

• 论 著 •

基于决策曲线分析抗 RA33、IL-6 及 hs-CRP 水平 对类风湿关节炎治疗反应性的预测价值*

耿学丽¹, 赵春楠¹, 张泽智¹, 刘艳伶², 丁佩剑³

承德医学院附属医院: 1. 检验科; 2. 风湿免疫科; 3. 胃肠外科, 河北承德 067000

摘要:目的 基于决策曲线分析抗类风湿关节炎-33(抗 RA33)、白细胞介素-6(IL-6)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平对类风湿关节炎(RA)患者治疗反应性的预测价值。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 8 月该院收治的 102 例 RA 患者, 收集患者临床资料并检测其血清抗 RA33、IL-6 及 hs-CRP 水平。使用甲氨蝶呤与依那西普治疗半年后, 根据治疗反应性分为反应良好组与无反应组。采用 Pearson 相关分析 RA 患者抗 RA33、IL-6、hs-CRP 水平与 RA 疾病活动评分(DAS28)的相关性, 多因素 Logistic 回归分析 RA 患者治疗无反应的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 分析抗 RA33、IL-6、hs-CRP 在 RA 无反应中的效能。采用决策曲线分析抗 RA33、IL-6、hs-CRP 单独与联合预测 RA 患者治疗无反应的净收益情况。结果 治疗半年后, 反应良好和中度的患者共 80 例(反应良好组), 无效 22 例(无反应组)。反应良好组病程短于无反应组, DAS28 评分低于无反应组($P < 0.05$)。反应良好组血清抗 RA33、IL-6、hs-CRP 水平低于无反应组($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示, 血清抗 RA33、IL-6、hs-CRP 水平与 DAS28 评分均呈负相关($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, DAS28 评分及抗 RA33、IL-6、hs-CRP 水平为 RA 患者治疗无反应的影响因素($P < 0.05$)。ROC 曲线显示, 血清抗 RA33、IL-6、hs-CRP 单独及联合预测患者治疗无反应的曲线下面积分别为 0.729、0.814、0.831、0.948, 三者联合的预测价值更高。决策曲线分析显示, 在大多合理阈值范围内, 血清抗 RA33、IL-6、hs-CRP 联合预测对 RA 患者治疗反应性的总体净收益高于单独预测的净收益。结论 抗 RA33、IL-6、hs-CRP 水平与 RA 患者治疗反应性密切相关, 三者联合预测治疗无反应的临床价值及净收益较高。

关键词: 类风湿关节炎; 抗类风湿关节炎-33; 白细胞介素-6; 超敏 C 反应蛋白; 决策曲线; 治疗反应性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.12.005

中图法分类号: R593.2

文章编号: 1673-4130(2024)12-1431-05

文献标志码: A

Predictive value of anti-RA33, IL-6 and hs-CRP levels for treatment response in rheumatoid arthritis based on decision curve analysis*

GENG Xueli¹, ZHAO Chunnan¹, ZHANG Zezhi¹, LIU Yanling², DING Peijian³

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Rheumatology and Immunology;

3. Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of
Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China

Abstract: **Objective** To analyze the predictive value of anti-rheumatoid arthritis-33 (anti-RA33), interleukin-6 (IL-6) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels for treatment response in patients with rheumatoid arthritis (RA) based on the decision curve. **Methods** A total of 102 RA patients admitted to the hospital from January 2021 to August 2023 were selected. The clinical data of the patients were collected and their serum anti-RA33, IL-6 and hs-CRP levels were detected. After half a year of treatment with methotrexate and etanercept, the patients were divided into good response group and non-response group according to the treatment response. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the levels of anti-RA33, IL-6, hs-CRP and disease activity score 28 (DAS28) in RA patients. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of non-response in RA patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the efficacy of anti-RA33, IL-6 and hs-CRP in non-response to RA. The decision curve was used to analyze the net benefit of anti-RA33, IL-6 and hs-CRP alone or in combination to predict the non-response of RA patients to treatment. **Results** After half a year of treatment, 80

