

强直性脊柱炎的代谢组学研究进展

彭 奇, 吴雪萍, 王彦燕, 李晓东*

海宁市中医院骨科, 浙江 314400

【关键词】 脊柱炎, 强直性; 代谢组学; 生物学标记; 综述文献

【中图分类号】 R 593.23 【文献标志码】 A 【文章编号】 1672-2957(2018)06-0380-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-2957.2018.06.013

Research progress of ankylosing spondylitis on metabonomics

PENG Qi, WU Xue-ping, WANG Yan-yan, LI Xiao-dong*

Department of Orthopaedics, Haining Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haining 314400, Zhejiang, China

【Key Words】 Spondylitis, ankylosing; Metabolomics; Biological marker; Review literature

J Spinal Surg, 2018, 16(6): 380-383

强直性脊柱炎(AS)是一种血清阴性脊柱关节病,属于自身免疫性疾病,主要特点为骶髂关节和脊柱附着点的炎症,导致脊柱强直和纤维化,可使骨骼、肌肉、肺、眼等出现不同程度病变,疾病发展后期脊柱多呈现“竹节样”变化^[1]。流行病学研究发现,AS在欧洲人群发生率比亚洲人群高,男性发生率高于女性^[2]。AS高发于20岁左右的青壮年,早期症状多为腰背痛,伴随胸廓活动度减小、晨僵、腰椎活动受限等,直至发展为脊柱强直,严重者可丧失劳动能力。目前AS的诊断广泛采用1984年修订的纽约标准^[3],主要依靠临床表现及骶髂关节影像学检查。但AS患者早期症状通常不典型,影像学检查难以进行早期诊断,当骶髂关节出现影像学改变时病程已非早期。且该病目前尚无彻底根治方法,应尽早发现及时控制。

代谢组学为后基因组时代系统生物学研究的一种组学技术,主要研究细胞、组织或生物体错综复杂的代谢网络,即研究生物体系受干预后代谢应答变化,定性定量地研究患者体内相关小分子代谢产物^[4]。研究对象为生物体液,包括尿液、血液、唾液以及细胞或组织的提取液等^[5]。本文对近年国内外在AS代谢组学方面的研究进展做如下综述,为AS的早期诊断提供新的可能性,为AS的代谢组学临

床应用提供参考。

1 代谢组学在AS诊治的应用进展

通过代谢组学评价AS,可弥补临床上主要以腰背部疼痛及晨僵等问卷主观症状诊断AS的不足,临床上常用的生物学指标HLA-B27虽在一定程度上可反映AS的发生发展,但其敏感性和特异性相对局限^[6],想要更全面、深刻地研究AS的发生发展机制,仍需结合症状、体征、生化指标等进行全面评价。

1.1 血液

Wang等^[7]通过ELISA法检测147例AS患者和61例健康对照者血清高迁移率族蛋白B1(HMGB1)水平,评估HMGB1与关节外表现和疾病严重程度指数之间的关系,发现血清HMGB1水平与治疗后的AS活动性呈平行关系,血清HMGB1水平在AS患者中较高,HMGB1在一定程度上反映AS的疾病活动性,可作为反映治疗效果的实验室指标。Turkon等^[8]对比40例AS患者和35例健康对照者血清中的缺血修饰白蛋白(IMA)、缺血修饰白蛋白率(IMAR)、丙二醛(MDA)、总氧化剂状态(TOS)、氧化应激指数(OSI)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、总抗氧化能力(TAC)等指标,以评估其氧化/抗氧化状态;结果显示,AS患者血清中IMA、IMAR、MDA、TOS及OSI含量明显高于健康对照者,SOD及GPx含量明显低于健

