

糖皮质激素改善活动期甲状腺相关眼病患者 IL-17 和 IL-21 的意义及其与效果的相关性

王朝晖

作者单位:(466000)中国河南省周口市眼科医院
作者简介:王朝晖,毕业于郑州大学医学院,副主任医师,主任,
研究方向:眼眶病、眼外伤、眼整形。
通讯作者:王朝晖. m18238957790@163.com
收稿日期:2017-04-10 修回日期:2017-07-31

Changes of IL - 17 and IL - 21 in glucocorticoid therapy of active TAO and its relation with the results

Zhao-Hui Wang

Zhoukou Ophthalmic Hospital, Zhoukou 466000, Henan Province, China

Correspondence to: Zhao - Hui Wang. Zhoukou Ophthalmic Hospital, Zhoukou 466000, Henan Province, China. m18238957790@163.com

Received:2017-04-10 Accepted:2017-07-31

Abstract

• AIM: To discuss the changes of IL - 17, IL - 21 in glucocorticoid therapy of active thyroid associated ophthalmopathy (TAO) and analyze the relation with results.

• METHODS: The 67 patients (134 eyes) of TAO in our hospital, were divided into activity group (32 patients 64 eyes) and atypical activity group (35 patients 70 eyes) according clinical activity score (CAS) grading standard, and 30 cases of healthy as control group at the same time. The activity group were treated by glucocorticoid therapy treatment, and proceed the CAS scores before and after treatment, measured the degree of exophthalmus and width of palpebral fissure. At the same time, compared the expression level of IL-17 and IL-21 in all groups, and analyzed the correlation between the IL-17 and IL-21 and CAS score.

• RESULTS: Compared with control group, expressions of IL - 17 and IL - 21 in TAO patients were significantly higher ($P < 0.05$). The expressions of IL-17 and IL-21 in active period TAO patients were higher than atypical activity ($P < 0.05$). After glucocorticoid treatment, the expressions of IL - 17 in active period TAO patients decreased significantly ($P < 0.05$), and it was significantly positive correlation with CAS score (before treatment: $r = 0.8847, P = 0.042$; after treatment: $r = 0.8886, P = 0.0439$) the expression of IL-21 in active period TAO patients was significantly positive correlation with CAS score (before treatment: $r = 0.8893, P = 0.0435$; after treatment: $r = 0.8876, P = 0.045$).

• CONCLUSION: IL-17 and IL-21 is closely related to the TAO disease activity, and glucocorticoids impact treatment by reducing IL-17 and IL-21 in activity TAO, IL-17 and IL-21 can be used as one of indexes of predicted curative effect and condition in patients with TAO.

• KEYWORDS: glucocorticoid; thyroid - associated ophthalmopathy; IL-17; IL-21

Citation: Wang ZH. Changes of IL-17 and IL-21 in glucocorticoid therapy of active TAO and its relation with the results. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(9):1643-1645

摘要

目的:探讨 IL-17、IL-21 在糖皮质激素治疗活动期甲状腺相关眼病 (thyroid associated ophthalmopathy, TAO) 中的临床意义及与其治疗效果的相关性分析。

方法:将我院收治的 TAO 患者 67 例 134 眼,按临床活动度评分标准 (clinical activity score, CAS) 分为活动期组和非典型活动期组,同时以 30 例 60 眼健康者为对照组,对活动期组患者采用糖皮质激素冲击疗法进行治疗,并于治疗前后进行 CAS 评分,测量突眼度和眼裂宽度,同时比较各组患者 IL-17、IL-21 的表达水平,并分析 IL-17、IL-21 与 CAS 评分的相关性。

