

• 论 著 •

¹³¹I 治疗 Graves 甲亢前后血清 IL-17A/IL-23 的动态变化及临床意义

钟海蓉, 丁翠爽, 邱智萍

(攀枝花市中西医结合医院核医学科, 四川攀枝花 617000)

摘要:目的 通过测定 Graves 病(GD)患者¹³¹I 治疗前后血清 IL-23/Th17 轴相关因子水平, 探讨 IL-17A、IL-23 的动态变化在¹³¹I 治疗 Graves 甲亢中的临床意义。方法 随机选取本院未接受治疗的 GD 住院患者 30 例作为 T₀ 组, 经¹³¹I 治疗后 1、3、6 月分别作为 T₁ 组、T₃ 组、T₆ 组, 同期健康体检者 30 例作为对照组, 组间在年龄、性别、病程等方面差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。采用 ELISA 法检测 GD 各组和对照组血清 IL-17A 和 IL-23 水平, 并结合临床检查 FT₃、FT₄、TSH 的结果分析其临床意义。结果 30 例 Graves 甲亢患者在¹³¹I 治疗前血清 IL-17A、IL-23 水平显著高于对照组($P<0.05$); 随着治疗的进行, 1、3、6 月血清 IL-17A、IL-23 水平逐渐下降, 差异均有统计学意义($P<0.05$); GD 患者¹³¹I 治疗 6 个月后, T₆ 组患者 IL-17A、IL-23 双阴性的疗效好于单阴性, 双阴性和单阴性的疗效好于双阳性, 差异存在统计学意义(Fisher 值为 13.273, $P<0.05$)。结论 动态观察 Graves 甲亢患者¹³¹I 治疗前后 IL-23/Th17 轴相关因子水平的变化具有指导治疗、判断疗效、预测复发等临床意义。

关键词: IL-23/Th17 轴; Graves 病; 动态观察; IL-17A/IL-23

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.07.032

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)07-0939-03

Dynamic change and clinical significance of serum IL-17A/IL-23 levels before and after ¹³¹I treatment in patients of Graves hyperthyroidism

Zhong Hairong, Ding Cuishuang, Qiu Zhiping

(Department of Nuclear Medicine, Panzhihua Municipal Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Panzhihua, Sichuan 617000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of dynamic change of serum IL-17A/IL-23 in¹³¹I treatment of Graves hyperthyroidism by dynamically detecting the serum IL-23/Th17 axis related factor levels before and after ¹³¹I treatment of Graves hyperthyroidism. **Methods** 30 untreated inpatients with Graves disease(GD) in our hospital were selected as the T₀ group, those treated by 1—, 3—, 6—month ¹³¹I treatment were taken as the group T₁, T₃ and T₆. Contemporaneous 30 individuals undergoing healthy physical examination were selected as the normal control(NC) group. The various groups had no statistical differences in the aspects of the age, gender and disease course, and had the comparability ($P>0.05$). Serum concentration of IL-17A and IL-23 was measured by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique. FT₃, FT₄ and TSH were detected by combing with clinic. **Results** The levels of serum IL-17A and IL-23 before¹³¹I treatment were significantly higher than those in the NC group($P<0.05$); with the treatment proceeding, which at 1, 3, 6 months were gradually decreased, the differences were statistically significant but($P<0.05$); after 6—month ¹³¹I treatment in the GD patients, the effects of IL-17A and IL-23 double negative in the T₆ group were better than those of single negative, and better than those of double positive, the differences were statistically (Fisher value=13.273, $P<0.05$). **Conclusion** Dynamically monitoring the serum IL-23/Th17 axis related factor levels has the significance for guiding treatment, judging the curative effect and predicting recurrence.

