



## 类风湿关节炎病人血清HE4、PS-PLA1表达与疾病活动度、疾病转归的相关性分析

蒋磊, 方兴刚, 兰培敏, 陈汉玉

引用本文:

蒋磊,方兴刚,兰培敏,陈汉玉. 类风湿关节炎病人血清HE4、PS-PLA1表达与疾病活动度、疾病转归的相关性分析[J]. 蚌埠医科大学学报, 2024, 49(11): 1463–1466,1471.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.11.012>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

#### 人附睾蛋白4、CA199、LPA在卵巢癌中的表达及与临床病理特征的相关性

Expression of human epididymal protein 4, CA199 and LPA in ovarian cancer, and its correlation with clinicopathological features

蚌埠医学院学报. 2021, 46(2): 183–186,190 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.02.012>

#### 人附睾分泌蛋白4、糖链多肽抗原125联合超声对绝经后子宫内膜癌的诊断价值

Prediction and diagnosis of postmenopausal endometrial cancer by the combination of human epididymal secretory protein 4, carbohydrate antigen 125 and ultrasound

蚌埠医学院学报. 2020, 45(10): 1348–1351 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.10.009>

#### HE4、CA125联合D-二聚体检测对卵巢癌的诊断价值

Diagnostic value of the detection of HE4, CA125 combined with D-dimer in ovarian cancer

蚌埠医学院学报. 2020, 45(4): 523–526 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.04.027>

#### 诱骗受体3在类风湿关节炎病人血清中的表达水平及其临床意义

The expression and clinical significance of serum decoy receptor 3 in patients with rheumatoid arthritis

蚌埠医学院学报. 2017, 42(10): 1330–1332 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.10.011>

#### 7关节超声半定量评分评估类风湿关节炎疾病活动度

Value of 7-joint ultrasound semi-quantitative score in the evaluation of rheumatoid arthritis disease activity

蚌埠医学院学报. 2021, 46(9): 1226–1228 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.09.019>

# 类风湿关节炎病人血清 HE4、PS-PLA1 表达 与疾病活动度、疾病转归的相关性分析

蒋磊,方兴刚,兰培敏,陈汉玉

(湖北省十堰市太和医院,湖北医药学院附属医院 中西医结合科,442000)

**[摘要]** **目的:**探讨类风湿关节炎(RA)病人血清人附睾蛋白 4(HE4)、磷脂酰丝氨酸特异性磷脂酶 A1(PS-PLA1)表达水平与疾病活动度、疾病转归的相关性。**方法:**选择活动期 RA 病人 112 例作为 RA 组,根据 28 处关节疾病活动度(DAS28)评分分为低度活动组、中度活动组和高度活动组。另选取同期健康体检人员 110 名作为对照组。采用化学发光法检测血清 HE4 水平,ELISA 法检测血清 PS-PLA1 水平,收集病人一般资料及血清指标水平,Pearson 法分析 RA 病人血清 HE4、PS-PLA1 与临床指标的相关性,Spearman 法分析血清 HE4、PS-PLA1 与转归的相关性,ROC 曲线分析 HE4、PS-PLA1 对 RA 的诊断价值。**结果:**与对照组比较,RA 组病人红细胞沉降率、血清 C 反应蛋白、类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体、HE4、PS-PLA1 水平明显升高( $P < 0.01$ )。与低度活动组比较,中度活动组、高度活动组病人血清 HE4、PS-PLA1 水平升高( $P < 0.05$ );与中度活动组比较,高度活动组病人血清 HE4、PS-PLA1 水平升高( $P < 0.05$ )。血清 HE4 诊断 RA 的 AUC 为 0.851(95% CI:0.797 ~ 0.895),敏感度为 76.79%,特异度为 82.73%;PS-PLA1 诊断 RA 的 AUC 为 0.818(95% CI:0.761 ~ 0.866),敏感度为 77.68%,特异度为 72.73%;HE4、PS-PLA1 联合诊断 RA 的 AUC 为 0.903(95% CI:0.856 ~ 0.939),敏感度为 86.61%,特异度为 83.64%。与治疗前比较,治疗后血清 HE4、PS-PLA1 水平明显降低,晨僵时间、关节压痛数明显减少,VAS 评分、DAS28 评分明显降低( $P < 0.01$ )。相关分析显示,RA 病人血清 HE4、PS-PLA1 水平与红细胞沉降率、血清 C 反应蛋白、类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体、DAS28 评分及转归均呈明显正相关关系( $P < 0.01$ )。**结论:**RA 病人血清 HE4、PS-PLA1 水平升高,与 RA 疾病活动程度及病人转归有关,在临床上对 RA 诊断、病情评估及转归评价有一定参考价值。

