

## • 临床研究 •

## 神经根型颈椎病神经根性疼痛与炎症因子相关性研究

福建医科大学附属闽东医院康复科 (福安 355000) 王小云 章路军 叶羽翀

**【摘要】 目的** 研究神经根型颈椎病后炎症因子与神经根性疼痛的相关性, 将神经根型颈椎病后出现的神经根性疼痛程度量化和数据化, 指导临床用药剂量和治疗, 更好地评判疗效。**方法** 收集 2016 年 10 月至 2017 年 10 月在我院住院治疗的符合纳入标准的神经根型颈椎病患者 20 例作为观察组, 健康体检者 20 例作为对照组; 采用酶联免疫吸附法检测静脉血中炎症因子 IL-1、IL-6、IL-18 和 TNF- $\alpha$  表达水平, 采用 VAS 评分评价各组神经根性疼痛程度, 采用相关性分析研究 IL-1、IL-6、IL-18 和 TNF- $\alpha$  表达水平和 VAS 评分之间的相关性。**结果** 与对照组比较, 观察组的 IL-1、IL-6、IL-18 和 TNF- $\alpha$  表达水平均显著增高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); VAS 评分显著增高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。神经根型颈椎病发生后炎症因子 IL-1、IL-6、IL-18 和 TNF- $\alpha$  表达水平与神经根性疼痛呈正相关。**结论** 神经根型颈椎病患者静脉血中炎症因子 IL-1、IL-6、IL-18 和 TNF- $\alpha$  表达水平较正常人高, 与神经根性疼痛之间存在正相关关系, 可作为指标反映神经根性疼痛程度, 将神经根性疼痛量化和数据化, 有利于指导临床用药剂量和治疗, 更好地评判疗效。

**【关键词】** 神经根型颈椎病; 神经根性疼痛; 炎症因子; 相关性

**【中图分类号】** R493 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2019)01-0013-03

**Correlational research between inflammatory factors and nerve root pain of patients with cervical spondylotic radiculopathy** WANG Xiaoyun, ZHANG Lujun, YE Yuchong. Department of Rehabilitation, the Affiliated Mindong Hospital, Fujian Medical University, Fu'an, Fujian 355000, China

**【Abstract】 Objective** To study the correlation between inflammatory factors and nerve root pain of the patients with cervical spondylotic radiculopathy, to make the degree of the pain quantitative, guide the dosage of clinical medication and treatment, and to judge the curative effect better. **Methods** From October 2016 to October 2017, 20 hospital patients with cervical spondylotic radiculopathy were chosen as the observation group and 20 normal persons as control group. ELISA was used to detect the expression level of IL-1, IL-6, IL-18 and TNF- $\alpha$ . Visual analogue scale was used to evaluate the degree of nerve root pain. Correlation analysis was used to analyze the correlation between IL-1, IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  and nerve root pain. **Results** Compared with the control group, the expression levels of IL-1, IL-6, IL-18 and TNF- $\alpha$  in the observation group were significantly higher than those in the observation group with statistical significance ( $P < 0.01$ ). Compared with the control group, the VAS score of the observation group was higher with statistical significance ( $P < 0.01$ ). The expression level of IL-1, IL-6, IL-18, and TNF- $\alpha$  was positively correlated with nerve root pain after cervical spondylosis of nerve root type. **Conclusion** The expression levels of IL-1, IL-6, IL-18, and TNF- $\alpha$  in the patients with cervical spondylotic radiculopathy are higher than those in normal person. The expression levels of IL-1, IL-6, IL-18, and TNF- $\alpha$  are positively correlated with nerve root pain after cervical spondylotic radiculopathy, which are the indexes to reflect degree of nerve root pain and make the pain quantitative to guide the dosage of clinical medication and treatment, and to judge the curative effect better.

