

氯喹及羟氯喹在风湿性自身免疫病中的研究进展

韩晓晓 邓国民

摘要 风湿性自身免疫病(rheumatic autoimmune diseases, RAD)是一组主要影响肌肉、关节、结缔组织和骨骼的免疫系统失调性疾病。抗疟药物氯喹(chloroquine, CQ)及羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)因其成本效益、安全性及有效性被广泛用于RAD的治疗,其作用机制也在被不断深入了解。CQ及HCQ可通过抑制内溶酶体的功能、炎性细胞因子的释放、NADPH氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)及钙(Ca^{2+})动员等多种方式而发挥免疫调节作用。本文将CQ及HCQ对RAD的分子作用模式、引发的不良反应及在临床中的应用进行总结。

关键词 氯喹 羟氯喹 自噬 炎性细胞因子 钙信号

中图分类号 R593.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.003

氯喹(chloroquine, CQ)及羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)属于4-氨基喹啉的衍生物,化学结构相似,均具有芳香结构及碱性侧链,通常以对映异构体S(+)和R(-)混合物的形式存在。CQ以磷酸盐形式给药,而HCQ以硫酸盐形式给药,通常在上肠道被吸收,整体生物利用度较高(0.7~0.8),血液中分布容积较大(CQ为65000L,HCQ为47257L),可广泛分布到全身肌肉、肝脏、脾脏、肺、肾脏及黑色素水平较高的皮肤及眼睛等组织中^[1]。药物的半衰期相对较长(40~60天),并且大部分通过肾脏排泄,其余通过肝脏代谢或通过粪便排泄^[2,3]。CQ在1934年被合成,是一种效果明显并且可被大规模生产的抗疟药物,但由于其存在胃肠道并发症、视网膜病变、心脏毒性等诸多毒性而停止了进一步的研究。与CQ比较,HCQ的毒性作用明显减轻^[3]。

在第二次世界大战期间,接受预防性抗疟疾治疗的美国士兵的关节炎和皮疹的症状及严重程度明显降低,进而导致了抗疟药物对风湿性自身免疫病(rheumatic autoimmune diseases, RAD)的疗效及应用的进一步研究。RAD是一类由于机体的免疫系统障碍而累及多脏器、多系统的疾病,主要包括系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、强直性脊柱炎、骨关节炎、痛风、原发性干燥综合征(primary Sjögren

syndrome, pSS)等风湿性疾病。本文就主要针对CQ及HCQ在风湿病中的作用机制及相关的不良反应进行总结,进而为其应用至除疟疾及风湿病以外的疾病提供依据。

一、作用机制

CQ及HCQ在自身免疫性疾病中的治疗作用与其抗炎及免疫调节作用相关。它们可通过抑制内溶酶体活性、炎性细胞因子的释放、NADPH氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)的活性及钙(Ca^{2+})动员等多种途径发挥对风湿病的治疗作用。

1. 抑制溶酶体活性和自噬:自噬是一种保守的细胞内降解途径,可将受损或不需要的细胞质物质和细胞器输送到溶酶体进行降解以维持细胞的稳态。在自噬期间,细胞质货物被称为自噬体的双膜囊泡隔离,自噬体-溶酶体融合以产生自溶酶体^[4]。自噬体-溶酶体融合和溶酶体降解活性的受损会阻止自噬。呈弱碱性的CQ及HCQ在溶酶体中积累可引起pH值升高,进而减低溶酶体酶的活性而抑制自噬。此外,CQ还可以破坏溶酶体膜的稳定性,促进细胞内溶酶体酶的释放,干扰溶酶体酶的活性而抑制自噬。

在RAD中,自噬过度激活可引起Th17细胞数量的增加和Treg细胞数量的减少而导致T细胞群的不平衡,引起IL-17和IL-6等炎性细胞因子水平升高及TGF- β 等抑炎性细胞因子水平降低^[5]。An等^[6,7]研究发现,在SLE患者及在狼疮易感性MLR/Ipr小鼠中,HCQ可通过抑制自噬的过度激活而重新平衡Th17/Treg比例,降低血清中炎性细胞因子水平,恢复免疫平衡而减轻病情的严重程度。Park

