

慢性荨麻疹患者外周血 IL-17 和 IL-23 的表达及临床意义*

伍香梅 (荆门市康复医院皮肤科, 湖北荆门 448000)

摘要:目的 分析慢性荨麻疹患者外周血 IL-17、IL-23 的表达及临床意义。方法 分析 2009 年 1 月~2013 年 1 月在荆门市康复医院接受治疗的慢性荨麻疹患者的临床资料,并列为观察组。另纳入同期健康体检者作为对照组。结果 该研究共纳入研究对象 91 例,其中观察组患者 61 例,对照组 30 例。观察组患者外周血 IL-17 及 IL-23 水平显著高于对照组,相比较差异具有统计学意义($P < 0.001$)。Pearson 相关性检验显示:观察组患者外周血 IL-23 与 IL-17 水平呈现显著正相关,差异具有统计学意义($r = 0.504, P < 0.001$)。经 4 周治疗后,观察组患者外周血 IL-17 水平显著降低,与治疗前比较差异具有统计学意义($65.31 \pm 18.75 \text{ pg/ml}$ vs $121.53 \pm 31.19 \text{ pg/ml}, t = 10.710, P < 0.001$)。以治疗后 IL-17 水平的中位数(66.79 pg/ml)为界,将患者分为 A(IL-17 $< 66.79 \text{ pg/ml}$),B(IL-17 $\geq 66.79 \text{ pg/ml}$)两组。Kaplan-Meier 分析显示:治疗后 1 年,A 组患者累积复发率显著低于 B 组,相比较差异具有统计学意义[$13.79\%, (4/29)$ vs $37.93\%, (11/29)$ Log-rank $\chi^2 = 4.344, P = 0.037$]。结论 慢性荨麻疹患者外周血 IL-17、IL-23 表达升高,且可以一定程度判断预后。

关键词:慢性荨麻疹;变态反应;免疫;炎症因子

中图分类号:R758.24;R392.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)05-102-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.05.031

Expression Levels and Significance of IL-17 and IL-23 in Peripheral Blood of Patients with Chronic Urticaria

WU Xiang-mei

(Department of Dermatological, Rehabilitation Hospital of Jingmen, Hubei Jingmen 448000, China)

Abstract: Objective To analyze the expression levels and significance of IL-17 and IL-23 in peripheral blood of patients with chronic urticaria. **Methods** Clinical data of patients with chronic urticaria received treatment at Rehabilitation Hospital of Jingmen from 2009 to 2013 was analyzed as group A. Healthy controls were enrolled as group B. **Results** A total of 152 patients were analyzed, group A 61 cases, group B 30 cases. Group A patients had higher levels of IL-17 and IL-23 than these of group B patients, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that, for group A patients, the levels of IL-17 had significant positive correlation with IL-23 ($r = 0.504, P < 0.001$). Group A patients were divided into two subgroups by the levels of IL-17, group A1 (IL-17 $< 66.79 \text{ pg/ml}$) and group A2 (IL-17 $\geq 66.79 \text{ pg/ml}$). Kaplan-Meier analysis showed that group A1 patients had a lower recurrence rate than that of group A2 and the difference was statistically significant [$13.79\%, (4/29)$ vs $37.93\%, (11/29)$ Log-rank $\chi^2 = 4.344, P = 0.037$]. **Conclusion** The high expression of IL-17 and IL-23 in peripheral blood of patients with chronic urticarial may play a role in the pathogenesis of chronic urticarial.

Keywords: chronic urticarial; allergic reaction; immune; inflammatory factor

慢性荨麻疹(chronic urticaria, CU)是一种常见的皮肤变态反应疾病,临床主要表现为患者躯干、面部、四肢不定时的反复出现红斑、风团以及伴有不同程度的瘙痒^[1]。慢性荨麻疹病因复杂,发病机制不明确。可能与自身免疫、遗传因素、精神因素、环境因素等有关^[2,3]。近年来,随着免疫学的不断发展,越来越多的研究显示 CU 的发病可能与免疫功能异常有关。既往研究发现,慢性荨麻疹患者存在 Th1/Th2 的失衡。随着对 Th 细胞的深入研究,发现了 Th17 细胞亚群,它和许多自身免疫性疾病及炎症等疾病相关,其中白细胞介素-17(IL-17)和白细胞介素-23(IL-23)是 Th17 细胞发挥作用的两个重要的细胞因子,参与变态反应过程。本

