

论著·临床研究

血清维生素 D 及炎症因子水平对类风湿关节炎患者神经病理性疼痛的影响^{*}

明互琼, 刘毅[△]

(四川大学华西医院风湿免疫科, 成都 610041)

摘要:目的 比较有无神经病理性疼痛(NP)类风湿关节炎(RA)患者血清维生素 D(VD)及炎症因子水平,并分析两者对 RA 患者 NP 的影响,以期为后续研究 RA 患者 NP 发生机制及治疗方案提供科学依据。方法 纳入 RA 患者并根据利兹神经病理性症状和体征评分量表(LANSS)评分结果将患者分为 NP(+)及 NP(-)组,比较两组患者血清 VD、C 反应蛋白(CRP)、血细胞沉降率(ESR)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6 及 IL-8 水平,分析 LANSS 评分血清 VD 及炎症因子水平之间的相关性,并探索 RA 患者 NP 发生的危险因素。结果 共 132 例 RA 患者纳入研究,NP(+)组 48 例、NP(-)组 84 例。NP(+)组血清 VD 水平明显低于 NP(-)组($P=0.001$)。NP(+)组 VD 缺乏(<21 ng/mL)人数明显多于 NP(-)组($P=0.006$),NP(+)组 VD 正常(≥ 30 ng/mL)人数明显少于 NP(-)组($P=0.003$),而两组 VD 不足人数差异无统计学意义($P=0.710$)。LANSS 评分与血清 VD 水平呈显著负相关($r=-0.376, P=0.001$),而与各炎症因子间无显著相关($P>0.05$),血清 VD 缺乏 RA 患者 NP 发生风险是 VD 正常 RA 患者的 5.51 倍。结论 血清 VD 缺乏是 RA 患者 NP 发生的独立危险因素,而血清炎症因子水平对 RA 患者 NP 无明显影响,补充 VD 是 RA 患者 NP 的潜在治疗方式。

关键词: 类风湿关节炎; 神经病理性疼痛; 维生素 D; 炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.04.006

中图法分类号:R593.22

文章编号:1673-4130(2018)04-0403-05

文献标识码:A

The influence of serum levels of vitamin D and inflammatory cytokines on neuropathic pain in patients with rheumatoid arthritis^{*}

MING Huqiong, LIU Yi[△]

(Department of Rheumatology and Immunology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To compare the serum levels of vitamin D(VD) and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis(RA) patients with or without neuropathic pain(NP), and analyze their influences on NP in RA patients, so as to provide a scientific basis for further studies of NP pathogenesis and treatment strategies in RA patients. **Methods** Patients with RA were included and divided into NP(+) group and NP(-) group according to the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs(LANSS). Comparisons of the serum levels of VD, C-reactive protein(CRP), erythrocyte sedimentation rate(ESR), tumor necrosis factor(TNF)- α , interleukin(IL)-6 and IL-8 between the two groups were conducted. The correlation between LANSS and serum levels of VD, inflammatory cytokines, and possible risk factors of NP in RA patients were also analyzed. **Results** A total of 132 RA patients were recruited in the study, 48 cases in NP(+) group and 84 cases in NP(-) group. The serum level of VD in NP(+) group was significantly lower than that in NP(-) group($P=0.001$). The number of patients with VD deficiency(<21 ng/mL) was significantly higher, while the number of patients with normal VD(≥ 30 ng/mL) was significantly lower in NP(+) group than that in NP(-) group($P=0.006, P=0.003$). There was no significant difference in serum levels of inflammatory factors between the two groups($P>0.05$). The LANSS was significantly(negatively) correlated with the serum level of VD($r=-0.376, P=0.001$), but no significant correlation between LANSS and serum levels of inflammatory cy-

^{*} 基金项目:国家重点研发计划项目(2016YFC0906201)。

作者简介:明互琼,女,主治医师,主要从事自身免疫性疾病血液学诊断研究。 [△] 通信作者, E-mail: yi2006liu@163.com。

本文引用格式:明互琼,刘毅.血清维生素 D 及炎症因子水平对类风湿关节炎患者神经病理性疼痛的影响[J].国际检验医学杂志,2018,39(4):403-407.

