

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

刘素芳, 赵 阳, 贾 彬, 李俊芳 (邯郸市中心医院免疫科, 河北邯郸 056001)

摘要: **目的** 探讨类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者血清 Dickkopf-1 (DKK-1), 趋化因子 (chemokine, CCL) 21 水平与体液免疫指标的相关性。**方法** 选择 2018 年 3 月 ~ 2020 年 6 月邯郸市中心医院免疫科收治的 120 例 RA 患者 (RA 组) 和 117 例体检志愿者 (对照组), 根据 28 个关节疾病活动度 (disease activity score 28, DAS28) 评分将 RA 组分为低度组 (2.6 ~ 3.2 分, 38 例)、中度组 (3.3 ~ 5.1 分, 50 例) 和重度组 (> 5.1 分, 32 例)。检测血清 DKK-1, CCL21, 免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 M (IgM)、免疫球蛋白 E (IgE)、补体 C3 和补体 C4 水平。分析 DKK-1, CCL21 与 IgG, IgA, IgM, IgE, 补体 C3, 补体 C4 之间相关性。**结果** RA 组血清 DKK-1 (72.14 ± 15.26 pg/ml), CCL21 (285.16 ± 32.16 pg/ml), IgG (16.35 ± 4.56 g/L), IgA (3.65 ± 0.52 g/L) 和 IgM (1.95 ± 0.42 g/L) 水平高于对照组 (43.26 ± 7.46 pg/ml, 170.06 ± 20.41 pg/ml, 10.35 ± 1.65 g/L, 2.02 ± 0.24 g/L, 1.42 ± 0.39 g/L), 差异均有统计学意义 ($t=10.061 \sim 32.803$, 均 $P < 0.05$), 补体 C3 (1.05 ± 0.16 g/L) 和补体 C4 (0.15 ± 0.07 g/L) 水平低于对照组 (1.39 ± 0.25 g/L, 0.36 ± 0.11 g/L), 差异均有统计学意义 ($t=12.502, 17.579$, 均 $P < 0.05$)。重度组血清 DKK-1 (83.26 ± 3.09 pg/ml), CCL21 (310.06 ± 6.45 pg/ml), IgG (19.84 ± 0.68 g/L), IgA (4.14 ± 0.03 g/L) 和 IgM (2.28 ± 0.06 g/L) 水平高于中度组 (74.90 ± 6.59 pg/ml, 289.75 ± 12.54 pg/ml, 17.40 ± 2.11 g/L, 3.71 ± 0.26 g/L, 2.03 ± 0.16 g/L) 和轻度组 (59.15 ± 2.34 pg/ml, 258.15 ± 4.06 pg/ml, 12.03 ± 0.21 g/L, 3.16 ± 0.02 g/L, 1.57 ± 0.03 g/L), 差异均有统计学意义 ($t=6.322 \sim 162.999$, 均 $P < 0.05$); 补体 C3 和补体 C4 水平低于中度组 (1.18 ± 0.02 g/L vs 1.07 ± 0.05 g/L, 0.20 ± 0.01 g/L vs 0.16 ± 0.04 g/L) 和轻度组 (0.91 ± 0.02 g/L, 0.09 ± 0.01 g/L), 差异均有统计学意义 ($t=5.536 \sim 45.847$, 均 $P < 0.05$)。中度组血清 DKK-1, CCL21, IgG, IgA 和 IgM 水平高于轻度组 ($t=12.993 \sim 17.468$, 均 $P < 0.05$); 补体 C3 和补体 C4 水平低于轻度组 ($t=18.607, 10.527$, 均 $P < 0.05$), 差异均有统计学意义。RA 患者血清 DKK-1 和 CCL21 水平与 IgG, IgA 和 IgM 呈正相关 ($r=0.742 \sim 0.805$, 均 $P < 0.05$), 与补体 C3 和补体 C4 水平呈负相关 ($r=-0.736 \sim -0.744$, 均 $P < 0.05$), 各组之间的 IgE 差异均无统计学意义 ($F=0.869, P > 0.05$), DKK-1 和 CCL21 与 IgE 也无相关性 ($r=0.168, 0.203$, 均 $P > 0.05$)。**结论** RA 患者血清 DKK-1 和 CCL21 水平升高与 RA 疾病活动程度以及 IgG, IgA 和 IgM 增高与补体 C3 和 C4 消耗有关。

