

基于多分析方法探讨近十年 T 细胞对类风湿关节炎影响的可视化分析

苏小军¹, 朱文菊², 王欢², 何倩², 包强¹, 郭影², 可易弘¹, 沈海丽³, 张志明¹

1. 甘肃省中医院风湿骨病科, 甘肃兰州 730050; 2. 甘肃中医药大学中西医结合学院, 甘肃兰州 730030; 3. 兰州大学第二医院风湿免疫科, 甘肃兰州 730030

[摘要] 目的 通过对近十年 T 细胞对类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 影响的文献进行多软件可视化分析, 总结该领域的研究热点及前沿发展。**方法** 在中国知网和 Web of Science 核心合集数据库检索 2012—2022 年关于 T 细胞对 RA 影响的中英文文献, 运用 CiteSpace、VOSviewer 软件对其发文量、作者、关键词进行分析。**结果** 中文文献 519 篇, 英文文献 861 篇, 结果显示 2020—2022 年中文发文量缓慢增加, 英文发文量整体趋势较为平稳。关键词分析显示, 预测该领域的未来研究聚焦于 T 细胞在 RA 中的发病机制、RA 的骨破坏机制、疾病活动度、氧化应激等方面。**结论** T 细胞对 RA 影响的研究关注度一直较高, 研究价值大。但因国内外研究重点存在差异, 团队间应良性互动、相互交流, 以期揭示 RA 的内在机制, 为靶向治疗提供理论依据。

[关键词] 类风湿关节炎; T 细胞; CiteSpace; VOSviewer; 可视化分析

[中图分类号] R593.22 **[文献标识码]** A **[DOI]** 10.3969/j.issn.1673-9701.2024.12.001

Visual analysis of the impact of T cells on rheumatoid arthritis in the past decade based on multiple analysis methods

SU Xiaojun¹, ZHU Wenju², WANG Huan², HE Qian², BAO Qiang¹, GUO Ying², KE Yihong¹, SHEN Haili³, ZHANG Zhiming¹

1. Department of Rheumatology and Osteopathy, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu, China; 2. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, Gansu, China; 3. Department of Rheumatology and Immunology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu, China

[Abstract] **Objective** Through a multi-software visual analysis of the literature on the influence of T cells on rheumatoid arthritis (RA) in recent ten years, the research hotspot and frontier development in this field were summarized. **Methods** The Chinese and English literature on the influence of T cells on RA from 2012 to 2022 years was retrieved from CNKI and Web of Science database as the research object. CiteSpace and VOSviewer software were used to analyze the number of publications, authors and keywords. **Results** 519 articles in Chinese and 861 in English were retrieved. The results showed that the number of articles in Chinese increased slowly from 2020 to 2022 years, while the overall trend in English was stable. Keyword analysis shows that it is predicted that future research in this field will focus on the pathogenesis of T cells in RA, the mechanism of bone destruction in RA, disease activity, oxidative stress. **Conclusion** The influence of T cells on RA has attracted much attention in the past, present and future, and has great research value. However, due to the differences in research priorities at home and abroad, the teams should interact positively and communicate with each other to reveal the internal mechanism of RA and provide theoretical basis for targeted therapy.

[Key words] Rheumatoid arthritis; T cell; CiteSpace; VOSviewer; Visualized analysis

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以侵蚀性关节炎为特征的自身免疫性疾病。其临床特征主要表现为多发性、对称性的关节肿痛, 严重时可导致肢体畸形^[1]。RA 的发病机制较为复杂, 与免疫功能紊乱、免疫细胞过度活化及细胞亚群之

间比例失衡有关, 其中 T 细胞与其密切相关^[2-3]。T 细胞通过分泌各类促炎细胞因子, 促进关节滑膜炎症、关节软骨破坏和骨侵蚀^[4-5]。另外辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 可促进炎症反应, 而 Treg 细胞则抑制炎症反应, 二者之间的平衡被打破导致

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82260880); 甘肃省自然科学基金 (22JR5RA626); 甘肃省中医药管理局重点科研项目 (GZKZ-2021-3)

通信作者: 苏小军, 电子信箱: 929782833@qq.com

滑膜炎症及骨与软骨的破坏,造成组织损伤^[6]。

现有大量文献资料研究T细胞对RA的影响,为了解该领域现阶段各方面的发展情况及未来的可能发展趋势,对在中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)和Web of Science核心合集(Web of Science Core Collection, WoSCC)数据库检索到的文献资料进行统计分析及可视化展示。CNKI是当前中国最大、最权威、最全面的文献资料数据库,涵盖资源丰富。WoSCC是获得全球学术信息资料的重要数据库,其权威性高、影响力大、内容全面。CiteSpace软件支持多种类型的文献计量学研究,包括作者、机构、关键词、国家、参考文献、期刊等。通过绘制科学的网络图谱,了解领域内的变化动向,总结研究现状、推测研究热点^[7]。VOSviewer是对文献数据进行可视化分析的软件,其优点是适用于大规模的数据资料,图形直观性和普遍性强,适用于各种数据库不同形式的来源数据,核心是“共现聚类”,从多维角度展示数据的集合分组情况^[7]。两者各具特色,本研究运用以上两个软件全方位、多层次、宽领域地分析该研究主题的动态发展情况,为研究者提供依据和参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

