

· 综述 ·

细胞因子与骨性关节炎软骨退变的研究现状

黄武君, 谈志龙, 白人骁

(天津医院骨科研究所, 天津 300211)

【摘要】 骨性关节炎是最常见关节疾患之一, 是导致中老年残疾的最常见原因, 严重危害着中老年人的生活质量。骨性关节炎的主要病理是软骨的改变, 软骨细胞分解和合成活动的平衡有助于维持软骨细胞外基质结构和功能的完整性, 而软骨细胞的这种平衡受到细胞因子制约, 本文就近年来细胞因子与 OA 软骨退变之间的研究现状综述。

【关键词】 细胞因子类; 骨性关节炎; 软骨

Status between the cytokines and the catabolism of cartilage on osteoarthritis HUANG Wu-jun, TAN Zhilong, BAI Ren-xiao The Institute of Orthopaedics of Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

ABSTRACT Osteoarthritis is one of the most common diseases of arthrosis, which is the first reason to result in disability of middle or old age, and severely affect the quality of people's life. The main pathological change of osteoarthritis is the cartilaginous change. The balance of the catabolism and anabolism of chondrocyte will conduce to maintain integrity structure and function of the extracellular matrix. Moreover, the balance is restricted by the cytokines. This article reviewed the status between the cytokines and catabolism of cartilage on osteoarthritis.

Key words Cytokines; Osteoarthritis; Cartilage

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是最常见关节疾患之一, 是导致中老年残疾的最常见原因, 严重危害着中老年人生活质量。OA 可以累及关节内所有组织, 包括软骨、滑膜、软骨下骨质、骨膜、韧带等等, 其中进行性的软骨丢失是 OA 主要病理表现。造成 OA 因素很多, 除了增龄、磨损、肥胖外还有生化、遗传等方面因素。另外, 细胞因子也与 OA 发生有关。在生理状态下, 软骨细胞的分解代谢和合成代谢处于平衡状态, 维持软骨细胞外基质结构和功能的完整性, 而细胞因子可以维持软骨细胞这种平衡, 也可以破坏这种平衡。因此, 细胞因子在 OA 发病机制中的作用成为当今医学领域中研究课题之一。本文将近年来细胞因子与 OA 软骨退变之间的研究现状作一综述。

细胞因子是由造血系统、免疫系统或炎症反应中活化细胞产生, 能调节细胞分化增值和诱导细胞发挥功能, 是激活型多功能多肽、蛋白质或糖蛋白, 是调节细胞之间相互作用的主要因子。就调节软骨细胞功能而言, 可以将细胞因子分为分解性细胞因子 (catabolic cytokines), 能让靶细胞产生使细胞外基质降解的产物, 包括白细胞介素 (interleukin, IL) -1, 17, 18 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 等; 调节性细胞因子 (modulatory cytokines), 具有调节其他细胞因子的作

用, 如 IL-6, 白血病抑制因子 (leukaemia inhibitory factor, LIF) 和 IL-11; 抑制性细胞因子 (anticatabolic or inhibitory cytokines), 能抑制或对抗分解性细胞因子的作用, 如 IL-4, 10, 13 和 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1 receptor antagonists, IL-1Ra); 合成性细胞因子 (anabolic cytokines), 充当生长或分化因子增加软骨细胞的合成活动, 如胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) -1, 转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) -1, 2, 3, 骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) -2, 4, 6, 7, 9, 13^[1]。

1 分解性细胞因子

IL 是指由各种白细胞产生介导细胞之间相互作用的细胞因子。至今得到公认的有 18 个, 分别命名 IL-1 ~ IL-18, 它们之间功能相差很大。其中 IL-1 是典型致炎细胞因子, 它在 OA 表达提示软骨基质处于降解病理状态中。IL-1 能刺激软骨细胞产生大多数蛋白水解酶, 包括能破坏软骨的蛋白水解酶, 如刺激组织金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 产生, 抑制组织金属蛋白酶 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP) 产生, 导致 MMPs 和 TIMP 比例失调, 最终引起软骨细胞外基质破坏。尿激酶型血浆酶原活化受体 (urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR) 在正常软骨中不表达, 而在 OA 软骨中表达, IL-1 在体外刺激软骨细胞产生 uPAR, uPAR 介导细胞周围蛋白水解可能是 IL-1 导致 OA 发

