

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.31.035

CXCL9、IL-22 在寻常型白癜风患者外周血中的表达及其临床意义

叶筱燕¹,戴永江^{2△},蒙秉新¹,曾慧明²,丁 艳¹

(1. 海南省人民医院皮肤科,海口 570102;2. 海南医学院附属医院皮肤科,海口 570311)

摘要:目的 检测寻常型白癜风患者外周血清中趋化因子 9(CXCL9)表达水平并探讨其临床意义。方法 采用 ELISA 法检测 35 例寻常型白癜风患者(进展期 20 例,稳定期 15 例)和 20 例健康对照者血清 CXCL9 及 IL-22 含量。比较 CXCL9、IL-22 在各组血清中含量的差异,分析 CXCL9、IL-22 与白癜风患者年龄、病程及皮损面积的相关性。结果 经统计学分析,进展期白癜风患者和稳定期白癜风患者血清 CXCL9、IL-22 含量明显高于对照组($P<0.05$);进展期白癜风患者血清 CXCL9、IL-22 明显高于稳定期白癜风患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 CXCL9、IL-22 可能参与了白癜风的发病过程。

关键词:白癜风;白细胞介素 22;趋化因子

中图分类号:R758.41

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)31-4225-02

Clinical significance of CXCL9 and IL-22 expression in peripheral blood of patients with psoriasis vulgaris

Ye Xiaoyan¹, Dai Yongjiang^{2△}, Meng Bingxin¹, Zeng Huiming², Ding Yan¹

(1. Department of Dermatology, People's Hospital of Hainan Province, Haikou, Hainan 570102, China; 2. Department of Dermatology, the Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570311, China)

Abstract: Objective To detect the expression level of CXCL9 and IL-22 in peripheral blood of patients with vitiligo vulgaris and explore its role in the pathogenesis of vitiligo vulgaris. Methods The level of CXCL9 and IL-22 in peripheral blood from 35 vitiligo patients (20 active cases and 15 stable cases) and 20 normal controls were measured by enzyme linked immunosorbent assay. Then, we compared the differences in different groups and analyzed their correlation with ages, duration, psoriasis area and severity index (PASI). Results The contents of CXCL9 and IL-22 in active cases and stable cases were obviously higher than those in controls respectively by statistical analysis, there was significant difference ($P<0.05$). The contents of CXCL9 and IL-22 in active cases were obvious higher than those in stable cases, there was significant difference ($P<0.05$). Conclusion CXCL9 and IL-22 may be involved in the pathogenesis of vitiligo vulgaris.

Key words: vitiligo; interleukin-22; Chemokine

白癜风是一种表皮色素细胞的消失所造成的获得性皮肤病,全球发病率约 0.5%。其发病机制尚未明确,但可能涉及遗传因素、自身免疫性疾病、神经系统疾病因素、有毒代谢物及黑色素细胞生长因子的缺乏等。趋化因子 9(C-X-C motif 9, CXCL9)属于趋化因子 CXC 家族的成员,其对 T 细胞及单核细胞具有诱导和趋化作用^[1]。CXCL9 的受体为趋化因子受体 3(CXCR3),已有文献指出 CXCR3 在白癜风患者皮肤组织及外周血单一核细胞(PBMC)中呈现高表达,可能参与了白癜风的发病过程,因此推测 CXCR3 的配体 CXCL9 可能与白癜风发病相关^[2]。IL-22 是近年来新发现的一种在急性炎症期释放的细胞因子,有研究发现在急性炎症期患者外周血中可检测到 IL-22 处于较高的水平^[3]。本研究通过检测寻常型白癜风患者外周血清中 CXCL9 及 IL-22 的表达水平并探讨其临床意义,为进一步探讨寻常型白癜风的发病机制提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 3~8 月本院皮肤科门诊就诊的 35 例寻常性白癜风患者为试验组,并进一步分为进展期白癜风患者组(简称进展组)和稳定期白癜风患者组(简称稳定组)。寻常型白癜风患者男 24 例,女 11 例,年龄 22~52 岁,平均(34.57±8.31)岁,病程 0.5~12 年,平均(3.18±2.68)年。诊断标准:依据中国中西医结合皮肤性病专业委员会色素学组

