

· 临床论著 ·

类风湿关节炎患者血清 IL-17 和 IL-23 水平变化及其临床意义

洪琼 徐建华 徐胜前 张锐 张明铭 邹延峰

【摘要】 目的 检测类风湿关节炎(RA)患者血清 IL-17 和 IL-23 的水平变化并探讨其临床意义。**方法** 酶联免疫法测定 120 例 RA 患者(RA 组)及 60 例正常人(对照组)血清 IL-17 和 IL-23 的水平,统计分析其在两组间的差异性及与 RA 疾病活动性及骨侵蚀的关系。**结果** (1) RA 患者与正常对照组比较,血清 IL-17 [22.45 (13.18 ~ 28.24) pg/ml vs. 9.22 (5.08 ~ 14.14) pg/ml, $P < 0.001$] 和 IL-23 [152.56 (99.49 ~ 204.94) pg/ml vs. 49.71 (35.65 ~ 81.20) pg/ml, $P < 0.001$] 水平显著增高;(2) DAS28 评分为轻、中、重三组的 RA 患者血清 IL-17 和 IL-23 水平均依次增高,且差异具有统计学意义(P 均 < 0.001),多元线性回归分析进一步显示 IL-23 与疾病活动性相关($P = 0.002$);(3) 相关分析,IL-17 及 IL-23 分别与 RA 患者关节压痛数(TJC),关节肿胀数(SJC),患者疾病总体疼痛评分(VAS)等呈正相关(P 均 < 0.05);(4) X 线分期为 I/II 期,III 期,IV 期的 RA 患者血清 IL-17 和 IL-23 的水平依次增高,且 RA 患者 Sharp 评分与其血清 IL-17 和 IL-23 水平呈正相关(P 均 < 0.001);(5) 经过慢作用药物治疗的 RA 患者组血清 IL-17 和 IL-23 水平较未治疗组显著下降(P 均 < 0.05)。 **结论** RA 患者血清 IL-17 和 IL-23 的水平显著增高,可能与 RA 骨侵蚀相关;IL-23 与 RA 疾病活动性相关。

【关键词】 关节炎,类风湿; 白细胞介素 17; 白细胞介素 23

Changes of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels in patients with rheumatoid arthritis and their clinical significance HONG Qiong, XU Jian-hua, XU Sheng-qian, ZHANG Rui, ZHANG Ming-ming, ZOU Yan-feng, Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: XU Jian-hua, Email: xujianhua86@yahoo.cn

【Abstract】 Objective To determine the serum levels of IL-17 and IL-23 in rheumatoid arthritis (RA) and to assess their clinical significance. **Methods** Serum IL-17 levels and IL-23 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 120 cases RA and 60 cases healthy controls for the relationship with disease activity or bony erosion were analyzed. **Results** (1) Serum levels of IL-17 [22.45 (13.18-28.24) pg/ml vs. 9.22 (5.08-14.14) pg/ml, $P < 0.001$] and IL-23 [152.56 (99.49-204.94) pg/ml vs. 49.71 (35.65-81.20) pg/ml, $P < 0.001$] were markedly higher in RA group than control group; (2) Serum IL-17 and IL-23 levels were increased in turn trend significantly in the three groups of inactivity or low disease activity, medium and severe disease activity of patients with RA and positive correlation was still revealed between serum IL-23 and disease activity by multiple linear regression analysis; (3) Positive correlation was detected between IL-17 or IL-23 levels and tender joint count (TJC), swollen joint count (SJC), visual analogue scale scores of patients (VAS), respectively (both $P < 0.05$); (4) Serum IL-17 and IL-23 levels were increased in turn trend in the three groups of X-ray stage I/II, stage III and stage IV; Positive correlation was detected between Sharp scores and IL-17 levels and IL-23 levels (both $P < 0.001$) respectively; (5) Those patients who were received DMARDs treatment had lower serum IL-17 levels and lower IL-23 levels than that of those never so treated (both $P < 0.05$). **Conclusions** Significantly high IL-17 and IL-23 levels were found in patients with RA and correlated with bone erosion possibly. Serum IL-23 was related with disease activity.

