

得较好效果,但疗程较长<sup>[4]</sup>。近年来国外有报道使用 308 nm 中波紫外线联合光化学疗法取得较好的疗效,然而有部分患者不易耐受<sup>[5]</sup>,也有报道使用沙利度胺、雷利度胺治疗顽固性结节性痒疹的报道,但也有不能耐受药物副作用的报道<sup>[6,7]</sup>。我们采用他扎罗汀乳膏联合局部封闭治疗结节性痒疹,治疗 8 周后有效率 84.7%,显著优于单纯局部封闭治疗,同时未见明显不良反应。他扎罗汀为第三代芳香维 A 酸类药物,主要选择性地结合二种维 A 酸受体,具有影响细胞的增殖与分化、调节角质形成细胞的终末分化、抗炎及免疫调节等作用,从而发挥一定的疗效<sup>[8]</sup>。他扎罗汀长期外用无口服维 A 酸类药物对血脂、主要脏器、骨骼的副作用,无接触性过敏、光毒性及光变态反应,但长期大量使用可能致畸,因此有妊娠意愿者及育龄期妇女慎用。另外,外用他扎罗汀可产生轻、中度皮肤刺激作用,如瘙痒、灼热感、红斑、脱屑、干燥,这些反应与用药剂量、剂型有关,不持久,可耐受。为减少局部刺激性,外用药勿超过体表面积 20%。有资料表明他扎罗汀与高效或中高效皮质类固醇激素联合应用可增加总体疗效,延长缓解期<sup>[2]</sup>。曲安奈德是中效糖皮质激素,相对温和,其注射液常用于皮损的局部封闭治疗<sup>[2]</sup>。我们的观察表明,40 mg/ml 的曲安奈德注射液与 0.1%

他扎罗汀乳膏联合应用,增强了结节性痒疹的疗效,优于单独封闭治疗,为临床治疗提供了一个较好的方法。

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, 2010:1293 - 1294.
- 2 张玉婉,刘 栋. 阿维 A 联合他扎罗汀凝胶治疗结节性痒疹临床观察 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2009, 8(6):379.
- 3 邵成明,王德明,高红霞. 异维 A 酸胶囊联合窄谱中波紫外线治疗结节性痒疹. 中华皮肤科杂志, 2010, 44(6):444 - 445.
- 4 叶海燕. 联合疗法治疗结节性痒疹 5 例 [J]. 皮肤病与性病, 2010, 32(3):39.
- 5 Hammes S, Hermann J, Roos S, et al. UVB 308-nm excimer light and bath PUVA: combination therapy is very effective in the treatment of prurigo nodularis. Eur Acad Dermatol Venereol, 2011, 25(7):799 - 803.
- 6 Taefehnorooz H, Truchetet F, Barbaud A, et al. Efficacy of thalidomide in the treatment of prurigo nodularis. Acta Derm Venereol, 2011, 91(3):344 - 345.
- 7 Kanavy H, Bahner J, Korman NJ. Treatment of refractory prurigo nodularis with lenalidomide. Arch Dermatol, 2012, 148(7):794 - 796.
- 8 靳培英. 皮肤病药物治疗学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2009: 820.

[收稿日期 2012 - 11 - 26][本文编辑 宋卓孙 蓝斯琪]

临床研究 · 论著

# 白介素-17 和白介素-23 在先兆流产和稽留流产患者血清中的表达

毛婧霞, 李敏清

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院妇产科

作者简介: 毛婧霞 (1987 -), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 优生优育、产前诊断。E-mail: maojingxia@yahoo. com

通讯作者: 李敏清 (1962 -), 女, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 围产医学、产前诊断。E-mail: liminqing@yahoo. com. cn

