

- croRNA - 181a - 5p and microRNA - 4454 as mediators of facet cartilage degeneration[J]. JCI Insight, 2016, 1(12): e86820
- 9 Das SG, Romagnoli M, Mineva ND, *et al.* miR - 720 is a downstream target of an ADAM8 - induced ERK signaling cascade that promotes the migratory and invasive phenotype of triple - negative breast cancer cells[J]. Breast Cancer Res, 2016, 18(1): 40
- 10 Barile L, Vassalli G. Exosomes; therapy delivery tools and biomarkers of diseases[J]. Pharmacol Ther, 2017, 174: 63 - 78
- 11 焦强, 魏垒, 卫小春, 等. 血清中骨关节炎生物标记物与关节软骨早期损伤关系[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(7): 453 - 458
- 12 Kolhe R, Hunter M, Liu S, *et al.* Gender - specific differential expression of exosomal miRNA in synovial fluid of patients with osteoarthritis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2029
- 13 Zhao Y, Xu J. Synovial fluid - derived exosomal lncRNA PCGEM1 as biomarker for the different stages of osteoarthritis[J]. Int Orthop, 2018, 42(12): 2865 - 2872
- 14 Venugopal C, Shamir C, Senthilkumar S, *et al.* Dosage and passage dependent neuroprotective effects of exosomes derived from rat bone marrow mesenchymal stem cells: an in vitro analysis[J]. Curr Gene Ther, 2017, 17(5): 379 - 390
- 15 Zhang S, Chuah SJ, Lai RC, *et al.* MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity[J]. Biomaterials, 2018, 156: 16 - 27
- 16 Liu Y, Lin L, Zou R, *et al.* MSC - derived exosomes promote proliferation and inhibit apoptosis of chondrocytes via lncRNA - KLF3 - AS1/miR - 206/GIT1 axis in osteoarthritis[J]. Cell Cycle, 2018, 17(21 - 22): 2411 - 2422
- 17 Ma D, Kou X, Jin J, *et al.* Hydrostatic compress force enhances the viability and decreases the apoptosis of condylar chondrocytes through integrin - FAK - ERK/PI3K pathway[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(11): 1847
- 18 Toh WS, Lai RC, Hui JHP, *et al.* MSC exosome as a cell - free MSC therapy for cartilage regeneration: implications for osteoarthritis treatment[J]. Semin Cell Dev Biol, 2017, 67: 56 - 64
- 19 朱海, 刘璠. 间充质干细胞来源外泌体在骨性关节炎中的应用[J]. 江苏医药, 2017, 43(16): 1181 - 1185
- 20 Tofiño - Vian M, Guillén MI, Alcaraz MJ. Extracellular vesicles: a new therapeutic strategy for joint conditions[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 153: 134 - 146
- 21 张军, 张耀明, 王正辉, 等. Sox9 诱导人脐血干细胞向软骨细胞分化的实验研究[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2015, 11(4): 221 - 224
- 22 Park HW, Kim YC, Yu B, *et al.* Alternative wnt signaling activates YAP/TAZ[J]. Cell, 2015, 162(4): 780 - 794
- 23 Tao SC, Yuan T, Zhang YL, *et al.* Exosomes derived from miR - 140 - 5p - overexpressing human synovial mesenchymal stem cells enhance cartilage tissue regeneration and prevent osteoarthritis of the knee in a rat model[J]. Theranostics, 2017, 7(1): 180 - 195
- 24 徐进, 罗超, 朱振国, 等. MSC 来源的外泌体在 OA 中潜在的免疫调节及抗炎作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(6): 1158 - 1164
- 25 刘宁, 谭文成, 夏吉生, 等. miR - 34a 靶向 MMP - 13 调控大鼠软骨细胞凋亡的机制[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2016, 37(2): 139 - 145
- 26 Chen L, Li DQ, Zhong J, *et al.* IL - 17RA aptamer - mediated repression of IL - 6 inhibits synovium inflammation in a murine model of osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartil, 2011, 19(6): 711 - 718

