

• 论 著 •

创伤性膝骨关节炎患者血清 CX3CL1、Apelin-13 与炎症指标的相关性及预后价值

吕新凯, 李光磊[△], 段强民, 王宝鹏, 张平, 孙全省, 张冰
山东省淄博市临淄区人民医院骨科一病区, 山东淄博 255400

摘要:目的 探索创伤性膝骨关节炎(PTOA)患者血清趋化因子 CX3CL1 及脂肪细胞因子-13(Apelin-13)的表达水平,并分析二者与炎症指标的相关性及预后价值。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 2 月在该院确诊的 65 例 PTOA 患者作为试验组,选取同期来该院体检的 55 例体检健康者作为对照组。通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 CX3CL1 与 Apelin-13 的表达水平。Pearson 法相关性分析血清 CX3CL1 与 Apelin-13 与炎症指标的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 CX3CL1 与 Apelin-13 对 PTOA 患者预后的诊断价值。多因素 Logistic 回归分析 PTOA 患者预后不良的影响因素。结果 与对照组相比,试验组中白细胞介素-6(IL-6)、瘦素、降钙素原(PCT)、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、CX3CL1 的表达水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),Apelin-13 的表达水平显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$); Pearson 法相关性分析显示, CX3CL1 与 IL-6、瘦素、TNF- α 呈正相关($r = 0.528, 0.602, 0.511, P < 0.001$)。Apelin-13 与 IL-6 呈负相关($r = -0.541, P < 0.001$); 多因素 Logistic 回归分析显示 IL-6、瘦素、TNF- α 、CX3CL1 与 Apelin-13 是 PTOA 患者预后不良的影响因素($P < 0.05$); ROC 曲线下面积(AUC)分析显示,与血清 CX3CL1 和 Apelin-13 单独指标相比, CX3CL1 联合 Apelin-13 预测预后不良的 AUC 更大($Z_{\text{联合-CX3CL1}} = 2.010, P = 0.044; Z_{\text{联合-Apelin-13}} = 2.091, P = 0.036$)。结论 PTOA 患者血清 CX3CL1 表达水平显著升高, Apelin-13 表达水平显著降低, CX3CL1 与 Apelin-13 是 PTOA 预后不良的影响因素,二者联合检测对于 PTOA 的预后提供帮助。

关键词:创伤性膝骨关节炎; CX3CL1; 脂肪细胞因子-13; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.09.020 **中图法分类号:**R684.3

文章编号:1673-4130(2024)09-1126-05 **文献标志码:**A

Correlation and prognostic value of serum CX3CL1, Apelin-13 and inflammatory markers in patients with traumatic knee osteoarthritis

LYU Xinkai, LI Guanglei[△], DUAN Qiangmin, WANG Baopeng,
ZHANG Ping, SUN Quansheng, ZHANG Bing

First Department of Orthopedics, People's Hospital of Linzi District of Zibo,
Zibo, Shandong 255400, China

Abstract: Objective To explore the expression levels of serum chemokine CX3CL1 and adipocytokine-13 (Apelin-13) in patients with post-traumatic knee osteoarthritis (PTOA), and analyze their correlation with inflammatory indicators and prognostic value. **Methods** A total of 65 patients with PTOA diagnosed in the hospital from January 2020 to February 2022 were selected as the experimental group, while 55 healthy volunteers who came to the hospital for physical examination were collected as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was drawn to detect the expression levels of serum CX3CL1 and Apelin-13. Pearson correlation method was applied to analyze the correlation between serum CX3CL1 and Apelin-13 with inflammatory markers. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of CX3CL1 and Apelin-13 for the prognosis of patients with PTOA. Multivariate Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with PTOA. **Results** Compared with the control group, the expression levels of interleukin-6 (IL-6), leptin, procalcitonin (PCT), hypersensitive C-reactive protein (hsCRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and CX3CL1 in the experimental group were obviously increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$), while the expression level of Apelin-13 was obviously decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that CX3CL1 was obviously positively correlated with IL-6, leptin, and TNF- α ($r = 0.528, 0.602,$

