

· 综述 ·

NEDD4 泛素连接酶家族在骨质疏松症中的研究

刘延¹ 刘青山¹ 何大为^{2*}

1. 海军军医大学, 上海 200433

2. 上海长海医院脊柱外科, 上海 200433

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2023)10-1550-05

摘要: 骨质疏松症的重要发病原因是骨重塑过程的紊乱, 而介导泛素化的 NEDD4 泛素连接酶家族在这一过程中扮演着关键的角色。其中泛素连接酶 Smurf1/Wwp1 能够抑制成骨细胞分化, Smurf2 则能够抑制促破骨细胞分化因子 RANKL 的分泌, 而 Wwp2 却是一种成骨的正向促进因子。近年来, 有关 NEDD4 泛素连接酶家族的研究为骨质疏松症的发病机制和治疗提供了许多新的方向。本篇综述总结了 NEDD4 泛素连接酶家族在骨重塑过程中的调控作用。

关键词: 泛素化; NEDD4 泛素连接酶家族; 骨质疏松症

The research of NEDD4 ubiquitin ligase family in osteoporosis

LIU Yan¹, LIU Qingshan¹, HE Dawei^{2*}

1. Naval Medical University, Shanghai 200433, China

2. Changhai Hospital of Shanghai, Shanghai 200433, China

* Corresponding author; HE Dawei, Email: hedawei2000@sina.com

Abstract: The disruption of bone remodeling process is critical in the pathophysiology of osteoporosis. NEDD4 ubiquitin ligase family, which mediates ubiquitination, plays a key role in this process. In the NEDD4 ubiquitin ligase family, the ubiquitin ligases Smurf1 and Wwp1 prevent osteoblasts from differentiation, Smurf2 stops osteoclasts from secreting the osteoclast differentiation factor RANKL, and Wwp2 promotes osteogenesis. The study of NEDD4 ubiquitin ligase family provides many new directions for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. This review summarizes the regulatory role of NEDD4 ubiquitin ligases in the process of bone remodeling.

Key words: ubiquitination; NEDD4 ubiquitin ligase family; osteoporosis

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是我国一种常见的全身性骨骼疾病,多发生在老年人,尤其好发于绝经后女性^[1]。其最主要的发病机制是由于各种原因导致骨重塑发生失调,介导骨形成的成骨细胞和介导骨吸收的破骨细胞之间的动态平衡被打破,从而导致骨质流失过多以及骨组织微结构被破坏。并且这种疾病具有高度的遗传性,通过全基因组关联分析已经确定了数百个易感位点^[2-3]。然而,对具体的致病基因以及后续的分子机制仍然缺少完整的认知,目前的研究认为骨重塑过程中的 OPG-RANK-RANKL 信号通路是维持骨代谢动态平衡的主要调

控路径,而当其介导的破骨细胞活化出现异常,会直接导致骨密度的下降^[4]。

泛素化属于蛋白质翻译后的一种重要修饰手段,通过泛素激活酶(ubiquitin-activating enzyme, E1)、泛素结合酶(ubiquitin-conjugating enzymes, E2)和泛素连接酶(ubiquitin ligases, E3)的协同作用,将泛素蛋白或泛素链与底物蛋白以共价键的形式结合^[5]。其中泛素连接酶的主要功能是将泛素转移到其所识别的特异性底物蛋白上,同时又根据其底物蛋白作用的结构和机制的不同分为 HECT 结构域家族、RING 结构域家族、U-box 结构域家族 3 种类型。NEDD4 泛素连接酶家族属于其中的 HECT 家族,包含 Nedd4/4.1、Wwp1/2、Smurf1/2、NEDL1/2 和 itch 共 9 个成员^[6]。近年来,随着对泛素化过程以及泛素连接酶研究的深入,越来越多的证据表明泛素连接酶在骨重塑过程中重要的调节作用^[7]。

