临床研究 文章编号：0253-3626（2011）08-0976-03

慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-17、IL-23 水平及临床意义

刘仁杰[1]，万毅新[2]，王晓平[2]，石军年[2]，段天林[1]，李景钊[1]
（1. 许昌市中心医院呼吸科，许昌 461000；2. 兰州大学第二医院呼吸科，兰州 730030）

【摘 要】目的：探讨白介素-17（Interleukin-17，IL-17）、白介素-23（Interleukin-23，IL-23）在慢性阻塞性肺疾病（Chronic obstructive pulmonary disease，COPD）发病过程中的临床意义。方法：采用酶联免疫吸附试验（ELISA）法测定慢性阻塞性肺疾病急性加重期（Acute exacerbations of COPD，AECOPD）组、COPD 稳定期组（治疗前后）各 30 人及健康体检者（健康对照组）30 人血清 IL-17、IL-23 浓度；血常规中性粒细胞（N）百分比（%）、肺功能第一秒用力呼气容积占预计值百分比（FEV_1%）由检验科及肺功能室测定。结果：①AECOPD、COPD 稳定期及健康对照组血清 IL-17、IL-23 各组间比较差异具有统计学意义（$P<0.05$）；②AECOPD 与 COPD 稳定期组、健康对照组外周血 N（%）组间比较差异具有统计学意义（$P<0.05$）；③AECOPD、COPD 稳定期组及健康对照组 FEV_1%组间比较差异具有统计学意义（$P<0.05$）；④所有 COPD 患者血清中 IL-23 与 IL-17 呈直线正相关（$r=0.449$，$P=0.000<0.001$）；⑤所有 COPD 患者血清中 IL-17 与 N（%）呈直线相关（$r=0.273$，$P=0.035<0.05$）；⑥所有研究对象血清中 IL-17 与 FEV_1%呈直线负相关（$r=-0.510$，$P=0.000<0.001$）。结论：IL-17、IL-23 与 COPD 的炎症过程及临床表现具有一定的相关性。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病；IL-17；IL-23
【中国图书分类法分类号】R562.2 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-01-09

Serum levels and clinical significance of IL-17, IL-23 in chronic obstructive pulmonary disease

LIU Ren-jie[1], WAN Yi-xin[2], WANG Xiao-ping[2], SHI Jun-nian[2], DUAN Tian-lin[1], LI Jing-zhao[1]
(1. Department of Respiratory Medicine, Xuchang Central Hospital; 2. Department of Respiratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Lanzhou University)

【Abstract】*Objective*: To investigate serum levels and clinical significance of IL-17, IL-23 in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Methods*: Serum IL-17 and IL-23 levels were detected in 90 subjects including 60 COPD (30 acute exacerbation and 30 stable) and 30 healthy controls by ELISA. The percentage of blood neutrophils N(%) and the percentage of forced expiratory volume in one second of predicted value (FEV_1%) were measured respectively by the department of Clinical Laboratory and the Lung Function Laboratory of Lanzhou University Second Hospital. *Results*: ①IL-17 and IL-23 serum levels were significantly different ($P<0.05$) among AECOPD, stable phase COPD and healthy controls; ②N(%) was statistically significant between AECOPD and stable phase COPD ($P<0.05$) as well as between AECOPD and healthy controls ($P<0.05$); ③FEV_1% was statistically significant ($P<0.05$) among AECOPD, stable phase COPD and healthy controls; ④There was a linear correlation between serum IL-17 and IL-23 in all COPD patients ($r=0.449$, $P=0.000<0.001$); ⑤There was a linear correlation between serum IL-17 levels and N (%) in all COPD patients ($r=0.273$, $P=0.035<0.05$); ⑥There was a negative linear correlation between IL-17 serum levels and FEV_1% in all subjects ($r=-0.510$, $P=0.000<0.001$). *Conclusion*: IL-17 and IL-23 serum levels might be associated with inflammation in COPD and have some relevance to COPD clinical manifestations.

【Key words】COPD; IL-17; IL-23

慢性阻塞性肺疾病（Chronic obstructive pulmonary disease，COPD）以遍及气道、肺实质和肺血管的慢性炎症为特征。中性粒细胞在气道内的募集、活化，促进和加重了呼吸道炎症反应，研究表明 Th17 产生的 IL-17 可能在该过程中起介导作用，并参与其调控机制；IL-23 能增强 Th17 细胞的增殖、维持 Th17 的存活、促进 IL-17 生成，IL-23/IL-17 通路在多种慢性炎症性疾病的发生发展中具有重要作用。

