

应用⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ 显像验证蒙药森登-4 汤抗类风湿关节炎血管形成机制及观察疗效

曲宏¹ 武瑜² 张国建¹ 王相成¹ 王城¹ 王焕芸³ 张凯秀¹ 王文睿¹ 王雪梅¹

¹内蒙古医科大学附属医院核医学科、内蒙古自治区分子影像学重点实验室, 呼和浩特 010050; ²内蒙古医科大学附属人民医院核医学科, 呼和浩特 010020; ³内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010110

通信作者: 王雪梅, Email: wangxuemei201010@163.com

【摘要】 目的 通过⁹⁹Tc^m-联肼尼克酰胺-3 聚乙二醇-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体(3PRGD₂)显像在体观察类风湿关节炎(RA)大鼠蒙药森登-4 汤治疗前后放射性分布变化,并探究其治疗机制。方法 取 200 只雌性 SD 大鼠(6~7 周龄),分为胶原诱导性关节炎(CIA)组(176 只)和空白对照组(24 只)。将 CIA 模型大鼠通过简单随机抽样法分为森登-4 汤治疗组(24 只)、依那西普治疗组(24 只)和阴性对照组(24 只)。造模及治疗前后均行⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ 显像,分析各组病变关节与纵隔的靶/非靶(T/NT)放射性比值,分析相应血清学、病理及免疫组织化学指标。采用单因素方差分析或 Kruskal-Wallis 秩和检验分析数据。相关性分析采用 Pearson 或 Spearman 相关分析。结果 CIA 组成功造模 95 只,成模率为 54%(95/176)。治疗后,阴性对照组、森登-4 汤治疗组、依那西普治疗组 T/NT 比值差异有统计学意义(0.766±0.144, 0.260±0.094 和 0.238±0.099; $F=163.00, P<0.001$),而 2 个药物治疗组间差异无统计学意义($P>0.05$)。药物治疗后,血清血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达水平均显著低于阴性对照组(F 值: 49.43~92.36, 均 $P<0.001$);关节病理滑膜细胞增生指数也明显低于阴性对照组($H=34.25, P<0.001$);滑膜组织中 VEGF、TNF- α 、整合素 $\alpha_v\beta_3$ 、CD31、CD34 表达水平也显著低于阴性对照组(H 值: 13.51~26.84, 均 $P<0.001$),而 2 组药物治疗组间上述指标差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后,森登-4 汤治疗组(r 值: 0.56~0.59, r_s 值: 0.49~0.69)、依那西普治疗组(r 值: 0.50~0.55, r_s 值: 0.46~0.70)和阴性对照组(r 值: 0.55~0.80, r_s 值: 0.58~0.86)的 T/NT 比值与上述各指标均呈正相关($P<0.001$ 或 $P<0.05$)。结论 通过⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ 显像与分子病理验证,蒙药森登-4 汤可通过下调 VEGF 等血管因子抑制新生血管形成,延缓病情进展、改善临床症状。

【关键词】 关节炎, 类风湿; 新生血管化, 病理; 放射性核素显像; 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸; 锝; 大鼠

基金项目: 国家自然科学基金(81860311)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201120-00421

Preliminary study on ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ imaging to verify the anti-angiogenesis mechanism and efficacy of Mongolian medicine Sendeng-4 decoction for rheumatoid arthritis

Qu Hong¹, Wu Yu², Zhang Guojian¹, Wang Xiangcheng¹, Wang Cheng¹, Wang Huanyun³, Zhang Kaixiu¹, Wang Wenrui¹, Wang Xuemei¹

¹Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University; Key Laboratory of Molecular Imaging, Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010050, China; ²Department of Nuclear Medicine, the Affiliated People's Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010020, China; ³Department of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China

