

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.14.013

NLRP3 炎症小体与类风湿关节炎患者疾病活动度和骨代谢指标的关系及其诊断价值分析*

王志云¹ 韩树峰^{2△} 魏金政¹ 刘超¹ 赵巍²

(1 山西医科大学第一临床医学院 山西太原 030001; 2 山西医科大学第一医院骨科 山西太原 030001)

摘要 目的: 研究核苷酸结合寡聚化结构域样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症小体与类风湿关节炎(RA)患者疾病活动度和骨代谢指标的关系及其诊断价值。**方法:** 选取 2021 年 5 月至 2022 年 9 月山西医科大学第一医院收治的 RA 患者 300 例, 根据 28 个关节疾病活动度(DAS28)评分将患者分为低度组(n=62)、中度组(n=104)、重度组(n=134)。检测并对比各组 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(ASC), 半胱天冬酶-1(caspase-1) mRNA 表达水平以及骨代谢指标。Pearson 相关性分析 NLRP3 炎症小体指标与 DAS28 评分和骨代谢指标的相关性, 受试者工作特征(ROC)曲线分析 NLRP3, ASC, caspase-1 对 RA 疾病活动严重程度的诊断价值。**结果:** 重度组和中度组的血清 NLRP3、ASC 及 Caspase-1 mRNA 高于低度组, 且重度组高于中度组($P < 0.05$)。中度组和低度组的血清骨钙素(BGP)、甲状旁腺激素(PTH)及 β -胶原特殊序列(β -CTx)水平明显低于重度组, 且低度组又低于中度组($P < 0.05$)。中度组和低度组的血清 25-(OH)维生素 D3 [25-(OH)D3] 及 I 型前胶原 N-末端前肽(PINP)水平明显高于重度组, 且低度组又高于中度组($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析发现, RA 患者血清 NLRP3 炎症小体指标与 DAS28 评分、BGP、PTH 及 β -CTx 均呈正相关, 而与 25-(OH)D3 及 PINP 均呈负相关(均 $P < 0.05$)。ROC 分析显示: NLRP3、NLRP3、ASC 单独及联合应用对 RA 疾病活动严重程度的曲线下面积分别为 0.770、0.733、0.739、0.828。**结论:** NLRP3 炎症小体与 RA 患者与疾病活动度关系紧密, 血清 NLRP3 炎症小体指标与 DAS28 评分、BGP、PTH 及 β -CTx 均呈正相关, 而与 25-(OH)D3 及 PINP 均呈负相关。NLRP3、ASC 及 Caspase-1 水平联合检测对 RA 疾病活动严重程度具有较高的诊断价值。

关键词: NLRP3 炎症小体; 类风湿关节炎; 疾病活动度; 骨代谢

中图分类号: R593.22 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2024)14-2672-05

Relationship between NLRP 3 Inflammasome and Disease Activity and Bone Metabolism Indexes of Rheumatoid Arthritis Patients and its Diagnostic Value Analysis*

WANG Zhi-yun¹, HAN Shu-feng^{2△}, WEI Jin-zheng¹, LIU Chao¹, ZHAO Weif²

(1 The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, 030001, China;

2 Department of Orthopedics, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, 030001, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors family pyrin domain containing 3(NLRP3) inflammasome and disease activity and bone metabolism indexes of rheumatoid arthritis (RA) patients and its diagnostic value. **Methods:** 300 RA patients admitted to the First Hospital of Shanxi Medical University from May 2021 to September 2022 were selected, and the patients were divided into low-degree group(n=62), moderate group(n=104), severe group(n=134) according to the 28 joint disease range of motion (DAS28) score. NLRP3, apoptosis-related spot-like protein (ASC), caspase-1 (caspase-1) mRNA expression level, bone metabolism indexes of each group were detected and compared. The correlation of NLRP3 inflammasome index and DAS 28 score and bone metabolism indexes was analyzed by Pearson correlation, and the diagnostic value of NLRP3, ASC, and caspase-1 for the severity of disease activity of RA was analyzed by receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results:** The serum NLRP 3, ASC and Caspase-1 mRNA were higher in the severe and moderate groups than the low-degree group, and severe group was higher than the moderate group ($P < 0.05$). Serum Bone gla protein(BGP), parathyroid hormone (PTH) and β -collagen special sequence (β -CTx) levels in the moderate group and low-degree group were significantly lower than the severe group, and low-degree group was lower than the moderate group ($P < 0.05$). Serum 25-(OH) Vitamin D3 [25-(OH) D3] and type I procollagen propeptide (PINP) levels were significantly higher in the moderate group and low-degree grade group than the severe group, and low-degree grade group was higher than the moderate group ($P < 0.05$). The Pearson correlation analysis showed that, the serum NLRP 3 inflammasome index was positively associat-

