

• 论 著 •

SPD-1、CYTL1 在类风湿关节炎患者中的水平及其与免疫指标的相关性^{*}

黄艳艳¹, 詹 锋^{1△}, 肖 璐¹, 詹宇威¹, 莫碧瑶¹, 韩叶光²

海南省人民医院/海南医学院附属海南医院: 1. 风湿免疫科; 2. 检验科, 海南海口 570311

摘 要:目的 探讨可溶性 PD-1 (SPD-1)、细胞因子样蛋白 1 (CYTL1) 在类风湿关节炎 (RA) 患者中的水平及其与免疫指标的相关性。**方法** 选取 2019 年 10 月至 2020 年 10 月该院收治的 RA 患者 128 例作为研究组, 同期在该院体检的健康志愿者 60 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 分别检测两组 SPD-1、CYTL1 水平, 采用多功能液相芯片分析平台检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ -干扰素 (IFN- γ)、白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-17 (IL-17)、类风湿因子 (RF) 和 C-反应蛋白 (CRP) 水平, 采用流式细胞仪检测血清 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞比例和 B 细胞比例。采用多元线性回归分析 RA 患者中 SPD-1、CYTL1 水平与部分免疫指标之间的相关性。**结果** 研究组 SPD-1 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 研究组 CYTL1 水平低于对照组 ($P < 0.05$); 研究组 TNF- α 、RF、CRP 水平及 B 细胞比例均高于对照组 ($P < 0.05$), 研究组 IFN- γ 、IL-4、IL-17 水平及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞比例均低于对照组 ($P < 0.05$); 多元线性回归分析结果显示, IL-4 水平对 RA 患者的 SPD-1、CYTL1 水平产生影响 ($P < 0.05$)。**结论** RA 患者的 SPD-1、CYTL1 水平高于健康人, 同时 RA 患者机体的部分免疫指标发生了一系列的生理化学变化, SPD-1、CYTL1 水平与免疫指标 IL-4 水平存在相关性。

关键词: 可溶性 PD-1; 细胞因子样蛋白 1; 类风湿关节炎; 白细胞介素-4

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.11.002 **中图法分类号:** R593.22

文章编号: 1673-4130(2022)11-1286-05 **文献标志码:** A

Levels of SPD-1 and CYTL1 in patients with rheumatoid arthritis and their correlation with immune index^{*}

HUANG Yanyan¹, ZHAN Feng^{1△}, XIAO Lu¹, ZHAN Yuwei¹, MO Biyao¹, HAN Yeguang²

1. Department of Rheumatism and Immunity; 2. Department of Clinical Laboratory, Hainan Provincial People's Hospital/Affiliated Hainan Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570311, China

Abstract: Objective To investigate the levels of soluble PD-1 (SPD-1) and cytokine like protein 1 (CYTL1) in the patients with rheumatoid arthritis (RA) and their correlation with the immune index. **Methods** A total of 128 patients with RA in this hospital from October 2019 to October 2020 were selected as the study group, and 60 healthy volunteers undergoing physical examination in the same period were selected as the control group. The enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of SPD-1 and CYTL1 in the two groups, and the multi-functional liquid chip analysis platform was used to detect serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), γ -interferon (IFN- γ), interleukin-4 (IL-4), interleukin-17 (IL-17), rheumatoid factor (RF) and C-reactive protein (CRP) levels. The levels of serum CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T cells proportion and the proportion of B lymphocytes were detected by flow cytometry. The multiple linear regression analysis was used to analyze the correlation between the SPD-1 and CYTL1 levels with the partial immune indexes in RA patients. **Results** The SPD-1 level in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the CYTL1 level in the study group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of TNF- α , RF and CRP and the B cells proportion in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the

^{*} 基金项目: 海南省医药卫生科研项目 (20A200387); 海南省自然科学基金项目 (819QN347); 海南省临床医学中心建设项目资助 [琼卫医函 (2021)75 号]。

作者简介: 黄艳艳, 女, 副主任医师, 主要从事风湿免疫方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: renal@126.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220418.1507.002.html\(2022-04-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220418.1507.002.html(2022-04-20))

IFN- γ , IL-4 and IL-17 levels and the proportion of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ T cells in the study group were lower than those in the control group($P<0.05$). The multiple linear regression analysis results showed that IL-4 level affected the SPD-1 and CYTL1 levels in the patients with RA($P<0.05$). **Conclusion** The levels of SPD-1 and CYTL1 in the patients with RA are higher than those in healthy people. At the same time, the partial immune indexes of the patients with RA have a series of physiological and chemical changes. The correlation exists between the levels of SPD-1 and CYTL1 with the immune index IL-4 level.

