

性,但没有进一步探讨其具体机制,同时由于研究样本数量有限,缺乏肾组织内相关细胞因子的表达,所以,后期工作可研究细胞因子在肾组织内的表达与GR的相关性,从而探讨细胞因子参与GC耐药具体的机制。目前,PNS患儿GC耐药有增加趋势,而GC耐药是PNS治疗中最大的困扰。所以,治疗GC耐药最好的选择是逆转耐药的根源,提高机体对GC的敏感度。本实验研究结果显示,动态监测血、尿MIF和IL-1 β 表达水平有助于PNS患儿预后判断和指导治疗方案的调整。因此,细胞因子在GC耐药机制中的作用有望成为今后研究的热点。

参考文献

- 1 Xu H, Chen K, Lin D, *et al.* Cerebral venous sinus thrombosis in adult nephrotic syndrome [J]. Clin Nephrol, 2010, 74 (2) : 144
- 2 Kinot T, Chrousos GP. Tumor necrosis factor alpha receptor and Fas - associated FLASH inhibit transcriptional activity of the glucocorticoid receptor by binding to and interfering with its interaction with p160 type nuclear receptor coactivators [J]. J Biol Chem, 2003, 278 (5) : 3023 - 3029
- 3 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行) [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47: 167 - 169
- 4 Behrman RE. Nelson text book of pediatrics [M]. 16th ed. Philadelphia: WB Sanders Co, 2000: 1500 - 1502
- 5 Goleva E, Jackson LP, Gleason M, *et al.* Usefulness of PBMCs to predict clinical response to corticosteroids in asthmatic patients [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129 (3) : 687 - 693
- 6 张碧丽, 李琛, 林书祥, 等. 糖皮质激素受体 mRNA 在儿童原发性肾病综合征中的表达意义 [J]. 天津医药, 2011, 38 (11) : 1037 - 1040
- 7 Panek M, Pietras T, Antczak A, *et al.* The N363S and I559N single nucleotide polymorphisms of the h - GR/NR3C1 gene in patients with bronchial asthma [J]. Int J Mol Med, 2012, 30 (1) : 142 - 150
- 8 Youssef DM, Elbehidy RM, Abdelhalim HS, *et al.* Soluble interleukin - 2 receptor and MDR1 gene expression levels as inflammatory biomarkers for prediction of steroid response in children with nephritic syndrome [J]. Iran J kidney Dis, 2011, 5 (3) : 154 - 161
- 9 Jafar T, Prasad N, Agarwal V, *et al.* MDR - 1 gene polymorphisms in steroid - responsive versus steroid - resistant nephritic syndrome in children [J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26 (12) : 3968 - 3974
- 10 李久宏, 李波, 王颖, 等. 系统性红斑狼疮患者巨噬细胞移动抑制因子与糖皮质激素受体 β 的检测与意义 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, (14) 12: 847 - 848
- 11 乔丽, 李荣发, 曹礼应, 等. 激素抵抗肾病综合征患者激素受体及细胞因子的表达及意义 [J]. 西南国防医药, 2010, 20 (11) : 1188 - 1190
- 12 Greven D, Leng L, Bucala R. Autoimmune diseases: MIF as a therapeutic target [J]. Expert Opin Ther Targets, 2010, 14: 253 - 264

(收稿日期: 2014 - 03 - 05)

(修回日期: 2014 - 04 - 01)

PDGF、IL - 11 在男性强直性脊柱炎骨代谢中的作用研究

文 利 王国良 盛桐亮 陈 瑜

摘 要 目的 研究 AS 患者骨质疏松(OP)情况及血小板衍生生长因子(PDGF)、白细胞介素 - 11(IL - 11)在男性 AS 骨代谢中的作用。方法 AS 患者不同部位骨密度(BMD)应用双能 X 线吸收法(DXA)测定, AS 患者及对照组血清 PDGF、IL - 11 水平采用 ELISA 法检测, 并与不同部位 BMD 及临床指标之间进行相关性分析。结果 在 30 例 AS 患者中 OP 发生率为 36. 67%, AS 患者血清 IL - 11 水平(112 ± 89 ng/L)显著低于正常对照组, PDGF 水平(44272 ± 7078 ng/L)显著高于正常对照组。AS 患者 PDGF 与股骨颈、大转子骨密度、血小板计数(PLT)呈正相关($P < 0.05$), 与血清磷(P)呈负相关($P < 0.05$)。IL - 11 与腰椎 BMD 呈负相关($P < 0.05$)。结论 AS 患者 OP 发生率较高, 其继发 OP 与炎性相关的骨代谢异常有关, 多因素共同参与了 AS 骨代谢的调节。

