

371~378.

- [9] 陈昭然,黄毕,樊晓寒,等.合并高血压的急性主动脉夹层患者的临床特征及预后[J].中华心血管病杂志,2016,44(3):220~225.
- [10] Mori K, Tamune H, Tanaka H, et al. Admission values of D-dimer and C-reactive protein predict the long-term outcomes in acute aortic dissection [J]. Internal Medicine,

2016, 55(14):1837~1843.

- [11] Suzuki T, Distanto A, Zizza A, et al. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the international registry of acute aortic dissection substudy on biomarkers (IRAD-Bio) experience[J]. Circulation, 2016, 119(20):2702~2707.

【文章编号】1006-6233(2019)10-1616-05

血清 IL-33 IL-35 水平与稳定期慢性阻塞性肺疾病患者心肺功能的关系

王生成¹, 杨祚明², 蔡潇阳¹, 吴飞¹, 王晓峰¹

(1.海南省儋州市人民医院呼吸内科, 海南 儋州 571700

2.海南省肿瘤医院呼吸内科, 海南 海口 570208)

【摘要】目的:探讨血清 IL-33、IL-35 水平与稳定期慢性阻塞性肺疾病患者心肺功能的关系。**方法:**将 2017 年 3 月至 2018 年 9 月儋州市人民医院呼吸内科收治的 77 例慢性阻塞性肺疾病患者纳入病例组,根据临床诊断情况分为稳定期慢阻肺组(46 例)和急性加重期慢阻肺组(31 例),另选同期行健康体检的 40 例正常受试者纳入正常组。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测血清 IL-33 和 IL-35。**结果:**病例组血清 IL-33 水平明显高于正常组,且急性加重期慢阻肺组显著高于稳定期慢阻肺组,有统计学差异($P<0.05$);病例组血清 IL-35 水平明显低于正常组,且急性加重期慢阻肺组显著低于稳定期慢阻肺组,有统计学差异($P<0.05$)。在病例组中,心肺功能 I~II 级患者血清 IL-33 水平明显低于心肺功能 III~IV 级患者($P<0.05$),而血清 IL-35 水平明显高于心肺功能 III~IV 级的患者($P<0.05$)。病例组中,血清 IL-33 与心、肺功能呈负相关($P<0.05$),血清 IL-35 与心、肺功能呈正相关($P<0.05$)。**结论:**稳定期慢性阻塞性肺疾病患者较急性加重期患者血清 IL-33 水平降低,而血清 IL-35 水平升高;血清 IL-33 与心肺功能呈负相关,而血清 IL-35 与心肺功能呈正相关,二者对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的临床症状存在一定的影响。

【关键词】 血清 IL-33; 血清 IL-35; 稳定期慢性阻塞性肺疾病; 心肺功能

【文献标识码】 A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2019.10.008

Relationship Between the Serum Levels of IL-33 & IL-35 and Cardiopulmonary Function in Patients with Stable COPD

WANG Shengcheng, et al

(Danzhou People's Hospital of Hainan Province, Hainan Danzhou 571700, China)

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between the serum levels of IL-33 & IL-35 and cardiopulmonary function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** 77 patients with COPD in Department of Respiratory Medicine of Danzhou People's Hospital from March 2017 and September 2018 were divided into stable chronic obstructive pulmonary disease group ($n=46$) and acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease group ($n=31$) according to the clinical diagnosis, and 40 normal subjects who underwent a physical examination during this period were included as normal group. Serum IL-33 and serum IL-35 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** Serum IL-33 levels in the case group were significantly higher than those in the normal group, and the acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease group was significantly higher than the stable chronic obstructive pulmonary disease group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum IL-35 level in

【基金项目】海南省卫生计生行业科研项目,(编号:17A200019)

【通讯作者】王晓峰

the case group was significantly lower than that in the normal group, and the acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease group was significantly lower than the stable chronic obstructive pulmonary disease group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). In the case group, the serum IL-33 level of patients with cardiopulmonary function I-II was significantly lower than that of patients with III-IV ($P<0.05$), and the serum IL-35 level was significantly higher than that of patients with III-IV ($P<0.05$). Serum IL-33 was negatively correlated with cardiopulmonary function ($P<0.05$), and serum IL-35 was positively correlated with cardiopulmonary function in Case group ($P<0.05$). **Conclusions:** The serum level of IL-33 in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease is lower than that of patients with acute exacerbation COPD, while the serum level of IL-35 is higher. Serum IL-33 is negatively correlated with cardiopulmonary function, while serum IL-35 is positively correlated with cardiopulmonary function. The both have a certain influence on the clinical symptoms of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease.

