

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 03. 019

论著 · 临床

白介素 - 30、自噬相关基因 5 在寻常型银屑病中的表达及临床意义

姚明 路永红 陈浩 裴宝强 李在兵



基金项目: 四川省卫生健康委员会医学科科技项目(21ZD010)

作者单位: 610017 成都市第二人民医院皮肤科

通信作者: 路永红 E-mail: 1255395583@qq. com

【摘要】目的 探讨血清白介素-30(IL-30)、自噬相关基因 5(ATG5) 在寻常型银屑病(PV) 中的表达及临床意义。方法 选取 2022 年 1 月—2024 年 8 月成都市第二人民医院皮肤科收治的 PV 患者 100 例(PV 组) 和同期来院体检健康者 100 例(健康对照组) 。PV 患者根据病情程度分为轻度 PV 亚组 27 例、中度 PV 亚组 37 例、重度 PV 亚组 36 例。采用酶联免疫吸附法检测血清 IL-30、ATG5、辅助性 T 细胞 17(Th17) 下游因子(IL-6、IL-17A) 和调节性 T 细胞(Treg) 下游因子[IL-40、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)]水平,流式细胞术检测外周血 Treg、Th17 比例,并计算 Treg/Th17 比值;通过 Pearson 相关分析 PV 患者血清 IL-30、ATG5 与病情程度和 Th17、Treg 相关因子及外周血 Th17/Treg 比值的相关性,ROC 曲线分析血清 IL-30、ATG5 对中重度 PV 的评估效能。结果 与健康对照组比较,PV 组血清 IL-30、ATG5、IL-6、IL-17A 和外周血 Th17、Th17/Treg 比值升高($t/P = 10.276 / < 0.001$ 、 $10.621 / < 0.001$ 、 $20.729 / < 0.001$ 、 $29.252 / < 0.001$ 、 $17.046 / < 0.001$ 、 $16.972 / < 0.001$),血清 IL-40、TGF- β_1 和外周血 Treg 比例降低($t/P = 18.426 / < 0.001$ 、 $28.000 / < 0.001$ 、 $12.506 / < 0.001$);轻度 PV 亚组、中度 PV 亚组、重度 PV 亚组血清 IL-30、ATG5、IL-6、IL-17A 和外周血 Th17、Th17/Treg 比值依次升高($F/P = 176.054 / < 0.001$ 、 $201.964 / < 0.001$ 、 $172.705 / < 0.001$ 、 $192.062 / < 0.001$ 、 $213.010 / < 0.001$ 、 $256.673 / < 0.001$),血清 IL-40、TGF- β_1 和外周血 Treg 比例依次降低($F/P = 105.130 / < 0.001$ 、 $211.495 / < 0.001$ 、 $123.180 / < 0.001$)。PV 患者血清 IL-30、ATG5 水平与病情程度、IL-6、IL-17A 和外周血 Th17、Th17/Treg 比值呈正相关($r/P = 0.703 / < 0.001$ 、 $0.723 / < 0.001$ 、 $0.686 / < 0.001$ 、 $0.712 / < 0.001$ 、 $0.772 / < 0.001$ 、 $0.790 / < 0.001$ 、 $0.702 / < 0.001$ 、 $0.790 / < 0.001$ 、 $0.710 / < 0.001$ 、 $0.719 / < 0.001$) ,与 IL-40、TGF- β_1 和外周血 Treg 比例呈负相关($r/P = -0.633 / < 0.001$ 、 $-0.678 / < 0.001$ 、 $-0.768 / < 0.001$ 、 $-0.767 / < 0.001$ 、 $-0.643 / < 0.001$ 、 $-0.707 / < 0.001$) ;血清 IL-30、ATG5 水平及二者联合评估中重度 PV 的 AUC 为 0.799、0.784、0.876 ,二者联合的 AUC 大于血清 IL-30、ATG5 水平各自单独评估($Z/P = 2.274 / 0.023$ 、 $2.414 / 0.016$)。结论 PV 患者血清 IL-30、ATG5 水平升高,与病情程度加重和 Th17/Treg 失衡密切相关,血清 IL-30、ATG5 水平联合评估中重度 PV 的效能较高。

【关键词】 寻常型银屑病;白介素-30;自噬相关基因 5;病情;辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞

【中图分类号】 R758.63

【文献标识码】 A

Expression and clinical significance of interleukin - 30 and autophagy - related gene 5 in psoriasis vulgaris Yao Ming , Lu Yonghong , Chen Hao , Pei Baoqiang , Li Zaibing. Department of Dermatology , Chengdu Second People's Hospital , Sichuan , Chengdu 610017 , China

