

白介素-36在关节炎性疾病中的作用

汪存艺, 胡济安, 施洁珺

浙江大学医学院附属口腔医院 浙江大学口腔医学院 浙江省口腔疾病临床医学研究中心 浙江省口腔生物医学研究重点实验室 浙江大学癌症研究院, 浙江 杭州 310006

[摘要] 白介素(IL)-36是属于IL-1超家族的一组细胞因子, IL-36激动剂/拮抗剂与IL-36受体结合, 在生理性炎症调控以及多种炎症性疾病的发病过程中发挥作用。在关节炎性疾病中, IL-36相关因子的表达水平发生一系列改变: 银屑病关节炎中, IL-36信号介导浆细胞-成纤维细胞样滑膜细胞串扰并表现出IL-36激动剂/拮抗剂失衡; 类风湿关节炎中, IL-36激动剂诱导成纤维细胞样滑膜细胞产生促炎性细胞因子, IL-36拮抗剂缺失引起病变进展; 骨关节炎中, IL-36激动剂诱导软骨细胞产生分解代谢酶和促炎因子。本文综述了IL-36在不同关节炎性疾病中的表达和功能, 以为进一步研究提供参考。



[关键词] 白介素-36; 银屑病关节炎; 类风湿关节炎; 骨关节炎; 综述

[中图分类号] R684 **[文献标志码]** A

Role of Interleukin-36 in inflammatory joint diseases

WANG Cunyi, HU Ji'an, SHI Jiejun (*Stomatology Hospital, School of Stomatology, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Oral Diseases, Key Laboratory of Oral Biomedical Research of Zhejiang Province, Cancer Center of Zhejiang University, Hangzhou 310006, China*)

Corresponding authors: SHI Jiejun, E-mail: sjiejun2013@163.com, <https://orcid.org/0000-0001-6722-2909>; HU Ji'an, E-mail: hja@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-1150-0399>

[Abstract] Interleukin (IL)-36 is a family of cytokines that belongs to the larger IL-1 superfamily. IL-36 agonist/antagonist binds to the interleukin-36 receptor involving in physiological inflammation regulation and pathogenesis of many inflammatory

收稿日期 (Received): 2023-01-30 接受日期 (Accepted): 2023-04-06

基金项目: 国家自然科学基金(82170984)

第一作者: 汪存艺, 硕士研究生, 主要从事颞下颌关节病相关研究; E-mail: zjuwcy@foxmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0862-1285>

通信作者: 施洁珺, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事颞下颌关节病相关研究; E-mail: sjiejun2013@163.com; <https://orcid.org/0000-0001-6722-2909>; 胡济安, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, 主要从事口腔颌面部疾病的临床病理诊断相关研究; E-mail: hja@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-1150-0399>

diseases. In inflammatory joint diseases, the expression of IL-36 changes, and some studies have initially explored the role of IL-36 in these diseases. In psoriatic arthritis, IL-36 signal mediates plasma cell and fibroblast-like synoviocyte crosstalk presenting IL-36 agonist/antagonist imbalance. In rheumatoid arthritis, IL-36 agonists induce fibroblast-like synoviocyte to produce pro-inflammatory factors, while IL-36 antagonist deficiency leads to lesion progression. In osteoarthritis, IL-36 agonists induce chondrocytes to produce catabolic enzymes and pro-inflammatory factors. This article reviews the expression and function of IL-36 in different inflammatory joint diseases to provide a reference for revealing their pathogenic mechanisms and discovering therapeutic targets.

[**Key words**] Interleukin-36; Psoriatic arthritis; Rheumatoid arthritis; Osteoarthritis; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2023, 52(2): 249-257.]

[**缩略语**] 白介素(interleukin, IL); 辅助性T细胞(helper T cell, Th细胞); 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF); 成纤维细胞样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocyte, FLS); 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP); 核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B); 丝裂原激活蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK); 血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS)

关节炎性疾病包括银屑病关节炎、类风湿关节炎、骨关节炎等一组以慢性非感染性炎症为主导的疾病^[1],长期存在的炎症状态可导致关节软骨和骨结构破坏以及修复机制受损,从而引起疼痛和功能障碍,目前尚无可以阻断或逆转关节退变进展的有效治疗措施^[2]。以往研究认为,促炎性细胞因子IL-1是类风湿关节炎、骨关节炎等关节炎性疾病结构损伤的关键介质^[3-4],但临床试验发现,通过重组IL-1受体拮抗剂阻断IL-1信号治疗类风湿关节炎和骨关节炎均无法获得满意疗效^[5],提示IL-1并不足以作为所有关节炎性疾病的抗炎靶点。IL-36属于IL-1超家族成员^[6],越来越多的证据表明,IL-36信号的异常激活可能参与银屑病关节炎、类风湿关节炎和骨关节炎的发生发展,但仍存在争议^[7]。

IL-36亚型包括IL-36 α (IL-1F6)、IL-36 β (IL-1F8)、IL-36 γ (IL-1F9)、IL-36受体拮抗剂(IL-1F5)和IL-38(IL-1F10),各亚型以非活性形式存在,即IL-36前体,经中性粒细胞、抗原提呈细胞和上皮细胞来源的酶切割IL-36前体氨基末端的9个氨基酸后被活化^[8],活化后的IL-36

与IL-36受体复合体结合部位的亲和力显著增加^[9]。其中,IL-36 α 、IL-36 β 和IL-36 γ 通过促进IL-36受体异二聚体(特异性亚基IL-1受体相关蛋白2和共受体亚基IL-1受体辅助蛋白)的形成以传导促炎信号^[10];IL-36受体拮抗剂和IL-38则通过抑制IL-1受体辅助蛋白的募集以发挥拮抗作用^[11]。IL-36各亚型广泛存在于滑膜、心脏、神经和淋巴组织中^[12],并参与多种炎症性疾病的发生发展:IL-36在银屑病中促进角质形成细胞产生IL-23和IL-17等关键致病因子,同时激活血管生成、促进白细胞募集、引起免疫细胞激活和促炎表型转变^[13-15];IL-36 α 和IL-36 γ 在炎症性肠病中引起CXC趋化因子和急性期蛋白的产生,诱导调节性T细胞向Th9细胞分化^[13];IL-36 γ 在炎症性肺病中引起Th17细胞和中性粒细胞聚集^[15]。另外,生理性IL-36信号在维持皮肤和肠道组织稳态^[16]、抗病毒和细菌感染中显示出机体保护作用^[17]。

