

· 临床研究 ·

类风湿性关节炎患者血清 CD₄₀L 及 IL-6 hs-CRP 表达及临床意义

谭 军¹, 陈建国²

(江苏省镇江市第一人民医院:1. 风湿科, 2. 检验科 212002)

摘要:目的 探讨类风湿性关节炎(RA)患者血清白细胞介素-6(IL-6)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)和 T 细胞 CD₄₀ 配体(CD₄₀L)水平变化及其临床意义。**方法** 90 例 RA 患者为观察组(又分 RA 活动组、RA 稳定组), 90 例健康志愿者为对照组。采用增强免疫比浊测量法检测患者血清中 hs-CRP 水平, 以酶联免疫吸附法检测 CD₄₀L、IL-6 水平。**结果** RA 组患者外周血清血小板计数(BPC)、类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)、hs-CRP、IL-6 及 CD₄₀L 均明显高于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 除 RF 外, RA 活动组患者外周血清中 BPC、ESR、hs-CRP、IL-6 及 CD₄₀L 均明显高于 RA 稳定组患者, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。血小板升高组 RA 患者外周血清中 RF、ESR、hs-CRP、IL-6 及 CD₄₀L 均明显高于血小板正常组的 RA 患者, 差异均具有统计学意义($t = 6.070, 3.858, 3.272, 3.217, 2.253, P < 0.05$)。**结论** 血清 hs-CRP、IL-6 及 CD₄₀L 与 RA 炎症反应关系密切, 联合检测可临床观察 RA 患者的病情变化和治疗效果, 具有一定临床应用价值。

关键词: 关节炎, 类风湿; 抗原, CD; 白细胞介素 6; C-反应蛋白质

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.36.016

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)36-4402-03

The Clinical effect of T-cell CD₄₀ ligand, IL-6 and hs-CRP expression on rheumatoid arthritis patients

Tan Jun¹, Chen Jianguo²

(1. Department of Rheumatology; 2. Department of Laboratory, The First People's Hospital of Zhenjiang City, Zhenjiang, Jiangsu 212002)

Abstract: Objective To investigate clinical significance and the variation of serum interleukin -6(IL-6), high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) and T-cell CD₄₀ ligand(CD₄₀L) in patients with rheumatoid arthritis(RA) (included activity group and stable group). **Methods** 90 cases of RA patients in the observation group, 90 cases of healthy volunteers were selected as control group. Enhanced immunoturbidimetric assay was used in measurement of serum hs-CRP. Levels of CD₄₀L, IL-6 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** BPC, RF, ESR, hs-CRP, IL-6 and CD₄₀L in peripheral serum of observation group were significantly higher than control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). BPC, ESR, hs-CRP, IL-6 and CD₄₀L in peripheral blood of patients in RA activity group were significantly higher than patients with RA in stable group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). RF, ESR, hs-CRP, IL-6 and CD₄₀L in peripheral serum of RA patients whose platelet elevated were significantly higher than RA patients whose platelet stay normal level, the differences were statistically significant ($t = 6.070, 3.858, 3.272, 3.217, 2.253, P < 0.05$). **Conclusion** Serum hs-CRP, IL-6 and CD₄₀L relate to RA inflammation closely. Combined detection can observe the condition changes and treatment effect in patients with RA.

Key words: arthritis, rheumatoid; antigens, CD; interleukin-6; C-reactive protein

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以软骨组织或关节滑膜组织损伤为特征的器官特异性自身免疫性疾病, 其主要的病理变化是巨噬细胞以及 T 淋巴细胞等慢性炎性细胞因子过度分泌, 不断渗入至滑膜组织中, 导致关节滑膜的渐进式损伤及骨质破坏^[1-3]。RA 的病因以及发病机制尚未完全明了, RA 患者的炎症过程与血清中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等细胞因子有关, 各炎性细胞因子在 RA 的发生发展过程中起着非常重要的作用。本研究通过对 RA 患者外周血清 IL-6、超敏 C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)和 T 细胞 CD₄₀ 配体(CD₄₀ Ligand, CD₄₀L)进行检测, 探讨 IL-6、hs-CRP 及 CD₄₀L 水平的变化与 RA 发病过程及病变程度的关系, 以期对 RA 的诊治提供参考性依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 6 月至 2012 年 5 月本院风湿科收治 RA 患者 90 例为观察组。本研究获得患者知情同意及医院伦理委员会批准。病例入选标准: 符合 ACR 于 1987 年修订的 RA 分类标准。其中男 51 例, 女 39 例; 年龄 38~67 岁, 平