Key words: IL-23 /Th17 axis; graves disease; dynamically monitoring; IL-17A/IL-23

Graves 病(GD)是甲状腺功能亢进症的最主要病因, 其发病机制仍不明确^[1]。有研究表明 GD 患者外周血中的细胞因子在发病过程中存在从 Th1 向 Th2 的表达转化, 其中主要分泌 IL-17 的新 CD4⁺T 亚群 Th17 细胞与 GD 的发生及疾病严重程度有一定的关系。而 IL-23 对维持 Th17 细胞稳定和促进 Th17 细胞增殖有重要作用。因此 IL-23/Th17 炎性反应轴被认为在自身免疫性疾病的发生、发展中起了至关重要的作用^[2-3]。本研究对 30 例 Graves 甲亢患者接受¹³¹I 治疗前, 以及治疗 1、3、6 个月后的 IL-17A、IL-23 水平的动态变化进行了分析, 旨在探讨测定血清 IL-23/Th17 轴相关因子的临床意义, 现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 随机选取本院未接受治疗的 GD 住院患者 30 例作为 T₀ 组, 经¹³¹I 治疗治疗后 1、3、6 月分别作为 T₁ 组、T₃

组、T₆ 组, 其中男 6 例, 女 24 例, 年龄(21~62)岁, 平均(35.37±11.21)岁, 病程(4.56±5.18)月, 24 小时摄碘率(68.39±14.01)%; 本院同期 28 例健康体检者作为对照组, 其中男 6 例, 女 24 例, 年龄(20~60)岁, 平均(35.03±10.96)岁。入选者均无实验室指标异常, 组间在年龄、性别、感染原因等方面差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 血清各指标检测方法 甲状腺功能亢进 3 项数据由本院检验科出具专业报告; IL-17A、IL-23 分别检测采用 NovaTeinBio 公司提供的 NR-E10251 人 IL17A(IL-17A/F Heterodimer) ELISA 试剂盒, 产品编号: NR-E10251; NR-E10263 人白介素 23(IL-23) ELISA 试剂盒, 产品编号: NR-E10263。具体操作参照产品说明书进行。

1.2.2 ¹³¹I 治疗及随访 30 例 Graves 病患者均按临床诊疗

指南^[4]采取口服¹³¹I 治疗。治疗前检测患者血清 FT₃、FT₄、TSH 及 3、6 和 24 h 的吸碘率,并检测甲状腺所摄¹³¹I 的有效半衰期,甲状腺静态显像结合触诊估算甲状腺质量。根据公式制定个体化剂量方案,通常每克甲状腺组织的剂量范围为 2.59~4.44 MBq。实施¹³¹I 治疗前(T₀)、后 1(T₁)、3(T₃)、6(T₆)月随访,随访内容:(1)患者症状和体征;(2)实验室检查:FT₃、FT₄、TSH,以及血清 IL-17A、IL-23。

口服剂量(MBq)^[5]=甲状腺质量(g)×每克甲状腺期望给予剂量(MBq)/甲状腺(24 h)最高¹³¹I 摄取率。

1.2.3 疗效评价痊愈 评价疗效的标准^[6]:(1)临床治愈:随访半年以上,患者甲亢症状和体征完全消失,血清 FT₃、FT₄ 恢复正常;(2)好转:甲亢症状减轻,体征部分消失,血清 FT₃、FT₄、明显降低,但未降至正常水平;(3)无效:患者的症状和体征均无改善或反而加重,血清 FT₃、FT₄、无明显降低;(4)复发:¹³¹I 治疗达痊愈标准之后,再次出现甲亢症状和体征,血清甲状腺激素水平再次升高;(5)甲减:¹³¹I 治疗后出现甲减症状和体征,血清甲状腺激素水平低于正常,TSH 高于正常。

1.3 统计学处理 所有数据均采用 SPSS 13.0 统计软件行

处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 *t* 检验,GD 患者治疗前后组间数据采用单因素 LSD 方差分析,GD 各组与对照组相比采用独立样本的 *t* 检验;均以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 GD 组患者(T₀)在¹³¹I 治疗前血清 IL-17A、IL-23 水平显著高于健康对照者,差异有统计学意义(*P*<0.05),各组 IL-17A、IL-23 的水平,见表 1。