文尝试通过检测慢性荨麻疹患者 IL-17 和 IL-23 的表达水平,分析 IL-17 和 IL-23 的表达水平的关联性,探讨 CU 发病的可能免疫机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象 分析 2009 年 1 月~2013 年 1 月在我院接受治疗的 CU 患者的临床资料,并列为观察组。所有患者均明确诊断为 CU,且排除以下情况的患者:并发自身免疫性疾病;并发严重肝肾功能障碍;近期使用过免疫抑制剂。另纳入同期健康体检者作为对照组。

本研究共纳入研究对象 91 例,其中观察组患者 61 例,对照组 30 例。两组受试者一般临床资料如下:男女比:观察组 9 : 52,对照组 5 : 25;年龄:

* 作者简介:伍香梅(1972—),女,大学本科,皮肤科副主任医师,研究方向:皮肤病, Tel:15927123421。

观察组 38.1 ± 7.2 岁, 对照组 37.8 ± 6.6 岁; 体质指数: 观察组 21.9 ± 1.4 岁, 对照组 21.6 ± 1.3 岁; 吸烟比例: 观察组 11 : 61, 对照组 4 : 30; 饮酒比例: 观察组 13 : 61, 对照组 8 : 30。两组受试者在性别比例、年龄、体质指数、吸烟及饮酒史上比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 标准及检测指标 CU 的诊断依据典型的临床表现和体征, 如: 红晕、风团、伴瘙痒等典型皮损, 病程 ≥ 6 周。治疗采用抗组胺药物, 依据情况使用糖皮质激素, 治疗周期为 4 周。治疗后荨麻疹的症状及体征消失, 并维持 2 周认为获得临床治愈。

观察组患者在治疗前及治疗后留取静脉血 5 ml, 对照组在接受体检时保留血液样本 5 ml。所有血液样本经离心后取血清, 冻存待测 (-80°C)。采用酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测以下指标: 白介素-6 (interleukin-6, IL-6), 白介素-10 (interleukin-10, IL-10), 白介素-23 (interleukin-23, IL-23), 白介素-17 (interleukin-17, IL-17), 金属蛋白酶-9 (metalloproteinase-9, MMP-9) 及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)。试剂购自 Abcam 公司 (USA)。

1.3 观察指标 比较两组受试者一般临床资料; 分析两组受试者血液学指标, 包括: IL-10, IL-23, IL-17, MMP-9 及 TNF- α ; 分析观察组患者炎症因子间的相关性; 分析观察组外周血炎症因子与预后的关系。

1.4 统计学分析 数据采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验。率的比较使用卡方 (χ^2) 检验。相关性分析采用 Pearson 相关性检验。累积复发率应用 Kaplan-Meier 曲线计算, 复发率比较采用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者血液学指标的比较 见表 1。两组受试者外周血 TNF- α , IL-10 及 MMP-9 的水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组患者外周血 IL-17 的水平显著高于对照组, 相比较差异具有统计学意义 ($t = 12.290$, $P < 0.001$); 观察组患者外周血 IL-23 的水平显著高于对照组, 相比较差异具有统计学意义 ($t = 14.410$, $P < 0.001$)。

2.2 观察组患者血清炎症因子的相关性分析 鉴于观察组患者外周血 IL-23 及 IL-17 水平升高, 我们采用 Pearson 相关性检验分析其相关性, 结果显示: 观察组患者外周血 IL-23 与 IL-17 水平呈现显著正相关, 具有统计学意义 ($r = 0.504$, $P < 0.001$)。

表 1 两组受试者血液学指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	观察组	对照组	t	P 值
TNF- α (ng/L)	14.76 \pm 4.16	13.26 \pm 4.51	1.573	0.119
IL-10(pg/ml)	12.14 \pm 4.21	11.89 \pm 3.92	0.272	0.786
IL-17(pg/ml)	121.53 \pm 31.19	49.16 \pm 11.25	12.290	<0.001
IL-23(pg/ml)	153.13 \pm 36.87	51.29 \pm 16.37	14.410	<0.001
MMP-9(pg/mg)	21.41 \pm 8.53	20.95 \pm 7.89	0.248	0.805

