

## 强直性脊柱炎的免疫学研究进展

赵琳茹 孔纯玉 李媛 龚宝琪

天津市第一中心医院风湿免疫科,天津 300192

通信作者:龚宝琪,Email:gongbaoqi@yeah.net

**【摘要】** 强直性脊柱炎(AS)是以骶髂关节和脊柱附着点炎症为特征的慢性炎症性疾病,是脊柱关节病最常见的类型。骨细胞与免疫细胞相互作用,分泌一系列的炎症因子,共同调控 AS 的发病。AS 中各种免疫细胞的失调、炎症细胞因子的改变导致骨代谢紊乱,同时骨细胞表达各种炎症细胞因子,导致免疫系统失调。免疫系统与骨骼系统的相互作用已成为 AS 发病机制研究的热点,了解 AS 的骨免疫学机制将有助于更好地了解 AS 的确切发病机制并探索 AS 的新治疗方法。综述了 AS 中免疫细胞和炎症细胞因子的改变及其对骨骼系统的影响,以及骨骼系统中各种骨细胞的变化及其对免疫系统的影响,同时总结了 AS 的治疗进展。

**【关键词】** 强直性脊柱炎; 免疫系统; 骨骼系统

DOI:10.3760/ema.j.cn121382-20220518-00615

**Research progress in immunology of ankylosing spondylitis** Zhao Linru, Kong Chunyu, Li Yuan, Gong Baoqi

Department of Rheumatology and Immunology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Gong Baoqi, Email: gongbaoqi@yeah.net

**【Abstract】** Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease characterized by inflammation of the sacroiliac joints and the spinal attachment point and is the most common type of spondyloarthritis (SpA). The pathogenesis of AS is related to both the immune system and the skeletal system. The main pathological changes include enthesitis, osteogenesis changes, osteolytic bone destruction, and immune system changes. Bone cells interact with immune cells, secrete a series of inflammatory factors, and jointly regulate the pathogenesis of AS. The imbalance of various immune cells in AS and the changes in inflammatory cytokines lead to a disorder of bone metabolism. At the same time, the osteocytes express various inflammatory cytokines, which leads to an imbalance of the immune system. The interaction between the immune system and the skeletal system has become a hot spot in the pathogenesis of AS. Understanding the bone immunological mechanism of AS will help to understand the exact pathogenesis of the disease and explore new treatment methods for it. In this review, the changes of various immune cells and inflammatory cytokines in AS and their effects on the skeletal system, as well as the changes of various osteocytes in the skeletal system and their effects on the immune system, were reviewed, and the latest progress in the treatment of AS was summarized.

**【Key words】** Ankylosing spondylitis; Immune system; Skeletal system

DOI:10.3760/ema.j.cn121382-20220518-00615

## 0 引言

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种典型的脊柱关节炎,以脊柱、骶髂关节和脊柱附着点等中轴骨骼的炎性损伤为特征,最终导致关节功能进行性丧失、脊柱活动障碍和骨骼外器官并发症<sup>[1]</sup>。免疫炎症、骨破坏和新骨形成是 AS 发展过程中 3 个主要的病理变化,其中免疫炎症是强直性脊柱炎病理进程的核心阶段<sup>[2]</sup>。骨免疫学的概念由 Arron 等<sup>[3]</sup>于 2000 年首次提出,认为骨骼系统和免疫系统之间存在相互作用,免疫失调可导致骨代谢异常。经过近 20 年的发展,人们发现不只是骨骼系

统会影响免疫系统,免疫细胞和细胞因子反过来也会影响骨骼稳态和炎症性骨科疾病的病理过程,并发现了间充质干细胞、成骨细胞和破骨细胞等骨细胞与 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞之间的相互作用,且骨骼系统和免疫系统均表达的一系列细胞因子和分子促成这些复杂的相互作用<sup>[4]</sup>。了解 AS 的骨免疫机制将有助于更好地了解其发病机制,并探索新的疗法。

## 1 AS 中的免疫系统

在 AS 的发病机制中,免疫系统失调可导致各种免疫细胞分泌的炎症因子发生变化,进而导致骨

酪代谢紊乱<sup>[5]</sup>。免疫系统分为固有免疫系统和适应性免疫系统。固有免疫系统是宿主防御的第一道防线,可立即对外来或内源性抗原做出反应,引起非特异性应答,固有免疫细胞包括树突状细胞(dendritic cells, DC)、巨噬细胞(macrophages,  $m\phi$ )以及自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)等。适应性免疫应答是指体内抗原特异性 T/B 淋巴细胞接受抗原刺激后,自身活化、增殖、分化为效应细胞,进而识别“自身”和“非己”,有效排除体内抗原性异物的免疫过程,适应性免疫细胞主要包括 T 细胞和 B 细胞,分别参与细胞免疫和体液免疫过程。固有免疫系统和适应性免疫系统在 AS 的病理进展中都发挥着不同的重要作用。

