

文章编号: 1005-0957 (2022) 01-0077-06

· 临床研究 ·

温针灸对类风湿关节炎患者关节超声表现及血清 CCL19、ANGPTL2 的影响

阮玲娟, 杨筱绯, 陈春燕

(浙江省安吉县人民医院, 湖州 313300)

【摘要】 目的 观察温针灸对类风湿关节炎患者关节超声表现及血清趋化因子配体 19 (CCL19)、血管生成素样蛋白 2 (ANGPTL2) 的影响。**方法** 将 64 例类风湿关节炎患者随机分为对照组 31 例、观察组 33 例。对照组予甲氨蝶呤联合叶酸治疗, 观察组在此基础上予温针灸治疗。比较两组治疗前后关节压痛和肿胀个数、晨僵时间、疾病活动性评分 (DAS28)、血清红细胞沉降率 (ESR)、血清 C-反应蛋白 (CRP)、腕关节滑膜厚度、滑膜血流信号分级及血清 CCL19、ANGPTL2 水平, 并比较两组临床疗效。**结果** 观察组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、DAS28 评分、血清 ESR、血清 CRP 均降低 ($P < 0.05$), 观察组均低于对照组 ($P < 0.05$); 两组腕关节滑膜厚度均减小 ($P < 0.05$), 观察组小于对照组 ($P < 0.05$); 对照组腕关节滑膜血流无明显变化 ($P > 0.05$), 观察组滑膜血流改善 ($P < 0.05$), 且优于对照组 ($P < 0.05$); 两组血清 CCL19、ANGPTL2 水平均降低 ($P < 0.05$), 观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 温针灸治疗类风湿关节炎疗效显著, 可缓解患者临床症状, 改善疾病活动度, 降低 ESR、CRP 水平, 减小腕关节滑膜厚度, 减少腕关节滑膜血流, 这可能与降低血清 CCL19、ANGPTL2 水平有关。

【关键词】 温针疗法; 针药并用; 关节炎, 类风湿; 关节超声; 趋化因子配体 19; 血管生成素样蛋白 2

【中图分类号】 R246.2 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2022.01.0077

Effect of Warm Needling Moxibustion on the Ultrasonic Manifestation of Joints and Serum CCL19 and ANGPTL2 in Patients with Rheumatoid Arthritis RUAN Lingjuan, YANG Xiaofei, CHEN Chunyan. Zhejiang Anji County People's Hospital, Huzhou 313300, China

[Abstract] Objective To observe the effect of warm needling moxibustion on the ultrasonic manifestation of joints and serum C-C motif chemokine ligand 19 (CCL19) and angiopoietin like protein 2 (ANGPTL2) in patients with rheumatoid arthritis. **Method** Sixty-four patients with rheumatoid arthritis were randomized to a control group (31 cases) and an observation group (33 cases). The control group was given methotrexate and folic acid and the observation group, warm needling moxibustion in addition. The number of pressure pain joints, the number of swelling joints, morning stiffness duration, the disease activity score-28 (DAS28), erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum C-reactive protein (CRP), synovial thickness and synovial blood flow signal grading of wrist joints, and serum CCL19 and ANGPTL2 levels were compared between the two groups before and after treatment. The clinical therapeutic effects were also compared between the two groups. **Result** The total efficacy rate was higher in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the number of pressure pain joints, the number of swelling joints, morning stiffness duration, the DAS28 score, ESR and serum CRP decreased in the two groups ($P < 0.05$) and were lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$); the synovial thickness of wrist joints

基金项目: 湖州市科学技术局公益性技术应用研究项目 (2018GY46)

作者简介: 阮玲娟 (1985—), 女, 硕士, Email: ruanmou632818140@126.com

decreased in the two groups ($P<0.05$) and was lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$); the synovial blood flow of wrist joints did not change significantly in the control group ($P>0.05$), and it improved in the observation group ($P<0.05$) and was better than in the control group ($P<0.05$); serum CCL19 and ANGPTL2 levels decreased in the two groups ($P<0.05$) and were lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$).