Corresponding author: Wang Xuemei, Email: wangxuemei201010@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the therapeutic mechanism of Mongolian medicine Sendeng-4 decoction for rheumatoid arthritis by ⁹⁹Tc^m-hydrazinonicotinamide-(polyethylene glycol)₄-E[(polyethylene glycol)₄-c((Arg-Gly-Asp)fk)]₂(3PRGD₂) imaging. **Methods** A total of 200 female SD rats (age: 6~7 weeks) were divided into collagen-induced arthritis (CIA) group ($n=176$) and blank control group ($n=24$). Rats in the CIA group were divided into Sendeng-4 decoction treatment group ($n=24$), etanercept treatment group ($n=24$), and negative control group ($n=24$) by simple random sampling method. ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT/CT imaging was performed before and after modeling and treatment. The differences of target/non-target (T/NT) ratio and serological, pathological, and immunohistochemical results among groups

were compared by one-way analysis of variance or Kruskal-Wallis rank sum test. The correlation was analyzed by Pearson correlation or Spearman correlation analysis. **Results** There were 95 (95/176) CIA models successfully established. The T/NT ratios of Sendeng-4 decoction treatment group and etanercept treatment group were lower than that of negative control group (0.260 ± 0.094 , 0.238 ± 0.099 , 0.766 ± 0.144 ; $F = 163.00$, $P < 0.001$), while there was no significant difference between the two drug treatment groups ($P > 0.05$). After drug treatment, serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and $\alpha_1\beta_3$ were significantly lower than those of negative control group (F values: $49.43-92.36$, all $P < 0.001$), pathological score was also lower than that of negative control group ($H = 34.25$, $P < 0.001$), and levels of immunohistochemical makers (VEGF, TNF- α , $\alpha_1\beta_3$, CD31, CD34) were also lower than those of negative control group (H values: $13.51-26.84$, all $P < 0.001$), while there were no significant differences between the two drug treatment groups (all $P > 0.05$). The T/NT ratios were positively correlated with above indicators in Sendeng-4 decoction treatment group (r values: $0.56-0.59$, r_s values: $0.49-0.69$), etanercept treatment group (r values: $0.50-0.55$, r_s values: $0.46-0.70$) and negative control group (r values: $0.55-0.80$, r_s values: $0.58-0.86$, $P < 0.001$ or $P < 0.05$). **Conclusion** Verified by $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT imaging and molecular pathology, Mongolian medicine Sendeng-4 decoction can inhibit neovascularization by down-regulating vascular factors such as VEGF, resulting in delaying the progression of the disease and improving clinical symptoms.

【Key words】 Arthritis, rheumatoid; Neovascularization, pathologic; Radionuclide imaging; Arginine-glycine-aspartic acid; Technetium; Rats

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81860311)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201120-00421

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种多个合并症并存的慢性炎症性疾病, 约占全球总人数的 0.5%~1%^[1]; 其典型症状为多发对称性关节炎, 最常累及手、腕等小关节^[2]。RA 患者中度以上残疾的概率约是同性别同龄人的 7 倍, 预期寿命减少 5~15 年^[3]。目前 RA 治疗主要以非甾体抗炎药、糖皮质激素类药、抗风湿药、生物制剂以及免疫抑制剂为主^[4]。但上述药物无法长期使用, 停药后疾病容易复发, 总体疗效欠佳, 因此急需寻找更好的治疗方法。蒙药治疗 RA 的用药灵活、不良反应小, 可按医嘱长期应用, 相关研究证明其抗炎作用显著^[5], 但治疗机制方面证据较少。本课题组前期研究证实, $^{99}\text{Tc}^m$ -联肼尼克酰胺-3 聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG)-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (Arg-Gly-Asp, RGD) 环肽二聚体 {hydrazinonicotinamide-PEG₄-E[PEG₄-c(RGDfK)]₂, 3PRGD₂} 显像可用于观察和评估 RA 受累关节血管新生情况^[6-7]。本研究通过 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像在体观察 RA 动物模型在蒙药森登-4 汤治疗前后滑膜血管翳的发展及变化过程, 探索其治疗机制; 并引入肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 拮抗剂依那西普作为阳性对照药物, 对比观察蒙药森登-4 汤疗效, 建立活体筛选和验证蒙药疗效的评估模式, 为传统医药的临床推广提供无创性可视化依据。

