

# 关节腔积液中沉默信息调节因子 2 相关酶 1 和肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子表达与膝骨关节炎的相关性分析

王倩, 毕龙, 马捷

(中国人民解放军空军军医大学第一附属医院骨科手术室, 陕西 西安 710032)

**【摘要】** 目的: 分析关节腔积液中沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silencing information regulator 2 related enzyme 1, SIRT1), 肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子 (tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK) 表达与膝骨关节炎的相关性。方法: 选择 2019 年 2 月至 2021 年 8 月收治的 103 例膝骨关节炎患者 (膝骨关节炎组), 男 40 例, 女 63 例, 年龄 (62.02±6.09) 岁。根据改良 Mankin 评分将患者分为轻度组 (Mankin 评分 1~4 分, 31 例)、中度组 (Mankin 评分 5~8 分, 40 例) 和重度组 (Mankin 评分 ≥9 分, 32 例), 另选择 105 例体检志愿者为对照组, 男 46 例, 女 59 例, 年龄 (62.11±6.34) 岁。膝骨关节炎组检测关节腔积液和血清中 SIRT1、TWEAK 水平, 对照组仅检测血清 SIRT1、TWEAK 水平。分析 SIRT1、TWEAK 与膝骨关节炎发生和病情的关系。结果: 膝骨关节炎组关节腔积液 TWEAK, 血清 TWEAK、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-6 (interleukin, IL-6)、IL-1β、白细胞计数、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 高于对照组 ( $P<0.05$ ), 关节腔积液 SIRT1、血清 SIRT1 低于对照组 ( $P<0.05$ )。重度组关节腔积液中 TWEAK 水平高于中度组和轻度组 ( $P<0.05$ ), SIRT1 低于中度组和轻度组 ( $P<0.05$ )。关节腔积液中 SIRT1 水平与血清 SIRT1 水平呈正相关 ( $P<0.05$ ), 与 CRP、IL-6、IL-1β、白细胞计数、改良 Mankin 评分、ESR 呈负相关 ( $P<0.05$ ); 关节腔积液中 TWEAK 水平与血清 TWEAK 水平呈正相关 ( $P<0.05$ ), 与 CRP、IL-6、IL-1β、白细胞计数、改良 Mankin 评分、ESR 呈正相关 ( $P<0.05$ )。身体质量指数、从事重体力工作、关节腔积液 TWEAK 是膝骨关节炎发生的危险因素 ( $P<0.05$ ), 关节腔积液 SIRT1 是膝骨关节炎发生的保护因素 ( $P<0.05$ )。关节腔积液 SIRT1、TWEAK 诊断膝骨关节炎的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.641、0.653, 联合关节腔积液 SIRT1、TWEAK 诊断膝骨关节炎的 AUC 为 0.879, 高于单独 SIRT1、TWEAK ( $z=6.105, 6.225, P<0.05$ )。结论: 膝骨关节炎患者关节腔积液中 SIRT1 水平降低, TWEAK 水平增高, 低 SIRT1 和高 TWEAK 与膝骨关节炎发病以及病情加重均有关。

**【关键词】** 沉默信息调节因子 2 相关酶 1; 肿瘤坏死因子超家族成员 12; 膝骨关节炎

中图分类号: R684.3

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2023.11.009

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):



## Correlation of expression of silencing information regulator 2 related enzyme 1 and tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in articular effusion and knee osteoarthritis

WANG Qian, BI Long, MA Jie (Orthopedic Operating Room, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University of Chinese People's Liberation Army, Xi'an 710032, Shaanxi, China)

**ABSTRACT Objective** To analyze the correlation between the expression of silencing information regulator 2 related enzyme 1 (SIRT1), tumor necrosis factor like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and knee osteoarthritis. **Methods** Total of 103 patients with knee joint (knee osteoarthritis group) from February 2019 to August 2021 were selected including 40 males and 63 females with an average age of (62.02±6.09) years; according to the modified Mankin score, 103 patients were divided into mild group (Mankin score 1-4 points, 31 cases) and moderate group (Mankin score 5-8 points, 40 cases) and severe group (Mankin score ≥9, 32 cases). Another 105 physical examination volunteers were selected as the control group including 46 males and 59 females with an average age of (62.11±6.34) years old. The levels of SIRT1 and TWEAK in articular effusion and serum were detected in the knee osteoarthritis group, while serum SIRT1 and TWEAK were detected in the control group only. The relationship between SIRT1, TWEAK and the occurrence and disease of knee osteoarthritis were analyzed. **Results**

