

艾拉莫德联合 MAPK 通路抑制剂对类风湿关节炎大鼠的治疗作用

秦理 杨孝兵 刘丽敏 龙小琴 邵丰

【摘要】目的 探讨艾拉莫德联合 p38 丝裂原活化蛋白激酶抑制剂 1 (p38 MAPK-IN-1) 对类风湿关节炎大鼠的治疗作用。**方法** 将 50 只 SD 大鼠按随机数字表法分成 5 组, 每组 10 只, 除对照组以外, 其余 4 组采用多点注射 II 型胶原蛋白乳剂建立类风湿关节炎大鼠模型。艾拉莫德组给予 25 mg/kg 艾拉莫德治疗, p38 MAPK-IN-1 组给予 10 mg/kg p38 MAPK-IN-1 治疗, 联合组给予 25 mg/kg 艾拉莫德 + 10 mg/kg p38 MAPK-IN-1 治疗, 模型组与对照组给予 PBS, 均每 4 d 腹腔注射 1 次, 共 7 次。观察并比较 5 组大鼠踝关节一般情况、体重和右后足厚度、类风湿关节炎评分、滑膜增生和关节软骨破坏情况、血清炎症因子水平等。**结果** 与模型组比较, 艾拉莫德组和 p38 MAPK-IN-1 组大鼠踝关节和后足各项表现、软骨侵蚀情况均明显转好, 大鼠体重和右后足厚度明显增加 (均 $P < 0.05$), 类风湿关节炎评分明显降低 (均 $P < 0.05$), 血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平明显降低而 IL-10 水平升高 (均 $P < 0.05$); 与艾拉莫德组、p38 MAPK-IN-1 组比较, 联合组踝关节一般情况改善更明显, 大鼠体重和右足厚度明显增加 (均 $P < 0.05$), 类风湿关节炎评分进一步降低 (均 $P < 0.05$), 血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平进一步降低而 IL-10 水平进一步升高 (均 $P < 0.05$)。**结论** 艾拉莫德联合 p38 MAPK-IN-1 对类风湿关节炎大鼠具有抗炎和保护作用。

【关键词】 类风湿关节炎 艾拉莫德 p38 丝裂原活化蛋白激酶抑制剂 1

Therapeutic efficacy of Iguratimod combined with MAPK pathway inhibitor P38 MAPK-IN-1 in rats with rheumatoid arthritis QIN Li, YANG Xiaobing, LIU Limin, LONG Xiaoqin, SHAO Feng. Department of Rheumatology and Immunology, Huzhou Third People's Hospital, Huzhou 313000, China

Corresponding author: QIN Li, E-mail: yu4pzt@163.com

【Abstract】Objective To explore the therapeutic effect of Iguratimod combined with mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway inhibitor P38 mitogen-activated protein kinase inhibitor 1 (P38 MAPK-IN-1) in rats with rheumatoid arthritis. **Methods** The rheumatoid arthritis model was induced by multi-point injection of type II collagen emulsion in SD rats. Forty rats with rheumatoid arthritis were randomly divided into 4 groups with 10 rats in each group: model group (injection of PBS), Iguratimod group (tail vein injection of Iguratimod 25 mg/kg for treatment), P38 MAPK-IN-1 group (tail vein injection of P38 MAPK-IN-1 10 mg/kg for treatment) and combined group (tail vein injection of Iguratimod 25 mg/kg and P38 MAPK-IN-1 10 mg/kg for treatment). Normal SD rats ($n=10$) treated with PBS were used as control group. The rats were treated every 4 days for 28 days. The general condition of ankle joint, body weight, right hind paw thickness, rheumatoid arthritis score, synovial hyperplasia and articular cartilage damage, serum inflammatory factor levels were observed and compared among the five groups. **Results** Compared with the model group, the ankle joint and hindfoot performance and cartilage erosion of rats in the Iguratimod group and P38 MAPK-IN-1 group were significantly improved, the weight and thickness of the right paw were significantly increased (all $P < 0.05$), the rheumatoid arthritis score was significantly decreased (all $P < 0.05$), the serum levels of TNF- α , IL-6, IL-1 β were significantly decreased, and the IL-10 level was increased (all $P < 0.05$). Compared with the Iguratimod group and P38 MAPK-IN-1 group, the general condition of foot and ankle joint in the combined group was significantly improved, the weight and right paw thickness of rats were significantly increased (all $P < 0.05$), the rheumatoid arthritis score was further reduced (all $P < 0.05$), the serum levels of TNF- α , IL-6, IL-1 β were further decreased, and the IL-10 level was further increased (all $P < 0.05$). **Conclusion** Iguratimod combined with P38 MAPK-IN-1 has better anti-inflammatory and protective effects than the single drug treatment in rheumatoid arthritis rats.

