

• 临床检验研究论著 •

类风湿性关节炎患者血清 IL-17 和 IL-22 的表达及临床意义*

刘志华, 黄石, 齐青松, 张志安, 张晓静

(广东医学院附属厚街医院感染科, 广东东莞 523945)

摘要:目的 研究类风湿性关节炎(RA)患者血清 IL-17 和 IL-22 含量并分析其临床意义。方法 采用 ELISA 方法检测 83 例 RA 患者血清 IL-17 和 IL-22 含量, 免疫比浊法检测血清类风湿因子 RF 值, 并分析其相关性。结果 RA 患者血清 IL-17 含量 $[(33.10 \pm 0.86) \text{ pg/mL}]$ 和 IL-22 含量 $[(59.89 \pm 1.84) \text{ pg/mL}]$ 均高于健康对照组 ($P < 0.05$); 活动期 RA 患者血清 IL-17 含量 $[(35.47 \pm 1.07) \text{ pg/mL}]$ 显著高于非活动期 RA 患者 $[(30.29 \pm 1.25) \text{ pg/mL}]$ ($P < 0.05$), 且均高于健康对照组 ($P < 0.05$); 活动期 RA 患者和非活动期 RA 患者血清 IL-22 含量差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但活动期 RA 患者 IL-22 含量 $[(61.60 \pm 2.36) \text{ pg/mL}]$ 和非活动期患者 IL-22 含量 $[(58.44 \pm 2.74) \text{ pg/mL}]$ 均高于健康对照组 ($P < 0.05$)。RF 值阳性患者 IL-17 含量 $[(35.02 \pm 1.04) \text{ pg/mL}]$ 显著高于 RF 值阴性患者 IL-17 含量 $[(29.87 \pm 1.32) \text{ pg/mL}]$ ($t = 3.039, P = 0.003$); 患者 IL-22 含量与 RF 值大小无关。相关性分析显示, 患者血清 IL-17 含量与 RF 值大小呈正相关, 患者血清 IL-22 含量与 RF 值大小无相关性。活动期患者血清 IL-17 含量与 IL-22 含量呈正相关。结论 IL-17 较 IL-22 在 RA 的发生、发展中起更重要的作用。

关键词: 关节炎, 类风湿; 白细胞介素 17; 白细胞介素 22; 类风湿因子

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.01.006

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)01-0014-03

Expression and clinical significance of serum IL-17 and IL-22 in patients with rheumatoid arthritis*

Liu Zhihua, Huang Shi, Qi Qingsong, Zhang Zhian, Zhang Xiaojing

(Department of Infectious Diseases, Houjie Hospital of Guangdong Medical

College, Dongguan, Guangdong 523945, China)

Abstract: **Objective** To study the serum IL-17 and IL-22 contents and analyze its clinical significance in rheumatoid arthritis (RA) patients. **Methods** ELISA was used to detect serum IL-17 and IL-22 contents in 83 RA patients. Immunoturbidimetric assay was used to detect serum rheumatoid factor RF value. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation of them. **Results** The serum levels of IL-17 $[(33.10 \pm 0.86) \text{ pg/mL}]$ and IL-22 $[(59.89 \pm 1.84) \text{ pg/mL}]$ in RA patients were significantly higher than those in healthy volunteers ($P < 0.05$). Serum IL-17 content $[(35.47 \pm 1.07) \text{ pg/mL}]$ of active RA patients was significantly higher than that of inactive RA patients $[(30.29 \pm 1.25) \text{ pg/mL}]$ ($P < 0.05$) and healthy volunteers ($P < 0.05$). There was no significant difference of serum IL-22 levels between active RA and inactive RA patients ($P > 0.05$), but the content of IL-22 $[(61.60 \pm 2.36) \text{ pg/mL}]$ in active RA patients and the content of IL-22 $[(58.44 \pm 2.74) \text{ pg/mL}]$ in inactive RA patients were both higher than that of healthy volunteers ($P < 0.05$). IL-17 level $[(35.02 \pm 1.04) \text{ pg/mL}]$ in RF positive patients was significantly higher than that in RF negative patients $[(29.87 \pm 1.32) \text{ pg/mL}]$ ($t = 3.039, P = 0.003$). There was no significant difference of serum IL-22 levels between RF positive and negative RA patients ($P > 0.05$). The correlation analysis showed that serum IL-17 contents had a positive correlation with RF value, and serum IL-17 content had a positive correlation with serum IL-22 content in active RA patients. There was not found a positive or negative correlation between serum IL-22 and RF value. **Conclusion** IL-17 may play a more important role in RA development than IL-22.

