

• 论 著 •

IL-33 介导 Treg 细胞功能参与布鲁氏菌病免疫调节机制研究*

李智伟¹, 早克然·阿力肯², 王玲玲¹, 贾金彤³, 李书灵⁴, 朱晓玉³, 王倩¹, 卢佩佩¹, 王昌敏^{1△}

1. 新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心, 新疆乌鲁木齐 830001; 2. 沙湾市人民医院检验科, 新疆沙湾 832100; 3. 石河子大学医学院, 新疆石河子 832003; 4. 新疆医科大学研究生院, 新疆乌鲁木齐 830011

摘要:目的 分析白细胞介素(IL)-33 和调节性 T(Treg)细胞在布鲁氏菌病(简称布病)患者中的变化特点,验证 IL-33 对 Treg 细胞的调节作用,阐明布病中 IL-33 对 Treg 细胞调节的免疫机制。方法 采集 2021 年 1—12 月在新疆维吾尔自治区人民医院就诊的 39 例布病患者(布病组)和同期体检的 42 例健康对照者(健康对照组)的外周血,使用 AimPlex 试剂盒检测血清 IL-33 水平,使用流式细胞术检测 Treg 细胞比例,提取外周血单个核细胞(PBMC)进行体外培养试验观察 IL-33 刺激后和阻断后又头框蛋白 P3(Foxp3)比例和 mRNA 表达水平变化。结果 与健康对照组比较,布病组 IL-33 水平与 Treg 细胞比例均显著增高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。体外试验显示,两组 PBMC 在 IL-33 刺激后 Foxp3 比例和 mRNA 表达水平显著增高,IL-33 阻断后 Foxp3 比例和 mRNA 表达水平显著回落,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。结论 布病患者 IL-33 和 Treg 细胞显著增多,IL-33 促进 Treg 细胞的免疫功能,阻断 IL-33 有望成为免疫治疗布病的潜在靶点。

关键词:布鲁氏菌病; 白细胞介素-33; 调节性 T 细胞; 免疫机制**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.18.002 **中图法分类号:**R446.1;R181.3+2**文章编号:**1673-4130(2024)18-2184-06**文献标志码:**A

IL-33 mediates the immune regulation mechanism of brucellosis

by regulating Treg cell function*

LI Zhiwei¹, Zaokeran · Alikan², WANG Lingling¹, JIA Jintong³, LI Shuling⁴, ZHU Xiaoyu³,
WANG Qian¹, LU Peipei¹, WANG Changmin^{1△}

1. Clinical Laboratory Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Shawan People's Hospital, Shawan, Xinjiang 832100, China; 3. School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832003, China; 4. Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China

Abstract: **Objective** To investigate the characteristics of changes in interleukin (IL)-33 and regulatory T (Treg) cells in brucellosis, to verify the regulatory effect of IL-33 on Treg cells, so as to clarify the immune mechanism of IL-33 on Treg cells in brucellosis. **Methods** The peripheral blood of 39 patients with brucellosis treated in the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from January to December 2021 (the brucellosis group) and 42 healthy controls (the healthy control group) who underwent physical examination during the same period were collected. The serum IL-33 level was detected by AimPlex kit, and the proportion of Treg cells was detected by flow cytometry. Peripheral blood mononuclear cell (PBMC) was extracted and cultured in vitro to observe the proportion and mRNA expression levels of forkhead box protein P3 (Foxp3) after stimulation and blocking of IL-33. **Results** Compared with the healthy control group, the level of IL-33 and the proportion of Treg cells in brucellosis group were significantly increased, with statistical significance ($P < 0.05$). In vitro tests showed that the Foxp3 proportion and mRNA expression level of PBMC in the two groups were significantly increased after IL-33 stimulation, and significantly decreased after IL-33 blocking, with statistical significance ($P < 0.001$). **Conclusion** IL-33 and Treg cells increased significantly in brucellosis

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金杰出青年科学基金项目(2022D01E30);新疆维吾尔自治区“天山英才”培养计划项目(2022TSYCCX0102);新疆维吾尔自治区科技支疆计划项目(2022E02118);新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2023D01C83, 2023D01C84)。

作者简介:李智伟,男,副主任技师,主要从事感染免疫方向研究。△ 通信作者, E-mail: wcm224@126.com。

patients, and IL-33 promoted the immune function of Treg cells. Blocking IL-33 is expected to be a potential target for immunotherapy of brucellosis.

