

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.33.016

痛风性关节炎骨质疏松患者血清 LEP、OPG 与 IL-6、TNF- α 相关性研究^{*}

周 游,蒲泽宴[△],李祥坤,胥国强
(四川省遂宁市中心医院检验科 629000)

[摘要] **目的** 分析痛风性关节炎骨质疏松患者血清瘦素(LEP)、骨保护素(OPG)与炎症因子白细胞介素(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)相关性。**方法** 选择痛风性关节炎患者 48 例为研究对象(GA 组),其中伴有骨质疏松 19 例(OP 组),不伴有骨质疏松 29 例(非 OP 组),另选择健康体检者 45 例为对照。以双能 X 线骨密度吸收仪测定骨密度,ELISA 检测血清 LEP、OPG 及 IL-6、TNF- α 水平并分析相关性。**结果** GA 组患者骨质疏松发生率 39.6%明显高于对照组的 13.3%($P=0.004$),各部位骨密度明显低于对照组($P<0.05$)。与对照组及非 OP 组相比,OP 组患者血清 LEP 水平明显升高,OPG 水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。非 OP 组患者血清 LEP 水平明显高于对照组($P<0.05$),但 OPG 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。OP 组患者血清 IL-6、TNF- α 水平明显高于非 OP 组及对照组($P<0.05$),非 OP 组明显高于对照组($P<0.05$)。OP 组患者血清 LEP 与 IL-6、TNF- α 呈正相关($P<0.05$),血清 OPG 与 IL-6、TNF- α 呈负相关($P<0.05$)。**结论** 痛风性关节炎伴发骨质疏松患者血清 LEP、OPG 呈异常变化,其与 IL-6、TNF- α 有一定相关性。

[关键词] 关节炎,痛风性;骨质疏松;瘦素;骨保护素;白细胞介素-6;肿瘤坏死因子 α
[中图法分类号] R44 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)33-4653-03

Correlation between serum leptin and osteoprotegerin with IL-6 and TNF- α in patients with gout arthritis osteoporosis^{*}

Zhou You, Pu Zeyan[△], Li Xiangkun, Xu Guoqiang
(Department of Clinical Laboratory, Suining Municipal Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the correlation between serum leptin and osteoprotegerin with IL-6 and TNF- α in the patients with gout arthritis osteoporosis. **Methods** Forty-eight cases of gout arthritis were selected as the research subjects (GA group), including 19 cases of complicating osteoporosis(OP group) and 29 cases of non-complicating osteoporosis(non-OP group). Other 45 individuals undergoing healthy physical examination were selected as the control group. The bone mineral density (BMD) was measured by dual energy X-ray BMD absorptionmetry instrument and the levels of serum LEP, OPG, IL-6 and TNF- α were detected by ELISA. **Results** The incidence rate of osteoporosis in the GA group was significantly higher than that in the control group (39.6% vs. 13.3%, $P=0.004$), and BMD in various sites was significantly lower than that of the control group($P<0.05$). The serum LEP level in the OP group was significantly increased compared with that in the non-OP group and control group($P<0.05$), and the OPG level was significantly decreased, the difference was statistically significant($P<0.05$). The serum LEP level in the non-OP group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$), but the OPG level had no statistical difference between non-OP group and control group($P>0.05$). The serum IL-6 and TNF- α levels in the OP group were significantly higher than those in the non-OP group and control group($P<0.05$), and the non-OP group was significantly higher than the control group ($P<0.05$). The serum LEP level in the OP group was positively correlated with IL-6 and TNF- α ($P<0.05$), and the serum OPG level was negatively correlated with IL-6 and TNF- α ($P<0.05$). **Conclusion** The serum LEP and OPG levels have abnormal change in the patients with gout arthritis osteoporosis, which has a certain correlation with IL-6 and TNF- α .

