

- depends on TFRC m(6)A methylation[J]. *Theranostics*, 2020, 10 (26): 12072–12089
- 11 Chen M, Wei L, Law CT, *et al.* RNA N6-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS2[J]. *Hepatology*, 2018, 67 (6): 2254–2270
 - 12 Lan T, Li H, Zhang D, *et al.* KIAA1429 contributes to liver cancer progression through N6-methyladenosine-dependent post-transcriptional modification of GATA3[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18 (1): 186–199
 - 13 Bai Y, Yang C, Wu R, *et al.* YTHDF1 regulates tumorigenicity and cancer stem cell-like activity in human colorectal carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 332–344
 - 14 Kalkan R. Glioblastoma stem cells as a new therapeutic target for glioblastoma[J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2015, 9: 95–103
 - 15 Zhang C, Samanta D, Lu H, *et al.* Hypoxia induces the breast cancer stem cell phenotype by HIF-dependent and ALKBH5-mediated m(6)A-demethylation of NANOG mRNA[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113 (14): E2047–E2056
 - 16 Huang GZ, Wu QQ, Zheng ZN, *et al.* M6A-related bioinformatics analysis reveals that HNRNPC facilitates progression of OSCC via EMT[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12 (12): 11667–11684
 - 17 Descot A, Rex-Haffner M, Courtois G, *et al.* OTT-MAL is a de-regulated activator of serum response factor-dependent gene expression[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28 (20): 6171–6181
 - 18 Li Z, Weng H, Su R, *et al.* FTO plays an oncogenic role in acute myeloid leukemia as a n(6)-methyladenosine RNA demethylase[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31 (1): 127–141
 - 19 Li Y, Zheng JN, Wang EH, *et al.* The m6A reader protein YTHDC2 is a potential biomarker and associated with immune infiltration in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *PeerJ*, 2020, 8: e10385
 - 20 Yi L, Wu G, Guo L, *et al.* Comprehensive analysis of the PD-L1 and immune infiltrates of m(6)A RNA methylation regulators in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21: 299–314
 - 21 Zhang B, Wu Q, Li B, *et al.* m(6)A regulator-mediates methylation modification patterns and tumor microenvironment infiltration characterization in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 53–67
 - 22 Zhao X, Cui L. Development and validation of a m(6)A RNA methylation regulators-based signature for predicting the prognosis of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9 (10): 2156–2169
 - 23 Wang N, Lv H, Huang M. Impact of gender on survival in patients with laryngeal squamous cell carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13 (3): 573–581

(收稿日期: 2021-01-07)

(修回日期: 2021-01-10)

类风湿关节炎患者外周血腱糖蛋白 C 与 CD4⁺ T 细胞亚群的关系

王霞 谢戡芳 柏欢欢 张文琦 郝楠

摘要 **目的** 探讨类风湿关节炎(RA)患者外周血腱糖蛋白 C(TN-C)的表达,并分析其与 CD4⁺ T 细胞亚群及临床指标的相关性。**方法** 采用酶联免疫吸附法(ELISA)对 RA 患者($n=130$)和健康对照者($n=40$)进行血清 TN-C 检测,流式细胞术(FCM)检测所有受试者外周血 CD4⁺ T 细胞亚群的计数及百分比,并记录 RA 患者的各项临床指标。比较两组血清 TN-C 水平,分析其与外周血 CD4⁺ T 细胞亚群及临床指标的相关性。**结果** RA 患者血清 TN-C 水平显著高于对照组($P=0.000$);类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)阳性患者血清 TN-C 水平高于阴性患者($P<0.05$)。TN-C 的曲线下面积(AUC)为 0.85,敏感度为 63.10%,特异度为 95.00%,95% CI 为 0.79~0.91。与对照组、TN-C 正常组比较,TN-C 升高组 Treg 细胞计数及百分比降低,Th17/Treg 比值升高($P<0.01$)。RA 患者血清 TN-C 水平与 Treg 细胞计数及百分比均呈负相关($r=-0.368$ 、 -0.237 , $P<0.01$),与 Th17/Treg 比值呈正相关($r=0.229$, $P<0.05$)。**结论** RA 患者血清 TN-C 高表达,外周血 Th17/Treg 失衡,TN-C 可能通过影响 Th17/Treg 平衡参与 RA 过程。

关键词 类风湿关节炎 腱糖蛋白 C CD4⁺ T 细胞亚群

中图分类号 R593.22

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.06.021

基金项目:山西省自然科学基金资助项目(201803D31127)

