

· 综述 ·

肿瘤坏死因子及其受体在类风湿性关节炎中的研究进展

王 洁¹, 卞莹莹², 张 川³, 开国银², 陆一鸣¹ (1. 第二军医大学药学院生化药学教研室, 上海 200433; 2. 上海师范大学生命与环境科学学院, 上海 200234; 3. 华东理工大学生物工程学院, 上海 200237)

[摘要] 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)信号通路是治疗自身免疫性疾病的重要靶点。TNF- α 能够结合到2个不同的受体上,通过与受体的结合发挥抗炎、抗风湿的作用。抗TNF- α 的药物被广泛应用于类风湿性关节炎(RA)的治疗,如英夫利昔单抗、阿达木单抗等。其在抑制炎症引起的损伤及受损组织的恢复等方面具有重要作用,但是也会引起一定的副作用,如增加感染和恶性肿瘤的风险、引起新的自身免疫性疾病等。这些副作用可能是由于封闭了TNF- α 的有益信号引起的,而选择性拮抗肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)可能是解决TNF- α 抗体副作用的一个重要途径,特异性地作用于TNFR的药物具有更加广阔的实用性和安全性。针对TNF- α 及其受体的药物在RA中的研究进展进行综述。

[关键词] 肿瘤坏死因子 α ; 肿瘤坏死因子受体; 类风湿性关节炎; 药物治疗

[中图分类号] R593.22

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2017)04-0289-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.001

Research progress of TNF- α and its receptors in rheumatoid arthritis

WANG Jie¹, BIAN Yingying², ZHANG Chuan³, KAI Guoyin², LU Yiming¹ (1. Department of Biochemistry Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China; 2. College of Life and Environmental Science, Shanghai Normal University, Shanghai, 200234, China; 3. College of Biological Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai, 200237, China)

[Abstract] The TNF- α signaling pathway is a valuable target in the therapy of autoimmune diseases. TNF- α binds to two different receptors and exerts anti-inflammatory and anti-rheumatic effects. The drugs of anti-TNF- α are widely used in rheumatoid arthritis, such as infliximab, adalimumab etc. These TNF blockers have become invaluable tools to reduce damages induced by inflammation and allow recovery of the affected tissues. Unfortunately, this therapy has some drawbacks, such as increasing the risk of infection, malignancy and the incidence rate of new auto-immune diseases. Some of these effects are caused by the unwanted abrogation of beneficial TNF signaling. Therefore, elective antagonism of TNFR is an important approach to alleviate the side effects of TNF- α antibody. The medications specifically targeting the TNFR might have better applicability and safety. In this article, research progresses of TNF- α and its receptors in the therapy of rheumatoid arthritis were reviewed.

[Key words] tumor necrosis factor alpha (TNF- α); tumor necrosis factor receptor (TNFR); rheumatoid arthritis (RA); drug therapy

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以关节滑膜炎为特征的慢性自身免疫性疾病。主要临床表现为小关节滑膜所致的关节肿痛,滑膜炎症和增生导致软骨和骨的侵蚀,关节间隙变窄,晚期因严重骨质破坏、吸收导致关节僵直、畸形、甚至

功能障碍^[1]。RA在任何年龄均可发病,以20~50岁最多。全球大约有1%的人在遭受RA的折磨,有极高的致残率,预后不良^[2]。我国RA发病率为0.32%~0.36%。到目前为止,RA的发病机制并不明确,但其遗传因素、环境因素都与疾病的发生发展密切相关。RA的炎症程度受炎性介质的影响较大,其主要的炎性介质有肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、前列腺素、白三烯、5-羟色胺、白细胞介素-1(IL-1)等。而大量的研究表明,TNF- α 在RA的发病机制中起重要作用,以TNF- α 为靶点的抗炎药物取得了很好的临床效果。本文就TNF- α 及其受体在RA中的作用及针对TNF- α 及其受体的药物在RA中的应用进行探讨。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30500093, 81274162); 国家科技部“重大新药创制”专项(2009ZX09103-690); 上海市科委生物医药领域科技支撑项目(16431904400); 上海市教委科研创新项目(14ZZ077)

[作者简介] 王 洁, 硕士研究生, Email: wj890801@126.com

[通讯作者] 陆一鸣, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 肽类药物, Email: bluesluyi@sina.com

