



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.11.013

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.11.013>

· 论著 ·

类风湿关节炎患者血清消退素 D1 的表达及其与骨代谢标志物的相关性分析

何三山 盛娇娥 苏林冲

[摘要] **目的** 探讨消退素 D1 (RvD1) 在类风湿关节炎 (RA) 患者血清中的表达及与骨代谢标志物的相关性。**方法** 根据病情严重程度将 128 例 RA 患者分为轻度组 (35 例)、中度组 (52 例)、重度组 (41 例); 根据预后情况再将其分为预后良好组 (92 例)、预后不良组 (36 例)。比较各组患者基线资料、血清 RvD1 及骨代谢标志物水平; 采用 *Pearson* 相关分析评估 RA 患者血清 RvD1 水平与骨代谢标志物的相关性; 采用多因素 *logistic* 回归分析评估 RA 患者预后的影响因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 RvD1 水平对 RA 患者预后的预测价值。**结果** RA 轻度组、中度组及重度组患者骨密度、骨碱性磷酸酶 (B-ALP)、I 型前胶原氨基端前肽 (P I NP) 消退素 D1 (RvD1) 水平均逐次降低, RA 病程、血清 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列 (β -CTX) 水平均逐次增加 ($P < 0.05$)。与预后良好组比较, 预后不良组患者骨密度、B-ALP、P I NP、RvD1 水平均显著降低, RA 病程、 β -CTX 水平均显著升高 ($P < 0.05$)。 *Pearson* 相关分析结果显示, RA 患者血清 RvD1 水平与骨密度、B-ALP、P I NP 水平均呈显著正相关, 与 RA 病程、 β -CTX 水平均呈显著负相关 ($P < 0.05$)。采用多因素 *logistic* 回归分析结果显示, RA 病程、 β -CTX 是独立危险因素, RvD1、骨密度、B-ALP、P I NP 是独立保护因素 ($P < 0.05$)。血清 RvD1 水平评估患者预后不良的曲线下面积 (AUC) 为 0.838, 敏感度为 88.89%、特异度为 66.30%。**结论** RvD1 水平在轻度、中度、重度 RA 患者血清中依次显著降低, 且与骨代谢标志物及患者预后有关, 对患者预后具有较高的评估效能。

[关键词] 类风湿关节炎; 消退素 D1; 骨代谢标志物; 预后**[中图分类号]** R593.22**[文献标识码]** A

类风湿关节炎 (RA) 是一种慢性炎症性和自身免疫性疾病, 其特征为关节滑膜组织、软骨和骨的炎症变化, 导致软骨破坏、骨侵蚀甚至残疾^[1-3]。患者病情初期只有少数关节受到影响, 但后期除多处关节受到影响外, 还可能导致心脏、肾脏、肺部、消化系统、眼睛、皮肤、神经系统等部位炎症变化^[4-5]。RA 的发病率较高, 临床上如果至少有一个关节明显肿胀且不能用另一种疾病更好地解释, 则应考虑 RA^[6]。因此, 寻找与 RA 病情进展相关的生物标志物, 并及时进行医疗干预, 对 RA 的临床治疗有重要意义。消退素 D1 (RvD1) 是自然条件下由多不饱和脂肪酸酶促衍生而生成的脂质介质, 在肝脏、肺脏、肾脏、心脏、血管、神经系统、眼睛等多个器官中发挥积极作用^[7-8]。RvD1 具有抗炎和免疫调节作用, 可促进急性肺损伤、胰岛素抵抗、腹膜炎、伤口感染、动脉粥样硬化等多种疾病的炎症消退^[9]。骨代谢标志物的变化往往先于 RA 的变化, I 型胶原羧基端肽

β 特殊序列 (β -CTX)、I 型前胶原氨基端前肽 (PINP)、骨密度、骨碱性磷酸酶 (B-ALP) 是临床上常见的骨代谢标志物, 明确疾病发展过程中骨代谢标志物的变化及其机制对 RA 的治疗具有重要意义^[10]。因此, 本研究旨在分析 RvD1 与 RA 患者骨代谢指标及预后的关系, 为 RA 患者的有效诊治和预后改善提供参考依据。

对象与方法

1. 对象: 收集 2021 年 1 月 ~ 2022 年 6 月期间于我院住院治疗的 128 例 RA 患者。纳入标准: (1) 符合 RA 相关诊断标准^[11]; (2) 年龄 30 ~ 70 岁; (3) 初次确诊未经过相应治疗。排除标准: (1) 痛风、膝关节炎以及其他类型骨关节疾病; (2) 心脑血管、脏器以及造血系统等危及生命的疾病; (3) 自身免疫性疾病。根据反映 RA 患者的 28 个关节疾病活动度 (DAS28) 评分^[12] 分组, 2.6 分 \leq DAS28 评分 $<$ 3.3 分为轻度组 (35 例), 3.3 分 $<$ DAS28 评分 \leq 5.1 分为中度组 (52 例), DAS28 评分 $>$ 5.1 分为重度组 (41 例)。所有患者出