Funding program: Sichuan Provincial Health Commission Medical Science and Technology Project (21ZD010)

Corresponding author: Lu Yonghong , E-mail: 1255395583@qq. com

【Abstract】 Objective To investigate the expression and clinical significance of serum interleukin-30 (IL-30) and autophagy-related gene 5 (ATG5) in psoriasis vulgaris (PV) . Methods A total of 100 PV patients (PV group) and 100 healthy controls (control group) were enrolled from January 2022 to August 2024 at the Department of Dermatology , Chengdu Second People's Hospital. Based on disease severity , PV patients were further divided into mild PV subgroup (27 cases) , moderate PV subgroup (37 cases) , and severe PV subgroup (36 cases) . Serum levels of IL-30 , ATG5 , T helper 17 (Th17) downstream factors (IL-6 , IL-17A) , and regulatory T cell (Treg) downstream factors [IL-40 , transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1)] were measured by ELISA. Peripheral blood proportions of Treg , Th17 , and the Treg/Th17 ratio were assessed u-

sing flow cytometry. Pearson correlation analyses were conducted to explore relationships between serum IL-30, ATG5 levels and disease severity, Th17- and Treg-related factors, and the peripheral blood Th17/Treg ratio. The ROC curve was used to evaluate the diagnostic performance of serum IL-30 and ATG5 for moderate to severe PV. **Results** Compared with the control group, the PV group showed significantly elevated serum IL-30, ATG5, IL-6, IL-17A, and peripheral Th17 levels and Th17/Treg ratio, while IL-10, TGF- β_1 ($t/P=10.276/ <0.001$, $10.621/ <0.001$, $20.729/ <0.001$, $29.252/ <0.001$, $17.046/ <0.001$, $16.972/ <0.001$), and Treg proportions were decreased ($t/P=18.426/ <0.001$, $28.000/ <0.001$, $12.506/ <0.001$). Serum IL-30, ATG5, IL-6, IL-17A, and peripheral Th17 levels and Th17/Treg ratio progressively increased across mild, moderate, and severe PV subgroups ($F/P=176.054/ <0.001$, $201.964/ <0.001$, $172.705/ <0.001$, $192.062/ <0.001$, $213.010/ <0.001$, $256.673/ <0.001$), whereas IL-10, TGF- β_1 , and Treg levels progressively decreased ($F/P=105.130/ <0.001$, $211.495/ <0.001$, $123.180/ <0.001$). Serum IL-30 and ATG5 levels were positively correlated with disease severity, IL-6, IL-17A, peripheral Th17 levels, and the Th17/Treg ratio ($r/P=0.703/ <0.001$, $0.723/ <0.001$, $0.686/ <0.001$, $0.712/ <0.001$, $0.772/ <0.001$, $0.790/ <0.001$, $0.702/ <0.001$, $0.790/ <0.001$, $0.710/ <0.001$, $0.719/ <0.001$), and negatively correlated with IL-10, TGF- β_1 , and Treg levels ($r/P=-0.633/ <0.001$, $-0.678/ <0.001$, $-0.768/ <0.001$, $-0.767/ <0.001$, $-0.643/ <0.001$, $-0.707/ <0.001$). The AUCs for serum IL-30, ATG5, and their combined assessment in evaluating moderate to severe PV were 0.799, 0.784, and 0.876, respectively, with the combined AUC significantly outperforming each individual marker ($Z/P=2.274/0.023$, $2.414/0.016$). **Conclusion** Elevated serum IL-30 and ATG5 levels in PV patients are closely associated with disease severity and Th17/Treg imbalance. The combined assessment of IL-30 and ATG5 levels provides high diagnostic efficacy for moderate to severe PV.

【Key words】 Psoriasis vulgaris; Interleukin-30; Autophagy-related gene 5; Severity of illness; T helper cells 17/T regulatory cells ratio

