

膝关节滑液白细胞介素 1 β 、白细胞介素 17、前列腺素 E2 含量与老年膝骨关节炎预后的关系研究

童磊, 贾锋, 范丽, 刘强

(南阳市中心医院, 河南 南阳 473003)

摘要 目的:探究膝关节滑液白细胞介素(interleukin, IL) - 1 β 、IL - 17、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 含量与老年膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA) 预后的关系。方法:选择 110 例老年 KOA 患者和 60 例单纯半月板损伤患者作为研究对象。入院后测定其膝关节滑液 IL - 1 β 、IL - 17、PGE2 含量。依据治疗 6 个月后的 Lysholm 膝关节评分评价 KOA 患者的预后, Lysholm 评分 ≥ 70 分为预后良好、Lysholm 评分 < 70 分为预后不良。比较老年 KOA 患者与单纯半月板损伤患者, 以及老年 KOA 患者中预后良好者与预后不良者的膝关节滑液 IL - 1 β 、IL - 17、PGE2 含量。以老年 KOA 患者膝关节滑液 IL - 1 β 、IL - 17、PGE2 含量为自变量, 以患者是否发生预后不良为因变量进行 Logistic 回归分析。采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析评价采用膝关节滑液 IL - 1 β 、IL - 17、PGE2 含量预测老年 KOA 预后的灵敏度、特异度、准确度, 并测定曲线下面积(area under curve, AUC)。结果:老年 KOA 患者的膝关节滑液 IL - 1 β 、IL - 17、PGE2 含量均高于单纯半月板损伤者[(79.13 \pm 13.17) pg \cdot mL $^{-1}$, (24.89 \pm 4.15) pg \cdot mL $^{-1}$, $t = 34.018$, $P = 0.000$; (30.31 \pm 5.07) pg \cdot mL $^{-1}$, (11.05 \pm 1.85) pg \cdot mL $^{-1}$, $t = 30.906$, $P = 0.000$; (325.41 \pm 54.29) pg \cdot mL $^{-1}$, (207.96 \pm 34.71) pg \cdot mL $^{-1}$, $t = 15.785$, $P = 0.000$]。老年 KOA 患者中预后良好者的膝关节滑液 IL - 1 β 、IL - 17、PGE2 含量均低于预后不良者[(69.71 \pm 8.71) pg \cdot mL $^{-1}$, (86.32 \pm 10.79) pg \cdot mL $^{-1}$, $t = 8.183$, $P = 0.000$; (23.01 \pm 3.84) pg \cdot mL $^{-1}$, (39.63 \pm 6.61) pg \cdot mL $^{-1}$, $t = 16.195$, $P = 0.000$; (235.37 \pm 25.69) pg \cdot mL $^{-1}$, (366.31 \pm 38.73) pg \cdot mL $^{-1}$, $t = 20.282$, $P = 0.000$]。Logistic 回归分析结果显示, 膝关节滑液 IL - 1 β 、IL - 17、PGE2 含量均为老年 KOA 预后不良的危险因素[OR = 3.117, 95% CI(1.545, 4.690); OR = 4.899, 95% CI(1.749, 8.049); OR = 5.376, 95% CI(1.845, 8.908)]。ROC 分析结果显示, 采用膝关节滑液 IL - 1 β 、IL - 17、PGE2 含量预测老年 KOA 预后的灵敏度分别为 89.29%、82.14%、78.57%, 特异度分别为 85.37%、82.93%、76.83%, 准确度分别为 87.27%、85.45%、81.82%, AUC 分别为 0.815、0.801、0.780。结论:膝关节滑液 IL - 1 β 、IL - 17、PGE2 含量均为老年 KOA 预后不良的危险因素, 也可作为预测老年 KOA 预后的指标。

关键词 骨关节炎; 膝; 预后; 老年人; 滑液; 白细胞介素 1 β ; 白细胞介素 17; 地诺前列酮

The relationship between the prognosis of knee osteoarthritis and the contents of interleukin - 1 β , interleukin - 17 and prostaglandin E2 in knee synovial fluid in the aged

