

· 论 著 ·

肿瘤坏死因子- α 在痛风性关节炎患者炎症反应中的作用

赖爱云, 徐健, 陶丽

昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科, 云南 昆明 650032

摘要: **目的** 检测痛风性关节炎(GA)患者关节液、血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达水平并探究其在 GA 发生发展中作用。**方法** 收集 2016 年 4 月至 2017 年 10 月在昆明医科大学第一附属医院诊治的急性发作期 GA 患者 67 例(AGA 组)和缓解期 GA 患者 26 例(RGA 组)为研究对象,将 AGA 患者按照主诉疼痛程度分级法评分(VAS)分为重度 AGA(SAGA)组 39 例和轻度 AGA(MAGA)组 28 例。选取同期健康体检者 35 例作为对照组。分别抽取 GA 患者及健康体检者关节液和静脉血,于生化实验室检测各受试者血沉、血尿酸、血常规指标,酶联免疫吸附法(ELISA)检测各受试者血清和关节液中 TNF- α 及血清中白细胞介素(IL)-1 β 、IL-8、IL-10、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,分析 TNF- α 表达与其他实验指标的相关性。**结果** 随患者病情逐步加重(对照组→RGA 组→MAGA 组→SAGA 组),其血清、关节液中 TNF- α 、血尿酸、血沉、IL-1 β 、IL-8、hs-CRP 水平递增,IL-10 水平递减,相邻病情间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。GA 患者血清中 TNF- α 水平与 IL-1 β 、IL-8、hs-CRP 水平呈正相关($r = 5.919, 0.607, 0.611, P < 0.01$),与 IL-10 水平负相关($r = -0.633, P < 0.01$);GA 患者关节液中 TNF- α 水平与血尿酸、IL-1 β 、hs-CRP 水平正相关($r = 0.592, 0.618, 0.571, P < 0.01$),与 IL-10 水平负相关($r = -0.609, P < 0.01$)。**结论** GA 患者血清及关节液中 TNF- α 高表达,可能促进 IL-1 β 、hs-CRP 等炎症相关因子的表达,促进炎症的发生。

关键词: 痛风性关节炎; 血清; 关节液; 肿瘤坏死因子- α ; 炎症反应

中图分类号: R 589.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)09-1165-05

Tumor necrosis factor- α in the inflammatory reaction of patients with gouty arthritis

LAI Ai-yun, XU Jian, TAO Li

Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China

Abstract: Objective To detect the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in synovial fluid and blood serum of patients with gouty arthritis (GA) and explore its role in the development and progression of GA. **Methods** Sixty-seven GA patients in acute attack stage (AGA group) and 26 GA patients in remission period (RGA group) treated in the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from April 2016 to October 2017 were selected as the objects, another 35 healthy persons were served as control group at the same time. AGA patients were subdivided into severe AGA (SAGA) group ($n = 39$) and mild AGA (MAGA) group ($n = 28$) according to the degree of complaint pain scale of verbal rating scale (VAS) for AGA. The joint fluid and venous blood were extracted from GA patients and health persons respectively for the detections of erythrocyte sedimentation rate, blood uric acid and blood routine indexes, and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of TNF- α , interleukin-1 (IL-1), IL-1 β , IL-8, IL-10 and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). The correlations between TNF- α level and other experimental indexes were analyzed. **Results** The levels of TNF- α , blood uric acid, erythrocyte sedimentation rate, IL-1 β , IL-8 and hs-CRP in serum and joint fluid significantly increased with the aggravation of the disease, but the level of IL-10 decreased with the aggravation of the disease (all $P < 0.05$). Serum TNF- α level in GA patients was positively correlated with the levels of IL-1 β , IL-8 and hs-CRP ($r = 5.919, 0.607, 0.611$ respectively, $P < 0.05$) and was negatively correlated with IL-10 level ($r = -0.633, P < 0.05$). TNF- α level in joint fluid of GA patients was positively correlated with the levels of blood uric acid, IL-1 β , and hs-CRP ($r = 0.592, 0.618, 0.571$, respectively, $P < 0.05$) and was negatively correlated with the level of

IL-10 ($r = -0.609, P < 0.05$). **Conclusion** High level of TNF- α in serum and synovial fluid of GA patients may boost the expressions of inflammatory factors such as IL-1 β , hs-CRP and so on, and promote the occurrence of inflammation.

