



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.008

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.008

• 论著 •

血清富亮氨酸 α -2 糖蛋白-1 与可溶性肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子在类风湿关节炎患者中的表达水平及临床意义

付颖 冯军 谭淳予

[摘要] **目的** 分析类风湿关节炎(RA)患者血清富亮氨酸 α -2 糖蛋白-1(LRG1)、可溶性肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子(sTWEAK)表达水平及临床意义。**方法** 纳入 100 例 RA 患者作为 RA 组,另选取 100 例同期的健康者作为对照组。根据 28 个关节疾病活动度(DAS28)评分将所有 RA 患者分为轻度 RA 组(32 例)、中度 RA 组(28 例)与重度 RA 组(40 例)。收集所有患者的一般临床资料及实验室检查结果并分组比较。采用 *pearson* 相关分析评估血清 LRG1、sTWEAK 的相关性及二者与 RA 临床指标的相关性;采用多因素 *logistic* 回归分析评估发生中/重度 RA 的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 LRG1、sTWEAK 对中/重度 RA 的诊断价值。**结果** RA 组血清 LRG1、sTWEAK 表达水平明显高于对照组($P < 0.001$)。轻度 RA 组、中度 RA 组与重度 RA 组患者类风湿因子(RF)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白降解产物(FDP)、LRG1、sTWEAK 表达水平及 DAS28 评分均依次升高($P < 0.05$)。*Pearson* 相关分析结果显示,RA 患者血清 LRG1 水平与 sTWEAK 表达水平均与 RF、CRP、ESR、FIB、FDP、DAS28 评分呈正相关;RA 患者血清 LRG1 水平与 sTWEAK 表达水平呈显著正相关($P < 0.05$);多因素 *logistic* 回归分析结果显示,RF、CRP、ESR、LRG1、sTWEAK 均是中/重度 RA 发生的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 LRG1、sTWEAK 诊断中/重度 RA 的曲线下面积(AUC)分别为 0.858、0.852,均低于两者联合检测的 AUC(0.939, $P < 0.05$)。**结论** LRG1、sTWEAK 在 RA 患者血清中高表达,随着病情加重,LRG1、sTWEAK 逐渐升高,两者与 RA 患者的临床指标关系密切,对中/重度 RA 有一定的诊断价值。

[关键词] 类风湿关节炎; 富亮氨酸 α -2 糖蛋白-1; 可溶性肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子; 临床意义

[中图分类号] R593.22

[文献标识码] A

Expression levels and clinical significance of serum leucine rich alpha-2-glycoprotein-1 and soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in patients with rheumatoid arthritis

Fu Ying*, Feng Jun, Tan Chunyu. * Department of Rheumatology and Immunology, 903 Hospital, Jiangyou Sichuan, 621700, China

[Abstract] **Objective** To analyze the serum levels and clinical significance of leucine rich alpha-2-glycoprotein-1 (LRG1) and soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 100 RA patients were included as RA group, and another 100 healthy individuals from the same period were included as control group. According to the disease activity score 28 (DAS28), all RA patients were divided into mild RA group (32 cases), moderate RA group (28 cases) and severe RA group (40 cases). The general clinical data and laboratory test results of all patients were collected and compared in groups. *Pearson* correlation analysis was used to evaluate the correlation between serum LRG1 and sTWEAK was used, as well as their correlation with clinical indicators of RA. Multiple *logistic* regression analysis was used to evaluate the risk factors for moderate/severe RA. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the diagnostic value of LRG1 and sTWEAK for moderate/severe RA. **Results** The expression levels of serum LRG1 and sTWEAK in RA group were significantly higher than those in control group

作者单位:621700 四川省江油市九〇三医院风湿免疫科(付颖、冯军);四川大学华西医院风湿免疫科(谭淳予)