0.511, $P < 0.001$). There was an obvious negative correlation between Apelin-13 and IL-6 ($r = -0.541, P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that IL-6, leptin, TNF- α , CX3CL1, and Apelin-13 were the influencing factors for poor prognosis in patients with PTOA ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) showed that, compared to the serum CX3CL1 and Apelin-13 individual indicators, the combination of CX3CL1 and Apelin-13 had a larger AUC in predicting poor prognosis ($Z_{\text{combination-Apelin-13}} = 2.010, P = 0.044$; $Z_{\text{combination-CX3CL1}} = 2.091, P = 0.036$). **Conclusion** The expression level of serum CX3CL1 in patients with PTOA is obviously increased, and the expression level of Apelin-13 is obviously reduced, CX3CL1 and Apelin-13 are influencing factors for poor prognosis of PTOA, and the combined detection provides assistance for the prognosis of PTOA.

Key words: post-traumatic knee osteoarthritis; CX3CL1; adipocytokine-13; prognosis

骨关节炎(OA)多发于负重关节,是一种退行性的关节病,主要特征为关节软骨退化^[1]。创伤性膝骨关节炎(PTOA)是继发关节损伤后的并发症,约占OA的12%,常见于踝关节和膝关节,有研究发现,PTOA患者比其他类型的OA患者年轻约10.4岁^[2]。随着社会生活节奏的加快,交通意外及运动损伤逐渐增多,PTOA的发病率也在逐年升高,所以加强对PTOA发生与发展过程的研究对于PTOA的临床诊断及治疗具有重要意义。有研究发现,炎症介质的产生在OA的发病进程中能发挥关键作用,OA的影像分级与血清中多种炎症标志物有关^[3]。

CX3CL1是一种具有促炎反应功能及趋化功能的跨膜糖蛋白。CX3CL1以可溶或者膜结合两种形式存在,具有趋化性和黏附的两重属性^[4]。CX3CL1可以进行单核细胞募集和活化T淋巴细胞,从而释放促炎抑制参与多种疾病的炎症反应过程^[5]。脂肪细胞因子(Apelin)属于人G蛋白受体的内源性配体,Apelin-13是Apelin家族成员中的一员,Apelin在人成骨细胞中也有表达,有研究显示,Apelin基因敲除的小鼠,骨矿化及骨形成的程度均加深,Apelin可能与关节软骨的代谢过程相关,且骨损害越严重的糖尿病患者血清Apelin-13的表达水平越低^[6-7]。通过文献查阅CX3CL1与Apelin-13可能均与PTOA的发生相关,目前关于血清CX3CL1与Apelin-13在PTOA的表达水平的报道尚不多见,本文对PTOA患者血清CX3CL1与Apelin-13的表达水平进行探讨,并分析二者与炎症指标的相关性及患者预后的价值,以期探索PTOA的治疗方法,为发病机制提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月至2022年2月在本院确诊的65例PTOA患者作为试验组,其中男35例,女30例,平均年龄(55.46±6.68)岁;另选取同期于本院健康体检的55例体检健康者作为对照组,其中男28例,女27例,平均年龄(54.62±6.75)岁。试验组纳入标准:(1)符合《骨关节炎诊断及治疗指南》中PTOA诊断标准^[8],影像学检验证实存在膝骨关节炎。(2)患者均有膝关节创伤史,膝关节肿胀、疼痛、

腿部屈伸是存在阻碍,膝关节活动时摩擦音。(3)膝关节边缘存在不同程度的骨刺,软骨下关节面硬化。试验组排除标准:(1)类风湿性关节炎、痛风、膝盖损伤、糖尿病、化脓性关节炎及非创伤性关节炎者;(2)有传染性疾病者。对照组纳入标准:(1)年龄>18岁;(2)意识清晰,依从性良好,身体健康。本研究经过本院的伦理委员会批准,所有受检者均详细知晓本研究内容并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂及仪器 CX3CL1酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自上海酶联生物科技公司,Apelin-13 ELISA试剂盒购自上海科艾博生物公司,白细胞介素-6(IL-6)、瘦素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA试剂盒(货号:SP10234、SP10126、SP10205)购自武汉塞培生物科技有限公司、降钙素原(PCT)试剂盒(货号:231465)购自上海凯创生物技术有限公司、超敏C反应蛋白(hsCRP)试剂盒(货号:06522059)购自上海西门子医学诊断产品有限公司,DW-86L828J超低温冰箱购自弘林科学仪器公司,PHOMO型酶标仪购自贝登医疗有限公司,OLMPUS AU2700全自动生化分析仪及化学发光分析仪购自万孚生物公司,QD-S300免疫荧光分析仪购自南京诺唯赞医疗科技有限公司,牛顿光学(Newtonoptic)CytoEasy全自动高通量细胞计数仪分析仪购自昊扩科器公司。

