

网络出版时间:2023-10-09 08:49:02 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20230929.1226.003

## 血清 IL-18 与膝骨关节炎关节结构改变相关性研究

刘娉娉<sup>1</sup>,周珺贤<sup>1</sup>,徐健华<sup>1</sup>,郑双<sup>1</sup>,任家乐<sup>1</sup>,丁长海<sup>1,2</sup>,王康<sup>1</sup>

**摘要** 目的 探讨膝骨关节炎(OA)患者血清白细胞介素(IL)-18水平与关节软骨体积、软骨缺损、骨髓病变(BML)和软骨降解生物标志物之间的横断面相关性,为临床诊治提供新思路和新方法。方法 该研究纳入151例膝OA患者,采用问卷调查采集患者一般信息,通过核磁共振成像(MRI)完成膝关节摄片,用OsiriX软件以3D-FLASH序列测量软骨体积,用T2加权序列半定量测定软骨缺损和BML。酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清IL-18和基质金属蛋白酶(MMP)-3、MMP-13水平。使用SPSS软件进行统计分析。结果 在多变量分析中,血清IL-18水平与总软骨体积呈显著负相关( $\beta = -0.24, 95\% CI: -0.13 \sim 0.03$ ),与不同关节部位的软骨体积(胫骨和髌骨,  $P < 0.05$ )的相关性一致。血清IL-18水平与股骨内侧的软骨缺损及BML呈正相关( $P < 0.01$ )。血清IL-18水平与MMP-3( $\beta = 0.31, 95\% CI: 0.001 \sim 0.010$ )和MMP-13( $\beta = 0.86, 95\% CI: 0.08 \sim 0.10, P < 0.01$ )水平呈正相关。结论 血清IL-18水平与膝OA软骨体积呈负相关,与软骨缺损、BML、MMP-3和MMP-13呈正相关,提示IL-18可能在膝OA患者软骨病变中起显著作用,靶向血清IL-18的治疗可能减少膝OA患者关节软骨损伤,延缓疾病进展。

**关键词** 骨关节炎;白细胞介素-18;软骨缺损;骨髓损害;基质金属蛋白酶

**中图分类号** R 684.3

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2023)11-1819-05  
**doi**:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.11.003

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种常见的关节退行性疾病,主要特征是软骨病变和骨赘形成<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2-3]</sup>表明,多种炎性细胞因子通过参与OA分解代谢过程,加速软骨基质退变和软骨破坏。血清白细胞介素(interleukin, IL)-18是IL-1细胞因子超家族成员,能够增加OA软骨细胞基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-3、MMP-13水平,发挥软骨基质降解作用<sup>[4-5]</sup>。既往临床研究<sup>[6]</sup>

表明,血浆、滑膜和关节软骨中IL-18水平与OA患者Kellgren and Lawrence (K-L)评分呈正相关。但这项研究样本量小,很难通过X线测量OA早期改变,这使该研究设计更加合理。

尚未有文献报道IL-18水平与膝OA早期核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)的结构改变关联。因此,该研究旨在探讨膝OA患者血清IL-18水平与软骨体积、软骨缺损、骨髓病变(bone marrow lesions, BML)以及血清MMP-3和MMP-13水平的横断面研究。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 该研究是安徽膝OA研究的一部分,该研究主要研究对象为症状性膝OA患者。所有患者均符合美国风湿病学会标准。该研究纳入2012年1月—2013年11月在安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科门诊收治151例膝OA患者。纳入标准:①符合膝OA诊断标准;②年龄 $\geq 18$ 岁;③伴有膝关节疼痛、肿胀、功能障碍表现。排除标准:①类风湿关节炎或其他炎症性疾病患者;②糖尿病以及计划在2年内行膝关节置换术的膝OA患者;③MRI禁忌患者(包括金属缝合线、弹片和幽闭恐惧症等)。

**1.2 主要试剂与仪器** IL-18酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(货号:EHC127.96)购自深圳欣博盛生物技术有限公司;MMP-3和MMP-13 ELISA试剂盒(货号:E-EL-H1446c和E-EL-H6023)购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;核磁共振仪购自美国通用电气公司(型号:GE Signa 3.0T HDXT)。

