

# 血清 microRNA-337 表达水平对自拟强肾健脾通络汤方剂治疗早期糖尿病肾病获益的诊断价值研究

刘红梅, 张月, 刘晓曼, 安致稳, 王倩 (唐山市中医医院, 河北唐山 063000)

**摘要:** 目的 探究血清 microRNA-337 (miR-337) 表达水平对自拟强肾健脾通络汤方剂治疗早期糖尿病肾病获益的诊断价值研究。方法 选择 2017 年 4 月~2018 年 11 月在唐山市中医医院就诊的 136 例早期糖尿病肾病患者作为研究对象, 根据治疗获益分为预后良好组 ( $n=84$ ) 和预后不良组 ( $n=52$ ), 用实时荧光定量 PCR 法 (RT-qPCR) 检测血清 miR-337 水平, 并分析其与治疗获益的关系。结果 RT-qPCR 结果显示, 预后良好组治疗后 miR-337 水平低于预后不良组, 差异有统计学意义 ( $t=8.072, P=0.000$ )。Logistic 回归分析结果显示, 高水平的估算肾小球滤过率 (eGFR) 是治疗获益的独立保护因素 (OR=0.856, 95% CI: 0.792~0.925,  $P=0.000$ ), 高水平的血肌酐 (Scr) (OR=1.052, 95% CI: 1.008~1.097,  $P=0.019$ )、尿清蛋白/肌酐比值 (UACR) (OR=1.011, 95% CI: 1.003~1.019,  $P=0.005$ ) 和 miR-337 (OR=10.134, 95% CI: 2.993~34.315,  $P=0.000$ ) 是治疗获益的独立危险因素。限制性立方样条拟合 Logistic 回归分析结果显示, miR-337 与治疗获益呈线性关系 (非线性检验  $\chi^2=0.76, P=0.382$ )。结论 血清 miR-337 表达水平对自拟强肾健脾通络汤方剂治疗早期糖尿病肾病获益有一定诊断价值。

**关键词:** 微 RNA-337; 自拟强肾健脾通络汤; 早期糖尿病肾病; 治疗获益; 诊断价值

中图分类号: R587.2; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 03-014-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.03.004

## Study on the Diagnostic Value of Serum microRNA-337 Expression Level in the Benefit of Self-made Qiangshen Jianpi Tongluo Decoction in the Treatment of Early Diabetic Nephropathy

LIU Hong-mei, ZHANG Yue, LIU Xiao-man, AN Zhi-wen, WANG Qian

(Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei Tangshan 063000, China)

**Abstract: Objective** To explore the diagnostic value of serum microRNA-337 (miR-337) expression level on the benefit of self-made Qiangshen Jianpi Tongluo Decoction in the treatment of early diabetic nephropathy. **Methods** 136 patients with early diabetic nephropathy who were treated in Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine from April 2017 to November 2018 were selected as the research objects. According to the benefits of treatment, they were divided into good prognosis group ( $n=84$ ) and poor prognosis group ( $n=52$ ). Serum miR-337 level was detected by real-time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR) and its relationship with therapeutic benefit was analyzed. **Results** RT-qPCR results showed that the level of miR-337 after treatment in the good prognosis group was lower than that in the poor prognosis group ( $t=8.072, P=0.000$ ). Logistic regression analysis showed that the high level of estimated glomerular filtration rate (eGFR) (OR=0.856, 95% CI:0.792~0.925,  $P=0.000$ ) was an independent protective factor for the benefit of treatment, high levels of serum creatinine (Scr) (OR=1.052, 95% CI:1.008~1.097,  $P=0.019$ ), urine albumin/creatinine ratio (UACR) (OR=1.011, 95% CI:1.003~1.019,  $P=0.005$ ) and miR-337 (OR=10.134, 95% CI:2.993~34.315,  $P=0.000$ ) were independent risk factors for the benefit of treatment. Restricted cubic spline fitting Logistic regression analysis showed that miR-337 had a linear relationship with the benefit of treatment (non-linear test  $\chi^2=0.76, P=0.382$ ). **Conclusion** The expression level of serum miR-337 has certain diagnostic value for the benefit of self-made Qiangshen Jianpi Tongluo Decoction in the treatment of early diabetic nephropathy.