**[摘要]** 目的 探讨血清中白细胞介素-17(IL-17)和白细胞介素-23(IL-23)与先兆流产和稽留流产发病的关系。方法 收集 25 名正常早孕妇女(NP 组), 27 例先兆流产患者(TA 组)和 28 例稽留流产患者(MA 组)的血清, 采用酶联免疫吸附试验双抗体夹心(ELISA)法检测外周血血清中 IL-17、IL-23 的表达水平。结果 三组血清中 IL-17 表达比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 而 IL-23 表达比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。MA 组血清 IL-17 和 IL-23 的表达均显著高于 NP 组( $P = 0.001, P = 0.044$ ); MA 组与 TA 组血清 IL-17 和 IL-23 表达比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); NP 组与 TA 组表达差异也无统计学意义( $P > 0.05$ )。血清 IL-17 与 IL-23 在三组中表达均无相关关系。结论 先兆流产和稽留流产的发病机制可能与 IL-17、IL-23 高表达有关。

**[关键词]** 先兆流产; 稽留流产; IL-17; IL-23

[中图分类号] R 714 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2013)05-0438-04  
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.05.12

**The expression of IL-17 and IL-23 in serum of threatened abortion and missed abortion patients** MAO Jing-xia, LI Min-qing. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated of Hospital Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

**[Abstract] Objective** To explore the expression and clinical significance of serum Interleukin-17(IL-17) and Interleukin-23(IL-23) in threatened abortion and missed abortion patients. **Methods** The expressions of serum IL-17 and IL-23 were determined using enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) in 25 women with normal pregnancy(NP group), 27 threatened abortion patients(TA group) and missed abortion patients(MA group). **Results** There were statistically significant difference in expression of serum IL-17( $P < 0.01$ ) and no statistically significant difference in expression of serum IL-23( $P > 0.05$ ) among three groups. Patients in MA group had significantly increased expressions of IL-17 and IL-23 compared with patients in NP group( $P = 0.001$ ,  $P = 0.044$  respectively). There were no statistically significant difference in the expressions of IL-17 and IL-23 between MA group and TA group( $P > 0.05$ ). There was no significantly statistical difference in the expression of IL-17 and IL-23 between NP group and TA group( $P > 0.05$ ). There showed no significantly linear correlations in the expressions of IL-17 and IL-23 among the three groups. **Conclusion** IL-17 and IL-23 might play a role in the pathogenesis of threatened abortion and missed abortion.

**[Key words]** Threatened abortion; Missed abortion; Interleukin-17; Interleukin-23

正常妊娠类似于同种异体移植,胚胎在母体内存活直至分娩,有赖于建立有效的母-胎免疫耐受,母胎免疫耐受平衡紊乱可导致先兆流产(threatened abortion)甚至稽留流产(missed abortion)。随着母胎免疫耐受机制研究的不断深入,研究发现 Th17 细胞在免疫排斥反应中发挥重要作用。Th17 细胞是一种与 Th1、Th2 和调节性 T 细胞(T lymphocytes regulatory, Treg)不同的 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群,可产生 IL-17 等细胞因子发挥其介导慢性炎症反应、诱发自身免疫病、妊娠免疫等功能。IL-17 是重要的致炎因子,具有强大的招募中性粒细胞及促进多种细胞因子释放的作用。IL-23 是属于 IL-12 家族的促炎细胞因子,对 Th17 淋巴细胞的增殖和活化起着重要作用。本研究通过检测外周血中 Th17 细胞相关细胞因子-IL-17 和 IL-23 的表达水平,旨在探讨 IL-17 和 IL-23 与先兆流产和稽留流产的发病关系,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 随机选取 2012-10 ~ 2012-12 在我院妇产科门诊和住院的先兆流产(TA 组)27 例、稽留流产(MA 组)28 例和正常妊娠早期孕妇(NP 组)25 例。NP、TA 和 MA 诊断标准参照乐杰主编的《妇产科学》(第 7 版),三组孕妇均为单胎自然受孕,无感染及合并各类内、外科疾病及肿瘤病史。以上病例年龄均在 20 ~ 35 岁,孕周为 6 ~ 13<sup>+6</sup>周,三组年龄和孕龄差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可

比性,见表 1。所有研究对象均知情同意。

表 1 三组一般资料的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	孕龄(d)
NP 组	25	27.48 ± 4.10	56.32 ± 13.55
TA 组	27	28.15 ± 4.55	55.85 ± 12.87
MA 组	28	29.71 ± 5.61	62.96 ± 15.29
F	-	1.518	2.218
P	-	0.226	0.116

