

参考文献

- 1 姚军. 早期胃癌 40 例的临床病理分析[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(19): 42 - 43
- 2 胡英斌, 唐卫, 江勃年. 青年与中老年胃癌的临床病理特点比较[J]. 当代医学, 2010, 16(26): 59 - 60
- 3 何新阳, 黄强, 朱志强, 等. 远端胃癌 Billroth II 式术后胃肠功能快速康复的临床观察[J]. 安徽医科大学学报, 2010, 45(5): 701 - 703
- 4 王荣昌, 曹虹. 快速康复外科在胃肠外科中的应用[J]. 江西医药, 2010, 45(9): 938 - 941
- 5 康慧鑫, 彭丹丹, 蒋周凌, 等. 快速康复外科在胃癌围手术期的应用[J]. 局解手术学杂志, 2010, 19(05): 390 - 391, 393
- 6 汪志明, 江志伟, 刁艳青, 等. 经皮内镜引导下胃/肠造口术的临床应用. 中国医学科学院学报[J]. 2008, 30(3): 249 - 252
- 7 陈思曾, 朱景法, 刘森峰, 等. 经皮内镜下胃造口术与外科胃造口术的对比研究[J]. 肠外与肠内营养, 2010, 17(3): 147 - 149, 152
- 8 Ogawa T, Oodaira H, Suzuki Y, *et al.* Successive application of percutaneous endoscopic gastrostomy with jejunal extension and percutaneous endoscopic jejunostomy in a case of multiple system atrophy [J]. Rinsho Shinkeigaku, 2009, 49(6): 370 - 373
- 9 Moran GW, Fisher NC. Direct percutaneous endoscopic jejunostomy: high completion rates with selective use of a long drainage access needle[J]. Diagn Ther Endosc, 2009, 2009: 520879

- 10 Selim NM. Endoscopic identification of the jejunum facilitates minimally invasive jejunostomy tube insertion in selected cases[J]. Surg Endosc, 2009, 23(11): 2587 - 2590
- 11 欧希龙, 刘松桥, 邱海波, 等. 经皮内镜下胃和空肠造口术在临床中的应用[J]. 肠外与肠内营养, 2009, 16(06): 358 - 360
- 12 Zopf Y, Rabe C, Bruckmoser T, *et al.* Percutaneous endoscopic jejunostomy and jejunal extension tube through percutaneous endoscopic gastrostomy: a retrospective analysis of success, complications and outcome[J]. Digestion, 2009, 79(2): 92 - 97
- 13 Zschau N, Nguyen N, Tam W, *et al.* Intestinal perforation: a rare complication of percutaneous endoscopic jejunostomy removal[J]. Endoscopy, 2008, 40(Suppl 2): E178
- 14 Nishiguchi Y, Fuyuhiko Y, Lee JT, *et al.* Percutaneous endoscopic gastrostomy, duodenostomy and jejunostomy[J]. Diagn Ther Endosc, 1994, 1(1): 37 - 43
- 15 徐娟, 黄群明, 刘晓梅, 等. 心理干预对早期胃癌患者术后焦虑抑郁与生活质量改善的影响[J]. 医药论坛杂志, 2010, 31(13): 26 - 28
- 16 曹芳. 整体护理对胃癌患者化疗心理及依从性的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(32): 4219 - 4220

(收稿: 2011 - 04 - 22)

(修回: 2011 - 05 - 26)

干扰素 - γ 诱导单核细胞因子 (MIG) 在 类风湿关节炎患者滑膜液及血清中的表达及意义

卢 洁 童 郁 张德亭 戴利亚

摘要 **目的** 分析类风湿关节炎 (RA) 患者滑膜液及血清中干扰素 (IFN) - γ 诱导单核细胞因子 (MIG) 水平变化, 探讨 MIG 在 RA 的临床意义。**方法** 应用酶联免疫吸附法 (ELISA) 技术检测 RA 患者滑膜液及血清中 MIG 及 IFN - γ 水平, 分析 MIG 与 IFN - γ 及临床指标的关系。**结果** 滑膜液中, RA 患者 MIG 及 IFN - γ 水平明显高于对照组 (P 均 < 0.01), MIG 与 IFN - γ 水平呈正相关 ($r = 0.486, P = 0.035$); 血清中, RA 患者活动组 MIG 及 IFN - γ 水平明显高于稳定组 (P 均 < 0.01), 而后者又明显高于对照组 (P 均 < 0.01), RA 活动期患者 MIG 与 IFN - γ 水平呈正相关 ($r = 0.304, P = 0.043$); 30 例活动期 RA 患者治疗前 MIG 及 IFN - γ 水平明显高于治疗后 (P 均 < 0.01), 且治疗前后 MIG 水平的变化与 RF、ESR、CRP 的变化无相关性 (P 均 > 0.05), 与 DAS28 的变化呈正相关 ($r = 0.405, P = 0.029$)。**结论** RA 患者的血清及滑膜液中存在异常增高的 MIG, 且其水平与病情活动相关, 可作为 RA 病情活动新的参考指标, 血清中 MIG 水平变化可为 RA 的疗效提供参考。