Key words: arthritis, rheumatoid; interleukin-17; interleukin-22; rheumatoid factor

类风湿性关节炎(RA)是一种慢性自身免疫性疾病,其发病机制目前尚未完全明确。研究认为多种炎症介质和细胞因子的异常表达在 RA 的发病过程中可能发挥重要作用^[1-3]。IL-17 和 IL-22 均是 Th17 细胞分泌的重要细胞因子。有研究认为 RA 患者血清、关节液和滑膜组织存在大量的 IL-17 和 IL-22,两者可能均参与 RA 的发生、发展^[2-4]。最近 Hamburg 等^[5]报道 IL-17/Th17 介导的滑膜炎与 IL-22 无关,但目前关于 IL-17 和 IL-22 在 RA 发病中的作用及二者与 RA 病程进展的关系没有研究报道。因此,笔者通过 ELISA 检测了 83 例 RA 患者和 30 例健康自愿者外周血中 IL-17 和 IL-22 的血清含量,并分析其与 RA 疾病的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 6 月至 2012 年 5 月于广东医学院附属厚街医院经美国风湿病学会 1987 年推荐的分类标准确诊为 RA 患者 83 例。其中活动期 RA 患者 45 例,年龄 20~70 岁;男 24 例,平均年龄 (51.0 ± 9.6) 岁;女 21 例,平均年龄 (52.0 ± 8.3) 岁。非活动期 RA 患者 38 例,年龄 21~68 岁,男 18 例,平均年龄 (54.0 ± 10.2) 岁,女 20 例,平均年龄 (52.0 ± 7.8) 岁。具体的活动标准依据如下:(1)关节晨僵不低于 45 度;(2)压痛关节不少于 6 个;(3)肿胀关节不少于 4 个;(4)红细胞沉降率(ESR) $\geq 28 \text{ mm}$;(5)C 反应蛋白(CRP) $\geq$ 正常上限 1.5 倍,符合 2、3 并有 1、4、5 其中一项。所有病例 4 个月内均

* 基金项目:广东医学院青年基金(XQ:0204)。 作者简介:刘志华,男,主治医师,主要从事自身免疫性疾病检验方向的研究。

未使用过激素或免疫抑制剂治疗。对照组 30 例为本院健康体检者,年龄 20~68 岁;男 15 例,平均年龄(50±7.6)岁;女 15 例,平均年龄(52±8.8)岁。所有对象均用肝素管空腹采血 5 mL,1 500 r/min,离心 5 min 后,收集血清-80 ℃冰箱保存备用。

1.2 实验方法 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 IL-17 和 IL-22 水平,IL-17 和 IL-22 试剂盒均由上海蓝基(BG)公司提供,操作步骤按照说明书进行,检测仪器为 MK3-酶标仪(芬兰)。采用免疫比浊法检测血清 RF 值(正常范围:<14 IU/mL,RF<14 IU/mL 定为阴性,RF>14 IU/mL 定为阳性)。所用试剂为原装配套试剂,检测仪器为 OLYMPUS 全自动生化分析仪(北京九强公司)。

1.3 统计学处理 采用 Graphpad prism 5.0 软件分析。计量资料采用 Mean±SEM 表示,组间比较采用 *t* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义;相关性分析采用 Pearson 相关。

2 结 果

2.1 RA 患者血清 IL-17 和 IL-22 水平 ELISA 检测 83 例 RA 患者和 30 例健康对照组外周血清 IL-17 和 IL-22 含量,见表 1。RA 患者血清 IL-17 含量均显著高于健康对照组(*t*=3.177,*P*=0.002)。RA 患者血清 IL-22 含量均显著高于健康对照组(*t*=4.504,*P*<0.001)。

