

类风湿关节炎患者趋化因子 CXCL9 和 CXCL10 在骨侵蚀中的作用

钟 华, 徐丽玲, 白明欣, 苏 茵[△]

(北京大学人民医院风湿免疫科, 风湿病机制及免疫诊断北京市重点实验室, 北京 100044)

[摘 要] **目的:**检测趋化因子 CXCL9 和 CXCL10 在类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者外周血中的水平, 分析其对 RA 发生骨侵蚀的作用, 探讨 CXCL9 和 CXCL10 在 RA 中的临床意义。**方法:**采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测 105 例 RA 患者、90 例骨关节炎(osteoarthritis, OA)患者和 25 例健康对照者(healthy control, HC)血清 CXCL9、CXCL10 水平并比较各组间差异, 分析其与 RA 临床特征、实验室指标、疾病活动性及骨侵蚀的相关性, 采用 Logistic 回归分析血清 CXCL9 和 CXCL10 水平与 RA 患者骨侵蚀的相关性。**结果:**RA 组患者血清 CXCL9、CXCL10 水平显著高于 OA 组和 HC 组($P < 0.01$ 、 $P < 0.01$), RA 患者血清 CXCL9 水平与肿胀关节数(swollen joints, SJC)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)呈正相关($P < 0.05$), 血清 CXCL10 水平与压痛关节数(tender joints, TJC)、SJC、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig) A、IgM、RF 及抗环瓜氨酸多肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, ACPA)呈正相关($P < 0.05$)。此外, 血清 CXCL9、CXCL10 水平均与 RA 疾病活动度评分(disease activity score 28, DAS28)呈正相关($P = 0.013$ 、 $P = 0.006$), 且高疾病活动度组(DAS28 ≥ 5.1)的血清 CXCL9、CXCL10 水平显著高于中低疾病活动度组(DAS28 < 5.1 , $P < 0.05$)。Logistic 回归分析提示, 病程长、高疾病活动度及血清 CXCL9 水平升高与 RA 患者发生骨侵蚀相关($P < 0.05$)。**结论:**RA 患者血清趋化因子 CXCL9 和 CXCL10 的表达水平升高, 与 RA 疾病活动性及骨侵蚀具有相关性, 可能参与了 RA 的发病及骨破坏过程。

[关键词] 类风湿关节炎; 骨侵蚀; 趋化因子 CXCL9; 趋化因子 CXCL10

[中图分类号] R593.22 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2021)06-1026-06

doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2021.06.003

Effect of chemokines CXCL9 and CXCL10 on bone erosion in patients with rheumatoid arthritis

ZHONG Hua, XU Li-ling, BAI Ming-xin, SU Yin[△]

(Department of Rheumatology and Immunology, Peking University People's Hospital; Beijing Key Laboratory for Rheumatism Mechanism and Immune Diagnosis, Beijing 100044, China)

ABSTRACT Objective: To detect the serum level of soluble chemokines CXCL9 and CXCL10 in patients with rheumatoid arthritis (RA), and to analyze their correlation with bone erosion, as well as the clinical significance in RA. **Methods:** In the study, 105 cases of RA patients, 90 osteoarthritis (OA) patients and 25 healthy controls in Peking University People's Hospital were included. All the clinical information of the patients was collected, and the serum CXCL9 and CXCL10 levels of both patients and healthy controls were measured by enzyme-linked immune sorbent assay (ELISA). CXCL9 and CXCL10 levels among different groups were compared. The correlation between serum levels with clinical/laboratory parameters and the occurrence of bone erosion in RA were analyzed. Independent sample *t* test, Chi square test, Mann-Whitney *U* test, Spearman's rank correlation and Logistic regression were used for statistical analysis. **Results:** The levels of CXCL9 and CXCL10 were significantly higher in the RA patients [250.02 (126.98, 484.29) ng/L, 108.43 (55.16, 197.17) ng/L] than in the OA patients [165.05 (75.89, 266.37) ng/L, 69.00 (33.25, 104.74) ng/L] and the health controls [79.47 (38.22, 140.63) ng/L, 55.44 (18.76, 95.86) ng/L] (all $P < 0.01$). Spearman's correlation analysis showed that the level of serum CXCL9 was positively correlated with swollen joints (SJC), rheumatoid factor (RF) and disease activity score 28 (DAS28) ($r = 0.302, 0.285, 0.289$; $P = 0.009, 0.015, 0.013$). The level of serum CXCL10 was positively correlated with tender joints (TJC), SJC, C-reactive protein (CRP), immunoglobulin (Ig) A, IgM, RF, anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA), and

