

SIRT1 与类风湿关节炎的研究进展

柳 晓¹ 综述 徐 涛² 审校

摘要 类风湿关节炎(RA)是一种慢性全身性自身免疫性疾病,以关节滑膜的慢性炎症和增生为主要病理改变,已经成为一种公认的世界性疾病且多发于女性。沉默信息调节因子1(SIRT1)是Sir2的哺乳动物同源体,属于Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶。近来研究表明,SIRT1在RA发病过程中发挥着重要作用,激活后的SIRT1可通过多种机制抑制巨噬细胞和T细胞的活化与增殖,减少细胞因子的分泌进而减轻关节炎反应,调节骨组织中成骨细胞、破骨细胞及软骨细胞的分化成熟与凋亡,抑制骨密度的下降,抑制滑膜细胞增殖并促进其凋亡,减少血管翳的生成等共同改善RA的病理状态。该文就SIRT1在RA中对免疫细胞、滑膜细胞、骨组织等方面的作用进行综述。

关键词 类风湿关节炎;免疫反应;沉默信息调节因子1;核转录因子-κB;骨组织

中图分类号 R 593.22

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2019)09-1496-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.09.035

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性全身性自身免疫性疾病,以对称性、进行性多关节滑膜炎为主要特征,已经成为一种世界性疾病。RA发病高峰在20~45岁,女性多发,我国的患病率约为0.003 5~0.004 5^[1]。复杂的病理过程不仅减少患者的寿命,同时也对患者自身经济情况造成负担。RA的主要病理改变是关节滑膜的慢性炎症和增生,从而导致血管翳的形成,侵蚀关节软骨、软骨下骨、韧带等,破坏关节软骨、骨和关节囊,最终致使关节畸形和功能障碍。其过程中伴有多种关节外表现,如发热、皮下结节和淋巴结肿大等,血清中也可出现多种自身抗体,病变呈持续、反复发作过程^[2]。免疫因素、感染因素、遗传因素以及环境因素等都是

引起该病发生的关键因素。最近,有研究^[3-4]已经检测到RA患者中沉默信息调节因子1(silence information regulator 1, SIRT1)的异常表达。其中有研究^[5]发现,SIRT1在RA患者成纤维样滑膜细胞(fibroblast-like synovial cells, FLS)和滑膜组织中均高表达。FLS中SIRT1的过表达可以促进炎症因子的释放以及抑制FLS的凋亡。而另一方面,沉默FLS中SIRT1的表达,可以减轻FLS诱发的炎症反应以及增加FLS凋亡,充分说明SIRT1对RA存在影响和在RA治疗中的潜力。本文总结了SIRT1在RA发生发展中对免疫细胞、滑膜细胞、骨组织等方面的具体作用机制,并对SIRT1作为治疗靶点的潜在可行性进行探讨。

1 Sirtuin 家族和 SIRT1

SIRT1属于Sirtuin蛋白家族,存在于多种生物中。根据X线晶体衍射显示,Sirtuin蛋白具有高度的保守性。第一种被发现的Sirtuin蛋白家族成员是沉默信息调节因子2蛋白(Sir2),由于它存在于酿酒酵母细胞内,Sirtuin也因此得名。哺乳动物中已经有7种Sirtuin蛋白被鉴定出来。它们具有不同的定位和功能,SIRT1、SIRT6和SIRT7主要分布于细胞核,而SIRT2主要存在于细胞质,其他三种SIRT3、SIRT4和SIRT5蛋白分布于线粒体。其中有表现出ADP核糖转移酶活性,也有表现出NAD⁺依赖的去乙酰化酶活性,或二者兼有。在低等生物体中,Sirtuin蛋白具有调节寿命的作用。而在高等生物中,其参与的生命活动非常多样:细胞应激反应,DNA损伤修复、调节基因表达、代谢和存活等,Sirtuin还被发现具有复杂的免疫调节作用,在自身免疫疾病中发挥重要作用^[6]。

SIRT1是Sir2的哺乳动物同源体,属于Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶。它定位于细胞核中,但是可作用于细胞质靶点。SIRT1和其他Sirtuin蛋白类似,其核心催化区同样由275个氨基酸组成。此外,构成人体SIRT1蛋白的500个氨基酸残基中,去乙酰化活性的必需基团是第363位组氨酸。SIRT1可以去

