

· 论 著 ·

类风湿关节炎患者血清 SP、GDF-15 水平与疾病活动度及亚临床动脉粥样硬化的相关性研究*

张 妍¹, 黄国治¹, 姚 专¹, 宋 攀¹, 李庆玲²

湖南中医药高等专科学校附属第一医院: 1. 风湿免疫科; 2. 检验科, 湖南株洲 412000

摘 要: **目的** 探讨类风湿关节炎(RA)患者血清表面活性蛋白(SP)、生长分化因子-15(GDF-15)水平与疾病活动度及亚临床动脉粥样硬化的关系。 **方法** 选择 2017 年 2 月至 2020 年 2 月该院收治的 RA 患者 156 例为研究对象, 根据 28 个关节疾病活动指数(DAS28)评分将 RA 患者分为活动组(DAS28 评分 ≥ 2.6 分)94 例, 非活动组(DAS28 评分 ≤ 2.6 分)62 例, 另选取同期在该院体检的健康体检者 60 例为对照组, 比较 3 组血清 SP、GDF-15 水平, 测量颈动脉内膜-中层厚度(CIMT), 计算血浆致动脉硬化指数(AIP), 检测类风湿因子(RF)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)和抗环瓜氨酸肽抗体(anti-CCP)水平, 分析 SP、GDF-15 水平与 DAS28 评分、CIMT, 以及 AIP、RF、CRP、ESR、anti-CCP 的关系。 **结果** 活动组、非活动组血清 SP、GDF-15 水平明显高于对照组($P < 0.05$), 活动组血清 SP、GDF-15 水平明显高于非活动组($P < 0.05$)。活动组 RF、ESR、CRP、CIMT、anti-CCP、AIP 值明显大于非活动组($P < 0.05$)。活动组 SP 水平与 ESR、CRP、RF、anti-CCP 无相关性($P > 0.05$), GDF-15 水平与 ESR 呈正相关($P < 0.05$), 与 CRP、RF、anti-CCP 无相关性($P > 0.05$)。非活动组 SP、GDF-15 水平与 ESR、CRP、RF、anti-CCP 均无相关性($P > 0.05$)。RA 患者 SP 水平与 DAS28 评分呈正相关($P < 0.05$), 与 CIMT、AIP 无相关性($P > 0.05$), GDF-15 水平与 DAS28 评分、CIMT 及 AIP 均呈正相关($P < 0.05$)。 **结论** RA 患者血清 SP、GDF-15 水平均与疾病活动度具有一定关系, 且 GDF-15 对 RA 患者亚临床动脉粥样硬化具有潜在的预测价值。

关键词: 类风湿关节炎; 表面活性蛋白; 生长分化因子-15; 疾病活动度; 亚临床动脉粥样硬化

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.15.005 **中图法分类号:** R593.22

文章编号: 1673-4130(2021)15-1811-05 **文献标志码:** A

Study on correlation between serum SP and GDF-15 levels with disease activity and subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis*
ZHANG Yan¹, HUANG Guozhi¹, YAO Zhuan¹, SONG Pan¹, LI Qingling²

1. Department of Rheumatology and Immunology; 2 Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine, Zhuzhou, Hunan 412000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum surfactant protein (SP) and growth differentiation factor-15 (GDF-15) levels with the disease activity and subclinical atherosclerosis in the patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 156 patients with RA in this hospital from February 2017 to February 2020 were selected as the research subjects and divided into the active group (DAS28 score ≥ 2.6 points, 94 cases) and inactive group (DAS28 score ≤ 2.6 points, 62 cases) according to 28 disease activity indexes (DAS28) scores. Other 60 healthy people undergoing the physical examination in this hospital during the same period were selected as the control group. The serum SP and GDF-15 levels were compared among the three groups, the carotid intima-media thickness (CIMT) was measured, the plasma atherogenic index (AIP) was calculated, the levels of rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and anti cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP) were detected, and the relationship between SP and GDF-15 levels with the DAS28 score, CIMT, AIP, RF, CRP, ESR and anti-CCP was ana-

