

IL-17、IL-6 在狼疮性肾炎中的表达及与疾病活动度的关系

徐青青 蔡露茜

摘要 **目的** 探究白细胞介素-17(IL-17)和白细胞介素-6(IL-6)在狼疮性肾炎中的表达及与疾病活动度的相关性。**方法** 选取笔者医院 38 例狼疮性肾炎患者和 19 例健康受试者作为正常对照组,采用酶联免疫吸附法检测受试者血清中 IL-17 和 IL-6 的表达水平,分析二者的相关性,并分析 IL-17 和 IL-6 与疾病活动度指标 SLEDAI 评分、活动指数(AI)和慢性指数(CI)的相关性。**结果** 狼疮性肾炎静止期组和狼疮性肾炎活动期患者血清中 IL-17、IL-6 的表达水平显著高于正常对照组($P < 0.05$),活动期组显著高于静止期组($P < 0.05$),且 IL-17 与 IL-6 的表达水平呈显著正相关($r = 0.436, P < 0.05$);狼疮性肾炎活动期组 SLEDAI 评分、AI、CI 显著高于狼疮性肾炎静止期组($P < 0.05$),狼疮性肾炎患者血清中 IL-17 与 SLEDAI 评分、AI、CI 呈正相关($r = 0.406, P = 0.002; r = 0.377, P = 0.000; r = 0.405, P = 0.001$);狼疮性肾炎患者血清中 IL-6 与 SLEDAI 评分、AI、CI 呈正相关($r = 0.521, P = 0.000; r = 0.424, P = 0.005; r = 0.418, P = 0.002$)。**结论** 狼疮性肾炎患者血清中 IL-17 和 IL-6 的表达水平呈显著正相关,且血清中 IL-17 和 IL-6 与疾病活动度指标 SLEDAI 评分、AI、CI 呈正相关。

关键词 狼疮性肾炎 白细胞介素-17 白细胞介素-6 SLEDAI 评分 活动指数

中图分类号 R593.24+2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.01.011

Expression of IL-17 and IL-6 in Lupus Nephritis and its Relationship with Disease Activity. Xu Qingqing, Cai Luqian. Department of Nephrology, Enze Hospital of Taizhou Enze Medical Center Group, Zhejiang 318050, China

Abstract **Objective** To investigate the expression of interleukin-17 (IL-17) and interleukin-6 (IL-6) in lupus nephritis and its relationship with disease activity. **Methods** Thirty-eight patients with lupus nephritis were selected, and another nineteen health volunteers were selected as normal control group. The expression levels of serum IL-17 and IL-6 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and their correlation was analyzed. The correlations of IL-17 and IL-6 with disease activity index such as SLEDAI score, activity index (AI) and chronic index (CI) were analyzed. **Results** The expression levels of serum IL-17 and IL-6 were significantly higher in patients with lupus nephritis in stationary phase and active phase than those in normal control group ($P < 0.05$). The expression levels of IL-17 and IL-6 in lupus nephritis active phase group were significantly higher than those in lupus nephritis stationary phase group ($P < 0.05$). The expression level of IL-17 was positively correlated with the expression level of IL-6 ($r = 0.436, P < 0.05$). The SLEDAI score, AI and CI in the active phase group of lupus nephritis were significantly higher than those in the stationary phase group of lupus nephritis ($P < 0.05$). The serum IL-17 was positively correlated with SLEDAI score. AI and CI in patients with lupus nephritis ($r = 0.432, P = 0.002; r = 0.463, P = 0.000; r = 0.421, P = 0.001$). The serum IL-6 was positively correlated with SLEDAI score. AI and CI in patients with lupus nephritis ($r = 0.448, P = 0.000; r = 0.427, P = 0.005; r = 0.439, P = 0.002$). **Conclusion** The expression levels of serum IL-17 and IL-6 were positively correlated in patients with lupus nephritis, and the levels of serum IL-17 and IL-6 were positively correlated with disease activity index like SLEDAI score, AI and CI.

