

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-02-014

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

## PBK/TOPK 在类风湿关节炎患者单核细胞中的表达及临床意义

王琪<sup>1,2</sup>, 覃泱<sup>3</sup>, 臧念可<sup>2,3</sup>, 刘瑜<sup>2</sup>, 辛林伟<sup>4</sup>, 魏兵<sup>2,3</sup>

(1. 桂林医学院公共卫生学院, 桂林 541199; 2. 广西肿瘤免疫与微环境调控重点实验室, 桂林 541199;

3. 桂林医学院附属医院, 桂林 541001; 4. 桂林医学院第二附属医院, 桂林 541199)

**摘要** 目的 研究 PDZ 结合激酶/T-淋巴因子激活的杀伤细胞来源的蛋白激酶(PBK/TOPK)在类风湿关节炎(RA)患者单核细胞的表达及临床意义。方法 以 47 例 RA 患者、20 例健康体检者为研究对象, 采用流式细胞术检测外周血单个核细胞(PBMC)中 PBK/TOPK 的表达。结果 PBK/TOPK 在 RA 患者 CD14<sup>+</sup>单核细胞表达水平高于健康体检者, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。RA 患者 CD14<sup>+</sup>单核细胞 PBK/TOPK 低表达组 CD14<sup>+</sup>单核细胞在 PBMC 中所占比例、白细胞(WBC)计数、类风湿因子(RF)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 G(IgG)的水平均高于 PBK/TOPK 高表达组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。RA 住院患者单核细胞 PBK/TOPK 表达低于门诊患者, 且住院患者 RF 水平高于门诊患者, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 单核细胞 PBK/TOPK 低表达与疾病炎症有关, 对类风湿关节炎的靶向治疗有一定意义。

**关键词:** PBK/TOPK; 类风湿关节炎; 单核细胞

中图分类号: R593.22

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)02-0095-08

## Expression and clinical significance of PBK/TOPK in monocytes of patients with rheumatoid arthritis

WANG Qi<sup>1,2</sup>, QIN Yang<sup>3</sup>, ZANG Nianke<sup>2,3</sup>, LIU Yu<sup>2</sup>, XIN Linwei<sup>4</sup>, WEI Bing<sup>2,3</sup>

(1. College of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541100, China; 2. Guangxi Key Laboratory of Tumor Immune and Microenvironmental Regulation, Guilin 541199, China; 3. Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China; 4. The Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

**Abstract Objective** To investigate the expression and clinical significance of PDZ-binding-kinase/T-LAK cell-derived protein kinase (PBK/TOPK) in monocytes of patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** PBK/TOPK expression in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) was detected by flow cytometry in 47 RA patients and 20 healthy subjects. **Results** The expression level of PBK/TOPK in peripheral blood CD14<sup>+</sup> monocytes in RA

**基金项目:**国家自然科学基金地区科学基金项目(82360330); 广西自然科学基金面上项目(2020JJA140128); 广西脑与认知神经科学重点实验室 2020 年度开放课题(GKLBCN-20200108-06); 广西肿瘤免疫与微环境调控重点实验室开放课题(2202KF004); 广西医疗卫生重点培育学科建设项目。

**第一作者:** 王琪, 硕士研究生, 研究方向为公共卫生。

**通信作者:** 魏兵, conquer2012@163.com。

patients was higher than that in healthy subjects, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The proportion of CD14<sup>+</sup> monocytes in PBMC, white blood cell (WBC) count, rheumatoid factor (RF), immunoglobulin A (IgA) and immunoglobulin G (IgG) of CD14<sup>+</sup> monocytes in RA patients with low expression of PBK/TOPK were higher than those in RA patients with high expression of PBK/TOPK. The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The monocyte PBK/TOPK expression in inpatients with RA was lower than that in outpatients, and the RF level in inpatients was higher than that in outpatients. The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** The low expression of PBK/TOPK in monocytes is related to the inflammation of the disease, and it has certain significance for the targeted therapy of RA.

