

本文引用: 丁强盛, 吴庆泽, 瞿启睿, 张 亮, 刘 梨, 张 泓, 艾 坤, 祁 芳. 电针对佐剂性关节炎大鼠 TKS5 蛋白表达及 Th1、Th17 的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(2): 267–273.

电针对佐剂性关节炎大鼠 TKS5 蛋白表达及 Th1、Th17 的影响

丁强盛¹, 吴庆泽¹, 瞿启睿¹, 张 亮², 刘 梨³, 张 泓¹, 艾 坤^{1*}, 祁 芳^{1*}

1. 湖南中医药大学针灸推拿与康复学院, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学继续教育学院, 湖南 长沙 410208;

3. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410208

[摘要] **目的** 观察电针对佐剂性关节炎(AIA)大鼠关节滑膜组织中酪氨酸激酶底物 5(TKS5)蛋白表达及辅助性 T 细胞 1(Th1)、辅助性 T 细胞 17(Th17)主要标记物 γ -干扰素(INF- γ)、白细胞介素 17A(IL-17A)的影响, 探讨其可能作用机制。**方法** 将 36 只 SPF 级 SD 大鼠按体质量分层后再随机分为空白组、模型组、电针组、药物组, 每组 9 只; 采用不完全弗式佐剂建立大鼠模型, 于造模后第 1 天对电针组大鼠进行电针足三里、关元、阿是穴干预, 连续干预 21 d; 药物组给予甲氨蝶呤灌胃给药, 每周 2 次, 连续干预 3 周, 共 6 次。采用足趾容积测量仪检测大鼠后肢足趾容积; HE 染色观察关节滑膜组织病理形态改变; Western blot 检测滑膜组织中 TKS5 的蛋白表达; 免疫荧光检测滑膜组织中丝状肌动蛋白(F-actin)、皮层肌动蛋白(Cortactin)和 INF- γ 、IL-17A 的阳性率。**结果** 与空白组比较, 模型组大鼠足趾容积显著增大($P<0.01$), HE 染色结果显示模型组滑膜组织增生、炎性细胞大量浸润, 滑膜组织中 TKS5 蛋白表达显著升高($P<0.01$), 滑膜组织中 F-actin、Cortactin、INF- γ 、IL-17A 阳性表达显著增高($P<0.01$)。与模型组比较, 电针组、药物组大鼠足趾容积减小($P<0.05$, $P<0.01$), HE 染色结果可见两组滑膜组织炎性浸润情况明显改善, 滑膜组织中 TKS5 蛋白表达均降低($P<0.05$, $P<0.01$), 滑膜组织中 F-actin、Cortactin、INF- γ 、IL-17A 阳性表达均降低($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 电针改善 AA 模型大鼠关节滑膜炎症, 其机制可能与调节 TKS5 蛋白表达进而抑制炎性效应 T 细胞 Th1、Th17 的高度运动有关。

[关键词] 佐剂性关节炎; 电针; 酪氨酸激酶底物 5; 辅助性 T 细胞 1; 辅助性 T 细胞 17; 丝状肌动蛋白; 皮层肌动蛋白

[中图分类号] R245

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.02.010

Effects of electroacupuncture on TKS5 protein expression, Th1, and Th17 in rats with adjuvant arthritis

DING Qiangsheng¹, WU Qingze¹, QU Qirui¹, ZHANG Liang², LIU Li³, ZHANG Hong¹, AI Kun^{1*}, QI Fang^{1*}

1. School of Acupuncture-moxibustion, Tuina and Rehabilitation, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. School of Continuing Education, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

3. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

[Abstract] **Objective** To observe the effects of electroacupuncture on tyrosine kinase substrate 5 (TKS5) protein expression and the key markers of T helper 1 (Th1) and T helper 17 (Th17) cells, namely interferon gamma (INF- γ) and interleukin-17A (IL-

[收稿日期] 2024-09-22

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82074565); 湖南省自然科学基金青年项目(2022JJ40304)。

[通信作者] * 祁 芳, 女, 硕士, 讲师, E-mail: 761415640@qq.com; 艾 坤, 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: aikun650@qq.com。

