

类风湿关节炎患者血清中硬骨素的相关研究*

李梦兰 孙红兵 熊安吉 何馨怡 谢青青 帅世全

(南充市中心医院·川北医学院第二临床医学院风湿免疫科·炎症与免疫实验室, 四川 南充 637000)

【摘要】 目的 探讨硬骨素(SOST)在不同性别、年龄段的类风湿关节炎(RA)患者血清中的变化,以及与 RA 患者实验室指标的相关性。**方法** 选取 2015 年 9 月—2020 年 1 月我院收治的 324 例 RA 患者[RA 组,按性别分为 RA(M、F)亚组,按年龄分为 RA·Y、M、O 亚组]和 297 例健康体检者[HC 组,同样按上述方法分组,分为 HC(M、F)亚组,HC·Y、M、O 亚组]的血标本和相关实验室指标;酶联免疫吸附试验(ELISA)检测每组血浆中 SOST 表达水平。采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验、单因素方差分析,变量间的相关关系采用 Spearman 相关分析。**结果** RA 组 SOST、ESR、CRP、RF、A-CCP 均高于 HC 组(均 $P < 0.05$);按性别分组后,RA(M)组、RA(F)组 SOST、ESR、CRP、RF、A-CCP 均高于 HC(M)组、HC(F)组,HC(M)组 SOST 高于 HC(F)组,RA(M)组 SOST 高于 RA(F)组(均 $P < 0.05$);按年龄分组后,RA·M、O 组 SOST 血清表达水平均高于 HC·Y、M、O 组、RA·Y 组,且 RA·O 组高于 RA·M 组,HC·M、O、RA·Y 组 SOST 血清表达水平均高于 HC·Y 组,且 HC·O 组高于 HC·M、RA·Y 组,RA·Y、M、O 组 ESR、CRP、RF、A-CCP 水平均高于 HC·Y、M、O 组,RA·Y 组 ESR、CRP 水平低于 RA·M、O 组(均 $P < 0.05$)。Spearman 相关分析发现 RA 组、RA(M)组、RA(F)组、RA·Y 组、RA·M 组、RA·O 组 SOST 与年龄均呈正相关,RA 组、RA(M)组 SOST 与 ESR、CRP 呈正相关。**结论** SOST 在 RA 患者血清中的表达水平显著升高,不同性别、年龄间的表达存在差异,且与年龄、炎症指标呈正相关,提示 SOST 可能参与了 RA 的发生发展,调控其炎症反应。

【关键词】 硬骨素;骨硬化蛋白;类风湿关节炎;相关性

【中图分类号】 R593.22 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.07.026

Study on the serum levels of osteocalcin in patients with rheumatoid arthritis

LI Menglan, SUN Hongbing, XIONG Anji, HE Xinyi, XIE Qingqing, SHUAI Shiquan

(Department of Immunology and Rheumatology, Inflammation and Immunology Lab, The second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective To investigate the changes of serum osteocalcin in patients with rheumatoid arthritis (RA) in different gender and age, and the correlation with laboratory indexes of RA patients. **Methods** Blood samples and laboratory parameters of 324 RA patients (Divided into two groups of RA (M, F) by gender, and three groups of RA·Y, M, O by age) and 297 healthy controls (HC, Similarly, according to the above grouping, they are divided into two groups: HC (M, F) and HC·Y, M, O) were collected. The expression of SOST in plasma was detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). SPSS17.0 statistical software was used for analysis. Wilcoxon rank sum test and one-way ANOVA were used for comparison among measurement data groups. Spearman correlation analysis was used for correlation between variables. **Results** The levels of SOST, ESR, CRP, RF and A-CCP in RA group were higher than those in HC group ($P < 0.05$). The above indicators in the RA (M, F) group were higher than those in the HC (M, F) group ($P < 0.05$), and the serum SOST expression levels in the HC (M) and RA (M) groups were higher than those in the HC (F) and RA (F) groups, respectively ($P < 0.05$). The serum expression level of SOST in RA·M, O groups was higher than that in HC·Y, M, O groups, and RA·Y groups, while the serum expression level of SOST in RA·O group was

基金项目:南充市市校科技战略合作项目(18SXHZ0122)

