

# 诱骗受体 3 在类风湿关节炎病人血清中的表达水平及其临床意义

王 健, 王 信, 李季青, 江 超, 李志军

**[摘要]** **目的:**探讨血清诱骗受体 3(DcR3)在类风湿关节炎(RA)病人血清中的表达水平及其临床意义。**方法:**选取 RA 病人 60 例(RA 组),并按照疾病活动指数 $\leq 2.6$ 分或 $> 2.6$ 分将病人为 RA 低活动组和 RA 活动组;同期选取健康体检者 30 名作为对照组。采用 ELISA 法测定各组血清 DcR3 和  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )水平。**结果:**RA 组病人血清 DcR3、IFN- $\gamma$  水平均明显高于对照组( $P < 0.01$ )。RA 活动组、低活动组和对照组血清 DcR3、IFN- $\gamma$  水平间差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),其中 RA 活动组血清 DcR3、IFN- $\gamma$  水平均明显高于 RA 低活动组和对照组( $P < 0.01$ ),RA 低活动组 IFN- $\gamma$  水平亦明显高于对照组( $P < 0.01$ )。RA 病人血清 DcR3 与 IFN- $\gamma$  水平呈正相关关系( $P < 0.05$ )。**结论:**DcR3 在 RA 病人血清中表达增高,且与 IFN- $\gamma$  水平呈正相关关系,其可能参与 RA 的发病过程,与 RA 病情活动度有一定联系,可辅助判断 RA 的病情活动度。

**[关键词]** 类风湿关节炎;诱骗受体 3; $\gamma$ -干扰素

**[中图分类号]** R 593.22 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.10.011

## The expression and clinical significance of serum decoy receptor 3 in patients with rheumatoid arthritis

WANG Jian, WANG Xin, LI Ji-qing, JIANG Chao, LI Zhi-jun

(Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression level of serum decoy receptor 3(DcR3) in patients with rheumatoid arthritis(RA), and its clinical significance. **Methods:** Sixty RA patients and 30 healthy donators were divided into the RA group and control group, respectively, and the RA group were subdivided into the low activity group and activity group according to the disease activity index. The serum levels of DcR3 and IFN- $\gamma$  in two groups were detected using enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). **Results:** The levels of DcR3 and IFN- $\gamma$  in RA group were significantly higher than those in control group( $P < 0.01$ ). The differences of the serum levels of DcR3 and IFN- $\gamma$  between activity group, low activity group and control group were statistically significant( $P < 0.01$ ). The serum levels of DcR3 and IFN- $\gamma$  in activity group were significantly higher than those in activity group and control group( $P < 0.01$ ). The serum level IFN- $\gamma$  in low activity group was significantly higher than that in control group( $P < 0.01$ ). The serum level of DcR3 in RA patients was positive correlation with the level of IFN- $\gamma$ ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** The expression levels of DcR3 and IFN- $\gamma$  increase in RA patients, and which is positive correlation with the level of IFN- $\gamma$ . DcR3 may be involved in the pathogenesis of RA, and is related to the disease activity.

**[Key words]** rheumatoid arthritis; decoy receptor 3; interferon- $\gamma$

诱骗受体 3(decoy receptor 3, DcR3)是一种在抗细胞凋亡、抗炎、免疫调节等方面具有重要作用的新蛋白因子,属于可溶性肿瘤坏死因子受体超家族成员<sup>[1]</sup>。DcR3 在正常人的胚胎、肺、脑、肝、胃、脊髓、淋巴结、气管、胰腺、脾脏及结肠均有表达,可与 Fas、HVEM、DR3 竞争结合相应配体 FasL、LIGHT 及 TL1A,抑制细胞凋亡,在细胞的生长、分化、死亡以及免疫调节等方面发挥重要作用<sup>[2-3]</sup>。研究<sup>[4-5]</sup>发现,一些自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮和系统