**Keywords:** PD2-binding-kinase/T-LAK cell-originated protein kinase; rheumatoid arthritis; monocyte

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是临床上主要的致残性疾病之一,该病发病机制复杂,是一种慢性的自身免疫性疾病,不仅会出现慢性滑膜炎、软骨退化、骨侵蚀,还会引起骨折、畸形、心血管疾病、精神性疾病甚至死亡<sup>[1-3]</sup>。流行病学调查结果显示,我国RA患病率为0.32%~0.36%<sup>[4]</sup>。目前,有关RA的治疗主要是抑制炎症和过度的免疫反应,不仅不良反应较多,而且此方式只能缓解RA症状和延缓疾病进展,达不到治愈的效果<sup>[5-6]</sup>。因此,探索治疗RA的有效分子靶点仍是研究的重点<sup>[7-8]</sup>。

PBK是一种丝-苏氨酸激酶,为MAPKK家族成员之一,最早被报道在睾丸和激活的T细胞中表达<sup>[9]</sup>,可调节细胞周期过程,包括细胞生长、免疫反应、DNA损伤修复、细胞凋亡和炎症等<sup>[10]</sup>。目前,有关PBK/TOPK的研究大多聚焦于其在肿瘤中的表达及其对癌症的预后意义,对于其在自身免疫性炎症疾病中的作用及其机制却鲜有报道。本研究以RA患者和健康体检者为研究对象,通过流式细胞术检测PBK/TOPK在两组研究对象外周血单核细胞中的表达水平,分析其与临床炎症指标的相关性,为临床医生对类风湿关节炎的诊疗提供重要的理论依据,为其他免疫性疾病的研究奠定基础。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

选取2023年4月至2023年6月就诊于桂林医学院附属医院的46例类风湿关节炎患者为RA组,其中男12例,女34例,年龄(55.8±9.6)岁。以同期本院20例健康体检者为健康对照组(health control, HC),其中男7例,女13例,年龄(42.1±3.3)岁。本研究经桂林医学院附属医院医学伦理委员会审批。

RA纳入标准:①符合1987年美国风湿病学会制订的类风湿关节炎诊断标准;②患者知情同意。

RA排除标准:①合并其他类型关节炎及结缔组织病;②有高血压、糖尿病;③合并乙型肝炎、肺炎等感染性疾病;④患有恶性肿瘤。

### 1.2 方法

1.2.1 基本信息收集 收集RA患者白细胞(WBC)计数值、类风湿因子(RF)、超敏C反应蛋白(hsCRP)、血沉(ESR)、抗链球菌溶血素O(ASO)、球蛋白(GLo)、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白G(IgG)等临床资料。

1.2.2 主要仪器与试剂 BD FACSCanto 流式细胞仪(购自美国BD公司),流式抗人CD14抗体、抗人CD4抗体、抗人CD8抗体、抗鼠/兔/人Foxp3抗体(均购自美国Biolegend公司),PBK多克隆抗兔IgG(H+L)荧光二抗(购自美国赛默飞公司),破膜液试剂盒、细胞内固定液试剂盒(均购自美国eBioscience公司)。

1.2.3 流式细胞术法检测PBK/TOPK表达 采用Ficoll密度梯度离心法,分离提取两组研究对象外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)。加入PBS混悬细胞,以1 200 r/min的速度离心5 min,弃上清液,用CD14-APC、CD4-Percep/cyanine5.5、CD8-PE/cyanine7流式抗体进行细胞表面抗原标记,4℃避光孵育30 min。加入PBS,以1 200 r/min的速度离心5 min,弃液,用1 mL FoxP3固定破膜工作液重悬,室温避光固定30 min,加入2 mL 1×破膜液洗涤,FoxP3、TOPK一抗4℃孵育过夜后,加入PBS,以1 200 r/min的速度离心5 min,弃液,使用抗兔IgG(H+L)-Alexa Flour 488荧光二抗室温避光孵育30 min,加入PBS,以1 200 r/min的速度

离心 5 min,弃上清液,用 200  $\mu$ L PBS 重悬细胞,使用流式细胞仪检测。

1.2.4 PBK/TOPK 蛋白表达水平计算方法 通过 FlowJo10.8.1 软件分析得出每例样本各细胞亚群 PBK/TOPK 的平均荧光强度,除以该批样本中所有健康体检者平均荧光强度的平均值,得出平均荧光强度比值,以平均荧光强度比值反应 PBK/TOPK 蛋白表达水平。将 RA 患者根据 CD14<sup>+</sup>单核细胞 PBK/TOPK 平均荧光强度比值按照降序排序,高于中位数的为 TOPK 高表达组,低于中位数的为低表达组。

