

广东省深圳地区类风湿关节炎患者血清 25- (OH) VitD3 水平及其受体基因 rs2228570 T/C 位点多态性的相关性研究

高柳冰¹, 郭玲玲², 郭燕妮², 杨荣志¹, 王兴煌¹, 林奎¹ [1. 深圳市中西医结合医院检验科, 广东深圳 518104; 2. 中国科学院大学深圳医院(光明)西院区检验科, 广东深圳 518106]

摘要: 目的 了解深圳地区类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者 25-羟基维生素 D3[25-(OH) VitD3] 水平及维生素 D 受体(VDR)基因 rs2228570 T/C 位点多态性, 并探讨其与 RA 发病之间的相关性。方法 选择 126 例 RA 患者作为 RA 组, 另选取 120 例健康体检者作为对照组。分别检测血清 25-(OH) VitD3 水平及 VDR 基因 rs2228570T/C 位点多态性。结果 RA 组血清 25-(OH) VitD3 水平 ($31.57 \pm 9.36 \text{ nmol/L}$) 明显低于对照组 ($65.92 \pm 14.57 \text{ nmol/L}$), 两者差异有统计学意义 ($t=9.1542$, $P=0.0137$), 其中 RA 组男性 ($42.16 \pm 11.75 \text{ nmol/L}$) 明显高于女性 ($27.50 \pm 8.12 \text{ nmol/L}$), 两者差异有统计学意义 ($t=6.1374$, $P=0.0209$), 而对照组男性 ($63.95 \pm 13.80 \text{ nmol/L}$) 略低于女性 ($66.58 \pm 15.09 \text{ nmol/L}$), 两者差异无统计学意义 ($t=0.9452$, $P=0.1295$)。RA 组高度活动组 25-(OH) VitD3 水平 ($19.37 \pm 5.82 \text{ nmol/L}$) 明显低于中度活动组 ($30.69 \pm 8.63 \text{ nmol/L}$), 而中度活动组明显低于低活动组 ($38.32 \pm 10.78 \text{ nmol/L}$), 不同组别间差异有统计学意义 ($F=17.9351$, $P=0.0082$)。RA 组 VDR 基因 rs2228570 T/C 位点 CC 基因型和 C 等位基因检出率 (41.27% 和 54.76%) 明显高于对照组 (17.50% 和 32.08%), 两者差异有统计学意义 ($\chi^2=6.0547$, 4.9752 , 均 $P<0.05$)。RA 组 VDR 基因 rs2228570 T/C 位点 CC 基因型和 C 等位基因检出率男性 (28.57% 和 44.29%) 明显低于女性 (46.15% 和 58.79%), 两者差异有统计学意义 ($\chi^2=3.9728, 3.1086$, 均 $P<0.05$)。RA 组 CC 基因型血清 25-(OH) VitD3 水平 ($18.95 \pm 4.59 \text{ nmol/L}$) 明显低于 TC 和 TT 基因型 ($38.62 \pm 11.03 \text{ nmol/L}$ 和 $41.98 \pm 11.92 \text{ nmol/L}$), 差异有统计学意义 ($t=5.0164 \sim 5.8126$, 均 $P<0.05$), 而 TC 和 TT 基因型之间差异无统计学意义 ($t=1.2068$, $P=0.1178$)。结论 广东深圳地区 RA 患者 25-(OH) VitD3 水平明显降低, 且 VDR 基因 rs2228570T/C 位点存在多态性分布, 与 25-(OH) VitD3 水平之间存在一定关系, 其中 CC 基因型可能是该地区 RA 发病的危险易感基因之一。

关键词: 类风湿关节炎; 25-羟基维生素 D3; 维生素 D 受体; 基因多态性

中图分类号: R593.22; Q786 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 03-010-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.03.003

Correlation Study of Serum 25- (OH) VitD3 Level and the Polymorphism of Its rs2228570 T/C in Patients with Rheumatoid Arthritis in Shenzhen

GAO Liu-bing¹, GUO Ling-ling², GUO Yan-ni², YANG Rong-zhi¹, WANG Xing-huang¹, LIN Kui¹

