

sTREM-1、TNF- α 、IL-6 在老年类风湿性关节炎诊断中的应用

刘自金^{1*} 王宁² 贾立坤²

1. 山东省交通医院关节外科 250012
2. 山东省肥城矿业中心医院骨科, 山东 肥城 271608

中图分类号: R554.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 09-1091-04

摘要: **目的** 探讨可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)在老年类风湿性关节炎(EORA)患者临床诊断中的意义。**方法** 选择 42 例活动期 EORA、38 例稳定期 EORA 患者、37 例其他风湿免疫系统疾病患者(疾病对照组)及 34 例健康对照者,通过 ELISA 法检测血清 TNF- α 、sTREM-1、IL-6 表达水平,绘制 ROC 曲线分析评价三种细胞炎性因子诊断 EORA 的特异性、敏感性、及诊断效能。**结果** EORA 患者中,活动期和稳定期的 TNF- α 、sTREM-1、IL-6 表达水平均高于健康对照组, ($P < 0.05$),且活动期 TNF- α 、sTREM-1、IL-6 水平均高于稳定期, ($P < 0.05$)。与疾病对照组比较,活动期 RA 组三项检测指标均不具有统计学意义 ($P > 0.05$)。活动期 RA 患者 sTREM-1 水平与 TNF- α 、IL-6 及反应疾病活动的指标 C 反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)水平之间均具有正相关性 ($P < 0.05$)。通过比较 ROC 曲线下面积大小,sTREM-1 的诊断效能和 TNF- α 接近,敏感性依次为 91.4%、89.5%,特异性依次为 89.3%、92.6%。sTREM-1、TNF- α 和 IL-6 三项指标联合检测的诊断特异性最高为 98.3%。**结论** 血清中 sTREM-1、TNF- α 和 IL-6 水平测定有助于 EORA 患者的临床诊断,sTREM-1 可能成为 EORA 活动性新指标,三项指标联合检测可提高其特异性。

关键词: 老年类风湿性关节炎;肿瘤坏死因子- α ;可溶性髓样细胞触发受体-1;白细胞介素-6;ROC 曲线

Application of sTREM-1, TNF- α , and IL-6 in the diagnosis of rheumatoid arthritis in the elderly

LIU Zijin, WANG Ning, JIA Likun

Department of Orthopedics, the Central Hospital of Feicheng Mine, Feicheng 271608, Shandong, China

Corresponding author: LIU Zijin, Email: yffs32@163.com

Abstract: **Objective** To evaluate the significance of serum levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6) in the diagnosis of elderly onset rheumatoid arthritis (EORA). **Methods** Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the serum levels of sTREM-1, TNF- α , and IL-6 in 42 patients with the active stage of EORA, 38 patients with the inactive stage of EORA, 37 patients with other autoimmune disease, and 34 healthy subjects. The receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the specificity, sensitivity and diagnostic efficiency. **Results** The serum levels of sTREM-1, TNF- α , and IL-6 were significantly higher in the active phase and the inactive phase of EORA than in healthy controls ($P < 0.05$), and they were significantly higher in the active phase of EORA than in the inactive phase of EORA ($P < 0.05$). Compared with the other autoimmune diseases group, the serum levels of sTREM-1, TNF- α , and IL-6 were no significant difference in the active phase of EORA ($P > 0.05$). The serum level of sTREM-1 in the active phase of EORA was positively correlated with TNF- α , IL-6, CRP, and ESR levels ($P < 0.05$). The diagnostic efficiency of sTREM-1 was similar to that of TNF- α by comparison of the area under the curve of ROC. The sensitivity and specificity of sTREM-1 and TNF- α in diagnosis of EORA were 91.4% and 89.5%, 89.3% and 92.6%, respectively. The highest specificity of combined detection with TREM-1, TNF- α , and IL-6 was 98.3%. **Conclusion** Detection of serum sTREM-1, TNF- α , and IL-6 levels is helpful in the diagnosis of EORA. sTREM-1 is a potent serum marker for clinical activity of EORA. Furthermore, combined detection with sTREM-1, TNF- α , and IL-6 increases the specificity of the diagnosis of EORA.

