

血清残粒脂蛋白胆固醇是膝骨性关节炎进展的独立危险因素

汪 澍¹, 贾明睿², 左 玲¹, 王敬萱¹, 徐淑香^{1,3}, 赵序利¹, 孙 涛¹, 阎 芳^{1,3*}

¹山东第一医科大学附属省立医院疼痛科, 山东 济南

²山东大学第二医院疼痛科, 山东 济南

³山东大学附属省立医院疼痛科, 山东 济南

收稿日期: 2023年3月24日; 录用日期: 2023年4月18日; 发布日期: 2023年4月26日

摘 要

目的: 评估血脂各指标与膝骨性关节炎(OA)的关系, 明确血清残粒脂蛋白胆固醇(RLP-C)与膝OA进展之间的相关性。方法: 以2017年至2020年来我院就诊的OA患者为研究对象, 建立OA研究队列, 根据Kellgren-Lawrence分级将患者分为四个等级, 收集身高、体重、病史等临床资料, 测定血脂各指标, 应用有序Logistic回归分析评估诱发OA进展的危险因素, 应用线性趋势卡方检验评估血清RLP-C与膝OA是否线性相关。结果: 共有2686名OA患者被纳入分析。随着OA分级增加, 血清RLP-C水平逐渐升高, 与I级OA患者相比, IV级OA患者的血清RLP-C水平增加了61.54%。甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和RLP-C均是OA进展的危险因素, 而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)却是阻止OA进展的保护因素。在男性人群中, 与正常水平者相比, RLP-C水平升高者OA进展风险增加约3.41倍, 在女性人群, 这个风险增加约1.71倍, 校正混杂因素后, 结果仍具有统计学意义。无论在总人群, 还是男性或者女性人群, OA分级与血清RLP-C水平之间呈显著线性正相关。结论: 血清RLP-C水平升高是OA进展的重要独立危险因素, 随着血清RLP-C水平升高, OA严重程度呈线性增加。

关键词

骨性关节炎, 残粒脂蛋白胆固醇, 危险因素, 血脂, 甘油三酯

Serum Remnant Lipoprotein Cholesterol Is an Independent Risk Factor for the Progression of Knee Osteoarthritis

Shu Wang¹, Mingrui Jia², Ling Zuo¹, Jingxuan Wang¹, Shuxiang Xu^{1,3}, Xuli Zhao¹, Tao Sun¹, Fang Yan^{1,3*}

*通讯作者。

文章引用: 汪澍, 贾明睿, 左玲, 王敬萱, 徐淑香, 赵序利, 孙涛, 阎芳. 血清残粒脂蛋白胆固醇是膝骨性关节炎进展的独立危险因素[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 6550-6560. DOI: 10.12677/acm.2023.134918

¹Department of Pain Management, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

²Department of Pain Management, The Second Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

³Department of Pain Management, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan Shandong

Received: Mar. 24th, 2023; accepted: Apr. 18th, 2023; published: Apr. 26th, 2023

Abstract

Objective: This study aims to assess the association between serum lipid parameters and osteoarthritis (OA) and elucidate the correlation between remnant lipoprotein cholesterol (RLP-C) and the knee OA progression. **Methods:** An OA cohort was established which included all the OA patients treated in Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University from 2017 to 2020. OA was divided into four grades based on Kellgren-Lawrence classification. Height, weight, medical history, and other clinical data were collected. Serum lipid parameters were determined. Ordered logistic regression analysis was used to evaluate the risk factors of OA progression. Linear trend X^2 test was used to analyze the linear trend between the serum RLP-C level and the classification of OA. **Results:** A total of 2686 individuals were included in the final analysis. The serum RLP-C level increased with the elevation of OA classification. Compared to patients with grade I OA, the serum RLP-C level in patients with grade IV OA was 61.54% higher. Triglyceride (TG), total cholesterol (TC), and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were all risk factors for the progression of OA, while high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was the protective factor. Compared to individuals with normal RLP-C level, the risk for OA progression increased approximately 3.41-fold among subjects with high RLP-C in men and approximately 1.7-fold in women. After adjustment for confounding factors, the results were still statistically significant. A significant positive linear correlation between OA grade and serum RLP-C level was identified in the total population, men or women. **Conclusions:** High RLP-C level is an independent risk factor for the progression of OA. OA severity increased linearly with the elevation of serum RLP-C levels.

