

- fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis [J]. *N Engl J Med*, 2000,342(10): 690 – 695
- 2 Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, *et al.* Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis [J]. *Circulation*, 2006,114(15): 1581 – 1590
- 3 Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, *et al.* The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology [J]. *Circulation*, 2007,116(19): 2216 – 2233
- 4 Mahfoud F, Ukena C, Kandolf R, *et al.* Blood pressure and heart rate predict outcome in patients acutely admitted with suspected myocarditis without previous heart failure [J]. *J Hypertens*, 2012,30(6): 1217 – 1224
- 5 Youn JC, Shim HS, Lee JS, *et al.* Detailed pathologic evaluation on endomyocardial biopsy provides long – term prognostic information in patients with acute myocarditis [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2014,23(3): 139 – 144
- 6 Chung SY, Sheu JJ, Lin YJ, *et al.* Outcome of patients with profound cardiogenic shock after cardiopulmonary resuscitation and prompt extracorporeal membrane oxygenation support. A single – center observational study [J]. *Circ J*, 2012,76(6): 1385 – 1392
- 7 Mirabel M, Luyt CE, Leprince P, *et al.* Outcomes, long – term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support [J]. *Crit Care Med*, 2011,39(5): 1029 – 1035
- 8 Atluri P, Ullery BW, MacArthur JW, *et al.* Rapid onset of fulminant myocarditis portends a favourable prognosis and the ability to bridge mechanical circulatory support to recovery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013,43(2): 379 – 382
- 9 Ishida K, Wada H, Sakakura K, *et al.* Long – term follow – up on cardiac function following fulminant myocarditis requiring percutaneous extracorporeal cardiopulmonary support [J]. *Heart Vessels*, 2013,28(1): 86 – 90
- 10 Hsu KH, Chi NH, Yu HY, *et al.* Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011,40(3): 682 – 688
- 11 Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, *et al.* Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders [J]. *Circulation*, 2003,107(6): 857 – 863
- 12 Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, *et al.* A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators [J]. *N Engl J Med*, 1995,333(5): 269 – 275
- 13 Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus – negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study [J]. *Eur Heart J*, 2009,30(16): 1995 – 2002
- 14 Klugman D, Berger JT, Sable CA, *et al.* Pediatric patients hospitalized with myocarditis: a multi – institutional analysis [J]. *Pediatr Cardiol*, 2010,31(2): 222 – 228
- 15 Rose NR. The significance of autoimmunity in myocarditis [J]. *Ernst Schering Res Found Workshop*, 2006,55:141 – 154

(收稿日期:2014 – 07 – 11)

(修回日期:2014 – 08 – 28)

血浆 IL – 23、IL – 17 水平与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究

黄其钦 蒋加雁 卢成跃

摘 要 目的 本研究旨在探讨血浆白细胞介素(IL) – 23 和 IL – 17 水平与慢性阻塞性肺疾病(COPD)的关系。方法 收集 75 例 COPD 患者和 80 例正常对照者,采用酶联免疫吸附法检测血浆 IL – 23 和 IL – 17 水平。经 *t* 检验比较血浆 IL – 23 和 IL – 17 水平在 COPD 组和对照组之间的差异,以及其与 COPD 患者病程的关系。采用 *Pearson* 相关分析法检验 COPD 患者中血浆 IL – 23 与 IL – 17 水平的相关性。结果 COPD 患者中血浆 IL – 23 和 IL – 17 的平均水平均显著高于对照组(IL – 23: 751.17 ± 155.36 vs 686.88 ± 147.36 ng/L, $t = 2.644$, $P = 0.009$; IL – 17: 1.79 ± 0.21 vs 1.71 ± 0.17 ng/L, $t = 2.614$, $P = 0.010$)。与稳定期 COPD 患者相比较,急性加重期患者中血浆 IL – 23 和 IL – 17 的平均水平亦显著升高(IL – 23: 801.31 ± 141.69 vs 717.75 ± 128.74 ng/L, $t = 2.645$, $P = 0.010$; IL – 17: 2.36 ± 0.12 vs 1.41 ± 0.16 ng/L, $t = 27.714$, $P < 0.001$)。采用 *Pearson* 相关分析法,结果显示,COPD 患者中血浆 IL – 23 水平与 IL – 17 水平呈正相关($r = 0.349$, $P = 0.011$)。结论 血浆 IL – 23 和 IL – 17 水平可能参与 COPD 的形成,并能影响疾病的病程。COPD 患者中血浆 IL – 23 水平与 IL – 17 水平密切相关。

