

蒙药森登-4对CIA大鼠CTLA-4/B7-1介导免疫炎症的初步研究

刘晓琼¹,李志茹²,胡 宾¹,沈敬华¹

(1.内蒙古医科大学基础医学院,内蒙古 呼和浩特 010059;2.内蒙古医科大学中医学院)

摘要:目的:研究森登-4对CIA大鼠CTLA-4/B7-1介导的免疫炎症的影响。方法:首先建立Wistar大鼠CIA模型,分为6组,观察大鼠关节HE病理改变,采用酶联免疫吸附分析法检测大鼠血清中IL-6、TGF-β、sCTLA-4、B7-1的水平,利用免疫组化法检测踝关节CTLA-4、B7-1的IOD值,评估CTLA-4、B7-1的表达情况。结果:各治疗组踝关节HE病理改变较模型组减轻。模型组IL-6和sCTLA-4水平较正常组显著升高(P<0.05);而模型组TGF-β和B7-1(sCD80)水平较正常组却显著降低(P<0.05)。经过3疗程治疗,各药物治疗组比模型组IL-6和sCTLA-4水平降低(P<0.05),其中降低最明显的是森登-4高剂量组和甲氨蝶呤组,而各药物治疗组TGF-β和B7-1(sCD80)的水平较模型组则升高(P<0.05),森登-4高剂量组和甲氨蝶呤组升高尤为显著。3疗程结束后,对比CTLA-4 IOD值发现模型组较正常组显著降低(P<0.05);各治疗组CTLA-4 IOD值相比于模型组则显著升高(P<0.05),表达显著升高的是甲氨蝶呤组和森登-4高剂量组。与正常组相比,模型组的CD80 IOD值显著提升(P<0.05);与模型组相比,药物治疗组CD80 IOD值显著降低(P<0.05),森登-4高剂量组和甲氨蝶呤组降低最明显。结论:森登-4可能通过介导CTLA-4/B7-1相关免疫抑制反应缓解CIA大鼠关节炎反应,且与森登-4的剂量相关。

关键词:胶原诱导性关节炎大鼠,CTLA-4/B7-1,蒙药森登-4

中图分类号: R392

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2021)05-0476-05

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)易引起多关节炎,严重时会引起关节畸形,甚至功能丧失^[1]。近年来,越来越多研究表明RA与免疫反应失衡有关^[2],RA免疫反应同细胞因子相关,细胞因子释放过量会导致T细胞活化过度^[3]。目前最受关注的调节分子是CTLA-4、PD-1。T淋巴细胞活化后,快速表达T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4),CTLA-4可以同CD28竞争性结合B7-1/B7-2,以下调免疫应答,从而限制T细胞增殖,使效应T细胞失活,达到免疫平衡恢复^[4]。关于RA相关的免疫细胞和细胞因子的研究为RA的治疗提供了指导^[5]。目前,市面上常用的治疗RA药物具有一定副作用,而免疫抑制剂由于经济和自身免疫耐受的影响,也限制了其临床应用^[6]。

蒙药西拉·森登(Xira.Sendeng)-4又称蒙药四味文冠木汤,是抗风湿的经典药方,在《中华人民共和国药典蒙药分册》中记载,由文冠木、川楝子、诃子、梔子(以5:3:1:1比例)构成,具有清热、消肿、燥协日乌素等作用^[7,8]。森登-4在实验中不仅被证实可以调节免疫平衡以治疗CIA^[9],而且在临床RA治疗

中有一定疗效^[10,11]。本研究利用大鼠类风湿关节炎模型(CIA),观察森登-4治疗后IL-6、TGF-β、sCTLA-4和B7-1(sCD80)的水平,探究森登-4对CTLA-4/B7-1介导的免疫炎症相关性。

1 材料和方法

1.1 实验动物

Wistar大鼠48只,雄性和雌性各24只,4.5~5.5周龄,体质量约168g,购于内蒙古医科大学,合格证号:SCXK(蒙)2015-0001。动物实验室饲养,室温21℃~24℃。实验过程对大鼠的处理符合动物伦理学标准,已通过实验动物伦理审查。