关键词: 类风湿关节炎; Dickkopf-1; 趋化因子; 体液免疫

中图分类号: R593.22; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 03-033-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.007

Study on the Correlation between Serum DKK-1, CCL21 and Humoral Immune Indexes in Patients with Rheumatoid Arthritis

LIU Su-fang, ZHAO Yang, JIA Bin, LI Jun-fang

(Department of Immunology, the Central Hospital of Handan City, Hebei Handan 056001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum Dickkopf-1 (DKK-1), chemokine (CCL21) and humoral immune indexes in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 120 RA patients (RA group) and 117 physical examination volunteers (control group) admitted to Department of Immunology, the Central Hospital of Handan City from March 2018 to June 2020 were selected. According to DAS28 scores, the RA group was divided into low-grade group (2.6~3.2 points, 38 cases) and moderate group (3.3 ~ 5.1 points, 50 cases) and severe group (> 5.1 points, 32 cases). Serum levels of DKK-1, CCL21, immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM), immunoglobulin E (IgE), complement C3 and complement C4 were detected. The correlation between DKK-1, CCL21 and IgG, IgA, IgM, IgE, complement C3 and complement C4 was analyzed. **Results** The serum levels of DKK-1 (72.14 ± 15.26 pg/ml), CCL21 (285.16 ± 32.16 pg/ml), IgG (16.35 ± 4.56 g/L), IgA (3.65 ± 0.52 g/L) and IgM (1.95 ± 0.42 g/L) in RA group were higher than those in control

基金项目: 河北省医学科学研究课题 (20200477); 河北省卫生健康委员会资助。

作者简介: 刘素芳 (1982-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 风湿免疫, E-mail: xf692602@21cn.com。

通讯作者: 李俊芳 (1967-), 女, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向: 风湿免疫。

group (43.26 ± 7.46 pg/ml, 170.06 ± 20.41 pg/ml, 10.35 ± 1.65 g/L, 2.02 ± 0.24 g/L, 1.42 ± 0.39 g/L), the differences were statistically significant ($t=10.061 \sim 32.803$, all $P < 0.05$), and the levels of complement C3 (1.05 ± 0.16 g/L) and complement C4 (0.15 ± 0.07 g/L) were lower than those in control group (1.39 ± 0.25 g/L, 0.36 ± 0.11 g/L), the differences were statistically significant ($t=12.502, 17.579$, all $P < 0.05$). The serum levels of DKK-1 (83.26 ± 3.09 pg/ml), CCL21 (310.06 ± 6.45 pg/ml), IgG (19.84 ± 0.68 g/L), IgA (4.14 ± 0.03 g/L) and IgM (2.28 ± 0.06 g/L) in severe group were higher than those in moderate group (74.90 ± 6.59 pg/ml, 289.75 ± 12.54 pg/ml, 17.40 ± 2.11 g/L, 3.71 ± 0.26 g/L, 2.03 ± 0.16 g/L) and mild group (59.15 ± 2.34 pg/ml, 258.15 ± 4.06 pg/ml, 12.03 ± 0.21 g/L, 3.16 ± 0.02 g/L, 1.57 ± 0.03 g/L), the differences were statistically significant ($t=6.322 \sim 162.999$, all $P < 0.05$), and the levels of complement C3 and complement C4 in severe group were lower than those in moderate group (1.18 ± 0.02 g/L vs 1.07 ± 0.05 g/L, 0.20 ± 0.01 g/L vs 0.16 ± 0.04 g/L) and mild group (0.91 ± 0.02 g/L, 0.09 ± 0.01 g/L), the differences were statistically significant ($t=5.536 \sim 45.847$, all $P < 0.05$). The serum levels of DKK-1, CCL21, IgG, IgA and IgM in moderate group were higher than those in mild group ($t=12.993 \sim 17.468$, all $P < 0.05$), and the levels of complement C3 and complement C4 were lower than those in mild group ($t=18.607, 10.527$, all $P < 0.05$), the differences were statistically significant, respectively. Serum DKK-1 and CCL21 levels in RA patients were positively correlated with IgG, IgA and IgM ($r=0.742 \sim 0.805$, all $P < 0.05$), and negatively correlated with complement C3 and complement C4 levels ($r=-0.736 \sim -0.744$, all $P < 0.05$). There was no significant difference in IgE between groups ($F=0.869, P > 0.05$), DKK-1 and CCL21 were not correlated with IgE ($r=0.168, 0.203$, all $P > 0.05$). **Conclusion** Serum DKK-1 and CCL21 levels were increased in RA patients, and the increase of DKK-1 and CCL21 levels were related to the activity of RA disease, the increase of IgG, IgA, IgM, and the depletion of complement C3 and C4.

