

文章编号 1006-8147(2022)01-0095-05

论著

类风湿关节炎患者血清 14-3-3 η 蛋白水平及临床检测价值的初步研究

王伟远^{1,2}, 刘丹丹¹, 张蓓¹, 蔡悦³, 薄娜娜², 雷洁², 李会强¹

(1.天津医科大学医学检验学院,天津 300203;2.天津中医药大学第一附属医院检验科,天津 300193;3.天津中医药大学第一附属医院风湿免疫科,天津 300193)

摘要 目的:定量测定类风湿关节炎(RA)患者血清 14-3-3 η 蛋白表达水平并探讨其临床检测价值。方法:收集 2020 年 5 月—2020 年 12 月在天津中医药大学第一附属医院就诊的 136 例 RA 患者(RA 组)、65 例非 RA 关节病变患者(疾病对照组)及同期 36 名健康体检者(健康对照组)作为研究对象,采用光激化学发光法检测所有研究对象的血清 14-3-3 η 水平,酶联免疫法检测抗环瓜氨酸肽抗体(anti-CCP)水平,免疫比浊法检测 D-二聚体(D-Dimer)水平,散射比浊法检测类风湿因子(RF)、C 反应蛋白(CRP)水平,分析以上指标在不同组间的表达差异以及指标间的相关性。**结果:**根据 14-3-3 η 水平将 RA 组分为 14-3-3 η 阳性组与 14-3-3 η 阴性组,阳性组 66 例,阴性组 70 例。RA 组血清 14-3-3 η 水平显著高于疾病对照组、健康对照组($U=40.5, U=0.0$, 均 $P<0.000 1$);14-3-3 η 阳性组 14-3-3 η 蛋白与 DAS28-CRP 评分(DAS28-CRP)、RF 呈正相关($r=0.259 8, P<0.05; r=0.248 0, P<0.05$);与红细胞沉降率(ESR)、D-Dimer 呈负相关($r=-0.235 4, P<0.05; r=-0.253 6, P<0.05$);14-3-3 η 阳性组 RF 与 anti-CCP 的表达均显著高于 14-3-3 η 阴性组($U=758, P=0.000; U=528, P=0.006$)。结论:血清 14-3-3 η 蛋白在部分 RA 患者血清中呈高浓度,且与 RF 水平以及临床疾病活动度密切相关。

关键词 类风湿关节炎;血清 14-3-3 η 蛋白;抗 CCP 抗体;D-二聚体;类风湿因子

中图分类号 R593.22

文献标志码 A

Preliminary study on serum 14-3-3 η protein level and clinical detection value in patients with rheumatoid arthritis

WANG Wei-yuan^{1,2}, LIU Dan-dan¹, ZHANG Bei¹, CAI Yue³, BO Na-na², LEI Jie², LI Hui-qiang¹

(1.School of Medical Laboratory, Tianjin Medical University, Tianjin 300203, China; 2.Clinical Laboratory, The First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 3.Department of Rheumatology, The First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Abstract Objective: To quantify the concentration of serum 14-3-3 η protein in patients with rheumatoid arthritis (RA) and to explore its clinical value. **Methods:** A total of 136 cases of RA patients (RA group), 65 cases of non-RA joint disease patients (disease control group) and 36 cases of healthy individuals (healthy control group) in the First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine from May 2020 to December 2020 were collected. The serum 14-3-3 η levels of all subjects were detected by the light-induced chemiluminescence method. The anti-CCP levels were detected by the enzyme-linked immunosorbent method, the D-Dimer levels were detected by the immunoturbidimetric method, and the levels of RF and CRP were detected by the scattering turbidimetric method. Furthermore, the expression differences among three groups and the correlations of those biomarkers mentioned above were analyzed. **Results:** The RA group was divided into 14-3-3 η positive group and 14-3-3 η negative group according to the serum level of 14-3-3 η , with 66 cases in the positive group and 70 cases in the negative group. The serum 14-3-3 η level in RA group was significantly higher than that of disease control group and healthy control group ($U=40.5, U=0.0$, all $P<0.000 1$). The serum 14-3-3 η level in 14-3-3 η positive group was positively correlated with DAS28-CRP and rheumatoid factor (RF) ($r=0.259 8, 0.248 0$, all $P<0.05$) and negatively correlated with ESR, D-Dimer ($r=-0.235 4, -0.253 6$, all $P<0.05$). The expression of both RF and anti-CCP were significantly higher in the 14-3-3 η positive group than those in 14-3-3 η negative group ($U=758, P=0.000; U=528, P=0.006$, respectively). **Conclusion:** Serum 14-3-3 η protein concentration is highly concentrated in serum of some patients with RA, and is closely related to RF level and clinical disease activity.

