

巨噬细胞在类风湿关节炎中的作用

何泓朴 许冠华 林进 陈伟钱

摘要 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种具有自身免疫特征,以侵蚀性、对称性多关节炎为主要临床表现的慢性炎症性疾病。RA发病机制复杂,至今仍未被完全阐明。巨噬细胞在RA发病过程中起重要作用,其中M1型巨噬细胞驱动RA炎性反应,而M2型巨噬细胞和组织驻留巨噬细胞发挥抗炎保护作用,促进炎症消退。本文就巨噬细胞起源、极化以及在RA发病中的作用做相关综述,以期阐明巨噬细胞在RA发病机制中的作用,探索新的药物治疗靶点,为今后的研究提供新思路。

关键词 类风湿关节炎 巨噬细胞 极化

中图分类号 R593.22

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.02.003

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性自身免疫性疾病,可引起关节炎和残疾。RA发病机制复杂,至今仍未被完全阐明。巨噬细胞是一种固有免疫细胞,主要分为M1和M2型,M1型巨噬细胞具有促炎作用,而M2型巨噬细胞抑制炎性反应,参与血管生成、组织重建和修复。疾病RA早期阶段,即可发现滑膜衬里层巨噬细胞数量增加,滑膜巨噬细胞浸润程度与关节破坏程度相关^[1]。M1型巨噬细胞通过抗原递呈激活T细胞,同时还分泌多种炎性细胞因子,例如白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),募集更多免疫细胞,激活成纤维样滑膜细胞,促进炎性反应。RA炎症消退阶段,M2型巨噬细胞发挥抑制炎性作用^[2]。本文重点关注巨噬细胞的起源、极化以及在RA发病中的作用,探索新的致病机制以及可能的靶向药物。

一、巨噬细胞的起源

根据巨噬细胞的来源,可分为组织驻留巨噬细胞(tissue-resident macrophages, TRMs)和由造血干细胞分化而来的巨噬细胞,即骨髓来源的巨噬细胞(bone marrow-derived macrophages, BMMs)^[3]。在正常生理条件下,TRMs保持较低程度的分化增殖状态,维持内环境稳态。当TRMs耗尽,在炎症或生理应激的条件下,大量外周血单核细胞通过血液进入组织,以TNF- α 和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)为代表的相关基因表达上

调,分化为促炎性巨噬细胞^[4]。

二、巨噬细胞的极化

巨噬细胞极化方向主要有M1型和M2型两种。M1型巨噬细胞具有促炎作用,可被微生物产物如LPS或细胞因子如干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和TNF- α 激活,共刺激分子MHC-II、CD80和CD86表达升高,抗原递呈能力增强,促进T细胞激活;而M2型巨噬细胞抑制炎性反应,参与血管生成、组织重建和修复,在IL-4、IL-13、IL-10等细胞因子的刺激条件下,自身产生IL-10和精氨酸酶1(arginase1, ARG1)、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)^[5]。体外实验发现,骨髓单核细胞向巨噬细胞分化依赖粒细胞-吞噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)。

1. M1型极化的信号通路:M1型巨噬细胞的极化涉及众多转录因子,其中NF- κ B起关键作用,NF- κ B调控包括IL-1、TNF- α 、IL-6等多种促炎性细胞因子表达,是M1型极化的关键转录因子^[5]。IFN- γ 可激活Janus激酶(janus kinase, JAK)-信号转导和转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)1信号通路,促进M1型极化^[6]。Notch信号通路也参与巨噬细胞向M1型极化,研究发现,小鼠骨髓来源的M1型巨噬细胞Notch信号通路被激活,使用Notch抑制剂可减少TNF- α 诱导的M1型巨噬细胞数量,并提高M2型巨噬细胞的数量,进而改善小鼠关节损伤^[7]。

2. M2型极化的信号通路:M2型极化涉及多个转录因子。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物2和

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82171768)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院风湿免疫科

