

# 新疆维吾尔族静脉血栓患者 Th17/Treg 细胞及相关细胞因子和细胞黏附分子整合素 $\beta$ 表达水平及临床意义

邝 辉<sup>1</sup>, 尚 娟<sup>1</sup>, 努尔比叶<sup>1</sup>, 郑伟萍<sup>2</sup>, 杨 凡<sup>2</sup>

(1. 喀什地区第二人民医院检验科, 新疆喀什 844000; 2. 上海市同济医院检验科, 上海 200065)

**摘要:** 目的 探讨辅助性 T 细胞 17 (T helper 17 cells, Th17) / 调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 及相关细胞因子和细胞黏附分子整合素  $\beta$  在新疆维吾尔族静脉血栓患者中的表达及其对静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 的临床诊断价值分析。方法 回顾性选择 2017 年 1 月 ~ 2019 年 6 月喀什地区第二人民医院确诊的新疆维吾尔族 VTE 患者 63 例作为研究对象; 同时以 70 例健康体检人群作为对照。观察 Th17/Treg 细胞及其相关细胞因子 IL-2, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$  以及细胞黏附分子整合素  $\beta$  的表达情况; 分析 Th17/Treg 细胞及细胞黏附分子整合素  $\beta$  对 VTE 的临床预测价值。结果 VTE 组患者 Th17 (32.65%  $\pm$  11.56%) 和 Treg 细胞 (12.16%  $\pm$  5.84%) 及相关细胞因子 IL-2 (7.58  $\pm$  3.61 pg/ml), IL-6 (10.64  $\pm$  5.12 pg/ml), IL-10 (8.15  $\pm$  3.87 pg/ml), IL-17 (9.37  $\pm$  4.36 pg/ml), TNF- $\alpha$  (10.95  $\pm$  5.83 pg/ml) 表达及 Th17/Treg 比例 (2.68  $\pm$  1.23) 均较对照组 (20.98%  $\pm$  10.14%, 9.85%  $\pm$  4.27%, 6.45  $\pm$  2.34 pg/ml, 5.32  $\pm$  2.48 pg/ml, 6.49  $\pm$  2.85 pg/ml, 3.15  $\pm$  1.84 pg/ml, 8.12  $\pm$  3.98 pg/ml, 2.02  $\pm$  0.95) 明显升高, 差异均有统计学意义 ( $t=2.163 \sim 10.909$ , 均  $P<0.05$ )。VTE 组患者细胞黏附分子整合素  $\beta$  1 (16.59%  $\pm$  8.42%),  $\beta$  2 (96.58%  $\pm$  28.64%),  $\beta$  3 (15.75%  $\pm$  5.26%) 均较对照组 (10.53%  $\pm$  4.16%, 85.75%  $\pm$  19.83%, 8.45%  $\pm$  2.01%) 明显升高, 差异均有统计学意义 ( $t=2.556 \sim 10.774$ , 均  $P<0.05$ )。ROC 曲线显示, Th17 和 Treg 细胞及 Th17/Treg 比值诊断 VTE 的 AUC 值分别为 0.826, 0.809 和 0.745, 当最佳截断值分别取 27.45%, 11.26% 和 2.51 时, 诊断灵敏度分别为 76.19%, 79.36% 和 69.84%, 特异度分别为 87.30%, 82.54% 和 80.95%。整合素  $\beta$  1,  $\beta$  2 和  $\beta$  3 诊断 VTE 的 AUC 值分别为 0.723, 0.706 和 0.698, 当最佳截断值分别取 13.97%, 93.75% 和 12.88% 时, 诊断灵敏度分别为 73.02%, 77.78% 和 71.43%, 特异度分别为 68.25%, 63.49% 和 66.67%。结论 维吾尔族静脉血栓患者存在 Th17/Treg 平衡失调及相关细胞因子和细胞黏附分子整合素  $\beta$  表达增高; Th17/Treg 细胞和细胞黏附分子整合素  $\beta$  对 VTE 具有较高的诊断价值, 可将其作为 VTE 的辅助诊断指标。

**关键词:** 静脉血栓栓塞症; 辅助性 T 细胞 17/ 调节性 T 细胞; 细胞因子; 整合素

中图分类号: R543.6; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 05-028-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.05.007

## Expression Levels and Clinical Significance of Th17/Treg Cells, Related Cytokines and Cell Adhesion Molecule Integrin $\beta$ in Uygur Patients with Venous Thrombosis in Xinjiang