基金项目: 国家自然科学基金-4-羟脯氨酸降解信号通路关键基因 HOGA-1 突变在遗传性多发性骨软骨瘤病发生中的致病机制研究(81572636)

* 通信作者: 何大为, Email: hedawei2000@sina.com

本文拟对 NEDD4 泛素连接酶家族成员对骨质疏松症的影响进行综述。

1 泛素连接酶 Smurf1

Smurf1 是与骨重塑最相关也是研究最多的泛素连接酶,其主要在骨形态发生蛋白 (BMP) 信号通路中发挥关键作用,也是成骨细胞分化和骨量积累的主要负性调控因子^[8]。在成骨细胞前体中过表达 *Smurf1* 基因会导致成骨细胞分化受到抑制,而在动物模型中分别过表达或者敲除 *Smurf1* 基因也都出现对应的骨质疏松症以及骨硬化症的表型^[9-10]。近期一例因 *Smurf1* 基因异常复制所致的儿童骨质疏松症的病例报告也体现了 Smurf1 在人体内对于成骨细胞的抑制作用^[11]。

Smurf1 主要通过两种途径抑制成骨细胞的分化。首先其能够泛素化降解 BMP 与受体结合后激活的 Smad1/5/8,从而阻断成骨细胞发育所必须的 BMP 信号通路。其次 Smurf1 还能降解促进成骨细胞活化的关键转录因子 Runx2,从而导致成骨细胞的分化、活性以及对 BMP 的反应受到抑制 (图 1)^[9,12]。对于年龄相关性的老年骨质疏松患者进行基因表达检测发现 *Smurf1* 基因表达量没有变化,但 Smurf1 的活性出现异常上升以及 BMP-2 水平的下降^[9]。据此进行分组研究并建立小鼠模型,在加入靶向成骨细胞的 (DSS)。以及 Smurf1 的抑制剂查耳酮衍生物 (chalcone derivative) 的复合物 (DSS) 6-chalcone derivative 后,能够促进年龄相关的骨质疏松小鼠模型的全身骨形成,这对于药物治疗年龄相关性的骨质疏松症患者具有重要的指导意义^[9]。单纯的给予促进骨形成的药物如重组人 BMPs (rhBMPs) 而未考虑如 Smurf1 等影响因素的作用,其临床疗效就会类似 rhBMPs 一样出现巨大的个体间差异,从而减小了其临床应用的适用范围。利用一系列 Smurf1 的抑制剂来促进骨质疏松症的恢复具有较好的临床应用前景^[9,12-13]。

2 泛素连接酶 Smurf2

Smurf2 与 Smurf1 具有高度的氨基酸序列相似性,也均由成骨细胞和增殖软骨细胞表达,两者在构成上的不同在于 Smurf1 中少了一个 WW1 结构域^[14]。同时,Smurf2 也是一种骨形成抑制分子,能够泛素化 Smad1/5 进行蛋白酶体降解,从而负调控 BMP 信号通路 (图 2)^[15]。*Smurf2*^{-/-} 与 *Smurf1*^{-/-} 的成骨细胞均表现为分化增强^[15-16]。值得关注的是

