

· 临床研究 ·

# 非创伤性股骨头坏死患者血清白细胞介素-33 水平变化及意义

耿庆贺<sup>1</sup>, 翟怀远<sup>2</sup>, 李迎乐<sup>3</sup>, 邵礼武<sup>1</sup>, 朱献忠<sup>1</sup>,  
康久杰<sup>1</sup>, 李洪年<sup>1</sup>, 吴相志<sup>1</sup>, 郭开今<sup>4</sup>

1. 徐州医科大学附属邳州市人民医院骨科, 江苏 徐州 221300; 2. 江苏省南京市东瑞医院骨科, 江苏 南京 210046;  
3. 江苏省邳州市邢楼医院骨科, 江苏 徐州 221300; 4. 徐州医科大学附属医院骨科, 江苏 徐州 221300

**摘要:** **目的** 探讨非创伤性股骨头坏死(NONFH)患者血清白细胞介素-33(IL-33)水平变化及意义。**方法** 选取2017年7月至2018年6月徐州医科大学附属邳州市人民医院门诊或病房诊治的NONFH患者50例为观察组(NONFH组),另选择同期体检中心接受体检的健康成年人50例为对照组。所有人员清晨空腹时采集肘静脉血2 ml,分离血清,采用双抗体夹心酶联免疫吸附实验(ELISA)检测两组人群血清中IL-33水平并比较。同时分析NONFH组中不同致病原因、不同国际骨循环研究协会(ARCO)分期、有无塌陷对患者血清IL-33水平的影响。**结果** NONFH组患者血清中IL-33水平明显高于健康人群血清水平[(11.1±4.5)pg/ml vs (6.3±2.4)pg/ml,  $t=6.655, P=0.000$ ]。激素性NONFH、酒精性NONFH、原发性NONFH患者血清IL-33水平比较无统计学差异[(10.3±8.3)pg/ml、(12.5±8.8)pg/ml、(11.7±5.9)pg/ml,  $F=0.478, P=0.623$ ]。ARCO II、III、IV期患者血清IL-33水平比较无统计学差异[(11.9±8.4)pg/ml、(13.6±6.3)pg/ml、(12.1±7.5)pg/ml,  $F=0.278, P=0.759$ ]。股骨头有、无塌陷患者血清IL-33水平比较无统计学差异[(11.7±6.9)pg/ml vs (9.9±4.1)pg/ml,  $t=1.159, P=0.235$ ]。**结论** NONFH患者的血清IL-33水平明显高于健康人群水平,提示IL-33可能作为一种促炎细胞因子参与NONFH病情活动,且与发病原因、有无股骨头塌陷、NONFH分期无关。

**关键词:** 股骨头坏死, 非创伤性; 白介素-33, 血清; 股骨头塌陷; 国际骨循环研究协会分期

**中图分类号:** R 681.8 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)04-0509-04

## Changes and significance of serum interleukin-33 level in patients with non-traumatic femoral head necrosis

GENG Qing-he\*, ZHAI Huai-yuan, LI Ying-le, SHAO Li-wu, ZHU Xian-zhong,  
KANG Jiu-jie, LI Hong-nian, WU Xiang-zhi, GUO Kai-jin

\* Department of Orthopaedics, Pizhou People's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221300, China

Corresponding author: GUO Kai-jin, E-mail: xzgj@sina.com

**Abstract: Objective** To investigate the changes and significance of serum interleukin-33 (IL-33) level in patients with non-traumatic femoral head necrosis (NONFH). **Methods** Fifty patients with NONFH who received treatment in Pizhou People's Hospital from July 2017 to June 2018 were selected as observation group (NONFH group) and 50 healthy adults who received physical examination at the same period were selected as control group. The elbow venous blood was collected at fasting in the morning, and the serum was separated. The serum level of IL-33 was detected by double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The serum levels of IL-33 were compared between two groups, and the effects of different pathogenic factors, ARCO stages and femoral head collapse on serum IL-33 level in NONFH group were analyzed. **Results** The serum level of IL-33 in NONFH group was significantly higher than that in healthy people [(11.1±4.5)pg/ml vs (6.3±2.4)pg/ml,  $t=6.655, P=0.000$ ]. There was no significant difference in serum IL-33 levels among steroid-induced avascular necrosis, alcoholic avascular necrosis and primary avascular necrosis of femoral head [(10.3±8.3)pg/ml, (12.5±8.8)pg/ml, (11.7±5.9)pg/ml,  $F=0.478, P=0.623$ ]. There was no significant difference in serum IL-33 levels among ARCO stage II, III and IV patients [(11.9±8.4)pg/ml, (13.6±6.3)pg/ml,