通讯作者:谭淳予, E-mail:31340070@qq.com

($P < 0.001$). The expression levels of rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrinogen (FIB), fibrin degradation products (FDP), LRG1, sTWEAK and DAS28 score in the mild RA group, moderate RA group and severe RA group gradually increased successively ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the expression levels of LRG1 and sTWEAK in the serum of RA patients were positively correlated with RF, CRP, ESR, FIB, FDP and DAS28 score; The expression levels of serum LRG1 and sTWEAK in RA patients were significantly positively correlated ($P < 0.05$); The results of multivariate logistic regression analysis showed that RF, CRP, ESR, LRG1 and sTWEAK were all risk factors for moderate/severe RA ($P < 0.05$). ROC curves analysis result shows that the areas under the curve (AUC) of serum LRG1 and sTWEAK for diagnosing moderate/severe RA were 0.858 and 0.852, respectively, which were both lower than the AUC of the combined detection of the two (0.939, $P < 0.05$). **Conclusion** LRG1 and sTWEAK are highly expressed in the serum of RA patients. As the condition worsens, LRG1 and sTWEAK gradually increase. The two are closely related to the clinical indicators of RA patients and have certain diagnostic value for moderate/severe RA.

[Key words] Rheumatoid arthritis; Leucine rich alpha-2 glycoprotein-1; Soluble tumor necrosis factor like weak inducer of apoptosis; Clinical significance

类风湿关节炎 (RA) 是一种常见的全身性炎症性自身免疫性疾病,其特征是关节疼痛/肿胀,可严重损害身体功能和生活质量^[1]。目前,RA 的病理生理学复杂,其发病机制尚未完全阐明,因此需探寻与 RA 有关的生物标志物,为 RA 的临床诊疗提供新的研究方向。富亮氨酸 α -2 糖蛋白-1 (LRG1) 是一种约 50kDa 的糖蛋白,含有富含亮氨酸的基序,参与恶性肿瘤、糖尿病、心血管疾病、神经系统疾病和炎症性疾病等多种疾病的发展进程^[2]。最近的一项研究针对炎症性疾病(溃疡性结肠炎、狼疮性肾炎和类风湿关节炎)患者血清进行分析,发现其血清 LRG 水平显著升高,表明 LRG 可能是炎症性疾病的生物标志物^[3-5]。研究表明,可溶性肿瘤坏死因子样凋亡诱导因子 (sTWEAK) 作为 RA 炎症和骨侵蚀的介质,在滑膜成纤维细胞增殖和炎性细胞因子的产生中起积极作用^[6]。有研究报道,RA 患者血清 sTWEAK 水平较高,与 28 个关节疾病活动度 (DAS28) 评分和肿瘤坏死因子 (TNF)- α 水平相关^[7]。因此,本研究通过检测 LRG1、sTWEAK 在 RA 患者血清中的表达水平,分析其对 RA 的诊断价值,以期对 RA 诊疗提供新的参考。

对象与方法

1. 对象:选取 2018 年 6 月 ~ 2022 年 6 月四川大学华西医院已确诊收治的 RA 患者 100 例作为 RA 组,其中男 48 例、女 52 例,年龄 35 ~ 56 岁,平均年龄 (46.38 ± 5.32) 岁。纳入标准:符合 2010 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟类发布的 RA 诊断标准^[8]。排除标准:(1) 合并糖尿病、高血压等其他慢性疾病;(2) 精神类疾病;(3) 其他骨代谢疾病或伴急性创伤;(4) 临床资料不齐。另选取同期在四川省江油市九〇三医院体检的健康者 100 例作为对照组,其中男 51 例、女 49 例,年龄 38 ~ 59 岁,平均年龄 (47.05 ± 5.38) 岁。且两组受试者基本资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),

具有可比性。又根据 DAS28 评分^[9]再将所有 RA 患者分为轻度 RA 组 (≤ 3.2 分, 32 例)、中度 RA 组 ($3.2 \sim 5.1$ 分, 28 例) 与重度 RA 组 (≥ 5.1 分, 40 例)。本研究通过四川大学华西医院医学伦理委员会审核批准 (18051924106),所有患者均签署知情同意书。