TONG Lei, JIA Feng, FAN Li, LIU Qiang

Nanyang Central Hospital, Nanyang 473003, Henan, China

ABSTRACT **Objective:** To explore the relationship between the prognosis of knee osteoarthritis (KOA) and the contents of interleukin (IL) - 1 β , IL - 17 and prostaglandin E2 (PGE2) in knee synovial fluid in the aged. **Methods:** One hundred and ten aged patients with KOA and 60 patients with simple meniscus injury were selected out as the subjects, and the contents of IL - 1 β , IL - 17 and PGE2 in their knee synovial fluid were measured after hospital admission. The prognosis of KOA was evaluated according to the Lysholm knee scores measured after 6 - month treatment. The Lysholm score of ≥ 70 points was classified as favorable prognosis, while the Lysholm score of < 70 points as unfavorable prognosis. The contents of IL - 1 β , IL - 17 and PGE2 in knee synovial fluid were compared between aged patients with KOA and patients with simple meniscus injury as well as between aged KOA patients with favorable prognosis and aged KOA patients with unfavorable prognosis. The Logistic regression analysis was conducted by taking the contents of IL - 1 β , IL - 17 and PGE2 in knee synovial fluid as independent variable and whether unfavourable prognosis was occurred as dependent variable respectively. The prognoses of aged KOA patients were predicted using the contents of IL - 1 β , IL - 17 and PGE2 in knee synovial fluid and the sensitivity, specificity and accuracy of prediction were analyzed and evaluated by using receiver operating characteristic (ROC) curve, and the area under curve (AUC) was measured. **Results:** The contents of IL - 1 β , IL - 17 and PGE2 in knee synovial fluid were higher in aged patients with KOA compared to

patients with simple meniscus injury (79.13 ± 13.17 vs 24.89 ± 4.15 pg/mL, $t = 34.018$, $P = 0.000$; 30.31 ± 5.07 vs 11.05 ± 1.85 pg/mL, $t = 30.906$, $P = 0.000$; 325.41 ± 54.29 vs 207.96 ± 34.71 pg/mL, $t = 15.785$, $P = 0.000$), whereas they were lower in aged KOA patients with favorable prognosis compared to patients with unfavorable prognosis (69.71 ± 8.71 vs 86.32 ± 10.79 pg/mL, $t = 8.183$, $P = 0.000$; 23.01 ± 3.84 vs 39.63 ± 6.61 pg/mL, $t = 16.195$, $P = 0.000$; 235.37 ± 25.69 vs 366.31 ± 38.73 pg/mL, $t = 20.282$, $P = 0.000$). The results of logistic regression analysis revealed that the contents of IL-1 β , IL-17 and PGE2 in knee synovial fluid were the risk factors for unfavorable prognosis of KOA in aged patients ($OR = 3.117$, 95% $CI(1.545, 4.690)$; $OR = 4.899$, 95% $CI(1.749, 8.049)$; $OR = 5.376$, 95% $CI(1.845, 8.908)$). The results of ROC analysis showed that the sensitivities of prediction of prognosis in aged KOA patients using the contents of IL-1 β , IL-17 and PGE2 in knee synovial fluid were 89.29%, 82.14% and 78.57%; the specificities were 85.37%, 82.93% and 76.83%; the accuracies were 87.27%, 85.45% and 81.82% respectively; and their AUC were 0.815, 0.801 and 0.780 respectively. **Conclusion:** The contents of IL-1 β , IL-17 and PGE2 in knee synovial fluid are the risk factors for unfavorable prognosis of KOA in aged patients, and they can also be used as the indexes for predicting prognosis of KOA in aged patients.

Keywords osteoarthritis, knee; prognosis; aged; synovial fluid; interleukin-1 β ; interleukin-17; dinoprostone

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 的病因复杂, 发病机制尚未明晰, 目前尚无统一的治疗方法, 临床治疗的主要目的是缓解疼痛、延缓病情进展, 但约有 1/3 的患者最终会发展为终末期 KOA^[1-2]。因此, 了解影响 KOA 预后的因素, 采取针对性的处理措施对于改善预后具有重要意义。研究显示, 白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-17、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 等炎症因子在 KOA 的发展过程中具有加快关节软骨降解、促进骨吸收等作用, 目前已成为 KOA 发病机制研究的热点^[3-5]。目前, 有关 IL-1 β 、IL-17、PGE2 在 KOA 诊断中的应用研究较多, 但关于其与 KOA 预后关系的研究较少。为此, 本研究分析了膝关节滑液 IL-1 β 、IL-17、PGE2 含量与老年 KOA 预后的关系, 以期为临床治疗方案的制订及预后评估提供依据。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2015 年 4 月至 2018 年 4 月在南阳市中心医院骨科就诊的老年 KOA 患者和单纯半月板损伤患者作为研究对象。试验方案经医院医学伦理委员会审查通过。