[1. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Guangdong Shenzhen 518104, China; 2. Department of Clinical Laboratory, West Wing, Shenzhen Hospital (Guangming) of University of Chinese Academy of Sciences, Guangdong Shenzhen 518106, China]

Abstract: Objective To investigate the level of 25-hydroxyvitamin D3[25-(OH) VitD3] and the polymorphism of the vitamin D receptor (VDR) gene RS2228570 T/C, and explore the correlation between it and the incidence of rheumatoid arthritis(RA) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in Shenzhen. **Methods** 126 patients with RA were selected as the RA group, and 120 healthy subjects were selected as the control group. The level of 25-(OH) VitD3 in serum and polymorphisms of rs2228570T/C site of VDR gene were detected. **Results** The level of 25-(OH) VitD3 in RA group ($31.57 \pm 9.36 \text{ nmol/L}$) was significantly lower than control group ($65.92 \pm 14.57 \text{ nmol/L}$), the difference was statistically significant ($t=9.1542$, $P=0.0137$). In RA group, males ($42.16 \pm 11.75 \text{ nmol/L}$) were significantly higher than females ($27.50 \pm 8.12 \text{ nmol/L}$), the difference was statistically significant ($t=6.1374$, $P=0.0209$). In control group, males ($63.95 \pm 13.80 \text{ nmol/L}$) were slightly lower than females ($66.58 \pm 15.09 \text{ nmol/L}$), with no statistically significant difference ($t=0.9452$, $P=0.1295$). The level of 25-(OH) VitD3 in the highly active RA group ($19.37 \pm 5.82 \text{ nmol/L}$) was significantly lower than moderately active RA group ($30.69 \pm 8.63 \text{ nmol/L}$), while the moderately active RA group was significantly lower than the low-active RA group ($38.32 \pm 10.78 \text{ nmol/L}$), with statistically significant differences between the different groups ($F=17.9351$, $P=0.0082$). The detection rate of VDR RS2228570

基金项目: 深圳市宝安区科技局基金项目 (2019JD221)。

作者简介: 高柳冰 (1983-), 男, 学士, 主管技师, 研究方向: 生化、免疫及分子生物学检验, E-mail: 13691994773@163.com。

T/C site CC genotype and C allele in RA group (41.27% and 54.76%) was significantly higher than control group (17.50% and 32.08%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=6.0547$, 4.975 2, all $P<0.05$). The detection rate of CC genotype and C allele of VDR RS2228570 T/C site CC in RA group males (28.57% and 44.29%) was significantly lower than females (46.15% and 58.79%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=3.972$ 8, 3.108 6, all $P<0.05$). In RA group, the level of 25- (OH) VitD3 of CC genotype (18.95 ± 4.59 nmol/L) was significantly lower than TC and TT genotypes (38.62 ± 11.03 nmol/L and 41.98 ± 11.92 nmol/L), and the difference was statistically significant ($t=5.016$ 4~5.812 6, all $P<0.05$), while the difference between TC and TT genotypes was not statistically significant ($t=1.206$ 8, $P=0.117$ 8). **Conclusion** The level of 25- (OH) VitD3 was significantly decreased in RA patients in Shenzhen, Guangdong, and there was a polymorphic distribution of VDR gene rs2228570T/C, which was related to the level of 25- (OH) VitD3 to a certain extent. CC genotype may be one of the risk susceptibility genes for RA in this area.

Keywords: rheumatoid arthritis; 25-hydroxyvitamin D3; vitamin D receptor; gene polymorphism

