

· 免疫综述 ·

调节性 T 细胞在类风湿关节炎中的研究进展

李焕成，苏勤怡，刘子策，王彩虹，李小峰，张升校

作者单位：030001 太原，山西医科大学第二医院风湿免疫科（李焕成、苏勤怡、王彩虹、李小峰、张升校）；100053 北京，首都医科大学宣武医院麻醉手术科（刘子策）

通信作者：张升校，Email：zhangshengxiao1@sxmu.edu.cn

DOI：10.3969/j.issn.1673-8705.2025.02.008

【摘要】类风湿关节炎（RA）是一种慢性、进行性的自身免疫性疾病，免疫反应异常和遗传因素是其致病因素。调节性 T 细胞（Treg）作为一种特殊类型的免疫细胞，能够抑制和调节其他免疫细胞的活动，以维持免疫系统的稳定，在 RA 的发生发展中扮演重要角色。研究表明 RA 患者 Treg 细胞数量和功能受损，免疫调节失衡，恢复 Treg 细胞功能和数量有望成为治疗 RA 的策略。本文综述了 Treg 细胞在 RA 中的最新研究进展，重点介绍恢复 Treg 细胞功能和数量的治疗策略，以期为改善 RA 的治疗效果提供参考和指导，进一步促进该领域研究和临床应用。

【关键词】类风湿关节炎；调节性 T 细胞；免疫调节

Research advances of regulatory T cells in rheumatoid arthritis LI Huancheng, SU Qinyi, LIU Zice, WANG Caihong, LI Xiaofeng, ZHANG Shengxiao

Department of Rheumatology and Immunology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China (LI Huancheng, SU Qinyi, WANG Caihong, LI Xiaofeng, ZHANG Shengxiao); Department of Anesthesiology and Surgery, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China (LIU Zice)

Corresponding author: ZHANG Shengxiao, Email: zhangshengxiao1@sxmu.edu.cn

【Abstract】 Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, progressive autoimmune disease characterized by dysregulated immune response and genetic factors. Regulatory T cells (Tregs) are a special type of immune cells that play a crucial role in suppressing and regulating the activity of other immune cells to maintain immune system homeostasis and have been implicated in the pathogenesis of RA. Studies have shown that quantitative and functional impairment of Tregs in RA patients, leading to immune dysregulation. Restoring Treg function and quantity holds promise as a therapeutic strategy for RA. This review provides an overview of the latest advances in research on Treg cells in RA, with a focus on therapeutic strategies aimed at restoring Treg function and quantity. The aim is to provide insights and guidance for improving the therapeutic effect of RA and promoting further research and clinical application in this field.

【Key words】 arthritis, rheumatoid; T lymphocytes, regulatory; immunomodulation

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis, RA）是一种慢性、进行性的自身免疫性疾病，主要影响关节，表现为疼痛、肿胀、僵硬和功能受限等症状。RA 的发病机制尚不完全清楚，但已知免疫反应异常和遗传因素是其致病因素^[1]。调节性 T 细胞（regulatory T cells, Treg）在 RA 的发生发展中起着

重要作用^[2]。Treg 细胞是一种特殊类型的免疫细胞，具有抑制和调节其他免疫细胞活动的功能，以维持免疫系统的稳定。在 RA 患者中，Treg 细胞的数量和功能常常受损，导致免疫调节失衡，进而引发免疫介导的炎症反应^[3]。因此，恢复 Treg 细胞功能和数量成为治疗 RA 的一个重要策略^[4-6]。

恢复 Treg 细胞数量的策略主要包括 Treg 细胞移植、Treg 靶向药物以及中药治疗等。其中, 药物相关的治疗不但可以增加患者体内 Treg 细胞数量, 还能通过不同的机制作用于 Treg 细胞, 使其能够更有效地调控免疫反应和抑制炎症反应。本综述旨在总结和介绍 Treg 细胞在 RA 治疗中的最新研究进展, 重点关注恢复 Treg 细胞功能和数量的治疗策略, 以期为改善 RA 患者的治疗效果提供有益的参考和指导, 进一步推动该领域的研究和临床应用。