材料与方 法

1. 实验动物及模型构建。本研究获得内蒙古医科大学伦理委员会批准 (批件号: YKD2018159), 动

物实验遵循国家和内蒙古医科大学实验动物管理使用和福利伦理相关规定。无特殊病原体级健康雌性 SD 大鼠 200 只, 6~7 周龄, 体质量 170~210 g [实验动物许可证号: SCXK (京) 2019-0010], 适应性喂养 1 周后分为胶原诱导性关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 组 (176 只) 及空白对照组 (24 只)。CIA 模型的建立参照文献^[8], 将不完全弗氏佐剂 (≤ 2.5 ml) 与等体积的牛 II 型胶原低温充分混匀至稳定乳剂 (终质量浓度为 1 g/L)。初次免疫: 于距鼠尾根部 0.5 cm 处注射乳剂 1.0 ml/只; 1 周后再次免疫: 于距鼠尾根部 1.5 cm 处注入乳剂 0.5 ml/只。以皮下注射生理盐水大鼠为阴性对照。4 周后关节病变程度评分 > 3 分者为视觉评估造模成功^[9]。

2. 分组及治疗方案。对造模成功的 CIA 大鼠采用简单随机抽样法分为森登-4 汤治疗组 (按体质量灌胃 25 mg/kg, 每日 1 次)、依那西普治疗组 (按体质量皮下注射 0.4 mg/kg, 每周 2 次) 和阴性对照组 (静脉注射 0.2 ml 生理盐水, 每周 2 次) 各 24 只, 其余大鼠用于提供关节病理。

3. $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ 的制备。将淋洗出的 $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4^-$ 加入 3PRGD₂ 西林瓶中 (3PRGD₂ 冻干粉由北京大学医学同位素研究中心提供), 振荡溶解至澄清, 沸水浴加热 20 min, 室温冷却制成 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂, 检测放化纯 $> 95\%$ 。

4. SPECT/CT 显像。造模及治疗前后均行 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像, 按大鼠体质量尾静脉注射 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ 11.1 MBq/kg, 1 h 后按体质量腹腔注射质量分数 3.6% 水合氯醛 (10 ml/kg), 大鼠背部

向上固定于纸板,采用德国 Siemens Symbya T16 型双探头低能高分辨率平行孔准直器 SPECT/CT 图像采集。(1)全身平面静态采集:采集时间 6 min,能峰 140 keV,窗宽 20,放大倍数 1.6,矩阵 256×256。(2)关节局部 SPECT/CT 断层融合显像采集:SPECT 参数:矩阵 128×128,放大倍数 1.0,15 s/帧,共采 64 帧,自动轮廓跟踪采集,Flash 三维重建,迭代次数 8,子集数 4;CT 参数:管电压 130 kV,CareDose 四维,准直 2 mm×2.5 mm,重建层厚 3 mm。Syngo 后处理系统工作站数据分析,观察关节部位显像,由 2 位核医学医师行定性及半定量分析;定性分析两者意见不一致时,协商后取得共识,半定量分析取数据平均值。以四肢关节为靶区(target, T),纵隔为非靶区(non-target, NT),记录 T/NT 比值。

5.病理与免疫组织化学检查。将造模成功后部分大鼠(23 只)、空白对照组大鼠(24 只)及分组治疗后全部大鼠(72 只)处死,取后足踝关节行病理学检查,并对滑膜中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、TNF- α 、整合素 α _v β ₃、CD31、CD34 表达水平进行链霉亲和素-过氧化物酶(streptavidin-peroxidase, SP)法分析。结合阳性着色程度及阳性细胞所占比例综合评分,阴性为 0 分,弱阳性为 1 分,中度阳性为 2 分,强阳性为 3 分^[10]。

6.血清学分析。直视下心脏取血约 2 ml,4 ℃ 下离心(离心半径 8.5 cm,3 000 转/min)10 min,取上清液于-80 ℃ 储存。严格按照酶联免疫吸附测定说明书操作。检测范围:VEGF:0~800 ng/L;TNF- α :20~500 ng/L;整合素 α _v β ₃:2~85 ng/L。

7.统计学处理。采用 IBM SPSS21.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用两独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Bonferroni 法;不符合正态分布的计量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,组间两两比较采用 Nemenyi 法。相关性分析采用 Pearson 或 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异或相关性有统计学意义。

