

· 临床研究 ·

全身型幼年特发性关节炎与IL-6、IL-17、TNF- α 及基质金属蛋白酶水平的相关性研究

季一姝 泮会松 王喜 陈康 杨雯雯

[摘要] **目的** 探讨全身型幼年特发性关节炎(JIA)患儿血清白细胞介素-6(IL-6)、IL-17、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶(MMP)的水平及其临床意义。**方法** 选取79例JIA患儿作为研究组,选取同时期进行健康体检的50例健康儿童作为对照组,检测并比较两组血清中IL-6、IL-17、TNF- α 、MMP-1、MMP-3的水平。并根据研究组JIA患儿的类风湿关节炎患者疾病活动度(DAS28)分值进行疾病严重程度的分级,比较不同疾病活动度JIA患儿的IL-6、IL-17、TNF- α 、MMP-1、MMP-3水平,同时分析各指标与患儿DAS28分值的相关性。**结果** 研究组JIA患儿的血清IL-6、IL-17、TNF- α 、MMP-1、MMP-3的水平均明显高于对照组儿童,差异均具有统计学意义(t 分别=6.35、3.45、5.00、5.29、3.43, P 均 <0.05)。不同疾病活动度JIA患儿的IL-6、IL-17、TNF- α 、MMP-1、MMP-3水平比较,差异均有统计学意义(F 分别=5.61、5.06、7.14、9.15、6.54, P 均 <0.05)。且JIA患儿的DAS28评分与IL-6、IL-17、TNF- α 、MMP-1、MMP-3的水平呈正相关,差异具有统计学意义(r 分别=0.52、0.59、0.60、0.49、0.54, P 均 <0.05)。**结论** JIA患儿血清炎症因子、MMP水平较健康儿童显著升高,且炎症因子及MMP水平与患儿的疾病活动度呈正相关。

[关键词] 幼年特发性关节炎; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 基质金属蛋白酶

Relationship between IL-6, IL-17, TNF- α , and matrix metalloproteinase levels and systemic juvenile idiopathic arthritis Ji Yishu, PAN Huisong, WANG Xi, et al. Department of Orthopaedics, Xianju County People's Hospital, Xianju 317300, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the interleukin-6 (IL-6), IL-17, tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum and matrix metalloproteinase (MMP) levels of children with systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA). **Methods** A total of 79 children with JIA were selected as the study group, and 50 healthy children who underwent physical examination at the same time were selected as the control group. The IL-6, IL-17, TNF- α , MMP-1, and MMP-3 in the serum of the two groups were detected and compared. According to the DAS28 score, the children with JIA were divided into different disease activities, and the levels of IL-6, IL-17, TNF- α , MMP-1, and MMP-3 in children with JIA with different disease activities were compared. **Results** The levels of serum IL-6, IL-17, TNF- α , MMP-1, and MMP-3 in the study group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=6.35, 3.45, 5.00, 5.29, 3.43, P<0.05$). There were statistically significant differences in the levels of IL-6, IL-17, TNF- α , MMP-1, and MMP-3 with different disease activities ($F=5.61, 5.06, 7.14, 9.15, 6.54, P<0.05$). And the DAS28 score of children with JIA was positively correlated with the levels of IL-6, IL-17, TNF- α , MMP-1, and MMP-3 ($r=0.52, 0.59, 0.60, 0.49, 0.54, P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum inflammatory factors and MMP in children with JIA are significantly higher than those in healthy children, which are positively correlated with the severity of disease activity in children.

[Key words] juvenile idiopathic arthritis; interleukin -6; tumor necrosis factor- α ; matrix metalloproteinase

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.002.008

作者单位: 317300 浙江仙居, 仙居县人民医院儿科

幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)的发生发展, 可以导致患儿病死率或者致残率上升, 临床预后不佳。流行病学研究显示, JIA发生

