

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.05.016

❖ 临床研究 ❖

# IL-6、IL-10 与类风湿关节炎疾病活动度、自身抗体及凝血功能的相关性

涂华徽, 谢传美, 赵鑫, 唐婕, 陈婕, 张雷

(川北医学院附属医院风湿免疫科, 四川 南充 637000)

**【摘要】目的:** 探讨血清 IL-6、IL-10 水平与 RA 患者疾病活动度、自身抗体、凝血功能的相关性。**方法:** 选取就诊的 172 例活动性类风湿关节炎 (RA) 患者作为 RA 组; 另选取 172 名健康体检者为对照组。收集两组对象血沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、自身抗体 (RF-IgM、RF-IgG、RF-IgA、Anti-CCP)、凝血功能 (PT、APTT、TT、FIB、D-D) 等临床指标, 所有患者均进行疾病活动度评分 (DAS28), 并按 DAS28 评分分为高疾病活动组、中疾病活动组、低疾病活动组三组; 通过流式微球捕获芯片技术 (CBA) 测定患者血清中 IL-6、IL-10 水平; 比较 RA 组与健康对照组血清 IL-6、IL-10 水平、自身抗体及凝血功能的差异; 比较 RA 各疾病活动组间 IL-6 和 IL-10 水平、自身抗体及凝血功能的差异; 分析 IL-6、IL-10 水平与自身抗体的相关性; 分析 IL-6、IL-10 水平与凝血功能的相关性。**结果:** 上述各指标 RA 组均高于健康对照组 ( $P < 0.05$ ); 高疾病活动组 IL-6 水平高于中低疾病活动组 ( $P < 0.05$ ); 各组间 IL-10 水平无统计学差异 ( $P > 0.05$ ); 高疾病活动组 RF-IgM 及 RF-IgA 水平、FIB 及 D-D 水平均高于中低疾病活动组 ( $P < 0.05$ ); IL-10 水平与 RF-IgM、RF-IgA、PT、APTT 正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 TT 负相关 ( $P < 0.05$ ); IL-6 与纤维蛋白原 (FIB) 及 D-二聚体 (D-D) 正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 RF 及 Anti-CCP 均无相关性 ( $P > 0.05$ ); **结论:** IL-6 可作为疾病活动性指标之一; IL-10 可作为 RA 诊断参考指标之一; IL-6 和 IL-10 升高的 RA 患者更易出现凝血功能异常。

**【关键词】** 类风湿性关节炎; 白细胞介素-6; 白细胞介素-10; 类风湿因子; 抗环瓜氨酸肽抗体; 凝血功能

**【中图分类号】** R593.22 **【文献标志码】** A

## Correlation between IL-6, IL-10 and disease activity, autoantibody and coagulation function in rheumatoid arthritis

TU Hua-wei, XIE Chuan-mei, ZHAO Xin, TANG Jie, CHEN Jie, ZHANG Lei

(Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the correlation between serum IL-6 and IL-10 levels and disease activity, autoantibodies and coagulation function in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** 172 patients with active RA treated were selected as the RA group, and 172 healthy subjects were selected as the healthy control group. Clinical indicators such as erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), autoantibodies (RF-IgM, RF-IgG, RF-IgA, Anti-CCP) and coagulation function (including PT, APTT, TT, FIB, D-D) were collected. Disease activity score (DAS28) was performed for all patients. According to DAS28 score, they were divided into three groups: high disease activity group, moderate disease activity group and low disease activity group. The serum levels of IL-6 and IL-10 were determined by fluidic microsphere capture chip technology (CBA). The serum levels of IL-6, IL-10, autoantibodies and coagulation function were compared between RA group and healthy control group. The differences of IL-6 and IL-10 levels, autoantibodies and coagulation function among RA disease activity groups were compared. The correlation between IL-6 and IL-10 levels and autoantibodies was analyzed. The correlation between IL-6 and IL-10 levels and coagulation function was analyzed. **Results:** The above indexes in RA group were higher than those in healthy control group ( $P < 0.05$ ). The level of IL-6 in high disease activity group was higher than that in middle and low disease activity group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in IL-10 among all groups ( $P > 0.05$ ). The RF-IgM, RF-IgA, fibrinogen (FIB) and D-dimer (D-D) in the high disease activity group were higher than those in the middle and low disease activity group ( $P < 0.05$ ). IL-10 was positively correlated with RF-IgM, RF-IgA, PT, and APTT ( $P < 0.05$ ), and negative correlated with TT ( $P < 0.05$ ). IL-6 was positively correlated with FIB and D-D ( $P < 0.05$ ), there was no correlation between IL-10, IL-6, and RF and Anti CCP ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** IL-6 can be used as one of the indicators of

