

· 临床研究 ·

强直性脊柱炎患者血清 DKK-1、VEGF-A、IL-17 水平变化及其临床意义

刘大栋*

周口市中心医院骨科, 河南 周口 466000

中图分类号: R593.23 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 07-0980-04

摘要: **目的** 探讨强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)患者血清 Dickkopf-1 蛋白(DKK-1)、血管内皮细胞生长因子-A(VEGF-A)、白细胞介素-17的变化及与患者病情的关系。**方法** 选取我院 2016 年 2 月至 2017 年 9 月收治的 AS 患者 40 例(AS 组)、健康体检对象 40 例(健康组),检测两组的血清 DKK-1、VEGF-A、IL-17、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,并分析血清 DKK-1、VEGF-A、IL-17 与 AS 患者 ESR、CRP、强直性脊柱炎疾病活动指数(BASDAI)、巴氏强直性脊柱炎功能指数(BASFI)的关系。**结果** AS 组患者的血清 DKK-1、VEGF-A、IL-17 水平显著高于健康组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);AS 组患者的 ESR、血清 CRP 水平显著高于健康组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);AS 组患者的 BASDAI 评估值为(52.91±10.62)分、BASFI 评估值为(55.81±9.70)分;AS 患者血清 DKK-1、IL-17 水平与 ESR、血清 CRP 水平 BASDAI 评分、BASFI 评分呈显著正相关关系($P < 0.05$);AS 患者血清 VEGF-A 水平与 ESR、血清 CRP 水平 BASDAI 评分、BASFI 评分无显著相关性($P < 0.05$)。**结论** AS 患者血清 DKK-1、VEGF-A、IL-17 水平较健康人群显著升高,其中血清 DKK-1、IL-17 水平还能在一定程度上反映患者的疾病活动程度。

关键词: 强直性脊柱炎; Dickkopf-1 蛋白; 血管内皮细胞生长因子-A; 白细胞介素-17

Changes in serum DKK-1, VEGF-A and IL-17 levels in patients with ankylosing spondylitis and their clinical importance

LIU Dadong*

Department of Orthopaedics, Zhoukou Central Hospital, Zhoukou 466000, China

* Corresponding author: LIU Dadong, Email: 18539708897@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the changes in serum Dickkopf-1 protein (DKK-1), vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) and interleukin-17 in patients with ankylosing spondylitis (AS) and their relationship with patients' condition. **Methods** We selected 40 patients with AS attended our hospital from February 2016 to September 2017 (AS group) and 40 healthy subjects (healthy group). Serum DKK-1, VEGF-A, IL-17, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels were detected in the two groups. The relationship of serum DKK-1, VEGF-A and IL-17 with ESR, CRP, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) in AS patients were evaluated. **Results** The levels of serum DKK-1, VEGF-A and IL-17 in the AS group were significantly higher than those in the healthy group ($P < 0.05$). The ESR and serum CRP levels in the AS group were significantly higher than those in the healthy group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The BASDAI of the AS group was 52.91±10.62, and the BASFI was 55.81±9.70; the serum DKK-1 and IL-17 levels in AS patients had a significant positive correlation with ESR, serum CRP level, BASDAI score and BASFI score ($P < 0.05$). There was no significant correlation between serum VEGF-A level and ESR, serum CRP level, BASDAI score and BASFI score ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum DKK-1, VEGF-A and IL-17 in AS patients were significantly higher than those in healthy people. Serum DKK-1 and IL-17 levels also reflected the degree of disease activity.

