

论著 · 临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.025

COPD 患者血清 IL-17A 和 CXCL12 浓度与病情及淋巴滤泡生成的关系

蔡 杰

(广东省东莞市第五人民医院呼吸科 523000)

[摘要] 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清白细胞介素-17A(IL-17A)和趋化因子 CXCL12 水平的变化及其与病情、淋巴滤泡生成的关系。方法 选取 2014 年 1 月 1 日至 2015 年 1 月 1 日该院收治的急性加重期 COPD 患者 88 例为研究对象,根据 COPD 分级将其分为轻度组($n=23$)、中度组($n=42$)和重度组($n=23$)3 个亚组,另根据淋巴滤泡生成情况将其分为淋巴滤泡组($n=21$)和非淋巴滤泡组两个($n=67$)亚组。采用酶联免疫吸附试验检测各组急性加重期和稳定期血清 IL-17A 和趋化因子 CXCL12 水平并检测同期肺功能,分析 COPD 患者血清 IL-17A 和 CXCL12 水平与其病情、淋巴滤泡生成及肺功能的关系。结果 与轻度组比较,中度组与重度组急性加重期和稳定期患者血清 IL-17A 和 CXCL12 水平均升高,1 s 用力呼气容积(FEV1)和用力肺活量(FVC)均降低;与中度组比较,重度组患者血清 IL-17A 和 CXCL12 水平均升高,FEV1 和 FVC 均降低($P<0.05$)。与非淋巴滤泡组比较,淋巴滤泡组急性加重期和稳定期患者血清 IL-17A 和 CXCL12 水平均升高,FEV1 和 FVC 均降低($P<0.05$)。相关性分析结果显示:COPD 患者血清 IL-17A 和 CXCL12 水平与其病情严重程度及淋巴滤泡生成率均呈正相关(IL-17A: r 值分别为 0.728、0.762;CXCL12: r 值分别为 0.752、0.776, $P<0.05$),与 FEV1 和 FVC 均呈负相关(IL-17A: r 值分别为 -0.756、-0.783;CXCL12: r 值分别为 -0.743、-0.767, $P<0.05$)。结论 COPD 患者血清 IL-17A 和 CXCL12 水平与其病情、肺功能及淋巴滤泡生成相关,可能作为患者病情、肺功能及淋巴滤泡生成的评估参考指标。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;白细胞介素-17A;趋化因子 CXCL12;病情;淋巴滤泡

[中图分类号] R563.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)30-4255-04

Correlation of serum concentrations of IL-17A and CXCL12 with illness severity, formation of lymph follicles in patients with COPD

Cai Jie

(Department of Respiration, the Fifth People's Hospital of Dongguan City, Dongguan, Guangdong 523000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the change of serum concentrations of IL-17A and CXCL12 in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and its correlation with illness severity and formation of lymph follicles. **Methods** Totally 88 cases of patients with COPD in acute phase in our hospital from 1 January 2014 to 1 January 2015 were selected as the research subjects, and were divided into mild group($n=23$), moderate group($n=42$) and severe group($n=23$) according to the severity of COPD, and were divided into lymph follicles group($n=21$) and non lymph follicles group($n=67$) according to lymphoid follicles formation. Enzyme-linked immunosorbent method was applied to detect the serum IL-17A and CXCL12 concentrations of these groups in acute aggravating period and stability period, and parameters of pulmonary function in the same period were also detected. The correlations of serum concentrations of IL-17A and CXCL12 with illness severity, formation of lymph follicles and lung function in patients with COPD were analysed. **Results** Compared with mild group, serum concentrations of IL-17A and CXCL12 of moderate group and severe group in acute aggravating period and stable period were increased, while FEV1 and FVC of medium group and severe group in the same period were decreased; compared with the moderate group, serum concentrations of IL-17A and CXCL12 of severe group in acute aggravating period and stable period were increased, while FEV1 and FVC of severe group in the same period were decreased ($P<0.05$). Compared with non lymph follicles group, serum concentrations of IL-17A and CXCL12 of lymph follicles group in acute aggravating period and stable period were increased, while FEV1 and FVC of lymph follicles group in the same period were decreased ($P<0.05$). The results of correlation analysis showed that serum concentrations of IL-17A and CXCL12 in patients with COPD were positively correlated to the illness severity and lymph follicle formation rate(IL-17A: $r=0.728, 0.762$; CXCL12: $r=0.752, 0.776, P<0.05$), while were negatively correlated to FEV1 and FVC(IL-17A: $r=-0.756, -0.783$; CXCL12: $r=-0.743, -0.767, P<0.05$). **Conclusion** Serum concentrations of IL-17A and CXCL12 in patients with COPD were associated with its illness severity, pulmonary function and lymphoid follicles formation, which may serve as a reference indexes for the assessment of the illness severity, pulmonary function and lymph follicle formation.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; interleukin-17A; chemokine CXCL12; illness severity; lymph follicles

