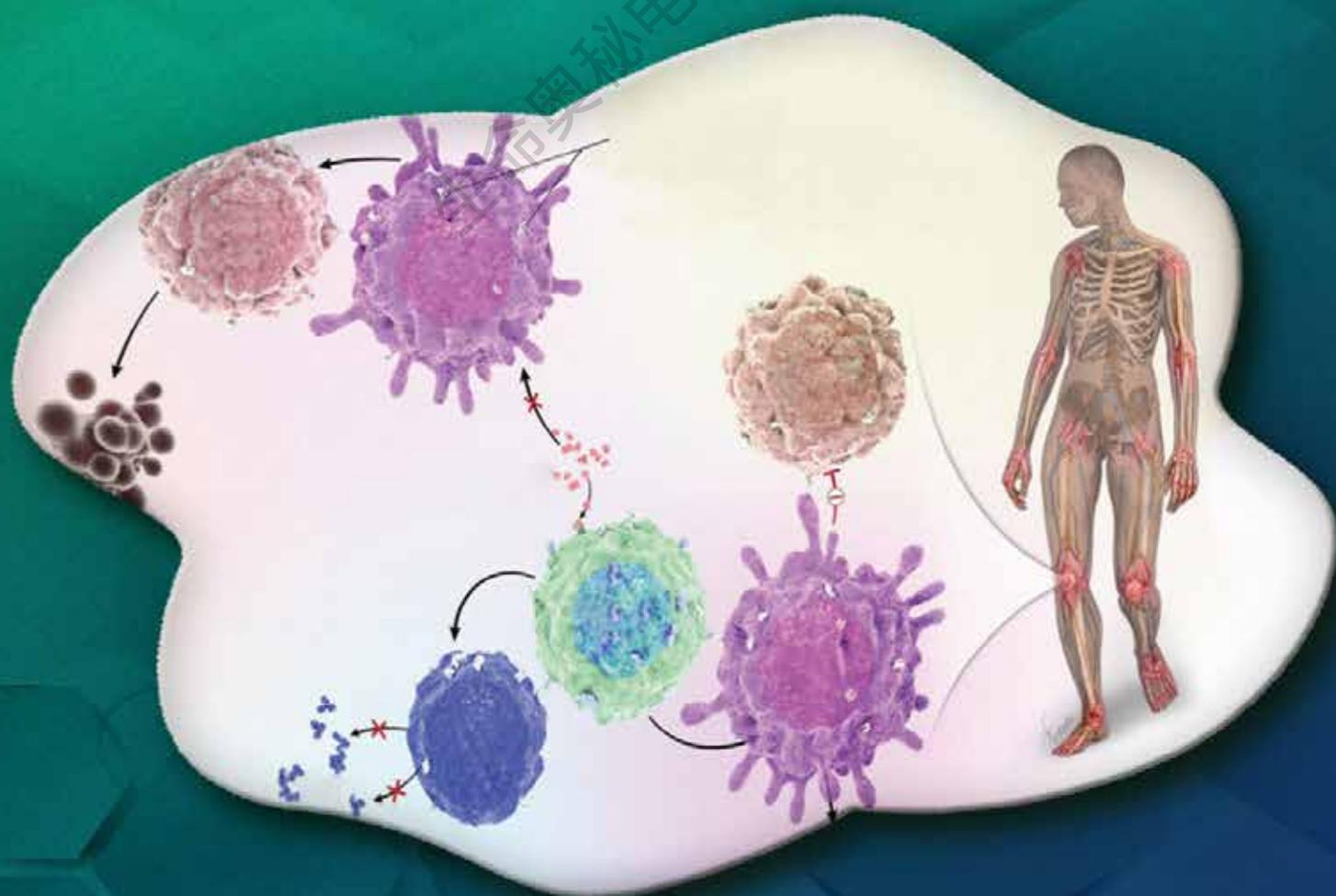


生命奥秘

总 149 期 / 2023/11

LIFEOMICS

类风湿性关节炎



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

生命奥秘电子书

目录 CONTENTS

专题：类风湿性关节炎

前言	01
一、调节性T细胞免疫疗法与类风湿性关节炎的研究进展	03
1. Treg细胞是什么?	04
2. Treg细胞在RA里的作用	04
3. RA患者的Treg缺陷	06
4. 调节性T细胞在RA治疗中的潜力	06
5. Treg细胞在RA中的过继治疗	09
6. 调控Treg细胞的方法	12
7. 结论	14
8. 展望未来	16
二、类风湿性关节炎自身抗体研究综述	17
1. 类风湿性关节炎	17
2. 类风湿性关节炎的危险因素	19
3. 类风湿性关节炎的自身抗体	20
4. 类风湿性关节炎发展的预测	25
5. 自身抗体的致病潜能	27
6. 结论	28

本刊文章主要由国外网站文章编译而成，如有版权问题，请版权所有人与本刊联系。
凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。
本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。

专题

类风湿性关节炎

前言

类风湿性关节炎（Rheumatoid arthritis, RA）为典型的炎症性关节炎，是一种以慢性滑膜炎为特征的炎症性自身免疫性疾病，主要累及手部及脚部的小关节，主要攻击其周围关节的滑膜。若未进行适当的治疗，RA会导致不可逆的解剖学损伤、残疾和过早死亡等后果。

北美和欧洲RA的发病率约为0.5-1.0%，年发病率约为0.02-0.05%，发病年龄多为五十岁左右。流行病学研究表明，遗传和环境因素是RA的病因之一。多因素假说被RA的多种风险因素所证实，如女性有更高的RA患病风险（2-3倍），吸烟会使血清阳性RA的风险增加1.5倍。

RA患者的心脑血管疾病发病和死亡的风险也会增加。一般来说，RA患者的预期寿命会减少3-10年，这具体取决于发病时的年龄和RA的严重程度。

关节疼痛和肿胀是RA的两个标志性临床表现，通常以对称性分布为特征，累及腕关节、掌指关节（Metacarpophalangeal, MCP）、近端指间关节（Proximal interphalangeal, PIP）和跖趾关节（Metatarsophalangeal, MTP）等小关节。较大关节（如肘关节和膝关节）也可能在病程中受累。滑膜炎通常会导致持续超过半小时的晨僵，造成日常起居活动相关障碍。

对于出现炎性多关节炎的患者，应诊断为疑似RA。对这类病人的初步评估需要仔细询问病史、进行身体检查，同时辅以相关的实验室检查，以确诊RA或提示其它诊断。关节炎症状持续6周以上可提高诊断的特异性。如果症状出现的时间较短，罹患急性病毒性多关节炎可能性较大，可用实验室检查明确诊断。类风湿因子（Rheumatoid factor, RF）和抗环瓜氨酸肽（Anti-cyclic citrullinated peptide, ACPA）抗体阳性可增加整体诊断的准确性。不过，有50%的病人在发病时这两项检测为阴性，20%的病人在随访中检测结果仍为阴性。根据血清学状态，RA患者可被分为血清阳性或血清阴性。上述分类对疾病的严重程度和患者对某些药物的临床反应性有预后价值。

2010年，ACR和欧洲抗风湿病联盟（European League Against Rheumatism, EULAR）制

定了RA的最新判断标准。标准要求至少有一个关节存在滑膜炎，并且无法用其它更恰当的疾病解释。

常规X线摄影（Conventional radiography, CR）一直是评估RA最常用的传统影像技术，至今仍然广泛用于日常实践和临床试验中。CR可在较短的时间内同时评估多个关节，且无严重辐射暴露。在RA的疾病早期阶段通常会发现关节周围的骨质疏松，骨质侵蚀则是RA结构损伤的标志。侵蚀过程通常出现在关节内的骨表面没有透明软骨覆盖的“裸露区”，并且暴露在增生的滑膜组织中。在疾病后期，可能会出现同心状关节间隙狭窄（Joint space narrowing, JSN）。RA常见于软骨下放射区，通常是滑膜增生延伸到骨小梁的结果。在疾病的晚期，可以观察到不可逆的关节畸形。然而，CR的局限在于缺乏在疾病的早期阶段检测RA关节结构变化方面的敏感性，无法直接评估软组织（如滑膜、肌腱）和软骨病变。

使用磁共振成像（Magnetic resonance imaging, MRI）和超声（Ultrasound, US）成像加强了对关节和关节周围病理过程的理解。MRI可以检测到RA的所有相关变化（即：滑膜炎、腱鞘炎、骨髓水肿、骨侵蚀和软骨损伤）。MRI可以识别骨髓水肿，是RA早期阶段随后如何进展的一个强有力的预测因素。

US可以对关节和关节周围结构进行精确和实时的分析。此外，在风湿病学的日常实践中，US越来越多地被用来指导介入手术。然而，US不能评估骨炎，其准确性取决于所使用的设备和操作步骤的正确性。

在早期炎症识别方面，US提供了比身体检查更多的益处。对ACPA和RF阴性的受试者，或可提高2010年ACR/EULAR标准在RA早期诊断中的表现能力。

彩色多普勒和能量多普勒成像均可检测到滑膜血管的微小变化，并评估关节的炎症活动水平。能量多普勒成像由于对微血管水平的低容量、低速度的血流更敏感，因此理论上比彩色多普勒成像在评估小血管血流方面更灵敏。已有研究表明，滑膜血管化和能量多普勒信号在活动性关节炎时都会增加，并在适当治疗后减少。除了二分法评分外（即是否存在病理性滑膜血管化），研究人员还提出了一些半定量的评分系统来评价滑膜血流。2017年，OMERACT/EULAR超声工作组提出了一个能量多普勒的四级分级系统：应用于MCP、PIP、MTP关节、手腕和膝关节处的血管评分（0级：未见多普勒信号；I级：可见最多3个单多普勒点或最多1个融合点和2个单一点或最多2个融合点；II级：> I级，但总灰度背景中的多普勒信号<50%；III级：总灰度背景中的多普勒信号>50%）。

此外，因US对滑膜炎的评估已被证明具有内外的有效性，所以US可评估治疗反应。US还被用于指导治疗决策，如生物制剂的停用时间，显示能量多普勒是生物制剂减量失败的预测因素等。

对RA患者进行超声检查，可以检测到广泛的形态结构异常。US的主要病理检查结果在关节和肌腱中可以分为两大类，一类显示炎症，另一类显示解剖学损害。

RA的炎症变化包括关节间隙/腱鞘增宽、滑膜渗出和肥厚。最相关的结构性变化是骨质侵蚀、软骨损伤和肌腱撕裂。

一、调节性T细胞免疫疗法与类风湿关节炎的研究进展

目前治疗类风湿性关节炎的重点是结束长期治疗，并通过发展抗原特异性耐受性来特异性阻断广泛的免疫抑制，允许其对目标抗原产生完整的免疫反应。鉴于过继性Treg细胞免疫疗法在预防自身免疫、组织修复和再生方面具有关键作用，并且有了可喜的临床前发现，这使它成为有吸引力的新疗法开发方向，有望在许多人类免疫介导的疾病（如类风湿性关节炎）中一展身手。离体或体内操作方式不仅可用于纠正Treg细胞缺陷，还可通过鉴定炎症关节中表达的特异性抗原，来推动实现其特异性免疫抑制特性。这些能够纠正Treg细胞缺陷的方法可以被视为免疫干预的目标。

类风湿关节炎（Rheumatoid arthritis, RA）被认为是一种慢性疾病，从治疗起始到治疗过程，如身体状况、特定基因、环境因素、自身抗体的存在，甚至已进行充分研究的RA疾病症状，都存在一系列挑战。类风湿性关节炎的治疗方案在过去几年中不断变化，目前更重视预防关节损伤和功能损伤。药物治疗在诊断时开始施予，目的是防止疾病进展或降低其进展速度。欧洲抗风湿病联盟