目前关于 IL-17、IL-23 在 COPD 慢性炎症过程、临床表现中的作用多为动物实验研究，临床试验研究较少。本研究通过测定 IL-17、IL-23 在 AECOPD、COPD 稳定期患者血清中浓度，进而探讨 IL-17、IL-23 与 COPD 的炎症过程及临床表现的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

2009 年 9 月-2010 年 10 月于兰州大学第二医院呼吸内

作者介绍：刘仁杰（1976-），男，硕士，
研究方向：慢性阻塞性肺疾病。
通信作者：万毅新，男，副教授，Email：wanyixin@yahoo.com.cn。

科及体检中心收集符合纳入标准的 COPD 患者和健康体检者。各组对象基本情况如下。

1.1.1 COPD 组的基本情况 慢性阻塞性肺疾病急性加重期（exacerbations of COPD，AECOPD）组共 30 例，治疗后其症状明显缓解为 COPD 稳定期组，其中男性 17 例，女性 13 例，年龄 41~87 岁，平均年龄（65.60 ± 10.93）岁，符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》（2007 年修订版）COPD 诊断标准。

1.1.2 对照组的基本情况 共 30 例，其中男性 18 例，女性 12 例，年龄 45~78 岁，平均年龄（63.83 ± 9.05）岁，均为健康体检者，肺功能检查正常；第一秒用力呼气容积占用力肺活量百分比 $FEV_1/FVC \geq 70\%$，FEV_1 ≥ 预计值的 80% 。

1.1.3 排除标准 ①近 1 年内吸烟者；②风湿性疾病或自身免疫性疾病者；③近期应用明显影响免疫系统药物者；④具有其他部位炎症性疾病者；⑤有严重的其他系统疾病者；⑥不能知情同意者。

1.1.4 组间基本情况可比性 组间性别、年龄差异均无统计学意义，具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 清晨或上午抽取被纳入对象空腹时肘静脉血 4 ml，4℃静置待血液充分凝固后用台式离心机以 3 000 r/min，离心 15 min，分离血清，分装，-80℃冻存待用；外周血常规中性粒细胞（N）百分比（%）、肺功能第一秒用力呼气容积占预计值百分比（FEV_1%）分别由兰州大学第二医院检验科及肺功能室于抽血当天进行测定。

1.2.2 血清 IL-17、IL-23 测定 采用 ELISA 法测定研究对象血清 IL-17、IL-23 浓度，人 IL-17、人 IL-23 ELISA 试剂盒（美国 R&D 公司）购自上海活乐生物科技有限公司。

1.2.3 数据统计分析 计量资料为正态分布时采用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两样本均数比较采用 t 检验，多样本均数比较采用方差分析；两个随机变量间的相互联系的密切程度采用线性相关分析，两个变量之间线性依存关系的定量描述采用线性回归分析；应用 SPSS17.0 及 Microsoft Excel 2010 对相关数据进行统计分析，$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 COPD 急性加重期、稳定期与健康对照组血清 IL-17、IL-23 及外周血中性粒细胞（N）百分比（%）、FEV_1%比较（$\bar{x}\pm s$）

AECOPD、COPD 稳定期及健康对照组血清中 IL-17、IL-23 浓度各组间比较差异具有统计学意义（$P<0.05$）；AECOPD 与 COPD 稳定期组、健康对照组外周血中性粒细胞 N 百分比（%）比较，组间差异具有统计学意义（$P<0.05$）；AECOPD、COPD 稳定期组及健康对照组 FEV_1%组间比较差异具有统计学意义（$P<0.05$）。见表 1。

2.2 COPD 患者稳定期前后血清 IL-23、IL-17 配对“t”检验

经配对样本“t”检验，COPD 患者（30 例）稳定期前后血清 IL-23 浓度变化 $t=8.520$，$P=0.000<0.05$，所以可以认为 AECOPD 与 COPD 稳定期血清 IL-23 浓度变化比较差异具有统计学意义；经配对样本“t”检验，COPD 患者（30 例）稳定期前后血清 IL-17 浓度变化 $t=4.631$，$P=0.000<0.05$，所以可以认为 AECOPD 与 COPD 稳定期血清 IL-17 浓度变化比较差异具有统计学意义。

2.3 血清 IL-23、IL-17 浓度间的相关性

健康对照组血清中 IL-23、IL-17 浓度间 Pearson 相关系数为 -0.184，$P=0.329>0.05$，按 0.05 水准不能拒绝无效假设，认为健康组血清中 IL-23、IL-17 浓度不呈直线相关。