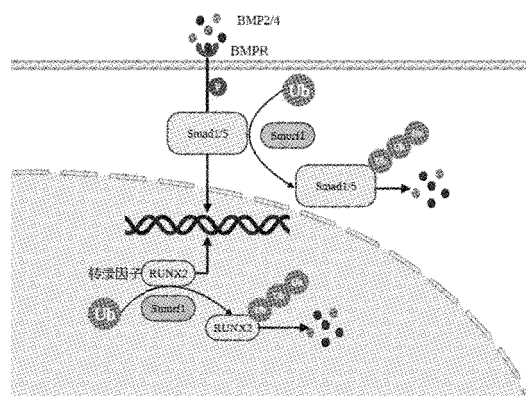


图 1 Smurf1 调控成骨细胞分化的主要途径

Fig.1 The osteoblast differentiation pathways are regulated by Smurf1

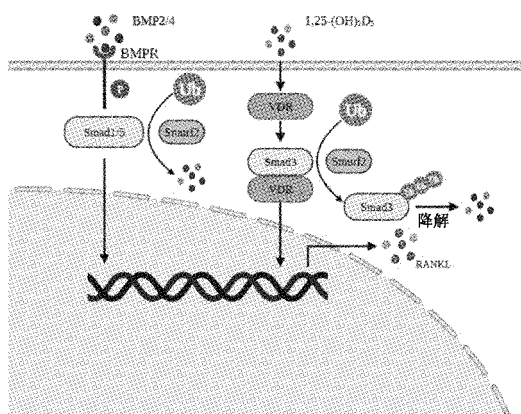


图 2 Smurf2 调控成骨细胞分化以及破骨细胞分化的主要途径

Fig.2 The osteoblast and osteoclast differentiation pathways are regulated by Smurf2

不同于 *Smurf1*^{-/-} 小鼠的类似人骨硬化症的表型, *Smurf2*^{-/-} 小鼠出现了类似骨质疏松患者的表型,而且这种低骨量表型伴随着破骨细胞数量的显著增加^[16]。进一步研究表明缺乏 Smurf2 的破骨细胞并没有改变其内在活性,而是因为 *Smurf2*^{-/-} 成骨细胞分泌了过多的破骨细胞分化因子 RANKL,导致破骨细胞的分化增多^[16]。对于骨重塑的过程而言, Smurf2 既有骨形成抑制因子的作用,又能够抑制骨吸收作用。

Smurf2 作用于成骨细胞从而抑制破骨细胞分化因子 RANKL 表达的具体过程已经被揭示^[16]。在正常人体内的 Smurf2 能够介导 Smad3 发生 K-48 位的泛素化,继而被细胞内的蛋白酶体识别后降解,抑制了 Smad3 与维生素 D 受体 (VDR) 之间的结合,从而抑制 VDR 与 RANKL 启动子的结合,减少了

RANKL 的表达。并且利用 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 不能提高 $\text{Smurf2}^{-/-}$ 成骨细胞分泌的 RANKL, 这可能为治疗内分泌紊乱介导的骨破坏增加提供新的治疗靶点^[16]。同时, 这个机制的发现证实了 Smurf2 与 Smurf1 在骨代谢过程中功能的差异。利用这个机制以及对体内针对 Smurf2 调控因子的研究, 如 TRAF4^[17]、MicroRNA-130a^[18]、lncRNA CCAT1^[19], 有望为骨质疏松症的治疗提供新的方向。值得关注的是, Smurf2 对于骨重塑作用的双面性仍然不能忽视。

3 泛素连接酶 Wwp1

Wwp1 在体内也属于一种成骨细胞分化抑制因子, 主要作用机制是泛素化降解成骨细胞分化关键转录因子 RUNX2, 而最近的研究多关注在利用富集在骨髓间充质干细胞来源的外泌体中的 MicroRNA 抑制 Wwp1 从而促进成骨细胞分化以及骨折后的修复^[20-21]。在相对应的 $\text{Wwp1}^{-/-}$ 小鼠模型中, 出现骨量增加的表型, 并且小鼠的成骨细胞迁移和分化增强, 表明 Wwp1 也能通过影响成骨细胞的迁移和分化来负性调节成骨细胞功能^[22]。

对于慢性炎症性疾病导致的骨质疏松症患者,

如类风湿性关节炎患者常常伴有骨质疏松症, 这种骨质疏松症发病的主要原因是患者体内的肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 增多, 从而导致 TNF 诱导的骨吸收增加和骨形成减少^[23]。而 Wwp1 也在其中起着关键的作用, TNF 通过 Wwp1 抑制间充质干细胞向成骨细胞分化。其具体作用机制为 Wwp1 促进了促成骨细胞分化转录因子 JunB 的泛素化降解, 在间充质干细胞中抑制其表达有望成为一种新的治疗方式^[24]。而最近的一项研究则提出了利用核酸适配体 (aptamer) 特异性的抑制 Wwp1 介导的蛋白酶体泛素化作为一种新的骨质疏松治疗策略^[25]。