Key words rheumatoid arthritis; serum 14-3-3 η protein; anti-CCP antibody; D-Dimer; rheumatoid factor

类风湿关节炎(RA)是临床上常见的自身免疫

性疾 作者简介 王伟远(1988-),男,主管技师,硕士在读,研究方向:类风湿关节炎实验室诊断;通信作者:李会强, E-mail:lihuiqiang1965@163.com。

性疾 疾病,以双侧小关节慢性关节炎为特征,严重滑膜炎可损害关节功能及致残^[1]。类风湿因子(RF)和抗环瓜氨酸肽抗体(anti-CCP)是 RA 诊断和分型的

传统血清标志物,风湿科医生根据这些生物标志物,结合关节症状和放射学证据,可以诊断 RA 并评估疾病的发展进程。然而 RA 临床表现多样,部分早期症状不典型的患者和(或)血清学阴性的患者常被误诊、漏诊^[2-3]。因此,临床迫切需要发现更有价值的生物学标志物,以提高目前 RA 的诊断和疾病监测水平。有研究发现,14-3-3 蛋白是一组高度保守的蛋白家族,由 7 种亚型(β 、 γ 、 ε 、 η 、 σ 、 θ 和 ζ)组成。Kilani 等^[4]发现,炎性关节疾病患者的关节液和血清中 14-3-3 蛋白的 η 和 γ 2 个亚型显著增高,进一步研究发现,血清 14-3-3- η 是一种新的特异性较高的 RA 生物标志物,其参与了 RA 相关炎症介质表达的上调和关节损伤机制^[5]。本研究通过测定血清 14-3-3 η 、RF、D-二聚体(D-Dimer)、红细胞沉降率(ESR)、anti-CCP、CRP 水平,分析评估血清 14-3-3 η 水平对 RA 患者的诊断价值,并探讨该生物标志物与其他实验室指标以及临床指标的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 研究对象均为 2020 年 5 月—12 月天津中医药大学第一附属医院门诊及住院患者或健康体检者。RA 组 136 例,其中男 28 例,女 108 例,诊断符合 1987 年美国风湿病学会(ACR)及 2010 年欧洲抗风湿联盟(EULAR)制定的 RA 分类标准,患者在确诊前均未进行相关对症药物治疗。疾病对照组 65 例,为非 RA 关节病变患者(系统性红斑狼疮 18 例,结缔组织病 17 例,骨关节病 22 例,银屑病关节炎 4 例,强直性脊柱炎 4 例),其中男 12 例,女 53 例。健康对照组 36 名,为体检健康者,其中男 22 名,女 14 名。所有患者均符合相关指南诊断标准^[2, 6-7],并经风湿免疫科医生确认。所有标本均在患者知情同意条件下获得,并获得伦理委员会批准许可,审批号为 TMUHMEC2017008。

1.2 相关实验室指标检测 受试者于清晨采集空腹静脉血分别置于真空采血管中,分离胶促凝血于 3 500 r/min 离心 8 min,分离血清,离心半径 19 cm,用于 14-3-3 η 、anti-CCP、CRP、RF 的检测。枸橼酸钠抗凝血于 3 000 r/min 离心 15 min,离心半径 19 cm,分离血浆,用于检测 D-Dimer。枸橼酸钠抗凝全血用于 ESR 检测。RF、CRP 检测所用仪器为西门子 BNII 蛋白分析仪及其配套试剂。采用光激化学发光法检测 14-3-3 η 蛋白,检测仪器为 LICA HT 光激化学发光分析仪(试剂为国产光激化学发光试剂),采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测 anti-CCP,检测仪器为 RAYTO RT-6100 酶标分析仪(试剂为深圳亚辉龙试剂盒),根据试剂说明书,14-3-3 η