2019-05-24 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81700522);安徽省自然科学基金面上项目(编号:1808085MH235)

作者单位:¹中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)药剂科,合肥 230036

²安徽医科大学药学院,合肥 230032

作者简介:柳 晓,男,主管药师;

徐 涛,男,博士,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: xutao@ahmu.edu.cn

表1 SIRT1 的介绍及其在 RA 中的功能

细胞学	位置	靶基因	功能
10q22.1	细胞核、细胞质	NF- κ B、AP-1、COX-2、PGE	降低巨噬细胞介导的炎症反应
		AP-1、NF- κ B、Bclaf1、STAT3、FXOP3、p65	调节 CD4 ⁺ T 细胞分化
		p65、p300、NF- κ B、Cyr61	调节细胞因子的释放
		STAT3、NF- κ B、RANKL、p38、JNK	调节成骨细胞和破骨细胞的分化
		MMP-13、TIMP-1、NF- κ B、p65	调节软骨细胞的修复和凋亡
		Caspase-3、PI3K/Akt、NF- κ B、p65、p53	调节滑膜细胞凋亡和增殖
		HIF-1	参与氧化应激反应
		HIF-1、VEGF	抑制滑膜血管增殖

乙酰化组蛋白 H1 第 26 位、H3 第 9 位、H4 第 16 位赖氨酸。同时, SIRT1 也可通过去乙酰化调节多种转录因子活性, 如核蛋白 SIRT1 作用于 FOXO1、FOXO3、PGC-1 α 、p53 等。而在细胞质主要调节核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、HIF1 α 、Notch 等。正是通过这些作用, SIRT1 具有调节 DNA 修复、细胞代谢、自噬、细胞周期和炎症等多种生理功能。

2 SIRT1 对免疫细胞的调节作用

由于 RA 的发病机制过于复杂, 其理论一直处于发展中, 因此确切病因及发病机制尚未明确。但随着对 RA 更深入的研究发现, 在 RA 患者的滑膜组织和滑膜液中, 出现巨噬细胞、T 细胞等细胞免疫调节的异常, 故目前多认为其是导致发病的关键因素。然而, 近期文献^[7]报道 SIRT1 作用于免疫系统。胸腺、脾脏和淋巴结以及纯化的辅助性 T 细胞 (CD4⁺ T 细胞) 中均能检测到 SIRT1 出现高表达的现象, 表明 SIRT1 影响 T 细胞增殖分化从而参与免疫反应。

2.1 SIRT1 与巨噬细胞 巨噬细胞是固有免疫系统最主要的免疫细胞, 由外周血单核细胞分化而来, 二者在 RA 的发病过程中起着关键性的作用。在炎症反应中, 巨噬细胞主要作用是在 RA 滑膜里局部增生, 被活化 T 细胞分泌的细胞因子激活, 释放大促炎性细胞因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 6 (interleukin-6, IL-6)、白介素 1 (interleukin-1, IL-1) 等。其中 TNF- α 是目前研究最多且最为深入的细胞因子, 也是 RA 发病机制中关键的促炎因子。TNF- α 刺激软骨细胞合成 IL-6 与白介素 8 (interleukin-8, IL-8), 进一步引起炎症反应的发生, 以致血管翳的形成及软骨坏死。而血管翳是 RA 病变过程中的重要病理产物, 并且是导致关节病变、骨和软骨破坏的主要原因及病理基础。此外, 活化的巨噬细胞引起组织相容性复合体 II 分子过度表达, 分泌大量的细胞黏附分子、趋化

