

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.02.004

25(OH)D、D-D 和 FDP 对类风湿关节炎活动度的鉴别诊断价值^{*}马继登^{1,2}, 吕艳琛², 李子安^{1△}, 阿祥仁¹, 周健武¹, 曹春花¹, 周 丹¹, 程 鹏¹, 杨博杰²

1. 青海省人民医院医学检验科, 青海西宁 810007; 2. 青海大学, 青海西宁 810001

摘要:目的 探讨 25 羟基维生素 D[25(OH)D]、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白降解产物(FDP)对类风湿关节炎(RA)活动度的鉴别诊断价值。方法 选取 2022 年 9 月至 2023 年 2 月在青海省人民医院就诊的 101 例活动期 RA 患者作为 RA 活动组(RAA 组), 79 例缓解期 RA 患者作为 RA 缓解组(RAR 组), 90 例其他自身免疫性疾病(OA)患者作为 OA 组, 90 例健康体检者作为 HC 组。检测所有研究对象空腹外周血 25(OH)D、D-D、FDP、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)水平; 采用 Spearman 相关评价 D-D、FDP、抗环瓜氨酸肽抗体、ESR、RF、CRP、28 关节活动度评分与 25(OH)D 的相关性; 采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各项指标单独及联合检测对 RA 活动度的鉴别诊断价值。结果 RAA 组与 RAR 组、OA 组和 HC 组 25(OH)D、D-D、FDP 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), RAR 组与 HC 组 25(OH)D 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); OA 组与 HC 组 D-D 和 FDP 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。25(OH)D 与 7 项指标均呈负相关($P < 0.05$), 但相关性均较弱。ROC 曲线分析结果显示, 当 25(OH)D 最佳截断值为 16.41 U/mL 时 AUC 为 0.708, 灵敏度为 82.2%, 特异度为 60.8%; 当 D-D 最佳截断值为 1.90 U/mL 时 AUC 为 0.670, 灵敏度为 90.1%, 特异度为 46.8%; 当 FDP 最佳截断值为 6.10 U/mL 时 AUC 为 0.665, 灵敏度为 88.1%, 特异度为 44.3%; ESR、CRP、D-D、FDP 与 25(OH)D 联合检测的 AUC 为 0.959。结论 血清 25(OH)D、FDP 和 D-D 对 RA 疾病活动度有一定的鉴别诊断价值。ESR、CRP、D-D、FDP 与 25(OH)D 联合检测时鉴别诊断价值更高。

关键词: 类风湿关节炎; 25 羟基维生素 D; D-二聚体; 纤维蛋白降解产物; 疾病活动度**中图法分类号:** R593.22**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2024)02-0161-05**The value of 25 (OH) D, D-D and FDP in the differentiation of rheumatoid arthritis activity^{*}**MA Jideng^{1,2}, LYU Yanke², LI Zian^{1△}, A Xiangren¹, ZHOU Jianwu¹, CAO Chunhua¹, ZHOU Dan¹,
CHENG Peng¹, YANG Bojie²

1. Department of Medical Laboratory, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810007, China; 2. Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of 25-hydroxyvitamin D[25 (OH) D], D-dimer (D-D) and fibrin degradation products (FDP) in the differential diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) activity. **Methods** A total of 101 patients with active RA in Qinghai Provincial People's Hospital from September 2022 to February 2023 were selected as RA activity group (RAA group), 79 patients with RA in remission were selected as RA remission group (RAR group), and 90 patients with other autoimmune diseases during the same period were selected as OA group, and 90 healthy subjects were selected as HC group. The levels of 25 (OH) D, D-D, FDP, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and rheumatoid factor (RF) in fasting peripheral blood were detected. Spearman correlation was used to evaluate D-D, FDP, anti-cyclic citrullinated antibody, ESR, RF, CRP, DAS28 scores and 25 (OH) D levels. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the differential diagnostic value of each index alone and combined detection for RA activity. **Results** The levels of 25 (OH) D, D-D and FDP in RAA group were significantly different from those in RAR group, OA group and HC group ($P < 0.05$). The 25 (OH) D level in RAR group was significantly different from that in HC group ($P < 0.05$). There were significant differences in D-D and FDP levels between the OA group and the HC group ($P < 0.05$), and the 25 (OH) D was negatively correlated with the 7 indexes ($P < 0.05$), but the correlation was weak. ROC curve analysis showed that when the best cut-off value of 25 (OH) D was 16.41 U/mL, the AUC was 0.708, the sensitivity was 82.2%, and the

