

引用本文: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.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.11.036.

◇临床医学◇



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

郑戈^a,毕兵^b,朱晶^b,袁一孟^c

作者单位:自贡市第一人民医院,^a血液免疫科,^b健康管理科,^c肾病内科,四川 自贡 643000

摘要: 目的 探究痛风性关节炎(GA)病人血清缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、Dickkopf-1(DKK-1)、抵抗素(RETN)与疼痛、骨破坏相关性及其临床意义。方法 选取自贡市第一人民医院2019年1月至2020年6月106例GA病人,均给予西医常规治疗,治疗后随访3个月,根据是否复发分为复发组(20例)与未复发组(86例),比较两组一般资料、血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN水平、视觉模拟评分法(VAS)、骨破坏指标[血清核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)、I型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)],分析血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN与VAS评分、骨破坏指标及GA复发的关系,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN对GA复发的预测价值。结果 复发组VAS评分(7.15 \pm 1.49)分、UA(532.66 \pm 127.40) μ mol/L、血清RANKL(185.26 \pm 28.10)ng/L、 β -CTX(1.41 \pm 0.29) μ g/L高于未复发组(P <0.05);复发组血清HIF-1 α (53.24 \pm 13.15)ng/L、DKK-1(2.92 \pm 0.71) μ g/L、RETN(30.16 \pm 7.04) μ g/L高于未复发组(P <0.05);Pearson相关性分析,血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN与VAS评分、RANKL、 β -CTX呈正相关(P <0.05);logistic回归分析,调整其他因素后,血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN仍与GA复发显著相关(P <0.05);ROC曲线分析,血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN单独预测GA复发的AUC分别为0.77、0.87、0.82,三者联合预测GA复发的AUC为0.95,95%CI为(0.89,0.99),灵敏度为95.00%,特异度为86.05%,优于各指标单独预测(P <0.05)。结论 GA病人血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN与疼痛、骨破坏具有正相关关系,联合检测能为临床预测复发提供新途径。

关键词: 关节炎,痛风性; 缺氧诱导因子-1 α ; Dickkopf-1; 抵抗素

Relationship between serum HIF-1 α , DKK-1, RETN and pain, bone destruction in patients with gouty arthritis and its clinical significance

ZHENG Ge^a,BI Bing^b,ZHU Jing^b,YUAN Yimeng^c

Author Affiliation:^aDepartment of Hematoimmunology,^bDepartment of Health Management,^cDepartment of Nephrology, Zigong First People's Hospital,Zigong,Sichuan 643000,China

Abstract: Objective To explore the correlation and clinical significance of serum hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), Dickkopf-1 (DKK-1), resistin (RETN) and pain, bone destruction in patients with gouty arthritis(GA). **Methods** A total of 106 patients with GA in the First People's Hospital of Zigong from January 2019 to June 2020 were selected and received conventional Western medicine treatment. The patients were followed up for 3 months after treatment, and they were assigned into recurrence group (20 cases) and non-recurrence group (86 cases) according to whether they recurred. The general data, serum HIF-1 α , DKK-1, RETN levels, pain (VAS) score, bone destruction index [serum receptor-activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL), β C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen (β -CTX)] were compared between the two groups. The relationship between serum HIF-1 α , DKK-1, RETN and VAS score, bone destruction index and GA recurrence were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the effect of serum HIF-1 α , DKK-1, RETN on GA recurrence. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum HIF-1 α , DKK-1, and RETN on the recurrence of GA. **Results** VAS score (7.15 \pm 1.49), UA (532.66 \pm 127.40) μ mol/L, serum RANKL (185.26 \pm 28.10) ng/L, β -CTX (1.41 \pm 0.29) μ g/L in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group (P <0.05); serum HIF-1 α (53.24 \pm 13.15)ng/L, DKK-1 (2.92 \pm 0.71) μ g/L, RETN (30.16 \pm 7.04) μ g/L in the recurrence group were higher than those in the non-relapse group (P <0.05). Pearson correlation analysis showed that serum HIF-1 α , DKK-1, RETN and VAS score, RANKL, β -CTX were positively correlated (P <0.05). Logistic regression analysis showed that after adjusting for other factors, serum HIF-1 α , DKK-1, RETN were still significantly related to GA recurrence (P <0.05). ROC curve analysis showed that the AUC of serum HIF-1 α , DKK-1, RETN alone predicting the recurrence of GA were 0.77, 0.87, and 0.82, respectively. The AUC of the three combined prediction of GA recurrence was 0.95, the 95% CI was (0.89, 0.99), the sensitivity was 95.00%, and the specificity was 86.05%, which was better than the independent prediction of each index (P <0.05). **Conclusion** The serum HIF-1 α , DKK-1, RETN of GA patients are positively correlated with pain and bone destruction. Combined detection can provide a new way for clinical prediction of recurrence.