同时, 笔者利用美国国立生物技术信息中心 (NCBI) 创建的基因表达 GEO 数据库所提供的在线分析工具 GEO2R 对 GSE56815 (高或低骨密度的绝经前后女性血单核细胞的基因表达研究) 进行分析^[26]。该数据集包括了 80 例样本, 其中绝经前后女性各 40 例, 同时又根据骨密度高低可分为 4 组。在其中 20 例绝经后高骨密度对比绝经后 20 例低骨密度的单核细胞基因表达量来看, Wwp1 的表达量呈现有意义的降低。

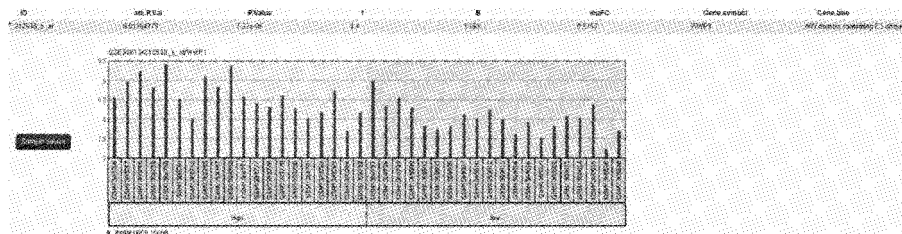


图 3 利用 GEO2R 对 GSE56815 中的 40 例样本进行分析

Fig.3 GEO2R is used to analyze 40 samples in GSE56815

4 泛素连接酶 Wwp2

Wwp2 主要在软骨细胞中表达, 同时在颅面骨的发育过程中起到了重要的作用, $\text{Wwp2}^{-/-}$ 的小鼠出现典型的颅面部骨骼发育畸形^[27]。一项研究认为 Wwp2 能够以非蛋白水解单泛素化的方式增强 RUNX2 的激活, 并且在间充质干细胞和成骨细胞中敲除 Wwp2 基因会导致成骨细胞的显著缺陷, 包括矿物质沉积减少和成骨标记基因的下调, Wwp2 是一种成骨的正向调节因子^[28]。而另外一项研究认为 Wwp2 通过 Runx2 多泛素化和降解抑制 Runx2 诱导的骨关节炎重要发病因素血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶-5 (Adams5), 以保护骨关节炎中的软骨细胞^[29]。

5 泛素连接酶 Itch

Itch 对于成骨细胞和破骨细胞都具有抑制作用。首先 Itch 通过对破骨细胞分化的关键信号分子 TRAF6 的去泛素化来抑制破骨细胞分化^[30], 其次 Itch 还能促进成骨细胞相关蛋白的蛋白酶体降解而负性调节成骨细胞功能^[31-32]。在 $\text{Itch}^{-/-}$ 小鼠中分离出的骨折愈合组织中表达了更高水平的成骨细胞相关基因, 如 Runx2 等^[31]。一项针对服用抗抑郁药克洛米帕明 (CLP) 患者的临床研究发现其骨质疏松性骨折的风险大幅增加, 进一步研究其机制发现 CLP 抑制了 Itch, 从而导致破骨细胞的分化失控, 而唑来膦酸能够抑制这种破骨细胞的分化增强^[33]。这表明, Itch 有潜力成为破骨细胞介导的骨吸收增强类

疾病的治疗靶点。

6 小结

成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收之间的动态平衡是维持人骨量健康的重要因素,各种原因导致的骨重塑紊乱都会诱导疾病的发生。成骨细胞主要由间充质干细胞分化而来,而破骨

