

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.14.032

强直性脊柱炎患者血清 MMP-3 和 IL-15 水平的表达及临床意义

武树朋¹ 王 静² 李 芳¹ 朱广婷¹ 聂深钰¹

(1 山东省泰安市中心医院风湿免疫科 山东 泰安 271000; 2 山东省泰安市中心医院老年病一科 山东 泰安 271000)

摘要 目的:研究强直性脊柱炎(AS)患者血清基质金属蛋白酶-3(MMP-3)和白细胞介素-15(IL-15)水平的表达及临床意义。**方法:**选取从2015年1月至2016年9月在我院就诊的AS患者50例。根据Bath强直性脊柱炎疾病活动性指数(BASDAI)将患者分为A组(指数 ≥ 6)28例,B组(指数 <6)22例。此外,按照Bath强直性脊柱炎功能指数(BASFI)将患者分为I组(指数 ≥ 6)29例,II组(指数 <6)21例。另取同期健康体检者30例记为对照组。分别对比A、B组以及I、II组与对照组的血清MMP-3和IL-15水平,并作相关性分析。**结果:**A组MMP-3、IL-15水平均显著高于B组及对照组,而B组又显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。I组MMP-3、IL-15水平均显著高于II组与对照组,而II组又显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。经相关性分析可得,AS患者BASDAI、BASFI与MMP-3、IL-15均呈显著正相关($P<0.05$)。**结论:**血清MMP-3和IL-15在AS患者中高表达,且在疾病的发生发展中具有重要作用,可作为临床判断AS患者病情严重程度的血清学指标。

关键词:强直性脊柱炎;血清学指标;MMP-3;IL-15

中图分类号:R593.23 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)14-2729-03

Expression and Clinical Significance of MMP-3 and IL-15 of Ankylosing Spondylitis

WU Shu-peng¹, WANG Jing², LI Fang¹, ZHU Guang-ting¹, NIE Shen-yu¹

(1 Department of Rheumatology and Immunology, Tai'an Central Hospital of Shandong Province, Tai'an, Shandong, 271000, China;

2 The First Department of Geriatrics, Tai'an Central Hospital of Shandong Province, Tai'an, Shandong, 271000, China)

ABSTRACT Objective: To study the expression and clinical significance of serum levels of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and interleukin-15 (IL-15) of patients with ankylosing spondylitis (AS). **Methods:** Selected 50 cases of AS from January 2015 to September 2016 in our hospital, according to the Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) patients can be divided into group A (index ≥ 6) 28 cases, group B (index <6) 22 cases. In addition, according to the Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI) divided the patients into I group (index ≥ 6) 29 cases, II group (index <6) 21 cases according to the patients. Selected another 30 healthy cases as control group. Compared and did correlation analysis of serum MMP-3 and IL-15 levels of groups. **Results:** The group A of MMP-3, IL-15 levels were significantly higher than that of B group and the control group, and group B was significantly higher than the control group, which were statistically significant differences (all $P<0.05$). Through correlation analysis, AS patients with BASDAI, BASFI and IL-15, MMP-3 were significantly positively correlated ($P<0.05$). **Conclusion:** High expression of serum MMP-3 and IL-15 in AS patients, and has an important role in the occurrence and development of the disease, can be used as a serological indicator of the severity of AS in patients with clinical judgment.

Key words: Ankylosing spondylitis; Serological indicator; MMP-3; IL-15

Chinese Library Classification(CLC): R593.23 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)14-2729-03

前言

强直性脊柱炎(Ankylosing spondylitis, AS)是一种以外周关节、肌腱附着点以及骶髂关节的慢性炎症为特征的全身性疾病,其主要临床表现为腰背部疼痛,活动受限,外周关节炎以及发僵等,严重影响患者生活质量^[1]。目前该病的发病机制目前尚未明确,临床治疗尚无特异性治疗方案^[2]。基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)是基质金属蛋白酶家族(MMPs)的重要成员,具有水解酶的功能。相关研究表明,

