

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 03. 016

论著 • 临床

# 血清 BALP、CX3CL1 水平与强直性脊柱炎患者疾病严重程度及预后的关系

孟钊志 马彦 高海聪 朱文博 寻欢



基金项目: 陕西省科技计划项目( 2021JM-109)

作者单位: 727007 陕西铜川 铜川市人民医院骨科( 孟钊志、朱文博、寻欢) ,脊柱外科( 马彦、高海聪)

通信作者: 高海聪 E-mail: 542605851@qq.com

【摘要】目的 探讨血清骨特异性碱性磷酸酶( BALP)、C-X3-C 基序趋化因子配体 1( CX3CL1) 水平与强直性脊柱炎( AS) 患者疾病严重程度及预后的关系。方法 回顾性收集 2019 年 1 月—2024 年 1 月铜川市人民医院骨科收治的 AS 患者 153 例为 AS 组。根据病情程度将 AS 患者分为早期 AS 亚组 41 例、中期 AS 亚组 57 例、晚期 AS 亚组 55 例; 根据随访 6 个月预后情况将 AS 患者分为不良预后亚组 55 例和良好预后亚组 98 例。另选取同期医院健康体检志愿者 70 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 BALP、CX3CL1 水平; 多因素 Logistic 回归分析 AS 患者不良预后的影响因素; 受试者工作特征( ROC) 曲线分析血清 BALP、CX3CL1 水平对 AS 患者不良预后的预测价值。结果 AS 组血清 BALP、CX3CL1 水平高于健康对照组(  $t/P = 16.275 / < 0.001$ 、 $14.357 / < 0.001$ ); 伴随病情加重, 早期 AS 亚组、中期 AS 亚组、晚期 AS 亚组 AS 患者血清 BALP、CX3CL1 水平依次升高(  $F/P = 79.259 / < 0.001$ 、 $84.646 / < 0.001$ ); 随访 6 个月, 153 例 AS 患者不良预后发生率为 35.95%( 55/153)。不良预后亚组 AS 患者髋关节受累比例、C 反应蛋白( CRP)、红细胞沉降率( ESR)、BALP、CX3CL1 水平高于良好预后亚组(  $t/P = 27.546 / < 0.001$ 、 $3.943 / < 0.001$ 、 $4.020 / < 0.001$ 、 $6.245 / < 0.001$ 、 $7.012 / < 0.001$ ); 多因素 Logistic 回归分析显示, 髋关节受累、CRP 高、ESR 高、BALP 高、CX3CL1 高为 AS 患者不良预后的独立危险因素[OR( 95% CI) = 6.641( 1.993 ~ 22.131)、1.092( 1.009 ~ 1.182)、1.203( 1.089 ~ 1.329)、1.039( 1.020 ~ 1.059)、4.644( 2.145 ~ 10.056)]; 血清 BALP、CX3CL1 水平及二者联合预测 AS 患者不良预后的曲线下面积( AUC) 分别为 0.775、0.795、0.873, 二者联合的 AUC 大于血清 BALP、CX3CL1 水平单独预测的 AUC(  $Z/P = 3.355 / 0.001$ 、 $2.666 / 0.008$ )。结论 AS 患者血清 BALP、CX3CL1 水平升高, 与疾病严重程度加重和不良预后有关, 血清 BALP、CX3CL1 水平联合对 AS 患者预后具有较高的预测效能。

【关键词】 强直性脊柱炎; 骨特异性碱性磷酸酶; C-X3-C 基序趋化因子配体 1; 疾病严重程度; 预后

【中图分类号】 R593.23

【文献标识码】 A

## Serum BALP and CX3CL1 levels in relation to disease severity and prognosis in patients with ankylosing spondylitis

Meng Zhaozhi<sup>\*</sup>, Ma Yan, Gao Haicong, Zhu Wenbo, Xun Huan.<sup>\*</sup> Department of Orthopedics, People's Hospital of Tongchuan, Shaanxi, Tongchuan 727007, China

Funding program: Shaanxi Province Science and Technology Plan Project( 2021JM-109)