病的另一条途径^[2]。实验表明人类 OA 软骨自身能释放足够具有活性功能 L-1, 它可以调节内源性一氧化氮 (nitrogen monoxidum, NO), 前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 和 L-6, 已知 L-1 在体外可以刺激这些细胞因子的增加。L-1 可以通过诱导能影响软骨细胞的炎性介质来促进软骨退变及抑制软骨修复, 最终引导软骨自动降解并最终发展成 OA^[3]。

L-17和 L-18是另外两个可能介导软骨细胞分解反应的 L。L-17, L-18能增加人类软骨细胞 L-1的表达, 同时刺激 L-6, 诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, NOS), 环氧化酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2) 和 MMPs 的产生^[1]。L-17并不依赖 L-1来增加软骨蛋白聚糖退变, 或抑制蛋白聚糖合成^[4]。L-17对软骨细胞损害主要通过聚集蛋白聚糖水解酶, 而非 MMPs^[5]。在 L-17诱导的软骨蛋白聚糖丢失伴少量软骨腐蚀的关节中腺病毒过度表达, 增加由胶原诱导型关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 软骨腐蚀的发展^[4]。L-18在体内诱导 PGE₂ 产生中起主要作用, PGE₂ 能诱发关节软骨的退变^[6]。在动物模型中, L-18的缺乏和(或)用 L-18中抗体或 L-18结合蛋白来阻断 L-18, 均发现可以减少软骨的破坏和炎症^[7]。然而, 这些细胞因子是在 CIA 模型中自身免疫或炎症过程的产物。因此, 用抗 L-17和抗 L-18的方法来阻断 OA 的发生仍然需要更加深入研究。

TNF是能够引起肿瘤组织出血坏死, 并具有多方面功能的细胞因子。在软骨退变中起作用主要是 TNF-。已经证实 TNF- 在 RA 和其他炎症相关关节疾患中起破坏组织作用^[8]。TNF- 能增加蛋白激酶 R 的活化蛋白 (protein kinase R, PKR, - activating protein, PACT), PKR 的磷酸化, 真核细胞始动因子 2 (eukaryotic initiation factor 2-alpha) 的表达。TNF- 能调节软骨细胞 PKR 和 PACT 通路, 已知 PKR 在细胞因子诱导的信号通路中起作用, 显示了 TNF- 在软骨退变中一个新途径, 它可能在关节炎发病中起重要作用^[9]。

研究表明 TNF- 对软骨细胞作用与 L-1 相类似, 包括促进能降解基质的蛋白水解酶的产生, 抑制软骨基质合成。虽然, TNF- 的摩尔活性比 L-1 弱, 但是两种细胞因子能产生强烈协同效应^[8]。例如, 向小鼠、老鼠和兔子关节腔内注射重组 L-1 能激发关节软骨破坏, 但 L-1 和 TNF- 同时向关节腔注射时, 软骨的破坏程度比其中任何一种单独注射都强。从 RA 的动物模型中, 如 CIA, 得出这样的观念, TNF- 推动急性炎症反应, 而 L-1 维持炎症和导致软骨腐蚀^[8], 但还需更加深入地研究来证实这两种细胞因子之间的协同效应是否在 OA 中存在^[10]。TNF- 和 L-1 介导的软骨细胞中 NO 的增加是由于增加了 NOS^[11]。软骨细胞来源的 NO 通过自分泌方式产生促分解或抗合成的功效。例如, NO 已经被证实能抑制聚集蛋白聚糖合成, 增加 MMPs 活性。NO 可以提高软骨细胞对过氧化氢等氧化物的易损性, 是由于能抵制 IGF 促合成作用^[12]。除了对分解代谢效应之外, TNF- 和 L-1 同时对软骨细胞合成代谢起相反作用, 很多研究已表明用这些细胞因子(单独或联合使用)能抑制蛋白聚糖和型胶原的合成。这些细胞因子同时也诱导软骨细胞合成 PGE₂、NO 及其他一系列产物, 能通过自分泌方式调节软骨细胞合成和分解代谢

