

• 临床检验研究论著 •

IL-17 水平检测对妊娠期自身免疫性甲状腺病的预警价值

苑 林

(广东省中医院芳村分院检验科, 广东广州 510370)

摘要:目的 研究血浆 IL-17 水平检测对孕妇患自身免疫性甲状腺病的预警价值。方法 采用 ELISA 检测 132 例孕妇(分为正常妊娠组和 AITD 妊娠组), 33 例患 AITD 的育龄妇女(未怀孕)和 40 例健康体检育龄妇女血浆 IL-17 水平。结果 AITD 妊娠孕妇血浆 IL-17 水平明显高于正常妊娠的孕妇($P < 0.05$)。结论 孕妇血浆 IL-17 水平的检测有助于预警自身免疫性甲状腺疾病的发生。

关键词: 白细胞介素 17; 甲状腺炎, 自身免疫性; 孕妇

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.15.020

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)15-1961-02

The value of IL-17 detection in the prewarning of autoimmune thyroid disease for pregnant women

Yuan Lin

(Department of Clinical Laboratory, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine Fangcun Division, Guangzhou, 510370, China)

Abstract: Objective To study the value of IL-17 level measurement in the prewarning of autoimmune thyroid disease(AITD) for pregnant women. **Methods** 132 cases of pregnant women were recruited in the study, which were divided into normal pregnant group and AITD pregnant group. In addition to that, 33 women of child-bearing age and 40 healthy women were also recruited. ELISA was adopted to detect the level of plasma IL-17 for the people mentioned above. **Results** The plasma IL-17 levels in pregnancy women with AITD were significantly higher than normal pregnant women($P < 0.05$). **Conclusion** The measurement of maternal plasma levels of IL-17 helps early warning for autoimmune thyroid disease.

Key words: interleukin-4; thyroiditis, autoimmune; pregnant women

自身免疫性甲状腺病(AITD)是由多基因和环境因素共同诱发的病理性自身免疫反应,在女性中高发,育龄期女性在妊娠期及产后激素水平出现波动时,其自身免疫病的发病率有明显的增加趋势。以往对 AITD 的研究主要集中在 Th1 细胞应答和 Th2 细胞应答。近来发现的 Th17 细胞参与多种自身免疫性疾病,其分泌的 IL-17 等细胞因子,一方面调节机体免疫状态,另一方面促进自身免疫性抗体产生,在自身免疫病的发展、转归过程中发挥作用。本研究检测了健康妊娠妇女、患 AITD 的妇女和进行健康体检的育龄妇女外周血 IL-17 和甲状腺功能相关指标[游离 T₃(FT₃)、游离 T₄(FT₄)、促甲状腺素(TSH)、甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)],并分析上述指标相关性,探讨血浆 IL-17 水平在妊娠合并 AITD 患者中的变化及其临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2013 年 1 月广东省中医院珠海医院和珠海市妇幼保健院产科门诊及住院妊娠妇女 132 例,年龄 18~32 岁,平均 28.8 岁,甲状腺功能指标在妊娠期发生异常者 25 例(作为 AITD 妊娠组),其中 FT₃、FT₄、TSH 异常升高或降低确诊为甲状腺疾病者 16 例,仅产生 TG-Ab、TPO-Ab 等甲状腺自身抗体未能确诊为甲状腺疾病者 9 例(随访至分娩前);其余的 108 例妊娠妇女作为正常妊娠组。随机选取广东省中医院珠海医院 40 例健康体检育龄妇女,年龄 18~35 岁,平均 27.2 岁,既往无甲状腺病史,近期无

明显感染征象,作为对照 a 组;随机选取广东省中医院珠海医院就诊的育龄期妇女(未怀孕)AITD 患者 33 例,作为对照 b 组。三组受试者均排除其他有可能影响 IL-17 水平的疾病,且组间年龄等一般资料,差异无统计意义($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 罗氏 cobas e601 型全自动电化学发光免疫系统,使用原装配套校准物、质控物和试剂。人 IL-17 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒,购自北京晶美生物工程有限公司。

1.3 方法 对上述人群抽取空腹静脉血 2 管,第 1 管无抗凝剂(3 mL),用于甲状腺相关指标检测;第 2 管为含 0.2 mL,0.109 mol/L 枸橼酸钠的抗凝管(1.8 mL),分离血浆,分装后置 -70 °C 保存,用于 IL-17 检测。IL-17 检测采用双抗体夹心 ABC-ELISA,严格按照说明书操作,用 PBS 作为阴性对照。分别用不同浓度 IL-17 作为阳性对照并绘制标准曲线,每份标本均没有复孔,结果取其均值。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS13.0 软件处理,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料组间比较用 t 检验,多样本均数比较方差齐时用单因素方差分析,方差不齐时用非多数检验,相关性检验用 Pearson 直线相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间 IL-17 水平比较 AITD 妊娠组患者血浆 IL-17 水平较正常妊娠组明显升高($P < 0.05$),较对照 b 组有轻微升

高,但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);对照 b 组血浆 IL-17 水平较对照 a 组也明显升高($P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组受试者血浆中 IL-17 水平

| 组别 | n | IL-17(pg/mL) |
|----------|-----|---------------------------|
| 正常妊娠组 | 108 | 105.54±35.81* |
| AITD 妊娠组 | 25 | 209.60±51.47 |
| 对照 a 组 | 40 | 66.45±19.28* |
| 对照 b 组 | 33 | 195.22±45.62 [△] |