* 基金项目: 山西省留学人员科技活动择优资助项目(20200037)

作者简介: 王志云(1996-), 男, 硕士, 研究方向: 关节、足疾病诊治, E-mail: 17387466660@163.com

△ 通讯作者: 韩树峰(1964-), 男, 硕士, 教授, 主任医师, 研究方向: 骨科疾病诊治, E-mail: hanshufengdr@126.com

(收稿日期: 2024-02-07 接受日期: 2024-02-28)

ed with DAS 28 score, BGP, PTH and β -CTx, but negatively associated with 25-(OH) D3 and PINP (all $P < 0.05$). ROC analysis showed that the area under the curve of NLRP3, NLRP3, ASC alone and in combination for the severity of disease activity of RA was 0.770, 0.733, 0.739, and 0.828, respectively. **Conclusion:** The NLRP3 inflammasome is closely related to disease activity in RA patients, the serum NLRP3 inflammasome index is positively correlated with DAS 28 score, BGP, PTH and β -CTx, but negatively correlated with 25-(OH) D3 and PINP. The combined detection of NLRP3, ASC and Caspase-1 levels has the higher diagnostic value for the severity of disease activity of RA.

Key words: NLRP3 inflammasome; Rheumatoid arthritis; Disease activity; Bone metabolism

Chinese Library Classification(CLC): R593.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)14-2672-05

前言

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA),又被称作“不死的癌症”,是一种高发病率和致残率的系统性自身免疫病^[1,2]。RA病变早期可由于剧烈的滑膜炎促使血管翳新生,逐渐侵袭软骨或骨组织,进而破坏其骨基质,致使关节结构发生损伤,甚至会出现功能丧失^[3,4]。目前,尚无可以治愈该病的特效治疗方式,但是在疾病早期进行诊断可以有效地控制临床症状、延缓疾病进展^[5,6]。因此,疾病早期诊断并采取有效治疗措施对RA疾病管理极为重要。RA患者实际病情严重程度,往往与影像学检查所获得的数据存在一定差异。因此,RA在影像学表现与临床症状相对比,可能存在一定滞后性^[7,8]。目前对于RA发病机制以及疾病进展等方面预测缺乏相关提示性指标,加上RA早期症状与强直性脊柱炎及骨关节炎等疾病的关节受累难以鉴别^[9,10]。因此不断深入研究,了解RA发病及发展机制,寻找相关预测RA指标显得十分重要。核苷酸结合寡聚化结构域样受体热蛋白结构域相关蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体及凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC),以及半胱天冬酶-1(cysteine-specific proteinase-1, caspase-1)可介导炎症反应参与RA发生过程且与机体的骨代谢异常具有一定的关联^[11]。本研究通过分析NLRP3炎症小体与RA患者疾病活动度和骨代谢指标的关系,并探讨其诊断价值,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2021年5月至2022年9月山西医科大学第一医院收治的300例RA患者。纳入标准:①患者均符合RA或骨性关节炎的诊断标准,其中骨性关节炎经X线片确诊^[12];②年龄 ≥ 30 岁;③患者知情同意相关检测。排除标准:①其他类别的骨科疾病;②恶性肿瘤;③血液疾病;④心肝肾等脏器功能障碍者;⑤严重的感染性疾病;⑥资料数据缺失。根据28个关节疾病活动度(DAS28)评分将患者分为不同活动度亚组,其中 < 3.2 分记为低度组,共62例。3.2-5.1分记为中度组,共104例。 > 5.1 分记为重度组,共134例。其中重度组男70例,女64例;年龄32~79岁,平均(53.18 \pm 2.46)岁。中度组男54例,女50例;年龄33~78岁,平均(53.30 \pm 2.41)岁。低度组男36例,女26例;年龄35~79岁,平均(53.29 \pm 2.30)岁。各组的年龄、性别等一般资料差异不显著,具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 方法