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82171786)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院风湿免疫科

通信作者:邓国民,博士生导师,主任,教授,电子邮箱:gmdeng@hust.cn

等^[8]通过体外 T 淋巴细胞分化模型及炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的动物模型发现, CQ 以 Nurr1 依赖性方式促进调节性 T 细胞的分化, 同时抑制 Th17 细胞的基因表达, 进而发挥对自身免疫性疾病的治疗作用。

此外自噬及溶酶体途经在抗原加工和 MHC II 类分子的递呈过程中发挥着重要作用, HCQ 可通过抑制溶酶体及自噬体的成熟而干扰巨噬细胞、单核细胞及树突状细胞等抗原递呈细胞向 T 淋巴细胞递呈外来抗原及自身抗原, 抑制适应性免疫反应, 进而发挥对 RAD 的治疗作用。

2. 抑制炎症细胞因子: Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 主要包括 TLR3、7、8、9 等, 是进化上的保守分子, 可专门识别常见的微生物模式, 引起抗原递呈细胞的活化, 增强 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的抗原递呈, 在先天性和适应性免疫应答中发挥着重要作用^[9]。CQ 及 HCQ 可通过干扰 TLR 信号而发挥抗炎作用。聚肌胞苷酸可诱导的 TLR3 的激活, 小核核糖核蛋白颗粒 (small nuclear ribonucleoprotein particles, snRNP) 中特定的、高度保守的 RNA 序列可以刺激 TLR7 和 TLR8 而激活先天免疫细胞。此外, 针对 snRNP 的自身抗体可能通过刺激 TLR7/8 引起系统性红斑狼疮的发病^[10]。TLR9 的胞外域需要在内溶酶体中被切割激活后才具有识别外来核酸的能力, 抗原递呈细胞 CpG-DNA 的非特异性内吞作用和内体成熟对于 TLR9 信号转导至关重要^[11]。CQ 及 HCQ 可通过干扰内体 pH 值的变化而抑制 TLR 的加工及活化。此外, HCQ 可通过与 TLR 配体 (如核酸) 相互作用以改变核酸二级结构而阻止其与 TLR 的结合, 进而抑制内体中 TLR 的激活^[12]。最终, CQ 及 HCQ 可通过干扰 TLR 信号的转导而抑制免疫细胞激活, 进而降低外周血单个核细胞中干扰素 (interferon, IFN) - γ 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF - α)、白介素 (interleukin, IL) - 1、IL - 6 和 IL - 2 等炎症细胞因子的水平, 进而发挥对 RAD 的治疗作用^[13]。

CQ 及 HCQ 可通过抑制环 GMP-AMP 合酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) 发挥抗炎作用。cGAS 是一种细胞质 DNA 传感器, 其与 DNA 结合后可催化合成 cGAMP, cGAMP 作为第二信使可结合并激活 I 型干扰素刺激器 (stimulator of interferon genes, STING) 以诱导干扰素等细胞因子的表达^[14]。cGAS 在部分 SLE 患者中上调, CQ 及 HCQ 可抑制 cGAS 与

其配体 (例如 DNA) 的结合而减少 IFN - β 的表达, 进而发挥抗炎作用。

CQ 及 HCQ 还可通过干扰细胞内信号而抑制佛波酯诱导的花生四烯酸的合成及 TNF - α 和 IL - 1 等炎症细胞因子的产生。在 THP - 1 巨噬细胞中, HCQ 可通过剂量依赖的方式抑制 Ca^{2+} 激活的 K^{+} 通道而减少 K^{+} 流出, 导致 IL - 1 等炎症细胞因子释放减少^[15]。