1.2 实验药物

药名	厂家	批号
甲氨蝶呤片	上药信宜平	H31020644
森登-4汤	内蒙古国际蒙医医院	20190802

1.3 实验试剂

收稿日期: 2021-06-05; 修回日期: 2021-08-26

作者简介: 刘晓琼(1991-),女,内蒙古医科大学2018级在读硕士研究生。

通讯作者: 沈敬华,教授,E-mail:shenjinghua1234@sina.com 内蒙古医科大学基础医学院免疫学教研室,010059

试剂名	厂家	批号
牛Ⅱ型胶原蛋白	索莱宝公司	Lot.No.809L051
弗氏完全佐剂	Sigma公司	F5881,1002804381
硝酸	北京化工厂	20170728
甲醛	风船化学	20190826
乙酸	麦克林公司	A801299
IL-6 ELISA 试剂盒	睿信生物	20191125003
TGF-βELISA 试剂盒	睿信生物	20191125003
sCTLA-4 ELISA 试剂盒	睿信生物	20191125003
sCD80 ELISA 试剂盒	睿信生物	20191125003
抗CTLA-4抗体	博士德生物	ZP7611BP11
抗CD80抗体	博士德生物	ES092BP92F
中性树胶	中衫金桥	ZLI-9555
苏木染色液	中衫金桥	ZLI-9609
95%酒精	文水大有	20191015
PBS磷酸盐缓冲液	中衫金桥	ZLI-9061
伊红	青药生物	HB0107
通用型SP kit	中衫金桥	SP-9000
DAB kit	中衫金桥	ZLI-9017

1.4 实验仪器

名称	厂家或型号
游标卡尺	上海工量具有限公司
电子秤	SD168
动物DR	CLEAVET.DR16
脱水机	Thermo,EXCELSIOR AS
平衡离心机	湘仪离心机仪器
石蜡切片机	RM2235
烤片机	HI1210
冰台	Histolo Arcadiac
石蜡包埋机	Arcadia H
全波段酶标仪	Thermo, 1510
显微镜	Leica,DM3000
水浴锅	HWS-12

1.5 动物造模及给药

48只大鼠被随机分为6组:正常组,模型组,森登-4低、中、高剂量组和甲氨蝶呤组,每组8只。牛Ⅱ型胶原蛋白溶于0.1 mmol/L醋酸,冷藏24 h;次日溶于等容积完全弗氏佐剂中,冰浴下充分混合乳化,混合液浓度为0.1 mg/L。在大鼠背部和尾根近1cm处酒精消毒后注射抗原;正常组被注射等容积生理盐水。7天后,采用上述方法加强免疫。造模后,森登-4低、中、高剂量组分别予1.0 g/(kg·d), 2.0 g/(kg·d), 4.0 g/(kg·d)热水混匀后灌胃;甲氨蝶呤组予1.0 mg/(kg·w)灌胃;正常组和模型组予等容

积生理盐水灌胃,每天定时操作,疗程为3个,共27天。造模期间每天观察大鼠活动情况、精神状态、毛发光泽度,记录摄食情况、体重和右后足足爪厚度,并对大鼠关节炎指数进行评分,关节炎指数评分(见表1)。

表1 关节炎指数(AI)评分标准

0分	无皮肤发红和关节肿胀的表现
1分	踝关节或足爪中部轻度肿胀、局部发红
2分	踝关节至足爪中部轻度肿胀、发红
3分	踝关节至跖关节中度肿胀、发红
4分	整个踝关节、足爪重度肿胀、发红

注:AI≥5分可认为免疫诱导成功。

1.6 ELISA 法检测血清IL-6、TGF-β、sCTLA-4、sB7-1(CD80)水平

治疗3个疗程后,随即用10%水合氯醛0.3 mL/100g对大鼠行腹腔麻醉,取4~5 mL腹主动脉血,置于离心管中标记离心,离心后取其上清于EP管内,EP管编号放入冰箱保存,待检。根据试剂说明步骤操作,检测吸光度值,分别计算浓度。