^{*} 基金项目: 青海省卫生健康系统重点课题(2021-wjzdx-25); 青海省“昆仑英才·高端创新创业人才”计划[青人才字(2021)13号]。

作者简介: 马继登, 女, 主管技师, 主要从事自身免疫性疾病诊断相关研究。△ 通信作者, E-mail: 1099652775@qq.com。

specificity was 60.8%. When the optimal cut-off value of D-D was 1.90 U/mL, the AUC was 0.670, the sensitivity was 90.1%, and the specificity was 46.8%. When the optimal cut-off value of FDP was 6.10 U/mL, the AUC was 0.665, the sensitivity was 88.1%, and the specificity was 44.3%. The AUC of the combined detection of ESR, CRP, D-D, FDP and 25(OH)D was 0.959. **Conclusion** The serum levels of 25(OH)D, FDP and D-D have certain value in the differential diagnosis of RA disease activity, and the differential diagnostic value of ESR, CRP, D-D, FDP and 25(OH)D is higher.

Key words: rheumatoid arthritis; 25-hydroxyvitamin D; D-dimer; fibrin degradation products; disease activity

类风湿关节炎(RA)是一种常见的侵蚀多关节的慢性自身免疫性疾病,严重者会导致关节畸形及功能障碍^[1]。RA活动期时会对人体关节产生不可逆的影响,故及时评估和监测病情对RA患者的治疗和预后具有重要作用^[2]。临床常用28关节活动度(DAS28)评分判断RA患者活动度,但此方法因计数28个关节和计算评分较复杂,其实用性有限。而C反应蛋白(CRP)及红细胞沉降率(ESR)为非特异性炎症反应指标,在评价关节破坏和活动性方面价值也有限。故筛选出一些实验室指标直接判断RA患者活动度对提高医生的工作效率和早期治疗意义重大。RA患者常伴有血清25羟基维生素D[25(OH)D]水平降低,有研究表明,其水平与RA患者病情活动度、严重程度、自身抗体状态及治疗后病情缓解程度均密切相关^[3-4]。RA患者关节腔有大量纤维蛋白沉积,会出现纤维蛋白降解产物(FDP)及D-二聚体(D-D)水平升高^[5]。有研究表明,D-D和FDP水平升高与疾病活动度相关^[6],但关于这方面的研究较少见,且纳入的临床病例也较少,还需要更多的研究证实。本研究通过病例对照研究的方法检测FDP、D-D和25(OH)D水平,旨在探讨这3项指标对RA患者活动度的鉴别诊断价值,以期在不额外增加患者负担的基础上,为临床准确评估RA患者活动度提供一定参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年9月至2023年2月在青海省人民医院确诊的180例RA患者标本,将其中101例DAS28评分 ≥ 3.2 分的RA患者纳入RA活动组(RAA组),男24例,女77例;平均年龄(53.15 ± 12.22)岁;平均DAS28评分(3.9 ± 1.3)分, > 5.1 分21例, $> 3.2 \sim 5.1$ 分47例, $2.6 \sim 3.2$ 分33例。将79例DAS28评分 ≤ 2.6 分的RA患者作为RA缓解组(RAR组),男18例,女61例;平均年龄(49.01 ± 12.87)岁;平均DAS28评分(1.8 ± 0.9)分。另选取同期90例其他自身免疫性疾病(OA)患者作为OA组,包括40例系统性红斑狼疮,27例干燥综合征,23例自身免疫性肝病;男21例,女69例;平均年龄(52.24 ± 13.75)岁。选取同期90例健康体检者作为HC组,男20例,女70例;平均年龄(50.49 ± 10.94)岁。各组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计