Conclusion Warm needling moxibustion has a marked therapeutic effect on rheumatoid arthritis. It can relieve the clinical symptoms, improve disease activity, decrease ESR and CRP levels and reduce the synovial thickness and blood flow of wrist joints in the patients. All this may be related to its reducing serum CCL19 and ANGPTL2 levels.

[Key Words] Warm needling therapy; Acupuncture medication combined; Arthritis, rheumatoid; Articular ultrasonography; C-C motif chemokine ligand 19; Angiopoietin like protein 2

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性自身免疫性疾病,病变主要累及四肢中小关节,以进展性的滑膜炎、血管翳形成、骨和软骨破坏为主要病理改变,以对称性的多关节肿痛、变形、功能受限等为主要临床表现^[1-2]。该病致残率高,若病情控制不佳,发展到后期会因严重的骨质破坏导致关节畸形及功能丧失,摧残患者身心健康,极大影响患者生活质量^[3]。非甾体抗炎药可快速消除关节局部炎症反应,减轻患者痛苦,但不能延缓疾病进展,且药物的胃肠道反应、肝肾功能损害、心血管事件风险不可避免^[4];抗风湿药是治疗 RA 的核心用药,可抑制免疫反应,延缓关节破坏、骨侵蚀的进展,但起效较慢,确诊后需及早使用、长期维持治疗^[5];生物制剂疗效显著,但价格昂贵,患者依从性较低,并有严格的禁忌证,会诱发、加重其他免疫疾病^[6]。近年来,针刺、艾灸在治疗 RA 方面取得满意疗效,发挥扶正祛邪、活血通络作用,调节机体

免疫,抑制炎症反应,改善 RA 患者临床症状及生活质量^[7-8]。故本研究采用温针灸治疗 RA,观察其对关节超声表现及血清趋化因子配体 19(C-C motif chemokine ligand 19, CCL19)、血管生成素样蛋白 2(angiopoietin like protein 2, ANGPTL2)的影响,报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月至 2020 年 9 月浙江省安吉县人民医院就诊的 70 例 RA 患者,以随机数表法分为对照组、观察组,每组 35 例。对照组因工作、交通原因脱落 4 例;观察组因工作原因脱落 2 例。最终纳入分析对照组 31 例,观察组 33 例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)			病程(年)		
		男	女	最小	最大	平均($\bar{x} \pm s$)	最短	最长	平均($\bar{x} \pm s$)
对照组	31	8	23	33	62	47 $\pm$ 9	2	8	4.93 $\pm$ 2.01
观察组	33	9	24	31	62	47 $\pm$ 8	2	7	4.75 $\pm$ 1.88

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

参照 2010 年美国风湿病学会、欧洲抗风湿病联盟《类风湿关节炎分类标准》^[9]制定 RA 诊断标准。

1.2.2 中医辨证标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]寒湿痹阻证辨证标准。主症为关节冷痛,晨僵、屈伸不利;次症为阴雨天加重,舌淡苔白,脉弦紧。

1.3 纳入标准

①符合上述诊断标准;②年龄 18~70 岁;③神志清楚;④依从性好,签署知情同意书。

1.4 排除标准

①晚期重度 RA;②伴有其他免疫疾病;③妊娠、哺乳期妇女;④伴有严重的心、脑血管等系统疾病;⑤对相关药物过敏。

1.5 剔除及脱落标准

①出现严重不良反应或自行退出;②患者自行接受其他治疗;③临床资料缺失。

2 治疗方法

2.1 对照组

口服甲氨蝶呤(上海信谊药厂有限公司, 国药准字 H31020644) 10 mg, 每周 1 次; 服用甲氨蝶呤 24 h 后, 口服叶酸(天津力生制药股份有限公司, 国药准字 H12020215) 10 mg, 每周 1 次。共治疗 12 周。

