

doi:10.3969/j.issn.1000-484X.XXXX.XX.001

· XXXX ·

基于辅助性T细胞探讨性激素调节类风湿性关节炎作用机制的研究进展

胡东森¹ 陈双兰² 杨娟¹ 高永翔^{2*} (#.四川锦欣西因妇女儿童医院生殖医学科,四川成都,610000#.成都中医药大学附属医院风湿免疫科,四川成都,610072)

中图分类号 R593.22 文献标志码 A 文章编号 1000-484X(XXXX)XX-0001-07

[摘要] 类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种病因尚不完全明确的慢性自身免疫性炎症性疾病,其存在显著的性别差异,辅助性T(helper T, Th)细胞的错误分化和对滑膜的异常浸润在RA的发生发展中起到重要作用。性激素显著影响细胞免疫反应,调控RA的疾病过程。因此,在性激素的免疫调节性和Th细胞可塑性的背景下,基于Th细胞对性激素调节RA的作用和机制进行综述,这将为性激素作为免疫调节剂治疗RA提供一定思路 and 参考。

[关键词] 类风湿性关节炎;辅助性T细胞;性激素;综述

Research progress on the mechanism of sex hormone regulation in rheumatoid arthritis based on T helper cells

HU Dongsen¹, CHEN Shuanglan², YANG Juan¹, GAO Yongxiang^{2*} #.Sichuan Jinxin Xinan Women and Children's Hospital, Chengdu, 610000, China #.Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 610072, China

[Abstract] Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune inflammatory disease whose etiology is not completely clear, and there are significant gender differences in its occurrence. The misdifferentiation of helper T (Th) cells and abnormal infiltration of synovium play an important role in the occurrence and development of RA. Sex hormones significantly affect cellular immune response and modulate the disease process in RA. Therefore, in the context of the immune regulation of sex hormones and the plasticity of Th cells, we reviewed the role and mechanism of sex hormones regulating RA based on Th cells, which will provide certain ideas and references for the treatment of RA by sex hormones as immunomodulators.

[Key words] Rheumatoid Arthritis; Helper T Cells; Sex Hormones; Review

RA是一种慢性炎症性疾病,与抗免疫球蛋白G和瓜氨酸化蛋白(如类风湿因子和抗瓜氨酸化蛋白抗体(anti-citrullinated protein antibody, ACPA))等自身抗体的产生有关^[1]。自身免疫细胞及活化的炎症细胞浸润到关节滑膜、滑膜增生、新血管形成以及软骨和骨的进行性破坏是RA的特征。

Th细胞是一组不同的CD4+ T细胞,对维持免

疫和免疫耐受之间的平衡起着决定性作用。在RA的病理过程中,初始CD4+T细胞的内在缺陷引起细胞分化错误,导致不可逆的组织耐受性破坏,出现从无症状自身免疫到关节组织炎症的转变。

RA存在明显的性别偏倚,在我国RA患者的男女比约为1:4。性激素在RA中的作用很早就被人们认识到,早期临床研究也明确了性激素在RA治疗中的抗炎作用和对症状的显著改善,然而,由于可能出现的严重副作用,激素替代治疗(hormone replacement therapy, HRT)在后来大量减少。虽然流行病学调查和机制研究仍存在矛盾,但性激素对RA的影响显而易见。在这篇综述中,我们主要从CD4+T细胞分化角度探讨各Th细胞亚群对RA的影响,并从机制上总结了性激素和女性特殊事件对RA的作用。在无症状自身免疫期间修复或重新编程Th细胞缺陷或将是RA的下一个前沿治疗性干预

①国家自然科学基金项目(82274247)

作者简介:胡东森,男,护士,本科,主要从事辅助生殖护理学研究,
E-mail:13550141516@163.com。

通信作者及指导教师:高永翔,男,教授,博士研究生导师,博士,主要是从事中西医结合基础(中药免疫药理毒理研究)、免疫学(中医药防治风湿免疫疾病的研究)、中医内科学(中医药防治风湿免疫疾病的临床研究)研究, E-mail: drgaoyx@cdutcm.edu.cn。

措施,性激素在此过程中的作用是其作为免疫调节剂用于RA治疗的又一研究思路。

1 Th细胞亚群在RA发病机制中的作用

RA的发病机制以免疫应答缺陷为特征,主要涉及促炎细胞和外周免疫耐受的改变,特别是CD4⁺ T细胞。初始CD4⁺ T细胞在抗原刺激和细胞因子信号传导作用下激活并分化为各种Th细胞亚群,其分化过程依赖于特定细胞因子诱导的特定转录因子的表达(见表1)。

