

论著·临床研究

血清 IL-18、IL-22、IL-23 表达在类风湿性关节炎中的意义*

安丽欣

(秦皇岛市第一医院风湿免疫科,河北秦皇岛 066000)

摘要:**目的** 探讨血清白细胞介素(IL)-18、IL-22、IL-23 表达在类风湿性关节炎中的意义。**方法** 选择 2014 年 12 月至 2016 年 12 月该院就诊的 40 例类风湿性关节炎患者,并选择同期该院进行体检的 40 例健康人群作为对照组,比较两组受试者血清 IL-18、IL-22、IL-23 的表达水平,并分析血清 IL-18、IL-22、IL-23 和类风湿性关节炎病情严重程度、治疗前后及临床指标的关系。**结果** 类风湿性关节炎组血清 IL-18 $[(741.82 \pm 45.60) \text{ pg/mL}]$ 、IL-22 $[(62.34 \pm 3.72) \text{ pg/mL}]$ 、IL-23 $[(141.73 \pm 18.31) \text{ pg/mL}]$ 水平显著高于对照组 $[(231.28 \pm 26.71)$ 、 (37.26 ± 3.91) 、 $(48.28 \pm 5.70) \text{ pg/mL}]$,且差异具有统计学意义($P < 0.05$);高度活动组类风湿性关节炎患者血清 IL-18、IL-22、IL-23 明显高于中度活动组和稳定/轻度活动组,中度活动组血清 IL-18、IL-22、IL-23 明显高于稳定/轻度活动组,且差异均具有统计学意义($P < 0.05$);类风湿性关节炎患者治疗后血清 IL-18、IL-22、IL-23 均明显比治疗前低,且差异具有统计学意义($P < 0.05$);相关性分析显示,血清 IL-18 和关节压痛指数、关节肿胀指数、C 反应蛋白、骨质破坏评分之间呈正相关($P < 0.05$),血清 IL-22、IL-23 和晨僵时间、视觉模拟评分法(VAS)评分、关节压痛指数、关节肿胀指数、血小板计数、C 反应蛋白、骨质破坏评分之间呈正相关($P < 0.05$)。**结论** 血清 IL-18、IL-22、IL-23 和类风湿性关节炎疾病严重程度之间存在着密切的关系,可随着疾病加重表达随之升高,同时也利于评估疾病治疗疗效,应用价值较高。

关键词: 类风湿性关节炎; IL-18; IL-22; IL-23

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.07.010

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2018)07-0801-04

文献标识码:A

The significance of serum IL-18, IL-22 and IL-23 levels in rheumatoid arthritis*

AN Lixin

(Department of Rheumatology and Immunology, Qinhuangdao First Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066000, China)

Abstract:**Objective** To study the significance of serum interleukin(IL)-18, IL-22 and IL-23 levels in rheumatoid arthritis. **Methods** 40 patients of rheumatoid arthritis who received therapy from December 2014 to December 2016 in our hospital were selected, and 40 cases of healthy people in our hospital for the same period were selected as a control group, the expressions of serum IL-18, IL-22 and IL-23 were compared between the two groups; The relationship between the serum IL-18, IL-22, IL-23 and the severity of rheumatoid arthritis, before and after treatment and clinical indicators were analyzed. **Results** The serum IL-18 $[(741.82 \pm 45.60) \text{ pg/mL}]$, IL-22 $[(62.34 \pm 3.72) \text{ pg/mL}]$ and IL-23 $[(141.73 \pm 18.31) \text{ pg/mL}]$ in rheumatoid arthritis group were higher than that of control group $[(231.28 \pm 26.71)$, (37.26 ± 3.91) , $(48.28 \pm 5.70) \text{ pg/mL}]$, and the difference has statistical significance($P < 0.05$); the serum IL-18, IL-22 and IL-23 in highly active group rheumatoid arthritis patients were significantly higher than that of moderate active group and stable/mild active group, serum IL-18, IL-22 and IL-23 in the moderate active group were significantly higher than that of stable/mild active group, and the difference has statistical significance($P < 0.05$); after treatment, the serum levels of IL-18, IL-22 and IL-23 in patients with rheumatoid arthritis were significantly lower than those before treatment, and the difference has statistical significance($P < 0.05$); the results of correlation analysis show that there was a positive correlation between the serum IL-18 and joint tenderness index, joint swelling index, C reactive protein and bone destruction score($P < 0.05$), and there was a positive correlation between the serum IL-22, IL-23 and VAS score, the time of morning stiffness, joint pain index, swelling index, platelet count,

* 基金项目:河北省青年基金资助项目(Q2012038)。

作者简介:安丽欣,女,主治医师,主要从事风湿免疫研究。

本文引用格式:安丽欣.血清 IL-18、IL-22、IL-23 表达在类风湿性关节炎中的意义[J].国际检验医学杂志,2018,39(7):801-804.