表 1 RA 患者血清 IL-17 和 IL-22 水平(Mean±SEM)

组别	<i>n</i>	IL-17(pg/mL)	IL-22(pg/mL)
RA 患者组	83	33.10±0.86*	59.89±1.84*
健康对照组	30	26.12±0.99	49.37±2.11

*:*P*<0.05,与健康对照组比较。

2.2 不同活动期 RA 患者血清 IL-17 和 IL-22 水平 不同活动期 RA 患者血清 IL-17 和 IL-22 水平,见表 2。活动期 RA 患者血清 IL-17 含量显著高于非活动期 RA 患者(*t*=3.167,*P*=0.002)。活动期 RA 患者和非活动期 RA 患者血清 IL-17 含量均高于健康对照组(*t*=6.068,*P*<0.001;*t*=2.512,*P*=0.015);活动期 RA 患者和非活动期 RA 患者血清 IL-22 含量差异无统计学意义(*t*=0.854,*P*=0.395)。活动期 RA 患者和非活动期 RA 患者血清 IL-22 含量均高于健康对照组(*t*=3.758,*P*<0.001;*t*=2.401,*P*=0.019)。

表 2 不同活动期 RA 患者血清 IL-17 和 IL-22 水平($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-17(pg/mL)	IL-22(pg/mL)
活动期	45	35.47±1.07*	61.60±2.36
非活动期	38	30.29±1.25	58.44±2.74

*:*P*<0.05,与非活动期比较。

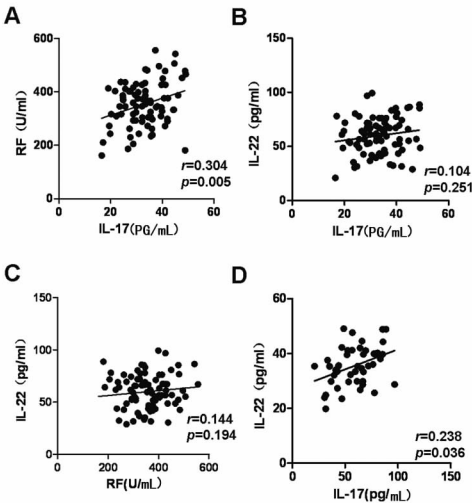
2.3 血清 IL-17、IL-22 与 RF 值关系分析 见表 3。83 例 RA 患者 RF 值阳性 52 例,RF 值阴性 31 例。RF 值阳性患者 IL-17 含量显著高于 RF 值阴性患者 IL-17 含量(*t*=3.039,*P*=0.003);RF 值阳性患者 IL-22 含量-5,RF 值阴性患者 IL-22 含量,两者差异无统计学意义(*t*=0.529,*P*=0.598)。

表 3 RA 患者血清 RF 值与 IL-17 和 IL-22 的关系($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-17(pg/mL)	IL-22(pg/mL)
RF 值阳性	52	35.02±1.04*	58.94±2.41
RF 值阴性	31	29.87±1.32	60.76±2.35

*:*P*<0.05,与 RF 值阴性组比较。

2.4 相关性分析 Pearson 相关性分析结果见图 1,患者血清 IL-17 含量与 RF 值大小呈正相关(图 1A)。患者血清 IL-17 含量与 IL-22 含量无相关性(图 1B)。患者血清 IL-22 含量与 RF 值大小无相关性(图 1C)。活动期患者血清 IL-17 含量与 IL-22 含量呈正相关(图 1D)。



A:RA 患者血清 RF 值与 IL-17 含量相关分析;B:RA 患者血清 IL-22 与 IL-17 含量相关分析;C:RA 患者血清 RF 值与 IL-22 含量相关分析;活动期 RA 患者血清 IL-22 与 IL-17 含量相关分析。

