

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.011

论著·临床

带状疱疹患者血清 CX3CR1、CCR2 表达与带状疱疹后遗神经痛的相关性

魏冉, 卢懿, 彭丽, 石振峰, 李素荣

基金项目: 河北省重点研发计划自筹项目(172777168)

作者单位: 054000 河北省邢台市人民医院内分泌科(魏冉、卢懿、彭丽、石振峰), 疼痛科(李素荣)

通信作者: 李素荣, E-mail: 68627912@qq.com

【摘要】 目的 分析带状疱疹(HZ)患者血清 CX3CR1、CCR2 趋化因子受体 1(CX3CR1)、CC 趋化因子受体 2(CCR2)水平与带状疱疹后遗神经痛(PHN)的关系。方法 选取 2020 年 7 月—2022 年 2 月邢台市人民医院内分泌科和疼痛科诊治 HZ 患者 93 例为 HZ 组, 治疗后随访 3 个月, 以是否出现 PHN 将患者分为 PHN 亚组($n=32$)和非 PHN 亚组($n=61$)。选择同期医院健康体检者 40 例为健康对照组。比较受试者临床资料、视觉模拟评分(VAS)及血清 CX3CR1、CCR2 水平; Pearson 法分析 HZ 患者血清 CX3CR1 与 CCR2 的相关性; 受试者工作特征曲线(ROC)评价血清 CX3CR1、CCR2 预测 HZ 患者发生 PHN 的临床价值; Logistic 回归分析 HZ 患者发生 PHN 的独立危险因素。结果 PHN 亚组患者年龄 ≥ 50 岁比例、病程、发热比例、HZ 分型出血型或坏疽型比例高于非 PHN 亚组, 应用糖皮质激素治疗比例低于非 PHN 亚组 [$\chi^2(t)/P=6.077/0.014, 14.888/<0.001, 6.129/0.013, 13.391/0.001, 12.560/<0.001$]; PHN 亚组 VAS 评分显著高于非 PHN 亚组 ($t/P=6.001/<0.001$); HZ 组血清 CX3CR1、CCR2 水平均显著高于健康对照组 ($t/P=20.566/<0.001, 18.263/<0.001$); PHN 亚组血清 CX3CR1、CCR2 水平均高于非 PHN 亚组 ($t/P=11.624/<0.001, 13.519/<0.001$); HZ 患者血清 CX3CR1 与 CCR2 呈正相关 ($r/P=0.442/<0.001$); ROC 曲线结果显示, 血清 CX3CR1、CCR2 及二者联合预测 HZ 患者发生 PHN 的曲线下面积(AUC)分别为 0.859、0.863、0.908, 但二者联合预测与单项预测 AUC 比较差异无统计学意义 ($Z/P=1.117/0.264, 0.974/0.330$); Logistic 回归分析显示, VAS 评分高、血清 CX3CR1 水平高、CCR2 水平高均是影响 HZ 患者发生 PHN 的独立危险因素 [$OR(95\% CI)=4.301(1.540 \sim 12.012), 5.316(2.284 \sim 12.373), 7.245(2.175 \sim 24.137)$]。结论 HZ 患者血清 CX3CR1、CCR2 异常升高, 并对患者发生 PHN 有一定的预测作用。

【关键词】 带状疱疹; 带状疱疹后遗神经痛; CX3CR1 趋化因子受体 1; CCR2 趋化因子受体 2**【中图分类号】** R752.1⁺2**【文献标识码】** A

Correlation between the expression of CX3CR1 and CCR2 in serum of patients with herpes zoster and postherpetic neuralgia Wei Ran, Lu Yi, Peng Li, Shi Zhenfeng, Li Surong. Department of Endocrinology, Xingtai People's Hospital, Hebei Province, Xingtai 054000, China

Corresponding author: Li Surong, E-mail: 68627912@qq.com

Funding program: Self Financing Project of Key R&D Plan of Hebei Province (172777168)