1.7 HE 染色

取血后处死大鼠,取大鼠右侧踝关节,编号标记放标本盒中,固定于4%甲醛溶液中24 h,14%硝酸避光脱钙72 h(用蒸馏水344 mL,将56 mL硝酸不断搅拌缓慢加入蒸馏水中,最终体积为400 mL)。脱钙后纵向分离踝关节,最后制备蜡块、切片、HE染色,显微镜下采图、读片。病理学评分标准(见表2)。

表2 踝关节病理学评分标准

分类	滑膜细胞增生	炎细胞浸润	纤维组织增生
0分	正常	正常	正常
1分	轻度增生	少炎细胞浸润(2~3层)	轻度增生
2分	中度增生	多个炎细胞浸润(3~5层)	中度增生
3分	重度增生	大量炎细胞浸润(7~9层)	重度增生

1.8 免疫组化法检测踝关节CTLA-4、B7-1的表达

利用免疫组化法分别检测抗体CTLA-4、CD80(B7-1)在大鼠踝关节的表达情况,实际操作步骤根据试剂说明进行,最终在显微镜下读片,分别计算两种抗体的IOD值。

1.9 数据分析

使用SPSS 23.0软件分析数据,使用单因素方差分析法分析,采用LSD法或Dunnett T3法进行两两检验,检验水准为α=0.05,所得结果P<0.05,则认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般状况

造模成功后,除外正常组,各造模组大鼠均出

现活动减少、后肢肿胀明显、精神萎靡、毛发缺少光泽等情况。如表3所示,经治疗后,高剂量森登-4和甲氨喋呤可缓解以上症状。模型组造模后第14天有体重的明显降低($P < 0.05$);3疗程后,各药物治疗组比模型组的体重显著升高($P < 0.05$)。

表3 大鼠体重变化观察($\bar{x} \pm s, n=8$)(g)

分组	造模前	造模后7日	造模后14日	3疗程结束
正常组	175.63 ± 7.596	192.38 ± 6.046	220.88 ± 12.563	260.25 ± 13.477
模型组	172.75 ± 9.721	180.25 ± 8.548*	190.00 ± 10.542*	210.50 ± 13.617*
森登-4低剂量组	173.13 ± 10.021	182.25 ± 16.464	192.75 ± 15.773*	225.75 ± 17.597 [△]
森登-4中剂量组	171.38 ± 9.812	181.50 ± 14.639	197.50 ± 19.574*	235.13 ± 11.606 [△]
森登-4高剂量组	176.75 ± 4.862	181.75 ± 10.166	201.00 ± 14.995*	249.25 ± 11.094 [△]
甲氨喋呤组	174.88 ± 9.819	184.50 ± 6.256	200.75 ± 11.973*	250.75 ± 15.490 [△]

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较[△] $P < 0.05$ 。

如表4所示,同正常组相比,模型组造模后第14天时足掌厚度明显增厚($P < 0.05$);治疗3疗程

后,同模型组相比,药物治疗组足掌厚度明显降低($P < 0.05$)。

表4 蒙药森登-4治疗针对大鼠足掌厚度的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)(mm)

分组	造模前	造模后第14天	3疗程结束
正常组	3.15 ± 0.045	4.02 ± 0.029	4.44 ± 0.146
模型组	3.16 ± 0.038	6.19 ± 0.033*	7.83 ± 0.342*
森登-4低剂量组	3.17 ± 0.041	6.18 ± 0.040*	5.84 ± 0.261 [△]
森登-4中剂量组	3.14 ± 0.060	6.16 ± 0.053*	5.45 ± 0.283 [△]
森登-4高剂量组	3.18 ± 0.039	6.14 ± 0.039*	4.69 ± 0.249 [△]
甲氨喋呤组	3.19 ± 0.066	6.15 ± 0.065*	4.65 ± 0.201 [△]