( $12.1 \pm 7.5$ ) pg/ml,  $F = 0.278$ ,  $P = 0.759$ ]. There was no significant difference in serum IL-33 levels between patients with and without femoral head collapse [ ( $11.7 \pm 6.9$ ) pg/ml vs ( $9.9 \pm 4.1$ ) pg/ml,  $t = 1.159$ ,  $P = 0.235$  ]. **Conclusion** The serum level of IL-33 in patients with NONFH was significantly higher than that in healthy people, suggesting that IL-33 may be involved in the activity of NONFH as a proinflammatory cytokine, and not related to the etiology, femoral head collapse and NONFH stage.

**Key words:** Femoral head necrosis, non-traumatic; Interleukin-33, serum; Femoral head collapse; Association Research Circulation Osseous stage

**Fund program:** Natural Science Project of Xuzhou Medical University (2018KJ23)

白细胞介素 (IL)-33 最先由 Baekkevold 等<sup>[1]</sup> 在小静脉内皮细胞核中发现的, 由于其被发现于细胞核中, 因此初命名为“核因子”。Schmitz 等<sup>[2]</sup> 在 2005 年利用计算机分析了其蛋白水平的序列, 将其归类于 IL-1 家族。作为 IL-1 家族的第 11 个新成员, 其被命名为“IL-33”, 同时还发现其相应的配体“ST2”<sup>[2]</sup>。从此, 对 IL-33 的研究愈来愈深入。研究发现, IL-33 既能够作为一种核因子发挥转录调节作用, 还能够被分泌到细胞外, 起到细胞因子的作用。IL-33 已被确认是一些炎症性[包括类风湿关节炎(RA)]疾病的一个重要生物标志<sup>[3]</sup>。股骨头坏死(ONFH)是临床上常见疾病, 可以分为创伤性股骨头坏死(TONFH)和非创伤性股骨头坏死(NONFH)。NONFH 根据发病诱因又包括酒精性、激素性、原发性 ONFH。相对于 TONFH, NONFH 的具体发病机制尚不清楚, 但越来越多的研究证实 ONFH 过程与炎症免疫反应有关<sup>[4]</sup>, 但有关 IL-33 在 ONFH 发病过程中的变化尚未见文献报道。本研究通过检测 NONFH 患者与健康人血清中的 IL-33 水平, 分别进行比较并与临床资料进行相关性分析, 初步探讨 IL-33 在 NONFH 发病中的意义。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 7 月至 2018 年 6 月徐州医科大学附属邳州市人民医院门诊或病房诊治的 NONFH 患者 50 例(NONFH 组), 其中男 32 例, 女 18 例; 年龄 37 ~ 65 ( $46.5 \pm 5.5$ ) 岁; 体质指数 21.2 ~ 27.3; Harris 髋关节评分(HHS) 51 ~ 68; 单侧发病 41 例, 双侧发病 9 例; 致病因素: 酒精性 NONFH 17 例, 激素性 NONFH 24 例, 原发性 NONFH 9 例; 国际骨循环研究协会(ARCO)分期: II 期 12 例, III 期 19 例, IV 期 19 例; 股骨头发生塌陷 17 例, 未发生塌陷 33 例。另选择同期同医院体检中心接受体检的健康成年人 50 例为对照组, 其中男 33 例, 女 17 例; 年龄 35 ~ 69 ( $47.1 \pm 6.1$ ) 岁。两组对象年龄、性别等一般资料比较无统计学差异 ( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 1。本研究方案通过徐州医科大学附属邳州市人民医院伦理委员

会批准, 所有患者均签署知情同意书。

**1.2 纳入标准** 入选患者均符合中华医学会骨科学分会关节外科组提出的 ONFH 诊断与治疗专家建议修订的 ONFH 治疗指南诊断标准<sup>[5]</sup>。坏死分期参照 ARCO 诊断分期系统<sup>[6]</sup>, 通过 X 射线、MRI 等影像确诊为 ONFH。