### 1.1 固有免疫系统

DC 是免疫系统的守护者,在免疫反应的启动和调控中起关键作用。DC 能够刺激  $CD4^+$  T 细胞和  $CD8^+$  T 细胞反应,并且参与 B 细胞产生免疫球蛋白,因此在固有免疫和适应性免疫中都起关键作用。根据它们的位置分布、表面标记和功能作用,DC 可以分为  $CD1c^+$  DC (常规 DC1)、 $CD141^+$  DC (常规 DC2)、单核细胞来源的 DC ( $M\phi$ -DC 或 MD-DC)、浆细胞样 DC (pDC)、朗格汉斯细胞和炎性 DC。其中  $CD1c^+$  DC 细胞表达骨髓抗原  $CD11b$ 、 $CD11c$ 、 $CD13$ 、 $CD33$ 、 $CD172$  和  $CD45RO$ ;  $CD141^+$  DC 表达较少的  $CD11b$  和  $CD11c$ ; pDC 具有浆细胞形态并表达  $CD4$ 、BDCA-2、人白细胞 DR 抗原、 $CD123$ 、Toll 样受体 7 (Toll-like receptor 7, TLR7) 和 TLR9, 但是不表达  $CD14$  和  $CD11c$ ; 朗格汉斯细胞缺乏一些重要的 TLRs, 但它们可以诱导调节性 T 细胞(regulatory cells, Treg)和白细胞介素(interleukin, IL)-22 的产生<sup>[6]</sup>。据报道,AS 患者的骨髓和外周血中 pDC 增加,并且患者血浆中 pDC 分泌的炎性细胞因子包括肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-6 和 IL-23 显著增加<sup>[7]</sup>。另一项研究还表明,AS 患者的循环  $CD1c^+$  DCs 数量减少,而能够诱导  $CCR6^+$  T 细胞的  $CD14^+$   $CD16^+$  单核细胞数量增加,导致 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的聚集,进而导致 AS 的相关表现<sup>[8]</sup>。根据多项研究,DCs 能够调节破骨细胞的形成和功能, $CD11c^+$  DC 可以在与  $CD4^+$  T 细胞的免疫相互作用过程中发育成功能性破骨细胞,并有效诱导骨吸收<sup>[9]</sup>。此外,成熟的 DCs 还通过刺激辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 的活化和增殖来促进 IL-17 的分泌,从而增强破骨细胞生成<sup>[10]</sup>。

$m\phi$  作为吞噬细胞和抗原呈递细胞在固有免疫和宿主保护中起关键作用,其功能包括吞噬、抗原

呈递和修复及响应各种信号和环境。 $m\phi$  可分为 2 个主要种群: M1  $m\phi$  和 M2  $m\phi$ 。在小鼠 AS 模型研究中,发现用 IL-4 将 M1 亚型极化为 M2 亚型可以抑制关节炎的严重程度和发生率<sup>[11]</sup>。在 AS 患者的骶髂组织样本中发现有大量的  $CD68^+$   $m\phi$  和破骨细胞富集,并且  $m\phi$  分泌的 IL-1 $\beta$  和  $m\phi$  移动抑制因子增加,从而促进炎症<sup>[12]</sup>。

NK 是固有免疫系统的重要组成部分,可在一线监控细胞内细菌、病毒和癌细胞的情况, NK 占外周血单个核细胞的 5%~15%,存在于脾、扁桃体和淋巴结等次级淋巴组织以及皮肤、肝脏、肺和肠等其他器官中<sup>[13]</sup>。NK 细胞表达  $CD56$  和  $CD16$  但是缺乏  $CD3$ , 根据  $CD56$  的表达,它们可以分为  $CD56^{\dim}$  NK 和  $CD56^{\text{bright}}$  NK 2 个主要亚群<sup>[14]</sup>。 $CD56^{\dim}$  NK 细胞主要在循环外周并表达穿孔素和抑制性杀伤免疫球蛋白样受体,然而, $CD56^{\text{bright}}$  NK 细胞更多地存在于淋巴结和扁桃体等次级淋巴组织中<sup>[15]</sup>。AS 患者的  $CD56^{\dim}$   $CD16^+$  NK 细胞百分比明显更高,并且癌胚抗原相关细胞黏附分子 1 的表达显著增加<sup>[16]</sup>。NK 细胞同时具有激活和抑制受体,人们普遍认为,AS 患者比健康个体具有更多的激活受体,这为 NK 细胞提供更多的激活信号,这些信号可以募集其他免疫细胞导致 AS 出现过度的免疫状态<sup>[17]</sup>。

