

银屑病患者血清中 IL-10 与 IL-21 水平监测的临床应用*

汤雯剑¹, 罗浩^{2a}, 赵金涛^{2b} (1. 延长油田股份有限公司青化砭采油厂医务所, 陕西延安 716003;
2. 陕西中医学院附属医院 a. 检验科; b. 皮肤科, 陕西咸阳 712000)

摘要:目的 通过检测银屑病患者血清中 IL-10 与 IL-21 表达水平, 探讨其在银屑病病情进展程度及治疗效果中的意义。方法 按照赵辨主编的临床皮肤病学诊断标准, 选择 2014 年 3 月~9 月期间皮肤科就诊的门诊和住院寻常型银屑病患者 65 例, 其中进行期 25 例(A 组), 稳定期 20 例(B 组), 恢复期 20 例(C 组), 并选择正常对照组 25 例(D 组)。ELISA 法检测各组血清中 IL-10 与 IL-21 表达水平, 并对各组患者进行银屑病皮损面积和严重程度(PASI)评分。结果 A 与 B 两组血清中 IL-21 表达水平分别为 127.59 ± 16.09 pg/ml 和 105.74 ± 21.08 pg/ml, 均明显高于 D 组 85.46 ± 14.25 pg/ml, 差异有统计学意义(t 值分别为 5.174, 4.863, P 值均 < 0.01), 而两组 IL-10 表达水平分别为 10.64 ± 3.23 pg/ml 和 12.27 ± 2.18 pg/ml, 均低于 D 组 20.29 ± 2.51 pg/ml, 差异有统计学意义(t 值分别为 2.031, 2.027, P 值均 < 0.05)。C 组血清中 IL-21 表达水平 94.03 ± 8.90 pg/ml 高于 D 组, 差异有统计学意义($t = 2.033$, $P < 0.05$)。A 组血清中 IL-21 表达水平高于 C 组, 差异有统计学意义($t = 2.352$, $P < 0.05$), IL-10 表达水平低于 C 组 19.69 ± 1.54 pg/ml, 差异有统计学意义($t = 2.071$, $P < 0.05$)。银屑病患者血清中 IL-21 表达水平与 PASI 评分值正相关($r = 0.508$, $P = 0.027$), 而血清中 IL-10 表达水平与 PASI 评分为负相关($r = -0.413$, $P = 0.039$)。结论 银屑病的病情进展与患者血清中 IL-21 升高或 IL-10 降低有关, 检测细胞因子 IL-21 和 IL-10 水平有助于判断其病情严重程度及疗效评估。

关键词:银屑病; 白介素-10; 白介素-21; PASI

中图分类号: R758.63; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)02-065-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.02.020

Clinical Application of IL-10 and IL-21 Levels Monitoring in Patients with Psoriasis

TANG Wen-jian¹, LUO Hao^{2a}, ZHAO Jin-tao^{2b} (1. Qinghuabian Oil Production Plant Medical
Clinics of Yanchang Oilfield Company Limited, Shaanxi Yanan 716003, China;
2a. Department of Clinical Laboratory, 2b. Department of Dermatology,

Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712000, China)

Abstract: **Objective** To detect the level of IL-10 and IL-21 in serum of patients with psoriasis and explore its significance of judge the extent of serious condition and treatment of psoriasis. **Methods** According to clinical dermatology edited by Zhao Bian diagnostic criteria, selected 65 cases of patients with psoriasis during the period from March to September in 2014 admitted to Department of Dermatology of out-patient and hospitalization. 25 cases were progressive stage (group A), 20 patients with stable stage (group B), 20 patients were in recovery period (group C), and 25 cases of control group (group D). With ELISA method detect the expression level of IL-10 and IL-21 in serum of each group respectively. PASI score will take to all psoriasis patients meanwhile. **Results** The expression levels of IL-21 in serum of A (127.59 ± 16.09 pg/ml), B (105.74 ± 21.08 pg/ml) two groups were significantly higher than that in D group (85.46 ± 14.25 pg/ml), and the difference were statistically significant ($t = 5.174, 4.863$, both $P < 0.01$), while the expression levels of IL-10 in A (10.64 ± 3.23 pg/ml) and B (12.27 ± 2.18 pg/ml) were both lower than D group (20.29 ± 2.51 pg/ml), and the difference were statistically significant ($t = 2.031, 2.027$, both $P < 0.05$). The expression of IL-21 (94.03 ± 8.90 pg/ml) in C group was higher than that in D group, and the difference was statistically significant ($t = 2.033$, $P < 0.05$). The level of IL-21 in A group was higher than that in group C, and the difference was statistically significant ($t = 2.352$, $P < 0.05$), while the expression level of IL-10 was lower than that in C group (19.69 ± 1.54 pg/ml), and the difference was statistically significant ($t = 2.071$, $P < 0.05$). The expression level of IL-21 in the serum of patients with psoriasis and PASI score was positively correlated ($r = 0.508$, $P = 0.027$), while the expression level of IL-10 and PASI score was negatively correlated ($r = -0.413$, $P = 0.039$). **Conclusion** The progression of psoriasis is related to the increasion of IL-21 or the decreasion of IL-10. The detection of IL-21 and IL-10 was beneficial to judge the severity and efficacy evaluation of psoriasis.