tokines were observed ($P > 0.05$). The risk of NP was 5.51 times higher among RA patients with serum VD deficiency than that in RA patients with normal VD. **Conclusion** Serum VD deficiency is an independent risk factor for NP, while there is no significant influence of serum levels of inflammatory cytokines on NP in RA patients, and supplementation of serum VD might be a potential therapy for NP in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis; neuropathic pain; vitamin D; inflammatory cytokines

类风湿关节炎(RA)是一种常见的自身免疫性疾病,随病程进展可出现关节破坏、功能障碍及疼痛等临床症状,其中疼痛是多数 RA 患者就诊的主要原因^[1]。然而,RA 患者疼痛程度并不总是与疾病严重程度直接相关,即使在 RA 病情缓解期,很大一部分患者仍然存在持续疼痛症状^[2],KOOP 等^[3]证实神经病理性因素在这种疼痛发生机制中具有重要作用。既往研究已发现维生素 D(VD)与疼痛发生密切相关^[4],并在 RA 患者关节功能及骨代谢水平评价方面具有较大应用价值^[5],CHAO 等^[6]在糖尿病和带状疱疹神经病理性疼痛(NP)模型中发现 VD 缺乏,而补充 VD 可起到明显的预防神经营养性病变及 NP 的作用。在 RA 病程中,受累组织中肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1、IL-6 及 IL-8 等炎症因子明显增加,这些因子不仅引起血清 C 反应蛋白(CRP)及血细胞沉降率(ESR)水平升高,同时还对外周神经具有敏化作用,从而在 RA 患者 NP 发生机制中起作用^[7]。虽然既往研究均提示 VD 及炎症因子可能均参与 RA 患者 NP 发生,但目前相关文献报道甚少,且鲜有定量分析血清 VD 及炎症因子水平对 RA 患者 NP 影响的研究。因此,本研究旨在比较有无 NP 的 RA 患者血清 VD 及炎症因子水平,并定量分析两者对 RA 患者 NP 的影响,以期为后续研究 RA 患者 NP 发生机制及治疗方案提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2016 年 10 月至 2017 年 10 月本院风湿免疫科收治的 132 例 RA 患者为研究对象,其中男 29 例,女 103 例,平均(52.58 ± 10.67)岁,平均病程(9.59 ± 3.39)年。纳入标准:(1)年龄均大于或等于 18 岁,根据美国风湿病学会(ACR)标准诊断为 RA;(2)具有良好的依从性及判断力,能理解并签署知情同意书。排除标准:(1)合并可能引起神经病变的全身性疾病,如糖尿病、甲状腺功能减退及淀粉样变性等;(2)合并神经系统疾病;(3)合并代谢性骨疾病,如甲状腺或甲状旁腺功能亢进、骨软化等;(4)近 1 个月内使用过任何可能引起外周血 VD 水平变化或 NP 的药物,如抗抑郁药、抗焦虑或安眠药等;(5)合并感染、肿瘤(包括肝癌)等疾病;(6)妊娠期女性;(7)无法配合本研究者。

1.2 评估方法 所有患者入院后,在进行治疗前对以下结局指标进行评估:(1)一般情况分析,包括患者年龄、性别及体质量指数(BMI)、RA 病程、用药情况

(最近 1 月内是否规律用药及用药类别)等;(2)RA 疾病活动度评估,采用疾病活动评分(DAS28)量表根据 28 处关节疼痛和肿胀数目、ESR 及整体健康评估对 RA 疾病活动状态进行评估^[8];(3)NP 评估,利用利兹神经病理性症状和体征评分量表(LANSS)评估神经性病理机制是否参与疼痛发生,当 LANSS ≥ 12 分(总分 24 分),提示有 NP(即神经病理性机制在疼痛中有重要作用)^[9],由此根据 LANSS 结果将患者分为 NP(+)及 NP(-)组;(4)血清 VD 及炎症因子水平,取外周血检测 25-羟基维生素 D、CRP、ESR、TNF- α 、IL-6 及 IL-8 水平,其中 VD 水平可分为 VD 缺乏(< 21 ng/mL)、VD 不足($21 \sim < 30$ ng/mL)或正常(≥ 30 ng/mL)^[10]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关分析采用 Pearson 相关。RA 患者 NP 发生危险因素采用 Logistics 回归分析。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况分析 132 例 RA 患者中,48 (36.36%)例 LANSS 评分 ≥ 12 分,平均(17.10 ± 2.93)分,作为 NP(+)组;84(63.64%)例 LANSS 评分 < 12 分,平均(6.19 ± 2.95)分,作为 NP(-)组。NP(+)组与 NP(-)组患者年龄、性别、BMI、病程、用药及 DAS28 评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。患者一般情况见表 1。

