

外周血细胞因子水平与颈椎病病情严重程度的相关研究

张成亮, 刘加元, 刘守正(江苏省沭阳县人民医院骨科 223600)

【摘要】 目的 分析白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、人转化生长因子(TGF)- β 1、一氧化氮(NO)在颈椎病的表达及与病情严重程度的关系。方法 选择2009年2月至2013年3月江苏省沭阳县人民医院治疗的96例颈椎病患者,根据MRI结果将患者分为颈椎间盘退行性改变组(48例)和颈椎间盘突出组(48例),选取同期治疗的颈椎外伤患者48例为对照组。对3组患者IL-1、IL-10、IL-6、TNF- α 、TGF- β 1、NO在颈椎病的表达、与JOA评分关系和与膝跳反射之间的关系进行研究。结果 椎间盘突出组6项检测水平平均明显高于其他两组,差异有统计学意义($P < 0.05$);JOA评分重度患者的6项检测结果明显高于中度和轻度患者($P < 0.05$);膝跳反射亢进患者的6项检测明显高于膝跳反射正常患者($P < 0.05$)。结论 IL-1、IL-6、TNF- α 、TGF- β 1和NO可有效显示颈椎病的严重程度,值得在临床中推广使用。

【关键词】 颈椎病; 细胞因子; JOA评分; 膝跳反射

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.06.023 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)06-0776-02

Correlation between cytokines in peripheral blood and the severity of cervical spondylosis ZHANG Cheng-liang, LIU Jia-yuan, LIU Shou-zheng (Department of Orthopedic Surgery, People's Hospital of Shuyang, Shuyang, Jiangsu 223600, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the correlation between interleukin (IL)-1, IL-10, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α , transforming growth factor (TGF)- β 1, nitrogen monoxidum (NO) and the severity of cervical spondylosis. **Methods** A total of 96 patients with cervical spondylosis were enrolled and divided into intervertebral disc degeneration (IDD) group and prolapse of intervertebral disc (PID) group for 48 cases. Another 48 patients with external injury of cervical vertebra were enrolled as control group. Levels of IL-1, IL-10, IL-6, TNF- α , TGF- β 1 and NO were detected among the three groups, and their relationship with JOA scores and knee jerk reflex were observed. **Results** Levels of IL-1, IL-10, IL-6, TNF- α , TGF- β 1 and NO in PID group were higher than the IDD group and control group ($P < 0.05$). Levels of IL-1, IL-10, IL-6, TNF- α , TGF- β 1 and NO in patients with high JOA scores were higher than patients with medium or mild JOA scores ($P < 0.05$). Levels of IL-1, IL-10, IL-6, TNF- α , TGF- β 1 and NO in patients with hyperfunction of knee jerk reflex were higher than patients with normal knee jerk reflex ($P < 0.05$). **Conclusion**

IL-1, IL-10, IL-6, TNF- α , TGF- β 1 and NO might be closely correlated with severity of cervical spondylosis, which could be widely applied in clinic for the prognosis of patients with cervical spondylosis.

【Key words】 cervical spondylosis; cytokines; JOA scores; knee jerk reflex

颈椎病是临床常见的骨科疾病,该病常见于中老年人群^[1],随着现代生活节奏的加快、工作和生活方式的改变,该病在年轻人群呈现流行趋势^[2]。颈椎病轻者可出现不同程度的颈肩部疼痛,重者可造成瘫痪,严重影响患者的正常生活。近年来,细胞因子在颈椎病发病中的作用逐渐受到人们的重视,本文选取2009年2月至2013年3月本院进行治疗的颈椎病患者96例,观察白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子(TGF)- β 1、一氧化氮(NO)在颈椎病中的表达及其与病情严重程度的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2009年2月至2013年3月本院治疗的96例颈椎病患者,其中男64例,女32例,年龄42~76岁,平均年龄(57.18 \pm 5.27)岁,96例患者均符合脊髓型颈椎病的诊断标准^[3],其中膝跳反射亢进患者45例,排除严重肝肾功能不全,自身免疫性疾病、严重心脑血管系统疾病、其他骨科疾病和临床资料不全患者。根据MRI结果将患者分为颈椎间盘退行性改变组(48例)和颈椎间盘突出组(48例),选取同期在本院进行治疗的颈椎外伤患者48例为对照组。3组患者在年龄、性别和病情严重程度方面比较,差异无统计学意义($P >$

