

胰岛素样生长因子 II 及胰岛素样生长因子结合蛋白-6 血清水平 与类风湿关节炎疾病活动度的关系研究

丁娟, 莫基浩

(河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院, 河南 洛阳 471002)

摘要 目的:探究胰岛素样生长因子 II (insulin-like growth factor II, IGF-II) 及胰岛素样生长因子结合蛋白-6 (insulin-like growth factor binding protein-6, IGFBP-6) 血清水平与类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 疾病活动度的关系。方法:选取 2019 年 2 月至 2020 年 12 月收治的 RA 患者为研究对象,从病历系统中提取性别、年龄、体质指数、病程、IGF-II 血清水平、IGFBP-6 血清水平、28 个关节疾病活动性评分 (disease activity score in 28 joints, DAS28)。IGF-II 血清水平、IGFBP-6 血清水平、DAS28 均选择入院后 24 h 测定的结果。根据 DAS28 将患者分为高度活动组 (DAS28 > 5.1 分)、中度活动组 (3.2 分 < DAS28 ≤ 5.1 分) 和轻度活动组 (DAS28 ≤ 3.2 分)。比较 3 组患者的 IGF-II 血清水平和 IGFBP-6 血清水平;采用 Spearman 相关分析评价 RA 疾病活动度与 IGF-II 血清水平、IGFBP-6 血清水平的相关性;以 IGF-II 血清水平和 IGFBP-6 血清水平为自变量,以是否为高度活动为因变量 (否 = 0, 是 = 1) 进行 Logistic 多因素回归分析。结果:共纳入 158 例 RA 患者,轻度活动组 38 例、中度活动组 59 例、高度活动组 61 例。轻度活动组、中度活动组、高度活动组的 IGF-II 血清水平分别为 (341.05 ± 44.19) ng · mL⁻¹、(392.11 ± 40.19) ng · mL⁻¹、(472.39 ± 39.76) ng · mL⁻¹, 3 组患者的 IGFBP-6 血清水平分别为 (502.67 ± 39.86) ng · mL⁻¹、(461.23 ± 41.05) ng · mL⁻¹、(386.51 ± 43.17) ng · mL⁻¹。轻度活动组和中度活动组的 IGF-II 血清水平均低于高度活动组 ($P=0.003$, $P=0.000$)、IGFBP-6 血清水平均高于高度活动组 ($P=0.042$, $P=0.000$);轻度活动组的 IGF-II 血清水平低于中度活动组 ($P=0.003$), IGFBP-6 血清水平高于中度活动组 ($P=0.042$)。Spearman 相关分析结果显示,IGF-II 血清水平与 RA 疾病活动度呈正相关 ($r_s=0.720$, $P=0.000$), IGFBP-6 血清水平与 RA 疾病活动度呈负相关 ($r_s=-0.671$, $P=0.001$)。Logistic 多因素回归分析结果显示,IGF-II 血清水平是 RA 疾病高度活动的危险因素 [$B=0.006$, $P=0.000$, $OR=1.007$, 95% $CI(1.003, 1.010)$], IGFBP-6 血清水平是 RA 疾病高度活动的保护因素 [$B=-0.008$, $P=0.000$, $OR=0.992$, 95% $CI(0.989, 0.995)$]。结论:IGF-II 血清水平与 RA 疾病活动度呈正相关, IGFBP-6 血清水平与 RA 疾病活动度呈负相关,二者可在一定程度上反映 RA 疾病活动度。

关键词 关节炎, 类风湿; 胰岛素样生长因子 II; 胰岛素样生长因子结合蛋白 6; 28 个关节疾病活动性评分

Relationships between serum levels of insulin-like growth factor II and insulin-like growth factor binding protein-6 and disease activity of rheumatoid arthritis

DING Juan, MO Jihao

Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital, Luoyang 471002, Henan, China

