

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.04.012

血清 IL-16、CCL27 及 TRAIL 与多发性硬化病情严重程度及其预测价值*

刘丽娟¹ 任鲜卉¹ 李敏¹ 康娟¹ 刘永良^{2Δ}

(1 空军军医大学第一附属医院神经内科 陕西 西安 710000; 2 天水市中医医院神经内科 甘肃 天水 741000)

摘要 目的:探讨血清白细胞介素-16(IL-16)、趋化因子配体 27(CCL27)及肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)与多发性硬化病情严重程度及其预测价值,为多发性硬化的诊断提供理论依据。**方法:**以 2018 年 1 月-2022 年 10 月本院收治的多发性硬化患者 72 例为研究对象,依据症状严重程度分为急性发作期(n=40)及缓解期(n=32),另选取同期于本院接受体检的健康志愿者 65 例为对照组。以酶联免疫吸附法(ELISA)测定所有研究对象的血清 IL-16、CCL27、TRAIL 水平。以 Spearman 相关性分析血清 IL-16、CCL27、TRAIL 水平与多发性硬化病情严重程度的相关性,绘制受试者特征曲线(ROC)分析血清 IL-16、CCL27、TRAIL 水平对多发性硬化病情严重程度的预测价值。**结果:**研究组的血清 IL-16、CCL27、TRAIL 水平高于对照组($P<0.05$);急性发作期患者的血清 IL-16、CCL27、TRAIL 水平高于缓解期患者($P<0.05$)。Spearman 相关性分析显示,血清 IL-16、CCL27、TRAIL 水平与多发性硬化的病情严重程度呈正相关($r=0.436, 0.461, 0.447, P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 IL-16、CCL27、TRAIL 水平联合预测多发性硬化病情严重程度的曲线下面积(AUC)为 0.939,显著优于各指标单独评估。**结论:**血清 IL-16、CCL27、TRAIL 水平与多发性硬化的发生、发展密切相关,早期检测血清 IL-16、CCL27、TRAIL 水平对多发性硬化病情具有一定的预测价值,且联合预测的价值更高。

关键词:多发性硬化;IL-16;CCL27;TRAIL;病情严重程度;相关性;预测价值

中图分类号:R744.51 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)04-661-04

Correlation between Serum IL-16, CCL27 and CCL27 and Severity of Multiple Sclerosis and its Predictive Value*

LIU Li-juan¹, REN Xian-hui¹, LI Min¹, KANG Juan¹, LIU Yong-liang^{2Δ}

(1 Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710000, China;

2 Department of Neurology, Tianshui Traditional Chinese Medicine Hospital, Tianshui, Gansu, 741000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between serum interleukin-16 (IL-16), CC chemokine ligand 27 (CCL27) and TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and the severity of multiple sclerosis and its predictive value, and to provide theoretical basis for the diagnosis of MS. **Methods:** A total of 72 patients with multiple sclerosis admitted to our hospital from January 2018 to October 2022 were selected as the study objects. According to the severity of symptoms, they were divided into acute attack period (n=40) and remission period (n=32), and 65 healthy volunteers who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. Serum levels of IL-16, CCL27 and TRAIL were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum IL-16, CCL27 and TRAIL levels and the severity of multiple sclerosis, and receiver characteristic curve (ROC) was drawn to analyze the predictive value of serum IL-16, CCL27 and TRAIL levels on the severity of multiple sclerosis. **Results:** The levels of IL-16, CCL27 and TRAIL in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of IL-16, CCL27 and TRAIL in patients with acute attack period were higher than those in remission period ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum IL-16, CCL27 and TRAIL levels were positively correlated with the severity of multiple sclerosis ($r=0.436, 0.461, 0.447, P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum IL-16, CCL27 and TRAIL combined to predict the severity of multiple sclerosis was 0.939, which was significantly better than that evaluated by each indicator alone. **Conclusion:** Serum IL-16, CCL27 and TRAIL levels are closely related to the occurrence and development of multiple sclerosis. Early detection of serum IL-16, CCL27 and TRAIL levels has a certain predictive value for multiple sclerosis, and the combined prediction value is higher.

