

• 论 著 •

血清 CHI3L1、Clusterin 对类风湿关节炎活动度及治疗反应性的预测价值分析

沈海涛¹, 焦荣红^{2△}, 谢钰帆¹

1. 上海中医药大学附属第七人民医院检验科, 上海 200137; 2. 上海市浦东新区人民医院检验科, 上海 201299

摘要:目的 探讨血清壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)、簇集蛋白(Clusterin)对类风湿关节炎活动度及治疗反应性的预测价值。方法 选取 2019 年 7 月至 2021 年 7 月上海中医药大学附属第七人民医院收治的 107 例类风湿关节炎患者作为研究对象, 所有患者均接受甲氨蝶呤联合依那西普治疗, 根据治疗半年后反应性, 分为反应良好组(84 例)和无反应组(23 例)。采用酶联免疫吸附试验检测患者治疗前后血清 CHI3L1、Clusterin 水平。应用 Pearson 相关分析探讨血清 CHI3L1、Clusterin 与类风湿关节炎疾病活动度的关系, 受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 CHI3L1、Clusterin 对类风湿关节炎患者治疗反应性的预测价值, 多因素 Logistic 回归分析探讨影响类风湿关节炎患者治疗反应性的相关因素。结果 与无反应组比较, 反应良好组关节压痛指数 <14%、关节肿胀指数 <6.4% 的患者比例更高, 治疗前后 28 处关节疾病活动度评估(DAS28)评分更低($P < 0.05$)。两组患者治疗后血清 CHI3L1、Clusterin 水平均降低, 且与无反应组比较, 反应良好组血清 CHI3L1、Clusterin 水平更低($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示, 类风湿关节炎患者治疗前后血清 CHI3L1、Clusterin 与 DAS28 评分均呈正相关($r = 0.403, 0.452, 0.541, 0.627$, 均 $P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示, 治疗后血清 CHI3L1、Clusterin 预测类风湿关节炎患者治疗反应性的曲线下面积(AUC)分别为 0.832、0.769, 最佳截断值分别为 69.85 ng/mL、44.39 $\mu\text{g/mL}$, 特异度分别为 69.05%、52.38%, 灵敏度分别为 91.30%、91.30%, 二者联合预测的 AUC 为 0.921, 特异度为 86.90%, 灵敏度为 86.95%。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 关节压痛指数 $\geq 14\%$ 、关节肿胀指数 $\geq 6.4\%$ 、CHI3L1 高表达、Clusterin 高表达是影响类风湿关节炎患者治疗反应性的危险因素($P < 0.05$)。结论 血清 CHI3L1、Clusterin 与类风湿关节炎患者的疾病活动度呈正相关, 且二者能够作为预测治疗反应性的生物学指标, 有临床推广的价值。

关键词: 壳多糖酶 3 样蛋白 1; 簇集蛋白; 类风湿关节炎; 疾病活动度; 治疗反应性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.07.017 中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2023)07-0857-05 文献标志码:A

Predictive value of serum CHI3L1 and Clusterin in rheumatoid arthritis activity and treatment responsiveness

SHEN Haitao¹, JIAO Ronghong^{2△}, XIE Yufan¹

1. Department of Clinical Laboratory, Seventh People's Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1) and clusterin (Clusterin) in rheumatoid arthritis activity and treatment response. **Methods** A total of 107 patients with rheumatoid arthritis who were treated in Seventh People's Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from July 2019 to July 2021 were selected as the research subjects. All patients received methotrexate combined with etanercept. According to the response after half a year of treatment, they were divided into the good response group (84 cases) and the non-response group (23 cases). Serum CHI3L1 and Clusterin levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay before and after treatment. Pearson correlation analysis was used to investigate the relationship between serum CHI3L1, Clusterin and disease activity of rheumatoid arthritis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum CHI3L1 and Clusterin on the treatment response of patients with rheumatoid arthritis. Multivariate Logistic Regression analysis was used to explore the related factors affecting the response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. **Results** Compared with the non-response group, the rate of joint tenderness index <14% and joint swelling index <6.4% in the good response group were higher, and