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between the levels of serum CX3CR1 chemokine receptor 1 (CX3CR1), CC chemokine receptor 2 (CCR2) and postherpetic neuralgia (PHN) in patients with herpes zoster (HZ). **Methods** From July 2020 to February 2022, 93 patients with HZ diagnosed and treated by the Department of Endocrinology and the Department of Pain of Xingtai People's Hospital were selected as the HZ group. After treatment, they were followed up for 3 months. The patients were divided into PHN subgroups ($n=32$) and non-PHN subgroups ($n=61$) according to whether PHN occurred. At the same time, 40 health examinees were selected as the healthy control group. The clinical data, visual analogue score (VAS) and serum CX3CR1 and CCR2 levels were compared. Pearson method was used to analyze the correlation between serum CX3CR1 and CCR2 in HZ patients. The clinical value of serum CX3CR1 and CCR2 in predicting PHN in patients with HZ was evaluated by the receiver operating characteristic curve (ROC). Logistic regression analysis was used to analyze the independent risk factors of PHN in HZ patients. **Results** The proportion of patients with age ≥ 50 years, course of disease, fever, HZ type bleeding type or gangrene type in PHN subgroup was higher than that in non PHN subgroup, and the proportion of patients

treated with glucocorticoid was lower than that in non PHN subgroup [$\chi^2(t)/P=6.077/0.014, 14.888/ <0.001, 6.129/0.013, 13.391/0.001, 12.560/ <0.001$]. The VAS score of PHN subgroup was higher than that of non-PHN subgroup ($t/P=6.001/ <0.001$). Serum CX3CR1 and CCR2 levels in HZ group were higher than those in healthy control group ($t/P=20.566/ <0.001, 18.263/ <0.001$). Serum CX3CR1 and CCR2 levels in PHN subgroups were higher than those in non-PHN subgroups ($t/P=11.624/ <0.001, 13.519/ <0.001$). There was a positive correlation between serum CX3CR1 and CCR2 in HZ patients ($r/P=0.442/ <0.001$). ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of serum CX3CR1, CCR2 and their combined prediction of PHN in HZ patients were 0.859, 0.863 and 0.908, respectively, but there was no significant difference between their combined prediction and single prediction of AUC ($Z/P=1.117/0.264, 0.974/0.330$). Logistic regression analysis showed that high VAS score, high serum CX3CR1 level and high CCR2 level were independent risk factors for PHN in HZ patients [$OR(95\% CI)=4.301 (1.540 - 12.012), 5.316 (2.284 - 12.373), 7.245 (2.175 - 24.137)$]. **Conclusion** The serum CX3CR1 and CCR2 in HZ patients were abnormally elevated, and had a certain predictive effect on the occurrence of PHN in patients.

【Key words】 Herpes zoster; Postherpetic neuralgia; CX3C chemokine receptor 1; CC chemokine receptor 2

带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 是由水痘—带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 感染所致, 主要通过药物治疗, 但治疗后有 5% ~ 30% 会并发 HZ 后遗神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN)^[1]。PHN 呈刀割样、电击样长时间的持续性疼痛, 对患者食欲、睡眠质量造成了严重的影响^[2]。因此, 寻找有效预测 PHN 的生物标志物是目前的重难点。研究显示, 趋化因子及其受体在神经病理性疼痛、炎性疼痛等慢性疼痛中有重要作用^[3-4]。其中, CX3C 趋化因子受体 1 (CX3C chemokine receptor 1, CX3CR1) 属于 G 蛋白偶联受体超家族, 其基因定位于 3p21-3pter。CC 趋化因子受体 2 (CC chemokine receptor 2, CCR2) 通过与其高亲和配体结合后引起靶细胞效应, 参与机体的多种生理过程^[5]。目前尚未见血清 CX3CR1 和 CCR2 水平与 HZ 患者并发 PHN 关系的报道。因此, 现分析 HZ 患者血清 CX3CR1、CCR2 表达及与并发 PHN 的关系, 为预测 PHN 的发生提供新的思路, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 7 月—2022 年 2 月在邢台市人民医院内分泌科和疼痛科就诊的 HZ 患者 93 例作为研究对象 (HZ 组), 其中男 44 例, 女 49 例, 年龄 23 ~ 77 (50.39 ± 9.94) 岁。选择同期医院健康体检者 40 例为健康对照组, 男 21 例, 女 19 例, 年龄 22 ~ 74 (50.53 ± 9.92) 岁。HZ 组和健康对照组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后通过电话、微信或门诊进行 3 个月随访, 以患者是否出现 PHN 分为 PHN 亚组 32 例 (出现 PHN) 和非 PHN 亚组 (未出现 PHN) 61 例。PHN 亚组和非 PHN 亚组患者性别、发病部位、吸烟史、糖尿病、高血压、家族史比例比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), PHN 亚组患者年龄 ≥ 50 岁比例、病程、发热比例、HZ 分型出血型或坏疽型比例高于非 PHN 组, 应用糖皮质激素治疗比例低于非 PHN