（European League Against Rheumatism）和美国风湿病学院（American College of Rheumatology）基于对免疫系统的普遍抑制，提供了一种通过常规药物和生物制剂改善不同疾病活动阶段RA患者症状的算法。然而，尽管治疗取得了一定进步，仍有许多患者发生残疾。这就是开始治疗的时间、紧急分诊和识别相关因素对于促进RA早期治疗如此重要的原因。因此，治疗RA的最终目的是维持安全的体内平衡，特别是对自身抗原（antigens, Ag）的耐受以及停止治疗。在这方面，基于调节性T（Treg）细胞的治疗受到高度关注，因为Treg细胞在控制自身免疫性疾病中出现的免疫系统过度激活，而不引发免疫抑制方面具有不可否认的作用。科学家们已经表征了Treg细胞的功能和频率缺陷，研发了一些常用的、针对这些细胞的生物治疗。本文总结和讨论了新兴的扩大高度富集的Treg细胞群的体外和体内方法，以及它们在该领域的相关挑战——包括克服这些障碍以恢复自我耐受性缺陷的策略——并重点关注它们在RA治疗中的应用。

1. Treg细胞是什么?

Treg细胞是一种特殊的T细胞亚群，它通过抑制CD4⁺、CD8⁺ T细胞、B细胞和树突状细胞（DC）的激活、增殖和细胞因子的产生来下调免疫反应，是一种重要的、内置在免疫系统中的“自我检查”机制。Treg可以通过流式细胞术对特异性表面和细胞内生物标志物的表达进行鉴定。值得注意的是，Treg和效应T（Teff）细胞群来源于骨髓（bone marrow, BM）中相同的祖细胞，它们都基于胸腺中CD4和CD25生物标志物的表达而成为其特定谱系的一部分。因此，很难从TEff细胞中区分Treg，这给研究带来了困难。虽然有研究将FoxP3作为该谱系中的特异性标记物，但有报道称FoxP3的表达水平在静止和激活的Treg细胞中是不同的。另一方面，Foxp3在活化的常规T细胞（Tcons）中的表达会短暂地导致TEff细胞的非特异性染色，并且对这些细胞具有高度的低反应性。Foxp3是Fox转录因子家族的成员，由包含翼状螺旋结构DNA结合域的110个保守氨基酸残基定义，通常参与

Treg细胞的基因表达、功能和存活。虽然这种细胞内标记物可以作为小鼠CD4⁺ CD25⁺ Treg细胞的良好标记物，但不是人类Treg细胞染色的特异性标记物。因此，除了细胞内Foxp3染色外，CD4⁺ CD25^{+/high}、CD127^{low/-}、CD62配体、整合蛋白E α （CD103）、CTLA-4（CD152）、GITR（TNFRSF18）、神经纤毛蛋白和CD45RO等表面标记物都可作为常规临床中鉴定Treg细胞的替代标记物。值得注意的是，CD45RA和CD45RO标记用于区分初始Treg（CD45RA⁺FoxP3^{low}）和激活记忆Treg（CD45RA⁻FoxP3^{high}）细胞。这些细胞在体外可分为天然Treg（nTreg）和诱导Treg（iTreg），在体内可分为外周Treg。尽管nTreg和iTreg细胞在维持耐受性方面的作用尚不清楚，但两者具有相似的抑制功能，它们之间存在一些表观遗传差异，例如前者具有更稳定的Foxp3表达和更广泛的去甲基化。iTreg细胞最近被描述为一个调节亚群，补充了nTreg细胞的调节反应。

2. Treg细胞在RA里的作用

Treg细胞在许多自身免疫性疾病（如风湿性关节炎）中的作用已通过实验室开发的方法进行了研究。最近，几篇文章表明Treg细胞直接和/或间接地在炎症部位抑制炎症。一些报道中的Treg细胞在改善自身免疫性疾病中的作用，如图1。一般来说，人和小鼠的Treg细胞

在分子特征上非常相似，在RA患者的外周血和滑膜中都可以发现Treg细胞。许多研究报道外周血和炎症部位的Treg细胞数量同时波动，受疾病活动和进展的影响。因此，采用过继性T细胞治疗来补偿免疫缺陷似乎是优化Treg细胞衰竭诱导的免疫平衡的最佳途径。

◆ 2.1 外周血Treg细胞

目前关于RA患者外周血循环中Treg细胞频率的结果存在争议。使用不同的体外方法鉴定Treg细胞以及免疫抑制药物的应用，特别是生物制剂，如抗TNF- α （英夫利昔单抗、依那西普）是导致这种不一致的主要原因。根据报道发现，增强的Treg细胞是特异性的还是非特异性的问题仍然存在。在动物模型中，外周血中抗原特异性Treg细胞没有明显增加，这

是由于：使用某种抗原如II型胶原（CII）诱导RA，以及抗原特异性Treg细胞可能浸润到相关部位。在人类RA疾病中，由于致病的多因素性质、产生几种抗原特异性Treg细胞克隆的可能性以及未知的正常或异常生理机制，观察结果有所不同。然而，这些发现提示RA疾病的改善可能与Treg细胞数量的增加或Treg细胞抑制功能的增强有关。

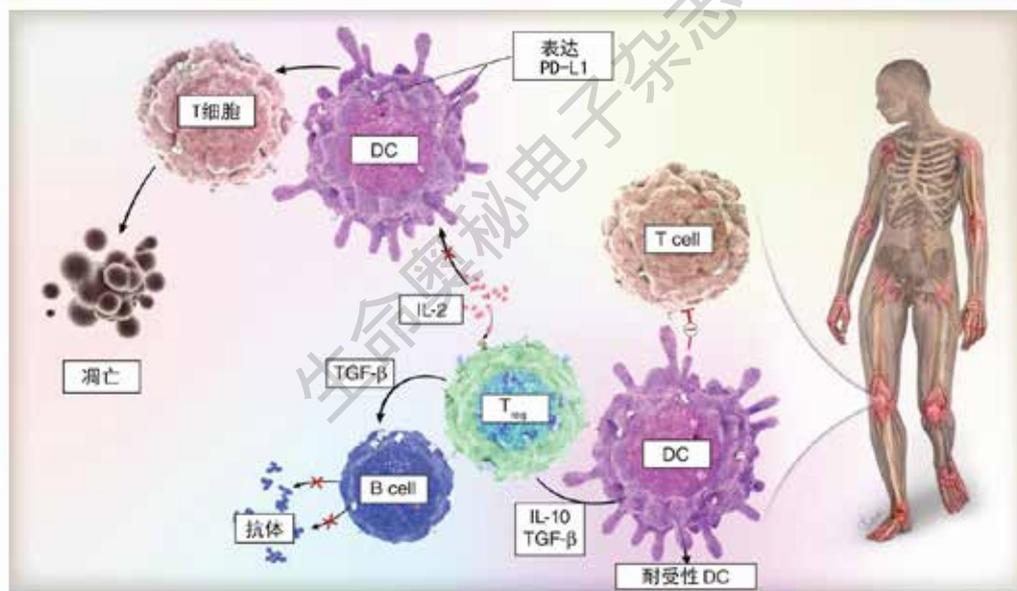


图1. Treg细胞在抑制免疫应答中的免疫主导策略。(A) 诱导耐受原性DC，抑制活化T细胞的活力；(B) 通过消耗环境中的IL-2，增加T细胞对表达PD-L1耐受性DC死亡的易感性；(C) 通过分泌TGF- β 抑制B细胞，抑制自身抗体的产生。

◆ 2.2 滑膜中的Treg细胞

需要注意的是，滑液中Treg细胞的增加通常与RA患者外周血中Treg细胞出现频率不变，甚至减少有关。这是因为趋化因子受体在Treg细胞上的高水平表达，将它们招募到炎症部位。因此，一些研究者报道了Treg细胞在滑膜液和滑膜中的浸润频率高于外周血，并且在滑膜中的相对Treg频率明显更高。研究表明，滑膜浸润的Treg细胞表现出活跃的表型，CD152、GITR、OX40（CD134）显著表达，

并可能在体外对TEff细胞和细胞因子的产生发挥相当大的抑制作用。因此，可以得出结论，这些细胞已经浸润到患处关节抑制炎症，但由于各种原因无法抑制宿主TEff细胞。这些原因包括Treg细胞群的异质性，以及存在丰富的炎性细胞因子，这些细胞因子可以将Treg细胞转化为TH17细胞，同时使TEff细胞抵抗Treg细胞介导的抑制。

3. RA患者的Treg缺陷

CD4⁺ T细胞在多种自身免疫性疾病的发病机制中的关键作用已被广泛接受，包括RA。因此，治疗策略侧重于通过多种方法调节CD4⁺ T细胞的活性，其中一种方法是使用调节性细胞。虽然有报道称RA患者外周血Treg细胞数量和功能明显低于健康供者，但其它几项研究报道的结果不同——RA患者外周血Treg细胞百分比与健康供者相似或增加。这种差异可能源于分离和鉴定Treg细胞的方法不同。大多数研究中，Treg细胞是通过FoxP3表达来鉴定的，而近期被激活的T细胞也表达Foxp3。因

此，为了分离两者并排除活化的常规T细胞，应该检查Foxp3群体内的细胞因子产生谱，而这在Treg细胞中被认为是可以忽略不计的。此外，有确凿的证据表明，RA患者的Treg细胞可能由于炎症部位CTLA-4缺乏或IL-6过度表达而无效，在这种情况下，结果是矛盾的。一些研究表明，从RA患者分离的Treg细胞能够有效抑制常规T细胞的增殖。Treg细胞生物学的一个特征是功能不稳定，并在表型上转化为TEff细胞，以对抗促炎细胞因子，如TNF- α 和IFN- γ 。

4. 调节性T细胞在RA治疗中的潜力

RA患者使用生物治疗后，对Treg细胞功能的再生已经有了相当多的报道。因此，人们设计了多种方法来增加Treg细胞的数量并恢

复其功能。关于Treg细胞治疗RA患者潜力的现有证据既包括体内的证据，又包括体外的证据。

◆ 4.1 体内证据

据报道，一些用于治疗RA的药物和生物制剂可能通过调节体内Treg细胞的活性和频率来发挥其治疗作用。值得一提的是，这些药物大多不是为了调节Treg细胞而设计的。它们的范围很广，并不只包括目前批准的治疗药物

（表1）。而靶向Treg/TH17细胞平衡是近年来治疗类风湿性关节炎最常用的治疗方法之一。因此，选择性靶向Treg细胞可能为炎症性关节炎疾病的治疗提供潜在的强大工具。

表1 涉及调节Treg细胞数量或功能的药物

类别	作用机制	对Treg细胞的作用
TNF阻断剂	通过磷酸化Foxp3基因，诱导Foxp3表达	增加循环Treg细胞的比例 诱导新的、分化的iTreg细胞
抗IL-6抗体	平衡Foxp3和Ror-gt表达比例	通过抑制T _{H17} 产生，增加 Treg/T _{H17} 比例 诱导Treg细胞分化
CLTA-4抗体	通过结合CD80/CD86配体，阻断T细胞 激活 促进树突细胞表达IDO 阻断CD95诱导的细胞凋亡	诱导新的iTreg细胞 增加Treg细胞比例 激活已有的Treg细胞
抗CD-3抗体	通过内化清除CD3 诱导CD8 ⁺ T细胞上的Foxp3表达	增加循环CD8 ⁺ Treg细胞数量 阻断CD4 ⁺ T细胞功能和增殖
抗CD4抗体	增加Treg/T _{H17} 比例	诱导免疫耐受 阻断T _{H17} 极化 降低循环CD4 ⁺ T细胞 抑制体内T细胞免疫
抗IL-17抗体	增加Treg/T _{H17} 比例	抑制促炎性T _{H17} 通路
IL-2	激活STAT5转录因子	促进Treg细胞激活和扩增
雷帕霉素	阻断ATK-mTOR-AMAD3信号轴 诱导Foxp3表达	抑制效应T细胞繁殖 诱导Treg细胞分化
TGF	诱导Foxp3表达	诱导抗性Treg细胞分化

