

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.42.030 [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

谢庆云, 魏萌, 张波, 康夏, 刘希麟, 刘金标. 外周血炎性细胞因子与类风湿关节炎[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(42): 7945-7950.

外周血炎性细胞因子与类风湿关节炎*★

谢庆云¹, 魏萌², 张波¹, 康夏¹, 刘希麟¹, 刘金标¹

文章亮点: ①实验发现活动期类风湿关节炎患者血清中白细胞介素 17 水平显著升高, 并且与其他病情活动性指标, 如红细胞沉降率、C-反应蛋白、28 处关节疾病活动性评分, 具有相关性。②白细胞介素 17 的测定对于诊断病情活动或缓解有重要的临床意义, 可作为临床判断治疗效果的实验室依据。③对白细胞介素 17 的深入研究将有助于对类风湿关节炎发病机制的进一步认识, 合理的评价病情的进展, 为类风湿关节炎的治疗尤其是以白细胞介素 17 为治疗靶点的单克隆抗体治疗提供科学的理论依据。

关键词: 类风湿关节炎; 白细胞介素 17; C-反应蛋白; 红细胞沉降率; 病情活动性; 细胞因子; 炎症反应; 关节软骨; 慢性滑膜炎; 血管炎

缩略语: 28 处关节疾病活动性评分: disease activity score in 28 joints, DAS28

摘要

背景: 由滑膜细胞、单核/巨噬细胞以及淋巴细胞等产生的炎性细胞因子在类风湿关节炎的发病中发挥着重要作用。白细胞介素 17 是近年来发现的一个炎性细胞因子, 与很多自身免疫性疾病有关。

目的: 观察类风湿关节炎患者血清中辅助性 T 细胞 17 相关的白细胞介素 17 水平及其与红细胞沉降率、C-反应蛋白、疾病活动性的相关性。

方法: 纳入 2008 年 1 月至 2009 年 12 月在解放军成都军区总医院就诊的符合 1987 年美国风湿病协会修订的类风湿关节炎分类标准的类风湿关节炎患者 79 例作为病例组, 同时选取同时期性别、年龄与病例组相匹配的 50 名健康体检者作为对照组。根据 28 处关节疾病活动性评分指数将病例组分为活动组 49 例和稳定组 30 例。

结果与结论: ELISA 检测结果显示, 类风湿关节炎患者血清白细胞介素 17 水平明显高于对照组($P < 0.01$), 且活动期患者的白细胞介素 17 水平高于稳定期患者($P < 0.01$)。Pearson 相关分析结果显示, 活动期类风湿关节炎患者血清中白细胞介素 17 水平与红细胞沉降率、C-反应蛋白、28 处关节疾病活动性评分指数均呈正相关($r=0.459, 0.379, 0.455; P < 0.05$)。说明白细胞介素 17 参与了类风湿关节炎的炎症反应, 与红细胞沉降率、C-反应蛋白、28 处关节疾病活动性评分指数等同样能反映病情的活动性。

解放军成都军区总医院, ¹骨科, ²肾内风湿科, 四川省成都市 610000

谢庆云★, 男, 1978 年生, 江苏省镇江市人, 汉族, 2007 年解放军第二军医大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事关节外科、创伤骨科的研究。
xqingyun@163.com

通讯作者: 魏萌, 博士, 主治医师, 解放军成都军区总医院肾内风湿科, 四川省成都市 610000
weimengwm@sina.com

中国分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 2095-4344 (2012)42-07945-06

收稿日期: 2012-07-03
修回日期: 2012-07-25
(20120613003/
WLM·C)

Correlation between peripheral blood inflammatory cytokines and rheumatoid arthritis

Xie Qing-yun¹, Wei Meng², Zhang Bo¹, Kang Xia¹, Liu Xi-lin¹, Liu Jin-biao¹

Abstract

BACKGROUND: The inflammatory cytokines, produced by synovial cells, monocytes/macrophages and lymphocytes, play a major role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Interleukin-17, a recently found inflammatory cytokine, associates with many autoimmune diseases.