Key words: Arthritis, gouty; Hypoxia-inducible factor-1 α ; Dickkopf-1; Resistin

痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)是临床常见风湿性疾病,发病率呈逐年升高趋势,发病高峰年龄在40岁左右,男性多于女性,由于血中尿酸(uric acid, UA)水平持续增高,沉积在关节、滑囊、皮下软组织等部位,加之该病具有反复发作特点,导致关节疼痛、骨破坏不断加重,继而对病人日常生活产生明显不利影响^[1]。研究表明,炎症反应、局部微环境缺氧与GA发病、病情进展密切相关^[2]。抵抗素(resistin, RETN)具有较强促炎作用,在多种炎症疾病中调控炎症反应^[3]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)是机体缺氧代偿性反应中的重要物质,且具有广泛靶基因谱,在炎症细胞代谢、炎症发展中发挥促进作用^[4]。此外,近年来随着对Wnt信号通路与骨破坏关系研究的深入,相关研究显示, Dickkopf-1 (DKK-1)作为DKKs家族中Wnt通路的抑制分子,可阻碍成骨细胞分化、成熟、骨质合成^[5]。但关于三者与GA病人骨破坏之间关系及在GA反复发作中的作用与应用价值仍缺乏循证依据。为此,本研究尝试探究GA病人血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN与疼痛、骨破坏相关性及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取自贡市第一人民医院2019年1月至2020年6月106例GA病人作为研究对象,纳入标准:均符合GA相关诊断标准^[6];参与本研究前1个月内未使用任何降UA药物,且既往未进行正规降UA治疗,病人或其近亲属对所受治疗知情同意。排除标准:伴有心肝肾功能障碍者;合并急慢性感染、化脓性感染者;存在自身免疫性疾病、代谢性疾病者;伴有恶性肿瘤者;合并类风湿性关节炎、骨关节炎等其他关节炎疾病者。所有病人均给予西医常规治疗,治疗后随访3个月,根据是否复发(治疗后随访期间关节疼痛发作、接近或超过治疗前疼痛程度判定为复发)分为复发组(20例)与未复发组(86例)。两组一般资料见表1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有病人给予西医常规治疗,给予依托考昔120毫克/次,口服,1次/天,待关节疼痛缓解后(最多服用7d),停药依托考昔,给予非布司他40毫克/次,1次/天,根据病情调整剂量,最多为80mg/d,持续治疗12周,治疗期间及治疗结束后叮嘱病人减少发作关节活动,避免受湿、受冷、劳累、低嘌呤饮食、禁酒。

1.2.2 检测方法 于所有病人入院时采集清晨空腹静脉血3mL(2份),1份离心处理,离心速率为2

500 r/min,离心半径为10cm,离心时间为15min,取上清液,保存于-70℃条件下,待检。采用酶联免疫吸附法检测血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN、核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa beta ligand, RANKL)、I型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -Crosslaps, β -CTX)水平,尿酸酶法检测UA水平,试剂盒购自罗氏公司,严格按照说明书操作,采用日立7060全自动生化分析仪检测三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)。

1.3 观察指标 (1)两组一般资料,包括年龄、性别、病程、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟、饮酒、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)、TC、TG、UA。(2)两组血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN水平。(3)两组血清RANKL、 β -CTX水平。(4)血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN与VAS评分相关性。(5)血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN与骨破坏指标相关性。(6)血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN与GA复发的关系。(7)血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN对GA复发的预测价值。

