

·针灸推拿·

本文引用: 龙轶映, 张亮, 祁芳, 艾坤, 刘梨, 赵凌云, 瞿启睿, 谢辉, 何可. 电针与艾灸对佐剂性关节炎大鼠脾脏 CD4<sup>+</sup>T 细胞影响的对比研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(4): 700-704.

## 电针与艾灸对佐剂性关节炎大鼠脾脏 CD4<sup>+</sup>T 细胞影响的对比研究

龙轶映<sup>1</sup>, 张亮<sup>1</sup>, 祁芳<sup>1</sup>, 艾坤<sup>1</sup>, 刘梨<sup>2</sup>, 赵凌云<sup>1</sup>, 瞿启睿<sup>1</sup>, 谢辉<sup>3\*</sup>, 何可<sup>4\*</sup>

1. 湖南中医药大学针灸推拿与康复学院, 湖南长沙 410208; 2. 湖南中医药大学附属第一医院, 湖南长沙 410007;

3. 郴州市第一人民医院, 湖南郴州 423099; 4. 湖南中医药大学第二附属医院, 湖南长沙 410005

**[摘要]** 目的 对比观察电针和艾灸对佐剂性关节炎(adjuvant arthritis, AA)大鼠足跖容积测量、关节炎指数评分及分化簇4淋巴细胞(cluster of differentiation-4<sup>+</sup>T-cell, CD4<sup>+</sup>T)水平的影响, 评价两种干预措施治疗AA的效应机制。方法 选取健康雄性大鼠24只, 随机分为空白组、模型组、电针组和艾灸组, 每组6只。艾灸组予以双侧“足三里”“关元”“阿是穴”悬灸20 min; 电针组左侧足三里与关元配穴, 右侧足三里与同侧阿是穴配穴, 干预20 min。于干预第21天进行足跖容积测量及关节炎指数评分, 隔天于无菌操作台进行脾脏取材, 采用流式细胞术检测脾脏CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞。结果 与空白组相比, 模型组的足跖容积、关节炎指数评分、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞数量均明显增多( $P<0.01$ ); 与模型组相比, 电针组、艾灸组的足跖容积、关节炎指数评分、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞数量均明显减少( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ); 与电针组相比, 艾灸组的足跖容积、关节炎指数评分、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞数量差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 电针与艾灸在改善类风湿关节炎症状及免疫方面的作用机制具有类似效应, 均可抑制脾CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞的增殖, 维持机体免疫稳态, 改善病情。

**[关键词]** 佐剂性关节炎; 类风湿关节炎; 电针; 艾灸; CD4<sup>+</sup>T细胞; 免疫紊乱; 疗效对比

**[中图分类号]** R245

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.04.020

### Comparative study of effects of electroacupuncture and moxibustion on spleen CD4<sup>+</sup>T cells in rats with adjuvant arthritis

LONG Yiyi<sup>1</sup>, ZHANG Liang<sup>1</sup>, QI Fang<sup>1</sup>, AI Kun<sup>1</sup>, LIU Li<sup>2</sup>, ZHAO Lingyun<sup>1</sup>, QU Qirui<sup>1</sup>, XIE Hui<sup>3\*</sup>, HE Ke<sup>4\*</sup>

1. College of Acupuncture & Tuina Rehabilitation, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 3. The First People's Hospital

of Chenzhou, Chenzhou, Hunan 423099, China; 4. The Second Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha,

Hunan 410005, China

**[Abstract]** **Objective** To observe the effects of electroacupuncture and moxibustion on the plantar volume, arthritis index and the levels of cluster of differentiation-4<sup>+</sup>T-cell level in adjuvant arthritis (AA) rats. And to evaluate the mechanism of in the treatment of AA rats. **Methods** Twenty-four healthy male rats were randomly divided into blank group, model group, electroacupuncture group and moxibustion group, with 6 rats in each group. In the moxibustion group, the two sides of "Zusanli" (ST36), "Guanyuan" (BL26) and "Ashi" acupoints were suspended moxibustion for 20 min, while in the electroacupuncture group, the same acupoint intervention was performed for 20 min. The left ST36 was combined with BL26 point and the right ST36 was combined with the same side "Ashi" acupoints for 20 min. On the last day of intervention, plantar volume and arthritis index were scored. On the second day, spleen were taken from the sterile operation table, and CD4<sup>+</sup>T lymphocytes were detected by flow cytometry. **Results** Compared with blank group, plantar volume, arthritis index and number of CD4<sup>+</sup>T lymphocyte of model group ( $P<0.01$ ). Compared with model group, plantar volume, arthritis index and number of CD4<sup>+</sup>T lymphocytes in electroacupuncture group and