the DAS28 score before and after treatment was lower ($P < 0.05$). The serum CHI3L1 and Clusterin levels in the two groups of patients after treatment were decreased, and compared with the non-response group, the serum CHI3L1 and Clusterin levels in the good response group were lower ($P < 0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that serum CHI3L1, Clusterin were positively correlated with DAS28 scores in patients with rheumatoid arthritis before and after treatment ($r = 0.403, 0.452, 0.541, 0.627$, both $P < 0.05$). The results of the ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of serum CHI3L1 and Clusterin after treatment for predicting the treatment response of rheumatoid arthritis patients were 0.832 and 0.769, respectively, the cut-off values were 69.85 ng/mL and 44.39 $\mu\text{g/mL}$, and the specificities were 69.05% and 52.38%, respectively. The sensitivities were 91.30% and 91.30%, respectively. The AUC of the combined prediction was 0.921, the specificity was 86.90%, and the sensitivity was 86.95%. Multivariate Logistic regression analysis showed that joint tenderness index $\geq 14\%$, joint swelling index $\geq 6.4\%$, high expression of CHI3L1, and high expression of Clusterin were the risk factors for treatment response in patients with rheumatoid arthritis ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum CHI3L1 and Clusterin are positively correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis, and they could be used as biological indicators to predict response to treatment, and have clinical value.

Key words: chitinase 3-like protein 1; Clusterin; rheumatoid arthritis; disease activity; treatment responsiveness

类风湿关节炎是一种常见的自身免疫系统疾病,早期临床表现为滑膜炎、手足小关节肿胀、疼痛等,随着病情的进展,逐渐出现晨僵、类风湿结节、关节畸形等表现,严重影响患者的关节功能^[1-2]。因此,密切监测患者病情的发展,对改善疾病预后具有重要的作用。壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)又被称为 YKL-40,是几丁质酶蛋白家族的一员,能够参与机体的炎症反应、细胞的增殖与分化、血管生成等过程^[3]。既往研究发现,血清 CHI3L1 水平在慢性乙型肝炎肝纤维化患者中升高,并且与肝纤维化的严重程度有关^[4]。簇集蛋白(Clusterin)是一种异源二聚体硫化糖蛋白,在人体组织中广泛表达,能够参与脂质运输、炎症反应、免疫反应、生殖调节等过程^[5]。既往研究发现,血清 Clusterin 水平在前列腺癌患者中升高,并且与疾病进展密切相关^[6]。但是目前关于血清 CHI3L1、Clusterin 与类风湿关节炎的相关研究尚少。因此,本研究主要探讨血清 CHI3L1、Clusterin 对类风湿关节炎活动度及治疗反应性的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 7 月至 2021 年 7 月上海中医药大学附属第七人民医院收治的 107 例类风湿关节炎患者为研究对象,其中男 43 例,女 64 例;年龄 40~65 岁。纳入标准:(1)符合《2018 中国类风湿关节炎诊疗指南》^[7]类风湿关节炎的诊断标准;(2)入院前未接受相关治疗;(3)患者及家属知情同意。排除标准:(1)合并系统性红斑狼疮、系统性血管炎等其他自身免疫性疾病;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并肝肾功能不全;(4)合并关节骨折或病理性病变;(5)合并认知功能障碍或精神疾病;(6)依从性差及不能配合本次研究。本研究已获上海中医药大学附属第七人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集研究对象的一般资料,包括性别、年龄、体质指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、关节压痛指数、关节肿胀指数、28 处关节疾病活动度评估(DAS28)评分。

1.2.2 治疗方法 所有患者均接受接受甲氨蝶呤联合依那西普治疗。口服甲氨蝶呤(通化茂祥制药有限公司,国药准字 H22022674),每周 1 次,每次 3 片,每片 0.25 mg。皮下注射依那西普(德国 Boehringer Ingelheim Pharma 公司,国药准字 S20150009),每周 2 次,每次 25 mg。所有患者连续治疗 6 个月。