通讯作者:帅世全, E-mail:200899539@qq.com

引用本文:李梦兰,孙红兵,熊安吉,等.类风湿关节炎患者血清中硬骨素的相关研究[J].西部医学,2023,35(7):1074-1078. DOI:10.3969/j.

issn.1672-3511.2023.07.026

higher than that in RA·M group ($P < 0.05$). The serum expression level of SOST in HC·M, O, and RA·Y groups was higher than that in HC·Y group ($P < 0.05$), the serum expression level of HC·O group was higher than that in HC·M, and RA·Y groups ($P < 0.05$), and the levels of ESR, CRP, RF, A-CCP in RA·Y, M, and O groups were higher than those in HC·Y, M, and O groups ($P < 0.05$). The levels of ESR and CRP in the group were lower than RA·M, O Groups (all $P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that there was a positive correlation between SOST and age in RA, RA (M), RA (F), RA·Y, RA·M and RA·O groups. There was a positive correlation between SOST and ESR and CRP in RA and RA (M) groups. **Conclusion** The expression level of SOST in serum of RA patients is significantly increased, and there are differences between different genders and ages, and it is positively correlated with age and inflammatory indexes, suggesting that SOST may participate in the occurrence and development of RA and regulate its inflammatory response.

【Key words】 Sclerotin; Osteocalcin; Rheumatoid arthritis; Correlation

类风湿关节炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性、炎症性、全身性自身免疫性疾病,好发于女性。其基本病理改变为滑膜炎和血管翳形成,并逐渐侵犯关节软骨、软骨下骨、韧带和肌腱等,造成软骨损伤、骨侵蚀和关节结构的破坏^[1]。硬骨素 (Sclerostin, SOST) 是一种主要由骨原细胞分泌产生、抑制骨形成的单体糖蛋白。Wehmeyer 等^[2]在 RA 患者的滑膜组织中检测到 SOST。另有研究表明, SOST 可抑制骨形成、促进骨吸收,参与 RA 骨量丢失、骨质破坏的过程,影响 RA 的疾病进展,但具体作用机制尚不明确^[3]。目前大多数研究仍集中于 SOST 在骨质疏松症中的作用,关于 RA 患者血清中 SOST 的表达水平,及其与 RA 患者年龄、性别、血沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、类风湿因子 (RF)、抗环瓜氨酸肽抗体 (A-CCP) 之间的相关性研究仍然甚少。基于此,本研究检测了不同性别、年龄段 RA 患者血清中的 SOST 水平,并探讨其与 RA 患者相关实验室指标之间的相关性及其意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2015 年 9 月—2020 年 1 月我院收治的 324 例 RA 患者 (RA 组) 为研究对象。按性别分为两亚组: 105 例男性 RA 患者为 RA (M) 组, 年龄 40~70 岁, 平均 (55±15) 岁; 219 例女性 RA 患者为 RA (F) 组, 年龄 39~69 岁, 平均 (54±15) 岁。按年龄段分为 3 亚组: 青年组 (25~45 岁, RA·Y 组) 98 例; 中年组 (45~65 岁, RA·M 组) 117 例; 老年组 (65 岁及以上, RA·O 组) 109 例, 所有 RA 患者均符合 2010 年美国风湿学会 (ACR) 和欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 制定类风湿关节炎分类诊断标准 (表 1-1)^[4], 排除慢性肾脏病、糖尿病、甲状腺功能亢进、其他风湿性疾病等。同时收集我院体检中心 297 例健康体检者 (HC 组), 其中男性 HC (M) 组 108 例, 年龄 43~73 岁, 平均 (58±15) 岁; 女性 HC (F) 组 189 例, 年龄 40~70 岁, 平均 (55±15) 岁。按年龄段分为 3 亚组: 青年组 (25~45

岁, HC·Y 组) 89 例, 中年组 (45~65 岁, HC·M 组) 90 例, 老年组 (65 岁及以上, HC·O 组) 118 例, 均临床指标无明显异常, 既往无 RA、心脑血管病史, 研究期间排除感染、肿瘤、骨折、药物 (钙剂替代治疗或类固醇) 和其他自身免疫性疾病等可能干扰因素。RA 组、HC 组以及按性别分组组间年龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。所有参与者均已签署知情同意书, 研究获南充市中心医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂与仪器 全自动定量酶标仪 (Benchmark 公司, 德国), 恒温水浴箱 (BIO-RAD 公司, USA), 低温高速离心机 5417R (Eppendorf 公司, USA), 超低温 (-80 °C) 冰箱 (香港力康生物医疗科技控股集团, 中国), 低温冰箱 (OSTAR 公司, 日本), 微量加样枪 (NICHIPET 公司, 日本), 人硬骨素检测试剂盒 (优尔生, 中国)。