* 基金项目: 湖南省中医药科研计划项目(201647)。
作者简介: 张妍, 女, 副主任医师, 主要从事类风湿关节炎方面的研究。

本文引用格式: 张妍, 黄国治, 姚专, 等. 类风湿关节炎患者血清 SP、GDF-15 水平与疾病活动度及亚临床动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(15): 1811-1815.

lyzed. **Results** The serum SP and GDF-15 levels in the active group and inactive group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and serum SP and GDF-15 levels in the active group were significantly higher than those in the inactive group ($P < 0.05$). The values of RF, ESR, CRP, CIMT, anti-CCP and AIP in the active group were significantly higher than those in the inactive group ($P < 0.05$). The SP level in the active group had no correlation with ESR, CRP, RF and anti-CCP ($P > 0.05$), the GDF-15 level was positively correlated with the ESR level ($P < 0.05$), and had no correlation with the CRP, RF and anti-CCP levels ($P > 0.05$). The SP and GDF-15 levels in the inactive group had no correlation with the ESR, CRP, RF and anti-CCP levels ($P > 0.05$). The SP level of RA patients was positively correlated with the DAS28 score ($P < 0.05$), but had no correlation with CIMT and AIP ($P > 0.05$). The GDF-15 level was positively correlated with the DAS28 score, CIMT and AIP ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum SP and GDF-15 levels in the patients with RA had a certain relationship with the disease activity, moreover GDF-15 has the potential predictive value for subclinical atherosclerosis in the patients with RA.

Key words: rheumatoid arthritis; surfactant protein; growth differentiation factor-15; disease activity; subclinical atherosclerosis

类风湿关节炎(RA)是一种以关节滑膜炎症为病理基础的炎症性自身免疫疾病,可累及全身关节,以手、膝、踝关节最为常见,患病率为 $0.8\% \sim 1.5\%$ ^[1]。RA 呈进行性、侵袭性进展,晚期可引起关节畸形,导致关节活动受限,最终出现关节功能障碍,致残率较高^[2]。该病临床治疗的主要目标是降低疾病活动度、减少疾病复发、防止关节畸形、提高生活质量。因此,定期评估 RA 病情,选择合理的治疗方案对提高治疗效果有重要意义。此外,RA 往往容易合并代谢紊乱,该病患者心血管事件发生率和病死率比普通人群高出 1 倍,其中以动脉粥样硬化最为常见^[3]。以往多使用类风湿因子(RF)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)等指标评估 RA 疾病活动度,但这些指标与患者动脉粥样硬化相关性的报道较少^[4-5]。生长分化因子-15(GDF-15)是转化生长因子- β 超家族的成员之一,该指标在 RA、肿瘤等情况下表达增加,同时与心力衰竭和其他心血管事件的发生存在紧密联系^[6]。大量炎性细胞在滑膜中的浸润是 RA 的重要病理特点。表面活性蛋白(SP)由神经元胞体细胞合成,具有增强血管通透性、诱导白细胞黏附和浸润作用。因此,研究者们认为 SP 可能在 RA 患者机体免疫反应及炎性反应中起重要作用^[7]。本研究将探讨血清 SP、GDF-15 水平与 RA 患者疾病活动度和亚临床动脉粥样硬化的关系,以期为评估该病的病情进展提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 2 月至 2020 年 2 月本院收治的 156 例 RA 患者为研究对象。根据 28 个关节疾病活动指数(DAS28)^[8]评分将 RA 患者分为活动组(DAS28 评分 > 2.6 分)94 例,非活动组(DAS28 评分 ≤ 2.6 分)62 例。活动组:男 28 例,女 66 例;年龄 $42 \sim 68$ 岁,平均 (62.52 ± 5.04) 岁;病程 $2 \sim 8$ 年,

