

# 慢阻肺患者血清 IL-17, IL-27 和 IL-33 水平表达及与不同临床分期 FeNO 和肺功能的相关性研究

陈志勇<sup>a</sup>, 罗世林<sup>a</sup>, 张健<sup>b</sup>, 蔡懿<sup>a</sup>, 黎必亮<sup>a</sup>, 向绍山<sup>a</sup>, 胡小英<sup>a</sup>

(巴中市中心医院 a. 呼吸与危重症医学科; b. 检验科, 四川巴中 636600)

**摘要:** 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者血清 IL-17, IL-27 和 IL-33 表达水平与不同临床分期肺功能指标第一秒用力呼气容积占预计值的百分比 (forced expiratory volume/predicted value, FEV1%pred) 及呼出气一氧化氮 (FeNO) 的相关性。方法 收集 100 例 COPD 患者, 分为稳定期 COPD 患者 ( $n=50$ ) 和急性加重期 COPD 患者 ( $n=50$ ), 同时收集健康者 ( $n=40$ ) 为正常组。测定各组血清白介素-17 (interleukin-17, IL-17), 白介素-27 (interleukin-27, IL-27) 和白介素-33 (interleukin-33, IL-33) 的表达水平; 应用 FeNO 检测仪测定 FeNO 水平; 应用肺功能仪检查各组肺功能指标 FEV1%pred; 分析血清 IL-17, IL-27 和 IL-33 表达水平与 FEV1%pred 和 FeNO 的相关性。结果 COPD 组 FeNO 及血清 IL-17, IL-27, IL-33 的表达水平高于正常组, COPD 急性加重期组的血清 IL-17, IL-27, IL-33 及 FeNO 的表达水平高于稳定期组, 差异有统计学意义 ( $F=15.275, 18.429, 24.716$  和  $31.143$ , 均  $P<0.05$ )。COPD 组 FEV1%pred 低于正常组, 慢阻肺急性加重期组 FEV1%pred 低于 COPD 稳定期组, 差异有统计学意义 ( $F=724.642, P<0.05$ )。COPD 患者血清中 IL-17, IL-27 和 IL-33 表达水平与 FEV1%pred 呈负相关 ( $r=-0.682, 0.743$  和  $-0.718$ , 均  $P<0.05$ ), 与 FeNO 呈正相关 ( $r=0.685, 0.714$  和  $0.695$ , 均  $P<0.05$ )。COPD 急性加重期组与稳定期组患者血清 IL-17 与 IL-27, IL-33 水平呈正相关 ( $r=0.636 \sim 0.846$ , 均  $P<0.05$ )。正常组血清 IL-17 与 IL-27 及 IL-33 无明显相关性 ( $r=-0.237, -0.283$ , 均  $P>0.05$ )。结论 血清 IL-17, IL-27 和 IL-33 均参与了 COPD 的发病过程, 可作为评价 COPD 的有效指标。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病; 白细胞介素-17; 白细胞介素-27; 白细胞介素-33; 呼出气一氧化氮; 肺功能  
中图分类号: R563; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 04-152-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.04.033

## Expression of Serum IL-17, IL-27 and IL-33 in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Correlation with FeNO and Lung Function in Different Clinical Stages

CHEN Zhi-yong<sup>a</sup>, LUO Shi-lin<sup>a</sup>, ZHANG Jian<sup>b</sup>, CAI Yi<sup>a</sup>, LI Bi-liang<sup>a</sup>, XIANG Shao-shan<sup>a</sup>, HU Xiao-ying<sup>a</sup>

(a. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; b. Department of Laboratory Medicine, Bazhong Central Hospital, Sichuan Bazhong 636600, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression levels of serum IL-17, IL-27 and IL-33 in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the lung function indexes of different clinical stages. Forced expiratory volume in the first second accounted for the predicted value the percentage (forced expiratory volume/predicted value, FEV1%pred) and the correlation between exhaled FeNO. **Methods** A total of 100 patients with COPD were collected and divided into stable COPD patients ( $n=50$ ) and acute exacerbation COPD patients ( $n=50$ ). At the same time, healthy people ( $n=40$ ) were collected as the normal group. Measure the expression levels of serum interleukin-17 (IL-17), interleukin-27 (IL-27) and interleukin-33 (IL-33) in each group, used FeNO Detector to measure FeNO level, used lung function meter to check lung function index FEV1%pred, and analyzed the correlation between serum IL-17, IL-27 and IL-33 expression level and FEV1%pred, FeNO. **Results** In COPD group, the expression levels of FeNO and serum IL-17, IL-27 and IL-33 in the group were higher than those in the normal group, and the expression levels of serum IL-17, IL-27, IL-33 and FeNO in the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease group were higher than those in the normal group. In the stable group the difference were statistically significant ( $F=15.275, 18.429, 24.716, 31.143$ , all  $P<0.05$ ). FEV1%pred in the COPD group was lower than the normal group, and FEV1%pred in the COPD acute exacerbation group was lower than the COPD stable group, the difference was statistically