Key words: brucellosis; interleukin-33; regulatory T cells; immune mechanism

布鲁氏菌病(简称布病)是由布鲁氏菌感染引发的一种人畜共患病,不仅威胁人类健康,还带来了巨大的经济影响^[1]。布病在世界范围流行,全球每年新发病例约 50 万^[2]。我国新疆的牧区和半牧区地区被列为高度流行区域,其中以羊种布病为主^[3]。布鲁氏菌是一种胞内寄生菌,侵入宿主体内的吞噬细胞内繁殖和生存,并依靠特定的免疫逃逸机制不易被机体清除,导致疾病迁延不愈,对患者的损伤更为持久。因此,探索促使布病慢性化的发病机制,寻找能够有效终止布病进程的节点,是目前布病相关的基础研究和临床应用研究亟待解决的难题。

布鲁氏菌感染宿主后,机体调动复杂的免疫系统,包括参与固有免疫和适应性免疫的各种免疫细胞和细胞因子,发挥免疫效应维持或终止布鲁氏菌在宿主体内的生存,干预和影响疾病的走向和最终结局^[4]。前期研究发现,布病患者出现了辅助性 T 细胞 17/凋亡性 T 细胞(Th17 细胞/Treg 细胞)失衡的现象,表现为 Treg 相关细胞因子和负性调控因子增多,延缓了布鲁氏菌的清除^[5],然而引起这一现象的原因尚不明确。据研究报道,白细胞介素(IL)-33 是一种内源性的多功能细胞因子,其表达并储存于细胞核内,当细胞受到损伤或坏死时,可作为炎症预警素被大量释放至细胞外^[6]。释放到细胞外后 IL-33 可通过 IL-33/ST2 信号途径诱导 Th2 细胞分化^[7],活化 Treg 细胞、巨噬细胞、固有淋巴样细胞(ILC2)等免疫细胞发挥调节作用,促进 Th2 型细胞因子产生^[8-9]。据文献报道,IL-33 在肿瘤、心血管疾病、感染性疾病等病程中发挥重要的致病作用,并参与疾病的转归^[10-12],然而该因子在布病中的巨大潜能还有待开发。因此本文结合前期研究,对布病患者体内的 IL-33 和 Treg 细胞进行检测,进一步通过体外培养试验研究 IL-33 和 FOXP3 的调控关系,探讨布病患者出现 Treg 细胞高表达的原因,寻找新的分子靶点,从而为布病提供新的治疗思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1—12 月在新疆维吾尔自治区人民医院(以下简称本院)就诊的 39 例布病患者作为布病组。纳入标准:(1)符合国家卫生行业标准 WS 269-2019《布鲁氏菌病诊断》标准,临床表现为发热、骨关节痛、全身乏力等,虎红平板凝集试验(RBPT)进行初筛阳性和试管凝集试验(SAT)检测血清中抗布鲁氏菌特异性抗体,抗体效价 $\geq 1:50$,超过 6 个月仍未痊愈的患者。(2)血培养鉴定出羊种布鲁氏菌的患者。排除标准:有肿瘤、伤寒、风湿热、结核、自身免疫性疾病和其他各种感染等疾病患者。布病

组男 30 例,女 9 例;年龄 (48.77 ± 15.54) 岁;流行病学史 35 例;症状和体征:发热 31 例,乏力 18 例,疼痛 28 例,肝脾肿大 8 例,淋巴结肿大 5 例。另选取同期在新疆维吾尔自治区人民医院体检的 42 例健康对照者作为健康对照组,男 32 例,女 10 例;年龄 (46.12 ± 13.25) 岁;流行病学史 42 例。两组年龄、性别等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经过新疆维吾尔自治区人民医院医学伦理学委员会批准,所有纳入患者及家属均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 使用 FACS Canto II Plus 流式细胞仪(Becton, Dickinson and Company, 美国)进行流式抗体检测,使用 ABI QuantStudio™ 6 Flex Real-Time PCR 仪(ABI, 美国)进行荧光定量 PCR(qPCR)检测。