[Key words] arthritis, gouty; osteoporosis; leptin; osteoprotegerin; interleukin-6; tumor necrosis factor-alpha

痛风性关节炎是嘌呤代谢紊乱而致关节局部形成尿酸盐晶体所引起的无菌性炎性疾病,反复发生的急性或慢性骨损伤是其特征表现之一。骨质疏松被认为是痛风性关节炎患者关节畸形和致残的因素之一,尤其是反复慢性炎症反应导致的骨和软骨破坏极易引起患者骨质疏松的发生^[1]。瘦素(LEP)和骨保护素(OPG)参与骨代谢,LEP 可通过对成骨细胞的作用而抑制骨形成,而 OPG 可抑制破骨细胞活性,促进破骨细胞凋亡,在终末阶段抑制破骨形成,同时还可促进病态骨吸收,增加骨密度,是机体对抗骨质疏松的重要因子^[2]。慢性痛风性关节炎患者体内长期处于微炎症状态,此种环境下分泌的白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等细胞因子可能会刺激破

骨前体细胞分泌,抑制骨胶原合成及骨钙化^[3],促进骨质疏松的发生与进展。本研究检测痛风性关节炎骨质疏松患者血清 LEP、OPG 及 IL-6、TNF- α 水平,并分析其相关性,以期为该病发病机制研究提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 1 月至 2016 年 6 月收治的痛风性关节炎患者 48 例为研究对象(GA 组),其中伴有骨质疏松 19 例(OP 组),不伴有骨质疏松 29 例(非 OP 组),均为男性,年龄 22~68 岁,中位年龄 46 岁,病程 2~18 年,平均(10.7 $\pm$ 6.2)年。所有患者均符合 1977 年美国风湿病协会(ACR)制定的痛风诊断标准^[4]。排除标准:(1)除痛风性关节

^{*} 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题(17PJ067)。 作者简介:周游(1989—),检验师,硕士,主要从事痛风性疾病的临床与基础研究。 [△] 通信作者, E-mail:1825361906@qq.com。

表 1 骨质疏松发生率及各部位骨密度比较						
组别	<i>n</i>	L ₂ ~L ₄ ($\bar{x}\pm s$,g/cm ²)	双侧股骨颈 ($\bar{x}\pm s$,g/cm ²)	大转子 ($\bar{x}\pm s$,g/cm ²)	Ward 区 ($\bar{x}\pm s$,g/cm ²)	骨质疏松[n(%)]
对照组	45	1.10±0.14	0.94±0.12	1.04±0.11	0.92±0.12	6(13.3)
GA 组	48	0.98±0.11	0.86±0.09	0.87±0.15	0.81±0.13	19(39.6)
<i>P</i>		0.007	0.018	0.001	0.010	0.004

炎外伴有其他关节炎性疾病,如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等;(2)继发性痛风;(3)长期服用补钙药物;(4)合并高血压、糖尿病、高血脂等代谢性疾病,合并恶性肿瘤或自身免疫性疾病;(5)伴有其他可能导致体内炎症因子升高的疾病。另选择同期健康体检者 45 例为对照组,年龄 25~65 岁,中位年龄 45 岁,均为男性。3 组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 骨密度测定 采用 Osteocore 3 型双能 X 线骨密度测定仪(法国 Medlink 公司)对患者腰椎前后位(L₂~L₄)、双侧股骨颈、大转子、Ward 区骨密度进行测定,以 g/cm² 表示。骨质疏松诊断:当有 1 个或 1 个以上检测部位骨密度值低于正常同性峰值 1 个标准差判定为骨量减少,低于正常同性峰值 2.5 个标准差判定为骨质疏松。骨密度正常及骨量减少者纳入非 OP 组,骨质疏松者纳入 OP 组。

1.2.2 血清 LEP、OPG 及 IL-6、TNF-α 水平测定 患者入院后次日清晨取空腹静脉血于促凝管,上下颠倒 5~10 次,静置 2 h,3 500 r/min 离心 5 min,取上层液体即为血清,置于 5 mL EP 管,-80 ℃ 保存待测。ELISA 试剂盒,LEP、OPG 试剂盒购自上海通蔚生物科技有限公司,IL-6、TNF-α 试剂盒购自博士德生物工程有限公司。所有操作均严格按照试剂盒说明书进行,检测当天实验室温度、湿度均符合说明书要求,室内质控显示在控。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 *t* 检验,采用 Pearson 相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 骨密度情况 GA 组患者在 L₂~L₄、双侧股骨颈、大转子、Ward 区骨密度值均低于对照组($P<0.05$),骨质疏松发生率明显高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

