

• 临床研究 •

类风湿关节炎患者血清肝癌衍生生长因子、白细胞衍生趋化因子 2 水平与骨代谢指标及并发骨质疏松的关系

陆辉¹ 陆鑫¹ 孙郁雨^{1△}

[摘要] 目的:探讨类风湿关节炎(RA)患者血清肝癌衍生生长因子(HDGF)、白细胞衍生趋化因子 2 (LECT2)水平与骨代谢指标及并发骨质疏松的关系。方法:选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月 80 例类风湿关节炎患者为类风湿关节炎组,依据 28 个关节疾病活动度评分(DAS28)将类风湿关节炎患者分为高度组 20 例、中度组 28 例和低度组 32 例;依据是否合并骨质疏松分为骨质疏松组(50 例)和无骨质疏松组(30 例);选取同期健康人群 80 例作为对照组。采用全自动电化学发光分析仪检测骨代谢指标 I 型前胶原氨基端前肽(PINP)、25-羟维生素 D(25(OH)D)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)、N 端骨钙素(N-MID)、骨碱性磷酸酶(B-ALP)水平,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清肝癌衍生生长因子、白细胞衍生趋化因子 2 水平;采用 Pearson 法分析相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析指标诊断价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。结果:类风湿关节炎组血清 HDGF、LECT2、 β -CTX 水平高于对照组,PINP、25(OH)D、N-MID、B-ALP 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。高度组类风湿关节炎患者血清 HDGF、LECT2、 β -CTX 水平高于中度组及低度组,PINP、25(OH)D、N-MID、B-ALP 水平低于中度组及低度组,差异有统计学意义($P < 0.05$);中度组血清 HDGF、LECT2、 β -CTX 水平高于低度组,PINP、25(OH)D、N-MID、B-ALP 水平低于低度组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 HDGF 和 LECT2 水平与 β -CTX 正相关,与 PINP、25(OH)D、N-MID、B-ALP 负相关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。骨质疏松组血清 HDGF 和 LECT2 水平、重度患者比例高于无骨质疏松组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HDGF 和 LECT2 是类风湿关节炎患者并发骨质疏松危险因素,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 HDGF 和 LECT2 诊断类风湿关节炎患者并发骨质疏松的曲线下面积分别为 0.847 和 0.841,低于联合诊断曲线下面积(0.927),差异有统计学意义($P < 0.05$);HDGF 和 LECT2 诊断临界值分别为 4.78 ng/mL 和 34.63 ng/mL。结论:类风湿关节炎患者血清 HDGF 和 LECT2 水平显著升高,与骨代谢指标均呈显著相关性,且可能与骨质疏松的发生有关。当 HDGF 和 LECT2 检测水平高于诊断临界值时,患者发生骨质疏松可能性极高,临床医师可根据其检测值进行预防性用药。

[关键词] 类风湿关节炎;骨质疏松;肝癌衍生生长因子;白细胞衍生趋化因子 2;骨代谢指标

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2024)12-0047-06

DOI: 10.20085/j.cnki.issn1005-0205.241209

Relationship between Serum Hepatoma-Derived Growth Factor and Leukocyte Cell-Derived Chemotaxin-2 Levels with Bone Metabolism Indicators and Concurrent Osteoporosis in Patients with Rheumatoid Arthritis

LU Hui¹ LU Xin¹ SUN Yuyu^{1△}

¹ Nantong Third People's Hospital (Third Affiliated Nantong Hospital of Nantong University), Nantong 226000, Jiangsu China.