组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。本研究经医院伦理委员会审核批准 (2020-LX-034), 受试者及家属均知情同意并签署知情同意书。

表 1 非 PHN 亚组 and PHN 亚组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between non PHN subgroups and PHN subgroups

项目	非 PHN 亚组 (n=61)	PHN 亚组 (n=32)	χ^2/t 值	P 值
性别 [例 (%)]			0.078	0.780
男	30 (49.18)	14 (43.75)		
女	31 (50.82)	18 (56.25)		
年龄 [例 (%)]			6.077	0.014
<50 岁	33 (54.10)	8 (25.00)		
≥50 岁	28 (45.90)	24 (75.00)		
病程 ($\bar{x} \pm s, d$)	2.03 ± 0.34	5.14 ± 1.57	14.888	<0.001
发热 [例 (%)]	30 (49.18)	25 (78.13)	6.129	0.013
发病部位 [例 (%)]			0.328	0.955
面部	26 (42.62)	13 (40.63)		
躯干	11 (18.03)	5 (15.62)		
四肢	20 (32.79)	11 (34.38)		
混合型	4 (6.56)	3 (9.37)		
HZ 分型 [例 (%)]			13.391	0.001
顿挫型或普通型	40 (65.57)	12 (37.50)		
大疱型	18 (29.51)	10 (31.25)		
出血型或坏疽型	3 (4.92)	10 (31.25)		
吸烟史 [例 (%)]	37 (60.66)	20 (62.50)	0.030	0.862
糖尿病 [例 (%)]	11 (18.03)	9 (28.13)	1.266	0.260
高血压 [例 (%)]	15 (24.59)	14 (43.75)	3.591	0.058
糖皮质激素治疗 [例 (%)]	50 (81.97)	14 (43.75)	12.560	<0.001
家族史 [例 (%)]	7 (11.48)	7 (21.88)	1.775	0.183

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①患者符合 HZ 的诊断标准^[6]; ②PHN 亚组患者符合 PHN 的诊断标准^[7]; ③HZ 患者发病时间 ≤ 7 d; ④病例资料齐全者。(2) 排除标准: ①患有自身免疫疾病者; ②妊娠期及哺乳期患者; ③合并心、肝、肾等器官严重疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 视觉模拟评分(VAS)^[7]:采用 VAS 评分评估 HZ 患者的疼痛程度,评分范围 0~10 分,分数越高代表疼痛程度越强。

1.3.2 血清 CX3CR1、CCR2 水平检测:HZ 患者入院后治疗前、健康体检者体检当日采集空腹肘静脉血 5 ml,离心留取血清于新的 EP 管中,于 -70℃ 低温保存待测。利用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清 CX3CR1、CCR2 水平,严格遵守试剂盒(均购自泉州市九邦生物科技有限公司)说明书操作,于酶标仪(型号 Feyond-A700,购自北京龙跃生物科技发展有限公司)450 nm 处读取吸光值,并绘制标准曲线。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;Pearson 法分析 HZ 患者血清 CX3CR1 与 CCR2 的相关性;受试者工作特征曲线(ROC)评价血清 CX3CR1、CCR2 预测 HZ 患者发生 PHN 的临床价值,曲线下面积(AUC)比较行 *Z* 检验;Logistic 回归分析 HZ 患者发生 PHN 的独立危险因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康对照组和 HZ 组血清 CX3CR1、CCR2 水平比较 HZ 组血清 CX3CR1、CCR2 水平均高于健康对照组(*P* < 0.01),见表 2。

表 2 健康对照组和 HZ 组血清 CX3CR1、CCR2 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.2 Comparison of serum CX3CR1 and CCR2 levels between HZ group and healthy control group

组别	例数	CX3CR1	CCR2
健康对照组	40	12.87 ± 3.06	21.63 ± 5.66
HZ 组	93	43.26 ± 9.11	52.96 ± 10.18
<i>t</i> 值		20.566	18.263
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 PHN 亚组与非 PHN 亚组 VAS 评分比较 PHN 亚组 VAS 评分为(8.27 ± 2.86)分,高于非 PHN 亚组的(5.66 ± 1.34)分,差异有统计学意义(*t* = 6.001, *P* < 0.001)。

