

IL-17在常见皮肤病中的作用

谢晗¹,曾同祥²

(1.长江大学第二临床医学院,湖北荆州 434000;

2.荆州市中心医院皮肤科,湖北荆州 434000)

摘要:IL-17通过刺激抗微生物肽、促炎性细胞因子及趋化因子的释放,在宿主对抗外界病原体的固有免疫防御机制中发挥重要作用,参与多种慢性炎症性皮肤病及自身免疫性皮肤病的发病机制;其在炎症和自身免疫性皮肤病中的作用已被广泛报道,而在肿瘤性皮肤病的作用仍存在争议。本文现就IL-17在参与银屑病、特应性皮炎(AD)、白癜风、系统性红斑狼疮、恶性黑色素瘤常见皮肤病中的作用进行综述。

关键词:白介素-17;银屑病;特应性皮炎;白癜风

中图分类号:R392.32

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.23.009

文章编号:1006-1959(2021)23-0033-03

Role of IL-17 in Common Skin Diseases

XIE han¹, ZENG Tong-xiang²

(1.The Second Clinical Medical College of Yangtze University, Jingzhou 434000, Hubei, China;

2.Department of Dermatology, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou 434000, Hubei, China)

Abstract:IL-17 plays an important role in the innate immune defense mechanism of host against external pathogens by stimulating the release of antimicrobial peptides, pro-inflammatory cytokines and chemokines, and participates in the pathogenesis of various chronic inflammatory skin diseases and autoimmune skin diseases. Its role in inflammation and autoimmune skin diseases has been widely reported, but its role in tumor skin diseases is still controversial. This paper reviews the role of IL-17 in psoriasis, atopic dermatitis (AD), vitiligo, systemic lupus erythematosus and malignant melanoma.

Key words: Interleukin 17; Psoriasis; Atopic dermatitis; Vitiligo

IL-17是一种由IL-17A到IL-17F六个成员组成的细胞因子家族,通过IL-17受体(IL-17R)复合物进入炎症反应,IL-17通常指的是IL-17A^[1]。除了IL-17B以外其他的IL-17家族成员均作为二聚体与IL-17受体结合发挥生物学活性^[2]。IL-17A、IL-17F及其异源二聚体IL-17A/F具有不同强度的作用;IL-17B、IL-17C、IL-17D是促炎细胞因子,其作用尚不清楚。IL-17E(IL-25)参与Th2细胞的应答。IL-17大部分通过辅助性T细胞17(Th17)产生,Th17在IL-23的诱导下生成更多的IL-17,与此同时巨噬细胞、NK细胞和树突状细胞都可以产生。IL-17具有很多生理功能,包括中性粒细胞的招募、刺激Th2以提供对细胞外生物的有效反应、促进巨噬细胞产生IL-1 β 和TNF- α 、诱导炎症介质基质金属蛋白酶(MMPs)。IL-17细胞通过刺激抗微生物肽、促炎性细胞因子和趋化因子的释放,在固有免疫防御系统中起到显著的作用^[3],其过度的产生可能与多种疾病有关,如哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、红斑狼疮、风湿性多肌痛、巨细胞性动脉炎、白塞病、干眼症、干燥综合征、克罗恩病和多发性硬化症等。但是,IL-17的具体作用仍不清楚。IL-17和Th17细胞也被证实与风湿性关节炎、多发性硬化、原发性干燥综合征、斑秃、白癜风等自身免疫性疾病的发病机制有关。此外,也有研究表明血清中IL-17水平与疱

疹样皮炎、大疱性类天疱疮、寻常型天疱疮等自身免疫性大疱性皮肤病的疾病活动度有关^[4]。IL-17在炎症和自身免疫疾病中的作用研究较多,其在肿瘤中的作用仍存在争议,包括促进肿瘤的生长或诱导肿瘤的清除。本文现对IL-17在银屑病、特应性皮炎(AD)、白癜风、系统性红斑狼疮、恶性黑色素中的作用进行综述。

1 银屑病

银屑病既往被认为与Th1型免疫应答有关,在银屑病患者外周血中,Th1型细胞因子的mRNA表达高于正常对照组。银屑病皮损的组织病理学特点是表皮角质形成细胞过度增生、棘层肥厚、真皮血管形成和树突状细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞以及巨噬细胞的浸润;而IL-17A对维持银屑病斑块的炎症反应起着关键性的作用。近年来越来越多的研究证实了IL-17A在银屑病和银屑病关节炎的发病机制中的重要性。研究表明^[5],IL-23/Th17/IL-17轴是银屑病发病的关节环节,IL-17A调节角质形成细胞和成纤维细胞中炎症相关基因的表达,导致炎症细胞因子、趋化因子和其他介质产生。IL-17与其角质形成细胞表达受体(IL-17R)结合促进了角质形成细胞的异常分化和增殖及趋化因子(CXCL1, CXCL2和CCL20)的表达,从而增强了Th17和树突状细胞向皮肤的募集及抗菌肽的表达,并减少细胞粘附分子的表达,导致皮肤屏障功能的破坏^[6]。Chiricozzi A等^[7]研究显示,银屑病患者血液中的Th17及其细胞因子的水平高于健康对照组,且Th17水平升高与患者PASI之间存在着正相关。