Corresponding author: Gao Haicong, E-mail: 542605851@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum bone specific alkaline phosphatase ( BALP), C-X3-C motif chemokine ligand 1 ( CX3CL1) levels, and disease severity and prognosis in patients with ankylosing spondylitis ( AS). Methods Retrospective collected 153 AS patients admitted to the Department of Orthopedics, Tongchuan People's Hospital, from January 2019 to January 2024 ( AS group). Patients were divided into early-stage AS subgroup ( 41 cases), mid-stage AS subgroup ( 57 cases), and late-stage AS subgroup ( 55 cases) based on disease severity, and into unfavorable prognosis subgroup ( 55 cases) and favorable prognosis subgroup ( 98 cases) based on 6-month follow-up outcomes. Seventy healthy volunteers were included as the control group. Serum BALP and CX3CL1 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate logistic regression was used to analyze factors influencing unfavorable prognosis in AS patients, and receiver operating characteristic ( ROC) curves were constructed to evaluate the predictive value of serum BALP and CX3CL1 levels for unfavorable prognosis. Results Serum BALP and CX3CL1 levels were significantly higher in the AS group compared to the control group (  $t/P = 16.275 / < 0.001$ ,  $14.357 / < 0.001$ ). BALP and CX3CL1 levels in-

creased progressively with disease severity across early-stage , mid-stage , and late-stage AS subgroups (  $F/P = 79.259 / < 0.001$  ,  $84.646 / < 0.001$  ). The 6-month unfavorable prognosis rate among AS patients was 35.95% ( 55/153) . Patients with unfavorable prognosis had higher rates of hip joint involvement , CRP , ESR , BALP , and CX3CL1 levels compared to those with favorable prognosis (  $t/P = 27.546 / < 0.001$  ,  $3.943 / < 0.001$  ,  $4.020 / < 0.001$  ,  $6.245 / < 0.001$  ,  $7.012 / < 0.001$  ). Logistic regression analysis identified hip joint involvement , elevated CRP , ESR , BALP , and CX3CL1 levels as independent risk factors for unfavorable prognosis in AS [  $OR(95\% CI) = 6.641(1.993 - 22.131)$  ,  $1.092(1.009 - 1.182)$  ,  $1.203(1.089 - 1.329)$  ,  $1.039(1.020 - 1.059)$  ,  $4.644(2.145 - 10.056)$  ]. The AUC for predicting unfavorable prognosis using serum BALP and CX3CL1 levels and their combined assessment was 0.775 , 0.795 , and 0.873 , respectively , with the combined AUC significantly outperforming individual markers (  $Z/P = 3.355 / 0.001$  ,  $2.666 / 0.008$  ). **Conclusion** Elevated serum BALP and CX3CL1 levels in AS patients are associated with increased disease severity and poor prognosis. The combination of serum BALP and CX3CL1 levels provides high predictive efficacy for assessing prognosis in AS patients.

**【Key words】** Ankylosing spondylitis; Bone specific alkaline phosphatase; C-X3-C motif chemokine ligand 1; Disease severity; Prognosis

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis ,AS)是环境和遗传因素引起的一种慢性炎性疾病,主要侵犯脊柱、骶髂关节、外周关节和脊柱旁软组织,可伴有关节外表现、脊柱畸形和脊柱强直,我国以 15 ~ 40 岁为主要发病人群,患病率约 0.3%<sup>[1]</sup>。目前针对 AS 尚无治愈方法,以控制症状为主,AS 虽不致命,但具有极高的致残率,严重影响患者的生存质量<sup>[2]</sup>。及时评估 AS 患者病情严重程度和预后,对减少功能障碍和促进预后改善十分必要。骨代谢紊乱和炎性反应在 AS 发病过程中扮演重要角色<sup>[3]</sup>。骨特异性碱性磷酸酶(bone specific bone specific alkaline phosphatase ,BALP)是一种细胞外酶,其水平升高与骨代谢紊乱密切相关<sup>[4]</sup>。研究表明,血清 BALP 水平升高与 AS 发病风险增加有关<sup>[5]</sup>。C-X3-C 基序趋化因子配体 1(C-X3-C motif chemokine ligand 1 ,CX3CL1)是一种趋化因子,能结合其受体诱导免疫细胞迁移而促进炎症反应<sup>[6]</sup>。Li 等<sup>[7]</sup>研究发现,CX3CL1 是 AS 中差异表达的巨噬细胞相关趋化因子之一。但关于血清 BALP、CX3CL1 水平与 AS 患者疾病严重程度及预后的关系尚不清楚,基于此本研究报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性收集 2019 年 1 月—2024 年 1 月铜川市人民医院骨科收治的 AS 患者 153 例为 AS 组,男 88 例、女 65 例;年龄 22 ~ 50(  $36.61 \pm 6.08$  )岁;体质指数(BMI) 19.95 ~ 30.18(  $24.91 \pm 2.19$  ) kg/m<sup>2</sup>。另选取同期医院健康体检志愿者 70 例为健康对照组,男 40 例、女 30 例;年龄 18 ~ 50(  $35.63 \pm 5.47$  )岁;BMI 18.45 ~ 27.66(  $24.41 \pm 2.11$  ) kg/m<sup>2</sup>。2 组性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义(  $P > 0.05$  ),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2024030),受试者或家属知情同意并签署知情同