1.2.2 试剂 IL-33、ST2 检测使用北京旷博生物技术股份有限公司 AimPlex 流式高通量多因子检测试剂盒(货号:T1C329432)。流式抗体 CD3-PerCP(货号:665748)、CD4-FITC(货号:340133)、CD25-APC(货号:666484)、CD127-PE(货号:664400)、红细胞裂解液(货号:349202)均购自美国 BD 公司, True-Nuclear Transcription Factor Buffer Set(货号:424401)和 Foxp3-PE(货号:320108)购自美国 Biolegend 公司, Ficoll-Paque PLUS 购自美国 GE 公司, RPMI 1640(货号:11875093)和 Trizol(货号:15596026)购自 Thermo 公司。重组人 IL-33(货号:abs00829-2ug)购自 Absin 公司;人 IL-33 亲和纯化抗体(货号:AF3625-SP)购自美国 R&D Systems 公司, QuantiNova SYBR Green RT-PCR Kit(货号:2018152)购自德国 Qiagen 公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 分别采集入选研究对象清晨空腹静脉血 2 管。一管为乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝管,采集 6 mL 血液直接用于 Treg 细胞检测和分离外周血单个核细胞(PBMC),于当天检测 Treg 细胞比例,PBMC 提取后加入细胞冻存液于 -80°C ,次日转入液氮保存;另一管为无添加剂管,采集 3 mL 血液,分离血清后于 -80°C 保存,用于 IL-33 检测。

1.3.2 流式细胞术检测 Treg 细胞表型及比例 取 EDTA-K₂ 抗凝血 100 μL ,按说明书规定的剂量分别加入 CD4-FITC、CD3-PerCP、CD25-APC、CD127-PE 抗体,室温避光孵育 15 min,加入溶血素 2 mL 溶血 10 min,离心洗涤后加入 500 μL 磷酸盐缓冲液(PBS)重悬后上机分析,使用 FlowJo 软件进行数据分析和作图,将 CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127^{low} 的细胞认为是 Treg 细胞。

1.3.3 AimPlex 法检测 IL-33 和 ST2 取出一 80 ℃ 下储存的样本进行复溶后,将样本在 4 ℃ 下以 1 2000 r/min 离心 5 min 后吸取上清液,依照说明书步骤进行操作。通过基于 AimPlex bead-based 免疫测定法测定 IL-33、ST2。使用 FACS Canto II Plus 流式细胞仪分析所有样本,通过 BD DIVA 软件收集数据,利用 FCAP Array v3.0 软件分析数据。

1.3.4 IL-33 刺激和阻断试验 为了明确 Treg 细胞和 IL-33 的关系,分别复苏两组 PBMC,加入 10 mL 含 15% 小牛血清的 RPMI 1640 培养液,置 37 ℃ 5% CO₂ 培养箱培养 3 d,待传代细胞生长稳定后,细胞浓度调整至 1×10⁶ 个/mL,转至 24 孔培养板中,每孔加 500 μL 培养液体。设立空白对照组(PBS)、刺激组、阻断组。刺激组加入 10 μL 50 ng/mL 的人 IL-33 干预 48 h,阻断组加入 10 μL 12.5 μg/mL 的人 IL-33 亲和纯化抗体干预 48 h,空白对照组细胞不做处理。每组设 3 个重复孔,收集细胞后使用流式细胞分析仪检测 CD4⁺ T 细胞中的 Foxp3 比例。

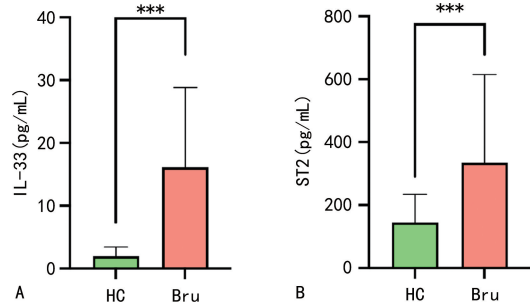
1.3.5 qPCR 检测 Foxp3 mRNA 表达水平 将培养后的细胞加入 Trizol 冻入 -80 ℃ 冰箱保存。通过逆转录试剂盒得到的 cDNA,利用 QuantiNova SYBR Green RT-PCR Kit 试剂盒进行扩增。Foxp3 正向引物为 5'-GTGGCCCGGATGTGAGAAG-3',Foxp3 反向引物为 5'-GGAGCCCTTGTCGGATGATG-3';β-Actin-F 正向引物为 5'-CATGTACGTTGCTATC-CAGGC-3',β-Actin 反向引物为 5'-CTCCTTAAT-GTCACGCACGAT-3'。热循环条件:95 ℃ 预变性 2 min,95 ℃ 变性 5 s,55 ℃ 退火 30 s,72 ℃ 延伸 30 s,共 40 个循环。采用 2^{-ΔΔCt} 计算基因相对表达水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件进行分析,GraphPad Prism 8 绘制统计图。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间数据比较采用独立样本 *t* 检验,多组间数据比较采用单因素方差分析;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 IL-33、ST2 水平比较 与健康对照组