平均 (3.47 ± 0.12) 年;收缩压 (112.08 ± 6.85) mm Hg,舒张压 (84.27 ± 5.73) mm Hg;体质指数 (24.03 ± 2.04) kg/m²。非活动组:男 17 例,女 45 例;年龄 $44 \sim 70$ 岁,平均 (63.02 ± 4.83) 岁;病程 $2 \sim 7$ 年,平均 (3.23 ± 0.22) 年;收缩压 (114.06 ± 5.07) mm Hg,舒张压 (83.87 ± 5.69) mm Hg;体质指数 (23.98 ± 2.67) kg/m²。另选择同期在本院体检的健康体检者 60 例为对照组,其中男 18 例,女 42 例;年龄 $45 \sim 70$ 岁,平均 (62.12 ± 5.38) 岁;收缩压 (112.67 ± 6.84) mm Hg,舒张压 (84.37 ± 5.74) mm Hg;体质指数 (24.17 ± 2.83) kg/m²。3 组受试者性别构成、年龄、血压、体质指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准,伦理审批号:(2017)伦审第(05)号。所有研究对象及家属均知情同意并签署知情同意书。

RA 患者纳入标准:(1)符合《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[9]中的相关标准,并经实验室及影像学检查确诊;(2)年龄 $42 \sim 70$ 岁。RA 患者排除标准:(1)合并冠心病、缺血性脑血管疾病者;(2)关节肿瘤、关节严重畸形者;(3)严重心、肝、肾等脏器功能障碍者;(4)近 3 个月服用糖皮质激素者。

1.2 方法

1.2.1 血清 GDF-15、SP 及 RA 相关实验室指标检测 采集所有受试者外周静脉血 5 mL, $3\ 000$ r/min 离心处理 10 min 后,分离血清,于 $-80\ ^\circ\text{C}$ 冰箱保存。采用酶联免疫吸附试验检测血清 GDF-15,采用放射免疫分析法检测 SP,试剂盒均购自北京海科锐生物技术中心(GDF-15 试剂盒批号:20130617;SP 试剂盒批号:20150321);采用化学发光法(美国雅培公司,批号:03402006)测定抗环瓜氨酸肽抗体(anti-CCP);采用魏氏法检测 ESR,魏氏 ESR 架及 ESR 管购自东西仪北京科技有限公司(型号:wi107236);血浆致动脉

硬化指数(AIP)根据 $AIP = \log(\text{三酰甘油}/\text{高密度脂蛋白胆固醇})$ 公式计算;采用全自动特定蛋白分析仪(Bnii Siemens,德国)检测 RF、CRP。

1.2.2 DAS28 评分计算 检查 RA 患者双侧掌指关节、肘关节、腕关节、肩关节、膝关节肿胀关节数(SJC)、压痛关节数(TJC)。计算 DAS28 评分, DAS28 评分 >2.6 分即为疾病活动^[8]。

1.2.3 亚临床动脉粥样硬化评估 检测颈动脉内膜-中层厚度(CIMT),在超声心动图的帮助下评估亚临床动脉粥样硬化发生情况。使用高分辨率 B 型颈动脉超声(Vivid S6,GE Vingmed 超声仪),由两名超声科医师按照标准方法,在远壁和距分叉处 1 cm 处分别测量左、右颈总动脉的 CIMT。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理和分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *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 LSD-*t* 检验;采用 Pearson 相关或 Spearman 相关进行相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

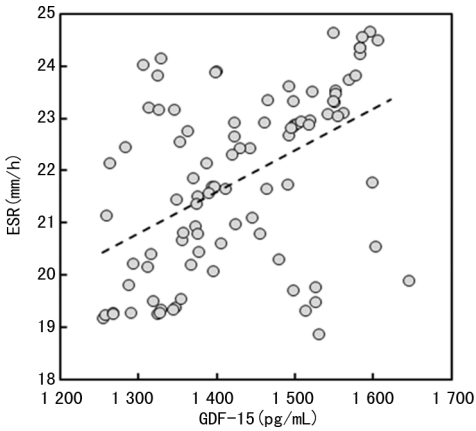
2.1 3 组血清 SP、GDF-15 水平比较 活动组、非活动组血清 SP、GDF-15 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),活动组血清 SP、GDF-15 水平明显高于非活动组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 活动组和非活动组实验室指标及动脉粥样硬化相关指标比较 活动组 RF、ESR、CRP、CIMT、anti-CCP、AIP 值明显大于非活动组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 3 组血清 SP、GDF-15 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)			
组别	<i>n</i>	SP	GDF-15
对照组	60	60.09±4.25	836.06±3.45
非活动组	62	965.41±64.49 ^a	1 041.58±95.55 ^a
活动组	94	1 360.03±235.01 ^{ab}	1 434.03±102.34 ^{ab}
<i>F</i>		1233.509	988.786
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与非活动组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 血清 SP、GDF-15 水平与实验室指标的相关性 活动组 SP 水平与 ESR、CRP、RF、anti-CCP 无相关性($P>0.05$),GDF-15 水平与 ESR 呈正相关($P<0.05$),与 CRP、RF、anti-CCP 无相关性($P>0.05$);非活动组 SP、GDF-15 水平与 ESR、CRP、RF、anti-CCP 均无相关性($P>0.05$)。见表 3。活动组 GDF-15 水平与 ESR 关系的散点图见图 1。



