

类风湿关节炎单核巨噬细胞极化表型分析及临床意义

黄自坤¹, 李雪², 罗清¹

摘要 目的 探讨类风湿关节炎(RA)患者和骨关节炎(OA)患者的单核巨噬细胞极化表型以及临床意义,以阐明其在RA和OA发生和发展中的作用。方法 应用流式细胞仪检测28例RA患者和20例OA外周血单核细胞表面以及28例RA患者和6例OA患者关节腔积液巨噬细胞表面极化指标表达水平,比较RA组和OA组之间单核细胞表面以及RA组和OA组之间巨噬细胞表面极化指标表达水平,并分析RA患者关节腔积液巨噬细胞表面极化指标与实验室检查数据的相关性。两组间比较采用 t 检验或者非参数检验,两变量之间相关性采用Pearson或Spearman相关分析。结果 ① RA组外周血单核细胞CD163、CD206、CD40、CD64和HLA-DR表达的平均荧光强度(MFI)显著高于OA组($P < 0.05$)。② RA组关节腔积液巨噬细胞CD206、CD40、CD86和HLA-DR表达的MFI显著高于RA组外周血单核细胞($P < 0.05$); RA组关节腔积液巨噬细胞CD206、CD40和CD64表达百分率显著高于外周血($P < 0.05$); RA患者组关节腔积液巨噬细胞CD163表达百分率低于外周血单核细胞($P < 0.05$)。③ RA组关节腔积液巨噬细胞HLA-DR表达百分率显著高于OA组($P < 0.05$); RA组关节腔积液巨噬细胞CD163表达百分率低于OA组($P < 0.05$)。④ RA患者组关节腔积液巨噬细胞上CD163表达百分率与ACPA的含量呈正相关性($r_s = 0.428, P = 0.042$)。结论 RA患者外周血单核细胞极化指标表达异常,呈现M1和M2混合型; RA患者组关节腔积液巨噬细胞极化指标表达异常,呈现为M1型,并且与自身抗体抗环瓜氨酸多肽抗体相关。

关键词 类风湿关节炎; 单核巨噬细胞; 极化

中图分类号 R 593.22

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)04-0605-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.04.023

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种

病因尚未阐明的慢性全身性炎症性的自身免疫性疾病,其主要特点是不可逆的关节炎和损伤^[1]。RA病因复杂,可能与遗传、环境、感染和体内激素水平等因素有关^[2]。骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种中老年人常见的慢性、渐进性和退行性关节疾病,病理变化常见软骨的降解、关节边缘骨赘的形成、关节囊的改变和滑膜炎。虽然RA致病机制还不明确,但已有研究^[3]表明单核细胞/巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等参与RA的发生和发展。单核细胞/巨噬细胞可通过分泌大量的炎症细胞因子来维持RA患者的炎症环境以及招募大量的免疫细胞迁移至关节炎,导致关节不可逆的损伤。巨噬细胞作为全血代谢、造血功能、血管生成、细胞凋亡、肿瘤和繁殖过程的参与者,在OA的发病中也起着非常重要的作用^[4]。研究^[5]表明在众多的炎症细胞中巨噬细胞与OA的炎症过程紧密相连。巨噬细胞极化是静息巨噬细胞在不同环境下分化成不同表型: M1(促炎型)和M2(抑炎型),而M1与M2在一定条件下可以相互转化,来调节机体炎症反应应答^[6-7]。该研究通过检测RA患者和OA患者外周血单核细胞及关节腔积液巨噬细胞表面极化指标(M1: CD206、CD163; M2: CD64、CD40、CD86、HLA-DR)的表达,包括平均荧光强度(mean fluorescence intensity, MFI)和百分率,分析其与疾病活动度、炎症程度和自身抗体的关系,探讨单核巨噬细胞极化在RA发病中的作用。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取2016年6月~2017年9月于南昌大学第一附属医院风湿免疫科就诊的28例RA患者作为RA组,其中男5例,女23例,年龄25~80(55.18 ± 14.85)岁,临床诊断符合美国风湿病学会(ACR)1987年的RA诊断标准^[8],都有关节腔积液,并排除严重糖尿病、高血压、高血脂、心脑血管疾病、肝肾疾病、血栓性疾病、血小板疾病等其他疾病。选取同期于风湿免疫科就诊的OA患者20例作为对照组,男3例,女18例,年龄44~82(58.20 ± 10.22)岁,临床诊断符合美国风湿病学会(ACR)

