

本文引文格式:谭建梅,王红嫚,罗俊,等. Th17细胞在慢性阻塞性肺疾病患者外周血中的检测及其临床意义[J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(4): 528-534.

【论著与临床报道】

## Th17细胞在慢性阻塞性肺疾病肺患者 外周血中的检测及其临床意义

谭建梅,王红嫚,罗俊,李有霞,谢仁雪

[遵义医科大学第五附属(珠海)医院呼吸与危重症医学科,广东 珠海 519100]

**摘要:**目的 检测慢阻肺患者外周血中 Th17 细胞及相关细胞因子的应答水平并分析其与临床指标相关性。方法 采集本院门诊和住院的慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者外周血,利用流式细胞术检测外周血中 Th17 细胞水平,酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测纳入研究的对象血清中 IL-17A、IL-22 和 TNF- $\alpha$  的水平,同时测定肺功能等,评估 COPD-PS 评分、CAT 评分。最后分析 Th17 细胞比例与各指标的相关性。**结果** AECOPD 组患者的 Th17 细胞比例、IL-17A 高于 SCOPD 组及健康对照组,且 SCOPD 组高于健康对照组,COPD 组患者 IL-22、TNF- $\alpha$  较健康对照组高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );AECOPD 组 FVC、FEV<sub>1</sub>% pred 低于 SCOPD 组,且 SCOPD 组低于健康对照组,COPD 两亚组 FEV<sub>1</sub>/FVC% 均低于健康对照组;AECOPD 组 COPD-PS 评分、CAT 评分高于 SCOPD 组,SCOPD 组高于健康对照组( $P < 0.05$ ),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。相关性分析结果:在 COPD 合并组及 AECOPD 组中,Th17 细胞比例与 FVC、FEV<sub>1</sub>% pred、FEV<sub>1</sub>/FVC% 均呈负相关( $P < 0.05$ ),且 Th17 细胞比例与 IL-17A、CAT 评分均呈正相关( $P < 0.05$ )。**结论** 慢阻肺患者外周血中的 Th17 细胞及 IL-17A 或可作为慢阻肺疾病分期的指标反映慢阻肺患者的病情加重。

**关键词:**慢性阻塞性肺疾病;Th17 细胞;IL-17A

中图分类号:R563 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2022)04-0528-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.04.011

### Detection and clinical significance of Th17 cells in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Tan Jianmei, Wang Hongman, Luo Jun, Li Youxia, Xie Renxue

(The Fifth Affiliated Hospital of Zunyi Medical University,  
Zhuhai, Zhuhai 519100, Guangdong, China)

**Abstract:** **Objective** To detect the response level of Th17 cells and related cytokines in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and analyze its correlation with clinical indicators. **Methods** Peripheral blood was collected from outpatients and inpatients with COPD in our hospital. Flow cytometry was employed to detect the levels of Th17 cells in peripheral blood. The levels of interleukin-17A (IL-17A), Interleukin-22 (IL-22), and the human tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The lung function was also measured and the COPD-PS and CAT scores were assessed. The correlation between the proportion of Th17 cells and each index was analyzed at the end. **Results** The proportion of Th17 cells and IL-17A in the AECOPD group were higher than those in the

基金项目:贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwbkj2021-093)

第一作者简介:谭建梅(1995-),女,硕士,住院医师,研究方向:慢性气道疾病,E-mail:2198448900@qq.com

通讯作者简介:王红嫚(1968-),女,博士,主任医师,研究方向:呼吸危重症急救,E-mail:2496453591@qq.com

SCOPD group as well as those of the healthy control group. And the SCOPD group had higher proportion of Th17 cells than the healthy control group. The expressions of IL-22 and TNF- $\alpha$  in the COPD group were higher than those in the healthy control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The AECOPD group had lower FVC and FEV<sub>1</sub>% pred than the SCOPD group, which had lower FVC and FEV<sub>1</sub>% pred than the healthy control group. In addition, the two subgroups with COPD had lower FEV<sub>1</sub>/FVC% than the healthy control group. The COPD-PS score and CAT score in the ASCOPD group were higher than those of the SCOPD group, and those of the SCOPD group were higher than those of the healthy control group ( $P < 0.05$ ), indicating significant differences ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis results were as follows: In the pooled COPD group and the AECOPD group, the proportion of Th17 cells was negatively correlated with FVC, FEV<sub>1</sub>%pred, FEV<sub>1</sub>/FVC% ( $P < 0.05$ ); the proportion of Th17 cells was positively correlated with IL-17A and CAT score ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Th17 cells and IL-17A in peripheral blood of COPD patients may be used as indicators of COPD staging to reflect the aggravation of the illness state of COPD patients.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; Th17 cells; Interleukin-17A

