

· 论 著 ·

强直性脊柱炎患者外周血 Th17/Treg 平衡状态对疾病状况的评估价值

王亚芳, 王 梅, 宋爱凤[△]

(内蒙古自治区人民医院风湿免疫科, 内蒙古呼和浩特 010017)

摘要:目的 探讨强直性脊柱炎(AS)患者外周血 Th17/Treg 平衡状态对疾病状况的评估价值。

方法 选取 2017 年 2 月至 2019 年 2 月在该院确诊为 AS 患者 90 例作为 AS 组, 同期在该院进行治疗的骶髂关节炎患者 90 例作为对照组。对比两组外周血 Th17/Treg 免疫平衡状态。进一步根据 AS 组的 Th17/Treg 比值中位数将其分为高比值组、低比值组各 45 例, 对比两组骶髂关节病变程度、血清人类白细胞抗原 B27(HLA-B27)水平、血清炎症因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-2、IL-33 水平的差异。**结果** AS 组患者外周血 Th17 分布比例及 Th17/Treg 比值高于对照组, Treg 分布比例低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同 Th17/Treg 比值的 AS 患者 MRI 骶髂关节病变程度比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 高比值组患者的中重度比例高于低比值组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。高比值组血清 HLA-B27 水平高于低比值组; 血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-33 的水平高于低比值组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** AS 患者存在明显 Th17/Treg 失衡, Th17/Treg 比值是判断 AS 病情的可靠指标之一。

关键词: 强直性脊柱炎; Th17/Treg 平衡; 骶髂关节病变; 人类白细胞抗原 B27; 炎症因子**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.07.017 **中图法分类号:** R593.23**文章编号:** 1673-4130(2020)07-0842-04**文献标识码:** A**Evaluation value of peripheral Th17/Treg balance in patients with ankylosing spondylitis**WANG Yafang, WANG Mei, SONG Aifeng[△]

(Department of Rheumatism and Immunity, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia 010017, China)

Abstract: Objective To evaluate the value of Th17/Treg balance in peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis(AS) on disease status evaluation.

Methods A total of 90 cases of AS patients in a hospital from February 2017 to February 2019 were chosen as AS group, 90 cases of sacroiliac arthritis patients treated in a hospital as the control group. During the same period were chosen as control group. The immune balance of Th17/Treg in peripheral blood of two groups was compared. According to the median Th17/Treg ratio of AS group, all patients were divided into high ratio group, low ratio group each with 45 cases, the differences of degree of sacroiliac joint lesions, serum human leukocyte antigen B27(HLA-B27) levels, serum inflammatory factors TNF- α , interleukin(IL)-1 β , IL-2, IL-33 were compared. **Results** The distribution ratio of Th17, ratio of Th17/Treg in peripheral blood of AS group were higher than those in control group, while the distribution ratio of Treg was lower than that in control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). AS patients with different Th17/Treg ratios had statistically significant differences in MRI sacroiliac joint lesion degree, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The moderate to severe proportion of high ratio group was higher than that in low ratio group($P < 0.05$). Serum HLA-B27 level in high ratio group was higher than that in low ratio group; Serum levels of TNF- α , IL-1 β , IL-2 and IL-33 were higher than those of low ratio group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** AS patients have obvious Th17/Treg imbalance, and Th17/Treg ratio is one of the reliable indicators to judge the condition of AS.

Key words: ankylosing spondylitis; balance of Th17/Treg; sacroiliac joint disease; human leukocyte antigen B27; inflammatory cytokines作者简介:王亚芳,女,主治医师,主要从事风湿免疫科疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail: xingweng21@163.com。**本文引用格式:**王亚芳,王梅,宋爱凤. 强直性脊柱炎患者外周血 Th17/Treg 平衡状态对疾病状况的评估价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(7): 842-845.