中文文献来源于CNKI,检索方式为高级检索;检索式为(主题:类风湿性关节炎)OR(篇名:类风湿关节炎)AND(主题:T细胞);时间为2012—2022年;语种为中文;为保证文献质量,选择核心期刊内的文献。检索到589篇文献,经筛选后得到519篇。

英文文献来源于WoSCC,检索方式为高级检索;检索式为(TS=(“Rheumatoid arthritis”)AND TS=(T cell),入库时间为2012年1月1日至2022年11月20日,文献类型为综述论文;类别为Immunology or Rheumatology;语种为English;引文索引为Science Citation Index Expanded(SCI-EXPANDED)2000年至今。检索后得到1419条结果,筛选后得到861篇文献。

1.2 纳入标准

时间范围2012—2022年;外文文献类型为综述论文;中文文献为核心期刊;研究内容符合T细胞与RA相关的文献。

1.3 排除标准

①不在规定时间范围内的文献;②重复文献;③学位论文、会议、报纸、年鉴、图书、专利、成果等;④内容与T细胞对RA影响无关的文献;⑤中文数据库检索到的英文文献;⑥英文数据库中类别除免疫学和风湿病学以外的文献。

1.4 数据筛查与转换

将CNKI中检索到内容以Refworks格式导出,将WoSCC中的以纯文本格式导出,均命名为“download_*.txt”文件,“*”可以是任何数字。利用CiteSpace对导出的文件进行除重清洗和格式转换,中文得到519条结果,英文得到861条。

1.5 软件设置

1.5.1 CiteSpace 将中英文文献分别导入CiteSpace 6.1.R3,时间跨度选择从2012年1月到2022年11月;时间切片(years per slice)选择1年;节点类型(node types)选择作者(author)、关键词(keyword),top N选择50;剪切方式(pruning)为Pathfinder;对中英文文献进行共现、聚类分析、关键词突现分析。

1.5.2 VOSviewer 将中英文文献分别导入VOSviewer,选择合适的阈值,用网络可视化(network visualization)进行可视化分析,方法(method)功能区选择关联强度(association strength);为达到最佳可视化效果,根据不同情况将布局(layout)功能区、聚类(clustering)功能区及可视化功能区等级(scale)、标签(labels)、线条(lines)和颜色(colors)的参数调至适当值。

2 结果

2.1 发文量

共纳入1380篇文献。中文519篇,年均量51.9篇。英文861篇,年均量86.1篇。英文的发文量一直较中文多,但在2021年中英文持平。中文发文量趋势波动较大,2012—2019年相对较少,但在2019年后迅速增加,接近甚至超过60篇;英文发文量趋势相对平稳,在2015年、2018年、2020年超过年均量,见图1。从整体趋势看,发文量将持续增加,表明更多学者关注到该领域,该领域也将成为新的研究方向^[8]。

中文发文趋势波动大的原因可能是认知不断更新,研究者取得新的突破和进展。随着研究不断深入,发文量增加,提示该领域仍存在研究盲点,研究空间较大。

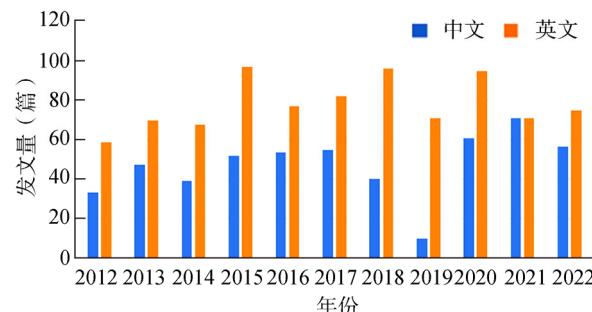


图1 近十年T细胞对RA影响的中英文年发文量

2.2 作者共现

用 CiteSpace 对国内外作者进行分析, 见图 2、图 3。发文量排名前 5 (不含并列) 的作者见表 1。中文的 375 位作者中发文量最多的是刘健 (13 篇), 其侧重于对 RA 的临床研究, 阐释药物在 RA 中的作用机理及中医对 RA 的认识。提出气血不足、脾胃虚弱、痰湿互结是 RA 发生的重要病机。该作者团队在中医理论的基础上结合临床经验, 创制具有健脾化湿通络作用的新风胶囊, 从多角度发挥抗炎和免疫调节的作用, 广泛应用临床 30 年, 疗效显著^[9]。国内作者形成以刘超、刘嘉琳、魏伟等为代表的研究团队。刘超团队主要研究的是非 T 细胞结合肽对大鼠 II 型胶原诱导的关节炎的影响及可能机制及表明黄芩苷对 RA 作用在于抑制炎症、促进免疫调节^[10-11]; 刘嘉琳团队重在探讨 RA 的免疫机制及治疗提供新的理想动物模型^[12]; 魏伟团队主要研究趋化因子受体 CCR7 调节树突细胞免疫反应及其在 RA 中的作用^[13]。陈广洁、李小峰等虽发文量较多, 但没有完整的研究团队。英文文献中共 312 位作者, 发文量最多的是 Lu Qianjin (16 篇),

