

DOI: 10.20098/j.cnki.1001-5132.2023.0503

代谢组学在银屑病关节炎中的研究进展

孙晓艳¹, 周琼艳¹, 李玲芝¹, 忻宁昊², 江欣雨³, 马艺钊³, 张静¹, 林秉奖¹, 许素玲^{1*}

(1. 宁波大学附属第一医院, 浙江 宁波 315010; 2. 宁波市鄞州钱湖医院, 浙江 宁波 315121;

3. 宁波大学 医学部, 浙江 宁波 315211)

摘要: 近年代谢组学已被广泛应用于临床医学研究, 用于寻找生物标志物及疾病早诊早治等领域。银屑病关节炎的早期诊断可显著改善患者预后, 降低其结构损伤和功能残疾的风险。为了解现阶段代谢组学在银屑病关节炎中的应用, 分别对银屑病关节炎及代谢组学进行介绍, 并对两者结合的相关研究进行综述, 从疾病诊断、疾病进展和治疗方面梳理代谢组学在银屑病关节炎的研究进展, 并指出当前研究中存在的局限性, 为更好地开展相关研究提供理论依据。

关键词: 银屑病关节炎; 代谢组学; 诊断; 疾病进展; 治疗

中图分类号: R751.05

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2024) 02-0108-06

银屑病关节炎(Psoriatic Arthritis, PsA)是种慢性炎症性疾病, 约 30%银屑病(Psoriasis, PsO)患者会发生 PsA, 且许多患者未被诊断^[1]。PsA 延迟诊断可增加永久性结构损伤和功能残疾可能性, 并伴随沉重疾病负担^[2-3]。然而 PsA 临床表现具有高度异质性, 64.5% PsA 患者先有皮损, 19.4%患者关节炎表现先于皮损, 16.1%则同时发生, 给早期诊断造成困难^[4-5]。近年有研究证实银屑病家族史、甲型银屑病、肥胖等都是 PsO 进展为 PsA 的危险因素, 但都无法实现对疾病进展进行精准预测^[6]。随着代谢组学发展, 越来越多研究从代谢物角度出发探索新型疾病生物标志物, 并指出其在疾病筛查、早期诊断、风险分层、疾病监测等方面的应用价值^[7-8]。针对 PsA 生物标志物研究多与类风湿性关节炎和银屑病同时进行, 但也缺乏代谢组学用于 PsA 诊断、监测和预后的系统分析^[9-10]。因此, 本文将从临床实际应用角度着手, 针对代谢组学在 PsA 诊疗过程的应用进行综述。

1 银屑病关节炎

PsA 是一种与银屑病相关的累及关节和结缔

组织的慢性炎症性疾病, 其发生与遗传、免疫因素密切相关, 且感染、创伤、精神压力等内外环境因素有促发作用。PsA 发生率随着 PsO 病程延长而升高, 据报道在欧美 PsO 患者中可高达 30%, 在中国则有 6%~13%, 且其患病率有可能被低估^[11-12]。

PsA 可累及多个组织及器官, 临床表现形式多样, 可出现外周关节炎、银屑病皮疹、指(趾)甲病变、肌腱端炎、脊柱炎和关节炎等, 其诊断多由临床医生基于患者的体格检查、病史、血液检查和影像学检查等进行综合评估, 并需与类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)、骨关节炎等进行鉴别诊断^[13]。PsA 好转或恶化的临床表现可能不同, 对其疾病活动度的评估也非常复杂。因此, 为使 PsA 患者有更好的预后, 防止疾病进展, 寻找疾病生物标志物以实现 PsA 的早期诊断及对病情的监测和准确评估等具有重大临床意义。

2 代谢组学

代谢组学可通过高通量系统地对代谢物进行定量测量。代谢物能够对机体微环境的改变做出迅速反应, 不仅能灵敏反映出机体的病理及生理

收稿日期: 2023-05-06.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 第四轮市医学重点扶植学科(皮肤病学 B 类)(2022-F23); 宁波市重大公益类科技项目(2022S065)。