作者简介:谢晗(1995.12-),男,湖北天门人,硕士研究生,主要从事皮肤病与性病学研究

通讯作者:曾同祥(1965.3-),男,湖北天门人,硕士,主任医师,主要从事皮肤免疫及银屑病诊治研究

叶柱均等^[9]发现患者血清的 IL-17 水平和银屑病严重程度显著相关,与患者病程无明显相关。Leonardi S 等^[9]发现 PASI>10 的患者血清中 IL-17 增加高于 PASI<10 的患者。由于 IL-17A 在银屑病免疫发病机制中起着非常重要的作用,目前有针对 IL-17A 的生物制剂用于银屑病的治疗,此类生物制剂主要通过中和或抑制 IL-17A 而发挥作用,如司库奇尤单抗在重度斑块型银屑病的治疗效果显著。

2 特应性皮炎

细胞因子在特应性皮炎(AD)发病机制中的作用已得到广泛重视。IL-4 和 IL-13 是患者炎症和瘙痒的主要原因。Th17 细胞通过吸引中性粒细胞聚集,发挥免疫激活作用。有研究显示^[10],AD 的儿童 IL-17A、IL-17E、IL-17F 和 IL-23 血清浓度均升高,且与疾病的严重程度有关。AD 病变的乳头状真皮中页发现 IL-17A 和 IL-17E 水平升高,特别是在急性期。AD 小鼠模型中 IL-17E 上调诱导内皮素-1 表达,而内皮素-1 的表达是引起瘙痒的重要因素^[11]。IL-17E 可能导致免疫反应向 Th2 倾斜,并减少角质形成细胞中丝聚蛋白的产生,从而导致角质化紊乱和皮肤屏障功能受损。林素财等^[12]使用肤悦康洗剂联合补脾祛风方治疗 AD,改善症状同时也降低了患者外周血及皮损中 Th17、IL-17 及 IL-23 水平,支持抗 IL-17 治疗 AD 的有效性。由于银屑病的抗 IL-17A 治疗会增加中性粒细胞减少症和皮肤口腔念珠菌感染的风险,且 AD 患者比银屑病患者更容易发生皮肤和粘膜感染,因此治疗时更应该谨慎。

3 白癜风

白癜风的发病机制复杂,病因至今仍然不能完全明确,其色素脱失的病因假说较多。IL-17 是 Th17 细胞的主要效应体,在启动 T 细胞诱导的早期炎症反应中发挥重要作用,能有效介导组织的炎症反应。IL-17 的高度表达使人体处于高炎症状态,可能会造成皮肤细胞与组织的损伤,导致黑色素细胞功能破坏,皮肤色素出现脱失,产生白斑,从而导致白癜风的产生,并且 IL-17 的表达水平越高,患者炎症反应越剧烈,皮肤的损害越明显^[13]。有研究显示,寻常型白癜风患者外周血中 IL-17 及 IL-6 水平高于正常对照组,且进展期高于稳定期,而节段型与正常对照组没有显著差异;因此,有学者认为 IL-17、IL-6 在寻常型白癜风发病机制及活动中有重要作用。Kotobuki Y 等^[14]的研究证实白癜风皮肤中存在 Th17 细胞浸润,并推测 Th17 细胞会产生细胞因子,但对黑色素细胞没有直接作用。因此,细胞因子网络的存在和 Th17 细胞分泌 IL-17A 可能参与白癜风发病机制。

4 系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮患者身体免疫系统持续激活而释放大量细胞因子以及自身抗体来诱导组织的损

害。有研究显示^[15],Th17 细胞参与了系统性红斑狼疮的发病机制,在诱导炎症反应及脏器损害中有着关键作用。不同类型、不同年龄新发 SLE 患者血清 IL-17A 水平和 Th17 细胞计数均高于正常人,并且与狼疮活动指数、抗双链 DNA 抗体滴度以及补体 C3 下降水平呈正相关。陶鹏辉^[16]研究表明,血清 IL-17、IL-23 及 HMGB1 在 SLE 患者中显著高表达,且与疾病活动性密切相关,表明 IL-17 与 SLE 发病机制或控制病情有关。IL-17A 在盘状红斑狼疮、亚急性皮肤红斑狼疮、系统性红斑狼疮患者皮损中浸润的 T 细胞也呈高表达^[17]。目前,IL-17 靶向药物已被批准用于治疗银屑病和强直性脊柱炎,但由于 SLE 发病机制以及人类免疫环境的复杂性,尚未被批准用于 SLE 的治疗。