【Key words】 Rheumatoid arthritis Iguratimod p38 MAPK-IN-1

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.19.2019-2811

作者单位: 313000 湖州市第三人民医院风湿免疫科

通信作者: 秦理, E-mail: yu4pzt@163.com

类风湿关节炎是一种以滑膜炎症和关节破坏为主要表现的慢性自身免疫性疾病。该病多发于手、足、腕等关节,呈对称分布且易反复发作。类风湿关节炎患者的软骨、关节骨等处可见侵袭性破坏且呈不可逆性,严重者出现关节强直、畸形,甚至丧失关节功能^[1-2]。目前,仍有部分类风湿关节炎患者经多种抗风湿药物联合治疗 6 个月以上仍未缓解的情况^[3]。因此,寻找合适的类风湿关节炎治疗方案是临床中亟需解决的问题。艾拉莫德是用于成人类风湿关节炎的一类新药,在减轻炎症反应、缓解临床症状等方面具有重要作用^[4-5],但对难治性类风湿关节炎效果仍不满意。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路在类风湿关节炎的发生、发展中具有重要作用^[6-7]。Pan 等^[8]发现阻断 MAPK 通路的激活,能够抑制类风湿关节炎成纤维细胞样滑膜细胞的迁移与侵袭,有助于减轻类风湿关节炎的严重程度。本研究通过建立类风湿关节炎大鼠模型,探讨艾拉莫德联合 MAPK 通路抑制剂 p38 丝裂原活化蛋白激酶抑制剂 1(p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor 1, p38 MAPK-IN-1)的治疗作用,以期作为类风湿关节炎的治疗提供参考。

1 材料和方法

1.1 药物与试剂 艾拉莫德(国药准字 H20110084,规格:25 mg/片)购自海南先声药业有限公司,4%多聚甲醛、10%乙二胺四乙酸二钠购自百灵威科技有限公司,p38 MAPK-IN-1(批号:HY-12839,规格:5 mg)购自美国 MedChemExpress 公司,二甲基亚砜(批号:D103277,规格:25 ml/瓶)、PBS(批号:P196987,规格:500 ml/瓶)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司,牛Ⅱ型胶原蛋白购自武汉艾美捷科技有限公司,冰乙酸购自上海麦克林生化科技有限公司,弗氏完全佐剂购自上海碧云天生物技术有限公司,番红 O-固绿染色剂购自北京索莱宝科技有限公司,ELISA 试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司。

1.2 动物分组与处理 雌性 SD 大鼠 50 只,购于浙江大学动物实验中心[生产合格证:SCXK(浙)2018-0006]。按随机数字表法分成 5 组:模型组、艾拉莫德组、p38 MAPK-IN-1 组、联合组(艾拉莫德+p38 MAPK-IN-1)、对照组,每组 10 只。将牛Ⅱ型胶原蛋白溶于冰乙酸,制成浓度为 2 mg/ml 的牛Ⅱ型胶原蛋白溶液;4℃过夜,与弗氏完全佐剂按 1:1 的比例进行充分混合,制成Ⅱ型胶原蛋白乳剂,在模型组、艾拉莫德组、p38 MAPK-IN-1 组、联合组大鼠尾根基部皮下多点注射 0.1 ml,21 d