* 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(20200359)。

作者简介: 耿学丽, 女, 副主任技师, 主要从事检验医学相关研究。

patients had good or moderate response (good response group) and 22 patients had no response (non-response group). The course of disease in the good response group was shorter than that in the non-response group, and DAS28 score was lower than that in the non-response group ($P<0.05$). The levels of serum anti-RA33, IL-6 and hs-CRP in the good response group were lower than those in the non-response group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of serum anti-RA33, IL-6 and hs-CRP were negatively correlated with DAS28 score ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that DAS28 score, anti-RA33, IL-6 and hs-CRP levels were the influencing factors of non-response to treatment in RA patients ($P<0.05$). ROC curves showed that the area under the curve of serum anti RA33, IL-6, hs-CRP single and combined for predicting patients without reaction were 0.729, 0.814, 0.831, 0.948, and the combined prediction value was higher. The decision curve analysis showed that within the scope of the most reasonable threshold. The overall net benefit of serum anti-RA33, IL-6 and hs-CRP combined predicted treatment responsiveness in RA patients was higher than the net benefit predicted alone. **Conclusion** The levels of anti-RA33, IL-6 and hs-CRP are closely related to the treatment response of RA patients. The combination of the three has high clinical value and net benefit in predicting no response to treatment.

Key words: rheumatoid arthritis; anti-rheumatoid arthritis-33; interleukin-6; high-sensitivity C-reactive protein; decision curve; treatment response

类风湿关节炎(RA)是一种以多部位、多关节、小关节疼痛和关节功能不全为主要特征的自身免疫性疾病。发病初期以肢体小关节肿胀疼痛为主,随着病情的发展,可伴有滑膜炎,表现为关节畸形、晨僵等,并对患者产生了严重的影响^[1-2]。所以,加强对病情的监测有助于改善患者预后。RA33 作为近年来新发现的核糖核蛋白 A2,可以与 RA 自身抗体相互作用^[3-4]。白细胞介素-6(IL-6)是 B 细胞因子,能促进破骨细胞分化,使 RA 关节骨破坏加速,与 RA 发生发展关系密切^[5-6]。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)为肝脏合成的急性时相反应蛋白,当机体受到炎症刺激后水平快速升高,可作为评估炎症的重要指标^[7-8]。目前血清抗 RA33、IL-6 及 hs-CRP 与 RA 的相关研究较少。准确预估患者治疗反应性可辅助临床选择治疗方案与随访计划,决策曲线分析在这种需求下应运而生^[9],目前被应用于食管癌^[10]、乳腺癌^[11]等研究中,在 RA 中的研究少见。为此,本研究采用决策曲线分析血清抗 RA33、IL-6 及 hs-CRP 在 RA 患者中的表达,探究其对 RA 治疗反应性的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 8 月本院的 102 例 RA 患者为实验组,其中女 57 例,男 45 例;年龄 42~70 岁,平均(57.32±8.39)岁。选取同期在本院体检的 90 例体检健康者为对照组,其中女 53 例,男 37 例;年龄 44~72 岁,平均(57.29±8.03)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:经影像学检查确诊为 RA^[12];首次治疗。排除标准:关节骨折或病变患者;急慢性感染患者;合并恶性肿瘤患者;肝肾功能障碍患者;认知功能障碍患者;不配合治疗患者。

1.2 方法 患者口服上海上药信谊药厂有限公司生产的甲氨蝶呤 3 片,每周 1 次,注射 Boehringer In-

gelheim Pharma 生产的依那西普 25 mg,每周 2 次^[13]。持续治疗半年。血清检测:空腹状态下抽取静脉血 5 mL,使用离心机以 2 500 r/min 离心 20 min,取上清液于-70 ℃环境中待测;使用酶联免疫吸附试验检测抗 RA33 和 IL-6 水平,免疫比浊法检测 hs-CRP 水平,严格按照上海乐合生物科技有限公司生产的试剂盒中说明书操作。

1.3 治疗反应性评估 记录关节疼痛和肿胀程度,并依据疼痛次数、肿胀次数及红细胞沉降率为指标,计算 RA 疾病活动评分(DAS28)^[14]。与治疗前比较,治疗半年后 DAS28 评分下降>1.2 分为良好,下降在 0.6~1.2 分为中度,下降<0.6 分为无效;将治疗后反应良好和中度的患者记为反应良好组,治疗后反应无效的患者记为无反应组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行处理和分析。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;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析血清抗 RA33、IL-6 及 hs-CRP 水平与 DAS28 评分的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 RA 患者治疗无反应的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析抗 RA33、IL-6 及 hs-CRP 水平对 RA 患者治疗无反应的预测价值;采用决策曲线分析单独与联合预测 RA 患者治疗无反应的净收益情况。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 治疗半年后反应良好和中度的患者共 80 例(反应良好组),无效 22 例(无反应组)。反应良好组与无反应组性别、年龄、体重指数(BMI)、吸烟、饮酒比较,差异无统计学意义($P>0.05$);反应良好组病程短于无反应组,DAS28 评分低于无反应组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床资料比较(n 或 $\bar{x} \pm s$)