**Keywords:** microRNA-337; self-made Qiangshen Jianpi Tongluo Decoction; early diabetic nephropathy; treatment benefit; diagnostic value

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 可进展为终末期肾脏病, 严重威胁着人们的生命安全<sup>[1-3]</sup>, 及早治疗可在一定程度上抑制其进展<sup>[4]</sup>。目前,

临床主要应用降糖、降压、降脂等药物延缓糖尿病肾病进展, 但对于降低微量蛋白尿的效果有限<sup>[5-6]</sup>。中医对糖尿病肾病的治疗有独到见解, 可控制患者

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2020385)。

作者简介: 刘红梅 (1987-), 女, 硕士, 主治中医师, 主要从事糖尿病及糖尿病肾病的治疗及科研工作, E-mail: mmm95113@163.com。

病情,并改善相关指标水平<sup>[7-9]</sup>。本研究用自拟强肾健脾通络汤治疗早期糖尿病肾病,效果显著,但仍有部分患者对治疗不敏感,因此,及早评价治疗获益尤为重要。微RNA-377 (microRNA-377, miR-377)可通过调控炎症因子水平损伤糖尿病肾病大鼠肾脏足细胞<sup>[10]</sup>,其水平与肾脏损伤有关,或可反映治疗获益情况。目前,鲜有研究分析miR-377对糖尿病肾病治疗获益的诊断价值。本研究主要分析miR-377评价自拟强肾健脾通络汤方剂治疗早期糖尿病肾病获益的价值。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2017年4月~2018年11月在唐山市中医医院就诊的136例早期糖尿病肾病患者作为研究对象,年龄33~69(46.80±7.14)岁,男性75例,女性61例。纳入标准:诊断符合《糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)》<sup>[11]</sup>和《糖尿病肾病中医防治指南》<sup>[12]</sup>,临床分期为Ⅲ期,签署知情同意书。排除标准:认知功能障碍或伴精神疾病,严重心、肝、肺等脏器功能异常,伴感染性疾病,妊娠期或哺乳期妇女,对本研究药物过敏或退出研究。根据治疗获益分为预后良好组( $n=84$ )和预后不良组( $n=52$ )。两组的年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、病程和吸烟史比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。本研究经唐山市中医医院医学伦理委员会批准。

表1 两组基线资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

类别	预后良好组 ( $n=84$ )	预后不良组 ( $n=52$ )	$t/\chi^2$	$P$
年龄(岁)	47.35±6.81	45.92±7.62	1.131	0.260
男性	46	29	0.013	0.909
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.76±3.81	25.74±4.45	0.032	0.974
病程(年)	7.08±1.27	6.96±1.20	0.554	0.581
吸烟	41	27	0.125	0.724

1.2 试剂与仪器 TAKARA 9108 RNAiso Plus 9108 trizol RNA, 6011A PrimeScript™ 1st Strand cDNA Synthesis Kit(日本TAKARA公司);紫外分光光度计(上海光学仪器五厂有限公司);PCR仪(美国Bio-Rad公司),miR-377及内参U6引物(上海吉玛制药技术有限公司)。

## 1.3 方法

1.3.1 治疗方案:给予常规治疗,包括饮食、运动干预,降糖、降压和降脂治疗等。在常规治疗基础上给予自拟强肾健脾通络汤治疗。自拟强肾健脾通络汤组方:黄芪15g,党参10g,白术10g,益智仁15g,芡实10g,金樱子10g,菟丝子10g,水蛭3g,桃仁10g,甘草6g。上述药物煎服,每天早、

