

类风湿关节炎患者血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 水平及其与免疫功能指标的相关性研究

王晓亮¹, 郑伟², 赵娜³, 耿晓⁴

(1. 榆林市第一医院检验科, 陕西榆林 719000; 2. 榆林市医药卫生健康发展研究中心, 陕西榆林 719000;
3. 榆林市第二医院检验科, 陕西榆林 719000; 4. 泰安市中心医院, 山东泰安 271000)

摘要:目的 探讨类风湿关节炎患者血清白细胞介素 35 (IL-35), 基质金属蛋白酶 3 (MMP-3), 半乳糖凝集素 1 (Gal-1) 水平变化及与免疫功能指标的相关性研究。方法 选择 2018 年 2 月~2019 年 2 月陕西省榆林市第一医院接诊的 80 例类风湿关节炎患者为观察组, 并选择同期体检的健康人 70 例为对照组, 分析血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 和免疫球蛋白 (Ig) A, IgG 和 IgM 水平变化情况, 采用 Spearman 相关系数分析血清 IL-35, MMP-3 和 Gal-1 与免疫功能指标之间的相关性。结果 观察组血清 IL-35, MMP-3 和 Gal-1 水平分别为 147.82 ± 37.95 pg/ml, 81.36 ± 37.34 ng/ml 和 49.38 ± 13.58 μ g/L, 对照组血清 IL-35, MMP-3 和 Gal-1 水平分别为 46.35 ± 15.54 pg/ml, 30.16 ± 6.52 ng/ml 和 37.25 ± 8.21 μ g/L, 观察组上述指标水平均显著高于对照组, 差异均有统计学意义 ($t=20.844, 11.318, 6.504$, 均 $P < 0.05$); 活动组血清 IL-35, MMP-3 和 Gal-1 水平分别为 162.02 ± 38.16 pg/ml, 90.52 ± 36.75 ng/ml 和 53.11 ± 14.02 μ g/L, 缓解组血清 IL-35, MMP-3 和 Gal-1 水平分别为 129.56 ± 35.89 pg/ml, 69.58 ± 31.52 ng/ml 和 44.59 ± 13.21 μ g/L, 活动组上述指标水平均显著高于缓解组, 差异有统计学意义 ($t=3.873, 2.688, 2.765$, 均 $P < 0.05$); 观察组 IgA, IgG 和 IgM 水平分别为 2.86 ± 0.53 g/L, 16.85 ± 4.71 g/L 和 1.78 ± 0.82 g/L, 对照组 IgA, IgG 和 IgM 水平分别为 1.57 ± 0.31 g/L, 13.26 ± 3.56 g/L 和 1.21 ± 0.51 g/L。观察组上述指标水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($t=17.861, 5.206, 5.026$, 均 $P < 0.05$); 活动组 IgA, IgG 和 IgM 水平分别为 3.11 ± 0.56 g/L, 18.07 ± 4.76 g/L 和 1.97 ± 0.85 g/L, 缓解组 IgA, IgG 和 IgM 水平分别为 2.54 ± 0.49 g/L, 15.28 ± 4.18 g/L 和 1.54 ± 0.75 g/L, 活动组上述指标水平均显著高于缓解组, 差异有统计学意义 ($t=4.766, 2.741, 2.362$, 均 $P < 0.05$); 将血清 IL-35, MMP-3 和 Gal-1 作为因变量, 将免疫功能指标水平分别作为自变量, 在相关性分析结果中显示, 血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 与 IgA, IgG, IgM 之间均呈正相关 ($r=0.223 \sim 0.618$, 均 $P < 0.05$)。结论 在类风湿关节炎患者中血清 IL-35, MMP-3 和 Gal-1 的表达与免疫功能指标之间联系紧密。

关键词: 类风湿关节炎; 白细胞介素 35; 基质金属蛋白酶 3; 半乳糖凝集素 1; 免疫功能

中图分类号: R593.22; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 02-071-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.015

Study on the Changes of Serum IL-35, MMP-3, Gal-1 Levels and Their Correlation with Immune Function Indexes in Patients with Rheumatoid Arthritis