基金项目: 国家自然科学基金(81671609)和北京市科技计划(Z191100006619111) Supported by the National Natural Science Foundation of China (81671609) and Beijing Scientific Program (Z191100006619111)

[△] Corresponding author's e-mail, suyin0921@163.com

网络出版时间:2021-10-29 9:03:29 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20211028.1501.024.html>

DAS28 ($r = 0.339, 0.402, 0.269, 0.266, 0.345, 0.570, 0.540, 0.364$; $P = 0.010, 0.002, 0.043, 0.045, 0.009, <0.001, <0.001, 0.006$). Serum CXCL9 and CXCL10 levels in the RA patients with bone erosion were extremely higher than those without bone erosion [306.84 (234.02, 460.55) ng/L vs. 149.90 (75.88, 257.72) ng/L, 153.74 (89.50, 209.59) ng/L vs. 54.53 (26.30, 83.69) ng/L, respectively] (all $P < 0.01$). Logistic regression analysis showed that disease duration, DAS28 and serum level of CXCL9 were correlated with bone erosion in the RA patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum levels of CXCL9 and CXCL10 were remarkably elevated in patients with RA, and correlated with disease activities and occurrence of bone erosion. Chemokines CXCL9 and CXCL10 might be involved in the pathogenesis and bone destruction in RA.

KEY WORDS Rheumatoid arthritis; Bone erosion; Chemokine CXCL9; Chemokine CXCL10

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性破坏性多关节炎为主要临床表现的自身免疫性疾病,其基本病理改变包括关节滑膜炎、血管翳及骨破坏等,最终导致关节畸形和功能丧失^[1]。我国RA的患病率为0.28%,患病人数达500万。未经正规治疗的RA患者3年的致残率达75%,是造成劳动力丧失的主要原因之一^[2-3]。

趋化因子是一类相对分子质量为 $8 \times 10^3 \sim 12 \times 10^3$ 的多肽物质,主要通过诱导免疫细胞与炎性介质的定向迁移、活化与发育发挥趋化作用,参与RA的组织破坏。有研究显示,趋化因子可能通过募集中性粒细胞、淋巴细胞,促进细胞与基质间相互作用、细胞骨架重构、血管生成及抑制上皮细胞凋亡等方式促进滑膜炎及血管翳的发生^[4]。CXCL9和CXCL10是CXC亚家族的成员,由 γ -干扰素(interferon γ , IFN- γ)诱导产生并作用于趋化因子受体CXCR3,主要对单核细胞和淋巴细胞具有趋化作用^[5]。有研究发现,RA患者的滑膜液和滑膜组织中可检测到CXCL9和CXCL10的表达升高,提示其可能参与RA的发病^[6-9]。然而,CXCL9和CXCL10在RA患者血清中的表达水平以及其与骨破坏的关系尚不清楚,值得进一步探讨。

本研究旨在通过酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测RA患者以及骨关节炎(osteoarthritis, OA)患者、健康人外周血清中CXCL9、CXCL10的表达水平,分析其与RA临床及实验室指标之间的关系,初步探讨其在RA骨侵蚀中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

连续纳入北京大学人民医院风湿免疫科自2018年1—6月住院的105例RA患者,其中女性81例,男性24例,平均年龄(56.33 ± 14.41)岁。所有患者均符合2010年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)修订的RA分类标

准^[10]。同时,选取年龄和性别相匹配的、符合2009年欧洲抗风湿病联盟OA诊断建议^[11]的90例OA患者作为疾病对照组,选取在北京大学人民医院体检的健康体检者25例作为健康对照组。排除合并恶性肿瘤、严重感染、严重并发症(如心力衰竭或肝肾肾功能不全)及其他严重的血液系统、消化系统和内分泌系统疾病的患者。本研究经北京大学人民医院医学伦理委员会批准(2021PHB282-001),所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 样本的采集和处理