C reaction protein and done destruction score($P<0.05$). **Conclusion** The serum IL-18, IL-22, and IL-23 are closely related to the severity of rheumatoid arthritis, which can increase with the aggravation of disease, and it also helps to assess the effectiveness of disease treatment, application value is high.

Key words: rheumatoid arthritis; IL-18; IL-22; IL-23

类风湿性关节炎作为一种自身免疫性疾病,患者多以关节疼痛肿胀、滑膜关节炎、关节畸形为主要临床症状,多见于腕关节、掌指关节、足趾关节,且具有对称性分布、反复发作的特点^[1]。对于类风湿性关节炎的发病机制尚未明确,目前多数研究认为其和生活环境、社会环境、营养状态、心理状态、内分泌情况、细菌感染、遗传因素所致的机体免疫系统功能紊乱之间存在着密切的关系^[2-3]。近年来,国内外均有学者指出,在类风湿性关节炎的发生、发展过程中,T、B 淋巴细胞和对应的细胞因子等均有重要的参与^[4-5],其中白细胞介素(IL)-18 作为促炎细胞因子,在关节软骨细胞、滑膜组织中可发挥作用,参与细胞应答的调节和关节退化^[6];Th17 作为重要的 T 细胞亚群,其中发挥免疫调节作用的主要因子是 IL-22,已有研究提出,在关节炎疾病患者的关节液、血清等组织中可发现大量的 IL-22,认为其可能在疾病的发生、发展中所参与^[7];而 IL-23 在维持 Th17 的增殖、存活中也具有重要意义,对其检测也极为关键^[8]。因此,本研究旨在探讨血清 IL-18、IL-22、IL-23 在类风湿性关节炎患者中的表达意义,旨在为临床治疗提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 12 月至 2016 年 12 月本院接诊的 40 例类风湿性关节炎患者,均符合类风湿性关节炎患者诊断标准^[9],其中男 24 例,女 16 例,年龄 38~65 岁,平均(51.36±3.47)岁。并选择同期在本院进行体检的 40 例健康人群作为对照组,其中男 22 例,女 18 例,年龄 36~65 岁,平均(51.17±3.55)岁,均无风湿、类风湿家族史。两组受试者无冠心病、高血压、脑血管疾病、糖尿病等其余慢性系统性疾病,并排除合并其余风湿疾病、自身免疫系统性疾病的受试者,且心、肝、肾等重要脏器功能均正常。所有受试者均知情同意本次研究,本研究已获得伦理委员会批准实施,两组性别、年龄构成比差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集及分组 对所有患者晨僵时间、视觉模拟评分法(VAS)评分、关节压痛指数、关节肿胀指数、血小板计数以及 C 反应蛋白的表达,并进行双手 X 线片,对骨质破坏评分进行计算;根据类风湿活动评分(DAS28)对病情严重程度进行分期,其中 DAS28 评分<3.2 分为稳定/轻度活动组($n=15$),DAS28 评分 3.2~5.1 分为中度活动组($n=14$),DAS28 评分>5.1 分为高度活动组($n=11$)。

1.2.2 标本检测 抽取所有受试者 3 mL 空腹静脉血,离心半径 15 cm、3 000 r/min 离心 20 min 后,提取上层血清,并置于冷冻箱内储存以备检测,血清 IL-18、IL-22、IL-23 的检测均以酶联免疫吸附法,试剂盒均购于上海蓝基公司,仪器使用海赛默生物科技发展有限公司生产的 MK3 酶标仪。

1.2.3 治疗方案 所有受试者纳入研究后均接受相应治疗,包括睡前口服来氟米特(规格 10 mg,厂家:福建汇天生物药业有限公司,国药准字 H20050175),20 mg/次,甲氨蝶呤(规格 2.5 mg,厂家:上海信谊药厂有限公司,国药准字 H31020644),10~15 mg/次,1 周 1 次,连续治疗 3 个月。

