

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.10.041

痛风性关节炎急性期、缓解期超声特征及与血清 IL-22、IL-37 水平的相关性研究 *

郭炳君 王田田 刘兴兰 龚志琰 黄 森

(重庆医科大学附属第一医院超声科 重庆 400016)

摘要 目的:探讨痛风性关节炎(GA)急性期、缓解期超声特征及与血清白细胞介素(IL)-22、IL-37 水平的相关性。**方法:**选取从 2019 年 7 月至 2021 年 3 月期间,在我院诊断为 GA 的患者 64 例作为痛风组,及同期在我院体检的健康志愿者 32 例作为正常对照组。经过超声检查、血清样品实验后,观察受试者的超声特征,比较受试者血清 IL-22、IL-37 的水平,采用 Spearman 检验分析 GA 患者血清 IL-22、IL-37 水平与超声特征的相关性。比较超声特征、IL-22 和 IL-37 水平单一或联合应用对 GA 急性期、缓解期的诊断价值。**结果:**痛风组急性期血清 IL-22 水平显著高于缓解期及正常对照组($P<0.05$);痛风组急性期及缓解期血清 IL-37 水平均显著高于正常对照组,且缓解期高于急性期($P<0.05$)。64 例 GA 患者中有 29 例存在痛风石;60 例在急性期存在关节积液,至缓解期有 22 例吸收至正常积液量;有 52 例在急性期关节滑膜增生,至缓解期有 14 例得以缓解;有 29 例存在 "双轨征",仅 1 例在缓解期消失;有 14 例发生骨侵蚀,在缓解期均未见明显改善;缓解期积液厚度、滑膜厚度均明显小于急性期($P<0.05$)。无论急性期还是缓解期,GA 患者血清 IL-22 水平与关节积液均呈正相关($P<0.05$)。超声检查联合血清 IL-22、IL-37 水平检测用于诊断无论在急性期还是缓解期,其敏感性、特异性均较高。**结论:**IL-22 水平不论在急性期还是缓解期,与超声下关节积液均呈正相关。血清 IL-22、IL-37 检测与超声检查联合可提高急性期及缓解期 GA 的诊断效能。

关键词: 痛风性关节炎;超声特征;IL-22;IL-37;急性期;缓解期

中图分类号: R589.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)10-1996-05

Study on Ultrasonic Characteristics of Gouty Arthritis in Acute Stage and Remission Stage and its Correlation with Serum IL-22 and IL-37 Levels*

GUO Bing-jun, WANG Tian-tian, LIU Xing-lan, GONG Zhi-yan, HUANG Miao

(Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the ultrasonic characteristics of gouty arthritis (GA) in acute stage and remission stage and its correlation with the levels of serum interleukin (IL)-22 and IL-37. **Methods:** From July 2019 to March 2021, 64 patients diagnosed with GA in our hospital were selected as the gout group, and 32 healthy volunteers in our hospital during the same period as the normal control group. After ultrasonic examination and serum sample test, the ultrasonic characteristics of GA patients were observed and the levels of serum IL-22 and IL-37 were compared. Spearman test was used to analyze the correlation between the levels of serum IL-22 and IL-37 and the ultrasonic characteristics of GA patients. To compare the diagnostic value of ultrasonographic features combined with levels of IL-22 and IL-37 single or combined in acute and remission stages of gout arthritis. **Results:** The level of IL-22 in acute stage of gout group was significantly higher than that in remission stage and normal control group ($P<0.05$). The level of IL-37 in gout group in acute phase and remission phase was significantly higher than that in normal control group, and the level of IL-37 in remission phase was higher than that in acute phase ($P<0.05$). 29 of the 64 GA patients had tophi. 60 patients had joint effusion in the acute phase, and 22 patients had joint effusion absorbed to normal levels in the remission phase. Synovial hyperplasia occurred in 52 patients in the acute phase and resolved in 14 patients in remission. There were 29 cases with dual-track syndrome, and only 1 case disappeared in remission. Bone erosion occurred in 14 cases, and no significant improvement was observed during remission. The thickness of effusion and synovium in remission phase were significantly less than that in acute phases ($P<0.05$). There was a significant positive correlation between IL-22 level and the degree of joint effusion in both acute and remission phase ($P<0.05$). The sensitivity and specificity of ultrasonography combined with serum levels of IL-22 and IL-37 were the highest in both acute and remission phase. **Conclusion:** The level of IL-22 was positively correlated with the joint effusion under ultrasound in both acute and remission phases. Serum levels of IL-22 and IL-37 combined with ultrasonography can improve the diagnostic performance of GA in acute and remission phases.