Key words: Gouty arthritis; Serum; Joint fluid; Tumor necrosis factor- α ; Inflammatory reaction

痛风是由于机体嘌呤代谢异常和(或)尿酸排泄障碍而引起的一种疾病,临床多表现为痛风性关节炎(GA),严重者甚至导致肾功能衰竭,严重影响患者生活质量和生命安全^[1]。随着饮食结构和饮食习惯的改变,我国 GA 发病率逐年增加,发病年龄趋于年轻化^[2]。目前,生物制剂在风湿免疫领域已广泛使用,临床疗效明显。但急性 GA 仍无快速、确切、安全性高的治疗策略。研究发现,多种细胞因子在 GA 发生过程中具有重要作用,尤其是肿瘤坏死因子(TNF)^[3]。Steiger 等^[4]已证实,痛风急性发作时期,患者血清及关节液中 TNF- α 水平显著升高,但与其他炎症因子的关系尚不清楚。本研究通过检测 TNF- α 在急性发作期 GA(AGA)、缓解期 GA(RGA)患者及健康体检者关节液、血清中的表达水平,探讨它们与其他炎症因子的关系,旨在揭示 TNF- α 在 GA 发生发展中作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 4 月至 2017 年 10 月在本院诊治的 GA 患者 93 例为研究对象,其中 AGA 患者 67 例,RGA 患者 26 例。将 AGA 患者按照主诉疼痛程度分级法(VAS)分为重度 AGA(severe AGA, SAGA)组 39 例和轻度 AGA(mild AGA, MAGA)组 28 例。SAGA 组患者疼痛剧烈,严重影响睡眠,须给予强止痛剂减缓疼痛,MAGA 组患者疼痛轻微,不影响正常睡眠。GA 患者纳入标准:(1)符合美国风湿病学会制定的 GA 诊断标准(1987 年版)^[5];(2)发病前均未服用抗 AGA 药物及其他免疫药物治疗;(3)治疗过程遵医嘱;(4)临床病理资料完整。排除标准:(1)有血栓病史者;(2)1 月内有肝病、骨病、高血压、炎症、自身免疫病等;(3)孕期患者。选取与 GA 患者年龄、性别相匹配的同期健康体检者 35 例作为对照组。本研究经本院道德伦理委员会批准,标本采集依据取得患者及家属知情同意并签字。

1.2 标本采集 采集各患者发病第 1 天及健康体检者清晨空腹肘静脉血 4 ml,并于采血前经关节穿刺术采集各受试者关节液 200 μ l,均进行离心处理(3 000 rpm, 10 min),收集上清,置于 -80°C 保存。

1.3 临床指标检测 将各受试者静脉血送至本院生化实验室,检测各受试者尿酸、血沉水平及血常规,包括白细胞计数(LEUK)、单核细胞绝对值

(MONO)、淋巴细胞绝对值(LYMP)、嗜中性粒细胞绝对值(NEUT);采用酶联免疫吸附分析法(ELISA)检测关节液中 TNF- α 水平及血清中 TNF- α 、白介素(IL)-1 β 、IL-8、IL-10、超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)水平,操作方法按照 ELISA 试剂盒(R&D Systems, 美国)说明书进行。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验或曼-惠特尼 U 检验。采用 Pearson 法进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组受试者基本资料比较 三组 GA 患者的性别、年龄、体质指数(BMI)与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);三组 GA 患者病程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 四组受试者血清、关节液中 TNF- α 水平的比较 SAGA 组患者血清、关节液中 TNF- α 水平均显著高于 MAGA 组、RGA 组及对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);MAGA 组患者血清、关节液中 TNF- α 水平均显著高于 RGA 组、对照组($P < 0.05$);RGA 组患者、关节液中 TNF- α 水平均显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 四组受试者临床指标的比较 SAGA 组患者 LEUK、MONO、LYMP、NEUT 及尿酸、血沉水平均显著高于 MAGA 组、RGA 组及对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);MAGA 组患者 LEUK、MONO、LYMP、NEUT 及尿酸、血沉水平显著高于 RGA 组、对照组($P < 0.05$);RGA 组患者 LEUK、MONO、LYMP、NEUT 及尿酸、血沉水平显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 四组受试者血清中其他炎症因子水平比较 SAGA 组患者血清 IL-1 β 、IL-8、hs-CRP 水平均显著高于 MAGA 组、RGA 组及对照组,IL-10 水平显著低于 MAGA 组、RGA 组及对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);MAGA 组患者血清 IL-1 β 、IL-8、hs-CRP 水平显著高于 RGA 组、对照组,IL-10 水平显著低于 RGA 组、对照组($P < 0.05$);RGA 组患者 IL-1 β 、IL-8、hs-CRP 水平显著高于对照组,IL-10 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 GA 患者血清中 TNF- α 水平与临床指标的相关性 Pearson 法分析结果显示,GA 患者血清中 TNF- α 水平与 IL-1 β 、IL-8、hs-CRP 水平呈正相关($r = 5.919$ 、 0.607 、 0.611),与 IL-10 水平呈负相关($r = -0.633$),差异均有统计学意义($P < 0.01$);与 LEUK、MONO、LYMP、NEUT、血尿酸、血沉水平无明显相关性($P > 0.05$)。见表 5。