(收稿日期: 2020 - 10 - 16)

(修回日期: 2020 - 10 - 25)

生物制剂治疗类风湿关节炎对心血管风险影响的研究进展

胡娣萍 黎艳红 刘 毅

摘 要 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的自身免疫性疾病,生物类改善病情抗风湿药(disease - modifying antirheumatic drugs, DMARD)在该患者中的应用极大改善了疾病预后并提高了缓解度。RA 患者并发心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)的风险较正常人群显著增加, CVD 成为增加 RA 死亡风险的高危因素。因此,在治疗 RA 过程中,临床药物的选择是否增加心血管风险成为关注的热点。本文就目前 RA 常用的几种生物 DMARDs 在影响心血管风险方面进行论述。

关键词 生物制剂 类风湿关节炎 心血管风险 药物安全

中图分类号 R593.22

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.05.003

基金项目:国家重点研发计划项目(2016YFC0906201);中国博士后科学基金资助项目(2019M663522);四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程项目(ZYGD18015)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院风湿免疫科

通讯作者:刘毅,教授,主任医师,博士生导师,电子信箱:yi2006liu@163.com

类风湿关节炎是一种常见的累及关节及关节外器官的自身免疫性疾病,发生率为 0.5% ~ 1.0%,除关节受累外,可出现多种关节外临床表现,如类风湿结节、肺部病变、血管炎及全身多器官合并症损伤^[1]。研究发现,与普通人群比较,RA 患者发生 CVD 的风险显著增加,且 CVD 逐渐成为影响 RA 死亡风险的重要因素^[2]。因此,在选择治疗 RA 的药物时应注意药物本身对 CVD 的影响。

近年来,生物制剂即生物类改善病情抗风湿药(disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD)在治疗 RA 中的应用逐渐增加,显著改善疾病预后及提高疾病缓解度^[3]。目前批准用于治疗 RA 的生物 DMARDs 具有 4 种基本作用模式:①中和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)或 TNF 受体;②直接中和 IL-6 或阻断 IL-6R 及相关炎症信号;③抑制共刺激分子活化 T 细胞的第二刺激信号,从而抑制 T 细胞活化;④B 细胞耗竭^[1,4]。值得注意的是,关于生物 DMARDs 在治疗 RA 过程中的安全性及对心血管风险影响的研究越来越多,本文就近年来不同种类的生物 DMARDs 在治疗 RA 中对心血管风险的影响的相关研究进展进行综述,为临床医生针对 RA 合并 CVD 患者时对生物 DMARDs 的选择提供更多的依据。

一、TNF 拮抗剂

目前用于 RA 治疗的 TNF 拮抗剂的类型主要包括 TNF- α 中和性单克隆抗体、单克隆抗体片段和可溶性 TNF 受体构建体。以下 5 种 TNF 拮抗剂被批准用于 RA 治疗:依那西普(etanercept)、英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、赛妥珠单抗聚乙二醇(certolizumab pegol)和戈利木单抗(golimumab)^[1]。TNF 拮抗剂可降低滑膜组织及血液循环中促炎性细胞因子的水平,从而有效抑制关节炎症并改善软骨和骨损伤,还可减少 RA 患者体内 C 反应蛋白水平,同时改善胰岛素抵抗及脂质代谢。在临床上,TNF 拮抗剂可与甲氨蝶呤或其他 DMARDs 联合使用,当患者对传统 DMARDs 单药治疗无效时,TNF 拮抗剂常用作二线治疗^[5]。