Keywords: psoriasis; IL-10; IL-21; PASI

银屑病(psoriasis, Ps)是一种常见的慢性炎症 性皮肤病, 治疗困难且易复发, 严重影响患者生存

* 作者简介: 汤雯剑(1971-), 女, 副主任检验师, 主要从事临床检验诊断及研究工作, E-mail: 2512947133@qq.com。

质量,其发病机制目前尚未明确^[1]。近来有研究发现 Th17 细胞参与了银屑病的发病,在疾病发展中起重要作用^[2]。IL-21 可促进 CD4 + T 细胞向 Th17 方向转化,研究表明其表达水平与多种疾病发生发展相关^[3],IL-10 是一种抑制炎症的细胞因子,有研究发现其与湿疹等炎症疾病的关系密切^[4],而它们与银屑病的病情进展相关性研究报道较少。本研究通过检测患者血清中 IL-10 与 IL-21 表达水平,来探讨它们与银屑病发病及进展的关系,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2014 年 03 月~09 月期间陕西中医学院附属医院皮肤科就诊的门诊和住院患者。寻常型银屑病患者 65 例,其中男性 33 例,女性 32 例,进行期 25 例(A 组),稳定期 20 例(B 组),恢复期 20 例(C 组),平均年龄 41.23 ± 18.07 岁,均严格按照赵辨^[5]主编的《临床皮肤病学》诊断标准纳入。正常对照组 25 例(D 组),其中男性 16 例,女性 9 例,平均年龄 38.75 ± 14.31 岁。各组年龄和性别经检验差异均无统计学意义,有可比性。所有入选对象取样前 2 周均未系统或局部使用糖皮质激素、免疫抑制剂,排除其它变态反应性疾病等。本研究经医院伦理委员会审核同意,患者均自愿并签署知情同意书。

1.2 主要仪器与试剂 苏 WellscanMK3 酶标分析仪;KDC-40 型低速离心机(科大创新股份有限公司中佳分公司);IL-10 与 IL-21 ELISA 试剂盒购自上海博谷生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 血清中 IL-10 与 IL-21 表达水平采用双抗体酶联免疫吸附法(ELISA)检测:采集入选对象晨间空腹肘静脉血 5 ml,4 000 r/min,离心 10 min,之后收集上清 1.5 ml,置于 -70℃ 冰箱中保存,严格按照试剂盒说明书进行检测。

1.3.2 银屑病皮损面积和严重程度评分法(psoriasis area and severity index, PASI)评分:每次采血前均由同一高年资医师对银屑病患者行 PASI 评分^[6](即目前国际通行的银屑病皮损面积和严重程度评分法)。

将皮损主要临床表现红斑(erythema, E)、鳞屑(desquamation, D)和浸润程度(infiltration, I)分别按轻度、中度、重度和极重度计 1 分、2 分、3 分和 4 分,无红斑、鳞屑、浸润均计 0 分;将头部、上肢、躯干和下肢皮损面积分别按 <10%, 10%~29%, 30%~49%, 50%~69%, 70%~89% 和 90%~100% 计 1, 2, 3, 4, 5 分和 6 分,无皮损计 0 分。计算公式 $PASI = \text{头部面积分} \times (E + I + D) \times 0.1 + \text{上肢面积分} \times (E + I + D) \times 0.2 + \text{躯干面积分} \times (E + I + D) \times 0.3 + \text{下肢面积分} \times (E + I + D) \times 0.4$,各症状分值之间可计半级分 0.5 分,总分为 72 分。

