

# Expression of Serum HCY and ADP in Patients with Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Cardiovascular Disease

Yingshuang Liu\*, Jing Li

Medical Department of Qingdao University, Qingdao Shandong  
Email: \*597307268@qq.com

Received: Apr. 23<sup>rd</sup>, 2020; accepted: May 8<sup>th</sup>, 2020; published: May 15<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

**Objective:** To investigate the expression of serum HCY and ADP in patients with rheumatoid arthritis and its correlation with cardiovascular disease. **Methods:** A total of 88 patients with rheumatoid arthritis admitted to our hospital from January 2018 to December 2019 were selected as the research group. They were divided into a cardiovascular disease group (30 cases) and a cardiovascular disease-free group (58 cases) according to the occurrence of cardiovascular disease. At the same time, 88 healthy people who received physical examination in our hospital at the same time were selected as the control group. Homocysteine (HCY) and adiponectin (ADP) levels were compared between the study group and the control group. The levels of HCY and ADP in the cardiovascular disease group, the non-cardiovascular disease group and the control group were compared. The levels of HCY and ADP before and after treatment in the study group were compared. Disease activity score (DSA28), c-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) were compared before and after treatment in the study group, and the correlation between serum HCY and ADP expression in patients with rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases was analyzed. **Results:** The HCY level of the study group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ), and the ADP level of the study group was lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ); the HCY level of the cardiovascular disease group was higher than that of the non-cardiovascular disease group and the control group ( $P < 0.05$ ); the ADP level of the cardiovascular disease group was lower than that of the non-cardiovascular disease group and the control group ( $P < 0.05$ ); the HCY level of the study group after treatment was lower than before treatment ( $P < 0.05$ ), and the ADP level of the study group after treatment was higher than before treatment ( $P < 0.05$ ); DSA28, CRP, and ESR in the study group were lower than before treatment ( $P < 0.05$ ); the expression of serum HCY in patients with rheumatoid arthritis was positively correlated with the number of cardiovascular diseases ( $P < 0.05$ ), and the expression of ADP level in patients with rheumatoid arthritis was negatively correlated with the number of cardiovascular diseases ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The expression level of serum HCY is significantly increased in patients with rheumatoid arthritis, the expression level of ADP is significantly reduced in patients with rheumatoid arthritis, and the expression of HCY and ADP in patients with rheumatoid arthritis has a significant relationship with cardiovascular disease. Treating patients can improve HCY and ADP levels.

\*通讯作者。

## Keywords

Serum Homocysteine, Adiponectin, Rheumatoid Arthritis, Expression, Cardiovascular Disease, Correlation

# 血清HCY、ADP在类风湿关节炎患者中的表达及与心血管病变的相关性研究

刘莹爽\*, 李 静

青岛大学医学部, 山东 青岛  
Email: 597307268@qq.com

收稿日期: 2020年4月23日; 录用日期: 2020年5月8日; 发布日期: 2020年5月15日

## 摘 要

目的: 探讨血清HCY、ADP在类风湿关节炎患者中的表达及与心血管病变的相关性。方法: 选取2018年1月~2019年12月我院收治的类风湿关节炎患者88例作为研究组, 根据有无发生心血管疾病分为心血管疾病组(30例)、无心血管疾病组(58例), 同时选取同时间段在我院接受体检的健康人群88例作为对照组。比较研究组与对照组两组人群同型半胱氨酸(HCY)、脂联素(ADP)水平; 比较心血管疾病组、无心血管疾病组、对照组HCY、ADP水平; 比较研究组治疗前后HCY、ADP水平情况; 对比研究组治疗前后疾病活动性评分(DSA28)、C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR), 并分析血清HCY、ADP在类风湿关节炎患者中的表达与心血管病变的相关性。结果: 研究组HCY水平高于对照组( $P < 0.05$ ), 研究组ADP水平低于对照组( $P < 0.05$ ); 心血管疾病组HCY水平高于无心血管疾病组、对照组( $P < 0.05$ ), 心血管疾病组ADP水平低于无心血管疾病组、对照组( $P < 0.05$ ); 研究组治疗后HCY水平低于治疗前( $P < 0.05$ ), 研究组治疗后ADP水平高于治疗前( $P < 0.05$ ); 研究组治疗后DSA28、CRP、ESR低于治疗前( $P < 0.05$ ); 血清HCY在类风湿关节炎患者中的表达与心血管病变的数量呈正相关( $P < 0.05$ ), ADP水平在类风湿关节炎患者中的表达与心血管病变的数量呈负相关( $P < 0.05$ )。结论: 血清HCY在类风湿关节炎患者中表达水平显著升高, ADP水平在类风湿关节炎患者中表达水平显著降低, 且HCY、ADP在类风湿关节炎患者中的表达与心血管病变存在明显的关系, 及时给予患者治疗可以改善HCY、ADP水平。