### 1.3 统计学方法

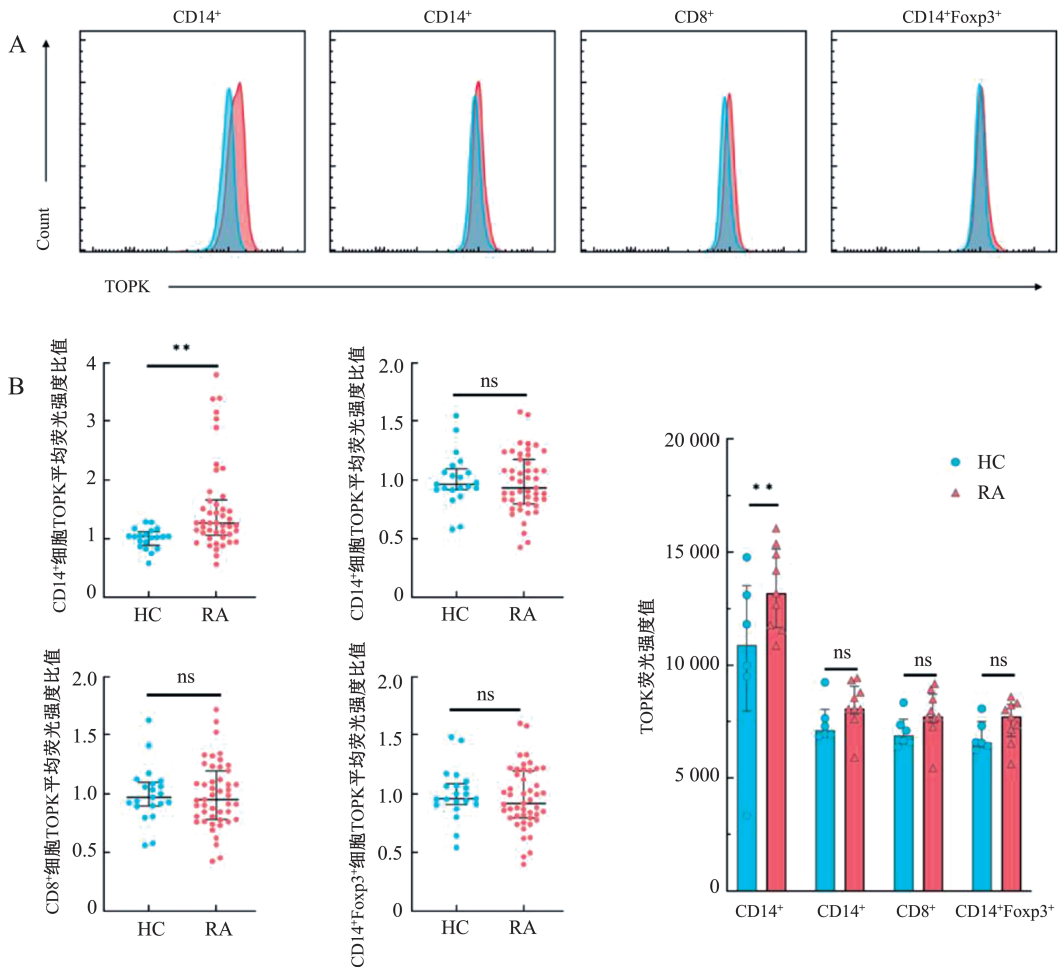
采用 SPSS 27.0 统计学软件分析数据,采用独立样本 *t* 检验、配对 *t* 检验分析 PBK/TOPK 的表达的

差异。采用 Logistic 回归分析类风湿关节炎的影响因素。采用相关性分析单核细胞 PBK/TOPK 表达水平与年龄/WBC 计数的相关性。采用 Spearman 秩相关分析单核细胞 PBK/TOPK 表达水平与 RA 患病病程相关性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PBK/TOPK 在 PBMC 中的表达