通信作者:陈伟钱,电子邮箱:cwq678@zju.edu.cn

STAT6 通路共同诱导转录因子 IRF - 4, 促进巨噬细胞向 M2 型极化^[8]。IL - 4 和 IL - 13 可激活 STAT6, 促进巨噬细胞向 M2 型极化, STAT6 乙酰化可抑制 M2 型极化^[9]。去乙酰化酶 1 (sirtuin 1, SIRT1) 激活促进 IL - 10 等 M2 型相关基因高表达, 还可通过下调 CCL2、INOS 等 M1 型相关基因的表达和 NF - κB 的活性, 提示 SIRT1 促进巨噬细胞向 M2 型极化, 发挥抗炎作用^[10]。此外, 研究表明过氧化物酶体增殖体激活受体 γ (peroxisome - proliferator activated re-

ceptor γ, PPARγ) 参与 M2 型极化。

除了经典 M1 型和 M2 型分法, 还可根据其细胞表面标志物和功能差异进一步细分^[2, 11]。M2 型可进一步分为 M2a、2b、2c、2d, 具体表型如表 1 所示。M2a 型具有抑制炎症和促进伤口愈合的作用, M2b 型具有免疫调节作用, M2c 型具有抑制炎症、吞噬作用和组织重塑作用, M2d 型具有促进伤口愈合和血管生成作用。

表 1 巨噬细胞分型、标志物和功能

细胞类型	标志物	功能
M1	CD16/32/36/68/80/86、IFN - γR、MHC - II ^{high} 、COX2、INOS、IRF5、STAT1、CXCL9、IL - 6、IL - 12 ^{high} /IL - 10 ^{low}	促炎
M2a	CD163/200/209/206/301、CXCR1/2、Dectin - 1、IL - 1R II、MHC - II ^{low} 、ARG1 (小鼠)、IRF4、PPARγ、STAT6、CCL17、IL - 10	抑炎, 伤口愈合
M2b	CD86、IL - 4Rα、IFN - γR、MHC - II、COX2、SOCS3、IRF4、鞘磷脂蛋白激酶 1/2、CCL1、IL - 10 ^{high} /IL - 12 ^{low} 、TNF - α、IL - 1β、IL - 6	免疫调节
M2c	CXCR2、CD150/163/206/301、IL - 4Rα、TLR1、TLR8、CXCL13、IL - 10、TGF - β、MerTK、ARG1 (小鼠)、IRF4、SOCS3	抑炎, 吞噬作用, 组织重塑
M2d	INOS、IL - 10、VEGF、TGF - β	伤口愈合和血管生成

Dectin - 1. 树突状细胞相关性 C 型凝集素 - 1; SOCS3. 细胞因子信号转导抑制因子 3; CXCL9. CXC 型趋化因子配体 9; VEGF. 血管内皮生长因子

三、巨噬细胞在 RA 中的作用

RA 关节衬里层中可见成纤维细胞样滑膜细胞 (fibroblast - like synoviocytes, FLS) 和巨噬细胞样滑膜细胞 (macrophage - like synoviocytes, MLS), 其中 MLS 可能来源于骨髓。衬里下层由滑膜巨噬细胞 (synovial macrophages, SMs)、血管和其他细胞组成。巨噬细胞具有吞噬作用参与稳态的维持和组织修复; M1 型巨噬细胞通过抗原递呈促进 T 细胞活化, 分泌细胞因子促进炎症反应, 参与 RA 发病过程; 而 M2 型巨噬细胞和 TRMs 具有抑炎作用。