2017-12-14 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81360459); 江西省青年科学基金(编号: 20151BAB215031); 江西省卫生计生委科技计划课题(编号: 20165094); 江西省自然科学基金(编号: 20171BAB205113)

作者单位: ¹ 南昌大学第一附属医院检验科, 南昌 330006

² 南昌大学医学院, 南昌 330006

作者简介: 黄自坤,男,硕士,主管技师;

罗清,女,硕士,主管技师,责任作者, E-mail: lxc042@163.com

1986 年的 OA 诊断标准^[9] ,其中 6 例有关节腔积液。两组性别、年龄差异无统计学意义。详细收集 RA 患者临床资料及相关实验室检查数据 ,并计算其 RA 疾病活动性评分 (disease activity score 28 , DAS28)^[10]。所有的 RA 患者在采集标本前使用了抗风湿病药物的治疗。本实验经过医院伦理委员会批准 ,患者均签署知情同意书。

1.2 试剂和仪器 流式细胞抗体藻红蛋白标记的 CD163 抗体 (phycoerythrin-CD163 , PE-CD163)、PE 标记的 CD206 抗体 (PE-CD206)、PE 标记的 CD86 抗体 (PE-CD86)、异硫氰酸荧光素标记的 CD40 抗体 (fluorescein isothiocyanate-CD40 , FITC-CD40)、FITC 标记的 CD64 抗体 (FITC-CD64)、FITC 标记的 HLA-DR 抗体 (FITC-HLA-DR) 购自美国 eBioscience 公司 ,藻红蛋白 - 得克萨斯红标记的 CD14 抗体 (phycoerythrin - texas red ,ECD-CD14) 及相应的同型对照 PE-IgG1 和 FITC-IgG1 均购自美国 Beckman Coulter 公司。Cytomics FC 500 流式细胞仪购自美国 Beckman Coulter 公司 ,分析软件为仪器自带的 CXP 分析系统。

1.3 单个核细胞提取 采集受试者清晨空腹 EDTA 抗凝外周血 5 ml 和关节腔积液 10 ml ,6 h 内送检。采用 Ficoll-Paque 分离液 (美国 Sigma 公司) 提取 RA 患者及对照者的单个核细胞。

1.4 流式细胞术检测细胞表面分子 各取受试者 100 μl 生理盐水重悬的细胞加入 4 支试管中 ,按以下组合加入单克隆抗体各 10 μl: ECD-CD14、PE-Ig-G1、FITC-IgG1; ECD-CD14、PE-CD163、FITC-CD64; ECD-CD14、PE-CD206、FITC-CD40; ECD-CD14、PE-CD86、FITC-HLA-DR ,4 ℃ 避光孵育 30 min ,室温 1 500 r/min 离心 5 min ,弃上清液 ,用生理盐水洗涤

2 次 ,用 500 μl 生理盐水重悬上机检测。Cytomics FC 500 流式细胞仪进行分析 ,使用 CXP 分析软件分析细胞 CD163/CD206/CD40/CD64/CD86/HLA-DR 的表达。

1.5 RA 的其他指标检测方法 类风湿因子 (rheumatoid factor , RF) 采用速率散色比浊法 (美国 Beckman Coulter 公司) 检测; 抗环瓜氨酸多肽抗体 (anti-citrullinated protein antibodies , ACPA) 采用酶联免疫吸附法 (上海科新生物技术股份有限公司) 检测; 红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate , ESR) 采用动态血沉仪法 (北京普利生公司) 检测。

