

类风湿关节炎患者血清 IL-33 和 IL-17 的变化及临床意义*

栾 鸾^{1,2} 王郡甫^{1△}

(¹ 山东省医学科学院基础医学研究所;² 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250062)

摘要 目的 探讨血清 IL-33 和 IL-17 水平的变化在类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)发生发展中的作用及其临床意义。**方法** 采用酶联免疫法测定入组患者的 IL-33 和 IL-17 的水平,观察其在 RA 患者及正常人的差异及与 RA 活动度的关系。**结果** RA 组血清 IL-33 及 IL-17 水平明显高于健康对照组,病情活动组高于病情缓解组。**结论** 血清 IL-33 和 IL-17 的水平变化,可能与 RA 的病情活动相关。

关键词 类风湿关节炎; IL-33; IL-17

中图分类号: R593.22 **文献标识码:** B **文章编号:** 1000-9760(2014)06-183-02

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)为全身性自身免疫性疾病,其特征表现是慢性侵蚀性滑膜炎^[1]。虽然机理尚不清楚,但细胞因子的失衡以及由此所诱发的炎症瀑布在 RA 的发生发展中起到了重要作用。IL-33 可刺激肥大细胞分泌如 IL-6、IL-13 等炎症因子,从而促进 RA 的发病^[2]。本文通过检测 RA 患者血清 IL-17 和 IL-33 的水平变化,探讨 IL-17 和 IL-33 对 RA 的影响及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

自 2012 年 9 月至 2013 年 6 月就诊于济宁医学院附属第一人民医院风湿免疫科门诊及住院患者 50 例,男 25 例,女 25 例。所有患者均符合 2010 年美国风湿病协会(ACR)关于 RA 的分类诊断标准。分别记录 RA 患者疼痛评分、晨僵持续时间、并检测患者血沉(ESR)、C-反应蛋白(C-RP)、抗环瓜氨酸抗体(CCP)滴度、类风湿因子(RF)滴度等;将 RA 患者按照(DAS28)评分是否 ≥ 3.2 分,分为病情活动组(≥ 3.2 分)及病情缓解组(< 3.2 分)。排除其他自身免疫性疾病;心脑血管疾病及代谢性疾病、感染、肿瘤等。对其中依从性较好的病人(23 例),随访 3 个月后复查 IL-17 及 IL-33 的血清水平及各项活动指标。正常对照组则选取来本院进行体检的 25 例健康人。

1.2 方法

抽取观察对象空腹静脉血 10ml 备用, -80°C 冻存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)分别检测 2 种细胞因子的水平,按照说明书进行相应检测步骤的操作。其余各项指标送本院实验室检测。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析。

2 结果

2.1 RA 组与健康对照组 IL-33、IL-17 检测结果见表 1。

表 1 两组 IL-33、IL-17 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	n	IL-33	IL-17
RA 组	50	278.17 \pm 43.79	26.74 \pm 18.43
健康对照组	25	77.32 \pm 21.83	9.29 \pm 1.69
t		25.444	6.220
P		<0.01	<0.01

2.2 RA 不同病程阶段 IL-33 和 IL-17 的变化与病情缓解组组比,病情活动组两者的血清水平明显升高,且具有统计学意义(P 均 < 0.01),见表 2。

表 2 RA 患者缓解期及活动期血清 IL-33 和 IL-17 水平的比较($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	n	IL-33	IL-17
病情缓解组	19	236.88 \pm 29.90	12.53 \pm 5.30
病情活动组	31	298.77 \pm 37.71	35.32 \pm 20.64
t		5.306	3.347
P		<0.01	<0.01

* [基金项目] 山东省自然科学基金(编号:ZR2009CM036, ZR2010CM067); 山东省大型科学仪器设备升级改造技术研究专项(编号:2013SJGZ09)

△ [通信作者] 王郡甫, E-mail: wj_f_1030@126.com

2.3 治疗对 RA 患者 IL-33 和 IL-17 水平的影响

将依从性较好的类风湿患者随访 3 个月后复查,进行对比 IL-33 及 IL-17 治疗前后的血清水平的变化以及各项炎症指标及疾病活动度指标。IL-

33 和 IL-17 的水平在治疗后均较治疗前显著降低 ($P < 0.01$);而且 RA 患者炎症指标及各项评分分值在治疗组均较非治疗组显著降低 ($P < 0.01$),见表 3。