### 1.3 方法

**1.3.1 X射线测量** 所有患者均行膝关节X射线检查。双腿15°屈曲、站立,前后视图在有症状的膝关节上拍摄(如果两个膝关节都受到影响,则选择更严重的;如果两个膝关节同样严重,则为右膝)。放射科专家使用K-L分级系统(0~4级)进行放射影像学评估:0级,无改变(正常);1级,无关节间隙狭窄,可疑骨赘;2级,可疑关节间隙狭窄,轻度骨

2023-06-09 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81172865,81802201)

作者单位:<sup>1</sup>安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科,合肥 230022

<sup>2</sup>南方医科大学珠江医院临床试验中心,广州 510280

作者简介:刘娉娉,女,硕士研究生;

王康,女,副教授,主治医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: wangkang057602@163.com

赘;3级,明确关节间隙狭窄,中度骨赘和(或)软骨下骨硬化;4级,显著关节间隙狭窄,重度骨赘和(或)严重的软骨下骨硬化<sup>[7]</sup>。放射学 OA 定义为 K-L 分级 $\geq 2$ 级<sup>[7]</sup>。

**1.3.2 血清 IL-18 和 MMP 测量** 所有患者取空腹晨血,分离血清并分装到离心管中储存在  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  直至检测。根据说明书使用 ELISA 试剂盒测量血清 IL-18 和 MMP-3、MMP-13 水平。

**1.3.3 核磁共振成像评估** 使用 3.0T 核磁共振仪检查设备,在相同的正交收发线圈对选定膝关节进行 MRI 检查,序列和参数与先前报道<sup>[8]</sup>一致。所有图像被随机分组并阅片,受试者的信息和状态被屏蔽,避免对观察者造成影响。该研究观察者之间可靠性较高。通过 OsiriX 软件在 3D-FLASH 序列上测量软骨体积。采用圈套工具将单个软骨板(胫骨内侧、胫骨外侧和髌骨)的体积从总体积中分离出来。使用软件程序计算软骨体积,软骨体积测量的变异系数为 2.1%~2.6%。

关节表面区域的分割是基于膝 OA 的全器官核磁共振成像评分<sup>[9]</sup>(whole-organ magnetic resonance imaging score, WORMS):股骨和胫骨分为内侧和外侧部位。股骨和胫骨表面进一步细分为前(A),中(C)和后(P)亚区域。使用 T2 加权图像在胫骨内侧和外侧、股骨内侧和外侧以及髌骨部位使用 0~4 量表评估软骨缺损,如下所示:0 = 正常软骨;1 = 局灶性水泡和软骨内低信号,表面和底部完整;2 = 表面或底部不规则,厚度损失  $< 50\%$ ;3 = 深度溃疡,厚度损失  $> 50\%$ ;4 = 全层软骨磨损,软骨下骨暴露。软骨缺损至少连续两个层面。每个区域的最高分用于表示该区域得分。

同样基于 WORMS 对膝关节结构进行分区,使用半定量(0~3)评分系统进行 BML 分级<sup>[9-10]</sup>:0 = 正常;1 = BML 面积  $< 25\%$ ;2 =  $25\% \leq$  BML 面积  $< 50\%$ ;3 = BML 面积  $\geq 50\%$ 。每个区域的最高分被用来代表该区域得分。

**1.4 统计学处理**  $t$  检验、 $\chi^2$  检验或 Wilcoxon 秩和检验分别用于比较均值和比例。线性回归分析用于检测 IL-18 与软骨体积, MMP-3 和 MMP-13 之间的关联。有序回归分析用于检测 IL-18 与软骨缺损和 BML 之间的关联。定期对模型拟合和残差进行标准诊断检查,并调查具有大残差和(或)差异的数据点是否存在数据错误。 $P < 0.05$  或 95% CI 表示差异有统计学意义。所有统计分析均使用 SPSS 26.0 进行。