其擅长对免疫疾病的临床治疗研究。形成以 Lu Qianjin、Xu Wangdong、He Dongyi 等为代表的研究团队。Lu Qianjin 团队研究方向以自身免疫性疾病为主要内容, 认为 T 细胞和 B 细胞过度活化导致自身抗体过度产生^[14]; Xu Wangdong 团队侧重于白细胞介素 (interleukin, IL) -15 在 RA 中的病理作用和治疗方面的研究^[15]; He Dongyi 团队的研究方向以微 RNA (microRNA, miRNA) 在调节 RA 的转录和发展中的作用为主^[16]; 此外, 该团队还广泛研究中医药对 RA 的精准治疗, 提出雷藤舒、白藜芦醇、五味子木脂素等靶向抑制 RA 的炎症; 白藜芦醇、半枝莲提取物等可抑制滑膜增生; 雷公藤提取物、天麻素可抑制骨破坏。由此可见, 中医药也可实现对 RA 的靶向治疗^[17]。Selmi Carlo、Goronzy Jorg J、Shoenfeld Yehuda 等发文量虽多, 但未形成完整的合作团队。

结果显示, 中英文的核心作者都是国内学者, 可见国内学者对该领域的贡献突出。国内外都有发文量较多的作者没有完整的研究团队, 合作关系薄弱, 提示各团队要加强国内合作和国际交流。

表 1 T 细胞对 RA 影响的中、英文文献发文量前 5 位的作者

序号	中文文献			英文文献		
	姓名	发文量 (篇)	机构	姓名	发文量 (篇)	机构
1	刘健	13	安徽中医药大学第一附属医院	Lu Qianjin	16	中南大学, 湘雅第二学院
2	魏伟	10	安徽医科大学	Selmi Carlo	6	意大利米兰, 人道大学生物科学系
3	陈广洁	8	上海交通大学	Wu Haijing	6	中南大学, 湘雅第二学院
4	何东仪	7	上海市光华中西医结合医院	Goronzy Jorg J	5	斯坦福大学医学院
5	万磊	5	安徽中医药大学第一附属医院	Shoenfeld Yehuda	5	佩鲁贾大学