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (编号: 81672189)

Fund program: General program of National Natural Science Foundation of China (No. 81672189)

通讯作者: 马捷 E-mail: 90915282@qq.com

Corresponding author: MA Jie E-mail: 90915282@qq.com

Articular cavity fluid TWEAK, serum TWEAK, CRP, IL-6, IL-1 $\beta$ , white blood cell count and ESR were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ), articular cavity fluid SIRT1 and serum SIRT1 were lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). TWEAK level in the severe group was higher than that in the moderate and mild groups ( $P<0.05$ ), SIRT1 was lower than that in the moderate and mild groups ( $P<0.05$ ). The level of SIRT1 in articular cavity effusion was positively correlated with the serum level of SIRT1 ( $P<0.05$ ), and negatively correlated with CRP, IL-6, IL-1 $\beta$ , white blood cell count, modified Mankin score and ESR ( $P<0.05$ ). TWEAK level in articular cavity fluid was positively correlated with serum TWEAK level ( $P<0.05$ ), C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6, IL-1 $\beta$ , white blood cell count, modified Mankin score and erythrocyte sedimentation rate (ESR) ( $P<0.05$ ). Body mass index, undertaking heavy physical work, and articular cavity fluid TWEAK were risk factors for the occurrence of knee osteoarthritis ( $P<0.05$ ), and articular cavity fluid SIRT1 was a protective factor for the occurrence of knee arthritis ( $P<0.05$ ). The area under curve (AUC) of SIRT1 and TWEAK for knee osteoarthritis was 0.641 and 0.653, and the AUC of SIRT1 and TWEAK for knee osteoarthritis was 0.879, which was higher than SIRT1 and TWEAK alone ( $z=6.105$  and  $6.225, P<0.05$ ). **Conclusion** The level of SIRT1 in articular fluid in patients with knee arthritis is decreased and the level of TWEAK is increased. Low SIRT1 and high TWEAK are associated with the onset and exacerbation of knee osteoarthritis.

**KEYWORDS** Silencing information regulator 2 related enzyme 1, SIRT1; Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK; Knee osteoarthritis

膝骨关节炎是多种因素引起的以关节软骨丧失、软骨下骨硬化、囊肿形成、骨赘发育等为主要特征的退行性关节疾病,好发于中老年人群,女性发病率高于男性,膝骨关节炎可导致关节疼痛、僵硬、畸形与活动功能障碍,严重影响患者日常生活能力和生活质量<sup>[1]</sup>。膝骨关节炎的发生与炎症反应和衰老有关<sup>[2]</sup>,衰老是生物体的结构和功能随着年龄的增长而下降的一种生物学现象。沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silencing information regulator 2 related enzyme 1, SIRT1) 是衰老的关键调节剂,并可调节基因表达参与促炎细胞因子的调节<sup>[3]</sup>。肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子 (tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK) 超家族成员 12 是一种多功能细胞因子,通过与其受体-成纤维细胞生长因子诱导型 14 (Fn14) 结合参与细胞增殖和凋亡、血管生成、癌症以及炎症反应过程<sup>[4]</sup>。SIRT1、TWEAK 是否参与膝骨关节炎的发病机制尚不清楚,目前报道也十分少见,鉴于此,本研究检测自 2019 年 2 月至 2021 年 8 月中国人民解放军空军军医大学第一附属医院收治的 103 例膝关节患者关节腔积液中 SIRT1、TWEAK 水平,分析其与病情严重程度的关系,旨在为临床诊治提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

纳入标准:典型膝关节疼痛或压痛,伴或不伴活动受限、摩擦音或肌肉萎缩,晨僵时间 $\leq 30$  min, X 线检查提示关节间隙变窄,软骨下骨硬化或囊性变,关节边缘骨赘形成,符合《骨关节炎诊疗指南(2018 年版)》中膝骨关节炎的诊断标准<sup>[5]</sup>;年龄 50~70 岁;签署知情同意书。排除标准:先天性膝关节畸形;其他疾病,如骨肿瘤、结核、风湿或类风湿性关节炎;其他部位急慢性感染或自身免疫疾病。