2.2 GD 在治疗的不同阶段即 T₀、T₁、T₃、T₆ 组中的血清 IL-17A、IL-23 的水平逐渐下降,差异均有统计学意义(*P*<0.05),各组 IL-17A、IL-23 的水平,见表 1。

2.3 IL-17A/IL-23 均大于对照组为双阳性;IL-17A/IL-23 其中之一大于对照组为单阳性;IL-17A/IL-23 均小于对照组为双阴性 GD 患者¹³¹I 治疗 6 个月后,T₆ 组患者 IL-17A、IL-23 双阴性的疗效好于单阴性,双阴性和单阴性的疗效好于双阳性,差异存在统计学意义(Fisher 值=13.273,*P*<0.05),见表 2。

表 1 ¹³¹I 治疗前后各组 IL-17A、IL-23 与甲功 3 项(FT₃、FT₄、TSH)动态监测比较[($\bar{x} \pm s$), *n*=30]

| 随访时间/分组 | FT ₃ (Pmol/L) | FT ₄ (Pmol/L) | TSH(mIU/L) | IL-17A(Pg/mL) | IL-23(Pg/mL) |
|----------------|--------------------------|--------------------------|------------------|---------------|--------------|
| T ₀ | 34.68±9.75 | 81.26±9.87 | 0.005 7±0.002 4* | 125.42±25.42* | 50.51±9.42* |
| T ₁ | 15.45±10.26 | 43.92±11.59 | 0.010 9±0.008 7 | 87.09±17.25 | 37.24±11.57 |
| T ₃ | 9.25±10.57 | 21.48±17.58 | 7.53±16.39 | 76.26±20.95 | 28.36±10.16 |
| T ₆ | 6.14±4.35 | 19.25±16.38 | 5.74±10.36** | 54.26±16.35** | 16.67±9.23** |
| NC | 5.24±0.72 | 16.42±2.17 | 2.57±0.74 | 49.41±11.50 | 17.65±5.29 |

*:T₀、T₁、T₃、T₆组间比较采用单因素 LSD 方差分析,*P*<0.01;** :T₆、NC 采用 *t* 检验,*P*<0.01。

表 2 ¹³¹I 治疗 6 个月后(T₆)疗效评价与 IL-17A、IL-23 状态的关系

| 状态 | <i>n</i> | 治疗效果评价[<i>n</i> (%)] | | | | Fisher 精确检验值 | <i>P</i> |
|-----|----------|-----------------------|---------|---------|---------|--------------|----------|
| | | 治愈 | 好转 | 复发 | 甲减 | | |
| 双阳性 | 5 | 0(0.0) | 3(60.0) | 2(40.0) | 0(0.0) | 13.273 | 0.009 |
| 单阳性 | 7 | 2(28.5) | 3(42.9) | 1(14.2) | 1(14.2) | | |
| 双阴性 | 18 | 13(72.2) | 2(11.1) | 1(0.5) | 2(11.1) | | |

3 讨 论

Graves 病是甲状腺功能亢进症的最常见病因,约占全部甲亢的 80%~85%。普通人群中该病的患病率约为 1.2%^[7]。目前,治疗 GD 的方法主要包括抗甲状腺药物治疗、外科手术及¹³¹I 放射治疗。其中,¹³¹I 治疗方法因简便、经济、安全、治愈率高而复发率低的优势,被越来越多的 GD 患者采用^[4,6]。

多种实验已确切得知^[8-10],T 细胞的异常活化、表达与 GD 的发生发展有着密不可分的关系。既往认为 GD 是一种以体液免疫(Th2)为主的自身免疫性疾病,而细胞免疫为主的 Th1 细胞因子(IL-12)的分泌显著减少^[11]。这种发病过程中 Th1 与 Th2 细胞正常平衡的改变,提示 GD 患者外周血中的细胞因子从 Th1 型向 Th2 型转化。IL-23 参与维持的 Th17 细胞介导的炎症反应即 IL-23/Th17 炎性反应轴被认为参与了这种转化从而在 GD 自身免疫炎症的发生机制中起了至关重要的作用。IL-23/Th17 炎性反应轴主要由 IL-23、IL-23 受体、Th17 细胞和 IL-17 组成,是 Th17 细胞活化的关键通路^[9,12]。