图 1 RA 患者血清 RF 值,IL-17 和 IL-22 之间相关性分析

3 讨 论

RA 是一种慢性自身免疫性疾病,以关节滑膜炎及对称性、破坏性的关节病变为主要特征。细胞因子在 RA 炎症和关节损伤中具有重要作用,被认为是 RA 发生、发展的主要原因。目前大量研究已证明 Th17 细胞在多种炎性疾病的发生、发展中起着重要的作用^[6]。IL-17 是 Th17 细胞分泌的重要细胞因子之一,具有促炎性作用,可诱导促炎细胞因子、趋化因子和基质金属蛋白酶表达,对 T 细胞活化起协同刺激作用。IL-22 是 Th17 细胞分泌的另一重要细胞因子,属 IL-10 家族成员。此外,Th17 细胞分泌的细胞因子还有 IL-17F、IL-21 和 IL-6 等。Th17 细胞通过其分泌的多种细胞因子参与宿主防御、自身免疫性和感染性等疾病病理过程^[7]。在 RA 发病中 IL-17 可与其他细胞因子相互作用,协同促进炎症反应的发生^[8],特别在 RA 发病中的,IL-17 诱导其他细胞因子表达增多,最终导致滑膜增生、软骨破坏、血管新生和骨吸收增加等^[9-10]。本研究发现 RA 患者外周血清 IL-17 含量增高,这与国内廖满林等^[11]和汤荣华等^[12]的结果相似,且患者外周血清 IL-17 含量增高与 RA 患者病变部位是否处于活动性相关。王小超等^[13]研究发现类风湿性关节炎早期患者 IL-17 水平与骨关节损害存在相关性。此外,本研究也发现血清 IL-17 含量与患者病变部位活动性及 RF 值相关,这与王小超等的结果相似。RF 是 RA 患者血清中常见的自身抗体,是 RA 预后最常用的实验指标。RF 阳性 RA 患者较 RF 阴性 RA 患者有较差的预后。RF 阳性 RA 患者较 RF 阴性 RA 患者更容易出现关节畸形、放射学侵蚀、关节外损伤等。另外,RA 患者外周血清 IL-22 含量显著增高,但 IL-22 含量与 RA 患者病变部位是否处于活动性及患者 RF 值无关。IBD 是自身免疫性炎性病,Sugimoto 等^[14]认为 IL-22 在 IBD 中具有保护性作用。但也有学者认为 IL-22 在 IBD 后期发挥病理损伤。有关 IL-22 在 RA 中的作用目

前报道不多,Mitra 等^[15]发现在银屑病关节炎中 IL-22 含量显著增高,并认为抗 IL-22 抗体可有效缓解炎症反应,可作为银屑病关节炎治疗的一个靶点。研究显示,IL-22 与 IL-17 共同分泌认为是自身攻击性 T 细胞的标志,两者协同作用可促进炎症发生,造成组织损伤^[16]。本研究中 Pearson 相关性分析显示患者血清 IL-17 含量与 IL-22 含量无相关性,但活动期患者血清 IL-17 含量与 IL-22 含量呈正相关。近来研究发现 Th22 细胞也可产生 IL-22,在 RA 发生、发展过程中是否有 Th22 细胞参与调控还有待进一步研究。

参考文献

[1] Matsuyama Y, Okazaki H, Hoshino M, et al. Sustained elevation of interleukin-33 in sera and synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis non-responsive to anti-tumor necrosis factor: possible association with persistent IL-1 β signaling and a poor clinical response[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(5): 1397-1401.

[2] Marijnissen RJ, Koenders MI, Smeets RL, et al. Increased expression of interleukin-22 by synovial Th17 cells during late stages of murine experimental arthritis is controlled by interleukin-1 and enhances bone degradation[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(10): 2939-2948.

[3] Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease[J]. *Joint Bone Spine*, 2010 77(6): 537-541.

[4] Zhang L, Li YG, Li YH, et al. Increased frequencies of Th22 cells as well as Th17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): 310-313.

[5] Hamburg JP, Corneth OB, Paulissen SM, et al. IL-17/Th17 mediated synovial inflammation is IL-22 independent[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 17(4): 345-352.

[6] Chiricozzi A, Zhang S, Dattola A, et al. Role of Th17 in the pathogenesis of cutaneous inflammatory diseases[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2012, 26(3): 313-318.

[7] Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV, et al. Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(1): 8-18.

[8] Chabaud M, Garnero P, Dayer JM, et al. Contribution of interleukin 17 to synovium matrix destruction in rheumatoid arthritis[J]. *Cytokine*, 2000, 12(7): 1092-1099.