Key words: Gouty arthritis; Ultrasonic characteristics; IL-22; IL-37; Acute phase; Remission phase

Chinese Library Classification(CLC): R589.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)10-1996-05

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM067)

作者简介:郭炳君(1989-),女,硕士,住院医师,研究方向:浅表超声,E-mail: gbj116116@163.com

(收稿日期:2022-01-08 接受日期:2022-01-31)

前言

痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)是由于单钠尿酸盐沉积于关节及软组织中,导致的晶体相关性关节炎性疾病^[1,2]。此病好发于 40-60 岁的男性患者,发病率呈逐年上升趋势,但近几年呈现年轻化发展^[3,4]。GA 具有自限性,根据疾病发作的病程,分为急性期和缓解期,在痛风急性发作的 7-10 天后,即使没有经过治疗,也可自行缓解,进入慢性 GA 期^[5]。对于 GA 的诊断,临床常用手段包括实验室检查、关节腔穿刺、影像学检查等,目前诊断的金标准为病理学检查,但此操作为有创性检查,且对设备要求高,因此在临床中应用有一定限制。超声检查的组织分辨率高,操作简单,价格低廉,早在 2015 年,OMERACT 就发表了 GA 的超声下国际共识^[6],双轨征、痛风石、聚集体与骨侵蚀为超声下的典型表现,其中双轨征已被纳入痛风诊断指南。但超声检查对操作者水平有较高的依赖,对于疾病活动度的判断具有一定的主观性,目前尚未有在超声下鉴别 GA 急性期和缓解期的标准。有研究表明,白细胞介素(interleukin, IL)在痛风发展的病程中起着促炎或抗炎的作用^[7,8],目前,针对急性期与缓解期时血清 IL-22、IL-37 水平的研究较少,因此本研究结合 GA 的急性期及缓解期的超声特征,探索其与血清 IL-22、IL-37 水平的相关性,分析超声特征联合血清 IL-22、IL-37 水平对 GA 急性期与缓解期的鉴别诊断价值,对 GA 的诊治具有一定意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 7 月至 2021 年 3 月期间在我院接受诊治的 GA 患者纳入本研究,纳入标准为:① 诊断符合 2016 年中华医学会风湿病学分会发布的痛风诊疗指南^[9];② 临床资料完整。排除标准为:① 患有自身免疫性疾病者;② 体内患有其他急性或慢性炎症者;③ 有外伤史或患有其他骨关节疾病;④ 妊娠期及哺乳期。经筛选后共有 64 例 GA 患者被纳入为痛风组。另外收集了 32 名男性健康体检志愿者作为正常对照组,正常对照组均无痛风史及相关家族史,无其他感染性疾病,无其他自身免疫性疾病,相关实验室指标均正常。64 名痛风患者的平均年龄为(45.36±12.16)岁,正常对照组的平均年龄为(42.36±12.94)岁;痛风组有 59 例(92.19%)为男性患者,正常对照组全部为男性(100%)。两组的年龄及性别比例无显著差异($P>0.05$)。依据功能失调性态度问卷(dysfunctional attitude scales, DAS)28 评分系统^[10]判断 GA 患者是否进入缓解期, DAS28 评分 >2.6 分为急性期, DAS28 评分 ≤ 2.6 分为缓解期。该研究得到我院伦理委员会批准,所有参与者均自愿签订知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 超声检查 对处于急性期、缓解期的痛风组患者以及正常对照组的健康者分别进行超声检查。由 2 名有经验的超声医生采用荷兰皇家飞利浦公司生产的 PHILIPS IU22 彩色多普勒超声诊断仪操作,探头频率为 5-12 MHz,检查部位包括双侧跖趾关节、踝关节、膝关节、腕关节、肘关节、掌指关节以及近端指间关节,观察关节腔及周围组织有无异常回声。若有滑膜增厚,测量滑膜的最大厚度;若有关节积液,测量积液的最大厚度,测