2.2 观察组

在对照组基础上予温针灸治疗。取合谷、肾俞、足三里及阿是穴(1~2 个)。患者取仰卧位, 常规消毒后, 以 0.30 mm×40 mm 毫针直刺合谷、足三里及阿是穴, 合谷、足三里针刺深度 20~25 mm, 阿是穴根据具体部位针刺合适深度; 行提插捻转手法, 得气后将长约 15 mm 艾段置于针柄, 每穴 2 壮, 留针 30 min; 后患者调整至俯卧位, 以 0.30 mm×40 mm 毫针直刺肾俞, 深度 20~25 mm, 行提插捻转手法, 得气后将长约 15 mm 艾段置于针柄, 每穴 2 壮, 留针 30 min。每周治疗 5 次。共治疗 12 周。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 关节压痛、肿胀个数及晨僵时间

治疗前后比较两组关节压痛、肿胀个数及晨僵时间。

3.1.2 疾病活动性评分(disease activity score-28, DAS28)^[11]

治疗前后以 DAS28 评估两组患者疾病活动性。DAS28 分数越高, 表示疾病活动度越高。

3.1.3 常规检验指标

比较两组患者治疗前后血清红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的变化。

3.1.4 关节超声表现^[12]

治疗前后采用多普勒超声诊断仪扫描患者腕关节,

比较腕关节滑膜厚度及血流信号。血流信号分级为 0 级, 正常; I 级, 单一血管信号; II 级, 融合的血管信号不超过 1/2 区域; III 级, 融合的血管信号超过 1/2 区域。

3.1.5 血清 CCL19、ANGPTL2 水平

治疗前后, 抽患者 3~5 mL 静脉血, 以酶联法检测 CCL19、ANGPTL2 水平。

3.2 疗效标准^[10]

显效: 关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间明显改善, ESR 与 CRP 明显改善或接近正常。

有效: 关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间有所好转, ESR 或 CRP 有改善。

无效: 关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间无好转, ESR、CRP 均不在正常值范围内。

3.3 统计学方法

采用 SPSS22.0 统计分析。计数资料比较采用卡方检验; 符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示, 比较采用 *t* 检验; 等级资料比较采用秩和检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 两组临床疗效比较

观察组的总有效率为 90.9%, 高于对照组的 64.5% (*P* < 0.05)。详见表 2。

表 2 两组临床疗效比较

					(例)
组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	31	4	16	11	64.5
观察组	33	12	18	3	90.9 ¹⁾

注: 与对照组比较 ¹⁾ *P* < 0.05

3.4.2 两组治疗前后关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间比较

治疗前, 两组关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。治疗后, 两组关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间均减少 (*P* < 0.05), 观察组少于对照组 (*P* < 0.05)。详见表 3。

表 3 两组治疗前后关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间比较

						($\bar{x} \pm s$)
组别	例数	时间	关节压痛数(个)	关节肿胀数(个)	晨僵时间(min)	
对照组	31	治疗前	11.74±2.82	8.38±3.30	95.67±43.38	
		治疗后	6.61±2.34 ¹⁾	5.48±2.27 ¹⁾	70.84±27.63 ¹⁾	
观察组	33	治疗前	10.42±3.69	8.87±2.72	104.94±46.81	
		治疗后	4.15±1.71 ¹⁾²⁾	3.09±2.01 ¹⁾²⁾	37.82±15.50 ¹⁾²⁾	

注: 与同组治疗前比较 ¹⁾ *P* < 0.05; 与对照组比较 ²⁾ *P* < 0.05

3.4.3 两组治疗前后 DAS28 评分比较

治疗前, 两组 DAS28 评分比较, 差异无统计学意义

($P>0.05$)。治疗后,两组 DAS28 评分均降低($P<0.05$),观察组低于对照组($P<0.05$)。详见表 4。

表 4 两组治疗前后 DAS28 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	时间	DAS28
对照组	31	治疗前	6.72±0.46
		治疗后	5.58±0.35 ¹⁾
观察组	33	治疗前	6.66±0.49
		治疗后	4.26±0.57 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$