Keywords

Osteoarthritis, Remnant Lipoprotein Cholesterol, Risk Factor, Serum Lipids, Triglyceride

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨性关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种以关节软骨退行性变和继发性骨质增生为特征的慢性关节疾病,可导致关节僵硬、肿胀、疼痛和功能丧失,致畸致残率高,已成为国内外重大的公共健康问题[1]。由于人口老龄化和肥胖流行,OA的发病率不断上升,我国骨性关节炎的总患病率约为15%,40岁以上的患病率约为10%~17%,60岁以上达50%,而75岁以上则高达80% [2]。OA患病率持续增长且危害严重,防控形势严峻;识别其危险因素并加以干预是健康中国战略部署的要求。传统观点认为OA与衰老、创伤等因素有关,但新近的流行病学及生物学证据表明OA不是单纯的退行性疾病,而是由“代谢紊乱”和“炎性衰老”等多因素共同导致。因此OA被认为是一种代谢性疾病,称为“代谢性骨性关节

炎”(metabolic OA) [3]。

残粒脂蛋白胆固醇(Remnant lipoprotein cholesterol, RLP-C)是富含甘油三酯的脂蛋白(TRLs)代谢产生的残留物,即乳糜微粒(CM)和极低密度脂蛋白(VLDL)被脂蛋白脂酶(LPL)分解,失去甘油三酯(TG)并产生富含胆固醇的代谢残留物[4]。新近的研究发现,在普通人群中,RLP-C与心血管疾病和胰岛素抵抗密切相关,亦有研究发现,OA与心血管疾病风险增加和胰岛素抵抗正相关[5][6]。那么,RLP-C与OA是否相关?国内外缺乏研究。我们首次通过OA队列研究发现,RLP-C增高是OA进展的独立危险因素,为该病的防治提供了科学依据。

2. 研究对象与方法

2.1. 伦理

该研究得到了山东省立医院伦理委员会的批准,并在收集数据之前获得了所有受试者知情同意,并签署书面知情同意书。

2.2. 研究对象

本研究选取2017~2020年山东第一医科大学附属省立医院骨关节科、疼痛科、康复医学科的原发性膝OA患者作为研究对象。根据《中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)》[7],膝OA的诊断标准如下:1)最近一个月膝关节反复疼痛;2)站立或负重位时,X线片显示关节间隙狭窄、软骨下骨硬化、囊性变及关节边缘骨赘形成;3)年龄 ≥ 50 岁;4)晨僵 ≤ 30 分钟;5)活动时有关节摩擦感或骨摩擦音。在上述诊断标准中,满足1和(2、3、4、5中的任意两个)即可被诊断为膝关节OA。最初共纳入了2918名参与者。

在数据收集过程中,有232名参与者因重要数据缺失等原因被排除,具体信息如下:1)重要数据缺失(184人),如体重指数(BMI)、血压、血糖、各项血脂指标等;2)影响脂质代谢的情况或疾病(41人),如妊娠、哺乳、恶性肿瘤、肝功能不全(丙氨酸转氨酶和/或天冬氨酸转氨酶 > 100 U/L)、肾功能不全(肌酐 > 105 $\mu\text{mol/L}$);3)服用影响血脂代谢的药物(7人),如他汀类药物、贝特类药物、糖皮质激素等。最终2686名参与者被纳入分析。

2.3. 研究方法

以kg和m为单位测量体重和身高,体重指数(BMI)用体重(kg)除以身高(m)的平方计算。使用电子血压计测量参与者上午6:00到10:00之间的血压,每次测量间隔3分钟,共计三次,并计算三次测量均值。

上午8:00至10:00采集参与者的空腹静脉血样。2小时内采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FPG)。利用VARIANT II血红蛋白分析仪(Bio-Rad Laboratories)通过高效液相色谱法检测糖化血红蛋白(HbA1c)。分离血清和血浆后及时送往山东第一医科大学附属省立医院检验科,进行脂质谱分析,包括甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。以TC减去LDL-C与HDL-C之和估算血清RLP-C含量。

高血压诊断标准为收缩压 ≥ 140 mmHg和/或舒张压 ≥ 90 mmHg [8]。糖尿病为空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L和/或糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ 和/或服用降糖药物和/或自述患有糖尿病[9]。

所有参与者均拍摄患侧膝关节X线平片,由专业医师进行数据采集,并根据Kellgren-Lawrence分级标准[10]对膝OA病变情况进行评估和分级。Kellgren-Lawrence分级标准如下:0级,正常膝关节;I级,关节间隙可疑变窄,可能有骨赘;II级,有明显骨赘,关节间隙轻度变窄;III级,中等量骨赘,关节间隙变窄较明确,软骨下骨骨质轻度硬化改变,范围较小;IV级,大量骨赘形成,可波及软骨面,关节间隙明显变窄,硬化改变极为明显,关节肥大及明显畸形。

2.4. 统计分析

采用 Windows SPSS 26.0 统计软件对资料进行统计分析。利用 Kolmogorov-Smirnov 检验评估所有变量是否满足正态性,符合正态分布的连续变量用平均值±标准差表示,非正态分布的连续变量则用中位数(四分位数间距)表示,分类变量以计数(百分比)表示。使用非参数检验评估 OA 分级、性别、糖尿病、高血压以及不同 BMI 组的 RLP-C 分布差异。

