

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 13. 006

瘦素、IL-6、IL-17、IL-23 在强直性脊柱炎患者中的表达及意义*

张 征¹,常 显²,朱 宁³,许鸣华¹,魏凤菊⁴,尚丽娜^{5△}

(1. 河北大学附属医院风湿免疫科,河北保定 071000;2. 河北大学附属医院影像科,河北保定 071000;
3. 河北省保定市第一中心医院心内 1 科 071000;4. 河北大学附属医院中医科,河北保定 071000;
5. 河北大学附属医院功能科,河北保定 071000)

摘 要:目的 探讨强直性脊柱炎(AS)患者血清瘦素(LP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-23(IL-23)的临床意义。方法 选取 AS 患者 40 例(观察组),根据 Bath AS 活动指数(BASDAI)评分将患者分为 BASDAI≤4 分组(稳定期组),BASDAI>4 分组(活动期组);根据不同骶髂关节 CT 分级将患者分为 I 级组、II 级组、≥III 级组;根据 HLA-B27 结果将患者分为 HLA-B27 阳性组、HLA-B27 阴性组;另选取同期体检的健康者 40 例作为对照组。检测各组研究对象外周血中 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平,以及红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)水平,并进一步分析各组血清 LP、IL-6、IL-17、IL-23 与 AS 疾病活动性 BASDAI、血清免疫学指标的相关性。结果 观察组血清 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),活动期 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平与稳定期比较亦增高($P<0.05$);骶髂关节 CT I、II 级组患者血清 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平高于对照组($P<0.05$),≥III 级组患者与对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$),I、II 级组患者与≥III 级组患者比较差异有统计学意义($P<0.05$);HLA-B27 阳性组与阴性组比较血清 LP、IL-6、IL-17、IL-23 差异无统计学意义($P>0.05$);AS 患者血清 LP、IL-6、IL-17、IL-23 与 ESR、CRP、BASDAI 间各自为正相关关系。结论 AS 患者外周血中 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平显著上升,且与疾病活动性呈正相关。

关键词:强直性脊柱炎; 瘦素; 白细胞介素-6; 白细胞介素-17; 白细胞介素-23

中图法分类号:R593. 23;R446 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2018)13-1885-04

Expression and its clinical significance of serum Leptin, IL-6, IL-17
and IL-23 in patients with ankylosing spondylitis*

ZHANG Zheng¹,CHANG Xian²,ZHU Ning³,XU Minghua¹,WEI Fengju⁴,SHANG Lina^{5△}

(1. Department of Rheumatology, the Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China; 2. Imaging Department, the Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China; 3. the First Department of Cardiology, Baoding First Center Hospital, Baoding, Hebei 071000, China; 4. Traditional Chinese Medicine Department, the Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China; 5. Functional Department, the Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of leptin, LP, IL-6, IL-17 and IL-23 in patients with ankylosing spondylitis (AS). **Methods** Forty patients with AS were selected and divided into different groups with 3 different ways. They were divided into Bath AS disease activity index (BASDAI) ≤4 scores (stable) group and BASDAI > 4 scores (active) group; They were divided into 4 groups- I, II, ≥III with the CT result of sacroiliac joint. They were divided into positive and negative group with HLA-B27. Another forty healthy persons were included as control group. And then test the serum levels of LP, IL-6, IL-17, IL-23 and ESR, CRP in all the subjects, and the values were tested and compared between different groups. In addition, the relationship between various parameters, serum immune index and those with BASDAI were further analyzed. **Results** The serum levels of LP, IL-6, IL-17, IL-23 of observation group patients were higher than normal control group ($P<0.05$). The difference between them has statistical significance ($P<0.05$). The serum levels in active were higher than those in the stable group ($P<0.05$). According to the CT result of sacroiliac joint, the serum levels of LP, IL-6, IL-17, IL-23 of patients with level I and level II were higher than normal

* 基金项目:河北省保定市科学技术研究与发展指导计划资助项目(17ZF271)。
作者简介:张征,女,主治医师,主要从事风湿免疫疾病的诊治。 △ 通信作者,E-mail:shanglina83@163.com。

control group ($P < 0.05$). The difference of serum levels of LP, IL-6, IL-17, IL-23 of patients between $\geq$ III level patients and normal control group has no statistical significance ($P > 0.05$). The difference between patients with level I, level II group and $\geq$ III level group has statistical significance ($P < 0.05$). The levels of LP, IL-6, IL-17, IL-23 had no statistical significance between HLA-27 positive group and negative group ($P > 0.05$). There was a positive correlation between LP, IL-6, IL-17, IL-23 and ESR, CRP, BASDAI.

