

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.024

血清 CCL2、CCL5、CXCL10 与腰椎间盘突出症患者术后 早期疼痛缓解的关系研究*

王守康¹ 梁刚¹ 刘晓磊¹ 李政阳¹ 辛兵^{2Δ}

(1 徐州医科大学第一临床学院 江苏 徐州 221000; 2 徐州医科大学附属医院骨科 江苏 徐州 221000)

摘要 目的:探讨血清 C-C 基序趋化因子配体 2(CCL2)、CCL5、C-X-C 基序趋化因子配体 10(CXCL10)水平与腰椎间盘突出症(LDH)患者术后早期疼痛缓解的关系。方法:选取徐州医科大学附属医院 208 例 LDH 患者。根据术后 7 d 疼痛情况分为缓解组、未缓解组,检测并对比两组血清 CCL2、CCL5、CXCL10 水平。多因素 Logistic 回归模型分析 LDH 患者术后早期疼痛未缓解的影响因素。结果:208 例 LDH 患者中有 168 例疼痛缓解,40 例疼痛未缓解,疼痛未缓解率为(19.23%)。未缓解组血清 CCL2、CCL5、CXCL10 水平均高于缓解组($P<0.05$)。未缓解组年龄 ≥ 40 岁、体质量指数 ≥ 25 kg/m²、术前视觉模拟评分法(VAS)评分 ≥ 6 分、手术节段数为多节段、手术方式为开放减压融合术及椎间盘退变等级为 IV-V 级比例、矢状面旋转程度高于缓解组($P<0.05$)。Logistic 回归结果显示,年龄 ≥ 40 岁、体质量指数 ≥ 25 kg/m²、术前 VAS 评分 ≥ 6 分、手术节段数为多节段、椎间盘退变 IV-V 级、矢状面旋转程度上升、血清 CCL2 水平上升、血清 CCL5 水平上升、血清 CXCL10 水平上升是影响 LDH 患者术后早期疼痛缓解的危险因素($P<0.05$),而经皮显微通道手术是保护因素($P<0.05$)。结论:CCL2、CCL5、CXCL10 高表达会增加 LDH 患者术后早期疼痛未缓解发生风险。

关键词:腰椎间盘突出症;CCL2;CCL5;CXCL10;疼痛

中图分类号:R681.53 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)19-3692-04

Study on the Relationship between Serum CCL2, CCL5, CXCL10 and Early Postoperative Pain Relief in Patients with Lumbar Disc Herniation*

WANG Shou-kang¹, LIANG Gang¹, LIU Xiao-lei¹, LI Zheng-yang¹, XIN Bing^{2Δ}

(1 The First Clinical College of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China;

2 Department of Orthopaedics, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2), CCL5, C-X-C motif chemokine ligand 10 (CXCL10) levels and early postoperative pain relief in patients with lumbar disc herniation (LDH). **Methods:** 208 patients with LDH in Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University were selected. patients were divided into remission group and non-remission group according to the pain 7 days after operation, the levels of serum CCL2, CCL5 and CXCL10 were detected and compared between two groups. The influencing factors of early postoperative pain in LDH patients were analyzed by multivariate Logistic regression model. **Results:** 208 patients with LDH 168 had pain relief, 40 had no pain relief, and the rate of no pain relief was (19.23 %). The levels of serum CCL2, CCL5 and CXCL10 in non-remission group were higher than those in remission group ($P<0.05$). The proportion of age ≥ 40 years, body mass index ≥ 25 kg/m², preoperative VAS score ≥ 6 points, number of surgical segments, open decompression and fusion, IV-V grade of intervertebral disc degeneration, and sagittal rotation degree in non-remission group were higher than those in remission group ($P<0.05$). Logistic regression showed that, age ≥ 40 years, body mass index ≥ 25 kg/m², preoperative Visual analogue scale (VAS) score ≥ 6 points, number of surgical segments, IV-V grade of intervertebral disc degeneration, sagittal rotation degree increased, serum CCL2 level increased, serum CCL5 level increased, and serum CXCL10 level increased were risk factors affecting early postoperative pain relief in LDH patients ($P<0.05$), and percutaneous microchannel surgery was a protective factor ($P<0.05$). **Conclusion:** The CCL2, CCL5 and CXCL10 high expression of the three will increase the risk of patients with LDH early postoperative pain.

