

类风湿关节炎患者血清生长停滞特异性蛋白6表达水平与疾病活动度的相关性研究

王瑶^a, 杨彪^b, 丁莹^a, 徐小华^a, 李卓^a

(西安医学院第一附属医院 a. 检验科; b. 骨科, 西安 710077)

摘要:目的 探讨血清生长停滞特异性蛋白6 (growth arrest-specific protein 6, Gas6) 在类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 不同活动状态的水平及临床意义。方法 该研究采用回顾性分析, 收集2020年4月~2021年4月西安医学院第一附属医院确诊为RA的患者102例, 收集同期健康体检者98例。对RA患者和健康对照组的血清类风湿因子 (rheumatoid factor, RF)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、抗CCP抗体、补体C1q和Gas6水平进行检测。分析各组结果差异及血清Gas6对RA的诊断效能。结果 RA组的血清Gas6表达水平 [26.8 (21.6, 35.3) ng/ml] 明显高于健康对照组 [20.9 (17.0, 25.2) ng/ml], 差异有统计学意义 ($Z=-6.03$, $P<0.01$)。重度活动期组Gas6表达水平高于稳定期组和轻度、中度活动期组 ($Z=-4.82, -4.02, -2.06$, 均 $P<0.05$), 同时中度活动期组显著高于稳定期组 ($Z=-3.14$, $P<0.05$), 差异均有统计学意义。血清Gas6水平在不同关节侵蚀程度分期患者间差异有统计学意义 ($H=12.75$, $P<0.05$)。血清Gas6与RF, ESR, CRP和抗CCP抗体呈正相关 ($r=0.250 \sim 0.401$, 均 $P<0.05$)。血清Gas6单独检测对RA的诊断特异度最高 (92.7%), 但敏感度较低 (53.4%), 曲线下面积 (AUC) 为0.808, 六项联合检测时曲线下面积 (AUC) 为0.979, 敏感度和特异度分别为96.8%和97.9%, 具有较好的诊断价值。结论 RA患者血清Gas6水平显著升高, 与RA疾病活动度高度相关。

关键词: 类风湿关节炎; 生长停滞特异性蛋白6; 炎症反应

中图分类号: R593.22; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 04-169-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.04.033

Correlation between Growth Arrest-Specific Protein 6 Expression and Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis

WANG Yao^a, YANG Biao^b, DING Ying^a, XU Xiao-hua^a, LI Zhuo^a

(a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Orthopaedics, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, China)

Abstract: Objective To investigate the levels and the clinical significance of growth arrest-specific protein 6 (Gas6) in different activities of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** By using retrospective study to collect 102 patients with RA diagnosed in the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University from April 2020 to April 2021 as the RA group. During the same time, 98 healthy people were selected as the control group. The levels of serum rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), antibody against cyclocitrulline polypeptide, complement C1q and Gas6 were detected in RA patients and healthy controls, and analyzed the difference and diagnostic efficacy of Gas6 in RA. **Results** The serum Gas6 in the RA group [26.8 (21.6, 35.3) ng/ml] was significantly higher than that in the healthy control group [20.9 (17.0, 25.2) ng/ml], the difference was statistically significant ($Z=-6.03$, $P<0.01$). The level of Gas6 in the severely active group was higher than that in the stable group, the mildly active group and the moderately active group ($Z=-4.82, -4.02, -2.06$, all $P<0.05$), and Gas6 in the moderately active group was significantly higher than that in the stable group ($Z=-3.14$, $P<0.05$), the differences were statistically significant, respectively. Gas6 levels showed statistical differences in different stages of joint erosion ($H=12.75$, $P<0.05$). Gas6 was positively correlated with RF, ESR, CRP and antibody against cyclocitrulline polypeptide ($r=0.250 \sim 0.401$, all $P<0.05$). Gas6 alone had the highest diagnostic specificity (92.7%) for RA, but the sensitivity was low (53.4%), and the area under the curve (AUC) was 0.808. The area under the curve (AUC) of the six items combined detection was 0.979, and the sensitivity and specificity were 96.8% and 97.9%, showing good diagnostic value. **Conclusion** The level of serum Gas6 in the RA group had significantly increased. Gas6 and the disease activity were highly correlated.