本综述重点阐述IL-36在各类关节炎性疾病中的研究现状,初步探讨IL-36在各类关节炎性疾病发病中的作用,以期为进一步研究提供参考。

1 IL-36与银屑病关节炎

银屑病患者30%可出现银屑病关节炎,其特征是脊柱炎、末端炎和外周关节炎。基于TNF- α 和IL-23/IL-17信号轴在银屑病关节炎发病机制中的作用,相关生物制剂已经在其治疗中得到初步应用^[18]。IL-36相关因子是新近发现的银屑病皮肤炎的治疗靶点^[14,19]。IL-1家族各个细胞因子的单核苷酸多态性检测结果表明,IL-36 β 是银屑病关节炎的易感基因^[20]。基因组分析结果表明,与其他关节炎相比,IL-36与银屑病关节炎的相关性最强^[21]。Frey等^[22]发现在银屑病关节炎和类风湿关节炎患者滑膜中IL-36 α 表达上调,显著高于骨关节炎患者,通过荧光标志定位发现CD138⁺浆细胞是IL-36 α 的主要细胞来源,并且诱导FLS产生IL-6和IL-8。Schmitt等^[23]发现FLS与浆细胞之间存在串扰,即B细胞和浆细胞产生的IL-36 α 通过p38/HSP27信号途径促进FLS增殖并产生MMP,但缺失IL-36受体的FLS则不能发生侵袭性表型的转变,同时在共培养时也不能支持浆细胞存活,这是因为IL-36受体的缺失可引起FLS产生趋化因子配体增加、IL-6减少,前者会抑制B细胞的增殖和分化,导致浆细胞的去分化和抗体产生,后者则有助于浆细胞存活。因此,在关节局部炎症环境中可能存在以下循环:浆细胞通过IL-36 α /IL-36受体激活FLS,激活的FLS产生相关细胞因子维持浆细胞存活。

上述研究均发现IL-36激动剂在银屑病关节炎中增强且导致FLS功能改变,其中IL-36信号失衡可能更具有意义。Boutet等^[24]获取了早期银屑病关节炎患者、初治银屑病关节炎患者和类风湿关节炎患者的滑膜组织,银屑病关节炎和类风湿关节炎患者滑膜中IL-36激动剂的表达相似,但银屑病关节炎患者滑膜中IL-36拮抗剂水平更低,与IL-36激活相关的中性粒细胞相关分子(如趋化因子受体等)、弹性蛋白酶和组织蛋白酶表达更高。提示在银屑病关节炎患者中IL-36激动剂/抑制剂失衡更为显著,银屑病关节炎具有中性粒细胞相关分子的表达特征,而在类风湿关节炎中内源性IL-36抑制剂可以随着IL-36信号的异常激活而表达增加,从而维持平衡。体外研究也发现,银屑病关节炎来源的FLS相比类风湿关节炎来源的FLS对IL-36的刺激更为敏感,但值

得注意的是,两者IL-36受体的表达水平相似,说明其效应差别并不是源于受体数的差异^[24]。抗风湿药物治疗反应不佳的银屑病关节炎患者,其滑膜中IL-36 α 的表达显著增加且IL-36 α 表达水平并不随着治疗进行而降低^[25],因此,IL-36可能是部分银屑病关节炎患者使用抗风湿药物疗效不如类风湿关节炎的原因。

因此,IL-36激动剂/拮抗剂失调可能促进银屑病关节炎的发生发展,并导致抗风湿药物治疗反应不佳,IL-36信号阻断的体内治疗效果需要进一步研究。

2 IL-36与类风湿关节炎

类风湿关节炎是一种慢性、炎症性、自身免疫性关节炎,其特征是免疫球蛋白G和瓜氨酸蛋白特异性自身抗体诱导滑膜炎和增殖,最终导致软骨损伤和骨破坏^[26]。类风湿关节炎中的FLS具有独特的侵袭性表型,使病变持续存在并加重关节破坏^[27]。类风湿关节炎来源的FLS在增殖的基础上促进滑膜衬里向侵袭性血管膜转变,后者在关节之间迁移并直接导致软骨和骨的损伤^[28]。类风湿关节炎来源的FLS还可产生一系列炎症细胞因子、趋化因子和血管生成因子,促进免疫细胞招募和增殖,从而维持适应性免疫、关节炎和关节血管生成的持续存在^[29]。

IL-36与类风湿关节炎发病的相关性已得到初步证实。在亚洲人群中进行的IL-1家族单核苷酸多态性检测表明,IL-38与类风湿关节炎相关,但其具体效应及机制尚不明确^[30]。类风湿关节炎患者的滑膜组织中IL-38蛋白表达增加^[31],治疗后患者血浆IL-38水平明显降低,IL-38蛋白表达与炎症参数呈正相关^[32],提示IL-38可能是类风湿关节炎的有效诊断指标。此外,有研究发现,类风湿关节炎患者血清IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36受体拮抗剂以及IL-38水平均显著升高^[33];在胶原性关节炎小鼠和抗原诱导关节炎小鼠等类风湿关节炎模型中,也能发现IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 、IL-36受体拮抗剂的表达增加^[25]。

不同IL-36亚型在类风湿关节炎中的作用目前尚存在争议。在胶原性关节炎和K/BxN血清转移诱导关节炎小鼠模型中,关节内注射编码IL-38的腺病毒相关病毒可通过抑制巨噬细胞和FLS产生炎症因子来减轻类风湿关节炎的严重程

度^[34];反之,IL-38缺陷小鼠显示出严重的类风湿关节炎病变^[31]。IL-36在体外也具有类似的炎症调节作用。IL-38可降低健康供者外周血单核细胞中热灭活白念珠菌诱导的IL-17和IL-22产生^[35];过表达IL-38单核巨噬细胞的条件培养基可以显著减少类风湿关节炎患者巨噬细胞和FLS中IL-6、TNF- α 和IL-23的表达^[34];IL-38缺失可促进人原代巨噬细胞中IL-6和IL-8生成以及活化蛋白-1激活,进而诱导Th17细胞的扩增^[36],而Th17细胞在类风湿关节炎等多种自身免疫性疾病的发病机制中发挥着重要作用^[37],上述研究均提示IL-38在类风湿关节炎中发挥抗炎作用。IL-36 β 可促进滑膜成纤维细胞产生IL-6和IL-8^[38],提示IL-36在类风湿关节炎中发挥促炎作用。但Hao等^[39]则发现,IL-36激动剂能抑制滑膜细胞的增殖、迁移和侵袭,而IL-38过表达质粒则具有相反的作用,可能与自噬调节相关。

随着将IL-36作为类风湿关节炎治疗靶点的研究逐渐增加,也有学者提出IL-36相关疗法并不足以单独作为类风湿关节炎的预防策略。Derer等^[40]发现,在TNF- α 转基因关节炎小鼠模型中,IL-36受体和IL-36 α 的表达增加,但是预防性使用IL-36受体的抗体并不能改善小鼠的临床症状,也无法阻止其关节结构破坏,所以该研究提出IL-36 α /IL-36受体信号不影响炎性关节炎的发生发展。Magne等^[38]的研究明确了人滑膜成纤维细胞和关节软骨细胞可表达IL-36受体,并且在重组IL-36 β 的刺激下产生IL-6、IL-8和一氧化氮等促炎介质,但IL-36 β 刺激阈值远高于IL-1 β ,这可能与细胞中IL-36受体表达水平有关。另外,在促炎性细胞因子(IL-1 β 或TNF- α)的刺激下,滑膜成纤维细胞中的IL-36 β 表达增加,关节软骨细胞结构性表达IL-36 β ,但两者均不是关节中IL-36 β 的主要来源。由此可见,IL-36 β 的体外效应有限,相对IL-1 β 所需浓度更高^[38]。在胶原性关节炎小鼠和类风湿关节炎患者的关节组织中未发现IL-36 β 蛋白水平升高,但存在IL-1 β 蛋白水平升高。在健康人群、类风湿关节炎患者以及骨关节炎患者的血清标本中也没有发现IL-36 β 表达水平与炎症状态的相关性。值得注意的是,与健康对照组比较,胶原性关节炎小鼠和类风湿关节炎患者的关节滑液和血清的IL-36 β 水平相似甚至更低,这也提示IL-36 β 在类风湿关节炎等关节炎