结果:与对照组相比,TAO 患者 IL-17 和 IL-21 表达均显著升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);活动期 TAO 患者 IL-17 和 IL-21 的表达水平均高于非典型活动期,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);糖皮质激素治疗后,活动期 TAO 患者 IL-17 和 IL-21 表达水平较治疗前均降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且活动期 TAO 患者 IL-17 的表达与 CAS 评分呈显著正相关 (治疗前: $r = 0.8847, P = 0.0462$, 治疗后: $r = 0.8886, P = 0.0439$),活动期 TAO 患者 IL-21 的表达与 CAS 评分呈显著正相关 (治疗前: $r = 0.8893, P = 0.0435$; 治疗后: $r = 0.8876, P = 0.045$)。

结论:IL-17 和 IL-21 与 TAO 病情活动密切相关,而糖皮质激素冲击治疗可通过降低活动期 TAO 患者 IL-17 和 IL-21 表达发挥作用,IL-17 和 IL-21 可作为反映 TAO 患者病情和预测疗效的指标之一。

关键词:糖皮质激素;甲状腺相关眼病;IL-17;IL-21

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.9.09

引用:王朝晖.糖皮质激素改善活动期甲状腺相关眼病患者 IL-17 和 IL-21 的意义及其与效果的相关性. *国际眼科杂志* 2017; 17(9):1643-1645

0 引言

甲状腺相关眼病 (thyroid associated ophthalmopathy, TAO) 又称 Graves 眼病 (Graves' ophthalmopathy, GO), 多发于成年人,是一种与甲状腺功能异常相关的器官特异性自

身免疫性疾病^[1]。病理特征主要为眼外肌及眼眶软组织炎症浸润,临床症状表现为眼球突出、眼睑肿胀或退缩、眼内异物感、眼球运动障碍、畏光、流泪、复视、斜视、结膜病变及视网膜病变等^[2-3]。由于该病病程长,恢复慢,并发症多且会造成患者视功能受损,容貌改变,因此严重影响了患者的健康和生活^[1],也成为该领域亟待解决的问题。虽然TAO的发病机制至今尚未完全阐明,但目前广泛认可的理论认为其是一种以细胞免疫反应为主的自身免疫性疾病,有研究表明多种细胞因子如白细胞介素、肿瘤坏死因子及干扰素等在TAO患者体内平衡失调,表达异常,暗示其与TAO的发病过程紧密相关,尤其是炎症因子IL-17和IL-21是近年来该领域研究的热点^[4-5]。目前临床上治疗TAO的首选方案为免疫抑制治疗,糖皮质激素即是治疗TAO的一线治疗药物^[6],因此本研究通过观察TAO患者血清中IL-17及IL-21的表达随病情活动度的变化情况及经糖皮质激素治疗后TAO患者血清中IL-17、IL-21的表达变化情况,探索IL-17及IL-21在TAO发病机制中的意义和相关性及糖皮质激素对其的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 2014-01/2016-11收集于我院就诊的TAO患者67例134眼,其中男36例72眼,女31例62眼,年龄37.50~53.50(平均42.63±11.77)岁。所有患者均确诊为TAO,根据TAO临床活动度评分标准^[7](clinical activity score, CAS)将患者分为两组,即活动期组与非典型活动期组。活动期组: CAS≥3分,共32例64眼,其中男17例34眼,女15例30眼,平均年龄43.50±12.78岁;非典型活动期组: CAS<3分,共35例70眼,其中男19例38眼,女16例32眼,平均年龄41.83±10.89岁,同时选取我院体检中心30例60眼健康人群的体检血清标本作为对照组。三组患者年龄、性别等无统计学差异($P>0.05$),均排除心、肝、肾等疾病,均未行糖皮质激素、免疫抑制剂、局部放射等任何相关治疗,所有患者均签署知情同意书。对活动期组患者采用糖皮质激素冲击疗法进行治疗。TAO临床诊断标准^[8]:根据美国甲状腺病协会的Graves眼病标准并结合东方人突眼的标准,若患者出现上睑退缩,只要合并甲状腺功能异常、眼球突出、眼外肌受累、眼球活动受限、CT发现眼外肌增大、压迫性视神经病变中的任意一项,即可诊断TAO;若患者无上睑退缩症状,除必须具备甲状腺功能异常外,还应合并眼球突出、视神经受累或眼外肌受累的体征之一,并排除其他眼病引起的类似体征。