MMP-3在组成关节软骨的聚合素和乙型胶原等分子降解中起到重要作用,可能是AS发病的重要分子^[3]。而白细胞介素-15(Interleukin-15, IL-15)是机体重要的趋化因子,在机体免疫应答,炎症反应中起到作用作用,在AS的发生发展中起着至关重要的作用^[4]。鉴于此,本文通过研究AS患者血清MMP-3和IL-15水平的表达及临床意义,旨在为临床治疗提供数据支持,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取从2015年1月至2016年9月在我院就诊的AS患者50例。纳入标准:(1)所有患者均符合1984年纽约制定的

作者简介:武树朋(1976-),男,硕士,主治医师,从事风湿免疫相关方面的研究,E-mail: wushupeng1976@sina.com

(收稿日期:2016-11-12 接受日期:2016-11-30)

AS 诊断标准^[2]; (2)入院前未使用其他抗风湿药物治疗; (3)所有患者均签署了知情同意书。排除标准: (1)伴有精神障碍, 无法正常交流者; (2)妊娠或哺乳期妇女; (3)五年内有恶性肿瘤史; (4)伴有严重呼吸系统、内分泌系统及血液系统疾病; (5)伴有严重脏器功能障碍者; (6)伴有其他风湿性疾病者。其中男 27 例, 女 23 例, 年龄 23~54 岁, 平均年龄 (32.4±11.3) 岁; Bath 强直性脊柱炎疾病活动性指数 (BASDAI) ≥ 6 患者 28 例, 记为 A 组; ≤ 5 为 22 例, 记为 B 组。Bath 强直性脊柱炎功能指数 (BASFI) ≥ 6 患者 29 例, 记为 I 组; < 6 患者 21 例, 记为 II 组。另选对照组 30 例均为同期我院健康体检者, 其中男 16 例, 女 14 例, 年龄 22~53 岁, 平均年龄 32.3±10.9 岁, 各组年龄、性别等基本资料差异无统计学意义 (P>0.05)。

1.2 研究方法

采用真空采血管采集所有研究者静脉血 4 mL, 放置于室温条件下 1 h 后进行 2000 r/min 离心 10 min, 并将分离血清分别装于多个小试管内, 置于 -50℃ 条件下保存。采用夹心 ELISA 法分别检测 MMP-3、IL-15, 其中 MMP-3 与 IL-15 试剂盒均购自美国 BPB 公司。具体操作严格按照说明书进行。

1.3 评价标准

BASDAI^[6]内容主要包括: 疲乏, 脊柱痛, 其他部位整体疼痛, 肌腱端炎以及脊柱炎症 5 个项目的平均分组成。每个项目得分均为患者自我评价的视觉模拟 (VAS) 评分^[6], 每项总分 10 分。得分越高表示活动受限程度更大。BASFI^[7]内容主要包括: 8 项功能解剖学项目以及 2 项患者日常生活自理能力项目的平均分组成。每个项目得分均为患者自我评价的 VAS 评分, 每项总分 10 分。得分越高表示功能越差。

1.4 统计学方法

采用 SPSS21.0 统计软件分析。计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用重复测量方差分析, 计算 F 值, 相关性分析使用 Spearman 法进行。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A、B 组与对照组 MMP-3、IL-15 水平对比

A 组 MMP-3、IL-15 水平均显著高于 B 组及对照组, 而 B 组又显著高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 P<0.05)。见下表 1。

表 1 A、B 组与对照组 MMP-3、IL-15 水平对比
Table 1 Comparison of MMP-3 and IL-15 levels between group A, B and control group

Groups	n	MMP-3 (ng/mL)	IL-15 (pg/mL)
Group A	28	3.37±0.93 ^{*#}	92.55±25.47 ^{**}
Group B	22	1.58±0.62 [*]	71.49±19.33 [*]
Control group	30	0.62±0.39	38.77±12.10
F	-	7.496	14.393
P	-	0.000	0.000

Note: compared with control group, *P<0.05, compared with group B, [#]P<0.05.

2.2 I、II 组与对照组 MMP-3、IL-15 水平对比

I 组 MMP-3、IL-15 水平均显著高于 II 组与对照组, 而 II

组又显著高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 P<0.05)。见下表 2。

表 2 I、II 组与对照组 MMP-3、IL-15 水平对比
Table 2 Comparison of MMP-3 and IL-15 levels between group I, II and control group

Groups	n	MMP-3 (ng/mL)	IL-15 (pg/mL)
Group I	29	3.69±1.22 ^{*#}	94.15±26.77 ^{**}
Group II	21	1.65±0.74 [*]	76.41±20.59 [*]
Control group	30	0.59±0.41	37.35±11.09
F	-	7.849	16.753
P	-	0.000	0.000

Note: compared with control group, *P<0.05, compared with group II, [#]P<0.05.

