

• 论 著 •

PD-1 在类风湿关节炎外周血 T 淋巴细胞亚群表达的临床意义*

段厚全^{1,2}, 叶小英^{1,2}, 葛彦¹, 居颂光^{1△}

(1. 苏州大学医学部基础医学与生命科学学院免疫学系, 江苏苏州 215123;

2. 江苏大学附属昆山医院检验科, 江苏昆山 215300)

摘要:目的 检测类风湿关节炎(RA)患者外周血中的程序性死亡配体-1(PD-1)水平,分析其与常用临床实验室检测指标的相关性,并探讨其表达的临床意义。方法 (1)收集 RA 患者及体检健康者的外周血标本,采用流式细胞术检测其 PD-1 水平;(2)记录 RA 的常用临床检测指标及其阳性率,并与 PD-1 进行相关分析与比较;(3)跟踪同一患者并观察其不同时期 PD-1 水平的变化。结果 (1)在 RA 外周血中 CD4⁺PD-1⁺T% 和 CD8⁺PD-1⁺T% 水平活动期高于缓解期和健康对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);缓解期高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);(2)在 RA 外周血中其 PD-1 与 C 反应蛋白(CRP)和红细胞沉降率呈正相关关系($P < 0.01$)与抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)无明显相关性($P > 0.05$),且 PD-1 的阳性表达率高于 CRP 和红细胞沉降率,差异有统计学意义($P < 0.01$),而与抗 CCP 抗体阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);(3)同一患者其外周血 PD-1 水平活动期明显高于缓解期,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 RA 患者外周血 PD-1 水平高表达,并且 PD-1 与疾病严重程度密切相关;PD-1 的阳性表达率高,并且与 CRP、红细胞沉降率等指标密切相关,PD-1 作为新的临床检测指标用于 RA 有一定的应用前景。

关键词:类风湿关节炎; 程序性死亡配体-1; 检测指标

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.11.005

中图法分类号:R593.22

文章编号:1673-4130(2020)11-1300-06

文献标识码:A

Clinical significance of PD-1 expression in peripheral blood T lymphocyte subsets of rheumatoid arthritis*

DUAN Houquan^{1,2}, YE Xiaoying^{1,2}, GE Yan¹, JU Songguang^{1△}

(1. Department of Immunology, School of Basic Medicine and Life Science, Medical College of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215123, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Kunshan Hospital Affiliated to Jiangsu University, Kunshan, Jiangsu 215300, China)

Abstract: Objective To detect programmed death ligand-1 (PD-1) in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis (RA), analyze its correlation with commonly used clinical laboratory testing indicators, and explore the clinical significance of its expression. **Methods** The peripheral blood samples of RA patients and healthy people were collected, and their PD-1 was detected by flow cytometry. The common clinical detection indexes and their positive rates of RA were recorded, and make correlation analysis and comparison with PD-1. The same patient was tracked and the changes of PD-1 in different periods were observed. **Results** The activity of CD4⁺PD-1⁺T% and CD8⁺PD-1⁺T% in the peripheral blood of RA was significantly higher than that in the remission period and the healthy control group ($P < 0.01$). In the peripheral blood of RA, PD-1 was positively correlated with CRP and erythrocyte sedimentation rate ($P < 0.01$), but not with anti CCP antibody ($P > 0.05$), and the positive expression rate of PD-1 was higher than that of CRP and erythrocyte sedimentation rate ($P < 0.01$), but not with anti CCP antibody ($P > 0.05$). The activity period of PD-1 in peripheral blood of the same patient was significantly higher than that in remission period ($P < 0.01$). **Conclusion** PD-1 is highly expressed in the peripheral blood of RA patients, and PD-1 is closely related to the severity of the disease. The positive expression rate of PD-1 is high, and it is closely related to CRP, erythrocyte sedimentation rate and other indicators. PD-1 as a new clinical detection indicator has a certain application prospect in RA.