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是以关节、骨及滑膜慢性炎症为主的一种自身免疫性疾病, 其病因和发病机制至今尚未十分阐明, 多数学者认为 RA 由遗传、环境、激素及感染等多种因素共同作用所致的, 其中遗传因素在 RA 发病过程中发挥了重要的作用, 约 53%~60% RA 发病是由遗传因素所引起的^[1-3]。随着全基因组研究发现, RA 是一种多基因遗传性疾病, 与多基因突变有关。有研究表明, 维生素 D (vitamin D, VitD) 受体 (vitamin D receptor, VDR) 基因多个位点突变与 RA 发病有关, 且 VDR 基因突变可能影响 25- (OH) VitD3 水平表达或改变其结构, 且不同地区人群因遗传背景、环境、生活条件及习惯等因素不同而造成 25- (OH) VitD3 水平及 VDR 基因多个位点突变分布具有地域和种族性差异^[4-7], 虽然国内一些地区已有相关研究报道, 但至今未见深圳地区相关报道。本研究对深圳地区 RA 患者和健康人群血清中 25- (OH) VitD3 水平及 VDR 基因 rs2228570 T/C 位点多态性进行了对比研究分析, 探讨其与 RA 发病之间的相关性, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 6 ~ 12 月期间来深圳市中西医结合医院和中国科学院大学深圳医院 (光明) 西院区门诊和住院就诊并确诊为 RA 患者 126 例为 RA 组, 其中男性 35 例, 女性 91 例, 年龄 26~57 岁, 平均年龄 32.85 ± 8.73 岁。所有患者均符合 RA 诊断标准, 排除其他自身免疫性疾病, 并根据 RA 疾病活动度评分 (DSA28) 对患者进行分期^[8], 其中轻度活动组 47 例 (DSA28<3.2), 中度活动组 52 例 ($3.2< \text{DSA28} < 5.1$), 高度活动组 30 例 (DSA28>5.1)。纳入标准: ①符合《类风湿关节炎诊断治疗指南》^[8]中的诊断标准; ②初诊病例; ③未使用抗风湿药; ④医院伦理委员会同意批准; ⑤患者及家属签署知情同意书。排除标准: ①长期卧床或长期未接受阳光照射者; ②饮食不能正常进行者; ③伴发肿瘤、肝、肾及糖尿病者; ④ RA 病情加重或并发严重并

发症或疾病需采取非常规治疗者; ⑤近期服用维生素 D 类似物者; ⑥不配合者。并选取同期来院体检的健康非 RA 人群 120 例, 其中男性 30 例, 女性 90 例, 年龄 24~55 岁, 平均年龄 31.45 ± 6.62 岁。确保两组性别、年龄及种族比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 仪器与试剂 c8000 全自动化学发光免疫分析仪由罗氏公司提供; DNA 提取试剂盒由深圳亚能生物技术有限公司提供; Cobas-480 PCR 分析仪由瑞士罗氏公司提供; 25- (OH) -VitD3 试剂盒由广州菲康生物技术有限公司提供。

1.3 方法

1.3.1 标本采集: 采集清晨空腹 2 ~ 3ml 静脉血于 EDTA-K₂ 抗凝管内, 混匀用作 DNA 提取, 另采集 2~3ml 静脉血于无抗凝剂的干燥管内, 分离血清用作 25-(OH)VitD3 水平测定。

1.3.2 25- (OH) VitD3 水平测定: 运用化学发光免疫法对血清中 25- (OH) VitD3 水平进行检测, 严格按照仪器、试剂说明书进行, 由同一专业人员成批检测。

1.3.3 DNA 提取: 用 DNA 提取试剂盒提取血浆中的基因组 DNA, 并采用分光光度计定量, 琼脂糖凝胶电泳质检, 合格后的 DNA 将浓度调整到 $50\text{ng}/\mu\text{l}$, 于 -20°C 储存备用。

1.3.4 VDR 基因 rs2228570 位点多态性分析: 采用聚合酶链反应 - 限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 法对 IL-17 rs763780 基因多态性进行检测, 具体操作参照有关文献^[9]。

1.4 统计学分析 采用 GraphPad Prism 5 软件, 计量资料以平均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分率 (%) 表示, 两组比较采用 χ^2 检验, 多组间比较采用方差检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 25- (OH) VitD3 水平比较 RA 组血清 25- (OH) VitD3 水平 (31.57 ± 9.36 nmol/L) 明显

低于对照组 ($65.92 \pm 14.57 \text{ nmol/L}$), 两者差异有统计学意义 ($t=9.1542, P=0.0137$), 其中 RA 组男性 ($42.16 \pm 11.75 \text{ nmol/L}$) 明显高于女性 ($27.50 \pm 8.12 \text{ nmol/L}$), 两者差异有统计学意义 ($t=6.1374, P=0.0209$), 而对照组男性 ($63.95 \pm 13.80 \text{ nmol/L}$) 略低于女性 ($66.58 \pm 15.09 \text{ nmol/L}$), 两者差异无统计学意义 ($t=0.9452, P=0.1295$)。

