

文章编号 1006-8147(2019)04-0359-04

论 著

系统性红斑狼疮患者血清 IL-17 和 IL-35 水平及其与肾损害的关系

赵 冕,朱桂晋,周 蕾

(天津医科大学总医院风湿免疫科,天津 300052)

摘要 目的:探讨白介素(IL)-17和IL-35在系统性红斑狼疮(SLE)中的作用及其与肾损害的关系。方法:采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测55例SLE患者和25名健康者血清IL-17和IL-35水平,比较SLE患者与对照者、SLE活动组与SLE非活动组、狼疮肾炎(LN)患者与非LN患者中两种细胞因子的差异,分析SLE患者血清IL-17、IL-35、SLE疾病活动指数(SLEDAI)评分的相关性以及LN患者血清IL-17、IL-35与尿蛋白的相关性。结果:与对照者相比,SLE患者血清IL-17水平升高而IL-35水平降低($P<0.01$),且SLE活动组的血清IL-17水平高于非活动组($P<0.01$),IL-35水平低于非活动组($P<0.01$)。SLE患者血清IL-17水平与SLEDAI评分正相关而IL-35水平与SLEDAI评分负相关,且血清IL-17水平与IL-35水平呈负相关。与非LN患者比较,LN患者的血清IL-17水平升高而IL-35水平减低($P<0.05$),且LN患者尿蛋白定量(24h)与血清IL-17水平正相关,与IL-35水平负相关。结论:IL-17和IL-35是一对紧密相关的促炎/抗炎细胞因子,血清IL-17水平升高、IL-35水平下降,两者的平衡失调,参与了SLE的疾病发生及其肾脏损伤过程。

关键词 白介素(IL)-17;IL-35;红斑狼疮,系统性;狼疮肾炎

中图分类号 R593.24+1

文献标志码 A

Serum IL-17 and IL-35 levels in patients with systemic lupus erythematosus and their correlations with renal damage

ZHAO Mian, ZHU Gui-jin, ZHOU Lei

(Department of Rheumatology and Immunology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To investigate the serum IL-17 and IL-35 levels in patients with systemic lupus erythematosus(SLE), explore the effect of IL-17 and IL-35 on the pathogenesis of SLE and their relationship with renal damage. **Methods:** Serum IL-17 and IL-35 levels were quantified using ELISA in 55 patients with SLE and 25 healthy controls, then the levels were compared between SLE patients and healthy controls, active SLE patients and inactive SLE patients, and SLE patients with nephritis and without nephritis, the correlations among serum IL-17, IL-35 and SLEDAI scores in SLE patients were analyzed, and the relationship of serum IL-17 and IL-35 levels with 24-h proteinuria were also analyzed in lupus nephritis(LN) patients. **Results:** Serum IL-17 levels were significantly higher and IL-35 levels were significantly lower ($P<0.01$) in patients with SLE compared with healthy controls. And compared with inactive SLE patients, active SLE patients had higher serum IL-17 levels($P<0.01$) and serum IL-35 levels were decreased in active SLE patients($P<0.01$). A positive correlation was observed between serum IL-17 levels and SLEDAI scores and IL-35 levels were negatively correlated with SLEDAI scores in SLE patients. Furthermore, the expression of IL-17 and IL-35 were negatively correlated with each other. Compared with SLE patients without nephritis, serum IL-17 levels were significantly higher and IL-35 levels were decreased in lupus nephritis(LN) patients($P<0.05$). Moreover, 24-h proteinuria was positively correlated with serum IL-17 levels and negatively with IL-35 levels in LN patients. **Conclusion:** IL-17 has strong proinflammatory effects and IL-35 is identified as anti-inflammatory cytokines and they are strongly associated with each other, serum IL-17 levels increase and IL-35 levels decrease in SLE patients, and the imbalance between IL-17 and IL-35 may be involved in pathogenesis of SLE and renal damage.

