

IL-17 与银屑病发病相关研究的 Meta 分析

刘 甜

(湖北中医药大学,湖北 武汉,430061)

[摘要] 目的:评价 IL-17 与银屑病的相关性。方法:计算机检索 CBM、CNKI、VIP 和万方数据库中 IL-17 与银屑病相关性的病例对照研究,由 2 名评价者共同对所纳入的研究进行质量评价,采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 10 个研究,包括银屑病患者 520 例,正常对照 350 例。Meta 分析结果显示,进行期患者血清 IL-17 水平明显高于对照组 [(SMD 合并 = 4.68, 95% CI (3.22, 6.13), $P < 0.00001$]; 静止期患者血清 IL-17 水平明显高于对照组 [(SMD 合并 = 2.63, 95% CI (1.78, 3.48), $P < 0.00001$]。结论:本研究表明 IL-17 与银屑病发病有关。

[关键词] IL-17;银屑病;相关性;文献研究

[中图分类号] R275.986.3 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.11.061

银屑病是一种常见的慢性炎症性皮肤病,其发生可能与遗传、免疫、感染、神经精神等因素有关,近年来免疫因素是本病研究的重点和热点之一^[1],目前认为 Th17 细胞在银屑病发病机制中起主导作用。IL-17 是 Th17 细胞的标志性细胞因子,通过与相应的受体结合,激活 MAP 激酶、NF- κ B 等多条炎症信号通路,诱导分泌多种促炎因子及趋化因子,进一步与 IL-6、TNF- α 等促炎因子协同作用,并强化其炎症反应^[2],参与银屑病的发病。本研究为探索血清 IL-17 水平与银屑病的发病关联,检索相关文献,并对纳入研究进行 Meta 分析,现将结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究类型 临床病例对照试验。

1.2 研究对象 病例组为临床确诊为银屑病的患者,至少半个月未接受任何系统治疗;至少 7d 内无大面积外用强效糖皮质激素药物;无其他系统性和免疫性疾病。对照组年龄、性别与病例组相当,均排除非银屑病且无系统性疾病和其他皮肤病的健康人。

1.3 测量指标 检测 2 组中研究对象外周血清中的 IL-17 浓度。

1.4 文献检索 以银屑病、IL-17 为检索词,全面检索中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国知网 (CNKI)、维普 (VIP) 和万方数据库。

1.5 质量评价 对病例组与对照组进行比较,通常存在选择偏倚、混杂偏倚、测量偏倚。

1.6 数据库的建立 由 2 名研究人员对纳入文献进行数据的提取,对意见不同者通过讨论决定。

1.7 资料分析 采用 RevMan 5.2 进行 Meta 分析。计量资料采用 SMD 及其 95% CI,计数资料采用 RR 及其 95% CI 进行相关统计量分析。首先对纳入研究行临床异质性和方法

学异质性分析,根据临床同质性和方法学同质性对纳入研究进行亚组分析,然后分析亚组内的统计学异质性。统计学异质性分析采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.01$;同时采用 I^2 定量分析异质性,检验水准设定为 50%,若 $P < 0.01$, $I^2 > 50\%$ 时,认为研究结果间的异质性较大,采用随机效应模型分析; $P > 0.01$, $I^2 < 50\%$ 时,则各研究结果间无统计学异质性,采用固定效应模型进行合并分析。

2 结 果

2.1 纳入研究的特点 共检索到 227 篇文献,最终纳入 10 个研究,患者共 520 例,正常对照 350 例。纳入文献的基本特点见表 1。

表 1 纳入研究的基本特点

作者	发表年限	诊断标准	研究对象(n)	检测方法	检测指标	试剂来源
			进行期/静止期/正常人			
刘元林 ^[3]	2011	未提及	18/18/18	ELISA	血清 IL-17	美国 R&D 公司
岳致丰 ^[4]	2016	中国临床皮肤病学	38/15/30	ELISA	血清 IL-17	上海鑫乐生物
徐承箴 ^[5]	2017	皮肤病病学	53/27/80	ELISA	血清 IL-17	未提及
李海英 ^[6]	2011	未提及	20/16/22	ELISA	血清 IL-17	上海西唐生物
林 玲 ^[7]	2012	临床皮肤病学	19/16/30	ELISA	血清 IL-17	美国 eBioscience
王忠永 ^[8]	2013	中国临床皮肤病学	47/45/60	ELISA	血清 IL-17	美国 R&D 公司
胡建红 ^[9]	2013	未提及	42/19/40	ELISA	血清 IL-17	上海鑫乐生物
薛 芹 ^[10]	2013	未提及	23/17/15	ELISA	血清 IL-17	未提及
陈晋广 ^[11]	2010	中国临床皮肤病学	15/17/15	ELISA	血清 IL-17	Biosource 公司
霍京丽 ^[12]	2017	临床皮肤病学	36/29/40	ELISA	血清 IL-17	上海拜沃生物