1 TNF- α 及其受体

1.1 TNF- α 及其受体的结合 TNF- α 主要是由炎症细胞如巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞等所产生,一些非炎症细胞如纤维母细胞、星形胶质细胞等也可产生 TNF- α 。在感染和受伤时,TNF- α 能够迅速产生,其中,处于平衡状态的 TNF- α 的 mRNA 起了重要作用。在正常稳态下,TNF- α 的 mRNA 的 3'非编码区具有丰富的 AU 序列,其能够与锌指蛋白 36(tristetraprolin, TTP)结合,介导 mRNA 的降解。当受到炎症刺激时,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPKs),细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号级联反应导致 TTP 磷酸化,无法与 TNF- α 的 mRNA 3'非编码区的 AU 序列结合, mRNA 快速诱导 TNF- α 的生成^[3]。TNF- α 是 II 型跨膜蛋白(即单次跨膜,C 端在胞外,N 端在胞浆内),C 端胞外区的 150 个氨基酸残基组成 TNF 同源区(TNF homology domain, THD),结构上为 10 个 β 条带构成的 β 凝胶卷,THD 常以 β 面用非共价键形式聚集成同源三聚体^[4]。TNF- α 的胞外区被 TNF- α 转换酶(TNF- α converting enzyme, TACE)剪切成分泌型 TNF(secret tumor necrosis factor, sTNF)。已有研究表明,TNF- α 发挥生物效应主要是通过 2 个细胞表面受体 TNFR1 和 TNFR2 介导的。即 55 000 TNFR1(P55, CD120a, 439 氨基酸残基),75 000 TNFR2(P75, CD120b, 426 氨基酸残基)^[5,6]。基本所有的细胞均能表达 TNFR1,而 TNFR2 主要由免疫细胞、内皮细胞和神经元细胞诱导表达。TNFR1 能够被跨膜型 TNF(transmembrane tumor necrosis factor, tmTNF)和 sTNF 激活,但是 TNFR2 主要被 tmTNF 激活^[7]。TNFR1 和 TNFR2 都是单独的跨膜糖蛋白,主要以同型三聚体的形式存在^[8]。它们的胞外结构相似,都富含 4 个半胱氨酸区域(cysteine rich domain, CRD)和前配体装配域,但是它们的胞内结构域不同,即胞内结构域决定了 TNF- α 刺激后不同的信号反应。TNF- α 与 TNFR1 受体结合能够快速募集适配器分子肿瘤坏死因子受体相关死亡结构域(TNFR associated death domain, TRADD)、受体相关蛋白 1(receptor-interacting protein, RIP1)、肿瘤坏死因子受体相关因子 2(TNF receptor associated factor 2, TRAF2),导致复合物 I 的形成。复合物能够激活 MAPKs 和核转录因子 kappa B(NF- κ B)信号通路,通过调控促炎分子和抗凋亡蛋白的表达发挥促炎作

用。另外,TNF 与 TNFR1 受体结合能够使 Fas 相关死亡结构域(Fas associated death domain, FADD)、TRADD、RIP1 结合形成复合物 II,导致半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8(caspase-8)的激活,发挥促凋亡作用。而 TNFR2 胞内区没有死亡结构域,导致其不能募集 TRADD^[9]。但是 TNFR2 能够募集 TRAF2,激活 NF- κ B 和 MAPKs 通路,发挥抗炎作用。TNFR2 能够与 TNFR1 竞争 TRAF2 和凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis proteins, IAP),促进细胞凋亡^[10]。

1.2 TNF- α 及其受体在 RA 中的作用 在 RA 中,信号的传递主要是通过 NF- κ B 信号通路进行的。Woo 等^[11]证实 RA 患者滑膜组织中 NF- κ B p65 和 NF- κ B p50 高度表达,表明 NF- κ B 参与了 RA 的病理过程,参与了滑膜增生和血管增生。国内外研究表明肿瘤的血管生成与 NF- κ B 相关,抑制 NF- κ B 能够有效抑制肿瘤血管形成^[12,13]。而 TNF- α 最重要的一个下游信号通路是 NF- κ B 的激活,参与炎症、抗凋亡和免疫反应,TNF- α 可以激活 NF- κ B 信号通路发挥促炎作用。此外,TNF- α 还有其他的一些功能。例如,在 RA 中,TNF- α 发挥促炎作用能够诱导白细胞和内皮细胞的激活,细胞因子和趋化因子的级联反应,血管生成及伤害性感受器的激活^[6-8]。且 Bertolini^[14]发现,TNF- α 能够调控破骨细胞的生成,抑制成骨细胞的分化,从而打破破骨细胞和成骨细胞之间的平衡,产生对骨关节的损伤。而从 RA 患者身上提取的滑膜细胞中发现,封闭 TNF- α 能够显著降低其他促炎因子的产生,如 IL-1、IL-6、IL-8、粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)等^[9,10],从而发挥抗炎、抗风湿的作用。近年来,临床上 TNF- α 单抗(如英夫利昔单抗、依那西普等)的成功应用进一步证明了 TNF- α 的重要性,阻断 TNF- α 能够有效切断信号的传递,从而改善滑膜缺氧、滑膜炎,抑制血管形成等。

