

· 临床研究 ·

全髋关节置换术后血清炎症因子表达特点及临床意义

梅晓亮, 郭亭, 赵建宁

(南京大学医学院临床学院 南京军区南京总医院骨科, 江苏 南京 210002)

【摘要】目的:研究血清炎症因子白介素-1(IL-1)、白介素-2(IL-2)、白介素-6(IL-6)及白介素-10(IL-10)在人工全髋关节置换术后变化特点及意义。**方法:**自2010年2月至6月,选择初次行单侧人工全髋关节置换术的30例股骨头无菌性坏死患者,男18例,女12例;年龄52~70岁,平均(58.4±6.6)岁;Ficat II型20例,III型10例。分别在术前第1天及术后第1、3天用放射免疫方法检测IL-1、IL-2、IL-6及IL-10,同时检测C反应蛋白,对结果进行统计学分析。**结果:**人工全髋关节置换术后第1天患者血清中IL-1、IL-6和IL-10值均较术前升高($t=2.62, 3.51, 2.21, P<0.05$),在术后1~3d达到高峰,3d后开始降低。患者血清IL-2水平术后降低($t=2.16, P<0.05$),后逐渐升高。**结论:**全髋关节置换术后3d是抗炎治疗的关键,术后及时监测IL-1、IL-2、IL-6及IL-10的变化,同时观察临床症状,可更敏感地掌握患者的治疗效果,预测病情发展。

【关键词】 关节成形术, 置换, 髋; 炎症趋化因子类; 放射免疫测定; 股骨头坏死

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2011.06.006

Clinical significance and expression of the inflammatory cytokines (IL-1, IL-2, IL-6 and IL-10) in blood serum of the patients after total hip replacement MEI Xiao-liang, GUO Ting, ZHAO Jian-ning. Department of Orthopaedics, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command of PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China

ABSTRACT Objective: To evaluate the changes in the expressions of the inflammatory cytokines (IL-1, IL-2, IL-6 and IL-10) in blood serum of the patients after total hip replacement (THR). **Methods:** From February 2010 to June 2010, thirty patients undergone primary total hip arthroplasty in one side including 18 male and 12 female with the mean age of (58.4±6.6) years (ranged from 52 to 70 years). Twenty patients were Ficat II type, and 10 patients were Ficat III type. The contents of IL-1, IL-2, IL-6 and IL-10 in blood serum were detected on the day before operation and 1, 3 days after operation respectively by ELISA. At the same time, the content of C reactive protein was also detected, and the results were statistically analyzed. **Results:** The contents of IL-1, IL-6 and IL-10 in the serum of patients at the first day after THR were significantly higher than those before operation ($t=2.62, 3.51, 2.21, P<0.05$), and reached the peak at 1 to 3 days after operations, then subsequently decreased. However, the content of IL-2 in the serum of patients after operation was obvious lower ($t=2.16, P<0.05$), and recovered to normal level gradually. **Conclusion:** It is the key time of treatment at 1 to 3 days after THR. Monitoring IL-1, IL-2, IL-6 and IL-10 after operation in time, and monitoring life sign at the same time could sensitively observe the effect of treatment and forecast the trend of diseases in patients.

KEYWORDS Arthroplasty replacement, hip; Chemokines; Radioimmunoassay; Femur head necrosis

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2011, 24(6):463-465 www.zggszz.com

人工髋关节置换术是治疗髋部股骨头坏死、股骨颈骨折、骨性关节炎等疾病的有效方法。但是由于术中暴露广泛、创伤较大,术后炎症反应明显,常常影响患者早期功能锻炼,甚至引发各类并发症,导致预后不良。自2010年2月至6月检测30例单侧全髋关节置换患者的术前和术后血清中IL-1、IL-2、IL-

