

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.23.032

血清 PTH 及肿瘤标志物在类风湿关节炎患者合并骨质疏松症 诊断价值分析*

严家妮¹ 杨 梅¹ 张 航¹ 张如平¹ 刘 蕊² 张 洋^{1Δ}

(1 贵州中医药大学第二附属医院检验科 贵州 贵阳 550001; 2 贵州中医药大学第二附属医院中心实验室 贵州 贵阳 550001)

摘要 目的:研究血清甲状旁腺激素(PTH)和肿瘤标志物对类风湿关节炎合并骨质疏松症(RAOP)的诊断价值。**方法:**选取 2019 年 1 月-2021 年 12 月在我院就诊的 60 例 RAOP 患者为研究对象,并选取同期在我院就诊的类风湿性关节炎(RA)患者作为对照。比较两组患者血清 PTH、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、癌抗原 125(CA125)、癌抗原 199(CA199)和癌抗原 724(CA724)。通过 pearsonr 相关系数分析各指标的相关性,通过 Logistic 回归分析 RAOP 的影响因素和通过受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对 RAOP 的诊断价值。**结果:**(1)RAOP 患者血清 PTH、CA125 和 CA199 水平均显著高于 RA 患者 ($P<0.05$),而血清 CA724 水平显著低于 RA 患者 ($P<0.05$),并且血清 AFP 和 CEA 水平与 RA 患者比较无差异 ($P>0.05$);(2)RAOP 患者血清 PTH 与血清 PTH 水平与血清 CA125 和 CA199 水平呈正相关 ($P<0.05$),与血清 CA724 水平呈负相关 ($P<0.05$),与血清 AFP 和 CEA 水平不相关 ($P>0.05$);(3)Logistic 回归分析显示:血清 PTH、CA125、CA199、CA724 是影响类风湿关节炎合并骨质疏松症的独立影响因素 ($P<0.05$);(4)ROC 曲线分析显示:血清 PTH、CA125、CA199 对 RAOP 具有诊断价值,诊断敏感性和特异性分别为 90.00%和 86.97%、80.36 %和 78.97 %、75.62 %和 75.12 %。**结论:**血清 PTH、CA125 和 CA199 在 RAOP 患者含量升高,是影响 RAOP 的独立危险因素,可作为诊断 RAOP 的指标。

关键词:甲状旁腺激素;肿瘤标志物;类风湿性关节炎;骨质疏松症

中图分类号:R593.22 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)23-4560-05

Analysis of the Diagnostic Value of Serum PTH and Tumor Markers in Patients with Rheumatoid Arthritis Complicated with Osteoporosis*

YAN Jia-ni¹, YANG Mei¹, ZHANG Hang¹, ZHANG Ru-ping¹, LIU Ru², ZHANG Yang^{1Δ}

(1 Department of Clinical laboratory, Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou, 550001, China; 2 Central lab, Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou, 550001, China)

ABSTRACT Objective: To explore the application effect of da Vinci robot in elderly abdominal surgery under general anesthesia. **Methods:** A total of 60 RAOP patients who were treated in our hospital from January 2019 to December 2021 were selected as the research objects, and rheumatoid arthritis (RA) patients who were treated in our hospital during the same period were selected as controls. The serum levels of PTH, alpha-fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), cancer antigen 125 (CA125), cancer antigen 199 (CA199) and cancer antigen 724 (CA724) were compared between the two groups. The correlation of each index was analyzed by pearsonr correlation coefficient, the influencing factors of RAOP were analyzed by Logistic regression, and the diagnostic value of each index for RAOP was analyzed by receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results:** (1) Serum levels of PTH, CA125 and CA199 in RAOP patients were higher than those in RA patients ($P<0.05$), while serum CA724 levels were lower than those in RA patients ($P<0.05$), and serum AFP and CEA levels were not compared with those in RA patients. ($P>0.05$); (2) Serum PTH and serum PTH levels in RAOP patients were positively correlated with serum CA125 and CA199 levels ($P<0.05$), negatively correlated with serum CA724 levels ($P<0.05$), and serum AFP and CEA levels ($P>0.05$); (3) Logistic regression analysis showed that serum PTH, CA125, CA199, CA724 were independent influencing factors for rheumatoid arthritis complicated with osteoporosis ($P<0.05$); (4) ROC curve analysis showed that serum PTH, CA125, and CA199 had diagnostic value for RAOP, and the diagnostic sensitivity and specificity were 90.00 % and 86.97 %, 80.36 % and 78.97 %, 75.62 % and 75.12 %, respectively. **Conclusion:** Serum PTH, CA125 and CA199 levels are elevated in patients with RAOP, which are independent risk factors for RAOP and can be used as indicators for the diagnosis of RAOP.