TNF 拮抗剂用于疾病治疗时可改善血管的舒张功能和减轻动脉硬化的程度^[6,7]。其中血管舒张功能可通过测定动脉血流调节的血管舒张功能(flow-mediated vasodilation, FMD)来反映,而动脉硬化程度与颈总动脉内膜中层厚度(common carotid intima-media thickness, CCIMT)及脉波速度(pulse-wave ve-

locity, PWV)呈正相关。通过超声技术可评估 FMD、CCIMT 和 PWV,这些指标的异常可预测关节炎患者 CVD 的发展。Vegh 等^[8]对 36 例接受依那西普或赛妥珠单抗聚乙二醇治疗的 RA 患者和 17 例接受依那西普治疗的强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)患者进行了为期 12 个月的随访发现,6 个月时患者的肱动脉 FMD 明显改善,12 个月时 PWV 显著降低,CCIMT 未见明显变化。还有研究发现,治疗 RA 时短期使用 TNF 拮抗剂能够增加循环内皮祖细胞(circulating endothelial progenitor cells, EPC)的数量,而 EPCs 有助于受损内皮的恢复,从而限制动脉粥样硬化斑块的形成,因而 TNF 拮抗剂的使用可对 RA 患者的血管内皮功能产生积极影响^[9]。

有研究结果表明,接受依那西普或其他 TNF 拮抗剂治疗不会增加 RA 患者发生 CVD 的风险^[10,11]。而更多研究发现,与接受非生物 DMARDs 的患者比较,接受 TNF 拮抗剂治疗的患者发生 CVD(心绞痛、心肌梗死、冠状动脉搭桥术、经皮冠状动脉介入治疗、脑卒中/短暂性脑缺血发作等)的风险降低^[12,13]。Ljung 等^[14]则分析了接受 TNF 拮抗剂治疗的 RA 患者在对治疗反应不同(反应良好/中度反应/无反应)的情况下发生急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)风险的情况,发现对治疗反应良好的 RA 患者与对治疗中度反应或无反应的患者比较,发生 ACS 的风险明显降低,且该风险与普通人群发生 ACS 的风险相当。

由此可见 RA 患者使用 TNF 拮抗剂可改善血管内皮功能及减轻患者的动脉硬化程度,主要体现在 FMD 的改善、PWV 的降低以及 EPCs 水平的升高。同时,在治疗 RA 过程中,TNF 拮抗剂的使用不会增加甚至可能降低 CVD 发生的风险。

二、白介素 6 受体(interleukin-6, IL-6R)拮抗剂

托珠单抗(tocilizumab)是目前用于 RA 治疗的最主要的 IL-6R 拮抗剂^[1]。托珠单抗的潜在作用包括诱导产生和扩增调节性 B 细胞,减少促炎性细胞因子,减少 T 细胞相关细胞因子和记忆/活化 CD4⁺T 细胞产生的 IL-21,下调趋化因子,诱导滑膜液愈合相关基因的表达,以及增加骨保护素的表达。在临床上,托珠单抗可显著改善 RA 的症状,接受传统 DMARDs、甲氨蝶呤或 TNF 拮抗剂治疗无效的患者,可考虑接受托珠单抗治疗^[5]。

研究显示,托珠单抗用于疾病治疗时亦可改善内

皮功能和减轻动脉硬化程度^[15, 16]。Ruiz - Limón 等^[15]研究发现,托珠单抗可通过改善血管内皮功能,减轻白细胞的氧化应激,抑制单核细胞促炎及促血栓形成的过程,以及减少中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NET)的形成,进而减轻 RA 患者的促动脉粥样硬化性血栓形成状态。Bacchiega 等^[16]在 RA 患者接受 IL - 6R 拮抗剂治疗过程中发现,患者的 FMD 显著增加,血管内皮功能有所改善。