RA 组外周血 CD14<sup>+</sup>单核细胞中 TOPK 表达显著高于 HC 组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );两组 CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、调节性 T 细胞中单核细胞 PBK/TOPK 表达无统计学差异( $P > 0.05$ ),结果如图 1A、图 1B 所示。



注:A. CD14<sup>+</sup>单核细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、Treg 细胞 TOPK 表达峰图;B. CD14<sup>+</sup>单核细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、Treg 细胞 TOPK 表达统计图。\*表示  $P < 0.01$ , ns 表示  $P > 0.05$ 。

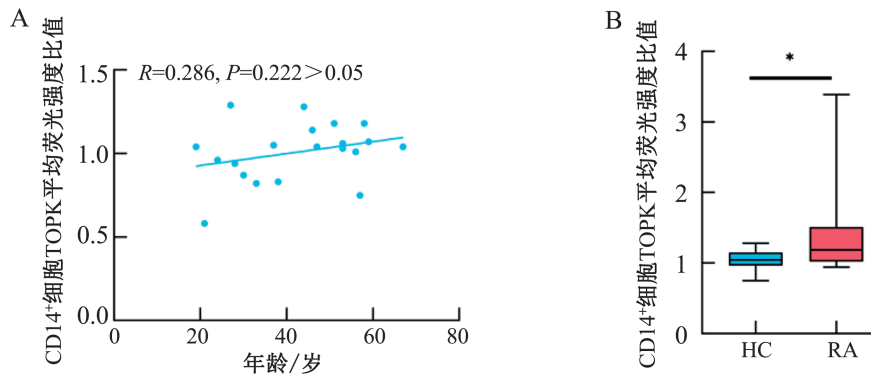
图 1 PBK/TOPK 在 PBMC 中的表达

### 2.2 单核细胞 TOPK 的表达平与年龄的关系

如图 2A 所示,HC 组年龄与 TOPK 表达不具有相关性( $R = 0.268, P > 0.05$ ),故不认为年龄是研究 TOPK 表达与类风湿关节炎关系时的混杂因素。同时,采用 MedCalc 软件将病例组和对照按照年龄因素进行匹配,形成 14 对病例对照,配对  $t$  检验分析,结果 RA 组外周血 CD14<sup>+</sup>单核细胞中 TOPK 表达高于 HC 组,两组差异依然具有统计学意义( $P < 0.05$ ),结果如图 2B 所示。

### 2.3 单核细胞 TOPK 的表达水平是 RA 的影响因素

采用 Logistic 回归分析外周血单核细胞中 PBK/TOPK 的表达对 RA 患者的影响。结果显示,排除年龄、性别混杂因素干扰,单核细胞 PBK/TOPK 在外周血单核细胞中的表达水平影响 RA 患病( $P < 0.05$ ),结果如表 1 所示。



注:A. 健康对照组 CD14<sup>+</sup>单核细胞 TOPK 表达与年龄关系;B. 年龄匹配后 CD14<sup>+</sup>单核细胞 TOPK 表达统计图。\*表示  $P < 0.05$ 。

图 2 单核细胞 TOPK 的表达水平与年龄的关系

表 1 类风湿关节炎影响因素分析

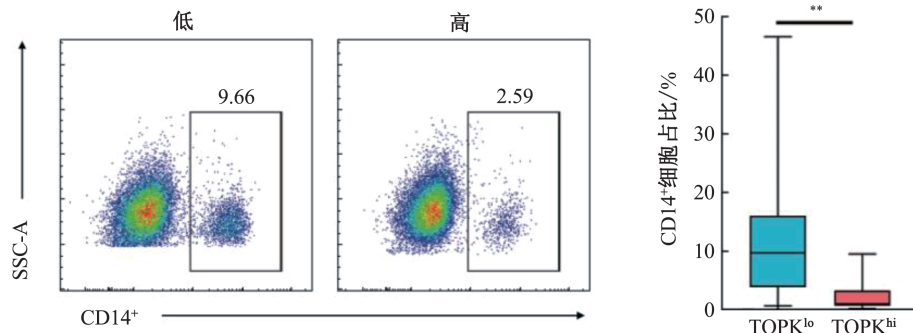
变量	SD	Wald $\chi^2$	P	OR	95%置信区间	
					下限	上限
性别(女/男)	0.650	0.759	0.384	1.762	0.159	2.030
年龄( $\leq 55$ 岁/ $> 55$ 岁)	0.643	1.154	0.283	0.501	0.566	7.025
TOPK(TOPK <sup>lo</sup> /TOPK <sup>hi</sup> )	0.652	8.476	0.004**	0.150	0.042	0.538