性硬化病,血清或病变组织中都存在 DcR3 高表达。本研究通过检测类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)病人血清中 DcR3 的表达,分析 DcR3 与  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )水平的相关性,探讨 DcR3 在 RA 中表达的临床意义。现作报道。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 7 月至 2015 年 10 月我科门诊及住院 RA 病人 60 例(RA 组),均符合 2010 年美国风湿病学会修订的 RA 标准。其中男 19 例,女 41 例;年龄 18~76 岁。均排除伴有其他自身免疫性疾病、超敏反应性疾病和肿瘤、移植、感染等免疫相关疾病者。同期选取我院健康体检职工 30 名作为对照组,肝肾功能、血脂、血常规、尿常规、

[收稿日期] 2016-07-28

[基金项目] 蚌埠医学院自然科学项目(BYKY1460)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 风湿免疫科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 王 健(1985-),男,硕士,主治医师。

影像学检查均正常,并排除有自身免疫性疾病、超敏反应性疾病及近期感染史者。其中男 15 名,女 15 名;年龄 23~48 岁。2 组一般资料均具有可比性,并对本研究知情同意。

1.2 试剂与仪器 Human DcR3 ELISA 试剂盒(批号:081415 0005)、Human IFN- $\gamma$  ELISA 试剂盒(批号:082815 0131)均购自美国 RayBiotech 公司。IMarK 全自动酶标仪购自日本 BIO-RAD 公司。

1.3 方法 清晨空腹采集 RA 组病人和对照组静脉全血 2 mL,4℃ 放置自然凝固后 1 500 r/min 离心 10 min,分离血清,分装后置于 -20℃ 低温冰箱保存备用。采用 ELISA 双抗体夹心法检测 2 组血清 DcR3 和 IFN- $\gamma$  水平,均按照试剂盒说明书操作。并按照疾病活动指数(DAS28)评分,将 RA 组病人分为 RA 低活动组(DAS28  $\leq$  2.6 分)和 RA 活动组(DAS28 > 2.6 分)2 个亚组,各 30 例。

1.4 统计学方法 采用  $t$  检验、方差分析和 Spearman 相关分析。

## 2 结果

### 2.1 RA 组和对照组血清 DcR3、IFN- $\gamma$ 水平比较

RA 组病人血清 DcR3、IFN- $\gamma$  水平均明显高于对照组( $P < 0.01$ )(见表 1)。

表 1 RA 组和对照组血清 DcR3、IFN- $\gamma$  水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	$n$	DcR3/(ng/mL)	IFN- $\gamma$ /(pg/mL)
RA 组	60	2.76 $\pm$ 3.22	729.04 $\pm$ 489.62
对照组	30	0.48 $\pm$ 0.25	144.89 $\pm$ 77.47
$t$	—	6.05	3.78
$P$	—	<0.01	<0.01

2.2 RA 活动组、低活动组和对照组血清 DcR3、IFN- $\gamma$  水平比较 3 组血清 DcR3、IFN- $\gamma$  水平间差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),其中 RA 活动组血清 DcR3、IFN- $\gamma$  水平均明显高于 RA 低活动组和对照组( $P < 0.01$ ),RA 低活动组 IFN- $\gamma$  水平亦明显高于对照组( $P < 0.01$ )(见表 2)。

2.3 RA 病人血清 DcR3 与 IFN- $\gamma$  水平的相关性分析 结果显示,RA 病人血清 DcR3 与 IFN- $\gamma$  水平呈正相关关系( $r = 0.823, P < 0.05$ )(见图 1)。

## 3 讨论

DcR3 是一种新发现的肿瘤坏死因子诱骗受体,属于分泌性蛋白,可竞争性与 LIGHT、FasL 和

表 2 RA 活动组、低活动组和对照组血清 DcR3、IFN- $\gamma$  水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	$n$	DcR3/(ng/mL)	IFN- $\gamma$ /(pg/mL)
RA 活动组	30	10.06 $\pm$ 6.41	1 076.35 $\pm$ 442.53
RA 低活动组	30	0.96 $\pm$ 0.53 <sup>##</sup>	381.73 $\pm$ 205.72 <sup>##</sup>
对照组	30	0.48 $\pm$ 0.25 <sup>##</sup>	144.89 $\pm$ 77.47 <sup>##*</sup>
$F$	—	63.29	86.39
$P$	—	<0.01	<0.01
$MS_{组内}$	—	13.81	81 385.04