1.2 纳入标准 ①符合《骨关节炎的诊断与治疗》中 KOA 的诊断标准^[6], 并经彩色多普勒超声检查、CT 检查确诊 (仅针对 KOA 患者); ②经影像学检查证实为半月板损伤 (仅针对单纯半月板损伤患者); ③年龄 ≥ 60 岁; ④同意参与本研究, 签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①妊娠或哺乳期妇女; ②近期参与过其他临床试验者; ③合并骨肿瘤、骨结核及全身严重感染者; ④存在精神或认知障碍者。

2 方法

2.1 数据采集 所有患者入院后均抽取膝关节滑液 4 mL, 以 $1500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ (离心半径 3 cm) 离心 20 min, 取上清液于 -80°C 保存待测。待所有受试者取样完成后, 取保存的上清液恢复至室温, 以 ELISA 试剂盒 (上海晶抗生物工程有限公司) 测定 IL-1 β 、IL-17、PGE2 含量。依据治疗 6 个月后的 Lysholm 膝关节评分^[7]评价 KOA 患者的预后, Lysholm 评分 ≥ 70 分为预后良好、Lysholm 评分 < 70 分为预后不良。

2.2 数据分析 比较老年 KOA 患者与单纯半月板损伤患者, 以及老年 KOA 患者中预后良好者与预后不良者的膝关节滑液 IL-1 β 、IL-17、PGE2 含量。以老年 KOA 患者膝关节滑液 IL-1 β 、IL-17、PGE2 含量为自变量, 以患者是否发生预后不良为因变量进行 Logistic 回归分析。以 Lysholm 膝关节评分判断的预后结果为金标准, 采用受试者操作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析评价采用膝关节滑液 IL-1 β 、IL-17、PGE2 含量预测老年 KOA 预后的灵敏度、特异度、准确度, 并测定曲线下面积 (area under curve, AUC)。数据统计采用 SPSS20.0 软件, 老年 KOA 患者与单纯半月板损伤患者的年龄、病程及膝关节滑液 IL-1 β 、IL-17、PGE2 含量的组间比较均采用 t 检验, 老年 KOA 患者与单纯半月板损伤患者的性别比较采用 χ^2 检验, 老年 KOA 患者中预后良好者与预后不良者的膝关节滑液 IL-1 β 、IL-17、PGE2 含量的组间比较均采用 t 检验; 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 受试者纳入情况 共纳入 170 例受试者, 其中老年 KOA 患者 110 例、单纯半月板损伤患者 60 例。

2 种类型受试者的一般情况比较,差异无统计学意义(表 1)。

3.2 膝关节滑液 IL-1 β 、IL-17、PGE2 含量与老年 KOA 预后关系分析结果 老年 KOA 患者的膝关节滑液 IL-1 β 、IL-17、PGE2 含量均高于单纯半月板损伤者(表 2)。老年 KOA 患者中预后良好者的膝关节滑液 IL-1 β 、IL-17、PGE2 含量均低于预后不良者(表 3)。Logistic 回归分析结果显示,膝关节滑液 IL-1 β 、IL-17、PGE2 含量均为老年 KOA 预后不良的危险因素(表 4)。ROC 分析结果显示,采用膝关节滑液 IL-1 β 、IL-17、PGE2 含量预测老年 KOA 预后的灵敏度分别为 89.29%、82.14%、78.57%,特异度分别为 85.37%、82.93%、76.83%,准确度分别为 87.27%、85.45%、81.82%,AUC 分别为 0.815、0.801、0.780(图 1)。

4 讨论

我国老年人群中 KOA 发病率较高,且有进一步

升高的趋势,严重影响了老年人的身体健康和生活质量^[8]。由于目前缺乏老年 KOA 早期诊断及预后预测的有效方法,导致很多患者最终发展至终末期。

IL-1 β 是炎症调节的重要介质,可以通过结合软骨细胞膜上的 IL-1 受体和刺激软骨细胞合成基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)来干扰和加速软骨组织的代谢和降解,同时能够刺激骨细胞生成黏附因子,导致滑膜炎、加快骨吸收^[9]。IL-17 作为重要的促炎因子,能够通过刺激炎症因子(IL-6、IL-8)、MMP(MMP1、MMP3、MMP13)的表达以及抑制蛋白多糖的合成来促进关节软骨的降解^[10]。PGE2 是花生四烯酸的代谢产物之一,具有增强破骨细胞活性,促进软骨细胞凋亡以及舒张血管的作用^[11]。本研究结果显示,老年 KOA 患者膝关节滑液 IL-1 β 、IL-17、PGE2 含量均高于单纯半月板损伤患者,提示膝关节滑液 IL-1 β 、IL-17、PGE2 含量升高可能与老年 KOA 的发生有关。尹万乐等^[12]研究

