

· 临床研究 ·

## Th17 细胞相关因子与寻常型银屑病的相关性研究\*

叶萍<sup>1</sup>, 黄伟林<sup>2</sup>, 郑力<sup>2</sup>

(深圳市罗湖区人民医院: 1. 皮肤科; 2. 药剂科, 广东深圳 518001)

**摘要:**目的 通过对寻常性银屑病患者血清中白细胞介素(IL)-17、IL-23、IL-6 及转化生长因子-β(TGF-β)水平的检测,探讨 Th17 细胞相关因子在银屑病发病机制中的作用。方法 选择 30 例寻常性银屑病患者(静止期组 11 例,进行期组 19 例)和 10 例健康体检者(对照组)为研究对象。采用亲和素-生物素过氧化物酶复合物酶联免疫吸附试验(ABC-ELISA)检测血清 IL-17、IL-23、IL-6 和 TGF-β 的水平。结果 银屑病患者进行期组和静止期组血清 IL-23、IL-6 水平均明显高于对照组( $P < 0.05$ ),进行期组血清 TGF-β 水平也明显高于对照组( $P < 0.05$ ),而血清 IL-17 水平与对照组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),在两组银屑病患者间,血清 IL-17、IL-23、IL-6 和 TGF-β 水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。银屑病患者血清 IL-23 水平与严重程度指数(PASI)评分呈正相关( $r = 0.424, P < 0.05$ );而血清 IL-17、IL-6、TGF-β 与 PASI 均无相关性( $r = -0.118, r = -0.043, r = -0.203, P > 0.05$ )。结论 寻常型银屑病患者血清 IL-23、IL-6 和 TGF-β 水平升高,且 IL-23 水平与 PASI 呈正相关,Th17 细胞可能参与了银屑病的发病过程,但与银屑病病情分期无关。

**关键词:**银屑病; T 淋巴细胞亚群; 白细胞介素 17; 白细胞介素 23; 白细胞介素 6; 转化生长因子 β

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.15.009

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)15-1706-02

## A research on correlation between Th17 related cytokines and psoriasis vulgaris\*

Ye Ping<sup>1</sup>, Huang Weilin<sup>2</sup>, Zheng Li<sup>2</sup>

(1. Department of Dermatology; 2. Department of Pharmacy, People's Hospital of Luohu District, Shenzhen, Guangdong 518001, China)

**Abstract:** Objective To explore the roles of Th17 related cytokines in the pathogenesis of psoriasis by detecting the serum levels of IL-17, IL-23, IL-6 and TGF-β in the patients with psoriasis vulgaris. **Methods** 30 cases of psoriasis vulgaris were divided into the developing stage group(19 cases) and the resting stage group(11 cases), with 10 healthy persons as the control group. The serum levels of IL-17, IL-23, IL-6 and TGF-β were detected by avidin-biotin peroxidase complex enzyme-linked immunosorbent assay (ABC-ELISA). **Results** The serum IL-23 and IL-6 levels in the developing stage and the resting stage group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The serum TGF-β level in the developing stage group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ), there was no statistical difference in the serum IL-17 level between the two groups ( $P > 0.05$ ). There were no statistical difference in the serum IL-17, IL-23, IL-6 and TGF-β levels between these two psoriasis groups ( $P > 0.05$ ). There was positive correlation between the serum IL-23 level and the Psoriasis Area and Severity Index(PASI) scores in psoriasis patients ( $r = 0.424, P < 0.05$ ), while there was no correlation between the serum IL-17, IL-6, TGF-β levels and PASI scores ( $r = -0.118, r = -0.043, r = -0.203; P > 0.05$  respectively). **Conclusion** The serum IL-23, IL-6 and TGF-β levels are increased in the patients with psoriasis vulgaris. The serum IL-23 level is positively correlated with the PASI scores. Th17 cells may participate in the pathogenesis of psoriasis, but has no correlation with the stages of psoriasis.