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31370887)。

作者简介:段厚全,男,副主任技师,主要从事自身免疫性疾病方面的研究。△ 通信作者, E-mail: songguang-ju@163.com。

本文引用格式:段厚全,叶小英,葛彦,等. PD-1 在类风湿关节炎外周血 T 淋巴细胞亚群表达的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41

Key words: rheumatoid arthritis; programmed death ligand-1; detection index

近年来程序性死亡配体-1(PD-1)备受大家关注,研究者们探讨了 PD-1 在各种疾病中的作用^[1],PD-1 作为负性共刺激分子在自身免疫性疾病中也发挥着关键作用^[2-4]。类风湿关节炎(RA)是一种常见的自身免疫性疾病,其发病机制尚未明确,而 PD-1 可能在其发病机制中起重要作用。RA 常见的临床实验室检测指标有红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)、类风湿因子(RF)等,各项指标都有各自的优点及不足之处。本研究探讨 PD-1 在 RA 外周血 T 淋巴细胞的表达情况及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集江苏大学附属昆山医院 2016 年 1—12 月的 RA 患者 78 例,其中女 68 例、男 10 例;年龄 19~77 岁,平均(49.82±14.18)岁;其均已被江苏大学附属昆山医院风湿免疫专科确诊,并以类风湿关节炎患者评分(DAS28)^[5]为标准将其分为活动期与缓解期(DAS28≥2.6 为活动期,DAS28<2.6 为缓解期),其中活动期患者有 44 例,缓解期患者有 34 例,并追踪观察了其中的部分患者,2016 年 1—12 月这些患者中有 6 例患者经治疗由活动期转为缓解期。另选取同期江苏大学附属昆山医院体检中心的体检健康者 31 例为对照组,其中男 3 例,女 28 例;年龄 22~71 岁,平均(49.42±12.11)岁。统计两组年龄、性别等差异无统计学意义($P>0.05$)。排除感染、肿瘤、其他自身免疫性疾病和风湿免疫性疾病及其他骨关节疾病。

1.2 仪器与试剂 主要试剂:FITC-标记小鼠同型对照、FITC-Mouse Anti-Human CD3、PE-Mouse Anti-Human CD4、PE-Mouse Anti-Human CD8、FITC-Mouse Anti-Human PD-1 均由美国 BD Biosciences 公司生产。主要仪器:BD FACSCalibur 流式细胞仪(美国)。

1.3 试验方法 抽取对照组及 RA 患者静脉血 2 mL 于 EDTA-K₂ 抗凝真空采血管中,其均在清晨空腹时采集。使用 BD FACSCalibur 流式细胞仪对样本进行检测,所有样本均在 6 h 内检测完毕,其具体实验步骤如下。

1.3.1 加抗体 取 8 根 BD FACSCalibur 流式细胞仪专用配套试管,第 1 管不加任何试剂作为阴性对照,其余试管内分别加入对应的 FITC-Mouse Anti-Human CD3 抗体、PE-Mouse Anti-Human CD4 抗体、PE-Mouse Anti-Human CD8 抗体和 FITC-Mouse Anti-Human PD-1 抗体。

1.3.2 加血及染色 取患者静脉血 50 μL 加入每根

试管中,充分震荡混匀,室温(25℃)避光染色 15 min。

1.3.3 溶血 在每根试管中加溶血素 1 L,振荡混匀后避光保存在室温(25℃)下 15 min,使其充分溶血。

1.3.4 离心及上机检测 以 2 000 r/min 离心 3 min;弃上清液后每管加入 500 μL 缓冲液,充分混匀后用 BD FACSCalibur 流式细胞仪进行检测。

1.4 统计学处理 采用 FlowJo 软件对流式结果进行分析,处理其他数据使用的软件有 SPSS17.0 和 GraphPad Prism 6,实验中获得计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 t 检验,率的比较用 χ^2 检验,相关性用 pearson 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组外周血中 PD-1 的表达水平比较 PD-1 在 RA 患者外周血中的表达水平活动组高于缓解组 and 对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$),缓解组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果见表 1 和图 1、图 2。

表 1 3 组外周血中 PD-1 的表达水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	CD4 ⁺ PD-1 ⁺ T%	CD8 ⁺ PD-1 ⁺ T%
活动组	44	38.83±10.30 ^{***#}	29.71±6.98 ^{***#}
缓解组	34	25.36±4.51 [*]	21.19±4.51 ^{**}
对照组	31	21.60±4.27	16.81±3.74

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与缓解组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$ 。

2.2 RA 活动期 CD4⁺PD-1⁺T、CD8⁺PD-1⁺T 与 ESR、CRP、RF 及抗 CCP 抗体的阳性率比较 在 RA 活动期 CD4⁺PD-1⁺T 细胞与 CD8⁺PD-1⁺T 细胞的阳性率高于 ESR、CRP、RF,差异均有统计学意义($P<0.05$),而与抗 CCP 抗体阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3、表 4。