Key words: Lumbar disc herniation; CCL2; CCL5; CXCL10; Pain

Chinese Library Classification(CLC): R681.53 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)19-3692-04

* 基金项目:江苏省重点研发项目(BE2016647)

作者简介:王守康(1994-),男,在读硕士研究生,研究方向:脊柱骨科方向的研究,E-mail: 19851631394@163.com

Δ 通讯作者:辛兵(1967-),男,硕士,主任医师,研究方向:脊柱骨科方向的研究,E-mail: 18052268323@qq.com

(收稿日期:2024-03-05 接受日期:2024-03-27)

前言

腰椎间盘突出症(LDH)是常见的腰椎退行性病变,临床针对保守治疗无效或症状加重的 LDH 患者常采取手术治疗^[1]。由于 LDH 手术易导致术后疼痛,延长术后康复时间,且降低患者生活质量^[2]。趋化因子属于小分子分泌蛋白家族,可放大炎症反应诱发疼痛;同时也可激活激酶增加疼痛信号传递,加剧疼痛^[3]。研究显示,C-C 基序趋化因子配体 2 (CCL2) 及其受体 (CCL2/CCR2)信号通路表达与 LDH 大鼠椎间盘退变程度、痛觉过敏相关^[4]。CCL5、C-X-C 基序趋化因子配体 10(CXCL10)均属于趋化因子家族成员,研究显示,调节 CCL2/CCR2 信号通路可改善 LDH 痛觉过敏^[5],血清 CXCL10 水平升高与椎间盘退变患者的临床严重程度^[6]。本研究分析血清 CCL2、CCL5、CXCL10 与腰椎间盘突出症患者术后早期疼痛缓解的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 3 月至 2023 年 7 月于徐州医科大学附属医院接受手术治疗的 208 例 LDH 患者。本研究已获徐州医科大学附属医院医学伦理委员会批准。纳入标准:(1)符合 LDH 诊断标准^[7];(2)经保守治疗无效或症状加重,符合手术适应症;(3)签署同意书。排除标准:(1)合并其他脊柱疾病;(2)伴有腰椎滑脱、椎管狭窄等腰部疾病;(3)既往有腰椎手术史;(4)凝血功能异常;(5)存在手术禁忌证;(6)合并其他部位疼痛。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者的性别、年龄、体质量指数、视觉模拟评分法(VAS)评分^[8]、椎间盘突出轴向方位(外侧型、中央型)、病变节段数(单节段、多节段)、手术节段数(单节段、多节段)、手术方式(经皮显微通道手术、开放减压融合术)、椎间盘退变等级(II-III级、IV-V级)、椎间盘高度、矢状面旋转程度等资料。

1.2.2 血清 CCL2、CCL5、CXCL10 水平检测 采集 LDH 患者 3 mL 空腹肘静脉血,离心后采用酶联免疫吸附法测定血清 CCL2、CCL5、CXCL10 水平。

1.2.3 疼痛缓解评估标准及分组 采用 VAS 评分^[8]评估 LDH 患者术前、术后 7 d 的疼痛程度,疼痛改善率=(术前 VAS 评分-术后 7 d VAS 评分)/术前 VAS 评分×100%,疼痛未缓解:疼痛改善率<60%(未缓解组),疼痛缓解:≥60%(缓解组)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 28.0 软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;例数(%)表示计数资料,采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析 LDH 患者术后早期疼痛缓解的影响因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CCL2、CCL5、CXCL10 水平预测 LDH 患者术后早期疼痛缓解的价值。 $\alpha=0.05$ 为检验标准。

