·论著·

CXCR3抑制剂对小鼠类风湿关节炎的治疗作用及机制

黄立敬[1]，陈子聪[1]，杨春春[2]，井雨[1]，聂文佳[1]
（河北医科大学第一医院 1.风湿免疫科；2.胃肠病诊疗中心，石家庄 050030）

摘要 目的 探讨CXCR3抑制剂对小鼠类风湿关节炎（RA）的治疗作用及其相关机制。**方法** 将30只BALB/C小鼠随机分为对照组、模型组和治疗组。通过骨胶原诱导法建立小鼠RA模型，造模成功后，治疗组灌胃CXCR3抑制剂SCH 546738（1 $mg·kg^{-1}·d^{-1}$），对照组和模型组给予相同体积生理盐水，持续4周。每周记录小鼠关节炎指数评分。采用实时PCR和Western blotting检测各组小鼠关节组织肿瘤坏死因子α（*TNF-α*）、干扰素γ（*IFN-γ*）和白细胞介素-1β（*IL-1β*）表达，采用流式细胞术检测外周血中Th1/Th2细胞比例，采用ELISA检测血清中IFN-γ和IL-4水平。分离小鼠外周血$CD4^+$ T细胞，并分为$CD4^+$ T组和$CD4^+$ T+SCH 546738组（与SCH 546738共孵育）。采用流式细胞术检测Th1/Th2细胞比例。**结果** 与对照组相比，模型组小鼠关节炎指数评分升高，关节组织*TNF-α*、*IFN-γ*和*IL-1β* mRNA和蛋白表达升高，外周血Th1/Th2细胞比例升高，血清中IFN-γ水平升高（均$P<0.05$）。与模型组相比，治疗组小鼠关节炎指数评分降低，关节组织*TNF-α*、*IFN-γ*和*IL-1β* mRNA和蛋白表达降低，外周血Th1/Th2细胞比例降低，血清中IFN-γ水平降低（均$P<0.05$）。与$CD4^+$ T组相比，$CD4^+$ T+SCH 546738组Th1/Th2细胞比例降低（$P<0.001$）。**结论** CXCR3抑制剂通过降低Th1/Th2细胞比例，改善体内免疫反应，从而缓解小鼠RA的疾病进展。

关键词 CXCR3抑制剂；Th1/Th2细胞比例；类风湿关节炎；免疫
中图分类号 R593.22 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2025）09-0796-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.r.20250912.1640.012
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.09.006

Therapeutic effect and mechanism of CXCR3 inhibitor in rheumatoid arthritis in mice

HUANG Lijing[1], CHEN Zicong[1], YANG Chunchun[2], JING Yu[1], NIE Wenjia[1]
(1. Department of Rheumatology and Immunology, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050030, China; 2. Gastrointestinal Disease Diagnosis and Treatment Center, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050030, China)

Abstract Objective To investigate the therapeutic effect and underlying mechanism of action of a CXCR3 inhibitor in rheumatoid arthritis (RA) in mice model. **Methods** Thirty BALB/C mice were randomly divided into control, model, and treatment groups. RA model was established in both the model and treatment groups using a collagen induction method. Upon successful modeling, mice in the treatment group received a daily oral administration of 1 mg/kg SCH 546738 (CXCR3 inhibitor) for 4 weeks, whereas those in the control and model groups received equivalent volumes of saline. During treatment, the weekly arthritis index scores of mice were recorded. The expression of TNF-α, IFN-γ, and IL-1β in joint tissues was determined based on Western blotting and qRT-PCR analyses. In addition, we used flow cytometry to assess peripheral blood Th1/Th2 cell ratios, and serum levels of IFN-γ and IL-4 were measured using ELISA. Peripheral blood $CD4^+$ T cells were isolated and co-incubated with SCH 546738, and subsequently assessed as $CD4^+$ T and $CD4^+$ T + SCH 546738 groups. In addition, Th1/Th2 cell ratios were assessed using flow cytometry. **Results** Compared with the control group, mice in the model group were characterized by elevated weekly arthritic index scores, increases in the joint tissues expression of TNF-α, IFN-γ, and IL-1β, heightened peripheral blood Th1/Th2 cell ratios, and raised serum IFN-γ levels ($P<0.05$). In contrast to the model group, the treatment group mice had lower weekly arthritis index scores, reductions in the joint tissue expression of TNF-α, IFN-γ, and IL-1β, diminished peripheral blood Th1/Th2 cell ratios, and lowered serum IFN-γ levels ($P<0.05$). Moreover, compared with the $CD4^+$ T group, the $CD4^+$ T+SCH 546738 group was characterized reduced Th1/Th2 cell ratios ($P<0.001$). **Conclusion** The CXCR3 inhibitor SCH 546738 can alleviate the progression of RA in mice by reducing Th1/Th2 cell ratios, thereby ameliorating the immune response.

