

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.026

类风湿关节炎患者血清骨硬化蛋白、盐诱导激酶 2 与骨质疏松症的关系*

薛艳艳 邵平[△] 刘惠杰 孙占娟 相婷

(南京医科大学康达学院第一附属医院风湿免疫科 江苏连云港 222002)

摘要目的: 研究探讨类风湿关节炎患者血清骨硬化蛋白(SOST)、盐诱导激酶 2(SIK2)与骨质疏松症的关系。**方法:** 选取 2020 年 9 月~2023 年 9 月本院收治的 180 例类风湿关节炎患者为对象,根据患者骨质疏松症发生情况将其分为骨质疏松组和非骨质疏松组,比较两组患者血清 SOST、SIK2 水平及其他临床资料,并采用 Logistic 多因素回归分析类风湿关节炎患者发生骨质疏松症的影响因素。**结果:** 骨质疏松组年龄、类风湿关节炎病程、女性比例、使用糖皮质激素比例大于非骨质疏松组,血清 SOST、SIK2 均高于非骨质疏松组($P<0.05$)。经 Logistic 多因素回归分析显示,高龄、类风湿关节炎病程长、SOST、SIK2 升高是类风湿关节炎发生骨质疏松症的危险因素($P<0.05$)。**结论:** 血清 SOST、SIK2 在类风湿关节炎合并骨质疏松症患者中升高,且血清 SOST、SIK2 升高是类风湿关节炎患者发生骨质疏松症的危险因素。

关键词: 类风湿关节炎;骨质疏松症;骨硬化蛋白;盐诱导激酶 2

中图分类号:R593.22 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)20-3903-03

Relationship between Serum Sclerostin, Salt-Induced Kinase 2 and Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis Patients*

XUE Yan-yan, SHAO Ping[△], LIU Hui-jie, SUN Zhan-juan, XIANG Ting

(Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Kangda College of Nanjing Medical University, Lianyungang, Jiangsu, 222002, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum sclerostin (SOST), salt-induced kinase 2 (SIK2) and osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. **Methods:** A total of 180 rheumatoid arthritis patients admitted to our hospital from September 2020 to September 2023 were selected and divided into osteoporosis group and non-osteoporosis group according to the occurrence of osteoporosis. Serum SOST, SIK 2 levels and other clinical data were compared between the two groups, and Logistic multivariate regression was used to analyze the influencing factors of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. **Results:** Age, rheumatoid arthritis duration, female proportion and glucocorticoid use in the osteoporosis group were greater than the non-osteoporosis group, and Serum SOST and SIK 2 were higher than the non-osteoporosis group ($P<0.05$). The advanced age, long duration of rheumatoid arthritis, elevated SOST and elevated SIK 2 were risk factors for rheumatoid arthritis with osteoporosis by Logistic multiple regression analysis ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum SOST and SIK 2 were elevated in patients with rheumatoid arthritis complicated with osteoporosis, and elevated serum SOST and SIK 2 are the risk factors for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis.

Key words: Rheumatoid arthritis; Osteoporosis; Sclerostin; Salt-induced kinase 2

Chinese Library Classification(CLC): R593.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)20-3903-03

前言

类风湿关节炎的活动期会导致破骨细胞活跃,成骨细胞被抑制,导致骨质疏松症,但目前对于类风湿关节炎及其合并骨质疏松症的具体发病机制尚未完全清楚,因此探讨血清指标在类风湿关节炎合并骨质疏松症病情的发展过程中的作用具有重要意义^[1,2]。骨硬化蛋白(SOST)是一种与骨形成密切相关的大分子蛋白,在骨细胞和成骨细胞的增殖分化过程中发挥重要

的调节作用^[3]。盐诱导激酶 2(SIK2)是盐诱导激酶家族中的成员,对于巨噬细胞活化、炎症反应介导等都有调节作用^[4]。本文对类风湿关节炎患者血清 SOST、SIK2 与骨质疏松症的关系进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 9 月~2023 年 9 月本院收治的 180 例类风湿

* 基金项目:连云港市老龄健康面上科研项目(L202111);江苏省卫生计生委科研项目(H20170658)

作者简介:薛艳艳(1986-),女,硕士,副主任医师,研究方向:风湿免疫疾病诊治,E-mail: lyxueyan66@163.com

△ 通讯作者:邵平(1979-),男,本科,副主任医师,研究方向:风湿免疫疾病诊治,E-mail: xiaoli2502@126.com

(收稿日期:2024-05-05 接受日期:2024-05-30)

