

IL-23 表达水平与结核相关性的 Meta 分析^①

吴昭元¹, 谢克恭², 陆潞², 黄可², 卓航宇¹, 贺玉棚¹, 唐毓金^{2②}

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000 E-mail: 543802117@qq.com;

2. 右江民族医学院附属医院脊柱骨病外科, 广西 百色 533000)

摘要: **目的** 初步探讨白细胞介素-23(IL-23)的表达水平与结核病之间的关系,明确其是否参与结核免疫反应。**方法** 计算机检索中国知网、万方数据库、维普网、PubMed、ProQuest 数据库相关文献,检索从建库到 2016 年 12 月的文献,文献按照纳入和排除标准,选择有关结核 IL-23 表达水平的研究性论文,并对纳入文献进行质量评价,数据处理采用 RevMan5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入研究的文献有 9 篇(其中 1 篇同时含有血清和脑脊液数据)。Meta 分析结果显示结核患者血清 IL-23 水平明显高于正常对照者,MD=44.96,95% CI 25.75~64.16($P < 0.01$);结核性脑膜炎患者脑脊液 IL-23 水平也高于对照组,MD=91.47,95% CI 22.63~160.31($P < 0.01$)。**结论** 血清、脑脊液中 IL-23 水平升高与结核免疫有关。

关键词: 白细胞介素-23;结核;血清;脑脊液;Meta 分析

中图分类号: R392.12;R52 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2017)04-0264-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.04.004

The correlation between IL-23 expression levels and tuberculosis: a meta-analysis

Wu Zhaoyuan¹, Xie Kegong², Lu Lu², Huang Ke², Zhuo Hangyu¹, He Yupeng¹, Tang Yujin²

(1. Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China

E-mail: 543802117@qq.com; 2. Department of Orthopedics of Affiliated

Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To preliminarily study on the relationship between IL-23 expression levels and tuberculosis and to determine whether it is involved in tuberculosis immune response. **Methods** A systematic literature search of CNKI, Wanfang database, VIP database, PubMed and ProQuest from their establishment to December 2016 was performed for collecting the research studies investigating the IL-23 expression in tuberculosis patient published in China and abroad. The literatures about tuberculosis IL-23 expression were screened out according to the inclusion and exclusion criteria and the quality of included studies was evaluated. A meta-analysis was performed for the collected data from included literatures by using RevMan 5.2 software. **Results**

Nine eligible studies were included[one of them had both serum and cerebrospinal fluid (CSF) data]. The meta-analysis results were shown that the expression level of serum IL-23 in patients with tuberculosis was higher than that in the normal control group, MD=44.96,95% CI 25.75~64.16($P < 0.01$). The expression level of CSF IL-23 in patients with tuberculous meningitis was higher than that of the control group, MD=91.47,95% CI 22.63~160.31($P < 0.01$). **Conclusion** The elevation of serum and CSF IL-23 expression levels are associated with tuberculous immunity.

Key words: interleukin-23; tuberculosis; serum; cerebrospinal fluid; Meta-analysis

结核病(tuberculosis, TB)是一种慢性传染性疾病,由结核分枝杆菌感染引起。中国是世界结核高负

担国家之一^[1],近年来由于结核耐药菌株的产生及合并 HIV 感染等原因,使得结核病治疗难度加大^[2]。

① 基金项目:2015 年国家自然科学基金应急管理项目(81541136)

② 通信作者,E-mail: tangyujin196709@163.com

IL-23由Oppmann等^[3]在2000年发现并命名,它可以诱导CD4⁺T细胞分化成高活性TH17细胞促进炎症反应^[4]。Dhiman R等^[5]的研究表明,由APC分泌的IL-23可以刺激T细胞、NK细胞产生干扰素(interferon, IFN)- γ 、IL-22等细胞因子再利用相关受体裂解结核分枝杆菌感染的单核细胞和肺泡巨噬细胞。本文通过筛选国内外相关文献报道,通过Meta分析结核患者血清、脑脊液IL-23水平变化与对照组比较的结果,初步明确IL-23参与结核的免疫反应中血清学变化,为进一步探讨IL-23与结核的免疫机制提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机检索中国知网、万方数据库、维普网、PubMed、ProQuest,并结合文献追溯方法,挑选国内外发表的关于结核与血清、脑脊液IL-23水平的病例对照研究。中文检索词使用“白细胞介素-23”或“白细胞介素 23”及“结核”;使用NCBI的MeSH检索出“tuberculosis”和“IL-23”的主题词分别为“tuberculosis”和“interleukin-23”,然后在PubMed、ProQuest上检索相关文献。检索时间选择建库至2016年12月。