意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①年龄  $\geq 18$  岁; ②符合美国风湿病学会《强直性脊柱炎和非放射学中轴型脊柱关节炎》中 AS 的诊断标准<sup>[8]</sup>; ③有完整的临床资料; ④初次诊断 AS,入院前未接受任何相关治疗; ⑤处于活动期[强直性脊柱炎疾病活动度指数(BASDAI)  $> 1.3$  分]。(2) 排除标准: ①精神疾病患者; ②合并骨关节炎、坐骨神经痛、创伤性骨折等其他骨疾病患者; ③血液系统疾病者; ④合并系统性红斑狼疮、银屑病、桥本甲状腺炎等其他自身免疫性疾病者; ⑤糖尿病、高血压等内科疾病患者; ⑥急、慢性感染者; ⑦其他原因所致脊柱功能异常者; ⑧脑卒中、心肌梗死、心力衰竭等心脑血管疾病患者。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 BALP、CX3CL1 水平检测: 于患者入院次日和健康志愿者体检时采集肘静脉血 3 ml,离心留存血清待测,采用酶联免疫吸附法检测血清 BALP(上海一基实业有限公司,货号: YJ1012245)、CX3CL1 水平(无锡市东林科技发展有限责任公司,货号: DLR-CX3CL1-Hu)。

1.3.2 病情程度评估: AS 患者根据病情严重程度(1984 年修订的纽约标准)<sup>[9]</sup>可分为早期 AS 亚组 41 例,中期 AS 亚组 57 例,晚期 AS 亚组 55 例。分期标准: (1) 早期: 脊柱活动受限,骶髂关节间隙不清晰,有或无关节间隙改变; (2) 中期: 脊柱活动受限,部分强直,骶髂关节锯齿样变,小关节骨质破坏,间隙模糊; (3) 晚期: 脊柱畸形或强直,骶髂关节融合,脊柱竹节样变。

1.3.3 随访及预后评估: AS 患者治疗结束后通过门诊或电话随访 6 个月,采用 BASDAI(总分范围 0 ~ 10 分,得分越高则 AS 病情活动性越高)评估预后,治疗

后 BASDAI 改善  $\geq 50\%$  定义为预后良好, 治疗后 BASDAI 改善  $< 50\%$  定义为预后不良<sup>[10]</sup>, 据此将 AS 患者分为不良预后亚组 55 例和良好预后亚组 98 例。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以频数或构成比(%)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 组间比较采用独立样本  $t$  检验, 多组间比较采用  $F$  检验, 多组间两两比较采用 LSD- $t$  检验; 多因素 Logistic 回归分析 AS 患者不良预后的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 BALP、CX3CL1 水平对 AS 患者不良预后的预测价值。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 BALP、CX3CL1 水平比较 AS 组血清 BALP、CX3CL1 水平高于健康对照组, 差异有统计学意义(  $P < 0.01$  ), 见表 1。

表 1 健康对照组与 AS 组血清 BALP、CX3CL1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of serum BALP and CX3CL1 levels between healthy control group and AS group

组别	例数	BALP( U/L)	CX3CL1( $\mu\text{g/L}$ )
健康对照组	70	52.90 $\pm$ 15.69	3.37 $\pm$ 0.77
AS 组	153	105.29 $\pm$ 32.36	5.07 $\pm$ 0.93
$t$ 值		16.275	14.357
$P$ 值		$< 0.001$	$< 0.001$

2.2 不同病情程度 AS 患者血清 BALP、CX3CL1 水平比较 伴随病情加重, 早期 AS 亚组、中期 AS 亚组、晚期 AS 亚组 AS 患者血清 BALP、CX3CL1 水平依次升高(  $P$  均  $< 0.01$  ), 见表 2。

表 2 不同病情程度 AS 患者血清 BALP、CX3CL1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum BALP and CX3CL1 levels in AS patients with different degrees of illness