2.3 PHN 亚组与非 PHN 亚组血清 CX3CR1、CCR2 水平比较 PHN 亚组血清 CX3CR1、CCR2 水平均高于非 PHN 亚组(*P* < 0.01),见表 3。

2.4 HZ 患者血清 CX3CR1 与 CCR2 的相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示,HZ 患者血清 CX3CR1 与 CCR2 呈正相关(*r* = 0.442, *P* < 0.001)。

表 3 PHN 亚组与非 PHN 亚组血清 CX3CR1、CCR2 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.3 Comparison of serum CX3CR1 and CCR2 levels between PHN subgroups and non PHN subgroups

组别	例数	CX3CR1	CCR2
非 PHN 亚组	61	35.18 ± 7.89	42.48 ± 8.87
PHN 亚组	32	58.67 ± 11.45	72.94 ± 12.67
<i>t</i> 值		11.624	13.519
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.5 血清 CX3CR1、CCR2 预测 HZ 患者发生 PHN 的临床价值 绘制 ROC 曲线结果显示,血清 CX3CR1、CCR2 及二者联合预测 HZ 患者发生 PHN 的 AUC 分别为 0.859、0.863、0.908,但二者联合预测与血清 CX3CR1、CCR2 各自预测 AUC 比较差异无统计学意义(*Z*/*P* = 1.117/0.264、0.974/0.330),见表 4、图 1。

表 4 ROC 曲线分析血清 CX3CR1、CCR2 预测 HZ 患者发生 PHN 的临床价值

Tab.4 ROC curve analysis of serum CX3CR1 and CCR2 to predict the clinical value of PHN in HZ patients

项目	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
血清 CX3CR1	52.72 μg/L	0.859	0.780 ~ 0.937	0.719	0.885	0.604
血清 CCR2	57.37 μg/L	0.863	0.790 ~ 0.937	0.813	0.803	0.616
二者联合	-	0.908	0.850 ~ 0.966	0.969	0.787	0.756

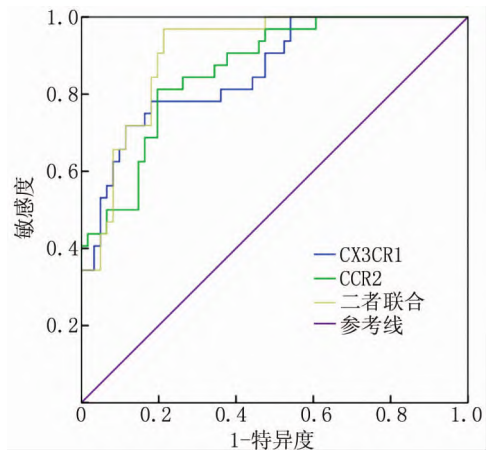


图 1 血清 CX3CR1、CCR2 预测 HZ 患者发生 PHN 的 ROC 曲线 Fig.1 ROC curve of serum CX3CR1 and CCR2 predicting PHN in HZ patients

2.6 多因素 Logistic 回归分析 HZ 患者发生 PHN 的独立危险因素 以年龄(≥50 岁 = 1、<50 岁 = 0)、病程(连续变量)、发热(发热 = 1、未发热 = 0)、HZ 分型(出血型或坏疽型 = 2、大疱型 = 1、顿挫型或普通型 =

0)、应用糖皮质激素治疗(否 = 1,是 = 0)、VAS 评分(连续变量)、CX3CR1(连续变量)、CCR2(连续变量)为自变量,以 HZ 患者是否发生 PHN 为因变量(发生 = 1,未发生 = 0),经 Logistic 回归分析显示,VAS 评分高及血清 CX3CR1 水平高、CCR2 水平高均是影响 HZ 患者发生 PHN 的独立危险因素($P < 0.01$),见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 HZ 患者发生 PHN 的独立危险因素

Tab.5 Multivariate Logistic Regression Analysis of Independent Risk Factors for PHN in HZ Patients

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄大	0.169	0.107	2.492	0.114	1.184	0.960 ~ 1.460
病程长	0.423	0.240	3.101	0.078	1.526	0.953 ~ 2.443
发热	0.708	0.392	3.258	0.071	2.029	0.941 ~ 4.375
HZ 分型	0.305	0.264	1.337	0.248	1.357	0.809 ~ 2.277
糖皮质激素治疗	0.539	0.346	2.425	0.119	1.714	0.870 ~ 3.377
VAS 评分高	1.459	0.524	7.751	0.005	4.301	1.540 ~ 12.012
血清 CX3CR1 高	1.671	0.431	15.026	<0.001	5.316	2.284 ~ 12.373
血清 CCR2 高	1.980	0.614	10.420	0.001	7.245	2.175 ~ 24.137