**[关键词]** 类风湿关节炎;人附睾蛋白 4;磷脂酰丝氨酸特异性磷脂酶 A1;疾病活动度

**[中图分类号]** R 593 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.11.012

## Correlation analysis of serum HE4 and PS-PLA1 expression with disease activity and disease outcome in patients with rheumatoid arthritis

JIANG Lei, FANG Xinggang, LAN Peimin, CHEN Hanyu

(Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Taihe Hospital of Shiyan,  
The Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan Hubei 442000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the correlation of serum human epididymal protein 4 (HE4) and phosphatidylserine-specific phospholipase A1 (PS-PLA1) expression levels with disease activity and disease outcome in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** A total of 112 active RA patients were selected as the RA group, and divided into low activity group, moderate activity group and high activity group according to the disease activity score 28-joints (DAS28). In addition, 110 healthy examinees were taken as the control group. Chemiluminescence was used to detect the level of serum HE4, ELISA was applied to detect the level of serum PS-PLA1, the general information and serum index levels of the patients were collected, Pearson method was used to analyze the correlation between serum HE4, PS-PLA1 and clinical indicators in RA patients, Spearman method was used to analyze the correlation between serum HE4, PS-PLA1 and outcome, and ROC curve was used to analyze the diagnostic value of HE4 and PS-PLA1 in RA. **Results:** Compared with the control group, the erythrocyte sedimentation rate, serum C-reactive protein, rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibody, HE4 and PS-PLA1 of patients in the RA group were obviously increased ( $P < 0.01$ ). Compared with the low activity group, the levels of serum HE4 and PS-PLA1 in the moderate activity group and high activity group were increased ( $P < 0.05$ ); compared with the moderate activity group, the levels of serum HE4 and PS-PLA1 in the high activity group were increased ( $P <$

[收稿日期] 2022-08-22 [修回日期] 2022-12-24

[基金项目] 湖北省卫健委科研指导项目(WJ2021F032)

[作者简介] 蒋磊(1985-),男,硕士,主治医师。

[通信作者] 方兴刚,博士,副主任医师。E-mail:957336859@qq.com

0.05)。The area under the curve (AUC) of serum HE4 for diagnosing RA was 0.851 (95% CI:0.797-0.895), with a sensitivity of 76.79% and a specificity of 82.73%; the AUC of PS-PLA1 in diagnosing RA was 0.818 (95% CI:0.761-0.866), with a sensitivity of 77.68% and a specificity of 72.73%; the AUC of HE4 combined with PS-PLA1 diagnosis for RA was 0.903 (95% CI:0.856-0.939), with a sensitivity of 86.61% and a specificity of 83.64%. Compared with before treatment, the levels of serum HE4 and PS-PLA1 were obviously decreased, the morning stiffness time and joint tenderness were obviously decreased, the VAS score and DAS28 score were obviously decreased after treatment ( $P < 0.01$ ). Correlation analysis showed that the levels of serum HE4 and PS-PLA1 in RA patients were significantly positively correlated with erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody, DAS28 score and outcome ( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** Serum HE4 and PS-PLA1 levels in RA patients are elevated, which are related to the degree of RA disease activity and outcome, and have certain reference values for RA diagnosis, disease evaluation, and outcome evaluation.