KUANG Hui<sup>1</sup>, SHANG Juan<sup>1</sup>, NUER · Biye<sup>1</sup>, ZHENG Wei-ping<sup>2</sup>, YANG Fan<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Kashi, Xinjiang Kashi 844000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Tongji Hospital, Shanghai 200065, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression of T helper 17 cells/regulatory T cells (Th17/Treg), related cytokines and cell adhesion molecule integrin  $\beta$  in Xinjiang Uygur patients with venous thrombosis and its clinical diagnostic value for VTE. **Methods** 63 cases Uygur VTE patients diagnosed in the Second People's Hospital of Kashi from January 2017 to June 2019 were retrospectively selected as the study subjects. At the same time, 70 healthy people were taken as control. The expression of Th17/Treg cells and their related cytokines IL-2, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$  and cell adhesion molecule integrin  $\beta$  were observed. The clinical predictive value of Th17/Treg cells and cell adhesion molecule integrin  $\beta$  on VTE was analyzed. **Results** The expression of Th17 (32.65%  $\pm$  11.56%) and Treg (12.16%  $\pm$  5.84%) cells and related cytokines

**基金项目:** 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (2016D01C089)。

**作者简介:** 邝辉 (1968-), 女, 本科, 主任检验技师, 研究方向: 临床免疫学和血液学。

**通讯作者:** 杨凡 (1972-), 男, 医学博士, 副主任技师, 研究方向: 心血管疾病和肿瘤的免疫学研究及检测, E-mail: ojr6157ws@163.com。

IL-2 ( $7.58 \pm 3.61$  pg/ml), IL-6 ( $10.64 \pm 5.12$  pg/ml), IL-10 ( $8.15 \pm 3.87$  pg/ml), IL-17 ( $9.37 \pm 4.36$  pg/ml), TNF- $\alpha$  ( $10.95 \pm 5.83$  pg/ml) and Th17/Treg ratio ( $2.68 \pm 1.23$ ) in VTE group were significantly higher than those in control group ( $20.98\% \pm 10.14\%$ ,  $9.85\% \pm 4.27\%$ ,  $6.45 \pm 2.34$  pg/ml,  $5.32 \pm 2.48$  pg/ml,  $6.49 \pm 2.85$  pg/ml,  $3.15 \pm 1.84$  pg/ml,  $8.12 \pm 3.98$  pg/ml,  $2.02 \pm 0.95$ ), the differences were statistically significant ( $t = 2.163 \sim 10.909$ , all  $P < 0.05$ ). Cell adhesion molecules integrin  $\beta 1$  ( $16.59\% \pm 8.42\%$ ),  $\beta 2$  ( $96.58\% \pm 28.64\%$ ),  $\beta 3$  ( $15.75\% \pm 5.26\%$ ) were significantly increased in VTE group compared with control group ( $10.53\% \pm 4.16\%$ ,  $85.75\% \pm 19.83\%$ ,  $8.45\% \pm 2.01\%$ ), the differences were statistically significant ( $t = 2.556 \sim 10.774$ , all  $P < 0.05$ ). ROC curve showed that AUC values of Th17 and Treg cells and Th17/Treg ratio for diagnosing VTE were 0.826, 0.809 and 0.745, respectively. When the optimal truncation values were 27.45%, 11.26% and 2.51, the diagnostic sensitivities were 76.19%, 79.36% and 69.84%, respectively. The specificity was 87.30%, 82.54% and 80.95%, respectively, and the AUC values of integrin  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  and  $\beta 3$  were 0.723, 0.706 and 0.698, respectively. When the optimal truncation values were 13.97%, 93.75% and 12.88%, the diagnostic sensitivities were 73.02%, 77.78% and 71.43%, respectively, and the specificity were 68.25%, 63.49% and 66.67%, respectively. **Conclusion** Th17/Treg imbalance and increased expression of related cytokines and cell adhesion molecule integrin  $\beta$  were found in Uygur patients with venous thrombosis. Th17/Treg cells and the cell adhesion molecule integrin  $\beta$  have high diagnostic value for VTE, which can be used as an auxiliary diagnostic index of VTE.

