

强直性脊柱炎患者治疗前后免疫功能与细胞因子的变化及意义

张成亮,朱宝林[△],吴建伟

(沭阳县人民医院骨科,江苏宿迁 223600)

摘要:目的 分析强直性脊柱炎(AS)患者治疗前后免疫功能和细胞因子的变化及意义。方法 选取 2015 年 7 月至 2017 年 6 月在该院进行治疗的 80 例 AS 患者进行研究,所有患者采用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体——抗体融合蛋白(益赛普)和塞来昔布胶囊(西乐葆)治疗。通过 Bath AS 疾病活动性指数(BASDAI)和 Bath AS 功能指数(BASFI)的视觉模拟(VAS)评分比较患者治疗前后的症状体征,并检测患者治疗前后血清中白细胞介素(IL)-4、IL-6、IL-8、IL-10、免疫球蛋白(Ig)G1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、SIgA、IgM 水平。结果 治疗前比较,治疗后患者的 BASDAI 和 BASFI 的 VAS 评分均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后的 IL-4、IL-10 水平均高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后的 IL-6、IL-8 水平均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。患者治疗后的 IgG1、IgG3、IgA 水平明显高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗前后的 IgG2、IgG4、SIgA、IgM 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),IL-4 水平与 BASDAI 呈显著负相关($P < 0.05$),IgG1、IgG3 水平与 BASDAI、BASFI 均呈显著正相关($P < 0.05$)。结论 AS 患者存在细胞因子异常和 Ig 失调,治疗后有所改善,部分指标与其症状体征具有相关性。

关键词:强直性脊柱炎; 免疫功能; 免疫球蛋白; 细胞因子**中图分类号:**R593.23**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2018)15-2336-03

强直性脊柱炎(AS)是一种慢性进展性炎症性骨关节病,主要累及外周关节、骶髂关节及脊柱^[1]。该病多发于青壮年男性。目前对于 AS 的发病机制尚不明确,但其发病过程中的免疫过程与患者 T 细胞活性、功能的变化有着密切的相关性。炎症及细胞因子在 AS 的发病中发挥了重要作用,抑制细胞因子的释放对 AS 具有治疗价值^[2]。本研究选取本院诊治的 80 例 AS 患者进为研究对象,分析治疗前后免疫功能和细胞因子的变化及意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 7 月至 2017 年 6 月在本院进行治疗的 80 例 AS 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合美国风湿病协会关于 AS 的诊断标准^[3];(2)符合 CT 显示骶髂关节破坏,单侧 III~IV 级或双侧 \geq II 级等放射学标准;(3)均为初诊患者且未接受过抗风湿药物及生物制剂等治疗。排除标准:(1)合并其他脊柱、关节疾病者;(2)有严重心、肝、肾疾病者;(3)有重大疾病或者家族遗传病者;(4)妊娠或哺乳期女性。80 例患者包括男 43 例,女 37 例;年龄 23~48 岁,平均(35.0 \pm 7.2)岁;病程 2 月至 12 年,平均(4.4 \pm 1.7)年。所有参与研究者自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究经过本院伦理委员会审核通过后开展。

1.2 方法 所有患者采用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体(TNF)——抗体融合蛋白(益赛普),上海中信国健药业有限公司生产,国药准字 S20050059,规格为 1 支每盒,每支 25 mg)治疗,于大腿皮下注射,每次 25

mg 溶解于 1 mL 注射用水,每周 2 次,每次间隔 3~4 d。在此基础上口服塞来昔布胶囊(西乐葆),Pfizer Pharmaceuticals LLC 生产,国药准字 J20140072,规格为 6 粒每盒,每粒 0.2 g),每次 1 粒,每日睡前口服,4 周后改为隔日服用 1 次,8 周为 1 个疗程。

分别于治疗前、后检测患者血清中白细胞介素(IL)-4、IL-6、IL-8、IL-10、免疫球蛋白(Ig)G1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、SIgA、IgM 的水平。检测方法:患者晨起后采集空腹静脉血 10 mL 于 2 支抗凝管中,并在室温下静置 2 h,以 3 000 r/min 离心 15 min,分离出血清后集中放于 -20 °C 的冰箱贮存。所有指标均采用 ELISA 试剂盒进行检测,按照试剂盒说明书上的相关操作计算出样品浓度,与稀释倍数相乘即得出实际浓度。