作者单位:030001 太原,山西医科大学第二医院风湿免疫科

通讯作者:谢戡芳,电子信箱:xiexianfang@sxmu.edu.cn

Correlation between Tenascin - C and CD 4⁺ T Cell Subsets in Peripheral Blood of Patients with Rheumatoid Arthritis. Wang Xia, Xie

Jianfang, Bai Huanhuan, et al. Department of Rheumatology, Second Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi 030001, China

Abstract Objective To investigate the expression of tenascin - C (TN - C) in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis (RA), and analyze its correlation with CD 4⁺ T cell subsets and clinical indicators. **Methods** Serum TN - C was detected by enzyme - linked immunosorbent assay (ELISA) in RA patients ($n = 130$) and healthy controls ($n = 40$). Flow cytometry (FCM) was used to detect the numbers and percentage of CD 4⁺ T cell subsets in peripheral blood, and to record the clinical indexes of RA patients. The serum TN - C levels of the two groups were compared, and the correlation between TN - C levels and CD 4⁺ T cell subsets in peripheral blood and clinical indicators was analyzed. **Results** The level of TN - C in RA group was significantly higher than that in healthy control group ($P = 0.000$). The serum TN - C levels in patients with rheumatoid factor (RF) and anti - cyclic citrullinated peptide antibody (anti - CCP) were higher than those in patients with negative ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of TN - C was 0.85, and the sensitivity was 63.10%, and the specificity was 95.00%, and the 95% CI was 0.79 - 0.91. Compared with the control group and the normal TN - C group, the numbers and percentage of Treg cells in the increased TN - C group were decreased, and Th17/Treg ratio was increased ($P < 0.01$). In RA patients, the serum TN - C levels were negatively correlated with the numbers and percentage of Treg cell ($r = -0.368, -0.237, P < 0.01$), and positively correlated with Th17/Treg ratio ($r = 0.229, P < 0.05$). **Conclusion** In RA patients, serum TN - C is highly expressed, and the Th17/Treg in peripheral blood is out of balance. TN - C may be involved in the RA process by affecting Th17/Treg balance.

Key words Rheumatoid arthritis; Tenascin - C; CD4⁺ T cell subsets

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性进行性自身免疫性疾病,其特征为滑膜炎与血管翳形成,关节软骨和骨破坏,最终导致关节畸形和功能丧失^[1]。RA 的发生、发展是诸多淋巴细胞异常作用的结果,其中 CD4⁺ T 细胞亚群的失衡是导致 RA 发病的重要因素^[2]。腱糖蛋白 C (tenascin - C, TN - C) 是一种与组织损伤和重塑相关的细胞外基质糖蛋白,在健康成人组织中的表达非常有限,而在急性炎症刺激下可特异性表达上调,在慢性炎症及组织重塑过程中持续的高表达,参与包括 RA 在内的多种疾病的发病^[3-5]。然而,在 RA 中 TN - C 与 CD4⁺ T 细胞亚群的关系尚不清楚。本研究主要通过观察 RA 患者外周血 TN - C 的表达情况,分析其与 CD4⁺ T 细胞亚群的关系。

资料与方法

1. 研究对象:选取 2019 年 1 月 ~ 2020 年 1 月山西医科大学第二医院收治的 RA 患者 130 例,其中男性 41 例,女性 89 例,患者平均年龄 53.66 ± 14.01 岁。所有患者均符合 2010 年 ACR/EULAR 的 RA 分类标准,排除合并其他自身免疫疾病、有严重器官衰竭、感染以及肿瘤患者、严重精神类疾病无法正常沟通者^[6]。选择性别、年龄匹配的健康体检者 40 例为对照组。

2. 临床资料:收集 RA 患者性别、年龄、肿胀关节数 (SJC) 及压痛关节数 (TJC) 等一般资料,RF、抗 CCP 抗体、抗核周因子抗体 (APF)、抗角蛋白抗体

(AKA)、葡萄糖 6 磷酸异构酶 (GPI)、红细胞沉降率 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、CD4⁺ T 细胞亚群 (Th17 细胞、Treg 细胞) 等相关化验指标。同时计算与疾病活动相关的 DAS28 - ESR 评分,将 RA 患者分为缓解组 28 例 ($\text{DAS28} \leq 2.6$) 和活动组 102 例 ($\text{DAS28} > 2.6$)^[7]。