第一作者: 孙晓艳, 硕士/主治医师, 主要研究方向: 疾病早期诊断、流行病学与卫生统计. E-mail: 983155099@qq.com

*通信作者: 许素玲, 主任医师, 主要研究方向: 皮肤恶性肿瘤、过敏性疾病. E-mail: xusuling@nbu.edu.cn

变化,也能反映出基因组与环境 and 微生物组的交叉作用^[14-15]。此外结合生物信息学分析等方法,代谢组学还能在识别生物标志物和精准医学实践方面发挥巨大作用^[16]。

根据研究目的不同,代谢组学研究可分为非靶向和靶向研究,前者通常用于生物标志物的发现,后者多用于验证^[17]。代谢组学研究一般包括提出生物学问题、实验设计、样品采集及处理、分析仪器准备、数据处理及分析、生物学解释等过程。代谢物的分析方法主要是核磁共振波谱法(Nuclear Magnetic Resonance, NMR)和质谱法(Mass Spectrometry, MS)。研究样本通常为外周血、尿液、组织样本等,具有简单易行、重复性好、创伤小、少量样本分析等优点,在临床应用方面有较大潜力。

3 PsA 代谢组学的研究进展

3.1 代谢组学应用于 PsA 诊断的研究

代谢组学用于 PsA 诊断多以外周血为研究样本。相较于健康对照组(Health Control, HC), Looby 等^[18]发现 PsA 患者的长链脂肪酸水平升高。Ambrożewicz 等^[19]指出 PsA 患者存在磷脂代谢紊乱,磷脂和游离多不饱和脂肪酸的水平降低,脂质过氧化产物水平升高等状况。Mysliwiec 等^[20]发现 PsA 患者饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸百分比及饱和脂肪酸/不饱和脂肪酸比值显著较高,多不饱和脂肪酸的百分比较低,提示包括各种脂肪酸的合成或降解在内的脂肪酸代谢失调与 PsA 疾病活动密切相关。Kishikawa 等^[21]和 Armstrong 等^[22]则发现 PsA 患者的磷酸乙醇胺、葡萄糖酸水平比 HC 显著增加,某有机酸、烟酸和 20 α -羟基孕甾酮则较 HC 减少^[21]。

临床工作除外周血以外,尿液和粪便都是较易获取的生物样本,可通过无创手段获得,且具备丰富的生物代谢物信息,在 PsA 代谢生物标志物研究中具有重要的潜在临床研究价值。研究发现 PsA 患者多数都表现出不同的尿液和粪便代谢特征。Alonso 等^[23]发现 PsA 患者尿液的柠檬酸盐浓度较 HC 低,且在验证人群队列中证实了该发现。王楠等^[24]以粪便为研究样本,发现与 HC 相比,PsA 患者的 154 种粪便代谢物发生了显著变化,并使用支持向量机模型明确了其中 5 种粪便代谢物可作为

PsA 的潜在生物标志物。

上述研究多以 PsA 患者和 HC 为研究对象,比较两组之间外周血、尿液和粪便样本中的差异代谢物质,与健康人群相比,发现 PsA 患者的脂质、氨基酸、糖类代谢途径均发生了改变(表 1)。

除与健康人群区分外,临床工作中常需要将 PsA 与 RA 进行鉴别诊断。Souto-Carneiro 等^[25]和 Madsen 等^[26]比较了 RA 患者和 PsA 患者的血清代谢物,发现相较 RA 患者,PsA 患者的谷氨酸、组氨酸等部分氨基酸以及胆固醇、花生四烯酸、乙酸盐、胆碱等水平升高,鸟苷、阿拉伯糖醇、磷酸、苯丙氨酸等部分氨基酸水平下降。基于尿液代谢组学研究也发现 PsA 患者的酪氨酸浓度低于 RA 患者^[23]。基于粪便的代谢组学研究发现 α/β -turmerone、1-十六烷酸甘油酯、二氢鞘氨醇、泛酸和谷氨酰胺可用于区分 PsA 与 RA 患者^[24]。目前尚缺乏明确的临床、血清学或放射学参数来区分 RA 和 PsA,但可通过开展代谢组学研究寻找潜在的生物标志物,有助于临床实际工作中对两者的鉴别诊断。