### 1.2 适应性免疫系统

大量研究表明, T 细胞在 AS 的发展中起着至关重要的作用。T 细胞是适应性免疫系统的重要组成部分之一,根据细胞表面标记和细胞因子分泌的不同,  $CD4^+$  T 细胞分为 Th1、Th2、Th17 和 Treg 4 个亚群<sup>[18]</sup>。其中 Th1 分泌干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、IL-2 和 TNF- $\alpha$  等细胞因子以激活其他免疫细胞并且有助于细胞免疫反应,而 Th2 分泌 IL-4、IL-5、IL-9、IL-10 和 IL-13 等细胞因子促进体液免疫, 2015 年的一项研究发现轻度和重度 AS 患者的 Th1 细胞和 Th1/Th2 值显著增加,导致 IFN- $\gamma$  积累和持续的炎症加速 AS 进展<sup>[19]</sup>。Th17 细胞受转录因子信号转导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和 STAT5 调控,可产生 IL-17、IL-6、IL-26 和 IFN- $\gamma$  等细胞因子,是 IL-17 的主要来源,并且 IL-23 对于 Th17 细胞的增殖和存活至关重要,研究表明, IL-23/IL-17 通路在 AS 的发病机制中具有重要作用,并且 AS 患者血清的 IL-17 和 IL-23 水平以及 Th17 细胞的百分比显著增加<sup>[20-22]</sup>。Treg 表达 Foxp3、CD25 和 CD4, 并且通过表达细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, CTLA4), 以及分泌 IL-10 和转化生长因

子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 来抑制免疫反应, 研究结果显示疾病功能指数较差的患者外周血单个核细胞中 Treg 细胞的百分比显著上调, 并发现其表达与 Bath 强直性脊柱炎疾病活动性指数评分负相关<sup>[23-24]</sup>。根据细胞表面标记和细胞因子分泌的不同, CD8<sup>+</sup> T 细胞分为 Tc1、Tc17 和 Tc2 3 个亚群, Tc1 和 Tc17 分别通过产生 IFN- $\gamma$  和 IL-17 介导炎症反应, 而 Tc2 通过产生 IL-4、IL-5 和 IL-10 在自身免疫性疾病中具有保护作用<sup>[18]</sup>。CD8<sup>+</sup> T 细胞通过几种不同的机制发挥致病作用, 包括通过分泌穿孔素/颗粒酶或通过 Fas/FasL 途径等导致靶细胞直接裂解, 以及产生 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-17 等炎症细胞因子导致慢性免疫反应。研究表明, CD8<sup>+</sup> T 细胞的不同亚型与 AS 进展有关, 与健康对照组相比, AS 患者的 Tc1 细胞和 Tc17 细胞百分比及其分泌的细胞因子 IFN- $\gamma$  和 IL-17 显著升高, 而 Tc2 的百分比在各组之间比较差异没有统计学意义<sup>[25]</sup>。

B 淋巴细胞是免疫系统的一种重要细胞, 其主要的功能是包括产生抗体、递呈抗原和分泌细胞因子参与免疫调节。在 AS 患者中也观察到异常激活的 B 细胞, 已发现 AS 中 B 细胞亚型比例失衡, 如 CD27<sup>+</sup> B 细胞数量减少, 而 CD86<sup>+</sup> B 细胞和 CD27<sup>-</sup>CD95<sup>+</sup> B 细胞数量增加<sup>[26]</sup>。B 细胞能够调节骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 和核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配体 (receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL) 的水平, RANKL 可以与破骨细胞前体上的 RANK 结合, 诱导破骨细胞成熟和活化, 从而引起骨吸收, OPG 可以通过与 RANKL 竞争性结合并阻断 RANKL 与其受体 RANK 之间的相互作用来抑制破骨细胞的激活<sup>[27]</sup>。

## 2 AS 中的骨骼系统

骨组织中主要有骨原细胞、成骨细胞、骨细胞和破骨细胞 4 种类型的细胞, 其中成骨细胞产生有机基质并帮助矿化, 而破骨细胞导致骨骼降解<sup>[28]</sup>。在正常生理条件下, 成骨细胞和破骨细胞的偶联活性维持了骨形成和骨吸收的动态平衡, 维持了骨骼的机械结构和强度。但是, 在发炎的情况下成骨细胞和破骨细胞的活性是不平衡的, 导致骨骼过度吸收或形成过多<sup>[29]</sup>。

