

血清激活素 A 与类风湿关节炎的相关性分析^{*}

万伍牛 曾海燕 何成松

(西南医科大学附属医院风湿免疫科, 四川 泸州 646000)

【摘要】 目的 探讨血清激活素 A(ACT-A)与类风湿关节炎(RA)的相关性。方法 收集 2020 年 1 月~8 月于我院住院确诊的 71 例 RA 患者作为病例组, 同期 40 例健康体检者作为对照组。采用 ELISA 法测定病例组和对照组 ACT-A 水平, 并根据 RA 患者 ACT-A 上下四分位数(25%, 75%)分为 ACT-A 低水平组(<27.54 ng/mL)、中等水平组(27.54~39.14 ng/mL)及高水平组(>39.14 ng/mL), 比较三个亚组间临床资料及实验室指标, 并分析 ACT-A 与 RA 患者临床资料及实验室指标之间相关性。结果 RA 患者血清 ACT-A 水平明显高于健康患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。关节压痛数、DAS28 在 ACT-A 高水平组明显高于中等水平组及低水平组, 关节肿胀数在高水平组高于低水平组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, RA 患者血清 ACT-A 水平与关节压痛个数、关节肿胀个数、DAS28 呈正相关(r 分别为 0.678、0.452、0.575, $P < 0.05$), 与年龄、病程、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)抗体、抗突变型瓜氨酸波形蛋白(MCV)抗体、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降速度(ESR)、IgA、IgM、IgG、IgE、补体 C3、补体 C4 无相关性($P > 0.05$)。结论 血清 ACT-A 在 RA 患者中高表达, 与 RA 患者关节压痛数、关节肿胀数、DAS28 呈正相关, 可作为 RA 病情活动的参考指标。

【关键词】 类风湿关节炎; 激活素 A; 28 个关节病活动指数评分

【中图分类号】 R593.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 04. 017

Correlation analysis between sero-activin A and rheumatoid arthritis

WAN Wuniu, ZENG Haiyan, HE Chengsong

(Department of Rheumatology and Immunology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between the expression of sero-activin A and rheumatoid arthritis. **Methods** Seventy-one RA patients admitted to The Affiliated Hospital of Southwest Medical University from January 2020 to August 2020 were enrolled in case group. Forty subjects were enrolled to healthy control group in the same period. ELISA was used to detect the expression of ACT-A in both group. According to upper and lower quartile of ACT-A, RA patients were divided into low level group (<27.54ng/m), medium level group(27.54~39.14ng/ml) and high level group(>39.14ng/ml). Clinical data and laboratory indicators were compared in the 3 groups. The relationship between ACT-A and clinical data/ laboratory indicators were analyzed. **Results** Sero-activin A was significant higher in RA patients compared to health controls ($P < 0.05$), tenderness joint count (TJC), disease active score 28 (DAS28) is higher in high level group compared to low level group and medium level group, swollen joint count (SJC) in high level group is higher than low level group. Pearson correlation analysis showed that serum ACT-A was related to TJC, SJC and DAS28, but there was no significant relationship with age, disease duration, rematoid factor(RF), anti-CCP antibody, anti-MCV antibody, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, IgA, IgM, IgG, complement C3, complement C4. **Conclusion** Serum ACT-A is significant higher in RA patients which is positively correlate to TJC, SJC and DAS28, and it may be a reference index for RA disease activity.

【Key words】 Rheumatoid arthritis; Activin A; DAS28

基金项目:四川省科学技术与泸州市人民政府、泸州医学院联合科研专项资金资助项目(川科发计[2014]10号第74项)

通信作者:何成松, E-mail:13700980878@163.com

引用本文:万伍牛,曾海燕,何成松.血清激活素 A 与类风湿关节炎的相关性分析[J].西部医学,2022,34(4):556-560. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 04. 017