3 讨 论

VZV 具有嗜神经特性,可长期潜伏在人体中,当机体受到外界刺激后病毒会重新激活,从而感染造成 HZ 皮肤病^[8]。临床上主要表现为聚集性红斑水泡,治疗主要以抗病毒、营养神经为主,大部分患者经过治疗会在 1 个月内痊愈,但也有一部分患者并不能得到完全有效的治疗,继而并发 PHN。目前 PHN 的发病机制尚不清楚,但有研究认为与周围神经炎性反应、中枢神经系统传导异常有关^[9]。临床上 PHN 患者数月甚至常年伴有疼痛,身体健康和生活质量受到影响^[10]。因此,探究 PHN 的危险因素,早期预测 PHN 的发生,并制定有效方案对该疾病的治疗有重大意义。

趋化因子及其受体在调节神经可塑性、炎性反应等方面发挥着重要作用^[11]。CX3CR1 是趋化因子受体中一员,由 1 065 个核苷酸、355 个氨基酸组成的功能蛋白,其主要在单核细胞、NK 细胞和 T 细胞上表达^[12-13]。CX3CR1 配体是 CX3C 趋化因子家族唯一成员,CX3CR1 可以通过脊髓中的神经元—神经胶质信号调节神经性疼痛中的神经炎性反应,直接参与免疫炎性反应和病理性疼痛发生发展^[14]。临床研究证实,牙周炎患者血清 CX3CR1 水平显著高于健康人,且与牙周参数和炎性因子呈正相关,并发现 CX3CR1 可能通过调节炎性反应或牙周病的发病机制发挥作用^[15]。本研究结果显示,HZ 患者血清 CX3CR1 水平高于健康

者,且 HZ 后 PHN 患者血清 CX3CR1 水平高于非 PHN 患者,说明血清 CX3CR1 水平升高与 HZ 后 PHN 发生发展密切相关,可能是由于 CX3CR1 参与调控神经性炎性反应,随着 CX3CR1 表达上调能够激活炎性相关通路,导致更多炎性细胞因子分泌增加,加重神经炎性反应。本研究结果还显示,CX3CR1 水平高是 HZ 患者发生 PHN 的独立危险因素,证实 CX3CR1 在 HZ 疾病向 PHN 病变过程中有重要作用,考虑 CX3CR1 水平越高 HZ 患者的神经炎性反应越严重,加重病情,导致预后不良,并发 PHN,故临床监测 CX3CR1 水平变化能够诊断 PHN。已有报道称,单核细胞 CX3CR1 可能是潜在的对经皮冠状动脉介入治疗后支架内再狭窄的辅助诊断指标和远期再狭窄的阴性预测指标^[16]。本研究 ROC 曲线分析显示,血清 CX3CR1 预测 HZ 患者发生 PHN 效能较好,表明其可作为 HZ 患者治疗后发生 PHN 的预测标志物,但其敏感度较低,容易导致漏诊,需要与其他指标联合以提高诊断准确率。

CCR2 作为一种参与单核细胞动员的趋化因子受体,在炎性细胞趋化过程中有重要作用,是具有 7 个跨膜结构的 G 蛋白偶联受体,具有 5 种配体,包括 CC 趋化因子配体(CCL)2、CCL7、CCL8、CCL12、CCL13,其中 CCL2 是 CCR2 的最主要配体^[17-18]。CCL2 与急、慢性神经炎性反应密切相关,但 CCL2 生物学功能需要通过受体 CCR2 结合,二者相互作用,才能将免疫细胞迁移至损伤部位引发神经炎性反应^[19]。动物实验发现,治疗后脑缺血再灌注损伤大鼠模型的神经炎性反应降低,其机制可能与脑组织 CCR2 及 CCL2 表达水平降低有关^[20]。陈永昌等^[21]研究指出,CX3CR1 和 CCR2 通过对单核细胞进行介导作用而参与免疫反应及人类免疫缺陷病毒-1 相关疾病的发生、发展。本研究结果显示,HZ 患者血清 CCR2 水平高于健康者,且 PHN 患者血清 CCR2 水平高于非 PHN 患者,提示血清 CCR2 参与 HZ 的发生发展,随病情加重,CCR2 水平升高,其通过与 CCL2 结合导致神经炎性反应加重,从而引发 PHN,应对该指标异常的患者加强监测。本研究发现,血清 CCR2 水平高是 HZ 患者发生 PHN 的独立危险因素之一,提示 CCR2 参与 HZ 后 PHN 发生发展过程,是 PHN 的潜在生物学标志物,检测其血清水平变化能够为临床诊断提供参考。ROC 曲线分析结果显示,血清 CCR2 预测 HZ 患者发生 PHN 具有一定价值,表明血清 CCR2 可作为临床上 HZ 患者发生 PHN 的潜在标志物。将 CCR2 与 CX3CR1 联合检测能够提高 AUC 及敏感度,可准确反映 HZ 病情进展,为临床 HZ 预后分析提供可靠支持。此外,本研究相关性分析结果显示,

