

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2021.07.007

白介素 1 在炎症性关节痛中的表达及临床意义 *

王 宁 李 洋 周居燕 梁 燕[△]

(首都医科大学附属北京朝阳医院检验科, 北京 100020)

摘 要 目的: 探讨炎症性关节痛 (inflammatory joint pain) 病人血清中白介素 1 (interleukin 1) 的表达水平及临床意义。**方法:** 根据纳入和排除标准选取初次就诊我院的炎症性关节痛 (C 反应蛋白和红细胞沉降率均高于正常值范围) 病人 31 例纳入试验组, 同时选取初次就诊我院的年龄、性别等基本信息与试验组相匹配的非炎症性关节痛 (C 反应蛋白和红细胞沉降率均处于正常值范围) 病人 31 例、机械压迫痛 (椎管狭窄、椎间盘突出) 病人 31 例及年龄、性别均匀分布的健康人 80 名为对照组, 其中炎症性关节痛病人、非炎症性关节痛病人及机械压迫痛病人疼痛视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分均 ≥ 4 , 健康人群评分均为 0。使用 ELISA 试剂盒检测上述两组人群血清中白介素 1 α 和白介素 1 β 的含量。**结果:** 非炎症性关节痛病人、机械压迫痛病人及正常人群血清中 C 反应蛋白 (C-reactive protein) 和红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate) 均在正常值范围内, 白介素 1 α 和白介素 1 β 的含量处于较低水平; 炎症性关节痛病人血清中 C 反应蛋白、红细胞沉降率及白介素 1 α 和白介素 1 β 的含量明显高于上述对照组。**结论:** 血清中白介素 1 α 和白介素 1 β 可能是炎症性关节痛特异的生物标志物, 可与病人体征、C 反应蛋白以及红细胞沉降率等综合判断关节痛是否由炎症引起的, 从而对炎症性关节痛进行及早诊断和治疗。

关键词 炎症性关节痛; 血清; 白介素 1 α ; 白介素 1 β

The expression and clinical significance of interleukin 1 in inflammatory joint pain *

WANG Ning, LI Yang, ZHOU Juyan, LIANG Yan[△]

(Department of Laboratory Medicine, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

Abstract Objective: To investigate the expression and clinical significance of interleukin-1 in the serum of patients with inflammatory joint pain. **Methods:** According to the inclusion and exclusion criteria, 31 patients with inflammatory joint pain (serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate were higher than normal range) who visited our hospital for the first time were recruited in the experimental group. 31 patients with non-inflammatory joint pain (serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate was in normal range) who matched basic information of the experimental group such as age and gender, 31 patients with mechanical compression pain (spinal canal stenosis, intervertebral disc herniation) and 80 healthy people were recruited in the control group. Patients with inflammatory joint pain, non-inflammatory joint pain and mechanical compression pain were all ≥ 4 using visual analogue scale, and the scores of healthy people were all 0. ELISA kits were used to detect the levels of interleukin-1 α and β in the serum of the two groups of people. **Results:** Values of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with non-inflammatory joint pain, mechanical compression pain and normal people were in the normal range, and the content of interleukin-1 α and β were at low level; The content of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, interleukin-1 α and β in the serum of patients with inflammatory joint pain were significantly higher than control group. **Conclusion:** Serum interleukin-1 α and β are possibly new biomarkers of inflammatory joint pain. Together with patient's physical signs, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, interleukin-1 α and β can be used to diagnosis inflammatory joint pain. Thus, inflammatory joint pain can be diagnosed early and corresponding treatment can be carried out as soon as possible.