1.1 Th1与Th2细胞 最初Th1/Th2模式被用于解释RA病理,以Th1细胞占主导地位的关节炎,Th2细胞分泌的细胞因子白介素-4(interleukin-4, IL-4)可预防疾病,并诱导从Th1型到Th2型反应的转换。然而,由于产生转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的抗炎调节性T(regulatory T, Treg)细胞和产生IL-17的促炎Th17细胞的出现,RA的免疫学研究开始从Th1/Th2模式转向Th17/Treg模式^[2]。

1.2 Th17与Treg细胞 Th17细胞分化是一个多因素参与的过程,这些因素的相互作用产生了致病性和非致病性Th17细胞亚群。一定条件下,Th17细胞及其效应分子对体内免疫平衡起着一定的有益作用,但也参与多种自身免疫性疾病的病理过程,致病性Th17细胞对RA的影响已被广泛的研究^[3]。

Treg细胞通过分泌抗炎细胞因子IL-10和免疫抑制分子TGF- β 在维持自身耐受性方面发挥至关重要的作用。RA患者血清中Treg细胞百分比低于健康人群^[4],然而,关于RA患者Treg细胞的抑制能力是否发生变化还存在相互矛盾的证据^[5-6]。

1.3 Tfh细胞 滤泡辅助T(Follicular helper T, Tfh)细胞为B细胞在RA中产生抗体提供帮助^[7]。研究发现,血清阴性RA患者(无抗环瓜氨酸肽或类风湿因子)的循环Tfh细胞频率与健康人群无明显差异,而血清阳性患者的循环Tfh细胞频率则高于健康人群^[8]。在治疗上,TNF- α (tumor necrosis fac-

tor- α , TNF- α)抑制剂对RA患者的有效治疗可能与降低关节滑液中Tfh细胞含量有关^[9]。

2 性激素对Th细胞的影响及其在RA中的作用

胸腺是产生多种T细胞的关键部位,人们观察到雄性小鼠阉割时胸腺增大,而给药雄激素后胸腺缩小,进而认识到性激素对胸腺的影响。女性的CD4⁺T细胞绝对数量多于男性,对抗原表现出更强的T细胞反应和B细胞反应,这可能有助于自身免疫。需要警惕的是,性激素对免疫系统及免疫性疾病的影响是复杂的,会受到多种因素的影响,因此在研究和讨论性激素对疾病的作用时应保持谨慎,排除混杂因素,区分不同时期不同性激素水平对疾病的影响相当重要。

2.1 雌激素 雌激素主要由两种特定的细胞内受体即雌激素受体(estrogen receptor, ER) α 和 β 和一种膜G蛋白偶联受体介导。ER α 和ER β 在免疫细胞和组织分布上存在显著差异,其中一种亚型相对于另一种的表达可能改变雌激素的作用。在妊娠和雌二醇(estradiol, E2)处理的小鼠中,雌激素可能是妊娠期间观察到的Th1/Th2和Th17/Treg细胞之间平衡发生改变的主要因素^[10-12]。

RA患者无论性别,其滑液中均会出现雄激素水平下降和雌激素水平升高^[13-14]。这一现象可能是由于炎症因子(TNF- α , IL-6, IL-1)在RA患者滑膜中升高,刺激外周组织芳香酶活性,而芳香酶复合物参与雄激素向雌激素的外周转化引起的^[15]。虽然早期研究报道了雌激素对RA的促进作用^[16],但越来越多的研究显示雌激素对RA的保护作用是剂量依赖的,雌激素的缺乏会更容易引起关节炎症,导致骨质侵蚀和骨丢失,加重RA^[17-18]。雌激素缺乏通过干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)诱导T细胞增殖和活性T细胞寿命延长,导致骨质流失^[19]。绝经后妇女骨髓中有更多表达核因子- κ B配体受体激活物(receptor activator of NF-kappaB ligand, RANKL)的

