

• 临床检验研究论著 •

骨关节炎患者血浆 IL-18、IL-21 水平变化及意义^{*}

陈琼¹, 赵明才^{1,2}, 林芳¹, 张国元¹, 廖涛^{1△}, 蒋红²

(川北医学院附属医院:1. 检验科;2. 风湿免疫研究所, 四川南充 637000)

摘要:目的 探讨骨关节炎(OA)患者血浆中 IL-18、IL-21 的表达及其临床意义。方法 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 OA 患者组(35 例)、类风湿关节炎(RA)患者组(48 例)和股骨头骨折患者组(23 例)血浆中 IL-18 和 IL-21 水平。对各组患者的年龄、体质量指数(BMI)、白细胞计数(WBC)、红细胞沉降率(ESR)进行测定。结果 RA 组 WBC 较 OA 和骨折组低($P < 0.05$); RA 组 ESR 较 OA 和骨折组高($P < 0.05$); IL-18 在 RA 组高于 OA 组, OA 组高于骨折组, 且差异均具有统计学意义($P < 0.05$); IL-21 在 RA 组高于 OA 组和骨折组($P < 0.05$)。IL-21 与 ESR 变化呈正相关($r = 0.35, P < 0.05$), IL-21 与 IL-18 变化呈正相关($r = 0.34, P < 0.05$)。结论 促炎细胞因子 IL-18 和 IL-21 在 OA 中表达增加, 可能参与 OA 的发生和发展, 可望成为治疗 OA 新途径。

关键词:骨关节炎; 白细胞介素-18; 白细胞介素-21; 酶联免疫吸附测定**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2013.06.001**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2013)06-0641-02

The level changes of IL-18 and IL-21 in patients with osteoarthritis and their significance^{*}

Chen Qiong¹, Zhao Mingcai^{1,2}, Lin Fang¹, Zhang Guoyuan¹, Liao Tao^{1△}, Jiang Hong²

(1. Department of Clinical laboratory; 2. Institute of Rheumatology and Immunology,

Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of IL-18 and IL-21 in patients with Osteoarthritis(OA). **Methods** The plasma samples were collected from 35 patients with OA, 48 patients with rheumatoid arthritis(RA) and 23 patients with femoral head fracture(control group) respectively. ELISA was used to detect IL-18 and IL-21. The age, BMI, WBC and ESR of objects was recorded. The statistical software SPSS13.0 was used to analyse the results. **Results** The level of WBC in RA group was lower than the OA group and fracture group($P < 0.05$). The level of ESR in RA group was higher than the OA group and the fracture group($P < 0.05$). The level of IL-18 in OA group was higher than the fracture group, but lower than the RA group($P < 0.05$). The level of IL-21 in RA group is higher than OA group and the fracture group($P < 0.05$). There was positive correlation between IL-21 levels and ESR($r = 0.35, P < 0.05$). Positive correlation was also found between IL-21 and IL-18($r = 0.34, P < 0.05$). **Conclusion** IL-18 and IL-21 elevated in the patients with OA, which may play the role in the pathogenesis of OA, and to block the IL-18 and IL-21 may be a potential therapeutic option for treatment of OA.

Key words: osteoarthritis; interleukin -18; interleukin-21; enzyme-linked immunosorbent assay

骨关节炎(OA)在老年人群中发病率非常高, 其病因和发病机制十分复杂, 抗炎因子与促炎因子失衡导致的关节软骨破坏和滑膜炎症反应是其发生机制之一。有研究表明, OA 的发生与炎症的早期参与有关^[1]。IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 在 OA 发病机制中的作用研究较多, 近年来, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21 和趋化因子的作用也日益受到重视^[2]。其中 IL-18 具有增强 NK 细胞和 CTL 细胞毒作用, 同时能促进 T 细胞增值活化、增强 FAS 介导的细胞毒作用^[3]。IL-21 是 IL-2 家族成员, 主要由 CD4 $^+$ T 细胞分泌, 在 T 细胞、NK 细胞、B 细胞上均发现其受体, 并且 IL-21 能促进 T 细胞、NK 细胞的增殖和功能^[4]。联合 IL-21 和 IL-18 对外周血 T 细胞、NK 细胞培养发现其能活化 T 细胞、NK 细胞, 并且两种细胞培养上清液中 IFN- γ 浓度明显增加^[5]。本研究通过对 OA 患者外周血中 IL-18 和 IL-21 表达进行检测, 结合临床和实验室相关检测指标, 研究炎症因子在 OA 发生和发展中的作用和其意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2011 年 2 月至 2012 年 1 月骨科住院收治的骨折患者(临床资料和影像学检查证实无伴发骨关节

