

# 大动脉炎患者外周血 Th17/Treg 细胞及相关细胞因子的表达

贾雯 王霞 柏欢欢 张文琦 谢戩芳

**摘要** **目的** 研究大动脉炎(takayasu arteritis,TA)患者外周血辅助性 T 细胞 17(Th17 细胞)、调节性 T 细胞(Treg 细胞)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-17(IL-17)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的表达及其与疾病活动的关系。**方法** 入组大动脉炎患者 46 例,及性别年龄均相匹配的健康人 43 例,根据美国卫生研究所(NIH)标准判断所有患者疾病活动情况,其中 TA 活动组 30 例,非活动组 16 例。采用流式细胞仪技术(FCM)检测所有受试者外周血 Th17、Treg 细胞计数及比例,采用流式液相多重蛋白定量技术(CBA)检测外周血细胞因子,并做统计分析。**结果** 与健康对照组比较,TA 活动组、非活动组外周血 Th17 细胞绝对计数和相对计数明显上升,Treg 细胞绝对计数和相对计数显著下降,Th17/Treg 比值增大,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与非活动组比较,TA 活动组 IL-6、IL-17 和 TNF- $\alpha$  明显升高,IL-10 明显减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与非活动组比较,TA 疾病活动组 Th17 细胞有升高趋势和 Treg 细胞表达下降,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。ROC 结果显示,IL-6、IL-10、IL-17 和 TNF- $\alpha$  预测 TA 活动的曲线下面积(area under curve,AUC)分别为 0.806、0.694、0.704 和 0.767。**结论** 大动脉炎患者外周血 Th17 细胞、Treg 细胞以及 Th17/Treg 比值与其发病相关,与疾病活动无明显相关性;IL-6、IL-10、IL-17 和 TNF- $\alpha$  可预测 TA 的疾病活动。

**关键词** 大动脉炎 辅助性 T 细胞 17 调节性 T 细胞 Th17/Treg

**中图分类号** R593.9

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.08.017

**Expression of Th17/Treg and Related Cytokines in Patients with Takayasu Arteritis.** Jia Wen, Wang Xia, Bai Huanhuan, et al. Department of Rheumatology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi 030000, China

**Abstract** **Objective** To study peripheral blood helper T cells 17 (Th17 cells), regulatory T cells (Treg cells), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), interleukin-17 (IL-17) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in patients with takayasu arteritis (TA) and its relationship with disease activity. **Methods** A total of 46 TA patients and 43 gender-age-matched healthy controls were enrolled. According to the NIH standard, 30 patients were in active group (NIS  $\geq 2$ ). Flow cytometry combined with absolute number counting beads was used to detect the absolute numbers and ratios of Th17 and Treg cells in peripheral blood of all subjects. Magnetic bead-based multiplex immunoassay was used to detect cytokines and statistical analysis was performed. **Results** Compared with the healthy controls, the absolute number and proportion of peripheral Treg cells of TA patients significantly decreased while those of Th17 cells increased significantly, leading to the increased ratio (imbalance) of Th17/Treg, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with the inactive group, the TA active group had significantly increased IL-6, IL-17 and TNF- $\alpha$ , IL-10 was significantly decreased, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the expression of Th17 cells and Treg cells between active and inactive group ( $P > 0.05$ ). ROC results showed that the area under the curve (AUC) predicted by IL-6, IL-10, IL-17 and TNF- $\alpha$  was 0.806, 0.694, 0.704 and 0.767. **Conclusion** Th17 cells, Treg cells and Th17/Treg ratio in peripheral blood of patients with takayasu arteritis were correlated with the incidence of the disease, but not with the disease activity. IL-6, IL-17, IL-10, and TNF- $\alpha$  can predict TA disease activity.