1.6 统计学处理 运用 SPSS 17.0 软件进行分析。首先进行正态性检验 ,符合正态性分布数据 ,两组间比较采用 *t* 检验 ,否则采用非参数检验。两变量为正态分布数据 ,相关性采用 Pearson 相关分析 ,否则采用 Spearman 相关分析。以双侧 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 组及 OA 组外周血单核细胞极化指标的表达水平 采用流式细胞术分析 RA 组和 OA 组外周血单核细胞 (CD14⁺) 上 CD163、CD206、CD40、CD64、CD86 和 HLA-DR 表达水平 ,结果见表 1 ,RA 组外周血单核细胞 CD163、CD206、CD40、CD64 和 HLA-DR 表达的 MFI ,显著高于 OA 组 ,差异有统计学意义 (*P* < 0.05) ; 外周血单核细胞上的 CD86 表达的 MFI 在两组之间差异无统计学意义 (*P* > 0.05) 。而 RA 组外周血单核细胞 CD163、CD206、CD40、CD80、CD64 和 HLA-DR 表达百分率与 OA 组比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05) 。

2.2 RA 组外周血单核细胞及关节腔积液巨噬细

表 1 RA 组及 OA 组单核细胞表面 CD163、CD206、CD40、CD64、CD86 和 HLA-DR 的表达 ($\bar{x} \pm s$)

项目	OA 组 (n=20)	RA 组 (n=28)	t/U 值	P 值
CD163(%)	62.55 ± 5.45	62.93 ± 2.92	t=0.07	0.947
CD163(MFI)	9.06 ± 0.89	15.28 ± 1.84	U=259.50	0.030
CD206(%)	3.25 ± 0.93	1.55 ± 0.18	U=275.00	0.239
CD206(MFI)	8.08 ± 1.28	17.49 ± 2.49	U=198.00	0.011
CD40(%)	21.85 ± 3.05	28.17 ± 3.01	U=428.50	0.464
CD40(MFI)	2.68 ± 0.22	4.94 ± 0.34	U=130.50	<0.001D
CD64(%)	98.87 ± 1.05	96.08 ± 0.71	t=1.97	0.053
CD64(MFI)	13.94 ± 0.78	33.55 ± 2.14	U=77.00	<0.001
CD86(%)	79.91 ± 5.92	83.94 ± 2.57	U=280.00	0.276
CD86(MFI)	10.49 ± 0.81	13.45 ± 1.17	U=273.00	0.225
HLA-DR(%)	92.73 ± 3.27	89.55 ± 2.12	t=0.85	0.399
HLA-DR(MFI)	16.01 ± 1.57	24.85 ± 2.65	U=192.00	0.016

t 代表采用 *t* 检验 ,U 代表采用非参数检验

胞极化指标的表达水平 采用流式细胞术分析 RA 组外周血单核细胞及关节腔积液巨噬细胞上 CD163、CD206、CD40、CD64、CD86 和 HLA-DR 表达水平,结果见表 2,RA 组关节腔积液巨噬细胞 CD206、CD40、CD86 和 HLA-DR 表达的 MFI 显著高于 RA 组的外周血单核细胞,差异有统计学意义($P < 0.05$);而 CD163 和 CD64 表达的 MFI 在两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。RA 组关节腔积液巨噬细胞 CD206、CD40 和 CD64 表达百分率显著高于外周血,差异有统计学意义($P < 0.05$);RA 组关节腔积液巨噬细胞 CD163 表达百分率低于外周血,差异有统计学意义($P < 0.05$);而 RA 组关节腔积液巨噬细胞 CD86 和 HLA-DR 表达百分率与外周血比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 RA 组及 OA 组关节腔积液巨噬细胞极化指标的表达水平 采用流式细胞术分析 RA 组及 OA 组关节腔积液巨噬细胞上 CD163、CD206、CD40、CD64、CD86 和 HLA-DR 表达水平,结果见表 3,RA

组关节腔积液巨噬细胞 CD163、CD206、CD40、CD64、CD86 和 HLA-DR 表达的 MFI 与 OA 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。RA 组关节腔积液巨噬细胞 HLA-DR 表达百分率显著高于 OA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);RA 组关节腔积液巨噬细胞 CD163 表达百分率低于 OA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而 RA 组关节腔积液巨噬细胞 CD206、CD40、CD64 和 CD86 表达百分率与 OA 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 RA 组关节腔积液巨噬细胞上 CD163 和 HLA-DR 表达与临床指标的关系 本文进一步分析 RA 患者关节腔积液巨噬细胞上 CD163、HLA-DR 表达与 DAS28、ESR、RF、ACPA 的相关性显示:RA 患者关节腔积液巨噬细胞上 CD163 表达百分率与 ACPA 的含量呈正相关性,而与 DAS28、ESR、RF 之间无相关性;RA 患者关节腔积液巨噬细胞上 HLA-DR 表达百分率与 DAS28、ESR、RF、ACPA 之间无相关性,见图 1。