Keywords: rheumatoid arthritis; Dickkopf-1; chemokine; humoral immune

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种自身免疫性疾病, 影响全球约 1% 的人口^[1], 以滑膜炎、血管翳形成、关节软骨和骨破坏为主要病理表现, 可导致慢性疼痛和功能障碍^[2]。现有研究显示 RA 患者普遍存在体液免疫功能异常, 体液免疫紊乱是 RA 发病的主要原因和关键环节^[3]。Dickkopf-1 (DKK-1) 是内源性 Wnt 信号通路拮抗剂, 可抑制成骨细胞分化, 促使破骨细胞生成, 导致骨量流失^[4], 参与类风湿关节炎发病过程^[5]。趋化因子 (chemokine, CCL) 21 是趋化因子家族成员, 可介导细胞间黏附和白细胞迁徙, 诱导免疫和炎症损伤, 现有研究结果表明 RA 患者外周血 CCL21 水平增高^[6], 提示 CCL21 参与 RA 发病。本研究通过检测 RA 患者血清 DKK-1, CCL21 水平以及免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig)、补体含量, 探讨其间关系, 旨在为临床诊治提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究获得邯郸市中心医院免疫科伦理委员会批准, 选择 2018 年 3 月 ~ 2020 年 6 月邯郸市中心医院免疫科收治的 120 例 RA 患者, 纳入标准: ①符合 RA 诊断和分类标准^[7]; ②本研究所需实验室检测项目结果完整; ③年龄 > 18 周岁。排除标准: ①强直性脊柱炎、骨关节炎、痛风、骨肿瘤; ②并发其它部位恶性肿瘤、心脑血管疾病; ③并发哮喘、过敏性鼻炎、自身免疫性肝病等其它自身免疫性疾病。根据 28 个关节疾病活动度 (DAS28) 评分分为低度组 (2.6 ~ 3.2 分, 38 例), 中度组 (3.3 ~ 5.1 分, 50 例) 和重度组 ($>$

5.1 分, 32 例)^[7]。低度组: 女性 25 例, 男性 13 例, 年龄 41 ~ 69 (56.35 ± 10.26) 岁, RA 病程 3 ~ 9 (6.65 ± 1.81) 年; 中度组: 女性 35 例, 男性 15 例, 年龄 36 ~ 71 (56.60 ± 10.19) 岁, RA 病程 5 ~ 12 (7.98 ± 2.21) 年; 重度组: 女性 22 例, 男性 10 例, 年龄 39 ~ 70 (56.12 ± 10.02) 岁, RA 病程 8 ~ 19 (10.65 ± 3.81) 年。另选择同期我院门诊体检的 117 例健康志愿者为对照组, 均排除骨创伤、骨关节炎以及风湿和类风湿疾病, 女性 75 例, 男性 42 例, 年龄 42 ~ 78 (56.85 ± 10.41) 岁。四组受试者均知情同意并签署同意书, 年龄、性别比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 意大利 BIOBASE2000 全自动酶免分析仪, CCL21 试剂盒 (上海蓝基生物科技有限公司, 批号 2633JK); DKK-1 试剂盒 (北京荣志海达生物科技有限公司, 批号 180513); IgA, IgG, IgM, IgE, 补体 C3, 补体 C4 试剂盒 (美国 Epitope Diagnostics 公司, 试剂盒批号 AM1805)。

