

类风湿关节炎患者关节滑液及滑膜组织中 CCP/AST 表达水平及临床意义

朱玉光, 方丽佳, 黄素玲 (石家庄市中医院检验科, 石家庄 050011)

摘要: **目的** 探究类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者关节滑液及滑膜组织中环瓜氨酸肽抗原特异性 T 细胞 (cyclic citrullinated peptide antigen-specific T cells, CCP/AST) 表达水平及临床意义。**方法** 选取石家庄市中医院 2021 年 1 月~12 月 128 例 RA 患者为 RA 组, 并取同期在该院因关节疼痛需做关节镜检查者 50 例为对照组。其中 RA 患者轻度组 46 例, 中度组 52 例和重度组 30 例; 通过蛋白印迹分析各组受试者滑膜组织类风湿因子 (rheumatoid factors, RF) 和抗瓜氨酸蛋白抗体 (anticitrullinated protein antibodies, ACPA) 蛋白表达水平; 通过流式细胞仪分析受试者关节滑液中 CCP/AST 频率; 双重免疫荧光染色/激光共聚焦扫描观察滑膜组织中 CCP/AST 染色强度; Pearson 相关性分析评估关节滑液、滑膜组织中 CCP/AST 表达与 RF 和 ACPA 的相关性; 采用 Logistic 回归分析 RA 发生的危险因素。**结果** 对照组、轻度组、中度组和重度组患者滑膜组织中 RF (1.01 ± 0.01 , 1.53 ± 0.03 , 2.01 ± 0.08 , 2.66 ± 0.12 kDa) 和 ACPA 蛋白 (1.03 ± 0.01 , 1.61 ± 0.03 , 2.04 ± 0.10 , 2.59 ± 0.13 kDa) 依次升高, 差异具有统计学意义 ($F=14.207$, 12.446 , 均 $P<0.05$)。对照组、轻度组、中度组和重度组患者关节滑液中 CCP/AST 表达依次升高 ($8.26\% \pm 1.68\%$, $22.46\% \pm 3.28\%$, $33.58\% \pm 4.37\%$, $46.15\% \pm 5.44\%$), 差异具有统计学意义 ($F=25.306$, $P<0.05$)。对照组、轻度组、中度组和重度组患者滑膜组织 CCP/AST 染色强度依次升高 (1.05 ± 0.26 , 1.35 ± 0.89 , 2.04 ± 0.56 , 2.78 ± 0.15 分), 差异具有统计学意义 ($F=70.67$, $P<0.05$)。RA 患者关节滑液、滑膜组织中 CCP/AST 表达与 RF 呈明显正相关 ($r=0.861$, 0.934 , 均 $P<0.05$), 与 ACPA 呈明显正相关 ($r=0.854$, 0.913 , 均 $P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, 高血压 (OR=3.241, 95%CI: 1.491 ~ 6.752)、糖尿病 (OR=2.565, 95%CI: 1.126 ~ 5.813) 以及关节滑液 (OR=4.450, 95%CI: 1.652 ~ 11.622)、滑膜组织 (OR=5.629, 95%CI: 2.474 ~ 12.390) 中 CCP/AST 表达均为 RA 发生的独立危险因素 ($P<0.05$)。**结论** RA 患者关节滑液及滑膜组织中 CCP/AST 呈现高表达, 且与疾病活动度及关节破坏有关, 可用于评估此类患者临床关节活动度及骨破坏程度。

关键词: 类风湿关节炎; 关节滑液; 滑膜组织; 环瓜氨酸肽抗原特异性 T 细胞

中图分类号: R512.91 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 01-162-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.030

Expression Level of CCP/AST in Synovial Fluid and Synovial Tissue of Rheumatoid Arthritis Patients and Its Clinical Significance