17A), in the synovial tissue of rats with adjuvant-induced arthritis (AIA), and to explore its possible mechanism of action. **Methods** A total of 36 SPF grade SD rats were stratified by body weight and then randomly divided into blank group, model group, electroacupuncture group, and medication group, with nine rats in each group. Rat models were established using incomplete Freund's adjuvant. On the first day after modeling, electroacupuncture was applied to the electroacupuncture group at "Zusanli" (ST36), "Guanyuan" (CV4), and "Ashi points" for 21 consecutive days. Rats in the medication group were gavaged with methotrexate twice a week for three weeks, for a total of six doses. The hind toe volume of rats was measured using a paw volume meter. HE staining was used to observe the histopathological changes in synovial tissue of joints; Western blot was used to determine TKS5 protein expression in the synovial tissue; and immunofluorescence was used to measure the positive rates of filamentous actin (F-actin), cortactin, IFN- γ , and IL-17A in synovial tissue. **Results** Compared with the blank group, the toe volume of rats in the model group significantly increased ($P<0.01$). HE staining showed synovial tissue hyperplasia and massive inflammatory cell infiltration in the model group. The TKS5 protein expression in the synovial tissue significantly increased ($P<0.01$), and the positive expressions of F-actin, cortactin, IFN- γ , and IL-17A in the synovial tissue also significantly increased ($P<0.01$). Compared with the model group, the toe volume of rats in the electroacupuncture group and medication group decreased ($P<0.05$, $P<0.01$). HE staining showed significantly reduced inflammatory infiltration of synovial tissue in both groups, as well as reduced TKS5 protein expression ($P<0.05$, $P<0.01$) and the positive expressions of F-actin, cortactin, IFN- γ , and IL-17A in synovial tissue ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion** Electroacupuncture reduces synovial inflammation in AA rat models, and its mechanism may be related to regulating TKS5 protein expression, thereby inhibiting the hypermotility of inflammatory effector T cells, including Th1 and Th17.

[**Keywords**] adjuvant-induced arthritis; electroacupuncture; tyrosine kinase substrate 5; T helper 1 cells; T helper 17 cells; filamentous actin; cortactin

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵蚀性关节炎为主的自身免疫性疾病^[1],其临床主要表现为多发性、对称性关节炎^[2]。RA的全球患病率为0.5%~1.3%^[3]。当前RA的治疗仍以西药治疗、关节置换手术治疗为主,但存在手术治疗费用高及药物不良反应等。电针治疗作为一种绿色、安全、高效的方法,其疗效显著,不良反应小,成为近年来研究的热点。已有大量临床和基础研究表明,电针治疗RA疗效确切^[4-5]。本课题组前期研究已证实,电针治疗佐剂性关节炎(adjuvant-induced arthritis, AIA)模型大鼠足三里、关元、阿是穴能有效改善关节滑膜炎症,且早期介入干预疗效显著^[6-7]。目前,研究表明辅助性T细胞1(helper T cell, Th1)、辅助性T细胞17(helper T cell, Th17)高度运动入侵滑膜组织是关节滑膜炎症发生发展的核心原因^[8]。丝状肌动蛋白(F-actin)是构成细胞骨架的重要部分,主控着T细胞的运动^[9]。皮层肌动蛋白(Cortactin)是一种在皮质亚细胞局部聚集且能与F-actin结合的蛋白质^[10]。F-actin和Cortactin在酪氨酸激酶底物5(tyrosine kinase substrate 5, TKS5)的调控下共同参与了效应T细胞Th1、Th17的高度运动,Th1、Th17产生的细胞因子会与关节中驻留的巨噬细胞、滑膜细胞等相互作用,产生降解酶和炎性细胞因子侵袭

滑膜,诱发关节滑膜炎^[11-13]。因此,抑制Th1、Th17在关节滑膜的累积进而改善免疫功能、减轻关节滑膜炎是治疗RA的重要课题。故本研究从免疫的角度出发,以效应T细胞Th1、Th17的高度运动为切入点,选择AA模型大鼠为研究对象,观察电针足三里、关元、阿是穴对AA模型大鼠TKS5蛋白表达及F-actin、Cortactin的募集情况对Th1、Th17高度运动的影响,在一定程度上揭示电针治疗AA大鼠的有效机制,为临床应用提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组