晚各服用1次,12周为1疗程。

1.3.2 治疗获益评价标准:随访2年,每3个月随访1次,末次随访时间为2020年11月28日,将临床分期进展为Ⅳ期、血肌酐水平翻倍、接受肾脏替代治疗或全因死亡定义为预后不良。

1.3.3 信息收集:收集年龄、性别、BMI,吸烟史、糖尿病病程、估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、尿酸(uric acid, UA)和尿清蛋白/肌酐比值(urine albumin/creatinine ratio, UACR)等信息。

1.3.4 miR-377水平检测:用实时荧光定量PCR法(RT-qPCR)<sup>[13]</sup>检测血清miR-377水平。抽取受试者治疗前、治疗后肘部静脉血10ml,离心后取上清,将其保存在-80℃冰箱中保存,待验。用TRIzol提取血清中总RNA,用逆转录试剂盒将RNA反转录成cDNA,然后用PCR仪扩增cDNA,扩增条件为95℃10min,95℃60s,40个循环,63℃60s,72℃60s。miR-377序列F:5'-CTCAACTGGTGTCTGCCAGTCGGCA-3',R:5'-ATTCAGTTGAGGAAGAAAGG-3';内参序列U6F:5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',R:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算miR-377相对水平。

1.4 统计学分析 用SPSS 25.0软件进行统计分析。计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较用独立样本 $t$ 检验,两组治疗前、后的miR-377水平比较用重复测量方差分析,率的比较用 $\chi^2$ 检验,用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估miR-377诊断治疗获益的价值,用Logistic回归分析治疗获益的独立风险因素,用限制性立方样条拟合Logistic回归分析miR-377与治疗获益的剂量-效应关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组肾功能指标比较 见表2。两组的UA水平差异无统计学意义( $t=1.287, P > 0.05$ ),预后良好组的eGFR水平高于预后不良组,BUN,Scr和UACR水平低于预后不良组,差异均有统计学意义( $t=6.119, 5.798, 3.704, 5.506$ ,均 $P < 0.05$ )。

2.2 两组miR-377水平比较 见表3。两组的miR-377水平差异有统计学意义( $F=24.876, P=0.000$ ),预后良好组治疗后miR-377水平低于预后不良组( $P=0.000$ );治疗前、后的miR-377水平差异有统计学意义( $F=339.737, P=0.000$ ),两组治疗后的miR-377水平均降低;预后和时间之间存在交互效应( $F=22.794, P=0.000$ ),治疗后,

两组的 miR-337 水平降低程度不同, 预后良好组的 miR-337 水平降低程度高于预后不良组 ( $P=0.000$ )。

表 2 两组肾功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	预后良好组 ( $n=84$ )	预后不良组 ( $n=52$ )	$t$	$P$
eGFR[mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]	49.63±7.35	42.13±6.23	6.119	0.000
BUN (mmol/L)	7.46±1.20	8.53±0.94	5.798	0.000
Scr (μmol/L)	140.06±14.31	149.27±13.74	3.704	0.000
UA (mmol/L)	377.61±69.24	393.42±70.16	1.287	0.200
UACR (mg/g)	459.46±69.62	529.67±76.38	5.506	0.000

表 3 两组 miR-337 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

类别	预后良好组 ( $n=84$ )	预后不良组 ( $n=52$ )	$t$	$P$
治疗前	1.79±0.22	1.85±0.21	1.410	0.161
治疗后	1.37±0.15	1.60±0.17	8.072	0.000
差值	0.42±0.23	0.25±0.15	5.295	0.000

