

· 论 著 ·

PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 在痛风性关节炎中的表达水平及与关节破坏程度的相关性分析^{*}

沈爱娟, 刘 铁, 丁盼盼, 王静瑜, 张 硕, 卢伟伟[△]
河北省沧州中西医结合医院风湿病科, 河北沧州 061000

摘 要:目的 探讨过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 β (PGC-1 β)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、抵抗素(RETN)在痛风性关节炎(GA)中的表达水平,并分析与关节破坏程度的相关性。方法 选取 2022 年 1 月至 2023 年 10 月该院收治的 134 例 GA 患者为 GA 组,另选取同期在该院进行健康体检的 134 例体检健康者为对照组,比较两组血清 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 表达水平。比较 GA 组不同临床特征患者血清、滑膜液 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 表达水平,关节破坏程度按照主诉疼痛程度分级法评分(VAS)分为重度 GA 亚组 78 例,轻度 GA 亚组 56 例,比较不同关节破坏程度 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN、骨破坏因子[β 交联降解产物(β -CTX)、抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(TRACP5b)、核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)]、炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)]表达水平,分析血清、滑膜液 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 与关节破坏程度、骨破坏因子、炎症因子的关联性。结果 GA 组血清 PGC-1 β 表达水平低于对照组,血清 HIF-1 α 、RETN 表达水平高于对照组($P < 0.05$);不同临床分期、受累关节、病程及年发作频率 GA 患者血清、滑膜液 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 表达水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);重度 GA 亚组血清、滑膜液 PGC-1 β 表达水平低于轻度 GA 亚组($P < 0.05$),HIF-1 α 、RETN 表达水平高于轻度 GA 亚组($P < 0.05$);重度 GA 亚组 β -CTX、TRACP5b 表达水平高于轻度 GA 亚组($P < 0.05$),RANKL 表达水平低于轻度 GA 亚组($P < 0.05$);血清、滑膜液 PGC-1 β 与关节破坏程度、 β -CTX、TRACP5b、TNF- α 、IL-1 β 呈负相关,与 RANKL 呈正相关,HIF-1 α 、RETN 与关节破坏程度、 β -CTX、TRACP5b、TNF- α 、IL-1 β 呈正相关,与 RANKL 呈负相关。结论 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 在 GA 患者中异常表达,且与关节破坏程度、骨破坏因子及炎症因子关系密切,有望成为评估 GA 发生、进展的可靠指标。

关键词:痛风性关节炎; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 β ; 缺氧诱导因子-1 α ; 抵抗素; 骨破坏因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.09.010

中图法分类号:R589.7;R446.1

文章编号:1673-4130(2025)09-1071-06

文献标志码:A

Expression levels of PGC-1 β , HIF-1 α , and RETN in gouty arthritis and their correlation with the degree of joint damage^{*}

SHEN Aijuan, LIU Tie, DING Panpan, WANG Jingyu, ZHANG Shuo, LU Weiwei[△]

Department of Rheumatology, Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract: Objective To investigate the expression levels of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 β (PGC-1 β), hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), and resistin (RETN) in gouty arthritis (GA), and analyze their correlation with the degree of joint damage. **Methods** A total of 134 patients with GA in the hospital from January 2022 to October 2023 were selected as GA group, and 134 healthy people who underwent the physical examination in the same period were selected as control group. The serum expression levels of PGC-1 β , HIF-1 α and Retn were compared between the two groups. The expression levels of PGC-1 β , HIF-1 α and Retn in serum and synovial fluid of patients with different clinical characteristics in GA group were compared, the degree of joint destruction was graded according to the subjective pain grading method (VAS) and the patients were divided into a severe GA subgroup of 78 cases and a mild GA subgroup of 56 cases. The expression levels of PGC-1 β , HIF-1 α , RETN, bone destruction factors [β -cross linked degradation products (β -CTX), tartrate resistant acid phosphatase-5b (TRACP5b), receptor activator of nuclear factor