组别	例数	BALP( U/L)	CX3CL1( $\mu\text{g/L}$ )
早期 AS 亚组	41	87.31 $\pm$ 24.29	4.38 $\pm$ 0.79
中期 AS 亚组	57	91.48 $\pm$ 23.28	4.88 $\pm$ 0.72
晚期 AS 亚组	55	133.00 $\pm$ 26.83	5.79 $\pm$ 0.72
$F$ 值		79.259	84.646
$P$ 值		$< 0.001$	$< 0.001$

2.3 不同预后 AS 患者临床/病理特征比较 随访 6 个月, 153 例 AS 患者不良预后发生率为 35.95% ( 55/153 )。2 组性别、年龄、BMI、吸烟史、人白细胞抗原 B27 阳性比例比较, 差异无统计学意义(  $P > 0.05$  ); 不

良预后亚组 AS 患者髌关节受累比例、C 反应蛋白( CRP )、红细胞沉降率( ESR )、BALP、CX3CL1 水平高于良好预后亚组(  $P < 0.01$  ), 见表 3。

表 3 良好预后亚组与不良预后亚组 AS 患者临床/病理特征比较

Tab. 3 Comparison of clinical/pathological characteristics between good prognosis subgroup and poor prognosis subgroup of AS patients

项目	良好预后亚组 ( $n = 98$ )	不良预后亚组 ( $n = 55$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别[例( % )]	男 60( 61.22 ) 女 38( 38.78 )	28( 50.91 ) 27( 49.09 )	1.534	0.215
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	36.79 $\pm$ 5.91	36.29 $\pm$ 6.42	0.482	0.631
BMI( $\bar{x} \pm s$ , $\text{kg/m}^2$ )	24.75 $\pm$ 2.13	25.20 $\pm$ 2.29	1.231	0.220
吸烟史[例( % )]	31( 31.63 )	21( 38.18 )	0.673	0.412
髌关节受累[例( % )]	13( 13.27 )	29( 52.73 )	27.546	$< 0.001$
人白细胞抗原 B27 阴性 [例( % )]	18( 18.37 ) 阳性 80( 81.63 )	6( 10.91 ) 49( 89.09 )	1.482	0.224
CRP( $\bar{x} \pm s$ , $\text{mg/L}$ )	19.65 $\pm$ 5.13	24.49 $\pm$ 8.25	3.943	$< 0.001$
ESR( $\bar{x} \pm s$ , $\text{mm/h}$ )	17.20 $\pm$ 5.45	23.08 $\pm$ 10.04	4.020	$< 0.001$
BALP( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{U/L}$ )	94.34 $\pm$ 29.85	124.80 $\pm$ 27.24	6.245	$< 0.001$
CX3CL1( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )	4.73 $\pm$ 0.82	5.69 $\pm$ 0.80	7.012	$< 0.001$

2.4 多因素 Logistic 回归分析 AS 患者不良预后的影响因素 以 AS 患者预后为因变量( 不良预后 = 1, 良好预后 = 0 ), 将表 3 中有差异项目作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示: 髌关节受累、CRP 高、ESR 高、BALP 高、CX3CL1 高为 AS 患者不良预后的独立危险因素(  $P < 0.05$  ), 见表 4。

表 4 影响 AS 患者不良预后的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate Logistic regression analysis of adverse prognosis in AS patients

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	$P$ 值	OR 值	95% CI
髌关节受累	1.893	0.614	9.505	0.002	6.641	1.993 ~ 22.131
CRP 高	0.088	0.040	4.743	0.029	1.092	1.009 ~ 1.182
ESR 高	0.185	0.051	13.340	$< 0.001$	1.203	1.089 ~ 1.329
BALP 高	0.038	0.010	15.889	$< 0.001$	1.039	1.020 ~ 1.059
CX3CL1 高	1.536	0.394	15.173	$< 0.001$	4.644	2.145 ~ 10.056

2.5 血清 BALP、CX3CL1 水平对 AS 患者不良预后的预测价值 绘制血清 BALP、CX3CL1 水平单独与联合预测 AS 患者不良预后的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积( AUC )。结果显示: 血清 BALP、CX3CL1 水平及二者联合预测 AS 患者不良预后的 AUC 分别为 0.775、0.795、0.873, 二者联合的 AUC 大于血清 BALP、CX3CL1 水平单独预测的 AUC(  $Z/P = 3.355/0.001$ 、2.666/0.008 ), 见表 5、图 1。

表 5 血清 BALP、CX3CL1 水平对 AS 患者不良预后的预测价值

Tab. 5 The predictive value of serum BALP and CX3CL1 levels for adverse prognosis in AS patients