由北京维通利华实验动物公司提供SPF级SD雄性大鼠36只,体质量90~110 g,大鼠适应性喂养5~7 d,分笼饲养于温度24~26℃、湿度50%~70%的湖南中医药大学动物实验中心。按体质量分层后再从36只大鼠随机抽取9只作为空白组,其余27只作为造模组。造模结束后,将27只模型大鼠再次随机分为模型组、电针组、药物组,每组9只。动物实验经由湖南中医药大学实验动物伦理委员会批准,伦理编号为DWDG-202311200002,实验过程遵照《关于善待实验动物的指导性意见》进行。

1.2 主要试剂与仪器

甲氨蝶呤(美国AbMole Bioscience公司,批号:

M2228);灭活结核分枝杆菌(美国 BD 公司,批号:231141);ECL 发光液(美国 Advanta 公司,批号:K-12045-D50);TKS5 抗体(美国 Proteintech,批号:18976-1-AP);F-actin 抗体、Cortactin 抗体、 γ -干扰素(interferon- γ 、INF- γ)抗体、白细胞介素-17A(interleukin-17A, IL-17A)抗体(湖南艾方生物科技有限公司,批号:bs-1571R、AF300644、af02446、DF6127)。

华佗牌电针治疗仪(苏州医疗用品有限公司,型号:SDZ-II 型);足趾容积测量仪(济南益廷科技发展有限公司,型号:YLS-7C);病理切片机(上海徕卡仪器有限公司,型号:RM2016)。

1.3 模型制备

本实验采用不完全弗式佐剂建立大鼠模型,将灭活结核分枝杆菌和矿物油研磨至所得溶液变为清亮无明显悬浮杂质,最后配制成浓度为 3 mg/mL;将麻醉后的大鼠放入特制的盒中固定,在乙醇消毒后用微量注射器按照 0.1 mL/只的标准缓慢注射不完全弗式佐剂造模;大鼠造模后,第 3 天开始出现炎症症状,第 9~12 天关节肿胀程度显著,并出现体质量减少、皮温升高、尾根部溃烂、足趾容积增大,提示造模成功^[14-16]。

1.4 干预方法

设定造模当天为实验的第 0 天,在实验的第 1 天给予电针组大鼠电针干预。将大鼠固定于特制鼠板上,用一寸针直刺大鼠双侧足三里、关元及阿是穴 0.2~0.3 寸,穴位参照“十三五”国家规划统编教材《实验针灸学》中大鼠标准穴位图谱定位^[1]。电针仪选用疏密波(频率 10 Hz/50 Hz),强度以针身轻微颤为度,治疗频次和时间分别为 1 次/d、20 min/次,连续治疗 21 d。

空白组、模型组、药物组同频次和同时间仅捆绑,但不进行电针干预。药物组根据人体临床剂量与大鼠体质量关系进行换算予以甲氨蝶呤灌胃干预:将甲氨蝶呤粉剂配制成 0.35 mg/kg 后灌胃给药^[17],每周一、周四进行灌胃,连续干预 3 周,共 6 次。

1.5 取材方法

电针治疗 21 d 结束后,在麻醉状态下取大鼠膝关节放入多聚甲醛溶液中固定 5~7 d,再放置于 EDTA 脱钙液中脱钙,直至骨质软化后分别用于 HE 染色和免疫荧光检测。打开大鼠下肢,暴露滑膜组织后,在冰上用小动物手术剪小心剪去与其相连

的组织,进行后续的 Western blot 检测。

1.6 观察指标及检测方法

1.6.1 大鼠足趾容积测量 使用足趾测量仪对 36 只大鼠在造模后第 0、6、9、12、15、18、21 天的同一时间点进行双侧后肢足趾容积检测和记录。测量后选取左侧测量 3 次后的平均值进行数据分析,且连续测量 3 次数据之间的误差应控制在 0.05 之内。

1.6.2 大鼠滑膜组织 HE 检测 将脱钙后的大鼠滑膜组织进行石蜡包埋成块、石蜡切片、脱蜡、洗蜡、HE 染色、脱水透明,最后滴加中性树胶封片后置于镜下观察。

1.6.3 大鼠滑膜组织免疫荧光检测 将脱钙后的大鼠滑膜组织进行石蜡包埋、切片、脱蜡,抗原修复,加入血清封闭 1 h,滴加 IFN- γ 、IL-17A、F-actin、Cortactin 一抗后过夜,复温后滴加二抗孵育再清洗,滴加自发光淬灭剂后封片,于镜下观察并计算阳性表达率。