### 1.2 一般资料与分组

选择 2019 年 2 月至 2021 年 8 月收治的 103 例膝骨关节炎患者(膝骨关节炎组),根据改良 Mankin 评分将膝骨关节炎组患者分为轻度组(Mankin 评分 1~4 分,31 例),中度组(Mankin 评分 5~8 分,40 例)和重度组(Mankin 评分 $\geq 9$  分,32 例)<sup>[6]</sup>。另选择同期于我院门诊体检中心体检的年龄、性别相匹配的 105 例志愿者为对照组,均排除骨关节炎、膝关节损伤、类风湿性关节炎、结核性关节炎及其他关节骨关节炎病史,3 个月内未接受类固醇注射。两组患者基线资料比较见表 1,其中两组性别、年龄、基础疾病、吸烟饮酒史比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而膝骨关节炎组体质量指数、腰围、家族史、创伤史、从事重体力工作高于体检对照组( $P<0.05$ ),见表 1。所有患者签署知情同意书,本研究获得我院医学伦理委员会批准(编号:1905215)。

### 1.3 研究方法

**1.3.1 实验室检查** 膝骨关节炎患者入院 24 h 内(对照组体检当日仅采集静脉血 3 ml)由骨科临床医师采集关节腔积液约 5 ml 送检,由骨科护士采集外周静脉血 7 ml 送检。关节腔积液置于离心管以  $3\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  转速离心(半径 10 cm,时间 10 min)取上层液-70℃冰箱保存备检。静脉血分装至 3 个试管,分别是 EDTA 抗凝试管(2 ml),血沉管(2 ml)和干燥管(3 ml),干燥试管标本处理同上,EDTA 抗凝试管和血沉管混匀后备检。

采用 Varioskan LUX 多功能酶标仪(美国赛默飞公司)应用酶联免疫吸附试验检测关节腔积液(静脉血)中 SIRT1、TWEAK 水平,试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司。采用酶联免疫吸附试验检测外周血清 SIRT1、TWEAK、C-反应蛋白(C-reactive protein, C-CRP),白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6),

白细胞介素-1β(IL-1β)水平,试剂盒购自上海酶链生物有限公司。BC-5130 全自动血细胞分析仪(深圳迈瑞公司)进行血常规检查,记录白细胞计数,中性粒细胞占比。NF-9906 全自动血沉仪(重庆南方数控设备有限责任公司)检测红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)。

**1.3.2 临床资料收集** 收集患者年龄,性别,身体质量指数(body mass index, BMI),腰围,膝骨关节炎家族遗传史,基础疾病(糖尿病、高血压、高脂血症),吸烟史,饮酒史,创伤史,从事重体力工作以及上述实验室检查结果。

**1.4 观察项目与方法**

检测比较膝骨关节炎组与体检对照组实验室指标及关节腔积液中 SIRT1、TWEAK 水平。分析关节腔积液中 SIRT1、TWEAK 水平与其他实验室指标的相关性,通过多因素 Logistic 回归分析膝骨关节炎的危险因素,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,分析 SIRT1、TWEAK 诊断膝骨关节炎的价值。

**1.5 统计学处理**

应用 SPSS 25.00 软件进行统计学分析。定量资料符合正态分布(Kolmogorov-Smirnov 法)以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,3 组间比较采用单因素方差分析,两两对比采用 LSD-t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验。定性资料采用  $\chi^2$  检验。以 Pearson 相关系数描述关节腔积液中 SIRT1、TWEAK 与血清 SIRT1、TWEAK 以及与 Mankin 评分、CRP、IL-6、IL-1β 等之间相关性。采用多因素 Logistic 回归分析膝骨关节炎的危险因素,绘制受 ROC 曲线,获得 SIRT1、TWEAK 诊断膝骨关节炎的曲线下面积(area under curve, AUC)。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