作者单位:325405 温州医科大学附属第二医院平阳县急诊科

通讯作者:黄其钦,电子信箱:chenyanping@sina.com

关键词 慢性阻塞性肺疾病 白细胞介素-23 白细胞介素-17

中图分类号 R563

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.02.034

Associations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Plasma Levels of Interleukin-23 and Interleukin-17. Huang Qiqin, Jiang Jiayan, Lu Chengyue. Department of Emergency Medicine, Pingyang Branch, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325405, China

Abstract Objective To analyze the associations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with plasma levels of interleukin (IL)-23 and IL-17. **Methods** A total of 75 COPD patients and 80 healthy controls were collected. Plasma levels of IL-23 and IL-17 were examined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Comparison of average plasma levels of IL-23 and IL-17 between groups was performed by Student's test. Pearson correlative analysis was further conducted to evaluate the relationship between plasma levels of IL-23 and IL-17 in patients with COPD. **Results** The average plasma levels of IL-23 and IL-17 in COPD patients were significantly higher than in the controls (IL-23: 751.17 ± 155.36 vs 686.88 ± 147.36 ng/L, $t = 2.644$, $P = 0.009$; IL-17: 1.79 ± 0.21 vs 1.71 ± 0.17 ng/L, $t = 2.614$, $P = 0.010$). Furthermore, the average plasma levels of IL-23 and IL-17 were significantly higher in patients with acute exacerbations of COPD than in those with COPD on stable phase (IL-23: 801.31 ± 141.69 vs 717.75 ± 128.74 ng/L, $t = 2.645$, $P = 0.010$; IL-17: 2.36 ± 0.12 vs 1.41 ± 0.16 ng/L, $t = 27.714$, $P = 0.000$). By means of Pearson correlative analysis, moreover, the plasma levels of IL-23 in COPD patients were found to be positively related with the plasma levels of IL-17 ($r = 0.349$, $P = 0.011$). **Conclusion** The plasma levels of IL-23 and IL-17 may be involved in the development of COPD, and influence the course of the disease in COPD patients. Plasma levels of IL-23 in patients with COPD was closely linked to the levels of IL-17.

Key words Chronic obstructive pulmonary disease; Interleukin-23; Interleukin-17

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以持续气流受限为特征的气道和肺组织慢性炎症性疾病, 其中中性粒细胞的募集、浸润、激活以及 TNF- α 等炎性介质的过度生成是影响 COPD 发生进展的关键环节^[1]。Th17 细胞为一种新型的 CD4⁺T 细胞亚群, 主要分泌白细胞介素 (interleukin, IL)-17、IL-6 和 TNF- α 等促炎因子, 在体内抗感染及炎症反应中发挥关键作用。来自人体和动物实验的研究表明, IL-17 与包括感染性疾病、哮喘在内的多种疾病密切相关^[2]。另据报道, IL-17 在中性粒细胞的募集、激活和成熟, 以及支气管黏液分泌、气道组织重构等过程中发挥重要功能。近年来, 研究表明体内 Th17 细胞极化受微环境中 IL-23、IL-6 等促炎细胞因子的影响。既往有报道显示在溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)、类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者中存在 IL-23 高表达, 并且 IL-23 能影响患者体内 IL-17 的表达^[3]。至今已有研究表明血浆 IL-17 水平在 COPD 患者中显著增高, 但针对 IL-23 水平与 COPD 相关性的研究报道少见, 并且 COPD 患者血浆 IL-23 与 IL-17 水平的关系仍未完全阐明。因此, 本研究同时探讨血浆 IL-23、IL-17 水平与 COPD 的关系, 旨在为进一步揭示 COPD 的免疫学发病机制提供理论依据。