寻常型银屑病(psoriasis vulgaris, PV)是最常见的银屑病类型,我国现有银屑病患者 866.5 万例,其中 90% 以上为 PV^[1-2]。银屑病发病机制尚未明确,免疫靶向、免疫抑制剂等生物制剂虽然有助于控制病情进展,但复发率高且长期疗效差^[3]。辅助性 T 细胞 17(Th17)/调节性 T 细胞(T regulatory cells, Treg)失衡介导的炎症反应参与银屑病发生发展^[4]。白介素(interleukin, IL)-30 能调节 T 细胞功能影响 Th17/Treg 平衡^[5]。研究报道^[6],血清 IL-30 水平有助于 PV 的早期诊断。自噬相关基因(autophagy-related gene, ATG)5 是一种自噬基因,能用过自噬影响免疫稳态,从而影响 Th17/Treg 平衡^[7]。研究报道^[8], ATG5 为银屑病的差异表达自噬相关基因,且与免疫细胞浸润有关。但关于血清 IL-30、ATG5 与 PV 患者 Th17/Treg 失衡和病情程度的关系尚不清楚,本研究就此进行分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2024 年 8 月成都市第二人民医院皮肤科收治的 PV 患者 100 例为 PV 组,男 55 例、女 45 例,年龄 26~67(43.21 $\pm$ 5.64)岁,病程 1~7(3.98 $\pm$ 1.52)年;银屑病遗传史 53 例。根据病情程度^[9]分为轻度 PV 亚组(27 例)、中度 PV 亚组(37 例)、重度 PV 亚组(36 例)。另选取同期医院体检健康者 100 例为健康对照组,男 56 例、女 44 例,年龄 21~65(42.41 $\pm$ 5.37)岁。2 组性别和年龄具有可

比性($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准(2022-0516),入选者或家属自愿签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①有完整的临床信息;②年龄 ≥ 18 岁;③银屑病符合《银屑病基层诊疗指南(2022 年)》^[9]诊断标准。(2)排除标准:①急慢性感染患者;②职业性皮肤病、代谢性皮肤病、湿疹、过敏性皮炎等其他皮肤疾病患者;③恶性肿瘤患者;④合并类风湿关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮等其他自身免疫性疾病患者;⑤血液系统疾病患者;⑥合并心脑血管疾病、糖尿病患者;⑦体表创伤患者;⑧近 2 周内接受任何银屑病治疗者;⑨心、肝、肾等重要脏器功能损害者;⑩妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 IL-30、ATG5 和 Th17、Treg 相关因子检测:采集所有研究对象空腹肘静脉血 3 ml,离心留取血清,使用上海科艾博生物技术有限公司合肥分公司提供的 IL-30 试剂(货号:CB15061-Hu)、深圳海思安生物技术有限公司提供的 ATG5 试剂(货号:HAS-55391)、上海信帆生物科技有限公司提供的 Th17 下游因子(IL-6、IL-17A)和 Treg 下游因子[IL-10、转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)](货号:XF-HUMAN-I005、X0296、XF-HUMAN-0968、XFH13519),通过酶联免疫吸附法检测血清 IL-30、ATG5、IL-6、IL-17A、IL-10、TGF- β_1 水平。

1.3.2 血 Treg、Th17 检测:上述静脉血 3 ml,磷酸盐

缓冲盐溶液稀释后加入异硫氰酸荧光素酯标记的 CD4⁺ T 抗体(美国 BD 公司,货号: 561005)培养 30 min,再加入异硫氰酸荧光素酯标记的 TGF- β_1 、IL-17A(武汉三鹰生物技术有限公司,货号: 21898-1-AP、66148-1-IG)避光孵育 20 min。采用流式细胞术(流式细胞仪购自美国 BD 公司,型号: FACScanto II)检测外周血 Treg、Th17,并计算 Treg/Th17 比值。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验或趋势方差分析,LSD 检验行两两比较;Pearson 相关分析 PV 患者血清 IL-30、ATG5 与病情程度和 Th17、Treg 相关因子及外周血 Th17/Treg 比值的相关性;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-30、ATG5 对中重度 PV 的评估效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 IL-30、ATG5 和 Th17、Treg 相关因子及外周血 Th17/Treg 比值比较 与健康对照组比较,PV 组血清 IL-30、ATG5、IL-6、IL-17A 和外周血 Th17、Th17/Treg 比值升高,血清 IL-10、TGF- β_1 和外周血 Treg 比例降低($P < 0.01$),见表 1。

2.2 不同病情程度 PV 患者血清 IL-30、ATG5 和 Th17、Treg 相关因子及外周血 Th17/Treg 比值比较 轻度 PV 亚组、中度 PV 亚组、重度 PV 亚组血清 IL-30、ATG5、IL-6、IL-17A 和外周血 Th17、Th17/Treg 比值依次升高,血清 IL-10、TGF- β_1 和外周血 Treg 比例依次降低(P 均 < 0.01),见表 2。

2.3 PV 患者血清 IL-30、ATG5 与病情程度和 Th17、Treg 相关因子及外周血 Th17/Treg 比值的相关性 Pearson 相关显示,PV 患者血清 IL-30、ATG5 水平与病情程度、IL-6、IL-17A 和外周血 Th17、Th17/Treg 比