相比,布病组 IL-33、ST2 水平显著升高,差异有统计学意义(*P* < 0.001)。见图 1。



注:A 为两组 IL-33 水平比较;B 为两组 ST2 水平比较;HC 为健康对照组,Bru 为布病组;与 HC 比较,*** *P* < 0.001。

图 1 两组血清 IL-33、ST2 水平比较

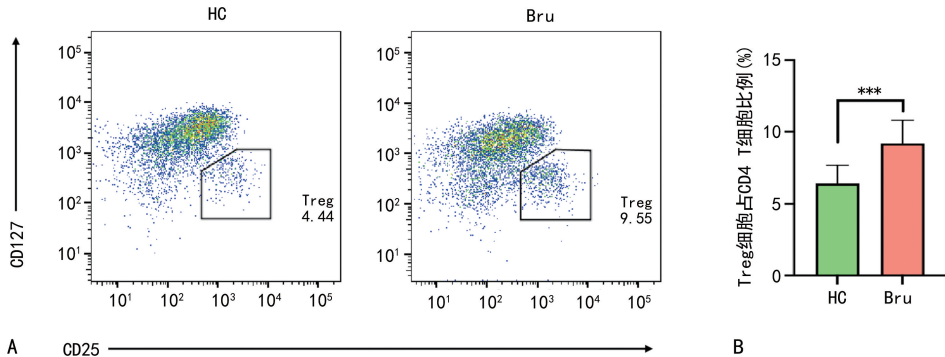
2.2 两组 Treg 细胞表型及比例比较 布病组 Treg 细胞比例 (9.20% ± 1.61%) 高于健康对照组 (6.41% ± 1.26%),差异有统计学意义(*P* < 0.001)。见图 2。

2.3 IL-33 刺激和阻断试验 IL-33 刺激后,布病组和健康对照组 PBMC 中 Foxp3 比例均比空白对照组显著增加,差异均有统计学意义(*P* < 0.001),Foxp3 mRNA 表达水平也显著增高,差异均有统计学意义(*P* < 0.001)。与刺激组相比,IL-33 阻断组 Foxp3 比例显著回落,同时 Foxp3 mRNA 表达水平也显著降低,差异有统计学意义(*P* < 0.001)。与健康对照组相比,布病组在 IL-33 刺激后比健康对照组具有更高的 Foxp3 比例,差异有统计学意义(*P* = 0.004)。见图 3 和表 1。