OBJECTIVE: To investigate the correlation between the levels of interleukin 17 related to Th17 cells in serum of rheumatoid arthritis patients and other laboratory markers such as erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein and disease activity.

METHODS: Seventy-nine patients with rheumatoid arthritis which line with classification criteria of rheumatoid arthritis revised by American Rheumatism Association in 1987 were selected from General Hospital of Chengdu Military Command (2008-01/2009-12), and the 79 patients were regarded as the experimental group; meanwhile, 50 healthy subjects who had the same gender and age with the experimental group were regarded as the control group. The experimental group was divided into activity group ($n=49$) and stable group ($n=30$) according the disease activity score in 28 joints.

RESULTS AND CONCLUSION: Enzyme linked immunosorbent assay results showed that the level of interleukin 17 in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$), and the level of interleukin 17 in the activity group was higher than that in the stable group ($P < 0.01$). Pearson correlation analysis showed there was a positive correlation between interleukin 17 and erythrocyte sedimentation rate, C reactive

¹Department of Orthopedics,
²Department of Rheumatology and Nephrology, General Hospital of Chengdu Military Command, Chengdu 610083, Sichuan Province, China

Xie Qing-yun★,
Master, Attending physician,
Department of Orthopedics, General Hospital of Chengdu Military Command, Chengdu 610083, Sichuan Province, China
xqingyun@163.com

Corresponding author: Wei Meng,
Doctor, Attending physician,
Department of Rheumatology and Nephrology, General Hospital of Chengdu Military Command, Chengdu 610083, Sichuan Province, China
weimengwm@sina.com

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No.81001336*

Received: 2012-07-03
Accepted: 2012-07-25

protein, disease activity score in 28 joints in rheumatoid arthritis patients with active disease ($r=0.459, 0.379, 0.455; P < 0.05$). Interleukin-17 was involved in the inflammatory response of rheumatoid arthritis, and it could also reflect disease activity just as the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein, 28 joint disease activity score index do.

Xie QY, Wei M, Zhang B, Kang X, Liu XL, Liu JB. Correlation between peripheral blood inflammatory cytokines and rheumatoid arthritis. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(42): 7945-7950.

0 引言

类风湿关节炎是一种系统性自身免疫性疾病, 以关节炎为主要特点, 主要的病理变化为慢性滑膜炎和血管炎, 当累及关节软骨和骨质时, 逐渐形成关节畸形和强直, 导致关节功能丧失^[1]。类风湿关节炎慢性炎症和关节骨破坏的原因十分复杂, 目前认为辅助性T细胞17亚群在类风湿关节炎的发病和炎症反应中发挥重要作用^[2]。辅助性T细胞17分泌白细胞介素17^[3-4]、白细胞介素17F、白细胞介素6^[5-6]、肿瘤坏死因子, 而白细胞介素17是其主要的效应性细胞因子^[7]。

本研究以28处关节疾病活动性评分(disease activity score in 28 joints, DAS28)指数为标准, 将类风湿关节炎患者分为活动组和稳定组^[8], 采用ELISA方法对类风湿关节炎患者和正常对照血清中白细胞介素17水平的变化进行检测, 并分析了白细胞介素17水平与临床其他指标如红细胞沉降率、C-反应蛋白以及病情活动度的相关性, 旨在探讨它们在类风湿关节炎诊断和治疗中的应用价值。希望能为临床评价类风湿关节炎病情活动性和诊断提供参考依据。

1 对象和方法

设计: 非随机病例-对照研究。

时间及地点: 于2008年1月至2009年12月在解放军成都军区总医院完成。

对象: 纳入2008年1月至2009年12月在解放军成都军区总医院就诊的类风湿关节炎患者及健康体检者。

病例组: 类风湿关节炎患者79例, 其中男14例, 女65例, 年龄31.4-69.7岁, 平均(55.04±12.90)岁, 病程3-260个月。DAS28指数2.5-9.5(6.20±1.94)。

