

白细胞介素 -17C 对溃疡性结肠炎的诊断价值

刘栋 何恒 戴军 姚潇颖 司传平

作者单位: 266071 山东青岛, 青岛大学基础医学院免疫学系(刘栋)
272029 山东济宁, 济宁医学院附属医院检验科(刘栋), 消化内科(何恒)
272067 山东济宁, 济宁医学院免疫学与分子医学研究所(戴军、司传平)
272029 山东济宁, 济宁医学院附属医院免疫精准诊疗与转化医学研究所(姚潇颖、司传平)

通信作者: 司传平, Email: chpsi@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.01.014

【摘要】 目的 探讨血清白细胞介素 -17C (IL-17C) 在溃疡性结肠炎 (UC) 患者中表达的意义以及体外诊断价值。方法 选择 2017 年 12 月—2018 年 6 月就诊于济宁医学院附属医院的 32 例 UC 患者为 UC 组, 另外选择 50 例正常健康体检者为健康对照组。收集两组的一般资料, 包括性别、年龄、疾病严重程度等, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定两组的血清 IL-17C 水平。根据 UC 病情严重程度不同将 UC 组分为轻度、中度、重度 UC 组, 根据年龄不同将两组分为 < 40 岁、40~60 岁、>60 岁组, 比较不同分组的 IL-17C 水平。结果 UC 组 IL-17C 水平明显高于健康对照组 (ng/L: 251.72 ± 90.49 比 138.30 ± 68.10), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同严重程度 UC 患者的 IL-17C 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 健康对照组 IL-17C 水平随年龄增长呈上升趋势 ($P < 0.05$), UC 组各年龄段 IL-17C 水平比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。健康对照组和 UC 组内不同性别之间的 IL-17C 水平比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。结论 血清 IL-17C 可能在 UC 的发生发展过程中发挥作用, 对诊断 UC 具有一定的临床价值, 有利于 UC 的体外诊断。

【关键词】 白细胞介素 -17C; 溃疡性结肠炎; 体外诊断

基金项目: 济宁医学院教师扶持基金 (JYFC2019FKJ028)

Diagnostic value of interleukin-17C in ulcerative colitis

Liu Dong, He Heng, Dai Jun, Yao Xiaoying, Si Chuanping. Department of Immunology, Basic Medicine College, Qingdao University, Qingdao 266071, Shandong, China (Liu D); Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining 272029, Shandong, China (Liu D); Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining 272029, Shandong, China (He H); Institute of Immunology and Molecular Medicine, Jining Medical College, Jining 272067, Shandong, China (Dai J, Si CP); Institute of Immunoprecision Diagnosis and Transformation Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining 272029, Shandong, China (Yao XY, Si CP)

Corresponding author: Si Chuanping, Email: chpsi@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the significance of serum interleukin-17C (IL-17C) expression in patients with ulcerative colitis (UC) and its diagnostic value in vitro. **Methods** The 32 UC patients in Affiliated Hospital of Jining Medical College during December, 2017 to June, 2018 were selected as UC group, and 50 normal healthy subjects were selected as control group. The gender, age, disease severity, etc. of two groups were collected, and serum IL-17C in two groups was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). According to UC degree, UC group was divided into mild, moderate and severe groups; according to age, the two groups were divided into < 40 years old, 40-60 years old and > 60 years old groups. The IL-17C levels of different groups were compared. **Results** The IL-17C of UC group was significantly higher than that in control group (ng/L: 251.72 ± 90.49 vs. 138.30 ± 68.10 , $P < 0.05$). There was no significant difference in IL-17C among UC patients of different degrees ($P > 0.05$). IL-17C level in healthy control group increased with age ($P < 0.05$), while in UC group IL-17C levels had no significant difference among different ages (all $P > 0.05$). There was no significant difference in different genders of two groups (both $P > 0.05$). **Conclusion** IL-17C may play a significant role in occurrence and development of UC, and has a certain clinical value in UC diagnosis.