续下表

续上表

类别	作用机制	对Treg细胞的作用
ATRA	阻断Ror-gt表达 激活ERK1/2信号通路	阻断T _{H17} 分化 诱导抗原特异性Treg细胞
VIP	增加Foxp3和TGF-b1表达 诱导抑制溶解性因子分泌	增加Treg细胞数量和抑制活力 诱导针对T _{H2} 亚群的免疫响应
AM	作为一种腹膜内神经肽, T _{H1} 转换为T _{H2}	tDC诱导Treg细胞
Ucn2	具有抗炎作用的内源性免疫调节因子	Ucn2通过增加IL-10/TGF-b1的分泌, 诱导Treg细胞
HDAC	通过乙酰化H4, 打开染色体结构 乙酰化Foxp3蛋白	增加Foxp3 T细胞的数量 增强Treg细胞的抑制活力
IVIG	诱导人类树突细胞中COX2依赖性PGE2	刺激Treg细胞增殖

Ag: 抗原; AM (Adrenomedullin); 全反式维甲酸; CD: 集群分化; DC: 树突状细胞; iTreg: 诱导Treg细胞; IVIG: 静脉IgG; PGE2: 前列腺素E2; tDC: 耐受性树突状细胞; TH: 辅助T细胞。

◆ 4.2 体外证据

过继移植nTreg (天然调节性T细胞) 或 iTreg (适应性调节性T细胞) 均可拯救小鼠, 并可预防多种自身免疫性疾病, 以上提示对这些细胞的操作可能具有治疗或治愈自身免疫性疾病的潜力。因为在免疫前或发病前清除Treg细胞会增加该病的发病率和严重程度, 所以这一过程可以通过移植Treg细胞来减缓。虽然大多数研究表明过继性nTreg细胞转移对已建立的胶原诱导关节炎 (collagen induced arthritis, CIA) 的治疗效果不理想, 但可以

显著阻止CIA的发展。Treg细胞不能完全逆转疾病并不一定表明其不能控制关节炎。更重要的是, 在这些模型中, Treg细胞在抑制关节炎时, 不仅控制T细胞和B细胞, 还通过直接抑制破骨细胞介导的骨破坏来防止关节损伤。我们还展示了另一种炎症性关节炎模型CIA, 其中CII特异性Treg细胞在关节中的积累明显高于非特异性Treg细胞。此外, 这些细胞具有抗原依赖性抑制, 而多克隆Treg细胞没有检测到这一点。

5. Treg细胞在RA中的过继治疗

最近的研究强调了Treg细胞在调节免疫反应中发挥重要作用的事实。因此，以治愈为最终目标的过继性Treg细胞治疗在治疗RA方面变得更有吸引力。几项研究表明，早期过继性Treg细胞转移可能有助于预防早期自身炎症事件，而这是疾病的起源。这些结果为Treg细胞的过继细胞疗法（adoptive cell therapy, ACT）成为自身免疫性疾病的有效治疗选择提供了概念证明。在Treg细胞的ACT中应该考虑的重要问题如图2所示。从理论上讲，Treg细胞可以从供体（异体）或患者（自体）获得，每种方法都可以分为两种模式：多克隆和抗原特异性Treg细胞治疗。在大多数最初的动物研究中，使用了来自健康动物的多克隆细胞。这种方法用于近交系或在发展了一种集约化的近交系动物后，允许从一种动物转移到另一种动物。鉴于现在的免疫学知识，这种策略似乎不太可能应用在人类身上。由于ACT治疗效果很

大程度上依赖于抗原特异性和Treg细胞的输注时间，因此在使用来自感染动物或胶原特异性T细胞受体（collagen-specific T-cell receptor, TCR）转基因小鼠的的抗原特异性细胞方面已经发生了重大变化。在临床实施ACT之前，需要解决一些技术问题。如果目标是获得抗原特异性Treg细胞，那么在第一步，必须识别哪种特异性致病相关抗原最能激活最具有疾病特异性的Treg细胞。接下来，需要检测和提取能够表达这些罕见器官特异性自身抗原的树突细胞，以便在共培养中激活Treg细胞。下一步是如何维持抗原特异性Treg细胞的有效扩增，而不失去其特异性或一般功能。值得注意的是，维生素D3、糖皮质激素、IL-10、TGF- β 、血管活性肠肽等多种因子通过产生耐受性树突细胞间接诱导Treg细胞，是驱动抗原特异性Treg介导应答的机制。需要多少细胞输入是实现成功的ACT治疗是需要回答的另一个问题。

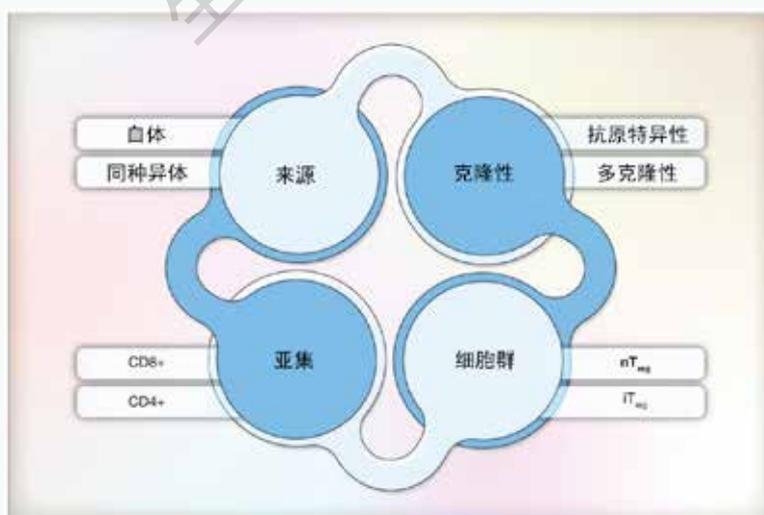


图2 在基于Treg细胞的过继免疫疗法中必须重点关注的步骤。

◆ 5.1 多克隆Treg细胞ACT

Treg细胞可以从外周血中分离出来，然后在特殊条件下培养，以产生大量Treg细胞。然而，用于纯化Treg细胞的方法（基于磁性或流式细胞术方法）是有缺陷的，非Foxp3细胞的存在可能是有害的，特别是需要产生抗原特异性Treg细胞时。尽管有几篇报道成功地在CIA模型中使用过继性多克隆Treg细胞治疗炎症关节时实现了Treg细胞聚集和抑制破骨细胞形成，但由于两个主要原因，多克隆Treg细胞的

转移是无效的：首先，多克隆Treg细胞转移的疗效取决于关节炎的发病时间和阶段。因此，疾病的改善仅限于在疾病早期使用该方法。其次，需要使用大量的多克隆Treg细胞来降低疾病的严重程度。然而，如此大量的多克隆Treg细胞转移会引起免疫系统的暂时抑制，并且由于转移的Treg细胞转化为TH17细胞而增加炎症。

◆ 5.2 抗原特异性Treg细胞ACT

炎症关节中Treg细胞数量的增加表明特异性和非特异性Treg细胞都可以迁移到炎症部位。然而，与多克隆Treg细胞不同，抗原特异性Treg细胞的归巢前提是特异性TCR探测到抗原，这意味着特异性Treg细胞的归巢时间更长。对体内抗原特异性Treg细胞动力学的评估表明，它们在没有靶抗原的情况下保持其表型，尽管具有增殖能力，但在靶抗原免疫后显示出晚期抑制活性。针对单一抗原特异性的单克隆Treg细胞系来源于几种方法，包括：

- 口服自体抗原的粘膜耐受性。
- 利用基因方法将分离的患者自身反应性T细胞转化为Treg细胞。
- 化学交联自身抗原到抗原呈递细胞表面。
- 通过与间充质间质细胞（mesenchymal

stromal cell, MSC）直接接触增强Treg细胞的免疫抑制能力。

虽然第一种方法是诱导抗原特异性Treg细胞的有效方法，但应用抗原特异性Treg细胞还有两个主要困难需要考虑：1. 每个抗原特异性亚群的数量极低；2. 有多种目标自身抗原参与RA的发展，而主要抗原是未知的。虽然通过PD-1/B7-H1相互作用增强MSC对Treg细胞的抑制能力是一种很有前景的方法，但还需要更多的研究来证明MSC的免疫抑制能力。综上所述，我们的研究结果以及其它研究结果都强烈表明，抗原特异性Treg细胞通过抑制抗原特异性效应T细胞而不抑制所有效应T细胞可以成为局部靶向免疫治疗的合适细胞载体，在全身副作用较低方面具有良好的安全性。

◆ 5.3 对ACT有用的Treg细胞亚群

5.3.1 nTreg或iTreg

Treg细胞一般可分为两类，天然的和诱导的。在动物模型中，nTreg和iTreg亚群的治疗

潜力已经通过改善许多自身免疫性疾病或预防（阻止）疾病（进展）得到了很好的证明。尽

管没有特异性的表型生物标志物来区分iTreg和nTreg细胞，尽管这些细胞具有一些相似的表型和功能特征，但它们在发育和功能方面仍存在显著差异。这两个Treg细胞亚群的异同如表

2所示。一般来说，考虑到iTreg细胞的特性，特别是在炎症环境中的稳定性，其似乎在抑制自身免疫性疾病的发生和阻止自身免疫性疾病的进一步发展方面具有良好的治疗作用。

表2 天然调节性T细胞和适应性调节性T细胞的异同

	特性	nTreg	iTreg
不同之处	低频率，生长缓慢	是	否
	抑制抗原特异性T效应细胞	否	是
	抵抗炎性因子	否	是
	动态转化为TH17细胞	是	否
	转化为TH2细胞	是	否
	转化为TH1细胞	是	否
	抑制疾病进展	否	是
	Foxp3基座完全去甲基化	是	否
相似之处	抑制疾病开始	是	是
	表达CLTA-4、GITR、CCR4	是	是
	产生抑制炎症的细胞因子	是	是
	抑制机制之一是细胞-细胞接触	是	是
	抑制机制之一是细胞因子产生	是	是

5.3.2 T滤泡调节细胞

各种自身抗体的高水平形成是RA病理过程中的关键因素之一，将会影响未来的治疗方案。自身抗体的形成依赖淋巴滤泡生发中心（germinal centers, GC），需要多种细胞类型之间的相互作用，包括GC B细胞、T滤泡辅助细胞（T follicular helper, TFH）和T滤泡调节细胞（T follicular regulatory, TFR）。值

得注意的是，TFR是GC的重要组成部分，它与TFH和/或B细胞相互作用，从而抑制抗体的产生。辅助和调节功能之间的不平衡可能导致GC反应失调和过量的自身抗体产生。因此，增强TFR细胞的功能或数量可能是促进TFR和TFH平衡、控制抗体产生、恢复免疫稳态，从而改善RA预后的有效策略。

5.3.3 保护性Treg17细胞

T_{H17} 细胞可以根据环境条件分为两种不同的细胞系，即保护性细胞和致病性细胞。研究表明，名为Treg17的保护性细胞是暴露于TGF- β 和IL-6细胞因子的组合而诱导产生的。两种不同谱系产生的细胞因子谱明显不同。

Treg17细胞表达免疫系统抑制因子，如IL-10和IL-21，以及高ROR γ T表达和芳烃受体。因此，对致病性T细胞具有调节和抑制活性的Treg17细胞，可以被认为是在确定的自身免疫性疾病中使用ACT的候选细胞。

5.3.4 对ACT有用的Treg细胞子集

根据我们目前的了解，Treg细胞家族由几个异质亚群组成，如 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+$ $CD8^-$ 、 $\gamma\delta$ 、1型调节性T（TR1）和天然杀伤T细胞，每一个都在维持正常的免疫稳态中起着重要作用。除 $CD4^+$ Treg细胞外，其它亚群以及 $CD8^+$ Treg细胞还在自身免疫性疾病的调节中发挥了调节作用。 $CD8^+$ Treg细胞具有独特的抑制机制——抑制滤泡辅助性T细胞

（THF）——尽管其机制部分与 $CD4^+$ Treg细胞相同。因此， $CD8^+$ Treg细胞能靶向自身反应性 $CD4^+$ T细胞，从而补充 $CD4^+$ Treg细胞的抑制活性，在自身耐受中发挥重要作用。鉴于研究人员对 $CD8^+$ Treg细胞日益增长的普遍研究兴趣，限制了其它Treg细胞亚群的鉴定、增殖和维持可能导致人类炎症性疾病的新治疗策略的创新。