1.2.2 标本采集与处理 所有研究对象均需自夜间禁食 8 h 以上, 在清晨空腹采集 3 mL 外周静脉血于肝素抗凝管和 EDTA 抗凝管中, 2 000 r/min, 离心 5 min, 分离血浆, -80 °C 保存, 为检测血清 E2 水平备用。

1.2.3 常规实验室指标测定 均在南充市中心医院检验科完成。包括 CRP、ESR、RF、A-CCP 等实验室指标。

1.2.4 酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血浆 SOST

1.2.4.1 试剂及标本准备 ①将所有标本由 -80 °C 冰箱中取出和试剂置于室温 (18~25 °C) 30 min, 至充分解冻。②标准品制备: 取标准品稀释液 1 mL 加入一瓶标准品中, 配制完成后反复颠倒至其完全溶解, 于室温静置大约 10 min, 配置成标准品 1 000 μL, 其溶液浓度为 40 ng/mL 的。取一清洁 EP 管, 其中加入 500 μL 配置的 40 ng/mL 的标准品溶液和 500 μL 的标准品稀释液, 配置为 1000 μL 浓度为标准曲线最高的 20 ng/mL 后, 再准备 6 个稀释标准品的清洁 EP

管,每个清洁 EP 管中加入标准品稀释液 500 μL ,依次倍比稀释为 10、5、2.5、1.25、0.625、0.312 ng/mL,最后设置空白孔,其中加入标准品稀释液(0 ng/mL)500 μL 。③检测溶液 A 工作液及溶液 B 工作液配制:取出检测溶液后为防止瓶盖或管壁的液体挂壁,使用前先将检测液 A 及检测液 B 摇匀,以 1:100 稀释检测液稀释液 A 或检测稀释液 B,充分混匀(实验每孔 100 μL ,每次检测 30 个标本,分别取检测液 A、检测液 B 35 μL ,用对应的检测液稀释液 A、检测稀释液 B 各 3.5 mL 稀释,备用 500 μL)。④洗涤液配制:用 580 mL 双蒸水将 30 mL 浓洗涤液稀释至 600 mL,进行 30 倍稀释。

1.2.4.2 测定血浆 SOST ①加样:分别设标准孔、待测样品孔、空白孔,设标准孔 7 孔,依次加入 100 μL 不同浓度的标准品,空白孔加 100 μL ,余孔加待测样品 100 μL ,酶标板加上覆膜,37 $^{\circ}\text{C}$ 温育 2 h。②弃去孔内液体,甩干。③每孔加检测溶液 A 工作液 100 μL ,酶标板加上覆膜,37 $^{\circ}\text{C}$ 温育 1 h。④洗板:弃去孔内液体,每孔用 350 μL 的洗涤液洗涤,浸泡 1~2 min,弃去孔内的液体(在实验台上铺垫几层吸水纸,酶标板朝下用力拍几次,重复洗板 3 次),将孔内的洗涤液完全甩干。⑤每孔加检测溶液 B 工作液 100 μL ,加上覆膜,37 $^{\circ}\text{C}$ 温育 30 min。⑥弃去孔内液体,甩干,洗板 5 次,方法同步步骤 4。⑦每孔加底物溶液 90 μL ,酶标板加上覆膜,37 $^{\circ}\text{C}$ 避光显色,反应时间 20 min,当标准孔的前 3~4 孔有明显的梯度蓝色,即终止。⑧每孔加终止溶液 50 μL ,终止反应,此时蓝色立转黄色。⑨在确保酶标板底无水滴滴及孔内无气泡后,立即用酶标仪在 450 nm 波长测量各孔的光密度(OD 值)。