1.3 方法 所有受试者均采集静脉血 3ml 注入干燥试管 (RA 患者入院第 2 天, 体检者体检当日), 血液自然凝固后离心 (转速 3 000r/min, 半径 15cm, 时间 5min), 留取血清备用。采用酶联免疫吸附试验检测血浆 DKK-1, CCL21 水平; 免疫透射比浊法检测血清 IgA, IgG, IgM, IgE, 补体 C3 和补体 C4。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.00 进行数据分析, K-S 法检验计量资料拟合优度, 连续性变量以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 性别以例表示, 分别采

用单因素方差分析(两两对比采用LSD-*t*检验), χ^2 检验。Pearson相关系数描述DKK-1, CCL21与IgG, IgA, IgM, IgE, 补体C3, 补体C4之间相关性, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 血清 DKK-1, CCL21 水平比较 见表1。RA

表1 各组血清 DKK-1, CCL21 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

项目	RA 组 (<i>n</i> =120)	轻度组 (<i>n</i> =138)	中度组 (<i>n</i> =150)	重度组 (<i>n</i> =132)	对照组 (<i>n</i> =117)	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
DKK-1	72.14 ± 15.26	59.15 ± 2.34	74.90 ± 6.59	83.26 ± 3.09	43.26 ± 7.46	105.665	0.000
CCL21	285.16 ± 32.16	258.15 ± 4.06	289.75 ± 12.54	310.06 ± 6.45	170.06 ± 20.41	96.351	0.000

2.2 免疫球蛋白和补体比较 见表2。RA患者血清IgG, IgA, IgM水平高于对照组($t=13.402$, 30.852 , 10.061 , 均 $P < 0.05$), 补体C3, 补体C4水平低于对照组($t=12.502$, 17.579 , 均 $P < 0.05$), IgE与对照组比较差异无统计学意义($t=0.148$, $P > 0.05$)。重度组血清IgG, IgA, IgM水平高于中度组和轻度组($t=9.296$, 6.322 , 8.451 ; 162.999 ,

组血清DKK-1, CCL21水平高于对照组($t=18.435$, 32.803 , $P < 0.05$)。重度组血清DKK-1, CCL21水平高于中度组和轻度组($t=6.709$, 8.461 ; 37.111 , 40.935 , 均 $P < 0.05$), 中度组血清DKK-1, CCL21水平高于轻度组($t=14.058$, 14.933 , 均 $P < 0.05$), 差异均有统计学意义。

67.177 , 64.106 , 均 $P < 0.05$), 补体C3, 补体C4水平低于中度组和轻度组($t=11.206$, 5.536 ; 44.909 , 45.847 , 均 $P < 0.05$), 中度组血清IgG, IgA, IgM水平高于轻度组($t=15.608$, 12.993 , 17.468 , 均 $P < 0.05$), 补体C3, 补体C4水平低于轻度组($t=18.607$, 10.527 , 均 $P < 0.05$), 差异均有统计学意义。

表2 各组免疫球蛋白和补体水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	RA 组 (<i>n</i> =120)	轻度组 (<i>n</i> =38)	中度组 (<i>n</i> =50)	重度组 (<i>n</i> =32)	对照组 (<i>n</i> =117)	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
IgA (g/L)	3.65 ± 0.52	3.16 ± 0.02	3.71 ± 0.26	4.14 ± 0.03	2.02 ± 0.24	53.261	0.000
IgM (g/L)	1.95 ± 0.42	1.57 ± 0.03	2.03 ± 0.16	2.28 ± 0.06	1.42 ± 0.39	69.652	0.000
IgG (g/L)	16.35 ± 4.56	12.03 ± 0.21	17.40 ± 2.11	19.84 ± 0.68	10.35 ± 1.65	42.135	0.000
IgE (mg/L)	163.68 ± 23.67	163.26 ± 22.11	163.32 ± 21.43	164.74 ± 20.40	163.23 ± 23.15	0.869	0.000
补体C3 (g/L)	1.05 ± 0.16	0.91 ± 0.02	1.07 ± 0.05	1.18 ± 0.02	1.39 ± 0.25	46.351	0.000
补体C4 (g/L)	0.15 ± 0.07	0.09 ± 0.01	0.16 ± 0.04	0.20 ± 0.01	0.36 ± 0.11	68.195	0.000

