

• 临床探讨 •

COPD 急性发作期患者血清中 IL-17、IL-35 和 TNF- α 的表达

刘雪娇

(辽宁省人民医院呼吸内科, 沈阳 110016)

摘要:目的 研究慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性发作期患者血清中白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-35(IL-35)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达,分析其临床意义。方法 收集确诊的 COPD 急性发作期患者 78 例作为观察组,收集 COPD 稳定期患者 35 例作为对照组,收集 35 例经体检证实为健康成人作为健康对照组。应用酶联免疫吸附试验检测 3 组研究对象血清中 IL-17、IL-35 和 TNF- α 的表达。结果 健康对照组、对照组和观察组血清中 IL-17、IL-35 和 TNF- α 的表达差异有统计学意义,观察组血清中 IL-17、IL-35 和 TNF- α 的表达与病变分级及营养状态有关。相关性分析显示观察组中 IL-17 和 TNF- α 之间具有正相关性($r=0.49, P=0.045$),IL-17 和 IL-35 之间具有负相关性($r=-0.46, P=0.039$)。结论 COPD 急性发作期患者血清中 IL-17 和 TNF- α 高表达、IL-35 低表达对促进病变的形成和进展有重要作用。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 急性发作期; 白细胞介素-17; 白细胞介素-35; 肿瘤坏死因子- α

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.12.062 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)12-1836-03

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是最常见的呼吸系统疾病之一,以持续气流受限为特征、呈进行性发展,与气道和肺对有害颗粒或气体的炎性反应有关^[1-2]。病变形成和发展过程中伴有炎性因子的失衡^[2]。白细胞介素-17(IL-17)是新发现的细胞因子,主要通过促进 CXC 趋化因子诱导中性粒细胞在呼吸道的激活和募集,参与炎症的形成过程。白细胞介素-35(IL-35)是炎症的抑制因子,是炎性环境平衡中的重要因子。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)具有抗肿瘤和刺激炎性反应的双重作用^[3-4]。本文通过对 COPD 急性期患者血清中 IL-17、IL-35 和 TNF- α 的表达进行观察,分析其相关性及临床意义。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1—12 月在本院确诊并住院治疗的 COPD 急性期患者 78 例作为观察组,其中男 40 例、女 38 例,年龄 45~84 岁、平均 66.5 岁。收集同期 COPD 稳定期患者 35 例作为对照组,其中男 19 例、女 16 例,年龄 42~83 岁、平均 64.7 岁。纳入患者均符合 2007 年中华医学会呼吸病学分会制定的《COPD 诊疗指南》中的标准。排除支气管扩张、肺结核、肺癌及其他限制性肺通气功能障碍者。收集 35 例经体检证实为健康成人作为健康对照组,其中男 18 例、女 17 例,年龄 38~62 岁、平均 52.5 岁。

1.2 方法 3 组研究对象均抽取清晨空腹静脉血 3 mL,2 000 r/min 离心后分离血清,置于-20℃冰箱中冻存。IL-17、IL-35 和 TNF- α 的检测均采用酶联免疫吸附试验,严格按说明书进行规范操作,做好质控工作,努力减少误差。

1.3 COPD 严重程度分级 轻度(I级):用力呼气量占用力肺活量比值(FEV1/FVC%)<70%,1 秒用力呼气容积(FEV1) $\geq$ 80%预计值,有或无慢性咳嗽、咳痰症状;中度(II级):FEV1/FVC%<70%,FEV1 为 50%~<80%预计值,有或无慢性咳嗽、咳痰症状;重度(III级):FEV1/FVC%<70%,FEV1 为 30%~<50%预计值,有或无慢性咳嗽、咳痰症状;极重度(IV级):FEV1/FVC%<70%,FEV1<30%预计值,或 FEV1<50%预计值,并伴有慢性呼吸衰竭^[5]。观察组中 I 级 21 例,II 级 29 例,III 级 20 例,IV 级 8 例。

1.4 营养状态判定标准 依据如下标准:以体质指数(BMI)<20 kg/m²,且伴理想体质量百分比(NW%)<90%,三

头肌皮皱厚度(TSF)<10 mm,上臂中部臂围(MAC)<24 cm,血清清蛋白(ALB)<35 g/L,总淋巴细胞计数(LYM)<1.2 $\times$ 10⁹/L 中的两项归入营养不良组。其余归入无营养不良组^[6]。观察组中营养不良 30 例,无营养不良 48 例。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 的统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析(应用 SNK 法进行两两比较),同时对相关数据应用线性相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组中 IL-17、IL-35 和 TNF- α 表达的比较 3 组中 IL-17、IL-35 和 TNF- α 表达差异有统计学意义($P<0.05$)。即健康对照组、对照组和观察组中 IL-17 和 TNF- α 的表达有升高趋势、IL-35 的表达有下降趋势。见表 1。