TNF- α 发挥生物效应主要是通过 2 个细胞表面受体 TNFR1 和 TNFR2 介导的。TNFR1 和 TNFR2 通过激活 NF- κ B 和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N terminal kinase, JNK),募集 TNF 受体相关因子,激活促炎信号通路。被敲除 TNFR1 的小鼠其关节炎加重进一步说明了 TNFR1 在 RA 中的重要作用。Arntz^[15]发现,在 RA 的成纤维滑膜细胞中,运用 shRNA 干扰 TNFR1,能够显著改善小鼠症状。而 Mori^[16]也发现在牛 II 型胶原诱导性关节炎(collagen induced arthritis, CIA)模型中,TNFR1

缺失,RA 发生率降低。即 TNFR1 介导的免疫调节作用在 RA 中发挥了重要作用。

但是,与 TNFR1 相比,TNFR2 在 RA 中研究较少。有研究表明 TNF- α 能够与 TNFR2 结合介导调节性 T 细胞活化,从而抑制抗原呈递细胞和效应性 T 细胞的作用发挥免疫调节作用。tmTNF-TNFR2 的结合对于 Treg 细胞的表达及其功能具有重要意义。Kontoyiannis^[17]发现,在 TNF 诱导的关节炎模型(如 TNF dARE 小鼠模型),ARE 区域的缺失导致 TNF 的不断产生,导致了更为严重的临床症状。敲除 TNFR1 的小鼠其症状明显减轻,而同时敲除 TNFR2 的小鼠其症状逐渐恶化。该项研究表明,TNFR1 通路发挥促炎作用,而 TNFR2 通路发挥抗炎作用。Blüml^[18]通过分析 TNF 的 2 个受体在 TNF 诱发关节炎中的作用发现,TNFR1 是关节炎发生的主要原因,而同时存在的 TNFR2 对关节炎有保护作用。因此,通过选择性阻断 TNFR1 或者激活 TNFR2 的药物具有广泛的前景。即抑制 TNFR1 信号,保持 TNFR2 信号完整,可能比目前的抗 TNF 治疗效果更好。

2 目前基于 TNF- α 及其受体治疗 RA 的药物

2.1 基于 TNF- α 治疗 RA 的药物

2.1.1 传统的抗 TNF 抗体 TNF- α 单抗作为生物制剂被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 RA,对 RA 患者来说,该生物制剂不仅能够显著改善症状,还能够抑制关节的破坏,降低患者的致残率并提高患者的生活质量。直至今日,已有 5 个针对 TNF- α 的单抗被批准上市用于治疗 RA。英夫利昔单抗是首个被批准上市的 TNF- α 单克隆抗体,由 1/4 鼠和 3/4 人的单克隆 IgG1 抗体融合而成。第 2 个单抗是于 1998 年上市的依那西普,是人肿瘤坏死因子受体 p75 Fc 融合蛋白,二聚体由人肿瘤坏死因子受体 2(TNFR2/p75)的胞外配体结合部位与人 IgG1 的 Fc 片段连接组成,因此,每个依那西普分子共价结合到 2 个 TNF- α 分子上。阿达木单抗和戈利木单抗是 2 个全人源化抗 TNF- α 的单克隆抗体。而赛妥珠单抗是一种聚乙二醇人源化 Fab'片段的抗 TNF- α 单克隆抗体,对肿瘤坏死因子 α (TNF- ν b)有专属性。这些抗体均用于治疗中重度活动性类风湿关节炎患者,具有起效快且能够快速缓解病情的优点。临床结果显示,拮抗剂单药治疗与甲氨蝶呤无明显差别,但联合应用优于单用两者之中的任何一种^[19]。但其在构成、抑制机制、剂量等方面存在差异,且单抗类药物能够产生极大的副