空腹抽取各组患者及对照组静脉血4 mL,离心收集血清并分装,置 -80°C 冰箱储存以待检测血清CXCL9和CXCL10使用。

1.3 检测试剂及方法

采用ELISA法检测血清CXCL9和CXCL10水平,试剂盒购自美国R&D公司(DY392-05、DY266-05),具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 临床资料采集

详细记录RA患者的病程、肿胀关节数(swollen joint count, SJC)、压痛关节数(tender joint count, TJC)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)A、IgG、IgM以及抗环瓜氨酸多肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, ACPA)。

以关节疾病活动度评分(disease activity score 28, DAS28)评估RA患者的疾病活动度,根据欧洲抗风湿病联盟推荐的定义,DAS28 > 5.1 为高度活动; $3.2 < \text{DAS28} \leq 5.1$ 为中度活动; $\text{DAS28} \leq 3.2$ 为低度活动^[12-13]。根据RA的X线分期标准以及风湿病临床试验结局指标工作组(Outcome Measures for Rheumatology Clinical Trials, OMERACT)针对超声和MRI的诊断建议^[14-16]:(1)X线的表现为Ⅱ期(关节软骨下囊样破坏或骨侵蚀)、Ⅲ期(关节间隙狭窄、关节半脱位等畸形)、Ⅳ期(纤维性或骨性强直)改变;(2)MRI表现为关节面边缘不规则缺损,

骨皮质的正常低信号及髓内脂肪的正常高信号缺失;(3)超声表现为骨表面凹凸不平,连续性中断,有缺损改变。由影像专科医师评估,满足上述其中任一项影像学表现即定义为骨侵蚀。本组患者中,共有 52 例 RA 患者具备完整影像学资料,其中骨侵蚀组 35 例,非骨侵蚀组 17 例。

1.5 统计学分析

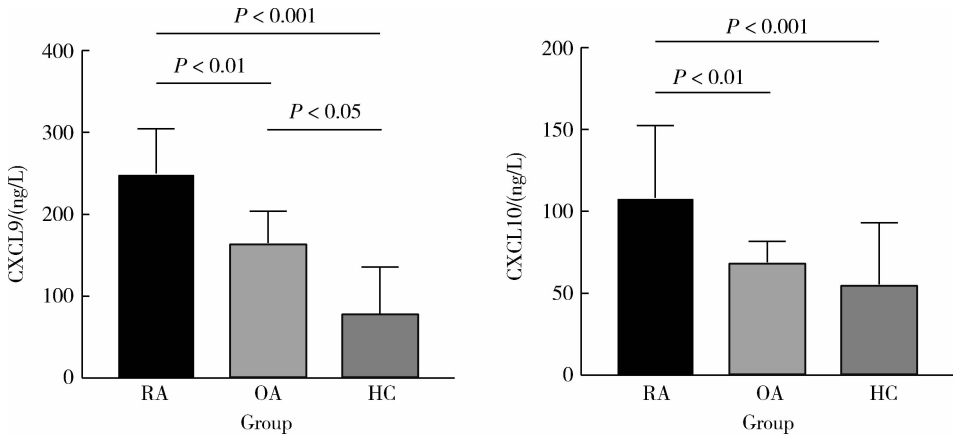
应用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析。计数资料以频数和构成比表示,组间比较采用卡方检验。计量资料采用 Shapiro-Wilk 进行正态性检验,符合正态分布的资料以均数 ± 标准差表示,非正态分布的资料以中位数(四分位数间距)表示,组间比较根据是否符合正态分布,分别采用独立样本 *t* 检验和 Mann-Whitney 非参数检验。多组间计量资料采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,并采用 Bonferroni 方法对检验水准进行校正。相关性检验采用 Spearman 相关

分析,采用单因素及多因素 Logistic 回归分析发生骨侵蚀的相关因素,将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量、临床疾病活动度和血清 ACPA 等指标共同纳入多因素变量模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 患者、OA 患者及健康人血清 CXCL9 和 CXCL10 水平比较

血清 CXCL9 和 CXCL10 水平结果显示,RA 患者血清 CXCL9 [250.02 (126.98, 484.29) ng/L] 和 CXCL10 [108.43 (55.16, 197.17) ng/L] 水平均明显高于 OA 患者 [165.05 (75.89, 266.37) ng/L, 69.00 (33.25, 104.74) ng/L] 及健康对照者 [79.47 (38.22, 140.63) ng/L, 55.44 (18.76, 95.86) ng/L],组间差异有统计学意义($H = 26.13, P < 0.001; H = 20.97, P < 0.001$;图 1)。



RA, rheumatoid arthritis; OA, osteoarthritis; HC, healthy controls.