临床资料	反应良好组 ($n=80$)	无反应组 ($n=22$)	χ^2/t	P
男性	35	10	0.020	0.887
年龄(岁)	51.65±6.27	51.12±6.20	0.352	0.726
BMI(kg/m ²)	21.78±2.25	21.49±2.40	0.528	0.600
病程(年)	2.20±0.74	3.49±1.07	6.532	<0.001
吸烟	25	7	0.003	0.959
饮酒	20	6	0.047	0.829
DAS28 评分(分)	5.11±0.42	5.80±0.57	6.291	<0.001

2.2 两组血清抗 RA33、IL-6、hs-CRP 水平比较 反应良好组血清抗 RA33、IL-6、hs-CRP 水平低于无反应组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组血清抗 RA33、IL-6、hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	抗 RA33 (U/mL)	IL-6 (ng/mL)	hs-CRP (mg/L)
反应良好组	80	21.07±2.29	12.30±3.90	5.88±1.74
无反应组	22	25.36±4.32	28.15±8.57	9.64±2.40
t		6.276	12.569	8.230
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清抗 RA33、IL-6、hs-CRP 水平与 DAS28 评分的相关性 Pearson 相关分析显示,血清抗 RA33、IL-6、hs-CRP 水平与 DAS28 评分均呈负相关($P<0.05$),见表 3。

表 3 血清抗 RA33、IL-6、hs-CRP 水平与 DAS28 评分的相关性

指标	r	P
抗 RA33	-0.562	<0.001
IL-6	-0.611	<0.001
hs-CRP	-0.513	<0.001

2.4 影响 RA 患者治疗无反应的多因素 Logistic 回归分析 以治疗反应性(良好=0,无反应性=1)为因变量,上述差异有统计学意义的指标为自变量行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,DAS28 评分及抗 RA33、IL-6、hs-CRP 水平为 RA 患者治疗无反应的影响因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 影响 RA 患者治疗无反应的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
病程	0.129	0.127	1.039	0.313	1.138	0.857~1.409
DAS28 评分	0.661	0.164	16.169	<0.001	1.936	1.387~2.641
抗 RA33	0.715	0.156	20.915	<0.001	2.044	1.580~2.916
IL-6	0.573	0.163	12.370	<0.001	1.773	1.311~2.482
hs-CRP	0.640	0.177	13.063	<0.001	1.896	1.405~2.812

2.5 血清抗 RA33、IL-6、hs-CRP 对 RA 患者治疗无反应的预测价值 ROC 曲线结果显示,血清抗 RA33、IL-6、hs-CRP 单独及联合预测患者治疗无反应的曲线下面积(AUC)分别为 0.729、0.814、0.831、0.948,三者联合的预测价值高于单独预测。见表 5、图 1。

表 5 血清抗 RA33、IL-6 及 hs-CRP 对 RA 患者治疗无反应的预测价值

指标	AUC	SE	P	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)
抗 RA33	0.729	0.056	0.001	0.618~0.840	50.0	86.2
IL-6	0.814	0.057	<0.001	0.703~0.925	72.7	88.7
hs-CRP	0.831	0.057	<0.001	0.720~0.942	81.8	86.2
三者联合	0.948	0.024	<0.001	0.901~0.996	90.9	92.5

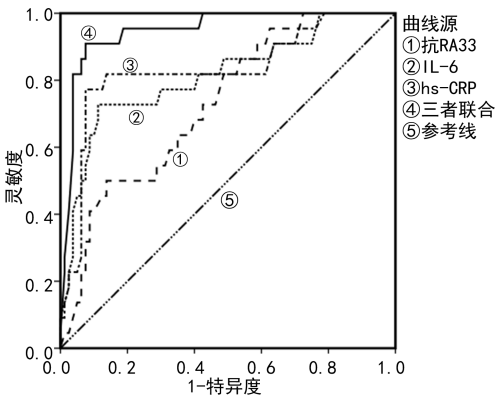


图 1 血清抗 RA33、IL-6、hs-CRP 预测 RA 患者治疗无反应的 ROC 曲线

2.6 血清抗 RA33、IL-6、hs-CRP 预测患者治疗反应性的决策曲线 结果显示,在大多合理阈值范围内,血清抗 RA33、IL-6 及 hs-CRP 联合预测对 RA 患者治疗反应性的总体净收益高于单独预测的净收益。见图 2。