关键词 类风湿关节炎 (RA) 干扰素 - γ 诱导单核细胞因子 (MIG) 干扰素 - γ

Expression and Clinical Significance of MIG in Synovial Fluid and Serum from Patients with Rheumatoid Arthritis. Lu Jie, Tong Yu, Zhang Deting, Dai Liya. The Third People's Hospital of Wenzhou, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To analysis the level of monokine induced by IFN - γ (MIG) in synovial fluid and serum from patients with rheumatoid arthritis (RA) and to investigate it's clinical significance. **Methods** The levels of MIG and IFN - γ in serum and synovial fluid from RA patients were tested by technique of ELISA. Simultaneously the relationships among MIG, IFN - γ and other clinical indexes

were analyzed. **Results** MIG and IFN- γ in synovial fluid from patients with RA were significantly higher than those in control groups ($P < 0.01$), and there was a positive correlation between them ($P = 0.035$). The levels of MIG and IFN- γ in active RA patients' serum, which were proved positively related ($P = 0.043$), were apparently higher than those in stable ones ($P < 0.01$), meanwhile the same case occurred between stable and control groups ($P < 0.01$). MIG and IFN- γ from 30 active RA patients were tested much higher than those after treatment ($P < 0.01$), and it also showed MIG had no correlation with RF, ESR, CRP and positive relationship with DAS28 ($P = 0.029$). **Conclusion** MIG, which has abnormal elevations in synovial fluid and serum, can be considered as the new conference index for RA, and its level in serum may play an important role in monitoring the therapeutic effect.

Key words Rheumatoid arthritis; Monokine induced by IFN- γ ; IFN- γ

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是累及关节的慢性自身免疫性疾病, 其病理特征主要是炎症细胞浸润与滑膜细胞增生。干扰素- γ 诱导单核细胞因子 (monokine induced by- γ , MIG) 又称为趋化因子 CXCL9 [chemokine (C-X-C motif) ligand 9], 即 IFN- γ (interferon- γ , IFN- γ) 诱导的单核因子, 是趋化因子 CXC 亚族的一员, 主要趋化 T 淋巴细胞和肿瘤浸润淋巴细胞。MIG 通过趋化 T 淋巴细胞至病变关节处, 引发病变处一系列的免疫炎症反应, 在 RA 发病和骨侵蚀方面有着重要的作用, 本文通过检测 RA 患者血清及滑膜液中 MIG 及干扰素- γ 的水平, 探讨其在 RA 发病中意义。

对象与方法

1. 对象: RA 患者 70 例, 来自笔者医院 2008 年 1 月 ~ 2010 年 12 月就诊病人, 所有病例均符合美国风湿病协会 (ACR) 修订的 RA 诊断标准, 根据 RA 疾病活动性评估 (disease activity score in 28 joints, DAS28) 评分, 分为两组, 其中活动组 45 例 (DAS28 ≥ 3.2), 稳定组 25 例 (DAS28 < 2.6); 另选择 30 例健康体检者为正常对照。RA 滑膜液 20 例, 取材于笔者医院风湿科 RA 病人的关节滑膜液; 选择 20 例骨性关节炎和外伤病人的 (骨性和外伤各 10 例) 滑膜液为正常对照组。

2. 实验方法: (1) 标本采集: 空腹采集静脉血 3 ~ 5 ml, 用 2ml 全血 (枸橼酸钠抗凝) 检测 ESR 后, 其余 3000r/min 离心 5min; 滑膜液用细针抽取 1ml, 1000r/min 离心 10min 去除颗粒和聚合物, 各留取上清液, -70 $^{\circ}$ C 冻存备用。(2) MIG 及 IFN- γ ELISA 测定: MIG 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司; IFN- γ 试剂盒购自美国 R&D 公司, 操作按说明书中步骤进行。(3) 相关指标检测: 用速率散射比浊法检测 RA 患者血清中的类风湿因子 (rheumatoid factor, RF)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP), 用血沉仪检测血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)。