1.2 方法

1.2.1 糖皮质激素冲击疗法 活动期组TAO患者进行糖皮质激素冲击疗法^[2]:首先给予静脉滴注甲基泼尼松龙注射液,起始剂量为15mg/kg,根据治疗情况逐渐减至7.5mg/kg,每日1次,持续10d,后改为口服醋酸泼尼松龙片,40~60mg/d。此后每15d减量5~10mg/d,最后维持最小剂量5mg/d,疗程6mo。

1.2.2 标本采集检测 分别空腹采集对照组和非典型活动期组及糖皮质激素冲击治疗前、后的活动期患者外周静脉血各约5mL,于无菌试管内静置30min后,在4℃,3000r/min条件下离心15min,吸取上层血清置于PC试管内保存于-80℃低温冰箱备用,待标本收集完成后统一解冻,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中IL-17及IL-21的含量,试剂盒均由美国R&D systems

表1 各组治疗前患者血清中IL-17和IL-21的含量

| 组别 | 例数 | IL-17 | IL-21 |
|---------|----|---------------------------|-----------------------------|
| 对照组 | 30 | 6.17±2.56 | 7.38±1.80 |
| 非典型活动期组 | 35 | 12.93±3.13 ^a | 33.17±8.39 ^a |
| 活动期组 | 32 | 18.69±3.97 ^{a,c} | 215.05±57.88 ^{a,c} |

注:^a $P<0.05$ vs 对照组,^c $P<0.05$ vs 非典型活动期组。

表2 治疗前后活动期组患者血清中IL-17和IL-21的含量

| 检测时间 | IL-17 | IL-21 |
|------|------------|--------------|
| 治疗前 | 18.69±3.97 | 215.05±57.88 |
| 治疗后 | 14.06±3.15 | 146.71±48.03 |

公司提供,严格按照试剂盒说明书步骤进行操作。

1.2.3 指标评价 治疗前后由医生对活动期组患者CAS评分并测量眼球突出度及眼裂宽度。眼球突出度的测量^[7]:指眶外缘至角膜顶点的垂直距离,用Hertel眼球突出计测量,测量双眼突眼度;眼裂宽度的测量^[7]:指在睁眼时上下睑之间的裂隙,用游标卡尺测量患者平视、自然睁眼状态下双眼睑裂宽度。

CAS评分标准^[7]:自发性眼球后疼痛;眼球运动时疼痛;眼睑发斑;结膜弥散性发红;眼睑水肿;结膜充血;结膜水肿、泪阜肿胀,其中出现一种症状为1分, CAS≥3分判定处于活动期。

统计学分析:采用统计软件SPSS 17.0进行统计学分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间的比较采用单因素方差分析,方差分析有差异时进一步两两比较采用LSD- t 检验;两组间的比较采用 t 检验,相关性分析用Pearson相关性分析法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组治疗前患者血清中IL-17和IL-21的含量 治疗前三组患者血清中IL-17的含量均不相同,差异有统计学意义($F=12.510, P<0.01$),治疗前三组患者血清中IL-21的含量均不相同,差异有统计学意义($F=11.9700, P<0.01$);活动期组患者血清中IL-17和IL-21的含量均明显高于非典型活动期组和对照组,差异有统计学意义(IL-17:活动期组 vs 非典型活动期组 $P=0.038$,活动期组 vs 对照组 $P=0.027$; IL-21:活动期组 vs 非典型活动期组 $P<0.01$,活动期组 vs 对照组 $P<0.01$);非典型活动期组患者血清中IL-17和IL-21的含量均高于对照组,且差异有统计学意义(IL-17:非典型活动期组 vs 对照组 $P=0.029$; IL-21:非典型活动期组 vs 对照组 $P<0.01$),见表1。