因子、细胞因子、生长因子和蛋白酶等, 而这些炎症介质共同参与到 RA 病理机制。

在 ApoE 基因缺陷小鼠实验中, 用 SIRT1 激动剂干预其巨噬细胞, 发现细胞间黏附分子及炎症因子表达水平降低。在胶原诱导的大鼠关节炎模型中, SIRT1 通过去乙酰化 p65 和 p300 降低 NF- κ B 转录活性, 抑制由 NF- κ B 信号通路活化介导的炎症因子的合成与分泌, 减轻关节炎症。验证了 SIRT1 可通过抑制 NF- κ B 信号通路来减轻巨噬细胞的促炎症表型。不仅如此, SIRT1 通过抑制激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 的转录活性和下游基因 COX-2 的表达, 来调控由巨噬细胞介导的炎症反应。此外, 在腹膜巨噬细胞中, 过表达的 SIRT1 可以降低 COX-2 mRNA 的表达水平, 进而下调巨噬细胞分泌前列腺素 E (PGE), 以此来增强抗炎以及对肿瘤的杀伤作用。并且, SIRT1 抑制巨噬细胞中未折叠蛋白的产生, 从而调控巨噬细胞活性。除此之外, Hah et al.^[8]发现 SIRT1 缺失的巨噬细胞增加了 M1 极化, 增加了促炎细胞因子的产生, SIRT1 转基因小鼠巨噬细胞表现为 M2 表型巨噬细胞极化的增强和 M1 表型巨噬细胞极化的减弱, 并且伴随抗炎因子的增多与促炎因子的减少。因此, SIRT1 可以通过调节 M1/M2 极化, 从而抑制 RA 炎症反应, 促进组织修复。

2.2 SIRT1 与 T 细胞 T 细胞是 RA 滑膜组织中的主要炎性细胞。在 RA 的自身免疫反应中, 其机制主要是自身抗原被 MHC II 型阳性的抗原呈递细胞 (APCs) 传递给 CD4⁺ T 细胞, 从而启动免疫性应答。CD4⁺ T 细胞在不同的特异性转录因子调控下, 分化为不同的细胞亚群, 包括 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞 (Treg) 等细胞。Th1 细胞主要介导细胞免疫, 在 APCs 活化后, 主要分泌 IFN- γ 、IL-2、TNF- α 和 TNF- β 。区别于 Th1 细胞, Th2 细胞主要介导体液免疫, Th2 和 Treg 细胞主要分泌抗炎细胞因子, 并且 Treg 细胞在介导免疫稳态、维持免疫耐受及控制疾病进展方面起重要作用。而相关的 Th1 细胞因子

可以抑制初始 T 细胞分化为 Th2 细胞并同时抑制产生相关抗炎细胞因子,以至抗炎细胞因子相对缺乏而前炎症因子过量,最终造成 Th1/Th2 细胞失衡。RA 的发生被认为与这种失衡密切相关^[9]。此外,分泌高水平 IL-17 的 Th17 细胞具有致炎、促血管新生导致血管翳形成、破坏骨和软骨作用,从而导致 RA 的发生发展^[10]。

体外实验和动物实验均显示,在 SIRT1 被沉默之后,T 细胞更容易被激活、分化成效应 T 细胞。而多种 AP-1 和 NF- κ B 靶基因也因过度活化的 T 细胞对 AP-1 和 NF- κ B 转录的抑制作用减弱而均能检测到上调。其中 SIRT1 主要是通过去乙酰化 c-Jun 来抑制 AP-1 信号通路,从而抑制 T 细胞活化和增殖,以及 IL-2 的产生。除了直接调节 AP-1、NF- κ B 等转录因子的活性之外,SIRT1 也可以调节影响 T 细胞增殖和功能的相关基因。如 SIRT1 可以抑制 T 细胞活化所必须一种结合蛋白 Bcl1 的转录,控制过度增殖和异常活化的 T 细胞。同时,SIRT1 可以抑制 STAT3 的激活从而调节 CD4⁺ T 细胞分化。T 细胞被 IL-6、IL-21 等细胞因子刺激后,STAT3 也随之被 JAK-STAT 信号通路激活并进行转录,从而调节 CD4⁺ T 细胞向 Th2 或 Th17 细胞方向分化。此外,STAT3 激活后,还能通过抑制小鼠叉头框蛋白 P3 (FXOP3) 来抑制 CD4⁺ T 细胞的表达。并且 IL-6 刺激 STAT3 后可以上调趋化因子(如 CCL5),促进 T 细胞迁移到炎症部位,表明 STAT3 与促炎症 T 细胞表型相关。即 SIRT1 通过抑制 STAT3 调节 CD4⁺ T 细胞分化。对于 FXOP3,有研究^[11]发现 SIRT1 能直接去乙酰化 FXOP3 或者通过去乙酰 p65 而促进 FXOP3 的去乙酰化,其结果是 SIRT1 通过降低 p65 和 FXOP3 乙酰化,减少 FXOP3 表达并降低其稳定性,进而抑制 T 淋巴细胞分化。此外,相比活化的 T 细胞或幼稚的 T 细胞,SIRT1 mRNA 及其蛋白在无反应 T 细胞中的表达水平明显升高,这表明 SIRT1 在维持 T 细胞耐受中具有潜在作用。因此,SIRT1