$q$  检验:与 RA 活动组比较<sup>##</sup> $P < 0.01$ ;与 RA 低活动组比较<sup>\*</sup> $P < 0.01$

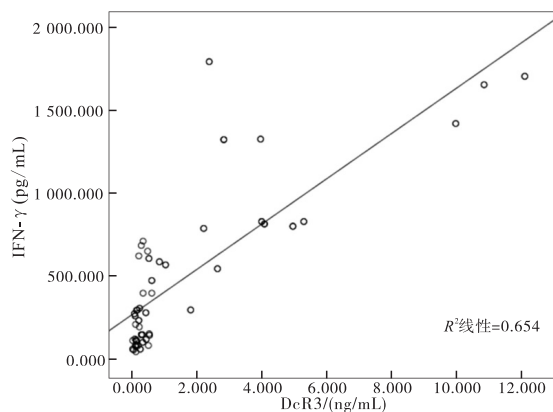


图 1 RA 病人 DcR3 与 IFN- $\gamma$  水平的相关性散点图

TL1A 等多种肿瘤坏死因子家族成员结合,但由于缺乏胞内区或胞内死亡区不完整,而不能传导凋亡信号,进而有效抑制细胞凋亡,或抑制 T 淋巴细胞分泌 IFN- $\gamma$ ,诱导其向 Th2 细胞分化,或直接调节免疫细胞的活性,比如促进单核细胞分化为 M2 型巨噬细胞和破骨细胞,诱导树突状细胞凋亡等,从而抑制正常功能受体介导的生物学功能<sup>[2-3]</sup>。由此可见,DcR3 在细胞的生长、分化、死亡及免疫调节过程中均发挥重要作用。近年研究<sup>[4-7]</sup>发现,DcR3 参与干燥综合征、系统性红斑狼疮、ANCA 相关性血管炎、系统性硬化病等多种自身免疫性疾病的发生发展。

RA 是一种慢性、以滑膜炎为主的系统性疾病。研究<sup>[8]</sup>显示,在 RA 的发病过程中,细胞因子是引起滑膜炎与关节损伤的重要介质,可能起关键作用,但其具体作用机制尚不明确。2004 年,YANG 等<sup>[9]</sup>研究发现,RA 病人体液中 DcR3 水平明显高于正常人群。2010 年,HAYASHI 等<sup>[10]</sup>也研究发现,RA 病人血清和关节液中 DcR3 水平均明显升高。2014 年,CHEN 等<sup>[11]</sup>研究发现,与骨性关节炎比较,RA 病人关节液中的 DcR3 水平显著升高,但其水平与血沉、DAS28 指数均呈负相关关系,可能与 DcR3

抑制 B 细胞功能有关。周玉秀等<sup>[12]</sup>发现, DcR3 在 RA 病人外周血中表达增加, 而且随着病情的加重表达增加。贾汝琳等<sup>[13-14]</sup>研究亦显示, RF、抗 CCP 抗体阳性的 RA 病人中 DcR3 升高更加明显, 通过应用抗肿瘤坏死因子药物的治疗, DcR 3 的水平会随之下降。本研究结果显示, RA 病人外周血 DcR 3 含量较健康对照组明显升高, 且与 DAS28 相关, RA 活动组血清 DcR3 水平明显高于 RA 低活动组和对照组。与上述研究结果基本一致。

此外, 本研究结果亦显示, RA 病人血清 DcR3 与 IFN- $\gamma$  水平呈正相关关系。孙可歆等<sup>[15]</sup>研究发现, 活动期 RA 病人血清 DcR3 和 IFN- $\gamma$  水平显著高于缓解期病人和健康对照组, 活动期 RA 病人 PBMC 中 DcR3 mRNA 表达水平高于缓解期 RA 病人和健康对照组; 且 RA 病人外周血 DcR3 mRNA 水平和血清 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值与 DAS28 评分均呈显著正相关关系。崔会玲等<sup>[16]</sup>研究亦证实, RA 病人血清 DcR3 与 IFN- $\gamma$ /IL-4 水平呈正相关关系。可见 RA 病人 DcR3 水平升高的同时, 其他细胞因子如血清 IFN- $\gamma$  水平亦同步升高, 且活动期病人 DcR 3 水平明显高于病情缓解者, 提示 RA 病人 DcR3 水平的升高有利于细胞因子分泌模式向 Th1 方向倾斜, 调节 T 细胞活化, 说明 DcR 3 在 RA 的发病过程中可能起着重要的作用, 与疾病活动度有关<sup>[17-18]</sup>。