1.3 观察指标 (1)通过 Bath AS 疾病活动性指数(BASDAI)和 Bath AS 功能指数(BASFI)的视觉模拟(VAS)评分比较患者治疗前后的症状体征。BASDAI 指数:用 VAS 评估患者对关于疲乏、脊柱痛、关节肿痛、局部触痛、晨僵及时间等 5 个症状的问题得分,0 分表示最好,10 分表示最差,得分 \leq 4 分为疾病缓解, $>$ 4 分为疾病活动。BASFI 指数:用 VAS 检测患者完成以下活动的难易程度,独立穿袜子或贴身衣服、弯腰拾物、从较高处取物、从没有扶手的椅子上及仰躺着的地板上站起来、站立 10 min、登上 12~15 级台阶、向后看、完成体力活动及一整天的家务和工作,0 分表示最好,10 分表示最差。(2)比较患者治疗前后的 IL-4、IL-6、IL-6、IL-10、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、

IgA、SIgA、IgM 等指标。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 BASDAI 和 BASFI 的 VAS 评分变化 与治疗前比较, 治疗后患者的 BASDAI 和 BASFI 的 VAS 评分均明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后 BASDAI 和 BASFI 的 VAS 评分变化 ($\bar{x} \pm s$, 分)

指标	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
BASDAI	4.79 ± 1.56	3.01 ± 1.16	8.190	0.000
BASFI	4.44 ± 2.01	2.58 ± 1.30	6.950	0.000

2.2 治疗前后细胞因子的变化 治疗后的 IL-4、IL-10 水平均高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后的 IL-6、IL-8 水平均低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前后的细胞因子的变化 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

指标	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
IL-4	280.11 ± 86.17	347.85 ± 91.94	4.808	0.000
IL-6	4.92 ± 2.16	2.88 ± 1.01	7.652	0.000
IL-8	1 112.24 ± 152.25	505.80 ± 93.27	30.379	0.000
IL-10	216.85 ± 66.91	320.14 ± 97.66	7.804	0.000

2.3 治疗前后 Ig 水平的比较 治疗后的 IgG1、IgG3、IgA 水平明显高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗前后的 IgG2、IgG4、SIgA、IgM 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 患者治疗前后的免疫球蛋白的变化 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/mL}$)

指标	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
IgG1	33.09 ± 14.17	65.01 ± 22.10	10.875	0.000
IgG2	21.04 ± 7.95	20.40 ± 8.16	0.502	0.616
IgG3	13.57 ± 2.45	6.10 ± 2.00	21.126	0.000
IgG4	33.12 ± 10.28	31.56 ± 9.15	1.014	0.312
IgA	9.15 ± 3.68	13.99 ± 5.96	6.180	0.000
SIgA	30.25 ± 14.07	28.51 ± 11.38	0.860	0.039
IgM	16.56 ± 8.14	14.05 ± 7.11	2.077	0.394

2.4 患者症状体征与细胞因子、Ig 水平的相关性 患者的 IL-4 水平与 BASDAI 呈显著负相关 ($P < 0.05$), IgG1、IgG3 水平与 BASDAI、BASFI 均呈显著正相关 ($P < 0.05$), 其余指标与 BASDAI 和 BASFI 均无相关关系, 见表 4。

表 4 患者症状体征与细胞因子、Ig 水平的相关系数 ($\bar{r} \pm s$)

指标	BASDAI	BASFI
IL-4	-0.20*	-0.26
IL-6	0.13	-0.13
IL-8	-0.26	-0.14
IL-10	0.13	0.09
IgG1	0.31*	0.23*
IgG2	0.05	0.06
IgG3	0.38*	0.29*
IgG4	0.08	0.02
IgA	0.15	-0.05
SIgA	-0.01	0.01
IgM	0.03	0.04

注: * $P < 0.05$

3 讨论

AS 是一种脊柱关节的强直疼痛伴随慢性关节炎, 临床症状通常包括腰部疼痛、僵硬、活动受限、驼背等, 具有较高的致残性。该病对患者的腰椎、胸椎及骶髂关节产生了严重的不良影响, 降低了患者的生活质量。一般认为 AS 的发病机制与免疫失调及遗传因子有关, 但尚无定论^[4]。AS 的治愈难度较高, 通常需要长期乃至终身治疗, 目前尚无治疗该病的特效药, 临床上一般采用磺胺药物和非甾体抗炎药等缓解症状和疼痛, 改善腰背部僵直及骶髂关节炎症^[5]。