既往有研究发现,OA 的患病率存在男女差异[11],因此在本研究中,对男性和女性分别进行了数据分析。通过有序 Logistic 回归模型评估各脂质成分与 OA 进展之间的相关性,并对所有可能影响脂质成分与 OA 进展之间相关性的潜在混杂因素进行校正,包括年龄、性别、BMI、高血压、糖尿病。

最后按照四分位数将血清 RLP-C 分为四个亚组,采用线性趋势 X^2 检验分析血清 RLP-C 与 OA 进展之间是否存在线性趋势。

在上述统计方法中,所有计算的 P 值均为双侧,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学差异。

3. 结果

3.1. 一般资料

纳入本次研究的所有参与者($N = 2686$)的一般资料特征如表 1 所示。参与者的年龄中位数为 64 岁,身高中位数为 1.59 m,体重中位数为 70 kg, BMI 中位数为 27.92 kg/m^2 。有接近一半的患者合并高血压,约 1/5 的患者合并糖尿病。值得注意的是,本研究中男女参与者的比例大约为 1:3,女性人数明显多于男性,该结果与既往研究结果相符,OA 在女性人群更多见[12] [13]。

Table 1. Participant characteristics
表 1. 参与者一般资料

	所有参与者 All participants
N	2686
年龄(岁) Age (Years)	64 (59, 69)
男性 Male	722 (26.90%)
身高(m) Height	1.59 (1.54, 1.64)
体重(kg) Weight	70 (64, 79)
BMI (kg/m^2)	27.92 (25.71, 30.43)
收缩压(mmHg) Systolic pressure	136 (117, 161)
舒张压(mmHg) Diastolic pressure	75 (68, 83)
血糖(mmol/L) Blood glucose	5.26 (4.85, 5.89)
高血压 Hypertension	1226(45.60%)
糖尿病 Diabetes	539(20.10%)
TG (mmol/L)	1.37 (1.01, 1.87)
TC (mmol/L)	5.05 (4.37, 5.74)
LDL-C (mmol/L)	3.07 (2.57, 3.58)
HDL-C (mmol/L)	1.24 (1.07, 1.45)
RLP-C (mmol/L)	0.64 (0.43, 0.89)

BMI: 体重指数 Body mass index; TG: 甘油三酯 Triglyceride; TC: 总胆固醇 Total cholesterol; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇 Low density lipoprotein cholesterol; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇 High density lipoprotein cholesterol; RLP-C: 残粒脂蛋白胆固醇 Remnant lipoprotein cholesterol。

在血脂各项指标中, TG、TC、LDL-C、HDL-C 的中位数分别为 1.37 mmol/L、5.05 mmol/L、3.07 mmol/L、1.24 mmol/L, 血清 RLP-C 中位数为 0.64 mmol/L, 其水平在不同性别之间存在明显差异, 女性明显高于男性(男性: 0.59 (0.38, 0.81) mmol/L; 女性: 0.66 (0.45, 0.92) mmol/L, $P < 0.001$), 而且该指标在糖尿病患者中较高(无糖尿病: 0.64 (0.43, 0.87) mmol/L; 有糖尿病: 0.66 (0.43, 0.98) mmol/L, $P = 0.023$)。有无高血压及 BMI 均不影响血清 RLP-C 水平(如图 1)。