后同法再次注射以加强免疫反应;28 d 后大鼠四肢皮肤发红、皮温升高、软组织肿胀明显且伴有关节强直、不能负重,提示建模成功。对于对照组大鼠,采用同样方法注射 PBS 0.1 ml。参考 Hou 等^[9]研究,建模成功后第 2 天,艾拉莫德组按 25 mg/kg 剂量腹腔注射艾拉莫德(溶于 0.2 ml 二甲基亚砜后再用 PBS 定容至 0.5 ml);p38 MAPK-IN-1 组按 10 mg/kg 剂量注射 p38 MAPK-IN-1(溶于 PBS 并定容至 0.5 ml),联合组给予 10 mg/kg 的 p38 MAPK-IN-1 和 25 mg/kg 的艾拉莫德腹腔注射(艾拉莫德溶于 0.2 ml DMSO 后加入 p38 MAPK-IN-1,用 PBS 定容至 0.5 ml),模型组、对照组给予腹腔注射 PBS 0.5 ml。每隔 4 d 注射 1 次,共 7 次。治疗期间观察大鼠踝关节一般情况,测量大鼠体重及右后足厚度,评估类风湿关节炎评分;治疗 28 d 后断颈处死大鼠,手术取足部及整个胫骨下段行番红 O-固绿染色,心脏穿刺取血检测炎症因子水平。

1.3 观测指标

1.3.1 踝关节一般情况 观察 5 组大鼠踝关节一般情况,包括皮肤色泽、皮温、感染、肿胀、行动能力等。

1.3.2 大鼠体重及右后足厚度 在建模前 1 d(记为治疗 0 d)及治疗后 1、14、28 d 使用电子天平测量大鼠体重,游标卡尺测定大鼠右后足厚度。

1.3.3 类风湿关节炎评分 大鼠后足无关节炎表现为 0 分;后足 1~2 个关节发红、软组织肿胀为 1 分;3~4 个关节发红、软组织肿胀为 2 分;≥5 个关节发红、软组织肿胀为 3 分;出现严重关节炎为 4 分。

1.3.4 滑膜增生和关节软骨破坏情况 采用番红 O-固绿染色法。取大鼠足部及整个胫骨下段,剥去皮肤、肌肉,暴露踝关节。4%多聚甲醛固定,10%乙二胺四乙酸二钠脱钙处理 4 周,脱水、浸蜡、切片,行番红 O-固绿染色,晾干后中性树胶封片。在显微镜下观察踝关节切片滑膜增生和关节软骨破坏等情况。

1.3.5 炎症因子水平检测 大鼠心脏血 37℃凝固 1 h,3 000 r/min 离心 10 min,收集上清液,使用全自动酶标仪(PT-3502,北京普天新桥技术有限公司)、ELISA 试剂盒检测大鼠心脏血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 水平,严格按照试剂盒说明进行操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 Bonferroni 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 5 组大鼠踝关节一般情况 模型组大鼠踝关节皮

肤发红,皮温升高,软组织明显肿胀,关节强直且不能负重;部分大鼠有明显的红斑和溃疡,行动能力受限明显。艾拉莫德组、p38 MAPK-IN-1 组皮肤发红、关节红肿等症状减轻,皮温降低,行动能力受限得到改善。联合组大鼠关节肿胀显著减轻,皮温明显降低,行动能力显著好转。对照组大鼠踝关节及后足各项表现均未见异常。

2.2 5 组大鼠体重和右后足厚度比较 与对照组比较,模型组大鼠体重和右后足厚度均明显减少(均 $P<0.05$);经艾拉莫德、p38 MAPK-IN-1 治疗后,大鼠体重和右后足厚度均明显增加(均 $P<0.05$),其中联合组大鼠体重和右后足厚度明显大于艾拉莫德组、p38 MAPK-IN-1 组(均 $P<0.05$),见表 1。