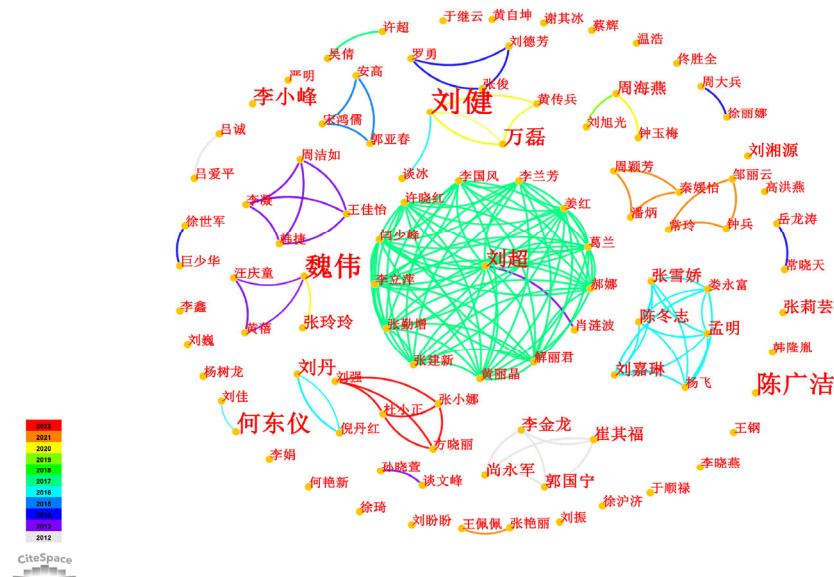


图 2 T 细胞对 RA 影响的中文文献的作者合作网络

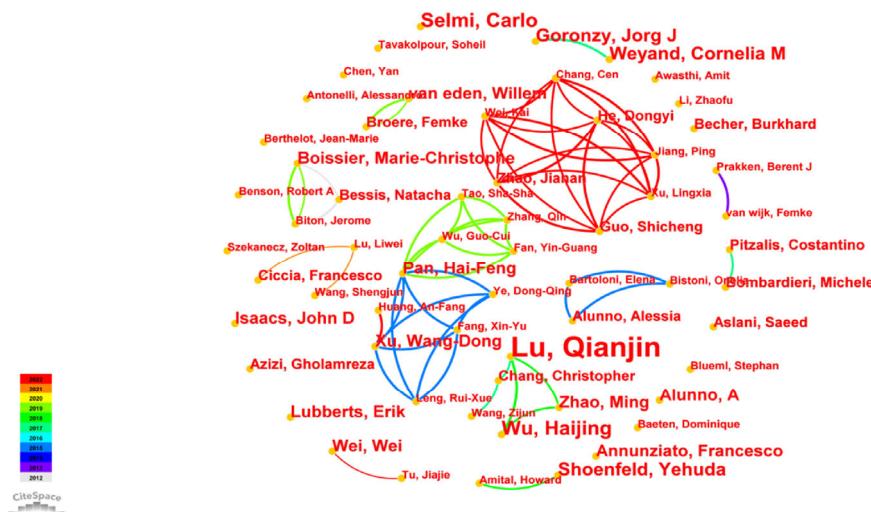


图 3 T 细胞对 RA 影响的英文文献的作者合作网络

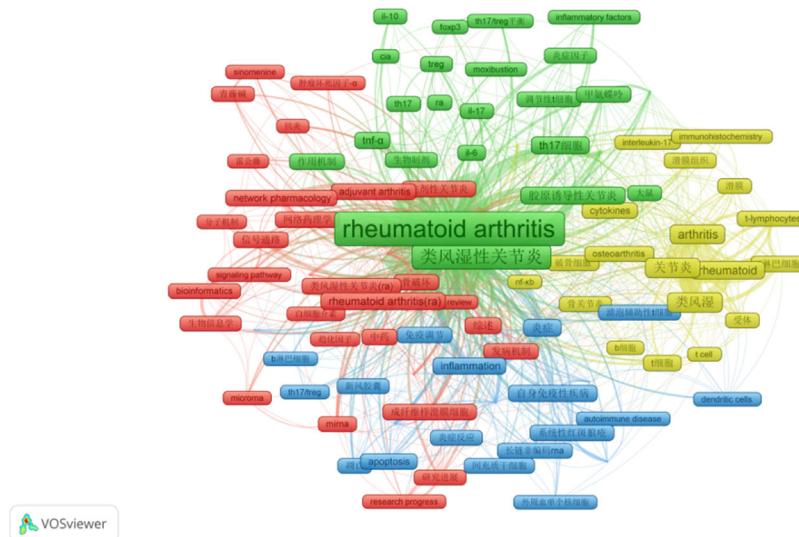


图 4 T 细胞对 RA 影响的中文关键词共现网络

2.3 关键词

2.3.1 图谱共现分析 关键词是对文献核心内容和主题高度凝练后的内容, 可反映领域内研究热点及前沿^[18-20]。将中文关键词阈值设定为 5, 英文为 6, 用 VOSviewer 构建关键词共现网络, 见图 4、图 5。对中英文文献关键词频次进行前 10 的统计, 见表 2。结果显示, RA 与自身免疫性疾病相关, 免疫机制如下: T 细胞可激活成滑膜成纤维细胞, 进而促进血管翳形成及诱导破骨细胞, 促进骨破坏^[21]; B 细胞通过分泌风湿因子, 形成免疫复合物, 促进炎症发生, 在其他细胞因子的刺激下, B 细胞还促进骨破坏^[22-23]; 成纤维样滑膜细胞和肿瘤坏死因子也可导致 RA 炎性细胞浸润、滑膜增生, 最终导致关节破坏^[24-28]; 树突状细胞分泌趋化因子, 使 RA 炎症反应持续发生^[29]。除以上免疫细胞外, 还有其他炎症因子参与 RA 的发病过程。因而可知, 从 T 细胞对 RA 的影响可扩及

整个免疫系统对 RA 的影响。

表 2 T 细胞对 RA 影响的中英文文献排名前 10 位的关键词

序号	中文文献		英文文献	
	关键词	频次	关键词	频次
1	rheumatoid arthritis	293	rheumatoid-arthritis	328
2	类风湿关节炎	284	rheumatoid arthritis	254
3	类风湿性关节炎	115	systemic-lupus-erythematous	176
4	关节炎	49	T-cells	171
5	类风湿	46	regulatory T-cells	159
6	arthritis	37	autoimmunity	143
7	细胞因子	33	collagen-induced arthritis	142
8	rheumatoid	30	dendritic cells	120
9	rheumatoid arthritis(ra)	24	double-blind	104
10	collagen-induced arthritis	21	inflammation	103