值呈正相关,与 IL-10、TGF- β_1 和外周血 Treg 比例呈负相关(P 均 < 0.01),见表 3。

表 1 PV 组与健康对照组血清 IL-30、ATG5 和 Th17、Treg 相关因子及外周血 Th17/Treg 比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum IL-30, ATG5, Th17, Treg related factors, and peripheral blood Th17/Treg ratio between PV group and healthy control group

指 标	健康对照组 (<i>n</i> = 100)	PV 组 (<i>n</i> = 100)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
IL-30(ng/L)	67.32 ± 22.50	113.65 ± 39.06	10.276	<0.001
ATG5(μ g/L)	143.58 ± 42.23	216.65 ± 54.31	10.621	<0.001
IL-6(ng/L)	72.08 ± 15.00	120.83 ± 18.12	20.729	<0.001
IL-10(ng/L)	67.12 ± 9.97	42.91 ± 8.55	18.426	<0.001
IL-17A(ng/L)	18.14 ± 3.67	41.19 ± 6.97	29.252	<0.001
TGF- β_1 (ng/L)	30.93 ± 4.57	15.18 ± 3.33	28.000	<0.001
Th17(%)	1.17 ± 0.18	2.38 ± 0.68	17.046	<0.001
Treg(%)	3.96 ± 1.17	2.38 ± 0.48	12.506	<0.001
Th17/Treg 比值	0.33 ± 0.14	1.04 ± 0.40	16.972	<0.001

表 3 PV 患者血清 IL-30、ATG5 与病情程度和 Th17、Treg 相关因子及外周血 Th17/Treg 比值的相关性

Tab. 3 Correlation between serum IL-30, ATG5, disease severity, Th17, Treg related factors, and peripheral blood Th17/Treg ratio in PV patients

项 目	IL-30		ATG5	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
病情程度	0.703	<0.001	0.723	<0.001
IL-6	0.686	<0.001	0.712	<0.001
IL-10	-0.633	<0.001	-0.678	<0.001
IL-17A	0.772	<0.001	0.790	<0.001
TGF- β_1	-0.768	<0.001	-0.767	<0.001
Th17	0.702	<0.001	0.790	<0.001
Treg	-0.643	<0.001	-0.707	<0.001
Th17/Treg 比值	0.710	<0.001	0.719	<0.001

表 2 不同病情程度 PV 患者血清 IL-30、ATG5 和 Th17、Treg 相关因子及外周血 Th17/Treg 比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum IL-30, ATG5, Th17, Treg related factors, and peripheral blood Th17/Treg ratio in PV patients with different severity of disease

指 标	轻度 PV 亚组(<i>n</i> = 27)	中度 PV 亚组(<i>n</i> = 37)	重度 PV 亚组(<i>n</i> = 36)	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
IL-30(ng/L)	69.64 ± 23.12	111.32 ± 22.52	149.05 ± 24.67	176.054	<0.001
ATG5(μ g/L)	156.95 ± 25.00	208.94 ± 30.09	269.35 ± 35.76	201.964	<0.001
IL-6(ng/L)	100.54 ± 11.54	119.69 ± 5.79	137.22 ± 14.13	172.705	<0.001
IL-10(ng/L)	50.49 ± 6.55	44.95 ± 6.50	35.13 ± 4.54	105.130	<0.001
IL-17A(ng/L)	33.86 ± 2.97	39.82 ± 3.06	48.09 ± 5.38	192.062	<0.001
TGF- β_1 (ng/L)	18.74 ± 2.02	15.73 ± 1.39	11.93 ± 2.08	211.495	<0.001
Th17(%)	1.57 ± 0.39	2.35 ± 0.36	3.00 ± 0.41	213.010	<0.001
Treg(%)	2.80 ± 0.43	2.51 ± 0.26	1.91 ± 0.26	123.180	<0.001
Th17/Treg 比值	0.57 ± 0.15	0.95 ± 0.20	1.61 ± 0.35	256.673	<0.001

2.4 血清 IL-30、ATG5 对中重度 PV 的评估效能 绘制血清 IL-30、ATG5 对中重度 PV 评估效能的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 IL-30、ATG5 水平及二者联合评估中重度 PV 的 AUC 为 0.799、0.784、0.876,二者联合的 AUC 大于血清 IL-30、ATG5 水平各自单独评估($Z/P=2.274/0.023$ 、 $2.414/0.016$),见表 4、图 1。

