

不同中医证型皮炎患者血清 IL-17、TNF- α 水平观察

钮含春 韩聚方 李晓云 戈海青 任文肖

摘要 **目的** 观察不同中医证型皮炎(dermatomyositis, DM)患者血清 IL-17、TNF- α 水平。**方法** 选择 68 例皮炎患者,按中医辨证分型分组,热毒炽盛证 20 例,湿热蕴结证 14 例,寒湿痹阻证 12 例,脾肾两虚证 12 例,肝肾阴虚证 10 例,并选择 64 名健康志愿者作为健康对照组。检测各证型组及健康对照组血清 IL-17、TNF- α 水平。**结果** 与健康对照组比较,热毒炽盛组、湿热蕴结组、寒湿痹阻组患者血清 IL-17 升高($P < 0.01$),各证型组 TNF- α 升高($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与热毒炽盛组比较,寒湿痹阻组、脾肾两虚组、肝肾阴虚组患者 IL-17 降低($P < 0.01$),脾肾两虚、肝肾阴虚组患者 TNF- α 降低($P < 0.01$)。与湿热蕴结组比较,寒湿痹阻、脾肾两虚、肝肾阴虚组患者 IL-17 降低($P < 0.01$),脾肾两虚、肝肾阴虚组患者 TNF- α 降低($P < 0.01$)。与寒湿痹阻组比较,脾肾两虚、肝肾阴虚组患者 IL-17、TNF- α 降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。**结论** 不同中医证型皮炎患者血清 IL-17、TNF- α 水平存在差异。

关键词 皮炎;中医证型;血清白介素 17;肿瘤坏死因子 α

Serum Levels of Interleukin-17 and Tumor Necrosis Factor- α in Dermatomyositis Patients with Different Syndrome Types of Chinese Medicine NIU Han-chun, HAN Ju-fang, LI Xiao-yun, GE Hai-qing, and REN Wen-xiao Department of Rheumatology, Shijiazhuang Ping'an Hospital, Shijiazhuang (050021)

ABSTRACT **Objective** To observe serum levels of interleukin-17 (IL-17) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in dermatomyositis (DM) patients with different syndrome types of Chinese medicine (CM). **Methods** Totally 68 dermatomyositis patients were recruited and grouped by syndrome typing of CM, i.e., heat-toxin flourishing syndrome (20 cases), damp-heat accumulation syndrome (14 cases), cold-dampness obstruction syndrome (12 cases), Pi-Shen deficiency syndrome (12 cases), Gan-Shen yin deficiency syndrome (10 cases). Meanwhile, 64 healthy volunteers were recruited as healthy controls. The levels of IL-17 and TNF- α in serum were detected in patient groups and the healthy group. **Results** Compared with the healthy control group, the serum IL-17 level increased in patients with heat-toxin flourishing syndrome, damp-heat accumulation syndrome, and cold-dampness obstruction syndrome ($P < 0.01$); the serum TNF- α level increased in DM patients with each syndrome ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Compared with the heat-toxin flourishing syndrome group, the serum IL-17 level decreased in patients with cold-dampness obstruction syndrome, Pi-Shen deficiency syndrome, and Gan-Shen yin deficiency syndrome ($P < 0.01$); and the serum TNF- α level decreased in patients with Pi-Shen deficiency syndrome and Gan-Shen yin deficiency syndrome ($P < 0.01$). Compared with the damp-heat accumulation syndrome group, the serum IL-17 level decreased in patients with cold-dampness obstruction syndrome, Pi-Shen deficiency syndrome, and Gan-Shen yin deficiency syndrome ($P < 0.01$), and the serum TNF- α level decreased in patients with Pi-Shen deficiency syndrome and Gan-Shen yin deficiency syndrome ($P < 0.01$). Compared with the cold-dampness obstruction syndrome group, the serum levels of IL-17 and TNF- α decreased in patients with Pi-Shen deficiency syndrome and Gan-Shen yin deficiency syndrome ($P < 0.01$, $P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of IL-17 and TNF- α are different in DM patients with different syndrome types of CM.