【Key words】 Arthritis, rheumatoid; Interleukin-17; Interleukin-23

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.01.099

作者单位: 230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科(洪琼、徐建华、徐胜前),风湿免疫科实验室(张锐、张明铭);安徽医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(邹延峰)

通讯作者: 徐建华, Email: xujianhua86@yahoo.cn

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以侵蚀性关节炎为主要表现的全身性自身免疫性疾病。其病因和发病机制尚不清楚,目前认为与各种原因导致的机体免疫系统紊乱有关,T、B 淋巴细胞及其相关的细胞因子在 RA 的发生发展中起着重要的作用。近年来研究发现 Th17 是 RA 重要的效应 T 细胞亚群^[1],而 IL-17 是 Th17 细胞发挥免疫调节作用的主要效应因子^[2],IL-23 是维持 Th17 细胞增殖和存活的重要前炎症因子^[3]。本文通过检测 RA 患者血清 IL-17 和 IL-23 的水平,并分析与相关指标的关系,以探讨 RA 患者 IL-17 和 IL-23 水平的变化及其临床意义。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2011 年 10 月至 2012 年 4 月于安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科门诊及住院的 RA 患者 120 例,所有患者都符合美国风湿病学会 1987 年修订的 RA 分类诊断标准;收集同期于本院体检中心体检的健康人 60 例作为正常对照组,对照组在年龄、性别上与 RA 组相匹配。详细记录 RA 患者性别、年龄、晨僵时间、生活质量评分(HAQ)、患者疾病总体疼痛(VAS)评分、关节压痛数(TJC)、关节肿胀数(SJC)等;血小板计数(PLT)、血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸抗体(CCP)滴度等;并计算双手 X 线 Sharp 评分以及 DAS28 评分,根据 DAS28 评分,RA 患者分为病情稳定或轻度活动组(<3.2 分),中度活动度组(3.2~5.1 分)及高度活动组(>5.1 分)。排除标准:(1)合并其他风湿性疾病;(2)合并其他急慢性炎症性疾病如炎症性肠病、糖尿病等;(3)明显血液学指标异常:WBC < 4 × 10⁹/L 或 PLT < 100 × 10⁹/L;(4)肝转氨酶、血肌酐、尿素氮升高 > 1.5 倍标准差;(5)感染、肿瘤等引起的关节疼痛。本研究经安徽医科大学伦理委员会批准,取得受试对象的知情同意。

2. IL-17 和 IL-23 检测:抽取研究对象空腹静脉血 3 ml 左右,留取血清并于 -80 °C 冻存,标本收集完整后进行 IL-17 和 IL-23 检测,检测方法为酶联免疫吸附试验(ELISA)法,试剂盒购自海源叶生物科技有限公司(批号分别为 APE851H 和 APE905H),所有检测步骤

按照说明书进行操作。

3. RA 患者双手 X 线骨侵蚀评价:记录患者双手 X 线 Sharp 评分,包括每只手及腕的 18 个区域进行关节间隙狭窄评分(以下简称“狭窄评分”)(0~4 分)和 17 个区域进行骨侵蚀评分(以下简称“侵蚀评分”)(0~5 分),相加后为 Sharp 评分^[4];将患者双手平片进行 X 线分期,早期为关节周围软组织肿胀影、关节端骨质疏松(I 期);进而关节间隙变窄(II 期);关节面虫蚀样改变(III 期);晚期为关节半脱位和关节破坏后的纤维性和骨性强直(IV 期)。本研究中,共有 96 例 RA 患者进行了双手 X 线摄片。

