

血清网膜素在类风湿关节炎发病中的作用

雷桂平

(湖南省株洲市中医伤科医院, 湖南 株洲 412000)

摘要 目的:探讨血清网膜素在类风湿关节炎发病中的作用。**方法:**按要求纳入 48 例类风湿关节炎患者(RA 组)和 45 例健康志愿者(对照组)。RA 组患者采用自拟加味四藤汤治疗,对照组不进行任何治疗。RA 组患者于治疗前及治疗后 3 个月分别空腹 14 h 后采肘静脉血测定网膜素、红细胞沉降率、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、C 反应蛋白;对照组仅进行 1 次采血,并测定以上指标。以上指标的数据采集完毕后,分别将治疗前 RA 组与对照组各项指标、RA 组治疗前后各项指标进行比较,同时对 RA 组患者血清网膜素含量与其余各项指标的关系进行分析。**结果:**①治疗前 RA 组及对照组的临床生化特征指标。治疗前 RA 组肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、C 反应蛋白、血沉和网膜素的水平均高于对照组[(2.901 \pm 0.720) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, (0.815 \pm 0.411) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; (8.043 \pm 3.706) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, (2.727 \pm 1.852) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$; (19.384 \pm 7.450) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, (8.022 \pm 2.615) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$; (23.830 \pm 8.601) $\text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$, (12.734 \pm 5.910) $\text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$; (30.525 \pm 3.970) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, (25.302 \pm 4.317) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$], 差异有统计学意义($t = -2.712, P = 0.000; t = 3.971, P = 0.000; t = -10.562, P = 0.000; t = -8.477, P = 0.000; t = 5.175, P = 0.000$)。②RA 组治疗前后的临床生化特征指标。治疗后 RA 组血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 和网膜素的含量降低[(1.305 \pm 0.226) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, (6.290 \pm 2.651) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, (18.952 \pm 3.308) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, (22.985 \pm 3.250) $\text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$, (26.271 \pm 3.683) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$], 与治疗前比较差异有统计学意义($t = 1.905, P = 0.000; t = 4.991, P = 0.000; t = 3.226, P = 0.005$); 治疗后 C 反应蛋白、血沉的水平[(18.952 \pm 3.308) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, (22.985 \pm 3.250) $\text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$]与治疗前比较,差异无统计学意义($t = 2.157, P = 0.113; t = 3.401, P = 0.098$)。③血清网膜素含量与其他临床生化特征指标的关系。RA 组网膜素与肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素-6 呈正相关($r = 0.723, P = 0.011; r = 0.480, P = 0.027$)。以血清网膜素为因变量,以血沉、C 反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 为自变量进行多元回归分析,结果表明肿瘤坏死因子- α 是影响类风湿关节炎患者血清网膜素水平的独立相关因素,回归方程为 $Y_{\text{网膜素}} = 16.416 + 0.751X_{\text{肿瘤坏死因子-}\alpha}$ 。经自拟加味四藤汤治疗后类风湿关节炎患者血清网膜素降低程度与肿瘤坏死因子- α 降低程度呈正相关($r = 0.481, P = 0.035$)。**结论:**网膜素参与了类风湿关节炎的发病,并可能在类风湿关节炎的炎症反应过程中对机体发挥一定的保护作用,其含量升高可能是其在炎症状态下的一种代偿机制。

关键词 关节炎, 类风湿 网膜素 加味四藤汤

Study on the effects of serum omentin in the onset of rheumatoid arthritis LEI Gui-ping*. * TCM Traumatology Hospital of Zhuzhou City, Zhuzhou 412000, Hunan, China