细胞的分化则需要成骨细胞分泌的 RANKL 与巨噬细胞上的 RANK 受体结合,招募 TRAF6,继而激活下游 NF- κ B、MARK 等信号通路^[34-35]。各项研究证据都表明泛素连接酶能够积极参与骨重塑过程,并且在其中扮演着重要的角色(图 4)。明确这些泛素连接酶的具体作用机制能够为我们治疗如骨质疏松症一类疾病提供新的方向。

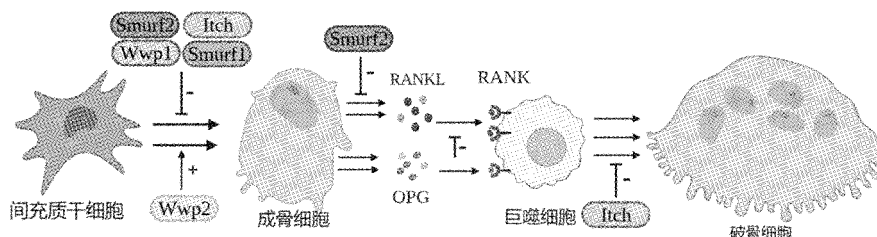


图 4 Nedd4 泛素连接酶家族成员对骨重塑过程的影响

Fig.4 Effects of NEDD4 ubiquitin ligase family members on bone remodeling

【参考文献】

- [1] 汤淑女,尹香君,余卫,等.中国40岁及以上绝经后女性骨质疏松症患病率及其影响因素研究[J].中华流行病学杂志,2022,43:509-516.
- [2] Yang TL, Shen H, Liu A, et al. A road map for understanding molecular and genetic determinants of osteoporosis [J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(2): 91-103.
- [3] Morris JA, Kemp JP, Youlten SE, et al. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice [J]. Nat Genet, 2019, 51(2): 258-266.
- [4] 王凯,宋敏,文皓楠,等.从OPG/RANK/RANKL信号转导系统探讨老年性骨质疏松的发病机制[J].中国骨质疏松杂志,2020,26:910-914.
- [5] Popovic D, Vucic D, Dikic I. Ubiquitination in disease pathogenesis and treatment [J]. Nat Med, 2014, 20(11): 1242-1253.
- [6] 孙般若,李春霖,张令强.泛素连接酶在骨形成调节中的作用[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10:572-581.
- [7] Pan Y, Tang Y, Gu H, et al. Ubiquitin modification in osteogenic differentiation and bone formation: From mechanisms to clinical significance [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 1033223.
- [8] Liu J, Jin J, Liang T, et al. To Ub or not to Ub: a regulatory question in TGF-beta signaling [J]. Trends Biochem Sci, 2022, 47(12): 1059-1072.
- [9] Liang C, Peng S, Li J, et al. Inhibition of osteoblastic Smurf1 promotes bone formation in mouse models of distinctive age-related osteoporosis [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3428.
- [10] Xu K, Chu Y, Liu Q, et al. NEDD4 E3 Ligases: Functions and Mechanisms in Bone and Tooth [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17): 9937.
- [11] Al-Rawi R, Al-Beshri A, Mikhail FM, et al. Fragile bones secondary to SMURF1 gene duplication [J]. Calcif Tissue Int, 2020, 106(5): 567-573.
- [12] Li H, Cui Y, Wei J, et al. VCP/p97 increases BMP signaling by accelerating ubiquitin ligase Smurf1 degradation [J]. FASEB J, 2019, 33(2): 2928-2943.
- [13] 丁祎,唐丽,王小璐,等. Smurf1 抑制剂对失重性骨丢失的预防作用研究 [J]. 军事医学, 2021, 45: 585-589, 597.
- [14] Ruetalo N, Anders S, Stollmaier C, et al. The WW1 domain enhances autoinhibition in smurf ubiquitin ligases [J]. J Mol Biol, 2019, 431(24): 4834-4847.
- [15] Kushioka J, Kaito T, Okada R, et al. A novel negative regulatory mechanism of Smurf2 in BMP/Smad signaling in bone [J]. Bone Res, 2020, 8(1): 41.
- [16] Xu Z, Greenblatt M B, Yan C, et al. SMURF2 regulates bone homeostasis by disrupting SMAD3 interaction with vitamin D receptor in osteoblasts [J]. Nat Commun, 2017, 8: 14570.
- [17] Li J, Wang P, Xie Z, et al. TRAF4 positively regulates the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by acting as an E3 ubiquitin ligase to degrade Smurf2 [J]. Cell Death Differ, 2019, 26(12): 2652-2666.
- [18] Lin Z, He H, Wang M, et al. MicroRNA-130a controls bone marrow mesenchymal stem cell differentiation towards the osteoblastic and adipogenic fate [J]. Cell Prolif, 2019, 52(6): e12688.
- [19] Hu F, Jiang C, Bu G, et al. Silencing long noncoding RNA colon cancer-associated transcript-1 upregulates microRNA-34a-5p to promote proliferation and differentiation of osteoblasts in osteoporosis [J]. Cancer Gene Ther, 2021, 28(10-11): 1150-1161.
- [20] Tu M, Tang J, He H, et al. MiR-142-5p promotes bone repair by maintaining osteoblast activity [J]. J Bone Miner Metab, 2017, 35(3): 255-264.
- [21] Huang Y, Xu Y, Feng S, et al. miR-19b enhances osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and promotes fracture