ABSTRACT Objective: To explore the relationships between the serum levels of insulin-like growth factor II (IGF-II) and insulin-like growth factor binding protein-6 (IGFBP-6) and the disease activity of rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** The RA patients admitted from February 2019 to December 2020 were selected as the subjects, and the information including gender, age, body mass index, disease course, serum level of IGF-II, serum level of IGFBP-6 and disease activity score in 28 joints (DAS28) was extracted from the Electronic Medical Record System (EMRS). The serum levels of IGF-II and IGFBP-6 and DAS28 measured at 24 hour after the hospital admission were selected. The patients were divided into high-activity group (DAS28 > 5.1 points), moderate-activity group (3.2 points < DAS28 ≤ 5.1 points), and low-activity group (DAS28 ≤ 3.2 points). The serum levels of IGF-II and IGFBP-6 were compared among the 3 groups, and the correlations between disease activity of RA and serum levels of IGF-II and IGFBP-6 were evaluated by using Spearman's correlation analysis. Furthermore, the logistic multi-factor regression analysis was conducted with serum levels of IGF-II and IGFBP-6 as independent variables and whether the RA was high disease activity as dependent variable (no = 0, yes = 1). **Results:** One hundred and fifty-eight patients were enrolled in the study, 38 ones in low-activity group, 59 ones in moderate-activity group, and 61 ones in high-activity group. The serum level of

IGF-Ⅱ in low-activity group, moderate-activity group, and high-activity group were 341.05 ± 44.19 ng/mL, 392.11 ± 40.19 ng/mL, and 472.39 ± 39.76 ng/mL, respectively; and the serum level of IGFBP-6 were 502.67 ± 39.86 ng/mL, 461.23 ± 41.05 ng/mL, and 386.51 ± 43.17 ng/mL, respectively. The serum level of IGF-Ⅱ was lower in low-activity group and moderate-activity group compared to high-activity group ($P=0.003, P=0.000$), and it was lowest in low-activity group ($P=0.003$); while the serum level of IGFBP-6 was higher in low-activity group and moderate-activity group compared to high-activity group ($P=0.042, P=0.000$), and it was highest in low-activity group ($P=0.042$). The results of Spearman's correlation analysis revealed that a positive correlation was displayed between the serum level of IGF-Ⅱ and the disease activity of RA ($r_s=0.720, P=0.000$), while a negative correlation between the serum level of IGFBP-6 and the disease activity of RA ($r_s=-0.671, P=0.001$). The results of logistic multi-factor regression analysis showed that the increased serum level of IGF-Ⅱ was a risk factor for high disease activity in RA, while the increased serum level of IGFBP-6 acted as a protective factor against high disease activity in RA. **Conclusion:** The serum level of IGF-Ⅱ is positively correlated with disease activity in RA, while the serum level of IGFBP-6 is negatively correlated with disease activity in RA, both of which can reflect the disease activity of RA to a certain extent.

Keywords arthritis, rheumatoid; insulin-like growth factor Ⅱ; insulin-like growth factor binding protein 6; disease activity score in 28 joints

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以慢性破坏性关节病变为特征的全身性自身免疫疾病,可导致关节畸形和功能丧失^[1-3]。临床治疗的主要目标是防止关节破坏,保护关节功能,最大限度地提高患者的生活质量^[4]。因此,及时、准确地评估病情,对于 RA 的治疗具有重要价值。目前临床用于评估 RA 病情的实验室指标,如类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体、C 反应蛋白和血沉等指标的灵敏度和特异性均较低^[5]。胰岛素样生长因子 Ⅱ (insulin-like growth factor Ⅱ, IGF-Ⅱ) 和胰岛素样生长因子结合蛋白-6 (insulin-like growth factor binding protein-6, IGFBP-6) 作为细胞增殖必需的调控因子,可有效调控细胞生长因子活性,对反映关节细胞活性具有重要参考价值,既往多用于恶性肿瘤的病情观察和预后判断,但关于其表达水平与 RA 疾病活动度的关系目前尚无定论^[6-9]。为此,本研究探讨了 IGF-Ⅱ 和 IGFBP-6 血清水平与 RA 疾病活动度的关系,以期临床诊疗该病提供新的思路。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2019 年 2 月至 2020 年 12 月在河南省洛阳正骨医院 (河南省骨科医院) 住院治疗的 RA 患者为研究对象。试验方案经河南省洛阳正骨医院 (河南省骨科医院) 伦理委员会审查通过,伦理批件号:2023-LW-HG-0001-01。