Key words IL-17;IL-35;lupus erythematosus, systemic;lupus nephritis

系统性红斑狼疮(SLE)是一种以免疫功能紊乱为突出表现的具有全身多系统损害的常见自身免疫病,免疫紊乱发生在多个环节,前期研究证实辅助性T细胞(Th细胞)失调与SLE发病密切相关。

作为Th细胞家族新成员^[1-2],Th17扩增和Treg下降在SLE患者并存^[3],前者分泌的IL-17与后者分泌的IL-35分别发挥着促炎作用和免疫抑制作用,关于IL-17/IL-35与SLE的关系目前尚无系统研究报道。本研究通过检测SLE患者血清IL-17和IL-35水平,初步探讨它们在SLE中的作用及相互关系。

作者简介 赵冕(1989-),男,硕士在读,研究方向:风湿病学;通信作者:周蕾,E-mail: yizhe1234@126.com。

1 资料和方法

1.1 对象 选择2017年8月-2018年5月于天津医科大学总医院风湿免疫科确诊的SLE患者55例,入院前均未使用糖皮质激素及免疫抑制剂或停用糖皮质激素及免疫抑制剂至少6个月,其中男性5例,女性50例,平均 (39 ± 13) 岁,所有患者均符合1997年美国风湿病学会(ACR)推荐的SLE分类标准^[4],其中狼疮肾炎(LN)^[5]患者30例。依据SLEDAI评分^[6]将SLE患者分为活动组(SLEDAI ≥ 10 分)27例和非活动组(SLEDAI < 10 分)28例。选择与SLE患者性别、年龄相匹配的健康志愿者25例作为对照组,其中男3例,女22例,平均 (35 ± 6) 岁。所有入选者均除外感染、肿瘤和其他自身免疫病。

1.2 方法 入选者清晨空腹采静脉血3 mL,分离血清,-80℃冰箱保存,待测。IL-17、IL-35采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测,其他指标为同期天津医科大学总医院检验中心检测结果。

1.3 统计学分析 采用统计软件SPSS17.0进行数据分析,两组间比较采用两独立样本 t 检验,变量间相关性分析采用Pearson相关分析。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组间血清IL-17、IL-35水平的比较 血清IL-17水平,SLE组高于对照组,SLE活动组高于非活动组;血清IL-35水平,SLE组低于对照组,SLE活动组低于非活动组。差异均有统计学意义($P<0.01$),见表1。

2.2 SLE患者血清IL-17、IL-35水平与SLEDAI评分的相关性 SLE患者血清IL-17水平和SLEDAI评分正相关(图1A),IL-35水平和SLEDAI评分负相关(图1B)。

2.3 SLE患者血清IL-17和IL-35水平的相关性分析 SLE患者血清IL-17和IL-35水平呈负相关($r=-0.78, P<0.05$),见图2。

表1 不同组间血清IL-17、IL-35水平的比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

Tab 1 Comparison of serum IL-17 and IL-35 levels among different groups ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

项目	SLE组	对照组	t	P	SLE活动组	SLE非活动组	t	P
IL-17	144.05 \pm 18.00	122.25 \pm 14.61	-5.31	<0.01	153.81 \pm 13.61	134.63 \pm 16.80	-4.64	<0.01
IL-35	54.15 \pm 6.66	61.73 \pm 5.05	5.60	<0.01	50.92 \pm 5.21	57.27 \pm 6.49	4.00	<0.01

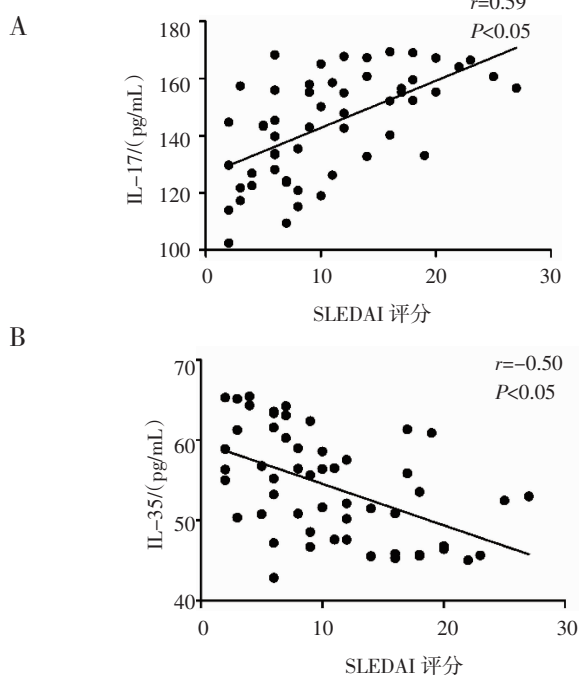


图1 SLE患者血清IL-17(A)和IL-35(B)水平与SLEDAI评分的关系

Fig 1 Correlation of serum IL-17 levels (A) and IL-35 levels (B) with SLEDAI scores in SLE patients