指 标	cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
BALP	109.74 U/L	0.775	0.700 ~ 0.838	0.964	0.480	0.444
CX3CL1	5.31 μg/L	0.795	0.723 ~ 0.856	0.691	0.765	0.456
二者联合		0.873	0.809 ~ 0.921	0.855	0.755	0.610

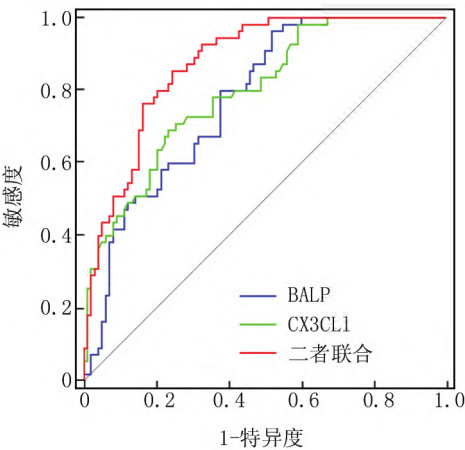


图 1 血清 BALP、CX3CL1 水平预测 AS 患者不良预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve for predicting poor prognosis in AS patients based on serum BALP and CX3CL1 levels

3 讨 论

AS 是一种高致残性的自身免疫性疾病 , 不仅可引起外周关节受累 , 还可引起眼、心脏和肺部等系统并发症而危及生命<sup>[11]</sup>。虽然非甾体抗炎药、免疫抑制剂和生物制剂能减轻早中期 AS 患者临床症状 , 但长期药物使用可引起多种不良反应 , 且部分患者疗效不佳; 同时大多患者常在晚期确诊 , 已经出现不可逆的骨性融合 , 仅能进行外科治疗<sup>[12]</sup>。因此有必要寻找血清指标 , 帮助更早、更准确地评估 AS 患者疾病严重程度和预后 , 对促进个体化治疗方案制定和提升患者生活质量的意义重大。

AS 病变过程中伴随骨代谢紊乱 , 其中炎症因子在脊柱中过度释放造成的骨代谢紊乱能激活破骨细胞增强骨吸收 , 减少受累骶髂关节和脊柱区域的骨量 , 增加骨桥和韧带附着点处新骨形成 , 形成骨赘( 骨桥) 而逐渐导致脊柱融合和强直 , 这种骨吸收与新骨形成的双重机制可持续破坏关节 , 从而促进 AS 的发生发展<sup>[13]</sup>。碱性磷酸酶是由肝脏、骨骼、肾脏等组织表达的一种酶 , 其中 BALP 由成骨细胞特异性表达 , 能通过促进无机磷酸释放参与骨形成 , 当骨形成加快或骨重建活动

增强时 BALP 大量表达 , 因此血清 BALP 水平升高常被作为反映骨代谢紊乱的标志物之一<sup>[14]</sup>。AS 成纤维细胞中 , 下调 BALP 表达能抑制成纤维细胞增殖和成骨性分化<sup>[15]</sup>。下调 BALP 能抑制成骨细胞分化 , 减轻 AS 小鼠模型滑膜组织的病理状况<sup>[16]</sup>。Siderius 等<sup>[17]</sup>报道 , 血清 BALP 水平降低与长期接受 TNF-α 抑制剂治疗的 AS 患者骨代谢恢复平衡有关。张莲等<sup>[18]</sup>也报道 , 阿达木单抗联合柳氮磺吡啶肠溶片、来氟米特治疗 AS 的疗效部分与血清 BALP 水平降低有关。本研究中 , AS 患者血清 BALP 水平升高 , 且随着疾病严重程度加重而升高 , 是不良预后的独立危险因素 , 说明血清 BALP 水平升高与 AS 患者疾病严重程度加重和不良预后风险增加有关。其原因可能是 , BALP 是由成骨细胞分泌的一种参与骨矿化和骨重建过程的酶 , 其水平越高反映骨形成越活跃 , 这会加速脊柱和髋骨关节的骨桥形成 , 破坏中轴骨骼的结构和功能 , 导致 AS 病情程度加重 , 并影响预后<sup>[19]</sup>。