1.6.4 大鼠滑膜组织中 TKS5 蛋白含量 Western blot 检测 首先提取大鼠滑膜组织蛋白,在酶标仪检测蛋白浓度后配制上样液。制胶上样后电泳,随后转膜,配制脱脂奶粉封闭,洗膜孵育一抗后 4 ℃过夜,第 2 天洗膜孵育二抗之后显影,并分析内参蛋白和 TKS5 蛋白灰度值。

1.7 统计学分析

数据整理完成后使用 SPSS 28.0 进行数据分析,计量资料均以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,满足正态性及方差齐性采用单因素方差分析,不满足使用非参数检验进行分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况

空白组大鼠一般情况正常;模型组大鼠于造模后第 3 天出现皮温升高表现,第 9 天开始出现体质量减少、足趾肿胀、耳部出现小结节、尾根部溃烂等全身继发性症状,并在第 15~18 天出现高峰期;电针组大鼠较模型组足趾肿胀减轻,体质量稍增加;药物组大鼠较模型组足趾肿胀轻,体质量增加,精神状态一般。

2.2 各组大鼠后足趾容积测量

在实验的第 0 天,4 组之间足趾容积比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);第 15 天,与空白组相比,

模型组足趾容积肿胀显著增大($P<0.01$);第 21 天,与模型组相比,电针组大鼠的足趾容积肿胀减小($P<0.05$),药物组大鼠的足趾容积肿胀显著减小($P<0.01$)。详见图 1。

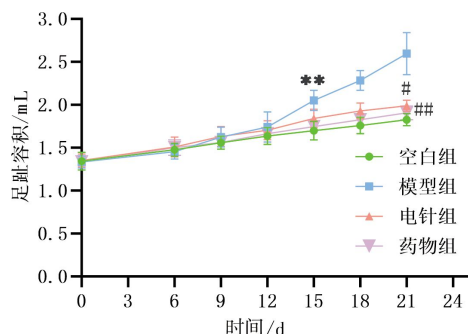


图 1 各组大鼠造模前后各时点足趾容积比较($\bar{x}\pm s, n=9$)

Fig.1 Comparison of toe volume among different groups of rats at various time points before and after model establishment ($\bar{x}\pm s, n=9$)

注:与空白组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,# $P<0.01$ 。

2.3 各组大鼠滑膜组织形态学比较

空白组滑膜组织结构规则且形态完整,无炎症细胞浸润;与空白组相比,模型组滑膜组织增生,炎症细胞大量浸润;与模型组相比,电针组和药物组滑膜组织炎症细胞浸润情况显著改善。详见图 2。

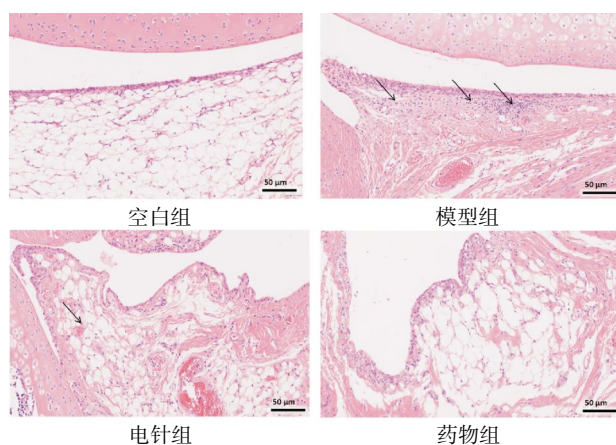


图 2 各组大鼠膝关节滑膜组织病理形态学结果($\times 400$)

Fig.2 Histopathologic results of synovial tissue of knee joint in each group of rats ($\times 400$)

注:箭头标记的是炎症细胞浸润。

2.4 各组大鼠滑膜组织 F-actin、Cortactin 阳性表达比较

与空白组比较,模型组大鼠滑膜组织中 F-actin、Cortactin 阳性表达显著增高($P<0.01$);与模型组比

较,电针组大鼠滑膜组织中 F-actin、Cortactin 阳性表达降低($P<0.05$),药物组大鼠滑膜组织中 F-actin 阳性表达显著降低($P<0.01$)、Cortactin 阳性表达降低($P<0.05$)。详见图 3。