人类辅助性 T 细胞(CD4+T helper, Th)可根据其防御机体抵御不同类别病原体的能力而分为 Th1、Th2、Th17 等多个细胞亚群,而清除的病原体类别又取决于细胞因子<sup>[1]</sup>。Th17 细胞通过分泌 IL-17A、IL-22 等发挥清除细胞外的细菌和真菌保护作用外,还可以在多种人类疾病中发挥致病作用<sup>[2-3]</sup>。多种炎性细胞参与的肺部及全身性炎症是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的重要病理机制之一,主要环节包括巨噬细胞/中性粒细胞/T 细胞介导炎症反应活化,最终导致小气道狭窄,肺泡壁破坏,黏液高分泌等病理变化,炎症机制的研究有助于指导 COPD 诊断和治疗<sup>[4]</sup>。近年来发现 Th17 细胞在 COPD 病理机制中占有重要地位, Th17 细胞在慢阻肺中的作用有大量临床前研究,但临床研究尚不足。因此,本研究检测 COPD 患者的外周血 Th17 细胞及细胞因子的应答水平,并分析其与临床指标的相关性。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 来自 2021 年 4 月—2021 年 10 月于遵义医科大学第五附属(珠海)医院呼吸与危重症医学科接受治疗的慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)住院患者 30 例;本院内科、外科病房及门诊患者中的慢性阻塞性肺疾病稳定期(SCOPD)患者 30 例;实验室职工体检正常的健康对照者 30 例。纳入标准:①健康对照组(或健康非吸烟组):无咽痛、咳嗽等呼吸道症状;不吸烟;血常规、肝肾功能、C 反应蛋白、血糖、血脂、胸片及肺功能无异常;②SCOPD 组及 AECOPD 组:符合 GOLD 2021 的诊断标准,入院接受治疗前的患者。排除标准(任何 1 项):①合并有肝肾功能不全,血液系统及心脑血管严重疾病;②合并结核、肺癌、气胸、胸腔积液等其他肺部疾病患者;③有风湿系统疾病、免疫系统疾病,如类风湿关节炎、炎症性肠病、银屑病

病和牛皮癣等;④过敏体质患者;⑤有全身性慢性疾病且目前血糖、血脂、B 型钠尿肽、甲状腺素等仍控制不良患者;⑥近 2 周使用口服或静脉激素者;⑦任何部位的恶性肿瘤;⑧不具备合作交流能力完成问卷。本研究遵循知情同意原则,经医院伦理委员会批准。

1.2 试验材料 淋巴细胞分离液 ficoll 试剂购自美国 GE 公司,胎牛血清购自美国 Gibco 公司, RPMI1640 培养液购自贝索公司, APC 标记的抗人 CD3、PerCP-Cy5.5 标记的抗人 CD4、PE 标记的抗人 IL-17A、人的 FCR 阻断剂 Fc $\gamma$ 1.3216、0.01 mol/L 的 FBS 均购自美国 BD 公司, FITC 标记的抗人 dead/live (FVS520)购自 ebioscience 公司, IL-17A、TNF- $\alpha$  和 IL-22 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒购自江苏酶免公司,淋巴细胞刺激阻断剂和固定破膜剂购自美国 BD 公司。

1.3 单个核细胞的分离与刺激培养 收集 COPD 患者和健康志愿者的外周血约 5 mL,利用淋巴细胞分离液进行密度梯度离心后收集上层血浆,冻存于 -80 °C 备用,收集中间的白膜层细胞即单个核细胞经无菌 FBS 洗涤后,用含 10%胎牛血清的 RPMI1640 培养液重悬,加入淋巴细胞刺激阻断剂,在 37 °C 二氧化碳培养箱刺激孵育 6 h 后进行流式细胞染色分析。

1.4 流式细胞染色分析 收集体外刺激培养的细胞,用 FBS 清洗 2 次,加入 APC 标记的抗人 CD3、PerCP-Cy5.5 标记的抗人 CD4、PE 标记的抗人 IL-17A、FITC 标记的抗人 dead/live(FVS520)、FCR 阻断剂,于 4 °C 避光染色 30 min, PBS 清洗 2 次后固定及破膜处理各 30 min,离心后加入 PE 标记的抗人 IL-17,于 4 °C 避光染色 30 min, FBS 洗涤后利用流式细胞仪进行检测。