【Key words】 Interleukin-17C; Ulcerative colitis; In vitro diagnosis

Fund Program: Teacher Support Fund of Jining Medical College (JYFC2019FKJ028)

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是胃肠道慢性炎症或者反复发作免疫反应的统称, 是一种慢性、反复发作的肠道非特异性炎性疾病, 临床最常见的 IBD 是溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和 Crohn 氏病 (Crohn's disease, CD), 而我国 IBD 主要以 UC 为主, 区域性分布明显。近年来, 我国 UC 发病率呈上升趋势, 临床上常表现为腹痛、腹泻、发热、黏液脓血便及消瘦等^[1], 病程较长, 不易治愈, 病情反复发作, 严重危害群众健康。UC 的发病机制与病因较为复杂, 目前国内外对其具体病因尚未形成明确一致的看法, 但普遍观点认为其与家族遗传、周围环境、肠道感染、自身免疫及精神状态等多因素综合作用有关^[2-3]。

UC 临床症状不典型, 缺乏特异性, 而临床常规诊断方法 (如肠镜) 往往操作复杂且给患者带来痛苦, 不易被患者接受。因此, 寻找一种能够快速诊断的体外标志物非常重要。有研究显示, 白细胞介素 -17 (interleukin-17, IL-17) 家族在炎症发生发展过程中发挥作用^[4], T 辅助细胞 17 (T help cell 17, Th17) 及相关细胞因子 IL-17 在 IBD 的发生发展中发挥着重要作用^[5]。有研究显示, IL-17 家族成员 IL-17C 在多种自身免疫疾病中具有促进炎症反应的作用, 在右旋葡聚糖硫酸钠 (dextran sodium sulfate, DSS) 诱导的小鼠肠炎模型中, 发现 IL-17C 及其 mRNA 的异常表达^[6]。本研究分析本院 32 例 UC 患者的临床数据, 探讨血清 IL-17C 对 UC 患者病情评估的价值及其在疾病发生发展中可能起到的作用, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组 选择本院 2017 年 12 月—2018 年 6 月收治的 32 例 UC 患者作为 UC 组, 均符合中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组制定的诊断标准, 男性 22 例, 女性 10 例; 年龄 18~82 岁, 平均 (42.0±11.9) 岁。另选 50 例健康体检者作为健康对照组, 男性 33 例, 女性 17 例; 年龄 24~63 岁, 平均 (53.8±14.0) 岁。根据改良 Mayo 评分系统按疾病严重程度不同将 UC 组分为轻度 (15 例)、中度 (11 例)、重度 UC 组 (6 例); 根据年龄不同将两组分为 <40 岁、40~60 岁、>60 岁组。见表 1。

1.2 检测方法 采集患者晨起空腹静脉血 3 mL, 经离心处理后留取上清液, 采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定血清 IL-17C 水平。采用常规参数拟合曲线。

表 1 健康对照组与 UC 组不同年龄段分布情况

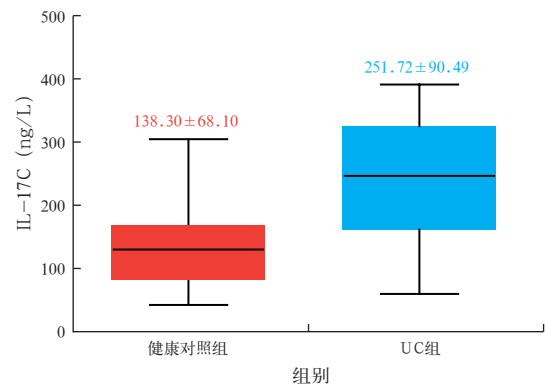
组别	例数 (例)	< 40 岁 (例)	40~60 岁 (例)	> 60 岁 (例)
健康对照组	50	25	19	6
UC 组	32	6	15	11

1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准, 经本单位伦理批准 (审批号: 2017- 卫科 -010), 所有对患者的检测均获得过患者的知情同意。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件处理数据, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用方差分析, 进一步两两分析采用 *LSD* 检验, 采用 Spearman 相关性分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UC 组与健康对照组的 IL-17C 水平比较 UC 组血清 IL-17C 水平明显高于健康对照组, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见图 1。



注: 两组间比较, *t*=6.461, *P*=0.000

图 1 UC 组与健康对照组的 IL-17C 水平比较

2.2 不同严重程度 UC 组与健康对照组的 IL-17C 水平比较 轻度 UC 组、中度 UC 组、重度 UC 组与健康对照组之间的 IL-17C 水平比较差异均无统计学意义 (均 P>0.05)。见图 2。

