

早期强直性脊柱炎血管内皮生长因子、C 反应蛋白表达水平的临床研究

黄建华, 黄建武, 陈金春, 李强

(温州医学院附属第三医院, 浙江 瑞安 325200)

摘要 目的:探讨血清血管内皮生长因子与 C 反应蛋白在早期强直性脊柱炎患者发病中的作用及表达水平。方法:采用免疫学方法,检测 53 例早期强直性脊柱炎患者和 39 名健康对照者血清中血管内皮生长因子及 C 反应蛋白水平,进行统计学分析。结果:早期强直性脊柱炎患者组中血清血管内皮生长因子、C 反应蛋白水平均显著高于健康对照组($P < 0.05$),表明血管内皮生长因子、C 反应蛋白是早期强直性脊柱炎患者发病过程中的重要炎症指标。结论:血管内皮生长因子是与强直性脊柱炎发病相关的细胞因子,直接或间接参与早期强直性脊柱炎炎症的发生、血管增生及关节软骨破坏等病理过程,联合 C 反应蛋白检测可能更好的反映了参与疾病活动性的指标,可以有效的应用于强直性脊柱炎的早期活动期实验室指标辅助诊断的检测方法。

关键词 脊柱炎,强直性 血管内皮生长因子类 C 反应蛋白 生物医学研究

Clinical research on the expression of VEGF、CRP in early ankylosing spondylitis HUANG Jian-hua*, HUANG Jian-wu, CHEN Jin-chun, LI Qiang. * The affiliated No. 3 Hospital of Wenzhou Medical College, Ruian 325200, Zhejiang, China

ABSTRACT **Objective:** To explore the expression and effect of VEGF, CRP in early ankylosing spondylitis (AS) patients. **Methods:** VEGF and CRP were measured and analyzed in 53 patients with early AS and another 39 cases in healthy control group. **Results:** The serum VEGF、CRP level in the AS patients was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), it show that the level of VEGF and CRP was important indicator of inflammation in the early AS patients. **Conclusion:** VEGF is a cytokine associated with AS disease, directly or indirectly involved in the early AS inflammation and vascular proliferation and pathological processes of articular cartilage destruction, it may better reflect the disease activity together with CRP testing, and it can be effectively used as laboratory markers for early diagnosis of active detection.

Key words Early ankylosing spondylitis; VEGF; CRP; Clinical Research

强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 是以骶髂关节、外周关节和肌腱附着点慢性炎症为特征的一种慢性、进行性炎性疾病。本病发病隐匿,一旦发生脊柱与关节的强直,病情难以逆转,早期诊断、早期治疗是争取良好预后的关键。AS 早期病理改变是骶髂关节炎,其关节炎变的主要部位是纤维软骨、软骨下关节囊、纤维环以及韧带等。骶髂关节炎与关节旁骨髓炎为疾病早期的主要特点^[1]。根据其病理变化与 X 线表现,笔者把 0 ~ II 级内患者诊断为早期 AS。目前,尽管 HLA-B₂₇ 实验具有高度的敏感性和特异性,但检测阳性并不能作为 AS 的确诊指标,也不能作其筛选指标。在 AS 实验诊断方面,HLA-B₂₇ 抗原尚不能当作其作为早期诊断 AS 的指标^[2],也不能预见患者的预后,只能增加诊断的可能性^[3],更不能替代骶髂关节炎的存在与否来诊断 AS。因此国内外学者越来越重视 AS 的早期诊断与治疗,并提出早期 AS 患者体内是否存在一种机制,使得关节与脊柱发展到

强直性病变。许多研究表明,血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 参与了人体的炎症反应过程,对关节炎的发生、发展起到了重要作用。有关文献认为血清 VEGF 比 ESR、CRP 能更准确反映疾病活动性^[2]。本研究通过对比检测健康对照组与早期 AS 患者血清中 VEGF、CRP 水平的变化,探讨其临床意义。

1 临床资料

1.1 一般资料 早期 AS 患者 53 例,男 49 例,女 4 例,年龄 19 ~ 41 岁,中位数 35 岁;病程 5 ~ 17 个月,平均 11 个月,其中 CRP 增快 53 例,ESR 增快 15 例,PLT 增高 11 例,Hb 降低 13 例。健康对照组 39 例,男 37 例,女 2 例;年龄 21 ~ 37 岁,中位数 34 岁;其中 CRP 增快 2 例,ESR 正常 39 例,PLT 正常 39 例,Hb 降低 2 例。

1.2 纳入标准 健康对照组无临床表现和影像学异常。强直性脊柱炎患者参照 1984 年修订的纽约标准:肯定的 AS 为 X 线平片提示双侧 II ~ IV 级骶髂关节炎,

或单侧Ⅲ~Ⅳ级骶髂关节炎,伴以下任 1 项临床表现①腰背痛、晨僵 3 个月以上,疼痛程度随活动改善,但休息无缓解;②腰椎在前后和侧屈方向活动受限;③胸廓活动度低于同年龄、同性别的健康人群的正常参考值。可能的 AS 为符合上述 3 项临床标准,或符合 X 线平片表现而不伴任何临床表现者。需要指出的是笔者把 X 线及 CT 骶髂关节炎不足Ⅱ级(0~Ⅱ级内),MRI 提示骶髂关节炎(检查示骶髂关节软骨异常、关节旁骨髓水肿)的患者诊断为早期 AS。