2.3 AS 患者 BASDAI、BASFI 与 MMP-3、IL-15 相关性分析

经相关性分析可得, AS 患者 BASDAI 与 MMP-3、IL-15 呈显著正相关 (r=0.552、0.613, P<0.05); BASFI 与 MMP-3、IL-15 亦呈正相关性 (r=0.647、0.714, P<0.05)。

3 讨论

AS 属于慢性全身性炎症性疾病之一, 且易累及脊柱与骶

髋关节, 从而使得患者腰骶部出现疼痛, 是临床骨科与风湿科中较为常见的疾病^[8-10]。该病患者晚期表现主要为脊柱与外周大关节强直, 严重影响了患者的生活质量, 具有较高的致残率^[11,12]。因此, 明确其发病机制对临床的准确诊断及治疗显得尤为重要。其中基质金属蛋白酶是一类活性与钙离子密切相关的蛋白酶, 含有一定量的锌离子, 可对细胞外基质中的主要生物大分子起到降解作用^[13]。而 MMP-3 属于基质金属蛋白酶中的一

种水解酶,其主要作用于组成关节软骨的乙型胶原以及聚合素等基质分子的降解过程中^[14]。且有研究报道显示,MMP-3 水平在类风湿关节炎患者中显著升高,同事还发现了 MMP-3 水平与早期类风湿关节的疾病活动积分存在一定相关性^[15]。而 IL-15 属于炎症因子之一,主要在机体免疫应答及炎症反应中起重要作用,因此猜测其可能也在 AS 的发生发展中起着关键作用。

本文研究结果发现,A 组 MMP-3 与 IL-15 水平均显著高于 B 组及对照组,而 B 组又显著高于对照组。这与 Mou YK 等人的研究报道相一致^[16,17],说明了 MMP-3 与 IL-15 在 AS 发病机制中扮演着重要角色。其中 MMP-3 在 AS 发病机制中的作用可能与其降解结缔组织的细胞外机制有关。而 IL-15 属于促炎症因子之一,国内外已有不少研究报道显示其在 RA 患者血清中具有显著升高,且在国内也有研究报道发现 IL-15 在 AS 患者血清中有明显增高^[18]。此外,经相关性分析可得,AS 患者疾病活动指数与 MMP-3、IL-15 相关性均呈显著正相关。这表明了 MMP-3 与 IL-15 水平随着患者病情的不断加重,有着逐渐升高趋势。可能作为临床上用以评价 AS 患者病情活动的有价值的血清学指标^[19,20]。另外,Ⅰ组 MMP-3 与 IL-15 水平均显著高于Ⅱ组与对照组,而Ⅱ组又显著高于对照组。这充分说明了 MMP-3 与 IL-15 在 AS 患者病情进展过程中其中至关重要的作用。而经相关性分析可得,AS 患者疾病功能指数与 MMP-3 与 IL-15 相关性均呈显著正相关。这更加证明了上述结果,表明了 MMP-3 与 IL-15 可在一定程度上预测 AS 患者的病情进展以及活动情况。

综上所述,MMP-3 与 IL-15 参与了 AS 的发生发展,在其发病机制中起着至关重要的作用,临床工作中可通过对上述两种指标进行检测,从而明确 AS 患者病情,可作为评估 AS 病情的血清学指标。

参考文献(References)