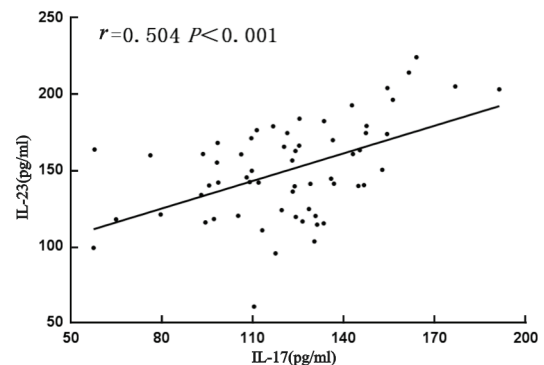


图 1 观察组患者外周血 IL-23 及 IL-17 水平的相关性分析

2.3 观察组患者治疗后 IL-17 及 IL-23 的变化 经 4 周治疗后, 观察组患者外周血 IL-17 水平显著降低, 与治疗前比较差异具有统计学意义 (65.31 ± 18.75 pg/ml vs 121.53 ± 31.19 pg/ml, $t = 10.710$, $P < 0.001$); 同时, IL-23 水平亦出现降低, 但与治疗前比较差异无统计学意义 (139.91 ± 38.66 pg/ml vs 153.13 ± 36.87 pg/ml, $t = 1.557$, $P \leq 0.123$)。

2.4 外周血 IL-17 对患者远期预后的影响 61 例患者中有 58 例治愈后出院并完成了为期 12 个月的随访, 我们以治疗后 IL-17 水平的中位数 (66.79 pg/ml) 为界, 将患者分为 A (IL-17 < 66.79 pg/ml), B (IL-17 ≥ 66.79 pg/ml) 两组。Kaplan-Meier 分析显示: 治疗后 1 年, A 组患者累积复发率显著低于 B 组, 相比较差异具有统计学意义 [13.79% , (4/29) vs 37.93% , (11/29), Log-rank $\chi^2 = 4.344$, $P = 0.037$]。

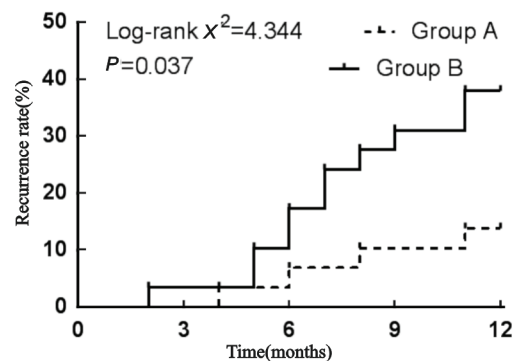


图 2 A, B 两组患者治疗后 1 年累积复发率

3 讨论 慢性荨麻疹 (CU) 是一种常见的皮肤病, 患者不定时的在躯干、脸部、四肢出现一块块红肿

且很痒的皮疹块,严重时可能影响患者日常生活和工作^[4]。目前,CU的发病机制尚不明确,可能与自身免疫、遗传因素、精神因素、环境因素等有关^[5,6]。近年来,随着免疫学的发展,对CU的免疫发病机制研究的越来越多,学者们认为Th1/Th2细胞亚群失衡在CU的发生、发展中起到重要作用,并且通过相关因子的检测证实这一点^[7]。随着对Th17亚群的发现,人们认识到许多与Th1亚群有关的自身免疫性疾病和炎症性疾病都与Th17亚群有着密切的关系,即Th17细胞亚群及相关细胞因子和许多炎症性及自身免疫相关疾病的发病有关^[8]。IL-17和IL-23是Th17细胞亚群发挥作用的两个重要的细胞因子。

近年来的研究显示,CU的发病与自身免疫有密切关系。有研究表明,自体皮肤血清实验阳性的CU患者体内IL-17表达水平增加^[9]。本研究发现,CU患者外周血血清中IL-17和IL-23水平明显高于正常对照组,说明IL-17和IL-23参与了CU的发生与发展。本文还对IL-17和IL-23相关性进行了研究,结果表明IL-17和IL-23之间存在正相关。治疗后观察组IL-17和IL-23水平均比治疗前降低。由此可以推断IL-17和IL-23的表达水平与CU的发生发展有关。

