

• 论 著 •

血清 YWHAH 与类风湿关节炎患者部分炎症因子、骨代谢指标及并发骨质疏松的关系^{*}

王明敬, 赵宗强, 薛艳菊, 刘青青

山东省临沂市中心医院检验科, 山东临沂 276400

摘要:目的 探讨血清酪氨酸 3-单加氧酶/色氨酸 5-单加氧酶激活蛋白 eta(YWHAH)水平与类风湿关节炎(RA)患者部分炎症因子[白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)]、骨代谢指标[I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)、骨碱性磷酸酶(B-ALP)、I 型前胶原氨基端前肽(P I NP)、骨密度]及并发骨质疏松的关系。方法 选取 2020 年 7 月至 2021 年 6 月于该院治疗的 120 例 RA 患者作为 RA 组,根据 28 个关节疾病活动度(DAS28)评分将 RA 患者分为低度组(2.6~3.2 分,39 例)、中度组(3.3~5.1 分,46 例)和高度组(>5.1 分,35 例),根据 RA 患者是否发生骨质疏松将其分为骨质疏松组(49 例)和无骨质疏松组(71 例)。另选取 57 例健康志愿者作为对照组。检测纳入研究者血清 YWHAH、炎症因子(IL-6、CRP)、骨代谢标志物(β -CTX、B-ALP、P I NP 和骨密度)。比较 RA 组和对照组、不同疾病活动度 RA 患者及骨质疏松组和无骨质疏松组的上述指标。比较骨质疏松组和无骨质疏松组的临床资料,选取差异有统计学意义的临床资料及血清 YWHAH 作为因变量,采用 Logistic 逐步回归分析 RA 患者发生骨质疏松的危险因素。采用 Pearson 相关分析血清 YWHAH 与各项检测指标的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 YWHAH 诊断 RA 并发骨质疏松的价值。结果 RA 组血清 YWHAH、IL-6、CRP、 β -CTX 水平均高于对照组($P<0.05$),B-ALP、P I NP 水平、骨密度低于对照组($P<0.05$)。重度组血清 YWHAH、IL-6、CRP、 β -CTX 水平高于中度和低度组($P<0.05$),B-ALP、P I NP、骨密度低于中度和低度组($P<0.05$)。RA 患者血清 YWHAH 水平与 IL-6、CRP、 β -CTX 水平呈正相关($r=0.584, 0.506, 0.265, P<0.05$),与 B-ALP、P I NP、骨密度呈负相关($r=-0.595, -0.473, -0.657, P<0.05$)。RA 病程长、无钙剂摄入、高 YWHAH 是 RA 患者发生骨质疏松的危险因素($P<0.05$)。YWHAH 诊断 RA 并发骨质疏松的曲线下面积为 0.806(95%CI:0.719~0.892),灵敏度为 77.55%,特异度为 83.10%。结论 RA 患者血清 YWHAH 水平增高,且与血清炎症因子水平增高、骨代谢紊乱及骨质疏松的发生有关。

关键词:类风湿关节炎; 炎症反应; 骨代谢; 骨质疏松; 酪氨酸 3-单加氧酶/色氨酸 5-单加氧酶激活蛋白 eta

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.13.006

中图法分类号:R446.62

文章编号:1673-4130(2022)13-1562-06

文献标志码:A

The relationship between serum YWHAH and some inflammatory factors, bone metabolism indicators and complicated osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis^{*}

WANG Mingjing, ZHAO Zongqiang, XUE Yanju, LIU Qingqing

Department of Clinical Laboratory, Linyi Central Hospital, Linyi, Shandong 276400, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein eta (YWHAH) levels and some inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP)], bone metabolism indicators [type I collagen carboxyl-terminal peptide β special sequence (β -CTX), bone alkaline phosphatase (B-ALP), type I procollagen amino-terminal propeptide (P I NP)], bone mineral density], and complicated osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 120 RA patients treated in the hospital from July 2020 to June 2021 were enrolled as the RA group. According to Disease Activity Score 28 (DAS28), RA patients were divided into the mild group (2.6~3.2 points, 39 cases), moderate group (3.3~5.1 points, 46 cases) and severe group (>5.1 points, 35 cases); according to the occurrence of osteoporosis, RA patients were divided into osteoporosis group (49 ca-