表 2 RA 活动期 CD4⁺PD-1⁺T 与 ESR、CRP、RF 及抗 CCP 抗体的阳性率比较[$n(\%)$, $n=44$]

项目	阳性	阴性	<i>P</i>
CD4 ⁺ PD-1 ⁺ T	43(97.73)	1(2.27)	—
RF	36(81.82) [*]	8(18.18)	0.030
ESR	34(77.27) ^{**}	10(22.73)	0.007
CRP	27(61.36) ^{**}	17(38.64)	0.000 1
抗 CCP 抗体	41(93.18)	3(6.82)	0.616

注:与 CD4⁺PD-1⁺T 比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;—表示无数据。

2.3 RA 患者 PD-1 与 ESR、CRP、抗 CCP 抗体的相关性 RA 患者外周血 PD-1 的表达与 ESR、CRP 呈

正相关关系($P<0.01$),与抗 CCP 抗体无相关($P>0.05$),结果见表 2 和图 3、图 4。

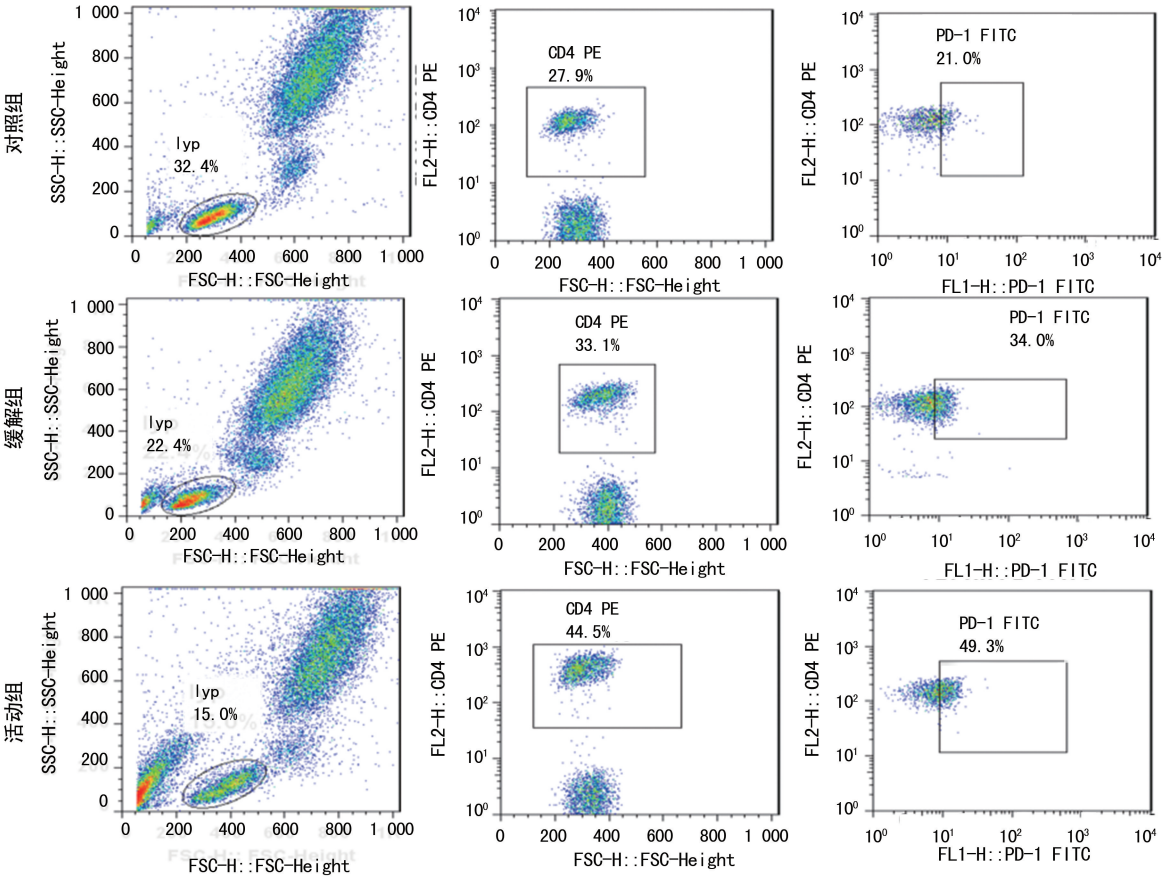


图 1 流式细胞术检测 3 组外周血 CD4⁺PD-1⁺ T 淋巴细胞

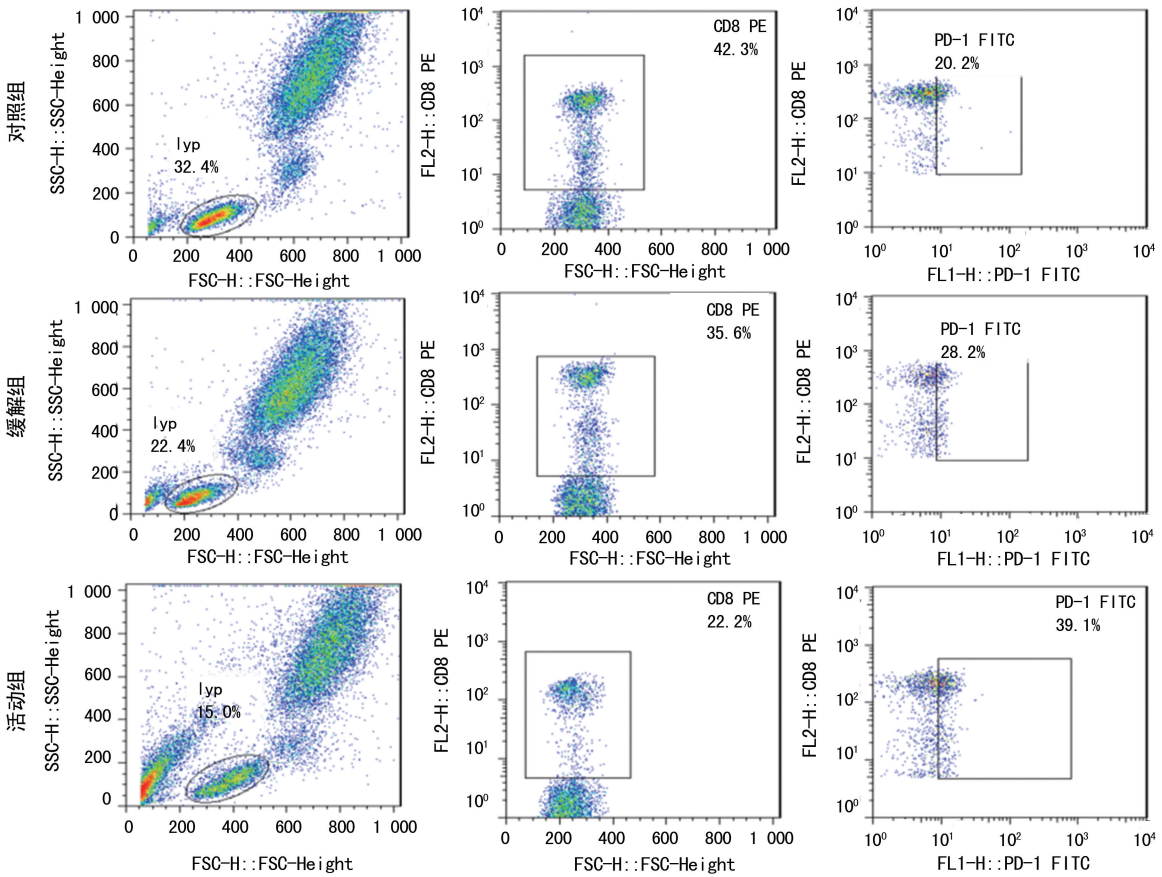