关节炎患者为对象,纳入标准:(1)符合类风湿关节炎诊断标准^[9];(2)入组研究前未接受相关药物治疗的患者;(3)患者自愿参与本研究,对研究内容知情同意。排除标准:(1)由其他原因所致的骨质疏松症者;(2)合并肝肾功能衰竭;(3)合并其他免疫性疾病;(4)合并全身炎症性疾病和血液系统疾病;(5)基础资料数据和临床检测数据缺失或不完善的患者;(6)精神状态异常且不能配合检查的患者。180例患者中男性78例,女性102例,年龄20~65岁,平均(39.87±7.03)岁,体质量指数(BMI)18~27 kg/m²,平均(22.43±2.97)kg/m²,高血压病史20例,糖尿病史31例,高血脂病史13例,骨折病史18例,类风湿关节炎病程1~8年,平均(4.09±0.97)年。研究方案经本院伦理学审查通过。

1.2 骨质疏松症诊断和分组

骨质疏松症诊断标准参照《中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014版)》^[6],根据骨质疏松症发生情况分为骨质疏松组和非骨质疏松组。

1.3 方法

所有患者入组后采集空腹静脉血3 mL,加入到TS-10台式离心机中离心,分离后的血清学标本以酶联免疫吸附试验法

检测患者的SOST、SIK2水平。收集患者临床资料,包括性别、年龄、BMI、基础疾病(高血压、糖尿病、高血脂症)、骨折病史、类风湿关节炎病程以及糖皮质激素使用情况等。

1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0进行数据处理与分析,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[n(%)]表示,组间比较实施 χ^2 检验,采用单因素分析的方法对两组一般资料和临床检测资料进行统计对比,并建立多因素 Logistic 回归模型对类风湿关节炎患者发生骨质疏松症的影响因素进行分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 类风湿关节炎患者发生骨质疏松症的单因素分析

180例类风湿关节炎患者中合并骨质疏松症患者43例,骨质疏松症发病率为23.89%(43/180)。经单因素分析显示,骨质疏松组年龄、类风湿关节炎病程、女性比例、使用糖皮质激素比例大于非骨质疏松组,血清SOST、SIK2水平高于非骨质疏松组($P<0.05$),见表1。

表1 类风湿关节炎患者并发骨质疏松症的单因素分析
Table1 Univariate analysis of rheumatoid arthritis patients with osteoporosis

Influencing factors		Osteoporosis group (n=43)	Non-osteoporosis group (n=137)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
Gender	Male(n, %)	12(27.91)	66(48.18)	5.475	0.019
	Female(n, %)	31(72.09)	71(51.82)		
Age (years)		48.27±6.92	37.23±7.21	8.842	0.000
BMI(kg/m ²)		22.36±2.94	22.45±2.84	0.180	0.858
hypertension(n, %)		5(11.63)	15(10.95)	0.015	0.902
diabetes(n, %)		6(13.95)	25(18.26)	0.423	0.515
hyperlipidaemia(n, %)		4(9.30)	9(6.57)	0.365	0.546
History of fracture(n, %)		5(11.63)	13(9.49)	0.166	0.683
Course of rheumatoid arthritis (years)		5.59±1.05	3.62±1.12	10.209	0.000
Use of glucocorticoids(n, %)		31(72.09)	62(45.26)	9.439	0.002
SOST(ng/mL)		191.81±19.83	154.91±17.28	11.784	0.000
SIK2(ng/mL)		6.51±1.72	5.06±1.16	6.314	0.000

2.2 类风湿关节炎患者并发骨质疏松症的多因素分析

以表1中 $P<0.05$ 的因素为自变量,其中性别赋值女性=1、男性=0,是否使用糖皮质激素赋值是=1、否=0,其余变量均为连续变量,原值录入,以类风湿关节炎患者是否并发骨质疏松

症为因变量(是=1,否=0),建立多因素 Logistic 回归分析模型。结果显示,高龄、类风湿关节炎病程长、血清SOST、SIK2水平升高是类风湿关节炎患者发生骨质疏松症的危险因素($P<0.05$),见表2。

表2 类风湿关节炎患者并发骨质疏松症的多因素分析
Table 2 Multivariate analysis in rheumatoid arthritis patients with osteoporosis

Influencing factors	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
Advanced age	1.211	0.623	5.927	1.292(1.108~1.456)	0.008
Long duration of rheumatoid arthritis	1.312	0.565	7.953	1.798(1.556~2.031)	0.002
elevated SOST	1.045	0.492	4.283	1.215(1.054~1.391)	0.008
elevated SIK2	1.143	0.514	6.225	1.551(1.279~1.763)	0.006

