分类号： 密 级：

学 号：2010409049 单位代码：10759

**石河子大学**

**硕** 士 学 位 论 文

**COPD 患者血清中 IL-27 水平变化及相关**

**性研究**

|  |  |
| --- | --- |
| 学 位 申 请 人 | **罗** 倩 |
| 指 导 教 师 | **关 键 教 授** |
| 申 请 学 位 类 别 | **专 业 硕 士** |
| 专 业 名 称 | **临床医学硕士** |
| 研 究 领 域 | **内 科 学** |
| 所 在 学 院 | **医 学 院** |

中国·新疆·石河子2013 年 05 月

**Level change and correlation studies of IL-27 in**

**the serum of patients with COPD**

A Dissertation Submitted to

**Shihezi** University

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of

**Master of Medicine**

**By**

**Luo Qian (Respiratory Medicine)**

Dissertation Supervisor: Prof. Guan Jian

May, 2013

**石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明**学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外 ，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名： 时间： 年 月 日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 研究生签名： | 时间： | 年 | 月 | 日 |
| 导师签名： | 时间： | 年 | 月 | 日 |

**目录**

# 中文摘要

**目的：**

本实验将研究COPD患者与健康对照组中血清IL-27水平变化，探讨其在COPD患者中的发病机制，并通过IL-27与COPD患者肺功能指标之间的相关性分析，初步探讨IL- 27、炎症及气流阻塞之间的关系。为IL-27能否成为COPD生物学标志物提供一定的依据，进而为临床抗炎治疗COPD提供新的有效的治疗方法。

**方法：**

纳入30例急性加重期和稳定期COPD患者，28例健康体检者，采集外周静脉血离心、分离冻存于

-80℃冰箱，用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清中IL-27的浓度。使用体描厢肺功能仪测定肺功能，对COPD组血清IL-27的浓度与肺功能指标进行相关分析。

**结果：**

1. COPD急性加重期、稳定期与对照组血清中IL-27浓度分别为(177.29±28.29) pg/ml、(104.80±44.55) pg/ml、(65.46±32.07) pg/ml，三组中血清IL-27浓度均不同，差异有统计学意义(*F*=73.58, *P*<0.001)；

2. COPD急性加重期、稳定期血清IL-27含量均高于对照组，COPD急性加重期血清IL-27含量高于

COPD稳定期；

3. COPD急性加重期患者血清IL-27含量与FEV1/FVC呈负相关(*r=*-0.605, *P*<0.001)，与FEV1%呈负相关（相关系数*r*=-0.525, *P*=0.003）；

4. COPD稳定期患者血清IL-27含量与FEV1/FVC呈负相关(*r=*-0.601, *P*<0.001)，与FEV1%呈负相关（*r*=-0.466, *P*=0.009）。

结论：

1. IL-27在COPD急性加重期、稳定期血清中的浓度均高于健康对照组，提示IL-27在COPD的发生发展中可能起到促炎症的作用。

2. IL-27在COPD急性加重期血清的浓度高于COPD稳定期，提示在COPD急性加重期中，IL-27可能参与COPD的炎症过程。

3. COPD患者血清IL-27水平分别与FEV1%、FEV1/FVC呈负相关，提示COPD患者外周血中IL-27

含量随着疾病严重程度的增加而增加。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病(COPD)； 白介素-27； 气道炎症

**Abstract**

**Object：**

The experiment will study the concentration of serum IL-27 in COPD patients and healthy control group, and to investigate its pathogenesis in COPD, and through analysis correlation between IL-27 in patients with COPD and lung function, to preliminary study relationships among IL-27, inflammation and airflow obstruction. providing a certain basis for that whether it can be become biomarkers of COPD, and thus it is an extremely important significance to provide effective prevention and treatment for the clinical anti-inflammatory treatment of COPD.

**Methods：**

30 patients with COPD during acute exacerbation and stable period, and 28 normal persons were chosen,

all selected objects collected peripheral venous blood were centrifuged and separated from cryopreservation at -80℃for later analysis, the concentration of IL-27 was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Test the pulmonary function by profie pulmonary function system, and

analysis the collection between the IL-27 concentration and lung function in COPD group.

**Results：**

1. The concentration of IL-27 in acute exacerbation, stable period and control group was (177.29±28.29) pg / ml, (104.80±44.55) pg / ml, (65.46±32.07) pg / ml, respectively. The IL -27 in three groups were different, and the difference was statistically significant (F = 73.58, P <0.001).

2. Serum IL-27 in acute exacerbation, stable period was higher than the control group, serum IL-27 in acute exacerbation of COPD than stability period.

3. In the acute exacerbation, the contents of serum IL-27 associated with FEV1/FVC is negatively correlated (correlation coefficient *r* was -0.605, p<0.001), and associated with FEV1% is negatively correlated( *r*=-0.525, *P*=0.003).

4. In the stable period of COPD, serum IL-27 associated with FEV1/FVC is negatively correlated (*r* =

-0.601, p<0.001), and associated with FEV1% is negatively correlated( *r*=-0.466, *P*=0.009).

**Conclusions：**

1. The concentration of serum IL-27 is higher in acute exacerbation, stable period of COPD than the healthy control group, prompts the IL-27 may play pro-inflammatory in the development of COPD.

2. The concentration of serum IL-27 is higher in acute exacerbation of COPD than stable period, prompts that in the exacerbations period of COPD, IL-27 may be participate in the inflammatory process of COPD.

3. The concentration of serum IL-27 in COPD patients is negatively correlated with FEV1%、FEV1/FVC,

Prompts that IL-27levels in the peripheral blood of patient with COPD increases with the increase of disease severity of patients.

**KEy words:**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), IL-27, airway inflammation

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 英文缩略词 |  |
| **缩略词** | **英文全称** | **中文全称** |
| AECOPD | Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease | 慢性阻塞性肺疾病加重期 |
| COPD | Chronic obstructive pulmonary disease | 慢性阻塞性肺疾病 |
| IL-27 | Interleukin 27 | 白细胞介素 27 |
| IL-27R | Interleukin 27 receptor | 白细胞介素 27 受体 |
| IL-12 | Interleukin 12 | 白细胞介素 12 |
| FEV1 | Forced expiratory volume in one second | 第 1s 用力呼气容积 |
| FVC | Forced vital capacity | 用力肺活量 |
| ELISA | Enzyme linked immunosorbent assay | 酶联免疫吸附测定 |
| Thl | T helper cell 1 | T 辅助细胞 1 |
| Th2 | T helper cell 2 | T 辅助细胞 2 |
| EBI3 | Epstein Barrvirus inducedgene 3 | EB 病毒诱导基因 3 |
| Jak | Janus Kinase | 蛋白酪氨酸激酶 |
| STA | Signal transduction and transcriptional activation | 信号传导子及转录激活子 |
| CD8 | Cluster of Differentiation8 | 表面抗原分化簇 8 |
| CD4 | Cluster of Differentiation4 | 表面抗原分化簇 4 |
| T reg | Regulatory T cells | 调节性 T 细胞 |
| DCs | Dendretic cell | 树突状细胞 |
| IFN-γ | interferon-γ | γ-干扰素 |
| TGF-β | Transforming growth factor β | 转化生长因子 β |
| GM-CSF | Grain-macrophage colong stimulating factor | 粒-巨噬细胞集落刺激因子 |
| EOS | eosinophil | 嗜酸性粒细胞 |
| NK | Natural Killer | 自然杀伤细胞 |

目 录

[中文摘要](#_Toc686234420) 4

[结论：](#_Toc686234421) 4

**[Abstract](#_Toc686234422)** 4

[英文缩略词](#_Toc686234423) 5

[第一章 引言](#_Toc686234424) 7

**[1.1](#_Toc686234425)****[COPD](#_Toc686234425)**[的现状与危险因素](#_Toc686234425) 7

**[1.2](#_Toc686234426)****[COPD](#_Toc686234426)**[的炎症机制](#_Toc686234426) 7

**[1.3](#_Toc686234427)** [关于](#_Toc686234427)**[IL-27](#_Toc686234427)**[与](#_Toc686234427)**[COPD](#_Toc686234427)** 7

[第二章 研究对象、材料和方法](#_Toc686234428) 7

**[2.1](#_Toc686234429)** [技术路线](#_Toc686234429) 7

[COPD 急性加重期](#_Toc686234429)

[30 例](#_Toc686234429)

[对照组 28 例](#_Toc686234429)

[(健康体检者)](#_Toc686234429)

[COPD](#_Toc686234429)

[稳定期](#_Toc686234429)

**[2.2](#_Toc686234430)** [研究对象](#_Toc686234430) 8

**[2.3](#_Toc686234431)** [排除实际偏差](#_Toc686234431) 9

**[2.4](#_Toc686234432)** [外周血标本采集](#_Toc686234432) 11

**[2.5](#_Toc686234433)** [肺功能检查](#_Toc686234433) 11

**[2.6](#_Toc686234434)** [血清中](#_Toc686234434)**[IL-27](#_Toc686234434)**[的测定](#_Toc686234434) 12

**[2.7](#_Toc686234435)** [统计学方法](#_Toc686234435) 14

[第三章 实验结果](#_Toc686234436) 14

**[3.1](#_Toc686234437)****[COPD](#_Toc686234437)**[组与对照组一般资料比较](#_Toc686234437) 14

**[3.2](#_Toc686234438)****[COPD](#_Toc686234438)**[组与对照组](#_Toc686234438)**[FEV1%](#_Toc686234438)**[、](#_Toc686234438)**[FEV1/FVC%](#_Toc686234438)**[之间的比较](#_Toc686234438) 15

**[3.3](#_Toc686234439)** [三组之间](#_Toc686234439)**[IL-27](#_Toc686234439)**[之间的比较](#_Toc686234439) 16

**[3.4](#_Toc686234440)****[IL-27](#_Toc686234440)**[与肺功能指标之间的相关性分析](#_Toc686234440) 17

[第四章 讨论](#_Toc686234441) 17

**[4.1](#_Toc686234442)****[COPD](#_Toc686234442)**[与](#_Toc686234442)**[Th1/Th2](#_Toc686234442)**[之间的关系](#_Toc686234442) 18

**[4.2](#_Toc686234443)****[COPD](#_Toc686234443)**[与](#_Toc686234443)**[IL-6](#_Toc686234443)**[之间的关系](#_Toc686234443) 18

**[4.3](#_Toc686234444)****[COPD](#_Toc686234444)**[与](#_Toc686234444)**[IL-12](#_Toc686234444)**[之间的关系](#_Toc686234444) 18

**[4.4](#_Toc686234445)****[IL-27](#_Toc686234445)**[与](#_Toc686234445)**[Th1](#_Toc686234445)**[／](#_Toc686234445)**[Th2](#_Toc686234445)**[反应的关系](#_Toc686234445) 18

**[4.5](#_Toc686234446)****[COPD](#_Toc686234446)**[和](#_Toc686234446)**[IL-27](#_Toc686234446)**[的关系](#_Toc686234446) 19

**[4.6](#_Toc686234447)****[IL-27](#_Toc686234447)**[在](#_Toc686234447)**[COPD](#_Toc686234447)**[中的应用前景](#_Toc686234447) 19

[第五章 结论](#_Toc686234448) 19

[参考文献](#_Toc686234449) 20

[综述](#_Toc686234450) 21

[参考文献](#_Toc686234451) 22

[作者简 介](#_Toc686234452) 23

[导师评阅表](#_Toc686234453) 24

# 第一章 引言

## **1.1** **COPD**的现状与危险因素

**(Introduction)**

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是由于吸烟或其他长期大量接触到烟雾、粉尘，或被污染的空气，导致支气管肺组织的慢性炎症的破坏（肺气肿）和某种程度的损伤。在全世界范围内，COPD逐渐成为一个主要的死亡原因。因此，减慢肺组织损害的速度或肺结构的重建是治疗COPD的一种先进策略。

COPD发病率在不同国家和地区之间存在差异，据统计，全球人群中COPD发病率大约为10%[1]。在欧洲，COPD在40-69岁人群中的发病率为9.1%，英、法、波兰等地的发病率占10%。我国流行病学调查结果报道，40岁以上人群COPD患病率约占8.2%，并且有逐年上升趋势。据统计预计到2030年，在发展中国家，COPD将成为第三大死亡原因[2]。2000年，全球大约有270万人死于COPD，大部分的人分布在中国，在发达国家中每年大约40万人死于COPD[2]。据调查，2005年我国人口十大死因中，呼吸系统疾病（主要是COPD）在城市居民死亡构成中占12.6%，居第4位，在农村占23.5%，居第1位[3]。另外，在医疗保健预算中，COPD也占很大比例，并且大多数的成本归因于

