

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.02.010

骨关节炎患者血清中 ANA 滴度与 M 蛋白鉴别的相关性*

纪润奇¹ 刘金英¹ 夏思思² 魏光磊¹ 马长然³

(首都医科大学附属北京朝阳医院 1 检验科; 2 风湿免疫科实验室; 3 输血科 北京 100020)

摘要 目的:探讨骨关节炎患者血清中抗核抗体(Antinuclear antibody, ANA)滴度与 M 蛋白(IgG、IgA、IgM)鉴别的相关性。**方法:**2017 年 2 月至 2020 年 1 月选择在本院诊治的骨关节炎患者 220 例作为骨关节炎组, 同期选择在本院进行体检的健康人 220 例作为对照组, 对比血清两组 ANA 滴度与 IgG、IgA、IgM 蛋白表达情况及西大略湖和麦克马斯特(Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC)骨关节炎指数评分, 调查患者的一般资料并进行相关性分析。**结果:**骨关节炎组的 WOMAC 评分显著高于对照组($P<0.05$)。骨关节炎组的血清 ANA 滴度的阳性和血清 IgG、IgA、IgM 的表达水平均显著高于对照组($P<0.05$)。在骨关节炎组, 直线相关分析显示血清 ANA 滴度阳性与 IgG、IgA、IgM 蛋白的表达水平、WOMAC 评分均呈现显著正相关性 ($P<0.05$)。二分类 logistic 逐步回归分析显示 ANA 滴度阳性、IgG、IgA、IgM 水平、病程为影响 WOMAC 评分的重要因素($P<0.05$)。**结论:**骨关节炎患者血清中 ANA 滴度阳性、IgG、IgA、IgM 蛋白都呈现高表达状况, 与患者的病情显著相关, 也是影响骨关节炎发生与发展的重要因素。

关键词:骨关节炎; 抗核抗体; M 蛋白; 相关性; WOMAC 评分

中图分类号:R684.3; R446.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)02-243-05

Correlation between ANA Expression in Serum of Patients with Osteoarthritis and Identification of M Protein*

JI Run-qi¹, LIU Jin-ying¹, XIA Si-si², WEI Guang-lei¹, MA Chang-ran³

(1 Laboratory, 2 Rheumatology Immunology Laboratory, 3 Blood Transfusion Department, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100020, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between antinuclear antibody (ANA) titer and M protein (IgG, IgA, IgM) identification. **Methods:** From February 2017 to January 2020, 220 osteoarthritis patients treated in our hospital were selected as the osteoarthritis group, and 220 healthy people who underwent physical examination in our hospital were selected as the control group. The serum ANA titers were compared between the two groups with IgG, IgA, IgM protein expression and WOMAC scores, investigate general information of patients and conduct correlation analysis. **Results:** The WOMAC score of the osteoarthritis group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). Positive serum ANA titers and serum IgG, IgA and IgM levels in the osteoarthritis group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). In the osteoarthritis group, a linear correlation analysis showed that the positive serum ANA titers were significantly positively correlated with the expression levels of IgG, IgA and IgM proteins, and WOMAC scores ($P<0.05$). Two-class logistic stepwise regression analysis showed that ANA titer, IgG, IgA, IgM levels, and course of disease were important factors affecting WOMAC score ($P<0.05$). **Conclusion:** Patients with osteoarthritis have positive ANA titers, IgG, IgA and IgM proteins are highly expressed, which is significantly related to the patient's condition and is an important factor affecting the occurrence and development of osteoarthritis.

Key words: Osteoarthritis; Antinuclear antibody; M protein; Correlation; WOMAC score

Chinese Library Classification(CLC): R684.3; R446.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)02-243-05

前言

骨关节炎是一种常见自身免疫性疾病, 可以对骨关节造成损伤, 甚则导致关节畸形、最终致残, 严重影响患者的身心健康^[1]。其病因尚不明确, 其发生与年龄、肥胖、炎症、创伤及遗传因素等有关, 在临床上主要表现为骨侵蚀、滑膜炎、软骨

破坏和自身抗体的存在与发展相伴的症状与体征^[2,3]。骨关节炎的发生不受地域和种族的影响, 在人群中的发生率为 0.5 % 左右, 且随着年龄的增加而增加^[4]。疾病活动指数的 WOMAC 评分已经应用于临床工作及科学研究中, 也是判断骨关节炎病情活动的重要检测指标, 但是该量表偏重于评价疼痛, 对评价关节功能存在一定的局限^[5]。目前随着医学检测水平的提高, 自身