- healing through the WWP1/Smurf2-mediated KLF5/beta-catenin signaling pathway [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(5): 973-985.
- [22] Shu L, Zhang H, Boyce BF, et al. Ubiquitin E3 ligase Wwp1 negatively regulates osteoblast function by inhibiting osteoblast differentiation and migration [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(9): 1925-1935.
- [23] Yao Z, Getting SJ, Locke IC. Regulation of TNF-induced osteoclast differentiation [J]. *Cells*, 2021, 11(1):132.
- [24] Zhao L, Huang J, Zhang H, et al. Tumor necrosis factor inhibits mesenchymal stem cell differentiation into osteoblasts via the ubiquitin E3 ligase Wwp1 [J]. *Stem Cells*, 2011, 29(10): 1601-1610.
- [25] Tucker WO, Kinghorn AB, Fraser LA, et al. Selection and characterization of a DNA aptamer specifically targeting human HECT ubiquitin ligase WWP1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3):763.
- [26] Zhou Y, Gao Y, Xu C, et al. A novel approach for correction of crosstalk effects in pathway analysis and its application in osteoporosis research [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 668.
- [27] Shao R, Liu J, Yan G, et al. Cdh1 regulates craniofacial development via APC-dependent ubiquitination and activation of Goosecoid [J]. *Cell Res*, 2016, 26(6): 699-712.
- [28] Zhu W, He X, Hua Y, et al. The E3 ubiquitin ligase WWP2 facilitates RUNX2 protein transactivation in a mono-ubiquitination manner during osteogenic differentiation [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(27): 11178-11188.
- [29] Mokuda S, Nakamichi R, Matsuzaki T, et al. Wwp2 maintains cartilage homeostasis through regulation of Adamts5 [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2429.
- [30] Zhang H, Wu C, Matesic LE, et al. Ubiquitin E3 ligase Itch negatively regulates osteoclast formation by promoting deubiquitination of tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factor 6 [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(31): 22359-22368.
- [31] Zhang H, Xing L. Ubiquitin e3 ligase itch negatively regulates osteoblast differentiation from mesenchymal progenitor cells [J]. *Stem Cells*, 2013, 31(8): 1574-1583.
- [32] Liu J, Li X, Zhang H, et al. Ubiquitin E3 ligase Itch negatively regulates osteoblast function by promoting proteasome degradation of osteogenic proteins [J]. *Bone Joint Res*, 2017, 6(3): 154-161.
- [33] Li X, Sun W, Li J, et al. Clomipramine causes osteoporosis by promoting osteoclastogenesis via E3 ligase Itch, which is prevented by Zoledronic acid [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41358.
- [34] Rucci N, Teti A. The "love-hate" relationship between osteoclasts and bone matrix [J]. *Matrix Biol*, 2016, 52-54: 176-190.
- [35] 屈泽超,王栋,冯铭哲,等.破骨细胞分化信号传导及相关天然化合物的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(2):282-287,296.

