

膝骨性关节炎患者血清和关节液中血管内皮细胞因子、白细胞介素 -6、白细胞介素 -8 的表达与意义

孙康, 董红华*, 江磊, 吴雪飞
(盐城市第三人民医院骨科, 江苏 盐城 224000)

【摘要】目的 分析膝骨性关节炎患者血清及关节液内血管内皮细胞因子 (VEGF)、白细胞介素 -6 (IL-6)、白细胞介素 -8 (IL-8) 水平表达情况与临床意义, 为临床治疗该疾病提供依据。**方法** 回顾性分析盐城市第三人民医院 2020 年 8 月至 2022 年 8 月期间收治的明确诊断为膝骨性关节炎的 60 例患者的临床资料, 将其设为观察组, 并根据膝骨性关节炎临床分期将患者分为 3 个亚组, 包括早期组 (20 例)、中期组 (20 例) 及晚期组 (20 例); 同时回顾性分析同期院内 60 例健康体检者的体检资料, 将其设为对照组。采取所有研究对象血清和关节液标本, 测定 VEGF、IL-6、IL-8 水平。观察对比对照组与观察组, 早、中、晚期组研究对象血清和关节液中 VEGF、IL-6、IL-8 水平表达情况。**结果** 与对照组比, 观察组研究对象血清及关节液中 VEGF、IL-6、IL-8 水平均更高; 早、中、晚期组患者血清及关节液中 VEGF、IL-6 水平呈逐渐升高趋势, 且组间两两比较, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 而早、中、晚期组患者血清及关节液中 IL-8 水平组间比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。**结论** 膝骨性关节炎患者血清及关节液内 VEGF、IL-6、IL-8 水平异常升高, 且在患者无菌性炎症反应期间, IL-6、VEGF 可作为疾病严重程度的评价指标。

【关键词】 膝骨性关节炎; 血管内皮细胞因子; 白细胞介素 -6; 白细胞介素 -8

【中图分类号】 R684.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.11.0099.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.11.033

膝骨性关节炎是常发于中老年人的一种常见膝关节慢性、退行性疾病, 并且该病的出现也和关节畸形、关节腔积液、关节功能障碍等一系列疾病有着密切联系。目前临床在对膝骨性关节炎诊断中常见方法有关节镜及 X 线片、膝关节核磁共振扫描等影像学手段, 以上诊断方法虽然能够在早期发现关节软骨病变, 但此类方法仍然有一定的不足之处, 也导致部分患者对其接受度不高^[1]。近年来许多学者对于该病的诊断转向炎症细胞因子领域。研究发现, 在膝骨性关节炎病变期间, 滑膜组织有着最为显著的病理变化, 在病变早期阶段滑膜组织内就存在了大量炎症介质和细胞因子异常表达, 包括血管内皮细胞因子 (VEGF)、白细胞介素 -6 (IL-6)、白细胞介素 -8 (IL-8) 等, 均会导致滑膜细胞、白细胞、软骨细胞分泌大量的溶酶体酶或金属基质蛋白酶, 对软骨形成持续损害, 造成滑膜增生^[2-3]。基于此, 本研究分析膝骨性关节炎患者血清及关节液内炎症细胞因子水平表达和意义, 旨在为该病的早期诊治提供有效依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析盐城市第三人民医院 2020 年 8 月至 2022 年 8 月期间收治的明确诊断为膝骨性关节炎

的 60 例患者的临床资料, 将其设为观察组, 并根据膝骨性关节炎临床分期^[4]将患者分为 3 个亚组, 包括早期组 (20 例)、中期组 (20 例) 及晚期组 (20 例); 同时回顾性分析同期院内 60 例健康体检者的体检资料, 将其设为对照组。对照组研究对象中男性 35 例, 女性 25 例; 年龄 34~78 岁, 平均 (55.62±7.11) 岁。观察组患者中男性 33 例, 女性 27 例; 年龄 35~74 岁, 平均 (55.37±7.27) 岁。两组研究对象一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可比。纳入标准: 膝骨性关节炎患者符合《骨关节炎诊治指南 (2007 年版)》^[5]中的相关诊断标准, 且通过病史、症状体征、影像学检查确诊者; 1 个月内膝关节反复出现疼痛者; 膝关节 X 线扫描提示关节腔变窄, 存在关节缘骨赘者; 膝关节活动有骨摩擦音者; 年龄均不低于 18 岁者等。排除标准: 合并痛风性关节炎、类风湿性关节炎者; 下肢存在先天性畸形或发育障碍者; 膝关节存在骨折、骨质损伤等明确外伤者等。研究经院内医学伦理委员会批准。