## 2 结果

**2.1 一般资料及 IL-18 水平比较** 研究纳入 205 例患者,其中 54 例患者因数据不完整被排除。该研究最终纳入 151 例年龄 34~74(55.62 $\pm$ 8.57)岁的患者。这些患者之间在年龄、性别和 BMI 等人口因素方面没有显著差异。根据 IL-18 中位数水平(281.24 pg/ml)将患者进行分组(表 1)。研究表明两组之间的 K-L 分级差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), IL-18 高水平组存在更高的 K-L 分级。两组之间在内侧股胫关节区域(media femorotibial joint, MFTJ)的软骨缺损和 BML 评分方面也存在显著差异( $P < 0.01$ ), IL-18 高水平组在 MFTJ 的软骨缺损和 BML 评分更高。两组之间的总软骨体积、MFTJ、外侧股胫关节(lateral femorotibial joint, LFTJ)和髌骨股骨关节(patella femoral joint, PFJ)区域的软骨体积呈显著差异(均  $P < 0.05$ )。IL-18 高水平组软骨体积较低, MMP-3 和 MMP-13 水平较高。

表 1 一般人口学及临床特征( $\bar{x} \pm s, \%$ )

项目	IL-18 < 中位数 (n = 75)	IL-18 $\geq$ 中位数 (n = 76)	统计量值	P 值
年龄(岁)	55.27 $\pm$ 8.53	55.96 $\pm$ 8.64	0.496 <sup>a</sup>	0.620
女性	88.0	86.8	-0.213 <sup>b</sup>	0.830
身高(cm)	158.94 $\pm$ 6.32	158.70 $\pm$ 6.87	-0.221 <sup>a</sup>	0.825
体质量(kg)	64.89 $\pm$ 10.18	63.28 $\pm$ 9.88	-0.964 <sup>a</sup>	0.336
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	25.61 $\pm$ 3.11	25.13 $\pm$ 3.58	-0.862 <sup>a</sup>	0.390
K-L 分级(级)				
1	37.5	19.7		
2	45.3	42.3		
3	12.5	33.8		
4	4.7	4.2		
膝关节 ROA	62.5	80.3	2.323 <sup>b</sup>	0.022
软骨体积(ml/cm <sup>3</sup> )	4.52 $\pm$ 1.11	4.00 $\pm$ 0.84	-2.314 <sup>a</sup>	0.003
LFTJ	1.19 $\pm$ 0.33	1.09 $\pm$ 0.22	-2.116 <sup>a</sup>	0.036
MFTJ	1.27 $\pm$ 0.33	1.15 $\pm$ 0.26	-2.305 <sup>a</sup>	0.023
PFJ	2.07 $\pm$ 0.64	1.77 $\pm$ 0.52	-2.966 <sup>a</sup>	0.004
软骨缺损评分(>2分)				
LFTJ	34.7	65.3	0.693 <sup>b</sup>	0.490
MFTJ	58.7	41.3	3.126 <sup>b</sup>	0.002
PFJ	57.9	42.1	0.994 <sup>b</sup>	0.322
BML 评分( $\geq 1$ 分)				
LFTJ	71.1	28.9	0.655 <sup>b</sup>	0.514
MFTJ	67.8	32.2	3.510 <sup>b</sup>	0.001
PFJ	82.5	17.5	-0.771 <sup>b</sup>	0.442
MMP-3( $\mu\text{g/ml}$ )	360.00 $\pm$ 332.56	600.00 $\pm$ 586.34	3.393 <sup>c</sup>	0.001
MMP-13( $\text{ng/ml}$ )	62.92 $\pm$ 23.21	123.70 $\pm$ 18.84	17.883 <sup>c</sup>	<0.001

a:  $t$  检验; b:  $\chi^2$  检验; c: Wilcoxon 秩和检验

**2.2 血清 IL-18 与软骨总体积相关性** 在调整年

龄、性别和 BMI 等混杂因素前后,血清 IL-18 水平与总软骨体积呈显著负相关(表 2)。分区研究的结果也显示,在调整相同混杂因素后,IL-18 与 PFJ、LFTJ 和 MFTJ 区域的软骨体积呈显著负相关(表 2),在未调整混杂因素前,差异无统计学意义。