**1.3 排除标准** 外伤性股骨头坏死; 妊娠或哺乳期妇女; 合并强直性脊柱炎、RA、高血压、糖尿病、急性感染和其他自身免疫性疾病的患者; 服用糖皮质激素药物或其他免疫抑制剂; 严重肝肾功能损伤; 骨代谢疾病、恶性肿瘤者; 消化道溃疡; 甲状腺功能亢进患者; 精神病、依从性差者等。

**1.4 IL-33 测定及分析** (1) 血清标本的采集: 采集两组对象晨间空腹静脉血 2 ~ 3 ml, 4 °C 放置自然凝固后, 3 000 rpm 离心 10 min, 分离血清, 置于含乙二胺四乙酸(EDTA) 的抗凝试管中, -80 °C 低温冰箱中保存待测。(2) IL-33 测定: IL-33 的检测采用双抗体夹心 ELISA 法, 试剂盒由南京建成公司提供。具体操作步骤严格按试剂盒说明书进行。比较两组血清 IL-33 水平; 分析血清 IL-33 水平与 NONFH 患者的病因、ARCO 分期、股骨头塌陷等临床特征间的相关性。

**1.5 统计学分析** 统计学处理采用 SPSS 16.0 统计软件。正态分布或近似正态分布数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较用成组  $t$  检验或单因素方差分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 NONFH 组与对照组 IL-33 水平比较** NONFH 组患者血清 IL-33 水平为 ( $11.1 \pm 4.5$ ) pg/ml, 明显高于对照组的 ( $6.3 \pm 2.4$ ) pg/ml, 差异有统计学意义 ( $t = 6.655$ ,  $P = 0.000$ )。

**2.2 不同致病因素 NONFH 患者 IL-33 水平比较** 激素性 NONFH、酒精性 NONFH、原发性 NONFH 患者血清 IL-33 水平比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 不同 ARCO 分期 NONFH 患者 IL-33 水平比较**

ARCO II、III、IV 期 NONFH 患者血清 IL-33 水平比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

#### 2.4 有无股骨头塌陷 NONFH 患者 IL-33 水平比较

股骨头有、无塌陷 NONFH 患者血清 IL-33 水平之间也未见统计学差异 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组一般情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄	男/女 (例)	身高 (cm)	体重 (kg)	体质指数
NONFH 组	50	46.5 ± 5.5	32/18	166.6 ± 7.2	65.5 ± 7.4	23.5 ± 3.2
对照组	50	47.1 ± 6.1	33/17	165.8 ± 8.2	66.1 ± 5.3	23.1 ± 4.1
$t/\chi^2$ 值		0.516	0.044	0.518	0.466	0.543
$P$ 值		0.663	0.833	0.517	0.642	0.588

表 2 不同病因、不同 ARCO 分期及有无塌陷 NONFH 患者的

IL-33 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	例数	IL-33 水平 (pg/ml)	$F/t$ 值	$P$ 值
病因				
激素性	24	10.3 ± 8.3		
酒精性	17	12.5 ± 8.8	0.478	0.623
原发性	9	11.7 ± 5.9		
ARCO 分期				
II 期	12	11.9 ± 8.4		
III 期	19	13.6 ± 6.3	0.278	0.759
IV 期	19	12.1 ± 7.5		
有无塌陷				
无	33	9.9 ± 4.1		
有	17	11.7 ± 6.9	1.159	0.235

### 3 讨论

ONFH 是临床常见疾病,可以分为 TONFH 和 NONFH。NONFH 根据发病诱因又包括酒精性、激素性、原发性 ONFH<sup>[7]</sup>。NONFH 是由多种不同病因造成的常见骨科疾病,表现为股骨头的血运遭到破坏后,引起软骨下骨变性、坏死,进而发生股骨头的结构改变,最终导致髋关节功能障碍。相对于 TONFH, NONFH 的具体发病机制尚不清楚,它的发病机制比较复杂,许多学者还为其提出了各种学说:如脂类代谢紊乱学说、骨髓间充质干细胞成骨与成脂分化学说等。但是,越来越多的实验证实 NONFH 的发病机制与细胞免疫和体液免疫失衡相关,细胞因子在其间发挥了重要作用<sup>[7]</sup>。