2.3 5 组大鼠类风湿关节炎评分比较 模型组、艾拉莫德组、p38 MAPK-IN-1 组、联合组大鼠类风湿关节炎评分分别为 (7.46 ± 0.85) 、 (5.84 ± 0.71) 、 (5.78 ± 0.74) 、 (4.17 ± 0.64) 分;对照组大鼠后足表现正常,类风湿关节炎评分为 0 分。5 组大鼠类风湿关节炎评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,艾拉莫德组、p38 MAPK-IN-1 组、联合组类风湿关节炎评分均明显降低(均 $P<0.05$),其中联合组明显低于艾拉莫德组、p38 MAPK-IN-1 组(均 $P<0.05$)。

2.4 5 组大鼠踝关节滑膜增生和关节软骨破坏情况 模型组大鼠踝关节表面软骨带基本消失;艾拉莫德组、p38 MAPK-IN-1 组关节面软骨稍有虫蚀样改变或变

薄,但软骨带仅有少量软骨被侵蚀缺失,连续性的中断较少;联合组关节面软骨虫蚀样改变或变薄程度更低,软骨带基本维持完整,连续性的中断更少。对照组软骨组织与骨组织区分开,见图 1(插页)。

2.5 5 组大鼠血清炎症因子水平比较 5 组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 水平比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。与对照组比较,模型组大鼠 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平明显升高(均 $P<0.05$),而 IL-10 水平明显降低($P<0.05$);艾拉莫德组、p38 MAPK-IN-1 组大鼠 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平明显低于模型组而高于联合组(均 $P<0.05$),IL-10 水平明显高于模型组而低于联合组(均 $P<0.05$),见表 2。

3 讨论

目前,类风湿关节炎的主要治疗方法有传统药物治疗、外科手术、生物制剂治疗等^[10-11],但未能满足有效控制病情的需要。随着对其发病机制的深入研究,发现一些具有抑制免疫球蛋白和细胞因子生成、抗炎、促骨形成、抗骨吸收作用的小分子调节剂在类风湿关节炎治疗中具有明显优势^[12-13]。本研究对艾拉莫德联合 MAPK 通路抑制剂 p38 MAPK-IN-1 对类风湿关节炎大鼠的治疗作用进行了观察。

本研究首先利用牛 II 型胶原蛋白构建类风湿关节炎大鼠模型,然后给予艾拉莫德、MAPK 通路抑制剂

表 1 5 组大鼠体重和右后足厚度比较

组别	n	体重(g)				右后足厚度(mm)			
		0 d	1 d	14 d	28 d	0 d	1 d	14 d	28 d
模型组	10	245.18 $\pm$ 5.43	267.66 $\pm$ 6.15	260.08 $\pm$ 5.73*	264.53 $\pm$ 6.44*	4.72 $\pm$ 0.32	4.15 $\pm$ 0.34	3.68 $\pm$ 0.30*	3.74 $\pm$ 0.31*
艾拉莫德组	10	240.44 $\pm$ 6.42	263.17 $\pm$ 6.84	297.81 $\pm$ 5.97 [△]	320.95 $\pm$ 7.14 [△]	4.76 $\pm$ 0.39	4.17 $\pm$ 0.35	4.39 $\pm$ 0.38 [△]	4.56 $\pm$ 0.40 [△]
p38MAPK-IN-1 组	10	235.76 $\pm$ 5.67	262.41 $\pm$ 5.84	305.09 $\pm$ 6.32 [△]	318.25 $\pm$ 6.85 [△]	4.74 $\pm$ 0.38	4.13 $\pm$ 0.34	4.29 $\pm$ 0.37 [△]	4.45 $\pm$ 0.39 [△]
联合组	10	243.67 $\pm$ 6.21	264.81 $\pm$ 6.11	328.05 $\pm$ 7.05 ^{△▲#}	340.79 $\pm$ 7.69 ^{△▲#}	4.77 $\pm$ 0.42	4.20 $\pm$ 0.34	4.85 $\pm$ 0.41 ^{△▲#}	5.17 $\pm$ 0.43 ^{△▲#}
对照组	10	239.26 $\pm$ 6.23	324.73 $\pm$ 8.15	356.87 $\pm$ 7.34	364.36 $\pm$ 9.08	4.75 $\pm$ 0.37	5.43 $\pm$ 0.36	5.45 $\pm$ 0.42	5.52 $\pm$ 0.45
P 值		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[△] $P<0.05$;与艾拉莫德组比较,[▲] $P<0.05$;与 p38 MAPK-IN-1 组比较,[#] $P<0.05$