**Key words** Takayasu arteritis; Regulatory T cell; Th17 cell; Th17/Treg

大动脉炎(takayasu arteritis,TA)是一种罕见的慢性系统性血管炎,主要累及主动脉及其一级分支。

大动脉管壁的炎症发生是 TA 的病理基础,血管壁全层被炎性细胞浸润是主要病理表现,多种炎性细胞和炎性因子参与了 TA 的发生、发展<sup>[1]</sup>。当机体受到感染、异常代谢产物等致病因素时,树突状细胞(dendritic cells,Dcs)被激活分化为不同的辅助性 T 细胞(T helper cells,Ths)参与 TA 发病<sup>[2]</sup>。Th17 细胞是促

基金项目:山西省自然科学基金资助项目(201803D31127)

作者单位:030000 太原,山西医科大学第二医院风湿免疫科

通讯作者:谢戩芳,副主任医师,电子信箱:xiejianfang@sxmu.edu.cn

炎细胞, Treg 细胞是抑炎细胞, 正常情况下 Th17/Treg 处于动态平衡。近年来多项研究表明, Th17/Treg 比例失衡在自身免疫性疾病发病中发挥重要作用<sup>[3-5]</sup>。本研究通过检测大动脉炎患者外周血 Th17、Treg 细胞及相关细胞因子的表达, 探讨其与疾病活动的关系。

### 对象与方法

1. 研究对象: 收集 2016 年 3 月 ~ 2019 年 5 月于笔者医院就诊 TA 患者 46 例, 患者年龄 14 ~ 64 岁, 平均年龄  $35.45 \pm 11.02$  岁, 男女性别之比为 1:4.8, 病程 0.08 ~ 35.83 年, 平均病程  $6.15 \pm 9.14$  年。符合美国风湿病学会 1990 年 TA 诊断标准<sup>[6]</sup>。同时收集 43 例来笔者医院健康体检者为健康对照组, 年龄 18 ~ 58 岁, 平均年龄  $43.30 \pm 10.77$  岁, 男女性别之比为 1:7.6。病例组和对照组的年龄、性别等一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

2. 研究方法: 记录研究对象一般资料, 收集发病症状、各项实验室检查资料, 包括血小板 (PLT)、补体 (C)、血沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP) 等, 采用流式细胞仪技术 (FCM) 检测正常人和患者外周血 Th17 细胞、Treg 细胞表达水平; 采用流式液相多重蛋白定量技术 (CBA) 患者外周血 IL-6、IL-10、IL-17 及 TNF- $\alpha$  的浓度。检测依据美国卫生研究所 NIH 的标准判断 TA 活动性<sup>[7]</sup>; 根据 NIS 评分,  $\geq 2$  分定义为疾病活动组,  $< 2$  分定义为非活动组。

3. 主要设备及试剂: 采用美国 BD 公司提供的 FACS Calibur 流式细胞仪。Th17 细胞和 Treg 细胞检测使用试剂离子霉素、胎牛血清、1640 液、高尔基阻断剂、刺激素 PMA 购自美国 Sigma 公司。单克隆抗体 IL-17-PE、CD4-FITC、CD25-APC、FOXP3-PE 购自美国 BD 公司。IL-6、IL-10、IL-17 及 TNF- $\alpha$  检测使用试剂人 Th1/Th2/Th17 亚群试剂盒购自江西赛基生物技术有限公司。

4. Th17、Treg 细胞检测: 抽取入选受试者外周血, 采用流式细胞术检测外周血 Th17 细胞和 Treg 细胞。(1) Th17 细胞培养与标记: 取  $80 \mu\text{l}$  抗凝血分别加入刺激剂  $10 \mu\text{l}$  PMA 工作液、 $10 \mu\text{l}$  Ionomycin 工作液和  $1 \mu\text{l}$  GolgiStop,  $37^\circ\text{C}$  恒温箱中培养 5h。将其置于流式专用试管中, 加入抗人 CD4-FITC, 室温避光孵育 30min 后, 加入新鲜配置的 Fixation/Permeabilization 液 1ml 涡旋混匀,  $4^\circ\text{C}$  避光孵育 30min 后, 加入抗人 IL-17-PE, 室温避光孵育 30min 后, PBS 洗涤, 上机