注:\*\*表示  $P < 0.01$ 。

### 2.4 RA 患者单核细胞 PBK/TOPK 表达与该细胞所占比例的关系

将 RA 组 CD14<sup>+</sup>单核细胞 PBK/TOPK 平均荧光强度比值按照降序排序,高于中位数的为 TOPK 高

表达组,低于中位数的为低表达组。TOPK 低表达组的 RA 患者 CD14<sup>+</sup>单核细胞在 PBMC 中的占比显著高于 TOPK 高表达组,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),结果如图 3 所示。



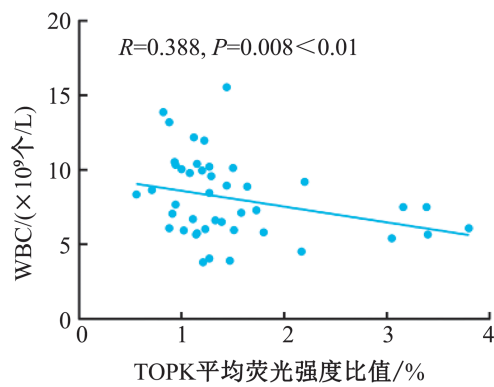
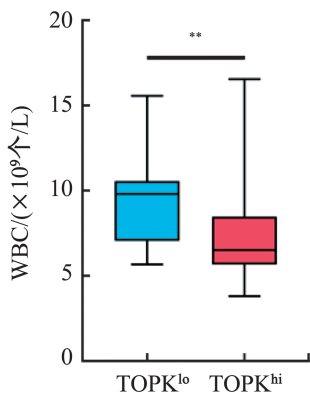
注: \*\* 表示  $P < 0.01$ 。

图 3 RA 患者 CD14<sup>+</sup> 单核细胞 PBK/TOPK 表达与细胞所占比例关系

### 2.5 RA 患者单核细胞 PBK/TOPK 表达与白细胞水平关系

RA 患者 CD14<sup>+</sup> 单核细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞 PBK/TOPK 低表达组 WBC 计数高于 PBK/TOPK 高表达

组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 且 CD14<sup>+</sup> 单核细胞 PBK/TOPK 表达与 WBC 呈负相关 ( $R = -0.388$ ,  $P < 0.01$ ), 结果如图 4 所示。