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较[△] $P < 0.05$ 。

2.2 森登-4对大鼠关节炎指数影响

如表5所示,各造模组和正常组比较,在造模后第7天和第14天时AI明显升高($P < 0.05$);经过治

疗3疗程后,药物治疗组AI比模型组降低,森登-4高剂量组和甲氨喋呤组缓解最明显($P < 0.05$)。

表5 森登-4治疗对大鼠关节炎指数的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

分组	造模后7天	造模后第14天	3疗程结束
正常组	0.00 ± 0.000	0.00 ± 0.000	0.00 ± 0.000
模型组	5.53 ± 0.331*	8.50 ± 0.269*	10.14 ± 0.336*
森登-4低剂量组	5.42 ± 0.305*	7.78 ± 0.788*	6.04 ± 0.336 [△]
森登-4中剂量组	5.44 ± 0.251*	7.84 ± 0.767*	5.54 ± 0.336 [△]
森登-4高剂量组	5.48 ± 0.357*	8.20 ± 0.223*	4.28 ± 0.616 [△]
甲氨喋呤组	5.46 ± 0.259 [△]	8.43 ± 0.223 [△]	4.04 ± 0.440 [△]

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较[△] $P < 0.05$ 。

2.3 森登-4对关节HE病理改变的影响

如表6、图1所示,3个疗程后,对比各组HE切片发现,造模大鼠的滑膜组织炎细胞浸润、纤维组织和滑膜组织增生均有显著升高($P < 0.05$);3疗程

药物治疗后,治疗组比模型组的滑膜炎细胞浸润、滑膜组织和纤维组织增生评分则显著降低($P < 0.05$)。森登-4高剂量组和甲氨喋呤组变化最明显。

2.4 大鼠血清中IL-6、TGF-β、sCTLA-4和sB7-1(CD80)的水平

如表7所示,模型组IL-6、sCTLA-4的表达水平比正常组显著升高($P < 0.05$);3个疗程药物治疗后,各治疗组IL-6、sCTLA-4水平则比模型组明显降低($P < 0.05$)。模型组TGF-β、B7-1浓度比正常

组明显减少($P < 0.05$);而3个疗程药物治疗后,各治疗组则比模型组显著上调($P < 0.05$)。其中治疗组森登-4高剂量组和甲氨蝶呤组表现尤为突出。以上结果说明森登-4和甲氨蝶呤通过上调抑炎因子、下调促炎因子的水平缓解CIA大鼠的病情,并且治疗效果同药物剂量相关,呈剂量反应关系。

表6 蒙药森登-4治疗针对大鼠踝关节病理学评分的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

分组	滑膜细胞增生	炎细胞浸润	纤维组织增生
正常组	0.00 ± 0.000	0.00 ± 0.000	0.00 ± 0.000
模型组	2.75 ± 0.707*	3.00 ± 0.758*	2.75 ± 0.463*
森登-4低剂量组	1.63 ± 0.518 [△]	1.63 ± 0.744 [△]	1.50 ± 0.756 [△]
森登-4中剂量组	1.50 ± 0.535 [△]	1.50 ± 0.756 [△]	1.38 ± 0.518 [△]
森登-4高剂量组	1.38 ± 0.744 [△]	1.25 ± 0.463 [△]	1.25 ± 0.463 [△]
甲氨蝶呤组	1.25 ± 0.707 [△]	1.13 ± 0.641 [△]	1.13 ± 0.641 [△]

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较[△] $P < 0.05$ 。

表7 大鼠血清IL-6、TGF-β、sCTLA-4和sB7-1(CD80)变化($\bar{x} \pm s, n=8$)(pg/ml)