图 1 RA 患者、OA 患者及健康人血清 CXCL9 和 CXCL10 的水平比较

Figure 1 Serum levels of CXCL9 and CXCL10 in RA patients compared with osteoarthritis and healthy control groups

2.2 RA 患者血清 CXCL9 和 CXCL10 水平与临床特征及实验室指标的相关性分析

进一步分析 RA 患者血清 CXCL9 和 CXCL10 水平与临床特征及实验室指标的相关性发现,血清 CXCL9 水平与 SJC 及 RF 呈正相关($P < 0.05$),血清 CXCL10 水平与 SJC、TJC、CRP、IgA、IgM、RF 及 ACPA 均呈正相关($P < 0.05$),详见表 1。

2.3 血清 CXCL9 和 CXCL10 水平与 RA 患者疾病活动度的相关性分析

血清 CXCL9 和 CXCL10 水平与 RA 患者的 DAS28 评分呈正相关($r = 0.301, 0.364, P = 0.011, 0.006$,图 2)。高疾病活动度组(DAS28 > 5.1)的 RA 患者血清 CXCL9 水平 [304.73 (236.42, 617.51) ng/L]、CXCL10 水平 [132.86 (74.55, 201.05) ng/L] 分别显著高于中低疾病活动组

(DAS28 ≤ 5.1) 的 CXCL9 水平 [175.39 (107.29, 481.13) ng/L] 和 CXCL10 水平 [60.03 (30.84, 156.21) ng/L],差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。

2.4 血清 CXCL9 和 CXCL10 水平与 RA 患者骨侵蚀的关系

将骨侵蚀组与非骨侵蚀组 RA 患者的临床特征、血清学指标、疾病活动度及趋化因子水平进行比较,结果显示骨侵蚀组 RA 患者的病程更长,且血清 CXCL9 和 CXCL10 水平明显高于非骨侵蚀组,差异均有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

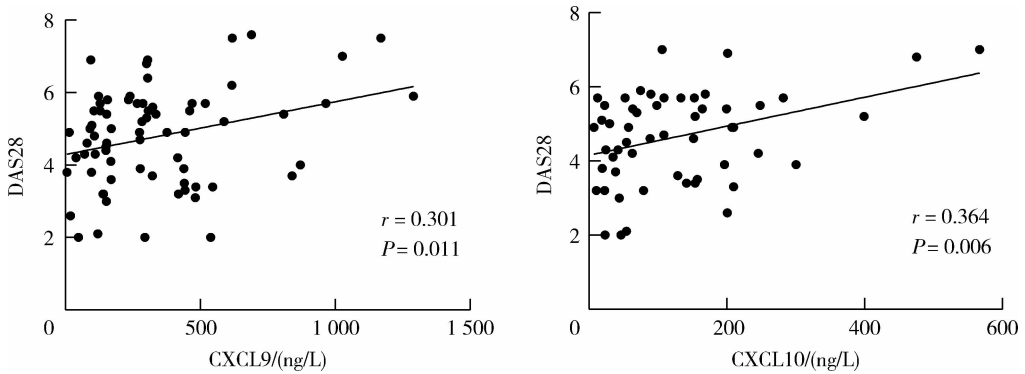
进一步将病程时间、血清 ACPA 水平、临床疾病活动度 DAS28 评分及血清 CXCL9 和 CXCL10 水平纳入多因素 Logistic 回归模型,分析结果显示,长病程、高疾病活动度及高血清 CXCL9 水平与 RA 患者发生骨侵蚀相关(表 3)。

表 1 RA 患者血清 CXCL9 和 CXCL10 水平与临床特征及实验室指标的相关性

Table 1 Correlation between serum CXCL9 and CXCL10 levels with clinical characteristics and laboratory parameters in RA patients

| Characteristics | CXCL9 | | CXCL10 | |
|-----------------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> |
| SJC | 0.302 | 0.009 | 0.402 | 0.002 |
| TJC | 0.160 | 0.176 | 0.339 | 0.010 |
| ESR | 0.145 | 0.222 | 0.201 | 0.135 |
| CRP | 0.076 | 0.523 | 0.269 | 0.043 |
| IgA | 0.161 | 0.175 | 0.266 | 0.045 |
| IgG | 0.067 | 0.571 | 0.192 | 0.153 |
| IgM | 0.229 | 0.051 | 0.345 | 0.009 |
| RF | 0.285 | 0.015 | 0.570 | <0.001 |
| ACPA | 0.031 | 0.793 | 0.540 | <0.001 |