3.4.4 两组治疗前后血清 ESR、CRP 水平比较

治疗前,两组血清 ESR、CRP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组血清 ESR、CRP 水平均降低($P<0.05$),观察组低于对照组($P<0.05$)。详见表 5。

表 6 两组治疗前后腕关节滑膜厚度、滑膜血流信号分级比较

组别	例数	时间	滑膜厚度 ($\bar{x} \pm s$, mm)	滑膜血流信号分级(例)			
				0 级	I 级	II 级	III 级
对照组	31	治疗前	5.87±1.68	1	9	14	7
		治疗后	4.48±1.46 ¹⁾	2	12	13	4
观察组	33	治疗前	6.03±1.44	2	11	12	8
		治疗后	3.01±1.19 ¹⁾²⁾	7	17	8	1

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$

3.4.6 两组治疗前后血清 CCL19、ANGPTL2 水平比较

治疗前,两组血清 CCL19、ANGPTL2 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组血清 CCL19、ANGPTL2 水平均降低($P<0.05$),观察组低于对照组($P<0.05$)。详见表 7。

表 7 两组治疗前后血清 CCL19、ANGPTL2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CCL19 (pg/mL)	ANGPTL2 (ng/mL)
对照组	31	治疗前	770.16±268.01	5.74±0.98
		治疗后	591.62±258.76 ¹⁾	4.71±0.92 ¹⁾
观察组	33	治疗前	810.18±326.41	5.92±1.23
		治疗后	470.42±195.46 ¹⁾²⁾	3.61±0.69 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$

4 讨论

类风湿关节炎(RA)是非单一致病因素引起、发病机制复杂的免疫系统疾病,与遗传、环境、激素水平、免疫等因素相关,其中,免疫紊乱是 RA 主要的发病机

表 5 两组治疗前后血清 ESR、CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)
对照组	31	治疗前	76.20±25.71	41.81±16.68
		治疗后	61.23±20.66 ¹⁾	27.94±9.85 ¹⁾
观察组	33	治疗前	79.05±30.67	39.58±15.70
		治疗后	26.41±11.83 ¹⁾²⁾	18.22±6.41 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$

3.4.5 两组治疗前后腕关节滑膜厚度、滑膜血流信号分级比较

治疗前,两组腕关节滑膜厚度及血流信号分级,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组腕关节滑膜厚度均减小($P<0.05$),观察组小于对照组($P<0.05$);对照组滑膜血流无明显变化($P>0.05$),观察组滑膜血流改善($P<0.05$),且优于对照组($P<0.05$)。详见表 6。

制^[13]。甲氨蝶呤是改善病情抗风湿药的代表,为治疗 RA 的首选药物,具有抗炎、免疫抑制作用,可抑制滑膜细胞增生、血管翳形成,减轻炎症细胞浸润,阻止软骨、骨的破坏,长期使用可使病情得到控制,改善长期预后^[14]。但甲氨蝶呤的胃肠道反应较大,需隔日服用叶酸以预防、减轻其副作用,减少由甲氨蝶呤不良反应带来的停药可能性^[15]。

中医学认为,患者素体正气不足,肝肾气血亏虚,筋脉失养,风寒湿热等外邪乘虚而入,侵髓、入骨、伤筋,致筋脉拘急,筋骨疼痛,日久则气血津液不通,痰瘀互结,故疾病反复不愈、关节肿大变形^[16]。王建等^[17]对北京、安徽、上海、广东、浙江等地的 1602 例 RA 患者进行横断面调查,分析中医证候分布特点,发现寒湿痹阻证患者占总数的 19.82%,仅次于湿热痹阻证。可见,寒湿痹阻证是 RA 临床常见证型,多见于急性活动期,治疗应以散寒除湿、通络止痛为原则。