Keywords CXCR3 inhibitor; Th1/Th2 cell ratio; rheumatoid arthritis; immunity

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种慢性、自身免疫性疾病，表现为关节炎症、肿胀、疼痛以及功能减退。RA的发病率逐年上升[1-2]，且有大量患者在接受标准治疗后仍不能获得理想的治疗

基金项目：河北省医学科学研究课题（20231005）
作者简介：黄立敬（1985-），女，主治医师，硕士.
通信作者：聂文佳，E-mail：1654194826@qq.com
收稿日期：2024-06-07
网络出版时间：2025-09-16 10:44:12

效果[3-4]。在RA的病理机制中，辅助T细胞（helper T，Th）1/Th2在免疫反应的平衡中起核心作用[5]。Th1主要产生γ干扰素（interferon-γ，IFN-γ）等促炎性细胞因子，而Th2则产生白细胞介素-4（interleukin-4，IL-4）等抗炎性细胞因子[6]。RA患者常常出现Th1/Th2细胞失衡，尤其是Th1活化过度，导致炎症持续和加剧。CXCR3作为CXC趋化因子家族的一个重要受体，在多种炎症疾病中具有核心作用[7]。CXCR3与其配体的相互作用可进一步扰乱Th1/Th2细胞平衡[8]。尤其在RA背景下，CXCR3的活化可能进一步促进Th1的活化和炎症介质的释放。抑制CXCR可能对Th1/Th2细胞平衡产生积极影响，有助于改善RA的病程。因此，本研究探讨了CXCR3抑制剂SCH 546738调节Th1/Th2细胞比例的潜在效果，以期为RA治疗提供新的策略。

1　材料与方法

1.1　主要材料

BALB/C小鼠30只购自河北医科大学实验动物学部。CXCR3抑制剂SCH 546738购自美国MCE公司；RNA提取试剂、cDNA逆转录试剂盒和SYBR Green试剂盒购自湖南艾科瑞生物工程有限公司；Lymphoprep™分离液购自加拿大STEMCELL公司；CD4磁珠购自德国Miltenyi Biotec公司；抗肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）、IFN-γ、IL-1β和GAPDH抗体购自英国abcam公司；抗CD4、T-bet、GATA3抗体和True-Nuclear破膜试剂购自美国BioLegend公司；IFN-γ和IL-4 ELISA试剂盒购自江苏雨桐生物科技有限公司；引物由生工生物工程（上海）股份有限公司合成。

1.2　方法

1.2.1　小鼠分组及RA模型建立[9]：将30只BALB/C小鼠随机分为对照组、模型组和治疗组，每组10只。利用骨胶原诱导法通过2次免疫建立小鼠RA模型。首次免疫时，选用牛Ⅱ型胶原蛋白与弗氏完全佐剂1∶1混合物并乳化，在小鼠尾部距根部约2 cm处进行皮下注射（100 μL/只）。21 d后进行第2次免疫，选用弗氏不完全佐剂与牛Ⅱ型胶原蛋白1∶1混合物并乳化，在小鼠尾部距根部约2 cm处与首次不同的位置进行皮下注射（100 μL/只）。免疫后的小鼠关节部位可观察到水肿、变形。造模成功后，治疗组小鼠灌胃SCH 546738（1 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$），对照组和模型组给予相同体积生理盐水，持续4周。诱导建模4周后，采用颈椎脱臼法处死小鼠，采集其后肢爪关节组织，立即冻存于-80℃备用。本研究所有动物实验均经我院伦理委员会审核批准（审批号20230621211）。

1.2.2　关节炎指数（arthritis index，AI）评分：每周记录小鼠AI评分，评估小鼠关节炎的严重程度。0分，无关节炎；1分，双足小趾关节有轻微肿胀或踝关节水肿；2分，1个足趾的所有关节或2个足趾关节与踝关节同时水肿；3分，所有足趾关节与脚掌或踝关节以下红肿；4分，所有足趾红肿并伴有关节畸形。1只小鼠四足总评分最高为16分。AI评分≥1时为造模成功。