作者简介: 王瑶 (1984-), 女, 硕士, 副主任技师, 副教授, 研究方向: 临床生物化学检验, E-mail: 95244556@qq.com。

通讯作者: 李卓 (1981-), 女, 博士, 副主任技师, 副教授, 研究方向: 肿瘤分子生物学检验, E-mail: Lizhuo721@163.com。

Keywords: rheumatoid arthritis; growth arrest-specific protein 6; inflammation

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种主要以关节滑膜炎为临床表现的慢性、全身性自身免疫性疾病, 在世界范围内的发病率约为 1%^[1]。生长停滞特异性蛋白 6 (growth arrest-specific protein 6, Gas6) 是一种分泌型蛋白, 属于维生素 K 依赖性蛋白家族成员^[2]。已有研究表明, Gas6 与糖尿病、动脉粥样硬化、急性心肌梗死等疾病的发生、发展密切相关, 提示 Gas6 参与了炎症反应的调节^[3-4]。RA 的确切发病机制较复杂, 炎症因子学说在 RA 的进展中起了重要作用^[5], 但国内外有关 Gas6 在 RA 中的临床研究报道较少。因此, 本研究通过对血清 Gas6 浓度变化与 RA 的相关性进行分析, 探讨 Gas6 在 RA 中的临床价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 4 月 ~ 2021 年 4 月在西安医学院第一附属医院住院或门诊就诊的 RA 患者 102 例作为 RA 组, 其中男性 30 例, 女性 72 例, 年龄 49.3 ± 13.8 岁, 诊断符合 2010 年美国风湿学会 (American College of Rheumatology, ACR) 修订的 RA 诊断标准^[6], 排除标准: ①伴有糖尿病、血液病及肿瘤等疾病的患者; ②伴有严重器质性病变的患者; ③伴有其他自身免疫性疾病的患者; ④需采取非常规治疗的患者; ⑤病情加重的患者。选择同期健康体检者共 98 例作为健康对照组, 其中男性 25 例, 女性 73 例, 年龄 45.4 ± 12.1 岁, 与 RA 组的年龄、性别相匹配, 均无自身免疫性疾病、骨及关节相关性病变。本研究经西安医学院第一附属医院医学伦理学委员会批准。本研究采用回顾性分析, 已申请豁免患者知情同意。

1.2 试剂与仪器 Multiskan FC 型酶标仪 [赛默飞世尔 (上海) 有限公司], BNP 全自动特定蛋白仪 [西门子医学诊断产品 (上海) 有限公司], Lifotronic 全自动特定蛋白仪 (深圳普门科技股份有限公司), i2000sr 全自动免疫分析仪 (美国雅培公司), AU5800 全自动生化分析仪 (美国贝克曼库尔特有限公司), SRS20/ II 血沉仪 (德国 VACUETTE 公司), Gas6 测定试剂盒 (上海泽叶生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 样本采集: 于清晨空腹采集 5 ~ 6ml 静脉血, 红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 用 3.8g/dl 枸橼酸钠抗凝管, 其余项目用带分离胶的促凝管, 3 500r/min 离心 10min。BNP 全自动特定蛋白仪检测类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 水平, SRS20/ II 血沉仪检测 ESR 水平, Lifotronic 全自动特定蛋白仪检测 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平, i2000sr 全自动免疫分析仪检测抗 CCP 抗体水平, AU5800 全自动生化分析仪检测补体 C1q 水平。剩余标本于 -80°C 冻存, 统一检测 Gas6。

1.3.2 血清 Gas6 水平检测: Gas6 为双抗体夹心 ELISA 法, 严格按照试剂说明书完成操作。用酶标仪在 450nm 波长下测定吸光度 (A) 值, 通过标准曲线计算各标本的浓度。

1.3.3 RA 患者临床资料收集: 包括年龄、性别、病程及骨关节 X 线资料, 参照中华医学会风湿病分会的《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[7], 根据关节破坏程度, 将其分为四期 (I ~ IV)。

1.3.4 RA 患者分组: 所有 RA 患者按照疾病活动性评分 28 (Disease Activity Score, DAS28) 的评分标准^[8]进行评分, 将其分为四组: 稳定期组 25 例 ($\text{DAS} < 2.6$ 分), 轻度活动期组 28 例 ($2.6 \leq \text{DAS} < 3.2$ 分), 中度活动期组 24 例 ($3.2 \leq \text{DAS} < 5.1$ 分), 重度活动期组 25 例 ($\text{DAS} \geq 5.1$ 分)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS18.0 软件。非正态分布的计量资料以中位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 相关性分析使用 Spearman 分析; 应用 ROC 曲线分析 Gas6 检测的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 组和健康对照组各检测指标比较 见表 1。RA 组的 RF, ESR, CRP, 抗 CCP 抗体, 补体 C1q, Gas6 水平均高于健康对照组, 且差异有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。