**基金项目:** 北京医学奖励基金会培育项目 (YXJL-2023-0866-0317)

**作者简介:** 涂华徽 (1997 -), 女, 硕士研究生。E-mail: tuhuaweiy@163.com

**通讯作者:** 谢传美。E-mail: 469423174@qq.com

disease activity, IL-10 can be used as one of the diagnostic reference indexes for RA. RA patients with elevated IL-6 and IL-10 are more likely to have abnormal coagulation function.

【Key words】 Rheumatoid arthritis; Interleukin-6; Interleukin-10; Rheumatoid factor; Anti-cyclic citrulline peptide antibody; Coagulation function

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性自身免疫性疾病,以对称性多关节炎为主要表现,其关节炎具有侵蚀性,可致残,有多种致病因素参与其发病。白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 是最为关键的促炎细胞因子<sup>[1-2]</sup>。RA 患者中 IL-6 水平升高,并与疾病活动度相关<sup>[3]</sup>。IL-6 可促进 RA 滑膜炎、血管翳形成,并诱导破骨细胞分化,造成关节骨和软骨的破坏<sup>[4-5]</sup>。研究<sup>[6-8]</sup>发现,IL-6 还和 RA 关节外表现相关,如神经内分泌、慢性贫血、肌少症、骨质疏松、心血管风险等。白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 则是一种强效的抗炎因子,能有效阻止巨噬细胞和滑膜细胞中的前致炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 和 IL-8 的生成,从而抑制滑膜炎<sup>[9]</sup>,在 RA 中发挥抗炎效应。虽然目前关于细胞因子的研究众多,也有一些关节外的研究,但大多数仍是集中在关节炎上。RA 不仅仅只是一种单纯的关节炎,它也是一种系统性的疾病,且随着疾病的进展,RA 患者心血管并发症逐渐增加,已经成为 RA 患者远期主要并发症之一,特别是血栓事件,严重威胁患者生命。但与血栓事件直接相关的凝血功能异常在 RA 中并未受到广泛关注。作为主要致病因素之一的细胞因子是否参与其中的国内外研究极少。目前临床上诊断 RA 的血清学依据主要是类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 及抗环瓜氨酸肽抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP), 但阳性率仅 70% ~ 80%。在 RA 中,细胞因子一直仅被作为一种与炎症相关的标志物而存在,除了促炎抗炎效应,是否也可将其作为诊断的血清标志物仍有待探究。本研究旨在观察 IL-6 和 IL-10 除与疾病活动度相关性外,与自身抗体及凝血功能受累是否也有相关性。

## 1 资料及方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 10 月至 2023 年 3 月川北医学院附属医院收治的 172 例活动性 RA 患者作为研究对象 (RA 组)。其中,男性 46 例,女性 126 例,年龄 (60.49 ± 11.01) 岁,病程 (9.43 ± 9.23) 年。所有患者均符合 2010 年 ACR/EULAR 的 RA 诊断标准<sup>[10]</sup>;另选 172 名健康体检者为健康对照组,其中男性 69 例,女性 103 例,年龄 (58.53 ± 8.97) 岁。两

组对象年龄、性别比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。纳入的所有患者均排除合并其它结缔组织疾病、严重心脑血管疾病、恶性肿瘤、感染、血液系统及凝血障碍性疾病;近一个月内无服用抗凝及抗血小板药物;半年内无大型手术史。所有研究对象均知情同意参加本研究,并通过医院伦理委员会审查批准。

