群的自噬调控网络，开发基于线粒体功能的生物标志物用于疾病诊断与疗效监测，筛选高选择性、高安全性的自噬调节剂，并开展严格的临床试验验证疗效。随着研究

深入，线粒体自噬靶向治疗有望成为 RA 综合治疗体系的重要组成部分，为患者带来更多临床获益。

参考文献

- [1] Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis[J]. Nature reviews. Rheumatology, 2022,18(10):591-602.
- [2] Di Matteo A, Bathon J M, Emery P. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet (London, England), 2023,402(10416):2019-2033.
- [3] Lu Y, Li Z, Zhang S, et al. Cellular mitophagy: Mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation[J]. Theranostics, 2023,13(2):736-766.
- [4] Promila L, Joshi A, Khan S, et al. Role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: Looking closely at fibroblast-like synoviocytes[J]. Mitochondrion, 2023,73:62-71.
- [5] Miyamoto Y, Kitamura N, Nakamura Y, et al. Possible existence of lysosome-like organelle within mitochondria and its role in mitochondrial quality control[J]. PLoS One, 2011,6(1):e16054.
- [6] Samuvel D J, Li L, Krishnasamy Y, et al. Mitochondrial depolarization after acute ethanol treatment drives mitophagy in living mice[J]. Autophagy, 2022,18(11):2671-2685.
- [7] Palikaras K, Daskalaki I, Markaki M, et al. Mitophagy and age-related pathologies: Development of new therapeutics by targeting mitochondrial turnover[J]. Pharmacology & therapeutics, 2017,178:157-174.
- [8] Riley B E, Loughheed J C, Callaway K, et al. Structure and function of Parkin E3 ubiquitin ligase reveals aspects of RING and HECT ligases[J]. Nature communications, 2013,4:1982.
- [9] Whitworth A J, Pallanck L J. The PINK1/Parkin pathway: a mitochondrial quality control system? [J]. Journal of bioenergetics and biomembranes, 2009,41(6):499-503.
- [10] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. Cell, 2011,147(4):728-741.
- [11] Li F, Vierstra R D. Autophagy: a multifaceted intracellular system for bulk and selective recycling[J]. Trends in plant science, 2012,17(9):526-537.
- [12] Mizushima N, Levine B. Autophagy in mammalian development and differentiation[J]. Nature cell biology, 2010,12(9):823-830.
- [13] Mohammadinejad R, Ahmadi Z, Tavakol S, et al. Berberine as a potential autophagy modulator[J]. Journal of cellular physiology, 2019,234(9):14914-14926.
- [14] Ndoye A, Weeraratna A T. Autophagy- An emerging target for melanoma therapy[J]. F1000Research, 2016,5:F1000-F1888.
- [15] Gao Y, Cai W, Zhou Y, et al. Immunosenescence of T cells: a key player in rheumatoid arthritis[J]. Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.], 2022,71(12):1449-1462.
- [16] Bai Z, Ren J, Liu J, et al. DRP1 downregulation impairs mitophagy, driving mitochondrial ROS and SASP production in rheumatoid arthritis CD4(+)PD-1(+)T cells[J]. Redox biology, 2025,86:103818.
- [17] Lei J, Wen Y, Li L, et al. High glucose-induced mitophagy accelerates premature aging of T cells in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clinical rheumatology, 2026,45(2):669-683.
- [18] Pi H, Zhou H, Jin H, et al. Abnormal Glucose Metabolism in Rheumatoid Arthritis[J]. BioMed research international, 2017,2017:9670434.
- [19] Chen Q, Fan K, Song G, et al. Rapamycin regulates osteogenic differentiation through Parkin-mediated mitophagy in rheumatoid arthritis[J]. International immunopharmacology, 2022,113(Pt B):109407.
- [20] Nam J, Lee J, Choi H, et al. TNF- α Induces Mitophagy in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts, and Mitophagy Inhibition Alleviates Synovitis in Collagen Antibody-Induced Arthritis[J]. International journal of molecular sciences, 2022,23(10):5650.
- [21] Ansari M Y, Ball H C, Wase S J, et al. Lysosomal dysfunction in osteoarthritis and aged cartilage triggers apoptosis in chondrocytes through BAX mediated release of Cytochrome c[J]. Osteoarthritis and cartilage, 2021,29(1):100-112.
- [22] Hong Z, Wang H, Zhang T, et al. The HIF-1/ BNIP3 pathway mediates mitophagy to inhibit the pyroptosis of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. International immunopharmacology, 2024,127:111378.
- [23] Wang G, Chen X, Shao Y, et al. PINK1/Parkin-Mediated Mitochondrial Autophagy Participates in H(2)O(2)-Induced Abnormal Proliferation of Fibroblast-Like Synoviocytes in Rheumatoid Arthritis[J]. Journal of inflammation research, 2023,16:1271-1282.
- [24] Y L, YX F, ZM O, et al. Deficiency of FUN14 domain-containing 1 enhances the migration and