检测。(2) Treg 细胞标记: 取  $80 \mu\text{l}$  抗凝血加入 CD4-FITC 和 CD25-APC, 室温避光孵育 30min 后, 各管分别加入新鲜配置的 Fixation/Permeabilization 液 1ml 涡旋混匀,  $4^\circ\text{C}$  避光孵育 30min 后, 加入抗人 FOXP3 抗体, 室温避光孵育 30min 后, PBS 洗涤后, 上机检测。(3) 流式细胞仪测定: 24h 内上流式细胞仪 (Calibur, 美国 BD 公司) 测定分析结果。根据前向角散射光 (FSC) 对侧向角散色光 (SSC) 的散点图对淋巴细胞设门区分淋巴细胞, 以 CD4 对 SSC 设门区分 Th 细胞 ( $\text{CD4}^+$ ), 取门内 10000 个细胞, 以 CellQuest 软件获取、分析相对百分数。(4) 计算各促炎淋巴细胞之比。利用促炎淋巴细胞绝对计数之比算出 Th17/Treg 的比值。

5. 细胞因子检测: 抽取入选患者外周血, 采用 CBA 术检测 IL-6、IL-10、IL-17 及 TNF- $\alpha$  的浓度。(1) 采血后分离血清于  $-70^\circ\text{C}$  保存备用。标准曲线制备: 用反应稀释液将待测细胞因子标准品按照梯度法稀释为 5000、2500、1250、625、312、156、80、40、20、10、5 和  $0 \text{ pg/ml}$  共 12 个质量浓度。(2) 混合微球制备: 按每个测试每种微球  $1 \mu\text{l}$  的量吸取捕获微球混匀, 成为混合捕获微球, 加 0.5ml 洗液以  $200 \text{ g} \times 5 \text{ min}$  离心, 去上清, 用血清捕获微球稀释重悬微球, 并使终体积达  $50 \mu\text{l}$ 。按每个测试每种微球  $1 \mu\text{l}$  的量混合 PE 标记的抗体, 稀释至终体积达  $50 \mu\text{l}$ 。取待测血清和标准品  $50 \mu\text{l}$  置于上样管, 加入  $50 \mu\text{l}$  混合捕获微球, 室温避光孵育 2h, 离心, 去上清, 重悬, 上机检测。(3) 以 Bio-Plex 200 阅读器获取细胞因子数据, 以 BioPlex Manager 软件测量荧光强度 (MFI) 和浓度 ( $\text{pg/ml}$ )。

6. 统计学方法: 应用 SPSS 24.0 统计学软件对数据进行统计分析, 数据用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两样本比较采用 Mann-Whitney U 检验, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验; 运用 Graphpad 软件做 ROC 曲线, 分析细胞因子水平预测 TA 疾病活动度的准确率, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. TA 患者人口学信息、临床症状及辅助检查比较: TA 活动组补体 C3、补体 C4、CRP、ESR、NIS 评分均高于非活动组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。TA 活动组和非活动组的人口学信息、临床症状比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 1)。

表 1 TA 患者人口学信息、临床症状及辅助检查( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目        | TA 非活动组( $n=16$ ) | TA 活动组( $n=30$ ) | 合计( $n=46$ )   | $\chi^2/Z$ | $P$   |
|-----------|-------------------|------------------|----------------|------------|-------|
| 女性        | 13                | 25               | 38             | 0.032      | 0.859 |
| 起病年龄(岁)   | 30.77 ± 13.29     | 28.79 ± 10.72    | 29.40 ± 11.41  | -0.177     | 0.859 |
| 病程(月)     | 95.08 ± 115.64    | 64.17 ± 107.63   | 73.74 ± 109.70 | -1.148     | 0.251 |
| 系统性症状     |                   |                  |                |            |       |
| 发热        | 0                 | 3                | 3              | 1.712      | 0.191 |
| 乏力        | 1                 | 6                | 7              | 0.409      | 0.523 |
| 关节痛/关节炎   | 5                 | 2                | 7              | 0.032      | 0.859 |
| 颈动脉痛      | 2                 | 5                | 7              | 0.185      | 0.667 |
| 头晕        | 5                 | 13               | 18             | 2.057      | 0.152 |
| 胸憋气短      | 3                 | 5                | 8              | 0.032      | 0.859 |
| 血管检查      |                   |                  |                |            |       |
| 跛行        | 2                 | 6                | 8              | 0.998      | 0.318 |
| 无脉        | 0                 | 3                | 3              | 1.712      | 0.191 |
| 双侧血压不对称   | 1                 | 3                | 4              | 0.003      | 0.957 |
| 高血压       | 0                 | 2                | 2              | 1.115      | 0.291 |
| 辅助检查      |                   |                  |                |            |       |
| C3(g/L)   | 0.94 ± 0.15       | 1.11 ± 0.18      | 1.05 ± 0.47    | -4.234     | 0.000 |
| C4(g/L)   | 0.19 ± 0.03       | 0.24 ± 0.63      | 0.22 ± 0.08    | -3.727     | 0.000 |
| ESR(mm/h) | 18.77 ± 18.20     | 36.47 ± 29.61    | 31.12 ± 27.70  | -2.500     | 0.012 |
| CRP(mg/L) | 4.65 ± 4.70       | 22.37 ± 32.79    | 18.72 ± 30.07  | -2.340     | 0.019 |
| NIS(分)    | 1.00 ± 0.00       | 2.33 ± 0.48      | 1.87 ± 0.75    | -5.950     | 0.000 |