Key words: Parathyroid hormone; Tumor markers; Rheumatoid arthritis; Osteoporosis

Chinese Library Classification(CLC): R593.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)23-4560-05

* 基金项目:贵州省卫生计生委科学技术基金项目(gzwkj2017-1-064)

作者简介:严家妮(1989-),女,大学本科,初级检验师,研究方向:临床医学检验方向,电话:15286608586, E-mail:yanjiani8586@163.com

Δ 通讯作者:张洋(1987-),女,大学本科,主管技师,研究方向:临床医学检验方向,电话:18275034292, E-mail:yanjiani8586@163.com

(收稿日期:2022-03-19 接受日期:2022-04-15)

前言

类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)患者主要表现为关节晨僵、肿胀、疼痛和功能障碍等症状^[1,2]。目前,类风湿性关节炎依然无法被治愈,但经规范诊治可实现达标治疗。流行病学统计显示^[3,4],RA 在我国的发生率约为 0.28 %-0.41 %,共有约 500 万患病人群,女性发病率约是男性的 4 倍。研究发现^[5-7],类风湿性关节炎患者骨质疏松和骨密度下降发生率较健康人群高,其中我国类风湿性关节炎患者中有 42 %的合并骨质疏松症,而健康人群这一比例仅为 36 %。骨质疏松症是类风湿性关节炎患者最常见的并发症,也是继发性骨质疏松症最常见的一种类型,患者主要表现为骨量降低、骨结构改变、骨强度降低和骨折高发等。由于 RA 患者继发骨质疏松症后不仅增加了治疗难度,明显降低患者生活质量,而且显著增加患者发生骨折后致产率和死亡率^[8,9]。血清甲状旁腺激素(Parathyroid hormone, PTH)的主要功能是调节脊椎动物体内钙和磷代谢,提高血钙水平,降低血磷水平,与各类骨疾病的发生密切相关^[10,11]。此外,近年来多项研究提示,血清肿瘤标志物与骨代谢、骨密度等密切相关^[12,13]。然而,目前关于血清 PTH 和肿瘤标志物在类风湿性关节炎合并骨质疏松症(Rheumatoid Arthritis with Osteoporosis, RAOP)中的研究较少。本研究选取 60 例 RAOP 患者和 30 例 RA 患者作为研究对象,研究血清 PTH 和肿瘤标志物对 RAOP 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月-2021 年 12 月在我院就诊的 90 例类风湿性关节炎(RA)患者作为研究对象,根据是否合并骨质疏松症(Osteoporosis, OP)分为 RAOP 组和 RA 组,其中 RAOP 组 60 例患者,男 12 例,女 48 例,年龄 42-75 岁,平均年龄(52.6 13.1)岁;RA 组 30 例患者,男 7 例,女 23 例,年龄 42-75 岁,平均年龄(50.4 10.8)岁。

纳入标准:(1)类风湿性关节炎患者符合 2010 年美国/欧洲抗风湿病联盟关于 RA 的诊断标准;(2)骨质疏松症符合我

国 2011 年制定的《原发性骨质疏松症诊治指南(2011)》诊断标准;(3)年龄 >18 周岁。

排除标准:(1)合并其他风湿性或免疫性疾病;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并感染性疾病;(4)合并影响骨代谢的疾病;(5)使用免疫抑制剂或其他影响骨代谢的药物;(6)临床资料不完整。