1.5 ELISA 检测 收集的血浆用于 IL-17A、IL-22 和 TNF- $\alpha$  的浓度检测,具体操作根据相关的 ELISA

检测试剂盒说明书执行。

1.6 肺功能检查 所有受试者的肺功能均由本院肺功能室在同一肺功能仪上完成。在测定前休息 30 min,受试者先测定基础肺功能,然后吸入支气管舒张剂(沙丁胺醇),休息 15~20 min 后重复肺功能检查。检测指标包括:FVC、FEV<sub>1</sub>%pred 和 FEV<sub>1</sub>/FVC%。

1.7 收集临床指标 收集年龄、性别、BMI、白蛋白、CRP、白细胞(WBC)、中性粒细胞比例(NEUT%)、淋巴细胞比例(LY%)等信息,使用 CAT 评分评估 COPD 患者综合健康状况,使用 COPD-PS 评分筛查健康对照组的 COPD 高危因素。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件(IBM)对数据进行统计分析;对于计数资料,采用  $\chi^2$  检验;对于所有符合正态分布或近似正态分布计量资料,以( $\bar{x} \pm s$ )表示,根据方差齐性检验选择检验方法,若总体方差齐,行方差分析,判断各组间差异使用 LSD 法;若总体方差不齐,则使用 Brown-Forsythe 法进行分析,判断各组间差异使用 Tamhane's T2 法;各组间数据符合正态分布,相关性分析使用 Pearson 直线相关分析;各

组间数据不符合正态分布,相关性分析使用 Spearman 直线相关分析; $P < 0.05$  代表差异具有统计学意义。

## 2 结果

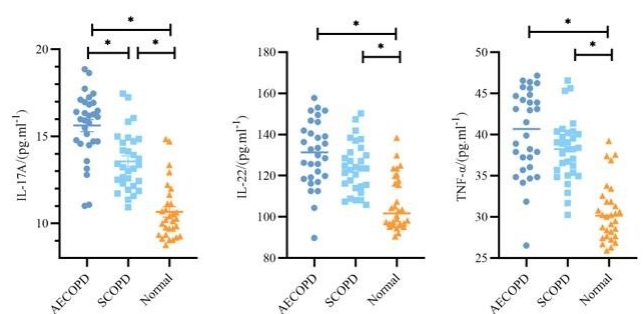
2.1 受试者一般资料、肺功能及临床评价指标分析 本研究中,性别在 3 组之间差异无统计学意义( $\chi^2 = 4.74, P = 0.09$ ),3 组受试者在年龄、BMI 上差异均无统计学意义。AECOPD 组白蛋白较健康对照组显著下降( $P < 0.05$ );AECOPD 组 FVC、FEV<sub>1</sub>%pred 低于 SCOPD 组,且 SCOPD 组低于健康对照组,COPD 两亚组 FEV<sub>1</sub>/FVC%均低于健康对照组( $P$  均  $< 0.05$ );AECOPD 组 COPD-PS 评分、CAT 评分高于 SCOPD 组,SCOPD 组高于健康对照组( $P$  均  $< 0.05$ );AECOPD 组较 SCOPD 组、健康对照组 WBC、CRP 明显升高,比较有统计学差异( $P < 0.05$ ),但 SCOPD 组较健康对照组,WBC、CRP 无统计学差异;AECOPD 组及 SCOPD 组患者 NEUT%均高于健康对照组( $P < 0.05$ ),且 LY%均低于健康对照组( $P < 0.05$ ),结果见表 1。

表 1 三组一般资料、肺功能及临床评价指标比较

指标	健康对照组 ( $n = 30$ )	SCOPD 组 ( $n = 30$ )	AECOPD 组 ( $n = 30$ )	$F$	$P$
年龄/岁	65.40±11.93	69.23±9.34	70.83±9.09	2.249	0.11
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	20.48±1.45	20.93±1.18	19.36±3.85	3.20	0.05
CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	5.78±1.27	5.87±3.34	32.49±26.92 <sup>ab</sup>	28.93	0.01
WBC/(×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	6.53±2.10	7.52±1.39	9.07±2.90 <sup>ab</sup>	10.03	<0.001
NEUT/%	61.37±13.07	69.06±13.48 <sup>a</sup>	72.09±12.0 <sup>a</sup>	5.53	0.010
LY/%	27.70±9.68	21.93±9.34 <sup>a</sup>	19.16±7.96 <sup>a</sup>	6.99	<0.001
COPD-PS 问卷/分	1.57±0.68	8.40±1.19 <sup>a</sup>	8.90±1.03 <sup>ab</sup>	52.96	<0.001
CAT/分	2.97±1.88	15.73±5.78 <sup>a</sup>	25.03±6.38 <sup>ab</sup>	142.39	<0.001
白蛋白/(g·L <sup>-1</sup> )	43.20±1.74	42.07±2.45	41.17±3.31 <sup>a</sup>	4.68	0.01
FVC/L	2.86±0.78	2.37±0.80 <sup>a</sup>	1.96±0.72 <sup>ab</sup>	10.38	<0.001
FEV <sub>1</sub> %pred	95.53±20.09	57.03±23.62 <sup>a</sup>	42.50±19.04 <sup>ab</sup>	51.03	<0.001
FEV <sub>1</sub> /FVC%	82.29±5.17	54.95±11.11 <sup>a</sup>	50.50±13.62 <sup>a</sup>	74.41	<0.001