关于白癜风临床分型及疗效标准。排除标准:免疫性疾病、系统性疾病、肝肾功能不全及斑癣、糠疹等其他致色素减退性疾病患者;近 1 个月内使用过糖皮质激素、免疫抑制剂、外用药物及紫外线照射治疗的患者。寻常型白癜风进展期 20 例,稳定期 15 例,其中局限型 18 例,散在型 8 例,泛发型 5 例,肢端型 4 例。对照组 20 例为随机抽取的同期在本院门诊体检的健康人员,男 11 例,女 9 例,年龄 28~53 岁,平均(29.14±9.31)岁。各组的性别和年龄均具有可比性。所有患者及健康对照者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清采集 寻常型白癜风患者确诊后,未给予治疗,于次日 8 时空腹抽取肘部静脉血 5 mL,即刻离心收集血清,吸取上清液,液氮-70℃冷冻保存,以防血液组织溶解;相同方法收集对照组血清。

1.2.2 主要试剂 CXCL9 鼠抗人单克隆抗体 ELISA 检测试剂盒及 IL-22 ELISA 试剂盒均购自 R&D System。Elx800 型酶标检测仪为美国 BIO-TEK 公司产品。

1.2.3 检测方法 采用 ELISA 检测血清 CXCL9 及 IL-22 含量,严格按照试剂盒说明书及相关实验步骤进行操作。

1.2.4 白癜风分型 依据诊断标准依据中国中西医结合皮肤性病专业委员会色素学组关于白癜风诊断方法进行临床分

作者简介:叶筱燕(1965—),副主任医师,本科,主要从事变态反应免疫性疾病研究。△ 通讯作者, Tel:13976909016; E-mail:13976909016@163.com。

型^[4]。进展期:白斑增多,原有白斑逐渐向正常皮肤移行、扩大,境界模糊不清,易发同形反应;稳定期:白斑停止发展,境界清楚,白斑边缘色素加深,没有新的白斑出现。

1.2.5 寻常型白癜风患者皮损面积的测量 采用湿布取样法^[5]。湿布描记取样后采用图像分析软件 Image-pro plus6.0 精确测量皮损面积。寻常型白癜风患者皮损面积为 12.50~47.12 cm²,平均(19.54±10.07)cm²。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验比较实验组和对照组 CXCL9、IL-22 的表达;采用单因素 ANOVA 比较进展组、稳定组与对照组之间 CXCL9、IL-22 的表达;若方差齐,两两之间比较采用 LSD 检验法。若方差不齐,组间比较则采用近似 *F* 检验 Welch 法,两两比较则采用 Dunnttt's T3 法。CXCL9、IL-22 与白癜风患者年龄、病程及皮损面积的相关性分析采用 Spearman 等级相关检验,均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 CXCL9、IL-22 水平比较 对照组血清 CXCL9 值为(639.71±139.21)pg/L,试验组为(1 302.82±433.63)pg/L,两者比较差异有统计学意义($P<0.01$)。对照组血清 IL-22 值为(26.21±8.27)ng/L,试验组为(50.09±12.38)ng/L,两者比较差异有统计学意义($P<0.01$)。结果见图 1、2。

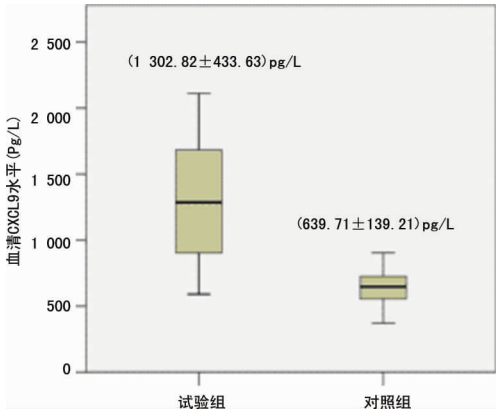


图 1 两组血清 CXCL9 水平比较

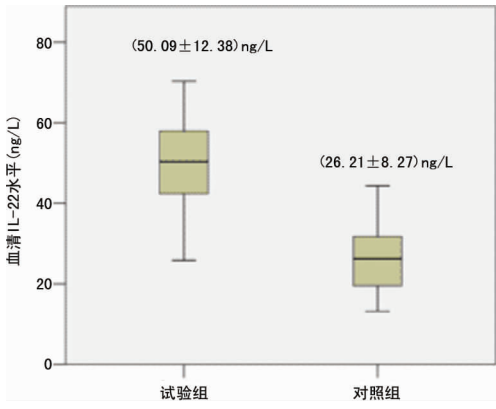


图 2 两组血清 IL-22 水平比较

2.2 进展组、稳定组及对照组血清 CXCL9、IL-22 水平比较 3 组血清 CXCL9、IL-22 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。3 组血清 CXCL9 与 IL-22 两两比较,差异均有统计意义($P<0.05$),其中进展组血清 CXCL9 和 IL-22 水平最高,稳定组次之,对照组最低,见表 1。