1.2 研究方法

所有纳入研究的患者采集清晨空腹外周血 5-10 mL,离心以收集血清,使用电化学发光法检测血清 PTH、甲胎蛋白(Alpha-fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)、癌抗原 125 (Cancer antigen 125, CA125)、癌抗原 199 (Cancer antigen 199, CA199)和癌抗原 724 (Cancer antigen 724, CA724)。比较 RA 患者和 RAOP 患者血清 PTH、AFP、CEA、CA125、CA199 和 CA724 水平,并通过分析 RAOP 患者血清 PTH 与血清肿瘤标志物(AFP、CEA、CA125、CA199 和 CA724)的相关性,并分析以上各指标对 RAOP 发生的影响和对 RAOP 的诊断价值。

1.3 统计学方法

研究数据通过统计学分析软件 SPSS20.0 进行统计学分析,计量资料以(均值 标准差)表示,pearsonr 相关系数分析两组指标间的相关性,通过 Pearsonr 相关系数分析 RAOP 患者血清 PTH 与血清肿瘤标志物 (AFP、CEA、CA125、CA199 和 CA724)的相关性,通过 Logistic 回归分析 RAOP 的影响因素和通过受试者工作特征 (Receiver operating characteristics, ROC)曲线分析各指标对 RAOP 的诊断价值。

2 结果

2.1 两组患者血清 PTH 和肿瘤标志物水平比较

本研究共纳入 30 例类风湿性关节炎患者和 60 例类风湿性关节炎合并骨质疏松症患者,比较两组患者血清 PTH 和肿瘤标志物(AFP、CEA、CA125、CA199 和 CA724)水平,结果显示:RAOP 组患者血清 PTH、CA125 和 CA199 水平均显著高于 RA 组患者($P<0.05$);RAOP 组患者血清 CA724 水平显著低于 RA 组患者($P<0.05$);两组患者血清 AFP 和 CEA 水平比较无显著差异($P>0.05$)。具体如表 1 所示。

表 1 两组患者血清 PTH、AFP、CEA、CA125、CA199 和 CA724 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum levels of PTH, AFP, CEA, CA125, CA199 and CA724 between two groups of patients($\bar{x} \pm s$)

Indexs	n	PTH(ng/mL)	AFP(IU/mL)	CEA(U/mL)	CA125 (U/mL)	CA199(U/mL)	CA724(U/mL)
RA group	30	53.32± 13.18	1.72± 0.83	2.13± 0.52	13.57± 6.82	9.23± 5.18	5.39± 1.08
RAOP group	60	105.38± 23.81*	1.89± 0.91	2.27± 0.67	19.35± 8.71*	22.42± 7.94*	3.34± 0.97*

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$, the same below.

2.2 血清 PTH 与肿瘤标志物水平相关性分析

分析 60 例类风湿性关节炎合并骨质疏松症患者血清 PTH 水平和血清肿瘤标志物(AFP、CEA、CA125、CA199 和 CA724)的相关性,结果显示:RAOP 组患者血清 PTH 水平与血清 CA125 和 CA199 水平呈正相关($P<0.05$),与血清 CA724 水平呈负相关($P<0.05$),与血清 AFP 和 CEA 水平不相关($P>0.05$)。具体如表 2 所示。

2.3 Logistic 回归分析类风湿性关节炎合并骨质疏松症的风险

因素

将 90 例类风湿性关节炎患者是否发生骨质疏松症(是=0,否=1)作为因变量,以患者年龄、性别、BMI 和血清 PTH、AFP、CEA、CA125、CA199、CA724 为自变量,通过 Logistic 回归分析法探讨类风湿性关节炎合并骨质疏松症发生危险因素,单因素和多因素 Logistic 回归分析结果显示:患者年龄和血清 PTH、CA125、CA199、CA724 是影响类风湿性关节炎合并骨质疏松症的独立影响因素($P<0.05$),如表 3 所示。

表 2 RAOP 组患者血清 PTH 与肿瘤标志物水平相关性分析

Table 2 Comparison of general clinical data of the two groups

Indexs	Correlation Metrics	
	r	P
AFP	0.053	0.105
CEA	0.042	0.138
CA125	0.508	0.002
CA199	0.584	<0.001
CA724	-0.439	0.018

表 3 单因素和多因素 Logistic 回归分析评估类风湿性关节炎合并骨质疏松症的危险因素

Table 3 Univariate and multivariate logistic regression analysis to evaluate the risk factors of rheumatoid arthritis complicated with osteoporosis