量均为每人连续测量 3 次后取平均值。

1.2.2 实验室检测 分别在患者急性期、缓解期时,于空腹状态下使用无任何抗凝剂的分离胶管,采集外周静脉血 5 mL, 3000 r/min 的速度对标本进行离心处理 15 min,静置后取上层血清分装于无菌移液管内,转移至冻存管中分组编号, -80℃ 环境中储存备用。检测试剂为上海欣博盛生物科技有限公司生产的人白细胞 IL-22 和 IL-37 ELISA 试剂盒,检测前将血清样本及检测试剂复温至室温;按照说明书计算稀释比例,稀释标准品;根据检测的样本量,配制生物素化抗体工作液以及酶结合物工作液,稀释后均以 1500 r/min 的速度离心处理 15 min,静置备用;将所用到的微孔做好相应标记,分别向检测孔中加入血清样本,标准孔中加入稀释后的标准品,同时有加入相应稀释液的空白孔,加样采用双孔平衡法,加样后用胶纸封住微孔,在 37℃ 环境中孵育 90 min;反应结束后用洗板机充分洗涤,洗涤后用吸水纸吸干。向反应孔中加入稀释后的生物素化抗体工作液,在空白孔中加入相同体积的抗体稀释液, 37℃ 环境下孵育 90 min,再次洗板;向反应孔中加入稀释后的酶结合物工作液,在空白孔中加入相同体积的酶结合物工作液, 37℃ 环境下孵育 90 min,根据说明书设置 Varioskan LUX 酶标仪(美国赛默飞世尔公司)的检测参数,酶结合反应结束后再次洗板;加入显色底物 100 μ L/孔, 37℃ 避光孵育 15 min;加入终止液 100 μ L/孔,测量 OD₄₅₀ 值,用仪器保存读数结果并打印。标准品和样本的实际 OD 值应减去空白孔的 OD 值,绘制标准品浓度-OD 值标准曲线,即可通过标本的 OD 值在曲线上查出对应的浓度。

1.3 统计学分析

选用 SPSS25.0 进行数据处理,经 K-S 检验符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,三组间比较采用单因素方差分析及 LSD-t 检验。计数资料以例数表示,采用卡方检验。相关性分析采用 Spearman 检验。诊断价值分析采用敏感性和特异性比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者血清 IL-22、IL-37 水平比较

痛风组急性期血清 IL-22 水平显著高于缓解期及正常对照组($P<0.05$),但缓解期及正常对照组血清 IL-22 水平对比差异无统计学意义($P>0.05$);痛风组急性期及缓解期血清 IL-37 水平均显著高于正常对照组,且缓解期高于急性期($P<0.05$)。见表 1。

2.2 GA 急性期、缓解期超声特征统计

64 例 GA 患者中存在痛风石的有 29 例,其中最多发生于踝关节,缓解期均未消失;有 60 例在急性期存在关节积液,其中以发生于第一跖趾关节的积液最多,至缓解期有 22 例吸收至正常积液量;急性期关节滑膜增生的有 52 例,以膝关节滑膜增生最多,缓解期有 14 例得以缓解;存在“双轨征”的有 29 例,发生于第一跖趾关节的最多,仅 1 例在缓解期消失;发生骨侵蚀 14 例,以第一跖趾关节最多,在缓解期均未见明显改善。GA 患者的典型超声特征见图 1。对急性期、缓解期时的积液厚度及滑膜厚度进行分析,随着 GA 由急性期进入缓解期,积液