## 关键词

血清同型半胱氨酸, 脂联素, 类风湿关节炎, 表达, 心血管病变, 相关性

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

类风湿关节炎是临床慢性炎症自身免疫性疾病的一种, 患者的特征为骨质侵蚀、滑膜增生、多关节

炎, 当前对于其病因、发生机制还不是很明确[1]。近几年, 临床大量的数据显示, 类风湿关节炎患者发生死亡的原因与心血管疾病存在很大的关系。同型半胱氨酸(HCY)、脂联素(ADP)是冠状动脉粥样硬化性心脏病发生的独立危险因素, 同时, HCY、ADP 在类风湿关节炎患者中也存在代谢异常现象[2]。近几年, 临床上逐渐对类风湿关节炎并发心血管疾病的风险引起了重视, 当前这方面是临床研究的重点[3]。此次研究的目的是主要为探讨血清 HCY、ADP 在类风湿关节炎患者中的表达及与心血管病变的相关性, 临床上当前关于此类研究较少。我院在血清 HCY、ADP 在类风湿关节炎患者中的表达及与心血管病变的相关性研究中, 发现血清 HCY、ADP 在类风湿关节炎患者中的表达明显异常, 且与心血管疾病的发生存在密切的联系, 希望通过本次研究可以为临床预防、治疗该疾病提供科学的依据, 研究如下。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

选取 2018 年 1 月~2019 年 12 月于青岛大学附属医院收治的类风湿关节炎患者 88 例作为研究组, 根据有无发生心血管疾病分为心血管疾病组(30 例)、无心血管疾病组(58 例), 同时选取同时间段在我院接受体检的健康人群 88 例作为对照组。纳入标准: 1) 研究组均符合类风湿关节炎相关诊断标准[4]; 2) 心血管病变诊断标准[5]: ① 进行颈动脉 B 超检查显示颈动脉斑块形成或者是颈动脉内膜增厚; ② 进行心脏彩超检查显示心包积液、心室舒张、收缩功能异常; ③ 存在各种心律失常症状; ④ 进行十二导心电图检查显示左室高电压、频发室早、ST-T 变化、频发房早、传导阻滞。3) 对照组经临床检查一切正常; 4) 知情研究。排除标准: 1) 处于各种感染急性期; 2) 处于妊娠、怀孕期间; 3) 其他原因导致的严重肝肾疾病; 4) 其他原因引发的血液系统疾病; 5) 合并有其他自身免疫性疾病。研究组 88 例, 男 37 例, 女 51 例, 年龄 50~77 岁, 平均年龄( $62.4 \pm 2.4$ )岁; 其中存在心血管疾病的患者 30 例、无心血管疾病的患者 58 例; 对照组 88 例, 男 38 例, 女 50 例, 年龄 50~78 岁, 平均年龄( $62.6 \pm 2.5$ )岁。两组资料无差异( $P > 0.05$ ), 研究得到我院相关部门批准。

### 2.2. 方法

给予研究组患者甲氨蝶呤(MTX, 国药准字: H20113120, 悦康公司生产)治疗, 10 mg/周, 同时给予患者美洛昔康(国药准字: H20030643, 广东人人康公司生产)治疗, 1 次 7.5 mg, 2 次/d。连续治疗 6 个月。