Keywords inflammatory joint pain; serum; interleukin-1 α ; interleukin-1 β

* 基金项目: 国家自然科学基金 (81901350)

[△] 通信作者 梁燕 liangyanbj2013@163.com

炎症性关节痛是一种最常见的退行性关节疾病^[1], 据统计 22% 的成年人具有炎症性关节痛, 尤其是 65 岁以上, 患病率高达 49%^[2]。炎症性关节痛发病率高, 除了给病人及家庭带来痛苦和负担以外, 同时对社会的卫生医疗和社会保障造成巨大的影响^[3]。炎症性关节痛的病理变化累及关节多个部位: 软骨和骨骼退化、骨赘和滑膜炎形成等^[4-6]。疼痛是炎症性关节痛最显著的临床症状, 同时也是病人就医的主要原因。目前用于治疗炎症性关节痛的药物主要依靠非甾体消炎镇痛药、阿片类药物等^[7,8]。然而这些药物往往只能改善症状但无法治愈炎症性关节痛。因此病人需长期使用镇痛药, 但多数病人常因控制不当, 后期不得不进行关节置换。目前针对炎症性关节痛并没有十分有效的治疗方案, 其主要原因在于炎症性关节痛发生、发展的机制目前尚不清楚, 同时炎症性关节痛前期诊断较为困难, 病人因疼痛难忍就医时, 往往炎症已引起骨关节多个部位病理改变。因此如何在发病早期, 确诊炎症性关节痛, 就显得尤为重要。

炎症细胞因子在炎症性关节痛的发病过程中占有至关重要的地位, 它参与了众多的生理代谢及功能调节^[9]。目前临床实验室主要通过检测 C 反应蛋白和红细胞沉降率来辅助诊断炎症性疾病^[10,11], 但是除炎症以外, 肥胖、吸烟等因素也可以引起 C 反应蛋白和红细胞沉降率的升高。因此, 除了 C 反应蛋白和红细胞沉降率之外, 临床实验室还应增加其他炎症相关因子, 多项检测指标综合判断, 以提高炎症性关节痛的确诊概率。促炎细胞因子白介素 1 (interleukin 1, IL-1) 在感染和免疫介导的疾病中起到重要的作用^[12]。本研究通过研究炎症性关节痛病人血清中白介素 1 α (IL-1 α) 和白介素 1 β (IL-1 β) 的水平变化, 探讨其在炎症性关节痛中的意义, 为辅助临床早期诊断炎症性关节痛提供理论依据。

方 法

1. 一般资料

本研究已通过首都医科大学附属北京朝阳医院伦理委员会批准 (2021-科-53)。选取 2020 年 11 月 1 日至 2021 年 5 月 31 日于我院初次就诊的炎症性关节痛病人 31 例纳入试验组 (C 反应蛋白及红细胞沉降率均高于正常值范围、视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分 ≥ 4)、非炎症性关节痛病人 31 例 (C 反应蛋白及红细胞沉降率均处于正常值范围、VAS 评分 ≥ 4)、机械压迫痛病人 31

例 (椎间盘突出和椎管狭窄病人、VAS 评分 ≥ 4) 及健康人 80 名 (C 反应蛋白及红细胞沉降率均正常、VAS 评分 0、无任何身体不适) 为对照组, 以上各组年龄、性别均匀分布。

纳入标准: 符合上述疾病病人、健康人群, 且无其他疾病或传染病史。

排除标准: 发热病人 (体温 $\geq 37.2^{\circ}\text{C}$); 病人血清不符合要求者 (如溶血、乳糜血等)。

2. 方法

(1) 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA): 试剂购于北京金普来公司。步骤: ① 100 微升血清加入反应板, 37° 孵育 90 分钟; ②洗板 4 次, 加入生物素化抗体工作液 (100 微升/孔), 37° 孵育 60 分钟; ③洗板 4 次, 加入酶结合物工作液, 37° 孵育 30 分钟; ④洗板 4 次, 加入显色剂, 37° 孵育 15 分钟; ⑤加入终止液, 混匀, 测量 OD₄₅₀ 值。

(2) C 反应蛋白 (C-Reactive Protein, CRP): 检测仪器 Beckman Coulter IMMAGE800, 检测试剂 C 反应蛋白检测试剂盒 (BECKMAN COULTER)。

(3) 红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR): 检测仪器 ALIFAX-TESTITH, 试剂为该仪器配套试剂。