Conclusion The serum levels of LP, IL-6, IL-17, IL-23 in AS patients were significantly higher than healthy persons. And have positive relationship with disease activity indicators.

Key words: ankylosing spondylitis; leptin; interleukin-6; interleukin-17; interleukin-23

强直性脊柱炎(AS)名称源于希腊词根“ankylos”和“spondylos”,前者意为弯曲(现已演变为融合或粘连的意思),后者为脊柱,故称之为 AS。AS 是一种原因不明的、以中轴关节慢性炎症为主的全身性疾病,具有明显的家族聚集性,致残率高。其特征性病理变化是肌腱、韧带、骨附着点病变,并且可有关节外表现,如眼葡萄膜炎、主动脉根部损伤及心脏传导阻滞等。多种细胞因子参与炎症过程,瘦素(LP)是一种由肥胖基因编码的分泌型蛋白质,是细胞因子中的一员,具有免疫调节作用^[1]。白细胞介素-6(IL-6)为单核巨噬细胞、内皮细胞产生的炎症细胞因子,能诱导 B 细胞增殖、分化、分泌自身抗体,诱导急性蛋白产生,调节免疫反应。白细胞介素-17(IL-17)/白细胞介素-23(IL-23)轴是重要的免疫通路,以上细胞因子均与 AS 关联密切。本文通过检测 AS 患者 LP、IL-6、IL-17、IL-23 的水平,分析其与 AS 疾病活动性、血清免疫学指标的相关性,探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 12 月河北大学附属医院风湿免疫科门诊及住院治疗的 AS 患者 40 例作为观察组,其中男 35 例、女 5 例,年龄 19~43 岁、平均(29.65±7.53)岁。纳入标准:所有患者均符合 1984 年修订的 AS 纽约分类标准^[2]。依据就诊前 1 周患者疲劳(A)、中轴关节痛(B)、外周关节痛(C)、局限性压痛(D)、晨僵时间(E)、晨僵程度(F),每项 10 分,按公式 $0.2[A+B+C+D+0.5(E+F)]$ 计算 Bath AS 活动指数(BASDAI)评分^[3]。按照评分分组, BASDAI ≤ 4 分(稳定期组)10 例,其中男 8 例、女 2 例,年龄 20~43 岁、平均(29.98±7.36)岁; BASDAI > 4 分(活动期组)30 例,其中男 25 例、女 5 例,年龄 19~42 岁、平均(28.86±7.47)岁。40 例 AS 患者中按骶髂关节 CT 分级: I 级组 10 例, II 级组 21 例, $\geq$ III 级组 9 例;按 HLA-B27 分为阳性组 35 例,阴性组 5 例。排除标准: (1)合并炎症肠病、银屑病、活动性前葡萄膜炎、多发性硬化疾病等患者; (2)有重要脏器如心、肺、肝、肾及血液、内分泌系统病变者; (3)曾接受过抗肿瘤坏死因子抗体或抗体-受体融合蛋白治疗者; (4)现症感染期患者; (5)妊娠患者; (6)合并精神系统疾病者。将同期体检的健康者 40 例作为对照

组,男 34 例、女 6 例,年龄 19~44 岁、平均(29.78±7.96)岁。观察组及对照组性别、年龄等临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经河北大学附属医院伦理委员会同意,接受调查者均在知情同意书上签字。

1.2 试剂与仪器 LP 试剂盒(上海康朗生物科技有限公司), IL-6 试剂盒(上海酶联生物科技有限公司), IL-17 试剂盒(武汉默沙克生物科技有限公司), IL-23 试剂盒(武汉默沙克生物科技有限公司)。Beckman AU5800 及原装试剂,流式细胞仪(BD 公司 FACS-Calibur 型流式细胞仪)。