学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)RA组符合RA诊断标准^[7],OA组为临床确诊患者,不伴RA;(2)既往均未补充25(OH)D;(3)年龄 > 18 岁;(4)无营养不良等严重并发症。排除标准:(1)3个月内使用影响骨代谢的药物(如糖皮质激素、二磷酸盐和钙剂)者;(2)伴有内分泌系统疾病(如甲状腺、甲状旁腺疾病)、严重肝肾功能损害及恶性肿瘤患者;(3)长期服用雌激素或雄激素者;(4)RA组和OA组均排除重叠综合征患者;(5)有长期酗酒史或吸收不良综合征者;(6)哺乳期或妊娠期女性;(7)临床资料不完整者。本研究已通过中国人类遗传资源采集审核批准(2021SQJC3989)和青海省人民医院医学伦理委员会审核批准(2021-22)。本研究知情同意豁免。

1.2 仪器与试剂 采用罗氏e602全自动免疫分析仪检测25(OH)D水平,试剂和质控品、校准品均采用罗氏生物科技股份有限公司配套试剂;采用贝克曼AU5800全自动生化分析仪检测D-D和FDP水平,试剂购自积水医疗科技有限公司;抗环瓜氨酸肽抗体(CCP抗体)试剂和仪器均购自雅培生物科技有限公司;ESR仪器和试剂均购自希森美康生物科技有限公司;抗角蛋白抗体(AKA)、抗核因子抗体(APF)试剂和仪器均购自欧蒙医学诊断(中国)有限公司。

1.3 方法 所有研究对象空腹8h以上采集3mL肘静脉血离心后采用1.5mL EP管分装,对RAA组、RAR组、OA组和HC组血清进行25(OH)D、D-D、FDP、抗CCP抗体、AKA、APF、类风湿因子(RF)、CRP水平检测。

1.4 统计学处理 采用SPSS21.0统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Spearman相关对25(OH)D与D-D、FDP、抗CCP抗体、ESR、RF、CRP和DAS28评分进行相关性分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各项指标单独及联合检测对RA活动度的鉴别诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组RA相关指标水平比较 RAA组与RAR

组、OA 组和 HC 组 25(OH)D、D-D 和 FDP 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);RAR 组与 HC 组 25(OH)D 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);OA 组与 HC 组 D-D 和 FDP 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 相关性分析 25(OH)D 与 D-D、FDP、抗 CCP 抗体、ESR、RF、CRP 和 DAS28 评分均呈负相关($r=-0.171$ 、 -0.172 、 -0.327 、 -0.429 、 -0.361 、 -0.394 、 -0.498 , $P<0.05$),但相关性均较弱。

2.3 各项指标对 RA 活动度的鉴别诊断价值 选择 RAA 组与 RAR 组之间差异有统计学意义的指标进行 ROC 曲线分析,分析各项指标对 RA 活动度的鉴别诊断价值,结果显示,当 25(OH)D 的最佳截断值为 16.41 U/mL 时 AUC 为 0.708,灵敏度为 82.2%,特异度为 60.8%;当 D-D 的最佳截断值为 1.90 U/mL 时 AUC 为 0.670,灵敏度为 90.1%,特异度为 46.8%;当 FDP 的最佳截断值为 6.10 U/mL 时 AUC 为 0.665,灵敏度为 88.1%,特异度为 44.3%。对鉴别 RA 活动度较好的指标依次为 $ESR>CRP>25$