1 Treg 的表型和功能

Treg 是 CD4⁺T 细胞的一个亚群, 具有抑制免疫应答并维持自身免疫耐受的作用。通常有免疫调节功能的 Treg 的表型为 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞。叉头状 p3 因子 (forkhead box protein-3, foxp3) 是一种转录因子, 不仅是 Treg 的重要标志, 也参与 Treg 的分化和功能。研究表明, Foxp3 缺陷会使得 Treg 减少或缺如, 从而导致人、小鼠发生 RA^[7]。Treg 细胞有多种分类方法, 根据 Treg 是否表达 Foxp3 以及是否具备抑制功能, 可将其分为稳定型 Treg, 脆弱型 Treg 和不稳定型 Treg 3 类。稳定型 Treg 表达 Foxp3, 具有抑制功能; 脆弱型 Treg 表达 Foxp3, 但白细胞介素 (interleukin, IL)-10 等抑制因子表达下降, 无或低抑制功能, 分泌干扰素 (interferon, INF)- γ , 具有抗肿瘤活性; 不稳定型 Treg 不表达 Foxp3, 无抑制功能。在 RA 患者中, 表达 Foxp3 且能显著抑制炎症反应的稳定型 Treg 是主要的治疗干预对象, 其在 RA 患者中比例下降, 功能减弱; 不稳定型 Treg 会在 RA 炎症环境中转化为促炎性 Th17 细胞, 这一点尤其在滑膜液中更明显。

此外, 诱导型 Treg 的功能更多依赖于外周因子调控, 其可塑性为治疗提供了潜在方向。例如, 低剂量 IL-2 通过上调 Foxp3 增强稳定型 Treg 的功能, 而雷帕霉素则抑制不稳定型 Treg 向 Th17 的转化。细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 抑制树突细胞的共刺激信号, 是 Treg 发挥免疫抑制作用的关键分子。吲哚胺 2,3- 双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 可通过代谢色氨酸调控 Treg 分化。近年来研究发现, 肠道菌群失调与 RA 炎症相关, 某些益生菌可通过转化生长因子 β (transforming

growth factor beta, TGF- β) /IL-10 轴促进 Treg 分化。

Treg 通过多种方式负调控免疫应答, 例如通过颗粒酶 B 直接溶解免疫细胞; 通过淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte activation gene 3, LAG3) 和 CTLA-4 调节树突状细胞的发育和功能; 分泌 TGF- β 或 IL-10 等细胞因子抑制免疫应答; 通过产生腺苷三磷酸酶 (cluster of differentiation 39, CD39)、腺苷酸酶 (cluster of differentiation 73, CD73) 生成腺苷或发生 IL-2 剥夺, 抑制 T 细胞代谢等。

2 RA 患者中的 Treg 特征

尽管 RA 的确切病因尚不确定, 但目前已经证实关节滑膜和滑膜液中的炎症反应以及 Treg 细胞等淋巴细胞亚群之间的不平衡是其最显著特征。大量研究表明, 在 RA 患者中, Treg 细胞存在数量异常。RA 患者的 Treg 细胞比例在外周血和滑膜液中均较健康对照组低, 这可能是由于疾病条件下, 具备可塑性的 Treg 细胞可在炎症微环境中转化为 Th17。临床观察中发现, RA 患者中 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞的绝对数量明显降低, 并且与疾病活动性指标和并发症相关^[3,6]。有趣的是, 通过应用低剂量的 IL-2 或西罗莫司, 可以上调 Treg 细胞水平, 并缓解 RA 的临床症状^[4-6]。

除了数量异常, RA 患者的 Treg 细胞功能也存在缺陷。研究表明, 在外周血和滑膜液的炎症环境中, 高水平 IL-6 的存在会导致 Treg 细胞功能的损害^[8-9]。Treg 细胞通过其免疫抑制效应, 包括接触抑制、分泌抑制性细胞因子 (如 TGF- β 、IL-10) 以及 IL-2 剥夺等, 抑制效应 T 细胞的活性, 而功能缺陷的 Treg 细胞无法有效抑制活化 T 细胞分泌促炎因子。