作用;如局部反应和停药反应;TNF- α 单抗能够导致一些自身抗体的产生,其中 30%~80% 为抗核抗体,3%~15% 为抗 DNA 的抗体,0%~15% 为抗心磷脂抗体,0%~7% 为抗组蛋白类抗体,自身抗体的产生增加了自身免疫疾病的风险;而抗药抗体如主要由阿达木单抗引起的人抗人抗体(human anti-human antibody,HAHA)和主要由英夫利昔单抗引起的人抗嵌合抗体(human anti-chimeric antibody,HACA)的出现可能导致其单抗的效果丧失;更为严重的是 TNF- α 单抗能够增加细菌和病毒感染的风险^[20,21],提高恶性肿瘤(如淋巴瘤、肺癌、结肠直肠癌和乳腺癌)的发生率^[22-25]。除了副作用之外,其高昂的价格对医疗系统造成了巨大的负担,同时也限制了患者的使用。

2.1.2 TNF 抗体生物类似药 生物类似药是指那些与已获批的生物制品高度相似、临床疗效没有显著区别的生物制品。它们之间的安全性、纯度与疗效都极为相近。生物类似药有降低医疗服务成本的潜力,尤其是用于长期治疗;且有助于更多患者得到及早的治疗。Remsima 和 Inflectra 均为英夫利昔单抗的生物类似药。Remsima 是由美国辉瑞公司和韩国赛尔群公司共同开发的,于 2013 年获得欧洲药品管理局(EMA)的上市许可,是世界上第 1 个由 EMA 批准上市的单克隆抗体生物类似药。其与英夫利昔单抗在治疗 RA 和强直性脊柱炎方面高度相似。Inflectra 于 2016 年 4 月初获 FDA 批准,是 FDA 批准的首个单克隆抗体生物类似药。在价格方面,Inflectra 比品牌药英夫利昔单抗低 15%。2016 年,FDA 宣布批准诺华旗下 Sandoz 开发的 Enbrel(etanercept)生物类似药上市,商品名 Erelzi(etanercept-szss),同年,FDA 宣布批准安进公司的新药 Amjevita(adalimumab-atto)上市。Amjevita 是阿达木单抗(adalimumab)的生物类似物,成为 FDA 批准的第 3 和第 4 个生物类似药,用于治疗中重度 RA。但是,生物药的生产对于其生产条件的要求远比化学药苛刻,生产成本更高,而且生物药的临床前和临床阶段的研发成本更高,且其副作用依然存在。

2.2 基于 TNFR1 治疗 RA 的药物

2.2.1 TNF 突变体 Shibata 等^[26]开发了一种能够与 TNFR1 特异性结合的 TNF 的突变体(R1antTNF),为了提高其体内的稳定性,设计了 PEG 修饰的 R1antTNF,即 PEG-R1antTNF。在 CIA 模型中,PEG-R1antTNF 能够显著提高抑制炎症的能力,且其 RA 的发生率和 IL-1 β 的产生均低

于 TNF 的阻断药依那西普,显示了比依那西普更好的治疗效果。与依那西普相比,PEG-R1antTNF 没有引起病毒性感染。提示有选择性地抑制 TNF/TNFR1,对于治疗 RA 可能是有效的。

2.2.2 TNFR1 选择性抗体 McCann 等^[27]研究发现,在 CIA 模型中,抗 TNFR1 区域的抗体(dAb) DMS5540,能够扩大和激活 Treg 细胞,且 Treg 细胞的标志性基因 Foxp3 表达量提高,能够显著抑制 CIA 的发展。即特异性作用于 TNFR1 的药物可抑制炎症和促进 Treg 细胞的活性。选择性 TNFR1 抗体 H398,能够抑制 TNF 介导的信号转导和凋亡^[28,29],具有明显的体内抗炎效果。这些研究的发现,为特异性 TNFR1 拮抗剂的研究提供了参考。

2.2.3 干扰 TNFR1 Arntz 等^[15]发现,特异性作用于 TNFR1 的 shRNA 能够显著降低 TNFR1 mRNA 的表达水平,减少了 NF- κ B 的激活。局部治疗能够显著减少 IL-1 β 和 IL-6 mRNA 的蛋白表达水平,且能够影响辅助性 T 细胞 1(helper T cell 1, Th1)、Th2、Th17 在脾脏中的表达水平。能够显著降低小鼠关节炎的炎症,具有明显的抗 RA 的作用。