性疾病中可能并不是必需的信号因子^[38]。相似地,Lamacchia等^[41]在胶原性关节炎小鼠中检测到IL-36受体、IL-36受体拮抗剂和IL-36 γ mRNA的表达,但表达水平与关节炎的严重程度无关,注射IL-36受体的抗体也不能缓解胶原性关节炎和抗原诱导关节炎小鼠模型的关节炎症和结构损伤,IL-36受体基因缺陷小鼠和野生型小鼠的抗原诱导关节炎和K/BxN血清转移诱导关节炎造模的严重程度相似。

因此,IL-36激动剂可能促进类风湿关节炎的炎症反应,而IL-38则起到保护作用,但是在部分类风湿关节炎动物模型中阻断IL-36信号并不足以抑制疾病进展。

3 IL-36与骨关节炎

骨关节炎是一种进行性、退行性疾病,尽管在其发病机制中,炎症被认为是重要一环^[42],但相比类风湿关节炎等全身炎性关节炎,炎性细胞因子水平在骨关节炎中的增加并不明显^[43]。Boutet等^[25]发现,骨关节炎患者滑膜组织中IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 以及IL-38的表达水平均显著低于类风湿关节炎患者。Duman等^[44]评估了不同严重程度的膝骨关节炎患者血清中IL-1、IL-36、IL-38的水平,结果显示骨关节炎患者的IL-1 β 、IL-1受体拮抗剂水平显著高于健康对照组,IL-38水平显著低于健康对照组,两组IL-36水平相近,不同严重程度的骨关节炎患者之间上述指标均无明显差异。但也有研究发现,在骨关节炎患者的关节软骨、关节腔滑液、髌下脂肪垫等三种关节组织中,IL-36水平与骨关节炎分级呈正相关,IL-36受体拮抗剂与骨关节炎分级呈负相关^[45]。与健康对照组软骨比较,骨关节炎患者软骨中IL-36 α 的表达增加,表达部位包括关节软骨细胞和其中的免疫细胞^[46]。此外,Li等^[47]报道,在Tgfb2敲除小鼠、转化生长因子- β 抑制剂处理的小鼠和创伤性关节炎小鼠中,IL-36 α 和IL-36受体的表达增加,IL-36受体拮抗剂的表达降低,提示TGF- β 信号缺失可能通过IL-36信号激活导致骨关节炎病变。在人骨关节炎软骨组织中,骨关节炎的严重程度与TGFB2、IL-36受体拮抗剂表达减少和IL-36 α 表达增加有关^[47]。

研究显示,IL-36 α 在骨关节炎发病中占主导地位,而IL-36受体拮抗剂可阻止病变发展。

IL-36 α 可通过NF- κ B和p38 MAPK信号通路诱导人软骨细胞中MMP13、一氧化氮合成酶2、环氧合酶2等炎症介质的表达,但在相同剂量条件下,IL-36 α 的促炎作用不如经典促炎性细胞因子IL-1 β ^[46]。IL-36 α 促进人健康软骨细胞中ADAMTS4和MMP3的表达,关节内注射IL-36 α 加重正常小鼠和骨关节炎模型小鼠的病变发展;反之,人骨关节炎软骨细胞经过IL-36受体拮抗剂处理降低MMP13的表达,关节内注射IL-36受体拮抗剂抑制骨关节炎病变发展^[47]。Yi等^[45]则将IL-36受体拮抗剂与聚乳酸乙醇酸-聚乙二醇-聚乳酸乙醇酸共聚物水凝胶结合从而实现药物缓释效果,该体系在体内减轻骨关节炎模型小鼠的软骨破坏,在体外降低人软骨细胞中MMP13和ASAMTS5的表达,促进聚集蛋白聚糖和X型胶原的合成。上述研究提示,IL-36受体拮抗剂对骨关节炎有潜在的治疗作用。类似地,IL-38也可阻止骨关节炎的进展。Zhou等^[48]利用慢病毒载体介导外源性IL-38减轻骨关节炎模型小鼠中的软骨损伤,降低促炎性细胞因子水平,减少软骨细胞凋亡。

此外,慢性疼痛是所有关节炎性疾病的临床症状之一。Li等^[49]发现,小鼠足底注射完全弗氏佐剂后可诱导脊髓神经元表达IL-36 γ 、脊髓星形胶质细胞表达IL-36受体,并且鞘内注射IL-36 γ 可引起小鼠疼痛过敏和星形胶质细胞激活,而鞘内注射IL-36受体拮抗剂或IL-36 γ 的小干扰RNA可显著减轻慢性炎症性疼痛。可见脊髓神经元产生IL-36 γ ,通过IL-36 γ /IL-36受体信号激活星形胶质细胞,从而导致局部炎症并引起慢性炎症性疼痛。

4 IL-36与其他关节炎性疾病

系统性红斑狼疮是一种严重的多器官炎症性、自身免疫性疾病,可表现为关节炎性症状。Mai等^[50]通过检测系统性红斑狼疮患者和健康人群的血清IL-36各类细胞因子水平发现,相比健康人群,系统性红斑狼疮患者的血清IL-36受体拮抗剂水平显著降低;相比于非活动期患者,活动期患者IL-36 α 和IL-36 γ 的水平显著增高;相比不伴有关节炎的患者,伴有关节炎的患者血清IL-36 α 和IL-36 γ 的水平显著增高。上述结果提示,IL-36激动剂和拮抗剂的失衡可能参与了系统性红斑狼

疮及其相关关节炎的发病。

强直性脊柱炎是以脊柱和骶髂关节受累为主要表现的慢性、炎症性关节炎^[51],虽然病因尚不明确,但其发病过程往往伴随高水平的局部和循环促炎性细胞因子,如TNF- α 、IL-6、IL-17、IL-23和IL-33^[52];反之,抗炎细胞因子则能促进其免疫稳态的维持,如IL-10^[53]、IL-37^[54]。IL-36相关因子在强直性脊柱炎发病中的作用尚不明确,全基因组关联研究初步提示两者间具有相关性。Chou等^[55]提出IL-38基因rs3811058位点单核苷酸多态性在中国台湾人群中与强直性脊柱炎相关;Guo等^[56]提出该多态性在中国汉族人群中与强直性脊柱炎相关;Lea等^[57]在一项meta分析中提出该多态性与欧洲人群的强直性脊柱炎更具相关性;Monnet等^[58]则发现该多态性与法国人群的非强直性脊柱炎型脊柱关节炎相关。Jaber等^[59]发现相比男性健康对照组,强直性脊柱炎男性患者血清的IL-36 α 、IL-38水平升高。