**[收稿日期]** 2022-06-30

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82074565, 82274627); 湖南省研究生科研创新项目(CX20210704, CX20220798)。

**[第一作者]** 龙轶映, 女, 硕士研究生, 研究方向: 常见疾病的中西医结合康复的机理与临床研究。

**[通信作者]** \* 何可, 男, 副主任医师, E-mail: 178077878@qq.com; 谢辉, 男, 主任医师, 硕士研究生导师, E-mail: xiehui8663@163.com。

moxibustion group were significantly decreased ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). Compared with electroacupuncture group, the moxibustion group had no significant differences in plantar volume, arthritis index and number of CD4<sup>+</sup>T lymphocyte ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Electroacupuncture and moxibustion have similar effects on improving rheumatoid arthritis symptoms and immunity, both of which can inhibit the proliferation of CD4<sup>+</sup>T lymphocytes, maintain immune homeostasis and improve the disease.

[**Keywords**] adjuvant arthritis; rheumatoid arthritis; electric acupuncture; moxibustion; CD4<sup>+</sup>T cells; immune disorders; comparison of curative effects

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵蚀性关节滑膜炎为主要症状,病理过程难以控制的慢性、系统性自身免疫性疾病,且发病机制尚不明确<sup>[1-2]</sup>。该病目前尚无特效药,患者需要长期服药控制病情,费用昂贵,是现阶段临床相关领域研究的难点和热点。

RA的特征是以大量CD4<sup>+</sup>T细胞浸润为主的慢性滑膜炎反应。研究表明,针刺和艾灸治疗RA均可以通过调节机体内免疫细胞的活性、细胞因子的表达等来调节RA患者自身的免疫反应,发挥其治疗作用<sup>[3-4]</sup>。针灸治疗RA免疫调节机制是近年来的研究热点,艾灸属于温热刺激,针刺属于机械刺激,对于机体效应是否一致尚未明确。因此,本研究分别采用电针和艾灸“足三里”“关元”“阿是穴”干预佐剂性关节炎(adjuvant arthritis, AA)模型大鼠,以脾脏CD4<sup>+</sup>T细胞为切入点,观察电针和艾灸治疗AA大鼠免疫相关的对比疗效,探讨其对CD4<sup>+</sup>T细胞的影响。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验动物与分组

健康SPF级SD雄性大鼠24只,来源于湖南斯莱克景达实验动物公司[动物合格证:4307272 111 02588284,许可证号:SCXK(湘)2019-0004],体质量(100±10)g。24只大鼠以3只一笼饲养于湖南中医药大学动物实验中心,设置12h/12h的昼夜明暗交替环境,饲养室温(25.0±2)℃,相对湿度50%±10%。适应性喂养1周后,根据随机数字表法分为4组:空白组、模型组、电针组、艾灸组,每组6只。本实验所有过程均遵从《关于善待实验动物的指导性意见》(2006年版)中的相关规定<sup>[5]</sup>。

### 1.2 主要试剂与仪器

灭活结核分枝杆菌(美国Becton-Dickinson公司,批号:231141);矿物油(美国Sigma Aldrich公司,批号:M8410);抗鼠CD4抗体(美国BioLegend公司,批号:201505);大鼠淋巴细胞分离液(深圳市达科为生物工程有限公司,批号:7211011);红细胞裂解液(Biosharp公司,批号:BL503B);PBS溶液

