

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.30.020

文章编号: 1005-8982 (2018) 30-0105-04

甲状腺相关眼病患者血清 IL-17 和 IL-23 的表达及临床意义

李红林¹, 刘艳秋², 郑绍同³, 刘德珍⁴, 周莉⁴, 姚迪⁴, 郑云会³, 陆卫平⁴

(南京医科大学附属淮安第一医院 1. 生殖中心, 2. 一分院检验科,
3. 放免中心, 4. 内分泌科, 江苏 淮安 223300)

摘要: **目的** 探讨甲状腺相关眼病 (TAO) 患者血清中白细胞介素 17 (IL-17)、白细胞介素 23 (IL-23) 的表达水平及其临床意义。**方法** 选取 2014 年 1 月—2016 年 10 月该院就诊的 TAO 患者 46 例, 按临床活动度评分 (CAS) 将其分为 TAO 非活动期组 (CAS<3) 23 例, TAO 活动期组 (CAS ≥ 3) 23 例。另选 22 例健康体检者作为对照组 (NC 组)。采取 ELISA 法检测血清中 IL-17 与 IL-23 浓度, 分析 IL-17、IL-23 浓度和 CAS 之间的相关性。**结果** 3 组性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。TAO 活动期组 CAS 评分高于 TAO 非活动期组 ($P<0.05$); TAO 活动期组和非活动期组血清 IL-17 水平分别为 ($1\,268.21 \pm 215.03$) 和 (983.52 ± 207.14) pg/ml, 均高于 NC 组 (582.63 ± 171.39) pg/ml ($P<0.05$), 且 TAO 活动期组高于 TAO 非活动期组 ($P<0.05$); TAO 活动期组和非活动期组血清 IL-23 水平分别为 (906.83 ± 193.89) 和 (727.93 ± 172.32) pg/ml, 均高于 NC 组的 (278.22 ± 58.61) pg/ml ($P<0.05$), 且 TAO 活动期高于 TAO 非活动期 ($P<0.05$)。TAO 患者的 IL-17、IL-23 水平与临床活动性评分 (CAS) 均呈正相关 ($r=0.6305$ 和 0.6892 , 均 $P=0.000$)。**结论** IL-17、IL-23 在 TAO 患者外周血中均高表达。

关键词: 甲状腺相关眼病; 白介素 17; 白介素 23; IL-23/IL-17 炎症轴

中图分类号: R446.62

文献标识码: A

Expression and clinical significance of IL-17 and IL-23 in serum of patients with thyroid-associated ophthalmopathy

Hong-lin Li¹, Yan-qiu Liu², Shao-tong Zheng³, De-zhen Liu⁴, Li Zhou⁴,

Di Yao⁴, Yun-hui Zheng³, Wei-ping Lu⁴

(The Affiliated Huaian No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University,
Huaian, Jiangsu 223300, China)

Abstract: **Objective** To explore the levels of IL-17 and IL-23 in serum of patients with thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) and their clinical significance. **Methods** Totally 46 TAO patients were enrolled in Huai'an First People's Hospital from January 2014 to October 2016. According to the clinical activity score (CAS), the patients were divided into inactive stage (CAS < 3, 23 patients) and active stage (CAS ≥ 3, 23 patients). Exactly 22 healthy subjects were enrolled in normal control group (NC group). Serum concentration of IL-17 and IL-23 was detected by ELISA, and the correlations between IL-17, IL-23 and CAS were analyzed. **Results** There was no significant difference in gender and age among the 3 groups ($P>0.05$). The CAS score in TAO active group was significantly higher than that in TAO inactive group ($P<0.05$). The serum IL-17 levels were ($1,268.21 \pm 215.03$) pg/ml and (983.52 ± 207.14) pg/ml in active stage and inactive stage of TAO patients, respectively; both of them were

收稿日期: 2018-01-07

[通信作者] 陆卫平, E-mail: hyhalwp@sina.com

higher than that of NC group (582.63 ± 171.39) pg/ml ($P < 0.05$), and that of TAO activity group was higher than TAO inactive group ($P < 0.05$). The serum IL-23 levels were (906.83 ± 193.89) pg/ml and (727.93 ± 172.32) pg/ml in active stage and inactive stage of patients, respectively; both of them were higher than that of NC group (278.22 ± 58.61) pg/ml ($P < 0.05$), and that of TAO activity group was higher than TAO inactive group ($P < 0.05$). Levels of IL-17 and IL-23 in patients with TAO were positively correlated with clinical activity score (CAS) (r values were 0.6305 and 0.6892, respectively), and the correlation was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** IL-17 and IL-23 are highly expressed in the peripheral blood of patients with TAO; and they are positively correlated with CAS of TAO patients. IL-17 and IL-23 may be involved in the occurrence and development of TAO.