**2 结果**

**2.1 两组实验室指标比较**

膝关节炎组关节腔积液 TWEAK,血清 TWEAK、CRP、IL-6、IL-1β、白细胞计数、ESR 高于体检对照组( $P<0.05$ );关节腔积液 SIRT1、血清 SIRT1 低于对照组( $P<0.05$ );中性粒细胞占比比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 1 膝骨关节炎组和体检对照组患者基线资料比较

Tab.1 Comparison of baseline data between the knee arthritis group and the physical examination control group

组别	例数	性别/例		年龄( $\bar{x}\pm s$ )/岁	BMI( $\bar{x}\pm s$ )/( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )	腰围( $\bar{x}\pm s$ )/cm	膝骨关节炎家族遗传史/例
		男	女				
膝关节炎组	103	40	63	62.02±6.09	25.13±2.09	95.02±6.03	25
体检对照组	105	46	59	62.11±6.34	22.51±2.13	89.45±5.18	9
检验值		$\chi^2=0.531$		$t=0.104$	$t=8.952$	$t=7.150$	$\chi^2=9.373$
P 值		0.466		0.917	0.000	0.000	0.002

组别	例数	基础疾病/例			吸烟史/例	饮酒史/例	创伤史/例	从事重体力骨折/例
		高血压	高脂血症	糖尿病				
膝关节炎组	103	51	49	60	41	32	33	42
体检对照组	105	49	45	57	39	28	10	26
检验值		$\chi^2=0.169$	$\chi^2=0.467$	$\chi^2=0.322$	$\chi^2=0.156$	$\chi^2=0.491$	$\chi^2=16.073$	$\chi^2=6.060$
P 值		0.681	0.494	0.564	0.693	0.484	0.000	0.014

表 2 膝骨关节炎组与体检对照组实验室指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.2 Differences of laboratory indexes between the knee osteoarthritis group and the physical examination control group ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	关节腔积液 SIRT1/ ( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	关节腔积液 TWEAK/ ( $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ )	血清 SIRT1/ ( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	血清 TWEAK/ ( $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ )	血清 CRP/ ( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )	血清 IL-6/ ( $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ )	血清 IL-1β/ ( $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ )	白细胞计数/ ( $\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ )	中性粒细胞占比/%	ESR/ ( $\text{mm}\cdot\text{h}^{-1}$ )
膝骨关节炎组	103	0.95±	1306.24±	1.21±	802.41±	19.47±	7.19±	70.42±	13.02±	62.35±	23.05±
		0.21	269.15	0.33	95.02	4.05	1.84	16.59	2.69	12.35	3.69
体检对照组	105	1.68±	285.23±	2.52±	63.12±	5.11±	3.11±	33.02±	8.12±	60.45±	16.42±
		0.47	42.09	0.65	16.75	1.39	0.82	9.59	2.03	12.47	3.49
t 值		14.414	38.397	18.273	78.495	34.331	20.721	19.951	14.847	1.104	13.315
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.271	0.000

## 2.2 关节液组不同病情关节腔积液中 SIRT1 和 TWEAK 水平比较

关节炎组患者不同病情的关节腔积液中 SIRT1、TWEAK 水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 重度组关节腔积液中 TWEAK 水平高于中度组和轻度组 ( $P < 0.05$ ); SIRT1 低于中度组和轻度组 ( $P < 0.05$ ), 中度组关节腔积液中 TWEAK 水平高于轻度组 ( $P < 0.05$ ), SIRT1 低于轻度组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 膝骨关节炎 103 例患者不同病情关节腔积液中 SIRT1 和 TWEAK 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.3 Differences of SIRT1 and TWEAK levels in articular fluid of different conditions in 103 knee osteoarthritis patients ( $\bar{x} \pm s$ )

膝骨关节炎程度	例数	SIRT1/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	TWEAK/ ( $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ )
轻度	31	1.12±0.04	1102.42±30.65
中度	40	0.93±0.09 <sup>①</sup>	1301.42±105.84 <sup>①</sup>
重度	32	0.81±0.05 <sup>①②</sup>	1509.72±55.12 <sup>①②</sup>
F 值		174.343	233.678
P 值		0.000	0.000