^{*} 基金项目:山东省科技发展计划项目(2017ZRC109854)。

作者简介:王明敬,女,主管技师,主要从事免疫学相关研究。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220609.1853.002.html\(2022-06-10\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220609.1853.002.html(2022-06-10))

ses) and non-osteoporosis group (71 cases). In addition, 57 healthy volunteers were enrolled as the control group. The serum YWHAH, inflammatory factors (IL-6, CRP), bone metabolism indicators (β -CTX, B-ALP, PINP and bone mineral density) were measured for the people enrolled in the study. The results of the measurements above were compared between RA group and control group, among patients with different disease activity, and between osteoporosis group and non-osteoporosis group. The clinical data of the osteoporosis group and the non-osteoporosis group were compared, and the clinical data with statistically significant differences and serum YWHAH were selected as dependent variables, and Logistic regression was used to analyze the risk factors of osteoporosis in RA patients. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum YWHAH and various detection indicators. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of YWHAH in the diagnosis of RA complicated with osteoporosis. **Results** The serum levels of YWHAH, IL-6, CRP and β -CTX in the RA group were higher than those in control group ($P < 0.05$), while β -ALP, PINP and bone mineral density were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum YWHAH, IL-6, CRP and β -CTX in the severe group were higher than those in the moderate and mild group ($P < 0.05$), while β -ALP, PINP and BMD in severe group were lower than those in moderate and mild group ($P < 0.05$). Serum YWHAH levels in RA patients were positively correlated with IL-6, CRP and β -CTX levels ($r = 0.584, 0.506, 0.265, P < 0.05$), and negatively correlated with B-ALP, PINP and BMD ($r = -0.595, -0.473, -0.657, P < 0.05$). Long course of RA, no calcium supplement intake and high level of YWHAH were risk factors for osteoporosis in RA patients ($P < 0.05$). The area under the curve of YWHAH detection for the diagnosis of osteoporosis in RA patients was 0.806 (95%CI: 0.719—0.892), the sensitivity was 77.55%, and the specificity was 83.10%. **Conclusion** The serum YWHAH protein levels in RA patients were increased, which was related to increased levels of serum inflammatory, bone metabolism disorder and osteoporosis.

Key words: rheumatoid arthritis; inflammatory response; bone metabolism; osteoporosis; tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein eta

类风湿关节炎(RA)是一种慢性全身性自身免疫性疾病,以慢性对称性和进行性关节炎,伴关节疼痛、僵硬和肿胀为特征,随着病情进展可导致不可逆的关节畸形和功能丧失,致残率高达 50%。据统计,RA 患者中 15%~36%在疾病发作后 2 年并发骨质疏松,骨质疏松会增加局部和全身性骨侵蚀,患者骨密度降低,骨折的风险增加^[1-2]。炎症因子可调节破骨细胞、成骨细胞和免疫系统细胞之间的相互作用,影响骨稳态^[3]。酪氨酸 3-单加氧酶/色氨酸 5-单加氧酶激活蛋白 eta(YWHAH)是一种与 RA 密切相关的炎症蛋白,被认为是 RA 诊断的潜在生物学标志物^[4]。但是,其与 RA 并发骨质疏松的关系鲜有报道。鉴于此,本研究拟检测 RA 患者血清 YWHAH 水平,分析其与部分炎症因子、骨代谢指标及骨质疏松的关系,以期临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 7 月至 2021 年 6 月本院风湿免疫科收治的 120 例 RA 患者作为 RA 组,男 38 例、女 82 例,年龄 41~62 岁、平均(53.12 ± 6.09)岁,纳入标准:(1)符合 2010 年《类风湿关节炎诊断及治疗指南》中 RA 的诊断标准^[5];(2)年龄 18 岁以上。排除标准:(1)合并干燥综合征、皮肤炎、系统性血管

