

IL-17A-induced migration and invasion abilities of the cells. In addition, celastrol inhibited IL-17A-induced matrix metalloproteinase (MMP)-9 mRNA and protein expression, and the proteolytic activity of MMP-9 in RA-FLSs. Furthermore, our results revealed that celastrol inhibited the transcriptional activity of MMP-9 by suppression of the binding activity of nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in the MMP-9 promoter, and inhibited I $\kappa$ B $\alpha$  phosphorylation and nuclear translocation of NF- $\kappa$ B. **Conclusion:** These results indicate that celastrol inhibits NF- $\kappa$ B-mediated MMP-9 expression, resulting in suppression of RA-FLS invasion and migration that is induced by IL-17A. Celastrol is a potential agent for clinical use as an adjunct with conventional drugs for the treatment of RA in humans.

**Keywords:** Celastrol; Interleukin-17A; Invasion; Synoviocytes; Matrix metalloproteinase-9; Rheumatoid arthritis

## 积雪草酸通过线粒体途径选择性诱导活化 T 细胞凋亡从而治疗免疫性损伤

郭文洁, 刘雯, 孙洋, 徐强

(南京大学生命科学学院医药生物技术国家重点实验室, 南京, 210093)

**摘要:** 目的: 寻找可选择性诱导活化 T 细胞凋亡的中药来源的小分子化合物。方法: 采用 Annexin V/PI 染色法检测 T 细胞凋亡; 采用 Western blot 法考察细胞凋亡相关分子 PARP, caspase-9, caspase-3, caspase-7 及 caspase-8 的活化; JC-1 染色考察线粒体膜电位的变化; 采用 Con A 尾静脉注射造成小鼠免疫性肝损伤; 采用 ELISA 法检测血清中炎症因子水平; H&E 染色检测肝组织形态学变化; TUNEL 法检测肝组织中浸润 CD4<sup>+</sup> T 细胞的凋亡。

**结果:** 体外实验表明: 10, 20, 40  $\mu$ M 的积雪草酸可显著诱导活化的 T 细胞发生线粒体途径介导的细胞凋亡, 主要表现为线粒体膜电位显著下降、细胞色素 c 从线粒体释放到胞浆、caspase-9/-3 及 PARP 的大量活化。积雪草酸处理对于内质网及死亡受体介导的细胞凋亡通路无明显影响。与此同时积雪草酸处理不影响非活化 T 细胞的凋亡。体内实验表明: 灌胃给予 Con A 处理过的小鼠 15, 30, 60 mg/kg 的积雪草酸可显著抑制肝损伤, 主要表现为血清中 ALT、AST 及炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平的显著下降、肝组织形态学的明显改善。进一步发现, 积雪草酸给药可明显诱导肝组织中浸润的 CD4<sup>+</sup> T 细胞发生凋亡。结论: 本研究表明积雪草酸可通过诱导活化 T 细胞发生线粒体依赖的凋亡进而改善小鼠免疫性肝损伤。

**关键词:** 积雪草酸; 线粒体途径凋亡; T 细胞; 免疫性肝损伤

**致谢:** 本研究得到国家自然科学基金 (Nos. 81121062, 30973920, 81173070, 90913023) 的资助。