Indexs	Univariate logistic regression analysis		Multivariate logistic regression analysis	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
Age	15.328 (7.329, 19.218)	<0.001	10.298 (3.125, 15.337)	<0.00
Gender	1.827 (0.712, 3.384)	0.183	-	-
BMI	2.806 (0.823, 4.414)	0.068	-	-
PTH	0.902 (0.152, 3.591)	<0.001	0.997 (0.135, 3.821)	<0.001
AFP	0.723 (0.607, 0.932)	0.152	-	-
CEA	1.265 (0.591, 2.627)	0.558	-	-
CA125	2.338 (1.325, 3.057)	0.042	2.568 (1.202, 4.418)	0.022
CA199	2.429 (1.175, 5.021)	0.017	2.552 (1.059, 5.439)	<0.001
CA724	1.432 (1.314, 2.457)	0.044	0.508 (0.315, 1.451)	0.951

2.4 血清 PTH 和肿瘤标志物对类风湿性关节炎合并骨质疏松症的诊断价值

使用 ROC 曲线分析血清 PTH、AFP、CEA、CA125、CA199 和 CA724 对类风湿性关节炎合并骨质疏松症诊断价值,结果显示:血清 PTH 诊断 RAOP 的 AUC 为 0.938 (95%CI: 0.812, 0.953), 诊断敏感性和特异性分别为 90.00 %和 86.97 %; 血清 AFP 诊断 RAOP 的 AUC 为 0.432 (95%CI: 0.328, 0.445), 诊断敏感性和特异性分别为 45.18 %和 70.02 %; 血清 CEA 诊

断 RAOP 的 AUC 为 0.441 (95%CI: 0.387, 0.502), 诊断敏感性和特异性分别为 49.32 %和 74.18 %; 血清 CA125 诊断 RAOP 的 AUC 为 0.807 (95%CI: 0.628, 0.889), 诊断敏感性和特异性分别为 80.36 %和 78.97 %; 血清 CA199 诊断 RAOP 的 AUC 为 0.828 (95%CI: 0.615, 0.902), 诊断敏感性和特异性分别为 75.62 %和 75.12 %; 血清 CA724 诊断 RAOP 的 AUC 为 0.735 (95%CI: 0.658, 0.764), 诊断敏感性和特异性分别为 44.41 %和 50.23 %。具体如表 4 所示。

表 4 ROC 曲线分析血清 PTH 和肿瘤标志物对类风湿性关节炎合并骨质疏松症的诊断价值

Table 4 ROC curve analysis of serum PTH and tumor markers in the diagnosis of rheumatoid arthritis complicated with osteoporosis

Indexs	AUC (95%CI)	YDI	Sensitivity (%)	Specificity (%)
PTH	0.938 (0.812, 0.953)	0.859	90.00	86.97
AFP	0.432 (0.328, 0.445)	0.352	45.18	70.02
CEA	0.441 (0.387, 0.502)	0.217	49.32	74.18
CA125	0.807 (0.628, 0.889)	0.777	80.36	78.97
CA199	0.828 (0.615, 0.902)	0.612	75.62	75.12
CA724	0.735 (0.658, 0.764)	0.358	44.41	50.23

3 讨论

类风湿关节炎是一种常见的自身免疫性疾病,以关节组织

增生和滑膜炎为主要表现,最终可导致心血管、肺部、骨骼、心理等严重系统性疾病。此外,类风湿性关节炎也是一种慢性致残性疾病,其特征是如果治疗不充分,可由于持续的关节炎

症而导致对称的关节受累,主要表现为局部和全身性骨丢失,不仅会导致脆性骨折的风险增加,而且进一步损害患者关节功能能力、生活质量和预期寿命^[14,15]。然而,由于骨质疏松症是一种多因素所引起的慢性疾病,在患者发生骨折之前,一般无任何特殊临床表现,所以寻找可用诊断 RA 合并骨质疏松症的生物标志物对 RA 合并骨质疏松症的及早诊断意义重大。类风湿性关节炎引起骨质疏松症的原因有很多,包括激素代谢、皮质激素、生活习惯、作息环境、自身内分泌环境、骨膜炎、长途奔波得不到适当休息、缺少锻炼等,这些因素不仅可以作为预防和治疗类风湿性关节炎并发骨质疏松症的靶点,而且具有诊断类风湿性关节炎合并骨质疏松症的标志物^[16-18]。比如徐晓作等人^[19]研究发现,绝经后女性类风湿性关节炎合并骨质疏松症患者各项骨代谢指标与类风湿性关节炎患者相比存在显著改变,骨代谢指标血清 I 型胶原交联 C-末端肽(β -CTX)不仅是绝经后 RA 发生骨质疏松症的独立危险因素,而且对绝经后 RA 合并骨质疏松症具有较高的诊断价值。