表 4 血清 IL-30、ATG5 对中重度 PV 的评估效能

Tab. 4 Evaluation efficacy of serum IL-30 and ATG5 for moderate to severe PV

指标	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
IL-30	106.12 ng/L	0.799	0.707 ~ 0.872	0.890	0.667	0.557
ATG5	220.60 ng/L	0.784	0.691 ~ 0.860	0.795	0.778	0.572
二者联合		0.876	0.795 ~ 0.933	0.918	0.778	0.696

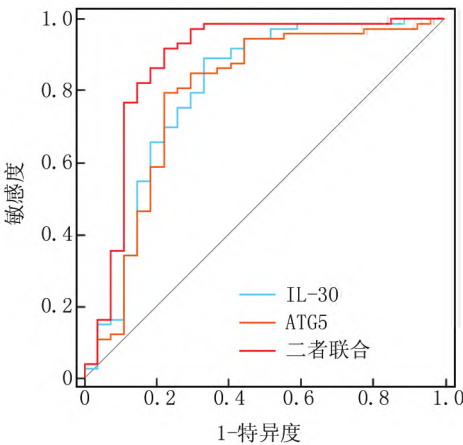


图 1 血清 IL-30、ATG5 评估中重度 PV 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of serum IL-30 and ATG5 for evaluating moderate to severe PV

3 讨论

PV 是临床常见的炎性皮肤病,不仅能引起明显的皮肤损害,还能增加关节炎和心力衰竭、心肌梗死、卒中等心脑血管疾病风险^[10-11]。尽管目前治疗银屑病的方法较多,包括外用药物、系统治疗(传统治疗、生物制剂、小分子靶向药物)、光疗等^[3],但仅能达到短期的病情控制或稳定效果,长期复发率高,尤其是中重度 PV 患者,治疗难度大,严重影响患者生理和心理健康^[11-12]。因此,迫切需要进一步了解 PV 的发生发展机制,对抑制皮损加重、瘙痒、延缓疾病发展和避免复发及加重的意义重大。

Th17 细胞是一类通过分泌 IL-6、IL-17 等促炎细胞因子的 CD4⁺T 细胞亚群,能激活角质形成细胞,引

发角质形成细胞异常增殖、角化不全和炎性细胞浸润;Treg 是一类通过分泌 IL-10、TGF- β_1 等抗炎细胞因子的 CD4⁺T 细胞亚群,能抑制过度炎症反应,维持免疫平衡;Th17/Treg 在正常状态下处于动态平衡的相互制约状态,Th17/Treg 失衡则会导致大量促炎细胞因子释放,抑制抗炎细胞因子产生,从而促进银屑病的发生发展^[13]。本研究中,PV 患者血清 IL-6、IL-17A 和外周血 Th17、Th17/Treg 比值升高,血清 IL-10、TGF- β_1 和外周血 Treg 比例降低,且随着病情加重而进一步升高/降低,符合上述研究报道。IL-30 是由单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞等髓源性细胞表达的一种细胞因子,为 IL-27 的一个亚单位,能与 IL-27 的另一亚单位“爱泼斯坦-巴尔病毒诱导 3”结合形成 IL-27,在免疫炎症反应过程中发挥重要作用^[14]。IL-30 在体内过表达可抑制 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞分化,减少 Th17 细胞因子表达,从而改善自身免疫性葡萄膜炎小鼠葡萄膜炎^[15-16];IL-30 过表达能减少 Th17 细胞数量和 IL-17、干扰素- γ 等促炎细胞因子表达,从而抑制动脉粥样硬化小鼠病变发展^[17];前列腺癌小鼠中,白细胞来源的 IL-30 缺乏可抑制 CD4⁺T 细胞向 Treg 细胞分化,从而促进免疫细胞浸润^[18]。这些实验表明 IL-30 具有维持 Th17/Treg 平衡的作用。同时使用 IL-30 拮抗剂会增加 IL-17A 水平,加重咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样病变^[19]。本研究中,PV 患者血清 IL-30 水平升高,并随着病情程度加重而升高,与病情程度、IL-6、IL-17A 和外周血 Th17、Th17/Treg 比值呈正相关,与 IL-10、TGF- β_1 和外周血 Treg 比例呈负相关,说明血清 IL-30 水平升高与 PV 患者病情程度加重和 Th17/Treg 失衡有关。这与上述实验报道 IL-30 能维持 Th17/Treg 平衡的机制相悖^[15-18],但与 Omar 等^[6]报道银屑病患者血清 IL-30 水平升高,与银屑病皮损面积和严重程度指数呈正相关的结果相符。考虑原因,PV 患者血清 IL-30 水平升高可能是机体应对异常炎症反应的一种代偿性反应,IL-30 能通过抑制 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞分化,促进其向 Treg 细胞分化,维持 Th17/Treg 平衡来缓解过度皮肤炎症反应,因此血清 IL-30 水平升高间接提示 PV 患者病情加重和 Th17/Treg 失衡。