1.3 方法 所有研究对象均取清晨空腹静脉血 5 mL 应用酶联免疫吸附试验(ELISA)分别检测观察组和对照组血清中 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平。应用魏氏法(Westergren's 法)检测红细胞沉降率(ESR),应用 Beckman AU5800 及原装试剂检测 C 反应蛋白(CRP)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理。计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组比较采用 Mann-Whitney U 检验;相关性分析采用 Spearman 相关分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情活动度 AS 患者血清 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平比较 活动期组和稳定期组患者血清 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平与对照组比较均升高($P < 0.05$),活动期组与稳定期组比较亦增高($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同骶髂关节 CT 分级 AS 患者血清 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平比较 I、II 级组患者血清 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平高于对照组($P < 0.05$), $\geq$ III 级组患者与对照组相比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。I、II 级组患者与 $\geq$ III 级组患者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 HLA-B27 阴性组、阳性组患者血清 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平比较 HLA-B27 阳性组、阴性组患者血清 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平均高于对照组($P < 0.05$)。但 HLA-B27 阳性组与阴性组患者血清 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 AS 患者 ESR、CRP、BASDAI 与血清 LP、IL-6、 IL-17、IL-23 与 ESR、CRP、BASDAI 间各自为正相关 IL-17、IL-23 水平的相关性 AS 患者血清 LP、IL-6、 关系。见表 4。

表 1 不同病情活动度 AS 患者 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	LP(ng/mL)	IL-6(ng/mL)	IL-17(pg/L)	IL-23(pg/L)
观察组	40	7.63(6.92,7.85)*	154.42(115.54,204.21)*	26.81(24.40,32.98)*	380.46(315.06,501.63)*
稳定期组	10	6.07(5.47,6.32)*△	124.81(101.42,159.52)*△	13.11(10.63,16.88)*△	228.43(192.15,276.93)*△
活动期组	30	8.45(8.13,9.13)*	182.33(14.28,245.35)*	40.10(35.25,48.30)*	594.04(519.84,701.19)*
对照组	40	3.37(3.16,3.87)	26.81(15.94,42.75)	8.43(7.22,10.13)	177.85(157.53,224.34)

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与活动期组比较,△ $P<0.05$

表 2 不同骶髂关节 CT 分级 AS 患者 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	LP(ng/mL)	IL-6(ng/mL)	IL-17(pg/L)	IL-23(pg/L)
观察组	40	7.53(7.29,8.13)	154.32(114.53,207.11)	27.06(24.30,33.95)	378.35(319.07,498.63)
Ⅰ级组	10	8.18(7.81,8.85)*#	181.41(141.09,243.93)*#	39.46(35.29,47.82)*#	589.73(525.24,689.26)*#
Ⅱ级组	21	8.59(8.17,9.24)*#	184.42(142.16,235.47)*#	40.78(36.65,49.71)*#	595.33(525.70,702.95)*#
≥Ⅲ级组	9	6.08(5.88,6.31)	124.32(98.39,163.27)	13.85(11.45,16.52)	225.35(194.73,285.97)
对照组	40	3.43(2.81,4.05)	26.85(15.24,41.07)	8.53(7.22,10.03)	176.95(158.54,243.34)

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与≥Ⅲ级组比较,# $P<0.05$

表 3 HLA-B27 阳性或阴性 AS 患者 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	LP(ng/mL)	IL-6(ng/mL)	IL-17(pg/L)	IL-23(pg/L)
HLA-B27 阴性组	5	7.59(6.91,8.42)*△	154.32(118.33,212.46)*△	25.83(24.69,32.91)*△	369.45(303.26,466.19)*△
HLA-B27 阳性组	35	7.63(7.17,8.24)*	150.65(114.71,201.60)*	28.48(25.21,35.64)*	381.06(316.95,464.05)*
对照组	40	3.41(2.89,4.25)	25.94(15.86,,42.05)	8.24(7.23,11.23)	177.91(157.54,219.34)

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 HLA-B27 阳性组比较,△ $P>0.05$

表 4 AS 患者血清 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平与 ESR、CRP、BASDAI 的相关性

项目	BASDAI	ESR	CRP	IL-6	IL-17	IL-23
LP	$r=0.622,P=0.003$	$r=0.723,P=0.000$	$r=0.774,P=0.001$	$r=0.732,P=0.003$	$r=0.703,P=0.004$	$r=0.696,P=0.007$
IL-6	$r=0.664,P=0.005$	$r=0.739,P=0.000$	$r=0.737,P=0.000$	—	$r=0.765,P=0.004$	
IL-17	$r=0.696,P=0.000$	$r=0.758,P=0.000$	$r=0.784,P=0.000$		—	$r=0.867,P=0.008$
IL-23	$r=0.668,P=0.001$	$r=0.736,P=0.000$	$r=0.778,P=0.000$	$r=0.779,P=0.005$		—