注: 与轻度比较, <sup>①</sup> $P < 0.05$ , 与中度比较, <sup>②</sup> $P < 0.05$

## 2.3 关节腔积液中 SIRT1 和 TWEAK 水平与其他实验室指标的相关性分析

膝骨关节炎患者关节腔积液中 SIRT1 水平与血清 SIRT1 水平呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 CRP、IL-6、IL-1 $\beta$ 、白细胞计数、改良 Mankin 评分、ESR 呈负相关 ( $P < 0.05$ ); 关节腔积液中 TWEAK 水平与血清 TWEAK 水平呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 CRP、IL-6、IL-1 $\beta$ 、白细胞计数、改良 Mankin 评分、ESR 呈正相关 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

## 2.4 影响膝骨关节炎的因素分析

以膝关节为因变量 (赋值: 0=否, 1=是), 由于本研究样本例数有限, 选择体质量指数、腰围、创伤史、从事重体力工作、关节腔积液 SIRT1、关节腔积液 TWEAK、CRP、IL-6、IL-1 $\beta$ 、ESR 为自变量 (赋值见表 5), 采用向后逐步法排除无关变量 (入  $\alpha = 0.05$ , 出  $\alpha = 0.10$ ), 最终体质量指数、从事重体力工作、关节腔

表 4 膝骨关节炎患者 103 例关节腔积液中 SIRT1 和 TWEAK 水平与其他实验室指标的相关系数

Tab.4 Correlation coefficients between SIRT1, TWEAK levels and other laboratory indexes in articular effusion of 103 knee osteoarthritis patients

指标	关节腔积液 SIRT1		关节腔积液 TWEAK	
	R 值	P 值	R 值	P 值
血清 SIRT1	0.419	0.000	-0.425	0.000
血清 TWEAK	-0.398	0.000	0.593	0.000
CRP	-0.257	0.011	0.306	0.000
IL-6	-0.301	0.000	0.291	0.005
IL-1 $\beta$	-0.296	0.002	0.324	0.000
白细胞计数	-0.211	0.030	0.318	0.000
改良 Mankin 评分	-0.416	0.000	0.451	0.000
ESR	-0.219	0.026	0.243	0.015

积液 TWEAK 是膝骨关节炎发生的危险因素 ( $P < 0.05$ ), 关节腔积液 SIRT1 是膝骨关节炎发生的保护因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

## 2.5 关节腔积液 SIRT1 及 TWEAK 诊断膝骨关节炎的价值分析

关节腔积液 SIRT1、TWEAK 诊断膝骨关节炎的截断值为  $1.23 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $805.64 \text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ , AUC 为 0.641、0.653, 联合关节腔积液 SIRT1、TWEAK 诊断膝骨关节炎的 AUC 为 0.879, 高于单独 SIRT1、TWEAK ( $z = 6.105$ 、 $6.225$ ,  $P < 0.05$ ), 见图 1 和表 6。

## 3 讨论

膝骨关节炎是常见的慢性肌肉骨骼疾病之一, 其发病病因尚不明确, 年龄、肥胖、炎症、创伤及遗传因素等均与膝骨关节炎发病有关<sup>[7]</sup>。目前临床对膝骨关节炎的治疗以矫正畸形、改善关节功能、缓解疼痛, 提高生活质量等对症支持治疗为主, 但均不能有效抑制其病理进展过程<sup>[8]</sup>。了解与膝骨关节炎发病密切相关的生物学标志物, 对临床诊断、治疗有着重要的意义。

本研究发现膝骨关节炎患者关节腔积液中 SIRT1 水平明显较对照组降低, 低水平 SIRT1 与改良 Mankin 评分呈负相关, SIRT1 是膝骨关节炎的保

表 5 影响膝骨关节炎的 Logistic 回归分析

Tab.5 Logistic regression equation affecting knee osteoarthritis

影响因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR 值 (95%CI)	P 值
身体质量指数 (原值代入)	0.723	0.223	10.512	2.060 (1.331, 3.190)	0.000
从事重体力工作 (0=无, 1=有)	0.629	0.172	13.373	1.876 (1.339, 2.628)	0.000
关节腔积液 TWEAK (原值代入)	0.432	0.145	8.876	1.540 (1.159, 2.047)	0.001
关节腔积液 SIRT1 (原值代入)	-0.395	0.106	13.886	0.674 (0.547, 0.829)	0.000