3 讨论

类风湿关节炎发病的病理基础是滑膜间质处炎性细胞浸润对患者关节的软骨和骨组织破坏^[7]。类风湿关节炎通常病程较长,随着病程的进展可能并发骨质疏松症^[8]。本研究发现骨质疏松组患者血清 SOST、SIK2 水平均高于非骨质疏松组,推测 SOST 通过对 Wnt 信号通路的抑制,能够使得患者的成纤维样滑膜细胞被激活,出现异常的增殖分化,并且使得患者的成骨细胞、破骨细胞间的平衡态被打乱,成骨细胞合成被抑制,破骨细胞占据优势地位,进而使得类风湿关节炎患者的骨量丢失和骨质破坏,导致疾病进展^[9,10]。在类风湿关节炎患者中,SIK2 高表达可影响患者的细胞自噬过程,促进自噬体的成熟和自噬反应的形成,加重对患者关节及软骨细胞的损伤程度^[11],进而导致骨质疏松的发生。进一步经多因素分析显示,血清 SOST、SIK2 升高是类风湿关节炎合并骨质疏松症的危险因素,主要是因为 SOST 水平的升高使得患者的成骨细胞和破骨细胞间平衡态失调,破骨细胞大量分泌,导致患者骨质减少,骨量丢失,骨质疏松症更易发生^[12]。SIK2 上调后可通过调节细胞自噬和促进炎症反应促使类风湿关节炎患者骨代谢过程异常,最终导致骨质疏松症的发生,SIK2 还可调节巨噬细胞的活性,参与炎症反应的发生,作为一种促炎因子可激活巨噬细胞的活化,介导炎症因子的大量释放,使得类风湿关节炎患者炎症反应水平上调,进一步加重类风湿关节炎患者的炎症反应^[13,14],导致患者发生骨质疏松的风险增加。

综上所述,类风湿关节炎合并骨质疏松患者中血清 SOST、SIK2 水平异常升高,且血清 SOST、SIK2 水平升高是类风湿关节炎发生骨质疏松症的危险因素,表明血清 SOST、SIK2 可作为诊断类风湿关节炎合并骨质疏松症的潜在生物学标志物。

参考文献(References)

- [1] Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 880.
- [2] 方霖楷,黄彩鸿,谢雅,等. 类风湿关节炎患者实践指南 [J]. *中华内*

科杂志, 2020, 59(10): 772-780.

- [3] Martí nez-Gil N, Roca-Ayats N, Cozar M, et al. Genetics and Genomics of SOST: Functional Analysis of Variants and Genomic Regulation in Osteoblasts[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 489.
- [4] Elijevich F, Kleyman TR, Laffer CL, et al. Immune Mechanisms of Dietary Salt-Induced Hypertension and Kidney Disease: Harry Goldblatt Award for Early Career Investigators 2020 [J]. *Hypertension*, 2021, 78(2): 252-260.
- [5] 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, 32(4): 242-251.
- [6] 张智海,刘忠厚,李娜,等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014 版)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(9): 1007-1010.
- [7] Cush JJ. Rheumatoid Arthritis: Early Diagnosis and Treatment [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2022, 48(2): 537-547.
- [8] Baker R, Narla R, Baker JF, et al. Risk factors for osteoporosis and fractures in rheumatoid arthritis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2022, 36(3): 101-113.
- [9] 赵会荣,李思源,李军,等. 新疆绝经后 2 型糖尿病女性 SOST 蛋白表达在骨质疏松中诊断价值的研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(1): 31-35.
- [10] 张卫华,刘才楨,田俊容,等. 血清中 IL-7、PGLYRP-1、SOST 的表达水平对类风湿性关节炎的诊断价值[J]. *转化医学杂志*, 2021, 10(6): 362-365.
- [11] Lombardi MS, Gilliéron C, Berkelaar M, et al. Salt-inducible kinases (SIK) inhibition reduces RANKL-induced osteoclastogenesis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0185426.
- [12] 庄新华,潘丹英,顾春妹. MHR、LPR-5 和 SOST 对 2 型糖尿病骨质疏松患者发生骨折的预测价值[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(9): 1244-1248, 1254.
- [13] 高艳超,王岩,柳越,等. 绝经后骨质疏松患者血清 SIK2、SMURF1 表达水平及其与骨代谢、骨密度指标的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(4): 110-115.
- [14] 王晓旭. SIK2 在类风湿关节炎患者血清中的表达[D]. 中国医科大学, 2015.

(上接第 3902 页)

- [13] Aldairi N, Al Ali AS, Alabdulqader M, et al. Efficacy of Prostacyclin Anticoagulation in Critically Ill Patients Requiring Extracorporeal Support: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Cureus*, 2023, 15(6): e39967.

- [14] Zhang W, Bai M, Yu Y, et al. Continuous renal replacement therapy without anticoagulation in critically ill patients at high risk of bleeding: A systematic review and meta-analysis [J]. *Semin Dial*, 2021, 34(3): 196-208.