表 2 RA 组单核细胞及关节腔积液巨噬细胞表面 CD163、CD206、CD40、CD64、CD86 和 HLA-DR 的表达($\bar{x} \pm s$)

项目	单核细胞($n=28$)	巨噬细胞($n=28$)	t/U 值	P 值
CD163(%)	62.93 ± 2.92	42.52 ± 5.25	$U=320.00$	<0.001
CD163(MFI)	15.28 ± 1.84	20.26 ± 2.21	$t=1.73$	0.089
CD206(%)	1.55 ± 0.18	20.73 ± 2.42	$U=13.00$	<0.001
CD206(MFI)	17.49 ± 2.49	29.70 ± 2.88	$t=3.23$	0.002
CD40(%)	28.17 ± 3.01	55.44 ± 4.82	$t=5.07$	<0.001
CD40(MFI)	4.94 ± 0.34	10.45 ± 0.89	$U=194.00$	<0.001
CD64(%)	96.08 ± 0.71	99.50 ± 0.25	$U=400.00$	<0.001
CD64(MFI)	33.55 ± 2.14	30.36 ± 3.27	$t=0.83$	0.409
CD86(%)	83.94 ± 2.57	82.27 ± 2.54	$t=0.46$	0.647
CD86(MFI)	13.45 ± 1.17	22.24 ± 1.29	$t=5.06$	<0.001
HLA-DR(%)	89.55 ± 2.12	93.30 ± 2.02	$t=1.27$	0.207
HLA-DR(MFI)	24.85 ± 2.65	66.53 ± 12.34	$U=234.00$	<0.001

t 代表采用 t 检验, U 代表采用非参数检验

表 3 RA 组及 OA 对照组关节腔积液巨噬细胞表面 CD163、CD206、CD40、CD64、CD86 和 HLA-DR 的表达($\bar{x} \pm s$)

项目	OA 组($n=6$)	RA 组($n=28$)	t/U 值	P 值
CD163(%)	76.88 ± 8.56	42.52 ± 5.25	$t=2.35$	0.025
CD163(MFI)	26.90 ± 10.58	20.26 ± 2.21	$t=0.95$	0.349
CD206(%)	33.75 ± 18.38	20.73 ± 2.42	$U=53.00$	0.659
CD206(MFI)	28.45 ± 5.78	29.70 ± 2.88	$t=0.15$	0.881
CD40(%)	36.60 ± 17.10	55.44 ± 4.82	$t=1.35$	0.185
CD40(MFI)	21.65 ± 11.21	10.45 ± 0.89	$U=42.00$	0.312
CD64(%)	78.83 ± 21.18	99.50 ± 0.25	$U=48.50$	0.598
CD64(MFI)	37.38 ± 8.69	30.36 ± 3.27	$t=0.75$	0.461
CD86(%)	94.30 ± 2.37	82.27 ± 2.54	$t=1.67$	0.105
CD86(MFI)	22.30 ± 5.32	22.24 ± 1.29	$t=0.02$	0.987
HLA-DR(%)	75.05 ± 10.57	93.30 ± 2.02	$t=2.75$	0.010
HLA-DR(MFI)	55.78 ± 19.33	66.53 ± 12.34	$t=0.30$	0.763