表 1 Foxp3 比例和 mRNA 表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

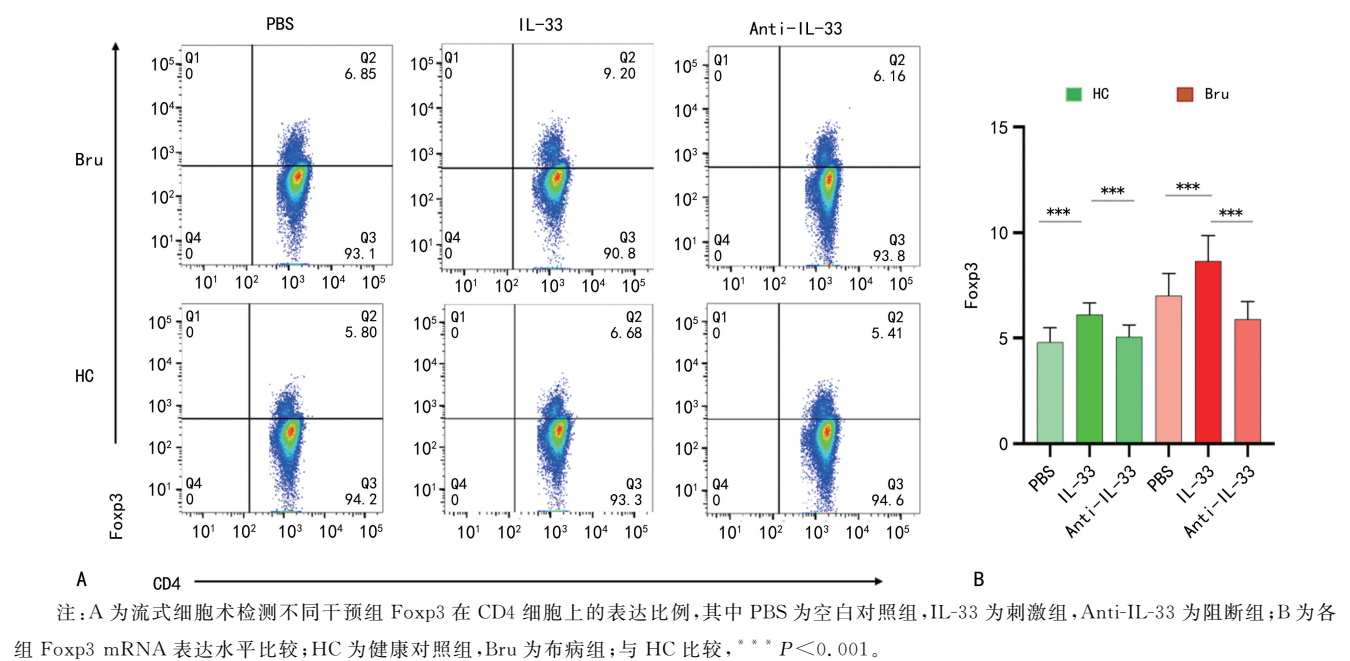
组别	刺激剂	Foxp3 比例 (%)	Foxp3 mRNA
健康对照组	PBS	4.81 ± 0.68	1.01 ± 0.21
	IL-33	7.78 ± 1.55 ^a	1.62 ± 0.22 ^a
	Anti-IL-33	5.05 ± 0.57 ^b	0.63 ± 0.14 ^b
病例组	PBS	7.03 ± 1.05	1.19 ± 0.41
	IL-33	8.66 ± 1.20 ^a	1.85 ± 0.63 ^a
	Anti-IL-33	5.92 ± 0.80 ^b	0.89 ± 0.34 ^b

注:与空白对照组(PBS)比较,^a *P* < 0.05;与 IL-33 刺激组比较,^b *P* < 0.05。



注:A 为流式细胞术检测两组 Treg 细胞比例;B 为两组 Treg 细胞比例比较;HC 为健康对照组,Bru 为布病组;与 HC 组比较,*** *P* < 0.001。

图 2 两组外周血 Treg 细胞比例比较



注:A 为流式细胞术检测不同干预组 FcγR3 在 CD4 细胞上的表达比例,其中 PBS 为空白对照组,IL-33 为刺激组,Anti-IL-33 为阻断组;B 为各组 FcγR3 mRNA 表达水平比较;HC 为健康对照组,Bru 为布病组;与 HC 比较,*** $P<0.001$ 。

图 3 IL-33 诱导后各组 FcγR3 表达变化

3 讨 论

布鲁氏菌感染人体后,能够长时间在机体单核巨噬系统中生存和复制,累及宿主多器官脏器,相对急性病程而言,布病进展到慢性病程将极度影响患者生存质量,故影响布病慢性进展的因素受到研究者更多地关注。在布病病程中,病原体与宿主的免疫系统之间建立了免疫杀伤、免疫逃逸和免疫耐受等反应,这一系列免疫反应涉及固有免疫和适应性免疫中的多种免疫细胞及细胞因子,其中 CD4⁺ T 细胞发挥了关键的免疫作用。本课题组前期研究结果显示,Th1 细胞可以有效地清除致病菌,而 Treg 细胞则发挥负向免疫调节功能,产生抑制效应 T 细胞的杀菌作用^[13]。本研究结果发现,布病患者 Treg 细胞比例与健康对照者相比明显增加,HASANJANI 等^[14]报道也发现布病患者中存在 Treg 细胞增多的现象,提升 Treg 细胞参与了布病的免疫应答。

FcγR3 是 Treg 细胞的转录因子,调控 Treg 细胞的发育及功能,FcγR3 表达的高低变化代表了 Treg 细胞功能的强弱变化,FcγR3 高表达会扭转机体过度的免疫反应^[15]。Treg 细胞还可以通过释放 IL-10、转化生长因子 β(TGF-β)等细胞因子发挥免疫抑制功能,避免机体产生过度的免疫反应。本课题且前期的研究也验证了布鲁氏菌感染者血清中 TGF-β 的水平显著高于健康对照者^[5],结合本文发现的 Treg 细胞比例增加的情况,笔者认为布鲁氏菌感染后机体后,细菌会诱导宿主免疫应答向负向免疫发展,进而延缓宿主对布鲁氏菌的清除,最终导致布病迁延不愈,但是目前引起布病患者 Treg 细胞比例增加的原因尚不完全明确。