综上, DcR3 在 RA 病人血清中表达增高, 且与 IFN- $\gamma$  水平呈正相关关系, 其可能部分参与了 RA 的发病过程, 与 RA 病情活动度有一定联系, 可辅助判断 RA 的病情活动度。但其具体机制尚不完全明确, 有待于进一步研究。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] LIN WW, HSIEH SL. Decoy receptor 3: a pleiotropic immunomodulator and biomarker for inflammatory diseases, autoimmune diseases and cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81(7):838.
- [2] GE Z, SANDERS AJ, YE L, *et al*. Aberrant expression and function of deathreceptor-3 and death decoy receptor-3 in human cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2011, 2(2):167.
- [3] ZHAN C, PATSKOVSKY Y, YAN Q, *et al*. Decoy strategies: the structure of TL1A; DcR3 complex [J]. *Structure*, 2011, 19(2):162.
- [4] SIAKAVELLAS SI, SFIKAKIS PP, BAMIAS G. The TL1A/DR3/

DcR3 pathway in autoimmune rheumatic diseases [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 45(1):1.

- [5] YAMADA D, ASANO Y, TAKAHASHI T, *et al*. Clinical significance of serum decoy receptor 3 levels in patients with systemic sclerosis[J]. *Eur J Dermatol*, 2012, 22(3):351.
- [6] MARUYAMA H, HIRAYAMA K, NAGAI M, *et al*. Serum decoy receptor 3 levels are associated with the disease activity of MPO-ANCA-associated renal vasculitis[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(10):2469.
- [7] LIU J, ZHAO Z, ZOU Y, *et al*. The expression of death decoy receptor 3 was increased in the patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(5):879.
- [8] 杜欢, 许霞. 近 5 年来类风湿关节炎发病机制研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(10):77.
- [9] YANG CR, WANG JH, HSIEH SL, *et al*. Decoy receptor3 (DcR3) induces osteoclast formation from monocyte/macrophage lineage precursorcells[J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11(1):97.
- [10] HAYASHI S, MIURA Y, TATEISHI K, *et al*. Decoy receptor 3 is highly expressed in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Mod Rheumatol*, 2010, 20(1):63.
- [11] CHEN MH, LIU PC, CHANG CW, *et al*. Decoy receptor 3 suppresses B cell functions and has a negative correlation with disease activity in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32(5):715.
- [12] 周玉秀, 刘恩令, 柴连. DcR 3 在类风湿关节炎的表达及其临床意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(9):1253.
- [13] XIU Z, SHEN H, TIAN Y, *et al*. Serum and synovial fluid levels of tumor necrosis factor-like ligand 1A and decoy receptor 3 in rheumatoid arthritis[J]. *Cytokine*, 2015, 72(2):185.
- [14] 贾汝琳, 赵静, 孙晓麟, 等. 类风湿关节炎病人血清中诱骗受体 3 的检测及临床意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(1):20.
- [15] 孙可歆, 赵臣, 李艳, 等. RA 病人外周血 DcR3 表达水平与疾病活动性相关分析[J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16(11):2069.
- [16] 崔会玲, 王婷. 检测类风湿关节炎病人血清 DcR3、IL-4 和 IFN- $\gamma$  免疫的临床意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2014, 24(24):3565.
- [17] HERMAN S, ZURGIL N, LANGEVITZ P, *et al*. Methotrexate selectively modulates TH1/TH2 balance in active rheumatoid arthritis patients[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26(2):317.
- [18] 孙可歆, 李春辉, 郭素红. 类风湿性关节炎病人外周血单个核细胞 DcR3 基因表达水平的分析[J]. *中国现代药物应用*, 2013, 7(8):1.

( 本文编辑 卢玉清 )