2.5 各组大鼠滑膜组织 IFN- γ 、IL-17A 阳性表达比较

与空白组比较,模型组大鼠滑膜组织中 IFN- γ 、IL-17A 阳性表达显著增高($P<0.01$);与模型组比较,电针组和药物组大鼠滑膜组织中 IFN- γ 、IL-17A 阳性表达均显著降低($P<0.01$)。详见图 4。

2.6 各组大鼠滑膜组织中 TKS5 蛋白含量比较

与空白组比较,模型组大鼠滑膜组织中 TKS5 的蛋白表达量显著升高($P<0.01$);与模型组比较,电针组大鼠滑膜组织中 TKS5 的蛋白表达量降低($P<0.05$),药物组大鼠滑膜组织中 TKS5 的蛋白表达量显著降低($P<0.01$)。详见图 5。

3 讨论

RA 属于中医学“痹病”范畴,中医病名为“尪痹”^[18],病因多与正气不足、外邪侵袭有关。素体虚弱,腠理不密,卫外不固,风寒湿邪乘虚侵袭,流注经络关节,气血运行不畅而形成痹病。总结而言,气血不足、营卫失调、脾胃虚弱、湿浊内生而致 RA 发病。现代医学研究表明,“气血不足、营卫失调”其本质即为“自身免疫紊乱,整体机能下降”,而脾胃虚弱、湿浊内生往往伴随炎症免疫失衡,细胞凋亡逃逸^[19]。“免疫紊乱”“炎症失衡”正是 RA 最突出的发病机制。研究证实,RA 是针灸疗法的适宜病种,能显著减轻疼痛及改善功能障碍^[20]。张阔等^[21]总结了近 50 年针刺治疗 RA 的选穴规律,研究后得出治疗频次最高的腧穴为足三里、关元等,故本实验选取足三里、关元及炎症累积足趾部位的阿是穴。其中,足三里为脾经腧穴,可培固后天之本、升发营卫、固卫机体正气;关元为任脉腧穴,下涵人体元气,针之可充足元气、颐养机体;阿是穴以足趾痛点为主,针之可疏通局部气血循环。三穴同用,以充足机体营卫之气为主,配合局部疏经通络止痛,共奏调节免疫、镇痛之效。

本研究结果显示:经不完全弗式佐剂造模后的

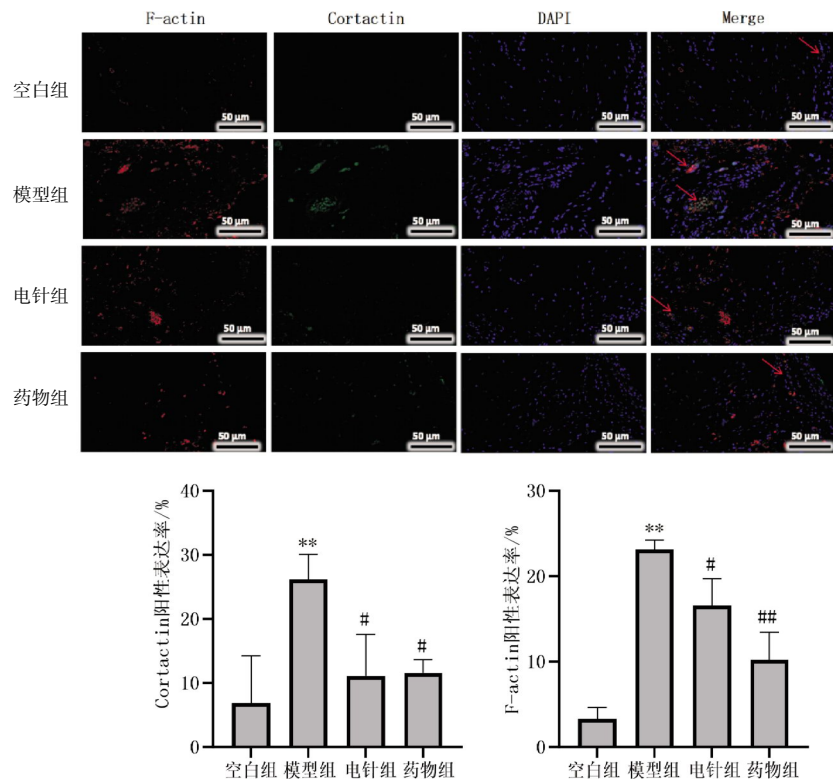


图 3 各组大鼠滑膜组织 F-actin、Cortactin 阳性表达率比较($\bar{x}\pm s, n=3$)