Key words Lupus nephritis; Interleukin-17; Interleukin-6; SLEDAI score; Activity index

狼疮性肾炎是临床常见肾脏免疫性疾病,它是由系统性红斑狼疮引发的一种并发症^[1]。研究表明,约有 60% 的系统性红斑狼疮患者伴有狼疮性肾炎^[2]。狼疮性肾炎不仅是导致终末期肾衰竭的危险

因素,也是导致患者死亡的主要原因,因此早期发现、定期评估病情程度对此类患者预后尤为重要。目前,肾脏活组织检查是临床诊断狼疮性肾炎的主要手段,但是肾脏活组织检查对肾脏具有一定程度的损伤,不易用来反复检查,因此存在很大的局限性^[3]。因此探寻敏感的血清分子作为诊治的辅助性标志物对于狼疮性肾炎的诊断和治疗具有重要意义。近年研究表明,细胞介素-17(IL-17)和白细胞介素-6(IL-6)

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY15H130019)

作者单位:318050 台州恩泽医疗中心集团恩泽医院肾内科

通讯作者:蔡露茜,电子信箱:luqiancai3216@sina.com

6)在狼疮性肾炎的发生和发展中发挥着重要的作用^[4,5],本研究选取笔者医院 38 例狼疮性肾炎患者和 19 例健康受试者作为研究对象,探究 IL-17 和 IL-6 在狼疮性肾炎中的表达关系,及二者与狼疮性肾炎疾病活动度的相关性。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2016 年 3 月~2017 年 6 月在笔者医院诊治的 38 例狼疮性肾炎患者,所有患者均符合 1982 年美国风湿学会修订的系统性红斑狼疮诊治标准,且符合狼疮性肾炎诊断标准(符合下述 4 条中至少 1 条并排除其他原因),即 24h 尿蛋白>0.5g,尿中白细胞或红细胞>5 个/HP 或颗粒管型,肾功能异常,经肾脏病理证实^[6]。根据肾活检及系统性红斑狼疮疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease active index, SLEDAI),将 38 例狼疮性肾炎患者分为狼疮性肾炎活动期(SLEDAI>9)和狼疮性肾炎静止期(SLEDAI≤9),其中狼疮性肾炎活动期有 17 例,狼疮性肾炎静止期有 21 例。纳入标准:①本研究病例均符合肾脏活检穿刺指征,经肾活检穿刺检验后,确诊为狼疮性肾炎;②未经治疗,或近 1 个月内未使用免疫抑制剂。另选取同期来医院体检的 19 例健康受试者作为正常对照组。所有入选者均排除伴有呼吸道、消化道等其他感染,伴有肾脏其他病变,有肿瘤病史或有呼吸系统或血液系统等其他自身免疫性疾病者。

2. 主要试剂及仪器:白细胞介素-17、白细胞介素-6、ELISA 酶联免疫试剂盒购自上海赛默科技生物发展有限公司;LOGIQ400 B 超仪购自美国 GE 公司;16G 自动活检枪购自美国 BARD 公司;HITA-CHI7100 全自动生化分析仪购自日本日立公司;3K15 超低温离心机购自德国 Sigma 公司。

3. 方法:(1)血清 IL-17、IL-6 表达水平检测,采集受试者空腹静脉血 3~5ml 置于无菌的 EDTA 抗凝管中,将采集的静脉血置于超低温离心机离心,3000r/min,5min,收集上清液并置于-80℃冰箱内保存备用,ELISA 法分别用 IL-17、IL-6 酶联免疫试剂盒检测血清中 IL-17、IL-6 的表达水平,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。显色后用酶标仪读取 450nm 下的吸光度值。(2)疾病活动度评估:①SLEDAI 评分:参照 Gladman 等^[7]制定的标准对 3 组受试者 9 个系统和 24 项临床指标进行评估,其中 0~4 分为基本无活动,5~9 分为轻度活动,10~14 分为中度活动,≥15 分为重度活动;②肾脏活检穿刺

及病理检查^[8]:在 B 超引导下实施肾活检术,采用 16G 肾活检穿刺针取两条肾组织,置于 4% 的甲醛溶液中固定 1h,将肾组织制作组织切片,经苏木素-伊红染色后镜检。根据 2003 年 ISN/RPS 的分型标准及狼疮病理活动指数(activity index, AI)和慢性指数(chronic index, CI)进行病理分型。