目前尚无研究揭示并验证的可用于 PsA 诊断的代谢组学生物标志物,尽管越来越多研究者也认识到单一变量对疾病预测的效果非常有限,而是应结合人工智能算法,构建基于多个代谢物或代谢谱特征的疾病诊断模型,最大限度地发挥其在疾病风险分层和个性化精准医疗方面的临床应用^[25-28]。已有研究利用支持向量机等智能分析方法,通过多模态数据整合来区分健康人群、PsA 和 RA 患者,诊断准确率在 70%~94%^[23-26]。

3.2 代谢组学应用于 PsA 疾病进展的研究

PsA 与 PsO 密切相关,20%~30%的 PsO 患者会出现 PsA,且 PsA 异常代谢途径先于症状出现前被触发,而临床诊断往往存在诊断延迟问题^[29]。然而目前尚无相关生物标志物用于早期诊断。研究发现肥胖、2 型糖尿病、代谢综合征和脂肪肝等代谢性疾病常存在于 PsA 患者,提示存在潜在代谢标志物可预测 PsO 进展为 PsA 的发生风险^[30-34]。

当前仅有一项队列研究比较了 PsO 患者进展为 PsA 前后的血清代谢产物差异,发现两组之间与核苷酸代谢相关的代谢产物会随病情进展发生变化,诊断为 PsA 后炎症和抗炎脂质代谢产物水平升高。与未进展的患者相比,进展为 PsA 的 PsO 患者

表 1 代谢组学应用于 PsA 诊断的研究概述

参考 文献	靶向/ 非靶向	研究 设计	研究 对象	研究 样本	质谱分析 方法	结果
文献[18]	非靶向	回顾性	PsA、 PsO、 HC	血清	LC-MS	相比 HC, PsA 患者长链脂肪酸、1,11-十一烷二羧酸、二十烷类升高; 相比 PsO 患者, 与轻度 PsA 患者的代谢特征无明显差异, 仅重度 PsA 患者存在长链脂肪酸水平升高
文献[19]	非靶向	横断面	PsA、 PsO、 HC	血浆	LC-MS、 GC-MS	相比 HC, PsA 患者的磷脂和游离多不饱和脂肪酸降低, 脂质过氧化产物、内源性大麻素升高; 相比 PsO 患者, PsA 患者的亚油酸、游离花生四烯酸和二十二碳六烯酸水平显著减少
文献[20]	非靶向	横断面	PsA、 PsO、 HC	血清	GC-MS	相比 HC, PsA 患者的饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸的百分比较高, 多不饱和脂肪酸的百分比较低; 相比 PsO 患者, PsA 患者的饱和脂肪酸/不饱和脂肪酸比值显著升高; PsA 患者的 PASI 评分与二十二碳六烯酸和 <i>n</i> -3 PUFA 的浓度呈负相关
文献[21]	非靶向	横断面	PsA、 PsO、 HC	血浆	CE-MS、 LC-MS	相比 HC, PsA 患者的磷酸乙醇胺、葡萄糖醛酸水平显著增加, 某有机酸、烟酸和 20 α -羟基孕甾酮减少; 相比 PsO 患者, PsA 患者的酪氨酸、饱和脂肪酸显著增加, 粘液酸减少
文献[22]	非靶向	横断面	PsA、 PsO、 HC	血清	GC-MS	相比 HC, PsA 患者的葡萄糖醛酸水平升高; 相比 PsO 患者, PsA 患者的 α -酮戊二酸水平降低, 木质素纤维素酸水平升高
文献[23]	靶向和 非靶向	发现及 验证队 列	PsA、 RA	尿液	NMR	相比 HC, PsA 患者的尿液柠檬酸盐浓度较低; 相比 RA, PsA 患者的酪氨酸浓度较低; PsA 患者中, 柠檬酸盐水平与 PsA 的疾病活动度 (DAS28)呈负相关
文献[24]	非靶向	横断面	PsA、 RA、 HC	粪便	LC-MS	相比 HC, PsA 患者的 154 种粪便代谢物发生显著变化; 相比 RA 患者, 有 45 种代谢物发生差异. 使用支持向量机模型确定 5 种粪便代谢产物, 即 α/β -turmerone、1-十六烷酸甘油酯、二氢鞘氨醇、泛酸和谷氨酰胺, 可作为 PsA 的潜在生物标志物
文献[25]	非靶向	横断面	PsA、 RA	血清	NMR	相比 RA 患者, PsA 患者的丙氨酸、苏氨酸、亮氨酸、缬氨酸、乙酸盐、肌酸、乳酸、胆碱, 以及 L3/L1、L5/L1、L6/L1 脂质比升高; 苯丙氨酸水平降低. 纳入年龄、性别、丙氨酸、琥珀酸和磷酸肌酸浓度以及脂质比 I2/I1、I5/I1 和 I6/I1 等指标的多变量诊断模型提示诊断准确率为 84.5%
文献[26]	非靶向	横断面	PsA、 RA	血清	GC-MS、 LC-MS	相比 RA 患者, PsA 患者的谷氨酰胺、庚酸、假尿苷、肌苷、鸟苷、阿拉伯糖醇、胱氨酸、半胱氨酸、磷酸、琥珀酸水平升高; 谷氨酸、组氨酸、胆固醇、苏氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、1-单油酰甘油、花生四烯酸、丝氨酸水平下降