0.05),组间具有可比性。

1.2 方法 采用酶联免疫吸附实验检测3组患者的IL-1、IL-10、IL-6、TNF- α 、TGF- β 1和NO表达水平,细胞因子与JOA评分之间的关系和细胞因子与膝跳反射之间的关系进行观察,各细胞因子的酶联免疫试剂盒采用天津协和医药公司生产的产品,具体酶联免疫吸附实验方法参照杜伟等^[4]的方法。

1.3 JOA评分标准^[5] 轻度:13~16分,四肢存在一定程度的无力或不灵活,对生活造成一定的影响,但可以保证一般工作的进行;中度:9~12分,四肢存在一定程度的无力或不灵活,大小便有一定程度异常,生活能够自理;重度:5~8分,四肢虽然存在一定的运动功能,但生活基本无法自理,大小便出现失禁或者潴留;严重:0~4分,患者无生活自理能力,大小便失禁。

1.4 统计学处理 采用SPSS13.0软件对数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者各项细胞因子表达情况比较 颈椎间盘突出组的IL-1 β 、IL-10、IL-6、TNF- α 、TGF- β 1和NO水平均明显高于

其他两组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。椎间盘退行性改变组的细胞因子也明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组患者细胞因子表达与 JOA 评分的相关关系 JOA 评分重度的患者 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TGF- β 1 和 NO 明显高于中度和轻度患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 中度患者的

IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TGF- β 1 和 NO 明显高于轻度患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 3 组患者细胞因子表达与膝跳反射之间的关系 膝跳反射亢进患者的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TGF- β 1 和 NO 明显高于膝跳反射正常的患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 3 组患者细胞因子表达情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1 β (ng/L)	IL-6(pg/mL)	TNF- α (ng/mL)	TGF- β 1	NO(μ mol/L)
颈椎间盘退行性改变组	48	7.19 \pm 2.16 ^b	45.27 \pm 13.57 ^b	0.57 \pm 0.31 ^b	0.314 \pm 0.037 ^b	16.54 \pm 2.63 ^b
颈椎间盘突出组	48	9.57 \pm 2.67 ^a	57.18 \pm 11.95 ^a	0.74 \pm 0.26 ^a	0.593 \pm 0.058 ^a	19.25 \pm 2.16 ^a
对照组	48	5.41 \pm 2.52 ^b	26.36 \pm 12.39	0.37 \pm 0.29	0.085 \pm 0.014	12.94 \pm 2.87

注: 与其他两组比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组相比, ^b $P < 0.05$ 。

表 2 患者细胞因子表达水平与 JOA 评分的关系 ($\bar{x} \pm s$)

JOA 评分	n	IL-1 β (ng/L)	IL-6(pg/mL)	TNF- α (ng/mL)	TGF- β 1	NO(μ mol/L)
轻度	50	7.25 \pm 2.17	42.36 \pm 11.92	0.53 \pm 0.14	0.135 \pm 0.036	11.89 \pm 2.15
中度	49	8.74 \pm 2.29 ^b	49.94 \pm 12.79 ^b	0.66 \pm 0.19 ^b	0.247 \pm 0.052 ^b	14.93 \pm 2.71 ^b
重度	45	9.48 \pm 2.34 ^a	54.26 \pm 12.94 ^a	0.78 \pm 0.15 ^a	0.449 \pm 0.018 ^a	17.68 \pm 2.58 ^a

注: 与轻、中度患者相比, ^a $P < 0.05$; 与轻度患者相比, ^b $P < 0.05$ 。

表 3 患者细胞因子表达与膝跳反射的关系 ($\bar{x} \pm s$)