Key words: Elderly onset rheumatoid arthritis; Tumor necrosis factor- α ; Triggering receptor expressed on myeloid cells-1; Interleukin-6; Receiver operating characteristic curve

*通讯作者: 刘自金, Email: yffs32@163.com

类风湿性关节炎(RA)是一种全身性自身免疫性疾病,以滑膜炎和进行性关节破坏为主要临床症状,主要病理变化包括 T 淋巴细胞和巨噬细胞等慢性炎症细胞的浸润、及多种细胞因子的大量分泌^[1-2]。研究显示,可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)在某些自身免疫性疾病中表达增加,且血清中 sTREM-1 水平相应上调,提示 sTREM-1 可能参与 RA 的发生发展^[3-4]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)与 RA 的发生发展具有重要关系^[5-6]。目前,不同细胞因子与 RA 病程进展的相关性报道较多,但未见应用 sTREM-1 联合其它炎症因子检测诊断老年类风湿性关节炎(EORA)的研究报道。本研究通过分别检测 EORA 患者活动期和稳定期 sTREM-1、TNF- α 和 IL-6 血清水平的变化,并与其他风湿免疫系统疾病对照组、健康对照组进行比较,探讨其在 EORA 的诊断及疗效评价中的应用,为临床实践提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例为 2010 年 3 月~2013 年 12 月肥城矿业中心医院收治的老年类风湿性关节炎患者 80 例,其中活动期患者 42 例,男 23 例,女 19 例,年龄 60~79 岁,平均年龄(69.3 $\pm$ 8.5)岁;稳定期患者 38 例,男 20 例,女 18 例,年龄 60~78 岁,平均年龄(68.1 $\pm$ 9.1)岁,类风湿性关节炎诊断分级标准参见文献^[7],排除糖尿病、肝肾疾病、高血压、急性感染和其它自身免疫性疾病等。收集 37 例与 RA 组患者同期住院的其他自身免疫性疾病患者作为疾病对照组,男 19 例,女 18 例,年龄 60~80 岁,平均年龄(69.2 $\pm$ 8.9)岁,其中系统性红斑狼疮 15 例,骨关节炎 8 例,痛风 5 例,多发性肌炎/皮肌炎 2 例,强直性脊柱炎 3 例,系统性硬化症 2 例,原发性干燥综合征 2 例,以上疾病的诊断均符合国内或国际相应的诊断标准。健康对照组为 34 例同期在我院体检正常的健康者,男 19 例,女 15 例,年龄 60~79 岁,平

均年龄(69.2 $\pm$ 7.5)岁。各组间年龄、性别比较,差异均无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。所有受试对象签定知情同意书。

1.2 方法

清晨空腹抽取各组患者治疗前和对照组静脉血 3 mL,缓慢注入含有 10% EDTA 的干燥试管中,立即摇匀,2 000 r/min 离心 10 min,吸取上层血浆-80℃冻存,待测。血浆 TNF- α 、sTREM-1、IL-6 水平测定均采用双抗体夹心酶联免疫检测(ELISA)法,试剂盒均购自美国 R&D 公司;CRP 采用 Beckman Coulter Immage 免疫比浊分析仪进行免疫散射比浊法测定,试剂盒购自美国 R&D 公司;ESR 采用 ALIFAX TEST1 全自动血沉仪检测,各项测定过程严格按照产品说明书进行操作。

1.3 统计学处理

数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 SPSS 17.0 软件分析处理,应用 t 检验进行统计学分析;定量指标的相关性分析采用 Pearson 相关检验;诊断价值应用 ROC 曲线分析,计算得出敏感性、特异性、曲线下面积(AUC)、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV),以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组中 sTREM-1、TNF- α 及 IL-6 浓度变化的情况