本实验研究发现,GD 治疗前 IL-23/Th17 轴性因子(IL-

17A、IL-23)水平明显高于健康对照组(表 1),提示 IL-23/Th17 轴参与了 GD 的发病;而治疗后细胞因子水平逐渐下降(*P*<0.01),这进一步提示了 IL-23/Th17 轴相关因子可能在 GD 的发生、发展中起作用。治疗前后随着时间的推移 1、3、6 月 IL-17A、IL-23 两者均逐渐下降,下降趋势具有相关性。这印证了 IL-23 参与维持 Th17 细胞的功能效应,而 Th17 主要的效应因子则是 IL-17A。这与文献报道^[13]中 IL-17A、IL-23 的作用机制相符。我们的研究还发现,TSH 在治疗 3 个月后明显升高,达到最高值,明显高于治疗前,表明¹³¹I 治疗 3 个月左右是 Graves 病患者免疫反应的高峰期。TSH 的这种一过性增高被认为是¹³¹I 治疗后 TSH 受体分子从被破坏,自身免疫反加重所致。¹³¹I 治疗后的 30 例患者中,有 5 例 IL-17A、IL-23 下降不明显,1 例在 6 个月后复查较 3 月时上升。其中好转者 2 例,无效者 3 例,说明 IL-23/Th17 轴在¹³¹I 治疗 GD 过程中发挥重要作用,而 IL-17A、IL-23 持续高表达的 Graves 病病情较难控制,且 IL-17A、IL-23 水平越高,复发越早。在表 2 中,¹³¹I 治疗 6 个月后(T₆)GD 治疗效果随着 IL-17A、IL-23(下转第 943 页)

患者、年轻的及有早期动脉粥样硬化家族史的缺血性脑梗死患者,进行血清 Hcy 水平的检测是合理和有意义的^[8]。

Hcy 主要存在于人体的血液和组织中,是蛋氨酸循环的中间代谢产物。其检测的影响因素较多,因此检测结果的准确性显得尤为关键。目前用于 Hcy 的检测方法主要有高效液相色谱(HPLC)法、荧光偏振免疫(FPIA)法、酶免疫(ELISA)法、荧光定量法和循环酶法等。总的来说,HPLC 法是经典的方法,循环酶法是最近推出的方法;HPLC 法和 FPIA 法都具有较高的敏感度和精密度,但成本相对较高。ELISA 法、荧光定量法和循环酶法都是操作简便、成本较低的方法,适用于临床筛查^[9-10]。

本研究通过 ROC 曲线评价荧光定量法与循环酶法检测 Hcy 对诊断高血压合并脑梗死的应用价值,结果显示荧光定量法虽然特异性好,但其灵敏度仅 40%,明显偏低、易出现漏诊。而循环酶法的灵敏度为 67.5%,优于荧光定量法,这可能与循环酶法是基于共价底物转化产物的酶循环反应系统、具有放大反应信号作用的原理有关,能有效提高检测的灵敏度。此外,循环酶法操作简便快捷,从上机到发报告仅需 12 min,更适合急诊、临床科室小样本的检测,方便随时监测。

本研究结果显示,Hcy 用于诊断高血压合并脑梗死的特异性达到 85%以上,即其阴性诊断价值高。但两种方法的 AUC 均不足 0.8,提示单一检测 Hcy 对高血压合并脑梗死的诊断效能不高,这可能与心脑血管疾病的多致病因素和复杂的致病机制有关。通过 Hcy 与三酰甘油联合检测,对高血压合并脑梗死诊断的灵敏度和特异性分别为 72.5%和 94.1%,均高于 Hcy 单指标诊断效能,因而有利于对高血压合并脑梗死的预防、诊断和病情监测。

(上接第 940 页)

状态不同而出现差异,可以认为 IL-17A、IL-23 双阴性患者¹³¹I 的治疗效果更好。IL-17A、IL-23 作为 IL-23/Th17 炎性反应轴主要的相关因子,在反应免疫炎症状态的同时,也与治疗效果密切相关。