活动^[13]。L-1 诱导 PGE₂ 的升高可能与上调 COX-2 活性有关^[14]。PGE₂ 可以对抗 L-1 对软骨基质合成的抑制作用, 它下调型胶原基因表达, 而刺激型胶原基因表达, 这可以认为是软骨细胞正反馈调节功能^[14]。TNF- 和 L-1 能刺激正常人和 OA 患者软骨细胞表达 BMP-2, BMP-2 可能是软骨细胞合成代谢活动刺激因素之一^[15]。另外, NO 同时也是软骨细胞凋亡的重要介质, NOS 或半胱天冬酶抑制物均能抑制软骨细胞凋亡, NOS 可作为治疗 OA 的一个手段^[16]。

2 调节性细胞因子

L-6 在 OA 中似乎起着双重角色, 它能下调炎症的产物, 如 L-1Ra, 可溶性 TNF 受体和 TMP; 但同时也增加免疫细胞的功能和炎症。虽然在软骨细胞中 L-1 能诱导 L-6 合成和释放, 反之 L-6 阻断 L-1 诱导蛋白聚糖合成的抑制, 但 L-6 对软骨细胞作用机制还不是十分清楚。在对 L-6 基因多态性与髌关节发生 OA 危险性的病例对照研究中发现, 原发性髌关节 OA 中致炎性细胞因子具有重要的基因分组和基因编码的改变, 其中就包括 L-6, 提示 L-6 可能在 OA 发病机制中扮演非常重要角色^[17]。体外软骨细胞对 L-6 的反应可能与可溶性 L-6 受体的剂量有关, 当可溶性受体存在时, L-1 和 L-6 就能协调刺激胶原酶活性^[18]。L-6 家族的其他成员 L-11, LIF, 制瘤素 (oncostatin M, OSM), 可以通过与 gp130 相关受体的作用, 调节软骨细胞功能。L-11 也有若干与 L-6 相同功能, 包括刺激 TMP 产生, 而不影响 MMPs 产生^[18]。

3 抑制性细胞因子

有许多细胞因子能对抗分解性和(或)致炎性细胞因子的功效, 包括 L-4, L-10, L-13 和 L-1Ra。L-1Ra 和 L-1 的结构相似, 包括在这组中是因为它通过结合 L-1 受体, 而抑制 L-1 活性。L-1Ra 可以由分泌 L-1 相同细胞产生, 包括关节软骨细胞。由于 L-1a 能在体外抑制 L-1 的活性, 被开发为用于 RA 的抗细胞因子治疗的第 1 代药物^[19]。研究表明, L-4 和 L-10 在体外能抑制软骨降解蛋白酶, 逆转分解性细胞因子部分功效^[20], 在体内能产生对软骨破坏的协同抑制作用^[21]。除了他们作为拮抗剂的直接作用外, L-4, L-10, L-13 也能通过 OA 成纤维细胞和软骨细胞来减少许多分解性和致炎性细胞因子的产生^[22]。研究发现 L-4, L-10, L-13 能增加 L-1Ra 产生, 它们延续关节损害在一定意义上与增加 L-1Ra 产物有关^[22]。

4 合成性细胞因子

TGF- 作为合成性细胞因子能抵消许多 L-1 影响, 它在软骨损伤修复中起重要作用, 随年龄增长, TGF- 逐渐减少可能是 OA 发生的根源之一^[23]。软骨组织中存在大量软骨中间层蛋白 (cartilage intermediate layer protein, CLP), TGF-₁ 可以通过 Smad 3 及其他方式诱导 CLP 表达, 由于 CLP 能结合并抑制 TGF-₁, 两者在功能上形成一个反馈回路调节软骨的代谢活动^[24]。Smad 3 的缺乏可以加速软骨细胞成熟和 OA 发生进程^[25]。在体外培养 OA 患者的组织块进行实验观察发现 TGF-₂ 能明显减少由胶原酶引起的型胶原降解, 有时也能抑制葡萄糖胺聚糖分解, TGF-₂ 能抑制 MMP-9, 13, L-1, TGF- 的表达, TGF-₂ 抑制软骨胶原降解和软骨细胞分化可能是通过 PGE₂ 来实现^[26]。在自发性 OA 和由胶原酶诱