2. TA 活动组、TA 非活动组及健康对照组外周血 Th17 细胞、Treg 细胞及 Th17/Treg 表达水平的比较: TA 活动组、TA 非活动组 Th17 细胞绝对计数与相对计数明显高于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );TA 活动组 Th17 细胞绝对计数与相对计数高于非活动组,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。TA 活动组、TA 非活动组 Treg 细胞绝对计数与相对计数明

显低于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); TA 活动组 Treg 细胞绝对计数与相对计数低于非活动组,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。TA 活动组、TA 非活动组 Th17/Treg 明显高于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );TA 活动组 Th17/Treg 高于非活动组,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表 2)。

表 2 3 组外周血 Th17、Treg 细胞及 Th17/Treg 表达比较

| 组别                | Th17(个/微升)      | Th17(%)       | Treg(个/微升)      | Treg(%)       | Th17/Treg     |
|-------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|---------------|
| 健康对照组( $n=43$ )   | 4.57 ± 1.63     | 0.68 ± 0.28   | 37.08 ± 9.22    | 5.46 ± 1.11   | 0.13 ± 0.05   |
| TA 非活动组( $n=16$ ) | 11.22 ± 10.25 * | 1.13 ± 0.60 * | 31.87 ± 13.33 * | 3.46 ± 2.05 * | 0.38 ± 0.19 * |
| TA 活动组( $n=30$ )  | 11.69 ± 8.30 *  | 1.24 ± 0.97 * | 28.54 ± 14.67 * | 3.32 ± 1.26 * | 0.43 ± 0.39 * |

与健康对照组比较,\*  $P < 0.05$

3. TA 活动组与非活动组患者细胞因子表达水平的比较:TA 活动组 IL-6、IL-17 及 TNF- $\alpha$  表达较非活动组明显增多,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); TA 活动组 IL-10 表达较非活动组显著减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,图 1)。

4. 细胞因子预测 TA 活动 ROC 曲线结果:以 NIS 评分为金标准,IL-6 预测 TA 活动的 AUC 为 0.806,最佳截断点为 10.125pg/ml,其敏感度为 81.48%,特异性为 68.75%;IL-10 预测 TA 活动的 AUC 为 0.694,最佳截断点为 8.490pg/ml,其敏感度为

85.19%,特异性为 56.25%;IL-17 预测 TA 活动的 AUC 为 0.704,最佳截断点为 7.565pg/ml,其敏感度为 66.67%,特异性为 75.00%;TNF- $\alpha$  预测 TA 活动的 AUC 为 0.767,最佳截断点为 2.170pg/ml,其敏感度为 81.5%,特异性为 68.7%,详见图 2。

讨 论

大动脉炎是指累及主动脉及其主要分支的慢性非特异性炎症,可引起的不同部位动脉狭窄或闭塞,少数也可引起动脉扩张或动脉瘤,出现相应部位缺血表现<sup>[8,9]</sup>。其发病机制与遗传因素、内分泌异常、感