^{*} 基金项目:河北省重点研发计划项目(20220101120D)。

作者简介:沈爱娟,女,主治医师,主要从事中西医结合治疗风湿免疫病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: bkmlmdsse@163.com。

kappa B ligand (RANKL)] and inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β)] were compared among different degrees of joint destruction, and the correlation between serum and synovial fluid PGC-1 β , HIF-1 α , RETN and the degree of joint destruction, bone destruction factors, and inflammatory factors was analyzed. **Results** The expression level of PGC-1 β in serum of GA group was lower than that of the control group, while the expression levels of HIF-1 α and RETN in serum were higher than those of the control group ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in serum and synovial fluid PGC-1 β , HIF-1 α , and RETN levels among GA patients with different clinical stages, affected joints, disease duration, and annual seizure frequency ($P < 0.05$). The expression levels of PGC-1 β in the serum and synovial fluid of the severe GA subgroup were lower than those of the mild GA subgroup ($P < 0.05$), while the expression levels of HIF-1 α and RETN were higher than those of the mild GA subgroup ($P < 0.05$). The expression levels of β -CTX and TRACP5b in the severe GA subgroup were higher than those in the mild GA subgroup ($P < 0.05$), while the expression level of RANKL was lower than that in the mild GA subgroup ($P < 0.05$). PGC-1 β in serum and synovial fluid was negatively correlated with the degree of joint destruction, β -CTX, TRACP5b, TNF- α , and IL-1 β , and positively correlated with RANKL. HIF-1 α and RETN were positively correlated with the degree of joint destruction, β -CTX, TRACP5b, TNF- α , and IL-1 β , and negatively correlated with RANKL. **Conclusion** PGC-1 β , HIF-1 α , and RETN are abnormally expressed in patients with GA, and are closely associated with the degree of joint destruction, bone destruction factors, and inflammatory factors. They are expected to become reliable indicators for evaluating the occurrence and progression of GA.

Key words: gouty arthritis; peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 β ; hypoxia-inducible factor-1 α ; resistin; bone destruction factor

痛风性关节炎(GA)是常见炎症性关节病变,是关节及周围软组织沉积尿酸盐晶体所致,高发于 50 岁左右年龄段群体,具有反复发作的特点,且趋于年轻化^[1]。由于血尿酸水平持续升高,沉积于关节、皮下软组织等部位,不断加重关节疼痛、骨破坏,继而影响患者日常活动^[2]。GA 发病机制复杂,有研究表明,GA 发生进展与炎症反应、局部缺氧密切相关^[3]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 β (PGC-1 β)作为共激活转录因子,参与机体细胞因子信号转导及能量代谢调节^[4]。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)为核转录因子,在细胞低氧状态下产生,可介导细胞对缺氧反应的应答^[5-6]。抵抗素(RETN)在 2 型糖尿病、GA 等炎性疾病中发挥调控炎症反应的作用^[7-8]。目前临床关于 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 与 GA 关节破坏程度的研究相对较少,本研究尝试探讨 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 在 GA 中的表达及与关节破坏程度的关联。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2023 年 10 月本院收治的 134 例 GA 患者为 GA 组,其中男 81 例、女 53 例,年龄 43~68 岁,平均(56.41 $\pm$ 5.37)岁,体重指数 19~26 kg/m²,平均(23.16 $\pm$ 1.13)kg/m²。另选取同期本院行健康体检的 134 例体检健康者为对照组,其中男 74 例、女 60 例,年龄 45~68 岁,平均(56.19 $\pm$ 5.25)岁,体重指数 21~26 kg/m²,平均(23.28 $\pm$ 0.95)kg/m²。两组性别、年龄、体重指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。GA

组尿酸 410~590 μ mol/L,平均(493.84 $\pm$ 41.60) μ mol/L;病程: ≥ 5 年 53 例(39.55%), < 5 年 81 例(60.45%);受累关节: ≥ 5 个 54 例(40.30%), < 5 个 80 例(59.70%);年发作频率: ≥ 3 次 62 例(46.27%), < 3 次 72 例(53.73%);临床分期:急性期 83 例(61.94%),慢性期 33 例(24.63%),间歇期 18 例(13.43%)。纳入标准:(1)符合 GA 诊断^[9];(2)近 1 个月未使用激素药物;(3)年龄 > 18 岁。排除标准:(1)存在关节手术史;(2)伴有恶性肿瘤;(3)合并其他关节炎,如骨关节炎、类风湿关节炎等;(4)存在脑血管疾病,肝、心、肾等功能异常;(5)心血管疾病、肾脏疾病所致继发性痛风;(6)对本研究检查性操作不耐受;(7)精神异常。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求,征得医院伦理委员会、参与者和家属签字同意。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 血液采集:所有受检者于清晨空腹采集 5 mL 肘静脉血,以 3 000 r/min,离心半径为 10 cm,离心 15 min,取上清液冻存待检。滑膜液采集:GA 组患者进行滑膜液采集,取平卧位,无菌条件下穿刺疼痛关节处,采集 1 mL 淡黄色滑膜液,冻存备用。