**Key words:** psoriasis; T-lymphocyte subsets; interleukin-17; interleukin-23; interleukin-6; transforming growth factor beta

根据产生细胞因子和生物功能的不同,传统上将 CD4<sup>+</sup> T 细胞分为 Th1 和 Th2 细胞亚群。Th1 细胞介导细胞免疫, Th2 细胞介导体液免疫。最近的研究发现一类不同于 Th1 和 Th2 的新型的 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群,此亚群细胞产生白细胞介素(IL)-17、IL-6 和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α),被称为 Th17 细胞<sup>[1-2]</sup>。近年来, Th17 细胞及其相关的细胞因子的作用越来越受到人们的关注。本研究中,采用双抗体夹心亲和素-生物素过氧化物酶复合物酶联免疫吸附试验(ABC-ELISA)对不同病情严重程度的银屑病患者血清中 Th17 细胞相关因子 IL-17、IL-23、IL-6 和转化生长因子-β(transforming growth factor beta, TGF-β)的水平进行检测,以

探讨 Th17 细胞相关因子在银屑病发病中的作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2009 年 10 月至 2010 年 3 月在本院及协作医院皮肤科门诊就诊的寻常性银屑病患者 30 例(银屑病组),其中男 20 例,女 10 例,年龄 16~65 岁,病程 2 周至 20 年,按病情分为两组:静止期组 11 例,进行期组 19 例。入选标准:(1)临床确诊为寻常性银屑病;(2)2 个月内未使用维 A 酸类药物、糖皮质激素及免疫抑制剂等系统治疗,2 周内无外用药物治疗;(3)入选病例签署知情同意书。排除标准:(1)合并严重心、肝、肾疾患;(2)合并严重感染、恶性肿瘤和其他自身免疫性疾病;(3)关节型、脓疱型和红皮病型银屑病。所有银屑病

\* 基金项目:深圳市罗湖区科技计划资助项目(2009-25)。 作者简介:叶萍(1969~),主任医师,硕士研究生,主要从事皮肤病、性病的研究。

表 1 各组受检者 4 种 Th17 细胞相关因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

组别	n	IL-17	IL-23	IL-6	TGF- $\beta$
进行期组	19	13.62 $\pm$ 2.43	3 246.39 $\pm$ 480.34 *	7.40 $\pm$ 1.25 **	2 682.25 $\pm$ 415.41 *
静止期组	11	13.82 $\pm$ 2.49	3 111.61 $\pm$ 737.20 *	7.55 $\pm$ 1.22 **	2 463.34 $\pm$ 653.95
对照组	10	14.19 $\pm$ 2.11	2 572.32 $\pm$ 351.12	5.61 $\pm$ 1.02	2 071.17 $\pm$ 358.20

\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

患者均行银屑病皮损面积和严重程度指数(PASI)评分。对照组 10 例,男 4 例,女 6 例;年龄 23~35 岁,均为来本院体检的健康成年人。3 组受检者年龄、性别差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 方法

**1.2.1 主要试剂** IL-17、IL-23、IL-6 和 TGF- $\beta$  的 ABC-ELISA 检测试剂盒均为美国 R&D Systems 生物试剂公司产品。

**1.2.2 Th17 细胞相关因子的检测** 采集所有受检者静脉血 4 mL,室温血液自然凝固 10~20 min 后,离心 20 min(3 000 r/min),收集上清液(如有沉淀形成,应再次离心),血清样本于-70 °C 冻存。应用 ELISA 方法检测外周血清 IL-17、IL-23、IL-6 和 TGF- $\beta$  的水平,实验步骤严格按照试剂盒说明书进行。每个样本和标准品均设 2 个复孔,同时设置空白对照和阴性对照,以保证检测结果的可靠性。采用酶标仪测定 450 nm 处吸光值,根据标准曲线读取样品浓度。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS15.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。两组间均数比较采用  $t$  检验;相关性分析采用 Spearman 相关性检验,均为双侧检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组间 4 种 Th17 细胞相关因子水平比较** 银屑病患者进行期、静止期组血清 IL-23 和 IL-6 水平均明显高于对照组( $P < 0.05$ );进行期组 TGF- $\beta$  水平高于对照组( $P < 0.05$ ),静止期组 TGF- $\beta$  水平与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );银屑病患者血清 IL-17 水平与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。银屑病患者组间,血清 IL-17、IL-23、IL-6 和 TGF- $\beta$  水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.2 银屑病患者 4 种细胞因子水平与 PASI 的相关性** 银屑病患者血清 IL-23 水平为(3 196.97 $\pm$ 578.77)ng/L,与 PASI 评分呈正相关( $r = 0.424$ ,  $P < 0.05$ );而血清 IL-17 水平为(13.69 $\pm$ 2.41)ng/L、IL-6 水平为(7.46 $\pm$ 1.22)ng/L、TGF- $\beta$  水平为(2601.98 $\pm$ 515.83)ng/L,与 PASI 均无相关性( $r = -0.118$ ,  $r = -0.043$ ,  $r = -0.203$ ,  $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