注: 差值为治疗前和治疗后 miR-337 水平的差值。

2.3 miR-337 评价早期糖尿病肾病治疗获益的效能见图 1。治疗前 miR-337 评价治疗获益的 ROC 曲线下面积 (AUC)、最佳截断点、灵敏度和特异度分别为 0.568 (95% CI: 0.470~0.667), 1.64, 86.54% 和 28.57%; 治疗后 miR-337 评价治疗获益的 ROC AUC, 最佳截断点、灵敏度和特异度分别为 0.837 (95% CI: 0.764~0.910), 1.57, 65.38% 和 90.48%; 差值 miR-337 评价治疗获益的 ROC AUC, 最佳截断点、灵敏度和特异度分别为 0.722 (95% CI: 0.638~0.806), 0.44, 88.46% 和 46.43%。治疗后 miR-337 评价治疗获益的 ROC AUC 高于治疗前 miR-337 和差值 miR-337, 差异均有统计学意义 ( $Z=6.039$ ,

$P=0.000$ ;  $Z=2.288$ ,  $P=0.022$ )。

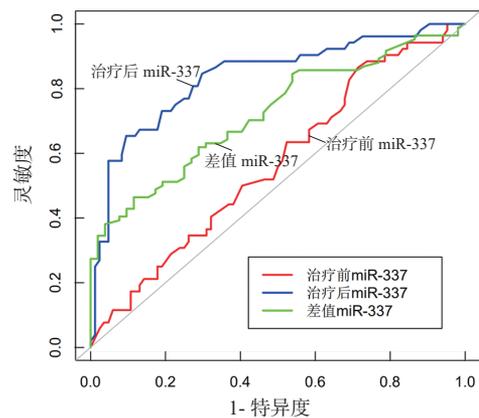


图 1 miR-337 评价治疗获益的 ROC 曲线

2.4 早期糖尿病肾病治疗获益的 Logistic 回归分析 见表 4。将治疗获益作为因变量, 将 eGFR, BUN, Scr, UACR 和 miR-337 (治疗后) 作为自变量, 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 高水平的 eGFR 是治疗获益的独立保护因素 ( $P=0.000$ ), 高水平的 Scr, UACR 和 miR-337 是治疗获益的独立危险因素 ( $P=0.019, 0.005, 0.000$ )。

表 4 早期糖尿病肾病治疗获益的 Logistic 回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald	$P$	OR	95% CI
eGFR	-0.156	0.039	15.621	0.000	0.856	0.792~0.925
BUN	0.407	0.257	2.498	0.114	1.502	0.907~2.488
Scr	0.051	0.022	5.486	0.019	1.052	1.008~1.097
UACR	0.011	0.004	7.981	0.005	1.011	1.003~1.019
miR-337	2.316	0.622	13.849	0.000	10.134	2.993~34.315

2.5 miR-337 与早期糖尿病肾病治疗获益的剂量-效应关系 见图 2。用限制性立方样条拟合 Logistic 回归分析 miR-337 与治疗获益的剂量-效应关系, 当节点个数为 3 时, AIC 值最小 (AIC=136.065), 结果显示 miR-337 与治疗获益有关 ( $\chi^2=32.89$ ,  $P=0.000$ ), 呈线性关系 (非线性检验  $\chi^2=0.76$ ,  $P=0.382$ )。以 miR-337 评价治疗获益的最佳截断点作为参考点, 当 miR-337 < 1.57 时, 治疗获益率增加; 当 miR-337 > 1.57 时, 治疗获益率降低。

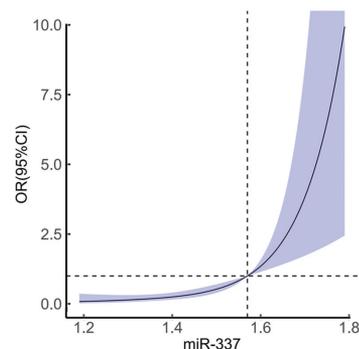


图 2 miR-337 与治疗获益的限制性立方样条图

### 3 讨论

抑制早期糖尿病肾病进展可有效改善患者预后<sup>[14-15]</sup>。中医学认为肾是人的先天之本，主藏精，需水谷精微补充与化生；脾是人的后天之本，主运化，需肾中阳气温煦。本研究在“脾病及肾”、“脾胰同源”理论下用自拟强肾健脾通络汤治疗早期糖尿病肾病，经临床观察，效果明显，但仍有部分早期糖尿病肾病患者经自拟强肾健脾通络汤治疗后远期获益甚微。miR-337已被报道参与了黑色素瘤<sup>[16]</sup>和胰腺导管腺癌<sup>[17]</sup>的发病和进展过程，并可反映患者预后。本研究认为miR-337可能是早期糖尿病肾病治疗获益的潜在生物标志物，因此，开展本研究，分析miR-337诊断早期糖尿病肾病治疗获益的价值。