### 2.1 间充质干细胞

间充质干细胞是一种多能基质细胞, 能够分化成成骨细胞、成软骨细胞和脂肪细胞以参与骨重塑, 并在维持骨稳态和调节炎症中发挥重要作用<sup>[30]</sup>。与来自健康供体的间充质干细胞相比, AS 患者的间

充质干细胞具有更高的诱导成骨分化和抑制破骨细胞生成能力<sup>[31-32]</sup>。不同水平的细胞因子对间充质干细胞有不同的调节作用, 低水平的 IL-17A 促进 TLR4<sup>+</sup> 间充质干细胞的极化, 并通过 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2)/STAT3 通路抑制成骨分化, 而高水平的 IL-17A 通过 Wnt10b/Runt 相关转录因子 2 (Runt related transcription factor 2, Runx2) 通路促进 TLR3<sup>+</sup> 间充质干细胞极化并增强成骨分化<sup>[33]</sup>。

### 2.2 成骨细胞

成骨细胞衍生自间充质干细胞, 可以产生类骨质, 是骨形成的主要细胞。其在细胞增殖、成熟和矿化的过程中受涉及  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin)、Runx2 和成骨细胞特异性转录因子 Osterix 的特定转录因子调控<sup>[34]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路是骨形成的关键调节因子, 可刺激成骨细胞分化和成熟, 导致骨形成和骨重塑, 在 AS 患者中发现较高的 Dickkopf 相关蛋白 1 (Dickkopf-associated protein 1, Dkk1) 水平, Dkk1 通过抑制 Wnt 信号减少新骨形成<sup>[35]</sup>。除此之外已知多种炎性因子调控成骨细胞的分化和功能, 其中, TNF- $\alpha$  通过抑制转录因子 Runx2 和 Osterix 的表达抑制成骨细胞分化, IFN- $\gamma$  通过增加 Runx2 和 Osterix 的表达促进成骨细胞分化<sup>[36]</sup>, 除此之外, IL-23 和 IL-17A 可以促进成骨细胞的活性和矿化<sup>[37]</sup>。

### 2.3 破骨细胞

破骨细胞来源于单核 m $\phi$ , 其分化依赖于 m $\phi$  集落刺激因子、RANKL 以及免疫球蛋白样受体诱导的共刺激信号, 激活这些受体会促使活化 T 细胞核因子 c1 的表达, 促进破骨细胞的分化<sup>[38]</sup>。据报道, CD16<sup>+</sup> 单核细胞通过 RANKL 信号调节破骨细胞, AS 患者中有较少的 CD16<sup>+</sup> 单核细胞<sup>[39]</sup>。除此之外, 多种炎性因子可以调控破骨细胞活性和功能, 其中 TNF- $\alpha$  通过上调 RANKL 的表达, 从而激活破骨细胞, IL-17A 通过直接促进破骨细胞表达 RANKL, 从而激活破骨细胞, 导致骨质破坏<sup>[40]</sup>。而 IFN- $\gamma$ 、IL-4 和 IL-13 可以通过上调 OPG 抑制 RANKL 的形成, 抑制骨质破坏, 促进新骨形成<sup>[41]</sup>。

## 3 AS 的免疫学

### 3.1 TNF 抑制剂

目前批准用于 AS 的肿瘤坏死因子抑制剂 (TNF inhibitor, TNFi) 包括英夫利昔单抗、注射用依那西普、阿达木单抗、赛妥珠单抗和戈利木单抗<sup>[42]</sup>。接受 TNFi 治疗的患者破骨细胞数量少于对照组, 此外, TNFi 治疗后 B 细胞、T 细胞、RANKL、IL-17A、IL-23 和 TGF- $\beta$  水平也降低<sup>[43]</sup>。在 AS 和其他 TNF 介导的



疾病中使用 TNFi 最主要的局限是低反应率和严重的不良反应。当前 TNFi 缺乏 TNF 受体 (TNF receptor, TNFR) 特异性, 这可能是限制其治疗的有效性和导致其产生某些不良反应的主要原因, 下一代 TNFi 应该能理想地抑制 TNFR1, 同时保留 TNFR2 的作用。目前许多药物已经采用了这种方法, 并正在开发多种选择性 TNFR1 拮抗剂, 选择性 TNFR2 激动剂以及混合的 TNFR1 拮抗剂和 TNFR2 激动剂, 可能为 AS 的治疗带来新的希望<sup>[44]</sup>。