Key words: ankylosing spondylitis; dickkopf-1 protein; vascular endothelial growth factor-A; interleukin-17

* 通信作者: 刘大栋, Email: 18539708897@163.com

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是以
骶髂关节和脊柱附着点炎症为主要病理改变的疾

病^[1]。病变特点为四肢大关节、椎间盘纤维环及其附近结缔组织出现纤维化和骨化,或者出现关节强直等,是一种慢性炎症性疾病^[2]。该病起病比较隐匿,早期可无任何临床症状,导致病情延误,容易错过最佳治疗时机^[3]。Dickkopf-1 蛋白(DKK-1)不仅存在于扁骨中,在管状骨中也有表达,其含量与骨密度呈负相关,血管内皮细胞生长因子-A(VEGF-A)作为促进血管生成的物质,也参与软骨生成,白细胞介素-17 则主要与炎症反应相关^[4]。本研究选取我院收治的 AS 患者(AS 组)、健康体检对象(健康组),分析血清 DKK-1、VEGF-A、IL-17 与 AS 患者红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、强直性脊柱炎疾病活动指数(BASDAI)、巴氏强直性脊柱炎功能指数(BASFI)的关系。

1 材料和方法

1.1 临床资料

选取我院 2016 年 2 月至 2017 年 9 月收治的 AS 患者 40 例(AS 组)、健康体检对象 40 名(健康组)。AS 组:年龄 18~65 岁,平均(35.5±13.0)岁,男 28 例、女 12 例,平均病程(7.8±2.9)年。健康组:年龄 18~65 岁,平均(37.2±15.1)岁,男 25 例、女 15 例。两组研究对象的年龄、性别比较,差异不具有统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:(1)强直性脊柱炎患者的诊断标准参考 1997 年美国风湿病协会制定的诊断标准;(2)患者年龄范围 18~65 岁;(3)入院后经 X 线、CT 诊断检测及病理学检查确诊;(4)患者未接受抗肿瘤坏死因子药物治疗;(5)本研究获得医学伦理委员会的批准。

排除标准:(1)结核、肿瘤;(2)血液系统疾病;(3)免疫功能缺陷性疾病;(4)严重的骨质疏松;(5)肝肾功能疾病;(6)近 3 个月使用糖皮质激素、抗骨质疏松药物。

1.2 各项实验室指标的检测方法

检测两组的血清 DKK-1、VEGF-A、IL-17、ESR、CRP 水平。AS 患者和健康体检对象均于清晨取静脉血 5 mL,血样离心后于-80℃条件下保存。DKK-1、VEGF-A、IL-17 使用 ELISA 方法统一检测,DKK-1 ELISA 试剂盒来自于南京森贝伽生物科技有限公司,VEGF-A ELISA 试剂盒则来自上海江莱生物科技有限公司。IL-17 ELISA 试剂盒采购自上海樊克生物科技有限公司。DKK-1、VEGF-A、IL-17 检测步

骤相同,首先解冻血清,用 ELISA 试剂盒里的稀释液稀释后,将其分别加入预包被 96 孔板内(ELISA 试剂盒提供),再分别加入 100 μL 稀释后的样品和标准品,37℃条件下孵育 90 min。除去上清液后,清洗 3 次左右,每孔加入 100 μL 亲和素-过氧化物酶复合物,于 37℃条件下孵育 30 min,再次除去上清液,清洗 5 次后。每孔均加入 100 μL TMB 显色液,在 37℃避光反应 30 min 后,加入 TMB 终止液。通过标准曲线计算样品中相应指标的浓度。

ESR 采用温氏法测定,枸橼酸钠(4:1)抗凝血 2 mL,用 LENA 血沉仪测定红细胞沉降率。CRP 通过胶体金法测定,即 CRP 检测试剂盒(生产厂家:基蛋生物科技股份有限公司)测定,取少量血清样本,通过产品说明书操作后,与上海凯创医药生物科技有限公司 KD-I 型金标读数仪配套使用进行测定。

1.3 强直性脊柱炎疾病活动指数、巴氏强直性脊柱炎功能指数

BASDAI:该量表主要是对患者过去一周脊柱疼痛、疲劳感、关节疼痛感、肌腱附着点局限性压痛、晨僵 5 种症状的持续时间、疼痛程度进行评估,评分越高表示疾病活动程度越强。