由此可见, RA 患者中 Treg 细胞的异常特征包括数量减少和功能缺陷。RA 患者中 Treg 细胞的异常特征引起了对改善 Treg 细胞数量和功能方法的广泛关注。

3 调控 Treg 细胞的 RA 治疗方法

3.1 细胞移植治疗

3.1.1 间充质干细胞移植

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是调节炎症过程的多能干细胞, 具有分化为脂肪细胞、成骨细胞、软骨细胞和成肌细胞的能力^[10]。通过分泌可溶性细胞因子和影响先天性和

适应性免疫细胞，间充质干细胞可以创造一个抗炎微环境。此外，已证实 MSCs 可促进 Treg 细胞分化。MSC 可通过分泌外泌体上调微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 的表达，使 JAK3 和 STAT5 磷酸化，从而提高 Treg 细胞的存活率并调节 Treg 细胞中 Foxp3 的表达^[11]。一些临床研究证实了间充质干细胞治疗 RA 特别是难治性 RA 的有效性和安全性^[12-14]。脐带间充质干细胞 (umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSC) 移植已被证明是治疗 RA 的有效方法，并且现已经发现 UC-MSC 细胞移植联合改善疾病的抗风湿药物 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 治疗对 RA 是安全有效的。UC-MSC 细胞移植联合 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)，治疗可协同改善 RA 临床严重程度。目前还未有研究报道接受 UC-MSC 细胞移植的 RA 患者出现严重不良反应或剂量限制性毒性。在累及膝关节的 RA 患者中，自体骨髓源间充质干细胞的膝关节内植入具有良好的临床疗效，且并未发现严重不良反应^[15]。此外，为难治性 RA 患者静脉注射自体骨髓源间充质干细胞后，患者的临床症状也会明显缓解^[16]。另一项随机对照临床试验表明，与对照组相比，MSC 治疗组显示 RA 患者 CD4 $^+$ CD25 $^+$ Foxp3 $^+$ Treg 细胞增加，关节疼痛和肿胀减轻。除了可能出现发冷和轻微发热，这项研究没有观察到任何严重的不良反应^[17]。

3.1.2 多克隆 Treg 细胞的过继转移

多克隆 Treg 细胞的过继转移有望成为一种治疗 RA 的新策略^[18]。这种疗法通过使用 IL-2、抗 CD3 和抗 CD28 对已被分离的 Treg 细胞进行扩增，然后注射到患者体内，从而为患者恢复一部分减少的 Treg 细胞^[19]。RA 患者中 Treg 细胞缺乏和免疫激活提供了多克隆 Treg 细胞过继性转移治疗 RA 可行性上的依据。研究已经证实了利用多克隆 Treg 细胞进行细胞治疗的有效性。过继性转移后，滑膜组织中出现 Treg 细胞，导致 T 细胞和 II 型胶原 (collagen II, C II) 表达减少，疾病严重程度降低^[20]。过继转移的 Treg 细胞分泌的抗炎细胞因子可以抑制 T 细胞的分化、增殖和活化。此外，它们可能通过依赖于 IL-10 或细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 的细胞-细胞接触机制抑制破骨细胞生成，从而直接减少破骨细胞介导的骨破坏，防止

RA 患者的关节损伤。在另一项研究中，多克隆活化 Treg 细胞的单次转移抑制了胶原诱导性关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 模型中的破骨细胞生成并改善了临床症状^[21]。因此，多克隆 Treg 细胞治疗已经成为治疗 RA 的一种选择。然而，由于在靶向多种类型细胞时需要增加特异性以及扩增更多 Treg 细胞，这种治疗方法的临床应用受到一定限制。

3.2 直接调控 Treg 细胞的药物

新型生物制剂和基于生物制剂的药物开发在当今世界得到越来越多的关注。通过靶向 Treg 细胞来改善 RA 病理情况的药物也不断被开发，其中一些药物的机制已被阐明，并且联合生物制剂用药有利于减少复发，可以应对 RA 复杂的病理情况。