3. 血清 TN - C 水平的检测:晨起空腹抽取所有受试者肘静脉血 5ml,离心分离血清。采用 ELISA 检测血清 TN - C 水平,试剂盒购自美国 Cloud - Clone 公司。所有步骤均按照仪器规范和试剂说明书进行。

4. 统计学方法:采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验,非正态分布采用中位数 (四分位数间距) [$M(Q1, Q3)$] 表示,组间比较采用 Mann - Whitney U 检验或 Kruskal - Wallis H 检验。变量间的相关性检验采用 Spearman 秩相关分析。运用受试者工作曲线 (ROC) 计算 TN - C 的临界值,并计算相应的敏感度和特异性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 血清 TN - C 水平的比较:(1) RA 患者与对照组血清 TN - C 比较:RA 患者血清 TN - C 水平显著高于对照组 ($50.04 \pm 8.10 \text{ ng/ml}$ vs $40.58 \pm 4.38 \text{ ng/ml}$, $P = 0.000$)。其中活动期 RA 患者血清 TN - C 水平高于缓解期 ($50.58 \pm 8.31 \text{ ng/ml}$ vs $48.05 \pm 7.08 \text{ ng/ml}$),但差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

(2)RA 患者自身抗体阳性组与阴性组 TN - C 比较: RA 患者中 RF、抗 CCP 抗体、APF、AKA 和 GPI 的阳性数分别为 91、89、76、72 和 24 例,阳性率依次为 70.0%、68.5%、58.5%、55.4% 和 18.5%;其中 RF、抗 CCP 抗体阳性血清 TN - C 高于阴性患者 ($51.23 \pm 8.12\text{ng/ml}$ vs $47.25 \pm 7.45\text{ng/ml}$, $51.11 \pm 8.06\text{ng/ml}$ vs $47.71 \pm 7.79\text{ng/ml}$, $P < 0.05$),血清 TN - C 水平与 APF、AKA、GPI 等比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$,表 2)。

表 1 RA 组与对照组血清 TN - C 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/ml)				
组别	<i>n</i>	TN - C	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	40	40.58 ± 4.38	-	-
RA 组	130	50.04 ± 8.10	-6.646	0.000
缓解组	28	48.05 ± 7.08	-	-
活动组	102	50.58 ± 8.31	-1.470	>0.05

表 2 RA 患者自身抗体阳性组与阴性组血清 TN - C 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/ml)				
项目	<i>n</i>	TN - C	<i>t</i>	<i>P</i>
RF	阳性	51.23 ± 8.12	-	-
	阴性	47.25 ± 7.45	2.627	<0.01
抗 CCP	阳性	51.11 ± 8.06	-	-
	阴性	47.71 ± 7.79	2.260	<0.05
APF	阳性	51.14 ± 8.71	-	-
	阴性	48.48 ± 6.94	1.862	>0.05
AKA	阳性	51.02 ± 8.54	-	-
	阴性	48.82 ± 7.47	1.552	>0.05
GPI	阳性	47.27 ± 8.72	-	-
	阴性	50.66 ± 7.87	-1.872	>0.05

表 3 3 组外周血 Th17、Treg 细胞及 Th17/Treg 比较[M(Q1,Q3)]					
组别	Th17(个/微升)	Treg(个/微升)	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg
对照组(<i>n</i> = 40)	6.78 (4.28,8.67)	35.29 (26.05,45.37)	1.04(0.58,1.31)	5.27(4.04,6.36)	0.21(0.13,0.28)
TN - C 正常组(<i>n</i> = 35)	7.71(3.95,9.43)	38.93(22.38,52.40)	1.08(0.62,1.38)	4.94(3.70,5.77)	0.23(0.12,0.31)
TN - C 升高组(<i>n</i> = 95)	10.50(3.64,15.75)	25.13(15.86,33.75) **##	1.80(0.58,2.31)	4.15(2.53,5.10) ***	0.54(0.14,0.75) *#

与对照组比较,* $P < 0.01$,** $P = 0.000$;与 TN - C 正常组比较,# $P < 0.01$,## $P = 0.000$

4. 血清 TN - C 与 CD4⁺T 细胞亚群、临床指标的相关性分析: Spearman 相关分析显示,RA 患者血清 TN - C 水平与 Treg 细胞计数及百分比呈负相关($r = -0.368$ 、 -0.237 , $P < 0.01$),与 Th17/Treg 比值呈正相关($r = 0.229$, $P < 0.05$)。与 Th17 细胞计数及百分比、ESR、CRP、SJC、TJC、DSA28 均无相关性(表 4)。