注:Pearson 相关。

图 1 活动组 GDF-15 水平与 ESR 关系的散点图($n=94$)

表 2 活动组和非活动组实验室指标及动脉粥样硬化相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ESR(mm/h)	CRP(mg/dL)	RF(U/mL)	anti-CCP(IU/mL)	CIMT(mm)	AIP
非活动组	62	9.49±1.19	0.80±0.05	114.36±41.07	155.03±32.06	0.45±0.17	-0.54±0.16
活动组	94	21.86±1.67	2.03±0.14	173.89±51.14	193.26±19.09	0.64±0.23	-0.43±0.01
<i>t</i>		53.982	77.974	7.675	9.330	5.575	6.657
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 血清 SP、GDF-15 水平与实验室指标的相关性

指标	活动组($n=94$)				非活动组($n=62$)			
	SP		GDF-15		SP		GDF-15	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ESR	0.065	0.167	0.524	0.001	0.064	0.374	0.124	0.097
CRP	0.073	0.124	0.027	0.178	0.034	0.471	0.073	0.137
RF	0.092	0.213	0.069	0.543	0.156	0.127	0.147	0.081
anti-CCP	0.061	0.443	0.082	0.237	0.087	0.131	0.034	0.296

2.4 血清 SP、GDF-15 水平与疾病活动度及亚临床动脉粥样硬化的关系 RA 患者 SP 水平与 DAS28 评分呈正相关($P<0.05$),与 CIMT、AIP 无相关性($P>0.05$),GDF-15 水平与 DAS28 评分、CIMT 及 AIP 呈正相关($P<0.05$)。见表 4。

表 4 血清 SP、GDF-15 水平与疾病活动度及亚临床动脉粥样硬化的关系($n=156$)

指标	DAS28 评分		CIMT		AIP	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
SP	0.412	<0.001	0.086	0.137	0.109	0.123
GDF-15	0.429	<0.001	0.437	<0.001	0.404	<0.001

3 讨 论

RA 的发病机制尚不明确,研究认为该病多与自身免疫系统相关^[10]。机体被细菌、病毒感染及温度变化等刺激后,自身免疫系统形成大量免疫球蛋白和 RF,进而在局部形成免疫复合物,沉积在关节,并不断侵蚀小骨、骨质表面,通常表现为晨僵、关节疼痛、变形及功能障碍等临床症状^[10-11]。该病多发生于老年人群,且女性患者占多数,若不及时治疗将导致关节功能障碍,甚至致残。RA 患者动脉粥样硬化发病率较健康人群高,研究认为这主要与炎症反应有关:炎症反应参与内皮细胞功能障碍、血管平滑肌细胞迁移和增生,还参与斑块破裂和血栓形成;另外,炎症反应可通过加重脂质代谢异常、胰岛素抵抗等,提高心血管疾病发生风险^[12-13]。因此,RA 患者并发动脉粥样硬化的发病率较高。RF 是临床常用的 RA 检测指标,ESR 和 CRP 是 RA 新诊断标准引入的两种非特异性炎症指标,这些指标多用于评估 RA 患者疾病活动度,且 ESR 和 CRP 在自身免疫性疾病患者体内也出现升高。