4. 统计学方法:本研究所有数据利用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 *LSD-t* 检验,相关分析采用 *Spearman* 直线相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组受试者临床资料的比较:正常对照组、狼疮性肾炎静止期组和活动期组受试者的年龄、性别、病程以及 BMI 指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。狼疮性肾炎静止期组和活动期组受试者尿酸、尿蛋白、血肌酐、发热、SLEDAI 评分以及血清中 Hs-CRP、ESR、透明质酸酶(HA)、C1q 抗体、抗 ds-DNA 抗体显著高于正常对照组($P < 0.05$),狼疮性肾炎活动期组上述各项指标显著高于静止期组($P < 0.05$)。狼疮性肾炎静止期组和活动期组受试者血清中补体含量显著低于正常对照组($P < 0.05$),活动期组也显著低于静止期组($P < 0.05$),详见表 1。

2.3 组受试者血清中 IL-17、IL-6 的表达水平:狼疮性肾炎静止期组、活动期组 IL-17、IL-6 的表达水平显著高于正常对照组($P < 0.05$),狼疮性肾炎活动期组 IL-17、IL-6 的表达水平显著高于静止期组($P < 0.05$),详见表 2。

3. 狼疮性肾炎患者 AI 和 CI 比较:狼疮性肾炎活动期组 AI、CI 显著高于静止期组($P < 0.05$),详见表 3。

4. 狼疮性肾炎患者 IL-17 与 IL-6 表达水平的相关性:狼疮性肾炎患者血清中 IL-17 与 IL-6 的表达水平呈显著正相关($r = 0.647, P < 0.05$),详见图 1。

5. 狼疮性肾炎患者 IL-17 和 IL-6 与疾病活动度指标的相关性:狼疮性肾炎患者血清中 IL-17、IL-6 与 SLEDAI 评分、AI、CI 均呈正相关($P < 0.05$),详见表 4。

讨 论

狼疮性肾炎是一种常见的由环境、遗传、感染和免疫等多因素参与的自身免疫性疾病^[9]。临床上常以血尿、尿酸、24h 尿蛋白、血肌酐以及血清中 Hs-CRP、ESR、HA 的含量作为狼疮性肾炎肾脏的改变评

表 1 3 组受试者一般临床资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	正常对照组	狼疮性肾炎静止期组	狼疮性肾炎活动期组	F/t	P
男性	8	9	7	—	—
女性	11	12	10	—	—
年龄(岁)	41.24 ± 3.12	42.36 ± 3.56	43.12 ± 3.28	1.457	0.242
病程(月)	—	13.32 ± 2.36	13.41 ± 3.33	0.097	0.923
BMI(kg/m ²)	24.32 ± 2.56	24.57 ± 2.73	24.16 ± 2.48	0.121	0.886
尿酸(mmol/L)	0.29 ± 0.04	0.48 ± 0.12 [*]	0.62 ± 0.15 ^{*#}	71.881	0.000
尿蛋白(g/d)	0.10 ± 0.04	0.64 ± 0.06 [*]	0.87 ± 0.08 ^{*#}	716.672	0.000
血肌酐(μmol/L)	54.32 ± 11.56	83.54 ± 17.38 [*]	152.43 ± 32.34 ^{*#}	96.766	0.000
发热(%)	0	32.36 ± 6.72 [*]	56.54 ± 8.57 ^{*#}	378.144	0.000
SLEDAI 评分	6.32 ± 1.12	10.52 ± 2.54 [*]	14.12 ± 3.06 ^{*#}	49.213	0.000
C3(g/L)	1.52 ± 0.32	0.64 ± 0.13 [*]	0.31 ± 0.05 ^{*#}	175.034	0.000
C4(g/L)	0.42 ± 0.06	0.25 ± 0.02 [*]	0.11 ± 0.01 ^{*#}	315.590	0.000
C1q(g/L)	0.58 ± 0.08	0.24 ± 0.02 [*]	0.09 ± 0.01 ^{*#}	499.908	0.000
C1q 抗体(P/N)	1.25 ± 0.23	4.36 ± 0.78 [*]	7.58 ± 1.21 ^{*#}	265.747	0.000
抗 ds-DNA 抗体	0.05 ± 0.01	0.27 ± 0.02 [*]	0.63 ± 0.11 ^{*#}	405.766	0.000
Hs-CRP(mg/L)	1.84 ± 0.04	12.46 ± 2.12 [*]	16.28 ± 2.56 ^{*#}	285.902	0.000
ESR(mm/h)	8.32 ± 1.26	45.12 ± 5.53 [*]	64.18 ± 7.82 ^{*#}	491.029	0.000
HA(mg/L)	0.12 ± 0.03	0.36 ± 0.06 [*]	0.54 ± 0.11 ^{*#}	153.849	0.000