注:—表示无数据

3 讨 论

AS 是一种临床常见的中轴关节受累为主的全身性慢性炎性疾病,病变主要累及骶髂关节。其病因不明,起病隐匿,AS 多发于 10~40 岁男性,且有家族遗传倾向,90% 的患者 HLA-B27 阳性,其发展过程中典型的病理改变是炎症、骨破坏和新骨形成。后期可出现椎体方形变、韧带钙化、脊柱“竹节样”变等,引起纤维性或骨性强直,病情不可逆转,致残率高,患者丧失劳动能力,给家庭和社会带来沉重负担^[4]。细胞因子是关节炎症的重要介质,而炎症是 AS 的早期阶段,是导致 AS 残疾的重要环节,控制炎症是延缓疾病进展的关键^[5]。

AS 的发生、发展与患者体内免疫功能失衡有关,有研究显示细胞因子网络调节异常是 AS 病理机制的重要特征。LP 是一种脂肪源性细胞因子样蛋白多肽,其结构与很多细胞因子如 IL-6、IL-11 等相似,提

示 LP 是细胞因子中的一员,其生物学效应广泛而复杂,它具有对免疫系统及炎性疾病的调节作用,能够诱导单核细胞和 T 淋巴细胞活化,并加强 IL-6 等促炎细胞因子的释放。IL-6 为单核巨噬细胞、内皮细胞产生的炎性因子,能诱导 B 细胞增殖、分化、分泌自身抗体,诱导急性时相反应蛋白产生,与其他细胞因子一起调节细胞因子网络,并能够启动 Th17 细胞分化,抑制 iTreg 细胞分化。有研究提出 LP 与 IL-6 之间有较紧密的联系^[6]。另一项研究也提示 LP 与 IL-6 和 BASDAI 相关,提示 LP 可能参与 AS 的炎性反应过程^[7]。有研究也表明 AS 患者血清 LP、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)和 IL-6 水平均有明显增高,且与疾病活动度有密切相关^[8]。

IL-17/IL-23 轴是 AS 发病过程中重要的免疫通路^[9]。IL-17 主要由 Th17 细胞分泌,是一种独立效应的 T 细胞亚群,在 AS 患者的免疫调节和免疫病理中

均有十分重要的作用。它能够激活巨噬细胞、树突状细胞等多种免疫细胞产生如 IL-6、TNF- α 、趋化因子及基质金属蛋白酶等大量致炎因子,引起并加重炎症细胞浸润和组织损伤。有研究显示,AS 患者外周血和椎小关节中 IL-17 水平显著增高^[10]。另有研究显示,IL-17 能诱导 RANKL 的表达,导致骨质破坏^[11-12],并在软骨下骨炎发病中起到重要作用^[13]。IL-23 是一种二聚体结构的致炎因子,主要由巨噬细胞和树突状细胞分泌,可直接作用于破骨细胞,刺激破骨细胞的分化及活化,上调破骨细胞数量及活性,刺激 CD4⁺T 细胞转化为 Th17 细胞,并对 Th17 细胞的功能维持有重要作用,使 Th17 细胞产生强效致炎因子 IL-17。

本研究结果显示,AS 患者外周血 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平高于对照组($P < 0.05$),且活动期组患者明显高于稳定期组患者,提示 LP、IL-6、IL-17、IL-23 在 AS 患者中高表达,且与病情活动相关,与张海龙等^[14]研究结果一致。AS 骶髂关节 CT $\geq$ Ⅲ级组患者血清中 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),可能与病变后期关节部位纤维化、钙化,机体对炎症部位的免疫反应减弱有关。本研究显示 HLA-27 阳性组 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平与 HLA-27 阴性组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),推测可能与 HLA-B27 并不代表病情活动性有关。CRP 和 ESR 已成为公认的 AS 炎症指标,本研究中,观察组 CRP、ESR 较对照组明显增高,且与 LP、IL-6、IL-17、IL-23 呈正相关,进一步表明这些指标和病情活动度有关。AS 作为青中年男性的主要致残性疾病,危害性大,只有早期诊断、密切监测、积极治疗才能更好地控制疾病,减少致残,推测上述指标可作为监测 AS 病情活动的标志物,可能为 AS 的治疗开辟新的思路和途径。