益赛普是一种完全人源化 TNF- α 受体——抗体融合蛋白, 常用于 AS 的治疗。TNF- α 是类风湿性关节炎、AS 等一类骨科疾病的主要炎性介质, TNF- α 参与调控的炎性反应可导致关节的病理性改变^[6]。益赛普作用机制即通过与 TNF- α 结合, 阻断 TNF- α 和细胞表面的 TNF 受体结合, 降低其活性。西乐葆是一种 COX-2 抑制剂, 可降低患者前列腺素 E₂ 水平, 缓解疼痛, 改善症状^[7]。益赛普联合西乐葆的治疗方案, 不仅保证了临床治疗效果, 还降低了医疗费用。本研究结果表明采用该治疗方案降低了患者的 BASDAI 和 BASFI 的 VAS 评分, 证明了该方法的有效性。

细胞因子是一种水溶性多肽或信号蛋白, 具有传导细胞间信号、调节免疫和炎性反应等作用, 效果与激素接近^[8]。研究表明, AS 患者血清中存在多个细胞因子的异常表达, 这些细胞因子与其特异的细胞表面受体结合, 影响基因的转录过程, 致使体内细胞因子网络失衡, 引起异常免疫反应, 从而导致 AS^[8]。IL-4 是一种 Th2 型细胞因子, 可保护软骨的降解, 抑制自然杀伤(NK)细胞 CD69 的表达和干扰素(IFN)- γ 的分泌^[9]。单独的 IL-4 可以维持 Th2 的增殖, 拮抗 IFN- γ 的效应并抑制 Th1 细胞的增生。IL-10 可以降低血清及关节液内炎性细胞因子的水平, 抑制免疫细

胞炎性细胞因子的产生。目前关于 IL-4、IL-10 等细胞因子在 AS 中的详细作用机制的报道较少,在本研究中,AS 患者治疗后的 IL-4、IL-10 均明显高于治疗前,这证实了 IL-4、IL-10 的升高对于 AS 的发展有一定抑制作用。IL-6 是一种多功能糖蛋白,有助于促进急性期蛋白的合成,激活 T 淋巴细胞,并诱导 B 淋巴细胞的终末期分化,使其成为具有分泌 Ig 功能的免疫活性细胞。大量研究表明,IL-6 与 AS 具有相关性,IL-6 水平的升高与病情严重程度呈正相关^[9]。本研究中的患者治疗后的 IL-6 水平明显下降的结果与此观点吻合。IL-8 是一种 CXC 族趋化因子,与白细胞的趋化作用相关。在炎症发生时,中性粒细胞通常首先到达炎症部位,并释放一系列的蛋白酶、反应性氧化介质,分泌各类细胞因子和趋化因子^[10]。在本研究中,患者治疗后的 IL-8 明显低于治疗前,表明 IL-8 水平可反映 AS 的发病形式。有研究报道提示出现外周关节炎的 AS 患者血清 IL-8 的水平升高更明显,在一定程度上支持了本研究结果^[11]。

Ig 是人体内重要的免疫抗体,对 AS 诊断和治疗有重要意义。体液免疫始于 B 细胞的活化,B 淋巴细胞受到抗原的刺激之后增殖、分化成为浆细胞,进而产生 Ig,其中 IgG、IgM 和 IgA 等发挥了主要作用^[12]。血清中水平最高的 Ig 是 IgG,它包括 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 等 4 个亚类,它们的生物学活性有所差异。其中 IgG3 亚类的生物活性最高,普遍认为 IgG3 参与了免疫复合物在中性粒细胞表面上形成的过程,而且其通过激活补体来参与系统性病理生理过程的发生^[13]。许多结缔组织疾病患者都表现为 IgG 水平升高,但 IgG 亚型的变化却不尽相同,变化通常表现为 IgG1 明显升高,IgG2 明显降低,甚至缺乏^[14]。AS 患者常表现为持续性的血清中 IgA 水平升高,且其水平与 C 反应蛋白水平有显著的相关。IgM 是机体发育过程中最早合成和分泌的抗体,也是抗原刺激诱导的体液免疫应答中最早出现的抗体,但目前对于 IgM 的研究报道比较缺乏^[15]。本研究观察了 AS 患者治疗前后的 Ig 水平变化,结果显示治疗后的 IgG1、IgG3、IgA 高于治疗前,其余指标治疗前后无明显差异。此结果表明 IgG1 的升高体现出自身免疫性抗体的增多,也符合临床上常见的 IgG1 升高者常伴有自身免疫性疾病的表现,IgG3 的升高原因可能是 AS 患者机体内免疫系统受到长期抑制,导致 IgG3 水平明显降低,IgA 的升高可以推测微生物抗原在血清阴性脊柱关节病发病机制中起重要作用。