**[Key words]** rheumatoid arthritis; human epididymal protein-4; phosphatidylserine-specific phospholipase A1; disease activity

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是以关节破坏为主的一种系统性自身免疫性疾病, 其主要临床特征表现为关节肿痛、关节部位压痛、关节肿大与畸形, 致残率高, 女性发病率高于男性, RA 发病机制复杂, 与免疫功能失调有关, 涉及多种炎症与细胞因子参与的过程<sup>[1-2]</sup>。人附睾蛋白 4 (human epididymis protein-4, HE4) 具有免疫调节作用, 可促进肿瘤细胞增殖, 在肿瘤病人血清中水平升高, 常作为肿瘤标志物<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>显示, RA 病人滑膜细胞及血清 HE4 水平升高, HE4 可通过调控增殖细胞核抗原和 p21 表达促进 RA 滑膜细胞增殖。磷脂酰丝氨酸特异性磷脂酶 A1 (phosphatidylserine specific phospholipase A1, PS-PLA1) 是参与免疫系统的溶血磷脂介质, 研究<sup>[5]</sup>显示, 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 病人血清 PS-PLA1 水平升高, 与病人疾病活动度和免疫功能障碍有关。RA 与 SLE 均为自身免疫性疾病, 推测 PS-PLA1 可能参与 RA 疾病发生发展, 本研究探讨 HE4、PS-PLA1 与 RA 疾病活动度、疾病转归的相关性, 为 RA 的诊治提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究经本院伦理委员会批准, 病人知情并同意。选择 2020 年 8 月至 2021 年 7 月我院收治的活动期 RA 病人 112 例作为 RA 组, 其中男 43 例, 女 69 例, 年龄 26~65 岁。根据 28 处关节疾病活动度 (DAS28) 评分将病人分为低度活动组、中度活动组和高度活动组。纳入标准: (1) 符合现行 RA 诊断标准<sup>[6]</sup>; (2) 年龄 > 18 岁; (3) 病人资料完整。排除标准: (1) 伴有免疫功能缺陷者; (2) 外伤、感染等因素导致的关节肿痛者; (3) 哮喘、银屑病等其他自身免疫性疾病者; (4) 近 3 个月内使用抗风湿药物治疗

者; (5) 心肝肾功能不全者。另选取同期健康体检人员 110 名作为对照组, 其中男 48 名, 女 62 名, 年龄 25~68 岁。

### 1.2 研究方法

1.2.1 血清 HE4、PS-PLA1 水平检测 采集病人治疗前后及对对照组受试者体检当日空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min 后收集血清, -80 °C 保存备用。采用化学发光法检测血清 HE4 水平, HE4 试剂盒 (CL02120) 购自上海雅吉生物科技有限公司; 采用 ELISA 法检测血清 PS-PLA1 水平, PS-PLA1 试剂盒 (SEB151Hu) 购自南京赛泓瑞生物科技有限公司。采用免疫比浊法检测血清 C 反应蛋白 (CRP) 及类风湿因子 (RF), 仪器为日立 7600 型自动生化分析仪, 血细胞自动分析仪魏氏法检测红细胞沉降率 (ESR), ELISA 法检测抗环瓜氨酸肽 (CCP) 抗体。

1.2.2 治疗方法 结合病人病情, 参考《2018 中国类风湿关节炎诊疗指南》<sup>[6]</sup>, 给予病人口服非甾体抗炎药 (布洛芬)、甲氨蝶呤、甲泼尼龙片等药物治疗, 治疗 6 个月, 并对病人进行随访, 记录病人病情, 112 例病人均完成随访。

1.2.3 病情评估 根据 DAS28 评分<sup>[7]</sup>对病人进行评分: DAS28 评分 < 3.2 分为低度活动, DAS28 评分 3.2~5.1 分为中度活动, DAS28 评分 > 5.1 分为高度活动。痛视觉模拟评分 (VAS), 总分 0~10 分, 评分越高, 疼痛越严重。记录病人治疗前后 DAS28 评分、VAS 评分及晨僵时间、关节压痛数。

### 1.3 统计学方法

采用  $t$  检验、方差分析、 $q$  检验、 $\chi^2$  检验、相关分析和 ROC 曲线分析。

## 2 结果

### 2.1 2 组一般资料比较

与对照组比较, RA 组病人 ESR、血清 CRP、RF、

抗 CCP 抗体水平明显升高 ( $P < 0.01$ ), 2 组年龄、性别差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 1)。