3. 抑制 NADPH 氧化酶: NADPH 氧化酶是 6 个亚基组成的蛋白质膜结合酶复合物, 可将分子氧转化为超氧化物, 参与了 TNF - α 和 IL - 1 β 等炎症细胞因子诱导的信号级联反应。HCQ 通过阻止了 NOX 的催化亚基 gp91phox 从细胞溶质转移到内体膜, 妨碍了 NOX 的正确组装和激活, 阻碍了下游细胞事件和炎症细胞因子 TNF - α 和 IL - 8 的产生。HCQ 还抑制了 TLR8 从 ER 到内体的重新分布, 进而发挥免疫抑制作用^[16]。内体中 NOX 的激活会导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 在 SLE 患者中, 高 ROS 水平严重降低了一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的生物利用度, 导致内皮功能障碍。在 NZBWF1 狼疮小鼠模型中, HCQ 通过下调 NOX 的活性, 升高 NO 的生物活性, 降低 ROS 的产生而改善内皮的功能状态^[17]。此外, 在抗磷脂综合征小鼠模型中, HCQ 可通过增加 p-eNOS/eNOS 比率, 促进 NO 的产生而改善小鼠的促凝状态及血管功能。

4. 抑制钙动员: Ca^{2+} 是激活信号通路和转录因子的第二信使, 从内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 和细胞外到细胞质中的 Ca^{2+} 动员以及随后的 Ca^{2+} 依赖性信号转导在 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的信号通路中发挥着重要作用, 可参与调节免疫因子的表达和分泌^[18]。T 淋巴细胞通过细胞表面的 T 细胞受体 (T cell receptors, TCRs) 识别抗原递呈细胞 (antigen-presenting cell, APC) 递呈的抗原并被激活, 细胞内储存和细胞外环境中的 Ca^{2+} 动员引起了 TCRs 下游信号级联^[19]。而 CQ 及 HCQ 以剂量依赖性方式阻止 Ca^{2+} 动员进而抑制 T 淋巴细胞的增殖及多种细胞因子的释放^[20]。CD4⁺ T 细胞上的共刺激分子 CD154 是 B 淋巴细胞激活所必需的, 其表达受活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NFAT) 控制, NFAT 的核移位依赖于从 ER 释放的转录因子 Ca^{2+} ^[21]。HCQ 通过阻止 Ca^{2+} 从 ER 释放而抑制 NFAT 核易位, 导致 CD154 基因表达降低进而下调 T 细胞上 CD154 的表达和活性, 抑制 B 淋巴细胞激活。

总之,这些研究表明 HCQ 可通过阻断 Ca^{2+} 从 ER 释放而抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的多级活化及细胞内信号的转导,抑制免疫反应,进而发挥对 RAD 的治疗作用^[20]。

二、不良反应

CQ 及 HCQ 作为改善风湿病情的药物可发挥免疫调节作用而非免疫抑制作用,不良反应的发生率较低,具有良好的安全性。一般来说,HCQ < 6.5 mg/(kg · d) 的剂量和 CQ < 3 mg/(kg · d) 的剂量可以被患者很好地耐受^[3]。但在长期给药过程中,仍可引起严重的不良反应。CQ 及 HCQ 常见的不良反应包括胃肠道反应,如恶心、呕吐、腹泻。此外,HCQ 可与黑色素强烈结合,易沉积在皮肤和眼睛等含黑色素的组织中,因此可引起皮肤、皮疹等皮肤病变及视网膜病变。此外,CQ 及 HCQ 还可引起神经肌肉病变及心脏毒性。本文就 CQ 及 HCQ 引起的视网膜病变、心血管病变及神经肌肉病变等最严重和危及生命的不良反应进行总结。