3.2.1 低剂量白细胞介素-2

低剂量白细胞介素-2 (low dose interleukin-2, LD IL-2) 通过恢复 Treg 细胞功能以及增加其数量来治疗 RA。IL-2 通过多种下游途径在免疫应答中发挥双重作用，这与其活化受体亚基的组成相关。IL-2 受体包括 3 个亚基： α 链 (cluster of differentiation 25, CD25)、 β 链 (cluster of differentiation 122, CD122) 与 γ 链 (cluster of differentiation 132, CD132)。IL-2R α 链或 β - γ 链构成的二聚体型只能以低亲和力与 IL-2 结合，但相比之下，三聚体型 IL-2R $\alpha\beta\gamma$ 与 IL-2 的亲和力提高了大约 1000 倍。高亲和力的 IL-2R $\alpha\beta\gamma$ 主要由充分表达 CD25 的 Treg 细胞表达。中亲和 IL-2 受体 (interleukin-2 receptor beta and gamma, IL-2R $\beta\gamma$) 主要由促炎症细胞如初始 T 细胞，记忆性 CD4 $^+$ T, CD8 $^+$ T 细胞以及自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞表达，低亲和受体 IL-2R α 不参与信号转导。因此，低剂量 IL-2 通过选择性激活 Treg 细胞中高亲和 IL-2R 的下游通路来发挥其免疫抑制作用。

IL-2 主要通过激活雅努斯激酶 (Janus kinase, JAK) 1 和 JAK3 介导信号转导与转录激活因子 5 (signal transducer and activator of transcription 5, STAT5) 的磷酸化，活化的 STAT5 激活 Foxp3 启动子和增强子，启动 Treg 细胞转录。许多临床试验已经报道了低剂量 IL-2 治疗在恢复 Treg 细胞方面的有效性和安全性^[22]。本团队先前的研究表明，难治性 RA 患者外周血中 CD4 $^+$ CD25 $^+$ Foxp3 $^+$ Treg 细胞绝对数量的下降与 RA 持续发展有关，而与 Th17 细胞的增加无关。与治疗前相比，接受低剂

量 IL-2 治疗的 RA 患者抗炎性 Treg 细胞的绝对数量计数增加了 3 倍, 其他 CD4⁺ T 细胞亚群数目增加了 2 倍^[6]。此外, 接受低剂量 IL-2 治疗后的 RA 患者, 其疾病活动性标志物水平显著低于基线值。对于耐多种生物制剂类 DMARDs (biologic DMARDs, bDMARDs) 的难治性 RA, 低剂量 IL-2 改善了临床症状, 且没有显示出严重不良反应^[4]。相比于安慰剂与甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 联合组, 低剂量 IL-2 与 MTX 联合使用时, 在 CDAI 和 SDAI 方面表现出更显著的改善^[23]。

3.2.2 雷帕霉素

雷帕霉素通过抑制 T 细胞激活与生长所需的雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 发挥免疫抑制作用。在分子水平上, mTOR 通过与各种衔接蛋白结合形成 2 种信号复合物, mTORC1 和 mTORC2。其中, mTORC1 对雷帕霉素敏感, 而 mTORC2 相对耐雷帕霉素。雷帕霉素通过抑制表面受体 (包括 TCR、CD28、IL-2R、瘦素受体和 S1PR1) 的一系列 mTORC1 上游激活因子, 持续抑制磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase / protein kinase B, PI3K/AKT) 信号通路, 继而通过增加 Foxp3 表达促进 Treg 细胞分化^[24]。一项荟萃分析指出, RA 患者 CD8⁺ 细胞中的活化 mTOR 水平高于健康对照组, 且与 RA 患者的疾病活动度呈正相关^[25]。因此, 抑制 mTOR 信号通路对 Treg 细胞的产生至关重要。