分组	IL-6	TGF-β	sCTLA-4	B7-1
正常组	47.00 ± 2.016	84.09 ± 10.065	138.57 ± 25.708	284.12 ± 30.861
模型组	105.66 ± 15.441*	42.89 ± 12.538*	374.84 ± 44.600*	135.45 ± 32.104*
森登-4低剂量组	78.24 ± 13.191 [△]	69.82 ± 16.66 [△]	275.48 ± 24.592 [△]	200.13 ± 15.376 [△]
森登-4中剂量组	74.71 ± 10.916 [△]	72.94 ± 17.219 [△]	245.82 ± 26.713 [△]	220.14 ± 26.648 [△]
森登-4高剂量组	71.02 ± 8.422 [△]	80.25 ± 23.455 [△]	209.57 ± 20.760 [△]	255.20 ± 26.648 [△]
甲氨蝶呤组	71.64 ± 9.048 [△]	78.25 ± 16.701 [△]	195.90 ± 24.216 [△]	260.82 ± 29.312 [△]

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较[△] $P < 0.05$ 。

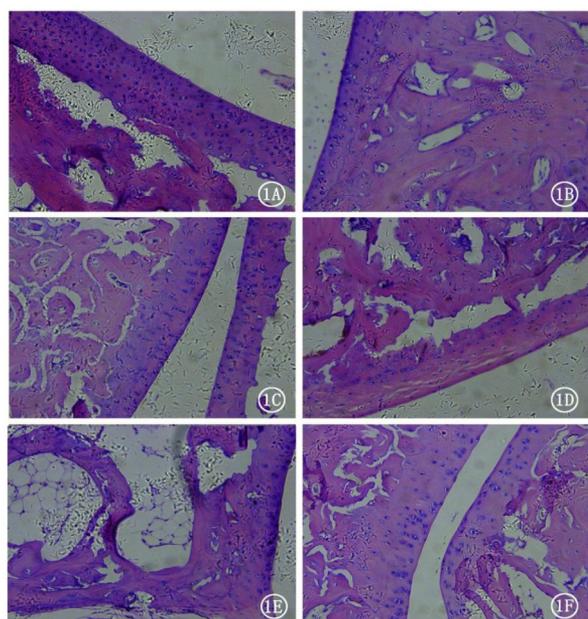


图1 各组大鼠踝关节HE染色图片($\times 200$)
(1A为模型组;1B为正常组;1C为森登-4低剂量组;1D为森登-4中剂量组;1E为森登-4高剂量组;1F为甲氨蝶呤组)

2.5 免疫组化法检测CTLA-4和B7-1表达水平

如表8、图2所示,3个疗程后,模型组CTLA-4 IOD比正常组显著降低($P < 0.05$);各药物治疗组CTLA-4 IOD值比模型组显著提高($P < 0.05$),呈剂量-反应关系。这说明药物治疗帮助CTLA-4表达增强,抑制炎症反应,且同药物剂量有关。

如表9,图3所示,模型组B7-1 IOD值比正常组显著升高($P < 0.05$);3疗程药物治疗后,各治疗组B7-1 IOD值比模型组显著降低($P < 0.05$),同样呈剂量反应关系。

表8 各组大鼠踝关节CTLA-4表达水平($\bar{x} \pm s, n=8$)

分组	CTLA-4 IOD
正常组	4258.95 ± 315.078
模型组	2180.85 ± 163.786 [△]
森登-4低剂量组	5089.93 ± 575.053 [△]
森登-4中剂量组	6099.26 ± 599.169 [△]
森登-4高剂量组	7315.98 ± 794.078 [△]
甲氨蝶呤组	7170.33 ± 221.482 [△]