Key words: soluble PD-1; cytokine like protein 1; rheumatoid arthritis; interleukin-4

类风湿关节炎(RA)属于一种关节及关节外受累的全身性炎症,临床表现以慢性、多滑膜关节炎以及关节外病理改变为主,是国内高发的风湿类疾病,发生率为 0.4%,在发病过程中出现心脑血管不良事件的概率较高,对患者的生命造成严重威胁^[1]。因此研究 RA 的相关生物学指标对于及时治疗和诊断 RA 具有十分重要的意义。可溶性 PD-1(SPD-1) 与其 2 个配体,即程序性死亡受体 1(PD-L1)和程序性死亡受体 2(PD-L2)相互作用而对 T 细胞、B 细胞的激活和细胞因子的生成产生抑制作用,对维持机体免疫耐受方面作用较大^[2]。细胞因子样蛋白 1(CYTL1)是最近几年发现的新细胞因子,可以对急性关节炎的发生产生抑制作用,降低疾病相关评分和组织学参数,下调诸多起重要作用的炎症因子水平,在 RA 中起到一定的保护作用^[3]。免疫功能发生紊乱是引起 RA 的重要机制,在 RA 的疾病进展过程中,干扰素、趋化性细胞因子、白细胞介素、协同刺激分子等参与其中^[4]。而目前对于 SPD-1、CYTL1 在 RA 患者中的水平及其与免疫指标的相关性研究甚少,本研究分析了 RA 患者与健康人群 SPD-1、CYTL1 水平的差异,同时对 RA 患者 SPD-1、CYTL1 水平与免疫指标的相

关性进行了探讨,旨在为临床治疗 RA 提供新的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 10 月至 2020 年 10 月本院收治的 RA 患者 128 例作为研究组,选择同期在本院体检的健康志愿者 60 例作为对照组。RA 患者纳入标准:(1)所有患者均符合美国风湿病学会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)共同发布的《2010 类风湿关节炎分类标准》^[5]中 RA 的诊断标准;(2)年龄 18~79 岁,性别不作限制;(3)红细胞沉降率(ESR) ≥ 28 mm/h,或超敏 C 反应蛋白(hs-CRP) > 1.5 倍参考值上限(ULN),或晨僵持续时间 ≥ 45 min,上述条件满足其一即可;(4)临床资料完整。排除标准:(1)存在系统性红斑狼疮、感染性疾病、急慢性病史;(2)合并重要脏器和系统疾病;(3)伴有恶性肿瘤;(4)入组前 4 周接受过干扰素治疗,或预计在研究期间需进行干扰素治疗;(5)存在精神障碍无法正常交流。两组性别、年龄、体质量、体质量指数(BMI)、心率、收缩压、舒张压比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。本研究经本院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

表 1 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	体质量 ($\bar{x}\pm s$,kg)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	心率 ($\bar{x}\pm s$,次/分)	收缩压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	舒张压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)
对照组	60	4/56	55.24 $\pm$ 4.09	51.22 $\pm$ 8.23	20.22 $\pm$ 3.01	80.12 $\pm$ 10.13	105.12 $\pm$ 10.13	72.13 $\pm$ 11.09
研究组	128	15/113	54.29 $\pm$ 4.07	51.13 $\pm$ 8.09	21.03 $\pm$ 3.98	78.16 $\pm$ 9.17	106.22 $\pm$ 10.06	71.14 $\pm$ 12.08
χ^2 或 <i>t</i>		1.15	1.49	0.07	1.40	1.32	0.70	0.54
<i>P</i>		0.28	0.14	0.94	0.16	0.19	0.49	0.59