对象与方法

1. 研究对象: 自 2011 年 12 月~2013 年 12 月收集温州医科大学附属第二医院平阳院区住院或门诊确诊的 COPD 患者 75 例, 其中急性加重期患者 30 例, 稳定期患者 45 例。75 例 COPD 患者中男性 55 例, 女性 20 例, 患者平均年龄 62.11 ± 13.65 岁。COPD 的诊断符合 2011 年颁布的《慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略 (2011 年修订版)》的诊断标准^[4]: 即主要症状为呼吸困难、慢性咳嗽和 (或) 多痰, 有危险因素接触史, 肺功能检查示吸入支气管扩张药之后第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁) 占用力肺活量 (FVC) 百分比 $< 70\%$, 并排除支气管哮喘、支气管扩张症、充血性心力衰竭、肺结核、闭塞性细支气管炎、弥漫性泛细支气管炎等疾病。对照组均为笔者医院健康体检者, 共 80 例, 其中男性 58 例, 女性 22 例, 患者平均年龄 60.95 ± 13.79 岁。纳入前经各项临床检查排除心血管疾病、肿瘤、1 型糖尿病、自身免疫性疾病等病史。COPD 患者组和健康对照组在平均年龄及性别构成比上差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。以上研究对象均来自无血缘关系的浙江籍汉族人群。所有入选对象均签署知情同意书, 本研究获得医院伦理委员会批准。

2. 研究方法: 所有研究对象均留取空腹静脉血 3 ml, 经 EDTA-Na₂ 抗凝, 分离血浆 ($3000\text{r/min} \times 10\text{min}$), 置于 -80°C 冰箱冻存。采用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 严格按照试剂盒 (北京方程生物公司) 说明书检测血浆 IL-23 和 IL-17 水平。

3. 统计学方法: 性别、年龄比较分别采用 χ^2 检验和两独立样本 t 检验, COPD 组和对照组之间血浆 IL-23 和 IL-17

水平的比较以及与 COPD 病程的关系采用两独立样本 t 检验。采用 *Pearson* 相关分析法检测 COPD 患者血浆中 IL-23 与 IL-17 水平的相关性。以上数据输入 SPSS 18.0 统计软件包处理,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

与健康对照组相比较,COPD 患者血浆 IL-23 和 IL-17 的平均水平均显著增高 (IL-23: 751.17 ± 155.36 vs 686.88 ± 147.36 ng/L, $t = 2.644$, $P = 0.009$; IL-17: 1.79 ± 0.21 vs 1.71 ± 0.17 ng/L, $t = 2.614$, $P = 0.010$)。与病情稳定期 COPD 患者相比较,急性加重期患者体内血浆 IL-23 和 IL-17 的平均水平亦显著增高 (IL-23: 801.31 ± 141.69 vs 717.75 ± 128.74 ng/L, $t = 2.645$, $P = 0.010$; IL-17: 2.36 ± 0.12 vs 1.41 ± 0.16 ng/L, $t = 27.714$, $P < 0.001$,图 1、图 2)。进一步采用 *Pearson* 相关分析法检验 COPD 患者血浆 IL-23 与 IL-17 水平的相关性,结果发现两者呈正相关($r = 0.349$, $P = 0.011$)。