作者简介: 陈志勇 (1988-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 肺癌及呼吸危重症, E-mail: tfwy567@163.com。

通信作者: 胡小英 (1990-), 女, 本科, 主治医师。研究方向: 呼吸危重症, E-mail: hxyns123@163.com。

significant ( $F=724.642$ ,  $P < 0.05$ ). The expression levels of IL-17, IL-27 and IL-33 in the serum of patients with COPD were negatively correlated with FEV1%pred ( $r=-0.682, 0.743, -0.718$ , all  $P < 0.05$ ), but positively correlated with FeNO ( $r=0.685, 0.714, 0.695$ ,  $P < 0.05$ ). Serum IL-17 and IL-27 and IL-33 levels of patients in the acute exacerbation phase of COPD and stable phase groups were positively correlated ( $r=0.636\sim 0.846$ , all  $P < 0.05$ ), and serum IL-17 in the normal group had no significant correlation with IL-27 and IL-33 ( $r=-0.237, -0.283$ ,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Serum IL-17, IL-27 and IL-33 are all involved in the pathogenesis of COPD, and may be used as effective indicators for evaluating COPD.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease; interleukin-17; interleukin-27; interleukin-33; exhaled nitric oxide; lung function

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是目前世界上的第四大死亡疾病, 其慢性发病率和死亡率居高不下。从病理生理学角度认为 COPD 是基于环境和遗传因素的相互作用引起的, 并将 COPD 假定为具有多因素背景的复杂疾病<sup>[1]</sup>。COPD 被认为与气道和肺脏对气体的慢性炎性反应增强有关<sup>[2]</sup>, 研究发现, 炎症因子水平对 COPD 稳定期和急性加重期的诊断具有一定的辅助作用<sup>[3]</sup>。IL-17, IL-27, IL-33 在传递信息、激活与调节免疫细胞、介导 T, B 细胞活化、增殖与分化及在炎症反应中起重要作用, 参与了 COPD 的发病过程<sup>[4]</sup>。呼出气一氧化氮 (FeNO) 是气道炎症生物标志物, 广泛用于各种呼吸系统疾病的监测, 对 COPD 的诊断也具有重要意义<sup>[5]</sup>。既往研究发现<sup>[1,6]</sup>, COPD 患者其血清 IL-17, IL-27 水平可作为评价患者病情严重程度的指标, 其它炎症指标如血清降钙素原<sup>[7]</sup>通过探究发现与肺功能关系密切, 对于判断肺功能受损程度有参考意义。本研究主要探讨血清 IL-17, IL-27 和 IL-33 在 COPD 患者发病机制中所起到的作用。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2017 年 1 月~2020 年 1 月于我院就诊确诊的慢性阻塞性肺疾病患者 100 例, 其中 COPD 稳定期患者 50 例 (男性 26 例, 女性 24 例), 急性加重期 COPD 患者 50 例 (男性 22 例, 女性 28 例), 平均年龄  $63.75 \pm 8.25$  岁。同时期本院门诊体检正常患者 40 例 (男性 17 例, 女性 13 例) 为正常组, 平均年龄  $61.72 \pm 7.41$  岁。三组患者在年龄、性别方面的比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究经我院伦理委员会批准, 所有患者签署知情同意书。诊断标准: COPD 诊断参照《中国老年慢性阻塞性肺疾病临床诊治实践指南》<sup>[8]</sup>: 肺应用支气管舒张剂后 FEV1/FVC $<0.7$  目前仍然是 COPD 的诊断标准。COPD 急性加重期: 患者呼吸道症状加重, 超过日常变异水平, 需要改变治疗方案, 患者表现为咳嗽, 咳痰、气短和 (或) 喘息加重, 痰量增多, 脓性或黏液脓性痰, 可伴有发热等。COPD 稳定期: 咳嗽, 咳痰和气短等症状稳定或症状轻微, 病情基本恢复到急性加重前的状态。纳入