Abstract Objective: To explore the relationship between serum levels of hepatoma-derived growth factor (HDGF) and leukocyte cell-derived chemotaxin-2 (LECT2) with bone metabolism indicators and concurrent osteoporosis in patients

¹ 南通市第三人民医院(南通大学附属南通第三医院)
(江苏 南通, 226000)

[△]通信作者 E-mail: sunyuyunt@126.com

with rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** 80 RA patients were selected as the RA group from January 2021 to December 2023. Based on the 28 joint disease activity scores (DAS28), RA patients were separated into a high RA group of 20 cases, a moderate RA group of 28 cases, and a low RA group of 32 cases. According to the presence or absence of osteoporosis, there were 50 cases in the osteoporosis group and 30 cases in the non osteoporosis group. Another 80 healthy individuals from the same period were selected as the control group. Fully automated electrochemiluminescence analyzer was applied to detect bone metabolism indicators such as procollagen type I N-terminal propeptide (PINP), 25 hydroxyvitamin D (25(OH)D), β C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen (β -CTX), N-terminal osteocalcin (N-MID), and bone alkaline phosphatase (B-ALP) levels. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method was applied to detect serum levels of HDGF and LECT2. Pearson method was applied to analyze correlation. Multivariate Logistic regression was applied to analyze influencing factors. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the diagnostic value of indicators, and area under the curve (AUC) comparison was used Z-test. **Results:** The serum levels of HDGF, LECT2, and β -CTX in the RA group were higher than those in the control group, while the levels of PINP, 25(OH)D, N-MID, and B-ALP were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of HDGF, LECT2, and β -CTX in the high RA group were higher than those in the moderate RA and low RA groups, while the levels of PINP, 25(OH)D, N-MID, and B-ALP were lower than those in the moderate and low RA groups ($P < 0.05$). The serum levels of HDGF, LECT2, and β -CTX in the moderate RA group were higher than those in the low RA group, while the levels of PINP, 25(OH)D, N-MID, and B-ALP in moderate RA group were lower than those in the low RA group ($P < 0.05$). The levels of serum HDGF and LECT2 were positively correlated with β -CTX, and negatively correlated with PINP, 25(OH)D, N-MID, and B-ALP ($P < 0.05$). The serum levels of HDGF and LECT2 and the proportion of severe patients in the osteoporosis group were higher than those in the non osteoporosis group ($P < 0.05$). HDGF and LECT2 were risk factors for osteoporosis in RA patients ($P < 0.05$). The AUC for diagnosing osteoporosis in RA patients with serum HDGF and LECT2 were 0.847 and 0.841, respectively, and were lower than the AUC of combined diagnosis (0.927) ($P < 0.05$). The diagnostic thresholds for HDGF and LECT2 were 4.78 ng/mL and 34.63 ng/mL, respectively. **Conclusion:** The serum levels of HDGF and LECT2 in RA patients are obviously elevated, and are obviously correlated with bone metabolism indicators, and it may be associated with the occurrence of osteoporosis. When the levels of HDGF and LECT2 are higher than the diagnostic threshold, the likelihood of osteoporosis in patients is extremely high, and clinical physicians can take preventive medication based on their detection values.

Keywords: rheumatoid arthritis; osteoporosis; hepatoma-derived growth factor; leukocyte cell-derived chemotaxin-2; bone metabolism indicators

类风湿关节炎(RA)患者并发骨质疏松已成为影响老龄人群健康的全球性问题^[1-3]。既往血清因子诊断价值有限,需寻找新的血清因子增加骨质疏松诊断准确度^[4-5]。类风湿关节炎潜在发病机制的特点是免疫反应失调^[6]。肝癌衍生生长因子(Hepatoma-derived Growth Factor, HDGF)是一种警报素,其相关信号通路类风湿关节炎有关^[7-9]。白细胞衍生趋化因子2(Leukocyte Cell-derived Chemotaxin-2, LECT2)参与关节炎等疾病进展^[10-11]。因此,本研究主要探讨类风湿关节炎患者血清肝癌衍生生长因子和白细胞衍生趋化因子2与骨代谢指标及并发骨质疏松的关系,现报告如下。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

选取2021年1月至2023年12月80例类风湿关节炎患者为类风湿关节炎组,年龄为55~80岁,平均为(62.43 \pm 5.78)岁;依据28个关节疾病活动度评分(28 Joint Disease Activity Scores, DAS28)将类风湿