4. 统计学处理:统计分析采用 SPSS 19.0 统计软件。正态分布资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用两组独立样本资料 *t* 检验;偏态分布资料以中位数(四分位间距)[*M*(*P*₂₅~*P*₇₅)]表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验或 Kruskal-Wallis *H*(*K*) 检验;相关性采用 Spearman 相关分析或多元线性回归分析,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. RA 组与正常对照组一般情况及 IL-17/IL-23 水平比较:RA 组 120 例,平均病程 9 年(2 个月~40 年),年龄 19~83 岁,平均(53.92 ± 13.76)岁,其中女 85 例,男 35 例,女:男为 2.43:1;对照组 60 例,年龄 24~78 岁,平均(54.28 ± 13.70)岁,其中女 43 例,男 17 例,女:男为 2.53:1,两组性别及年龄差异无统计学意义(*P* > 0.05);RA 患者血清 IL-17、IL-23 水平均显著高于健康对照组,差异有统计学意义(*P* 均 < 0.001),见表 1。

2. IL-17 和 IL-23 与 RA 疾病活动性的关系:根据 DAS28 评分,轻度或稳定活动组 RA 患者 32 例,中度活动组 33 例,重度活动组 55 例,三组患者血清 IL-17 和 IL-23 水平呈依次升高趋势,且差异具有统计学意义(*P* 均 < 0.001),见表 2;以 DAS28 为因变量,以 IL-17、IL-23、PLT、CRP、RF、CCP 等为自变量,多元线性回归分析进一步显示 IL-23 与疾病活动性相关,见表 3。

3. IL-17 和 IL-23 与 RA 相关临床指标及骨侵蚀的关系:根据相关分析,IL-17 分别与 RA 患者 TJC、SJC、VAS、HAQ、ESR 和 RF 呈正相关(*P* 均 < 0.05);IL-23

表 1 RA 组与对照组一般情况及 IL-17、IL-23 水平比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	女/男(例)	IL-17 [pg/ml, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅)]	IL-23 [pg/ml, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅)]
RA 组	120	53.92 ± 13.76	85/35	22.45(13.18~28.24)	152.56(99.49~204.94)
对照组	60	54.28 ± 13.70	43/17	9.22(5.08~14.14)	49.71(35.65~81.20)
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	<0.001	<0.001

表 2 IL-17 和 IL-23 水平与 RA 疾病活动性的关系 [pg/ml, $M(P25 \sim P75)$]

组别	例数	IL-17	IL-23
稳定/轻度活动组	32	13.96(10.42 ~ 19.65)	88.12(62.29 ~ 137.21)
中度活动组	33	22.56(13.91 ~ 28.28)	139.10(115.52 ~ 202.40)
重度活动组	55	25.78(19.47 ~ 35.46)	198.75(146.70 ~ 258.02)
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

分别与 RA 患者 TJC、SJC、晨僵时间、VAS、HAQ、PLT、ESR、RF 和 CCP 呈正相关(P 均 < 0.05); RA 患者 IL-17 和 IL-23 水平均与双手 X 线 Sharp 评分(包括狭窄评分和侵蚀评分)呈正相关(P 均 < 0.001), 见表 4。根据双手 X 线分期, I/II 期组患者 15 例, III 期组 37 例, IV 期组 44 例, 三组 IL-17 水平呈依次升高趋势, 且差异有统计学意义($P = 0.002$); 三组 IL-23 水平呈依次升高趋势, 但差异无统计学意义($P = 0.127$), 见表 5。

表 4 IL-17、IL-23 与 RA 相关临床指标及骨侵蚀的关系

临床指标	例数	IL-17		IL-23	
		<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
TJC	120	0.250	0.006	0.319	<0.001
SJC	120	0.246	0.007	0.232	0.011
晨僵时间	120	0.140	0.127	0.229	0.012
VAS	120	0.407	<0.001	0.525	<0.001
HAQ	120	0.393	<0.001	0.443	<0.001
PLT	120	0.172	0.060	0.235	0.010
ESR	120	0.207	0.023	0.387	<0.001
CRP	120	0.110	0.232	0.154	0.094
RF	120	0.203	0.027	0.234	0.010
CCP	116	0.094	0.315	0.217	0.019
狭窄评分	96	0.542	<0.001	0.360	<0.001
侵蚀评分	96	0.533	<0.001	0.382	<0.001
Sharp 评分	96	0.548	<0.001	0.378	<0.001
IL-17	180	-	-	0.557	<0.001
IL-23	180	0.557	<0.001	-	-