1.2.3 血清指标检测 所有研究对象均在治疗前后清晨采集空腹的外周静脉血 5 mL,3 500 r/min 离心 10 min 后,取上层清液,放置 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存备用,采用酶联免疫吸附试验检测血清 CHI3L1、Clusterin 水平。试剂盒购于江苏科维生物技术有限公司,具体操作严格按照使用说明书进行。

1.2.4 疾病活动度和治疗反应性判定及分组 疾病活动度^[8]:对简化的 28 处关节部位进行轻压触诊,记录患者的关节疼痛、关节肿胀情况,根据关节压痛数、关节肿胀数及红细胞沉降率数值,计算 DAS28 评分。治疗反应性^[9]:根据患者治疗后 DAS28 评分评估治疗反应性,与治疗前比较,DAS28 评分减少分数 > 1.2 分为反应好,DAS28 评分减少分数 $> 0.6 \sim < 1.2$ 分为反应中等,DAS28 评分减少分数 < 0.6 分为无反应。反应良好包括反应好和反应中等。治疗后根据治疗反应性不同将 107 例类风湿关节炎患者分为反应良好组(84 例)和无反应组(23 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用频数

或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析血清 CHI3L1、Clusterin 与类风湿关节炎疾病活动度的关系;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 CHI3L1、Clusterin 对类风湿关节炎患者治疗反应性的预测价值;采用多因素 Logistic 回归分析探讨影响类风湿关节炎患者治疗反应性的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 反应良好组和无反应组患者临床资料和 DAS28 评分比较 两组患者的性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史比较差异无统计学意义($P > 0.05$);与无反应组比较,反应良好组关节压痛指数 $< 14\%$ 、关节肿胀指数 $< 6.4\%$ 的患者比例更高,治疗前后的 DAS28 评分更低($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血清 CHI3L1、Clusterin 水平比较 两组患者治疗前血清 CHI3L1、Clusterin 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者治疗后血清 CHI3L1、Clusterin 水平与治疗前比较均降低,且与无反应组比较,反应良好组的血清 CHI3L1、Clusterin 水平更低($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 类风湿关节炎患者治疗后血清 CHI3L1、Clusterin 与疾病活动度的关系 Pearson 相关分析结果显示,类风湿关节炎患者治疗前后血清 CHI3L1、

Clusterin 与 DAS28 评分均呈正相关($r = 0.403, 0.452, 0.541, 0.627$, 均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 1 反应良好组和无反应组患者临床资料和 DAS28 评分比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

因素	反应良好组 ($n=84$)	无反应组 ($n=23$)	χ^2/t	P
性别				
男	34(40.48)	9(39.13)	0.014	0.907
女	50(59.52)	14(60.87)		
年龄(岁)	51.68 ± 6.24	51.14 ± 6.21	0.368	0.714
BMI(kg/m^2)	21.75 ± 2.16	21.43 ± 2.14	0.631	0.529
病程(年)	2.21 ± 0.75	3.48 ± 1.06	2.517	0.013
吸烟史	27(32.14)	8(34.78)	0.057	0.811
饮酒史	21(25.00)	6(26.09)	0.011	0.915
关节压痛指数($\%$)				
< 14	56(66.67)	10(43.48)	4.108	0.043
≥ 14	28(33.33)	13(56.52)		
关节肿胀指数($\%$)				
< 6.4	60(71.43)	11(47.83)	4.506	0.034
≥ 6.4	24(28.57)	12(52.17)		
DAS28 评分(分)				
治疗前	5.14 ± 0.43	5.78 ± 0.56	5.908	< 0.001
治疗后	3.43 ± 0.25	5.36 ± 0.37	29.347	< 0.001

表 2 两组患者治疗前后血清 CHI3L1、Clusterin 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CHI3L1(ng/mL)		Clusterin($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
反应良好组	84	123.23 ± 12.64	47.56 ± 6.87^a	76.24 ± 12.31	32.16 ± 4.35^a
无反应组	23	122.91 ± 12.61	92.05 ± 7.34^a	76.87 ± 12.36	54.61 ± 5.45^a
t		0.108	27.119	0.217	20.728
P		0.915	< 0.001	0.828	< 0.001