纳入标准: 均符合1987年美国风湿病协会修订的类风湿关节炎分类标准^[9]。

(1)晨僵: 关节内或关节周围晨僵, 每日持续至少1 h, 持续时间大于6周。

(2)3个或3个以上关节炎: 14个关节区中至少有3个同时出现肿胀或积液, 持续至少6周。这14个关节区是: 双侧近端指间关节、掌指关节、腕、肘、膝、踝和跖趾关节。

(3)手部关节炎: 腕、掌指关节和近端指间关节至少一处肿胀, 持续至少6周。

(4)对称性关节炎: 身体双侧相同关节区同时受累(近端指间关节/掌指关节/跖趾关节区受累时可不完全对称)。

(5)类风湿结节: 关节伸侧、关节周围或骨突出部位的皮下结节。

(6)类风湿因子阳性。

(7)影像学改变: 手及腕部前后位摄片有骨质侵蚀或骨质疏松。

符合以上7项中的4项者便可诊断为类风湿关节炎。

排除标准: 需除外有其他可能影响白细胞介素17水平疾病的患者, 如感染、肿瘤、支气管哮喘、溃疡性结肠炎、骨关节炎等。同时排除合并有其他风湿性疾病的患者, 如系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、系统性硬化症等。

按照DAS28指数对类风湿关节炎患者病情活动程度进行评估^[10-11]。仔细检查双侧近端指间关节、掌指关节、腕关节、肘关节、肩关节及膝关节共计28个关节, 得出疼痛关节数(T28), 肿胀关节数(SW28), 同时根据公式利用血沉数值计算出DAS28积分。评分范围0-10分, 得分越高提示病情活动性越高。根据DAS28指数将病例组分为活动组和稳定组: DAS28>5.1为疾病活动, DAS28≤5.1提示病情稳定。其中活动组49例, 稳定组30例。

对照组: 为同期性别和年龄与病例组相匹配的健康体检者50名, 其中男9名, 女41名, 年

龄27-68岁, 平均(53.2±13.8)岁。

纳入标准: 同期健康体检者。

排除标准: 除外风湿性疾病、其他可能影响白细胞介素17水平的疾病, 如感染、肿瘤、支气管哮喘、溃疡性结肠炎、骨关节炎等。

纳入对象均对实验知情同意, 并签署知情同意书。

方法:

血液标本采集: 清晨空腹采集类风湿关节炎患者及健康体检者外周静脉血2.0-3.0 mL, 以3 000 r/min离心8 min, 吸出上层血清置于-80 °C冰箱保存, 集中测试。

ELISA法检测血清白细胞介素17水平: 采用美国eBioscience公司生产的人白细胞介素17 ELISA试剂盒进行血清中白细胞介素17的检测。

具体操作步骤如下:

(1)Coating Corning Costar 9018板每孔中加入100 μL包被缓冲液稀释的俘获抗体, 封板孵育, 置4 °C过夜。

(2)将反应板中的液体吸出, 每孔中加入250 μL洗涤缓冲液洗涤, 重复5次, 滤纸印干。

(3)每孔中加入200 μL封闭液进行封闭, 室温放置120 min, 洗涤5次。

(4)设标准孔7孔, 每孔加入100 μL样品稀释液, 第1孔加标准品100 μL, 混匀后吸出100 μL至第2孔, 如此反复对倍稀释至第6孔, 第7孔为空白对照(每个标准孔均设置复孔, 共14孔)。

(5)向待测品孔每孔加入待测血清100 μL, 封板, 室温放置120 min(每个待测品孔均设置复孔), 洗涤5次。

(6)每孔中加入100 μL稀释后的检测抗体, 封板, 室温放置60 min, 洗涤5次。

(7)每孔加入100 μL稀释后的亲和素-辣根过氧化物酶, 封板, 室温放置30 min, 洗涤7次。

(8)每孔加入100 μL 3,3',5,5'-四甲基联苯胺底物溶液, 室温放置15 min。

(9)每孔加入终止液2 mol/L硫酸50 μL。

(10)在酶标仪上置450 nm测定各孔吸光度值, 检测仪器为美国宝特公司生产的Bio-TEK ELx酶标仪。所有吸光度值均减除空白值后进行计算。以标准品的吸光度值绘制标准曲线, 推导回归方程, 计算待测血清中白细胞介素17的含量。