6及IL-10的水平,并进行比较,以探讨这些炎症因子在病情发展中的变化特点及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组30例,男18例,女12例;年龄52~70岁,平均(58.4±6.6)岁。术前诊断均为股骨头无菌性坏死,Ficat II型20例,III型10例。其中合并高血压12例,糖尿病5例,呼吸系统疾病3例。所有患者为初次行单侧全髋关节置换术,术前均无凝血机制障碍、近期感染、并发严重内科疾病,排除合并肝炎、恶性肿瘤、服用免疫抑制剂的患者。

基金项目:全军医学科学技术研究“十一五”计划课题(编号:06G043)

Fund program: The “Shi Yi Wu” Plan, Science and Technique Study on Medicine of General Military (No.06G043)

通讯作者:赵建宁 E-mail: zhaojianing.0207@163.com

1.2 检测方法 采集患者静脉血 4 ml,离心留血清低温保存,采用双抗体夹心酶联免疫吸附测量法测定血清 IL-1、IL-2、IL-6 及 IL-10 含量,均按相应检测试剂盒说明书规定操作。各细胞因子试剂盒均由南京凯基生物科技发展有限公司提供,酶标仪型号为 BIOTek Model ELx800。C 反应蛋白值由南京军区总医院检验科检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,检测结果数据以均数±标准差表示,组间比较采用成组设计 *t* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

本组患者全髋关节置换术后第 1 天血清中 IL-1、IL-6 和 IL-10 浓度较术前升高,术后 1~3 d 三者水平达到高峰后开始逐渐下降,第 3 天基本接近术前水平,尤以 IL-6 下降较明显。术后测得 IL-2 水平低于术前,后缓慢升高,术后第 3 天仍低于术前水平。结果详见表 1。C 反应蛋白值术前 1 d 平均 (1.26±0.78) pg/ml,术后 1 d 平均(25.43±3.26) pg/ml,术后 3 d 平均(15.12±2.15) pg/ml,反映了术后炎症反应的持续存在。

3 讨论

3.1 炎性因子 炎症是具有血管系统的活组织对损伤因子的一种病理性防卫反应,也是最重要的保护性反应。炎症反应主要通过一系列化学因子的介导而实现,这些化学因子称为炎症介质(inflammatory mediator)^[1]。炎症介质来源于细胞或血浆,其中细胞因子和化学因子在炎症反应中起重要作用。机体在损伤因素作用下激活单核-巨噬细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞等活性细胞形成细胞因子网络,并相互作用,产生细胞因子的级联效应。根据其作用及产生时间分为两类^[2]:促炎症细胞因子或前炎症细胞因子,如 IL-1β、IL-6、IL-8、TNF、PGs、COX 等,主要介导组织损伤,刺激继发性炎症介质的释放;抗炎细胞因子或远期细胞因子,如 IL-4、IL-10、IL-13、IL-受体拮抗 (IL-IRA) 等,可平衡前者的损伤效应,抑制促炎症细胞因子的产生。

3.2 IL-1 及 IL-6 IL-1 包括 IL-1α、IL-1β 及其拮抗剂 IL-1ra,是一组由激素样肽类物质组成的单核因子,最主要由活化的单核-巨噬细胞产生,也可由上皮细胞、内皮细胞产生^[3]。IL-1 是参与炎症反应最重要的细胞因子之一,其中 IL-1β 在全身炎症反应中起核心作用^[4]。此外,IL-1 还能诱导与 TNF-α 相似的生理和代谢改变,并能与 TNF-α 产生相互协同作用,从而促使炎症过程的发生和发展形成^[5-6]。IL-6 是由巨噬细胞、成纤维细胞和 T-细胞生成的一种多效性细胞因子,对 B-细胞成熟和急性期 T-细胞激活的诱导和调节有重要作用^[7]。在创伤和修复过程中,IL-6 不仅激活中性粒细胞,而且还能延迟吞噬细胞对衰老和丧失功能的中性粒细胞的吞噬,从而加剧了创伤后炎症介质的产生,促进创伤后全身炎症反应综合征的发生;另一方面,IL-6 也能通过促进 sTNF-Rs 和 IL-1R2 的释放,减弱 TNF-α 和 IL-1 作用,起到抗炎作用。IL-1、IL-6 作为极重要的前炎症介质,在创伤后很快释放入血循环,可作为创伤严重程度的指标,有助于较早地了解全身炎症状况。本研究中,炎性细胞因子表达的过程为手术、炎症发生-炎性因子升高-治疗、恢复阶段-炎性因子下降。