膝跳反射	n	IL-1 β (ng/L)	IL-6(pg/mL)	TNF- α (ng/mL)	TGF- β 1	NO(μ mol/L)
正常	75	7.23 \pm 2.15	43.27 \pm 12.43	0.55 \pm 0.13	0.143 \pm 0.039	12.07 \pm 2.13
亢进	69	9.02 \pm 2.32 ^a	52.38 \pm 11.27 ^a	0.77 \pm 0.14 ^a	0.394 \pm 0.015 ^a	17.23 \pm 2.47 ^a

注: 与膝跳反射正常患者相比, ^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

IL-1 β 是由活化单核巨噬细胞产生的细胞免疫调节因子, 与 IL-1 α 同属 IL-1 家族, IL-1 β 有较强烈的致炎作用, 在炎症的发生、发展中起关键作用。孙玉娥等^[6]报道, 在小鼠脊髓中的 IL-1 β 可以通过活化胶质细胞, 刺激细胞增殖, 致使小鼠出现骨癌痛。在骨关节炎患者中发现单核细胞与滑膜细胞均能够产生 IL-1 β , 并且 IL-1 β 水平的增高与软骨损伤呈现正相关关系^[7]。在本研究中发现, IL-1 β 在颈椎间盘突出组中的表达水平明显高于颈椎间盘退行性改变组和对照组 ($P < 0.05$), 说明颈椎病病情越严重, IL-1 β 的表达水平越高, IL-1 β 在促进颈椎病炎症, 退行性改变和椎间盘突出中起着一定作用。IL-6 是一种多源性细胞因子, 可以通过调节免疫细胞参与炎症反应, 促进细胞生长, 同时促进破骨细胞生成, 在骨代谢中发挥一定作用。张文芽等^[8]在大鼠中发现, IL-6 可以通过破坏大鼠的颈部静力平衡系统对椎间盘造成破坏。王靖等^[9]发现在家兔中 IL-6 参与了椎间盘的退变。在本研究中发现 IL-6 与 IL-1 β 一样, 在颈椎间盘突出组中的表达水平明显高于颈椎间盘退行性改变组和对照组 ($P < 0.05$), 说明 IL-6 也是颈椎病发病的促进因子。TNF- α 是一种在单核巨噬细胞中生成的参与多种疾病发生、发展的细胞因子, 在椎间盘组织中可以少量分泌 TNF- α 。叶树楠等^[10]通过对家兔椎间盘注射 TNF- α 发现, 家兔正常髓核组织出现了不同程度的退变, 细胞失去正常形态与排列, 推测 TNF- α 与椎间盘的退变存在相关关系。在本研究中, 发现 TNF- α 在颈椎间盘突出组中呈现高表达, 明显高于其他两组, 说明 TNF- α 是颈椎病的促进因子。TGF- β 是一种具有多种生物学效应的生长因子, 在细胞分化、增殖等方面具有十分重要的调节作用, 在人体血小板和骨组织中表达较高。目

前 TGF- β 在颈椎病发病中扮演的角色还不确切, 原野等^[11]发现在颈椎病组中 TGF- β 1 明显高于正常组, 而田峰等^[12]发现颈椎病组的 TGF- β 1 明显低于正常组, 并且认为 TGF- β 1 是一种保护性因素。在本研究中发现, TGF- β 1 在椎间盘突出组中的表达水平明显高于退行性改变组和对照组 ($P < 0.05$), 与原野等^[11]的研究一致, 这可能与 TGF- β 1 促进 I 型和 III 型胶原增生, 造成整个椎间盘纤维化有关。

为了进一步验证细胞因子在脊髓型颈椎病发病中的作用, 本研究分析了各细胞因子在 JOA 评分轻、中、重度患者中的表达情况, 从而分析各细胞因子在脊髓型颈椎病患者神经功能损伤中扮演的角色。周思启等^[13]的研究中发现, IL-6 和 TNF- α 在 JOA 评分重度患者中明显高于轻度 JOA 评分患者。杜伟等^[4]发现 JOA 重度评分患者的 IL-1 α 、IL-6、TNF- α 明显高于轻度 JOA 评分患者。在本研究中发现, IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TGF- β 1 和 NO 在重度 JOA 评分患者中明显高于轻度 JOA 评分患者, 说明 JOA 评分越重, IL-1、IL-6、TNF- α 、TGF- β 1 和 NO 表达越高, 从而推断 IL-1、IL-6、TNF- α 、TGF- β 1 和 NO 在脊髓型颈椎病患者的神经功能损伤中起着极为重要的作用。