2.2 NP(+)与 NP(-)RA 患者血清 VD 及炎症因子水平比较 NP(+)组与 NP(-)组患者血清 VD 及炎症因子水平比较,见表 2。NP(+)组血清 VD 水平明显低于 NP(-)组($P = 0.001$),NP(+)组 VD 缺乏人数明显多于 NP(-)组($P = 0.006$),NP(+)组 VD 正常人数明显少于 NP(-)组($P = 0.003$),而两组 VD 不足人数差异无统计学意义($P = 0.710$)。两组患者血清各炎症因子水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 血清 VD 及炎症因子水平对 RA 患者 NP 的影响 RA 患者 LANSS 评分与血清 VD 及炎症因子水平相关性分析结果见表 3。LANSS 评分与血清 VD 水平呈显著负相关($r = -0.376$, $P = 0.001$),而与各炎症因子间并不存在显著相关($P > 0.05$)。进一步将

VD(缺乏、不足或正常)与各炎性因子纳入 Logistics NP 发生的独立危险因素,VD 缺乏 RA 患者 NP 发生回归模型进行分析,结果发现 VD 缺乏是 RA 患者风险是 VD 正常 RA 患者的 5.51 倍,见表 4。

表 1 一般情况分析

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男:女(<i>n</i> : <i>n</i>)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	病程($\bar{x}\pm s$ 年)	规律用药(是:否, <i>n</i> : <i>n</i>)
合计	132	52.58±10.67	29:103	24.10±4.12	9.59±3.39	76:56
NP(+)组	48	53.79±10.18	11:37	23.75±4.47	10.33±3.15	26:22
NP(-)组	84	51.88±10.94	18:66	24.29±3.92	9.17±3.47	50:34
<i>t</i> / χ^2		0.990	0.039	0.729	2.084	0.359
<i>P</i>		0.324	0.831	0.467	0.137	0.586

续表 1 一般情况分析

组别	<i>n</i>	规律用药类型[<i>n</i> (%)]				DAS28 ($\bar{x}\pm s$,分)	LANSS ($\bar{x}\pm s$,分)
		NSAIDs	DMARD	糖皮质激素	其他		
合计	132	19(14.39)	43(32.58)	10(7.58)	4(3.03)	3.96±1.20	10.16±6.03
NP(+)组	48	8(16.67)	14(29.17)	3(6.25)	1(2.08)	4.09±1.17	17.10±2.93
NP(-)组	84	11(13.10)	29(34.52)	7(8.33)	3(3.57)	3.89±1.23	6.19±2.22
<i>t</i> / χ^2		0.316	0.095	0.189	0.230	0.931	24.113
<i>P</i>		0.612	0.845	0.747	1.000	0.353	0.001

注:NSAIDs 为非甾体类抗炎药;DMARD 为改变病情抗风湿药

表 2 NP(+)与 NP(-)组患者血清 VD 及炎性因子水平及比较结果[$\bar{x}\pm s$ 或 *n*(%)]

组别	<i>n</i>	VD (ng/mL)	VD 分级			CRP (mg/L)	ESR (mm/h)	TNF- α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)
			缺乏	不足	正常					
合计	132	22.43±8.11	55(41.67)	47(35.61)	30(22.72)	25.78±8.74	29.73±9.42	29.18±10.04	57.84±18.33	14.38±4.99
NP(+)组	48	17.96±6.60	28(58.33)	16(33.33)	4(8.33)	26.98±7.05	31.38±10.47	31.39±10.20	61.36±18.88	15.47±5.42
NP(-)组	84	25.02±6.84	27(32.14)	31(36.90)	26(30.95)	27.92±9.59	28.81±8.69	27.91±9.78	55.83±17.81	13.77±4.65
<i>t</i> / χ^2		5.781	8.620	0.170	8.899	0.642	1.513	1.934	1.680	1.905
<i>P</i>		0.001	0.006	0.710	0.003	0.642	0.133	0.055	0.095	0.059