**1.2 标本的处理** 首次就诊时采集孕妇空腹肘静脉血 5 ml,静置于干燥玻璃管 1 h 后 3 000 r/min 离心 10 min,取血清保存于 -20 °C 冰箱待测。

**1.3 酶联免疫吸附试验双抗体夹心法检测血清 IL-17 和 IL-23 的水平** 操作严格按照试剂盒说明书进行(购自北京欣博盛公司),所有标准品均设复孔。于美国 Thermo Multiskan GO 全波长酶标仪 450 nm 测各孔光密度值。根据标准曲线计算样品各指标浓度。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS13.0 统计软件分析实验数据,计量资料正态分布数据以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多样本均数比较采用方差分析;偏态分布以中位数和四分位数间距( $Q_{25} \sim Q_{75}$ )表示,组间比较采用秩和检验。相关分析采用 Spearman 分析法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组血清 IL-17 和 IL-23 表达的比较** 三组血

清 IL-17 表达比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 而 IL-23 表达比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。MA 组血清 IL-17 和 IL-23 的表达均显著高于 NP 组 ( $P = 0.001, P = 0.044$ ); MA 组与 TA 组表达差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); NP 组与 TA 组表达比较差异也无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 三组血清 IL-17 和 IL-23 表达的比较 (pg/ml)

组别	例数	IL-17		例数	IL-23	
		Q <sub>25</sub> ~ Q <sub>75</sub>	中位数		Q <sub>25</sub> ~ Q <sub>75</sub>	中位数
NP 组	18	1.13 ~ 6.63	2.42	23	2.08 ~ 5.37	3.67
TA 组	23	2.98 ~ 9.62	4.98	27	2.10 ~ 6.03	3.71
MA 组	28	3.99 ~ 13.97	9.41	28	3.13 ~ 8.26	4.84
<i>H<sub>c</sub></i>	-	11.202		-	4.466	
<i>P</i>	-	0.004		-	0.107	

注:因部分患者 IL-17 和 IL-23 表达过低而剔除。IL-17 表达:NP 组与 TA 组比较  $U_c = -11.041 P = 0.064$ , NP 组与 MA 组比较  $U_c = -20.228 P = 0.001$ , TA 组与 MA 组比较  $U_c = -9.187 P = 0.084$ ; IL-23 表达:NP 组与 TA 组比较  $U_c = -3.628 P = 0.568$ , NP 组与 MA 组比较  $U_c = -12.851 P = 0.044$ , TA 组与 MA 组比较  $U_c = -9.223, P = 0.129$

**2.2 三组(67 例)血清 IL-17 和 IL-23 表达的相关性分析** 三组中血清 IL-17 和 IL-23 表达均能检测的例数为 67 例。三组血清 IL-17 和 IL-23 表达均无相关关系。见表 3。

表 3 三组(67 例)血清 IL-17 和 IL-23 表达的相关性分析

组别	例数	<i>r</i>	<i>P</i>
NP 组	16	0.394	0.131
TA 组	23	-0.167	0.448
MA 组	28	0.140	0.478

**3 讨论**

**3.1 Th17 细胞** 是 2005 年 Park 等<sup>[1]</sup>在对实验性自身免疫性脑脊髓炎和胶原蛋白诱导性关节炎这两个典型自身免疫病动物模型的研究中发现的一类新 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群,因该群细胞特异性产生 IL-17,故被命名为 Th17 细胞。分化因子(TGF-β 和 IL-6 或者 IL-21)和转录因子(STAT3、IRF4、RORγt 和 RORα)构成 Th17 细胞的翻译程序已经被证实。IL-23 在 Th17 细胞分化早期不起作用<sup>[2]</sup>,但如缺乏 IL-23 或 IL-23R, Th17 细胞清除病原体的能力几乎消失<sup>[3]</sup>, Th17 细胞则分化为非病原性的 IL-17 + IL-10 + 的细胞<sup>[4]</sup>。此外, Th17 细胞产生 INF-γ 也要求 IL-23 的产生,而这种 INF-γ + IL-17 + 的细胞具有更强的炎性作用<sup>[5]</sup>。在体外环境下, IL-23 对维持和稳定