本文研究发现,60 例 RA 合并骨质疏松症患者血清 PTH 水平显著高于 RA 患者,说明血清 PTH 可能是与 RA 患者并发骨质疏松症有关,这一研究与许环顺等人^[20]的研究结果一致。许环顺等人^[20]研究发现骨质疏松症患者血清 PTH 含量显著高于健康人群,通过药物治疗降低骨质疏松症患者血清 PTH 含量有助于改善骨质疏松症患者临床症状,促进新骨的形成和提高骨密度。进一步分析可知:由甲状腺旁主细胞合成分泌的 PTH,是一个由 84 个氨基酸残基组成的多肽,其主要功能是在环磷酸腺苷的介导下在体内发挥促进血钙升高、降低血磷的功能,在人体外周血钙磷代谢过程中发挥重要作用^[21,22]。PTH 对骨的影响主要表现在两个方面^[23,24]:第一,增强破骨细胞活性、促进骨吸收和促进骨代谢过程中产生的钙进入外周血;第二,在破骨细胞活性增强期间,通过增加骨细胞的数目而促进新骨的形成以增加骨量。人体的骨代谢主要表现为对旧骨的吸收和新骨的形成,而骨质疏松症患者由于 PTH 分泌的异常引起骨形成和骨吸收平衡被打破,最终导致骨微结构的改变和骨量的丢失。

此外,本文研究还发现,RAOP 患者血清 CA125 和 CA199 水平均显著高于 RA 患者,而 CA724 水平显著低于 RA 患者,但血清 AFP 和 CEA 水平与 RA 患者比较无显著差异,并且 RAOP 患者血清 PTH 水平与血清 CA125、CA199 和 CA724 水平存在显著相关性。单因素和多因素回归分析显示,血清 PTH、CA125、CA199、CA724 是影响类风湿性关节炎合并骨质疏松症的独立影响因素;而 ROC 曲线分析表明,血清 PTH、CA125 和 CA199 诊断 RA 合并骨质疏松症的 AUC 分别是 0.938、0.807 和 0.828。这表明血清肿瘤标志物 CA125、CA199 和 CA724 同样在 RA 并发骨质疏松症过程中发挥重要作用,且血清 PTH、CA125 和 CA199 对 RA 合并骨质疏松症具有较高的诊断价值。这一结果与赵丽颖等人的研究结果具有一致性。赵丽颖等人^[25]通过对比糖尿病患者和糖尿病合并骨异常患者血清肿瘤标志物时发现,骨量减少和骨质疏松症糖尿病患者血清 CA199 显著高于单纯糖尿病患者,而血清 CA724 低于单纯糖尿病患者。进一步分析可知:CA125 是由 MUC16 基因编码的糖蛋白,是最常用的卵巢癌检测生物标志物,约 90 % 的晚期卵巢癌患者血清 CA125 含量升高^[25];CA199 是一种新型肿瘤标

志物,也是迄今为止报道的胰腺癌敏感性最高的标志物^[26];CA724 是胃癌以及各种消化道癌症的化验标志之一,主要见于胃肠道,对胃癌、卵巢粘液性囊腺癌和非小细胞肺癌敏感度较高^[27,28]。由于类风湿性关节炎是一个累及全身的慢性自身免疫性疾病,随着疾病进展会对全身各类组织器官造成损伤,引起相关标志物含量异常改变^[29,30]。然而,由于本次研究纳入临床样本量有限,所以其结论尚需增大样本量,深入探究。

综上所述,本研究表明血清 PTH、CA125 和 CA199 在 RAOP 患者含量升高,是影响 RAOP 的独立危险因素,可作为诊断 RAOP 的指标。

参考文献(References)