2.2 糖皮质激素治疗前后活动期组患者血清中IL-17和IL-21的含量 经糖皮质激素冲击疗法治疗后,活动期组患者血清中IL-17和IL-21水平均明显低于治疗前水平,且差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 糖皮质激素治疗前后活动期组患者的CAS评分和眼球突出度及眼裂宽度 采用糖皮质激素冲击疗法治疗后,患者眼睑肿胀、结膜充血、结膜水肿、流泪、畏光、眼痛、眼胀及复视等临床症状得到明显改善。活动期组患者治疗后的CAS评分、突眼度和眼裂宽度值均明显低于治疗前,且差异均有统计学意义(CAS评分:治疗前 vs 治疗后 $P=$

表3 活动期组患者治疗前后CAS评分和突眼度及眼裂宽度值的比较 $\bar{x} \pm s$

| 时间 | CAS评分(分) | 突眼度(mm) | 眼裂宽度(mm) |
|-----|-----------|------------|------------|
| 治疗前 | 8.61±2.32 | 22.39±5.14 | 14.89±3.15 |
| 治疗后 | 4.53±1.96 | 15.49±4.88 | 10.03±2.21 |

0.002;突眼度:治疗前 vs 治疗后 $P=0.014$;眼裂宽度值:治疗前 vs 治疗后 $P=0.005$,见表3。

2.4 活动期TAO患者血清IL-17和IL-21的含量与CAS评分的相关性分析 Pearson相关性分析结果显示,活动期TAO患者血清IL-17的含量与TAO CAS呈正相关(治疗前 $r=0.8847$, $P=0.0462$,治疗后: $r=0.8886$, $P=0.0439$),活动期TAO患者血清IL-21的含量与TAO CAS呈正相关(治疗前: $r=0.8893$, $P=0.0435$,治疗后: $r=0.8876$, $P=0.045$),且均有统计学意义。

3 讨论

TAO是最常见的眼眶疾病^[1]。国内外研究显示,TAO约占成人眼眶疾病的20%,包括甲状腺功能亢进、原发性甲状腺功能减退、桥本甲状腺炎、甲状腺腺瘤在内的任何甲状腺机能失常或甲状腺功能正常,都可发生TAO^[7]。TAO的发病机制复杂,具体发病机制目前尚未清楚。但随着近年来对其病因及精确发病机制的不断深入研究,普遍认可共同抗原学说,即眼眶前脂肪细胞、成纤维细胞及甲状腺上皮细胞交叉抗原表达,自身反应T淋巴细胞识别该共同抗原并启动自身免疫反应,激活的CD4⁺T细胞浸润于眼眶组织并与成纤维细胞相互作用,同时释放各种细胞因子刺激部分成纤维细胞增殖并产生氨基葡聚糖(GAG),而大量GAG堆积,可导致眶周和眼睑水肿、突眼、眼睑退缩等一系列临床症状,另一部分激活的成纤维细胞分化为成熟的脂肪细胞进一步分泌多种细胞因子,诱导B细胞分化为浆细胞,加剧免疫反应^[3-4]。目前有研究报道,TAO患者体内存在着多种细胞因子的平衡失调和异常表达,暗示多种细胞因子与TAO的发生发展密切相关^[9]。

白细胞介素(Interleukin, IL)是由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类细胞因子,在传递信息,激活与调节免疫细胞,介导T、B细胞活化、增殖与分化及在炎症反应中起重要作用^[9-10]。TAO活动期患者眼外肌间质中和球后结缔组织中浸润的淋巴细胞主要是CD4⁺T细胞^[2],有研究表明^[9]由CD4⁺T细胞各亚群分泌产生的IL-6、IL-2、IFN- γ 、TNF、IL-12、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10等多种细胞因子在TAO患者外周血中表达水平异常,但多数研究限于TAO患者和正常人的细胞因子水平的比较,缺乏细胞因子水平及其变化与眼部临床表现、疗效的关系的研究,因此本研究通过检测对比IL-17、IL-21在不同病程阶段的表达变化及糖皮质激素治疗前后TAO活动期患者血清中IL-17、IL-21的表达水平,探索糖皮质激素治疗的相关