2.2 纳入研究质量评价 10 篇文献均未提及选择研究对象是否随机、组间重要混杂因素是否可比及测量结果时是否采用盲法和其所使用试剂盒的特异度及敏感度。因此,所有纳入的 10 篇研究均有发生选择性偏倚、混杂性偏倚和测量性偏倚的中高度可能性。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 异质性分析 对纳入研究进行异质性分析,各研究间均有统计学异质性($P < 0.01$),采用随机效应模型进行合并分析。

2.3.2 结果分析 进行期银屑病患者血清 IL-17 水平明

显高于对照组,差异有统计学意义[(SMD 合并 = 4.68, 95% CI (3.22, 6.13)), $P < 0.00001$],见图 1;静止期患者血清 IL-17 水平明显高于对照组,差异有统计学意义[(SMD 合并 = 2.63, 95% CI (1.78, 3.48)), $P < 0.00001$],见图 2。

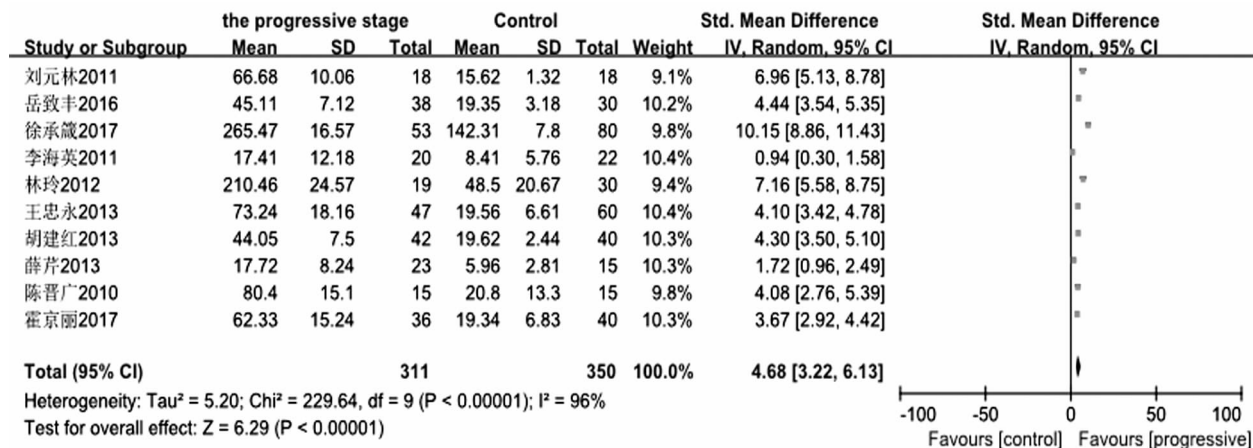


图 1 进行期银屑病 2 组血清 IL-17 水平的 Meta 分析

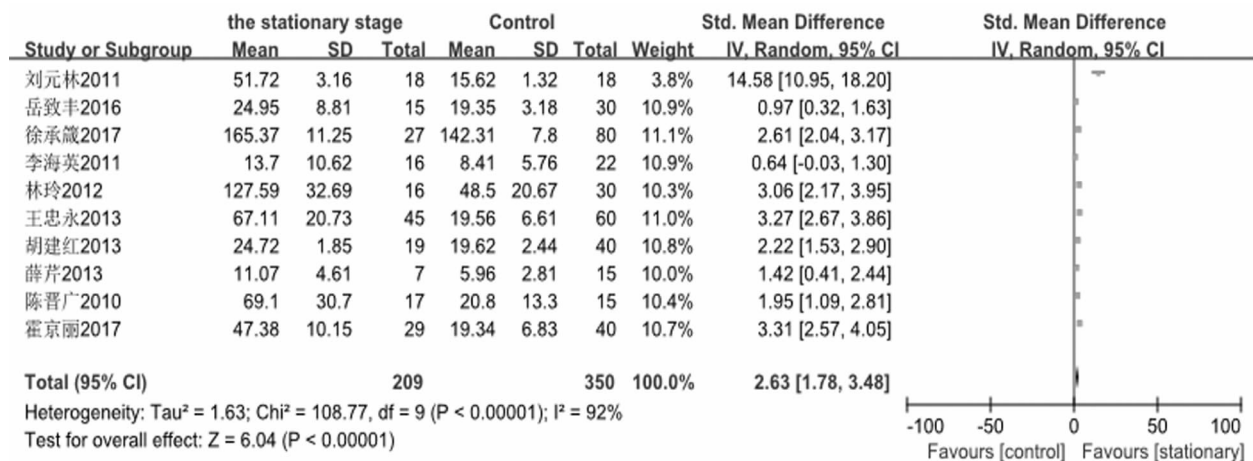


图 2 静止期银屑病 2 组血清 IL-17 水平的 Meta 分析

3 讨 论

IL-17 包含 A、B、C、D、E、F 6 种,其中主要是 IL-17A 与 IL-17F 参与银屑病发病。IL-17A 主要效应为活化 T 淋巴细胞、募集中性粒细胞、趋化单核细胞、扩增髓系细胞、诱导并加重局部的炎症反应^[13],当特异性抑制 IL-17A 的活性后,银屑病的皮损明显好转^[14]。IL-17F 则能诱导 IL-8 增高,是参与银屑病发生和发展的机制之一^[15]。此外,临床试验研究显示抗 IL-17 的生物制剂如 secukinumab、ixekizumab、brodalumab 在银屑病的治疗中获得了良好的疗效^[16]。

本次研究显示,IL-17 与银屑病发病有关,进行期和静止期银屑病患者血清 IL-17 浓度均明显高于正常对照组。但本系统评价纳入研究样本量偏小、质量较差,故存在选择

性偏倚、混杂性偏倚及测量偏倚的中、高度可能性。建议以后的临床研究采用严谨设计、大样本、高质量研究的临床对照试验,以期进一步地对 IL-17 与银屑病关系进行评价。

参考文献

- [1] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 2012:1008-1025.
