

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.13.015

AD 患者 Th17 细胞及其细胞因子水平的变化及其临床意义

黄朝卫, 石 年[△]

(鄂东医疗集体黄石市中心医院普爱院区皮肤科, 湖北黄石 435000)

摘 要:**目的** 观察特应性皮炎(AD)患者 Th17 细胞及其细胞因子水平,分析 Th17 细胞及其细胞因子水平与患者疾病程度的相关性。**方法** 回顾性分析 2015 年 3 月至 2016 年 8 月在该院接受治疗的符合纳入及排除标准的 65 例 AD 患者(AD 组)的临床资料,根据 SCORAD 评分将其分为轻度(20 例)、中度(28 例)和重度(17 例);同时选取同期在该院体检的健康成年人 60 例作为对照组。观察 AD 组和对照组、不同疾病程度 AD 患者 Th17 细胞及其细胞因子水平的差异,分析 AD 患者 SCORAD 评分和 Th17 细胞及其细胞因子水平的关系。**结果** AD 组患者白细胞介素(IL)-4、IL-10、IL-17、IL-23 水平高于对照组($P<0.01$),AD 组患者 γ -干扰素(INF- γ)、IL-21 和转化生长因子- β (TGF- β)水平与对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$);不同疾病程度 AD 患者的 IL-4、IL-10、IL-17、IL-23 水平均依次为重度组>中度组>轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$),重度组、中度组、轻度组 3 组患者的 INF- γ 、IL-21 和 TGF- β 水平差异无统计学意义($P>0.05$);AD 患者的 SCORAD 评分与 IL-4、IL-10、IL-17、IL-23 水平呈正相关,与 INF- γ 、IL-21 和 TGF- β 水平无明显相关关系。**结论** AD 患者的 IL-4、IL-10、IL-17、IL-23 水平较高,而 INF- γ 、IL-21 和 TGF- β 水平与健康者无差别,且患者的细胞因子水平与患者的瘙痒程度密切相关。

关键词: Th17 细胞; 特应性皮炎; 细胞因子

中图法分类号: R758.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)13-1917-03

Changes of Th17 cell and cytokine levels in AD patients and its clinical significance

HUANG Chaowei, SHI Nian[△]

(Department of Dermatology, Central Hospital of Huangshi City, Huangshi, Hubei 435000, China)

Abstract:**Objective** To investigate the levels of Th17 cells and cytokines in patients with atopic dermatitis (AD), and to analyze the correlation between the level of Th17 cells and their cytokines and the degree of itching. **Methods** The clinical data of AD patients treated in our hospital from March 2015 to August 2016 were retrospectively analyzed. At the same time, the healthy adults in our hospital were selected as the control group. To observe the difference of AD cell and cytokine levels in Th17 and control group, AD patients with different degrees of pruritus, and to analyze the correlation between pruritus score and Th17 cell and cytokine levels in patients with AD. **Results** The patients in the AD group of IL-4, IL-10, IL-17, IL-23 levels higher than the control group ($P<0.01$), there was no significant difference in INF- γ , IL-21 and TGF- β level ($P>0.05$). There are significant differences between the levels of cytokines in different disease severity in patients with AD, three patients with IL-4, IL-10, IL-17 and IL-23 levels from high to low are severe, moderate and mild group, no difference between the three groups of patients with INF- γ , IL-21 and TGF- β levels. The SCORAD score of D patients was positively correlated with the levels of IL-4, IL-10, IL-17 and IL-23, and there was no significant correlation between the levels of INF- γ , IL-21 and TGF- β . **Conclusion** The levels of IL-4, IL-10, IL-17 and IL-23 were higher in patients with atopic dermatitis, but the levels of INF- γ , IL-21 and TGF- β were not different from those of normal controls, and the level of cytokines in patients was closely related to the degree of itching.