表 2 血清 IL-18 与软骨体积相关性分析

项目	$\beta$ (95% CI)		P 值	$\beta$ (95% CI)		P 值
	未调整			调整后 <sup>a</sup>		
总软骨体积	-0.66	(-1.22, -0.11)	0.020	-0.80	(-1.25, -0.34)	0.001
LFTJ	-0.15	(-0.30, 0.00)	0.050	-0.18	(-0.32, -0.04)	0.012
MFTJ	-0.12	(-0.29, 0.04)	0.145	-0.16	(-0.31, -0.01)	0.040
PTJ	-0.39	(-0.72, -0.06)	0.022	-0.46	(-0.74, -0.18)	0.001

<sup>a</sup>:根据年龄、性别和 BMI 进行调整

### 2.3 血清 IL-18 水平与软骨缺损和 BML 相关性

在调整年龄、性别和 BMI 等混杂因素前后,血清 IL-18 水平与 MFTJ 部位软骨缺损改变均呈显著正相关(图 1),MFTJ 部位的 IL-18 和 BML 改变之间也存在显著正相关(图 2)。但是血清 IL-18 水平与 LFTJ 和 PFJ 区域的软骨缺损以及 BML 差异无统计学意义。

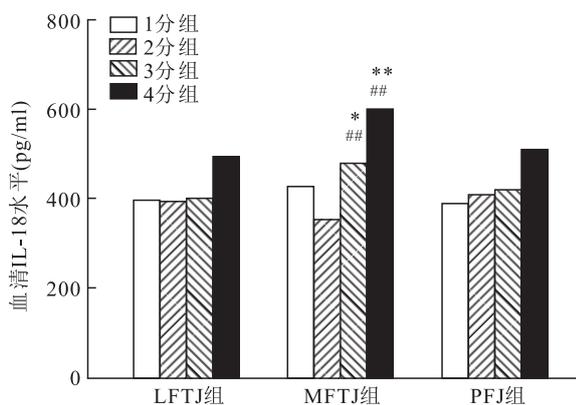


图 1 膝 OA 患者血清 IL-18 与软骨缺损相关性分析

与 1 分组比较: \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; 与 2 分组比较: ##  $P < 0.01$

2.4 血清 IL-18 与 MMPs 相关性 血清 IL-18 水平与软骨降解生物标志物之间的关联见表 3。在调整年龄、性别和 BMI 相关因素前后,患者血清中 IL-18 水平与血清 MMP-3 和 MMP-13 水平呈正相关(表 3)。

表 3 血清 IL-18 与 MMPs 之间相关性分析

指标	$\beta$ (95% CI)		P 值	$\beta$ (95% CI)		P 值
	未调整			调整后 <sup>a</sup>		
MMP-3	0.65	(0.30, 1.00)	0.001	0.62	(0.27, 0.99)	0.001
MMP-13	1.36	(1.22, 1.50)	0.001	1.36	(1.21, 1.50)	<0.001

<sup>a</sup>:根据年龄、性别和 BMI 进行调整

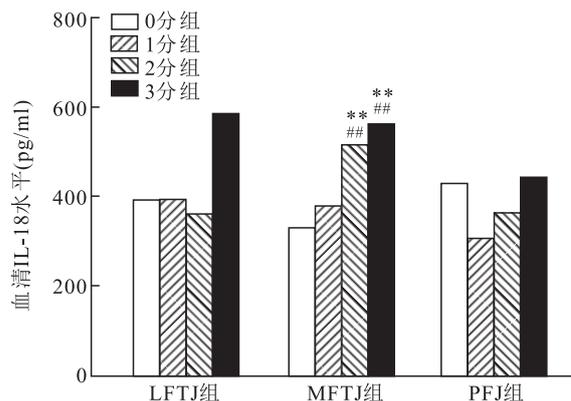


图 2 膝 OA 患者血清 IL-18 与软骨下 BML 相关性分析

与 0 分组比较: \*  $P < 0.01$ ; 与 1 分组比较: ##  $P < 0.01$

### 3 讨论

该研究表明膝 OA 患者血清 IL-18 水平与软骨病变方面存在显著相关性,包括 MRI 上的结构改变和软骨基质降解的血清生物标志物。IL-18 和股骨内侧 BML 之间的显著关联也意味着 IL-18 在膝 OA 发病早期中起重要作用。