厚度及滑膜厚度均明显减小,差异有统计学意义($P < 0.05$),见 表 2。

表 1 受试者血清 IL-22、IL-37 水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of serum IL-22 and IL-37 levels of subjects($\bar{x} \pm s$)

Groups	IL-22 (pg/mL)	IL-37(pg/mL)
Gout group(n=64)		
Acute stage	184.63±59.36 ^{ab}	336.27±96.37 ^{ab}
Remission stage	20.41±29.12	721.52±204.18 ^a
Normal control group(n=32)	17.24±4.38	78.36±26.51
F	4.104	7.268
P	0.023	0.001

Notes: Compared with the normal control group, ^a $P < 0.05$; Compared with remission stage, ^b $P < 0.05$.

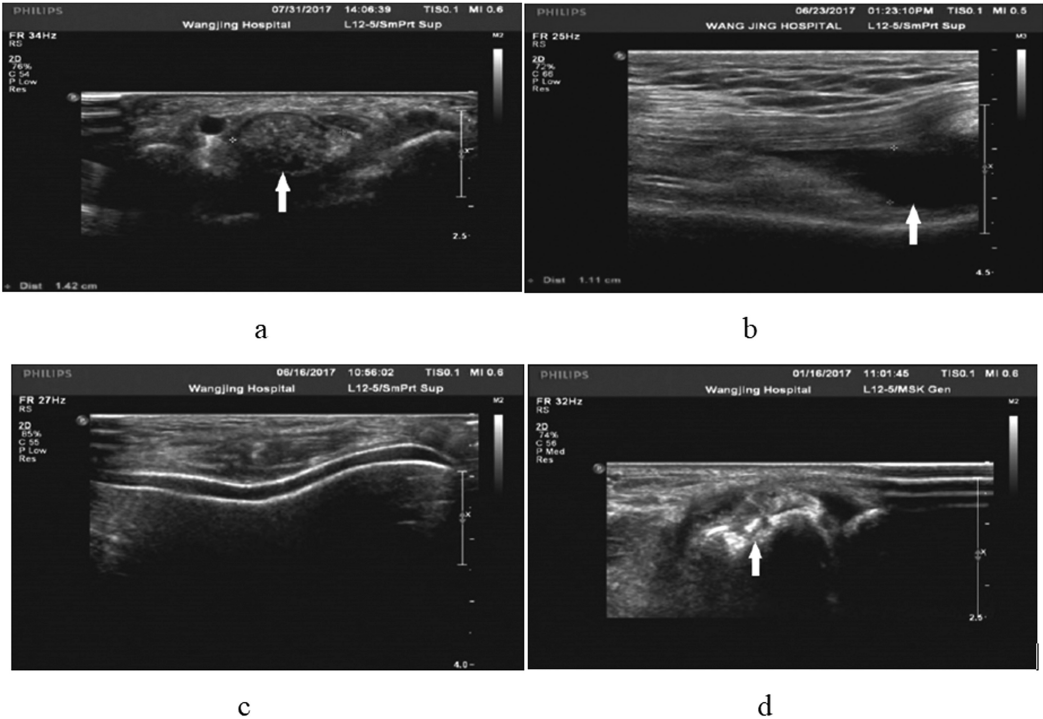


图 1 GA 患者的典型超声特征

Fig. 1 Typical ultrasonic characteristics of GA patients

Notes: a: the arrow refers to gout stone; b: synovial hyperplasia with effusion in joint cavity; c: it is a typical double track sign (linear strong echo on both sides of articular cartilage, similar to the strong echo of subchondral bone cortex); d: it is bone erosion (the bone cortex inside or outside the joint is not smooth and the continuity is interrupted)

表 2 急性期及缓解期时积液厚度与滑膜厚度的比较($\bar{x} \pm s$, mm)

Table 2 Comparison of effusion thickness and synovium thickness in acute stage and remission stage($\bar{x} \pm s$, mm)