1.2 方法

1.2.1 SPD-1、CYTL1 水平检测 两组均于清晨空腹抽取静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 15 min,取上清液置于-80℃冰箱中备测,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)分别检测两组 SPD-1、CYTL1 水平,试剂盒均由上海仁捷生物科技有限公司提供,检测过程严格按试剂盒说明进行操作。

1.2.2 部分免疫指标检测 分别采集两组患者肘静

脉血 10 mL,2 000 r/min 离心 5 min,取上清液,采用优利泰德(北京)科技有限公司提供的多功能液相芯片分析平台 Luminex200 检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-17(IL-17)、类风湿因子(RF)、C-反应蛋白(CRP)水平。采用苏州赛恩斯仪器有限公司提供的贝克曼库尔特 Gallios 流式细胞仪检测血清 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞和 B 细胞比例。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 对数据进行统计分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;采用多元线性回归分析 SPD-1、CYTL1 水平与部分免疫指标的相关性;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 SPD-1、CYTL1 水平比较 研究组 SPD-1 水平高于对照组 ($P < 0.05$),研究组 CYTL1 水平低于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组部分免疫指标比较 研究组 TNF- α 、RF、CRP 水平及 B 细胞比例均高于对照组 ($P < 0.05$),研究组 IFN- γ 、IL-4、IL-17 水平及 CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ T 细胞比例均低于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组 SPD-1、CYTL1 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)			
组别	<i>n</i>	SPD-1	CYTL1
研究组	128	31.22±4.07	12.03±1.92
对照组	60	18.13±1.87	35.24±4.15
<i>t</i>		23.740	52.514
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 两组部分免疫指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (μ g/L)	IFN- γ (ng/mL)	IL-4(pg/mL)	IL-17(pg/mL)	RF(IU/mL)
研究组	128	2.20±0.29	9.65±1.29	6.98±0.27	2.52±0.17	200.23±50.22
对照组	60	0.74±0.17	12.14±1.59	13.28±0.27	3.17±0.26	90.22±10.13
<i>t</i>		36.162	11.432	37.397	20.474	16.786
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

指标	<i>n</i>	CRP(mg/L)	CD3 $^{+}$ T 细胞(%)	CD4 $^{+}$ T 细胞(%)	CD8 $^{+}$ T 细胞(%)	B 细胞(%)
研究组	128	35.12±10.14	6.09±0.24	3.69±0.21	1.87±0.11	16.28±2.09
对照组	60	13.09±5.14	6.69±0.22	4.89±0.17	2.69±0.15	11.09±2.04
<i>t</i>		15.833	16.400	38.700	42.235	15.992
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 RA 患者中 SPD-1 水平与部分免疫指标的相关性分析 将 RA 患者的 SPD-1 水平作为因变量,将各免疫指标作为自变量,纳入多元线性回归模型,结果显示,回归模型差异有统计学意义 ($F = 62.815, P < 0.05$),显著性检验结果表明,IL-4 水平对 RA 患者的 SPD-1 水平产生影响 ($P < 0.05$),见表 4。

表 4 RA 患者 SPD-1 水平与部分免疫指标的
相关性分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	<i>t</i>	<i>P</i>
TNF- α	-0.218	0.981	-0.022	-0.222	0.825
IFN- γ	-0.319	0.182	-0.082	-1.750	0.082
IL-4	-1.938	0.456	-0.816	-4.254	<0.001
IL-17	-0.897	1.357	-0.045	-0.661	0.509
RF	-0.001	0.006	-0.006	-0.101	0.920
CRP	-0.043	0.030	-0.080	-1.459	0.146
CD3 $^{+}$ T 细胞	-0.502	1.087	-0.026	-0.462	0.645
CD4 $^{+}$ T 细胞	-0.539	1.325	-0.046	-0.407	0.685
CD8 $^{+}$ T 细胞	1.881	2.004	0.107	0.939	0.349
B 细胞	0.261	0.139	0.113	1.872	0.063