注:与同组治疗前比较, $^a P < 0.05$ 。

表 3 类风湿关节炎患者治疗前后血清 CHI3L1、Clusterin 与疾病活动度的关系

时间	指标	DAS28 评分	
		r	P
治疗前	CHI3L1	0.403	0.002
	Clusterin	0.452	0.008
治疗后	CHI3L1	0.541	< 0.001
	Clusterin	0.627	< 0.001

2.4 血清 CHI3L1、Clusterin 对类风湿关节炎患者治疗反应性的预测价值 治疗后血清 CHI3L1、Clusterin 预测类风湿关节炎患者治疗反应性的曲线下面积(AUC)分别为 0.832、0.769,最佳截断值分别为 69.85 ng/mL 、44.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$,特异度分别为 69.05%、52.38%,灵敏度分别为 91.30%、91.30%,

二者联合预测的 AUC 为 0.921,特异度为 86.90%,灵敏度为 86.95%,见表 4、图 1。

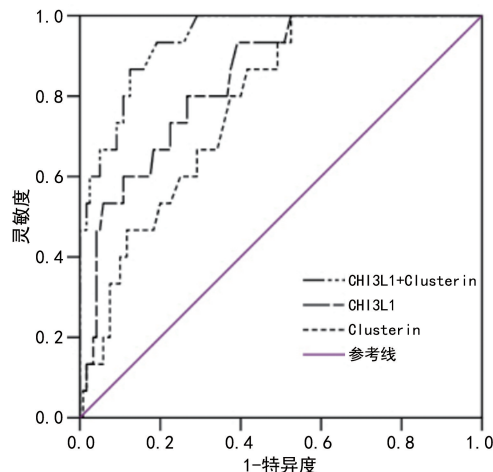


图 1 血清 CHI3L1、Clusterin 预测类风湿关节炎患者治疗反应性的 ROC 曲线

表 4 血清 CHI3L1、Clusterin 对类风湿关节炎患者治疗反应性的预测价值

检测指标	AUC	95%CI	最佳截断值	特异度(%)	灵敏度(%)
CHI3L1	0.832	0.781~0.882	69.85 ng/mL	69.05	91.30
Clusterin	0.769	0.719~0.818	44.39 μg/mL	52.38	91.30
CHI3L1+Clusterin	0.921	0.870~0.971	—	86.90	86.95

注：—表示无数据。

2.5 类风湿关节炎患者治疗反应性的多因素 Logistic 回归分析 将类风湿关节炎患者治疗反应性作为因变量(反应良好=0、无反应=1),将表 1 的临床相关资料和血清 CHI3L1、Clusterin 作为自变量进行多

因素 Logistic 回归分析,结果显示,关节压痛指数 ≥ 14%、关节肿胀指数 ≥ 6.4%、CHI3L1 高表达、Clusterin 高表达是影响类风湿关节炎患者治疗反应性的危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 类风湿关节炎患者治疗反应性的多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
关节压痛指数(参考组 < 14%)	0.887	0.296	13.657	<0.001	2.43(1.36~4.34)
关节肿胀指数(参考组 < 6.4%)	0.813	0.271	19.124	<0.001	2.25(1.33~3.83)
CHI3L1(参考组 ≤ 69.85 ng/mL)	0.976	0.325	22.227	<0.001	2.65(1.40~5.02)
Clusterin(参考组 ≤ 44.39 μg/mL)	1.214	0.405	29.065	<0.001	3.37(1.52~7.45)

3 讨论

类风湿关节炎是一种以侵蚀性关节炎为特征的自身免疫系统疾病,其发病原因尚不明确,可能与遗传、感染、吸烟等多种因素有关^[10]。类风湿关节炎具有致残率高、易复发等特点,如果治疗不及时则严重影响患者的日常生活和身心健康^[11]。因此,寻找合适的生物学指标用于类风湿关节炎患者病情的评估,对提高治疗效果、改善疾病预后具有重要的作用。