COPD急性加重住院。在美国，2002年因COPD住院的患者占总住院人数的13%，其中，55岁以上人群中COPD患者占总住院人数的52.9%，因COPD反复感染恶化，再次住院率高达49.4%[4]，这将会间接和直接损失患者的经济水平。因此，提高对COPD流行病学的认识，对进一步搞好COPD人群的防治工作有重大意义。

引起COPD的危险因素很多，归结于两点：个体因素和环境因素。如吸烟、粉尘、空气污染、感染、生物燃料及遗传因素等各种危险因素均可引起类似的炎症过程导致

COPD的发生。韦华[5]研究显示FEV1/FVC及FEV1%预计值在COPD吸烟组明显低于健康吸烟和健康非吸烟组，COPD患者中戒烟组FEV1/FVC及FEV1%预计值高于未戒烟组，表明患者吸烟时间越长、吸烟量越大，吸烟指数越大，肺功能就会越差，并且戒烟在一定程度上对肺功能改善有所帮助，因此建议患者戒烟，是预防COPD的重要措施。但是，吸烟者中仅约10%－20％的人患COPD，这说明除了吸烟外，还有其他因素影响

COPD的发病。多种研究表明生物燃料烟雾与香烟烟雾一样均可使大鼠出现慢支和肺气肿的表现，以及全身性的氧化应激反应，并且所导致的肺气肿在组织病理上无明显差异。这说明在发展中国家的农村地区COPD的发生与利用生物燃料取暖和做饭所产生的空气污染有很大关系。这也是解释吸烟者中仅少数人患COPD的原因之一。并且，发展中国家的妇女COPD的患病率与吸烟和室内空气污染有直接关系，预计会随着吸烟率的增高而继续增加。

## **1.2** **COPD**的炎症机制

至今COPD的发病机制尚未完全明了，目前普遍认为其发病机制可能包括炎症过程，蛋白酶参与，氧化应激和细胞凋亡等。其中，由经典的促炎因子TNF-α、TNF-γ、IL-1、IL-6等驱动的T细胞、中性粒细胞以及巨噬细胞参与了COPD的炎症过程。

COPD的特征性改变是累及气道、肺实质及肺血管的慢性炎症。研究表明，很多炎症细胞、细胞因子及炎症介质均参与了COPD的调节，在肺组织的不同部位存在不同的细胞类型，如巨噬细胞、中性粒细胞及T淋巴细胞（尤其是CD8+T细胞），少数患者的肺组织中也有嗜酸性粒细胞(EOS)增多。在COPD患者气道壁与管腔内主要的炎症细胞分别是淋巴细胞和中性粒细胞，淋巴细胞主要以CD8+T细胞增多为主。并且在COPD患者不同分级的肺组织中也会有不同类型的炎症细胞浸润。Di Stefano[6]等研究表明在轻度COPD患者及健康吸烟者肺组织中的主要炎症细胞是T淋巴细胞（尤其是CD8+T细胞）和巨噬细胞，而引起中、重度COPD患者气道损伤及气流受限的主要是中性粒细胞，而肺功能下降便是气道损伤引起的主要后果。研究报道称在支气管肺泡灌洗液中，肺泡巨噬细胞占炎症细胞总数的90%以上，因此肺泡巨噬细胞在COPD发生发展过程中也起着重要的作用。曾华东[7]等研究COPD组大鼠模型与对照组相比，肺泡巨噬细胞培养上清液中TNF-α、MIP-2的浓度明显增加，表明巨噬细胞在COPD中的发病机制可能是巨噬细胞分泌的

IL-6、IL-8、TNF-α等炎症因子可趋化中性粒细胞、T淋巴细胞向肺组织迁移，另外这些细胞由于活性增强分泌更多的炎性因子，以TNF-α为主，进一步趋化上述炎症细胞，这样就形成了细胞因子和炎性细胞反复循环，引起气道的炎症损伤。正常的支气管及支气管淋巴组织中也存在有树突状细胞(DCs)，最近有研究报道在COPD患者的肺组织中也发现DCs的存在，它是一种抗原递呈细胞，能够促进T淋巴细胞分化增殖，参与Th1/Th2平衡调节。Long[8]等研究发现在烟雾暴露组和戒烟组，DCs的阳性率均高于对照组，但在烟雾暴露组和戒烟组两组之间无明显差异，表明COPD大鼠中，烟雾暴露可诱导增加DCs的迁移和影响DCs的成熟，即使戒烟后，COPD中非特异性的慢性炎症仍然存在，这说明DCs的数量和异常成熟可能参与了COPD的慢性炎症过程。

激活的淋巴细胞可产生多种细胞因子，如IFN-г、GM-CSF、TNF、IL- 2、IL-4、IL-6等，从而调节CTL、中性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞等其他细胞系，特别是中性粒细胞在气道内的募集，可诱导和加重呼吸道的炎症反应，从而引起肺组织损伤。

## **1.3** 关于**IL-27**与**COPD**

白细胞介素(IL)由多种免疫细胞（活化的T细胞、淋巴细胞及单核细胞等）分泌的极微量的具有广谱生物学活性的小分子多肽，是蛋白类的物质。在免疫细胞的发育、分化、免疫应答及某些细胞的激活过程中有重要调节作用。对治疗疾病有着重要的临床应用价值[9]。目前在COPD中研究较多的有IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-13等。IL-27作为一

种新的IL-6/IL-12家族的细胞因子，由2002年Pflanz等发现并命名的，主要作用于固有免疫系统和适应性免疫系统的各种细胞而发挥广泛的免疫调节作用。IL-27分子由p28和EBI3通过二硫键组成的异二聚体。IL-27R也是异二聚体，主要由T细胞的细胞因子受体(WSX-1／TCCR)和gpl30组成，IL-27主要由活化的巨噬细胞和树突状细胞产生，通过活化Jak1、STAT-1、STAT-3、STAT-4和STAT-5进行信号传导[10]。IL-27具有通过诱导Th1反应促炎性作用和减轻炎性反应双重免疫调节作用，但其具体机制尚未完全明确。IL-27可以促进Th细胞向Thl细胞分化，从而促进Thl型细胞因子的产生[11]，它还能刺激单核细胞，肥大细胞和角质形成细胞产生多种炎性细胞因子[12]。此外，IL-27通过促进CD8+T细胞和自然杀伤细胞的效应反应来发挥抗肿瘤活性[13, 14]，还可以通过抑制Th1, Th2和Th17细胞亚群的发展发挥免疫调节作用[15]。

国外学者主要用缺失细胞因子受体WSX-1的小鼠(WSX-1-/-小鼠)模型来研究IL-27的炎症作用。研究结果表明，相对于野生型小鼠来说，WSX-1-/-小鼠在对抗结核分枝杆菌过程中表现出更高水平的保护性免疫反应，然而，与此同时，慢性炎性反应的增加也会加速感染结核菌WSX-1-/-小鼠的死亡，说明IL-27也可反馈调节过度炎症反应[15]。而

Huang[16]等曾报道中国人IL-27基因多态性可能与COPD的发生发展存在一定关系。目前，在临床医学范围内，国内研究较多的是IL-27与消化系统疾病之间的关系。如：韩志君等[17]研究表明，在原发性胆汁肝硬化(PBC)患者的外周血和肝内汇管区均出现IL-27高表达，说明IL-27通过信号通路促进CD4+T细胞向Th1细胞分化，参与肝内汇管区的炎症反应，使得IL-27在启动原发性胆汁肝硬化发病早期的炎症反应过程中发挥重要作用。王雷[18]等研究表明，IL-27基因修饰增强了树突状细胞在体外诱导自体T淋巴细胞产生特异性抗食管癌免疫的能力。在呼吸系统疾病中，主要侧重研究IL-27在支气管哮喘、肺结核中的水平及意义，而对COPD的研究甚少。赵云峰[19]等研究报道，相对于哮喘组小鼠，IL-27组小鼠肺泡支气管灌洗液(BALF)中嗜酸性粒细胞数量、IL-4浓度明显降低，而IFN-γ浓度明显升高，提示IL-27在哮喘小鼠中的作用机制可能是促进Th1免疫反应而抑制Th2反应。

代表高度活跃的炎性细胞，如巨噬细胞和树突状细胞在COPD患者的气道中是明显增加的，而巨噬细胞和树突状细胞是IL-27的主要来源，因此推断在COPD患者的外周血中IL-27的浓度水平可能是升高的，并且IL-27作用于气道炎性的免疫机制和与气道炎症疾病之间的关系尚未被阐明。因此，本实验将研究COPD患者与健康对照组中血清IL-27水平变化，探讨其在COPD患者中的发病机制，并通过IL-27与COPD患者肺功能指标之间的相关性分析，初步探讨IL- 27、炎症及气流阻塞之间的关系。为IL-27能否成为COPD生物学标志物提供一定的依据，进而为临床抗炎治疗COPD提供新的有效的治疗方法。随着对IL-27在COPD中发病机制的深入研究，运用IL-27及其受体拮抗剂改善气道顺应性可能会成为今后临床应用的趋势与方向。

# 第二章 研究对象、材料和方法

**(Subjects, material and methods)**

## **2.1**

技术路线

COPD 急性加重期

30 例

对照组 28 例

(健康体检者)

COPD

稳定期

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 肺功能仪测肺功能的指标  FEV1、FEV1/FVC | |  | 收集血标本，完毕后，ELISA 法测血清 IL-27 的含量 | |
|  |  | | |  |

统计描述、总结分析

## **2.2** 研究对象

### **2.2.1** 病例组

纳入30例COPD急性加重期(AECOPD)患者，男22例，女8例，年龄为(68.13±8.50)岁，均于2012年2月～6月在我院呼吸内科住院治疗的患者。所有的纳入对象均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2007年修订版）》中的诊断标准[20]。

纳入对象排除：①并发外伤及手术感染者；②过敏性疾病、系统性红斑狼疮等自身免疫系统疾病者；③心血管疾病：如扩张型心肌病，急性心肌梗死；④有哮喘、支扩、肺

TB及肺Cancer病史；⑤消化系统疾病：病毒性肝炎，胆汁性肝硬化等；⑥血液系统疾病：再障，MDS等以及其他可能致血清IL-27浓度发生变化的疾病。

#### **（1)** **COPD**病程分期

COPD病程可分为急性加重期与稳定期，COPD急性加重期是指患者出现超越日常状况的持续恶化，并需改变基础COPD的常规用药者，通常在疾病过程中，患者短期内咳、痰、喘等症状加重，痰量增多，呈脓性或黏脓性，可伴发热等炎症明显加重的表现；稳定期则指患者咳、痰、喘等症状稳定或症状轻微。所纳入对象均在该期时完善肺功能检测。

#### **（2)** **COPD**病史、症状和体征

COPD患者既往多有长期大量抽烟史；可有长期接触粉尘、烟雾、生物燃料、有害颗粒等病史；可有家族聚集倾向；多于中年以后发病，秋冬寒冷季节变化时诱发反复感染；严重的COPD可导致肺心病和右心衰竭病史。

症状：通常以慢性咳嗽为首发症状，晨起咳少量粘液性痰，COPD患者的标志性症状是气短或呼吸困难，可伴喘息、胸闷，以及如体重下降、食欲减退、精神抑郁和（或）焦虑等全身性症状，合并感染时可伴发热或咯血。

体征：COPD早期体征可不明显。随疾病进展，常有以下体征：（1）视诊：胸廓呈桶状，如：胸廓前后径较左右径增大、剑突下胸骨下角（腹上角）变宽等；缺氧患者口唇及皮肤黏膜多呈紫绀状态，呼吸浅快，多见患者采用缩唇呼吸来增加呼出气量，呼吸困难加重时常采取前倾坐位；（2）触诊：患者呼吸动度对等、减弱，语音震颤减弱，传导力减弱；伴右心衰竭者可见双下肢水肿、肝脏增大等；（3）叩诊：两肺叩诊多由于过度充气呈过清音；（4）听诊：两肺呼吸音减弱，部分患者可闻及干和/或湿性啰音；心音遥远，剑突部心音较清晰响亮。

#### **（3)** 辅助检查：

肺功能检查：是判断气流受限的主要客观指标，第一秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV1/FVC)是评价气流受限的敏感指标；第一秒用力呼气容积占预计值百分比