2.4 RA 患者中 CYTL1 水平与部分免疫指标的相关性分析 将 RA 患者的 CYTL1 水平作为因变量,将各免疫指标作为自变量,纳入多元线性回归模型,结果显示,回归模型差异有统计学意义 ($F = 321.904,$

$P < 0.05$),显著性检验结果表明,IL-4 水平对 RA 患者的 CYTL1 水平产生影响 ($P < 0.05$),见表 5。

表 5 RA 患者 CYTL1 水平与部分免疫指标的
相关性分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	<i>t</i>	<i>P</i>
TNF- α	-0.529	0.757	-0.033	-0.699	0.485
IFN- γ	0.036	0.141	0.006	0.254	0.799
IL-4	3.120	0.352	0.829	8.874	<0.001
IL-17	0.496	1.047	0.016	0.473	0.637
RF	0.004	0.005	0.023	0.829	0.408
CRP	0.003	0.023	0.004	0.138	0.890
CD3 $^{+}$ T 细胞	0.139	0.839	0.005	0.166	0.869
CD4 $^{+}$ T 细胞	1.346	1.023	0.072	1.316	0.190
CD8 $^{+}$ T 细胞	2.218	1.546	0.079	1.435	0.153
B 细胞	0.141	0.107	0.039	1.311	0.192

3 讨 论

RA 的主要特征为关节炎症反应,属于一种自身免疫性疾病,疾病初期表现为关节红、热、肿、痛和关节功能异常,持续进展会发生程度不一的关节畸形改变,关节外诸多系统受累^[6]。RA 的发生机制十分复杂,然而终会引发关节腔炎症,炎症一般会引发关节腔中纤维和肉芽组织增生,对关节腔中的血供产生不良影响,导致关节腔中局部组织坏死,以致关节受累。国内 RA 的发生率为 0.2%~0.4%。此病的性别特

点是女性居多(男女比例为 1:3 左右),任何年龄都有可能发病,大多数患者好发于 35~50 岁。并且 RA 的发生可能与患者的内分泌、营养状态、职业、心理状态、感染和遗传等因素有关^[7]。对 RA 的病情进行有效评估对治疗方法的选择具有临床指导作用。目前常用的评估指标有关节肿痛数目、视觉模拟评分法(VAS)、ESR、CRP 等,尽管上述指标都可在一定程度上反映患者的病情,但对病情的评估可能存在一定的局限性,故寻找新的病情评估指标对于全面评估 RA 病情有着十分重要的临床意义。

SPD-1 是最近几年发现的新协同刺激分子。相关研究发现 SPD-1 参与了血液循环,并可以调节免疫应答^[8]。SPD-1 能够抑制自身免疫性疾病患者的促炎反应,抑制 T 细胞的过度反应,对组织细胞产生保护作用,同时还能对 B 细胞产生抑制作用,减少 IFN- γ 、IL-10 等分泌量,调节免疫^[9]。CYTL1 是最近几年发现的新细胞因子,高表达于软骨细胞,对软骨的生成、发育以及关节炎病情进展起到十分重要的作用^[10]。CYTL1 低表达于间充质干细胞,但是在软骨生成的过程中其表达量迅速升高,同时在体内外成熟的过程中其表达量均会降低,然而慢病毒介导的 CYTL1 过表达能够诱导间充质干细胞的软骨分化^[11]。故 CYTL1 对软骨细胞存在特异性,作为自身分泌因子,可对软骨生成起到调节作用。软骨细胞是软骨组织中一类特殊的细胞,在永久性软骨组织中,软骨细胞可维持其稳定性,而关节炎患者的软骨内环境发生了异常,使得软骨发生破坏^[12]。

本研究结果显示,研究组 SPD-1 水平高于对照组, CYTL1 水平低于对照组,提示 RA 患者 SPD-1 水平升高, CYTL1 水平降低。本研究结果还显示,研究组 TNF- α 、RF、CRP 水平及 B 细胞比例均高于对照组, IFN- γ 、IL-4、IL-17 水平及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞比例均低于对照组,提示 RA 患者机体的免疫系统发生了一系列的生理化学变化。分析认为 RA 因慢性的滑膜炎炎症引发关节僵硬、肿痛和关节受损等, RA 炎症主要以免疫系统中的单核-巨噬细胞、树突细胞、肥大细胞、自然杀伤细胞等相互作用为主要特点。另外,特异性免疫系统中 T 细胞、B 细胞间的相互作用也是引发 RA 炎症的原因。免疫系统最明显的作用是对致病原进行初始识别,一旦外源性致病原入侵人体时,最开始由单核-巨噬细胞和树突细胞介导质膜破裂或模式识别受体(PRR)激活免疫系统,使得炎症因子和趋化性细胞因子大量产生。RA 发生时,免疫系统处于不断激活的状态,使得很多炎症因子不断过表达,改变了作用受体和信号转导通路,加快了 RA 的疾病进展^[13]。多元线性回归分析结果显示, IL-4 水平对 RA 患者的 SPD-1、CYTL1 水平产生影响($P<0.05$),提示 RA 患者中 SPD-1、CYTL1 水平与