6. 调控Treg细胞的方法

有几种不同的方法能够直接或间接扩增Treg细胞，以治疗关节炎。直接方法包括通过免疫调节化合物在体内或体外扩增和诱导Treg细胞，然后再输注到患者体内，这也被称为体外治疗，因为细胞是在体外进行处理的。除了直接策略外，还可以通过体内方法间接增强

Treg细胞的功能，包括减少促炎环境，增强效应细胞对免疫抑制的反应性，以及通过靶向基因治疗使用特异性Treg细胞增殖刺激剂，这些都有助于增加自身免疫性疾病患者的Treg细胞数量和功能。

◆ 6.1 体内策略

近年来，Treg细胞的体内扩增已成为治疗自身免疫性疾病的常规方法之一。虽然扩增的Treg细胞可以改善胶原诱导的关节炎，但它们是多克隆的，会对整体免疫系统产生抑制。在

体内扩增和诱导Treg细胞最有希望的方法是综合利用几种免疫反应性或抑制性促炎剂。研究最广泛的Treg细胞增强剂已总结在表1中。

◆ 6.2 体外策略

随着对Treg细胞调节免疫系统的认识的深入，现已能够在体外操纵Treg细胞来诱导免疫平衡。体外诱导Treg细胞的方法可分为两种。第一种是从个体中分离Treg细胞，随后在抗CD3/抗CD28和IL-2存在下扩增。值得注意的是，据报道，该方案能够在不失去Treg细胞抑制潜力的情况下将细胞数量增加多达1000倍。

第二种方法是通过诱导非Treg细胞，获得Treg细胞。该方案绕过了需要使用大量Treg细胞进行治疗的障碍。体外扩增法的优点是可以连续分析产物的功能和表型活性，并且可以精

确控制剂量。然而，尽管过继性转移Treg细胞对糖尿病或狼疮动物模型具有可接受的积极治疗效果，但使用Treg细胞治疗自身免疫性疾病仍然存在一些问题和潜在风险。这包括由于第一种方法中标记物的相似性而导致T_{Eff}细胞污染，以及在两种方法中均使用特殊条件将扩增的Treg转化为T_{Eff}细胞，这使得该疗法难以推广到临床。由于体外诱导Treg细胞的复杂性，目前首先要解决的问题是制定可靠的标准方案来优化扩增Treg细胞的分离、扩增和稳定性。下文简要说明了用于增加Treg细胞数量和功能的一些直接和间接的实验室方法。

6.2.1 增强对Treg细胞介导的免疫抑制的反应性

值得注意的是，在包括RA在内的一些自身免疫性疾病中，T_{Eff}细胞可以抵抗Treg细胞的抑制，它通过产生促炎细胞因子——如TNF- α 和INF- γ ——以及向免疫突触募集蛋白激酶C- θ （PKC θ ）来实现。这将导致Treg细胞介导的免疫抑制失效和T_{Eff}细胞的不受控

激活。因此，提高对Treg细胞介导的抑制的反应性是改善Treg细胞功能的间接方法之一。另外，阻断这些促炎细胞因子可降低T_{Eff}细胞对抑制的抵抗力，从而增加Treg细胞对炎症的控制。

6.2.2 Treg细胞的扩增

临床使用Treg细胞的主要问题是其在血液中的低频率。因此，体外扩增纯化的Treg细胞，使用抗CD3 /抗CD28抗体和IL-2或雷帕霉素，以及表达高亲和力片段结晶受体和CD86的人工抗原提呈细胞，是克服这一问题的潜在

解决方案。该方法的优点包括会使Treg细胞的增殖潜力高达数千倍，以及在注射前可对这些细胞的表型和功能进行评估。有效产生功能性Treg细胞的能力可以作为强有力的证据，改善自身免疫的治疗。

6.2.3 Treg细胞的基因工程

为了确保Treg细胞在炎症部位抑制 T_{Eff} 细胞，人们提出了多种策略来调节Treg细胞的数量和功能，例如异位表达或Foxp3的乙酰化调

节。通过此基因治疗方法，可以在治疗结构中添加额外的基因，以解决在RA患者中发现的额外遗传缺陷。

6.2.4 促进Treg细胞稳定性

Treg细胞表型和功能的维持以及稳定性近年来成为Treg细胞免疫治疗临床应用中的一个有争议的话题。Foxp3的持续表达在iTreg细胞的分化和功能中起着至关重要的作用，因此Foxp3的表达受损，特别是在炎症环境下，会导致重编程并转化为炎症 T_{Eff} 细胞，继而增强自身免疫。因此研究人员已经引入了几种直接或间接的遗传策略来产生稳定的iTreg细胞。例

如，与抗CD3/抗CD28刺激的Treg细胞相比，体外CD28超激动剂刺激，在没有CD3连接的情况下，能够更有效地促进多克隆Treg细胞增殖和预防促炎细胞因子（如IL17）的表达。雷帕霉素和TNF受体II型（TNFRII）激动剂抗体联合刺激可增强Foxp3基因的低甲基化，从而促进Treg细胞的稳定性。

7. 结论

Treg细胞缺陷与自身免疫之间的因果关系为使用过继性Treg细胞疗法治疗自身免疫动物模型（如RA）奠定了基础。尽管在RA患者中Treg细胞的数量可能不同，但Treg细胞在自身免疫性疾病中的抑制活性似乎有限。然而，使用适应性Treg细胞移植诱导外周免疫耐受显著提高了正在进行的RA的免疫治疗预期（图3）。多克隆Treg细胞具有抑制自然免疫功能的潜在能力，而且与较小组织相比，多克隆Treg细胞对涉及较大组织的自身免疫性疾病更加有效。鉴于Treg细胞具有通过TCR特异性检测抗原的能力，开发一类新的靶向特定位点或

检测特定抗原的过继性细胞疗法可能是通过增强抗原特异性Treg细胞活性从而改变病理性免疫反应的理想机会。这些令人鼓舞的发现提示我们有必要探索抗原特异性iTreg细胞在已建立的免疫介导疾病中的治疗潜力，因为需要更少的细胞来发挥抑制作用，产生更局部和靶向的抑制。同时，其它Treg细胞亚群的潜力，特别是 $CD8^+$ Treg细胞，不应被忽视，因为很可能一个已知的或未知的亚群能够补充或诱导 $CD4^+$ Treg细胞的抑制功能，即使在细胞数量很少的情况下。

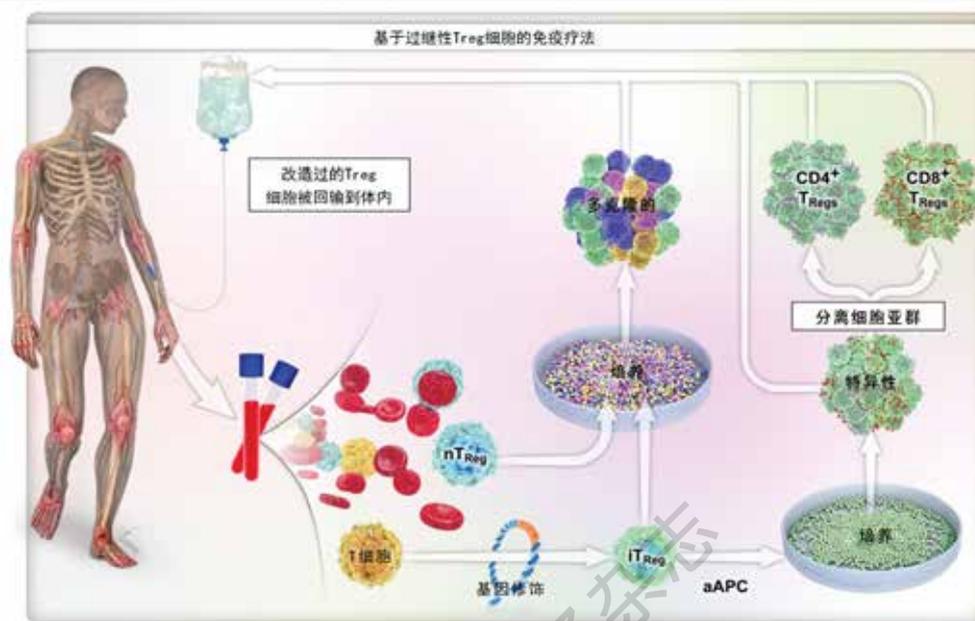


图3 Treg细胞的生成和类风湿关节炎的过继性Treg细胞免疫治疗“计划”。在免疫治疗中，第一步是大量生产Treg细胞，具体方式包括：(1)体内：注射生物药物，通过增加Treg细胞的数量或功能来发挥部分作用；(2)体外：T细胞可以从组织浸润淋巴细胞（tissue-infiltrated lymphocyte, TIL）或外周血淋巴细胞（peripheral blood Lymphocytes, pbl）中获取，然后通过一些基因修饰和扩增过程重新注射到患者体内，这些步骤是为了提高Treg细胞的过继细胞治疗效果而设置的。这些步骤包括：(A)细胞群体的选择。CD4⁺ CD25⁺ CD127低表达的nTreg细胞可分选扩增7-14天。(B) iTreg细胞的产生。它可以通过基因工程技术生产，如转染携带Foxp3基因结构的病毒载体。(C)抗原特异性iTreg细胞的产生。该步骤可用于TIL细胞（因为它们对炎症关节抗原具有天然特异性）和多克隆iTreg细胞方法。还可通过与单一自身抗原共培养或基因工程方式，在pbl中建立特异性Treg细胞。筛选细胞亚群。可通过流式细胞仪分选不同的Treg细胞亚群。

8. 展望未来

针对Treg细胞免疫治疗的大量研究表明，Treg细胞作为一种智能药物的潜能显著增加，它应用多种分子机制来抑制RA中不必要的免疫反应。目前，这些细胞的应用需要克服一些主要问题，包括缩短生产足够的抗原特异性Treg细胞的时间和降低成本。得益于对RA免疫发病机制分子基础的研究进展，有望不久的

将来会找到相关的抗原。因此，制定克服现有缺陷的策略将促进Treg细胞免疫疗法走向临床的进程。同时，嵌合抗原受体的发展和基因管理的进步，提高了Treg细胞的活力、功能和特异性，这可能会提高效率，并促进此种细胞的大规模产生。

小结

- 尽管生物制剂的发展取得了进步，但目前的结果仍不理想。因此，在RA治疗中使用这些药物遇到较大挑战。
- 其中最重要的是广泛的免疫抑制和与长期使用生物制剂相关的机会性感染增加。
- 仍须致力于制定专门解决RA中有害免疫反应的方案，并维持体内免疫平衡。
- 免疫系统结构中具有独特功能的调节细胞的存在提示研究这些细胞在关节炎治疗中潜在作用的意义。
- 在这篇综述中，我们总结了Treg细胞为何被认为是一种有吸引力的智能细胞，用于开发特定的RA治疗，并介绍了在体外和体内条件下富集Treg细胞群的可用方法。
- 过继性抗原特异性Treg细胞免疫治疗引起了人们对改变RA免疫反应的很大兴趣。
- 为了针对自身免疫反应，研究人员已经尽力在体内和体外扩增Treg细胞。
- Treg亚群可能参与改善抑制功能，因此其治疗潜力不容忽视。

二、类风湿性关节炎自身抗体研究综述

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种系统性自身免疫性疾病, 主要影响滑膜关节。RA的典型特征为关节内免疫细胞浸润。自身抗体的存在是该病的标志, 其中包括类风湿因子和针对翻译后修饰蛋白, 如瓜氨酸化(ACPA)和羧甲基化(抗CarP抗体)的抗体。这些自身抗体可能在关节内形成免疫复合物, 募集免疫细胞到关节处。由于这些自身抗体的存在, RA患者可细分为自身抗体阳性和阴性两种亚型。这两个亚型都可能与类风湿性关节炎的遗传和环境风险因素有关, 如人类白细胞抗原 (HLA) 等位基因和吸烟。自身抗体阳性亚组患者发病前数年就可以检测到自身抗

