

论 著

【文章编号】1006-6233(2019)10-1585-04

## 慢阻肺患者血清中组蛋白去乙酰化酶 2 IL-1 $\beta$ IL-6 及 IL-17A 的水平及临床意义

曹 路, 高宝安, 官 莉, 陈世雄

(湖北省宜昌市中心人民医院/三峡大学呼吸疾病研究所呼吸与危重症医学科, 湖北 宜昌 443000)

**【摘要】目的:**探究慢阻肺患者血清中组蛋白去乙酰化酶 2、白介素-1 $\beta$ 、白介素-6 及白介素 17A 的水平及其临床意义。**方法:**回顾性选取 2016 年 6 月至 2018 年 6 月我院呼吸重症监护室 64 例稳定期重度慢阻肺患者作为观察组, 64 例体检健康的正常人作为对照组。ELISA 测定血清 HDAC2、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-17A 水平, 肺功能检测仪检测 FEV1/FVC% 和 FEV1% pred, Pearson 相关分析探究血清 HDAC2、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-17A 水平与肺功能的相关性。**结果:**与对照组健康人群比较, 观察组慢阻肺患者血清 HDAC2 表达明显降低, IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-17A 水平则显著升高 ( $P < 0.05$ )。慢阻肺患者随着肺功能分级的增加, 血清 HDAC2 含量逐渐降低, 而 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-17A 水平逐渐升高 ( $P < 0.05$ )。不同级别肺功能的慢阻肺患者 FEV1/FVC% 和 FEV1% pred 随着分级的增加而逐渐降低, 比较结果有统计学差异 ( $P < 0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示, 慢阻肺患者血清 HDAC2 与肺功能正相关, IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17A 水平与肺功能呈显著负相关 ( $P < 0.05$ )。**结论:**稳定期慢阻肺患者血清 HDAC2 表达下调, 而炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17A 水平则均升高。患者气道、肺泡组织炎症反应激活可能是肺功能进行性下降的主要因素之一。

**【关键词】** 慢阻肺; 组蛋白去乙酰化酶 2; 白介素-1 $\beta$ ; 白介素-6; 白介素 17A

**【文献标识码】** A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2019.10.001

## Serum Levels of Histone Deacetylase 2 Interleukin-1 beta Interleukin-6 and Interleukin-17A in Patients with COPD and Clinical Significance

CAO Lu, GAO Baoan, GUAN Li, et al

(Yichang Central People's Hospital / Institute of Respiratory Diseases,  
Three Gorges University, Hubei Yichang 443000, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the plasma histone acetylation enzyme 2, interleukin 1, interleukin 6 and interleukin 17A levels of patients with COPD and the clinical significance. **Methods:** 64 COPD patients were retrospectively chosen as the observation group in our respiratory intensive care unit from June 2016 to June 2018. While, 64 cases of normal physical health people were selected as the control group. Serum HDAC2, IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-17A levels were determined by ELISA. FEV1/FVC% and FEV1% pred values were detected by the lung function detector. Pearson correlation analysis was performed to explore the correlation between serum HDAC2, IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-17A levels and lung function. **Results:** Compared with the control group, serum HDAC2, IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-17A levels were significantly increased in the observation group ( $P < 0.05$ ). Serum HDAC2, IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-17A levels of observation group were gradually increased with the lung function grade increase ( $P < 0.05$ ). FEV1/FVC%, FEV1% pred of COPD patients with different levels of lung function decreased gradually with the increase of grade, and the comparison difference results were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that serum HDAC2 level was positively correlated with lung function. While, IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-17A levels were negatively correlated with lung function FEV1/FVC% and FEV1% pred ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The expression of histone deacetylase 2 was decreased, IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-17A levels of COPD patients were significant increased.

The inflammation of patient airway and alveolar tissue were activated, which might be one of the main factors of progressive decline of lung function.

