

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.10.014

口腔扁平苔藓患者血清白介素-17、P物质、趋化素水平与疾病活动和免疫功能的关系研究*

丁旭 陆丽荣 周兰英 刘亚峰 张玉琪

(中国人民解放军联勤保障部队第904医院常州医疗区口腔科 江苏常州 213004)

摘要 目的:研究口腔扁平苔藓(OLP)患者血清白介素-17(IL-17)、P物质(SP)、趋化素(Chemerin)水平与疾病活动和免疫功能的关系。**方法:**选取我院2019年3月~2021年5月期间收治的117例OLP患者作为观察组,其中非糜烂型69例,糜烂型48例。另选取同期来我院体检的健康志愿者60例为对照组。对比对照组及不同分型患者血清SP、IL-17、Chemerin水平,对比不同分型患者的疾病活动相关评分和免疫功能指标,应用Pearson相关分析血清SP、IL-17、Chemerin水平与疾病活动相关评分和免疫功能指标的相关性。**结果:**不同分型OLP患者血清SP、IL-17、Chemerin水平均高于对照组($P<0.05$),且糜烂型OLP患者的血清SP、IL-17、Chemerin水平高于非糜烂型OLP患者($P<0.05$)。糜烂型OLP患者的CD3⁺、CD4⁺低于非糜烂型OLP患者($P<0.05$),糜烂型OLP患者的CD8⁺、免疫球蛋白M(IgM)水平、OLP网纹-糜烂-溃疡疾病活动积分(REU)总分高于非糜烂型OLP患者($P<0.05$)。糜烂型与非糜烂型OLP患者间免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)水平对比差异无统计学意义($P>0.05$)。Pearson相关性分析结果显示,血清SP、IL-17、Chemerin水平与IgM水平、REU总分均呈正相关($P<0.05$)。**结论:**OLP患者血清IL-17、SP、Chemerin水平异常升高,三者共同参与了OLP患者的病情进展及免疫功能调节。

关键词:口腔扁平苔藓;白介素-17;P物质;趋化素;疾病活动;免疫功能

中图分类号:R781 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)10-1865-04

Relationship Study between Serum Interleukin-17, Substance P, Chemokine Levels and Disease Activity and Immune Function in Patients with Oral Lichen Planus*

DING Xu, LU Li-rong, ZHOU Lan-ying, LIU Ya-feng, ZHANG Yu-qi

(Department of Stomatology, Changzhou Medical District, 904 Hospital of Joint Service Support Force of Chinese People's Liberation Army, Changzhou, Jiangsu, 213004, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between serum interleukin-17 (IL-17), substance P (SP), chemokine (Chemerin) levels and disease activity and immune function in patients with oral lichen planus (OLP). **Methods:** 117 patients with OLP who were treated in our hospital from March 2019 to May 2021 were selected as the observation group, including 69 cases of non erosive type, and 48 cases of erosive type. Another 60 volunteers who came to our hospital for physical examination in the same period were selected as the control group. The serum SP, IL-17 and Chemerin levels in the control group and patients with different types were compared, and the disease activity related scores and immune function indexes of patients with different types were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between serum SP, IL-17, Chemerin levels and disease activity related scores and immune function indexes. **Results:** The serum SP, IL-17 and Chemerin levels of the OLP patients with different types were higher than those of the control group ($P<0.05$). The serum SP, IL-17 and Chemerin levels of erosive type OLP patients were higher than those of non erosive type OLP patients ($P<0.05$). The CD3⁺ and CD4⁺ of erosive type OLP patients were lower than those of non erosive type OLP patients ($P<0.05$). The CD8⁺, immunoglobulin M (IgM) level and the total scores of reticulo erosive ulcer disease activity score (REU) of erosive type OLP patients were higher than those of non type erosive OLP patients ($P<0.05$). There was no significant difference in immunoglobulin A (IGA) and immunoglobulin G (IgG) levels between erosive and non erosive OLP patients ($P>0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum SP, IL-17 and Chemerin levels were positively correlated with the total scores of IgM level and REU total score ($P<0.05$). **Conclusion:** The serum IL-17, SP and Chemerin levels in patients with OLP are abnormally increased. They are involved in the disease progression and immune function regulation of patients with OLP.