与正常对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与狼疮性肾炎静止期组比较, [#] $P < 0.05$

表 2 3 组受试者血清中 IL-17、IL-6 的表达情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-17 (ng/L)	IL-6 (ng/L)
正常对照组	19	56.32 ± 13.48	36.54 ± 9.36
狼疮性肾炎静止期组	21	98.47 ± 25.91 [*]	78.32 ± 21.54 [*]
狼疮性肾炎活动期组	17	186.52 ± 51.34 ^{*#}	146.58 ± 32.78 ^{*#}
F	—	72.031	105.904
P	—	0.00	0.00

与正常对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与狼疮性肾炎静止期组比较,

[#] $P < 0.05$

表 4 狼疮性肾炎患者血清中 IL-17 和 IL-6 与疾病活动度指标的相关性分析

指标	IL-17		IL-6	
	r	P	r	P
SLEDAI 评分	0.406	0.002	0.521	0.000
AI	0.377	0.000	0.424	0.005
CI	0.405	0.001	0.418	0.002

判标准,但是由于狼疮性肾炎的发病机制尚未完全明确,上述指标在临床应用中仍有欠缺。近期有研究认为,白细胞介素是一类细胞免疫因子,在生物体的免疫调节过程中发挥着重要作用,其中,IL-17 和 IL-6 在狼疮性肾炎的发生、发展中发挥重要作用^[10]。

IL-17 是导致自身免疫性疾病发病的主要原因,其不仅能促进炎症反应,诱导趋化因子、基质金属蛋白酶和炎症细胞因子的表达,其还可通过诱导上皮细胞或内皮细胞分泌 CCL20、CXCL1 等趋化因子,最终引起炎症细胞的浸润和组织破坏。本研究结果表明,IL-17 在狼疮性肾炎患者血清中表达水平显著高于正常对照组,同时活动期组 IL-17 表达水平也明显高于静止期组,另外狼疮性肾炎患者血清中 IL-17 与 SLEDAI 评分、AI、CI 呈显著正相关,与何援军等^[11]的研究结果相符,根据以上结果推测可能由于 IL-17 可导致上皮细胞及纤维细胞分泌细胞因子或其他免疫介质,从而导致炎症细胞到肾脏等靶器官,

表 3 狼疮性肾炎患者 AI 和 CI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AI	CI
狼疮性肾炎静止期组	21	3.51 ± 0.56	2.72 ± 0.43
狼疮性肾炎活动期组	17	7.82 ± 1.43 [#]	4.54 ± 0.72 [#]
t	—	12.694	9.665
P	—	0.000	0.000

与狼疮性肾炎静止期组比较, ^{*} $P < 0.05$

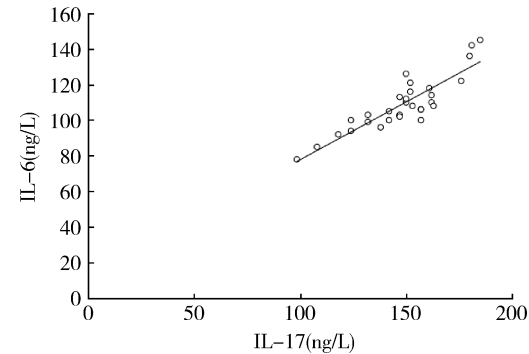


图 1 狼疮性肾炎患者血清中 IL-17 与 IL-6 相关性

因此认为 IL-17 与狼疮性肾炎免疫功能紊乱有密切关系,可作为急性炎症启动因素参与狼疮性肾炎患者的免疫发病过程。

IL-6 属于具有多种生物学活性的多效细胞因子,在自身免疫性疾病的炎性反应及免疫调节中起着重要的作用,同时也具有促进免疫球蛋白合成等特点。目前多数学者研究证实,SLE 的发病及疾病活动程度与 IL-6 分泌异常有密切关系,IL-6 作为细胞生长因子之一,其不仅能够诱导肾小球系膜细胞增生,加重膜性增生性肾小球肾炎,同时也伴有肾小球系膜 MHC II 类抗原和肾小球细胞黏附分子表达地显著升高^[12-14]。

