

尪痹片联合甲氨蝶呤片对类风湿性关节炎患者血清 DKK-1 及关节滑膜侵蚀的影响

帅波¹ 沈霖^{1△} 马陈¹ 杨艳萍¹ 卢芙蓉¹ 廖奕¹ 陈升浩² 易剑华² 赵莹³ 蔡珣³

[摘要] 目的:探讨中药尪痹片联合甲氨蝶呤片对类风湿性关节炎(RA)患者 Dickkopf-1 蛋白(DKK-1)表达水平及关节滑膜侵蚀的影响。方法:纳入 48 例符合标准的 RA 患者,随机编码表法分为研究组和对照组:研究组给予甲氨蝶呤片 10 mg/次,1 次/周,结合尪痹片(0.5 g/片),4 片/次,3 次/日;对照组给予同等剂量的甲氨蝶呤片及尪痹片模拟剂。两组均治疗 24 周。根据病情使用临时止痛药:对乙酰氨基酚,一次 1 片(0.5 g/片),1 d 用量不超过 4 片,每周使用不超过 2 d。治疗 24 周后,检测比较患者治疗前后循环血沉(ESR),类风湿因子(RF),C 反应蛋白(CRP),抗环化瓜氨酸多肽(CCP)抗体,DDK-1 表达水平及 DAS28-ESR 评分、Sharp 评分、MRI 骨侵蚀比例评分、水肿容量评分、关节滑膜炎评分。结果:治疗前两组患者的 ESR,CRP,CCP,RF,DKK-1,DSA28-ESR,Sharp 评分,MRI 骨侵蚀评分、骨髓水肿评分及滑膜炎评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组 ESR,CRP,CCP,RF,DKK-1,DSA28-ESR,MRI 滑膜炎评分均较治疗前明显下降($P<0.05$)。对照组治疗后 ESR,CRP,CCP,DSA28-ESR,MRI 滑膜炎评分均较治疗前明显下降($P<0.05$)。两组治疗后 Sharp 评分、MRI 骨侵蚀评分及骨髓水肿评分较治疗前差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后组间比较差异也无统计学意义($P>0.05$)。对照组治疗后 RF 及 DKK-1 较治疗前差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组 CCP,RF,DKK-1 及 DSA28-ESR 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),且治疗后治疗组 Δ DAS-ESR 疗效明显优于对照组($P<0.05$)。结论:中药尪痹片联合甲氨蝶呤片可明显降低 RA 患者 DDK-1 表达水平,从而缓解关节滑膜侵蚀破坏作用,比单独使用甲氨蝶呤片更具优势,值得临床推广应用。

[关键词] 类风湿性关节炎;Dickkopf-1 蛋白;骨侵蚀

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2020)06-0016-05

Effect of Wangbi Pill Combined with Methotrexate on Serum DKK-1 Expression and Synovial Erosion in Patients with Rheumatoid Arthritis

SHUAI Bo¹ SHEN Lin^{1△} MA Chen¹ YANG Yanping¹ LU Furong¹ LIAO Yi¹

CHEN Shenghao² YI Jianhua² ZHAO Ying³ CAI Xun³

¹ Department of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China;

² Department of Orthopaedics, Suizhou Central Hospital, Suizhou 441300, Hubei China;

³ First People's Hospital of Wuhan Jiangxia District (Union Hospital of Jiangnan), Wuhan 430200, China.

Abstract Objective: To investigate the effect of Wangbi pill combined with methotrexate on the expression of Dickkopf-1 protein (DKK-1) and synovial erosion in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** All 48 RA patients were randomly divided into study group and control group: the study group was given methotrexate 10 mg/time, 1 time/week, combined with Wangbi pill (0.5 g/tablet), 4 tablets/time, 3 times/d; the control group was given the same dose of methotrexate and Wangbi pill simulant. Both groups were treated for 24 weeks. Use temporary painkillers according to the condition: acetaminophen, 1 tablet (0.5 g/tablet) at a time, the daily dosage was not more than 4 tablets, and the