- [2] Raychaudhuri. Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis[J]. Clinical Reviews In Allergy & Immunology, 2013, 44(2): 183-193.
- [3] 刘元林, 李晓鹏, 陈文辉. 寻常型银屑病患者外周血 Th17 细胞型因子的检测及意义[J]. 医学临床研究, 2011, 28(7): 1352-1353.
- [4] 岳致丰, 田坤, 尹冬. IL-17、IL-18 在寻常型银屑病患者血清中的表达[J]. 河北医学, 2016, 22(1): 140-142.

(下转第 141 页)

阈,起到镇痛的目的。

膝关节炎属中医学“痹证”范畴,病情缠绵难愈,易反复,难以根治。相较药物、手术治疗,针灸以其简便、效尤、安全的特性深受患者欢迎。“龙虎交战”一词首见于明·徐凤《金针赋》:“龙虎交战,左九而右六,是亦止痛之针”,本法属于《金针赋》中“治病八法”中的一法,通过左右捻转,反复交替以达到镇痛的效果。“龙”为大拇指向前向左捻转;“虎”即大拇指向后向右捻转;左捻转与右捻转不断交换进行,称之为“交战”。根据《金针赋》等古籍记录,龙虎交战针刺手法是以缓解疼痛作用为主的手法。现代著名针灸医家陆瘦燕先生认为该法是以九六补泻法与捻转补泻法相互结合的复式手法,其法一左一右,一阴一阳,一正一反,一补一泻地反复交替捻转运针,疏通壅滞于经络的气血一补一泻,而产生“住痛移痛”的功效;龙虎交战针刺手法具有通营卫和气血、调阴阳、畅经气的功效,为临床上治疗痹证的一种主要针刺手法。

本实验结果显示,与正常大鼠相比,膝关节炎模型大鼠的 ERK、JNK、P38 表达量均明显上调,表明 MAPKs 信号通路被激活;与模型组相比,普通针刺治疗组与龙虎交战针法组大鼠 ERK、JNK、P38 蛋白表达量均呈现不同程度的抑制。而且,相较普通针刺法,龙虎交战针法可更明显地降低膝关节炎大鼠 ERK、JNK、p38 蛋白的表达量,从而更有效地治疗膝关节炎。

综上所述,MAPKs 信号转导通路在软骨病理过程中起着非常重要的作用。因此,我们可以推测,针刺可能通过降低膝关节炎大鼠 ERK、JNK、P38 中的 MAPKs 信号转导通路中关键蛋白的过度磷酸化,抑制过度亢进的 MAPKs 信号,从而促进关节软骨的修复,改善病情。说明针刺治疗对膝关节炎有一定的保护作用。本研究是针对某一单一的 MAPK