Key words: Oral lichen planus; Interleukin-17; Substance P; Chemokine; Disease activity; Immune function

Chinese Library Classification(CLC): R781 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)10-1865-04

* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK20170163)

作者简介:丁旭(1979),男,硕士,主治医师,研究方向:牙体牙髓、粘膜、口腔种植,E-mail:jvhgsjvhgs987@163.com

(收稿日期:2021-12-27 接受日期:2022-01-23)

前言

口腔扁平苔藓(OLP)是发生在口腔黏膜的慢性浅表性炎症疾病,以小丘疹连成的白色条纹为主要症状表现,部分患者可伴有溃疡、充血、糜烂等,若 OLP 的糜烂病损经久不愈,会有恶变的倾向^[1-3]。关于 OLP 起病的病因,目前临床上暂无定论,但有研究表明免疫因素在其疾病进展中发挥着重要作用^[4]。P 物质(SP)是神经和免疫系统之间双向信号网络中的关键分子,SP 与其受体速激肽 1 型受体结合形成复合体,并刺激诱导细胞增殖作用,参与 OLP 局部病损的形成^[5,6]。辅助淋巴细胞(Th) 17 细胞亚群为 T 淋巴细胞的主要类型之一,Th17 主要分泌白介素 -17 (IL-17),而 IL-17 可促进炎症发展^[7]。趋化素 (Chemerin)是一种脂肪因子,可通过与其受体结合,募集炎症细胞,与炎症反应相关疾病密切相关^[8]。因此,本研究对 OLP 患者血清 SP、IL-17、Chemerin 水平与疾病活动和免疫功能的关系进行探究,旨在为 OLP 的病情分析及治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2019 年 3 月~2021 年 5 月期间收治的 117 例 OLP 患者作为观察组,病例纳入标准:(1)参考《口腔黏膜病学》^[9]有关 OLP 的诊断标准;(2)患者自愿参与并完成该项研究。排除标准:(1)伴有皮损、牙周炎、复发性阿弗他溃疡等其他口腔疾病;(2)药物、银汞合金、金属等引起的苔藓样反应者;(3)合并糖尿病、高血压等全身系统疾病者;(4)合并艾滋病、乙肝、结核等感染性疾病者;(5)处于妊娠期、月经期、哺乳期的女性;(6)合并系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎及其他自身免疫性疾病者;(7)近期使用过抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂者。观察组患者男 39 例,女 78 例,年龄 18~69 岁,平均年龄(39.82±4.37)岁,发病部位:颊部 83 例,唇部 34 例;OLP 分型:非糜烂型 69 例,糜烂型 48 例;病程 2~16 个月,平均病程(8.76±6.58)个月。另选取同期来我院体检的健康志愿者 60 例,均经过检查显示口腔黏膜正常。男 21 例,女 39 例,年龄 21~69 岁,平均年龄(40.69±5.25)岁。两组研究对象性别、年龄对比无

统计学差异($P>0.05$),基线资料均有可比性。研究方案获得我院伦理学委员会批准进行。

1.2 方法

1.2.1 疾病活动评估 采用 OLP 网纹 - 糜烂 - 溃疡疾病活动积分(REU)^[10]判断观察组患者的疾病活动情况。评分标准如下:斑纹或过度角化(R):0 分 = 无白色条纹、1 分 = 有白色条纹或角化丘疹。充血发红(E):0 分 = 无病损、1 分 = 病损面积 $<100\text{ mm}^2$ 、2 分 = $100\text{ mm}^2 \leq$ 病损面积 $\leq 300\text{ mm}^2$ 、3 分 = 病损面积 $>300\text{ mm}^2$ 。溃疡糜烂(U):0 分 = 无病损、1 分 = 病损面积 $<100\text{ mm}^2$ 、2 分 = $100\text{ mm}^2 \leq$ 病损面积 $\leq 300\text{ mm}^2$ 、3 分 = 病损面积 $>300\text{ mm}^2$ 。总分 = $\sum R + \sum (E \times 1.5) + \sum (U \times 2.0)$ 。

1.2.2 免疫功能指标检测 观察组患者于入院次日,对照组于体检当天,采集观察组患者 5 mL 清晨空腹外周静脉血,采用 Attune 流式细胞仪(美国赛默飞世尔公司)检测患者细胞免疫指标,包括 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$,散射比浊法(试剂盒购自上海雅吉生物科技有限公司)检测患者体液免疫指标免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 M (IgM)水平。

1.2.3 血清 SP、IL-17、Chemerin 检测 取两组受试人员外周静脉血,以 11.5 cm 离心半径,3500 r/min 离心 11 min 后取血清,贮存于低温冰箱待测。血清 SP、IL-17、Chemerin 水平检测采用酶联免疫吸附试验(试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司)完成。