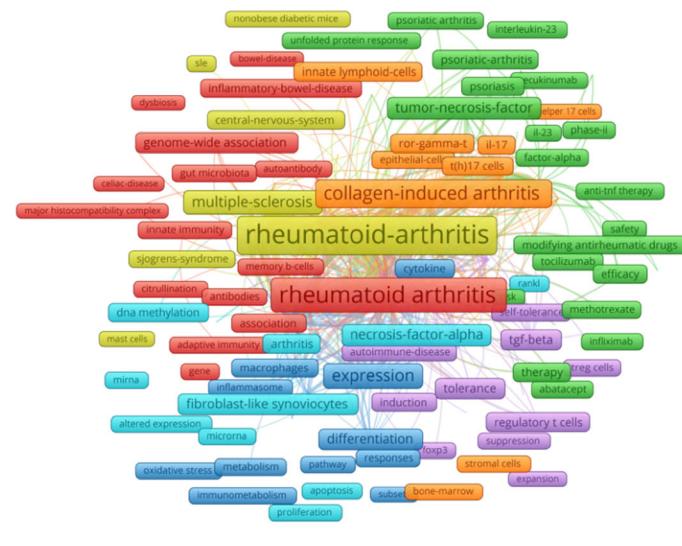


图 5 T 细胞对 RA 影响的英文关键词共现网络

2.3.2 关键词聚类 利用 CiteSpace 对关键词进行聚类分析, 算法为 LLR, 将“Show the Largest k Clusters”设置为 6; 因此展示聚类 ID 为#0~#5 的聚类标签, 为可视化结果更加清楚美观, 对系统生成图形进行调整, 见图 6、图 7。结果显示, 中文文献聚类模块值 (Q) =0.697, 平均轮廓值 (S) =0.9189; 英文 Q =0.4304, S =0.7152, $Q>0.3$, $S>0.5$ 即聚类结构显著且合理^[18]。由图可知, 聚类结果比较集中, 说明关键词之间关系密切, 关键词较符合本主题研究。

对聚类主题进行归纳分析, 中文#0~#5 的聚类标签中心性较高的是#1 研究进展、#2 凋亡、#3 动物模型、#4 免疫调节; 英文是#0rheumatoid arthritis、#1autoimmune arthritis、#3immune system。其核心内容大致相同, 旨在阐明免疫系统紊乱在 RA 发病过程中占主导地位; 细胞凋亡、增殖分化与其密切相关。但从各聚类标签及内容看, 国内外的研究重点既有共性又有差异。国内研究较全面、内容丰富、层次鲜明; 国外涉及范围较广、研究较有深度。

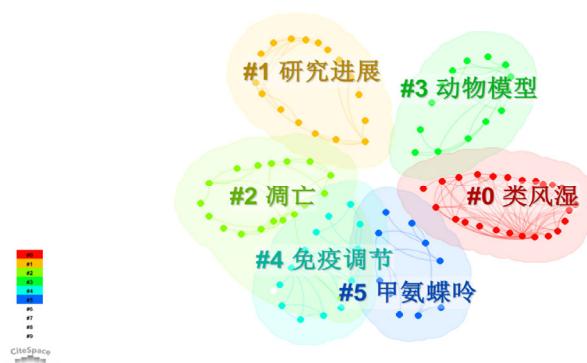


图 6 T 细胞对 RA 影响的中文关键词聚类图

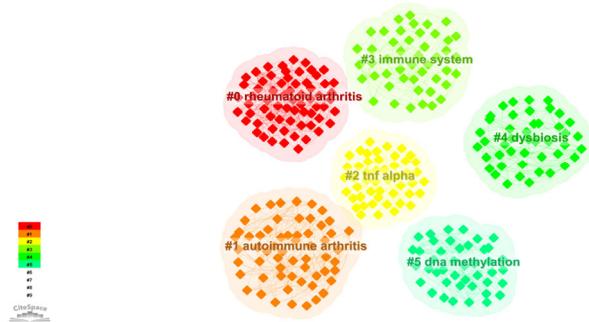


图 7 T 细胞对 RA 影响的英文关键词聚类图

2.3.3 关键词突现 关键词突现反映的是关键词在短时间内突然激增变成热点。多角度展现领域变化趋势, 回顾不同时间段的研究热点, 预测前沿方向^[30]。用 CiteSpace 对关键词进行突现分析, 见图 8、图 9。中文 γ 值设置为 0.4, 英文为 1.0; 突现时间最小单位 (minimum duration) 为 2, 英文为 3。中文关键词突现强度较高的是骨破坏、炎性因子、滑膜, 英文是 central nervous system、innate lymphoid cell, 说明这些词备受关注, 为该领域的研究热点; 中文突现时间较长的是树突状细胞、外周血、T 细胞, 英文是 innate lymphoid cell、pathogenesis、oxidative stress、disease activity, 提示该类词是该领域长期的关注热点; 中文突现时间较早的词是树突细胞和外周血, 英文是 primary biliary cirrhosis, 反映这些词在早期受到关注; 中文近几年出现且突现时间较长的是 T 细胞和骨破坏, 英文是 pathogenesis、oxidative stress、disease activity 等, 这些词是近几年研究热点且可预测将成为该领域的研究方向。