结 果

1.模型构建结果。空白对照组各关节均无异常;CIA 组中,95 只大鼠视觉评估 >3 分,68 只大鼠视觉评估 ≤ 3 分,13 只死亡,成模率为 54% (95/176)。成模大鼠后足关节红肿畸形,功能障碍,重者累及前足。药物治疗约 3 周红肿减轻,患肢功能

逐渐恢复;6 周大部分红肿消失,恢复正常粉红色皮肤,活动自如。与阴性对照组相比,药物治疗组致畸率更低[阴性对照组:75% (18/24);森登-4 汤治疗组:46% (11/24);依那西普治疗组:42% (10/24)],且红肿消退速度快。

2. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像结果。造模前,空白对照组和 CIA 组的 T/NT 比值差异无统计学意义(0.217±0.030 和 0.226±0.031, $t = -0.13$, $P = 0.262$);造模后,CIA 组大鼠后足关节放射性异常浓聚,2 组的 T/NT 比值差异有统计学意义(0.215±0.029 和 0.693±0.148, $t = -15.66$, $P < 0.001$)。药物治疗后病变部位摄取明显减低,T/NT 比值下降,与阴性对照组差异均有统计学意义(阴性对照组:0.766±0.144,依那西普治疗组:0.238±0.099,森登-4 汤治疗组:0.260±0.094; $F = 163.00$, $P < 0.001$),而药物治疗组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组治疗前后 SPECT/CT 显像图见图 1。

3.血清学指标结果比较。造模后,CIA 组血清 VEGF、整合素 α _v β ₃、TNF- α 水平[(308.74±73.50)、(26.44±6.41)、(378.33±78.31) ng/L]明显高于空白对照组[(22.38±7.81)、(3.30±1.21)、(26.48±6.53) ng/L; t 值:-18.99、-17.51、-21.91,均 $P < 0.001$]。药物治疗后上述指标表达水平均下降[依那西普治疗组:(145.29±56.50)、(11.67±3.91)、(160.10±47.82) ng/L;森登-4 汤治疗组:(161.36±57.15)、(13.17±3.34)、(161.87±55.58) ng/L],与阴性对照组[(316.36±80.88)、(26.08±7.27)、(367.14±75.29) ng/L]相比差异有统计学意义(F 值:49.43~92.36,均 $P < 0.001$),而药物治疗组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

4.病理结果比较。HE 染色示空白对照组滑膜细胞整齐紧密;CIA 组滑膜纤维、细胞增生肥大,走行混乱,以中性粒细胞为主的炎性细胞浸润。药物治疗后可见炎性细胞数量明显减少,以单核细胞为主;阴性对照组可见大量炎性细胞浸润,以中性粒细胞为主(图 2)。CIA 组关节病理滑膜细胞增生指数高于空白对照组[3(2, 4)和 0(0, 0), $z = -7.55$, $P < 0.001$];经依那西普、森登-4 汤治疗后该值明显低于阴性对照组[2(1,3)、2(1,3)和 3(3,4); $H = 34.25$, $P < 0.001$],但药物治疗组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

免疫组织化学染色示 CIA 组滑膜组织中,VEGF、整合素 α _v β ₃、TNF- α 、CD31、CD34 表达水平[2.0(2.0,3.0)、2.0(2.0,2.0)、2.0(2.0,2.0)、2.0

(2.0,2.5)、2.0(2.0,2.0)] 高于空白对照组 [1.0(0.5, 1.0)、0(0,0)、0(0,1.0)、1.0(0,1.0)、1.0(0,1.0)];z 值: -7.89~-7.15, 均 $P<0.001$]。经药物治疗后上述指标表达水平明显降低, 与阴性对照组比较差异有统计学意义(H 值:13.51~26.84, 均 $P<0.001$; 表 1), 而药物治疗组间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

5. T/NT 比值与各检测指标的相关性分析。CIA 组大鼠 T/NT 比值与血清 VEGF、TNF- α 、整合素 $\alpha_3\beta_3$ 水平、病理滑膜细胞增生指数及滑膜组织中 VEGF、TNF- α 、 $\alpha_3\beta_3$ 、CD31、CD34 表达水平均呈正相关(r 值:0.38~0.53, r_s 值:0.61~0.73, $P<0.001$ 或 $P<0.01$); 治疗后, 依那西普治疗组(r 值:0.50~0.55, r_s 值:0.46~0.70)、森登-4 汤治疗组(r 值:0.56~0.59, r_s 值:0.49~0.69) 和阴性对照组(r 值:0.55~0.80, r_s 值:0.58~0.86) 的 T/NT 比值与上述各指标亦均呈正相关($P<0.001$ 或 $P<0.05$)。