此外,有研究初步发现,附着点炎症相关幼年特发性关节炎患者的血清和滑液IL-36 γ 水平升高,并且在其FLS中可能存在IL-36 γ 和IL-6的正反馈循环^[60]。幼年特发性关节炎患者的血清IL-38水平降低^[61],而痛风性关节炎患者的血浆IL-38水平升高^[32]。

因此,IL-36相关因子的水平可能与系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、幼年特发性关节炎的发病和疾病活动性相关,但是其具体机制尚不明确。

5 结语和假设

综上所述,IL-36信号可能参与不同关节炎性疾病的发病过程。表1总结了IL-36相关因子在银屑病关节炎、类风湿关节炎和骨关节炎中的体外效应。在银屑病关节炎、类风湿关节炎中,IL-36相关因子主要靶向FLS或滑膜成纤维细胞,以及巨噬细胞等免疫细胞,导致侵袭性表型FLS转变以及促炎性细胞因子生成;在骨关节炎中,IL-36相关因子主要靶向关节软骨细胞,导致分解代谢酶和促炎性细胞因子的产生。表2总结了IL-36相关因子在类风湿关节炎和骨关节炎中的体内效应。不同研究结论不一:在类风湿关节炎中,IL-36受体的抗体可能并不足以阻断小鼠模型的疾病进展,IL-38的应用可能减轻病变程度,这可

表1 IL-36相关因子在关节炎性疾病中的体外效应

Table 1 *In vitro* effects of IL-36 related factors in inflammatory joint diseases

疾 病	因 子	体外效应	参考文献
银屑病关节炎	IL-36 α	通过 p38/HSP27 信号途径促进 FLS 增殖和产生 MMP, 促进炎症进展	[23]
	IL-36 α	诱导 FLS 产生 IL-6 和 IL-8, 抑制炎症	[22]
类风湿关节炎	IL-36/IL-38	IL-36 激动剂抑制滑膜细胞的增殖、迁移和侵袭能力, IL-38 过表达质粒则相反	[39]
	IL-38	IL-38 抑制巨噬细胞和滑膜成纤维细胞产生 IL-6、TNF- α 和 IL-23, 促进炎症进展	[34]
	IL-36 β	诱导滑膜成纤维细胞和关节软骨细胞产生 IL-6、IL-8 和一氧化氮, 促进炎症进展	[38]
骨关节炎	IL-36Ra	结合 PLGA-PEG-PLGA 水凝胶降低人软骨细胞中 MMP13 和 ADAMTS5 的表达, 促进聚集蛋白聚糖和 X 型胶原的合成	[45]
	IL-36 α /IL-36Ra	IL-36 α 诱导人健康软骨细胞表达 ADAMTS4 和 MMP3, 促进炎症进展; IL-36Ra 抑制人骨关节炎软骨细胞表达 MMP13, 抑制炎症	[47]
	IL-36 α	IL-36 α 通过 NF- κ B 和 p38 MAPK 信号通路诱导人软骨细胞表达 MMP13、NOS2 和 COX2, 促进炎症进展	[46]

IL: 白介素; HSP: 热休克蛋白; FLS: 成纤维细胞样滑膜细胞; MMP: 基质金属蛋白酶; TNF: 肿瘤坏死因子; PLGA-PEG-PLGA: 聚乳酸乙醇酸-聚乙二醇-聚乳酸乙醇酸共聚物; ADAMTS: 血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶; IL-36Ra: IL-36 受体拮抗剂; NF- κ B: 核因子 κ B; MAPK: 丝裂原激活蛋白激酶; NOS: 一氧化氮合成酶; COX: 环氧合酶。

表2 IL-36相关因子在关节炎性疾病中的体内效应

Table 2 *In vivo* effects of IL-36 related factors in inflammatory joint diseases

疾 病	因 子	体内效应	参考文献
类风湿关节炎	IL-36	改善胶原性关节炎大鼠模型的症状	[39]
	IL-38	抑制巨噬细胞和 FLS 产生炎症因子, 减轻胶原性关节炎和 K/BxN 血清转移诱导关节炎造模小鼠的类风湿关节炎病变	[34]
	IL-36R 抗体	不能阻断 TNF- α 转基因关节炎小鼠模型中的疾病进展	[40]
	IL-36R 抗体	不能缓解胶原性关节炎和抗原诱导关节炎小鼠模型的关节炎和结构损伤	[41]
骨关节炎	IL-36Ra	结合 PLGA-PEG-PLGA 水凝胶可减轻骨关节炎造模小鼠的软骨破坏	[45]
	IL-38	慢病毒载体介导的外源性 IL-38 应用可减轻骨关节炎造模小鼠的软骨损伤, 降低促炎性细胞因子水平和软骨细胞凋亡	[48]
	IL-36 α /IL-36Ra	IL-36 α 促进正常小鼠和骨关节炎造模小鼠的病变发展; IL-36Ra 抑制骨关节炎病变发展	[47]

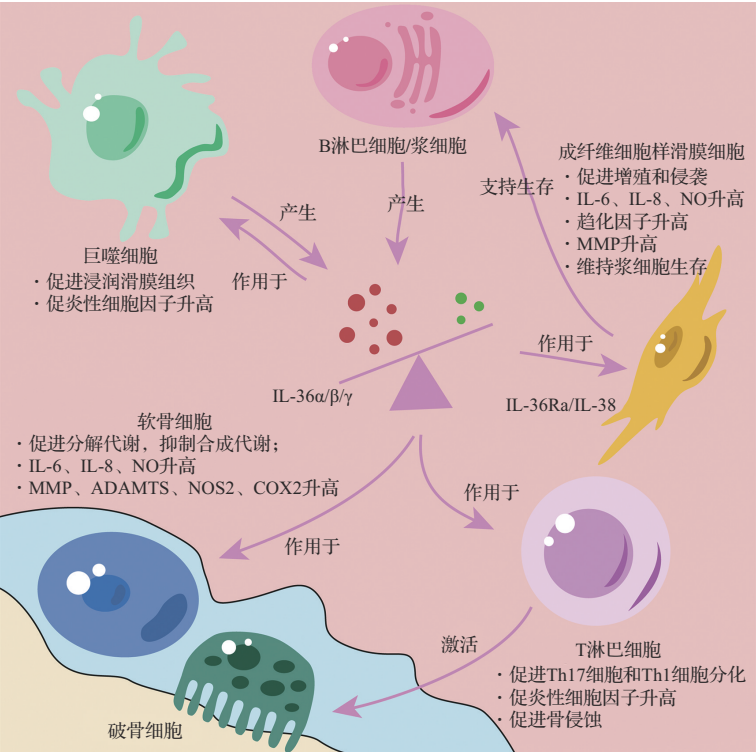
IL: 白介素; FLS: 成纤维细胞样滑膜细胞; IL-36R: IL-36 受体; TNF: 肿瘤坏死因子; IL-36Ra: IL-36 受体拮抗剂; PLGA-PEG-PLGA: 聚乳酸乙醇酸-聚乙二醇-聚乳酸乙醇酸共聚物。