表 3 LANSS 评分与血清 VD 及炎性因子水平相关性分析

参数	VD	CRP	ESR	TNF- α	IL-6	IL-8
<i>r</i>	-0.376	-0.032	0.160	0.152	0.122	0.082
<i>P</i>	0.001	0.719	0.067	0.083	0.162	0.351

3 讨 论

RA 临床表现多样,包括晨僵、疼痛、关节肿胀/畸形及关节外症状等,其中疼痛(多为关节痛)往往是最早出现的症状,也是患者早期就诊的主要原因之一^[1]。最新研究发现部分 RA 患者存在 NP 症状,主要表现为即使在病情缓解期仍存在烧灼、刺痛、麻木或肢体跳动感等症状,且服用常规止痛药效果差^[2-3]。LANSS 量表评估时间短、评估方便,BENNETT^[9]最先用该量表来区分 NP 和伤害性疼痛,当≥12 分提示神经病理性机制在疼痛中起作用,其有效性已被多项研究证实^[10-11]。本研究共纳入 132 例 RA 患者,根据 LANSS 量表评估后发现 NP 发生率为 36.36%(48/132)。然而,目前临床上 RA 患者 NP 往往被忽视,也少有文献报道 RA 患者 NP 发生危险因素及治疗方案等。鉴于既往文献提示 VD 及炎性因子均可能在 NP 发病机制中起作用^[10],本研究定量分析了血清 VD 及炎性因子水平对 RA 患者 NP 的影响,目前

表 4 RA 患者 NP 发生危险因素分析

危险因素	OR	95%CI	<i>P</i>
VD 水平			
缺乏	5.51	1.62~18.80	0.006
不足	1.87	0.80~4.38	0.147
正常	1.00		
CRP	1.00	0.95~1.05	0.945
ESR	0.97	0.92~1.01	0.106
TNF- α	0.96	0.93~1.00	0.064
IL-6	0.99	0.97~1.01	0.239
IL-8	0.93	0.85~1.01	0.065

国内暂无类似研究报道。

VD 缺乏是一个普遍存在的健康问题,研究者们也对 VD 缺乏与各种疾病之间的关系进行了大量研究,发现 VD 缺乏不仅参与骨破坏、神经肌肉功能障碍、炎症及许多慢性疾病(如癌症、自身免疫性疾病及心血管疾病等)发病过程^[12-13],还与疼痛发生密切相关,而补充 VD 具有一定程度的疼痛治疗作用^[4]。何忠斌等^[14]发现 RA 患者血清 VD 水平较健康对照人群明显降低,并与 RA 疾病活动度相关;YESIL 等^[10]最新研究报道 RA 患者中 VD 缺乏(<21 ng/mL)患者占 44.09%(41/93),本研究结果与之相似(41.67%,55/132)。这些研究结果虽然提示了 VD 缺乏在 RA 患者中很常见,但 VD 的作用在目前临床 RA 诊疗中尚未得到足够重视。因此,未来进一步研究 VD 在 RA 发病机制中的作用非常必要。

有研究发现 VD 还是一种神经活性物质,可上调神经生长因子(NGF)基因表达,参与调节神经营养蛋白水平和神经元钙稳态,从而起到神经保护作用^[10,15]。目前对 VD 水平与 NP 之间的关系,以及 VD 缺乏导致 NP 的具体机制尚未完全确定,且相关研究多在糖尿病患者中进行。例如 LEE 等^[16]报道糖尿病患者血清 VD <24 ng/mL 与 NP 发生明显相关,VD 补充剂是缓解疼痛的有效镇痛剂。SHEHAB 等^[17]发现连续 8 周每周给予 50 000 IU VD₃ 治疗可明显降低糖尿病患者 NP 程度。目前已发表文献中仅 YESIL 等^[10]最近报道了 RA 患者血清 VD 水平与 NP 之间的关系,发现 RA 患者血清 VD 缺乏与 NP 增加明显相关,VD 缺乏患者(<21 ng/mL)NP 患病率是 VD 正常患者(≥ 30 ng/mL)的 5.8 倍。本研究纳入更大样本量进一步发现 RA 患者 LANSS 评分与血清 VD 水平呈明显负相关($r = -0.376, P = 0.001$),VD 缺乏是 NP 发生的独立危险因素,VD 缺乏 RA 患者 NP 发生风险是 VD 正常 RA 患者的 5.51 倍。这些结果均说明 VD 缺乏在 RA 患者 NP 发生机制中起重要作用,后续笔者将进一步研究补充血清 VD 水平治疗 RA 患者 NP 的可行性、安全性及临床疗效。