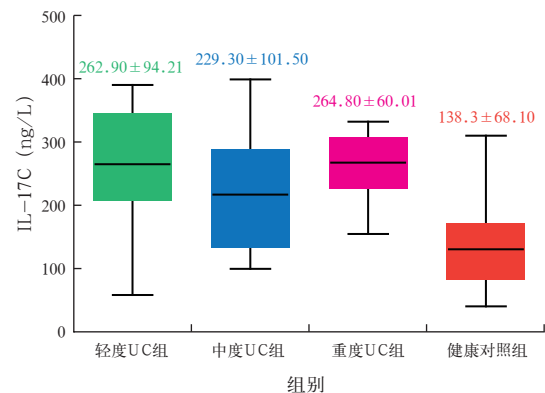
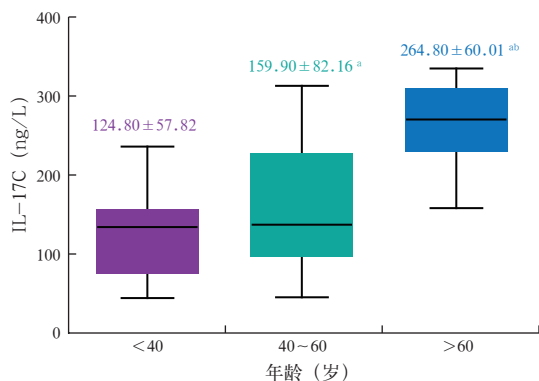


图 2 不同严重程度 UC 组与健康对照组的 IL-17C 水平比较

2.3 UC 组与健康对照组不同性别和年龄间 IL-17C 水平比较 随年龄增长,健康对照组 IL-17C 水平有上升趋势,UC 组各年龄段 IL-17C 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组不同性别之间 IL-17C 水平比较差异亦无统计学意义($P>0.05$)。见图 3~5。



注:与<40岁组比较,^a $P<0.05$,与40~60岁组比较,^b $P<0.05$

图3 健康对照组不同年龄段之间的 IL-17C 水平比较

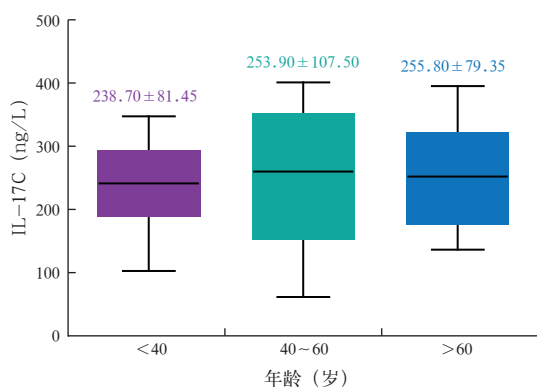


图4 UC组不同年龄段之间的 IL-17C 水平比较

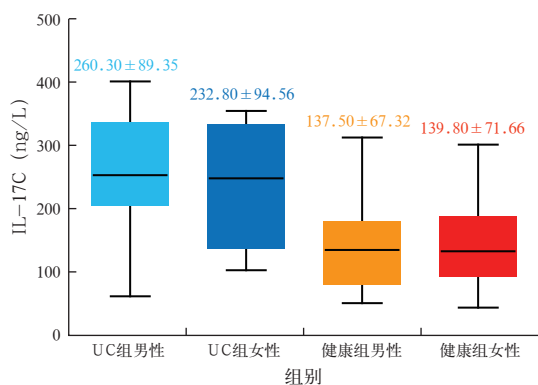


图5 UC组和健康对照组不同性别之间 IL-17C 水平比较

3 讨论

UC 是一种侵及结肠黏膜的慢性非特异性炎症性疾病,临床表现多为腹痛、腹泻、黏液脓血便伴有发热等,部分患者可发生在其他部位,如肠病性关节炎、肝胆管疾病等^[7]。UC 病变主要位于结肠黏膜

及黏膜下层,呈连续弥漫性分布,通常累及直肠和乙状结肠,病程迁延不愈,轻重不等,使患者生活质量受到严重影响^[8]。目前 UC 的发病机制尚未完全明确,临床诊断主要依赖于临床表现、内镜下表现、影像学、病理学结果等^[9-10]。但是内镜检查对于患者具有损伤性,影像学的辐射问题对于患者的生存质量具有一定程度的影响,临床表现、内镜下表现、影像学 and 病理学结果等均无法及时有效地反映 UC 患者的病情严重程度。因此,寻找一种简单有效且对患者无损伤或损伤较小的 UC 诊断方法逐渐引起人们的关注。

目前,公认的能够介导 UC 发病的促炎细胞因子主要有白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 等,抗炎细胞因子主要有白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等。由致炎效应细胞 Th17 产生的 IL-17 已被证实与 UC 有关,且与 IL-6 共同参与 UC 发病,尚未用于临床诊断^[11]。IL-17 细胞因子家族是影响炎症反应的重要炎性介质,是由 Th17 细胞分泌的一种强促炎细胞因子,包括 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 和 IL-17F 6 个成员。有研究显示,IL-17 在多种免疫性疾病中发挥重要作用,其在 IBD 发病机制中的作用备受关注^[12]。