**【Key words】** cervical spondylotic radiculopathy; nerve root pain; inflammatory factors; correlation

神经根型颈椎病是颈椎病的一种, 是指由于颈椎退行性变, 导致颈椎间盘向侧后方突出, 颈椎小关节包括钩椎关节和关节突关节增生、肥大, 椎间孔狭窄, 压迫颈神经根而出现疼痛、皮肤感觉障碍、肌力减退等一系列临床症状的疾病<sup>[1]</sup>。日常生活中, 由于长时间伏案写字, 使用电脑、手机等电子产品的频率和时间的增加, 导致许多人养成经常低头的不良生活习惯, 从而使神经根型颈椎病的发生率逐渐升高, 被世界卫生组织称为“世界第二大

顽疾”<sup>[2]</sup>, 严重影响人类的生命健康和生活质量。神经根型颈椎病的病理反应十分复杂, 涉及一系列相关的病理机制。目前已知, 神经根型颈椎病发生后, 损伤组织处释放大量炎症因子, 介导神经根性疼痛<sup>[3]</sup>。研究表明, IL-1、IL-6、IL-18 和 TNF- $\alpha$  等促炎性因子是导致神经根型颈椎病出现神经根性疼痛的重要因素<sup>[4]</sup>。但是, 神经根型颈椎病发生后出现的神经根性疼痛的严重程度与 IL-1、IL-6、IL-18 和 TNF- $\alpha$  炎症因子的相关性尚不明确。因此,

本研究旨在对神经根型颈椎病后的神经根性疼痛与 IL-1、IL-6、IL-18 和 TNF- $\alpha$  炎性因子表达水平的相关性进行研究,探讨炎性因子对神经根型颈椎病发病以及疼痛症状方面的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:**收集 2016 年 10 月至 2017 年 10 月于我院住院治疗的神经根型颈椎病患者 20 例作为观察组,我院体检中心的健康体检者 20 例作为对照组。神经根型颈椎病的中医诊断标准参照《中医病症诊断疗效标准》<sup>[5]</sup>,西医诊断标准参照《实用外科学》<sup>[6]</sup>及《临床诊疗指南:疼痛学分册》<sup>[7]</sup>。病例纳入标准为:1)符合上述中医诊断标准和西医诊断标准的神经根型颈椎病患者;2)年龄 18~65 岁;3)同意参与者;4)近期无相关治疗者;5)严格配合治疗者。排除标准为:1)妊娠期;2)同时有其他重大疾病者;3)曾患有精神方面疾病者;4)曾有其他脊柱相关疾病者。观察组男 13 例,女 7 例,年龄 33~56 岁,平均(44.13 $\pm$ 11.77)岁;对照组男 11 例,女 9 例,年龄 34~57 岁,平均(45.77 $\pm$ 10.67)岁。两组患者性别、年龄相比,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法:**本研究采用队列观察临床试验方法。患者入院后完善检查,抽血,采用 ELISA 试剂盒检测静脉血中 IL-1、IL-6、IL-18 和 TNF- $\alpha$  表达水平。采用视觉模拟疼痛评分(visual analogue

scale, VAS)<sup>[4]</sup>评价患者疼痛情况。

**1.3 统计学方法:**利用 SPSS 20.00 软件进行统计,计量资料采用  $t$  检验,相关性分析采用 Person 相关性分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组静脉血中炎性因子表达水平:**与对照组比较,观察组静脉血中的炎性因子 IL-1、IL-6、IL-18 和 TNF- $\alpha$  的表达水平均显著升高,差异均有统计学意义( $P<0.01$ ,表 1)。

表 1 两组炎性因子表达水平 ( $n=20$ , pg/mL,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	IL-1	IL-6	IL-18	TNF- $\alpha$
对照组	5.66 $\pm$ 1.33	3.78 $\pm$ 2.56	3.91 $\pm$ 2.19	5.01 $\pm$ 2.34
观察组	26.98 $\pm$ 5.66*	33.31 $\pm$ 4.23*	28.99 $\pm$ 5.12*	39.19 $\pm$ 4.34*

注:与对照组比较, \*  $P<0.01$ 。

**2.2 两组 VAS 评分情况:**观察组与对照组 VAS 疼痛评分分别为(0.26 $\pm$ 0.01)和(6.89 $\pm$ 1.21)分,观察组的 VAS 疼痛评分显著升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