2 结果

2.1 两组血清 CCL2、CCL5、CXCL10 水平对比

208 例 LDH 患者中 168 例疼痛缓解(缓解组),40 例疼痛未缓解(未缓解组),疼痛未缓解率为(19.23%)。未缓解组血清 CCL2、CCL5、CXCL10 水平均高于缓解组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 CCL2、CCL5、CXCL10 水平对比($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Table 1 Comparison of serum levels of CCL2, CCL5 and CXCL10 between two groups ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Groups	n	CCL2(pg/mL)	CCL5(pg/mL)	CXCL10(pg/mL)
Remission group	168	227.96± 59.22	167.85± 26.85	315.69± 49.87
Non-remission group	40	313.32± 60.23	206.36± 27.13	371.35± 55.13
t		-8.166	-8.136	-6.215
P		0.000	0.000	0.000

2.2 影响 LDH 患者术后早期疼痛缓解的单因素分析

未缓解组年龄≥40岁、体质量指数≥25 kg/m²、术前 VAS 评分≥6分、手术节段数为多节段、手术方式为开放减压融合术及椎间盘退变等级为IV-V级比例、矢状面旋转程度高于缓解组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 影响 LDH 患者术后早期疼痛缓解的多因素 Logistic 回归分析

将年龄(1=≥40岁,0=<40岁)、体质量指数(1=≥25 kg/m², 0=<25 kg/m²)、术前 VAS 评分(1=≥6分,0=<6分)、手术节段数(1=多节段,0=单节段)、手术方式(1=开放减压融合术, 0=经皮显微通道手术)、椎间盘退变等级(1=IV-V级,0=II-III级)、椎间盘高度、CCL2、CCL5、CXCL10 作为自变量(连续变量原值输入),将 LDH 患者术后早期疼痛是否缓解作为因变量

(1=未缓解,0=缓解)。多因素分析发现,年龄≥40岁(OR=2.169,95%CI=1.067-4.408)、体质量指数≥25 kg/m²(OR=2.333,95%CI=1.147-4.745)、术前 VAS 评分≥6分(OR=2.447,95%CI=1.167-5.133)、手术节段数为多节段(OR=5.296,95%CI=2.244-12.49)、椎间盘退变IV-V级(OR=2.172,95%CI=1.036-4.557)、矢状面旋转程度上升(OR=3.528,95%CI=1.482-8.398)、血清 CCL2 水平上升(OR=1.037,95%CI=1.020-1.054)、血清 CCL5 水平上升(OR=1.075,95%CI=1.039-1.111)、血清 CXCL10 水平上升(OR=1.028,95%CI=1.010-1.046)是影响 LDH 患者术后早期疼痛缓解的危险因素($P<0.05$),经皮显微通道手术(OR=0.238,95%CI=0.113-0.502)是保护因素($P<0.05$)。

表 2 影响 LDH 患者术后早期疼痛缓解效果的单因素分析
Table 2 Univariate analysis affecting the effect of early postoperative pain relief in LDH patients

Indexs		Remission group (n=168)	Non-remission group (n=40)	χ^2/t	P
Gender[n(%)]	Male	87(51.79)	23(57.50)	0.423	0.515
	Female	81(48.21)	17(42.50)		
Age (years, n(%))	<40	95(56.55)	15(37.50)	4.704	0.030
	≥40	73(43.45)	25(62.50)		
BMI (kg/m ² , n(%))	<25	98(58.33)	15(37.50)	5.651	0.017
	≥25	70(41.67)	25(62.50)		
Preoperative VAS score (score, n(%))	<6	86(51.19)	12(30.00)	5.822	0.016
	≥6	82(48.81)	28(70.00)		
Axial location of herniated disc[n(%)]	Lateral type	135(80.36)	31(77.50)	0.164	0.686
	Central type	33(19.64)	9(22.50)		
Number of diseased segments[n(%)]	Single segment	136(80.95)	30(75.00)	0.710	0.399
	Multisegment	32(19.05)	10(25.00)		
Number of surgical segments[n(%)]	Single segment	154(91.67)	27(67.50)	16.704	0.000
	Multisegment	14(8.33)	13(32.50)		
Mode of operation [n(%)]	Percutaneous microchannel surgery	108(64.29)	12(30.00)	15.560	0.000
	Open decompression fusion	60(35.71)	28(70.00)		
Grade of disc degeneration[n(%)]	Grade II -III	81(48.21)	12(30.00)	4.336	0.037
	Grade IV - V	87(51.79)	28(70.00)		
Disc height (cm, $\bar{x} \pm s$)		1.32± 0.09	1.35± 0.10	1.854	0.065
Sagittal rotation degree (° , $\bar{x} \pm s$)		2.65± 0.59	3.35± 0.65	7.723	0.000