- invasion of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis through mitochondrial dysregulation[J]. Cellular signalling, 2025,132:111829.
- [25] Liu J, Zhang C, Ma R, et al. Knockdown of MiD49 and MiD51 alleviates collagen-induced arthritis and suppresses mitophagy and fatty acid oxidation (FAO) in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. Free radical biology & medicine, 2025,240:514-531.
- [26] Zhu W, Wang C, Xue L, et al. The SMYD3-MTHFD1L-formate metabolic regulatory axis mediates mitophagy to inhibit M1 polarization in macrophages[J]. International immunopharmacology, 2022,113(Pt A):109352.
- [27] Meng L, Lu C, Wu B, et al. Taurine Antagonizes Macrophages M1 Polarization by Mitophagy-Glycolysis Switch Blockage via Dragging SAM-PP2Ac Transmethylation[J]. Frontiers in immunology, 2021,12:648913.
- [28] Xie F, Zhou J, Liu B, et al. Low Fluoride Regulates Macrophage Polarization Through Mitochondrial Autophagy Mediated by PINK1/Parkin Axis[J]. Biomolecules, 2025,15(5):647.
- [29] Tu W, He Y, Wang D, et al. Progranulin enhances M2 macrophage polarization and renal fibrosis by modulating autophagy in chronic kidney disease[J]. Cellular and molecular life sciences : CMLS, 2025,82(1):186.
- [30] Zhao C, Wang P, Mao Y, et al. Potential role of melatonin in autoimmune diseases[J]. Cytokine & growth factor reviews, 2019,48:1-10.
- [31] Li W, Xia W, Liang X, et al. Melatonin alleviates rheumatoid arthritis by promoting Src/Fundc1-mediated mitophagy to regulate macrophage polarization[J]. Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology, 2026,151:157808.
- [32] Du D, Zhou L, Tian J, et al. Investigating the Mechanism of Emodin in Rheumatoid Arthritis Through the HIF-1 α /NLRP3 Pathway and Mitochondrial Autophagy[J]. Current issues in molecular biology, 2025,47(7):486.
- [33] Guo Q, Mao X, Zhang Y, et al. Guizhi-Shaoyao-Zhimu decoction attenuates rheumatoid arthritis partially by reversing inflammation-immune system imbalance[J]. Journal of translational medicine, 2016,14(1):165.
- [34] Yao H, Xiang L, Huang Y, et al. Guizhi Shaoyao Zhimu granules attenuate bone destruction in mice with collagen-induced arthritis by promoting mitophagy of osteoclast precursors to inhibit osteoclastogenesis[J]. Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology, 2023,118:154967.
- [35] Liu Y, Yang Q, Huang Z, et al. ANGPTL2 inhibits macrophage pyroptosis and alleviates rheumatoid arthritis progression by regulating mitophagy via IGFBP5[J]. Cell death & disease, 2026,17(1):309.
- [36] Li B, Yang C, Guo M, et al. Ultrasound-Remote Selected Activation Mitophagy for Precise Treatment of Rheumatoid Arthritis by Two-Dimensional Piezoelectric Nanosheets[J]. ACS nano, 2023,17(1):621-635.