3. 观察指标

(1) 收集病人临床资料 (包括性别、年龄、有无其他疾病等)。

(2) 疼痛评分采用 VAS 评分, 以 0~10 分表示疼痛的程度, 0 分代表无痛, 10 分代表疼痛最剧烈难以忍受的程度。

(3) C 反应蛋白含量及红细胞沉降率: C 反应蛋白含量及红细胞沉降率是临床实验室辅助诊断炎症性疾病的主要检测内容, 通常情况下 C 反应蛋白的正常值范围为 0~0.80 mg/dl, 红细胞沉降率正常值范围为 2~20 mm/h。

(4) 分别检测病人血清中 IL-1 α 和 IL-1 β 的含量。

4. 统计学分析

采用 GraphPad Prism 5.0 统计软件进行统计学分析, 实验结果以均数 \pm 标准误 ($\bar{x} \pm SEM$) 表示, 组间数据采用单因素方差分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 健康人群 IL-1 表达情况

80 名健康人群血清中 C 反应蛋白及红细胞沉

降率均处于正常值范围内, 针对该 80 名健康人群进行 IL-1 α 和 IL-1 β 检测 (见表 1)。结果表明, 在健康人群中, IL-1 α 和 IL-1 β 的表达较低, 且与性别和年龄无明显相关 ($P > 0.05$)。

2. 炎症性关节痛与非炎症性关节痛 IL-1 α 表达的比较

C 反应蛋白和红细胞沉降率是临床实验室辅助诊断炎症性相关疾病的主要检测对象, 因此选取了首次就诊北京朝阳医院, 诊断结果为关节痛的病人, 针对其血清样本进行 C 反应蛋白和红细胞沉降率检测 (见表 2), 根据检测结果对关节痛病人区分

为炎症性关节痛和非炎症性关节痛病人。之后使用 ELISA 试剂盒, 对这两种类型病人进行 IL-1 α 检测 (见图 1)。结果表明, 炎症性关节痛病人 IL-1 α 平均表达量为 (1.71 ± 0.28) pg/ml, 明显高于非炎症性关节痛病人 (0.81 ± 0.17) pg/ml, 两组比较差异明显 ($P < 0.01$)。

3. 炎症性关节痛与非炎症性关节痛 IL-1 β 表达的比较

接下来检测了炎症性关节痛病人与非炎症性关节痛病人血清中 IL-1 β 的含量 (见表 1), 结果表明, 正常人群血清中 IL-1 β 的表达与年龄和性别并无关系。但

表 1 健康人群白介素 1 含量 ($\bar{x} \pm SEM$)

Table 1 IL-1 level in healthy people ($\bar{x} \pm SEM$)

组别 Group	年龄 Age	例数 <i>n</i>	白介素 1 α (pg/ml) IL-1 α (pg/ml)	白介素 1 β (pg/ml) IL-1 β (pg/ml)
男性 Male	< 60	20	0.37 ± 0.08	2.12 ± 0.13
	> 60	20	0.29 ± 0.05	2.34 ± 0.14
女性 Female	< 60	20	0.41 ± 0.06	2.24 ± 0.27
	> 60	20	0.35 ± 0.03	2.37 ± 0.21

表 2 炎症性关节痛与非炎症性关节痛检测结果 ($\bar{x} \pm SEM$)

Table 2 The results of ESR and CRP in inflammatory joint pain and non-inflammatory joint pain ($\bar{x} \pm SEM$)

组别 Group	例数 <i>n</i>	红细胞沉降率 (mm/h) ESR (mm/h)	C 反应蛋白 (mg/dl) CRP (mg/dl)
非炎症性关节痛 Non-inflammatory joint pain	31	7.33 ± 0.92	0.23 ± 0.03
炎症性关节痛 Inflammatory joint pain	31	$35.00 \pm 2.89^{***}$	$1.76 \pm 0.35^{**}$

** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, 与非炎症性关节痛组相比; ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, compared with group non-inflammatory joint pain.