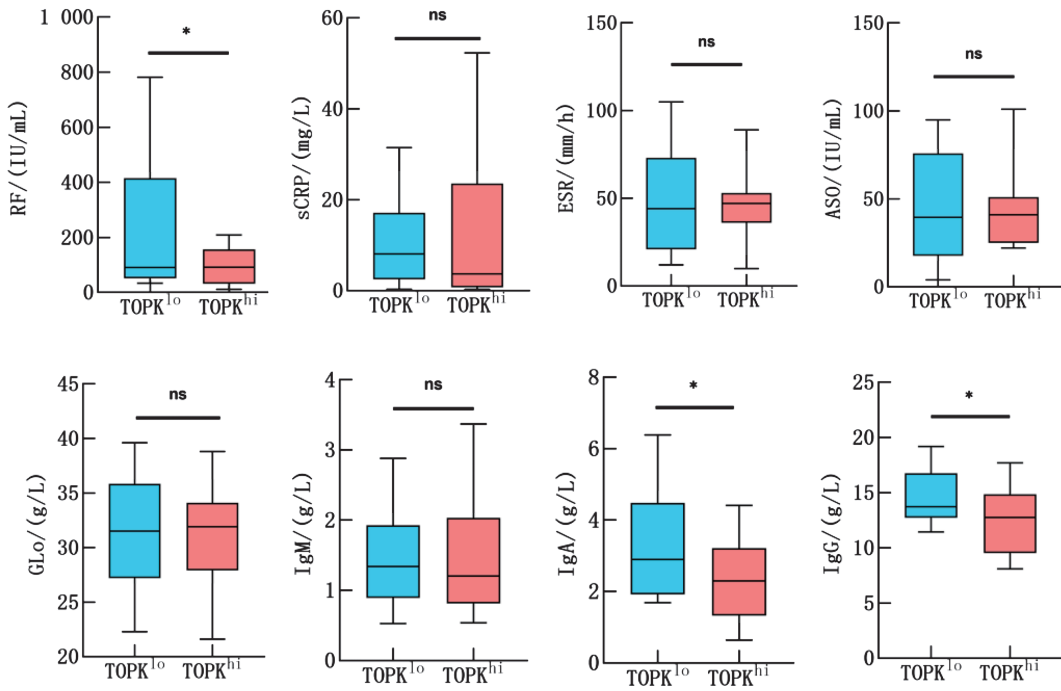
注: \*\* 表示  $P < 0.01$ 。

图 4 RA 患者 PBMC 细胞 PBK/TOPK 表达与外周血白细胞水平关系

### 2.6 RA 患者单核细胞 PBK/TOPK 表达与临床炎症指标关系

RA 患者 CD14<sup>+</sup> 单核细胞 TOPK 低表达组血清中 RF、IgA、IgG 的水平均高于 PBK/TOPK 高表达

组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而 ESR、sCRP、ASO 等临床指标与 PBK/TOPK 高表达组比较, 均无统计学差异 ( $P > 0.05$ ), 结果如图 5 所示。

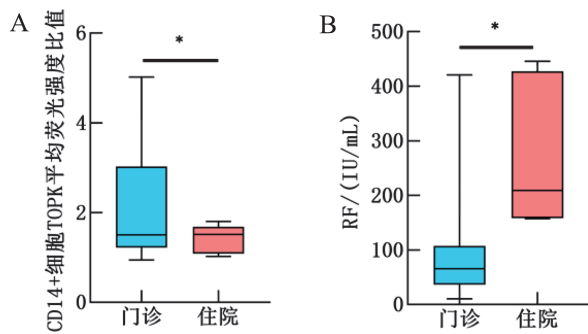


注: \* 表示  $P < 0.05$ , ns 表示  $P > 0.05$ 。

图 5 RA 患者 CD14<sup>+</sup> 单核细胞 PBK/TOPK 表达与临床指标关系

### 2.7 RA 住院患者与门诊患者单核细胞 PBK/TOPK 表达水平以及 RF 值差异

RA 住院患者 PBK/TOPK 表达水平低于 RA 门诊患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。RA 住院患者 RF 值高于 RA 门诊患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 结果如图 6A、6B 所示。



注:A. RA 住院患者与 RA 门诊患者 CD14<sup>+</sup> 单核细胞 TOPK 表达差异; B. RA 住院患者与 RA 门诊患者 RF 值差异。\* 表示  $P < 0.05$ 。

图 6 RA 住院患者与门诊患者单核细胞 PBK/TOPK 表达水平以及 RF 值差异

### 2.8 RA 患者单核细胞 PBK/TOPK 表达与患病病程的相关性分析

RA 患者单核细胞 PBK/TOPK 表达水平与患病病程呈正相关关系 ( $R = 0.491, P = 0.033 < 0.05$ )。

## 3 讨论

RA 是一种病因未明、慢性、以滑膜炎为主的风湿免疫性疾病<sup>[11]</sup>。RA 患者关节滑膜中巨噬细胞的浸润是 RA 的显著特征, 同时与 RA 病情活动呈正相关<sup>[12-13]</sup>。单核细胞是成熟炎性巨噬细胞的前体, 对于关节炎的发生和发展至关重要<sup>[14-15]</sup>。此项研究表明, 与对照组相比, RA 患者的外周血单核细胞 TOPK 表达较高。TOPK 在 RA 中对单核细胞分化为巨噬细胞以及巨噬细胞的极化是否有特定致病作用需进一步研究。