1. 巨噬细胞的促炎作用: 促炎巨噬细胞表达 MHC - II、TLR、Fcγ 受体 (Fc gamma receptors, FcγR), 通过抗原递呈作用促进 T 细胞活化并激活 B 细胞产生抗体。M1 型巨噬细胞还分泌细胞因子 IL - 1、TNF - α 等, 招募炎性细胞, 刺激 FLS 和诱导破骨细胞活化, 促进炎症反应和骨破坏, 导致 RA 关节滑膜炎症和骨侵蚀。滑膜 M1 型巨噬细胞分泌趋化因子 CXCL4、CXCL7, 招募单核细胞和中性粒细胞, 还分泌大量基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs), 促进滑膜炎症和关节软骨组织破坏^[12]。有研究发现肝素结合性表皮生长因子样生长因子 (heparin binding EGF - like growth factor, HBEGF) 阳性的

炎性巨噬细胞亚群在 RA 组织中富集, 可上调 FLS 细胞的表皮生长因子受体, 进而增强其侵袭力, 促进组织破坏^[13]。

2. 巨噬细胞的保护作用: M2 型巨噬细胞和 TRMs 在 RA 中起保护作用。滑膜衬里层存在一种趋化因子受体 CX3CR1 阳性 TRMs, 形成免疫屏障, 具有抗炎作用, 并通过 CX3CR1⁻ 单核细胞局部增殖维持其数量^[14]。TRMs 抑制 IL - 1 介导的炎性反应, 并分泌骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 减轻关节破坏^[15]。TRMs 还可诱导 FLS 的修复表型, 并限制免疫细胞的招募和激活^[16]。研究表明, TRMs 具有 kruppel - 样因子 2/4 驱动的转录组程序, 促进凋亡细胞摄取, 并防止细胞凋亡产生的核酸引起 TLR 激活, 在组织修复和稳态维持中发挥重要作用^[17]。有研究发现, 并非所有 TRMs 都发挥抗炎作用, 根据 Mer 酪氨酸激酶 (mer tyrosine kinase, MerTK) 和 CD206 的表达分为促炎 MerTK⁻ CD206⁻ 型和抗炎 MerTK⁺ CD206⁺ 型^[16]。采用 K/BxN 血清诱导性关节炎模型, 发现非经典 Ly6C⁻ 单核细胞分化为 M1 型巨噬细胞, 随着关节炎炎症进展, 这群细胞还会向 M2 型巨噬细胞转化, 而滑膜组织内 TRMs 在整个炎症过程都表达 M2 型标志^[18]。

有研究表明, M2 型巨噬细胞的抗炎活性在大量 TLR2 配体存在时有所下降, 但细胞表面标志物没有明显变化, 这提示经典 M1/M2 模式不能完全代表炎症条件下巨噬细胞的功能^[19]。近年来研究显示, RA 患者存在脂肪组织巨噬细胞 (adipose tissue macrophages, ATMs), 分泌 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎性细胞