1.2.5 计算 各标准品及样本 OD 值减去空白孔 OD 值后作图,以标准品的浓度为纵坐标,OD 值为横

坐标,绘出标准曲线(最佳方程式应依回归方程计算的 R^2 值来定,以 R^2 值越趋近于 1 为好)。根据实验数据绘制出的标准曲线,SOST 的回归方程为: $Y = 0.3576 \times X^2 + 7.7002 \times X - 0.199$, $R^2 = 0.9987$;IL-6 的回归方程为: $Y = 12.581 \times X^2 + 83.287 \times X - 0.4804$, $R^2 = 0.9998$;TNF- α 的回归方程为: $Y = -111.03 \times X^2 + 547.16 \times X + 9.1983$, $R^2 = 0.9989$;IL-1 β 的回归方程为: $Y = 94.077 \times X^2 + 121.47 \times X + 0.0511$, $R^2 = 0.996$;根据样品 OD 值,由标准曲线查出相应的浓度,即为样品的实际浓度。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,正态定量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间差异采用 t 检验,多组间差异采用方差检验,变量间的相关关系采用 Spearman 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 组和 HC 组血清中 SOST 的表达水平及临床资料分析 RA 组 SOST、ESR、CRP、RF、A-CCP 均高于 HC 组(均 $P < 0.05$)(表 1);按性别分组后,RA(M)、RA(F)组 SOST、ESR、CRP、RF、A-CCP 均高于 HC(M)、HC(F)组,HC(M)组 SOST 水平高于 HC(F)组,RA(M)组 SOST 水平高于 RA(F)组(均 $P < 0.05$)(表 2);按年龄分组后,RA·M 组、RA·O 组 SOST 水平均高于 HC·Y 组、HC·M 组、HC·O 组,HC·Y 组 SOST 水平低于 HC·M 组、HC·O 组、RA·Y 组,HC·M 组、RA·Y 组 SOST 水平低于 HC·O 组,RA·Y 组 SOST 水平低于 RA·M 组、RA·O 组,RA·M 组 SOST 水平低于 RA·O 组,RA·Y 组、RA·M 组、RA·O 组 ESR、CRP、RF、A-CCP 水平均高于 HC·Y 组、HC·M 组、HC·O 组,RA·Y 组 ESR、CRP 水平低于 RA·M、RA·O 组(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 1 RA、HC 组 SOST、ESR、CRP、RF、CCP 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Expression levels of SOST, ESR, CRP, RF and CCP in RA and HC groups

组别	n	年龄(岁)	SOST(ng/L)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	RF(IU/mL)	A-CCP(U/mL)
HC 组	297	56 \pm 15	1.77 \pm 0.89	7.1 \pm 4.9	4.9 \pm 2.0	12.0 \pm 5.0	6.1 \pm 5.0
RA 组	324	54 \pm 15	2.76 \pm 1.49 ^①	54.8 \pm 27.4 ^①	32.1 \pm 18.2 ^①	117.2 \pm 90.0 ^①	149.1 \pm 125.0 ^①
Z		-1.136	-8.758	-20.656	-20.559	-21.316	-21.564
P		0.256	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 HC 组比较,① $P < 0.05$ 。

表 2 RA(M、F)、HC(M、F)组 SOST、ESR、CRP、RF、CCP 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Expression levels of SOST, ESR, CRP, RF and CCP in RA (M, F) and HC (M, F) groups

组别	n	年龄(岁)	SOST(ng/L)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	RF(IU/mL)	A-CCP(U/mL)
HC(M)组	108	58 \pm 15	2.01 \pm 0.96	7.3 \pm 5.2	4.8 \pm 2.0	12.0 \pm 4.9	6.3 \pm 4.8
HC(F)组	189	55 \pm 15	1.64 \pm 0.82 ^①	6.9 \pm 4.8	4.9 \pm 2.0	11.9 \pm 5.0	5.9 \pm 5.1
RA(M)组	105	55 \pm 15	3.12 \pm 1.89 ^{②③}	49.2 \pm 27.5 ^{②③}	29.7 \pm 19.6 ^{②③}	128.5 \pm 113.9 ^{②③}	138.9 \pm 124.3 ^{②③}
RA(F)组	219	54 \pm 15	2.59 \pm 1.22 ^{②③}	57.4 \pm 26.9 ^{②③}	33.2 \pm 17.4 ^{②③}	111.8 \pm 75.7 ^{②③}	153.9 \pm 125.3 ^{②③}
F		1.405	40.288	300.659	221.080	137.180	130.056
P		0.240	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 HC(M)组比较,① $P < 0.05$;与 HC(F)组比较,② $P < 0.05$,与 RA(M)组比较,③ $P < 0.05$ 。