（FEV1%预计值）是评估COPD严重程度的良好指标；吸入支气管舒张药后

FEV1/FVC<70%及FEV1<80%预计值者，确定为不完全可逆的气流受限；肺总量（TLC）、功能残气量(FRC)和残气量（RV）高，肺活量(VC)减低，说明肺过度充气。

胸片：对鉴别肺结核等其他疾病有重要意义。

肺高分辨CT(肺HRCT)：对疑问病例的鉴别诊断有一定的意义。还有痰培养、血气分析等相关检查。

#### **（4)** **COPD**的严重程度分级

|  |
| --- |
| 分级 分级标准 |
| Ⅰ级：轻度 FEV1/FVC<70%，FEV1≥80%预计值，有或无慢性咳嗽、咳痰症状  Ⅱ级：中度 FEV1/FVC<70%，50%≤FEV1<80%预计值，有或无慢性咳嗽、咳痰症状  Ⅲ级：重度 FEV1/FVC<70%，30%≤FEV1<50%预计值，有或无慢性咳嗽、咳痰症状  Ⅳ级：极重度 FEV1/FVC<70%，FEV1<30%预计值或 FEV1<50%预计值，伴慢性呼吸衰竭 |

### **2.2.2** 对照组

在我院门诊体检的健康者28例，男18例，女10例，年龄为(63.29±11.14)岁，其年龄、性别和民族与病例组相匹配，有可比性，排除COPD病史及以上疾病。无慢性咳、痰、喘病史，肺功能检查正常。

## **2.3** 排除实际偏差

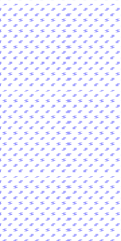
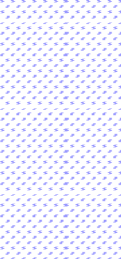
### **2.3.1** 年龄偏差

使用SPSS17.0统计软件包对COPD组与对照组的年龄进行t检验，结果提示：COPD组的年龄与对照组的年龄之间无统计学差异(P=0.70)，说明两组的年龄相匹配。见表2-1

**表 2-1** COPD**组与对照组年龄比较**

**Table** **2-1** **Compare the age between COPD group and the control group**

| 组别 例数 年龄（岁） |
| --- |
| COPD 组 30 68.13±8.50  对照组 28 63.29±11.14  t 值 1.854  P 值 0.70 |



68.13

63.29

8.5

11.14

均 数 标准差

80

70

60

50

年龄

40

30

20

10

0

COPD组对照组

**图2-1** **COPD组与对照组年龄比较**

### **2.3.2** 性别偏差

使用SPSS17.0统计软件包对两组的性别行行χ2检验，结果提示：COPD组与对照组性别构成之间无统计学差异(P=0.573)，说明两组之间的性别构成相匹配。见表2-2

**表 2-2** **COPD组与对照组性别比较**

**Table** **2-2** **Compare the sex between COPD group and the control group**

| 组别 男性 女性 |
| --- |
| COPD 组 22 8  对照组 18 10  χ2 值 0.554  P 值 0.573 |

### **2.3.3** 吸烟指数偏差

使用SPSS17.0统计软件包对两组的吸烟指数进行t检验，结果提示：COPD组的吸

烟指数与对照组之间无统计学差异(P=0.175)，故可排除吸烟对本实验的影响。见表2-3

**表 2-3** **COPD组与对照组吸烟指数的比较**

**Table** **2-3** **Compare the smoking index between COPD group and the control group**

| 组别 例数 吸烟指数（包.年） |
| --- |
| COPD 组 30 32.97±17.04  对照组 28 27.61±12.03  t 值 1.375  P 值 0.175 |



27.61

17.04

12.03

35 32.97

30

吸烟指数（包.年）

25

20



均 数 标准差

15

10

5

0

COPD组对照组

**图2-2** **COPD组与对照组吸烟指数(包.年)**

### **2.3.4** 体重指数偏差

使用SPSS17.0统计软件包对COPD组与对照组的体重指数进行t检验，结果提示：

COPD组的体重指数与对照组之间无统计学差异(P=0.853)，故可排除体重指数对本实验的影响。见表2-4

**表 2-4** **COPD组与对照组体重指数的比较**

**Table** **2-4** **Compare the body mass index between COPD group and the control group**

| 组别 例数 体重指数(kg/m2) |
| --- |
| COPD 组 30 25.28±3.93  对照组 28 25.09±4.06  t 值 0.186  P 值 0.853 |



25.28

25.09

3.93

4.06

30

25

体重指数（kg/m2）

20

均 数 标准差

15



10

5

0

COPD组对照组

**图 2-3** COPD**组与对照组体重指数(kg/m2)**

## **2.4** 外周血标本采集

病例组：纳入的AECOPD的患者，于住院后第二日使用促凝管空腹抽取外周静脉血3ml，静置1-2h，立即以2000r转速离心8min，取上层血清，置入已编号EP管中，放入-80℃冰箱冻存。给予以上患者对症治疗14天，待患者病情平稳后再次采集外周静

脉血，同样方法静置、离心、吸取血清、冻存。采集28例健康体检者血标本的方法同上。以上所有的患者均通过医院伦理委员会的批准并签署知情同意书。

## **2.5** 肺功能检查

### **2.5.1** 所需仪器

（1）肺功能仪：型号：ELITE．DX Med Graphics美国公司生产；

（2）电脑；

（3）混合气瓶。

### **2.5.2** 预热

(1)接好电脑、打印机等的电源，再依次打开电脑、打印机以及肺功能的机箱电源，预热20分钟以上；

#### （2) 打开氮气、氦气和混合气体等各种气瓶的开关；

#### （3) 点击进入肺功能的界面。

### **2.5.3** 校正

（1）定标流速管：正确连接“clip”到定标筒上，点击“Breeze”、“calibrate”按钮进入测试界面，点击“zero，flow”，再点击“start”，尽量平滑均匀的连续推拉定标筒，

显示“pass”后，点击“ok”，即测试通过。

（2）口腔压和体描厢压的校正：从定标筒上取下clip，先闭合体厢门，待厢内的气体流动均匀后，点击工具栏上的“pleth”键，体描厢压和口腔压会被肺功能测定软件自动校正，同样显示“pass”后，点击“ok”，即校正通过。

### **2.5.4** 受检者的准备工作

（1）嘱受检者做肺功能检查之前应吃饭，但不要过饱；

（2）在进行检查前，应追问被检查者病史：①询问被检查者48小时内是否使用过支气管舒张药物，如有使用，则会告知患者此类药物在一定程度上可能会影响检查结果，建议患者停用上述药物后再行此项检查；②追问患者有无活动性咯血，活动性肺结核，未经胸腔引流的气胸；有无心血管疾病，因为用力呼吸测试可能会加剧心绞痛或者引起血压改变，或者最近有心肌梗塞或肺栓塞疾病；有无胸部、上腹部或者头颅的血管瘤，因为此类疾病在用力呼吸时胸内压增高可能会引起血管瘤破裂的危险；询问近期有无眼部手术，如白内障等。如有上述疾病，则建议患者病情稳定后再行此项检查；

（3）先向被检查者说明检查方法和注意事项，同时让下一被检查者观摩前一被检查者的动作，并对此项检查动作亲自做示教，嘱其放松，争取更好的配合，以尽快掌握此项检查的要求。

### **2.5.5** 做肺功能检查的具体方法

（1）首先测量患者身高、体重，再进入电脑操作界面，点击“open”、“new”键，进入受检者资料窗口，输入病人的姓名、性别、出生年月、科室、身高、体重等一般资料，再切换到下一步要检查的项目；

（2）检查SVC：点击SVC按钮，操作者首先向被检查者亲自示教，然后用鼻夹夹紧被检查者的鼻子，嘱其保持用嘴呼吸，被检查者用嘴巴含紧口嘴，保证测试过程中不漏气，舌头不能伸进流速管内，操作者按下“start”键，让被检查者尽可能配合操作者的口令，做正常呼吸，四个正常呼吸周期后，嘱其吸气到肺总量位，再让其深慢呼气到残气位，按下“stop”键，再点击回访图标，双击测试图形，调整该图形的呼吸基线。同上检查方法，至少要检查三次，最后选择最标准的图形；吸入支气管舒张剂后按上述方法重复此项检查。

（3）检查FVC：按下FVC键，点击“start”键，同上，先向被检查者解释、示范，嘱被检查者自然平静呼吸，让其深吸气到肺总量位，停住，随着操作者的一声令下再用力快速呼气至残气位，再深吸气，点击“stop”键，此项检查在图形标准的情况下同样需重复测试三次，然后选择最合适结果及图形，两次FVC及FEV1的值相差不超过200ml。吸入支气管舒张剂后按上述方法重复此项检查。

（4）注意：（1）塑料口嘴应为一次性，不能重复使用；(2) clip应与流速管的连接方向要准确；

（3）清洗、消毒后的流速管必须是干燥的才可使用；（4）打开氮气、氦气及混合气时，动作要缓慢，压力要适当；（5）层析柱老化时，应及时更换，层析柱装置连接正确；（6）检查过程中应随时观察被检查者的面色，脉搏，呼吸运动等一般情况，备好血压计及抢救药物，必要时及时处理。

## **2.6** 血清中**IL-27**的测定

### **2.6.1** 实验器材与试剂

#### **（1)** 主要试剂

人白介素-27(IL-27)酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒：加拿大HCB公司

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Microtiter Plate | 96 wells |  |
| Enzyme conjugate | 10.0ml | 1vial |
| Standard.1 | 0pg/ml | 1vial |
| Standard.2 | 50pg/ml | 1vial |
| Standard.3 | 100pg/ml | 1vial |
| Standard.4 | 250pg/ml | 1vial |
| Standard.5 | 500pg/ml | 1vial |
| Standard.6 | 1000pg/ml | 1vial |
| Substrate A | 6.0ml | 1vial |
| Substrate B | 6.0ml | 1vial |
| Stop solution | 6.0ml | 1vial |
| Wash solution ×25 | 50ml | 1vial |

#### **（2)** 主要仪器

(1)全自动酶标仪：型号为ELX-800型，美国BIOKIT公司生产；

(2)离心机：LD5-2A型，北京医用离心机厂生产；

（3）37℃恒温水浴箱：HH. W21. CU600型，上海医疗器械七厂生产；(4) -80℃低温冰箱：MDF-U7lV型，日本三洋公司生产；

（5）微量振荡器：75-2型，上海医疗器械十厂产。

以上仪器均由石河子大学医学院实验室及二医院中心实验室提供。

### **2.6.2** 实验前准备情况

（1）购回试剂盒后，仔细核对盒内的试剂，对照试剂阅读中英文说明书，一般应将试剂盒存放于4℃左右的冰箱中冷藏；在试剂的保质期前使用；将不同总批号的试剂与其它物品不能混用，以免造成污染。

（2）使用前需将盒内的各种试剂取出，置于室温下至少30分钟；对于收集后当天就进行检测的标本，可放于2-8℃左右冰箱内冷藏；如果隔天再进行检测，于分装后冻存-20℃下，注意应避免反复冻融。

（3）如果浓缩洗涤液出现结晶情况，可放于37℃温箱中孵育15分钟；浓缩洗涤液与医用蒸馏水以1: 20倍稀释配制成洗涤溶液，以备实验过程中使用。

（4）在清洗精密度微孔板过程中，一定要反复冲洗干净，微孔中的洗涤液尽量不要溢出，避免污染相邻的微孔，并在吸水纸上拍去微孔中的残余液体，排除一切可能影响实验结果的因素。

（5）实验加样完毕后，振动微量滴定板，以便使微孔中的反应物充分混匀。

（6）进行大批量标本操作时，应注意控制加样时间，加样不可太快或加样间隔时间不可过长等情况，要避免加在微孔壁上部，不可溅出和产出气泡，以免影响实验结果。

（7）准备离心机、移液器、枪头、吸头、医用蒸馏水，量筒、容器瓶、记号笔等实验额外所需的用品；分别标记血清标本编号。

### **2.6.3** 实验操作步骤：

（1）准备：提前将试剂盒从冰箱内取出，从试剂盒内取出各试剂，室温放置30分钟以上后，再进行测定，以使试剂盒在使用前与室温平衡。

（2）配液：将浓缩洗涤液与医用蒸馏水按1: 20倍稀释配制洗涤液备用。

（3）标准品和待测样本：从自封袋取出酶标板，设定标准品孔和待测样本孔，标记好各孔编号，分别加入不同浓度的标准品50ul于标准孔中，分别滴加50ul的待测样品于样本孔内，一个血样换用一个枪头，最后两个孔设为空白对照孔。标准品浓度分别为