机制及IL-17、IL-21的表达水平与眼部临床表现的关系,推测其是否可以作为反映TAO患者病情和预测疗效的指标之一。

本研究结果显示,与对照组相比,TAO患者外周血中IL-17和IL-21表达水平均显著高于非典型活动期($P<0.05$),且TAO活动期患者血清中IL-17和IL-21的含量明显高于非典型活动期组,此结果表明,IL-17和IL-21参与了TAO的发病,在病理过程中发挥作用。活动期TAO患者血清IL-17的含量与CAS评分呈正相关(治疗前: $r=0.8847$, $P=0.0462$,治疗后: $r=0.8886$, $P=0.0439$),IL-21的含量与CAS评分呈正相关(治疗前: $r=0.8893$, $P=0.0435$,治疗后: $r=0.8876$, $P=0.045$),提示IL-17和IL-21的表达与TAO患者病情变化密切相关。且随着病情的加重,二者表达也随之增高。此外TAO活动期患者经糖皮质激素治疗后其IL-17和IL-21的表达水平较治疗前显著降低($P<0.05$),且患者眼睑肿胀、结膜充血、结膜水肿、流泪、畏光、眼痛、眼胀及复视等临床症状得到明显改善,治疗后的CAS评分、突眼度和眼裂宽度值均明显低于治疗前($P<0.05$),表明糖皮质激素对TAO活动期患者具有显著的临床疗效,且糖皮质激素发挥治疗作用的机制可能是降低活动期患者外周血中IL-17和IL-21的表达水平。

综上所述,IL-17和IL-21在TAO发病过程中发挥作用,且与TAO的病理程度呈正相关,可以作为反映TAO患者病情和预测疗效的指标之一,为临床治疗过程中判断患者病情和预测治疗效果提供依据。

参考文献

- 李章芳.糖皮质激素治疗甲状腺相关性眼病有效性和安全性的系统评价.南方医科大学2013
- 苏建华,陈燕萍.糖皮质激素静脉冲击疗法与常规口服治疗在Graves眼病中应用的Meta分析.南京医科大学学报(自然科学版)2014;15(7):999-1000
- 刘芳,朱豫,韩宝红.血清sICAM-1及透明质酸与糖皮质激素治疗TAO敏感性关系的研究.眼科新进展2012;32(2):143-145
- 王方.甲状腺相关性眼病患者血清中IL-15和IL-21的含量及临床意义.郑州大学2013
- Metso S,Jaatinen P,Salmi J.Graves'disease. *N Engl J Med* 2008;359(13):1408-1409
- 郭玲玲,杨国庆,谷伟军,等.中重度甲状腺相关眼病甲泼尼龙冲击短期疗效分析.中华医学杂志2015;95(20):1572-1575
- 杨忠昆,胡竹林,张利伟,等.甲状腺相关眼病性视神经病变42例分析.中国实用眼科杂志2016;34(6):618-621
- 吴联群,魏锐利,蔡季平,等.国人甲状腺相关眼病患者血清免疫球蛋白4水平的研究.中国实用眼科杂志2016;34(1):36-40
- 唐喜香,穆攀伟,王曼曼,等.白细胞介素2、6和17水平与甲状腺相关性眼病患者病情活动度的相关性研究.中华内分泌代谢杂志2015;31(11):946-950
- Stan MN,Garrity JA,Bahn RS.The evaluation and treatment of graves ophthalmopathy. *Med Clin North Am* 2012;96(2):311-328