免疫指标 IL-4 水平存在相关性。IL-4 作为一种能力较强的抗炎因子,由活化的 CD4 细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞合成。IL-4 属于 Th2 型细胞因子,与免疫抑制息息相关,可诱导 B 细胞增殖、分化,介导体液免疫反应,显著抑制 Th1 型细胞因子偏移引发的炎症等,可对其微环境中的 Th1 细胞产生长时间的抑制作用^[14]。IL-4 在 RA 中的主要作用:(1)使单核-巨噬细胞黏附于内皮细胞上,之后从血管溢出移至炎症处;(2)对基质金属蛋白酶(MMPs)、IL-1、IL-6、IL-8 及 TNF- α 的合成产生抑制作用,同时促进 IL-1 受体拮抗剂和可溶性 TNF 受体(sTNFRI)的产生;(3)促进 Th2 细胞扩增,促进抗炎因子合成、释放,从而对 Th1 细胞介导的免疫应答产生抑制作用^[15]。

综上所述, RA 患者的 SPD-1、CYTL1 水平高于健康人,同时 RA 患者机体的免疫系统发生了一系列变化, SPD-1、CYTL1 在 RA 患者中的水平与免疫指标 IL-4 水平存在相关性。由于存在样本量的局限性,本研究结果还有待进一步验证。

参考文献

- [1] DEN BROEDER A A, JOOSTEN L A, SAXNE T, et al. Long term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 61(4): 311-318.
- [2] TAKEUCHI M, DOI T, OBAYASHI K, et al. Soluble PD-L1 with PD-1-binding capacity exists in the plasma of patients with non-small cell lung cancer[J]. Immunol Lett, 2018, 196(20): 155-160.
- [3] SEVIN M, DEBEURME F, LAPLANE L, et al. Cytokine-like protein 1-induced survival of monocytes suggests a combined strategy targeting MCL1 and MAPK in CMML[J]. Blood, 2021, 9(12): 8729-8732.
- [4] SUN C, LUO Y, TONG H, et al. Usefulness of tocilizumab for treating rheumatoid arthritis with myelodysplastic syndrome: a case report and literature review[J]. Medicine, 2018, 97(25): e11179.
- [5] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9): 1580-1588.
- [6] 孙艳秋, 刘健, 忻凌, 等. 不同年龄段类风湿关节炎贫血患者免疫, 炎症, 脂代谢的数据挖掘研究[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(10): 83-88.
- [7] 龙瑞文, 周烨, 吕蔚然, 等. 类风湿关节炎患者外周血 miR-146a、miR-155、Ets-1 以及 IRAK1 的表达及临床意义[J]. 现代免疫学, 2017, 37(2): 115-120.
- [8] 黄艳艳, 林书典, 詹锋, 等. 可溶性 PD-1 在类风湿关节炎患者表达差异的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(15): 94-96.