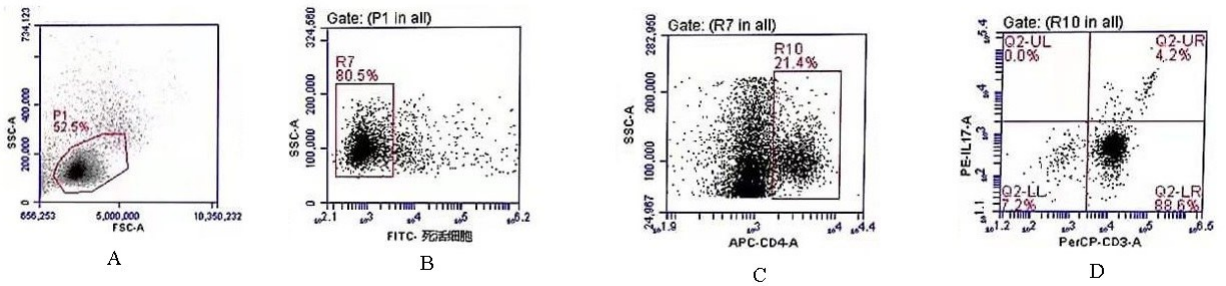
注:①表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示;②与健康对照组比较,a: $P < 0.05$ ,与 SCOPD 组比较,b: $P < 0.05$ 。

2.2 受试者表达 IL-17A 的 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例及相关细胞因子水平 利用流式细胞术中的前向角散射(FSC)和侧向角散射(SSC)以及表面抗体的染色确定 CD4<sup>+</sup>活细胞的圈门,进而分析 CD3<sup>+</sup>IL-17A<sup>+</sup>T 细胞在 CD4<sup>+</sup>T 细胞中的表达水平作为 Th17 细胞比例。分析可见,AECOPD 组患者外周血中 Th17 细胞、IL-17A 高于 SCOPD 组,且 SCOPD 组高于健康对照组;COPD 两亚组患者 IL-22、TNF- $\alpha$  较健康对照组高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),但 AECOPD 组较 SCOPD 组 IL-22、TNF- $\alpha$  未见明显差异,结果见图 1、图 2、表 2。



注:\* $P < 0.05$ 。

图 1 3 组受试者的 IL-17A、IL-22、TNF- $\alpha$  水平



注:A:前向角散射(FSC)和侧向角散射(SSC)圈出淋巴细胞群 P1;B:在 P1 细胞群中,用 FITC 标记的抗人 dead/live(FVS520)圈出活细胞,命名为 R7;C:在 R7 细胞群中,用 PerCP-Cy5.5 标记的抗人 CD4 圈出 CD4+细胞群,命名为 R10;D:在 R10 细胞群中,用 APC 标记的抗人 CD3、PE 标记的抗人 IL-17A 圈出 IL-17A+CD3+/CD4+活细胞比例。

图 2 Th17 细胞流式细胞分析

表 2 三组表达 IL-17A CD4+T 细胞比例及相关细胞因子水平比较

组别	n	Th17 细胞比例/%	IL-17A/(pg · mL <sup>-1</sup> )	IL-22/(pg · mL <sup>-1</sup> )	TNF-α/(pg · mL <sup>-1</sup> )
健康对照组	30	1.22±0.70	10.66±1.61	103.58±11.57	30.56±3.55
SCOPD 组	30	2.16±0.98 <sup>a</sup>	13.56±1.68 <sup>a</sup>	124.00±12.06 <sup>a</sup>	37.84±3.54 <sup>a</sup>
AECOPD 组	30	4.40±2.23 <sup>ab</sup>	15.62±1.91 <sup>ab</sup>	130.78±15.93 <sup>a</sup>	40.20±5.22 <sup>a</sup>
F		37.521	61.566	33.843	43.466
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示;②与健康对照组比较,a:  $P < 0.05$ ,与 SCOPD 组比较,b:  $P < 0.05$ 。