作者简介: 彭 奇(1984—), 学士, 主治医师; 1061849254@qq.com

*通信作者: 李晓东 845590235@qq.com

康对照者,提示AS的发生发展可能与抗氧化系统的减少及自由基的过剩导致的氧化应激有关,而IMA水平的升高很有可能激发AS患者潜在的氧化应激反应。Qian等^[9]探讨AS患者与健康对照者之间表达存在差异的血清微RNA(miRNAs),并评价其作为生物标志物的潜力,发现血清miRNA(miR-146a和miR-155)可作为AS新的互补生物标记物,且miR-155的表达水平可能与AS活动性和继发性胸腰椎后凸畸形的严重程度相关。Przepiera-Bedzak等^[10]研究发现,血清血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和酸性成纤维细胞生长因子(aFGF)水平与AS疾病活动性和关节外症状的存在相关。Gao等^[11]通过气相色谱/质谱(GC-MS)和液相色谱/质谱(LC-MS)技术和代谢组学方法探讨AS患者血浆中主要的代谢变化,发现AS患者血浆中脯氨酸、葡萄糖、磷酸盐、尿素、甘油、苯丙氨酸、同型半胱氨酸(Hcy)的浓度升高,磷酸胆碱、色氨酸和双肽-苯丙氨酸的浓度降低,但对这些代谢产物并未进一步独立验证与AS的相关性;进一步研究发现,AS患者血浆中Hcy浓度明显高于正常健康人群,即高Hcy血症可能是AS发生的独立危险因素之一^[12]。张璐等^[13]检测AS患者和健康对照者血浆中白细胞介素-8(IL-8)和IL-1 β 水平,发现AS患者血浆中IL-8及IL-1 β 含量明显高于健康对照者,提示这2种细胞因子可能参与AS的发生发展过程。有学者用同样的研究方法发现血浆中肿瘤坏死因子样凋亡诱导因子(TWEAK)^[14]、内皮素-1(ET-1)、降钙素基因相关肽(CGRP)^[15]及IL-33^[16]参与了AS的病理生理过程。此外,陈淑增等^[17]针对性地探讨AS患者血浆中细胞生长因子的表达与AS的相关性,发现IL-4^[18]、IL-17、IL-1 β 、IL-6、IL-23、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-12p70^[19]与AS的发生发展密切相关。谢建民等^[20]探讨用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(rhTNFR:Fc)治疗活动期AS,并观察患者血清基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、Dickkopf-1(DKK-1)的水平变化及意义,发现活动期AS患者血清中MMP-3高于对照组,DKK-1低于对照组,提示血清MMP-3及DKK-1与AS相关。满斯亮等^[21]采用ELISA法检测91例AS患者及62例健康对照者血清25-羟基维生素D₃[25-(OH)VD₃],电化学发光法检测血清骨吸收指标I型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX),测定AS患者病情活动指标红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)、强直性脊柱炎疾病

活动性指数(BASDAI)、患者总体评价(PGA)、巴氏强直性脊柱炎功能指数(BASFI),发现AS患者血清25-(OH)VD₃水平明显下降、 β -CTX水平显著升高,且与病情活动指标有较好的相关性,提示二者在AS发生机制及病情判断中具有重要作用。另外,有学者同样采用ELISA法检测34例AS活动期患者、24例AS非活动期患者及46例健康对照者血清中 γ 干扰素诱导蛋白-10(IP-10)、IL-17、IL-23和TNF- α 水平,结果显示,AS活动期及非活动期患者血清IP-10含量均显著高于健康对照者;AS活动期患者IP-10水平高于非活动期患者,分析血清IP-10水平与AS各实验室指标的相关性,发现血清IP-10是AS发生过程中重要的免疫学标志,检测IP-10有助于AS的诊断和病情评估^[22]。

综上,许多学者采用代谢组学技术针对AS患者血液中部分已知改变进行了分析研究,然而多数研究未能对代谢终端产物进行多元化综合分析,仅采用单一或少数几个指标对AS的发生发展进行评估,缺乏整体性考量。

1.2 尿液

张滨等^[23]为探讨尿微量蛋白及尿酶对AS相关性肾病诊断的临床指导意义,比较192例尿检正常AS患者、30例尿检异常AS患者及30名健康对照者的尿 α_1 微球蛋白(α_1 -MG)、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、尿微量白蛋白(ALB)、尿免疫球蛋白、尿转铁蛋白及尿N-乙酰葡萄糖苷酶(NAG)的水平,发现AS患者尿液中上述指标含量均高于健康对照者,且NAG可考虑作为AS患者检测药物肾毒性的指标。夏成云等^[24]为探讨 β_2 -MG在AS相关肾损伤早期诊断中的价值,将78例AS患者按传统肾损伤标准(尿液镜检异常,血尿素氮>7.1 mmol/L,血肌酐>133.3 μ mol/L)分为肾损伤组、未损伤组,另选取30名健康者作为对照组,比较各组血、尿 β_2 -MG含量,发现AS肾损伤组与未损伤组血、尿 β_2 -MG含量明显高于健康对照组,AS肾损伤组较未损伤组血、尿 β_2 -MG含量升高,提示血、尿 β_2 -MG水平可作为AS肾损伤早期诊断的敏感指标,对AS的治疗和预防AS相关肾损伤的发生发展有重要意义。Behling等^[25]为探讨24 h尿羟脯氨酸(HYP)排泄量对AS的诊断意义,分别测定40例AS患者、52名健康对照者24 h HYP排泄量,发现AS组明显高于健康对照组。同时,24 h HYP排泄量与病情活动性成正相关,提示24 h HYP排泄量可作为AS活动性的早期诊断指标。