因子, 参与炎症反应, 且随着疾病好转 ATMs 也相应减少, 提示 ATMs 可能参与 RA 发病过程^[20]。

总之, 巨噬细胞的促炎作用与其抗原递呈和分泌促炎介质相关, 而其抗炎作用包括屏障作用、吞噬凋亡细胞和分泌抗炎介质 (图 1)。

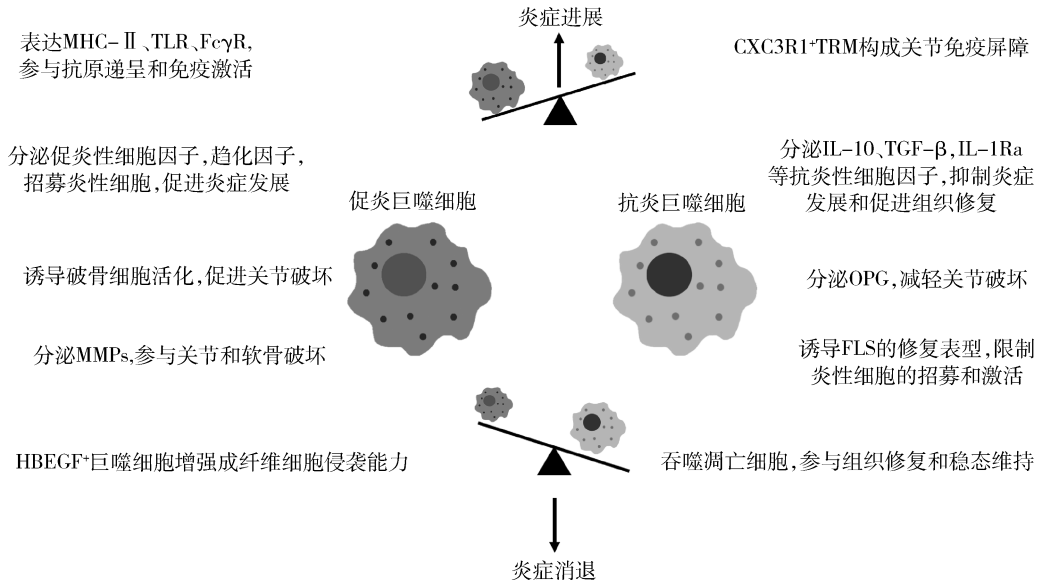


图 1 巨噬细胞在 RA 中的作用

四、巨噬细胞相关治疗靶点

目前临床已使用的多种 RA 治疗药物对巨噬细胞有抑制作用, 可有效改善病情。然而, 仍然存在难治性 RA 患者对这些药物疗效不佳, 且有多种不良反应, 并不能完全满足临床实际应用的需求。因此, 针对新的治疗靶点的研发显得尤为迫切。鉴于巨噬细胞在 RA 发病机制中的重要作用, 针对巨噬细胞相关靶点的研究将给我们带来更多希望。

1. 现有药物: 甲氨蝶呤是 RA 经典治疗药物, 既往认为甲氨蝶呤通过腺苷累积, 抑制炎症反应。近年来研究发现, 甲氨蝶呤可通过增加 NF- κ B 抑制因子 A20 的表达下调巨噬细胞介导的炎症反应^[21]。依那西普、阿达木单抗等抗 TNF- α 药物是治疗 RA 的生物制剂, 它们通过 IL-10/STAT3 轴抑制 M1 型巨噬细胞炎症反应, 上调 CD163、MerTK 调节巨噬细胞向 M2 型方向极化^[22]。JAK 酶抑制剂如托法替布、巴瑞替尼等, 是已经被批准用于治疗 RA 的小分子类生物制剂。托法替布主要是 JAK1、3 通路抑制剂, 下调巨噬细胞 IL-6 和 TNF- α 表达, 抑制 STAT1 和 STAT3 磷酸化, 降低 RA 滑膜 MMPs 和 IFN 调控基因的表达, 有效改善病情^[23]。乌帕替尼是 JAK1 高选择性的

抑制剂, 临床 III 期试验结果显示其疗效优于阿达木单抗, 其作用可能与抑制巨噬细胞介导的炎症相关。

2. 研发中的药物: GM-CSF 参与调控巨噬细胞的极化。MOR103 是人 GM-CSF 单克隆抗体, 在临床 II 期试验中表现出良好耐受性和疗效。GM-CSF 单克隆抗体 TJ003234 的临床 I 期试验在国内处于招募阶段。白细胞介素-1 受体相关激酶 4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4, IRAK4) 是 IL-1 家族受体和 TLRs 必需的下游信号分子, 阻断该信号可抑制 TLR 介导的炎症, 抑制巨噬细胞产生促炎性细胞因子。PF-06650833 是一种选择性 IRAK4 抑制剂, 临床 I 期试验发现, 该抑制剂在健康志愿者具有良好的耐受性和安全性; II 期试验正处于招募阶段^[24]。ABX464, 一种小分子喹啉, 可上调促炎巨噬细胞 miR-124 表达, 抑制炎症反应; ABX464 靶向作用于 STAT3, 抑制 IL-6 和 TNF- α 转化酶的表达, 并参与维持 M2 型巨噬细胞表型, 其在溃疡性结肠炎中已取得一定疗效, 目前处于 RA 临床 II 期试验阶段^[25]。