老年类风湿性关节炎患者中,活动期 sTREM-1、TNF- α 、IL-6 和稳定期 sTREM-1、TNF- α 、IL-6 血清浓度均高于健康对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);活动期 sTREM-1、TNF- α 、IL-6 浓度均高于稳定期,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。另外两项血清学指标 CRP 和 ESR,活动期与稳定期浓度均高于健康对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);且活动期浓度高于稳定期,差异比较均具有统计学意义($P<0.05$)。与疾病对照组比较,活动期 RA 组五项检测指标均不具有统计学意义($P>0.05$)。结果见表 1。

表 1 试验组与对照组 sTREM-1、TNF- α 、IL-6、CRP、ESR 含量的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of sTREM-1, TNF- α , IL-6, CRP, and ESR between RA groups and control groups ($\bar{x}\pm s$)						
组别	<i>n</i>	sTREM-1 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)	CRP (μ g/mL)	ESR (mm/h)
活动期 RA 组	42	298.46 $\pm$ 147.21 ^{##}	149.53 $\pm$ 50.12 ^{##}	52.56 $\pm$ 18.12 ^{##}	43.18 $\pm$ 24.05 ^{##}	56.76 $\pm$ 21.12 ^{##}
稳定期 RA 组	38	181.23 $\pm$ 129.05 [*]	93.76 $\pm$ 43.11 [*]	17.42 $\pm$ 6.15 [*]	26.27 $\pm$ 16.04 [*]	30.62 $\pm$ 11.24 [*]
疾病对照组	37	302.26 $\pm$ 166.84 [*]	156.72 $\pm$ 62.13 [*]	47.28 $\pm$ 14.56 [*]	46.32 $\pm$ 26.65 [*]	48.95 $\pm$ 17.18 [*]
健康对照组	34	28.31 $\pm$ 18.56	60.56 $\pm$ 33.68	6.78 $\pm$ 2.61	0.12 $\pm$ 0.02	4.53 $\pm$ 2.46

注:与健康对照组比较,^{*} $P<0.05$;与稳定期 RA 组比较,^{##} $P<0.05$

2.2 RA 组患者 sTREM-1 与其它指标的相关性分析

活动期 RA 组 sTREM-1 水平与 TNF- α 、IL-6、CRP、ESR 水平之间均具有明显的正相关性 ($P < 0.05$)。结果见表 2。

表 2 活动期 RA 组中 sTREM-1 与其它血清学指标的相关性分析

Table 2 The correlation analysis between sTREM-1 with other serological parameters in active RA group				
统计值	TNF- α	IL-6	CRP	ESR
<i>r</i>	0.987	0.532	0.267	0.438
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.003	<0.001

表 3 sTREM-1、TNF- α 和 IL-6 单独检测对老年类风湿性关节炎诊断作用的比较

Table 3 Comparison of single use of sTREM-1, TNF- α , or IL-6 in the diagnosis of EORA						
炎症因子	敏感性/%	特异性/%	AUC	95% CI	PPV/%	NPV/%
TNF- α	89.5	92.6	0.925	0.831-0.976	94.3	85.3
sTREM-1	91.4	89.3	0.918	0.822-0.969	91.2	89.1
IL-6	82.5	86.7	0.897	0.792-0.934	84.5	75.6

2.4 sTREM-1、TNF- α 和 IL-6 联合检测诊断 EORA 的效能比较

联合检测结果如表 4 所示,联合检测诊断过程中,敏感性有所下降,但特异性得到提升,其中以三项指标联合检测的特异性最高,达到 98.3%,其敏感性为 75.4%。

表 4 sTREM-1、TNF- α 和 IL-6 联合检测对老年类风湿性关节炎诊断作用的比较

Table 4 Comparison of combined detection with sTREM-1, TNF- α , and IL-6 in the diagnosis of EORA		
炎症因子	敏感性/%	特异性/%
TNF- α + sTREM-1	83.6	93.1
TNF- α + IL-6	77.1	96.4
sTREM-1 + IL-6	75.6	95.2
TNF- α + sTREM-1 + IL-6	75.4	98.3