Key words: Multiple Sclerosis; IL-16; CCL27; TRAIL; Severity; Correlation; Predictive Value

Chinese Library Classification(CLC): R744.51 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)04-661-04

* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划(2020JM-338)

作者简介:刘丽娟(1982-),女,硕士,主治医师,研究方向:癫痫、神经免疫,E-mail: 15102935245@163.com

Δ 通讯作者:刘永良(1980-),男,硕士,主治医师,研究方向:脑血管疾病、神经免疫,E-mail: 119276099@qq.com

(收稿日期:2023-10-18 接受日期:2023-11-14)

前言

多发性硬化是以中枢神经系统白质脱髓鞘为主要特征的自身免疫性疾病,通常病灶广泛,症状复杂多变^[1,2]。目前,该病的发病机制尚未完全阐明,多数观点认为先天免疫调节功能紊乱与后天环境因素所致的异常自身免疫应答可能是诱发多发性硬化的主要原因^[3,4]。最近研究表明^[5],多发性硬化并不是一种原发性自身免疫性疾病,而是由炎症触发的神经变性过程。白细胞介素-16(IL-16)是一种炎症趋化因子,主要由T淋巴细胞亚群及B细胞产生,可导致其他炎症细胞因子如IL-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)升高,且过表达的IL-16可导致CD4⁺T细胞在特殊炎症部位被激活^[6,7]。CC趋化因子配体27(CCL27)由角质形成细胞产生,CCL27及其受体在小胶质细胞、少突胶质细胞、星形胶质细胞和神经元中表达,在调控中枢神经系统中的T细胞方面发挥重要作用,可刺激自身反应性T细胞迁移到脑组织,导致中枢神经系统炎症增加从而可能参与多发性硬化的发病过程^[8,9]。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)是肿瘤坏死因子蛋白家族的成员之一,近年研究表明^[10,11],TRAIL可导致组织炎症,在中风、感染、多发性硬化等疾病中发挥不同的炎症作用。本研究尝试分析血清IL-16、CCL27及TRAIL与多发性硬化病情严重程度的相关性及其预测价值分析,以期对多发性硬化的诊断提供理论依据,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以2018年1月-2022年10月本院收治的多发性硬化患者为研究对象。纳入标准:①依据2017年多发性硬化的诊断标准^[12]确诊;②年龄在18岁以上;③入组前均未接受免疫调节药物治疗;④患者或家属均对研究知情并签署知情同意书。排除

标准:①合并全身脏器严重病变者;②合并恶性肿瘤及严重感染者;③合并其他自身免疫性疾病者;④伴有脑梗死、脑出血等中枢神经系统疾病者;⑤依从性差者。依据上述纳入及排除标准,共纳入72例患者作为研究组,其中急性发作期40例,缓解期32例;男25例,女47例;年龄26~67岁,平均(46.75 \pm 10.33)岁;病程:0.5~11年,平均(6.12 \pm 1.21)年;体重指数(BMI)16~25 kg/m²,平均(18.22 \pm 2.33)kg/m²。另选取同期于本院接受检查的健康志愿者65例作为对照组,其中男22例,女43例;年龄23~68岁,平均(46.08 \pm 11.54)岁;BMI 17~26 kg/m²,平均(18.45 \pm 2.68)kg/m²。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 检测方法

采集所有入组者入院时的空腹静脉血约5 mL,离心(离心速率为2500 r/min,半径为10 cm)10 min后,取上层血清置于-80 $^{\circ}$ C环境下保存备用。以Thermo Multiskan Sky酶标仪(新加坡)测定血清IL-16、CCL27、TRAIL水平,所有操作均严格按照仪器及试剂说明书进行。

1.3 统计学方法

以SPSS22.0软件分析研究数据,血清IL-16、CCL27、TRAIL水平均用平均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行独立样本t检验。以Spearman相关性分析血清IL-16、CCL27、TRAIL水平与多发性硬化及病情严重程度的相关性;采用受试者特征曲线(ROC)分析血清IL-16、CCL27、TRAIL水平对多发性硬化病情的评估价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清IL-16、CCL27、TRAIL水平比较

研究组的血清IL-16、CCL27、TRAIL水平高于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 两组血清IL-16、CCL27、TRAIL水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum IL-16, CCL27 and TRAIL levels between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	IL-16(pg/mL)	CCL27(pg/mL)	TRAIL(pg/mL)
Study group(n=72)	129.63 \pm 28.34	2523.44 \pm 511.47	78.26 \pm 17.07
Control group(n=65)	81.94 \pm 21.23	1071.67 \pm 228.35	70.19 \pm 14.03
t value	11.052	21.062	3.004
P value	0.000	0.000	0.003

2.2 不同病情程度多发性硬化患者血清IL-16、CCL27、TRAIL水平比较

急性发作期多发性硬化患者血清IL-16、CCL27、TRAIL水平平均高于缓解期患者($P<0.05$)。见表2。

表2 不同病情程度多发性硬化患者血清IL-16、CCL27、TRAIL水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum levels of IL-16, CCL27 and TRAIL in multiple sclerosis patients with different disease degrees($\bar{x}\pm s$)