目前,IL-17C 作为一种重要的炎性因子一直在被研究,2000 年, Li 等^[13]依据同源性从胎肾基因库中克隆出了 IL-17C, IL-17C 与 IL-17A 具有 23% 的同源性,但定位于不同的染色体,且组织表达谱具有很大差异,作用也大相径庭。IL-17C 在肠上皮细胞、肺上皮细胞、角质层细胞和内皮细胞中表达,并通过自分泌和旁分泌的方式作用于这些细胞,促进细胞因子、趋化因子、抗菌肽和抗凋亡基因的表达,从而促进机体的抗感染天然免疫反应,也有研究发现白细胞可以分泌 IL-17C^[14-15]。在上皮细胞中,IL-17C 的表达主要是由炎性因子(如 TNF- α 和 IL-1 β 等)诱导核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的激活来介导^[16-17],以自分泌方式调节上皮细胞的固有免疫功能^[13-14]。IL-17C 以独特的自分泌方式发挥作用,与由受体 IL-17RA 和 IL-17RE 组成的受体复合物结合,后者在组织上皮细胞中优

先表达。IL-17C 刺激上皮发生炎症反应,包括促炎细胞因子、趋化因子和抗菌肽的表达,与 IL-17A 和 IL-17F 的诱导过程类似^[18-19]。Reynolds 等^[20]研究发现 IL-17C 在维持黏膜屏障完整性方面起着至关重要的作用,在 DSS 小鼠模型中可检测到 IL-17C mRNA 显著升高,他们还观察到在 IL-17C^{-/-}小鼠模型中,结肠炎病情加重。IL-17C 在咪喹莫特诱导的皮肤炎症模型中促进炎症,而在 DSS 诱导的结肠炎中发挥保护功能。Johnston 等^[21]发现,IL-17C 与其他促炎信号结合可引发牛皮癣性皮炎的发展。IL-17C 是呼吸道上皮固有免疫反应的介体,增强了感染铜绿假单胞菌的呼吸道上皮细胞的炎症反应^[22]。在类风湿关节炎患者的滑液单核细胞中 IL-17C 的 mRNA 表达也增加^[23]。Yamaguchi 等^[24]进一步研究显示,IL-17C 优先由非免疫细胞(如结肠和肺上皮细胞、角质形成细胞和平滑肌细胞)在小鼠和(或)人类中产生,增强了 Th17 细胞产生 IL-17A 的能力,有助于 Th17 细胞介导的实验性自身免疫性脑脊髓炎的发展。IL-17C 对于 T 细胞非依赖性 DSS 引起的结肠炎发展起到重要作用。最近, Wang 等^[25]发现 IL-17C 可能参与急性肾损伤的炎症反应。本研究显示,IL-17C 在 UC 患者血清中的高表达可能是肠道炎症的一种急性反应。IL-17C 通过 IL-17RE 刺激上皮细胞产生细胞因子进行炎症防御;另外 IL-17C 可能协同其他炎性因子(如 TNF)形成一种正反馈的环路,从而引起炎性介质的过度释放^[19]。下一步可以进一步研究 IL-17C 在 UC 中的作用,了解 IL-17C 相关信号通路,有助于为 UC 的早期诊断及其靶向治疗提供理论依据。

综上所述,UC 患者的血清 IL-17C 水平明显高于健康人群,提示其参与了 UC 的发病过程,在 UC 的诊断中具有重要的临床价值。但本研究样本数较少,需要更多的临床研究验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 甘辉. 血清降钙素原对炎症性肠病患者病情程度的评估价值[J]. 现代实用医学, 2019, 31 (1): 62-64. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2019.01.027.
- 2 Beyazit Y, Sayilir A, Tanoglu A, et al. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels correlate with the disease activity of ulcerative colitis [J]. Intern Med, 2016, 55 (14): 1831-1836. DOI: 10.2169/intermalmedicine.55.6473.
- 3 Lynch RW, Churchhouse AM, Protheroe A, et al. Predicting outcome in acute severe ulcerative colitis: comparison of the Travis and Ho scores using UK IBD audit data [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43 (11): 1132-1141. DOI: 10.1111/apt.13614.
- 4 王静静, 宋昕阳, 钱友存. 白介素-17A 与白介素-17C 在炎症性疾病中的研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2015, (11): 1441-1446,