*: $P<0.05$,与 AITD 妊娠组比较;[△]: $P<0.05$,与对照 a 组比较。

2.2 甲状腺疾病功能指标与 IL-17 水平的相关性 为进一步明确 IL-17 与甲状腺疾病活动的关系,对 AITD 妊娠组和对照 b 组 IL-17 水平与甲状腺疾病相关指标进行 Pearson 直线相关分析,结果发现 IL-17 与 TPO-Ab($r=0.24$, $P<0.05$)、TG-Ab($r=0.24$, $P<0.05$) 水平呈正相关关系,而 IL-17 与 FT4、FT3、TSH 水平无明显相关性。

3 讨论

Robertson^[1]首次报道了妊娠妇女发生甲状腺疾病,219 例妇女的 483 次妊娠中有 36% 发生了甲状腺疾病。鉴于自身免疫性甲状腺疾病的发病率较高,产生的自身抗体又多为 IgG 类抗体,可以穿过胎盘屏障,一方面增加了妊娠时母体发生甲状腺疾病的危险,另一方面存在影响的胎儿神经、智力、发育的潜在危险,早期发现和干预就显得尤为重要。

本研究显示,AITD 妊娠组患者血浆 IL-17 水平明显高于正常妊娠组,特别是妊娠过程中血浆 IL-17 水平与甲状腺功能指标异常者的血清 TG-Ab、TPO-Ab 水平呈正相关,提示 IL-17 与 AITD 有密切关系,可能参与了 AITD 的炎症过程。IL-17 是最新发现的一种重要的炎症前细胞因子,主要由活化的 Th17 细胞产生,刺激上皮细胞、内皮细胞、巨噬细胞及纤维母细胞等分泌 IL-8、IL-6、PGE2 等炎症因子,参与机体炎症反应和自身免疫反应^[2]。多种自身免疫性疾病患者 IL-17 浓度升高,如类风湿关节炎关节滑液中 IL-17 浓度平均为 500~700 ng/L^[3],系统性红斑狼疮患者血浆 IL-17 浓度为(75.6±45.7) ng/L^[4]。炎症性肠病活动期血浆 IL-17 水平介于 0~100 ng/L^[5]。Hsu 等^[6]在对狼疮鼠模型 BXD2 的研究中证实 IL-17 可提供产生致病性自身抗体的最佳微环境,促进自身免疫反应的发生。鉴于 IL-17 可以在细胞因子水平调节或抑制 Th1/Th2 细胞因子的表达,为预防和治疗人类 AITD 提供新的思路和理论依据。

本研究未能进行甲状腺组织局部 IL-17 的检测,由于 IL-17 受体在迄今为止所有研究的组织类型,包括甲状腺滤泡上皮细胞中都有表达^[7],因此,推测甲状腺组织可能通过高浓度的 IL-17 促进甲状腺局部产生趋化因子,引起甲状腺腺体损伤。腺体破坏后,一方面代偿地形成新的滤泡,另一方面破坏的腺体又起到免疫刺激的作用,促进炎症细胞的增殖。研究显示,一些器官特异性自身免疫性疾病,如实验性自身免疫脑脊髓炎(EAE),胶原诱导的关节炎(CIA)等,在这些疾病诱导前和发病期给予中和性抗 IL-17 单克隆抗体^[8-10],可以有效地阻

止或减轻上述疾病的发生和严重程度,提示 IL-17 是治疗器官特异性自身免疫性疾病的有效靶点。

综上所述,本研究显示妊娠可能是诱发 AITD 的一个重要因素。在妊娠期间,为了使具有不同抗原性的胚胎能够在母体内植入并成活,母体免疫系统发生了复杂的免疫调控,检测血浆 IL-17 水平和 TG-Ab、TPO-Ab 等甲状腺功能指标可以简单的评估母体的甲状腺功能。IL-17 与炎症反应密切相关,可通过抑制或调节 IL-17 水平进行治疗性的研究,有利于早期识别可能发展为 AITD 的妊娠妇女,为疾病的早期干预提供依据。由于本研究的实验对象选取的范围有限,若要将 IL-17 真正应用于临床还有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Robertson HE. Lassitude, coldness, and hair changes following pregnancy, and their response to treatment with thyroid extract [J]. Br Med J, 1948, 2(4573): 93.
- [2] Awane M, Andres PG, Li DJ, et al. NF-kappa B-inducing kinase is a common mediator of IL-17-, TNF-alpha-, and IL-1 beta-induced chemokine promoter activation in intestinal epithelial cells [J]. J Immunol, 1999, 162(9): 5337-5344.
- [3] Bush KA, Walker JS, Lee CS, et al. Cytokine expression and synovial pathology in the initiation and spontaneous resolution phases of adjuvant arthritis: interleukin-17 expression is upregulated in early disease [J]. Clin Exp Immunol, 2001, 123(3): 487-495.
- [4] Wong CK, Ho CY, Li EK, et al. Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2000, 9(8): 589-593.
- [5] Fujino S, Andoh A, Bamba S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease [J]. Gut, 2003, 52(1): 65-72.
- [6] Hsu HC, Yang P, Wang J, et al. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice [J]. Nat Immunol, 2008, 9(2): 166-175.
- [7] Moseley T, Haudenschild DR, Rose AH, et al. Interleukin-17 family and IL-17 receptors [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2003, 14(2): 155-174.
- [8] Luger D, Silver P, Tang JD, et al. Either a Th17 or a Th1 effector response can drive autoimmunity conditions of disease induction effector category [J]. J Exp Med, 2008, 205(4): 799-810.
- [9] Hofstetter HH, Ibrahim SM, Koczan D, et al. Therapeutic efficacy of IL-17 neutralization in murine experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Cell Immunol, 2005, 237(2): 123-130.
- [10] Shalom-Barak T, Quach J, Lotz M. Interleukin-17-induced gene expression in articular chondrocytes is associated with activation of mitogen-activated protein kinases and NF-kappaB [J]. J Biol Chem, 1998, 273(42): 27467-27473.

(收稿日期: 2012-12-28)