1000,500,250,100,50,0pg/ml。

（4）加酶标记溶液：除空白对照孔外，在标准品孔和样品孔中每孔分别加入100ul的酶标记溶液；用微孔板振动筛轻微摇动微孔板，使孔中的反应物充分混匀15s

（5）温育：避光置于36±2℃水浴锅或恒温箱中孵育反应60分钟；

（6）洗板：取出微孔板，甩尽孔内的反应物液体，在吸水纸上拍干，向每个微孔中加适量已配制好的洗涤液，每次静置10-20s后，甩去微孔中的洗涤液，在吸水纸上扣干。如此重复至少5次；

（7）显色：最后一次清洗酶标板时，将微孔中的残余液体拍干后，向每个微孔中分别加入底物A液、底物B液各50ul后，用微孔板振动筛轻微振摇酶标板使反应液充分混匀后，置于36±2℃温箱中避光孵育反应15分钟；

（8）终止：取出微孔板，每孔加入50ul终止液，轻摇酶标板使反应液充分混匀30s后，确保每个微孔中的蓝色均转变为黄色，终止反应。

（9）测定：用酶标仪测定OD450nm时各孔的吸光度的值；

（10）计算：按照实验说明书，绘制出标准曲线图，根据测定的样品的OD值，查找对应的浓度范围，即为所测的IL-27的浓度值。

## **2.7** 统计学方法

使用SPSS17.0统计软件包进行统计分析，计量资料均±s表示，计数资料比较采用率表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用*q*检验及*t*检验，对各因素之间的相关性采用*Pearson*相关分析，*P*<0.05有统计学意义，*P*<0.01有显著统计学意义。

# 第三章 实验结果

**(The experimental results)**

## **3.1** **COPD**组与对照组一般资料比较

COPD组与对照组中年龄、吸烟指数、体重指数、性别构成比之间差异均无统计学意义（*P*> 0.05）。（见表3-1）

**表 3-1** COPD**组与对照组一般资料的比较**

**Table** **3-1** **Compare the general data between COPD group and the control group**

| 指标 | COPD 组 | 对照组 | t 值 | P 值 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 年龄（岁） | 68.13±8.50 | 63.29±11.14 | 1.854 | 0.70 |
| 性别（男/女 | 22/8 | 18/10 | 0.554\* | 0.573 |
| 吸烟指数（包年） | 32.97±17.04 | 27.61±12.03 | 1.375 | 0.175 |
| 体重指数（kg/m2） | 25.28±3.93 | 25.09±4.06 | 0.186 | 0.853 |

*\** 性别构成比的*χ2*检验

## **3.2** **COPD**组与对照组**FEV1%**、**FEV1/FVC%**之间的比较

使用SPSS17.0统计软件包对COPD组与对照组的肺功能指标进行*t*检验，结果提示：COPD组中FEV1/FVC、FEV1%预计值均显著低于对照组(*P*<0.001)，差异有统计学意义。（见表3-2）

**表 3-2** COPD**组与对照组肺功能指标之间的比较**

**Table** **3-2** **Compare the lung function index between COPD group and the control group**

| 组别 例数 FEV1/FVC% FEV1%预计值 |
| --- |
| COPD 组 30 52.23±13.94 54.43±14.77  对照组 28 78.96±4.41 93.00±11.34  t 值 -9.98 -11.09  P 值 <0.001 <0.001 |



78.96

52.23

13.94

4.41

90

80

70

60

50



均 数 标准差

FEV1%

40

30

20

10

0

COPD组对照组

**图3-1** **COPD组与对照组FEV1/FVC%**

100

90

80

70

FEV1%预计值

60

50

40

30

20

10

0

93

均 数 标准差

COPD组对照组



54.43

14.77

11.34



**图3-2** **COPD组与对照组FEV1%预计值**

## **3.3** 三组之间**IL-27**之间的比较

COPD急性加重期、稳定期与对照组血清中IL-27浓度分别为(177.29±28.29) pg/ml、(104.80±44.55) pg/ml、(65.46±32.07) pg/ml，采用完全随机设计的单因素方差分析，

*F*=73.58，*P*<0.001，可以认为三组之间血清IL-27浓度有差别，再将三组之间做两两比较，结果提示：COPD急性加重期、稳定期与对照组中血清IL-27浓度之间均不同，差异均有统计学意义(*P*<0.05)。(见表3-3)

**表 3-3** **三组之间IL-27含量比较**

**Table** **3-3** **Compare the concentration of IL-27 in three groups**

| 分组 例数 n IL-27 (pg/ml) |
| --- |
| COPD 急性加重期 30 177.29±28.29 a  COPD 稳定期 30 104.80±44.55 b  对照组 28 65.46±32.07  F 值 73.58  P 值 <0.001 |

注：*a*分别与*b*、对照组比较，*P*<0.001，*b*与对照组比较，*P*<0.001



177.29

104.8

65.46

44.55

28.29

32.07

200

180

IL-27的水平（pg/ml）

160

140

120



均 数 标准差

100

80

60

40

20

0

COPD急性加重期COPD稳定期对照组

**图3** **-3三组之间IL-27水平比较(pg/ml)**

## **3.4** **IL-27**与肺功能指标之间的相关性分析

COPD稳定期患者血清IL-27含量与FEV1/FVC呈负相关(*r=*-0.601, *P*<0.001)，与FEV1%呈负相关（*r*=-0.466, *P*=0.009）；对照组中血清IL-27含量分别与FEV1/FVC、FEV1%无相关性（*P*> 0.05)；(见表3-4)

**表 3-4** IL-27**与FEV1/FVC、FEV1%预计值之间的*Pearson*相关分析**

**Table** **3-4** **Analysis the*Pearson* correlation between IL - 27 and FEV1 / FVC, FEV1 % expected value**

| 项目 | 稳定期  相关系数r P值 | | 对照组  相关系数r P值 | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| FEV1/FVC | -0.601 | <0.001 | -0.297 | 0.125 |
| FEV1%预计值 | -0.466 | 0.009 | 0.234 | 0.231 |

# 第四章 讨论

**(Discussion)**

## **4.1** **COPD**与**Th1/Th2**之间的关系

COPD是一种具有气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病，气流受限不完全可逆，呈进行性发展，与肺部对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的慢性炎症反应有关[21]。其发病机制是一个多因素的复杂过程，目前普遍认为它是以慢性气流阻塞和肺组织的慢性炎症反应为特征的疾病。研究表明COPD患者气道腔内主要的炎症细胞为嗜中性粒细胞，而气道壁主要为淋巴细胞浸润，T淋巴细胞尤其是Th淋巴细胞对于COPD气道炎症的调节具有重要作用。

于1986年，Mosmann[21]等首先发现一组特异性抗原小鼠的辅助性T细胞(Th)根据淋巴因子激活分泌产生两种不同类型的T细胞（即Thl型和Th2型细胞），Th1细胞在T细胞克隆如鸡红细胞和鼠抗原中被发现，Th2在鼠抗原、KLH丙种球蛋白中被发现。随后，也发现了Th0细胞。Maggi[22]等曾于1991年发现人类同样存在类似于小鼠的Thl和Th2亚群。IL-12、IFN-γ等细胞因子是Thl细胞分泌的主要细胞因子，而IL-4、IL-6及IL-13等细胞因子是Th2细胞分泌的主要细胞因子，Thl细胞因子主要参与细胞免疫反应，介导于细胞毒性和迟发型超敏性炎症有关的应答，因此，Th1细胞又称为炎症性T细胞；而Th2细胞主要功能为辅助体液免疫应答，刺激B细胞增殖并产生抗体。

在Th细胞处于相对平衡状态下，Th1或Th2细胞均由Th0细胞按照一定程序分化而来，维持着机体正常的免疫生物学平衡状态。Th0细胞分化成Thl或Th2细胞以及Thl和Th2细胞相互之间的分化过程会受局部微环境中的细胞因子、免疫活性激素、抗原的种类、剂量、给药途径、抗原递呈细胞的类型以及T细胞受体与MHC抗原复合物的亲和力的强弱等多种因素的影响。而细胞因子中，IL-12和IL-4在Th0细胞向Th1和Th2细胞分化过程中起关键性作用，由肥大细胞、巨噬细胞等产生的IL-12是促进Th1分化的主要细胞因子，而由NK、DC、中性粒细胞等产生的IL-4则在Th2细胞分化过程中起主导作用。但IL-4又可与IL-13等一起抑制Th1细胞的分化和功能。

当机体处于疾病状态下，Th1/ Th2之间的平衡状态将会被破坏，机体受到外界刺激时，Th1细胞可直接发挥细胞毒性作用，杀伤感染的靶细胞和肿瘤细胞，还可以通过非特异的方式优先清除过多活化免疫细胞，已防止免疫应答持续处于过高的状态。在一定条件下，也可能对自身组织造成严重的损害，以至于达到影响某些自身免疫性疾病病理过程的作用，如：自身免疫性疾病、迟发型超敏反应性疾病、器官移植排斥反应、抗感染免疫等疾病；而Th2细胞主要介导对蠕虫感染和环境变应原的应答中，过度的Th2细胞应答可能在遗传易感的过敏性特异性反应中起着重要作用。因此，Thl／Th2的动态平衡是维持机体处于健康状态的重要机制之一。

然而，COPD是一种气道慢性炎症性疾病，既往研究报道中有关COPD患者Thl／Th2平衡失调的研究结论不一：COPD炎症机制主要与Thl细胞相关，但也有研究报道COPD的炎症反应与支气管哮喘一样表现为Th2功能亢进，甚至有人认为COPD之Th淋巴细胞功能失衡可能本身并无规律可循[23, 24]。为了解Th细胞在COPD患者中的平衡特点，刘领及周锋等研究结果均提示在COPD急性加重期患者外周血中IL-4水平明显增多，IFN-γ水平降低，而在COPD稳定期患者中IL-4水平降低，IFN-γ水平增高，说明在COPD急性加重期中，Th2细胞活性反应占主导地位，而在稳定期时存在Thl淋巴细胞亢进。

目前，已有研究报道，Thl细胞和Th2细胞平衡失调在COPD发生机制中起着举足轻重的作用，因此在COPD的研究中，主要研究已知治疗方法在治疗COPD患者中是如何调节Thl／Th2失衡以及研究治疗COPD的新药物及新方法，进而为临床抗炎治疗

COPD提供新的有效的预防和治疗方法。

## **4.2** **COPD**与**IL-6**之间的关系

IL-6是由多种细胞分泌的具有多种生物学功能的细胞因子，它可增加胶原蛋白凝聚，抑制细胞外基质的分解、刺激成纤维细胞的增殖等，在炎症和全身免疫反应中起着重要作用。一些研究表明，IL-6作为B细胞刺激因子同时也影响着T淋巴细胞的活化，在

COPD患者的局部和全身系统中也可能起着一定的作用。COPD患者的特点是肺和肺外炎症，包括全身炎症和体重减轻。已证明COPD患者痰及血清中IL-6水平是升高的。Nele S[25]等研究发现在亚急性和慢性香烟烟雾暴露期，肺组织IL-6mRNA的表达和野生型小鼠支气管肺泡灌洗液中IL-6蛋白水平也是显著上升的，并证明IL-6在COPD患者体重及身体组成方面具有调节作用，提示IL-6参与COPD的肺及肺外的全身炎症反应。IL-6、TNF-α等可使COPD气道形成纤维结缔组织和平滑肌增生，故可参与调节COPD气道的重构。肺功能是评价COPD患者病情及预后的常用指标，COPD患者诱导痰及血清IL-6均与低水平肺功能相关，Hacievliyagil[26]等在研究中发现血清IL-6相对于FEV1降低41mL增高1个标准差浓度。这可能与IL-6参与COPD的慢性炎症过程及其所致的气道重塑有关，刘艳红[27]等研究显示血清IL-6在COPD急性加重期患者中较治疗后显著增高，表明血清IL-6可作为早期判断COPD急性加重的敏感指标。

## **4.3** **COPD**与**IL-12**之间的关系

IL-12是Th1型细胞分泌的生物活性因子，具有多种免疫调节功能。不仅可促进T细胞和NK细胞的增殖及杀伤作用，介导细胞毒性炎症反应，而且还可调节其他炎症细胞因子的作用。具体的是IL-12可诱导Th1细胞分化产生IFN-γ，而IFN-γ又可正反馈于IL-12的作用，使Th1的应答反应增强。同时IL-12还可减少Th2细胞亚群IL-4、IL-5、IL-13等细