Course of disease	Synovium thickness	Effusion thickness
Acute stage	4.29±0.94	26.48±3.12
Remission stage	2.04±0.06	16.36±1.49
t	19.110	23.416
P	0.000	0.000

2.3 痛风患者急性期及缓解期的血清 IL-22、IL-37 水平与超声特征的相关性分析

血清 IL-22 水平在急性期及缓解期时均与关节积液呈正相关($P < 0.05$),与滑膜增厚、痛风石、双轨征及骨侵蚀均无相

关性 ($P > 0.05$); 血清 IL-37 水平在急性期及缓解期与关节积液、滑膜增厚、痛风石、双轨征及骨侵蚀均无相关性($P > 0.05$)。见表 3、表 4。

表 3 急性期血清 IL-22、IL-37 水平与超声特征的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between serum IL-22, IL-37 levels and ultrasonic characteristics in acute stage

Indexes		Synovial thickening	Joint effusion	Gout stone	Double track sign	Bone erosion
IL-22	r_s	0.118	0.417	0.082	0.232	0.091
	P	0.496	0.012	0.512	0.412	0.927
IL-37	r_s	0.216	0.138	-0.037	0.327	0.286
	P	0.238	0.917	0.793	0.357	0.428

表 4 缓解期血清 IL-22、IL-37 水平与超声特征的相关性分析

Table 4 Correlation analysis between serum IL-22, IL-37 levels and ultrasonic features in remission stage

Indexes		Synovial thickening	Joint effusion	Gout stone	Double track sign	Bone erosion
IL-22	r_s	-0.116	0.349	0.157	0.053	0.045
	P	0.428	0.026	0.413	0.920	0.625
IL-37	r_s	0.168	0.357	-0.129	0.015	0.046
	P	0.416	0.069	0.477	0.623	0.815

2.4 超声特征、IL-22 和 IL-37 水平单一或联合应用对 GA 急性期、缓解期的诊断价值比较

特异性均较高, 超声检查联合血清 IL-22、IL-37 水平无论在急性期还是缓解期, 其敏感性 & 特异性均高于单独应用, 见表 5。

单独的超声检查对 GA 急性期及缓解期诊断的敏感性 & 特异性

表 5 超声特征、IL-22 和 IL-37 水平单一或联合应用对 GA 急性期、缓解期的诊断价值比较 (%)

Table 5 Comparison of diagnostic value of ultrasound features, IL-22 and IL-37 levels in acute and remission stages of GA by single or combined application (%)

Course of disease	Inspection method	Sensibility	Specificity	Positive predictive rate	Negative predictive rate
Acute stage	Ultrasonic characteristics	84.56	88.53	91.22	78.26
	IL-22	82.48	81.76	86.17	77.18
	IL-37	80.57	80.95	84.69	73.59
	Ultrasonic characteristics+IL-22+IL-37	92.27	89.97	92.48	79.28
Remission stage	Ultrasonic characteristics	82.43	84.19	90.48	77.28
	IL-22	81.02	80.86	82.88	70.04
	IL-37	81.47	83.47	83.76	72.09
	Ultrasonic characteristics+IL-22+IL-37	92.18	89.16	91.79	78.57

3 讨论

痛风发病与嘌呤代谢紊乱或尿酸排泄减少所致的高尿酸血症密切相关, 但痛风患者仅占高尿酸血症患者的极小部分, 因此, 痛风的发病还受其他因素影响, 有相关研究发现, 一些细胞因子参与了 GA 的活动过程, 起到了促炎或抗炎作用, 例如 IL-6、IL-8、IL-1 β 在急性发作时起到促炎作用^[10-12], 而 IL-4、IL-13 则发挥着抑制炎症的作用^[13,14]。截至目前, 针对 IL-22、IL-37 因子在痛风中作用的研究较少, 两者对于 GA 的诊断价值以及疾病所处时期的鉴别诊断的价值尚不清楚。