ABSTRACT Objective: To explore the effects of serum omentin in the onset of rheumatoid arthritis(RA). **Methods:** Forty-eight RA patients were included into RA group and 45 healthy volunteers were included into control group as requested. Patients in the RA group were administrated with self-designed JIAWEI SITENG DECOCTION, while the others in the control group were administrated with nothing. The following indexes were measured as omentin, erythrocyte sedimentation rate(ESR), tumor necrosis factor alpha(TNF- α), interleukin 6(IL-6) and C reactive protein(CRP) in the blood collected from ulnar vein of patients in RA group with fasting for 14 hours before the treatment and 3 months after the treatment respectively, while the volunteers in the control group were processed with blood collection only once for measuring above mentioned indexes. After completion of collecting above mentioned indexes, the indexes were compared between RA group and control group before the treatment, and were compared between pretreatment and post-treatment for RA group, meanwhile, the relationship between serum omentin contents and other indexes of patients in RA group were analyzed. **Results:** The levels of TNF- α , IL-6, CRP, ESR and omentin of RA group were all higher than those of control group before the treatment(2.901 \pm 0.720 vs 0.815 \pm 0.411 $\mu\text{g/L}$, $t = -2.712, P = 0.000$; 8.043 \pm 3.706 vs 2.727 \pm 1.852 ng/L , $t = 3.971, P = 0.000$; 19.384 \pm 7.450 vs 8.022 \pm 2.615 mg/L , $t = -10.562, P = 0.000$; 23.830 \pm 8.601 vs 12.734 \pm 5.910 mm/h , $t = -8.477, P = 0.000$; 30.525 \pm 3.970 vs 25.302 \pm 4.317 $\mu\text{g/L}$, $t = 5.175, P = 0.000$). Contents of TNF- α , IL-6 and omentin of RA group were all lowered after the treatment(1.305 \pm 0.226 $\mu\text{g/L}$, 6.290 \pm 2.651 ng/L , 18.952 \pm 3.308 mg/L , 22.985 \pm 3.250 mm/h , 26.271 \pm 3.683 $\mu\text{g/L}$) and there were statistical difference between pretreatment and post-treatment($t = 1.905, P = 0.000; t = 4.991, P = 0.000; t = 3.226, P = 0.005$). There was no statistical difference in the levels of

CRP and ESR between pretreatment and post-treatment(19.384 ± 7.450 vs $18.952 \pm 3.308\text{mg/L}$, $t = 2.157$, $P = 0.013$; 23.830 ± 8.601 vs $22.985 \pm 3.250\text{mm/h}$, $t = 3.401$, $P = 0.008$). The contents of Omentin were correlated positively with those of TNF- α and IL-6 in RA group($r = 0.723$, $P = 0.011$; $r = 0.480$, $P = 0.027$). Multiple regression analysis was performed with taking the contents of serum omentin as dependent variable, while ESR, CRP, IL-6 and TNF- α as independent variables, as a result, TNF- α was found to be the independent correlative factor which affected serum omentin levels in RA patients(Regression equation, $Y_{OM} = 16.416 + 0.751X_{TNF-\alpha}$). After the treatment with self-designed JIAWEI SITENG DECOCTION, reduction of serum omentin was correlated positively with that of TNF- α for the RA patients($r = 0.481$, $P = 0.035$). **Conclusion:** Omentin takes part in RA onset and it may partly protect the organism in the process of inflammatory reaction of RA, and the increase of its content may be a kind of compensation for the inflammation.

Key words Arthritis, rheumatoid; Omentin; JIAWEI SITENG DECOCTION

网膜素是由 Yang 等^[1]首先发现的特异性表达于网膜脂肪组织的细胞因子,有研究表明血浆网膜素水平在肥胖和胰岛素抵抗及糖尿病患者血浆中降低^[2-3]。近年来 Ladislav Šenolt 等^[4]研究发现类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者关节滑膜液网膜素水平较骨关节炎患者低,且网膜素水平与血清抗瓜氨酸蛋白抗体和类风湿因子(rheumatoid factor, RF)水平成明显正相关,提示网膜素除了参与糖脂代谢的调节,也与炎症反应有关,可能在 RA 的发生发展过程中起重要作用,但其具体机制目前并不十分清楚。自拟加味四藤汤是笔者在临床治疗类风湿关节炎的经验方,具有消炎止痛、调节免疫的作用,临床疗效显著。为研究血清网膜素在 RA 发病中的作用,笔者采用加味四藤汤治疗 RA 患者 48 例,并测定其血清网膜素含量等临床生化特征指标,与健康人群进行比较,现总结报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 48 例 RA 患者(RA 组)均为 2009 年 7 月至 2010 年 8 月在株洲市中医伤科医院就诊的患者,45 例健康志愿者(对照组)是在株洲市中医伤科医院健康体检的人员及招募的志愿者。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义,有可比性(表 1)。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	性别(例)		年龄(岁)	体质量指数(kg·m ⁻²)
	男	女		
RA 组	22	26	34.90 ± 8.50	24.07 ± 5.12
对照组	21	24	35.60 ± 7.80	23.84 ± 4.56
检验统计量	$\chi^2 = 0.006$		$t = -0.235$	$t = 0.630$
P 值	0.936		0.261	0.543