温针灸将针刺得气与艾灸温热作用相结合,发挥“温”“通”“补”功效,适用于寒盛湿重、经络壅滞

之证。合谷邻近腕、掌指关节,善于调气血、通经络、除痹痛;肾俞可补肾强骨、温阳通络;足三里调补气血、濡养筋肉。动物实验结果显示,艾灸足三里、肾俞可减轻 RA 家兔模型的关节滑膜炎,抑制滑膜细胞分泌炎症因子,调控核因子- κ B 信号通路相关分子表达,从而减轻相关症状^[18]。诸穴相配,共奏温阳散寒除湿、舒筋通痹止痛之功。结果显示,观察组总有效率高于对照组,两组关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、DAS28 评分、血清 ESR 和 CRP 水平均降低,观察组均少于对照组。说明,在甲氨蝶呤基础上,加用温针灸可提升临床疗效,缓解 RA 患者临床症状,改善疾病活动度,降低 ESR、CRP 水平。

关节超声可直观量化反映病变关节滑膜增生、关节积液、软骨及骨破坏情况,对于炎症、骨改变的观察较为直接、精准、便捷,对 RA 病情进展、活动度监测、疗效评价较为准确,优于临床查体及 X 线检查,且操作简单、直观、无创伤^[19-20]。关节滑膜炎越严重,关节超声探测到的血流信号就越丰富,炎症性关节表面的滑膜增厚也越明显^[21],故本研究在治疗前后对 RA 较易侵犯的腕关节进行扫查,比较其关节滑膜厚度、滑膜血流信号分级,以评估治疗效果。结果显示,治疗后,两组腕关节滑膜厚度均减小,观察组小于对照组;对照组滑膜血流无明显变化,观察组滑膜血流改善明显,且优于对照组。这表明,温针灸可减小腕关节滑膜厚度,改善滑膜血流,抑制关节滑膜炎。

CCL19 是趋化因子家族重要的一员,在 RA 患者关节液中的表达明显升高^[22-23],可诱导巨噬细胞分泌白介素 8,并诱导滑膜组织成纤维细胞中血管内皮生长因子、血管紧张素 I 的产生,促进新生血管的形成,使更多炎性细胞、细胞因子聚集到病灶关节,加重 RA 病情^[24-25]。ANGPTL2 是与血管生成相关的一类糖蛋白^[26-27]。其作为炎症介质可上调白介素 6、白介素 1 β 等炎症因子水平,增强单核-巨噬细胞趋化活性,促进纤维样滑膜细胞、软骨细胞释放基质金属蛋白酶,以参与 RA 炎症反应过程^[28]。ANGPTL2 在 RA 患者滑膜组织、血清中高表达,通过增强血管内皮细胞、单核细胞趋化活性,诱导血管翳形成^[29-30]。治疗后,两组血清 CCL19、ANGPTL2 水平均降低,观察组低于对照组,提示温针灸可降低血清 CCL19、ANGPTL2 水平,其治疗 RA 的机制可能与此相关。

综上所述,温针灸治疗 RA 疗效显著,可缓解患者临床症状,改善疾病活动度,降低 ESR、CRP 水平,减小腕关节滑膜厚度,减少腕关节滑膜血流,这可能与降低血清 CCL19、ANGPTL2 水平有关。

参考文献

- [1] FIRESTEIN G S, MCINNES I B. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis[J]. *Immunity*, 2017, 46 (2) : 183-196.
- [2] NOACK M, MIOSEC P. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39 (4) : 365-383.
- [3] VAN DER WOUDE D, VAN DER HELM-VAN MIL A H M. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018, 32 (2) : 174-187.
- [4] BURMESTER G R, POPE J E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2017, 389 (10086) : 2338-2348.
- [5] LITTLEJOHN E A, MONRAD S U. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis[J]. *Prim Care*, 2018, 45 (2) : 237-255.
- [6] ATZENI F, TALOTTA R, MASALA I F, et al. Central nervous system involvement in rheumatoid arthritis patients and the potential implications of using biological agents[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018, 32 (4) : 500-510.
- [7] 刘婧, 黄征, 张根红. 针刺调控 NF- κ B 信号通路改善类风湿关节炎患者的症状及其机制研究[J]. *针刺研究*, 2020, 45 (11) : 914-919.
- [8] 徐进, 吴小芬. 悬灸联合甲氨蝶呤治疗早期类风湿关节炎疗效及对外周血炎症指标、氧化应激的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2020, 39 (6) : 743-747.
- [9] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62 (9) : 2569-2581.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 116.