表 3 IL-17、IL-23、PLT、CRP、RF、CCP 与 DAS28 的相关性

自变量	SE	Beta	<i>t</i> 值	95% CI		<i>P</i> 值
				下限	上限	
IL-17	0.011	0.097	1.173	-0.009	0.036	0.243
IL-23	0.002	0.271	3.151	0.002	0.009	0.002
PLT	0.002	0.164	2.094	0.000	0.006	0.039
CRP	0.004	0.309	3.958	0.008	0.025	<0.001
RF	0.003	0.188	2.343	0.001	0.011	0.021
CCP	0.000	0.030	0.400	0.000	0.001	0.690

表 5 不同 X 线分期 IL-17 和 IL-23 水平比较 [pg/ml, $M(P25 \sim P75)$]

X 线分期	例数	IL-17	IL-23
I/II 期	15	20.51(13.08 ~ 26.84)	156.91(76.22 ~ 201.99)
III 期	37	23.36(12.01 ~ 27.03)	173.85(131.33 ~ 204.89)
IV 期	44	26.53(22.30 ~ 57.91)	190.27(134.26 ~ 291.24)
<i>P</i> 值		0.002	0.127

4. 治疗对 RA 患者 IL-17 和 IL-23 水平的影响: 根据 RA 患者是否在入组前 3 个月或更长时间持续接受慢作用药物治疗分为治疗组(66 例)和非治疗组(54 例), 治疗组 IL-17 和 IL-23 水平均较非治疗组显著低下($P < 0.01$); 同时治疗组 RA 患者 HAQ、PLT 以及 DAS28 较非治疗组显著降低($P < 0.01$), 见表 6。

讨 论

IL-17 主要由外周血 T 细胞, 尤其是 Th17 细胞产生的, 可与人 IL-17 受体结合而发挥效应的一种致炎因子。它可以通过诱导和协同其他炎症因子如 IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、 γ 干扰素 (IFN- γ) 以及趋化因子如单核细胞趋化蛋白 (MCP)-1 和粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 等的表达, 介导炎症细胞到局部的浸润及组织损伤, 通过不同机制发挥致炎作用并刺激局部炎症的发展^[5]。IL-23 是 IL-12 家族的一员, 是一种重要的炎症细胞因子, 在抗感染免疫、抗肿瘤免疫及自身免疫性疾病中发挥重要作用^[6]。Murphy 等^[7] 在研究 IL-23 缺乏的转基因鼠时, 发现他们很难产生自身免疫性关节炎的临床表现, 并且骨和关节的病理发展滞后, 提示 IL-23 对自身免疫性关节炎的发展有促进作用。IL-23 作为一种调节因子, 可维持活化 Th17 细胞产生 IL-17, 并稳定 Th17 细胞, 促进炎症反应, Wang 等^[8] 的研究发现缺乏 IL-23 的小鼠体内几乎没有 Th17 细胞的存在, 发生自身免疫病症状轻。可见, IL-17 和 IL-23 关系密切。

表6 治疗组和非治疗组 RA 患者血清 IL-17、IL-23 以及相关临床指标比较

组别	例数	IL-17 [pg/ml, M(P25 ~ P75)]	IL-23 [pg/ml, M(P25 ~ P75)]	HAQ 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	PLT [$\times 10^9/L$, M(P25 ~ P75)]	DAS28 评分(分, $\bar{x} \pm s$)
治疗组	66	17.22(12.15 ~ 24.50)	134.13(85.40 ~ 191.95)	1.13 \pm 0.94	206.00(165.00 ~ 285.50)	3.53 \pm 1.73
非治疗组	54	26.08(14.19 ~ 38.47)	186.55(120.51 ~ 249.93)	2.01 \pm 0.61	284.50(199.50 ~ 391.00)	6.55 \pm 1.40
P 值		0.002	0.003	<0.001	<0.001	<0.001