CHI3L1 是一种新型的炎症反应标志物,由 383 个氨基酸组成,相对分子质量为 40×10^3 ,其不具有几丁质酶的活性,但是可以与几丁质和壳聚糖结合,能够介导炎症细胞的增殖分化、巨噬细胞浸润、细胞外基质重构等病理生理过程^[12]。相关研究表明,血清 CHI3L1 水平在支气管哮喘、肝炎等多种炎症疾病中呈高表达,并且与疾病进展有关^[13-14]。本研究结果显示,与治疗前比较,两组患者治疗后血清 CHI3L1 水平降低,且与无反应组比较,反应良好组血清 CHI3L1 水平更低($P < 0.05$),且多因素 Logistic 回归分析结果显示,治疗后 CHI3L1 高表达是影响类风湿关节炎患者治疗反应性的危险因素,表明血清 CHI3L1 与类风湿关节炎患者的治疗反应性有关,且 CHI3L1 高表达与治疗反应性不良有关。结果显示,治疗前后血清 CHI3L1 与 DAS28 评分呈正相关($P < 0.05$)。说明血清 CHI3L1 水平升高能够促进类风湿关节炎患者的疾病进展。CHI3L1 由中性粒细胞、巨噬细胞、内皮细胞等多种细胞产生,不仅能够增强巨噬细胞的活化程度,同时能够刺激金属蛋白酶 9、趋化因子配体 2 等

多种炎性介质的释放,加快炎性细胞的增殖和成纤维样滑膜细胞的产生,进而加重患者病情。此外,CHI3L1 能够参与白细胞介素-13 介导的 Th2 炎症反应,可以激活蛋白激酶 B/AKT 和 Faim3 途径,抑制炎症细胞的凋亡,进而增强体内的炎症反应^[15]。因此,随着血清 CHI3L1 水平升高,机体炎症反应和自身免疫反应加重,导致类风湿关节炎患者的疾病活动度增加,进而导致患者病情进展。

Clusterin 是一种多功能的异源二聚体硫化糖蛋白,相对分子质量为 80×10^3 ,由两个不同的肽链组成,在人体肝、心脏、脑、肾等多种组织中均有表达,能够参与机体的炎症反应和免疫反应^[16]。相关研究表明,血清 Clusterin 在卵巢癌、乳腺癌等多种癌症疾病中表达上调,并且与疾病的严重程度有关^[17-18]。本研究结果显示,与治疗前比较,两组患者治疗后的血清 Clusterin 水平降低,且与无反应组比较,反应良好组的血清 Clusterin 水平更低($P < 0.05$),且多因素 Logistic 回归分析结果显示,治疗后 Clusterin 高表达是影响类风湿关节炎患者治疗反应性的危险因素,表明血清 Clusterin 水平与类风湿关节炎患者的治疗反应性之间存在密切联系,可以作为预测治疗反应性的生物学指标。结果显示,治疗前后血清 Clusterin 与 DAS28 评分均呈正相关($P < 0.05$),表明血清 Clusterin 可能参与类风湿关节炎患者的疾病进展。Clusterin 被认为对炎症疾病和自身免疫性疾病具有保护作用,能够抑制坏死细胞内残留的蛋白与 mRNA 被释放到细胞外基质中,调节细胞外基质蛋白平衡,进

而减轻炎症反应^[19]。此外, Clusterin 具有抗细胞凋亡的作用, 能够抑制多种基质金属蛋白酶的活性, 同时能够抑制巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)诱导的细胞外信号调节激酶(ERK)的活性, 从而减少破骨细胞的形成和骨侵袭的发展^[20]。ROC 曲线分析结果显示, 治疗前血清 CHI3L1、Clusterin 预测类风湿关节炎患者治疗反应性的 AUC 分别为 0.832、0.796, 二者联合诊断的 AUC 为 0.921。表明血清 CHI3L1、Clusterin 能够作为预测类风湿关节炎患者治疗反应性的生物学指标, 且二者联合预测的价值更高, 可以为临床治疗提供参考依据, 对改善患者预后具有重要的意义。