WANG Xiao-liang¹, ZHENG Wei², ZHAO Na³, GENG Xiao⁴

(1. Department of Clinical Laboratory, the First Hospital of Yulin City, Shaanxi Yulin 719000, China; 2. the Medical and Health Development Research Center of Yulin City, Shaanxi Yulin 719000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the Second Hospital of Yulin City, Shaanxi Yulin 719000, China; 4. the Central Hospital of Tai'an City, Shandong Tai'an 271000, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of serum levels of Interleukin 35 (IL-35), matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) and galactosin 1 (Gal-1) in patients with rheumatoid arthritis and their correlation with immune function indicators. **Methods** 80 patients with rheumatoid arthritis who were admitted to the First Hospital of Yulin City from February 2018 to February 2019 were selected as the observation group and 70 healthy people in the same period of physical examination in the hospital were selected as the control group. Their serum IL-35, MMP-3, Gal-1 and immunoglobulin (Ig) A, IgG and IgM levels were analyzed. The correlation

基金项目: 山东省自然科学基金 (ZR2014HL108)。

作者简介: 王晓亮 (1983-), 女, 本科, 副主任检验师, 研究方向: 临床检验, E-mail: 3013842395@qq.com。

通讯作者: 赵娜 (1983-), 女, 本科, 主管检验师, 研究方向: 临床检验, E-mail: 1215123168@qq.com。

between serum IL-35, MMP-3, Gal-1 and immune function was analyzed by Spearman correlation coefficient. **Results** The levels of serum IL-35, MMP-3 and Gal-1 in the observation group were 147.82 ± 37.95 pg/ml, 81.36 ± 37.34 ng/ml and 49.38 ± 13.58 μ g/L, respectively. The levels of serum IL-35, MMP-3 and in the control group were 46.35 ± 15.54 pg/ml, 30.16 ± 6.52 ng/ml and 37.25 ± 8.21 μ g/L, respectively. The levels of above indexes in the observation group were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($t=20.844, 11.318, 6.504$, all $P < 0.05$). The levels of serum IL-35, MMP-3 and Gal-1 in the active group were 162.02 ± 38.16 pg/ml, 90.52 ± 36.75 ng/ml and 53.11 ± 14.02 μ g/L, respectively. The levels of serum IL-35, MMP-3 and Gal-1 in the control group were 129.56 ± 35.89 pg/ml, 69.58 ± 31.52 ng/ml and 44.59 ± 13.21 μ g/L, respectively. The levels of the above indexes in the activity group were significantly higher than those in the remission group, the differences were statistically significant ($t=3.873, 2.688, 2.765$, all $P < 0.05$). The levels of IgA, IgG and IgM in the observation group were 2.86 ± 0.53 g/L, 16.85 ± 4.71 g/L and 1.78 ± 0.82 g/L, respectively. The levels of IgA, IgG and IgM in the control group were 1.57 ± 0.31 g/L, 13.26 ± 3.56 g/L and 1.21 ± 0.51 g/L, respectively, and the above indexes in the observation group were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($t=17.861, 5.206, 5.026$, all $P < 0.05$). The levels of IgA, IgG and IgM in the active group were 3.11 ± 0.56 g/L, 18.07 ± 4.76 g/L and 1.97 ± 0.85 g/L, respectively. The levels of IgA, IgG and IgM in the remission group were 2.54 ± 0.49 g/L, 15.28 ± 4.18 g/L and 1.54 ± 0.75 g/L, respectively, and the above indexes in the activity group were significantly higher than those in the remission group, the differences were statistically significant ($t=4.766, 2.741, 2.362$, all $P < 0.05$). Serum IL-35, MMP-3 and Gal-1 were taken as dependent variables, and the level of immune function indexes were taken as independent variables respectively. Correlation analysis results showed that serum IL-35, MMP-3 and Gal-1 were positively correlated with IgA, IgG and IgM ($r=0.223\sim0.618$, all $P < 0.05$). **Conclusion** The expression of serum IL-35, MMP-3 and Gal-1 in rheumatoid arthritis patients were closely related to immune function indexes.