炎症反应是 AS 病程中的核心病理机制 , AS 作为自身免疫性疾病 , 其炎症反应不仅能直接破坏关键骨结构 , 还能激活成骨细胞和破骨细胞增殖、分化 , 导致异常骨生成和骨吸收 , 从而促进 AS 的发生发展<sup>[20-23]</sup>。CX3CL1 / 分型趋化因子是由巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞等细胞分泌的一种趋化因子 , 能结合 C-X3-C 基序趋化因子受体 1 ( C-X3-C motif chemokine receptor 1 , CX3CR1) 诱导巨噬细胞、单核细胞、T 细胞等免疫细胞迁移 , 进而促进炎症反应发生发展<sup>[24]</sup>。阻断 CX3CL1 与 CX3CR1 的相互作用 , 能抑制骨质疏松症成骨细胞炎症反应和细胞凋亡<sup>[25]</sup>。CX3CL1 / CX3CR1 能促进破骨细胞增殖、分化 , 从而增强颞下颌关节骨关节炎小鼠骨吸收<sup>[26]</sup>。同时 Li 等<sup>[7]</sup>研究指出 , AS 患者血清 CX3CL1 水平升高 , 并与髋关节活动性炎症反应增强相关。但关于血清 CX3CL1 与 AS 患者疾病严重程度和预后的关系尚未可知。本研究中 , AS 患者血清 CX3CL1 水平升高 , 且随着疾病严重程度加重而升高 , 是不良预后的独立危险因素 , 说明血清 CX3CL1 水平升高与 AS 患者疾病严重程度加重和不良预后风险增加有关。其原因可能是 , CX3CL1 作为趋化因子能结合 CX3CR1 诱导巨噬细胞、单核细胞等免疫细胞向受累关节和脊柱迁移 , 释放多种炎症细胞因子 , 直接破坏关节结构和功能; 同时 CX3CL1 / CX3CR1 介导的炎症反应能刺激破骨细胞分化 , 加速骨吸收而加剧关节和骨的破坏 , 导致 AS 病情程度加重和预后降低<sup>[27]</sup>。Feng 等<sup>[28]</sup>实验也显示 , CX3CL1 能通过核因子-κB 信号通路促进 M1 型巨噬细胞极

化和破骨细胞分化,从而增强骨炎性反应和骨破坏,增加脊柱断裂风险。

本研究还发现,髋关节受累、CRP 高、ESR 高与 AS 患者不良预后风险增加有关。其中髋关节受累是 AS 患者的常见表现,常提示更严重的病情进展,因此预后更差;CRP、ESR 是炎性反应标志物,二者水平升高反映 AS 患者体内持续的系统性炎性反应,会加快骨破坏和骨生成而降低预后。本研究 ROC 曲线显示,血清 BALP、CX3CL1 水平联合评估 AS 患者不良预后的曲线下面积为 0.873,大于血清 BALP、CX3CL1 水平单独评估的 0.775、0.795。说明血清 BALP、CX3CL1 水平有助于评估 AS 患者预后,且血清 BALP、CX3CL1 水平联合具有较高的预测效能。

综上所述,血清 BALP、CX3CL1 水平升高与 AS 患者疾病严重程度加重和不良预后有关,二者联合预测 AS 患者预后的效能较高。但本研究样本量有限,且仅研究了 AS 患者血清 BALP、CX3CL1 变化,未来还需增加样本量,并深入探索 BALP、CX3CL1 影响 AS 患者病情和预后的机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

孟钊志:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;马骏:提出研究思路,搜集数据;高海聪:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改,进行统计学分析;朱文博、寻欢:统计分析、搜集数据参考文献

- [1] 刘宏潇,姜泉,罗成贵,等.强直性脊柱炎病证结合诊疗指南(2024)[J].中医杂志,2024,65(17):1839-1848. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2024.17.016.
- [2] 黄烽,朱剑,王玉华,等.强直性脊柱炎诊疗规范[J].中华内科杂志,2022,61(8):893-900. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211226-00913.
- [3] 杨娟娟,李浩林,王振东,等.强直性脊柱炎的骨免疫学机制及中医药治疗的研究进展[J].中药新药与临床药理,2024,35(8):1264-1271. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2024.08.018.
- [4] 《中国骨质疏松杂志》骨代谢专家组.骨代谢生化指标临床应用专家共识(2023 修订版)[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(4):469-476. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2023.04.001.
- [5] Huang G, Li W, Zhong Y, et al. Mendelian randomization to evaluate the causal relationship between liver enzymes and the risk of six specific bone and joint-related diseases[J]. Front Immunol, 2023, 8(14):1195553. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1195553.
- [6] Zhang C, Zhang Y, Zhuang R, et al. Alterations in CX3CL1 levels and its role in viral pathogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(8):4451. DOI: 10.3390/ijms25084451.
- [7] Li X, Liang A, Cui Y, et al. Role of macrophage-associated chemokines in the assessment of initial axial spondyloarthritis[J]. Clin Rheumatol, 2022, 41(11):3383-3389. DOI: 10.1007/s10067-022-06308-7.

