

· 论 著 ·

# IL-23/IL-17 轴对寻常型银屑病病情的影响

陈文辉, 刘元林, 李晓鹏

**〔摘要〕** **目的** 通过观察甲砒霉素联合异维 A 酸胶丸治疗寻常型银屑病的疗效,检测患者血清辅助 T 细胞 17(Th17)相关因子白介素 17(IL-17)、白介素 22(IL-22)和白介素 23(IL-23)水平的变化,分析其与疾病严重程度及转归的关系,探讨银屑病可能的发病机制。**方法** 治疗组为寻常型银屑病 40 例,对照组为健康体检者 40 例;治疗组给予甲砒霉素、异维 A 酸胶丸口服及丁酸氢化可的松乳膏外用。以 4 周为 1 个疗程,2 个疗程后进行疗效判定。治疗组治疗前后分别检测血清 IL-17、IL-22 和 IL-23 的水平,与对照组进行比较,分析 IL-17、IL-22、IL-23 与严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)相关性。**结果** 治疗组治疗前后血清 IL-17、IL-22、IL-23 水平较对照组高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),治疗 8 周后 IL-17、IL-22、IL-23 水平较治疗前明显下降( $P < 0.01$ )。治疗组治疗前 IL-17、IL-22 与 IL-23 表达水平与 PASI 评分之间均呈正相关( $r$  分别为 0.77、0.76、0.60,  $P$  均  $< 0.05$ )。**结论** IL-23/IL-17 轴可能在寻常型银屑病的发病机制中起重要作用,IL-17、IL-22、IL-23 可以作为判断寻常型银屑病严重程度的重要指标,降低 IL-17、IL-22、IL-23 表达可能成为治疗寻常型银屑病的新的方向。

**〔关键词〕** 寻常型银屑病;辅助 T 细胞 17;白介素 17;白介素 22;白介素 23

**〔中图分类号〕** R758.63 **〔文献标志码〕** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.03.019

## Effects of the axial of IL-23/IL-17 in psoriasis disease course

CHEN Wen-hui, LIU Yuan-lin, LI Xiao-peng. Department of Dermatology, Navy General Hospital of PLA, Beijing 100048, China

**〔Abstract〕** **Objective** To evaluate the clinic outcomes of the therapy strategy of thiamphenicol combined with isotretinoin for psoriasis vulgaris, and to investigate the correlation of the disease severity and disease course with the express level of Th17 cells related cytokines (IL-17, IL-22 and IL-23) in the peripheral blood of patients with psoriasis vulgaris. **Methods** 40 psoriasis vulgaris patients were recruited and treated with thiamphenicol, isotretinoin capsules and Hydrocortisone Butyrate Cream. The total treatment course was 8 weeks. The peripheral blood examples were obtained from these patients before and after treatment. The expression level of IL-17, IL-22 and IL-23 were determined and compared with other 40 health controls. Expression levels of IL-17, IL-22 and IL-23 were then correlated with PASI scores and psoriasis disease course. **Results** Before and after treatment, the expression levels of IL-17, IL-22 and IL-23 in patients were higher than those of controls ( $P < 0.01$ ). After 8 weeks of treatment, the expression levels of cytokines in patients presented a down-regulation profile ( $P < 0.01$ ). And a positive correlation between the levels of IL-17, IL-22 and IL-23 in patients and the PASI scores was found before treatment ( $r = 0.77, 0.76, 0.60$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The axil of IL-17/IL-23 might play an important role in the pathogenesis of psoriasis vulgaris, and expression level of IL-17, IL-22 and IL-23 might be regarded as an indicator for evaluation of disease severity and prognosis. Blocking expression of cytokines IL-17, IL-22 and IL-23 might become a novel target for the treatment of psoriasis.

**〔Key words〕** psoriasis vulgaris; Th17 cell; IL-17; IL-22; IL-23

寻常型银屑病是一种以 T 淋巴细胞异常活化和浸润为主要特征的慢性炎症性皮肤病,临床上具有发病率高、反复发作和难以治愈等特点<sup>[1]</sup>。传统观点认为辅助 T 细胞 1(helper T cell 1, Th1)及其产生的细胞因子在银屑病的发生发展过程中起重要作用,而辅助 T 细胞 17(helper T cell 17, Th17)的发现对传统的观点提出了新的挑战,白介素 23(interleukin23, IL-23)/白介素 17(interleukin17, IL-17)炎性反应轴在多种自身免疫性疾病和炎症反应疾病中起关键作用,越来越多的证据证明 IL-23/IL-17 炎性反应轴参与银屑病的发病。本研究通过动态观察寻常