IL-17细胞因子是Th17细胞亚群分泌的,主要功能是促进炎症反应,能募集和激活嗜中性粒细胞及诱导活化T细胞和刺激巨噬细胞,上皮细胞及成纤维细胞产生多种炎症介质,诱导参与宿主的炎症反应,造成免疫损伤^[10]。同时,IL-17还能与其他细胞因子如TNF- α 产生协同作用,放大炎症反应,引发自身免疫性疾病及慢性过敏性疾病的发生。IL-23是参与Th17细胞分化的重要因子,仅在炎症刺激时分泌,对Th17细胞分化有重要作用,能促进Th17细胞增殖以及维持细胞亚群稳定^[11]。同时,IL-23还可诱导Th17发育促进IL-17等炎症因子分泌,导致慢性炎症发生^[12]。此外,IL-23可参与记忆T细胞的信号传导,对抗原提呈细胞发挥作用,从而出现变态反应和临床表现^[9]。

综上所述,CU患者外周血血清IL-17,IL-23表达与疾病的发生有关,可能在CU的发病过程中起到重要作用。

参考文献:

- [1] 李春萍,沈小霞. 西安地区慢性荨麻疹和慢性湿疹患者变应原检测结果分析[J]. 现代检验医学杂志, 2014,29(3):146-148.
Li CP, Shen XX. Analysis of allergen test results of patients with chronic urticaria and eczema in Xi'an [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29 (3):146-148.
- [2] Heffler E, Bruna E, Rolla G. Chronic urticaria in a celiac patient: role of food allergy[J]. J Invest Allergol Clin Immunol, 2014, 24(5):356-357.
- [3] 罗颖,晏洪波,周凌,等. 慢性荨麻疹患者红细胞补体受体1分子表达及外周血IgE和补体C3, C4水平的相关性研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2012, 45(12): 855-858.
Luo Y, Yan HB, Zhou L, et al. Expression of complement receptor type 1 on erythrocytes and its correlation with immunoglobulin E, complement C3 and C4 expressions in patients with chronic urticaria[J]. Chinese Journal of Dermatology, 2012, 45(12): 855-858.
- [4] Jauregui I, Ortiz de Frutos FJ, Ferrer M, et al. Assessment of severity and quality of life in chronic urticaria[J]. J Invest Allergol Clin Immunol, 2014, 24 (2):80-86.
- [5] Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, et al. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study[J]. J Am Acad Dermatol, 2014, 71(4):663-668.
- [6] 何泽生,安国芝,赵海春. 外周血C3, C4与慢性荨麻疹患者病情的相关性[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2013, 27(1):26-28.
He ZS, An GZ, Zhao HC. Investigate chronic urticaria patient's condition correlating to C3, C4 of peripheral blood[J]. The Chinese Journal of Dermatovenereology, 2013, 27(1):26-28.
- [7] Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, et al. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction[J]. J Allergy Clin Immunol, 2002, 109 (4):694-700.
- [8] Gao J, Yang A, Chen M, et al. mRNA profiles of cytokine receptors in unstimulated peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic idiopathic urticaria[J]. J Biomed Res, 2011, 25(2):141-147.
- [9] Lopes A, Machado D, Pedreiro S, et al. Different frequencies of Tc17/Tc1 and Th17/Th1 cells in chronic spontaneous urticaria[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2013, 161(2):155-162.
- [10] Azor MH, dos santos JC, Futata EA, et al. Statin effects on regulatory and proinflammatory factors in chronic idiopathic urticaria[J]. Clin Exp Immunol, 2011, 166(2):291-298.
- [11] Daschner A, Roderio M, de Frutos C, et al. Different serum cytokine levels in chronic vs. acute Anisakis simplex sensitization-associated urticaria[J]. Parasite Immunol, 2011, 33(6):357-362.
- [12] Works MG, Yin FF, Yin CC, et al. Inhibition of TYK2 and JAK1 ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by inhibiting IL-22 and the IL-23/IL-17 axis[J]. J Immunol, 2014, 193 (7): 3278-3287.

收稿日期:2015-02-27

修回日期:2015-05-22