测定所有研究对象的外周血单个核细胞NLRP3、ASC和Caspase-1mRNA表达水平及骨代谢指标水平。收集所有研究对象血清及全血标本,-80℃冰箱保存备用。全自动电化学发光法测定骨代谢指标骨钙素(Bone gla protein, BGP)、25-(OH)维生素D3 [25-(OH) Vitamin D3, 25-(OH) D3]、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、I型前胶原N-末端前肽(type I procollagen propeptide, PINP)及 β -胶原特殊序列(β -collagen special sequence, β -CTx)。另对剩余血液标本通过上海索宝生物技术公司采购的细胞分离液试剂盒将外周血的单个核细胞进行提取,再用自美国Invitrogen公司购买的试剂盒常规提取总RNA,并经日本Takara公司购买的试剂盒进一步逆转录至cDNA,将所得cDNA作为模板,通过Takara公司购买的试剂盒及瑞士罗氏公司的PCR检测仪对引物实施扩增,通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式计算得到外周血单个核细胞内NLRP3及ASC,以及Caspase-1mRNA的表达水平。其中引物序列见图1,PCR反应参数为:92℃、5 min,92℃、0.5 min,56℃、1 min,70℃、0.5 min,共循环38次,各样品设置六个平行复孔。以 β -actin作为内参,引物序列如下,NLRP3上游:5'-GCTGGTCTTGAATTCCTCA-3',下游:5'-GGCACACGGATGAGTCTTT-3';ASC上游:5'-AACC-CAAGCAAGATGCGGAAG-3',下游:5'-TTAGGGCCTGGAG-GAGCAAG-3';Caspase-1上游:5'-CCAGGACATTAATAA-AGGAACTGT-3',下游:5'-CCAAAAACCTTTACAGAA-GAATCTC-3'; β -actin上游:5'-ACTCTTCCAGCCTTC-CTTCC-3',下游:5'-CGTACAGGTCTTTGCGGATG-3'。

1.3 统计学方法

SPSS24.0软件分析,计数数据用率表示,予以 χ^2 检验。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较行单因素方差分析,而组间的两两比较行t检验。Pearson相关性分析NLRP3炎症小体与DAS28评分和骨代谢指标的相关性。通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清NLRP3、ASC及caspase-1水平对RA疾病活动严重程度的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清NLRP3、ASC及Caspase-1mRNA水平的对比

重度组和中度组的血清NLRP3、ASC及Caspase-1mRNA高于低度组,且重度组高于中度组($P < 0.05$),见表1。

2.2 三组骨代谢指标的比较

中度组和低度组的血清BGP、PTH及 β -CTx水平明显低

于重度组,且低度组低于中度组($P<0.05$)。中度组和低度组的血清 25-(OH)D3 及 PINP 水平明显高于重度组,且低度组高于

表 1 三组血清 NLRP3、ASC 及 Caspase-1 mRNA 水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum NLRP3, ASC, and Caspase-1 mRNA levels among three groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	NLRP3 mRNA	ASC mRNA	Caspase-1 mRNA
Severe group	134	2.36± 0.56 ^{ab}	1.93± 0.19 ^{ab}	2.14± 0.18 ^{ab}
Moderate group	104	1.85± 0.30 ^b	1.62± 0.16 ^b	1.77± 0.14 ^b
Low-degree group	62	1.48± 0.35	1.28± 0.15	1.38± 0.11
F value	-	93.230	306.298	533.939
P value	-	0.000	0.000	0.000

Note: Compare with the moderate group, ^a $P<0.05$; Compare with the low-degree group, ^b $P<0.05$.