1.2 文献纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①国内外发表所有血清、脑脊液IL-23表达水平与结核关系对照研究;②文献数据完整,分组明确,对照组为正常者或非结核性神经系统疾病;③实验组研究对象均为结核患者(肺结核或结核性脑膜炎)、测定样本为血清或脑脊液,测定方法为ELISA法;④对于同时存在结核疾病治疗前后的文献数据,选取信息较详细、样本量大的病例组;⑤对于有重复或数据雷同的文献,选择综合评价好的文献。

1.2.2 排除标准 ①实验组无明确诊断标准或未设置对照组;②非ELISA法检测;③数据不完整的研究;④病例报道、摘要、评论、综述及Meta分析。

1.3 文献质量评估 根据纽卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)病例-对照研究的评价标准^[6],对所纳入文献进行以下三个方面评估:①研究人群选择:病例确定是否恰当(1分)、病例的代表性(1分)、对照的选择(1分)、对照的确定(1分);②组间可比性:设计和统计分析时考虑病例和对照的可比性(2分);③暴露因素的测量:暴露因素的确定(1分)、组间采用相同方法确定病例和对照组暴露因素(1分)、无应答率(1分)。

1.4 统计学方法 运用软件RevMan5.2进行统计学分析。异质性检验采用I²检验法,若P>0.05, I²≤50%,表明各研究不具有异质性,选择固定效应模型进行Meta分析;反之则采用随机效应模型进行Meta分

析。研究选用加权均数差值(WMD)及其95%CI为评价指标,其中P<0.05为差异有统计学意义。发表偏倚采用漏斗图评价。敏感性分析通过分别剔除权重最大的和最小的研究,比较剔除前后Meta分析结果是否一致,来判断结果的稳定性。

2 结果

2.1 文献检索结果 按照纳入和排除标准对文献进行筛选,提取资料内容包括第一作者姓名、发表年份、研究对象所在地域、样本来源(血清或脑脊液)、IL-23表达水平($\bar{x}\pm s$)、实验组和对照组研究例数。纳入本次分析的文献有9篇^[7-15],共计751例患者,其中实验组血清样本288例、脑脊液样本117例,具体研究筛选流程见图1,具体纳入材料见表1、表2。

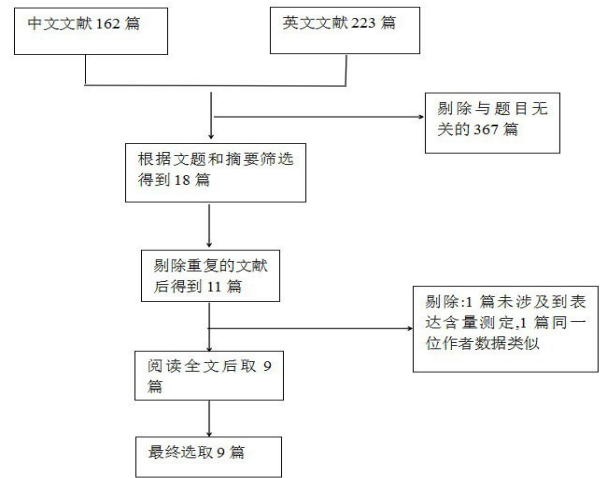


图1 文献筛选流程

表1 肺结核患者与正常对照组血清IL-23检测资料

第一作者	年份	所在地	样本	结核组		对照组		评分
				IL-23(pg/ml)	n	IL-23(pg/ml)	n	
张锦萍	2013	山东	血清	101.95±23.74	100	32.15±11.43	90	6
程碧珍	2014	广东	血清	103.10±32.10	38	8.79±0.82	20	6
卓文基	2014	广东	血清	336.58±30.61	30	269.58±28.58	30	8
叶宁华	2014	广东	血清	26.02±1.35	47	35.06±2.66	26	8
李玉美	2015	广东	血清	26.36±2.32	30	40.11±2.36	30	8
郝兴亮	2016	山东	血清	97.95±18.43	43	31.45±12.96	40	8