表 1 3 组中 IL-17、IL-35 和 TNF- α 表达的比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

项目	<i>n</i>	IL-17	IL-35	TNF- α
观察组	78	492.57 $\pm$ 82.69	137.50 $\pm$ 67.90	92.09 $\pm$ 26.46
对照组	35	421.51 $\pm$ 78.07	199.80 $\pm$ 73.81	57.86 $\pm$ 16.37
健康对照组	35	381.56 $\pm$ 82.70	256.98 $\pm$ 75.84	36.68 $\pm$ 10.81
<i>F</i>		6.77	10.07	8.68
<i>P</i>		0.018	0.001	0.005

2.2 观察组不同分级患者血清中 IL-17、IL-35 和 TNF- α 表达的比较 由表 2 可见,观察组不同分级患者血清中 IL-17、IL-35 和 TNF- α 的表达差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 观察组不同分级患者血清中 IL-17、IL-35 和 TNF- α 表达的比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

分级	<i>n</i>	IL-17	IL-35	TNF- α
I 级	21	401.78 $\pm$ 95.40	161.84 $\pm$ 31.48	61.60 $\pm$ 13.45
II 级	29	482.87 $\pm$ 97.70	134.65 $\pm$ 40.59	55.87 $\pm$ 19.13
III 级	20	560.85 $\pm$ 95.79	119.80 $\pm$ 49.08	114.85 $\pm$ 29.87
IV 级	8	586.37 $\pm$ 80.90	106.46 $\pm$ 44.78	127.49 $\pm$ 40.78
<i>F</i>		9.56	6.89	6.76
<i>P</i>		0.001	0.018	0.018

2.3 观察组中不同营养状态患者血清中 IL-17、IL-35 和 TNF-α 表达的比较 由表 3 可见,观察组中不同营养状态患者血清中 IL-17、IL-35 和 TNF-α 的表达差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 观察组中不同营养状态患者血清中 IL-17、IL-35 和 TNF-α 表达的比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)				
项目	<i>n</i>	IL-17	IL-35	TNF-α
无	48	470.58±85.75	127.60±24.82	72.74±21.24
有	30	537.62±69.36	152.73±26.37	120.80±30.46
<i>t</i>		6.65	5.83	6.85
<i>P</i>		0.014	0.019	0.010

2.4 观察组中 IL-17、IL-35 和 TNF-α 的相关性分析 相关分析显示观察组中 IL-17 和 TNF-α 之间具有正相关性($r=0.49$, $P=0.045$),IL-17 和 IL-35 之间具有负相关性($r=-0.46$, $P=0.039$)。

3 讨 论

COPD 病变发展中的细胞因子变化较多,其中炎症因子的失衡是重要因素^[7]。IL-17 是由 Th17 细胞产生和分泌的细胞因子,可以和上皮细胞、成纤维细胞等多种细胞表面的受体结合发挥生物学作用^[8-9]。IL-17 能诱导炎症相关因子的产生,促进趋化因子的释放^[10]。有研究认为 IL-17 可以刺激支气管上皮杯状细胞与黏膜下腺体产生黏液,同时诱导气道上皮细胞表达 Muc-5AC 和 Muc-5B^[11]。IL-17 还能刺激 IL-6 等促炎因子的产生,影响 COPD 气道纤维结缔组织形成及平滑肌的增生,参与气道重塑^[12]。IL-17 的功能受 IL-23 的调节^[13]。IL-35 是近年来发现的白细胞介素家族的新成员,IL-35 在正常情况下高表达,主要由 Treg 分泌,对炎症反应具有一定的抑制作用,同时对免疫因子的活性有负向调控作用^[14-15]。有研究认为,IL-35 对炎症因子进行抑制作用的过程中可以防止过度的自身免疫反应的发生^[16]。也有观点认为 IL-35 在受到激活后,能有效抑制 CD4 和 CD8 阳性的 T 细胞,抑制超敏反应的发展^[17-18]。TNF-α 是由单核巨噬细胞形成的细胞因子,相关研究认为其是最强的炎症刺激因子,对内环境炎症因子的平衡有重要价值^[19]。