1.2.3　小鼠外周血$CD4^+$ T细胞分离和分组：收集对照组小鼠的外周血，并与PBS进行等体积稀释。利用Lymphoprep™分离液进行梯度离心后，用PBS洗涤，使用细胞计数器对外周血单个核细胞数量进行评估。向淋巴细胞悬液（5×10^6个细胞）中加入小鼠CD4磁珠，并在室温下孵育15 min。通过MACS柱分离和纯化，获得$CD4^+$ T细胞。用含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基培养$CD4^+$ T细胞，并将其分为$CD4^+$ T组和$CD4^+$ T+SCH 546738组。$CD4^+$ T+SCH 546738组加入SCH 546738（50 nmol）共孵育6 h，$CD4^+$ T组加入等体积溶剂。

1.2.4　实时PCR检测小鼠关节组织*TNF-α*、*IFN-γ*和*IL-1β* mRNA表达水平：收集各组小鼠后肢爪关节组织，冰上碾碎。提取总RNA，反转录合成cDNA，进行实时PCR。实时PCR反应体系：cDNA模板1 μg，上下游引物各0.4 μL（10 μmol/L），2× SYBR Green 10 μL，用RNase free ddH_2O补足至20 μL。实时PCR反应条件：95 ℃ 30 s预变性，95 ℃ 5 s，60 ℃ 30 s，40个循环，72 ℃ 1 min延伸。*GAPDH*作为内参照。引物序列如下：*TNF-α*，正向5'-CCTGTAGCCCACGTCGTAG-3'，反向5'-GGGAGTAGACAAGGTACAACCC-3'；*IFN-γ*，正向5'-GCCACGGCACAGTCATTGA-3'，反向5'-TGCTGATGGCCTGATTGTCTT-3'；*IL-1β*，正向5'-GAAATGCCACCTTTTGACAGTG-3'，反向5'-TGGATGCTCTCATCAGGACAG-3'；*GAPDH*，正向5'-AATGGGCAGCCGTTAGGAAA-3'，反向5'-GCGCCCAATACGACCAAATC-3'。用$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法计算mRNA相

对表达量。

1.2.5　Western blotting检测小鼠关节组织TNF-α、IFN-γ和IL-1β蛋白表达水平：收集各组小鼠后肢爪关节组织，冰上碾碎。使用全蛋白提取试剂盒获取细胞总蛋白，BCA蛋白定量。蛋白上样（30 μg/孔），进行10%SDS-PAGE，蛋白分离，凝胶转膜。用5%牛血清白蛋白于室温下封闭1 h。加入TNF-α、IFN-γ、IL-1β、GAPDH一抗（均1 ∶ 1 000稀释），4 ℃孵育过夜。TBST冲洗后，加入二抗，室温下孵育1 h。通过凝胶成像仪扫描，利用ImageJ软件分析各蛋白条带灰度，确定目标蛋白与参照蛋白的相对表达水平。

1.2.6　流式细胞术检测Th1/Th2细胞比例：收集各组小鼠外周血（取血细胞沉淀并裂解红细胞）和提取的$CD4^+$ T细胞。用含1%胎牛血清的PBS溶液重悬细胞，加入CD4抗体（1×10^6/3 μL），4 ℃孵育30 min。加入True-Nuclear™破膜试剂，室温下孵育30 min。随后加入T-bet和GATA3抗体（1×10^6 细胞/3 μL），4 ℃孵育30 min。PBS溶液洗涤2次后，通过流式细胞仪进行分析。Th1细胞比例（%）=$T\text{-}bet^+$细胞数/$CD4^+$细胞数 × 100；Th2细胞比例（%）=$GATA3^+$细胞数/$CD4^+$细胞数 × 100。

1.2.7　ELISA检测小鼠血清IFN-γ和IL-4水平：收集各组小鼠外周血，4 000 *g*离心10 min，采集上清。按照ELISA试剂盒操作说明书，检测血清中IFN-γ和IL-4水平。

1.3　统计学分析

采用GraphPad Prism 8软件进行统计学分析。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，组间两两比较采用*t*检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　CXCR3对小鼠RA模型AI评分的影响