2.2.4 基于 TNFR1 模拟肽 Saito 等^[30]通过研究 TNF 与其受体的晶体结构,确定了关键的 TNF 结合位点。将这些位点的氨基酸序列进行替换和环化,发现其中的 WP9QY 具有很好的 TNFR1 结合活性。在 CIA 模型中,环肽 WP9QY 能够显著减轻小鼠的关节炎指数、显著抑制滑膜炎症和减少破骨细胞的数量,且 Micro-CT 结果显示其能够显著减轻骨质破坏程度,与英夫利昔单抗作用相似。具有明显的抗 RA 的作用。

2.3 基于 TNFR2 治疗 RA 的药物 关于 TNF- α 与 TNFR1 结合用于治疗 RA 的报道较多,而对于 TNFR2 的报道相对较少。已有研究表明 TNFR2 主要有调控免疫反应、组织稳态和神经保护等作用。Tang 等^[21]发现生长因子颗粒蛋白前体(progranulin, PGRN),又称颗粒素-上皮素前体,鼠畸胎瘤 PC 细胞源性生长因子,持续高表达于组织的上皮细胞、免疫细胞、神经细胞和软骨细胞中。来自纽约大学的刘传聚副教授通过酵母双杂交的实验方法,从 250 万个基因中筛选出 12 个阳性基因,且测序结果显示 2 个为 TNFR2 的细胞表面标志物(TNFRSF1B/CD120b)。进一步运用酵母双杂交及免疫共沉淀确定 TNFR 为 PGRN 的受体,且对于 TNFR2 的结合能力比 TNF- α 更强,通过影响 TNF- α 与 TNFR 的结合,进而能够有效抑制 RA 的进展。

与模型组相比,PGRN 能够极大地减少关节红肿及关节变形、软骨及骨的破坏等。Atsttrin 是 3 段与 TNFR 结合能力较弱的 PGRN 的片段连接后得到的,其保留了结合 TNFR 的特性而失去了 PGRN 的生长因子特性,比 PGRN 的抗炎能力更强。PGRN 与 Atsttrin 能够影响 TNF 诱导激活的 IKK/ κ B/NF- κ B 的信号通路,从而发挥抗炎作用。PGRN 和 Atsttrin 的发现为治疗 RA 这种自身免疫性疾病提供了新的治疗靶标,展现了一个全新的治疗前景。

3 总结与展望

目前的 TNF- α 抗体会引起多种副反应,而特异性抑制 TNFR1 或 sTNF 且维持 tmTNF 或 TNFR2 信号的完整也许能够解决 TNF- α 抗体的副作用,具有更广阔的应用前景。研究者对 RA 的发病机制认识得越来越全面,相信在不久的将来,适用性更广、副作用更小、价格更低廉的治疗 RA 的药物将进入人们的视野,为人类治愈疾病带来福音。

【参考文献】

- [1] 赵金霞,刘湘源. TNF- α 拮抗剂治疗类风湿关节炎疗效预测指标的研究进展[J]. 中华临床医师杂志, 2010, 4(4): 447-449.
- [2] Cross M, Smith E, Hoy D, *et al.* The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(7): 1323-1330.
- [3] Clement SL, Scheckel C, Stoecklin G, *et al.* Phosphorylation of tristetraprolin by MK2 impairs AU-rich element mRNA decay by preventing deadenylase recruitment[J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(2): 256-266.
- [4] 江海龙,王宁远,陆一鸣. 肿瘤坏死因子受体选择性拮抗剂的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2015, 33(5): 392-395.
- [5] McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, *et al.* Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes[J]. *Cell*, 1999, 97(1): 133-144.
- [6] Xanthoulea S, Pasparakis M, Kousteni S, *et al.* Tumor necrosis factor (TNF) receptor shedding controls thresholds of innate immune activation that balance opposing TNF functions in infectious and inflammatory diseases[J]. *J Exp Med*, 2004, 200(3): 367-376.
- [7] Grell M, Douni E, Wajant H, *et al.* The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor[J]. *Cell*, 1995, 83(5): 793-802.
- [8] Chan FK, Chun HJ, Zheng L, *et al.* A domain in TNF receptors that mediates ligand-independent receptor assembly