2. ROC 曲线分析 TN - C 价值:TN - C 的 AUC 为 0.89,敏感度为 63.10%,特异性为 95.00%,95% CI 为 0.79 ~ 0.91(图 1)。

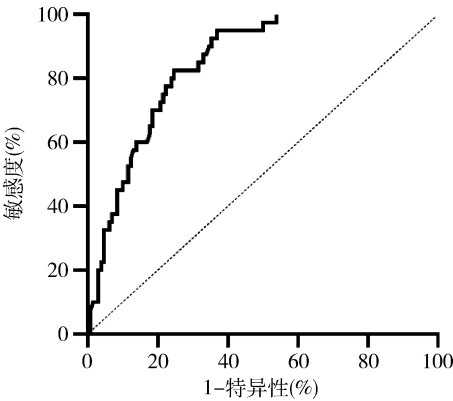


图 1 血清 TN - C 水平的 ROC 分析结果

3. RA 患者与对照组外周血 CD4⁺T 细胞亚群比较:通过 ROC 曲线确定 RA 患者血清 TN - C 的临界值为 46.93ng/ml,根据该临界值,将 RA 患者分为 TN - C 正常组($n = 35$)和 TN - C 升高组($n = 95$),并与对照组比较所对应的 CD4⁺T 细胞亚群计数及百分比。3 组间 Treg 细胞计数及百分比、Th17/Treg 比值比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);与对照组比较,TN - C 升高组 Treg 细胞计数及百分比降低,Th17/Treg 比值升高($P < 0.01$),而 TN - C 正常组的 Treg 细胞计数及百分比、Th17/Treg 比值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与 TN - C 正常组比较,TN - C 升高组 Treg 细胞计数及百分比降低,Th17/Treg 比值升高($P < 0.01$,表 3)。

讨 论

RA 是一种以慢性滑膜炎、关节进行性破坏为特征的自身免疫性疾病,具有病程长、致残率高、易反复等特点。目前其发病机制尚不明确,免疫细胞功能紊乱参与 RA 发病已达共识,其中 Th17 细胞和 Treg 细胞免疫失衡为关键环节^[8]。然而,导致这种失衡的始动因素和调控机制目前尚不清楚。因此,探究 RA

表4 RA 患者血清 TN - C 相关性分析

项目	<i>r</i>	<i>P</i>
ESR	0.015	0.865
CRP	-0.037	0.674
SJC	0.040	0.648
TJC	0.074	0.403
DAS28	0.065	0.463
Th17	0.036	0.688
Treg	-0.368	0.000
Th17(%)	0.107	0.234
Treg(%)	-0.237	<0.01
Th17/Treg	0.229	<0.05

发病机制,寻找新的有效治疗方法始终是国内外研究关注的热点。

TN - C 是一种存在于细胞外基质的糖蛋白,是腱糖蛋白家族中发现最早且最重要的成员,可因 mR-NA 的选择性剪接导致性质及分子量的变化而发挥不同的生物学功能。TN - C 在健康成人组织中几乎不表达,但在血管形成、伤口愈合、肿瘤发生及炎症等过程中表达增加^[9]。TN - C 的表达受多种生长因子、细胞因子、血管活性多肽、细胞外基质蛋白及生物力学因素的调节^[10]。研究发现 RA 患者滑液中 TN - C 水平较健康成人及骨关节炎患者明显升高^[11]。进一步研究发现,RA 滑膜成纤维细胞及巨噬细胞中 TN - C mRNA 的水平较其他细胞明显升高,提示此两种细胞可能与 TN - C 的合成有关^[12]。另有研究发现,在小鼠的关节腔内注入 TN - C 后可以诱导滑膜炎症的形成,同时 TN - C 缺陷型小鼠较野生鼠来说炎症的严重程度更轻且更容易从关节炎中康复^[13]。此外,体外培养的滑膜组织中加入 TN - C 可促进 IL - 6、IL - 8、TNF - α 等细胞因子的产生^[14]。本研究发现,RA 患者血清 TN - C 高表达,这与既往研究结果相似^[15]。然而,活动期 RA 患者血清 TN - C 水平仅略高于缓解期,且未发现血清 TN - C 与 RA 患者急性期反应物(ESR、CRP)呈相关性,提示 TN - C 可能通过与炎症无关的机制在 RA 的发病机制中发挥作用,或者是由于笔者研究的样本量较少,仍需扩大样本量开展进一步研究予以证实。通过 ROC 曲线分析 TN - C 诊断价值,AUC 为 0.89,敏感度为 63.10%,特异性为 95.00%。敏感度虽不及 RF、抗 CCP 抗体,但其特异性显著增强,在 RA 临床诊断上或许可当作一种潜在的辅助检测项目。