实验室指标检测: 红细胞沉降率用魏氏法^[12], 以mm/h表示, C-反应蛋白用全自动免疫速率散射比浊法测定^[13], 以mg/L表示。

主要观察指标: 各组患者血清白细胞介素17、C-反应蛋白水平及红细胞沉降率。

统计学分析: 采用SPSS 10.0软件进行统计学分析, 所有数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。两组样本间均数的比较, 方差齐性时, 采用 t 检验; 方差不齐时, 采用非参数Mann-Whitney U 检验。相关分析采用Pearson法。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 受试者数量分析 研究共纳入79例类风湿关节炎患者及50名健康体检者, 均进入结果分析。

2.2 基线资料 根据DAS28指数将病例组分为活动组和稳定组, 经比较两组患者间年龄、性别及病程差异无显著性意义($P > 0.05$), 纳入的活动组、稳定组及对照组的基线资料见表1。

表1 纳入研究对象的基线资料
Table 1 Comparison of baseline data of the subjects

Item	Activity group (n=49)	Stable group (n=30)	Normal control (n=50)	P
Gender (Male/Female, n)	9/40	5/25	9/41	> 0.05
Age ($\bar{x}\pm s$, yr)	55.7±13.2	52.3±11.7	53.2±13.8	> 0.05
Course of disease ($\bar{x}\pm s$, mon)	85.2±73.8	93.2±82.7		> 0.05
DAS28 ($\bar{x}\pm s$, score)	7.22±2.02	3.54±1.42		< 0.05
ESR ($\bar{x}\pm s$, mm/h)	73.73±13.11	23.15±9.51		< 0.05
CRP ($\bar{x}\pm s$, mg/L)	54.21±8.42	14.21±5.63		< 0.05

DAS28: disease activity score in 28 joints; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C reactive protein

2.3 类风湿关节炎患者血清中白细胞介素17的水平 ELISA结果显示, 与对照组比较, 病例组血清中白细胞介素17水较明显增高[(36.78±4.78)ng/L vs. (15.76±3.21) ng/L, $P < 0.01$]。其中活动期类风湿关节炎患者血清白细胞介素17水较对照组明显升高($P < 0.01$); 而稳定期类风湿关节炎患者血清中白细胞介素17水平与对照组间差异无显著性意义($P > 0.05$); 同时活动期类风湿关节炎患者血清白细胞介素17水平明显高于稳定期类风湿关节炎患者($P < 0.01$), 见表2。

表2 类风湿关节炎患者和健康体检者血清白细胞介素17水平的比较
Table 2 Comparison of serum interleukin 17 (IL-17) levels in patients with rheumatoid arthritis and healthy subjects ($\bar{x}\pm s$, ng/L)

Group	n	IL-17
Activity	49	41.33±6.40 ^{ab}
Stable	30	24.54±4.81
Control	50	15.76±3.21

^a $P < 0.01$, vs. control group; ^b $P < 0.01$, vs. stable group

2.4 活动期类风湿关节炎患者血清白细胞介素17水平与病情活动性的相关性 Pearson相关分析显示, 活动期类风湿关节炎患者血清白细胞介素17水平与临床指标红细胞沉降率呈正相关($r=0.459$, $P < 0.05$); 与C-反应蛋白呈正相关($r=0.379$, $P < 0.05$)。同时, 活动期类风湿关节炎患者血清白细胞介素17水平与活动性指数DAS28呈明显正相关($r=0.455$, $P < 0.05$), 见表3。

表3 类风湿关节炎活动期患者血清白细胞介素17水平与C-反应蛋白、红细胞沉降率和DAS28的相关性
Table 3 Correlations between interleukin 17(IL-17) and erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP), disease activity score 28 index (DAS28)