型银屑病患者治疗前后血清 IL-17、IL-22 和 IL-23 水平的变化,探讨 IL-23/IL-17 轴在寻常型银屑病发病中的作用及临床意义。

### 1 对象与方法

**1.1 对象** 于 2011 年 12 月-2012 年 12 月选择符合《中国临床皮肤病学》<sup>[2]</sup>中寻常型银屑病诊断标准的本院门诊患者 40 例,男 24 例,女 16 例,年龄 18~59(35.28±9.71)岁,进行期 31 例、静止期 9 例,病程 1~30(7.15±4.74)年,严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)为 14.18~42.76(33.11±4.13)。对照组 40 例均来自本院健康

体检中心,男 22 例,女 18 例,年龄 19 ~ 57 (36. 21 ± 10. 64) 岁,其性别、年龄构成均与治疗组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 纳入标准** ①符合诊断标准,年龄在 16 ~ 60 岁,男女不限,近 4 周内未应用皮质类固醇激素或免疫抑制剂等治疗者;②2 个月内未曾接受过系统性抗银屑病治疗者;③排除妊娠、哺乳期妇女及计划 3 年内生育的育龄期妇女;④治疗前肝、肾功能及血脂无异常者;⑤不伴有其他严重疾病者。

**1.3 治疗方法** 治疗组给予异维 A 酸胶丸 20 mg, 2 次/d 口服;甲砒霉素 0. 25 g, 2 次/d 口服,每疗程的前 2 周服用;同时给予氯雷他定分散片 10 mg, 1 次/d 口服和丁酸氢化可的松乳膏外用, 2 次/d。治疗过程中禁止酗酒,育龄妇女服用药物期间和停药后半年内严格采用避孕措施。对照组无任何处理。

**1.4 疗效判定** 根据卫生部颁布的临床疗效标准,以 PASI 评分的降低率为依据,基本痊愈:PASI 评分降低 95% 以上;显效:PASI 评分降低  $\geq 60\% \sim \leq 95\%$ ;有效:PASI 评分降低  $\geq 30\% \sim < 60\%$ ;无效:PASI 评分降低 30% 以下。总有效率 = (基本痊愈数 + 显效数 + 有效数) / 总例数  $\times 100\%$

**1.5 标本收集及血清检测** 分别抽取对照组与治疗组患者治疗前、治疗后 8 周晨空腹静脉血 3 ml, 2000 r/min (半径 8 cm) 离心 5 min 取血清, - 70℃ 保存备用。用 ELISA 法检测血清 IL-17、IL-22 及 IL-23 细胞因子水平。检测试剂盒均购自上海森雄科技有限公司。操作步骤严格按试剂盒说明进行。

**1.6 统计学处理** 使用 SPSS 17. 0 统计学软件进行统计学处理,计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示;若数据符合正态分布且方差齐性,则选择方差分析和  $t$  检验进行分析,若数据不符合上述条件,则选用非参检验进行分析;相关性分析采用 Spearman 相关性检验,均为双侧检验。 $P < 0. 05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 疗效比较** 治疗 8 周后,治疗组 40 例中治愈

17 例,显效 18 例,有效率为 87. 50%。治疗前 PASI 评分为 (22. 68 ± 5. 27),治疗后评分为 (5. 73 ± 1. 13),两者比较差异有统计学意义( $P < 0. 01$ )。

**2.2 治疗前后血清 IL-17、IL-22 及 IL-23 水平的变化** 治疗组治疗前后血清 IL-17、IL-22、IL-23 水平均明显高于对照组 ( $P < 0. 01$ ),治疗组治疗前 IL-17、IL-22、IL-23 水平均明显高于治疗后 ( $P < 0. 01$ ),见表 1。

**2.3 相关性分析** Spearman 相关分析显示,治疗组治疗前 IL-17、IL-22 与 IL-23 表达水平与 PASI 评分之间均呈正相关( $r$  分别为 0. 77、0. 76、0. 60,  $P$  均  $< 0. 05$ )。