1.2.2 标本采集及实验方法 所有受试者均需要禁食10h,于次日清晨采集空腹静脉血4mL,取1.5mL血液样本,采用牛顿光学细胞计数仪检测白细胞计数(WBC),将3.5mL转移至高速离心机内,2500r/min离心10min,离心半径为10cm,吸取试管中最上层的血清置于超低温冰箱待用。

使用ELISA试剂盒检测血清中IL-6、瘦素、TNF- α 、CX3CL1与Apelin-13的表达水平,试验步骤严格按照试剂盒说明书进行,采用免疫化学发光法检测PCT表达水平,采用免疫散射比浊法测定hsCRP表达水平。

1.2.3 随访及预后评定 对所有患者出院后进行为期1年的随访,随访方式主要为门诊复查,并对最后一次随访时的膝关节功能进行记录,随访截止时间为

2023 年 2 月 28 日。依据膝关节功能评分标准^[9],将 PTOA 患者分为预后不良组 39 例(<70 分),预后良好组 26 例(70~100 分)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用 *t* 检验;采用 Pearson 法分析 CX3CL1 与 Apelin-13 表达水平与炎症指标的相关性;多元 Logistic 分析 PTOA 预后的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析对 PTOA 预后的诊断价值,二者联合诊断与单独诊断 ROC 曲线下面积(AUC)的比较采用 *Z* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTOA 患者一般资料、炎症指标与血清 CX3CL1 和 Apelin-13 的表达水平情况 两组在性别及年龄方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组相比,试验组中的炎症指标 IL-6、瘦素、PCT、hsCRP、TNF- α 、WBC 均呈上升趋势,其中 IL-6、瘦素、PCT、hsCRP、TNF- α 的表达水平显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),试验组中血清 CX3CL1 的表达水平显著升高,Apelin-13 的表达水平显著下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 PTOA 患者一般资料、炎症指标与血清 CX3CL1 和 Apelin-13 的表达水平情况 [n (%)或 $\bar{x} \pm s$]

| 指标 | 试验组 | 对照组 | <i>t</i> | <i>P</i> |
|------------------------|--------------------|--------------------|----------|----------|
| | ($n=65$) | ($n=55$) | | |
| 性别(男) | 35(53.85) | 28(50.91) | 0.103 | 0.748 |
| 年龄 | 55.46 \pm 6.68 | 54.62 \pm 6.75 | 0.683 | 0.496 |
| IL-6(ng/mL) | 17.26 \pm 5.00 | 7.02 \pm 2.21 | 14.064 | <0.001 |
| 瘦素(μ g/L) | 18.21 \pm 5.47 | 6.22 \pm 2.05 | 15.361 | <0.001 |
| PCT(μ g/L) | 0.19 \pm 0.05 | 0.03 \pm 0.01 | 23.326 | <0.001 |
| hsCRP(mg/L) | 19.68 \pm 6.27 | 0.32 \pm 0.11 | 22.881 | <0.001 |
| TNF- α (ng/L) | 47.28 \pm 10.33 | 22.12 \pm 7.36 | 15.104 | <0.001 |
| WBC($\times 10^9$ /L) | 4.52 \pm 1.21 | 4.23 \pm 0.69 | 1.573 | 0.118 |
| CX3CL1(pg/mL) | 148.39 \pm 20.15 | 105.12 \pm 20.38 | 11.660 | <0.001 |
| Apelin-13(ng/L) | 19.12 \pm 2.43 | 25.43 \pm 4.52 | 9.721 | <0.001 |