1.2.2 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 检测 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒测定受试者血清、滑膜液中 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 表达水平,仪器为深圳迈瑞 RT-96A 型酶标仪,试剂盒购自上海华大基因科技有限公司。

1.2.3 骨破坏因子、炎症因子检测 采集 5 mL 空腹

肘静脉血,离心分离血清,采用 ELISA 检测骨破坏因子[β 交联降解产物(β -CTX)、抗酒石酸酸性磷酸酶-5b (TRACP5b)、核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)],炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)]。

1.3 观察指标 (1)比较两组血清 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 水平。(2)比较 GA 组不同临床特征患者血清、滑膜液 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 表达水平。(3)关节破坏程度按照主诉疼痛程度分级法评分(VAS)分为重度 GA 亚组 78 例,轻度 GA 亚组 56 例,比较不同关节破坏程度 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN、骨破坏因子、炎症因子表达水平。(4)分析血清、滑膜液 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 与关节破坏程度、骨破坏因子、炎症因子的关系。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素分析,组间两两对比采用 LSD- t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验或配对 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,行 χ^2 检验,采用 Spearman/Pearson 相关系数法分析血清、滑膜液 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 与关节破坏程度、骨破坏因子、炎症因子的关系,均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 表达水平比较 GA 组血清 PGC-1 β 表达水平低于对照组,

RETN、HIF-1 α 水平高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	n	PGC-1 β (pg/mL)	RETN (ng/mL)	HIF-1 α (ng/L)
GA 组	134	2.02 $\pm$ 0.64	25.64 $\pm$ 6.08	43.55 $\pm$ 9.58
对照组	134	3.28 $\pm$ 0.81	13.23 $\pm$ 3.10	26.68 $\pm$ 8.44
t		14.129	21.049	15.295
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同临床特征 GA 患者血清 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 表达水平比较 不同临床分期、受累关节、病程及年发作频率 GA 患者血清 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 表达水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 不同临床特征 GA 患者滑膜液 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 表达水平比较 不同临床分期、受累关节、病程及年发作频率 GA 患者滑膜液 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 表达水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 不同关节破坏程度 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 表达水平比较 重度 GA 亚组血清、滑膜液 PGC-1 β 水平低于轻度 GA 亚组,HIF-1 α 、RETN 表达水平高于轻度 GA 亚组($P<0.05$)。见表 4。

表 2 GA 组不同临床特征患者血清 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

临床特征	n	PGC-1 β (pg/mL)			HIF-1 α (ng/L)			RETN(ng/mL)		
		$\bar{x} \pm s$	t/F	P	$\bar{x} \pm s$	t/F	P	$\bar{x} \pm s$	t/F	P
临床分期			20.342	<0.001		72.806	<0.001		47.050	<0.001
急性期	83	1.85 $\pm$ 0.53			45.38 $\pm$ 3.18			27.64 $\pm$ 2.87		
慢性期	33	2.04 $\pm$ 0.59			43.42 $\pm$ 3.60			23.62 $\pm$ 4.66		
间歇期	18	2.76 $\pm$ 0.56			35.35 $\pm$ 2.37			20.02 $\pm$ 2.04		
受累关节(个)			2.602	0.010		5.693	<0.001		9.371	<0.001
≥ 5	54	1.86 $\pm$ 0.54			45.06 $\pm$ 2.71			27.34 $\pm$ 1.51		
< 5	80	2.13 $\pm$ 0.62			42.53 $\pm$ 2.39			24.52 $\pm$ 1.83		
病程(年)			3.323	0.001		4.370	<0.001		6.982	<0.001
≥ 5	53	1.82 $\pm$ 0.51			44.92 $\pm$ 2.83			27.14 $\pm$ 1.89		
< 5	81	2.16 $\pm$ 0.62			42.65 $\pm$ 3.01			24.71 $\pm$ 2.02		
年发作频率(次)			4.571	<0.001		5.256	<0.001		9.563	<0.001
≥ 3	62	1.77 $\pm$ 0.52			44.85 $\pm$ 2.57			27.02 $\pm$ 1.37		
< 3	72	2.24 $\pm$ 0.65			42.43 $\pm$ 2.73			24.49 $\pm$ 1.65		