(OH)D>D-D>FDP>RF。见表 2、图 1、图 2。

2.4 RA 活动度相关指标联合检测的鉴别诊断价值 RA 活动度相关指标联合检测的 ROC 曲线分析结果显示,ESR+CRP+D-D+FDP+25(OH)D 检测时鉴别诊断价值更高。见表 3。

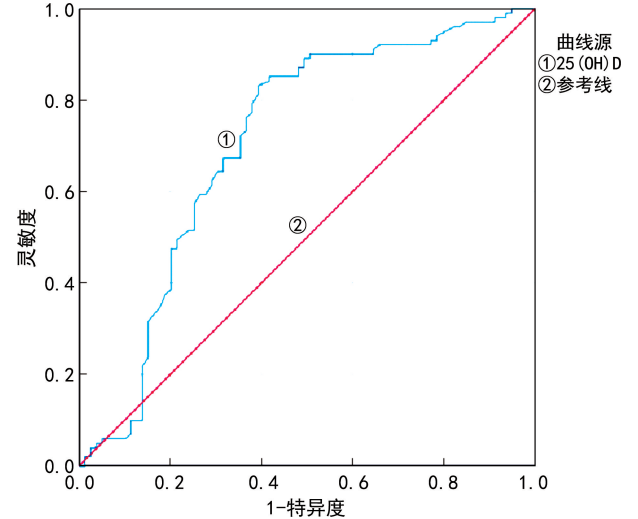


图 1 25(OH)D 鉴别 RA 活动度的 ROC 曲线

表 1 各组 RA 相关指标水平比较[M(P₂₅,P₇₅)或%]

组别	n	25(OH)D(ng/mL)	D-D(μg/mL)	FDP(μg/mL)	AKA(%)	APF(%)
RAA 组	101	12.36(10.27,15.62)* [#] △	4.20(2.39,6.78)* [#] △	9.16(6.72,15.15)* [#] △	92.1 [#] △	95.1 [#] △
RAR 组	79	18.36(12.55,23.16)△	1.71(1.16,2.95)	5.54(3.87,8.72)	89.8 [#] △	89.8 [#] △
OA 组	90	20.73(18.58,24.70)	2.40(2.16,3.15)△	8.21(6.14,11.61)△	1.1	3.3
HC 组	90	24.62(20.15,28.76)	1.42(1.12,2.53)	3.95(2.07,6.14)	0.0	0.0
χ ² /H		64.270	12.425	14.341	272.729	300.447
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组别	n	抗 CCP 抗体(U/mL)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	RF(IU/mL)
RAA 组	101	236.60(75.31,677.50)* [#] △	48.00(30.00,74.00) [#] △	33.30(10.42,76.79)* [#] △	117.60(61.00,161.05)* [#] △
RAR 组	79	212.90(99.30,416.20) [#] △	11.00(6.00,15.00) [#]	3.21(1.67,10.84)△	92.70(48.10,123.05) [#] △
OA 组	90	9.35(6.50,11.00)*	14.00(5.00,35.00)△	4.58(1.52,20.40)△	9.60(5.60,22.33)
HC 组	90	1.80(0.93,4.13)	7.00(2.00,12.30)	1.80(0.94,4.33)	9.00(6.08,12.40)
χ ² /H		64.996	98.122	46.954	89.382
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与 RAR 组比较,* $P<0.05$;与 OA 组比较,[#] $P<0.05$;与 HC 组比较,△ $P<0.05$ 。

表 2 7 项指标对 RA 活动度的鉴别诊断价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
25(OH)D	16.41 U/mL	0.708(0.627~0.789)	82.2	60.8	0.440	<0.01
D-D	1.90 U/mL	0.670(0.585~0.754)	90.1	46.8	0.369	<0.01
FDP	6.10 U/mL	0.665(0.571~0.738)	88.1	44.3	0.324	0.001
抗 CCP 抗体	826.45 U/mL	0.553(0.469~0.637)	20.8	97.5	0.183	0.221
RF	125.90 IU/mL	0.606(0.524~0.688)	46.5	79.7	0.262	0.015
CRP	16.72 mg/L	0.848(0.792~0.904)	67.3	92.4	0.597	<0.01
ESR	27.50 mm/h	0.943(0.911~0.976)	80.2	96.2	0.764	<0.01