表1 Th细胞亚群和相关因子

Table 1 Th cell subsets and their related factors

Cell type	Stimulating factors	Surface markers	Transcription factors	Secreted cytokines
Th1 cell	IL-12	CD3, CD4, IFN- γ	T-bet	IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α
Th2 cell	IL-4	CD3, CD4, IL-17RB, IL-4R	GATA3	IL-4, IL-10
Th17 cell	TGF- β , IL-6, IL-1 β , IL-21	CD3, CD4, CCR6, IL-1R, IL-23R	STAT3, ROR γ t	IL-17, IL-21, IL-22
Treg cell	TGF- β , IL-2	CD3, CD4, CD25	FoxP3	IL-10, TGF- β
Tfh cell	IL-6, IL-21	CD3, CD4	Bcl-6	IL-21

CD3+T细胞和B细胞,激素对免疫细胞的这种影响可能是绝经后骨质疏松症的发病机制^[20]。RA遗传易感性小鼠雌激素的缺乏可能诱导携带RANKL的CD4+ T细胞的激活,导致破骨细胞生成和骨吸收^[18]。用E2治疗胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)小鼠,可观察到Th17细胞、IL-17(+) γ δT细胞数量在关节中减少,但在引流淋巴结中增加,这表明E2介导这两种细胞从淋巴结向关节迁移的预防^[21]。此外,雌激素还拮抗酸感离子通道1a诱导的线粒体应激,保护卵巢切除的佐剂性关节炎大鼠的软骨损伤^[22]。

如前所述,雌激素发挥的免疫作用与ER相对表达密切相关,如E2对CIA小鼠关节炎的改善和关节中Th17细胞数量的调控作用依赖于ER α ^[23]。Xu^[24]等人的研究发现,骨细胞ER β 缺失的雄性小鼠出现骨量下降,但对雌性小鼠的骨量无影响,这提示骨细胞ER β 调节骨建模的机制具有性别差异。

2.2 雄激素 雄激素的生物学作用由雄激素受体(androgen receptor, AR)介导,雄激素的免疫抑制作用很大程度上是因其具有抑制细胞因子产生和削弱效应T细胞活性的能力^[25]。Treg细胞在男性中明显高于女性,雄激素/AR通路能增强Foxp3的表达,稳定Treg细胞的抑制功能^[26]。此外,雄激素介导Th2细胞偏倚,且雄激素/AR可能通过直接增加Ptpn1(抑制Th1分化的磷酸酶)抑制初始CD4+ T细胞向Th1细胞分化,从而抑制男性自身免疫^[27]。

雄激素与RA存在相互影响,一方面,无论性别,RA患者血清中雄激素水平均降低,并与RA疾病活动性呈负相关;另一方面,实验研究表明,RA诱导能引起Wistar大鼠睾丸变形,和睾丸中AR的明显减少^[28]。在对前列腺癌患者进行雄激素剥夺治疗时发现,雄激素剥夺会增加RA的患病风险,且剥夺治疗时间越长风险越高^[29]。睾酮已经被证明能改善RA男性患者免疫反应的临床和化学指标,动物研究也表明生理和药理浓度的睾酮均能对大鼠的关节炎症产生抗炎作用^[30];然而,脱氢表雄酮却未显示出对RA患者有良好的改善作用^[31]。RA患者的滑膜细胞中,抗TNF- α 和抗IL-6处理,都能减轻雄激素的抑制^[32-33]。此外,RA滑膜巨噬细胞的极化可以通过激活细胞内雄激素,抑制局部炎症^[34]。

2.3 孕激素 孕酮(progesterone, Pg)是一种女性性激素,具有强大的免疫调节作用。Pg主要通过下调参与初始T细胞活化的关键调控基因及其上游转录因子抑制T细胞激活,减少Th1和Th17细胞的分

化^[35]。在人类研究中,孕期高水平的Pg通过诱导Th2和Treg细胞免疫反应促进抗炎反应并维持免疫耐受^[36]。妊娠小鼠也被观察到高水平的Pg选择性诱导常规CD4+T细胞死亡和CD4+ Treg细胞富集^[37]。

利用下一代测序研究显示,Pg诱导的转录组变化显著富集于与已知妊娠期调节疾病(如RA)相关的基因,这提示在RA疾病过程中,Pg对妊娠诱导的免疫调节具有潜在作用^[38]。M2000是一种具有免疫抑制作用的新型非甾体抗炎药,能改善RA患者的临床症状,研究显示M2000能显著提高RA患者血清Pg水平^[39]。实验研究也证明,Pg对成纤维样滑膜细胞产生的基质金属蛋白酶活性具有抑制作用,从而减轻RA^[16]。