[9] 张丽莉, 杨芷菁, 马雅, 等. OVA 致敏 BN 大鼠 IL-17 表达水平的变化[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(12): 1412-1413, 1416.

[10] Chabaud M, Lubberts E, Joosten L, et al. IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res*, 2001, 3(3): 168-177.

[11] 廖满林, 廖穗波, 陈霭平, 等. 类风湿性关节炎患者 IL-1 α , IL-1 β , IL-17 与护骨因子水平检测及临床意义[J]. *广东医学*, 2007, 12(1): 109-110.

[12] 汤荣华, 黄建军. 类风湿性关节炎患者血清 GM-CSF、IL-6、IL-17 和 TNF- α 的水平测定 及临床意义[J]. *检验医学*, 2013, 4(3): 173-177.

[13] 王小超, 陆翔, 陆玉敏, 等. 类风湿性关节炎早期患者 IL-17 水平与骨关节损害的相关性研究[J]. *山东医药*, 2011, 23(1): 102-103.

[14] Sugimoto K, Ogawa A, Mizoguchi E, et al. IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(2): 534-544.

[15] Mitra A, Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. IL-22 induced cell proliferation is regulated by PI3K/Akt/mTOR signaling cascade[J]. *Cytokine*, 2012, 60(1): 38-42.

[16] Cho KA, Kim JY, Woo SY, et al. Interleukin-17 and Interleukin-22 Induced Proinflammatory Cytokine Production in Keratinocytes via Inhibitor of Nuclear Factor κ B Kinase- α expression[J]. *Ann Dermatol*, 2012, 24(4): 398-405.

(收稿日期: 2013-06-13)

(上接第 13 页)
和进展中起重要作用。

综上所述,雌雄激素紊乱可通过降低其相关结合蛋白和酶水平,引起脂质代谢和炎症因子水平变化,从而导致男性冠心病的发生、发展,为男性冠心病的发病机制提供全新的依据。

参考文献

[1] Wehr E, Pilz S, Boehm BO, et al. Low free testosterone is associated with heart failure mortality in older men referred for coronary angiography[J]. *Heart Fail*, 2011, 13(5): 482-488.

[2] Brown TM, Bittner V. Management of stable patients with coronary heart disease: clinical implications of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial[J]. *Clin Lipidol*, 2007, 1(4): 564-574.

[3] Sowers MR, Randolph J, Jannausch M, et al. Levels of sex steroid and cardiovascular disease measures in premenopausal and hormone-treated women at midlife: implications for the 'timing hypothesis'[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(20): 2146-2153.

[4] 弓向荣, 张辉, 刘敏. 男性性激素水平与冠心病关系的研究[J]. *医药论坛杂志*, 2010, 31(1): 58-59.

[5] 红根, 段建平, 龙瑶, 等. 男性冠心病患者性激素与血脂水平检测的临床意义[J]. *医学临床研究*, 2008, 35(10): 1136-1138.

[6] 李秋生. 性激素结合球蛋白与绝经后女性冠心病关系的探讨[J]. *实用预防医学*, 2010, 17(1): 88-90.

[7] 武阳丰, 周北凡, 李莹, 等. 缺血性心血管病: 一个反映血脂异常潜在危险的新指标[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(2): 173-176.

[8] 王薇, 赵冬, 刘静, 等. 中国 35~ 64 岁人群心血管病危险因素与发病危险预测模型的前瞻性研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(12): 902-908.

[9] 王中平, 刘凡, 王玲, 等. 血脂异常与冠心病研究进展[J]. *四川解剖学杂志*, 2010, 18(1): 45-48.

[10] 谭慧莲, 高磊, 戚国庆, 等. 男性性激素水平与冠心病传统危险因素的关系[J]. *疑难病杂志*, 2007, 6(4): 577-580.

[11] Arnlov J, Pencina MJ, Amin S, et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145(3): 176-184.

[12] 尹春, 杨正芳, 唐彦, 等. 冠心病患者与高敏 C 反应蛋白、脂连素和补体 C3 关系的临床研究[J]. *甘肃医药*, 2010, 29(3): 484-486.

(收稿日期: 2013-08-12)