均(50.7±16.8)岁, 病程 2 个月至 16 年, 平均(6.3±5.5)年。另收集同期在本院体检的健康志愿者 90 例为对照组, 其中男 49 例, 女 41 例, 年龄 36~68 岁, 平均(51.4±18.1)岁, 病程 4 个月至 15 年, 平均(6.1±5.8)年。两组性别、年龄、病程等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。两组研究对象均经肝、肾功能、血糖血脂、激素、B 超以及 X 线等检查, 排除肝、心及肾功能不全者、肿瘤及发生严重感染者、高血压、具有自身免疫性及周围血管闭塞性疾病史者、近期做过创伤性手术者。所有研究对象半月内未曾使用抗凝或抗血小板药物。

1.2 方法

1.2.1 分组 RA 活动期的诊断需符合以下 5 项中的至少 3 项: (1)晨僵超过 1 h; (2)关节肿痛数不低于 3 个; (3)红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)超过 30 mm/h; (4)类风湿因子(RF)高于正常值; (5)类风湿皮下结节; 根据以上标准将 90 例 RA 患者分为稳定期组(42 例)和活动期组(48 例)。血小板大于 $300 \times 10^9/L$ 判定为血小板升高的评定标准,

表 1 RA 组与健康对照组血清检验指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	BPC($\times 10^9/L$)	RF(IU/mL)	ESR(mm/h)	hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/L)	CD ₄₀ L(ng/L)
对照组	90	227.7±62.3	15.3±6.7	8.2±3.2	2.8±1.5	3.7±1.6	2.5±0.8
观察组	90	283.5±56.8	40.1±7.3	40.5±10.9	9.7±3.4	7.6±2.4	8.6±2.2
t	—	6.279	23.744	26.974	6.669	12.827	6.531
P	—	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

—:此项无数据。

表 2 RA 稳定组与活动组血清检验指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	BPC($\times 10^9/L$)	RF(IU/mL)	ESR(mm/h)	hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/L)	CD ₄₀ L(ng/L)
RA 稳定组	42	267.5±59.1	39.5±5.9	36.5±9.3	8.8±1.9	6.9±2.1	7.6±1.7
RA 活动组	48	292.5±56.8	41.2±8.2	45.1±11.2	10.6±2.2	8.4±2.7	9.2±2.0
t	—	2.044	1.114	3.929	4.124	2.911	4.058
P	—	0.044	0.268	0.001	0.001	0.005	0.001

—:此项无数据。

表 4 RA 患者血小板正常组和血小板升高组检验指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	RF(IU/mL)	ESR(mm/h)	hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/L)	CD ₄₀ L(ng/L)
血小板正常组	50	35.2±6.1	37.1±8.8	8.9±2.0	6.4±3.5	8.1±1.8
血小板升高组	40	43.9±7.5	44.6±9.6	10.2±1.7	8.7±3.2	8.9±1.5
t	—	6.070	3.858	3.272	3.217	2.253
P	—	0.001	0.001	0.002	0.002	0.027

—:此项无数据。

将 90 例 RA 患者分为血小板正常组(50 例)和血小板升高(40 例)。

1.2.2 血清 CD₄₀L、IL-6 及 hs-CRP 的检测 于清晨空腹抽取静脉血 5 mL,其中 2 mL 保存于含乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) Na⁺ 的抗凝管中,以 2 500 r/min 离心 10 min,取上清液以增强免疫比浊测量法检测 hs-CRP 的浓度,酶联免疫吸附法检测 CD₄₀L、IL-6 浓度,试剂盒均购于深圳矩英生物科技有限公司;同时进行血小板计数(blood platelets count, BPC)、RF、ESR 等实验室指标检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验,检验标准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 RA 组与对照组血清炎性因子比较 RA 组患者外周血清 BPC、RF、ESR、hs-CRP、IL-6 及 CD₄₀L 均明显高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 RA 稳定组与活动组血清炎性因子比较 除 RF 外,RA 活动组患者外周血清中 BPC、ESR、hs-CRP、IL-6 及 CD₄₀L 均明显高于 RA 稳定组患者,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 血小板正常组和血小板升高组检验指标比较 血小板升高组 RA 患者外周血清中 RF、ESR、hs-CRP、IL-6 及 CD₄₀L 均明显高于血小板正常组的 RA 患者,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