RA, rheumatoid arthritis; SJC, swollen joints; TJC, tender joints; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; Ig, immunoglobulin; RF, rheumatoid factor; ACPA, anti-citrullinated protein antibody.



DAS28, disease activity score 28; RA, rheumatoid arthritis.

图 2 血清 CXCL9 和 CXCL10 与 RA 患者疾病活动度的相关性

Figure 2 Correlation between serum CXCL9 and CXCL10 levels with disease activities in RA patients

表 2 发生与未发生骨侵蚀的 RA 患者临床特征及实验室指标

Table 2 Clinical and biochemical characteristics of RA patients with or without bone erosion

| Items | All subjects | Without bone erosion | With bone erosion | <i>P</i> value |
|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|----------------|
| Patients, <i>n</i> | 52 | 17 | 35 | |
| Gender, <i>n</i> | | | | |
| Female | 38 | 12 | 26 | 0.778 |
| Male | 14 | 5 | 9 | |
| Age/years | 56 (52, 66) | 55 (51, 66) | 57 (52, 70) | 0.667 |
| Disease duration/month | 60 (21, 204) | 36 (8, 66) | 84 (24, 240) | 0.010 |
| SJC, <i>n</i> | 4 (1, 8) | 2 (0, 8) | 5 (2, 8) | 0.234 |
| TJC, <i>n</i> | 4 (1, 8) | 5 (2, 8) | 2 (1, 7) | 0.169 |
| ESR/(mm/h) | 52 (24, 100) | 33 (13, 88) | 61 (36, 102) | 0.077 |
| CRP/(mg/L) | 21.30 (6.42, 53.25) | 11.40 (3.07, 48.95) | 30.90 (9.10, 53.80) | 0.084 |
| IgA/(g/L) | 2.43 (1.75, 3.59) | 2.01 (1.69, 2.86) | 2.59 (1.80, 3.81) | 0.172 |
| IgG/(g/L) | 11.95 (10.43, 13.30) | 10.70 (9.77, 12.80) | 12.40 (10.70, 14.30) | 0.141 |
| IgM/(g/L) | 1.29 (0.82, 1.78) | 1.22 (0.73, 1.51) | 1.34 (0.92, 1.93) | 0.310 |
| RF/(IU/mL) | 136.50 (31.28, 340.25) | 133.00 (34.15, 404.50) | 138.00 (28.00, 353.00) | 0.984 |
| ACPA/(U/mL) | 144.57 (23.91, 200.00) | 118.02 (63.96, 200.00) | 155.81 (8.36, 200.00) | 0.579 |
| DAS28 | 4.74 ± 1.26 | 4.52 ± 1.35 | 4.85 ± 1.22 | 0.385 |
| CXCL9/(ng/L) | 280.27 (150.50, 439.83) | 149.90 (75.88, 257.72) | 306.84 (234.02, 460.55) | <0.001 |
| CXCL10/(ng/L) | 107.10 (52.62, 200.33) | 54.43 (26.30, 83.69) | 153.74 (89.50, 209.59) | 0.001 |

Data are presented as $\bar{x} \pm s$ and $M (P_{25}, P_{75})$. RA, rheumatoid arthritis; SJC, swollen joints; TJC, tender joints; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; RF, rheumatoid factor; ACPA, anti-citrullinated protein antibody; DAS28, disease activity score 28.

表 3 血清 CXCL9、CXCL10 水平与 RA 骨侵蚀的相关性分析

Table 3 Multiple Logistic regression analysis of factors associated with RA patients with bone erosion

| Items | β | Wald | OR | 95% CI | P value |
|------------------|---------|-------|-------|---------------|---------|
| Disease duration | 0.015 | 6.550 | 1.015 | 1.003 - 1.026 | 0.010 |
| ACPA | -0.005 | 0.834 | 0.995 | 0.985 - 1.006 | 0.361 |
| DAS28 | 1.063 | 4.539 | 2.896 | 1.089 - 7.701 | 0.033 |
| CXCL9 | 0.011 | 8.339 | 1.012 | 1.004 - 1.019 | 0.004 |
| CXCL10 | -0.004 | 3.204 | 0.996 | 0.992 - 1.000 | 0.073 |

OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence intervals; RA, rheumatoid arthritis; ACPA, anti-citrullinated protein antibody; DAS28, disease activity score 28.