#### 2.2.1. 血清 HCY、ADP 水平检测

所有患者入院后清晨采集空腹静脉血 3 mL, 离心分取血清后使用酶联免疫吸附试验(ELISA 法)对血清 HCY、ADP 水平进行检测, 试剂盒由美国 RD 生物科学公司生产提供[6]。

#### 2.2.2. 疾病活动性评分(DSA28)判断, C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)检测

DSA28 评分范围在 0~9.4 分之间, 缓解:  $< 2.6$  分; 低:  $2.6 \sim 3.2$  分; 中:  $3.3 \sim 5.1$  分; 高:  $> 5.1$  分[7]。所有患者入院后清晨采集空腹静脉血 3 mL, 离心分取血清后使用放免法对 CRP、ESR 情况进行检测, 试剂盒由解放军中医院生产提供。以上所有操作均严格按照说明书进行。研究组所有指标均在治疗后检测并与对照组相比。

### 2.3. 观察指标

- 1) 比较两组人群同型半胱氨酸(HCY)、脂联素(ADP)水平。
- 2) 比较心血管疾病组、无心血管疾病组、对照组 HCY、ADP 水平。
- 3) 分析研究组治疗前后 HCY、ADP 水平情况。

- 4) 分析研究组治疗前后疾病活动性评分(DSA28)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)。  
5) 分析血清 HCY、ADP 在类风湿关节炎患者中的表达与心血管病变数量的相关性。

## 2.4. 统计学方法

数据应用 SPSS23.0 进行分析, 计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 连续性变量的两组间比较采用两独立样本的 t 检验, 多组比较采用方差分析。血清 HCY、ADP 与心血管病变数量的关系采用 Pearson 相关性检验分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 两组人群 HCY、ADP 水平对比

研究组 HCY 水平高于对照组( $P < 0.05$ ), 研究组 ADP 水平低于对照组( $P < 0.05$ ), 见表 1。

**Table 1.** Comparison of HCY and ADP levels ( $\bar{x} \pm s$ )

**表 1.** HCY、ADP 水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HCY ( $\mu\text{mol/L}^{-1}$ )	ADP ( $\mu\text{g/L}^{-1}$ )
对照组	88	4.3 ± 1.9	242.9 ± 56.8
研究组	88	6.7 ± 2.5	203.2 ± 52.6
T	/	12.923	18.994
P	/	0.004	0.046

### 3.2. 心血管疾病组、无心血管疾病组、对照组 HCY、ADP 水平对比

心血管疾病组 HCY 水平高于无心血管疾病组、对照组( $P < 0.05$ ), 心血管疾病组 ADP 水平低于无心血管疾病组、对照组( $P < 0.05$ ), 见表 2。

**Table 2.** Comparison of the levels of HCY and ADP in the cardiovascular disease group, the non-cardiovascular disease group and the control group ( $\bar{x} \pm s$ )

**表 2.** 心血管疾病组、无心血管疾病组、对照组 HCY、ADP 水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HCY ( $\mu\text{mol/L}^{-1}$ )	ADP ( $\mu\text{g/L}^{-1}$ )
对照组	88	4.3 ± 1.9	242.9 ± 56.8
心血管疾病组	30	6.5 ± 2.3	201.5 ± 48.5
无心血管疾病组	58	5.2 ± 1.7	222.3 ± 49.9
F	/	12.025	17.456
P	/	0.005	0.041

### 3.3. 研究组治疗前后 HCY、ADP 水平情况分析

研究组治疗后 HCY 水平低于治疗前( $P < 0.05$ ), 研究组治疗后 ADP 水平高于治疗前( $P < 0.05$ ), 见表 3。

**Table 3.** Analysis of HCY and ADP levels before and after treatment in the study group ( $\bar{x} \pm s$ )**表 3.** 研究组治疗前后 HCY、ADP 水平情况分析( $\bar{x} \pm s$ )

时间	例数	HCY ( $\mu\text{mol/L}^{-1}$ )	ADP ( $\mu\text{g/L}^{-1}$ )
治疗前	88	$6.7 \pm 2.5$	$203.2 \pm 52.6$
治疗后	88	$5.0 \pm 1.7$	$238.4 \pm 50.4$
T	/	11.235	18.047
P	/	0.002	0.039