3. 统计学方法: 所有数据用 SPSS 11.5 统计软件处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 t 检验, 两组之间的相关性用直线回归分析, $P < 0.05$ 表示为差异有统计学意义。

结 果

1. 滑膜液中 MIG 及 IFN- γ 的表达情况: MIG 及 IFN- γ 在 RA 组中表达水平 (2586.7 ± 956.8 pg/ml;

186.9 ± 45.9 pg/ml) 均明显高于对照组 (605.6 ± 286.9 pg/ml; 55.6 ± 18.6 pg/ml), 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$) (表 1)。

表 1 滑膜液中 MIG, IFN- γ 的水平 (pg/ml)

组别	n	MIG	IFN- γ
对照组	20	605.6 \pm 286.9	55.6 \pm 18.6
RA 组	20	2586.7 \pm 956.8 ^a	186.8 \pm 45.9 ^a

与对照组比, ^a $P < 0.01$; MIG: 干扰素诱导单核细胞因子; IFN- γ : 干扰素 γ ; RA: 类风湿关节炎

2. 血清中 MIG 及 IFN- γ 的表达情况: MIG 及 IFN- γ 在 RA 活动组中表达水平 (1385.8 ± 486.9 pg/ml; 98.5 ± 36.8 pg/ml) 均明显高于稳定组 (634.6 ± 240.3 pg/ml; 62.6 ± 21.3 pg/ml), 而稳定组 MIG 及 IFN- γ 水平明显高于对照组 (162.8 ± 25.6 pg/ml; 36.9 ± 14.8 pg/ml), 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 血清中 MIG, IFN- γ 的水平 (pg/ml)

组别	n	MIG	IFN- γ
对照组	30	162.8 \pm 25.6	36.9 \pm 14.8
RA 活动组	45	1385.8 \pm 486.9 ^{ab}	98.5 \pm 36.8 ^{ab}
RA 稳定组	25	634.6 \pm 240.3 ^a	62.6 \pm 21.3 ^a

与对照组比, ^a $P < 0.01$; 与稳定组比, ^b $P < 0.01$; MIG: 干扰素诱导单核细胞因子; IFN- γ : 干扰素 γ ; RA: 类风湿关节炎

3. 治疗前后 RA 组中 MIG 及 IFN- γ 水平的变化: 取 45 例 RA 活动组患者中 30 例 (均为初诊患者, DAS28 为 5.1 ± 1.4), 治疗 12 周后检测血清中 MIG 及 IFN- γ 水平, 血清中 MIG 及 IFN- γ 水平明显下降, 与治疗前相比有差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

4. 治疗前后 RA 组血清中临床指标水平的变化: 血清中 RF、ESR、CRP、DAS28 的前后变化均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 RA 治疗前后血清 MIG, IFN- γ 及临床指标水平的变化

项目 (n=30)	治疗前	12 周后	P
MIG (pg/ml)	1694.8 ± 526.4	756.8 ± 245.9	<0.01
IFN- γ (pg/ml)	112.5 ± 39.8	68.6 ± 28.6	<0.01
RF (U/ml)	756.9 ± 582.5	143.5 ± 115.6	<0.01
ESR (mm/h)	45.8 ± 20.5	23.5 ± 10.2	<0.01
CRP (mg/L)	26.8 ± 11.7	4.2 ± 3.2	<0.01
DAS28	5.1 ± 1.4	3.8 ± 0.9	<0.01

5. RA 治疗 12 周后血清中 MIG 水平与 RF、ESR、CRP、DAS28 变化的相关性分析:血清中 MIG 与 RF、ESR、CRP 水平变化无相关性 ($P > 0.05$), 但与 DAS28 呈正相关 ($P = 0.029$), 见表 4。

表 4 治疗 12 周血清 MIG 水平变化与临床指标的相关性分析

项目	MIG	
	r	P
RF	0.038	0.782
ESR	0.021	0.901
CRP	0.035	0.805
DAS28	0.405	0.029

6. RA 活动组血清及滑液中 MIG 水平与 IFN- γ 的相关性分析:RA 组滑液及活动期血清中的 MIG 水平与其相应的 IFN- γ 均呈正相关 ($r = 0.486, P = 0.035; r = 0.304, P = 0.043$)。