【Key words】 Serum IL-33; Serum IL-35; Stable chronic obstructive pulmonary disease; Cardiopulmonary function

慢性阻塞性肺疾病(COPD)即慢阻肺,以不完全可逆的气流受限为特点,呈进行性加重,吸烟和有害气体吸入是导致病情加重的危险因素^[1]。目前COPD的机制的相关研究表明:巨噬细胞、中性粒细胞、上皮细胞以及淋巴细胞等多种炎症细胞参与COPD的形成过程,激活的炎症细胞释放炎症介质和细胞因子,包括IL-17、IL-8、TNF- α 等^[2]。IL-33与IL-35作为重要的炎症因子,在心肌炎等疾病的发展中发挥着重要作用。但是目前有关血清IL-33、IL-35水平在慢性阻塞性肺疾病患者中的研究相对较少,本研究以儋州市人民医院经临床诊断收治的31例急性加重期慢阻肺患者、46例稳定期慢阻肺患者以及40例健康受试者为研究对象,探讨血清IL-33、IL-35水平与稳定期慢性阻塞性肺疾病患者心肺功能的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料:将2017年3月至2018年9月儋州市人民医院呼吸内科收治的77例慢性阻塞性肺疾病患者纳入病例组,依临床症状分为稳定期慢阻肺组(46

例)和急性加重期慢阻肺组(31例)。其中急性加重期慢阻肺组年龄27~70岁,体质指数(BMI, Body Mass Index)18.47~26.82kg/m²,腰臀比0.65~0.97,病程2~11年;稳定期慢阻肺组年龄26~72岁,体质指数18.53~26.74kg/m²,腰臀比0.63~0.96,病程1.5~10年。另选取同期40例健康体检者纳入正常组,年龄29~68岁,体质指数18.16~26.27kg/m²,腰臀比0.67~0.94。三组受试者的性别、年龄、体质指数以及腰臀比等一般资料之间差异无统计学意义($P>0.05$),具有良好的可比性,详见表1。本研究经儋州市人民医院伦理委员会批准。病例组纳入标准:①符合慢性阻塞性肺疾病诊断标准的患者;②意识清晰、可以良好配合实验的患者;③知情同意并签署自愿参与本次研究相关文件。受试者的排除标准:①有严重心、肝、肾功能不全或其他严重器质性疾病的患者;②存在严重免疫系统疾病或者内分泌系统疾病的患者;③存在颅内出血或者缺血缺氧脑病的患者;④合并有其他感染性疾病的患者。

表1 三组的一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄/岁	BMI(kg/m ²)	WHR	病程	性别		
						男	女	
正常组	40	48.43±11.62	23.74±2.71	0.86±0.20		23	17	
病例组	稳定期慢阻肺组	46	49.52±10.54	23.83±2.46	0.83±0.19	4.01±2.97	25	21
	急性加重期慢阻肺组	31	48.31±10.98	23.49±2.59	0.85±0.21	4.05±2.88	17	14
F		0.173	0.147	0.078	0.357	0.541		
P		0.824	0.863	0.920	0.712	0.764		

注:WHR=WC/HIP;BMI=体重/身高²

1.2 指标测定方法

1.2.1 血清IL-33、IL-35水平测定:所有受试者均保

证清晨空腹,次日早晨约8:00时抽取肘静脉5mL静脉血,在自然状态下凝固20min后,放入离心机中分离(10min,3000r/min)血清,将分离出的血清放置于EP管中,并放入冰箱中冷藏待测,在24h内进行检测,采用酶联免疫吸附实验(EKISA)检测血清IL-33以及血清IL-35。