雷帕霉素主要通过选择性上调 Treg 细胞来治疗 RA, 大量研究证明了雷帕霉素免疫调节治疗的有效性和安全性。当与 MTX 联合使用时, 雷帕霉素显示出更高的 ACR20 反应率, 并且降低了疾病活动度^[26]。本团队先前的研究已经证实低剂量雷帕霉素联合常规免疫抑制剂可以控制 RA 疾病活动指标, 包括 DAS28、ESR、压痛和关节肿胀程度, 且并未显示出显著的不良反应。与仅接受常规治疗的患者相比, 西罗莫司联合组的 Treg 细胞水平更高, 说明西罗莫司能恢复一部分减少的 Treg 细胞。同时, 与常规组相比, 西罗莫司联合组使用更少剂量的常规免疫抑制剂, 且西罗莫司治疗前后以及两组之间的血常规和肝肾功能均无差异^[5]。

3.3 其他调节 Treg 的药物

托珠单抗是一种抑制 IL-6 的新型生物制剂, 已在欧洲、日本和美国被批准用于 RA 的治疗。IL-6 可以抑制 TGF-β 调节 Foxp3, 从而减少 Treg 细胞

的产生。同时, IL-6 通过活化 STAT3 信号抑制 Foxp3、促进 RORγt 的表达, 使初始 CD4⁺ T 细胞分化成 Th17 细胞^[27]。多项研究证明了托珠单抗在对 DMARDs 如 TNF 拮抗剂反应不足的 RA 患者中的有效性和安全性^[28-29]。托珠单抗有效降低 RA 疾病活动性, 提高关节功能。由于托珠单抗的低风险性以及自我给药的便捷性, 其已经成为 RA 活动期和难治性、进展性 RA 患者的便捷选择^[30]。

阿巴西普 (abatacept, ABA) 适用于对一种或多种 DMARDs 效果不佳的中度至重度活动性 RA 患者。用 ABA 治疗的患者 CD4⁺ T 细胞和 Treg 细胞的比例增加。体外实验已经证明经 ABA 治疗后, 从 RA 患者外周血中分离的 Treg 细胞抑制功能增强^[31]。ABA 可以与 B7 结合, 引起树突状细胞表达 IDO, 从而激活 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞。ABA 可显著改善 RA 患者的疾病活动度、组织结构损伤和生活质量。在 MTX 耐药的早期自身抗体阳性 RA 患者中, ABA 在 24 周后展示出预期疗效^[32]。

艾拉莫德 (iguratimod, IGU) 是一种用于风湿病治疗的新型合成小分子药物, 已在日本和中国获批。IGU 通过上调 Treg 细胞相关的转录因子和细胞因子, 在 RA 滑膜组织中发挥重要的免疫调节作用^[33]。IGU 在用作对 MTX 和 bDMARDs 反应不足的 RA 患者的辅助治疗中显示出良好的疗效和耐受性。IGU 的不良反应很少, 其治疗 RA 的疗效和安全性与 MTX 和柳氮磺胺吡啶类似^[34]。

糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 是治疗 RA 的基石, 其对于自身免疫性疾病的治疗作用已经得到了很好的证实。GCs 可以通过调控 mTORC1 通路相关靶点的转录, 改变 Foxp3 在 CD4⁺ T 细胞中的表达模式, 促进 Treg 表型的获得。有证据表明, 糖皮质激素的大多数不良反应与不当的剂量和使用时间相关, 不当地使用糖皮质激素会使感染风险更高^[35]。大多数研究认为, 如果保持在低剂量, 即小于 7.5 mg/d 的泼尼松当量, GCs 具有良好的风险-收益概况^[36]。

越来越多的研究表明, 某些中药可以通过恢复 Treg 细胞的功能和/或数量来抑制 RA 的发展。最近在 CIA 小鼠模型中发现, 甘草附子汤通过抑制 miR-34a 的表达和促进 Foxp3 的表达, 选择性地增加 Treg 细胞的数量。甘草附子汤可以降低血清抗体 IgG、IgG2a 以及促炎细胞因子 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平, 这不仅能显著降低关节炎的评分, 还