2.4 其它性激素 催乳素(prolactin, PRL)具有公认的免疫刺激作用,能降低Treg细胞的免疫抑制能力。将T细胞与PRL共培养,可观察到Th1细胞因子谱表达的上调,以及CD4+和CD8+ T细胞中TNF- α 、IFN- γ 和IL-2的产生。研究发现,RA患者血清PRL增高,且与疾病活动性直接相关^[40],母乳喂养可能通过PRL加重RA^[41]。

卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)与女性排卵密切相关,其水平直接反应卵巢功能状态。研究发现,FSH可促进促炎细胞因子IL-1b、IL-6和TNF- α 的表达^[42]。由于性腺轴的负反馈,FSH水平会在围绝经期增加,FSH的分泌增加了TNF- α 的产生,从而增加骨髓破骨细胞前体数量,这是RA骨破坏的关键机制^[43]。高FSH与RA风险增加相关,且与RA疾病活动呈正相关^[44],但这一结果与早期相关研究存在差异^[45]。

3 女性特殊时期和特殊事件对RA的影响

3.1 绝经 女性RA的发病高峰在生命的第5个十年,大致是女性的绝经时期。女性绝经后,体内雌激素水平骤降,睾酮水平也开始降低。虽然绝经年龄过早是否与RA风险增加有关尚存争议,但现有的研究更加支持过早的绝经与RA,特别是ACPC阳性RA风险增加相关^[46-47]。RA患者绝经状态也被认为与关节功能衰退和恶化进展有关^[48]。绝经年龄同样是女性RA患者骨质疏松的影响因素,绝经年龄越早,骨质疏松发生率越高^[49]。绝经后RA妇女使用E2能显著增加免疫球蛋白G的可结晶片段唾液化,诱导其抗炎效应能力,缓解关节炎症^[50]。

3.2 怀孕 怀孕已被发现对RA的发展和疾病活

动具有保护作用,但未产妇女不具有此类保护作用,并且随着首次妊娠年龄的增加RA的风险增加^[46],这种保护作用或许与高雌激素和高孕激素水平相关。然而ACPA阳性患者不太可能经历怀孕带来的疾病改善,这可能是因为ACPA阳性患者的妊娠未能引起ACPA-IgG半乳糖基化升高^[51]。Badam^[52]等人利用人甲基化450K阵列研究了分离的系统CD4+T细胞发现,妊娠期间CD4+T细胞DNA甲基化与RA成负相关。RA患者妊娠期CD4+CD25+Treg细胞水平明显升高并与RA疾病活动度呈负相关。实验研究也证明,妊娠保护小鼠免受CIA的侵害,Treg细胞发挥了相当重要的作用,并且从怀孕“受保护”小鼠转移的Treg细胞足以将保护赋予未怀孕的小鼠^[53]。

3.3 母乳喂养 当前研究并没有得到关于母乳喂养和RA之间关系的确切结论,一些研究支持长期母乳喂养在RA中的保护作用。这些研究发现,产后3个月内母乳喂养的RA女性发病率明显增高,并在随后的9个月内降低,这也提示PRL分泌升高与RA的发作和复发有关,然而长期的母乳喂养(>12月)被发现与降低RA风险相关^[41,54]。一项涵盖6项研究1672项RA病例的meta分析显示,无论母乳喂养时间是否大于12个月,母乳喂养都与RA的风险降低相关^[55]。由于产后女性的体内激素水平波动较大,雌激素和Pg骤降,PRL水平升高,加之PRL在RA中的研究甚少,因此母乳喂养给RA带来的影响及其原因还存在很大的空缺需要填补。

3.4 HRT和OC 一项基于RA流行病学调查评估绝经后使用HRT和RA的风险研究显示,与未使用相比,绝经后妇女使用HRT后ACPA阳性RA的风险降低,ACPA阴性RA与之没有关联,并且风险降低主要发生在50-59岁年龄组,60-70岁年龄组RA风险未降低^[56]。口服避孕药(oral contraceptives, OC)也显示出只对ACPA阳性RA的保护作用,且首次暴露于OC的时间越早,RA的OR越低^[56]。这些差异提示ACPA阳性和ACPA阴性的RA存在与激素相关的不同病因病理。但这些结果也未能得到统一,因为多个大型队列研究未能确定OC或HRT的使用与RA的风险相关^[57-59]。