2.2 血清 CX3CL1 和 Apelin-13 与炎症指标相关性分析 Pearson 法相关性分析显示,CX3CL1 与 IL-6、瘦素、TNF- α 呈正相关($r=0.528,0.526,0.602, P < 0.001$)。Apelin-13 与 IL-6 呈负相关($r=-0.541, P < 0.001$)。见表 2。

2.3 不同预后炎症指标与血清 CX3CL1 和 Apelin-

13 的表达情况 对患者进行为期 1 年的随访,结果显示,预后不良发生率为 60.00%。与预后良好组相比,预后不良组的 IL-6、瘦素、PCT、hsCRP、TNF- α 及 CX3CL1 的水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),Apelin-13 的表达水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 CX3CL1 与 Apelin-13 预测 PTOA 预后不良的诊断价值分析 ROC 曲线结果显示,血清 CX3CL1 和 Apelin-13 水平预测预后不良的 AUC 分别为 0.759(95%CI:0.637~0.857)、0.806(95%CI:0.689~0.893);截断值分别为 135.04 pg/mL、19.66 ng/L;CX3CL1 灵敏度为 87.2%,特异度为 80.8%;Apelin-13 灵敏度为 92.3%,特异度为 84.6%;血清 CX3CL1 和 Apelin-13 联合预测的 AUC 为 0.893(95%CI:0.791~0.956),灵敏度为 97.4%,特异度为 76.9%。与血清 CX3CL1 和 Apelin-13 单独指标相比,CX3CL1 联合 Apelin-13 检测预后不良的 AUC 较高($Z_{\text{联合-CX3CL1}}=2.010, P=0.044; Z_{\text{联合-Apelin-13}}=2.091, P=0.036$),见表 4。

表 2 血清 CX3CL1 和 Apelin-13 与一般炎症指标相关性分析

| 指标 | CX3CL1 | | Apelin-13 | |
|------------------------|----------|----------|-----------|----------|
| | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> |
| IL-6(ng/mL) | 0.528 | <0.001 | -0.541 | <0.001 |
| 瘦素 | 0.526 | <0.001 | -0.122 | 0.462 |
| PCT(μ g/L) | 0.366 | 0.146 | -0.102 | 0.521 |
| hsCRP(mg/L) | 0.328 | 0.155 | -0.223 | 0.187 |
| TNF- α (pg/L) | 0.602 | <0.001 | -0.062 | 0.725 |
| WBC($\times 10^9$ /L) | 0.126 | 0.423 | 0.136 | 0.383 |

表 3 不同预后炎症指标与血清 CX3CL1 和 Apelin-13 的表达情况($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 预后良好组 | 预后不良组 | <i>t</i> | <i>P</i> |
|------------------------|--------------------|--------------------|----------|----------|
| | ($n=26$) | ($n=39$) | | |
| IL-6(ng/mL) | 13.68 \pm 4.17 | 19.64 \pm 5.56 | 4.657 | <0.001 |
| 瘦素(μ g/L) | 14.05 \pm 4.33 | 20.98 \pm 6.23 | 4.935 | <0.001 |
| PCT(μ g/L) | 0.08 \pm 0.02 | 0.26 \pm 0.07 | 12.740 | <0.001 |
| hsCRP(mg/L) | 13.89 \pm 4.42 | 23.54 \pm 7.51 | 5.897 | <0.001 |
| TNF- α (ng/L) | 36.58 \pm 10.38 | 54.42 \pm 10.29 | 6.824 | <0.001 |
| WBC($\times 10^9$ /L) | 4.32 \pm 1.01 | 4.66 \pm 1.34 | 1.101 | 0.275 |
| CX3CL1(pg/mL) | 134.42 \pm 20.17 | 157.71 \pm 20.13 | 4.566 | <0.001 |
| Apelin-13(ng/L) | 20.17 \pm 2.84 | 18.42 \pm 2.16 | 2.818 | <0.001 |