关键词 强直性脊柱炎 骨密度 骨质疏松 白细胞介素 - 11 血小板衍生生长因子

[中图分类号] R593

[文献标识码] A

Role of IL - 11, PDGF in Bone Metabolism of Male Patients with Ankylosing Spondylitis. Wen Li, Wang Guoliang, Sheng Tongliang, *et*

作者单位: 311400 浙江省富阳市人民医院

通讯作者: 文利, 电子信箱: wenli1976@126.com

al. Department of Rheumatism, The People's Hospital of Fuyang, Zhejiang 311400, China

Abstract Objective To investigate the incidence of osteoporosis (OP) and the role of PDGF、IL - 11 in bone metabolism of male patients with ankylosing spondylitis. **Methods** Bone mineral density (BMD) of AS patients was measured through dual - energy X - ray absorptiometry (DXA). Serum levels of interleukin - 11 (IL - 11) and platelet - derived growth factor (PDGF) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and compared with normal controls. **Results** The incidence of OP in AS patients was 36. 67%. Compared with normal controls, the levels of serum IL - 11 in AS patients ($112 \pm 89\text{ng/L}$) were significantly lower, and the levels of serum PDGF ($44272 \pm 7078\text{ng/L}$) were significantly higher. The level of serum PDGF was positively correlated with the BMD of femoral neck, the BMD of greater trochanter and the level of PLT ($P < 0. 05$), but it was negatively correlated with the level of serum P ($P < 0. 05$). The level of IL - 11 was negatively correlated with the BMD of lumbar ($P < 0. 05$). **Conclusion** There was higher incidence of OP in AS patients, which was related with the abnormality of bone metabolism induced by inflammation. Multiple factors participated in the regulation of bone metabolism of AS.

Key words Ankylosing spondylitis; Bone Density; Osteoporosis; Interleukin - 11; Platelet - derived growth factor

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种主要累及中轴关节的慢性炎性风湿性疾病,亦可累及外周关节及内脏其他组织,常见于青年男性,与 HLA - B27 关系密切。AS 患者常继发全身性骨质疏松(osteoporosis, OP),但其骨量丢失机制尚未完全阐明。本研究利用双能 X 线吸收法(dual - energy X - ray absorptiometry, DXA)测定 AS 患者的骨密度(bone mineral density, BMD),同时应用 ELISA 法测定 AS 患者与健康对照组中血小板衍生生长因子(PDGF)、血清白细胞介素 - 11(IL - 11)水平,分析 AS 患者合并骨质疏松(OP)的情况及其相关因素,以探讨 AS 并发 OP 的机制。

资料与方法

- 1. 一般资料:实验组为笔者医院风湿科 2009 年 3 月 ~ 2013 年 6 月住院 AS 患者 30 例,均为男性,(符合 1984 修订的 AS 纽约标准),患者平均年龄 $28. 3 \pm 7. 65$ 岁,平均病程 $6. 11 \pm 7. 46$ 年。对照组为同一时期在笔者医院门诊体检健康成年男性 20 例,年龄、性别与实验组匹配,具有可比性,平均年龄 $30. 2 \pm 6. 2$ 岁。排除标准:女性,长期应用糖皮质激素或影响骨代谢药物,患过骨质疏松症、内分泌系统疾病,肝、肾功能严重受损、慢性消化系疾病、恶性肿瘤、酗酒等。
- 2. 骨密度测定:双能 X 线骨密度测定仪(法国 MEDLINK 公司生产的 Osteocore3)检测 AS 患者股骨颈、大转子和腰椎前后位(L₂ ~ L₄)骨密度值,与同性别的峰值 BMD 比较^[1],得出 T - Score,用标准差(s)表示,即 T - Score $\geq - 1s$ 为正常, $- 2. 5 s < T - Score < - 1s$ 为骨量减少, T - Score $\leq - 2. 5s$ 为骨质疏松。
- 3. 临床指标的测定:收集受试者晨起空腹静脉血,检测血清 C 反应蛋白(CRP)、碱性磷酸酶(ALKP)、钙(Ca)、磷(P)、血小板(PLT)、红细胞沉降率(ESR);双抗体夹心酶联免疫吸附法(ABC - ELISA)检测血小板衍生生长因子(PDGF)、白细胞介素 - 11(IL - 11)水平。
- 4. 统计学方法:SPSS 13. 0 统计软件包,计量资料用均数