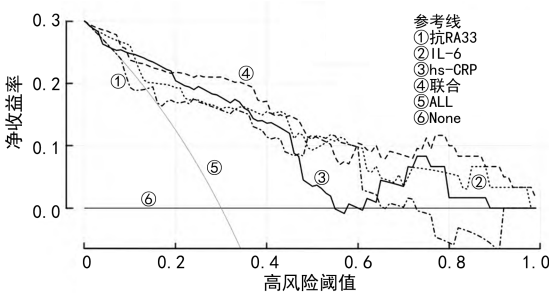


图 2 抗 RA33、IL-6、hs-CRP 预测治疗无反应的决策曲线

3 讨论

RA 是一种自身免疫性疾病,主要特点为关节破坏、炎症与软骨磨损,也可能伴有关节畸形、功能障碍。RA 病因未明,可能与遗传等因素有关^[15]。该病易反复发作且致残率高,尽管大多数患者可通过适当治疗获得较好预后,但随着时间推移,病情将变得更加严重,若不及时治疗会严重影响患者生活质量。寻

求能准确评估 RA 病情并预测疗效的生物标志物对改善患者预后意义重大。抗 RA33 抗体具有较高的稳定性,对疾病诊断有一定价值,但灵敏度较低,抗 RA33 抗体不仅在 RA 患者体内呈阳性,也可在混合性结缔组织中表现阳性^[16]。本研究显示,反应良好组血清抗 RA33 水平低于无反应组。骨破坏为 RA 发生发展的重要原因,RA 主要病理特征为骨侵蚀,成骨细胞活性被抑制,破骨细胞活性被增强,合理调整相关指标水平可以延缓骨破坏,提高患者预后^[17]。IL-6 为免疫调节网络中的关键因子,生物活性广泛。前期研究发现,RA 患者关节液、血清中 IL-6 水平升高可促进 IL-1 作用^[18]。本研究中无反应组血清 IL-6 水平高于反应良好组,提示炎症细胞因子水平与患者治疗反应性有关,炎症因子可促进 RA 病情进展。本研究发现,IL-6 水平升高是 RA 患者治疗无反应的危险因素,说明 IL-6 可作为预测 RA 患者治疗无反应的血清指标。IL-6 参与炎症及抗感染反应过程,与 RA 发生及转归密切相关,当其水平异常升高可参与 RA 免疫病理反应,加重患者关节损伤,能评估患者免疫状态、关节损伤程度^[19]。血清 hs-CRP 为炎症因子,水平升高提示机体存在慢性炎症或免疫性疾病。反应良好组血清 hs-CRP 水平低于无反应组,原因为 hs-CRP 能激活机体补体系统,进而释放大炎症介质与氧自由基,对炎症反应有加重作用,导致病情恶化而影响疗效。hs-CRP 还能提高巨噬细胞吞噬能力,对吞噬各种异物与抗原有加速作用,使机体免疫功能紊乱^[20]。本研究 hs-CRP 水平与 RA 患者 DAS28 评分呈负相关,也是患者治疗无反应的影响因素,进一步证实了血清 hs-CRP 水平与 RA 患者治疗效果有关。

ROC 曲线结果显示,抗 RA33、IL-6、hs-CRP 对治疗反应性预测的 AUC 分别为 0.729、0.814、0.831,联合预测的 AUC 为 0.948,说明上述指标预测 RA 治疗反应性具有明显效果,对临床用药并提高患者预后有重要意义^[21]。目前临床常通过 ROC 曲线计算 AUC 以估算预测模型,但该方式只考虑了模型精确度与特异度,没有考虑所带来的后续效应。而 AUC 与灵敏度呈正相关,但特异度不高,不能用于临床,且难以鉴别灵敏度与特异度均高的组合。在临床决策分析的理论中,可以通过引进一个损失函数来检验计算和推理的优劣。决策曲线分析法是一个既能满足临床实用性,又能满足临床实际需要的模型^[22]。本研究通过决策曲线分析发现,抗 RA33、IL-6 及 hs-CRP 联合检测具有较高的净收益,提示这 3 个标志物有良好临床应用价值。