2.3 相关性分析 寻常型白癜风患者血清 CXCL9 水平与年龄、病程及皮损面积无相关性($P>0.05$);血清 IL-22 水平与年龄、病程及皮损面积也无相关性,见表 2。

表 1 3 组血清 CXCL9、IL-22 水平比较			
组别	<i>n</i>	CXCL9(pg/L)	IL-22(ng/L)
对照组	20	639.71±139.21	26.21± 8.27
进展组	20	1 630.77±239.45 ^a	56.23±10.25 ^a
稳定组	15	865.50±142.59 ^{ab}	41.91±10.19 ^{ab}
<i>F</i>		158.42	59.11
<i>P</i>		0.00	0.00

^a: $P<0.05$,与进展组比较;^b: $P<0.05$,与对照组比较。

表 2 寻常型白癜风患者血清 CXCL9、IL-22 水平与年龄、病程及皮损面积的相关性分析				
因素	CXCL9		IL-22	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	-0.263	0.127	-0.158	0.364
病程	0.118	0.499	-0.066	0.705
皮损面积	0.168	0.335	0.112	0.522

3 讨论

趋化因子是细胞因子的一个超家族。为一类结构相似、对白细胞等具有趋化作用的小分子多肽,可由树突状细胞、淋巴细胞、单核巨噬细胞、内皮细胞以及肿瘤细胞等多种细胞产生^[6-7]。CXCL9 又称干扰素(IFN)- γ 诱导单核因子(Mig),是趋化因子 CXC 亚族的一员。CXCL9 的生物活性作用证实是通过属于 G 蛋白偶联受体超家族的 CXCR3 介导完成^[8-9]。已证实 CXCL9 及其受体 CXCR3 在多种疾病中发挥重要作用,包括自身免疫性疾病、慢性系统性疾病、感染、器官移植排斥反应和多种肿瘤的治疗等^[7]。IL-22 是近年来发现的一种在急性炎症期释放的细胞因子,由 CD4⁺ T 细胞分泌,起正向免疫调节作用。皮肤的上皮细胞为 IL-22 的主要效应细胞,IL-22 可以通过刺激角质形成细胞的增殖与迁移^[10]。

本研究发现,白癜风患者血清中 IL-22 水平高于对照组,且在白癜风进展期处于较高水平,提示患者体内处于免疫激发状态。稳定期患者血清中 IL-22 明显下降,但仍高于对照组,与文献报道一致,推测白癜风的病程及预后与血清 IL-22 水平的变化存在关联性^[10]。本研究发现,寻常型白癜风患者血清 CXCL9 水平远高于对照组,提示在皮肤损伤修复过程中,机体在各种损伤因子刺激作用下,分泌大量的 CXCL9,使大量效应性 T 淋巴细胞定向向皮损组织中迁移,引发免疫炎症反应促进白癜风皮损形成,保持白癜风的进一步发展。CXCL9 在进展期白癜风患者组中的表达水平高于稳定期白癜风患者组中的表达,也提示 CXCL9 参与了白癜风发病的进程。表皮在微量元素变化、精神因素、微循环障碍、饮食、烟酒、药物刺激、机械性刺激、外伤等外界诱因存在的前提下,可刺激机体表达 CXCL9,后者可以趋化炎症反应因子在皮肤受损处积聚,进一步产生其他 CXC 类趋化因子,导致级联效应,加重白癜风皮肤损伤。Pearson 相关分析结果显示,寻常型白癜风患者血清 CXCL9 水平与寻常型白癜风患者年龄、病程及皮损面积无相关性,可能与观察病例数较少,稳定期白癜风比例较高有关。(下转第 4229 页)