强直性脊柱炎(AS)是一种主要累及骶髂关节、脊柱附着点的慢性炎症性疾病,以关节强直为病变特点,临床表现不一、判断其病情活动度的难度较大^[1-2]。常规红细胞沉降率检测对 AS 病情评估的敏感性不足;巴斯 AS 病情活动指数在 AS 病情判断中的应用十分广泛,但其具体分值由患者主观评价而得,且很大一部分没有关节外表现的患者评分可存在明显偏倚,寻找准确、客观的 AS 病情评估指标是临床研究的重点。AS 也属于自身免疫性疾病,较多研究证实病情进展过程中伴随着患者免疫功能的严重损伤,其中 T 淋巴细胞亚群分布失衡是重要表现之一,故推测检测免疫细胞分布情况是判断 AS 病情现状的可靠手段之一^[3-4]。Th17/Treg 是近年备受关注的 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群,已有研究证实其与系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫性疾病的病情转归密切相关^[5-6]。文中检测 AS 患者的 Th17/Treg 平衡状态,探讨其对 AS 病情的评估价值,旨在为日后 AS 病情判断寻找便捷、可靠的新指标,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 2 月至 2019 年 2 月在本院确诊为 AS 的患者 90 例作为 AS 组,其中男性 50 例,女性 40 例,年龄 19~67 岁,平均(43.27±8.91)岁,体质量指数 22~26 kg/m²,平均(23.87±2.95) kg/m²。纳入标准:(1)符合《强直性脊柱炎诊断及治疗指南》^[7]中对 AS 的定义;(2)首次确诊疾病、未经相关治疗;(3)患者年龄小于 80 岁;(4)本人签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他自身免疫性疾病;(2)合并严重心、肝、肾功能不全;(3)妊娠或者哺乳期女性;(4)入组前 6 个月内糖皮质激素治疗史;(5)认知功能异常、无法配合相关检查。另取同期在本院进行治疗的骶髂关节炎患者 90 例作为对照组,确诊疾病且排除 AS,其中男性 46 例,女性 44 例,年龄 20~74 岁,平均(43.55±8.60)岁,体质量指数 22~27 kg/m²,平均(23.78±2.51)kg/m²,各项体检结果均在正常范围内,本人了解研究过程且签署知情同意书。两组研究对象的性别、年龄、体质量指数分布比较差异无统计学意义($P>0.05$),经医院伦理委员会审核、批准此次研究。

1.2 外周血 Th17/Treg 平衡状态检测及 2 次分组 入组即刻留取两组患者的空腹外周静脉血标本约 5 mL,采用艾森生物 NovoCyte 流式细胞仪测定其中 Th17 细胞、Treg 细胞分布比例并计算 Th17/Treg 比值。根据 Th17/Treg 比值中位数将 AS 患者进一步

分为高比值组、低比值组各 45 例。

1.3 骶髂关节病变程度 采用核磁共振检查 AS 患者的骶髂关节病变程度,具体可分为 0~IV 级,包括 0 级:无炎症性改变;I 级:存在局限性骨髓脂肪堆积及软骨下硬化,无融合的侵蚀≤2 处;II 级:存在中度脂肪堆积以及软骨下硬化,无融合的侵蚀>2 处;III 级:关节间隙出现假性扩大,存在广泛脂肪堆积及严重软骨下硬化,合并轻度、部分强直;IV 级:存在肯定、严重强直者。0~I 级定义为轻度,II~III 为中度,IV 为重度,计算中重度 AS 比例。

1.4 人类白细胞抗原 B27(HLA-B27)、炎症因子水平检测 留取 AS 患者的空腹外周静脉血标本 5 mL,分离血清后采用酶联免疫吸附法检测其中 HLA-B27 及炎症因子肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-1β、IL-2、IL-33 的水平。酶联免疫试剂盒购自北京博奥森生物技术有限公司。

1.5 统计学处理 使用 SPSS20.0 对所得数据进行计算。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以 % 表示,两组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血 Th17/Treg 平衡状态 AS 组患者外周血 Th17 分布比例及 Th17/Treg 比值高于对照组, Treg 分布比例低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

组别	<i>n</i>	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg 比值
对照组	90	0.91±0.29	2.70±0.17	0.58±0.36
AS 组	90	2.73±0.35	1.19±0.14	2.65±0.41
<i>t</i>		47.753	40.376	50.344
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.2 骶髂关节病变程度 不同 Th17/Treg 比值的 AS 患者 MRI 骶髂关节病变程度差异有统计学意义($P<0.05$)。高比值组患者的中重度比例高于低比值组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 各组 HLA-B27、炎症因子水平比较 高比值组 AS 患者血清 HLA-B27 水平为(57.94±8.42)U/mL、低比值组 AS 患者血清 HLA-B27 水平为(30.28±4.11)U/mL。高比值组血清 HLA-B27 水平高于低比值组,差异有统计学意义($P<0.05$)。高比值组 AS 患者血清中 TNF-α、IL-1β、IL-2、IL-33 的水平高于低比值组 AS 患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 不同 Th17/Treg 比值 AS 患者的骶髂关节病变程度比较[n(%)]

组别	n	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级	中重度
高比值组	45	3(6.67)	3(6.67)	18(40.00)	13(28.89)	8(17.78)	39(86.67)
低比值组	45	7(15.56)	9(20.00)	20(44.44)	7(15.56)	2(4.45)	29(64.44)
统计值				U=10.105			$\chi^2=6.016$
P				0.039			0.014