1.3 统计学方法

采用 SPSS22.0 软件分析数据。经 D-W 检验,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。用%描述计数资料,采用 χ^2 检验。各指标间相关性分析采用 Pearson 相关性分析。 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 对照组、不同分型患者血清 SP、IL-17、Chemerin 水平对比

不同分型患者血清 SP、IL-17、Chemerin 水平高于对照组($P<0.05$)。糜烂型 OLP 患者的血清 SP、IL-17、Chemerin 水平高于非糜烂型 OLP 患者($P<0.05$)。见表 1。

表 1 对照组、不同分型患者血清 SP、IL-17、Chemerin 水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum SP, IL-17 and Chemerin levels in control group and patients with different types($\bar{x} \pm s$)

Groups	SP(pg/mL)	IL-17(ng/L)	Chemerin(mg/L)
Control group(n=60)	44.22±6.48	123.84±20.96	2.24±0.45
Non erosive type(n=69)	63.58±7.32*	169.08±25.83*	2.78±0.49*
Erosive type(n=48)	88.59±6.97**	194.78±26.77**	3.54±0.67**
F	54.369	49.715	41.528
P	0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group, * $P<0.05$. Compared with non erosive type, ** $P<0.05$.

2.2 不同分型患者的疾病活动相关评分和免疫功能指标对比

糜烂型 OLP 患者的 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 低于非糜烂型 OLP 患者($P<0.05$)。糜烂型 OLP 患者的 $\text{CD}8^+$ 、IgM 水平、REU 总分高于非糜烂型 OLP 患者($P<0.05$)。两组 IgG、IgA 水平组间对比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 血清 SP、IL-17、Chemerin 与疾病活动相关评分和免疫功能指标的相关性

Pearson 相关性分析结果显示,血清 SP、IL-17、Chemerin 水平与 IgM 水平、REU 总分均呈正相关($P<0.05$),而与 IgG、IgA 水平、 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}8^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 无相关性($P>0.05$),见表 3。

表 2 不同分型患者的疾病活动相关评分和免疫功能指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of disease activity related scores and immune function indexes of patients with different types($\bar{x} \pm s$)

Groups	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)	Total scores of REU(scores)
Non erosive type (n=69)	49.72±5.34	37.01±4.18	24.16±2.87	1.67±0.18	2.43±0.27	2.58±0.27	14.32±2.81
Erosive type (n=48)	42.54±5.26	32.81±4.05	26.24±2.64	1.62±0.25	2.38±0.33	3.17±0.34	23.95±3.92
t	7.198	5.414	-3.983	1.225	0.885	-10.443	-15.484
P	0.000	0.000	0.000	0.223	0.378	0.000	0.000

表 3 血清 SP、IL-17、Chemerin 与疾病活动相关评分和免疫功能指标的相关性

Table 3 Correlation of serum SP, IL-17 and Chemerin with disease activity related scores and immune function indexes

Indexes	SP		IL-17		Chemerin	
	r	P	r	P	r	P
CD3 ⁺	0.156	0.142	0.169	0.137	0.186	0.120
CD4 ⁺	0.234	0.093	0.206	0.101	0.197	0.105
CD8 ⁺	0.187	0.119	0.147	0.149	0.282	0.081
IgG	0.196	0.125	0.139	0.106	0.047	0.216
IgA	0.107	0.141	0.182	0.098	0.138	0.152
IgM	0.487	0.000	0.414	0.000	0.460	0.000
Total scores of REU	0.445	0.000	0.439	0.000	0.421	0.000

3 讨论

OLP 以女性患者为主,临床根据病损情况分为非糜烂型和糜烂型^[11,12]。目前,临床上有学者直接将 OLP 视为一种免疫介导的炎症疾病^[13]。因此,积极探讨 OLP 与炎症因素、免疫因素之间的关系,对了解 OLP 的发生发展,改善患者预后等方面具有重要意义。在机体免疫中,T 淋巴细胞亚群水平可反映细胞免疫程度,而 B 细胞在抗原刺激下可分化为浆细胞,执行机体体液免疫^[14,15]。目前临床广泛认为,细胞免疫、体液免疫异常可能会引起 OLP 口腔黏膜病损的发生发展^[16,17]。以往也有不少研究发现^[18],OLP 患者病损黏膜的病理学检查结果可发现 T 淋巴细胞浸润带、T 淋巴细胞聚集、大量免疫球蛋白产生等特征。免疫异常可刺激机体产生多种细胞因子,从而引起机体的炎症反应^[19,20]。IL-17 可诱导肿瘤坏死因子- α 、白介素-6(IL-6)等炎症细胞因子表达,促进炎症反应“瀑布化”^[21,22]。Chemerin 是一种趋化因子,其可在免疫应答、炎症反应、氧化应激等生物学过程中发挥作用^[23,24]。SP 可促进白细胞吞噬作用,并可直接影响炎症介质从免疫细胞释放的过程^[25]。