表 3 RA(Y,M,O)、HC(Y,M,O)组 SOST、ESR、CRP、RF、CCP 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Expression levels of SOST, ESR, CRP, RF and CCP in RA (Y, M, O) and HC (Y, M, O) groups

组别	n	年龄(岁)	SOST(ng/L)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	RF(IU/mL)	A-CCP(U/mL)
HC·Y组	89	38±4	1.11±0.65	7.3±4.9	4.8±2.0	11.3±5.0	5.8±5.1
HC·M组	90	52±5 ^①	1.73±0.77 ^①	6.6±4.7	5.8±1.9	12.5±4.9	6.5±5.5
HC·O组	118	72±5 ^{②③}	2.31±0.78 ^{②③}	7.3±5.2	4.9±2.1	12.0±5.0	5.9±4.6
RA·Y组	98	37±4 ^{④⑤}	1.49±0.59 ^{④⑤}	45.9±22.9 ^{①②③}	28.0±17.5 ^{①②③}	120.8±76.0 ^{①②③}	146.0±114.4 ^{①②③}
RA·M组	117	52±5 ^{①③④}	2.59±1.01 ^{①②③④}	59.1±30.3 ^{①②③④}	33.5±18.3 ^{①②③④}	108.6±83.5 ^{①②③}	146.8±137.8 ^{①②③}
RA·O组	109	72±6 ^{②④⑤}	4.09±1.41 ^{①②③④⑤}	58.1±26.1 ^{①②③④}	34.2±18.3 ^{①②③④}	123.4±106.9 ^{①②③}	154.4±120.6 ^{①②③}
F		1 009.925	134.245	187.719	135.773	81.601	77.329
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 HC·Y 组比较,① $P<0.05$;与 HC·M 组比较,② $P<0.05$;与 HC·O 组比较,③ $P<0.05$;与 RA·Y 组比较,④ $P<0.05$;与 RA·M 组比较,⑤ $P<0.05$ 。

2.2 RA 组及各分组血清中 SOST 与 ESR、CRP、RF、CCP 相关性分析 RA 组、RA(M)组、RA(F)组、RA·Y 组、RA·M 组、RA·O 组 SOST 与年龄均呈正

相关;RA 组、RA(M)组 SOST 与 ESR、CRP 呈正相关;RA·M 组 SOST 与 RF 呈负相关,见表 4。

表 4 RA 组及各分组血清 SOST 与 ESR、CRP、RF、CCP 相关性分析

Table 4 Correlation Analysis of serum SOST with ESR, CRP, RF and CCP in RA groups

项目	RA 组		RA(M)组		RA(F)组		RA·Y 组		RA·M 组		RA·O 组	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
年龄	0.760	<0.001	0.674	<0.001	0.795	<0.001	0.235	0.020	0.331	<0.001	0.295	<0.001
ESR	0.179	0.001	0.386	<0.001	0.061	0.371	0.023	0.832	0.050	0.592	-0.023	0.809
CRP	0.151	0.006	0.383	<0.001	0.026	0.701	0.043	0.673	0.177	0.057	-0.086	0.372
RF	-0.096	0.085	-0.055	0.576	-0.111	0.101	-0.028	0.713	-0.193	0.038	0.075	0.437
A-CCP	-0.022	0.696	0.022	0.821	-0.024	0.720	-0.106	0.300	-0.042	0.654	0.034	0.729

3 讨论

RA 是一种可致畸致残的慢性自身免疫性疾病。其主要发病机制为免疫紊乱,活化的 CD4+T 细胞和 MHC-II 型阳性的抗原递呈细胞浸润关节滑膜,体内不同抗原刺激,致巨噬细胞活化,使 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等细胞因子增多,促使滑膜处于慢性炎症状态,随着疾病进展可出现关节软骨和骨的破坏,导致不可逆的关节畸形和功能障碍,严重影响患者生活质量。