- [8] Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 update of the American college of rheumatology/spondylitis association of America/spondyloarthritis research and treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2019, 71(10):1285-1299. DOI: 10.1002/acr.24025.
- [9] Van Der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria[J]. Arthritis Rheum, 1984, 27(4):361-368. DOI: 10.1002/art.1780270401.
- [10] 陈丽珍,施进兴,柳晓林,等.强直性脊柱炎患者 T 淋巴细胞亚群水平变化与疾病严重程度及预后的相关性分析[J].西安交通大学学报:医学版,2024,45(5):769-775. DOI: 10.7652/jdyxb202405011.
- [11] 中国中西医结合学会标准化技术委员会《强直性脊柱炎中西医结合诊疗指南》编写专家组.强直性脊柱炎中西医结合诊疗指南[J].上海医药,2023,44(13):23-30,43. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4533.2023.13.009.
- [12] 北京中西医结合学会风湿病专业委员会.强直性脊柱炎长期管理专家共识(2021 年)[J].中国中西医结合杂志,2021,41(12):1426-1434. DOI: 10.7661/cjim.20210730.373.
- [13] 宋永嘉,王凯,宋志靖,等.强直性脊柱炎引起骨代谢紊乱的分子学机制[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(9):1382-1385,1390. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2020.09.028.
- [14] 张萌萌,张秀珍,邓伟民,等.骨代谢生化指标临床应用专家共识(2020)[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(6):781-796. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2020.06.001.
- [15] 周华朝,张武.miR-4319 通过靶向 TNFAIP3 调控强直性脊柱炎成纤维细胞成骨分化[J].中国实验诊断学,2021,25(6):848-852. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2021.06.015.
- [16] Sun S, Xu Y, Zhu Z, et al. microRNA let-7i-3p affects osteoblast differentiation in ankylosing spondylitis via targeting PDK1[J]. Cell Cycle, 2021, 20(12):1209-1219. DOI: 10.1080/15384101.2021.1930680.
- [17] Siderius M, Spoorenberg A, Kroese FGM, et al. After an initial balance favoring collagen formation and mineralization, bone turnover markers return to pre-treatment levels during long-term TNF- $\alpha$  inhibition in patients with ankylosing spondylitis[J]. PLoS One, 2023, 18(3):e0283579. DOI: 10.1371/journal.pone.0283579.
- [18] 张莲,卞涛,陈永.阿达木单抗联合柳氮磺吡啶肠溶片、来氟米特治疗成年活动性强直性脊柱炎患者对血清炎症因子、免疫功能、骨密度和骨代谢的影响[J].临床和实验医学杂志,2024,23(5):485-489. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.05.010.
- [19] Kim TH, Park SY, Shin JH, et al. Association between changes in serum alkaline phosphatase levels and radiographic progression in ankylosing spondylitis[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):9093. DOI: 10.1038/s41598-023-36340-9.
- [20] 罗凤婷,王毅.强直性脊柱炎病因及发病机制研究进展[J].国际免疫学杂志,2022,45(6):640-645. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2022.06.014.

(下转 348 页)