表2 结核性脑膜炎患者与对照组脑脊液IL-23水平检测资料

第一作者	年份	所在地	样本	结核组		对照组		评分
				IL-23(pg/ml)	n	IL-23(pg/ml)	n	
徐国荣	2010	江西	脑脊液	69.83±13.44	27	37.75±9.74	15	8
朱雅娟	2012	辽宁	脑脊液	85.99±7.92	50	20.98±3.89	20	8
谢云兵	2012	湖南	脑脊液	100.97±120.27	40	1.31±3.13	37	7
程碧珍	2014	广东	脑脊液	172.80±8.30	18	3.20±0.20	20	6

注:作者程碧珍文献数据是同一篇文章中同时包含血清、脑脊液测量数据

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 血清 IL-23 水平 Meta 分析结果 6 篇研究结核患者(1 篇结核性脑膜炎患者,余下为肺结核患者)与正常对照者血清 IL-23 表达水平分析文献中,结核病患者 288 例,正常对照 236 例,其异质性检验 $I^2 = 100\% > 50\%$, $P < 0.05$,采用随机效应模型。Meta 分析结果为结核患者血清 IL-23 水平明显高于正常对照者 (MD = 44.96, 95% CI 25.75 ~ 64.16, $P < 0.01$),见图 2。

2.2.2 脑脊液 IL-23 水平 Meta 分析结果 4 篇研究结核性脑膜炎患者与正常者或非结核性神经系统疾病对照组脑脊液 IL-23 表达水平分析文献中,结核性脑膜炎病患者 135 例,对照组 92 例,其异质性检验 $I^2 = 100\% > 50\%$, $P < 0.05$,采用随机效应模型。Meta 分析结果为:结核性脑膜炎患者脑脊液 IL-23 水平明显高于对照者 (MD = 91.47, 95% CI 22.63 ~ 160.31, $P < 0.01$),见图 3。

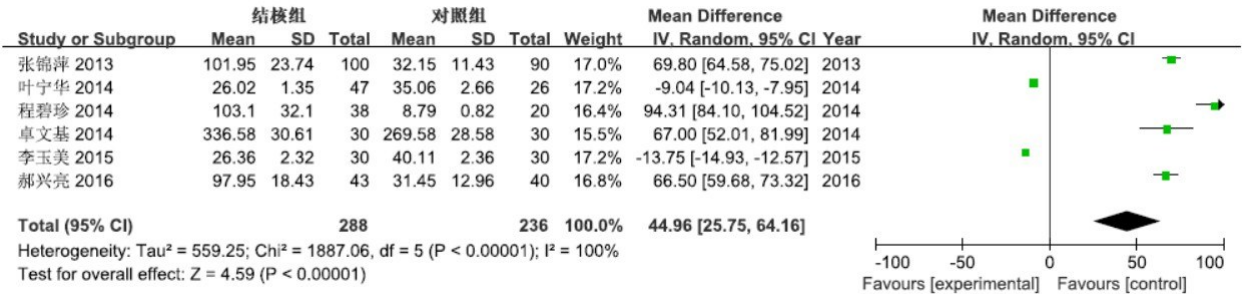


图 2 结核患者与正常对照组血清 IL-23 水平 Meta 分析森林图

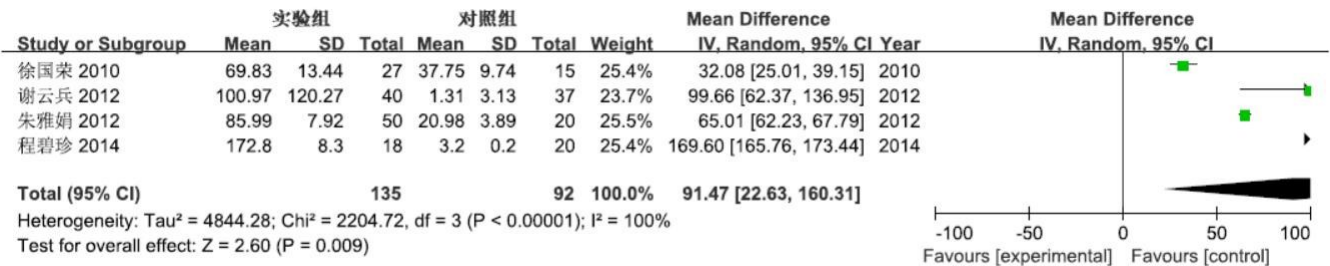


图 3 结核性脑膜炎患者与对照组脑脊液 IL-23 水平 Meta 分析森林图

2.3 发表偏倚分析结果 根据 Cochrane 手册采用漏斗图法分析纳入文献的发表偏倚,结果可见此次 Meta 分析所选研究结果的漏斗图(见图 4、图 5)均不对称,所纳入的研究结果间存在发表偏倚。

