

## · 基础研究 ·

# 强直性脊柱炎患者血清白介素 1 $\beta$ 、2、6 及肿瘤坏死因子- $\alpha$ 测定的意义

叶俏 杜瑛媛 顾旭东 王宙政 沈洁 倪桂珍

**【摘要】目的** 观察强直性脊柱炎(AS)患者外周血清白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白介素-2(IL-2)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)水平,并分析它们与强直性脊柱炎疾病活动指数(BASDAI)相关性。**方法** 测定 45 例 AS 患者及 30 例健康体检者的 IL-1 $\beta$ 、2、6 及 TNF- $\alpha$ 、CRP、IgA、IgG、IgM、ESR 水平。以 Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数(BASDAI)评定 AS 患者疾病活动性,取 BASDAI 中位数将患者分为活动组及非活动组,比较 AS 患者与对照组,活动组与非活动组各实验指标,分析它们与 BASDAI 的相关性。**结果** AS 患者 ESR、CRP、IgA、IgM、IgG、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平与对照组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。AS 患者活动组 CRP、IL-2 与 IL-6 较非活动组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。AS 患者 CRP 与 IL-6、IL-2 与 IL-6、IgA 与 IgG 两两之间成正相关,但只有 IL-2、IL-6 及 CRP 与 BASDAI 之间成正相关。**结论** IL-2、IL-6 与 CRP 可作为 AS 疾病活动性的参考指标。

**【关键词】** 强直性脊柱炎; 白介素 1 $\beta$ ; 白介素 2; 白介素 6; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

**The significance of serum interleukin-1 $\beta$ , interleukin-2, interleukin-6 and TNF- $\alpha$  levels in patients with ankylosing spondylitis** YE Qiao, DU Ying-yuan, GU Xu-dong, WANG Zhou-zheng, SHEN Jie, NI Gui-zhen. Department of Rheumatology, The Second Hospital of Jiaxing Medical College, Zhejiang 314000, China

**【Abstract】Objective** To investigate the significance of serum interleukin-1 $\beta$ , interleukin-2, interleukin-6, TNF- $\alpha$ , erythrocyte sedimentation rate (ESR), c-reactive protein (CRP), IgA, IgG and IgM in patients with ankylosing spondylitis (AS), and to analyze their relationship with the Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI). **Methods** Participants of this study included 45 AS patients (patient group) and 30 healthy subjects (control group). The patient group was further divided into an active subgroup and an inactive subgroup based on the disease activity assessed by using BASDAI. Then serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , ESR, CRP, IgA, IgG and IgM were tested in all the subjects, and the values were compared between different groups. In addition, the relationship between various parameters and those with BASDAI were also evaluated. **Results** The serum levels of ESR, CRP, IgA, IgM, IgG, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 and TNF- $\alpha$  in patients with AS were significantly higher than those in the healthy controls ( $P < 0.05$ ). The serum level of CRP, IL-2 and IL-6 were significantly different between the active and inactive subgroups ( $P < 0.05$ ). There was a positive correlation between CRP and IL-6, IL-6 and IL-2, as well as IgA and IgG levels. The IL-2, IL-6 and CRP levels were positive correlated with BASDAI. **Conclusion** It was suggested that the serum levels of IL-2, IL-6 and CRP can be used to assess the disease activity in patients with AS.

**【Key words】** Ankylosing spondylitis; Interleukin-1 $\beta$ ; Interleukin-2; Interleukin-6; Tumour necrosis factor  $\alpha$

强直性脊柱关节炎(ankylosing spondylitis, AS)是以骶髂关节和脊柱关节慢性炎症为主的周身性免疫性疾病。其病理是伴有慢性炎症的肌腱附着点炎,许多细胞因子参与炎症过程。本研究旨在通过测定强直性脊柱关节炎患者外周血清白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ )、白介素-2(interleukin-2, IL-2)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumour necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平,来分析其与 AS 患

者 Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)<sup>[1]</sup>的相关性。

## 资料和方法

### 一、一般资料

2005 年 1 月至 2007 年 2 月本院门诊与住院 AS 患者 45 例,设为观察组,均符合 1984 纽约修订的 AS 诊断标准<sup>[2]</sup>,其中男 33 例,女 12 例;平均年龄( $32 \pm 13$ )岁;根据 BASDAI 指数( $3.75 \pm 1.16$ )分<sup>[1]</sup>,取中位