1. 视网膜病变:视网膜病变是 CQ 及 HCQ 引起的最严重的并发症。CQ 及 HCQ 引起的视网膜病变主要累及外层视网膜(光感受器),可引起外层视网膜变薄,进而出现外黄斑变薄的特征性牛眼模式。一项回顾性研究表明,HCQ 引起视网膜病变的危险因素包括 HCQ 的高剂量[> 5 mg/(kg · d)]及长期(> 5 年)使用、高累积剂量(超过 600 ~ 1000g)、3 ~ 5 期慢性肾病和他莫昔芬联合用药(> 6 个月)等^[22]。视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞中光感受器的降解可参与视力的维持及保护,而 HCQ 可通过抑制 RPE 细胞中的溶酶体降解及内吞作用而减少光感受器的降解,同时视网膜上皮细胞中外段的不完全消化可产生脂褐素,进而引起光氧化物的积累,导致视网膜的进行性退化及视网膜病^[23]。此外,RPE 细胞中表达的有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptides, OATPs) 1A2 可介导细胞摄取视黄醇的前体全反式视黄醇(all-trans-retinol, atROL),CQ 及 HCQ 可抑制人胚胎肾细胞 293 及人 RPE 原代细胞中 OATP1A2 的功能,进而造成 atROL 在细胞外的积累而破坏经典的视觉周期,引起视力的损害^[24]。

2. 心血管病变:CQ 及 HCQ 可引起心律失常及心肌病两组心血管并发症。大多数心脏毒性作用与高浓度、长时间给药相关。CQ 及 HCQ 可阻断钠离子通道及钙离子通道,破坏心肌细胞的膜稳定性,引起房

室传导阻滞及 QRS 间期加宽的传导障碍等心律失常^[25]。长期应用 CQ 及 HCQ 可引起溶酶体的降解活性下降,导致糖原和磷脂等物质的积累,引起肌原纤维紊乱,造成心肌病及心肌纤维化。此外,CQ 及 HCQ 引起的自噬体积累可引起中毒性心肌病。

3. 肌病:CQ 及 HCQ 可通过降低溶酶体酶的活性,引起自噬体的积累,进而可导致肌肉毒性合并周围神经功能障碍,其引起的肌病可表现为进行性的、无痛的近端肢体无力,伴有腱反射减弱但感觉仍然保留。即使是长期治疗及高累计剂量引起的肌病也会在停药后迅速消退^[3]。

4. CQ 及 HCQ 与妊娠:尽管 CQ 及 HCQ 可穿过胎盘,但在评估人类使用治疗剂量(CQ 为 250 mg/d; HCQ 为 200 ~ 400 mg/d)时,胎盘和脐带血中的药物浓度是相似的。乳汁中的分泌量很低,不超过 0.2 mg/(kg · d);此外,一项研究发现,患有风湿病的母亲在怀孕期间接受 HCQ 治疗,其婴儿未检测到明显的畸形、新生儿感染、视网膜毒性、耳毒性和神经发育,说明妊娠期及哺乳期应用 HCQ 治疗似乎是安全的^[26]。SIGLEC1 又称为唾液酸黏附素和 CD169,是 SLE 患者 IFN 特征中最显著上调的基因之一,并且与疾病活动相关。抗 Ro/SS-A 自身抗体阳性的孕妇中的 SIGLEC1 表达升高可使自身免疫性先天性心脏传导阻滞(congenital heart block, CHB)的风险升高,HCQ 可以通过减少 I 型 IFN 的表达而预防 CHB 的发生^[27, 28]。

三、临床应用

CQ 及 HCQ 被广泛地应用于 RAD 的治疗。在 SLE 患者中,HCQ 可单一给药或者联合糖皮质激素及免疫抑制剂给药。一项多中心队列研究表明,HCQ 治疗可减轻 SLE 患者的症状并提高其长期生存率^[29]。在 RA 患者中,CQ 及 HCQ 可通过抑制软骨分解,阻止关节破坏进而延缓疾病进展。研究表明,HCQ 可通过结合酸性蛋白聚糖,使其免受蛋白水解酶的降解,进而在软骨中积累^[30]。因此,HCQ 及 CQ 可通过抑制引起软骨降解的 IL-17 等炎性细胞因子的产生而预防关节的进一步损伤^[31]。此外,HCQ 治疗可延缓 RA 患者的疾病进展并且有利于缓解 RA 相关的心血管和肾脏疾病^[32]。在 pSS 患者中,一项多中心的回顾性研究表明,HCQ 可减轻 pSS 患者的关节炎、疲劳、紫癜、雷诺现象及高丙种球蛋白血症等腺体外症状,此外,HCQ 可改善患者的唾液分泌状况,缓解其口腔症状^[33]。研究发现,HCQ 可能通过