2.3 受试者外周血 Th17 细胞比例与肺功能、临床评价指标的相关性 在 COPD 合并组及 AECOPD 组中,Th17 细胞比例与 FVC、FEV<sub>1</sub>% pred 和 FEV<sub>1</sub>/

FVC%均呈负相关( $P < 0.05$ ),且 Th17 细胞比例与 CAT 评分呈正相关( $P < 0.05$ ),SCOPD 组均未见相关性,结果见表 3。

表 3 受试者外周血 Th17 细胞比例与肺功能、临床评价指标的相关性

Th17 细胞比例/组别	FVC/L		FEV <sub>1</sub> %pred		FEV <sub>1</sub> /FVC%		CAT/分		COPD-PS/分	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
COPD 组	-0.426	0.001 <sup>a</sup>	-0.440	0.000 <sup>a</sup>	-0.390	0.002 <sup>a</sup>	0.543	0.000 <sup>a</sup>	0.236	0.070
AECOPD 组	-0.398	0.030 <sup>a</sup>	-0.479	0.007 <sup>a</sup>	-0.393	0.032 <sup>a</sup>	0.371	0.043 <sup>a</sup>	0.127	0.505
SCOPD 组	-0.199	0.291	-0.036	0.851	-0.227	0.227	0.187	0.323	-0.078	0.681

注:a:  $P < 0.05$ 。

2.4 COPD 患者 Th17 细胞比例与炎症指标的相关性分析 在 COPD 合并组中 Th17 细胞比例与 IL-17A、IL-22、TNF-α、NEUT%均呈正相关( $P$ 均 <

0.05),在 AECOPD 组中,Th17 细胞比例与 IL-17A 呈显著正相关( $P < 0.05$ ),SCOPD 组 Th17 细胞比例与炎症指标间均未见相关性,结果见表 4。

表 4 受试者 Th17 细胞比例与炎症反应指标的相关性

Th17 细胞比例/组别	NEUT/%		IL-17A/(pg · mL <sup>-1</sup> )		IL-22/(pg · mL <sup>-1</sup> )		TNF-α/(pg · mL <sup>-1</sup> )	
	r	P	r	P	r	P	r	P
COPD 组	0.288	0.027 <sup>a</sup>	0.499	0.000 <sup>a</sup>	0.437	0.000 <sup>a</sup>	0.321	0.012 <sup>a</sup>
AECOPD 组	0.259	0.167	0.389	0.034 <sup>a</sup>	0.360	0.051	0.312	0.093
SCOPD 组	0.275	0.149	0.138	0.466	0.163	0.389	0.120	0.537
健康对照组	0.042	0.827	0.141	0.458	0.245	0.192	0.406	0.026 <sup>a</sup>

注:a:  $P < 0.05$ 。

## 2.5 COPD 患者肺功能与炎症反应指标的相关性

本研究从 COPD 患者总体分析, FEV<sub>1</sub>%pred 与 IL-17A、IL-22、TNF- $\alpha$  分别呈负相关( $P < 0.05$ ), FEV<sub>1</sub>/

FVC%与 IL-17A、IL-22 呈负相关( $P < 0.05$ ); 另行亚组分析发现, AECOPD 组中, 均未表现出显著相关性, 见表 5。

表 5 COPD 患者肺功能与炎症反应指标的相关性

指标	IL-17A		IL-22		TNF- $\alpha$	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FVC/L	-0.244	0.061	-0.298	0.021	-0.099	0.453
FEV <sub>1</sub> %pred	-0.443	0.000 <sup>a</sup>	-0.378	0.003 <sup>a</sup>	-0.262	0.043 <sup>a</sup>
FEV <sub>1</sub> /FVC%	-0.980	0.002 <sup>a</sup>	-0.313	0.015 <sup>a</sup>	-0.214	0.101