**【Key words】** COPD; Histone deacetylase 2; Interleukin-1 $\beta$ ; Interleukin-6; Interleukin 17A

慢性阻塞性肺疾病又简称慢阻肺(COPD),WHO数据显示,至2030年慢阻肺会成为全球导致患者死亡的第三大疾病,给社会带来严重的经济负担<sup>[1]</sup>。慢阻肺是一种气道、肺实质及肺血管发生慢性炎症反应的呼吸系统疾病。病理状态下,肺组织中中性粒/巨噬细胞、免疫T细胞等被激活,分泌并释放出大量的细胞因子,如白介素、单核细胞趋化因子等,炎症因子浸润肺组织进而导致肺功能进行性下调<sup>[2,3]</sup>。研究表明,稳定期重度慢阻肺患者免疫功能低下,呼吸道容易感染细菌,促使炎症反应发生,气体交换功能出现障碍<sup>[4]</sup>。白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白介素-6(IL-6)及白介素-17A(IL-17A)作为炎症发展过程中的炎性细胞因子,在慢阻肺急性加重期发挥了不可忽视的作用,其表达明显升高,介导了集落刺激因子、细胞粘附因子及超敏反应蛋白等大量炎性物质的释放<sup>[5,6]</sup>。组蛋白去乙酰化酶2(Histone deacetylase 2, HDAC2)是I类HDAC家族的成员之一,在介导炎症基因的表达中发挥着重要作用。国内外研究已证实,组蛋白乙酰化和脱乙酰化过程在炎症因子基因转录及翻译过程中具有重要调控作用,而HDAC2可以调节组蛋白乙酰化/去乙酰化水平,通过增加组蛋白去乙酰化下调炎症基因的转录和表达<sup>[7,8]</sup>。然而,同时HDAC2、白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白介素-6(interleukin-6, IL-6)及白介素17A(interleukin-17A, IL-17A)在慢阻肺中的表达,并分析其临床意义未见报道。本研究拟探究稳定期中重度慢阻肺患者血清HDAC2、IL-1 $\beta$ 、IL-6和IL-17A的水平与肺功能的相关性,为临床病情分期治疗提供一定的参考。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料:**回顾性选取2016年6月至2018年6月我院呼吸重症监护室64例稳定期重度慢阻肺患者作为观察组,64例体检健康的正常者作为对照组。观察组研究对象纳入标准<sup>[7]</sup>:①年龄>60周岁者;②确诊为COPD者,具有咳嗽、呼吸困难等症状,胸部影像学检查表现为肺气肿;③稳定期COPD患者,且一个月无慢阻肺急性加重、呼吸系统感染者;④30d内未应用抗生素、激素、免疫抑制剂治疗者。健康对照组纳入标准:①身体体健,无高血压、糖尿病等疾病病史者;②肺功能正常、无慢性咳嗽COPD病史者;③1个月内无呼吸系统及其他部位感染者;④30d内未应用抗生素、激

素、免疫抑制剂者;⑤年龄>60周岁者。排除标准:①合并心血管、慢性炎症等疾病者;②合并自身免疫性、恶性肿瘤等疾病者;③合并其他疾病感染者;④对治疗药物过敏,精神异常等不配者。对照组患者男35例,女29例;年龄60~79岁,平均年龄(67.2 $\pm$ 6.36)岁。观察组患者男38例,女26例;年龄62~78岁,平均年龄(66.8 $\pm$ 8.05)岁,慢阻肺病程8~19年,其中肺功能II级18例,III级27例和IV级15例。两组患者性别比例、年龄等一般资料均无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经院伦理委员会批准,且患者及其家属同意签字后开展。

## 1.2 方法

**1.2.1 标本采集:**入院当天,采集患者10mL静脉血,3000r/min离心后取上清液分装,置于-80 $^{\circ}$ C冻存备用,检测炎症因子等指标。

**1.2.2 观察指标:**①根据说明书实验步骤,采用ELISA试剂盒(美国R&D公司)测定HDAC2、IL-1 $\beta$ 、IL-6和IL-17A。②肺功能测定:采用Vmax6200肺功能系统,记录患者在第1秒用力呼气容积与用力肺活量的比值(FEV1/FVC),FEV1占预计值的百分比(FEV1%pred)。

**1.3 统计分析:**采用SPSS21.0对数据进行统计分析。正态分布的计量资料结果采用( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间差异采用独立样本t检验分析,多组间比较采用单因素方差分析Tukey HSD或Games-Howell。同时,采用Pearson相关分析探究血清HDAC2、IL-1 $\beta$ 、IL-6和IL-17A水平与肺功能的相关性。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者血清HDAC2、IL-1 $\beta$ 、IL-6和IL-17A水平比较:**ELISA试剂盒测定炎症因子及相关指标结果如表1所示。与对照组健康人群比较,观察组慢阻肺患者血清HDAC2表达明显降低,IL-1 $\beta$ 、IL-6和IL-17A水平则显著升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.2 不同级别肺功能慢阻肺患者HDAC2、IL-1 $\beta$ 、IL-6和IL-17A水平比较:**慢阻肺患者随着肺功能分级II级、III级和IV级的增加,血清HDAC2含量逐渐降低,而IL-1 $\beta$ 、IL-6和IL-17A水平逐渐升高,两两比较均有统计学差异( $P<0.05$ ),见表2。