PBK/TOPK 可通过磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶发挥作用<sup>[16]</sup>。PBK/TOPK 调控细胞生长和生存相关的信号通路<sup>[17-18]</sup>, 相关的 mRNA 广泛表达于多种肿瘤细胞系和正常的睾丸和胚胎组织中, 且 TOPK 蛋白在造血组织肿瘤中呈高表达。有研究<sup>[19]</sup>表明, PBK/TOPK 在肝细胞癌、胸腺瘤等癌症中的表

达与单核细胞、巨噬细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、B细胞、中性粒细胞等免疫细胞的浸润呈正相关。有研究<sup>[20]</sup>表明,通过生物信息分析发现, TOPK表达升高预示结肠癌患者的良好预后,并且与M1巨噬细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞和自然杀伤细胞的免疫浸润水平呈正相关,同时发现, PBK/TOPK表达与免疫抑制细胞之间存在负相关,包括调节性T细胞和M2巨噬细胞。

本研究通过分析PBK/TOPK表达与炎症指标的关系,发现RA组外周血单核细胞PBK/TOPK的表达与WBC呈显著负相关,且RA患者外周血单核细胞PBK/TOPK低表达组血清中RF、WBC计数、IgA、IgG的水平均高于PBK/TOPK高表达组。RF是RA诊断和分类的成熟标志物<sup>[21]</sup>,美国风湿学会与欧洲抗风湿病联盟<sup>[22]</sup>修订的RA诊断标准中指出RF是作为诊断RA的唯一血清学标志,具有较高的灵敏度。同时,CRP、ESR、ASO、Glo的水平均与RA疾病活动度呈正相关<sup>[23-25]</sup>,可以帮助诊断和评判RA的发展情况,常被作为RA的临床诊断指标。IgA、IgG、IgM诊断RA的特异性较高,检测RA患者血清IgA、IgG、IgM的水平可对RA诊断起辅助作用<sup>[25-26]</sup>。本研究将RA患者分为住院组和门诊组,通过分析临床信息发现RA住院患者单核细胞PBK/TOPK的表达水平高于门诊患者,且住院患者血清中RF水平显著高于门诊患者。以上研究结果表明,单核细胞TOPK表达与RA疾病炎症有关,且TOPK低表达患者类风湿炎症程度较高。

针对RA患者外周血单核细胞PBK/TOPK的表达高于健康对照者这一结果,本研究对本标本信息进行进一步分析,发现RA患者病程与外周血单核细胞PBK/TOPK表达存在正相关关系。由于类风湿关节炎是一种慢性自身免疫性疾病,绝大多数患者长期进行抗风湿治疗,因此RA患者外周血单核细胞PBK/TOPK表达高于健康体检者可能与长期抗风湿治疗有关。

## 4 结论

PBK/TOPK在RA患者与健康对照者外周血单核细胞中的表达程度不同。在RA患者中, TOPK低

表达患者类风湿炎症程度较高,预示着PBK/TOPK低表达与疾病炎症有关,但目前PBK/TOPK对类风湿关节炎的影响机制尚不清楚,需进一步研究探讨。

## 参考文献

- [1] GREENBLATT H K, KIM H A, BETTNER L F, et al. Pre-clinical rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis prevention[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(3): 289-296.
- [2] KRAUSE A, RUBBERT-ROTH A. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis[J]. *Z Rheumatol*, 2019, 78(3): 228-235.
- [3] LORA V, CERRONI L, COTA C. Skin manifestations of rheumatoid arthritis[J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2018, 153(2): 243-255.
- [4] 葛均波, 王建安. 内科学: 心血管内科分册[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [5] CHEN S J, LIN G J, CHEN J W, et al. Immunopathogenic mechanisms and novel immune-modulated therapies in rheumatoid arthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1332.
- [6] ALETAHA D, SMOLEN J S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review[J]. *JAMA*, 2018, 320(13): 1360-1372.
- [7] DING T T, NIU H Q, ZHAO X C, et al. T-follicular regulatory cells: potential therapeutic targets in rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2709.
- [8] DWIVEDI S D, YADAV K, BHOI A, et al. Targeting pathways and integrated approaches to treat rheumatoid arthritis[J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2024, 41(4): 87-102.
- [9] ABE Y, MATSUMOTO S, KITO K, et al. Cloning and expression of a novel MAPKK-like protein kinase, lymphokine-activated killer T-cell-originated protein kinase, specifically expressed in the testis and activated lymphoid cells[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(28): 21525-21531.
- [10] SU T C, CHEN C Y, TSAI W C, et al. Cytoplasmic, nuclear, and total PBK/TOPK expression is associated with prognosis in colorectal cancer patients: a retrospective analysis based on immunohistochemistry stain of tissue microarrays[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0204866.
- [11] SMITH M H, BERMAN J R. What is rheumatoid arthritis? [J]. *JAMA*, 2022, 327(12): 1194.
- [12] HAMILTON J A, TAK P P. The dynamics of macrophage