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81702056)

作者简介: 纪润奇(1989-), 女, 本科, 检验师, 研究方向: 检验免疫学, 电话: 15001207823, E-mail: jirunqi198903@163.com

(收稿日期: 2020-04-26 接受日期: 2020-05-21)

抗体检测技术应用越来越多,常见抗体包括抗核抗体(Antinuclear antibody,ANA)、抗 ds-DNA 抗体、抗 sm 抗体、抗角蛋白抗体(anti=keratin antibody,AKA)、抗环瓜氨酸肽(cyclic citrulline peptide,CCP)抗体、抗 ss-A 抗体等^[6-8]。已有研究显示免疫机制在骨关节炎的发生中发挥重要作用,不适当的免疫应答会导致机体免疫系统过度激活,引起该病的发生^[9,10]。M 蛋白是一种对于自身与外源性抗原都有结合力的抗体,主要由 B 细胞分泌,由 IgG、IgA、IgM、IgE 等特种蛋白综合组成,可介导原的清除及免疫反应调节^[11,12],但是在骨关节炎中应用较少。ANA 滴度在诊断骨关节炎患者的诊断的特异性和敏感性国内外也存在争议,有学者认为 ANA 对骨关节炎诊断的特异性较高,但也有学者认为特异性较差,是一个敏感的指标^[13,14]。因此,本文具体探讨了骨关节炎患者血清中 ANA 滴度与 IgG、IgA、IgM 蛋白鉴别的相关性,希望明确两者在骨关节炎发病中的关系,为骨关节炎的诊断和治疗提供新的思路,现总结报道如下。

表 1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison of two groups of general information

Groups	n	Gender (Male/ Female)	Age (Year)	BMI (kg/m ²)	SPB (mmHg)	DPB (mmHg)
Osteoarthritis group	220	113/107	56.21± 3.58	22.48± 2.18	123.77± 12.57	78.25± 9.66
Control group	220	118/102	56.10± 4.19	22.19± 1.74	125.02± 14.71	77.29± 10.44

1.2 疾病活动指数评分

由 2 位经验丰富的临床医生(工龄≥ 5 年,职称在中级以上)对所有入选者进行 WOMAC 骨关节炎指数评分,从关节、疼痛、僵硬等 3 个维度评估膝关节的结构和功能,覆盖了整个骨关节炎的基本症状和体征,分为 0~10 分评分,分数越高,疾病活动性越高。

1.3 血清 ANA 滴度、M 蛋白水平检测

取所有入选者的空腹静脉血 2~3 mL,4 °C 静置 20 min 后,2000 rpm 离心 10 min,取上层血清。ANA 检测采用免疫荧光法,试剂盒由德国欧蒙实验诊断公司提供,严格按照说明书操作,标本按照 1:100、1:320、1:1000、1:3200 稀释,采用荧光显微镜观察特异性荧光模式,滴度≥ 1:100 为阳性。M 蛋白主要包括 IgG、IgA、IgM 等特种蛋白,主要检测:IgG、IgA、IgM 采用免疫散射比浊法检测其表达水平,检测仪器是 BECKMAN 公司提供的 image 800,检测试剂盒购自贝克曼厂家的原装试剂,均严格按照说明书操作。

1.4 调查内容

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究得到所有入选者的知情同意,并得到本院伦理委员会的批准,所有调查与检测资料完整。

骨关节炎组:2017 年 2 月至 2020 年 1 月选择在本院诊治的骨关节炎患者 220 例,纳入标准:符合骨关节炎的诊断标准;年龄 16~70 岁。

对照组:同期选择在本院进行体检的健康人 220 例。

两组排除标准:临床资料缺乏者;合并其他风湿性疾病者;妊娠与哺乳期妇女;合并实体性肿瘤及血液系统肿瘤者;合并严重心肝肾异常者;有关节外伤和(或)关节置换术病史。

两组的一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$),骨关节炎组平均病程 3.42 ± 0.14 年,见表 1。

调查所有入选者的性别、年龄、体重指数、收缩压、舒张压等一般资料,记录入选者的病程、压痛关节数、肿胀关节数、WOMAC 评分、血清 ANA 滴度阳性例数、M 蛋白(IgG、IgA、IgM)表达水平。