3 讨论

RA 是一种致残性、慢性、自身免疫性疾病,早期的组织病理表现包括滑膜细胞增生、间质炎性细胞浸润和血管翳形成,晚期可出现骨和软骨组织破坏、最终导致关节强直、畸形,表现为关节活动受限、功能丧失和生活质量下降。目前,临床上主要依靠影像学手段作为临床评估患者关节破坏的客观指标,虽然随着技术的不断进步,关节超声和 MRI 的应用已大大提高了 RA 患者骨侵蚀的早期检出率,但经影像学检查显示异常的患者即使临床症状和体征缓解,关节损伤的进程仍会持续进展。近年来的研究发现,RA 患者在病程 2 年内的骨侵蚀发生率高达 90%,且大部分患者在 6 个月内即开始出现骨侵蚀,而在第 1 年的骨质破坏进展要明显快于第 2 年和第 3 年^[17]。本研究旨在探讨血清学指标与骨侵蚀发生的相关性,进一步探索早期监测 RA 患者骨关节破坏的风险指标。

趋化因子是一类细胞因子样分泌蛋白的超家族,包括 CXC、CC、C 及 CX3C 四个亚族,通过与靶细胞表面的受体结合发挥趋化作用,参与多种生理和病理过程,包括炎症、感染、免疫、肿瘤等^[18]。既往研究显示,CXC 亚家族在自身免疫性疾病中有明显的促炎效应,CXCL9 和 CXCL10 均是 CXC 亚家族成员,由 IFN- γ 诱导产生,为趋化因子受体 CXCR3 的配体,两者结合后促进 Th1 细胞方向分化^[19-20]。在炎症细胞中,单核/巨噬细胞和 T 淋巴细胞是 CXCL9 和 CXCL10 的主要来源。趋化因子选择性招募及活化炎症细胞进入滑膜组织中,介导炎症反应,从而在 RA 骨破坏中发挥重要作用。

CXCL9 的编码基因位置与 CXCL10 基因紧邻^[21],推测两者可能具有相似的功能。本研究结果表明,CXCL9 在 RA 患者外周血中的表达明显升高,且与疾病活动性相关,Logistic 分析提示 CXCL9 水平与 RA 发生骨侵蚀有关 (OR = 1.012, P =

0.004)。CXCL9 除了作为重要的趋化因子参与自体免疫性关节炎发病之外,也有研究报道其参与多种感染、肿瘤及免疫性疾病,如人类免疫缺陷病毒感染、病毒性肝炎、结直肠癌、乳腺癌、狼疮性肾炎、炎症性肠病及移植物抗宿主病等。目前,关于 CXCL9 对骨破坏的作用机制研究较少,随着人们对骨组织稳态的认识不断加深,CXCLs/CXCR3 趋化轴在 RA 骨代谢中的作用可以作为未来进一步探索的方向。

与 CXCL9 相比,CXCL10 在 RA 发病中的作用研究较多,但目前的观点并不完全一致。在炎性关节炎小鼠模型的滑膜组织中发现,CXCL10 可通过刺激核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 及肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 在 CD4⁺ T 细胞上的表达诱导 RA 骨破坏的发生,加入拮抗剂后小鼠骨关节的破坏程度明显降低,提示 CXCL10 可能与骨侵蚀的发生有关联^[22]。但也有研究显示,并未在受累关节中发现 CXCL10 表达上的差异^[23]。本研究结果显示,RA 患者外周血清中 CXCL10 的表达水平显著高于健康对照人群,进一步的相关性分析提示,CXCL10 与 RF 及 ACPA 滴度呈正相关,且高、低疾病活动度的患者组间 CXCL10 表达差异有统计学意义,高 CXCL10 水平组 RA 患者发生骨侵蚀的比例更高。以上结果进一步证实了 CXCL10 可以作为 RA 患者体内炎症活跃及骨破坏发生的提示指标,然而 Logistic 回归分析未证实这种关联 (OR = 0.996, P > 0.05)。以上结果的不一致可能与病例选择的异质性有关,RA 是一个长病程、多因素参与的复杂疾病,趋化因子在不同阶段发挥的主要作用会受到其他细胞因子的调节,因此,CXCL10 与骨破坏之间的关系还需要进一步挖掘。