关节炎患者分为高度组20例(DAS28评分 >5.1 分)、中度组28例(3.3分 \leq DAS28评分 ≤ 5.1 分)和低度组32例(2.6分 \leq DAS28评分 <3.3 分);依据是否合并骨质疏松分为骨质疏松组(50例)和无骨质疏松组(30例)。选取同期健康人群80例作为对照组,年龄为55~82岁,平均为(62.58 \pm 6.01)岁。该研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.2 诊断标准

类风湿关节炎及骨质疏松患者诊断均符合诊断标准^[12-13]。

1.3 纳入标准

1)病例资料完整;2)年龄超过18岁。

1.4 排除标准

1)有恶性肿瘤或器官衰竭等疾病者;2)有感染疾病、自身免疫性疾病者;3)有其他风湿性疾病者;4)有糖尿病者;5)有血液系统疾病者。

1.5 方法

收集类风湿关节炎患者年龄、性别、类风湿关节炎

病程、吸烟史、饮酒史、骨折史、糖皮质激素使用时间、抗风湿药物使用情况。采用罗氏 Cobas 6000 全自动电化学发光分析仪检测骨代谢指标 I 型前胶原氨基端前肽 (Procollagen Type I N-terminal Propeptide, PINP)、25-羟维生素 D (25 Hydroxyvitamin D, 25(OH)D)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列 (C-terminal Cross-linked Teloptides of Type I Collagen, β -CTX)、N 端骨钙素 (N-terminal Osteocalcin, N-MID)、骨碱性磷酸酶 (Bone Alkaline Phosphatase, B-ALP) 水平, 化学发光试剂盒分别购自上海彩佑实业有限公司 (批号为 CL02283)、上海艾研生物科技有限公司 (批号为 07464215190)、上海柯雷生物科技有限公司 (批号为 E-CL-M0240c)、上海雅吉生物科技有限公司 (批号为 CL06710)、上海雅吉生物科技有限公司 (批号为 CL03344)。采用酶联免疫吸附 (Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA) 法检测血清肝癌衍生生长因子和白细胞衍生趋化因子 2 水平, 试剂盒分别购自上海佰利莱生物科技有限公司 (批号为 BLL102934E) 和上海帛科生物技术有限公司 (批号为 BKE15634), 检测仪器为美国赛默飞世尔科技

Multiskan™ FC 酶标仪。

1.6 统计学方法

采用 IBM-SPSS 25.0 软件分析数据, 以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示符合正态分布的计量资料, 两组进行独立样本 t 检验, 三组进行单因素方差分析, 进一步组间比较采用 SNK- q 检验; 以“例 (%)”表示计数资料, 进行 χ^2 检验; 采用 Pearson 法分析相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析影响因素; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析指标诊断价值, 曲线下面积 (AUC) 采用 Z 检验比较, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 HDGF、LECT2、骨代谢指标水平

类风湿关节炎组血清 HDGF (4.62 ± 1.05 比 1.24 ± 0.38) ng/mL、LECT2 (33.78 ± 9.32 比 15.62 ± 5.43) ng/mL、 β -CTX (0.68 ± 0.16 比 0.32 ± 0.07) ng/mL 水平高于对照组, PINP (41.97 ± 9.12 比 95.82 ± 20.09) ng/mL、25(OH)D (22.58 ± 6.36 比 39.04 ± 9.15) ng/mL、N-MID (15.84 ± 4.03 比 26.34 ± 7.15) ng/mL、B-ALP (50.71 ± 7.25 比 91.45 ± 12.76) ng/L 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 对照组和类风湿关节炎组血清 HDGF、LECT2、骨代谢指标水平比较 ($n=80, \bar{x} \pm s$)