3 讨论

LDH 患者术后短期内 " 疼痛反跳 " 尤为常见,是造成早期疼痛未缓解的主要原因^[9]。临床认为 LDH 术后早期疼痛是由于炎性因子、趋化因子等化学物质作用导致术后疼痛加重^[10]。本研究发现,208 例 LDH 患者术后未缓解率为 19.23%(40/208),可见 LDH 患者术后疼痛未缓解发生率较高。

CCL2 可将 T 淋巴细胞、单核 / 巨噬细胞趋化至炎症反应部位;CCL5 不仅可放大炎症反应,还可传递伤害性信号,加剧疼痛程度。LDH 伴慢性坐骨痛患者血清 CCL2 水平高表达与疼痛程度呈正相关。血清 CCL5 水平与 LDH 患者疼痛分级呈正相关。本研究中未缓解组血清 CCL2、CCL5 水平均高于缓解组,二者水平上升是影响 LDH 患者术后早期疼痛缓解的危险因素。分析原因为 CCL2、CCL5 可募集中性粒细胞、淋巴细胞等免疫细胞至疼痛局部,加剧局部炎症反应^[11],CCL2、CCL5 还可增加感觉神经兴奋性,降低疼痛耐受阈值,诱导疼痛产生,同时还可介导神经元 - 胶质细胞相互作用,促使伤害性介质释放,产生疼痛感^[12]。

炎症反应可增加细胞膜通透性,加剧中枢敏化、外周敏化与炎性级联反应,促进痛觉信号传导,强化患者疼痛程度,CX-

CL10 是介导炎症反应的趋化因子。射频热凝联合脉冲射频可能通过调节 CXCL10 水平降低 LDH 患者疼痛程度。研究发现,腰椎间盘突出性疾病患者血清 CXCL10 水平上升^[13]。本研究发现,未缓解组血清 CXCL10 水平高于缓解组,且血清 CXCL10 水平上升是影响 LDH 患者术后早期疼痛缓解的危险因素。分析可能是 CXCL10 高表达可诱导炎性因子表达,促使神经根出现粘连、水肿,产生腰部疼痛等不适;同时多种炎症介质存在于退变、突出的椎间盘组织中,可刺激邻近神经根,诱发化学性神经根炎,致使腰腿痛发生。

本研究还发现,LDH 患者术后早期疼痛未缓解与年龄、体质指数、手术节段、术前疼痛程度、椎间盘退变程度及矢状面旋转程度等因素有关,上述因素均为目前临床公认的影响因素,可见 LDH 患者术后疼痛未缓解是一个由多种因素共同参与及影响的结果。

综上所述,LDH 患者术后早期疼痛未缓解与 CCL2、CCL5、CXCL10 水平升高有关。

参考文献(References)

- [1] Chen C, Fan P, Huang L, et al. Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy as an Emergent Surgery for Cauda Equina Syndrome Caused by Lumbar Disc Herniation [J]. Pain Physician, 2020, 23(3):