ZHU Yuguang, FANG Lijia, HUANG Suling

(Department of Clinical Laboratory, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: Objective To investigate the expression level and clinical significance of cyclic citrullinated peptide antigen-specific T cells (CCP/AST) in synovial fluid and synovial tissue of rheumatoid arthritis (RA) patients. **Methods** A total of 128 RA patients in Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine from January to December 2021 were selected as the RA group, and 50 patients who needed arthroscopy for joint pain in the hospital during the same period were selected as the control group. Among the RA group, there were 46 cases in the mild group, 52 cases in the moderate group, and 30 cases in the severe group. The protein expression levels of rheumatoid factors (RF) and anticitrullinated protein antibodies (ACPA) in synovial tissues of the subjects in each group were analyzed by Western blot. The frequency of CCP/AST in the synovial fluid of the subjects was analyzed by flow cytometry. The intensity of the staining of CCP/AST in synovial tissues was observed by double immunofluorescence staining/laser confocal scanning. Pearson correlation analysis was used to assess the correlation between the CCP/AST expression of synovial fluid and synovial tissue and RF and ACPA. Logistic regression was used to analyze the risk factors for the development of rheumatoid arthritis. **Results** In the order of control, mild, moderate and severe groups, RF (1.01 ± 0.01 , 1.53 ± 0.03 , 2.01 ± 0.08 , 2.66 ± 0.12 kDa) and ACPA proteins (1.03 ± 0.01 , 1.61 ± 0.03 , 2.04 ± 0.10 , 2.59 ± 0.13 kDa) in synovial tissues of patients were sequentially elevated, and the differences were all statistically significant ($F=14.207$,

基金项目: 河北省卫生健康委 2022 年度医学科学研究课题计划项目 (编号: 20221722): ENO1 对类风湿病小鼠免疫功能的双重作用。

作者简介: 朱玉光 (1980-), 男, 本科, 主管检验师, 主要从事医学检验工作, E-mail: qingchuang218@163.com。

12.446, all $P < 0.05$). The expression of CCP/AST in synovial fluid of patients in the control, mild, moderate and severe groups was increased sequentially ($8.26\% \pm 1.68\%$, $22.46\% \pm 3.28\%$, $33.58\% \pm 4.37\%$, $46.15\% \pm 5.44\%$), and the difference was statistically significant ($F=25.306$, $P < 0.05$). Meanwhile, the intensity of CCP/AST staining in synovial tissues of patients in the control, mild, moderate and severe groups was also increased sequentially (1.05 ± 0.26 , 1.35 ± 0.89 , 2.04 ± 0.56 , 2.78 ± 0.15 score), and the difference was statistically significant ($F=70.67$, $P < 0.05$). The expression of CCP/AST in the synovial fluid and synovial tissues of patients with RA was positively correlated with RF ($r=0.861$, 0.934 , all $P < 0.05$) and ACPA in synovial fluid and synovial tissue ($r=0.854$, 0.913 , all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that hypertension (OR=3.241, 95%CI: 1.491~6.752), diabetes mellitus (OR=2.565, 95%CI: 1.126 ~ 5.813), synovial fluid (OR=4.450, 95%CI: 1.652 ~ 11.622), and CCP/AST expression in synovial tissues (OR=5.629, 95%CI: 2.474 ~ 12.390) were independent risk factors for the development of RA ($P < 0.05$). **Conclusion** CCP/AST showed high expression in synovial fluid and synovial tissue of RA patients and related to disease activity and joint destruction, which can be used to assess the clinical joint mobility and bone destruction degree in such patients.

Keywords: rheumatoid arthritis; synovial fluid; synovial tissue; cyclic citrullinated peptide antigen-specific T cells