本研究结果显示预后良好组的治疗后miR-337水平低于预后不良组，且预后良好组治疗后的miR-337水平降低程度高于预后不良组，上述结果提示miR-337与治疗获益有关，可能是评价治疗获益的潜在生物标志物。遂构建了miR-337评价治疗获益的ROC曲线，结果显示治疗后miR-337对治疗获益有一定诊断价值。

进一步用Logistic回归分析自拟强肾健脾通络汤治疗早期糖尿病肾病获益的风险因素，结果显示，miR-337是治疗获益的独立危险因素，此外，限制性立方样条拟合Logistic回归分析结果显示miR-337与治疗获益呈线性关系，当miR-337 < 1.57时，治疗获益率增加；当miR-337 > 1.57时，治疗获益率降低。推测其原因是自拟强肾健脾通络汤方剂可调节miR-337，miR-337可靶向调控白细胞介素-6和白细胞介素-18水平加重肾脏损伤<sup>[10]</sup>，其水平可反映治疗获益。本研究结果还显示高水平的eGFR是治疗获益的独立保护因素，高水平的Scr和UACR是治疗获益的独立危险因素，与已报道文献<sup>[18-20]</sup>结果一致。

综上所述，血清miR-337表达水平对自拟强肾健脾通络汤方剂治疗早期糖尿病肾病获益有一定诊断价值。

#### 参考文献:

[1] 陈玉强,汪年松.糖尿病肾病的诊治现状[J].中国临床医生杂志,2020,48(5):508-511.  
CHEN Yuqiang, WANG Niansong. Diagnostic and therapeutic situation of diabetic nephropathy[J]. Chinese Journal of Clinicians, 2020,48(5):508-511.

[2] 刘裔凯,罗说明,邓敏,等.糖尿病肾病诊断与治疗新进展[J].中国动脉硬化杂志,2020,28(8):688-691,706.  
LIU Yikai, LUO Shuoming, DENG Min, et al. Progress in diagnosis and treatment of diabetic nephropathy [J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2020,28(8):688-

691,706.

[3] 岳芳芳,倪文娟,冷小敏,等.人白介素10-荧光定量PCR检测方法的建立及其在糖尿病肾病中的表达研究[J].现代检验医学杂志,2019,34(4):11-14.  
YUE Fangfang, NI Wenjuan, LENG Xiaomin, et al. Establishment of real-time quantitative PCR assay for human IL-10 and its expression in diabetic nephropathy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019,34(4):11-14.

[4] 张求霞,汪隆海,昌国庆,等.尿液6种蛋白与CysC水平检测对糖尿病肾病的诊断价值[J].现代检验医学杂志,2019,34(1):67-71.  
ZHANG Qiuxia, WANG Longhai, CHANG Guoqing, et al. Clinical value of detection of 6 proteins and cystatin C in urine for early diagnosis of diabetic kidney disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019,34(1):67-71.

[5] 刘晴晴,杜昕,檀金川.糖尿病肾病的中西医研究进展[J].天津中医药,2019,36(2):205-208.  
LIU Qingqing, DU Xin, TAN Jinchuan. Research progress about diabetic nephropathy based on western medicine and traditional Chinese medicine [J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019,36(2):205-208.

[6] PAPADEMETRIOU V, ALATAKI S, STAVROPOULOS K, et al. Pharmacological management of diabetic nephropathy[J]. Current Vascular Pharmacology, 2020, 18(2): 139-147.