**Keywords:** venous thromboembolism; T helper 17 cells/ regulatory T cells (Th17/Treg); cytokine; integrin

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 是一种临床漏诊率和死亡率都很高的疾病, 其发病原因至今尚不十分清楚<sup>[1]</sup>。南疆地区维吾尔族人群由于种族特性、生活方式和饮食习惯等的特殊性, VTE 发病率较汉族人群更高, 发病年龄也更早, 给当地人民带来严重的生命和健康威胁<sup>[2]</sup>。研究证实, VTE 的发生与人体免疫功能缺陷密切相关, VTE 患者普遍存在细胞免疫平衡功能的紊乱<sup>[3]</sup>。辅助性 T 细胞 17 (T helper 17 cells, Th17) 通过分泌多种细胞因子促进炎症反应, 而调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 可以抑制 T 细胞免疫活性降低炎症导致的损伤<sup>[4]</sup>。Th17/Treg 平衡对于维持人体免疫内环境稳定意义重大, Th17/Treg 平衡失调是包括静脉血栓在内的多种疾病发生的重要影响因素<sup>[5]</sup>。另外研究表明, 细胞黏附与血栓的形成有关, 其黏附分子家族中选择素家族、整合素家族及免疫球蛋白超家族等可通过介导内皮细胞、血小板、白细胞等细胞与细胞之间或细胞与细胞外基质的相互作用, 参与血栓的溶解过程及深静脉血栓的形成<sup>[6-7]</sup>。因此本研究通过检测新疆维吾尔族 VTE 患者外周血中 Th17/Treg 细胞及其相关细胞因子和

黏附分子的水平变化, 来探讨 Th17/Treg 在维吾尔族 VTE 患者中的表达及其对 VTE 的临床诊断价值, 以期寻找新的诊断标志物和治疗靶点提供依据。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性选择 2017 年 1 月 ~ 2019 年 6 月喀什地区第二人民医院确诊的维吾尔族 VTE 患者 63 例作为研究对象, VTE 诊断标准: ①具备术后、长期卧床、炎症、肿瘤、妊娠、高龄和肥胖等高危因素; ②具有胸痛、呼吸困难、下肢肿胀等临床症状; ③临床 wells 危险评分达到 3 分以上或 2 分以上并发 D-二聚体阳性; ④所有病例均经螺旋 CT, 多普勒超声或静脉造影明确诊断。VTE 患者中男性 35 例, 女性 29 例, 年龄 28 ~ 76 ( $54.15 \pm 12.64$ ) 岁。同时以排除静脉血栓和 VTE 高危因素的维吾尔族体检健康人群 70 例作为对照组, 其中男性 38 例, 女性 32 例, 年龄在 29 ~ 75 ( $52.63 \pm 11.25$ ) 岁。两组患者性别、年龄及实验室各项血细胞检测参数等比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 见表 1, 具有可比性。本研究经医院伦理委员会通过, 所有患者均签署知情同意书。

表 1 VTE 组与对照组一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s$ ,  $n(\%)$ ]

项 目	VTE 组 ( $n=63$ )	对照组 ( $n=70$ )	$t/\chi^2$	$P$ 值
年龄 (岁)	$54.15 \pm 12.64$	$52.63 \pm 11.25$	0.734	0.464
性别 (男性)	35 (55.56)	38 (54.29)	0.022	0.883
红细胞计数 ( $\times 10^{12}/L$ )	$4.75 \pm 1.36$	$4.72 \pm 1.43$	0.124	0.902
血红蛋白浓度 (g/L)	$131.26 \pm 18.65$	$135.03 \pm 19.47$	1.137	0.257
中性粒细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	$5.64 \pm 1.06$	$5.48 \pm 1.05$	0.873	0.384
淋巴细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	$2.45 \pm 0.76$	$2.59 \pm 0.83$	1.011	0.314
血小板计数 ( $\times 10^9/L$ )	$191.25 \pm 20.54$	$186.97 \pm 19.45$	1.234	0.219

1.2 仪器和试剂 PerCP-Cy5.5 标记的抗 CD3, 异硫氰酸荧光素 (fluorescein isothiocyanate, FITC) 标记的抗 CD4, 藻红蛋白 (phycoerythrin, PE) 标记的抗 CD194 和 CD127, 别藻蓝蛋白 (Allophycocyanin, APC) 标记的抗 CD25 和 CD196 单克隆抗体 (北京同生时代生物技术有限公司); 流式细胞仪 (FACS Via, 美国 BD 公司)。

### 1.3 方法

1.3.1 血液样本采集: 入院后采集 VTE 组患者外周静脉血 2 ml, 对照组于体检当日采集外周静脉血 2 ml, 均肝素抗凝保存。

1.3.2 Th17 细胞检测: 取新鲜抗凝全血 100  $\mu$ l, 每管加入 PerCP-Cy5.5 标记的抗 CD3, FITC 标记的抗 CD4, PE 标记的抗 CD194 和 APC 标记的抗 CD196 单克隆抗体各 10  $\mu$ l, 充分混匀后室温避光孵育 25 min; 加溶血素 1 ml, 37  $^{\circ}$ C 孵育 25 min, 洗涤三次后上流式细胞仪检测。

1.3.3 Treg 细胞检测: 取新鲜抗凝全血 100  $\mu$ l, 每管加入 PerCP-Cy5.5 标记的抗 CD3, FITC 标记的抗 CD4, APC 标记的抗 CD25 和 PE 标记的抗 CD127 单克隆抗体各 10  $\mu$ l, 充分混匀后室温避光孵育 25 min; 加溶血素 1 ml, 37  $^{\circ}$ C 孵育 25 min, 洗涤 3 次后上流式细胞仪检测。