Key words: Th17 cell; atopic dermatitis; cytokine

特应性皮炎(AD)是临床上较为常见的皮肤病,相关研究显示 AD 的发病率可达 0.006% 以上,且近年来呈现出了明显的上升趋势^[1]。临床上 AD 的发生、发展不仅给患者造成了较大的经济负担,同时给患者的生活带来了巨大的影响^[2]。

对于 AD 患者的病情评估具有重要的价值,AD 的病情评估可以为临床上早期糖皮质激素或者局部外用药物的治疗提供合适的时机。血清学指标在诊断或者评估皮肤性疾病的过程中发挥了重要的参考价值,且其诊断较为方便、经济,临床上可反复测量。

白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)是反映 Th17 淋巴细胞功能的重要指标,在 AD 患者血清中异常表达^[3-5],但迄今为止缺乏对于相关血清学指标与疾病病情关系的研究。本研究回顾性分析 2015 年 3 月至 2016 年 8 月在本院接受治疗的 AD 患者的临床资料,探讨了血清中 IL-4、IL-10 等与患者病情严重程度间的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 3 月至 2016 年 8 月在本院接受治疗的 AD 患者的临床资料。纳入标准:(1)年龄≥18 周岁;(2)符合 AD 的诊断标准;(3)无其他系统严重疾病。排除标准:(1)临床资料不全者;(2)免疫功能异常者。根据纳入及排除标准共纳入病例数 65 例,其中男 36 例、女 29 例,年龄 35~68 岁、平均(50.46±3.45)岁,根据 SCORAD 评分将其分为轻度(20 例)、中度(28 例)和重度(17 例)。选取同期在本院体检的健康成年人 60 例作为对照组,其中男 35 例、女 25 例,年龄 33~65 岁、平均(50.21±4.02)岁。两组研究对象的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 清晨采集空腹静脉血,按照 10 000 r/min 进行离心分离血清,-20℃保存待测,采集标本后 1 周内检测 IL-4、IL-10、IL-17、白细胞介素-23(IL-23)、转化生长因子-β(TGF-β)、γ-干扰素(INF-γ),采用瑞士罗氏全自动生化分析仪 E170 模块进行检测,检测

试剂盒购自上海泰康生物科技有限公司。具体检测方法参照试剂盒说明书,试剂盒内配有质控血清或质控标准品,所有操作严格按照操作说明书完成。

1.3 评价指标 观察 AD 组和对照组、不同疾病程度 AD 患者 Th17 细胞及其细胞因子水平的差异,分析 AD 患者 SCORAD 评分和 Th17 细胞及其细胞因子水平的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;采用 Pearson 相关分析法分析 AD 患者 SCORAD 评分和 Th17 细胞及其细胞因子水平的相关性;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AD 组和对照组 Th17 细胞及其细胞因子水平的比较 AD 组患者的 IL-4、IL-10、IL-17、IL-23 水平高于对照组($P<0.01$),AD 组患者的 INF-γ、IL-21 和 TGF-β 水平与对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 不同疾病程度 AD 患者 Th17 细胞及其细胞因子水平的比较 不同疾病程度 AD 患者的 IL-4、IL-10、IL-17、IL-23 水平均依次为重度组>中度组>轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$),重度组、中度组、轻度组 3 组患者的 INF-γ、IL-21 和 TGF-β 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 AD 组和对照组 Th17 细胞及其细胞因子水平的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	INF-γ (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	IL-17 (pg/mL)	IL-21 (pg/mL)	IL-23 (pg/mL)	TGF-β (ng/mL)
AD 组	11.78±1.35	13.85±2.12	36.24±4.65	215.38±14.52	151.12±8.97	198.76±9.98	6.92±0.35
对照组	12.05±1.27	11.48±1.78	30.05±3.98	162.42±17.63	149.32±11.02	158.24±10.12	7.01±0.42
t	-1.149	6.739	7.964	18.389	1.005	22.526	-1.305
P	0.126	<0.01	<0.01	<0.01	0.158	<0.01	0.097