院后均进行 6 个月的随访,根据疗效将患者病情有明显的缓解(关节肿胀、疼痛等症状改善)且 DAS28 评分 <2.6 分为预后良好组(92 例),反之则为预后不良组(36 例)。本研究已通过我院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法:收集所有患者年龄、性别、BMI、RA 病程等基线资料。患者入院次日清晨时静脉采血,采用 Varioskan LUX 多功能酶标仪检测血清 RvD1 水平;采用 β -CTX 酶联免疫试剂盒检测血清 β -CTX 水平;采用 B-ALP 酶联免疫试剂盒检测血清 B-ALP 水平;采用 P I NP 酶联免疫试剂盒检测血清 P I NP 水平。采用美国 HologicDiscoveryA 型双能 X 线骨密度仪测定骨密度。患者确诊时疼痛程度根据视觉模拟评分法^[13]评估,由患者本人根据自身疼痛情况在标尺上作出标记,分值范围 0~10 分,得分越高表明疼痛程度越剧烈。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 *Pearson* 相关分析评估 RA 患者血清 RvD1 水平与骨代谢标志物的相关性;采用多因素 *logistic* 回归分析探讨 RA 患者预后的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 RvD1 水平预测 RA 患者的预后价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 轻度组、中度组及重度组一般临床资料及临床资料比较:轻度、中度及重度组患者年龄、性别、BMI、视觉模拟评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);骨密度、B-ALP、P I NP、RvD1 水平均逐次降低,RA 病程、血清 β -CTX 水平均逐次增加($P < 0.05$)。见表 1。

2. 不同预后组患者一般资料及临床资料比较:两组不同预后组患者年龄、性别、BMI、视觉模拟评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);与预后良好组比较,预后不良组患者骨密度、B-ALP、P I NP、RvD1 水平均显著降低,病程、 β -CTX 水平均显著升高($P < 0.05$)。见表 2。

3. RA 患者血清 RvD1 水平与骨代谢标志物的相关性分析:*Pearson* 相关分析结果显示,RA 患者血清 RvD1 水平与骨密度($r = 0.232$)、B-ALP($r = 0.241$)、P I NP($r = 0.452$)水平均呈显著正相关,与 RA 病程($r = -0.394$)、 β -CTX($r = -0.381$)水平均呈显著负相关($P < 0.01$)。

4. RA 患者预后的影响因素分析:以 RA 患者预后为因变量(预后不良 = 1,预后良好 = 0),以血清 RvD1、病程、骨密度、 β -CTX、B-ALP、P I NP 为自变量进行多因素 *logistic* 回归分析,结果显示 RA 病程、 β -CTX 是独立危险因素,RvD1、骨密度、B-ALP、P I NP 是独立保护因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 RA 患者预后的多因素 logistic 回归分析

因素	β 值	<i>S. E.</i>	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
RvD1	-0.307	0.089	11.862	<0.001	0.736	0.618~0.876
RA 病程	0.506	0.189	7.157	0.007	1.658	1.145~2.401
骨密度	-0.178	0.074	5.782	0.016	0.837	0.724~0.968
β -CTX	0.929	0.367	6.408	0.011	2.532	1.233~5.198
B-ALP	-0.263	0.099	7.039	0.007	0.769	0.633~0.934
P I NP	-0.214	0.091	5.553	0.018	0.807	0.675~0.965

5. 血清 RvD1 对 RA 患者预后的预测价值:ROC 曲线结果显示,血清 RvD1 预测 RA 患者预后的曲线下面积(*AUC*)为 0.838(95% *CI* 0.762~0.897),取最佳截断值为 28.67 ng/ml 时,特异度为 66.30%,敏感度