在脊髓型颈椎病患者中, 椎间盘对脊髓造成压迫, 损伤脊髓的锥体束, 并阻碍脊髓的正常血液供应, 脊髓前角内的 γ 运动神经元突触前抑制作用消失, 脊髓前角的兴奋性增加, 出现膝跳反射亢进。胡令东等^[14]发现在颈椎病自我评分越高的患者中, 膝跳反射程度越高。在本研究中发现, 膝跳反射亢进患者中的 IL-1、IL-6、TNF- α 、TGF- β 1 和 NO 明显高于膝跳反射正常患者, 说明 IL-1、IL-6、TNF- α 、TGF- β 1 和 NO 参与了神经功能损伤, 这可能与细胞因子的增多, 造成炎(下转第 779 页)

此,有可能增加相应系统疾病的患病率和患者的猝死率^[2]。已有研究显示,第二代抗精神病药物齐拉西酮、氯氮平可以引起 Q-T 间期延长等一系列心电图检查结果的变化,但具体的作用机制尚未完全阐明^[3]。本研究结果显示,服用齐拉西酮可导致精神分裂症患者血清心肌酶水平发生改变,且多发生在服药后 1~4 周,至 8 周末时,心肌酶的水平异常逐渐减少,与文献报道基本相同^[4]。然而,随着服药时间的延长,患者心肌酶水平再次出现异常上升,这在国内类似报道较少,可能与患者长期随访调查较为困难有关。笔者在研究过程中发现,部分患者心肌酶水平上升程度和齐拉西酮用药剂量的大小并无相关性,即使用药量小幅度小增加,即可引起患者的不适感,并导致心肌酶水平升高和心电图检查结果的异常。此种现象可能与文献报道的抗精神病药物可引起患者心肌组织的自主神经异常活动有关^[5]。

齐拉西酮和其他非典型抗精神病药物一样,属于多巴胺和 5-羟色胺联合阻断剂,能阻断多巴胺受体和发挥抗胆碱能作用,长时间使用易引起心血管神经末梢突触前膜多巴胺受体的负反馈减弱,去甲肾上腺素释放增加,进而导致冠状动脉收缩、心肌缺血坏死和心肌酶水平异常增高。Ruschena 等^[6]对 1 102 例猝死者的尸检报告进行了调查,结果发现精神病患者的猝死率高于健康者,且多数患者死于心肌缺血。尤需指出的是,精神分裂症患者的疼痛感阈值较健康者高。有研究显示,仅有 18% 的精神病患者在心肌梗死发作时有可描述的疼痛感,而 90% 的普通人群在心肌梗死发作时存在疼痛感^[7-10]。因此,接受抗精神病药物治疗的患者,应对心血管系统相关指标进行密切监测,以保证临床用药的安全性。

参考文献

[1] Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical antipsy-

chotic drugs and the risk of sudden cardiac death[J]. N Engl J Med, 2009, 360(3): 225-235.

[2] 金梅,余海鹰. 非典型抗精神病药对心血管和代谢的影响[J]. 国外医学精神病学分册, 2004, 31(1): 13-15.

[3] 江开达. 精神药理学[M]. 北京: 人民卫生社, 2007: 320-345.

[4] 任明芬,何艳,杨培灵,等. 抗精神病药物对精神分裂症患者心肌酶和心电图的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007, 33(3): 185-186.

[5] Koponen H, Alariisinen A, Saafi K, et al. Schizophrenia and sudden cardiac death: a review[J]. Nord J Psychiatry, 2008, 62(5): 342-345.

[6] Ruschena D, Mullen PE, Burgess P, et al. Sudden death in psychiatric patients[J]. Br J Psychiatry, 1998, 36(172): 331-336.