讨 论

蒙药森登-4 汤由文冠木(西拉·森登)、川楝子、栀子、诃子 4 味药材组成, 具有消炎解毒、清热凉血、增强免疫、燥黄水等功效, 常用于希拉、齐素(RA 早期)阶段。贾丽芬^[11] 通过动物实验发现森登-4 汤可通过下调细胞因子表达抑制滑膜血管新生改善 RA 表现, 且与剂量呈正相关。⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT/CT 显像可通过与新生血管内皮细胞表面整合素 $\alpha_3\beta_3$ 受体特异性结合, 监测 RA 滑膜血管新生、评价血管翳形成^[12]。本研究结果示森登-4 汤治疗组 T/NT 比值较治疗前及阴性对照组下降, 提示治疗后大鼠关节部位血管新生受到抑制, 血管翳形成减少, 与既往实验结论相符; 同时相应的病理评分、血清 VEGF、TNF- α 、 $\alpha_3\beta_3$ 及滑膜组织 VEGF、TNF- α 、 $\alpha_3\beta_3$ 、CD31、CD34 表达水平亦呈明显下降趋势, 且均与 T/NT 比值呈正相关, 提示蒙药森登-4 汤通过降低

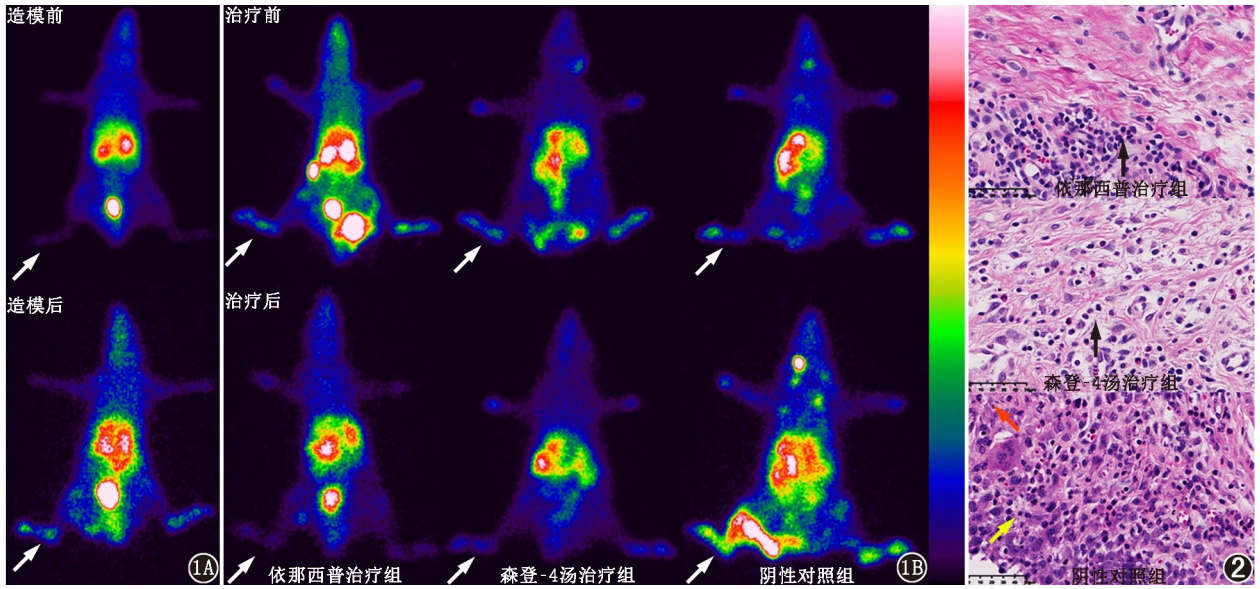


图 1 胶原诱导性关节炎(CIA)组造模前后(A)及各组治疗前后(B)⁹⁹Tc^m-联胍尼克酰胺-3 聚乙二醇-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体(3PRGD₂) SPECT 平面显像图(箭头示关节炎部位)。1A.造模后显像示 CIA 组大鼠双侧足掌可见显像剂异常浓聚, 提示相应部位新生血管形成, 呈炎性改变;1B.依那西普治疗组及森登-4 汤治疗组治疗后见双侧足掌显像剂摄取明显减低, 而阴性对照组(注射生理盐水)则较治疗前浓聚, 提示经药物治疗后病变关节血管新生受到抑制, 逐渐好转, 而阴性对照组炎症反应继续进展 图 2 CIA 模型大鼠药物治疗组及阴性对照组病理图(HE ×400)。药物治疗后可见炎性细胞数量减少, 以单核细胞为主(黑箭头示), 滑膜组织结构轻度异常, 部分纤维排列紊乱; 阴性对照组滑膜纤维、细胞进一步增生, 可见肥大的滑膜细胞(黄箭头示), 大量炎性细胞浸润, 以中性粒细胞为主(红箭头示)

表 1 CIA 模型大鼠治疗后各组滑膜组织中各指标表达水平检测结果[M(Q₁, Q₃)]

分组	VEGF	TNF- α	整合素 $\alpha_3\beta_3$	CD31	CD34
阴性对照组	2.4(2.0,2.9)	2.1(1.8,2.5)	2.1(1.8,2.4)	2.2(1.8,2.6)	2.3(2.2,2.4)
依那西普治疗组	1.4(1.2,2.1) ^a	1.6(1.2,1.8) ^a	1.4(1.1,1.9) ^a	1.5(1.3,2.0) ^a	1.6(0.9,2.0) ^a
森登-4 汤治疗组	1.6(1.1,1.9) ^a	1.5(1.2,2.0) ^a	1.5(1.1,1.8) ^a	1.5(1.3,2.0) ^a	1.4(1.1,1.7) ^a
H 值	24.51	16.46	21.48	13.51	26.84
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 每组 SD 大鼠 24 只; ^a 和阴性对照组比, $P<0.001$ 或 $P<0.05$; CIA 为胶原诱导性关节炎, TNF 为肿瘤坏死因子, VEGF 为血管内皮生长因子