2.2 不同严重程度 RA 患者 25-(OH) VitD3 水平比较 高度活动组 25-(OH) VitD3 水平 ($19.37 \pm 5.82 \text{ nmol/L}$) 明显低于中度活动组 ($30.69 \pm 8.63 \text{ nmol/L}$), 而中度活动组明显低于低活动组 ($38.32 \pm 10.78 \text{ nmol/L}$), 不同严重程度间差异有统计学意义 ($F=17.9351, P=0.0082$)。

2.3 两组 VDR 基因 rs2228570 T/C 位点基因型和等位基因检出率比较 见表 1。RA 组 VDR 基因 rs2228570 T/C 位点 CC 基因型和 C 等位基因检出率明显高于对照组, 两组差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

表 1 两组 VDR 基因 rs2228570 T/C 位点基因型和等位基因检出率比较 [$n(\%)$]

基因类别		RA 组 ($n=126$)	对照组 ($n=120$)	χ^2	P
基因型	TT	40 (31.75)	64 (53.33)	4.629 4	0.029 5
	TC	34 (26.98)	35 (29.17)	1.385 2	0.107 3
	CC	52 (41.27)	21 (17.50)	6.054 7	0.021 6
等位基因	T	114 (45.24)	163 (67.92)	3.160 3	0.034 9
	C	138 (54.76)	77 (32.08)	4.975 2	0.025 1

2.4 RA 组不同性别 VDR 基因 rs2228570 T/C 位点基因型和等位基因检出率比较 见表 2。RA 组 VDR 基因 rs2228570 T/C 位点 CC 基因型和 C 等位基因检出率男性明显低于女性, 两者差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

表 2 RA 组不同性别 VDR 基因 rs2228570 T/C 位点基因型和等位基因检出率比较 [$n(\%)$]

基因类别		男 ($n=35$)	女 ($n=91$)	χ^2	P
基因型	TT	14 (40.00)	26 (28.57)	3.528 6	0.032 6
	TC	11 (31.43)	23 (25.27)	2.104 9	0.041 7
	CC	10 (28.57)	42 (46.15)	3.972 8	0.030 5
等位基因	T	39 (55.71)	75 (41.21)	2.502 1	0.039 2
	C	31 (44.29)	107 (58.79)	3.108 6	0.035 8

2.5 RA 组不同基因型 25-(OH) VitD3 水平比较 CC 基因型血清 25-(OH) VitD3 水平 ($18.95 \pm 4.59 \text{ nmol/L}$) 明显低于 TC 和 TT 基因型 ($38.62 \pm 11.03 \text{ nmol/L}$ 和 $41.98 \pm 11.92 \text{ nmol/L}$), 差异有统计学意义 ($t=5.016 4, 5.812 6, P=0.025 9, 0.023 6$), 而 TC 和 TT 基因型之间

差异无统计学意义 ($t=1.206 8, P=0.117 8$)。

3 讨论

RA 是以炎性滑膜炎为主要特征的一种最为常见的自身免疫性疾病, 主要病理变化为滑膜细胞增生、间质大量炎性细胞浸润、微血管新生及血管翳形成, 当累及关节软骨和骨质时, 导致关节畸形和强直, 引起关节功能丧失, 致残率高达 15%, 是引起丧失劳动力和致残的主要原因之一。全球 RA 发病率约为 0.5%~2%, 而我国约为 3%~5%, 且呈逐年上升趋势, 好发于女性, 约为男性的 2~3 倍, 任何年龄均可发病, 好发于 25~50 岁。RA 病因及发病机制目前尚未完全明确, 且无有效的治疗方法, 为全球最难治的病种之一^[10-12]。因此, 探索新的 RA 诊断标记物及发病机制对 RA 的诊断、治疗及预防具有重要意义。