体, 在症状发作时可观察到广泛的同型谱。这表明在易感个体中, 一系列事件发生在RA发展之前, 如第一个自身抗体的产生。因此, 这些自身抗体的存在可用于预测未来的RA患者。对这些自身抗体的特性和效应功能的研究正在进行中, 并将为RA的炎症反应提供更多的成果。这将有助于了解自身抗体在类风湿性关节炎中的致病作用。最近的数据表明, 粘膜表面在与RA相关的自身免疫反应的发展中扮演了一定角色。总之, 研究自身抗体同型及其分子和物理化学组成的潜在致病效应功能可能有助于了解疾病起源及其潜在的免疫过程。这可能会引导新的治疗靶点和策略的开发。

1. 类风湿性关节炎

大约0.5-1%的世界人口受其影响。RA的发病率在女性中高于男性, 随着年龄的增加有所增加。虽然所有关节都可能受到影响, 但最主要的受累部位为手、脚和膝盖的关节。RA的主要症状是疼痛、关节肿胀和僵硬, 并可能出现软骨和骨退化, 导致关节功能丧失。除了关节, 其它器官也会受到影响, 比如血管、肾脏、心脏、肺和肝脏。同样, RA还会导致疲劳、不适和体重下降。

基于抗体结合的抗原, 已经在RA中发现了几种抗体系统。其中包括类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 和抗瓜氨酸化蛋白

抗体 (protein antibodies, ACPA), 它们目前被用作诊断的生物标志物, 以及抗氨基甲酰化蛋白 (anti-CarP) 抗体 (图1C)。这些自身抗体主要存在于RA患者的血清和滑液 (synovial fluid, SF) 中。它们可能在关节内形成免疫复合物, 通过补体激活或直接激活免疫细胞等方式吸引免疫细胞, 引起趋化因子和细胞因子的分泌, 从而增强免疫反应, 导致慢性炎症和骨破坏。

自2010年起, RA的分类采用2010年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟 (American College for Rheumatology/European League

Against Rheumatism) 类风湿性关节炎分类标准(2010年ACR/EULAR标准)。该分类系统包括关节受累程度、急性期反应物(炎症标志物,如红细胞沉降率和C反应蛋白)、症状持续时间和血清学(自身抗体RF和ACPA)的评分。

对于RA患者,RF和ACPA的特异性相似(ACPA IgG特异性约为67%,RF IgM的特异性约为69%),但与健康对照(healthy

controls, HC)相比,ACPA对RA的特异性更高(ACPA IgG特异性为95%,RF IgM特异性为85%)。自身抗体的存在可预测未分化关节炎患者RA的发展以及随着时间的推移出现更严重的关节糜烂的疾病结局。

在下一节中,我们将讨论RA中主要自身抗体反应的特点及其风险因素。此外,还将描述这些自身抗体可能的免疫效应功能。

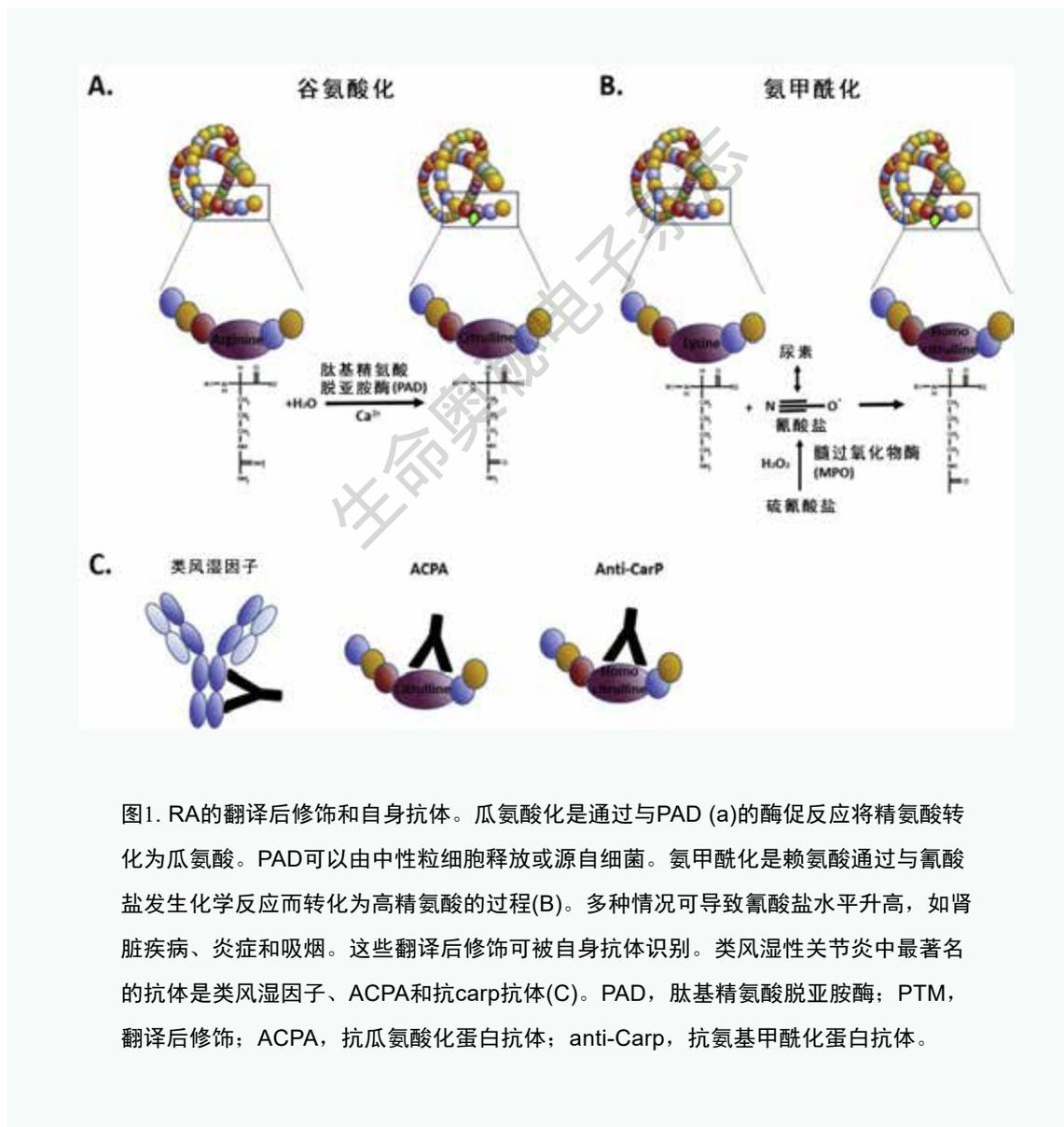


图1. RA的翻译后修饰和自身抗体。瓜氨酸化是通过与PAD (a)的酶促反应将精氨酸转化为瓜氨酸。PAD可以由中性粒细胞释放或源自细菌。氨甲酰化是赖氨酸通过与氰酸盐发生化学反应而转化为高精氨酸的过程(B)。多种情况可导致氰酸盐水平升高,如肾脏疾病、炎症和吸烟。这些翻译后修饰可被自身抗体识别。类风湿性关节炎中最著名的抗体是类风湿因子、ACPA和抗carp抗体(C)。PAD, 肽基精氨酸脱亚胺酶; PTM, 翻译后修饰; ACPA, 抗瓜氨酸化蛋白抗体; anti-Carp, 抗氨基甲酰化蛋白抗体。

2. 类风湿性关节炎的危险因素

◆ 2.1 遗传风险因素

遗传因素约占RA发病风险的60%。ACPA阳性RA最重要的危险因素是人白细胞抗原（HLA）II类分子HLA- drb1共享表位（shared epitope, SE）等位基因。与SE阴性个体相比，携带单个SE等位基因者的患病风险高4倍，携带两个SE等位基因者的风险高8倍。然而，在HLA-DRB1*13的情况下，HLA-DR等位基因也可以起到保护作用。除了HLA区域，许多非HLA位点被发现对ACPA阳性RA的发展有遗传贡献。其中最著名的是蛋白酪氨

酸磷酸酶N22（PTPN22）。

除了ACPA阳性的危险因素外，遗传风险因素也有助于ACPA阴性RA的发展。与对照组相比，在ACPA阴性疾病中发现了更多的HLA-DR3等位基因。有趣的是，HLA-DR3与ACPA阴性抗CarP阳性RA相关。

然而，总的来说，HLA基因本身或与此位点相关的其它基因是否容易导致疾病的发展尚不清楚。不同HLA易感性在RA发病中的作用有待进一步研究。

◆ 2.2 环境风险因素

除遗传风险因素外，环境风险因素也会增加RA的发病风险（图3）。其中最重要、研究最充分的是吸烟，吸烟与RA的易感性呈剂量依赖关系，尤其是ACPA和SE联合存在的情况下。至于anti-CarP，未发现与吸烟相关，或校正ACPA后相关性消失。此外，重度吸烟者

的抗CarP抗体水平并未升高。

其它环境风险因素包括传染因子、激素（绝经后或怀孕期间/之后的各种作用，尽管数据并不统一）和饮食，但对这些因素的研究较少。

◆ 2.3 男性VS女性

RA在女性中的发病率高于男性，发病率比约为2:1到3:1。由于女性发病率较高，有人认为生殖和激素因素对该病的易感性、发展和延续有影响。目前，越来越多的研究集中在性激素的作用上，如雌激素和雄激素，尽管它们在疾病发展中的作用仍远未明确。有人提出，雌激素更具有促炎作用，而雄激素更具有

抗炎作用。然而，也有研究发现雌激素与类风湿性关节炎的发展之间存在争议。值得注意的是，这一课题的研究只考查了RA发展的最后阶段。目前尚不清楚雄性和雌性激素可能影响RA发展的哪个阶段，这需要在未来的研究中进行更详细的研究。

◆ 2.4 血清阴性类风湿性关节炎

自身抗体是类风湿性关节炎的一个重要标志，关于自身抗体反应的组成及其致病作用已有很多研究。研究人员推测，不存在任何自身抗体的RA与以存在自身抗体为特征的RA是不同的疾病。确实，有和没有自身抗体，如类风湿因子（RF）和抗瓜氨酸化蛋白抗体（ACPA）的RA患者存在较多差异，如不同的遗传背景、不同的环境危险因素、临床前症状期和首次临床表现的轻微差异、组织学差异、滑液细胞因子谱差异，以及如果不进行治疗，更严重的关节破坏。如果存在不同的疾病机制的假设是正确的，治疗反应也可能不同。根据实验数据，一些药物在自身抗体阳性和自身抗体阴性的RA患者之间的疗效略有差异。所有的数据共同表明，血清阴性RA与血清阳性RA是不同类型的疾病。但目前的初始治疗指南仍然不提倡区别对待ACPA阳性和ACPA

阴性RA。尽管如此，RA患者的预后，特别是ACPA阳性RA，已经得到了很大的改善，以至于本世纪初的结果已经不能再在今天收集的放射学数据中得到重复。除了疾病活动性和关节破坏的改善外，对患者本身最重要的疾病结局，如疼痛、疲劳、可工作性等也得到了改善，使得ACPA阳性和ACPA阴性患者之间的传统差异已经消失。换句话说，在目前的治疗策略下，ACPA阳性和ACPA阴性RA的严重程度在几个疾病终点方面已经相等。但ACPA阴性RA患者无药缓解的比例似乎更高。理想的治疗策略是基于导致疾病症状的潜在发病机制选择合适的治疗策略：最可能的潜在发病机制在血清阳性和阴性疾病中部分重叠，此部分可采用相同的治疗策略；部分机制不同，因此血清阳性和血清阴性疾病可能有不同的治疗策略。

3. 类风湿性关节炎的自身抗体

◆ 3.1 类风湿因子

RF是识别免疫球蛋白（Ig）-G的Fc尾部的抗体，是类风湿性关节炎中检测到的第一种自身抗体，并被用于1987年的RA ACR分类标准。尽管在临床测试情况下缺乏特异性，但在RA的预测试概率很高的情况下，该测试可以被认为是有用的。RF的抗原结合位点，IgG的Fc部分，支持了RA感染起源的假设。RF被认为是一种抗独特型抗体（针对抗体分子V区上的特异抗原表位群（称为独特型）的抗体），例如针对蛋白G或蛋白A（两种细菌蛋白）结合位点。然而，这一领域的研究尚未对