- [1] Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, et al. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2020, 38(3): 387-397
- [2] Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis [J]. Cells, 2020, 9(4): 880
- [3] Dai Y, Wang W, Yu Y, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management[J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(4): 1211-1220
- [4] Naqvi AA, Hassali MA, Aftab MT. Epidemiology of rheumatoid arthritis, clinical aspects and socio-economic determinants in Pakistani patients: A systematic review and meta-analysis [J]. J Pak Med Assoc, 2019, 69(3): 389-398
- [5] Adami G, Saag KG. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2019, 21(7): 34
- [6] Raterman HG, Bultink IE, Lems WF. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: an update in epidemiology, pathogenesis, and fracture prevention [J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(14): 1725-1737
- [7] Wysham KD, Baker JF, Shoback DM. Osteoporosis and fractures in rheumatoid arthritis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2021, 33(3): 270-276
- [8] Kareem R, Botleroo RA, Bhandari R, et al. The Impact of Rheumatoid Arthritis on Bone Loss: Links to Osteoporosis and Osteopenia [J]. Cureus, 2021, 13(8): e17519
- [9] Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, et al. Bone Loss, Osteoporosis, and Fractures in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review[J]. J Clin Med, 2020, 9(10): 3361
- [10] Gulyás K, Horváth Á, Véghe E, et al. Effects of 1-year anti-TNF- α therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis [J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(1): 167-175
- [11] Lane NE. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments [J]. Curr Osteoporos Rep, 2019, 17(1): 1-7
- [12] 赵丽颖, 李军, 李思源, 等.血清肿瘤标志物在 2 型糖尿病合并骨量异常患者中意义的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(12): 1569-1573
- [13] Yi X, Liu X, Kenney HM, et al. TNF-Polarized Macrophages Produce Insulin-like 6 Peptide to Stimulate Bone Formation in Rheumatoid Arthritis in Mice[J]. J Bone Miner Res, 2021, 36(12): 2426-2439

- [14] Liu H, Zhu Y, Gao Y, et al. NR1D1 modulates synovial inflammation and bone destruction in rheumatoid arthritis[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 129
- [15] Auréal M, Machuca-Gayet I, Coury F. Rheumatoid Arthritis in the View of Osteoimmunology[J]. Biomolecules, 2020, 11(1): 48
- [16] Llorente I, García-Castañeda N, Valero C, et al. Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: Dangerous Liaisons[J]. Front Med, 2020, 7(1): 601618
- [17] Rehling T, Björkman AD, Andersen MB, et al. Diabetes Is Associated with Musculoskeletal Pain, Osteoarthritis, Osteoporosis, and Rheumatoid Arthritis[J]. J Diabetes Res, 2019, 20(1): 6324348
- [18] Yu XH, Yang YQ, Cao RR, et al. Rheumatoid arthritis and osteoporosis: shared genetic effect, pleiotropy and causality [J]. Hum Mol Genet, 2021, 30(21): 1932-1940
- [19] 徐晓作, 朱小春. 前臂骨密度与骨代谢指标对绝经后女性类风湿性关节炎合并骨质疏松的诊断价值 [J]. 温州医科大学学报, 2020, 50(3): 241-244
- [20] 许环顺, 侯平, 邢忠, 等. 四烯甲基酮胶囊联合鲑鱼降钙素治疗老年性骨质疏松症疗效及安全性分析[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(7): 665-669
- [21] Cusano NE. Evaluation and Management of Elevated Parathyroid Hormone Levels in Normocalcemic Patients [J]. Med Clin North Am, 2021, 105(6): 1135-1150
- [22] Kilav-Levin R, Hassan A, Nechama M, et al. Post-transcriptional mechanisms regulating parathyroid hormone gene expression in secondary hyperparathyroidism[J]. FEBS J, 2020, 287(14): 2903-2913
- [23] Li T, Wang H, Lv C, et al. Intermittent parathyroid hormone promotes cementogenesis via ephrinB2-EPHB4 forward signaling [J]. J Cell Physiol, 2021, 236(3): 2070-2086
- [24] Eastman K, Gerlach M, Piec I, et al. Effectiveness of parathyroid hormone (PTH) analogues on fracture healing: a meta-analysis [J]. Osteoporos Int, 2021, 32(8): 1531-1546
- [25] Dochez V, Caillon H, Vaucel E, et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review [J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 28
- [26] Tong W, Gao H, Wei X, et al. Correlation of serum CA199 levels with glycemic control and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4): 3302-3308
- [27] Tong Y, Zhu Y, Zhao Y, et al. CA724 Predicts Tumor Regression Grade in Locally Advanced Gastric Cancer Patients with Neoadjuvant Chemotherapy[J]. J Cancer, 2021, 12(21): 6465-6472
- [28] Kuang J, Gong Y, Xie H, et al. The prognostic value of preoperative serum CA724 for CEA-normal colorectal cancer patients [J]. PeerJ, 2020, 8(2): e8936
- [29] Figus FA, Piga M, Azzolin I, et al. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities [J]. Autoimmun Rev, 2021, 20(4): 102776
- [30] Cao R, López-de-Ullibarri I. ROC Curves for the Statistical Analysis of Microarray Data [J]. Methods Mol Biol, 2019, 15(2): 245-253