BASFI:主要采用视觉模拟评分法,对患者完成日常生活活动的情况进行自主评分。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析,计量数据表述采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 线性相关分析法; $P<0.05$ 说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象的血清 DKK-1、VEGF-A、IL-17 水平比较

AS 组患者的血清 DKK-1、VEGF-A、IL-17 水平显著高于健康组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组研究对象的血清 DKK-1、VEGF-A、IL-17 水平比较 (ng/L, $\bar{x}\pm s$)

Table 1 The serum DKK-1, VEGF-A and IL-17 levels of the two groups were compared (ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	DKK-1	VEGF-A	IL-17
AS 组	40	1663.9±182.0	328.1±23.3	32.8±8.9
健康组	40	1310.4±121.7	292.4±19.5	12.6±4.1
t 值		10.212	7.431	13.038
P 值		0.000	0.000	0.000

2.2 两组研究对象的 ESR、血清 CRP 水平比较

AS 组患者的 ESR、血清 CRP 水平显著高于健康组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组研究对象的 ESR、血清 CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 The ESR and serum CRP levels of the two groups were compared($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ESR/(mm/h)	CRP/(mg/L)
AS 组	40	29.5±7.8	27.9±14.8
健康组	40	11.0±4.2	3.8±1.2
<i>t</i> 值		13.208	10.265
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.3 AS 患者血清 DKK-1、VEGF-A、IL-17 水平与患者疾病活动程度的关系

AS 组患者的 BASDAI 评估值为(52.91±10.62)分、BASFI 评估值为(55.81±9.70)分。AS 患者血清 DKK-1、IL-17 水平与 ESR、血清 CRP 水平 BASDAI 评分、BASFI 评分呈显著正相关关系($P<0.05$);AS 患者血清 VEGF-A 水平与 ESR、血清 CRP 水平 BASDAI 评分、BASFI 评分无显著的相关性($P>0.05$),见表 3。

表 3 AS 患者血清 DKK-1、VEGF-A、IL-17 水平与患者疾病活动程度的关系

Table 3 Relationship between serum DKK-1, VEGF-A and IL-17 levels and disease activity in AS patients

指标	BASDAI	BASFI	ESR	CRP
DKK-1				
<i>r</i> 值	0.671	0.704	0.663	0.528
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000
VEGF-A				
<i>r</i> 值	0.204	0.152	0.091	0.127
<i>P</i> 值	0.084	0.291	0.421	0.336
IL-17				
<i>r</i> 值	0.711	0.615	0.639	0.577
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

强直性脊柱炎属于风湿病的范畴,是一种慢性疾病,也是自身免疫疾病,该病主要以脊柱为病变部位,病变涉及骶髂关节,引起脊柱僵硬和纤维化,并引起眼、肺、肌肉和骨骼的病理变化^[5]。患者早期不一定会有症状出现,也有部分病人早期出现乏力、消瘦、长期或间断低热、厌食、轻度贫血等现象^[6]。早期病变部位关节存在炎性疼痛,伴有关节周围肌肉痉挛、僵硬,在清晨较为明显,它也可以表现为夜间疼痛,随着疾病发展,关节的疼痛减轻,脊柱节段和关节的运动受到限制和变形,并且后期整个脊柱和下肢出现僵硬和向前屈曲^[7]。AS 治疗的目的在于控制炎症,进而

起到减轻或者缓解症状的作用,同时为了防止畸形,要注意在日常生活中保持正确姿势,治疗的药物主要包括非甾体类抗炎药、柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤、肾上腺皮质激素、雷公藤多甙、生物制剂,使用何种药物主要根据患者的实际情况,对脊柱严重变形的患者,在其情况稳定后可采取手术治疗^[8]。