本次研究结果显示,与健康志愿者相比,OLP 患者存在血清 SP、IL-17、Chemerin 异常升高,且糜烂型高于非糜烂型。提示 SP、IL-17、Chemerin 可能参与 OLP 的发生、发展。分析其原因,Chemerin 可能通过调控免疫细胞聚集,促进炎症反应,通过发挥促炎作用而促进 OLP 病情进展^[26]。此外,人体的 Th17 细胞被抗原呈递细胞激活后,释放 IL-17,激活机体免疫应激反应^[27]。SP 是神经源性炎症的一种重要介质,调节人体炎症和免疫反应^[28]。本研究结果还显示,糜烂型 OLP 患者的 CD3⁺、CD4⁺

低于非糜烂型 OLP 患者,CD8⁺、IgM 水平、REU 总分高于非糜烂型 OLP 患者。说明 T 淋巴细胞介导的基底细胞液化变性、B 淋巴细胞介导的体液免疫均会导致 OLP 口腔黏膜病损的发生发展。既往有学者通过抑制 T 淋巴细胞的活化治疗 OLP,且取得了肯定的临床疗效^[29]。王冬平等^[30]学者针对 IgG、IgA、IgM 升高的 OLP 患者进行针对性的免疫抑制治疗后,可有效控制患者的临床症状。这表明 OLP 的发生及发展过程受免疫反应影响。本研究相关性分析结果提示,血清 SP、IL-17、Chemerin 水平与 IgM 水平、REU 总分均呈正相关,而与 IgG、IgA 水平、CD3⁺、CD8⁺、CD4⁺ 无相关性。提示 SP、IL-17、Chemerin 的高表达可能在 OLP 中参与了神经系统调节的体液免疫应答,导致病情恶化。可能是 SP、IL-17、Chemerin 等致炎因子导致上皮细胞抗原性质发生改变,而朗格汉斯细胞、巨噬细胞摄取此类变性抗原呈递至 T 淋巴细胞,进而促使 T 淋巴细胞释放各种细胞因子,启动一系列免疫反应^[31]。

综上所述,SP、IL-17、Chemerin 水平在 OLP 患者血清中存在异常升高现象,且其水平可反映 OLP 病情严重程度,同时 SP、IL-17、Chemerin 还与 OLP 患者的体液免疫异常密切相关。值得注意的是,本研究样本量较少,后续将扩大研究样本量,进行深入探究,以期提高数据的准确性。

参考文献(References)

- [1] García-Pola MJ, González-Álvarez L, García-Martín JM. Treatment of oral lichen planus. Systematic review and therapeutic guide [J]. Med Clin (Barc), 2017, 149(8): 351-362
- [2] Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, et al. Oral lichen planus-Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies,