Item	Data	r	P
IL-17 (ng/L)	41.33±6.40		
CRP (mg/L)	54.21±8.42	0.379	< 0.05
ESR (mm/h)	73.73±13.11	0.459	< 0.05
DAS28 (score)	7.22±2.02	0.455	< 0.05

3 讨论

类风湿关节炎是一种系统性炎症性自身免疫性疾病, 其病理特征主要是炎性细胞浸润与滑膜细胞增生。由于关节滑膜的炎性增生, 导致受累关节出现骨质侵蚀、关节破坏和畸形。类风湿关节炎的病因不明, 可能与遗传、感染、免疫功能异常等有关。近年来越来越多的证据提示一个新的辅助性T细胞亚群——辅助性T细胞17可能与类风湿关节炎的发病有关^[14]。辅助性T细胞17能产生白细胞介素17、白细胞介素6和白细胞介素22等效应性细胞因子, 在清除胞外菌、原虫和真菌等病原体感染^[15-17], 以及自身免疫性炎症中发挥重要作用^[5, 18-21]。辅助性T细胞17的分化发育、存活扩增以及生物学效应的发挥, 都是通过一系列的细胞因子来实现的^[22-24]。白细胞介素17是辅助性T细胞17分泌产生的主要效应性炎性细胞因子^[25]。白细胞介素17具有强大的致炎作用, 能作用于单核/巨噬细胞、破骨细胞、成纤维细胞、内皮和表皮细胞等, 诱导活化T细胞产生多种炎性细胞因子和趋化因子, 集落刺激因子和基质金属蛋白酶, 引起中性粒细胞向炎症部位的聚集和骨质的破坏^[25-27]。白细胞介素17还能引起中性粒细胞蛋白酶和髓过氧化物酶等蛋白水解酶活动增高, 通过诱导滑膜细胞和软骨细胞表达金属蛋白酶, 使蛋白多糖分子断裂, 在关节局部刺激破骨细胞的生成, 加重关节局部的骨质破坏^[14, 28-30]。白细胞介素17能够与多种细胞因子产生协同作用, 放大炎症反应。

实验发现, 类风湿关节炎患者外周血血清白细胞介素17明显增高, 活动期类风湿关节炎患者血清白细胞介素17水平明显高于稳定期类风湿关节炎患者。大量动物实验及文献报道证实, 类风湿关节炎关节破坏和滑膜炎症发生是由相互依赖的细胞因子网络调节的^[31-32], 白细胞介素17可能在类风湿关节炎的发病机制中起重要作用^[33-34]。国外的动物研究发现, 白细胞介素17缺陷小鼠对于特定的炎症表型如胶原诱导性关节炎具有抵抗作用^[35-36], 而使用白细胞介素17受体拮抗剂处理类风湿关节炎小鼠模型可减轻关节症状^[37]。提示白细胞介素17在类风湿关节炎的致病中起作用。已有研究发现, 类风湿关节炎滑液中白细胞介素17 mRNA水平可预测关节破坏的严重程度^[38]。因此课题组推测辅助性T细胞17及其主要的效应性细胞因子白细胞介素17在活动期类风湿关节炎患者体内存在数量和功能的异常, 参与了类风湿关节炎的发病以及全身和关节局部的炎症反应。

红细胞沉降率、C-反应蛋白是临床上常用的反映类风湿关节炎病情活动性的实验室指标, 而DAS28是应用最广泛的评估类风湿关节炎病情活动性的指数^[39]。实验中相关性分析结果提示, 活动期类风湿关节炎患者血清白细胞介素17水平与红细胞沉降率、C-反应蛋白和DAS28均呈正相关。国内也有学者发现, 在类风湿关节炎患者的外周血中, 辅助性T细胞17所占比例较正常人明显升高, 其表达与疾病活动性密切相关^[40]。白细胞介素17、红细胞沉降率、C-反应蛋白水平越高的患者病情越重, 活动期类风湿关节炎患者白细胞介素17水平明显升高, 反映了类风湿关节炎的病情活动性^[41-42]。这与实验得到的结果是一致的。这提示白细胞介素17与类风湿关节炎疾病炎症活动度相关, 可作为衡量类风湿关节炎疾病炎症活动度的指标之一。红细胞沉降率、C-反应蛋白对于类风湿关节炎活动性的评估并无特异性, 且该两项指标的影响因素较多, 白细胞介素17能否比红细胞沉降率、C-反应蛋白更加准确或特异的反应类风湿关节炎病情的活动性, 尚需更大样本量的研究。