4 讨论

相比于其它性激素,雄激素和孕酮对免疫反应和RA的抑制作用似乎更明确,但其性别差异和具体作用机制仍有待研究。从女性特殊事件和时期

对RA患病风险的流行病学调查和RA与激素的机制研究中不难发现一个共同特点,卵巢功能和雌激素急性下降是促进RA病情发展的。然而,雌激素联合Pg的HRT是否对RA产生保护作用还不能确定,因为并不是所有研究都显示出好的结果。

不同性别之间激素水平和调控的差异以及女性多个生命阶段和特殊事件,都使得激素在疾病中的研究变得困难,研究结果变得复杂。此外,激素受体蛋白的表达水平还可能影响激素的作用,这些作用差异对RA发病产生影响,或者反过来,疾病的活动是否使激素受体蛋白的表达发生变化,这都需要验证。

目前RA的治疗策略针对疾病的终末期,具有广泛的抗炎作用。认识到炎症出现前,RA经历了相对稳定的阶段和相关分子特征,便有可能确定上游治疗靶点,在不可逆的组织损伤之前中止疾病过程。性激素在免疫系统中的作用很早就被人们认识到,现在很清楚,性激素在Th细胞反应中起着重要作用,除了直接影响T细胞转录谱外,性激素还通过控制胸腺上皮细胞的基因表达和调节先天免疫细胞来影响T细胞反应以及改变CD4+细胞的分化^[60]。然而,尽管性激素对T细胞的作用研究取得了诸多进展,仍有许多问题悬而未决,特别是在RA中,其研究广度和深度尚存不足,现有的研究结果也存在矛盾和争议。

如果在未来的研究中我们能找到这样一种方法,限制性激素的作用靶点,使T细胞分化更具稳定性或修正错误分化,这将是有效利用性激素作为免疫疗法的重要一步,但也是一个需要精准把控的漫长过程。

参考文献:

- [1] MALMSTROM V, CATRINA A I, KLARESKOG L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17 (1): 60-75. DOI: 10.1038/nri.2016.124.
- [2] YANG M, ZHU L. Osteoimmunology: The Crosstalk between T Cells, B Cells, and Osteoclasts in Rheumatoid Arthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (5). DOI: 10.3390/ijms25052688.
- [3] 汤纪丰, 俞子晴, 林锦骝. 致病性Th17细胞在类风湿关节炎中的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39 (04): 865-870. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.04.034.
- [4] PARADOWSKA-GORYCKA A, WAJDA A, ROMANOWSKA-PROCHNICKA K, et al. Th17/Treg-Related Transcriptional Factor Expression and Cytokine Profile in Patients With Rheumatoid Arthritis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 572858. DOI: 10.3389/fimmu.2020.572858.
- [5] WALTER G J, FLESKENS V, FREDERIKSEN K S, et al. Phe-