表 1 RA 组和健康对照组各检测指标比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	健康对照组 ($n=98$)	RA 组 ($n=102$)	Z 值	P 值
RF (U/ml)	10.0 (8.0, 13.2)	36.0 (17.8, 62.5)	-8.86	< 0.01
ESR (mm/h)	8.0 (6.0, 10.0)	24 (14.0, 35.0)	-8.55	< 0.01
CRP (mg/L)	6.0 (3.0, 8.2)	20.0 (11.0, 26.0)	-8.62	< 0.01
抗 CCP 抗体 (RU/ml)	13.5 (7.7, 16.2)	34.0 (20.0, 44.5)	-8.29	< 0.01
补体 C1q(mg/L)	200.5 (173.8, 254.0)	234.5 (204.3, 274.5)	-3.83	< 0.01
Gas6 (ng/ml)	20.9 (17.0, 25.2)	26.8 (21.6, 35.3)	-6.03	< 0.01

2.2 RA组不同活动度分期各检测指标比较 见表2。重度活动期组 Gas6 水平高于稳定期组和轻度、中度活动期组($Z=-4.82, -4.02, -2.06$, 均 $P < 0.05$),

同时中度活动期组显著高于稳定期组($Z=-3.14, P < 0.05$), 差异均有统计学意义。

表2 RA组不同活动度分期各检测指标比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

项目	稳定期组 (n=25)	轻度活动期组 (n=28)	中度活动期组 (n=24)	重度活动期组 (n=25)	H值	P值
RF (U/ml)	15.7 (12.1, 17.7)	34.0 (19.5, 48.0)	36.1 (30.5, 51.5)	86.5 (71.2, 97.0)	47.68	< 0.01
ESR (mm/h)	11.0 (10.0, 14.0)	24.0 (16.0, 26.0)	26.0 (14.0, 35.0)	39.0 (24.0, 51.0)	37.37	< 0.01
CRP (mg/L)	10.3 (8.0, 12.5)	20.1 (14.9, 25.7)	26.7 (22.6, 35.4)	29.5 (24.2, 51.9)	39.77	< 0.01
抗CCP抗体 (RU/ml)	19.4 (17.6, 35.0)	20.1 (16.5, 33.5)	22.6 (18.4, 37.6)	37.9 (32.5, 55.4)	12.95	< 0.01
补体C1q(mg/L)	217.0 (204.5, 227.8)	237.4 (213.0, 256.3)	245.6 (205.5, 271.5)	287.5 (243.1, 370.2)	16.19	< 0.01
Gas6 (ng/ml)	21.4 (20.4, 23.9)	25.2 (21.3, 26.7)	27.5 (24.7, 31.4)	31.8 (27.8, 40.8)	30.95	< 0.01

注: RF, ESR, CRP, 抗CCP抗体, 补体C1q, Gas6d在各组的比较: 稳定期组 vs 轻度活动期组 $Z=-3.64, -4.90, -4.46, -0.26, -1.81, -1.87$; 稳定期组 vs 中度活动期组 $Z=-4.39, -3.19, -4.60, -0.57, -1.63, -3.14$; 稳定期组 vs 重度活动期组 $Z=-5.26, -5.22, -5.05, -3.26, -3.91, -4.82$; 轻度活动期组 vs 中度活动期组 $Z=-0.94, -0.62, -2.01, -0.31, -0.51, -1.92$; 轻度活动期组 vs 重度活动期组 $Z=-4.53, -2.66, -2.04, -2.73, -2.62, -4.02$; 中度活动期组 vs 重度活动期组 $Z=-4.10, -1.55, -0.12, -2.79, -1.66, -2.06$; 均 $P < 0.05$ 。

2.3 RA组不同关节侵蚀分期各检测指标比较 见表3。Gas6水平在不同关节侵蚀程度分期(I期、II期和III~IV期)患者间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 且II期 Gas6 水平高于I期 Gas6 水

平($Z=-2.27, P < 0.05$), III~IV期 Gas6 水平高于II期 Gas6 水平($Z=-3.57, P < 0.05$)。这表明 Gas6 水平与关节侵蚀程度分期密切相关。