炎和其他自身免疫性疾病)23 例, 接受人工关节置换术的骨关节炎患者血浆 35 例, 风湿血液科收治的 RA 患者 48 例。对 3 组患者的年龄、体质量指数(BMI)、白细胞计数(WBC)和红细胞沉降率(ESR)进行测定。

1.2 主要试剂和仪器 Sysmex XT-1800i 血液分析仪, BIO-RAD(680)酶标仪, IL-18 和 IL-21ELISA 检测试剂盒购自 CUSABIO 公司。

1.3 方法 采集患者静脉血 3 mL 肝素抗凝, 分离血浆, 于 -80 ℃ 冰箱冻存待测。采用 ELISA 法测定 IL-18, IL-21, 根据试剂说明书操作, 反应终止后在 450 nm 处测量吸光度值, 通过绘制标准曲线来计算标本水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件, 组间差异采用 ANOVA 进行分析, 采用独立样本 t 检验对实验组与对照组进行两两比较。采用 Pearson 相关性分析研究内容进行相关性分析, 若 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 骨折组、OA 组和 RA 组的临床资料和细胞因子测定见表 1。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30972749);四川省科技厅应用基础项目(2008JY0013)。作者简介:陈琼,女,医师,主要从事自身免疫性疾病及其发病机制的研究。△ 通讯作者, E-mail:liaotao63@163.com。

表 1 临床资料和细胞因子测定结果

项目	n	性别比(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	WBC(10 ⁹ /L)	ESR(mm/h)	IL-18(pg/mL)
OA 组	35	20/15	61.79±10.45	22.74±2.29	10.08±3.64	28.38±24.46	76.81±48.50
骨折组	23	12/11	72.78±9.25*	22.00±2.82	9.67±4.46	20.53±16.33	22.40±16.34*
RA 组	48	11/37	53.22±10.68*	22.61±2.29	7.63±3.52*	60.64±36.87*	148.12±33.79*
F	—	—	18.11	0.01	3.03	10.36	3.49
P	—	—	0.01	0.99	0.05	0.01	0.02

*: P<0.05,与 OA 组比较;—:无数据。

2.2 相关性分析 IL-21 分别与 ESR、IL-18 呈正相关($r=0.35, 0.34, P<0.05$)。

3 讨 论

IL-18 是由单核-巨噬细胞产生的细胞因子,具有多种生物学活性,调节机体免疫功能,除具有抗病原微生物感染、抗肿瘤等功能外,还参与了自身免疫性疾病的发生^[6]。骨关节炎软骨细胞及滑膜衬里细胞可产生 IL-18。IL-18 参与炎症过程是通过诱导白细胞外渗,上调内皮细胞黏分子,滑膜成纤维释放细胞趋化因子,直接作为单核细胞、淋巴细胞和中性粒细胞的诱导剂导致炎症的发生和进展^[7]。IL-18 水平变化与放射学检查和骨闪烁扫描术判断的 OA 的严重程度相一致^[8]。早期的炎症因子失衡可能与 RA 早期病变有关。IL-10、IL-18 检测对于抗 CCP 抗体阴性、RF 阴性临床可疑 RA 患者具有一定的早期预测价值和鉴别诊断价值^[9]。IL-21 属于 I 型细胞因子家族,主要是由 CD4⁺ Th2 细胞合成和分泌,参与许多自身免疫性疾病的发生^[10]。IL-21 受体在炎性滑膜组织中的原位表达显著增加,在早期 OA 滑液中表达增加,诱导 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞激活增殖,释放促炎细胞因子^[11]。