1.2 纳入标准 ①诊断为 RA; ②年龄 ≥ 18 岁; ③病例资料中包括 IGF-Ⅱ 血清水平、IGFBP-6 血清水平及 28 个关节疾病活动性评分 (disease activity score in 28 joints, DAS28)。

1.3 排除标准 ①病例资料不完整者; ②病例资料

中存在明显错误者。

2 方法

2.1 数据收集 从病历系统中提取数据,包括性别、年龄、体质指数、病程、IGF-Ⅱ 血清水平、IGFBP-6 血清水平、DAS28。IGF-Ⅱ 血清水平、IGFBP-6 血清水平、DAS28 均选择入院后 24 h 测定的结果。根据 DAS28 将患者分为高度活动组 ($DAS28 > 5.1$ 分)、中度活动组 ($3.2 \text{ 分} < DAS28 \leq 5.1$ 分) 和轻度活动组 ($DAS28 \leq 3.2$ 分)。

2.2 数据统计 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。3 组患者性别的比较采用 χ^2 检验,年龄、体质指数、病程、IGF-Ⅱ 血清水平及 IGFBP-6 血清水平的组间比较均采用单因素方差分析,IGF-Ⅱ 血清水平及 IGFBP-6 血清水平的组间两两比较均采用 LSD-*t* 检验。采用 Spearman 相关分析评价 RA 疾病活动度与 IGF-Ⅱ 血清水平、IGFBP-6 血清水平的相关性。以 IGF-Ⅱ 血清水平和 IGFBP-6 血清水平为自变量,以是否为高度活动为因变量 (否 = 0, 是 = 1) 进行 Logistic 多因素回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 一般情况 共纳入 158 例 RA 患者,轻度活动组 38 例、中度活动组 59 例、高度活动组 61 例。3 组患者的基线资料比较,差异无统计学意义,有可比性 (表 1)。

3.2 数据分析结果 轻度活动组和中度活动组的 IGF-Ⅱ 血清水平均低于高度活动组 ($P=0.003, P=0.000$)、IGFBP-6 血清水平均高于高度活动组 ($P=0.042, P=0.000$); 轻度活动组的 IGF-Ⅱ 血清水平低于中度活动组 ($P=0.003$), IGFBP-6 血清水平高于中

度活动组($P=0.042$)。见表 2。Spearman 相关分析结果显示,IGF-Ⅱ血清水平与 RA 疾病活动度呈正相关($r_s=0.720, P=0.000$),IGFBP-6 血清水平与 RA 疾病活动度呈负相关($r_s=-0.671, P=0.001$)。Logistic 多因素回归分析结果显示,IGF-Ⅱ血清水平是 RA 疾病高度活动的危险因素,IGFBP-6 血清水平是 RA 疾病高度活动的保护因素(表 3)。

4 讨论

RA 作为常见的关节炎,病情迁延难愈,可严重影响患者的生活质量^[10-11]。既往相关研究显示,RA 的病理改变多因机体炎症因子、免疫细胞及自身抗体共同作用所致,大部分患者通过非甾体抗炎药、缓解病情抗风湿药、生物制剂治疗后症状可有效缓解,但仍有部分患者无法达到理想的治疗效果^[12-13]。Chen 等^[14]提出,RA 患者由于存在过度滑膜增生,可诱导相关血管代偿性新生,致使趋化因子表达量增加,继而诱导炎症因子及免疫细胞向受累关节迁移,从而诱发或加重关节炎。Cici 等^[15]发现,新生血管及过度增生的滑膜细胞等可诱发血管翳形成,且表现为“类肿瘤样”性质,持续侵袭软骨及周围组织,导致关节出现畸形等不可逆性病变。因此,寻找相关反映机体生长因子表达的血液学指标,并探析其与病情活动度的