IL-33 是炎症因子 IL-1 家族中的一员,其生物学

作用具有多效性,既能作为核因子发挥抑制转录的作用,又能作为可溶性细胞因子调节宿主免疫反应^[16-17]。IL-33 的特异性配体是转硫酶同系物 ST2,主要表达在免疫细胞如 Th2、Treg、ILC2 等细胞表面。在机体组织和细胞损伤过程中 IL-33 被释放,并与表达 ST2 受体的免疫细胞结合,诱导免疫细胞应答,发挥抗炎和保护作用^[18-20]。

目前,IL-33 在布鲁氏菌感染者中的变化特点鲜有文献报道,本研究结果显示,在布鲁氏菌感染者体内 IL-33 及其受体 ST2 表达增高,与健康对照者有差异明显,说明 IL-33/ST2 在布鲁氏菌感染时发挥了一定的免疫作用。据报道,IL-33 是维持机体免疫平衡重要的细胞因子,它可以通过促进 ILC2 活化,调节 Th1/Th2 平衡和促进巨噬细胞 M2 极化等方式调控宿主与病原体之间的免疫平衡^[21]。在寄生虫、病毒和细菌等感染性疾病中也均表现为增高^[22]。所以推测 IL-33 在布病中升高的原因是布鲁氏菌造成了机体的损伤,为了避免损伤扩大上皮细胞或髓系细胞释放 IL-33 结合免疫细胞上的 ST2 来应对促炎细胞因子。本课题组前期研究还发现,Treg 细胞参与了布病的发生和发展,其负向调控机体过度免疫反应的机制可能是导致布鲁氏菌持续感染的原因^[23]。本研究显示,Treg 亚群在布病患者体内呈现过表达。为了进一步明确 IL-33 在布病中发挥作用的靶点,以及 IL-33 与 Treg 细胞的关系,本研究进行了体外细胞培养试验,结果发现,不论是健康对照组还是布病组,在 IL-33 刺激下 FcγR3 比例和 mRNA 表达水平与空白对照相比均显著增加,而在 IL-33 被阻断后,FcγR3 比例和 mRNA 表达水平与刺激组相比均明显回落。本研究还发现,流式细胞术检测 FcγR3 比例与 mRNA 表达

水平相一致。体外试验证明,IL-33 对 Foxp3 有着直接的调控机制,可以有效地增强 Foxp3 表达,进而增强 Treg 细胞的抑制功能。布病患者的 PBMC 在 IL-33 刺激后 Foxp3 比例和 mRNA 表达水平增加更加明显。这说明 IL-33 在布病患者体内同样发挥着上调 Foxp3 的功能。有研究表明,Treg 细胞参与了 ST2 和 IL-33 的信号传导。LI 等^[24]发现,ST2 参与 Treg 细胞介导的癌症免疫抑制,同时,缺乏 IL-33 的 Treg 细胞以抑制 ST2 的方式促进肿瘤消退。这表明 ST2 和 IL-33 可参与调节 Treg 细胞在特定部位的功能和作用。WEN 等^[25]在头颈部鳞状细胞癌中也报道了与本文相似的观点,证实了 IL-33 与 Treg 细胞比例呈正相关,通过增加 Foxp3⁺GATA3⁺ Treg 细胞的表达进一步增加 Treg 细胞的抑制功能。上述研究说明,IL-33 是导致布病患者 Treg 细胞增加的重要原因之一,有望成为治疗布病的免疫靶点。本研究仅对 IL-33 和 Treg 细胞在布病中的表现和相互关系进行了研究,对于布病患者中 IL-33 对其他免疫细胞的调控目前尚不清楚,有待进一步深入研究。

综上所述,本研究发现布病患者存在 IL-33/ST2 和 Treg 细胞增多的现象,布病患者 Treg 细胞增多可能是由于 IL-33 水平升高导致。可见 IL-33 是在布病发展过程中协调免疫网络系统的关键信号分子,它可以通过 Treg 表面 ST2 受体结合来维持组织内稳态,这一免疫机制可以部分解释布病患者难以彻底清除病原菌导致慢性化率高的原因,阻断 IL-33 有望成为免疫治疗布病的潜在靶点。

参考文献

[1] ADAM R D, SHI Y, GAO H, et al. Clinical features of 2041 human brucellosis cases in China[J]. PLoS One, 2018,13(11):e0205500.