胞因子的产生，从而达到抑制Th2细胞免疫反应的作用。Li等[28]研究发现IL-12质粒可抑制Th2产生细胞因子，显著降低气道高敏反应，故哮喘发作时肌肉注射IL-12后，IL-4、IL-5的水平明显降低。周洋[29]等研究结果提示COPD急性加重期患者外周血中IL-12水平显著低于稳定期，并且在COPD急性加重期轻、中、重度、极重度患者血浆中IL-12浓度逐渐降低，说明COPD患者免疫失衡可能与Th1/Th2分泌细胞因子失衡有关。

## **4.4** **IL-27**与**Th1**／**Th2**反应的关系

### **4.4.1** **IL-27**及其受体的结构、功能

IL-27是IL-6/IL-12家族细胞因子的新成员。IL-12、IL-23和IL-27共同组成IL-12细胞因子家族成员。这三种细胞因子的各个组成部分因在结构上有所相似，序列上同源，使得它们在发挥调节NK细胞活性、T细胞增殖和细胞因子产生以及抗体类别转换等方面的功能相互重叠但又不完全相同。IL-27是由p28和EBI3两个亚单位组成的异二聚体，人p28是一种糖蛋白，相对分子量约为24kDa，p28因具有IL-6螺旋细胞因子家族特征的基因被发现的；而EBI3属于I型细胞因子家族，它是属于造血生长因子受体家族成员之一，其相对分子量约34kDa、分泌型的糖蛋白，首先发现于EB病毒感染的B细胞上清液中。EBI3主要表达于被刺激的抗原提呈细胞，并高表达于胎盘合体滋养层细胞。在活化的单核细胞、巨噬细胞和单核细胞衍生的DC中发现IL-27含量也是很高的。IL-27受体(IL-27R)是由WSX-1(TCCP)和gp130组成。WSX-1是I型细胞因子受体家族成员，表达于淋巴细胞中，与IL-6/IL-12家族受体如IL-12Rβ1、IL-12Rβ2等在结构上是相似的。而gp130为IL-6的信号传导链，广泛表达于各种组织和细胞中。WSX-1和gp130共同表达于多种免疫细胞类型中，以往的研究报道WSX-1在IL-27的信号传导过程中起着较为重要的作用。IL-27与其受体结合后，可通过JAK／STATs途径来进行信号传导，发挥生物学效用[11]。IL-27受体亚基，即WSX-1和gp130，分别可通过激活STAT1和STAT3途径促进CD4+T细胞的增殖。IL-27通过上调ICAM-1和T-bet促进早期的Th1细胞的分化，又可抑制向Th2和Th17分化及促炎性细胞因子的产生。

### **4.4.2** **IL-27**的促炎作用

既往报道细胞内的病原体Listeria monocytgenes和Leishmania major的感染主要通过Th1调节，而TCCR/WSX-1基因敲除小鼠对胞内病原体的易感性增加，说明IL-27可促进Th1型免疫反应的调节[30]。IL-27及其受体还可以通过IL-27促炎作用加强CD4+T细胞的增殖和IFN-γ的产生。IL-27依赖于促进STAT1的活化和T-bet因子的转录导致IL-12的致敏

T细胞，从而促进Th1型免疫的发展。

#### **（1)** **IL-27**可协同**IL-12**促进**CD4+T**细胞向**Th1**分化

体外研究表明，当IL-12存在时，IL-27可协同IL-12加强CD4+T细胞分化Th1和产生IFN-γ，而在研究信号转导途径中发现IL-27可激活STAT1和转录因子T-bet诱导IL-12Rβ2的表达，从而使T细胞对信号传导做出反应促进Th1的分化[31,32]。而IL-12在促进Th1免疫反应过程中起着关键作用，它的作用机制是通过激活STAT4促进初始CD4+T细胞向Th1细胞分化产生IFN-γ。然而在静息的状态下，IL-12 Rβ2不能被初始CD4+T细胞所表达。另外，IL-27还可通过激活STAT1来抑制GATA3的表达，而GATA3又可通过下调STAT4和IL-12 Rβ2的表达来抑制Th1细胞的分化。T-bet在Th1细胞的发育过程中也起着关键作用，研究表明T-bet的重要功能是通过上调初始CD4+T细胞IL-12Rβ2的表达而加强其对IL-12的反应性。另有研究发现当IL-12的浓度很高时，IL-27不能与IL-12协同促进Th1细胞分化产生IFN-γ，在无IL-4及外源性的IL-27条件下，IL-12或内源性的IFN-γ可诱导表达T-bet，在中性（即无IL-4及IFN-γ）和Th2极化（无IFN-γ）的条件下，T-bet不能被表达[32, 33]。因此，在Thl极化（即高浓度IL-12存在时）的培养条件下，无IL-4存在时，内源性的IFN-γ可促使初始CD4+T细胞获得对IL-12的反应性，此时IL-27不是所必需。在体内生理条件下，当与体外的中性或Th2极化的培养条件相类似时，IL-27可协同IL-12促进CD4+T细胞向Th1分化的机制可能是IL-27通过激活STAT1抑制GATA3和诱导IL-12Rβ2的表达， 从而可加强初始CD4+T细胞对IL-12的反应性，来促进Th1细胞的分化产生IFN-γ。

#### **（2)** **IL-27**可通过上调**ICAM-1**的表达促进初始**CD4+T**细胞向**Th1**细胞分化

虽然很多研究说明IL-27的主要作用是与IL-12协同促进Th1细胞的发育。Owaki[34]等研究表明IL-12促进Th1细胞分化主要通过STAT4、STAT1、T-bet及IFN-γ途径，而ICAM-l/LFA-l在激活T细胞，产生Thl型细胞因子和Thl型细胞极化过程中也起着重要作用。因此，Owaki[34]等还报道， 在Th1极化、无IL-12存在的条件下，IL-27也可以通过STAT1和ICAM-1/IFA-1的相互作用而不是STAT4、T-bet及IFN-γ途径来促进初始CD4+T细胞向

Th1细胞分化。这些结果均提示IL-27亦可通过除与IL-12协同作用以外的途径促进Th1细胞的分化。

#### **（3)** **IL-27**可能通过表达**IRF-1**和**IL-12Rβ1**从而促进**T**细胞向**Thl**细胞分化

IL-12和IFN-γ均可促进Th1细胞分化，但在复杂的基因网络中参与这种分化的调控机制尚不完全清楚。Kano[35]等研究表明IFN-γ诱导的转录因子IRF-1在对IL-12Rβ1的作用中是必不可少的，并且IRF-1基因编码IL-12Rβ1亚基。IRF1的直接相互作用和激活IL-12Rβ1促进CD4+T细胞的分化。再者由于IL-12和IL-23结合后通过IL-12Rβ1传送信号，所以IL-12Rβ1的IRF1的依赖性诱导在IFN-γ与IL-12之间的信号传导中是至关重要的，而在

IL-23和IL-17之间的信号传导中是可有可无的。冯晓明[36]等研究发现IL-27在内皮细胞和单核细胞中上调IRF-1的表达。由此可见IL-27可上调IRF-1提高IL-12Rβ1的表达从而促进初始CD4+T细胞向Thl细胞的分化。

#### **（4)** **IL-27**与其他**Thl**型细胞因子共同促进**Thl**型免疫的发生

在Th1细胞的分化过程中，IL-27、IL-12、IL-18、IL-23、IFN-γ等细胞因子同样起着重要作用，在早期Th1细胞的分化过程中，IL-27可能通过上调ICAM-1促进CD4+T细胞向其分化。IL-27可协同IL-12促进Thl细胞的分化和IFN-γ的产生，并通过上调IL-12Rβ2的表达抑制GATA3的表达。但是，当存在高浓度的IL-12条件下，IL-12诱导Thl细胞的分化会掩盖了IL-27促进Thl分化的作用。IL-12主要通过激活STAT4促进CD4+T细胞向Th1细胞分化，对调节Thl细胞发育起着重要作用。IL-12、IL-18、IL-23均可促进IFN-γ的产生。而IFN-γ由活化的Thl细胞分泌，它可通过诱导Thl细胞产生T-bet正反馈于Th1免疫产生更多IFN-γ。总之，IL-27与其他Thl型细胞因子协同促进Thl型免疫的发生，从而对抗胞内病原体的防御性反应。

#### **（5)** **IL-27**抑制调节性**T**细胞（**T reg**）的发育

已被提出IL-27的另一个促炎能力是对抗Foxp3+调节性T细胞总体的分化。T reg在自身免疫系统调节过程中的表达有重要作用，多种自身免疫性疾病的发生均与T reg的缺乏有关。研究表明IL-27可通过激活STAT3途径而不是STAT1的途径来抑制Foxp3+调节性T细胞的分化[37,38]。多种研究表明，相对于TGF-β诱导的T reg来说，IL-27和TGF-β共同诱导分化的T reg细胞具有表达IL-2和TNF-α的能力[37-40]。

### **4.4.3** **IL-27**的抗炎作用

虽然早期的研究主要是报道IL-27促进Th1免疫反应的能力，在随后的研究中，主要利用寄生系统揭示IL-27的免疫抑制效果。研究Leishmania donovanii、细菌、病毒和自身免疫性炎症模型的数据中均表明IL-27是一个重要的负调节因子。以下着重叙述IL-27的抗炎机制。

#### **（1)** **IL-27**与**Th1**的免疫抑制关系

IL-27在胞内病原体内抑制Th1反应的机制还没有完全了解。Villarino[41]等用

IL-27Rα-/-小鼠作为模型，当IL-27Rα-/-小鼠感染胞内病原体Toxoplasma gondii后产生Th1免疫反应有效的控制了寄生虫的复制。然而这种受感染的小鼠仍因产生IFN-γ过度增加，加强了CD8+和CD4+T细胞的增殖，导致成T细胞介导的炎症性疾病。另外，感染T. cruzi

的IL-27Rα-/-小鼠提高了Th1、Th2和IL-4的效用，加剧IFN-γ的产生，导致了严重的免疫病理损伤，致使IL-27Rα-/-小鼠的肝损伤，最终使小鼠的致死率升高[42]。最近Findlay[43]等报道在P. bergheri的感染过程中，由于IFN-γ、IL-17、TNF-α的产生，可使IL-27抑制CD4+T细胞介导的病理反应。与之相似的是研究结核分枝杆菌的模型中，IL-27Rα缺失的巨噬细胞会产生更多的IL-12p40、IL-6和TNF-α，可能加剧了Th1型细胞免疫反应[44]。

IL-27在用MRL/lpr的小鼠诱导成红斑狼疮的模型中所发挥的抗炎作用需要抗DNA抗体和混合型辅助性T细胞包括Th1、Th2、Th17细胞的共同作用。Sugiyama[45]等研究表明IL-27Rα转基因的MRL/lpr小鼠相对于非转基因小鼠减少肾小球肾炎的发生率、降低

IFN-γ和IL-4的生成、低水平的抗ds-DNA抗体、轻度的皮肤炎症及增加了小鼠的存活率。此外，Kido[46]等研究由于缺乏IL-27信号的MRL/lpr小鼠会出现类似于人类SLE疾病的严重的皮肤损害。根据以上实验均提示IL-27可抑制Th1型免疫反应。

#### **（2)** **IL-27**与**Th2**的免疫抑制关系

由于IL-27是一个重要的抑制因子，它对Th1型免疫有抑制作用，可能也可抑制Th2型免疫反应，但具体机制尚不明确，可能是IL-27通过抑制GATA3途径抑制Th2免疫反应。上面所叙述的IL-27Rα-/-小鼠在感染T. cruzi的过程中产生更多的Th2细胞因子，说明IL-27在抑制Th2的免疫反应中有重要作用。T. muris是一种寄生在肠道内的蠕虫，Th1型细胞产生的IL-12和IFN-γ等细胞因子可促进T. muris的感染，而Th2型细胞产生的IL-4和IL-13等细胞因子可以排除机体内的病原体，且IL-4可激活GATA3的表达来诱导Th2细胞极化。用感染T. muris的WSX-1-/-的小鼠作为研究Th2免疫反应的模型，研究结果示相对于野生型的小鼠，感染T. muris的WSX-1-/-的小鼠可提前一周将体内的病原体全部清除。说明感染T. muris的WSX-1-/-的小鼠体内产生更多的Th2型细胞因子促进蠕虫的排除[47]。