组别	HDGF /(ng · mL ⁻¹)	LECT2 /(ng · mL ⁻¹)	PINP /(ng · mL ⁻¹)	25(OH)D /(ng · mL ⁻¹)	β -CTX /(ng · mL ⁻¹)	N-MID /(ng · mL ⁻¹)	B-ALP /(ng · L ⁻¹)
对照组	1.24 ± 0.38	15.62 ± 5.43	95.82 ± 20.09	39.04 ± 9.15	0.32 ± 0.07	26.34 ± 7.15	91.45 ± 12.76
类风湿关节炎组	4.62 ± 1.05	33.78 ± 9.32	41.97 ± 9.12	22.58 ± 6.36	0.68 ± 0.16	15.84 ± 4.03	50.71 ± 7.25
t	27.074	15.059	21.830	13.212	18.437	11.443	24.829
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同疾病活动度类风湿关节炎患者血清 HDGF、LECT2、骨代谢指标水平比较

高度组类风湿关节炎患者血清 HDGF、LECT2、 β -CTX 水平高于中度组和低度组, PINP、25(OH)D、

N-MID、B-ALP 水平低于中度组和低度组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 中度组血清 HDGF、LECT2、 β -CTX 水平高于低度组, PINP、25(OH)D、N-MID、B-ALP 水平低于低度组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 不同疾病活动度类风湿关节炎患者血清 HDGF、LECT2、骨代谢指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 /例	HDGF /(ng · mL ⁻¹)	LECT2 /(ng · mL ⁻¹)	PINP /(ng · mL ⁻¹)	25(OH)D /(ng · mL ⁻¹)	β -CTX /(ng · mL ⁻¹)	N-MID /(ng · mL ⁻¹)	B-ALP /(ng · L ⁻¹)
低度组	32	3.18 ± 0.76	24.42 ± 6.48	49.74 ± 9.18	26.40 ± 6.91	0.55 ± 0.16	18.81 ± 4.25	57.04 ± 8.15
中度组	28	$4.65 \pm 0.98^{1)}$	$33.70 \pm 9.76^{1)}$	$41.86 \pm 9.07^{1)}$	$22.70 \pm 6.45^{1)}$	$0.69 \pm 0.18^{1)}$	$15.62 \pm 4.10^{1)}$	$51.01 \pm 7.86^{1)}$
高度组	20	$6.88 \pm 1.31^{1)2)}$	$48.87 \pm 10.15^{1)2)}$	$29.69 \pm 8.41^{1)2)}$	$16.30 \pm 5.72^{1)2)}$	$0.87 \pm 0.20^{1)2)}$	$11.41 \pm 3.75^{1)2)}$	$40.16 \pm 7.34^{1)2)}$
F		84.881	48.581	30.839	14.995	20.064	20.321	28.451
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 1) 与低度组比较, $P < 0.05$; 2) 与中度组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 类风湿关节炎患者血清 HDGF 和 LECT2 水平与骨代谢指标的相关性

Pearson 法分析类风湿关节炎患者血清 HDGF 和 LECT2 水平与骨代谢指标的相关性, 结果显示血清 HDGF 和 LECT2 水平与 β -CTX 正相关, 与 PINP、25(OH)D、N-MID、B-ALP 负相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 类风湿关节炎患者血清 HDGF 和 LECT2 水平与骨代谢指标的相关性

项目	HDGF		LECT2	
	r	P	r	P
PINP	-0.498	<0.001	-0.517	<0.001
25(OH)D	-0.502	<0.001	-0.509	<0.001
β -CTX	0.486	<0.001	0.492	<0.001
N-MID	-0.494	<0.001	-0.510	<0.001
B-ALP	-0.513	<0.001	-0.527	<0.001

2.4 并发与未并发骨质疏松的类风湿关节炎患者一般资料、HDGF、LECT2 及骨代谢指标比较

无骨质疏松组与骨质疏松组年龄、性别、类风湿关节炎病程、吸烟史、饮酒史、骨折史、糖皮质激素使用时

间、抗风湿药物使用、PINP、25(OH)D、 β -CTX、N-MID、B-ALP 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。骨质疏松组血清 HDGF、LECT2 水平及重度患者比例高于无骨质疏松组($P<0.05$),见表 4。

