

· 临床研究 ·

窄谱中波紫外线对银屑病的疗效及外周血 IL-17 和 IL-23 的影响

陈晋广 赖维 姜昱

【摘要】 目的 研究窄谱中波紫外线(NB-UVB)对寻常型银屑病患者外周血中 IL-17 和 IL-23 的影响,探讨 NB-UVB 治疗银屑病的作用机理,为 NB-UVB 的临床应用提供理论基础。**方法** 选取寻常型银屑病患者 52 例及门诊健康体检人员 40 例,将其分为观察组和正常对照组。观察组所有患者均采用 NB-UVB 照射治疗,依据患者的皮肤反应制订个体化照射治疗方案,隔日一次,共 20 次。利用 ELISA 法分别于光疗前、光疗 10 次后和光疗 20 次后对患者的银屑病皮损面积及严重指数(PASI)和外周血中 IL-17、IL-23 的水平进行检测,并与正常对照组同时时间的结果进行比较。**结果** 观察组患者光疗 10 次时 PASI 评分为 (14.91 ± 1.10) 分,与光疗前 PASI 评分 (24.21 ± 7.03) 分相比,差异有统计学意义($P < 0.01$);光疗 20 次后 PASI 评分为 (10.54 ± 1.09) 分,症状明显改善,与光疗 10 次时相比,差异有统计学意义($P < 0.01$)。光疗前,观察组外周血中 IL-17 和 IL-23 的水平分别为 (79.4 ± 15.1) ng/L 和 (429 ± 193) ng/L,对照组相应指标水平则为 (19.4 ± 12.2) ng/L 和 (189 ± 74) ng/L,观察组患者外周血中 IL-17 和 IL-23 的水平高于正常对照组($P < 0.05$);光疗 10 次后,观察组外周血中 IL-17 和 IL-23 的水平分别为 (59.3 ± 10.5) ng/L 和 (318 ± 93) ng/L,与治疗前相比下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);光疗 20 次后,观察组上述指标下降至 (33.2 ± 14.2) ng/L 和 (256 ± 48) ng/L,接近但仍高于正常对照组水平,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** NB-UVB 照射可有效改善银屑病的疗效并降低外周血中 IL-17 和 IL-23 的水平,间接起到调节银屑病患者免疫状态的作用。

【关键词】 银屑病; 紫外线疗法; IL-17; IL-23

银屑病是临床上常见的慢性复发性自身免疫性疾病,目前研究认为,效应性 CD4⁺ T 细胞即 T 辅助性细胞(helper T cells, Th)在银屑病的免疫应答和调节中发挥着重要作用。Th17 细胞(T helper 17 cell, Th17)是近年来发现的 Th 细胞新亚群,以分泌白介素 17(interleukin-17, IL-17)为主要特征,主要功能为介导炎症反应。通过前期研究发现^[1],寻常型银屑病患者外周血中 Th17 细胞的比例增加,同时伴有 IL-17 和白介素 23(interleukin-23, IL-23)的水平升高。窄谱中波紫外线(narrow-band ultraviolet B, NB-UVB)照射是临床上治疗银屑病的一种重要手段,但其具体作用机制尚未完全阐明。本研究采用 NB-UVB 光照对银屑病患者进行治疗,以 IL-17 和 IL-23 为观察指标,对光疗前后银屑病患者血清中 IL-17 及 IL-23 的变化情况进行检测,旨在观察 NB-UVB 对银屑病的疗效,并从免疫学角度探讨 NB-UVB 治疗银屑病的作用机理。

资料与方法

一、一般资料

入选及排除标准:①符合《中国临床皮肤病学》寻常型银屑病的诊断标准^[2];②近 4 周内未接受过系统性抗银屑病治疗,2 周内未接受过任何局部抗银屑病治疗;③无其它系统性疾病或皮肤疾病;④非妊娠期、哺乳期女性;⑤无紫外线照射禁忌证;⑥所有研究对象均签署知情同意书。

选取来自我院皮肤科且符合上述标准的患者 52 例,将其纳入观察组,其中男 27 例,女 25 例;年龄 18~47 岁,平均 (28 ± 3.5) 岁;病程 7~11 年。选取来自本院门诊的健康体检人员 40 例,将其纳入正常对照组,其中男 20 例,女 20 例;年龄 21~50 岁,平均 (29 ± 2.5) 岁。2 组研究对象在年龄、性别等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