(北京索莱宝科技有限公司,批号:P1022);RPMI-1640培养基(美国Gibco公司,批号:21870076)。

35 mm培养皿(湖南比克曼生物公司,型号:110301019);200目尼农网(北京索莱宝科技有限公司,型号:YA0961);5 mL流式管(美国Becton Dickinson and Company,型号:352235);移液枪(德国Eppendorf公司,型号:10~1000 μL);电针治疗仪(苏州医疗用品有限公司,型号:华佗牌SDZ-II型);足跖容积测量仪(济南益延科技发展有限公司,型号:YLS-7C);高速低温离心机(美国SCIOGEX公司,型号:D3024R);电热恒温槽(上海精宏实验设备,型号:DK-8D);流式细胞仪(美国Becton-Dickinson公司,型号:Celesta)。

### 1.3 模型制备

本实验采用以T细胞介导的免疫性炎症动物模型——AA大鼠模型,免疫调节异常是其关键病理机制<sup>[6]</sup>。实验第1天,模型组、电针组、艾灸组大鼠进行造模,将定量灭活结核分枝杆菌与矿物油放入高温灭菌的研钵中充分研磨,直至溶液清透无杂质,配制成2.5 mg/mL的完全弗氏佐剂备用,使用时需震荡以充分混匀。将大鼠呼吸麻醉后,在尾根部皮下用乙醇棉球消毒后注射佐剂,剂量为0.1 mL/只。空白组同法注射0.1 mL矿物油。通过观察大鼠关节外表现,即模型大鼠造模第6天后出现尾根部红肿,全身性关节继发性症状出现,第9~12天大鼠食欲减退、体质量减轻、皮温变高,关节红肿明显加剧,其余关节也出现症状,则为模型制备成功的标志<sup>[7]</sup>。

### 1.4 干预方法

空白组、模型组大鼠不予任何治疗,常规饲养,均仅以仰卧位固定于鼠板上20 min;电针组大鼠固定于自制的大鼠鼠板上,直刺双后足“足三里”“关元”和“阿是穴”(双侧大鼠足跖关节肿胀明显部位)<sup>[8]</sup>,各穴均用30号1寸针,穴位参照“十五”国家规划统编教材《实验针灸学》中的大鼠标准穴位图谱进行定位,针刺0.2~0.3寸,进针后接电子针疗仪,左侧足三里与关元配穴,右侧足三里与同侧阿是穴配穴,采用疏密波,强度通过观察针柄端以出现轻微抖动,每

次留针 20 min;艾灸组大鼠固定于自制鼠板上(鼠板上安有固定艾条装置)艾灸“足三里”“关元”和“阿是穴”,离穴位处皮肤 2 cm 处悬灸 20 min。4 组大鼠均于造模第 2 天开始干预,每天 1 次,7 次为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程。

### 1.5 取材

干预结束后第 2 天,在无菌超净台下操作,将大鼠腹腔麻醉处死后开腹取出脾脏中段,放入装有生理盐水的试管备用。

### 1.6 指标检测

1.6.1 右后足跖容积测量 干预第 21 天,使用足跖容积测量仪测量足跖关节容积,每只足测量 3 次,记录读数取平均数。

1.6.2 关节炎指数评分 炎症出现后,每 3 天评估关节炎指数评分,以便观察各组大鼠的继发病变。评分标准<sup>[9]</sup>如下:0 分,无红肿;1 分,跖关节出现轻微肿胀;2 分,踝关节到跖关节或掌关节肿胀;3 分,踝关节以下足爪出现肿胀;4 分,包括踝关节及以下足爪出现肿胀。分别记录四肢关节炎指数评分,统计总分,每只大鼠最多评 12 分。