表 2 骨代谢指标的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of bone metabolism indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	BGP($\mu\text{g/L}$)	25-(OH)D3 (ng/mL)	PTH(ng/L)	PINP(ng/L)	β -CTx(ng/L)
Severe group	134	7.74± 1.41 ^{ab}	14.74± 3.26 ^{ab}	41.45± 5.12 ^{ab}	21.36± 7.20 ^{ab}	0.84± 0.25 ^{ab}
Moderate group	104	5.43± 1.68 ^b	21.35± 4.78 ^b	33.29± 3.58 ^b	32.57± 4.79 ^b	0.68± 0.22 ^b
Low-degree group	62	4.72± 1.55	33.29± 3.51	29.57± 5.28	41.34± 5.26	0.57± 0.13
F value	-	106.405	485.688	161.790	256.112	36.030
P value	-	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Same as table 1.

2.3 NLRP3 炎症小体与 DAS28 评分和骨代谢指标的相关性分析

根据 Pearson 相关性分析发现,患者血清 NLRP3 炎症小体

指标与 DAS28 评分、BGP、PTH 及 β -CTx 均呈正相关,而与 25-(OH)D3 及 PINP 均呈负相关(均 $P<0.05$),见表 3。

表 3 NLRP3 炎症小体与 DAS28 评分和骨代谢指标的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between NLRP3 inflammasome and DAS28 score and bone metabolism indexes

Index	Statistical value	DAS28 score	BGP	25-(OH)D3	PTH	PINP	β -CTx
NLRP3	r	0.479	0.713	-0.682	0.639	-0.605	0.624
	P	0.002	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000
ASC	r	0.490	0.641	-0.602	0.587	-0.623	0.590
	P	0.002	0.000	0.000	0.001	0.000	0.001
Caspase-1	r	0.503	0.626	-0.558	0.615	-0.609	0.616
	P	0.001	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000

2.4 NLRP3 炎症小体指标对 RA 疾病活动严重程度的诊断效能分析

以本研究 RA 重度组为阳性样本, $n=134$; 低中度组为阴性样本, $n=62+104=166$, NLRP3 炎症小体及血清 NLRP3、ASC 指标为诊断评估指标,对患者对 RA 疾病严重活度程度行诊断效能分析。根据临床实践将 3 指标划分成若干个组段,再以软件拟合的 ROC 曲线计算曲线下面积(AUC)等参数。结果显示: NLRP3、NLRP3、ASC 单独以及联合诊断 RA 疾病活动严重程度的 ROC-AUC (0.95CI) 分别为 0.770 (0.535~0.977)、0.733 (0.495~0.973)、0.739(0.493~0.962)、0.828(0.725~0.924)。见表 4,图 2。

3 讨论

RA 属于临床多发的一类慢性疾病,可对患者的身心健康造成较大的影响^[12,13]。迄今为止,RA 的发病机制仍无定论。但倾向于认为 RA 致残的主要原因包括进行性关节滑膜炎、软骨/骨破坏以及关节畸形和功能丧失,且炎症反应与 RA 的发病机制有一定关联。NLRP3 炎症小体能够较好地反映出机体的免疫炎症情况,与 RA 的发病密切相关^[10],因此,研究 NLRP3 炎症小体与 RA 患者间的关系具有重要的意义。

本研究结果显示,重度组和中度组的血清 NLRP3、ASC 及 Caspase-1 mRNA 高于低度组,且重度组高于中度组。这提示血

表 4 NLRP3 炎症小体指标对 RA 疾病活动严重程度的诊断效能分析

Table 4 Diagnostic efficacy analysis of NLRP3 inflammasome index for the severity of disease activity of RA

Index	AUC(0.95CI)	Cut-off	Sensitivity(n/N)	Specificity(n/N)	Youden index	Accuracy(n/N)
NLRP3	0.770(0.535~0.977)	2.1	0.784(105/134)	0.705(117/166)	0.489	0.740(222/300)
ASC	0.733(0.495~0.973)	1.8	0.746(100/134)	0.723(120/166)	0.469	0.733(220/300)
Caspase-1	0.739(0.493~0.962)	2.0	0.701(94/134)	0.735(122/166)	0.436	0.720(216/300)
Combination	0.828(0.725~0.924)	3.9	0.851(114/134)	0.771(128/166)	0.622	0.807(242/300)