### 3.2 靶向 IL-17

IL-17 在 AS 中发挥关键作用。在 AS 患者中, 血清 IL-17 水平升高, 循环中的 Th17 细胞数量增加, AS 患者小关节中检测到更多产生 IL-17 的细胞<sup>[21]</sup>。苏金单抗是人源的 IL-17A 重组单克隆抗体, 其作为用于治疗传统药物治疗效果不佳的活动性成人 AS 患者的临床用药已经获得欧洲委员会的批准<sup>[45]</sup>。除此之外, 还有其他靶向 IL-17 的药物, 依奇珠单抗也是与 IL-17A 结合的人类单克隆抗体, 已被美国食品药品监督管理局批准用于治疗 AS<sup>[46]</sup>。银屑病比美吉珠单抗是首个同时针对 IL-17A 和 IL-17F 的单克隆抗体, 研究表明其可改善 AS 患者的身体机能和炎症相关症状<sup>[47]</sup>。ABT-122 是一种针对 IL-17A 和 TNF- $\alpha$  的免疫球蛋白分子, 最近在针对 RA 和银屑病关节炎的 I 和 II 期临床试验中证明了其有效性<sup>[48-49]</sup>。CBP3052 是 CREB 结合蛋白 (CREB-binding protein, CBP)/P300 溴结构域的选择性抑制剂, 能够抑制 AS 患者和健康对照组中 Th17 细胞产生的细胞因子, 目前已经对其开展进一步研究<sup>[50]</sup>。

### 3.3 靶向 JAK 信号通路

JAK 途径的激活促进细胞因子、趋化因子和其他分子的表达, 这些因子促进白细胞的运输和细胞增殖, 从而导致炎症和自身免疫性疾病。因此, JAK 家族引起了人们对其治疗炎症性疾病的兴趣, 并且开发了一系列对 JAK1、JAK2 和 JAK3 和非受体酪氨酸蛋白激酶 2 具有不同选择性的各种 JAK 抑制剂<sup>[51]</sup>。如托法替尼是 JAK 的口服抑制剂, 可选择性抑制 JAK1、JAK2 和 JAK3, 但是对 JAK1 和 JAK3 的特异性高于 JAK2。乌帕替尼也是 JAK 的抑制剂, 对 JAK1 的选择性高于对 JAK2 和 JAK3, 除此之外还包括非戈替尼, 其对 JAK1 具有更高的选择性, 研究表明它们均可减轻成人活动性 AS 患者的疾病症状<sup>[52]</sup>。

## 4 结 语

AS 中免疫系统和骨骼系统的交叉调控在 AS 的形成、进展和治疗中起重要的调节作用。AS 中天

然免疫细胞、适应免疫细胞以及一系列细胞因子发生异常, 导致严重的免疫失调, 骨骼系统响应炎症刺激并根据免疫系统的调节发生损伤。因此靶向 AS 中的免疫细胞及炎性因子是 AS 治疗中的重要策略, 但是仍然需要更多的研究来阐明 AS 的骨免疫机制。探索免疫系统和骨骼系统之间的关系可能有助于阐明 AS 进展的病理机制, 并为有效治疗的发展提供了许多宝贵的见解。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 赵琳茹: 实验操作、论文撰写; 孔纯玉、李媛: 实验操作、支持性贡献; 龚宝琪: 设计实验、论文修改、研究指导、经费支持

