

• 短篇论著 •

NLRP-3 炎症小体及下游因子 IL-1 β 水平与类风湿关节炎患者疾病活动度及关节功能的相关性*耿学丽¹, 赵春楠¹, 张泽智¹, 刘艳伶², 丁佩剑³

承德医学院附属医院: 1 检验科; 2. 风湿免疫科; 3. 胃肠外科, 河北承德 067000

摘要:目的 探讨亮氨酸富集的核苷酸结合寡聚结构域 3 (NLRP-3) 炎症小体及下游因子白细胞介素 (IL)-1 β 水平与类风湿关节炎 (RA) 患者疾病活动度和关节功能的相关性。方法 选取该院 2021 年 11 月至 2023 年 6 月收治的 100 例 RA 患者作为研究组, 另选取于同期在该院进行体检的 100 例健康受试者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验测定血清 IL-1 β 、IL-2、IL-17、NLRP-3 水平, 采用 28 个关节的平均疾病活动性 (DAS28) 评分评价关节功能, 并根据 DAS28 评分将研究组患者分为疾病缓解组 ($n=19$)、疾病活动组 ($n=45$)、疾病高度活动组 ($n=36$)。结果 与对照组相比, 研究组血清炎症因子 IL-1 β 、IL-2、IL-17 和 NLRP-3 炎症小体水平均显著升高 ($P<0.05$); 随着疾病活动度的增加, RA 患者血清炎症因子 IL-1 β 、IL-2、IL-17、NLRP-3 炎症小体水平及 DAS28 评分均明显升高 ($P<0.05$)。RA 患者血清 IL-1 β 、IL-2、IL-17、NLRP-3 水平与 DAS28 评分均呈正相关 ($P<0.05$)。结论 RA 患者血清 NLRP-3 炎症小体及下游因子 IL-1 β 水平呈高表达, 并与疾病活动度呈正相关。

关键词: 亮氨酸富集的核苷酸结合寡聚结构域 3; 白细胞介素-1 β ; 类风湿关节炎; 疾病活动度
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.17.020 **中图法分类号:** R593.22
文章编号: 1673-4130(2024)17-2145-03 **文献标志码:** A

类风湿性关节炎 (RA) 是一种临床常见的慢性系统自身免疫性疾病, 临床关节致残率较高, 对患者的生活质量造成了严重的威胁^[1]。RA 以关节病变为主, 主要病理表现为炎症细胞浸润及细胞膜增生, 会破坏骨及软骨^[2]。目前 RA 的病因尚不明确, 但多种细胞因子及免疫反应参与 RA 的发病过程。早期发现并及早控制病情发展对 RA 疾病的治疗具有重要的临床意义^[3]。亮氨酸富集的核苷酸结合寡聚结构域 (NLRP)-3 是一种常见的模式识别受体, 对白细胞介素 (IL)-22 结合蛋白具有下调的作用, 进而损伤组织, 会对炎症性疾病的进展起到促进的作用^[4]。IL-1 β 是主要的一种致炎细胞因子, 可通过与免疫细胞相互作用导致骨破坏和关节炎^[5]。本研究将研究 NLRP-3 炎症小体及下游因子 IL-1 β 水平改变与 RA 患者疾病活动度和关节功能的相关性, 为 RA 的早发

现、早治疗提供临床参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院于 2021 年 11 月至 2023 年 6 月收治的 100 例 RA 患者作为研究组, 另选取于同期在本院进行体检的 100 例健康受试者作为对照组。两组基本资料比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性, 见表 1。纳入标准: 年龄 18~70 岁; 入组前 1 个月内均未使用免疫抑制剂; 研究组均符合 RA 相关诊断标准^[6-7]; 对照组均未出现异常指标。排除标准: 哺乳期或妊娠期女性; 精神异常; 过敏体质; 伴恶性肿瘤、严重心肺功能障碍等原发性疾病; 伴其他风湿性疾病。本研究已获得本院伦理委员会审核批准。所有受试者均知情且自愿签订知情同意书。

表 1 研究组和对照组基本资料比较 ($\bar{x}\pm s$ 或 n/n)