1.4 统计学方法 采用统计学软件SPSS 22.0处理数据,计量资料采取Bartlett方差齐性检验与夏皮罗-威尔克正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用独立样本 t 检验;计数资料用例(%)表示, χ^2 检验;相关性采用logistic多因素回归模型、Pearson相关系数模型分析;预测价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析,获取曲线下面积、置信区间、灵敏度、特异度及截断值,联合诊断实施logistic二元回归拟合,返回预测概率 $\text{logit}(P)$,将其作为独立检验变量。 $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组性别、吸烟、SBP、DBP、TC、TG差异无统计学意义($P > 0.05$);两组年龄、病程、饮酒、BMI、VAS评分、UA差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN、RANKL、 β -CTX比较 复发组血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN、RANKL、 β -CTX高于未复发组($P < 0.05$),见表2。

2.3 血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN与VAS评分相关性 Pearson相关性分析,血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN与VAS评分呈正相关($r = 0.66, 0.77, 0.61, P < 0.05$)。

2.4 血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN与骨破坏指标相关性 Pearson相关性分析,血清HIF-1 α ($r = 0.72, 0.70$)、DKK-1($r = 0.85, 0.83$)、RETN($r = 0.77, 0.72$)与

表1 痛风性关节炎106例一般资料比较

资料	复发组(n=20)	未复发组(n=86)	t(χ ²)值	P值
性别/例(%)			(0.03)	0.872
男	11(55.00)	49(56.98)		
女	9(45.00)	37(43.02)		
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.71±5.29	50.46±6.03	5.63	<0.001
病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	10.19±2.12	6.44±1.35	9.94	<0.001
BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.81±1.76	22.18±1.22	10.95	<0.001
吸烟/例(%)			(0.05)	0.817
是	8(40.00)	32(37.21)		
否	12(60.00)	54(62.79)		
饮酒/例(%)			(5.55)	0.019
是	9(45.00)	15(17.44)		
否	11(55.00)	71(82.56)		
VAS评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	7.15±1.49	5.82±1.07	4.63	<0.001
实验室指标/ $\bar{x} \pm s$				
SBP/mmHg	130.57±12.71	127.46±13.28	0.95	0.344
DBP/mmHg	83.45±9.91	81.79±8.62	0.75	0.453
TC/(mmol/L)	4.53±0.75	4.43±0.81	0.50	0.615
TG/(mmol/L)	1.92±0.64	1.88±0.60	0.27	0.791
UA/(μmol/L)	532.66±127.40	458.12±110.39	2.64	0.010

注: BMI为体质质量指数, VAS为视觉模拟评分, SBP为收缩压, DBP为舒张压, TG为三酰甘油, TC为总胆固醇, UA为尿酸。

表2 痛风性关节炎106例血清HIF-1α、DKK-1、RETN水平及骨破坏指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	HIF-1α/(ng/L)	DKK-1/(μg/L)	RETN/(μg/L)	RANKL/(ng/L)	β-CTX/(μg/L)
复发组	20	53.24±13.15	2.92±0.71	30.16±7.04	185.26±28.10	1.41±0.29
未复发组	86	40.37±10.27	1.55±0.46	23.20±5.38	123.44±22.67	0.85±0.16
t值		4.78	10.72	4.90	10.48	11.84
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: HIF-1α为缺氧诱导因子-1α, DKK-1为Dickkopf-1, RETN为抵抗素, RANKL为核因子κβ受体活化因子配体, β-CTX为I型胶原羧基端肽β特殊序列。

RANKL、β-CTX呈正相关(P<0.05)。

2.5 血清HIF-1α、DKK-1、RETN与GA复发的关系 以GA是否复发作为因变量(否=0, 是=1), 年龄、病程、饮酒、BMI、UA、血清RANKL、β-CTX、HIF-1α、DKK-1、RETN作为自变量(饮酒: 否=0, 是=1; 年龄、病程、BMI、UA、血清RANKL、β-CTX、HIF-1α、DKK-1、RETN均以平均值为界: ≤平均值=1, >平均值=2), logistic回归分析, 调整年龄、病程、饮酒、BMI、UA、血清RANKL、β-CTX等其他因素后, 血清HIF-1α、DKK-1、RETN仍与GA复发显著相关(P<0.05), 见表3。

表3 血清HIF-1α、DKK-1、RETN与GA复发的关系

变量	β值	SE值	Waldχ ² 值	P值	OR值	95%CI
HIF-1α	1.51	0.42	13.23	<0.001	4.54	(2.57, 8.03)
DKK-1	1.33	0.44	9.11	<0.001	3.76	(3.11, 4.55)
RETN	1.71	0.51	11.36	<0.001	5.54	(3.03, 10.14)