表 1 2 组一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	<i>n</i>	年龄/岁	男	女	ESR/(mm/h)	CRP/(mg/L)	RF/(U/mL)	抗 CCP 抗体/(U/mL)
对照组	110	43.42 ± 12.23	48	62	7.68 ± 2.24	5.32 ± 1.13	12.45 ± 3.12	13.46 ± 4.05
RA 组	112	42.77 ± 11.85	43	69	38.46 ± 8.60	18.56 ± 4.25	267.38 ± 43.54	235.62 ± 61.42
<i>t</i>	—	0.40	0.63 <sup>△</sup>		36.35	31.59	61.25	37.85
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

△示  $\chi^2$  值

## 2.2 2 组血清 HE4、PS-PLA1 水平比较

与对照组比较, RA 组病人血清 HE4、PS-PLA1 水平明显升高 ( $P < 0.01$ ) (见表 2)。

表 2 2 组血清 HE4、PS-PLA1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	<i>n</i>	HE4/(pmol/L)	PS-PLA1/( $\mu$ g/L)
对照组	110	67.45 ± 15.38	18.12 ± 5.24
RA 组	112	93.74 ± 20.49	32.75 ± 9.20
<i>t</i>	—	10.80	14.52
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01

## 2.3 不同疾病活动度 RA 病人血清 HE4、PS-PLA1 水平比较

不同疾病活动度 RA 病人血清 HE4、PS-PLA1 水平差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 与低度活动组比较, 中度活动组、高度活动组病人血清 HE4、PS-PLA1 水平升高 ( $P < 0.05$ ); 与中度活动组比较, 高度活动组病人血清 HE4、PS-PLA1 水平升高 ( $P < 0.05$ ) (见表 3)。

表 3 不同疾病活动度 RA 病人血清 HE4、PS-PLA1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	<i>n</i>	HE4/(pmol/L)	PS-PLA1/( $\mu$ g/L)
低度活动组	37	80.36 ± 13.78	23.55 ± 6.79
中度活动组	42	95.42 ± 16.95*	34.12 ± 8.71*
高度活动组	33	106.60 ± 12.34**	41.32 ± 7.30**
<i>F</i>	—	28.31	47.42
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01
<i>MS</i> 组内	—	215.488	59.408

*q* 检验: 与低度活动组比较 \*  $P < 0.05$ ; 与中度活动组比较 #  $P < 0.05$

## 2.4 血清 HE4、PS-PLA1 表达水平对 RA 诊断价值

HE4 诊断 RA AUC 为 0.851 (95% CI: 0.797 ~ 0.895), 截断值为 82.93 pmol/L, 敏感度为 76.79%, 特异度为 82.73%; PS-PLA1 诊断 RA 的 AUC 为 0.818 (95% CI: 0.761 ~ 0.866), 截断值为 26.95  $\mu$ g/L, 敏感度为 77.68%, 特异度为 72.73%;

血清 HE4、PS-PLA1 联合诊断 RA 的 AUC 为 0.903 (95% CI: 0.856 ~ 0.939), 敏感度为 86.61%, 特异度为 83.64%。

## 2.5 RA 病人治疗前后血清 HE4、PS-PLA1 水平及临床表现比较

治疗后 65 例病人病情得到控制, 关节畸形较少且较轻, 12 例病人用药后病情即可控制, 无关节损伤, 35 例病人出现关节严重畸形, 病情进展迅速。与治疗前比较, 治疗后血清 HE4、PS-PLA1 水平明显降低, 晨僵时间、关节压痛数明显减少, VAS 评分、DAS28 评分明显降低 ( $P < 0.01$ ) (见表 4)。

## 2.6 RA 病人血清 HE4、PS-PLA1 水平与临床指标及转归相关性

相关分析显示, RA 病人血清 HE4、PS-PLA1 水平与 ESR、CRP、RF、抗 CCP 抗体、DAS28 评分及转归均呈明显正相关关系 ( $P < 0.01$ ) (见表 5)。