Fig.3 Comparison of the positive expression rates of F-actin and cortactin in synovial tissue among different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

注:F-actin 阳性细胞为红色,Cortactin 阳性细胞为绿色,DAPI 复染细胞核为蓝色;红色箭头表示 F-actin、Cortactin 共表达处;与空白组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$ 。

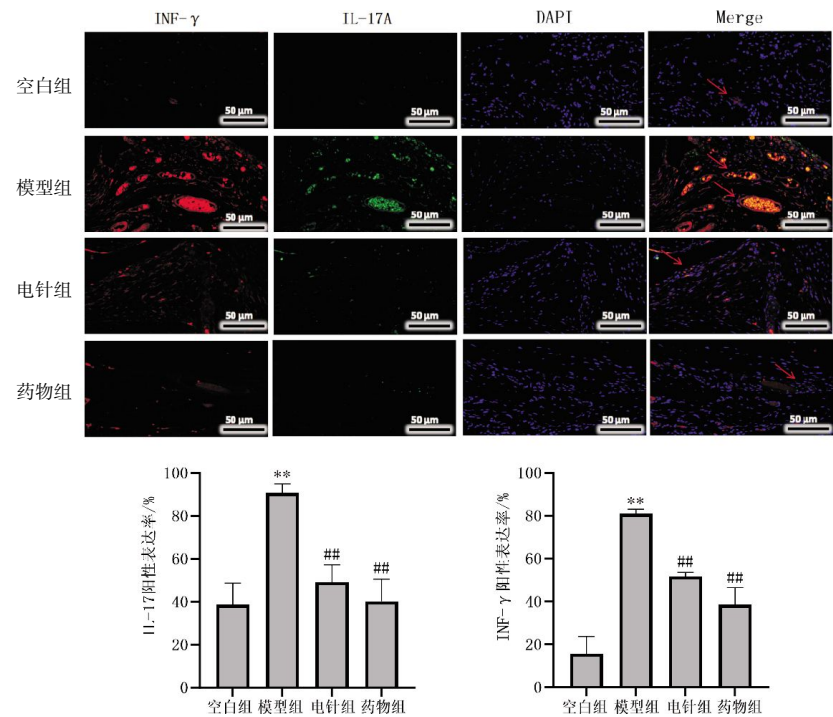


图 4 各组大鼠滑膜组织 INF- γ 、IL-17A 阳性表达率比较($\bar{x}\pm s, n=3$)

Fig.4 Comparison of positive expression rates of INF- γ and IL-17A in synovial tissue among different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

注:INF- γ 阳性细胞为红色,IL-17A 阳性细胞为绿色,DAPI 复染细胞核为蓝色,红色箭头表示 INF- γ 、IL-17A 共表达处;与空白组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,## $P<0.01$ 。

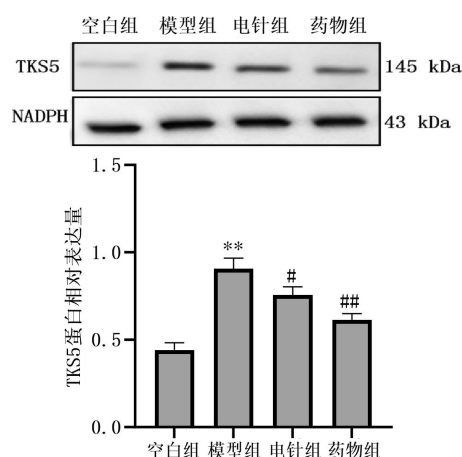


图5 各组大鼠滑膜组织中 TKS5 含量比较($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig.5 Comparison of TKS5 content in synovial tissue among different groups of rats ($\bar{x} \pm s, n=3$)