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的自身免疫病, 其基本病理表现为滑膜炎, 并逐渐出现关节软骨和骨破坏, 最终导致关节畸形和功能丧失^[1]。目前关于 RA 的发病机制尚不明确, 多认为与自身抗原刺激机体产生自身抗体从而导致机体调节功能紊乱有关, 研究发现^[2], RA 患者由于免疫系统功能紊乱, 常发生免疫应答, 使得机体中产生多种自身特异性抗体, 进而引起各种促炎细胞因子的释放, 引起关节滑膜慢性炎症、炎症细胞浸润、软骨和骨骼破坏, 最终导致关节组织的破坏。早期诊断、达标治疗是控制病情和改善预后的关键, 自身抗体对 RA 患者的诊断与鉴别诊断以及病情严重程度和预后的判断有着重要作用。类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 是 RA 中首个检测到的自身抗体, 与 RA 患者疾病活动度密切相关, 阳性率约为 70%, 但 RF 在其它疾病 (干燥综合征、血液病等) 中均呈现阳性, 因此其缺乏特异性^[3-4]。抗环瓜氨酸多肽 (anticyclic citrulline peptide, anti-CCP) 是一类以瓜氨酸类蛋白为靶抗原的自身抗体, 是由 RA 患者 B 淋巴细胞自发分泌, 而其他疾病患者和正常人群 B 淋巴细胞并不自发分泌 CCP, 因此认为诊断 RA 具有较高的灵敏度和特异性^[5-6]。有学者认为 CCP 可能作为早期致病靶抗原参与 RA 的发病机制, 诱导抗原特异性 T 细胞的产生并引发一系列自身免疫反应, 即在患病早期患者体内可能出现 CCP 抗原特异性 T 淋巴细胞 (CCP/AST)^[7-8]。基于此, 本研究通过检测 RA 患者关节滑液及滑膜组织中 CCP/AST 表达水平, 为探究 RA 发病的免疫学机制以及临床治疗提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 纳入石家庄市中医院 2021 年 1 ~ 12 月收治的 128 例 RA 患者作为 RA 组, 根据关节功能分类标准将患者分为轻度组 (I ~ II 级,

$n=46$), 中度组 (III 级, $n=52$) 和重度组 (IV 级, $n=30$)。纳入标准: ①所有患者均根据美国风湿病学会标准^[9]诊断为 RA, 严重程度 I ~ IV 级; ②近期无免疫性药物或抗体治疗。排除标准: ①其他风湿性疾病; ②严重肝肾功能障碍患者; ③有精神疾病史、妊娠哺乳期患者。选取同时期在石家庄市中医院行关节镜检查的关节疼痛患者 50 例作为对照组, 其中男性 18 例, 女性 32 例, 年龄 $30 \sim 75$ (53.65 ± 5.43) 岁。RA 组患者男性 43 例, 女性 85 例, 年龄 $30 \sim 75$ (55.24 ± 6.19) 岁。RA 组和对照组性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2/t=0.092$, 1.592 , $P=0.761$, 0.113)。本研究通过伦理委员会的批准, 研究对象均提供知情同意书。

1.2 仪器与试剂 胶原酶 A, DNase (Roche 公司, 瑞士); Pierce™ BCA 蛋白质检测试剂盒 (赛默飞世尔科技公司, 美国); 兔抗人 RF 多克隆抗体、兔抗人 β -ACTIN 多克隆抗体 (Abcam 公司, 美国); 兔抗人 ACPA 多克隆抗体 (CST 公司, 德国); 辣根过氧化物酶偶联二抗 (上海碧云天公司); Clarity™ Western ECL Substrate, ChemiDoc™ MP 成像系统 (BIO-RAD 公司, 美国); SYBR-GREEN 化学实时 PCR (海德堡科技公司, 德国); StepOnePlus™ Real-Time PCR System, ABI 7500 Prism 系统软件 (应用生物系统公司, 美国); BD LSR II 流式细胞仪 (BD 公司, 美国)。

1.3 方法

1.3.1 样本采集: RA 组及对照组通过超声引导关节镜检查获得滑膜组织和关节滑液, Ficoll-Hypaque 梯度离心制备滑液单核细胞 (synovial fluid mononuclear cells, SFMC), 将细胞离心收集后, 用细胞冻存液重悬, 取 1ml 细胞至冻存管中, 放入冻存盒, 将冻存盒置于 -80°C 冰箱保存备用。