1.6.3 流式细胞术检测 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞数据 此操作在无菌超净台上完成,首先分离出脾脏淋巴细胞悬浮液,将取出的脾脏组织(从大鼠体内取出脾脏到进行分离不能超过 1 h)放入培养皿上的 200 目尼龙网上,使用移液枪放入 4~5 mL 淋巴细胞分离液(取用前摇匀)到脾脏上,进行研磨,研磨时幅度不宜过大,直至培养皿中的液体变色明显且脾脏只剩些许结缔组织。把研磨后悬有脾脏细胞的分离液转移到 15 mL 离心管中,立即覆盖 200~500  $\mu$ L 的 RPMI-1640 培养基后,室温,放入离心机以 800 r/min、半径约为 8 cm 离心 30 min。离心结束后会出现细胞分层,吸出淋巴细胞层后,加入 10 mL RPMI-1640 培养基后颠倒洗涤。室温,250 r/min、半径约为 8 cm 离心 10 min 后立即收集细胞,倾倒入清液,用 PBS 溶液重悬细胞得到淋巴细胞悬浮液。然后,进行裂红孵育,用移液枪将淋巴细胞悬浮液加入带滤网的 5 mL 流式管中,加入 1  $\mu$ L CD4 抗体;将样本与抗体用涡旋振荡器混匀,在室温(25  $^{\circ}$ C)下避光孵育 15 min;所得混合物中加入 3 mL PBS 缓冲液,1000 r/min、半径约为 8 cm 离心 5 min,弃上清液;用 500  $\mu$ L PBS 缓冲液重悬即得到待测样品。同法不加抗体设置阴性管。最后,将待测样品和阴性管冰上保存尽

快进行上机检测,得出 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞数据结果,使用 Flowjo 软件进行分析,得出结果。

### 1.7 统计学分析

数据分析应用 SPSS 26.0 软件处理,本实验所有数据均为计量资料,以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,符合正态分布且方差齐者,组间比较采用单因素方差分析,均以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

空白组大鼠一般情况良好;模型组大鼠于造模第 9 天后足出现不均匀红斑或红肿,在第 15~18 天症状到达最高峰,全身出现继发性炎症,饮食减少,体质量与其他 3 组相比增长缓慢;电针组和艾灸组饮食正常,且肉眼可见大鼠后足跖肿胀度明显小于模型组。

### 2.2 各组大鼠足跖容积比较

干预第 21 天,与空白组相比,模型组足跖容积明显增大( $P<0.01$ );与模型组相比,电针组足跖容积明显减小( $P<0.05$ ),艾灸组显著减少( $P<0.01$ );而电针组与艾灸组足跖容积比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见图 1。

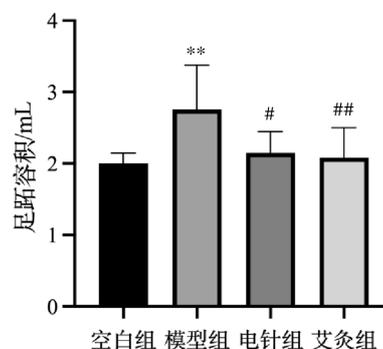


图 1 干预第 21 天各组大鼠足跖容积比较

注:与空白组相比,\*\* $P<0.01$ ;与模型组相比,# $P<0.01$ ,<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

### 2.3 各组大鼠关节炎指数评分比较

干预第 21 天,空白组大鼠评分为 0 分,与空白组相比,模型组、电针组、艾灸组关节炎指数评分显著增大( $P<0.01$ );与模型组相比,电针组关节炎指数评分显著减小( $P<0.01$ ),艾灸组明显减少( $P<0.05$ );而电针组与艾灸组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见图 2。

### 2.4 各组大鼠 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量比较

干预第 21 天,与空白组相比,模型组大鼠 CD4<sup>+</sup>T

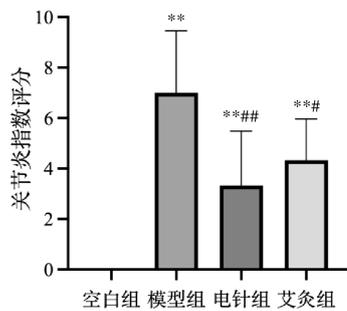


图2 干预第21天各组大鼠关节炎指数评分比较

注:与空白组相比,\*\* $P<0.01$ ;与模型组相比,### $P<0.01$ ,# $P<0.05$ 。

淋巴细胞数量显著增多( $P<0.01$ );与模型组相比,电针组、艾灸组 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量均显著减少( $P<0.01$ );而电针组与艾灸组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见图3—4。