表3 RA组不同关节侵蚀分期各检测指标比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

项目	关节侵蚀程度分期			H值	P值
	I期 (n=28)	II期 (n=36)	III~IV期 (n=38)		
RF (U/ml)	15.4 (13.2, 17.5)	30.8 (17.8, 47.0)	65.7 (40.5, 91.0)	34.6	< 0.01
ESR (mm/h)	12.0 (11.0, 14.0)	24.0 (13.0, 26.0)	35.0 (25.0, 59.0)	40.27	< 0.01
CRP (mg/L)	10.5 (8.0, 13.0)	24.1 (11.9, 26.0)	31.5 (20.5, 48.6)	32.97	< 0.01
抗CCP抗体 (RU/ml)	21.5 (18.0, 26.4)	23.5 (18.6, 35.2)	36.5 (24.4, 48.8)	18.95	< 0.01
补体C1q(mg/L)	215.0 (204.5, 228.6)	234.5 (217.9, 256.6)	266.6 (233.5, 365.0)	14.09	0.03
Gas6 (ng/ml)	21.1 (19.0, 26.9)	26.8 (23.0, 31.4)	29.8 (25.7, 36.4)	12.75	0.02

注: RF, ESR, CRP, 抗CCP抗体, 补体C1q, Gas6在各期的比较: I vs II期 $Z=-3.21, -3.25, -3.58, -0.89, -2.11, -2.27$; I vs III~IV期 $Z=-5.21, -5.64, -5.36, -3.96, -3.27, -4.24$; II vs III~IV期 $Z=-3.88, -4.26, -2.99, -3.33, -2.49, -3.57$, 均 $P < 0.05$ 。

2.4 血清 Gas6 与各检测指标的相关性分析 在 Spearman 相关性研究中, RA 患者的血清 Gas6 水平与 RF ($r=0.303, P < 0.01$), ESR ($r=0.250, P=0.012$), CRP ($r=0.276, P < 0.01$) 和抗 CCP 抗体 ($r=0.401, P < 0.01$) 呈正相关, 其中 Gas6 与抗 CCP 抗体的相关性最强, 与补体 Cq ($r=0.188, P=0.059$) 无相关性。

2.5 血清 Gas6 与各指标单独或联合检测对 RA 的诊断价值 见图1, 表4。血清 RF, ESR, CRP, 抗 CCP 抗体, 补体 C1q 和 Gas6 诊断 RA 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.937, 0.911, 0.720, 0.953, 0.696 和 0.808。抗 CCP 抗体单独检测对 RA 的诊断敏感度最高(96.6%), 特异度也处于较高水平(87.5%); Gas6 单独检测对 RA 的诊断特异度最高(92.7%), 但敏感度较低(53.4%)。若6项联

合检测, 其曲线下面积(AUC)为 0.979, 敏感度和特异度分别为 96.8% 和 97.9%, 均高于其他单独检测各组。

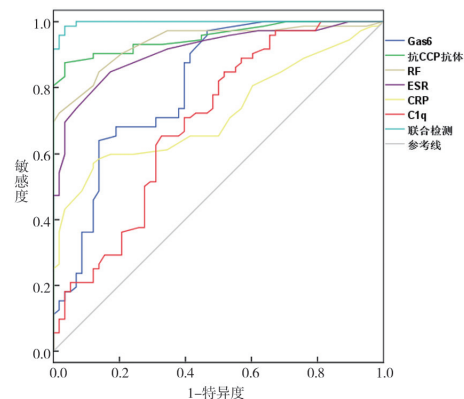


图1 血清 Gas6 与各指标单独或联合检测诊断 RA 的 ROC 曲线

3 讨论

TAM受体 (Tyro3, Axl 和 Mer 受体酪氨酸激酶简称) 家族是酪氨酸激酶家族的重要成员, Gas6 是它们的共同配体, 可激活 TAM 家族的受体成员^[9]。有研究认为, Gas6 有类似 CRP 的价值和作用, 属于一种急性时相反应蛋白^[10]。Gas6 可抑制脂多糖

诱导的单核细胞和巨噬细胞释放的肿瘤坏死因子 (TNF- α), IL-1 和 IL-6, 介导炎症反应^[11]。在 小鼠体内, Gas6 能加速和促进血液循环中白细胞和血小板对内皮细胞的活化, 促进白细胞渗出、血栓形成和小鼠炎症模型^[12]。