注:与空白组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$ 。

大鼠足趾容积肿胀程度增加,HE 染色显示受损后的关节滑膜组织增生,炎性浸润明显,滑膜组织中 TKS5 蛋白表达量较空白组明显升高,滑膜组织中 F-actin、Cortactin、INF- γ 和 IL-17A 阳性表达率显著增高。推测 TKS5 的表达升高,大量招募 F-actin、Cortactin 促进了炎性效应 T 细胞 Th1、Th17 的高度运动,诱发关节滑膜炎。经电针干预后,电针组足趾容积肿胀程度减小,HE 染色显示炎性浸润明显改善,滑膜组织中 TKS5 蛋白表达量较模型组降低,滑膜组织中 F-actin、Cortactin、INF- γ 和 IL-17A 阳性表达率降低。目前认为,Th1、Th17 的运动需要细胞突起的形成,由细胞骨架调节并最终实现细胞运动。TKS5 属于 Src 家族,富含多种结构域,是一种促进细胞突起形成和稳定的衔接分子,是肿瘤细胞转移研究中被高度关注的一种物质,其对肿瘤细胞足小体、侵袭性伪足的形成发挥至关重要的作用^[22-24]。RA 初始 CD4⁺T 细胞中主要的葡萄糖代谢途径是磷酸戊糖途径而非糖酵解途径^[25-26],而 RA 初始 CD4⁺T 细胞内葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)的过度表达,是葡萄糖代谢分流到磷酸戊糖途径的直接原因,这会激活相关信号通路从而引起脂肪酸合成增加,进而上调 TKS5 的表达^[27]。在 RA 患者中,TKS5 能够招募大量的 F-actin 和 Cortactin 聚集在 RA 初始 CD4⁺T 细胞的细胞膜宽基膜褶皱中,进而促使 Th1、Th17 高度运动,从而侵袭滑膜组织并建立持久的炎症浸润^[28-29]。研究

发现,F-actin 和 Cortactin 在 RA 患者来源的细胞中的表达比正常对照组高出近 7 倍^[21]。F-actin 在迁移细胞质膜处向外延伸成束,形成板状伪足和丝状伪足驱使细胞迁移^[30]。研究发现,Cortactin 通过调节微丝相关蛋白 2/3 复合物,使细胞形成更加稳定的侵袭伪足并促进细胞迁移、侵袭运动^[10,31-33]。

综上所述,电针从免疫的角度改善关节滑膜炎的机制可能与抑制 TKS5 的蛋白表达,进而降低 F-actin、Cortactin 的募集率,抑制炎性效应 T 细胞 Th1、Th17 的高度运动有关,从而良性调节免疫紊乱,改善关节滑膜炎。本研究为临床上电针治疗调节 RA 免疫紊乱提供了部分科学依据,有助于电针治疗 RA 在临床应用的进一步推广。但本研究也存在一些不足,如实验样本量不够多,电针干预 TKS5 的上下游信号通路还未深入验证,可在后续研究中进一步探索。

参考文献

- [1] 余曙光,徐 斌. 实验针灸学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2016: 287-290.
- [2] 温志华. 类风湿性关节炎发病机制的临床研究进展[J]. 临床医学, 2022, 42(7): 123-125.
- [3] MEADE T, JOYCE C, PERICH T, et al. Prevalence, severity, and measures of anxiety in rheumatoid arthritis: A systematic review[J]. Arthritis Care & Research, 2024, 76(2): 171-180.
- [4] 李世永,高希言,李胜男,等. 针灸联合补肾祛风湿中药治疗老年类风湿性关节炎的临床观察[J]. 世界中医药, 2023, 18(20): 2963-2966.
- [5] 刘 梨,龚志贤,李 鑫,等. 电针对类风湿性关节炎大鼠足趾滑膜组织 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(4): 995-998.
- [6] 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 I κ B 磷酸化的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(12): 1494-1498.
- [7] 赵凌云,张 亮,龙轶映,等. 电针调控 G6PD/NADPH 信号通路对佐剂性关节炎大鼠脾脏 CD4⁺T 淋巴细胞增殖的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(6): 1526-1530.
- [8] WEYAND C M, GORONZY J J. The immunology of rheumatoid arthritis[J]. Nature Immunology, 2021, 22(1): 10-18.
- [9] 李淑萍. 栀子苷与牛膝总皂苷单用及合用对佐剂性关节炎大鼠成纤维样滑膜细胞骨架蛋白 F-actin 的影响[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2017.
- [10] 龙 谦,罗 猛,刘 迪,等. 肺癌组织皮层肌动蛋白的表达及对肺癌细胞侵袭、迁移的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2017, 46(4): 414-419, 425.