Keywords: rheumatoid arthritis; interleukin-35; matrix metalloproteinase-3; galactosin-1; immune function

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以侵蚀性滑膜炎为特点的自身免疫性疾病, 是一种女性多发性疾病, 有研究显示, 类风湿关节炎女性发病率为男性的 2~3 倍, 其中 40~60 岁为高发年龄^[1]。其发病机制尚不明确, 在疾病的发生、发展过程中免疫功能、炎症因子的表达异常均有影响, 因此, 明确细胞因子的具体作用有助于深入认识该病的发病过程^[2]。白细胞介素 35 (interleukin-35, IL-35) 是白介素-12 家族新成员, 是一种抑制性细胞因子, 能诱导生成 Th1 细胞, 从而使 Th17 细胞分化受到抑制, 进而炎症过程被阻断; 基质金属蛋白酶 3 (matrix metalloproteinase-3, MMP-3) 是导致软骨降解最重要的蛋白酶, 能够直接降解软骨和骨质产生关节破坏; 半乳糖凝集素 1 (Galactosin-1, Gal-1) 是 β -半乳糖苷结合蛋白家族, 是免疫反应的负调节蛋白, 可抑制活化 T 细胞的增殖, 在多种免疫性疾病中表达异常^[3-4]。三种指标与类风湿关节炎的发生关系密切, 但与免疫功能指标的关系有待研究, 因此, 本研究通过观察类风湿关节炎患者血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 水平变化, 并分析其与免疫功能指标的相关性, 研究如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 2018 年 2 月~2019 年 2 月, 选择陕西省榆林市第一医院接诊的类风湿关节炎患者 80 例为观察组, 研究已获本院伦理委员会批准实施。纳入标准: 诊断标准符合《类风湿关节炎的诊断与

治疗骨科专家共识》^[5]; ①红细胞沉降率 > 30 mm/h; ②晨僵 > 30 min; ③关节肿胀数 > 3 个; ④关节压痛数 > 5 个。排除标准: ①呼吸功能不全者; ②并发先天肝、心、肾疾病者; ③并发慢性感染者。其中男性 53 例, 女性 27 例, 年龄 33~78 岁, 平均年龄 48.25 ± 5.15 岁; 病程 1 个月~7 年, 平均病程 3.29 ± 1.42 年, 其中 DAS28 < 2.6 分为缓解组 35 例, DAS28 ≥ 2.6 分疾病活动组 45 例^[6]; 选择同期体检的健康人 70 例作为对照组, 男性 48 例, 女性 22 例, 年龄 31~79 岁, 平均年龄 48.31 ± 5.18 岁。观察组、对照组年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 酶联免疫吸附法采用的试剂盒购自深圳晶美生物技术有限公司, 血清 IL-35, MMP-3 和 Gal-1 生产批号分别为: 20170824, 20170917, 20170906。免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) A, IgG, IgM 水平采用日本东芝 120-800 速全自动生化分析仪测定, 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司, 生产批号分别为: 20170913, 20170815, 20171003。

1.3 方法 两组对象入组后, 患者采集入院第 2 天清晨空腹静脉血 5ml, 同期体检的健康人员采集体检当日清晨空腹静脉血 5ml, 室温下静置 30min 后, 以半径 10cm, 转速 3 000r/min 离心, 离心时长 10min, 离心后取血清, 置于冷冻箱 (-20°C) 内待测, 血清 IL-35, MMP-3 和 Gal-1 水平采用酶

联免疫吸附法测定,严格按照试剂盒说明进行有关操作。应用全自动生化分析仪检测血清 IgA, IgG 和 IgM 水平,比较两组患者不同病情程度患者血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 水平及免疫功能指标水平,分析血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 水平与免疫功能指标的相关性。