综上所述, 白细胞介素17作为辅助性T细胞17的主要效应性细胞因子, 参与了人关节滑膜、软骨和骨的代谢过程, 类风湿关节炎患者测定白细胞介素17水平变化对诊断病情活动或缓解有重要的临床意义, 可作为临床判断治疗效果的实验室依据。对白细胞介素17的深入研究将有助于对类风湿关节炎发病机制的进一步认识, 合理的评价类风湿关节炎的病情进展, 为类风湿关节炎的治疗尤其是以白细胞介素17为治疗靶点的单克隆抗体治疗提供科学的理论依据。

4 参考文献

- [1] Zhang X, Sun HY, Yang Y, et al. Beijing: Huaxia Chubanshe. 2004:737-769.
张晓,孙华瑜,杨彦,等.类风湿关节炎的临床//蒋明.中华风湿病学[M].北京:华夏出版社,2004:737-769.
- [2] Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin17. *Nat Immunol.* 2005;6(11):1133-1141.
- [3] Chen Z, Tato CM, Muul L, et al. Distinct regulation of interleukin-17 in human T helper lymphocytes. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):2936-2946.
- [4] Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem.* 2003;278(3):1910-1914.
- [5] Yen D, Cheung J, Scheerens H, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest.* 2006;116(5):1310-1316.
- [6] Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature.* 2003;421(6924):744-748.
- [7] Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med.* 2007;204(8):1849-1861.
- [8] Wolfe F, O'dell JR, Kavanaugh A, et al. Evaluation severity and status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(6):1453-1462.
- [9] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-324.
- [10] Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-48.
- [11] Aletaha D, Ward MM, Machold KP, et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2625-2636.
- [12] Ye YW, Wang YS, Shen ZY. Nanjing: Dongnan Daxue Chubanshe. 2006:143.
叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].南京:东南大学出版社,2006:143.
- [13] Zhonghua Renmin Gongheguo Weishengbu Yizhengsi. Nanjing: Dongnan Daxue Chubanshe. 1991:240.
中华人民共和国卫生部医政司.全国临床检验操作规程[M].南京:东南大学出版社,1991:240.
- [14] Lundy SK, Sarkar S, Tesmer LA, et al. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. T lymphocytes. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(1):202.
- [15] Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, et al. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol.* 2007;8(6):639-646.
- [16] Happel KI, Dubin PJ, Zheng M, et al. Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against *Klebsiella pneumoniae*. *J Exp Med.* 2005;202(6):761-769.
- [17] LeibundGut-Landmann S, Gross O, Robinson MJ, et al. Syk and CARD9-dependent coupling of innate immunity to the induction of T helper cells that produce interleukin 17. *Nat Immunol.* 2007;8(6):630-638.
- [18] Uhlig HH, McKenzie BS, Hue S, et al. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. *Immunity.* 2006;25(2):309-318.
- [19] Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2005;201(2):233-240.
- [20] Chen Y, Langrish CL, McKenzie B, et al. Anti-IL-23 therapy inhibits multiple inflammatory pathways and ameliorates autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest.* 2006;116(5):1317-1326.
- [21] Rudner XL, Happel KI, Young EA, et al. Interleukin-23 (IL-23)-IL-17 cytokine axis in murine *Pneumocystis carinii* infection. *Infect Immun.* 2007;75(6):3055-3061.
- [22] Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol.* 2007;8(9):950-957.
- [23] Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005;6(11):1123-1132.
- [24] Hoeve MA, Savage ND, de Boer T, et al. Divergent effects of IL-12 and IL-23 on the production of IL-17 by human T cells. *Eur J Immunol.* 2006;36(3):661-670.
- [25] 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.
- [26] Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity.* 2004;21(4):467-476.
- [27] Dong C. Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(4):329-333.
- [28] Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 1999; 103(9):1345-1352.
- [29] Lubberts E. IL-17/Th17 targeting: on the road to prevent chronic destructive arthritis? *Cytokine.* 2008;41(2):84-91.
- [30] Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med.* 2006;203(12):2673-2682.
- [31] Brennan FM, Mc Innes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2008;118(11):3537-3545.
- [32] Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med.* 2007;13(6):711-718.
- [33] Honorati MC, Meliconi R, Pulsatelli L, et al. High in vivo expression of interleukin-17 receptor in synovial endothelial cells and chondrocytes from arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(5):522-527.
- [34] Li X, Chen XS, Ma ZC. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2009;13(24):4721-4724.
李霞,陈旭赛,马子程.白细胞介素17在胶原性关节炎大鼠血清中的表达及其意义[J].中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(24): 4721-4724.