可以通过多种途径调节 T 细胞活化和增殖以及 CD4⁺ T 细胞的分化,从而抑制 RA 炎症反应。

3 SIRT1 对滑膜细胞的作用

滑膜细胞增生是 RA 一个重要的病理特点,它与新生微血管、炎性细胞及机化的纤维素共同构成 RA 病程中具有侵袭性的滑膜血管翳,分泌多种蛋白酶降解周围的骨质与软骨,直接破坏软骨的结构。人类正常滑膜组织衬里层的细胞分为两种类型:巨噬细胞样滑膜细胞(A 型)和成纤维细胞样滑膜细胞(B 型,即 FLS)。FLS 是滑膜增生的主要细胞,并且具有肿瘤细胞样侵袭和迁移能力,在 RA 病理状态下呈现异常增殖和凋亡抑制状态。FLS 不仅参与软骨的破坏,还分泌多种细胞因子、趋化因子以及血管生成因子,在 RA 滑膜病理过程中起着关键性作用^[12-13]。因此,通过抑制滑膜细胞侵袭和迁移能力促进滑膜细胞凋亡,抑制滑膜细胞增殖与炎性因子释放,可有效控制关节变形与滑膜炎,保护关节软骨和骨,减缓 RA 病程进展。

最近,已经检测到 RA 患者 FLS 和滑膜组织中 SIRT1 的异常表达。其中发现 SIRT1 的激活剂白藜芦醇(Res)能促进 caspase-3 活化,诱导 FLS 细胞凋亡。同时发现 Res 能降低 FLS 细胞中 Akt 磷酸化水平,抑制 3-磷酸肌醇激酶/蛋白激酶 B 信号通路的活化,减少其下游磷酸化相关死亡促进因子 Bad 抗原(Bcl-x1/Bcl-2 associated death promoter, BAD)的表达,从而诱导 FLS 细胞发生凋亡。Engler et al^[14]发现沉默 SIRT1 降低了 FLS 的增殖率与潜在的黏附性。沉默 NF- κ B p65 基因抑制 FLS 的增殖,并诱导其凋亡。而 p53 也被证明在 RA 滑膜中过表达,并有助于调节滑膜细胞的侵袭、凋亡和增殖,SIRT1 可以去乙酰化 NF- κ B 与 p53 并且抑制其下游基因^[15],因此这提示 SIRT1 可通过去乙酰化 NF- κ B p65 与 p53 来促进 FLS 凋亡,并抑制其增殖。在胶原诱导的大鼠关节炎模型中显示,SIRT1 是诱导滑膜纤维细胞中参与 RA 发病机制重要细胞因子人富含半胱氨酸蛋白 61(cysteine-rich protein 61, Cyr61)的关键^[16]。Cyr61 可以直接调节细胞黏附和迁移过程,同时又可通过自分泌和旁分泌调节反馈回路的其他细胞因子和趋化因子的产生。由于 RA 滑膜细胞似肿瘤样增殖并异常分泌炎性因子导致软骨破坏,软骨凋亡退变释放的降解片段引起滑膜细胞的炎症反应。而 SIRT1 通过抑制滑膜 NF- κ B 转录,从而抑制 IL-1、TNF- α 、IL-6 等下游因子的转录水平,打破了这种滑膜-软骨的恶性循环。除此之外,滑膜微血管