Groups	IL-16(pg/mL)	CCL27(pg/mL)	TRAIL(pg/mL)
Acute attack period(n=40)	135.87 \pm 17.23	2681.01 \pm 202.63	85.37 \pm 17.08
Remission period(n=32)	121.83 \pm 15.27	2326.48 \pm 211.47	69.37 \pm 14.05
t value	3.612	7.236	4.267
P value	0.001	0.010	0.000

2.3 血清IL-16、CCL27、TRAIL水平与多发性硬化患者病情严重程度的相关性分析

Spearman 相关性分析显示,血清 IL-16、CCL27、TRAIL 水平与多发性硬化患者病情严重程度呈正相关 ($r=0.436, 0.461, 0.447, P<0.05$)。见表 3。

表 3 血清 IL-16、CCL27、TRAIL 水平与多发性硬化患者病情严重程度的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between serum IL-16, CCL27, TRAIL levels and the severity of multiple sclerosis patients

Independent variable	r value	P value
IL-16	0.436	<0.05
CCL27	0.461	<0.05
TRAIL	0.447	<0.05

2.4 血清 IL-16、CCL27、TRAIL 水平对多发性硬化患者病情严重程度的评估价值

ROC 曲线分析显示,血清 IL-16、CCL27、TRAIL 水平单独检测对多发性硬化患者病情严重程度具有一定的预测效能,其

曲线下面积(AUC)分别为 0.737、0.916、0.789;而三者联合检测对多发性硬化患者病情严重程度的预测效能最高,其 AUC 为 0.939,均高于单独检测,见表 4 及图 1。

表 4 血清 IL-16、CCL27、TRAIL 水平对多发性硬化患者病情严重程度的评估价值

Table 4 Value of serum IL-16, CCL27 and TRAIL levels in evaluating the severity of multiple sclerosis patients

Independent variable	AUC	Threshold	Jorden index	Standard error	P	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Asymptotic 95% confidence interval	
								Lower limit	Upper limit
IL-16	0.737	136.21 pg/mL	0.38	0.058	$P<0.001$	47.50	90.62	0.620	0.834
CCL27	0.916	2558.28 pg/mL	0.72	0.031	$P<0.001$	75.00	96.87	0.827	0.969
TRAIL	0.789	71.91 pg/mL	0.51	0.054	$P<0.001$	72.50	78.12	0.677	0.876
Combined detection	0.939	-	-	0.025	$P<0.001$	80.00	93.75	0.857	0.982

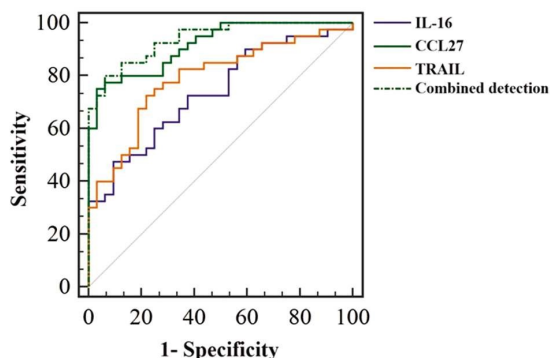


图 1 血清 IL-16、CCL27、TRAIL 水平评估多发性硬化严重程度的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum IL-16, CCL27 and TRAIL levels in evaluating the severity of multiple sclerosis patients

3 讨论

多发性硬化是一种慢性、致残性中枢神经系统病变,其病理基础是神经系统内呈现不同时相的多发性脱髓鞘病变^[13-15]。该病因病变较为弥散,因此症状和体征也较复杂,可表现出颅内多发病灶、眼肌麻痹、肢体瘫痪、锥体束征及精神症状等一系列临床症状,严重影响患者的生命健康及生活质量^[16,17]。因此,早期诊疗对于改善多发性硬化患者的预后至关重要。现阶段,该病尚无特效治疗方法,临床主要通过免疫调节来减缓疾病进展、减少疾病复发、降低神经功能障碍^[18]。诸多研究表明^[19,20],多发性硬化属于炎症性疾病,因此介导机体炎症及免疫反应的细