Miyazaki[48]等将WSX-1-/-的小鼠诱导为支气管哮喘，与野生型小鼠相比，WSX-1-/-的哮喘小鼠表现出杯细胞增生，嗜酸性粒细胞浸润增加，气道反应性增强，IgE水平升高。在WSX-1-/-的小鼠中，产生的Th2型细胞因子可以使肺或者支气管周围淋巴结培养物的上清液的CD4+T细胞增强。这些结果表明，IL-27/WSX-1在过敏性哮喘的发展过程中通过其对细胞因子产生的抑制效果下调气道高反应和肺部炎症。因此，IL-27在抑制Th2的免疫反应过程中有至关重要的作用。

## **4.5** **COPD**和**IL-27**的关系

Dong[50]等研究发现在COPD和肺结核中IL-27的增加水平与CXCL10的增加水平是相关的，提示IL-27在支气管上皮细胞中可与TNF-α协同通过激活PI3K-Akt途径表达

CXCL10增强气道炎症。而在本项实验中，与健康对照组相比，COPD急性加重期、稳定期患者血清IL-27浓度是明显升高的，COPD急性加重期中血清IL-27浓度也是高于稳定

期的。由上所述，周洋[30]等提示COPD急性加重期患者血浆IL-12的浓度显著低于稳定期，而崔丽英[51]等研究COPD急性加重期IL-4、IL-8水平均显著高于缓解期。说明在COPD急性加重期，高浓度的IL-4可诱导GATA3对IL-12产生强烈的抑制作用，相对而言，低浓度的IL-12就不能有效地促进Thl细胞的分化。此时IL-27可能会通过多种机制刺激Thl细胞的分化产生多种炎症细胞因子。本研究中COPD急性加重期IL-27浓度高于稳定期，因此，IL-27在COPD患者中的作用是很复杂的，不仅仅是与Th1/Th2失衡有关。在本研究中COPD患者血清IL-27含量还与FEV1%、FEV1/FVC呈显著负相关，这可能说明COPD越严重，血清中IL-27含量越高，但在Cao[52]等的研究中COPD血浆IL-27浓度与吸烟指数和肺功能指标并无明确的相关性。

综上所述，IL-27在COPD发生发展中的机制可能有以下几个方面：一是IL-27借助于STATl信号传导方式激活T-bet促进CD4+T细胞向Th1细胞的分化，还可通过下调GATA3的表达以及上调T-bet的表达从而增强Thl型细胞的功能，从而促进Thl型细胞分泌IFN-γ，而IFN-γ又可以刺激Thl细胞增生活化，产生更多的IFN-γ。二是在Thl细胞增殖活化后可促进吞噬细胞介导的免疫反应，促进CD8+T细胞增生活化[53]，并且有研究表明[54]，CD8+T细胞也参与COPD气道炎症、肺气肿的形成及由此导致的气流受限、肺部炎症与血管重建的机制中。另外，已有研究表明[17]：巨噬细胞在COPD的气道、BALF及肺实质中的数量是明显增加的，树突状细胞在吸烟者的呼吸道和肺泡壁中也是升高的。因此，在COPD患者中，增加的巨噬细胞及树突状细胞分泌的IL-27的含量也是高表达的，IL-27可能通过以上几个方面产生多种炎症细胞因子参与COPD的慢性炎症过程。

## **4.6** **IL-27**在**COPD**中的应用前景

目前，国内外关于IL-27与COPD的关系报道均不多。Cao[49]等研究COPD和肺结核患者痰及血浆中IL-27的浓度均较健康对照组明显升高，但有5例治疗8周后的COPD患者血浆IL-27的浓度下降不是很明显，而本研究COPD急性加重期IL-27浓度较稳定期高，因此，需进一步扩大研究，完善实验，明确结论，并且进一步探讨IL-27在COPD发病机制中的作用，可以为检测COPD病情严重程度及判断疗效提供一定的依据，进而提示IL-27可能是COPD生物学标志物。

# 第五章 结论

**(Conclusion)**

本实验通过ELISA法对30例COPD患者及28例健康体检者外周血中IL-27的浓度水平表达情况的研究，得出以下结论：

#### （1) IL-27在COPD急性加重期、稳定期血清中的浓度均高于健康对照组，提示IL-27

在COPD的发生发展中可能起到促炎症的作用。

#### （2) IL-27在COPD急性加重期血清的浓度高于COPD稳定期，提示在COPD急性加重期中，IL-27可能参与COPD的炎症过程。

#### （3) COPD患者血清IL-27水平分别与FEV1%、FEV1/FVC呈负相关，提示COPD患者外周血中IL-27含量随着疾病严重程度的增加而增加。

参考文献

**(Reference)**

[1]. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, *et al*. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study[J]. Lancet, 2005, 366: 1875-81.

[2]. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, *et al*. Chronic obstructive pulmonary disease: Current burden and future projections[J]. EurRespir, 2006, 27(2): 397-412.

[3]. 何权瀛. 中国慢性阻塞性肺疾病患者现状研究主要结果[J]. 中国医学论坛报, 2007, 9(33) : 5.

[4]. Mannino DM． COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity [J]． Chest, 2002, 121(5): 121-126．

[5]. 韦华. 吸烟与慢性阻塞性肺疾病的关系及对老年患者肺功能的影响. 中国老年学杂志, 2012, 32: 2737-39.

[6]. Di Stefano A, Carnmori G, Ricciardolo FL, *et al*. Cellular and molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Exp Allergy, 2004, 34(8): 1156-67.

[7]. 曾华东, 徐虹, 李理等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠模型肺泡巨噬细胞炎症及调控机制探讨. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(2): 133-37.

[8]. Long X, Song WD, Liu YY, *et al*. The association of non-specific chronic inflammation with dendritic cells in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease. Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi, 2011, 34(8): 609-13.

[9]. Steinke JW, Borish L． Cytokines and chemoines[J], J Allergy ClinImmunol, 2006, 117(2): 441-445.

[10]. Siebler J, Wirtz S, Frenzel C, et a1． Cutting edge: a key pathogenic role of IL-27 in T cell-mediated hepatitis． J Immunol, 2008, 180(1): 30-33．

[11]. Villarno V, Larkn J, Saris CJ, et al. Positive and negative regulation of the IL-27 receptor during lymphoid cell activation[J]. J Immunol, 2005, 174 (12): 7684-7691.

[12]. Yoshimoto T, Yasuda K． et al． IL-27 suppressesTh2 cell development and Th2 cytokinesproduction from polarized Th2 cells: a novel therapeutic way for Th2-mediated allergic inflammation[J]． J Immunol. 2007, 179(7): 4415-4423．

[13]. Yoshmura T, Takeda A, Hamano S, et al. Two-Sided roles of IL-27: induction of Th1 differentiation on Naive CD4 + T cells versus suppression of pro-inflammatory cytokine production including IL-23 Induced IL-17 on activated CD4 + T cells partially through STAT3 dependent mechanism [JJ]. J Immunol, 2006, 177 (8): 5377-5385.

[14]. Holscher A, Ruckerl D, et al. The IL-27 receptochain WSX-1 differentially regulates antibacterial immunity and survival during experimental tuberculosis[JJ]. J Immunol, 2005, 174 (6): 3534-3544.

[15]. Morishima N, Owaki T, Asakawa M, et al. Augmentation of effector CD8 + T cell generation with enhanced granzyme B exp ression by IL-27 [J]. J Immunol, 2005, 175 (3): 1686-1693.

[16]. Huang N, Liu L, Wang XZ, et a1． Association of interleukin(IL) -12 and IL-27 genepolymorphismswithchronicobstructivepulmonarydiseaseinaChinese population[J]． DNA Cell Biol, 2008, 27(9): 527-531．

[17]. 韩志君, 孙懿, 严子禾, 等. IL-27介导的炎症反应在原发性胆汁性肝硬化中的作用[J], 中华微生物学和免疫学杂志, 2010, 30(8): 755-759.

[18]. 王雷, 单保恩, 刘亮, 等. 抗原致敏及白细胞介素27基因修饰的树突状细胞诱导抗食管癌免疫的体外研究[J], 肿瘤, 2011, 31(7): 601-607.

[19]. 赵云峰, 梁栋, 张梅等. IL-27对哮喘小鼠气道炎症的影响[J], 中国医药生物技术, 2010, 05(5): 357-360.

[20]. 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版). 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1): 8-17.

[21]. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et a1． Two types of murine helper T cell clone． I． Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins[J]. Immunol, 1986, 136: 2348-57．

[22]. Maggi E, Biswas P, Del Prete G, et a1． Accumulation of Th2-like helper T cells in the conjunctiva of patients with vernal conjunctivitis [J]． Immunol, 1991, 146: 1169-74．

[23]. Hodge G, Nairn J, Holmes M, et a1． Increased intracellular T helper l proinflammatory cytokine production in peripheral blood, bronchoalveolar lavage and intraepithelial T cells of COPD subjects[J]． Clin Exp Immunol, 2007, 150(1): 22-29．

[24]. Barczyk A, Pierzcha W, Kon OM, et a1． Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease[J]． Allergy Clin Immunol, 2006, 117(6): 1484-1492．

[25]. Nele S. Pauwels, Ken R. Bracke, Tania Maes: The role of interleukin-6 in pulmonary and systemic manifestations in a murine model of chronic obstructive pulmonary disease. Experimental Lung Research. 2010, 36: 469–483.

[26]. Hacievliyagil SS, Gunen H, Mutlu LC, et al. Association between cytokines in induced sputum and severity of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respir Med, 2006, 100(5): 846-854.

[27]. 刘艳红, 贾金广, 于洪涛. IL-6, C-反应蛋白及D-二聚体在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的变化及意义. 医药论坛杂志, 2011, 32(4): 31-33.

[28]. Li H, Xie Q, Wang H, et al. Intramuscular delivery of mIL-12gene reduces the expression of CD44／CD49d on pulmonary leucocytes and inhibits ovalbumin-induced airway hyperreactivity [J]． Inflammres, 2008, 57(1): 11-17．

[29]. 周洋, 马经平, 张涵等. 慢性阻塞性肺疾病患者血浆IL-12的变化及吸入糖皮质激素对

其的影响.实用医学杂志,2011,27(16):2955-57.

[30]. YoshidaH, HamanoS, SenaldiG, et al. WSX-1 is required for the initiation of Th1 responses and resistance to L. major infecton. Immunity, 2001, 15: 569-578.

[31]. Lucas S, Ghilardi N, Li J, et al. IL-27 regulates IL-12 responsiveness of naïve CD4+T cells through Stat1-dependent mechanisms. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100: 15047-52.

[32]. Takeda A, HamanoS, Yamanaka A, et al. Cutting edge: role of IL-27/WSX- signaling for induction of T-bet through activation of STAT1 during initial Th1 commitment. J Immunol, 2003, 170: 4886-90.

[33]. OwakiT, AsakawaM, MorishimaN, et al. A Role for IL-27 in Early Regulation of Th1 Differentiation. J Immunol, 2005, 175: 2191-2200.

[34]. OwakiT, Asakawa M, Fukai F, et al. IL-27 induces Th1differentiation via p38 MAPK/T-bet and intercellular adhesion molecule-1/LFA-1/EPK1/2-dependent pathways. J Immunol, 2006, 177: 7579-87.

[35]. Kano S, Sato K, Morishita Y, et al. The contribution of transcription factor IRF1 to the interferon-gamma-interleukin 12 signaling axis and T(H) 1 versus T(H) -17 differentiation of CD4(+) T cells. Nat Immunol. 2008, 9: 34-41.

[36]. 冯晓明. IL-27对CIITA和MHCII类分子的调节作用的研究: [博士学位论文]. 北京: 中国协和医科大学, 2008年.

[37]. Huber M, Steinwald V, Guralnik A, et al. IL-27 inhibits the development of regulatory T cells via STAT3. Int Immunol, 2008, 20(2): 223-34.

[38]. Neufert C, Becker C, Wirtz S, et al. IL-27 Controls the development of inducible regulatory T cells and Thl7 cells via differential effects on STAT1. Eur J Immunol. 2007, 37(7): 1809-16.

[39]. Cox, JH, Kljavin, N. M., Ramamoorthi, N, et al. IL-27 promotes T cell-dependent colitis through multiple mechanisms. J. Exp. Med, 2011, 208: 115–123.

[40]. Stumhofer, JS, Laurence, A, Wilson, EH, et al. Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system. Nat. Immunol, 2006, 7: 937–945.

[41]. Villarino, A, Hibbert, L, Lieberman, L, et al. The IL-27R (WSX-1) is required to suppress T cell hyperactivity during infection. Immunity, 2003, 19: 645–655.

[42]. Hamano, S, Himeno, K, Miyazaki, Y, et al. WSX-1 is required for resistance to Trypanosoma cruzi infection by regulation of proinflammatory cytokine production. Immunity, 2003, 19: 657–667.