能与 IL-38 更为广泛的抗炎效应有关^[62]; 在骨关节炎中, IL-38 或 IL-36 受体拮抗剂表现出关节保护效应。图 1 总结了 IL-36 信号失衡在关节炎性疾病中的作用, 其中, IL-36 主要由各类免疫细胞产生, 通过循环放大, 构建形成 FLS、关节软骨细胞和免疫细胞之间的炎症网络, 最终导致关节破坏, 需特别注意浆细胞与 FLS 之间的串扰。

目前, IL-36 在关节炎性疾病发病过程中的作用以及阻断治疗的效果尚未明确。Dietrich 等^[63]提出 IL-36 在皮肤中具有促炎作用但在关节中无该作用, 原因如下: ①滑膜成纤维细胞和软骨细胞均表达 IL-36 受体并且能对 IL-36 β 产生反应, 但其刺激反应程度明显低于 IL-1 β ; ②注射 IL-36 受体的抗体无法改善关节炎实验模型^[40-41], 但注射

IL-1 受体 1 的抗体则有治疗作用^[41]。因此, 有学者认为, IL-36 信号对关节炎性疾病的发生发展存在一定程度的促进作用, 但可能并不是必需的, 阻断其信号传导后其他细胞因子可通过炎症网络起到冗余补偿作用^[64-65]。上述结论可能存在以下不足: ①部分类风湿关节炎造模可能无法模拟临床上的 IL-36 信号失衡, 因此注射 IL-36 受体的抗体无法获益; ②IL-38 可阻断类风湿关节炎模型中的疾病进展; ③单纯关节腔内注射是否能长期维持治疗水平的药物浓度存疑; ④在骨关节炎体内外模型中, 阻断 IL-36 信号激活均有效改善骨关节炎病变。

因此, 我们推测: ①IL-36 具有疾病依赖性反应, 即在全身炎症显著的银屑病关节炎和类风湿



IL-36主要由B淋巴细胞和巨噬细胞等免疫细胞产生,IL-36激动剂(IL-36α/β/γ)与IL-36拮抗剂(IL-36Ra/IL-38)失衡可作用于巨噬细胞、关节软骨细胞、成纤维细胞样滑膜细胞以及T淋巴细胞等,构建形成炎症因子网络,最终导致软骨退变和骨侵蚀。IL:白介素;NO:一氧化氮;MMP:基质金属蛋白酶;IL-36Ra:IL-36受体拮抗剂;ADAMTS:血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶;NOS:一氧化氮合成酶;COX:环氧合酶;Th细胞:辅助性T细胞。

图1 IL-36信号失衡在关节炎性疾病中的作用
Figure 1 Role of IL-36 signaling dysregulation in inflammatory joint diseases

关节炎中,IL-36各因子基线水平可能与IL-36阻断治疗效果相关;另一方面,广泛炎症因子失调的情况下,IL-38的抗炎效应相比单一IL-36受体的抗体可能更为全面;②在局部炎症显著的骨关节炎中,IL-36信号阻断可能具有治疗潜力;③IL-36受体的抗体、IL-36受体拮抗剂或IL-38结合药物缓释体系可能有益于各类关节炎疗效。此外,关于IL-36的研究也存在许多尚未明确的问题,如IL-36α、IL-36β和IL-36γ三种不同的受体激动剂作用于同一受体是否具有独特或重叠效应;IL-36的保护和致病作用通过何种机制进行转换;IL-38作为最新发现的拮抗剂,与IL-36受体拮抗剂的效应是否存在不同。尽管IL-36的发现已有三十余年,但近十年来才逐步探索其在不同疾病中的功能,随着对其认识加深,期待IL-36对关节炎性疾病的治疗有益。

致谢 研究得到国家自然科学基金(82170984)支持

Acknowledgments This work was supported by National Natural Science Foundation of China (82170984)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2023. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献

[1] CASTANEDA S, GONZALEZ-JUANATEY C, GONZALEZ-GAY M A. Inflammatory arthritis and heart disease[J]. **Curr Pharm Des**, 2018, 24(3): 262-280.

[2] NETO M F, YOKOTA H, FIGUEIREDO M L. Strategies for reducing inflammation and promoting bone repair in arthritis[J]. **Front Biosci (Landmark Ed)**, 2018, 23(2): 318-347.

[3] ZWERINA J, REDLICH K, POLZER K, et al. TNF-induced structural joint damage is mediated by IL-1[J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2007, 104(28): 11742-11747.

[4] KAPOOR M, MARTEL-PELLETIER J, LAJEUNESSE D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis[J]. **Nat Rev Rheumatol**, 2011, 7(1): 33-42.

[5] BURGER D, DAYER J M, PALMER G, et al. Is IL-1 a good therapeutic target in the treatment of arthritis? [J]. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, 2006, 20(5): 879-896.

[6] SIMS J E, MARCH C J, COSMAN D, et al. cDNA expression cloning of the IL-1 receptor, a member of the immunoglobulin superfamily[J]. **Science**, 1988, 241(4865): 585-589.

[7] NEURATH M F. IL-36 in chronic inflammation and cancer[J]. **Cytokine Growth Factor Rev**, 2020, 55: 70-79.

[8] HENRY C M, SULLIVAN G P, CLANCY D M, et al. Neutrophil-derived proteases escalate inflammation through activation of IL-36 family cytokines[J]. **Cell Rep**, 2016, 14(4): 708-722.

[9] TOWNE J E, RENSHAW B R, DOUANGPANYA J, et al. Interleukin-36 (IL-36) ligands require processing