IL-18 在膝 OA 患者软骨降解中的确切机制尚不清楚,有研究<sup>[11]</sup>表明,IL-18 可能通过介导促炎因子,如肿瘤坏死因子、IL-8、IL-6 和前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 释放,促进软骨降解,诱导软骨细胞凋亡从而加重膝 OA。体内研究<sup>[11]</sup>表明,膝 OA 患者滑液 IL-18 水平显著高于正常对照,滑液中 IL-18 水平与环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和 PGE2 水平显著相关。IL-18 可以刺激软骨细胞释放 COX-2 和一氧化氮合酶,通过其产物前列腺素和一氧化氮加速软骨分解代谢过程<sup>[11]</sup>。该研究还表明 IL-18 和 MMPs 之间存在显著正相关,这一研究结果与其他团队的研究结果<sup>[3, 5]</sup>一致。该研究表明,软骨细胞在 IL-18 刺激下可增加 MMP-3、MMP-13 表达,通过核因子- $\kappa$ B 抑制剂阻断这种作用<sup>[4-5]</sup>。靶向 IL-18 信号通路的治疗可能对膝 OA 发挥一定的作用。临床研究<sup>[5]</sup>表明,OA 患者血清中 IL-18 水平显著高于对照组,IL-18 水平与 MMP-3 和人软骨糖蛋白呈显著正相关。此外,有研究<sup>[3, 5]</sup>表明滑液 IL-18 升高可能通过激活 MMP-3 参与 OA 发病机制。

尽管 IL-18 和 MMP 之间的关联已被广泛研究,但 IL-18 在膝 OA 结构改变中的作用仍无定论。既往有研究<sup>[6]</sup>表明 OA 患者血清 IL-18 水平与 K-L 分级之间存在正相关。另一项研究<sup>[5]</sup>表明 IL-18 与

OA 结构和症状变化之间无明显相关性,包括 K-L 分级,西安大略省和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分和 Lequesne 指数。与通过 X 射线评估 K-L 分级相比,MRI 的应用可以检测膝 OA 早期改变,例如软骨缺损、软骨体积损失和软骨下骨的 BML。该研究表明 IL-18 与 OA 患者膝关节软骨体积和软骨缺损之间均存在显著关联,这意味着 IL-18 在膝 OA 软骨病变中发挥重要作用。

该研究还表明 IL-18 与 BML 呈现显著正相关。BML 也是膝 OA 的标志事件之一,目前尚未深入探讨膝 OA 患者中血清 IL-18 与 BML 之间的关系。该课题组推测 IL-18 可能的作用机制为:① IL-18 可能通过刺激 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的产生诱导 BML 生成<sup>[12-13]</sup>;② IL-18 可直接诱导内皮细胞迁移和血管形成,或间接增加血管生成介质如血管内皮生长因子的表达,以促进 BML 形成。这些假设需要进一步的研究来证实。

该研究存在以下局限性:这是一项横断面研究,因此无法确定因果关系,需要通过进一步的纵向研究来验证;患者是从门诊连续招募的,而不是从社区随机招募的,因此结果可能导致选择偏倚;该研究检测的是血清 IL-18 水平,但需要考虑滑液中 IL-18 对关节的局部影响;测量误差可能会对结果造成影响,但基于所有测量的高重复性,它们不具有显著性。

### 参考文献

[1] Bernetti A, Agostini F, Alviti F, et al. New viscoelastic hydrogel hymovis MO. RE. single intra-articular injection for the treatment of knee osteoarthritis in sportsmen: safety and efficacy study results [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 673988.

[2] Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(3): 242-8.

[3] Koh S M, Chan C K, Teo S H, et al. Elevated plasma and syno-

vial fluid interleukin-8 and interleukin-18 may be associated with the pathogenesis of knee osteoarthritis[J]. *Knee*, 2020, 27(1): 26-35.

[4] An S, Hu H, Li Y, et al. Pyroptosis plays a role in osteoarthritis [J]. *Aging Dis*, 2020, 11(5): 1146-57.