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(No. 2013223)

作者单位:河北省石家庄平安医院风湿免疫科(石家庄 050021)

通讯作者:李晓云, Tel: 13833180812, E-mail: xyli0811@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.11.1316

KEYWORDS dermatomyositis; syndrome type of Chinese medicine; interleukin-17; tumor necrosis factor- α

皮肤炎是一种以进行性、对称性、近端肌无力和典型的皮肤损害为特征,并可累及全身多个系统的自身免疫病。近年来,该病在免疫学及组织学检查均有新进展^[1,2],但目前临床诊断仍多沿用 1975 年 Bohan/Peter 建议的诊断标准^[3,4]。IL-17 是近年来发现的一种促炎症细胞因子,由 CD4⁺T 细胞亚群 Th17 细胞分泌实验表明,IL-17 在自身免疫性疾病的发生、发展中具有一定的作用^[5]。TNF- α 主要由单核巨噬细胞合成和分泌,Th17 细胞亦可分泌,是介导多种自身免疫病炎症反应的重要效应因子^[6]。至今鲜有皮肤炎患者血清 IL-17、TNF- α 水平检测等方面的报道,不同中医证型皮肤炎患者血清 IL-17、TNF- α 之间是否存在差异亦未见报道。皮肤炎属中医学“肌痹”、“痿症”范畴,笔者参照《中西医结合风湿免疫病学》^[7]对符合 Bohan/Peter 诊断标准的皮肤炎进行中医辨证分型,测定不同证型患者及健康对照组外周血血清 IL-17、TNF- α 含量,以探讨其与皮肤炎中医证型之间的关系。

资料与方法

1 诊断及中医辨证分型标准 皮肤炎诊断参照文献^[3]。分期参照文献^[8,9],分为急性期、亚急性期、慢性期。中医辨证分型参考《中西医结合风湿免疫病学》^[7]。热毒炽盛证:肌肉疼痛和(或)肿胀,肌肉无力,可伴紫红色皮疹或发热恶寒或高热口渴,大便干,小便黄赤,舌红苔黄,脉洪大或滑数。湿热蕴结证:四肢困重无力,身热不扬,头重如裹,或身有红斑,食少纳呆,胸脘痞闷,或腹胀便溏,舌红苔腻,脉滑数。寒湿痹阻证:肌肉酸胀疼痛,麻木不仁,四肢无力,遇冷则肢端发凉变色疼痛,伴有畏寒身重,关节疼痛,舌淡苔白腻,脉沉细或濡缓。脾肾两虚证:肌肉萎缩,松弛无力,四肢怠惰,面色萎黄或㿠白,畏寒肢冷,脘腹胀满,舌淡苔白,脉沉或弱。肝肾阴虚证:头晕腰酸,身倦神疲,肢软无力,手足麻木,午后发热,舌红少苔,脉细数。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合诊断标准及中医辨证分型标准;年龄 16~72 岁,签署知情同意书。排除标准:妊娠或哺乳期妇女;有严重心、脑、肾等并发症者。

3 一般资料 研究经本院伦理委员会批准(编号:00266),选择 2014 年 6 月—2015 年 6 月石家庄平安医院风湿免疫科住院皮肤炎患者 68 例作为患者