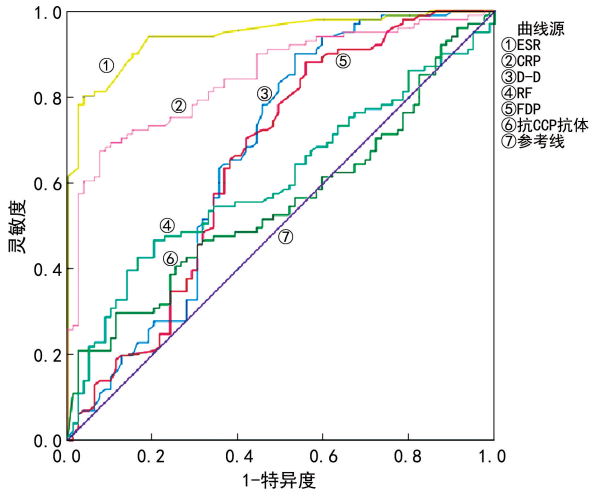


图 2 6 项指标鉴别 RA 活动度的 ROC 曲线

表 3 各项指标不同联合检测组合对 RA 活动度的鉴别诊断价值

指标	AUC(95%CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P
D-D+FDP	0.682(0.599~0.766)	90.3	48.2	<0.05
D-D+25(OH)D	0.714(0.635~0.793)	91.6	57.2	<0.05
FDP+25(OH)D	0.700(0.619~0.782)	90.9	55.7	<0.05
D-D+FDP+25(OH)D	0.715(0.636~0.794)	91.7	58.4	<0.05
ESR+CRP	0.958(0.929~0.986)	81.2	97.4	<0.05
ESR+CRP+D-D	0.958(0.929~0.986)	81.2	97.4	<0.05
ESR+CRP+FDP	0.958(0.930~0.986)	83.1	97.6	<0.05
ESR+CRP+FDP+D-D	0.958(0.930~0.986)	83.1	97.6	<0.05
ESR+CRP+25(OH)D	0.958(0.931~0.986)	84.0	97.7	<0.05
ESR+CRP+D-D+FDP+25(OH)D	0.959(0.931~0.986)	84.2	98.0	<0.05

3 讨 论

FDP 和 D-D 是活化纤维蛋白溶解系统的产物，是反映凝血系统激活的最常用指标^[8]，常用于监测静脉血栓栓塞和术前凝血功能。FDP 和 D-D 水平在系统性炎症和感染时会升高^[9]。本研究发现，RA 患者活动期 FDP 和 D-D 水平均明显高于缓解期，与 TURK 等^[10]的研究中提到凝血功能异常与炎症反应密切相关、FDP 和 D-D 可能是快速评估 RA 活动度的指标的假设一致。此外，XUE 等^[11]的研究也提到，RA 患者 FDP 和 D-D 水平比健康者高，与疾病活动度呈正相关。D-D 和 FDP 水平升高的可能机制为 RA 患者关节的局部炎症反应使纤维蛋白原渗入关节腔并沉积在滑膜表面，纤维蛋白溶解系统的继发性激活导致 FDP 和 D-D 水平升高^[12]。本研究发现，FDP 和 D-D 对鉴别 RA 活动度的灵敏度高，但特异度较低，且 D-D 的灵敏度和特异度均高于 FDP，单独检测时其总体 RA 活动度鉴别诊断价值有限，但可以与其他指标联合检测。FDP 和 D-D 为临床常用监测纤溶状况

的指标，但未辅助临床判断 RA 的活动度，现将旧指标新用，既可以提高对 RA 活动度的鉴别能力，又不需要额外增加患者的医疗费用，为现在提倡的 RA 个性化精准诊断提供了方向。