t 代表采用 t 检验, U 代表采用非参数检验

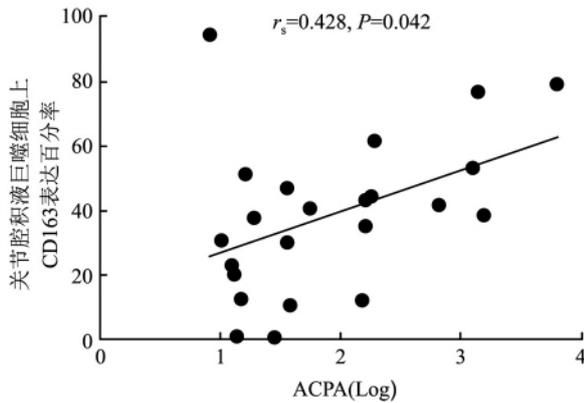


图1 RA 患者关节腔积液巨噬细胞上 CD163 表达百分率与 ACPA 含量的关系

3 讨论

单核细胞/巨噬细胞在 RA 患者的炎性环境的维持以及不可逆的关节损伤中发挥着重要的作用,而巨噬细胞极化在这个过程中作用还不是很明确,尤其是外周血中单核细胞上极化指标的表达及其作用了解甚少。Zhu et al^[11] 研究发现 RA 患者关节腔积液内的巨噬细胞是 M1 和 M2 混合型,但以 M1 为主。Soler Palacios et al^[12] 研究发现 RA 患者关节腔积液内的巨噬细胞高表达 M1 相关的基因以及 M1 相关的表型,说明其以 M1 为主。Highton et al^[13] 研究发现 RA 患者的外周血单核细胞表达 HLA-DR 和 CD64 等 M1 极化指标。这些研究表明 RA 患者中单核巨噬细胞的极化表型还存在争议。OA 一般常见于老年人,是一种以关节软骨退行性变为特征,无菌性、慢性、进行性、侵犯关节,特别是负重关节的疾病,一般认为是关节老化的现象。OA 的发病原因不明,目前越来越多的证据表明单核巨噬细胞与 OA 的炎症过程密切相关^[4-5]。而单核巨噬细胞参与的炎症过程在 RA 和 OA 中的具体作用以及机制是否相同还不是很明了,尤其是单核巨噬细胞极化所发挥的作用。因此,为了深入了解单核巨噬细胞极化在 RA 中的作用,本研究对 RA 患者和 OA 患者外周血单核细胞和关节腔积液巨噬细胞的极化指标的表达进行检测,结果表明 RA 患者外周血单核细胞高表达 M1 型和 M2 型极化指标,呈现 M1 和 M2 混合型,说明 RA 患者外周血单核细胞被活化、处于极化调控的动态平衡,如果 M1 型巨噬细胞不断增加,则炎症加剧,病情进展^[14];此外,RA 患者关节腔积液巨噬细胞高表达 M1 极化指标、低表达 M2 极

化指标,呈现 M1 型,关节有明显的炎症。不同研究其结果不一致可能原因是不同 RA 患者异质性较大,其病程、用药情况、自身抗体的状况、年龄和性别都有所差异,且其发病机制较为复杂。

本研究还分析了 RA 患者关节腔积液巨噬细胞极化指标表达与炎症指标、自身抗体和疾病活动性的相关性。在 RA 患者中,关节腔积液巨噬细胞 CD163 的表达水平与自身抗体 ACPA 密切相关。而近期研究^[11] 显示 ACPA 抗体可影响巨噬细胞的极化,诱导巨噬细胞向 M1 转化。

此外,需要指出的是,本文尚存在一些不足:① OA 患者的关节腔积液研究样本不够多;② 没有检测未用药的新发 RA 患者,因此本文无法了解在没有药物干扰情况下,极化在 RA 中的作用。本研究在后续的研究中将进一步扩大样本量并检测未用药新发 RA 患者极化指标表达情况,使研究结果更具可靠性。

综上所述,RA 患者外周血单核细胞呈现 M1 和 M2 混合型,关节腔积液巨噬细胞呈现 M1 型,且与 ACPA 的含量相关。深入研究单核巨噬细胞的极化表型对 RA 患者免疫调节机制的影响,可为阐明 RA 患者免疫调节机制及临床免疫治疗提供新思路。

参考文献

- [1] 姚芳苡,黄自坤,李雪,等. 系统性红斑狼疮患者外周血中性粒细胞 PD-L1 表达和临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(5): 740-5.
- [2] 陈英,张文玲,黄涛,等. 炎症因子 TNF-α、IL-6、IL-17 与类风湿关节炎并发动脉粥样硬化的关系[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(3): 268-72.
- [3] Cascão R, Rosário H S, Souto-Carneiro M M, et al. Neutrophils in rheumatoid arthritis: more than simple final effectors[J]. Autoimmun Rev, 2010, 9(8): 531-5.
- [4] Kristiansen M, Graversen J H, Jacobsen C, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor [J]. Nature, 2001, 409(6817): 198-201.
- [5] Fabrick B O, van Bruggen R, Deng D M, et al. The macrophage scavenger receptor CD163 functions as an innate immune sensor for bacteria [J]. Blood, 2009, 113(4): 887-92.
- [6] Liu Y C, Zou X B, Chai Y F, et al. Macrophage polarization in inflammatory diseases[J]. Int J Biol Sci, 2014, 10(5): 520-9.
- [7] Van den Bossche J, Neele A E, Hoeksema M A, et al. Macrophage polarization: the epigenetic point of view[J]. Curr Opin Lipidol, 2014, 25(5): 367-73.
- [8] Arnett F C, Edworthy S M, Bloch D A, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification

- of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3): 315 – 24.
- [9] Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association[J]. *Arthritis Rheum*, 1986, 29(8): 1039 – 49.
- [10] Prevoo M L, van t Hof M A, Kuper H H, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(1): 44 – 8.
- [11] Zhu W, Li X, Fang S, et al. Anti-citrullinated protein antibodies induce macrophage subset disequilibrium in RA patients[J]. *Inflammation*, 2015, 38(6): 2067 – 75.
- [12] 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 – 26.
- [13] Highton J, Carlisle B, Palmer D G. Changes in the phenotype of monocytes/macrophages and expression of cytokine mRNA in peripheral blood and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Immunol*, 1995, 102(3): 541 – 6.
- [14] Vandooren B, Noordenbos T, Ambarus C, et al. Absence of a classically activated macrophage cytokine signature in peripheral spondylarthritis, including psoriatic arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(4): 966 – 75.

Analysis of monocytes-macrophage polarization phenotype in patients with rheumatoid arthritis and its clinical significance

Huang Zikun¹, Li Xue², Luo Qing¹

(¹Dept of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006;

²Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006)

Abstract Objective To investigate the polarization phenotype of monocytes/macrophages from patients with rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis (OA) and its significance and to clarify its role in the development of RA, OA. **Methods** The peripheral blood mononuclear cell (PBMC) from 28 RA patients and 20 OA were collected and polarization phenotype expression in the monocytes were detected by flow cytometry. The mononuclear cell in synovial fluid from 28 RA patients and 6 OA patients were collected and polarization phenotype expression in the macrophages were detected by flow cytometry. The expression level of polarization phenotype on monocytes in peripheral blood and the expression level of polarization phenotype on macrophages in synovial fluid were compared between RA patients and OA patients. The correlations of polarization phenotype on macrophages in synovial fluid with laboratory index were analyzed. A t-test or the nonparametric Mann-Whitney test was used to analyze the data. The Pearson method or the nonparametric Spearman method was used for correlation analysis. **Results** ① The mean fluorescence intensity (MFI) of CD163, CD206, CD40, CD64 and HLA-DR on peripheral monocytes were significantly elevated in RA patients compared to OA patients ($P < 0.05$). ② The MFI of CD206, CD40, CD86 and HLA-DR on macrophages in synovial fluid were significantly elevated in RA patients compared to peripheral monocytes ($P < 0.05$). The percentage of CD206⁺, CD40⁺ and CD64⁺ macrophages in synovial fluid were significantly elevated in RA patients compared to peripheral monocytes ($P < 0.05$). The percentage of CD163⁺ macrophages in synovial fluid were significantly decreased in RA patients compared to peripheral monocytes ($P < 0.05$). ③ The percentage of HLA-DR⁺ macrophages in synovial fluid were significantly elevated in RA patients compared to OA patients ($P < 0.05$). The percentage of CD163⁺ macrophages in synovial fluid were significantly decreased in RA patients compared to OA patients ($P < 0.05$). ④ The percentage of CD163⁺ macrophages in synovial fluid was found to positively correlate with anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) ($r_s = 0.428, P = 0.042$). **Conclusion** The polarization phenotype on peripheral monocytes are abnormally expressed, these cells display M1 and M2 phenotype in RA. The polarization phenotype on macrophages in synovial fluid are abnormally expressed and these cells display M1 phenotype. Moreover, the polarization phenotype on macrophages in synovial fluid associated with the anti-citrulocyte sedimentation rate in RA.

Key words rheumatoid arthritis; monocytes/macrophages; polarization