图 2 流式细胞术检测 3 组外周血 CD8⁺PD-1⁺ T 淋巴细胞

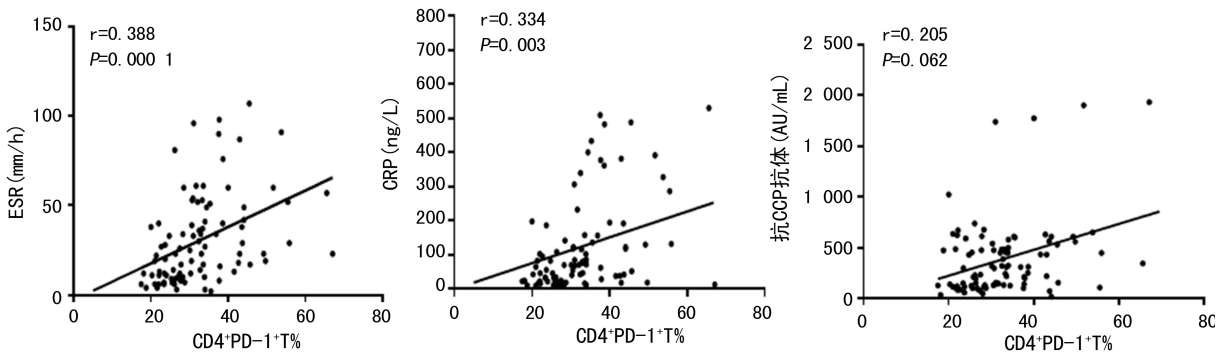


图 3 RA 患者 CD4⁺PD-1⁺T 与 ESR、CRP、抗 CCP 抗体的相关性比较

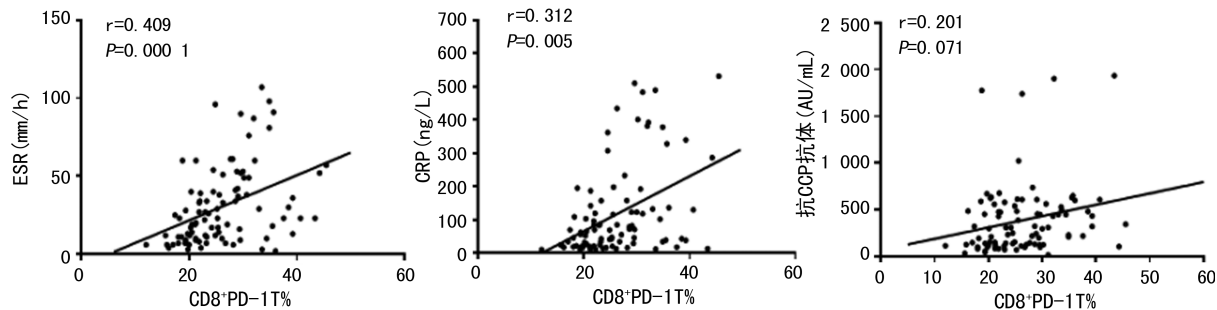


图 4 RA 患者 CD8⁺PD-1⁺T 与 ESR、CRP、抗 CCP 抗体的相关性比较

表 3 RA 患者中 PD-1 与 ESR、CRP、抗-CCP 的相关性				
项目		ESR	CRP	抗 CCP 抗体
CD4 ⁺ PD-1 ⁺ T%	<i>r</i>	0.388**	0.334**	0.205
	<i>t</i>	0.0001	0.003	0.062
CD8 ⁺ PD-1 ⁺ T%	<i>r</i>	0.409**	0.312**	0.201
	<i>t</i>	0.0001	0.005	0.071

注：* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

表 4 RA 活动期 CD8 ⁺ PD-1 ⁺ T 与 ESR、CRP、RF 及抗 CCP 抗体的阳性率比较[n(%), n=44]			
项目	阳性	阴性	<i>P</i>
CD8 ⁺ PD-1 ⁺ T	44(100.00)	0(0.00)	—
RF	36(81.82)**	8(18.18)	0.006
ESR	34(77.27)**	10(22.73)	0.001
CRP	27(61.36)**	17(38.64)	0.0001
抗 CCP 抗体	41(93.18)	3(6.82)	0.241

注：与 CD8⁺PD-1⁺T 比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；—表示无数据。

2.4 RA 缓解期 CD4⁺PD-1⁺T、CD8⁺PD-1⁺T 与 ESR、CRP、RF 及抗 CCP 抗体的阳性率比较 在 RA 缓解期 CD4⁺PD-1⁺T 细胞与 CD8⁺PD-1⁺T 细胞的阳性率高于 ESR、CRP、RF，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)，而与抗 CCP 抗体阳性率比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 5、表 6。

2.5 同 1 例 RA 患者活动期与缓解期外周血 PD-1 水平比较 同 1 例 RA 患者其外周血 PD-1 水平活动期明显高于缓解期，差异有统计学意义 ($P<0.01$)，见