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较[△] $P < 0.05$ 。

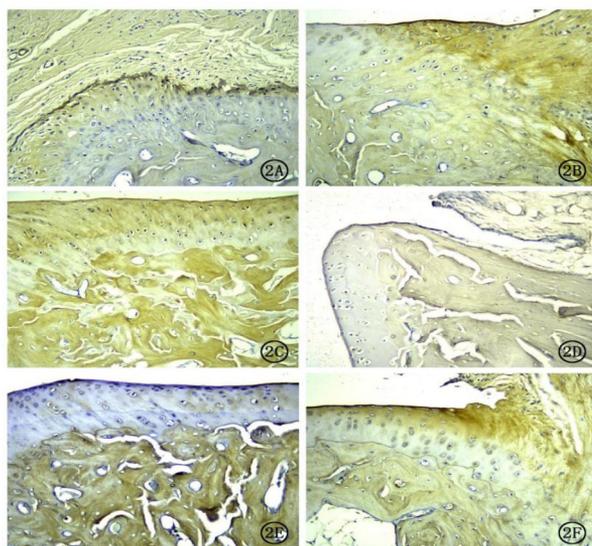


图2 各组大鼠踝关节 CTLA-4 的免疫组化图片(×200)
(2A 为模型组;2B 为正常组;2C 为森登-4 低剂量组;2D 为森登-4 中剂量组;2E 为森登-4 高剂量组;2F 为甲氨喋呤组)

表9 各组大鼠踝关节 B7-1 的表达水平($\bar{x} \pm s, n=8$)

分组	CD80 IOD
正常组	2500.95 ± 511.428
模型组	8000.68 ± 1567.362*
森登-4 低剂量组	5500.56 ± 564.472 ^a
森登-4 中剂量组	5000.37 ± 452.291 ^a
森登-4 高剂量组	4200.32 ± 976.382 ^a
甲氨喋呤组	4000.00 ± 774.647 ^a

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较^a $P < 0.05$ 。

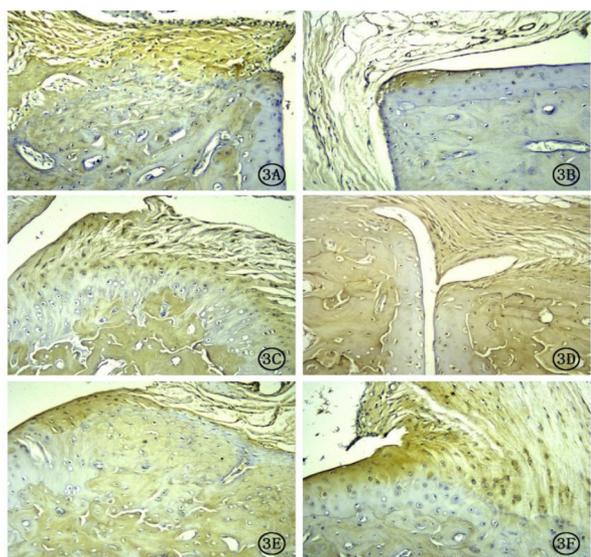


图3 各组大鼠踝关节 CD80 免疫组化图片(×200)
(3A 为模型组;3B 为正常组;3C 为森登-4 低剂量组;3D 为森登-4 中剂量组;3E 为森登-4 高剂量组;3F 为甲氨喋呤组)

3 讨论

RA 是一类全身性自身免疫疾病,其病理特点主要为关节滑膜炎及慢性血管翳的形成,滑膜炎的慢性长期存在对关节软骨和骨有持续破坏,最终造成关节畸形、丧失正常功能。RA 涉及的炎性因子主要有 IL-6、TGF-β 等,目前中药及蒙药尤其是森登-4 在临床上治疗 RA 疗效确切且有着重大前景,其由森登(文冠木)、川楝子、诃子、栀子四类具有清热、止痛、消肿的药物组成,具有较好的抗炎镇痛作用,但具体的机制尚未完全明确。

CTLA-4 是免疫平衡的关键负调节因子。近年来研究发现 CTLA-4 同 CD28 竞争性结合 B7-1/B7-2(CD80/CD86),以启动抑制信号,限制 T 细胞增殖,使效应 T 细胞失活,免疫应答恢复平衡。但 CTLA-4/B7-1 的结合更稳定,且具有抑制淋巴细胞增殖的作用,而 B7-2 无此作用。RA 患者的 CTLA-4/CD28 失衡是 RA 的一种致病机制^[4]。CTLA-4 能够有效抑制 RA 患者关节破骨细胞的分化,减少骨破坏^[15],抑制 B 细胞中 B7-1/B7-2 的表达,降低 IL-6 和 TNF-α 水平,起到免疫抑制作用。这表明 CTLA-4 可能通过抑制 T、B 细胞激活治疗 RA。