讨 论

趋化因子是一类具有化学趋化功能的多肽, 相对分子质量多在 8~12kDa 之间。根据其第 1、第 2 个半胱氨酸之间所含其他氨基酸的个数, 可分为 C、CC、CXC 及 CX3C4 个亚族。趋化因子的主要作用是吸引免疫细胞到免疫应答局部, 参与免疫调节和病理反应。MIG 又称为趋化因子 CXCL9, 即 IFN- γ 诱导的单核因子, 是趋化因子 CXC 亚族的一员, 主要趋化 T 淋巴细胞和肿瘤浸润淋巴细胞, 在体内主要由 T 淋巴、NK 细胞及活化的单核-吞噬细胞产生。MIG 的受体是 CXCR3, 主要表达于 Th1 细胞, 可作为活化 Th1 淋巴细胞的一个标志^[1]。

RA 是一种系统性炎症性自身免疫性疾病, 其病理特征主要是以大量 T 淋巴细胞浸润为主的慢性滑膜炎, 由于关节滑膜的炎症增生, 导致受累关节出现骨质侵蚀、关节破坏和畸形。RA 被认为是 Th1 介导的自身免疫病, 由于 Th2 相关的细胞因子减少, Th1 相关的细胞因子分泌增加, 如 IL-1、IL-2、TNF、IFN- γ 等分泌增加, 激活巨噬细胞、成纤维细胞等与 RA

相关的细胞, 而这些细胞又可分泌大量的 Th1 型细胞因子, 在 RA 病变滑膜的炎症反应中起重要作用, 并由此推动病情的发展^[2]。

在体内, MIG/CXCL9 主要由巨噬细胞经 IFN- γ 刺激产生。RA 患者体内 IFN- γ 分泌增加, 特别是在滑膜中 IFN- γ 分泌增加, 巨噬细胞被活化, MIG 分泌增加, 使表面带有 CXCR3 受体的 T 淋巴细胞被趋化至病变关节部位。大量 T 淋巴细胞浸润使得 T 淋巴分泌更多的 IFN- γ , 形成恶性循环, 导致滑膜炎症加重。本实验发现, RA 患者滑膜和血清中 MIG 水平比对照组明显升高, 特别是在滑膜液中尤为明显, 与文献报道一致^[3,4]。RA 患者血清 MIG 水平活动期比稳定期明显升高, 提示 MIG 不仅参与了 RA 的炎症过程, 而且还反映 RA 的疾病活动状态。

Kuan 等^[5] 研究发现, 活动期 RA 患者经过治疗后, 血清中的 MIG 水平明显下降。本实验检测了 30 例活动期 RA 患者经过 12 周治疗后血清中 MIG 水平的前后变化, 发现治疗后 MIG 水平比治疗前明显下降, 且与血清中的 IFN- γ 水平呈正相关, 与 DAS28 也呈正相关, 但未发现与临床指标, 如 RF、ESR、CRP 有相关性。因此, 血清 MIG 水平变化可反映 RA 的治疗效果。

综上所述, MIG 可作为新的 RA 活动性参考指标。但滑膜液标本比血清标本的获取有一定困难, 因此可以用血清 MIG 可作为新的 RA 活动性的参考指标, 而且血清 MIG 水平的变化可为 RA 疗效提供参考。

参 考 文 献

- Sallusto F, Lenig D, Mackay CR, et al. Flexible Programs of chemokine receptor expression on human polarized T helper 1 and 2 lymphocytes[J]. J Exp Med, 1998, 187(6):875-883
- Mc Innes IB, Leung BP, Liew FY. Cell-cell interactions in synovitis: interactions between T lymphocytes and synovial cells[J]. Arthritis Res, 2000, 2(5):374-378
- Patel DD, Zachariah JP, Whichard LP. CXCR3 and CCR5 ligands in rheumatoid arthritis synovium[J]. Clin Immunol, 2001, 98(1):39-45
- Tamara L, Lies D, Sofie S, et al. TLR ligands and cytokines induce CXCR3 ligands in endothelial cells: enhanced CXCL9 in autoimmune arthritis[J]. Laboratory Investigation, 2006, 86(9):902-916
- Kuan WP, Tam LS, Wong CK, et al. CXCL9 and CXCL10 as Sensitive markers of disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2010, 37(2):257-264

(收稿:2010-12-24)

(修回:2011-01-06)