## 参 考 文 献

- [1] Pedersen SJ, Maksymowych WP. The pathogenesis of ankylosing spondylitis: an update[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2019, 21(10): 58. DOI: 10.1007/s11926-019-0856-3.
- [2] Voruganti A, Bowness P. New developments in our understanding of ankylosing spondylitis pathogenesis[J]. *Immunology*, 2020, 161(2): 94-102. DOI: 10.1111/imm.13242.
- [3] Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system[J]. *Nature*, 2000, 408(6812): 535-536. DOI: 10.1038/35046196.
- [4] Tsukasaki M, Takayanagi H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(10): 626-642. DOI: 10.1038/s41577-019-0178-8.
- [5] Madej M, Nowak B, Świerkot J, et al. Cytokine profiles in axial spondyloarthritis[J]. *Reumatologia*, 2015, 53(1): 9-13. DOI: 10.5114/reum.2015.50551.
- [6] O'Keeffe M, Mok WH, Radford KJ. Human dendritic cell subsets and function in health and disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(22): 4309-4325. DOI: 10.1007/s00018-015-2005-0.
- [7] Liu CH, Chou CT, Chen CH, et al. Aberrant distribution and function of plasmacytoid dendritic cells in patients with ankylosing spondylitis are associated with unfolded protein response[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(6): 441-449. DOI: 10.1002/kjm2.12184.
- [8] Wright PB, McEntegart A, McCarey D, et al. Ankylosing spondylitis patients display altered dendritic cell and T cell populations that implicate pathogenic roles for the IL-23 cytokine axis and intestinal inflammation[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(1): 120-132. DOI: 10.1093/rheumatology/kev245.
- [9] Alnaeeli M, Penninger JM, Teng YT A. Immune interactions with CD4<sup>+</sup> T cells promote the development of functional osteoclasts from murine CD11c<sup>+</sup> dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2006, 177(5): 3314-3326. DOI: 10.4049/jimmunol.177.5.3314.
- [10] Dhodapkar K M, Barbuto S, Mathews P, et al. Dendritic cells mediate the induction of polyfunctional human IL17-producing cells (Th17-1 cells) enriched in the bone marrow of patients with myeloma[J]. *Blood*, 2008, 112(7): 2878-2885. DOI: 10.1182/blood-2008-03-143222.
- [11] Lin SS, Qiu MG, Chen JT. IL-4 modulates macrophage polarization in ankylosing spondylitis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(6): 2213-2222. DOI: 10.1159/000374026.
- [12] Palomo J, Dietrich D, Martin P, et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family: balance between agonists and antagonists in inflammatory