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种以滑膜增生、血管翳形成、关节软骨与骨破坏为主要病理改变的全身性自身免疫疾病^[1],全球发病率约为1%,在女性中的发病率为男性的2~3倍^[2-3];临床主要表现为慢性对称性关节炎,随着病情进展及病程延长最终出现关节破坏导致关节畸形及功能丧失,除关节受累外,类风湿关节炎还可累及肺、肾、心血管、血液等关节外器官系统^[4],严重影响患者的生存质量,增加社会经济负担。早期诊断及治疗对控制类风湿关节炎病情进一步进展尤为重要。激活素A(activin A, ACT-A)是转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)超家族的一员^[5],因其可刺激垂体中卵泡刺激素的释放而得名。ACT-A生物学功能主要为调节细胞增殖分化、胚胎发育、骨重塑、创伤修复以及炎症反应等^[6]。有研究^[7-11]发现ACT-A在支气管哮喘、溃疡性结肠炎、克罗恩病等炎症疾病及间质性肺纤维化中表达增加。另有研究发现在炎症性关节病患者的关节腔积液中检测到高浓度的激活素A,且在滑膜组织中发现ACT-A的表达^[12];另外也更有研究^[13]提出ACT-A能促进成纤维样滑膜细胞的增殖,而在类风湿关节炎中成纤维样滑膜细胞过度增殖形成血管翳,造成关节骨与软骨破坏,最终发展为关节畸形。目前,国内关于ACT-A与类风湿关节炎相关性的文献较少,本研究旨在通过检测类风湿关节炎患者与健康对照组血清ACT-A水平以了解两者相关性,并进一步探讨ACT-A与类风湿关节炎疾病活动度的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月~8月于我院风湿免疫科住院确诊RA的71例患者作为病例组,所有患者均符合美国2010年ACR/EULAR的类风湿关节炎分类标准,并排除其他自身免疫性疾病、慢性阻塞性肺疾病、代谢性疾病、感染性疾病、严重肝肾功能损害、心血管疾病及肿瘤等。选取同期我院健康体检者40例作为对照组。所有患者均签署知情同意书,本研究获得西南医科大学附属医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法 收集RA患者的临床资料包括性别、年龄、病程、关节压痛个数(Tenderness joint count, TJC)及关节肿胀个数(Swollen joint count, SJC),28个关节疾病活动指数(DSA28)评分、是否合并肺间质纤维化以及是否使用激素、甲氨蝶呤、生物制剂等,实验室指标包括白细胞、中性粒细胞、红细胞、血红蛋白、血小板、红细胞沉降速度(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、类风湿因子(RF)、抗突变型瓜氨酸

波形蛋白(MCV)抗体、抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)抗体、IgA、IgM、IgG、IgE、补体C3、C4。

1.3 血清ACT-A检测方法 用分离胶促凝管分别抽取病例组及对照组清晨空腹静脉血5 mL,室温静置30 min后离心分离血清(3000 r/min, 10 min),收集上清液于EP管内,并放置于-40℃冰箱保存。采用ELISA法检测血清ACT-A水平。严格按照试剂及仪器说明进行ELISA检测,质量控制和定标结果均在要求范围内。试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供。

1.4 分组标准 根据RA患者ACT-A上下四分位数(25%, 75%)分为ACT-A低水平组(<27.54 ng/mL)、中等水平组(27.54~39.14 ng/mL)、高水平组(>39.14 ng/mL),比较三组的临床资料及实验室指标。

1.5 统计学分析 采用SPSS 22.0统计软件进行分析,计量资料符合正态分布的采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,符合偏态分布的采用中位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,计数资料用百分数(%)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析或Kruskal-Wallis检验,计数资料变量采用 χ^2 检验,ACT-A与各指标间的相关性分析采用Person法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料 病例组中男性15例,女性56例,年龄30.0~85岁,平均(57.11±11.13)岁;对照组中男性17例,女性23例,年龄24~60岁,平均(40.5±10.25)岁。