Keywords: thyroid-associated ophthalmopathy; interleukin-17; interleukin-23; IL-23/IL-17 axis

甲状腺相关性眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 是发病率很高的眼眶疾病^[1], 常发于各种自身免疫性甲状腺病 (autoimmune thyroid diseases, AITD)。其中以 Graves 病 (Graves disease, GD) 最为多见^[2], 约 25% ~ 50% 的 GD 患者会发展成 TAO, 故又称为 Graves 眼病 (Graves ophthalmopathy, GO)。病变部位主要累及眼外肌和眼眶的结缔组织, 导致眶周水肿、眼球前突及视神经损伤等, 患者表现为眼部疼痛、视力下降、容貌受损及乃至失明, 临床治疗难度较大, 常需多学科参与, 严重威胁着患者的视觉功能与生活质量^[3]。TAO 的发病机制尚不完全明确, 目前认为 TAO 是一种与甲状腺功能异常密切相关的器官特异性自身免疫性疾病, 患者的眼眶组织和甲状腺中存在着共同抗原促甲状腺素受体 (thyrotropin receptor, TSHR)^[4], 在遗传、环境等因素作用下, 诱发眼眶周围、眼球后和甲状腺等部位免疫细胞浸润, 导致免疫功能紊乱及组织损伤。白细胞介素 23 (IL-23) 能够诱导 Th17 细胞分化成熟^[5], 并产生其特征性细胞因子 IL-17^[6], 组成 IL-23/IL-17 免疫炎症轴, 介导炎症反应。本文就 TAO 患者血清中 IL-17、IL-23 的表达情况及其与病情活动度的关系进行了研究, 为 TAO 的病情评估及免疫治疗探求新的靶点。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 1 月 -2016 年 10 月该院就诊且具有典型临床症状的 TAO 患者 46 例。所有患者诊断均符合欧洲 GO 研究组 (EUGOGO) 制定的标准^[7], 且甲状腺功能稳定 ≥ 2 个月, 按临床活动度评分 (clinical activity score, CAS) 将其分为两组。TAO 非活动期组 (CAS < 3 分) 23 例。其中, 男性 8 例, 女性 15 例; 平均 (43.7 ± 10.2) 岁。TAO 活动期组 (CAS ≥ 3) 23 例。其中, 男性 6 例, 女性 17 例; 平均 (44.8 ± 9.6) 岁。

另选同期 22 例健康体检者作为对照组 (NC 组)。其中, 男性 6 例, 女性 16 例; 平均 (43.2 ± 9.7) 岁, 没有甲状腺疾病史且甲状腺功能检查结果正常。所有研究对象 3 个月内均未使用过糖皮质激素及其他免疫抑制剂, 并排除其他自身免疫性疾病、妊娠或哺乳期女性、感染、肿瘤及过敏性疾病等。在抽取静脉血前均征得受试者本人知情同意。

1.2 研究方法

如实记录研究对象的性别、年龄、突眼度、TAO 病程、CAS 及病情严重程度等临床资料。所有研究对象于清晨空腹采集静脉血 5 ml, 离心后收集血清, 储存于 -20°C 冰箱中待检。采用 ELISA 法检测血清 IL-17、IL-23 浓度, 使用北京普朗公司生产的 DNM-9602 型酶标仪, 并由美国 RB (Rapidbio) 公司提供检测试剂盒, 所有操作均严格按产品说明书进行。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 相关分析用 Pearson 检验法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床资料比较

3 组的性别、年龄和 CAS 评分情况见表 1。各研究组的性别和年龄差异无统计学意义 ($\chi^2=0.4905$, $P=0.7825$; $F=0.1566$, $P=0.8553$)。TAO 活动期组 CAS 评分高于 TAO 非活动期组 ($t=15.3284$, $P=0.0000$)。见表 1。

2.2 3 组 IL-17、IL-23 比较

3 组外周血血清中 IL-17、IL-23 的表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。TAO 活动期组和 TAO

表 1 3 组临床基本资料比较

组别	男 / 女 / 例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	CAS 评分 / (分, $\bar{x} \pm s$)
TAO 活动期组 (n=23)	6/17	44.8 ± 9.6	4.0 ± 0.7
TAO 非活动期组 (n=23)	8/15	43.7 ± 10.2	1.0 ± 0.6
NC 组 (n=22)	6/16	43.2 ± 9.7	-
$\chi^2/F/t$ 值	0.491	0.157	15.328
P 值	0.783	0.855	0.000

非活动期组的 IL-17、IL-23 水平均高于 NC 组, 且 TAO 活动期均高于 TAO 非活动期 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 相关性分析