IL-22 是 IL-10 家族或 IL-10 超家族细胞因子中的一员, 是炎症反应、自身免疫反应的一类有效调节者^[15-17], 由多种细胞如 NK 细胞、Th1 细胞、Th17 细胞、Th22 细胞产生^[18,19]。IL-22 的病理作用尚存在争议, 有小鼠实验表明其在炎症进展中发挥着双

重作用^[20], 缺少 IL-22 基因的小鼠被诱导发生关节炎后与野生型小鼠相比较, 症状明显减轻, 滑膜和血管翳无明显增生; 而在疾病后期, IL-22 的水平与关节炎严重程度呈负相关, 提示 IL-22 在疾病初期表达上调发挥促炎作用, 也可在后期发挥抑炎作用。另外有研究报道^[21,22], 类风湿关节炎(RA)活动期患者的滑膜组织中有 Th22 细胞存在, 关节积液中 IL-22 的水平升高, 推测 RA 活动期时 Th22 细胞能够大量产生 IL-22, 促进关节积液的生成。IL-37 是 IL-18 亚家族的一员, 由多种天然免疫细胞如巨噬细胞、单核细胞、浆细胞等产生, 其在健康人的体内水平很低, 在受到炎症刺激时会迅速升高, 具有很高的活性。IL-37 在多种炎症相关性疾病中发挥抑制作用^[23,24], 通过负反馈机制抑制固有免疫系统, 来限制炎症反应的过度发展和失控^[25-27]。有小鼠实验表明, 诱导小鼠发生关节炎后, 向其膝关节中注入可表达 IL-37 的腺病毒载体, 观察发现关节炎软骨损失

及骨破坏的症状明显减轻,滑膜组织和血管翳的增生均明显减少,这似乎表明 IL-37 可直接抑制炎症反应的发展。另有研究发现可表达人 IL-37 的转基因小鼠,可免受脊髓损伤、哮喘、内毒素血症、肥胖症、心肌缺血等各种炎症刺激及疾病的影响。

滑膜是包绕在关节内面的一层膜状物,可分泌滑液,滑液既可起润滑作用,又可为关节软骨提供营养并排泄废物,如果滑膜发生炎症刺激,将导致分泌液失调,在超声下表现为关节内积液量增多。此前有报道认为 IL-22 可以促进破骨细胞的分化,刺激滑膜液分泌,形成积液。

本研究通过超声探测 GA 的影像改变,来了解 IL-22、IL-37 与关节滑膜及其周围组织病变的相关性,发现 IL-22 不论在急性期还是缓解期,与超声下关节积液均呈正相关。且本研究追踪检测了 64 例痛风患者分别处于急性期及缓解期时的血清 IL-22、IL-37 水平,并进行比较,发现急性期的 IL-22 水平显著高于缓解期,而缓解期的 IL-37 水平显著高于急性期,因此设想检测血清 IL-22 及 IL-37 的水平是否可提高对于处于不同时期的 GA 患者的诊断率,结合超声检查是否可提高其诊断性能。经过数据分析,发现 IL-22、IL-37 水平的检测可提高超声检查对急性期及缓解期的 GA 的诊断性能,三者结合可提高诊断的敏感性和特异性,这为 GA 疾病活动度的判断提供了方法,也为 GA 的临床诊疗带来了新思路。

综上所述,GA 患者急性期及缓解期血清 IL-22、IL-37 水平存在明显差异,且患者急性期及缓解期血清 IL-22 水平与超声下关节积液均呈正相关。血清 IL-22、IL-37 检测与超声检查联合对于急性期及缓解期 GA 具有一定诊断价值。

参考文献(References)