1.3.4 细胞因子检测: 采用 RAISECARE 多重微球流式免疫荧光发光法试剂盒检测, 取新鲜抗凝全血 2 ml, 离心吸取 25  $\mu$ l 血浆加入到已加有 25  $\mu$ l 实验缓冲液样本管中, 标准曲线管则加 25  $\mu$ l 基质和 25  $\mu$ l 校准品; 所有管中加入 25  $\mu$ l 捕获微球抗体和 25  $\mu$ l 检测抗体, 室温避光震荡孵育 2 h (400 ~ 500 r/min); 加入 25  $\mu$ l 藻红蛋白标记的链霉亲和素 (SA-PE), 室温避光震荡孵育 0.5 h (400 ~ 500 r/min), 洗涤 2 次后加入 150  $\mu$ l 缓冲液重悬微球上流式细胞仪检测。

1.3.5 整合素检测: 取 3 管, 每管加入肝素抗凝血 100  $\mu$ l, 分别加入藻红蛋白 (PE) 标记的抗 CD29 和异硫氰酸荧光素 (FITC) 标记的抗 CD4 (整合素  $\beta$ 1, CD4<sup>+</sup>CD29<sup>+</sup>)、抗 CD18 (整合素  $\beta$ 2)、抗 CD61 (整合素  $\beta$ 3) 单克隆抗体 (Invitrogen), 室温避光孵育 30 min 后加入溶血素 500  $\mu$ l, 37  $^{\circ}$ C 孵育 30 min 后洗涤三次后上流式细胞仪检测。

1.4 统计学分析 采用 SPSS18.0 软件对实验数据进行统计分析。所有计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 的方式表述, 组间表达差异比较采用独立样本  $t$  检验; 计数资料采用例数 (%) 表示, 组间差异比较采用  $\chi^2$  检验; 临床诊断价值分析采用受试者工作曲线 (ROC 曲线)。所有统计分析均采用双侧检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者 Th17/Treg 表达情况比较 见表 2。与对照组相比, VTE 组患者 Th17 细胞 (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD194<sup>+</sup>CD196<sup>+</sup>) 和 Treg 细胞 (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>, CD127 为弱阳性) 表达水平均明显增高, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.01$ ), 且 Th17 升高幅度大于 Treg, 导致 Th17/Treg 比例增大。

表 2 VTE 组和对照组 Th17/Treg 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	VTE 组 (n=63)	对照组 (n=70)	$t$	$P$
Th17 细胞 (%)	32.65 $\pm$ 11.56	20.98 $\pm$ 10.14	6.202	< 0.001
Treg 细胞 (%)	12.16 $\pm$ 5.84	9.85 $\pm$ 4.27	2.622	0.010
Th17/Treg 比例	2.68 $\pm$ 1.23	2.02 $\pm$ 0.95	3.482	< 0.001

2.2 两组患者 Th17, Treg 相关细胞因子表达比较 见表 3。与对照组相比, VTE 组患者 Th17 细胞和 Treg 细胞分泌的相关细胞因子 IL-6, IL-17, IL-2, IL-10 和 TNF- $\alpha$  均明显升高, 差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 其中 IL-6, IL-17 升高最为明显。

表 3 VTE 组和对照组 Th17, Treg 相关细胞因子表达 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

项目	VTE 组 (n=63)	对照组 (n=70)	$t$	$P$
IL-2	7.58 $\pm$ 3.61	6.45 $\pm$ 2.34	2.163	0.032
IL-6	10.64 $\pm$ 5.12	5.32 $\pm$ 2.48	7.745	< 0.001
IL-10	8.15 $\pm$ 3.87	6.49 $\pm$ 2.85	2.835	0.005
IL-17	9.37 $\pm$ 4.36	3.15 $\pm$ 1.84	10.909	< 0.001
TNF- $\alpha$	10.95 $\pm$ 5.83	8.12 $\pm$ 3.98	3.297	0.001

2.3 两组患者整合素  $\beta$  分子表达比较 见表 4。VTE 组患者整合素  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 和  $\beta$ 3 分子表达均明显高于对照组, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 4 VTE 组和对照组整合素  $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3 分子表达比较 [ $(\bar{x} \pm s)$  %]

整合素分子	VTE 组 (n=63)	对照组 (n=70)	$t$	$P$
整合素 $\beta$ 1	16.59 $\pm$ 8.42	10.53 $\pm$ 4.16	5.342	< 0.001
整合素 $\beta$ 2	96.58 $\pm$ 28.64	85.75 $\pm$ 19.83	2.556	0.012
整合素 $\beta$ 3	15.75 $\pm$ 5.26	8.45 $\pm$ 2.01	10.774	< 0.001