- [13] BOWMAN G L, DAYON L, KIRKLAND R, et al. Blood-brain barrier breakdown, neuroinflammation, and cognitive decline in older adults[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(12):1640-1650.
- [14] YONG H, WEI L H, YUE W, et al. Major depression accompanied with inflammation and multiple cytokines alterations: evidences from clinical patients to macaca fascicularis and LPS-induced depressive mice model-ScienceDirect[J]. *J Affect Disord*, 2020, 271(6):262-271.
- [15] CASSANO P, BUI E, ROGERS A H, et al. Inflammatory cytokines in major depressive disorder: a case-control study[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2017, 51(1):23-31.
- [16] LEHTO S M, NISKANEN L, HERZIG K H, et al. Serum chemokine levels in major depressive disorder[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2010, 35(2):226-232.
- [17] WANG A K, MILLER B J. Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression[J]. *Schizophrenia Bulletin*, 2018, 44(1):75-83.
- [18] ZOU W, FENG R, YANG Y. Changes in the serum levels of inflammatory cytokines in antidepressant drug-naïve patients with major depression[J]. *PLoS One*, 2019, 13(6):e0197267.
- [19] KERN S, SKOOG I, BÖRJESSON-HANSON A, et al. Higher CSF interleukin-6 and CSF interleukin-8 in current depression in older women. Results from a population-based sample[J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 41:55-58.
- [20] KRUSE J L, OLMSTEAD R, HELLEMANN G, et al. Inflammation and depression treatment response to electroconvulsive therapy: sex-specific role of interleukin-8[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 89:59-66.
- [21] 胡星辰, 张迎黎, 梁炜等. 病人健康问卷抑郁量表(PHQ-9)在青少年中应用的信效度检验[J]. *四川精神卫生*, 2014, 27(4):357-360.
- [22] GHANEAN H, CENITI A K, KENNEDY S H. Fatigue in patients with major depressive disorder: prevalence, burden and pharmacological approaches to management[J]. *CNS Drugs*, 2018, 32(1):65-74.
- [23] LOUATI K, BERENBAUM F. Fatigue in chronic inflammation: a link to pain pathways[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 2015(17):254-263.
- [24] HIENSCH A E, MIJWEL S, BARGIELA D, et al. Inflammation mediates exercise effects on fatigue in patients with breast cancer[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2021, 53(3):496-504.
- [25] SORENSON M, JASON L, LERCH A, et al. The production of interleukin-8 is increased in plasma and peripheral blood mononuclear cells of patients with fatigue[J]. *Neurosci Med*, 2012, 3(1):47-53.
- [26] REYES-GIBBY C C, WANG J, SPITZ M, et al. Genetic variations in interleukin-8 and interleukin-10 are associated with pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer patients[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2013, 46(2):161-172.
- [27] PEDRAZ-PETROZZI B, NEUMANN E, SAMMER G. Pro-inflammatory markers and fatigue in patients with depression: a case-control study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):9494-9500.
- [28] HOFFMAN C L, HIGHAM J P, HEISTERMANN M, et al. Immune function and HPA axis activity in free-ranging rhesus macaques[J]. *Physiol Behav*, 2011, 104(3):507-514.
- [29] TOMAS C, NEWTON J, WATSON S. A Review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome[J]. *ISRN Neurosci*, 2013, 2013:784520.

(收稿日期:2021-10-19 修回日期:2022-03-21)

(上接第 1289 页)

- [9] 陈栖栖, 田娟, 张晶, 等. 类风湿关节炎患者血清 IL-37 和可溶性 PD-1 分子的表达水平及临床意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(3):422-425.
- [10] 迟少毅, 于泽, 董乐乐. 新细胞因子 CYTL1 在骨关节炎中的功能和机制进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(8):164-167.
- [11] SEVIN M, DEBEURME F, LAPLANE L, et al. Cytokine-like protein 1-induced survival of monocytes suggests a combined strategy targeting MCL1 and MAPK in CMML[J]. *Blood*, 2021, 12(20):47-48.
- [12] ALSOUSI A A, IGWE O J. Redox-active trace metal-induced release of high mobility group box 1(HMGB1) and inflammatory cytokines in fibroblast-like synovial cells is Toll-like receptor 4(TLR4) dependent[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(11):3847-3858.
- [13] 付坤, 曹小燕, 熊焰, 等. 脐带间充质干细胞对类风湿关节炎患者免疫系统的作用[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(8):804-806.
- [14] 霍新慧, 李盼, 党欢, 等. 刺山柑结合艾灸对类风湿性关节炎大鼠血清 IFN- γ /IL-4 的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(4):183-186.
- [15] 陈佩钰. 自拟健脾化湿方对类风湿性关节炎患者风湿因子及氧化应激指标的影响[J]. *四川中医*, 2020, 38(3):99-102.

(收稿日期:2021-05-27 修回日期:2022-03-01)