基金项目:重大新药创制项目(2014ZX09201021-010);
国家自然科学基金(81473492,81974546);
华中科技大学自主创新-人才培养基金
(2019kfYRCPY093)

¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科
(武汉,430022)

² 随州市中心医院骨科

³ 武汉市江夏区第一人民医院(协和江南医院)

[△]通信作者 E-mail:shenlinhb@sina.cn

weekly dosage was not more than 2 d. After 24 weeks of treatment, the changes of ESR, RF, CRP, anti CCP antibody and DDK-1 expression in the circulating blood, the DAS28-ESR score, Sharp score, MRI bone erosion ratio score, edema volume score and synovitis score were compared before and after treatment. **Results:** There was no significant difference in ESR, CRP, CCP, RF, DKK-1, DAS28-ESR, Sharp score, MRI bone erosion score, bone marrow edema score and synovitis score between the two groups ($P > 0.05$). The scores of ESR, CRP, CCP, RF, DKK-1, DAS28-ESR and MRI synovitis score in the treatment group were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The level of ESR, CRP, CCP, DAS28-ESR and MRI synovitis score in the control group were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in sharp score, MRI bone erosion score and bone marrow edema score between the two groups after treatment ($P > 0.05$), and there was no significant difference between the two groups after treatment ($P > 0.05$). There was no significant difference in level of RF and DKK-1 between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, there were significant differences in CCP, RF, DKK-1 and DAS28-ESR between the treatment group and the control group ($P < 0.05$), and the effect of DAS28-ESR in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combination of traditional Chinese medicine and methotrexate can significantly reduce the expression level of DDK-1 in RA patients, so as to alleviate the damage of synovium erosion. It has more advantages than methotrexate alone, so it is worthy of clinical application.

Keywords: rheumatoid arthritis; dickkopf-1 protein; bone invasion

中药尪痹片已上市销售 30 多年,多个临床试验结果提示,在限定证候的基础上,其改善类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)病情、预防骨破坏的作用可能较甲氨蝶呤片还要有优势^[1-3]。甲氨蝶呤片临床起效较慢,通常需要 8 周左右,因此应用尪痹片可能会更早促进类风湿性关节炎病情的改善。本研究评价尪痹片改善 RA(肝肾不足、风湿阻络证)患者早期的活动性指标、延缓局部与全身骨破坏进展的作用,并探讨了尪痹片减缓 RA 炎症及骨侵蚀、保护关节软骨的部分疗效机理,现报告如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

48 例 RA 患者均来自于 2016 年 5 月至 2016 年 10 月期间在华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科就诊的患者,均符合纳入标准、自愿接受本试验并签署知情同意书。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照 2009 年 ACR/EULAR 制定的 RA 分类标准和评分系统,放射学分期标准采用中华医学会风湿病学分会 2010 年发布的《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[4]。中医辨证参照中药新药治疗痹病的临床研究指导原则^[5]及《中医证候诊断标准》^[6]尪痹的证候分型,制定本诊断标准,具体为肝肾不足、风湿阻络证的诊断标准。主症:1)晨僵;2)关节屈伸不利;3)关节冷痛;4)关节肿胀。次症:1)腰膝酸软;2)天气寒冷加重活动不利;3)肢冷不温;4)面色恍白;5)精神疲惫。凡具备主症 1)2)3)或 1)2)4),并次症 1)2)3)任意一项者,可诊断为肝肾不足、风湿阻络证。

1.3 纳入标准

1)符合西医类风湿性关节炎诊断标准,放射学分

期为 I 或 II 期,发病病程 ≤ 1 年;2) DAS 评分为 2.6~5.1 分(包括 5.1 分);3)符合中医痹证的诊断,中医辨证为肝肾不足、风湿阻络证;4)年龄 18~70 岁,性别不限;5)自愿参加本项临床研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准