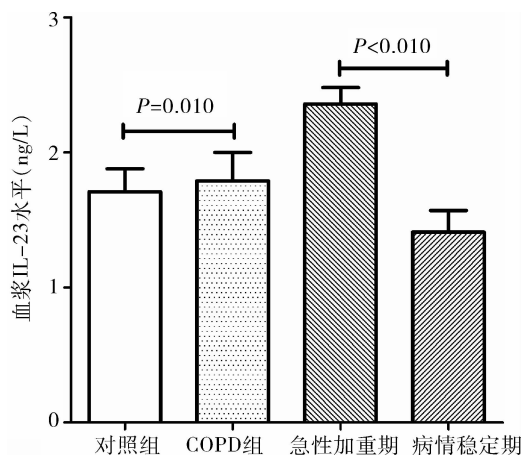


图 1 血浆 IL-23 水平与 COPD 的关系

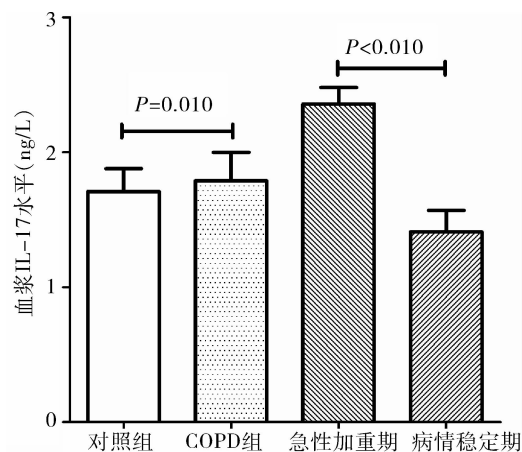


图 2 血浆 IL-17 水平与 COPD 的关系

讨 论

临床病理研究表明气道黏膜及黏膜下层中性粒细胞的募集、浸润和过度激活是 COPD 局部炎症的主要特点。中性粒细胞由血液循环到达气道炎症部位要经过黏附、跨血管内皮转移、趋化等过程,其中 TNF- α 、IL-8 等细胞因子起调控作用。近年来研究证实,IL-17 与细胞膜上的特异性受体 (IL-17R) 结合后,将通过刺激丝裂原活化蛋白激酶和 NF- κ B 信号通路发挥抗感染及免疫调节功能。IL-17 能够激活支气管上皮细胞、内皮细胞、肺纤维原细胞等分泌中性粒细胞趋化因子 (IL-6、IL-8 等),中性粒细胞活化因子,如巨噬细胞炎性蛋白 (MIP)-2、IL-1 β 以及粒细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 等,在中性粒细胞的募集、活化及成熟中发挥着关键作用。

另有研究表明,IL-17 能特异性地诱导黏蛋白 MUC5AC 和 MUC5B 基因表达,刺激支气管上皮杯状细胞与黏膜下腺体产生大量黏液,导致气道高分分泌状态。此外,IL-17 还可以通过诱导 TNF- α 等炎症因子表达,增加胶原蛋白的聚集,同时抑制细胞外基质分解,并通过刺激成纤维细胞增殖等作用,参与体内纤维结缔组织形成及平滑肌的增生,最终促进气道组织发生重塑^[5]。动物模型研究显示,IL-17 高表达的肺上皮细胞可以产生类 COPD 样病理组织学特征,包括 CD4⁺ 细胞大量募集,黏液过度分泌,小气道纤维化及趋化因子配体 (CXCL)-1、基质金属蛋白酶 (matrix metallo preteinases, MMP)-9 和 MMP 抑制剂 TIMP-1 等细胞因子的异常表达。IL-23 作为 IL-23/IL-17 轴中炎症的始动因子,主要由活化的树突状细胞、巨噬细胞等抗原递呈细胞产生,它不仅是维持 Th17 细胞稳定及增殖的关键因素,还对 Th17 细胞功能发挥正性调节作用。研究发现,体内 IL-23 异常增高可能触发瀑布式级联反应,最终导致气道黏液腺的增生和黏液的过度分泌,肺泡壁破坏及纤维化以及气道结构重建。

本研究首先发现与对照组相比,COPD 患者中血浆 IL-17 平均水平显著增高,并且与稳定期患者相比较,血浆 IL-17 平均水平在急性加重期患者中亦显著增高。本研究结果与国内大多数研究者的结论基本相符^[6]。国外有研究者曾报道在 COPD 稳定期患者支气管黏膜下组织中,IL-17 免疫组化阳性细胞数量较非吸烟对照组显著增加^[7]。上述研究结果提示血浆 IL-17 水平增高可能是影响 COPD 发生及疾病进展的重要因素。推测其机制可能是由于体内 IL-17 通过诱导

中性粒细胞的募集、浸润和过度激活以及促炎细胞因子的过度表达,最终导致气道的慢性炎症过程。动物实验研究表明使用 IL-17 单克隆抗体可以明显减少气道中性粒细胞浸润^[8]。另据报道,大鼠血浆 IL-17 水平与小气道结缔组织增生程度呈显著正相关^[9]。