综上所述,RA 患者血清中趋化因子 CXCL9 和 CXCL10 的表达水平升高,与 RA 疾病活动性及骨侵蚀具有相关性,可能是参与 RA 骨破坏的重要因子。本研究尚存在一定的局限性,一方面,横断面研究对

因果关系的分析能力不足,尚不足以论证 RA 罹患骨侵蚀的危险因素;另一方面,具有完整影像学资料的例数较少且缺少随访数据。在后续研究中,可以进一步扩大样本量并设计随访队列完善对骨侵蚀的评估,明确 CXCLs/CXCR3 趋化轴在 RA 骨代谢中的作用机制。

参考文献

- [1] Sparks JA. Rheumatoid arthritis [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(1): ITC1 – ITC16.
- [2] Zhu H, Li R, Da Z, et al. Remission assessment of rheumatoid arthritis in daily practice in China: A cross-sectional observational study [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(3): 597 – 605.
- [3] Zhou Y, Wang X, An Y, et al. Disability and health-related quality of life in Chinese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(9): 1709 – 1715.
- [4] Poeta VM, Massara M, Capucetti A, et al. Chemokines and chemokine receptors: new targets for cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 379.
- [5] Susek KH, Karvouni M, Alici E, et al. The role of CXC chemokine receptors 1 – 4 on immune cells in the tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2159.
- [6] Tokunaga R, Zhang W, Naseem M, et al. CXCL9, CXCL10, CXCL11/CXCR3 axis for immune activation: A target for novel cancer therapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 63: 40 – 47.
- [7] McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(23): 2205 – 2219.
- [8] Muntyanu A, Abji F, Liang K, et al. Differential gene and protein expression of chemokines and cytokines in synovial fluid of patients with arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 296.
- [9] Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, et al. Chemokine (C-X-C motif) ligand CXCL10 in autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(3): 272 – 280.
- [10] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2569 – 2581.
- [11] Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(3): 483 – 489.
- [12] Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(1): 44 – 48.
- [13] Fransen J, van Riel PL. The disease activity score and the EULAR response criteria [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2009, 35(4): 745 – 757, vii – viii.
- [14] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3): 315 – 324.
- [15] Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, et al. OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system [J]. *J Rheumatol*, 2003, 30(6): 1385 – 1386.
- [16] Bruyn GA, Hanova P, Iagnocco A, et al. Ultrasound definition of tendon damage in patients with rheumatoid arthritis. Results of a OMERACT consensus-based ultrasound score focusing on the diagnostic reliability [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(11): 1929 – 1934.
- [17] Zeidler H. The need to better classify and diagnose early and very early rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(2): 212 – 217.
- [18] Griffith JW, Sokol CL, Luster AD. Chemokines and chemokine receptors: Positioning cells for host defense and immunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 659 – 702.
- [19] Korniejewska A, McKnight AJ, Johnson Z, et al. Expression and agonist responsiveness of CXCR3 variants in human T lymphocytes [J]. *Immunology*, 2011, 132(4): 503 – 515.
- [20] Schoenborn JR, Wilson CB. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses [J]. *Adv Immunol*, 2007, 96: 41 – 101.
- [21] Farber JM. Mig and IP-10: CXC chemokines that target lymphocytes [J]. *J Leukoc Biol*, 1997, 61(3): 246 – 257.
- [22] Kwak HB, Ha H, Kim HN, et al. Reciprocal cross-talk between RANKL and interferon-gamma-inducible protein 10 is responsible for bone-erosive experimental arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(5): 1332 – 1342.
- [23] Kraan MC, Patel DD, Haringman JJ, et al. The development of clinical signs of rheumatoid synovial inflammation is associated with increased synthesis of the chemokine CXCL8 (interleukin-8) [J]. *Arthritis Res*, 2001, 3(1): 65 – 71.

(2021-07-28 收稿)

(本文编辑:任英慧)