众所周知,IL-1 家族的细胞因子在许多炎性疾病、感染和自身免疫性疾病的发病过程中都起着重要的作用。IL-33 是近年来 IL-1 家族新发现的一员,又称为 IL-1F11,是 2005 年由 Schmitz 等<sup>[2]</sup>鉴定发现的一种前炎症细胞因子。人类 IL-33 相对分子质量约为 18 000,具有 IL-1 家族的典型  $\beta$ -三叶形特征,在结构上最接近于 IL-18。通过序列分析,Schmitz 等<sup>[2]</sup>证实该分子的碳末端和 IL-1 类细胞因子更相似,隶属于 IL-1 家族,命名该分子为 IL-33。

在胶原诱导小鼠关节炎模型中已发现,IL-33 在关节炎部位高表达,局部 IL-33 高表达是关节炎和骨质破坏的病理基础之一<sup>[8]</sup>。动物实验证明,IL-33 能够加重胶原蛋白诱导性关节炎 (CIA) 小鼠的关节炎,当用重组 IL-33 注入小鼠体内,可引起血清 IgE、IgA、IL-5 和 IL-13 水平的增高,提示 IL-33 的强烈致炎作用<sup>[8]</sup>。在研究中发现,RA 患者或 RA 小鼠的滑膜中 IL-33 不但存在,而且大量表达<sup>[9-12]</sup>。与以上研究结果相似,本研究发现,IL-33 在 NONFH 患者血清中高水平,且明显高于健康人群,提示 IL-33 可能作为一种促炎细胞因子参与 NONFH 病情活动。

本研究发现,激素性、酒精性、原发性 NONFH 患者血清 IL-33 水平比较无统计学差异,由此可见血清 IL-33 水平与 NONFH 的发病原因无关。本研究还发现,不同 ARCO 分期、有无股骨头塌陷患者血清 IL-33 水平比较无统计学差异,提示患者血清 IL-33 水平与股骨头有无塌陷、不同临床分期无关。

综上所述,本研究结果提示 IL-33 可能在一定程度上参与 NONFH 的发病过程,且与 NONFH 发病原因、临床分期、股骨头有无塌陷无关。鉴于 IL-33 这一靶点在疾病治疗方面的良好前景,因此深入研究 IL-33 在 NONFH 中的作用及相关机制,为 NONFH 的治疗提供新的靶点具有深远的意义。但是,本研究也存在一定缺陷,如研究样本量偏少,统计数据存在偏颇的可能,下一步工作中有必要进一步扩大样本量,以期获得更可靠的医学证据。

#### 参考文献

- [1] Baekkevold ES, Roussigné M, Ymnanaka T, et al. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules [J]. *Am J Pathol*, 2003, 163 (1): 69-79.
- [2] Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1 like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines [J]. *Immunity*, 2005, 23 (5): 479-490.
- [3] Carriere V, Roussel L, Ortega N, et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104 (1): 282-287.
- [4] Frommer KW, Neumann E, Lange U. Inflammation and bone: osteoimmunological aspects [J]. *Z Rheumatol*, 2016, 75 (5): 444-450.
- [5] 李子荣. 股骨头坏死临床诊疗规范 [J]. *中华骨与关节外科杂志*. 2015, 9 (1): 1-6.
- [6] Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, et al. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head [J]. *J Orthop Sci*, 2002, 7 (5): 601-605.

三角吻合技术在 TG 术中应用虽能提高治疗的安全性、改善患者的生活质量,为了确保治疗效果在操作过程中需要克服以下几个难点:首先,必须确保吻合口的低张力,低张力是降低并发症发生率的关键,因此在术前需要借助 CT 等方式予以定位;其次,在消化系统重建过程中,要特别注意残胃与十二指肠行侧侧吻合<sup>[15]</sup>。