1.3.2 蛋白质印迹分析: 使用裂解缓冲液提取滑膜组织中蛋白质并通过 Pierce™ 二喹啉甲酸

(bicinchoninic acid, BCA) 蛋白质检测试剂盒 (赛默飞世尔科技公司, 美国) 进行定量。在每孔细胞中加入 200 μ l 含 100mmol/L 苯甲基磺酰氟 (phenylmethanesulfonyl fluoride, PMSF) 和 1 mol/L 二硫苏糖醇 (DL-dithiothreitol, DTT) 的细胞裂解缓冲液 RIPA, 吹打细胞进行重悬, 超声裂解 20 ~ 30 次, 冰上裂解 30min, 100 $^{\circ}$ C 金属浴 5 min, 然后进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE) 电泳、转膜, 5ml/dl 脱脂奶粉进行封闭, 孵育一抗 [抗 RF (Abcam, ab106646; 稀释度 1 : 1 000), 抗 ACPA (CST, 3598S; 稀释度 1 : 1 000) 和抗 β -ACTIN (Abcam, ab8227; 稀释 1 : 5 000)], 孵育二抗 (辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG), 电化学发光 (electro chemiluminescence, ECL) plus 试剂检测蛋白。用洗膜缓冲液冲洗后, 使用 Clarity™ Western ECL Substrate (BIO-RAD 公司, 美国) 进行可视化, 使用 ChemiDoc™ MP 成像系统 (BIO-RAD 公司, 美国) 进行条带检测。

1.3.3 关节滑液中 CCP/AST 表达分析: 标记来自 RA 患者和对照组中可溶性纤维蛋白单体复合物 (soluble fibrin monomer complex, SFMC) 样本。样品在 BD LSR II 流式细胞仪上运行, 并使用 FlowJo 软件版本 9.3.3 分析数据。抗原特异性细胞的频率计算为结合部分中 CD3⁺T 淋巴细胞与单核细胞比值 (tlymphocyte-monocyte ratio, TMR) 的总数除以 CD4⁺T 细胞的总数。

1.3.4 滑膜组织 CCP/AST 染色强度: 双重免疫荧光染色 / 激光共聚焦扫描观察滑膜组织中 CCP/AST 染色强度, 阳性细胞为细胞膜呈清晰红、黄荧光染色, 按阴性、弱、中、强分别评为 0 ~ 3 分。

1.4 统计学分析 采用软件 SPSS 25.0 进行所有数据的统计分析, 经 Shapiro-Wilk 检验是否符合正态分布, 符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间数据采用单因素方差分析, 进一步组间两两比较采用 LSD-*t* 检验; 计数资料采用例数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 分析; 应用 Pearson 相关性分析关节滑液、滑膜组织中 CCP/AST 表达与 RF 和 ACPA 的相关性; 采用 Logistic

回归分析类风湿性关节炎发生的危险因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组滑膜组织 RF 和 ACPA 蛋白表达 对照组、轻度组、中度组和重度组患者滑膜组织中 RF (1.01 \pm 0.01, 1.53 \pm 0.03, 2.01 \pm 0.08 和 2.66 \pm 0.12 kDa) 和 ACPA (1.03 \pm 0.01, 1.61 \pm 0.03, 2.04 \pm 0.10 和 2.59 \pm 0.13 kDa) 蛋白依次升高, 差异具有统计学意义 ($F=14.207$, 12.446, 均 $P < 0.001$); 与对照组比较, 轻度组、中度组、重度组滑膜组织 RF 和 ACPA 差异具有统计学意义 ($t=115.816$, 129.179; 87.715, 71.064; 97.078, 84.795, 均 $P < 0.001$)。与轻度组比较, 中度组、重度组 RF 和 ACPA 差异有统计学意义 ($t=38.359$, 28.054; 61.199, 49.316, 均 $P < 0.001$)。中度组与重度组比较, RF 和 ACPA 差异有统计学意义 ($t=29.399$, 21.456, 均 $P < 0.001$)。