率为0.06%~0.11%^[1]。目前临床上研究发现,细胞炎症因子的表达变化可以通过影响自身免疫性损伤、炎症浸润或者氧化代谢障碍等,促进患儿关节或者全身性多系统的损伤^[2]。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-17、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)可以通过诱导下游单核细胞或者巨噬细胞的激活,促进组织损伤^[3]。本次研究选取79例JIA患儿进行研究,旨在探讨全身型JIA患者血清相关炎症因子及MMP的表达变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年2月至2018年11月仙居县人民医院骨科确诊的79例JIA患儿作为研究组,纳入标准为:①符合《国际风湿病联盟》2001年制定的JIA标准;②年龄1~13岁;③均处于疾病的活动期;④在我院接受治疗及检查,各项实验室指标结果完整。排除标准为:①伴有其他病毒、细菌感染;②伴有肝肾功能障碍;③近半年具有免疫抑制剂、糖皮质激素应用史;④合并肿瘤及其他风湿性疾病。研究组中全身型JIA患儿42例、多关节型JIA患儿37例;男性44例、女性35例;年龄1~13岁,平均(6.40±3.91)岁;病程1~7年,平均(3.92±1.83)年,血清C反应蛋白(118.63±33.72)mg/L,血沉(101.56±18.61)mm/h。同时选取同时期内来我院进行健康体检的50例健康儿童作为对照组,其中男性27例、

女性23例;年龄1~11岁,平均(6.81±4.21)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 入院后24 h内常规采集研究组患者肘部静脉血3 ml(或者采用关节腔穿刺的方法采集关节积液2 ml),加入抗凝剂2 ml,1 000 r/min离心(离心半径10 cm)5 min,采用生物酶联免疫吸附实验检测IL-6、TNF-α、MMP-1、MMP-3等指标。同时在对照组健康体检时检测以上指标。另外,研究组JIA患儿根据类风湿关节炎患者疾病活动度(disease activity in rheumatoid arthritis patients, DAS28)分值进行疾病严重程度的评价,其中DAS28分值≤2.6分为临床缓解,>2.6分且≤3.6分为低活动度,>3.6分且≤5.5分为中活动度,>5.5为高活动度。

1.3 观察指标 比较两组患儿的IL-6、IL-17、TNF-α、MMP-1、MMP-3水平及不同疾病活动度患儿的IL-6、IL-17、TNF-α、MMP-1、MMP-3水平,同时分析各指标与患儿DAS28分值的相关性。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0进行数据统计分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,两组间比较采用 t 检验;多组间比较采用方差分析,相关性分析采用Pearson线性相关。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象的血清相关炎症因子、MMP水平比较见表1

表1 两组研究对象血清相关炎症因子、MMP水平比较

组别	IL-6/ng/L	IL-17/ng/L	TNF-α/pg/ml	MMP-1/ng/ml	MMP-3/ng/ml
研究组	14.72 ± 4.16*	14.55 ± 4.70*	25.12 ± 9.37*	157.33 ± 43.23*	204.73 ± 71.56*
对照组	8.46 ± 5.29	10.34 ± 3.49	13.57 ± 3.82	74.35 ± 26.19	64.17 ± 19.33

注:*,与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,研究组JIA患儿的血清IL-6、IL-17、TNF-α、MMP-1、MMP-3的水平均明显高于对照组儿童(t 分别=6.35、3.45、5.00、5.29、3.43, P 均<0.05)。

2.2 不同疾病活动度JIA患儿的相关炎症因子、

MMP水平比较 根据JIA患儿的DAS28分值将研究组患儿分为临床缓解16例、低活动度29例、中活动度21例、高活动度13例。不同疾病活动度JIA患儿的相关炎症因子、MMP水平比较见表2。

表2 不同疾病活动度JIA患儿的相关炎症因子、MMP水平比较

组别	DAS28评分/分	IL-6/ng/L	IL-17/ng/L	TNF-α/pg/ml	MMP-1/ng/ml	MMP-3/ng/ml
高活动度	5.87 ± 1.16	17.74 ± 4.96	16.75 ± 6.05	27.42 ± 8.92	184.16 ± 41.25	215.16 ± 62.84
中活动度	4.56 ± 1.02	15.17 ± 5.82	14.83 ± 5.74	24.38 ± 8.17	162.87 ± 37.48	197.37 ± 57.36
低活动度	2.94 ± 0.82	13.39 ± 5.83	12.84 ± 4.63	18.88 ± 7.46	155.57 ± 31.52	193.26 ± 55.81
临床缓解	2.31 ± 0.67	10.38 ± 4.64	11.71 ± 4.11	15.74 ± 6.35	142.86 ± 28.14	175.74 ± 48.72