2.3 DKK-1, CCL21与体液指标的相关性 见表3。RA患者血清DKK-1, CCL21水平与IgG, IgA, IgM呈正相关($P < 0.05$), 与补体C3, 补体C4水平呈负相关($P < 0.05$), 与IgE无相关性($P > 0.05$)。

表3 DKK-1, CCL21与体液指标的相关性 (r , P)

项目	DKK-1		CCL21	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
IgA	0.742	0.000	0.805	0.000
IgM	0.753	0.000	0.769	0.000
IgG	0.795	0.000	0.752	0.000
IgE	0.168	0.625	0.203	0.547
补体C3	-0.740	0.000	-0.739	0.000
补体C4	-0.736	0.000	-0.744	0.000

3 讨论

体液免疫是人体免疫系统的主要分支, 主要通过浆细胞产生抗体发挥免疫保护作用机制, 体液免疫紊乱是RA发病的重要环节之一, 致病因子侵入

人体后, B细胞活化分泌大量抗体, 抗体与抗原结合形成免疫复合物沉积于关节引起一系列免疫反应, 引起组织损伤、滑膜增生及严重的破坏性关节炎^[8]。B淋巴细胞是细胞共刺激分子, 可通过促使机体产生针对自身抗原的抗体, 引起多种免疫球蛋白升高^[9], 还可激活补体系统, 并引起补体成分的消耗^[10]。现有研究显示免疫球蛋白升高的幅度与RA疾病的病程和严重程度有关^[3]。

本研究结果表明RA患者血清DKK-1水平高于对照组, 且DKK-1水平与RA疾病活动度有关, DKK-1是一种分泌型糖蛋白, 由成熟成骨细胞和骨细胞分泌, DKK-1通过与受体LRP5/6结合阻断Wnt/ β -catenin信号在细胞内传递, 具有调节细胞增殖、分化、迁移、胚胎发育、器官发生和体内平衡等多种生物学功能^[11]。DKK-1表达异常与多种疾病的发病和进展有关, 包括恶性肿瘤发病、侵袭、转移^[12]、动脉粥样硬化性脑血管疾病^[13]、脊椎关节病^[14]和类风湿关节炎^[5]。DKK-1作为Wnt/ β -catenin通路的关键调控因子, 通过抑制

Wnt/ β -catenin 信号通路,破坏成骨-破骨系统稳定性,促使成骨细胞生成减少,破骨细胞生成增多,加速骨细胞凋亡和坏死进程^[15],由此可见 DKK-1 参与了 RA 骨侵蚀这一重要过程。但是 DKK-1 是否与 RA 体液免疫异常有关尚不得知,本研究发现 RA 患者血清 IgG, IgA, IgM 水平增高,补体 C3, C4 水平降低, DKK-1 与 IgG, IgA, IgM 水平呈正相关,与补体 C3, C4 水平呈负相关,说明 DKK-1 参与 RA 体液免疫调节过程, DKK-1 含量增加可能导致了免疫球蛋白增加,补体消耗。现有研究显示外周循环血中 DKK-1 主要来源于血小板, DKK-1 含量增加可通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和蛋白激酶 1 (SGK-1) 激活辅助性 T 细胞 2 (Th2) 及其细胞因子的产生,进而调节免疫炎症反应^[16]。DKK-1 在调节性 T 细胞 (Treg) 中也有丰富的表达,参与自身免疫性结肠炎的免疫耐受过程,有趣的是 DKK-1 在这一过程中受有丝分裂原激活的蛋白激酶途径调控,不受经典的 Wnt/ β -catenin 途径调控^[17]。众所周知,在免疫反应中, T 细胞可释放淋巴因子刺激 B 细胞, B 细胞作出免疫应答分化为浆细胞和记忆 B 细胞,介导产生抗体,发挥体液免疫作用,由此可见 DKK-1 可能间接参与体液免疫调节过程。