(收稿日期:2023-03-07;修回日期:2023-03-27)

(上接第 1477 页)

- [5] Liang Y, Du R, Chen R, et al. Therapeutic potential and mechanism of *Dendrobium officinale* polysaccharides on cigarette smoke-induced airway inflammation in rat [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112101.
- [6] Di Y, Zhang M, Chen Y, et al. Catalpol inhibits tregs-to-Th17 cell transdifferentiation by up-regulating Let-7g-5p to reduce STAT3 protein levels[J]. *Yonsei Med J*, 2022, 63(1): 56.
- [7] Wei L, Ran Y, Zhang L. *Dendrobium sonia* polysaccharide regulates immunity and restores the dysbiosis of the gut microbiota of the cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(8): 600-607.
- [8] 孙乐,陈晓梅,吴崇明,等.铁皮石斛多糖药理活性研究进展[J].药学报,2020,55(10):2322-2329.
- [9] 宁晓妹,唐圆,邱集慧,等.长期食用铁皮石斛多糖对正常小鼠的影响[J].食品安全质量检测学报,2021,12(7):2753-2757.
- [10] 李汉青,王芳,何家才.铁皮石斛多糖对RANKL诱导的小鼠骨髓单核细胞向破骨细胞分化影响的体外研究[J].安徽医科大学学报,2020,55(6):825-830.
- [11] 笈文娜,颜美秋,苏洁,等.铁皮石斛不同部位对辣椒水复合氨水刺激慢性咽炎模型大鼠的作用研究[J].中国中药杂志,2022,47(9):2525-2532.
- [12] Mohammad T. Efficacy of PF-06651600 in alleviating the pro-inflammatory capacity of CD4⁺ T cells in rheumatoid arthritis patients[J]. *Int J Rheumat Dis*, 2023; 26(4): 740-750.
- [13] Jiang Q, Yang G, Liu Q, et al. Function and role of regulatory T cells in rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 626193.
- [14] 王鑫铭,杨春兰,董逸翔,等.类风湿关节炎患者血管紧张素Ⅱ水平与临床炎症指标相关性研究及ARBs类药物的治疗作用[J].中国药理学通报,2022,38(3):394-403.
- [15] 吴晓亮. Th17 和 Treg 细胞的分化平衡与类风湿关节炎发生发展的关系[J]. 临床医学, 2021, 41(3): 79-80.
- [16] Miossec P. Local and systemic effects of IL-17 in joint inflammation: a historical perspective from discovery to targeting [J]. *Cel Mol Immunol*, 2021, 18(4): 860-865.
- [17] 王涛,王钢,汪湛东,等. Th17/Treg 细胞失衡参与类风湿关节炎发病机制的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(11): 1629-1633.
- [18] So L, Obata-Ninomiya K, Hu A, et al. Regulatory T cells suppress CD4⁺ effector T cell activation by controlling protein synthesis[J]. *J Exp Med*, 2023, 220(3): e20221676.
- [19] Park MJ, Moon SJ, Lee EJ, et al. Daurinol attenuates autoimmune arthritis via stabilization of Nrp1 - PTEN - Foxp3 signaling in Regulatory T cells [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1526.
- [20] Zhao X, Yi Y, Jiang C, et al. Gancan Fuzi decoction regulates the Th17/Treg cell imbalance in rheumatoid arthritis by targeting Foxp3 via miR-34a[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301: 115837.

(收稿日期:2023-03-16;修回日期:2023-05-06)