

## P 74

## 艾拉莫德改善小鼠胶原诱导性关节炎的机理研究

罗琼, 刘雯, 钱程, 孙洋, 徐强\*

南京大学医药生物技术国家重点实验室

**目的** 阐明新型 DMARD 药物艾拉莫德对小鼠胶原性关节炎 (CIA) 的防治作用, 并探讨相关机制。

**方法** 体内, 采用牛 II 型胶原 (CII) 诱导 DBA/1 小鼠建立 CIA 模型, 随机分为 7 组, 即正常组、模型组、艾拉莫德 3 个剂量组 (10、30、100 mg/kg)、甲氨蝶呤组 (10 mg/kg)、来氟米特组 (10 mg/kg), 观察药物的预防作用。第二次免疫后每天称重, 关节评分, 测量关节肿胀度。第 54 天处死小鼠, 足爪踝关节 X 光摄片, ELISA 检测血清中细胞因子、抗体水平, MTT 测定淋巴细胞增殖反应。体外, 考察艾拉莫德、甲氨蝶呤、来氟米特对 T、B、滑膜细胞的影响。

**结果** 本研究证实口服给予艾拉莫德显著降低 CIA 的发病率和发病严重程度, 显著改善关节滑膜增生、细胞浸润、骨质侵袭, 显著抑制关节组织中趋化因子、细胞因子表达, 略微降低血清中细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17、IFN- $\gamma$ 、抗体 IgG2b 水平。但是, 艾拉莫德治疗不影响 CII 特异性 T 淋巴细胞增殖以及 IL-17、IFN- $\gamma$  及 IL-10 产生。同时, 体外艾拉莫德不影响 T 细胞增殖、活化、凋亡, 不影响巨噬细胞 NO 释放; 一定程度抑制 B 细胞增殖、活化、抗体分泌能力; 显著减少成纤维样滑膜细胞中 IL-17 介导的一系列趋化因子表达、MAPK 通路激活。艾拉莫德可以降低 IL-17 介导的 CXCL1 mRNA 的稳定性, 影响 IL-17R-Act1-TRAF5 信号复合物的形成, 从而有效抑制 IL-17 信号转导及其下游炎症因子的诱导。

**结论** 本研究证实新型 DMARD 药物艾拉莫德对 DBA/1 小鼠胶原性关节炎具有明显的防治作用, 这种作用主要来自其抑制成纤维样滑膜细胞对 IL-17 的反应性。

**Iguratimod ameliorates collagen-induced arthritis by blockade of IL-17 pathway**

Qiong Luo, Wen Liu, Cheng Qian, Yang Sun, Qiang Xu \*

State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, School of Life Sciences, Nanjing University, 22 Han Kou Road, Nanjing 210093, China