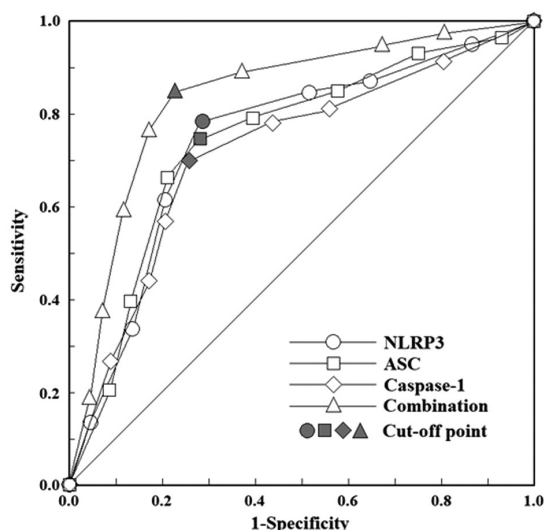


图 2 NLRP3 炎症小体对 RA 疾病活动严重程度诊断的 ROC 曲线
Fig.2 ROC curve of NLRP3 inflammasome in diagnosing the severity of disease activity of RA

清NLRP3、ASC 及 Caspase-1mRNA 水平在病情程度相对严重的患者中呈现出更高的表达。分析原因,NLRP3 炎症小体是位于细胞内由多种蛋白质组成的一种蛋白复合体,炎症小体分子量约为 700kDa。其组成包括 NLRs 家族、ASC 以及 Caspase-1。作为固有免疫的重要组成部分,NLRP3 经模式识别受体(PRR)识别出病原微生物及相应的内源危险信号,而后激活 caspase-1 剪切白介素(IL)-1 β 和 IL-18 前体,形成成熟的细胞因子^[14]。而细胞因子在 RA 的发病机制中至关重要,IL-1 β 和 IL-18 能激活软骨细胞和破骨细胞导致骨质破坏侵蚀。前者在滑膜表达丰富,允许软骨细胞和破骨细胞的激活导致软骨和骨破坏侵蚀,另一方面其也促进辅助 T 细胞分化为 Th17 细胞,导致风湿性关节炎进展。后者亦是 RA 的一种炎症因子,在 RA 患者的血清和滑膜组织/液内都相对于正常人增高^[15]。说明二者的上游分子 NLRP3 炎症小体在 RA 中发挥了相应的作用。NLRP3 作为免疫以及应激系统最关键防御组成,其在炎症以及自身型免疫类疾病发病与进展过程中均扮演重要角色^[16,17]。正常状态下,NLRP3 表现为非活性受抑制状态。当机体受到病原侵袭或者自身生成危险信号时,其会被激活。NLRP3 和 ASC 以及 Caspase-1 通过相互作用,推进 Caspase-1 迅速成熟活化。活化状态的 Caspase-1 促使 IL-1B 大量成熟并分泌,进而导致 RA 炎症发生。同时,本研究发现,血清 NLRP3、BGP、PTH、 β -CTx、25-(OH)D3 及 PINP 水平与 RA 患者的疾病不同活动度有关。进一步根据 Pearson 相关性分析发现,患者血清 NLRP3 炎症小体与 DAS28 评分、BGP、PTH 及 β -CTx 均呈正相关,而与 25-