2.4 ROC 曲线预测 Th17, Treg 细胞及整合素  $\beta$  对 VTE 的诊断效能 见图 1 和表 5。以临床诊断结果为标准, 经绘制 ROC 曲线分析显示, Th17, Treg 细胞及 Th17/Treg 比值最佳截断值分别取 27.45%, 11.26%, 2.51 时诊断灵敏度、特异度均较高, 诊断 VTE 的 AUC 值分别为 0.826, 0.809 和 0.745, 均  $> 0.7$ , 诊断效能良好。当整合素  $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3

最佳截断值分别取 13.97%，93.75% 和 12.88% 时诊断 VTE 的 AUC 值分别为 0.723，0.706 和 0.698，

诊断灵敏度、特异度均较高。

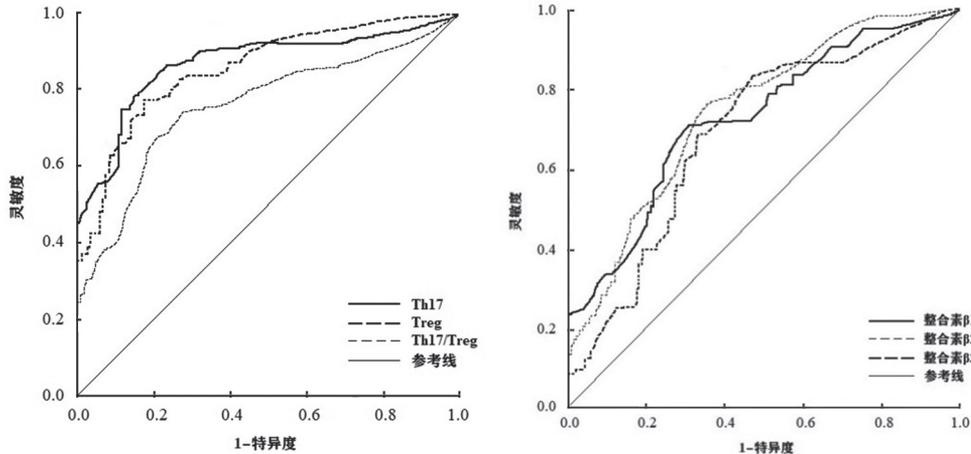


图1 Th17/Treg 细胞及整合素  $\beta$  诊断 VTE 的 ROC 曲线  
Th17/Treg 细胞及整合素  $\beta$  对 VTE 的诊断效能

表 5

项目	截断值	AUC 值 (95%CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
Th17	27.45%	0.826 (0.743 ~ 0.915)	76.19	87.30	0.635
Treg	11.26%	0.809 (0.752 ~ 0.930)	79.36	82.54	0.619
Th17/Treg	2.51	0.745 (0.626 ~ 0.824)	69.84	80.95	0.508
整合素 $\beta$ 1	13.97%	0.723 (0.587 ~ 0.887)	73.02	68.25	0.413
整合素 $\beta$ 2	93.75%	0.706 (0.602 ~ 0.901)	77.78	63.49	0.413
整合素 $\beta$ 3	12.88%	0.698 (0.536 ~ 0.863)	71.43	66.67	0.381

### 3 讨论

目前，静脉血栓发病机制仍不十分清楚，但多项研究表明其发生与细胞免疫平衡破坏关系密切。研究表明，VTE 患者自然杀伤细胞和 T 淋巴细胞功能显著下调<sup>[8]</sup>。急性 VTE 患者组普遍存在 CD3，CD8，NK 和 CD19 表达显著降低或表达失衡<sup>[9]</sup>。指出静脉血栓细胞免疫功能失衡存在多种细胞因子的表达异常，如白细胞介素、肿瘤坏死因子等多种炎症因子和细胞间黏附分子-1，整合素等多种黏附分子的表达异常增高是静脉血栓形成的重要特征<sup>[10]</sup>。故积极探究细胞免疫功能失衡在 VTE 形成中的意义及其临床价值具有重要意义。

Th17 和 Treg 是重要的细胞免疫功能性调节分子，均由初始 T 细胞分化而来，但在功能上互相拮抗，其中 Th17 主要通过分泌 IL-17，IL-21，IL-6 和 TNF- $\alpha$  等多种细胞因子促进炎症反应<sup>[4]</sup>，而 Treg 通过分泌 IL-2，IL-10 和 TGF- $\beta$  等细胞因子可抑制炎症细胞因子和抗体的产生，抑制 Th17 的作用<sup>[11]</sup>。在机体内 Th17 和 Treg 保持动态平衡，共同维持机体免疫内环境的稳定，其平衡被打破就会导致感染性疾病、自身免疫性疾病及肿瘤等多种疾病的发生<sup>[12]</sup>，也是近年临床实验研究的一大热点。在静脉血栓的研究中，既往王彬等<sup>[13]</sup>曾研究表明，急