注: HIF-1α为缺氧诱导因子-1α, DKK-1为Dickkopf-1, RETN为抵抗素。

2.6 血清HIF-1α、DKK-1、RETN对GA复发的预测价值 以复发组作为阳性样本, 未复发组作为阴性样本, 绘制ROC曲线, 结果显示, 血清HIF-1α、DKK-1、RETN单独预测GA复发的AUC分别为0.77、0.87、0.82, 将三者进行logistic二元回归拟合, 返回预测概率Logit(P)作为独立检验变量, 获取联合预测GA复发的AUC为0.95, 95%CI为(0.89, 0.99), Z=16.62, P<0.001, 灵敏度为95.00%, 特异度为86.05%, 优于各指标单独预测(P<0.05), 见表4。

3 讨论

GA是因尿酸排泄减少、嘌呤代谢紊乱造成尿酸盐沉积于关节局部组织而致的关节病变, 发病机制相对复杂, 临床尚未完全明确, 普遍认为可能与环境、遗传、饮食、内分泌等因素相关^[7]。

研究表明, GA病人关节不仅存在无菌性炎症, 还伴有持续性骨质破坏现象, 加之其极易反复发作, 导致关节功能障碍、截肢风险显著增加^[8]。因此, 积极探索GA相关因子变化对疾病进展的影响

表4 血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN对GA复发的预测价值

指标	AUC	95%CI	Z值	P值	截断值	截断值灵敏度/%	截断值特异度/%
HIF-1 α	0.77	(0.68, 0.85)	4.84	<0.001	>48.14 ng/L	60.00	81.40
DKK-1	0.87	(0.79, 0.93)	7.85	<0.001	>2.18 μ g/L	85.00	74.42
RETN	0.82	(0.73, 0.89)	6.97	<0.001	>27.54 μ g/L	80.00	76.74
联合	0.95	(0.89, 0.99)	16.62	<0.001	-	95.00	86.05

具有重要意义。

HIF-1 α 是一种缺氧条件下细胞产生的具有转录活性的核蛋白,能调节组织缺氧代偿性反应^[9]。既往研究发现,GA与局部缺氧缺血密切相关^[10]。李昭等^[11]报道指出,血清HIF-1 α 在GA病人中呈现异常升高表达状态。本研究数据显示,GA病人血清HIF-1 α 水平与VAS评分、骨破坏指标正相关,说明血清HIF-1 α 水平异常升高可能增加GA病人关节疼痛程度,并加快骨质破坏。可能与以下原因有关:常态氧条件下,HIF-1 α 经由泛素-蛋白酶体途径迅速降解,几乎检测不到,但缺氧条件下,HIF-1 α 降解受到阻碍,在细胞内积聚,释放进入细胞核内,结合HIF-1 β 形成二聚体,加快缺氧反应基因转录,从而导致病变加剧^[12]。同时,HIF-1 α 除了与缺氧反应有关以外,还与炎症介质联系紧密,肿瘤坏死因子、白细胞介素等多种炎性因子对HIF-1 α 表达具有调节作用,随着炎症反应增加,HIF-1 α 水平不断升高,并逐渐加重关节局部组织缺氧反应,形成恶性循环。本研究还显示,在控制其他因素后,血清HIF-1 α 仍与GA复发显著相关,可见HIF-1 α 可作为临床预测GA复发的血清学指标,为临床制定、调整治疗方案提供潜在依据。

DKK-1是Dkks家族的重要成员,作为成骨信号通路的抑制分子,对Wnt通路具有强烈抑制作用,能够通过抑制成骨细胞分化影响骨质合成^[13]。既往临床实践证实,GA病情发展过程中UA含量升高会导致DKK-1分泌增加^[14]。另外,骨质破坏的过程涉及成骨细胞与破骨细胞平衡改变,而RANKL、 β -CTX是反映成骨细胞与破骨细胞活性的重要指标,其中RANKL是由破骨细胞合成与分泌的活性分子,可促进破骨细胞分化,在骨基质降解中起着重要作用; β -CTX是由骨基质内胶原降解产生的,其表达升高可增加破骨细胞数量,提高破骨细胞活性。在此基础上,本研究表明,血清DKK-1与关节疼痛程度、RANKL、 β -CTX具有正相关关系,提示血清DKK-1水平越高,关节疼痛越严重,同时RANKL、 β -CTX随之升高,导致骨破坏加重。结合Zou等^[15]报道考虑为:DKK-1分泌增多会促使关节成骨细胞与破骨细胞逐渐失衡,还可通过干扰成骨细胞分化、增强破骨细胞活性等途径介导、加快骨基质降