自噬是一种细胞内清除受损细胞器和蛋白质的自我降解机制,对维持细胞稳态非常重要,但过度自噬可影响免疫平衡,从而促进银屑病的发生发展^[20]。ATG5 是由多种细胞表达的一种自噬蛋白,能通过类似于泛素化过程的共轭反应结合 ATG12 和 ATG16 样蛋白 1(ATG16 like 1,ATG16L1)形成 ATG5-ATG12-

ATG16L1 复合物,帮助隔离膜延展形成自噬体,从而促进自噬进行^[21]。哮喘小鼠模型中,抑制 ATG5 表达能调节 CD4⁺T 细胞功能,恢复 Th17/Treg 平衡和减少促炎细胞因子表达,从而改善气道炎性反应^[22];肾移植抗体介导排斥反应大鼠中,沉默 ATG5 能恢复 Th17/Treg 平衡来缓解移植后炎性反应^[23];脑卒中患者血清 ATG5 水平升高与 Th17/Treg 失衡有关^[24]。这些研究表明 ATG5 与 Th17/Treg 失衡密切相关。同时 ATG5 已被鉴定为银屑病差异表达自噬相关基因^[8]。因而推测血清 ATG5 可能影响 PV 患者病情程度和 Th17/Treg 平衡。本研究中,PV 患者血清 ATG5 水平升高,并随着病情程度加重而升高,与病情程度、IL-6、IL-17A 和外周血 Th17、Th17/Treg 比值呈正相关,与 IL-10、TGF- β_1 和外周血 Treg 比例呈负相关,说明血清 ATG5 水平升高与 PV 患者病情程度加重和 Th17/Treg 失衡有关。其机制可能是,ATG5 作为自噬过程中的关键蛋白,其升高有助于 ATG5-ATG12-ATG16L1 复合物形成,能诱导自噬体过度形成,导致 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞分化,抑制其向 Treg 细胞分化,增强皮肤炎性细胞浸润而加重病情。实验也显示,下调 ATG5 能减少 CD4⁺T 细胞 IL-17A 分泌,从而改善银屑病病变^[25]。

本研究 ROC 曲线显示,血清 IL-30、ATG5 水平联合评估中重度 PV 的曲线下面积大于血清 IL-30、ATG5 水平单独评估。这说明血清 IL-30、ATG5 水平有助于中重度 PV 评估,而联合检测血清 IL-30、ATG5 水平能提升评估效能,有助于临床医师及时调整治疗方案,控制病情进展。

综上所述,血清 IL-30、ATG5 水平升高与 PV 患者病情程度加重和 Th17/Treg 失衡有关,血清 IL-30、ATG5 水平联合对中重度 PV 有较高的评估效能。但本研究样本量相对较小,且仅分析了血清 IL-30、ATG5 水平与 PV 患者病情程度和 Th17/Treg 平衡的关系;未来还需扩大样本量,并深入探索 IL-30、ATG5 参与 PV 的机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

姚明:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;路永红:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;陈浩:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;裴宝强:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;李在兵:实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

- [1] 世界中医药学会联合会. 寻常型银屑病中西医结合诊疗指南[J]. 世界中医药, 2024, 19(17): 2535-2544. DOI: 10. 3969/j.