胞因子成为目前研究的热点。

IL-16 是一种参与 CD4⁺T 细胞亚群活化的特殊细胞因子,可诱导 CD4⁺T 细胞、单核细胞及嗜酸性细胞趋化,还可以通过与 CD4 的受体特异性结合传导信号,参与多种炎症性疾病的发生、发展过程^[21]。有研究表明^[22],IL-16 主要在中枢神经系统局部产生并参与多发性硬化的炎症过程,IL-16 可通过刺激 CD14⁺、CD4⁺ 单核细胞及分化中的巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6,此类因子是介导多发性硬化发病的主要炎性介质,其中 TNF- α 可直接破坏髓鞘,IL-1 β 发挥协同作用,而 IL-6 在多发性硬化的体液免疫中发挥重要作用^[23]。趋化因子是参与神经炎症调节的重要物质,是脑内炎症细胞募集的先决条件,CCL27 作为 CC 趋化因子家族中的小分子细胞因子,在 T 细胞介导的炎症反应中起作用。相关研究证实^[24,25],CCL27 可能刺激自身反应性 T 细胞迁移到脑组织,导致脑部炎症增加,且 CCL27 及其受体可导致神经死亡,因此推测其可能参与多发性硬化的发病过程。TRAIL 作为肿瘤坏死因子超家族成员之一,在多种炎症性疾病中扮演着重要的作用^[26,27],其在少突胶质细胞和神经元中的可能作用机制与 FADD/DISC/caspase-8 信号通路有关^[28]。目前,国内尚缺乏关于血清 IL-16、CCL27 及 TRAIL 与多发性硬化相关性的研究,故本研究分析了血清 IL-16、CCL27 及 TRAIL 水平与多发性硬化的相关性,并探讨其联合检测对多发性硬化的评估价值。

研究结果显示,入院时研究组的血清 IL-16、CCL27 及 TRAIL 水平显著高于对照组,说明血清 IL-16、CCL27 及 TRAIL 在多发性硬化患者中呈现高表达水平。研究结果还显

示,急性发作期患者的血清 IL-16、CCL27 及 TRAIL 水平均显著高于缓解期患者,提示血清 IL-16、CCL27 及 TRAIL 水平与多发性硬化的病情密切相关。相关性分析显示,血清 IL-16、CCL27 及 TRAIL 水平与多发性硬化的病情严重程度均呈正相关。分析其可能机制,IL-16 在多发性硬化的发病过程中通过趋化并诱导 CD4⁺ 细胞分泌其它致炎因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)而实现其对多发性硬化的疾病调节作用,因此其在介导多发性硬化发生、发展中发挥重要的始动作用。CCL27 可通过招募 T 细胞到中枢神经系统,从而对 T 细胞介导的炎症反应起作用,加重神经系统炎症,从而使病情加重;TRAIL 可能通过调控 FADD/DISC/caspase-8 信号通路参与神经细胞凋亡过程。因此,血清 IL-16、CCL27 及 TRAIL 水平越高可提示多发性硬化的病情更重。ROC 曲线分析结果显示,血清 IL-16、CCL27 及 TRAIL 单独及联合检测对多发性硬化病情严重程度均具有一定的评估价值,但联合评估的 AUC 高于各指标单独检测,提示血清 IL-16、CCL27 及 TRAIL 联合检测对多发性硬化的病情具有较高的评估价值。

综上所述,血清 IL-16、CCL27 及 TRAIL 水平与多发性硬化的病情严重程度密切相关,三者联合检测对多发性硬化的病情严重程度具有良好的预测价值。临床可通过早期检测血清 IL-16、CCL27 及 TRAIL 水平预测多发性硬化的病情状态,该研究可为临床及早期采取相应的防治措施提供一定的参考和依据。但血清 IL-16、CCL27 及 TRAIL 在多发性硬化中的具体作用机制仍未明确,后续需要完善脑脊液相关免疫指标化验,以期临床提供更加科学、合理的研究结论。

参考文献(References)