SP 存在于感觉神经末梢中,在一定条件下参与免疫反应,具有增强血管通透性、促进细胞黏附及浸润作用。正常情况下,内皮细胞中 SP 表达量低,但在多种介质刺激下,该物质表达水平升高,并能与对应配体结合,被滑膜血管内皮细胞吞噬后,在黏附因子、趋化因子及补体协同作用下,迁移至滑膜组织间隙,并发生免疫反应,造成炎症损伤^[14]。张志文等^[15]发现,关节创伤性关节炎患者体内 SP 表达量升高,经关节融合术治疗后 1 周,血清中该物质水平明显下降;陈峰等^[16]研究发现,髌关节发育不良患者髌关节滑膜组织 SP 水平较对照者明显升高,且合并骨关节炎患者血清及滑膜组织中 SP 水平更高。这些研究均说明 SP 参与关节炎相关疾病。本研究发现,RA 患者血清 SP 水平明显高于健康对照者,与以往研究结果相似,而活动组 SP 水平与非活动组比较,也明显上升,说明

SP 水平与 RA 疾病活动度有一定关系。进一步分析发现,SP 与 DAS28 评分呈正相关,提示 SP 可能参与 RA 的疾病进程。分析原因:SP 可调节多种细胞产生细胞因子,大量释放白细胞介素(IL)-1、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)- α ,而 TNF- α 在 RA 局部免疫反应和炎症反应中发挥重要作用。另外,SP 和 TNF- α 能刺激滑膜细胞增殖,释放前列腺素 E₂、胶原酶等,进一步扩大炎症反应环路^[17]。AIP 是新发现的血脂综合指标,是反映个体动脉粥样硬化风险的重要生化指标,且检测方便、易行,较血脂检测更加敏感。SP 与 CIMT、AIP 无相关性,提示 SP 可能不参与 RA 患者动脉粥样硬化过程。

GDF-15 最初被认为是由活化的巨噬细胞分泌的因子,在细胞生长和分化中起着重要作用,在静息组织中表达量较低,在促炎细胞因子刺激下,GDF-15 的表达水平增加。由于其具有抗炎和抗增殖特性,在心血管疾病、肥胖症、炎症和癌症等多种疾病的病理过程中发挥着重要作用^[18]。以往研究表明,GDF-15 在动脉粥样硬化血管壁上的表达量上调,并且与心肌梗死面积有关^[19]。亦有报道显示,GDF-15 的免疫反应性与颈动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞和氧化低密度脂蛋白有关^[20]。RA 患者血清 GDF-15 水平较高,这反映了疾病严重程度,但与疾病标志物无关。本研究中,活动组患者血清 GDF-15 水平明显高于非活动组,提示 GDF-15 可能与 RA 疾病活动度有一定关系。这主要与 RA 患者血清中巨噬细胞和细胞因子水平增加有关。进一步分析发现,GDF-15 水平与 DAS28 评分、CIMT 及 AIP 均呈正相关,说明 GDF-15 水平升高不仅提高了 RA 疾病活动度,其还参与动脉粥样硬化进程。以往研究将 GDF-15 免疫反应性定位于颈动脉粥样硬化斑块内的巨噬细胞中,还发现诱导培养的巨噬细胞凋亡与 GDF-15 表达增加相关,GDF-15 缺乏小鼠模型中动脉粥样硬化形成明显减少,这些研究均表明 GDF-15 与 RA 患者动脉粥样硬化有关^[19,21]。

本研究还发现,非活动组患者 SP、GDF-15 水平与 ESR、CRP、RF 等常用的 RA 临床评估指标均无相关性,活动组以上指标与血清 SP 水平亦无相关性,而 GDF-15 水平与 ESR 呈正相关,与其他指标无相关性,提示 GDF-15 可能与 RA 疾病活动度有关,可加快疾病进程,但不依赖于常规炎症标志物。本研究发现,不同疾病活动度 RA 患者 CIMT、AIP 值比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示疾病活动度可能与患者动脉粥样硬化有一定关联。

综上所述,RA 患者血清 SP、GDF-15 水平与疾病活动度具有紧密联系,SP、GDF-15 水平升高可能促进

RA 病情进展,且 GDF-15 水平升高还可能引发 RA 患者亚临床动脉粥样硬化。但本研究所取样本量较小,研究时间不长,对 GDF-15 参与 RA 疾病进展及动脉粥样硬化的病理机制未进行深入研究,就这些问题还需进一步行前瞻性研究。