表 5 RA 缓解期 CD4 ⁺ PD-1 ⁺ T 与 ESR、CRP、RF 及抗 CCP 抗体的阳性率比较[n(%), n=34]			
项目	阳性	阴性	<i>P</i>
CD4 ⁺ PD-1 ⁺ T	29(85.29)	5(14.71)	—
RF	19(55.88)*	15(44.12)	0.015
ESR	8(23.53)**	26(76.47)	0.0001
CRP	5(14.71)**	29(85.29)	0.0001
抗 CCP 抗体	26(76.47)	8(23.53)	0.539

注：与 CD4⁺PD-1⁺T 比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；—表示无数据。

表 6 RA 缓解期 CD8 ⁺ PD-1 ⁺ T 与 ESR、CRP、RF 及抗 CCP 抗体的阳性率比较[n(%), n=34]			
项目	阳性	阴性	<i>P</i>
CD8 ⁺ PD-1 ⁺ T	31(91.18)	3(8.82)	—
RF	19(55.88)**	15(44.12)	0.002
ESR	8(23.53)**	26(76.47)	0.0001
CRP	5(14.71)**	29(85.29)	0.0001
抗 CCP 抗体	26(76.47)	8(23.53)	0.186

注：与 CD8⁺PD-1⁺T 比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；—表示无数据。

表 7 同 1 例 RA 患者活动期与缓解期外周血 PD-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
项目	<i>n</i>	CD4 ⁺ PD-1 ⁺ T%	CD8 ⁺ PD-1 ⁺ T%
活动组	6	46.52±6.88*	33.70±7.78*
缓解组	6	27.82±4.15	20.05±4.61

注：与缓解组比较，* $P<0.05$ 。

3 讨 论

至今 RA 的发病机制尚未完全明确,而众多学者认为 RA 是 T 细胞介导的自身免疫性疾病,T 细胞的活化在 RA 免疫病理过程中可发挥重要作用^[4]。PD-1 是重要的负性共刺激分子,其提供的负性共刺激信号在自身免疫性疾病中发挥重要作用^[6-7]。有小鼠试验也证实了 PD-1 的负性调控作用^[8-9]。根据疾病活动度以 DAS28 评分^[5]为依据可将 RA 患者分为活动期与缓解期,活动期 $\text{DAS28} \geq 2.6$,缓解期 $\text{DAS28} < 2.6$ 。而本实验探讨 PD-1 在 RA 不同时期外周血 T 淋巴细胞的表达情况及其临床意义。通过图 1 及表 1 可看出,在 RA 外周血中 $\text{CD4}^+ \text{PD-1}^+ \text{T}\%$ 淋巴细胞活动期 (38.83 ± 10.30) 明显高于缓解期 (25.36 ± 4.51) 高于健康对照组 (21.60 ± 4.27) ($P < 0.01$),缓解期高于健康对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),并且活动期增加得更明显。这说明随着 RA 病情的进展,疾病活动度越高病情越严重,则 $\text{CD4}^+ \text{PD-1}^+ \text{T}$ 淋巴细胞的表达就越高。这一现象在其他学者的研究中也体现^[4,10]。从图 2 和表 1 中可以看出,在 RA 中 $\text{CD8}^+ \text{PD-1}^+ \text{T}$ 淋巴细胞与 $\text{CD4}^+ \text{PD-1}^+ \text{T}$ 淋巴细胞有相同的表现,其在 RA 活动期 (29.71 ± 6.98) 高于缓解期 (21.19 ± 4.51) 和健康对照组 (16.81 ± 3.74) ,其差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),这说明 $\text{CD8}^+ \text{PD-1}^+ \text{T}$ 淋巴细胞随着 RA 病情的进展也是逐渐增高的^[4,11]。为了进一步证实这一结果,本研究追踪了部分患者并发现同 1 例 RA 患者其 $\text{CD4}^+ \text{PD-1}^+ \text{T}$ 细胞和 $\text{CD8}^+ \text{PD-1}^+ \text{T}$ 细胞在疾病活动期明显高于缓解期,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$) (表 7),这也更加说明 PD-1 在 RA 的发病病理机制中可能起重要作用。由以上数据分析可见在 RA 中其外周血 PD-1 的变化能很好地反映 RA 患者病情的变化情况^[12]。