表 1 两类受试者的一般情况

| 疾病类型 | 样本量/例 | 性别/例 | | 年龄/($\bar{x} \pm s$, 岁) | 病程/($\bar{x} \pm s$, 年) |
|---------|-------|------------------|----|---------------------------|---------------------------|
| | | 男 | 女 | | |
| 膝骨关节炎 | 110 | 40 | 70 | 66.03 \pm 7.81 | 9.24 \pm 1.57 |
| 单纯半月板损伤 | 60 | 25 | 35 | 65.08 \pm 7.53 | 9.42 \pm 1.62 |
| 检验统计量 | | $\chi^2 = 0.462$ | | $t = 0.767$ | $t = 706$ |
| P 值 | | 0.497 | | 0.444 | 0.481 |

表 2 两类受试者的膝关节滑液 IL-1 β 、IL-17、PGE2 含量

| 疾病类型 | 样本量/例 | IL-1 β ¹⁾ / ($\bar{x} \pm s$, pg \cdot mL ⁻¹) | IL-17 ²⁾ / ($\bar{x} \pm s$, pg \cdot mL ⁻¹) | PGE2 ³⁾ / ($\bar{x} \pm s$, pg \cdot mL ⁻¹) |
|---------|-------|--|---|--|
| 膝骨关节炎 | 110 | 79.13 \pm 13.17 | 30.31 \pm 5.07 | 325.41 \pm 54.29 |
| 单纯半月板损伤 | 60 | 24.89 \pm 4.15 | 11.05 \pm 1.85 | 207.96 \pm 34.71 |
| t 值 | | 34.018 | 30.906 | 15.785 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

1) IL-1 β 为白细胞介素 1 β ; 2) IL-17 为白细胞介素 17; 3) PGE2 为前列腺素 E2。

表 3 不同预后老年 KOA 患者膝关节滑液 IL-1 β 、IL-17、PGE2 含量

| 预后情况 | 样本量/例 | IL-1 β ¹⁾ / ($\bar{x} \pm s$, pg \cdot mL ⁻¹) | IL-17 ²⁾ / ($\bar{x} \pm s$, pg \cdot mL ⁻¹) | PGE2 ³⁾ / ($\bar{x} \pm s$, pg \cdot mL ⁻¹) |
|------|-------|--|---|--|
| 预后良好 | 82 | 69.71 \pm 8.71 | 23.01 \pm 3.84 | 235.37 \pm 25.69 |
| 预后不良 | 28 | 86.32 \pm 10.79 | 39.63 \pm 6.61 | 366.31 \pm 38.73 |
| t 值 | | 8.183 | 16.195 | 20.282 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

1) IL-1 β 为白细胞介素 1 β ; 2) IL-17 为白细胞介素 17; 3) PGE2 为前列腺素 E2。

表 4 老年膝骨关节炎患者预后不良影响因素的 Logistic 回归分析

| 自变量 | b | SE | Wald | P | OR | 95% CI |
|----------------------------|-------|-------|--------|-------|-------|---------------|
| IL-1 β ¹⁾ | 1.137 | 0.341 | 11.118 | 0.000 | 3.117 | 1.545 ~ 4.690 |
| IL-17 ²⁾ | 1.589 | 0.321 | 24.504 | 0.000 | 4.899 | 1.749 ~ 8.049 |
| PGE2 ³⁾ | 1.682 | 0.319 | 11.556 | 0.000 | 5.376 | 1.845 ~ 8.908 |