Th17 细胞的标志基因表达,如 Rorc、Il17 和 Il23r, 诱导效应基因表达,如 Il22、Csf2 (GM-CSF) 和 Ifng, 抑制阻碍 Th17 细胞分化的基因,如 Il-2r 和 Il-27r 起着重要作用<sup>[4]</sup>。可见, IL-23 对稳定 Th17 细胞的分化和促进 Th17 细胞的功能成熟起重要作用。而 IL-17 是 Th17 细胞的效应细胞因子,可趋化中性粒细胞局部浸润,诱导产生多种炎性因子,且因其受体分布在多种细胞,故当 Th17 细胞活化后可导致大量的组织反应和损伤进而引起慢性炎症反应<sup>[6]</sup>和自身免疫疾病<sup>[7]</sup>。因此 IL-23/Th17 成为治疗自身免疫病的新靶点。生物制剂 Ustekinumab (靶点是 IL-23 的 p40 亚基)以及 Secukinumab (针对 IL-17A)均是单克隆抗体,已用于临床某些自身免疫疾病的治疗<sup>[8]</sup>。

**3.2 Th17 细胞的发现** 将传统的妊娠免疫理论从 Th1/Th2 模式进一步发展为 Th1/Th2/Treg/Th17 模式<sup>[9]</sup>。Th2 和 Treg 亚群对妊娠起保护作用,而妊娠失败或病理性妊娠多倾向于 Th1 和 Th17 亚群。各细胞亚群之间存在交叉调节来维持四个亚群间的平衡,如 IFN-γ 促进 Th1 分化抑制 Th2 亚型的分化, IL-4 促进 Th2 分化却抑制 Th1 亚型的分化,但是 IFN-γ 和 IL-4 对 Th17 细胞的分化均有抑制作用。因此正常的妊娠需要少量的 Th17 细胞和稳定的 IL-17 表达。Mjösberg 等<sup>[10]</sup>研究表明正常妊娠早期蜕膜存在 Treg 的扩增、极少的 Th17 细胞、血清和蜕膜比例相似的 Th2 细胞和少量 Th1 细胞。Martínez-García 等<sup>[11]</sup>分别检测正常孕早期、中期和晚期血清中 IL-17 的水平,结果显示 IL-17 水平有明显的升高,但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。但 Th17 细胞亚群失衡则与病理性妊娠有关。袁汀等<sup>[12]</sup>研究认为先兆子痫患者中 Th1、Th2 和 Th17 细胞比例失衡可能导致先兆子痫的免疫反应。Brewster 等<sup>[13]</sup>研究显示子痫前期患者血清 IL-17 的水平比正常妊娠者有明显的增高趋势。Wang 等<sup>[14]</sup>研究结果表明外周血 IL-17 + CD4<sup>+</sup> T 细胞在不明原因复发性流产比例明显高于正常组, Treg 细胞抑制 IL-17 的分泌, TGF-β 与 IL-10 也可抑制 IL-17 的表达。Nakashima 等<sup>[15]</sup>研究表示在自然流产患者蜕膜中有 IL-17 + 细胞聚集,在有阴道流血的难免流产患者蜕膜中 IL-17 + 细胞较对照组显著增高,且 IL-17 + 细胞数与中性粒细胞数呈正相关关系,进而认为 IL-17 + 细胞参与了流产晚期的炎症发应。Zhang 等<sup>[16]</sup>研究认为弓形虫感染孕鼠导致的胚胎丢失与 Treg/Th17 细胞比例下降有关。Th17 细胞与妊娠有关的研究还涉及辅助生