脂质相关的 CVD 风险指标包括高密度脂蛋白相关的血清淀粉样蛋白 A (high - density lipoprotein - associated serum amyloid - A, HDL - SAA)、分泌性磷脂酶 A₂ II A (secretory phospholipase A₂ II A, SPLA₂ II A) 和脂蛋白 A (lipoprotein A, LPA), 这些指标与 CVD 风险呈正相关^[17]。Gabay 等^[17]研究发现,在 RA 患者接受托珠单抗治疗 8 周后,低密度脂蛋白胆固醇(low - density lipoprotein cholesterol, LDL - C)、高密度脂蛋白胆固醇(high - density lipoprotein cholesterol, HDL - C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG)水平明显增高,而 HDL - SAA、SPLA₂ II A 和 LPA 水平的降低程度大于这些指标在 RA 患者接受阿达木单抗治疗后降低的程度。该研究提示,托珠单抗的使用可降低 RA 患者 CVD 相关风险指标的水平,虽然在一定程度上也增加了脂质水平。

另有研究结果显示,托珠单抗对无糖尿病的甲氨蝶呤难治性 RA 患者的胰岛素抵抗产生了快速(1h)而有益的效果,该结果提示 IL - 6R 对 RA 患者发生代谢综合征及 CVD 的相关机制具有潜在益处^[18]。Kim 等^[19]研究发现,接受托珠单抗治疗的患者发生心肌梗死或脑卒中的风险有所降低。

三、抗 CD20 单克隆抗体

利妥昔单抗(rituximab)是一种抗 B 细胞表面分子 CD20 的嵌合(小鼠/人)单克隆 IgG1 抗体,最初被用于治疗 B 细胞恶性肿瘤,例如非霍奇金淋巴瘤。目前在 RA 的治疗中,利妥昔单抗适用于传统 DMARDs 或至少一种 TNF 拮抗剂治疗效果不佳的中度至重度患者。在临床上,环磷酰胺或甲氨蝶呤与利妥昔单抗联合治疗对 RA 患者既安全又有效,而且不会增加感染的易感性,同时也不影响免疫球蛋白水平^[5]。

利妥昔单抗的 B 细胞耗竭作用同样被认为可改善血管内皮功能及减轻动脉硬化程度^[20]。Hsue 等^[21]在 20 例 RA 患者单次利妥昔单抗疗程(在基线

和第 15 天静脉滴注利妥昔单抗 1000mg)后进行随访发现,患者的 FMD 在第 12 周较基线有所改善,随后在第 24 周有所下降,尽管 TC 和 TG 水平在研究期间有所升高。Novikova 等^[20]研究发现,与对利妥昔单抗治疗中度反应或无反应的 RA 患者比较,对治疗反应良好的患者的 CCIMT 有所减小,动脉粥样硬化指数有所降低,动脉僵硬有所改善,虽然 TC 及 HDL 水平有所升高。Provan 等^[22]对接受不同生物 DMARDs 治疗的 RA 患者进行随访发现,在接受利妥昔单抗治疗 12 个月后,RA 患者的 PWV 显著降低。

综上所述,利妥昔单抗可通过改善 FMD,降低 PWV 以及减小 CCIMT,进而可能降低 RA 患者发生 CVD 的风险。而对于接受利妥昔单抗治疗过程中 RA 患者体内脂质水平的变化受到何种影响,尚无定论。

四、抑制 T 细胞活化生物制剂

阿巴西普(abatacept)是目前可抑制促炎信号级联上游炎症的新型生物 DMARDs,是一种人 IgG1 抗体 Fc 段和细胞毒 T 细胞抗原 - 4 (cytotoxic T - lymphocyte antigen - 4, CTLA - 4) 的融合蛋白^[23]。阿巴西普通过阻碍 CTLA - 4 部分与抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC)表面的 CD80 或 CD86 的结合,抑制 CD80/86 介导的共刺激信号从 APCs 至 T 细胞的转导,进一步抑制 T 细胞活化。在临床上,阿巴西普常被用于治疗对传统 DMARDs 或 TNF 拮抗剂治疗反应不佳的中度至重度活动性成年 RA 患者^[5]。