- [11] LITTLEJOHN E A, MONRAD S U. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Primary Care*, 2018, 45(2): 237–255.
- [12] PETRELLI F, MARIANI F M, ALUNNO A, et al. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: One year in review 2022[J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2022, 40(3): 475–482.
- [13] YANG P, QIAN F Y, ZHANG M F, et al. Th17 cell pathogenicity and plasticity in rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2019, 106(6): 1233–1240.
- [14] 叶冠成, 陈光耀, 江雯欣, 等. 类风湿关节炎动物模型研究进展[J]. *安徽中医药大学学报*, 2019, 38(5): 88–92.
- [15] 祁芳, 李艳玲, 艾坤, 等. SD大鼠佐剂性关节炎模型的建立与评估[J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36(1): 23–26.
- [16] 黄淑敏, 钟森杰, 廖晓倩, 等. 基于中西医临床病症特点的类风湿性关节炎动物模型分析[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(19): 5152–5158.
- [17] 孙晓莹, 龙轶映, 赵凌云, 等. 电针对佐剂性关节炎大鼠膝关节滑膜 VEGF/Vav2/Rac1 信号通路的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(10): 1830–1837.
- [18] 许崇卿, 齐晓凤, 施杞, 等. 类风湿性关节炎之“痹”证外邪的现代理解[J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2016, 18(11): 1883–1890.
- [19] 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.
- [20] 苏虹, 粟胜勇, 羊璞, 等. 针灸治疗类风湿关节炎作用机制研究进展[J]. *针刺研究*, 2023, 48(5): 500–507.
- [21] 张阔, 徐媛, 丁沙沙, 等. 针刺治疗类风湿性关节炎选穴规律研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(6): 1128–1132.
- [22] SHEN Y, WEN Z K, LI Y Y, et al. Metabolic control of the scaffold protein TKS5 in tissue-invasive, proinflammatory T cells[J]. *Nature Immunology*, 2017, 18(9): 1025–1034.
- [23] JACOB A, LINKLATER E, BAYLESS B A, et al. The role and regulation of Rab40b-Tks5 complex during invadopodia formation and cancer cell invasion[J]. *Journal of Cell Science*, 2016, 129(23): 4341–4353.
- [24] BUSCHMAN M D, BROMANN P A, CEJUDO-MARTIN P, et al. The novel adaptor protein Tks4 (SH3PXD2B) is required for functional podosome formation[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2009, 20(5): 1302–1311.
- [25] WEYAND C M, GORONZY J J. Immunometabolism in early and late stages of rheumatoid arthritis[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2017, 13(5): 291–301.
- [26] WEYAND C M, SHEN Y, GORONZY J J. Redox-sensitive signaling in inflammatory T cells and in autoimmune disease[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2018, 125: 36–43.
- [27] YANG H C, WU Y H, YEN W C, et al. The redox role of G6PD in cell growth, cell death, and cancer[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1055.
- [28] TSOKOS G C. Fat T cells go to the joint[J]. *Nature Immunology*, 2017, 18(9): 955–956.
- [29] PATERSON E K, COURTNEIDGE S A. Invadosomes are coming: New insights into function and disease relevance[J]. *The FEBS Journal*, 2018, 285(1): 8–27.
- [30] 吴祖纯, 刘新光, 陈维春. 丝状肌动蛋白的组装及其生物学功能[J]. *生命的化学*, 2022, 42(5): 984–992.
- [31] SPILLANE M, KETSCHKE A, DONNELLY C J, et al. Nerve growth factor-induced formation of axonal filopodia and collateral branches involves the intra-axonal synthesis of regulators of the actin-nucleating Arp2/3 complex[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2012, 32(49): 17671–17689.
- [32] ILATOVSKAYA D V, PAVLOV T S, NEGULYAEV Y A, et al. Mechanisms of epithelial sodium channel (ENaC) regulation by cortactin: Involvement of dynamin[J]. *Cell and Tissue Biology*, 2012, 6(1): 52–59.
- [33] 林宇斌, 仲艾芳, 刘胜华, 等. 皮层肌动蛋白结合蛋白 Cortactin 研究进展[J]. *吉林医学*, 2018, 39(12): 2367–2371.

(本文编辑 匡静之)