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是常见的慢性炎症性疾病,其患者的气流受限不完全可逆且呈现进行性发展,可明显影响患者的肺功能甚至引发严重的心脏并发症而危及患者生命安全^[1-2]。因此,对

COPD 患者的病情进行准确评价和治疗具有十分重要的临床意义。随着 COPD 病程的延长,患者肺淋巴滤泡形成并聚集^[3]。因此,COPD 患者肺淋巴滤泡的形成也可能用于其病情评估。白细胞介素-17A(IL-17A)和趋化因子 CXCL12 均是与

炎症密切相关的细胞因子^[4-5]。而 COPD 作为慢性炎症性疾病,其 IL-17A 和 CXCL12 的表达可能异常。然而目前国内关于 COPD 患者血清 IL-17A 和 CXCL12 表达水平及其与患者疾病分级、肺淋巴滤泡生成的关系的研究甚少。因此,本研究采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测了 COPD 患者 IL-17A 和 CXCL12 在血清中的表达水平,并采用 Pearson 和 Spearman 相关分析法以明确其与患者疾病分级、肺淋巴滤泡生成的关系,结果现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月 1 日至 2015 年 1 月 1 日本院收治的急性加重期 COPD 患者 90 例为研究对象。纳入标准:符合 2006 年版慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)中的 COPD 诊断标准^[6],且临床资料齐全。排除标准:排除合并其他呼吸系统疾病、恶性肿瘤、自身免疫功能缺陷、严重感染及肝、肾、心脏等脏器严重功能损伤的患者,以及中途退出治疗或转出的患者。最终排除 COPD 患者 2 例,共纳入 COPD 患者 88 例。根据其 COPD 分级将所有患者分为轻度组($n=23$)、中度组($n=42$)和重度组($n=23$)3 个亚组,另根据患者的淋巴滤泡生成情况分为淋巴滤泡组($n=21$)和非淋巴滤泡组($n=67$)两个亚组。轻度组男 12 例,女 11 例,年龄 2~71 岁,平均(51.25±5.78)岁。中度组男 22 例,女 20 例,年龄 20~74 岁,平均(51.74±5.62)岁。重度组男 13 例,女 10 例,年龄 24~72 岁,平均(51.65±5.92)岁。淋巴滤泡组男 11 例,女 10 例,年龄 25~73 岁,平均(51.71±5.82)岁。非淋巴滤泡组男 35 例,女 32 例,年龄 20~74 岁,平均(51.69±5.76)岁。轻、中、重度组间及淋巴滤泡组与非淋巴滤泡组间性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1, 2 方法

1.2.1 治疗方法 COPD 患者急性加重期均常规进行无创正压通气、口服糖皮质激素、氨茶碱静脉滴注和合并感染者抗菌药物静脉滴注治疗等常规治疗，稳定期均常规行糖皮质激素吸入治疗、支气管扩张剂、茶碱等治疗。