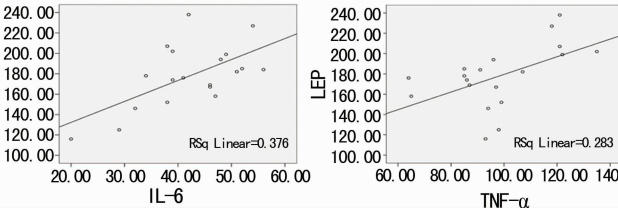


图 3 OP 组患者血清 LEP、OPG 与 IL-6、TNF-α 水平相关性分析

3 讨 论

骨质疏松是一种临床常见骨骼脆性和骨折危险性增加的代谢障碍性疾病,骨微结构损坏及改变、骨量减少、骨密度下降是其主要病理特征,常伴有严重并发症。骨质疏松的发生可能与年龄、药物不良反应、自身炎性疾病等有一定关系,在系统性红斑狼疮、2 型糖尿病、关节炎性疾病高发^[5]。痛风是尿酸盐晶体从超饱和的细胞外液转移并沉积于软骨、皮下、骨膜等局

2.2 血清 LEP、OPG 水平 与对照组及非 OP 组相比,OP 组患者血清 LEP 水平明显升高,OPG 水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。非 OP 组患者血清 LEP 水平明显高于对照组($P<0.05$),但 OPG 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1。

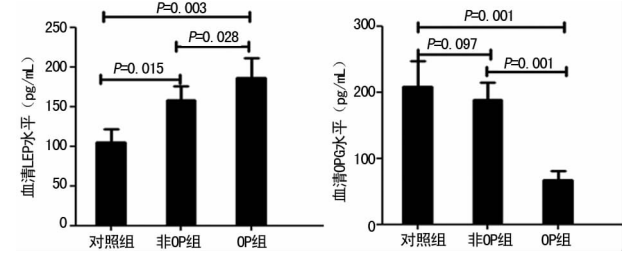


图 1 受试者血清 LEP、OPG 水平比较

2.3 血清 IL-6、TNF-α 水平 OP 组患者血清 IL-6、TNF-α 水平明显高于非 OP 组及对照组($P<0.05$),非 OP 组明显高于对照组($P<0.05$)。见图 2。

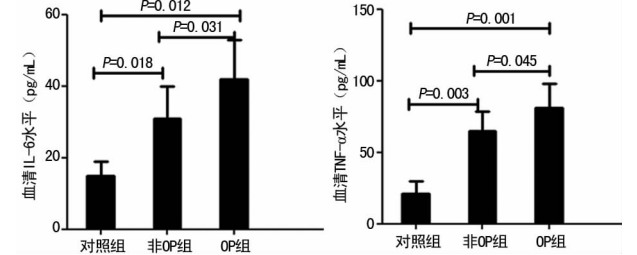
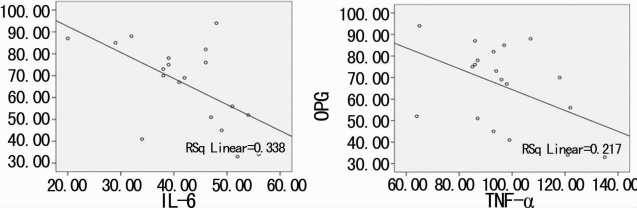


图 2 受试者血清 IL-6、TNF-α 水平比较

2.4 OP 组患者血清 LEP、OPG 与 IL-6、TNF-α 水平相关性分析 OP 组患者血清 LEP 与 IL-6、TNF-α 呈正相关($r=0.631$ 、 0.532 , $P<0.05$),血清 OPG 与 IL-6、TNF-α 呈负相关($r=-0.581$ 、 -0.466 , $P<0.05$)。见图 3。



部组织,引起局部炎症应答的一组临床综合征,当累及关节并导致相应临床症状时则为痛风性关节炎。骨性关节炎主要是软骨下骨发生病理改变,当局部软骨下骨被痛风性关节炎性病变侵及时,会造成骨丢失增加、骨量减少、骨密度下降等现象,而这会导致骨质疏松发生和促进其进一步发展^[1]。Lee 等^[6]对超过 1 000 例女性类风湿性关节炎患者行骨密度检测,发现骨质疏松发病率高达 46.8%,并且由此导致的骨折风险是健

康人群的 2.14 倍(95 %CI:1.52~3.02)。而同为关节炎性疾病的痛风性关节炎,也被认为可能是骨质疏松发生的危险因素之一^[7]。本研究结果显示,痛风性关节炎患者骨质疏松发生率明显高于健康体检人群,说明痛风性关节炎患者更易发生骨质疏松。而在骨密度比较中,痛风性关节炎患者明显低于健康体检者,这表明痛风性关节炎会导致骨密度下降,这可能也是直接导致患者骨质疏松发生的关键因素之一^[6-7]。