2.6 GA 患者关节液中 TNF- α 水平与临床指标的相关性 Pearson 法分析结果显示,GA 患者关节液中 TNF- α 水平与血尿酸、IL-1 β 、hs-CRP 水平呈正相关($r = 0.592$ 、 0.618 、 0.571),与 IL-10 水平呈负相关($r = -0.609$),差异均有统计学意义($P < 0.01$);与 LEUK、MONO、LYMP、NEUT、IL-8 血沉水平无明显相关性($P > 0.05$)。见表 6。

3 讨论

研究表明,近十年我国痛风发病率以每年约 10% 的速度增加,患者人数已超 8 000 万^[6]。GA 发作后持续时间一般为数日,严重者甚至持续 1~2 周,主要表现为皮肤暗红、刀割感疼痛、关节肿胀、影响正常活动,急性 GA 发作患者常伴有发热、头痛、心悸等全身不适症状,严重影响患者身体健康和生活质量。近年研究表明,AGA 是由于机体嘌呤代谢障碍,引起

血液中尿酸含量增加及关节液中尿酸盐含量升高,导致尿酸盐晶体在关节处堆积,识别并与核苷酸结合寡聚化结构域样受体(NALP)炎症小体结合,促使单核巨噬细胞数量增多,吞噬尿酸盐晶体,同时产生并分泌多种炎症相关因子,引起促炎症因子和抗炎症因子表达失衡,促进炎症反应发生^[7]。炎症相关因子是一类参与炎症反应和免疫应答的细胞因子,促炎症因子包括 TNF、IL-1、IL-8,抗炎症因子包括 IL-10 等^[8],它们在 GA 中的作用是目前研究的热点。

表 1 四组受试者基本资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	女/男(例)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	病程(月)
SAGA 组	39	6/33	51.52 \pm 9.93	24.85 \pm 4.37	5.32 \pm 2.87
MAGA 组	28	5/23	49.39 \pm 9.75	24.71 \pm 4.15	5.35 \pm 2.43
RGA 组	26	5/21	50.26 \pm 10.21	25.04 \pm 4.81	5.15 \pm 2.65
对照组	35	7/28	51.26 \pm 10.37	25.57 \pm 5.04	-

表 2 四组受试者血清、关节液中 TNF- α 水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α (pg/ml)	
		血清	关节液
SAGA 组	39	29.95 \pm 5.36 ^{abc}	48.86 \pm 12.15 ^{abc}
MAGA 组	28	18.98 \pm 3.47 ^{ab}	32.79 \pm 10.08 ^{ab}
RGA 组	26	8.81 \pm 2.27 ^a	19.94 \pm 3.32 ^a
对照组	35	3.26 \pm 1.42	6.51 \pm 1.32

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 RGA 组比较,^b $P < 0.05$;与 MAGA 组比较,^c $P < 0.05$ 。

表 3 四组受试者血常规、血尿酸、血沉水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LEUK($\times 10^9/L$)	MONO($\times 10^9/L$)	LYMP($\times 10^9/L$)	NEUT($\times 10^9/L$)	血尿酸(mmol/L)	血沉(mm/1h)
SAGA 组	39	12.12 \pm 2.67 ^{abc}	1.24 \pm 0.31 ^{abc}	5.52 \pm 1.27 ^{abc}	8.57 \pm 1.71 ^{abc}	491.52 \pm 81.94 ^{abc}	49.32 \pm 9.16 ^{abc}
MAGA 组	28	10.12 \pm 1.85 ^{ab}	0.75 \pm 0.21 ^{ab}	4.92 \pm 1.04 ^{ab}	6.04 \pm 1.25 ^{ab}	456.39 \pm 74.36 ^{ab}	35.35 \pm 7.41 ^{ab}
RGA 组	26	8.92 \pm 1.73 ^a	0.69 \pm 0.14 ^a	2.63 \pm 0.59 ^a	3.57 \pm 0.71 ^a	389.26 \pm 60.22 ^a	14.15 \pm 2.09 ^a
对照组	35	6.12 \pm 1.36	0.57 \pm 0.12	1.12 \pm 0.24	2.34 \pm 0.61	343.26 \pm 58.37	9.15 \pm 2.01