1.2.2 心肺功能的测定:①肺功能的测定:所有受试者均保证清晨空腹,次日早晨约8:00时抽取肘静脉3mL静脉血,放入离心机中分离出血清,将20mCi 锝-99m-唑来膦酸(TC99m-DTPA)置于分离所得的3mL 0.9%血清中溶解,并以7L/min的速度雾化喷入。采用 γ 射线相机对患者初始TC99m-DTPA的分布以及清除效率进行评估。肺功能包括FEV1、FEV1% pre以及RV/TLC等。②心功能的测定:采用彩色多普勒心脏超声

检查方法,包括左心房内径(LAID)、右心房内径(RAID)、左心室舒张末内径(LVEDD)等。

1.3 统计学方法:采用统计分析软件IBM SPSS19.0进行数据处理。计数资料以(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验或单因素方差分析比较,多重比较采用SNK-q检验;相关性分析方法采用Pearson相关。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者血清IL-33、IL-35水平比较:病例组患者的血清IL-33水平明显高于正常组,且急性加重期慢阻肺组显著高于稳定期慢阻肺组($P<0.05$);病例组患者的血清IL-35水平明显低于正常组,且急性加重期慢阻肺组显著低于稳定期慢阻肺组($P<0.05$),见表2。

表2 三组患者血清IL-33、IL-35水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	例数	IL-33	IL-35
正常组	40	176.5 \pm 30.11	239.1 \pm 11.31
病例组			
稳定期慢阻肺组	46	211.9 \pm 31.45 ^a	187.1 \pm 10.25 ^a
急性加重期慢阻肺组	31	333.4 \pm 34.24 ^{ab}	142.4 \pm 9.12 ^{ab}
F		223.37	761.16
P		<0.001	<0.001

注:与正常组比较,a $P<0.05$;与稳定期慢阻肺组比较,b $P<0.05$

2.2 病例组血清IL-33、IL-35水平与肺功能的关系:在病例组中,肺功能I~II级患者的血清IL-33水平均明显低于肺功能III~IV级的患者($P<0.05$),肺功能I~II级患者的血清IL-35水平均明显高于肺功能III~IV级的患者($P<0.05$),见表3。

表3 病例组血清IL-33、IL-35水平与肺功能的关系($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

分组	例数	IL-33	IL-35
肺功能I~II级	40	198.6 \pm 25.32	191.6 \pm 11.7
肺功能III~IV级	37	357.98 \pm 37.37	136.4 \pm 7.6
t		5.537	3.951
P		0.008	0.039

2.3 病例组血清IL-33、IL-35水平与心功能的关系:在病例组中,心功能I~II级患者的血清IL-33水平均明显低于肺功能III~IV级的患者($P<0.05$),心功能

I~II级患者的血清IL-35水平均明显高于肺功能III~IV级的患者($P<0.05$),见表4。

表4 病例组血清IL-33、IL-35水平与肺功能的关系($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

分组	例数	IL-33	IL-35
心功能I~II级	39	203.4 \pm 29.32	189.1 \pm 10.7
心功能III~IV级	38	341.6 \pm 35.37	138.9 \pm 8.2
t		75.315	18.367
P		<0.001	<0.001

2.4 血清IL-33、IL-35与心肺功能的相关性分析(r):正常组中,血清IL-33、IL-35与心、肺功能均无相关性($P>0.05$);病例组中,血清IL-33与心、肺功能呈负相关($P<0.05$),血清IL-35与心、肺功能呈正相关($P<0.05$),见表5。

表 5 血清 IL-33、IL-35 与心肺功能的相关性分析 (r)