表 4 并发与未并发骨质疏松的类风湿关节炎患者一般资料、HDGF、LECT2 及骨代谢指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	无骨质疏松组($n=30$)	骨质疏松组($n=50$)	统计检验值	P
年龄/岁	62.23 \pm 6.15	62.55 \pm 5.79	$t=0.234$	0.816
男性/例	10(33.33%)	19(38.00%)	$t=0.177$	0.674
类风湿关节炎病程/年	5.03 \pm 1.12	5.06 \pm 1.18	$t=0.112$	0.911
吸烟史/例	8(26.67%)	15(30.00%)	$t=0.102$	0.750
饮酒史/例	4(13.33%)	7(14.00%)	$t=0.063$	0.801
骨折史/例	5(16.67%)	10(20.00%)	$t=0.137$	0.712
糖皮质激素使用时间/年	4.83 \pm 1.05	4.86 \pm 1.10	$t=0.120$	0.905
生物制剂/例	8(26.67%)	12(24.00%)	$\chi^2=0.436$	0.933
抗风湿药物使用	非甾体抗炎药/例	13(26.00%)		
	免疫抑制剂/例	15(30.00%)		
	联合用药/例	10(20.00%)		
疾病活动度	低度/例	10(20.00%)	$\chi^2=22.872$	<0.001
	中度/例	22(44.00%)		
	重度/例	18(36.00%)		
HDGF/(ng \cdot mL ⁻¹)	3.32 \pm 0.85	5.40 \pm 1.19	$t=8.369$	<0.001
LECT2/(ng \cdot mL ⁻¹)	22.07 \pm 8.94	40.80 \pm 10.15	$t=8.346$	<0.001
PINP/(ng \cdot mL ⁻¹)	43.75 \pm 9.86	40.90 \pm 8.76	$t=1.344$	0.183
25(OH)D/(ng \cdot mL ⁻¹)	23.73 \pm 6.84	21.89 \pm 6.15	$t=1.242$	0.218
β -CTX/(ng \cdot mL ⁻¹)	0.66 \pm 0.18	0.69 \pm 0.16	$t=0.775$	0.441
N-MID/(ng \cdot mL ⁻¹)	16.83 \pm 4.35	15.25 \pm 3.76	$t=1.715$	0.090
B-ALP/(ng \cdot L ⁻¹)	52.38 \pm 7.94	49.71 \pm 6.89	$t=1.584$	0.117

2.5 类风湿关节炎患者并发骨质疏松的多因素回归分析

将疾病活动度、HDGF 和 LECT2 作为自变量纳

入多因素 Logistic 回归分析,结果显示 HDGF 和 LECT2 是类风湿关节炎患者并发骨质疏松的危险因素($P<0.05$),见表 5。

表 5 Logistic 回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
疾病活动度	0.141	0.171	0.685	1.152	0.824~1.611	0.408
HDGF	1.008	0.319	9.984	2.740	1.466~5.120	0.002
LECT2	1.022	0.354	8.336	2.779	1.389~5.562	0.004

2.6 血清 HDGF 和 LECT2 诊断类风湿关节炎患者并发骨质疏松的价值

绘制 ROC 曲线见图 1,结果显示血清 HDGF 和 LECT2 诊断类风湿关节炎患者并发骨质疏松的 AUC 分别为 0.847(95%CI=0.765~0.929)和 0.841(95%CI=0.753~0.929),低于联合 AUC(0.927)(95%CI=0.860~0.975, $Z=1.951, 2.097, P<0.05$),单独及联合敏感度分别为 70.57%,68.77%和 98.01%,特异度分别为 86.77%,86.77%和 76.74%,HDGF 和 LECT2 的诊断临界值分别为 4.78 ng/mL 和 34.63 ng/mL。