1.5 统计方法

选择 SPSS 22.00,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,对比为 t 检验,计数数据以样本率进行表示,对比采用卡方分析,相关性分析采用直线相关分析,多因素分析采用二分类 logistic 逐步回归分析,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 WOMAC 评分对比

骨关节炎组的 WOMAC 评分为(6.30 ± 1.44)分,对照组的 WOMAC 评分为(0.84 ± 0.11)分,对比骨关节炎组的 WOMAC 评分显著高于对照组,两组对比差异有统计学意义($t=56.076$, $P=0.000$, $P<0.05$),见表 2。

表 2 两组 WOMAC 评分对比(分, $\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of WOMAC scores between the two groups (score, $\bar{x}\pm s$)

Groups	n	WOMAC scores
Osteoarthritis group	220	$6.30\pm 1.44^*$
Control group	220	0.84 ± 0.11

Note: Compared with the control group, $*P<0.05$.

2.2 血清 ANA 滴度的测定结果

骨关节炎组的血清 ANA 滴度的阳性率显著高于对照组,

两组对比差异都有统计学意义($\chi^2=394.483$, $P=0.000$, $P<0.05$),见表 3。

表 3 两组血清 ANA 滴度的阳性率对比(例,%)

Table 3 Comparison of positive rates of serum ANA titer between the two groups (n,%)

Groups	n	1:100	1:320	1:1000	1:3200	Positive rate (%)
Osteoarthritis group	220	15	41	152	12	100 (220)*
Control group	220	12	0	0	0	5.45 (12)

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$.

2.3 M 蛋白表达结果对比

骨关节炎组的血清 IgG、IgA、IgM 蛋白的表达水平均显著

高于对照组, 两组对比差异均有统计学意义($\chi^2=30.231, P=0.000$; $\chi^2=17.574, P=0.000$; $\chi^2=12.043, P=0.000, P<0.05$), 见表 4。

表 4 两组血清 M 蛋白表达对比($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of serum M protein expression between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IgG (g/l)	IgA (g/l)	IgM (g/l)
Osteoarthritis group	220	20.34 $\pm$ 4.23*	3.94 $\pm$ 1.42*	1.95 $\pm$ 1.12*
Control group	220	11.35 $\pm$ 1.25	2.21 $\pm$ 0.34	1.02 $\pm$ 0.24

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$.

2.4 相关性分析

在骨关节炎组, 直线相关分析显示血清 ANA 滴度阳性与 IgG、IgA、IgM 蛋白的表达水平呈现显著正相关性($r=0.979$ 、

0.873、0.824, $P<0.05$), 也都与 WOMAC 评分存在显著正相关性($r=0.533, P<0.05$), 见表 5。

表 5 骨关节炎患者血清中 ANA 表达与 M 蛋白鉴别的相关性($n=220$)Table 5 Correlation between ANA expression and M protein identification in patients with osteoarthritis ($n=220$)

Index	IgG	IgA	IgM	WOMAC scores
ANA titer positive	0.979*	0.873*	0.824*	0.533*

Note: * $P<0.05$.

2.5 影响因素分析

在骨关节炎组, 以 WOMAC 评分作为因变量, 以 ANA 滴度阳性、IgG、IgA、IgM 蛋白水平、病程等作为自变量, 二分类

logistic 逐步回归分析显示 ANA 滴度阳性、IgG、IgA、IgM 蛋白水平、病程为影响 WOMAC 评分的重要因素($P<0.05$), 见表 6。

表 6 影响骨关节炎患者 WOMAC 评分的因素分析($n=220$)Table 6 Factors affecting WOMAC scores in patients with osteoarthritis ($n=220$)

Index	B	SE	Wald	P	OR
ANA titer positive	1.398	0.677	6.456	0.000	5.231
IgG	1.590	0.651	5.674	0.004	4.872
IgA	1.534	0.531	5.425	0.003	4.646
IgM	1.526	0.516	5.328	0.002	4.732
Course of disease	1.573	0.548	6.134	0.001	0.502