1)已使用激素进行治疗且使用剂量 > 10 mg/d,或 4 周内进行过激素剂量调整;2)对甲氨蝶呤片、对乙酰氨基酚片、尪痹片及其组成成分有疑似过敏史或禁忌证者;3)脊柱关节炎及系统性红斑狼疮、干燥综合征、硬皮病等所致关节炎者;4)合并有心、肝、肾、造血系统等重要器官和系统严重原发性疾病者;5)妊娠期、哺乳期、近期准备妊娠或配偶近期准备妊娠者;6)有活动性消化性溃疡者;7)合并有神经、精神疾患而无法合作或不愿合作者;8)近 3 个月内参加过其它临床研究;9)研究者认为不适宜参加该临床研究者。

1.5 受试者提前退出试验标准

1)研究者决定的退出研究,是指已经入选的受试者在研究过程中出现了不宜继续进行研究的情况下,研究者决定该病例退出其研究;研究中受试者出现不能耐受的不良反应、并发症和特殊生理变化;受试者依从性差,用药数量和用药疗程不在 80%~120%之间;受试者非规定范围内合并用药,影响有效性和安全性判定者;破盲或紧急揭盲的病例;申办方统一提供给受试者足够使用 4 周的临时止痛药,若受试者使用了全部的临时止痛药,症状体征仍不能得到缓解或改善,应退出研究,接受其他治疗。2)受试者要求自愿退出。

1.6 方法

1.6.1 试验用药及治疗方法 尪痹片,国药准字 Z20044066,批号 150710;尪痹片模拟剂,批号 150701;甲氨蝶呤片,国药准字 H31020644,批号 036150603;对乙

酰氨基酚片,国药准字 H22026555,批号 150808。上述药物均由辽宁好护士药业(集团)有限责任公司统一提供。所有纳入的 RA 患者采用随机编码表法分组,借助 SAS 统计软件 PROC PLAN 过程语句,给定种子数,产生患者所接受处理(尪痹片组、尪痹片模拟剂组)的随机安排,分为研究组和对照组,每组 24 人,两组患者均给予基础治疗:甲氨蝶呤片(2.5 mg/片),口服,10 mg/次,1 次/周。研究组加用尪痹片(0.5 g/片),口服,4 片/次,3 次/d。对照组加用尪痹片模拟剂(0.5 g/片),口服,4 片/次,3 次/d。上述药物均使用 24 周。临时止痛药:对乙酰氨基酚,口服,一次 1 片(0.5 g/片),1 d 用量不超过 4 片,每周使用不超过 2 d。

1.6.2 临床评价

1)所有患者均记录一般资料,包括性别、年龄、病程等。记录治疗前后患者主要临床症状、体征:(1)关节肿胀数、关节压痛数:分别计算双侧近端指间、掌指、腕、肘、肩、膝关节共 28 个关节中压痛关节、肿胀关节的个数。(2)晨僵时间:直接记录患者晨僵时间。(3)患者对疾病的总体评价:记录患者对最近 7 d RA 病情活动性的评价,由患者本人或在医生帮助下在标识上指出自己目前的疾病控制状态,范围为 0~100 mm。最后由一名副主任医师计算出治疗前后的 DAS28-ESR 评分。

2)使用 Sharp 评分系统^[7]对患者双手 X 线片分别行关节面狭窄及骨侵蚀评分,相加所得即为 Sharp 评分,受试者于治疗前后各评一次。

3)MR 检查:受试者于第 0 和 24 周行双手 MRI 检查。根据 RA 的 MRI 评分系统(RAMRIS),评价骨侵蚀(根据骨侵蚀比例评分 0~10 分,0=无,1=1%~10%,类推)、骨水肿(根据水肿容量评分 0~3 分,0=

无,1=1%~33%,类推),并对 5 个掌指关节区及 3 个腕关节区域(桡尺远侧关节、桡腕关节、腕骨内-腕掌指关节)滑膜炎进行滑膜炎评分(根据增强程度分为 0~3 分,0=无,1=1%~33%,类推)^[8]。

4)实验室检查:受试者分别于第 0 和 24 周时于早晨空腹安静状态下抽取静脉血同时检查 1 次以下项目:血沉(ESR),类风湿因子(RF),C 反应蛋白(CRP),抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体),以上指标均由华中科技大学同济医学院附属协和医院检验科检测。患者循环血 DDK-1 测定采用 ELISA 法,由华中科技大学同济医学院附属协和医院骨代谢实验室(国家中医药管理局三级实验室)检测。