解、骨质破坏。另有研究显示,关节局部无菌性炎症是GA最突出的病理特征,而过多分泌的DKK-1对炎症细胞因子分泌具有促进作用,可经由加快炎症细胞因子分泌、释放导致关节无菌性炎症加重^[16]。故DKK-1与关节疼痛、骨破坏联系密切。且logistic回归分析,血清DKK-1与GA复发显著相关(OR=3.763),因此临床可通过检测血清DKK-1水平为预测GA复发提供有效信息。

RETN属于富含半胱氨酸的内分泌激素,通常由脂肪细胞特异性合成,可于脾脏细胞、胰岛细胞、免疫细胞中表达^[17]。近年来,多项研究表明,血清RETN水平升高提示罹患代谢类疾病风险增加^[18-19]。赖爱云等^[20]报道发现,与正常健康人群相比,高尿酸血症病人血清RETN水平明显升高。RETN作为脂肪细胞因子家族成员,发挥着调节体重、能量代谢、脂肪分布以及胰岛素抵抗的功能,其含量异常增加是肥胖、高血压、糖尿病、通风等代谢性疾病发生的关键所在。故本研究尝试分析血清RETN在GA病人中的水平变化,结果显示,GA病人血清RETN与关节疼痛、骨破坏密切相关。可能是由于GA病人UA过多分泌会增加RETN含量,并使其大量释放进入血液,促进巨噬细胞浸润,加剧关节病变。且相关报道显示,RETN对炎症反应具有促进作用,能通过介导炎症介质分泌加快关节炎症进展,并间接加速关节骨质破坏^[21]。本研究数据还表明,血清RETN与GA复发独立相关,可能成为预测GA复发的重要指标。

此外,本研究发现,血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN虽然均与GA复发显著相关,但单独预测价值有待进一步提升。因此,本研究初次尝试探究三者联合预测GA复发的价值,发现联合预测价值显著高于各指标单独预测,为临床提供新思路。但本研究属于单中心、小样本分析,可能造成数据偏移,需在扩大样本量基础上进行多中心研究,以获取更为可靠、全面的数据支持。

综上所述,GA病人血清HIF-1 α 、DKK-1、RETN与疼痛、骨破坏具有正相关关系,联合检测可作为临床预测复发的可靠途径,有利于制定针对性治疗方案、提高疗效、降低反复发作风险。