参考文献

- [1] 李国青,刘丹,夏忠彬,等.瘦素与强直性脊柱炎骨质疏松的相关性[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(23):3511-3515.
- [2] VAN DER LINDEN S,VALKENBURG H A,CATS A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondyli-

tis. A proposal for modification of the New York criteria [J]. Arthritis Rheum,1984,27(4):361-368.

- [3] MACHADO P,LANDEWÉ R,LIE E,et al. Ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS):defining cut-off values for disease activity states and improvement scores[J]. Ann Rheum Dis,2011,70(1):47-53.
- [4] 王景丰,田德润,王植.198 例强直性脊柱炎临床特点分析[J].天津医科大学学报,2012,18(2):251-253.
- [5] 范晓云,沈南,王元.IL-23R 基因在强直性脊柱炎患者外周血中的表达研究[J].安徽医学,2009,30(7):804-806.
- [6] 李振喜,游玉权,谢永华.强直性脊柱炎患者外周血中瘦素的表达及相关性分析[J].安徽卫生职业技术学院学报,2017,16(1):109-110.
- [7] 杨春花,黄烽.强直性脊柱炎免疫遗传学和发病机制研究进展[J].现代免疫学,2007,27(4):265-269.
- [8] 刘恩才,冯银霞.瘦素与强直性脊柱炎患者 Th17 和 Th1 细胞平衡及炎症因子的关系[J].医学综述,2017,23(1):187-189.
- [9] 陈超,李建军.IL-23/IL-17 轴在强直性脊柱炎发病中的作用及治疗意义研究进展[J].天津医药,2015,43(10):1213-1216.
- [10] 蔡慧颜,钟华.强直性脊柱炎患者外周血 TNF- α 、IL-17、IL-23 的表达[J].现代诊断与治疗,2016,27(18):3340-3342.
- [11] KOTAKE S,YAGO T,KAWAMOTO M,et al. Role of osteoclasts and interleukin-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis:crucial human osteoclastology[J].J Bone Miner Metab,2012,30(2):125-135.
- [12] 杜珊珊,陈慧,陶慧,等.降钙素对高原强直性脊柱炎继发骨质疏松患者血清 MMP-9、CD36、IL-17 的影响探讨[J].西北国防医学杂志,2016,37(6):360-363.
- [13] PREVOSTO C,GOODALL J C,HILL GASTON J S. Cytokine secretion by pathogen recognition receptor-stimulated dendritic cells in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis [J]. J Rheumatol,2012,39(10):1918-1928.
- [14] 张海龙,张俊英,晋学英,等. Th17 细胞、调节性 T 细胞、Th1 细胞平衡失调与 AS 病情活动度的关系[J].医学综述,2014,20(24):4545-4546.

(收稿日期:2018-01-12 修回日期:2018-05-02)

(上接第 1884 页)

- 清学筛查鼻咽癌高、中危人群的随访研究[J].中华预防医学杂志,2015,49(1):26-30.
- [7] OU C L,SUN Z Q,ZHANG H,et al. SPLUNC1 reduces the inflammatory response of nasopharyngeal carcinoma cells infected with the EB virus by inhibiting the TLR9/NF-kappa B pathway[J]. Oncol Rep,2015,33(6):2779-2788.
- [8] 张启飞,张晓琨,林光华,等.进行 EB 病毒抗体检测在诊断鼻咽癌方面的临床价值分析[J].当代医药论丛,2015,

13(20):57-59.

- [9] 罗耀凌,陈浩,彭颂国,等.联合检测 EB 病毒不同抗体及 EB 病毒 DNA 在鼻咽癌血清学诊断中的价值[J].中华医学杂志,2013,93(44):3516-3519.
- [10] 李璐,王建红,黄辉,等. EB 病毒 miR-BART4 * 和 miR-BART18-3p 在鼻咽癌中的表达及意义[J].安徽医科大学学报,2015,50(9):1267-1270.

(收稿日期:2017-12-20 修回日期:2018-04-26)