AECOPD 及 COPD 稳定期血清中 IL-23、IL-17 浓度间 Pearson 相关系数为 0.449，$P=0.000<0.001$，按 0.05 水准，拒绝无效假设，可以认为 AECOPD 及 COPD 稳定期血清中 IL-23、IL-17 浓度呈直线正相关（$r=0.449$，$P=0.000<0.001$），AECOPD 及 COPD 稳定期血清中 IL-23、IL-17 浓度间相关性散点图（见图 1）。经直线回归分析 COPD 急性加重期及稳定期血清中 IL-23、IL-17 浓度间存在线性回归关系，常数项为 33.871，回归系数为 0.022，直线回归方程为：$y=33.871+0.022x$（y 为血清 IL-17 浓度，x 为血清 IL-23 浓度）。

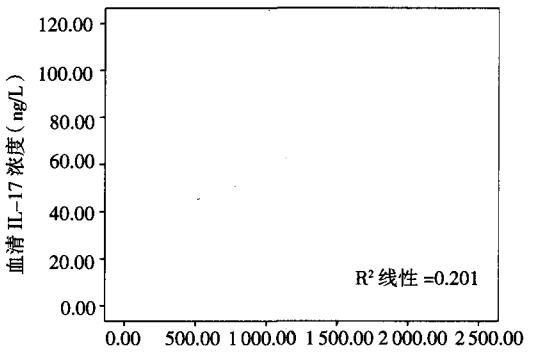


图 1 COPD 急性加重期及稳定期（60 例）血清 IL-23、IL-17 浓度间相关性散点图

2.4 血清 IL-17 与外周血中性粒细胞百分比间的相关性

AECOPD 及 COPD 稳定期血清中 IL-17 浓度与外周血 N（%）呈直线正相关（$r=0.273$，$P=0.035<0.05$）；经直线回归分析 AECOPD 及 COPD 稳定期血清中 IL-17 浓度与外周血 N（%）间存在线性回归关系。

表 1 COPD 急性加重期、稳定期与健康对照组血清 IL-17、IL-23 及外周血中性粒细胞（N）百分比（%）、FEV_1%比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	人数	IL-17（ng/L）	IL-23（ng/L）	N（%）	FEV_1%
AECOPD组	30	64.94 ± 18.90#&	1226.80 ± 362.82#&	77.70 ± 9.54#&	47.07 ± 12.94#&
COPD稳定期组	30	43.14 ± 15.66#	630.54 ± 215.50#	64.18 ± 7.67	65.17 ± 8.90#
健康对照组	30	32.93 ± 16.06	482.32 ± 240.52	63.77 ± 7.78	90.63 ± 9.58
F值		27.972	59.241	26.842	127.334

注：#，与健康对照组比较，#，$P=0.000<0.05$；&，与 COPD 稳定期组比较，&，$P=0.000<0.05$

2.5 血清 IL-17 浓度与 FEV_1%相关性

AECOPD、COPD 稳定期及健康对照组血清中 IL-17 浓度与 FEV1%间呈直线负相关（r=-0.510，P=0.000<0.001），AECOPD、COPD 稳定期及健康对照组（90 例）血清中 IL-17 浓度与 FEV_1%间相关性散点图（见图 2）；经直线回归分析 AECOPD、COPD 稳定期及健康对照组（90 例）血清中 IL-17 浓度与 FEV_1%间存在线性回归关系。

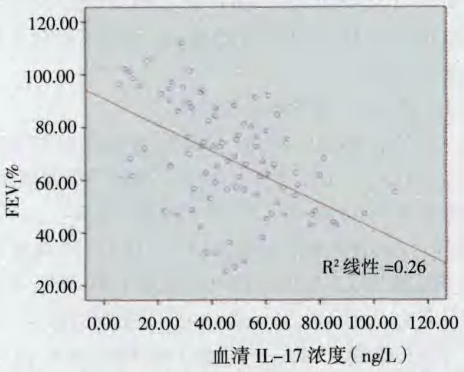


图 2 COPD 急性加重期、稳定期及健康对照组（90 例）血清 IL-17 浓度（ng/L）与 FEV_1%间相关性散点图

3 讨 论

实验证明小鼠 COPD 模型肺组织及支气管肺泡灌洗液中 IL-17 浓度较正常组高，肺组织中 IL-17 浓度与支气管肺泡灌洗液中性粒细胞百分比呈正相关。Barczyk 等[1]研究表明慢性支气管炎和哮喘急性发作期患者痰中 IL-17 明显增加。Di Stefano 等[2]研究表明 COPD 患者 IL-17 增高可能是气道炎症的一种标志；Lane N 等[3]研究表明 IL-17 存在于 COPD 患者外周血液循环中，但是来源于那种细胞还不十分确切。本研究结果显示 AECOPD、COPD 稳定期血清中 IL-17、IL-23 浓度高于健康对照组；AECOPD 外周血中性粒细胞百分比高于 COPD 稳定期组及健康对照组，血清 IL-17 水平与外周血中性粒细胞百分比呈线性正相关性。