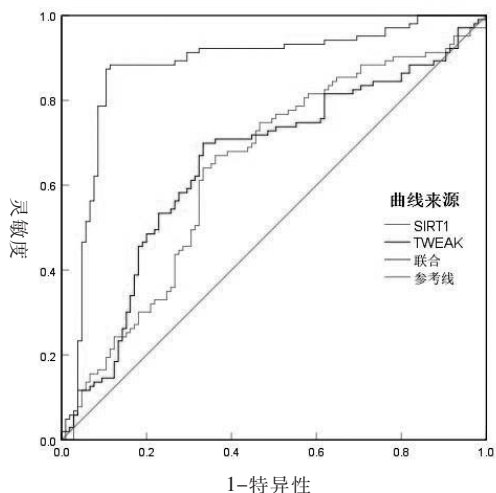


图 1 关节腔积液 SIRT1 和 TWEAK 诊断膝骨关节炎的 ROC 曲线  
 Fig.1 ROC curve of SIRT1 and TWEAK in diagnosis of knee osteoarthritis

表 6 膝骨关节炎 103 例患者关节腔积液 SIRT1 和 TWEAK 诊断膝骨关节炎的效能

Tab.6 Efficacy of SIRT1 and TWEAK in the diagnosis of knee arthritis in 103 osteoarthritis patients

影响因素	AUC(95%CI)	P 值	灵敏度	特异性	约登指数
SIRT1	0.641(0.572,0.706)	0.000	63.11	66.67	0.297 8
TWEAK	0.653(0.584,0.718)	0.000	66.99	67.62	0.346 1
联合	0.879(0.826,0.920)	0.000	87.38	80.95	0.683 3

护因素,说明 SIRT1 缺失可能与膝骨关节炎发生和病情加重有关。SIRT1 是沉默信息调节器 2 家族的成员,是一种 III 类蛋白质脱乙酰酶,可通过调节 p53、转录共激活因子 p300、DNA 修复因子 Ku70、叉头蛋白 O 和核因子-κB 等多种转录因子参与应激反应、DNA 修复和炎症反应过程,与衰老和年龄相关疾病密切相关<sup>[9]</sup>。SIRT1 在调节软骨稳态中起重要作用,可通过使 β-连环蛋白脱乙酰化,促进调控间充质干细胞分化的基因转录,进而增加成骨细胞、软骨细胞分化和增殖能力,并抑制其细胞凋亡<sup>[10]</sup>。在炎症应激下,软骨细胞中 SIRT1 被组织蛋白酶 B 切割,产生稳定但无活性的 N 端多肽和 C 端多肽,并在外周血清中可检测出软骨细胞衍生的 N 端 SIRT1 水平增高<sup>[11]</sup>。由此可见 SIRT1 在骨关节炎中被分解,进而因子关节腔积液中 SIRT1 水平下降。WENDLING 等<sup>[12]</sup>检测类风湿关节炎患者外周血单个核细胞中 SIRT1 活性降低,且 SIRT1 活性降低与白细胞介素-33 水平增加有关,表明 SIRT1 活性降低可能通过促使炎症反应参与类风湿性关节炎的发生和进展。

SIRT1 参与膝关节的机制为:SIRT1 可激活腺苷单磷酸激活蛋白激酶,抑制氧化应激,减少软骨细胞凋亡,抑制膝关节软骨退化<sup>[13]</sup>。SIRT1 还可抑制缺氧诱导因子-1α 信号通路,下调 Toll 受体 4 和核转录因子 κB p65 的表达,促进成骨因子表达,抑制新生血管形成,减轻关节损伤<sup>[14]</sup>。