3 讨论

肝癌衍生生长因子是一种肝素结合的 26 kDa 糖蛋白,由 240 个氨基酸组成,最先从人肝细胞癌细胞系

的上清液中纯化^[14]。早期研究表明,肝癌衍生生长因子作为一种重要的生长因子,可通过受体介导的信号通路增强癌细胞的增殖、侵袭和迁移,并对癌症具有诱

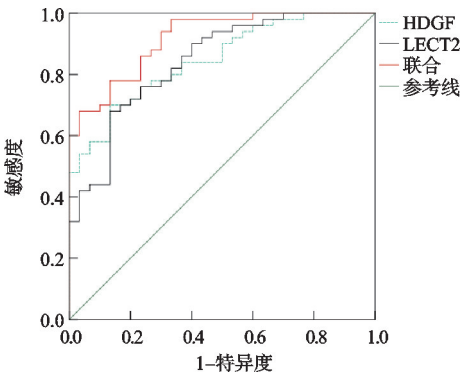


图 1 血清 HDGF 和 LECT2 诊断类风湿关节炎患者并发骨质疏松的 ROC 曲线

导作用^[15]。然而,与其在肿瘤发生和癌症进展中的突出作用相比,肝癌衍生生长因子在免疫系统和免疫相关疾病中的确切作用尚不清楚。新证据表明肝癌衍生生长因子是一种警报素,在细胞损伤或死亡后释放,通过与其同源受体结合,在激活免疫系统中发挥重要作用^[8]。既往研究认识到,警报素可通过促进组织降解酶、炎症细胞因子、趋化因子和活性氧的产生,从而对类风湿关节炎产生不利影响^[16]。Fan 等^[17]通过加权基因共表达网络分析发现,肝癌衍生生长因子等基因是与骨质疏松症疾病状态相关的基因。本研究结果中合并骨质疏松的类风湿关节炎患者血清肝癌衍生生长因子高表达,随疾病进展呈升高趋势,且与骨代谢指标显著相关。本研究结果中肝癌衍生生长因子表达趋势与 Ahn 等^[18]研究基本一致,基于既往研究推测类风湿关节炎患者正常细胞损伤后释放肝癌衍生生长因子,使得血清肝癌衍生生长因子水平升高,警报素肝癌衍生生长因子的过度表达可能通过促进组织降解酶等因子产生,激活免疫系统,进而影响类风湿关节炎患者骨代谢,但其具体作用机制仍待进一步验证。

白细胞衍生趋化因子 2 又称为软骨调节蛋白 II,是一种具有多种生理功能的 16 kDa 趋化蛋白,主要在人类肝细胞中表达并分泌到血液中^[19]。作为一种分泌因子,白细胞衍生趋化因子 2 首先被确定为促进中性粒细胞迁移的趋化因子,且能与多种细胞表面受体结合进而调节多种细胞类型的炎症反应、纤维形成、血管侵袭和肿瘤转移^[20]。白细胞衍生趋化因子 2 与类风湿关节炎和骨关节炎的发展有关,涉及骨微环境中破骨细胞、间充质干细胞、成骨细胞、软骨细胞和内皮细胞的失调^[21]。石小毛等^[22]研究发现,绝经后骨质疏松女性患者血清白细胞衍生趋化因子 2 水平高于健康女性,对疾病的预测价值较高。本研究结果中白细胞衍生趋化因子 2 在骨质疏松患者中的表达趋势与 Wang 等^[23]研究结果一致,且其研究中同样发现白细胞衍生趋化因子 2 与骨代谢指标 25(OH)D 之间存在显著负相关,与 β -CTX 正相关。基于本研究结果及既往研究可以合理地假设在类风湿关节炎合并骨质疏松的疾病进展中,白细胞衍生趋化因子 2 可能增强破骨细胞的活性,同时在骨吸收中发挥作用,调节骨微环境中内皮细胞、成骨细胞、破骨细胞等的平衡,但其具体作用机制需基础实验验证。

受试者工作特征曲线分析证实,肝癌衍生生长因子和白细胞衍生趋化因子 2 诊断类风湿关节炎并发骨质疏松的曲线下面积均 >0.8 ,提示肝癌衍生生长因子和白细胞衍生趋化因子 2 可作为类风湿关节炎并发骨质疏松的可靠诊断指标,且二者联合后的诊断价值显著提高,诊断曲线下面积 >0.9 可为临床提供重要参