- [1] Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(1): 78-88.
- [2] 王佳颖, 阮邹荣, 江波. 治疗多发性硬化症药物临床试验现状及展望[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(18): 2405-2411.
- [3] 孙梦瀛, 柴智, 樊慧杰, 等. 多发性硬化发病机制研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(3): 1533-1538.
- [4] Pozzilli C, Pugliatti M, Vermersch P, et al. Diagnosis and treatment of progressive multiple sclerosis: A position paper [J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(1): 9-21.
- [5] 孙美丽, 李呼伦. 不同 B 细胞亚群在多发性硬化中的作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(4): 488-494.
- [6] 徐丽, 招倩, 罗海莲, 等. 极早产儿脐血 IL-6、IL-8、TNF- α 与胎儿炎症反应综合征的相关性分析 [J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(21): 2945-2949.
- [7] Almulla AF, Abbas Abo Algon A, et al. T helper-1 activation via interleukin-16 is a key phenomenon in the acute phase of severe, first-episode major depressive disorder and suicidal behaviors [J]. *J Adv Res*, 2023, S2090-1232(23): 00349-1.
- [8] Li C, Xu M, Coyne J, et al. Psoriasis-associated impairment of CCL27/CCR10-derived regulation leads to IL-17A/IL-22-producing skin T-cell overactivation [J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, 147(2): 759-763.
- [9] 吴远慧, 陈雷刚, 杨亚慧, 等. YKL-40、CCL27、CXCL10、Th17 细胞及其相关细胞因子 IL-17 与皮损患者疾病活动度和临床指标的相关性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(17): 3388-3392.
- [10] 王超, 韩萍, 唐丽丽. 原发免疫性血小板减少症患者血清 B7 同源蛋白 2、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体、白细胞介素 -37、白细胞介素 -17A 水平及临床意义 [J]. *中国医师进修杂志*, 2023, 46(6): 516-520.
- [11] Cardoso Alves L, Berger MD, Koutsandreas T, et al. Non-apoptotic TRAIL function modulates NK cell activity during viral infection[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(1): e48789.
- [12] 朱红敏, 刘智胜. 2017 年多发性硬化 McDonald 诊断标准修订版解读[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(12): 895-899.
- [13] 吴云斐, 李寿林, 谢杰. 甲泼尼龙鞘内注射对急性期多发性硬化患者神经功能及免疫功能的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2022, 34(6): 118-121.
- [14] Pérez CA, Cuascut FX, Hutton GJ. Immunopathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Multiple Sclerosis: A Clinical Update [J]. *Neurol Clin*, 2023, 41(1): 87-106.
- [15] Pozzilli C, Pugliatti M, Vermersch P, et al. Diagnosis and treatment of progressive multiple sclerosis: A position paper [J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(1): 9-21.
- [16] Vasileiou ES, Fitzgerald KC. Multiple Sclerosis Pathogenesis and Updates in Targeted Therapeutic Approaches[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2023, 23(9): 481-496.
- [17] Wang Y, Wang J, Feng J. Multiple sclerosis and pregnancy: Pathogenesis, influencing factors, and treatment options [J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(11): 103449.
- [18] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 运用 Delphi 法对多发性硬化进展评估及诊治综合调研的中国专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(4): 300-305.
- [19] 甄瑾, 马翔凌, 田晓艳, 等. 外周血 Th22/Treg 细胞在多发性硬化患者中的水平及与严重程度的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(19): 4701-4703.
- [20] 黄碧洪, 丛锋, 朱余军, 等. 多发性硬化症免疫缺陷鼠的中枢神经炎症反应观察[J]. *中国动物保健*, 2022, 24(12): 113-117.
- [21] 连保, 陈泰桂, 罗丽莎, 等. 白介素 -16 致炎作用研究进展[J]. *中国病原生物学杂志*, 2020, 15(9): 1115-1118.
- [22] Farrokhi M, Masoudifar A, Derakhshan A, et al. RETRACTED ARTICLE: The Association of Interleukin-16 Gene Polymorphisms with IL-16 Serum Levels and Risk of Multiple Sclerosis [J]. *Immunol Invest*, 2023, 52(1): 1-IX.
- [23] 韩凌, 徐婉茹. 多发性硬化相关细胞因子的表达水平及和意义[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(12): 1283-1287.
- [24] Ebrahimi Monfared M, Shapoori S, Mosayebi G, et al. Assessment of CCL27 and IL-11 in Multiple Sclerosis Patients Treated with Interferon- β and Glatiramer Acetate [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2019, 26(6): 301-306.
- [25] Kouchaki E, Akbari H, Mahmoudi F, et al. Correlation of Serum Levels of Interleukin-16, CCL27, Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand, and B-cell Activating Factor with Multiple Sclerosis Severity[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2022, 21(1): 27-34.
- [26] 花东旭. 血清 TRAIL 预测社区获得性肺炎患者严重程度和预后: 一项前瞻性队列研究[D]. 安徽: 安徽医科大学, 2023.
- [27] 赵艳琳, 高丽晓. 调节性 T 细胞表达与重症肺炎机械通气治疗患者撤机结局的关系[J]. *中国实用医刊*, 2023, 50(12): 51-54.
- [28] Cannella B, Gaupp S, Omari K M, et al. Multiple sclerosis: Death receptor expression and oligodendrocyte apoptosis in established lesions[J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2007, 188(12): 128-137.