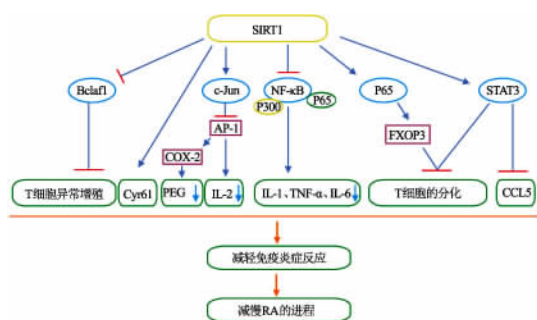


图1 SIRT1 在 RA 中的免疫调节作用

增生是由于滑膜细胞缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 的表达,从而促进一些炎症细胞因子、促血管生成因子和基质金属蛋白酶产生,在 RA 进程中发挥重要作用。上调的 SIRT1 通过去乙酰化 HIF-1 使其失活,而 HIF-1 与促进血管生成因子 VEGF 基因启动子区域的低氧反应元素结合激活了低氧细胞中 VEGF 的转录,因此 SIRT1-HIF-1-VEGF 信号通路有效地减少了滑膜细胞的缺氧反应,也从根本上抑制了滑膜血管因缺氧而过度增生。

4 SIRT1 对骨组织的作用

RA 患者晚期常常会出现多关节软骨和骨的侵蚀性破坏,其中骨密度下降直至骨质疏松是 RA 患者的常见临床合并症,并最终导致关节畸形和严重的功能障碍,甚至致残。而导致 RA 患者骨折的主要原因正是全身性骨质疏松。RA 患者的骨质疏松程度较健康对照人群显著升高,并且炎症活动与骨代谢相关联 RA 患者骨密度明显低于健康人群。使用 SIRT1 杂合缺失的雌性小鼠表现出明显的骨密度下降。另一方面,Edwards et al^[17] 观察发现,成骨细胞特异性 SIRT1 基因敲除小鼠减少成骨细胞分化,导致骨量下降,同时破骨细胞特异性 SIRT1 基因敲除小鼠激活 NF- κ B 信号通路以促进破骨细胞分化至成熟,从而导致骨量下降。而抑制 NF- κ B 信号通路则可以逆转骨量的下降,说明 SIRT1 可以凭借抑制 NF- κ B 信号通路维持正常骨骼的形成,同时在骨关节病的发病中发挥重要作用。NF- κ B 受体活化因子(RANK)/NF- κ B 受体活化因子配体(RANKL)系统是调节破骨细胞分化、成熟和凋亡最重要的信号通路。RANKL 通过结合破骨细胞表面的 RANK,进一步激活 NF- κ B、p38、JNK 和 ERK 等信号通路,达到介导滑膜巨噬细胞向破骨细胞分化与成熟的目的,引起骨质丢失^[18]。而 STAT3 可以促进 IL-6 家族炎症因子的释放,同时诱导 RANKL 的表达,最终导致关节的破坏。然而,由于 SIRT1 在骨细胞中发挥重要作用,并且可以下调 STAT3 抑制糖异生的作用。因此 SIRT1 可以通过下调 STAT3 来减缓关节的破坏。

除此之外,基质金属蛋白酶 13(matrix metalloproteinase 13, MMP-13) 缺失的关节炎进展明显减慢,而过表达的 MMP-13 不仅促进炎症反应,也直接破坏关节软骨^[19]。MMP 是分解关节软骨胶原的重要的软骨胶原酶,而作为内源性调控性抑制剂金属蛋白酶组织抑制因子 1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) 抑制胶原的分解。与之类似的

是,丁永利等^[20]发现过表达的 SIRT1 可以下调 MMP-13 mRNA 的表达,上调 TIMP-1 mRNA 的表达,表明 SIRT1 通过调节 MMP 及 TIMP 的平衡,来降低软骨受损程度和抑制软骨的退化。由于一些细胞因子也参与软骨细胞的修复与凋亡活动,如 IL-1 β 和 TNF- α 都可上调 MMP 基因 mRNA 表达,抑制软骨基质中糖蛋白和胶原合成,增强软骨基质降解,还可诱导产生一氧化氮,抑制蛋白聚糖及 II 型胶原合成,诱导软骨细胞凋亡,IL-6 不仅通过自分泌形式影响软骨和滑膜细胞的正常增殖,还可协同 IL-1 阻碍成纤维细胞胶原合成,抑制软骨细胞的合成修复^[21]。而大量的文献^[22]都表明活化的 SIRT1 通过去乙酰化 NF- κ B p65 与 p53,来抑制 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等细胞因子诱导的关节软骨细胞的炎症反应与软骨细胞的凋亡。