## 3 讨论

RA 的发病机制尚不完全清楚, 可能与免疫功能、炎症、感染、内分泌等因素有关, 其基本病理表现为滑膜炎、血管翳形成, 若治疗不及时, 可导致关节破坏, 关节功能障碍, 严重影响病人身心健康, 因此快速有效诊断 RA、评价预后具有重要意义<sup>[8-9]</sup>。RA 是一种慢性炎症性疾病, 其病理基础为病人关节滑膜出现炎症, 炎症因子释放到血清中, 导致血清水平升高, CRP、ESR 是反映炎症活动的指标, 其水平升高可提示病情严重。RF 主要存在于病人关节液及血清中, 其水平变化可反映病人疾病活动性<sup>[19]</sup>。抗 CCP 抗体是环状聚胍蛋白的多肽片段, 为 RA 病人 B 细胞自发分泌的特异性抗体, 在 RA 诊断中具有重要应用价值<sup>[20]</sup>。本研究显示, RA 组病人 ESR、血清 CRP、RF、抗 CCP 抗体水平明显高于对照组, 与以往报道结果类似。

HE4 是蛋白酶抑制剂家族的成员, 在肿瘤中具有免疫调节作用及抑制细胞增殖作用, 常作为卵巢

癌、子宫内膜癌等肿瘤的血清标志物<sup>[10]</sup>。报道<sup>[11]</sup>显示,HE4与多种疾病有关,如肾脏纤维化、心肌纤维化、慢性阻塞性肺疾病等疾病密切相关;在原发性干燥综合征病人中,血清HE4水平升高,且与欧洲抗风湿病干燥综合征疾病活动指数、肺部受累和肾脏受累呈正相关关系<sup>[12]</sup>;研究<sup>[13]</sup>显示,HE4在RA合并间质性肺病病人血清中水平高于RA病人及健康对照组,与间质性肺病严重程度密切相关,且RA病人血清HE4水平高于健康对照组。本研究结果

表4 RA病人治疗前、后血清HE4、PS-PLA1及临床症状比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	HE4/(pmol/L)	PS-PLA1/( $\mu$ g/L)	晨僵时间/min	关节压痛数/个	VAS评分/分	DAS28评分/分
治疗前	112	93.74 $\pm$ 20.49	32.75 $\pm$ 9.20	105.32 $\pm$ 11.36	15.20 $\pm$ 4.30	5.50 $\pm$ 1.20	5.80 $\pm$ 1.80
治疗后	112	72.34 $\pm$ 14.55	23.45 $\pm$ 7.61	83.45 $\pm$ 9.61	9.50 $\pm$ 2.80	4.30 $\pm$ 1.05	4.50 $\pm$ 1.20
t	—	9.01	8.24	15.56	11.76	7.97	6.36
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表5 RA病人血清HE4、PS-PLA1与临床指标相关性(r)

指标	HE4	PS-PLA1
ESR	0.505 **	0.482 **
CRP	0.541 **	0.513 **
RF	0.603 **	0.573 **
抗CCP抗体	0.623 **	0.553 **
DAS28评分	0.650 **	0.620 **
转归	0.475 **	0.503 **

\*\* P < 0.01

PS-PLA1是胰脂肪酶基因家族中磷脂酶A1(PLA1)家族成员,可通过调节TANK结合激酶1参与免疫调节作用<sup>[15]</sup>。研究显示,PS-PLA1可调节T细胞、树突细胞等免疫细胞功能,参与免疫炎症反应过程,与狼疮性肾炎、SLE、甲状腺功能亢进等自身免疫性疾病密切相关<sup>[16-17]</sup>。庞杰等<sup>[18]</sup>研究显示,SLE病人血清PS-PLA1水平升高,与病人疾病活动度和细胞免疫功能紊乱密切相关。本研究中RA病人血清HE4、PS-PLA1水平升高,表明HE4、PS-PLA1可能参与RA的发生发展,且高度活动组病人血清HE4、PS-PLA1水平高于低、中度活动组病人,中度活动组病人血清HE4、PS-PLA1水平高于低度活动组病人,表明HE4、PS-PLA1与RA病人的疾病活动度有关,可用于判断RA病人病情活动性。相关分析显示,RA病人血清HE4、PS-PLA1水平与ESR、CRP、RF、抗CCP抗体、DAS28评分呈明显正相关关系,提示HE4、PS-PLA1与RA病人病情有关,检测血清HE4、PS-PLA1水平有助于RA的病情