注: a:  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

### 3.1 Th17 细胞在 COPD 发生发展中的作用

COPD 患者肺部的慢性炎症以巨噬细胞和中性粒细胞浸润为特征, 但气道壁中的淋巴细胞也增加<sup>[5]</sup>。区别于非肺气肿的吸烟者, COPD 患者 T 淋巴细胞位于肺气肿实质破坏的部位<sup>[6]</sup>, 免疫细胞的失调导致进行性肺部炎症、组织损伤和细胞重塑。Th17 细胞的表型异质性及可分化的高可塑性使其在多种疾病中发挥不同功能。最近的证据表明, Th17 细胞的分化表型是可逆的, 并且在充分的刺激下可以获得不同的效应表型特征<sup>[7-9]</sup>。特别是处于抗原刺激持续存在的慢性炎症状态的 Th17 淋巴细胞, 可以分别移向更具致病性的 Th17/Th1 或 Th17/Th2 表型, 产生 IFN- $\gamma$ 、T-bet 等<sup>[10-12]</sup>。在 COPD 中, XU W H 等<sup>[8]</sup>的研究提示 Th17/Th1 细胞的转化与 COPD 的全身性炎症有关。

本试验结果提示: 与对照组相比, COPD 患者 Th17 细胞比例显著升高, 且 AECOPD 组患者较 SCOPD 组患者, Th17 细胞比例也显著升高。更重要的是, 本研究发现 COPD 患者外周血中的 Th17 细胞比例与 FEV<sub>1</sub>%pred 之间呈负相关, 表明 Th17 细胞在 COPD 发病机制中的潜在作用。由于 Th17 细胞可塑性是由慢性炎症驱动的<sup>[13]</sup>, 认为 Th17 细胞与 COPD 的全身性炎症有关。既往研究结果也显示香烟暴露引起的慢性炎症 Th17 细胞的数量增加<sup>[14]</sup>, 这与本研究结果相符。COPD 的动态进程和严重程度高度依赖于抗原的暴露、患者的易感性和免疫反应的类型, 免疫系统在肺部疾病的发生、恶化、发展和预后中起核心作用, 而 Th17 细胞在 COPD 患者外周血中升高, 其作用也被广泛研究, 通过进一步探索, 很可能为 COPD 的治疗提供新的靶点, 例如干扰 Th17 细胞表型调节可能是在那些可能发生 Th17 细胞(尤其是向 Th1 表型)转移的炎症条件下新的治疗策略的可能目标。

### 3.2 Th17 细胞与肺功能的关系

在本次研究中, 与健康对照组比较, COPD 患者 FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC%、

FEV<sub>1</sub>%pred 显著下降, 且 AECOPD 组较 SCOPD 组也显著下降。相关性分析显示, COPD 合并组及 AECOPD 组患者外周血 Th17 细胞比例与 FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC%、FEV<sub>1</sub>%pred 呈负相关。这说明 COPD 患者肺功能下降与 Th17 细胞比例升高或功能异常具有一定相关性。另外有研究显示 Th1 细胞在 COPD 患者和健康吸烟者的血液中升高, 但与气道阻塞无关, 这表明 Th17 细胞可能与 COPD 的病理生理更相关<sup>[15]</sup>。肺功能指标是判断气流受限的客观性指标, 用于诊断 COPD 并预测 COPD 的病死率, 但肺功能指标在 COPD 患者中随时间变化相对较慢, 不能准确预测患者疾病的短期或长期病程。生物标志物可能反映了 COPD 患者目前的肺部损伤的病理生理过程, 因此可能与疾病活动水平有关<sup>[16]</sup>。本研究中 Th17 细胞比例与肺功能有相关性, 所以 Th17 细胞有可能成为判断 COPD 严重程度及分期的新标志物。

### 3.3 炎症反应指标在慢阻肺中的作用

与大多数研究一致<sup>[15,17-18]</sup>, 本研究发现, COPD 患者较健康对照组 IL-17A 显著升高, 且 AECOPD 组患者较 SCOPD 组患者 IL-17A 也显著升高; 相关性分析提示 COPD 患者外周血中的 IL-17A 与 FEV<sub>1</sub>%pred 之间呈负相关, 考虑 IL-17A 水平增加同样可反映慢阻肺患者的病情加重。研究表明, 血清 IL-17A 水平升高可能与多种肺部疾病发病相关, 例如 COPD、结核、哮喘<sup>[19]</sup>。在慢阻肺的急性发作和慢性进展过程中, IL-17A 募集中性粒细胞的过程是清除多种定植菌的关键<sup>[20-21]</sup>, 其抗感染功能可以降低 COPD 患者的感染风险; 另一方面, 在香烟烟雾诱导的肺气肿小鼠肺组织中, IL-17A 持续分泌增加也引起嗜中性细胞性慢性炎症, 导致进行性气道阻塞和肺气肿<sup>[22]</sup>。尽管 IL-17A 是 Th17 细胞所分泌的特征性细胞因子, 但其来源并不仅仅局限于该细胞, 它还普遍存在于肺部各种固有免疫及适应性免疫细胞中, 来源相当广泛<sup>[23]</sup>。由于 COPD 患者肺部的慢性炎症以中性粒细胞浸润为特征, 考虑 IL-17A 通过