银屑病是一种多基因遗传背景下的自身免疫性皮肤病,淋巴细胞和单核细胞浸润,特别是 T 淋巴细胞真皮浸润为其重要的病理特征,这表明免疫系统在该病的发生、发展中发挥着重要作用,但具体发病机制至今尚不明确。近年来,关于银屑病中 Th17 细胞及其相关细胞因子的高表达成为了人们的研究热点,提示 Th17 细胞在银屑病免疫发病机制中可能起关键性作用。

Th17 细胞产生的最重要的效应因子是 IL-17,其受体在体内广泛表达<sup>[3-4]</sup>。IL-17 的主要生物学功能是促进炎症反应,与银屑病的发生密切相关<sup>[5-6]</sup>。有研究对银屑病皮损和外周血中

Th17 细胞及 IL-17 进行了检测,结果发现:Th17 细胞主要出现在银屑病皮损的真皮层,IL-17 mRNA 水平高表达,且随着疾病严重程度增加而升高;经环孢素治疗后,IL-17 的表达恢复正常<sup>[7-8]</sup>。从而证实了 Th17 细胞是银屑病皮肤炎症过程中重要的调节因子,也是值得关注的银屑病治疗的靶因子。但在本研究中并未发现银屑病患者(无论进行期组和静止期组)血清 IL-17 水平的升高,且 IL-17 水平与 PASI 之间也无明显相关性,这与目前的文献报道结果不一致,是否与本组资料例数较少、银屑病组 PASI 评分较低有关,有待进一步的大样本研究证实。

TGF- $\beta$  和 IL-6 参与了 Th17 细胞的早期分化,IL-23 则在分化后期维持 Th17 稳定分化成熟<sup>[5,9]</sup>。IL-23、TGF- $\beta$  和 IL-6 在完整有效的 Th17 细胞保护性免疫应答过程中都是必不可少的。有研究显示,银屑病中,角质形成细胞和树突状细胞过度表达 IL-23,IL-23 刺激 Th17 细胞在真皮中产生 IL-17 和 IL-22,而针对这些细胞因子的治疗则有利于银屑病症状的改善<sup>[10]</sup>。陈旭娥等<sup>[11]</sup>的研究发现,IL-23 和 IL-17 在银屑病皮损组织中高表达,认为 IL-23 可能通过诱导幼稚 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 Th17 细胞,使其分泌 IL-17、IL-6 等细胞因子,从而介入银屑病的发病机制和炎症反应过程。本研究中,无论进行期组还是静止期组,IL-23、IL-6 和 TGF- $\beta$  水平均明显高于对照组( $P < 0.05$ ),在进行期组和静止期组组间比较,IL-23、IL-6 和 TGF- $\beta$  水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明这些 Th17 细胞相关因子可能参与了银屑病的免疫发病机制,但与银屑病的病情分期似乎无明显相关。另外,本组资料相关性分析发现 IL-23 水平与 PASI 之间具有相关性,而 IL-17、IL-6、TGF- $\beta$  水平与 PASI 评分均无相关性。

综合 IL-23、IL-6 及 TGF- $\beta$  的变化,说明银屑病患者免疫细胞功能存在整体异常,由此导致了免疫分子表达水平的整体失衡,反映了银屑病整个复杂免疫反应异常的一个环节,尤其是 IL-23 水平的失调有可能在银屑病复杂的致病机制中发挥了重要的作用<sup>[12-13]</sup>,这在本研究中似乎也证实了这一点,最近,有学者在基因水平上的研究也证实了 IL-23R 与银屑病的相关性<sup>[14-15]</sup>,可见,IL-23/IL-23R 通路很可能是银屑病一个重要的干预治疗靶向。目前 Th17 相关因子与银屑病关系的研究尚在起步阶段,很多机制尚不十分清楚,仍需要今后更多的研究和发现。

## 参考文献:

- [1] Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17[J]. Nat Immunol, 2005, 6(11): 1133-1141.
- [2] Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells[J]. J Exp Med, 2007, 204(8): 1849-1861. (下转第 1710 页)