RA的发病机制产生新的相关见解。

几项研究表明，RF应答使用广泛的同型，包括IgM、IgG和IgA（图2A）。RF IgM和RF IgA是研究最多的RF，因为RF IgG的检测难度较大。此外，RF IgA已被证明在RA的疾病特征中起重要作用。

除了类风湿性关节炎，在非类风湿疾病，包括麻风病、黑热病、梅毒、肺结核、慢性肝病、结节病以及许多风湿病，如SLE和干燥病中也发现了RF。在一般（健康）人群中，RF的阳性率在高加索人中约为1.3-4%，在一些北

美印第安人群体中为30%。RF IgM的频率在老年人中增加，令人意外的是，RF IgG随着年龄的增长而下降。如前所述，在非风湿病条件下也可检测到RF。RF阳性个体在传染病中的发生频率取决于是原发感染还是继发感染以及感染的持续时间。在感染期间，RF应答可能是有益的，因为它有助于清除大型免疫复合物，因为RF结合包被了IgG的病原体，从而促进其清除。此外，B细胞具有呈递抗原和刺激抗病原体反应的能力。在RF B细胞的情况下，它们将识别和内吞IgG包被的病原体。病原体将被

处理，多肽可以呈递给T细胞。

然而，RF是否能够在充满抗原（IgG）的血液中循环而不与之结合，仍然存在争议。最近发表的研究表明，RF不与溶液中的天然IgG结合，但可以将IgG与其抗原结合。显然，IgG的天然状态似乎以一种封闭的形式存在，它们的Fab臂与Fc尾一起保护RF结合表位，从而抑制RF结合，这种机制可能具有一些其它效应功能。这一发现将为理解抗体在健康和（自身免疫性）疾病中的结构和功能提供新的见解。

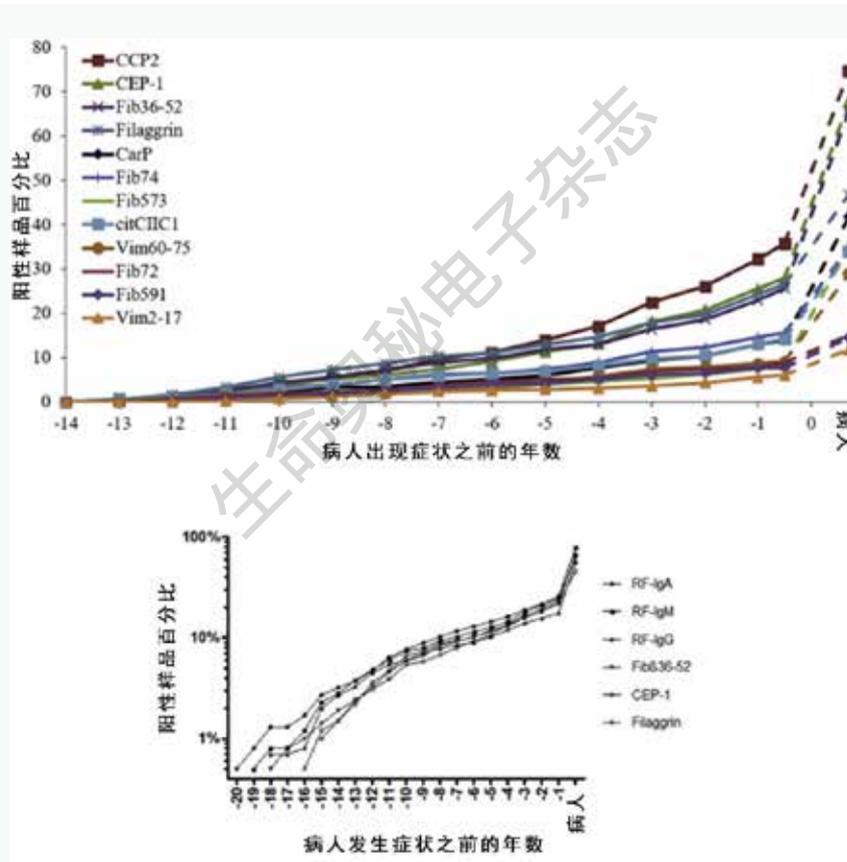


图2. 类风湿关节炎症状出现前自身抗体的存在。类风湿因子亚型、抗CarP抗体、不同的ACPA亚型和抗CCP2抗体的累计阳性百分比。RF，类风湿因子；Fib β，纤维蛋白原；CEP-1, α-烯醇酶；Vim，波形蛋白；ACPA，抗瓜氨酸化蛋白抗体；anti-CarP，抗氨基甲酰化蛋白抗体。

◆ 3.2 抗瓜氨酸化蛋白抗体

另一种已知的、用于诊断的RA自身抗体是ACPA。ACPA识别翻译后修饰（PTM）瓜氨酸化。瓜氨酸化是通过与肽精氨酸脱亚胺酶（PAD）的酶促反应将精氨酸转化为瓜氨酸的过程（图1A）。如前所述，吸烟是类风湿性关节炎发展的一个危险因素，特别是在ACPA合并存在的情况下。吸烟导致PAD2酶表达升高，增加肺部瓜氨酸化水平。

瓜氨酸化抗原的高负荷是否会导致对这些抗原的耐受性较早被打破，还有待观察。事实上，来自基于人群的本国队列（ $n = 9575$ ）和来自荷兰（ $n = 678$ ）、英国（ $n = 761$ ）和瑞典（ $n = 795$ ）的三个早期关节炎队列的数据显示，吸烟与一种自身抗体（RF或抗CCP2）之间没有关联。数据显示吸烟与双自身抗体阳性相关（OR 2.95, 95% CI 1.32-6.58）。在RA患者中，吸烟与存在一种自身抗体之间没有关联（OR 0.99, 95% CI 0.78-1.26），但吸烟与双自身抗体阳性（OR 1.32, 95% CI 1.04-1.68）和三自身抗体阳性（OR 2.05, 95% CI 1.53-2.73）相关。所以吸烟与多种RA相关自身抗体的同时存在有关而不仅仅是ACPA。这表明吸烟是破坏RA对多种自身抗原耐受性的危险因素。在瑞典的一项研究中，根据RF和抗环瓜氨酸肽2（抗CCP2）抗体的存在与否，将3645例病例和5883例匹配对照分为4个亚组，在RF+/抗CCP2患者亚组中也观察到，吸烟者的疾病风险增加。综上所述，吸烟似乎诱导自身免疫而不是抑制对瓜氨酸化抗原的耐受性。然而，目前尚不清楚瓜氨酸化蛋白的耐受性如何被破坏，从而导致自身免疫。由于ACPA对RA具有出色的特异性，而且ACPA已被证明可预测RA的发展，因此对ACPA的研究有望揭示RA的发病机制。

与RF一样，ACPA也拥有广泛的亚型，包括IgM、IgG和IgA。ACPA存在于50%-70%的

RA患者中，已知可识别多种瓜氨酸化抗原，如 α -烯醇化酶、纤维蛋白原、聚丝蛋白、波形蛋白和II型胶原（CII）（图2B）。它们的识别谱通常很广，血清学ACPA反应在发病时扩大（表位扩散），这可能反映了表达ACPA的B细胞激活的增加。

最近，识别其它翻译后修饰（PTM）抗原的自身抗体，抗氨基甲酰化蛋白（anti-CarP）抗体和抗乙酰化蛋白抗体（AAPA）被鉴定出来。由于瓜氨酸化针对精氨酸残基，而氨酰化/乙酰化主要针对赖氨酸残基，因此根据定义，“修饰”表位是不相关的，它们发生在蛋白质主干内的不同位置，因此被不同的侧翼区域包围。同样地，赖氨酸的两种修饰，均酰化和乙酰化在结构上是不同的。因此，ACPA、anti-CarP抗体和AAPA通常被认为是三种独立的自身抗体。

尽管如此，这些自身抗体通常同时发生在RA中，并且在ELISA测试中，这些不同氨基甲酰磷酸（AMPA, aminomethyl phosphonic acid）类之间的交叉反应性已被报道，包括多克隆和单克隆水平。这些特征在Scherer、Burmeister和Haupl博士的章节中有详细的讨论。

如前所述，RA最重要的遗传危险因素SE是ACPA阳性RA的危险因素。SE的作用被定义为促进ACPA反应的成熟。

最近发现ACPA具有独特的物理化学特征，即ACPA V结构域的广泛糖基化。这种广泛的V结构域糖基化并不存在于IgM ACPA上，它可以预测RA的发展。有报道称SE等位基因与ACPA-IgG V结构域糖基化位点相关。这表明，RA的经典危险因素的活性抗原呈递导致N-链糖基化位点的结合，这使ACPA具有独特的物理化学特征，这一特征很有可能与疾病发展有关。

◆ 3.3 抗氨基甲酰化蛋白抗体

除了ACPA外，在RA患者中还发现了其它几种识别PTM的自身抗体。其中一种自身抗体针对氨基甲酰化蛋白，这些自身抗体被称为抗CarP抗体。氨基甲酰化是通过与氰酸盐的化学反应将赖氨酸转化为高精氨酸（图1B）。氰酸盐存在于与尿素平衡的所有个体的体液中。肾脏疾病患者血尿素水平升高，导致氨基甲酰化水平升高。除了肾功能不全外，其它因素如炎症、吸烟和吸入氰酸盐也会影响氨基甲酰化的量。吸烟会增加氰酸盐水平，炎症期间氨基甲酰化的增强依赖于髓过氧化物酶（MPO）。MPO可以将硫氰酸盐转化为氰酸盐。MPO主要储存在中性粒细胞中，但在炎症期间它可以被释放，导致炎症期间氨基甲酰化增加。与瓜氨酸化类似，氨基甲酰化本身并不足以破坏耐受性并诱导自身免疫，因为只有一小部分肾病患者（约12%）具有抗CarP抗体，而RA患者的这一比例为44%。

在不同队列的RA患者和其他（临床）条

件（疾病和HC）中分析抗CarP抗体的存在。与对照组和其它风湿病患者相比，RA患者中抗CarP抗体的患病率更高。一些观察结果表明，抗CarP定向免疫在RA发病机制中起作用，因为抗CarP抗体在发病前几年就存在，并在发病前逐渐增加。此外，抗CarP抗体的存在可预测关节痛患者进展为类风湿性关节炎以及随着时间的推移关节破坏增加，特别是在ACPA阴性的类风湿性关节炎患者中。与ACPA一样，抗CarP抗体反应采用了广泛的同型和IgG亚类，包括IgM、IgG1-4和IgA。此外，抗CarP抗体可识别各种氨基甲酰化蛋白，包括自体蛋白和非自体蛋白。

尽管瓜氨酸化和氨基甲酰化是两种非常相似的翻译后修饰，但它们似乎代表了RA中两个不同的抗体家族，因为尽管这两种自身抗体经常同时出现，但也存在ACPA和抗CarP单阳性RA患者。

◆ 3.4 自身抗体反应的发展：同型转换和亲和力成熟

在“正常”蛋白质衍生的B细胞反应中，活化的B细胞将进入生发中心，在那里它们开始增殖，并在T细胞的帮助下，经历体细胞超突变、同型转换和快速成熟，导致记忆或血浆B细胞对其抗原的反应性提高。这些过程中，同型转换和亲和力成熟，预计会同时发生，并将导致免疫反应的效率提高。

初级免疫反应（第一次抗原遭遇）导致被激活的B细胞分泌IgM。在随后的免疫反应成熟过程中，同型转换导致抗体反应的多样性增加，包括IgM、IgG和IgA。不同的同型（IgM、IgG或IgA）和IgG亚类（IgG1、IgG2、IgG3或IgG4）在触发免疫效应机制的能力上各不相同。在RA患者中，发病前几年就可以在血清中检测到不同的自身抗体，并