HZ 患者血清 CX3CR1 与 CCR2 呈正相关,表明血清 CX3CR1 与 CCR2 可能共同参与 PHN 发生过程。

综上所述,血清 CX3CR1、CCR2 在 HZ 患者中异常升高,并对患者发生 PHN 有一定的预测价值。但是仍需要大量样本来证实本研究结论。且 CX3CR1、CCR2 参与 PHN 的具体调控机制尚不清楚,仍需后续细胞实验等证实,从而为探究 PHN 的发病机制和治疗提供可靠的理论依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

魏冉:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;卢懿:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;彭丽:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;石振峰、李素荣:进行统计学分析,课题设计

参考文献

[1] Tao JC, Huang B, Luo G, et al. Trigeminal extracranial thermocoagulation along with patient-controlled analgesia with esketamine for refractory postherpetic neuralgia after herpes zoster ophthalmicus: A case report [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10 (13): 4220-4225. DOI:10.12998/wjcc.v10.i13.4220.

[2] Bagaphou TC, Santonastaso DP, Fusco P, et al. Repeated ultrasound-guided interscalene brachial plexus nerve block for persistent postherpetic neuralgia [J]. *Minerva Anestesiol*, 2022, 88 (5): 411-412. DOI:10.23736/S0375-9393.22.16102-X.

[3] Lau S, Feitzinger A, Venkiteswaran G, et al. A negative-feedback loop maintains optimal chemokine concentrations for directional cell migration [J]. *Nature Cell Biol*, 2020, 22 (3): 266-273. DOI:10.1038/s41556-020-0465-4.

[4] Kubícková L, Klusáková I, Dubovy P. Bilateral activation of glial cells and cellular distribution of the chemokine CCL2 and its receptor CCR2 in the trigeminal subnucleus caudalis of trigeminal neuropathic pain model [J]. *Histochem Cell Biol*, 2020, 153 (4): 239-255. DOI:10.1007/s00418-020-01850-4.

[5] Lehmann ML, Samuels JD, Kigar SL, et al. CCR2 monocytes repair cerebrovascular damage caused by chronic social defeat stress [J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 101 (1): 346-358. DOI:10.1016/j.bbi.2022.01.011.

[6] 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组. 带状疱疹中国专家共识 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2018, 51 (6): 403-408. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2018.06.001. Chinese Medical Doctor Association Dermatologist Branch Shingles Expert Consensus Working Group. Chinese expert consensus on herpes zoster [J]. *Chinese Journal of Dermatology*, 2018, 51 (6): 403-408. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2018.06.001.

[7] 带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22 (3): 161-167. DOI:10.3969/j.issn.1006-9852.2016.03.001. Expert group on the preparation of consensus on the diagnosis and treatment of post-shingles neuralgia. The diagnosis and treatment of post-shingles neuralgia is the consensus of Chinese experts [J]. *Chi-*

nese Journal of Pain Medicine, 2016, 22 (3): 161-167. DOI:10.3969/j.issn.1006-9852.2016.03.001.

[8] Harbecke R, Jensen NJ, Depledge DP, et al. Recurrent herpes zoster in the Shingles Prevention Study: Are second episodes caused by the same varicella-zoster virus strain [J]. *Vaccine*, 2020, 38 (2): 150-157. DOI:10.1016/j.vaccine.2019.10.038.

[9] Kinouchi M, Igawa S, Ohtsubo S, et al. Easy-to-use prediction model for postherpetic neuralgia [J]. *J Dermatol*, 2021, 48 (10): 1622-1623. DOI:10.1111/1346-8138.16091.