[5] Waszczykowski M, Fabis-Strobin A, Bednarski I, et al. Serum and synovial fluid concentrations of interleukin-18 and interleukin-20 in patients with osteoarthritis of the knee and their correlation with other markers of inflammation and turnover of joint cartilage [J]. *Arch Med Sci*, 2022, 18(2): 448-58.

[6] Wang Y, Xu D, Long L, et al. Correlation between plasma, synovial fluid and articular cartilage interleukin-18 with radiographic severity in 33 patients with osteoarthritis of the knee[J]. *Clin Exp Med*, 2014, 14(3): 297-304.

[7] Koliogiannis V K A, Brandlhuber M, Messerschmidt V, et al. Is the EOS imaging system as accurate as conventional radiography in grading osteoarthritis of the knee[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(5): 3491-7.

[8] Wang K, Xu J, Cai J, et al. Serum levels of resistin and interleukin-17 are associated with increased cartilage defects and bone marrow lesions in patients with knee osteoarthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2017, 27(2): 339-44.

[9] Peterfy C G, Guermazi A, Zaim S, et al. Whole-organ magnetic resonance imaging score (WORMS) of the knee in osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12(3): 177-90.

[10] Burchard R, Huflage H, Soost C, et al. Efficiency of platelet-rich plasma therapy in knee osteoarthritis does not depend on level of cartilage damage[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 153.

[11] Bao J C Z, Xu L, Wu L, et al. Rapamycin protects chondrocytes against IL-18-induced apoptosis and ameliorates rat osteoarthritis [J]. *Aging*, 2020, 12(6): 5152-67.

[12] Zhu Z, Otahal P, Wang B, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between serum inflammatory cytokines and knee bone marrow lesions in patients with knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(4): 499-505.

[13] Singh V, Oliashirazi A, Tan T, et al. Clinical and pathophysiologic significance of MRI identified bone marrow lesions associated with knee osteoarthritis[J]. *Arch Bone Jt Surg*, 2019, 7(3): 211-9.

## The association of serum level of interleukin-18 with structural progression in knee osteoarthritis

Liu Pingping<sup>1</sup>, Zhou Junxian<sup>1</sup>, Xu Jianhua<sup>1</sup>, Zheng Shuang<sup>1</sup>, Ren Jiale<sup>1</sup>, Ding Changhai<sup>1,2</sup>, Wang Kang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

<sup>2</sup>Clinical Research Centre, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280)

**Abstract Objective** To investigate the cross-sectional associations of serum interleukin (IL)-18 with cartilage volume, cartilage defects, bone marrow lesions (BML) and biomarkers of cartilage degradation in patients with knee osteoarthritis (OA), and to provide new ideas and new methods for clinical diagnosis and treatment. **Methods**

网络出版时间:2023-10-08 15:43:41 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20230929.1226.004

## 靶向骨肉瘤 PD-1/PD-L1 信号通路探针的实验研究

黄海峰<sup>1</sup>, 邹欢<sup>2</sup>, 王炼<sup>1</sup>, 杨先腾<sup>1</sup>, 朱华<sup>3</sup>, 李姗姗<sup>4</sup>

**摘要** 目的 探讨筛选程序性死亡受体-1 (PD-1)/程序性死亡受体配体-1 (PD-L1) 信号通路表达阳性的骨肉瘤患者的无创检测手段。方法 通过瘤块成瘤方法建立人骨肉瘤细胞(OS-732)皮下荷瘤鼠动物模型,毒性试验验证 PD-L1 抗体对小鼠脏器的毒性,进一步合成<sup>124</sup>I-anti-PD-L1 单克隆抗体分子探针,在 OS-732 荷瘤鼠尾静脉注射 18.5 MBq <sup>124</sup>I-anti-PD-L1 探针开始进行 OS-732 骨肉瘤的微型正电子发射断层显像/计算机断层成像(Micro-PET/CT)显像。结果 OS-732 骨肉瘤模型成功构建,免疫组化显示 OS-732 骨肉瘤存在 PD-L1 蛋白的表达, Micro-PET/CT 在不同的时间点(注射探针后 2、24、48 h)成功显像 OS-732 骨肉瘤,实现对骨肉瘤 PD-L1 的无创实时观测。结论 <sup>124</sup>I-anti-PD-L1 单克隆抗体分子探针可以成功靶向 OS-732 骨肉瘤的 PD-L1 受体,并呈现清晰的免疫成像,从而实现无创筛选 PD-L1 阳性表达的