1.3 排除标准 ①X 线平片及 CT 示骶髂关节Ⅱ级及以上者;②排除其他风湿免疫系统疾病(如类风湿性关节炎)及甲旁亢、骶髂关节结核、致密性骨炎、肿瘤。

2 方法

2.1 标本采集和保存 采集健康对照组与早期 AS 患者静脉血各 5 mL,标本采集后 1 h 内快速离心,3 000 r 离心 10 min,分离血清,取上清液, -20 ℃冻存待测。

2.2 血清 CRP 水平检测 采用免疫浊度分析法,试剂由美国贝克曼公司提供,仪器为 Beckman-Coulter Immage。

2.3 血清 VEGF 水平的检测 采用 ELISA 法,血清 VEGF 定量试剂盒为 Quan-tikine(美国 R&D 公司提供),检测步骤均参照试剂盒测试步骤由 ALISAI 全自动酶标测定仪进行。于 450 nm 处读取 OD 值。所测值按标准曲线换算成 VEGF 含量。

3 结果

如表 1 所示,早期 AS 患者血清 VEGF、CRP 水平比健康对照组均有明显升高($P < 0.05$),差异有统计学意义。

表 1 早期 AS 患者与健康对照组 VEGF($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)、CRP($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	VEGF	CRP
早期 AS 患者组	53	285.32 ± 32.14	16.36 ± 1.21
健康对照组	39	115.37 ± 50.37	0.52 ± 0.02

注 与健康对照组比较,VEGF $t = 18.483$, $P < 0.05$;

CRP $t = 95.285$, $P < 0.05$

4 讨论

强直性脊柱炎是一种自身免疫性疾病,病因不清,目前认为其发病机制与遗传、细菌感染、免疫学异常等因素有必然联系。AS 的发病与细菌感染有一定的关系,CRP 是人体急性期的反应蛋白之一,当人体受到感染和损伤时,CRP 在数小时内迅速升高,而病变改善后又迅速恢复正常。因此监测 AS 患者的 CRP 值,对判断患者病情及有无活动性损伤和评估治疗效果有重要的意义^[4]。患者组 AS 血清 CRP 均有增高

现象,明显高于健康对照组($P < 0.05$),因此 CRP 水平与炎症反应程度关系密切,所以动态监测 CRP 具有确信临床价值。强直性脊柱炎早期以非特异性滑膜炎和纤维素沉着为主,出现滑膜炎软组织水肿,以后滑膜炎及血管翳造成关节软骨及软骨下骨的侵蚀破坏,渗出性变化较轻,增殖性变化较明显,引起软骨化生及软骨内化骨,进一步发生关节内骨性强直及关节内钙化,肌腱、韧带附着点的骨化^[5]。AS 的关键病变是骨突与骶髂关节的滑膜炎,其滑膜翳的形成、血管通透性增高和滑膜细胞增生等病理特点都与病理性的血管过度发生有关^[6]。VEGF 能刺激内皮细胞的增生,通过影响内皮细胞的迁移水解粘附等功能,以及影响细胞间的信号传导系统而引起血管的形成,可以导致关节滑膜组织的增生从而导致关节肿胀。VEGF 通过促进局部血管增生和成骨细胞分化从而参与新骨形成。VEGF 作为主要的血管新生因子,对于关节炎发生、发展起到了重要作用。马莉等^[7]认为可能在 AS 患者的骨关节病变过程中,VEGF 参与了其滑膜翳的形成,增高血管通透性并在滑膜细胞增生等过程中起到了重要的作用。本研究结果发现,早期 AS 患者组血清 VEGF 水平明显高于健康对照组($P < 0.05$),可能与病情进展及疼痛相关,直接或间接地参与早期 AS 炎症的发生、血管增生及关节软骨破坏等病理过程,可以有效的应用于早期 AS 的活动期实验室指标辅助诊断的检测方法。

5 参考文献

- [1] 孔庆聪,王晓红,林云崔,等. 骶髂关节磁共振成像在强直性脊柱炎治疗随访中的临床应用[J]. 中国医学影像技术,2010,26(5):935-936.
- [2] 郑静,陈佳荣,李彩玉,等. HLA-B₂₇对强直性脊柱炎的临床应用[J]. 滨州医学院学报,2007,30(6):466-468.
- [3] 黄烽,朱剑,张江林,等. 强直性脊柱炎[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:75-246.
- [4] 辛少军. HLA-B₂₇与 ESR、CRP 在强直性脊柱炎中的相关性[J]. 放射免疫学杂志,2011,24(1):81-82.
- [5] 孙凤霞,岳军艳,李玉侠. 强直性脊柱炎早期骶髂关节病变的 CT 特征分析[J]. 医学信息手术学分册,2007,20(9):822-824.
- [6] 钱奕铭,初同伟,李建明,等. 强直性脊柱炎活动期 VEGF 和 TNF- α 在棘间韧带组织中 mRNA 表达水平的检测[J]. 第三军医大学学报,2008,30(15):1459-1461.
- [7] 马莉,张育,汪中强,等. 血管内皮细胞生长因子及其受体在强直性脊柱炎患者中的表达及研究[J]. 中国诊断学,2011,15(2):351-352.

(2011-06-30 收稿 2011-09-21 修回)