1.2 检查方法

1.2.1 血清标本采集方法 分别于观察组患者入院第 2 天、对照组研究对象体检当天, 采集所有研究对象肘静脉外周血共 10 mL, 采血前一晚禁食、禁水, 在第 2 天清晨空腹状态下完成血液采集。离心 (3 000 r/min, 15 min) 取血

作者简介: 孙康, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 骨关节疾病。

通信作者: 董红华, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 骨关节及运动医学方向。E-mail: dhorthopaedic@126.com

清, 采用酶联免疫吸附法检测血清 VEGF、IL-6、IL-8 水平。

1.2.2 关节液标本采集方法 分别于观察组患者入院第 2 天、对照组研究对象体检当天, 通过关节镜检采集所有研究对象关节液标本, 指导研究对象采取仰卧位或坐位, 使用 5 mL 2% 盐酸利多卡因注射液 (湖北天圣药业有限公司, 国药准字 H42021839, 规格: 5 mL : 0.1 g) 进行局部麻醉, 在髌骨下缘、股四头肌腱外侧向内上进行穿刺直达关节囊, 采集关节腔内的关节液共 3 mL 左右, 放置在 Eppendorf 管内, 于 -75 °C 冰箱保存待测, 采用酶联免疫吸附法检测关节液 VEGF、IL-6、IL-8 水平。

1.3 观察指标 ①对比对照组与观察组研究对象血清及关节液标本中 VEGF、IL-6、IL-8 水平表达的差异。②对比膝骨性关节炎不同临床分期患者血清及关节液标本中 VEGF、IL-6、IL-8 水平表达的差异。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件分析数据, 计量资料均经 K-S 检验证实符合正态分布且方差齐, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 两组间比较行 *t* 检验, 多组间比较采用 *F* 检验, 两两比较采用 SNK-*q* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与观察组研究对象血清 VEGF、IL-6、IL-8 水平比较 与对照组比, 观察组研究对象血清 VEGF、IL-6、IL-8 水平均更高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 1。

表 1 对照组与观察组研究对象血清 VEGF、IL-6、IL-8 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VEGF	IL-6	IL-8
对照组	60	97.08 ± 15.16	11.64 ± 3.37	5.32 ± 1.49
观察组	60	166.52 ± 56.86	35.41 ± 12.17	15.31 ± 4.74
<i>t</i> 值		9.140	14.580	15.574
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

注: VEGF: 血管内皮细胞因子; IL-6: 白细胞介素 -6; IL-8: 白细胞介素 -8。

2.2 对照组与观察组研究对象关节液中 VEGF、IL-6、IL-8 水平比较 与对照组比, 观察组研究对象关节液中

VEGF、IL-6、IL-8 水平均更高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

表 2 对照组与观察组研究对象关节液中 VEGF、IL-6、IL-8 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VEGF	IL-6	IL-8
对照组	60	151.33 ± 25.78	19.61 ± 1.46	9.39 ± 1.98
观察组	60	1756.53 ± 217.08	59.46 ± 6.36	19.53 ± 3.28
<i>t</i> 值		56.878	47.304	20.501
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 观察组不同亚组患者血清 VEGF、IL-6、IL-8 水平比较 与早期组比, 中、晚期患者血清 VEGF、IL-6 水平呈逐渐升高趋势, 且晚期组显著高于中期组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 3 组间患者血清 IL-8 水平比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 3。