抑制胆碱酯酶的升高而改善唾液的产生。除风湿性自身免疫性疾病以外,CQ 及 HCQ 还可用于皮肤病、COVID-19、癌症及糖尿病等疾病的治疗。

四、展 望

CQ 及 HCQ 由于价格低廉、安全性良好、患者耐受性高及多效性被广泛用于 RAD 的治疗,是许多风湿性疾病的治疗基础。CQ 及 HCQ 可通过抑制溶酶体活性及自噬、阻断内体 TLR、cGAS 和 NOX 以及 Ca^{2+} 动员,下调炎症应答反应,进而发挥对免疫系统的调节功能。此外,HCQ 虽然被认为安全性较高,不良反应发生率较低并且在妊娠期及哺乳期使用被认为是安全的,但不良反应仍然存在,其中最严重的是视网膜病及心肌病。高剂量或者高累积量的 HCQ 不仅会抑制溶酶体活性,而且会引起内体中的 pH 值升高,进而导致更多的不良反应^[22]。美国眼科学会建议 HCQ 治疗开始时进行基线眼科检查,以减少 HCQ 应用引起的视网膜损害。CQ 及 HCQ 引起的肌病在停药后会迅速消退,HCQ 引起的中毒性心肌病在早期发现也可能是可逆的,这说明了早期及时诊断的重要性。未来应着眼于开发 CQ 及 HCQ 更多的生物的调节途径,同时也可通过化学改进的方式使其更有效且毒性更小,进而增加治疗益处和减轻不良反应,最终改善患者预后。

参考文献

- Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(3): 155-166
- Nirk EL, Reggiori F, Mauthe M. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond [J]. *EMBO Mol Medicine*, 2020, 12(8): e12476
- Haładyj E, Sikora M, Felis - Gienza A, *et al.* Antimalarials - are they effective and safe in rheumatic diseases? [J]. *Reumatologia*, 2018, 56(3): 164-173
- 彭显月, 梁国标. 自噬在肾缺血再灌注损伤中作用机制的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(7): 4
- álvarez - Rodríguez L, Martínez - Taboada V, Calvo - Alén J, *et al.* Altered Th17/Treg ratio in peripheral blood of systemic lupus erythematosus but not primary antiphospholipid syndrome [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 391
- An N, Chen Y, Wang C, *et al.* Chloroquine autophagic inhibition rebalances Th17/Treg - mediated immunity and ameliorates systemic lupus erythematosus [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(1): 412-422
- 李凤菊, 郭学军. 羟氯喹抑制系统性红斑狼疮 Th17 细胞的分化研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(1): 5
- Park TY, Jang Y, Kim W, *et al.* Chloroquine modulates inflammatory