表 4 血清 CX3CL1 与 Apelin-13 预测 PTOA 预后不良的诊断价值分析

| 指标 | AUC | 截断值 | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 95%CI | <i>Z</i> | <i>P</i> |
|-----------|-------|--------------|--------|--------|-------------|----------|----------|
| CX3CL1 | 0.759 | 135.04 pg/mL | 87.2 | 80.8 | 0.637~0.857 | 2.010 | 0.044 |
| Apelin-13 | 0.806 | 19.66 ng/L | 92.3 | 84.6 | 0.689~0.893 | 2.091 | 0.036 |
| 联合检测 | 0.893 | — | 97.4 | 76.9 | 0.791~0.956 | — | — |

注:—表示无数据。

2.5 多元 Logistic 回归分析 PTOA 预后不良的影响因素 以 PTOA 预后不良为因变量,以表 3 中有差异的因素及血清 CX3CL1 与 Apelin-13 进行多因素 Lo-

gistic 回归分析,结果显示 IL-6、瘦素、TNF- α 、CX3CL1 与 Apelin-13 是 PTOA 预后不良的影响因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 PTOA 预后不良的多元 Logistic 回归分析

| 因子 | 赋值 | β | SE | OR | Wald | P | 95%CI |
|---------------|-----------------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------------|
| IL-6 | $\geq 15=1, < 15=0$ | 0.608 | 0.263 | 1.836 | 5.337 | 0.021 | 1.096~3.074 |
| 瘦素 | $\geq 17=1, < 17=0$ | 0.492 | 0.233 | 1.635 | 4.452 | 0.035 | 1.035~2.581 |
| TNF- α | $\geq 42=1, < 42=0$ | 0.638 | 0.306 | 1.892 | 4.342 | 0.037 | 1.039~3.446 |
| CX3CL1 | $\geq 135.04=1, < 135.04=0$ | 0.601 | 0.253 | 1.824 | 5.644 | 0.018 | 1.111~2.995 |
| Apelin-13 | $\geq 19.66=0, < 19.66=1$ | 0.629 | 0.239 | 1.876 | 6.929 | 0.008 | 1.174~2.996 |

3 讨论

PTOA 的主要病理变化表现为创伤引起患者关节软骨退化变性及继发性的骨质增生,主要临床表现为活动障碍,关节疼痛,疾病进一步发展可导致患者残疾,对患者的日常生活及心理造成严重伤害^[10-11]。PTOA 的致病机制可以分为三个阶段,第一阶段是即时阶段,与膝关节损伤期间和之后的病理机械负荷有关,第二阶段直接发生在即时阶段之后,并持续到受伤后的几周之内。这一阶段的特征是急性炎症期,这一时期会发生细胞外基质碎裂,细胞死亡和在某些情况下的关节积血。这个阶段可以在几个月后自行消退,也可以持续并进展到第三阶段,其慢性炎症状态伴滑膜炎,最终导致 PTOA 的发生与发展^[12]。越来越多的研究表明炎症在 PTOA 的发展中发挥着关键作用,炎症可能会因为患者关节积血而进一步加重患者病情^[13-15]。为了更好的治疗患者,开发抗炎疗法是 PTOA 患者临床治疗及预后的新方向,本研究就 PTOA 患者血清中 CX3CL1 与 Apelin-13 的表达水平进行探索,以期能为 PTOA 的预后及病理生理机制分析提供帮助。

CX3CL1 是一种独特的趋化因子,表现为跨膜蛋白,经过蛋白水解处理可以产生可溶性趋化因子。CX3CL1 包含 373 个氨基酸长度,具有 N 端趋化因子结构域(含有 77 个氨基酸受体结合的结构域)。CX3CL1 分子在细胞膜受到各种脱落酶的切割,例如,金属蛋白酶结构域的蛋白 10(ADAM10)、肿瘤坏死因子- α 转换酶(TACE),其能够在炎症反应期间诱导 TNF- α 并将其加工成活性形式^[16]。CX3CL1 在神经元中产生,最初被翻译为跨膜蛋白,可以通过蛋白水解产生可溶性趋化因子,CX3CL1 通过其唯一的受体 CX3CR1 释放信号,CX3CR1 位于中枢神经系统(CNS)内的小胶质细胞上,尽管 CX3CL1 的膜结合形式与可溶性形式都与 CX3CR1 相互作用,但它们具有不同的信号转导能力,有研究表明,CX3CL1 在 CNS 内的主要功能是减少促炎反应,是神经的保护因素^[17]。有研究显示,CX3CR1 在冠心病患者外周血 T