导不稳定性 OA 动物模型中, TGF- β_2 和 SMAD-2P 随着 OA 进展逐渐减少, 在严重损伤软骨中没有 TGF- β_3 表达, 而与此相反, BMP-2 表达逐渐增加; 在骨刺生成早期, TGF- β 在各层中都表达, 而后期只在纤维层中表达, BMP-2 在后期骨刺中高度表达, SMAD-2P 在骨刺各个时期都有表达^[27]。BMP-2 作为 TGF- β 超家族一员, 如同 TGF- β_1 一样能刺激 TMP-1 产生, 促进软骨缺损愈合^[28]。OA 的软骨损伤过程中, BMP-2 可能在 OA 软骨细胞的再生和合成代谢中起作用, BMP-2 在骨刺的各个位置都强烈表达^[29]。

5 小结

维持成熟软骨细胞外基质结构和功能的特殊性主要是软骨细胞。维持软骨完整性有赖于分解和合成活动的平衡, 而这种平衡是受细胞因子驱使。在 OA 中, 合成和分解活动平衡的改变, 导致软骨基质成分丢失, 关节软骨组成结构和功能特异性的改变。在过去的几十年里, 研究人员利用不同来源的软骨细胞进行大量研究表明细胞因子能调节软骨细胞活性, 而且得到惊人一致的结果, 致炎细胞因子如 L-1, TGF- β 能促使软骨细胞功能失调, 最终导致软骨基质积累性降解和关节功能的丢失。

细胞因子在 RA 和其他形式的炎症性关节炎的软骨退变发病机制中的作用已经确定^[30]。许多实验证明细胞因子在 OA 软骨细胞功能失调, 软骨基质破坏中也可能起作用, 包括 OA 滑液和组织中发现致炎性细胞因子及细胞因子的阻断对 OA 动物模型有延缓作用。近年来开始向部分 OA 患者关节腔内注射 L-1Ra 来治疗 OA, 并取得一定疗效的临床病例表明需要更加深入研究细胞因子在 OA 软骨细胞功能失调中作用, 并且利用这些有效信息来开发一种治疗 OA 的新路径。