- autoimmune responses through Nurr1 in autoimmune diseases [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15559
- Nouri Y, Weinkove R, Perret R. T - cell intrinsic Toll - like receptor signaling: implications for cancer immunotherapy and CAR T - cells [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(11): e003065
- Vollmer J, Thuk S, Schmitz C, *et al.* Immune stimulation mediated by autoantigen binding sites within small nuclear RNAs involves Toll - like receptors 7 and 8 [J]. *J Exp Med*, 2005, 202(11): 1575-1585
- Ewald SE, Lee BL, Lau L, *et al.* The ectodomain of Toll - like receptor 9 is cleaved to generate a functional receptor [J]. *Nature*, 2008, 456(7222): 658-662
- Kuznik A, Bencina M, Svajger U, *et al.* Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines [J]. *J Immunol (Baltimore, Md: 1950)*, 2011, 186(8): 4794-4804
- Jang CH, Choi JH, Byun MS, *et al.* Chloroquine inhibits production of TNF - alpha, IL - 1beta and IL - 6 from lipopolysaccharide - stimulated human monocytes/macrophages by different modes [J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2006, 45(6): 703-710
- Kato Y, Park J, Takamatsu H, *et al.* Apoptosis - derived membrane vesicles drive the cGAS - STING pathway and enhance type I IFN production in systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheumat Dis*, 2018, 77(10): 1507-1515
- Eugenia Schroeder M, Russo S, Costa C, *et al.* Pro - inflammatory Ca^{2+} - activated K^{+} channels are inhibited by hydroxychloroquine [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1892
- Müller - Calleja N, Manukyan D, Canisius A, *et al.* Hydroxychloroquine inhibits proinflammatory signalling pathways by targeting endosomal NADPH oxidase [J]. *Ann Rheuma Dis*, 2017, 76(5): 891-897
- Gómez - Guzmán M, Jiménez R, Romero M, *et al.* Chronic hydroxychloroquine improves endothelial dysfunction and protects kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus [J]. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)*, 2014, 64(2): 330-337
- Izquierdo JH, Bonilla - Abadía F, Cañas CA, *et al.* Calcium, channels, intracellular signaling and autoimmunity [J]. *Reumatologia Clinica*, 2014, 10(1): 43-47
- Feske S. Calcium signalling in lymphocyte activation and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(9): 690-702
- Xu JC, Peng YB, Wei MY, *et al.* Chloroquine Inhibits Ca^{2+} Signaling in Murine CD4^{+} Thymocytes [J]. *Cell Physiol Bio Chem*, 2015, 36(1): 133-140
- Kyttaris VC, Zhang Z, Kampagianni O, *et al.* Calcium signaling in systemic lupus erythematosus T cells: a treatment target [J]. *Arthritis Rheumat*, 2011, 63(7): 2058-2066
- Jorge A, Ung C, Young LH, *et al.* Hydroxychloroquine retinopathy - implications of research advances for rheumatology care [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(12): 693-703
- Kevany BM, Palczewski K. Phagocytosis of retinal rod and cone photoreceptors [J]. *Physiology (Bethesda, Md)*, 2010, 25(1): 8-15

(下转第 17 页)

3495173

- 19 Li H, Qi Y, Jasper H. Preventing age – related decline of gut compartmentalization limits microbiota dysbiosis and extends lifespan [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(2): 240 – 253
- 20 Haro C, Rangel – Zúñiga OA, Alcalá – Díaz JF, *et al.* Intestinal microbiota is influenced by gender and body mass index [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0154090
- 21 Ren W, Yin J, Duan J, *et al.* mTORC1 signaling and IL – 17 expression; defining pathways and possible therapeutic targets [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(2): 291 – 299
- 22 Chatterjee A, Willett JLE, Nguyen UT, *et al.* Parallel genomics uncover novel enterococcal – bacteriophage interactions [J]. *mBio*, 2020, 11(2): e03120 – 19
- 23 Howard – Varona C, Lindback MM, Bastien GE, *et al.* Phage – specific metabolic reprogramming of virocells [J]. *Isme J*, 2020, 14(4): 881 – 895
- 24 Norman JM, Handley SA, Virgin HW. Kingdom – agnostic metagenomics and the importance of complete characterization of enteric microbial communities [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(6): 1459 – 1469
- 25 Kim MS, Bae JW. Spatial disturbances in altered mucosal and luminal gut viromes of diet – induced obese mice [J]. *Environ Microbiol*, 2016, 18(5): 1498 – 1510
- 26 Mangalea MR, Paez – Espino D, Kieft K, *et al.* Individuals at risk for rheumatoid arthritis harbor differential intestinal bacteriophage communities with distinct metabolic potential [J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(5): 726 – 739, e725
- 27 Majewska J, Beta W, Lecion D, *et al.* Oral application of T4 phage induces weak antibody production in the gut and in the blood [J].