3 讨 论

通常认为 RA 是一种常见的以关节组织的慢性病变为表现的自身免疫性疾病,众多的炎性因子参与这一病理过程^[4]。

这些炎性因子之间相互作用而形成了一个炎性细胞因子网络,其中任一环节都可能对 RA 的病理过程产生影响^[5]。近年来,有研究表明 hs-CRP、IL-6 及 CD₄₀L 为炎症反应急性发作期的重要非特异性标志物,不仅能对低水平的炎症状态作出区分,还对高水平炎症反应的发生发展及预后关系密切^[6-8]。

IL-6 是由 184 个氨基酸组成的糖蛋白,相对分子质量 23×10^3 ,主要由 T 淋巴细胞、单核细胞以及纤维母细胞产生,与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 等细胞因子一样都是 RA 患者关节炎中的主要炎性介质^[9]。IL-6 虽不能直接刺激软骨细胞以及滑膜成纤维细胞产生前列腺素 E (PGE),但能够诱导 TNF- α 、IL-1 或 IL-2 等细胞因子产生刺激而生成 PGE,进而发挥致病作用^[6]。金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)与基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)之间的不平衡可导致关节损伤,IL-6 可提高 IL-1 诱导产生 MMP-1 和 MMP-3 的前体化合物,即 proMMP-1、proMMP-3,同时也能促进滑膜纤维母细胞产生 TIMP,可调节 MMP 与 TIMP 之间的平衡^[10]。IL-6 可促进细胞间细胞黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达,ICAM-1 是嗜中性粒细胞黏附所必须的重要元素,黏附分子参与并介导多种炎性反应的细胞黏附和跨内皮转移^[11]。此外,IL-6 还可通过肝脏产生 hs-CRP。

hs-CRP 是一种由肝细胞合成的急性期反应蛋白,可由 TNF- α 、IL-1、IL-6 及 PGE 介导生成^[12]。hs-CRP 在正常人体外周血中的浓度极低,而在急性感染或组织创伤引起炎症反应时则迅速显著增高。相关文献报道 hs-CRP 在 RA 中的升高程度和关节炎活动性存在一定关系,活动期 RA 患者经对症治疗后,血清中 hs-CRP 水平随之明显降低^[13]。hs-CRP 还能与脂蛋白结合,激活补体系统进而产生了大量的炎性介质,氧自

由基增多,致使炎症反应加重。体内多种细胞如平滑肌细胞、单核巨噬细胞、血管内皮细胞、血小板等活化后都可产生 CD₁₀L,通过 CD₁₀-CD₁₀L 信号传导通路,诱导单核巨噬细胞、血管内皮细胞等表达趋化因子、黏附分子及选择素等参与调控极体的炎性反应过程^[14]。本研究中 RA 患者外周血血清中 hs-CRP、IL-6 及 CD₁₀L 水平均明显高于对照组的健康人群,且 RA 活动组明显高于稳定组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。提示 hs-CRP、IL-6 及 CD₁₀L 可调节机体炎症反应,是 RA 发生与发展的重要危险因素。

在 RA 患病过程中常可观察到血小板增高的现象,这种炎症性血小板增多症与 RA 患者机体 IL-1 β 、IL-4 及 IL-6 等多种细胞因子的活化有关。本研究 RA 患者中有 50 例血小板正常者和 40 例血小板升高者,对两组患者血清 hs-CRP、IL-6 及 CD₁₀L 进行了比较,结果显示,血小板升高组 RA 患者血清 RF、ESR、hs-CRP、IL-6 及 CD₁₀L 均明显高于血小板正常组的 RA 患者,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),表明 hs-CRP、IL-6 及 CD₁₀L 等可使血小板的释放增多。

因此,联合检测血清 hs-CRP、IL-6 及 CD₁₀L,有助于临床观察 RA 患者的病情变化和治疗效果,具有一定临床应用价值。

参考文献:

[1] Parulekar AD,Boomer JS,Patterson BM,et al. A randomized controlled trial to evaluate inhibition of T-cell costimulation in allergen-induced airway inflammation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2013,187(5):494-501.