表 4 血清 Gas6 与各指标单独或联合检测对 RA 诊断价值

项 目	AUC	95%CI	标准误	敏感度 (%)	特异度 (%)
RF	0.937	0.895 ~ 0.978	0.021	86.2	84.7
ESR	0.911	0.861 ~ 0.960	0.025	93.1	73.6
CRP	0.720	0.633 ~ 0.807	0.045	87.9	56.9
抗 CCP 抗体	0.953	0.918 ~ 0.987	0.018	96.6	87.5
补体 C1q	0.696	0.603 ~ 0.788	0.047	81.0	59.7
Gas6	0.808	0.731 ~ 0.885	0.003	53.4	92.7
六项联合检测	0.979	0.000 ~ 1.000	0.002	96.8	97.9

临床上, RA 的主要特征是骨和软骨的进行性和不可逆的侵蚀, 滑膜炎是重要的病理表现, 滑膜可分泌多种细胞因子, 诱导炎症细胞浸润, 引起滑膜增厚和慢性炎症^[13]。Gas6 与多种炎症相关, 如血栓性炎症、感染性炎症以及自身免疫性炎症等^[14-15]。因此, 本研究猜想 Gas6 可能与 RA 的风险具有相关性, 并将 Gas6 按照 RA 不同分期进行统计分析, 结果发现 RA 不同分期患者血清 Gas6 水平显著升高, 与 RA 疾病活动度高度相关。炎症稳态调节因子的损害对维持病变滑膜内免疫细胞和基质细胞的持续浸润和激活至关重要^[11], 这可能是 RA 患者体内 Gas6 升高的机制之一。

本研究还发现, Gas6 水平与关节侵蚀程度分期密切相关。关节侵蚀是 RA 的一个重要特征, 反映了累积的骨损伤。当关节侵蚀发生时, 预示着更高的残疾率和死亡率^[16]。有关 Tyro3 在关节炎中的作用的证据表明^[5], 它的激活对关节是有害的, 因为它介导滑膜肥大并增加侵蚀负担。Gas6 以 Tyro3 依赖的方式诱导滑膜成纤维细胞增殖和破骨细胞分化, Tyro3 是关节炎过程中滑膜增生、破骨细胞分化和骨侵蚀的重要信号, Gas6 和 Tyro3 构成了抑制滑膜增生和相关骨侵蚀的治疗靶点。

由于传统诊断指标 RF 的特异度低, 2010 年 ACR 与欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 联合制定了 RA 诊断分类的新标准^[17], 将抗 CCP 抗体列为新的血清学标志物。有研究提出抗 CCP 抗体较 RF 出现更早, 抗 CCP 抗体阳性患者关节损害更严重、预后较差, 其已成为诊断早期 RA 和侵蚀性关节损害的特异性指标^[18]。抗 CCP 抗体检测产品已发展到第三代 (CCP3), CCP2 和 CCP3 联合检测虽然可

以提高 RA 的诊断, 但单独检测两者并无显著差异。因此, 第二代 CCP2 是最常见的, 虽然它具有高特异度和高灵敏度, 但仍有 20% ~ 30% 的 RA 患者抗 CCP2 抗体呈阴性^[2]。本研究中, 抗 CCP 抗体的敏感度和特异度均高于 RF, 与以往研究结果相一致^[2,18], 但 Gas6 也呈现出了较好的特异度 (92.7%), 其联合检测有利于提高实验室检查对 RA 的辅助诊断。血清 Gas6 对 RA 的诊断和预后评估可能密切相关。

综上所述, RA 患者血清 Gas6 浓度显著升高, 其水平与 RA 的发生和进展呈正相关。Gas6 水平的升高对 RA 的早期诊断、治疗监测及疾病预警有重要作用。本研究的不足之处在于: 单中心的临床研究, 患者按严重程度分组后例数较少, 可能存在选择性偏差。后期研究有必要扩大样本量或进行多中心合作, 深入研究 Gas6 参与 RA 发生及进展的具体机制。

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 PF 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 Zhaohui, 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] DU Wenwen, ZHU Jianjie, ZENG Yuanyuan, et al. KPNB1-mediated nuclear translocation of PD-L1 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation via the Gas6/MerTK signaling pathway [J]. Cell Death and Differentiation, 2021, 28(4): 1284-1300.
- [3] 罗文强, 茹平. 血清 Gas6 和 TSP-1 水平与糖尿病