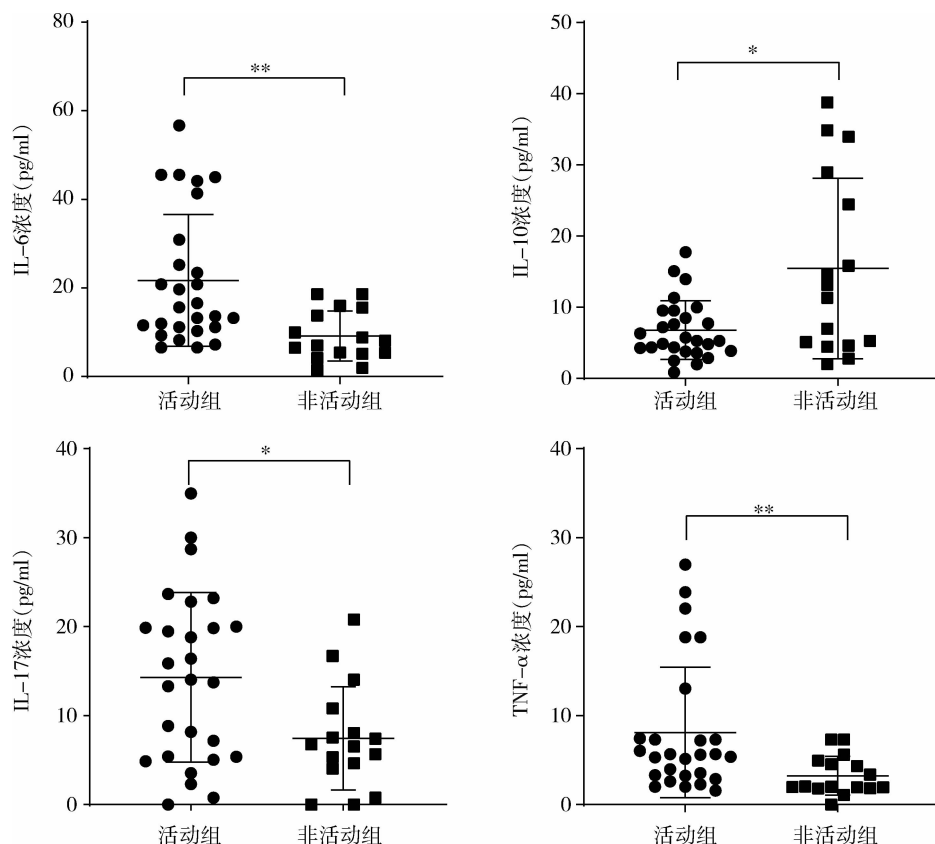


图1 TA患者血清细胞因子表达水平

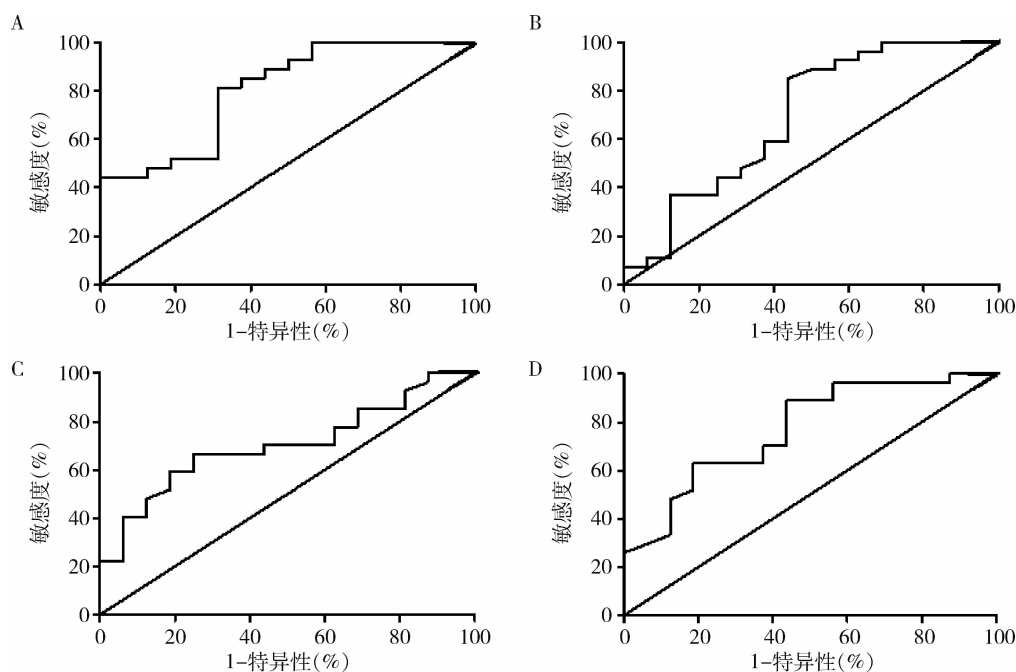
\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 