3 讨论

骨关节炎是由于免疫反应导致软骨、骨质、关节囊、滑囊等组织中出現炎性病理反应的疾病, 在临床表现为疼痛剧烈与关节肿胀^[15,16]。该病常见于中老年男性和绝经后妇女, 是心脑血管疾病的重要危险因素^[17]。除环境和遗传外, 激素、感染等其他因子也在一定程度上影响着骨关节炎的发生与发展^[18]。骨关节炎造成的骨质破坏在时间上具有累积性, 随着病情的进展, 有 1/3 左右的患者在疾病的前 3 年左右若迁延未能及时有效诊疗将

会导致永久性残疾, 从而严重影响患者的身心健康, 也表明骨关节炎的早期诊断和迅速缓解是改善预后的关键^[19,20]。本研究显示骨关节炎组的 WOMAC 评分显著高于对照组。WOMAC 评分是目前应用与评价关节炎患者最常用和普适的评分标准, 通过观察骨关节狭窄和骨质破坏两方面, 可评估患者关节破坏的进展情况^[21]。但是 WOMAC 评分多用于评价老年慢性骨关节炎, 低估了患者关节功能恢复情况, 其判断的病情缓解更大程度上代表的是疾病 WOMAC 评分的患者的疼痛情况, 同时对于患者病情程度的判断, 需进行长期随访, 然后评价计算得

出,容易产生偏差,从而造成漏诊情况^[22,23]。

骨关节炎的发生与发展是遗传事件与随机事件共同作用的结果,在该病患者的亲属中,肉芽肿性血管炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、干燥综合征等结缔组织病的发生率显著增加^[24]。在生理条件下,骨的形成和降解是一个协调的过程,破骨细胞调节骨吸收,成骨细胞介导骨形成,两者的平衡可确保骨稳态^[25]。本研究显示骨关节炎组的血清 ANA 滴度的阳性和血清 IgG、IgA、IgM 蛋白的表达水平均显著高于对照组。当前有研究显示 ANA 抗体的出现和慢性多发性关节炎、混合性结缔组织病密切相关,其用于骨关节炎的早期诊断具有重要作用^[25]。不过也有研究显示虽然 ANA 对骨关节炎诊断的特异性虽然较高,但在红斑狼疮、混合性结缔组织病中也有一定的阳性率^[13]。特别是 ANA 诊断骨关节炎的特异性较差,是一个敏感而不特异的指标^[14]。IgG、IgA、IgM 蛋白多由 B1 细胞分泌,后者不经 T 细胞辅助就产生抗体,属于固有免疫细胞。与致病性自身抗体不同, M 蛋白可介导凋亡细胞的清除,但不激活自身免疫反应,且对抗原亲和力低,从而在自身免疫性疾病的发病中发挥保护作用。当前也有研究显示调节性 B10 细胞分泌的 IgG、IgA、IgM 蛋白在关节炎中显著增加,在关节炎发病中也可以起到促进作用^[27]。

由于老龄化、顽固性关节炎、医源性因素、高尿酸等原因,骨关节炎患者其临床表现变得越来越复杂,导致诊断更加困难。该病可导致关节结构破坏,使得关节间隙、关节面融合、纤维化性甚至骨化,最终导致关节功能障碍甚或畸形。本研究直线相关分析显示骨关节炎患者血清 ANA 滴度阳性与 IgG、IgA、IgM 蛋白的表达水平及 WOMAC 评分呈现显著正相关性。诊断骨关节炎的金标准为针吸关节腔积液,但是对患者的创伤比较大。在骨关节炎的发病过程中,不仅有 T 细胞参与,同时伴有 B 细胞的高度活化,使得患者中可出现多种抗体,从而导致组织和器官的损伤。有研究显示自身抗体是自身免疫性疾病的重要标志,也是临床确诊相关疾病的重要依据。ANA、IgG、IgA、IgM 蛋白在关节炎的发病、病情活动度判断及治疗中发挥重要作用,IgG、IgA、IgM 蛋白型抗体可以中和外源性抗原,减少交叉反应^[28];其可通过封闭 dsDNA 的抗原决定区,抑制自身免疫反应,与致病性 IgG 竞争性结合抗原达到机体保护的目的,还可减少免疫复合物导致的病理损伤^[29]。尽管抗体检测是诊断和预测骨关节炎的重要辅助手段,但是一种或者两种自身抗体的存在不能作为确诊骨关节炎的唯一标准,还需要综合其他指标做出明确诊断。