经典型的 Wnt 信号通路是成骨细胞增殖、分化以及成熟的必需通路,而 DKK-1 是一种抑制骨形成过程相关通路的关键性因子,在抑制 Wnt 信号通路中具有重要意义^[9]。VEGF-A 是一种体内含量较多且功能强大的促血管生长因子,该因子参与软骨和骨的生成,其水平还与脊柱病变程度存在关联,其含量越高提示脊柱病变越严重^[10]。IL-17 是 T 细胞诱导的炎症反应的早期启动因子,主要通过促进释放前炎性细胞因子来激发炎症反应,IL-17 与受体结合后可通过 MAP 激酶途径和 NF- κ B 途径发挥其生物学作用,加剧体内炎症程度^[11]。AS 组患者的血清 DKK-1、VEGF-A、IL-17 水平显著高于健康组,差异具有统计学意义,该结果说明 DKK-1、VEGF-A、IL-17 与骨的形成、脊椎病变及炎症反应之间存在密切联系,因 AS 患者的脊柱病变和体内炎症反应明显强于正常人群,因此各指标较正常人群高。

机体受到感染或组织损伤时血浆中 CRP 会急剧上升,进而激活补体和加强吞噬细胞功能,除去体内的病原微生物及损伤、坏死及凋亡的细胞,在机体的天然免疫过程中发挥重要的作用^[12]。临床上常用 ESR 作为红细胞间聚集性的指标,可用来反映身体内部的某些疾病,当机体出现炎症反应时,其含量呈现上升趋势^[13]。AS 组患者的 ESR、血清 CRP 水平显著高于健康组,差异具有统计学意义,因 AS 患者体内含有较多的炎症因子,使机体出现强烈的炎症反应及免疫应答,故与炎症反应相关的 ESR、CRP 较正常人群高。

AS 组患者的 BASDAI 评估值为(52.91±10.62)分、BASFI 评估值为(55.81±9.70)分,上述评估值代表了患者其疾病活动程度处于较高的水平;AS 患者血清 DKK-1、IL-17 水平与 ESR、血清 CRP 水平 BASDAI 评分、BASFI 评分呈显著正相关关系,提示可通过血清 DKK-1、IL-17 水平反映疾病活动程度,检测上述指标有助于判断治疗后的疗效;AS 患者血清 VEGF-A 水平与 ESR、血清 CRP 水平 BASDAI 评分、BASFI 评分无显著的相关性,可能是因为 VEGF-A 水平的影响因素较多,故未明显显示各指标之间的相关性。

(下转第 1014 页)

性,将病性、病位与疾病结合得出诊疗及预防规律,将疼痛程度与证素结合掌握人与疾病的关系,为骨质疏松症的中医辨证治疗提出可行性思路方法。同时,证素辨证法作为中医药的理论创新,他与其他辨证方法有机融合满足了临床需要,以便捷、准确、规范的优点应用到疾病中,部分揭示了其应用前景及科学内涵,推动中医药的现代化与国际化。但本临床观察例数较少,病性、病位分类较宽泛,仅仅将疼痛这一个症状与证素辨证结合分析,缺乏大样本多中心多组随机对照,更具体的关联性有待进一步研究。

【参 考 文 献】

- [1] Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE, et al. Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs [J]. *Osteoporos Int*, 2004, 15: 567-574.
- [2] 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疗指南[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5):413-443
- [3] 朱文锋.证素辨证研究钩玄[J].河南中医, 2009, 29(1):1-4.
- [4] Li SM, Zhou DX, Liu MY. Associations between polymorphisms

of HLA-B gene and postmenopausal osteoporosis in Chinese Han population[J]. *Intern J Immunogenet*, 2014, 41, 324-329.