该研究统计了 RA 患者的 CRP、ESR 等指标,并与其外周血 PD-1 进行了比较。由表 2 及图 3 可见, $\text{CD4}^+ \text{PD-1}^+ \text{T}$ 淋巴细胞与 CRP、ESR 等临床检测指标呈正相关关系 ($P < 0.01$),而与抗 CCP 抗体无明显相关性 ($P > 0.05$);由表 2 及图 4 可见, $\text{CD8}^+ \text{PD-1}^+ \text{T}$ 淋巴细胞与 ESR、CRP 呈正相关关系 ($P < 0.01$),而与抗 CCP 抗体无明显相关性 ($P > 0.05$)。ESR 与 CRP 是计算 RA 疾病活动度 (DAS28 评分) 的重要因子^[5],与疾病活动度密切相关,而 PD-1 也与疾病的严重程度密切相关^[13-14],所以 PD-1 与 ESR 和 CRP 呈正相关关系 ($P < 0.01$)。PD-1 与抗 CCP 抗体无明显相关,可能与其在 RA 中的作用特点有关,抗 CCP 抗体是由 RA 患者的 B 细胞分泌产生的一种特有的氨基酸肽,对 RA 具有较高的特异度,在 RA 的早期诊断中重要价值^[15-16],但 PD-1 是负性调控分子,为了抑

制 RA 患者 T 细胞的大量活化,PD-1 会高水平表达,并随 RA 病情的进展呈逐渐上升趋势,与疾病的严重程度密切相关^[13-14],其在 RA 发病机制中可能扮演有重要角色,故其在判断病情变化方面比抗 CCP 抗体更有优势,所以抗 CCP 抗体可作为 RA 的早期诊断指标,而 PD-1 可考虑作为 RA 的病情分析指标。

通过观察本文发现有一部分患者在其疾病活动期时其 CRP、ESR、RF 等检测指标也为阴性,但实际上机体已受到免疫损伤,这时只检测上述指标就会对病情判断产生误导,而 PD-1 能更好地反映患者的免疫状况,检测 PD-1 可以很好地弥补这一缺陷。因此,本研究对比分析了 RA 患者外周血 PD-1 的阳性表达率与 RF、CRP、ESR 和抗 CCP 抗体的阳性率。通过表 3 与表 5 可见, $\text{CD4}^+ \text{PD-1}^+ \text{T}$ 淋巴细胞在 RA 活动期与缓解期的阳性率均高于 RF、CRP、ESR 等指标;通过表 4 与表 6 可见, $\text{CD8}^+ \text{PD-1}^+ \text{T}$ 淋巴细胞在 RA 活动期与缓解期的阳性率也高于 RF、CRP、ESR 等指标。通过上述结果可见,PD-1 在 RA 外周血中的阳性表达率高于 RF、CRP、ESR 等指标,所以检测外周血 PD-1 有利于疾病的分析及病情判断。分析其原因可能是由于 PD-1 是负性共刺激分子,能直接调控 T 细胞的活化程度和生存状态^[17],是 RA 病理过程的直接和关键调控分子;而 CRP 等常用的临床实验室检测指标是免疫细胞在免疫应答过程中才产生的炎症因子或抗体,属于体液免疫,从免疫病理过程角度考虑其属于下游分子,因此 PD-1 能更精准地反映 RA 患者的病情变化^[4]。

4 结 论

PD-1 在 RA 患者外周血中高表达并与疾病严重程度密切相关,PD-1 与 CRP、ESR 等检测指标密切相关,并且其阳性表达率高,PD-1 可能在 RA 的免疫病理机制中起重要作用,检测患者外周血 PD-1 水平对 RA 的临床诊断与治疗、病情观察等都有积极意义,故 PD-1 作为新的临床检测指标用于 RA 有一定的应用前景。

参考文献

- [1] FUJISAWA R, HASEDA F, TSUTSUMI C, et al. Low programmed cell death-1 (PD-1) expression in peripheral CD4(+) T cells in Japanese patients with autoimmune type 1 diabetes[J]. Clin Exp Immunol, 2015, 180(3): 452-457.
- [2] PITTET C L, NEWCOMBE J, ANTEL J P, et al. The majority of infiltrating CD8 T lymphocytes in multiple sclerosis lesions is insensitive to enhanced PD-L1 levels on CNS cells[J]. Glia, 2011, 59(5): 841-856.
- [3] SIWIEC A, MAJDAN M. The role of the PD-1 protein in