不同的关于阿巴西普对 CVD 风险影响的研究得出了不同结论。Mathieu 等^[24]研究发现,与基线比较,在接受阿巴西普治疗 6 个月后,RA 患者的 PWV 显著增高,同时 TC、LDL - C 和 HDL - C 的水平升高。该结果表明,阿巴西普的使用可能加重了 RA 患者的动脉硬化程度。尽管研究者认为 PWV 的变化与 28 个关节疾病活动度评分(disease activity score of 28 joints, DAS28)显著相关,而该研究中所观察到的 PWV 增高可能跟治疗过程中全身炎症反应控制不佳有关^[24]。Kang 等^[25]得出不同结论,发现与 TNF 拮抗剂比较,阿巴西普的使用适度降低了 RA 患者心肌梗死及冠状动脉血运重建的风险,尤其合并糖尿病的 RA 患者在接受阿巴西普治疗后,发生 CVD 的风险比接受 TNF 拮抗剂治疗后发生 CVD 的风险降低了 26%。Benucci 等^[26]研究认为阿巴西普的使用对 RA 合并 CVD 的风险没有影响,他们发现 RA 患者接受阿巴西普治疗 12 个月期间,CCIMT 和 FMD 保持

稳定。

关于阿巴西普对 CVD 风险影响的研究相对较少,目前已有的研究对于阿巴西普的使用在影响 RA 患者发生 CVD 风险的方面尚无定论。

五、展 望

CVD 是影响 RA 患者生存质量的重要并发症之一,也是目前影响 RA 死亡风险的重要因素之一。近年来生物 DMARDs 在 RA 及其他风湿性疾病治疗中的使用越来越广泛,也有越来越多的 RA 患者从中受益。因此,随着可选择用于 RA 治疗的生物 DMARDs 越来越多,该类药物的安全性将越发受到重视。本文通过文献研究发现,不同种类的生物 DMARDs 在治疗 RA 的过程中不会增加甚至可能降低 RA 合并 CVD 的风险,同时改善血管内皮功能及减轻动脉硬化程度。但关于生物 DMARDs 对 RA 患者合并 CVD 的风险产生影响的机制尚未完全阐明,未来还需要开展更多的研究来论证生物 DMARDs 在治疗 RA 及其他风湿性疾病过程中的安全性,为临床医生在药物的选择上提供更有力的依据。

参考文献

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2023–2038
- Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, *et al.* EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1): 17–28
- Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, *et al.* Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 760–770
- Rein P, Mueller RB. Treatment with biologicals in rheumatoid arthritis: an overview[J]. *Rheumatol Ther*, 2017, 4(2): 247–261
- Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 880
- Oberoi R, Schuett J, Schuett H, *et al.* Targeting tumor necrosis factor- α with adalimumab: effects on endothelial activation and monocyte adhesion[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0160145
- Pina T, Corrales A, Lopez-Mejias R, *et al.* Anti-tumor necrosis factor- α therapy improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe psoriasis: a 6-month prospective study[J]. *J Dermatol*, 2016, 43(11): 1267–1272
- Vegh E, Kerekes G, Puszta A, *et al.* Effects of 1-year anti-TNF- α therapy on vascular function in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis[J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(3): 427–436
- Spinelli FR, Metere A, Barbati C, *et al.* Effect of therapeutic inhibition of TNF on circulating endothelial progenitor cells in patients with