(上接第 4575 页)

- [15] 徐礼臻, 朱再生, 徐昱. 前列腺癌组织中驱动蛋白 5 的表达及其与 5 年进展和生化复发的关系[J]. 浙江医学, 2020, 42(24): 2628-2630
- [16] 夏圻儿, 顾斌, 李军, 等. E-cadherin 和 Snail 在前列腺癌组织中的表达及其与根治术后生化复发的相关性分析[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(6): 1113-1118
- [17] Matti B, Reeves F, Prouse M, et al. The impact of the extent and location of positive surgical margins on the risk of biochemical recurrence following radical prostatectomy in men with Gleason 7 prostate cancers[J]. Prostate, 2021, 81(16): 1428-1434
- [18] Zhang B, Wu S, Zhang Y, et al. Analysis of risk factors for Gleason score upgrading after radical prostatectomy in a Chinese cohort [J]. Cancer Med, 2021, 10(21): 7772-7780
- [19] 乐翔, 胡可义, 陈仁富. 血管内皮生长因子及中性粒细胞与淋巴细胞比值在膀胱癌中的临床意义 [J]. 徐州医科大学学报, 2020, 40(8): 575-578
- [20] Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 173
- [21] 邓建忠, 刘秀玲, 刘迁, 等. 术前纤维蛋白原和中性粒细胞与淋巴细胞比值的评分对胃癌术后患者预后的评价意义[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(5): 351-356
- [22] Xu Z, Zhang J, Zhong Y, et al. Predictive value of the monocyte-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of prostate cancer [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(38): e27244
- [23] 陈号, 陈韬, 吴静. IL-6/JAK/STAT3 信号通路在前列腺癌发展和治疗中的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(1): 159-162
- [24] 黄琳. 性激素与前列腺癌病理分级及临床分期相关性分析 [J]. 医药前沿, 2018, 8(5): 171-172
- [25] Van Winden LJ, van Rossum HH. Testosterone analysis in prostate cancer patients[J]. Adv Clin Chem, 2022, 108: 73-104
- [26] Robles LA, Harrison S, Tan VY, et al. Does testosterone mediate the relationship between vitamin D and prostate cancer progression? A systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Causes Control, 2022, 33(8): 1025-1038
- [27] 古志聪, 陈南辉, 杨日辉, 等. 前列腺 PI-RADS V2.1 评分联合血清 PSA 相关指标对灰区前列腺癌的的诊断价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(7): 1387-1390, 1400
- [28] Merriel SWD, Pocock L, Gilbert E, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate-specific antigen (PSA) for the detection of prostate cancer in symptomatic patients[J]. BMC Med, 2022, 7(1): 54
- [29] 孙雪骐, 黄麒麟, 孙彦珍, 等. 不同级别前列腺癌中 HK II 和 PSA 的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(6): 692-695, 701
- [30] 徐法仁, 杨南南, 梁铁军, 等. GPC-3, PAP, EPCA-2 及联合 PSA 检测在前列腺癌中的诊断价值[J]. 广东医学, 2020, 41(15): 4