2. 方法:收集所有患者的一般临床资料与实验室检查结果,包括性别、年龄、RA 病程、BMI、类风湿因子 (RF)、血浆抗环瓜氨酸肽 (CCP)、C 反应蛋白 (CRP)、红细胞沉降率 (ESR)、纤维蛋白原 (FIB)、纤维蛋白降解产物 (FDP)、DAS28 评分与血清 LRG1、sTWEAK。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 LRG1、sTWEAK 和 CCP 表达水平;采用魏氏法检测 ESR;采用生化分析仪检测 CRP、RF、FIB、FDP 水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 *pearson* 相关分析评估血清 LRG1、sTWEAK 的相关性及二者与 RA 临床指标的相关性;采用多因素 logistic 回归分析评估发生中/重度 RA 的危险因素;采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估 LRG1、sTWEAK 对中/重度 RA 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. RA 组与对照组受试者血清 LRG1、sTWEAK 表达水平比较:RA 组血清 LRG1、sTWEAK 表达水平明显高于对照组 [(32.81 ± 9.12) ng/ml 比 (19.64 ± 5.48) ng/ml, (1169.32 ± 215.79) pg/ml 比 (825.94 ± 179.48) pg/ml, $P < 0.001$]。

2. 不同病情程度 RA 患者一般临床资料与实验室检查结果比较:轻度 RA 组、中度 RA 组与重度 RA 组患者 RF、CRP、ESR、FIB、FDP、LRG1、sTWEAK 表达水

表 1 不同病情程度 RA 患者一般临床资料与实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男性[例,(%)]	年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m ²)	RF(U/ml)	CCP(U/ml)	CRP(mg/L)
轻度 RA 组	32	16(50.00)	45.28 ± 5.45	3.79 ± 0.41	23.95 ± 2.84	169.42 ± 21.73	21.45 ± 3.57	21.65 ± 3.87
中度 RA 组	28	17(60.71)	46.75 ± 5.82	3.84 ± 0.56	24.03 ± 3.25	185.37 ± 22.59 ^a	22.38 ± 4.01	27.94 ± 4.46 ^a
重度 RA 组	40	15(37.50)	47.01 ± 5.69	3.76 ± 0.73	24.12 ± 3.76	213.75 ± 22.98 ^{ab}	23.67 ± 3.83	36.82 ± 4.79 ^{ab}
χ ² /F 值		3.632	0.915	0.149	0.023	36.074	1.009	107.000
P 值		0.163	0.404	0.862	0.977	<0.001	0.396	<0.001

组别	例数	ESR(mm/h)	FIB(g/L)	FDP(μg/ml)	DAS28 评分(分)	LRG1(ng/ml)	sTWEAK(pg/ml)
轻度 RA 组	32	48.67 ± 6.73	3.51 ± 0.72	19.52 ± 3.48	2.64 ± 0.85	26.38 ± 7.94	994.15 ± 167.68
中度 RA 组	28	56.92 ± 7.48 ^a	4.29 ± 0.86 ^a	22.73 ± 4.61 ^a	4.25 ± 0.94 ^a	32.75 ± 8.78 ^a	1 187.46 ± 194.91 ^a
重度 RA 组	40	68.37 ± 8.65 ^{ab}	4.95 ± 0.97 ^{ab}	25.92 ± 4.76 ^{ab}	5.78 ± 0.97 ^{ab}	38.01 ± 10.57 ^{ab}	1 296.76 ± 258.32 ^{ab}
χ ² /F 值		58.585	24.587	19.332	102.699	13.896	17.685
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度 RA 组比较,^a $P < 0.05$;与中度 RA 组比较,^b $P < 0.05$

平及 DAS28 评分均依次升高($P < 0.05$)。其余指标 3 组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