组别	n	年龄 (岁)	性别 (男/女)	BMI (kg/m ²)	舒张压 (mmHg)	收缩压 (mmHg)
对照组	100	54.34 $\pm$ 5.45	26/74	24.38 $\pm$ 1.22	78.19 $\pm$ 2.19	125.47 $\pm$ 9.76
研究组	100	53.94 $\pm$ 6.12	25/75	24.51 $\pm$ 1.31	78.34 $\pm$ 3.01	125.14 $\pm$ 8.87
t/χ^2		0.488	0.026	0.726	0.403	0.250
P		0.626	0.871	0.469	0.687	0.803

注: BMI 为体重指数。

1.2 方法 研究组在入院第 2 天、对照组在体检当天采取空腹静脉血, 离心, 取上清, 采用酶联免疫吸附

* 基金项目: 河北省 2020 年度医学科学研究课题计划 (20200359)。

试验测定血清 IL-1 β 、IL-2、IL-17、NLRP-3 水平。采用 28 个关节的平均疾病活动性(DAS28)评分^[7]对关节功能进行判定,关节症状越严重则 DAS28 评分越高。根据 DAS28 评分将研究组患者分为疾病缓解组(DAS28 评分 ≤ 2.6 分)、疾病活动组(2.6 分 $<$ DAS28 评分 ≤ 5.1 分)、疾病高度活动组(DAS28 评分 > 5.1 分)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 进行数据分析,计数资料、计量资料分别以 $n(\%)$ 、 $\bar{x} \pm s$ 表示,并分别采用 χ^2 检验和独立样本 t 检验比较,采用 Pearson 线性相关分析法分析 NLRP-3 炎症小体及下游因子 IL-1 β 水平与类风湿关节炎患者疾病活动度和关节功能的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组和对照组 NLRP-3 炎症小体和 IL-1 β 水平比较 与对照组相比,研究组血清炎症因子 IL-1 β 、

IL-2、IL-17 和 NLRP-3 炎症小体水平均显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 不同疾病活动度患者的 NLRP-3 炎症小体和 IL-1 β 水平比较 疾病缓解组、疾病活动组、疾病高度活动组患者血清炎症因子 IL-1 β 、IL-2、IL-17、NLRP-3 炎症小体水平及 DAS28 评分比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且随着疾病活动度的增加,上述各参数水平明显升高($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 研究组和对照组 NLRP-3 炎症小体及 IL-1 β 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	IL-1 β	IL-2	IL-17	NLRP-3
对照组	100	0.87 $\pm$ 0.34	9.18 $\pm$ 0.67	15.19 $\pm$ 2.15	68.85 $\pm$ 8.47
研究组	100	21.23 $\pm$ 2.53	30.29 $\pm$ 2.11	29.57 $\pm$ 3.11	96.58 $\pm$ 9.27
<i>t</i>		79.760	95.360	38.034	22.084
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同疾病活动度患者 NLRP-3 炎症小体和 IL-1 β 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-1 β (pg/mL)	IL-2(pg/mL)	IL-17(pg/mL)	NLRP-3(pg/mL)	DAS28 评分(分)
疾病缓解组	19	1.89 $\pm$ 0.21	15.22 $\pm$ 2.09	23.29 $\pm$ 2.38	76.38 $\pm$ 6.35	1.89 $\pm$ 0.43
疾病活动组	45	20.85 $\pm$ 2.82 ^a	28.69 $\pm$ 3.06 ^a	28.54 $\pm$ 3.10 ^a	95.87 $\pm$ 8.52 ^a	3.23 $\pm$ 0.62 ^a
疾病高度活动组	36	31.91 $\pm$ 3.26 ^{ab}	40.24 $\pm$ 3.57 ^{ab}	34.17 $\pm$ 3.16 ^{ab}	108.13 $\pm$ 9.10 ^{ab}	5.28 $\pm$ 0.59 ^{ab}
<i>F</i>		765.47	424.79	89.60	91.75	252.75
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与疾病缓解组比较,^a $P < 0.05$;与疾病活动组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 NLRP-3 炎症小体和 IL-1 β 水平与关节功能的相关性 Pearson 相关分析结果显示,患者血清 IL-1 β 、IL-2、IL-17、NLRP-3 水平与 DAS28 评分均呈正相关($r = 0.432、0.476、0.378、0.534$,均 $P < 0.05$)。