表 3 不同 Th17/Treg 比值 AS 患者的炎症因子水平比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α	IL-1 β	IL-2	IL-33
高比值组	45	93.72 \pm 11.82	32.66 \pm 5.40	60.93 \pm 7.21	18.23 \pm 2.10
低比值组	45	65.49 \pm 8.53	20.17 \pm 2.58	45.66 \pm 6.38	15.18 \pm 1.64
t		12.992	14.000	10.640	7.679
P		0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨 论

AS 的发病机制尚未完全明确,但免疫系统功能变化在该病发生发展中的调节作用受到广泛重视。CD4⁺T 淋巴细胞主要参与适应性免疫应答,其亚群主要包括 Th17 细胞及 Treg 细胞,生理状态下两者处于动态平衡状态,是维持机体多个组织脏器功能正常运转的重要基础。Th17 细胞主要参与局部微环境炎性反应,在系统性红斑狼疮中发现其表达异常并促进疾病病情演进^[8]。Treg 细胞是一种具有调控作用 CD4⁺T 淋巴细胞亚群,在机体特异性免疫抑制中发挥重要调节作用,多种自身免疫性疾病的动物模型中发现 Treg 细胞表达量下降,提示其表达紊乱与自身免疫性疾病的发生发展具有一定关系^[9-11]。较非系统免疫性疾病但与 AS 具有相似病症的骶髂关节炎患者来说,文中结果显示 AS 患者外周血中 Th17 细胞比例较高、Treg 细胞比例较低, Th17/Treg 比值也大幅下降,明确了 AS 患者的 Th17/Treg 失衡现状。Th17/Treg 比值可更为直观、显著地反映 Th17/Treg 平衡紊乱情况,关于 AS 患者具体 Th17/Treg 比值与病情严重程度的内在联系,研究者具体从骶髂关节病变程度、HLA-B27、炎症因子三方面展开。

AS 主要累及的骨关节是骶髂关节及脊柱附着点, MRI 可准确观察到患者的病变严重程度^[12-13]。文中不同 Th17/Treg 比值的 AS 患者 MRI 病情分级存在明显差异,且高 Th17/Treg 比值者 AS 病情中重度比例较高,从影像学层面明确 Th17/Treg 比值与 AS 病情呈正相关。HLA-B27 是人体白细胞抗原,属于 I 型 MHC 基因,其表达阳性率在健康人群及脊柱病患者中存在遗传差别,且诸多研究证实,HLA-B27 的表达与 AS 具有高度相关性,超过 90% 的 AS 患者存

在 HLA-B27 阳性,而这一数据在健康人群中仅为 5%~10%^[14-15]。文中 AS 患者中 Th17/Treg 比值较高者血清 HLA-B27 水平也较高,直观说明 AS 患者的 Th17/Treg 比值与 HLA-B27 水平呈正相关,推测 Th17/Treg 失衡是促进 AS 患者病情进展的直接因素之一、其具体比值可客观反映 AS 病情严重程度。

AS 是一种慢性炎症性疾病,检测血液中炎症指标水平是评估该病活动性的常规手段^[16-17]。Th17/Treg 比值较高的 AS 患者 TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-33 的水平较高。TNF- α 是典型的促炎因子,其过表达可导致全身毒性反应并加剧骨破坏,IL-1 β 、IL-2、IL-33 与对应受体结合可激活肥大细胞并进一步导致其产生更多炎症因子,扩大局部及全身炎性反应并加剧骨破坏^[18-20]。上述结果说明 Th17/Treg 比值与 AS 患者的炎性反应程度呈正相关,从炎性反应角度间接明确其对 AS 病情评估的作用。

4 结 论

AS 患者存在明显 Th17/Treg 失衡,具体 Th17/Treg 比值与 AS 病情严重程度间存在直接相关关系,可能是日后 AS 病情评估的可靠指标之一。文中纳入病例数有限,可能对数据产生一定偏倚,有待后续大样本研究开展进一步夯实结论。

参考文献

- [1] WHYTE J M, ELLIS J J, BROWN M A, et al. Best practices in DNA methylation: lessons from inflammatory bowel disease, psoriasis and ankylosing spondylitis [J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 133.
- [2] FAN M, CAO S, TU L, et al. Efficacy and safety of loxoprofen hydrogel patch versus loxoprofen tablet in patients with ankylosing spondylitis: a 4-week randomized, open-label study [J]. Biomed Rep, 2019, 10(6): 331-336.
- [3] LI Z, AKAR S, YARKAN H, et al. Genome-wide association study in Turkish and Iranian populations identify rare familial Mediterranean fever gene (MEFV) polymorphisms associated with ankylosing spondylitis [J]. PLoS Genet, 2019, 15(4): e1008038.
- [4] ZHANG C L, LI Y C, WU J W, et al. Expression and function of peripheral blood miRNA16a in patients with