**2.4 不良反应** 治疗组 3 例在服用甲砒霉素后有轻微腹胀和食欲下降,数天后症状消失;6 例在治疗后 2 ~ 3 周出现程度不等的口唇干裂,皮肤干燥脱屑,均予对症处理后缓解。

3 讨论

银屑病的发病机制复杂,一般认为 Th1/Th2 失衡是银屑病发病的免疫学基础。近年来,随着 IL-23/IL-17 通路的阐明,IL-23/IL-17 轴在寻常型银屑病中的发病机制越来越受到人们的重视。

Th17 细胞是近年来发现的不同于 Th1/Th2 的 CD4<sup>+</sup> T 细胞,它特征性产生 IL-17、IL-22 等细胞因子<sup>[3]</sup>。Th17 细胞的生成通路称为 IL-23/IL-17 轴或 IL-23/IL-17 炎性轴。一般认为,初始 T 细胞在转化因子  $\beta$  (transforming factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 和 IL-6 共同作用下分化成 CD4<sup>+</sup> IL-17<sup>+</sup> T 细胞,TGF- $\beta$  和 IL-6 的联合作用可能是 Th17 细胞分化的启动因子。Th17 细胞可以分泌 IL-21,并有自反馈作用,初始 T 细胞在 TGF- $\beta$  因子的诱导并在 IL-6 的协同作用下,通过激活信号转导和转录激活子 3 (signal transducer and activators of transcription 3, STAT3) 以诱导孤核受体 Ror $\gamma$ t 的表达,从而促进 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th17 细胞的分化<sup>[4]</sup>。

IL-23 是 Th17 细胞的促进因子,可促使活化的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞分泌 IL-17。Th17 细胞所产生的

表 1 两组治疗前后血清 IL-17、IL-22 及 IL-23 水平的变化 (μg/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IL-17	IL-22	IL-23
治疗组				
治疗前	40	101. 59 ± 16. 06 * $\Delta$	99. 34 ± 14. 93 * $\Delta$	73. 40 ± 12. 28 * $\Delta$
治疗后 8 周	40	47. 86 ± 12. 19 $\Delta$	54. 59 ± 8. 84 $\Delta$	53. 57 ± 13. 11 $\Delta$
对照组	40	19. 62 ± 5. 86	41. 01 ± 11. 03	41. 08 ± 13. 12

注:与同组治疗后比较, \*  $P < 0. 01$ ; 与对照组比较,  $\Delta P < 0. 01$

IL-17 和 IL-23 具有独立的分化和发育调节机制,在自身免疫性疾病和感染性疾病中发挥重要作用<sup>[5-6]</sup>。IL-23 是 Th 细胞的重要调节因子,它的表达使 IL-17 在银屑病皮损中的产生增加,通过 IL-23/IL-17 免疫应答途径,促进了银屑病的发生与发展。IL-23 也可以是银屑病发病的一个独立危险因素,可引起中性粒细胞聚集、刺激其他细胞因子的产生,进而促进角质形成细胞过度增生及异常分化。IL-23 可以促进激活的记忆 T 细胞产生 IL-17,对 Th17 细胞分化生长发挥极为重要的作用。研究表明,银屑病患者皮损区 IL-17、IL-23p19、IL-23P40 及 IL-6 mRNA 表达水平均高于非皮损区,非皮损区上述指标表达水平也明显高于健康对照者正常皮肤组织<sup>[7]</sup>。

IL-17 是 Th17 的标志性细胞因子,Th17 细胞特异性表达 IL-17A 和 IL-17F。IL-17A 具有多重生物学效应,主要作用是招募、活化中性粒细胞,直接抑制炎症组织中中性粒细胞的凋亡,与肿瘤坏死因子协调作用增加炎症反应。在这个过程中形成的炎症因子又相互作用,可能参与了中性粒细胞在银屑病皮损中的浸润(血管周围中性粒细胞的浸润和表皮中性粒细胞微脓疡的形成),形成持久的炎症反应,最终演变为皮肤的慢性炎症损害<sup>[8]</sup>。IL-17F 在体内外能产生强大的致炎效应,是角质形成细胞产生炎症分子的强烈刺激因子,可与角质形成细胞上的受体结合产生大量炎症因子,还可调节表皮角质形成细胞表面分子的构成;上调角质形成细胞上的黏附因子,诱导角质形成细胞产生多种抗菌肽及细胞因子<sup>[9]</sup>。