本研究结果显示健康对照组、对照组和观察组血清中 IL-17、IL-35 和 TNF-α 的表达差异有统计学意义($P<0.05$),提示 IL-17、IL-35 和 TNF-α 的异常改变是病变形成和进展的重要促进因素。相关分析显示观察组中 IL-17 和 TNF-α 之间具有正相关性,IL-17 和 IL-35 之间具有负相关性,提示三者可能有一定的协同作用。IL-17 和 TNF-α 表达增高后可以诱导 B 细胞的增殖和分化,同时可以诱导细胞毒性 T 淋巴细胞的增殖和分化,同样其可以参与急性时相蛋白的产生及刺激机体的造血功能^[20]。IL-17、IL-35 和 TNF-α 的异常表达可以促使 COPD 患者内环境发生改变,机体炎症状态失衡^[21]。结果显示观察组中 IL-17、IL-35 和 TNF-α 的表达与病变分级密切相关,提示三者的表达与病变进展有关。结果显示观察组中 IL-17、IL-35 和 TNF-α 的表达与营养状态密切相关,提示营养不良患者血清中 IL-17、IL-35 和 TNF-α 的表达升高。虽然营养状态与病程度不存在直接的相关性,但是有研究显示营养状态与 COPD 病死率有关^[22]。营养不良的患者常伴有以下病变:

(1)引起呼吸肌功能受损,影响通气功能。(2)改变肺泡表面活性物质的活性,引起肺泡结构的改变,部分功能缺失。(3)可合并肺大泡的形成,影响肺功能。此时病变呈进行性改变。临床中可以针对营养不良的患者进行支持治疗,对改善病情及血清中炎性环境均有一定的作用。而营养支持并不是对所有合并营养不良的 COPD 患者有效,因此针对营养不良的 COPD 患者在进行营养支持的同时进行针对白细胞介素家族的干预可能是治疗的一个角度。

总之,COPD 急性发作期患者血清中 IL-17 和 TNF-α 高表达、IL-35 低表达对促进病变的形成和进展有重要作用。

参考文献

[1] Zhang X,Zheng H,Zhang H,et al. Increased interleukin (IL)-8 and decreased IL-17 production in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) provoked by cigarette smoke[J]. Cytokine,2011,56(3):717-725.

[2] Eustace A,Smyth LJ,Mitchell L,et al. Identification of cells expressing IL-17A and IL-17F in the lungs of patients with COPD[J]. Chest,2011,139(5):1089-1100.

[3] 叶红,曹卓. COPD 患者血清 IL-17、IL-8 和 TNF-α 检测及意义[J]. 放射免疫学杂志,2013,26(4):490-491.

[4] 宋亚茹,李荣凯,翟成凯. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血 IL-35 表达水平的检测及意义[J]. 国际呼吸杂志,2015,35(20):1545-1549.

[5] 陆在英,钟南山. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:66.

[6] 徐卫国,罗勇,吴靖川,等. 不同营养状态 COPD 肿瘤坏死因子-α 测定及其临床意义[J]. 中国实用内科杂志,1999,19(11):654-655.

[7] Vagaggini B,Costa F,Antonelli S,et al. Clinical predictors of the efficacy of a pulmonary rehabilitation programme in patients with COPD[J]. Respir Med,2009,103(8):1224-1230.

[8] 杨瑞雪,王红,赖平平,等. 辛伐他汀对老年 COPD 患者 IL-17、IL-8 及 TNF-α 水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2014,34(13):3770-3771.

[9] Doe C,Bafadhel M,Siddiqui S,et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD[J]. Chest,2010,138(5):1140-1147.

[10] 杜海莲,岳红梅. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-17、IL-6、IL-8、CRP、TNF-α 的变化及其相关性[J]. 昆明医科大学学报,2015,36(9):95-97.

[11] 范春红,李明霞,李明,等. COPD 患者血清 CRP、IL-1β、IL-17 水平变化及临床意义[J]. 临床肺科杂志,2014,19(5):799-801.

[12] Chen YH,陈艺慧,关键,等. COPD 患者血浆 IL-17、sI-CAM-1 的研究[J]. 临床肺科杂志,2009,14(6):754-755.

[13] 杨晶,邝相如. IL-23、IL-17 及 IL-10 变化与 COPD 及 BODE 指数的相关性研究[J]. 临床肺科杂志,2014,19(12):2189-2191.