图2 细胞因子的 ROC 分析结果

A. IL-6; B. IL-10; C. IL-17; D. TNF-α

染后机体发生免疫功能紊乱以及细胞因子的炎症反应有关<sup>[10]</sup>。

调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg 细胞) 是 T 细胞中的一类重要亚群, 能够使机体保持免疫耐受功

能从而抑制自身免疫病的发生。机体炎症发生后,树突状细胞和巨噬细胞等抗原提呈细胞被活化诱导 Treg 细胞到达炎症部位,通过分泌 IL-10、TNF- $\alpha$  等抑制性细胞因子,下调自身反应性 T 细胞及炎性细胞因子表达,发挥免疫耐受从而维持机体自身免疫平衡。Th17 细胞在自身免疫性疾病中主要发挥其致炎作用。Th17 细胞及其相关细胞因子的过表达可趋向炎性细胞聚集于血管壁上,同时刺激成纤维细胞和巨噬细胞,诱导多种炎性细胞因子生成,造成炎症反复发作及内皮损伤从而导致动脉管壁增厚、血栓形成,严重者可发生狭窄及闭塞性病变<sup>[11]</sup>。

Th17 细胞与 Treg 细胞在分化过程中密切相关, Th17 细胞和 Treg 细胞在特定的细胞因子微环境下可以相互转化,机体在免疫稳定时,免疫系统产生的 IL-10 可抑制效应 T 细胞生成,促进 Foxp3<sup>+</sup> Treg 分化,维持自身免疫耐受;当机体存在炎症浸润,激活的免疫系统会产生 IL-6、IL-17、TNF- $\alpha$  促进 Th17 细胞诱导炎性反应,同时抑制 IL-10 介导的 Treg 细胞生成。Th17/Treg 平衡是机体自身免疫平衡的关键因素,促炎性 Th17 细胞和抑制性 Treg 细胞的比例失衡介导了多种血管炎症自身免疫病的发生、发展<sup>[12-14]</sup>。

本研究结果显示,TA 患者外周血 Th17 细胞相对计数和绝对计数明显高于健康对照组, Th17/Treg 比例高于健康对照组, Treg 细胞相对计数及绝对计数低于健康对照组,且活动期患者 Th17 表达高于非活动期患者, Treg 表达低于非活动期,其相应细胞因子也对应减少,推测 TA 发病与 Th17 细胞增多、Treg 细胞减少所致 Th17/Treg 失衡相关。Misra 等<sup>[15]</sup> 研究发现,TA 患者的 Th17 细胞相对计数较健康对照组有增加,以及 Th17 细胞所分泌的细胞因子 IL-17A 表达上调,这与笔者的研究结果相似。在 TA 患者体内,促炎性 Th17 细胞增多,抑制炎症 Treg 细胞减少, Th17/Treg 比例失衡,从而导致疾病发生。

本研究结果还显示,活动期 TA 患者外周血 IL-6、IL-17、TNF- $\alpha$  水平高于非活动期患者, IL-10 水平低于非活动期患者。本研究进一步表明, IL-6、IL-10、IL-17 和 TNF- $\alpha$  预测 TA 活动的 AUC 分别为 0.806、0.694、0.704 和 0.767,具有一定的预测价值。IL-6、IL-17 是 Th17 细胞分泌的促炎因子,其中 IL-6 是可促进 T 细胞激活加重炎症反应,是 Th17 分化过程中重要起始因子,从而调节 Th17 细胞和 Treg 细胞之间的平衡<sup>[16]</sup>。Savioli 等<sup>[17]</sup> 研究发现,活动期 TA 患者 IL-6 表达高于缓解期,这与笔者的