3 讨 论

RA 是一种慢性炎症自身免疫性疾病,主要临床特征为关节滑膜炎,RA 患病率高达总人口的 1%~2%,且 5~10 年的致残率高达 60%,但是目前发病机制尚不明确,因此早发现早治疗具有重要的临床意义^[8]。研究报道显示,固有免疫在 RA 的发生发展过程中具有关键性作用,NLRP-3 炎症小体是一种高分子量蛋白复合体,由凋亡相关斑点样蛋白、半胱天冬酶-1 和 NLRP-3 组成,是固有免疫的重要组成部分^[9]。NLRP-3 炎症小体水平的异常与多种炎症性自身免疫疾病具有密切的关系^[10]。IL-1 β 是单核巨噬细胞产生的 IL-1 中的一种,其在健康人血清中水平较低,当发生炎症反应时其表达水平会显著增加^[11]。DAS28 评分可以有效反映 RA 患者的疾病严重程度,常用来作为药物治疗有效性及疾病活动度的评估^[12]。

本研究结果显示,研究组患者血清炎症因子 IL-1 β 、IL-2、IL-17 和 NLRP-3 炎症小体水平均显著高于对照组,且随着疾病活动度的增加,炎症因子 IL-1 β 、IL-2、IL-17 和 NLRP-3 炎症小体水平及 DAS28 评分

均显著增加,提示 RA 患者表现出明显的炎症反应,且炎症反应随着疾病严重程度的增加而加重。这与文献报道相符^[13]。IL-1 β 、IL-2、IL-17 均是典型的炎症因子,其表达水平增加提示患者伴有严重的炎症反应,本研究结果也证实,活动度较高的 RA 疾病患者的炎症反应更加严重,进一步影响关节功能。

NLRP-3 炎症小体是细胞代谢应激反应和细胞膜稳定性的有效感应器和效应器,健康人体内 NLRP-3 处于抑制的状态,但是当细胞内外的危险信号刺激到细胞时,凋亡相关斑点样蛋白、半胱天冬酶-1 和 NLRP-3 会进行组装,进一步促进局部半胱天冬酶-1 呈高水平,形成一种异二聚体,且具有酶活性,其可以将 pro-IL-1 β 进行切割,形成具有活性的 IL-1 β ^[14-15]。IL-1 β 通过结合 IL-1R 并经激酶磷酸化后会经丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和核因子- κ B(NF- κ B)途径激活,诱发炎症因子的表达^[16]。IL-1 β 在 RA 患者关节中发挥重要作用,其会促进滑膜细胞和成纤维细胞的增生,促进聚蛋白多糖酶及基质金属蛋白酶(MMP)的产生,迅速分解蛋白多糖,导致软骨降解,同时还会抑制软骨及骨的修复,促进骨吸收,因其具有明显的破坏骨与软骨的作用,进而破坏关节^[17]。另外,有研究显示正常情况下患者机体免疫处于稳态平衡,而 NLRP-3 的高表达会导致免疫功能紊乱及细胞因子网络

失衡^[18]。IL-2 主要由 Th1 细胞分泌,参与免疫反应及细胞外病原体的变态反应,IL-2 高水平表达提示 Th2 细胞向 Th1 细胞转化,促进炎症反应进展^[19]。IL-17 是分泌于 Th17 细胞,具有明显的促炎作用,可介导细胞的炎症反应及自身免疫性疾病的发生^[20]。随着 RA 疾病严重程度的增加,炎症因子 IL-2 和 IL-17 均呈高表达水平。本研究结果显示,RA 患者血清 IL-1 β 、IL-2、IL-17、NLRP-3 水平与 DAS28 评分均呈正相关。DAS28 是风湿性疾病重要的评价指标,其水平的升高是各种原因引起的组织损伤及炎症反应的灵敏的指标,与组成损伤的程度呈正比,是疾病活动度的重要考察指标。RA 患者疾病活动度随着 DAS28 评分的增加而增加,而血清 IL-1 β 、IL-2、IL-17、NLRP-3 水平的增加提示患者炎症反应加重。有报道显示,RA 患者血清 IL-1 β 水平呈明显的高表达,且活动组 IL-1 β 水平更高,IL-1 β 水平与 RA 的发生、发展具有密切关系^[16]。IL-17 参与炎症反应,促进 RA 患者疾病活动度的加重^[20]。另有研究显示,RA 患者伴有 NLRP-3 高表达,且 NLRP-3 的高表达会导致 RA 的病情恶化^[14]。这些研究提示随着患者疾病活动度的增加,炎症反应加重,导致患者的关节功能变差。因此,临床上可以通过监测患者炎症因子水平评估患者的疾病活动度。