2.5 不同关节破坏程度骨破坏因子、炎症因子表达水平比较 重度 GA 亚组 β -CTX、TRACP5b 表达水平高于轻度 GA 亚组($P<0.05$),RANKL 表达水平

低于轻度 GA 亚组($P<0.05$)。见表 5。

2.6 血清 PGC-1 β 、HIF-1 α 、RETN 与关节破坏程度、骨破坏因子、炎症因子的关系分析 血清 PGC-1 β 与

关节破坏程度、β-CTX、TRACP5b、TNF-α、IL-1β 呈负相关,与 RANKL 呈正相关, HIF-1α、RETN 与关节破坏程度、β-CTX、TRACP5b、TNF-α、IL-1β 呈正相关,与 RANKL 呈负相关。见表 6。

表 3 GA 组不同临床特征患者滑膜液 PGC-1β、HIF-1α、RETN 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

临床特征	<i>n</i>	PGC-1β(pg/mL)			HIF-1α(ng/L)			RETN(ng/mL)		
		$\bar{x}\pm s$	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	$\bar{x}\pm s$	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	$\bar{x}\pm s$	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
临床分期			4.037	0.020		71.207	<0.001		47.009	<0.001
急性期	83	2.34±0.70			45.75±3.31			29.06±3.22		
慢性期	33	2.49±0.64			43.82±3.67			25.82±4.73		
间歇期	18	2.83±0.59			35.50±2.43			20.38±2.25		
受累关节(个)			2.490	0.014		5.563	<0.001		10.490	<0.001
≥5	54	1.92±0.55			45.21±2.78			29.04±1.71		
<5	80	2.18±0.62			42.63±2.53			25.62±1.94		
病程(年)			3.104	0.002		4.242	<0.001		6.713	<0.001
≥5	53	1.88±0.54			44.99±2.85			29.12±1.93		
<5	81	2.20±0.61			42.72±3.14			26.51±2.36		
年发作频率(次)			4.496	<0.001		4.938	<0.001		10.232	<0.001
≥3	62	1.79±0.53			44.93±2.67			27.81±1.61		
<3	72	2.26±0.66			42.59±2.79			24.75±1.82		

表 4 不同关节破坏程度 PGC-1β、HIF-1α、RETN 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PGC-1β(pg/mL)		HIF-1α(ng/L)		RETN(ng/mL)	
		血清	滑膜液	血清	滑膜液	血清	滑膜液
重度 GA 亚组	78	1.76±0.43	1.82±0.45	48.14±8.51	53.78±8.68	27.69±5.22	30.06±5.47
轻度 GA 亚组	56	2.38±0.35	2.43±0.38	37.16±7.93	42.55±8.13	22.78±4.16	25.19±4.72
<i>t</i>		8.880	8.248	7.577	7.583	5.832	5.377
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 不同关节破坏程度骨破坏因子、炎症因子表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	β-CTX(ng/mL)	RANKL(pg/mL)	TRACP5b(ng/mL)	TNF-α(pg/mL)	IL-1β(pg/mL)
重度 GA 亚组	78	1.46±0.45	121.53±50.16	3.97±1.16	29.93±5.31	125.31±23.52
轻度 GA 亚组	56	1.08±0.32	179.70±81.95	2.82±0.90	18.96±3.42	84.52±14.43
<i>t</i>		5.411	5.085	6.197	13.564	11.509
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 6 血清 PGC-1β、HIF-1α、RETN 与关节破坏程度、骨破坏因子的关系分析