- diseases[J]. *Cytokine*, 2015, 76(1): 25-37. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.06.017.
- [13] Shi FD, Ljunggren HG, la Cava A, et al. Organ-specific features of natural killer cells [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11 (10): 658-671. DOI: 10.1038/nri3065.
- [14] Cooper MA, Fehniger TA, Turner SC, et al. Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56 (bright) subset[J]. *Blood*, 2001, 97(10): 3146-3151. DOI: 10.1182/blood.v97.10.3146.
- [15] Caligiuri MA. Human natural killer cells[J]. *Blood*, 2008, 112(3): 461-469. DOI: 10.1182/blood-2007-09-077438.
- [16] Mousavi T, Poormoghim H, Moradi M, et al. Phenotypic study of natural killer cell subsets in ankylosing spondylitis patients[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2009, 8(4): 193-198.
- [17] Jiao YL, Ma CY, Wang LC, et al. Polymorphisms of KIRs gene and HLA-C alleles in patients with ankylosing spondylitis: possible association with susceptibility to the disease[J]. *J Clin Immunol*, 2008, 28(4): 343-349. DOI: 10.1007/s10875-008-9183-6.
- [18] Baeten D, Kruihof E, van den Bosch F, et al. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondylarthropathy: histologic findings in eight patients from an open-label pilot study[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(1): 186-195. DOI: 10.1002/1529-0131(200101)44:1<186::AID-ANR25>3.0.CO;2-B.
- [19] Wang CG, Liao QD, Hu YH, et al. T lymphocyte subset imbalances in patients contribute to ankylosing spondylitis[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(1): 250-256. DOI: 10.3892/etm.2014.2046.
- [20] Jandus C, Bioley G, Rivals JP, et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(8): 2307-2317. DOI: 10.1002/art.23655.
- [21] Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(6): 1647-1656. DOI: 10.1002/art.24568.
- [22] Li XY, Chen LN, Wu ZB, et al. Levels of circulating Th17 cells and regulatory T cells in ankylosing spondylitis patients with an inadequate response to anti-TNF- $\alpha$  therapy[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(1): 151-161. DOI: 10.1007/s10875-012-9774-0.
- [23] Ciccica F, Accardo-Palumbo A, Giardina A, et al. Expansion of intestinal CD4<sup>+</sup>CD25<sup>(high)</sup> Treg cells in patients with ankylosing spondylitis: a putative role for interleukin-10 in preventing intestinal Th17 response[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(12): 3625-3634. DOI: 10.1002/art.27699.
- [24] Liao HT, Lin YF, Tsai CY, et al. Regulatory T cells in ankylosing spondylitis and the response after adalimumab treatment[J]. *Joint Bone Spine*, 2015, 82(6): 423-427. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.03.003.
- [25] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 787-795. DOI: 10.1172/JCI59643.
- [26] Niu XY, Zhang HY, Liu YJ, et al. Peripheral B-cell activation and exhaustion markers in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Life Sci*, 2013, 93(18-19): 687-692. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.09.003.
- [27] Gamal RM, Gamal WM, Ghandour AM, et al. Study of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand system association with inflammation and atherosclerosis in systemic sclerosis[J]. *Immunol Invest*, 2018, 47(3): 241-250. DOI: 10.1080/08820139.2017.1423499.
- [28] Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C. Genetic control of bone formation[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2009, 25: 629-648. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113308.
- [29] Adamopoulos IE. Inflammation in bone physiology and pathology[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(1): 59-64. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000449.
- [30] Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation[J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 13(4): 392-402. DOI: 10.1016/j.stem.2013.09.006.
- [31] Zheng G, Xie ZY, Wang P, et al. Enhanced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in ankylosing spondylitis: a study based on a three-dimensional biomimetic environment[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 350. DOI: 10.1038/s41419-019-1586-1.
- [32] Liu WJ, Wang P, Xie ZY, et al. Abnormal inhibition of osteoclastogenesis by mesenchymal stem cells through the miR-4284/CXCL5 axis in ankylosing spondylitis[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 188. DOI: 10.1038/s41419-019-1448-x.
- [33] He T, Huang Y, Zhang C, et al. Interleukin-17A-promoted MSC2 polarization related with new bone formation of ankylosing spondylitis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(57): 96993-97008. DOI: 10.18632/oncotarget.20823.
- [34] Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by transcription factors[J]. *J Cell Biochem*, 2006, 99(5): 1233-1239. DOI: 10.1002/jeb.20958.
- [35] Kwon SR, Lim MJ, Suh CH, et al. Dickkopf-1 level is lower in patients with ankylosing spondylitis than in healthy people and is not influenced by anti-tumor necrosis factor therapy[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(8): 2523-2527. DOI: 10.1007/s00296-011-1981-0.
- [36] Ding J, Ghali O, Lencel P, et al. TNF-alpha and IL-1beta inhibit RUNX2 and collagen expression but increase alkaline phosphatase activity and mineralization in human mesenchymal stem cells[J]. *Life Sci*, 2009, 84(15-16): 499-504. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.01.013.
- [37] Jo S, Kang SM, Han J, et al. Accelerated osteogenic differentiation of human bone-derived cells in ankylosing spondylitis[J]. *J Bone Miner Metab*, 2018, 36(3): 307-313. DOI: 10.1007/s00774-017-0846-3.
- [38] Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(4): 650-657. DOI: 10.1093/rheumatology/ket387.
- [39] Caparbo VF, Saad CGS, Moraes JC, et al. Monocytes from male patients with ankylosing spondylitis display decreased osteoclastogenesis and decreased RANKL/OPG ratio[J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(11): 2565-2573. DOI: 10.1007/s00198-018-4629-z.
- [40] Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(10): 763-776. DOI: 10.1038/nrd3794.
- [41] Amarasekara DS, Yun H, Kim S, et al. Regulation of osteoclast differentiation by cytokine networks[J]. *Immune Netw*, 2018, 18(1): e8. DOI: 10.4110/in.2018.18.e8.
- [42] Lata M, Hettinghouse AS, Liu CJ. Targeting tumor necrosis factor receptors in ankylosing spondylitis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1442(1): 5-16. DOI: 10.1111/nyas.13933.
- [43] Perpétuo IP, Raposeiro R, Caetano-Lopes J, et al. Effect of tumor necrosis factor inhibitor therapy on osteoclasts precursors in ankylosing spondylitis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144655. DOI: 10.1371/journal.pone.0144655.