研究结果相同。目前 IL-6 表达拮抗剂治疗难治性大动脉炎已取得一定成效<sup>[18]</sup>。IL-17 是强致炎因子,可以激活 T 细胞和刺激内皮细胞、上皮细胞以及成纤维细胞参与 TA 炎症,且 IL-17 与 TNF- $\alpha$  具有协同作用,上调 IL-6 的表达,共同调节炎症反应<sup>[19]</sup>。活动期 TA 患者 IL-6、IL-17 表达增多,提示 Th17 分泌的炎性细胞因子参与了 TA 的发展过程。IL-10 是一种典型的抗炎细胞因子,主要由巨噬细胞和 Treg 细胞产生, IL-10 具有多种免疫调节和炎症作用,可传递负反馈信号,抑制激活的免疫系统,抑制巨噬细胞的活化从而减少 T 细胞产生的细胞因子。本研究结果显示, IL-10 随着疾病活动表达降低,与 Treg 细胞表达水平变化一致。提示可通过调控 IL-10 水平变化,抑制炎症因子分泌缓解 TA 病情活动。

综上所述, Th17 细胞表达上调、Treg 细胞表达下调、Th17/Treg 失衡参与了 TA 的发生、发展过程。Th17、Treg 相关细胞因子 IL-6、IL-10、IL-17 和 TNF- $\alpha$  在 TA 活动期表达异常,有望成为临床评估病情活动的重要标志物。本研究样本量较小且为回顾性研究,建议开展大样本队列研究进一步探讨 Th17/Treg 在活动期 TA 发病过程中的作用。

#### 参考文献

- Mirault T, Messas E. Takayasu arteritis [J]. Rev Med Interne, 2016, 37(4): 223-229
- Matsumoto K, Suzuki K, Yoshimoto K, et al. Significant association between clinical characteristics and changes in peripheral immunophenotype in large vessel vasculitis [J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 304
- Ahmadi M, Yousefi M, Abbaspour-Aghdam S, et al. Disturbed Th17/Treg balance, cytokines, and miRNAs in peripheral blood of patients with Behçet's disease [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4): 3985-3994
- Yin X, Wei H, Wu S, et al. DAPT reverses the Th17/Treg imbalance in experimental autoimmune uveitis in vitro via inhibiting Notch signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 79: 106107
- Hao L, Li X, Gao C, et al. Th17/Treg cell level and clinical characteristics of peripheral blood of patients with Sjögren's syndrome complicated with primary biliary cirrhosis [J]. Medicine: Baltimore, 2019, 98(24): e15952
- Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis [J]. Arthritis Rheum, 1990, 33(8): 1129-1134
- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis [J]. Ann Intern Med, 1994, 120(11): 919-929
- Kermani TA, Crowson CS, Muratore F, et al. Extra-cranial giant cell arteritis and Takayasu arteritis: how similar are they? [J]. Semin Arthritis Rheum, 2015, 44(6): 724-728 (下转第 170 页)

持细胞内环境稳态而不易受损伤。

目前百草枯中毒病死率仍居高不下,通过临床和基础研究寻找解毒药仍是热点问题。血液灌流、血液透析、血液滤过是针对百草枯中毒主要的血液净化方式,但是针对不同中毒量患者如何选择个体化、特异化治疗方式仍未见研究报道。本研究认为在大剂量患者中血液灌流联合血液透析有一定优势,但仍需开展多中心、大样本量对照研究进一步证实。

### 参考文献

- 1 胡晓,王煜,沈海涛,等. GW3965 抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路表达减轻百草枯致小鼠急性肺损伤[J]. 中华急诊医学杂志,2018,5(27):507-512
- 2 蒋云飞,孙昊,张劲松,等. TLR3/NF- $\kappa$ B 信号通路在百草枯致急性肺损伤的研究[J]. 中华急诊医学杂志,2018,6(27):631-637
- 3 侯跃辉,赵倩,吴一旭,等. 某综合性医院急性中毒患者的临床及流行病学分析[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2016,34(7):506-509
- 4 朱保月,苏晓阳,王岩,等. 连续血液灌流对急性百草枯中毒患者血清白介素-18 水平及预后的影响[J]. 实用医学杂志,2018,34(2):231-238
- 5 闫永吉,叶俏. 百草枯中毒致急性肺损伤多重机制的研究进展[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2018,11(36):877-880
- 6 赵春燕,刘畅,朱忠立,等. 百草枯通过调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进肺泡上皮细胞上皮间质转化[J]. 局解手术学杂志,2017,26(11):790-795
- 7 Li C, Hu D, Xue W, *et al.* Treatment outcome of combined continuous venovenous hemofiltration and hemoperfusion in acute paraquat poisoning: a prospective controlled trial[J]. Crit Care Med, 2018, 46(1): 100-107