- [11] 孙英焕, 李春蔚, 陶李, 等. DAS28 评分和 D-二聚体检测在类风湿关节炎中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(16):2269-2271.
- [12] 彭锦锦, 吕海霞, 姚俊东, 等. 超微血流成像及能量多普勒超声在类风湿关节炎临床缓解期中的应用研究[J]. 临床超声医学杂志, 2020, 22(1):17-20.
- [13] 周莹, 王子铭, 虞伟, 等. 类风湿关节炎免疫学发病机制研究的最新进展[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(1):157-160.
- [14] 贺龙全, 石颖, 邹庆华, 等. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的量效关系研究[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(18):1853-1858.
- [15] 孙雨. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的不良反应综述[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(2):78-80.
- [16] 李晓晨, 张杰. 活动期类风湿关节炎的中医病机分析[J]. 环球中医药, 2016, 9(11):1412-1413.
- [17] 王建, 巩勋, 唐晓颇, 等. 1602 例类风湿关节炎患者中医证候分布特点的多中心横断面调查[J]. 中医杂志, 2018, 59(11):963-967.
- [18] 高秀花, 刘旭光, 晋松, 等. 艾灸对实验性 RA 家兔 Th17/Treg 平衡的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(10):1404-1406, 1419.
- [19] 常志芳, 王志华, 包冬梅, 等. 关节超声在不同治疗方案中对类风湿关节炎的疗效评估[J]. 中国医学创新, 2020, 17(36):50-53.
- [20] 代如事, 李素军. 高频超声检查在类风湿性关节腕关节病变早期诊断中的应用[J]. 河南医学研究, 2020, 29(35):6682-6684.
- [21] 陈光耀, 胡琪, 徐愿, 等. 类风湿关节炎超声下亚临床滑膜炎的特征分析[J]. 中国全科医学, 2019, 22(6):735-738.
- [22] SELLAM J, ROUANET S, HENDEL-CHAVEZ H, *et al.* CCL19, a B cell chemokine, is related to the decrease of blood memory B cells and predicts the clinical response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(9):2253-2261.
- [23] ELLINGSEN T, HANSEN I, THORSEN J, *et al.* Upregulated baseline plasma CCL19 and CCR7 cell-surface expression on monocytes in early rheumatoid arthritis normalized during treatment and CCL19 correlated with radiographic progression[J]. *Scand J Rheumatol*, 2014, 43(2):91-100.
- [24] 林丽. CCL19 在类风湿关节炎中的表达及与 T 细胞亚群相关性[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2018, 32(5):420-422.
- [25] 程瑞娟, 吴春玲, 肖卫国. 类风湿关节炎血清中 CCL19 和 CCL21 的表达水平与肺间质病变的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(1):91-94.
- [26] 陈镜宇, 魏伟. 趋化因子受体 CCR7 调节树突细胞免疫反应及其在类风湿关节炎中的作用[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(8):723-726.
- [27] HUANG H, NI H, MA K, *et al.* ANGPTL2 regulates autophagy through the MEK/ERK/Nrf-1 pathway and affects the progression of renal fibrosis in diabetic nephropathy[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9):5472-5486.
- [28] 武清超, 刘秀梅, 姚奇岑, 等. 血管生成素相关蛋白-2 及其在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 中国临床研究, 2015, 28(9):1240-1242.
- [29] 何丽. 环孢素软胶囊联合美洛昔康片治疗老年类风湿关节炎的疗效及对血清可溶性细胞间黏附分子-1、血管生成素样蛋白 2 水平的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(9):1071-1074.
- [30] OKADA T, TSUKANO H, ENDO M, *et al.* Synovial cell-derived angiopoietin-like protein 2 contributes to synovial chronic inflammation in rheumatoid arthritis[J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(5):2309-2319.

收稿日期 2021-06-13