(OH)D3 及 PINP 均呈负相关。分析原因,骨关节畸形、骨质破坏等骨损害表现是 RA 的重要特征,而此种骨损害对患者的骨代谢情况具有相应的影响。随着 RA 关节炎发生,增生活化的滑膜组织分泌大量的参与 RA 疾病发展的促炎症因子及血管生成相关因子,进一步使得关节局部炎症加重,进而活化更多的滑膜组织,加重患者骨关节损害。血管翳形成是 RA 疾病过程中重要的病理产物,是导致关节骨质破坏、出现关节畸形导致关节功能丧失的主要原因^[18]。血管翳自软骨边缘向滑膜延伸,逐渐覆盖软骨表面阻断软骨营养供应,并分泌水解酶降解软骨基质使病变突破软骨侵蚀关节骨质,形成 RA 关节骨破坏和畸形。25-(OH)D3 作为维生素 D 在人类机体中的重要循环形式,其不仅可较好地调节机体对于钙和磷等物质的吸收,对于机体的骨代谢情况具有较好的评价效果,同时还能对免疫细胞以及炎症状态实施调节,在 RA 患者机体中由于骨损害及骨代谢异常而表现出相应的变化^[19]。PINP 及 β -CTx 能够反映出患者机体内的骨质破坏和修复的状态,前者属于骨胶原形成和转化进程当中的前胶原分子有关氨基末端的一种分解产物,其可反馈出机体内的胶原代谢情况,亦是骨形成的一个重要标记物^[20],因此 PINP 及 β -CTx 可表现出症状性的水平变化。BGP 是一类通过 49 个氨基酸所构成的有关蛋白质,其亦是胶原酸性类糖蛋白,通常是成骨细胞或增生软骨等细胞所合成,对于骨钙代谢的调节具有重要作用^[21]。由于 RA 患者机体内存在不同程度的骨损害情况,因此上述指标均会呈现出症状性变化。PTH 属于可调节骨代谢的一种重要激素,其和人体的骨质疏松形成及进展具有紧密的关联。高水平的 PTH 能够导致骨钙脱失,若进至血液则可能导致高钙血症,使得骨骼健康受到相应的影响,患者的骨量下降,进而出现骨质疏松或代谢型骨病,RA 患者群体由于骨损害及骨代谢异常,因而也较易出现明显的水平升高状态^[22]。NLRP3 炎症小体激活是引起多种自身免疫性疾病和代谢紊乱的主要原因之一,RA 是一种由免疫失调引起的全身性疾病,最终导致关节损伤和残疾^[23]。Guo C^[24]、Kelley N^[25]等人对活动期 RA 患者实施分析,发现血清外周单个核细胞 NLRP3 表达和 IL-1 β 和 IL-18 一样,都较正常人明显增高。本文也在研究中证实 RA 患者 NLRP3 水平升高。因此认为 NLRP3 炎症小体与 RA 有关,且其通过促进炎症因子的分泌参与 RA 关节骨破坏,进而与 BGP、PTH、 β -CTx、25-(OH)D3 及 PINP 等骨代谢指标产生明显的相关性^[26]。进一步 ROC 曲线分析显示,炎症小体 NLRP3、ASC 及 Caspase-1 水平三项联合对 RA 疾病活动严重程度的诊断价值最高,其中 AUC 为 0.828,分别高于三者单独诊断时的效能。

综上所述,NLRP3 炎症小体对 RA 患者潜在性骨损害存在

一定影响, 且与 RA 患者疾病活动度和骨代谢指标密切相关。血清 NLRP3、ASC 及 Caspase-1 水平三项联合检测对 RA 疾病活动严重程度具有较好的诊断效能, 值得临床关注。

参考文献(References)