考。Logistic 回归分析结果显示,肝癌衍生生长因子和白细胞衍生趋化因子 2 与类风湿关节炎并发骨质疏松存在密切关系。分析认为二者水平越高,骨微环境中成骨和破骨平衡失调越严重,骨质破损和流失越多,关节损伤概率越大。上述分析仅为基于既往研究的推测内容,肝癌衍生生长因子和白细胞衍生趋化因子 2 与类风湿关节炎并发骨质疏松的因果关系仍不明确,然而本研究数据可能为肝癌衍生生长因子和白细胞衍生趋化因子 2 在类风湿关节炎患者骨代谢中的作用提供新的见解,有利于今后进一步研究。

综上所述,血清肝癌衍生生长因子和白细胞衍生趋化因子 2 高表达与类风湿关节炎骨质疏松的发生有关,且与患者骨代谢指标呈显著相关性,二者可能是反映类风湿关节炎疾病进展的潜在实验室生物标志物。本研究的主要局限性是单中心研究性质,未动态收集治疗前后血样进行对比研究,纳入研究的因素不全面;此外,由于本研究为横断面研究设计,最终无法确定类风湿关节炎患者血清肝癌衍生生长因子和白细胞衍生趋化因子 2 水平与骨质疏松之间的因果关系;且本研究中无法完全调整类风湿关节炎治疗药物对血清肝癌衍生生长因子和白细胞衍生趋化因子 2 水平与类风湿关节炎骨质疏松之间关系的影响。因此,今后将采用多中心、前瞻性的大样本研究,全面纳入影响因素,纵向研究控制其他变量,同时今后应根据性别分组研究,将患有类风湿关节炎的绝经后女性进行单独分组。

参考文献

- [1] DÍAZ-GONZÁLEZ F, HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ M V. Rheumatoid arthritis[J]. Med Clin (Barc), 2023, 161(12):533-542.
- [2] MOCHIZUKI T, YANO K, IKARI K, et al. Comparison of romosozumab versus denosumab treatment on bone mineral density after 1 year in rheumatoid arthritis patients with severe osteoporosis: a randomized clinical pilot study[J]. Mod Rheumatol, 2023, 33(3):490-495.
- [3] GU Z, ZHOU G, ZHANG X, et al. Research progress of plant medicine and Chinese herbal compounds in the treatment of rheumatoid arthritis combined with osteoporosis[J]. Front Med (Lausanne), 2024, 10(1):1-12.
- [4] GONG X, TANG Y, YU S S, et al. Elevated serum leptin may be associated with disease activity and secondary osteoporosis in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2023, 42(12):3333-3340.
- [5] JI R, YANG L, SHI G, et al. Correlation of serum matrix metalloproteinase 3 with osteoporosis in patients of postmenopausal rheumatoid arthritis[J]. Hum Immunol, 2024, 85(3):1-12.
- [6] SU Y J, LIN C Y, HSU C Y. Analyzing the risk of osteoporosis and fracture in rheumatoid arthritis patients who