相关研究表明,TN - C 主要在 RA 中作为一种损伤相关分子模式与相应受体结合发挥作用。TN - C

的纤维蛋白原样球状结构域可与滑膜成纤维细胞及巨噬细胞表面的 TLR4 结合,通过细胞内信号转导途径诱导多种促炎性因子如 IL - 6、IL - 8、TNF - α 的产生,而促炎性因子的产生又可促进 TN - C 的释放,由此形成一个恶性炎症循环,介导持续性滑膜炎症和组织破坏^[16]。TN - C 的表皮生长因子样重复结构域及纤连蛋白 III 结构域 3 ~ 8 的 TN - C 片段可诱导糖胺多糖释放和聚蛋白多糖酶活性,导致软骨基质的降解^[17]。临床研究发现,RA 患者血清 TN - C 表达水平与多普勒超声关节骨侵蚀评分相关^[18]。RF、抗 CCP 抗体是目前 RA 临床诊断、病情严重程度及预后常用指标,此外抗 CCP 抗体阳性比阴性 RA 患者易发生严重的关节骨破坏。本研究发现,RF、抗 CCP 抗体阳性患者血清 TN - C 水平分别高于阴性患者,提示 TN - C 可能对 RA 骨侵蚀早期诊断和病情评估具有较高的价值。目前有关 TN - C 在 RA 中作用机制的研究尚处于初级阶段,仅涉及与细胞表面受体的作用。既往研究表明,TN - C 与其他细胞外基质蛋白及细胞间黏附因子相互作用在细胞移动、细胞外骨架形成等方面有重要意义^[19]。RA 中 TN - C 的作用有待于开展分子生物学方面的研究,同时 TN - C 的临床意义也需开展更多临床实验予以证实。

随着 TN - C 相关研究的不断深入,TN - C 可能通过与树突状细胞(dendritic cells, DCs)表面受体结合,促进病理性 Th17 细胞分化,诱导 IL - 17 的合成^[20]。Machino - Ohtsuka 等^[21]研究发现,TN - C 通过激活 DCs 和 Th17 细胞分化加重自身免疫性心肌炎。Mina 等^[22]研究发现,TN - C 可诱导支气管上皮 Th2 细胞释放大量的 IL - 4、IL - 13,导致哮喘的发生。也有研究表明,三阴性乳腺癌患者高表达的 TN - C 与预后不良相关,与 CD8⁺T 细胞呈负相关。本研究中与对照组、TN - C 正常组比较,TN - C 升高组 Treg 细胞及百分比降低,Th17/Treg 比值升高。此外,Spearman 相关分析显示,RA 患者血清 TN - C 水平与 Treg 细胞计数及百分比呈负相关,与 Th17/Treg 比值呈正相关。以上研究可知,Treg 细胞数量变化、Th17/Treg 比值失衡能引起机体免疫反应的异常,导致 RA 的发生。此外,TN - C 可能在调节 Treg 细胞分化和 Th17/Treg 免疫平衡中发挥重要作用。

综上所述,RA 患者血清 TN - C 高表达,外周血 Th17/Treg 失衡,TN - C 可能通过影响 Th17/Treg 免疫平衡参与 RA 过程,但二者之间的机制有待于进一步研究。

参考文献

- 1 McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2328–2337
- 2 李凡, 张升校, 李媛, 等. CD4⁺T 细胞亚群在类风湿关节炎发病机制中的研究进展[J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(10): 1721–1723
- 3 Raza K, Schwenzer A, Juarez M, *et al.* Detection of antibodies to citrullinated tenascin – C in patients with early synovitis is associated with the development of rheumatoid arthritis[J]. *RMD Open*, 2016, 2(2): e000318
- 4 Abbadi D, Laroumanie F, Bizou M, *et al.* Local production of tenascin – C acts as a trigger for monocyte/macrophage recruitment that provokes cardiac dysfunction[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(1): 123–137
- 5 Kawamura T, Yamamoto M, Suzuki K, *et al.* Tenascin – C produced by intestinal myofibroblasts promotes colitis – associated cancer development through angiogenesis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(4): 732–741
- 6 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(4): 265–270
- 7 袁钰荔, 尹玉月, 范惠珍. DAS28 – CRP 与 DAS28 – ESR 评分在类风湿关节炎中的比较[J]. *实用中西医结合临床*, 2018, 18(11): 5–6, 9
- 8 Niu HQ, Li ZH, Zhao WP, *et al.* Sirolimus selectively increases circulating Treg cell numbers and restores the Th17/Treg balance in rheumatoid arthritis patients with low disease activity or in DAS28 remission who previously received conventional disease – modifying anti – rheumatic drugs[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38(1): 58–66
- 9 Midwood KS, Chiquet M, Tucker RP, *et al.* Tenascin – C at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(23): 4321–4327
- 10 Marzeda AM, Midwood KS. Internal affairs: tenascin – c as a clinically relevant, endogenous driver of innate immunity[J]. *J Histochem Cytochem*, 2018, 66(4): 289–304
- 11 Hasegawa M, Nakoshi Y, Muraki M, *et al.* Expression of large tenascin – C splice variants in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Orthopaed Res*, 2007, 25(5): 563–568