- ankylosing spondylitis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(16): 5106-5113.
- [5] 贾慧宇,程光慧. Th17 细胞与 Treg 细胞及相关细胞因子在 SLE 患者外周血中的表达及意义[J]. *河北医学*, 2018, 24(8): 1277-1281.
- [6] 梁洁,赵向聪,闫宁,等. PTEN 调控类风湿关节炎 Th17/Treg 免疫失衡的研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(9): 717-720.
- [7] 中华医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(8): 557-559.
- [8] MENG Y, XU H, ZHANG S, et al. Genetic polymorphisms near IL-21 gene associated with Th17 cytokines confer risk for systemic lupus erythematosus in Chinese Han population[J]. *Lupus*, 2019, 28(3): 406-413.
- [9] GAO M, LIU LX, WU F L, et al. The changes of Th17/Treg and related cytokines: IL-17, IL-23, IL-10, and TGF- β in respiratory syncytial virus bronchiolitis rat model[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2017, 16(5): 386-395.
- [10] CHEN W, LI F F, LI C, et al. Artemisinin ameliorates the symptoms of experimental autoimmune myasthenia gravis by regulating the balance of TH1 cells, TH17 cells and Treg cells[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2018, 32(5): 1217-1223.
- [11] EISSA M M, MOSTAFA D K, GHAZY A A, et al. Anti-arthritis activity of schistosoma mansoni and trichinella spiralis derived-antigens in adjuvant arthritis in rats; role of FOXP3⁺ treg cells[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0165916.
- [12] 陈磊,卞光军,段新秀,等. X 线、CT 和 MRI 在早期强直性脊柱炎骶髂关节病变诊断中应用的价值[J]. *影像研究与医学应用*, 2019, 3(4): 49-50.
- [13] 赵利平. 放射影像学检查在早期强直性脊柱炎骶髂关节病变的应用评价[J]. *现代医用影像学*, 2019, 28(1): 61-62.
- [14] ARÉVALO M, GRATACÓS M J, MORENO M, et al. Influence of HLA-B27 on the ankylosing spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 221.
- [15] 杜冉冉,王师,张火兵,等. HLA-B27 与强直性脊柱炎相关性研究进展[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(4): 589-592.
- [16] SVEAAS S H, BERG I J, PROVAN S A, et al. Circulating levels of inflammatory cytokines and cytokine receptors in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional comparative study[J]. *Scand J Rheumatol*, 2015, 44(2): 118-124.
- [17] 陈栋,孙伟. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白对强直性脊柱炎患者疗效及炎症因子、脊柱活动度的影响[J]. *颈腰痛杂志*, 2019, 40(2): 145-148.
- [18] LI Z, AKAR S, YARKAN H, et al. Genome-wide association study in Turkish and Iranian populations identify rare familial Mediterranean fever gene(MEFV) polymorphisms associated with ankylosing spondylitis[J]. *PLoS Genet*, 2019, 15(4): e1008038.
- [19] AN H, Li X, Li F, et al. The absolute counts of peripheral T lymphocyte subsets in patient with ankylosing spondylitis and the effect of low-dose interleukin-2[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(15): e15094.
- [20] MOHAMMADI H, BABAIE F, HEMMATZADEH M, et al. Evaluation of ERAP1 gene single nucleotide polymorphism in impressing the inflammatory cytokine profile of ankylosing spondylitis patients[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2018, 17(5): 464-474.

(收稿日期:2019-08-11 修回日期:2019-12-19)

(上接第 841 页)

- [13] KIM H J, MAITI P, BARRIENTOS A. Mitochondrial ribosomes in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 47(1): 67-81.
- [14] HE X, ZHOU A, LU H, et al. Suppression of mitochondrial complex I influences cell metastatic properties[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61677.
- [15] CHANDRA D, SINGH K K. Genetic insights into OXPHOS defect and its role in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1807(6): 620-625.
- [16] GUSTAFSSON C M, FALKENBERG M, LARSSON N G. Maintenance and expression of mammalian mitochondrial DNA[J]. *Annu Rev Biochem*, 2016, 85(1): 133-160.
- [17] GREBER B J, BAN N. Structure and Function of the Mitochondrial Ribosome[J]. *Annu Rev Biochem*, 2016, 85(1): 103-132.
- [18] LEE Y K, JEE B A, KWON S M, et al. Identification of a mitochondrial defect gene signature reveals NUPR1 as a key regulator of liver cancer progression[J]. *Hepatology*, 2015, 62(4): 1174-1189.

(收稿日期:2019-08-18 修回日期:2019-11-15)