本研究检测膝骨关节炎组患者膝关节液中 TWEAK 水平增高,高水平 TWEAK 与改良 Mankin 评分呈正相关,表明 TWEAK 可能参与膝骨关节炎发病过程。TWEAK 是肿瘤坏死因子配体超家族的成员,在单核细胞、树突细胞、天然杀伤细胞、巨噬细胞、单核细胞以及脾脏、淋巴结等免疫器官中表达,Fn14 是 TWEAK 的惟一受体,在皮肤、心脏、大脑、肾脏、结肠、小肠、骨骼肌和胰腺等多种组织中广泛表达,TWEAK、Fn14 在正常组织表达相对较低,在应激、组织损伤时表达升高,TWEAK 通过与 Fn14 特异性结合参与细胞增殖、分化、迁移和凋亡,血管发生和炎症反应等多种病理生理反应过程。TWEAK 与骨骼肌肉系统疾病存在密切关系,现有研究发现 TWEAK、Fn14 在萎缩或受损肌肉组织中表达上调,TWEAK/Fn14 信号通路被认为是参与骨骼肌萎缩发病机制的新兴细胞因子信号通路<sup>[15]</sup>。在椎间盘退变性疾病中,TWEAK/Fn14 信号通路激活与终板软骨细胞凋亡、细胞外基质降解、蛋白多糖合成减少等有关<sup>[16]</sup>。TWEAK 参与膝骨关节炎发病的机制:首先,TWEAK 是一种炎症细胞因子,可诱导趋化因子和促炎细胞因子表达,诱导和加剧关节炎的发生。PARK 等<sup>[17]</sup>报道显示类风湿性关节炎患者关节滑液和血清中 TWEAK 浓度明显增加,TWEAK/Fn14 信号通路通过诱导辅助性 T 细胞 17 分化产生白细胞介素-17,诱导性关节炎炎症反应。本研究相关性分析结果也显示 TWEAK 与 CRP、IL-6、IL-1β 呈正相关,提示高与 TWEAK 水平增炎症反应增加有关。其次,TWEAK 可增强破骨细胞生成,诱导成纤维细胞样滑膜细胞中 NF-κB 配体受体激活剂表达,加速骨质破坏<sup>[18]</sup>。

本研究相关性分析结果显示关节腔积液中 SIRT1、TWEAK 水平与血清 SIRT1、TWEAK 水平分别呈正相关,说明通过检测血清 SIRT1、TWEAK 水平在一定程度上也可反映膝骨关节炎病情变化。回归分析结果显示体质量指数、从事重体力工作与膝骨关节炎的发生也存在密切关系。杨迎春等<sup>[19]</sup>报道也指出身体质量指数 ≥28 kg·m<sup>-2</sup> 是膝骨关节炎的危险因素。从事重体力工作可能导致膝关节持续负重,引起膝关节损伤,向湘松等<sup>[20]</sup>报道也指出关节负重与老年人群膝骨关节炎的发生有关。

ROC 分析结果显示关节腔积液 SIRT1、TWEAK 诊断膝骨关节炎的 AUC 为 0.641、0.653, 而联合两项指标后可提高诊断效能, 提示 SIRT1、TWEAK 是膝骨关节炎诊断的潜在标志物, 可为临床诊治提供参考和依据。

综上, 膝骨关节炎患者关节腔积液中 SIRT1 水平降低, TWEAK 水平增高, 低 SIRT1 和高 TWEAK 与膝骨关节炎发病以及病情加重均有关, 可作为膝骨关节炎诊断的辅助标志物。SIRT1、TWEAK 均可能通过诱导炎症反应参与膝骨关节炎发病过程。