炎等自身免疫疾病;(2)有甲状腺功能亢进、慢性肾脏疾病、胃肠疾病、营养不良、血液疾病等引起的骨质疏松;(3)有血液系统疾病;(4)有关节炎、脊柱炎、骨质增生。根据反映疾病活动度的 28 个关节疾病活动度(DAS28)评分^[5]将 RA 患者分为低度组(2.6~<3.3 分)39 例,中度组(3.3~5.1 分)46 例,高度组(>5.1 分)35 例。根据是否发生骨质疏松将 RA 患者分为骨质疏松组(49 例)和无骨质疏松组(71 例),骨质疏松的诊断符合 2017 版《原发性骨质疏松症诊疗指南》^[6]。另外,选取 57 例同期于本院体检的健康志愿者作为对照组,男 19 例、女 38 例,年龄 40~65 岁、平均(53.39 ± 6.17)岁。RA 组和对照组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已经获得本院伦理委员会批准。受试者及其家属均对本研究知情同意并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 实验室检测 采集上述人群清晨空腹静脉血 3 mL 注入促凝管,待血液凝固,以 4℃ 3 000 r/min 离心 15 min(半径 10 cm)取血清标本于-70℃保存,待检。采用酶链免疫吸附法(ELISA)检测血清白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、YWHAH、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)、骨碱性磷酸酶(B-

ALP)、I 型前胶原氨基端前肽(P I NP)水平,试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司,检测仪器为 Vari-oskan LUX 多功能酶标仪(美国赛默飞公司)。

1.2.2 骨密度测量 采用美国 Hologic Discovery A 型双能 X 线骨密度仪测定髋关节、大转子、股骨颈、胸腰椎的骨密度值,取 4 处测量部位 3 次测量结果的平均值。

1.2.3 组间比较 (1)比较 RA 组和对照组血清 YWHAH、炎症因子(IL-6、CRP)、骨代谢标志物(β-CTX、B-ALP、P I NP 和骨密度)。(2)对不同疾病活动度 RA 患者的上述指标进行比较。(3)比较骨质疏松组和无骨质疏松组年龄、性别、吸烟史、饮酒史、钙剂摄入、活性维生素 D₃ 摄入、骨折病史、RA 病程、疾病活动度、糖皮质激素持续时间、抗风湿药物使用[免疫抑制剂、非甾体抗炎药、生物制剂、联合用药(两种或以上)]等临床资料。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.00 软件进行数据处理。经 Shapiro-Wilk 检验符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析(进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验),两组间比较采用独