[10] Gross GE, Eisert L, Doerr HW, et al. S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2020, 18 (1): 55-78. DOI:10.1111/ddg.14013.

[11] Xin J, Wang C, Cheng X, et al. CX3C-chemokine receptor 1 modulates cognitive dysfunction induced by sleep deprivation [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 135 (2): 205-215. DOI:10.1097/CM9.0000000000001769.

[12] Faridvand Y, Haddadi P, Nejabati HR, et al. Sulforaphane modulates CX3CL1/CX3CR1 axis and inflammation in palmitic acid-induced cell injury in C2C12 skeletal muscle cells [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47 (10): 7971-7977. DOI:10.1007/s11033-020-05875-9.

[13] Ooto S, Hisamoto T, Miyagaki T, et al. CX3CR1 deficiency attenuates DNFB-induced contact hypersensitivity through skewed polarization towards M2 phenotype in macrophages [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (19): 7401. DOI:10.3390/ijms21197401.

[14] 杨茜茜, 崔吉正. 趋化因子 CX3CL1 和受体 CX3CR1 在中枢神经系统疾病中的进展 [J]. *医学研究生学报*, 2020, 33 (4): 416-421. DOI:10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.04.015. Yang QQ, Cui JZ. Progress of CX3CL1 (Fractalkine) and its receptor CX3CR1 in regulating central nervous system disease [J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2020, 33 (4): 416-421. DOI:10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.04.015.

[15] Balci N, Cekici A, Kurgan S, et al. Potential biomarkers reflecting inflammation in patients with severe periodontitis: Fractalkine (CX3CL1) and its receptor (CX3CR1) [J]. *J Periodontol Res*, 2021, 56 (3): 589-596. DOI:10.1111/jre.12859.

[16] 戴楠楠, 张强, 刘军锋, 等. 单核细胞 CX3C 趋化因子受体 1 表达联合 PLT 对经皮冠状动脉介入治疗后支架内再狭窄的应用 [J]. *临床检验杂志*, 2019, 37 (11): 871-875. DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2019.11.15. Dai NN, Zhang Q, Liu JF, et al. Application of CX3C chemokine receptor 1 expression in monocytes in combination with PLT for intrastent restenosis after percutaneous coronary intervention therapy [J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2019, 37 (11): 871-875. DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2019.11.15.

[17] Toy L, Huber ME, Schmidt MF, et al. Fluorescent ligands targeting the intracellular allosteric binding site of the chemokine receptor CCR2 [J]. *ACS Chem Biol*, 2022, 17 (8): 2142-2152. DOI:10.1021/acscmbio.2c00263.

[18] Ding L, Zhou W, Zhang J, et al. Calming egress of inflammatory monocytes and related septic shock by therapeutic CCR2 silencing using macrophage-derived extracellular vesicles [J]. *Nanoscale*, 2022, 14 (13): 4935-4945. DOI:10.1039/d1nr06922e. (下转 1292 页)