表 2 5 组大鼠血清炎症因子水平比较(ng/L)

组别	n	TNF- α	IL-1 β	IL-6	IL-10
模型组	10	143.51 $\pm$ 17.26*	61.75 $\pm$ 7.94*	180.39 $\pm$ 21.40*	284.36 $\pm$ 31.16*
艾拉莫德组	10	93.05 $\pm$ 10.14 [△]	43.48 $\pm$ 5.12 [△]	114.59 $\pm$ 13.82 [△]	726.49 $\pm$ 86.91 [△]
p38 MAPK-IN-1 组	10	89.86 $\pm$ 9.78 [△]	45.07 $\pm$ 5.36 [△]	119.01 $\pm$ 10.59 [△]	744.13 $\pm$ 95.84 [△]
联合组	10	57.01 $\pm$ 7.53 ^{△▲#}	30.25 $\pm$ 3.89 ^{△▲#}	68.36 $\pm$ 7.75 ^{△▲#}	1071.34 $\pm$ 95.76 ^{△▲#}
对照组	10	21.96 $\pm$ 3.87	17.14 $\pm$ 3.02	40.52 $\pm$ 5.76	1348.71 $\pm$ 151.02
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[△] $P<0.05$;与艾拉莫德组比较,[▲] $P<0.05$;与 p38 MAPK-IN-1 组比较,[#] $P<0.05$

p38 MAPK-IN-1 治疗,结果发现艾拉莫德、p38 MAPK-IN-1 治疗后大鼠皮肤发红、关节红肿等症状减轻,足皮温降低,行动能力受限得到明显改善,体重和右后足厚度明显增加,而联合组的治疗效果更为明显。体重变化是评价药物对机体损伤的重要指标,临床上在治疗类风湿关节炎过程中多以体重变化评估患者的身体状况^[14-15]。本研究结果显示联合组大鼠体重大于艾拉莫德组、p38 MAPK-IN-1 组,表明艾拉莫德联合 p38 MAPK-IN-1 治疗对机体损伤程度较低。此外,本研究还评估了类风湿关节炎评分,发现经艾拉莫德、p38 MAPK-IN-1 治疗后,大鼠类风湿关节炎评分明显降低,其中联合组明显低于艾拉莫德组、p38 MAPK-IN-1 组,提示艾拉莫德联合 p38 MAPK-IN-1 治疗能明显改善类风湿关节炎临床症状。进一步行番红 O-固绿染色观察骨质变化,发现联合组大鼠踝关节面软骨侵蚀程度明显降低,效果优于艾拉莫德组、p38 MAPK-IN-1 组,与 Dai 等^[16]研究结果相近。这进一步明确了艾拉莫德联合 p38 MAPK-IN-1 治疗有助于类风湿关节炎骨损伤的修复,为艾拉莫德联合 p38 MAPK-IN-1 用于类风湿关节炎的临床治疗提供了依据。