$\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,相关分析用直线相关分析法,两组间比较用两样本均数比较的 t 或 t' 检验,以 $P < 0. 05$ 为差异有统计学意义。

结 果

- 1. BMD 的测定结果:30 例 AS 患者中合并 OP 患者 36. 67% (11 例),骨量减少 46. 67% (14 例),骨量正常 16. 67% (5 例);骨质疏松在股骨颈、大转子和腰椎分别为 0% (0 例)、26. 7% (9 例)、13. 3% (4 例),骨量减少为 16. 67% (5 例)、43. 33% (13 例)、53. 33% (16 例)。
- 2. AS 患者与正常对照比较:AS 患者其血清 IL - 11 水平显著降低 ($P = 0. 020$),PDGF 水平显著升高 ($P = 0. 028$,表 1)。

表 1 两组间血清 IL - 11 和 PDGF 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL - 11	PDGF
AS 组	30	112 ± 89	44272 ± 7078
对照组	20	175 ± 60	38507 ± 6296
<i>t</i>		- 2. 506	2. 288
<i>P</i>		0. 020	0. 028

- 3. AS 患者根据 OP 诊断标准分为 OP 组 (11 例) 和非 OP 组 (19 例);两者比较, OP 组血清 IL - 11 水平高于非 OP 组,PDGF 水平低于非 OP 组,但两组间均无明显统计学差异 ($P > 0. 05$,表 2)。

表 2 OP 组和非 OP 组临床指标比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL - 11	PDGF
OP 组	11	144 ± 94	41632 ± 8218
非 OP 组	19	96 ± 84	45591 ± 6243
<i>t</i>		1. 413	- 1. 473
<i>P</i>		0. 169	0. 152

4. AS 患者 PDGF、IL-11 与不同部位 BMD 及多项临床指标进行直线相关性分析:发现 AS 患者 PDGF 与股骨颈、大转子 BMD 呈正相关($r=0.464$, 0.477 ; $P=0.010$, 0.008),与 PLT 呈正相关($r=0.4$, $P=0.028$),与血清 P 呈负相关($r=-0.432$, $P=0.017$);IL-11 与腰椎 BMD 呈负相关($r=-0.516$, $P=0.003$);IL-11、PDGF 间及其与年龄、病程、ESR、CRP、血清 Ca、ALKP 均无相关性。

讨 论

好发于青壮年男性的强直性脊柱炎(AS)为风湿科常见疾病,因其存在较高致残率而逐渐为人们所重视。近年来研究表明,骨量下降和骨质疏松在 AS 发生率较高,且多伴有骨代谢异常,但其发生机制及骨代谢情况目前尚未完全阐明^[2]。本研究对 30 名 AS 患者的 BMD 进行检测,结果显示骨量减少者占 46.67%,骨质疏松者占 36.67%,与以往研究结果相近^[3]。国外有研究表明,20%~60% AS 患者无论有无髋关节受累,均有股骨颈 BMD 减少,但其桡骨远端 BMD 与健康者比较却无明显差异,提示 AS 患者的 OP 是局限性的,而非全身性的,局部炎症导致的骨吸收增加起重要作用^[4]。因髋关节对人体活动影响较大,故应予积极保护,尽量减少致残可能。