LEP 和 OPG 是病理或生理状态下参与骨代谢的重要物质。LEP 是肥胖基因编码的一种肽类激素,是一种具有内分泌作用、高度保守的蛋白质。骨形成和骨重建受到下丘脑调控,而 LEP 可能通过某种下丘脑物质或者中枢神经系统来抑制骨形成,这也是瘦素-骨骼相互作用者的路径之一^[8]。在神经调节之外,成骨细胞可能是 LEP 发挥抑骨作用的另一靶点,成骨细胞表面存在 LEP 受体蛋白,这种蛋白可以使得 LEP 与成骨细胞高亲和性、特异性结合,导致成骨细胞丧失其成骨活性^[9]。OPG 是一种具有调节骨吸收和骨形成的分泌型糖蛋白,在 2 型糖尿病、甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进等疾病引起的骨质疏松患者体内,发现 OPG 呈低表达状态^[10]。破骨细胞是 OPG 参与骨代谢的主要靶细胞之一,OPG 可以抑制破骨细胞分化、成熟及活化,并且还有效诱导成熟的破骨细胞发生凋亡^[10-11]。在卵巢切除小鼠模型中,降低 OPG 水平可以导致小鼠发生严重骨质疏松,而注射 OPG 是治疗绝经后妇女骨质疏松的方法之一^[12-13]。研究发现,在类风湿性关节炎伴骨质疏松患者体内存在 LEP 和 OPG 的异常表达^[14]。本研究结果显示,痛风性关节炎伴骨质疏松患者 LEP 呈高表达,OPG 呈低表达,提示 LEP、OPG 可能参与到痛风性关节炎诱发骨质疏松,与其他类似研究结果相符合^[13-14]。

痛风性关节炎是由尿酸盐晶体作为刺激因子诱发的局部无菌炎症性疾病,长期、反复的炎症反应会导致机体处于一种微炎症环境,而炎症因子大多对破骨细胞分化、成熟有促进作用,打破骨形成和骨吸收之间的平衡,使得骨量减少、骨密度下降,导致痛风性关节炎患者发生骨质疏松。本研究分析结果发现,IL-6、TNF- α 在痛风性关节炎骨质疏松患者表达最高,明显高于痛风性关节炎不伴骨质疏松患者及健康体检者。在痛风性关节炎骨质疏松患者中,血清 IL-6、TNF- α 与 LEP、OPG 水平呈明显相关性。这些研究结果均提示,LEP、OPG 可能参与到痛风性关节炎骨质疏松的发生,并且可能与体内 IL-6、TNF- α 高表达有一定关系。TNF- α 可诱导破骨细胞分化,在低浓度条件下即可明显增强破骨细胞形成,同时 TNF- α 也是破骨细胞激活因子,可以通过多种途径发挥抑骨作用。OPG 属于肿瘤坏死因子受体超家族成员,在体外实验中发现^[15],TNF- α 可能会抑制 OPG 合成,进而导致骨量减少,而本研究显示 OPG 与 TNF- α 呈负性相关,可能与此有关。IL-6 主要通过促进破骨祖细胞增殖,抑制成骨细胞功能,同时还是 TNF- α 调节破骨细胞分化不可缺少的下游细胞因子。此外 IL-6 还可以作用于核因子 κ B 受体活化因子受体(RANK)-核因子 κ B 受体活化因子受体配体(RANKL)-OPG 功能轴,通过前两者来抑制 OPG 的表达及功能^[16]。

综上所述,痛风性关节炎患者易发骨质疏松,LEP、OPG 可能参与到痛风性关节炎骨质疏松的发生与进展,此过程可能与炎症因子 IL-6、TNF- α 相关。但是本研究受制于病例量少,缺乏基础研究支撑,不能阐述 LEP、OPG 与 IL-6、TNF- α 具体作用机制,还需进一步结合临床与基础进行更深入的研究。

参考文献

[1] Kotrych D, Dziedziczko V, Safranow K, et al. TNF- α and

IL10 gene polymorphisms in women with postmenopausal osteoporosis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016, 199(1):92-95.

[2] Legiran S, Brandi ML. Bone mass regulation of leptin and postmenopausal osteoporosis with obesity[J]. Clin Cases Miner Bone Metab, 2012, 9(3):145-149.

[3] Kim BJ, Bae SJ, Lee SY, et al. TNF- α mediates the stimulation of sclerostin expression in an estrogen-deficient condition[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 424(1):170-175.