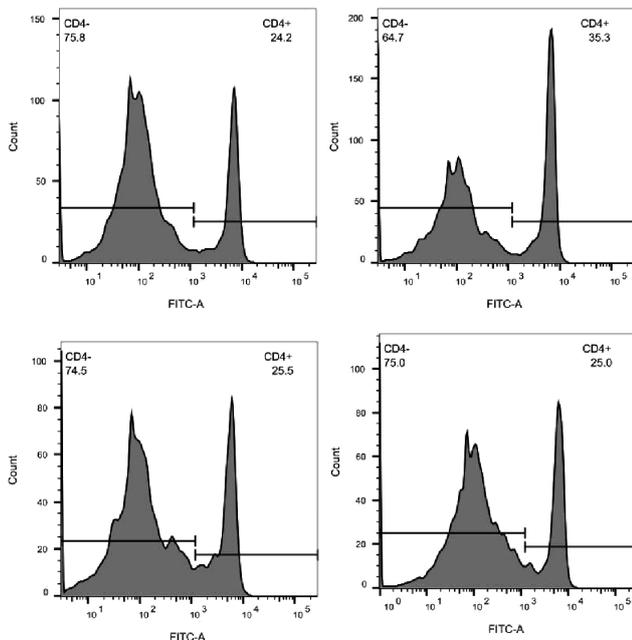


图3 各组大鼠脾内 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞结果

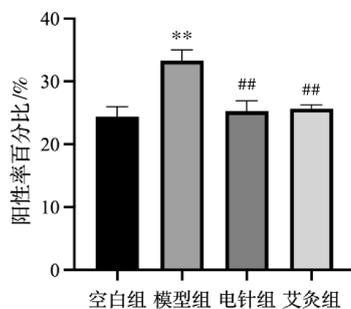


图4 各组大鼠脾内 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞比较

注:与空白组相比,\*\* $P<0.01$ ;与模型组相比,## $P<0.01$ 。

### 3 讨论

中医学中,将 RA 归入“痹病”范畴,病因多为正

气不足、复感外邪所致,中医治疗中针灸疗效肯定,已成为重要治疗手段之一。本课题组前期研究表明,电针治疗 AA 大鼠能有效缓解大鼠足跖肿胀程度、降低致炎因子表达、缓解关节局部炎症<sup>[10-11]</sup>。钟玉梅等<sup>[12]</sup>发现艾灸通过调节脾脏膜型程序性细胞死亡配体 1、血清可溶性程序性死亡蛋白 1 的表达,抑制 T 细胞的过度活化,缓解 RA 炎性反应。与这些研究结果一致,本实验中模型大鼠足跖容积明显增大( $P<0.01$ )、关节炎指数评分显著增大( $P<0.01$ ),经电针干预后足跖容积明显降低( $P<0.05$ )、关节炎指数评分明显降低( $P<0.01$ ),艾灸干预后足跖容积明显降低( $P<0.01$ )、关节炎指数评分明显降低( $P<0.05$ );而电针组与艾灸组相比后足跖容积、关节炎指数评分差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),提示电针与艾灸在缓解 AA 大鼠关节炎反应具有类似效果。