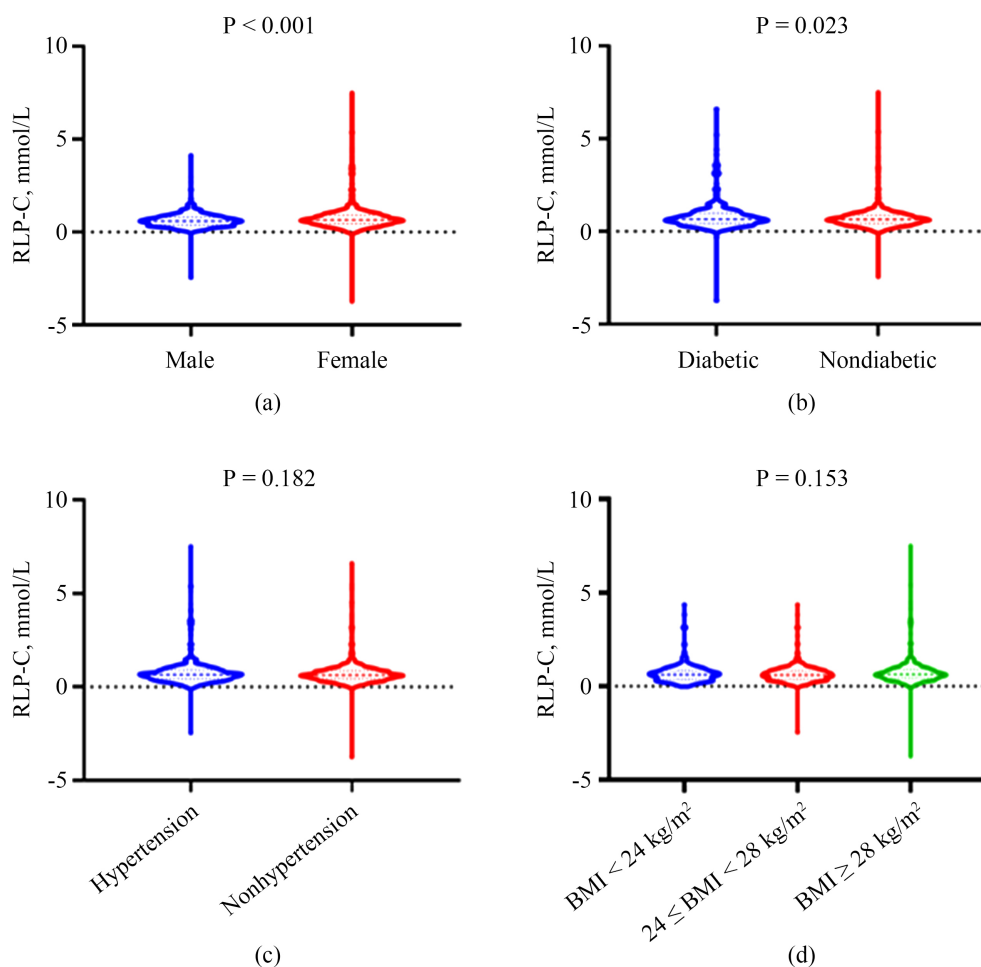


Figure 1. Distribution of RLP-C by gender (a), diabetes (b), hypertension (c) and BMI (kg/m^2) (d). The presence or absence of hypertension and BMI does not affect the level of serum RLP-C. However, the level of serum RLP-C in diabetes patients was higher than that in nondiabetes patients, female's levels were substantially higher than male's

图 1. 按性别(a)、糖尿病(b)、高血压(c)和 BMI (kg/m^2) (d)类别划分的残粒脂蛋白胆固醇分布。有无高血压及 BMI 并不影响血清残粒脂蛋白胆固醇水平, 但女性以及糖尿病患者较男性和非糖尿病患者血清残粒脂蛋白胆固醇水平增加

3.2. 血清 RLP-C 水平随 OA 严重程度增加而升高

为评估血清 RLP-C 水平与 OA 严重程度的关系, 我们按照 OA 分级分别计算各组患者的 RLP-C 水平, 如图 2 所示, 随着 OA 分级增加, 血清 RLP-C 水平逐渐升高, 与 I 级 OA 患者相比, IV 级 OA 患者的血清 RLP-C 水平增加了 61.54% (I 级: 0.52 (0.30, 0.68); II 级: 0.61 (0.45, 0.80); III 级: 0.62 (0.41, 0.86); IV 级: 0.84 (0.57, 1.14), $P < 0.001$)。

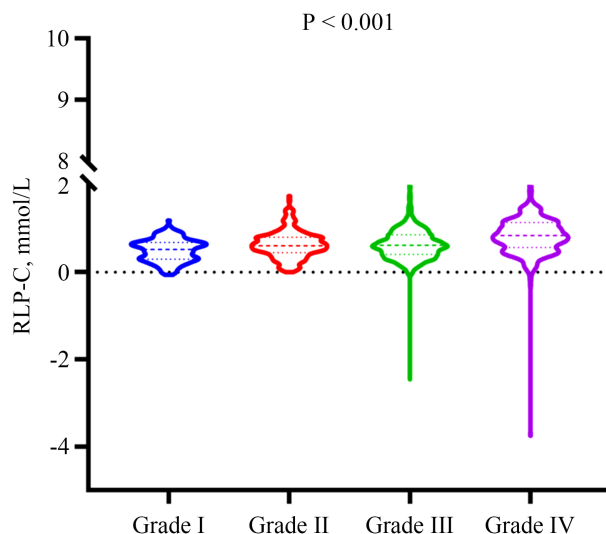


Figure 2. Serum RLP-C levels of patients in different OA grades. The level of serum RLP-C in patients with grade IV was higher than that in patients with the other three grades, and the level of serum RLP-C gradually increased with the grading of OA

图 2. OA 各分级中患者的血清残粒脂蛋白胆固醇水平。IV 级 OA 患者的血清残粒脂蛋白胆固醇水平均要高于其他三个分级 OA 患者，并且血清残粒脂蛋白胆固醇水平随 OA 分级逐渐升高