1.4 统计学分析 所有数据采用 SPSS19.0 统计软件包进行处理分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组数据间的均数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),方差齐时组间差异采用 SNK 法,方差不齐时采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,相关分析正态分布的采用 Pearson 直线相关分析,不符合正态分布的采用 Spearman 相关性分析。

2 结果

2.1 各组血清中 IL-10 与 IL-21 表达水平比较

见表 1。A, B 两组血清中 IL-21 表达水平均明显高于 D 组,且差异有统计学意义(t 值分别为 5.174, 4.863, P 值均 < 0.01),而两组 IL-10 表达水平均低于 D 组,且差异有统计学意义(t 值分别为 2.031, 2.027, P 值均 < 0.05)。C 组血清中 IL-21 表达水平高于 D 组,且差异有统计学意义($t = 2.033$, $P < 0.05$)。A 组血清中 IL-21 表达水平高于 C 组,且差异有统计学意义($t = 2.352$, $P < 0.05$),IL-10 表达水平低于 C 组,且差异有统计学意义($t = 2.071$, $P < 0.05$)。

表 1 各组血清中 IL-10 与 IL-21 表达水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

指标	A 组($n=25$)	B 组($n=20$)	C 组($n=20$)	D 组($n=25$)	F	P
IL-10	$10.64 \pm 3.23^{* \#}$	$12.27 \pm 2.18^{*}$	19.69 ± 1.54	20.29 ± 2.51	9.201	0.000
IL-21	$127.59 \pm 16.09^{* * \#}$	$105.74 \pm 21.08^{* *}$	$94.03 \pm 8.90^{*}$	85.46 ± 14.25	14.392	0.000

注:与 D 组比较 * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$;与 C 组比较, # $P < 0.05$ 。

2.2 血清中 IL-10 与 IL-21 表达水平与 PASI 评分相关性 见表 2。经检验各组数据为正态分布,应用 Pearson 直线相关性分析,银屑病患者血清中 IL-21 表达水平与 PASI 评分值有相关关系,且为正相关($r = 0.508$, $P = 0.027$)。而血清中 IL-10 表达水平与 PASI 评分为负相关关系($r = -0.413$, $P = 0.039$)。

表 2 银屑病患者 IL-10 与 IL-21 表达水平与 PASI 评分相关性($n=65$)

项目	银屑病患者(pg/ml)	PASI 评分(分)	r	P
IL-10	13.14 ± 4.27	8.73 ± 3.31	-0.413	0.039
IL-21	109.12 ± 23.23	8.73 ± 3.31	0.508	0.027

3 讨论 银屑病是一种慢性炎症性疾病,且易复发,其病因迄今未十分明确,有学者认为主要与遗传

传、免疫、内分泌、微循环障碍等有关,是一种多种因素相互作用的多基因疾病^[1]。临床主要表现为鳞屑性红斑,皮疹主要表现为厚而疏松的银白色鳞屑的红色丘疹和红斑,病理上则以角质形成细胞快速增殖和分化异常以及真皮微血管增生扩张扭曲为特征。PASI评分是一套国际通行的评价银屑病皮损面积及严重程度的客观评分方法^[7],可对银屑病病情轻重变化进行量化。分数越高说明病变范围大,皮损程度重;反之则病变范围小,皮损程度轻。

IL-21 与 IL-2 和 IL-4 有同源性,具有较强的调节免疫功能,是主要由 CD4⁺T 淋巴细胞分泌的一种促炎性细胞因子,当 IL-21 和其受体大量结合时,能明显增强 JAK/STAT 的信号传导,进而增强 B 淋巴细胞活性,抗原特异性 IgG1-3 的合成数量也明显增多,研究发现 IL-21 及其受体表达水平与多种疾病有相关性^[8]。其作用机制可能是通过调控 Th17 细胞的表达作用有关。有研究表明, Th17 细胞自分泌 IL-21 以 STAT-3 依赖形式,而 STAT-3 可直接结合分泌型 IL-21 的启动子来诱导 Th17 细胞继续分泌 IL-21,形成循环的 IL-21 自分泌环^[9]。而有学者用 IL-21 拮抗剂注射银屑病小鼠模型后,可减轻皮肤炎症,减少角质形成细胞和上皮细胞的炎症介质表达^[10]。IL-10 的重要来源是由单核巨噬细胞和 T 辅助细胞分泌,可促进天然和特异性免疫的功能,增强免疫系统的清道夫功能,可在抗原抗体持续存在时诱导外周免疫耐受。Carter 等^[11]的研究表明,在 IL-10/B 淋巴细胞小鼠关节炎模型中 Th1 和 Th17 表达均显著增加,这也说明 Breg 细胞能通过分泌 IL-10 而抑制炎症反应,进而参与维持机体的免疫耐受。此外, IL-10 还可以使银屑病表皮有丝分裂减少,减少其角化不全和炎症细胞浸润 Munro 微脓肿^[12],从而使表皮变薄。