参考文献

- Goldring SR, Goldring MB. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis Clin Orthop Relat Res, 2004, 427 (Suppl): 27-36.
- Schwab W, Schulze-Tanzil G, Mobasher A. Interleukin-1 β -induced expression of the urokinase-type plasminogen activator receptor and its co-localization with MMPs in human articular chondrocytes Histol Histopathol, 2004, 19: 105-112.
- Attur MG, Patel IR, Patel RN, et al. Autocrine production of L-1 β by human osteoarthritis-affected cartilage and differential regulation of endogenous nitric oxide, L-6, prostaglandin E₂, and L-8. Proc Assoc Am Physicians, 1998, 110: 65-72.
- Lubberts E, Joosten LA, Oppers B, et al. L-1-independent role of L-17 in synovial inflammation and joint destruction during collagen-induced arthritis J Immunol, 2001, 167: 1004-1013.
- Cai L, Yin JP, Stavovsknik MA, et al. Pathways by which interleukin-17 induces articular cartilage breakdown in vitro and in vivo Cytokine, 2001, 16: 10-21.
- Futani H, Okayama A, Matsui K. Relation between interleukin-18 and PGE₂ in synovial fluid of osteoarthritis: A potential therapeutic target of cartilage degradation J Immunother, 2002, 25 (Suppl 1): 61-64.
- Plater-Zyberk C, Joosten LA, Helsen MM, et al. Therapeutic effect of neutralizing endogenous L-18 activity in the collagen-induced model of arthritis J Clin Invest, 2001, 108: 1825-1832.
- van den Berg WB. Anti-cytokine therapy in chronic destructive arthritis Arthritis Res, 2001, 3: 18-26.
- Gilbert SJ, Duance VC, Mason DJ. Tumour necrosis factor alpha up-regulates protein kinase R (PKR) - activating protein (PACT) and increases phosphorylation of PKR and eukaryotic initiation factor 2-alpha in articular chondrocytes Biochem Soc Trans, 2002, 30: 886-889.
- van den Berg WB. Lessons from animal models of osteoarthritis Curr Opin Rheumatol, 2001, 13: 452-456.
- Abramson SB, Attur M, Amin AR, et al. Nitric oxide and inflammatory mediators in the perpetuation of osteoarthritis Curr Rheumatol Rep, 2001, 3: 535-541.
- Loeser RF, Carlson CS, Del Carlo M, et al. Detection of nitrotyrosine in aging and osteoarthritic cartilage: Correlation of oxidative damage with the presence of interleukin-1 and with chondrocyte resistance to insulin-like growth factor I. Arthritis Rheum, 2002, 46: 2349-2357.
- Riquet RB, Lai W-FT, Birkehead JR, et al. Suppression of type collagen gene expression by prostaglandins in fibroblasts is mediated at the transcriptional level Mol Med, 2000, 6: 705-719.
- Thomas B, Thirion S, Humbert L, et al. Differentiation regulates interleukin-1-induced cyclooxygenase-2 in human articular chondrocytes: Role of p38 mitogen-activated kinase Biochem J, 2002, 362: 367-373.
- Fukui N, Zhu Y, Mabney WJ, et al. Stimulation of BMP-2 expression by pro-inflammatory cytokines L-1 and TNF- α in normal and osteoarthritic chondrocytes J Bone Joint Surg (Am), 2003, 85 (Suppl 3): 59-66.
- Lee D, Long SA, Adams JL, et al. Potent and selective nonpeptide inhibitors of caspases 3 and 7 inhibit apoptosis and maintain cell functionality J Biol Chem, 2000, 275: 16007-16014.
- Pola E, Papaleo P, Pola R, et al. Interleukin-6 gene polymorphism and risk of osteoarthritis of the hip: A case-control study. Osteoarthritis Cartilage, 2005, 13: 1025-1028.
- Rowan AD, Koshy PJ, Shingleton WD, et al. Synergistic effects of glycoprotein 130 binding cytokines in combination with interleukin-1 on cartilage collagen breakdown Arthritis Rheum, 2001, 44: 1620-1632.
- Bresnihan B. The safety and efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis Sem in Arthritis Rheum, 2001, 30 (Suppl 2): 17-20.
- Guicheux J, Palmer G, Relic B, et al. Primary human articular chondrocytes, dedifferentiated chondrocytes, and synoviocytes exhibit differential responsiveness to interleukin-4: Correlation with the expression pattern of the common receptor-chain J Cell Physiol, 2002, 192: 93-101.
- Lubberts E, Joosten LA, van den Bersselaar L, et al. Intra-articular L-10 gene transfer regulates the expression of collagen-induced arthritis (CIA) in the knee and ipsilateral paw. Clin Exp Immunol, 2000, 120: 375-383.
- Fernandes JC, Pelletier JM, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. Bioorthology, 2002, 39: 237-246.
- Davidson ENB, Scharstuhl A, Vitters EL, et al. Reduced transforming growth factor-beta signaling in cartilage of old mice: Role in impaired repair capacity. Arthritis Res Ther, 2005, 7: 1338-1347.
- Mori M, Nakajima M, Mikami Y, et al. Transcriptional regulation of the cartilage intermediate layer protein (CLP) gene Biochem Biophys Res Commun, 2006, 341: 121-127.
- Li TF, Darowish M, Zuscik MJ, et al. Smad3-deficient chondrocytes

微创疗法在骨不连中的应用现状

梁辉^{1*}, 丁真奇², 郭志民²

(1. 福建中医学院骨伤系, 福建 福州 350003; 2. 漳州市第 175 医院骨科)

【摘要】 骨不连是骨折术后常见并发症, 据统计约有 5% ~ 10% 的骨折可因各种原因发生骨折不愈合和迟缓愈合。骨不连的治疗方法虽很多, 但治疗效果不一。近年来, 随着影像学及内镜技术的发展以及在外科领域的成功实践, 微创技术在骨科中的应用较为迅速, 已取得了可喜成绩。根据近年来的文献, 介绍微创技术在治疗骨不连方面的一些进展。