研究表明 OA 与 RA 具有某些共同的特征表现^[12]。在 RA 患者的滑液和滑膜中测到的 IL-18 含量比骨性关节炎中要高,而骨性关节炎患者含量又比健康者高,而且 IL-18 表达水平 OA 的活动性密切相关^[13]。本研究中 IL-18 在 OA 患者血浆中表达较骨折组和 RA 组增加,表明 IL-18、IL-21 参与了 OA 的炎症反应过程。ESR 是炎症活动度指标,在本实验中与 IL-18 和 IL-21 结果变化相一致,ESR 与 IL-21 变化成正相关。本研究的研究对象为 OA 晚期病患,关节软骨退化严重进行关节置换的患者,IL-18 和 IL-21 在 OA 患者血浆中呈高表达状态,提示 IL-18、IL-21 在骨性关节炎的发生发展中起了重要作用,可能参与了软骨基质的降解,软骨细胞的凋亡和滑膜的炎性病变过程。

年龄、性别、肥胖是 OA 发生的相关危险因素,本研究中骨折患者年龄较 RA 和 OA 高。通过 BIM 对患者的肥胖程度进行评估,三组患者的体质指数均未超过中国营养学会的推荐标准,即 $BMI < 24 \text{ kg/m}^2$ 。

测定外周血中 IL-18、IL-21 等细胞因子水平,对于 OA 的疾病进展,检测疾病活动性具有指导意义。下一步还需对 IL-18 与 IL-21 之间的信号通路进行研究,了解其作用机制阐明它们之间是否具有协同关系,为进一步阐明 OA 发病机制提供依据,成为早期诊断 OA 的实验室指标提供可能。抑制 IL-18、IL-21 产生和发挥作用可能会成为治疗 OA 的新的治疗手段。

参考文献

[1] Felson DT. Osteoarthritis of the knee[J]. N Engl J Med, 2006,

- 354(8):841-848.
- [2] Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(1):33-42.
- [3] Gu Y, Kuida K, Tsutsui H, et al. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1beta converting enzyme [J]. Science, 1997, 275(5297):206-209.
- [4] Ostiguy V, Allard EL, Marquis M, et al. IL-21 promotes T lymphocyte survival by activating the phosphatidylinositol-3 kinase signaling cascade[J]. J Leukoc Biol, 2007, 82(3):645-656.
- [5] Ma HL, Whitters MJ, Konz RF, et al. IL-21 activates both innate and adaptive immunity to generate potent antitumor responses that require perforin but are independent of IFN-gamma[J]. J Immunol, 2003, 171(2):608-615.
- [6] 王蕾,钱培新.狼疮性肾炎患者外周血 sIL-2R、IL-6、IL-18 检测及其临床意义[J].国际检验医学杂志,2012,33(9):1129-1130.
- [7] Volin MV, Koch AE. Interleukin-18: a mediator of inflammation and angiogenesis in rheumatoid arthritis[J]. J Interferon Cytokine Res, 2011, 31(10):745-751.
- [8] Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(5):2088-2093.
- [9] 周厚清,吴瑾滨,董敏.类风湿因子阴性类风湿关节炎患者血清抗瓜氨酸肽或蛋白抗体、IL-10 及 IL-18 检测分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(13):1441-1442.
- [10] Spolski R, Leonard WJ. Interleukin-21: basic biology and implications for cancer and autoimmunity[J]. Annu Rev Immunol, 2008, 26:57-79.
- [11] Li J, Shen W, Kong K, et al. Interleukin-21 induces T-cell activation and proinflammatory cytokine secretion in rheumatoid arthritis[J]. Scand J Immunol, 2006, 64(5):515-522.
- [12] Bian Q, Wang YJ, Liu SF, et al. Osteoarthritis: genetic factors, animal models, mechanisms, and therapies[J]. Front Biosci, 2012, 4(1):74-100.
- [13] Li Y, Jiang JM, Yang DH, et al. Determination of the concentrations of interleukin-18 and other cytokines in the synovial fluid in patients with osteoarthritis[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2009, 29(4):729-731.

(收稿日期:2012-10-09)