综上所述,在¹³¹I 治疗前后检测 GD 患者血清 IL-17A、IL-23 水平的动态变化,对指导治疗、判断疗效、预测复发、了解治疗后的免疫反应状态等有重要的临床意义,但对 IL-23/Th17 轴在¹³¹I 治疗 GD 中的具体机制,需要进一步探讨研究。

参考文献

- [1] 崔邦平,蒋长斌,胡伟,等.¹³¹I 治疗 Graves 甲亢中动态监测血清 TRAb 的临床价值[J]. 中华核医学杂志,2007,27(5):295-296.
- [2] Kikly K, Liu L, Na SQ, et al. The IL-23/th 17 axis; therapeutic targets for autoimmune inflammation[J]. Current Opinion in Immunology, 2006, 18(6): 670-675.
- [3] 王亚琼,李红. Graves 眼病发病机制研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(1): 65-68.
- [4] 滕卫平,曾正陪,李光伟. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症[J]. 中华内科杂志, 2007, 28(10): 876-882.
- [5] Iagaru A, Mcdougall IR. Treatment of thyrotoxicosis[J]. J Nucl Med, 2007, 48(3): 379-389.
- [6] 蒋宁一,匡安仁,谭建,等. 治疗 Graves 甲亢专家共识(2010 年)[J]. 中华核医学杂志, 2010, 30(5): 346-351.

参考文献

- [1] Hankey GJ. Is plasma homocysteine a modifiable risk factor for stroke? [J]. Nat Clin Pract Neurol, 2006, 2(1): 26-33.
- [2] Tan NC, Venketasubramanian N, Saw SM, et al. Hyperhomocyst(e)inemia and risk of ischemic stroke among young Asian adults [J]. Stroke, 2002, 33(18): 1956-1962.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心脑血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.
- [4] 中华医学会第四届全国脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(3): 379-380.
- [5] Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, et al. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke [J]. Stroke, 2000, 31(5): 1069-1075.
- [6] Pezzini A, Del Zotto E, Padovani A. Homocysteine and cerebral ischemia: pathogenic and therapeutical implications[J]. Curr Med Chem, 2007, 14(3): 249-263.
- [7] 么桂兰,王煜. 高同型半胱氨酸与青年高血压患者合并脑梗死的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(9): 1173-1174.
- [8] Terwecoren A, Steen E, Benoit D, et al. Ischemic stroke and hyperhomocysteinemia: truth or myth? [J]. Acta Neurol, 2009, 109(2): 181-188.
- [9] 李玲. 同型半胱氨酸检测方法及其临床应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(12): 1632-1633.
- [10] 王宇. 血浆同型半胱氨酸临床常用检测方法及其影响因素[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(24): 2808-2010.

(收稿日期: 2014-12-10)

- [7] 肖邦忠,廖文芳,李心术,等. 重庆市人群甲状腺功能亢进发病情况调查分析[J]. 热带医学杂志, 2010(5): 602-605.
- [8] Kikly K, Liu L, Na SQ, et al. The IL-23/th17 axis; therapeutic targets for autoimmune inflammation[J]. Current Opinion in Immunology, 2006, 18(6): 670-675.
- [9] Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation [J]. J Clin Investigation, 2006, 116(5): 1218-1222.
- [10] Dicesare A, Dimeglio P, Nestle PO. The IL-23/th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis[J]. J Invest Dermatol, 2009, 129(13): 1339-1350.
- [11] Huber AK, Jacobson EM, Jazdzewski K, et al. Interleukin (il)-23 receptor is a major susceptibility gene for graves' ophthalmopathy; the IL-23/t-helper 17 axis extends to thyroid autoimmunity [J]. J Clin Endocrinol, 2008, 93(3): 1077-1081.
- [12] Nanba T, Watanabe M, Inoue N, et al. Increases of the Th1/th2 cell ratio in severe hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease[J]. Thyroid, 2009, 19(5): 495-501.
- [13] Jovanovic DV, Dibattista JA, Martel-pelletier J, et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL- β and TNF- α , by human macrophages[J]. J Immunol, 1998, 160(7): 3513-3521.

(收稿日期: 2014-12-15)