组,其中男 28 例,女 40 例;年龄 16~72 岁,平均(43 $\pm$ 29)岁;病程 1 个月~5 年;其中热毒炽盛证 20 例,男 8 例,女 12 例,年龄 16~68 岁,平均(42 $\pm$ 28)岁,均为急性期,病程 1~6 个月;湿热蕴结证 14 例,其中男 5 例,女 9 例,年龄 17~70 岁,平均(41 $\pm$ 29)岁,急性期 12 例,亚急性期 2 例,病程 1~14 个月;寒湿痹阻证 12 例,其中男 5 例,女 7 例,年龄 16~71 岁,平均(43 $\pm$ 29)岁,急性期 1 例,亚急性期 10 例,慢性期 1 例,病程 3 个月~3 年;脾肾两虚证 12 例,其中男 6 例,女 6 例,年龄 16~70 岁,平均(42 $\pm$ 28)岁,亚急性期 1 例,慢性期 11 例,病程 1~5 年;肝肾阴虚证 10 例,其中男 4 例,女 6 例,年龄 18~72 岁,平均(42 $\pm$ 30)岁,均为慢性期,病程 1~5 年。另选择本院体检中心健康志愿者 64 名作为健康对照组。其中男 26 名,女 38 名,年龄 16~68 岁,平均(42 $\pm$ 27)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 观察指标及方法 患者于入院后次日晨 7:00 时,空腹采肘正中静脉血 5 mL,健康对照组晨 7:00 时,空腹采肘正中静脉血 5 mL,采用多重液相蛋白定量技术联合流式细胞仪,检测血清 IL-17、TNF- α 水平。具体操作步骤如下:制备人可溶性蛋白自由组合试剂标准品,混合人可溶性蛋白自由组合试剂捕获微球,人可溶性蛋白自由组合试剂与样本孵育 1 h,制备人可溶性蛋白自由组合试剂 PE 标记检测抗体 2 h,仪器调校微球调节流式细胞仪,清洗微球/样本/检测抗体复合物,上机检测,应用 FCAP Array v1.0 进行数据分析,以测得血清 IL-17、TNF- α 含量。

5 统计学方法 所有资料均采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

各组血清 IL-17、TNF- α 水平比较(表 1) 与健康对照组比较,热毒炽盛组、湿热蕴结组、寒湿痹阻组患者血清 IL-17 升高($P<0.01$),各证型组 TNF- α 升高($P<0.01$, $P<0.05$)。与热毒炽盛组比较,寒湿痹阻组、脾肾两虚组、肝肾阴虚组患者 IL-17 降低($P<0.01$),脾肾两虚组、肝肾阴虚组患者 TNF- α 降低($P<0.01$)。与湿热蕴结组比较,寒湿痹阻组、脾肾两虚组、肝肾阴虚组患者 IL-17 降低($P<0.01$),脾肾两

虚组、肝肾阴虚组患者 TNF-α 降低($P < 0.01$)。与寒湿痹阻组比较,脾肾两虚组、肝肾阴虚组患者 IL-17、TNF-α 降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

表 1 各组血清 IL-17、TNF-α 水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)			
组别	例数	IL-17	TNF-α
健康对照	64	5.7 ± 0.6	9.9 ± 1.5
热毒炽盛	20	9.3 ± 1.0 **	17.2 ± 4.8 **
湿热蕴结	14	9.0 ± 0.7 **	16.4 ± 3.9 **
寒湿痹阻	12	7.5 ± 0.7 **△▲	14.5 ± 3.2 **
脾肾两虚	12	5.8 ± 0.7 △▲○○	11.0 ± 1.9 *△▲○
肝肾阴虚	10	5.9 ± 0.7 △▲○○	11.0 ± 0.9 *△▲○○

注:与健康对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与热毒炽盛组比较,△ $P < 0.01$;与湿热蕴结组比较,▲ $P < 0.01$;与寒湿痹阻组比较,○ $P < 0.05$,○○ $P < 0.01$