综上,近年来对单纯AS患者尿液代谢组学的

研究较少,多数是对AS相关肾病的研究。故利用代谢组学对尿液全组分进行分析,寻找AS早期尿液标志物具有广泛研究前景。

2 AS代谢组学的思考与展望

以上研究从代谢组学方面揭示了AS的生物标志物,提示采用代谢组学方法对AS发生发展机制进行研究的思路是可行的,它有可能成为连接微观研究和疾病研究的纽带,为AS诊治的客观化提供依据。然而,目前的研究也存在一些问题。①目前只探讨了AS与代谢组学生物学指标的相关性,而这些指标对AS的具体影响机制尚未明确,且只是单纯的点对点研究,其影响机制网络有待不断地拓展及探索。②目前多通过一个组学对AS的发生机制进行研究探讨,但是疾病发展错综复杂,有机地结合蛋白质组学、基因组学、转录组学及代谢组学,更系统、规范地从多角度分析AS的发生机制将是未来趋势。③多数研究只停留在代谢组学生物标志物与AS的相关性阶段,通过生物标志物来验证药物疗效的研究相对较少,需要更深入地探究药物临床疗效和AS生物标志物的相关性。④目前国内外研究都未能将AS患者体内的代谢产物全面覆盖,所以研究过程中有可能丢失与AS相关的重要信息,且相关的代谢产物受外界干扰因素影响较大,对这些从代谢产物得出的数据进行分析可能影响AS诊治的可信度。

代谢组学逐渐被越来越多的学者关注,但仍处在初始阶段,其分析技术还不够成熟,至今未找到统一、早期、敏感、特异的生物标志物来预测和诊断AS。相信随着技术的进一步革新,在今后的代谢组学研究中,进一步发展多种分析技术,通过多角度、多层次筛选并解析所有的早期特征性标志物,从整体上研究机体的代谢过程及代谢组分,寻找敏感性高、特异性好的AS生物标志物,为AS的诊断、治疗及预后评价提供新的客观依据。

参考文献

- [1] Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis[J]. Lancet, 2011, 377(9783): 2127-2137.
- [2] Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis[J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(4): 650-657.
- [3] van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria[J]. Arthritis Rheum, 1984, 27(4): 361-368.
- [4] Fiehn O, Kopka J, Dörmann P, et al. Metabolite profiling for plant functional genomics[J]. Nat Biotechnol, 2000, 18(11): 1157-1161.
- [5] Fiehn O. Metabolomics-the link between genotypes and phenotypes[J]. Plant Mol Biol, 2002, 48(1-2): 155-171.
- [6] Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, et al. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis[J]. N Engl J Med, 1973, 288(14): 704-706.
- [7] Wang C, Miao Y, Wu X, et al. Serum HMGB1 serves as a novel laboratory indicator reflecting disease activity and treatment response in ankylosing spondylitis patients[J]. J Immunol Res, 2016: 6537248.
- [8] Türkön H, Gökmen F, Cakir DÜ, et al. Increased levels of serum ischemia modified albumin in patients with ankylosing spondylitis[J]. Clin Lab, 2016, 62(4): 645-649.
- [9] Qian BP, Ji ML, Qiu Y, et al. Identification of serum miR-146a and miR-155 as novel noninvasive complementary biomarkers for ankylosing spondylitis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2016, 41(9): 735-742.
- [10] Przepiera-Bedzak H, Fischer K, Brzosko M. Serum VEGF, EGF, basic FGF, and acidic FGF levels and their association with disease activity and extraarticular symptoms in ankylosing spondylitis[J]. Pol Arch Med Wewn, 2016, 126(4): 290-292.
- [11] Gao P, Lu C, Zhang F, et al. Integrated GC-MS and LC-MS plasma metabolomics analysis of ankylosing spondylitis[J]. Analyst, 2008, 133(9): 1214-1220.
- [12] 陈进伟, 毛妮, 彭文烽, 等. 血浆同型半胱氨酸水平, 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与强直性脊柱炎的相关性研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2008, 12(12): 822-825.
- [13] 张璐, 余伍忠, 张琼, 等. 强直性脊柱炎患者血浆白细胞介素8、白细胞介素1β检测及临床意义探讨[J]. 临床荟萃, 2013, 28(4): 394-396.
- [14] 杨婧, 帅世全, 刘剑平, 等. 肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子在强直性脊柱炎患者血浆中的表达及临床意义[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(3): 172-173.
- [15] 石朝云, 向军俭, 黄峙, 等. 强直性脊柱炎和类风湿关节炎患者内皮素-1、降钙素基因相关肽水平的临床观察[J]. 中国病理生理杂志, 2001, 17(12): 1208-1211.
- [16] 繆杰, 甘需. 强直性脊柱炎患者外周血IL-33表达水平及临床意义[J]. 山西医科大学学报, 2013, 44