维生素 D 是一种类固醇类物质，在肝脏通过羟基化转化成 25(OH)D，血清 25(OH)D 水平是反映人体维生素 D 水平的最佳指标^[13]。维生素 D 影响钙的平衡和骨的代谢，在人类健康中的作用广泛^[14]。维生素 D 的受体存在于各种组织中，包括巨噬细胞、树突状细胞和免疫系统的 T 淋巴细胞^[15]。在自身免疫性疾病，如 RA、系统性红斑狼疮、结缔组织病中起到一定的作用。有研究发现，RA 患者普遍出现 25(OH)D 缺乏的现象^[4]。RA 患者普遍存在 25(OH)D 缺乏，且 25(OH)D 水平与 RA 活动度呈反比^[16-17]。本研究结果显示，RA 患者 25(OH)D 水平明显低于 HC 组，RAA 组比 RAR 组 25(OH)D 水平更低，与上述研究结果一致。本研究 ROC 曲线分析结果显示，25(OH)D 是较好的鉴别 RA 活动度的实验室指标，其灵敏度较高，但特异度较低，其特异度较低的可能原因是在骨关节炎和多关节炎等骨质破坏疾病中 25(OH)D 水平均会降低，其水平主要受钙、磷和甲状旁腺激素水平的影响。有研究发现，25(OH)D 与 RA 的发病机制有关，其缺乏会导致炎症反应加重^[18]。而给 RA 等自身免疫性疾病患者补充 25(OH)D 可以预防或避免疾病的发展、减轻关节疼痛等^[19]。因维生素 D 是抑制胸腺基质树突状细胞分化成熟的主要因子，可以抑制树突状细胞诱导 T 淋巴细胞增殖，维生素 D 还可以抑制 T/B 淋巴细胞的增殖分化，减少免疫球蛋白分泌，同时促进 Th2 和 Treg 细胞增殖，抑制白细胞介素(IL)-2、IL-17、 γ 干扰素等合成，促进 IL-4、IL-10 等分泌，从而延缓 RA 发展^[20]。RA 患者可能需要常规筛查 25(OH)D₃ 水平，不足时应及时补充，以改善疾病结局。

目前，血清 25(OH)D 判定标准，充足： ≥ 30 ng/mL；不足： <30 ng/mL；缺乏： <20 ng/mL；严重缺乏： <10 ng/mL^[21]。本研究结果显示，RA 患者 25(OH)D 水平处于缺乏或严重缺乏状态，OA 患者和健康者也处于不足状态，总体水平明显低于国内其他地区，与青海省其他研究结果一致^[22-23]。高海拔地区普遍有维生素 D 缺乏现象，而且女性患者 25(OH)D 水平较男性患者更低，其原因可能是：(1)由于在高海拔缺氧状态下，机体骨形成减少，易引起骨量丢失，虽然高紫外线的日光照射可促进 25(OH)D 生成，对骨量丢失具有一定的弥补作用，但总体水平仍无法达到正常^[22]；(2)维生素 D 摄入不足、因天气寒冷在室内时间较多而缺少日晒等^[19]。本研究的局限性：(1)本研究 RA 活动度 DAS28 评分数据来自青海省人民医院电子病历系统，在病史采集与记载中可能出现信息偏差；(2)本研究为单中心研究，患者数量较少，可能

存在选择偏倚。

综上所述,血清 25(OH)D、FDP 和 D-D 水平对 RA 疾病活动度有一定的鉴别诊断价值。ESR、CRP、D-D、FDP 与 25(OH)D 联合检测时鉴别诊断价值更高。

参考文献

[1] SPARKS J A. Rheumatoid arthritis[J]. Ann Intern Med, 2019,170(1):1-16.

[2] CUSH J J. Rheumatoid arthritis: early diagnosis and treatment[J]. Med Clin North Am, 2021,105(2):355-365.

[3] JEFFERY L E, RAZA K, HEWISON M. Vitamin D in rheumatoid arthritis-towards clinical application[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016,12(4):201-210.

[4] CHAROENNGAM N. Vitamin D and rheumatic diseases: a review of clinical evidence[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19):63-65.

[5] 杨君,班允清,吴新春,等. 类风湿性关节炎活动性病变 MRI 征象及其与 FIB、FDP、D-D 的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2022,22(15):2913-2917.

[6] 吴茜,孙英焕,刘芳,等. 25-羟维生素 D3、D-二聚体与类风湿性关节炎疾病活动的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2017,21(5):825-828.

[7] MJAAVATTEN M D, BYKERK V P. Early rheumatoid arthritis: the performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for diagnosing RA[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2013,27(4):451-466.