本研究结果表明,狼疮性肾炎患者 IL-6 表达水平显著高于健康对照组,同时狼疮性肾炎活动期组水平显著高于静止期,狼疮性肾炎患者血清中 IL-6 与 SLEDAI 评分、AI、CI 呈显著正相关,推测 IL-6 可能通过刺激肾小球系膜细胞增生、激活多种细胞因子和炎性介质从而导致狼疮性肾炎的发生,提示 IL-6 细胞可能参与狼疮性肾炎的发病及病情的进展与活动,可作为狼疮性肾炎诊断指标之一。本研究结果显示,IL-17 与 IL-6 在狼疮性肾炎患者血清中表达水平呈正相关,二者均是狼疮性肾炎发生、发展的重要因素,且与疾病活动密切相关,推测 IL-17 与 IL-6 具有相互作用关系,本研究结果与 Rastin 等^[15]一致。

综上所述,狼疮性肾炎患者血清中 IL-17 和 IL-6 的表达水平平均高于正常对照组,且血清中 IL-17 和 IL-6 与疾病活动度指标 SLEDAI 评分、AI、CI 呈正相关,认为 IL-17 和 IL-6 可作为评价狼疮性肾炎疾病活动度的辅助性指标。但是由于本研究仅对狼疮性肾炎患者血清 IL-17、IL-6 与疾病活动指标和病情程度进行相关性分析,未深入分析二者与狼疮性肾炎的关系,同时由于收集临床资料有限,因此在今后的研究中还有待于进一步完善相关资料。

参考文献

- 1 娄美玉,陈文莉. 狼疮性肾炎治疗的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(3):132-137
- 2 施栋梁,林青. 趋化因子 CXCL9、CXCL10、CXCL11 与狼疮肾炎相

- 关性研究进展[J]. 免疫学杂志, 2016, 32(7):630-633
- 3 邢倩,苏厚恒,崔佳佳,等. Th 细胞因子 IL-17、IFN- γ 、IL-4 在狼疮性肾炎中的表达及意义[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(8):1537-1540
- 4 唐飞飞,蒋宇婷,褚大宝,等. IL-17 与狼疮性肾炎关系的研究新进展[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(9):1782-1784
- 5 刘抗寒,梁玉梅,饶慧,等. 狼疮性肾炎患者血浆组蛋白乙酰化酶和组蛋白去乙酰化酶表达及其与 IL-6、INF- γ 的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(15):51-54
- 6 Tan EM, Cohen AS, Fries JF, *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arth Rheumatism, 1982, 25(11):1271-1277
- 7 Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, *et al.* Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. J Rheumatol, 2000, 27(2):377-379
- 8 林新广,时红娟,耿云,等. 超声引导实时监控下经皮肾穿刺活检 149 例分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(7):624-625
- 9 董建华,陈樱花,陈独群,等. 狼疮性肾炎合并自身免疫性甲状腺疾病的临床分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25(6):526-532
- 10 程海燕,陈先国,徐元宏. 白细胞介素 6 与自身免疫性疾病关系的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(9):1285-1287
- 11 何援军,黄德东,来晓维,等. 狼疮性肾炎患者血清白细胞介素-17 和白细胞介素-23 表达及意义[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2016, 10(2):117-124
- 12 De la Cruz-Mosso U, García-Iglesias T, Bucala R, *et al.* MIF promotes a differential Th1/Th2/Th17 inflammatory response in human primary cell cultures:predominance of Th17 cytokine profile in PBMC from healthy subjects and increase of IL-6 and TNF- α in PBMC from active SLE patients[J]. Cell Immunol, 2018, 324(1):42-49
- 13 吴实,刘赛君,何咏,等. 系统性红斑狼疮患者外周血 IL-6 的表达及临床意义[J]. 暨南大学学报:自然科学与医学版, 2016, 37(2):164-168
- 14 Abdel Galil SM, Ezzeldin N, El-Boshy ME. The role of serum IL-17 and IL-6 as biomarkers of disease activity and predictors of remission in patients with lupus nephritis[J]. Cytokine, 2015, 76(2):280-287
- 15 Rastin M, Soltani S, Nazemian F, *et al.* Expression of T helper 17 and regulatory T cell cytokines and molecules in glomerulonephritis class IV systemic lupus erythematosus[J]. Iran J Kidney Dis, 2016, 10(3):113-118

(收稿日期:2018-01-25)

(修回日期:2018-04-20)