综上所述, 血清 CHI3L1、Clusterin 与类风湿关节炎患者的 DAS28 评分呈正相关, 且二者能够作为预测治疗反应性的生物学指标, 有临床推广的价值。但本研究样本量较少, 且来自单中心, 结果存在一定的局限性, 后续可以进行多样本、多中心的研究, 对结果进一步验证。

参考文献

[1] 李晨阳, 王晓非. 类风湿性关节炎血脂异常影响因素研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(4): 349-352.

[2] CUSH J J. Rheumatoid arthritis: early diagnosis and treatment[J]. Med Clin North Am, 2021, 105(2): 355-365.

[3] 饶春美, 房萌, 洪松, 等. 壳多糖酶 3 样蛋白 1 在原发性肝癌中的检测及其临床价值[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(7): 725-731.

[4] 朱缘圆, 陈敏, 樊燕, 等. 血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 在诊断慢性乙型肝炎肝纤维化中的价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(19): 2853-2855.

[5] TAN J, GUO W, YANG S, et al. The multiple roles and therapeutic potential of clusterin in non-small-cell lung cancer; a narrative review[J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(6): 2683-2697.

[6] KAZUNO S, FUJIMURA T, FUJIME M, et al. O-glycosylated clusterin as a sensitive marker for diagnosing early stages of prostate cancer[J]. Prostate, 2021, 81(3): 170-181.

[7] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.

[8] 郭洪佩, 范俊, 路臻豪, 等. 血清 Eotaxin-1 和 CCP 抗体水

平与类风湿关节炎疾病活动度的关系研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(8): 845-848.

[9] 郑戈, 袁一孟, 申利平. 血清正五聚素蛋白 3 和 Wnt-3 α 及 survivin 对类风湿关节炎治疗反应性的预测价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(12): 1270-1274.

[10] 李智伟, 田永芳, 卢佩佩, 等. 类风湿性关节炎患者淋巴细胞和 Treg/Th17 平衡的检测及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(16): 2026-2028.

[11] CHEN I M, JOHANSEN A Z, DEHLENDORFF C, et al. Prognostic value of combined detection of serum IL-6, YKL-40, and C-reactive protein in patients with unresectable pancreatic cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2020, 29(1): 176-184.

[12] 谢而付, 蒋理, 凌芸, 等. 血清 CEA、CA19-9 和 CHI3L1 在胰腺癌患者中的诊断价值比较[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(2): 309-311.

[13] 刘洋, 王冬苗, 胡春燕. 支气管哮喘患儿血清 YKL-40、Periostin 及 CXCR4 表达与气道重塑的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(14): 1786-1789.

[14] 李洪, 严桐, 朱珍, 等. 血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 在慢性肝病显著纤维化和肝硬化中的诊断价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(5): 337-341.

[15] 王兰, 欧维琳. YKL-40 在支气管哮喘发病中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(34): 92-95.

[16] 宁冬平. 脂肪因子 Asprosin、Glypican 4、Proneurotensin、Clusterin 血清水平与成人代谢综合征的相关性研究[D]. 张家口: 河北北方学院, 2019.

[17] 郭艳红, 钟惠敏, 周龙书. 外周血中 clusterin 和 septin-9 及 CA125 在卵巢癌患者中的表达及其意义[J]. 贵州医药, 2019, 43(1): 16-18.

[18] CHEN Q F, CHANG L, SU Q, et al. Clinical importance of serum secreted clusterin in predicting invasive breast cancer and treatment responses[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 278-285.

[19] 徐英恺. 血清簇集蛋白(CLU)水平与急性心肌梗死后左室重构的相关性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.

[20] KROPÁCKOVÁ T, MANN H, RUZICKOVÁ O, et al. Clusterin serum levels are elevated in patients with early rheumatoid arthritis and predict disease activity and treatment response[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 115-125.