细胞中大量表达,表明在患者的冠状动脉斑块内发生了炎症反应,存在于外周血 T 细胞中的 CX3CR1 被激活,进一步激活了体内 T 细胞,引发炎症反应的级联反应,加深了炎症反应的程度^[18]。本研究中 PTOA 患者血清 CX3CR1 的表达水平较对照组上升了约 1.4 倍,表明 CX3CR1 参与了 PTOA 发生发展期间的炎症反应,可能是通过激活免疫反应中的 T 细胞引发炎症级联反应来加剧病情的发展。Pearson 法相关性分析显示 CX3CL1 与 IL-6、瘦素、TNF- α 呈显著正相关,这表示 CX3CL1 可能是促进了炎症因子的分泌,进一步加重了炎症反应,后续还需扩大实验范围进一步研究 CX3CL1 在 PTOA 的作用机制。

Apelin 是位于染色体 Xq25-26.1 上的多肽,由 APLN 基因产生,可以与 G 蛋白偶联受体(APJ)发生结合,进而参与多种生理过程。依据终产物氨基酸的长度不同可以划分出 3 种类型,包括 Apelin-13、Apelin-17、Apelin-36,长度越短的多肽活性越强^[19]。研究显示,Apelin-13 作为一种内源性肽,可以合成神经营养因子及抑制炎症反应,具有很强的神经保护作用,给予 Apelin-13 注射的大鼠体内 TNF- α 及 IL-1 β 的水平被抑制^[20]。相关研究显示,在 2 型糖尿病骨质疏松患者血清中 Apelin-13 表达水平下降,其可以激活骨细胞内的信号分子,促进骨细胞的增殖,骨质损伤越严重则 Apelin-13 表达水平越低^[7]。在本研究中,PTOA 患者血清 apelin-13 表达水平显著下降,可能是因为 PTOA 患者体内炎症因子过多导致细胞受损,进而导致了 Apelin-13 的表达水平下降。与之相反,Apelin 在膝骨关节炎(KOA)患者中表达水平升高,其与 KOA 患者膝关节局灶脂质代谢相关^[21]。原因可能是 Apelin-13 与 Apelin 参与炎症反应发挥的作用存在差异,具体原因还需要进一步探索。Apelin-13 与 IL-6 呈负相关,表明 Apelin-13 对炎症有抑制作用,这与 Apelin-13 在 AD 的作用相同,下一步将扩大样本量验证 Apelin-13 在 PTOA 中的表达水平并探索其在 PTOA 发病机制中的作用。

多元 Logistic 回归分析结果显示,CX3CL1 与

Apelin-13 是 PTOA 预后不良的影响因素,说明在 PTOA 的发生与发展中, CX3CL1 与 Apelin-13 可能发挥重要作用。ROC 曲线下面积表明,血清 CX3CL1 和 Apelin-13 水平预测预后不良的 AUC 分别为 0.759、0.806,均具有较好的预测价值,但二者联合检测的 AUC 更高,说明 CX3CL1 和 Apelin-13 联合检测 PTOA 预后不良的诊断价值更高,可能为 PTOA 的预后治疗提供参考。

综上所述,PTOA 患者血清 CX3CL1 的表达水平显著升高, Apelin-13 的表达水平显著下降,二者是 PTOA 患者预后不良的影响因素,联合检测 CX3CL1 与 Apelin-13 对 PTOA 患者预后提供帮助, CX3CL1 与 Apelin-13 有望成为 PTOA 预后的潜在分子生物标志物。本研究的不足之处是未对 CX3CL1, Apelin-13 表达水平与 PTOA 发病阶段进行深入研究,后期将扩大样本量进一步分析 CX3CL1 与 Apelin-13 与 PTOA 的发病阶段是否具有相关性,以及二者在 PTOA 疾病发展中的作用机制,为 PTOA 的预后及病理机制研究提供参考。

参考文献

[1] NELSON A E. Osteoarthritis year in review 2017: clinical [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(3): 319-325.