本研究结果表明 RA 患者血清 CCL21 水平明显增高,且 CCL21 水平随着 RA 活动度的增加而升高,说明 CCL21 参与 RA 发病和进展。CCL21 定位于染色体 9p13,也称 TCA-4 和 6Ckine,其受体是 CCR7, CCR7 在树突状细胞、胸腺细胞、B 细胞和 T 细胞中表达,调控免疫细胞归巢,既维持适应性免疫系统的稳态,还可引起慢性炎症性疾病^[18]。CCL21 与细胞膜表面上的受体 CCR7 结合,激活 JNK 和 p38MAPK 等多种信号通路调节细胞生长、分化、凋亡和迁移过程,介导炎症反应和免疫损伤等病理过程^[19]。现有研究显示 CCL21/CCR7 轴不仅参与恶性肿瘤上皮间质转化、侵袭转移过程^[20],还参与软骨修复愈合过程^[21]以及 RA 关节炎症和骨侵蚀过程^[22]。本研究进一步相关分析发现 CCL21 与体液指标均存在相关性,说明 CCL21 具有调节 RA 体液免疫的作用。CCL21 可通过活化 T 细胞,募集 T 细胞、B 细胞、单核细胞和巨噬细胞诱导关节炎和骨侵蚀,并通过 PI3K, ERK 和 JNK 信号通路调节血管内皮生长因子表达,促使新生血管和血管翳形成,进而损伤骨关节,导致严重的疼痛、僵硬和活动障碍^[23]。CCL21 通过诱导 M1 细胞因子将幼稚 T 细胞分化为辅助性 T 细胞 17 (Th17),加速 RA 患者破骨细胞生成^[24]。由此推测 CCL21 可能通过调控 T 细胞分化和细胞免疫功

能,影响 RA 患者体液免疫系统。GPR174 参与 B 细胞分化和活化, CCL21 是 GPR174 的趋化受体, GPR174/ CCL21 可正向调控 B 细胞迁移,诱导体液免疫^[25],可见 CCL21 可能通过 GPR174/ CCL21 途径直接影响 RA 患者体液免疫过程。

综上, RA 患者血清 DKK-1, CCL21 水平均增高, DKK-1, CCL21 水平与 RA 疾病活动度有关, DKK-1, CCL21 可能直接或间接参与了 RA 患者体液免疫调控过程。本研究局限性在于尚不能直接证明 DKK-1, CCL21 在 RA 体液免疫调节的作用,其机制尚需进一步开展基础研究证实。

参考文献:

- [1] VAN DER WOUDE D, VAN DER HELM-VAN MIL 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.
- [2] 张微, 张润清, 于磊. 类风湿关节炎并发贫血女性患者血清铁蛋白检测的临床价值[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(2): 118-120, 124.
ZHANG Wei, ZHANG Runqing, YU Lei. Clinical value of serum ferritin detection in patients with rheumatoid arthritis complicated with anemia[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(2): 118-120, 124.
- [3] 詹泰河. 真实世界中血清 TNF- α 与 IL-6 在类风湿关节炎中的作用[D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
ZHAN Taihe. The role of serum TNF- α and IL-6 in rheumatoid arthritis in the real world [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2019
- [4] REINHOLD S, BLANKESTEIJN W M. Wnt/ β -Catenin inhibitor dickkopf 1[J]. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, 2019, 39(2): 121-123.
- [5] KLAVDIANOU K, LIOSSIS S N, SAKKAS L, et al. The role of Dickkopf-1 in joint remodeling and fibrosis: A link connecting spondyloarthropathies and scleroderma[J]. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2017, 46(4): 430-438.
- [6] 程瑞娟, 吴春玲, 肖卫国. 类风湿关节炎血清中 CCL19 和 CCL21 的表达水平与肺间质病变的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(1): 91-94.
CHENG Ruijuan, WU Chunling, XIAO Weiguo. Relationships between serum expression levels of CCL21 and CCL19 in rheumatoid arthritis and interstitial lung disease [J]. Chinese Journal of Immunology, 2018, 34(1): 91-94.
- [7] 邱贵兴. 类风湿关节炎的诊断与治疗骨科专家共识[J]. 中华骨科杂志, 2012, 32(12): 1184-1186.
QIU Guixing. Rheumatoid arthritis diagnosis and treatment of orthopedic experts consensus[J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2012, 32(12): 1184-1186.
- [8] 郭慧娟, 田冰超, 唐今扬, 等. 类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮及原发性干燥综合征肾损伤与体液免疫的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2020, 17(29): 115-118.

(下转第 52 页)