能减少关节肿胀和骨损伤的评分^[37]。乌藤膏是中国治疗类风湿性关节炎的代表性中药方剂。动物实验表明, 外用乌藤膏可以使 Th17/Treg 比值降低, 减轻 CIA 大鼠关节炎症, 有效抑制关节软骨的破坏。此外, 乌藤膏能显著降低炎症细胞因子 (IL-17、TNF- α 、IL-1、IL-6) 和 RANKL 水平, 增加 IL-10、TGF- β 等抗炎细胞因子的表达^[38]。小檗碱是一种从黄柏和小檗中提取的中成药, 其可缓解成纤维样滑膜细胞中 IL-21/IL-21R 介导的自噬内流, 调节 RA 中 Th17/Treg 失衡^[39]。氧化苦参碱从中药苦参中提取, 可以抑制 CIA 大鼠的炎症反应, 调节 Th17/Treg 的平衡, 这使其成为 RA 的潜在治疗选择^[40]。以雷公藤多苷为基础的治疗已经被视为对 RA 最有效的治疗方法之一。雷公藤多苷制剂, 如 TWT 和 TGT, 单独使用或与其他药物联合使用,

可显著改善 RA 患者的生理和病理参数。其作用机制可能涉及多种药理作用, 包括免疫抑制、抗炎作用、抗血管生成、保护骨和软骨等。然而, 基于雷公藤多苷的治疗与多器官毒性相关, 这限制了其在临床实践中的广泛应用, 最近的研究试图通过降低其毒性解决这一问题^[41]。白芍总苷可以通过上调 Treg 细胞和下调 Th17 细胞的表达来调节 Th17/Treg 平衡。白芍总苷疗效确切, 不良反应少, 安全性高, 耐受性好。其可以改善晨僵, 降低红细胞沉降率和类风湿因子水平以及减轻关节肿胀和压痛^[42]。

综上所述, 中药可能通过与 Treg 细胞相互作用而具有治疗 RA 的潜力。未来要使中药更广泛地应用于 RA 治疗, 需要进一步的研究来更好地了解它们的作用机制, 提高它们的安全性, 并探索与其他药物的潜在相互作用 (表 1)。

表 1 RA 相关治疗策略及进展表
Tab. 1 RA related treatment strategy and progress

治疗方法	靶点/机制	主要研究数据	临床应用场景	参考文献
间充质干细胞移植	促进 Treg 分化	UC-MSC 显著提高 Treg 比例	已应用于难治性 RA 患者	[43]
低剂量 IL-2	激活 Treg 高亲和受体	增加 Treg 数量并改善临床症状	可用于难治性 RA 治疗	[44]
雷帕霉素	抑制 mTOR 信号通路	显著上调 Treg 功能	与 MTX 联合疗效显著	[45]
托珠单抗	IL-6 抗体	降低疾病活动性, 减少 Treg 功能抑制	难治性 RA 患者治疗的标准选择	[46]
中药 (如甘草附子汤)	恢复 Treg 功能	动物实验显示显著抗炎效果	临床需进一步验证	[37]

RA: 类风湿性关节炎; IL: 白细胞介素; Treg: 调节性 T 细胞; UC-MSC: 脐带间充质干细胞; MTX: 甲氨蝶呤

4 总结与展望

Treg 细胞数目异常与功能缺陷在 RA 发病过程中发挥重要作用。恢复 Treg 细胞功能和数量在治疗 RA 中有重要意义, 其可以通过细胞移植、使用靶向 Treg 细胞的药物等来实现。

此外, Treg 细胞经过嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) 修饰后, 能够直接作用于 RA 影响的特定组织, 提高 Treg 细胞移植效率。目前, 与 CAR-Treg 相关的疗法正在被开发, 其应用于各种自身免疫病已经指日可待。未来对 Treg 细胞具有更高选择特异性的治疗方法会更受青睐。

利益冲突 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Liu J, Song S, Zhao R, et al. The functions and networks of