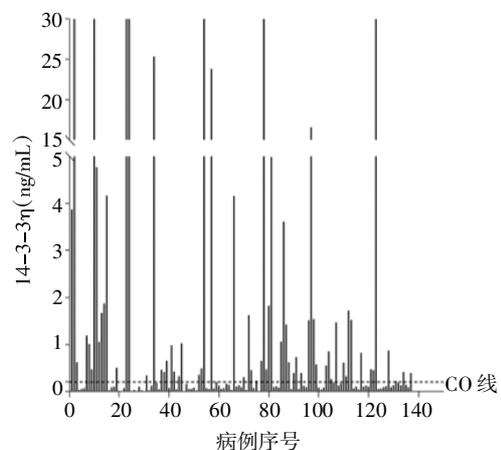
蛋白 ≥ 0.2 ng/mL 为阳性,采用散射免疫比浊法检测 RF、CRP,检测仪器为西门子 BNII 蛋白分析仪及其配套试剂。采用免疫比浊法检测 D-Dimer,检测仪器为希森美康 CX-5100 凝血分析仪及其配套试剂,采用魏氏法(Westergren)检测 ESR,检测仪器为亚辉龙 VISON-C 分析仪。

1.3 统计学处理 采用统计学软件 SPSS 25.0 和 GraphPad Prism 8.0 对数据进行统计学分析,定量变量用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数(P_{25}, P_{75})表示,分类变量用频数和百分比表示。两组间比较采用 t 检验、Mann-Whitney U 检验。分析定量结果指标的相关性采用 Spearman 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象临床资料 RA 组平均年龄(56.2 ± 12.7)岁。疾病对照组平均年龄(61.9 ± 10.5)岁。健康对照组平均年龄(32.4 ± 6.9)岁。各组间年龄、性别差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有良好的可比性。

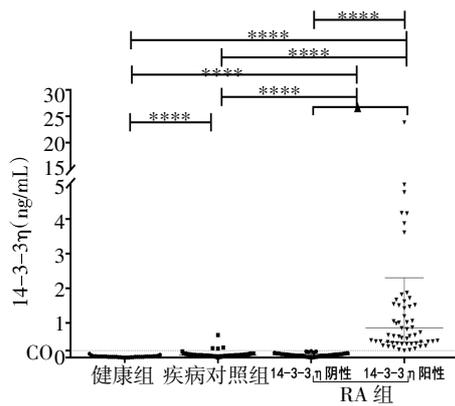
2.2 血清 14-3-3 η 蛋白水平 RA 组血清 14-3-3 η 蛋白水平为 $0.18(0.07, 0.843)$ ng/mL,以 cutoff ≥ 0.2 ng/mL 作为阳性区分标准,将 RA 组分为 14-3-3 η 阴性组和 14-3-3 η 阳性组,14-3-3 η 阳性组 14-3-3 η 水平为 $0.86(0.45, 2.31)$ ng/mL,14-3-3 η 阴性组为 $0.08(0.04, 0.11)$ ng/mL($U=0.0, P < 0.000 1$)。在疾病对照组中 14-3-3 η 水平为 $0.07(0.05, 0.09)$ ng/mL,在健康对照组中为 $0.02(0.02, 0.03)$ ng/mL。RA 组 14-3-3 η 水平显著高于疾病对照组和健康对照组($U=2 272.5, 441.5$, 均 $P < 0.000 1$);同时在疾病对照组血清 14-3-3 η 蛋白浓度也显著高于健康对照组($U=237, P < 0.000 1$),见图 1、2。



注:CO:临界值;RA:类风湿关节炎

图 1 RA 患者 14-3-3 η 蛋白表达水平

Fig 1 The expression of 14-3-3 η protein in patients with RA



注:CO:临界值;***: $P < 0.0001$

图 2 血清 14-3-3η 蛋白表达水平

Fig 2 Expression of serum 14-3-3η protein

2.3 RA 组 14-3-3η 水平与临床指标相关性分析

Spearman 相关分析显示,RA 患者 14-3-3η 阳性组血清 14-3-3η 水平与 RF、DAS28-CRP 均呈正相关(均 $P < 0.05$),与 ESR、D-Dimer 均呈负相关(均 $P < 0.05$),与其他指标不相关,见表 1。

2.4 RA 患者 14-3-3η 阳性组与阴性组相关指标

表 2 14-3-3η 阳性组与阴性组间各项临床指标比较[$\bar{x} \pm s, M(Q_1, Q_3)$]

Tab 2 Comparison of various clinical indicators between 14-3-3η positive group and negative group[$\bar{x} \pm s, M(Q_1, Q_3)$]