此外,本研究还表明,AS 患者的 IL-4 与 IgG1 和 IgG3 等细胞因子和 Ig 与患者的症状体征存在一定的相关性,提示应加强对患者细胞因子和 Ig 的重视,其正常水平可改善患者的症状体征。

综上所述,AS 患者存在细胞因子异常和 Ig 失

调,治疗后有所改善,部分指标与其症状体征具有相关性。

参考文献

- [1] 张皖东,曹云祥,葛瑶,等.强直性脊柱炎中医辨证分型与免疫炎症指标的相关性研究[J].中国中医基础医学杂志,2014,20(10):1384-1387.
- [2] 聂蕊,李涯松.强直性脊柱炎异位骨化机制研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(10):1350-1354.
- [3] 叶文芳,刘健,万磊,等.新风胶囊对强直性脊柱炎患者疗效及血清免疫球蛋白亚型、外周血淋巴细胞自噬的影响[J].中国中西医结合杂志,2016,36(3):310-316.
- [4] 朱元悦,孙柔,陈广洁.Th17 细胞和 Treg 细胞比例失衡在 AS 发展中作用的研究进展[J].现代免疫学,2016,36(1):58-61.
- [5] APPEL H,MAIER R,BLEIL J,et al. In situ analysis of interleukin-23-and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis [J]. Arth Rheum,2013,65(6):1522-1529
- [6] 金艳华,张志国,周凌等.强直性脊柱炎患者外周记忆性 T 细胞亚群及功能初探[J].现代免疫学,2015,35(3):177-181.
- [7] 叶文芳,刘健,汪四海,等.强直性脊柱炎患者血清免疫球蛋白亚型、细胞因子的变化及相关性分析[J].免疫学杂志,2015,31(4):362-365.
- [8] ZAMBRANO-ZARAGOZA J F,AGRAZ-CIBRIAN J M,GONZÁLEZ-REYES C,et al. Ankylosing spondylitis: from cells to genes[J]. Int J Inflamm,2013,2013:501653-501660.
- [9] SARI S,BAYLAN B,SEZER E,et al. Percutaneous nephrolithotomy performed on the kidney stone in a patient with ankylosing spondylitis: a case study[J]. Urol Case Rep,2015,3(4):123-125.
- [10] 王瑶,杨彪,康炜,等.强直性脊柱炎患者血清中 DcR3、IFN- γ 、TNF- α 和 IL-4 的水平及临床意义[J].临床检验杂志,2014,32(7):499-501.
- [11] 齐亚军,刘健,郑力,等.基于 Keap1-Nrf2-ARE 探讨强直性脊柱炎患者心功能降低的机制[J].中国免疫学杂志,2014,30(5):654-661.
- [12] 林滇恬,李晓琳,齐晨越,等.强直性脊柱炎患者血清 IL-27 水平的检测及临床意义[J].中国医科大学学报,2014,43(1):19-21.
- [13] 刘婧,贾园,李茹,等.类风湿关节炎合并强直性脊柱炎 3 例[J].北京大学学报(医学版),2014,46(1):149-154.
- [14] 齐亚军,刘健,郑力,等.基于 B、T 淋巴细胞衰减因子及氧化应激探讨新风胶囊治疗强直性脊柱炎的作用机制[J].中国中西医结合杂志,2015,35(1):25-32.
- [15] 朱元悦,张玲,孙柔,等.强直性脊柱炎患者外周血 T 细胞亚群及相关免疫分子的变化[J].现代免疫学,2017,37(1):14-19.