3.3. 血清 RLP-C 水平升高是 OA 进展的重要危险因素

为进一步明确影响 OA 进展的危险因素，我们采用有序 Logistic 回归的方法分别分析了各危险因素的比值比(OR)。如表 2 所示，TG、TC、LDL-C 和 RLP-C 均是 OA 进展的危险因素，而 HDL-C 却是阻止 OA 进展的保护因素。在各项危险因素中，RLP-C 与 TG 增加 OA 进展的风险最高，但二者对男女人群的影响程度存在差异。在男性人群中，与正常水平者相比，RLP-C 水平升高者 OA 进展风险增加约 3.41 倍，在女性人群，这个风险增加约 1.71 倍；而 TG 水平对女性人群影响更大，风险比为 3.31，男性人群为 1.56。不过，在总人群中，TG 促进 OA 进展的风险要高于 RLP-C (2.55:1.79)。TC 与 LDL-C 亦是 OA 进展的危险因素，但比值比较前两个指标低，OR 值分别为 1.29 和 1.55，而且男女差异不大。值得注意的是，与 HDL-C 水平正常的人相比，HDL-C 水平升高者，OA 进展的风险可降低约 70% (男性降低 62%，女性降低 75%)，提示 HDL-C 是阻止 OA 进展的重要的保护因素。

Table 2. Univariate ordered logistic regression analysis

表 2. 单因素有序 Logistic 回归分析

	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
总人数 All participants					
TG	0.936	0.056	2.550	2.285~2.846	<0.001
TC	0.254	0.036	1.289	1.202~1.382	<0.001
LDL-C	0.420	0.051	1.552	1.378~1.681	<0.001
HDL-C	-1.203	0.133	0.300	0.232~0.390	<0.001
RLP-C	0.582	0.068	1.789	1.567~2.042	<0.001

Continued

男性 Male					
TG	0.445	0.086	1.561	1.319~1.848	<0.001
TC	0.148	0.067	1.160	1.017~1.323	=0.028
LDL-C	0.462	0.097	1.558	1.314~1.919	<0.001
HDL-C	-0.969	0.264	0.380	0.226~0.637	<0.001
RLP-C	1.226	0.211	3.407	2.252~5.153	<0.001
女性 Female					
TG	1.196	0.072	3.308	2.873~3.809	<0.001
TC	0.320	0.043	1.377	1.265~1.500	<0.001
LDL-C	0.420	0.061	1.521	1.349~1.715	<0.001
HDL-C	-1.375	0.160	0.253	0.185~0.346	<0.001
RLP-C	0.534	0.072	1.705	1.482~1.962	<0.001

TG: 甘油三酯 Triglyceride; TC: 总胆固醇 Total cholesterol; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇 Low density lipoprotein cholesterol; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇 High density lipoprotein cholesterol; RLP-C: 残粒脂蛋白胆固醇 Remnant lipoprotein cholesterol。

随后,我们进一步应用多因素有序 Logistic 回归方法校正了影响 OA 的混淆因素,例如:年龄、BMI、高血压与糖尿病等。如表 3 所示,结果并未发生显著变化,RLP-C、TG、TC 与 LDL-C 依然是 OA 进展的危险因素,而 HDL-C 仍是保护性因素。

Table 3. Multivariate ordered logistic regression analysis

表 3. 多因素有序 Logistic 回归分析

	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>
总人数 All participants					
TG	0.945	0.057	2.572	2.299~2.878	<0.001
TC	0.272	0.037	1.313	1.222~1.411	<0.001
LDL-C	0.438	0.052	1.549	1.400~1.714	<0.001
HDL-C	-1.235	0.138	0.291	0.222~0.381	<0.001
RLP-C	0.587	0.068	1.799	1.574~2.056	<0.001
男性 Male					
TG	0.482	0.093	1.620	1.349~1.945	<0.001
TC	0.159	0.069	1.172	1.024~1.342	=0.021
LDL-C	0.498	0.099	1.645	1.355~1.997	<0.001
HDL-C	-1.012	0.273	0.363	0.213~0.620	<0.001
RLP-C	1.253	0.213	3.502	2.305~5.321	<0.001

Continued

女性 Female						
TG	1.179	0.073	3.253	2.819~3.753	<0.001	
TC	0.319	0.044	1.375	1.263~1.498	<0.001	
LDL-C	0.423	0.062	1.526	1.352~1.721	<0.001	
HDL-C	-1.348	0.162	0.260	0.189~0.357	<0.001	
RLP-C	0.520	0.072	1.683	1.462~1.937	<0.001	

TG: 甘油三酯 Triglyceride; TC: 总胆固醇 Total cholesterol; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇 Low density lipoprotein cholesterol; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇 High density lipoprotein cholesterol; RLP-C: 残粒脂蛋白胆固醇 Remnant lipoprotein cholesterol.