综上所述,在腹腔镜下全胃切除术中使用三角吻合术能够提升治疗的安全性,改善患者的生活质量。

#### 参考文献

- [1] Kanaya S, Gomi T, Momoi H, et al. Delta-shaped anastomosis in totally laparoscopic Billroth I gastrectomy: new technique of intra-abdominal gastroduodenostomy [J]. *J Am Coll Surg*, 2002, 195 (2): 284 - 287.
- [2] 尹刚,张能维,阿民布和,等.腹腔镜远端胃癌根治术的基础及临床应用[J].*实用临床医药杂志*,2015,19 (9):114 - 115.
- [3] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会.胃癌规范化诊疗指南(试行)[J].*中国医学前沿杂志(电子版)*,2013,5(8):56 - 61.
- [4] 刘宏斌,许威,于建平,等.腹腔镜残胃癌根治术中应用三角吻合技术研究(附 8 例报告)[J].*中国实用外科杂志*,2015,35 (2):191 - 194.
- [5] 谢雄伟,张松柏,何方.腹腔镜胃癌根治术中进行食管空肠三角吻合的手术技巧及效果探讨[J].*中国现代普通外科进展*,2016,19 (6):465 - 467.
- [6] 黄玉琴,王森,汤东,等.非离断式 Roux-en-Y 吻合在腹腔镜远端

胃癌根治性切除术中的应用[J].*中华消化外科杂志*,2016,15 (3):247 - 252.

- [7] 杨力,徐泽宽,徐皓,等.腹腔镜下不切断空肠 Roux-en-Y 吻合在远端胃癌根治术中应用价值研究[J].*中国实用外科杂志*,2015,35 (10):1099 - 1102.
- [8] 涂建成,方健,周亮.三角吻合术在胃癌患者腹腔镜下远端胃切除术中的应用[J].*临床和实验医学杂志*,2015,14 (17):1458 - 1460.
- [9] 袁红,戴锋,汪江平.胃十二指肠三角吻合术应用于胃癌全腹腔镜远端胃切除术的可行性分析[J].*腹腔镜外科杂志*,2015,12 (10):729 - 733.
- [10] 罗锐,戈应刚,吴星烨.全腹腔镜下远端胃癌根治加三角吻合术后远期生存情况观察[J].*中华胃肠外科杂志*,2016,19 (5):549 - 552.
- [11] 柳俊刚,陈建思,覃宇周,等.全腹腔镜下与腹腔镜辅助远端胃癌根治术毕 I 式吻合术的效果比较[J].*广东医学*,2015,36 (14):2211 - 2213.
- [12] 臧璐,马君俊.全腹腔镜胃癌根治术消化道重建及相关并发症处理[J].*中国实用外科杂志*,2017,37 (04):369 - 373.
- [13] 徐泉,邵欣欣,刘松,等.全腹腔镜远端胃癌根治术胃空肠 Roux-en-Y 吻合的临床应用[J].*中国医刊*,2016,51 (2):35 - 38.
- [14] 高波,黄庆兴,董剑宏.三角吻合技术在全腹腔镜下远端胃癌根治术消化道重建中的临床研究[J].*中华胃肠外科杂志*,2017,20 (1):73 - 78.
- [15] 蔡逊,张建新,马丹丹,等.三角吻合技术在腹腔镜远端胃癌根治术中的应用[J].*中国微创外科杂志*,2014,14 (6):494 - 497.

收稿日期:2018-08-16 修回日期:2018-09-30 编辑:王娜娜

(上接第 511 页)

- [7] Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis) [J]. *N Engl J Med*,1992,326(22):1473 - 1479.
- [8] Leung BP, Xu D, Culshaw S, et al. A novel therapy of murine collagen-induced arthritis with soluble T1/SrI2 [J]. *Immunology*,2004,173(1):145 - 150.
- [9] Mu R, Huang HQ, Li YH, et al. Elevated serum interleukin-33 is associated with autoantibody production in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*,2010,37 (10):2006 - 2013.
- [10] Omata, Y, Frech M, Primbs T, et al. Group 2 innate lymphoid cells attenuate inflammatory arthritis and protect from bone destruction in

mice [J]. *Cell Rep*,2018,24(1):169-180.

- [11] Dalmas E, Lehmann FM, Dror E, et al. Interleukin-33-activated islet-resident innate lymphoid cells promote insulin secretion through myeloid cell retinoic acid production [J]. *Immunity*,2017,47 (5):928 - 942, e7.
- [12] Wang Y, Chen Z, Huang Y, et al. Prognostic significance of serum interleukins and soluble ST2 in Traditional Chinese Medicine (TCM) syndrome-differentiated rheumatoid arthritis [J]. *Med Sci Monit*,2018,24:3472 - 3478.

收稿日期:2018-07-12 修回日期:2018-09-20 编辑:王娜娜