综上所述,RA 患者血清中抗 RA33、IL-6、hs-CRP 水平与 DAS28 评分呈负相关,可能为 RA 治疗反应性的潜在评估指标。本研究不足的地方在于样本量较少,且为单中心研究,故研究结果有一定偏差,有待于后续工作中行更多平行、多中心的临床试验来

验证。

参考文献

- [1] BLACK R J, SUSAN L, JOANNA T, et al. Mortality estimates and excess mortality in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 62(11): 3576-3583.
- [2] RADU A F, BUNGAU S G. Management of rheumatoid arthritis: an overview[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2857.
- [3] CAPPELLI L C, BINGHAM C O, FORDE P M, et al. Anti-RA33 antibodies are present in a subset of patients with immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis[J]. *RMD Open*, 2022, 8(2): e002511.
- [4] 曾婷婷, 谭立明, 陈娟娟, 等. 类风湿关节炎患者检测血清 14-3-3 η 蛋白和自身抗体的临床意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(11): 1689-1693.
- [5] JARLBORG M, GABAY C. Systemic effects of IL-6 blockade in rheumatoid arthritis beyond the joints[J]. *Cytokine*, 2022, 149: 155742.
- [6] 蒋磊, 方兴刚, 兰培敏, 等. 类风湿关节炎患者肠道菌群分布及与血清炎症指标、免疫指标水平的关系[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(12): 1288-1292.
- [7] POPE J E, CHOY E H. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(1): 219-229.
- [8] 高利常, 安新, 徐彪. 类风湿关节炎患者血清 IL-32、hs-CRP 水平[J]. *中国热带医学*, 2017, 17(2): 188-189192.
- [9] VICKERS A J, HOLLAND F. Decision curve analysis to evaluate the clinical benefit of prediction models[J]. *Spine J*, 2021, 21(10): 1643-1648.
- [10] 黄晓雨, 陈其威, 叶静雅, 等. 基于决策曲线分析血清 IGF-1、IL-8 水平与不可切除食管癌患者诱导化疗序贯放疗预后的关系[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(4): 338-343.
- [11] 何英剑, 李晓婷, 范照青, 等. 应用决策曲线方法评价乳腺癌新辅助治疗后病理完全缓解的 MRI 早期预测模型[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(4): 260-263.
- [12] CUSH J J. Rheumatoid arthritis: early diagnosis and treatment[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2022, 48(2): 537-547.
- [13] VISMAN I M, BOERS M, VEDDER D, et al. Routine treatment of rheumatoid arthritis with biologics and targeted agents: changes in patients and their response over 15 years[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 14: 222207.
- [14] PISANIELLO H L, WHITTLE S L, LESTER S, et al. Using the derived 28-joint disease activity score patient-reported components (DAS28-P) index as a discriminatory measure of response to disease-modifying anti-rheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis[J]. *BMC Rheumatol*, 2022, 6(1): 67.
- [15] WU D, LUO Y H, LI T, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: focus on pathogenesis and treatment[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1051082.
- [16] 谭立明, 张倩, 卢晓霞, 等. Anti-MCV、14-3-3 η 蛋白和 anti-RA33 等在类风湿关节炎检测中的意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(19): 2411-2414. (下转第 1441 页)