- for full agonist (IL-36alpha, IL-36beta, and IL-36gamma) or antagonist (IL-36Ra) activity[J]. **J Biol Chem**, 2011, 286(49): 42594-42602.
- [10] ZHOU L, TODOROVIC V, KAKAVAS S, et al. Quantitative ligand and receptor binding studies reveal the mechanism of interleukin-36 (IL-36) pathway activation[J]. **J Biol Chem**, 2018, 293(2): 403-411.
- [11] BAO S, HU R and HAMBLY B D. IL-34, IL-36 and IL-38 in colorectal cancer-key immunoregulators of carcinogenesis[J]. **Biophys Rev**, 2020, 12(4): 925-930.
- [12] ELIAS M, ZHAO S, LE H T, et al. IL-36 in chronic inflammation and fibrosis—bridging the gap? [J/OL]. **J Clin Invest**, 2021, 131(2): e144336.
- [13] HAN Y, HUARD A, MORA J, et al. IL-36 family cytokines in protective versus destructive inflammation [J]. **Cell Signal**, 2020, 75: 109773.
- [14] IZNARDO H, PUIG L. Exploring the role of IL-36 cytokines as a new target in psoriatic disease[J]. **Int J Mol Sci**, 2021, 22(9): 4344.
- [15] TOWNE J E, SIMS J E. IL-36 in psoriasis[J]. **Curr Opin Pharmacol**, 2012, 12(4): 486-490.
- [16] BYRNE J, BAKER K, HOUSTON A, et al. IL-36 cytokines in inflammatory and malignant diseases: not the new kid on the block anymore[J]. **Cell Mol Life Sci**, 2021, 78(17-18): 6215-6227.
- [17] NGO V L, KUCZMA M, MAXIM E, et al. IL-36 cytokines and gut immunity[J]. **Immunology**, 2021, 163(2): 145-154.
- [18] OGDIE A, WEISS P. The epidemiology of psoriatic arthritis[J]. **Rheum Dis Clin North Am**, 2015, 41(4): 545-568.
- [19] MADONNA S, GIROLOMONI G, DINARELLO C A, et al. The significance of IL-36 hyperactivation and IL-36R targeting in psoriasis[J]. **Int J Mol Sci**, 2019, 20(13): 3318.
- [20] RAHMAN P, SUN S, PEDDLE L, et al. Association between the interleukin-1 family gene cluster and psoriatic arthritis[J]. **Arthritis Rheum**, 2006, 54(7): 2321-2325.
- [21] BELASCO J, LOUIE J S, GULATI N, et al. Comparative genomic profiling of synovium versus skin lesions in psoriatic arthritis[J]. **Arthritis Rheumatol**, 2015, 67(4): 934-944.
- [22] FREY S, DERER A, MESSBACHER M E, et al. The novel cytokine interleukin-36alpha is expressed in psoriatic and rheumatoid arthritis synovium[J]. **Ann Rheum Dis**, 2013, 72(9): 1569-1574.
- [23] SCHMITT V, HAHN M, KASTELE V, et al. Interleukin-36 receptor mediates the crosstalk between plasma cells and synovial fibroblasts[J]. **Eur J Immunol**, 2017, 47(12): 2101-2112.
- [24] BOUTET M A, NERVIANI A, LLISO-RIBERA G, et al. Interleukin-36 family dysregulation drives joint inflammation and therapy response in psoriatic arthritis [J]. **Rheumatology (Oxford)**, 2020, 59(4): 828-838.
- [25] BOUTET M A, BART G, PENHOAT M, et al. Distinct expression of interleukin (IL)-36alpha, beta and gamma, their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease[J]. **Clin Exp Immunol**, 2016, 184(2): 159-173.
- [26] SMOLEN J S, ALETAHA D, BARTON A, et al. Rheumatoid arthritis[J]. **Nat Rev Dis Primers**, 2018, 4: 18001.
- [27] BARTOK B, FIRESTEIN G S. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis[J]. **Immunol Rev**, 2010, 233(1): 233-255.
- [28] LEFEVRE S, KNEDLA A, TENNIE C, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints[J]. **Nat Med**, 2009, 15(12): 1414-1420.
- [29] MCINNES I B, SCHETT G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. **N Engl J Med**, 2011, 365(23): 2205-2219.
- [30] JUNG M Y, KANG S W, KIM S K, et al. The interleukin-1 family gene polymorphisms in Korean patients with rheumatoid arthritis[J]. **Scand J Rheumatol**, 2010, 39(3): 190-196.
- [31] TAKENAKA S I, KAIEDA S, KAWAYAMA T, et al. IL-38: a new factor in rheumatoid arthritis[J]. **Biochem Biophys Rep**, 2015, 4: 386-391.
- [32] XU W D, SU L C, HE C S, et al. Plasma interleukin-38 in patients with rheumatoid arthritis[J]. **Int Immunopharmacol**, 2018, 65: 1-7.
- [33] WANG M, WANG B, MA Z, et al. Detection of the novel IL-1 family cytokines by QAH-IL1F-1 assay in rheumatoid arthritis[J]. **Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)**, 2016, 62(4): 31-34.
- [34] BOUTET M A, NAJM A, BART G, et al. IL-38 overexpression induces anti-inflammatory effects in mice arthritis models and in human macrophages *in vitro*[J]. **Ann Rheum Dis**, 2017, 76(7): 1304-1312.
- [35] VAN DE VEERDONK F L, STOECKMAN A K, WU G, et al. IL-38 binds to the IL-36 receptor and has biological effects on immune cells similar to IL-36 receptor antagonist[J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2012, 109(8): 3001-3005.
- [36] MORA J, SCHLEMMER A, WITTIG I, et al. Interleukin-38 is released from apoptotic cells to limit inflammatory macrophage responses[J]. **J Mol Cell Biol**, 2016, 8(5): 426-438.
- [37] KOTAKE S, YAGO T, KOBASHIGAWA T, et al. The plasticity of Th17 cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. **J Clin Med**, 2017, 6(7): 67.
- [38] MAGNE D, PALMER G, BARTON J L, et al. The new IL-1 family member IL-1F8 stimulates production of inflammatory mediators by synovial fibroblasts and articular chondrocytes[J]. **Arthritis Res Ther**, 2006, 8(3): R80.
- [39] HAO Z, LIU Y. IL-38 and IL-36 target autophagy for regulating synoviocyte proliferation, migration, and invasion in rheumatoid arthritis[J]. **Dis Markers**,