使用 Pearson 检验分析各指标间的相关性, TAO 活动期和 TAO 非活动期的 IL-17、IL-23 水平与临床活动性评分 (CAS) 均呈正相关 ($r = 0.631$ 和 0.689 , 均 $P = 0.000$) ($P < 0.05$)。

表 2 3 组 IL-17、IL-23 表达水平比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-17	IL-23
TAO 活动期组 (n=23)	1 268.21 ± 215.03 ⁽¹⁾⁽²⁾	906.83 ± 193.89 ⁽¹⁾⁽²⁾
TAO 非活动期组 (n=23)	983.52 ± 207.14 ⁽¹⁾	727.93 ± 172.32 ⁽¹⁾
NC 组 (n=22)	582.63 ± 171.39	278.22 ± 58.61
F 值	67.115	98.272
P 值	0.000	0.0000

注: 1) 与 NC 组比较, $P < 0.05$; 2) 与 TAO 非活动期比较, $P < 0.05$

3 讨论

TAO 是目前最常见的眼眶疾病, 常伴随不同程度的突眼症状, 故又称为突眼病。TAO 在欧美国家女性人群中的每年发病率约为 16/10 万; 男性人群中约为 2.9/10 万, 高发年龄在 40 ~ 60 岁^[8]。目前国内尚无明确的 TAO 发病率数据, 但随着我国加碘食盐的普及, 甲状腺功能亢进 (甲亢) 的发病率呈现上升趋势^[9], 而甲亢是导致 TAO 最主要的因素, 说明我国 TAO 发病情况不容忽视。TAO 不仅仅多发生于甲亢的 GD 患者^[10], 还会发生于甲状腺功能减退的桥本甲状腺炎以及亚急性甲状腺炎、甲状腺癌等患者^[11]。TAO 的发病机制尚不完全明确, 目前较为公认的是眼眶组织与甲状腺组织的共抗原学说 (即在吸烟等外界环境因素和性别、年龄、遗传基因^[12]、甲状腺功能异常等个体内源性因素的共同影响下^[13], 机体发生免疫耐受失衡, 激活自

身免疫性淋巴细胞, 细胞免疫和体液免疫共同参与, 促使患者血清中 TRAb 水平升高^[14], 诱导眼眶发生一系列炎症性反应, 引起眼眶周围脂肪组织增生、眼外肌出现纤维化, 最终导致眼睑挛缩、眼球突出、复视、角膜炎、甚至失明等临床症状的发生)。TAO 活动期 (发病早期) 的组织病理学表现主要是以淋巴细胞浸润和间质性水肿为主要特点的球后渗出, 非活动期 (晚期阶段) 则以脂肪细胞浸润和出现纤维化瘢痕为主要病理特点^[15]。

张晓斌等^[16]研究结果表明, 白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 等炎症因子在 TAO 患者中均高表达; 但目前免疫炎症轴中的起始因子 IL-23 和效应因子 IL-17 在 TAO 患者外周血中的表达情况却鲜见报道。细胞因子 IL-23 是 IL-12 家族的新成员, 是由 IL-12 中的 p40 亚基与独立的 p19 通过二硫键连接而成的非同源二聚体, 主要由活化的 B 细胞和单核巨噬细胞产生。IL-23 通过结合靶细胞表面的 IL-23 受体, 诱导共刺激分子 (ICOS) 表达, 刺激 STAT4 磷酸化, 促进 Th17 细胞增殖并诱导其分泌细胞因子 IL-6、IL-17、IL-21、IL-22 等。其中 IL-17 作为 Th17 细胞的特征性细胞因子, 也是一种强致炎症细胞因子, 能够激活 NF- κ B、C/EBPs 等核转录因子和 MAPKs (丝裂原活化蛋白激酶), 诱导中性粒细胞和 T 淋巴细胞的分化、增殖、活化^[17]; 刺激产生 IL-8/CXCL8、CCL2、CCL7、CCL20、CXCL1 和 CXCL2 等多种趋化因子, 参与招募中性粒细胞、巨噬细胞集中于炎症部位, 促进细胞间粘附分子 (ICAM-1) 的表达, 形成 IL-23/IL-17 炎症轴, 介导多发性硬化症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等的炎症反应, 因此抗 IL-17 治疗已成为治疗此类自身免疫性疾病的靶点。既往报道, 免疫炎症轴中的起始因子 IL-23 和效应因子 IL-17 在 TAO 最主要的发生人群 GD 患者外周血中均高表达, 且与患者的甲状腺功能检测指标间具有相关性。本研究结果进一步显示, IL-17、IL-23 在甲状腺功能稳定的 TAO 患者血清中浓度均高于对照组, 且活动期高于非活动期组。CAS 评分是根据 EUGOGO 指定: ①自发性球后疼痛; ②眼球运动疼痛; ③眼阜水肿; ④眼睑水肿; ⑤结膜水肿; ⑥眼睑红斑; ⑦结膜充血等 7 条评价指标^[7]。每条为 1 分, 总分 7 分, CAS < 3 分为非活动期 TAO, CAS ≥ 3 分为活动期 TAO。唐喜香等报导 IL-17 与 CAS 均呈正相关。本文相关性分析结果进一步显示, IL-23 与 CAS 也呈正相关, 说明 IL-23/IL-17