- rheumatoid arthritis[J]. *Mediat Inflamm*, 2013, 2013: 537539
- Deodhar A, Bitman B, Yang Y, *et al.* The effect of etanercept on traditional metabolic risk factors for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(12): 3045–3052
- Low ASL, Lunt M, Mercer LK, *et al.* Association between ischemic stroke and tumor necrosis factor inhibitor therapy in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthr Rheumatol*, 2016, 68(6): 1337–1345
- Low ASL, Symmons DPM, Lunt M, *et al.* Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(4): 654–660
- Lee JL, Sinnathurai P, Buchbinder R, *et al.* Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 171
- Ljung L, Rantapaa-Dahlqvist S, Jacobsson LTH, *et al.* Response to biological treatment and subsequent risk of coronary events in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(12): 2087–2094
- Ruiz-Limón P, Ortega R, Arias de la Rosa I, *et al.* Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation[J]. *Transl Res*, 2017, 183: 87–103
- Bacchiera BC, Bacchiera AB, Usnayo MJ, *et al.* Interleukin 6 inhibition and coronary artery disease in a high-risk population: a prospective community-based clinical study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(3): e005038
- Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A, *et al.* Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(10): 1806–1812
- Castaneda S, Remuzgo-Martinez S, Lopez-Mejias R, *et al.* Rapid beneficial effect of the IL-6 receptor blockade on insulin resistance and insulin sensitivity in non-diabetic patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37(3): 465–473
- Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, *et al.* Cardiovascular safety of tocilizumab versus tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a multi-database cohort study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(6): 1154–1164
- Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV, *et al.* The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness, and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis[J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(2): 202–207
- Hsue PY, Scherzer R, Grunfeld C, *et al.* Depletion of B-cells with rituximab improves endothelial function and reduces inflammation among individuals with rheumatoid arthritis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(5): e001267
- Provan SA, Berg LJ, Hammer HB, *et al.* The impact of newer biological disease modifying anti-rheumatic drugs on cardiovascular risk factors: a 12-month longitudinal Study in Rheumatoid arthritis patients treated with rituximab, abatacept and tocilizumab [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130709

(下转第 14 页)