1.2.2 检测方法 (1)淋巴滤泡生成情况检测:由本院专业的影像科医师采用 CT 检查所有入选患者肺淋巴滤泡生成情况。

(2) 血清 IL-17A 和 CXCL12 水平检测：分别于急性加重期和稳定期抽取空腹静脉血 5 mL 置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中，以 2 500 r/min 和 3 cm 离心半径离心 10 min，分离血清、血浆，分装于 1 mL 冷冻管中并保存于 -4 °C 冰箱待测。采用 ELISA 检测各组血清 IL-17A 和 CXCL12 水平，相关试剂盒均由武汉博士德生物工程有限公司提供，酶标仪为北京普朗 9602A 酶标仪，操作均严格按照仪器和试剂盒说明进行。(3) 肺功能指标检测：分别于急性加重期和稳定期采用德国康讯 PowerCube 肺功能仪检测患者的 1 s 用力呼气容积(FEV1)和用力肺活量(FVC)等肺功能指标。

1.2.3 评价方法 COPD 分期：急性加重期患者短期内咳嗽、咳痰、气短、喘息等症状加重，痰量增多且呈脓性或黏液脓性，可伴发热等症；缓解期患者症状轻微且稳定。COPD 分级：COPD 根据其病情和肺功能情况分为 0 级、1 级（轻度）、2 级（中度）和 3 级（重度），具体见文献[7]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用校正方差分析, 进一步两两比较采用校正 q 检验, 两组计量资料比较采用校正 t 检验, COPD 患者血清 IL-17A 和 CXCL12 水平与其病情及淋巴滤泡生成的相关性分析采用 Spearman 秩相关, COPD 患者血清 IL-17A 和 CXCL12 水平与其肺功能的相关性分析采用 Pearson 线性相关, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 轻、中、重度组血清 IL-17A、CXCL12 浓度及肺功能比较 中度组和重度组急性加重期和稳定期患者血清 IL-17A 和 CXCL12 水平均较轻度组升高, FEV1 和 FVC 则较轻度组降低; 重度组患者血清 IL-17A 和 CXCL12 浓度均较中度组升高, FEV1 和 FVC 则较中度组降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 淋巴滤泡组和非淋巴滤泡组血清 IL-17A、CXCL12 浓度及肺功能比较 淋巴滤泡组急性加重期和稳定期患者血清 IL-17A 和 CXCL12 水平均较非淋巴滤泡组升高, FEV1 和 FVC 则均较非淋巴滤泡组降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 轻、中、重度组急性加重期和稳定期血清 IL-17A、CXCL12 浓度及肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

* $P < 0.05$ 与轻度组比较; # $P < 0.05$ 与重度组比较

表 2 淋巴滤泡组和非淋巴滤泡组急性加重期和稳定期血清 IL-17A, CXCL12 浓度及肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

2.3 COPD 患者血清 IL-17A、CXCL12 浓度与其病情及淋巴滤泡生成的相关性 Spearman 秩相关法分析结果显示,COPD 患者血清 IL-17A、CXCL12 水平与其病情严重程度及淋巴滤泡生成率均呈正相关($P<0.05$),见表 3。

表 3 COPD 患者血清 IL-17A、CXCL12 浓度与其病情及淋巴滤泡生成的相关性

相关项	病情		淋巴滤泡生成	
	r	P	r	P
IL-17A	0.728	<0.05	0.762	<0.05
CXCL12	0.752	<0.05	0.776	<0.05