立样本 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 YWHAH 与炎症因子、骨代谢指标、骨密度的相关性。采用 Logistic 逐步回归分析 RA 患者发生骨质疏松的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 YWHAH 诊断 RA 并发骨质疏松的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 RA 组和对照组血清 YWHAH、炎症因子、骨代谢标志物水平及骨密度比较 RA 组血清 YWHAH、IL-6、CRP、β-CTX 水平高于对照组 ($P < 0.05$), B-ALP、P I NP 水平及骨密度低于对照组 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同疾病活动度 RA 患者血清 YWHAH、炎症因子、骨代谢标志物水平和骨密度指标比较 重度组血清 YWHAH、IL-6、CRP、β-CTX 水平高于中度和低度组 ($P < 0.05$), B-ALP、P I NP、骨密度低于中度和低度组 ($P < 0.05$);中度组血清 YWHAH、IL-6、CRP、β-CTX 水平高于低度组 ($P < 0.05$), B-ALP、P I NP、骨密度低于低度组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 RA 组和对照组血清 YWHAH、炎症因子、骨代谢标志物水平和骨密度指标差异($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	YWHAH (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)	CRP (mg/L)	β-CTX (ng/mL)	B-ALP (ng/L)	P I NP (ng/mL)	骨密度 (g/cm ²)
RA 组	120	2.53±0.93	18.12±4.49	19.24±5.12	0.62±0.15	52.03±6.17	42.19±6.42	1.05±0.23
对照组	57	0.75±0.17	6.02±1.43	4.12±1.02	0.35±0.06	89.19±13.91	92.86±20.24	1.21±0.28
<i>t</i>		14.316	19.847	22.057	13.086	24.653	24.971	4.025
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同疾病活动度 RA 患者血清 YWHAH、炎症因子、骨代谢标志物水平和骨密度指标差异($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	YWHAH (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)	CRP (mg/L)	β-CTX (ng/mL)	B-ALP (ng/L)	P I NP (ng/mL)	骨密度 (g/cm ²)
低度组	39	1.80±0.15	15.32±1.19	15.02±0.86	0.50±0.03	56.12±2.02	46.12±1.39	1.20±0.08
中度组	46	2.51±0.69 ^a	18.12±2.26 ^a	19.35±2.67 ^a	0.65±0.10 ^a	51.32±4.36 ^a	42.02±3.26 ^a	1.05±0.13 ^a
重度组	35	3.37±0.08 ^{ab}	21.24±1.30 ^{ab}	23.80±0.50 ^{ab}	0.71±0.06 ^{ab}	48.41±2.03 ^{ab}	38.03±2.11 ^{ab}	0.88±0.06 ^{ab}
<i>F</i>		118.309	110.867	232.893	85.475	57.668	100.633	98.128
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与低度组比较,^a $P < 0.05$;与中度组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 RA 患者血清 YWHAH 与炎症因子、骨代谢、骨密度的相关性 RA 患者血清 YWHAH 水平与 IL-6、CRP、β-CTX 水平呈正相关($r = 0.584、0.506、0.265$, $P < 0.05$),与 B-ALP、P I NP、骨密度呈负相关($r = -0.595、-0.473、-0.657$, $P < 0.05$)。

2.4 骨质疏松组和无骨质疏松组临床资料及检测指标比较 骨质疏松组年龄、RA 病程及血清 YWHAH、IL-6、CRP、β-CTX 水平高于无骨质疏松组

($P < 0.05$),维生素 D₃ 摄入比例、钙剂摄入比例、B-ALP、P I NP、骨密度低于无骨质疏松组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.5 RA 患者发生骨质疏松的危险因素分析 选取表 3 中差异有统计学意义的临床资料[年龄、RA 病程、维生素 D₃ 摄入(赋值:0 = 是,1 = 否)、钙剂摄入(赋值:0 = 是,1 = 否)]及 YWHAH 水平作为自变量,以 RA 患者是否发生骨质疏松为因变量(赋值:0 =

否,1=是),经 Logistic 回归分析得出 RA 病程长、无钙剂摄入、高 YWHAH 水平是 RA 患者发生骨质疏松的危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 3 RA 患者发生骨质疏松的单因素分析结果