1.3 统计学处理 以 SPSS18.0 统计软件包处理数据,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组之间的比较采用两独立样本的 t 检验,多组间的比较使用方差分析,进一步组间两两比较以 SNK- q 检验,计数资料采用 χ^2 检验,两变量相关性分析采用 Pearson 相关分析,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者血清 IL-18、IL-22、IL-23 水平比较 类风湿性关节炎组血清 IL-18、IL-22、IL-23 水平显著高于对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组受试者血清 IL-18、IL-22、IL-23 水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	IL-18	IL-22	IL-23
类风湿性关节炎组	40	741.82±45.60	62.34±3.72	141.73±18.31
对照组	40	231.28±26.71	37.26±3.91	48.28±5.70
<i>t</i>		61.100	29.391	30.820
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.2 不同病情程度类风湿性关节炎患者血清 IL-18、IL-22、IL-23 水平比较 不同病情程度类风湿性关节炎患者 3 组间 IL-18、IL-22、IL-23 水平比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$);进一步两两比较,高度活动组类风湿性关节炎患者血清 IL-18、IL-22、IL-23 明显高于中度活动组和稳定/轻度活动组,中度活动组血清 IL-18、IL-22、IL-23 明显高于稳定/轻度活动组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 类风湿性关节炎患者治疗前后血清 IL-18、IL-22、IL-23 水平比较 类风湿性关节炎患者治疗后血清 IL-18、IL-22、IL-23 水平均明显低于治疗前,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 不同病情程度类风湿性关节炎患者血清 IL-18、IL-22、IL-23 比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	IL-18	IL-22	IL-23
高度活动组	11	813.84±51.02	70.21±3.85	184.34±20.42
中度活动组	14	735.91±44.72*	61.94±3.79*	140.27±18.15*
稳定/轻度活动组	15	627.18±39.84*#	53.29±3.48*#	111.74±12.40*#
<i>F</i>		57.100	67.364	58.427
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注:与高度活动组比较,**P*<0.05;与中度活动组比较,#*P*<0.05

表 3 类风湿性关节炎患者治疗前后血清 IL-18、IL-22、IL-23 比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	IL-18	IL-22	IL-23
治疗前	40	741.82±45.60	62.34±3.72	141.73±18.31
治疗后	40	567.34±31.23	50.81±3.04	127.18±11.73
<i>t</i>		19.966	15.179	4.235
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.4 类风湿性关节炎患者血清 IL-18、IL-22、IL-23 和临床指标的相关性分析 将晨僵时间、VAS 评分、关节压痛指数、关节肿胀指数、血小板计数、C 反应蛋白、骨质破坏评分作为因变量,将血清、IL-18、IL-22、IL-23 分别作为自变量,在 Pearson 相关性分析结果中显示,血清 IL-18 和关节压痛指数、关节肿胀指数、C 反应蛋白、骨质破坏评分之间呈正相关(*P*<0.05),血清 IL-22、IL-23 和晨僵时间、VAS 评分、关节压痛指数、关节肿胀指数、血小板计数、C 反应蛋白、骨质破坏评分之间呈正相关(*P*<0.05)。见表 4。

表 4 类风湿性关节炎患者血清 IL-18、IL-22、IL-23 和临床指标的相关性分析

临床指标	IL-18		IL-22		IL-23	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
晨僵时间	0.137	0.782	0.248	0.023	0.276	0.020
VAS 评分	0.326	0.853	0.367	0.016	0.541	0.000
关节压痛指数	0.295	0.037	0.341	0.018	0.298	0.017
关节肿胀指数	0.308	0.021	0.412	0.001	0.353	0.009
血小板计数	0.152	0.173	0.271	0.027	0.315	0.015
C 反应蛋白	0.256	0.018	0.361	0.006	0.404	0.000
骨质破坏评分	0.325	0.008	0.337	0.009	0.319	0.015

3 讨 论

类风湿性关节炎作为临床上常见的关节疾病,以关节滑膜组织的慢性炎症病变作为主要病理表现,可引发关节畸形、功能丧失等,严重影响着患者的生活质量。细胞因子主要来源于活化的免疫细胞,不仅可在免疫细胞间发挥信息传递作用,且在免疫调节、炎症反应中也发挥着重要作用。近年来,较多研究指出,在类风湿性关节炎患者的发生、发展中,单核巨噬细胞、淋巴细胞所释放的大量炎症因子和炎症介质,可在关节滑膜细胞和滑膜组织中发生浸润,参与炎症