- and signaling[J]. *Science*, 2000, 288(5475): 2351-2354.
- [9] Micheau O, Tschopp J. Induction of TNF receptor I-mediated apoptosis *via* two sequential signaling complexes [J]. *Cell*, 2003, 114(2): 181-190.
- [10] Fotin-Mleczek M, Henkler F, Samel D, *et al.* Apoptotic crosstalk of TNF receptors: TNF-R2-induces depletion of TRAF2 and IAP proteins and accelerates TNF-R1-dependent activation of caspase-8[J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(13): 2757-2770.
- [11] Woo YJ, Yoon B Y, Jhun JY, *et al.* Regulation of B cell activating factor (BAFF) receptor expression by NF- κ B signaling in rheumatoid arthritis B cells[J]. *Exp Mol Med*, 2011, 43(6): 350-357.
- [12] 王宁, 邢丽华. NF- κ B 圈套寡脱氧核苷酸技术联合紫杉醇对肺癌血管生成的影响[J]. *广东医学*, 2011, 32(1): 29-31.
- [13] Volanti C, Hendrickx N, Van Lint J, *et al.* Distinct transduction mechanisms of cyclooxygenase 2 gene activation in tumour cells after photodynamic therapy [J]. *Oncogene*, 2005, 24(18): 2981-2991.
- [14] Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, *et al.* Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation *in vitro* by human tumour necrosis factors [J]. *Nature*, 1986, 319(6053): 516-518.
- [15] Arntz OJ, Geurts J, Veenbergen S, *et al.* A crucial role for tumor necrosis factor receptor 1 in synovial lining cells and the reticuloendothelial system in mediating experimental arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(2): R61.
- [16] Mori L, Iselin S, De Libero G, *et al.* Attenuation of collagen-induced arthritis in 55-kDa TNF receptor type 1 (TNFR1)-IgG1-treated and TNFR1-deficient mice[J]. *J Immunol*, 1996, 157(7): 3178-3182.
- [17] Kontoyiannis D, Pasparakis M, Pizarro TT, *et al.* Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies[J]. *Immunity*, 1999, 10(3): 387-398.
- [18] Blüml S, Scheinecker C, Smolen JS, *et al.* Targeting TNF receptors in rheumatoid arthritis[J]. *Int Immunol*, 2012, 24(5): 275-281.
- [19] Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, *et al.* Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis [J]. *Ann Intern Med*, 2008, 148(2): 124-134.
- [20] Van Hauwermeiren F, Vandenbroucke RE, Libert C. Treatment of TNF mediated diseases by selective inhibition of soluble TNF or TNFR1[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011, 22(5-6): 311-319.
- [21] Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(8): 2122-2127.
- [22] Tang W, Lu Y, Tian QY, *et al.* The growth factor progranulin binds to TNF receptors and is therapeutic against inflammatory arthritis in mice[J]. *Science*, 2011, 332(6028): 478-484.
- [23] Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, *et al.* A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(2): R45.
- [24] Abásolo L, Júdez E, Descalzo M, *et al.* Cancer in rheumatoid arthritis: occurrence, mortality, and associated factors in a South European population [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2008, 37(6): 388-397.
- [25] Askling J, Forel CM, Brandt L, *et al.* Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(10): 1421-1426.
- [26] Shibata H, Yoshioka Y, Abe Y, *et al.* The treatment of established murine collagen-induced arthritis with a TNFR1-selective antagonistic mutant TNF[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(34): 6638-6647.
- [27] McCann FE, Perocheau DP, Ruspi G, *et al.* Selective tumor necrosis factor receptor I blockade is antiinflammatory and reveals immunoregulatory role of tumor necrosis factor receptor II in collagen-induced arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2014, 66(10): 2728-2738.
- [28] Kruppa G, Thoma B, Machleidt T, *et al.* Inhibition of tumor necrosis factor (TNF)-mediated NF-kappa B activation by selective blockade of the human 55-kDa TNF receptor [J]. *J Immunol*, 1992, 148(10): 3152-3157.
- [29] Moosmayer D, Dübel S, Brocks B, *et al.* A single-chain TNF receptor antagonist is an effective inhibitor of TNF mediated cytotoxicity[J]. *Ther Immunol*, 1995, 2(1): 31-40.
- [30] Saito H, Kojima T, Takahashi M, *et al.* A tumor necrosis factor receptor loop peptide mimic inhibits bone destruction to the same extent as anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody in murine collagen-induced arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(4): 1164-1174.

[收稿日期] 2017-05-31 [修回日期] 2017-06-20
[本文编辑] 李睿旻