3.4. OA 严重程度随着血清 RLP-C 水平升高呈线性增加

我们进一步将 RLP-C 按照四分位数分为四个亚组(A 组: RLP-C \leq 0.43 mmol/L, B 组: 0.43 mmol/L < RLP-C \leq 0.64 mmol/L, C 组: 0.64 mmol/L < RLP-C \leq 0.89 mmol/L, D 组: RLP-C > 0.89 mmol/L), 分析各组中 OA 分级所占百分比, 如图 3 所示, I 级 OA 患者占比随着血清 RLP-C 水平升高逐渐减少, 而 IV 级 OA 患者占比随着血清 RLP-C 水平升高逐渐增加; 与 A 组相比, D 组中 IV 级 OA 患者的占比增加了 2 倍。进一步统计分析发现, 各亚组之间的 OA 分级占比存在明显差异(表 4), 除了 A 组和 B 组之外, 其余各亚组两两比较均具有统计学意义($P < 0.05$, 表 5)。

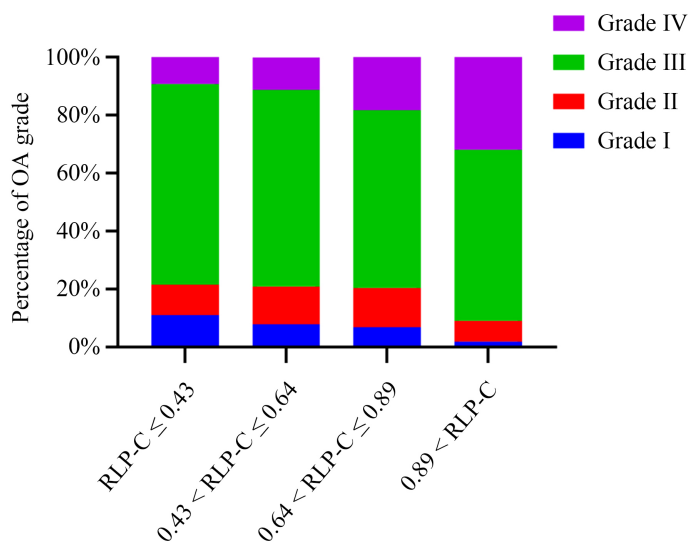


Figure 3. Percentage of OA grades in RLP-C subgroup. The RLP-C was divided into four subgroups according to the quartile, and the percentage of OA grade in each group was compared. The proportion of patients with grade I gradually decreased with the increase of serum RLP-C level, while the percentage of patients with grade IV was opposite.

图 3. 残粒脂蛋白胆固醇亚组中 OA 分级所占百分比。将残粒脂蛋白胆固醇按照四分位数划分为四个亚组, 比较各组中 OA 分级所占百分比, I 级 OA 患者占比随着血清残粒脂蛋白胆固醇水平升高逐渐减少, 而 IV 级 OA 患者占比与之相反。

Table 4. The proportion difference of OA grades in each subgroup of RLP-C
表 4. 残粒脂蛋白胆固醇各亚组中 OA 分级占比差异

总计 N All participants N	2686
检验统计 Inspection statistics	146.485
自由度 Freedom	3
<i>P</i>	<0.001

Table 5. Paired comparison of the proportion of OA grades in each subgroup of RLP-C
表 5. 残粒脂蛋白胆固醇各亚组中 OA 分级占比的成对比较

组别 Group	检验统计 Inspection statistics	标准误差 Standard error	<i>P</i>
A-B	-38.786	35.884	=0.280
A-C	-120.293	35.911	=0.001
A-D	-397.985	36.252	<0.001
B-C	-81.507	35.844	=0.023
B-D	-359.200	36.186	<0.001
C-D	-277.693	36.212	<0.001

A: RLP-C \leq 0.43 mmol/L; B: 0.43 mmol/L < RLP-C \leq 0.64 mmol/L; C: 0.64 mmol/L < RLP-C \leq 0.89 mmol/L; D: RLP-C > 0.89 mmol/L.