表 1 两组血清 HDAC2、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-17A 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

分组	n	HDAC2	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-17A(pg/mL)
对照组	64	6.35 $\pm$ 1.02	0.39 $\pm$ 0.14	10.21 $\pm$ 5.34	6.92 $\pm$ 1.75
观察组	64	2.54 $\pm$ 0.68	3.42 $\pm$ 0.27	30.03 $\pm$ 7.29	31.46 $\pm$ 8.62
t		3.084	5.274	4.254	3.531
P		0.013	<0.001	0.001	0.006

表 2 不同级别肺功能慢阻肺患者 HDAC2、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-17A 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

分组	n	HDAC2	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-17A(pg/mL)
II 级	18	4.07 $\pm$ 0.33	2.77 $\pm$ 0.29	23.89 $\pm$ 2.61	24.65 $\pm$ 3.75
III 级	28	3.20 $\pm$ 0.58	3.33 $\pm$ 0.22	31.88 $\pm$ 3.36	32.01 $\pm$ 2.56
IV 级	20	2.08 $\pm$ 0.39	3.84 $\pm$ 0.26	36.27 $\pm$ 2.18	40.77 $\pm$ 52.66
F		47.684	41.119	62.862	116.207
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同级别肺功能慢阻肺患者肺功能比较:不同级别肺功能的慢阻肺患者 FEV1/FVC% 和 FEV1% pred

随着分级的增加而逐渐降低,两两比较差异均有统计学意义(P<0.05),见表 3。

表 3 不同级别肺功能慢阻肺患者肺功能比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

分组	n	FEV1/FVC%	FEV1% pred
II 级	18	58.44 $\pm$ 3.41	59.22 $\pm$ 2.81
III 级	28	47.53 $\pm$ 2.95	43.71 $\pm$ 3.87
IV 级	20	39.99 $\pm$ 2.24	34.17 $\pm$ 2.12
F		91.869	142.834/0.000
P		<0.001	<0.001

2.4 血清 HDAC2、IL-1、IL-6 和 IL-17A 水平与慢阻肺患者肺动能的相关性:采用 Pearson 相关分析统计发现,慢阻肺患者血清 HDAC2 与肺动能正相关,IL-

1、IL-6、IL-17A 水平与肺动能呈显著负相关(P<0.05),见表 4。

表 4 血清 HDAC2、IL-1、IL-6 和 IL-17A 水平与慢阻肺患者肺动能的相关性

指标	FEV1/FVC%		FEV1% pred	
	r	P	r	P
HDAC2	0.659	0.000	0.752	0.000
IL-1 $\beta$	-0.771	0.000	-0.709	0.000
IL-6	-0.864	0.000	-0.879	0.000
IL-17A	-0.897	0.000	-0.920	0.000

### 3 讨论

炎症介质、细胞因子、相关受体/酶及黏附分子等参与了COPD的发生、发展过程。文献报道,COPD患者的痰液中巨噬细胞、单核细胞、淋巴细胞等炎症细胞明显增多,同时外周血中相关介质如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17A及CRP等大量释放。肺组织中的炎症及其介质引发一系列的级联反应,导致气道损伤和肺泡遭到侵袭破坏,患者进而出现低氧血症、肺功能下降等临床症状。国外研究发现<sup>[9]</sup>,COPD患者的肺组织标本和肺泡灌洗液中炎症因子水平大幅度增加,而HDAC2含量及HDAC2 mRNA表达却下降。Hogg也证实了COPD患者手术切除的肺组织中HDAC2活性明显降低,HDAC2下调的程度与炎症因子IL-6、IL-8及肺功能FEV1、FEV1/FVC密切相关,其中重度COPD患者HDAC2含量降低最显著。IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17A等是白介素家族具有多种生物学效应的炎症细胞因子,由巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞等炎症细胞分泌产生,可以促进炎症级联反应,诱导炎症细胞的活化增殖,使病情加速恶化。文献报道上述炎症因子水平与慢阻肺严重程度及肺功能降低显著相关,能反映COPD患者的病情与预后,对临床治疗具有重要指导意义<sup>[6]</sup>。