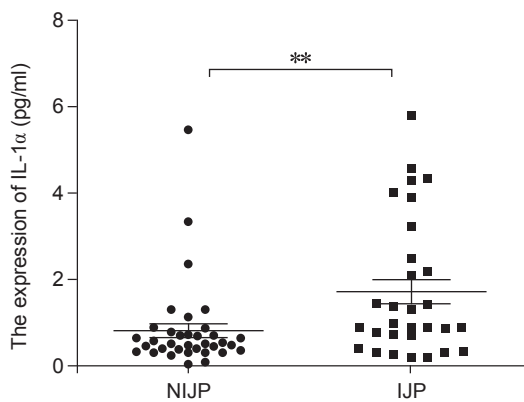


图 1 炎症性关节痛与非炎症性关节痛病人血清中 IL-1 α 表达量分析 ($\bar{x} \pm SEM$, $n = 31$)

** $P < 0.01$, 与非炎症性关节痛病人相比

Fig. 1 Analysis of IL-1 α expression in serum of patients with non-inflammatory joint pain (NIJP) and inflammatory joint pain (IJP) ($\bar{x} \pm SEM$, $n = 31$)

** $P < 0.01$, compared with patients with non-inflammatory joint pain.

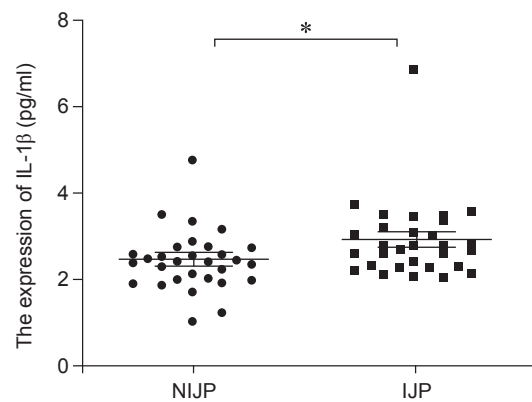


图 2 炎症性关节痛与非炎症性关节痛病人血清中 IL-1 β 表达量分析 ($\bar{x} \pm SEM$, $n = 31$)

* $P < 0.05$, 与非炎症性关节痛病人相比

Fig. 2 Analysis of IL-1 β expression in serum of patients with non-inflammatory joint pain (NIJP) and inflammatory joint pain (IJP) ($\bar{x} \pm SEM$, $n = 31$)

* $P < 0.05$, compared with patients with non-inflammatory joint pain.

炎症性关节痛病人血清中 IL-1 β 含量 (2.92 ± 0.16) pg/ml 明显高于非炎症性关节痛病人 (2.41 ± 0.12) pg/ml ($P < 0.05$, 见图 2)。

4. 炎症性关节痛与机械压迫痛病人 IL-1 表达的比较

为了证明 IL-1 α 和 IL-1 β 在炎症性关节痛病人血清中的特异性升高, 选取了首次就诊北京朝阳医院的机械压迫痛(椎管狭窄和椎间盘突出)病人, 针对其血清样本进行 C 反应蛋白和红细胞沉降率检测, 结果均在正常参考范围内。针对这类病人, 对 IL-1 α 和 IL-1 β 进行了检测(见表 3), 结果表明, 炎症性关节痛病人血清中 IL-1 α 和 IL-1 β 表达明显高于机械压迫痛病人, 而机械压迫痛病人血清中 IL-1 α 和 IL-1 β 含量与健康人群并无明显差异。