1.7 统计学方法

本统计由北京岐黄药品临床研究中心完成,采用 SPSS21.0 统计软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用率或构成比表示。计量资料符合正态分布者,治疗前后组内及组间比较采用 t 检验,不符合正态分布者用非参数检验;计数资料、疗效比较、等级资料采用卡方(χ^2)检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验完成情况

在研究进行过程中两组共有 6 例患者未完成试验,其中治疗组 4 例,因不良反应要求退出 1 例,失访 3 例;对照组 2 例,因不良反应要求退出 1 例,失访 1 例。最后完成 42 例临床观察。

2.2 两组患者一般资料比较

两组患者性别、双手 X 线片分期比较采用 χ^2 检验,年龄、病程比较采用 t 检验,两组患者性别、年龄、病程及双手 X 线片分期差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者基线期一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(男/女)	年龄/岁	病程/月	双手 X 线片分期/例	
				I 期	II 期
治疗组	24(2/22)	55.50±10.94	9.50±8.04	17	7
对照组	24(1/23)	51.48±10.71	5.88±4.57	18	6
统计检验量	$\chi^2=0.356$	$t=1.286$	$t=1.918$	$\chi^2=0.106$	
P	0.551	0.205	0.063	0.745	

2.3 治疗前后检查指标及评分的比较

治疗前两组患者的 ESR,CRP,CCP,RF,DDK-1,DSA28-ESR,Sharp 评分、MRI 骨侵蚀评分、骨髓水肿评分及滑膜炎评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组治疗后 ESR,CRP,CCP,RF,DDK-1,DSA28-ESR,MRI 滑膜炎评分均较治疗前明显下降($P < 0.05$),对照组治疗后 ESR,CRP,CCP,DSA28-ESR,MRI 滑膜炎评分均

较治疗前明显下降($P < 0.05$)。两组治疗后 Sharp 评分、MRI 骨侵蚀评分及骨髓水肿评分较治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后组间比较差异也无统计学意义($P > 0.05$)。对照组治疗后 RF 及 DKK-1 较治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后治疗组 CCP,RF,DDK-1 及 DSA28-ESR 与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),结果见表 2-3。

表 2 两组治疗前后主要实验室指标及评分比较(±s)

组别	例数	ESR/(mm·h ⁻¹)		CRP/(mg·L ⁻¹)		CCP/(RU·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	24/20	32.72±27.24	11.25±9.83 ¹⁾	19.67±16.66	9.69±7.86 ¹⁾	47.52±24.68	19.23±12.64 ¹⁾
对照组	24/22	31.78±25.68	14.05±13.38 ¹⁾	20.78±13.93	10.23±7.21 ¹⁾	53.81±23.16	31.18±14.27 ¹⁾
<i>t</i>		0.115	0.778	0.235	0.232	0.852	2.861
<i>P</i>		0.909	0.441	0.815	0.818	0.399	0.007

组别	例数	RF/(IU·mL ⁻¹)		DKK-1/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	24/20	242.49±161.31	121.19±92.59 ¹⁾	54.29±10.54	42.38±13.12 ¹⁾
对照组	24/22	229.16±155.27	184.00±102.78 ¹⁾	55.12±11.13	52.18±10.92
<i>t</i>		0.266	2.073	0.248	2.640
<i>P</i>		0.791	0.045	0.806	0.012

注:1)与同组治疗前比较,*P*<0.05。

表 3 两组治疗前后主要实验室指标及评分比较(±s)

组别	例数	DSA28-ESR 评分		Sharp 评分		MRI 骨侵蚀评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	24/20	5.86±2.86	3.01±1.79 ¹⁾	77.88±59.03	69.13±50.93	5.30±2.84	5.76±2.79
对照组	24/22	5.91±2.91	4.28±2.03 ¹⁾	76.09±54.93	68.33±48.76	5.00±2.00	6.33±3.22
<i>t</i>		0.056	2.141	0.102	0.052	0.399	0.610
<i>P</i>		0.956	0.038	0.919	0.959	0.692	0.545