1.4 统计学分析 以 SPSS24.0 软件包处理,计量资料符合正态分布用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验,以 % 表示计数资料,采用 χ^2 检验,相关性分析使用 Pearson 相关系数, $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 水平及免疫功能指标比较 见表 1。观察组血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 水平及免疫功能指标均显著高于对照组,差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 两组血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组 ($n=80$)	对照组 ($n=70$)	t 值	P 值
IL-35 (pg/ml)	147.82 \pm 37.95	46.35 \pm 15.54	20.884	0.000
MMP-3 (ng/ml)	81.36 \pm 37.34	30.16 \pm 6.52	11.318	0.000
Gal-1 (μ g/L)	49.38 \pm 13.58	37.25 \pm 8.21	6.504	0.000
IgA (g/L)	2.86 \pm 0.53	1.57 \pm 0.31	17.861	0.000
IgG (g/L)	16.85 \pm 4.71	13.26 \pm 3.56	5.206	0.000
IgM (g/L)	1.78 \pm 0.82	1.21 \pm 0.51	5.026	0.000

2.2 不同病情程度血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 水平及免疫功能指标比较 见表 2。活动组患者血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 水平及免疫功能指标均显著高于缓解组,差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 2 不同病情程度血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 水平及免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	活动组 ($n=45$)	缓解组 ($n=35$)	t 值	P 值
IL-35 (pg/ml)	162.02 \pm 38.16	129.56 \pm 35.89	3.873	0.000
MMP-3 (ng/ml)	90.52 \pm 36.75	69.58 \pm 31.52	2.688	0.009
Gal-1 (μ g/L)	53.11 \pm 14.02	44.59 \pm 13.21	2.765	0.007
IgA (g/L)	3.11 \pm 0.56	2.54 \pm 0.49	4.766	0.000
IgG (g/L)	18.07 \pm 4.76	15.28 \pm 4.18	2.741	0.008
IgM (g/L)	1.97 \pm 0.85	1.54 \pm 0.75	2.362	0.021

2.3 血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 水平与免疫功能指标的相关性分析 将血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 作为因变量,将免疫功能指标水平分别作为自变量,在相关性分析结果中显示,血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 和 IgA, IgG, IgM 之间均呈正相关 ($r=0.618, 0.309, 0.435, 0.576, 0.296, 0.346, 0.525, 0.223,$

0.266 , 均 $P < 0.05$)。

3 讨论

类风湿关节炎患者常因局部关节或全身炎症反应造成关节损伤,使发病率逐渐增高。最新流行病学调查显示,类风湿关节炎在北京地区的发病率为 0.28% ^[7]。患者在发病初期多伴随体重减轻、低热及疲乏感等症状,若得不到及时有效治疗,随着病情的发展还可导致关节畸形甚至功能丧失,严重影响患者的日常生活^[8]。近年来学者们注意到,类风湿关节炎的发病机制与细胞免疫和体液免疫失衡相关^[9]。随着研究的不断深入,有学者认为全身炎症反应也会在一定程度上增加免疫失衡^[10]。但目前对于炎症反应与免疫功能的关系缺乏相关研究。

有研究显示,类风湿关节炎患者体内存在促炎因子上升,导致机制发生免疫反应^[11]。IL-35 是新发现的具有免疫抑制功能的细胞因子,可直接作用于 T 淋巴细胞,其水平变化与肿瘤分期、肿瘤类型相关。有报道表明,在系统性红斑狼疮等多种疾病中 IL-35 表达异常,可作为预测免疫性疾病的标志物^[12]。有研究表明, MMP-3 在类风湿关节炎患者滑膜中表达过高,有大量 MMP-3 存在于滑液中^[13]。基质金属蛋白酶是一组在结构上具有极大同源性、能降解几乎所有细胞外基质成分的酶,主要参与组织重建与修复、伤口愈合、炎症反应、软骨基质的降解和骨吸收、肿瘤侵袭和转移等^[14]。MMPs 对类风湿关节炎的关节破坏作用表现为直接降解软骨和骨质,滑液和血清基质金属蛋白酶大多数被发现以非活性形式存在。类风湿关节炎主要与免疫功能紊乱有关,免疫功能指标变化是类风湿关节炎发生的关键^[15]。IgA, IgG, IgM 是临床常用的免疫功能指标,类风湿关节炎的发病原因主要是由于患者体内的 IgG 发生了改变,对机体产生刺激促使其产生抗变性的 IgG 的抗体,类风湿因子会与变性的 IgG 相互结合并形成免疫复合物^[16-17]。这种免疫复合物会在患者的关节滑膜处积聚,激活补体从而导致渐进性的、慢性的免疫炎症性损伤,进而形成类风湿关节炎。IL-35 是免疫调节作用所依赖的细胞因子,直接作用于 T 淋巴细胞系统,从而降低免疫细胞的增殖与分化,造成患者免疫系统活化异常,机体免疫耐受丧失,并导致炎性介质释放,过度活化免疫功能,从而影响类风湿关节炎的发病过程^[18-19]。Gal-1 是免疫反应的负调节蛋白,可抑制免疫细胞的增殖,并可通过影响 T 细胞的免疫抑制作用,进一步促进炎性细胞因子分泌^[20]。本研究结果显示,血清 IL-35 水平在观察组中比对照组高,且随着疾病的严重程度而升高,表明 IL-35 是类风湿关节炎患者的致炎性因子。MMP-3 是蛋白酶超