### 1.2 方法

1.2.1 临床数据收集 收集 RA 患者及健康组一般资料,包括年龄、性别、病程,统计 RA 患者关节肿胀数、关节压痛数、ESR、CRP;收集患者类风湿因子 RF-IgM、RF-IgG、RF-IgA、抗 CCP 抗体水平并计算 DAS28 值,  $DAS28 值 = 0.56 \times + 0.28 \times + 0.7 \times \ln$  (血沉) + 0.014 × (患者健康状况评分);收集凝血功能相关指标,包括凝血酶原时间 (PT)、部分凝血酶原时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原 (FIB)、D 二聚体 (D-D)。

1.2.2 细胞因子检测 抽取患者 5 mL 外周静脉血,常温静置 1 h 后,1 500 r/min 离心 10 min,分离血清,通过流式微球捕获芯片技术 (CBA) 测定患者血清中 IL-6、IL-10 水平。

1.2.3 实验分组 按照 DAS 28 评分,将 RA 患者疾病活动度分为以下三组: DAS 28 ≤ 2.6 分为疾病缓解组; 2.6 分 < DAS 28 ≤ 3.2 分为低疾病活动度组 ( $n = 12$ ); 3.2 分 < DAS 28 ≤ 5.1 分为中疾病活动度组 ( $n = 54$ ); DAS 28 > 5.1 分为高疾病活动度组 ( $n = 106$ )。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理与分析。所有计量资料均采用 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,符合正态分布的计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,不符合正态分布的计量资料用 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示,两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验,多组间比较采用非参数多个独立样本 Kruskal-Wallis  $H$  检验,变量之间相关性采用 Spearman 相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 RA 组与健康对照组各指标比较

RA 组 IL-6、IL-10、自身抗体、凝血功能各指标均高于健康对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组对象 IL-6、IL-10、自身抗体、凝血功能比较 [M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

指标	RA 组 (n=172)	健康对照组 (n=172)	Z 值	P 值
IL-6 (pg/mL)	28.69(8.01,69.56)	2.43(0.99,19.59)	8.148	<0.001
IL-10 (pg/mL)	3.33(1.77,4.99)	0.71(0.22,2.88)	8.151	<0.001
RF-IgM (IU/mL)	253.00(59.20,663.75)	8.00(4.00,14.00)	15.639	<0.001
RF-IgG (IU/mL)	4.69(3.05,7.53)	2.27(1.50,2.90)	10.728	<0.001
RF-IgA (IU/mL)	64.78(28.46,172.16)	5.34(3.04,7.95)	14.427	<0.001
Anti-CCP (IU/mL)	254.94(52.26,812.35)	4.49(2.73,6.77)	13.915	<0.001
PT (s)	12.60(11.70,13.38)	12.30(12.00,12.60)	1.985	0.047
APTT (s)	35.05(30.90,39.92)	29.65(27.80,34.73)	6.246	<0.001
TT (s)	17.50(16.60,18.27)	16.70(15.90,17.60)	4.201	<0.001
FIB (g/L)	5.36(4.15,6.46)	3.32(2.39,5.23)	7.819	<0.001
D-D (Ug/mL)	2.46(1.50,5.59)	0.87(0.50,2.20)	7.582	<0.001

## 2.2 RA 患者各疾病活动组血清 IL-6、IL-10 水平比较

高疾病活动组血清 IL-6 水平高于中疾病活动组及低疾病活动组,差异有统计学意义 (P < 0.05);

表 3 RA 各疾病活动组自身抗体比较 [M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>), IU/mL]

组别	RF-IgM	RF-IgG	RF-IgA	Anti-CCP
低疾病活动组 (n=12)	156(51.75,332.75)	3.55(2.60,6.18)	24.48(14.97,82.91)	52.26(12.79,928.15)
中疾病活动组 (n=54)	137(32.83,590.25)	4.73(3.13,8.650)	51.47(27.74,119.45)	234.96(48.58,802.96)
高疾病活动组 (n=106)	292.50(85.85,747.75) **	4.76(2.89,7.58)	88.73(30.39,215.20) **	284.09(67.19,823.41)
H 值	6.398	1.660	7.258	1.258
P 值	0.041	0.436	0.027	0.533