选用由德国沃曼公司生产的窄谱中波紫外线光疗仪,波长为 310~315 nm、峰值为 311 nm,患者光疗前均需测定最小红斑量(minimal erythema doses, MED),初始照射剂量为 70% MED,隔日 1 次,20 次为 1 个疗程。若未出现红斑反应,后续治疗按患者的皮肤反应依次递增 10%~20%,至出现淡红斑时则维持该剂量进行治疗;若光疗部位出现疼痛性红斑或水疱,应立即停止治疗,至红斑消退后继续恢复照射,剂量较前减少 50%。

三、临床疗效评定

1. 银屑病皮损面积及严重程度指数评定:分别于光疗前、光疗 10 次及光疗 20 次后记录观察组患者的皮损面积、红斑、丘疹、鳞屑、瘙痒等情况变化,其程度按无(0 分)、轻(2 分)、中(4 分)、重(6 分)四级计分,计算出银屑病的皮损面积和严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)。病情改善率 = $[(\text{治疗前 PASI 评分} - \text{治疗后 PASI 评分}) / \text{治疗前 PASI 评分}] \times 100\%$ 。根据病情改善率将治疗效果分为治愈、显效、好转和无效。病情改善率 $\geq 90\%$ 为治愈;病情改善率在 60%~89% 间为显效;病情改善率在 25%~59% 间为好转;病情改善率 $< 25\%$ 为无效。有效率 = $[(\text{治愈人数} + \text{显效人数}) / \text{总治疗人数}] \times 100\%$ 。

2. IL-17、IL-23 检测:观察组于光疗前、光疗 10 次及光疗 20 次后清晨空腹抽取静脉血 5 ml,正常对照组仅在研究前空腹抽取静脉血 5 ml 作为对照,以肝素钠抗凝,经低温离心后取血浆

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.03.016

基金项目:浙江省卫生厅计划项目(2011KYB141, 2012ZA131, 2012KYA184),中山市科技计划项目(2012A012),中国博士后科学基金(2012M521655)

作者单位:528403 中山,中山市人民医院皮肤科(陈晋广、姜昱);中山大学附属第三医院皮肤科(赖维);台州市立医院皮肤科(陈晋广)

保存于 -70°C 冻存待检。应用人 IL-17 ELISA 试剂盒(美国 Biosource 公司生产)和人 IL-23 ELISA 试剂盒(奥地利 Bender Medsystems 公司生产)检测 IL-17 和 IL-23 的表达水平,具体操作步骤严格按照试剂盒说明进行。IL-17 试剂盒和 IL-23 试剂盒的最低检测值分别为 2 ng/L 和 78 ng/L ,检测时设置空白对照及阴性对照以保证检测结果的真实可靠。

四、统计学分析

本研究采用 SPSS 12.0 版统计学软件包进行数据分析,2 组比较采用 t 检验,用 Spearman 秩相关系数进行分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、治疗前、后 PASI 结果比较

观察组患者光疗 10 次、20 次后的 PASI 评分分别为 (14.91 ± 1.10) 分和 (10.54 ± 1.09) 分,差异有统计学意义($P < 0.05$);光疗 10 次后与光疗前 PASI 评分 (24.21 ± 7.03) 相比,患者的 PASI 积分降低,症状明显改善,差异有统计学意义($P < 0.01$);其中治愈 9 例,显效 33 例,好转 10 例,无效 0 例,有效率为 80.1%。

二、治疗前、后外周血中 IL-17 和 IL-23 的水平比较

治疗前,银屑病患者外周血中 IL-17 和 IL-23 的水平均高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);光疗 10 次后,患者外周血中 IL-17 和 IL-23 的水平与光疗前相比均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);光疗 20 次后与光疗 10 次后相比,患者外周血中 IL-17 和 IL-23 的水平表现为一致性下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);光疗 20 次后,患者外周血中 IL-17 和 IL-23 的水平接近但仍高于正常对照组水平,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体数据见表 1。

表 1 观察组和正常对照组不同阶段的 IL-17、IL-23 水平
(ng/L , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-17	IL-23
观察组			
光疗前	52	79.4 ± 15.1^a	429 ± 193^a
光疗 10 次后	52	59.3 ± 10.5^b	318 ± 93^b
光疗 20 次后	52	33.2 ± 14.2^{cd}	256 ± 48^{cd}
正常对照组			
光疗前	40	19.4 ± 12.2	189 ± 74