家族的一员,是降解关节软骨最重要的酶,观察组血清 MMP-3 水平较对照组高,且活动组患者血清 MMP-3 水平均显著高于缓解组,分析其原因可能是因为 MMP-3 是降解关节软骨最重要的酶,可直接降解基质和软骨介导类风湿关节炎关节损伤,引起骨组织破坏,同时软骨细胞和滑膜细胞也可分泌 MMP-3,因此类风湿关节炎随着 MMP-3 水平的升高而严重。另在本研究结果中,观察组血清 Gal-1 水平较对照组高,分析其原因可能是因为 Gal-1 是炎症反应的重要蛋白质家族,可以使淋巴细胞活性减少,抑制产生血清抗体,还可通过调节免疫及促凋亡的作用抑制类风湿关节炎的免疫反应,从而参与了疾病的发展。本文中血清 IgA, IgG, IgM 水平在观察组患者中较对照组高,且在关节病变过程中血清 IgA, IgG, IgM 明显升高,结果提示,血清 IgA, IgG, IgM 等免疫功能在类风湿关节炎的发病过程中起重要作用。本研究还显示,类风湿关节炎患者血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 与免疫功能指标水平呈正相关,说明血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 随着 IgA, IgG, IgM 的升高而升高,同时也提醒我们在临床工作中可通过对 IL-35, MMP-3, Gal-1 及免疫功能指标进行有效控制,可一定程度上避免类风湿关节炎的发生。但是本研究时间较短,样本量不足,且未观察治疗前后各指标变化,后期应加大样本量深入研究。

综上所述,在类风湿关节炎患者中血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 表达水平均较高,且与免疫功能指标存在一定的相关性,推测血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 的表达可能通过影响机体的免疫功能变化,从而参与了疾病的发生、发展,并在疾病进展中发挥着重要作用。

参考文献:

- [1] 杨洋, 张晓红, 黄鹤. 类风湿关节炎与心血管疾病相关性的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(6): 571-574.
YANG Yang, ZHANG Xiaohong, HUANG He. Research advances on the correlation between rheumatoid arthritis and cardiovascular disease[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine, 2019, 24(6): 571-574.
- [2] 徐丹. 类风湿关节炎患者外周血中不同 T 细胞水平的临床意义[J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40(6): 655-658.
XU Dan. The clinical significance of T helper cell 17 in patients with rheumatoid arthritis [J]. International Journal of Immunology, 2017, 40(6): 655-658.
- [3] 徐文俊, 蔡辉. 白细胞介素-35 在类风湿关节炎中作用的研究进展[J]. 安徽医药, 2018, 22(3): 399-402.
XU Wenjun, CAI Hui. Research progress on the role of IL-35 in treating rheumatoid arthritis [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2018, 22(3): 399-402.
- [4] ZHAO JIANG Minghao, CHEN Xiang, CHENG Ke, et al. Anserine and glucosamine supplementation attenuates the levels of inflammatory markers in rats with rheumatoid arthritis[J]. AMB Express, 2020, 10(7): 426-433.
- [5] 蔡友治, 严世贵, 整理. 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.
CAI Youzhi, YAN Shigui, Settle. Orthopedic expert consensus on diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis [J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2012, 32(12): 1184-1186.
- [6] 全瑛, 王娟, 赵花妮. 髓系来源抑制细胞与类风湿关节炎炎症因子的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(14): 1523-1526.
QUAN Ying, WANG Juan, ZHAO Huani. Study on the correlation between myeloid source inhibition cells and rheumatoid arthritis factors of rheumatic immune [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2018, 17(14): 1523-1526.
- [7] 高蕾, 钟碧柳, 余春燕, 等. 两种疲劳量表在类风湿关节炎患者中应用的信效度检验[J]. 中国全科医学, 2019, 22(17): 2111-2115.
GAO Lei, ZHONG Biliu, YU Chunyan, et al. Validity and reliability of the Chinese version of FACIT-F and BRAF-MDQ in rheumatoid arthritis patients [J]. Chinese General Practice, 2019, 22(17): 2111-2115.
- [8] 何善智, 丁菱, 王敏, 等. 类风湿关节炎合并肺部类风湿结节的危险因素分析[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(10): 1665-1668.
HE Shanzhi, DING Ling, WANG Min, et al. Analysis of risk factors of rheumatoid arthritis with pulmonary rheumatoid nodules [J]. The Journal of Practical Medicine, 2017, 33(10): 1665-1668.
- [9] 刘小莉, 张静, 张红梅. 类风湿关节炎患者血浆 FDP 和 DD 水平与疾病活动性的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2): 60-64.
LIU Xiaoli, ZHANG Jing, ZHANG Hongmei, et al. Correlation between plasma FDP, DD levels and disease activity in patients with rheumatoid arthritis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(2): 60-64.
- [10] HONG Jiawei, JING Shilei, ZHANG Yanpeng, et al. Y-320, a novel immune-modulator, sensitizes multidrug-resistant tumors to chemotherapy[J]. American Journal of Translational Research, 2020, 12(2): 551-562.
- [11] 周莹, 王子铭, 虞伟, 等. 类风湿关节炎免疫学发病机制研究的最新进展[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(1): 157-160.
ZHOU Ying, WANG Ziming, YU Wei. New advances in immunology research on the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(1): 157-160.
- [12] PARK K H, GU D R, KIM M S, et al. Inhibitory effect of rosae multiflorae fructus extracts on the receptor activator of NF- κ B Ligand-Induced osteoclastogenesis through modulation of P38- and Ca(2+)-Mediated nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic 1

- expression[J]. Journal of Bone Metabolism, 2020, 27(1): 53-63.
- [13] 赵莹, 靳赢, 任宇舒, 等. 基质金属蛋白酶3在慢性牙周炎及类风湿关节炎患者中的表达及其与疾病的相关性[J]. 中华口腔医学杂志, 2019, 54(3): 164-169. ZHAO Ying, JIN Ying, REN Yushu, et al. Expression of matrix metalloproteinase-3 in patients with rheumatoid arthritis and its correlation with chronic periodontitis and rheumatoid arthritis [J]. Chinese Journal of Stomatology, 2019, 54(3): 164-169.
- [14] SUN Yue, HUANG Yucheng, CHEN Tiantian, et al. Effect of downregulation of serum MMP-3 levels by traditional Chinese medicine ingredients combined with methotrexate on the progression of bone injury in patients with rheumatoid arthritis: A protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2020, 99(43): e22841.
- [15] 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. GUO Huijuan, TIAN Bingchao, TANG Jinyang, et al. Correlation study between renal injury and humoral immunity in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome [J]. China Medical Herald, 2020, 17(29): 115-118.
- [16] 常志芳, 包冬梅, 王永福. 血清免疫球蛋白亚型水平与类风湿关节炎相关性分析[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(5): 732-734. CHANG Zhifang, BAO Dongmei, WANG Yongfu. Correlation between serum immunoglobulin subtype levels and rheumatoid arthritis[J]. Chinese Remedies & Clinics, 2021, 21(5): 732-734.
- [17] KAESTNER S, WOLFF H J, BRAEUER R, et al. Immunoglobulin deficiencies in treated patients suffering from rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology International, 2021, 41(7): 1273-1280.
- [18] 顾香, 李兵, 陈吉泉. 重组IL-35蛋白对支气管哮喘Treg/Th17平衡的调节和治疗作用[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(21): 1601-1608. GU Xiang, LI Bing, CHEN Jiquan. Recombinant IL-35 protein in regulating the balance of Treg/Th17 with bronchial asthma [J]. International Journal of Respiration, 2018, 38(21): 1601-1608.
- [19] 王新伟, 杨道坤, 梁海军, 等. 白细胞介素-35对慢性乙型肝炎患者外周血Th17细胞的影响及其临床意义[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(10): 885-890. WANG Xinwei, YANG Daokun, LIANG Haijun, et al. The regulatory effects of interleukin-35 on T helper 17 cells in patients with chronic HBV infection and its clinical significance [J]. Immunological Journal, 2017, 33(10): 885-890.
- [20] CAGNONI A J, GIRIBALDI M L, BLIDNER A G, et al. Galectin-1 fosters an immunosuppressive microenvironment in colorectal cancer by reprogramming CD8(+) regulatory T cells[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2021, 118(21): e2102950118. 收稿日期: 2021-05-08
修回日期: 2021-07-12