[2] Engvall IL,Svensson B,Boonen A,et al. Low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis inhibits collagen type I degradation by matrix metalloproteinases as assessed by serum ICTP—a possible mechanism for specific inhibition of radiological destruction[J]. *Rheumatology*,2013,52(4):733-742.

[3] Anink J,Otten MH,Prince FH,et al. Tumour necrosis factor-blocking agents in persistent oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register[J]. *Rheumatology*,2013,52(4):712-717.

[4] Gillespie EF,Raychaudhuri N,Papageorgiou KI,et al. Interleukin-6 production in CD₁₀-engaged fibrocytes in thy-

roid-associated ophthalmopathy: involvement of Akt and NF- κ B[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2012,53(12):7746-7753.

[5] Tugnet N,Pearce F,Tosounidou S,et al. To what extent is NICE guidance on the management of rheumatoid arthritis in adults being implemented in clinical practice? A regional survey[J]. *Clin Med*,2013,13(1):42-46.

[6] 梁秀云. 类风湿性关节炎患者血清 IL-6、TNF- α 、CRP 的水平变化及意义[J]. *海南医学*,2012,23(4):85-87.

[7] 黄小霏,范联,陈国华,等. 手足口病患儿血清 IL-6、IL-10、IL-17 水平的变化及其临床意义[J]. *重庆医学*,2012,41(30):3157-3159.

[8] 吴彬,但伶. CD₁₀/CD₁₀L 与肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-10 在炎症中的作用[J]. *重庆医学*,2007,36(17):1771-1773.

[9] 张德忠,温建艳,季伟锋,等. 类风湿性关节炎患者 IL-6、IL-18 和 CRP 的水平变化及意义[J]. *放射免疫学杂志*,2009,22(2):155-157.

[10] 姜楠,费允云,赵岩. 白细胞介素-6 阻断剂在类风湿关节炎的治疗应用[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*,2012,6(3):232-236.

[11] 李巧霞,丛斌,单保恩,等. CCK-8 对胶原诱导型关节炎小鼠滑膜组织 TNF- α 、IL-6 的影响[J]. *山东医药*,2011,47(51):10-12.

[12] Genovese MC,Bojin S,Biagini IM,et al. Tabalumab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate and naive to biologic therapy: a phase II, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Arthritis Rheum*,2013,65(4):880-889.

[13] Sambursky R,Davitt WF 3rd,Latkany R,et al. Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye[J]. *JAMA Ophthalmol*,2013,131(1):24-28.

[14] 孟明,周蕾,高伟敏,等. 活化血小板对类风湿关节炎滑膜炎和增生影响的实验研究[J]. *细胞与分子免疫学杂志*,2012,28(8):828-829.

(收稿日期:2013-08-21 修回日期:2013-09-20)

(上接第 4401 页)

Repair of tetralogy of Fallot in infancy with a transventricular or a transatrial approach[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*,2002,22(2):174-183.

[9] Pozzi M,Trivedi DB,Kitchiner D,et al. Tetralogy of Fallot: What operation, at which age[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*,2000,17(6):631-636.

[10] Piehler JM,Danielson GK,McGoon DC,et al. Management of pulmonary atresia with ventricular septal and hypoplastic pulmonary arteries by rightventricular outflow construction[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*,1980,80(4):552-567.

[11] Cobanoglu A,Schultz JM. Total correction of tetralogy of

Fallot in the first year of life: late results[J]. *Ann Thorac Surg*,2002,74(1):133-138.

[12] 顾恺时. 顾恺时胸心外科手术学[M]. 上海:上海科技出版社,2003:1275-1279.

[13] Escribano D,Herraz L,Granados M,et al. Tetralogy of Fallot prediction of outcome in the mid-second trimester of pregnancy[J]. *Prenat Diagn*,2011,31(12):1126-1133.

[14] 谌启辉,王平凡. 法洛氏四联症的外科治疗探讨[J]. *医药论坛杂志*,2007,1(23):53-54.

(收稿日期:2013-08-28 修回日期:2013-10-22)