3.3 IL-10 及 IL-2 IL-10 主要由 Th2 细胞产生,也可来源于 Th0 细胞、单核巨噬细胞等。IL-10 主要的功能是抑制多种促炎症细胞因子的产生,抑制 Th1 细胞的应答,还可间接抑制 NK 细胞活性等,是抗炎反应中最重要的因子之一^[8]。一般认为,严重创伤 IL-10 合成与释放水平能显著增加,与机体创伤后发生免疫功能麻痹有非常密切的关系。近年来,对 Th1/Th2 亚群比例在创伤改变发生机制的研究中注意到,IL-10 可使 Th1 亚群的增值分化能力减弱,同时可以显著促进 Th2 细胞的大量增殖,并促进 Th2 分泌大量的 IL-10,再对 Th1 细胞增殖和活化产生进一步的抑制作用^[9]。因此,IL-10 在创伤后炎症反应过程主要发挥抗炎的作用,伴随促炎症细胞因子的出现而出现,随着炎症反应的增强而增强。本研究的结果符合这一结论。IL-2 属于 Th1 型细胞因子,主要由来源于 CD4⁺T 细胞,活化的 CD8⁺T 细胞分泌 T 细

表 1 全髋关节置换患者血清 IL-1、IL-2、IL-6、IL-10 浓度变化($\bar{x}\pm s$, pg/ml)

Tab.1 Changes of the IL-1, IL-2, IL-6 and IL-10 in blood serum of the patients after THR($\bar{x}\pm s$, pg/ml)

时间	例数(例)	IL-1	IL-2	IL-6	IL-10
术前 1 d	30	39.79±20.22	213.27±76.83	47.41±76.32	8.30±10.69
术后 1 d	30	55.56±25.80	175.56±50.99	121.74±84.93	14.92±11.80
术后 3 d	30	42.36±17.75	182.54±45.78	43.00±29.98	9.36±8.23
术后 1 d 与术前 1 d 比较 <i>t</i> 值	-	2.62	2.16	3.51	2.21
术后 1 d 与术前 1 d 比较 <i>P</i> 值	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
术后 3 d 与术前 1 d 比较 <i>t</i> 值	-	0.52	1.98	0.29	0.42
术后 3 d 与术前 1 d 比较 <i>P</i> 值	-	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

胞生长因子也能产生少量 IL-2。IL-2 产生减少是创伤患者最显著的免疫学改变之一,其降低程度、持续时间与病情严重程度和预后有关。这种低水平 IL-2 可能是一种保护性免疫调节的表现,因为 IL-2 水平的减低可有效减少其与细胞膜相应受体的结合,从而降低 Th 细胞的增殖能力,减少自身抗体的分泌,有利于减轻自身免疫反应的强度^[10]。故动态测定血浆 IL-2 可以作为观察严重创伤病情发展变化的一项指标,同时对判断创伤的预后亦有一定的临床意义。本研究结果提示全髋关节置换早期机体处于免疫功能抑制状态,提高术后机体免疫功能可能成为降低其感染率的有效手段。

综上所述,IL-1、IL-6 属促炎性细胞因子,IL-10、IL-2 属抗炎性细胞因子,均参与了术后的病理生理过程,发挥了重要作用。全髋关节置换术后 3 d 是抗炎治疗的关键,及时监测炎性因子的变化,结合临床症状及生化指标,对于更好地掌握病情的变化及预后的判断,具有一定临床意义。