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 RGA 组比较,^b $P < 0.05$;与 MAGA 组比较,^c $P < 0.05$ 。

表 4 四组受试者血清 IL-1 β 、IL-8、IL-10、hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-1 β (pg/ml)	IL-8(pg/ml)	IL-10(pg/ml)	hs-CRP(mg/L)
SAGA 组	39	131.25 \pm 23.56 ^{abc}	90.58 \pm 16.27 ^{abc}	70.59 \pm 13.18 ^{abc}	21.53 \pm 5.10 ^{abc}
MAGA 组	28	84.55 \pm 14.47 ^{ab}	79.92 \pm 14.59 ^{ab}	90.92 \pm 16.95 ^{ab}	11.61 \pm 4.09 ^{ab}
RGA 组	26	51.72 \pm 9.48 ^a	47.68 \pm 10.09 ^a	147.68 \pm 23.09 ^a	3.42 \pm 1.01 ^a
对照组	35	31.44 \pm 6.76	28.53 \pm 5.97	160.53 \pm 34.10	2.39 \pm 0.85

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 RGA 组比较,^b $P < 0.05$;与 MAGA 组比较,^c $P < 0.05$ 。

表 5 GA 患者血清中 TNF- α 水平与临床指标的相关性分析

指标	TNF- α	
	r 值	P 值
LEUK	0.093	0.547
MONO	0.063	0.563
LYMP	0.075	0.551
NEUT	0.057	0.558
血尿酸	0.012	0.805
血沉	0.024	0.711
IL-1 β	5.919	0.000
IL-8	0.607	0.000
IL-10	-0.633	0.000
hs-CRP	0.611	0.000

表 6 GA 患者关节液中 TNF- α 水平与临床指标的相关性分析

指标	TNF- α	
	r 值	P 值
LEUK	0.096	0.546
MONO	0.079	0.533
LYMP	0.089	0.521
NEUT	0.069	0.542
血尿酸	0.592	0.000
血沉	0.035	0.651
IL-1 β	0.618	0.000
IL-8	0.077	0.551
IL-10	-0.609	0.000
hs-CRP	0.571	0.000

TNF 是一种能够直接杀死肿瘤细胞,具有较强免疫活性的细胞因子^[9]。TNF- α 作为 Toll 样受体 4 信号途径的下游因子,可激活淋巴细胞及中性粒细胞,增加血管内皮通透性,诱导并促进其他炎症相关因子的产生及释放,是炎症反应细胞因子网中最重要的炎性细胞因子^[10]。Amaral 等^[11]发现,采用单钠尿酸晶体注射制备 GA 模型小鼠,发现小鼠血清及关节液中 TNF- α 表达水平显著上调,进一步研究发现,敲除 TNF- α 或其受体可显著抑制中性粒细胞浸润,降低痛感,过表达 TNF- α 可诱导 GA 症状的出现,提示 TNF- α 在 GA 发生过程中发挥重要作用。本研究发现,SAGA 组、MAGA 组、RGA 组患者血清、关节液中 TNF- α 水平均显著高于对照组健康体检者,提示 TNF- α 在 GA 患者中高表达,可能参与 GA 的发生;SAGA 组患者血清、关节液中 TNF- α 水平均显著高于 MAGA 组、RGA 组,提示 TNF- α 随疾病严重程度增加而增加,但其具体作用机制尚不清楚。为明确 TNF- α 在 GA 中作用,本研究对 GA 患者血清中其他炎症因子水平进行检测。