组别		IL-33		IL-35	
		正常组	病例组	正常组	病例组
RV/TLC	r	0.483	-0.345	0.505	0.631
	P	0.178	0.021	0.517	0.001
FEV1% pre(%)	r	0.562	-0.760	0.458	0.424
	P	0.706	0.038	0.149	0.016
FEV1/FVC(%)	r	0.590	-0.364	0.662	0.469
	P	0.859	0.028	0.851	0.018
LAID	r	0.696	-0.559	0.846	0.563
	P	0.129	0.043	0.621	0.034
RALID	r	0.469	-0.526	0.527	0.514
	P	0.158	0.009	0.092	0.031
LVEDD	r	0.659	-0.457	0.684	0.497
	P	0.217	0.021	0.263	0.014

3 讨论

慢阻肺病有着死亡率高,伴有气促、咳嗽、喘息并反复加重,不仅损伤气道、肺泡和肺血管,同时还损伤肺外组织,如骨骼、骨骼肌、心脏以及其他器官等特点的多基因的全身性疾病^[3,4]。其临床表现、病程以及对药物的治疗反应等都有很大的个体差异^[5]。在临床上,慢阻肺一旦形成则终生无法逆转,因此慢阻肺患者中多为稳定期慢性阻塞性肺疾病。

本次研究结果显示病例组血清 IL-35 水平明显低于正常组,且急性加重期慢阻肺组显著低于稳定期慢阻肺组,其原因可能是:IL-35 是一种新发现的抑制性细胞因子,主要由调节性 T 细胞分泌,具有抑制初始 T 细胞向 Th17 细胞分化的功能,在多种刺激因素作用下 COPD 患者免疫系统活化增强尤其是效应性 T 细胞过度活化进而抑制 IL-35 的产生。同时也确有实验表明,血清 IL-35 通过降低血清 IL-17 的产生而达到增强某种特定的 IFN 因子合成抑制胶原诱导的炎性疾病发展的目的,而促炎性介质在稳定期慢性阻塞性肺疾病的发生以及发展过程中都起着至关重要的作用^[6]。同时本研究发现,病例组血清 IL-33 水平明显高于正常组,且急性加重期慢阻肺组显著高于稳定期慢阻肺组,IL-33 来源于间质细胞,可由上皮细胞、内皮细胞以及支气管上皮细胞直接产生,TNF- α 和 IL-1 β 能诱导其表达,人体内 IL-33 主要通过 MAP 激酶磷酸化及下调 I κ B- α 等途径,激活 ERK1/2、JNK、p38、NF- κ B

信号级联放大反应,诱导人嗜碱粒细胞活化,释放炎症介质,因此在 COPD 患者中明显增高^[7]。

采用相关性分析结果显示病例组中,血清 IL-33 与心、肺功能呈负相关,血清 IL-35 与心、肺功能呈正相关。有研究表明血清 IL-33 因子的信号通路可以参与人体的多种疾病,例如炎症性疾病、自身免疫性疾病以及过敏性疾病等,其在炎症过程、宿主免疫调节甚至是防御反应等过程中均起着不可或缺的作用^[8]。虽然现在对于血清 IL-33 因子在肺部疾病方面的研究多数在哮喘或者肺癌,在稳定期慢性阻塞性肺疾病中很少有报道,但是有研究表明血清 IL-33 因子可能成为变态反应与自身免疫性疾病的新治疗靶点,值得在临床上推广和研究。

综上所述,稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-33 水平降低,而血清 IL-35 水平升高,二者对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的临床症状存在一定的影响。

【参考文献】

- [1] Silver JS, Kearley J, Copenhaver AM, et al. Inflammatory triggers associated with exacerbations of COPD orchestrate plasticity of group 2 innate lymphoid cells in the lungs[J]. Nat Immunol, 2016, 17(6):626~635.
- [2] 丁宁,王胜.慢性阻塞性肺疾病发病机制最新研究进展[J].临床肺科杂志,2016,21(1):133~136.
- [3] 谢柏梅,敬梅,张彦海,等.慢性阻塞性肺疾病临床问卷对稳定期慢性阻塞性肺疾病生活质量的评价[J].解放军医药杂志,2017,29(4):41~44.