有研究者将巨噬细胞来源的微囊包被纳米颗粒用于靶向治疗, 微囊表面表达介导巨噬细胞黏附作用的关键分子 Mac-1 和 CD44, 促进纳米颗粒聚集到

关节炎位置,同时将免疫抑制剂他克莫司包裹于该纳米颗粒,他克莫司可通过 Mac - 1 和 CD44 精准作

用于 RA 关节部位,显著改善小鼠 CIA 模型的关节炎症^[26]。

表 2 与巨噬细胞相关的新型生物制剂

制剂	作用靶点	发展阶段	药物机制
MOR103	GM - CSF	临床 II 期	抑制巨噬细胞 M1 型极化
TJ003234	GM - CSF	临床 I 期	抑制巨噬细胞 M1 型极化
PF - 06650833 ^[24]	IRAK4	临床 II 期	阻断 TLR 和 IL - 1R 的下游,抑制巨噬细胞释放促炎性细胞因子
ABX464 ^[25]	JAK/STAT 轴	临床 II 期	上调 miR - 124,维持 M2 型表型

五、总结与展望

综上所述,巨噬细胞在 RA 发病中发挥重要作用,以促炎巨噬细胞占主导;而 M2 型巨噬细胞和 TRMs 在 RA 中发挥保护作用。外周单核细胞在刺激下可迁入 RA 滑膜,向 M1 型极化,发挥促炎作用;外周单核细胞也向 M2 型极化,可能和炎症消退相关。巨噬细胞通过抗原递呈,释放促炎性细胞因子,激活 FLS 和招募炎性细胞,还可分泌 MMPs 和转化为破骨细胞参与软骨和骨的破坏。巨噬细胞对关节保护和炎症消退也有重要意义,其作用包括构成免疫屏障、分泌抗炎性细胞因子和 OPG 以及诱导 FLS 修复表型并限制招募和激活炎性细胞(图 1)。

TNF - α 抑制剂和 JAK 抑制剂可阻断巨噬细胞介导的炎性反应。这些药物虽已取得良好疗效,仍存在难治性患者对这些药物疗效不佳。因此,仍需要特异性更强、安全性更好和靶向更为精准的药物。通过阻断 GM - CSF,抑制促炎巨噬细胞极化的临床试验取得理想效果,但 MOR103 自完成 II 期试验后发展陷入停滞,仍需进一步研究。随着巨噬细胞的作用机制被进一步阐明,开发新的药物成为可能,部分相关研究已进入临床试验阶段。最新研究采用纳米颗粒包裹药物,使得精准靶向治疗有了更广阔的应用前景。

综上所述,RA 病理生理过程非常复杂,为这一领域提出诸多挑战。巨噬细胞在 RA 发病中起至关重要的作用,深入研究巨噬细胞有助于进一步阐明 RA 的发病机制,并探索新的治疗靶点。

参考文献

- 1 Tardito S, Martinelli G, Soldano S, *et al.* Macrophage M1/M2 polarization and rheumatoid arthritis: a systematic review[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(11): 102397
- 2 Yang X, Chang Y, Wei W. Emerging role of targeting macrophages in rheumatoid arthritis: focus on polarization, metabolism and apoptosis [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(7): e12854
- 3 强丽华, 张勇, 刘翠华. 组织定居巨噬细胞在维持免疫稳态中的