讨 论

关节痛可以由多种疾病所引起, 例如创伤、感染、炎症、自身免疫性疾病、遗传相关疾病或癌症等, 一般可分为急性关节痛(如创伤性关节痛等)和慢性关节痛(如炎症性关节痛等)。创伤性关节痛、癌症性关节痛等病人因为有明确的病史, 往往能够早期就引起病人注意。但是炎症性关节痛初期具有明显的隐匿性^[13], 导致很多病人在疾病初期并不自知或不重视, 进而延误治疗。大多数病人发病后期, 关节会出现畸形等症状, 并且伴随明显疼痛、站立困难, 导致其身心健康受到严重的影响^[14]。据统计, 炎症性关节痛是全世界范围慢性疼痛和残疾最为常见的形式之一, 超过 2.5 亿人受其影响^[15-17]。因此, 病人如何通过早期身体指征及血清学指标及早诊断炎症性关节痛、及早进行相应治疗显得尤为重要。

C 反应蛋白是机体在受到感染或慢性炎症性疾病时, 肝脏产生的一种急性期蛋白^[18]。红细胞沉降率是指在抗凝血中, 红细胞在规定时间内下降的距离, 沉降率高低主要受到急性期蛋白的影响^[19]。以上两项指标敏感性较高, 因此被临床实验室用来作

为辅助诊断炎症性疾病和评估预后的主要指标^[20]。然而红细胞沉降率和 C 反应蛋白除了在炎症时升高外, 吸烟、抑郁、心脏缺血等情况也会升高^[19]。因此为了进一步明确鉴别炎症性关节痛病人, 除红细胞沉降率和 C 反应蛋白外, 还应匹配其他炎症相关指标。多项炎症相关指标综合判断, 能够大幅度提高病人炎症性关节痛的诊断准确性。

由白细胞分泌的细胞因子统称为白细胞介素, 简称白介素。其中 IL-1 和 IL-6 均在自身性炎症反应过程中扮演重要角色, 是肝脏急性期反应的主要诱导因子之一。IL-1 包括 IL-1 α 和 IL-1 β , 它们是固有免疫应答过程中最为重要的细胞因子之一^[21], 是在局部和全身炎症反应中起核心作用的细胞因子, 能够诱导其他炎症细胞因子、黏附因子、趋化因子、急性期时相蛋白和组织重建酶等的合成^[22,23]。IL-1 β 在膝关节炎症中表达较高, 并且 IL-1 β 水平越高, 其关节部位炎症程度越高^[24]。本研究也通过实验证实红细胞沉降率和 C 反应蛋白明显升高的关节痛病人血清中 IL-1 β 明显升高。然而作为促炎症细胞因子, 与 IL-1 β 共用同样受体的 IL-1 α ^[25] 在炎症性关节痛病人血清中的表达情况, 目前研究较少。

本研究选取血清 C 反应蛋白、红细胞沉降率明显高于正常值的关节痛病人(无其他不适)作为研究对象。运用 ELISA 方法针对上述关节痛病人血清进行 IL-1 α 和 IL-1 β 检测, 结果显示与其他关节痛病人(红细胞沉降率、C 反应蛋白均正常)相比, 炎症性关节痛病人 IL-1 α 及 IL-1 β 明显升高。而因压迫神经产生疼痛的病人(腰椎间盘突出、椎管狭窄)及体检人群的血清中 IL-1 α 及 IL-1 β 含量较低。从上述结果可以看出, IL-1 α 和 IL-1 β 在炎症性关节痛病人血清中有较高的表达; 而在正常人、其他关节痛病人、机械压迫痛病人中, IL-1 α 和 IL-1 β 的表达较低。因此结合 C 反应蛋白、红细胞沉降率和 IL-1 能够一定幅度提高炎症性关节痛的诊断。

由于条件有限, 本研究的研究人群仅限于就诊本院人员, 针对其他城市及其他医院病人未做统计

表 3 炎症性关节痛与机械压迫痛病人 IL-1 检测结果 ($\bar{x} \pm SEM$)

Table 3 The results of IL-1 in inflammatory joint pain and mechanical compression pain ($\bar{x} \pm SEM$)

组别 Group	例数 <i>n</i>	白介素 1 α (pg/ml) IL-1 α (pg/ml)	白介素 1 β (pg/ml) IL-1 β (pg/ml)
机械压迫痛 Mechanical compression pain	31	0.29 ± 0.05	2.45 ± 0.13
炎症性关节痛 Inflammatory joint pain	31	$1.71 \pm 0.28^{***}$	$2.92 \pm 0.16^*$

* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, 与机械压迫痛组相比; * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, compared with group mechanical compression pain.