本研究发现,银屑病患者血清中 IL-21 表达水平明显高于正常组人,进行期和稳定期高于恢复期,并且其表达水平与 PASI 评分呈正相关性,表明 IL-21 可能参与银屑病的发生,并且在银屑病疾病进程中发挥重要作用,监测 IL-21 水平可以评估其疾病严重程度,从而更好的针对治疗。而患者 IL-10 表达水平低于正常对照组,退行期高于进行期和稳定期,并且与 PASI 评分呈负相关性,表明 IL-10 在银屑病发病中可能起抑制作用,监测 IL-10 的水平也可辅助判断疾病的进展及预后情况。这提示在治疗过程中,合理应用 IL-10 有可能缩短病程,也为细胞因子的生物学治疗提供理论依据与

实践方法。然而机体作为一个整体免疫调节系统,其调节平衡机制是复杂且精细的,需要后期研究中不断探索各类相关细胞及其分泌因子的相互作用,才能更全面的揭示疾病的发生发展规律。

参考文献:

- [1] Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis[J]. N Engl J Med, 2005(352):1899-1912.
- [2] David A, Jennifer E, Gregory K, et al. The emerging role of interleukin-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings[J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(1):17-26.
- [3] Caruso R, Botti E, Sarra M, et al. Involvement of interleukin 21 in the epidermal hyperplasia of psoriasis[J]. Nat Med, 2009, 15(9):1013-1015.
- [4] 任兴斌, 诸葛宝忠, 季海生. 湿疹患者外周血 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺调节性 T 细胞和血清 IL-4, IL-10, TGF- β 检测及临床研究[J]. 现代检验医学杂志, 2010, 25(3):131-133, 136.
Ren XB, Zhuge BZ, Ji HS. Detection of nTreg cell and IL-4, IL-10, TGF- β in peripheral blood of eczema patients and its clinical significance[J]. J Mod Lab Med, 2010, 25(3):131-133, 136.
- [5] 赵 辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 2010:762-764.
Zhao B. Chinese Clinical Dermatology[M]. Nanjing: Jiangsu Science and Technology Press, 2010:762-764.
- [6] Fadzil MH, Ihtatho D, Affandi AM, et al. Area assessment of psoriasis lesions for PASI scoring[J]. J Med Eng Technol, 2009, 33(6):426-436.
- [7] Ahmad Fadzil MH, Ihtatho D, Affandi AM, et al. Objective assessment of psoriasis erythema for PASI scoring[J]. J Med Eng Technol, 2009, 33(7):516-524.
- [8] Schmitz I, Schneider C, Fröhlich A, et al. IL-21 restricts virus-driven Treg cell expansion in chronic LC-MV infection [J]. PLoS Pathogens, 2013, 9(5):1003362.
- [9] Wei L, Laurence A, Elias KM, et al. IL-21 is produced by Th17 cells and drives IL-17 production in a STAT3-dependent manner[J]. J Biol Chem, 2007, 282(48):34605-34610.
- [10] Numerof RP, Asadullah K. Cytokine and anti-cytokine therapies for psoriasis and atopic dermatitis [J]. Bio Drugs, 2006, 20(2):93-103.
- [11] Carter NA, Rosser EC, Mauri C. Interleukin-10 produced by B cells is crucial for the suppression of Th17/Th1 responses, induction of T regulatory type 1 cells and reduction of collagen-induced arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(1):R32.
- [12] Asadullah K, Friedrich M, Hanneken S, et al. Effects of systemic interleukin-10 therapy on psoriatic skin lesions: histologic, immunohistologic, and molecular biology findings[J]. J Invest Dermatol, 2011, 121(5):721-727.

收稿日期:2014-10-11

修回日期:2015-01-31