[7] 黄雅兰,黄国东,蔡林坤,等.壮药复方仙草颗粒治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及对患者内皮功能、血液流变学、免疫功能的影响[J].中国全科医学,2020, 23(24): 3086-3093.  
HUANG Yalan, HUANG Guodong, CAI Linkun, et al. Clinical, endothelial, hemorheological and immune responses in patients with early diabetic nephropathy to the treatment with Compound Xiancao Granules(a zhuang medicine) [J]. Chinese General Practice, 2020,23(24):3086-3093.

[8] 岳树香,甄云凤,霍丽梅.木丹颗粒联合西医常规治疗早期糖尿病肾病临床疗效及对患者Toll样受体4/核因子κB、转化生长因子β1/Smad信号通路的影响[J].河北中医,2020,42(5):722-726.  
YUE Shuxiang, ZHEN Yunfeng, HUO Limei. Clinical efficacy of Mudan granule combined with western medicine in the treatment of early diabetic nephropathy and its effect on toll-like receptor 4/ nuclear factor kappa B and transforming growth factor β 1/Smad signaling pathway[J]. Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine, 2020,42(5):722-726.

[9] 赵嘉晶,黄慧,陆卫菊,等.益气固肾汤结合厄贝沙坦片治疗早期糖尿病肾病气阴亏虚、瘀血阻络证55例[J].环球中医药,2020,13(8):1354-1357.  
ZHAO Jiajing, HUANG Hui, LU Weiju, et al. Yiqi Gushen decoction and irbesartan tablets in treating 55 cases of early diabetic nephropathy with Qi-Yin deficiency and blood stasis obstruction[J]. Global Traditional Chinese Medicine, 2020,13(8):1354-1357.

[10] ZHAO S M, ZHANG T, QIU Q, et al. MiRNA-337 leads to podocyte injury in mice with diabetic nephrop-

- athy[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019,23(19):8485-8492.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014,6(11):792-801.  
The Microvascular Complications Group of Chinese Diabetes Association. Expert consensus on prevention and treatment of diabetic nephropathy (2014 edition)[J]. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2014,6(11):792-801.
- [12] 中华中医药学会. 糖尿病肾病中医防治指南[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011,9(4):151-153.  
China Association of Chinese Medicine. Guidelines for the prevention and treatment of diabetic nephropathy by traditional Chinese medicine[J]. *Chinese Medicine Modern Distance Education of China*, 2011,9(4):151-153.
- [13] XIA Liang, WU Linlin, XIA Hailong, et al. MiR-337 suppresses cutaneous T-cell lymphoma via the STAT3 pathway[J]. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, 2019, 18(14): 1635-1645.
- [14] 胡晔, 袁明霞. 糖尿病肾脏疾病的早期预测指标研究进展[J]. *中国全科医学*, 2018,21(3):360-364, 369.  
HU Ye, YUAN Mingxia. Advances in research on early predictors of diabetic kidney disease [J]. *Chinese General Practice*, 2018,21(3):360-364,369.
- [15] CHEN Jing, YANG Yuwei, LÜ Zhiyang, et al. Study on the inhibitive effect of Catalpol on diabetic nephropathy[J]. *Life Sci*, 2020,257:118120.
- [16] XIAO Wanan, YAO Enyang, ZHENG Wei, et al. miR-337 can be a key negative regulator in melanoma[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2017, 18(4/6): 392-399.
- [17] ZHANG Rui, ZHENG Shangen, DU Yuwen, et al. Levels of HOXB7 and miR-337 in pancreatic ductal adenocarcinoma patients[J]. *Diagn Pathol*, 2014,9(1):61.
- [18] 李淑秀, 邓永莲. 2型糖尿病肾病患者血浆可溶性内皮糖蛋白水平及意义[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2020,23(1):104-108.  
LI Shuxiu, DENG Yonglian. Plasma soluble endoglin level and its significance in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Chinese Journal of Coal Industry Medicine*, 2020,23(1):104-108.
- [19] 郭俊敏, 祝伊琳, 章敏巧, 等. 糖尿病肾病患者肾脏预后的临床及病理危险因素分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2020,36(8):631-633.  
GUO Junmin, ZHU Yilin, ZHANG Minqiao, et al. Clinical and pathological risk factors for renal prognosis in diabetic nephropathy patients [J]. *Chinese Journal of Nephrology*, 2020,36(8):631-633.
- [20] 梁雅灵, 陈伟, 唐芸, 等. 糖尿病肾病患者血清 LncRNA EXOC7 的表达及意义[J]. *四川医学*, 2019,40(10):999-1004.  
LIANG Yaling, CHEN Wei, TANG Yun, et al. Expression and significance of serum LncRNA EXOC7 in patients with diabetic nephropathy [J]. *Sichuan Medical Journal*, 2019,40(10):999-1004.