炎症轴可能不仅参与 TAO 的发病过程,还介导眼眶组织局部的炎症反应,促进 TAO 病程发展。

综上所述,IL-17、IL-23 在 TAO 患者的外周血血清中均高表达,并与病情活动评分 CAS 呈正相关。据此推测 IL-17、IL-23 有望作为评判 TAO 分期的新指标,IL-23/IL-17 炎症轴可能是 TAO 免疫治疗的新靶点。

参 考 文 献:

- [1] ŞAHLI E, GÜNDÜZ K. Thyroid-associated ophthalmopathy[J]. Turkish Journal of Ophthalmology, 2017, 47(2): 94-105.
- [2] BARTALENA L, FATOURECHI V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update[J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2014, 37(8): 691-700.
- [3] MENCONI F, MARCOCCI C, MARINÒ M. Diagnosis and classification of Graves' disease[J]. Autoimmunity Reviews, 2014, 13(4/5): 398-402.
- [4] FERNANDO R, ATKINS S J, SMITH T J. Intersection of chemokine and TSH receptor pathways in human fibrocytes: emergence of CXCL-12/CXCR4 cross talk potentially relevant to thyroid-associated ophthalmopathy[J]. Endocrinology, 2016, 157(10): 3779-3787.
- [5] HALWANI R, SULTANA A, AL-KUFAIDY R, et al. Th-17 regulatory cytokines inhibit corticosteroid induced airway structural cells apoptosis[J]. Respir Res, 2016, 17(1): 1-11.
- [6] LLOSA N J, GEIS A L, ORBERG E T, et al. Interleukin-17 and type 17 helper T cells in cancer management and research[J]. Immunotargets & Therapy, 2014, 3(1): 39-54.
- [7] BARTALENA L, BALDESCHI L, DICKINSON A J, et al. Consensus statement of the european group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy[J]. European Journal of Endocrinology, 2008, 18(3): 333-346.
- [8] MELCESCU E, HORTON W B, KIM D, et al. Graves orbitopathy: update on diagnosis and therapy[J]. Southern Medical Journal, 2014, 107(1): 34-43.
- [9] CHEN D Q, CHEN Z H, WANG M H, et al. Cross-sectional study of relationship between iodine content in household iodized salt and thyroid volume distribution of children in Fujian province[J]. Chinese Journal of Control of Endemic Diseases, 2017, 32(5): 484-487.
- [10] BARTALENA L, BALDESCHI L, BOBORIDIS K, et al. The 2016 European thyroid association/european group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy[J]. European Thyroid Journal, 2016, 5(1): 9-26.
- [11] BODDU N, JUMANI M, WADHWA V, et al. Not all orbitopathy is Graves': discussion of cases and review of literature[J]. Frontiers in Endocrinology, 2017, 8(7): 184.
- [12] KHONG J J, BURDON K P, LU Y, et al. Association of polymorphisms in MACRO domain containing 2 with thyroid-associated orbitopathy[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2016, 57(7): 3129-3137.
- [13] PERROS P, DAYAN C M, DICKINSON A J, et al. Management of patients with Graves' orbitopathy: initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways[J]. Clinical Medicine, 2015, 15(2): 173-178.
- [14] 吴娜, 孙丰源, 李佳, 等. 甲状腺相关眼病患者血清 TRAb、TPOAb、TGAb 水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2015, 55(30): 59-60.
- [15] KHONG J J, MCNAB A A, EBELING P R, et al. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms[J]. British Journal of Ophthalmology, 2016, 100(1): 142-150.
- [16] 张晓斌, 李青春, 操盛春. 血清脂联素、抵抗素、瘦素及炎症因子在甲状腺相关眼病患者中的表达和意义 [J]. 广东医学, 2017, 38(11): 1728-1730.
- [17] YAO Z, NIE L, ZHAO Y, et al. Salubrinal Suppresses IL-17-Induced Upregulation of MMP-13 and Extracellular Matrix Degradation Through the NF-κB Pathway in Human Nucleus Pulposus Cells[J]. Inflammation, 2016, 39(6): 1-11.

(唐勇 编辑)