因此,SIRT1 能通过调节骨组织中成骨细胞、破骨细胞以及软骨细胞的分化、成熟与凋亡来抑制关节软骨和骨的侵蚀性破坏,从而促进关节炎症的恢复,抑制骨密度的下降,降低 RA 患者致残率。

5 展望

研究发现,除 RA 之外,SIRT1 还作用于其他免疫疾病。如系统性红斑狼疮中,SIRT1 能发挥其促进或抑制的作用。国外研究^[23]已经证明 SIRT1 可以对其他自身免疫疾病如系统性红斑狼疮中 B 细胞进行调节。也有研究^[24]显示调节性 B 细胞(regulatory B cells, Bregs)可能具有免疫调节,抑制 RA 进程的作用。在此基础上,SIRT1 和 Bregs 的联系以及 SIRT1 与 Bregs 能否共同对 RA 进程进行抑制都值得进一步去研究。这些疑问都说明 RA 中 SIRT1 的治疗潜力值得关注,并需要更多的研究来进一步说明 SIRT1 和 RA 之间的关系。

已有研究^[25]表明竞争性 IL-1 受体拮抗剂(IL-1RA, ANAKYRA)能缓解 RA 引发的疼痛感。但由于其多效作用和使用剂量的不规范性,这些治疗可能具有重大的副作用。最近 Brunger et al^[26]使用 CRISPR/CAS9 技术,对促炎性趋化因子 Ccl2 的起始密码子基因位点进行靶向性 IL-1 和 TNF- α 拮抗剂的基因添加,构建具有指定的炎症细胞因子抗性特征的多能干细胞,其以自动调节、反馈控制的方式拮抗 IL-1 或 TNF- α 介导的炎症,从而减轻关节炎症。由于 SIRT1 在 RA 发展中发挥重要作用,因此通过探索 SIRT1 的转基因位点,并将 SIRT1 靶向性地添加,定制干细胞内的固有细胞信号通路,为 RA 提供更安全和更有效的创新性治疗途径。

此外,近年来研究^[27]显示,RA的发病与患者肠道菌群生态失调有着密切联系。并且发现RA患者粪便中双歧杆菌和脆弱类杆菌与正常组相比,数量明显偏低。Wellman et al^[28]研究发现肠道菌群的变化是导致结肠炎症的主要原因,并且表明了SIRT1通过直接调节乳酸杆菌来调节肠道微生物群的稳态,进而改善肠道炎症和对传染性法氏囊病的易感性。因此通过SIRT1调节肠道微生物群的稳态可以为RA患者提供一种新的治疗或预防方法,但其具体机制仍需进一步研究。

6 结论

综上所述,SIRT1紧密作用于RA中,SIRT1通过负向调控多条信号通路来减缓RA的发生发展过程,主要包括调控免疫细胞与免疫因子的活化与释放,从而调控RA的免疫反应;调控骨组织中成骨细胞、破骨细胞以及软骨细胞的分化成熟与凋亡;抑制FLS的增生,减少血管翳的生成,从而减少致畸率。若SIRT1活性下降或缺失,则可以增加炎症与自身免疫性疾病的发病概率。这些研究结果提示SIRT1可以作为治疗RA的潜在靶点。