[4] Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout[J]. Arthritis Rheum, 1977, 20(3):895-900.

[5] Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis[J]. Reumatismo, 2016, 68(1):1-39.

[6] Lee JH, Sung YK, Choi CB, et al. The frequency of and risk factors for osteoporosis in Korean patients with rheumatoid arthritis[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2016, 17(17):98.

[7] Chen YL, Weng SF, Shen YC, et al. Obstructive sleep apnea and risk of osteoporosis: a population-based cohort study in Taiwan[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(7):2441-2447.

[8] Ahmed HH, Morcos NY, Eskander EF, et al. Potential role of leptin against glucocorticoid-induced secondary osteoporosis in adult female rats[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012, 16(10):1446-1452.

[9] Bayhan I, Dogan NU, Ozaksit G, et al. Effect of Strontium ranelate on serum leptin and bone turnover markers in women with established postmenopausal osteoporosis[J]. J Reprod Med, 2013, 58(7/8):319-323.

[10] Poudyal H, Brown L. Osteoporosis and its association with non-gonadal hormones involved in hypertension, adiposity and hyperglycaemia [J]. Curr Drug Targets, 2013, 14(14):1694-1706.

[11] Horst-Sikorska W, Ignaszak-Szczepaniak M. The role of anorexia nervosa in secondary osteoporosis development with the risk for low energy fractures[J]. Endokrynol Pol, 2011, 62(1):45-47.

[12] Ishikawa S, Ogawa Y, Tamaki M, et al. Influence of palmitate on bone metabolism in ovariectomized mice and cytokine secretion of osteoblasts[J]. In Vivo, 2015, 29(6):671-677.

[13] Kim J, Kim H, Ku SY, et al. Polymorphisms in period genes and bone response to hormone therapy in postmenopausal Korean women[J]. Climacteric, 2016, 19(1):85-90.

[14] Lamghari M, Tavares L, Camboa N, et al. Leptin effect on RANKL and OPG expression in MC3T3-E1 osteoblasts[J]. J Cell Biochem, 2006, 98(5):1123-1129.

[15] García-López S, Villanueva R, Meikle MC. Alterations in the synthesis of IL-1 β , TNF- α , IL-6, and their downstream targets RANKL and OPG by mouse calvarial osteoblasts in vitro; inhibition of bone resorption by(下转第 4658 页)

3 讨 论

近年来,脓毒症的发病率正呈现逐年升高趋势,虽然相关研究已对脓毒症的发病机制及相关治疗取得了一定进展,但其病死率仍居高不下,特别是对合并多器官功能障碍或休克的患者,其病死率可进一步升高。如何有效的早期诊断及评估脓毒症病情变化,对于个体化干预和降低其病死率具有重要的意义。相关研究显示,患者机体免疫功能紊乱是脓毒症发生、发展的重要环节。Th22 细胞是近年来新发现的一类辅助型 T 细胞亚群,该细胞参与了多种自身免疫性疾病、炎症性疾病及恶性肿瘤的发生、发展过程^[7],其可能也在脓毒症早期诊断及病情变化的评估过程中具有重要的临床价值。

Th22 在促炎因子如 IL-6、TNF-α 的刺激作用下,可由 CD4⁺ T 淋巴细胞转化而来,可以特异性的分泌 IL-22,促进炎症细胞如中性粒细胞、单核细胞向感染部位募集^[8]。IL-22 作为 Th22 分泌的促炎细胞因子,可进一步诱导大量促炎细胞因子和趋化因子的表达,从而起到协同作用,放大机体炎症反应^[9]。相关研究显示,Th22 参与介导了自身免疫性疾病、恶性肿瘤的发生、发展过程^[10]。Th22 是否参与了脓毒症的发生、发展过程,其体内 Th22 及 IL-22 表达水平如何,目前尚无资料证实。本研究结果发现,脓毒症患者外周血 Th22、IL-22 水平较对照组明显升高,表明脓毒症患者存在较强的免疫反应,其可能参与并促进了脓毒症的发生过程。进一步研究结果显示,随着患者病情严重程度的增加,其外周血 Th22、IL-22、PCT 水平及 APACHE II 评分明显升高。通过相关性分析,结果显示脓毒症患者外周血 Th22 与 PCT 水平、APACHE II 评分呈正相关。ROC 曲线显示,以外周血 Th22 诊断截点为 1.9%时,其早期诊断脓毒症的敏感性为 83.1%,特异性为 85.2%,明显高于 PCT。有研究显示,PCT 对于脓毒症早期诊断及病情严重程度的评估敏感性和特异性均明显高于 CRP、IL-6 等^[11],在脓毒症患者外周血中,PCT 水平与患者病情严重程度相关,但严重脓毒症与脓毒症休克患者间,CRP 和 IL-6 水平无明显差异。提示外周血 PCT 水平对于脓毒症严重程度的评估有效性优于 CRP 和 IL-6。由此间接说明外周血 Th22 对早期诊断及严重程度评估的有效性优于 PCT、CRP 及 IL-6。已有研究表明,通过有效地抑制肿瘤患者体内 Th22 的激活,可以明显抑制中性粒细胞、单核细胞的活化和聚集,从而降低肿瘤细胞的增殖、分化^[12]。因此检测外周血 Th22 具有重要的临床价值,其不仅可作为评估脓毒症患者早期诊断和病情严重程度的可靠指标,还可能成为其治疗的有效靶标。