COPD 患者呼吸气流受限与气道中黏液分泌增多有关，黏液过度分泌与 FEV_1 下降相关。研究表明，IL-17 能够刺激支气管上皮杯状细胞与黏膜下腺体使黏液分泌增加，IL-17 是诱导气道上皮细胞表达气道黏蛋白 5AC 和 5B（mucins，MUC5AC and MUC5B）的最强介质。在 COPD 小鼠模型中支气管肺泡灌洗液 IL-17 浓度与平滑肌增殖程度呈正相关；另有资料显示在 COPD 患者中 IL-17 与气道平滑肌增生程度具有相关性，IL-17 与小气道结缔组织增生程度也呈正相关，提示 IL-17 在小气道病变的病理生理过程中起一定作用。而且 IL-17 可能通过刺激白介素-6（IL-6）和肿瘤坏死因子-α（Tumor necrosis factor，TNF-α）的产生影响 COPD 气道纤维结缔组织形成及平滑肌的增生，进而可能参与 COPD 气道重塑的调节。由此推测 IL-17 在 COPD 气流受限不完全可逆、进行性发展中具有一定作用。本研究结果显示 AECOPD、COPD 稳定期组及健康对照组 FEV_1%组间比较差异具有统计学意义，AECOPD FEV_1%低于 COPD 稳定期组及健康对照组，COPD 稳定期组 FEV_1%低于健康对照组；而且血清 IL-17 水平与 FEV_1%呈直线负相关。由于中性粒细胞在慢性气道重塑中发挥重要作用，使用 IL-17 单克隆抗体可以与地塞米松一样，明显减少中性粒细胞的浸润，因此拮抗 IL-17 有望改善气道重塑[4]。

IL-23 能够诱导 Th17 分化，维持和放大 IL-17 的功能[5]，研究发现，IL-23 基因缺陷小鼠不能诱导产生实验性自身免疫性脑脊髓炎，所产生的 IL-17 明显降低；使用 IL-23p19 抗体处理实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠可使其临床症状减轻，IL-17 产生减少[6]。本研究结果显示 AECOPD 及 COPD 稳定期血清中 IL-17、IL-23 浓度高于健康对照组；血清中 IL-23、IL-17 浓度呈直线正相关。

IL-17 由 Th17 细胞产生且 IL-23/IL-17 通路存在正反馈作用[7]，反馈通路的存在可能是 COPD 患者气道炎症持续并难以治疗的相关机制之一，抑制 IL-23/IL-17 通路可能是一种治疗选择[8]。IL-17 与 IL-23 抑制剂有效地抑制了严重性疾病与动物模型中中性粒细胞介导的炎症反应[9]；IL-17 与 IL-23 抑制剂在治疗慢性炎症的临床研究也在进行中[10]。

参 考 文 献

[1] Barczyk A，Pierzchala W，Sozanska E.Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine[J].Respir Med，2003，97(6)：726-733.

[2] 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].Clin Exp Immunol，2009，157(2)：316-324.

[3] Lane N，Robins R A，Corne J，et al.Regulation in chronic obstructive pulmonary disease：the role of regulatory T-cells and Th17 cells[J].Clin Sci (Lond)，2010，119(2)：75-86.

[4] Chang S H，Dong C.A novel heterodimeric cytokine consisting of IL-17 and IL-17F regulates inflammatory responses[J].Cell Res，2007，17(5)：435-440.

[5] Ivanov I I，Mckenzie B S，Zhou L，et al.The orphan nuclear receptor RORgammat directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells[J].Cell，2006，126(6)：1121-1133.

[6] Chen Y，Langrish C L，Mckenzie B，et al.Anti-IL-23 therapy inhibits multiple inflammatory pathways and ameliorates autoimmune encephalo- myelitis[J].J Clin Invest，2006，116(5)：1317-1326.

[7] Langrish C L，Mckenzie B S，Wilson N J，et al.IL-12 and IL-23：master regulators of innate and adaptive immunity[J].Immunol Rev，2004，202：96-105.

[8] Morjaria J B，Malerba M，Polosa R.Biologic and pharmacologic therapies in clinical development for the inflammatory response in COPD[J].Drug Discov Today，2010，15(9-10)：396-405.

[9] Liang S C，Long A J，Bennett F，et al.An IL-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and induces airway neutrophil recruitment[J].J Immunol，2007，179(11)：7791-7799.

[10] Bowman E P，Chackerian A A，Cua D J.Rationale and safety of anti-interleukin-23 and anti-interleukin-17A therapy[J].Curr Opin Infect Dis，2006，19(3)：245-252.

（责任编辑：关蕴良）