[14] Mitani A,Niedbala W,Fujimura T,et al. Increased expression of interleukin(IL)-35 and IL-(下转第 1843 页)

- nitroglycerin for prevention of post-ERCP pancreatitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 29(10):1078-1085.
- [8] Jowell PS, Branch MS, Fein SH, et al. Intravenous synthetic secretin reduces the incidence of pancreatitis induced by endoscopic retrograde cholangiopancreatography [J]. Pancreas, 2011, 40(4):533-539.
- [9] Omata F, Deshpande G, Tokuda Y, et al. Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis[J]. J Gastroenterol, 2010, 45(8):885-895.
- [10] Choudhary A, Bechtold ML, Arif MA, et al. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review[J]. Gastrointest Endosc, 2011, 73(2):275-282.
- [11] Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study [J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(1):139-147.
- [12] Takenaka M, Fujita T, Sugiyama D, et al. What is the most adapted indication of prophylactic pancreatic duct stent within the high-risk group of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? Using the propensity score analysis [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2014, 21(4):275-280.
- [13] Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, et al. Guidewire-assisted cannulation of the common bile duct for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 12(12):CD009662.
- [14] Kobayashi G, Fujita N, Imaizumi K, et al. Wire-guided biliary cannulation technique does not reduce the risk of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled trial[J]. Dig Endosc, 2013, 25(3):295-302.
- [15] Yoo YW, Cha SW, Lee WC, et al. Double guidewire technique vs transpancreatic precut sphincterotomy in difficult biliary cannulation [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(1):108-114.
- [16] Coté GA, Mullady DK, Jonnalagadda SS, et al. Use of a pancreatic duct stent or guidewire facilitates bile duct access with low rates of precut sphincterotomy: a randomized clinical trial [J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(12):3271-3278.
- [17] Ito K, Fujita N, Noda Y, et al. Can pancreatic duct stenting prevent post-ERCP pancreatitis in patients who undergo pancreatic duct guidewire placement for achieving selective biliary cannulation? A prospective randomized controlled trial [J]. J Gastroenterol, 2010, 45(11):1183-1191.
- [18] Wang P, Zhang W, Liu F, et al. Success and complication rates of two precut techniques, transpancreatic sphincterotomy and Needle-Knife sphincterotomy for bile duct cannulation [J]. J Gastrointest Surg, 2010, 14(4):697-704.
- [19] Catalano MF, Linder JD, Geenen JE. Endoscopic transpancreatic papillary septotomy for inaccessible obstructed bile ducts: comparison with standard pre-cut papillotomy [J]. Gastrointest Endosc, 2004, 60(4):557-561.
- [20] Swan MP, Alexander S, Moss A, et al. Needle knife sphincterotomy does not increase the risk of pancreatitis in patients with difficult biliary cannulation [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(4):430-436.
- [21] Cennamo V, Fuccio L, Zagari RM, et al. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Endoscopy, 2010, 42(5):381-388.

(收稿日期:2017-02-17 修回日期:2017-04-05)

(上接第 1837 页)

- 17, but not IL-27, in gingival tissues with chronic periodontitis [J]. J Periodontol, 2015, 86(2):301-309.
- [15] Bardel E, Larousserie F, Charlotrabiega P, et al. Human CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells do not constitutively express IL-35 [J]. J Immunol, 2008, 181(10):6898-6905.
- [16] Li X, Mai JT, Virtue A, et al. IL-35 is a novel responsive anti-inflammatory cytokine - A new system of categorizing anti-inflammatory cytokines [J]. PLoS One, 2012, 7(3):e33628.
- [17] Long J, Zhang X, Wen M, et al. IL-35 over-expression increases apoptosis sensitivity and suppresses cell growth in human cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 430(1):364-369.
- [18] 刘芬, 文丽君, 刘海燕. IL-35 研究进展 [J]. 免疫学杂志, 2011, 27(7):630-632.
- [19] 龚燕, 施小梅, 顾洁, 等. 慢性阻塞性肺病外周血单个核细胞表面 TLR2、TLR4 的表达与血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 相关性的研究 [J]. 中国临床医学, 2012, 19(2):108-111.
- [20] 胡蓉. COPD 患者治疗前后血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 检测的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(6):503-505.
- [21] 杨振朋, 李敏, 寇永妹, 等. 舒利迭治疗儿童哮喘的疗效及对血 PDGF、Eotaxin 和 IL-35 的影响 [J]. 西南国防医药, 2015, 25(4):374-377.
- [22] 刘俊祥, 张仕富, 吕小龙. COPD 并严重 II 型呼吸衰竭的预后因素和治疗探讨 [J]. 临床肺科杂志, 2007, 12(5):447-448.

(收稿日期:2017-02-03 修回日期:2017-04-24)