3. RA 患者血清 LRG1、sTWEAK 与各临床指标相关性分析:Pearson 相关分析结果显示,RA 患者血清 LRG1 水平与 sTWEAK 表达水平均与 RF、CRP、ESR、FIB、FDP、DAS28 评分呈正相关($P < 0.05$)。见表 2。且 RA 患者血清 LRG1 水平与 sTWEAK 表达水平呈显著正相关($r = 0.673, P < 0.001$)。

表 2 RA 患者血清 LRG1、sTWEAK 与临床指标的 pearson 相关分析结果

临床指标	LRG1		sTWEAK	
	r 值	P 值	r 值	P 值
RF	0.509	<0.001	0.432	<0.001
CRP	0.527	<0.001	0.479	<0.001
ESR	0.643	<0.001	0.624	<0.001
FIB	0.579	<0.001	0.492	<0.001
FDP	0.635	<0.001	0.478	<0.001
DAS28 评分	0.615	<0.001	0.638	<0.001

4. 中/重度 RA 发生的影响因素分析:多因素 logistic 回归分析结果显示,RF、CRP、ESR、LRG1、sTWEAK 均是发生中/重度 RA 的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 影响中/重度 RA 发生的多因素 logistic 回归分析结果

因素	B 值	S. E.	Wald χ ² 值	P 值	OR 值	95% CI
LRG1	0.363	0.115	9.978	0.002	1.438	1.148 ~ 1.802
sTWEAK	0.398	0.127	9.826	0.001	1.498	1.161 ~ 1.910
RF	0.356	0.146	5.955	0.014	1.428	1.073 ~ 1.901
CRP	0.321	0.153	4.412	0.035	1.379	1.022 ~ 1.861
ESR	0.332	0.118	7.959	0.005	1.395	1.107 ~ 1.758
FIB	0.410	0.213	3.707	0.054	1.507	0.992 ~ 2.288
FDP	0.477	0.274	3.037	0.081	1.612	0.942 ~ 2.758

5. 血清 LRG1、sTWEAK 对中/重度 RA 的诊断价值:ROC 曲线分析结果显示,血清 LRG1、sTWEAK 诊断中/重度 RA 的曲线下面积(AUC)均低于二者联合检测($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

表 4 LRG1、sTWEAK 诊断中/重度 RA 的 ROC 曲线分析结果

指标	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	最佳截断值	P 值
LRG1	0.858	0.773 ~ 0.919	76.47	84.37	30.50 ng/ml	<0.001
sTWEAK	0.852	0.767 ~ 0.915	75.00	81.25	1 119.13 pg/ml	<0.001
二者联合	0.939	0.873 ~ 0.977	79.41	96.87	-	<0.001

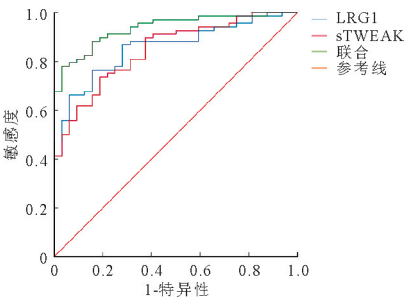


图 1 LRG1、sTWEAK 诊断中/重度 RA 的 ROC 曲线

讨 论

RA 是一种由遗传、环境和随机因素引起的多因素疾病,可损害关节和关节外器官,包括心脏、肾脏、肺脏、消化系统、眼、皮肤和神经系统^[10]。RA 的早期诊断和治疗可以避免或很大程度上减缓大部分患者关节损伤的进展,从而预防不可逆的残疾^[11]。随着抗风湿药物(DMARDs)的持续发展,在预防和缓解 RA 患者的疾病活动方面取得了重大成功,但仍有一些患者对 DMARDs 的反应有限,因此,继续探索预测 RA 病情的生物标志物对 RA 诊断和治疗有着重要意义^[12]。