- [5] Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis. Definition and clinical presentation [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1997, 22:12S-16S.
- [6] 朱文锋.证素辨证学[M].北京:人民卫生出版社, 2008: 200-300.
- [7] 朱文锋,李灿东,感慧娟.病位证素的特征[J].福建中医药, 2005, 36(4):1-4.
- [8] 李灿东,吴承玉.中医诊断学[M].北京:中国中医药出版社, 2012:155-164.
- [9] 朱文锋.创立统一的辨证方法与体系[J].湖南中医药导报, 2003, 9(1):7-10.
- [10] 刘旺华,周小青,曹泽标,等.构建“主诉-证素”诊病辨证体系的思路探讨[J].中华中医药杂志, 2017, 32(1):29-33
- [11] 李延兵,梁柳琴.内分泌及风湿病临床诊断与治疗[M].北京:科学技术文献出版社, 2011:234-238.
- [12] 郑扬康,刘海全,侯蕾.原发性骨质疏松疼痛症的中医药治疗新进展[J].中国骨质疏松杂志, 2018, 24(8):1080-1087.
- [13] 马同,赵继荣,邓强,等.“治未病”思想在预防骨质疏松性骨折的应用研究进展[J].中国骨质疏松杂志, 2018, 24(9):1236-1240.

(收稿日期: 2018-08-10;修回日期: 2018-10-25)

(上接第 982 页)

综上所述,AS 患者血清 DKK-1、VEGF-A、IL-17 的水平较健康人群显著升高,其中血清 DKK-1、IL-17 水平还能反映患者的疾病活动程度,可将其用于患者的临床病情判断。

【参 考 文 献】

- [1] 宋雨晴,陈红.强直性脊柱炎患者康复护理的研究进展[J].中华护理杂志, 2016, 51(10):1226-1229.
- [2] 孙素和,王鹏,苏春燕,等.强直性脊柱炎患者骨髓间充质干细胞调控巨噬细胞的功能异常[J].中国组织工程研究, 2016, 20(1):13-19.
- [3] 蔡长寿,冯丰奎,邱波,等. CT 和 MRI 在早期强直性脊柱炎骶髂关节病变中的诊断价值[J].医学影像学杂志, 2016, 26(6):1132-1135.
- [4] 谢建民,于晓巍.强直性脊柱炎患者血清硬骨素水平与放射学变化的关系[J].中华医学杂志, 2015, 95(17):1300-1304.
- [5] Sakellariou GT, Iliopoulos A, Konsta M, et al. Serum levels of Dkk-1, sclerostin and VEGF in patients with ankylosing spondylitis and their association with smoking, and clinical, inflammatory and radiographic parameters[J]. *Joint Bone Spine*, 2017, 84(3):309-315.
- [6] 武树朋,王静,李芳,等.强直性脊柱炎患者血清 MMP-3 和

IL-15 水平的表达及临床意义[J].现代生物医学进展, 2017, 17(14):2729-2731.

- [7] 田崑.强直性脊柱炎患者外周血中 TNF- α 、IL-17、IL-23、IL-33 水平检测及其与病情的相关性分析[J].医疗装备, 2016, 29(8):31-32.
- [8] 彭文旭.中医内外合治法治疗强直性脊柱炎的临床疗效分析[J].广州中医药大学学报, 2016, 33(4):473-477.
- [9] 杨彪,王瑶,赵晓光,等. γ 干扰素诱导蛋白-10 在强直性脊柱炎患者血清中的表达及其临床意义[J].山西医科大学学报, 2016, 47(5):459-462.
- [10] Ji W, Chen Y, Zhao X, et al. Beneficial effects of tripterygium glycosides tablet on biomarkers in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2015, 12(1):684-690.
- [11] 卢仲琳,官众.强直性脊柱炎患者外周血 DKK-1、骨硬化素以及血管内皮生长因子 A 表达及与疾病的相关性[J].中国组织工程研究, 2017, 21(32):5085-5090.
- [12] 叶文芳,刘健,万磊,等.新风胶囊对强直性脊柱炎患者疗效及血清免疫球蛋白亚型、外周血淋巴细胞自噬的影响[J].中国中西医结合杂志, 2016, 36(3):310-316.
- [13] 方利,刘健,朱福兵,等.新风胶囊对强直性脊柱炎活动期患者血液高凝状态影响及其机制探讨[J].世界中西医结合杂志, 2016, 11(7):949-955.

(收稿日期: 2018-08-16;修回日期: 2018-09-03)