表 1 轻度组、中度组及重度组患者一般资料及临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	性别 (男/女)	BMI (kg/m ²)	RA 病程 (年)	视觉模拟 评分(分)	骨密度 (g/cm ²)	β -CTX (ng/ml)	B-ALP (ng/L)	P I NP (ng/ml)	RvD1 (ng/ml)
轻度组	35	55.34 \pm 4.96	17/18	22.56 \pm 2.09	1.82 \pm 0.74	5.37 \pm 1.54	1.34 \pm 0.17	0.48 \pm 0.05	57.59 \pm 12.53	47.33 \pm 9.64	36.45 \pm 3.14
中度组	52	55.83 \pm 5.03	27/25	22.85 \pm 2.17	3.24 \pm 1.25 ^a	5.54 \pm 1.56	1.15 \pm 0.14 ^a	0.64 \pm 0.09 ^a	52.63 \pm 11.69 ^a	43.28 \pm 9.37 ^a	28.73 \pm 3.08 ^a
重度组	41	56.21 \pm 5.11	22/19	22.96 \pm 2.13	4.86 \pm 1.49 ^{ab}	5.63 \pm 1.61	0.83 \pm 0.05 ^{ab}	0.73 \pm 0.13 ^{ab}	47.61 \pm 9.22 ^{ab}	38.76 \pm 8.66 ^{ab}	24.46 \pm 2.96 ^{ab}
χ^2 值		0.282	0.200	0.350	58.786	0.264	154.130	63.857	7.505	8.208	147.649
<i>P</i> 值		0.755	0.905	0.706	<0.001	0.756	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P < 0.05$;与中度组比较,^b $P < 0.05$

表 2 不同预后组 RA 患者一般资料及临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	性别 (男/女)	BMI (kg/m ²)	RA 病程 (年)	视觉模拟 评分(分)	骨密度 (g/cm ²)	β -CTX (ng/ml)	B-ALP (ng/L)	P I NP (ng/ml)	RvD1 (ng/ml)
预后良好组	92	55.57 \pm 5.08	47/45	22.77 \pm 2.11	2.84 \pm 1.38	5.49 \pm 1.63	1.26 \pm 0.15	0.57 \pm 0.07	55.82 \pm 12.53	45.69 \pm 9.57	30.53 \pm 3.16
预后不良组	36	56.46 \pm 5.13	19/17	22.91 \pm 2.16	4.72 \pm 1.42	5.60 \pm 1.67	0.69 \pm 0.04	0.78 \pm 0.10	43.59 \pm 8.67	35.91 \pm 8.23	26.76 \pm 2.87
χ^2 值		0.889	0.030	0.335	6.874	0.341	22.440	13.441	5.517	5.397	6.222
<i>P</i> 值		0.376	0.863	0.738	<0.001	0.734	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

为 88.89%, 最大约登指数为 0.552。

讨 论

RA 是一种受遗传、表观遗传和环境因素影响的进行性炎症性疾病, 影响全球 0.5% ~ 1.0% 的人群^[14]。早期 RA 主要以疲劳、流感样感觉、关节肿胀、压痛、晨僵等全身性疾病症状为特征, 病情发展到晚期则会出现胸腔积液、肺病、淋巴瘤、中小动脉血管炎、角膜结膜炎、动脉粥样硬化、关节排列不齐、运动范围丧失、骨侵蚀、软骨破坏、风湿性结节等多种严重的全身表现^[15-17]。快速准确的判断 RA 病情进展, 可以帮助临床医生在适当的时间做出必要的治疗决定。因此, 寻找准确、有效的方法, 评估 RA 患者病情严重程度, 对改善 RA 患者预后具有重要意义。

RvD1 主要来源于二十二碳六烯酸, 是一种专门的促分解脂质介质, 可以减少过多的多形核中性粒细胞浸润和迁移, 促进炎症消退, 通过减弱氧化应激和细胞凋亡来减少组织损伤^[18-19]。Bai 等^[20]发现 RvD1 通过激活 miR-138-5p/叉头框蛋白 C1 (FOXC1) 通路, 抑制了非小细胞肺癌细胞的增殖和侵袭能力。Xu 等^[21]发现 RvD1 通过抑制炎症信号通路的激活, 减少炎症因子的释放来减轻小胶质细胞的炎症, 通过抑制局部和全身炎症, 显著提升了脓毒症相关脑病小鼠的学习和认知能力。Su 等^[22]发现 RvD1 抑制骨关节炎成纤维细胞样滑膜细胞增殖, 并且可以诱导 G2 细胞周期停滞, 在骨关节炎疾病中具有抗炎、抗细胞凋亡、保护软骨细胞的作用。本研究发现, 轻度、中度、重度组 RA 患者血清 RvD1 水平依次降低, 预后不良患者血清 RvD1 水平显著低于预后良好组, 提示血清 RvD1 水平对于初步判断 RA 患者的病情严重程度和预后情况具有一定的意义。ROC 曲线分析结果显示, 血清 RvD1 水平对 RA 患者预后具有较高的预测效能。因此, RvD1 水平对 RA 患者预后评估具有重要的参考价值, 临床中可通过该指标对患者病情严重程度和预后情况做出合理的判断, 指导临床治疗。