指标	PGC-1β		HIF-1α		RETN	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
关节破坏程度	-0.562	<0.05	0.579	<0.05	0.613	<0.05
β-CTX	-0.601	<0.05	0.571	<0.05	0.580	<0.05
RANKL	0.524	<0.05	-0.605	<0.05	-0.571	<0.05
TRACP5b	-0.612	<0.05	0.552	<0.05	0.609	<0.05
TNF-α	-0.614	<0.05	0.582	<0.05	0.581	<0.05
IL-1β	-0.682	<0.05	0.607	<0.05	0.539	<0.05

注:关节破坏程度赋值,轻度 GA=1,重度 GA=2。

2.7 滑膜液 PGC-1β、HIF-1α、RETN 与关节破坏程度、骨破坏因子、炎症因子的关系分析

滑膜液 PGC-1β 与关节破坏程度、β-CTX、TRACP5b、TNF-α、IL-1β

呈负相关,与 RANKL 呈正相关,HIF-1α、RETN 与关节破坏程度、β-CTX、TRACP5b、TNF-α、IL-1β 呈正相关,与 RANKL 呈负相关。见表 7。

表 7 滑膜液 PGC-1β、HIF-1α、RETN 与关节破坏程度、骨破坏因子的关系分析

指标	PGC-1β		HIF-1α		RETN	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
关节破坏程度	-0.568	<0.05	0.594	<0.05	0.617	<0.05
β-CTX	-0.614	<0.05	0.576	<0.05	0.583	<0.05
RANKL	0.527	<0.05	-0.611	<0.05	-0.575	<0.05
TRACP5b	-0.622	<0.05	0.572	<0.05	0.616	<0.05
TNF-α	-0.643	<0.05	0.594	<0.05	0.582	<0.05
IL-1β	-0.691	<0.05	0.614	<0.05	0.559	<0.05

注:关节破坏程度赋值:轻度 GA=1,重度 GA=2。

3 讨 论

HIF-1α 在常态氧条件下可经泛素-蛋白酶体途径迅速降解,其转录活性可调节组织缺氧代偿性反应^[10]。既往报道显示,GA 病情与局部微环境缺氧有关^[11-12]。牛敏等^[13]报道指出,血清 HIF-1α 表达水平升高是原发性 GA 发病的危险因素,在原发性 GA 患者中异常升高。本研究数据显示,GA 组血清 HIF-1α 表达水平高于对照组,不同临床分期、受累关节、病程及年发作频率 GA 患者血清 HIF-1α 表达存在差异,且相关性分析显示 HIF-1α 与关节破坏程度、β-CTX、TRACP5b 呈正相关,与 RANKL 呈负相关。上述结果提示血清 HIF-1α 表达水平与 GA 患者病情程度联系密切,血清 HIF-1α 水平升高可能加重 GA 患者炎症反应、关节破坏。考虑可能原因为:缺氧状态时 HIF-1α 降解受阻,积聚并进入细胞核内,促进 GA 患者关节局部组织缺氧反应基因转录,进而加剧缺氧程度^[14-15]。一方面,HIF-1α 与缺氧反应有关,另一方面其表达水平受到炎性因子调节,随着炎症加剧逐渐升高,并加剧关节组织缺氧反应,产生恶性循环^[16-18]。本研究中 HIF-1α 与 TNF-α、IL-1β 呈正相关,说明 HIF-1α 与炎症介质联系密切,可作为临床评估 GA 病情的指标,为临床诊疗提供潜在依据。

有研究发现,PGC-1β、HIF-1α 受到 c-Myc 基因的正向调控,高水平 HIF-1α 可间接降低 PGC-1β 表达^[19]。有研究报道显示,PGC-1β 在类风湿关节炎患者滑膜中异常表达^[4,20]。本研究显示,GA 组血清 PGC-1β 表达水平异常降低,在不同临床分期、受累关节、病程及年发作频率 GA 患者血清、滑膜液 HIF-1α、RETN 呈相反状态,提示 PGC-1β 也可参与 GA 病情进展。可能由于常氧增殖状态的成肌细胞转至低氧分化状态时激活 HIF-1α,HIF-1α 表达水平升高,促进 c-Myc 基因转录与降解,c-Myc 基因受到抑制影响 PGC-1β 表达,进而抑制线粒体氧化磷酸化,即 PGC-