标准: ①符合 COPD 诊断标准; ②年龄 40~80 岁; ③急性组患者研究前一个月内未接受糖皮质激素等药物治疗, 稳定期患者配合治疗; ④患者签署知情同意。排除标准: ①患有支气管哮喘, 肺部肿瘤等其它肺部疾病; ②患有精神意识障碍; ③并发严重肝肾功能不全; ④肺功能检查禁忌证; ⑤患者依从性差, 不能完成本研究。

**1.2 仪器与试剂** Master Screen PFT System 肺功能监测仪 (德国耶格); FeNO 测定仪 (沃医疗电子纳库仑呼气分析仪); IL-17, IL-27 和 IL-33 试剂盒 (上海臻科生物科技有限公司)。

**1.3 方法** ①肺功能测定: 使用肺功能测定仪 (德国耶格牌), 由我院具有经验的呼吸科医师进行测定, 记录 FEV1%pred; ②FeNO 测定: 使用 FeNO 测定仪 (沃医疗电子纳库仑呼气分析仪), 由我院具有经验的呼吸科医师进行测定, 记录 FeNO; ③血清 IL-17, IL-27 和 IL-33 测定: 三组患者于清晨空腹抽取外周静脉血 6ml, 用台式离心机以 3 000r/min, 离心 15min, 分离增生期血清存于  $-80^{\circ}\text{C}$  冷冻箱中备用。采用酶联免疫吸附试验法, 按照酶联免疫吸附检测试剂盒说明书操作, 测定血中的 IL-17, IL-27, IL-33 水平。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 26.0 统计软件分析, 符合正态分布的计量数据以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 三组正态计量资料比较, 应用方差分析, 两组相互比较采用两独立样本  $t$  检验, 相关性分析采用 Pearson 相关分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血清 IL-17, IL-27, IL-33 的表达水平** 见表 1。COPD 组血清 IL-17, IL-27 和 IL-33 水平高于正常组, COPD 急性加重期组血清 IL-17, IL-27 和 IL-33 水平高于 COPD 稳定期组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

**2.2 FeNO 水平及 FEV1%pred** 见表 2。COPD 组 FeNO 水平高于正常组, COPD 急性加重期组 FeNO 水平高于 COPD 稳定期组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。COPD 组 FEV1%pred 低于正常组, COPD 急性加重期组 FEV1%pred 低于 COPD 稳定期组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表1 血清 IL-17, IL-27, IL-33 的表达水平 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

项目	COPD 急性加重期组 (n=50)	COPD 稳定期组 (n=50)	正常组 (n=40)	F 值	P 值
IL-17	45.17 ± 8.58	29.78 ± 6.06	21.55 ± 7.39	18.429	0.000
IL-27	195.66 ± 21.57	129.16 ± 16.81	94.95 ± 20.05	24.716	0.000
IL-33	333.56 ± 18.21	241.53 ± 19.94	142.29 ± 21.24	31.143	0.000

表2 FeNO 水平及 FEV1%pred ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	COPD 急性加重期组 (n=50)	COPD 稳定期组 (n=50)	正常组 (n=40)	F 值	P 值
FeNO ( $\times 10^{-9}$ )	33.17 ± 7.14	26.78 ± 2.06	8.35 ± 4.09	15.275	0.000
FEV1%pred	42.36 ± 9.77	53.64 ± 7.85	81.45 ± 8.61	724.642	0.000

2.3 COPD 患者血清 IL-17, IL-27, IL-33 水平与 FEV1pred%, FeNO 的相关性 见表3。COPD 患者血清 IL-17, IL-27 及 IL-33 浓度均与肺通气功能指标 FEV1%pred 呈负相关, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。COPD 患者血清 IL-17, IL-27 及 IL-33 浓度均与 FeNO 呈正相关, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表3 COPD 患者血清 IL-21, IL-17, TLR4 水平与 FEV1pred%, FeNO 的相关性

项目	FEV1pred%		FeNO	
	R 值	P 值	R 值	P 值
IL-17	-0.682	0.000	0.685	0.000
IL-27	-0.743	0.000	0.714	0.000
IL-33	-0.718	0.000	0.695	0.000

2.4 血清 IL-17 与 IL-27, IL-33 表达水平的相关性 见表4。COPD 急性加重期组与稳定期组患者血清 IL-17 与 IL-27, IL-33 水平呈正相关, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。正常组血清 IL-17 与 IL-27 及 IL-33 无明显相关性, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表4 血清 IL-17 与 IL-27, IL-33 表达水平的相关性