Viruses, 2015, 7(8): 4783 – 4799

- 28 Fluckiger A, Daillère R, Sassi M, *et al.* Cross – reactivity between tumor MHC class I – restricted antigens and an enterococcal bacteriophage [J]. *Science*, 2020, 369(6506): 936 – 942
- 29 邹秀月, 蔡德周. 噬菌体治疗细菌性疾病的研究进展及发展方向 [J]. *中国感染控制杂志*, 2019, 18(9): 888 – 892
- 30 Minot SS, Willis AD. Clustering co – abundant genes identifies components of the gut microbiome that are reproducibly associated with colorectal cancer and inflammatory bowel disease [J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 110
- 31 Yu AI, Zhao L, Eaton KA, *et al.* Gut microbiota modulate CD8 T cell responses to influence colitis – associated tumorigenesis [J]. *Cell Rep*, 2020, 31(1): 107471
- 32 周贝, 林焱, 朱伟云. 肠道噬菌体与细菌和宿主互作及其对动物机体健康影响的研究进展 [J]. *畜牧兽医学报*, 2019, 50(1): 14 – 20
- 33 Campbell DE, Ly LK, Ridlon JM, *et al.* Infection with bacteroides phage BV01 alters the host transcriptome and bile acid metabolism in a common human gut microbe [J]. *Cell Rep*, 2020, 32(11): 108142
- 34 Ma Y, You X, Mai G, *et al.* A human gut phage catalog correlates the gut phageome with type 2 diabetes [J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 24
- 35 Zhao G, Vatanen T, Droit L, *et al.* Intestinal virome changes precede autoimmunity in type I diabetes – susceptible children [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(30): e6166 – e6175

(收稿日期: 2021 – 11 – 27)

(修回日期: 2021 – 12 – 15)

(上接第 13 页)

- 24 Chan T, Zhu L, Madigan MC, *et al.* Human organic anion transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2) mediates cellular uptake of all – trans – retinol in human retinal pigmented epithelial cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(9): 2343 – 2353
- 25 Khobragade SB, Gupta P, Gurav P, *et al.* Assessment of proarrhythmic activity of chloroquine in in vivo and ex vivo rabbit models [J]. *J Pharmacol Pharmacotherapeut*, 2013, 4(2): 116 – 124
- 26 Costedoat – Chalumeau N, Amoura Z, Huong DL, *et al.* Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature [J]. *Autoimmun Rev*, 2005, 4(2): 111 – 115
- 27 Andreoli L, Bertias GK, Agmon – Levin N, *et al.* EULAR recommendations for women’s health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome [J]. *Ann Rheuma Dis*, 2017, 76(3): 476 – 485
- 28 Lisney AR, Szelinski F, Reiter K, *et al.* High maternal expression of SIGLEC1 on monocytes as a surrogate marker of a type I interferon signature is a risk factor for the development of autoimmune congenital heart block [J]. *Ann Rheuma Dis*, 2017, 76(8): 1476 – 1480

- 29 Willis R, Seif AM, McGwin G Jr, *et al.* Effect of hydroxychloroquine treatment on pro – inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort [J]. *Lupus*, 2012, 21(8): 830 – 835
- 30 Rainsford KD, Parke AL, Clifford – Rashotte M, *et al.* Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases [J]. *Inflammopharmacology*, 2015, 23(5): 231 – 269
- 31 Silva JC, Mariz HA, Rocha LF Jr, *et al.* Hydroxychloroquine decreases Th17 – related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients [J]. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 2013, 68(6): 766 – 771
- 32 Nazir AM, Koganti B, Gupta K, *et al.* Evaluating the use of hydroxychloroquine in treating patients with rheumatoid arthritis [J]. *Cureus*, 2021, 13(11): e19308
- 33 Wang X, Zhang T, Guo Z, *et al.* The Efficiency of hydroxychloroquine for the treatment of primary Sjögren’s syndrome; a systematic review and Meta – analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 693796

(收稿日期: 2021 – 11 – 26)

(修回日期: 2022 – 02 – 16)