显示,RA病人血清HE4水平明显升高,提示HE4可能参与RA疾病发生。HE4可激活信号转导子和转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号传导并促进免疫细胞STAT3靶基因上调,促进血管生成和通过免疫抑制影响肿瘤微环境<sup>[14]</sup>,而STAT3可介导RA滑膜成纤维细胞增殖、凋亡及炎症反应,因此推测HE4可能通过调节STAT3信号通路参与RA的发生发展。

评估。

本研究中,ROC曲线分析显示,血清HE4、PS-PLA1联合诊断RA的AUC为0.903,敏感度为86.61%,特异度为83.64%,提示HE4、PS-PLA1对RA的诊断具有一定价值,具有一定临床应用意义。治疗后血清HE4、PS-PLA1水平及晨僵时间、关节压痛数、VAS评分、DAS28评分明显低于治疗前,且血清HE4、PS-PLA1水平与转归呈正相关关系,表明HE4、PS-PLA1水平对评估病人转归有一定价值。

综上,RA病人血清HE4、PS-PLA1水平升高,与病人疾病活动度和转归相关,二者联合对RA的诊断和病情活动性以及预后判断有一定参考价值。由于本研究纳入样本量较少,HE4、PS-PLA1在RA中的临床价值仍需做更深入的研究。

#### [参考文献]

- [1] CUSH JJ. Rheumatoid arthritis: early diagnosis and treatment[J]. Med Clin North Am, 2021, 105(2): 355.
- [2] 杜凌燕, 张明娇, 刘鹏飞, 等. 类风湿关节炎患者血清趋化因子配体20与疾病严重程度的相关性研究[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(2): 226.
- [3] GONG Z, HAN S, ZHANG C, et al. Value of serum miR-21, HE4 and CA125 in surveillance for postoperative recurrent or metastatic ovarian cancer[J]. Pak J Med Sci, 2022, 38(4): 939.
- [4] 洪宏海, 王征, 林丽英. 人附睾蛋白4在类风湿关节炎滑膜细胞中的作用及机制[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(14): 2039.
- [5] 张绍君, 李俊巧, 张永刚, 等. 系统性红斑狼疮患者血清PS-PLA1、CCL19水平与疾病活动度及免疫功能的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(11): 1143.

(下转第1471页)

一步研究说明其中机制。

[参 考 文 献]