[2] LAINE C G, JOHNSON V E, SCOTT H M, et al. Global estimate of human brucellosis incidence[J]. Emerg Infect Dis, 2023,29(9):1789-1797.

[3] ZHENG Y, ZHANG L, WANG C, et al. Predictive analysis of the number of human brucellosis cases in Xinjiang, China[J]. Sci Rep, 2021,11(1):11513.

[4] MIRZAEI R, SHOLEH M, JALALIFAR S, et al. Immunometabolism in human brucellosis: an emerging field of investigation[J]. Microb Pathog, 2021,158:105115.

[5] 卢佩佩, 李智伟, 王玲玲, 等. 布鲁氏菌感染患者血清中 sPD-1 与 Th17/Treg 细胞因子改变的相关性[J]. 中国热带医学, 2018,18(11):1111-1113.

[6] LEI S, JIN J, ZHAO X, et al. The role of IL-33/ST2 signaling in the tumor microenvironment and Treg immunotherapy[J]. Exp Biol Med, 2022,247(20):1810-1818.

[7] ZHU J, WANG Y, YANG F, et al. IL-33 alleviates DSS-induced chronic colitis in C57BL/6 mice colon lamina propria by suppressing Th17 cell response as well as Th1 cell re-

sponse[J]. Int Immunopharmacol, 2015,29(2):846-853.

[8] LU J, KANG J, ZHANG C, et al. The role of IL-33/ST2L signals in the immune cells[J]. Immunol Lett, 2015,164(1):11-17.

[9] ZHOU Z, YAN F, LIU O, et al. Interleukin (IL)-33: an orchestrator of immunity from host defence to tissue homeostasis[J]. Clin Transl Immunol, 2020,9(6):e1146.

[10] 汤容, 黄娟. 白细胞介素 33 及其受体 ST2 功能性多态位点与宫颈鳞癌的关联分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019,40(13):1603-1606.

[11] XU H, LI D, MA J, et al. The IL-33/ST2 axis affects tumor growth by regulating mitophagy in macrophages and reprogramming their polarization[J]. Cancer Biol Med, 2021,18(1):172-183.

[12] 姜纯杰, 关飞, 雷家慧. IL-33/ST2 信号通路在感染性疾病中的研究进展[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2018,36(3):308-314.

[13] 李智伟. 布鲁氏菌感染中巨噬细胞极化通过 PD-1/PD-L2 途径对 T 细胞亚群的调控作用研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.

[14] HASANJANI R M, BAYANI M, SOLEIMANI A S, et al. Evaluation of CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells during treatment of patients with brucellosis[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2016,30(3):675-682.

[15] WANG K, FU W. Transcriptional regulation of Treg homeostasis and functional specification[J]. Cell Mol Life Sci, 2020,77(21):4269-4287.

[16] CHEN C C, KOBAYASHI T, IJIMA K, et al. IL-33 dysregulates regulatory T (Treg) cells and impairs established immunological tolerance in the lungs[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017,140(5):1351-1363.

[17] KEN A, HIDEAKI M, HIROTOSHI U, et al. Chitin promotes antigen-specific Th2 cell mediated murine asthma through induction of IL33-mediated IL-1 β production by DCs[J]. Sci Rep, 2018,8(1):11721-11753.

[18] LIEW F Y, GIRARD J P, TURNQUIST H R. Interleukin-33 in health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2016,16(11):676-689.

[19] ZONG D, SHEN C, LIU X, et al. IL-33/ST2 mediating systemic inflammation and neuroinflammation through NF- κ B participated in the neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea[J]. Int Immunopharmacol, 2023,115:109604.

[20] HUANG N, CUI X, LI W, et al. IL-33/ST2 promotes the malignant progression of gastric cancer via the MAPK pathway[J]. Mol Med Rep, 2021,23(5):361.

[21] NASCIMENTO D C, MELO P H, PINEROS A R, et al. IL-33 contributes to sepsis-induced long-term immunosuppression by expanding the regulatory T cell population[J]. Nat Commun, 2017,8:14919.

[22] 马旭知远, 金兰, 李丽楠, 等. IL-33 与病毒和寄生虫感染的关系[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015,31(4):572-575.