注: PsA: 银屑病关节炎; PsO: 银屑病; HC: 健康对照; RA: 类风湿性关节炎; LC-MS: 液相色谱-质谱法; GC-MS: 气相色谱-质谱; CE-MS: 毛细管电泳飞行时间质谱法; NMR: 核磁共振.

胆汁酸和丁酸降低, 通过构建疾病进展预测模型, 进一步发现白三烯 B4 和糖熊去氧胆酸硫酸盐是 PsO 病情进展的敏感和特异性预测因子^[35]. 相关横断面研究也发现 PsA 和 PsO 患者代谢特征的差异, 相较于 PsO 患者, PsA 患者体内 α -酮戊二酸水平降低^[22], 亚油酸以及游离花生四烯酸和二十二碳六烯酸显著减少^[19], 与维生素代谢途径相关的代谢物水平降低, 粘液酸减少, 而酪氨酸显著增加, 饱和脂肪酸水平^[21]及饱和脂肪酸/不饱和脂肪酸比值显著增高^[20], 提示 PsO 和 PsA 患者体内氨基酸、

脂质、维生素等代谢物质存在差异. Wójcik 等^[36]发现 PsA 患者体内不饱和醛 4-HNE 较高, 而 PsO 患者 4-HNE 的组氨酸结合蛋白加合物水平较高, 提示监测 4-HNE 加合物的水平可以帮助预测 PsO 向 PsA 的进展. 但 Looby 等^[18]对 PsA 严重程度进行细分后发现 PsO 与轻度 PsA 患者的代谢特征总体相似, 仅重度 PsA 患者存在长链脂肪酸水平升高, 指出既往研究未能将 PsA 严重程度进行分级后再与 PsO 进行对比, 可能导致差异信息被放大, 粗糙的分组方式不利于识别 PsA 疾病早期与 PsO 的组

间差异,提示明确识别 PsA 发生发展的早期生物标志物仍存在一定挑战。

此外,与基因和蛋白质水平相比,鉴于患者代谢谱是高度动态,此点可作为预测病程的有力工具^[37]。研究者还进一步关注了代谢产物与 PsA 疾病活动度的关联。Coras 等^[38]探讨了胆碱代谢产物与 PsA 炎症之间的关系,发现 PSA 患者血清三甲胺 N-氧化物(TMAO)水平升高,并与疾病的严重程度(PASI 和 DAS28)呈正相关;文献^[39]也证实促炎二十碳烷和抗炎二十碳烷均与关节疾病评分有关。Alonso 等^[23]发现尿液柠檬酸盐浓度与 PsA 的疾病活动度(DAS28)呈负相关,Mysliwiec 等^[20]则发现血清二十二碳六烯酸(DHA)和 *n*-3 PUFA 浓度与 PsA 患者的 PASI 评分呈负相关。上述研究结果提示可通过监测代谢标志物浓度来观察病情活动度的变化,协助临床治疗方案的个性化调整。