2.2 两组ACT-A水平比较 病例组与对照组ACT-A分别为(33.07±7.21)ng/mL、(24.07±3.53)ng/mL。与对照组比较,ACT-A在病例组中明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 三组间临床资料及实验室指标分析 将ACT-A按上下四分位数分组后ACT-A低水平组有17例(23.9%),中等水平组有37例(52.1%),高水平组有17例(23.9%)。其中关节压痛个数、DAS28在ACT-A高水平组明显高于中等水平组及低水平组,关节肿胀个数在高水平组高于低水平组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。三组白细胞、中性粒细胞、红细胞等实验室指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.4 RA患者血清ACT-A与临床资料及实验室指标相关性分析 ACT-A与关节压痛个数、关节肿胀个数、DAS28呈正相关(r 分别为0.678、0.452、0.575, $P < 0.05$),与年龄、病程、RF、抗CCP抗体、抗MCV抗体、CRP、ESR、IgA、IgM、IgG、补体C3、C4无相关性($P > 0.05$),见表3。

表 1 三亚组临床资料比较 [$n(\times 10^{-2}), (\bar{x} \pm s), M(P_{25}, P_{75})$]

Table 1 Comparison of clinical data in three groups

分析指标	ACT-A 低水平组($n=17$)	ACT-A 中等水平组($n=37$)	ACT-A 高水平组($n=17$)	F/ χ^2	P
性别(女)	12(70.6)	30(81.1)	3(78.9)	0.932	0.627
年龄(岁)	55.88±11.15	57.87±11.12	56.71±11.65	0.195	0.823
病程(年)	6.0(2.0,11.0)	4.0(0.79,10)	5.0(5.0,7.5)	1.723	0.423
TJC	3.41±1.50	5.65±2.38	9.59±4.14	28.601	0.000
SJC	1.71±0.47	2.14±1.18	3.18±2.30	6.290	0.043
DAS28	4.71(3.84,5.29)	5.3(4.87,5.68)	6.07(5.59,6.72)	22.492	<0.05
肺间质改变	5(29.4)	10(27.0)	4(30.8)	0.153	0.926
激素	7(41.2)	16(43.2)	6(35.3)	0.306	0.858
甲氨蝶呤	5(29.4)	20(54.1)	4(23.5)	5.701	0.058
生物制剂	1(5.9)	3(8.1)	2(11.8)	0.392	0.822

表 2 三亚组实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of laboratory indicators in three groups

分析指标	ACT-A 低水平组($n=17$)	ACT-A 中等水平组($n=37$)	ACT-A 高水平组($n=17$)	F/ χ^2	P
白细胞($\times 10^9/L$)	7.65±1.42	7.80±3.11	6.55±2.13	1.396	0.255
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	5.48±1.18	5.60±2.55	4.59±1.87	1.343	0.268
红细胞($\times 10^{12}/L$)	3.80±0.56	3.73±0.78	4.08±0.41	1.641	0.201
血红蛋白(g/L)	108.13±20.99	109.92±19.93	115.24±11.98	0.895	0.413
血小板($\times 10^9/L$)	297.44±101.38	276.98±116.21	250.82±80.00	0.935	0.398
RF(IU/mL)	35.0(10,301)	150.0(51.4,494.5)	160.0(58,213)	5.085	0.079
抗 CCP 抗体(U/mL)	50.3(18.15,69.10)	79.6(42.4,234.0)	72.1(49.68,141.63)	3.885	0.143
抗 MCV 抗体(U/mL)	118.36(28.99,813.64)	504(87.92,1000)	233.94(96.2,457.17)	3.291	0.193
CRP(mg/L)	23.2(9.81,113.35)	18.9(4.57,45.35)	16.2(6.29,52.20)	1.489	0.475
ESR(mm/h)	84.0(29.5,120)	67.0(38.0,109.5)	74(36.50,99.50)	0.751	0.687
IgA(g/L)	2.62±0.56	2.70±1.40	2.05±0.87	0.527	0.597
IgM(g/L)	1.58±0.86	1.18±0.66	1.69±0.85	1.349	0.277
IgG(g/L)	16.54±4.93	12.08±4.55	11.27±3.22	2.933	0.073
IgE(IU/ml)	66.30±47.06	145.02±166.00	75.0±75.78	0.840	0.444
C3(g/L)	1.26±0.31	1.01±0.21	1.08±0.13	1.245	0.305
C4(g/L)	0.36±0.14	0.23±0.06	0.23±0.06	4.556	0.102