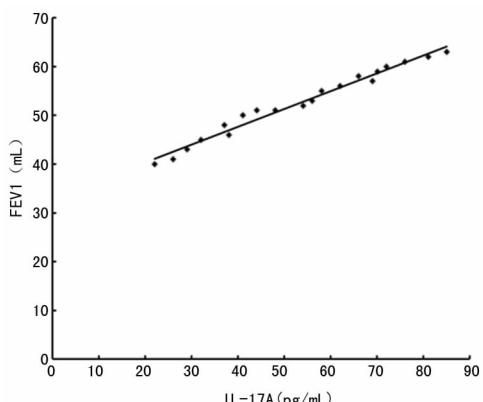


图 1 COPD 患者血清 IL-17A 水平与 FEV1 的关系

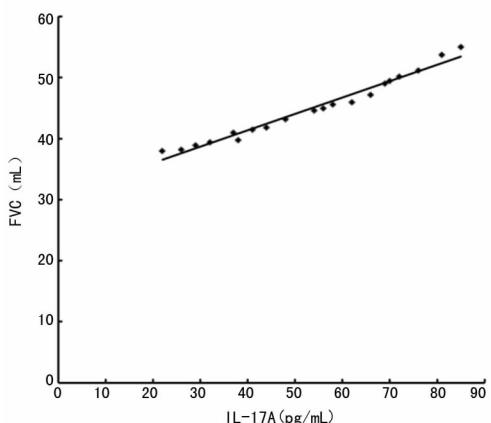


图 2 COPD 患者血清 IL-17A 浓度与 FVC 的关系

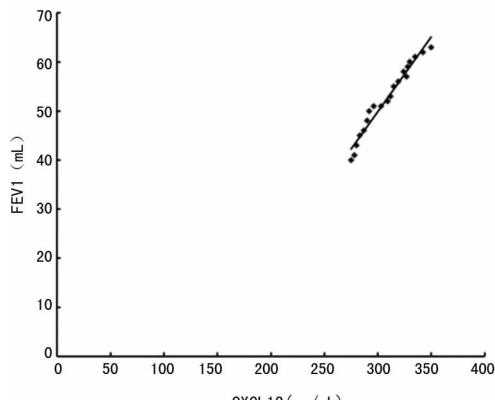


图 3 COPD 患者血清 CXCL12 浓度与 FEV1 的关系

2.4 COPD 患者血清 IL-17A、CXCL12 浓度与其肺功能的相关性 Pearson 线性相关分析结果显示,随着 COPD 患者血清

IL-17A 和 CXCL12 水平升高,其 FEV1 和 FVC 则降低,COPD 患者血清 IL-17A、CXCL12 水平与其 FEV1 和 FVC 均呈负相关(IL-17A:r 值分别为 -0.756、-0.783; CXCL12:r 值分别为 -0.743、-0.767, $P<0.05$),见图 1~4。