综上所述,RA 患者血清 NLRP-3 炎症小体及下游因子 IL-1 β 水平呈高表达,并且与疾病活动度呈现明显的正相关,测定患者血清 NLRP-3 炎症小体及下游因子 IL-1 β 水平有助于及早判断 RA 患者的严重程度,并进行早期干预。

参考文献

- [1] DÍAZ-GONZÁLEZ F, HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ M V. Rheumatoid arthritis[J]. Med Clin (Barc), 2023, 161 (12): 533-542.
- [2] DI MATTEO A, BATHON J M, EMERY P. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2023, 402(10416): 2019-2033.
- [3] YANG J, LI Q. Rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2023, 388(20): 1919.
- [4] LEE Y H, SONG G G. The role of NLRP3 and CARD8 polymorphisms in the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis of genetic association studies[J]. Int J Rheum Dis, 2023, 26(11): 2214-2222.
- [5] JIANG Q, WANG X, XU X, et al. Inflammasomes in rheumatoid arthritis: a pilot study[J]. BMC Rheumatol, 2023, 7(1): 39.
- [6] 黄燕, 王承德, 陈伟, 等. 类风湿性关节炎诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(11): 150-151.
- [7] 廖松林. 现代诊断病理学手册[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2015: 616.
- [8] RADU A F, BUNGAU S G. Management of rheumatoid arthritis: an overview[J]. Cells, 2021, 10(11): 2857.
- [9] YANG X, ZHAN N, JIN Y, et al. Tofacitinib restores the balance of $\gamma\delta$ Treg/ $\gamma\delta$ T17 cells in rheumatoid arthritis by inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. Theranostics, 2021, 11(3): 1446-1457.
- [10] YANG Q, ZHAO W, CHEN Y, et al. RelA/MicroRNA-30a/NLRP3 signal axis is involved in rheumatoid arthritis via regulating NLRP3 inflammasome in macrophages[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(11): 1060.
- [11] YANG W, BAI X, LUAN X, et al. Delicate regulation of IL-1 β -mediated inflammation by cyclophilin A[J]. Cell Rep, 2022, 38(11): 110513.
- [12] ALAWADHI B, ALSABER A, SHATAWAN I, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with a reduced DAS28 index among patients with rheumatoid arthritis: case study from KRRD[J]. Int J Rheum Dis, 2023, 26(12): 2430-2440.
- [13] 廖婉婷, 潘文疆, 陈明珠, 等. 七叶莲对佐剂性关节炎大鼠的治疗效果及对血清白细胞介素-4、白细胞介素-10 和肿瘤坏死因子- α 水平的影响[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40 (2): 113-118.
- [14] GAO J, ZHANG H, YANG Y, et al. Therapeutic potential of targeting the NLRP3 inflammasome in rheumatoid arthritis[J]. Inflammation, 2023, 46(3): 835-852.
- [15] JIN S, SUN S, LING H, et al. Protectin DX restores Treg/Th17 cell balance in rheumatoid arthritis by inhibiting NLRP3 inflammasome via miR-20a[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(3): 280.
- [16] DING Y, SHAO J, LIU C, et al. Whether full-length IL-38 acts as a promoter or inhibitor in activating rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes depends on IL-1 β [J]. Int J Rheum Dis, 2024, 27(1): e15020.
- [17] CHANG Y W, ZHAO Y F, CAO Y L, et al. Retraction note: bufalin exerts inhibitory effects on IL-1 β -mediated proliferation and induces apoptosis in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. Inflammation, 2023, 46(3): 1131.
- [18] KONG R, SUN L, LI H, et al. The role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of rheumatic disease[J]. Autoimmunity, 2022, 55(1): 1-7.
- [19] LUO P, WANG P, XU J, et al. Immunomodulatory role of T helper cells in rheumatoid arthritis: a comprehensive research review[J]. Bone Joint Res, 2022, 11(7): 426-438.
- [20] LI Y, JIE Y, WANG X, et al. Serum IL-35 is decreased in overweight patients with rheumatoid arthritis: its correlation with Th1/Th2/Th17-related cytokines[J]. BMC Immunol, 2021, 22(1): 42.