指标	14-3-3η 阳性组(n=66)	14-3-3η 阴性组(n=70)	U	P
DAS28	6.06±1.18	5.82±1.17	1 957.5	0.205
DAS28-CRP	6.13(3.90, 5.83)	5.17(4.34, 5.84)	1 044.0	0.532
病程(月)	96(57, 147)	72(8, 168)	1 973.5	0.180
Age(岁)	62.45±10.04	61.76±10.88	2 225.5	0.713
TJC(关节数)	13(5, 18)	14(4, 18)	2 194.5	0.614
SJC(关节数)	12(4, 16)	12(3, 16.5)	2 293.5	0.943
CRP(mg/L)	13.4(0.0, 35.5)	8.1(0.01, 41.8)	2 099.0	0.517
RF(IU/mL)	155.0(79.3, 394.5)	12.9(0.0, 82.7)	758.0	0.000
ESR(mm/h)	56.0(31.0, 83.5)	43.0(21.5, 77.5)	1 806.5	0.052
anti-CCP(U/mL)	149(55, 429)	44(8, 195)	528.0	0.006
D-Dimer(mg/L)	1.43(0.62, 3.03)	0.88(0.46, 1.93)	1 723.0	0.053

注:DAS28:28 个关节疾病活动评分;TJC:压痛关节数;SJC:肿胀关节数;CRP:C 反应蛋白;RF:类风湿因子;ESR:红细胞沉降率;anti-CCP:抗 CCP 抗体;D-Dimer:D 二聚体

3 讨论

研究发现 RA 患者的血清中存在多种自身抗体^[8-9]。虽然 anti-CCP 和 RF 已被广泛用于 RA 的诊断,但已证实 RF 和 anti-CCP 阴性的 RA 患者约占 RA 患者总数的 15%~25%^[2, 10]。且其在很多其他疾病,如系统性红斑狼疮、干燥综合征、脊柱关节病中也会出现,甚至在老年人中也有一定程度的升高,因此仍有部分患者诊断困难。基于此种现状寻找 RA 相关指标,提高 RA 诊断的敏感性、特异性,实现

表 1 血清 14-3-3η 蛋白与各项临床指标相关性分析

Tab 1 Correlation between serum 14-3-3η protein and various clinical indicators

指标	r	P
DAS28	-0.019 3	0.439 4
DAS28-CRP	0.259 8	0.037 3
Disease duration	-0.135 0	0.139 9
年龄	0.045 3	0.358 9
TJC	0.016 5	0.447 6
SJC	0.092 3	0.230 5
CRP	-0.110 9	0.189 6
RF	0.248 0	0.023 2
ESR	-0.235 4	0.029 5
anti-CCP	-0.085 1	0.298 3
D-Dimer	-0.253 6	0.021 6

注:DAS28:28 个关节疾病活动评分;Disease duration: 病程;TJC:压痛关节数;SJC:肿胀关节数;CRP:C 反应蛋白;RF:类风湿因子;ESR:红细胞沉降率;anti-CCP:抗 CCP 抗体;D-Dimer:D 二聚体

表达差异分析 RA 患者 14-3-3η 阳性组 RF 与 anti-CCP 的表达均显著高于 14-3-3η 阴性组($P=0.000$ 、 0.006),而其他指标没有差异,见表 2。

早期诊断、早期治疗成为临床中亟待解决的问题,也是阻止 RA 病情发展和降低致残率的关键。为此,笔者进一步探讨了血清 14-3-3η 蛋白与其他生物指标对 RA 的临床检测价值。

14-3-3 蛋白是一组高度保守的蛋白家族,由 7 种亚型(β 、 γ 、 ϵ 、 η 、 σ 、 θ 和 ζ)组成,在炎性关节疾病患者的关节液和血清中 14-3-3 蛋白的 η 和 γ 2 个亚型增高显著,以 η 亚型为主,且 14-3-3η 蛋白水平与基质金属蛋白酶(MMP)-1 和 MMP-3 显著相关,

说明 14-3-3 η 很可能参与关节损伤机制^[4]。Maksymowych 等^[5]使用与 RA 患者血清水平相当浓度的 14-3-3 η 蛋白,发现其可激活关键细胞信号级联反应,促进促炎细胞因子和关节损伤因子的转录。Carrier 等^[11]报道尽管在基线水平接受了治疗,14-3-3 η 蛋白水平升高的患者在未来 5 年内仍然发展出严重的关节损伤,尤其是在老年患者中,提示 14-3-3 η 水平升高为不良的预后标志。在接受重组人白细胞介素(IL)-6 受体单克隆抗体(单抗)——托株单抗治疗的 RA 患者中,14-3-3 η 的降低与疾病进展的缓解有关,因此可以作为监测托株单抗疗效的生物标志物^[12]。此外,14-3-3 η 还与 RA 患者骨质疏松的发生有关,可能是早期 RA 患者骨质疏松的预测因子^[13]。血清和关节滑液中 14-3-3 η 蛋白与已确诊类风湿性关节炎患者的放射学损伤和疾病进展密切相关^[14]。Tu 等^[15]报道血清 14-3-3 η 水平与中国 RA 患者疾病风险、活动度和病程增加相关。检测血清 14-3-3 η 水平有助于多发性关节炎患者的早期诊断^[11, 16]。