性期下肢深静脉血栓 (DVT) 患者体内 Treg 亚群比例降低，Th17 亚群比例及 IL-17 水平明显升高，DVT 急性期 Th17 亚群占主导地位。一项动物实验中孙涛等<sup>[14]</sup>表明，DVT 模型大鼠发病过程中 Th17 亚群比例亦升高，Treg 亚群比例亦降低，Th17/Treg > 1 失衡，均提示 Th17/Treg 失衡参与 DVT 的发生。另据近年报道，白介素 (IL-1，IL-2，IL-6，IL-10 等) 参与 DVT 过程，DVT 患者血浆 IL-17A 高表达，其通过促进中性粒细胞浸润、血小板聚集及内皮细胞激活促进了 DVT 形成<sup>[6]</sup>。且研究发现，大鼠血清 IL-17 表达升高与 DVT 形成呈正相关，IL-17A 上调血小板聚集率，可通过调节巨噬细胞炎症蛋白 (macrophage inflammatory protein 2, MIP-2) 表达和中性粒细胞外诱捕网的释放，促进中性粒细胞向血栓的浸润，加重 DVT<sup>[15]</sup>。IL-6 可通过调节巨噬细胞的募集，增强其在血栓中基质金属蛋白酶 (MMPs) 和尿激酶型纤溶酶原激活物 (PLAU) 表达，促进血栓溶解<sup>[16]</sup>。IL-10 启动子多态性及 IL-10-1082A/G 基因多态性与 VTE 形成相关，IL-10 可作为血栓形成的重要临床预测指标<sup>[17]</sup>。而本研究在对南疆地区维吾尔族静脉血栓患者的研究中发现，VTE 患者 Th17 和 Treg 细胞表达明显升高，Th17 升高程度较 Treg 大，反映在 Th17/Treg 比例明显增

高,这说明静脉血栓发生时存在细胞免疫内环境的破坏, Th17/Treg 平衡失调。相关细胞因子检测结果也证实 Th17 和 Treg 细胞分泌的细胞因子明显增加,特别是炎症因子 IL-6 和特征性细胞因子 IL-17 增加更为显著。IL-17 是 T 细胞介导的炎症反应的早期启动因子,可以促进血管局部炎症发生<sup>[18]</sup>。而 IL-6 则有诱导分化 Th17 细胞,抑制 Treg 分化的作用,可以导致免疫失衡,产生细胞因子风暴,使炎症反应放大<sup>[19]</sup>。IL-6 和 IL-17 的异常升高反映血栓形成时炎症反应被不断放大,形成恶性循环,导致免疫功能的进一步失衡,使病情加重<sup>[6,15]</sup>。

另一方面,由于炎症和细胞因子的作用,淋巴细胞分泌整合素,介导白细胞和血小板在血管局部聚集,破坏血管内皮细胞最终导致血栓形成整合素是一种细胞黏附分子亚单位,负责细胞内外信号传导及调控细胞间相互作用,是静脉血栓形成的关键环节<sup>[21]</sup>。整合素在动脉粥样硬化、血栓、血管新生或重构及动脉瘤等心血管疾病中发挥重要作用,是心血管疾病治疗的新靶点<sup>[21]</sup>。且发现整合素与血栓形成关系密切,并研究表明整合素  $\alpha II a \beta 3$  与载脂蛋白 A4 结合能够抑制血栓的形成<sup>[22]</sup>。炎性小体 NLRP3 通过 IL-1 $\beta$  能够调控  $\alpha II a \beta 3$  进而影响血栓形成,提示血栓与炎症之间存在一种新的分子连接<sup>[23]</sup>。而本研究检测发现维吾尔族静脉血栓患者整合素  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  和  $\beta 3$  分子均高表达,说明整合素分子在静脉血栓的形成中具有重要作用。绘制 ROC 曲线,显示 Th17/Treg 细胞及整合素  $\beta$  对 VTE 均具有良好的预测价值,诊断 AUC 值及灵敏度和特异度均较高,提示其对 VTE 具有一定的临床诊断价值,可将其作为南疆地区维吾尔族患者 VTE 发生与否的诊断标志物。然而本研究为单中心样本分析,样本有限, Th17/Treg 细胞及整合素  $\beta$  对 VTE 的诊断界值尚需继续探究验证。