[7] Davidson M. Risk of cardiovascular disease and sudden death in schizophrenia[J]. J Clin Psychiatry, 2002, 63(suppl9): 5-11.

[8] 贾方增,陈统献,张为民,等. 奥氮平或氯丙嗪治疗首发精神分裂症患者血清心肌酶谱比较[J]. 上海精神医学, 2009, 21(3): 147.

[9] 邓文,徐彩霞,王建国,等. 不同第二代抗精神病药物对精神分裂症患者心率变异性影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(11): 680-682.

[10] 张啸飞,胡大一,丁荣晶,等. 中国心脑血管疾病死亡现状及流行趋势[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(3): 179-181.

(收稿日期: 2013-10-14 修回日期: 2013-11-22)

(上接第 777 页)

性反应加剧,促使基质增生,压迫脊髓有关。

综上所述,IL-1、IL-6、TNF- α 、TGF- β 1 和 NO 与颈椎病的严重程度相关,且 IL-1、IL-6、TNF- α 、TGF- β 1 和 NO 表达越高,颈椎病越严重,临床中可重点监测以上 6 种细胞因子,对准确评定颈椎病患者病情有一定作用。

参考文献

[1] 章仁杰,申才良,张秀军,等. 脊髓型颈椎病患病特征的流行病学调查[J]. 安徽医科大学学报, 2011, 46(9): 973-976.

[2] 姜淑云,严隽陶,房敏,等. 颈椎病患者康复疗效评价研究[J]. 中国康复医学杂志, 2009, 24(5): 433-435.

[3] 严冬雪,肖增明,沈翀,等. 颈椎间盘置换治疗脊髓型颈椎病的疗效观察[J]. 中国修复重建外科杂志, 2012, 26(9): 1058-1061.

[4] 杜伟,申勇,李宝俊,等. 细胞因子 IL-1a、IL-6、TNF-a、MMP3 与颈椎间盘退变机制的相关性研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2012, 20(3): 259-262.

[5] 程真,王林峰,申勇,等. 颈椎曲度及椎间高度变化对颈后路减压术后疗效的影响[J]. 中华骨科杂志, 2012, 32(4): 304-308.

[6] 孙玉娥,申文,唐元章,等. 脊髓 IL-1 β 和 TNF-a 在胶质细胞活化诱发小鼠骨癌瘤中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2010, 30(4): 433-436.

[7] 赵丽珂,黄慈波. 白介素 1 β 在骨关节炎中作用机制的研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2010, 29(12): 1042-1044.

[8] 张文芽,陈惠德,唐森. 核因子 κ B、白介素-6 在动静力失衡性大鼠退变颈椎间盘中的表达[J]. 中国运动医学杂志, 2011, 30(2): 158-161.

[9] 王靖,唐天骊,滕红林,等. FasL 在家兔退变髓核组织中的表达及其与白介素-6 和肿瘤坏死因子- α 的相关性[J]. 中华实验外科杂志, 2010, 27(1): 114-115.

[10] 叶树楠,王晶,杨述华,等. 外源性肿瘤坏死因子. 1 诱发兔椎间盘退变中 β -catenin 蛋白的表达及意义[J]. 中华实验外科杂志, 2010, 27(9): 1323-1325.

[11] 原野,赵静,曹素辉. TGF- β 1、CTGF 在脊髓型颈椎病椎间盘退变组织中的表达及意义[J]. 江苏医药, 2011, 37(17): 2017-2019.

[12] 田峰,崔学生,张帅,等. 转化生长因子 β 1 及白介素-1 β 对终板软骨细胞的作用[J]. 重庆医学, 2012, 41(1): 36-37.

[13] 周思启,陈惠德,汤健,等. 脊髓型颈椎病患者椎间盘白介素 6 和肿瘤坏死因子 α 水平与日本骨科学会颈髓功能评分的相关性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(6): 1035-1037.

[14] 胡令东,聂玉红. 膝反射强度与自我评分在脊髓型颈椎病手术预后中的应用[J]. 中国矫形外科杂志, 2012, 20(11): 1047-1048.

(收稿日期: 2013-08-17 修回日期: 2013-11-03)