[43]. Findlay, EG, Greig, R, Stumhofer, JS, et al. Essential role for IL-27 receptor signaling in prevention of Th1-mediated immunopathology during malaria infection [J]. Immunol, 2010, 185: 2482–92.

[44]. Robinson, CM, and Nau, GJ. Interleukin-12 and interleukin-27 regulate macrophage control of Mycobacterium tuberculosis [J]. Infect Dis, 2008, 198: 359–366.

[45]. Sugiyama, N, Nakashima, H, Yoshimura, T, et al. Amelioration of human lupus-like phenotypes in MRL/lpr mice by over expression of interleukin 27 receptor alpha

(WSX-1). Ann Rheum Dis,2008,67:1461–1467.

[46]. Kido, M, Takeuchi, S, Sugiyama, N, et al. T cell-specific over expression of interleukin-27 receptor a subunit (WSX-1) prevents spontaneous skin inflammation in MRL/lpr mice. Br J Dermatol, 2011, 164: 1214–20.

[47]. Artis, D, Villarino, A, Silverman, M, et al. The IL-27 receptor (WSX-1) is an inhibitor of innate and adaptive elements of type 2 immunity [J]. Immunol. 2004, 173: 5626–34.

[48]. Miyazaki, Y, Inoue, H, Matsumura, M, et al. Exacerbation of experimental allergic asthma by augmented Th2 responses in WSX-1-deficient mice [J]. Immunol, 2005, 175: 2401–07.

[49]. Dong S, Zhang X, He Y, et al. Synergy of IL-27 and TNF-αin regulating CXCL10 expression in lung fibroblasts: implications in airway inflammation. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, Jan 18. [Epub ahead of print].

[50]. 崔丽英, 任卉, 郝璐等. 白细胞介素4、白细胞介素8、白细胞介素10在哮喘和慢性阻塞性肺疾病发病中的作用. 中国临床医学， 2012, 19（1）: 22-24.

[51]. Cao J, Zhang L, Li D, et al. IL-27 is elevated in patients with COPD and patients with pulmonary TB and induces human bronchial epithelial cells to produce CXCL10. Chest, 2012, 141(1): 121-30.

[52]. Elias JA, Kang MJ, Crothers K, et at． State of the art． Mechanistic heterogeneity inchronic obstructive pulmonary disease: insights from transgenic mice[J]． Proc Am Thorac Soc, 2006, 3(6)： 494-498．

[53]. 郭韶梅, 王爱平. CD8+T细胞在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的作用. 国际呼吸杂志,

2007,27(3):188-190.

# 综述

**白介素与慢性阻塞性肺疾病**

**【摘要】**慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种具有气流受限特征的可以预防和治疗的疾病，气流受限不完全可逆，呈进行性发展。其发病机制复杂，其中，炎性细胞释放的多种细胞因子在COPD气道炎症中起重要作用。而白细胞介素(IL)是由多种免疫细胞（活化的T细胞、淋巴细胞及单核细胞等）分泌的极微量的具有广谱生物学活性的小分子多肽。在免疫细胞的发育、分化、免疫应答及某些细胞的激活过程中有重要调节作用。研究表明，多种白介素参与呼吸道的炎症，从而在慢性阻塞性肺疾病(COPD)的发病机制中发挥重要作用。现就几种重要的白介素与COPD的发病关系作一综述，以提高对COPD炎症的认识，为治疗开创新的思路。

**【关键词】**白介素；慢性阻塞性肺疾病

COPD是一种具有气流受限特征的肺部疾病，气流受限不完全可逆，呈进行性发展。与肺部对有害气体或有害颗粒的慢性异常炎症反应有关。其发病率及病死率近年来呈增加趋势。预计到2020年COPD将成为全球第5位影响生存时间和生活质量的疾病。目前普遍认为其发病机制可能包括以下三个方面：炎症反应；蛋白酶/抗蛋白酶失衡；氧化

/抗氧化失衡。其中，炎性细胞释放的多种细胞因子在COPD气道炎症中的作用越来越受到人们关注。

**1 COPD气道炎症**

目前的研究资料尚不能充分阐明COPD气道炎症的本质及发病机制，但慢性气道炎症及进行性肺功能下降是其两个重要特点。反复的气道炎症是造成COPD患者气道重构及进行性气道阻塞的主要原因。近年研究发现许多炎症细胞、细胞因子及炎症介质参与了COPD的调节, COPD患者的气道壁炎症细胞浸润主要是淋巴细胞，以CD8+T细胞为主，而管腔内的主要炎症细胞是中性粒细胞。激活的淋巴细胞可产生各种细胞因子，如IL- 2、IL-4、IL- 6等，从而调节中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞等其他细胞系， 使其激活、脱颗粒， 引起肺组织损伤[1]。

**2 COPD气道炎症中的白介素**

白细胞介素(IL)是由多种免疫细胞（活化的T细胞、淋巴细胞及单核细胞等）分泌的极微量的具有广谱生物学活性的小分子多肽，是蛋白类的物质，在免疫细胞的发育、分化、免疫应答及某些细胞的激活过程中有重要调节作用。对治疗疾病有着重要的临床应用价值[2]。

**2.1 IL-2**

IL-2是目前研究最多、开发最快的一种白细胞介素。IL-2由Th1分泌，能使Th1 扩

增，并激活LA K细胞、细胞毒性T细胞(CTL)而在抗感染抗肿瘤中具有重要作用[3]。同时抑制Th2细胞增生。IL-2须与激活的膜白介素2受体(mIL-2R)结合才能发挥其免疫调节作用。血清中可溶性白介素2受体(sIL-2R)是从活化的T细胞膜上的IL-2Rα链脱落下来的糖蛋白，当sIL-2R浓度增高时，与mIL-2R竞争结合IL-2，起到IL-2单抗作用，抑制或减弱了IL-2对T细胞的增殖作用，因而CD3、CD4细胞减少。在COPD患者急性加重期，由于不同程度的通气换气功能障碍、反复感染、内环境缺氧等因素导致淋巴细胞激活，mIL-2R表达增强，产生的sIL-2R增多，从而CD3、CD4生成减少。由此表明COPD急性加重期有明显的免疫抑制。大量研究显示COPD急性感染期患者外周血淋巴细胞IL-2水平明显低于健康对照组，说明COPD患者Th1细胞功能降低，细胞毒性作用减弱，机体抗感染能力下降，这可能由于COPD患者体内免疫活性细胞受到病原微生物反复攻击后其功能受影响，细胞因子分泌降低或紊乱[3] 。因此反复发生呼吸道感染使

COPD患者肺组织进一步损伤，病情进行性恶化。

**2.2 IL-6**

IL-6是由多种细胞分泌的具有多种生物学功能的细胞因子，在炎症和全身免疫反应中起着重要作用[4]。一些研究表明，IL-6作为B细胞刺激因子同时也影响着T淋巴细胞的活化，在COPD患者的局部和全身系统中可能起着一定的作用[5]。已有研究证明，IL-6在COPD患者诱导痰、支气管肺泡灌洗液和呼出气冷凝液中的水平是升高的[6]。COPD患者的特点是肺和肺外炎症，包括全身炎症和体重减轻。已证明COPD患者痰及血清中IL-6水平是升高的。Nele S[7]等研究发现在亚急性和慢性香烟烟雾暴露期，肺组织IL-6mRNA的表达和野生型小鼠支气管肺泡灌洗液中IL-6蛋白水平都是显著上升的，并证明IL-6在COPD患者体重及身体组成方面其调节作用，提示IL-6参与COPD的肺及肺外的全身炎症反应。还有研究表明[8]，IL-6、TNF-α等能增加胶原蛋白凝聚，抑制细胞外基质的分解、刺激成纤维细胞的增殖等，从而引起COPD气道纤维结缔组织形成和平滑肌增生，参与COPD气道重构的调节。肺功能是评价COPD患者病情及预后的常用指标，COPD患者诱导痰[9]及血清IL-6[10]均与低水平肺功能相关，Walter RE等[10]在研究中发现血清IL-6相对于FEV1降低41mL增高1个标准差浓度。这可能与IL-6参与COPD的慢性炎症过程及其所致的气道重塑有关，王化强[11]研究显示血清IL-6在稳定期COPD患者中较健康志愿者显著增高，表明血清IL-6是预测COPD病情及预后的有效指标。

**2.3 IL-8**

IL-8为重要的趋化和激活中性粒细胞的细胞因子，主要由肺泡巨噬细胞、气道上皮细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等分泌。IL-8与其受体结合后主要通过磷酸肌醇和（或）蛋白激酶途径引起靶细胞的生物学效应。IL-8生物学功能广泛， 可诱导中性粒细胞变形，促进其脱颗粒，引发呼吸爆发。在肺部炎症和氧化损伤中的关键是激活中性粒细胞浸润。

Beeh等[12]研究表明IL-8可以趋化正常人外周血中性粒细胞，并且发现COPD患者痰液上清液同样可以趋化健康人外周血中性粒细胞，而加用IL-8单克隆抗体可以抑制这种趋化

作用。胡伟贞[13]报导：COPD急性期患者血清IL-8明显升高，治疗后仍较正常人群显著升高。贺蓓等[14]研究发现COPD患者肺泡巨噬细胞释放的IL-8不仅与FEV1 /FVC呈负相关，并且与反应小气道功能的指标用力肺活量50%、25%时的最大呼气流量( V50、V25)的下降程度也呈负相关性，并可间接反应疾病的严重程度。说明IL-8在COPD患者肺组织中对中性粒细胞及其它炎症细胞聚集、炎症介质的释放过程起重要作用，并与患者的气流阻塞程度密切相关，可作为COPD急性加重期的指标之一, 而且IL-8存在于气道炎症的始终，起着引发、维持甚至加重气道炎症的重要作用，可作为评价COPD预后的一项指标。

**2.4 IL-13**

IL-13是一种具有免疫调节功能的细胞因子，主要由活化CD4+Th2细胞产生的多效能细胞因子，在调节气道炎症和免疫反应中发挥重要作用。在IL-13转基因成年大鼠研究中发现，IL-13过度表达可使鼠肺容积增大，粘液腺化生，粘液分泌过多，大小气道管壁及周围发生炎症反应，形成肺气肿[15]。研究表明IL-13参与COPD的发病机制可能是其与功能性受体结合，通过核内信号转导途径发挥生物学作用，导致嗜酸粒细胞性炎症反应、气道高反应性、支气管杯状细胞分泌液增多和气道上皮纤维化。同时IL-13可直接或通过磷脂酰肌醇-3激酶作用于气道平滑肌细胞，使气道平滑肌强力收缩[16]；能直接或间接激活刺激炎症细胞聚集和诱导基质金属蛋白酶(MMP-2, -9, -12, -13, -14)的产生

[17]；用金属蛋白酶或半胱氨酸蛋白酶拮抗剂治疗后，肺气肿、炎症反应可显著减轻。于颍佳[18]等研究结果显示COPD急性加重期和缓解期血浆IL-13含量明显高于健康对照组，且急性加重期IL-13含量高于缓解期。王丽慧等[19]研究也发现, IL-13在COPD稳定期患者血清中水平显著高于正常人，推测IL-13亦可能通过上述机制破坏肺的结构， 引起肺部蛋白酶和抗蛋白酶失衡，参与气道壁结构重建等多种机制，进而参与COPD的发生发展。可见IL-13在COPD急性加重期的呼吸道炎症加重过程中发挥了作用。

**2.5 IL-17**

IL-17是目前发现的主要由CD4+记忆T淋巴细胞、单核细胞等分泌的一种前炎性细胞因子，能诱导和激活中性粒细胞在呼吸道的募集[20]，具有强大的招募中性粒细胞、促进多种细胞释放炎性因子、促进细胞增殖等多种生物学作用[21]。有研究推测：在COPD发病的炎症机制中，被激活的T淋巴细胞可诱导IL-17的产生，IL-17通过刺激IL-6、IL-8、GM-CSF及MIP-2等中性粒细胞的促炎性细胞因子的产生，同时诱导气道黏液高分泌，促进气道重塑，最终导致靶器官病变[22]。Shen等[23]研究显示在肺组织中大量的IL-17A或IL-17F可引起CXC家族趋化因子的生成，促使中性粒细胞的聚集。Arczyk等[24]研究显示在慢性支气管炎患者和哮喘急性发作期患者痰中IL-17表达明显增加。陈艺慧等[25]研究显示在COPD急性加重期和稳定期血浆IL-17水平均较对照组明显升高，并且COPD急性加重期较稳定期明显升高，提示IL-17可能参与COPD炎症发病机制，并且IL-17水平可能与COPD严重程度有相关性，COPD患者病情越重，IL-17水平越高。