IL-17 和 IL-23 在 RA 疾病发生发展中起着重要作用,早期国外有关研究发现,RA 患者的血清、关节液以及滑膜组织中均存在高水平的 IL-17 以及 IL-23 p19,而正常人群和骨性关节炎患者的血清及滑膜组织却很少存在^[9-10]。随后 Kirkham 等^[11]也做了相关研究,他们发现,RA 患者的滑膜液中 IL-17 水平明显提高,RA 滑膜培养后能自身分泌 IL-17,且 IL-17 在关节腔滑膜中的 mRNA 表达水平可以预示损伤的程度。Liu 等^[12]对 IL-23 的作用机制做了进一步阐述,IL-1 通过核因子 κ B (NF- κ B) 和 Ap-1 途径,诱导 IL-23 p19 在 RA 患者滑膜液中表达,而体外培养的滑膜液成纤维细胞(HFLS)高表达 IL-23 受体,且 IL-23 能够诱导 HFLS 生成 IL-8 和 IL-6 等炎症因子,推断 IL-23 与 IL-23 受体结合能够促进 RA 患者关节滑膜囊的炎症反应。基于以上研究,本试验通过检测 RA 患者血清 IL-17 和 IL-23 水平来探讨 IL-17 和 IL-23 在 RA 发病中的作用。我们发现,RA 患者血清 IL-17 和 IL-23 水平较正常对照者显著增高,且 DAS28 评分为轻、中、重三组的 RA 患者血清 IL-17 和 IL-23 水平依次增高,差异均具有统计学意义,与国内外研究结果一致^[13-14]。进一步的研究发现,IL-17 和 IL-23 水平均分别与 RA 患者 TJC、SJC、VAS 评分、HAQ 评分、ESR 和 RF 呈正相关,另外,IL-23 水平还与 RA 患者晨僵时间和 CCP 滴度呈正相关。高滴度的 RF 和 CCP 是疾病预后不良的因素^[15],其他指标均与 RA 疾病活动性密切相关,说明 IL-17 和 IL-23 水平能在一定程度上反映病情的活动性和预后。同时,本研究中,治疗组 RA 患者血清 IL-17 和 IL-23 水平较未治疗组显著降低,和其他活动性指标如 DAS28 评分、HAQ 评分和 PLT 计数结果一致,提示 RA 患者血清 IL-17 和 IL-23 水平是动态变化的,为评估 RA 的疗效提供实验室依据。但是,以 DAS28 为因变量,以 IL-17、IL-23 等为自变量,进一步多元线性回归分析发现 IL-23 与疾病活动性相关,而 IL-17 与疾病活动性无关。这是否与 IL-23 是维持并促进 IL-17 产生的前炎症因子有关,其机制有待进一步研究。

持续性的滑膜炎导致骨侵蚀和骨破坏,最终影响关节的完整性,RA 患者双手 X 线的骨质破坏是其发病的特征。研究发现 IL-17 和 IL-23 对 RA 骨侵蚀也有着促进作用,一方面 IL-17 能够与其他多种细胞因子产生

协同作用,以放大炎症反应,促进关节局部滑膜炎,导致关节软骨破坏的加速^[16];另一方面,IL-17 能够诱导 RA 滑膜细胞 NF- κ B 受体活化因子配基(RANKL,是目前惟一具有诱导破骨细胞分化、发育、发挥功能的因子,RANK 是其受体)的表达,破坏 RANKL、RANK 与骨保护蛋白(OPG)的平衡(RANKL-RANK-OPG 骨调节轴,是影响破骨细胞分化、发育、调节其功能惟一的、最终的途径),加重骨破坏^[3]。而 IL-23 一方面可通过 IL-17 刺激人破骨细胞的分化及成熟^[17],另一方面 IL-23 可能直接通过 MEK1/2、NF- κ B 和 STAT3 信号途径诱导 RA HFLS 表达 RANKL^[18]。本研究中通过 RA 患者双手 X 线 Sharp 评分及 X 线分期来反映 RA 患者骨侵蚀的情况,我们发现,RA 患者 IL-17 和 IL-23 水平均与双手 X 线 Sharp 评分(包括狭窄评分和侵蚀评分)呈正相关,同时双手 X 线分期为 I/II 期、III 期、IV 期的 RA 患者血清 IL-17 和 IL-23 的水平依次增高,且不同 X 线分期的 RA 患者血清 IL-17 水平有显著差异,提示 IL-17、IL-23 可能与 RA 骨侵蚀有关,与上述研究结果基本一致。