- 研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(10): 1153 - 1159
- 4 Murray PJ. Macrophage polarization[J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 541 - 566
- 5 Siouti E, Andreakos E. The many facets of macrophages in rheumatoid arthritis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 165: 152 - 169
- 6 Ivashkiv LB. IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(9): 545 - 558
- 7 Sun W, Zhang H, Wang H, *et al.* Targeting Notch - activated M1 macrophages attenuates joint tissue damage in a mouse model of inflammatory arthritis[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(7): 1469 - 1480
- 8 Huang SC, Smith AM, Everts B, *et al.* Metabolic reprogramming mediated by the mTORC2 - IRF4 signaling axis is essential for macrophage alternative activation[J]. *Immunity*, 2016, 45(4): 817 - 830
- 9 Yu T, Gan S, Zhu Q, *et al.* Modulation of M2 macrophage polarization by the crosstalk between Stat6 and Trim24[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 445 - 455
- 10 Park SY, Lee SW, Lee SY, *et al.* SIRT1/adenosine monophosphate - activated protein kinase α signaling enhances macrophage polarization to an anti - inflammatory phenotype in rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1135
- 11 Wang LX, Zhang SX, Wu HJ, *et al.* M2b macrophage polarization and its roles in diseases[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(2): 345 - 358
- 12 Yeo L, Adlard N, Biehl M, *et al.* Expression of chemokines CXCL4 and CXCL7 by synovial macrophages defines an early stage of rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(4): 763 - 771
- 13 Kuo D, Ding J, Cohn IS, *et al.* HBEGF + macrophages in rheumatoid arthritis induce fibroblast invasiveness [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(491): eaau8587
- 14 Culemann S, Grüneboom A, Nicolás - ávila Já, *et al.* Locally rene- wing resident synovial macrophages provide a protective barrier for the joint[J]. *Nature*, 2019, 572(7771): 670 - 675
- 15 Kurowska - Stolarska M, Alivernini S. Synovial tissue macrophages: friend or foe? [J]. *RMD Open*, 2017, 3(2): e527
- 16 Alivernini S, MacDonald L, Elmesmari A, *et al.* Distinct synovial tis- sue macrophage subsets regulate inflammation and remission in rheu- matoid arthritis[J]. *Nat Med*, 2020, 26(8): 1295 - 1306

(下转第 15 页)

13 Voulgarelis M, Tzioufas AG. Current aspects of pathogenesis in Sjogren's syndrome[J]. Therapeut Advan Musculoskel Dise, 2010, 2(6): 325 - 334

14 Thomas BL, Brown JE, McGurk M. Salivary gland disease[J]. Front Oral Biol, 2010, 14: 129 - 146

15 Verstappen GM, Corneth OBJ, Bootsma H, et al. Th17 cells in primary Sjogren's syndrome: pathogenicity and plasticity[J]. J Autoimmun, 2018, 87: 16 - 25

16 Wang X, Shaalan A, Liefers S, et al. Dysregulation of NF - kB in glandular epithelial cells results in Sjogren's - like features[J]. PLoS One, 2018, 13(8): e200 - 212

17 李永明, 张向华, 梁好萍. 干燥综合征涎腺病变的 MRI 研究进展[J]. 甘肃医药, 2016, 35(5): 351 - 354

18 陈凤志, 娜迪热·铁列吾汗. 超声诊断干燥综合征研究进展[J]. 医药世界, 2009, 11(10): 586 - 587

19 Baghdadi M, Ishikawa K, Endo H, et al. Enhanced expression of IL - 34 in an inflammatory cyst of the submandibular gland: a case report[J]. Inflammat Regenerat, 2018, 38: 12

20 Abdel Razek AA, Ashmalla GA, Gaballa G, et al. Pilot study of ultrasound parotid imaging reporting and data system (PIRADS): inter - observer agreement [J]. Eur J Radiol, 2015, 84(12): 2533 - 2538

21 Sente M, Canji V, Dukic'Z. Lymphoma of the parotid salivary gland [J]. Medicinski Pregled, 1998, 51(1 - 2): 77 - 81

22 Dutton AE, McElnea EM, Rubinstein TJ, et al. Lacrimal gland orbital lobe cysts associated with lymphoid hyperplasia or mucosa - associ-

ated lymphoid tissue lymphoma in patients with chronic autoimmune disease[J]. Opth Plast Reconstruct Surg, 2019, 35(3): e59 - e62