\* P < 0.05, 与低疾病活动组比较; #P < 0.05, 与中疾病活动组比较。

## 2.4 RA 各疾病活动组凝血功能比较

高疾病活动组 FIB 及 D-D 高于中低疾病活动

各组 IL-10 水平无统计学差异 (P > 0.05)。见表 2。

## 2.3 RA 各疾病活动组自身抗体比较

高疾病活动组 RF-IgM 及 RF-IgA 高于中低疾病活动组 (P < 0.05); 各组 RF-IgG 与 Anti-CCP 无统计学差异 (P > 0.05)。见表 3。

表 2 各疾病活动组间血清 IL-6、IL-10 水平结果比较 [M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>), pg/mL]

组别	IL-6	IL-10
低疾病活动组 (n=12)	5.63(1.51,16.30)	2.32(1.41,3.54)
中疾病活动组 (n=54)	16.87(5.08,49.22)	3.06(1.43,4.78)
高疾病活动组 (n=106)	40.54(15.97,84.33) **	3.45(2.06,5.51)
H 值	22.073	4.811
P 值	<0.001	0.090

\* P < 0.05, 与低疾病活动组比较; #P < 0.05, 与中疾病活动组比较。

表 4 RA 各疾病活动组凝血功能比较 [M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

组别	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	D-D(Ug/mL)
低疾病活动组 (n=12)	13.00(11.45,13.83)	33.10(29.55,35.85)	17.30(16.15,18.90)	3.40(2.63,3.98)	0.78(0.62,1.55)
中疾病活动组 (n=54)	12.75(11.75,13.60)	35.15(28.98,40.38)	17.45(16.40,18.68)	4.4(3.68,5.55)	2.17(1.03,4.26) *
高疾病活动组 (n=106)	12.40(11.63,13.30)	35.45(31.40,40.38)	17.50(16.70,17.90)	5.93(4.99,7.24) **	3.75(2.16,7.03) **
H 值	1.991	2.189	1.069	55.430	31.373
P 值	0.370	0.335	0.586	<0.001	<0.001

\* P < 0.05, 与低疾病活动组比较; #P < 0.05, 与中疾病活动组比较。

## 2.5 IL-6、IL10 与自身抗体相关性分析

IL-10 与 RF-IgM、RF-IgA 正相关 (P < 0.05); 与 RF-IgG、Anti-CCP 无相关性 (P > 0.05); IL-6 与 RF-

IgM、RF-IgG、RF-IgA 及 Anti-CCP 均无相关性 (P > 0.05)。见表 5。

表 5 RA 患者血清 IL-6、IL-10 水平与自身抗体相关性

	RF-IgM		RF-IgG		RF-IgA		Anti-CCP	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
IL-6	0.132	0.970	0.084	0.292	0.137	0.094	0.006	0.941
IL-10	0.269	<0.001	0.057	0.480	0.202	0.013	0.124	0.114

## 2.6 RA 患者血清 IL-6、IL10 水平与凝血功能相关性研究

IL-6 与 FIB 及 D-D 正相关 (P < 0.05), 与 TT 负

相关 (P < 0.05), 与 PT、APTT 无相关性 (P > 0.05); IL-10 与 PT、APTT、D-D 正相关 (P < 0.05), 与 TT 负相关 (P < 0.05)。见表 6。

表 6 RA 患者 IL-6、IL10 水平与 PT、APTT、TT、FIB、D-D 相关性

血清水平	PT		APTT		TT		FIB		D-D	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
IL-6	0.047	0.546	0.128	0.103	-0.170	0.030	0.366	0.001	0.552	0.001
IL-10	0.311	<0.001	0.245	0.002	-0.280	<0.001	0.142	0.070	0.197	0.019

### 3 讨论

RA 是一种以对称性多关节炎为主要临床表现的慢性自身免疫性疾病。RA 的治疗需要进行全面的评估,特别是疾病活动度。常用的指标有 ESR、CRP、DAS 28、CDAI 和 SDAI 等。但这些指标均不能作为金标准。因此,寻找更好的生物标志物的研究仍在继续。

IL-6 和 IL-10 是 RA 中重要的促炎和抗炎因子。本研究中,RA 组 IL-6 和 IL-10 均高于健康对照组,且高疾病活动组 RA 患者血清 IL-6 水平高于中低疾病活动组,因此 IL-6 也可作为疾病活动评判指标之一。IL-10 预期猜测可能也会呈现同样的趋势,以对抗炎症,利于炎症的消退。在本研究中,高疾病活动组 IL-10 水平略高于中低疾病活动组,但无统计学差异。既往也有研究<sup>[11]</sup>发现,IL-10 水平与 RA 中 ESR 等疾病活动的临床标志物无相关性。因此,在活动性 RA 中,促炎、抗炎细胞因子是失衡的。治疗上除了抑制促炎因子功能,增强抗炎因子如 IL-10 的功能也有望成为新的治疗靶点。