表 3 ACT-A 与临床资料及免疫学指标相关性分析

Table 3 Correlation analysis between ACT-A and clinical data or immunological indicators

指标	年龄	病程	TJC	SJC	DAS28	ESR	CRP	CCP	MCV	IgA	IgM	IgG	IgE	C3	C4
r	0.037	-0.123	0.678	0.452	0.575	-0.072	-0.220	0.191	0.076	-0.049	0.100	-0.317	0.085	-0.205	-0.370
P	0.757	0.306	<0.01	<0.01	<0.01	0.552	0.067	0.239	0.529	0.641	0.620	0.107	0.674	0.296	0.057

3 讨论

激活素(Activin,ACT)是 Wylie Val 在索尔克研究所从猪卵泡液中分离纯化出的一种糖蛋白^[14],因其可刺激垂体中卵泡刺激素的释放而得名,属于转化生长因子-β(TGF-β)超家族的一员。激活素是由 β 亚基构成的同源二聚体或抑制二聚体,目前发现的具有生物活性的激活素主要有三种:ACT-A(βA/βA)、ACT-B(βB/βB)及 ACT-AB(βA/βB),其中以 ACT-A 组织

分布及生理作用最为广泛。在单核细胞、巨噬细胞、T 细胞、B 细胞、肥大细胞、树突状细胞等多种炎症细胞中均有表达^[15]。与其他 TGF-β 超家族成员一样,激活素细胞内信号传递过程主要由 Smad 蛋白家族介导,通过与靶细胞上丝氨酸/苏氨酸激酶(Ser/Thr) I / II 型受体复合物结合来传递信号^[16],其过程可简述如下:激活素直接与激活素 II 型受体结合后招募激活素 I 型受体,并使 I 型受体磷酸化而活化,活化的

I 型受体进一步促进 Smad2 和 Smad3 磷酸化,磷酸化的 Smad2/3 与受体分离后,再与 Smad4 结合成复合物进入细胞核,促进靶基因转录^[17]。这一机制介导了激活素对细胞增殖、分化、代谢、修复和凋亡的主要生物学作用^[18]。除了激活 Smads 通路外,激活素的信号通路也可通过核因子 KB 通路、泛素-蛋白水解酶体通路、P38 丝裂原活化蛋白激酶和细胞外信号调节激酶通路等多条信号转导通路发挥作用^[15]。

本研究结果发现,与对照组相比,类风湿关节炎患者血清 ACT-A 明显升高,这与 El-gendi 等^[19]结果一致。不同 ACT-A 水平的 RA 患者关节压痛个数、关节肿胀个数及 DAS28 具有差异,关节压痛个数、DAS28 在 ACT-A 高水平组明显高于中等水平组及低水平组,关节肿胀数在高水平组高于低水平组。Pearson 相关性分析提示 ACT-A 与类风湿关节炎患者的关节压痛个数、关节肿胀个数及 DAS28 之间存在正相关。这可能是由于激活素 A 增加类风湿关节炎骨破坏所致。类风湿关节炎病理组织学改变主要表现为滑膜慢性炎症增生、血管翳形成以及骨与软骨的破坏。成纤维样滑膜细胞是连接血管翳及软骨最常见的细胞类型,在炎症因子刺激下成纤维样滑膜细胞分化为侵蚀性亚型并产生细胞因子、趋化因子及基质降解分子等导致骨与软骨破坏^[20-21]。研究发现破骨细胞通过 RANKL 从造血前体或组织内巨噬细胞分化,激活素 A 通过激活 I κ B α /NF- κ B 通路对 RANK 介导的破骨细胞生成具有促进作用^[22]; Ota 等^[13]应用免疫组化发现 ACT-A 和 ACT II 型受体均表达于滑膜衬里层和副衬里层的成纤维样滑膜细胞,成纤维样滑膜细胞对 ACT-A 的表达受到促炎性细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 和 TGF- β 的刺激,这表明 ACT-A 作为成纤维样滑膜细胞增殖的诱导因子在类风湿关节炎滑膜炎中起作用。许多研究^[23-24]显示,与骨关节炎相比,类风湿关节炎患者滑膜组织和成纤维样滑膜细胞中 RANKL 的表达更高,并且与类风湿关节炎患者的成纤维样滑膜细胞共培养可以促进破骨细胞的体外发育,这表明活化的成纤维样滑膜细胞中 RANKL 的上调可能促进破骨细胞的活化。因此,ACT-A 诱导增殖的滑膜组织与 RANKL 水平升高有关,这可能是导致类风湿关节炎中骨与软骨破坏增加的原因。