当机体受到感染时,单核巨噬细胞等白细胞被活化,产生并释放炎性因子,在炎症反应发生过程中发挥重要作用^[12],同时血液中 hs-CRP 含量急剧上升,激活补体和加强吞噬细胞的吞噬而起调理作用,清除入侵机体的病原微生物和损伤、坏死、凋亡的组织细胞^[13]。IL-1 β 属于 IL-1 家族,当受到外界刺激后研究发现,IL-1 β 在急性痛风小鼠外周血及关节液中表达水平显著增加^[14]。IL-1 β 被 IL-1 受体识别并与其结合,可激活 IL-1 信号通路及核因子(NF)- κ B 信号通路,促进 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 等多种促炎症因子的表达,导致炎症反应级联放大^[15]。Mylona 等^[16]发现,单钠尿酸晶体和 Toll-样受体 2 配体可协同促进痛风患者外周单核细胞中 IL-1 β 的释放量,促进炎症反应的发生。本研究发现,SAGA 组、MAGA 组、RGA 组患者血清、关节液中 IL-1 β 、IL-8 水平均显著高于对照组健康体检者,提示 IL-1 β 、IL-8 在 GA 患者中高表达,与 TNF- α 在 GA 患者中表达模式一致;SAGA 组、MAGA 组、RGA 组患者血清、关节液中 IL-10 水平均显著低于对照组,提示 IL-10 在 GA 患者中低表达,与 TNF- α 在 GA 患者中表达模式相反。

炎症反应涉及到多种炎症相关因子协同作用,现代生物学研究证实,TNF- α 和 IL-1 β 在炎症反应发生过程中属于一级细胞因子,可协同调节其他炎症相关因子的表达^[17]。研究发现,GA 患者的成纤维细胞分泌 TNF- α 、IL-1 β 等,可与滑膜细胞、软骨细胞及巨噬细胞等相互作用,引起细胞病变,造成滑膜、关节处炎

症,甚至对软骨造成损伤^[18-19]。Yokose 等^[20]发现,TNF- α 处理人中性粒细胞,可显著诱导 pro-IL-1 β mRNA 表达,进一步研究发现,采用 TNF- α 和单尿酸钠晶体联合处理中性粒细胞,可强烈诱导 IL-1 β ,表明没有微生物刺激,人类中性粒细胞也可释放 IL-1 β ,产生炎症反应,为 GA 的嗜中性炎症过程提供证据。本研究发现,GA 患者血清和关节液中 TNF- α 水平与 IL-1 β 、hs-CRP 水平均呈正相关,与 IL-10 水平均呈负相关,提示 TNF- α 、IL-1 β 、hs-CRP 在 GA 发生发展过程中作用一致,与 IL-10 作用不同。推测 TNF- α 作为炎症网络中的首要分子^[21],可能通过某种机制促进其他炎症因子的释放,导致炎症反应发生。

综上所述,本研究发现 GA 患者血清及关节液中 TNF- α 高表达,可能促进 IL-1 β 、hs-CRP 等炎症相关因子的表达,促进炎症的发生。

参考文献

- [1] Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective-A review[J]. J Adv Res, 2017, 8(5): 495-511.
- [2] 吴华香. 关注高尿酸血症和痛风的系统性病变[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(11): 721-723.
- [3] Ankli B. Current epidemiology of gout[J]. Ther Umsch, 2016, 73(3): 125-129.
- [4] Steiger S, Harper JL. Mechanisms of spontaneous resolution of acute gouty inflammation[J]. Curr Rheumatol Rep, 2014, 16(1): 392.
- [5] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315-324.
- [6] 兰宇斌, 周红星. 痛风性关节炎患者血清中嘌呤受体和痛风相关炎症因子水平的表达及相关性研究[J]. 中国卫生工程学, 2017, 16(4): 524-525, 528.
- [7] Tausche AK, Aringer M. Gouty arthritis[J]. Z Rheumatol, 2016, 75(9): 885-898.
- [8] Dinarello CA, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans[J]. Semin Immunol, 2013, 25(6): 469-484.
- [9] 李影, 陈镜宇, 张玲玲, 等. 肿瘤坏死因子受体相关因子参与炎症免疫调节的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(9): 1206-1211.
- [10] Collins ES, Galligan MC, Saldova R, et al. Glycosylation status of serum in inflammatory arthritis in response to anti-TNF treatment[J]. Rheumatology (Oxford), 2013, 52(9): 1572-1582.
- [11] Amaral FA, Bastos LF, Oliveira TH, et al. Transmembrane TNF- α is sufficient for articular inflammation and hypernociception in a mouse model of gout[J]. Eur J Immunol, 2016, 46(1): 204-211.
- [12] Chen YH, Hsieh SC, Chen WY, et al. Spontaneous resolution of acute gouty arthritis is associated with rapid induction of the anti-inflammatory factors TGF β 1, IL-10 and soluble TNF receptors and the intracellular cytokine negative regulators CIS and SOCS3[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(9): 1655-1663.