LRG1 被鉴定为人血清中的炎症蛋白,在儿童急性阑尾炎^[13]、狼疮性肾炎^[14]、溃疡性结肠炎^[3,15]等各种良性炎症和自身免疫性疾病中高表达,可作为诊断儿童急性阑尾炎、狼疮性肾炎及溃疡性结肠炎的潜在生物指标。蛋白质组学分析发现,与健康对照组相比,RA 患者血清 LRG1 水平显著升高,并与 RA 的疾病活

动度相关^[16]。最近的一项研究表明,LRG1 通过调节趋化因子受体 1(CCR1)表达,促进 RA 滑膜成纤维细胞增殖、迁移、侵袭及血管生成^[17]。本研究发现,RA 患者血清中 LRG1 水平显著升高,这与既往研究结果一致^[16]。DAS28 评分可以评估 RA 患者的疾病活动度,本研究中依据 DAS28 评分将 RA 患者分为轻度 RA、中度 RA 和重度 RA 组,不同病情程度 RA 患者血清中 LRG1 表达水平具有显著性差异,随着病情的加重,LRG1 表达水平逐渐升高,且 LRG1 表达水平与 DAS28 评分呈正相关。

FIB 是人血清中存在的重要糖蛋白,参与许多生理过程,如伤口愈合、组织再生和炎症反应的调节。FDP 作为纤维蛋白溶解的传统标志物,已被分析用于监测静脉血栓栓塞和术前凝血功能。最近有研究报告,在全身炎症和感染的情况下,FDP 水平升高,新证据表明 FIB、FDP 与 RA 的发病机制有关,RA 患者的关节中凝血被激活,凝血因子水平的改变与 RA 中存在的血管疾病有关^[18]。本研究发现,不同病情程度的 RA 患者 FIB、FDP 比较差异显著,且 LRG1 表达水平与 FIB、FDP 均呈正相关。CRP 和 ESR 是评估 RA 的重要指标,CRP 是一种由肝细胞合成的糖蛋白,在组织坏死或损伤/炎症期间增加,CRP 还参与补体的非经典激活途径,导致免疫调节、促进吞噬作用和补体活化。ESR 的增加与 RA 活动期体内炎症因子水平的增加密切相关。RF 是一种针对 RA 患者变性 IgG 的自身抗体,主要分布在 RA 患者的关节液和血清中,能够间接反映出 RA 的活动程度以及病情严重性,可作为 RA 治疗诊断和疗效评估的重要指标^[19]。本研究发现,LRG1 表达水平与 CRP、ESR、RF 均呈正相关,LRG1、CRP、ESR、RF 均是中/重度 RA 发生的危险因素,且 LRG1 对中/重度 RA 具有一定的诊断价值,提示 LRG1 可作为诊断中/重度 RA 的生物标志物。

sTWEAK 是 TNF 细胞因子超家族的成员,具有诱导凋亡、血管生成、促炎症反应、调节组织修复和再生等生物学活性。研究发现,sTWEAK 可诱导其他细胞因子的产生,且与 RA 的发病机制有关^[20]。sTWEAK 通过诱导软骨细胞合成 MMPs 在关节软骨的破坏中起作用。RA 患者血清中 sTWEAK、TWEAK 高表达,可诱导炎症因子的表达,与 RA 疾病的活动度、RA 的发病均呈正相关^[6-7,21]。本研究结果显示,RA 患者血清中 sTREM-1 水平显著升高,随着病情的加重,sTREM-1 表达水平逐渐升高,且与 RF、CRP、ESR、FIB、FDP、DAS28 评分均呈正相关。sTREM-1 是中/重度 RA 发生的危险因素,且对中/重度 RA 具有一定的诊断价值。sTREM-1 对临床判断 RA 病情可提供有力的帮助。