促进嗜中性粒细胞炎症可能是 COPD 病理生理学重要靶点之一。此外,本研究相关性分析显示,COPD 患者外周血 Th17 细胞比例与 IL-17A 呈正相关,这说明尽管 IL-17A 来源广泛,COPD 患者外周血中 IL-17A 水平增加仍可能反映 COPD 患者外周血中 Th17 细胞水平增加。

既往研究显示,COPD 患者血液中的 IL-22 的浓度高于健康非吸烟者,但与健康吸烟者未见差异<sup>[24]</sup>。本研究中,COPD 两亚组患者外周血中的 IL-22 的浓度分别高于健康对照组,COPD 两亚组间 IL-22 未见明显变化。COPD 合并组 Th17 细胞比例与 IL-22 的水平呈正相关。Th17 细胞是 IL-22 和 IL-17A 的主要生产者,IL-22 协同 IL-17A 诱导产生抗菌肽抵御病原体。有学者研究了 IL-22 在屏障表面的作用,IL-22 与 IL-17A 一样都具有保护作用 and 促炎作用。IL-22 究竟是促炎作用还是保护作用,研究显示可能与 IL-17A 和 IL-22 之间的平衡有关<sup>[25]</sup>,另外在疾病的不同阶段,IL-22 也可能具有不同的作用<sup>[26]</sup>。有研究数据表明 IL-17A 和 IL-22 之间的平衡受损以及 IL-22 应答缺陷是 COPD 的主要特征,导致细菌感染和气道定植<sup>[27]</sup>。

本研究中,COPD 两亚组患者外周血中的 TNF- $\alpha$  的浓度高于健康对照组,但 COPD 两亚组患者外周血中的 Th17 细胞比例与 TNF- $\alpha$  均未见相关性。TNF- $\alpha$  作为 Th1 细胞因子之一,相关研究提示具有高水平的 Th1 细胞因子的患者中,那些能够产生足够的 Th17 细胞因子的患者将比那些不能产生的患者具有更好的临床结局<sup>[28]</sup>。

3.4 研究中的不足 本课题组仅研究了外周血而未对支气管肺泡灌洗液或肺组织标本进行研究,这可能与 COPD 的发病机制更为相关。此外,一些 COPD 患者使用了吸入性糖皮质激素(ICS),因此不能排除 ICS 影响 Th17 细胞、IL-17A、IL-22、TNF- $\alpha$  检测结果的可能性。尽管在纳入研究对象时采取随机抽样方式,但是因为研究规模有限,选择的对象均来自同一家医院,可能会出现选择性偏倚。

#### 4 结论

COPD 患者外周血中的 Th17 细胞及 IL-17A 或可作为 COPD 疾病分期的指标反映 COPD 患者的病情加重,其在 COPD 的急性加重及慢性炎症中发挥不同作用,检测外周血中的 IL-17A 可反映 Th17 细胞水平。

#### 参考文献:

[1] VISAN I. Establishing T cell lineage identity[J]. *Nat Immunol*,2018,19(4):316-321.  
[2] LE ROUZIC O, PICHAVANT M, FREALLE E, et al.

Th17 cytokines: novel potential therapeutic targets for COPD pathogenesis and exacerbations[J]. *Eur Respir J*, 2017,50(4):1602434.  
[3] MCGEACHY M J, CUA D J, GAFFEN S L. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease[J]. *Immunity*, 2019,50(4):892-906.  
[4] BARNES P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2016,138(1): 16-27.  
[5] ZHU J, MALLIA P, FOOTITT J, et al. Bronchial mucosal inflammation and illness severity in response to experimental rhinovirus infection in COPD[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2020,146(4):840-850.  
[6] HIGHAM A, QUINN A M, CANÇADO JED, et al. The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 49-61.  
[7] LEIPE J, PIRRONELLO F, KLOSE A, et al. Increased plasticity of non-classic Th1 cells toward the Th17 phenotype[J]. *Mod Rheumatol*,2020,30(5):930-936.  
[8] XU W H, LI R M, SUN Y C. Increased IFN- $\gamma$ -producing Th17/Th1 cells and their association with lung function and current smoking status in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *BMC Pulm Med*,2019,19(1):137-154.  
[9] WU B, ZHANG S, GUO Z L, et al. The TGF- $\beta$  superfamily cytokine Activin-A is induced during autoimmune neuroinflammation and drives pathogenic Th17 cell differentiation[J]. *Immunity*,2021,54(2):308-323.  
[10] CARR T M, WHEATON J D, HOUTZ G M, et al. JunB promotes Th17 cell identity and restrains alternative CD4 + T-cell programs during inflammation[J]. *Nat Commun*,2017,8(1):301-306.  
[11] LEE J Y, HALL J A, KROEHLING L, et al. Serum amyloid a proteins induce pathogenic Th17 cells and promote inflammatory disease[J]. *Cell*, 2020, 180(1): 79-91.  
[12] SUN W J, YUAN Y, QIU L L, et al. Increased proportion of dual-positive Th2-Th17 cells promotes a more severe subtype of asthma[J]. *Can Respir J*,2021:9999122.  
[13] NISTALA K, ADAMS S, CAMBROOK H, et al. Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010,107(33):14751-14756.  
[14] DUAN M C, TANG H J, ZHONG X N, et al. Persistence of Th17/Tc17 cell expression upon smoking cessation in mice with cigarette smoke-induced emphysema[J]. *Clin Dev Immunol*,2013:350727.  
[15] XU W H, HU X L, LIU X F, et al. Peripheral Tc17 and Tc17/Interferon- $\gamma$  cells are increased and associated with lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(8): 909-916.