反应,进而引发组织酶的释放,致使关节损伤^[10-11]。而 IL 作为最庞大、重要的细胞因子,主要功能则是在白细胞之间发挥传递免疫调节信息的作用。IL-18 属 Th1 细胞因子,在单核巨噬细胞中有着高度的表达,和免疫相关疾病之间关系密切。相关研究指出,在炎症关节疾病中,其可在关节滑膜单核巨噬细胞中发挥直接作用,促使单核因子的表达,且单核巨噬细胞的局部活化可诱发损伤部位发生炎症反应,增加肿瘤坏死因子(TNF)-α 的表达,而 TNF-α 作为机体免疫应答和炎症反应的重要调节因子,可对滑膜细胞、软骨细胞产生刺激作用,令其合成胶原酶和前列腺素,对软骨组织产生破坏作用^[12-13]。YANG 等^[14]报道也显示,在类风湿性关节炎患者中,血清 IL-18 的表达明显比健康人群高,且和疾病严重程度之间呈正相关。目前对于 IL-22 在类风湿性关节炎患者中的相关机制的报道较少,MITRA 等^[15]在对银屑病关节炎患者的关节液中发现 IL-22 的表现明显升高,并认为通过使用 IL-22 抗体可帮助炎症反应的缓解,成为对于该病的新治疗靶点。但在我国刘志华等^[16]的报道中显示,血清 IL-22 和类风湿因子之间无明显相关性,但和类风湿性关节炎疾病严重程度之间密切相关,认为对其在该病中的作用仍需进一步研究。IL-23 主要来自于活化的 B 细胞和单核巨噬细胞,在机体抗肿瘤、抗感染免疫中作用关节,且对自身免疫性疾病也可发挥重要作用。PFEIFLE 等^[17]研究显示,IL-23 可发挥前炎症反应活性,可诱导较多炎症介质的产生,促进类风湿性关节炎的疾病进展。郭明等^[18]试验中也得出相似结论。本研究结果中显示,在类风湿性关节炎患者中,血清 IL-18、IL-22、IL-23 的表达明显比健康人群高,显示出血清 IL-18、IL-22、IL-23 可能在该病的进程中参与,但该结果仅能说明可能参与,对于其是否和疾病严重程度存在关系仍需要深入探讨;因此,本研究还将 40 例类风湿性关节炎患者根据类风湿活动评分进行分组,研究结果显示,随着类风湿活动评分的升高,血清 IL-18、IL-22、IL-23 的表达也随之升高,显示出血清 IL-18、IL-22、IL-23 有助于了解患者疾病严重程度,且在经过治疗 3 个月 after,患者血清 IL-18、IL-22、IL-23 较治疗前均明显降低,进一步显示对血清 IL-18、IL-22、IL-23 的检测可帮助疗效评估。此外,在相关性分析结果中显示,血清 IL-18 关节压痛指数、关节肿胀指数、C 反应蛋白、骨质破坏评分之间呈正相关,血清 IL-22、IL-23 和晨僵时间、VAS 评分、关节压痛指数、关节肿胀指数、血小板计数、C 反应蛋白、骨质破坏评分之间呈正相关,显示出血清 IL-18、IL-22、IL-23 和类风湿性关节炎患者的临床症状、体征之间存在密切的关系。综上所述,血清 IL-18、IL-22、IL-23 和类风湿性关节炎疾病严重程度之间存在着密切的关系,可随着