组别	骨质疏松组 (n=49)	无骨质疏松组 (n=71)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	57.12 $\pm$ 1.69	50.36 $\pm$ 2.08	18.851	<0.001
性别[n(%)]			3.252	0.071
男	11(22.45)	27(38.03)		
女	38(77.55)	44(61.97)		
吸烟史[n(%)]	21(42.86)	36(50.70)	0.548	0.459
饮酒史[n(%)]	23(46.94)	39(54.93)	0.741	0.389
维生素 D ₃ 摄入[n(%)]	12(24.49)	30(42.25)	4.021	0.045
钙剂摄入[n(%)]	10(20.41)	41(57.75)	16.540	<0.001
骨折病史[n(%)]	8(16.33)	18(25.35)	1.392	0.238
RA 病程($\bar{x}\pm s$,年)	8.15 $\pm$ 2.03	5.02 $\pm$ 1.19	10.624	<0.001
疾病活动度[n(%)]			1.386	0.500
低度	13(26.53)	26(36.62)		
中度	20(40.82)	26(36.62)		
重度	16(32.65)	19(26.76)		
糖皮质激素持续时间 ($\bar{x}\pm s$,年)	5.02 $\pm$ 1.21	4.83 $\pm$ 1.06	0.911	0.364
抗风湿药物使用[n(%)]			0.127	0.988
免疫抑制剂	14(28.57)	22(30.99)		
非甾体抗炎药	12(24.49)	17(23.94)		
生物制剂	13(26.53)	19(26.76)		
联合用药	10(20.41)	13(18.31)		
YWHAH($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	3.02 $\pm$ 0.41	2.19 $\pm$ 0.38	11.387	<0.001
IL-6($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	20.15 $\pm$ 1.65	16.72 $\pm$ 2.53	8.339	<0.001
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	21.35 $\pm$ 2.41	17.78 $\pm$ 2.69	7.451	<0.001
β -CTX($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	0.70 $\pm$ 0.06	0.56 $\pm$ 0.08	10.393	<0.001
B-ALP($\bar{x}\pm s$,ng/L)	49.12 $\pm$ 3.69	54.04 $\pm$ 3.21	7.761	<0.001
PINP($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	39.54 $\pm$ 2.72	44.02 $\pm$ 3.27	7.888	<0.001
骨密度(g/cm ²)	0.89 $\pm$ 0.06	1.16 $\pm$ 0.11	15.638	<0.001

表 4 RA 患者发生骨质疏松的 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
常数	3.015	1.425	4.477	—	0.019
年龄	-0.259	0.241	1.155	0.772(0.481~1.238)	0.428
RA 病程	0.392	0.169	5.380	1.480(1.062~2.061)	0.015
维生素 D ₃ 摄入	1.095	0.124	77.980	2.989(2.344~3.812)	<0.001
钙剂摄入	0.302	0.297	1.034	1.353(0.756~2.421)	0.619
YWHAH 水平	0.895	0.296	9.142	2.447(1.370~4.372)	0.003

注:—表示该项无数据。

2.6 YWHAH 诊断 RA 并发骨质疏松的价值

YWHAH 诊断 RA 并发骨质疏松的临界值为 2.50 ng/mL,曲线下面积为 0.806(95%CI:0.719~0.892),灵敏度为 77.55%,特异度为 83.10%,见图 1。

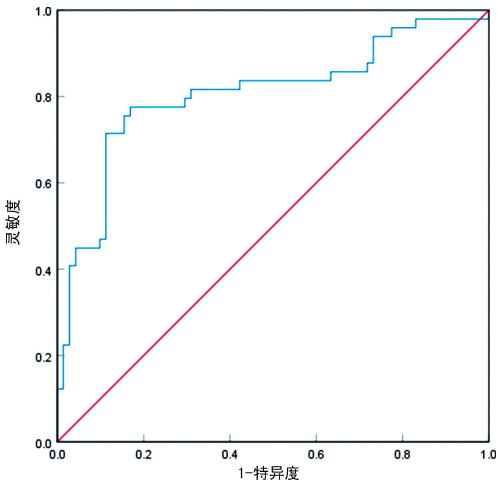


图 1 YWHAH 诊断 RA 并发骨质疏松的 ROC 曲线图

3 讨 论

RA 是最常见的骨骼系统自身免疫性疾病,可发生于任何年龄,发病高峰在 50~60 岁,女性患病率是男性的 2~3 倍。RA 最突出的特征是手、手腕、脚和膝盖的对称性疼痛和肿胀,部分患者可出现间质性肺病、心包炎、胸腔积液或支气管扩张等其他器官受累表现^[7]。骨量流失和骨质疏松是 RA 常见的并发症,据报道 RA 患者骨质疏松的患病率大约是普通人群的 2 倍,RA 患者中有高骨质疏松性骨折风险者的比例达 33.4%~61%,年龄、糖皮质激素应用剂量和病程是 RA 患者骨质疏松性骨折的独立危险因素^[8]。炎症反应与 RA 并发骨质疏松密切相关,滑膜严重炎症反应可导致白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子- α 等大量细胞因子产生,肿瘤坏死因子- α 刺激核因子 kappa B 受体活化因子配体(RANKL)的受体激活,RANKL 与破骨细胞前体上的受体结合,诱导破骨细胞成熟和活化,导致骨吸收增加,骨生成减少,导致全身性骨丢失^[9]。