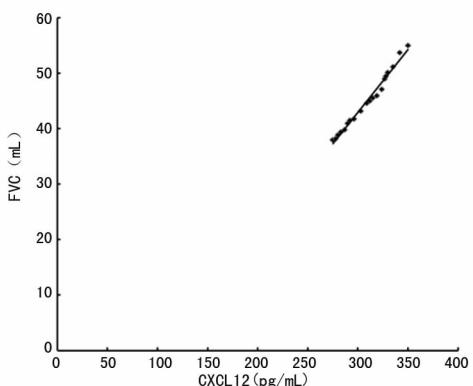


图 4 COPD 患者血清 CXCL12 浓度与 FVC 的关系

3 讨 论

近年来随着环境的恶化及人口老龄化的不断发展,各类呼吸系统疾病的发生不断增加。作为最为常见的呼吸系统疾病,COPD 可明显影响患者的肺功能甚至心功能,造成严重并发症的发生,从而影响患者正常的生活甚至危及其生命安全^[8-9]。随着医疗技术的发展,近年来 COPD 的治疗取得了较大的进展,然而目前仍无有效的 COPD 根治方法。因此,明确 COPD 病情以提高其治疗效果对改善 COPD 疗效及患者预后极为重要。COPD 以不完全可逆的气流受限为特征,患者常出现慢性炎性反应,炎性因子在血液中的表达水平常可出现异常^[10]。研究显示,IL-17A 和 CXCL12 均是与炎性反应密切相关的炎性因子^[11-12]。因此,IL-17A 和 CXCL12 在 COPD 患者血液中的表达水平也可能出现异常。且随着 COPD 患者病情的长期发展,其肺部淋巴滤泡积累^[13]。因此,淋巴滤泡的生成与 COPD 的病情相关,也可能作为 COPD 患者病情评估的参考指标。然而,目前国内关于 COPD 患者血液中 IL-17A、CXCL12 的表达水平及其肺淋巴滤泡生成情况,以及它们之间的相关性的研究仍较少,明确 COPD 患者血清 IL-17A 和 CXCL12 表达水平与其肺淋巴滤泡生成及病情的关系可为 COPD 病情评估和对症治疗提供有力的指导。

本研究结果显示,COPD 患者急性加重期的血清 IL-17A 和 CXCL12 水平均较高,且均随着患者病情的缓解可逐渐降低,提示 IL-17A 和 CXCL12 可能与 COPD 的发生、发展相关,这与前文中的假设一致。而 COPD 患者中,病情较轻的患者其血清 IL-17A 和 CXCL12 水平较低,同时 FEV1 和 FVC 等肺功能指标较高,提示血清 IL-17A 和 CXCL12 水平可能与其病情和肺功能相关。而有肺淋巴滤泡的 COPD 患者其血清 IL-17A 和 CXCL12 水平较高,亦提示 COPD 患者血清 IL-17A 和 CXCL12 水平可能与其肺淋巴滤泡的生成情况相关。进一步 Spearman 秩相关法分析结果显示,COPD 患者血清 IL-17A 和 CXCL12 水平与其病情严重程度及淋巴滤泡生成率均呈正相关,而 Pearson 线性相关分析法分析结果则表示随着 COPD 患者血清 IL-17A 和 CXCL12 水平的上升,其 FEV1 和 FVC 降低,COPD 患者血清 IL-17A 和 CXCL12 浓度与 FEV1 和 FVC 则呈负相关。其机制可能是 COPD 作为慢性炎症疾病^[1],IL-17A 和 CXCL12 参与炎症和感染^[4-5],因此病情较为严重的患者血清 IL-17A 和 CXCL12 水平较高,而感染亦可刺激肺淋巴而导致淋巴滤泡增生^[13]。因此,COPD 患者的血清 IL-17A 和

CXCL12 水平与其病情及肺淋巴滤泡增生均相关。可用于其病情和淋巴滤泡增生的评估从而指导有效的治疗,提高疗效,改善患者预后。然而由于本研究的样本量较小,且 COPD 的病情和淋巴滤泡生成受医生个人评定习惯、个体因素及治疗方法等影响,因此明确 COPD 患者血清 IL-17A 和 CXCL12 水平与其病情及淋巴滤泡形成的关系需更大样本量和更全面的深入研究。