由突现图谱可知国内外的聚焦差异。国内偏向

于阐释 RA 的骨破坏机制和炎症机制;国外侧重于探讨氧化应激在 RA 中的表现、疾病活动度及与其他系统的联系。



图 8 T 细胞对 RA 影响的中文关键词突现

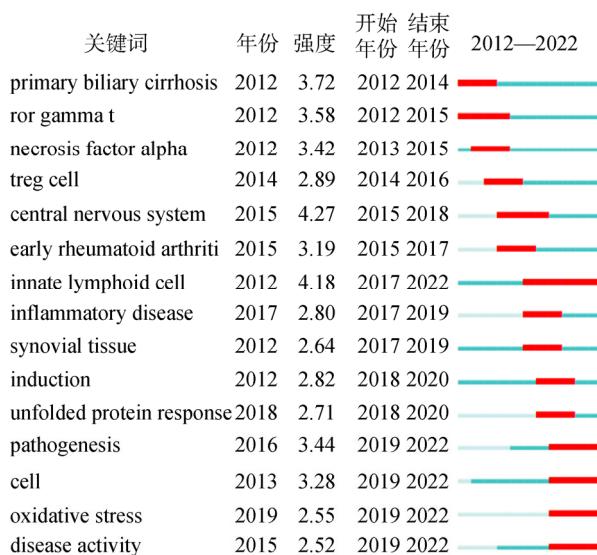


图 9 T 细胞对 RA 影响的英文关键词突现

3 讨论

RA 是一种常见的慢性自身免疫性疾病^[31]。免疫细胞在其发病机制中极为重要,尤其是 T 细胞。其他免疫细胞提供刺激信号, T 细胞活化,促进其分泌炎性因子,激活滑膜成纤维细胞,促进炎症、滑膜增生、血管翳的形成、骨侵蚀和软骨降解,最终关节畸形而致残^[4,32-33]。根据本研究的数据分析, T 细胞对 RA 的影响各期研究焦点如下。

3.1 过去研究热点

国内对树突细胞研究比较深入,该细胞广泛参

与 RA 中 T 细胞的调节及炎症反应,促进破骨细胞生成^[34]。此外,还关注外周血各类细胞与 RA 的关系,研究显示外周血单个核细胞非编码 RNA 在 RA 患者体内表达水平改变,提示该类 RNA 有作为疾病诊断新型标志物的潜力,对其进行更深入的研究有助于促进 RA 分类标准的进一步改进^[35]。RA 患者外周血 CD45-CD31-PDPN+ 细胞群比例与抗环瓜氨酸多肽抗体 (anti-cyclic peptide containing citrulline, CCP 抗体)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 有关^[36]。国外偏向于对原发性胆汁性肝硬化的研究,RA 和原发性胆汁性肝硬化都是免疫性疾病,RA 可合并原发性胆汁性肝硬化^[37-39]。此外,对 TNF- α 研究也较深,单核-巨噬细胞被过度活化,分泌大量 TNF- α ,促进滑膜细胞活化增殖并诱导破骨细胞分化,TNF- α 拮抗剂可抑制 T 细胞与 B 细胞过度活化,抑制成纤维滑膜细胞的增殖和基质金属蛋白酶的分泌,阻断软骨破坏进程^[40]。

3.2 当前关注焦点

当下国内的研究热点是对骨破坏、炎性因子的探究。骨破坏一直以来关注度很高, B 细胞可分泌核因子- κ B 受体活化因子配体 (receptor-activator of NF- κ B ligand, RANKL)、TNF- α ,刺激破骨细胞分化,抑制成骨细胞形成,导致骨质破坏^[41-45]; 各类细胞因子如 IL-1、IL-6、IL-17、TNF- α 等炎性因子可使 RANKL 增多;此外,炎性因子激发炎症反应,促进 RA 滑膜增生,诱导血管翳的生成,损伤骨与软骨,然而成纤维滑膜细胞也可分泌基质金属蛋白酶降解软骨^[46-48]。另外,我国学者对本研究主题相关的 T 细胞探讨较为深入,可见 T 细胞对 RA 发病的重要性及本研究对该领域启迪的必要性。

国外侧重于对疾病活动度和各类细胞的研究。疾病活动度评分 28 (disease activity score 28, DAS28) 是基于 RA 患者压痛关节数、肿胀关节数、红细胞沉降率、疼痛视觉模拟评分,评估疾病活动度是目前最常用的指标。精准评估患者的疾病活动度有利于临床精准用药,然而 DAS28 评分也存在主观性及敏感度和特异性不佳等局限性,因此除基础实验外,展开对 RA 临床实验也对其治疗极为重要^[49]。对细胞的研究则又归其病机探讨,主要体现成纤维滑膜细胞的浸润生长和过度增殖、免疫细胞代谢紊乱而产生的细胞因子使 RA 发生持续性炎症反应,其中辅助性 T 细胞与调节性 T 细胞的失衡极为重要;在某些细胞因子的作用下成骨细胞和破骨细胞之间的平衡被打破^[50]。

3.3 未来发展方向

从可视化结果看,国内学者将会加强对T细胞和骨破坏的研究,本研究即通过对T细胞的研究从而映射对整个免疫系统的探究;近几年骨破坏在RA的关注度一直很高,预计热度将会持续。国外学者将更加专注其发病机制、氧化应激和疾病活动度。在RA的早期,氧化应激可促进炎症反应,但具体机制不明^[51]。总之,由于RA的发病机制极其复杂,至今尚未完全阐明,发病与感染、遗传、免疫、内分泌等因素相关,是国内外医学界关注的重大疑难疾病;而本病属于免疫性疾病,所以对其免疫机制的探究尤为关注。目前治疗以抗炎止痛、免疫调控为主。常用药物主要有非甾体抗炎药、糖皮质激素、改善病情抗风湿药及生物制品,以达到缓解病情或降低疾病活动度的目标。现临床缺乏多靶点、多途径的靶向药物,因此,未来研究探明其发病机制是解决临床问题的关键所在。