2.4 LN和非LN患者血清IL-17、IL-35水平的比较 LN患者血清IL-17水平高于非LN患者,IL-35

水平低于非LN患者。差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

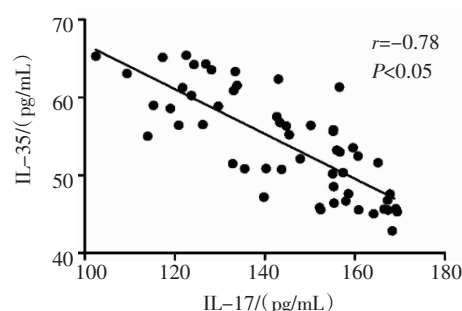


图2 SLE患者血清IL-17和IL-35水平的相关性

Fig 2 Correlation between serum IL-17 and IL-35 levels in SLE patients

表2 LN和非LN患者血清IL-17、IL-35水平的比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

Tab 2 Comparison of serum IL-17 and IL-35 between LN patients and SLE without nephritis ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

项目	LN患者	非LN患者	t	P
IL-17	148.89 \pm 17.87	138.24 \pm 16.69	0.03	<0.05
IL-35	52.33 \pm 7.10	56.34 \pm 5.46	0.03	<0.05

2.5 LN患者血清IL-17和IL-35水平与24h尿蛋白定量的相关性 IL-17水平与24h尿蛋白正相关($r=0.76, P<0.01$)(图3A),IL-35水平与24h尿蛋白

负相关($r=-0.69, P<0.01$)(图 3 B)。

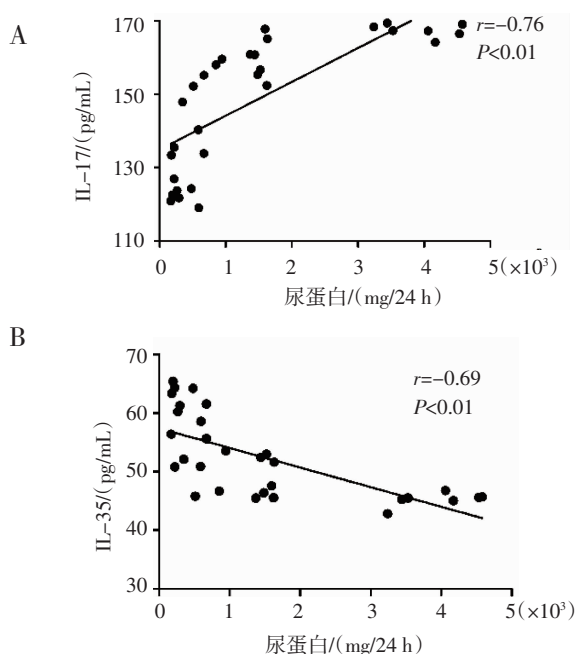


图3 LN患者血清 IL-17(A)和 IL-35(B)水平与 24 h 尿蛋白定量的相关性

Fig 3 Correlation of serum IL-17 levels(A) and IL-35 levels (B) with 24-h proteinuria in SLE patients with nephritis