血清酪氨酸 3-单加氧酶/色氨酸 5-单加氧酶激活蛋白(YWHA)是一组高度保守的蛋白质家族,能与激酶、磷酸酶、跨膜受体和转录因子等多种蛋白质靶标结合,参与细胞内蛋白质运输、细胞增殖、生长和凋亡、代谢调节、信号转导和压力反应等大量生理过程^[10]。有研究显示,YWHAH 可促进细胞外信号调节激酶 1/2 的磷酸化,促使肝细胞癌和瘤内血管生长^[11],还可通过与二聚体磷酸丝氨酸结合,在压力超负荷诱导的心力衰竭过程中抑制心脏重塑,减少心肌细胞凋亡^[12]。YWHAH 在耳蜗螺旋神经节神经元中高度表达并维持细胞存活,YWHAH 突变可促使凋亡线粒体功能障碍和细胞凋亡,引起耳蜗毛细胞退化和

听觉障碍^[13]。YWHAH 在垂体嗜酸细胞瘤中高表达,通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路与 PRAS40 蛋白相互作用参与促进垂体嗜酸细胞瘤的发生^[14]。

YWHAH 与 RA 也存在密切关系,现有报道显示,与健康个体相比,YWHAH 在 RA 患者中的表达水平更高,高水平 YWHAH 与自身抗体阳性、关节进行损伤,更严重的关节侵蚀和更差的治疗结果相关,RA 患者血清 YWHAH 浓度高于其他类型的风湿性疾病,YWHAH 可用于区分早期 RA 和其他风湿性疾病^[15-16]。本研究中,RA 组血清 YWHAH 水平明显高于对照组,且 YWHAH 水平随着 RA 疾病活动度的增加而增高,表明 YWHAH 参与 RA 发病和进展过程。本研究发现,RA 患者血清 YWHAH 与 RA 继发骨质疏松也存在密切关系,YWHAH 水平升高是 RA 并发骨质疏松的危险因素之一。有研究报道,YWHAH 水平在骨量正常、骨质减少、骨质疏松的 RA 患者中依次升高,血清 YWHAH 水平与腰椎和股骨的骨密度呈负相关^[17],以上结果表明 YWHAH 增高可能加速 RA 骨量流失进程。分析原因:YWHAH 是唯一一剂量依赖性增强黑色素瘤分化相关基因 5 依赖性干扰素 β 启动子活性的异构体,可激活先天免疫反应,激活丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节激酶信号通路,诱导炎症基因转录,促使白细胞介素 1β (IL- 1β)、IL-6 释放,参与关节损伤过程^[18],进而导致骨量流失和骨质疏松的发生。本研究显示,YWHAH 与血清 IL-6、CRP、 β -CTX 水平呈正相关,与 B-ALP、P I NP、骨密度呈负相关,表明 YWHAH 可能通过诱导炎症反应,影响正常骨代谢,导致骨形成减少和骨吸收增加,引起骨密度下降。

本研究的 ROC 曲线分析显示,YWHAH 诊断 RA 并发骨质疏松的曲线下面积为 0.806,说明 YWHAH 可作为 RA 并发骨质疏松的诊断指标。Logistic 回归分析显示,RA 病程、是否摄入钙剂与 RA 并发骨质疏松也存在密切关系,分析原因:RA 病程越长,关节损伤越严重,骨质破损和流失的概率越大。LINDNER 等^[19]的报道也指出,病程>10 年的 RA 患者骨质疏松患病率在 20%~28%,远高于病程 2 年及以下患者。正常钙平衡和维生素 D 状态对维持骨代谢平衡十分重要,一项荟萃分析表明,补充钙剂使总骨折风险降低 15%,髌部骨折风险降低 30%^[20],提示临床对于病程较长的 RA 患者应注重钙剂和维生素 D₃ 的补充,以降低 RA 患者并发骨质疏松的概率。