本研究发现各治疗组大鼠炎细胞浸润、滑膜细胞增生的病理学评分和血清 IL-6、sCTLA-4 的水平较模型组均有下调,其中甲氨喋呤组和森登-4 高剂量组下降程度最高;而各治疗组血清中抑炎因子 TGF-β、sCD80(B7-1)的水平较模型组有不同程度的升高,最为明显的是森登-4 高剂量组和甲氨喋呤组;提示森登-4 治疗 RA 主要通过抑制炎症发挥作用,且疗效与剂量相关,这与森登-4 成方中的药物多具有清热、止痛、消肿作用有关。徐晓艳等研究森登-4 治疗 RA 从血管生成方面及炎症方面的结果同样提示了其重要的炎症抑制作用,同我们的研究结果一致,但本研究森登-4 的剂量更为细化,可为将来药物研制提供重要理论数据。

本研究进一步的大鼠踝关节 CTLA-4、B7-1 免疫组化法结果显示,各剂量森登-4 和甲氨喋呤组 CTLA-4 的表达有不同程度的上调,而各治疗组踝关节 B7-1 的表达则下调,说明蒙药森登-4 通过 CTLA-4/B7-1 的负性信号通路实现对 CIA 大鼠关节炎反应有明显抑制作用。高剂量森登-4 与甲氨喋呤治疗效果相似,但介于甲氨喋呤有着重要的致肝肺纤维化的副作用,且药物极量有限,且其他治疗 RA 的药物较为昂贵,加重患者的经济负担。森登-4 是一类安全经济的治疗药物。(下转第 484 页)

- [2]刘金秀,陈玮,王香荣,等. 并指(趾)畸形的分类及遗传学研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2016;35(02): 170-176
- [3]Guo X, Shi T, Lin M, et al. A Nonsense Mutation in HOXD13 Gene from A Chinese Family with Non-Syndromic Synpolydactyly[J]. The Tohoku journal of experimental medicine, 2019; 249(2): 93-100
- [4]Goodman F, Scambler P. Human HOX gene mutations[J]. Clinical genetics, 2001;59(1):1-11
- [5]温琳琼,姜萍,师秀艳. HOXD13 蛋白 N-端非多聚丙氨酸延展突变导致并多指(趾)家系表型的分析[J]. 中国医学创新, 2020;17(14):158-161
- [6]蔡凤英,马继军,潘蕊,等. 一个先天性指(趾)畸形家系的基因突变分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019(09): 890-892
- [7]刘志祥,刘雨. 2011-2017年广东省河源市多指(趾)并指(趾)流行状况分析[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2019;10(02): 80-83
- [8]Zaib T, Ji W, Saleem K, et al. A heterozygous duplication variant of the HOXD13 gene caused synpolydactyly type 1 with variable expressivity in a Chinese family[J]. BMC Medical Genetics, 2019; 20(1): 1-9
- [9]Deng H, Tan T, He Q, et al. Identification of a missense HOXD13 mutation in a Chinese family with syndactyly type I-c using exome sequencing[J]. Mol Med Rep, 2017;16(1): 473-477
- [10]Wang B, Li N, Geng J, et al. Exome sequencing identifies a novel nonsense mutation of HOXD13 in a Chinese family with synpolydactyly[J]. Congenital Anomalies, 2017;57(1): 4-7
- [11]Li T, Dai L, Liu D, et al. Mutations in the Homeodomain of HOXD13 Cause Syndactyly Type 1-c in Two Chinese Families[J]. PLoS ONE, 2014;9(5): e96192
- [12]Sheth R, Barozzi I, Langlais D, et al. Distal Limb Patterning Requires Modulation of cis-Regulatory Activities by HOXD13[J]. Cell Reports, 2016;17(11): 2913-2926