**2.6 IL-27**

IL-27是2002年发现并命名的一种新的IL-6/IL-12家族的细胞因子。主要作用于固有免疫系统和适应性免疫系统的各种细胞而发挥广泛的免疫调节作用。IL-27与其受体结合后主要通过JAK／STATs（蛋白酪氨酸激酶／信号传导子及转录激活子）途径来进行信号传导，发挥生物学效用[26]。IL-27具有诱导Th1反应促炎性作用和减轻炎性反应双重免疫调节作用，但机制尚未完全明确。国外学者主要用缺失细胞因子受体WSX-1的小鼠(WSX-1-/-小鼠)模型来研究IL-27的炎症作用。研究结果表明，WSX-1-/-小鼠在感染结核杆菌后，在感染过程中IL-27发挥双重作用，虽然在细菌感染早期阻止了抗结核菌的保护性免疫反应，但可以限制慢性炎症造成的最终病理损害[27]。另有研究表明, IL-27可以通过T-bet和增加颗粒酶表达来活化CD8+ T细胞并增强其细胞毒作用[28]。IL-27 对

B细胞也有作用。COPD患者的气道壁炎症细胞浸润主要是以CD8+T淋巴细胞为主，IL-27可能参与COPD的发病机制，但目前，对于IL-27在COPD中的发病机制及水平变化研究甚少。随着对IL-27在COPD血浆中炎症机制的深入研究，将为COPD病情严重程度的检测及疗效判断提供一定的依据，进而为临床抗炎治疗COPD提供新的有效的预防和治疗方法。

**3展望**

综上所述，COPD气道炎症是多种因素共同参与的，其发病机制尚未完全明了，白介素在COPD气道炎症中起着重要作用。测定血清白介素水平可间接反映COPD病情的严重程度，可作为监测病情、观察疗效、判断预后的重要指标。因此，运用白介素及其受体拮抗剂改善气道炎症是今后临床应用的趋势和方向。

参考文献

[1]. 刘景艳, 修清玉, 细胞因子在慢性阻塞性肺疾病发病中的作用, 国外医学呼吸系统分册, 2005, 25(6): 420-422.

[2]. SteinkeJW, BorishL． Cytokinesandchemoines[J], JAllergyClin Immunol, 2006, 117(2): 441-445.

[3]. 赵雪峰等, 慢性阻塞性肺疾病与细胞因子水平研究的新进展, 中国煤炭工业医学杂志, 2007, 12(2): 105-107.

[4]. Nishimoto N, Kishimoto T: Interleukin 6: from bench to bedside. Nat Clin Pract Rheumatol. 2006, 2: 619–626.

[5]. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L: Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006, 61: 575–584.

[6]. Bucchioni E, Kharitonov SA, Allegra L, Barnes PJ: High levels of interleukin-6 in the exhaled breath condensate of patients with COPD. Respir Med. 2003, 97: 1299–1302.

[7]. Nele S. Pauwels, Ken R. Bracke, Tania Maes: The role of interleukin-6 in pulmonary and systemic manifestations in a murine model of chronic obstructive pulmonary disease. Experimental Lung Research. 2010, 36: 469–483.

[8]. Sem ik-O rzech A, Barczyk A, P ierzchalaW, et al. IL-17 is in-creased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines1 [J]. PneumonolA lergol Pol. 2006, 74(4): 409- 413.

[9]. Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, et al. Systemic Cytokines Clinical and Physiological Changes in Patients Hospitalized for Exacerbation of COPD[J]. Chest, 2007, 4(6): 37-43.

[10]. Hacievliyagil SS, Gunen H, Mutlu LC, et al. Association between cytokines in induced sputum and severity of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respir Med, 2006, 100(5): 846-854.

[11]. 王化强, 吕沈源. 慢性阻塞性肺疾病患者血清IL-6与FEV1相关性研究, 2011, 1(11): 114-115.

[12]. Beeh KM, Kornmann O, Buhl R, et al. Neutrophic chemotactic activity of sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of interleukin 8 and leukotriene B4[J]. Chest, 2003, 123( 4): 1240-1247.

[13]. 胡伟贞, 陈小龙, 朱金霞. COPD急性加重期患者血清IL-8与C反应蛋白变化及临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2007, 12 (1): 19-20.

[14]. 贺蓓, 赵鸣芳, 王玉柱, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者炎症细胞因子与肺通气功能的相关研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(1): 22-25.

[15]. Sapey E, Bayley D, Ahmad A, et al. Interrelation-ships between inflammatory markers in patients with stable COPD with bronchitis: intra-patient and inter-patient variability [J]. Trorax, 2008, 63 (6): 493-499.

[16]. Farghaly HS, Blagbrough IS, Medina- Tato DA, et al. Interleukin-13 increases contractility of murine tracheal smooth muscle by a phosphoinositide 3- kinase

P110delta- dependent mechanism[J]. Mol Pharmacol, 2008,73(5):1530- 1537.

[17]. Vargaftig BB, Singer M. Leukotrienes mediate murine bronchopulmonary hyperreactivity, inflammation, and part of mucosal metaplasia and tissue injury induced by recombinant murine interleukin- 13 [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2003, 28(4): 410- 419.

[18]. 于颍佳, 许西琳. COPD患者血浆白细胞介素13与白三烯B4水平变化的研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2009, 8 (2) : 190-191.

[19]. 王丽慧, 曹作炎. IL-13和TNF-γ在慢性阻塞性肺疾病的表达及意义[J]. 武汉大学学报(医学版), 2003, 24(2): 113- 115.

[20]. Park SJ, Lee YC. Interleukin-17 regulation: an attractive therapeutic approach for asthma[J]. Respir Res, 2010, 11(1): 78.

[21]. Ivanov S, Lindén A. Interleukin -17 as a drug target in human disease[J]. Trends Pharmacol Sci, 2009, 30(2): 95-103.

[22]. 万鹏程, 关国跃. IL-17在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的作用. 临床肺科杂志, 2011, 16(7): 1086-1088.

[23]. Shen F, ZhaoMW, He B, et a1． The levels and clinical implications of induced sputum interleukin-1 7 in chronic obstructive pulmonary disease and asthma． Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2004, 43(12): 888-890．

[24]. Arczyk A, PierzchalaW, Sozanska E, et a1． Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine． Respir Med, 2003, 97(6): 726-733．

[25]. 陈艺慧, 关键. COPD患者血浆IL-17、Sicam-1的研究, 临床肺科杂志, 2009, 14(6), 754-755.

[26]. Villarno V, Larkn J, Saris CJ, et al. Positive and negative regulation of the IL-27 receptor during lymphoid cell activation[J]. J Immunol, 2005, 174 (12): 7684-7691.

[27]. Holscher A, Ruckerl D, et al. The IL-27receptochain WSX-1 differentially regulates antibacterial immunity and survival during experimental tuberculosis[JJ]. J Immunol, 2005, 174 (6): 3534-3544.

[28]. Morishima N, Owaki T, Asakawa M, et al. Augmentation of effector CD8 + T cell

Generation with enhanced granzyme B exp ression by IL-27 [J]. J Immunol, 2005, 175 (3): 1686-1693.

致 谢

(Acknowledgements)

转眼间，三年的研究生生活即将结束，回首往昔，在这三年时间内，我收获了师生情、同窗情，也收获着思想、智慧，收获着感动，能够顺利完成研究生学业，与我的家人、导师、同学和亲朋的支持与帮助密不可分。

首先，我衷心地感谢我的母校石河子大学给我提供了优秀的学习生活环境，在这片被誉为“戈壁明珠”的热城上，度过了难忘的八年光阴。尤其感谢我的导师关键教授，恩师为人坦诚，治学严谨，勤奋好学，本论文从选题到顺利完成，几易其稿，每一步都倾注了导师大量的心血。他渊博的专业知识，严谨的科学态度，独特的见解，在学术上给予我针对性的指导，督促我克服课题中遇到的种种困难，圆满的完成本课题，以及完成一项院级课题的实验设计及部分工作，提高了我的科研研究能力。

诚挚地感谢科室主任许西琳教授、卢献灵副主任医师、高岩副主任医师、张中宏副主任医师以及科室各位师哥师姐们在临床工作中给予我无私的指导和帮助，更好地适应未来的临床工作；非常感谢刘志芳护师，在她认真和耐心的指导下，使学会了肺功能检查；感谢呼吸内科全体护士，在标本收集中给予我很大的帮助。

感谢中心实验室科室主任杨军、副主任周婷及陈志刚老师等，感谢他们在实验中给予我的指导和帮助。

感谢我的研究生同学张玉婷、李敬萍、王蓓、牛斌和盛丹丹在学习、工作、课题进行中给予的鼓励和帮助。

感谢我的研究生舍友们，你们中的多数是陪伴我走过了八年时光的同伴，因为有你们，在日常生活中不乏增添了许多乐趣，愿友谊长存，并希望我们都有一个美好的未来。

在此，我还要感谢我的父母，感谢你们陪伴我成长，感谢你们培养了我良好的生化习惯，感谢你们对我一直在外求学的宽容与理解，感谢你们对我学习上一如既往的默默支持。千言万语也难以表达我对你们的感激之情与深深的敬意，祝你们身体健康，万事如意！

同时，感谢百忙中抽出宝贵时间审阅我论文的各位专家，感谢您们对我论文所提出的宝贵意见。

再次向所有曾经鼓励和支持我的老师、家人和朋友致以诚挚的感谢！

# 作者简 介

**(Author Biography)**

罗倩，女性，生于1986年09月，籍贯河南。2010年毕业于石河子大学医学院临床

医学专业，获医学学士学位。同年9月保送于石河子大学医学院临床内科学专业，研究方向是呼吸系统疾病。

**在学期间主要参与的研究项目**

1.参加了2012年石大一附院院级课题《COPD患者血浆SP-D水平变化及相关性研究》的研究设计及部分工作。

2.参加了国家自然基金资助项目《D2S388、D2S2232微卫星多态性与新疆维吾尔族、哈萨克族COPD易感性研究》（30960141）的标本收集工作。

**在学期间发表的文章**

罗倩，关键. COPD患者血清中IL-27水平变化及相关性研究[J].石河子大学学报（自然科学版），2013, 31(1)：73-76.

**石河子大学硕士研究生学位论文**

# 导师评阅表

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 研究生姓名 | 罗倩 | 学制 | 三年 |
| 专业 | 临床内科学 | 研究方向 | 呼吸内科疾病 |
| 学术评语:  COPD 是一种慢性炎症性疾病，因其患病人数多，死亡率高，社会经济负担重， 目前已成为一个重要的公共卫生问题。据统计，预计到 2020 年，全球 COPD 死亡率将从 1990 年的第 4 位上升到第 3 位，而中国在未来的半个世纪每年也将会有 150 万人死于 COPD. 因此对 COPD 的早期预防、早期诊断和治疗非常重要。  IL-27 作为一种新的 IL-6/IL-12 家族的细胞因子，主要由活化的巨噬细胞和树突状细胞产生，通过活化 Jak1、STAT-1、STAT-3、STAT-4 和 STAT-5 进行信号传导。具有通过诱导 Th1 产生促炎反应以及抑制 Th1、Th2、 Th17 等减轻炎性反应从而实现双重免疫调节作用， 但其具体机制尚未完全明确。它还能刺激单核细胞，肥大细胞和角质形成细胞产生多种炎性细胞因子。此外，IL-27 通过促进 CD8+T 细胞和自然杀伤细胞的效应反应来发挥抗肿瘤活性。但 IL-27 在 COPD 患者气道炎症的免疫机制和与气道炎症疾病之间的关系尚不得知。因此，本实验将研究 COPD 患者与健康对照组中血清 IL-27 水平变化，探讨其在 COPD 患者中的发病机制，为 COPD 病情严重程度的检测及疗效判断提供一定的依据，进而为临床抗炎治疗 COPD 提供新的有效的预防和治疗方法，对减低其发病率和病死率有着极其重要意义。随着对 IL-27 在  COPD 中发病机制的深入研究，运用 IL-27 及其受体拮抗剂改善气道顺应性可能会成为今后临床应用的趋势与方向。  该研究生的研究内容着眼于常见病、课题新颖，对 COPD 的诊断与治疗提供一定的指导意义。  指导教师签字：关键  2013 年 05 月 29 日 | | | |