1452. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2015.11.001.
- 5 Cătană CS, Berindan Neagoe I, Cozma V, et al. Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21 (19): 5823-5830. DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5823.
- 6 Friedrich M, Diegelmann J, Schaubert J, et al. Intestinal neuroendocrine cells and goblet cells are mediators of IL-17A-amplified epithelial IL-17C production in human inflammatory bowel disease [J]. Mucosal Immunol, 2015, 8 (4): 943-958. DOI: 10.1038/mi.2014.124.
- 7 Park SH, Kim YM, Yang SK, et al. Clinical features and natural history of ulcerative colitis in Korea [J]. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13 (3): 278-283. DOI: 10.1002/ibd.20015.
- 8 Brandt LJ, Boley SJ, Mitsudo S. Clinical characteristics and natural history of colitis in the elderly [J]. Am J Gastroenterol, 1982, 77 (6): 382-386.
- 9 李青青, 刘建昆, 潘兴华. 干细胞移植治疗炎症性肠病 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21 (21): 3432-3437. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.21.025.
- 10 陈永林, 林琛钦, 金玉贵. 肠内营养支持治疗对炎症性肠病患者肠黏膜屏障功能及炎症反应的影响 [J]. 中国微生物学杂志, 2017, 29 (8): 920-923. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201708013.
- 11 Jiang W, Su J, Zhang X, et al. Elevated levels of Th17 cells and Th17-related cytokines are associated with disease activity in patients with inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Res, 2014, 63 (11): 943-950. DOI: 10.1007/s00011-014-0768-7.
- 12 裴中美, 赵振亚, 肖静波, 等. 白介素-17 在活动期炎症性肠病患者血浆和肠黏膜中的表达及其意义 [J]. 胃肠病学, 2016, 21 (9): 549-553. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2016.09.009.
- 13 Li H, Chen J, Huang A, et al. Cloning and characterization of IL-17B and IL-17C, two new members of the IL-17 cytokine family [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97 (2): 773-778. DOI: 10.1073/pnas.97.2.773.
- 14 Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A, Luis E, et al. IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner [J]. Nat Immunol, 2011, 12 (12): 1159-1166. DOI: 10.1038/ni.2156.
- 15 McGeachy MJ, Cua DJ. Th17 cell differentiation: the long and winding road [J]. Immunity, 2020, 28 (4): 445-453. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.03.001.
- 16 Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage [J]. Nature, 2006, 441 (7090): 231-234. DOI: 10.1038/nature04754.
- 17 林莹莹, 王锋. IL-17C 参与炎症性疾病的机制概述 [J]. 免疫学杂志, 2019, 35 (8): 718-721, 731. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20190112.
- 18 Al-Samadi A, Kouri VP, Salem A, et al. IL-17C and its receptor IL-17RA/IL-17RE identify human oral epithelial cell as an inflammatory cell in recurrent aphthous ulcer [J]. J Oral Pathol Med, 2014, 43 (2): 117-124. DOI: 10.1111/jop.12095.
- 19 姚婉玉, 唐秀生. MCP1 和 IL-17C 在寻常型银屑病皮损中的表达 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2017, 33 (6): 348-351.
- 20 Reynolds JM, Martinez GJ, Nallaparaju KC, et al. Cutting edge: regulation of intestinal inflammation and barrier function by IL-17C [J]. J Immunol, 2012, 189 (9): 4226-4230. DOI: 10.4049/jimmunol.1103014.
- 21 Johnston A, Fritz Y, Dawes SM, et al. Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasisiform skin inflammation [J]. J Immunol, 2013, 190 (5): 2252-2262. DOI: 10.4049/jimmunol.1201505.
- 22 Pfeifer P, Voss M, Wonenberg B, et al. IL-17C is a mediator of respiratory epithelial innate immune response [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 48 (4): 415-421. DOI: 10.1165/ajrmb.2012-0232OC.
- 23 Hwang SY, Kim HY. Expression of IL-17 homologs and their receptors in the synovial cells of rheumatoid arthritis patients [J]. Mol Cells, 2005, 19 (2): 180-184.
- 24 Yamaguchi S, Nambu A, Numata T, et al. The roles of IL-17C in T cell-dependent and -independent inflammatory diseases [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 15750. DOI: 10.1038/s41598-018-34054-x.
- 25 Wang F, Yin J, Lin Y, et al. IL-17C has a pathogenic role in kidney ischemia/reperfusion injury [J]. Kidney Int, 2020. DOI: doi.org/10.1016/j.kint.2020.01.015.

(收稿日期: 2020-03-15)
(本文编辑: 邵文 张耘菲)