在此基础上我们应用线性趋势卡方检验进一步评估了血清 RLP-C 水平与 OA 分级是否具有线性相关关系。如表 6 所示, 无论在总人群, 还是男性或者女性人群, OA 分级与血清 RLP-C 水平之间呈显著线性正相关(相关系数 *R*: 总人群 0.209, 男性 0.201, 女性 0.217)。上述结果提示, 随着血清 RLP-C 水平升高, OA 严重程度呈线性增加。

Table 6. Linear trend of RLP-C and OA grades
表 6. 残粒脂蛋白胆固醇与 OA 分级的线性趋势

	X^2	自由度 Freedom	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>P</i>
总人数 All participants	117.440	1	<0.001	0.209	<0.001
男性 Male	29.016	1	<0.001	0.201	<0.001
女性 Female	92.118	1	<0.001	0.217	<0.001

4. 讨论

在该研究中, 我们建立了一个大型的 OA 研究队列(N = 2686), 评估了血脂各指标与膝 OA 的关系, 首次发现血清 RLP-C 是膝 OA 进展的重要独立危险因素。随着血清 RLP-C 水平升高, OA 严重程度呈线

性增加,在男性人群中,与正常水平者相比,RLP-C水平升高者OA进展风险增加约3.41倍,在女性人群中,这个风险增加约1.71倍,校正混杂因素后,结果仍具有统计学意义。同时还发现,除RLP-C外,TG、TC和LDL-C均是OA进展的危险因素,而HDL-C是阻止OA进展的保护因素。该研究进一步证实了代谢因素——血脂紊乱在OA进展中发挥重要作用,揭示了不同血脂指标的致病作用,明确了血清RLP-C是膝OA进展的重要独立危险因素,为OA的精准干预提供了科学依据,为实现健康中国战略目标奠定基础。

OA作为一种慢性退行性疾病,传统观念认为单纯的机械磨损是造成该疾病发生发展的重要因素[14],然而随着研究的不断进展,该观点已经被逐渐摒弃。研究发现,OA发病的原因并非仅仅局限于机械损伤,而是由多种因素共同参与所致[15]。在诸多代谢因素中,以脂代谢紊乱尤为重要[16]。Ran L [17]等人在一项中国农村人口OA与高脂血症关系的研究中发现,高脂血症与OA患病率相关(调整后OR 1.83,95%可信区间1.355~2.477, $P < 0.001$)。有关血脂成分中的TG、TC、LDL-C与OA的相关性已有研究报道,并且其对OA的发生发展起着不同程度的促进作用[18][19][20],然而RLP-C对OA作用的研究却很少。

RLP-C是富含甘油三酯脂蛋白(Triglyceride-rich lipoproteins,TRLs)代谢的残余物,由非禁食状态下的乳糜微粒(Chylomicron,CM)残余物和禁食状态下的极低密度脂蛋白(Very low density lipoprotein,VLDL)和中等密度脂蛋白(Intermediate density lipoprotein,IDL)组成[21]。先前的证据表明,RLP-C与主要不良心血管事件(MACE)的风险增加有关,这不仅可归因于动脉粥样硬化斑块的形成,还可归因于局部炎症[22],而OA的发生发展也被认为是一种慢性炎症[23],这可能在两者之间存在某种相互联系。由于RLP-C的研究主要集中在RLP-C与MACE之间的关系上,因此尚未对血清RLP-C水平与OA进展的关系进行研究。在一项病例报告中发现[24],高脂血症患者在六年内每天摄入30,000 IU视黄醇后,股骨头横截面的组织学显示破坏性骨关节炎,由于没有发现其他原因,所以推测视黄醇可能会导致退行性关节疾病快速进展。尽管停止了视黄醇的摄入,但由于高脂血症,临床症状仍然存在。而CM的增多和VLDL的较高比例可能代表了第二个视黄醇池,因此CM与VLDL作为RLP-C的成分可能与OA存在某种联系。

虽然我们的研究结果显示血清RLP-C与OA进展之间的相关性,但是在研究对象选择方面,由于缺少膝关节X线检查,无法纳入非OA健康对照者作为对照组,因此没有评估血清RLP-C与OA发生之间的相关性。

总之,我们的结果表明,血清RLP-C与OA进展密切相关,是重要的独立危险因素。本研究可为OA的病因治疗和一级预防提供可靠依据。在OA的发生和发展过程中,RLP-C可能异常积聚在软骨细胞或关节滑液中,造成局部慢性炎症,然而其造成炎症的具体机制尚未有明确研究和报道,可以作为今后的研究方向进行深入探讨。但鉴于RLP-C与OA之间存在联系,因此维持血清RLP-C水平在适当范围内,甚至生活方式干预,可能是抵抗OA发展的可行方法。

基金项目

国家自然科学基金(81500608),山东省自然科学基金(ZR2021HM150)。

参考文献

- [1] Abramoff, B. and Caldera, F.E. (2020) Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Medical Clinics of North America*, **104**, 293-311. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>
- [2] 廖德发. 我国骨性关节炎流行病学调查现状[J]. 微创医学, 2017, 12(4): 521-524.
- [3] Masuko, K., Murata, M., Suematsu, N., Okamoto, K. and Kato, T.J.C. (2009) A Metabolic Aspect of Osteoarthritis: Lipid as a Possible Contributor to the Pathogenesis of Cartilage Degradation. *Clinical Experimental Rheumatology*, **27**, 347-353.
- [4] Varbo, A. and Nordestgaard, B.G. (2017) Remnant Lipoproteins. *Current Opinion in Lipidology*, **28**, 300-307.