综上所述, Th17/Treg 平衡失调及相关细胞因子和黏附分子的异常增高是 VTE 发生机制中的重要特征,可以通过监测 Th17/Treg 及其细胞因子和整合素的变化来预测评估是否发生血栓,为 VTE 早期诊断和疗效评定提供客观依据,并为将来开发新型药物来调整免疫内环境,重新恢复细胞免疫平衡来控制炎症、防治 VTE 提供新的思路。

#### 参考文献:

- KEARON C, KAHN S R. Long-term treatment of venous thromboembolism[J]. *Blood*, 2020, 135(5): 317-325.
- 曹国磊, 吐尔逊江, 唐乐, 等. 新疆地区维吾尔族与汉族恶性肿瘤并发静脉血栓栓塞患者 399 例临床分析[J]. *重庆医学*, 2018, 47(6):789-791.
- CAO Guolei, TURXUN Jiang, TANG Le, et al. Clinical analysis of 399 cases of Uygur and Han malignant tumors complicated by venous thromboembolism in Xinjiang[J]. *Chongqing Medicine*, 2018,47 (6) : 789-791.
- ANGHEL L, SASCĂU R, RADU R, et al. From classical laboratory parameters to novel biomarkers for the diagnosis of venous thrombosis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(6): 1920.
- DE TOLEDO A O N, DO COUTO A M D, MADEIRA M F M, et al. Cytokines and chemokines associated with Treg/Th17 response in chronic inflammatory periapical disease[J]. *Brazilian Oral Research*, 2019, 33(10): e093.
- 顾娜, 刘洪斌. Th17/Treg 免疫失衡在肺部疾病中的研究进展[J]. *天津药学*, 2019, 31(2):58-62.
- GU Na, LIU Hongbin. Research progress of Th17/Treg immune imbalance in pulmonary disease [J]. *Tianjin Pharmacy*, 2019,31 (2) : 58-62.
- 杨文娟, 夏仲尼, 王晓栋, 等. 免疫细胞和细胞因子在深静脉血栓形成中的研究进展[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(11):1898-1901.
- YANG Wenjuan, XIA Zhongni, WANG Xiaodong, et al. Advance of research on immune cells and cytokines in deep vein thrombosis [J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2019,17(11):1898-1901.
- 季顺东. 血栓形成机制及抗凝药物的药理特点[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2021, 13(3):25-28.
- JI Shundong. Thrombosis mechanism and pharmacological characteristics of anticoagulants [J]. *Chinese Journal of Family Planning & Gynecotokology*, 201,13(3):25-28.
- KRUGER P C, EIKELBOOM J W, DOUKETIS J D, et al. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management[J]. *The Medical Journal of Australia*, 2019, 210(11): 516-524.
- LOOMBA R S, AGGARWAL G, VILLARREAL E G, et al. Factors associated with deep venous thrombosis in patients infected with coronavirus disease 2019: A meta-analysis[J]. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2021, 32(1): 23-28.
- AUDU C O, GORDON A E, OBI A T, et al. Inflammatory biomarkers in deep venous thrombosis organization, resolution, and post-thrombotic syndrome[J]. *Journal of Vascular Surgery Venous and Lymphatic Disorders*, 2020, 8(2): 299-305.
- MOAAZ M, YOUSSEF S, ELFATATRY A, et al. Th17/Treg cells imbalance and their related cytokines (IL-17, IL-10 and TGF- $\beta$ ) in children with autism spectrum disorder [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 337:577071.
- 高硕, 徐学静, 王森, 等. 免疫性血小板减少症患者外周血 Treg 及 Th1, Th2 细胞检测及其临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(1):112-114.
- GAO Shuo, XU Xuejing, WANG Sen, et al. Detection and clinical significance of Treg and Th1, Th2 cells in peripheral blood of patients with immune thrombocytopenia [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2018,33(1):112-114.