- of rheumatic diseases [J]. *Int J Rheum Dis*, 2021, 24 (9): 1106-1111. DOI:10.1111/1756-185X.14185.
- [2] Rahimizadeh P, Rezaeiyazdi Z, Behzadi F, et al. Nanotechnology as a promising platform for rheumatoid arthritis management: Diagnosis, treatment, and treatment monitoring [J]. *Int J Pharm*, 2021, 609 (1): 121137. DOI:10.1016/j.ijpharm.2021.121137.
- [3] Zhou S, Lu H, Xiong M. Identifying immune cell infiltration and effective diagnostic biomarkers in rheumatoid arthritis by bioinformatics analysis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12 (1): 726747. DOI:10.3389/fimmu.2021.726747.
- [4] Bungau SG, Behl T, Singh A, et al. Targeting probiotics in rheumatoid arthritis [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (10): 3376-3395. DOI: 10.3390/nu13103376.
- [5] 牛红青, 徐梦华, 王彩虹, 等. 饮食对肠道菌群和免疫功能的调节及在类风湿关节炎中作用的研究进展 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2022, 26 (4): 262-266. DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20210406-00127.
- Niu HQ, Xu MH, Wang CH, et al. Research progress in the regulation of diet on intestinal flora and immune function and its role in rheumatoid arthritis [J]. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2022, 26 (4): 262-266. DOI:10.3760/cma.j.cn141217-20210406-00127.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南 [J]. *中华内科杂志*, 2018, 57 (4): 242-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.004.
- Chinese Medical Association Rheumatology branch. 2018 Chinese guideline for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2018, 57 (4): 242-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.004.
- [7] Dong Y, Cao W, Cao J. Treatment of rheumatoid arthritis by phototherapy: advances and perspectives [J]. *Nanoscale*, 2021, 13 (35): 14591-14608. DOI:10.1039/d1nr03623h.
- [8] Li H, Feng Y, Zheng X, et al. M2-type exosomes nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy via macrophage re-polarization [J]. *J Control Release*, 2022, 341 (1): 16-30. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.11.019.
- [9] Lu H, Yao Y, Yang J, et al. Microbiome-miRNA interactions in the progress from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: evidence, hypotheses, and opportunities [J]. *Rheumatol Int*, 2021, 41 (9): 1567-1575. DOI:10.1007/s00296-021-04798-3.
- [10] Kitamura K, Shionoya H, Suzuki S, et al. Oral and intestinal bacterial substances associated with disease activities in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional clinical study [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 6839356. DOI:10.1155/2022/6839356.
- [11] Zhang M, Mo F, Xu Z, et al. 16S rDNA sequencing analyzes differences in intestinal flora of human immunodeficiency virus (HIV) patients and association with immune activation [J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (2): 4085-4099. DOI: 10.1080/21655979.2021.2019174.
- [12] An N, Wang C, Dou X, et al. Comparison of 16S rDNA amplicon sequencing with the culture method for diagnosing causative pathogens in bacterial corneal infections [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2022, 11 (2): 29-37. DOI:10.1167/tvst.11.2.29.
- [13] 康海英, 吴君平, 张马军, 等. 类风湿关节炎患者肠道菌群的分布及其临床意义 [J]. *全科医学临床与教育*, 2021, 19 (4): 305-308. DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.004.006.
- Kang HY, Wu JP, Zhang MJ, et al. The distribution and clinical significance of intestinal flora in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Clinical Education of General Practice*, 2021, 19 (4): 305-308. DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.004.006.
- [14] Li HY, Zhou DD, Gan RY, et al. Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics on metabolic diseases targeting gut microbiota: a narrative review [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (9): 3211-3233. DOI:10.3390/nu13093211.
- [15] Snigdha S, Ha K, Tsai P, et al. Probiotics: Potential novel therapeutics for microbiota-gut-brain axis dysfunction across gender and lifespan [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 231 (1): 107978. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107978.
- [16] 刘素芳, 赵阳, 贾彬, 等. 类风湿关节炎患者血清 DKK-1, CCL21 水平与体液免疫指标的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37 (3): 33-36. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.007.
- Liu SF, Zhao Y, Jia B, et al. Study on the correlation between serum DKK-1, CCL21 and humoral immune indexes in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37 (3): 33-36. DOI:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.007.
- (收稿日期: 2022-08-05)
-
- (上接 1287 页)
- [19] 曹鑫意. 趋化因子 CCL2 在颅脑损伤后炎症反应中的作用 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2022, 27 (3): 224-226. DOI:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.03.024.
- Cao XY. Role of chemokine CCL2 in inflammatory response after head injury [J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosurgery*, 2022, 27 (3): 224-226. DOI:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.03.024.
- [20] 张双双, 潘茜, 高原, 等. 眼针对脑缺血再灌注损伤 (CIRI) 大鼠脑组织趋化因子 CCR2/CCL2 表达的影响 [J]. *实用中医内科杂志*, 2021, 35 (7): 1-3. DOI:10.13729/j.issn.1671-7813.Z20201499.
- Zhang SS, Pan Q, Gao Y, et al. The effect of eye acupuncture on the expression of CCR2/CCL2 in brain tissue of rats with cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine*, 2021, 35 (7): 1-3. DOI:10.13729/j.issn.1671-7813.Z20201499.
- [21] 陈永昌, 刘利锋, 粟斌, 等. HIV-1 感染中单核细胞亚群表达 CCR2 和 CX3CR1 的研究进展 [J]. *北京医学*, 2019, 41 (6): 491-493. DOI:10.15932/j.0253-9713.2019.06.014.
- Chen YC, Liu LF, Su B, et al. Research advances in the expression of CCR2 and CX3CR1 in monocyte subsets in HIV-1 infection [J]. *Beijing Medical Journal*, 2019, 41 (6): 491-493. DOI:10.15932/j.0253-9713.2019.06.014.
- (收稿日期: 2022-09-14)