5 恶性黑色素瘤

皮肤恶性黑色素瘤的早期临床表现主要为痣发生恶性变化或色素斑点,如短时间内出现破溃、增大、以及颜色变化等,发生率大约占恶性黑色素瘤的 90%。由于其外观与黑色素痣相似,早期难以被发现,但随着病情发展到中晚期,易发生转移,治疗难度加大,复发率高,预后不良,死亡率和恶性程度位居皮肤恶性肿瘤首位^[18]。炎症反应和肿瘤血管生成在肿瘤的发生、进展、转移和侵袭中起着重要作用。IL-17 具有强大的促炎功能,可以介导和维持炎症反应,参与肿瘤微环境的组成,与肿瘤的发生和进展密切相关^[19]。Th17 细胞可根除肿瘤或促进肿瘤的发生和早期生长仍存在争议,且 Th17 和 IL-17 在黑色素瘤中的作用复杂。有学者研究了 Th17 和 IL-17 在小鼠肿瘤模型中的作用,发现 Th17 细胞能够激活内源性细胞毒性 CD8⁺T 细胞,从而消除小鼠黑色素瘤^[20]。Muranski P 等^[21]报道了 Th17 细胞介导晚期 B16 黑色素瘤的破坏,其治疗效果严重依赖于干扰素(IFN)的产生。IL-17 的促肿瘤作用是通过 IL-6-Stat3 信号通路直接作用于肿瘤细胞实现。Ganzetti G 等^[22]研究显示,黑色素瘤(35 例)患者 IL-17 和 IL-23 表达高于普通良性痣,提示 IL-17、IL-23 可能参与皮肤黑色素瘤,并对黑色素瘤的侵袭性产生影响。IL-17 可能刺激癌细胞产生一些血管生成因子(VEGF),从而促进肿瘤血管生成,并且可能直接影响肿瘤细胞在局部微环境中的生物学行为,并以此解释侵袭性黑色素瘤中 VEGF 表达和血管生成的增加。IL-17 具有较强的促血管生成因子和诱导促炎因子能力,可通过作用于成纤维细胞和内皮细胞促进血管生成而起到促进肿瘤生长的作用。段文超等^[23]研究了 90 例皮肤恶性黑色素瘤患者血清 IL-17、VEGF 的表达,结果显示观察组 IL-17、VEGF 水平高于对照组,皮肤恶性黑色素瘤血清 IL-17、VEGF 呈高表达,其与 MVD 呈正相关,在肿瘤血管生成中

起到重要作用。IL-17 可促进间质细胞、纤维细胞和肿瘤细胞中 PGE₂、VEGF 等血管生成因子的分泌而使细胞间粘附分子的高表达,通过 IL-17-VEGF 途径,刺激转化生长因子等促血管生成因子的产生,促进肿瘤血管生成^[24]。IL-17 还可结合肿瘤细胞表面受体,上调 VEGF 表达,诱导炎症因子表达,进一步加重肿瘤炎症反应,促进肿瘤发生进展^[25]。

6 总结

IL-17 是由活化 T 细胞产生的一种早期炎性细胞因子,能够促进免疫 Th17 细胞的激活,同时刺激上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞等细胞分泌多种炎症因子,参与中性粒细胞的增殖、成熟、分化,诱导中性粒细胞凋亡,打破微环境的平衡,使炎症因子侵入正常细胞,引起正常组织损伤,从而使正常皮肤细胞功能破坏。IL-17 是近些年以来新发现的细胞因子,在炎症性、自身免疫性和肿瘤性皮肤病发病过程中起到重要的作用;其强大的促炎症及促肿瘤作用,与多种皮肤疾病如银屑病、AD、系统性红斑狼疮、白癜风、恶性黑色素瘤的发病密切相关,并且通过不同途径参与了上述疾病,表明 IL-17 可能解释不同疾病之间的联系,在共同的致病基础上,炎症可以被认为是独特的基准,而细胞因子可以作为一个标志物及共同的治疗靶点。但仍需要更多的临床研究来证实,进一步探究其作用机制,为炎症、免疫、肿瘤性皮肤病的诊疗提供新的理念及思路。

参考文献:

[1]Amatya N,Garg AV,Gaffen SL.IL-17 Signaling: The Yin and the Yang[J].Trends Immunol,2017,38(5):310-322.
[2]辛德辉,张雁来,周可人,等.银屑病患者血清白介素 17、21 及 22 水平与病情相关性研究[J].微量元素与健康研究,2019,36(4):13-15.
[3]Zebrowska A,Wozniacka A,Juczyńska K,et al.Correlation between IL36 α and IL17 and Activity of the Disease in Selected Autoimmune Blistering Diseases [J].Mediators Inflamm,2017(2017):8980534.
[4]叶珊珊,李莹洁,李卉,等.Th17 相关细胞因子和趋化因子在天疱疮发病中的作用[J].中国麻风皮肤病杂志,2019,35(9):529-532,535.
[5]尹莉,尹志强.白介素-17 家族与银屑病[J].中国麻风皮肤病杂志,2017,33(1):59-61.
[6]Zhang L,Li Y,Yang X,et al.Characterization of Th17 and FoxP3(+) Treg Cells in Paediatric Psoriasis Patients[J].Scand J Immunol,2016,83(3):174-180.
[7]Chiricozzi A,Suárez-Farinas M,Fuentes-Duculan J,et al.Increased expression of interleukin-17 pathway genes in nonlesional skin of moderate-to-severe psoriasis vulgaris [J].Br J Dermatol,2016,174(1):136-145.
[8]叶柱均,叶耀佳,叶锦波,等.寻常型银屑病患者血清 IL-17、IL-22 水平检测及其与病情相关性探讨 [J].中国医药科学,2016,6(12):216-218.
[9]Leonardi S,Cuppari C,Manti S,et al.Serum interleukin 17, in-

terleukin 23, and interleukin 10 values in children with atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS): association with clinical severity and phenotype[J].Allergy Asthma Proc,2015,36(1):74-81.
[10]Aktar MK,Kido-Nakahara M,Furue M,et al.Mutual upregulation of endothelin-1 and IL-25 in atopic dermatitis[J].Allergy,2015,70(7):846-854.
[11]Hvid M,Vestergaard C,Kemp K,et al.IL-25 in atopic dermatitis: a possible link between inflammation and skin barrier dysfunction?[J].J Invest Dermatol,2011,131(1):150-157.
[12]林素财,郑永平,张玲,等.肤悦康洗剂联合补脾祛风方对特异性皮炎患者 Th17、IL-17 和 IL-23 的影响 [J].中医学报,2018,33(3):484-487.
[13]王鲁梅,卢婉娇,袁景桃,等.白癜风患者外周血中白介素 25、白介素 17、转化生长因子- β 的表达及其临床意义[J].中国医学创新,2016,13(17):37-40.
[14]Kotobuki Y,Tanemura A,Yang L,et al.Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris[J].Pigment Cell Melanoma Res,2012,25(2):219-230.
[15]Lee SY, Lee SH, Seo HB, et al. Inhibition of IL-17 ameliorates systemic lupus erythematosus in Roquinsan/san mice through regulating the balance of TFH cells, GC B cells, Treg and Breg [J].Sci Rep,2019,9(1):5227.
[16]陶鹏辉.系统性红斑狼疮患者血清 IL-17、IL-23、HMGB1 表达水平及临床意义[J].实验与检验医学,2017,35(2):177-180.
[17]Méndez-Flores S,Hernández-Molina G,Azamar-Llamas D, et al.Inflammatory chemokine profiles and their correlations with effector CD4 T cell and regulatory cell subpopulations in cutaneous lupus erythematosus[J].Cytokine,2019(119):95-112.
[18]马玲,曾凡业,高昌杰.老年皮肤恶性黑色素瘤患者基质金属蛋白酶、内皮生长因子及相关血清因子水平分析[J].实用老年医学,2019,33(11):1101-1103,1107.
[19]吴一文,王兰,叶文正,等.PSCA、VEGF 在皮肤基底细胞瘤中的表达及其相关性分析[J].中国临床研究,2019,32(7):879-883.
[20]Martin-Orozco N,Muranski P,Chung Y,et al.T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity[J].Immunity,2009,31(5):787-798.
[21]Muranski P,Boni A,Antony PA,et al.Tumor-specific Th17-polarized cells eradicate large established melanoma [J].Blood,2008,112(2):362-373.
[22]Ganzetti G,Rubini C,Campanati A,et al.IL-17, IL-23, and p73 expression in cutaneous melanoma: a pilot study[J].Melanoma Res,2015,25(3):232-238.
[23]段文超,马禹昕,王亚玲,等.皮肤恶性黑色素瘤血清 IL-17、VEGF 表达及与 MVD 的相关性研究 [J].国际医药卫生导报,2021,27(4):494-496.
[24]金晓娜,周宝珍,张党锋.多发性骨髓瘤患者 VEGF、IL-17、 β 2-MG、IL-35 表达水平及临床意义[J].中国实验血液学杂志,2018,26(1):192-196.
[25]邱胜卫.自拟益肺消浊饮对气阴两虚、痰浊伏肺证肺癌患者生活质量及 NSE、VEGF、IL-1 β 、IL-17 水平的影响[J].环球中医药,2018,11(8):1238-1241.

收稿日期:2021-09-24;修回日期:2021-10-25

编辑/冯清亮