(上接第 480 页)

综上,蒙药森登-4在RA中有着重要的治疗价值和研究前景,但本研究尚为基础动物实验,需进一步的人体及相关组织学研究乃至更重要的临床研究去确证。且蒙药目前尚有一些不足之处,今后需要对森登-4的有效成分进行进一步提炼甚至研究成为更为方便应用的剂型,是今后的研究重点。本研究为森登-4治疗RA提供了新的思路和方向。

参考文献

- [1]菲尔斯坦(美)2012.凯利风湿病学[M].9版.栗占国译.北京.北京大学医学出版社, 2015:1133
- [2]Weyand CM, Goronzy JJ. The immunology of rheumatoid arthritis[J]. Nat Immunol. 2020 Nov 30
- [3]Qing Luo, JianQing Ye, LuLu Zeng, et al. Elevated expression of PD-1 on T cells correlates with disease activity in rheumatoid arthritis[J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 17: 3297-3305
- [4]BaiJ, GaoZ, LiX, et al. Regulation of PD-1 / PD-L1 pathway and resistance to PD-1 / PD-L1 blockade[J]. Oncotarget, 2017; 8(66):110693-110707
- [5]Kaneko S, Kondo Y, Yokosawa M, et al. Rheumatoid arthritis and cytokines[J]. Nihon Rinsho. 2016 Jun; 74(6):913
- [6]Akram M, Daniyal M, Sultana S, et al. Traditional and modern management strategies for rheumatoid arthritis[J]. Clin Chim Acta. 2021 Jan;512:142-155
- [7]杨英慧,沈敬华. 中蒙药治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016;4(13): 149-150
- [8]那仁满都拉,卢计平,姜清秀等. 蒙药森登-4汤研究进展[J]. 中国医药, 2019;1(42): 315-320
- [9]那仁满都拉,董秋梅. 蒙药森登对胶原诱导性模型大鼠干扰素 γ 和白介素-4表达的影响[J]. 中国医药, 2015;10(10): 1485-1489
- [10]刘青海. 蒙医治疗类风湿性关节炎 63 例疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018;18(12): 148, 150
- [11]包满都拉. 蒙药内服外敷结合治疗类风湿性关节炎疗效观察[J]. 中国民族医药杂志, 2020;26(3): 4-5
- [12]Boyapati A, Schwartzman S, Msihid J, et al. Association of High Serum Interleukin-6 Levels with Severe Progression of Rheumatoid Arthritis and Increased Treatment Response Differentiating Sarilumab From Adalimumab or Methotrexate in a Post Hoc Analysis[J]. Arthritis Rheumatol. 2020 Sep; 72(9): 1456-1466
- [13]Sun WK, Bai Y, Yi MM, et al. Expression of T follicular helper lymphocytes with different subsets and analysis of serum IL-6, IL-17, TGF- β and MMP-3 contents in patients with rheumatoid arthritis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 Jan; 23(1): 61-69
- [14]Garcia-Chagollan M, Ledezma-Lozano IY, Hernandez-Bello J, et al. Expression patterns of CD28 and CTLA-4 in early, chronic, and untreated rheumatoid arthritis[J]. J Clin Lab Anal. 2020 May;34(5):e23188
- [15]Oi K, Tokunaga T, Kuranobu T, et al. Tumour necrosis factor α augments the inhibitory effects of CTLA-4-Ig on osteoclast generation from human monocytes via induction of CD80 expression[J]. Clin Exp Immunol. 2019 Jun; 196(3): 392-402
- [16]Liu PC, Ssu CT, Tsao YP, et al. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4-Ig (CTLA-4-Ig) suppresses Staphylococcus aureus-induced CD80, CD86 and pro-inflammatory cytokine expression in human B cells[J]. Arthritis Res Ther. 2020 Mar 30;22(1):64