巨噬细胞是类风湿关节炎滑膜炎的关键效应细胞,是 TNF- α 等细胞因子的主要来源。大量实验研究^[25]表明,滑膜组织中巨噬细胞数量的增加与关节破坏程度相关,并导致滑膜衬里层增生,从而在类风湿关节炎中起致病作用。有研究^[26-27]提出类风湿关节炎患者滑液中高水平的激活素 A 是由促炎性巨噬

细胞产生的,且 ACT-A 有助于巨噬细胞向促炎性巨噬细胞分化,抑制抗炎性巨噬细胞分泌脂多糖介导的 IL-10,降低单核细胞和巨噬细胞中抗炎巨噬细胞依赖性标记物的表达。这从另一方面说明 ACT-A 可促进类风湿关节炎患者的关节炎症从而导致关节肿痛。但有研究认为,ACT-A 对炎症的调节比较复杂,其促炎及抗炎的作用受到微环境中的浓度及细胞等影响,如 Hedger 等^[28]认为 ACT-A 通过活化单核细胞及淋巴细胞,介导抑制 IL-6 调节信号、IL-1 受体对抗物的分泌、LPS 活化的巨噬细胞合成一氧化氮、树突状细胞的成熟等过程而具有抗炎作用。因此,可能需要进一步研究以明确 ACT-A 在类风湿关节炎中对炎症的具体调节作用。但本实验纳入样本量小,其结论有待未来大样本量研究来验证。

4 结论

本研究结果显示,血清 ACT-A 在类风湿关节炎患者中高表达,与类风湿关节炎患者关节压痛数、关节肿胀数、DAS28 呈正相关,或可作为类风湿关节炎病情活动的参考指标,可能在类风湿关节炎患者滑膜炎及软骨与骨破坏中起重要作用。

【参考文献】

- [1] 王言,吴虹,邓然,等. 关节滑膜炎性微环境对类风湿关节炎发生发展作用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(6): 754-759.
- [2] NEMTSOVA M V, ZALETAEV D V, BURE I V, *et al.* Epigenetic Changes in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis [J]. *Front Genet*, 2019, 10: 570.
- [3] 尼特布布子, 鄢建勤, 谭慧玲, 等. 肿瘤坏死因子抑制剂对类风湿关节炎病人带状疱疹发病率影响的 Meta 分析[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(6): 467-471.
- [4] 李兴, 尹玉峰, 马斌, 等. 157 例类风湿关节炎患者合并症及并发症的临床研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(2): 201-203.
- [5] XIA Y, SCHNEYER A L. The biology of activin: recent advances in structure, regulation and function [J]. *J Endocrinol*, 2009, 202(1): 1-12.
- [6] ALEMAN-MUENCH G R, SOLDEVILA G. When versatility matters: activins/inhibins as key regulators of immunity [J]. *Immunol Cell Biol*, 2012, 90(2): 137-148.
- [7] SAMITAS K, POULOS N, SEMITEKOLOU M, *et al.* Activin-A is overexpressed in severe asthma and is implicated in angiogenic processes [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(3): 769-782.
- [8] 李晶晶, 朱述阳. 烟雾对支气管哮喘大鼠肺组织激活素 A 表达的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(32): 12-16.
- [9] DOHI T, EJIMA C, KATO R, *et al.* Therapeutic potential of follistatin for colonic inflammation in mice [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(2): 411-423.
- [10] 林花, 杨清. 特发性肺纤维化患者血清激活素 A 水平及其临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(12): 2129-2130.