3 讨论

类风湿性关节炎(RA)以关节的慢性炎症为特点,最终导致骨和软骨的破坏。RA 的发生发展与细胞因子、T 细胞异常活动、自身免疫功能紊乱等密切相关^[8]。研究表明,通过静脉注入应用编码 TREM-1 细胞外结构域和 IgG-Fc 的融合基因的腺病毒重组体至小鼠体内,可减少炎症细胞浸润形成,减缓软骨及骨质侵蚀破坏等病理改变,并抑制 TNF-

2.3 sTREM-1、TNF- α 和 IL-6 单独检测诊断 EORA 的效能比较

三种细胞炎性因子单独检测诊断 EORA 的 ROC 曲线分析结果如表 3 所示,三种细胞炎性因子的可信区间均不包括 0.5,表明都对 EORA 具有一定的诊断价值,其中 TNF- α 预测 EORA 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 最大为 0.925, sTREM-1 预测 EORA 的 ROC 曲线下面积为 0.918,两者对 EORA 的诊断效能相近;诊断的敏感性依次为 sTREM-1 > TNF- α > IL-6, 诊断的特异性依次为 TNF- α > sTREM-1 > IL-6。

α 和 IL-17 的表达^[3];TNF- α 促进中性粒细胞炎症反应;IL-6 促进淋巴细胞的分化与成熟,活化补体,刺激急性反应蛋白的合成,激活内皮细胞增生,加重局部炎症反应,此外,IL-6 能反映炎症程度,因为其自身为内源性致热源,浓度增大能引发机体发热。sTREM-1 可释放进入体液、血液中,并与肺炎、细菌性脑膜炎、脓毒症等多种疾病发生发展高度相关^[9]。RA 患者血清中 IL-6 显著高于健康体检者,且这种升高与反应疾病活动性的临床指标直接相关^[10],IL-6 过表达会导致机体免疫系统功能失调,最终导致 RA 和其它免疫调节疾病等病理状态的出现^[11]。

本研究探讨了血清中 sTREM-1、TNF- α 、IL-6 三种细胞因子在老年类风湿性关节炎临床诊断中的应用。结果显示,EORA 活动期和稳定期血清 TNF- α 、sTREM-1、IL-6 浓度均存在显著增高,尤其以活动期最显著,说明 TNF- α 、sTREM-1、IL-6 细胞因子参与 EORA 疾病的发生发展,与吴志明等研究结果一致^[12]。活动期 RA 患者 sTREM-1 水平与反应疾病活动的指标如 CRP、ESR 水平之间具有良好的正相关性,进一步说明 sTREM-1 参与 RA 的发病及疾病活动过程,对疾病诊断具有一定的价值。从 ROC 曲线显示 TNF- α 、sTREM-1 的曲线下面积 (AUC) 高于 IL-6,说明 TNF- α 、sTREM-1 对 EORA 患者的诊断效能高于 IL-6,而 TNF- α 和 sTREM-1 中又以 TNF- α 的

AUC 略高;单独检测 sTREM-1 敏感性最大,TNF-α 特异性最高;TNF-α、sTREM-1 和 IL-6 三项指标联合检测诊断特异性以三者联合最大,高于任意二者联合检测。

综上所述,检测血清中 TNF-α、sTREM-1 和 IL-6 水平可作为临床诊断 EORA 患者的辅助指标;sTREM-1 参与 EORA 的发生发展过程,有可能成为类风湿性关节炎活动性的新指标;TNF-α、sTREM-1 和 IL-6 三项指标联合检测可提高其诊断特异性,值得在临床推广及应用。

【 参 考 文 献 】

[1] Boilard E, Nigrovic P A, Larabee K, et al. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science*, 2010, 327(5965): 580-583.