表 3 观察组不同亚组患者血清 VEGF、IL-6、IL-8 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VEGF	IL-6	IL-8
早期组	20	102.18 ± 5.22	19.53 ± 2.49	15.03 ± 3.41
中期组	20	173.25 ± 11.53*	30.74 ± 3.23*	15.38 ± 3.47
晚期组	20	242.17 ± 15.97**	54.32 ± 4.28**	15.53 ± 3.45
<i>F</i> 值		707.996	541.330	0.111
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	>0.05

注: 与早期组比, * $P < 0.05$; 与中期组比, ** $P < 0.05$ 。

2.4 观察组不同亚组患者关节液中 VEGF、IL-6、IL-8 水平表达比较 与早期组比, 中、晚期患者关节液中 VEGF、IL-6 水平呈逐渐升高趋势, 且晚期组显著高于中期组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 3 组间患者关节液 IL-8 水平比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 4。

3 讨论

在膝骨性关节炎病情发展期间, 关节软骨破坏和关节内炎症反应有着密切联系^[6]。炎症细胞可因子可诱导滑膜细胞和软骨细胞产生并释放基质金属蛋白酶、胶原酶等, 导致滑膜炎、软骨破坏, 同时可激活破骨细胞, 减少软骨细胞的生长, 并促进软骨细胞凋亡。因此在膝骨性关

表 4 观察组不同亚组患者关节液中 VEGF、IL-6、IL-8 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VEGF	IL-6	IL-8
早期组	20	1464.19 ± 26.41	39.67 ± 2.49	18.43 ± 3.73
中期组	20	1578.64 ± 18.12*	49.43 ± 3.15*	19.43 ± 4.15
晚期组	20	2252.24 ± 15.86**	88.64 ± 4.12**	20.38 ± 3.47
<i>F</i> 值		8516.446	1217.857	1.321
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	>0.05

注: 与早期组比, * $P < 0.05$; 与中期组比, ** $P < 0.05$ 。

炎病变中, 众多炎症细胞因子均发挥了重要的作用。

IL-6 有着多方面的生物学活性, 在机体免疫应答、炎症反应诱导、细胞增殖分化等过程有重要作用。在膝骨性关节炎患者中 IL-6 呈现出异常高表达状态, 其参与了膝骨性关节炎的病理变化。IL-6 可对滑膜细胞和软骨进行刺激, 使其分泌大量胶原酶和前列腺素, 造成关节炎症反应, 从而破坏关节软骨^[7]。本研究结果显示, 观察组患者血清及关节液中 IL-6 水平明显高于对照组, 且随着病变发展其血清及关节液中 IL-6 水平不断升高, 提示 IL-6 在膝骨性关节炎患者中呈现出高表达状态, 存在明显炎症反应。因此可以认为, IL-6 在膝骨性关节炎软骨退变中有着重要的作用, 可呈现出关节软骨的病变严重性; 但其具体的作用机制还比较复杂, 是一系列炎症细胞、滑膜组织、软骨细胞及配体-受体介导信号转导机制交织影响的结果。因此, 对 IL-6 在软骨细胞及滑膜组织中的表达深入探索, 可帮助发现软骨细胞合成及分解代谢的平衡点, 为临床针对性干预保护软骨细胞提供依据。

IL-8 通常由白细胞、软骨细胞、滑膜细胞及纤维细胞等所释放, 可以对中性粒细胞起到刺激作用, 发挥去颗粒作用, 促进溶酶体酶分泌, 并形成大量超氧化物阴离子, 持续趋化 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞, 因此 IL-8 在炎症反应发展中有着重要作用。在膝骨性关节炎病理变化中, IL-8 可以促进基质金属蛋白酶的分泌, 对白细胞进行活化, 并促使其快速聚集到滑膜组织。另外, IL-8 和其他细胞因子相互作用, 可促进软骨细胞的生长与分化^[8]。本研究发现, 观察组患者血清及关节液中 IL-8 表达明显高于对照组, 可见膝骨性关节炎患者血清和关节液中 IL-8 呈高表达状态, 提示体内存在明显炎症状态。IL-8 表达和膝骨性关节炎患者软骨细胞增生有着密切联系, 能够加快骨质钙化及软骨基质修复, 同时诱导化膜血管形成, 促进软骨退变。同时本研究发现, IL-8 在膝骨性关节炎病变早期便达到较高水平, 中晚期差异不明显, 进一步说明 IL-8 在膝骨性关节炎患者血清及关节液中均有明显升高, 可以作为评估该病炎症反应的有效指标, 但对于疾病严重程度评估不明显, 可能由于本研究选取病例较少, 研究结果存在偏差, 后期建议增加样本量深入研究。