- E259-E264.
- [2] 胡玮, 吴增晖, 王籍, 等. 老年腰椎间盘突出症患者术后下肢深静脉血栓形成的影响因素及术前 D-D、TM、Leptin 联合应用的预测价值[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(12): 2280-2284.
- [3] 张辉, 麦春林, 许雅南, 等. 持续血浆趋化因子 C-X-C 基序配体 12 增加导致疼痛的慢性化 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(16): 2171-2176.
- [4] Zhu X, Cao S, Zhu MD, et al. Contribution of chemokine CCL2/CCR2 signaling in the dorsal root ganglion and spinal cord to the maintenance of neuropathic pain in a rat model of lumbar disc herniation[J]. J Pain, 2014, 15(5): 516-526.
- [5] Huang Z, Lu B, Zhang X, et al. Zhiqiao Gancuo Decoction Ameliorates Hyperalgesia in Lumbar Disc Herniation via the CCL2/CCR2 Signaling Pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 2239-2257.
- [6] Yang JE, Zhao KH, Qu Y, et al. Increased serum CXCL10 levels are associated with clinical severity and radiographic progression in patients with lumbar disc degeneration [J]. Clin Chim Acta, 2022, 525: 15-22.
- [7] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学(下册)[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2042.
- [8] Faiz KW. VAS--visuell analog skala [VAS--visual analog scale][J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2014, 134(3): 323.
- [9] Wu TL, Yuan JH, Jia JY, et al. Percutaneous Endoscopic Interlaminar Discectomy via Laminoplasty Technique for L5 -S1 Lumbar Disc Herniation with a Narrow Interlaminar Window [J]. Orthop Surg, 2021, 13(3): 825-832.
- [10] Berg B, Gorosito MA, Fjeld O, et al. Machine Learning Models for Predicting Disability and Pain Following Lumbar Disc Herniation Surgery[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(2): e2355024.
- [11] Tao Z, Zhou Y, Zeng B, et al. MicroRNA-183 attenuates osteoarthritic pain by inhibiting the TGF α -mediated CCL2/CCR2 signalling axis[J]. Bone Joint Res, 2021, 10(8): 548-557.
- [12] 陈菲, 魏思琪, 张琪, 等. 胶质细胞在慢性应激诱发疼痛中的作用 [J]. 生理科学进展, 2023, 54(5): 390-396.
- [13] Yang JE, Zhao KH, Qu Y, et al. Increased serum CXCL10 levels are associated with clinical severity and radiographic progression in patients with lumbar disc degeneration[J]. Clin Chim Acta, 2022, 525(15): 15-22.

(上接第 3774 页)

- [5] 殷威, 曹兰芳, 朱铭强. rhGH 对生长激素缺乏症儿童 IGF-1, IGFBP3 水平及骨代谢状况的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 2(3): 281-283.
- [6] 郭艳艳, 蒋成霞, 姚兰, 等. 不同剂量重组人生长激素治疗对特发性矮小症患者身高、体重以及血清 IGF-1 和 IGFBP-3 表达的影响[J]. 解放军医药杂志, 2020, 3(4): 44-47.
- [7] 沈如飞, 田野, 杨辉, 等. 血清 IGF-1 及生长激素检测水平对内分泌相关疾病的评估价值研究进展 [J]. 解放军医学杂志, 2022, 11(9): 1159-1167.
- [8] 邱飞, 毕茸娟. 血清胰岛素样生长因子 -1-2 胰岛素样生长因子结合蛋白 -3 白细胞介素 -6 在急性淋巴细胞性白血病患者中的表达水平及意义[J]. 山西医药杂志, 2023, 52(18): 1414-1416.
- [9] Yang T, Zha W, Liang X, et al. Effect of different doses of recombinant human growth hormone therapy on children with growth hormone deficiency: a retrospective observational study[J]. European review for medical and pharmacological sciences, 2023, 27(13): 6162-6169.
- [10] 陈建华. 血清 25 (OH)D, FFA 水平与生长激素缺乏症儿童体格发育的关系[J]. 中外医学研究, 2023, 21(3): 61-64.