多因素相互作用导致的免疫耐受紊乱是 RA 发病的中心环节,RA 的发病机制主要为 T 淋巴细胞等免疫细胞浸润的慢性滑膜炎,且存在于滑膜下层的成纤维细胞增殖并导致软骨损伤<sup>[13-14]</sup>。CD4<sup>+</sup>T 细胞是其效应细胞,在一定程度上影响 RA 的发生与发展<sup>[15]</sup>。大部分 RA 病人外周血单个核细胞中均伴有 CD4<sup>+</sup>T 细胞活化<sup>[16]</sup>,且在关节积液中存在 CD4<sup>+</sup>T 细胞的高度扩增<sup>[17]</sup>,提示 CD4<sup>+</sup>T 细胞可能是缓解滑膜炎症的靶点之一。大鼠 AA 模型是一种 T 细胞介导的免疫性炎症动物模型<sup>[18-19]</sup>,结核分枝杆菌中一个相对分子量为 65 kDa 热休克蛋白(heat shock protein 65, HSP65)与大鼠关节软骨(cartilago articularis, CII)的自身抗原 60 kDa 热休克蛋白(heat shock protein 60, HSP60)有高度相似的保守序列,可以通过分子模拟或交叉反应,激活原来处于静止状态的针对 CII 抗原为主的 T 淋巴细胞克隆,从而引起关节的自身免疫反应<sup>[20-21]</sup>。研究证明,CD4<sup>+</sup>T 细胞缺陷小鼠 RA 发病率更低<sup>[22]</sup>。进一步研究提示,CD4<sup>+</sup>T 细胞在 RA 发病过程中的重要性,维持机体免疫稳态,对于维持正常免疫功能具有重要意义<sup>[23-24]</sup>。研究发现,悬灸法能够降低 RA 大鼠血清抗体类风湿因子表达,从而改善免疫功能<sup>[25]</sup>。电针可以通过调节 T 淋巴细胞改善机体免疫功能<sup>[26]</sup>。本研究也发现,模型组大鼠脾脏 CD4<sup>+</sup>T 细胞显著增多( $P<0.01$ ),电针、艾灸干预后,CD4<sup>+</sup>T 细胞数量均显著减少( $P<0.01$ ),提示电针与艾灸均可抑制 CD4<sup>+</sup>T 细胞增殖,缓解炎症反应;同时,电针组与艾灸组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),这提示电针和艾灸在调节脾脏 CD4<sup>+</sup>T 细胞数

量等方面表现出类似效应。因此,本研究认为电针、艾灸在改善 RA 炎症症状及其免疫方面的作用机制均与降低 AA 大鼠脾脏内 CD4<sup>+</sup>T 细胞数量,抑制其增殖,进而缓解炎症反应有关。

综上所述,本研究认为电针和艾灸在改善 RA 症状及免疫方面的作用机制具有类似效应,即均可通过抑制脾脏 CD4<sup>+</sup>T 细胞增殖,减轻促炎效应,改善 RA 免疫功能,在一定程度上维持了机体免疫稳态,从而减轻病情,这为电针、艾灸治疗 RA 提供了一定的证据基础。此外,本研究尚存在一些局限性,CD4<sup>+</sup>T 细胞的异常增殖、分化是 RA 早期免疫耐受紊乱的核心,本研究仅探讨了电针与艾灸治疗对 CD4<sup>+</sup>T 细胞增殖的影响,未涉及异常分化。因此,在后续的研究中,可增加 CD4<sup>+</sup>T 细胞异常分化相关指标如 Th1/Th2、Th17/Treg 的检测来完善研究,同时进一步扩大样本量进行重复,以增加信度。