信号通路的成员进行观察,是否可能存在有更为复杂的交互作用,将来的实验研究可以设计得更加全面而完整,对相关的主要成员都进行观察,了解它们之间制衡的关系,也许针灸的作用机制是在于良性调控了这些信号通路的平衡。目前有关针灸对效应靶细胞信号转导通路影响的研究涉及多个层次和多个靶点。前期的研究已证实针刺效应的产生与钙离子及钙调蛋白信号转导通路、G 蛋白信号转导通路等密切相关。是否还存在有其他的通路,或与这些通路有交叉作用尚未明了,且当前从 MAPK 信号转导通路的角度考察针灸效应的研究多停留在简单的印证与合理的推测。如何从更深层次的角度来研究由 MAPK 信号转导通路介导的针灸信号的传递途径和针灸效应的产生机制,是对从事针灸研究的学者提出的新的要求,对临床针灸疗效的提高将大有裨益。

参考文献

- [1] 包飞,孙华,吴志宏,等. 针刺对膝关节炎大鼠软骨基质金属蛋白酶及其抑制剂表达的影响[J]. 中国针灸,2011,31(3):241.
 - [2] 高世超,殷海波,刘宏潇,等. MAPK 信号通路在骨关节炎发病机制中的研究进展[J]. 中国骨伤,2014,27(5):441-443.
 - [3] 杨丰建,俞永林,林伟龙,等. 骨关节炎家兔关节软骨中丝裂原活化蛋白激酶信号通路蛋白表达以及活化状况[J]. 复旦学报:医学版,2011,38(3):212.
 - [4] 阳军,黄骥,欧阳娟. 电针夹脊穴通过 p38 信号通路提高实验大鼠痛阈机制的研究[J]. 神经疾病与精神卫生,2007,7(5):371-373.
 - [5] 王航,黄浩,蔡克银. 电针夹脊穴通过磷酸化 p38 MAPK 信号通路对大鼠炎性痛阈的影响[J]. 安徽中医学院学报,2010,29(5):34-37. (收稿日期:2018-09-12)
- (上接第 125 页)
- [5] 徐承箴,刘伦飞. 银屑病患者血清细胞因子白细胞介素-17、半胱天冬酶-1、白细胞介素-18 的变化情况[J]. 中国现代医生,2017,55(14):5-8.
 - [6] 李海英,魏志平,刘彦群. 银屑病患者外周血 IL-17 和 IL-22 水平的检测[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2011,27(7):465-467.
 - [7] 林玲,罗权,周欣. 寻常型银屑病患者 Th17 细胞及相关细胞因子的检测[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2012,28(3):168-170.
 - [8] 王忠永,邱会芬,马蕾. 寻常型银屑病患者外周血 Th17/Treg 细胞免疫失衡的研究[J]. 中国临床医师杂志:电子版,2013,7(14):80-83.
 - [9] 胡建红,姚学群,宋守荣. 寻常型银屑病患者血清 IL-17 和 IL-18 水平的变化及相关性研究[J]. 贵州医药,2013,37(7):586-588.
 - [10] 薛芹,康小平. 寻常性银屑病患者外周血中 IL-17、IL-18 水平变化及其与 PASI 评分的相关性分析[J]. 武汉大学学
- 报,2013,34(1):61-63.
 - [11] 陈晋广,任小丽. 寻常型银屑病患者外周血 Th17 细胞的检测[J]. 中华中医药学刊,2010,28(3):557-558.
 - [12] 霍京丽,靳利娟. 寻常型银屑病患者 IL-17、IL-23 检测的临床意义[J]. 当代临床医刊,2017,30(3):3039-3040.
 - [13] Durham LE, Kirkham BW, Taams LS. Contribution of the IL-17 Pathway to Psoriasis and Psoriatic Arthritis[J]. Curr Rheumatol Rep,2015,17(8):55.
 - [14] Ghen Y, Qian T, Zhang D, et al. Clinical efficacy and safety of anti-IL-17 agents for the treatment of patients with psoriasis [J]. 2015,7(9):1023-1037.
 - [15] Maddur MS, Miossec P, Kavefi SV, et al. Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies[J]. Am J Pathol,2012(181):8-18.
 - [16] 王丽玮,杨莹,崔盘根. 抗白细胞介素 17 生物制剂治疗银屑病的疗效与安全性[J]. 国际皮肤性病杂志,2016,42(3):149-152. (收稿日期:2018-02-01)