- pathogenesis of autoimmune diseases, with particular consideration of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2015, 69:534-542.
 - [4] 段厚全. 类风湿性关节炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群及其 PD-1 表达的临床意义[D]. 苏州: 苏州大学, 2016: 1-61.
 - [5] 石亚妹, 武丽君, 王雯婧, 等. 肌肉骨骼超声在评估类风湿关节炎疾病活动度中的价值[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(13): 1008-1011.
 - [6] GREISEN S R, RASMUSSEN TK, STENGAARD-PEDERSEN K, et al. Increased soluble programmed death-1 (sPD-1) is associated with disease activity and radiographic progression in early rheumatoid arthritis [J]. Scand J Rheumatol, 2014, 43(2): 101-108.
 - [7] LI S F, LIAO W S, CHEN M, et al. Expression of programmed death-1 (PD-1) on CD4⁺ and CD8⁺ T cells in rheumatoid arthritis[J]. Inflammation, 2014, 37(1): 116-121.
 - [8] ZHANG B H, CHIKUMA S, HORI S, et al. Nonoverlapping roles of PD-1 and FoxP3 in maintaining immune tolerance in a novel autoimmune pancreatitis mouse model [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(30): 8490-8495.
 - [9] LI R, LEE J, KIM M S, et al. PD-L1-driven tolerance protects neurogenin3-induced islet neogenesis to reverse established type 1 diabetes in NOD mice [J]. Diabetes, 2015, 64(2): 529-540.
 - [10] BIRTAS A E, TARKUN P, DEMIRSOY E T, et al. Soluble programmed death 1 (PD-1) is decreased in patients with immune thrombocytopenia (ITP); potential involvement of PD-1 pathway in ITP immunopathogenesis[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2016, 22(3): 248-251.
 - [11] CONCEPCION A R, SALAS J T, SAEZ E, et al. CD8(+) T cells undergo activation and programmed death-1 repression in the liver of aged Ae2(a,b)(-/-) mice favoring autoimmune cholangitis[J]. Oncotarget, 2015, 6(30): 28588-28606.
 - [12] HASSAN W A, BARAKA E A, FOUAD N. Clinical significance of soluble programmed death-1 (sPD-1) in rheumatoid arthritis patients; relation to disease activity and functional status[J]. The Egypt Rheumat, 2015, 25(4): 165-169.
 - [13] 马万明, 岳飞利, 白珊珊, 等. 类风湿性关节炎患者外周血白细胞介素-37 及可溶性 PD-1 分子的检测价值分析[J]. 成都医学院学报, 2017, 12(4): 488-491.
 - [14] WAN Z Y, SUN Z, SONG F, et al. Downregulated interleukin 37 expression associated with aggravation of intervertebral disc degeneration[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(2): 656-662.
 - [15] 高向阳, 杨春显, 伍玉, 等. 抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体和类风湿因子在早期类风湿关节炎中的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(6): 945-948.
 - [16] 李萍, 郝起平. 抗 CCP 抗体在类风湿关节炎中的早期诊断价值[J]. 中外女性健康研究, 2019, 27(6): 166.
 - [17] MATSUDA K, MIYOSHI H, HIRAOKA K, et al. Clinicopathological value of programmed cell death 1 (PD-1) and programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression in synovium of patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Med, 2018, 18(4): 487-494.
- (收稿日期: 2019-08-23 修回日期: 2019-12-28)
-
- (上接第 1299 页)
- [12] CERIOTTI F, HENNY J, QUERALTO J, et al. Common reference intervals for aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyl transferase (GGT) in serum; results from an IFCC multicenter study[J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48: 1593-1601.
 - [13] YU A S, KEEFFE E B. Elevated AST or ALT to nonalcoholic fatty liver disease: accurate predictor of disease prevalence? [J]. Am J Gastroentero, 2003, 98(5): 955-956.
 - [14] KAPADIA S, HAPANI S, CHOUEIRI T K, et al. Risk of liver toxicity with the angiogenesis inhibitor pazopanib in cancer patients[J]. Acta Oncol, 2013, 52(6): 1202-1212.
 - [15] HU C, DENG C, SONG G Z, et al. Prevalence of autoimmune liver disease related autoantibodies in Chinese patients with primary biliary cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(11): 3357-3363.
 - [16] 中国超重肥胖医学营养治疗专家共识编写委员会. 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016 年版)[J]. 糖尿病天地(临床), 2016, 8(10): 525-540.
 - [17] TCHERMOF A, DESPRÉS J P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update[J]. Physiol Rev, 2013, 93(1): 359-404.
- (收稿日期: 2019-08-26 修回日期: 2019-12-19)