骨肉瘤患者。

**关键词** 骨肉瘤;PD-1;PD-L1;PET/CT;单克隆抗体;免疫检查点

**中图分类号** R 730.51; R 445.5

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2023)11-1823-05  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.11.004

骨肉瘤是最常见的原发性恶性骨肿瘤,研究<sup>[1]</sup>表明,合并肺部转移的骨肉瘤患者的 1、2、5 年生存率逐年下降(93.3% ~ 11.5%)。免疫治疗可能是骨肉瘤治疗的新希望,因此,阻断骨肉瘤患者的程序性死亡受体-1/程序性死亡受体配体-1(programmed death receptor-1/programmed death receptor ligand-1, PD-1/PD-L1)信号通路可以作为治疗骨肉瘤患者的重要策略。PD-L1 单抗特异性作用于肿瘤细胞表面的 PD-L1 蛋白受体,从而阻碍 T 细胞上的 PD-1 受体与肿瘤细胞表面的 PD-L1 配体结合,进一步起到抑制 T 细胞免疫逃逸的功能。恶性肿瘤患者的 PD-1/PD-L1 的表达水平与免疫治疗的作用呈正相关,与预后呈负相关,因此,抗 PD-L1 单克隆抗体可以逆转 PD-1/PD-L1 免疫检查点对 T 细胞应答的阻断作用。用于治疗恶性肿瘤的 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂已经被视为肿瘤学的一项革命性创新<sup>[2]</sup>。PD-L1 是在恶性肿瘤细胞膜上高度表达的跨膜蛋

2023-06-19 接收

基金项目:贵州省科技计划项目(编号:黔科合基础-ZK[2021]一般 471)

作者单位:贵州省人民医院<sup>1</sup> 骨科、<sup>4</sup> 麻醉科,贵阳 550002<sup>2</sup> 贵州省职工医院康复医学科,贵阳 550025<sup>3</sup> 北京大学肿瘤医院核医学部肿瘤发生与转化研究教育部重点实验室(北京),放射性药物研究与评价重点实验室(国家药品监督管理局),北京 100142

作者简介:黄海峰,男,副主任医师;

李姗姗,女,硕士,主治医师,责任作者,E-mail:422389344@qq.com

The study included 151 patients with knee OA, a general questionnaire survey was conducted, and the knee structural was photographed by magnetic resonance imaging (MRI). The cartilage volume was measured by OsiriX software in 3D-FLASH sequence, and cartilage defect and BML were determined in T2-weighted sequence. Serum IL-18 and matrix metalloproteinase (MMP)-3, 13 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). SPSS software was used for statistical analysis. **Results** In multivariable analyses, serum IL-18 level was negatively associated with total cartilage volume ( $\beta = -0.24$ , 95% CI:  $-0.13 - 0.03$ ) and the association was consistent at divided part of joint (femorotibial joint and the patella femoral joint, all  $P < 0.05$ ). Serum IL-18 level was positively associated with cartilage defect and BML at media femorotibial area (all  $P < 0.01$ ). Serum IL-18 level was positively associated with MMP-3 ( $\beta = 0.31$ , 95% CI:  $0.001 - 0.010$ ) and MMP-13 ( $\beta = 0.86$ , 95% CI:  $0.08 - 0.10$ , all  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Serum IL-18 level is negatively associated with cartilage volume and positively associated with cartilage defect, BML, MMP-3 and MMP-13, suggesting IL-18 may play a significant role in the progression of cartilage degradation in patients with knee OA, the therapy of targeting serum IL-18 may reduce the injury of article cartilage in patients with knee OA and delay the progression of disease.

**Key words** osteoarthritis; interleukin-18; cartilage defect; bone marrow lesion; matrix metalloproteinase