综上所述,外周血 Th22 与脓毒症的发生、发展密切相关,但有关 Th22 在脓毒症中的免疫调节机制还有待于进一步研究。本研究存在一定的局限性,样本量偏少,未对外周血 Th22 在脓毒症患者预后中的评估作进一步的研究。

参考文献

[1] Norman BC, Cooke CR, Ely EW, et al. Sepsis-Associated

(上接第 4655 页)

cyclic mechanical strain[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2013,4(4):160.
[16] Wei Y, Sun X, Hua M, et al. Inhibitory effect of a novel antirheumatic drug T-614 on the IL-6-Induced RANKL/

30-Day Risk-Standardized readmissions; analysis of a nationwide medicare sample[J]. Crit Care Med, 2017, 45 (7):1130-1137.
[2] Chen X, Zhu W, Tan J, et al. Early outcome of early-goal directed therapy for patients with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Oncotarget, 2017, 8(16):27510-27519.
[3] 栾樱译,秦庆华,吕奔,等. 调节性 T 细胞对脓毒症中 T 淋巴细胞凋亡的影响[J]. 临床急诊杂志, 2016(8):585-589.
[4] Fard NA, Azizi G, Mirshafiey A. The potential role of T helper cell 22 and IL-22 in immunopathogenesis of multiple sclerosis[J]. Innov Clin Neurosci, 2016, 13(7/8):30-36.
[5] Liu X, Yang J, Deng W. The inflammatory cytokine IL-22 promotes murine gliomas via proliferation[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(3):1087-1092.
[6] 黄伟. 第三版《脓毒症与感染性休克定义国际共识》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(11):959-962.
[7] 满琦,张安,张源,等. 脑胶质瘤患者外周血中 Th17, Th22 细胞的表达及意义[J]. 山东大学学报(医学版), 2016, 54(10):55-59.
[8] Yoon J, Leyva-Castillo JM, Wang G, et al. IL-23 induced in keratinocytes by endogenous TLR4 ligands polarizes dendritic cells to drive IL-22 responses to skin immunization[J]. J Exp Med, 2016, 213(10):2147-2166.
[9] Shen E, Wang M, Xie H, et al. Existence of Th22 in children and evaluation of IL-22⁺ CD4⁺ T, Th17, and other T cell effector subsets from healthy children compared to adults[J]. BMC Immunol, 2016, 17(1):20.
[10] Di Lullo G, Marcatti M, Protti MP. Non-redundant roles for Th17 and Th22 cells in multiple myeloma clinical correlates[J]. Oncoimmunology, 2016, 5(4):e1093278.
[11] Ríos-Toro JJ, Márquez-Coello M, García-Álvarez JM, et al. Soluble membrane receptors, interleukin 6, procalcitonin and C reactive protein as prognostic markers in patients with severe sepsis and septic shock[J]. PLoS One, 2017, 12(4):e0175254.
[12] Sun D, Lin Y, Hong J, et al. Th22 cells control colon tumorigenesis through STAT3 and Polycomb Repression complex 2 signaling[J]. Oncoimmunology, 2016, 5(8):e1082704.

(收稿日期:2017-05-14 修回日期:2017-07-18)

OPG, IL-17, and MMP-3 expression in synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis patients[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:214683.

(收稿日期:2017-06-26 修回日期:2017-09-06)