VEGF 等血管因子水平来抑制新生血管形成、改善临床症状。本研究结果也提示⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT/CT 显像作为一种分子影像评估模式,通过监测血管新生情况来评估药物的治疗效果,可为临床评估药物疗效、筛选有效方剂提供新思路新手段,在活体筛选和验证蒙药的治疗机制及疗效等方面具有潜在的临床应用价值。

依那西普作为 TNF- α 拮抗剂可通过诱导滑膜单核巨噬细胞特异性凋亡以减少炎症细胞数量,从而降低疾病活动性和自身抗体的产生,其疗效确切^[13],因此选取依那西普作为研究森登-4 汤抗血管生成的阳性对照药物。实验过程中,依那西普治疗组病变关节部位放射性浓聚明显减少、T/NT 比值降低,血清学、病理及免疫组织化学指标均显著下降,与 TNF- α 拮抗剂临床疗效一致^[13-14]。同时上述指标与森登-4 汤治疗组相比,差异均无统计学意义。

综上,蒙药森登-4 汤可有效改善 RA 临床症状及血清学各项指标,并且同依那西普一样可能通过抑制新生血管形成来治疗 RA。本研究不足之处:(1)部分民族医药起效时间尚不明确,同一方剂不同浓度间可能存在差异,截至实验结束时仍有部分大鼠关节呈畸形状态,部分指标虽明显下降但仍高于正常值范围,可能与给药剂量或治疗时长不足有关,后续应增加不同给药浓度或治疗时长对照组,利用⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ 显像验证其最佳治疗条件;(2)在实验过程中依那西普治疗组部分大鼠在药物注射部位出现溃疡结痂,这可能是该药在临床应用中需注意的问题;(3)在森登-4 汤治疗组中 1 只大鼠出现严重肠胀气,由于样本量较小,是否为该药不良反应或麻醉剂不良反应还有待后续完善实验设计进一步证实。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 曲宏:研究实施、论文撰写;王城、王文睿:统计分析;武瑜、张国建、王相成、王焕芸、张凯秀:研究指导,技术支持;王雪梅:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Fitton J, Giollo A, Buch MH. GP2015 as a promising therapy for rheumatoid arthritis[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(4): 477-481. DOI:10.1080/14712598.2018.1452909.
- [2] Yuan X, Cui S, Liu Y, et al. Analysis of serum rheumatoid factors in patients with rheumatoid arthritis in Han, Tibetan and Hui nationalities in Qinghai [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83: 106380. DOI:10.1016/j.intimp.2020.106380.
- [3] Littlejohn EA, Monrad SU. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Prim Care*, 2018, 45(2): 237-255. DOI:10.1016/j.pop.2018.02.010.
- [4] Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid

arthritis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2338-2348. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31491-5.

- [5] Zhang W, Li F, Gao W. Tripterygium wilfordii inhibiting angiogenesis for rheumatoid arthritis treatment [J]. *J Natl Med Assoc*, 2017, 109(2): 142-148. DOI:10.1016/j.jnma.2017.02.007.
- [6] 武瑜,张国建,王雪梅,等. ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ 用于类风湿关节炎血管形成显像的实验研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(8): 549-553. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.08.006.
- Wu Y, Zhang GJ, Wang XM, et al. Experimental study of ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ imaging on the angiogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(8): 549-553. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.08.006.
- [7] 苏云龙,王雪梅. ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ 对类风湿关节炎新生血管靶向受体显像的实验研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(3): 166-169. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190923-00208.
- Su YL, Wang XM. Experimental study of ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ targeted receptor imaging on angiogenesis in rheumatoid arthritis [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(3): 166-169. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190923-00208.
- [8] Sheng Z, Zeng J, Huang W, et al. Comparison of therapeutic efficacy and mechanism of paclitaxel alone or in combination with methotrexate in a collagen-induced arthritis rat model [J]. *Z Rheumatol*, 2020, In press. DOI:10.1007/s00393-020-00940-x.
- [9] 宋海霞,王全师.高频超声在大鼠胶原诱导性关节炎模型中的应用[J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(12): 1766-1770. DOI:10.3969/j.issn.1673-4254.2013.12.12.
- Song HX, Wang QS. High-frequency ultrasound imaging of collagen-induced arthritis in rats [J]. *J South Med Univ*, 2013, 33(12): 1766-1770. DOI:10.3969/j.issn.1673-4254.2013.12.12.
- [10] Xiong Y, Bai Y, Leong N, et al. Immunohistochemical detection of mutations in the epidermal growth factor receptor gene in lung adenocarcinomas using mutation-specific antibodies [J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8: 27. DOI:10.1186/1746-1596-8-27.
- [11] 贾丽芬.森登-4 及其拆方对 CIA 模型大鼠滑膜新生血管的影响 [D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学, 2019. DOI:10.27231/d.cnki.gnmyc.2019.000251.
- Jia LF. Effect of sendeng-4 and its disassembly on synovial neovascularization in CIA model rats [D]. Hohhot: Inner Mongolia Medical University, 2019. DOI:10.27231/d.cnki.gnmyc.2019.000251.
- [12] 刘海燕,李万婷,秦丽军,等. ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT/CT 显像半定量参数与乳腺癌临床病理特征的关系 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(12): 786-789. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.003.
- Liu HY, Li WT, Qin LJ, et al. Relationship between the semi-quantitative index of ⁹⁹Tc^m-3PRGD₂ SPECT/CT imaging and clinical pathological features of breast cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(12): 786-789. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.003.
- [13] Huang X, He Y, Han J, et al. Not only anti-inflammation, etanercept abrogates collagen-induced arthritis by inhibiting dendritic cell migration and maturation [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2019, 44(3): 237-245. DOI:10.5114/cej.2019.89595.
- [14] Felis-Gienza A, Chmurzyńska K, Nałęcz-Janik J, et al. Observational study of inflammatory arthritis treatment by etanercept originator switched to an etanercept biosimilar [J]. *Reumatologia*, 2019, 57(5): 257-263. DOI:10.5114/reum.2019.89516.

(收稿日期:2020-11-20)