- notypic, Functional, and Gene Expression Profiling of Peripheral CD45RA+ and CD45RO+ CD4+CD25+CD127(low) Treg Cells in Patients With Chronic Rheumatoid Arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68 (1): 103-16. DOI: 0.1002/art.39408.
- [6] ZHANG R, MIAO J, ZHANG K, *et al.* Th1-Like Treg Cells Are Increased But Deficient in Function in Rheumatoid Arthritis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 863753. DOI: 10.3389/fimmu.2022.863753.
- [7] LU J, ZHOU H, CHEN Y, *et al.* Tfh cell-derived small extracellular vesicles exacerbate the severity of collagen-induced arthritis by enhancing B-cell responses [J]. *J Autoimmun*, 2024, 146: 103235. DOI: 10.1016/j.jaut.2024.103235.
- [8] FERRERO P V, ONOFRIO L I, ACOSTA C D V, *et al.* Dynamics of circulating follicular helper T cell subsets and follicular regulatory T cells in rheumatoid arthritis patients according to HLA-DRB1 locus [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1000982. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1000982.
- [9] PAN S, XIAO X, LI T, *et al.* Definition of follicular helper T cell and cytokines expression in synovial fluid of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2024, 43 (1): 129-135. DOI: 10.1007/s10067-023-06772-9.
- [10] HAGHMORAD D, AMINI A A, MAHMOUDI M B, *et al.* Pregnancy level of estrogen attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in both ovariectomized and pregnant C57BL/6 mice through expansion of Treg and Th2 cells [J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 277 (1-2): 85-95. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.10.004.
- [11] YANG X, TIAN Y, ZHENG L, *et al.* The Update Immune-Regulatory Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Recurrent Pregnancy Losses [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24 (1). DOI: 10.3390/ijms24010132.
- [12] ZHANG Y, CHANG Y, HAN Z, *et al.* Estrogen Protects against Renal Ischemia-Reperfusion Injury by Regulating Th17/Treg Cell Immune Balance [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 7812099. DOI: 10.1155/2022/7812099.
- [13] CASTAGNETTA L A, CARRUBA G, GRANATA O M, *et al.* Increased estrogen formation and estrogen to androgen ratio in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2003, 30 (12): 2597-605.
- [14] NIEMINEN P, HAMALAINEN W, SAVINAINEN J, *et al.* Metabolomics of Synovial Fluid and Infrapatellar Fat Pad in Patients with Osteoarthritis or Rheumatoid Arthritis [J]. *Inflammation*, 2022, 45 (3): 1101-1117. DOI: 10.1007/s10753-021-01604-x.
- [15] CAPELLION S, STRAUB R H, Cutolo M. Aromatase and regulation of the estrogen-to-androgen ratio in synovial tissue inflammation: common pathway in both sexes [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1317: 24-31. DOI: 10.1111/nyas.12398.
- [16] KHALKHALI-ELLIS Z, SEFTOR E A, NIEVA D R, *et al.* Estrogen and progesterone regulation of human fibroblast-like synovioyte function in vitro: implications in rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2000, 27 (7): 1622-31.
- [17] 钱 治, 仲泽远, 崔元斌, 等. T细胞与骨代谢 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37 (11): 1404-1410. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2021.11.024.
- [18] YONEDA T, ISHIMARU N, ARAKAKI R, *et al.* Estrogen deficiency accelerates murine autoimmune arthritis associated with receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand-mediated osteoclastogenesis [J]. *Endocrinology*, 2004, 145 (5): 2384-91. DOI: 10.1210/en.2003-1536.
- [19] CENCI S, TORALDO G, WEITZMANN M N, *et al.* Estrogen deficiency induces bone loss by increasing T cell proliferation and lifespan through IFN-gamma-induced class II transactivator [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100 (18): 10405-10. DOI: 10.1073/pnas.1533207100.
- [20] FISCHER V, HAFFNER-LUNTZER M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, 123: 14-21. DOI: 10.1016/j.semedb.2021.05.014.
- [21] ANDERSSON A, GRAHNEMO L, ENGDAHL C, *et al.* IL-17-producing gammadeltaT cells are regulated by estrogen during development of experimental arthritis [J]. *Clin Immunol*, 2015, 161 (2): 324-32. DOI: 10.1016/j.clim.2015.09.014.
- [22] ZAI Z, XU Y, QIAN X, *et al.* Estrogen antagonizes ASIC1a-induced chondrocyte mitochondrial stress in rheumatoid arthritis [J]. *J Transl Med*, 2022, 20 (1): 561. DOI: 10.1186/s12967-022-03781-1.
- [23] ANDERSSON A, STUBELIUS A, KARLSSON M N, *et al.* Estrogen regulates T helper 17 phenotype and localization in experimental autoimmune arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17 (1): 32. DOI: 10.1186/s13075-015-0548-y.
- [24] XU X, YANG H, BULLOCK W A, *et al.* Osteocyte Estrogen Receptor beta (O_t-ER β) Regulates Bone Turnover and Skeletal Adaptive Response to Mechanical Loading Differently in Male and Female Growing and Adult Mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2023, 38 (1): 186-197. DOI: 10.1002/jbmr.4731.
- [25] KWON H, SCHAFER J M, SONG N J, *et al.* Androgen conspires with the CD8(+) T cell exhaustion program and contributes to sex bias in cancer [J]. *Sci Immunol*, 2022, 7 (73): eabq2630. DOI: 10.1126/sciimmunol.abq2630.
- [26] GANDHI V D, CEPHUS J Y, NORLANDER A E, *et al.* Androgen receptor signaling promotes Treg suppressive function during allergic airway inflammation [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132 (4). DOI: 10.1172/JCI153397.
- [27] KISSICK H T, SANDA M G, DUNN L K, *et al.* Androgens alter T-cell immunity by inhibiting T-helper 1 differentiation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (27): 9887-92. DOI: 10.1073/pnas.1402468111.
- [28] KAMEL S, TAG H M, EBEID H, *et al.* Adverse effect of rheumatoid arthritis on male Wistar rat's fertility: protective role of Costus extract [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29 (3): 4193-4205. DOI: 10.1007/s11356-021-16001-y.
- [29] DREVINSKAITE M, DADONIENE J, MILTINIENE D, *et al.* Association between Androgen Deprivation Therapy and the Risk of Inflammatory Rheumatic Diseases in Men with Prostate Cancer: Nationwide Cohort Study in Lithuania [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (7). DOI: 10.3390/jcm11072039.
- [30] GANESAN K, BALACHANDRAN C, MANOHAR B M, *et al.* Effects of testosterone, estrogen and progesterone on TNF-alpha mediated cellular damage in rat arthritic synovial fibroblasts [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32 (10): 3181-8. DOI: 10.1007/s00296-011-2146-x.
- [31] SANDOUGHI M, KAYKHAIEI M A, LANGARIZADEH E, *et al.* Effects of dehydroepiandrosterone on quality of life in pre-