- [11] 李晶晶,朱述阳. 激活素 A 在呼吸系统疾病中的作用[J]. 国际呼吸杂志,2017,37(7):527-532
- [12] GRIBI R, TANAKA T, HARPER-SUMMERS R, *et al.* Expression of activin A in inflammatory arthropathies [J]. *Mol Cell Endocrinol*,2001,180(1-2):163-167.
- [13] OTA F, MAESHIMA A, YAMASHITA S, *et al.* Activin A induces cell proliferation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*,2003,48(9):2442-2449.
- [14] RIVIER J, SPIESS J, MCCLINTOCK R, *et al.* Purification and partial characterization of inhibin from porcine follicular fluid [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,1985,133(1):120-127.
- [15] MORIANOS I, PAPADOPOULOU G, SEMITEKOLOU M, *et al.* Activin-A in the regulation of immunity in health and disease [J]. *J Autoimmun*,2019,104:102314.
- [16] NAMWANJE M, BROWN C W. Activins and Inhibins: Roles in Development, Physiology, and Disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*,2016,8(7):a021881.
- [17] 张迪,李建国. 激活素 A 与恶性肿瘤的研究进展[J]. 医学综述,2017,23(9):1728-1731,1736.
- [18] 李育成,闫少凯,林景春,等. 激活素 A 介导的凋亡在腰椎间盘突出真空变性患者中的作用[J]. 西部医学,2019,31(10):1522-1527.
- [19] EL-GENDI S S, MONIEM A E, TAWFIK N M, *et al.* Value of serum and synovial fluid activin A and inhibin A in some rheumatic diseases [J]. *Int J Rheum Dis*,2010,13(3):273-279.
- [20] 牛红青,赵向聪,赵文鹏,等. 滑膜成纤维细胞代谢改变与类风湿关节炎[J]. 中华内科杂志,2019,58(1):69-73.
- [21] 蔡辉,张蓓蓓. 类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞的研究进展[J]. 现代医学,2017,45(9):1362-1366.
- [22] TUNYOGI-CSAPO M, KIS-TOTH K, RADACS M, *et al.* Cytokine-controlled RANKL and osteoprotegerin expression by human and mouse synovial fibroblasts: fibroblast-mediated pathologic bone resorption [J]. *Arthritis Rheum*,2008,58(8):2397-2408.
- [23] DANKS L, KOMATSU N, GUERRINI M M, *et al.* RANKL expressed on synovial fibroblasts is primarily responsible for bone erosions during joint inflammation [J]. *Ann Rheum Dis*,2016,75(6):1187-1195.
- [24] KAJITA T, ARIYOSHI W, OKINAGA T, *et al.* Mechanisms involved in enhancement of osteoclast formation by activin-A [J]. *J Cell Biochem*,2018,119(8):6974-6985.
- [25] 王越业,常艳,魏伟. 巨噬细胞异常代谢在类风湿关节炎病理机制中的作用和研究进展[J]. 药学报,2020,55(12):2827-2833.
- [26] SOLER PALACIOS B, ESTRADA-CAPETILLO L, IZQUIERDO E, *et al.* Macrophages from the synovium of active rheumatoid arthritis exhibit an activin A-dependent pro-inflammatory profile [J]. *J Pathol*,2015,235(3):515-526.
- [27] SIERRA-FILARDI E, PUIG-KRÖGER A, BLANCO F J, *et al.* Activin A skews macrophage polarization by promoting a pro-inflammatory phenotype and inhibiting the acquisition of anti-inflammatory macrophage markers [J]. *Blood*,2011,117(19):5092-5101.
- [28] HEDGER M P, WINNALL W R, PHILLIPS D J, *et al.* The regulation and functions of activin and follistatin in inflammation and immunity [J]. *Vitam Horm*,2011,85:255-297.

(收稿日期:2021-01-28;修回日期:2021-12-05;编辑:黎仕娟)