组别	例数	骨髓水肿评分		滑膜炎评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	24/20	4.46±2.00	4.29±2.24	8.52±6.23	4.40±2.78 ¹⁾
对照组	24/22	4.41±3.02	4.18±2.13	8.65±6.51	4.49±2.82 ¹⁾
<i>t</i>		0.288	0.163	0.066	0.104
<i>P</i>		0.775	0.871	0.948	0.918

注:1)与同组治疗前比较,*P*<0.05。

2.4 ΔDAS28-ESR 疗效比较

治疗后两组 ΔDAS28-ESR 疗效比较,经 CMH 卡

方分析,两组差异有统计学意义(*P*<0.001)。治疗组 ΔDAS28-ESR 疗效优于对照组。统计结果见表 4。

表 4 治疗后两组 ΔDAS28-ESR 疗效比较[例(%)]

组别	例数	良好反应	中等反应	无反应	χ^2	<i>P</i>
治疗组	20	6(30.00%)	12(55.00%)	2(6.00%)	42.00	<0.001
对照组	22	3(13.64%)	9(45.45%)	10(40.91%)		

3 讨论

RA 是一种以侵蚀性关节炎为主要表现的自身免疫病,影响我国约 0.2%~0.4% 的人口,中老年女性易发,男女患病比例约为 1:3。本病以双手及腕关节等小关节受累为主的对称性、持续性、进行性的多关节炎为主要表现,以关节滑膜慢性炎症、血管翳形成为基本病理特征,并出现关节骨与软骨的进行性破坏,最终导致关节畸形和功能丧失,严重影响患者的生存质量。骨侵蚀在 RA 的发生和发展中占有重要地位,在 RA 发病的早期甚至数周内,即可检测到骨侵蚀。若 RA 患者骨侵蚀破坏严重,骨的密度降低、脆性增加,会显著增加患者骨折的风险。RA 骨破坏的作用机制非常复杂,至今仍未能完全阐明。自身抗体、HLA-DRB 共同表位、持续的滑膜炎反应都是关节骨质破坏进展的风险因素,但以上并不能完全解释 RA 骨侵蚀进展

的原因^[9]。临床上经常可见患者 RA 炎症指标及疼痛症状等控制稳定,但关节骨侵蚀及关节变形仍继续发展的现象^[10]。临床上运用 MRI 判断患者骨侵蚀较 X 线敏感,但费用也昂贵。因此,临床亟需更加经济、敏感、准确、方便、定量反映及预测 RA 骨与关节破坏的指标。近年来,Dickkopf-1 蛋白(DKK-1)应用于评价 RA 患者关节骨侵蚀的作用成为研究热点,有研究显示血清 DKK-1 水平与 RA 患者的病程、患者的炎症指标,如血沉(ESR)和 C 反应蛋白(CRP)呈正相关,且与 DAS28-ESR 有正相关趋势,提示检测外周血 DKK-1 水平与 RA 患者病情活动性之间存在显著相关性^[11]。基于上述缘由,有研究者建议增加检测 RA 患者外周血 DKK-1 水平作为其病情及预后评估、治疗方案的有效性手段^[11]。

已有研究证实,DKK-1 的过表达与 RA 的骨侵蚀

密切相关, DKK-1 可促进软骨和滑膜成纤维细胞的降解活性, 导致滑膜血管和软骨破坏。近年来研究发现, RA 患者外周血的 DKK-1 水平与病情活动性及骨破坏密切相关。Diarra 等^[12]研究发现, 活动期 RA 患者血清 DKK-1 水平明显升高, 且与 RA 病情活动度密切相关, 使用 DKK-1 中和抗体阻断 DKK-1 可使小鼠模型 RA 的骨破坏模式发生逆转, 从而保护关节结构。Wang 等^[13]研究显示, 血清 DKK-1 水平与 RA 炎症及骨侵蚀相关, 使用 TNF- α 抑制剂治疗的 RA 患者血清 DKK-1 水平明显下降。此外, 来自美国的一项多中心队列研究表明, 早期 RA 患者基线期骨侵蚀组的血清 DKK-1 明显高于非侵蚀组, 是基线期结构严重程度的一个标志物, 对 RA 患者随访 2 年后发现, 基线期增高 DKK-1 的患者有着更严重的影像学进展, 提示 DKK-1 是结构进展的预测因素^[14]。这些研究均提示 DKK-1 是参与 RA 患者骨破坏的重要分子, 阻断 DKK-1 的表达可使关节炎患者骨破坏得以修复。