RF 和抗 CCP 抗体是 RA 主要的血清标志物,因此一直被作为 RA 诊断的主要依据。本研究中,RA 组自身抗体也是高于健康对照组的,但总体阳性率仅 70% ~ 80%。临床也在尝试寻找新的标志物。RF 主要有三种类型:RF-IgM、RF-IgG、RF-IgA,以 IgM 型为主,国内大部分医院检测的也都是 IgM 型。实际上,RF-IgA 的敏感性虽然低于 RF-IgM,但组合阳性(RF-IgA/RF-IgM/ACPA)可增加 RA 的特异性<sup>[12]</sup>。RF-IgA 阳性 RA 患者关节影像学基线往往更重,并与关节外表现相关<sup>[13-15]</sup>。已有学者<sup>[16-17]</sup>发现,IL-10 与 RF 及抗 CCP 抗体有关,并具有基因多态性。但在本研究中,仅观察到 IL-10 与 RF-IgM、RF-IgA 正相关,与抗 CCP 抗体无相关性。可能与不同观察人群有关,但预示着 IL-10 也可望成为 RA 的生物标志物之一,并与骨侵蚀和关节外表现相关。

有研究<sup>[18]</sup>表明,在深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)患者外周血单核细胞上 IL-6 表达增高。本研究中,IL-6 与 RA 患者 FIB、D-D 相关。因此,IL-6 增高的 RA 患者特别需要警惕血栓的形成。IL-6 能够激活血小板活性,同时诱导纤维蛋白原及凝血因子产生<sup>[19]</sup>。IL-6 还能够通过促进细胞

组织间黏附因子的表达,加重内皮细胞损伤,从而促进血栓形成<sup>[20]</sup>。

IL-10 也参与了多种血栓相关事件。越来越多的证据表明,IL-10 的减少与 DVT 有关。DVT 患者外周血单核细胞中 IL-10 表达降低,注射抗 IL-10 抗体会加剧 DVT 形成<sup>[21]</sup>。Downing 等<sup>[22]</sup>发现,在大鼠血栓诱导时就注射 IL-10 可减少血栓重量。但在静脉血栓已经形成期间中和 IL-10 反而会导致静脉壁炎症加剧。表明 IL-10 在血栓形成中具有保护作用,可阻止血栓形成,并可促进血栓溶解。

本研究也发现,IL-10 与 PT、APTT 正相关。而 PT、APTT 增高正是血栓形成后溶解过程的指标变化。表明了 IL-10 增高的患者出血的风险,但从另一个角度看,对血栓高风险人群也是一种保护机制,因有利于血栓的溶解。因此,IL-10 也有望成为血栓治疗的靶点。

综上,不同的细胞因子在 RA 中扮演着不同的角色。细胞因子的测定对 RA 诊断、疾病活动度及出凝血的风险判断均有重要的意义。在此基础上,临床医师可对患者做出更个体化的治疗。

### 参考文献

- [1] Ciobanu DA, Poenariu IS, Crngu LI, *et al.* JAK/STAT pathway in pathology of rheumatoid arthritis (Review) [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020, 20(4): 3498 - 3503.
- [2] Alam J, Jantan I, Bukhari SNA. Rheumatoid arthritis: recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 2017, 92: 615 - 633.
- [3] Alturaiki W, Alhamad A, Alturaiqy M, *et al.* Assessment of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, and CCL 5 levels in newly diagnosed Saudi patients with rheumatoid arthritis [J]. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2022, 25(9): 1013 - 1019.
- [4] Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(20): 10922.
- [5] Obi AT, Sharma SB, Elfline MA, *et al.* Experimental venous thrombus resolution is driven by IL-6 mediated monocyte actions [J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 3253.
- [6] Otani K, Yoshiga M, Hirano M, *et al.* Olfactory bulbs in arthritis model mouse persistently express interleukin-6 before the onset of arthritis: relationship to food intake [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2023, 30(1): 277 - 290.
- [7] Fakra E, Marotte H. Rheumatoid arthritis and depression [J]. *Joint*