#### 参考文献

- [1] 姜灵凯, 魏垒, 董政权, 等. 活动平台与固定平台单髁置换治疗内侧膝骨关节炎的 Meta 分析[J]. 中国骨伤, 2022, 35(1): 67-75.  
JIANG L K, WEI L, DONG Z Q, et al. META analysis of mobile bearing and fixed bearing unicondyle replacement for medial knee osteoarthritis[J]. China J Orthop Traumatol, 2022, 35(1): 67-75. Chinese.
- [2] HARADEN C A, HUEBNER J L, HSUEH M F, et al. Synovial fluid biomarkers associated with osteoarthritis severity reflect macrophage and neutrophil related inflammation[J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 146.
- [3] CHEN C, ZHOU M, GE Y C, et al. SIRT1 and aging related signaling pathways[J]. Mech Ageing Dev, 2020, 187: 111215.
- [4] WANG M, XIE Z J, XU J, et al. TWEAK/Fn14 axis in respiratory diseases[J]. Clin Chim Acta, 2020, 509: 139-148.
- [5] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.  
JOINT SURGERY GROUP, ORTHOPEDICS BRANCH, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Guidelines for diagnosis and treatment of osteoarthritis (2018 edition)[J]. Chin J Orthop, 2018, 38(12): 705-715. Chinese.
- [6] VAN DER SLUIJS J A, GEESINK R G, VAN DER LINDEN A J, et al. The reliability of the Mankin score for osteoarthritis[J]. J Orthop Res, 1992, 10(1): 58-61.
- [7] 王迷娜, 刘璐, 赵洛鹏, 等. 膝骨关节炎炎症因子及信号通路的研究进展[J]. 中国骨伤, 2020, 33(4): 388-392.  
WANG M N, LIU L, ZHAO L P, et al. Research of inflammatory factors and signaling pathways in knee osteoarthritis[J]. China J Orthop Traumatol, 2020, 33(4): 388-392. Chinese.
- [8] DRIBAN J B, HARKEY M S, BARBE M F, et al. Risk factors and the natural history of accelerated knee osteoarthritis: a narrative review[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2020, 21(1): 332.
- [9] LI Y S, XIAO W F, WU P, et al. The expression of SIRT1 in articular cartilage of patients with knee osteoarthritis and its correlation with disease severity[J]. J Orthop Surg Res, 2016, 11(1): 144.
- [10] SIMIC P, ZAINABADI K, BELL E, et al. SIRT1 regulates differentiation of mesenchymal stem cells by deacetylating  $\beta$ -catenin[J]. EMBO Mol Med, 2013, 5(3): 430-440.
- [11] BATSHON G, ELAYYAN J, QIQ O, et al. Serum NT/CT SIRT1 ratio reflects early osteoarthritis and chondrosenescence[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(10): 1370-1380.
- [12] WENDLING D, ABBAS W, GODFRIN-VALNET M, et al. Dysregulated serum IL-23 and SIRT1 activity in peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119981.
- [13] FENG K, CHEN Z X, PENGCHENG L, et al. Quercetin attenuates oxidative stress-induced apoptosis via SIRT1/AMPK-mediated inhibition of ER stress in rat chondrocytes and prevents the progression of osteoarthritis in a rat model[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10): 18192-18205.
- [14] PEI B, CHEN K Y, ZHOU S L, et al. IL-38 restrains inflammatory response of collagen-induced arthritis in rats via SIRT1/HIF-1 $\alpha$  signaling pathway[J]. Biosci Rep, 2020, 40(5): BSR20182431.
- [15] PASCOE A L, JOHNSTON A J, MURPHY R M. Controversies in TWEAK-Fn14 signaling in skeletal muscle atrophy and regeneration[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(17): 3369-3381.
- [16] LIU Y P, YUAN C M, ZHANG S G, et al. TWEAK/Fn14 signaling: a promising target in intervertebral disc degeneration[J]. Histol Histopathol, 2016, 31(9): 943-948.
- [17] PARK J S, PARK M K, LEE S Y, et al. TWEAK promotes the production of Interleukin-17 in rheumatoid arthritis[J]. Cytokine, 2012, 60(1): 143-149.
- [18] PARK J S, KWOK S K, LIM M A, et al. TWEAK promotes osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis[J]. Am J Pathol, 2013, 183(3): 857-867.
- [19] 杨迎春, 于晓璐, 顾海伦, 等. 辽宁省某三甲医院膝关节骨性关节炎患者常见影响因素的调查[J]. 现代预防医学, 2018, 45(8): 1516-1519.  
YANG Y C, YU X L, GU H L, et al. Survey of influencing factors on patients with knee osteoarthritis in a hospital of Liaoning Province[J]. Mod Prev Med, 2018, 45(8): 1516-1519. Chinese.
- [20] 向湘松, 谢诗涓, 熊莺. 老年人膝关节骨性关节炎影响因素分析研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(7): 613-616.  
XIANG X S, XIE S J, XIONG Y. Study of the influential factors on osteoarthritis of the knee in the elderly[J]. Chin J Osteoporos, 2011, 17(7): 613-616. Chinese.

(收稿日期: 2022-04-20 本文编辑: 王玉蔓)