3.3 代谢组学应用于 PsA 治疗的研究

目前尚无研究将代谢组学技术作为发现新的 PsA 疾病治疗靶点的工具,仅有一项研究将其应用于 PsA 患者治疗效果的预测。Kapoor 等^[40]评估了 PsA 患者对抗 TNF 治疗的反应,发现对 TNF 拮抗剂有反应的患者尿液样本中组胺、谷氨酰胺、苯乙酸、黄嘌呤、黄嘌呤酸和肌酐水平升高,而乙醇胺、对羟基苯基丙酮酸和磷酸肌酸水平降低,但受限于样本量较小,尚无法应用统计模型计算预测结果的灵敏度和特异度。尽管如此,该研究提示代谢差异物可作为预测疾病治疗效果的因子,基线时的患者代谢物特征与其治疗反应之间的关联亦可用于开发和优化新的治疗方法,具备潜在的临床实用价值。此外,除上述提及的外周血、尿液和粪便样本外,由于关节液滑液与关节、滑膜等直接接触,可更好地反映关节在病理生理条件下的生化状态,建议考虑采用微创手段采集关节滑液进行代谢组学分析,可能成为鉴别代谢生物标志物,特别可为疾病转化提供更好的指示^[41]。

4 结论与展望

本文总结了近年来将代谢组学技术应用于 PsA 诊断、评估、治疗等方面的研究,梳理了疾病诊疗过程相关的多个代谢产物变化,发现与健康人群、RA 患者和 PsO 患者相比,PsA 患者体内氨基酸、

胆汁酸、脂肪酸等与疾病相关的代谢产物发生了变化,涉及多种代谢途径。提示可利用代谢组学技术寻找并验证代谢生物标志物,实现对 PsA 的早期识别与诊断、病情监测和预后评价等全周期管理。

针对当前研究中存在的局限性,(1)未来研究除关注 PsO、RA 和 PsA 患者的整体差异外,可进一步细化 PsA 疾病严重程度分类,重点关注疾病进展早期的代谢变化,利用代谢生物标志物实现真正意义上对疾病的早筛、早诊、早治。(2)开展多中心、大样本量的队列研究,在更大人群中发现并验证代谢生物标志物,提高研究的证据价值和外推性,如招募 PsO 患者,纵向动态地观察疾病进展乃至 PsA 过程中代谢物的变化等。(3)大力开展代谢组学在疾病治疗新靶点发现和治疗效果预测等方面的研究,推动临床诊疗技术的发展。(4)明确代谢组学研究的规范性和科学性,制定如疾病严重程度的评价标准、研究人群混杂因素的报告规范等,促进不同研究结果的可重复性验证及互相比对。(5)与人工智能等数据挖掘和统计分析技术有机结合,利用交叉学科优势,充分发挥代谢组学技术在挖掘生物标志物和精准医疗实践中的巨大临床应用潜力。(6)我国将代谢组学应用于 PsA 的研究尚处于起步阶段,鲜有文章发表,研究人员可参照上述局限性和建议开展相关研究工作,为我国 PsA 患者的诊疗提供科学依据。

参考文献:

- [1] SCOTTI L, FRANCHI M, MARCHESONI A, et al. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2018, 48(1):28-34.
- [2] VAN DER HEIJDE D, GLADMAN D D, KAVANAUGH A, et al. Assessing structural damage progression in psoriatic arthritis and its role as an outcome in research[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2020, 22(1):18.
- [3] RITCHLIN C T, COLBERT R A, GLADMAN D D. Psoriatic arthritis[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 376(10):957-970.
- [4] HAROON M, GALLAGHER P, FITZGERALD O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2015, 74(6):1045-1050.
- [5] ELMETS C A, LEONARDI C L, DAVIS D M R, et al.

- Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities[J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2019, 80(4):1073-1113.
- [6] SCHER J U, OGDIE A, MEROLA J F, et al. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2019, 15(3):153-166.
- [7] RAMESSUR R, CORBETT M, MARSHALL D, et al. Biomarkers of disease progression in people with psoriasis: a scoping review[J]. *The British Journal of Dermatology*, 2022, 187(4):481-493.
- [8] KOUSSIOURIS J, LOOBY N, ANDERSON M, et al. Metabolomics studies in psoriatic disease: a review[J]. *Metabolites*, 2021, 11(6):375.
- [9] GRIVAS A, FRAGOULIS G, GARANTZIOTIS P, et al. Unraveling the complexities of psoriatic arthritis by the use of omics and their relevance for clinical care[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2021, 20(11):102949.
- [10] DOROCHOW E, KÖHM M, HAHNEFELD L, et al. Metabolic profiling in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis: elucidating pathogenesis, improving diagnosis, and monitoring disease activity[J]. *Journal of Personalized Medicine*, 2022, 12(6):924.
- [11] YANG Q, QU L, TIAN H, et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2011, 25(12):1409-1414.
- [12] JO S J, FOLEY P, OAKLEY S P, et al. Initial assessment of the early arthritis for psoriatic patients diagnostic questionnaire in dermatology clinics in Australia, Korea and China[J]. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2019, 22(8):1512-1520.
- [13] 苏茵, 王彩虹, 高晋芳, 等. 银屑病关节炎诊疗规范[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(8):883-892.
- [14] VUCKOVIC D. Improving metabolome coverage and data quality: advancing metabolomics and lipidomics for biomarker discovery[J]. *Chemical Communications*, 2018, 54(50):6728-6749.
- [15] PINU F R, BEALE D J, PATEN A M, et al. Systems biology and multi-omics integration: viewpoints from the metabolomics research community[J]. *Metabolites*, 2019, 9(4):76.
- [16] CUI L, LU H, LEE Y H. Challenges and emergent solutions for LC-MS/MS based untargeted metabolomics in diseases [J]. *Mass Spectrometry Review*, 2018, 37(6): 772-792.
- [17] BINGOL K. Recent advances in targeted and untargeted metabolomics by NMR and MS/NMR methods[J]. *High-throughput*, 2018, 7(2):9.
- [18] LOOBY N, ROSZKOWSKA A, REYES-GARCÉS N, et al. Serum metabolic fingerprinting of psoriasis and psoriatic arthritis patients using solid-phase micro-extraction-liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry[J]. *Metabolomics*, 2021, 17(7):59.
- [19] AMBROŻEWICZ E, WÓJCIK P, WROŃSKI A, et al. Pathophysiological alterations of redox signaling and endocannabinoid system in granulocytes and plasma of psoriatic patients[J]. *Cells*, 2018, 7(10):159-176.
- [20] MYSLIWIEC H, HARASIM-SYMBOR E, BARAN A N, et al. Abnormal serum fatty acid profile in psoriatic arthritis[J]. *Archives of Medical Science*, 2019, 15(6): 1407-1414.
- [21] KISHIKAWA T, ARASE N, TSUJI S, et al. Large-scale plasma-metabolome analysis identifies potential biomarkers of psoriasis and its clinical subtypes[J]. *Journal of Dermatological Science*, 2021, 102(2):78-84.
- [22] ARMSTRONG A W, WU J L, JOHNSON M A, et al. Metabolomics in psoriatic disease: pilot study reveals metabolite differences in psoriasis and psoriatic arthritis [J]. *F1000 Research*, 2014, 3:248.
- [23] ALONSO A, JULIÀ A, VINAIXA M, et al. Urine metabolome profiling of immune-mediated inflammatory diseases[J]. *BMC Medicine*, 2016, 14(1):133.
- [24] 王楠, 罗静. 基于粪便代谢组学探寻银屑病关节炎的潜在生物标志物[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2022, 16(6):653-654.
- [25] SOUTO-CARNEIRO M, TÓTH L, BEHNISCH R, et al. Differences in the serum metabolome and lipidome identify potential biomarkers for seronegative rheumatoid arthritis versus psoriatic arthritis[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2020, 79(4):499-506.
- [26] MADSEN R K, LUNDSTEDT T, GABRIELSSON J, et al. Diagnostic properties of metabolic perturbations in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2011, 13(1):19.
- [27] SAVVATEEVA E, SMOLDOVSKAYA O, FEYZKHA-NOVA G, et al. Multiple biomarker approach for the diagnosis and therapy of rheumatoid arthritis[J]. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2021, 58(2): 17-28.
- [28] CURTIS J R, XIE F, CROWSON C S et al. Derivation and internal validation of a multi-biomarker-based cardiovascular disease risk prediction score for rheumatoid arthritis patients[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2020, 22(1):282.