本研究中,14-3-3 η 蛋白的临界值采用试剂说明书参考为 0.2 ng/mL。血清 14-3-3 η 蛋白水平在部分 RA 患者中升高,在 RA 组与疾病对照组、RA 组与健康对照组之间比较发现,14-3-3 η 蛋白在 RA 组中表达明显高于健康对照组和疾病对照组,提示血清 14-3-3 η 水平可能是预测 RA 风险的良好指标,这与之前的文献研究一致^[4-5, 17],这可能与 14-3-3 η 参与上调与 RA 炎症进展密切相关的促炎细胞因子水平有关。而且 Spearman 相关性分析发现,RA 患者 14-3-3 η 阳性组 14-3-3 η 的表达水平与 RF、DAS28-CRP 呈正相关,提示 14-3-3 η 可作为监测 RA 患者病情活动性的一种新的生物标志物。血清 14-3-3 η 蛋白与 ESR、D-Dimer 呈负相关,与 CRP 不相关,这与 Tu 等^[15]研究不一致,可能的原因是 RA 患者 14-3-3 η 表达水平与疾病活动性的相关性是可变的,如果存在关节病变相关组织损伤,14-3-3 η 可能独立于这些指标发挥作用。关节腔内 D-Dimer 可促进单核细胞 IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的表达,与关节炎程度密切相关,早期检测 RA 患者 D-Dimer 水平有利于预防高凝状态。血清 14-3-3 η 蛋白与 D-Dimer 呈负相关,考虑与患者入院前是否接受药物治疗有关,另外考虑住院患者一般病情较重,同时统计的样本量不足也有可能造成一定的影响。本研究中,在 RA 患者 14-3-3 η 阳性组中,RF 与 anti-CCP 的表达水平也明显高于阴性组,这种一致性可能是由于 14-3-3 η 、RF 和 anti-CCP 都参与了 RA 炎症相关的 IL-1 β 和 IL-6 的释

放过程^[5]。如上所述,14-3-3 η 能够诱导促炎性细胞因子的释放,引起关节损伤,有可能增加 RF 的表达,从而增加 RA 的发病风险。

综上,本研究认为血清 14-3-3 η 蛋白在部分 RA 患者中高检测水平,与 RA 中 RF、DAS28-CRP 等多个实验室指标密切相关,有望成为预测 RA 风险以及监测 RA 进展的良好指标。本研究的不足之处在于样本量较小,后续的研究还需要进一步扩大样本量来评估 14-3-3 η 蛋白对 RA 的风险预测和诊断能力,以及它们与疾病进展和治疗反应的相关性。同时关于 14-3-3 η 在 RA 中的具体作用机制也有待深入研究。此外,14-3-3 η 蛋白与多项指标(包括 RF 和 anti-CCP)的联合检测将可能有助于早期发现 RA。

参考文献:

- [1] SMOLEN J S, ALETAHA D, MCINNES I B. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2023-2038.
- [2] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [3] CHANG P Y, YANG C T, CHENG C H, et al. Diagnostic performance of anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis[J]. Int J Rheum Dis, 2016, 19(9): 880-886.
- [4] KILANI R T, MAKSYMOWYCH W P, AITKEN A, et al. Detection of high levels of 2 specific isoforms of 14-3-3 proteins in synovial fluid from patients with joint inflammation[J]. J Rheumatol, 2007, 34(8): 1650-1657.
- [5] MAKSYMOWYCH W P, VAN DER HEIJDE D, ALLAART C F, et al. 14-3-3eta is a novel mediator associated with the pathogenesis of rheumatoid arthritis and joint damage[J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16(2): R99.
- [6] RUDWALEIT M, VAN DER HEIJDE D, LANDEWE R, et al. The development of Assessment of Spondylo Arthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(6): 777-783.
- [7] ZHANG W, DOHERTY M, LEEB B F, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(1): 8-17.
- [8] MEWAR D, WILSON A G. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review[J]. Biomed Pharmacother, 2006, 60(10): 648-655.
- [9] MAKSYMOWYCH W P, BOIRE G, VAN SCHAARDENBURG D, et al. 14-3-3eta Autoantibodies: diagnostic use in early rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2015, 42(9): 1587-1594.
- [10] WANG Y, PEI F, WANG X, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody for juvenile idiopathic arthritis[J]. J Immunol Res, 2015, 2015: 915276.
- [11] CARRIER N, MAROTTA A, DE BRUM-FERNANDES A J, et al. Serum levels of 14-3-3eta protein supplement C-reactive protein