1.2 诊断标准 RA 诊断采用 1987 年美国风湿病学会修订的 RA 诊断标准^[5]。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②中医辨证为肝肾亏虚、寒湿痹阻证;③年龄 18 ~ 75 岁;④病程

≤5 年;⑤自愿加入本研究,并签署知情同意书者。对照组仅需符合③⑤即可。

1.4 排除标准 ①合并高血压病、糖尿病、肿瘤、内分泌疾病及其他自身免疫病者;②妊娠期妇女。

2 方法

2.1 治疗方法 RA 组患者采用自拟加味四藤汤治疗,水煎服,每日 1 剂,分 2 次服用,早晚各 1 次。自拟加味四藤汤药物组成:白术、薏苡仁、杜仲各 20 g,青风藤、海风藤、络石藤、雷公藤、狗脊、陈皮、砂仁、秦艽各 15 g,甘草 10 g,制马钱子 0.8 g,制川乌 4 g。对照组不进行任何治疗。

2.2 临床生化特征指标测定 RA 组患者于治疗前及治疗后 3 个月分别空腹 14 h 后采肘静脉血测定网膜素、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP);对照组仅进行 1 次采血,并测定以上指标。

2.3 统计学方法 采用 SPSS16.0 统计软件对所得数据进行统计学处理,2 组研究对象年龄、体质量指数的比较采用 t 检验,治疗前 2 组临床生化特征指标的比较及 RA 组治疗前后临床生化特征指标的比较采用 t 检验,2 组性别的组间比较采用 χ^2 检验,RA 组血清网膜素含量与其他临床生化特征指标的关系采用直线相关分析及多元线性回归分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 治疗前 RA 组及对照组的临床生化特征指标 治疗前 RA 组各临床生化特征指标均高于对照组(表 2)。

3.2 RA 组治疗前后的临床生化特征指标 治疗后 RA 组血清 TNF- α 、IL-6、网膜素的含量降低;治疗后 CRP、ESR 与治疗前比较,差异无统计学意义(表 3)。

表 2 治疗前 RA 组与对照组临床生化特征指标比较

组别	TNF-α(μg·L ⁻¹)	IL-6(ng·L ⁻¹)	CRP(mg·L ⁻¹)	ESR(mm·h ⁻¹)	网膜素(μg·L ⁻¹)
RA 组	2.901±0.720	8.043±3.706	19.384±7.450	23.830±8.601	30.525±3.970
对照组	0.815±0.411	2.727±1.852	8.022±2.615	12.734±5.910	25.302±4.317
<i>t</i> 值	-2.712	3.971	-10.562	-8.477	5.175
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 RA 组治疗前后临床生化特征指标比较

时间点	TNF-α(μg·L ⁻¹)	IL-6(ng·L ⁻¹)	CRP(mg·L ⁻¹)	ESR(mm·h ⁻¹)	网膜素(μg·L ⁻¹)
治疗前	2.901±0.720	8.043±3.706	19.384±7.450	23.830±8.601	30.525±3.970
治疗后	1.305±0.226	6.290±2.651	18.952±3.308	22.985±3.250	26.271±3.683
<i>t</i> 值	1.905	4.991	2.157	3.401	3.226
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.113	0.098	0.005