参考文献

- [1] DEANE K D, HOLERS V M. The natural history of rheumatoid arthritis[J]. Clin Ther, 2019, 41(7): 1256-1269.
- [2] 陈学琴,刘永梅,马喜喜,等. 类风湿关节炎与痛风关节炎患者身心健康、炎症状态及免疫功能的比较[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(13): 2585-2588.
- [3] 杨金良,郑学军,任占芬,等. 血清 KL-6、SP-A 在类风湿关节炎合并肺间质病变患者中的表达及临床意义[J]. 重庆医学, 2020, 49(9): 1442-1445.
- [4] 张一超,张伟群,杨佳,等. RA 患者 RDW 水平变化及其与 ESR、CRP 和 RF 的关系[J]. 检验医学, 2019, 34(5): 441-442.
- [5] 陶李,杜明,王昱斌,等. 血清钙卫蛋白表达在类风湿性关节炎中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(6): 732-735.
- [6] 寇静恬,郝丽荣. 生长分化因子-15 的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(6): 1356-1361.
- [7] LEE B, SONG Y S, RHODES C, et al. Protein phosphatase magnesium-dependent 1A induces inflammation in rheumatoid arthritis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 522(3): 731-735.
- [8] 岑筱敏,梁燕,谢其冰,等. 类风湿关节炎疾病活动度四种评价方法的比较研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2015, 46(2): 280-284.
- [9] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.
- [10] BARTLETT D B, WILLIS L H, SLENTZ C A, et al. Ten weeks of high-intensity interval walk training is associated with reduced disease activity and improved innate immune function in older adults with rheumatoid arthritis: a pilot study[J]. Arth Res Ther, 2018, 20(1): 127-130.
- [11] VAN DER WOUDE D, VAN DER HELM-VAN M A H M. Update on the epidemiology, risk factors, and disease

outcomes of rheumatoid arthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2018, 32(2): 174-187.

- [12] 张艳,徐庶. 类风湿关节炎患者血脂代谢、颈动脉粥样硬化斑块与疾病活动的关系[J]. 江苏医药, 2017, 43(3): 181-184.
- [13] MULUMBA C, LEBUGHE P, MBUYI-MUAMBA J M, et al. Prevalence and associated factors of subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis at the university hospital of Kinshasa[J]. BMC Rheumatol, 2019, 12(9): 37-38.
- [14] 高惠英,李双甜,温鸿雁,等. 血清表面活性蛋白 A 和 D 对类风湿关节炎及合并间质性肺病患者的动态观察及意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(4): 240-243.
- [15] 张志文,黄玉良,邬哲慧,等. 微创距下关节融合术治疗跟骨骨折所致距下关节创伤性关节炎的创伤程度及骨代谢评估[J]. 海南医学院学报, 2016, 10(22): 2555-2557.
- [16] 陈峰,尹东,韦建勋,等. DDH 合并 OA 患者血清及其滑膜组织中 SP、S100A12 的表达特点及意义[J]. 实用骨科杂志, 2020, 26(2): 128-131.
- [17] LIU X, ZHU Y, ZHENG W, et al. Antagonism of NK-1R using aprepitant suppresses inflammatory response in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 1628-1634.
- [18] 郭影,胡泽平,圣波,等. 肝细胞生长因子和生长分化因子-15 对慢性心力衰竭的诊断和预后价值[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(11): 1775-1780.
- [19] TANRIKULU O, SARIYILDIZ M A, BATMAZ I, et al. Serum GDF-15 level in rheumatoid arthritis: relationship with disease activity, and subclinical atherosclerosis[J]. Acta Reumatol Port, 2017, 12(1): 23-25.
- [20] DE GUADIANA ROMUALDO L G, MULERO M D R, OLIVO M H, et al. Circulating levels of GDF-15 and calprotectin for prediction of in-hospital mortality in COVID-19 patients: a case series[J]. J Infect, 2020, 12(8): 1256-1257.
- [21] ESALATMANESH K, FAYYAZI H, ESALATMANESH R, et al. The association between serum levels of growth differentiation factor-15 and rheumatoid arthritis activity[J]. Int J Clin Pract, 2020, 74(9): e13564.

(收稿日期:2020-10-19 修回日期:2021-04-16)