3 讨论

IL-17 是 Th17 分泌的主要促炎因子, IL-35 是 Treg 分泌的主要免疫抑制因子, 作为一对紧密相关的促炎/抗炎细胞因子, 在生理状态下, 它们的表达水平保持相对平衡。本研究中, 与正常对照者相比, SLE 患者血清 IL-17 水平升高而 IL-35 水平降低, 且 SLE 活动组的 IL-17 水平高于非活动组, IL-35 水平低于非活动组, 提示 SLE 患者血清 IL-17、IL-35 水平异常表达, 且与疾病活动相关, 进一步分析发现血清 IL-17 水平与 SLEDAI 评分正相关而血清 IL-35 水平与 SLEDAI 评分呈负相关, 也印证了上述结果。SLE 患者存在细胞凋亡缺陷, 异常释放的双链 DNA 等抗原与自身抗体形成免疫复合物, 激活树突状细胞, 分泌 IL-6、IL-23、IL-1 β , 促进 Th17 的特征性转录因子 ROR γ t 表达^[7], 诱导初始 CD4⁺Th 细胞向 Th17 分化^[8-9], 过表达的 ROR γ t 与 Treg 特征性转录因子 FOXP3 的基因启动子区域结合, 抑制 FOXP3 的转录^[10]; 此外, IL-6 也能通过激活 NF- κ B 通路抑制 FOXP3 表达^[11], 使 Treg 分化受到抑制。一方面, 活化的 Th17 分泌大量的 IL-17, 通过 G 蛋白信号调节因子 Rgs13、Rgs16 降低 B 细胞的趋化反应, 阻断 B 细胞的迁移, 诱导生发中心形成^[12], 产生大量自身抗体, 并与相应抗原形成免疫复合物沉积

在血管基底膜中, IL-17 还可以促进局部组织细胞分泌趋化因子(CXCL1、CXCL2、CXCL5), 吸引中性粒细胞、巨噬细胞等聚集^[13], 最终导致局部组织炎症浸润和损伤。另一方面, Treg 的分化受到抑制, IL-35 分泌相应减少, IL-35 通过抑制 ROR γ t 表达来抑制 IL-17 生成的作用减弱, 也促进了 SLE 患者的免疫炎症反应进一步活跃。本组 SLE 患者的血清 IL-17 水平与 IL-35 水平呈负相关, 也印证了两者之间存在相互制约作用。IL-17/IL-35 失衡可能参与了 SLE 的免疫紊乱和疾病发生。

肾脏是 SLE 最常受累的器官之一。有研究发现, IV 型 LN 患者肾小球基底膜 IL-17 表达水平升高且与组织学活动指数及组织坏死程度正相关^[14], 而 He 等^[15]发现 LN 患者血清 IL-35 水平和血肌酐负相关, 和肾小球滤过率正相关。本研究中, 与非 LN 患者比较, LN 患者的血清 IL-17 水平升高而 IL-35 水平减低, 且 LN 患者血清 IL-17 水平与尿蛋白定量正相关, IL-35 水平与尿蛋白定量负相关, 提示血清 IL-17 水平升高和 IL-35 水平减低可能与 SLE 的肾损害相关。研究证实 IL-17 可以促进肾小管上皮细胞和系膜细胞等肾脏固有细胞释放炎症介质, 并募集大量的中性粒细胞、巨噬细胞等, 最终导致免疫介导的肾脏损伤^[16], 而 IL-35 可能是通过抑制 IL-17 的生成而对肾脏起保护作用。IL-17/IL-35 平衡失调, 促炎作用活跃, 保护作用削弱, 共同参与了 SLE 患者的肾脏损伤过程。

综上所述, IL-17 和 IL-35 是一对紧密相关的促炎/抗炎细胞因子, 共同发挥着免疫调控作用。IL-17 水平升高、IL-35 水平下降, 两者的平衡失调, 参与了 SLE 的疾病发生及其肾脏损伤过程。敲除 IL-17 基因后的狼疮鼠血清中 IgG、抗 dsDNA 抗体、抗 nRNP 抗体滴度下降^[17]; 尾部注射 IL-35 治疗的狼疮鼠血浆促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6、IL-17A)浓度下降而抗炎细胞因子(IL-2、IL-10)浓度升高, 且 ANA 滴度和抗 dsDNA 抗体滴度也明显下降^[18]; Ouyang 等^[19]发现经糖皮质激素治疗后 SLE 患者降低的血清 IL-35 水平可以恢复正常。将 IL-17/IL-35 作为一个整体, 进一步深入研究对探讨 SLE 及 LN 的发生机制具有重要意义, 并有望为今后寻找新的治疗靶点提供依据。

参考文献:

- [1] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains(CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases[J]. J Immunol, 1995, 155(3):