综上所述,RA 患者血清 YWHAH 水平增高,高水平 YWHAH 与疾病活动度增加、血清炎症因子水平增加、骨代谢紊乱及骨质疏松的发生均有关。YWHAH 可能通过诱导炎症反应参与 RA 发病及骨质疏松过程,可作为诊断 RA 并发骨质疏松的潜在

指标。

参考文献

- [1] JIN S,LI M,FANG Y,et al. Chinese registry of rheumatoid arthritis (CREDIT): II. prevalence and risk factors of major comorbidities in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*,2017,19(1):251.
- [2] XIE J,LI S,XIAO L,et al. Zoledronic acid ameliorates the effects of secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis patients[J]. *J Orthop Surg Res*,2019,14(1):421.
- [3] LI Y,YAO L,LIU S,et al. Correlation between serum IL-35 levels and bone loss in postmenopausal women with rheumatoid arthritis[J]. *Mediators Inflamm*,2019,2019:9139145.
- [4] ZHOU Y,LIU S,LUO Y,et al. LncRNA MAPKAPK5-AS1 promotes proliferation and migration of thyroid cancer cell lines by targeting miR-519e-5p/YWHAH[J]. *Eur J Histochem*,2020,64(4):3177.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*,2010,14(4):265-270.
- [6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志* 2017,10(5):413-444.
- [7] LEE J,MUN S,KIM D,et al. Proteomics analysis for verification of rheumatoid arthritis biomarker candidates using multiple reaction monitoring [J]. *Proteomics Clin Appl*,2019,13(3):e1800011.
- [8] CHOI S T,KWON S R,JUNG J Y,et al. Prevalence and fracture risk of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis:a multicenter comparative study of the FRAX and WHO criteria[J]. *J Clin Med*,2018,7(12):507.
- [9] FARDELLONE P,SALAWATI E,LE MONNIER L,et al. Bone loss,osteoporosis, and fractures in patients with rheumatoid arthritis: a review [J]. *J Clin Med*,2020,9(10):3361.
- [10] WANG D,CUI Y,LEI H,et al. Diagnostic accuracy of 14-3-3 η protein in rheumatoid arthritis:a meta-analysis [J]. *Int J Rheum Dis*,2020,23(11):1443-1451.
- [11] WU Y,ZHANG Y,WANG F,et al. MiR-660-5p promotes the progression of hepatocellular carcinoma by interaction with YWHAH via PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2020,531(4):480-489.
- [12] LIU S Y,YUAN D,SUN R J,et al. Significant reductions in apoptosis-related proteins (HSPA6, HSPA8, ITGB3, YWHAH, and PRDX6) are involved in immune thrombocytopenia[J]. *J Thromb Thrombolysis*,2021,51(4):905-914.
- [13] BURET L,DELPRAT B,DELETTRE C. Loss of function of YWHAH in mice induces deafness and cochlear outer hair cell's degeneration[J]. *Cell Death Dis*,2016,7(4):e2187.