1β 与 HIF-1α 之间存在负向调节效应,HIF-1α 可能通过负向调控 PGC-1β 抑制线粒体生物发生^[21]。本研究,重度 GA 亚组血清、滑膜液 PGC-1β 表达水平低于轻度 GA 亚组,进一步行相关性分析发现,血清、滑膜液 PGC-1β 与关节破坏程度、β-CTX、TRACP5b、TNF-α、IL-1β 呈负相关,与 RANKL 呈正相关,提示 PGC-1β 与 GA 患者关节破坏、炎症程度等联系密切。这可能与 PGC-1β 的细胞因子信号转导作用有关,其作为共激活转录因子可能参与 GA 的炎症调控。

RETN 属内分泌激素,特异性生成于脂肪细胞,富含半胱氨酸,通常表达于免疫细胞、脾脏细胞、胰岛细胞中^[22-23]。TRIPATHI 等^[24]研究表明,RETN 与炎症、肥胖、应激反应机制有一定关系,具有一定临床诊断作用。郑戈等^[8]研究显示,GA 患者血清 RETN 与疼痛、骨破坏呈正相关。RETN 作为脂肪细胞因子,具有调节能量代谢、脂肪、体重及胰岛素抵抗作用,RETN 异常升高与糖尿病、肥胖、痛风等代谢性疾病发生有关^[25-26]。本研究显示,GA 组血清 RETN 表达水平高于对照组,急性期 GA 患者血清、滑膜液 RETN 表达水平高于慢性期、间歇期,受累关节≥5 个、病程≥5 年、年发作频率≥3 次 GA 患者 RETN 表达水平高于受累关节<5 个、病程<5 年、年发作频率<3 次 GA 患者。且相关研究显示,RETN 可介导炎症介质分泌,进而促进关节炎症进展,并间接加重关节骨质破坏。故本研究尝试分析血清 RETN 与 GA 关节破坏的关联性,结果显示,RETN 与关节破坏程度、β-CTX、TRACP5b、TNF-α、IL-1β 呈正相关,与 RANKL 呈负相关。考虑可能是由于 GA 患者血尿酸含量升高、关节处尿酸沉积,增加血液循环及关节局部 RETN,促进巨噬细胞浸润,加剧 GA 关节损伤。

综上所述,GA 患者 PGC-1β、HIF-1α、RETN 存在明显异常,且 PGC-1β、HIF-1α、RETN 与 GA 关节破坏程度、骨破坏因子及炎症水平存在密切关联,联

合检测可为临床评估 GA 病情程度提供新途径。

参考文献

[1] YEN Y F, LAI Y J, HSU L F, et al. Association between vegetarian diet and gouty arthritis: a retrospective cohort study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2023, 33(10): 1923-1931.

[2] KELLER S F, MANDELL B F. Management and cure of gouty arthritis[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2022, 48(2): 479-492.

[3] KEYBER G. Die gichtarthritis: pathogenese, diagnostik und behand lung[gout arthritis: pathogenesis, diagnostics and treatment][J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2020, 145(14): 991-1005.

[4] 韦秀宁, 张学培, 杨莉娟, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 β 在类风湿关节炎滑膜中的表达及临床意义[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(5): 327-332.

[5] CHEN W, W U PF, YU F, et al. HIF-1 α regulates bone homeostasis and angiogenesis, participating in the occurrence of bone metabolic diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(22): 3552.

[6] WANG Y, LI W, ZHANG T, et al. Resveratrol alleviates MSU-induced gouty arthritis in rats through inhibition of HIF-1 α -and NLRP3-derived IL-1 β secretion in macrophages[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69(7): 28-34.

[7] 周琳, 罗玮. 2 型糖尿病与抵抗素基因多态性关系的研究[J]. *现代预防医学*, 2022, 49(14): 2523-2526.

[8] 郑戈, 毕兵, 朱晶, 等. 血清缺氧诱导因子-1 α 、Dickkopf-1、抵抗素与痛风性关节炎疼痛、骨破坏的相关性及临床意义[J]. *安徽医药*, 2022, 26(11): 2280-2284.