[2] 李小民. 老年类风湿性关节炎患者血清 ECE-1, ET-1, TNF-α 和 PBMC 中 Pgp 表达增强. *细胞与分子免疫学杂志*, 2013, 29(5): 538-539.

Li Xiaoming. The serum ECE-1, ET-1, TNF-α levels and Pgp level in PBMC increased in patients with elderly onset rheumatoid arthritis. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2013, 29(5): 538-539 (in Chinese).

[3] Murakami Y, Akahoshi T, Aoki N, et al. Intervention of an inflammation amplifier, triggering receptor expressed on myeloid cells 1, for treatment of autoimmune arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2009, 60(6): 1615-1623.

[4] Park J J, Cheon J H, Kim B Y, et al. Correlation of serum-soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 with clinical disease activity in inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*, 2009, 54(7): 1525-1531.

[5] 刘海波, 王茜, 苏利沙, 等. 类风湿性关节炎患者 C1q, SAA 和 IL-6 水平的变化及意义. *中国卫生检验杂志*, 2013, 23(10): 2311-2313.

Liu Haibo, Wang Qian, Su Lisha, et al. Changes and clinical significance of serum C1q, SAA and IL-6 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 2013, 23(10): 2311-2313 (in Chinese).

[6] 汤荣华, 黄建军. 类风湿性关节炎患者血清 GM-CSF, IL-6, IL-17 和 TNF-α 的水平测定及临床意义. *检验医学*, 2013, 28(3): 173-177.

Tang Ronghua, Huang Jianjun. The determination and its clinical significance of serum GM-CSF, IL-6, IL-17 and TNF-α in patients with rheumatoid arthritis. *Laboratory Medicine*, 2013, 28(3): 173-177 (in Chinese).

[7] 谢诗涓, 李健, 李乐峰. 抗 CCP, RF 检测中国人群类风湿性关节炎诊断试验 Meta 分析. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 18(1): 12-16.

Xie Shijuan, Li Jian, Li Lefeng. Meta-analysis of anti-CCP and RF measurement for the diagnosis of rheumatoid arthritis in Chinese. *Chin J Osteoporos*, 2012, 18(1): 12-16 (in Chinese).

[8] 栗晓芳, 侯小平, 张永良, 等. 类风湿性关节炎两项诊断指标应用价值评价. *现代预防医学*, 2013, 40(21): 4045-4047.

Li Xiaofang, Hou Xiaoping, Zhang Yongliang, et al. The value evaluation of two diagnosis indicators of rheumatoid arthritis. *Modern Preventive Medicine*, 2013, 40(21): 4045-4047 (in Chinese).

[9] 卢惠伦, 游世伦, 李立波. 可溶性髓样细胞触发受体-1 在慢性阻塞性肺疾病患者下呼吸道感染中的诊断价值. *实用医学杂志*, 2013, 29(13): 2123-2125 (in Chinese).

Lu Huilun, You Shilun, Li Libo. The value of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in the diagnosis of bacterial lower respiratory tract infection in patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Pract Med*, 2013, 29(13): 2123-2125 (in Chinese).

[10] Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(3): R634-643.

[11] Grabiec AM, Korchynskiy O, Tak PP, et al. Histone deacetylase inhibitors suppress rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte and macrophage IL-6 production by accelerating mRNA decay [J]. *Annals of the rheumatic diseases*, 2012, 71(3): 424-431.

[12] 吴志明, 郭健, 黄清水. 类风湿关节炎患者血清可溶性髓样细胞触发受体-1, 白介素-17 水平分析. *免疫学杂志*, 2012, 28(4): 317-320.

Wu Zhiming, Guo Jian, Huang Qingshui. Serum levels of sTREM-1 and IL-17 in patients with rheumatoid arthritis. *Immunological Journal*, 2012, 28(4): 317-320 (in Chinese).

(收稿日期: 2014-12-10)