- non-coding RNAs in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 163: 114707.
 [2] Komatsu N, Takayanagi H. Mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis-immune cell-fibroblast-bone interactions [J]. Nat Rev Rheumatol, 2022, 18: 415-429.
 [3] Cheng T, Zhang SX, Wang J, et al. Abnormalities of peripheral lymphocyte subsets in rheumatoid arthritis patients complicated with osteoporosis [J]. Rheumatol Ther, 2022, 9: 1049-1059.
 [4] Wang J, Zhang SX, Chang JS, et al. Low-dose IL-2 improved clinical symptoms by restoring reduced regulatory T cells in patients with refractory rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial [J]. Front Immunol, 2022, 13: 947341.
 [5] Wen HY, Wang J, Zhang SX, et al. Low-dose sirolimus immunoregulation therapy in patients with active rheumatoid arthritis: a 24-week follow-up of the randomized, open-label, parallel-controlled trial [J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 7684352.
 [6] Zhang SX, Wang J, Wang CH, et al. Low-dose IL-2 therapy limits the reduction in absolute numbers of circulating regulatory T cells in rheumatoid arthritis [J]. Ther Adv Musculoskeletal Dis, 2021, 13: 1759720X211011370.
 [7] Caso F, Saviano A, Tasso M, et al. Analysis of rheumatoid-vs

- psoriatic arthritis synovial fluid reveals differential macrophage (CCR2) and T helper subsets (STAT3/4 and FOXP3) activation [J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21: 103207.
- [8] Fan M, Li Y, Yao C, et al. Dihydroartemisinin derivative DC32 attenuates collagen-induced arthritis in mice by restoring the Treg/Th17 balance and inhibiting synovitis through down-regulation of IL-6 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 65: 233-243.
- [9] Li S, Wu Z, Li L, et al. Interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist protects against rheumatoid arthritis [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 2113-2118.
- [10] Swart JF, Wulffraat NM. Mesenchymal stromal cells for treatment of arthritis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2014, 28: 589-603.
- [11] Zhang J, Ma X, Cao L, et al. Enhancing and stabilization of cord blood regulatory T-cell suppressive function by human mesenchymal stem cell (MSC) -derived exosomes [J]. *Clin Exp Immunol*, 2022, 208: 255-267.
- [12] Ghoryani M, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J, et al. The sufficient immunoregulatory effect of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation on regulatory T cells in patients with refractory rheumatoid arthritis [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 3562753.
- [13] Liu H, Li R, Liu T, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1912.
- [14] Qi T, Gao H, Dang Y, et al. Cervus and cucumis peptides combined umbilical cord mesenchymal stem cells therapy for rheumatoid arthritis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99: e21222.
- [15] Hwang JJ, Rim YA, Nam Y, et al. Recent developments in clinical applications of mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 631291.
- [16] Ghoryani M, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J, et al. Amelioration of clinical symptoms of patients with refractory rheumatoid arthritis following treatment with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells: a successful clinical trial in Iran [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1834-1840.
- [17] Wang L, Wang L, Cong X, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy [J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22: 3192-3202.
- [18] Rezaei Kahmini F, Shahgaldi S, Azimi M, et al. Emerging therapeutic potential of regulatory T (Treg) cells for rheumatoid arthritis: new insights and challenges [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108858.
- [19] Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. Treg-cell therapies for autoimmune rheumatic diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10: 543-551.
- [20] Morgan ME, Flierman R, Van Duivenvoorde LM, et al. Effective treatment of collagen-induced arthritis by adoptive transfer of CD25 + regulatory T cells [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 2212-2221.
- [21] Kelchtermans H, Geboes L, Mitera T, et al. Activated CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells inhibit osteoclastogenesis and collagen-induced arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68: 744-750.
- [22] Kosmaczewska A, Ciszak L, Swierkot J, et al. Exogenous IL-2 controls the balance in Th1, Th17, and Treg cell distribution in patients with progressive rheumatoid arthritis treated with TNF-alpha inhibitors [J]. *Inflammation*, 2015, 38: 765-774.
- [23] Zhang X, Miao M, Zhang R, et al. Efficacy and safety of low-dose interleukin-2 in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 67.
- [24] Liu C, Chapman NM, Karmaus PW, et al. mTOR and metabolic regulation of conventional and regulatory T cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 97: 837-847.
- [25] Zhang M, Iwata S, Sonomoto K, et al. mTOR activation in CD8⁺ cells contributes to disease activity of rheumatoid arthritis and increases therapeutic response to TNF inhibitors [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61: 3010-3022.
- [26] Bruyn GA, Tate G, Caeiro F, et al. Everolimus in patients with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a 3-month, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, proof-of-concept study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67: 1090-1095.
- [27] Garbers C, Heink S, Korn T, et al. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17: 395-412.
- [28] Bouajina E, Zakraoui L, Kchir M, et al. Safety and efficacy of tocilizumab as monotherapy or in combination with methotrexate in Tunisian patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drugs in conditions close to clinical practice [J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39: 1449-1455.
- [29] Bykerk VP, Ostor AJ, Alvaro-Gracia J, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 1950-1954.
- [30] Scott LJ. Tocilizumab: A review in rheumatoid arthritis [J]. *Drugs*, 2017, 77: 1865-1879.
- [31] Alvarez-Quiroga C, Abud-Mendoza C, Doniz-Padilla L, et al. CTLA-4-Ig therapy diminishes the frequency but enhances the function of Treg cells in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Clin Immunol*, 2011, 31: 588-595.
- [32] Rigby W, Buckner JH, Louis BS, et al. HLA-DRB1 risk alleles for RA are associated with differential clinical responsiveness to abatacept and adalimumab: data from a head-to-head, randomized, single-blind study in autoantibody-positive early