## 参考文献

- [1] 李 佳,李柏村,蔡国伟,等.针灸足三里对佐剂性关节炎模型大鼠胃肠动力的调节作用[J].中国组织工程研究,2022,26(26):4141-4146.
- [2] 武上雯,李 桓,李松伟.基于作用机制探讨中药复方与生物制剂治疗类风湿关节炎概况[J].中华中医药学刊,2022,40(8):112-117.
- [3] 黄亚蓉,耿 文,李 清,等.针灸对类风湿关节炎的免疫调节作用研究进展[J].国际中医中药杂志,2022,44(1):114-121.
- [4] 王 萌,李 佳,李 静.温针灸足三里、肾俞对类风湿性关节炎模型 RhoA 蛋白表达的影响[J].湖北中医药大学学报,2016,18(6):17-20.
- [5] 关于发布《关于善待实验动物的指导性意见》的通知[J].畜牧兽医学科技信息,2007(4):35-36.
- [6] 于 坤,徐枝芳,余楠楠,等.佐剂性和胶原诱导性关节炎模型比较分析[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(1):106-109.
- [7] 杨俊玲,卢 军,赵翡翠,等.类风湿性关节炎实验动物模型的研究进展[J].西北药学杂志,2015,30(3):329-332.
- [8] AI K, LI Y L, QI F, et al. Effect of electroacupuncture on c-IAP1 mRNA and c-IAP2 mRNA in synovial tissues of rats with adjuvant arthritis[J]. Journal of Acupuncture and Tuina Science, 2019, 17(1): 16-23.
- [9] ARSENAULT A L, LHOTAK S, HUNTER W L, et al. Taxol involvement of collagen-induced arthritis: Ultrastructural correlation with the inhibition of synovitis and neovascularization[J]. Clinical Immunology and Immunopathology, 1998, 86(3): 280-289.
- [10] 龙轶映,张 亮,祁 芳,等.电针对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织中 mTOR 磷酸化水平的影响[J].湖南中医药大学学报,2021,41(12):1881-1885.
- [11] 祁 芳,李艳玲,艾 坤,等.电针对佐剂性关节炎大鼠踝关节滑膜细胞胞浆内 IκB 磷酸化的影响[J].湖南中医药大学学报,2020,40(12):1494-1498.
- [12] 钟玉梅,吴 菲,罗小超,等.基于 PD-1/PD-L1 信号通路艾灸治疗类风湿性关节炎的机制研究[J].中国针灸,2020,40(9):976-982.
- [13] WEYAND C M, GORONZY J J. Immunometabolism in the development of rheumatoid arthritis[J]. Immunological Reviews, 2020, 294(1): 177-187.
- [14] LITTLEJOHN E A, MONRAD S U. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis[J]. Primary Care, 2018, 45(2): 237-255.
- [15] 刘 健,文建庭,万 磊,等.类风湿关节炎中医学病机的分子生物学机制探讨[J].风湿病与关节炎,2020,9(9):48-52.
- [16] 黄自坤,李 雪,邓 桢,等.类风湿关节炎患者外周血 CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞 TIGIT 的表达和意义[J].中华微生物学和免疫学杂志,2017,37(5):325-332.
- [17] FISCHER J, DIRKS J, KLAUSSNER J, et al. Effect of clonally expanded PD-1highCXCR5-CD4<sup>+</sup> peripheral T helper cells on B cell differentiation in the joints of patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis[J]. Arthritis & Rheumatology, 2022, 74(1): 150-162.
- [18] ANDERTON S M, VAN DER ZEE R, PRAKKEN B, et al. Activation of T cells recognizing self 60-kD heat shock protein can protect against experimental arthritis[J]. The Journal of Experimental Medicine, 1995, 181(3): 943-952.
- [19] HOLOSHITZ J, NAPARSTEK Y, BEN-NUN A, et al. Lines of T lymphocytes induce or vaccinate against autoimmune arthritis[J]. Science, 1983, 219(4580): 56-58.
- [20] HOLMDAHL R, GOLDSCHMIDT T J, KLEINAU S, et al. Arthritis induced in rats with adjuvant oil is a genetically restricted, alpha beta T-cell dependent autoimmune disease[J]. Immunology, 1992, 76(2): 197-202.
- [21] VAN EDEN W, HOLOSHITZ J, NEVO Z, et al. Arthritis induced by a T-lymphocyte clone that responds to Mycobacterium tuberculosis and to cartilage proteoglycans[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1985, 82(15): 5117-5120.
- [22] EHINGER M, VESTBERG M, JOHANSSONÅ C M, et al. Influence of CD4 or CD8 deficiency on collagen-induced arthritis[J]. Immunology, 2001, 103(3): 291-300.
- [23] LI X Y, XU H H, HUANG J, et al. Dysfunctions, molecular mechanisms, and therapeutic strategies of regulatory T cells in rheumatoid arthritis[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 716081.
- [24] ELYAHU Y, HEKSELMAN I, EIZENBERG-MAGAR I, et al. Aging promotes reorganization of the CD4 T cell landscape toward extreme regulatory and effector phenotypes[J]. Science Advances, 2019, 5(8): eaaw8330.
- [25] 马重兵,朱田田,刘安国,等.悬灸对湿热痹阻型 RA 大鼠类风湿因子表达影响的研究[J].时珍国医国药,2018,29(11):2789-2791.
- [26] 余曙光,唐 勇,刘旭光.电针对类风湿关节炎大鼠 T 细胞凋亡的影响[J].成都中医药大学学报,2002,25(1):25-27.