### 3.4. 研究组治疗前后 DSA28、CRP、ESR 情况分析

研究组治疗后 DSA28、CRP、ESR 低于治疗前( $P < 0.05$ ), 见表 4。

**Table 4.** Analysis of DSA28, CRP and ESR before and after treatment in the study group ( $\bar{x} \pm s$ )**表 4.** 研究组治疗前后 DSA28、CRP、ESR 情况分析( $\bar{x} \pm s$ )

时间	例数	DSA28	CRP ( $\text{mg/L}^{-1}$ )	ESR ( $\text{mm/h}^{-1}$ )
治疗前	88	$5.6 \pm 1.3$	$64.9 \pm 25.8$	$45.2 \pm 14.6$
治疗后	88	$4.2 \pm 0.6$	$39.3 \pm 12.2$	$20.3 \pm 8.1$
T	/	11.451	14.562	13.736
P	/	0.003	0.011	0.014

### 3.5. 血清 HCY、ADP 在类风湿关节炎患者中的表达与心血管病变的相关性分析

血清 HCY 在类风湿关节炎患者中的表达与心血管病变数量呈正相关( $P < 0.05$ ), ADP 水平在类风湿关节炎患者中的表达与心血管病变数量呈负相关( $P < 0.05$ ), 见表 5。

**Table 5.** Correlation analysis of serum HCY and ADP expression in patients with rheumatoid arthritis and the number of cardiovascular diseases**表 5.** 血清 HCY、ADP 在类风湿关节炎患者中的表达与心血管病变数量的相关性分析

	HCY		ADP	
	r 值	P 值	r 值	P 值
心血管疾病数量	0.424	0.012	-0.322	0.015

## 4. 讨论

类风湿关节炎是自身免疫性疾病的一种, 有关研究显示, 类风湿关节炎并发心肌梗死的概率比正常人群偏高。该疾病女性发生率高于男性, 我国发生该疾病的概率大约为 0.32%~0.36% [8]。类风湿关节炎患者的临床症状主要为进行性、对称性、慢性多关节炎, 病理表现为关节滑膜增生、慢性炎症, 会对关节、肌腱、韧带、软骨下骨进行侵犯导致关节慢性炎症出现, 最终会对患者的关节囊、骨、关节软骨造成破坏, 会使患者发生关节畸形甚至是功能丧失[9]。近几年, 有关研究显示, 类风湿关节炎与心血管疾病在免疫机制、炎症反应方面有较高的相似性, 也就是会有大量的活化巨噬细胞产生, 并会诱导炎症介质产生[10]。有关研究证实, 类风湿关节炎患者发生心血管事件的概率逐年增高, 且逐渐呈年轻化趋势, 这与常规的糖尿病、高血脂、高血压、肥胖、吸烟等因素有关外, 还与 C 反应蛋白、脂联素、同型半胱

氨酸等因素有关[11]。

HCY 属于含硫氨基酸的一种, 是蛋氨酸代谢的中间物, HCY 可以对蛋氨酸正常循环进行维持。在正常的情况下, HCY 代谢过程主要有三种, 分别为直接释放到细胞外液当中、缩合形成胱硫醚、再甲基化形成蛋氨酸。在正常的机体中, HCY 合成与代谢之间始终是保持平衡的, 且血浆中的蛋白会与 70%~80% 的 HCY 结合, 由于其他原因使得正常机体中的 HCY 水平高于 15  $\mu\text{mol/L}$  时称为高同型半胱氨酸血症[12]。有关流行病学研究发现, 当 HCY 水平高于 6.3  $\mu\text{mol/L}$  时就会显著提高心血管疾病发生风险, 其中的危害主要有促进动脉平滑肌细胞增生、凝血、血管内皮损伤等。