- [20] 刘慧梅, 张瑞梅, 刘加彬, 等. 胸水 IFN- $\gamma$ 、ADA 在结核性胸膜炎中的诊断价值研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2016, 35(6): 985-988. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2016.06.032.  
Liu HM, Zhang RM, Liu JB, et al. The diagnosis value of pleural fluid IFN- $\gamma$  and ADA in tuberculous pleurisy [J]. J Southeast Univ Med Sci Ed, 2016, 35(6): 985-988. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2016.06.032.
- [21] 李芳, 张坚, 郝雪琦, 等. 胸腔积液中 IL-27 和 IFN- $\gamma$  检测对结核性胸膜炎的诊断价值[J]. 吉林大学学报(医学版), 2019, 45(2): 353-358. DOI: 10.13481/j.1671-587x.20190224.  
Li F, Zhang J, Hao XQ, et al. Values of IL-27 and IFN- $\gamma$  in pleural effusion in diagnosis of tuberculous pleuritis[J]. J Jilin Univ Med Ed, 2019, 45(2): 353-358. DOI: 10.13481/j.1671-587x.20190224.
- [22] Changchien CY, Chen Y, Chang HH, et al. Effect of malignant-associated pleural effusion on endothelial viability, motility and angiogenesis in lung cancer[J]. Cancer Sci, 2020, 111(10): 3747-3758. DOI: 10.1111/cas.14584.
- [23] Kim HR, Kim BR, Park RK, et al. Diagnostic significance of measuring vascular endothelial growth factor for the differentiation between malignant and tuberculous pleural effusion[J]. Tohoku J Exp Med, 2017, 242(2): 137-142. DOI: 10.1620/tjem.242.137.
- [24] Li ZZ, Qin WZ, Li L, et al. Diagnostic accuracy of pleural fluid tumor necrosis factor- $\alpha$  in tuberculous pleurisy: a meta-analysis[J]. J Res Med Sci, 2015, 20(7): 701-706. DOI: 10.4103/1735-1995.166230.
- [25] Li Z, Qin W, Li L, et al. The S100 protein family in lung cancer[J]. Clin Chimica Acta, 2021, 520: 67-70. DOI: 10.1016/j.cca.2021.05.028.
- [26] Wang T, Wang N, Zhang LP, et al. S100A2: A potential biomarker to differentiate malignant from tuberculous pleural effusion[J]. Indian J Cancer, 2021, 58(2): 241-247. DOI: 10.4103/ijc.IJC\_149\_19.
- [27] Chen S, Wang YF, An L, et al. The diagnostic value of survivin in malignant pleural effusion: a meta-analysis[J]. Clin Chim Acta, 2015, 441: 142-147. DOI: 10.1016/j.cca.2014.12.029.
- [28] 李雪娜, 尹雅芙, 杜补林, 等. 恶性胸腔积液与结核性胸腔积液  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像的影像学特征比较[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36 (3): 206-210. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.03.002.  
Li XN, Yin YF, Du BL, et al. Comparison of imaging features of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in malignant pleural effusion and tuberculosis pleural effusion[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 36(3): 206-210. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.03.002.
- [29] van der Geest KSM, Treglia G, Glaudemans AWJM, et al. Diagnostic value of  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT for treatment monitoring in large vessel vasculitis: A systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(12): 3886-3902. DOI: 10.1007/s00259-021-05362-8.
- [30] Malherbe ST, Chen RY, Dupont P, et al. Quantitative  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT scan characteristics correlate with tuberculosis treatment response[J]. EJNMMI Res, 2020, 10(1): 8. DOI: 10.1186/s13550-020-0591-9.

(收稿日期:2022-07-15)

(上接第 557 页)

- 10.1371/journal.pone.0144655.
- [44] Shibata H, Yoshioka Y, Abe Y, et al. The treatment of established murine collagen-induced arthritis with a TNFR1-selective antagonistic mutant TNF[J]. Biomaterials, 2009, 30(34): 6638-6647. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.08.041.
- [45] Tahir H. Therapies in ankylosing spondylitis-from clinical trials to clinical practice[J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(suppl\_6): vi23-vi28. DOI: 10.1093/rheumatology/key152.
- [46] Garcia-Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management[J]. F1000Res, 2018, 7: F1000FacultyRev-F1000Faculty1512. DOI: 10.12688/f1000research.14956.1.
- [47] van der Heijde D, Gensler LS, Deodhar A, et al. Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(5): 595-604. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-216980.
- [48] Genovese MC, Weinblatt ME, Mease PJ, et al. Dual inhibition of tumour necrosis factor and interleukin-17A with ABT-122: open-label long-term extension studies in rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(11): 1972-1981. DOI: 10.1093/rheumatology/key173.
- [49] Fleischmann RM, Wagner F, Kivitz AJ, et al. Safety, tolerability, and pharmacodynamics of ABT-122, a tumor necrosis factor- and interleukin-17-targeted dual variable domain immunoglobulin, in patients with rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(12): 2283-2291. DOI: 10.1002/art.40319.
- [50] Hammitzsch A, Tallant C, Fedorov O, et al. CBP30, a selective CBP/p300 bromodomain inhibitor, suppresses human Th17 responses[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(34): 10768-10773. DOI: 10.1073/pnas.1501956112.
- [51] Kerschbaumer A, Smolen JS, Nash P, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research[J]. RMD Open, 2020, 6(3): e001374. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001374.
- [52] Lee YH, Song CG. Janus kinase inhibitors for treating active ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Z Rheumatol, 2022, 81(1): 71-76. DOI: 10.1007/s00393-020-00948-3.

(收稿日期:2022-05-18)