注:观察组光疗前与正常对照组比较,^a $P < 0.05$;光疗 10 次后与光疗前比较,^b $P < 0.05$;光疗 20 次后与光疗 10 次比较,^c $P < 0.05$;光疗 20 次后与正常对照组比较,^d $P > 0.05$

三、患者外周血中 IL-17、IL-23 水平与 PASI 积分的相关性分析

通过相关性分析发现,IL-17 与银屑病患者 PASI 积分呈明显正相关($r = 0.491$),差异有统计学意义($P < 0.05$);IL-23 与银屑病患者 PASI 积分也呈明显正相关($r = 0.642$),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

银屑病是 CD4^+ T 细胞介导的自身免疫性疾病,起病涉及到精神、环境等多种因素参与。一般认为,Th17 细胞的生成通

路,即 IL-23/Th17 或 IL-23/IL-17 炎性反应轴,是维稳并活化 Th17 细胞的重要途径。近年来随着对 IL-23/IL-17 通路的深入研究,对银屑病免疫学机制方面的认识得到了深化。研究发现,在银屑病中,经分离后的 IL-23 发挥致炎细胞因子的作用更为突出^[3]。IL-23 诱导 Th17 细胞活化并分泌与 Th17 类相关的细胞因子可能是导致银屑病的发病因素;银屑病患者皮损处异常表达的 IL-2、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等细胞因子则促进了银屑病的病程发展;皮损处的淋巴细胞分泌了多类细胞因子,形成了以 Th1、Th17 细胞因子为主的庞大细胞网络,是银屑病发病的重要病理基础^[4]。陈永锋等^[5]研究发现,银屑病患者 Th17 细胞的表达水平与 PASI 积分呈正相关。IL-23/IL-17 反应轴表达异常很可能是银屑病炎症或免疫应答的核心因素,从而触发自身免疫性 T 细胞活化,导致银屑病皮损形成。

NB-UVB 穿透力较强、安全性好,在银屑病的治疗中得到了临床医生和患者的一致青睐,是近年来治疗银屑病的重要方法。本研究对采用 NB-UVB 治疗的银屑病患者进行了外周血 IL-17、IL-23 的水平测定,结果显示,NB-UVB 治疗银屑病的有效率达 80.1%,具有疗效好、副作用小等优点;此外,银屑病患者外周血中 IL-17、IL-23 的表达水平均高于正常人群,且与银屑病患者 PASI 评分呈正相关。IL-23/IL-17 炎性反应轴失衡是反映银屑病免疫反应异常的一个重要指标,对 IL-23/IL-17 炎性反应轴实施干预调节很可能是临床上治疗银屑病的新思路。Johnson-Huang 等^[6]采用 NB-UVB 照射治疗银屑病后发现,NB-UVB 可有效抑制 IL-23/IL-17 炎性反应轴中相关因子 mRNA 的表达。本研究发现,银屑病患者经光疗 10 次和光疗 20 次后,PASI 积分得到了不同程度地降低,同时患者血清中 IL-17、IL-23 的表达水平也呈不同程度地下降,提示 NB-UVB 可能是通过下调银屑病患者外周血中 IL-17、IL-23 的表达水平来发挥作用。深入开展与 IL-17/IL-23 相关的研究,不仅为银屑病的免疫学发病机制开辟了新思路,同时也为银屑病的临床治疗提供了新方法。

参 考 文 献

- [1] 陈晋广,任小丽. 寻常型银屑病患者外周血 Th17 细胞的检测. 中华中医药学刊,2010,28:171-173.
- [2] 赵辨. 中国临床皮肤病学(下册). 南京:江苏科学技术出版社,2010:1008-1025.
- [3] Yawalkar N, Tschamer GG, Hunger RE, et al. Increased expression of IL-12p70 and IL-23 by multiple dendritic cell and macrophage subsets in plaque psoriasis. J Dermatol Sci,2009,54:99-105.
- [4] Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23 /Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. J Invest Dermatol, 2009, 129: 1339-1350.
- [5] 陈永锋,常树霞,郑道城. 寻常性银屑病患者外周血和皮损中 Th17 细胞及相关因子的表达. 中华皮肤科杂志,2011,44:11-14.
- [6] Johnson-Huang LM, Suárez-Fariñas M, Sullivan-Whalen M, et al. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques. J Invest Dermatol, 2010, 130: 2654-2663.

(修回日期:2012-09-30)

(本文编辑:凌 琛)