- et al. Podocytes-the most vulnerable renal cells in pre-eclampsia[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14):5051.
 - [7] CHANG J, YAN J, LI X, et al. Update on the mechanisms of tubular cell injury in diabetic kidney disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:661076.
 - [8] KELLY C B, HOOKHAM M B, YU J Y, et al. Subclinical first trimester renal abnormalities are associated with preeclampsia in normoalbuminuric women with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(1):120-127.
 - [9] YUKSEL S, OZYUREK S E, ACAR D K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is associated with preeclampsia in a cohort of Turkish women[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2019, 38(3):157-162.
 - [10] ELTOUNALI S A, MOODLEY J, NAICKER T. Role of kidney biomarkers [kidney injury molecule-1, calbindin, interleukin-18 and monocyte chemoattractant protein-1] in HIV associated pre-eclampsia[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2017, 36(4):288-294.
 - [11] BELLOS I, PERGIALIOTIS V, LOUTRADIS D, et al. The prognostic role of serum uric acid levels in pre-eclampsia: a meta-analysis[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020, 22(5):826-834.
 - [12] UGWUANYI R U, CHIEGE I M, AGWU F E, et al. Association between serum uric acid levels and perinatal outcome in women with preeclampsia[J]. *Obstet Gynecol Int*, 2021, 2021:6611828.
 - [13] BELLOS I, PERGIALIOTIS V, LOUTRADIS D, et al. The prognostic role of serum uric acid levels in pre-eclampsia: a meta-analysis[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020, 22(5):826-834.
 - [14] KHALIQ O P, KONOSHITA T, MOODLEY J, et al. The role of uric acid in preeclampsia: is uric acid a causative factor or a sign of preeclampsia[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(9):80.
 - [15] KARMAKOVA T A, SERGEEVA N S, KANUKOEV KY, et al. Kidney injury molecule 1 (KIM-1): a multifunctional glycoprotein and biological marker (review) [J]. *Sovrem Tekhnologii Med*, 2021, 13(3):64-78.
 - [16] WEI C T, TSAI I T, WU C C, et al. Elevated plasma level of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with breast cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(12):2689-2696.
 - [17] PAAUW N D, VAN DER GRAAF A M, BOZOGLAN R, et al. Kidney function after a hypertensive disorder of pregnancy: a longitudinal study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(5):619-626.
 - [18] KHASHAN A S, EVANS M, KUBLICKAS M, et al. Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: a Swedish nationwide cohort study[J]. *PLoS Med*, 2019, 16(7):e1002875.
 - [19] KHASHAN A S, EVANS M, KUBLICKAS M, et al. Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: a Swedish nationwide cohort study[J]. *PLoS Med*, 2019, 16(7):e1002875.
 - [20] WANG I K, MUO C H, CHANG Y C, et al. Association between hypertensive disorders during pregnancy and end-stage renal disease: a population-based study [J]. *CMAJ*, 2013, 185(3):207-213.
 - [21] TURBEVILLE H R, SASSER J M. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318(6):F1315-F1326.
-
- (收稿日期:2021-10-22 修回日期:2022-03-18)
-
- (上接第 1566 页)
- [14] DEMARS F, KEBIR O, MARZO A, et al. Dysregulation of peripheral expression of the YWHA genes during conversion to psychosis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):9863.
 - [15] EISA A A, DE S, DETWILER A, et al. YWHA (14-3-3) protein isoforms and their interactions with CDC25B phosphatase in mouse oogenesis and oocyte maturation [J]. *BMC Dev Biol*, 2019, 19(1):20.
 - [16] YUN J, JEONG B H, KIM H J, et al. A polymorphism in the YWHAH gene encoding 14-3-3 eta that is not associated with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(4):3619-3625.
 - [17] GONG X, XU S Q, WU Y, et al. Elevated serum 14-3-3 η protein may be helpful for diagnosis of early rheumatoid arthritis associated with secondary osteoporosis in Chinese population[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(11):2581-2587.
 - [18] LIN J P, FAN Y K, LIU H M. The 14-3-3 η chaperone protein promotes antiviral innate immunity via facilitating MDA5 oligomerization and intracellular redistribution[J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(2):e1007582.
 - [19] LINDNER L, CALLHOFF J, ALTEN R, et al. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: trends in the German National Database 2007 – 2017 [J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(12):2005-2012.
 - [20] WEAVER C M, ALEXANDER D D, BOUSHEY C J, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(1):367-376.
-
- (收稿日期:2021-11-13 修回日期:2022-03-21)