SOST 是一种主要由骨细胞分泌的糖蛋白,在骨、软骨、肾、心脏、肝脏、睾丸、幽门括约肌、颈动脉、小脑、部分附睾和输精管等多种组织中表达,受表观遗传机制的调控。肌细胞增强因子(Mef2)和调控元件可调节 SOST 基因的表达^[5]。TNF- α 可通过上调 Mef2 转录因子刺激 SOST 的表达^[6]。绝经后骨质疏松症和地中海贫血相关的骨质疏松症患者的骨量丢失与 SOST 升高有关^[7]。SOST 基因缺陷可出现进行性骨质增生和骨量明显增高,最终导致硬化性骨化病(sclerosteosis)和 VanBuchem 病^[8]。SOST 是 Wnt 通路的重要调节剂,有研究认为 SOST 通过阻断 Wnt 通路与其受体的结合参与 RA 的骨代谢过程^[9]。

既往研究^[10-12]结果均显示 RA 患者血清中 SOST

水平显著高于健康对照者。本研究发现,RA 组血清中 SOST 表达水平均高于 HC 组($P<0.05$),与上述报道结果一致。本研究将 RA 按性别分组后,RA(M、F)组 SOST 均高于 HC(M、F)组,HC(M)组高于 HC(F)组,RA(M)组高于 RA(F)组(均 $P<0.05$);按年龄分组后,RA·(M、O)组 SOST 均高于 HC·(Y、M、O)组,HC·Y 组低于 HC·(M、O)、RA·Y 组,HC·M 组、RA·Y 组低于 HC·O 组,RA·Y 组低于 RA·(M、O)组,RA·M 组低于 RA·O 组(均 $P<0.05$),提示 SOST 的表达水平与年龄、性别相关,且相关分析结果亦表明,RA 组及按性别、年龄分组后的各亚组均与年龄呈正相关,可能是人体代谢、内分泌等的原因,后期可进一步探讨人体激素水平与 SOST 的相关性。

Lim 等^[11]研究发现,SOST 与 RA 患者的炎症指标、疾病活动度呈正相关。本研究相关分析结果显示,RA 组、RA(M)组 SOST 与 ESR、CRP 呈正相关,这与上述研究结果大致相符。提示 SOST 可能参与 RA 的炎症反应过程。研究发现,人肿瘤坏死因子转基因(hTNFtg)大鼠关节成纤维样滑膜细胞(FLS)中 SOST 表达,TNF- α 刺激可诱导 RA 患者 FLS 中 SOST 表达,RA 患者经 TNF- α 拮抗剂治疗后血清 SOST 水平降低,可能是其炎症因子刺激了 SOST 的

表达^[13-14]。而 Mehaney 等^[15]研究结果显示,RA 患者血清中 SOST 与 ESR 呈负相关,与 DAS28 评分无相关性。TNF- α 转基因 RA 小鼠动物模型实验发现,经硬骨素抗体(Scl-Ab)处理的小鼠类 RA 症状明显加重,爪足明显肿胀,握力降低,滑膜血管翳增多,骨侵蚀更严重,由此可推论在 RA 的炎症反应过程中,SOST 可能起保护性作用^[16]。综上表明,炎症因子可刺激 SOST 的表达,但 SOST 是致病作用还是保护作用,具体调控机制不明,有待进一步研究。

RA 整个病程中都有骨量丢失,常常伴有骨质疏松,目前针对其治疗,大部分都是予以 DMARDs、NSAIDs、生物制剂(TNF- α 阻断剂、IL-1 β 阻断剂、IL-6 阻断剂)抗炎镇痛、调节免疫,但不能逆转全身性和局部骨小梁骨丢失,辅以双磷酸盐可抑制骨吸收,缓解骨量丢失,但骨修复的能力有限^[17]。RA 大鼠模型动物实验研究显示,用 Scl-Ab 治疗可增加骨形成并减少骨吸收,抑制骨侵蚀、关节周围和全身骨丢失^[18-19]。Chen 等^[20]研究发现,TNF- α 阻断剂可减轻关节滑膜炎,但不能缓解全身骨量丢失、修复关节软骨,而 Scl-Ab 虽不能缓解关节炎症状,但可减轻骨量丢失,诱导全身骨和软骨的修复。故本研究推测 Scl-Ab 与 TNF- α 抑制剂等细胞因子抑制剂联用,在控制 RA 患者慢性炎症减少、骨量丢失的同时,也可以增加骨修复,但具体的作用机制与联合用药方案还有待进一步研究。

4 结论

SOST 在 RA 患者血清中的表达水平显著升高,不同性别、年龄间的表达存在差异,且与年龄、炎症指标呈正相关,提示 SOST 可能参与了 RA 的发生发展,调控其炎症反应。SOST 可能参与了 RA 的骨代谢过程,骨硬化蛋白抗体可能具有促进骨修复的潜在益处,为 SOST 抗体治疗 RA 的研究提供了新的思路。

【参考文献】

[1] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.