作者单位:314000 嘉兴,浙江省嘉兴市第二医院风湿免疫科

数 3.6, 将观察组分为活动组与非活动组。随机选取门诊健康体检者 30 例, 设为对照组, 其中男 22 例, 女 8 例; 平均年龄  $(26 \pm 6)$  岁。

## 二、试剂与仪器

IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6 及 TNF- $\alpha$  试剂盒均购自北京北方生物技术研究所, 使用 SN-697 全自动双探头放射免疫  $\gamma$  计数器。C-反应蛋白 (c-reactive protein, CRP) 试剂及标准品购自中日合资上海申索佑福公司, 采用日立 7060/7070 型生化仪。免疫球蛋白采用德国德灵公司产 BN-II 型免疫分析仪, 用相配套诊断试剂。红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 测定采用美国 ESR-30 机。

## 三、标本收集

使用广州阳普医疗用品有限公司的真空采集管采集静脉血 3 ml, 室温放置 1 h, 3500 r/min 离心 4 min, 分离血清至试管中,  $-20^{\circ}\text{C}$  冰箱备用。

## 四、AS 活动性评定

以 BASDAI 指数进行评定<sup>[1]</sup>, 根据 2 组受试者近一周的情况, 用标记法回答以下问题: ①所经历疲劳, 劳累的整体水平 (无 ~ 极其严重); ②强直性脊柱炎所致颈、腰或髋部疼痛的整体水平 (无 ~ 极其严重); ③除颈、腰或髋之外, 其他关节疼痛或肿胀的整体水平 (无 ~ 极其严重); ④触、压产生不适的整体水平 (无 ~ 极其严重); ⑤清晨醒后的晨僵的整体水平 (无 ~ 极其严重); ⑥晨僵持续时间 (0.5, 1, 1.5, 2 h 或 2 h 以上)。评定方法以 10 cm 目测类比评分法 (visual analogue scale, VAS) 进行评定, 每一症状权重一致, 指数总分为 0 ~ 50 分, 通过总分除以所选项目转化为 0 ~ 10 分为最终的 BASDAI 分。

## 五、检测方法

IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6 及 TNF- $\alpha$  的测定均采用放免法, 按说明书进行。免疫球蛋白、C-反应蛋白的测定采用速率散射比浊法 (参考值  $< 8 \text{ mg/L}$ )。红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 采用魏氏法测定。

## 六、统计学分析

数据以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 采用 SPSS 12.0 统计分析软件包, 组间比较采用  $t$  检验, 各指标间的相关性分析采用 Pearson 分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

2 组的 IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$ 、ESR、CRP、免疫球蛋白 (IgA、IgG、IgM) 水平, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 详见表 1。另外, 观察组两亚组间的各项数据差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 详见表 2。观察组各项指标间相关性数据见表 3。采用 Pearson 法分析观察组各项指标相关性, 表 3 可见, IL-6 与 IL-2、CRP 与 IL-6、IgA 与 IgG、BASDI 与 BL-2、BASDAI 与 BL-6、BASDAI 与 CRP 两两之间成正相关。

## 讨 论

AS 是慢性炎性疾病, 主要侵犯中轴骨骼, 以骶髂关节炎为标志, 而肩、髋以外的四肢关节受累为少见, 大多在青少年晚期及 20 岁以前起病。其临床表现不一, 以下背痛、晨僵、单关节肿痛或以眼炎为首发就诊, 往往易误诊为类风湿性关节炎、腰椎间盘突出症等。吴玉琼<sup>[3]</sup>等分析 782 例下腰痛患者中, AS 占 215 例 (27.5%), 而在 40 岁以下患者中, AS 占 58%, 除下腰痛外, 75% 患者有外周关节受累现象。临床上, 对非典型的 AS 认识不足也是误诊的原因, 李文等<sup>[4]</sup>报道外周关节单发的误诊率达 65.4%。早期诊断及全面评估疾病活动性是减少疾病危害性关键一步。

AS 的发病原因不是很明确, 目前发现有多方面原因, 包括 HLA-B27、细菌感染及环境因素<sup>[5]</sup>。遗传易感基因 HLA-B27 直接参与 AS 的发病机制, AS 患者中 HLA-B27 阳性率达 90% 左右, 并表现出家族群聚性。除 HLA-B27 外还有其他易感基因参与, 有学者分析提出, HLA-B27 阳性与 AS 呈相关性, 其中非经典 HLA-I 基因 MICA (major histocompatibility complex class I