[2] PÖTTER N, WESTBROCK F, GRAD S, et al. Evaluation of the influence of platelet-rich plasma (PRP), platelet lysate (PL) and mechanical loading on chondrogenesis in vitro [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 20188.

[3] KLUZEK S, ARDEN N K, NEWTON J. Adipokines as potential prognostic biomarkers in patients with acute knee injury [J]. *Biomarkers*, 2015, 20(8): 519-525.

[4] 梁丽, 李丹, 王利, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者中血清亲环素 A、趋化因子 CX3CL1 表达水平及临床意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(12): 2260-2264.

[5] 李玄丹, 李材忠, 唐咏婕, 等. CX3CL1、CXCL10 及 CXCL5 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中的表达及其预后评估价值 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(20): 2523-2527.

[6] 倪菁, 雷飞, 黄伟, 等. 2 型糖尿病骨质疏松患者血清脂肪细胞因子 Apelin-13 与骨密度的相关性 [J]. *安徽医学*, 2019, 40(1): 19-22.

[7] 袁家楠, 曹欢, 杨慧慧, 等. 2 型糖尿病合并骨质疏松患者血清 sFRP5 和 Apelin-13 水平与骨代谢标志物的关系 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(10): 1000-1003.

[8] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(6): 416-419.

[9] LIN Z, WU D, HUANG L, et al. Nobiletin inhibits IL-1 β -induced inflammation in chondrocytes via suppression of NF- κ B signaling and attenuates osteoarthritis in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 570.

[10] 赵娜, 康利宝. 创伤性膝骨关节炎患者血清 IL-6、TNF- α 、

瘦素水平表达与影像学 K-L 分级的相关性 [J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(5): 139-142.

[11] MUTHURI S G, MCWILLIAMS D F, DOHERTY M, et al. History of knee injuries and knee osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(11): 1286-1293.

[12] PUNZI L, GALOZZI P, LUISETTO R, et al. Post-traumatic arthritis: overview on pathogenic mechanisms and role of inflammation [J]. *RMD Open*, 2016, 2(2): e000279.

[13] BOEHME K A, ROLAUFFS B. Onset and progression of human osteoarthritis-can growth factors, inflammatory cytokines, or differential miRNA expression concomitantly induce proliferation, ecm degradation, and inflammation in articular cartilage? [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2282.

[14] ROBINSON W H, LEPUS C M, WANG Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(10): 580-592.

[15] KHELLA C M, ASGARIAN R, HORVATH J M, et al. An evidence-based systematic review of human knee post-traumatic osteoarthritis (PTOA): timeline of clinical presentation and disease markers, comparison of knee joint ptoa models and early disease implications [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1996.

[16] SUBBARAYAN M S, JOLY-AMADO A, BICKFORD P C, et al. CX3CL1/CX3CR1 signaling targets for the treatment of neurodegenerative diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 231: 107989.

[17] EVERS B J, VAN DEN BOSCH M H J, BLOM A B, et al. Post-traumatic knee osteoarthritis; the role of inflammation and hemarthrosis on disease progression [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 973870.

[18] 廉铮, 吕峰峰, 王家旺. 冠心病外周血中 CX3CL1、CX3CR1 的表达及临床意义 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(8): 919-922.

[19] RÓŻYCKA M, KUROWSKA P, GRZESIAK M, et al. Apelin and apelin receptor at different stages of corpus luteum development and effect of apelin on progesterone secretion and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -HSD) in pigs [J]. *Anim Reprod Sci*, 2018, 192: 251-260.

[20] SARAL S, TOPÇU A, ALKANAT M, et al. Apelin-13 activates the hippocampal BDNF/TrkB signaling pathway and suppresses neuroinflammation in male rats with cisplatin-induced cognitive dysfunction [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 408: 113290.

[21] 唐常妹. 膝骨关节炎患者血清 Apelin、CCL18、Omentin-1 表达水平及与临床症状的相关性 [J]. *现代实用医学*, 2021, 33(9): 1238-1240.