疾病加重表达随之升高,同时也利于评估疾病疗效,临床应用价值较高。

参考文献

- [1] 刘雪涛,李庆.类风湿性关节炎治疗药物进展[J].现代生物医学进展,2015,15(6):1171-1173.
 - [2] 周静,张弦,钱海兵.类风湿性关节炎发病机制的研究进展[J].贵阳中医学院学报,2014,36(5):44-47.
 - [3] KRAJEWSKA-WIODARCZYK M, STOMPÖR T. Osteoporosis and vascular calcification in rheumatoid arthritis - the role of osteoprotegerin and sclerostin[J]. Pol Merkuriusz Lekarski, 2017, 43(253):41-47.
 - [4] 姚血明,曹跃朋,马武开,等.类风湿性关节炎患者外周血 Th17 细胞/调节性 T 细胞比例增加并与疾病活动相关[J].细胞与分子免疫学杂志,2015,31(1):81-84.
 - [5] ARAB H H, SALAMA S A, ABDELGHANY T M, et al. Camel milk attenuates rheumatoid arthritis via inhibition of mitogen activated protein kinase pathway[J]. cell physiol biochem, 2017, 43(2):540-552.
 - [6] 李旭光,上官改珍,徐燕,等. IL-18 和 IL-8 在类风湿性关节炎患者血清中的表达及其与抗 CCP 相关性的研究[J].细胞与分子免疫学杂志,2014,30(8):865-867.
 - [7] TENG F, FELIX K M, BRADLEY C P, et al. The impact of age and gut microbiota on Th17 and Tfh cells in K/BxN autoimmune arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1):188.
 - [8] 洪琼,徐建华,徐胜前,等.类风湿关节炎患者血清 IL-17 和 IL-23 水平变化及其临床意义[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(02):621-625.
 - [9] ARNETT F C, EDWORTHY S M, BLOCH D A, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3):315-324.
 - [10] ZHAO M, LI Y, XIAO W. Anti-apoptotic effect of interleukin-22 on fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis is mediated via the signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway[J]. Int J Rheum Dis, 2017, 20(2):214-224.
 - [11] 曾小威.类风湿性关节炎治疗及免疫分子机制研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2015,29(11):1044-1046.
 - [12] SWART J F, DE ROOCK S, PRAKKEN B J. Understanding inflammation in juvenile idiopathic arthritis: How immune biomarkers guide clinical strategies in the systemic onset subtype[J]. Eur J Immunol, 2016, 46(9):2068-2077.
 - [13] 朱振标,张寿,刘亦恒,等.膝关节炎关节液和滑膜中 IL-18 与 MMP-13 的表达及临床意义[J].海南医学,2015,26(15):2227-2230.
 - [14] YANG Z W, CAO J, YU C C, et al. Caspase-1 mediated interleukin-18 activation in neutrophils promotes the activity of rheumatoid arthritis in a NLRP3 inflammasome Independent manner[J]. Joint Bone Spine, 2016, 83(3):282-289.
 - [15] MITRA A, RAYCHAUDHURI S K, RAYCHAUDHURI S P. IL-22 induced cell proliferation is regulated by PI3K/Akt/mTOR signaling cascade[J]. Cytokine, 2012, 60(1):38-42.
 - [16] 刘志华,黄石,齐青松,等.类风湿性关节炎患者血清 IL-17 和 IL-22 的表达及临床意义[J].国际检验医学杂志,2014,35(1):14-16.
 - [17] PFEIFLE R, ROTHE T, IPSEIZ N, et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-TH17 axis determines the onset of autoimmune disease[J]. Nat Immunol, 2017, 18(1):104-113.
 - [18] 郭明,安高,封桂英,等. CD4⁺ T 细胞亚群在类风湿性关节炎中的研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2014,30(9):1004-1007.
- (收稿日期:2017-09-10 修回日期:2017-11-16)
-
- (上接第 800 页)
- H, ROSSOLINI G M. Metallo-beta-lactamases: a last frontier for beta-lactams? [J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(5):381-393.
- [9] MATHERS A J, PEIRANO G, PITOUT J D. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant Enterobacteriaceae[J]. Clin Microbiol Rev, 2015, 28(3):565-591.
- [10] WALSH T R, WEEKS J, LIVERMORE D M, et al. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study[J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(5):355-362.
- [11] LEE H H, MOLLA M N, CANTOR C R, et al. Bacterial charity work leads to population-wide resistance[J]. Nature, 2010, 467(7311):82-85.
- [12] 杨丽君,陈坚,杨燕,等.碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌基因型检测和同源性分析[J].中华检验医学杂志,2013,36(4):318-323.
- [13] DOERN G V, BRUEGGEMANN A, JR H H, et al. Antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: results of a 30-center national surveillance study [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1996, 40(5):1208-1213.
- [14] PRABHU V, ISLOOR S, BALU M, et al. Genotyping by ERIC-P CR of Escherichia coli isolated from bovine mastitis cases [J]. Indian J Biotechnol, 2010, 65(2):81-85.
- [15] MORSINK M C, DEKTER H E, DIRKS-MULDER A, et al. Molecular diagnostic analysis of outbreak scenarios [J]. Biochem Mol Biol Educ, 2012, 40(2):112-120.
- (收稿日期:2017-11-12 修回日期:2018-01-02)