- [1] 张学鹏, 吉毅, 陈思源. 拯救脓毒症运动儿童脓毒性休克和脓毒症相关器官功能障碍国际指南解读[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(4): 305.
- [2] 闫虹江, 韩继斌, 李原媛, 等. 比较平衡盐溶液与生理盐水对脓症患者急性肾损伤的影响[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(9): 805.
- [3] BROWN RM, WANG L, COSTON TD, *et al.* Balanced crystalloids versus saline in sepsis. A secondary analysis of the SMART clinical trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(12): 1487.
- [4] MCINTYRE MK, WINKLER CJ, GÓMEZ BI, *et al.* The effect of burn resuscitation volumes on the gut microbiome in a swine model[J]. *Shock*, 2020, 54(3): 368.
- [5] ADELMAN MW, WOODWORTH MH, LANGELIER C, *et al.* The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 278.
- [6] CECCONI M, EVANS L, LEVY M, *et al.* Sepsis and septic shock[J]. *Lancet*, 2018, 392(10141): 75.
- [7] 章韵, 郑霞. 脓症患者肠道的病理生理学改变[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(9): 584.
- [8] LIU C, LU G, WANG D, *et al.* Balanced crystalloids versus normal saline for fluid resuscitation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis[J]. *Am J Emerg Med*, 2019, 37(11): 2072.
- [9] EMRATH ET, FORTENBERRY JD, TRAVERS C, *et al.* Resuscitation with balanced fluids is associated with improved survival in pediatric severe sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(7): 1177.
- [10] BALAMUTH F, KITTICK M, MCBRIDE P, *et al.* Pragmatic pediatric trial of balanced versus normal saline fluid in sepsis: the PR o MPT BOLUS randomized controlled trial pilot feasibility study[J]. *Acad Emerg Med*, 2019, 26(12): 1346.
- [11] HAMMOND NE, ZAMPIERI F G, DI TANNA GL, *et al.* Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults—a systematic review with meta-analysis[J]. *NEJM Evidence*, 2022, 1(2): EVIDoa2100010.
- [12] BERAN A, ALTOROK N, SROUR O, *et al.* Balanced Crystalloids versus normal saline in adults with sepsis: a comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(7): 1971.
- [13] 翁云丰. 降钙素原、乳酸、D-二聚体水平与脓毒血症患儿病情的关系研究[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(7): 37.
- [14] TOURELLE KM, BOUTIN S, WEIGAND MA, *et al.* Sepsis and the human microbiome. Just another kind of organ failure? A review[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(21): 4831.
- [15] DU B, SHEN N, TAO Y, *et al.* Analysis of gut microbiota alteration and application as an auxiliary prognostic marker for sepsis in children: a pilot study[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(6): 1647.

(本文编辑 刘畅)

(上接第 1466 页)

- [6] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242.
- [7] SALAFFI F, DI CARLO M, CAROTTI M, *et al.* The subjective components of the Disease Activity Score 28-joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients and coexisting fibromyalgia[J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(10): 1911.
- [8] 石秀芳, 吕礼应, 张玉慧, 等. 类风湿关节炎患者血清 25-羟维生素 D 和白蛋白/纤维蛋白原比值的临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(2): 186.
- [9] LIN YJ, ANZAGHE M, SCHÜLKE S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 880.
- [10] BEHROUZI R, BARR CE, CROSBIE EJ. HE4 as a biomarker for endometrial cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(19): 4764.
- [11] ZHAN Y, CHEN J, WU J, *et al.* Human epididymis protein 4 aggravates airway inflammation and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 120.
- [12] CHEN J, SUN F, BAO H, *et al.* Elevated serum human epididymis protein 4 is associated with disease activity and systemic involvements in primary Sjögren's syndrome[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(1): 1.
- [13] LIN T, XU S, WANG Y, *et al.* Human epididymis protein 4 as a new diagnostic biomarker for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2022, 40(11): 2167.
- [14] JAMES NE, EMERSON JB, BORGSTADT AD, *et al.* The biomarker HE4 (WFDC2) promotes a pro-angiogenic and immunosuppressive tumor microenvironment via regulation of STAT3 target genes[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8558.
- [15] GAO X, CHEN D, HU X, *et al.* PLA1A participates in the antiviral innate immune response by facilitating the recruitment of TANK-binding kinase 1 to mitochondria[J]. *J Innate Immun*, 2018, 10(4): 315.
- [16] NAKAWATARI K, KURANO M, ARAKI O, *et al.* Elevated phosphatidylserine-specific phospholipase A1 level in hyperthyroidism[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 503(1): 99.
- [17] SAWADA T, KURANO M, SHIRAI H, *et al.* Serum phosphatidylserine-specific phospholipase A1 as a novel biomarker for monitoring systemic lupus erythematosus disease activity[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(11): 2059.
- [18] 庞杰, 李瑞娟, 张宗芳, 等. SLE 患者血清 miR-202-3p、PS-PLA1 水平与疾病活动度和细胞免疫功能的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(13): 40.
- [19] 陈庆花, 杨永红, 汪根娥, 等. 早期 RA 患者血清炎症指标与临床特征、转归的相关性研究[J]. 现代免疫学, 2019, 39(6): 485.
- [20] 周颖, 邢嘉翌. 血清抗 CCP 抗体、IgG-RF 检测在 RA 合并 IPF 患者中的临床应用价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(2): 243.

(本文编辑 赵素容)