**2.3 炎性因子与神经根性疼痛 VAS 评分的相关性:**IL-1、IL-6、IL-18、TNF- $\alpha$  与 VAS 评分之间均呈正相关, $r$  值分别为 0.783、0.766、0.658、0.721(图 1~4)。

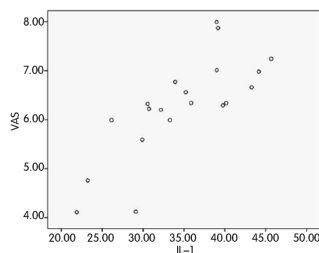


图 1 IL-1 与 VAS 相关性散点图

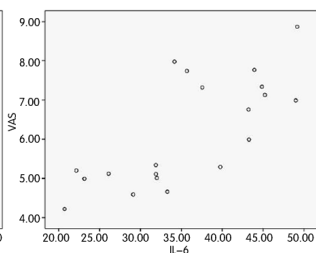


图 2 IL-6 与 VAS 相关性散点图

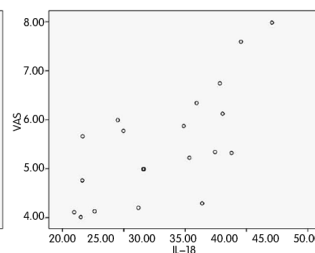


图 3 IL-18 与 VAS 相关性散点图

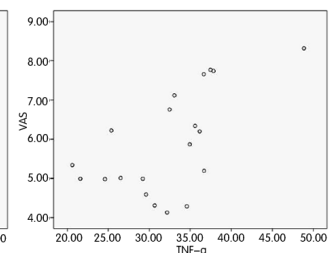


图 4 TNF- $\alpha$  与 VAS 相关性散点图

## 3 讨论

神经根型颈椎病的病理反应十分复杂,炎症是其中的一项重要的病理反应,也是发生神经根性疼痛的重要病理机制之一。目前研究认为,神经根可被炎症产生的促炎因子刺激,出现神经根性疼痛症状<sup>[8]</sup>。神经根型颈椎病发生后,机体内多种细胞信号转导通路、细胞因子以及受体蛋白被激活,从而介导炎症而诱导促炎细胞因子如 IL-1、IL-6、IL-18 和 TNF- $\alpha$  等的分泌,形成炎症恶性循环。上述

多种细胞因子以及促炎因子反过来作用于炎症产生的各个途径而加重炎症,导致机体发生神经炎症<sup>[9-10]</sup>。因此,炎症与促炎因子密切相关,被认为是参与神经根性疼痛的主要物质<sup>[11]</sup>。

促炎细胞因子家族庞大,包括 IL-1、IL-6、IL-18、TNF- $\alpha$  等。IL-1 通过调节前列腺素的表达而发挥促炎作用。研究证实,退变椎间盘组织经过检测,可见异常高表达的 IL-1,高表达的 IL-1 可通过调控前列腺素 E2 和磷脂酶 A2 而调控炎症<sup>[12]</sup>。

IL-6 作为促炎细胞因子的另一位成员,亦与炎症关系密切。研究表明,IL-6 可被疼痛抑制剂显著抑制而改善神经根性疼痛大鼠的疼痛程度,这提示 IL-6 与神经根性疼痛之间关系十分密切<sup>[13]</sup>。同样,TNF- $\alpha$  作为促炎细胞因子家族的成员,被发现异常高表达于退变椎间盘组织中,参与调控疼痛的发生<sup>[14-15]</sup>。目前认为,无神经根性疼痛者的 TNF- $\alpha$  含量显著低于神经根性疼痛者<sup>[15]</sup>。IL-18 则可被多种反应激活而具有促炎效应以及参与多条信号通路反应而介导炎症<sup>[16-19]</sup>。因此,可将目前的研究结果总结为,神经根性疼痛与促炎因子之间有密切关系。