[9] 邵苗, 张学武. 2015 年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会痛风分类新标准[J]. *中华风湿病学杂志*, 2015, 19(12): 854-855.

[10] 李福欣, 杜小正, 张星华, 等. HIF-1 α 调控糖酵解在 RA 炎症发病机制中的研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(2): 226-231.

[11] 杨学钰, 郭文帆, 郑雪君, 等. HIF-1 α 通过炎性小体 ASC 结构域调控膝骨关节炎的分子机制研究[J]. *河北医科大学学报*, 2023, 44(6): 692-696.

[12] 戴金颖, 王旭, 刘震钢, 等. 化浊解毒方联合西药治疗浊毒内蕴型急性痛风性关节炎的临床疗效分析[J]. *天津中医药*, 2023, 40(11): 1377-1381.

[13] 牛敏, 杨西超, 闫美茜, 等. 血清 LEP、HIF-1 α 水平及 PPAR γ mRNA 表达与原发痛性关节炎相关指标的关系及发病危险因素分析[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(12): 25-29.

[14] WANG X H, WEI L L, LI Q C, et al. HIF-1 α protects osteoblasts from ROS-induced apoptosis[J]. *Free Radic*

Res, 2022, 56(2): 143-153.

[15] 冯健, 凌秀婷, 施俊柱, 等. 血清中 IGFBP-6、HIF-1 α 及 VEGF 水平与不同活动度类风湿性关节炎相关性分析[J]. *中国骨与关节杂志*, 2022, 11(7): 533-536.

[16] CHELLINI F, TANI A, PARIGI M, et al. HIF-1 α /MMP-9 axis is required in the early phases of skeletal myoblast differentiation under normoxia condition in vitro [J]. *Cells*, 2023, 12(24): 2851.

[17] KIM H, MOON S, LEE D, et al. Korean red ginseng-induced SIRT3 promotes the Tom22-HIF-1 α circuit in normoxic astrocytes[J]. *Cells*, 2023, 12(11): 1512.

[18] QIU B, YUAN P, DU X, et al. Hypoxia inducible factor-1 α is an important regulator of macrophage biology[J]. *Heliyon*, 2023, 9(6): 17167.

[19] GAO Y Y, YANG F, YANG X A, et al. Mitochondrial metabolism is inhibited by the HIF1 α -MYC-PGC-1 β axis in BRAF V600E thyroid cancer[J]. *FEBS J*, 2019, 286(7): 1420-1436.

[20] 宋良, 吴东霞, 李修玲. 类风湿关节炎滑膜中 PGC-1 β 的表达水平及其临床意义[J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(5): 810-811.

[21] LU Y, MAO J Q, HAN X X, et al. Downregulated hypoxia-inducible factor 1 α improves myoblast differentiation under hypoxic condition in mouse genioglossus[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(3): 1351-1364.

[22] YAN S Y, LIU H L, NIE H Y, et al. Common variants of RARRES2 and RETN contribute to susceptibility to hand osteoarthritis and related pain[J]. *Biomark Med*, 2022, 16(9): 731-738.

[23] ALTAWALLBEH G, KHABOUR O F, ALFAQIH M A, et al. Association of RETN + 299 (G > A) polymorphism with type two diabetes mellitus[J]. *Acta Biochim Pol*, 2021, 68(1): 77-81.

[24] TRIPATHI D, KANT S, PANDEY S, et al. Resistin in metabolism, inflammation, and disease[J]. *FEBS J*, 2020, 287(15): 3141-3149.

[25] SUN Y, GENG M Y, YUAN Y Y, et al. Lmo4-resistin signaling contributes to adipose tissue-liver crosstalk upon weight cycling[J]. *FASEB J*, 2020, 34(3): 4732-4748.

[26] SHI Y N, ZHU N, QIU Y, et al. Resistin-like molecules: a marker, mediator and therapeutic target for multiple diseases[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 18.

[27] AN F M, ZHANG L T, GAO H Y, et al. Variants in RETN gene are associated with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head risk among Han Chinese people[J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1): 96.