收稿日期: 2021-01-19

修回日期: 2021-02-03

(上接第13页)

- [13] 周艳, 高洁, 柴艺汇, 等. 维生素 D 在类风湿关节炎发病中的免疫机制[J]. *湖北民族大学学报(医学版)*, 2020,37(1):89-92.  
ZHOU Yan, GAO Jie, CHAI Yihui, et al. Immune mechanism of vitamin D in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Hubei University for Nationalities (Medical Edition)*, 2020,37(1): 89-92.
- [14] 赵慧, 温鸿雁, 刘洋, 等. 类风湿关节炎患者 25-羟维生素 D 与血清学及免疫功能指标的关系研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2019,23(2):95-101.  
ZHAO Hui, WEN Hongyan, LIU Yang, et al. The correlation between 25-hydroxy-vitamin D and serological indexes, immunological indexes in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2019,23(2):95-101.
- [15] 张群燕, 蔡辉. 维生素 D3 在类风湿关节炎中的作用[J]. *国际免疫学杂志*, 2018,41(1):114-120.  
ZHANG Qunyan, CAI Hui. The role of vitamin D3 in rheumatoid arthritis [J]. *International Journal of Immunology*, 2018,41(1):114-120.
- [16] 齐进康, 刘佳钰, 刘丹, 等. 类风湿关节炎患者血清 25-OH-VD 和 SPPI 水平检测的临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2018,33(6):35-37, 42.  
QI Jinkang, LIU Jiayu, LIU Dan, et al. Study on clinical application of 25-hydroxyvitamin D and serum osteopontin in rheumatoid arthritis [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2018,33(6):35-37,42.
- [17] LEE Y H, BAE S C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: A meta-analysis[J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2016, 34(5): 827-833.
- [18] 郭燕妮, 刘小君, 许海涛. 类风湿关节炎患者 TNF- $\alpha$  表达水平及其基因 rs1800629 位点多态性分析[J]. *中国骨与关节杂志*, 2020,9(7):522-526.  
GUO Yanni, LIU Xiaojun, XU Haitao. Expressions of TNF- $\alpha$  and the polymorphism of TNF- $\alpha$  gene rs1800629 locus in rheumatoid arthritis [J]. *Chinese Journal of Bone and Joint*, 2020,9(7):522-526.
- [19] SONG G G, BAE S C, LEE Y H. Vitamin D receptor FokI, BsmI, and TaqI polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: A meta-analysis[J]. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, 2016,75(3):322-329.
- [20] SAAD M N, MABROUK M S, ELDEIB A M, et al. Genetic case-control study for eight polymorphisms associated with rheumatoid arthritis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131960
- [21] TIZAOUI K, HAMZAOUI K. Association between VDR polymorphisms and rheumatoid arthritis disease: Systematic review and updated meta-analysis of case-control studies[J]. *Immunobiology*, 2015, 220(6): 807-816.

收稿日期: 2020-12-17

修回日期: 2021-01-06