[2] WEHMEYER C, FRANK S, BECKMANN D, *et al.* Sclerostin inhibition promotes TNF-dependent inflammatory joint destruction[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(330): 330ra35.

[3] 韩燕英, 王友莲. 骨硬化蛋白与类风湿关节炎相关性的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2020, 60(3): 98-102.

[4] REDLICH K, SMOLEN J S. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(3): 234-250.

[5] 王颖旒, 武平, 余泽芸, 等. Wnt/ β -连环蛋白信号通路负调节蛋白 SOST 在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 现代免疫学, 2021, 41(5): 436-440.

[6] DELGADO-CALLE J, SATO A Y, BELLIDO T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone[J]. *Bone*, 2017, 96:

29-37.

[7] DAMELIO P, ROATO I, D'AMICO L, *et al.* Bone and bone marrow pro-osteoclastogenic cytokines are up-regulated in osteoporosis fragility fractures[J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(11): 2869-2877.

[8] 陆万里, 张坡, 周宇, 等. 血清骨硬化蛋白及 Dickkopf-1 蛋白表达与特发性股骨头坏死进展的相关性[J]. 西部医学, 2022, 34(8): 1152-1156.

[9] COURBON G, LAMARQUE R, GERBAIX M, *et al.* Early sclerostin expression explains bone formation inhibition before arthritis onset in the rat adjuvant-induced arthritis model[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3492.

[10] HASHIMOTO J, HIRAO M, SHI K, *et al.* AB0127 Serum sclerostin and DKK-1 in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(S3): 644.

[11] LIM M J, KWON S R, JOO K, *et al.* Early effects of tumor necrosis factor inhibition on bone homeostasis after soluble tumor necrosis factor receptor use[J]. *Korean J Intern Med*, 2014, 29(6): 807-813.

[12] SINGH A, GUPTA M K, MISHRA S P. Study of correlation of level of expression of Wnt signaling pathway inhibitors sclerostin and dickkopf-1 with disease activity and severity in rheumatoid arthritis patients[J]. *Drug Discov Ther*, 2019, 13(1): 22-27.

[13] WEHMEYER C, FRANK S, BECKMANN D, *et al.* Sclerostin inhibition promotes TNF-dependent inflammatory joint destruction[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(330): 330ra35.

[14] FASSIO A, ADAMI G, GIOLLO A, *et al.* Acute Effects of Glucocorticoid Treatment, TNF a or IL-6R Blockade on Bone Turnover Markers and Wnt Inhibitors in Early Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study[J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 106(4): 371-377.

[15] MEHANEY D A, EISSA M, ANWAR S, *et al.* Serum Sclerostin Level Among Egyptian Rheumatoid Arthritis Patients: Relation to Disease Activity, Bone Mineral Density and Radiological Grading[J]. *Acta Reumatol Port*, 2015, 40(3): 268-274.

[16] BARON R, KNEISSEL M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments[J]. *Nat Med*, 2013, 19(2): 179-192.

[17] EEKMAN D A, VIS M, BULTINK I E, *et al.* Stable bone mineral density in lumbar spine and hip in contrast to bone loss in the hands during long-term treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(2): 389-390.

[18] KE H Z, RICHARDS W G, LI X, *et al.* Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases[J]. *Endocr Rev*, 2012, 33(5): 747-783.

[19] OMINSKY M S, BOYCE R W, LI X, *et al.* Effects of sclerostin antibodies in animal models of osteoporosis[J]. *Bone*, 2017, 96: 63-75.

[20] CHEN X X, BAUM W, DWYER D, *et al.* Sclerostin inhibition reverses systemic, periarticular and local bone loss in arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(10): 1732-1736.

(收稿日期: 2022-03-30; 修回日期: 2023-03-22; 编辑: 刘灵敏)