- [13] Limper M, van de Stadt L, Bos W, et al. The acute-phase response is not predictive for the development of arthritis in seropositive arthralgia-a prospective cohort study [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39 (10): 1914 - 1917.
- [14] Reber LL, Marichal T, Sokolove J, et al. Contribution of mast cell-derived interleukin-1 β to uric acid crystal-induced acute arthritis in mice [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(10): 2881 - 2891.
- [15] Gicquel T, Robert S, Loyer P, et al. IL-1 β production is dependent on the activation of purinergic receptors and NLRP3 pathway in human macrophages [J]. *FASEB J*, 2015, 29(10): 4162 - 4173.
- [16] Mylona EE, Mouktaroudi M, Crisan TO, et al. Enhanced interleukin-1 β production of PBMCs from patients with gout after stimulation with Toll-like receptor-2 ligands and urate crystals [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(4): R158.
- [17] Pan MH, Maresz K, Lee PS, et al. Inhibition of TNF- α , IL-1 α , and IL-1 β by pretreatment of human monocyte-derived macrophages with menaquinone-7 and cell activation with TLR agonists in vitro [J]. *J Med Food*, 2016, 19(7): 663 - 669.
- [18] Schauer C, Janko C, Munoz LE, et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines [J]. *Nat Med*, 2014, 20(5): 511 - 517.
- [19] 黄继勇, 张艳. 痛风患者外周血中炎症因子 IL-18、IL-1 β 、TNF- α 的变化 [J]. *中华全科医学*, 2017, 15(9): 1487 - 1489.
- [20] Yokose K, Sato S, Asano T, et al. TNF- α potentiates uric acid-induced interleukin-1 β (IL-1 β) secretion in human neutrophils [J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(3): 513 - 517.
- [21] Wallach D. The cybernetics of TNF: Old views and newer ones [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 50: 105 - 114.

收稿日期: 2018 - 01 - 16 编辑: 王娜娜

(上接第 1164 页)

- [9] Repo H, Gurvits N, Löytyniemi E, et al. PTTG1-interacting protein (PTTG1IP/PBF) predicts breast cancer survival [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 705.
- [10] Romero Arenas MA, Whitsett TG, Aronova A, et al. Protein expression of PTTG1 as a diagnostic biomarker in adrenocortical carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(3): 801 - 807.
- [11] Schütz D, Brown A, Geiger H, et al. PTTG1/securin as a quantitative trait locus candidate gene controlling progenitor cell survival and organismal lifespan [J]. *Exp Hematol*, 2017, 53(5): S68.
- [12] 陈井阳, 王艺霖, 王霖, 等. 人垂体瘤转化基因 1 抑制卵巢癌 A2780 细胞凋亡的分子机制研究 [J]. *华西医学*, 2017, 32(11): 1734 - 1738.
- [13] 张苑, 张伟伟, 陈磊磊. Sonic Hedgehog 信号通路在心血管系统疾病中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2017, 23(20): 3989 - 3994, 4000.
- [14] 刘存, 刘丽娟, 周超, 等. 基于蛋白质相互作用网络探讨化痰散结方对三阴性乳腺癌 Hedgehog 信号通路相关蛋白 Gli1 的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(9): 4127 - 4132.
- [15] 周明莉, 唐石伏, 张海龙, 等. Hedgehog 信号通路调控 Twist 高表达乳腺癌肿瘤干细胞样细胞的富集及迁移 [J]. *肿瘤*, 2017, 37(10): 1024 - 1031, 1046.
- [16] Liang H, Zheng QL, Fang P, et al. Targeting the PI3K/AKT pathway via Gli1 inhibition enhanced the drug sensitivity of acute myeloid leukemia cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(3): 40361.
- [17] Kan C, Chen L, Hu Y, et al. Gli1-labeled adult mesenchymal stem/progenitor cells and hedgehog signaling contribute to endochondral heterotopic ossification [J]. *Bone*, 2018, 109: 71 - 79.
- [18] Feng W, Xiaoyan X, Shenglei L, et al. PTTG1 cooperated with Gli1 leads to epithelial-mesenchymal transition in esophageal squamous cell cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(54): 92388 - 92400.
- [19] 莫世友, 李玉容, 刘新福, 等. 结肠癌患者血清血管内皮生长因子及白介素-35 的水平及临床意义 [J]. *中国临床研究*, 2017, 30(2): 178 - 181.

收稿日期: 2018 - 03 - 12 编辑: 王国品