本研究运用CiteSpace和VOSviewer软件对近十年T细胞对RA影响的中英文文献进行可视化分析,直观地展示该领域中英文发文量呈上升趋势;国内贡献最大的作者是刘健,英文发文量多的作者是Lu Qianjin,说明这两位中国学者在T细胞在RA发病机制中的作用的探讨方面起引领作用。关键词的分析不仅反映该领域整体的发展趋势,还反映各时间段的研究热点和发展方向。本研究提示对RA疾病的探讨将聚焦在其发病机制上,而免疫机制尤为重要,阐明其炎症反应、骨破坏机制对RA的治疗研究具有重要的理论价值。T细胞对RA影响的研究长期以来受到学者的高度关注,未来对该领域的研究将持续增加,对该领域的深入探究为治疗RA提供新的思路方法,在临幊上具有重大意义。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] SMOLEN J S, ALETAHA D, MCINNES I B. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2023–2038.
- [2] PANAYI G S. Even though T-cell-directed trials have been of limited success, is there reason for optimism?[J]. Nat Clin Pract Rheumatol, 2006, 2(2): 58–59.
- [3] CHEMIN K, GERSTNER C, MALMSTROM V. Effector functions of CD4⁺T cells at the site of local autoimmune inflammation—lessons from rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2019, 10: 353.
- [4] 郑红霞, 郑敏威, 汪卫, 等. 类风湿关节炎中医证型与超声和外周血滤泡辅助性T细胞相关性研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(12): 1002–1003.
- [5] 王颖, 白琳, 张洁, 等. 抑制炎性细胞因子与类风湿关节炎合并急性心肌梗死患者颈动脉斑块相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(12): 1679–1681, 1684.
- [6] 吴晓亮. Th17 和 Treg 细胞的分化平衡与 RA 发生发展的关系[J]. 临床医学, 2021, 41(3): 79–80.
- [7] 高风, 郭丽君, 张宏伟, 等. 基于 VOSviewer 和 CiteSpace 中医药领域细胞焦亡的知识图谱分析[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(4): 1098–1107.
- [8] 杨婷, 张晓朦, 张冰, 等. 国内外痛风性关节炎的研究现状——基于 CiteSpace 软件的可视化分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(20): 169–177.
- [9] 文建庭, 刘健, 王馨, 等. 新风胶囊含药血清对 TNF- α 诱导的类风湿关节炎滑膜成纤维细胞凋亡和炎症的影响[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(2): 436–443.
- [10] 李立萍, 刘超, 解丽君, 等. 非 T 细胞结合肽(FNS007) 对胶原诱导型大鼠关节炎的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(9): 1381–1385.
- [11] 孙标, 邓翠翠, 王加, 等. 黄芩苷对大鼠类风湿性关节炎软骨损伤的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(7): 1440–1446.
- [12] 张雪娇, 刘嘉琳, 杨飞, 等. 葡萄糖-6-磷酸异构酶混合肽段诱导的 DBA/1 小鼠类风湿性关节炎模型的建立[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(3): 569–576.
- [13] 陈镜宇, 魏伟. 趋化因子受体 CCR7 调节树突细胞免疫反应及其在类风湿关节炎中的作用[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(8): 723–726.
- [14] LIU Y, YIN H, ZHAO M, et al. TLR2 and TLR4 in autoimmune diseases: A comprehensive review[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2014, 47(2): 136–147.
- [15] YANG X K, XU W D, LENG R X, et al. Therapeutic potential of IL-15 in rheumatoid arthritis[J]. Human Immunology, 2015, 76(11): 812–818.
- [16] CHANG C, XU L, ZHANG R, et al. MicroRNA-mediated epigenetic regulation of rheumatoid arthritis susceptibility and pathogenesis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 838884.
- [17] 常岑, 何东仪. 类风湿关节炎的中医药精准医疗策略[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(11): 2724–2726.
- [18] 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能[J]. 科学学研究, 2015, 33(2): 242–253.
- [19] 陈莹, 常静玲, 李新龙, 等. 基于 CiteSpace 的近 20 年蚓激酶相关研究的文献计量学分析[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(1): 388–397.
- [20] 阳晶晶, 蔡昱哲, 刘艺璇, 等. 近二十年中医药领域肠道菌群研究的 CiteSpace 知识图谱分析[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(5): 1370–1380.
- [21] BLÜML S, SAHIN E, SAFERDING V, et al. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) in antigen-presenting cells controls Th17-mediated autoimmune arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1): 230.