2.2 关节滑液和滑膜组织中 CCP/AST 表达分析 对照组、轻度组、中度组和重度组患者关节滑液中 CCP/AST 表达 (8.26% \pm 1.68%, 22.46% \pm 3.28%, 33.58% \pm 4.37% 和 46.15% \pm 5.44%)、滑膜组织 CCP/AST 染色强度 (1.05 \pm 0.26, 1.35 \pm 0.89, 2.04 \pm 0.56 和 2.78 \pm 0.15 分) 依次升高, 差异具有统计学意义 ($F=25.306$, 70.670, 均 $P < 0.05$)。与对照组比较, 轻度组、中度组、重度组关节滑液和滑膜组织中 CCP/AST 表达差异有统计学意义 ($t=27.011$, 3.674; 38.331, 12.504; 47.129, 18.741, 均 $P < 0.05$), 与轻度组比较, 中度组、重度组 CCP/AST 表达差异有统计学意义 ($t=14.097$, 4.648; 23.702, 8.701, 均 $P < 0.05$)。中度组与重度组比较, 差异具有统计学意义 ($t=11.457$, 7.076, 均 $P < 0.05$)。

2.3 相关性分析 轻度组、中度组和重度组患者关节滑液、滑膜组织中 CCP/AST 表达与 RF 和 ACPA 呈明显正相关 ($r=0.840$, 0.934; 0.802, 0.913, 均 $P < 0.001$)。

2.4 RA 发生的危险因素分析 见表 1。Logistic 回归分析结果显示, 高血压、糖尿病以及关节滑液、滑膜组织中 CCP/AST 表达均为 RA 发生的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。

表 1 Logistic 回归分析 RA 的危险因素

因素	β	SE	Wald/ χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
男性	0.182	0.270	0.454	0.523	1.200	0.725 ~ 2.012
年龄 (>60 岁)	0.360	0.304	1.390	0.245	1.433	0.816 ~ 2.533
高血压	1.176	0.417	8.672	0.001	3.241	1.491 ~ 6.752
糖尿病	0.942	0.451	4.676	0.004	2.565	1.126 ~ 5.813
关节滑液 CCP/AST	1.493	0.526	8.518	0.001	4.450	1.652 ~ 11.622
滑膜组织 CCP/AST	1.728	0.414	17.950	0.001	5.629	2.474 ~ 12.390

注: OR: odds ratio, 比值比; CI: confidence interval, 置信区间。

3 讨论

类风湿关节炎(RA)是一种与滑膜炎和关节破坏相关的复杂炎症性疾病,其特征是滑膜关节慢性炎症、血管翳形成、进行性骨侵蚀和关节破坏,患者通常会出现关节肿胀和压痛,严重可导致残疾^[10-11]。RA的发展是一个持续的、进行性的、全身性的病理过程,在RA发病前或早期即可在血清中检测到RF,ACPA等多种自身抗体。随着各种免疫、成纤维细胞和细胞因子的逐渐相互作用,滑膜组织逐渐产生慢性炎症,并伴有骨侵蚀和破坏,导致各种临床症状和损伤^[12-13]。此外,许多器官系统可能会因全身性炎症而受损,例如心脏组织、血管系统、肾脏、肺组织和神经系统等,因此RA的早诊断、早治疗尤为重要。

RA的临床特征还在于患者血清中存在特异性自身抗体,这些抗体在临床常规中用作疾病诊断的生物标志物。类风湿因子(RF)是临床上用来辅助诊断类风湿关节炎的一个经典指标,其可结合免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)的Fc区,形成有助于疾病过程的免疫复合物,其水平升高与持续活跃的滑膜炎、关节损伤、关节炎和残疾密切相关^[14]。但RF对已确诊RA的特异度仅在60%~70%之间。CCP抗体是早期诊断RA的特异性指标,临床敏感度67%~80%,特异度大于96%,与RF的诊断敏感度相当,但特异度更高^[15]。近年来,有研究发现,抗CCP抗体阳性的RA患者的骨破坏比阴性患者更严重,抗CCP抗体的含量与RA的病情严重程度及发展有关^[16]。抗原多肽通过体内抗原递呈细胞的表达激活T淋巴细胞,释放免疫球蛋白、趋化因子和自由基等炎症介质,从而引发RA的特征性病理变化^[17]。CD4⁺T细胞通过分泌促炎细胞因子在RA中发挥重要作用,可促进RA炎症反应的持续存在。此外,T细胞频率已被证明可受疾病持续时间和治疗的影响,这表明T细胞数量和功能的变化可反映整个疾病过程的变化^[18]。研究发现^[19],环瓜氨酸化蛋白与淋巴细胞人类白细胞抗原-DR(HLA-DR)分子结合,通过T细胞的抗原递呈功能,进一步刺激RA患者的T细胞增殖,环瓜氨酸化蛋白是RA病理过程中的致病靶抗原,其可特异性刺激CCP/AST的克隆增殖,并与患者病情严重程度有关。本研究结果显示,轻度组、中度组和重度组患者关节滑液中CCP/AST表达较对照组升高,且随病情严重程度增加而升高,由此可见CD4⁺T细胞参与了RA的发生发展,其中CD4⁺T亚群的失衡及其相关信号分子的紊乱在RA的发生、发展中起着重要作用,基于CD4⁺T细胞亚群平衡的免疫调节手段有望成为治疗RA的新策略。