表 2 不同疾病程度 AD 患者 Th17 细胞及其细胞因子水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	INF-γ (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	IL-17 (pg/mL)	IL-21 (pg/mL)	IL-23 (pg/mL)	TGF-β (ng/mL)
轻度组	20	12.05±1.03	13.20±2.01	35.18±3.16	212.35±8.97	150.35±6.38	195.68±10.03	7.05±0.40
中度组	28	12.10±1.34	14.25±2.11* [#]	36.81±2.98* [#]	224.38±9.15* [#]	148.21±9.02	209.75±10.88* [#]	7.02±0.38
重度组	17	12.08±1.76	15.43±2.30*	39.75±3.04*	232.02±9.23*	151.33±10.05	219.35±11.36*	6.98±0.22

注:与轻度组相比,* $P<0.05$;与重度组相比,[#] $P<0.05$

表 3 AD 患者 SCORAD 评分和 Th17 细胞及其细胞因子水平的相关性

项目	r	P
INF-γ	0.123	0.098
IL-4	0.415	0.016
IL-10	0.502	0.031
IL-17	0.498	0.022
IL-21	-0.105	0.102
IL-23	0.482	0.035
TGF-β	0.103	0.113

2.3 AD 患者 SCORAD 评分和 Th17 细胞及其细胞因子水平的相关性 表 3 显示,AD 患者的 SCORAD 评分与 IL-4、IL-10、IL-17、IL-23 水平呈正相关,与 INF-γ、IL-21 和 TGF-β 水平无明显相关关系。

3 讨 论

自身免疫性因素的紊乱、CD4⁺T 淋巴细胞功能亢进及病毒感染等,均可以促进 AD 的发生、发展,特别是在具有皮肤过敏性疾病的患者中,AD 的发病率更高,可较普通对照人群上升 3~4 倍^[6]。临床上 AD 的长期发展可以导致疾病久治不愈,并可导致继发性

的皮肤交界性或者恶性病变的发生。现阶段临床上主要根据患者的皮肤损伤程度或者自主症状评估患者的病情严重程度,但一项汇集了 283 例样本量的临床回顾性分析研究显示,单纯皮肤损伤面积或者根据患者皮肤表面有无水泡、丘疹等评估 AD 的总体有效率不高,灵敏度不足 35%,临床应用价值较低^[7-8]。

在 AD 的发生、发展过程中,自身免疫功能的平衡对于抑制病情的进展、降低 AD 等自身免疫性皮肤病的发生均具有重要的价值^[9]。Th17 细胞可以通过诱导单核细胞、巨噬细胞等的富集,进而促进皮肤真皮层及皮下组织的损伤,加剧自身免疫性复合物在皮下的沉积,进而促进 AD 的发生和病情的演变^[10-11]。IL-4、IL-10、IL-17、IL-23 是 Th17 淋巴细胞分泌的重要细胞因子,相关细胞炎症因子的上升在诱导炎症细胞浸润和下游肿瘤坏死因子等的富集方面均可发挥重要的介导作用^[12-13]。迄今为止,已有的研究探讨了血清中 IL-4、IL-10 等细胞炎症因子在 AD 患者血清中的高表达,但相关研究的样本量较少,临床资料的收集偏移较为严重,可信度不高。

本研究发现,AD 患者血清中的 IL-4、IL-10、IL-17、IL-23 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),提示相关细胞炎症因子在 AD 患者血清中呈现出了明显的高表达趋势。IL-4、IL-10 等 Th17 细胞炎症因子的上调,可以通过加剧巨噬细胞对于皮下组织的自身免疫性损伤,促进皮脂腺和纤维细胞膜的溶解,进而促进 AD 的发生、发展。

HIJNEN 等^[14]通过回顾性分析了 85 例 AD 患者的临床资料,发现在 AD 患者的血清中 IL-10 的表达可上升 25% 以上,这与本研究的结论较为一致。但本研究并未发现 INF- γ 、IL-21 和 TGF- β 等在 AD 患者血清中的异常表达,考虑 INF- γ 、IL-21 和 TGF- β 等虽然可以诱导下游炎症细胞的浸润,但可能对于自身免疫性紊乱的影响不足,但也可能与相关细胞炎症因子对于皮下组织的损伤程度较轻有关。在不同病情的 AD 患者中,INF- γ 、IL-21 和 TGF- β 水平差异也无统计学意义($P>0.05$),但可以发现 IL-4、IL-10、IL-17 等的明显上升,特别是在重度 AD 患者血清中,IL-4、IL-10、IL-17 的表达较高,提示 AD 患者的病情越重,IL-4、IL-10、IL-17 的表达上升越为明显,临床上可以通过随访检测血清中的 IL-4、IL-10 等指标,进而评估患者的病情严重程度。SCORAD 评分是评估 AD 患者病情的指标,本研究发现 SCORAD 评分与血清 Th17 细胞炎症因子的相关关系较为明显,进一步提示了 Th17 细胞因子与 AD 患者病情的关系。