项目	IL-27		IL-33	
	r 值	P 值	r 值	P 值
COPD 急性加重期组 IL-17	0.792	0.000	0.846	0.000
COPD 稳定期组 IL-17	0.636	0.000	0.739	0.000
正常组 IL-17	-0.237	0.227	-0.283	0.336

### 3 讨论

慢性阻塞性肺疾病的异质性带来了许多诊断、预后和治疗方面的挑战, 因为 COPD 的发病机制非常复杂, 而对 COPD 患者发病的细胞和分子机制的了解仍然很少。因此探讨与临床相关的生物标志物与 COPD 之间相关性, 对于诊断及治疗 COPD 具有重要意义<sup>[9]</sup>。慢性阻塞性肺疾病主要临床特征是可逆的气流限制不完全, 且死亡率高。在致病因素中, 慢性炎症和氧化应激已被证明是在 COPD 的发展中起关键作用。随着人们生活习惯的改变, 吸烟是

COPD 的常见危险因素, 烟雾中含有大量化合物和自由基。大量研究表明自由基的大量产生不仅会导致肺部氧化损伤, 还会激活炎症细胞, 引起炎症反应, 中性粒细胞与巨噬细胞均参与炎症反应过程<sup>[10]</sup>。杨文林等<sup>[11]</sup>研究发现炎症小体参与了 COPD 慢性炎症的发展, 与肺组织炎症细胞以及气道病理改变密切相关。李若倩等<sup>[13]</sup>研究发现外周血细胞比容和超敏 C-反应蛋白对 COPD 患者诊治及预后评估也具有重要价值, 因此炎症反应在 COPD 发病机制中占据重要地位。

IL-17 是一种主要由 T 细胞产生的致炎细胞因子, 可以促进 T 细胞的激活和刺激上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞产生多种细胞因子化学增殖素及细胞黏附分子 1, 从而导致炎症的产生<sup>[11]</sup>。有研究发现, 血清 IL-17 在老年 COPD 患者中呈高度表达, 两者呈正相关且随着病情加重, IL-17 有上升趋势, 并认为这与 IL-17 参与气道慢性持续炎症反应有关<sup>[13]</sup>。郝青等<sup>[14]</sup>研究发现, 经过多元回归分析, IL-17 是 COPD 急性加重期患者 GOLD 分级的危险因素, 并且与 COPD 急性加重期患者肺功能严重程度有关, 这与国外的研究报道一致<sup>[15]</sup>。本研究表明 COPD 组患者血清 IL-17 浓度明显高于正常组, 且急性加重期的 COPD 患者高于稳定期 COPD 患者 (均  $P < 0.05$ ), 同时本研究结果显示 IL-17 与肺功能指标 FEV1pred% 有相关性, 据此认为, 血清 IL-17 在 COPD 的发病机制中发挥作用。

IL-27 与 IL-17 家族相似, 其成熟蛋白在大脑中表达, 由 IL-12B 相关蛋白和 IL-12A 相关蛋白组成, 能迅速引起初始 T 细胞增殖并诱导细胞产生  $\gamma$ -干扰素, 发生炎症反应<sup>[16]</sup>。郑伟等<sup>[17]</sup>研究发现 COPD 的发病机制中 IL-27 起关键作用, 其 COPD 急性期患者 IL-27 水平明显高于 COPD 稳定期患者及正常组, 并认为 IL-27 在 COPD 发病过程中参与炎症反应。卫雪曼<sup>[18]</sup>研究发现血清 IL-27 浓度与老年 COPD 患者疾病严重程度呈正相关, 对评估 COPD 病情的严重程度及治疗效果上具有一定的临床价值。本研究表明 COPD 组患者血清 IL-27 浓



度明显高于正常组,且急性加重期的COPD患者高于稳定期COPD患者,均 $P<0.05$ ,同时本研究结果显示IL-27与肺功能指标FEV1pred%有相关性,IL-27与IL-17表达水平存在相关性。据此认为,血清IL-27和IL-17在COPD的发病机制中共同发挥作用。