骨代谢标志物在骨破坏早期变化明显, 且是一种无创的检测手段, 是当前对于 RA 骨代谢重要的评估方法^[23-24]。本研究通过 Pearson 相关分析评估血清 RvD1 与各指标的相关性, 结果显示血清 RvD1 水平与骨密度、B-ALP、P I NP 水平均呈显著正相关, 与 RA 病程、 β -CTX 水平均呈显著负相关。多因素 logistic 回归分析结果显示, RA 病程、 β -CTX 是独立危险因素, RvD1、骨密度、B-ALP、P I NP 是独立保护因素, 提示临床应密切关注上述因素, 以便及时对患者采取干预措施, 改善预后。

综上所述, RvD1 水平可较敏感地反映 RA 患者病情的变化和预后, 指导临床制定有效的治疗方案, 提高治疗效果。然而 RvD1 参与 RA 发生发展的具体机制仍需进一步探究。

参 考 文 献

- [1] Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis[J]. J Autoimmun, 2020, 110(6): 1-15.
- [2] Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis[J]. Cells, 2020, 9(4): 1-43.
- [3] 钱金晶, 扶琼, 吕良敬. 口腔菌群和肠道菌群在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(9): 646-648.
- [4] Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview[J]. Cells, 2021, 10(11): 1-33.
- [5] 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.
- [6] Wasserman A. Rheumatoid arthritis: common questions about diagnosis and management[J]. Am Fam Physician, 2018, 97(7): 455-462.
- [7] Yang M, Song XQ, Han M, et al. The role of Resolvin D1 in liver diseases[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2022, 160(1): 1-7.
- [8] Miyazawa K, Fukunaga H, Tatewaki Y, et al. Alzheimer's disease and specialized pro-resolving lipid mediators: Do MaR1, RvD1, and NPD1 show promise for prevention and treatment[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16): 5783.
- [9] Li Z, Liu Z, Lu H, et al. RvD1 attenuated susceptibility to ischemic AKI in diabetes by downregulating nuclear Factor- κ B signal and inhibiting apoptosis[J]. Front Physiol, 2021, 12(1): 1-14.
- [10] 黄远, 刘日光, 张沕, 等. 膝关节骨关节炎相关炎症及软骨代谢标志物的表达与临床意义[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(11): 1614-1619, 1625.
- [11] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(18): 1291-1314.
- [12] Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, et al. The subjective components of the Disease Activity Score 28-joints (DAS 28) in rheumatoid arthritis patients and coexisting fibromyalgia[J]. Rheumatol Int, 2018, 38(10): 1911-1918.
- [13] 杜志坡, 马淑芳, 李警, 等. DCE-MRI 参数联合 IFIT1 基因对腰椎间盘突出症患者椎间盘退变程度的评估价值[J]. 影像科学与光化学, 2022, 40(1): 11-16.
- [14] Huang J, Fu X, Chen X, et al. Promising therapeutic targets for treatment of rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2021, 12(1): 1-23.
- [15] Zhao J, Guo S, Schrodi SJ, et al. Molecular and cellular heterogeneity in rheumatoid arthritis: mechanisms and clinical implications[J]. Front Immunol, 2021, 12(1): 1-21.
- [16] 王鑫, 李燕玲, 朱海, 等. 类风湿关节炎合并急性肺栓塞 1 例[J]. 中国医药, 2023, 18(1): 116-118.
- [17] 王系尔, 徐胜前, 王健雄, 等. 肌少症对女性类风湿关节炎患者脊柱骨质疏松性骨折发生的影响[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(8): 539-543.
- [18] Wang M, Zhang J, Zhao M, et al. Resolvin D1 attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting inflammation, oxidative and endoplasmic reticulum stress[J]. Front Pharmacol, 2022, 12(1): 1-10.
- [19] Sekheri M, El Kebir D, Edner N, et al. 15-Epi-LXA4 and 17-epi-RvD1 restore TLR9-mediated impaired neutrophil phagocytosis and accelerate resolution of lung inflammation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(14): 7971-7980.
- [20] Bai X, Shao J, Zhou S, et al. Inhibition of lung cancer growth and metastasis by DHA and its metabolite, RvD1, through miR-138-5p/FOXC1 pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 1-13.
- [21] Xu B, Li M, Cheng T, et al. Resolvin D1 protects against sepsis-associated encephalopathy in mice by inhibiting neuro-inflammation induced by microglia[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(9): 6737-6750.
- [22] Su S, Jiang W, Wang X, et al. Resolvin D1 inhibits the proliferation of osteoarthritis fibroblast-like synoviocytes through the Hippo-YAP signaling pathway[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2022, 23(1): 1-9.
- [23] 庞亚飞, 敖扬坤, 孔瑞娜. 男性慢性痛风性关节炎患者伴发代谢性疾病和骨代谢情况分析[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(8): 558-559.
- [24] 张雷, 刘志纯. 骨代谢标志物在强直性脊柱炎疾病活动性和骨折风险评估中的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(12): 1828-1832.

(收稿日期: 2023-02-01)

(本文编辑: 李丹青)