- 1151
- [2] Harrington L E, Hatton R D, Mangan P R, et al. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages[J]. *Nat Immunol*, 2005,6(11):1123
- [3] Yang J, Chu Y, Yang X, et al. Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(5):1472
- [4] Hochberg M C. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 1997,40(9):1725
- [5] Seshan S V, Jennette J C. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2009,133(2):233
- [6] Bombardier C, Gladman D D, Urowitz M B, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE[J]. *Arthritis Rheum*, 1992,35(6):630
- [7] Nishihara M, Ogura H, Ueda N, et al. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17⁺ Th with a minimum effect on that of Treg in the steady state[J]. *Int Immunol*, 2007,19(6):695
- [8] Segura E, Touzot M, Bohineust A, et al. Human inflammatory dendritic cells induce Th17 cell differentiation[J]. *Immunity*, 2013,38(2):336
- [9] Huang G, Wang Y, Chi H. Regulation of TH17 cell differentiation by innate immune signals[J]. *Cell Mol Immunol*, 2012,9(4):287
- [10] Burgler S, Mantel P Y, Bassin C, et al. RORC2 is involved in T cell polarization through interaction with the FOXP3 promoter [J]. *J Immunol*, 2010,184(11):6161
- [11] 谢梦晓. IL-6 和 TNF- α 经 NF- κ B-miR-34a/miR-31-Foxp3 信号轴导致 Treg/Th17 细胞失衡[D]. 江苏大学免疫学, 2016
- [12] Hsu H C, Yang P, Wang J, et al. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice[J]. *Nat Immunol*, 2008,9(2):166
- [13] Garrett-Sinha L A, John S, Gaffen S L. IL-17 and the Th17 lineage in systemic lupus erythematosus[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20(5):519
- [14] Chen D Y, Chen Y M, Wen M C, et al. The potential role of Th17 cells and Th17-related cytokines in the pathogenesis of lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2012,21(13):1385
- [15] He D, Liu M, Liu B. Interleukin-35 as a new biomarker of renal involvement in lupus nephritis patients[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2018, 244(4):263
- [16] Turner J E, Paust H J, Steinmetz O M, et al. The Th17 immune response in renal inflammation[J]. *Kidney Int*, 2010,77(12):1070
- [17] Amariljo G, Lourenco E V, Shi F D, et al. IL-17 promotes murine lupus[J]. *J Immunol*, 2014,193(2):540
- [18] Cai Z, Wong C K, Dong J, et al. Remission of systemic lupus erythematosus disease activity with regulatory cytokine interleukin (IL)-35 in Murphy Roths Large (MRL)/lpr mice[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015,181(2):253
- [19] Ouyang H, Shi Y B, Liu Z C, et al. Decreased interleukin 35 and CD4⁺EBI3⁺T cells in patients with active systemic lupus erythematosus[J]. *Am J Med Sci*, 2014,348(2):156
- (2018-10-17 收稿)

(上接第 358 页)

- tries (the INTERHEART study): a case-control study[J]. *Lancet*, 2008, 372(9634): 224
- [6] Martin S S, Abd T T, Jones S R, et al. 2013 ACC/AHA cholesterol treatment guideline: what was done well and what could be done better[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(24): 2674
- [7] 高晓津, 杨进刚, 杨跃进, 等. 中国急性心肌梗死患者心血管危险因素分析[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(3): 206
- [8] Peterson E D, Roe M T, Chen A Y, et al. The NCDR ACTION Registry -GWTG: transforming contemporary acute myocardial infarction clinical care[J]. *Heart*, 2010, 96(22): 1798
- [9] Krim S R, Vivo R P, Krim N R, et al. Regional differences in clinical profile, quality of care, and outcomes among Hispanic patients hospitalized with acute myocardial infarction in the Get with Guidelines-Coronary Artery Disease (GWTG-CAD) registry[J]. *Am Heart J*, 2011, 162(6): 988
- [10] de Carvalho L P, Gao F, Chen Q, et al. Differences in late cardiovascular mortality following acute myocardial infarction in three major Asian ethnic groups[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2014, 3(4): 354
- [11] 张军华. 中国急性心肌梗死患者心血管危险因素分析[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(62): 33
- [12] 伏蕊, 杨跃进, 许海燕, 等. 中国不同性别急性心肌梗死患者临床症状及诱发因素的差异分析[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(12):964
- (2018-11-05 收稿)