• 论 著 •

肝、肾功能及免疫相关指标在视神经脊髓炎谱系疾病诊断中的应用价值^{*}

刘亚楠^{1,2}, 姜文灿^{1,2,3}, 陈柯霖^{1,2,3}, 邵春青^{1,2,3}, 刘雪松^{1,2}, 张国军^{1,2,3,△}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院实验诊断中心, 北京 100070; 2. 北京市免疫试剂临床工程技术研究中心, 北京 100070; 3. 国家药监局体外诊断试剂质量控制重点实验室, 北京 100070

摘要: **目的** 分析肝功能、肾功能、自身抗体指标在神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)患者中的分布特点及其诊断价值。**方法** 回顾性收集 2015 年 6 月至 2023 年 6 月在首都医科大学附属北京天坛医院确诊为 NMOSD、多发性硬化(MS)患者,以及性别、年龄匹配的常规体检健康者肝功能、肾功能和自身抗体检测数据。共纳入 95 例 NMOSD 患者(NMOSD 组)、230 例 MS 患者(MS 组)、244 例常规体检健康者(常规体检组),评估各指标对 NMOSD 的诊断价值。**结果** 与 MS 组相比,NMOSD 组丙氨酸氨基转移酶、 α -羟丁酸脱氢酶、 γ -谷氨酰基转移酶水平,以及抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体和 Ro-52 抗体阳性率等明显升高,白蛋白、间接胆红素、总胆红素水平明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。NMOSD 组与常规体检组差异指标与 MS 组相似。 α -羟丁酸脱氢酶、白蛋白、球蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸和尿酸碱度 7 项指标均可用于 NMOSD 诊断,联合诊断的曲线下面积为 0.969,灵敏度和特异度为 92.6% 和 92.9%。**结论** NMOSD 患者多种肝、肾功能指标与 MS 和常规体检健康者存在差异,NMOSD 患者部分自身抗体指标阳性率高于 MS 患者,临床可将肝、肾功能及自身抗体指标用于辅助诊断,并且多指标联合应用可进一步提升其诊断价值。

关键词: 视神经脊髓炎谱系疾病; 肝功能指标; 肾功能指标; 自身抗体指标

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.18.003

中图法分类号: R446.1; R744.5+2

文章编号: 1673-4130(2024)18-2189-08

文献标志码: A

Application value of liver, renal function and autoantibody-related indexes in the diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorder^{*}

LIU Yanan^{1,2}, JIANG Wencan^{1,2,3}, CHEN Kelin^{1,2,3}, SHAO Chunqing^{1,2,3},
LIU Xuesong^{1,2}, ZHANG Guojun^{1,2,3,△}

1. Department of Clinical Diagnosis, Laboratory of Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. National Engineering Research Center for Beijing Biochip Technology, Beijing 100070, China; 3. NMPA Key Laboratory for Quality Control for In Vitro Diagnostic, Beijing 100070, China

Abstract: **Objective** To analyze the distribution characteristics and application value of liver, renal function indexes and autoantibody-related indexes of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). **Methods** The liver, renal function and autoantibody-related indexes data of patients diagnosed with NMOSD and multiple sclerosis (MS) in Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University from June 2015 to June 2023, as well as gender and age-matched controls underwent routine physical examination were retrospectively collected. A total of 95 patients with NMOSD (NMOSD group), 230 patients with MS (MS group), and 244 healthy controls (routine physical examination group) were selected to evaluate the diagnostic value of each index for NMOSD. **Results** Compared with MS group, the levels of alanine aminotransferase, as well as the positive rates of α -hydroxybutyrate dehydrogenase, γ -glutamyltransferase, anti-SS-A antibody, anti-SS-B antibody, anti-ribosomal P protein antibody and Ro-52 antibody were significantly increased in NMOSD group, while the levels of albumin, indirect bilirubin and total bilirubin were significantly decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The difference index between NMOSD and conventional physical examination group was similar to that of MS group. The seven indexes, α -hydroxybutyrate dehydrogenase, albumin, globulin, direct bilirubin, indirect bilirubin, total bile acid and uric acid alkalinity could be used for the

^{*} **基金项目:** 北京市高层次公共卫生技术人才建设项目培养计划(2022-2-013)、北京市科学技术协会青年人才托举工程(BYESS2022170)、北京市医院管理中心登峰计划(DFL20220505)。

作者简介: 刘亚楠,男,技师,主要从事检验指标临床意义评估研究。 [△] **通信作者,** E-mail: guojun.zhang@ccmu.edu.cn。