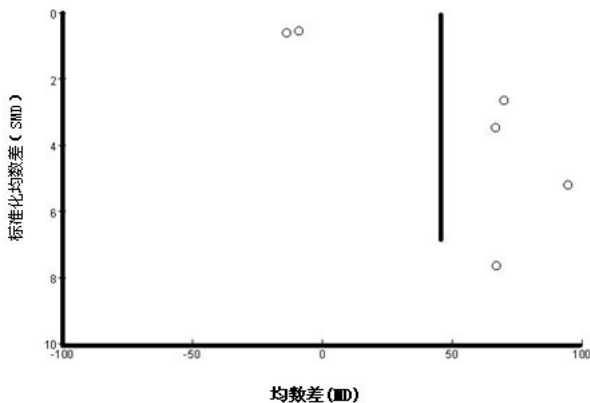


图 4 结核患者与正常对照组血清 IL-23 水平 Meta 分析漏斗图

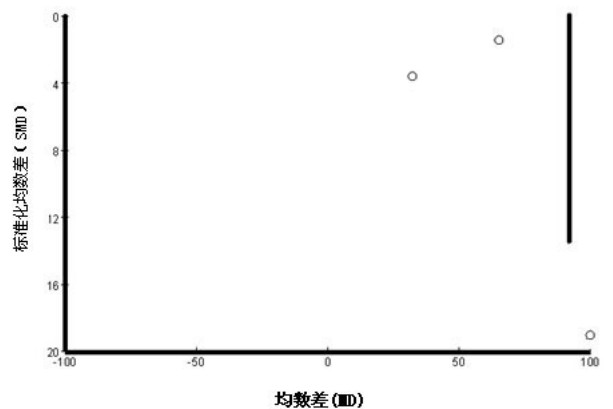


图 5 结核性脑膜炎患者与对照组脑脊液 IL-23 水平 Meta 分析漏斗图

2.4 敏感性分析结果 在结核患者与正常组血清 IL-23 水平的比较中,去掉研究中权重最大的叶宁华的资料(权重相同去除样本量较大的那篇研究),MD = 56.67, 95% CI : 4.01 ~ 109.33, $P = 0.03$;去掉权重

最小的卓文基的资料, MD=40.87, 95% CI: 20.42~61.32, $P < 0.05$ 。两者结果与剔除前基本一致, 表明该分析结果有较好的稳定性, 结核患者血清 IL-23 水平较正常人高。

在结核性脑膜炎和非结核性神经系统疾病患者脑脊液的 IL-23 水平比较中, 去掉研究中权重最大的朱雅娟的资料, MD=100.48, 95% CI: -8.35~209.31, $P = 0.07$; 去掉权重最小的谢云兵的资料, MD=88.93, 95% CI: 9.75~168.11, $P = 0.03$ 。两者结果与剔除前不一致, 表明该分析结果不够稳定, 易受朱雅娟、谢云兵的资料影响。