- [1] 邓颖, 金臻, 段志豪, 等. 类风湿关节炎骨破坏的细胞网络调控及治疗研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(15): 62-68.
- [2] Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis[J]. Cells, 2020, 9(4): 880.
- [3] 曾仙月, 王东军, 孙璇, 等. 国内类风湿关节炎临床诊疗指南与专家共识方法学质量系统评价 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2023, 25(4): 1425-1433.
- [4] 许博, 郑福增, 刘畅. 基于生物信息学探讨类风湿关节炎与骨关节炎相关分子机制及免疫细胞浸润分析 [J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(8): 718-723, 735.
- [5] 于倩文, 韦雨頔, 李芬. 类风湿关节炎治疗药物的机制研究进展[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(11): 4-8.
- [6] Cush JJ. Rheumatoid Arthritis: Early Diagnosis and Treatment [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2022, 48(2): 537-547.
- [7] 吕艳嫫, 李子安, 阿祥仁, 等. 抗 Sa 抗体和抗氨甲酰化蛋白抗体对类风湿性关节炎的诊断价值 [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(37): 2947-2951.
- [8] Wu CY, Yang HY, Lai JH. Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis: Biological Effects and Mechanisms of Immunopathogenesis [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 4015.
- [9] Wu CY, Yang HY, Luo SF, 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]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 686.
- [10] Gao J, Zhang H, Yang Y, et al. Therapeutic Potential of Targeting the NLRP3 Inflammasome in Rheumatoid Arthritis [J]. Inflammation, 2023, 46(3): 835-852.
- [11] 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.
- [12] Osipova D, Janssen R, Martens HA. Rheumatoid arthritis: more than a joint disease[J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2020, 18(164): 4166-4167.
- [13] McDermott G, Gill R, Gagne S, et al. Demographic, Lifestyle, and Serologic Risk Factors for Rheumatoid Arthritis (RA)-associated Bronchiectasis: Role of RA-related Autoantibodies [J]. J Rheumatol, 2022, 49(7): 672-679.
- [14] Choulaki C, Papadaki G, Repa A, et al. Enhanced activity of NLRP3 inflammasome in peripheral blood cells of patients with active rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 10(17): 257-258.
- [15] Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? [J]. Curr Opin Rheumatol, 2018, 30(2): 207-214.
- [16] Li Z, Guo J, Bi L. Role of the NLRP3 inflammasome in autoimmune diseases[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110542.
- [17] Zhu JN, Nie LY, Lu XY, et al. Meta-analysis: compared with anti-CCP and rheumatoid factor, could anti-MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria? [J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(11): 1668-1679.
- [18] 李宏一, 罗业浩, 黄安. 类风湿关节炎血管翳的形成及治疗的研究进展[J]. 广西医学, 2022, 44(15): 1786-1790.
- [19] 吴晓丹, 沈洪远, 涂爽, 等. 类风湿性关节炎患者血清 1,25-二羟基维生素 D3 水平及其临床意义 [J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(12): 3116-3120.
- [20] 张佳琦, 鲁芙蓉, 张文兰, 等. 抗瓜氨酸蛋白抗体与类风湿性关节炎继发骨质疏松的相关性 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(8): 1115-1120.
- [21] 张迪, 樊冰, 刘英, 等. 基于 OPG/RANKL/RANK 信号通路探讨清热利湿活血法对活动期类风湿关节炎骨代谢的影响及临床疗效观察[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(23): 2333-2337.
- [22] 严家妮, 杨梅, 张航, 等. 血清 PTH 及肿瘤标志物在类风湿关节炎患者合并骨质疏松症诊断价值分析 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(23): 4560-4564.
- [23] 高月, 唐芳, 马武开, 等. Wnt/OPG 信号通路轴在类风湿关节炎骨破坏中的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(22): 5604-5607.
- [24] Guo C, Fu R, Wang S, et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. Clin Exp Immunol, 2018, 194(2): 231-243.
- [25] Kelley N, Jeltama D, Duan Y, et al. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3328-3329.
- [26] 王甲河, 邹淑娟, 谢静, 等. NLRP3 炎性小体与骨及关节疾病发生的研究进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(3): 679-684.

(上接第 2682 页)

- [26] Byrne A, Lodge C, Wallace J. Intrarater Test-Retest Reliability of Hip Abduction, Internal Rotation, and External Rotation Strength Measurements in a Healthy Cohort Using a Handheld Dynamometer and a Portable Stabilization Device: A Pilot Study [J]. Arch Rehabil Res Clin Transl, 2020, 2(2): 100050.
- [27] Leunig M, Beaulé PE, Ganz R. The concept of femoroacetabular impingement: current status and future perspectives [J]. Clin Orthop Relat Res, 2009, 467(3): 616-622.
- [28] Bedi A, Warren RF, Wojtys EM, et al. Restriction in hip internal rotation is associated with an increased risk of ACL injury [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2016, 24(6): 2024-2031.
- [29] Laudner K, Wong R, Onuki T, et al. The relationship between clinically measured hip rotational motion and shoulder biomechanics during the pitching motion[J]. J Sci Med Sport, 2015, 18: 581-584.
- [30] Vad VB, Bhat AL, Basrai D, et al. Low back pain in professional golfers: The role of associated hip and low back range-of-motion deficits[J]. Am J Sports Med, 2004, 32: 494-497.