且在基线时可以检测到几种同型，包括IgM、IgG和IgA。这表明同型转换在疾病发展之前就已经发生了。

虽然有大量关于针对回忆抗原的抗体反应快速成熟的信息，但关于自身抗体反应快速成熟的信息较少。已有研究表明，IgG和IgA自身抗体的亲和力（高、中、低）与几种疾病的不同临床结果相关，如低亲和度的抗转谷氨酰胺酶抗体与乳糜泻患者更严重的症状相关。此外，在类风湿性关节炎中，IgG、ACPA和抗CarP抗体的活跃度低于抗破伤风类毒素抗体的召回抗体。这表明，尽管这些B细胞经历了向IgG的同型转换，并明显吸引了足够的信号来存活和增殖，但没有或很少发生亲和力成熟。引起人们注意的是，血清中抗CarP IgG

的亲和力甚至低于ACPA IgG的亲和力。在比较ACPA抗体、RF抗体和抗CarP抗体的IgM和IgA亲和力时，发现抗CarP抗体和RF抗体的IgM和IgA亲和力低于ACPA抗体的IgM和IgA。

对于ACPA，最低的IgG亲和力四分位数与更大的骨损伤相关，这可以解释为低亲和力ACPA的补体活化更好。然而，这种模式并没有出现在抗CarP亲和力中。令人惊讶的是，尽管进行了同型转换，但在发病前anti-CarP缺乏亲和力，而对于ACPA，在发病前亲和力略有增加。这表明抗CarP（也可能是ACPA）

B细胞反应中的同型转换和亲和力成熟是不耦合的。其机制尚不清楚，可能是由于对B细胞的额外刺激不同，如先天或T细胞帮助的程度和/或其抗原的丰度。也可能低亲和力抗体是慢性抗原超载和慢性抗体反应的标志。此外，可能是抗CarP抗体，也可能是ACPA，与目前未知的抗原交叉反应，它可能有一个更“正常”的反应。另一种假设是，自身抗体发展为一种正常的暂时性蛋白质衍生免疫反应，例如在创伤或感染后，然而它们会导致针对自身抗原的慢性反应的激活。

◆ 3.5 自身抗体的糖基化

所有免疫球蛋白（IgD、IgM、IgG、IgA和IgE）都是糖基化蛋白。IgG在Fc部分含有一个保守的N-链糖基化位点，这对于维持Fc尾部的构象至关重要，并在与Fc受体的相互作用、凝集素和补体的激活等免疫效应功能中发挥作用。ACPA IgG1 Fc聚糖的半乳糖化程度较低，缺乏唾液酸。这些数据可能表明ACPA IgG1的促炎潜能增加。此外，ACPA IgG1 Fc聚糖高度集中，这些变化在RA发病前就已经可见。然而，其在RA中的功能相关性尚不清楚。

如上所述，人类血清中的IgG分子除了与Fc相连的N-聚糖外，还可以在可变（V）结构域内携带N-聚糖，影响免疫功能，但其作用尚不明确。最近，我们发现RA患者的ACPA在V结构域高度糖基化，具有双分支唾液化的聚糖和更多的半乳糖与岩藻糖残基。此外，这种糖基化模式可预测RA的发展。这种广泛的V结构域糖基化IgM ACPA上不存在。这与ACPA Fc部分较低水平的半乳糖基化和唾液基化形成对比。目前尚不清楚这种不同的ACPA糖基化模式究竟是如何产生的。虽然已知在蛋白质进行N-链糖基化之前，它们需要表达一个一致的序列（N-X-S/T，其中X≠P）。这些一致的聚糖位点通常不是在Ig V结构域编码的种系，而

是通过体细胞超突变引入。已经观察到ACPA-IgG高度突变，能够在体细胞超突变过程中引入聚糖位点。由于几乎所有的ACPA都有Fab糖基化，因此有假设认为Fab结构域上的聚糖能够给产生Fab糖基化ACPA的B细胞带来生存优势。

我们对V结构域聚糖在抗原特异性抗体反应中的作用仍然知之甚少。然而，已经证明V结构域糖基化位点出现在抗原结合区附近。此外，V结构域聚糖的数量因IgG亚类和抗原特异性而异。这表明V结构域糖基化不是随机引入的，而是通过抗原相关的阳性和/或阴性选择引入的，或者是为了对产生Fab糖基化ACPA的B细胞进行阳性选择而引入的。有趣的是，V结构域聚糖具有调节（增强或减少）抗原结合和亲和力的能力。最近的一项研究也表明，V结构域糖基化可能是预防自身免疫的一种机制。虽然ACPA的V结构域聚糖并不总是减少与瓜氨酸化肽的结合，但可以假设ACPA是免疫系统防止自身反应性的一种策略。为了证实这一假设，还需要进行更多的研究。总之，ACPA的Fab糖基化似乎引入了可识别特定抗原、产生ACPA的B细胞的存活筛选机制。

◆ 3.6 粘膜部位的自身抗体

近年来获得的几条证据表明，粘膜表面在与RA（发展）相关的自身免疫反应的发展中起作用。各种研究表明，RA相关自身抗体存在于几个粘膜部位，如肺和痰中存在ACPA和RF，以及牙周组织、肠道和宫颈阴道部位产生ACPA。最近有报道称，自身抗体阳性的RA高危人群外周血中IgA血浆原细胞比例增加。这提示部分RA相关自身抗体来源于粘膜免疫反应，可能在早期疾病发病机制中发挥作用。此外，在早期或新发RA患者的粪便、肺部和牙周微生物群的微生物组研究中也观察到生态失调，也提示粘膜在RA发展中的作用。

通常，在通过上皮细胞转移后，抗体在管腔部位被切割，留下一个pIgR（多聚免疫球蛋白受体）片段，名为SC（分泌成分）。虽然机制尚不清楚，但在循环中可以检测到含有SC的抗体。出乎意料的是，在血清中，抗CarP、ACPA和RF自身抗体的分泌形式主要存在于IgM同型中，而不存在于IgA中。含有

SC的IgM自身抗体的存在可能表明，自身反应性IgM B细胞代表了最突出的B细胞亚群，可以在粘膜表面被（重新）激活，从而保持免疫反应的进行。

此外，Scheel-Toelner等人发现RA滑膜中Fc受体样4（FcRL4）阳性B细胞富集。FcRL4阳性B细胞通常是粘膜相关B细胞的标记物，并作为低亲和力的IgA受体。另外，与FcRL4阴性B细胞相比，RA患者的IgA B细胞在FcRL4阳性B细胞亚群中增加，并且仅在IgA-FcRL4阳性B细胞亚群中发现一些ACPA反应性。我们很想知道这些FcRL4阳性的IgA B细胞是否也是抗CarP的B细胞。

总而言之，这些数据表明粘膜和RA之间存在联系，RA中自身抗体可能与粘膜相关。然而，需要更多的研究来探索自身免疫反应和自身抗体的起源。这很有趣，因为它将使我们对抗体反应的发展以及粘膜和全身免疫反应的相互作用有更多的了解。

4. 类风湿关节炎发展的预测

类风湿性关节炎的临床症状大约在50岁左右出现，大约在临床关节炎发病前半年。在达到症状阶段之前，患者已经经历了“健康生活”中的无症状阶段（图3）。无症状期包括亚临床期和（早期）危险期。每个阶段都有不同的特征。遗传和环境因素是RA的主要危险因素，在最早发病到临床RA中起作用。在危

险期产生自身反应性B细胞，一旦它们存活下来，就可以在亚临床阶段扩增和成熟。在此期间，可能需要几个月到几年的时间，自身抗体可以产生并经历扩增、成熟和表位扩散（例如ACPA、RF和抗CarP抗体）。在这个时间框架内，对个体的预测是可能的，因为自身免疫和炎症是可以测量的。

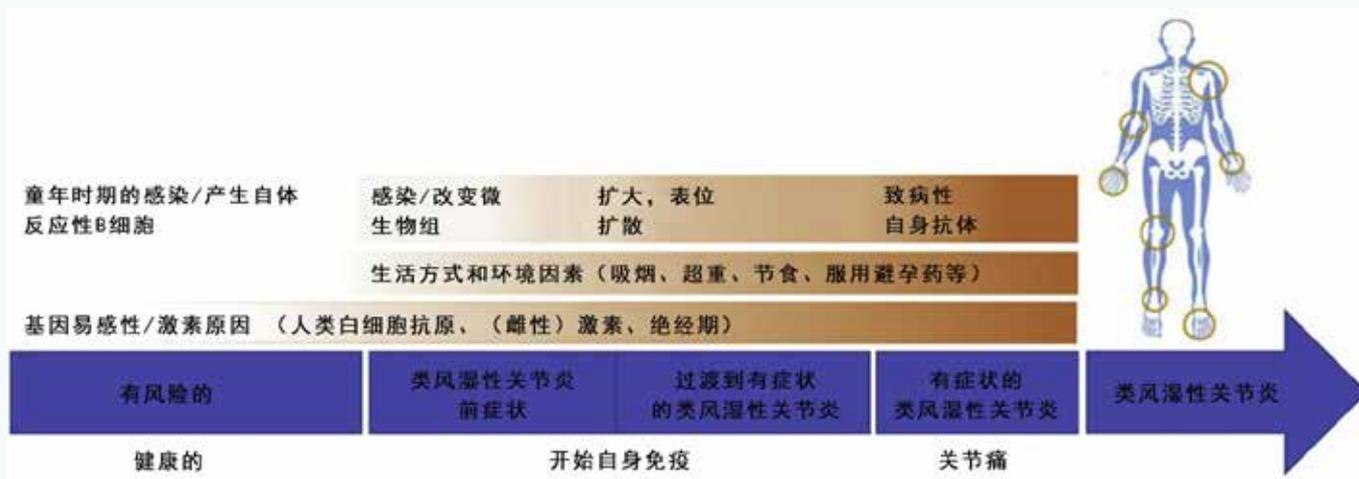


图3. 从健康到疾病的类风湿性关节炎的发生发展进程。

◆ 4.1 预测ACPA阳性个体的类风湿性关节炎

亚临床期ACPA（和RF）的存在与RA风险相关。这种关联是通过研究RA前献血者和已知患有RA的患者的既往血液样本发现的。在症状出现前1-3年发现自身抗体增加。此外，较高水平的ACPA甚至会增加患关节炎的风险，但并非所有研究都观察到类似的关联。除了ACPA的发生和ACPA水平外，还研究了ACPA的其它特征。ACPA阳性的临床前RA患

者，临床前期ACPA表位扩散量的增加预示着RA的进展。此外，在RA发病之前，已经观察到血清ACPA IgG1的Fc半乳糖基化减少和Fc岩藻糖基化增加。此外，在RA患者的一部分易感一级亲属（predisposed first-degree relatives, FDR）中检测到ACPA IgG的V结构域糖基化，并且在过渡到RA的FDR中升高。这表明这一特征大大增加了RA发展的风险。

◆ 4.2 抗CarP抗体、ACPA、RF三阳性预测类风湿性关节炎的累加效应

如前所述，ACPA和RF可用于辅助RA的诊断。虽然这些抗体主要存在于RA患者中，但其特异性并不理想。因此，在RA患者发病早期很难预测和诊断。Verheul等人进行的荟萃分析确定了筛查高危个体的可能性。与所有其它组合相比，观察到所有三种自身抗体（抗

CarP、ACPA和RF）联合存在时，发生RA的概率增加。这表明anti-CarP、ACPA和RF的共同存在可能有助于预测RA高风险患者的RA发展。然而，在健康人群中进行前瞻性研究对于调查这种方法是否适用于检测高危个体是很重要的。

5. 自身抗体的致病潜能

RA自身抗体反应的几个特征，如发病前自身抗体扩增和自身抗体与关节破坏的关联，表明自身抗体在疾病的发展和发病机制中起作用。此外，利妥昔单抗治疗对RA患者有效，

表明B细胞及其产生的抗体可能在疾病病理中起作用。在下一节中，我们将讨论一些关于自身抗体对RA疾病病理生理机制的假设。

◆ 5.1 Fc受体

一般来说，抗体通过与Fc受体（FcR）结合作用于各种免疫细胞。对于召回抗原免疫复合物（immune complexes, IC），含有自身抗原/抗体的IC（如RF-IgA或RF-IgM存在下的ACPA）可以通过Fc γ R诱导巨噬细胞分泌TNF。RF-IgM或RF-IgA也能增强ACPA IC激活补体系统的能力。最近有研究表明，来