- lineage populations in inflammatory and autoimmune diseases[J]. *Arthritis Rheum*,2009,60(5):1210-1221.
- [13] UDALOVA IA, MANTOVANI A, FELDMANN M. Macrophage heterogeneity in the context of rheumatoid arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*,2016,12(8):472-485.
- [14] HERENIUS M M J, THURLINGS R M, WIJBRANDTS C A, et al. Monocyte migration to the synovium in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab[J]. *Ann Rheum Dis*,2011,70(6):1160-1162.
- [15] JAGGER A L, EVANS H G, WALTER G J, et al. FAS/FAS-L dependent killing of activated human monocytes and macrophages by CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> responder T cells, but not CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells[J]. *J Autoimmun*,2012,38(1):29-38.
- [16] HERBERT K J, ASHTON T M, PREVO R, et al. T-LAK cell-originated protein kinase(TOPK): an emerging target for cancer-specific therapeutics[J]. *Cell Death Dis*,2018,9:1089.
- [17] AYLLÓN V. PBK/TOPK promotes tumour cell proliferation through p38 MAPK activity and regulation of the DNA damage response [J]. *Oncogene*, 2007, 26 ( 24 ): 3451 - 3461.
- [18] PARK J H, NISHIDATE T, NAKAMURA Y, et al. Critical roles of T-LAK cell-originated protein kinase in cytokinesis[J]. *Cancer Sci*,2010,101(2):403-411.
- [19] LIU Y, XIANG J, PENG G, et al. Omics- and pharmacogenomic evidence for the prognostic, regulatory, and immune-related roles of PBK in a pan-cancer cohort [J]. *Front Mol Biosci*,2021,8:785370.
- [20] LEE D H, JEONG Y J, WON J Y, et al. PBK/TOPK is a favorable prognostic biomarker correlated with antitumor immunity in colon cancers [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2):299.
- [21] VAN HOOVELS L, VANDER CRUYSSSEN B, SIEGHART D, et al. IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Chem Lab Med*,2022,60(10):1617-1626.
- [22] WALLACE Z S, NADEN R P, CHARI S, et al. The 2019 American college of rheumatology/european league against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease[J]. *Arthritis Rheumatol*,2020,72(1):7-19.
- [23] PICKLES T, MACEFIELD R, AIYEBBUSI O L, et al. Patient reported outcome measures for rheumatoid arthritis disease activity: a systematic review following COSMIN guidelines[J]. *RMD Open*,2022,8(1):e002093.
- [24] HOQUE A, STEULTJENS M, DICKSON D M, et al. Patients' and clinicians' perspectives on the clinical utility of the rheumatoid arthritis foot disease activity index [J]. *Rheumatol Int*,2022,42(10):1807-1817.
- [25] 赵婵媛, 闻苗苗. RF、Ig、ANA 与抗 ENA 抗体检测在类风湿关节炎患者诊断及预后分析中的价值[J]. *检验医学与临床*,2021,18(23):3408-3411.
- [26] 李岚, 蔡枫, 茅婷婷, 等. 类风湿关节炎患者 RF、ANA、CCP、Ig 及炎症因子的水平测定及临床意义[J]. *现代生物医学进展*,2017,17(30):5912-5916.

[收稿日期:2023-10-18]

[责任编辑:郭海婷 英文编辑:李佳睿]