表 3 患者治疗前后相关活动指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-33(pg/ml)	IL-17(pg/ml)	HAQ(分)	ESR(mm)	CRP(mg/L)	DSA28 评分(分)
治疗前	23	302.46±36.78	34.85±21.48	2.75±0.8	64.17±29.02	39.91±38.98	6.51±1.41
治疗后	23	271.10±27.70	21.40±13.73	1.19±0.86	35.91±25.15	12.51±13.56	4.38±1.3
<i>t</i>		5.092	4.451	13.352	6.554	4.027	10.840
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

RA 的发病机理与细胞及体液免疫失衡相关,多种细胞因子的参与在其中也起到了重要作用。研究发现,腹腔注射重组 IL-33 可以使自身抗体诱导的关节炎症状加重,但敲除其受体后症状则有减轻^[3]。由此可推断 IL-33 在关节炎中起到了重要的作用,IL-33 是 Th2 应答的强效诱导物^[4],IL-33 还能刺激胶原 CD4⁺T 细胞产生 IL-5 和 IL-13,从而使 B 细胞活化增强,IgG 的数量增加^[5];IL-33 还可通过直接激活肥大细胞分泌多种促炎细胞因子,从而诱导关节炎的发生;而这些细胞因子中的 IL-1 β 和 IL-6 又能促进 Th17 细胞发育及功能发挥。

本文结果显示,IL-33 在 RA 活动组患者的血清水平较高,在 RA 活动组中较 RA 缓解组及健康对照组水平高,由此可以推断高水平的血清 IL-33 水平也可能成为监测 RA 病情的活动指标。

IL-17 是一种促炎症细胞因子,主要由 Th17 / Th17 细胞产生,它具备强大的募集和激活嗜中性粒细胞能力,能诱导活化 T 细胞和刺激成纤维细胞、巨噬细胞和上皮细胞产生如 IL-1、IL-6、TNF- α 、金属蛋白酶和化学增殖素等多种促炎因子,从而诱导炎症^[6]。另外,IL-17 还可与其他细胞因子相互作用,致使 RA 进一步发展^[7]。已知 IL-1 及 TNF- α 在 RA 中起到核心作用,而 IL-17 与这 2 种细胞因子拥有相同的特质,还可诱导这两种细胞因子的产生并与其产生协同作用,本文发现

IL-17 与 RA 的活动度有明显相关,由此可以推断,IL-17 与 RA 的病情活动有关,且有可能成为新的治疗靶点。

综上所述,IL-33 和 IL-17 在 RA 患者血清中明显增高,且与疾病活动度指标有关,提示与 RA 的病情活动有关,可能成为临床监测疾病活动度、观察药物疗效的新的指标。本文为以其为新的靶点来治疗 RA 提出一种新的可能,为 RA 的治疗提供了一个新的依据。

参考文献:

- [1] 李棋,王慧燕. 关节镜治疗膝关节早中期类风湿性关节炎[J]. 实用骨科杂志,2011,17(4):313-315.
- [2] Schmitz J, Owuamg A, Ldham EO, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines[J]. Immunity,2005,23(5):479-490.
- [3] Palmer G, Talabot-Ayer D, Lamacchia C, et al. Inhibition of interleukin-33 signaling attenuates the severity of experimental arthritis[J]. Arthritis Rheum,2009,60: 738-749.
- [4] 宿晓东,李军,王国芳,等. IL-33 研究进展[J]. 济宁医学院学报,2012,35(3):217-220.
- [5] Xu D, Jiang HR, Kewin P, et al. IL-33 exacerbates antigen-induced arthritis by activating mast cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2008,105(31):10913-10918.
- [6] Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation[J]. J Immunity,2004,21(4): 467-476.
- [7] 周强,吕厚山,栗占国. 胶原诱导的关节炎动物模型研究现状及进展[J]. 中华风湿病学杂志,2003,7(4): 227-231.

(收稿日期 2014-04-15)