- versible pulpitis[J]. *Iran Endod J*, 2014, 9(1): 23–29.
- [20] ASGARY S, EGHBAL M J. Treatment outcomes of pulpotomy in permanent molars with irreversible pulpitis using biomaterials: a multi-center randomized controlled trial [J]. *Acta Odontol Scand*, 2013, 71(1): 130–136.
- [21] ASGARY S, VERMA P, NOSRAT A. Treatment outcomes of full pulpotomy as an alternative to tooth extraction in molars with hyperplastic/irreversible pulpitis: a case report[J]. *Iran Endod J*, 2017, 12(2): 261–265.
- [22] KAUSHIKM, MEHRAN, SHARMA R, et al. Comparing the efficacy of twin mix and lidocaine for inferioralveolar nerve blocks in patients with symptomatic irreversible pulpitis[J]. *Anesth Prog*, 2020, 67(4): 207–213.
- [23] MEECHAN J G. How to overcome failed local anaesthesia? [J]. *Br Dent J*, 1999, 186(1): 15–20.
- [24] MADAN G A, MADAN S G, MADAN A D. Failure of inferior alveolar nerve block: exploring the alternatives [J]. *J Am Dent Assoc*, 2002, 133(7): 843–846.
- [25] AGGARWAL V, SINGLA M, SUBBIYA A, et al. Effect of preoperative pain on inferior alveolar nerve block[J]. *Anesth Prog*, 2015, 62(4): 135–139.
- [26] NAGENDRABABU V, PULIKKOTI S J, VEETIL S K, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug as an oral premedication on the anesthetic success of inferior alveolar nerve block in treatment of irreversible pulpitis: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *J Endod*, 2018, 44(6): 914–922.
- [27] SIVARAMAKRISHNAN G, ALSOBAIEI M, SRIDHARAN K. Interventions for anesthetic success in symptomatic irreversible pulpitis: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Dent Anesth Pain Med*, 2019, 19(6): 323–341.
- [28] 丁晟, 朱亚琴. 口腔局部麻醉药物及注射技术的研究与应用现状[J]. *口腔材料器械杂志*, 2005, 14(3): 153–156.
- [29] IDRIS M, SAKKIR N, NAIK KG, et al. Intraosseous injection as an adjunct to conventional local anesthetic techniques: a clinical study[J]. *J Conserv Dent*, 2014, 17(5): 432–435.

(2021-05-04 收稿)

(上接第 98 页)

- and rheumatoid arthritis-associated antibodies to predict clinical and radiographic outcomes in a prospective cohort of patients with recent-onset inflammatory polyarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 37.
- [12] SHOVMAN O, GILBURD B, WATAD A, et al. Decrease in 14–3–3eta protein levels is correlated with improvement in disease activity in patients with rheumatoid arthritis treated with Tofacitinib [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 141: 623–626.
- [13] ZENG T, TAN L, WU Y, et al. 14–3–3eta Protein in rheumatoid arthritis: promising diagnostic marker and independent risk factor for osteoporosis[J]. *Lab Med*, 2020, 51(5): 529–539.
- [14] HAMMAM N, SALAH S, KHOLEF E F, et al. 14–3–3eta Protein in serum and synovial fluid correlates with radiographic damage and progression in a longitudinal evaluation of patients with established rheumatoid arthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(4): 664–670.
- [15] TU J, CHEN X, DAI M, et al. Serum levels of 14–3–3eta are associated with increased disease risk, activity and duration of rheumatoid arthritis in Chinese patients[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2): 754–761.
- [16] HAMMAM N, GAMAL N M, ELZOHRI M H, et al. Serum 14–3–3eta protein is associated with clinical and serologic features of Sjogren's syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(9): 2603–2610.
- [17] HIRATA S, MAROTTA A, GUI Y, et al. Serum 14–3–3eta level is associated with severity and clinical outcomes of rheumatoid arthritis, and its pretreatment level is predictive of DAS28 remission with tocilizumab[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 280.

(2021-06-15 收稿)