- (12): 936-938.
- [17] 陈淑增, 白剑鹏, 苏密龙, 等. 强直性脊柱炎患者外周血 Th17 细胞比率及其相关细胞因子的表达[J]. 山东医药, 2010, 50(49): 89-91.
- [18] Liu XL, Ren JK, Su YL. Association between IL-4 gene polymorphisms, IL-4 serum levels, and ankylosing spondylitis[J]. Genet Mol Res, 2016, 15(4): 10.4238/gmr15048898.
- [19] 杨再兴, 梁艳, 朱烨, 等. 强直性脊柱炎患者血清 IL-12 水平及临床意义研究[J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(5): 619-621.
- [20] 谢建民, 赵成. 强直性脊柱炎患者血清 Dkk-1 水平与骨影像学变化的相关性分析[J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4(5): 13-17.
- [21] 满斯亮, 李宏超, 颜淑敏, 等. 血清 25-(OH)VD₃ 及 β -CTX 与强直性脊柱炎病情活动度的相关性观察[J]. 山东医药, 2015, 55(36): 68-70.
- [22] 杨彪, 王瑶, 赵晓光, 等. γ 干扰素诱导蛋白-10 在强直性脊柱炎患者血清中的表达及其临床意义[J]. 山西医科大学学报, 2016, 47(5): 459-462.
- [23] 张滨. 尿微量蛋白及尿酶在强直性脊柱炎相关性肾病诊断中的意义[D]. 吉林: 吉林大学, 2010: 59.
- [24] 夏成云, 邓隆银, 周京国. β_2 -微球蛋白在强直性脊柱炎肾损害早期诊断中的临床评价[J]. 中国现代医学杂志, 2001, 11(7): 56-57.
- [25] Behling H, Kahlfuss R, Wessel G, et al. The clinical value of the hydroxyproline excretion in 24 hour urine compared to other laboratory diagnostic parameters in ankylopoietic spondylarthritis[J]. Z Gesamte Inn Med, 1975, 30(2): 58-62.

(收稿日期: 2017-06-20)

(本文编辑: 刘映梅)

(上接第 374 页)

- [37] Berven SH, Deviren V, Smith JA, et al. Management of fixed sagittal plane deformity: outcome of combined anterior and posterior surgery[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2003, 28(15): 1710-1716.
- [38] Domanic U, Talu U, Dikici F, et al. Surgical correction of kyphosis: posterior total wedge resection osteotomy in 32 patients[J]. Acta Orthop Scand, 2004, 75(4): 449-455.
- [39] Ozturk C, Alanay A, Ganiyusufoglu K, et al. Short-term X-ray results of posterior vertebral column resection in severe congenital kyphosis, scoliosis, and kyphoscoliosis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2012, 37(12): 1054-1057.
- [40] MacLennan A. Scoliosis[J]. Br Med J, 1922, 2(3227): 864-866.
- [41] Bradford DS, Tribus CB. Vertebral column resection for the treatment of rigid coronal decompensation[J]. Spine (Phila Pa 1976), 1997, 22(14): 1590-1599.
- [42] Boachie-Adjei O, Bradford DS. Vertebral column resection and arthrodesis for complex spinal deformities[J]. J Spinal Disord, 1991, 4(2): 193-202.
- [43] Suk SI, Kim JH, Kim WJ, et al. Posterior vertebral column resection for severe spinal deformities[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2002, 27(21): 2374-2382.
- [44] Lenke LG, Sides BA, Koester LA, et al. Vertebral column resection for the treatment of severe spinal deformity[J]. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468(3): 687-699.
- [45] 解京明, 王迎松, 施志约, 等. 经后路全脊椎切除术治疗严重僵硬性脊柱畸形的手术策略[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2015, 8(6): 461-466.
- [46] Gum JL, Lenke LG, Mohapatra A, et al. Posterior-only vertebral column resection for fused spondyloptosis[J]. Spine Deform, 2018, 6(1): 84-95.
- [47] Oktay K, Ozsoy KM, Gezercan Y, et al. Progressive kyphosis associated with tethered cord syndrome treated by posterior vertebral column resection in a pediatric patient[J]. Pediatr Neurosurg, 2017, 52(5): 323-326.
- [48] Suk SI, Chung ER, Kim JH, et al. Posterior vertebral column resection for severe rigid scoliosis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2005, 30(14): 1682-1687.
- [49] Lenke LG, O'Leary PT, Bridwell KH, et al. Posterior vertebral column resection for severe pediatric deformity: minimum two-year follow-up of thirty-five consecutive patients[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2009, 34(20): 2213-2221.
- [50] Hamzaoglu A, Alanay A, Ozturk C, et al. Posterior vertebral column resection in severe spinal deformities: a total of 102 cases[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2011, 36(5): E340-E344.
- [51] Xia L, Li P, Wang D, et al. Spinal osteotomy techniques in management of severe pediatric spinal deformity and analysis of postoperative complications[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2015, 40(5): E286-E292.

(收稿日期: 2018-01-10)

(本文编辑: 张建芬)