【关键词】 骨不连; 外科手术, 微创性

Application of minimal invasive surgery in bone nonunion LANG Hui^{*}, DING Zhen-qi, GUO Zhi-min
^{*} Department of Orthopaedics and Traumatology, Fujian University of TCM, Fuzhou 350003, Fujian, China

ABSTRACT Bone nonunion is a common complication of fracture after operation. It was estimated about 5 - 10 percent of nonunion and delayed union because of different reasons. There were many different therapeutic methods for bone nonunion with different effect. Minimal invasive surgery developed very quickly and obtained considerable achievements owing to the development of imageology and endoscopic technique and successful practice on surgical field in the past few years. This article will introduce progress of bone nonunion according to literatures for the past few years.

Key words Bone nonunion; Surgical procedures, minimally invasive

微创骨科^[1]是通过微小创伤和入路, 将特殊器械、物理能量或化学药剂送入人体内部, 完成对体内病变、畸形、创伤的灭活、切除、修复或重建等骨科手术操作, 从而达到治疗目的的医学分支。具有创伤小、痛苦少、操作简便、安全、愈合快、疗效好等优点。

1 微创介入疗法

1.1 经皮自体骨髓注射治疗 通过对动物实验^[2]证明: 骨髓中含有丰富的骨形成蛋白 (BMP)、基质细胞、骨内膜细胞和骨祖细胞。骨髓中的单核细胞及血小板等还能产生生长因子。张春宝等^[3]经皮自体骨髓移植治疗骨不连, 全部达到骨性愈合标准, 无注射后发热、局部感染等不良反应出现, 注射

后 1、3、6、12 个月复查 X 线, 观察其骨折愈合情况。平均愈合时间: 掌指骨、桡骨和锁骨是 3 ~ 4 个月, 腕骨 6 ~ 9 个月。Matsuda 等^[4]采用经皮骨髓注射治疗 7 例股骨骨不连, 6 例血运丰富, 1 例血运较差; 2 例有活动性感染, 1 例有感染史 (感染已退)。注射后 9 个月, 4 例完全连接 (均为非感染性血运丰富的骨不连)。结果证明对于非感染性血运丰富的骨不连可以考虑用经皮自体骨髓注射疗法。朱吉武等^[5]应用经皮自体骨髓移植治疗长骨骨不连 43 例, 获得随访 38 例, 时间 6 ~ 24 个月, 在骨不连部位均有成骨形成。王培信等^[6]应用自体骨髓经皮扇状注射移植治疗 42 例骨不连, 随访时间 6 ~ 24 个月, 平均 12 个月, 骨折愈合 42 例, 愈合时间 3 ~ 8 个月, 平均 6 个月。该疗法的优点为: 技术简单、无免疫反应、并发症少、来源丰富、可定期反复抽取, 本法还可用于手术后骨缺

* 该作者为在读研究生

have enhanced BMP signaling and accelerated differentiation J Bone Miner Res, 2006, 21: 4-16.

26 Tchetina EV, Antoniou J, Tanzer M, et al Transforming growth factor-2 suppresses collagen cleavage in cultured human osteoarthritic cartilage, reduces expression of genes associated with chondrocyte hypertrophy and degradation, and increases prostaglandin E₂ Production Am J Pathol, 2006, 168: 131-140.

27 Davidson ENB, Vitters EL, van der Kraan PM, et al Expression of TGF-beta and the TGF-beta signaling molecule SMAD-2P in spontaneous and instability-induced osteoarthritis Role in cartilage degradation, chondrogenesis and osteophyte formation Ann Rheum Dis, 2006, 1:

26

28 Firenkel SR, Saadeh PB, Mehra BJ, et al Transforming growth factor beta superfamily members: Role in cartilage modeling Plast Reconstr Surg, 2000, 105: 980-990.

29 Nakase T, Miyaji T, Tomita T, et al Localization of bone morphogenetic protein-2 in human osteoarthritic cartilage and osteophyte Osteoarthritis Cartilage, 2003, 11: 278-284.

30 Choy EH, Panayi GS Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis N Engl J Med, 2001, 344: 907-916

(收稿日期: 2006 - 03 - 10 本文编辑: 李为农)