参考文献

- [1] CABÁU G, CRIAN TO, KLÜCK V, et al. Urate-induced immune programming: consequences for gouty arthritis and hyperuricemia [J]. *Immunol Rev*, 2020, 294(1): 92-105.
- [2] 王婷婷, 徐衍华, 郭玉倩, 等. 痛风的相关研究[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(2): 389-392.
- [3] 何晓铭, 龚水帝, 庞凤祥, 等. 抵抗素水平与股骨头坏死塌陷进程的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(4): 579-583.
- [4] 吕超, 孙慧渊, 闫俊飞. CCL18、HIF-1 α 、MIF mRNA 在人脑胶质瘤中的表达及预后评估价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(8): 1060-1063, 1081.
- [5] 李鹏飞. DKK-1 在活动期类风湿关节炎中的相关性研究[J]. *山西医药杂志*, 2019, 48(2): 232-234.
- [6] NEOGI T, JANSEN TL, DALBETH N, et al. 2015 gout classification criteria: an american college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(10): 1789-1798.
- [7] LEE G, CHO FY, GOO B, et al. Acupuncture for gouty arthritis: a PRISMA-compliant protocol for a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(49): e23527. DOI: 10.1097/MD.00000000000023527.
- [8] YANG G, LEE HE, MOON SJ, et al. Direct binding to NLRP3 pyrin domain as a novel strategy to prevent NLRP3-driven inflammation and gouty arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(7): 1192-1202.
- [9] 黄艳丽, 王多姿, 项国华. 脑中患者血清 VILIP-1、HIF- α 、BDNF 水平与认知损害的关系[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2019, 25(6): 777-780.
- [10] 罗浩, 覃俏俊, 韦广萍, 等. 痛风的发病机制及诊治研究进展 [J]. *内科*, 2019, 14(1): 47-50.
- [11] 李昭, 闫秀清, 葛风梅, 等. 缺氧诱导因子-1 α 在痛风性关节炎患者血清中的表达及泮托拉唑的调节作用[J]. *中华风湿病学杂志*, 2018, 22(2): 101-104.
- [12] MENG XY, GRÖTSCH B, LUO YB, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α is a critical transcription factor for IL-10-producing B cells in autoimmune disease [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 251.
- [13] 李伟峰, 陈立新, 陈晓俊, 等. 血清 Dickkopf-1 蛋白在早期诊断股骨头坏死及病情监测中的意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(35): 43-47.
- [14] FEI YN, TANG SM, ZHANG G, et al. Comparison of bone destruction markers in patients with gouty arthritis under different musculoskeletal ultrasonic manifestations [J]. *Natl Med J China*, 2018, 98(13): 978-981.
- [15] ZOU Y, FEI Y, GAO H, et al. Association between musculoskeletal ultrasonography and bone remodelling markers and its role in disease monitoring of gout and hyperuricaemia [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38(5): 896-902.
- [16] 贺钰梅, 韩秀平, 汪丽丽, 等. 痛风性关节炎患者血清 Dickkopf-1 含量与骨破坏、炎症及氧化反应的相关性研究[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(17): 2357-2360.
- [17] 关键, 冯建书, 薛伟, 等. 关节液抵抗素水平与膝骨关节炎的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(10): 2420-2423.
- [18] 樊佩苗, 宋琳, 陈丽军, 等. 抵抗素基因与肿瘤坏死因子 α 和白细胞在代谢综合征中的交互作用研究[J]. *军事医学*, 2019, 43(7): 514-521.
- [19] 曹国伟, 李亚妮, 陈丽军, 等. 抵抗素基因单核苷酸位点多态性及交互作用对宁夏人群代谢综合征的影响[J]. *宁夏医科大学学报*, 2018, 40(11): 1258-1263.
- [20] 赖爱云, 徐健, 陶丽. RETN、IFN- γ 、TNF- α 及 TGF- β 在痛风性关节炎患者外周血和滑膜液中的表达及意义[J]. *西部医学*, 2019, 31(7): 1082-1087.
- [21] SATO H, MURAOKA S, KUSUNOKI N, et al. Resistin upregulates chemokine production by fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 263.

(收稿日期: 2021-04-18, 修回日期: 2021-06-09)

◇ 编读往来 ◇

稿件插图的处置要求

插图同表格一样, 都应在正文中标明“见图 X。”字样。刊用人像应取得当事人授权, 遮盖可辨识个体来源及非必须的隐私部分(如病案号, 双眼, 会阴部)。病理图要注明染色方法和放大倍数。

只有一个图仍编号为图 1、图号后无标点, 空一格写图题。图题应独立于正文, 含有足够的信息, 能准确得体、简短精炼地表达插图含义, 富有说明性和专指性(自明性)。插图可以有分图题(序号用 A、B、C···)。图注顺时针(从左下起)安排序号, 采用“阿拉伯数字编码, 加一字线”形式, 即“注: 1—XXX; 2—XXX; 3—XXX。”

除了上述的图序、图题、图注, 线条图组成还有标目、标值、坐标轴。标目是说明坐标轴物理意义的, 由物理名称(或物理量名称符号)和相应的单位组成, 以“量名称(或量符号)/单位”表示, 如“时间/小时”“压力 p/MPa”。标值是坐标轴定量表达的尺度。切记不能使用不规整的实测数值直接做标值。纵横坐标轴要标明原点值。

另外, 注意几点技术细节: (1)为美观计, 插图高宽比 5:7 为宜。又因期刊单栏(one-column)宽为 8 cm。故要求插图单栏宽度小于 7.5 cm。(2)要使原图缩小到 30% 以下图中配文仍是 6 号字大小(7.5 磅), 则原植入字号应达 25 磅(一号字, 26 磅; 小一号字, 24 磅)。(3)为减少失真、便于编辑加工, 提交插图文件格式为矢量图 EPS、PDF; 彩照 dpi(点/英寸)>300, TIFF、JPG; 计算机绘图 dpi>1 000, TIFF、JPG; 组合图 dpi>500, TIFF、JPG。

(郝希春)