本研究结果显示,稳定期的慢阻肺患者血清中IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17A水平显著高于对照组,而HDAC2表达明显低于对照组( $P < 0.05$ ),说明处于稳定期的COPD患者机体内炎症反应仍持续存在,炎症介质释放入血,导致血清中IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17A水平依旧高于正常人群。此外,随着慢阻肺患者肺功能严重程度的加剧,Ⅱ级、Ⅲ级和Ⅳ级患者血清中上述细胞因子含量逐渐递增,而HDAC2则不断减少( $P < 0.05$ )。这和杨凌婧的报道一致<sup>[1]</sup>,稳定期慢阻肺患者血清炎症因子升高会刺激细胞外基质,导致成纤维细胞增殖,气道发生重塑,同时肺血管内皮细胞受炎症侵袭,进一步导致肺血管、肺泡、间质组织等结构和功能发生改变,从而影响气体交换,加剧肺功能的恶化。本文发现,慢阻肺患者FEV1/FVC%和FEV1% pred随着肺功能分级的增加而逐渐降低,且慢阻肺患者血清IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17A水平与肺功能FEV1/FVC%和FEV1% pred呈显著负相关。这一结果证实了,慢阻肺患者炎症细胞大量释放炎症介质,过度表达会激活中性粒细胞、巨噬细胞等在气道的浸润、聚集,气体交换受阻,从而导致COPD患者肺功能进一步下降<sup>[4]</sup>。与此同时,我们还探究了COPD患者血清HDAC2的表达与肺功能FEV1/FVC%和FEV1% pred的相关性。当患者肺功能下降时,外周血中HDAC2水平也降低,两者呈正相

关,且变化差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。孙娴雯的研究指出<sup>[10]</sup>,COPD患者HDAC2浓度的降低与炎症激活、气流阻塞程度密切相关。炎症基因的转录和激活依赖于组蛋白乙酰化酶(HAT)与HDAC的协同作用。HDAC2正好介导了这一过程,可以调节组蛋白乙酰化/去乙酰化水平,阻断炎症基因转录。本研究中COPD患者血清中HDAC2表达下调,炎症基因转录过程激活,IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17A等细胞因子大量释放,肺功能FEV1/FVC%和FEV1% pred降低。

综上所述,稳定期慢阻肺患者血清HDAC2表达低于对照组,而IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17A水平高于对照组,说明COPD患者病情稳定时,机体内炎症反应仍持续存在。炎症介质上调加剧肺组织的炎症反应,肺功能FEV1/FVC%和FEV1% pred降低。慢阻肺患者血清HDAC2与肺功能正相关,IL-1、IL-6、IL-17A水平与肺功能呈显著负相关。COPD患者气道、肺泡组织炎症反应激活可能是肺功能进行性下降的主要因素之一。

#### 【参考文献】

- [1] 杨凌婧.稳定期中重度慢阻肺患者血清IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP与肺功能的相关性研究[J].临床肺科杂志,2016,21(3):481~484
- [2] 陈炜,张念志,韩明向.四子温肺汤对慢阻肺急性加重期患者IL-17A、HIF-1 $\alpha$ 表达影响的研究[J].时珍国医国药,2016,27(7):1602~1604.
- [3] 邝相如.白介素-6、降钙素原、D-二聚体与慢阻肺急性加重期患者病情及预后相关性研究[D].河北医科大学,2016.
- [4] 陈炜,张念志,张一萌,等.益气活血化痰法对慢性阻塞性肺疾病大鼠HIF-1 $\alpha$ 、IL-17A表达影响研究[J].辽宁中医药大学学报,2017,19(3):25~27.
- [5] 谭杰,康艳虹,苏燕娜,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清PCT、IL-6、hs-CRP水平与肺功能的相关性研究[J].广州医药,2017,48(3):93~95.
- [6] 潘建丽,黄伦,欧灵,等.外周血白介素-17检测在气道慢性炎症性疾病诊断中的临床价值[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2016,9(5):479~483.
- [7] 赖天文.组蛋白去乙酰化酶2及白介素17A在慢阻肺及哮喘中的分子机制研究[D].浙江大学,2017.
- [8] 谭春婷,王浩彦.组蛋白去乙酰化酶2与慢性阻塞性肺疾病[J].中国呼吸与危重监护杂志,2015,14(4):410~413.
- [9] Ito K, Ito M, Elliott W, et al., Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease[J].N Engl Med,2005,352:1967~1976.
- [10] 孙娴雯,李庆云,万欢英.组蛋白去乙酰化酶-2与慢性阻塞性肺疾病的糖皮质激素治疗[J].上海医学,2011,34(3):240~242.