参考文献

- [1] Kohli P, Pinto-Plata V, Divo M, et al. Functional capacity, health status, and inflammatory biomarker profile in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2015, 35(5): 348-355.
- [2] 陈建强. COPD 急性加重期纤维蛋白原和 D-二聚体水平与预后的关系研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(24): 2794-2796.
- [3] Bracke KR, Verhamme FM, Seys LJ, et al. Role of CXCL13 in cigarette smoke-induced lymphoid follicle formation and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(3): 343-355.
- [4] 杨淑萍, 智绪亭, 卢雪峰, 等. IL-17A 及 Th17 在炎症性肠病中的作用[J]. 中国现代普通外科进展, 2009, 12(3): 222-225.
- [5] 肖新兴, 刘庆新. 趋化因子 CXCL12 在缺血性脑卒中的作用及其机制[J/CD]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2014, 4(3): 187-190.
- [6] 李凡. 从指南到实践: 谈社区 COPD 的防治[J]. 中国全科
- [7] 雉云祥, 吴瑞萍, 程红颖, 等. 胞质型磷脂酶 A2 α 与慢性阻塞性肺疾病的关系[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(6): 460-462.
- [8] 马皎, 黄建安, 雷伟, 等. 肺动脉收缩压在慢性阻塞性肺疾病患者预后评估中的价值[J]. 江苏医药, 2013, 39(4): 435-437.
- [9] Rahimi-Rad MH, Asgari B, Hosseini-Zadeh N, et al. Eosinopenia as a marker of outcome in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Maedica (Buchar), 2015, 10(1): 10-13.
- [10] 孙丽娜, 陈亚红, 沈宁, 等. 慢性阻塞性肺疾病新病情评估方法的分布及意义[J]. 北京大学学报(医学版), 2014, 46(4): 662-667.
- [11] 田宝平, 沈华浩. 白介素 17A 及其在支气管哮喘中的作用[J/CD]. 中华哮喘杂志(电子版), 2013, 7(5): 350-355.
- [12] Williams AE, José RJ, Brown JS, et al. Enhanced inflammation in aged mice following infection with *Streptococcus pneumoniae* is associated with decreased IL-10 and augmented chemokine production[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 308(6): L539-549.
- [13] Kelsen SG, Aksoy MO, Georgy M, et al. Lymphoid follicle cells in chronic obstructive pulmonary disease overexpress the chemokine receptor CXCR3[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(9): 799-805.

(收稿日期: 2016-03-01 修回日期: 2016-06-27)

(上接第 4254 页)

相吻合^[13]。因此, 笔者认为不同 MGMT 表达水平的恶性胶质瘤患者采用不同术后化疗方案的临床疗效差异明显。

参考文献

- [1] 季列, 周范民. 6-氧-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶和 P53 在人脑胶质瘤中的表达和预后关系的研究[J]. 中国临床神经科学, 2011, 19(6): 588-593.
- [2] 曹秀娟, 郝俊芳. 高分级脑胶质瘤术后放射治疗[J]. 国际肿瘤学杂志, 2011, 38(1): 27-29.
- [3] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(5): 459-466.
- [4] 戴宜武, 王振光, 秦家振. 脑胶质瘤治疗进展[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(14): 675-677.
- [5] Singh SK, Hawkins C, Terasaki M, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors[J]. Cancer Res, 2012, 72(54): 1853-1864.
- [6] 邵建永, 陈忠平. 胶质瘤 1p/19q 联合缺失特征分析[J].

中国神经精神疾病杂志, 2011, 37(8): 54-57.

- [7] 张哲, 林松. 间变星形细胞少枝胶质细胞肿瘤分子病理亚型分类研究[J]. 中华外科杂志, 2013, 51(12): 54-55.
- [8] 张磊, 袁江伟. HIF-1、MGMT、CD133 在人胶质母细胞瘤中表达的相关性研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2013, 39(9): 33-36.
- [9] 张鹏. 脑恶性胶质瘤术后单纯放疗与放化疗联合疗效比较[J]. 中国实用医药, 2014, 9(23): 556-558.
- [10] 陈晓, 田晓娇, 涂汉军. 恶性胶质瘤术后放疗联合化疗预后分析[J]. 浙江临床医学, 2013, 10(22): 67-69.
- [11] 孙健, 杨学军, 杨树源. 替莫唑胺与司莫司汀治疗复发性恶性胶质瘤的随机、对照、多中心研究[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(3): 55-57.
- [12] 冯富强, 冀培刚, 高国栋. 贝伐单抗联合化疗治疗复发性恶性胶质瘤: 附 12 例经验[J]. 中国神经肿瘤杂志, 2012, 10(3): 23-26.
- [13] 黄洁棱, 颜晓慧. 恶性胶质瘤耐药细胞通过 Beclin1 上调自噬抵抗替莫唑胺化疗[J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12(8): 52-54.

(收稿日期: 2016-03-20 修回日期: 2016-06-29)