综上所述,IL-4、IL-10、IL-17 在 AD 患者血清中异常高表达,且与 AD 患者的病情具有密切的关系。但本研究对于 IL-4、IL-10、IL-17 在诊断 AD 过程中

的相关灵敏度或者特异度的分析不足,存在一定的局限性。

参考文献

[1] 蒋有让,刁庆春,熊霞,等. 特应性皮炎与 Th17 的研究进展[J]. 国际皮肤性病杂志,2014,40(2):100-102.

[2] 马蕾,薛海波,周荣佼,等. 特应性皮炎患者外周血调节性 T 细胞与 Th17 细胞平衡状态分析[J]. 中华皮肤科杂志,2012,45(7):481-484.

[3] 曾碧冰,陈明春,王鲁梅,等. 特应性皮炎患者外周血白介素-17 和白介素-23 水平的检测[J]. 中国热带医学,2014,14(6):751-752.

[4] 马蕾,高梅兰,薛海波,等. 特应性皮炎患儿外周血巨噬细胞游走抑制因子及 IL-17 和 IL-23 的表达及其相关性研究[J]. 中国全科医学,2014,17(8):891-894.

[5] 高宇,陈仕胜,马新华,等. 特应性皮炎患儿外周血 Th17 细胞与 CD4⁺CD25⁺ T 细胞失衡的研究[J]. 中华皮肤科杂志,2012,45(6):415-417.

[6] YUKI T, TOBIISHI M, KUSAKA-KIKUSHIMA A, et al. Impaired tight junctions in atopic dermatitis skin and in a Skin-Equivalent model treated with interleukin-17 [J]. PLoS One,2016,11(9):e0161759.

[7] ROQUE J B, O'LEARY C A, DUFFY D L, et al. Atopic dermatitis in West Highland white terriers is associated with a 1.3-Mb region on CFA 17 [J]. Immunogenetics, 2012,64(3):209-217.

[8] CHOI I H, KIM S, KIM Y, et al. The effect of TJ-15 plus TJ-17 on atopic dermatitis: a pilot study based on the principle of pattern identification [J]. J Altern Complement Med,2012,18(6):576-582.

[9] SHIMIZU M, YAMAGUCHI M, FUJITA S, et al. Interleukin-17/T-helper 17 cells in an atopic dermatitis mouse model aggravate orthodontic root resorption in dental pulp [J]. Eur J Oral Sci,2013,121(2):101-110.

[10] 王鲁梅,曾碧冰,李俊杰,等. 辅助 T 细胞 17 及其相关调控因子在特应性皮炎患者中的表达情况及其临床意义 [J]. 广西医学,2016,38(3):342-344.

[11] 唐苏为,谢韶琼,宋勋,等. 迟发型特应性皮炎的研究进展 [J]. 中华皮肤科杂志,2016,49(6):444-447.

[12] 苏湘川,任小丽,石青青. Th17 细胞及相关细胞因子与不同严重程度特应性皮炎的相关性研究[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2015,14(5):293-294.

[13] 任小丽,苏湘川,石青青,等. Th17 细胞及白细胞介素 17A、17F 对特应性皮炎患者病情的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2016,15(3):163-165.

[14] HIJNEN D, KNOL E F, GENT Y Y, et al. CD8(+) T cells in the lesional skin of atopic dermatitis and psoriasis patients are an important source of IFN- γ , IL-13, IL-17, and IL-22 [J]. J Invest Dermatol,2013,133(4):973-979.

(收稿日期:2018-02-12 修回日期:2018-05-08)