- [22] 潘文萍, 王庆, 王晓慧, 等. CD38 阳性自然杀伤细胞在类风湿关节炎的表达和作用机制 [J]. 中国医师杂志, 2019, 21(9): 1330-1335.
- [23] MCINNES I B, SCHETT G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2011, 365(23): 2205-2219.
- [24] 章敏, 高梅, 陈镜宇, 等. 类风湿关节炎血管增生的机制研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(4): 649-652.
- [25] XING R, JIN Y, SUN L, et al. Interleukin-21 induces migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Immunol, 2016, 184(2): 147-158.
- [26] NEGOESCU A, OSTÖR A J. Early recognition improves prognosis in elderly onset RA[J]. Practitioner, 2014, 258(1767): 11-14.
- [27] DAVIGNON J L, RAUWEL B, DEGBOÉ Y, et al. Modulation of T-cell responses by anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: A review[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 229.
- [28] 杨荣敏, 段相国, 陈建, 等. 血清 IL-2、TNF- α 及 IL-13 在类风湿关节炎诊断与治疗中的临床意义[J]. 现代免疫学, 2017, 37(1): 44-49.
- [29] YU M B, LANGRIDGE W H R. The function of myeloid dendritic cells in rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol Int, 2017, 37: 1043-1051.
- [30] 惠小珊, 陆诗超, 刘咏梅, 等. 基于多分析方法联合的中医药调控 mTOR 通路文献计量学及可视化分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(1): 155-162.
- [31] 王悦, 金洋. 类风湿关节炎患者外周血 CD4 $^{+}$ T 细胞亚群水平检测临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(9): 1335-1337.
- [32] YAP H Y, TEE S Z, WONG M M, et al. Pathogenic role of immune cells in rheumatoid arthritis: Implications in clinical treatment and biomarker development[J]. Cells, 2018, 7(10): 161.
- [33] KUMAR P, YAO L J, SAIDIN S, et al. Molecular mechanisms of autophagic memory in pathogenic T cells in human arthritis[J]. Autoimmun, 2018, 94: 90-98.
- [34] 李树岗, 贾超, 宋远瑛. IL-37b 作用于树突状细胞 CD39/ATP 轴抑制类风湿性关节炎大鼠炎症反应的作用及机制[J]. 免疫学杂志, 2022, 38(1): 51-58.
- [35] 王彬宇, 张敏, 迟伟群, 等. 外周血单个核细胞非编码 RNA 作为类风湿关节炎标志物的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(13): 1936-1941.
- [36] 陈淑惠, 何毓珏, 汤纪丰, 等. 类风湿关节炎患者外周血 CD45 \sim CD31 \sim PDPPN \sim 细胞比例与炎症指标和自身抗体的关系研究[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(6): 1290-1294.
- [37] 胡文露, 刘升云, 张磊, 等. 类风湿关节炎合并原发性胆汁性肝硬化 3 例[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2015, 9(3): 231-234.
- [38] 杜玥, 雷红. 类风湿性关节炎合并原发性胆汁性肝硬化 1 例报道[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(6): 747-748.
- [39] 陈勇, 薛妍, 何新豪, 等. 类风湿关节炎并原发性胆汁性肝硬化 1 例[J]. 风湿病与关节炎, 2013, 2(9): 71-72.
- [40] 刘亚静, 徐胜珍, 武智强, 等. 系统免疫炎症指数对肿瘤坏死因子拮抗剂治疗类风湿关节炎的疗效预测价值[J]. 西部医学, 2023, 35(3): 432-437.
- [41] TANAKA S, TANAKA Y. RANKL as a therapeutic target of rheumatoid arthritis[J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(10): 106-112.
- [42] 牛红青. 基于 JAK2/STAT3 和 p38MAPK 信号通路探讨环磷酰胺联合甲氨蝶呤抑制类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞 RANKL 表达的研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2018.
- [43] THORARINSDOTTIR K, CAMPONESCHI A, JONSSON C, et al. CD21 $^{\text{low}}$ B cells associate with joint damage in rheumatoid arthritis patients[J]. Scand J Immunol, 2019, 90(2): e12792.
- [44] MEEDNU N, ZHANG H, OWEN T, et al. Production of RANKL by memory B cells: A link between B cells and bone erosion in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(4): 805-816.
- [45] SUN W, MEEDNU N, ROSENBERG A, et al. B cells inhibit bone formation in rheumatoid arthritis by suppressing osteoblast differentiation[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 5127.
- [46] TU J J, HUANG W, ZHANG W W, et al. A tale of two immune cells in rheumatoid arthritis: the crosstalk between macrophages and T cells in the synovium[J]. Front Immunol, 2021, 12: 655477.
- [47] ALIVERNINI S, TOLUSSO B, FERRACCIOLO G, et al. Driving chronicity in rheumatoid arthritis: perpetuating role of myeloid cells[J]. Clin Exp Immunol, 2018, 193(1): 13-23.
- [48] RIDGLEY L A, ANDERSON A E, PRATT A G. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis?[J]. Curr Opin Rheumatol, 2018, 30(2): 207-214.
- [49] 宋波, 黄猛, 徐冬, 等. 活动期类风湿关节炎患者血浆肝素结合蛋白水平变化及诊断效能[J]. 山东医药, 2023, 63(26): 82-84.
- [50] 韩宇飞, 高明利, 刘东武. 类风湿性关节炎的发病机制研究进展综述[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(1): 162-165.
- [51] DA FONSECA L J S, NUNES-SOUZA V, GOULART M O F, et al. Oxidative stress in rheumatoid arthritis: What the future might hold regarding novel biomarkers and add-on therapies[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 7536805.

(收稿日期: 2023-09-02)

(修回日期: 2024-04-16)