- [1] Jyaysi Desai, Stefanie Steiger, Hans-Joachim Anders. Molecular Pathophysiology of Gout[J]. Trends Mol Med, 2017, 23(8): 756-768
- [2] 徐鹏,刘树民,于栋华,等. 痛风性关节炎治疗的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(5): 44-47
- [3] Naomi Schlesinger. Difficult-to-treat gouty arthritis: a disease warranting better management[J]. Drugs, 2011, 71(11): 1413-1439
- [4] Keyser G. Gout arthritis: Pathogenesis, diagnostics and treatment[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2020, 145(14): 991-1005
- [5] 朱丹,董曾荣,杨奕,等. 急性痛风炎症的自发缓解机制 [J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25(5): 346-350
- [6] Gutierrez M, Schmidt WA, Thiele RG, et al. International Consensus for ultrasound lesions in gout: results of Delphi process and web-reliability exercise[J]. Rheumatology (Oxford), 2015, 54(10): 1797-1805
- [7] Dinarello CA. How interleukin-1 β induces gouty arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(11): 3140-3144
- [8] Busso N, So A. Mechanisms of inflammation in gout [J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(2): 206
- [9] 中华医学会风湿病学分会. 2016 中国痛风诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(11): 892-899
- [10] Kienhorst LB, van Lochem E, Kievit W, et al. Gout Is a Chronic Inflammatory Disease in Which High Levels of Interleukin-8 (CXCL8), Myeloid-Related Protein 8/Myeloid-Related Protein 14 Complex, and an Altered Proteome Are Associated With Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(12): 3303-3313
- [11] 王婷婷,徐衍华,郭玉倩,等. 痛风的相关研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(2): 389-392
- [12] 梁晖,张意桐,解纪惠,等. 急性痛风性关节炎患者血清 IL-1 β IL-6 IL-8 与疼痛的相关性[J]. 河北医学, 2019, 25(1): 22-25
- [13] Estevez-Garcia IO, Gallegos-Nava S, Vera-Pérez E, et al. Levels of Cytokines and MicroRNAs in Individuals With Asymptomatic Hyperuricemia and Ultrasonographic Findings of Gout: A Bench-to-Bedside Approach [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2018, 70(12): 1814-1821
- [14] Zhang T, Wang G, Zheng J, et al. Profile of serum cytokine concentrations in patients with gouty arthritis[J]. J Int Med Res, 2021, 49(11): 3000605211055618
- [15] Eyerich S, Eyerich K, Cavani A, et al. IL-17 and IL-22: siblings, not twins[J]. Trends Immunol, 2010, 31(9): 354-361
- [16] Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22[J]. Nat Immunol, 2011, 12(5): 383-390
- [17] Guo H, Topham DJ. Interleukin-22 (IL-22) production by pulmonary Natural Killer cells and the potential role of IL-22 during primary influenza virus infection[J]. J Virol, 2010, 84(15): 7750-7759
- [18] Ratik S, Hultman K, Rauch U, et al. IL-22 affects smooth muscle cell phenotype and plaque formation in apolipoprotein E knockout mice[J]. Atherosclerosis, 2015, 242(2): 506-514
- [19] Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: immunobiology and pathology[J]. Annu Rev Immunol, 2015, 33(17): 747-785
- [20] Shimizu M, Kondo Y, Tanimura R, et al. T-bet represses collagen-induced arthritis by suppressing Th17 lineage commitment through inhibition of ROR γ t expression and function[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 17357
- [21] Carrion M, Juarranz Y, Martinez C, et al. IL-22/IL-22R1 axis and S100A8/A9 alarmins in human osteoarthritic and rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. Rheumatology, 2013, 52(12): 2177-2186
- [22] 吴华勤,魏伟. Th22 细胞在炎症免疫性疾病中作用的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2012, 28(9): 816-819
- [23] Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S, et al. IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family[J]. European cytokine network, 2011, 22(3): 127-147
- [24] 李梦媛,杨星九,徐大模,等. IL-37 对炎症相关性疾病的抑制作用[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 24(12): 75-80
- [25] Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, et al. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity [J]. Nat Immunol, 2010, 11(11): 1014-1022
- [26] Ding L, Hong X, Sun B, et al. IL-37 is associated with osteoarthritis disease activity and suppresses proinflammatory cytokines production in synovial cells[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 11601
- [27] Franza L, Carusi V, Altamura S, et al. Interrelationship between inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-33, IL-37) and acquired immunity[J]. Journal of biological regulators and homeostatic agents, 2019, 33(5): 1321-1326