IL-33为白细胞介素-1组成之一,参与系统免疫反应调节,能够调节T细胞、B细胞等促进免疫细胞的增殖分化,影响疾病的发生和发展<sup>[19]</sup>。王生成等<sup>[20]</sup>研究发现,COPD稳定期患者较急性加重期患者血清IL-33水平降低,血清IL-33与心肺功能呈负相关,并认为IL-33对COPD患者的临床症状存在一定的影响。程丹等<sup>[21]</sup>研究发现,COPD患者血清IL-33水平与肺功能FEV1/FVC呈负相关,并认为IL-33在COPD发病过程中具有促进炎症反应的作用。本研究表明COPD组患者血清IL-33浓度明显高于正常组,且急性加重期的COPD患者高于稳定期COPD患者,均 $P<0.05$ ,同时本研究结果显示IL-33与肺功能指标FEV1pred%有相关性,IL-33与IL-17表达水平存在相关性,据此认为,血清IL-33也参与了COPD的炎症发生机制。

第1秒用力呼气容积在预计值的百分比即FEV1pred%,一般可以反映气流阻塞的情况,气流阻塞越严重该数值越低,用于COPD病人的肺功能轻重程度分级。本研究证实COPD患者血清IL-17,IL-27和IL-33浓度均与FEV1%pred呈负相关,这说明血清IL-17,IL-27和IL-33与COPD患者气流受限严重程度具有相关性。

FeNO检测作为一种无创检查,可作为气道炎症生物标志物,发炎时浓度升高,可作为COPD的诊断与监测。本研究证实COPD患者血清IL-17,IL-27,IL-33浓度均与FeNO呈正相关,这说明血清IL-17,IL-27和IL-33参与COPD患者炎症反应过程。

本实验证实血清IL-17,IL-27及IL-33均参与了COPD的发病过程,可能作为评价COPD的有效指标且对于鉴别COPD患者病情严重程度有很大帮助,但具体的炎症免疫传导通路仍需要我们进一步深入探索,为COPD治疗提供新方向。

#### 参考文献:

- [1] PERVAKOVA M Y, MAZING A V, LAPIN S V, et al. High serum level of IL-17 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the alpha-1 antitrypsin PiZ allele[J]. Pulmonary Medicine, 2020, 2020(4): 9738032.
- [2] YAZICI O, GULEN S T, YENISEY C, et al. Comparison of inflammation biomarkers among chronic obstructive pulmonary disease groups: A cross sectional study[J]. Nigerian Journal of Clinical Practice, 2020, 23(6): 817-824.
- [3] 石莉程. 慢性阻塞性肺疾病临床表型与炎症水平相关性的研究[J]. 中国社区医师, 2020, 36(29): 60-61. SHI Licheng. Study on the relationship between clinical phenotype and inflammatory level in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chinese Community Doctors, 2020, 36(29): 60-61.
- [4] TANG Jun, RAMIS-CABRER D, CURULL V, et al. Immune cell subtypes and cytokines in lung tumor microenvironment: influence of COPD[J]. Cancers, 2020, 12(5): 1217.
- [5] LIU Xiaoqian, ZHANG Hong, WANG Ying, et al. Fractional exhaled nitric oxide is associated with the severity of stable COPD[J]. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2020, 17(2): 121-127.
- [6] HOBBS B D, PARKER M M, CHEN Han, et al. Exome array analysis identifies a common variant in IL-27 associated with chronic obstructive pulmonary disease[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2016, 194(1): 48-57.
- [7] 李军民, 白晓, 孟茜, 等. COPD患者血清降钙素原水平与肺功能的关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(1): 148-150. LI Junmin, BAI Xiao, MENG Xi, et al. Relationship study on serum levels of procalcitonin and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(1): 148-150.
- [8] 中国老年医学学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 中国老年慢性阻塞性肺疾病临床诊治实践指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(2): 100-119. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of Respiratory Branch of Chinese Geriatric Society. Clinical practice guideline for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2020, 43(2): 100-119.
- [9] DAVID B, BAFADHEL M, KOENDERMAN L, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait[J]. Thorax, 2020, 76(2): 215-167.
- [10] WANG Shuyun, HE Ning, XING Haiyan, et al. Function of hesperidin alleviating inflammation and oxidative stress responses in COPD mice might be related to SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B signaling axis[J]. Journal of Receptor and Signal Transduction Research, 2020, 40(4): 388-394.
- [11] 杨文林, 顾慧玲, 倪红燕, 等. 慢性阻塞性肺疾病(COPD)模型大鼠肺组织中NLRP3炎症小体表达水平的变化及意义[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(6): 69-72. YANG Wenlin, GU Huiling, NI Hongyan, et al. Changes and significance of NLRP3 inflammasome in the rats model of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(6): 69-72.