- [5] 庞国进,周美佳,皮丽娟,等. 溃疡性结肠炎患者血清 miR-21、miR-155 表达与艰难梭菌感染的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(3): 294-299. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.03.013.
- [6] Martino E, D'Onofrio N, Balestrieri A, et al. MiR-15b-5p and PC-SK9 inhibition reduces lipopolysaccharide-induced endothelial dysfunction by targeting SIRT4[J]. Cell Mol Biol Lett, 2023, 28(1): 66. DOI: 10.1186/s11658-023-00482-5.
- [7] 中华医学会眼科学分会青光眼学组, 中国医师协会眼科医师分会青光眼学组. 中国青光眼指南(2020 年)[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(8): 573-586. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200313-00182.
- [8] Yadav M, Bhardwaj A, Yadav A, et al. Molecular genetics of primary open-angle glaucoma[J]. Indian J Ophthalmol, 2023, 71(5): 1739-1756. DOI: 10.4103/IJO.IJO\_2570\_22.
- [9] Chong RS, Li H, Cheong AJY, et al. Mendelian randomization implicates bidirectional association between myopia and primary open-angle glaucoma or intraocular pressure[J]. Ophthalmology, 2023, 130(4): 394-403. DOI: 10.1016/j.ophtha.2022.11.030.
- [10] 李丽,吴志鸿. Toll 样受体 4 与原发开角型青光眼的关系的研究进展[J]. 安徽医药, 2021, 25(10): 1916-1920. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.10.002.
- [11] Urbonaviciute D, Buteikiene D, Januleviciene I. A review of neovascular glaucoma: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(12): 1870. DOI: 10.3390/medicina58121870.
- [12] Beltramo E, Mazzeo A, Porta M. Release of pro-inflammatory/angiogenic factors by retinal microvascular cells is mediated by extracellular vesicles derived from M1-activated microglia[J]. Int J Mol Sci, 2023, 25(1): 15. DOI: 10.3390/ijms25010015.
- [13] Deng CL, Hu CB, Ling ST, et al. Photoreceptor protection by mesenchymal stem cell transplantation identifies exosomal MiR-21 as a therapeutic for retinal degeneration[J]. Cell Death Differ, 2021, 28(3): 1041-1061. DOI: 10.1038/s41418-020-00636-4.
- [14] Tan C, Jia F, Zhang P, et al. A miRNA stabilizing polydopamine nano-platform for intraocular delivery of miR-21-5p in glaucoma therapy[J]. J Mater Chem B, 2021, 9(15): 3335-3345. DOI: 10.1039/d0tb02881a.
- [15] 赵爱丽,崔晓敬. 血清 miR-137、miR-21 表达与高血压性视网膜病变的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(2): 179-183. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.02.011.
- [16] Zhang P, Gong S, Li S, et al. PVT1 alleviates hypoxia-induced endothelial apoptosis by enhancing autophagy via the miR-15b-5p/ATG14 and miR-424-5p/ATG14 axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 671(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.06.001.
- [17] Fishman ES, Louie M, Miltner AM, et al. MicroRNA signatures of the developing primate fovea[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9(1): 654385. DOI: 10.3389/fcell.2021.654385.
- [18] Yang Y, Liu Y, Li Y, et al. MicroRNA-15b targets VEGF and inhibits angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(11): 3404-3415. DOI: 10.1210/clinem/dgaa538.
- [19] 王雅清,李红敏,张茜玉,等. 血清 miR-939 和 miR-15b 表达与糖尿病视网膜病变患者微血管损伤的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(4): 471-475. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.04.017.

(收稿日期: 2024-10-28)

(上接 342 页)

- [21] 陈娜,马娟娟,陈欢,等. 强直性脊柱炎患者外周血 Dickkopf-1 相关蛋白、基质金属蛋白酶 3 水平的临床意义[J]. 中国临床实用医学, 2024, 15(2): 35-39. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20240126-00057.
- [22] 苟玉萧,吴霞,陈龙,等. 过表达 miR-155 对强直性脊柱炎滑膜细胞凋亡的影响及作用机制探讨[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(3): 285-291. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.03.015.
- [23] 董亮,刘炬,李学勇. 新型细胞因子白细胞介素-38 在强直性脊柱炎患者中的表达变化及临床意义[J]. 中国当代医药, 2023, 30(35): 45-48. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2023.35.011.
- [24] 罗维,范梦瑶,黎晓. CX3CL1/CX3CR1 调控小胶质细胞功能的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(5): 938-943. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2024.05.020.
- [25] Lu Z, Zhang A, Dai Y. CX3CL1 deficiency ameliorates inflammation, apoptosis and accelerates osteogenic differentiation, mineralization in LPS-treated MC3T3-E1 cells via its receptor CX3CR1[J]. Ann Anat, 2023, 246: 152036. DOI: 10.1016/j.aanat.2022.152036.
- [26] Guo YN, Cui SJ, Tian YJ, et al. Chondrocyte apoptosis in temporomandibular joint osteoarthritis promotes bone resorption by enhancing chemotaxis of osteoclast precursors[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(8): 1140-1153. DOI: 10.1016/j.joca.2022.04.002.
- [27] Muraoka S, Kaneko K, Motomura K, et al. CX3CL1/fractalkine regulates the differentiation of human peripheral blood monocytes and monocyte-derived dendritic cells into osteoclasts[J]. Cytokine, 2021, 146: 155652. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155652.
- [28] Feng X, Zhu S, Qiao J, et al. CX3CL1 promotes M1 macrophage polarization and osteoclast differentiation through NF- $\kappa$ B signaling pathway in ankylosing spondylitis in vitro[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 573. DOI: 10.1186/s12967-023-04449-0.

(收稿日期: 2024-10-25)