issn. 1673-7202. 2024. 17. 001

- [2] 李慧贤, 胡丽, 郑焱, 等. 基于全球疾病负担(GBD)大数据的中国银屑病流行病学负担分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(4): 386-392. DOI: 10. 13735/j. ejdv. 1001-7089. 202003197.
- [3] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南(2023 版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2023, 56(7): 573-625. DOI: 10. 35541/cjd. 20220839.
- [4] Sieminska I, Pienawska M, Grzywa TM. The immunology of psoriasis-current concepts in pathogenesis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2024, 66(2): 164-191. DOI: 10. 1007/s12016-024-08991-7.
- [5] Min B, Kim D, Feige MJ. IL-30(IL-27A): a familiar stranger in immunity, inflammation, and cancer[J]. Exp Mol Med, 2021, 53(5): 823-834. DOI: 10. 1038/s12276-021-00630-x.
- [6] Omar NS, Long X, Xian J, et al. Serum interleukin-30 level in patients with psoriasis and its correlation with psoriasis severity: A case-control study[J]. J Int Med Res, 2021, 49(4): 3000605211004039. DOI: 10. 1177/03000605211004039.
- [7] Ye X, Zhou XJ, Zhang H. Exploring the role of autophagy-related gene 5(ATG5) yields important insights into autophagy in autoimmune/autoinflammatory diseases[J]. Front Immunol, 2018, 10(9): 2334. DOI: 10. 3389/fimmu. 2018. 02334.
- [8] Bai S, Cheng H, Li H, et al. Integrated bioinformatics analysis identifies autophagy-associated genes as candidate biomarkers and reveals the immune infiltration landscape in psoriasis[J]. Autoimmunity, 2024, 57(1): 2259137. DOI: 10. 1080/08916934. 2023. 2259137.
- [9] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会皮肤性病学分会, 等. 银屑病基层诊疗指南(2022 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2022, 21(8): 705-714. DOI: 10. 3760/cma. j. cn114798-20220214-00098.
- [10] 陈姝妍, 樊勇, 张卓莉, 等. 银屑病关节炎血清生物标记物的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2024, 28(4): 279-284. DOI: 10. 3760/cma. j. cn141217-20230717-00005.
- [11] 杜笑青, 马玉昕, 姚丽敏, 等. 血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 对银屑病患者并发心血管疾病的预测价值[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(4): 472-477. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2024. 04. 017.
- [12] 陈丹丹, 夏瑞圆, 尹志强. 银屑病相关精神障碍的研究进展[J]. 实用皮肤病学杂志, 2024, 17(2): 102-106. DOI: 10. 11786/syph-bxzz. 1674-1293. 20240210.
- [13] 韩齐心, 牛旭平, 刘佳, 等. 间充质干细胞及其外泌体与 Th17/Treg 对银屑病发病机制的研究进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2): 151-154. DOI: 10. 35541/cjd. 20190012.
- [14] 李晨曦, 崔金霞, 李婧婧, 等. IL-30 结构及功能的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(41): 106-109. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2018. 41. 030.
- [15] Chong WP, Horai R, Mattapallil MJ, et al. IL-27p28 inhibits central nervous system autoimmunity by concurrently antagonizing Th1 and Th17 responses[J]. J Autoimmun, 2014, 5(50): 12-22. DOI: 10. 1016/j. jaut. 2013. 08. 003.
- [16] Kang M, Yadav MK, Mbanefo EC, et al. IL-27-containing exosomes secreted by innate B-1a cells suppress and ameliorate uveitis[J]. Front Immunol, 2023, 14(14): 1071162. DOI: 10. 3389/fimmu. 2023. 1071162.

(下转 366 页)

后续治疗方案;三是合并抗 crmp5 抗体阳性的淋巴瘤,病情较重及预后较差。一项观察免疫功能正常的 PCNSL 患者预后不良危险因素研究发现,血清脱氢酶和脑脊液蛋白水平升高是肿瘤快速进展的间接指标^[11]。Kawai 等^[12]对 17 例 PCNSL 患者在治疗前进行了¹⁸F-FDG PET 检查,发现低、中度摄取组(SUV_{max} < 12)患者的总生存期和无进展生存期显著优于高摄取组(SUV_{max} ≥ 12)。本病例多次复查脑脊液蛋白增多、高摄取 SUV_{max} 值(20.5 ~ 33.5)提示其不良预后结局,与上述研究一致,对于 PCNSL 预后指标的探讨,还需要更多的临床研究,以获得疾病预测模型,协助医师判断 PCNSL 临床发展及转归,达到精准治疗。

综上所述,PCNSL 临床表现通常不典型,容易误诊,特别是以亚急性小脑性共济失调为主要症状的病例极易漏诊,同时合并抗 crmp5 抗体阳性更为罕见,本例报道为 PCNSL 早期诊断及规范化治疗提供了思路,有助于提高对该疾病的认识。