(上接第70页)

- [13] WANG Leijie, YAO Mingjie, LIU Shudong, et al. Serum golgi protein 73 as a potential biomarker for hepatic necroinflammation in population with nonalcoholic steatohepatitis[J]. Disease Markers, 2020, 2020: 6036904.
- [14] ZHANG Xuewu, ZHU Chengliang, WANG Tianci, et al. GP73 represses host innate immune response to promote virus replication by facilitating MAVS and TRAF6 degradation [J]. PLoS Pathog, 2017, 13(4): e1006321.
- [15] CALANDRA T, BUCALA R. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): A glucocorticoid counter-regulator within the immune system[J]. Critical Reviews in Immunology, 2017, 37(2/6): 359-370.
- [16] FARAG A, HAMMAM M A, HABIB M S, et al. Macrophage migration inhibitory factor as an incriminating agent in vitiligo[J]. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2018, 93(2): 191-196.
- [17] KIM K W, KIM H R. Macrophage migration inhibitory factor: a potential therapeutic target for rheumatoid arthritis[J]. the Korean Journal of Internal Medicine, 2016, 31(4): 634-642.
- [18] VUKIĆEVIĆ D, ROVČANIN B, GOPČEVIĆ K, et al. The role of MIF in hepatic function, oxidative stress, and inflammation in thioacetamide-induced liver injury in mice: protective effects of betaine[J]. Current Medicinal Chemistry, 2021, 28(16): 3249-3268.
- [19] SUBBANNAYYA T, LEAL-ROJAS P, BARBHUIYA M A, et al. Macrophage migration inhibitory factor -a therapeutic target in gallbladder cancer[J]. BMC Cancer, 2015, 15: 843.
- [20] YUAN T, TANG C, CHEN M, et al. Influence of the human MIF promoter polymorphism on hepatocellular carcinoma prognosis[J]. Genetics and Molecular Research: GMR, 2013, 12(4): 6629-6635.
- [21] 马晓飞, 林泽伟. 原发性肝癌患者血清MIF, VEGF的表达及临床意义分析[J]. 肝胆外科杂志, 2020, 28(3): 185-189. MA Xiaofei, LIN Zewei. Expression and clinical significance of serum MIF and VEGF in patients with primary liver cancer[J]. Journal of Hepatobiliary Surgery, 2020, 28(3): 185-189.
- [22] 魏敏, 曹莉婷, 卢利霞, 等. MIF与JNK1在原发性肝细胞癌中的表达及相关性研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(6): 641-646. WEI Min, CAO Liting, LU Lixia, et al. The expression and correlation between MIF and JNK1 in primary hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2020, 29(6): 641-646. 收稿日期: 2021-05-27
修回日期: 2021-08-06