- RA [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23: 245.
- [33] Nozaki Y. Iguratimod: novel molecular insights and a new csD-MARD for rheumatoid arthritis, from Japan to the world [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11: 457.
- [34] Li J, Mao H, Liang Y, et al. Efficacy and safety of iguratimod for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 310628.
- [35] Si L, Jin Y, Zhao D, et al. Effect of glucocorticoids combined with disease modifying anti-rheumatic drugs on the improvement of symptoms in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Pak J Med Sci*, 2022, 38: 976-980.
- [36] Luis M, Freitas J, Costa F, et al. An updated review of glucocorticoid-related adverse events in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2019, 18: 581-590.
- [37] Zhao X, Yi Y, Jiang C, et al. Gancao Fuzi decoction regulates the Th17/Treg cell imbalance in rheumatoid arthritis by targeting Foxp3 via miR-34a [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301: 115837.
- [38] Yao X, Wang Q, Chen C, et al. Wu-Teng-Gao external treatment improves Th17/Treg balance in rheumatoid arthritis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 5105545.
- [39] Dinesh P, Rasool M. Berberine mitigates IL-21/IL-21R mediated autophagic influx in fibroblast-like synoviocytes and regulates Th17/Treg imbalance in rheumatoid arthritis [J]. *Apoptosis*, 2019, 24: 644-661.
- [40] Ma A, Yang Y, Wang Q, et al. Anti-inflammatory effects of oxymatrine on rheumatoid arthritis in rats via regulating the imbalance between Treg and Th17 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15: 3615-3622.
- [41] Zhang Y, Mao X, Li W, et al. *Tripterygium wilfordii*: an inspiring resource for rheumatoid arthritis treatment [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41: 1337-1374.
- [42] Zhang L, Wei W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 207: 107452.
- [43] Lv X, Wang L, Zou X, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for regenerative treatment of rheumatoid arthritis: opportunities and challenges [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3927-3936.
- [44] Lorenzon R, Ribet C, Pitoiset F, et al. The universal effects of low-dose interleukin-2 across 13 autoimmune diseases in a basket clinical trial [J]. *J Autoimmun*, 2024, 144: 103172.
- [45] Zhang F, Cheng T, Zhang SX. Mechanistic target of rapamycin (mTOR): a potential new therapeutic target for rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25: 187.
- [46] Pugliesi A, De Oliveira AB, Oliveira AB, et al. Compared efficacy of rituximab, abatacept, and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to methotrexate or TNF inhibitors agents: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Adv Rheumatol*, 2023, 63: 30.

(收稿日期: 2023-11-08)