本研究进一步探讨了艾拉莫德联合 p38 MAPK-IN-1 治疗类风湿关节炎的作用机制,以期艾拉莫德联合 p38 MAPK-IN-1 用于临床提供理论基础。相关研究指出,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子是类风湿关节炎致病的关键因子,能激活破骨细胞,从而促进骨的吸收,导致骨质流失的发生^[17]。Uttra 等^[18]研究发现,降低 IL-1 β 、IL-6、NF- κ B、TNF- α 等促炎因子的水平和增加 IL-4、IL-10 等抗炎介质水平,将有助于改善类风湿关节炎症状。本研究结果发现,经艾拉莫德、p38 MAPK-IN-1 治疗后大鼠 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平低于模型组但明显高于联合组,同时 IL-10 水平高于模型组而明显低于联合组。这说明艾拉莫德联合 p38 MAPK-IN-1 治疗有助于抑制炎症反应,由此推测艾拉莫德联合 p38 MAPK-IN-1 对类风湿关节炎的治疗作用可能是通过抑制炎症反应实现的。有研究发现艾拉莫德在抑制花生四烯酸级联反应方面与选择性环氧酶-2 作用相似,且能有效抑制成纤维细胞释放前列腺素^[19-20],从而抑制促炎因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的释放,提高抗炎介质 IL-10 水平,从而有助于骨再生和抑制炎症反应,缓解临床症状。Kanashiro 等^[21]研究发现,活化 p38 MAPK 可通过抑制交感神经而促进关节中性粒细胞浸润。相关研究报道抑制 MAPK 信号通路可起到抑制类风湿关节炎患者炎症反应和关节破坏的作用^[7]。p38 MAPK-IN-1 是 p38

MAPK 的新型高效选择性抑制剂,具有持续、低清除和良好的生物利用度^[22]。p38 MAPK-IN-1 的应用能够有效地抑制 p38 MAPK 活性,进而抑制炎症反应,减少骨质破坏。上述理论进一步解释了艾拉莫德联合 p38 MAPK-IN-1 抑制炎症反应、修复受损软骨和缓解临床症状的原因。

综上所述,艾拉莫德联合 p38 MAPK-IN-1 对类风湿关节炎大鼠具有抗炎和保护作用,可能通过抑制炎症反应实现,这为艾拉莫德联合 p38 MAPK-IN-1 治疗类风湿关节炎的临床应用提供了依据。但本研究也存在一定的局限性:(1)未探讨艾拉莫德联合 p38 MAPK-IN-1 治疗的不良反应以及对免疫指标的影响;(2)本研究采用艾拉莫德腹腔注射,其吸收和作用效果可能与常规口服有所不同,均有待后续深入研究。

4 参考文献

- [1] Mizoguchi F, Slowikowski K, Wei K, et al. Functionally distinct disease-associated fibroblast subsets in rheumatoid arthritis[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):789. DOI:10.1038/s41467-018-02892-y.
- [2] Krishnamurthy A, Sandor K, Jurczak A, et al. P001 Mechanisms of bone erosion and pain triggered by antibodies targeting post-translational protein modifications in rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(Suppl 1):A14. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-EWRR2018.28.
- [3] Verhoef LM, Bos DP, van den Ende CH, et al. THU0207 Finding the optimal treatment strategy for disease activity-guided dose reduction of adalimumab and etanercept in rheumatoid arthritis: a modelling study[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(Suppl 2):323. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2604.
- [4] Mimori T, Harigai M, Atsumi T, et al. Safety and effectiveness of iguratimod in patients with rheumatoid arthritis: Final report of a 52-week, multicenter postmarketing surveillance study[J]. Mod Rheumatol, 2019, 29(2):314-323. DOI:10.1080/14397595.2018.1460230.
- [5] Lin J, Yu Y, Wang X, et al. Iguratimod Inhibits the Aggressiveness of Rheumatoid Fibroblast-Like Synoviocytes[J]. J Immunol Res, 2019, 2019:6929286. DOI:10.1155/2019/6929286.
- [6] Du H, Zhang X, Zeng Y, et al. A Novel Phytochemical, DIM, Inhibits Proliferation, Migration, Invasion and TNF- α Induced Inflammatory Cytokine Production of Synovial Fibroblasts From Rheumatoid Arthritis Patients by Targeting MAPK and AKT/mTOR Signal Pathway[J]. Front Immunol, 2019, 10:1620. DOI:10.3389/fimmu.2019.01620.
- [7] Zou QF, Li L, Han QR, et al. Abatacept alleviates rheumatoid arthritis development by inhibiting migration of fibroblast-like synoviocytes via MAPK pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(7):3105-3111. DOI:10.26355/eurrev_201904_17594.
- [8] Pan D, Li N, Liu Y, et al. Kaempferol inhibits the migration and in-