本研究还发现,关节滑液、滑膜组织中CCP/AST表达与RF和ACPA蛋白水平间存在正相关。且Logistic回归分析结果显示,关节滑液、滑膜组织中CCP/AST频率均是RA发生的独立危险因素。由此可见,RA患者血液和滑膜组织中CD4⁺T细胞被瓜氨酸自身抗原刺激后逐渐激活扩增,进一步表达促炎和细胞溶解介质,杀伤靶细胞,最后导致关节组织破坏,加重疾病。这进一步证实了风湿性关节炎患者外周血、关节滑液及滑膜组织中CCP/AST检测具备较好的临床诊断价值,并且可以用于预估病情的预后。

综上所述,RA患者关节滑液及滑膜组织中CCP/AST呈现高表达,且与疾病活动度及关节破坏有关,可用于评估此类患者临床关节活动度及骨破坏程度。本研究的局限性在于:未收集有关患者治疗和就诊时疾病持续时间、疾病活动性或样本提取时可能的关节外表现的信息,使得研究结果可能存在偏倚,后续研究中需要进一步扩大纳入指标及研究范围,以此证实研究结果真实性。

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.
- [2] 陈龙梅,杨振华. 基于GEO数据库对类风湿性关节炎相关基因筛选及生物信息学分析[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(2): 49-52, 78.
- [3] 李正芳,罗采南,武丽君,等. 抗瓜氨酸化 α 烯醇化酶多肽1抗体在类风湿性关节炎中的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(2): 158-160.
- [4] GERLAG D M, SAFY M, MAIJER K I, et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2019, 78(2): 179-185.
- [5] MEKIC M, HADZIGRAHIC E. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody as a predictor of rheumatoid arthritis complications[J]. Medical Archives, 2020, 74(3): 183-186.

(下转第174页)

- Clinical Endocrinology, 2016, 85(5): 789-796.
- [13] 陈志辉, 吴佳妮. 碘适宜地区学龄儿童甲状腺功能指标正常参考值的建立[J]. 中华地方病学杂志, 2018(7): 562-564.
CHEN Zhihui, WU Jia'ni. Establishment of reference values for analysis of thyroid function in school-age children in iodine-adequate nutrition areas[J]. Chinese Journal of Endemiology, 2018(7): 562-564.
- [14] WALSH J P. Thyroid function across the lifespan: do age-related changes matter?[J]. Endocrinology and Metabolism (Seoul, Korea), 2022, 37(2): 208-219.
- [15] CHAKER L, CAPPOLA A R, MOOIJAAART S P, et al. Clinical aspects of thyroid function during ageing[J]. Lancet. Diabetes & Endocrinology, 2018, 6(9): 733-742.
- [16] CAMPBELL P J, BROWN S J, KENDREW P, et al. Changes in thyroid function across adolescence: a longitudinal study[J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2020, 105(4): dgz331.
- [17] MARTINEZ M E, DUARTE C W, STOHN J P, et al. Thyroid hormone influences brain gene expression programs and behaviors in later generations by altering germ line epigenetic information[J]. Molecular Psychiatry, 2020, 25(5): 939-950.
- [18] 汪艳丽, 韩彩莉, 李卫, 等. 甲状腺功能相关基因多态性与抑郁障碍及抗抑郁治疗疗效的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(4): 8-15, 58.
WANG Yanli, HAN Caili, LI Wei, et al. Association study of polymorphisms of thyroid function-related genes with depression and antidepressant efficacy[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(4): 8-15, 58.
- 收稿日期: 2023-07-18
修回日期: 2023-10-26