23 Theander E, Mandl T. Primary Sjögren's syndrome: diagnostic and prognostic value of salivary gland ultrasonography using a simplified scoring system[J]. Arthri Care Res, 2014, 66(7): 1102 - 1107

24 Coiffier G, Martel A, Albert JD, et al. Ultrasonographic damages of major salivary glands are associated with cryoglobulinemic vasculitis and lymphoma in primary Sjogren's syndrome: are the ultrasonographic features of the salivary glands new prognostic markers in Sjogren's syndrome? [J]. Ann Rheuma Dis, 2021, 80(7): e111

25 Baldini C, Luciano N, Tarantini G, et al. Salivary gland ultrasonography: a highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome[J]. Arthr Res Ther, 2015, 17(1): 146

26 单悦, 王俊峰. 唾液腺超声检查诊断干燥综合征的研究进展[J]. 临床超声医学杂志, 2019, 21(6): 449 - 451

27 Delli K, Arends S, van Nimwegen JF, et al. Ultrasound of the major salivary glands is a reliable imaging technique in patients with clinically suspected primary sjögren's Syndrome[J]. Ultraschall Med (Stuttgart, Germany: 1980), 2018, 39(3): 328 - 333

28 Le Goff M, Cornec D, Jousse - Joulin S, et al. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjögren's syndrome[J]. Arthr Res Ther, 2017, 19(1): 269

(收稿日期: 2021 - 06 - 27)

(修回日期: 2021 - 08 - 23)

(上接第 11 页)

17 Roberts AW, Lee BL, Deguine J, et al. Tissue - resident macrophages are locally programmed for silent clearance of apoptotic Cells[J]. Immunity, 2017, 47(5): 913 - 927

18 Misharin AV, Cuda CM, Saber R, et al. Nonclassical Ly6C(-) monocytes drive the development of inflammatory arthritis in mice[J]. Cell Rep, 2014, 9(2): 591 - 604

19 Quero L, Hanser E, Manigold T, et al. TLR2 stimulation impairs anti - inflammatory activity of M2 - like macrophages, generating a chimeric M1/M2 phenotype[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 245

20 Giles JT, Ferrante AW, Broderick R, et al. Adipose tissue macrophages in rheumatoid arthritis: prevalence, disease - related indicators, and associations with cardiometabolic risk factors[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2018, 70(2): 175 - 184

21 Municio C, Dominguez - Soto á, Fuentelsaz - Romero S, et al. Methotrexate limits inflammation through an A20 - dependent cross - tolerance mechanism[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(5): 752 - 759

22 Degboé Y, Rauwel B, Baron M, et al. Polarization of rheumatoid

macrophages by tnf targeting through an IL - 10/STAT3 mechanism [J]. Front Immunol, 2019, 10: 3

23 Boyle DL, Soma K, Hodge J, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1 - STAT signalling in rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(6): 1311 - 1316

24] Danto SI, Shojaee N, Singh RSP, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of PF - 06650833, a selective interleukin - 1 receptor - associated kinase 4 (IRAK4) inhibitor, in single and multiple ascending dose randomized phase 1 studies in healthy subjects[J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 269

25 Tazi J, Begon - Pescia C, Campos N, et al. Specific and selective induction of miR - 124 in immune cells by the quinoline ABX464: a transformative therapy for inflammatory diseases[J]. Drug Discov Today, 2020, 26(4): 1030 - 1039

26 Li R, He Y, Zhu Y, et al. Route to rheumatoid arthritis by macrophage - derived microvesicle - coated nanoparticles [J]. Nano Lett, 2019, 19(1): 124 - 134

(收稿日期:2021 - 10 - 12)

(修回日期:2021 - 10 - 28)