研究; 本研究结论机制尚不明确, 后续研究需着眼于 IL-1 α 及 IL-1 β 的机制研究, 为其临床应用提供基础依据。

本研究提示关节痛初期, 可根据病人症状以及血清中 C 反应蛋白、IL-1 α 和 IL-1 β 及红细胞沉降率来综合判断是否为炎症性关节痛, 及早诊断炎症性关节痛, 及早进行相应治疗。

参 考 文 献

- [1] Boer CG, Radjabzadeh D, Medina-Gomez C, *et al.* Intestinal microbiome composition and its relation to joint pain and inflammation[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):4881.
- [2] Centers for Disease C, Prevention. Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation-United States, 2010-2012[J]. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2013, 62(44):869-873.
- [3] Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(9):1145-1153.
- [4] Ayral X, Pickering EH, Woodworth TG, *et al.* Synovitis: A potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis-results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005, 13(5):361-367.
- [5] Kraus VB, McDaniel G, Huebner JL, *et al.* Direct in vivo evidence of activated macrophages in human osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(9):1613-1621.
- [6] 郭金婉, 张建中, 赵序利. 关节痛的病因研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(12):881-885.
- [7] Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, *et al.* Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: Systematic analytic review[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(6):962-972.
- [8] 张咪, 王聪, 朱昌茂, 等. 静脉注射利多卡因对妇科手术病人氢吗啡酮镇痛效果影响的研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(2):152-156.
- [9] Scanzello CR. Chemokines and inflammation in osteoarthritis: Insights from patients and animal models[J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(4):735-739.
- [10] Bray C, Bell LN, Liang H, *et al.* Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine[J]. *WMJ*, 2016, 115(6):317-321.
- [11] Crowson CS, Rahman MU, Matteson EL. Which measure of inflammation to use? A comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements from randomized clinical trials of golimumab in rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(8):1606-1610.
- [12] Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, *et al.* Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity[J]. *Immunity*, 2019, 50(4):778-795.
- [13] Young JR, Shamrock AG, Rosenbaum AJ. Spontaneous Osteonecrosis of the Knee. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
- [14] Tateuchi H. Gait-and postural-alignment-related prognostic factors for hip and knee osteoarthritis: Toward the prevention of osteoarthritis progression[J]. *Phys Ther Res*, 2019, 22(1):31-37.
- [15] Hawker GA, Stewart L, French MR, *et al.* Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis-an OARSI/OMERACT initiative[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(4):415-422.
- [16] Mercadante S. Breakthrough pain in cancer patients: Prevalence, mechanisms and treatment options[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015, 28(5):559-564.
- [17] Hawker GA, Stanaitis I. Osteoarthritis year in review 2014: Clinical[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(12):1953-1957.
- [18] Newling M, Sritharan L, Ham AJVD, *et al.* C-Reactive protein promotes inflammation through Fc γ R-induced glycolytic reprogramming of human macrophages[J]. *J Immunol*, 2019, 203(1):225-235.
- [19] Bray C, Bell LN, Liang H, *et al.* Erythrocyte sedimentation rate and c-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine[J]. *WMJ*, 2016, 115(6):317-321.
- [20] Lapić I, Padoan A, Bozzato D, *et al.* Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in acute inflammation[J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 153(1):14-29.
- [21] 高晓明. 免疫学教程 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2006:118-119.
- [22] Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1):8-27.
- [23] Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases[J]. *Blood*, 2011, 117(14):3720-3732.
- [24] Wojdasiewicz P, Poniatowski LA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014:561459.
- [25] Xu H, Ding Q, Jiang HW. Genetic polymorphism of interleukin-1A (IL-1 α), IL-1 β , and IL-1 receptor antagonist (IL-1RN) and prostate cancer risk[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(20):8741-8747.