[8] MORI S, SOEJIMA H, HOKAMAKI J, et al. Clinical disease activity is a major determinant of plasma D-dimer elevation in outpatients with rheumatoid arthritis: A hospital-based cross-sectional study [J]. Mod Rheumatol, 2023,2(5):911-914.

[9] TAN L, WANG Q, ZENG T, et al. Clinical significance of detecting HLA-DR, 14-3-3eta protein and d-dimer in the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Biomark Med, 2018, 12(7):697-705.

[10] TURK S M, CANSU D U, TEKE H U, et al. Can we predict thrombotic tendency in rheumatoid arthritis? a thromboelastographic analysis (with ROTEM) [J]. Clin Rheumatol, 2018,37(9):2341-2349.

[11] XUE L, TAO L, LI X, et al. Plasma fibrinogen, D-dimer, and fibrin degradation product as biomarkers of rheuma-

toid arthritis[J]. Sci Rep, 2021,11(1):16903.

[12] QIANG F, XU H, SHENG J. Relationship between plasma fibrinogen degradation products (FDP) and D-dimer levels and disease activity in rheumatoid arthritis: a STROBE compliant article [J]. Medicine (Baltimore), 2022,101(36):e30455.

[13] HARRISON S R, LI D, JEFFERY L E, et al. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis[J]. Calcif Tissue Int, 2020,106(1):58-75.

[14] CHAROENNGAM N, HOLICK M F. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease[J]. Nutrients, 2020,12(7):41-47.

[15] FLETCHER J, BISHOP E L, HARRISON S R, et al. Autoimmune disease and interconnections with vitamin D [J]. Endocr Connect, 2022,11(3):35-40.

[16] LEE Y H, BAE S C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a Meta-analysis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(5):827-833.

[17] LIN J, LIU J, DAVIES M L, et al. Serum vitamin D level and rheumatoid arthritis disease activity: review and Meta-analysis[J]. PLoS One, 2016,11(1):e146351.

[18] BELLAN M, SAINAGHI P P, PIRISI M. Role of vitamin D in rheumatoid arthritis[J]. Adv Exp Med Biol, 2017,99(6):155-168.

[19] CUTOLO M, SOLDANO S, SULLI A, et al. Influence of seasonal vitamin D changes on clinical manifestations of rheumatoid arthritis and systemic sclerosis[J]. Front Immunol, 2021,12:683665.

[20] ASLAM M M, JOHN P, BHATTI A, et al. Vitamin D as a principal factor in mediating rheumatoid arthritis-derived immune response[J]. Biomed Res Int, 2019,2019:3494937.

[21] SUKHARANI N, DEV K, RAHUL F, et al. Association between rheumatoid arthritis and serum vitamin D levels [J]. Cureus, 2021,13(9):e18255.

[22] 哈海枫,严鹏仲. 高原人群维生素 D 水平的影响因素分析 [J]. 医学信息, 2022,35(12):126-129.

[23] 刘兰民,麻国芳,张晓娜,等. 西宁地区成人血清 25-羟基维生素 D 参考区间的初步调查[J]. 国际检验医学杂志, 2019,40(11):1391-1393.

(收稿日期:2023-05-06 修回日期:2023-10-08)

(上接第 160 页)

[11] 吴庭,孙弦,刘睿,等. 玄参提取物抑制 UVB 诱导的角质形成细胞光损伤及其机制研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(3):585-588.

[12] 张娜,唐富天. 枸杞多糖对糖尿病肾损伤的保护作用和机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021,26(11):1237-1243.

[13] KIM Y H, OH T W, PARK E, et al. Anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of acer palmatum thumb. extract, KI-

OM-2015EW, in a hyperosmolar-stress-induced in vitro dry eye model[J]. Nutrients, 2018,10(3):282-295.

[14] BŁOCHOWIAK K J, OLEWICZ-GAWLIK A, TRZYMULSKA D, et al. Serum ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin levels in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome[J]. Adv Clin Exp Med, 2017,26(5):835-842.

(收稿日期:2023-03-15 修回日期:2023-11-03)