- [1] Yang J, Huang Z, Grevitt M, et al. The Precise Bending Rod Technique: A Novel Method for Precise Correction of Ankylosing Spondylitis Kyphosis[J]. Clin Spine Surg, 2016, 29(9): E452-E456
- [2] Verma I, Krishan P, Syngle A. Predictors of Atherosclerosis in Ankylosing Spondylitis[J]. Rheumatol Ther, 2015, 2(2): 173-182
- [3] Balazcs E, Sieper J, Bickham K, et al. A randomized,clinical trial to assess the relative efficacy and tolerability of two doses of etoricoxib versus naproxen in patients with ankylosing spondylitis [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2016, 17(1): 426
- [4] Mou YK, Zhang PP, Li QX, et al. Changes of serum levels of MMP-3, sRANKL, and OPG in juvenile-onset ankylosing spondylitis patients carrying different HLA-B27 subtypes [J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(6): 1085-1089
- [5] Su SS, Wang SL, Lu LJ, et al. Association of Interleukin-23 Receptor Gene Single Nucleotide Polymorphisms with Ankylosing Spondylitis [J]. Ann Clin Lab Sci, 2016, 46(5): 470-473
- [6] Liu H, Qian BP, Qiu Y, et al. Vertebral body or intervertebral disc wedging: which contributes more to thoracolumbar kyphosis in ankylosing spondylitis patients?: A retrospective study [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(38): e4855
- [7] Esmailzadeh S, Sen E, Ozcan E, et al. Poster 404 The Impact of Ankylosing Spondylitis on Work Productivity in Patients with Paid Work[J]. PM R, 2016, 8(9S): S293-S294
- [8] Nadkar MY, Warriar SR, Singh AO. Clinical profile of ankylosing spondylitis with special reference to hip involvement [J]. J Assoc Physicians India, 2016, 64(1): 70
- [9] 宋国祥,黄进贤,尹志华,等.肿瘤坏死因子拮抗剂治疗强直性脊柱炎伴发葡萄膜炎的临床疗效评价[J].现代生物医学进展, 2015, 15(4): 661-663
- [9] Song Guo-xiang, Huang Jin-xian, Yin Zhi-hua, et al. Evaluation of the Therapeutic Effect of Tumor Necrosis Factor Inhibitor in the Treatment of Ankylosing Spondylitis Combined with Uveitis [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(4): 661-663
- [10] Tarhan F, Argın M, Can G, et al. Coexistence of systemic lupus erythematosus and ankylosing spondylitis: another case report and review of the literature[J]. Eur J Rheumatol, 2014, 1(1): 39-43
- [11] Fabiani C, Vitale A, Lopalco G, et al. Different roles of TNF inhibitors in acute anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis: state of the art [J]. Clin Rheumatol, 2016, 35 (11): 2631-2638
- [12] Campochiaro C, Caruso PF. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis[J]. N Engl J Med, 2016, 375(13): 1302-1303
- [13] Omid-Kashani F, Hejrati H, Ariamanesh S, et al. Ten Important Tips in Treating a Patient with Lumbar Disc Herniation [J]. Asian Spine J, 2016, 10(5): 955-963
- [14] Zhao J, Yang M, Li M. Association of IL-6 and MMP-3 gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis:a meta-analysis[J]. J Genet, 2016, 95(3): 573-579
- [15] Liu KG, He QH, Tan JW, et al. Expression of TNF- α , VEGF, and MMP-3 mRNAs in synovial tissues and their roles in fibroblast-mediated osteogenesis in ankylosing spondylitis [J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 6852-6858
- [16] Mou YK, Zhang PP, Li QX, et al. Changes of serum levels of MMP-3, sRANKL, and OPG in juvenile-onset ankylosing spondylitis patients carrying different HLA-B27 subtypes [J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(6): 1085-1089
- [17] Qian J, Qiu Y, Qian BP, et al. Compensatory modulation for severe global sagittal imbalance: significance of cervical compensation on quality of life in thoracolumbar kyphosis secondary to ankylosing spondylitis[J]. Eur Spine J, 2016, 25(11): 3715-3722
- [18] Ji W, Chen Y, Zhao X, et al. Beneficial effects of tripterygium glycosides tablet on biomarkers in patients with ankylosing spondylitis[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(1): 684-690
- [19] Lindström U, Exarchou S, Lie E, et al. Childhood hospitalisation with infections and later development of ankylosing spondylitis:a national case-control study[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1): 240
- [20] Arends S, van der Veer E, Groen H, et al. Serum MMP-3 level as a biomarker for monitoring and predicting response to etanercept treatment in ankylosing spondylitis [J]. J Rheumatol, 2011, 38 (8): 1644-1650