1) IL-1 β 为白细胞介素 1 β ; 2) IL-17 为白细胞介素 17; 3) PGE2 为前列腺素 E2。

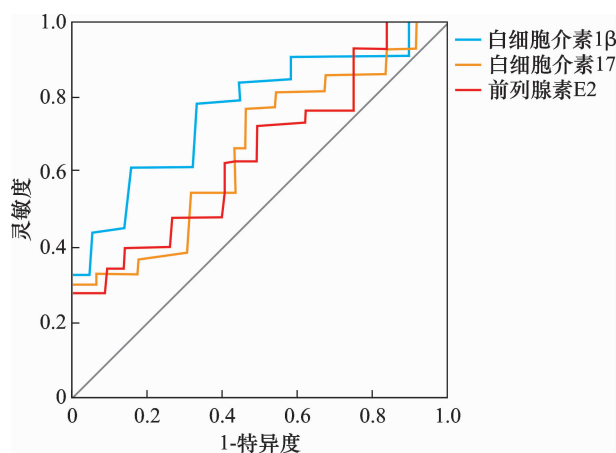


图1 膝关节滑液白细胞介素 1β 、白细胞介素17、前列腺素E2含量预测老年膝骨关节炎预后的受试者操作特征曲线图

发现,KOA组的膝关节滑液IL- 1β 含量高于无KOA组,且IL- 1β 含量与患者病情严重程度呈正相关。这与本研究的结果一致。

本研究中,老年KOA患者中预后良好者的膝关节滑液IL- 1β 、IL-17、PGE2含量均低于预后不良者,Logistic回归分析显示膝关节滑液IL- 1β 、IL-17、PGE2含量均为老年KOA预后不良的危险因素,这提示膝关节滑液IL- 1β 、IL-17、PGE2含量与老年KOA的预后有关。Lei等^[13-14]的研究表明,KOA的发生可能与炎症因子IL- 1β 、IL-17、PGE2激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)信号通路,促进软骨细胞凋亡,进而破坏膝关节软骨有关。另外,激活的MAPK/TLR通路又反过来促进机体释放炎症因子,在炎症因子与信号通路的共同作用下,KOA病情不断加重。陈滢宇等^[15-16]应用艾辛痛方和补肾强筋胶囊治疗KOA,治疗后患者的膝关节滑液IL- 1β 、PGE2、IL-17含量较治疗前降低,且下降梯度与膝关节疼痛程度呈正相关、与膝关节功能呈负相关,提示IL- 1β 、PGE2、IL-17可作为判断KOA预后的指标。本研究中ROC分析结果显示,膝关节滑液IL- 1β 、IL-17、PEG2含量预测老年KOA预后的灵敏度、特异度、准确度及AUC均较高,说明膝关节滑液IL- 1β 、IL-17、PGE2含量对于预测老年KOA预后具有较高的价值。

本研究的结果提示,膝关节滑液IL- 1β 、IL-17、PGE2含量均为老年KOA预后不良的危险因素,也可作为预测老年KOA预后的指标。

参考文献

- [1] HUSSAIN S M, NEILLY D W, BALIGA S, et al. Knee osteoarthritis: a review of management options[J]. Scott Med J, 2016, 61(1): 7-16.
- [2] TAN C, ZHANG J, CHEN W, et al. Inflammatory cytokines via up-regulation of aquaporins deteriorated the pathogenesis of early osteoarthritis[J]. PLoS One, 2019, 14(8): 846.
- [3] ZHENG X, ZHAO F C, PANG Y, et al. Downregulation of miR-221-3p contributes to IL-1 β -induced cartilage degradation by directly targeting the SDF1/CXCR4 signaling pathway[J]. J Mol Med (Berl), 2017, 95(6): 615-627.
- [4] WANG K, XU J, CAI J, et al. Serum levels of resistin and interleukin-17 are associated with increased cartilage defects and bone marrow lesions in patients with knee osteoarthritis[J]. Mod Rheumatol, 2017, 27(2): 339-344.
- [5] HARDY M M, SEIBERT K, MANNING P T, et al. Cyclooxygenase 2-dependent prostaglandin E2 modulates cartilage proteoglycan degradation in human osteoarthritis explants[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(7): 1789-1803.
- [6] 徐卫东. 骨关节炎的诊断与治疗[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2004: 1154-1156.
- [7] SMITH H J, RICHARDSON J B, TENNANT A. Modification and validation of the Lysholm knee scale to assess articular cartilage damage[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2009, 17(1): 53-58.
- [8] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(18): 1291-1314.
- [9] LIU C, REN S, ZHAO S, et al. LncRNA MALAT1/MiR-145 adjusts IL-1 β -induced chondrocytes viability and cartilage matrix degradation by regulating ADAMTS5 in human osteoarthritis[J]. Yonsei Med J, 2019, 60(11): 1081-1092.
- [10] KIM E K, KWON J E, LEE S Y, et al. IL-17-mediated mitochondrial dysfunction impairs apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through activation of autophagy[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(1): 2565.
- [11] XIAO W F, LI Y S, DENG A, et al. Functional role of hedgehog pathway in osteoarthritis[J]. Cell Biochem Funct, 2020, 38(2): 122-129.
- [12] 尹万乐, 马利阁, 尤笑迎, 等. 膝骨性关节炎患者关节滑液白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α 的表达及意义[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(9): 1593-1595.

(下转第40页)