- and management[J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117(9): 756-765
- [3] Nosratzehi T. Oral Lichen Planus: an Overview of Potential Risk Factors, Biomarkers and Treatments [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(5): 1161-1167
- [4] Carrozzo M, Porter S, Mercadante V, et al. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies[J]. Periodontol 2000, 2019, 80(1): 105-125
- [5] Mashaghi A, Marmalidou A, Tehrani M, et al. Neuropeptide substance P and the immune response [J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73 (22): 4249-4264
- [6] Perner C, Flayer CH, Zhu X, et al. Substance P Release by Sensory Neurons Triggers Dendritic Cell Migration and Initiates the Type-2 Immune Response to Allergens[J]. Immunity, 2020, 53(5): 1063-1077. e7
- [7] Ge X, Xie H, Nguyen T, et al. Renin Promotes STAT4 Phosphorylation to Induce IL-17 Production in Keratinocytes of Oral Lichen Planus[J]. iScience, 2020, 23(4): 100983
- [8] Helfer G, Wu QF. Chemerin: a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders[J]. J Endocrinol, 2018, 238(2): R79-R94
- [9] 陈谦明, 周曾同. 口腔黏膜病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 101
- [10] Piboonniyom SO, Treister N, Pitiphat W, et al. Scoring system for monitoring oral lichenoid lesions: a preliminary study [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2005, 99(6): 696-703
- [11] González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis[J]. Oral Dis, 2021, 27(4): 813-828
- [12] 刘晓慧, 刘永红, 张晓光, 等. 康复新液与他克莫司联合沙利度胺治疗口腔扁平苔藓的疗效及安全性分析 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(15): 2971-2974
- [13] Giuliani M, Troiano G, Cordaro M, et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review [J]. Oral Dis, 2019, 25(3):693-709
- [14] Oberti L, Alberta L, Massimo P, et al. Clinical Management of Oral Lichen Planus: A Systematic Review [J]. Mini Rev Med Chem, 2019, 19(13): 1049-1059
- [15] Yang JY, Zhang J, Lu R, et al. T cell-derived exosomes induced macrophage inflammatory protein-1 α / β drive the trafficking of CD8⁺ T cells in oral lichen planus [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24 (23): 14086-14098
- [16] Burke LB, Brennan MT, Ni Riordain R, et al. Novel Oral Lichen Planus Symptom Severity Measure for assessing patients' daily symptom experience[J]. Oral Dis, 2019, 25(6): 1564-1572
- [17] 王辉, 张利娟, 杨芳. 半乳糖凝集素-9 和 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 在口腔扁平苔藓和口腔鳞状细胞癌组织中的表达及临床意义[J]. 癌症进展, 2020, 18(6): 576-579
- [18] Li C, Tang X, Zheng X, et al. Global Prevalence and Incidence Estimates of Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. JAMA Dermatol, 2020, 156(2): 172-181
- [19] Veneri F, Bardellini E, Amadori F, et al. Efficacy of ozonized water for the treatment of erosive oral lichen planus: a randomized controlled study [J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2020, 25 (5): e675-e682
- [20] Wang F, Zhang J, Zhou G. The mTOR-glycolytic pathway promotes T-cell immunobiology in oral lichen planus [J]. Immunobiology, 2020, 225(3): 151933
- [21] Ismail FF, Sinclair R. Clinical healing of erosive oral lichen planus with tildrakizumab implicates the interleukin-23/interleukin-17 pathway in the pathogenesis of lichen planus[J]. Australas J Dermatol, 2020, 61(2): e244-e245
- [22] Kumaran MS, Bishnoi A, Srivastava N, et al. Significant reduction in the expression of interleukins-17A, 22 and 23A, forkhead box p3 and interferon gamma delineates lichen planus pigmentosus from lichen planus[J]. Arch Dermatol Res, 2019, 311(7): 519-527
- [23] Ferland DJ, Mullick AE, Watts SW. Chemerin as a Driver of Hypertension: A Consideration[J]. Am J Hypertens, 2020, 33(11): 975-986
- [24] 周露, 高一雯, 路国涛, 等. 脂肪因子 Chemerin 与代谢综合征研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(3): 417-421, 427
- [25] Yan K, Lin Q, Tang K, et al. Substance P participates in periodontitis by upregulating HIF-1 α and RANKL/OPG ratio [J]. BMC Oral Health, 2020, 20(1): 27
- [26] Rennie K, Shin WJ, Krug E, et al. Chemerin Reactivates PTEN and Suppresses PD-L1 in Tumor Cells via Modulation of a Novel CMKLR1-mediated Signaling Cascade[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26 (18): 5019-5035
- [27] Shen Z, Zhang C, Zhou Z, et al. Altered expression of interleukin-17A and its targeting microRNAs in oral lichen planus: a pilot study [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2016, 122(5): 619-624.e1
- [28] Kim DJ, Chang SS, Lee J. Anti-Aging Potential of Substance P-Based Hydrogel for Human Skin Longevity [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4453
- [29] 杨令云. T 淋巴细胞亚群检测在口腔扁平苔藓治疗中的应用价值 [J]. 实用口腔医学杂志, 2019, 35(3): 424-427
- [30] 王冬平, 姜旺展, 蔡扬, 等. 口腔扁平苔藓患者免疫功能状况与临床特征相关性分析[J]. 实用口腔医学杂志, 2014, 30(5): 680-683
- [31] Gueiros LA, Araújo T, Souza T, et al. IL17A polymorphism and elevated IL17A serum levels are associated with oral lichen planus[J]. Oral Dis, 2018, 24(3): 377-383