- vasion of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes by blocking activation of the MAPK pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018,55:174–182. DOI:10.1016/j.intimp.2017.12.011.
- [9] Hou C, Zhu X, Shi C, et al. Igaratimod (T-614) attenuates severe acute pancreatitis by inhibiting the NLRP3 inflammasome and NF- κ B pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 119:109455. DOI:10.1016/j.biopha.2019.109455.
- [10] Baganz L, Richter A, Kekow J, et al. Long-term effectiveness of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis, stratified by number of previous treatment failures with biologic agents: results from the German RABBIT cohort[J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(4):579–587. DOI:10.1007/s00296-017-3870-7.
- [11] Hambardzumyan K, Bolce RJ, Wallman JK, et al. Serum Biomarkers for Prediction of Response to Methotrexate Monotherapy in Early Rheumatoid Arthritis: Results from the SWEFOT Trial[J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(6):555–563. DOI:10.3899/jrheum.180537.
- [12] Akgul O, Di Cesare Mannelli L, Vullo D, et al. Discovery of Novel Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Carbonic Anhydrase Inhibitors Hybrids(NSAIDs-CALs) for the Management of Rheumatoid Arthritis[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(11):4961–4977. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00420.
- [13] Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis?[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(2):175–187. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211555.
- [14] England BR, Baker JF, Sayles H, et al. Body Mass Index, Weight Loss, and Cause-Specific Mortality in Rheumatoid Arthritis[J]. *Arthritis Care Res*, 2018, 70(1):11–18. DOI:10.1002/acr.23258.
- [15] Sparks JA, Chang SC, Nguyen US, et al. Weight Change During the Early Rheumatoid Arthritis Period and Risk of Subsequent Mortality in Women With Rheumatoid Arthritis and Matched Comparators[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(1):18–29. DOI: 10.1002/art.40346.
- [16] Dai Q, Zhou D, Xu L, et al. Curcumin alleviates rheumatoid arthritis-induced inflammation and synovial hyperplasia by targeting mTOR pathway in rats[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2018, 12: 4095–4105. DOI:10.2147/dddt.S175763.
- [17] Jiang G, Wan B, Huang W, et al. Influence of acupotomy loosening on IL-6, IL-10 and TNF- α in synovial fluid of rheumatoid arthritis patients with elbow joint stiffness[J]. *World J Acupunct-Moxibust*, 2018, 28(2):91–96. DOI:10.1016/j.wjam.2018.06.010.
- [18] Ultra AM, Alamgeer, Shahzad M, et al. Ephedra gerardiana aqueous ethanolic extract and fractions attenuate Freund Complete Adjuvant induced arthritis in Sprague Dawley rats by downregulating PGE2, COX2, IL-1 β , IL-6, TNF- α , NF- κ B and upregulating IL-4 and IL-10[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 224:482–496. DOI:10.1016/j.jep.2018.06.018.
- [19] Jiang XP, Huang XL, Yang ZP, et al. Igaratimod ameliorates inflammatory responses by modulating the Th17/Treg paradigm in dextran sulphate sodium-induced murine colitis[J]. *Mol Immunol*, 2018,93:9–19. DOI:10.1016/j.molimm.2017.10.008.
- [20] Xiao W, Guo JP, Li C, et al. Genetic predictors of efficacy and toxicity of iguratimod in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 19(5):383–392. DOI:10.2217/pgs-2017-0162.
- [21] Kanashiro A, Franchin M, Bassi GS, et al. Inhibition of spinal p38 MAPK prevents articular neutrophil infiltration in experimental arthritis via sympathetic activation[J]. *Fund Clin Pharmacol*, 2018, 32(2):155–162. DOI:10.1111/fcp.12338.
- [22] Chen YW, Ko WC, Chen CS, et al. RIOK-1 Is a Suppressor of the p38 MAPK Innate Immune Pathway in Caenorhabditis elegans[J]. *Front Immunol*, 2018,9:774. DOI:10.3389/fimmu.2018.00774.

(收稿日期:2019-09-18)

(本文编辑:陈丹)

欢迎投稿

欢迎订阅