随着冠心病危险因素、保护因素的不断增多, 从 21 世纪 90 年代就认为 HCY 与冠心病的发生存在紧密的联系, 且是深静脉栓塞、动脉粥样硬化灯心血管疾病发生的独立危险因素, 会显著提高患者致死率[13]。HCY 的生物学效应比较广泛, 主要有促进平滑肌细胞增生、迁移、增加纤维蛋白原的形成、促使血小板发生聚集、增强血小板生物活性、对血管内皮细胞造成直接的损伤。HCY 促使心血管疾病发生的机制研究中, 有学者发现, 在白塞病、类风湿疾病、系统性红斑狼疮疾病患者中均存在 HCY 水平显著升高现象, 且 HCY 水平越高患者发生心血管疾病、死亡的概率更高[14]。还有学者研究发现, 类风湿疾病患者中有 HCY 水平显著升高现象, 发生机制与炎症因子、新蝶呤升高有很大的关系, 其中新蝶呤主要是在树突状细胞、巨噬细胞受到刺激后产生, 也是细胞免疫激活的重要标志物, 而在类风湿疾病患者外周血中, 滑膜巨噬细胞、单核细胞可以产生新蝶呤, 有国外的研究也发现冠状动脉粥样硬化性心脏病、动脉粥样硬化患者存在免疫激活现象。HCY 不仅会使机体内皮细胞受到损伤, 而且还会对炎症因子、免疫调节机制造成影响, 诱导、促进炎症反应、自身免疫的发生。

临床很多研究证实, 在动脉硬化发生中脂肪因子也发挥着重要作用, 脂联素在血清中是占比最大的脂肪因子, 它可以对单核巨噬细胞释放的  $\text{TNF-}\alpha$  进行抑制, 从而可以抑制冠心病的发生[15]。脂联素在炎症反应发生中的作用还存在较大的分歧。有关报道显示, 脂联素可以促进前列腺素  $\text{E}_2$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-6}$  的释放, 最终发挥促炎作用。脂联素在炎性关节疾病中的作用依然存在争议, 但是为了促使类风湿疾病患者的病情好转, 需要对脂联素水平进行提高, 这更有利于降低血管疾病的发生风险[16]。此次研究显示, 研究组 HCY 水平高于对照组( $P < 0.05$ ), 研究组 ADP 水平低于对照组( $P < 0.05$ ), 这就说明, 在类风湿疾病患者中存在 HCY 水平显著升高现象, 这与其他学者的结果基本相同。

本次研究显示, 研究组治疗后 HCY 水平低于治疗前( $P < 0.05$ ), 研究组治疗后 ADP 水平高于治疗前( $P < 0.05$ ); 研究组治疗后 DSA28、CRP、ESR 低于治疗前( $P < 0.05$ ), 这就说明, 对患者的 HCY、ADP 水平进行检测后给予有效的措施进行治疗可以显著改善其水平, 改善患者预后。且通过治疗可以对患者的其他各指标进行改善。

有关研究显示, HCY 水平与冠心病、冠脉病变的发生存在独立正相关影响, 对 HCY 水平与心血管疾病的发生的相关性进行推测, 发现 HCY 水平越高, 患者发生心血管疾病的概率越高[17]。这与本此研究研究基本相同, 此次研究显示, 心血管疾病组 HCY 水平高于无心血管疾病组、对照组( $P < 0.05$ ), 心血管疾病组 ADP 水平低于无心血管疾病组、对照组( $P < 0.05$ ); 血清 HCY 在类风湿关节炎患者中的表达与心血管病变的呈正相关( $P < 0.05$ ), ADP 水平在类风湿关节炎患者中的表达与心血管病变的呈负相关( $P < 0.05$ ), 说明 HCY 水平、ADP 水平与类风湿关节炎患者发生心血管疾病存在密切的联系。因此, 临床需要对类风湿关节炎患者的病情进行控制, 给予有效地药物治疗, 最终有利于降低心血管疾病的发生。

本次研究存在一定的局限性。首先, 样本量较少, 尽管符合统计学要求, 但部分参数可能存在假阴性情况。其次, 我们仅进行了相关性分析, 无法得出有效的因果关系, HCY 水平、ADP 水平与类风湿关节炎患者心血管疾病存在的具体联系仍有待多中心、大样本的研究进一步阐述。