- [4] 汪春荣, 邱士军, 沈比先, 等. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者脑灰质体积的改变[J]. 中国医药导报, 2016, 13(28): 60~63.
- [5] Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, et al. The COPD assessment test: what do we know so far: a systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into GOLD stages[J]. Chest, 2016, 149(2): 413~425.
- [6] 黄邓高, 王婵, 陈扬, 等. IL-35 在肺炎支原体感染患者血清的表达水平及在不同性别、年龄的差异[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(7): 698~701.
- [7] 王晨, 李俏俏, 叶舒婷, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者白细胞介素-33 水平及免疫功能的影响[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(6): 450~452.
- [8] 林玛丽, 蔡旭龙, 冯巍巍, 等. 白细胞介素-33 在慢性呼吸系统疾病中的作用研究进展[J]. 广西医学, 2017, 39(7): 1053~1056.

【文章编号】1006-6233(2019)10-1620-05

siRNA 沉默 BRM 增强胰腺癌细胞对吉西他滨敏感性的作用机制研究

屈涛¹, 张弘刚¹, 汤海舰², 刘伟²

(1. 中国医学科学院肿瘤医院内科, 北京 100021

2. 北京三环肿瘤医院内科, 北京 100021)

【摘要】目的:探讨 siRNA 沉默 BRM 增强胰腺癌细胞对吉西他滨敏感性的作用。**方法:**体外培养人胰腺癌 Panc-1 细胞, 将阴性对照 NC 和 BRM siRNA 转染到 Panc-1 细胞, 用 RT-PCR 和 Western Blot 法检测 Panc-1 细胞 BRM 的表达, 以鉴定 BRM 特异性 siRNA 沉默效果。用不同浓度的吉西他滨进行干预, 检测细胞增殖率, 计算半数抑制浓度 (IC₅₀), 同时检测 Panc-1 细胞凋亡率和 Panc-1 细胞中 JAK2、STAT3、p-STAT3 和 Survivin 蛋白表达水平。**结果:**BRM siRNA 组 Panc-1 细胞中 BRM mRNA 和蛋白表达较空白对照组和 NC 对照组显著降低 ($P < 0.05$); BRM siRNA 组吉西他滨对 Panc-1 细胞增殖的抑制较空白对照组和 NC 对照组增强 ($P < 0.05$), 通过计算, 空白对照组、NC 对照组和 BRM siRNA 组的 IC₅₀ 分别为 5.18ug/mL、5.05ug/mL 和 3.05ug/mL; 给予终浓度为 3.0ug/mL 的吉西他滨干预, BRM siRNA 组 Panc-1 细胞凋亡率较空白对照组和 NC 对照组显著增高 ($P < 0.05$), STAT3 变化不显著 ($P > 0.05$), JAK2、p-STAT3 和 Survivin 蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$)。**结论:**通过 siRNA 沉默 BRM 的表达后可以增加 Panc-1 细胞对西他滨的敏感性, 可能与 BRM 激活 JAK2/STAT3 通路促进胰腺癌生长和耐药有关。

【关键词】 siRNA 沉默; 胰腺癌; 吉西他滨

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.10.009

Study on the Mechanism of siRNA Silencing BRM Enhancing the Sensitivity of Pancreatic Cancer Cells to Gemcitabine

QU Tao, ZHANG Honggang, et al

(Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

【Abstract】Objective: To investigate enhancement of silencing BRM gene by siRNA on the sensitivity of human pancreatic cancer cell line to gemcitabine. **Methods:** Panc-1 cells from human pancreatic cancer in vitro were cultured. Negative control NC and BRM siRNA were transfected into Panc-1 cells cultured in vitro. The expression of BRM in Panc-1 cells was detected by RT-PCR and Western Blot, so as to identify the silencing effect of BRM-specific siRNA. Different concentrations of gemcitabine were used to detect the cell proliferation rate, and the half-inhibitory concentration (IC₅₀) was calculated. The apoptosis rate of Panc-1 cells and the protein expression levels of JAK2, STAT3, p-STAT3 and Survivin in Panc-1 cells were detected. **Results:** The expression of BRM mRNA and protein in Panc-1 cells of BRM siRNA group was signifi-