总之,RA 患者血清 IL-17 和 IL-23 水平显著增高,与 RA 患者疾病活动性关系密切,为临床观测疾病活动性、预后以及疗效提供实验室依据,并有望成为治疗 RA 新的靶点。

参 考 文 献

- [1] Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, et al. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25: 821-852.
- [2] Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*, 2005, 6: 1133-1141.
- [3] Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest*, 2006, 116: 1218-1222.
- [4] 邓娟,徐胜前. 类风湿关节炎骨代谢及骨侵蚀的临床研究进展[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5: 1712-1716.
- [5] Witowski J, Pawlaczyk K, Brehorowicz A, et al. IL-17 stimulates intra-peritoneal neutrophil infiltration through the release of GRO alpha chemokine from mesothelial cells. *J Immunol*, 2000, 165: 5814-5821.
- [6] Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*, 2000, 13: 715-725.
- [7] Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, et al. Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med*, 2003, 198: 1951-1957.
- [8] Wang J, French SW, Chuang CC, et al. Pathologic quiz case: an unusual complication of systemic lupus erythematosus. *Arch Pathol Lab*

Med, 2000, 124:324-326.

[9] Cho ML, Yoon CH, Hwang SY, et al. Effector function of type II collagen-stimulated T cells from rheumatoid arthritis patients; cross-talk between T cells and synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 776-784.

[10] Hwang SY, Kim HY. Expression of IL-17 homologs and their receptors in the synovial cells of rheumatoid arthritis patients. *Mol Cell*, 2004, 19:180-184.

[11] Kirkham BW, Lassere MN, Edmonds JP, et al. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: a two-year prospective study (the DAMAGE study cohort). *Arthritis Rheum*, 2006, 54:1122-1131.

[12] Liu FL, Chen CH, Chu SJ, et al. Interleukin (IL)-23 p19 expression induced by IL-1beta in human fibroblast-like synoviocytes with rheumatoid arthritis via active nuclear factor-kappaB and AP-1 dependent pathway. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46:1266-1273.

[13] Joosten LA, Radstake TR, Lubberts E, et al. Association of interleukin-18 expression with enhanced levels of both interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha in knee synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2003, 48:339-347.

[14] 张国华, 吕智. 类风湿关节炎患者外周血白细胞介素-23 和类风湿因子的表达研究. *中国医药导报*, 2011, 6:23-25.

[15] Kwok JS, Hui KH, Lee TL, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide; diagnostic and prognostic values in juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Scand J Rheumatol*, 2005, 34:359-366.

[16] Hwang SY, Kim JY, Park MK, et al. IL-17 induces production of IL-6 and IL-8 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via NF-kappaB- and PI3-kinase/Akt-dependent pathways. *Arthritis Res Ther*, 2004, 6: 120-128.

[17] Yago T, Nanke Y, Kawamoto M, et al. IL-23 induces human osteoclastogenesis via IL-17 in vitro, and anti-IL-23 antibody attenuates collagen-induced arthritis in rats. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9:R96.

[18] 李霞. IL-23 在类风湿关节炎滑膜成纤维细胞 RANKL 表达中的作用. *中国老年学杂志*, 2010, 30:161-162.

(收稿日期: 2012-10-15)
(本文编辑: 张志巍)

洪琼, 徐建华, 徐胜前, 等. 类风湿关节炎患者血清 IL-17 和 IL-23 水平变化及其临床意义 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(2): 621-625.