## 5. 结论

总之在我们本次研究中发现, 血清 HCY 在类风湿关节炎患者中表达水平显著升高, ADP 水平在类风湿关节炎患者中表达水平显著降低, 且 HCY、ADP 在类风湿关节炎患者中的表达与心血管病变存在明显的关系, 及时给予患者治疗可以改善 HCY、ADP 水平。

## 参考文献

- [1] 赵莹, 靳赢, 任宇舒, 等. 基质金属蛋白酶 3 在慢性牙周炎及类风湿关节炎患者中的表达及其与疾病的相关性[J]. 中华口腔医学杂志, 2019, 54(3): 164-169.
- [2] 吴琴, 石雨濛, 骆爱姝, 等. 转录因子 SOX5 在类风湿关节炎患者中的表达及意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(1): 46-51.
- [3] Marchi, L.F., Paoliello-Paschoalato, A.B., Renê, D., Oliveira, R., *et al.* (2018) Activation Status of Peripheral Blood Neutrophils and the Complement System in Adult Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Combined Therapy with Infliximab and Methotrexate. *Rheumatology International*, **38**, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-3997-1>
- [4] Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A.J., Funovits, J., Felson, D.T., Bingham, C.R., *et al.* (2010) Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatology*, **62**, 2569-2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- [5] 陈军, 唐茜, 徐建华. 血清叶酸同型半胱氨酸与类风湿关节炎心血管病变的关系[J]. 安徽医学, 2011, 32(8): 1083-1086.
- [6] 赵书英, 孙轶, 张伟, 等. 腕关节类风湿关节炎(疔痹) MRI 表现与血清学指标及中医证型间的相关性研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 56(8): 1123-1125.
- [7] 赵慧, 温鸿雁, 刘洋, 等. 类风湿关节炎患者 25-羟维生素 D 与血清学及免疫功能指标的关系研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(2): 95-101.
- [8] Ali, A.H., Abdelrahman, M., Radwan, U., *et al.* (2018) Effect of Thermomyces Fungal Endophyte Isolated from Extreme Hot Desert-Adapted Plant on Heat Stress Tolerance of Cucumber. *Applied Soil Ecology*, **124**, 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.apsoil.2017.11.004>
- [9] 冯晓雪, 朱尚玲, 刘芳, 等. 成纤维细胞生长因子 4 对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖的影响[J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22(11): 768-773.
- [10] 方梓青, 舒高. 绝经后活动性类风湿性关节炎患者低骨密度的相关危险因素分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 47(6): 804-808.
- [11] Karagülle, M., Kardeş, S. and Karagülle, M.Z. (2018) Long-Term Efficacy of SPA Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology International*, **38**, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3926-8>
- [12] 杨林, 汪晓平, 李红艳, 等. 瘦素人类含 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 4 与类风湿关节炎骨破坏相关性研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22(6): 401-404.
- [13] 寿志强, 严楷蕾, 李慧辉, 等. 芬戈莫德对小鼠类风湿关节炎骨质疏松模型的辅助性 T 细胞 17/核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体/骨保护素骨免疫机制研究[J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(6): 1122-1125.
- [14] Udachkina, H.V., Novikova, D.S., Popkova, T.V., *et al.* (2018) Dynamic of Changes in Coronary Artery Calcification in Early Rheumatoid Arthritis Patients over 18 Months. *Rheumatology International*, **38**, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4045-x>
- [15] 杜燕, 王加伟, 周美菊, 等. 类风湿关节炎患者血清神经轴突导向分子 Semaphorin5A 表达及其对破骨细胞分化的影响[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(9): 661-666.
- [16] 查丁胜, 徐武岩, 吴昊, 等. 重组人 S100 钙结合蛋白 A4 诱导类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞产生血管内皮生长因子的机制研究[J]. 中华创伤骨科杂志, 2018, 20(5): 430-438.
- [17] Hong, Z., Li, J., Biswas, S., *et al.* (2018) Ramosissimin, a New Flavonol from Tararix Ramosissima, Induces Apoptosis in Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocytes. *Pharmazie*, **73**, 169-173.