- have been treated with various biologics[J]. *Int J Rheum Dis*, 2024, 27(2):1-16.
- [7] ABDELHAFIZ D, BAKER T, GLASCOW D A, et al. Biomarkers for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review[J]. *Postgrad Med*, 2023, 135(3):214-223.
- [8] CHENG C I, CHANG H R, TAI M H, et al. Hepatoma-derived growth factor enhances osteoblastic transformation of rat aortic vascular smooth muscle cells in vitro[J]. *Life Sci*, 2020, 256(1):1-15.
- [9] LIU C, HE L, WANG J, et al. Anti-angiogenic effect of Shikonin in rheumatoid arthritis by downregulating PI3K/AKT and MAPKs signaling pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260(1):1-18.
- [10] ZHU M H, LIU Y J, LI C Y, et al. The emerging roles of leukocyte cell-derived chemotaxin-2 in immune diseases: from mechanisms to therapeutic potential[J]. *Front Immunol*, 2023, 14(1):1-18.
- [11] KUZAN A, MAKSYMOWICZ K, KRÓLEWICZ E, et al. Association between leukocyte cell-derived chemotaxin 2 and metabolic and renal diseases in a geriatric population: a pilot study[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(24):7544-7567.
- [12] 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.
- [13] 《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2023)》工作组, 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会, 中国医疗保健国际交流促进会骨质疏松病学分会, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2023)[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2023, 16(10):865-885.
- [14] 王晓锋, 王菁菁. HDGF, VEGF 表达与肝癌患者病灶浸润转移风险的相关性[J]. *医学临床研究*, 2023, 40(6):920-923.
- [15] HAN S, TIAN Z, TIAN H, et al. HDGF promotes gefitinib resistance by activating the PI3K/AKT and MEK/ERK signaling pathways in non-small cell lung cancer[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1):181-194.
- [16] POOLE J A, ENGLAND B R, SAYLES H, et al. Serum alarmins and the risk of incident interstitial lung disease in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 9(1):1-15.
- [17] FAN P, FENG X, HU N, et al. Identifying key genes and functionally enriched pathways in osteoporotic patients by weighted gene co-expression network analysis[J]. *Biochem Genet*, 2023, 26(1):1-15.
- [18] AHN S S, KIM H M, PARK Y. Association of serum hepatoma-derived growth factor levels with disease activity in rheumatoid arthritis: a pilot study[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(6):1-20.
- [19] XIE Y, FAN K W, GUAN S X, et al. LECT2: a pleiotropic and promising hepatokine, from bench to bedside[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(13):3598-3607.
- [20] WU C J, PAN K F, CHEN J Q, et al. Loss of LECT2 promotes ovarian cancer progression by inducing cancer invasiveness and facilitating an immunosuppressive environment[J]. *Oncogene*, 2024, 43(7):511-523.
- [21] ZHU S, BENNETT S, LI Y, et al. The molecular structure and role of LECT2 or CHM-II in arthritis, cancer, and other diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(1):480-488.
- [22] 石小毛, 何梦, 黄中华, 等. 绝经后骨质疏松症患者血清 LECT2 水平的临床意义及其预测价值分析[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(19):3754-3757.
- [23] WANG Q, XU F, CHEN J, et al. Serum leukocyte cell-derived chemotaxin 2 (LECT2) level is associated with osteoporosis[J]. *Lab Med*, 2023, 54(1):106-111.

(收稿日期:2024-04-03)

(上接第 46 页)

- [7] ZHANG Y, OUYANG Z, WANG W. Percutaneous endoscopic cervical foraminotomy as a new treatment for cervical radiculopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99(45):e22744.
- [8] YU P, MAO F, CHEN J, et al. Characteristics and mechanisms of resorption in lumbar disc herniation[J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1):205.
- [9] SAMUELLE-LEICHTAG G, EISENBERG E, ZOHAR Y, et al. Mechanism underlying painful radiculopathy in patients with lumbar disc herniation[J]. *Eur J Pain*, 2022, 26(6):1269-1281.
- [10] 吴军尚, 吴军瑞, 吴汉卿, 等. 中医筋骨三针疗法治疗腰椎间盘突出症经验探析[J]. *中国针灸*, 2023, 43(2):203-206.
- [11] 叶勇, 罗容, 范升, 等. 针刀合谷刺法联合三维整脊手法治疗腰椎间盘突出症的临床观察[J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(5):885-890.
- [12] 潘渴, 邝涛. 中医药治疗腰椎间盘突出症研究进展[J]. *江苏中医药*, 2023, 55(8):75-79.
- [13] MIAO Z, TONG Z, YE J, et al. Tuina for lumbar disc herniation: a protocol for systematic review and meta analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(1):24203.
- [14] 罗乙舒, 吴雪芬, 李淑芳. 中药离子导入治疗腰椎间盘突出症急性期的疗效观察[J]. *中国中医急症*, 2020, 29(3):521-523.
- [15] 姚文平, 李明, 杨正明, 等. 芒针速刺法配合中药离子导入治疗腰椎间盘突出症临床疗效观察[J]. *针灸临床杂志*, 2015, 31(11):4-7.

(收稿日期:2024-03-06)