- 视网膜病变的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1):71-74.
- LUO Wenqiang, RU Ping. Correlational research on the levels of Gas6 and TSP-1 in serum in diabetic retinopathy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1):71-74.
- [4] 李迪, 吕永楠, 刘欢, 等. 生长停滞特异性蛋白6与急性心肌梗死的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(3): 302-306.
- LI Di, LÜ Yongnan, LIU Huan, et al. Study on the relationship between growth arrest-specific protein 6 and acute myocardial infarction [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2020, 43(3): 302-306.
- [5] CHEN Zhu, BOZEC A, RAMMING A, et al. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2019, 15(1): 9-17.
- [6] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9):2569-81.
- [7] 中华医学会风湿病分会. 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 diagnosis and treatment in rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2010, 14(4): 265-270.
- [8] POPE J, RAMPAKAKIS E, VAILLANCOURT J, et al. An open-label randomized controlled trial of DMARD withdrawal in RA patients achieving therapeutic response with certolizumab pegol combined with DMARDs[J]. Rheumatology (Oxford, England), 2020, 59(7): 1522-1528.
- [9] TANAKA M, SIEMANN D W. Gas6/Axl signaling pathway in the tumor immune microenvironment[J]. Cancers, 2020, 12(7): 1850.
- [10] REINHARDT C. Growth Arrest-Specific gene 6(gas6) and vascular hemostasis[J]. Arterioscl Thromb Vas, 2017, 37(7): 1263-1265.
- [11] NEPAL S, TIRUPATHI C, TSUKASAKI Y, et al. STAT6 induces expression of Gas6 in macrophages to clear apoptotic neutrophils and resolve inflammation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2019, 116(33): 16513-16518.
- [12] BELLAN M, CITTONI M G, TONELLO S, et al. Gas6/TAM system: a key modulator of the interplay between inflammation and fibrosis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(20): 5070.
- [13] ALIVERNINI S, MACDONALD L, ELMESMARI A, et al. Distinct synovial tissue macrophage subsets regulate inflammation and remission in rheumatoid arthritis[J]. Nature Medicine, 2020, 26(8): 1295-1306.
- [14] BELLAN M, QUAGLIA M, NERVIANI A, et al. Increased plasma levels of Gas6 and its soluble tyrosine kinase receptors Mer and Axl are associated with immunological activity and severity of lupus nephritis[J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2021, 39(1): 132-138.
- [15] 李腾达, 司宇, 刘鹏, 等. Gas6在免疫性血小板减少症患者中表达增高及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3): 37-39.
- LI Tengda, SI Yu, LIU Peng, et al. Increased expression of Gas6 in patients with immune thrombocytopenia and its clinical significance [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(3): 37-39.
- [16] 李伟念, 蔡小燕, 林小军, 等. 类风湿关节炎和系统性红斑狼疮发生关节侵蚀相关因素分析[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(19): 3057-3062.
- LI Weinian, CAI Xiaoyan, LIN Xiaojun, et al. Factors associated with erosive arthritis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [J]. The Journal of Practical Medicine, 2019, 35(19): 3057-3062.
- [17] HARRINGTON R, AL NOKHATHA S A, CONWAY R. JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: an evidence-based review on the emerging clinical data[J]. Journal of Inflammation Research, 2020, 13: 519-531.
- [18] 冯婧, 喻晓雯, 吴斌, 等. 血清多项自身抗体检测对类风湿关节炎的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 9-11, 15.
- FENG Jing, YU Xiaowen, WU Bin, et al. Diagnostic value of serum multiple autoantibodies in rheumatoid arthritis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5): 9-11, 15.
- 收稿日期: 2021-08-14
修回日期: 2021-09-18

(上接第138页)

- [18] 李黎, 王绒, 郭进京. 孕早期补充叶酸与先兆子痫发生危险性的关系[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(3):127-128, 130.
- LI Li, WANG Rong, GUO Jinjing. Risk of preeclampsia in relation folic acid supplementation during the first trimester pregnancy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(3):127-128, 130.
- [19] 张燕, 王伟红, 郝万鹏. 乌鲁木齐汉族妇女亚甲基四氢叶酸还原酶基因变异与血清叶酸和同型半胱氨酸水平的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 98-100, 105.
- ZHANG Yan, WANG Weihong, HAO Wanpeng. Study on the correlation between the variation of Methylene tetrahydrofolate reductase gene and Folate and Homocysteine in Urumqi Han women [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5):98-100, 105.
- [20] HUANG Xiaowen, ZHAO Qinglin, LI Dankang, et al. Association between gene promoter methylation of the one-carbon metabolism pathway and serum folate among patients with hyperhomocysteinemia[J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2020, 74(12): 1677-1684.
- 收稿日期: 2021-09-06
修回日期: 2021-10-28