- <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000429>
- [5] Wang, H., Bai, J., He, B., Hu, X. and Liu, D. (2016) Osteoarthritis and the Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 39672. <https://doi.org/10.1038/srep39672>
- [6] Tchetina, E.V., Markova, G.A. and Sharapova, E.P. (2020) Insulin Resistance in Osteoarthritis: Similar Mechanisms to Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Nutrition and Metabolism*, **2020**, Article ID: 4143802. <https://doi.org/10.1155/2020/4143802>
- [7] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心. 中国骨关节炎诊疗指南(2021年版) [J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(18): 24.
- [8] Joint Committee for Guideline Revision (2019) 2018 Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension—A Report of the Revision Committee of Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension. *Journal of Geriatric Cardiology*, **16**, 182-241.
- [9] Xu, C., Zhou, G., Zhao, M., Zhang, X., Fang, L., Guan, Q., *et al.* (2021) Bidirectional Temporal Relationship between Obesity and Hyperinsulinemia: Longitudinal Observation from a Chinese Cohort. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **9**, e002059. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-002059>
- [10] Kellgren, J.H. and Lawrence, J.S. (1957) Radiological Assessment of Osteoarthrosis. *Annals of Rheumatic Diseases*, **16**, 494-502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>
- [11] Vina, E.R. and Kwok, C.K. (2018) Epidemiology of Osteoarthritis: Literature Update. *Current Opinion in Rheumatology*, **30**, 160-167. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000479>
- [12] 辛丽维. 中国膝关节骨关节炎流行病学调查现状[J]. 双足与保健, 2018, 27(20): 73-74.
- [13] Yoshimura, N. (2018) Cartilage/Chondrocyte Research and Osteoarthritis. Epidemiology of Osteoarthritis in Japan. *Clinical Calcium*, **28**, 761-766.
- [14] Woodell-May, J.E. and Sommerfeld, S.D. (2020) Role of Inflammation and the Immune System in the Progression of Osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research*, **38**, 253-257. <https://doi.org/10.1002/jor.24457>
- [15] O'Neill, T.W., McCabe, P.S. and McBeth, J. (2018) Update on the Epidemiology, Risk Factors and Disease Outcomes of Osteoarthritis. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*, **32**, 312-326. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.007>
- [16] Courties, A., Berenbaum, F. and Sellam, J. (2019) The Phenotypic Approach to Osteoarthritis: A Look at Metabolic Syndrome-Associated Osteoarthritis. *Joint Bone Spine*, **86**, 725-730. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.12.005>
- [17] Ran, L., Chen, Q., Zhang, J., Tu, X., Tan, X. and Zhang, Y. (2021) The Multimorbidity of Hypertension and Osteoarthritis and Relation with Sleep Quality and Hyperlipemia/Hyperglycemia in China's Rural Population. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 17046. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96523-0>
- [18] Sanchez-Santos, M.T., Judge, A., Gulati, M., *et al.* (2019) Association of Metabolic Syndrome with Knee and Hand Osteoarthritis: A Community-Based Study of Women. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **48**, 791-798. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.07.007>
- [19] Mishra, R., Singh, A., Chandra, V., *et al.* (2012) A Comparative Analysis of Serological Parameters and Oxidative Stress in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology International*, **32**, 2377-2382. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-1964-1>
- [20] Ioan-Facsinay, A. and Kloppenburg, M. (2018) Bioactive Lipids in Osteoarthritis: Risk or Benefit? *Current Opinion in Rheumatology*, **30**, 108-113. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000463>
- [21] Tada, H., Nohara, A., Inazu, A., Mabuchi, H. and Kawashiri, M.A. (2019) Remnant Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Clinica Chimica Acta*, **490**, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.12.014>
- [22] Sandesara, P.B., Virani, S.S., Fazio, S. and Shapiro, M.D. (2019) The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Endocrine Reviews*, **40**, 537-557. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00184>
- [23] Shen, J., Abu-Amer, Y., O'Keefe, R.J. and McAlinden, A. (2017) Inflammation and Epigenetic Regulation in Osteoarthritis. *Connective Tissue Research*, **58**, 49-63. <https://doi.org/10.1080/03008207.2016.1208655>
- [24] Romero, J.B., Schreiber, A., Von Hochstetter, A.R., Wagenhauser, F.J., Michel, B. and Theiler, R. (1996) Hyperostotic and Destructive Osteoarthritis in a Patient with Vitamin A Intoxication Syndrome: A Case Report. *Bulletin (Hospital for Joint Diseases (New York, NY))*, **54**, 169-174.