AI评分结果显示，在造模第2、3、4周时，与对照组相比，模型组小鼠AI评分升高（$P < 0.05$）；在第2、3、4周时，与模型组相比，治疗组小鼠AI评分降低（$P < 0.05$），见表1。

2.2　CXCR3抑制剂减轻小鼠RA模型关节组织炎症反应

实时PCR和Western blotting结果显示，与对照组相比，模型组小鼠关节组织*TNF-α*、*IFN-γ*和*IL-1β* mRNA和蛋白表达升高（$P < 0.05$）；与模型组相比，治疗组小鼠关节组织*TNF-α*、*IFN-γ*和*IL-1β* mRNA和蛋白表达降低（$P < 0.05$），见表2、表3、图1。

表1　3组小鼠AI评分比较

Tab.1　Comparison of AI scores among the three groups of mice

Group	*n*	1 week	2 weeks	3 weeks	4 weeks
Control	10	0	0	0	0
Model	10	0	2.4 ± 0.4[1)]	4.2 ± 0.4[1)]	6.8 ± 0.6[1)]
Treatment	10	0	1.4 ± 0.2[2)]	2.8 ± 0.6[2)]	3.6 ± 0.4[2)]
F		–	218.00	263.80	667.70
P		–	<0.001	<0.001	<0.001

1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. model group.

表2　3组小鼠关节组织*TNF-α*、*IFN-γ*和*IL-1β* mRNA表达水平比较

Tab.2　Comparison of *TNF-α*, *IFN-γ*, and *IL-1β* mRNA expression levels in the joints tissues of the three groups of mice

Group	*n*	*TNF-α*	*IFN-γ*	*IL-1β*
Control	10	1.00 ± 0.11	1.00 ± 0.12	1.00 ± 0.13
Model	10	5.78 ± 0.34[1)]	3.67 ± 0.28[1)]	4.62 ± 0.31[1)]
Treatment	10	3.23 ± 0.24[2)]	2.12 ± 0.17[2)]	3.35 ± 0.26[2)]
F		926.20	443.10	560.30
P		<0.001	<0.001	<0.001

1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. model group.

表3　3组小鼠关节组织TNF-α、IFN-γ和IL-1β蛋白表达水平比较

Tab.3　Comparison of TNF-α，IFN-γ，and IL-1β protein epression levels in the joints tissues of the three groups of mice

Group	*n*	TNF-α	IFN-γ	IL-1β
Control	10	1.00 ± 0.11	1.00 ± 0.12	1.00 ± 0.13
Model	10	2.26 ± 0.22[1)]	2.63 ± 0.24[1)]	2.42 ± 0.18[1)]
Treatment	10	1.87 ± 0.16[2)]	1.56 ± 0.15[2)]	1.72 ± 0.16[2)]
F		145.00	217.70	201.90
P		<0.001	<0.001	<0.001

1）$P < 0.05$ vs. control group；2）$P < 0.05$ vs. model group.

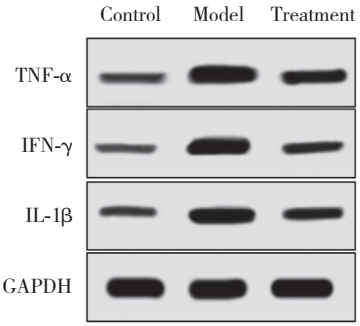


图1　3组小鼠关节组织TNF-α、IFN-γ和IL-1β蛋白表达

Fig.1　TNF-α，IFN-γ，and IL-1β protein expression levels in the joints tissues of the three groups of mice

2.3　CXCR3抑制剂改善小鼠RA模型体内Th1/Th2细胞比例

流式细胞术结果显示，与对照组相比，模型组小鼠外周血Th1细胞增加（$P < 0.05$），Th1/Th2细胞比例升高（$P < 0.05$）；与模型组相比，治疗组小鼠外周血Th1细胞（$P < 0.05$）减少，Th1/Th2细胞比例降低（$P < 0.05$）。ELISA结果显示，与对照组相比，模型组小鼠血清中IFN-γ水平升高（$P < 0.05$）；与模型组相比，治疗组小鼠血清中IFN-γ水平降低（$P < 0.05$）。见表4。

表4　3组小鼠外周血Th1/Th2细胞比例及血清IFN-γ、IL-4水平比较

Tab.4　Comparison of the Th1/Th2 cell ratio in peripheral blood and the levels of serum IFN-γ and IL-4 among the three groups of mice