VEGF 在机体血管形成中有关键作用, 相关研究指出类风湿性关节炎的滑膜血管翳产生与 VEGF 有紧密联系, VEGF 含量能够呈现出类风湿性关节炎病变程度^[9]。近年来临床逐渐发现, 膝骨性关节炎也和血管存在紧密联系, 从受累滑膜组织和软骨中均发现了大量血管生成介质。VEGF 可在膝骨性关节炎患者滑膜细胞、软骨细胞中呈高表达, 加快软骨细胞凋亡, 促进其他炎症介质分泌, 导致软骨基质减少, 直接破坏软骨^[10]。本研究也发现, 观察组患者血

清及关节液中 VEGF 表达明显高于对照组, 观察组患者随着病变发展其血清及关节液中 VEGF 水平不断升高, 由此可见, VEGF 和膝骨性关节炎病变严重程度有着密切联系, 病变越严重, 其表达随之升高, 因此 VEGF 也可作为临床评估该病严重程度的有效生化指标。可能是由于 VEGF 通过诱导内皮细胞因子转移到病变处, 加快血管形成, 加重该部位损伤, 造成关节软骨损伤, 最终引起关节退变, 因此病情越严重, 其水平越高。

综上, 膝骨性关节炎患者伴随病程发展, 其 IL-6、IL-8 及 VEGF 异常高表达, 且在患者无菌性炎症反应期间, IL-6、VEGF 可作为疾病严重程度的评价指标, 但由于本研究样本量较小, 因此仍需进一步扩大样本量进行深入研究。

参考文献

- [1] 张金海, 杨正帅, 张斌. 膝骨性关节炎疾病程度及合并疾病情况对患者血清组织蛋白酶 D、 α_1 抗胰蛋白酶活性的影响及其临床意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(22): 2421-2424.
- [2] 宋飞, 赵方, 郝峻烽, 等. HIF-2 α 和 MMP3 在膝骨性关节炎患者血清及滑膜液中的表达及意义 [J]. 武警后勤学院学报, 2021, 30(10): 110-112, 115.
- [3] 柳柳, 郭波, 马旭, 等. 膝关节骨性关节炎患者血清及关节液中 Eotaxin-1、MCP-1 和 VEGF 水平变化与临床意义 [J]. 大连医科大学学报, 2021, 43(6): 514-519.
- [4] 陈峰, 石晓兵. 膝骨性关节炎临床分期的现状和研究进展 [J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(3): 412-415.
- [5] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南 (2007 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(10): 793-796.
- [6] 刘建华, 赵海勇, 温芳, 等. 炎症细胞因子在膝骨关节炎中的表达及与高敏-C 反应蛋白和红细胞沉降率的相关性 [J]. 天津医药, 2020, 48(1): 55-58.
- [7] 刘文. 钙结合蛋白 A12、白细胞介素-6、白细胞介素-8 及血管内皮生长因子水平变化与骨关节炎患者病情程度的关系探讨 [J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(4): 454-456.
- [8] 黄鑫, 王扬生, 薛祖军, 等. 关节滑液炎症细胞因子白细胞介素-8、白细胞介素-17、血管内皮生长因子检测在膝骨性关节炎临床诊断中的应用价值分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(11): 1328-1330.
- [9] 崔黎明, 曹建刚, 李强, 等. 膝关节骨性关节炎患者滑膜和关节液中 miR-29a 和 VEGF 的表达水平及意义 [J]. 广东医学, 2019, 40(24): 3423-3427.
- [10] 陈根强, 许慧娟, 汪志明, 等. 骨性关节炎患者中血清与关节液的炎症因子水平变化及意义 [J]. 武汉大学学报 (医学版), 2014, 35(1): 110-113.