VitD 是一类具有生物活性的脂溶性类固醇衍生物, 其除了能够增强巨噬细胞趋化和吞噬能力, 强化单核细胞、中性粒细胞及其它细胞的抗菌肽活性, 提高 RA 患者对病原微生物的抵御能力外, 还可调控巨噬细胞、树突状细胞、T 和 B 淋巴细胞等的生长和分化, 发挥免疫调节和抗炎活性^[13-15]。而 25-(OH) VitD3 是 VitD 在血液循环中的主要存在形式, 是评价 VitD 营养和功能状态的最好指标。有研究表明, RA 患者 25-(OH) VitD3 水平明显降低, 可能在 RA 发生和发展中发挥着重要的作用^[16-17]。本研究结果显示, 深圳地区 RA 血清 25-(OH) VitD3 水平明显低于对照组 ($P<0.05$), 与有关文献研究的结论一致^[5, 11, 14, 16-17], 但不同机构研究结果存在一定差异, 有些相差甚远, 这可能与不同地区人群的生活环境、习惯、矿物及阳光照射等诸多因素不同有关。同时结果还显示, RA 女性患者 25-(OH) VitD3 水平降低较男性患者更加明显 ($P<0.05$), 这说明了女性 RA 的发病率为为什么比男性高的原因。此外, 25-(OH) VitD3 水平随 RA 患者病情严重程度的加重而出现明显降低 ($P<0.05$), 这表明了 25-(OH) VitD3 表达水平可能与 RA 的发生以及病情的发展有关。因此, 加强不同地区人群血清中 25-(OH) VitD3 水平监测, 对 RA 诊断、治疗及预防具有一定参考价值。

RA 患者因关节长期存在炎症和遭受破坏, 有较高的发病率和高致残率, 严重影响患者的生活质量和劳动能力。RA 病因和发病机制十分复杂, 随着遗传基因位点突变检测技术的不断深入研究发现, RA 发病与多种基因多个位点突变存在密切关系, 且不同地区人群同种基因同一个位点突变分布存在区域性和种族性差异^[4-5, 7, 9, 18-19]。本研究结果显示, 深圳地区 RA 组 VDR 基因 rs2228570 T/C 位

点 CC 基因型和 C 等位基因检出率明显高于对照组 ($P<0.05$), 与 SONG 等^[9, 19-20]研究的结论基本一致, 这表明 VDR 基因 rs2228570 T/C 位点突变可能与 RA 发病有密切关系, 其中 CC 基因型可能是深圳地区 RA 发病的易感危险基因, 但与 TIZAOUI 等^[21]研究的结论不一致, 这表明了 VDR 基因 rs2228570 T/C 位点突变多态性分布存在地域性和种族性差异。同时结果还显示, RA 组女性 CC 基因型和 C 等位基因检出率明显高于男性 ($P<0.05$), 这说明了女性体内 VDR 基因 rs2228570 T/C 位点可能更容易发生突变, 这也可能是女性 RA 患病率为什么比男性高的一个原因。此外, 结果显示 RA 组 CC 基因型 25-(OH) VitD3 水平明显低于其它基因型 ($P<0.05$), 这可能与 VDR 基因 rs2228570 T/C 位点突变可能影响 25-(OH) VitD3 水平表达或改变其结构等有关, 这为进一步研究 RA 发病机制、RA 靶向治疗药物的研发提供了新的方向, 具体作用机制有待深入研究。

综上所述, 深圳地区 RA 患者 25-(OH) VitD3 水平明显降低, 女性尤为明显, 且与 RA 患者病情严重程度有关。同时 RA 患者 VDR 基因 rs2228570 T/C 位点突变呈多态性分布, 其中 CC 基因型可能是本地区 RA 发病的危险易感基因之一。因此, 加强不同地区 25-(OH) VitD3 水平及其受体基因 rs2228570 T/C 位点突变分析, 为 RA 诊断、病情判断、治疗及预防提供更为科学的参考依据。

参考文献:

- [1] 陈建芸, 廖海平, 孙朝晖, 等. 类风湿性关节炎患者血清 RA-CP, 抗 CCP 抗体及 RF 检测对 RA 的实验诊断意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(5): 38-40, 50. CHEN Jianyun, LIAO Haiping, SUN Chaohui, et al. Significance of the detection of RA-CP, anti-CCP antibody and RF in the laboratory diagnosis of rheumatoid arthritis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(5): 38-40, 50.
- [2] 管晓龙, 周莹, 殷茵, 等. 类风湿关节炎患者滑膜组织自身抗原及瓜氨酸化修饰的质谱鉴定 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(22): 2689-2692. GUAN Xiaolong, ZHOU Ying, YIN Yin, et al. Identification of synovial tissue autoantigens and the citrulline modification of rheumatoid arthritis patients by mass spectrometry [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2020, 41(22): 2689-2692.
- [3] EPP BOSCHMANN S, GOELDNER I, TUON F F, et al. Mannose-binding lectin polymorphisms and rheumatoid arthritis: A short review and meta-analysis [J]. Molecular immunology, 2016, 69: 77-85.
- [4] 夏燕, 宋敬丽, 冯佳, 等. STAT4 基因 rs7574865 位点多态性与武陵山地区类风湿性关节炎具有相关性 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(9): 829-833. XIA Yan, SONG Jingli, FENG Jia, et al. STAT4 rs7574865 polymorphism is associated with the susceptibility of rheumatoid arthritis in Wuling mountain area [J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2018, 34(9): 829-833.
- [5] 魏巍, 张伟, 吴国志, 等. 血清 25-(OH)D 水平及 VDR 基因多态性与类风湿性关节炎骨侵蚀的关系探讨 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(7): 992-995, 1000. WEI Wei, ZHANG Wei, WU Guozhi, et al. Relationship among serum 25-(OH) D level, VDR gene polymorphism, and bone erosion in patients with rheumatoid arthritis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2020, 26(7): 992-995, 1000.
- [6] 孙庆庆, 张伟, 张莉娜, 等. 类风湿性关节炎基因-基因交互作用研究进展 [J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(7): 871-876, 880. SUN Qingqing, ZHANG Wei, ZHANG Lina, et al. A review of gene-gene interaction studies in rheumatoid arthritis [J]. Chinese Journal of Disease Control & Prevention, 2019, 23(7): 871-876, 880.
- [7] 邓燕群, 刘翠玉, 尹志华, 等. 类风湿关节炎患者血清中 IL-17 表达及 IL-17 F 基因位点 rs763780 多态性分析 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(2): 222-225. DENG Yanqun, LIU Cuiyu, YIN Zhihua, et al. Expression of IL-17 in serum and polymorphism analysis of IL-17 F gene locus rs763780 in patients with rheumatoid arthritis [J]. Chinese Journal of Immunology, 2020, 36(2): 222-225.
- [8] 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. Chinese Rheumatology Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis [J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2010, 14(4): 265-270.
- [9] 黄莹. 维生素 D 受体基因多态性与湖南汉族人群 RA 患者的相关性 [D]. 长沙: 中南大学, 2013. HUANG Ying. Associations of vitamin D receptor gene polymorphisms with RA in the Han population of Hunan in China [D]. Changsha: Central South University, 2013.
- [10] KARLSON E W, VAN SCHAARDENBURG D, VAN DER HELM-VAN MIL A H. Strategies to predict rheumatoid arthritis development in at-risk populations [J]. Rheumatology, 2016, 55(1): 6-15.
- [11] 黄强, 马大庆, 杨晓路. 类风湿关节炎患者血清 VEGF 与 25-(OH)D 水平的影响因素及临床预防研究 [J]. 中国预防医学杂志, 2020, 21(5): 518-522. HUANG Qiang, MA Daqing, YANG Xiaolu. Serum levels of VEGF and 25-(OH) D in patients with rheumatoid arthritis [J]. China Preventive Medicine, 2020, 21(5): 518-522.
- [12] 赵芳芳. 1, 25 (OH) 2D3 对类风湿关节炎成纤维滑膜细胞 IL-22 介导的破骨细胞形成可能机制的研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2017. ZHAO Fangfang. Explorer the formation of osteoclasts and mechanisms of 1, 25 -dihydroxy vitamin D3 to fibroblast-like synoviocytes of IL-22-mediated rheumatoid arthritis [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2017.