腹手术的患者更适宜。

#### 参考文献:

- [1] Reinders JS, Goud A, Timmer R, et al. Early laparoscopic cholecystectomy improves outcomes after endoscopic sphincterotomy for choledochocystolithiasis[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(7): 2315-2320.
- [2] 中华医学会消化内镜分会 ERCP 学组. ERCP 诊治指南: 2010 版[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2010.
- [3] Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in patients 90 years of age and older[J]. *Gastrointest Endosc*, 2000, 52(2): 187-191.
- [4] 沈洪章, 朱家沂, 杨传春, 等. 90 岁及以上胆总管结石患者内镜疗效分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2010, 29(10): 821-822.
- [5] 樊超, 于良, 孙昊. 内镜下乳头括约肌切开术的远期疗效观察及其并发症的相关危险因素分析[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2009, 30(1): 103-106.
- [6] Jow AZ, Wan D. Complication of cardiac air embolism during ERCP and EUS-assisted cyst-gastrostomy for pancreatic pseudocyst[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 75(1): 220-221.
- [7] Benson ME, Byrne S, Brust DJ, et al. EUS and ERCP complication rates are not increased in elderly patients[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(11): 3278-3283.
- [8] Masci E, Toti G, Mariani A, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(2): 417-423.
- [9] Rabenstein T, Schneider HT, Hahn EG, et al. 25 years of endoscopic sphincterotomy in Erlangen; assessment of the experience in 3498 patients[J]. *Endoscopy*, 1998, 30(9): A194-A201.
- [10] Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 101(1): 139-147.
- [11] Folkers MT, Disario JA, Adler DG. Long-term complications of endoscopic biliary sphincterotomy for choledocholithiasis: a North-American perspective[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(11): 2868-2869.
- [12] Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(13): 909-918.
- [13] Ito K, Fujita N, Kanno A, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high risk patients who have undergone prophylactic pancreatic duct stenting: a multicenter retrospective study[J]. *Intern Med*, 2011, 50(24): 2927-2932.
- [14] 陈震. 内镜十二指肠乳头括约肌切开术并发症的临床研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2008.
- [15] 杨文颖, 李千迅, 闫红岩, 等. 内镜下乳头括约肌切开术治疗胆总管结石 207 例分析[J]. *吉林医学*, 2009, 30(13): 1225-1226.

(收稿日期: 2012-11-20 修回日期: 2013-03-10)

(上接第 1707 页)

- [3] Li J, Chen X, Liu Z, et al. Expression of Th17 cytokines in skin lesions of patients with psoriasis[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2007, 27(3): 330-332.
- [4] Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(5): 1064-1067.
- [5] 常树霞, 陈永锋. Th17 细胞与银屑病[J]. *皮肤病学杂志*, 2010, 17(1): 71-74.
- [6] 殷筱舒, 冯永山. Th17 细胞与银屑病关系的研究进展[J]. *黑龙江医药*, 2009, 22(4): 461-463.
- [7] Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells[J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(5): 1207-1211.
- [8] Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(5): 1373-1383.
- [9] Li MO, Wan YY, Flavell RA. T cell-produced transforming growth factor-beta1 controls T cell tolerance and regulates Th1- and Th17-cell differentiation[J]. *Immunity*, 2007, 26(5): 579-591.
- [10] Fitch E, Harper E, Skorcheva I, et al. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2007, 9(6): 461-467.
- [11] 陈旭娥, 刘志香, 吴艳, 等. 寻常型银屑病皮损中 Th17 细胞相关因子的表达[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2008, 24(3): 176-178.
- [12] Capon F, Di Meglio P, Szaub J, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis[J]. *Hum Genet*, 2007, 122(2): 201-206.
- [13] Tonel G, Conrad C, Laggner U, et al. Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis[J]. *J Immunol*, 2010, 185(10): 5688-5691.
- [14] Johnson-Huang LM, Lowes MA, Krueger JG. Putting together the psoriasis puzzle: an update on developing targeted therapies[J]. *Dis Model Mech*, 2012, 5(4): 423-433.
- [15] Capon F, Burden AD, Trembath RC, et al. Psoriasis and other complex trait dermatoses: from Loci to functional pathways[J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(3 Pt 2): 915-922.

(收稿日期: 2012-11-06 修回日期: 2013-02-21)