3 讨论

结核病的主要免疫保护机制是细胞免疫, 多种细胞因子参与其中, 具体机制仍不明确。以往的研究表明当机体感染结核杆菌后, 各种细胞因子参与免疫调节, 其中 CD4⁺T 淋巴细胞介导的细胞免疫反应占主导作用^[16]。CD4⁺T 淋巴细胞是辅助性 T 细胞(Th)的一个亚群, 能够分泌两类相互拮抗的促炎细胞因子 Th1 和抗炎细胞因子 Th2, 它们的平衡决定了机体是否发病及病情的轻重^[17]。IL-23 是 IL-12 家族成员之一, 由于发现时间不长, 相关的抗炎机制并不是很明确, 以往虽有研究表明 IL-23 可以分化成高活性 Th17 细胞参与免疫反应, 但与结核反应的具体机制仍未明确, 机体感染后表达水平的变化也没统一的研究结果。本研究提示: ①结核患者血清 IL-23 水平明显高于正常人群, 结核性脑膜炎患者的脑脊液 IL-23 水平也比非结核性神经系统疾病患者要高, 这些文献中患者选取均不含有其他基础病, 提示结核作为一种感染性病变, IL-23 参与机体的免疫反应, 这与相关研究结论^[7-9, 12-15]是一致的。Th17 是一类与 TH1、TH2 不同的 CD4⁺T 淋巴细胞新亚群^[4], 而 IL-23 是介导 Th17 细胞效应、促进 IL-17 表达的重要细胞因子, 与 IL-12 结核免疫反应不同的是, IL-23 可能通过诱导 Th17 细胞分化而非促进传统的 CD4⁺T 细胞分泌细胞因子 Th1、Th2 参与结核免疫反应。当结核杆菌侵入机体后, 机体免疫机制被激活, 释放大量的炎症介质 IL-23, 通过诱导 CD4⁺T 淋巴细胞分化成 Th17 细胞后产生 IL-17A、IL-17F 等细胞因子起到抗炎作用, 从而达到自我防御、抑制病情进一步发展的目的, 可以猜测 IL-23 对机体的作用, 其抗炎作用可能比促炎作用要强, 但机体仍有结核病的临床症状, 可能与体内其他促炎因子作用过强有关。②从敏感性分析中可以看出, 纳入研究的结核患者与正常组血清 IL-23 水平的资料相对稳定性较好, 提示 IL-23 与结核患者血清中表达水平改变也许能体现它们之间的作用机制, 另外在诊断结核患者时, 可能外周血中 IL-23 水平的升高可以作

为辅助依据之一。本研究的异质性较大, 其中的因素可能有: ①纳入分析的文献均为中文文献, 大部分样本量较小, 而且又分为了肺结核、结核性脑膜炎 2 种情况, 样本量进一步缩减; ②检索文献的语种只选取了中文和英文; ③测量方法虽一致, 但仪器、试剂盒、种族都存在差异; ④检索文献可能存在遗漏, 加大了发表偏倚。

综上所述, 本研究结果提示: IL-23 参与结核的免疫反应, 但具体的作用机制仍不明确, 是我们今后研究的重点。

参考文献:

- [1] WHO. Global tuberculosis report 2016[EB/OL]. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
- [2] Podany AT, Swindells S. Current strategies to treat tuberculosis[J]. *F1000Res*, 2016, 5:2579.
- [3] Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12[J]. *Immunity*, 2000, 13(5):715-725.
- [4] Qu N, Xu M, Mizoguchi I, et al. Pivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013:968549.
- [5] Dhiman R, Indramohan M, Barnes PF, et al. IL-22 Produced by human NK cells inhibits growth of *Mycobacterium tuberculosis* by enhancing phagolysosomal fusion[J]. *J Immunol*, 2009, 183(10):6639-6645.
- [6] 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta 分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(4):297-299.
- [7] 张锦萍. 初治肺结核患者外周血 T 淋巴细胞 IL-4、IL-10、IL-18、IL-23 及 IFN- γ 表达的研究[J]. *哈尔滨医药*, 2013, 33(4):271-273.
- [8] 程碧珍, 杨礼, 林诗扬, 等. 白介素-17、-23 在结核性脑膜炎中的免疫致病机制探讨[J]. *汕头大学医学院学报*, 2014, 27(1):33-34.
- [9] 卓文基, 钱明, 陈涛, 等. 肺结核患者血清 IL-6、IL-12、IL-23、TNF- α 、IFN- γ 表达水平的临床意义分析[J]. *现代医院*, 2014, 14(10):4-6.
- [10] 叶宁华, 曾今诚, 罗勇强, 等. 肺结核患者血清 IL-23 和 IL-22 检测及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(7):817-818, 821.
- [11] 李玉美, 罗勇强, 林东子, 等. 肺结核合并糖尿病患者外周血中性粒细胞、单核细胞及血清 IL-23、IL-22 水平变化[J]. *山东医药*, 2015, 55(17):29-31.
- [12] 郝兴亮. 痰菌阴性肺结核患者血清白细胞介素-6、白细胞介素-10、白细胞介素-23、骨桥蛋白水平的动态变化及临床意义[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2016, 16(3):359-362.