RA 是一种以对称性滑膜炎及关节炎为主要临床表现的异质性、系统性、自身免疫性疾病,炎症反应在发病机制中起至关重要的作用^[1]。滑膜关节组织的某些特殊成分或体内产生的内源性物质可作为自身抗原被抗原呈递细胞(APC)呈递给活化的 CD4⁺ T 细胞,从而启动特异性免疫应答,导致相关的关节炎症状^[18]。在病程中,不同 T 细胞克隆因受到体内不同抗原的刺激而活化增殖,滑膜巨噬细胞也因抗原而活化,使细胞 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等炎症因子增多,进而促使滑膜处于慢性炎症状态^[19]。TNF- α 是一种主要由巨噬细胞和单核细胞产生的促炎细胞因子,几乎可在所有组织中参与和协调炎症反应,同时

可通过直接和/或间接途径调控疼痛感受器兴奋性^[20];而 IL(主要为 IL-1)不仅是引起 RA 患者低热、乏力及急性期蛋白增多等全身症状的主要细胞因子,同时也是造成 CRP 和 ESR 升高的主要因素。此外,上述炎症因子可诱导环氧合酶 2(COX-2)表达,促进花生四烯酸生成前列腺素 E₂(PGE₂),使伤害感受器对致痛因子敏感性增加,从而诱导外周及中枢痛觉敏化^[21]。本文首次探索了血清炎症因子水平对 RA 患者 NP 的影响,但结果发现 NP(+)组与 NP(-)组 RA 患者血清 CRP、ESR、TNF- α 、IL-6 及 IL-8 炎症因子水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),LANSS 评分与各炎症因子水平之间也不存在显著相关($P > 0.05$),提示血清炎症因子水平对 RA 患者 NP 无明显影响。由于目前 NP 诊断尚无金标准,本文仅通过 LANSS 来判断 RA 患者有无 NP,所以本研究关于血清炎症因子对 RA 患者 NP 影响的结论仍需要更大样本及更精准的 NP 诊断相关研究来进一步进行验证。

本研究虽然在国内率先定量分析了血清 VD 与炎症因子水平对 RA 患者 NP 的影响,但仍存在一些不足:首先,仅纳入了 RA 患者,未设立健康人群对照组;其次,仅通过 LANSS 来判断患者有无 NP,存在一定的漏诊或误诊率,但目前尚无 NP 诊断的金标准,后续研究中可考虑多手段(如神经电生理检查、LANSS 或其他问卷及体格检查等)联合诊断 NP;再次,样本量虽然在类似研究中较大,但仍相对较小,后续仍有必要进行大样本、多中心临床研究来探索 VD 在 RA 患者 NP 发病机制中的作用及治疗应用。

综上所述,NP 是 RA 的常见并发症,血清 VD 缺乏是 RA 患者 NP 发生的独立危险因素,而血清炎症因子水平对 RA 患者 NP 无明显影响,补充 VD 是 RA 患者 NP 的潜在治疗方式。

参考文献

- [1] DEQUATTRO K,IMBODEN J B. Neurologic manifestations of rheumatoid arthritis[J]. Rheum Dis Clin North Am,2017,43(4):561-571.
- [2] MEEUS M,VERVISCH S,DE CLERCK L S,et al. Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review[J]. Semin Arthritis Rheum, 2012,41(4):556-567.
- [3] KOOP S M,TEN KLOOSTER P M,VONKEMAN H E, et al. Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther,2015,17(1):237.
- [4] MARTIN K R,REID D M. Is there role for vitamin D in the treatment of chronic pain? [J]. Ther Adv Musculoskelet Dis,2017,9(6):131-135.
- [5] 曹贤,曹青凤,任水明. 类风湿关节炎患者血清骨代谢标