讨 论

皮肤炎的病因及发病机制至今不明,多数学者认为与自身体液免疫反应及细胞免疫反应有关^[10],现代研究显示免疫机制(细胞免疫和体液免疫)和非免疫机制(内质网应激和缺氧)均与皮肤炎患者肌纤维损伤和功能障碍有关^[11]。IL-17 可以刺激 B 细胞产生多种炎性介质,参与免疫反应^[12],是 T 细胞诱导和促进炎症发生过程中的一种重要的可溶性细胞因子,通过与受体(IL-17receptor)特异性的结合,具有参与免疫应答、促进炎症发展、影响造血等多种功能^[13]。IL-17与炎症细胞因子 TNF-α 有协同作用,从而增强其致炎作用。本研究对 68 例皮肤炎患者进行辨证分型,并测定血清 IL-17、TNF-α 水平,发现血清 IL-17 水平在不同辨证分型中有一定的规律,热毒炽盛证、湿热蕴结最高证,寒湿痹阻证其次,脾肾两虚证、肝肾阴虚证最低。而血清 TNF-α 水平与不同辨证分型亦有一定规律,热毒炽盛证、湿热蕴结证、寒湿痹阻证者高,脾肾两虚证、肝肾阴虚证低。究其原因,热毒炽盛证、湿热蕴结证患者多为急性期,寒湿痹阻证患者多为亚急性期,脾肾两虚证、肝肾阴虚证患者多为慢性期。热毒炽盛证、湿热蕴结证患者肺胃热盛,复感热毒之邪,内外相合,煎灼气血,血热妄行,脾虚不能运化水谷精微,化生湿浊,湿浊郁久化热,迫使炎性因子外溢于血中,而致血清 IL-17、TNF-α 水平升高。脾肾两虚证、肝肾阴虚证者多见于慢性期,为疾病后期,正气耗伤,脾阳不振,病久损及肝肾,气血生化无源,炎性因子亦随之减少,故血清 IL-17 水平无明显升高,血清 TNF-α 水平亦较前 3 种辨证分型为低。本研究提示血清 IL-17、TNF-α 水平可作为皮肤炎辨证分型的参考指标之一。

参 考 文 献

[1] Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis [J]. Muscle Nerve, 2015, 51(5): 638 – 656.

[2] Danieli MG, Gambini S, Pettinari L, et al. Impact of treatment on survival in polymyositis and dermatomyositis: a single-centre long-term follow-up study [J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(10): 1048 – 1054.

[3] Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts) [J]. N Engl J Med, 1975, 292(7): 344 – 347.

[4] Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts) [J]. N Engl J Med, 1975, 292(8): 403 – 407.

[5] Konya C, Paz Z, Apostolidis SA, et al. Update on the role of interleukin-17 in rheumatologic autoimmune diseases [J]. Cytokine, 2015, 75(2): 207 – 215.

[6] Peters MJ, Watt P, Cherry L, et al. Lack of effect of TNF-alpha blockade therapy on circulating adiponectin levels in patients with autoimmune disease: results from two independent prospective studies [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9): 1687 – 1690.

[7] 吴咸中著,刘维主编. 中西医结合风湿免疫病学 [M]. 武汉:华中科技大学出版社, 2009: 262 – 264.

[8] 高长玉,王彩娟,刘桂宇. 多发性肌炎和皮肌炎分期分型与实验室诊断指标相关性分析 [J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(3): 212 – 214.

[9] 赵艳霞,陈学荣. 陈学荣教授治疗皮肌炎、多发性肌炎中医辨证思想 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2010, 9(5): 274 – 275.

[10] Nagaraju K, Casciola-Rosen L, Lundberg I, et al. Activation of the endoplasmic reticulum stress response in autoimmune myositis: potential role in muscle fiber damage and dysfunction [J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(6): 1824 – 1835.

[11] 栗占国,唐福林主编. 凯利风湿病学 [M]. 北京:北京大学医学出版社, 2012: 1443 – 1444.

[12] 刘德芳,罗勇,晏姣,等. 三黄一龙汤联合 MTX 对类风湿关节炎湿热痹阻型患者血清白介素-1, 6, 17 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(1): 33 – 36.

[13] Schwandner R, Yamaguchi K, Cao Z. Requirement of tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF) 6 in interleukin-17 signal transduction [J]. J Exp Med, 2000, 191(7): 1233 – 1240.

(收稿:2016-02-09 修回:2016-07-11)