由表2可见,不同疾病活动度JIA患儿的IL-6、IL-17、TNF-α、MMP-1、MMP-3水平比较,差异均有

统计学意义(F 分别=5.61、5.06、7.14、9.15、6.54, P 均<0.05)。且JIA患儿的DAS28评分与IL-6、IL-17、

TNF- α 、MMP-1、MMP-3的水平呈正相关,差异具有统计学意义(r 分别=0.52、0.59、0.60、0.49、0.54, P 均 <0.05)。

3 讨论

JIA 的发生发展主要与幼年自身免疫性因素、遗传易感基因的突变等有关,特别是细胞免疫或者体液免疫的紊乱及炎症反应的激活,可能是促进 JIA 病情进展的核心因素^[4,5]。JIA 可以导致全身性的器官障碍、心脏代偿功能障碍,心肌细胞结构重塑等病理过程较为明显;全身型 JIA 患儿的纵隔器官发育畸形或者纵隔肿瘤可以导致患儿肺功能通气障碍,导致病死率的上升^[6]。但现阶段临床上 JIA 的治疗总体有效率不足 35%,治疗后患儿的复发率较高,病情缓解率较低,具有一定的局限性。因此通过对 JIA 发病过程中相关生物学机制的研究,可以为 JIA 的靶向或者生物治疗提供理论基础。

IL-6、TNF- α 、IL-17 等相关炎症因子能够在激活 ROCH 信号通路的同时,促进下游单核细胞对于关节软组织的浸润,促进患者心肌细胞膜完整性损伤等,进而加剧全身型 JIA 患儿不良预后的发生^[7,8]。近年来基础研究也证实,IL-6、TNF- α 等炎症因子的激活,能够造成局部组织的免疫紊乱,加剧氧化应激反应,导致全身型 JIA 患者治疗敏感性的下降;MMP-1、MMP-3 能够促进关节腔或者滑膜等组织的分解代谢,导致肺部、心脏或者肾脏基底膜组织的纤维化增生,导致器官功能失代偿的发生^[9]。

本次研究比较了不同类型的 JIA 患儿血清中不同炎症因子的表达,结果发现研究组 JIA 患儿的血清 IL-6、IL-17、TNF- α 、MMP-1、MMP-3 的水平明显高于对照组儿童(P 均 <0.05),说明 IL-6、TNF- α 、MMP-1、MMP-3 等细胞炎症因子可能促进了全身性 JIA 患儿关节或者器官组织的损伤,加剧了病情的进展。从机制上考虑,IL-6、TNF- α 、MMP-1、MMP-3 等对于全身型 JIA 患者病情的影响,原因可能是:①相关炎症因子的上调,促进了关节局部或者心脏等软组织部位的炎症环境的改变,导致高氧化代谢状态下软组织细胞的坏死、凋亡;②不同炎症因子的高表达,特别是 MMP 系列因子浓度的上升,促进了局部免疫紊乱的发生,影响到了关节滑膜的免疫损伤^[10-12]。许多研究在探讨重度全身型 JIA 患儿血清学临床预后指标变化的过程中发现,患儿血清中 IL-6 的表达浓度可平均上升 25% ~

55%左右,且患儿的临床预后、病情严重程度与之呈正比^[13,14]。在局部关节液体中,相关因子的表达同样呈现出了较高的趋势,局部关节液体中因子的表达可能通过加剧类风湿因子、自身免疫性复合物的沉积等方面,加剧局部关节损伤,导致关节损伤评分的下降^[15]。但全身型 JIA 或者关节型 JIA 的关节损伤评分并无差异,提示不同类型的 JIA 关节损伤并无严重程度的差别。本次研究还发现不同疾病活动度 JIA 患儿的相关炎症因子、MMP 水平有明显差异(P 均 <0.05)。且 JIA 患儿的 DAS28 评分与 IL-6、IL-17、TNF- α 、MMP-1、MMP-3 的水平呈正相关(P 均 <0.05),进一步提示了相关炎症因子与 JIA 患儿病情的关系。

综上所述,全身型 JIA 患者血清炎症因子、MMP 水平较高,并且与患者的病情程度呈正相关关系,IL-6、IL-17 等的表达可能参与到了全身型 JIA 患儿的病情进展过程中。