- 12 Goh FG, Piccinini AM, Krausgruber T, *et al.* Transcriptional regulation of the endogenous danger signal tenascin – C: a novel autocrine loop in inflammation[J]. *J Immunol*, 2010, 184(5): 2655–2662
- 13 Midwood K, Sacre S, Piccinini AM, *et al.* Tenascin – C is an endogenous activator of Toll – like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease[J]. *Nat Med*, 2009, 15(7): 774–780
- 14 Zuliani – Alvarez L, Marzeda AM, Deligne C, *et al.* Mapping tenascin – C interaction with toll – like receptor 4 reveals a new subset of endogenous inflammatory triggers[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1595
- 15 Cutolo M, Soldano S, Paolino S. Potential roles for tenascin in (very) early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheumat Dis*, 2020, 79(4): e42
- 16 Hasegawa M, Yoshida T, Sudo A. Role of tenascin – C in articular cartilage[J]. *Modern Rheumatology*, 2018, 28(2): 215–220
- 17 Nidhi S, Saralili DR, Monika H, *et al.* Tenascin – C fragments are endogenous inducers of cartilage matrix degradation[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(9): 2809–2817
- 18 谢戡芳, 白云强, 赵向聪, 等. 类风湿关节炎患者血清腱糖蛋白 C 的表达及不同改善病情抗风湿药联合用药对其水平的影响[J]. *中国药物与临床*, 2016, 16(2): 219–222
- 19 Matthias C. Tenascin – C: from discovery to structure – function relationships[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 611789
- 20 Ruhmann M, Piccinini AM, Kong PL, *et al.* Endogenous activation of adaptive immunity: tenascin – C drives interleukin – 17 synthesis in murine arthritic joint disease[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(7): 2179–2190
- 21 Machino – Ohtsuka T, Tajiri K, Kimura T, *et al.* Tenascin – C aggravates autoimmune myocarditis via dendritic cell activation and Th17 cell differentiation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(6): e001052
- 22 Mina Y, Norihiro H, Sonoko H, *et al.* Characterization of tenascin – C as a novel biomarker for asthma: utility of tenascin – C in combination with periostin or immunoglobulin E[J]. *AllergyAsthma Clin Immunol*, 2018, 14(1): 72

(收稿日期: 2020 – 12 – 29)

(修回日期: 2021 – 01 – 18)

(接第 101 页)

- 17 Suresh K, Shimoda LA. Endothelial cell reactive oxygen species and Ca²⁺ signaling in pulmonary hypertension[J]. *Aav Exp Med Biol*, 2017, 967: 299–314
- 18 张琳, 乔虹. 血管内皮细胞钙稳态的调节机制[J]. *心血管康复医学杂志*, 2019, 28(5): 688–690
- 19 任真, 赵金凤, 张瑶, 等. 钙离子在镉诱导的肾毒性中的作用机理[J]. *生物技术进展*, 2019, 9(5): 476–482
- 20 Yamagishi T, Kawashima H, Ogose A, *et al.* Stanniocalcin – 1 mRNA

expression in soft – tissue tumors[J]. *Nagoya Journal of Medical Science*, 2020, 82(1): 85–92

- 21 Zhu ZH, Gu J, Zhang YC, *et al.* STC – 1 is involved in anti – hypoxia proliferative balance of renal cancer cells by down – regulation of intracellular Ca²⁺ and HIF – 1 α levels[J]. *Zhejiang Daxue Xuebao Yixueban*, 2014, 43(5): 528–534

(收稿日期: 2020 – 12 – 12)

(修回日期: 2021 – 01 – 17)