Group	*n*	Percentage of Th1 (%)	Percentage of Th2 (%)	Th1/Th2 cell ratio	IFN-γ (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)
Control	10	0.18 ± 0.02	0.21 ± 0.01	0.86 ± 0.02	13.34 ± 0.15	5.74 ± 0.08
Model	10	0.71 ± 0.04[1)]	0.42 ± 0.03[1)]	1.71 ± 0.11[1)]	21.62 ± 0.22[1)]	32.71 ± 0.26[1)]
Treatment	10	0.43 ± 0.02[2)]	0.28 ± 0.02[2)]	1.54 ± 0.08[2)]	16.24 ± 0.14[2)]	16.78 ± 0.17[2)]
F		878.80	245.00	321.10	5 852.00	53 597.00
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

1）$P < 0.05$ vs. control group；2）$P < 0.05$ vs. model group.

2.4　CXCR3抑制剂调控CD4$^+$ T细胞Th1/Th2极化和迁移能力

流式细胞术结果显示，与CD4$^+$T组相比，CD4$^+$T+SCH 546738组Th1细胞减少，Th1/Th2细胞比例降低（$P < 0.001$），见表5。

表5　CXCR3抑制剂对CD4$^+$ T细胞Th1/Th2极化的影响

Tab.5　The effects of CXCR3 inhibitors on CD4$^+$ T cells polarization into Th1/Th2

Group	*n*	Percentage of Th1 (%)	Percentage of Th2 (%)	Th1/Th2 cell ratio
CD4$^+$T	10	1.52 ± 0.27	2.35 ± 0.23	0.66 ± 0.02
CD4$^+$T+SCH 546738	10	0.78 ± 0.15	2.28 ± 0.18	0.34 ± 0.01
t		7.58	0.76	45.25
P		<0.001	0.46	<0.001

3　讨论

RA可侵犯多个关节，并可能导致结构性伤害和功能丧失。尽管其确切的病因和病理机制尚不完全清楚，但免疫介导的反应在RA的发病过程中起关键作用[10]。RA的病理特征是滑膜内膜增生和包括单核细胞、B淋巴细胞和T淋巴细胞在内的炎症细胞浸润[11]。在免疫调节机制中，Th1/Th2细胞平衡被认为对RA的发生发展具有重要意义[12]。本研究中，RA模型组小鼠AI随时间推移逐渐升高，滑膜组织中TNF-α、IFN-γ和IL-1β等炎性细胞因子表达增加，表明骨胶原诱导法建立小鼠RA模型成功。与对照组相比，模型组小鼠的外周血Th1细胞数量明显增加，血清中IFN-γ水平升高，而Th2细胞数量和IL-4水平无显著变化，最终导致Th1/Th2细胞比例升高，进一步证实了Th1/Th2细胞失衡在RA病理进程中的重要作用。

CXCR作为一种CXC趋化因子受体，主要在活化的T细胞上表达，对调节T细胞，特别是Th1细胞的迁移和活化起着至关重要的作用[13]。在RA的发病机制中，CXCR3的作用尤为关键。RA病理特征之一是滑膜组织的慢性炎症反应，CXCR3在RA中表达增加，在关节的滑膜组织中尤为显著。这种表达增加与炎症细胞，特别是Th1细胞的浸润和活化密切相关，加剧了关节的炎症和破坏[14]。CXCR3通过其配体，如IFN-γ诱导蛋白10（inducible protein 10，IP-10）和单核细胞趋化蛋白1（monocyte chemoattractant protein 1，MCP-1），有效地促进Th1型免疫反应[15]。研究[16]表明，过表达miR-34a-5p诱导M1巨噬细胞分泌大量IP-10，后者可以通过T细胞表面CXCR3受体激活$CD4^+$T细胞向促炎症型T细胞（Th1）极化，从而发挥肿瘤抑制作用。NGWENYAMA等[17]发现，异常分泌的IP-10可通过CXCR3募集大量Th1细胞至心脏，引起心力衰竭。这些配体的表达在RA患者的滑膜组织和关节液中显著上调，进一步加剧了Th1细胞介导的炎症反应。因此，CXCR3及其配体之间的相互作用在RA的病理进程中发挥了关键作用，对Th1/Th2细胞平衡产生重要影响。本研究中，用CXCR3抑制剂SCH 546738干预后，小鼠RA状态得到改善，表现为AI降低，滑膜组织中TNF-α、IFN-γ和IL-1β等炎性细胞因子表达水平下降。与模型组相比，治疗组小鼠外周血中Th1细胞数量明显减少，血清中IFN-γ水平降低。同时，Th2细胞数量和IL-4水平无显著改变，治疗组Th1/Th2细胞比例回调。此外，流式细胞术结果证明，CXCR3抑制剂SCH 546738直接抑制了$CD4^+$T细胞向Th1极化，并且抑制了T细胞的迁移。