- 8 Lin G, Long J, Luo Y, *et al.* Continuous venovenous hemofiltration in the management of paraquat poisoning: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine, 2017, 96(20): 433-438
- 9 赵爽,李新华,范淑玲,等. 血液灌流并连续性肾脏替代治疗和透析滤过治疗百草枯中毒疗效研究[J]. 中国实用内科杂志,2017, 7(37): 621-625
- 10 徐忠,张泓. 血液净化方案对百草枯中毒患者早期器官功能损伤的影响[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(46): 4-6
- 11 刘晓亮,吴扬,闫鹤,等. 不同方式血液灌流对百草枯中毒患者血中毒物清除的研究[J]. 中华急诊医学杂志,2016,25(4): 499-501
- 12 Xu JJ. Intravenous injection of Xuebijing attenuates acute kidney injury in rats with paraquat intoxication[J]. World J Emerg Med, 2017, 8(1): 61-67
- 13 李鹏飞,范家明,刘河,等. 大鼠体内百草枯组织分布研究[J]. 首都医科大学学报,2019,40(5): 726-730
- 14 吴潦章,周满红. 百草枯中毒与 AMPK 信号通路[J]. 中国急救医学,2019,39(11): 1105-1110
- 15 黄舒伟,姚为学,柯道,等. 急性重症百草枯中毒 40 例救治体会[J]. 临床医学,2019,5(39): 5-7
- 16 杨军,高正衡. 血液灌流联合血液透析治疗急性百草枯中毒疗效观察[J]. 中国实用医药,2017,5(12): 42-44
- 17 Yang C, Song HW, Liu W, *et al.* Protective effects of chymostatin on paraquat-induced acute lung injury in mice[J]. Inflammation, 2018, 41(1): 122-133
- 18 Lin G, Long J, Luo Y, *et al.* Continuous venovenous hemofiltration in the management of paraquat poisoning: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(20): e6875-e6882

(收稿日期:2020-02-29)

(修回日期:2020-03-17)

(上接第 75 页)

- 9 Stone JR, Bruneval P, Angelini A, *et al.* Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases[J]. Cardiovasc Pathol, 2015, 24(5): 267-78
- 10 Bossone E, Pluchinotta FR, Andreas M, *et al.* Aortitis[J]. Vascu Pharmacol, 2016, 80: 1-10
- 11 Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, *et al.* Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(5): 1353-1360
- 12 Wang Y, Zhang S, Zhang N, *et al.* Reduced activated regulatory T cells and imbalance of Th17/activated Treg cells marks renal involvement in ANCA-associated vasculitis[J]. Mol Immunol, 2020, 118: 19-29
- 13 Régent Alexis, Ly Kim Heang, Mouthon Luc. Physiopathology of giant cell arteritis: from inflammation to vascular remodeling[J]. Presse Med, 2019, 48(9): 919-930
- 14 Ahmadi M, Yousefi M, Abbaspour - Aghdam S, *et al.* Disturbed Th17/Treg balance, cytokines, and miRNAs in peripheral blood of patients with Behcet's disease[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4): 3985-

3994

- 15 Misra DP, Chaurasia S, Misra R. Increased circulating Th17 cells, serum IL-17A, and IL-23 in Takayasu arteritis[J]. Autoimmun Dis, 2016, 2016: 1-8
- 16 Kong X, Sun Y, Ma L, *et al.* The critical role of IL-6 in the pathogenesis of Takayasu arteritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(suppl 9): S21-S27
- 17 Savioli B, Abdulahad Wayel H, Brouwer Elisabeth, *et al.* Are cytokines and chemokines suitable biomarkers for Takayasu arteritis? [J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(10): 1071-1078
- 18 Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study)[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(3): 348-354
- 19 Ruddy MJ, Wong GC, Liu XK, *et al.* Functional cooperation between interleukin-17 and tumor necrosis factor- $\alpha$  is mediated by CCAAT/enhancer-binding protein family members[J]. J Biol Chem, 2004, 279(4): 2559-2567

(收稿日期:2020-02-29)

(修回日期:2020-03-21)