参考文献

- 1 Fathy MM, Elsaadany HF, Ali YF, et al. Association of IL-10 gene polymorphisms and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis in Egyptian children and adolescents: a case-control study [J]. Ital J Pediatr, 2017, 43 (1):98-100.
- 2 任玉倩,崔云,张育才.幼年特发性关节炎(全身型)合并多器官功能障碍综合征[J].中国小儿急救医学,2016,23 (6):425-427.
- 3 Ekelund M, Aalto K, Fasth A, et al. Psoriasis and associated variables in classification and outcome of juvenile idiopathic arthritis—an eight-year follow-up study[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2017, 15(1):45-47.
- 4 Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [J]. Autoimm Rev, 2016, 15(9):931-934.
- 5 孙娟,吴凤岐,鲁杰,等.全身型幼年特发性关节炎与经典自身炎症疾病的比较[J].现代生物医学进展,2016,16 (8):1584-1588.
- 6 曾萍,曾华松.幼年特发性关节炎的序贯治疗[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(9):648-652.
- 7 李丹,史艳平,耿玲玲,等.白芍总苷联合海桐皮熏蒸治疗幼年特发性关节炎疗效及炎症因子变化[J].陕西中医, 2016,37(9):1192-1194.
- 8 Hilbert F, Holl-Wieden A, Sauer A, et al. Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging of the knee joint in children with juvenile idiopathic arthritis[J]. Pediatr Radiol, 2017, 24(5):90-93.

(下转第138页)

- 3 唐卫东,陈琪,邵雪波,等. ω -3鱼油脂肪乳剂对脓毒症患者炎症反应和免疫功能的影响[J].全科医学临床与教育, 2015,13(1):19-21.
 - 4 Shurlygina A, Litvinenko G, Dergacheva T, et al. Change in thymosin alpha (1) content in patients with non-specific gynecologic diseases depending on inflammation type and efficacy of Anti-inflammatory and immunomodulating therapy[J]. Bull Exp Biol Med, 2000, 130(9): 895-897.
 - 5 龚非力. 医学免疫学[M]. 第2版. 北京: 科技出版社, 2004: 381-386.
 - 6 Schiesser M, Müller S, Kirchhoff P, et al. Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery[J]. Clin Nutr, 2008, 27(4): 565-570.
 - 7 宫照成. 肠外营养术在普外科临床应用疗效分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(1): 122.
 - 8 Leemans J, Cambier C, Chandler T, et al. Prophylactic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids and luteolin on airway hyperresponsiveness and inflammation in cats with experimentally-induced asthma[J]. Vet J, 2010, 184(1): 111-114.
 - 9 田升, 邹晓平. 胸腺肽 α 1 联合化疗对晚期胃癌患者免疫功能与生存质量的影响[J]. 中国药房, 2015, 26(29): 4115-4117.
 - 10 King R, Tuthill C. Immune modulation with thymosin alpha 1 treatment[J]. Vitam Horm, 2016, 102(1): 151-178.
- (收稿日期 2019-09-24)
(本文编辑 蔡华波)

(上接第127页)

- 9 Misterska E, Kaminiarczyk-Pyzałka D, Adamczak K, et al. Mental health and adjustment to juvenile idiopathic arthritis: Level of agreement between parent and adolescent reports according to strengths and difficulties questionnaire and adolescent outcomes questionnaire[J]. Plos One, 2017, 12(3): 768-769.
 - 10 唐雪梅. 全身型幼年特发性关节炎免疫发病机制研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(9): 644-646.
 - 11 王颖, 郭莉, 卢美萍. 全身型幼年特发性关节炎与川崎病炎症指标的比较[J]. 浙江医学, 2016, 38(9): 630-632.
 - 12 Roca CG, Iglesias E, Bou R, et al. Efficacy and safety of TNF-alpha antagonists in children with juvenile idiopathic arthritis who started treatment under 4 years of age[J]. Rheumatol Int, 2015, 35(2): 323-326.
 - 13 郭莉, 卢美萍, 汤永民, 等. 新发活动期全身型幼年特发性关节炎血清细胞因子水平分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(12): 1241-1244.
 - 14 夏国新, 陈茜璐, 刘燕婕. 全身型幼年特发性关节炎患儿自身抗体和炎性细胞因子研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(10): 1344-1345.
 - 15 孟景红, 杜向一, 陈海英, 等. IL-17在幼年特发性关节炎患儿血清中的表达水平及意义[J]. 河北医药, 2015, 37(1): 59-61.
- (收稿日期 2019-09-02)
(本文编辑 蔡华波)