关系,有利于指导临床拟定针对性的治疗方案。

IGF-Ⅱ作为目前临床中已知的最为复杂的生长调控因子,可通过促进细胞的有丝分裂过程诱导细胞增殖、分化及生长^[16-17]。IGFBP-6 是分泌性糖蛋白的一种,由肝脏星形胶质细胞合成并广泛分布于机体体液及组织中,一方面可通过 IGF 依赖途径和细胞表面受体竞争性结合 IGF-Ⅱ,从而阻碍 IGF-Ⅱ介导细胞增殖、分化,抑制新生血管生成,从而减少血管翳形成,缓解 RA 症状^[18-19]。此外,有研究提出,IGFBP-6 具有的 IGF 非依赖途径作用,可通过结合细胞质内的非 IGF 配体并激活细胞质-细胞核的移位等调节细胞增殖、分化过程^[9,20-21]。本研究中高度活动组患者 IGF-Ⅱ血清水平高于中度及轻度活动组,IGFBP-6 血清水平低于中度及轻度活动组;轻度活动组的 IGF-Ⅱ血清水平低于中度活动组,IGFBP-6 血清水平高于中度活动组。这提示随着 RA 患者病情活动度增高,外周血 IGF-Ⅱ表达水平逐渐升高,IGFBP-6 表达水平逐渐降低。Spearman 相关性分析进一步证实,IGF-Ⅱ血清水平与 RA 疾病活动度呈正相关,IGFBP-6 血清水平与 RA 疾病活动度呈负相关。Logistic 多因素回归分析结果同样也证实了这一点。其原因可能为:IGF-Ⅱ可通过诱导细胞增殖促进代偿性新生血管生成,为

表 1 3 组类风湿关节炎患者的基线资料

组别	样本量/ 例	性别/例		年龄/ ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质量指数/ ($\bar{x} \pm s$, $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	病程/ ($\bar{x} \pm s$, 月)
		男	女			
轻度活动组	38	19	19	38.13 \pm 11.67	22.73 \pm 6.44	6.59 \pm 3.00
中度活动组	59	29	30	39.98 \pm 11.49	23.22 \pm 6.50	6.21 \pm 3.33
高度活动组	61	27	34	41.46 \pm 10.48	24.77 \pm 6.81	6.30 \pm 2.98
检验统计量		$\chi^2=0.416$		$F=1.047$	$F=1.370$	$F=0.178$
P 值		0.812		0.353	0.257	0.837

表 2 3 组类风湿关节炎患者的 IGF-Ⅱ和 IGFBP-6 血清水平

组别	样本量/例	IGF-Ⅱ ¹⁾ 血清水平/ ($\bar{x} \pm s$, $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IGFBP-6 ²⁾ 血清水平/ ($\bar{x} \pm s$, $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
轻度活动组	38	341.05 \pm 44.19	502.67 \pm 39.86
中度活动组	59	392.11 \pm 40.19	461.23 \pm 41.05
高度活动组	61	472.39 \pm 39.76	386.51 \pm 43.17
F 值		129.829	100.939
P 值		0.000	0.000

注:1)IGF-Ⅱ为胰岛素样生长因子Ⅱ;2)IGFBP-6 为胰岛素样生长因子结合蛋白-6。

表 3 IGF-Ⅱ和 IGFBP-6 血清水平与类风湿关节炎疾病高度活动关系的 Logistic 多因素回归分析

变量	B	Wald	P 值	OR	95% CI(OR)	
					下限	上限
IGF-Ⅱ ¹⁾ 血清水平	0.006	16.604	0.000	1.007	1.003	1.010
IGFBP-6 ²⁾ 血清水平	-0.008	20.683	0.000	0.992	0.989	0.995

注:1)IGF-Ⅱ为胰岛素样生长因子Ⅱ;2)IGFBP-6 为胰岛素样生长因子结合蛋白-6。

炎症细胞提供高氧、高能量环境,加重关节炎症;此外,滑膜细胞过度增殖产生的趋化因子促进炎症因子及免疫细胞向软骨组织迁移,同样加重了关节炎症;IGFBP-6 对 IGF-Ⅱ 的抑制作用及通过 IGF 非依赖途径调控细胞的作用,共同抑制代偿性新生血管生成及炎症细胞等向软骨区迁移,从而对控制 RA 患者关节炎表现积极作用。

本研究的结果提示,IGF-Ⅱ 血清水平与 RA 疾病活动度呈正相关,IGFBP-6 血清水平与 RA 疾病活动度呈负相关,二者可在一定程度上反映 RA 疾病活动度。由于本研究为回顾性研究,而且样本量较小,同时也未完全排除其他因素对结果的影响,所得结论还有待进一步的研究证实。