- 2021, 2021: 7933453.
- [40] DERER A, GROETSCH B, HARRE U, et al. Blockade of IL-36 receptor signaling does not prevent from TNF-induced arthritis[J/OL]. **PLoS One**, 2014, 9(8): e101954.
- [41] LAMACCHIA C, PALMER G, RODRIGUEZ E, et al. The severity of experimental arthritis is independent of IL-36 receptor signaling[J]. **Arthritis Res Ther**, 2013, 15(2): R38.
- [42] MARTEL-PELLETIER J, BARR A J, CICUTTINI F M, et al. Osteoarthritis[J]. **Nat Rev Dis Primers**, 2016, 2: 16072.
- [43] KOKEBIE R, AGGARWAL R, LIDDER S, et al. The role of synovial fluid markers of catabolism and anabolism in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and asymptomatic organ donors[J]. **Arthritis Res Ther**, 2011, 13(2): R50.
- [44] DUMAN B A, DUMAN S, CAMURCU Y, et al. Evaluation of serum interleukin-38 levels in different radiographic grades of idiopathic knee osteoarthritis[J]. **J Interferon Cytokine Res**, 2021, 41(11): 425-430.
- [45] YI Y H, CHEN G, GONG S, et al. Injectable temperature-sensitive hydrogel loaded with IL-36Ra for the relief of osteoarthritis[J]. **ACS Biomater Sci Eng**, 2023, 9(3): 1672-1681.
- [46] CONDE J, SCOTECE M, ABELLA V, et al. IL-36alpha: a novel cytokine involved in the catabolic and inflammatory response in chondrocytes[J]. **Sci Rep**, 2015, 5: 16674.
- [47] LI T, CHUBINSKAYA S, ESPOSITO A, et al. TGF-beta type 2 receptor-mediated modulation of the IL-36 family can be therapeutically targeted in osteoarthritis [J]. **Sci Transl Med**, 2019, 11(491): eaa2585.
- [48] ZHOU Y, LI J, XU F, et al. Long noncoding RNA H19 alleviates inflammation in osteoarthritis through interactions between TP53, IL-38, and IL-36 receptor [J]. **Bone Joint Res**, 2022, 11(8): 594-607.
- [49] LI Q, LIU S, LI L, et al. Spinal IL-36gamma/IL-36R participates in the maintenance of chronic inflammatory pain through astroglial JNK pathway[J]. **Glia**, 2019, 67(3): 438-451.
- [50] MAI S Z, LI C J, XIE X Y, et al. Increased serum IL-36alpha and IL-36gamma levels in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease activity and arthritis[J]. **Int Immunopharmacol**, 2018, 58: 103-108.
- [51] GHASEMI-RAD M, ATTAYA H, LESHA E, et al. Ankylosing spondylitis: a state of the art factual backbone[J]. **World J Radiol**, 2015, 7(9): 236-252.
- [52] SVEAAS S H, BERG I J, PROVAN S A, et al. Circulating levels of inflammatory cytokines and cytokine receptors in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional comparative study[J]. **Scand J Rheumatol**, 2015, 44(2): 118-124.
- [53] BRAGA M, LARA-ARMI F F, NEVES J S F, et al. Influence of IL10 (rs1800896) polymorphism and TNF-alpha, IL-10, IL-17A, and IL-17F serum levels in ankylosing spondylitis[J]. **Front Immunol**, 2021, 12: 653611.
- [54] FAWZY R M, GANEB S S, SAID E A, et al. Serum level of interleukin-37 and expression of its mRNA in ankylosing spondylitis patients: possible role in osteoporosis[J]. **Egypt J Immunol**, 2016, 23(1): 19-29.
- [55] CHOU C T, TIMMS A E, WEI J C, et al. Replication of association of *IL1* gene complex members with ankylosing spondylitis in Taiwanese Chinese[J]. **Ann Rheum Dis**, 2006, 65(8): 1106-1109.
- [56] GUO Z S, LI C, LIN Z M, et al. Association of *IL-1* gene complex members with ankylosing spondylitis in Chinese Han population[J]. **Int J Immunogenet**, 2010, 37(1): 33-37.
- [57] LEA W I, LEE Y H. The associations between interleukin-1 polymorphisms and susceptibility to ankylosing spondylitis: a meta-analysis[J]. **Joint Bone Spine**, 2012, 79(4): 370-374.
- [58] MONNET D, KADI A, IZAC B, et al. Association between the IL-1 family gene cluster and spondyloarthritis[J]. **Ann Rheum Dis**, 2012, 71(6): 885-890.
- [59] JABER A S, AD'HIAH A H. A novel signature of interleukins 36alpha, 37, 38, 39 and 40 in ankylosing spondylitis[J]. **Cytokine**, 2023, 162: 156117.
- [60] MAJUMDER S, GULERIA S, AGGARWAL A. IL-36gamma in enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis and its association with disease activity[J]. **Clin Exp Immunol**, 2022, 208(2): 212-219.
- [61] SHARQUIE I K. Biomarker significance of interleukins, IL-37 and IL-38 in patients with juvenile idiopathic arthritis[J]. **Med J Malaysia**, 2022, 77(4): 415-419.
- [62] XIE L, HUANG Z, LI H, et al. IL-38: a new player in inflammatory autoimmune disorders[J]. **Biomolecules**, 2019, 9(8): 345.
- [63] DIETRICH D, GABAY C. Inflammation: IL-36 has proinflammatory effects in skin but not in joints[J]. **Nat Rev Rheumatol**, 2014, 10(11): 639-640.
- [64] DINARELLO C A. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases[J]. **Nat Rev Rheumatol**, 2019, 15(10): 612-632.
- [65] MURRIETA-COXCA J M, RODRIGUEZ-MARTINEZ S, CANCINO-DIAZ M E, et al. IL-36 cytokines: regulators of inflammatory responses and their emerging role in immunology of reproduction[J]. **Int J Mol Sci**, 2019, 20(7): 1649.

[本文编辑 沈 敏 沈 洁]

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《浙江大学学报(医学版)》稿约

《浙江大学学报(医学版)》(以下简称“本刊”)是由中华人民共和国教育部主管、浙江大学主办、浙江大学出版社出版的综合性医药学学术刊物,登载医学、药学、公共卫生学、生物医学及相关学科论文,主要读者对象为从事医学、药学、生物学等方面的教学、科研、临床工作人员。目前为双月刊。

本刊创办于1958年,是中华人民共和国成立早期创办的期刊之一。本刊将秉承立足医学前沿、弘扬求是学风的宗旨,敏锐捕捉、科学甄别、及时传播医学创新和转化成果,悉心育人、谨慎著文,致力于中国医药学基础研究领域的知识创新和临床诊疗水平的提高。

1 征稿范围

本刊设有述评、指南与实践、医学与社会、专题报道、原著、综述、会议亮点、学术动态、消息等栏目,征稿内容包括医学、药学、公共卫生学、生物医学领域相关问题的热点评论,实验研究、临床研究、转化医学研究成果,国内外学术会议报道和期刊论文荟萃等。

2 投稿要求

2.1 作者投稿通过访问网站<https://www.scicloudcenter.com/JZJUMS/login/index>投稿。原著需提供作者单位推荐信,注明单位或科室对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项。

2.2 稿件首页内容包括题名,每位作者的姓名、专业技术职称(或者硕博研究生)、研究方向及工作单位(详细到科室),第一作者和通信作者电话、电子邮箱、开放研究者与贡献者身份识别码(ORCID)。

2.3 稿件所涉及的课题如取得各级机构基金或攻关项目资助,请标注基金项目全称以及基金编号,并附课题标书首页扫描件。

2.4 本刊对重大研究成果将使用“快速通道”,录用后将在最短时间在线发表。凡要求以“快速通道”发表者,作者应提供关于创新性的书面说明和查新报告。

2.5 系统收到稿件后作者若欲改投他刊,请先与编辑部联系。切勿一稿两投。而一旦发现一稿两用,本刊将刊登该文系重复发表的声明,并在两年内拒绝该文第一作者的其他来稿。

2.6 本刊采用三审制和同行评议政策。责任编辑初审、至少两位同行专家复审、主编终审。若对审稿意见有异议可以通过邮件沟通。

2.7 来稿文责自负。根据《中华人民共和国著作权法》,结合本刊具体情况,编辑部对稿件作必要的文字修改和删节,并征得作者同意。凡涉及原意的重大修改,则提请作者考虑。修改稿逾期两个月不返回者,按自动退稿处理。

2.8 本刊采用开放获取政策。稿件一经接受拟刊用,全部作者签署版权许可协议书(CC BY-NC-ND 4.0)(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>),允许他人以任何目的非商业性使用论文,并署名原作者和本刊。论文接受和正式发表后即可在线免费获取。