殖、早产、胎儿宫内生长受限等方面。早期先兆流产临床上多予孕激素和人体绒毛膜促性腺激素(HCG)保胎治疗,常以孕酮、HCG为预测和疗效评估的血清学指标,但外源补充激素治疗可影响结果判断,对稽留流产的预测作用有限。是否Th17细胞相关的细胞因子IL-17和IL-23可以弥补它们的不足。从本研究结果中我们发现IL-17和IL-23的表达水平是按正常早孕组、先兆流产组和稽留流产组的顺序逐渐升高的,特别是稽留流产组的表达均显著高于正常早孕组( $P < 0.01$ 和 $P < 0.05$ ),而先兆流产组的表达也均稍高于正常早孕组,因此推测IL-17和IL-23的高表达参与流产的发生。而在稽留流产组中表达最高,推测IL-17和IL-23主要参与流产晚期的免疫或炎症反应。这与Nakashima等<sup>[15]</sup>研究认为蜕膜中IL-17+细胞参与流产晚期的炎症反应相符。三组血清IL-17和IL-23的表达水平无相关关系。可能原因:(1)虽然IL-23促进Th17细胞增殖和活化进而可增加IL-17分泌,但IL-23不参与Th17细胞的早期活化,而且Th17细胞的活化还与TGF- $\beta$ 、IL-6和IL-21等有关;(2)Th17细胞增殖和活化同时也受其他亚群细胞及相关细胞因子、转录因子制约,形成一个复杂精细的调节网络;(3)某些细胞可分泌IL-17,但并不依赖IL-23的存在<sup>[17]</sup>。因此不能简单认为两者表达应同步增高。此外样本量太少,仍需进一步证实。

综上所述,本研究认为IL-17和IL-23高表达可能参与先兆流产和稽留流产的发病机制,但先兆流产组和稽留流产组中两者表达差异无统计学意义,因此这两种流产类型之间是否存在炎症递增的关系,两指标的继续升高可否预测稽留流产的发生仍需深入研究。

#### 参考文献

- 1 Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11):1133-1141.
- 2 Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-17 and Th17 Cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27:485-517.
- 3 Lee Y, Awasthi A, Yosef N, et al. Induction and molecular signature of pathogenic TH17 cells[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(10):991-

- 999.
- 4 Zúñiga LA, Jain R, Haines C, et al. Th17 cell development: from the cradle to the grave[J]. *Immunol Rev*, 2013, 252(1):78-88.
- 5 Hirota K, Duarte JH, Veldhoen M, et al. Fate mapping of IL-17-producing T cells in inflammatory responses[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3):255-263.
- 6 Siakavellas SI, Bamias G. Role of the IL-23/IL-17 axis in Crohn's disease[J]. *Discov Med*, 2012, 14(77):253-262.
- 7 Kim J, Kang S, Kim J, et al. Elevated levels of T helper 17 cells are associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Ann Lab Med*, 2013, 33(1):52-59.
- 8 Toussiro E. The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2012, 11(2):159-168.
- 9 Saito S, Nakashima A, Shima T, et al. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63(6):601-610.
- 10 Mjösberg J, Berg G, Jenmalm MC, et al. FOXP3 + regulatory T cells and T helper 1, T helper 2, and T helper 17 cells in human early pregnancy decidua[J]. *Biol Reprod*, 2010, 82(4):698-705.
- 11 Martínez-García EA, Chávez-Robles B, Sánchez-Hernández PE, et al. IL-17 increased in the third trimester in healthy women with term labor[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 65(2):99-103.
- 12 袁汀,贾莉婷,石瑛,等.反复自然流产患者外周血Th17和Treg细胞相关细胞因子的测定[J].*细胞与分子免疫学杂志*, 2013,29(1):79-81.
- 13 Brewster JA, Orsi NM, Copichandran N, et al. Host inflammatory response profiling in preeclampsia using an in vitro whole blood stimulation model[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2008, 27(1):1-16.
- 14 Wang WJ, Hao CF, Qu QL, et al. The deregulation of regulatory T cells on interleukin-17-producing T helper cells in patients with unexplained early recurrent miscarriage[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(10):2591-2596.
- 15 Nakashima A, Ito M, Shima T, et al. Accumulation of IL-17-positive cells in decidua of inevitable abortion cases[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 64(1):4-11.
- 16 Zhang H, Hu X, Liu X, et al. The Treg/Th17 imbalance in Toxoplasma gondii-infected pregnant mice[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2012, 67(2):112-121.
- 17 Hasegawa E, Sonoda KH, Shichita T, et al. IL-23-independent induction of IL-17 from gammadelta cells and innate lymphoid cells promotes experimental intraocular neovascularization[J]. *J Immunol*, 2013, 190(4):1778-1787.

[收稿日期 2013-02-12][本文编辑 杨光 and 韦所芬]