- [35] Nakae S, Nambu A, Sudo K, et al. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol.* 2003;171(11):6173-6177.
- [36] Chu CQ, Swart D, Alcorn D, et al. Interferon-gamma regulates susceptibility to collagen-induced arthritis through suppression of interleukin-17. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1145-1151.
- [37] Bush KA, Farmer KM, Walker JS, et al. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):802-805.
- [38] Fan L, Chen HY, Han J, et al. Tongji Daxue Xuebao: Yixue Ban. 2011;32(2):58-61.
范璐,陈海燕,韩捷,等.类风湿关节炎患者Th17细胞膜上RANKL的表达及意义[J].同济大学学报:医学版,2011,32(2):58-61.
- [39] Wang W, Zhou XH, Deng DQ. *Yixue Zongshu.* 2009;15(2):239-242.
王薇,周晓鸿,邓丹琪.类风湿性关节炎临床活动度评估[J].医学综述,2009,15(2):239-242.
- [40] Lv TT, Zhu P, Li XY, et al. *Xibao yu Fengzi Mianyixue Zazhi.* 2008;24(5):495-497.
吕婷婷,朱平,李晓燕,等.类风湿关节炎患者外周血Th细胞亚群的变化及依那西普的调节作用[J].细胞与分子免疫学杂志,2008,24(5):495-497.
- [41] Duan FL, Li YX, Hu XM, et al. *Weixunhuan Zazhi.* 2011;21(2):42-46.
段发兰,李亚新,胡筱梅,等.活动期类风湿关节炎患者血清及关节液白细胞介素17水平变化及与有关实验室指标的关系[J].微循环杂志,2011,21(2):42-46.
- [42] Gao WF, Wang XD, Zhang M, et al. *Weifang Yixueyuan Xuebao.* 2008;30(3):219-220.
高文凤,王晓东,张明,等.类风湿关节炎患者IL-17水平的变化[J].潍坊医学院学报,2008,30(3):219-220.

来自本文课题的更多信息—

基金声明: 国家自然科学基金(资助类别: 青年科学基金项目, 项目批准号: 81001336)。

作者贡献: 第一、二作者进行实验设计, 实验实施为第三、四、五、六作者, 实验评估、资料收集为第一、二作者, 第一作者成文, 第二作者审核, 第一作者对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 研究取得受试者的知情同意, 符合《医疗机构管理条例》的相关要求。

文章概要: 白细胞介素 17 作为 Th17 细胞的主要效应性细胞因子, 参与了人关节滑膜、软骨和骨的代谢过程。本研究发现活动期类风湿关节炎患者血清中白细胞介素 17 水平显著升高。白细胞介素 17 与其他病情活动性指标(如红细胞沉降率、C-反应蛋白、28 处关节疾病活动性评分)具有正相关, 同样能反映类风湿关节炎疾病的活动度。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。