表 1 观察组与对照组相关实验室指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组 别 | <i>n</i> | ESR<br>(mm/h)                  | CRP<br>(mg/L)                  | IgA (g/L)                    | IgG (g/L)                     | IgM (g/L)                    | IL-1 $\beta$<br>(ng/ml)      | IL-2<br>(ng/ml)              | IL-6<br>(ng/ml)                 | TNF<br>(ng/ml)                 |
|-----|----------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| 观察组 | 45       | 32.84 $\pm$ 20.44 <sup>a</sup> | 28.74 $\pm$ 22.39 <sup>a</sup> | 3.32 $\pm$ 0.97 <sup>a</sup> | 14.62 $\pm$ 2.81 <sup>a</sup> | 1.59 $\pm$ 0.69 <sup>b</sup> | 0.21 $\pm$ 0.09 <sup>b</sup> | 4.05 $\pm$ 1.41 <sup>a</sup> | 153.08 $\pm$ 59.97 <sup>b</sup> | 27.32 $\pm$ 18.33 <sup>a</sup> |
| 对照组 | 30       | 12.43 $\pm$ 5.90               | 4.9 $\pm$ 3.09                 | 2.39 $\pm$ 0.82              | 11.37 $\pm$ 2.55              | 1.24 $\pm$ 0.54              | 0.16 $\pm$ 0.10              | 2.29 $\pm$ 0.76              | 27.32 $\pm$ 18.33               | 7.24 $\pm$ 5.30                |

注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$

表 2 活动组与非活动组相关实验室指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组 别  | <i>n</i> | ESR (mm/h)        | CRP (mg/L)                     | IgA (g/L)       | IgG (g/L)        | IgM (g/L)       | IL-1 $\beta$<br>(ng/ml) | IL-2<br>(ng/ml)              | IL-6<br>(ng/ml)                 | TNF<br>(ng/ml)                 |
|------|----------|-------------------|--------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|-------------------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| 活动组  | 23       | 27.91 $\pm$ 15.65 | 35.71 $\pm$ 24.34 <sup>a</sup> | 3.27 $\pm$ 1.03 | 14.65 $\pm$ 3.16 | 1.72 $\pm$ 0.72 | 0.23 $\pm$ 0.11         | 4.61 $\pm$ 1.53 <sup>b</sup> | 181.70 $\pm$ 62.52 <sup>a</sup> | 35.18 $\pm$ 20.32 <sup>b</sup> |
| 非活动组 | 22       | 38.33 $\pm$ 23.75 | 21.45 $\pm$ 17.92              | 3.35 $\pm$ 0.96 | 14.81 $\pm$ 2.43 | 1.37 $\pm$ 0.57 | 0.19 $\pm$ 0.06         | 3.46 $\pm$ 1.43              | 123.15 $\pm$ 40.04              | 20.95 $\pm$ 11.78              |

注: 与非活动组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; <sup>b</sup> $P < 0.01$

表 3 观察组各项指标相关性  $r$  值 ( $n=45$ )

| 项 目    | CRP                | IgG                | IL-2               | IL-6               |
|--------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| CRP    | -                  | -                  | -                  | 0.301 <sup>a</sup> |
| IgA    | -                  | 0.339 <sup>a</sup> | -                  | -                  |
| IL-6   | 0.301 <sup>a</sup> | -                  | 0.482 <sup>b</sup> | -                  |
| BASDAI | 0.426 <sup>b</sup> | -                  | 0.433 <sup>b</sup> | 0.572 <sup>b</sup> |

注:<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ 

chain-related gene A) 与 HLA-B 位点连锁不平衡在 AS 发生中起一定的作用<sup>[6]</sup>。外源性诱发因素,包括细菌感染也是致病因素之一。本研究提示,观察组的 IgG、IgM、IgA 与对照组比较,差异有统计学意义。IgG 明显升高,与埃氏大肠杆菌、沙门氏菌、肺炎克雷伯杆菌感染有一定相关性<sup>[7]</sup>。持续性血清 IgA 升高是 AS 的特点之一。在 AS 发病机制中不仅 T 细胞占有重要地位,包括 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 淋巴细胞和巨噬细胞,也表现出 B 淋巴细胞活动性增高。AS 患者 IgG、IgM、IgA 明显升高,一方面是活化 T 细胞介导的 CD28 信号可促进表达 B7 的 B 细胞克隆转化和抗体的产生<sup>[8]</sup>,另一方面 IL-10 可以刺激 CD40 活化 B 细胞 IgG、IgM、IgA 的分泌增加<sup>[9]</sup>。