综上所述,LRG1、sTWEAK 在 RA 患者血清中高表达,随着病情的加重,LRG1、sTWEAK 表达水平逐渐升高,两者与 RA 患者的临床指标关系密切,都是 RA 病情加重的危险因素,并对中/重度 RA 存在一定的诊断价值。本研究为 RA 病情诊断和治疗提供新的参考。但由于本研究样本量较小、且来源单一,研究结果可能存在一定局限性。后续可加大样本量及增加样本来源对 RA 的具体机制进行研究,对临床中 RA 的诊疗提供基础依据。

参 考 文 献

- [1] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9): 1580-1588.
- [2] Camilli C, Hoeh AE, De Rossi G, et al. LRG1: an emerging player in disease pathogenesis[J]. J Biomed Sci, 2022, 29(1): 6-34.
- [3] Shinzaki S, Matsuoka K, Iijima H, et al. Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein is a Serum Biomarker of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(1): 84-91.
- [4] Yang Y, Luo R, Cheng Y, et al. Leucine-rich α 2-glycoprotein-1 upregulation in plasma and kidney of patients with lupus nephritis[J]. BMC Nephrol, 2020, 21(1): 122-132.
- [5] Ha YJ, Kang EJ, Lee SW, et al. Usefulness of serum leucine-rich alpha-2 glycoprotein as a disease activity biomarker in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Korean Med Sci, 2014, 29(9): 1199-1204.
- [6] Kamijo S, Nakajima A, Kamata K, et al. Involvement of TWEAK/Fn14 interaction in the synovial inflammation of RA[J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 47(4): 442-450.
- [7] Park MC, Chung SJ, Park YB, et al. Relationship of serum TWEAK level to cytokine level, disease activity, and response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis[J]. Scand J Rheumatol, 2008, 37(3): 173-178.
- [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.
- [9] van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(5 Suppl 101): S40-S44.
- [10] Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview[J]. Cells, 2021, 10(11): 2857.
- [11] Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review[J]. JAMA, 2018, 320(13): 1360-1372.
- [12] Huang J, Fu X, Chen X, et al. Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis[J]. Front Immunol, 2021, 12(1): 1-23.
- [13] Salö M, Roth B, Stenström P, et al. Urinary biomarkers in pediatric appendicitis[J]. Pediatr Surg Int, 2016, 32(8): 795-804.
- [14] 李华锋, 莫怡浩, 曾敏, 等. 狼疮性肾炎患者血清 LRG1、ROCK2 表达与自身免疫抗体及疾病活动的相关性分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(12): 1067-1069.
- [15] Matsumoto S, Mashima H. Usefulness of the Optimal Cutoff Value and Delta Value of Leucine-Rich Alpha 2 Glycoprotein in Ulcerative Colitis[J]. Crohns Colitis 360, 2022, 4(4): 1-6.
- [16] Serada S, Fujimoto M, Ogata A, et al. iTRAQ-based proteomic identification of leucine-rich alpha-2 glycoprotein as a novel inflammatory biomarker in autoimmune diseases[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(4): 770-774.
- [17] 庞琳煜, 谢荣华, 李治琴, 等. LRG1 通过 CCR1 促进类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞激活的机制研究[J]. 重庆医学, 2023, 52(17): 2570-2576, 2585.
- [18] Xue L, Tao L, Li X, et al. Plasma fibrinogen, D-dimer, and fibrin degradation product as biomarkers of rheumatoid arthritis[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 16903-16911.
- [19] Huang YM, Zhuang Y, Tan ZM. Changes in rheumatoid arthritis under ultrasound before and after sinomenine injection[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(1): 35-42.
- [20] Dharmapatri AA, Smith MD, Crotti TN, et al. TWEAK and Fn14 expression in the pathogenesis of joint inflammation and bone erosion in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(2): R51-R61.
- [21] 娄雪, 廖莉, 李兴珺, 等. 类风湿关节炎患者外周血 TWEAK 基因启动子区甲基化状态及其表达[J]. 北京大学学报(医学版), 2021, 53(6): 1020-1025.

(收稿日期: 2023-09-15)

(本文编辑: 李昊阳)