- 志物检测与分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(12): 1680-1682.
 - [6] CHAO C T, CHIANG C K, HUANG J W, et al. Vitamin D is closely linked to the clinical courses of herpes zoster: From pathogenesis to complications[J]. Med Hypotheses, 2015, 85(4): 452-457.
 - [7] WEI S T, SUN Y H, ZONG S H, et al. Serum levels of IL-6 and TNF-alpha may correlate with activity and severity of rheumatoid arthritis[J]. Med Sci Monit, 2015, 90(21): 4030-4038.
 - [8] PREVOO M L, VAN 'T HOF M A, KUPER H H, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1995, 38(1): 44-48.
 - [9] BENNETT M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs[J]. Pain, 2001, 92(1/2): 147-157.
 - [10] YESIL H, SUNGUR U, AKDENIZ S, et al. Association between serum vitamin D levels and neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients; a cross-sectional study[J]. Int J Rheum Dis, 2017, 20(11): 1201-1203.
 - [11] SPANOS K, LACHANAS V A, CHAN P, et al. Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs(LANSS) questionnaire and its correlation with visual analog pain scales in Greek population[J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(8): 1142-1145.
 - [12] HOLICK M F, CHEN T C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 87(4): 1080-1086.
 - [13] VAN SCHOOR N, LIPS P. Global overview of Vitamin D status[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2017, 46(4): 845-870.
 - [14] 何忠斌, 朱海波. 类风湿性关节炎血清 25-羟维生素 D 水平变化及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(15): 2224-2225.
 - [15] HARMS L R, BURNE T H, EYLES D W, et al. Vitamin D and the brain[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011, 25(4): 657-669.
 - [16] LEE P, CHEN R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain[J]. Arch Intern Med, 2008, 168(7): 771-772.
 - [17] SHEHAB D, AL-JARALLAH K, ABDELLA N, et al. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin d supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. Med Princ Pract, 2015, 24(3): 250-256.
 - [18] ANGELOTTI F, PARMA A, CAFARO G, et al. One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2017, 35(3): 368-378.
 - [19] FOSTER W, CARRUTHERS D, LIP G Y, et al. Inflammatory cytokines, endothelial markers and adhesion molecules in rheumatoid arthritis; effect of intensive anti-inflammatory treatment[J]. J Thromb Thrombolysis, 2010, 29(4): 437-442.
 - [20] MILLER R E, MILLER R J, MALFAIT A M. Osteoarthritis joint pain; the cytokine connection[J]. Cytokine, 2014, 70(2): 185-193.
 - [21] SAMAD T A, MOORE K A, SAPIRSTEIN A, et al. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity[J]. Nature, 2001, 410(6827): 471-475.
- (收稿日期: 2017-08-20 修回日期: 2017-10-26)
-
- (上接第 402 页)
- al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
 - [9] DENG Y, CHI P, LAN P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, Open-Label, randomized Three-Arm phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(27): 3300-3307.
 - [10] ZHAO L, LIU R, ZHANG Z, et al. Oxaliplatin/fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Colorectal Dis, 2016, 18(8): 763-772.
 - [11] RYAN J E, WARRIER S K, LYNCH A C, et al. Predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review[J]. Colorectal Dis, 2016, 18(3): 234-246.
 - [12] 连文, 陈转鹏, 杨平, 等. 直肠癌新辅助化疗前后血清 VEGF 与 VEGFR-2 的变化及临床意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(3): 235-237.
 - [13] 章真. 直肠癌新辅助放疗研究问题探讨[J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2014, 3(3): 10-14.
 - [14] YU H, LUO Y, WANG X, et al. Time to lowest postoperative carcinoembryonic antigen level is predictive on survival outcome in rectal cancer[J]. Sci Rep, 2016, 33(6): 34131.
 - [15] ZHU Z, CHEN Z, CHEN C, et al. Opposite variation tendencies of serum CA724 levels in patients with colon and rectal carcinoma[J]. J Cancer Res, 2014, 2(1): 139-145.
 - [16] 李国文, 曾山崎, 王成兴, 等. 糖类抗原 724、癌胚抗原在结直肠癌术后患者血清中的表达及相关性研究[J]. 岭南现代临床外科, 2014, 20(2): 143-146.
- (收稿日期: 2017-08-13 修回日期: 2017-10-19)