- menopausal women with rheumatoid arthritis: A preliminary randomized clinical trial [J]. *Int J Rheum Dis*, 2020, 23 (12): 1692-1697. DOI: 10.1111/1756-185X.13975.
- [32] WEIDLER C, STRUHAROVA S, SCHMIDT M, *et al.* Tumor necrosis factor inhibits conversion of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) to DHEA in rheumatoid arthritis synovial cells: a prerequisite for local androgen deficiency [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52 (6): 1721-9. DOI: 10.1002/art.21112.
- [33] STRAUB R H, HARLE P, YAMANA S, *et al.* Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy favors adrenal androgen secretion in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54 (6): 1778-85. DOI: 10.1002/art.21826.
- [34] MARTIN C S, CRASTIN A, SAGMEISTER M S, *et al.* Inflammation dynamically regulates steroid hormone metabolism and action within macrophages in rheumatoid arthritis [J]. *J Autoimmun*, 2024, 147: 103263. DOI: 10.1016/j.jaut.2024.103263.
- [35] RUNDQUIST O, NESTOR C E, JENMALM M C, *et al.* Progesterone Inhibits the Establishment of Activation-Associated Chromatin During T(H)1 Differentiation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 835625. DOI: 10.3389/fimmu.2022.835625.
- [36] ROBINSON D P, KLEIN S L. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis [J]. *Horm Behav*, 2012, 62 (3): 263-71. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2012.02.023.
- [37] HIERWEGER A M, ENGLER J B, FRIESE M A, *et al.* Progesterone modulates the T-cell response via glucocorticoid receptor-dependent pathways [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 81 (2): e13084. DOI: 10.1111/aji.13084.
- [38] HWLLBERG S, RAFFESTSEDER J, RUNDQUIST O, *et al.* Progesterone Dampens Immune Responses in In Vitro Activated CD4(+) T Cells and Affects Genes Associated With Autoimmune Diseases That Improve During Pregnancy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 672168. DOI: 10.3389/fimmu.2021.672168.
- [39] JAHANBAKHSHI M, BABALOO Z, MORTAZAVI-JAHROMI S S, *et al.* Modification of Sexual Hormones in Rheumatoid Arthritis Patients by M2000 (beta-D-mannuronic Acid) as a Novel NSAID with Immunosuppressive Property [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2018, 18 (5): 530-536. DOI: 10.2174/1871530318666180418111354.
- [40] GUPTA P K, SHEORAN A, GUPTA P, *et al.* Association of Sex Hormones and Androgens with Disease Activity in Premenopausal Females with Rheumatoid Arthritis [J]. *Mediterr J Rheumatol*, 2023, 34 (2): 152-158. DOI: 10.31138/mjr.34.2.152.
- [41] VIEIRA B V, Y. ProlactinSHOENFELD, autoimmunity, and motherhood: when should women avoid breastfeeding? [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38 (5): 1263-1270. DOI: 10.1007/s10067-018-04415-y.
- [42] QIAN H, JIA J, YANG Y, *et al.* A Follicle-Stimulating Hormone Exacerbates the Progression of Periapical Inflammation Through Modulating the Cytokine Release in Periodontal Tissue [J]. *Inflammation*, 2020, 43 (4): 1572-1585. DOI: 10.1007/s10753-020-01234-9.
- [43] BELENSKA-TODOROVA L, ZHIVKOVA R, MARKOVA M, *et al.* Follicle stimulating hormone and estradiol alter immune response in osteoarthritic mice in an opposite manner [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2021, 35: 20587384211016198. DOI: 10.1177/20587384211016198.
- [44] ZHANG X, QIAO P, GUO Q, *et al.* High Follicle-Stimulating Hormone Level Associated With Risk of Rheumatoid Arthritis and Disease Activity [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 862849. DOI: 10.3389/fendo.2022.862849.
- [45] CEVIK R, EM S, GUR A, *et al.* Sex and thyroid hormone status in women with rheumatoid arthritis: are there any effects of menopausal state and disease activity on these hormones? [J]. *Int J Clin Pract*, 2004, 58 (4): 327-32. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2004.00005.x.