参考文献

- [1] 吴秉铨. 炎症. 见:杨光华. 病理学[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社,2003:66.
Wu BC. Inflammation. In:Yang GH. Pathology[M]. 5th Edit. Beijing:People's Medical Publishing House,2003:66. Chinese.
- [2] Grassmé H, Kirschnek S, Riethmueller J, et al. CD95/CD95 ligand interactions on epithelial cells in host defense to *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Science, 2000, 290(5491): 527-530.
- [3] Knoferl MW, Angele MK, Catania RA, et al. Immunomodulatory effects of dehydroepiandrosterone in proestrus female mice after trauma-hemorrhage[J]. J Appl Physiol, 2003, 95(2): 529-535.
- [4] 于宝军,唐星明,李志宇,等. 白细胞介素-1 和白细胞介素-10 基因多态性与脓毒症发病的相关性研究 [J]. 医学研究生学报, 2007, 20(2): 116-119.
- Yu BJ, Tang XM, Li ZY, et al. The associations of the single nucleotide polymorphisms on interleukin-1 and interleukin-10 gene promoter with sepsis in surgical patients[J]. Yi Xue Yan Jiu Sheng Xue Bao, 2007, 20(2): 116-119. Chinese.
- [5] 周满红,贺华经,潘勇,等. 重楼总皂苷对多发骨折一脂多糖两次打击模型大鼠血清细胞因子水平的影响[J]. 中国骨伤, 2008, 21(9): 662-664.
Zhou MH, He HJ, Pan Y, et al. Effects of rhizoma paridis total saponins on levels of cytokines in blood serum of two-hit rat model induced by multiple fractures and lipopolysaccharide[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2008, 2 (9): 662-664. Chinese with abstract in English.
- [6] Wakefield TW, Henke PK. The role of inflammation in early and late venous thrombosis: are there clinical implications[J]? Semin Vase Surg, 2005, 18(3): 118-129.
- [7] 王敬博, 金鸿宾. 损伤控制理论在创伤骨科救治领域的应用 [J]. 中国骨伤, 2009, 22(7): 563-566.
Wang JB, Jin HB. Application of damage control theory on the trauma orthopaedic treatment[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2009, 22(7): 563-566. Chinese with abstract in English.
- [8] Mocellin S, Marincola FM, Young HA. Interleukin-10 and the immune response against cancer: a counterpoint[J]. J Leukoc Biol, 2005, 78(5): 1043-1051.
- [9] Romani L, Puccetti P. Protective tolerance to fungi: the role of IL-10 and tryptophan catabolism[J]. Trends Microbiol, 2006, 14(4): 183-189.
- [10] 朱宝, 马云宝, 张晓懿, 等. Graves 患者血清 SS、GH、IGF-1 和相关细胞因子测定的意义[J]. 放射免疫学杂志, 2005, 18(2): 91-93.
Zhu B, Ma YB, Zhang XY, et al. Significance of measurement of serum somatostatin (SS), growth hormone (GH), insulin-like growth factor-1 (igf-1) and some related cytokines levels in patients with Graves' s disease[J]. Fang She Mian Yi Xue Za Zhi, 2005, 18 (2): 91-93. Chinese.

(收稿日期:2011-02-20 本文编辑:王玉蔓)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国骨伤》杂志正式启用稿件远程处理系统通知

《中国骨伤》杂志已于 2010 年 1 月正式启用稿件远程处理系统。通过网站 <http://www.zggszz.com> 可实现不限时在线投稿、审稿、编辑、退修、查询等工作。我刊将不再接受纸质版和电子信箱的投稿。欢迎广大的作者、读者和编者登录本刊网站,进入本系统进行网上投稿、审稿和稿件查询等工作。咨询电话:010-84020925。

《中国骨伤》杂志社