- [16] STOCKLEY R A, HALPIN D M G, CELLI B R, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarkers and Their Interpretation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(10):1195-1204.
- [17] LI H J, LIU Q X, JIANG Y Y, et al. Disruption of th17/treg balance in the sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Med Sci*, 2015, 349(5):392-397.
- [18] ANDELID K, TENGVALL S, ANDERSSON A, et al. Systemic cytokine signaling via IL-17 in smokers with obstructive pulmonary disease: a link to bacterial colonization? [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 689-702.
- [19] 梁立婷, 林娜, 陆壮念, 等. IL-17A 基因 rs2275913 位点多态性及血清 IL-17A、IgE 水平与广西黑衣壮儿童哮喘关系的研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2020, 42(2):175-178.
- [20] CHO J S, PIETRAS E M, GARCIA N C, et al. IL-17 is essential for host defense against cutaneous staphylococcus aureus infection in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(5):1762-1773.
- [21] KIMIZUKA Y, KIMURA S, SAGA T, et al. Roles of interleukin-17 in an experimental Legionella pneumophila pneumonia model [J]. *Infect Immun*, 2012, 80(3):1121-1127.
- [22] DUAN M C, TANG H J, ZHONG X N, et al. Persistence of Th17/Tc17 cell expression upon smoking cessation in mice with cigarette smoke-induced emphysema[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013:350727.
- [23] AMATYA N, GARG A V, GAFFEN S L. IL-17 Signaling: the yin and the yang[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(5):310-322.
- [24] ZHANG L, CHENG Z S, LIU W M, et al. Expression of interleukin (IL)-10, IL-17A and IL-22 in serum and sputum of stable chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *COPD*, 2013, 10(4):459-465.
- [25] SONNENBERG G F, NAIR M G, KIRN T J, et al. Pathological versus protective functions of IL-22 in airway inflammation are regulated by IL-17A [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(6):1293-1305.
- [26] LEYVA-CASTILLO J M, YOON J, GEHA R S. IL-22 promotes allergic airway inflammation in epicutaneously sensitized mice[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(2):619-630.
- [27] LE ROUZIC O, PICHAVANT M, FREALLE E, et al. Th17 cytokines: novel potential therapeutic targets for COPD pathogenesis and exacerbations[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(4):1602434.
- [28] YU Y, ZHAO L L, XIE Y, et al. Th1/Th17 Cytokine Profiles are Associated with Disease Severity and Exacerbation Frequency in COPD Patients[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15(2):1287-1299.

收稿日期:2022-04-17;修回日期:2022-05-15

【读者·作者·编者】

## 本刊对稿件图表格式的要求

本刊对来稿中的图表一律以其在正文中出现的先后次序连续编码。每幅图表应冠以中文图(表)题。说明性资料应以中文格式置于图(表)下方注释中。

1. 表格:采用三横线表(顶线、表头线、底线格式),应使表中每一列数据的单位相同,统计值结果(如  $t$  值、 $P$  值等)保留小数点后三位,百分率、均数、标准差等保留小数点后两位。

2. 图片:图片要求有良好的清晰度和对比度,并注明图号及图的上下方向,大体标本图片务必在图内有尺度标记,病理图请注明染色方法和放大倍数,以图形文件格式(.jpg)插入到正文中。

《右江民族医学院学报》编辑部