- Bone Spine, 2021, 88(5):105200.
- [ 8 ] Bennett JL, Pratt AG, Dodds R, *et al.* Rheumatoid sarcopenia; loss of skeletal muscle strength and mass in rheumatoid arthritis [ J ]. Nature Reviews Rheumatology, 2023, 19(4):239 – 251.
- [ 9 ] Wang X, Wong K, Ouyang W, *et al.* Targeting IL-10 family cytokines for the treatment of human diseases [ J ]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2019, 11(2):a028548.
- [ 10 ] 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 ]. Arthritis and Rheumatism, 2010, 62(9):2569 – 2581.
- [ 11 ] Dissanayake K, Jayasinghe C, Wanigasekera P, *et al.* Potential applicability of cytokines as biomarkers of disease activity in rheumatoid arthritis: enzyme-linked immunosorbent spot assay-based evaluation of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 and IL-17A [ J ]. PLoS One, 2021, 16(1):e0246111.
- [ 12 ] Van Hoovels L, Vander Cruyssen B, Sieghart D, *et al.* IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis [ J ]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2022, 60(10):1617 – 1626.
- [ 13 ] Fedele AL, Petricca L, Tolusso B, *et al.* Interleukin-6 and IgA-rheumatoid factor are crucial for baseline erosiveness, and anti-citrullinated peptide antibodies for radiographic progression in early rheumatoid arthritis treated according to a treat-to-target strategy [ J ]. Scandinavian Journal of Rheumatology, 2018, 47(5):351 – 359.
- [ 14 ] Anquetil F, Clavel C, Offer G, *et al.* IgM and IgA rheumatoid factors purified from rheumatoid arthritis sera boost the Fc receptor and complement-dependent effector functions of the disease-specific anti-citrullinated protein autoantibodies [ J ]. Journal of Immunology ( Baltimore, Md; 1950 ), 2015, 194(8):3664 – 3674.
- [ 15 ] Sghiri R, Boumiza A, Benhassine H, *et al.* IgA rheumatoid factor is associated with bone mineral density preservation in rheumatoid arthritis [ J ]. Clinical Rheumatology, 2021, 40(12):4879 – 4887.
- [ 16 ] Hernández-Bello J, Oregón-Romero E, Vázquez-Villamar M, *et al.* Aberrant expression of interleukin-10 in rheumatoid arthritis: relationship with IL10 haplotypes and autoantibodies [ J ]. Cytokine, 2017, 95:88 – 96.
- [ 17 ] Moghimi N, Afkhamzadeh A, Rahmani K, *et al.* Association of interleukin-10 genotypes and anticyclic citrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis [ J ]. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran, 2022, 36:95.
- [ 18 ] Zhang Y, Zhang Z, Wei R, *et al.* IL (interleukin)-6 contributes to deep vein thrombosis and is negatively regulated by miR-338-5p [ J ]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2020, 40(2):323 – 334.
- [ 19 ] Ackmann T, Möllenbeck B, Gosheger G, *et al.* Comparing the diagnostic value of serum D-dimer to CRP and IL-6 in the diagnosis of chronic prosthetic joint infection [ J ]. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9(9):2917.
- [ 20 ] Chen X, Zhang X, Su C, *et al.* Long noncoding RNA HULC in acute ischemic stroke: association with disease risk, severity, and recurrence-free survival and relation with IL-6, ICAM1, miR-9, and miR-195 [ J ]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2020, 34(11):e23500.
- [ 21 ] Zhang Y, Miao X, Zhang Z, *et al.* MiR-374b-5p is increased in deep vein thrombosis and negatively targets IL-10 [ J ]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2020, 144:97 – 108.
- [ 22 ] Downing LJ, Strieter RM, Kadell AM, *et al.* IL-10 regulates thrombus-induced vein wall inflammation and thrombosis [ J ]. Journal of Immunology ( Baltimore, Md; 1950 ), 1998, 161(3):1471 – 1476.

(收稿日期:2023-12-29

修回日期:2024-02-19)