(下转第 279 页)

胸腔积液患者中仅2例患者出现孤立性胸膜结节,两组患者结节大小差异不具有统计学意义。本研究病例结核性胸膜结节患者过少,是否会影响结果的可靠性仍是一个值得探讨的问题。CT增强扫描在肺部肿瘤及结核病的诊断与鉴别诊断中扮演着重要的角色,对胸膜病变的诊断有重要意义。恶性胸腔积液患者增厚的胸膜一般有明显强化,病灶出现囊变、坏死时呈不均匀强化^[9-10],但结核性胸膜强化的报道较少。本研究中所有患者均没有进行增强扫描,无法观察胸膜结节强化情况,这是本研究的一个不足。

本研究恶性胸腔积液患者首次CT提示恶性胸腔积液者仅16例(53.33%,16/30)。究其根源,本院影像科医师对恶性胸腔积液及结核性胸腔积液的认识不足、警惕性不高是漏诊的主要原因;胸腔积液所致的肺不张掩盖肺部病灶及胸膜小病灶的显示也是造成漏诊的原因之一;本研究88例患者均未行CT动态增强扫描,影像检查不全面可能是造成漏诊的另一原因。

综上所述,螺旋CT对恶性胸腔积液与结核性胸腔积液具有一定的鉴别诊断价值,两者均可引起胸膜增厚及胸膜结节,恶性胸腔积液患者胸膜结节的发生率高,但胸膜结节的大小与结节数目2个及以上之间差异不具有统计学意义。

参考文献:

[1] McLoud TC. CT and MR in pleural disease[J]. Clin

Chest Med,1998,19(2):261-276.

- [2] 伍建林. 合理使用现代影像学技术 有效诊断肺结核[J]. 结核病与肺部健康杂志,2015,4(3):149-152.
- [3] 郑昊,王安武,陈盈,等. 动脉期CT能谱在不典型肺结核与肺癌鉴别诊断中的价值[J]. 中华全科医学,2015,13(11):1838-1840,1907.
- [4] 蒙冲,黄奕江. 1185例肺癌患者发病年龄分析[J]. 临床内科杂志,2010,27(5):351.
- [5] 黄家运,吕应楠. 2011—2014年南宁市常住人口结核病流行病学特征[J]. 职业与健康,2016,32(6):788-790,794.
- [6] 孙勇,蒋捍东. 结核性胸腔积液和恶性胸腔积液的CT影像特点[J]. 山东医药,2006,46(34):32-33.
- [7] Arenas-Jiménez J, Alonso-Charterina S, Sánchez-Payá J, et al. Evaluation of CT findings for diagnosis of pleural effusions [J]. European Radiology, 2000, 10(4):681-690.
- [8] 况里杉,廖秀清. 由胸腔镜检查探讨经皮穿刺胸膜盲检对结核性胸膜炎及恶性胸腔积液确诊率差异的原因[J]. 临床肺科杂志,2015,20(6):990-992.
- [9] 曾瑜,汪得喜,潘海燕,等. 胸部CT对恶性胸腔积液诊断价值的探讨[J]. 医学信息(下旬刊),2013,26(12):394.
- [10] 李康. 胸膜间皮瘤的CT诊断与鉴别诊断[J]. 中国肿瘤外科杂志,2016,8(6):405-406.

收稿日期:2017-06-03;修回日期:2017-08-21

(上接第267页)

- [13] 徐国荣,程娜,张伦理. 结核性脑膜炎 IL-23 的测定及意义[J]. 广东医学,2010,31(20):2681-2682.
- [14] 朱雅娟,樊丽超. 脑脊液 ADA 和 IL-23 的测定对结核性脑膜炎的诊断价值[J]. 中国保健营养(中旬刊),2012(8):309.
- [15] 谢云兵,杨良勇,唐丽英. 白细胞介素-23 在结核性脑膜炎早期诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床,2012,9

(4):400-401.

- [16] Urdahl KB. Understanding and overcoming the barriers to T cell-mediated immunity against tuberculosis[J]. Semin Immunol,2014,26(6):578-587.
- [17] 裴洁. 肺结核患者的细胞免疫功能[J]. 右江民族医学院学报,2014,36(4):557-558.

收稿日期:2017-05-12;修回日期:2017-06-29