- [29] EDER L, POLACHEK A, ROSEN C F, et al. The development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis is preceded by a period of nonspecific musculoskeletal symptoms: a prospective cohort study[J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2017, 69(3):622-629.
- [30] KUMTHEKAR A, OGDIE A. Obesity and psoriatic arthritis: a narrative review[J]. *Rheumatology and Therapy*, 2020, 7(3):447-456.
- [31] EDER L, CHANDRAN V, COOK R, et al. The Risk of developing diabetes mellitus in patients with psoriatic arthritis: a cohort study[J]. *Journal of Rheumatology*, 2017, 44(3):286-291.
- [32] HAROON M, GALLAGHER P, HEFFERNAN E, et al. High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease[J]. *Journal of Rheumatology*, 2014, 41(7):1357-1365.
- [33] ORTOLAN A, LORENZIN M, TADIOTTO G, et al. Metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and liver stiffness in psoriatic arthritis and psoriasis patients [J]. *Clinical Rheumatology*, 2019, 38(10):2843-2850.
- [34] HOTAMISLIGIL G S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders[J]. *Nature*, 2017, 542 (7640):177-185.
- [35] PAINE A, BROOKES P S, BHATTACHARYA S, et al. Dysregulation of bile acids, lipids, and nucleotides in psoriatic arthritis revealed by unbiased profiling of serum metabolites[J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2023, 75(1): 53-63.
- [36] WÓJCIK P, BIERNACKI M, WRÓŃSKI A, et al. Altered lipid metabolism in blood mononuclear cells of psoriatic patients indicates differential changes in psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(17):4249.
- [37] GURKE R, BENDES A, BOWES J, et al. Omics and multi-omics analysis for the early identification and improved outcome of patients with psoriatic arthritis[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(10):2387.
- [38] CORAS R, KAVANAUGH A, BOYD T, et al. Choline metabolite, trimethylamine N-oxide (TMAO), is associated with inflammation in psoriatic arthritis[J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2019, 37(3): 481-484.
- [39] CORAS R, KAVANAUGH A, BOYD T, et al. Pro- and anti-inflammatory eicosanoids in psoriatic arthritis[J]. *Metabolomics*, 2019, 15(4):65.
- [40] KAPOOR S R, FILER A, FITZPATRICK M A, et al. Metabolic profiling predicts response to anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2013, 65(6):1448-1456.
- [41] FUENTEELSAZ-ROMERO S, CUERVO A, ESTRADA-CAPETILLO L, et al. GM-CSF expression and macrophage polarization in joints of undifferentiated arthritis patients evolving to rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 613975.

Research progress in metabolomics in psoriasis arthritis

SUN Xiaoyan¹, ZHOU Qiongyan¹, LI Lingzhi¹, XIN Ninghao², JIANG Xinyu³, MA Yizhao³,
ZHANG Jing¹, LIN Bingjiang¹, XU Suling¹

(1.The First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315010, China; 2.Ningbo Qianhu Hospital of Yinzhou, Ningbo 315121, China; 3.Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract: Metabolomics has been recently applied in clinical research, in order to identify the biomarkers for early diagnosis and treatment. Early diagnosis of psoriasis arthritis has been shown to significantly improve patient prognosis, along with the reduced risks of structural damage and functional disability. In order to understand the current application of metabolomics in psoriatic arthritis, the application of metabolomics in psoriatic arthritis was reviewed. The research progress of metabolomics in psoriatic arthritis was summarized from three aspects including disease diagnosis, disease progression, and treatment. In addition, the limitations of the application were pointed out. The review was aimed to provide a theoretical basis for better future related research.

Key words: psoriatic arthritis; metabolomics; diagnosis; disease progression; treatment

(责任编辑 章践立)