自RA血浆和SF的IC能够诱导中性粒细胞活化（活性氧物种和乳铁蛋白及LTB₄的释放）、NETosis（中性粒细胞的炎性细胞死亡）和迁移。这些作用有时可以部分地被Fc α R阻滞剂抑制，这表明IgA自身抗体在其中起着重要作用。

◆ 5.2 补体的激活

抗体的另一个效应功能是激活补体系统。有三种途径激活补体系统：经典途径（通过C1q）、替代途径（通过C3）和凝集素途径（通过甘露糖结合的选择）。在RA患者的滑液和血液中，补体蛋白水平降低，补体活化

产物水平升高，补体沉积在关节中。ACPA能够通过经典途径和替代途径激活补体系统。此外，低亲和力的ACPA比高亲和力的ACPA更能激活补体系统。

6. 结论

自身抗体领域为风湿病学带来了重要的见解。这使人们对RA的病理生理学有了更好的了解，并制定了新的2010年ACR/EULAR RA分类。虽然自身抗体与RA的遗传和环境危险因素有关，但自身免疫反应和自身抗体产生的起源目前尚不清楚。这为进一步研究留下了一个有趣的领域，旨在获得更多关于不同方面和不同来源的免疫反应的知识。

自1977年以来，Smolen教授一直活跃在风湿病学的自身抗体领域，他研究了自身抗体在动物模型中的作用，并通过创新方法改进了自身抗体的检测。Smolen教授还探讨了去除自身抗体是否与临床反应相关。这是一个很有前景的策略，在产生更明确的数据之前，

它推动了抗CD20疗法的开发。Smolen教授对自身抗体领域的贡献不能用一篇评论文章来简短概括，感兴趣的读者，建议参考发表在《实验医学杂志》（*Journal of Experimental Medicine*）上的一篇文章（DOI: 10.1084/jem.2016079）。

这期杂志的编辑让我们做一些评价。我们认为，数据驱动的方式推动了新的2010年ACR/EULAR分类的自身抗体相关内容的更新，这是Smolen教授贡献的一个有力例证。以一种透明和科学合理的方式，RF和ACPA都被纳入了新标准，这是Smolen教授奉献精神的重要体现。



热点 · 频道

www.LifeOmics.com

原文检索:

https://doi.org/10.1007/978-3-030-91202-4_8

Mahdi Zavvar, Sara Assadiasl, Sina Zargaran, Maryam Akhtari, Behzad Poopak, Rassoul Dinarvand, Yousef Fatahi, Lobat Tayebi, Narjes Soleimanifar & Mohammad Hossein Nicknam. (2020) Adoptive Treg cell-based immunotherapy: Frontier therapeutic aspects in rheumatoid arthritis.

Future Medicine, 12: 2020-0071.

Myrthe A.M. van Delft, Tom W.J. Huizinga. (2019) An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*, 110: 102392.

Kiri、张洁/编译

生命奥秘电子杂志

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

批量基因克隆

1.88折

◆ 高通量筛选 ◆ 药物开发 ◆ 劲爆价



查看产品信息

权威推荐 NCBI推荐的克隆供应商

序列保证 经过全长测序验证

大量现货 140,000 预制ORF克隆

文献支持 超多高分文献引用

随心定制 按照客户需求灵活定制

方便快捷 直接用于蛋白表达

货号	套装类型	克隆数
OC-HHI	Histones	67
OC-HHM	Histone modification enzymes	167
OC-HNH	Nuclear hormone receptors	168
OC-HPI	Protease inhibitors	178
OC-HPH	Phosphatases	365
OC-HIC	Ion channels	550
OC-HCC	Cytokines and cytokine receptors	590
OC-HPR	Protease	691
OC-HCD	CDs	763
OC-HGR	GPCRs	768
OC-HEP	Epigenetics	893
OC-HII	Innate immune proteins	981
OC-HKI	Kinases	958
OC-HTF	Transcription factors	2865
OC-HSP	Secretory proteins	2909
OC-HMP	Membrane bound proteins	7585
OC-HDG	Drug target genes	10369
OC-HG	Human whole genome	16096

※ 我们还可提供400+个信号通路克隆套装

OmicsArray™ 自身抗体检测服务

高通量筛选

多靶标覆盖

高灵敏度

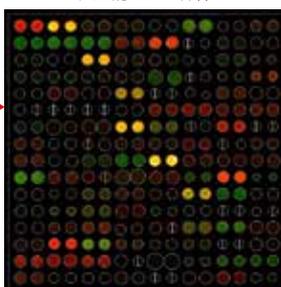
全长抗原蛋白



自身抗原蛋白芯片

多靶点抗原芯片 (120 种抗原)

人血清 1:100 稀释



绿色: 人 IgG 红色: 人 IgM

128 个抗原和对照 (两个重复)

- 核抗原
- 磷脂抗原
- 细胞基质抗原
- 血液循环因子
- 细胞质膜蛋白
- 肾小球蛋白质
- 组织特异性抗原
- 人 Ig 对照
- 抗 Ig 对照

蛋白抗原芯片服务介绍

货号	服务类型	抗原种类	芯片介绍
PA001	自身免疫疾病相关抗体检测	120 种抗原	人类自身抗原泛分析 Hot !
PA002	神经免疫相关的自身抗体检测	120 种抗原	人类脑和中枢神经系统紊乱相关抗体
PA003	癌症相关的自身抗体检测	120 种抗原	人类癌症与肿瘤相关抗体 Hot !
PA004	抗磷脂综合征和中性粒细胞胞外捕获物相关的天然形式蛋白的自身抗体检测	120 种抗原	检测与系统性自身免疫性疾病有关的抗体, 包括抗磷脂综合征 (APS)、类风湿性关节炎 (RA) 和全身性红斑狼疮 (SLE)
PA005	抗磷脂综合征和中性粒细胞胞外捕获物相关的天然形式蛋白的自身抗体检测	120 种抗原	检测与系统性自身免疫性疾病有关的抗体, 包括抗磷脂综合征 (APS)、类风湿性关节炎 (RA) 和全身性红斑狼疮 (SLE)
PA006	过敏原的自身抗体检测	75 种抗原	人类常见过敏原
PA007	细菌表面抗原的自身抗体检测	14 种抗原	同时检测针对人类 14 种潜在致病细菌菌株表面抗原的抗体
PA008	抗可溶性抗原和抗核抗体检测	32 种抗原	高效检测与系统性自身免疫性风湿病 (如系统性红斑狼疮、系统性硬化症、Sjögren 综合征和混合性结缔组织病等相关) 的自身抗体
PA009	心脏自身免疫疾病自身抗体	54 种抗原	检测与自身免疫性引起的心肌炎、心包炎、心内膜炎以及其他心脏疾病相关的自身抗体
PA010	感染和疫苗接种相关的自身抗体检测	120 种抗原	人类自身免疫、过敏 和病原体感染相关
PA011	干扰素, 感染和自身免疫性相关的自身抗体检测	64 种抗原	有效地检测与病毒感染相关的自身免疫性疾病相关的抗体
PA012	冠状病毒感染相关的自身抗体检测	120 种抗原	人类冠状病毒相关自身免疫学
PA013	COVID-19 冠状病毒变异抗原的抗体检测	58 种抗原	新型冠状病毒及变异株相关蛋白 Hot !
PA014	蛋白质组学抗原的自身抗体检测	16000 种抗原	高效检测自身抗体与抗原相互作用的高密度蛋白芯片, 检测患者液体中与自身免疫疾病相关的抗体以及发现潜在的新型自身抗体 NEW!
PA015	神经节苷脂和磷脂抗原的抗体检测	21 种抗原	与神经系统自身免疫性疾病相关 Hot !

* 备注: 定制抗体检测

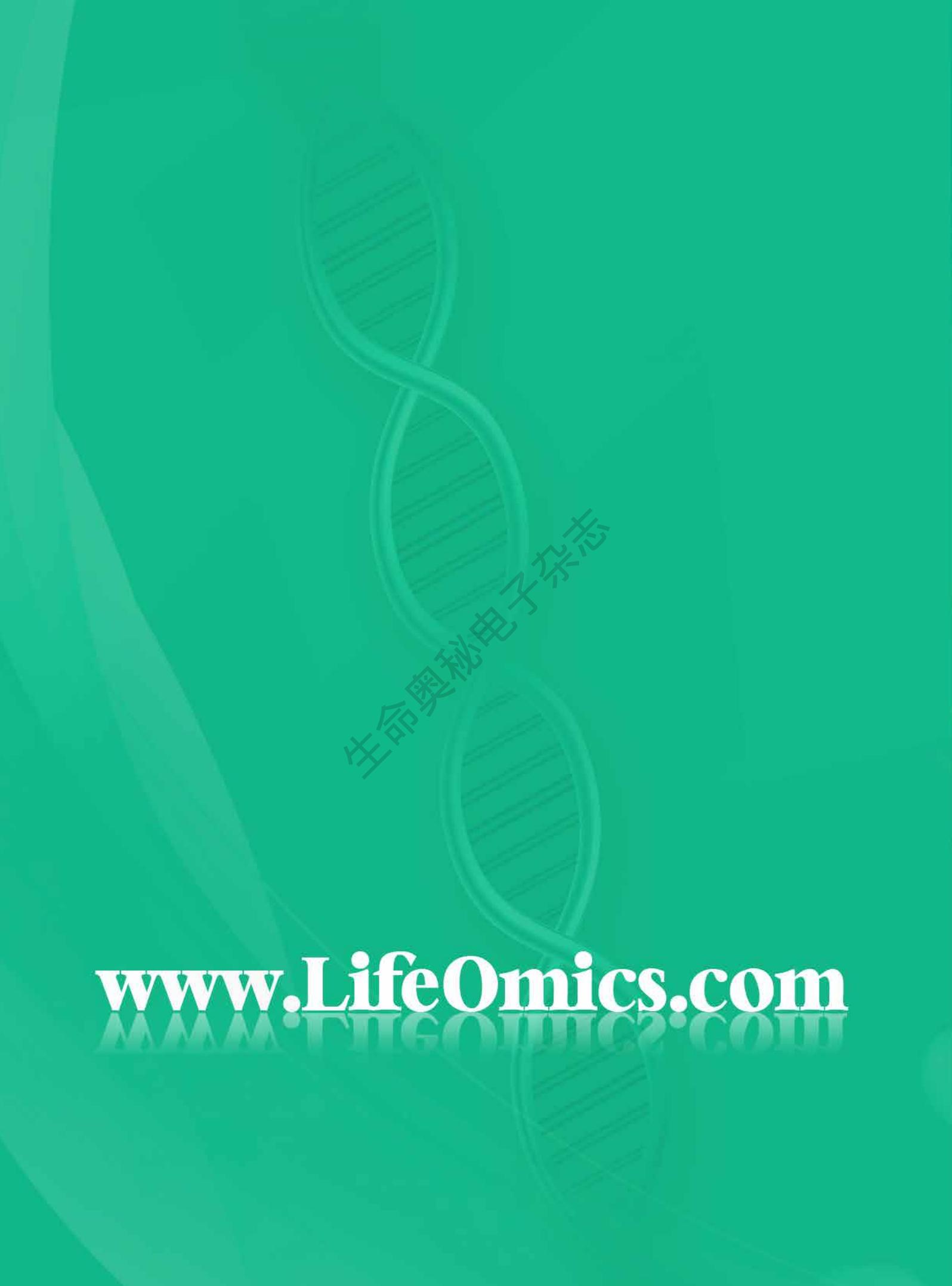
如您对 OmicsArray™ 抗原蛋白芯片感兴趣, 请您与我们联系, 我们将为您提供热忱和专业的技术服务

电话: 4006-020-200 邮箱: chenliang@igenebio.com 或 sales@igenebio.com

A group of people are performing a human pyramid against a cloudy sky. The pyramid consists of several layers of people standing on each other's shoulders. The top person is in a dynamic pose, reaching out. The background is a bright, overcast sky with some lens flare effects. The overall image has a purple tint.

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255



生命奥秘电子杂志

www.LifeOmics.com