2.9 本刊收取论文出版费(article publication charges, APC),收费标准为300元/页,原稿修改较多或彩图较多酌情另加。论文发表后赠送当期印刷版若干册。

3 撰稿要求

3.1 一般要求:稿件应具备科学性、创新性,论点明确,资料可靠,数据准确,层次清楚,文字精练,术语规范,附图不限数量。当报告是以人为研究对象的试验时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位的、地区性的或国家级的)所制定的伦理学标准并通过该委员会的审查,是否取得受试对象的知情同意。报道动物实验研究时,作者应该说明是否遵循了单位和国家有关实验动物管理和使用的规定。

3.2 题目:力求简明,且能反映出文章的主题。中文题目一般不超过30个汉字,英文题目一般不宜超过15个实词。

3.3 作者:作者姓名在题目下依次排列,投稿后不应再做更改;作者单位按照单位全称(具体到科室)、所在省市县、邮政编码的顺序列于题目下方。作者应是:①参与选题和设计,或参与资料的分析和解释者;且②起草或修改论文中主要观点或其他主要内容者;且③能对编辑部的修改意见进行核修,在学术方面进行答辩,并最终同意该文发表者。

3.4 摘要:述评、原著、综述类文章需附中英文摘要。原著类文章摘要须包括目的、方法、结果(列出主要数据)、结论四部分,一般字数不超过800字。其他文章均采用报道性摘要,一般字数不超过400字。英文摘要应包括题目、文中所有作者姓名(汉语拼音)、单位名称英译、所在城市及邮政编码,其后加列国名。

3.5 关键词:除学术动态栏目文章外,其他文章均需在文前标引3~8个中、英文关键词。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版*Index Medicus*中医学主题词表(MeSH)内所列的词。如果无相应的词,可按下列方法处理:①可选用直接相关的几个主题词进行组配;②可根据树状结构表选用最直接的上位主题词;③必要时,可采用习用的自由词并列于最后。关键词中的缩写词应按MeSH表还原为全称,如“HbsAg”应标引为“乙型肝炎表面抗原”。关键词之间用“;”分隔,每个英文关键词首字母大写。

3.6 医学名词和药物名称:医学名词以全国科学技术名词审定委员会公布术语为准(<https://www.termonline.cn/index>),尚未公布者以人民卫生出版社所编《英汉医学词汇》为准。中文药物名称应使用2015年出版的《中华人民共和国药典》或《中国药品通用名称》中的名称,英文药物名称则采用国际非专利药名,不用商品名。

3.7 缩略语:文中尽量少用缩略语。必须使用时于文前缩略语表中先列出其全称,然后括号注出中文缩略语或英文全称及其缩略语,后两者间用“,”分开。多个缩略语之间用“;”分开。

3.8 计量单位:执行国务院1984年2月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》,并以单位符号表示,具体使用参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用(第3版)》一书。首次出现不常用法定计量单位时在括号内注明与旧制单位的换算关系。

3.9 数字:执行GB/T 15835-2011《出版物上数字用法的规定》。公历世纪、年代、年、月、日、时刻和计数、计量均用阿拉伯数字。小数点前或后超过4位数字时,每3位数字一组,组间空1/4个汉字,如“21329.47652”应写成“21 329.476 52”。但序数词和年份、页数、部队番号、仪表型号、标准号不分节。百分数的范围和偏差,前一个数字的百分符号不能省略,如:5%~95%,不能写成5~95%, $(50.2\pm 0.6)\%$ 不能写成 $50.2\pm 0.6\%$ 。附带长度单位的数值相乘,按下列方式书写:4 cm×3 cm×5 cm,而不写成 $4\times 3\times 5\text{ cm}^3$ 。

3.10 统计学符号:按GB 3358-1982《统计学名词及符号》的有关规定书写,常用如下:①样本的算术平均数用英文小写 $\bar{x}$ (中位数仍用 M);②标准差用英文小写 s ;③标准误用英文小写 s_x ;④ t 检验用英文小写 t ;⑤ F 检验用英文大写 F ;⑥卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;⑦相关系数用英文小写 r ;⑧自由度用希腊文小写 ν ;⑨概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值,如 t 值、 χ^2 值、 q 值等);⑩以上符号均用斜体。

3.11 图表:图(表)随文,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每幅图(表)应冠有图(表)题,必要时加说明性文字置于图(表)的下方,并标明图(表)中使用的全部非公知公用的缩写。若刊用人像,应征得本人的书面同意,或遮盖其能被辨认出系何人的部分。大体标本照片在图内应有尺度标记,病理照片要求注明特殊染色方法和标尺。照片要求有良好的清晰度和对比度。照片图需提供原图tif、jpg等格式,数据图需提供可编辑的ai、eps、excel、ppt等格式,有标尺的图片需在word文档附标尺说明并提供无标尺图片。说明文字应简短,所有的图在文中相应部分应提及。本刊采用三横线表(顶线、表头线、底线),如遇有合计或统计学处理行(如 t 值、 P 值等),则在这行上面加一条分界横线;表内数据要求同一指标有效位数一致,一般按标准差的1/3确定有效位数。图(表)中如有引自他刊者,应注明出处。

3.12 参考文献:按GB/T 7714-2015《信息与文献参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号于右上角标出。参考文献中的作者1~3名全部列出姓名,3名以上只列前3名姓名,后加“等”或“et al”(西文)。外文期刊名称用缩写,以*Index Medicus*中的缩写格式为准;中文期刊用全名。将参考文献按引用先后顺序(用阿拉伯数字标出)排列于文末。中文期刊参考文献若有英文信息先列出中文信息再列出相应英文信息,末了加上(in Chinese);没有英文信息的中文文献不加英文信息。每条参考文献均须著录文献类型标识(专著,M;论文集,C;报纸文章,N;期刊文章,J;学位论文,D;报告,R;标准,S;专利,P;数据库,DB;计算机程序,CP;电子公告,EB;档案,A;舆图,CM;数据集,DS;其他,Z)。参考文献著录格式举例如下:

期刊:[序号]作者(3人以下需全列出,超过3人时列前3人后加等或et al). 题目[J]. 刊名,年份,卷(期):起页码-迄页码.

图书:[序号]作者. 书名[M]. 版次(初版可不写). 出版地:出版者,年份:起页码-迄页码.

电子资源:[序号]作者. 电子资源名[文献类型/载体类型]. (发表或更新日期)[引用日期]. 文献网址.

学位论文:作者. 题名[D]. 保存地点:保存单位,年份.

专利文献:[序号]专利所有者. 专利题名[P]. 专利号. 公告日期或公开日期.

引用电子资源时,在以上著录格式之后依次标明更新或修改日期(用圆括号)、引用日期(用方括号)、获取和访问途径,同时标明文献类型标识和其载体类型标识(磁带,MT;磁盘,DK;光盘,CD;联机网络,OL),例如:联机网上数据,[DB/OL];光盘图书,[M/CD];网上期刊,[J/OL];网上电子公告,[EB/OL]等。