- orities; lung cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(10):1563-1579.
- [2] WU F, WANG L, ZHOU C. Lung cancer in China: current and prospect[J]. *Curr Opin Oncol*, 2021, 33(1):40-46.
- [3] ZENG X, GUO F, OUYANG D. A review of the pharmacology and toxicology of aucubin[J]. *Fitoterapia*, 2020, 140(1):104443-104451.
- [4] 梅凡, 姚峰, 朱磊, 等. 桃叶珊瑚苷对肺癌细胞增殖、侵袭的抑制作用及对 TGF- β 1/SOX7 通路的影响[J]. *湖北中医药大学学报*, 2021, 23(4):10-14.
- [5] YI M, ZHENG X, NIU M, et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):28-38.
- [6] DERMANI F K, SAMADI P, RAHMANI G, et al. PD-1/PD-L1 immune checkpoint: potential target for cancer therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2):1313-1325.
- [7] XIA L, LIU Y, WANG Y. PD-1/PD-L1 blockade therapy in advanced non-small-cell lung cancer: current status and future directions[J]. *Oncologist*, 2019, 24(1):S31-S41.
- [8] GAO Z X, ZHANG Z S, QIN J, et al. Aucubin enhances the antitumor activity of cisplatin through the inhibition of PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Phytomedicine*, 2023, 112(1):1-11.
- [9] LIU N, WANG Y A, SUN Y, et al. Inhibition of aurora a enhances radiosensitivity in selected lung cancer cell lines [J]. *Respir Res*, 2019, 20(1):230-244.
- [10] 李修炜, 王记南, 张健. 基于 PAK6 和 Wnt/ β -catenin 信号通路的苦参碱对肺癌放疗敏感性的影响研究[J]. *中草药*, 2021, 52(2):447-453.
- [11] RYU H, KIM H J, SONG J Y, et al. A small compound KJ-28d enhances the sensitivity of non-small cell lung cancer to radio- and chemotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23):6026-6038.
- [12] BROWN S, BANFILL K, AZNAR M C, et al. The evolving role of radiotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Br J Radiol*, 2019, 92(1104):20190524.
- [13] KARTINI K, IRAWAN M A, SETIAWAN F, et al. Characteristics, isolation methods, and biological properties of Aucubin[J]. *Molecules*, 2023, 28(10):4154-4164.
- [14] SHAO M, KUANG Z, WANG W, et al. Aucubin exerts anticancer activity in breast cancer and regulates intestinal microbiota[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 16:4534411.
- [15] MA L, DIAO B, HUANG Z, et al. The efficacy and possible mechanisms of immune checkpoint inhibitors in treating non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor mutation [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(12):1314-1330.
- [16] TANG B, YAN X, SHENG X, et al. Safety and clinical activity with an anti-PD-1 antibody JS001 in advanced melanoma or urologic cancer patients[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):7-22.
- [17] AI L, XU A, XU J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: signaling, cancer, and beyond[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1248(1):33-59.
- [18] LIU Y, LIU X, ZHANG N, et al. Berberine diminishes cancer cell PD-L1 expression and facilitates antitumor immunity via inhibiting the deubiquitination activity of CSN5[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(12):2299-2312.
- [19] PAL S, YADAV P, SAINIS K B, et al. TNF- α and IGF-1 differentially modulate ionizing radiation responses of lung cancer cell lines[J]. *Cytokine*, 2018, 101(1):89-98.
- [20] ZHANG P, HE D, SONG E, et al. Celecoxib enhances the sensitivity of non-small-cell lung cancer cells to radiation-induced apoptosis through downregulation of the Akt/mTOR signaling pathway and COX-2 expression [J]. *PLoS One*, 2019, 14(10):e0223760.
- [21] ZHANG S R, ZHANG X C, LIANG J F, et al. Chalcemoracin inhibits cell proliferation and increases sensitivity to radiotherapy in human non-small cell lung cancer cells via inducing endoplasmic reticulum stress-mediated paraptosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(6):825-834.

(收稿日期:2023-12-12 修回日期:2024-04-26)

(上接第 1434 页)

- [17] KOMATSU N, TAKAYANAGI H. Mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis-immune cell-fibroblast-bone interactions[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(7):415-429.
- [18] YOKOTA K, SATO K, MIYAZAKI T, et al. Characterization and function of tumor necrosis factor and interleukin-6-induced osteoclasts in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(7):1145-1154.
- [19] PANDOLFI F, FRANZA L, CARUSI V, et al. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15):5238.
- [20] THOMPSON A E, POPE J E. The erratic C-reactive protein; a novel outcome measure for longitudinal disease activity in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2022, 40(7):1411-1416.
- [21] IBRAHIM S, SARHAT E. Evaluation of serum levels of interleukin-6, fetuin-a, lipocalin-2, and C-reactive protein in rheumatoid arthritis patients[J]. *Georgian Med News*, 2022, 331:42-45.
- [22] CHALKOU K, VICKERS A J, PELLEGRINI F, et al. Decision curve analysis for personalized treatment choice between multiple options[J]. *Med Decis Making*, 2023, 43(3):337-349.

(收稿日期:2023-12-22 修回日期:2024-03-22)