进一步研究表明,COPD 患者血浆中 IL-23 平均水平较对照组显著增高,并且与疾病的急性加重相关。*Pearson* 线性相关分析发现 COPD 患者中血浆 IL-23 与 IL-17 水平呈线性正相关。至今针对 COPD 患者血浆 IL-23 水平的研究少见,但已有研究发现在 UC、RA 等疾病中同样存在 IL-23 高表达,并且 IL-23 能影响这些患者体内 IL-17 的表达水平^[3]。上述结果提示 IL-23 是可能是影响 COPD 发病机制的重要因子,其可能通过影响 COPD 患者血浆 IL-17 水平来发挥作用。从理论上讲,IL-23 是维持 Th17 细胞细胞功能的关键因素,其水平的高低可能直接影响体内 IL-17 的表达。当机体在吸烟等有害环境的影响下,气道黏膜屏障功能发生障碍,气道中病原分子等有害物质刺激气道黏膜固有层中的巨噬细胞、树突状细胞等诱导产生 IL-23 等细胞因子,而 IL-23 通过与 CD4⁺T 细胞等效应细胞表面的特异性受体结合发挥调节免疫功能,并诱导 IL-17 等炎症因子的生成,从而影响中性粒细胞的募集、激活以及 TNF- α 等致炎因子的表达,最终促进 COPD 的发生和进展。沈锋等^[10]曾报道 COPD 急性加重期患者诱导痰中 IL-17 水平明显高于对照组,并与痰中性粒细胞百分数呈正相关。此外,该研究还发现痰中 IL-8 水平与 IL-17 水平呈线性关系^[10]。鉴于 Th17 细胞极化影响因素复杂,血浆 IL-23 水平与 Th17 细胞极化的关系仍有待于进一步研究证实。

综上所述,本研究提示血浆 IL-23 和 IL-17 水平

可能参与 COPD 的形成,并能影响疾病的病程。COPD 患者中血浆 IL-23 与 IL-17 水平密切相关。鉴于体内 IL-23、IL-17 水平的影响因素极其复杂,本研究尚不能诠释 IL-23、IL-17 水平增高影响 COPD 的具体机制,这将是后续研究亟待解决的问题。

参考文献

- 1 符沙沙,欧宗兴. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期血清脂联素与 8-异前列腺素 F2 α 的相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2014, 2(43): 134-137
- 2 Pridgeon C, Bugeon L, Donnelly L, *et al.* Regulation of IL-17 in chronic inflammation in the human lung[J]. Clinical Science, 2011, 120: 515-524
- 3 Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, *et al.* IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation[J]. Journal of Experimental Medicine, 2005, 201(2): 233-240
- 4 王天立,杨泽刚,裴文军. 慢性阻塞性肺病患者血清维生素 D 水平与肺功能的相关性研究[J]. 医学临床研究, 2012, 29(10): 1935-1936
- 5 刘仁杰,万毅新. Th17 及 IL-17 在慢性阻塞性肺疾病中的研究[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(1): 152-153
- 6 谢娟,邓星奇,施劲东,等. 慢性阻塞性肺病患者诱导痰中脂联素水平及其与白介素-17 的相关性[J]. 中国临床医学, 2011, 18(2): 173-176
- 7 Di Stefano A, Caramori G, Gnemmi I, *et al.* T helper type 17-related cytokine expression is increased in the bronchial mucosa of stable chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. Clinical & Experimental Immunology, 2009, 157(2): 316-324
- 8 Chang SH, Dong C. A novel heterodimeric cytokine consisting of IL-17 and IL-17F regulates inflammatory responses[J]. Cell Research, 2007, 17(5): 435-440
- 9 蔡晓聪,周向东. Th17 细胞与慢性阻塞性肺疾病发生发展的相关联系[J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(21): 1306-1308
- 10 沈锋,赵鸣武,贺蓓,等. 慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘患者诱导痰中白细胞介素-17 水平及其意义[J]. 中华内科杂志, 2005, 43(12): 888-890 (收稿日期:2014-07-24)
(修回日期:2014-08-26)

GOLPH3 在非小细胞肺癌组织中的表达及其与预后的关系

唐纪兰 文新年 白 晶

摘 要 目的 探讨 GOLPH3 在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)组织中的表达及临床意义。**方法** 原发性 NSCLC 组织 177 例,通过免疫组化法检测 GOLPH3 在 NSCLC 组织中的表达水平,分析 GOLPH3 的表达水平与 NSCLC 患者临

作者单位:545002 广西柳州钢铁(集团)公司医院心血管内科(唐纪兰),放射科(文新年);530021 南宁,广西医科大学第一附属医院呼吸内科(白晶)

通讯作者:文新年,电子信箱:lggywxn@163.com