参考文献

- [1] 郭淑芳,姜婷婷.下调 miR-217 抑制类风湿性关节炎患者外周血单个核细胞炎症反应的实验研究[J].中国免疫学杂志,2020,36(8):933-938.
- [2] 万磊,刘健,黄传兵,等.不同免疫细胞亚群引起的炎症参与类风湿性关节炎骨破坏[J].细胞与分子免疫学杂志,2020,36(11):1026-1031.
- [3] 王龙龙,白敏,张健.血清标志物在类风湿关节炎早期诊断中的临床价值[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(5):709-712.
- [4] 中华医学会风湿病学分会.类风湿关节炎诊治指南(草案)[J].中华风湿病学杂志,2003,7(4):250-254.
- [5] 赵芬,张爱萍,赵楠楠,等.类风湿关节炎患者血清 IL-27 水平及外周血 PLR 检测与疾病活动度的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2019,34(1):34-37.
- [6] 孙莉,王晓非.IGFBP-6 与类风湿关节炎关系的研究进展[J].医学综述,2019,25(11):2109-2114.
- [7] KASPRZAK A, ADAMEK A. Insulin-like growth factor2 (IGF2) signaling in colorectal cancer-from basic research to potential clinical applications [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19):4915.
- [8] 段京明,王瑞明,李祥双,等.细胞因子白细胞介素-6 及胰岛素生长因子-1 与类风湿关节炎临床表现的关联性研究[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(5):560-562.
- [9] 孙莉,王晓非.胰岛素样生长因子结合蛋白-6 在类风湿关节炎患者外周血中的表达及意义[J].中国医科大学学报,2019,48(12):1096-1099.
- [10] 徐华军,陈士芳,张惠美,等.早期类风湿性关节炎手功

能障碍与关节内炎症的相关性分析[J].临床超声医学杂志,2020,22(1):58-60.

- [11] 杨丽,刘荣华,黄四碧,等.类风湿性关节炎的发病机制及治疗药物研究进展[J].中国药房,2021,32(17):2154-2159.
- [12] 苗宇倩,张宁.类风湿性关节炎疾病活动度与糖化血红蛋白相关性分析[J].中国免疫学杂志,2021,37(16):2005-2007.
- [13] LIN Y J, ANZAGHE M, SCHÜLKE S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis [J]. Cells, 2020, 9(4):880.
- [14] CHEN Z, BOZEC A, RAMMING A, et al. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(1):9-17.
- [15] CICI D, CORRADO A, ROTONDO C, et al. Wnt signaling and biological therapy in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(22):5552.
- [16] GARCÍA-HUERTA P, TRONCOSO-ESCUADERO P, WU D, et al. Insulin-like growth factor 2 (IGF2) protects against Huntington's disease through the extracellular disposal of protein aggregates [J]. Acta Neuropathol, 2020, 140(5):737-764.
- [17] POTALITSYN P, SELICHAROVÁ I, SRSEN K, et al. A radioligand binding assay for the insulin-like growth factor 2 receptor [J]. PLoS One, 2020, 15(9):e0238393.
- [18] ABOALOLA D, HAN V K M. Insulin-like growth factor binding protein-6 promotes the differentiation of placental mesenchymal stem cells into skeletal muscle independent of insulin-like growth factor receptor-1 and insulin receptor [J/OL]. Stem Cells Int, 2019 [2023-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30911300>.
- [19] TURLO A J, MUELLER-BRECKENRIDGE A J, ZAMBOULIS D E, et al. Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP6) is a cross-species tendon marker [J]. Eur Cell Mater, 2019, 38:123-136.
- [20] 陆学丹,余学芳.血清基质金属蛋白酶 2 和凝血功能指标在类风湿性关节炎病情活动度监测中的意义[J].安徽医学,2019,40(11):1230-1232.
- [21] 赵蕾,陈宗涛,孙丽,等.类风湿关节炎患者骨密度与代谢关系的研究进展[J].医学综述,2020,26(24):4841-4845.

(收稿日期:2023-08-01 本文编辑:李晓乐)