参考文献

- [1] Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, et al. Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the US[J]. Br J Haematol, 2016, 174(3): 417-424. DOI: 10.1111/bjh.14073.
- [2] Da Rocha AJ, Sobreira Guedes BV, da Silveira da Rocha TM, et al. Modern techniques of magnetic resonance in the evaluation of primary central nervous system lymphoma: contributions to the diagnosis and differential diagnosis[J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2016, 38(1): 44-54. DOI: 10.1016/j.bjhh.2015.12.001.
- [3] Morell AA, Shah AH, Cavallo C, et al. Diagnosis of primary central nervous system lymphoma: A systematic review of the utility of CSF screening and the role of early brain biopsy[J]. Neurooncol Pract, 2019, 6(6): 415-423. DOI: 10.1093/nop/npz015.
- [4] Cheng G, Zhang J. Imaging features (CT, MRI, MRS, and PET/CT) of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients[J]. Neurol Sci, 2019, 40(3): 535-542. DOI: 10.1007/s10072-018-3669-7.
- [5] Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: Marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity[J]. Ann Neurol, 2001, 49(2): 146-154.
- [6] Wang S, Hou H, Tang Y, et al. An overview on CV2/CRMP5 antibody-associated paraneoplastic neurological syndromes[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(11): 2357-2364. DOI: 10.4103/1673-5374.371400.
- [7] Camdessanché JP, Lassablière F, Meyronnet D, et al. Expression of the onconeural CV2/CRMP5 antigen in thymus and thymoma[J]. Neuroimmunol, 2006, 174(1-2): 168-173. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.01.018.
- [8] Villano JL, Koshy M, Shaikh H, et al. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma[J]. Br J Cancer, 2011, 105(9): 1414-1418. DOI: 10.1038/bjc.2011.357.
- [9] Jia Y, Wang J, Xue L, et al. Limbic encephalitis associated with AMPA receptor and CRMP5 antibodies: A case report and literature review[J]. Brain Behav, 2020, 10(3): e01528. DOI: 10.1002/brb3.1528.
- [10] Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, et al. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies[J]. Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(4): 412-416. DOI: 10.1136/jnnp.2007.138016.
- [11] Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group experience[J]. Clin Oncol, 2003, 21(2): 266-272. DOI: 10.1200/JCO.2003.09.139.
- [12] Kawai N, Zhen HN, Miyake K, et al. Prognostic value of pretreatment ¹⁸F-FDG PET in patients with primary central nervous system lymphoma: SUV-based assessment[J]. J Neurooncol, 2010, 100(2): 225-232. DOI: 10.1007/s11060-010-0182-0.

(收稿日期: 2024-10-03)

(上接 358 页)

- [17] Xu W, Zhu R, Zhu Z, et al. Interleukin-27 ameliorates atherosclerosis in ApoE-/- mice through regulatory T cell augmentation and dendritic cell tolerance[J]. Mediators Inflamm, 2022, 2022: 2054879. DOI: 10.1155/2022/2054879.
- [18] Sorrentino C, Yin Z, Ciummo S, et al. Targeting interleukin (IL)-30/IL-27p28 signaling in cancer stem-like cells and host environment synergistically inhibits prostate cancer growth and improves survival[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 201. DOI: 10.1186/s40425-019-0668-z.
- [19] Chen W, Gong Y, Zhang X, et al. Decreased expression of IL-27 in moderate-to-severe psoriasis and its anti-inflammation role in imiquimod-induced psoriasis-like mouse model[J]. J Dermatol Sci, 2017, 85(2): 115-123. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.11.011.
- [20] 杨扬, 郑淇, 姜文成, 等. 细胞自噬在银屑病中的作用及中药调控自噬研究进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2022, 21(3): 281-284. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0709.2022.03.029.
- [21] 金露琪, 闫春兰, 刘威岗, 等. 细胞自噬中关键蛋白乙酰化修饰与相关疾病诊治的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2021, 43(1): 186-193. DOI: 10.11844/cjcb.2021.01.0023.
- [22] Zhao H, Dong F, Li Y, et al. Inhibiting ATG5 mediated autophagy to regulate endoplasmic reticulum stress and CD4⁺ T lymphocyte differentiation: Mechanisms of acupuncture's effects on asthma[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 142: 112045. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112045.
- [23] Cheng H, Xu B, Zhang L, et al. Bortezomib alleviates antibody-mediated rejection in kidney transplantation by facilitating Atg5 expression[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(23): 10939-10949. DOI: 10.1111/jcmm.16998.
- [24] Qu J, Wu L, Zhang M, et al. Serum autophagy-related gene 5 level in stroke patients: Correlation with CD4⁺ T cells and cognition impairment during a 3-year follow-up[J]. Braz J Med Biol Res, 2024, 5(57): e13019. DOI: 10.1590/1414-431X2024e13019.
- [25] Roy T, Banang-Mbeumi S, Boateng ST, et al. Dual targeting of mTOR/IL-17A and autophagy by fisetin alleviates psoriasis-like skin inflammation[J]. Front Immunol, 2023, 13: 1075804. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1075804.

(收稿日期: 2024-10-30)