参考文献

- [1] 邵莉. 类风湿关节炎的早期诊断指标价值及临床治疗效果观察[J]. 中国当代医药, 2016, 23(27): 72-5.
- [2] 曾小峰, 朱松林, 谭爱春, 等. 我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(3): 300-7.
- [3] 支小飞, 华如衡, 于鹏飞, 等. 胃癌组织沉默信息调节因子-1与上皮型钙粘素表达及临床意义[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(11): 1327-9, 33.
- [4] 雷鸣, 于斐, 肖德明. 骨关节炎临床表现特点及沉默信息调节因子1在其发病中的作用[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(12): 1933-9.
- [5] 刘丽, 冯亚平, 赵苏立, 等. 沉默信息调节因子1在颞下颌关节骨关节炎滑膜中表达的相关研究[J]. 口腔医学研究, 2018, 34(11): 1253-6.
- [6] 戚欣欣, 孙莉. Sirtuin家族及其生物学特性[J]. 华夏医学, 2016, 29(1): 169-74.
- [7] Kong S, Yeung P, Fang D. The class III histone deacetylase sirtuin 1 in immune suppression and its therapeutic potential in rheumatoid arthritis[J]. J Genet Genomics, 2013, 40(7): 347-54.
- [8] Hah Y S, Cheon Y H, Lim H S, et al. Myeloid deletion of SIRT1 aggravates serum transfer arthritis in mice via nuclear factor- κ B activation[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e87733.
- [9] 王建, 姜萍. Th细胞在类风湿关节炎发病作用的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(2): 263-6.
- [10] 李婧, 商玮, 蔡辉. Th17细胞在类风湿关节炎中作用的研究进展[J]. 四川医学, 2015, 36(2): 243-5.
- [11] 岳浩迪, 朱小飞. Sirtuin 1对免疫细胞调节效应及机制研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(6): 455-9.
- [12] 邓展涛, 赵云龙, 陈烁, 等. Stat3基因和SirT1基因参与类风湿关节炎发病机制的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(9): 1001-3.
- [13] 彭菲菲, 徐艳明, 谭洪发, 等. 大黄素对类风湿关节炎滑膜细胞增殖及转移的抑制作用[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(1): 34-8.
- [14] Engler A, Tange C, Frank-Bertonec J M, et al. Regulation and function of SIRT1 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. J Mol Med (Berl), 2016, 94(2): 173-82.
- [15] 罗海恩, 毛新展. NF- κ B p65基因沉默对类风湿性关节炎滑膜细胞增殖凋亡的影响[J]. 中国医药导报, 2017, 14(35): 8-11.
- [16] Kok S H, Lin L D, Hou K L, et al. Simvastatin inhibits cysteine-rich protein 61 expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through the regulation of sirtuin-1/FoxO3a signaling[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(3): 639-49.
- [17] Edwards J R, Perrien D S, Fleming N, et al. Silent information regulator (Sir) T1 inhibits NF- κ B signaling to maintain normal skeletal remodeling[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(4): 960-9.
- [18] 韩健, 张莉芸, 高晋芳, 等. 类风湿关节炎骨破坏发病机制的研究进展[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(5): 674-7.
- [19] Singh A, Rajasekaran N, Hartenstein B, et al. Collagenase-3 (MMP-13) deficiency protects C57BL/6 mice from antibody-induced arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(6): R222.
- [20] 丁永利, 陈星, 蔡一强, 等. 过表达SirT1调节胶原蛋白诱导的关节炎细胞因子平衡[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(10): 1034-5.
- [21] 丁辉, 胡勇, 常俊, 等. SIRT1在骨性关节炎滑膜中表达的相关研究[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(5): 691-4.
- [22] Lei M, Wang J G, Xiao D M, et al. Resveratrol inhibits interleukin 1 β -mediated inducible nitric oxide synthase expression in articular chondrocytes by activating SIRT1 and thereby suppressing nuclear factor- κ B activity[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 674(2-3): 73-9.
- [23] 刘青, 吕辉洋, 罗莉. Breg与自身免疫性疾病的研究进展[J]. 重庆医学, 2016, 45(2): 259-62.
- [24] 刘亢亢, 汪庆童, 黄蓓, 等. 调节性B细胞的功能及在类风湿关节炎免疫反应中的作用[J]. 免疫学杂志, 2013, 29(9): 800-3.
- [25] Choy E H, Kavanaugh A F, Jones S A. The problem of choice: current biologic agents and future prospects in RA[J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(3): 154-63.
- [26] Brunger J M, Zutshi A, Willard V P, et al. Genome engineering of stem cells for autonomously regulated, closed-loop delivery of biologic drugs[J]. Stem Cell Reports, 2017, 8(5): 1202-13.
- [27] Maeda Y, Takeda K. Role of gut microbiota in rheumatoid arthritis[J]. J Clin Med, 2017, 6(6): 60.
- [28] Wellman A S, Metukuri M R, Kazgan N, et al. Intestinal epithelial sirtuin 1 regulates intestinal inflammation during aging in mice by altering the intestinal microbiota[J]. Gastroenterology, 2017, 153(3): 772-86.