- [12] ZHAO Zhuo, SUN Wei, GUO Ziyuan, et al. Mechanisms of lncRNA/microRNA interactions in angiogenesis[J]. *Life Sciences*, 2020, 254(1): 116900.
- [13] ZHU Min, LI Xiao, ZHU Shengtao, et al. Long non-coding RNA BLACAT1, a novel promising biomarker and regulator of human cancers[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 132: 110808.
- [14] YE Tao, YANG Xiaoqi, LIU Haoran, et al. Long Non-Coding RNA BLACAT1 in human cancers[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2020, 13: 8263-8272.
- [15] WANG Zhengkun, LIU Xichun, LIU Xiaolei, et al. Long non-coding RNA BLACAT1 promotes the tumorigenesis of gastric cancer by sponging microRNA-149-5p and targeting KIF2A[J]. *Cancer Management and Research*, 2020, 12(1): 6629-6640.
- [16] XU R, CAO X R, ZHANG B Q, et al. BLACAT1 is negatively associated with prognosis in patients with NSCLC and inhibits cell progression, metastasis and epithelial-mesenchymal transition through down-regulating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019, 23(14): 6217-6225.
- [17] MENDONSA A M, NA T Y, GUMBINER B M. E-cadherin in contact inhibition and cancer[J]. *Oncogene*, 2018, 37(35): 4769-4780.
- [18] 刘郑生, 田海卫, 赵银利. 食管鳞状癌组织 E-cadherin 和 Vimentin 的表达与肿瘤浸润和转移的关系 [J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(6):50-53.
- LIU Zhengsheng, TIAN Haiwei, ZHAO Yinli. Expression of E-cadherin and vimentin and its relationship with infiltration and metastasis of esophageal squamous carcinoma [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(6):50-53.
- [19] TAVAKOLIAN S, GOUDARZI H, FAGHIHLOO E. E-cadherin, Snail, ZEB-1, DNMT1, DNMT3A and DNMT3B expression in normal and breast cancer tissues[J]. *Acta Biochimica Polonica*, 2019, 66(4): 409-414.
- [20] BURE I V, NEMTSOVA M V, ZALETAEV D V. Roles of E-cadherin and noncoding RNAs in the Epithelial-mesenchymal transition and progression in gastric cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(12): 2870.
- 收稿日期: 2022-02-26  
修回日期: 2022-03-11

(上接第32页)

- [13] 王彬, 刘明, 张玉冬, 等. 消栓通脉颗粒调节 Treg/Th17 亚群平衡治疗下肢深静脉血栓形成研究 [J]. *山东中医药大学学报*, 2013, 37(3):203-205,207.
- WANG Bin, LIU Ming, ZHANG Yudong, et al. Effect of Xiaoshuan Tongmai Granule on Treg/Th17 subgroup balance in treatment of lower extremity deep vein thrombosis [J]. *Journal of Shandong University of Traditional Chinese Medicine*, 2013, 37(3):203-205,207.
- [14] 孙涛, 李霞, 王彬. 中药单体绿原酸对深静脉血栓形成大鼠 Th17/Treg 亚群失衡的影响 [J]. *山东医药*, 2015, 55(8):4-6.
- SUN Tao, LI Xia, WANG Bin. Effect of chlorogenic acid on Th17 / Treg shift in deep vein thrombosis rats [J]. *Shandong Medical Journal*, 2015, 55(8):4-6.
- [15] DING Peiwu, ZHANG Shaoshao, YU Miao, et al. IL-17A promotes the formation of deep vein thrombosis in a mouse model[J]. *International Immunopharmacology*, 2018, 57: 132-138.
- [16] NOSAKA M, ISHIDA Y, KIMURA A, et al. Crucial involvement of IL-6 in thrombus resolution in mice via macrophage recruitment and the induction of proteolytic enzymes[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 3150.
- [17] 赵琳, 黄安斌. 细胞因子在静脉血栓栓塞形成中的研究进展 [J]. *临床医学研究与实践*, 2021, 6(1): 196-198.
- ZHAO Lin, HUANG Anbin. Research progress of cytokines in venous thromboembolism [J]. *Clinical Research and Practice*, 2021, 6(1):196-198.
- [18] MUHAMMAD Y F, WONG K K, MOHD R N. Th1, Th2, and Th17 cytokines in systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmunity*, 2020, 53(1): 8-20.
- [19] KNOCHELMANN H M, DWYER C J, SMITH A S, et al. IL-6 fuels durable memory for Th17 cell-mediated responses to tumors[J]. *Cancer Research*, 2020, 80(18): 3920-3932.
- [20] BERTIN F R, RYS R N, MATHIEU C, et al. Natural killer cells induce neutrophil extracellular trap formation in venous thrombosis[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*: 2019, 17(2): 403-414.
- [21] 吕慧珍, 李侃, 艾珂. 整合素的作用及其应用: 心血管治疗新靶点 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(2): 98-105.
- LÜ Huizhen, LI Kan, AI Ding. Role and application of integrin: a new therapeutic target for cardiovascular disease [J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, 2021, 29(2):98-105.
- [22] XU X R, WANG Y M, ADILI R, et al. Apolipoprotein A-IV binds  $\alpha$ IIb  $\beta$ 3 integrin and inhibits thrombosis[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 3608.
- [23] QIAO Jianlin, WU Xiaoqing, LUO Qi, et al. NLRP3 regulates platelet in-tegrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 outside-in signaling, hemostasis and arterial thrombosis[J]. *Haematologica*, 2018, 103(9):191700.
- 收稿日期: 2021-12-23  
修回日期: 2022-03-02