- [46] SALLIOT C, NGUYEN Y, GUSTO G, *et al.* Female hormonal exposures and risk of rheumatoid arthritis in the French E3N-EPIC cohort study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60 (10): 4790-4800. DOI: 10.1093/rheumatology/keab101.
- [47] ZHU J, NIU Z, ALFREDSSON L, *et al.* Age at menarche, age at natural menopause, and risk of rheumatoid arthritis - a Mendelian randomization study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23 (1): 108. DOI: 10.1186/s13075-021-02495-x.
- [48] MOLLARD E, PEDRO S, CHAKRAVARTY E, *et al.* The impact of menopause on functional status in women with rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57 (5): 798-802. DOI: 10.1093/rheumatology/kex526.
- [49] 李芳菲, 林小军, 蔡小燕, 等. 绝经后女性类风湿关节炎患者骨质疏松影响因素的回顾性研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21 (07): 801-806. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2015.07.009
- [50] ENGDAHL C, BONDT A, HARRE U, *et al.* Estrogen induces St6gal1 expression and increases IgG sialylation in mice and patients with rheumatoid arthritis: a potential explanation for the increased risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20 (1): 84. DOI: 10.1186/s13075-018-1586-z.
- [51] BONDT A, HAFKENSCHIED L, FALCK D, *et al.* ACPA IgG galactosylation associates with disease activity in pregnant patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77 (8): 1130-1136. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-212946.
- [52] BADAM T V, HELLBERG S, MEHTA R B, *et al.* CD4(+) T-cell DNA methylation changes during pregnancy significantly correlate with disease-associated methylation changes in autoimmune diseases [J]. *Epigenetics*, 2022, 17 (9): 1040-1055. DOI: 10.1080/15592294.2021.1982510.
- [53] MUNOZ-SUANO A, KALLIKOURDIS M, SARRIS M, *et al.* Regulatory T cells protect from autoimmune arthritis during pregnancy [J]. *J Autoimmun*, 2012, 38 (2-3): J103-8. DOI: 10.1016/j.jaut.2011.09.007.
- [54] PIKWER M, BERGSTROM U, NILSSON J A, *et al.* Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68 (4): 526-30. DOI: 10.1136/ard.2007.084707.
- [55] CHEN H, WANG J, ZHOU W, *et al.* Breastfeeding and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Metaanalysis [J]. *J Rheumatol*, 2015, 42 (9): 1563-9. DOI: 10.3899/jrheum.150195.
- [56] ORELLANA C, SAEVARSDOTTIR S, KLARESKOG L, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid ar-

- thritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study [J]. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30 (5) : 449-57. DOI: 10.1007/s10654-015-0004-y.
- [57] YUK J S, SEO Y S, IM Y H, *et al.* Menopausal hormone therapy and risk of seropositive rheumatoid arthritis: A nationwide cohort study in Korea [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2023, 63: 152280. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2023.152280.
- [58] SALLIOT C, NGUYEN Y, GELOT A, *et al.* Lifetime female hormonal exposure and risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women: Results from the French E3N cohort [J]. *Joint Bone Spine*, 2022, 89 (5) : 105374. DOI: 10.1016/j.jbspin.2022.105374.
- [59] JIANG L Q, ZHANG R D, MUSONYE H A, *et al.* Hormonal and reproductive factors in relation to the risk of rheumatoid arthritis in women: a prospective cohort study with 223 526 participants [J]. *RMD Open*, 2024, 10 (1). DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003338.
- [60] BROWN M A, SU M A. An Inconvenient Variable: Sex Hormones and Their Impact on T Cell Responses [J]. *J Immunol*, 2019, 202 (7) : 1927-1933. DOI: 10.4049/jimmunol.1801403.
- [收稿 2024-07-18 修回 2024-08-18]
(编辑)