AS 是自身免疫性疾病,存在着特异性免疫调节缺陷,其病理是许多细胞因子参与的致炎反应,与关节炎发生及发展关系密切,包括 IL-1 $\beta$ 、6 及 TNF- $\alpha$ 、CRP、补体等<sup>[10]</sup>。IL-1 $\beta$ 、2、6 及 TNF- $\alpha$ , 是 CD4<sup>+</sup> T 细胞接受抗原刺激后分化成 TH0 细胞,TH0 细胞分化成 TH1、TH2 细胞亚群,由 TH1、TH2 分泌而形成,参与免疫过程。Ou 等<sup>[11]</sup>和 Pietrewicz 等<sup>[12]</sup>在幼年性特发性关节炎中对 IL-1 $\beta$ 、6 及 TNF- $\alpha$ , CRP 测定分析中指出,IL-6、CRP 与疾病活动成正相关,可以作为评价疾病活动性指标。那在强直性脊柱关节炎患者中是否存在着同样的结论呢? 根据本研究结果,AS 患者 ESR、CRP、IgA、IgM、IgG、IL-2、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  与对照组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), AS 活动组较非活动组 TNF- $\alpha$ 、BL-2、BL-6、CRP 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), BASDI 与 BL-2、BASDAI 与 BL-6、BASDAI 与 CRP 两两之间成正相关。有研究认为,在 AS 患者的 SIL-2R 与 ESR、CRP 与 IL-6、IL-6 与 TNF- $\alpha$  有相关性,仅 SIL-2R 与 BASDAI 正相关<sup>[13]</sup>。这说明了 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、BL-2、CRP 等致炎因子始终贯穿着疾病发生与发展。

AS 患者只有通过积极的药物治疗和个体化的运

动疗法才能控制疾病,减少致残性。中医熏蒸疗法也是改善患者身体活动功能、减少并发症及保持关节功能的方法<sup>[14]</sup>。积极的治疗需要在正确评估疾病活动性基础上建立合理方案,评估疾病活动性在原有的 BASDAI 基础上, BL-2、CRP 与 BL-6 升高也可作为评估疾病活动性的参考指标。

## 参 考 文 献

- [1] Calin A, Carrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*, 1994, 21: 2286-2291.
- [2] Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*, 1984, 27: 361-368.
- [3] 吴玉琼, 黄建林, 潘云峰, 等. 强直性脊柱炎与下腰痛 782 例临床分析. *中国医师杂志*, 2007, 9: 67-68.
- [4] 李文, 蒋青, 陆涛, 等. 以外周关节受累为首发症的强直性脊柱炎临床特点及误诊分析. *中华创伤骨科杂志*, 2006, 8: 1191-1192.
- [5] Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2005, 17: 400-405.
- [6] 苏虹, 王保龙, 张秀军, 等. 强直性脊柱炎患者 MICA 基因第 2、3 和 4 外显子的多态性及其与 HLA-B27 抗原的连锁不平衡. *中华医学遗传学杂志*, 2006, 23: 446-448.
- [7] Madhavan R, Porkodi R, Rajendran CP, et al. IgM, IgG and IgA response to enterobacteria in patients with ankylosing spondylitis in Southern India. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 958: 408-411.
- [8] 章圣辉, 韩义香, 吴建波. 强直性脊柱炎患者外周血 CD28 CD40 共刺激通路相关分子的表达. *中华风湿病学杂志*, 2006, 10: 419-421.
- [9] Banchereau J, Bazan F, Blanchard D, et al. The CD40 antigen and its ligand. *Annu Rev Immunol*, 1994, 12: 881-992.
- [10] 施桂英. 关节病概要. 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2004: 78-79.
- [11] Ou LS, See LC, Wu CJ, et al. Association between serum inflammatory cytokines and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*, 2002, 21: 52-56.
- [12] Pietrewicz E, Urban M, Gorska A. Cytokine levels in serum of patients with juvenile idiopathic arthritis depending on subtype and disease activity. *Pol Merkur Lekarski*, 2004, 17: 232-234.
- [13] Bal A, Unlu E, Bahar G, et al. Comparison of serum IL-1 beta, SIL-2R, IL-6 and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*, 2007, 26: 211-215.
- [14] 吴春雷, 王丽聪, 吴皓宇. 中药熏蒸对强直性脊柱炎活动功能的影响. *中国中医骨伤科杂志*, 2006, 14: 45-48.

(修回日期: 2007-10-29)

(本文编辑: 阮仕衡)