本研究结果表明,神经根型颈椎病患者体内存在一定程度的炎症,IL-1、IL-6、IL-18 和 TNF- $\alpha$  炎性因子含量异常增高。同时,研究结果提示 IL-1、IL-6、IL-18 和 TNF- $\alpha$  炎性因子含量的高低与神经根型颈椎病患者神经根性疼痛程度之间关系密切,存在一定的正相关性。这提示神经根性颈椎病患者外周血中 IL-1、IL-6、IL-18 和 TNF- $\alpha$  炎性因子含量越高,则患者的神经根性疼痛的症状越严重。因此,神经根性疼痛程度可用 IL-1、IL-6、IL-18 和 TNF- $\alpha$  炎性因子含量高低反映,从而有利于指导神经根性颈椎病的临床治疗和疗效评价。

#### 参考文献

- [1] 谢艺燕,赵学田. 中医治疗神经根型颈椎病临床研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015 (3): 194-196.
- [2] 张苓. 中医综合疗法治疗神经根型颈椎病的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [3] Andrade P, Hoogland G, Garcia M A, et al. Elevated IL-1 $\beta$  and IL-6 levels in lumbar herniated discs in patients with sciatic pain [J]. European Spine Journal, 2013, 22 (4): 714-720.
- [4] Huec J C L, Faundez A, Dominguez D, et al. Evidence showing the relationship between sagittal balance and clinical outcomes in surgical treatment of degenerative spinal diseases: a literature review [J]. International Orthopaedics, 2015, 39 (1): 87-95.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 21-22.
- [6] 张延龄,吴肇汉. 实用外科学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 1321-1326.
- [7] 韩济生,倪家骧. 中华医学会. 临床诊疗指南: 疼痛学分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 356-358.
- [8] Peng Q L, Shu X M, Tian X L, et al. Expression of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis and fibroblast growth factor-inducible 14 in patients with polymyositis and dermatomyositis [J]. Arthritis Research & Therapy, 2014, 16 (1): R26-R26.
- [9] Butler P D, Mellecker C J, Rudert M J, et al. Single-bundle versus double-bundle Acl reconstructions in isolation and in conjunction with extra-articular iliotibial band tenodesis [J]. Iowa Orthopaedic Journal, 2013, 33: 97.
- [10] Kanamoto T, Tanaka Y, Yonetani Y, et al. Anterior knee symptoms after double-bundle ACL reconstruction with hamstring tendon autografts: an ultrasonographic and power Doppler investigation [J]. Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy, 2015, 23 (11): 3324-3329.
- [11] Manchikanti L, Hirsch J A. In Response to risks and pitfalls of epidural injections during management of lumbar disc herniation: few comments [J]. Korean J Pain, 2015, 28 (3): 219-220.
- [12] Aras A B, Guven M, Balak N, et al. Evaluation of the association between matrix metalloproteinase 11 and intervertebral disc disease [J]. Turkish Neurosurgery, 2015, 26 (2): 274-279.
- [13] Schäfer S, Berger J V, Deumens R, et al. Influence of intrathecal delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on spinal inflammation and pain hypersensitivity in a rat model of peripheral nerve injury [J]. J Neuroinflammation, 2014, 11 (1): 157.
- [14] Da S T, Mills K, Brown B T, et al. Risk of recurrence of low back pain: a systematic review [J]. Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy, 2017, 47 (5): 1.
- [15] Eidson L N, Inoue K, Young L J, et al. Toll-like receptor 4 mediates morphine-induced neuroinflammation and tolerance via soluble tumor necrosis factor signaling [J]. Neuropsychopharmacology, 2017, 42 (3): 661-670.
- [16] Iannitti R G, Napolioni V, Oikonomou V, et al. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent inflammation in murine and human cystic fibrosis [J]. Nature Communications, 2016, 7: 10791.
- [17] Mcneela E A, Burke A, Neill D R, et al. Pneumolysin activates the NLRP3 inflammasome and promotes proinflammatory cytokines independently of TLR4 [J]. Plos Pathogens, 2010, 6 (11): e1001191.
- [18] Barlan A U, Griffin T M, Mcguire K A, et al. Adenovirus membrane penetration activates the NLRP3 inflammasome [J]. Journal of Virology, 2011, 85 (1): 146.
- [19] Sebo P, Osicka R, Masin J. Adenylate cyclase toxin-hemolysin relevance for pertussis vaccines [J]. Expert Review of Vaccines, 2014, 13 (10): 1215-1227.