3.3 血清网膜素含量与其他临床生化特征指标的关系 经直线相关分析,RA 组网膜素与 TNF-α、IL-6 呈正相关($r = 0.723, P = 0.011; r = 0.480, P = 0.027$)。以血清网膜素为因变量,以 ESR、CRP、IL-6、TNF-α 为自变量进行多元回归分析,结果表明 TNF-α 是影响 RA 患者血清网膜素水平的独立相关因素,回归方程为 $Y_{\text{网膜素}} = 16.416 + 0.751X_{\text{TNF-}\alpha}$ 。经自拟加味四藤汤治疗后 RA 患者血清网膜素降低程度与 TNF-α 降低程度呈正相关($r = 0.481, P = 0.035$)。

4 讨 论

RA 是一种全身性免疫疾病,以关节滑膜慢性炎性增生、关节软骨和骨质进行性不可逆性破坏为特征,可能是外源性感染作用于遗传易感个体导致免疫系统紊乱所致。许多细胞因子参与了这一病理过程,其中 TNF-α 被认为在 RA 的细胞因子网络中起中心作用,通过多种途径参与关节的炎症反应,促进滑膜细胞增殖和介导关节软骨及骨质损害。IL-6 被认为是炎症反应中细胞因子的某些生物效应的放大因子,可诱导其他细胞因子如 IL-1、IL-2、TNF-α 的产生并发挥致病作用^[6],也可诱导肝细胞合成多种急性时相反应蛋白,还可促进 B 细胞产生免疫球蛋白 IgG、IgM 及合成 RF。CRP、ESR 均已被认为与 RA 的活动性有一定关系。研究表明,RF 与 RA 患者的临床表现和关节损伤程度密切相关,是其损伤指标中最强有力的预后因子^[7-8]。

网膜素是一种特异性表达于网膜脂肪组织的细胞因子,先前的研究发现它在一些炎症性疾病如支气管哮喘、Crohn 病有特异性表达^[9-10]。这提示网膜素可能与炎症及免疫反应有关,并有可能参与了 RA 的发病过程。

自拟加味四藤汤中的青风藤能祛风除湿、行气利

水,是治疗风寒湿痹的要药;海风藤、络石藤、雷公藤、秦艽能祛风除湿,通络止痛;制马钱子、制川乌散寒止痛;杜仲、狗脊补益肝肾,强筋壮骨;薏苡仁、白术、陈皮、砂仁、甘草健脾益气,调和诸药。青藤碱是青风藤的主要有效成分,具有抗炎、抗风湿、免疫抑制、镇痛、镇静等作用;杜仲具有调节免疫、抗骨质疏松的作用;狗脊有抗炎抗风湿的作用^[11];马钱子中的土的宁具有中枢兴奋及镇痛作用^[12];川乌中的乌头碱对各种致炎剂引起的炎症反应及肉芽组织增生、白细胞游走、前列腺素 E 合成均有明显的抑制作用^[13]。黄清春等^[14-15]的实验研究显示,含有马钱子与川乌的复方中药制剂可明显抑制胶原诱导性关节炎大鼠滑膜组织的炎性细胞浸润、纤维组织增生及巨噬样 A 型细胞增生,并对 RA 滑膜细胞有较强的诱导凋亡作用。

在本研究中,治疗前 RA 组患者血清网膜素含量高于对照组,治疗后 RA 组患者血清网膜素含量降低,这说明血清网膜素参与了 RA 的发病。采用自拟加味四藤汤治疗后 RA 组患者的 TNF-α 和 IL-6 含量降低,提示自拟加味四藤汤抑制了 RA 患者的炎症反应。相关性分析显示,RA 组患者血清网膜素含量与 TNF-α 和 IL-6 呈正相关,TNF-α 为影响 RA 患者血清网膜素水平的独立相关因素,且经自拟加味四藤汤治疗后 RA 患者血清网膜素降低程度与 TNF-α 降低程度呈正相关,这提示网膜素可能在 RA 患者炎症反应过程中对机体发挥一定的保护作用,其含量升高可能是其在炎症状态下的一种代偿机制,这与Ⅱ型糖尿病及肥胖患者血清内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂水平升高是胰岛素抵抗的一种代偿性机制相类似,但其作用的具体环节及机制尚需进一步研究。