本研究存在一定的局限性，如主要聚焦于小鼠模型，而小鼠模型与人类RA的病理存在差异，因此，本研究结果的临床适用性需要进一步的验证。此外，本研究主要集中于Th1和Th2细胞的平衡，未涉及其他潜在的$CD4^+$T免疫细胞类型，如Th17和Treg，可能限制了对RA全貌的理解。

综上所述，本研究揭示了CXCR3在调节小鼠RA模型炎症反应中的重要作用，尤其是在控制Th1/Th2细胞平衡方面。CXCR3抑制剂SCH 546738对小鼠RA模型具有显著疗效，提示CXCR3抑制剂可能是治疗RA的有效策略。以上发现不仅为理解RA的免疫调节机制提供了新的视角，也为开发针对RA的新治疗策略提供了重要的科学依据。

参考文献：

[1] RADU AF，BUNGAU SG. Management of rheumatoid arthritis：an overview [J]. Cells，2021，10 (11)：2857. DOI：10.3390/cells10112857.

[2] LIN YJ，ANZAGHE M，SCHÜLKE S. Update on the pathomechanism，diagnosis，and treatment options for rheumatoid arthritis [J]. Cells，2020，9 (4)：880. DOI：10.3390/cells9040880.

[3] BEN MRID R，BOUCHMAA N，AINANI H，et al. Anti-rheumatoid drugs advancements：new insights into the molecular treatment of rheumatoid arthritis [J]. Biomed Pharmacother，2022，151：113126. DOI：10.1016/j.biopha.2022.113126.

[4] ZHAO ZX，HUA ZL，LUO XY，et al. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis [J]. Biomed Pharmacother，2022，150：113074. DOI：10.1016/j.biopha.2022.113074.

[5] PAPARO SR. Rheumatoid arthritis and the Th1 chemokine MIG [J]. Clin Ter，2019，170 (6)：e472-e477. DOI：10.7417/CT.2019.2178.

[6] RUTERBUSCH M，PRUNER KB，SHEHATA L，et al. In vivo $CD4^+$ T cell differentiation and function：revisiting the Th1/Th2 paradigm [J]. Annu Rev Immunol，2020，38：705-725. DOI：10.1146/annurev-immunol-103019-085803.

[7] PANDEY V，FLEMING-MARTINEZ A，BASTEA L，et al. CXCL10/CXCR3 signaling contributes to an inflammatory microenvironment and its blockade enhances progression of murine pancreatic precancerous lesions [J]. eLife，2021，10：e60646. DOI：10.7554/eLife.60646.

[8] HUANG J，LI Z，YAO X，et al. Altered Th1/Th2 commitment contributes to lung senescence in CXCR3-deficient mice [J]. Exp Gerontol，2013，48 (8)：717-726. DOI：10.1016/j.exger.2013.04.001.

[9] 焦宁，陈迎，常利华. 芹菜素通过miR-181a-5p/SOCS3信号通路调

节Treg/Th17细胞平衡减轻类风湿关节炎进展[J]. 中国医科大学学报,2024,53(12):1080-1087. DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2024.12.004.

[10] OLIVEIRA LM,TEIXEIRA FME,SATO MN. Impact of retinoic acid on immune cells and inflammatory diseases[J]. Mediators Inflamm,2018,2018:3067126. DOI:10.1155/2018/3067126.

[11] ZHANG F,WEI K,SLOWIKOWSKI K,et al. Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry[J]. Nat Immunol,2019,20(7):928-942. DOI:10.1038/s41590-019-0378-1.

[12] SCHULZE-KOOPS H,KALDEN JR. The balance of Th1/Th2 cytokines in rheumatoid arthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol,2001,15(5):677-691. DOI:10.1053/berh.2001.0187.