中药尪痹片是治疗 RA 的名优中成药, 由地黄、熟地黄、续断、附子(黑顺片)、独活、骨碎补等 17 味药组成, 具有补肝肾、强筋骨、祛风湿、通经络的功效。用于肝肾不足、风湿阻络所致的尪痹, 是国家基本药物目录中扶正祛湿类唯一中药片剂, 该药由国医泰斗焦树德先生研制, 具有自主知识产权。本研究证实对 RA 患者单独使用甲氨蝶呤片治疗 24 周后, 患者 DAS28-ESR 评分、MRI 关节滑膜炎评分、血清 ESR、CRP、抗 CCP 抗体较治疗前好转, 但 DAS28-ESR 评分、血清 RF 及抗 CCP 抗体水平改善情况明显弱于联合中药尪痹片。且 RA 患者用尪痹片联合甲氨蝶呤片治疗后, DKK-1 的表达水平明显下降, 单独使用甲氨蝶呤片无此效果, 这也表明尪痹片减缓 RA 炎症及关节滑膜侵蚀, 保护关节软骨及骨组织的部分疗效机理是抑制了 RA 患者 DKK-1 表达水平。但本试验结果显示治疗组及对照组 Sharp 评分、MRI 骨侵蚀评分及骨髓水肿评分较治疗前差异无统计学意义, 治疗后组间比较差异也无统计学意义, 究其原因可能与治疗的疗程仍太短、病例数太少有关, 如有条件将来可在研究中延长疗程, 增加样本量再行探讨。

参考文献

[1] 樊帆. 尪痹片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床观

察[J]. 中国民间疗法, 2019, 27(1): 64-65.

- [2] 张徐明. 尪痹片联合甲氨蝶呤、来氟米特治疗类风湿关节炎 17 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(1): 90-91.
- [3] 李绍华. 尪痹片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(2): 297-298.
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [6] 国家中医药管理局发布中华人民共和国中医药行业标准:《中医病证诊断疗效标准》[J]. 中医药管理杂志, 1994(6): 2.
- [7] VAN LEENEN D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method[J]. The Journal of Rheumatol, 2000, 27(1): 261-263.
- [8] STEWART C N, PETERFY C, O'CONNOR P, et al. OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. exercise 3: an international multicenter reliability study using the RA-MRI score[J]. Journal of Rheumatology, 2003, 30(6): 1366-1375.
- [9] 李鹏花. DKK-1 在活动期类风湿关节炎中的相关性研究[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(2): 232-234.
- [10] 孙安民, 王伟. 类风湿关节炎与 Dickkopf-1 蛋白相关性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(4): 513-515.
- [11] 马晓旭, 李春, 左瑜, 等. Dickkopf-1 与抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 在类风湿关节炎骨破坏中的意义[J]. 中日友好医院学报, 2014, 28(3): 134-138.
- [12] DIARRA D, STOLINA M, POLZER K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling[J]. Nature Medicine, 2007, 13(2): 156-163.
- [13] LIU Y Y, LONG L, WANG S Y, et al. Circulating Dickkopf-1 and osteoprotegerin in patients with early and longstanding rheumatoid arthritis [J]. Chinese Medical Journal, 2010, 123(11): 1407-1412.
- [14] ROSSINI M, VIAPIANA O, ADAMI S, et al. In patients with rheumatoid arthritis, Dickkopf-1 serum levels are correlated with parathyroid hormone, bone erosions and bone mineral density[J]. Clinical & Experimental Rheumatology, 2015, 33(1): 77-83.

(收稿日期: 2020-01-09)