IL-22 是 Th17 细胞分泌的另一种重要的细胞因子,上皮细胞是 IL-22 最重要的靶细胞。有研究发现,IL-22 可导致小鼠表皮发生炎症和增厚<sup>[10]</sup>,在体外 IL-22 可以刺激人的角质形成细胞的超长增生;IL-22 能上调角质形成细胞表达前因子,参与并放大炎症反应;能下调外皮蛋白及中间丝等参与角质形成细胞分化的细胞因子,抑制角质形成细胞的正常分化;可以使角质形成细胞磷酸化,从而形成了银屑病角质形成细胞角化过度伴角化不全的典型病理表现。IL-22 无论在体内还是体外,均能诱导角质形成细胞增生过度,并产生抗菌肽类。IL-22 通过浸润的 IL-17 细胞分泌作用于角质形成细胞,而不是直接作用于免疫细胞。IL-22 沟通了免疫系统与角质形成细胞之间的联系<sup>[11]</sup>。

甲砒霉素可逆的与细菌核糖体的 50s 亚基结合,使细菌肽链增长受阻从而抑制了细菌肽链的形成。同时抑制抗体的产生,呈现抗菌和免疫的双重作用。甲砒霉素可降低免疫反应,减少细胞因子的

释放,抑制白细胞的趋向性,有效地控制和预防银屑病皮损微生态的炎症反应。异维 A 酸可以调节表皮细胞分化、抑制增殖、调控病变部位的炎症反应,与特异性抗体结合后具有免疫调节作用。其免疫应答可能是通过对抗原呈递细胞的调节而发挥作用的<sup>[12]</sup>。本研究显示,寻常型银屑病经过甲砒霉素及维胺脂等药物治疗,疗效显著。患者 IL-17、IL-22 和 IL-23 水平较对照组高,且治疗前亦较治疗后高,与疾病的 PASI 呈正相关;经过 8 周治疗,随着病情的缓解,IL-17、IL-22 及 IL-23 水平明显下降,与既往文献报道一致<sup>[13]</sup>。上述治疗可能影响了 IL-17/IL-23 轴,进而影响了寻常型银屑病的转归。但上述药物是如何影响 IL-17/IL-23 轴的,IL-17/IL-23 轴是如何调控的,都需要我们进一步深入研究,为银屑病的治疗找到更加有效的方法。

## 【参考文献】

- [1] 杨宗学,陈 丽,姜林芹.复方地萘酚软膏的临床研究[J].东南国防医药,2012,14(2):117-119.
- [2] 赵 辨.中国临床皮肤病学(下册)[M].南京江苏科学技术出版社,2010:1008-1025.
- [3] Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin17 producing CD4 effector T cell develop via a lineage distinct the T helper type1 and 2 lineages[J]. Nat Immunol, 2005, 6(11):1123-1132.
- [4] Kagami S. IL-23 and Th17 cells in infection and psoriasis[J]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 2011, 34(1):13-19.
- [5] 范 斌,徐 蓉,李 欣,等.寻常型银屑病患者 Th17 细胞与相关转录因子的表达[J].中国皮肤性病学杂志,2012,26(9):769-772.
- [6] 曹江晨,雷军平,李路军,等.辛伐他汀对变态反应性脑脊髓炎小鼠 IFN- $\gamma$  和 IL-10 表达的影响[J].东南国防医药,2011,13(1):24-26.
- [7] Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesion contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells[J]. J Invest Dermatol, 2008, 128(5):1207-1211.
- [8] 邓俊峰,罗志广,黄俊青,等.寻常性银屑病患者外周血和皮损中 Th17 细胞表达及相关性研究[J].中外医疗,2013(24):1-2, 5.
- [9] Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, et al. Th17 cells in human disease[J]. Immunol Rev, 2008, 233(1):87-113.
- [10] Pene J, Chevalier S, Preisser I, et al. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by high differentiated Th17 lymphocytes[J]. Immunol, 2008, 18(11):7423-7430.
- [11] Yeh JH, Sidhu SS, Chan AC. Regulation of a late phase of T cell polarity and effector function by ccr4[J]. Cell, 2008, 132(5):846-859.
- [12] 陈永峰,常树霞,郑道城.寻常型银屑病患者外周血和皮损中 Th17 细胞及相关因子的表达[J].中华皮肤科杂志,2011,44(1):11-14.
- [13] 陈晋广,任广丽.寻常型银屑病患者外周血 Th17 细胞的检测[J].中华中医药学刊,2010,28(3):557-558.

(收稿日期:2014-01-22;修回日期:2014-04-09)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)