- scaffold for bone tissue regeneration[J]. Mater Sci Eng C, 2020, 107(2): 110195
- 10 Aleš P, Libor K, Monika S, *et al.* Bacterial resistance to silver nanoparticles and how to overcome it[J]. Nat Nanotechnol, 2018, 13(1): 65–71
- 11 Azeena S, Subhpradha N, Selvamurugan N, *et al.* Antibacterial activity of agricultural waste derived wollastonite doped with copper for bone tissue engineering[J]. Mater Sci Eng C, 2017, 71(2): 1156–1165
- 12 Sandra SS, Shruti S, Salinas AJ, *et al.* In vitro antibacterial capacity and cytocompatibility of SiO₂–CaO–P₂O₅ mesoporous glass scaffolds enriched with ZnO[J]. J Mater Chem B, 2014, 2(30): 4836–4847
- 13 Feng H, Wang G, Jin W, *et al.* Systematic study of inherent antibacterial properties of magnesium–based biomaterials[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8(15): 9662–9673
- 14 Zamani D, Moztarzadeh F, Bizari D. Alginate–bioactive glass containing Zn and Mg composite scaffolds for bone tissue engineering[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 138(17): 1256–1267
- 15 Kavitha T, Haider S, Kamal T, *et al.* Thermal decomposition of metal complex precursor as route to the synthesis of Co₃O₄ nanoparticles: antibacterial activity and mechanism[J]. J Alloys Compd, 2017, 704(15): 296–302
- 16 Lin WC, Yao C, Huang TY, *et al.* Long–term in vitro degradation behavior and biocompatibility of polycaprolactone/c–obalt–substituted hydroxyapatite composite for bone tissue engineering[J]. Dent Mater, 2019, 35(5): 751–762
- 17 Sundarabharathi L, Chinnaswamy M, Ponnammma D, *et al.* Investigation of antimicrobial properties and invitro bioactivity of Ce³⁺–Sr²⁺ dual–substituted nano hydroxyapatites[J]. J Am Ceram Soc, 2019, 102(1): 144–157
- 18 Pankongadisak P, Suwantong O. Enhanced properties of injectable chitosan–based thermogelling hydrogels by silk fibroin and longan seed extract for bone tissue engineering[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 138(18): 412–424
- 19 Zia I, Mirza S, Jolly R, *et al.* Trigonella foenum graecum seed polysaccharide coupled nano hydroxyapatite–chitosan: ternary nanocomposite for bone tissue engineering[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 124(4): 88–101
- 20 Soraya F, Nona N, Amideddin N, *et al.* Electrospun poly–caprolactone/graphene oxide/quercetin nanofibrous scaffold for wound dressing: evaluation of biological and structural properties[J]. Life Sci, 2020, 257(18): 118062
- 21 Sun H, Hu C, Zhou C, *et al.* 3D printing of calcium phosphate scaffolds with controlled release of antibacterial functions for jaw bone repair[J]. Mater Des, 2020, 189(5): 108540
- 22 Rikeshwer PD, Gopal SB, Vijay PS, *et al.* Design and synthesis of cell selective α/β –diastereomeric peptidomimetic with potent in vivo antibacterial activity against methicillin resistant *S. aureus* [J]. Bioorg Chem, 2018, 76(1): 538–547
- 23 Zhao PC, Xue Y, Gao WN, *et al.* Bacillaceae–derived peptides antibiotics since 2000[J]. Peptides, 2018, 101(3): 10–16
- 24 Lei C, Liping S, Fengping W, *et al.* Enhancement in sustained release of antimicrobial peptide and BMP–2 from degradable three dimensional–printed PLGA scaffold for bone regeneration[J]. RSC Adv, 2019, 9(19): 10494–10507
- 25 Bai JF, Wang H, Gao W, *et al.* Melt electrohydrodynamic 3D printed poly(ϵ –caprolactone)/polyethylene glycol/roxithromycin scaffold as a potential anti–infective implant in bone repair[J]. Int J Pharm, 2020, 576(4): 118941
- 26 Milena S, Marija D, Ana J, *et al.* Antibacterial graphene–based hydroxyapatite/chitosan coating with gentamicin for potential applications in bone tissue engineering[J]. J Biomed Mater Res A, 2020, 108(11): 2175–2189
- 27 Dayaghi E, Bakhsheshi–Rad HR, Hamzah E, *et al.* Magnesium–zinc scaffold loaded with tetracycline for tissue engineering application: in vitro cell biology and antibacterial activity assessment[J]. Mater Sci Eng C, 2019, 102(9): 53–65
- 28 Luciano B, Juan L, Graciela S, *et al.* Antibacterial alginate/nano–hydroxyapatite composites for bone tissue engineering: assessment of their bioactivity, biocompatibility, and antibacterial activity[J]. Mater Sci Eng C, 2020, 115(10): 111101
- 29 Sedghi R, Shaabani A, Sayyari N. Electrospun triazole–based chitosan nanofibers as a novel scaffold for bone tissue repair and regeneration[J]. Carbohydr Polym, 2019, 230(4): 115707
- 30 Wang CH, Liu WS, Sun JF, *et al.* Non–toxic O–quaternized chitosan materials with better water solubility and antimicrobial function[J]. Int J Biol Macromol, 2016, 84(3): 418–427

(收稿日期: 2020–10–21)

(修回日期: 2020–10–26)

(上接第 10 页)

- 23 Bozec A, Luo Y, Engdahl C, *et al.* Abatacept blocks anti–citruilinated protein antibody and rheumatoid factor mediated cytokine production in human macrophages in IDO–dependent manner[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 24
- 24 Mathieu S, Couderc M, Glace B, *et al.* Effects of 6 months of abatacept treatment on aortic stiffness in patients with rheumatoid arthritis[J]. Biologics, 2013, 7(1): 259–264
- 25 Kang EH, Jin Y, Brill G, *et al.* Comparative cardiovascular risk of abatacept and tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with and without diabetes mellitus: a multidatabase cohort study[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(3): e007393
- 26 Benucci M, Bandinelli F, Damiani A, *et al.* Factors correlated with the improvement of endothelial dysfunction during Abatacept therapy in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Inflamm Res, 2018, 11: 247–252

(收稿日期: 2020–01–02)

(修回日期: 2020–01–08)