[13] ANTONELLI A,FERRARI SM,GIUGGIOLI D,et al. Chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL) 10 in autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev,2014,13(3):272-280. DOI:10.1016/j.autrev.2013.10.010.

[14] 朱新辉,孙驰,徐大伟,等. β1,4-GalT-I通过调节CXCL10/CXCR3激活影响RA成纤维样滑膜细胞的侵袭[J]. 南通大学学报(医学版),2020,40(2):122-127. DOI:10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2020.02.007.

[15] KOPER OM,KAMIŃSKA J,SAWICKI K,et al. CXCL9,CXCL10,CXCL11,and their receptor (CXCR3) in neuroinflammation and neurodegeneration[J]. Adv Clin Exp Med,2018,27(6):849-856. DOI:10.17219/acem/68846.

[16] HART M,NICKL L,WALCH-RUECKHEIM B,et al. Wrinkle in the plan:mir-34a-5p impacts chemokine signaling by modulating CXCL10/CXCL11/CXCR3-axis in $CD4^+$,$CD8^+$ T cells,and M1 macrophages[J]. J Immunother Cancer,2020,8(2):e001617. DOI:10.1136/jitc-2020-001617.

[17] NGWENYAMA N,SALVADOR AM,VELÁZQUEZ F,et al. CXCR3 regulates $CD4^+$ T cell cardiotropism in pressure overload-induced cardiac dysfunction[J]. JCI Insight,2019,4(7):e125527. DOI:10.1172/jci.insight.125527.

(编辑　王又冬)

(上接第795页)

tes[J]. Korean J Physiol Pharmacol,2022,26(6):541-556. DOI:10.4196/kjpp.2022.26.6.541.

[10] JIA Q,YANG R,MEHMOOD S,et al. Epigallocatechin-3-gallate attenuates myocardial fibrosis in diabetic rats by activating autophagy[J]. Exp Biol Med,2022,247(17):1591-1600. DOI:10.1177/15353702221110646.

[11] LI GX,QIN YH,CHENG Z,et al. Gpx3 and Egr1 are involved in regulating the differentiation fate of cardiac fibroblasts under pressure overload[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022:3235250. DOI:10.1155/2022/3235250.

[12] HSUAN CF,TENG SIF,HSU CN,et al. Emerging therapy for diabetic cardiomyopathy:from molecular mechanism to clinical practice[J]. Biomedicines,2023,11(3):662. DOI:10.3390/biomedicines11030662.

[13] OSOKINA A,KARETNIKOVA V,POLIKUTINA O,et al. Prognostic potential of cardiac structural and functional parameters and N-terminal propeptide of type Ⅲ procollagen in predicting cardiac fibrosis one year after myocardial infarction with preserved left ventricular ejection fraction[J]. Aging,2021,13(1):194-203. DOI:10.18632/aging.202495.

[14] LI X,GUO XF,CHANG Y,et al. Analysis of alterations of serum inflammatory cytokines and fibrosis makers in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy and the risk factors[J]. Am J Transl Res,2022,14(6):4097-4103.

[15] 符芳盈,黄茂芹,陈妮. 吡非尼酮辅助治疗慢性心力衰竭对心肌纤维化的影响[J]. 中国药业,2022,31(19):91-95.DOI:10.3969/j.issn.1006 - 4931.2022.19.020,

[16] KIM H J,KIM J,KIM S,et al. Can cartilage intermediate layer protein 1 (CILP1) use as a novel biomarker for canine myxomatous mitral valve degeneration levels or not?[J]. BMC Vet Res,2023,19(1):59. DOI:10.1186/s12917-023-03583-7.

[17] VAN NIEUWENHOVEN FA,MUNTS C,OP'T VELD RC,et al. Cartilage intermediate layer protein 1 (CILP1):a novel mediator of cardiac extracellular matrix remodelling[J]. Sci Rep,2017,7(1):16042. DOI:10.1038/s41598-017-16201-y.

[18] ZHANG QJ,HE Y,LI YN,et al. Matricellular protein *Cilp1* promotes myocardial fibrosis in response to myocardial infarction[J]. Circ Res,2021,129(11):1021-1035. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.319482.

[19] WANG C,JIAN W,LUO Q,et al. Prognostic value of cartilage intermediate layer protein 1 in chronic heart failure[J]. ESC Heart Fail,2022,9(1):345-352. DOI:10.1002/ehf2.13746.

(编辑　王又冬)