破骨细胞清除旧骨,成骨细胞形成新骨的耦合过程维持着骨质的代谢平衡,一旦这种平衡被打破,将会导致骨质疏松或骨质硬化。血小板衍生生长因子(PDGF)在骨形成和重塑过程中发挥了重要作用,与骨代谢的关系非常密切。骨组织中的 PDGF 主要是由成骨细胞及骨细胞产生,在骨基质中贮存,是具有双重调节作用的细胞因子,既具有增强成骨细胞的复制、分化作用,又参与破骨细胞的骨吸收。临床研究表明,PDGF 具有募集骨祖细胞的生物学效应,能趋化间充质干细胞及促有丝分裂,各种原因导致的骨骼损伤、骨质疏松用 PDGF 治疗后有可能达到治愈^[5]。美国 FDA 已批准重组人 PDGF 用于治疗牙周病。本研究表明,AS 患者血清 PDGF 水平明显升高,且与多部位 BMD 呈正相关,说明 PDGF 与骨形成的关系更为密切。AS 患者病情活动期 PLT 明显增高,PDGF 产生增多,由于 PDGF 的双向调节作用,一方面使得成骨细胞活性增强,进而导致病理性成骨、骨质硬化,另一方面使得破骨细胞功能活跃,骨吸收增强,导致骨质疏松,故临床上有些 AS 患者脊柱骨质疏松及骨质硬化同时存在。

IL-11 属于 IL-6 家族,是一个多功能细胞因

子,具有广泛的生物学活性,骨组织中 IL-11 主要由成骨细胞分泌,具有抑制成骨细胞活性,能促进破骨细胞形成、增殖,增强骨吸收,破骨细胞只有在 IL-11 存在的条件下才具有骨吸收的功能^[6]。IL-11 是病理或生理状况下调节骨密度的重要因子之一。AS 患者的病情活动与 PLT 密切相关,PLT 已作为评价 AS 病情活动的临床指标之一^[7]。尚学琴等^[8]研究表明,血清 IL-11 水平与血小板存在着负反馈调节机制,不同的炎性介质对 IL-11 水平也具有调节作用。本项研究结果显示,AS 患者血清 IL-11 水平较对照组明显降低,并与腰椎骨密度呈负相关。AS 患者在病情活动期体内炎性因子如 TNF- α 、IL-1 等增多,过多的破骨细胞被激活,骨吸收过程增强,抑制了 IL-11 的产生。AS 患者病情活动期 PLT 增多,由于 PLT 对 IL-11 的产生具有负反馈调节作用,导致了 IL-11 水平进一步的降低。IL-11 降低减弱了局部破骨细胞活性,有利于骨形成,骨质破坏活动应当减弱,但 AS 患者却出现较高的骨质疏松发生率,说明其发生 OP 并非单一因素所致,应是多因素共同参与的结果。此外,AS 患者因疾病活动,运动减少,导致废用性骨质疏松,也是不容忽视的因素。

本次研究结果表明,30 例 AS 患者依据骨质疏松标准分成 OP 组、非 OP 组,二者比较,OP 组血清 IL-11 水平高于非 OP 组,PDGF 水平低于非 OP 组,但两组间均无明显统计学差异($P>0.05$)。一方面考虑是多种因素长期共同作用的结果,与短时间内的骨代谢水平关系不大,另一方面也可能与本研究观察数量较少、观察时间短有关,故在今后的工作中需要增加观察数量及观察时间以进一步明确有无差异。

总之,骨量减少、骨质疏松等现象在 AS 患者中普遍存在,AS 患者的骨量丢失与炎性因子过高、骨代谢异常等因素密切相关,多种因子共同参与了骨质的代谢及调节,多因素长期共同作用导致了继发性 OP。临床工作中需重视对 AS 患者 OP 的预防及治疗,达到改善预后、提高生活质量的目的。

参考文献

- 1 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年)[J].中华骨质疏松与骨矿盐杂志,2011,4(1):2-17
- 2 黄烽.应重视强直性脊柱炎骨质疏松的预防与治疗[J].中华风湿病学杂志,2007,1(9):513-515
- 3 王鑫强,钱邦平,邱勇.强直性脊柱炎患者骨质疏松的研究进展[J].中国矫形外科杂志,2012,20(13):1212-1214