(上接第165页)

- [6] EBRAHIMI-RAD M, KHATAMI S, AKHBARI H, et al. Evaluation of autoantibodies against vimentin and α -enolase in rheumatoid arthritis patients[J]. Reumatologia, 2020, 58(6): 350-356.
- [7] ZHOU Jiansuo, FENG Limei, ZHANG Hua, et al. Evaluation of the value of anti-citrullinated α -enolase peptide 1 antibody in the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Annals of Clinical and Laboratory Science, 2019, 49(4): 503-506.
- [8] 吴瑞荷, 丁婷婷, 薛宏伟, 等. 辅助性T细胞9/白细胞介素-9调控类风湿关节炎中辅助性T细胞17/调节性T细胞免疫平衡的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2020, 24(3): 206-209.
WU Ruihe, DING Tingting, XUE Hongwei, et al. Research progress of helper T cell 9/interleukin-9 regulating helper T cell 17/regulatory T cell immune balance in rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2020, 24(3): 206-209.
- [9] ENGLAND B R, TIONG B K, BERGMAN M J, et al. 2019 update of the American college of rheumatology recommended rheumatoid arthritis disease activity measures[J]. Arthritis Care & Research, 2019, 71(12): 1540-1555.
- [10] LIU Yudong, LIU Chenxi, LI Liubing, et al. High levels of antibodies to citrullinated α -enolase peptide-1 (CEP-1) identify erosions and interstitial lung disease (ILD) in a Chinese rheumatoid arthritis cohort[J]. Clinical Immunology, 2019, 200: 10-15.
- [11] YOSHIZAWA Y, NAKAO T, TSURITANI K, et al. The importance of specific citrullinated clusterin and vimentin found in a multi-coloured bead-based citrulline-peptide array system in rheumatoid arthritis[J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2022, 40(5): 936-944.
- [12] RÖNNELID J, TURESSON C, KASTBOM A. Autoantibodies in rheumatoid arthritis-laboratory and clinical perspectives[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 14(12): 685312.
- [13] PETROVSKÁ N, PRAJZLEROVÁ K, VENCOSKÝ J, et al. The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: from risk factors to prevention of arthritis[J]. Autoimmunity Reviews, 2021, 20(5): 102797.
- [14] WU Chaoyi, YANG Huangyu, LUO Shuefen, et al. From *rheumatoid factor* to anti-citrullinated protein antibodies and anti-carbamylated protein antibodies for diagnosis and prognosis prediction in patients with rheumatoid arthritis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(2): 686.
- [15] KHATRI S, HANSEN J, PEDERSEN N B, et al. Cyclic citrullinated peptide aptamer treatment attenuates collagen-induced arthritis[J]. Biomacromolecules, 2022, 23(5): 2126-2137.
- [16] YANG C A, LI Jupi, LAI Yihua, et al. Assessing the immune cell subset and genetic mutations in patients with palindromic rheumatism seronegative for *rheumatoid factor* and anti-cyclic citrullinated peptide[J]. Arthritis & Rheumatology, 2023, 75(2): 187-200.
- [17] DEMORUELLE M K. Improving the prediction of rheumatoid arthritis using multiple anti-cyclic citrullinated peptide assays[J]. Arthritis & Rheumatology, 2020, 72(11): 1789-1790.
- [18] 杨宝琦, 马丹, 武泽文, 等. T细胞代谢在类风湿关节炎发病机制中的作用研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25(10): 691-695.
YANG Baoqi, MA Dan, WU Zewen, et al. Research progress on mechanism of T cell metabolism in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2021, 25(10): 691-695.
- [19] IYENGAR K P, VAISH A, NUNE A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA) and rheumatoid arthritis: clinical relevance[J]. Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma, 2022, 24: 101729.
- 收稿日期: 2022-10-19
修回日期: 2023-11-04