- nign histology in clinical T1a renal cell carcinoma tumors undergoing partial nephrectomy[J]. *Int J Urol*, 2014, 21 (1):100-102.
- [2] Kim SH, Lee SE, Hong SK, et al. Incidence and risk factors of chronic kidney disease in korean patients with t1a renal cell carcinoma before and after radical or partial nephrectomy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43 (12): 1243-1248.
 - [3] Bianchi M, Becker A, Abdollah F, et al. Rates of open versus laparoscopic and partial versus radical nephrectomy for T1a renal cell carcinoma: A population-based evaluation[J]. *Int J Urol*, 2013, 20(11):1064-1071.
 - [4] Ha YS, Park YH, Kang SH, et al. Predictive factors for late recurrence in patients with stage T1 clear cell renal cell carcinoma; a multiinstitutional study[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2013, 11(1): 51-55.
 - [5] Takayama T, Sugiyama T, Kai F, et al. Characteristics of aggressive variants in T1a renal cell carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(11):1653-1659.
 - [6] Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass[J]. *J Urol*, 2009, 182(4):1271-1279.
 - [7] Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update[J]. *Eur Urol*, 2010, 58(3): 398-406.
 - [8] Kume H, Suzuki M, Fujimura T, et al. Distant metastasis of renal cell carcinoma with a diameter of 3 cm or less-which is aggressive cancer[J]. *J Urol*, 2010, 184 (1): 64-68.
 - [9] Jeong IG, Yoo CH, Song K, et al. Age at diagnosis is an independent predictor of small renal cell carcinoma recurrence-free survival[J]. *J Urol*, 2009, 182(2):445-450.
 - [10] Kitagawa Y, Nakashima K, Shima T, et al. Clinicopathological outcomes of clinical T1a renal cell carcinoma by tumor size[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(5):637-641.
 - [11] Kim JM, Song PH, Kim HT, et al. The Prognostic Factors for Patients with pT1a Renal Cell Carcinoma[J]. *Korean J Urol*, 2010, 51(4):233-238.
 - [12] Suzuki K, Mizuno R, Mikami S, et al. Prognostic significance of high nuclear grade in patients with pathologic T1a renal cell carcinoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42 (9):831-835.
 - [13] Olweny EO, Park SK, Tan YK, et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in patients with solitary clinical T1a renal cell carcinoma: comparable oncologic outcomes at a minimum of 5 years of follow-up[J]. *Eur Urol*, 2012, 61(6):1156-1161.
 - [14] Sun M, Lughezzani G, Jeldres C, et al. A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2009, 56 (5):775-781.
 - [15] Fujimoto K, Tanaka N, Hirao Y. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma using a microwave tissue coagulator--postoperativerecurrence and renal function[J]. *Hinyokika Kiyo*, 2005, 51(8):511-515.

(收稿日期:2014-05-08 修回日期:2014-09-22)

(上接第 4226 页)

综上所述,寻常型白癜风患者外周血 CXCL9、IL-22 的表达水平显著升高,且与疾病分期存在关联,提示 CXCL9 及 IL-22 可作为寻常型白癜风治疗的靶目标。

参考文献:

- [1] 夏羽佳,田德安,曾丹,等. CXCL9 对单个核细胞的趋化作用及其机制探讨[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2012, 21(4):321-324.
- [2] 林岷格,戴永江,邓斌,等. 寻常型白癜风患者皮肤及 PB-MC 中 CXCR3 的表达及 NB-UVB 对其影响[J]. *山东医药*, 2009, 49(40):90-91.
- [3] Kim S, Faris L, Cox CM, et al. Molecular characterization and immunological roles of avian IL-22 and its soluble receptor IL-22 binding protein[J]. *Cytokine*, 2012, 60 (3): 815-827.
- [4] 姚蕾,钟淑霞,李珊山,等. 自体黑素细胞移植治疗不同临床类型白癜风患者的疗效评价[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2012, (6):1187-1190,1254.
- [5] 于东宁,李健宁,张国安,等. 湿布取样法测量组织扩张后皮肤表面积[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(33):95-96.
- [6] Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR, et al. Expression of CXCR3 and its ligands CXCL9, -10 and -11 in paediatric opsoclonus-mycoclonus syndrome[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 172(3):427-436.
- [7] Zainodini N, Hassanshahi G, Arababadi MK. Differential expression of CXCL1, CXCL9, CXCL10 and CXCL12 chemokines in alopecia areata[J]. *Iran J Immunol*, 2013, 10 (1):40-46.
- [8] 刘海莉,张野,于海涛,等. 慢性丙型肝炎患者血清趋化因子 CXCL9 和 CXCL11 的检测及其临床意义[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2011, 20(12):1134-1136.
- [9] 朱庆超,韩晓东,金志明,等. 趋化因子 CXCL9 在结直肠癌组织中的表达及意义[J]. *中国现代普通外科进展*, 2011, 14(5):350-354.
- [10] 臧运书,李洋,纪晓丽. 白癜风患者血清及皮损疱液中白介素 22 水平测定[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2011, 22(6):365-369.

(收稿日期:2014-03-08 修回日期:2014-06-10)