骨关节炎患者常表现为渐进性发展,慢性关节炎常致关节畸形,从而严重影响人们的身心健康。本研究二分类 logistic 逐步回归分析显示 ANA 滴度阳性、IgG、IgA、IgM 蛋白水平、病程为影响 WOMAC 评分的重要因素。X 线平片可以显示关节炎的骨质疏松、骨质破坏等改变,但是鉴别的价值不大。WOMAC 评分是一个很有效的关节炎病情活动检测指标,当 WOMAC 评分 ≤ 2.6 分时,可认为患者的病情缓解^[30]。IgG、IgA、IgM 蛋白型抗体是一类发挥着管家蛋白作用的天然抗体,在调节免疫反应、抗原与凋亡细胞的清除等方面发挥重要作用。不过有研究显示 ANA 滴度阳性与炎症反应标志物 CRP、ESR 之间不存在相关性,这可能是因为与疾病活动度相关的是组织局部而非血清中的 ANA 水平^[31]。不过本研究也有一定的不足,随

诊的时间较短,入组病例较少,可能存在研究偏差,下一步将加大样本量进一步随访研究。

总之,骨关节炎患者血清中 ANA 滴度、IgG、IgA、IgM 蛋白都呈现高表达状况,与患者的病情显著相关,也是影响骨关节炎发生与发展的重要因素。

参考文献(References)

- [1] Yuan ZC, Wang JM, Huang AF, et al. Elevated expression of interleukin-37 in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(6): 1123-1129
- [2] Dischereit G, Goronzy JE, Müller-Ladner U, et al. Effects of serial mud baths on inflammatory rheumatic and degenerative diseases[J]. *Z Rheumatol*, 2019, 78(2): 143-154
- [3] Chen S, Ying H, Du J, et al. The association between albumin-dNLR score and disease activity in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(3): e22695
- [4] Myngbay A, Bexetov Y, Adilbayeva A, et al. CTHRC1: A New Candidate Biomarker for Improved Rheumatoid Arthritis Diagnosis [J]. *Front Immunol*, 2019, 12(10): e1353
- [5] Li N, Jiang L, Cai Y, et al. The correlation between interleukin-34 and bone erosion under ultrasound in rheumatoid arthritis [J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 3(17): 1-7
- [6] Ishii S, Isozaki T, Furuya H, et al. ADAM-17 is expressed on rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes and regulates proinflammatory mediator expression and monocyte adhesion [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): e159
- [7] Otsubo H, Tsuneyoshi Y, Nakamura T, et al. Serum-soluble folate receptor β as a biomarker for the activity of rheumatoid arthritis synovitis and the response to anti-TNF agents [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(11): 2939-2945
- [8] Ceccarelli F, Orrù G, Pilloni A, et al. Porphyromonas gingivalis in the tongue biofilm is associated with clinical outcome in rheumatoid arthritis patients[J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 194(2): 244-252
- [9] Cordtz RL, Zobbe K, Højgaard P, et al. Predictors of revision, prosthetic joint infection and mortality following total hip or total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study using Danish healthcare registers [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(2): 281-288
- [10] Xing R, Sun L, Wu D, et al. Autoantibodies against interleukin-21 correlate with disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(1): 75-80
- [11] Du J, Chen S, Shi J, et al. The association between the lymphocyte-monocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(12): 2689-2695
- [12] Tchetaeva EV, Demidova NV, Markova GA, et al. Increased baseline RUNX2, caspase 3 and p21 gene expressions in the peripheral blood of disease-modifying anti-rheumatic drug-naïve rheumatoid arthritis patients are associated with improved clinical response to methotrexate therapy[J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(10): 1468-1480
- [13] Varkas G, Ribbens C, Louis E, et al. Expert consensus: practical algorithms for management of inflammatory bowel disease patients presenting with back pain or peripheral arthropathies [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50(11-12): 1204-1213
- [14] Dürr HR, Grahneis F, Baur-Melnyk A, et al. Aneurysmal bone cyst:

- results of an off label treatment with Denosumab [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2019, 20(1): e456
- [15] Li S, Yin H, Zhang K, et al. Effector T helper cell populations are elevated in the bone marrow of rheumatoid arthritis patients and correlate with disease severity[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): e4776
- [16] Penatti A, Facciotti F, De Matteis R, et al. Differences in serum and synovial CD4⁺T cells and cytokine profiles to stratify patients with inflammatory osteoarthritis and rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): e103
- [17] Barrachina L, Cequier A, Romero A, et al. Allo-antibody production after intraarticular administration of mesenchymal stem cells (MSCs) in an equine osteoarthritis model: effect of repeated administration, MSC inflammatory stimulation, and equine leukocyte antigen (ELA) compatibility[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): e52
- [18] Trivedi S, Fang W, Ayyalasomayajula I, et al. Pharmacotherapeutic considerations and options for the management of osteoarthritis in women[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 1(31): 1-10
- [19] Zhou F, Mei J, Yang S, et al. Modified ZIF-8 Nanoparticles Attenuate Osteoarthritis by Reprogramming the Metabolic Pathway of Synovial Macrophages[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(2): 2009-2022
- [20] Li W, Lin J, Wang Z, et al. Bevacizumab tested for treatment of knee osteoarthritis via inhibition of synovial vascular hyperplasia in rabbits [J]. *J Orthop Translat*, 2019, 28(19): 38-46
- [21] Liu S, Cao C, Zhang Y, et al. PI3K/Akt inhibitor partly decreases TNF- α -induced activation of fibroblast-like synoviocytes in osteoarthritis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): e425
- [22] Ellingwood L, Kudaeva F, Schieir O, et al. A quarter of patients time their early rheumatoid arthritis onset differently than physicians[J]. *RMD Open*, 2019, 5(2): e000931
- [23] Li X, Ding L, Wang YX, et al. Skeletal stem cell-mediated suppression on inflammatory osteoclastogenesis occurs via concerted action of cell adhesion molecules and osteoprotegerin [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(2): 261-272
- [24] Apostu D, Lucaciu O, Mester A, et al. Systemic drugs with impact on osteoarthritis[J]. *Drug Metab Rev*, 2019, 51(4): 498-523
- [25] Mayorca-Guiliani AE, Willacy O, Madsen CD, et al. Decellularization and antibody staining of mouse tissues to map native extracellular matrix structures in 3D[J]. *Nat Protoc*, 2019, 14(12): 3395-3425
- [26] Kuang L, Wu J, Su N, et al. FGFR3 deficiency enhances CXCL12-dependent chemotaxis of macrophages via upregulating CXCR7 and aggravates joint destruction in mice [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 112-122
- [27] Zhu W, Zhang X, Jiang Y, et al. Alterations in peripheral T cell and B cell subsets in patients with osteoarthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(2): 523-532
- [28] Ghouri A, Conaghan PG. Treating osteoarthritis pain: recent approaches using pharmacological therapies [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 120(5): 124-129
- [29] Malfait AM, Tortorella MD. The "elusive DMOAD": Aggrecanase inhibition from laboratory to clinic [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 120(5): 130-134
- [30] Crotti C, Agape E, Becciolini A, et al. Targeting Granulocyte-Monocyte Colony-Stimulating Factor Signaling in Rheumatoid Arthritis: Future Prospects[J]. *Drugs*, 2019, 79(16): 1741-1755
- [31] Skacelova M, Hermanova Z, Horak P, et al. Higher levels of matrix metalloproteinase-3 in patients with RA reflect disease activity and structural damage [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2017, 161(3): 296-302

(上接第 204 页)

- [26] Jie Z, Xie Z, Zhao X, et al. Glabridin inhibits osteosarcoma migration and invasion via blocking the p38- and JNK-mediated CREB-AP1 complexes formation[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4167-4178
- [27] 田林强, 刘晓潭, 王宏伟, 等. 白花丹素对骨肉瘤细胞增殖、凋亡的影响及其机制[J]. *山东医药*, 2017, 57(12): 42-44
- [28] Sun HB, Wang HY, Wu B, et al. The inhibitory effects of cisplatin-radiation combination treatment on malignant osteosarcoma MG-63 cells and BRCA1-p53 pathways are more efficient than single treatments[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(6): 6385-6396
- [29] Yu L, Meng M, Bao Y, et al. miR-1301/TRIAP1 Axis Participates in Epirubicin-Mediated Anti-Proliferation and Pro-Apoptosis in Osteosarcoma[J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(9): 832-841
- [30] Wang W, Li J, Ding Z, et al. Tanshinone I inhibits the growth and metastasis of osteosarcoma via suppressing JAK/STAT3 signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 6454-6465