

论著 · 临床研究

白细胞介素-17、单核细胞趋化蛋白-1 与系统性红斑狼疮患者亚临床动脉粥样硬化的关系*

李 敏¹, 李雪峰¹, 郭毅飞¹, 龚 丽¹, 郑雪娜^{2△}

(1. 湖北省十堰市太和医院/湖北医药学院附属医院内分泌风湿病科, 湖北十堰 442000;
2. 湖北医药学院附属人民医院血液内科, 湖北十堰 442000)

摘 要:**目的** 探讨系统性红斑狼疮(SLE)患者血清中白细胞介素-17(IL-17)和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平的变化及其与亚临床动脉粥样硬化(AS)的关系,为早期预防 AS 提供理论支持。**方法** 采用横断面调查方法,于 2014 年 12 月至 2016 年 12 月选择十堰市太和医院内分泌风湿病科 64 例 SLE 患者(SLE 组)和 30 例健康体检者(对照组)进行颈动脉和下肢动脉多普勒超声测定,以动脉内膜中层厚度(IMT)作为评价亚临床 AS 的指标,将 SLE 患者分为亚临床 AS 组(AS 组,34 例)和非亚临床 AS 组(non-AS 组,30 例),采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定所有研究对象血清 IL-17 和 MCP-1 浓度,并记录病程、体质量指数(BMI)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、SLE 疾病活动度指数(SLEDAI)、空腹血糖、血脂、血尿酸、红细胞沉降率(ESR)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血清补体 C3 及 C4 等资料。采用 Spearman 相关性研究分析 SLE 患者血清 IL-17 和 MCP-1 的关系。用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)评价血清 IL-17 和 MCP-1 水平对 SLE 合并亚临床 AS 的诊断价值。采用 Logistic 回归分析 SLE 合并亚临床 AS 的危险因素。**结果** AS 组和 non-AS 组患者血清 IL-17 水平分别为(39.34±11.17)、(36.21±18.34)ng/L,均显著高于对照组[(5.34±2.12)ng/L],但 AS 组与 non-AS 组血清 IL-17 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。AS 组患者血清 MCP-1 水平为(57.34±20.56)ng/L,显著高于 non-AS 组[(19.28±8.22)ng/L],non-AS 组血清 MCP-1 则显著高于对照组[(8.34±3.19)ng/L],3 组间差异具有统计学意义($F=12.31, P<0.01$)。SLE 患者 IL-17 与 MCP-1 呈正相关性($r=0.321, P<0.05$);IL-17 预测 SLE 合并亚临床 AS 的 AUC 为 0.654,敏感度为 65.67%,特异度为 66.67%;MCP-1 预测 SLE 合并亚临床 AS 的 AUC 为 0.670,敏感度为 74.63%,特异度为 59.38%。Logistic 回归分析显示病程、MCP-1 和 HOMA-IR 是影响 SLE 患者亚临床 AS 的独立相关因素。**结论** SLE 患者血清 IL-17、MCP-1 的表达水平增高与发生亚临床 AS 密切相关,二者联合检测对动脉粥样硬化性心脑血管疾病有一定的预测价值。

关键词: 系统性红斑狼疮; 白细胞介素-17; 单核细胞趋化蛋白-1; 动脉粥样硬化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.16.008 **中图法分类号:**R593.241

文章编号:1673-4130(2018)16-1963-06 **文献标识码:**A

Association of IL-17, MCP-1 and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus*

LI Min¹, LI Xuefeng¹, GUO Yifei¹, GONG Li¹, Zheng Xuena^{2△}

(1. Department Of Endocrinology and Rheumatology, Shiyan Taihe Hospital/Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China; 2. Department of Hematology, People's Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: Objective To determine the levels of serum interleukin-17 (IL-17) and monocyte chemotactic protein-1(MCP-1) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), so as to explore their relationships with subclinical atherosclerosis. **Methods** The cross-sectional study was undertaken on 64 patients with SLE (SLE group) who were admitted in Shiyan Taihe Hospital from December 2014 to December 2016 and 30 healthy controls (control group), both carotid and lower extremity atherosclerosis were assessed by Doppler ultrasound for assessment of atherosclerosis. According to intima-media thickness (IMT), SLE patients were classified into subclinical atherosclerosis group (AS group, 34 cases) and non-subclinical atherosclerosis group

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81372998)。
作者简介:李敏,男,主治医师,主要从事风湿病的临床及基础研究。 △ 通信作者, E-mail: zhengxuena1984@163.com。

(non-AS group, 30 cases). ELISA was used to detect the levels of serum IL-17 and MCP-1 for all subjects, pathogenesis, body mass index (BMI), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), fasting blood glucose (FBG), lipids, serum uric acid (UA), erythrocyte sedimentation rate (ESR), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and serum complement C3, C4 were also determined and recorded. Spearman analysis was used to explore the relationship between IL-17 and MCP-1 in patients with SLE. Receiver operating characteristic curves were plotted, and area under the curve (ROC-AUC) was used to assess diagnostic value about serum IL-17 and MCP-1 in SLE patients for atherosclerosis, and Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of SLE patients complicated with subclinical atherosclerosis. **Results** Levels of serum IL-17 in AS group [(39.34 ± 11.17) ng/L] and non-AS group [(36.21 ± 18.34) ng/L] were significantly increased compared with control group [(5.34 ± 2.12) ng/L] ($P < 0.05$), while there was no significant difference between AS group and non-AS group ($P > 0.05$). The level of serum MCP-1 was significantly increased in AS group [(57.34 ± 20.56) ng/L] compared with non-AS group [(19.28 ± 8.22) ng/L], and serum levels of MCP-1 in non-AS group was significantly increased compared with control group [(8.34 ± 3.19) ng/L], and the differences were statistically significant ($F = 12.31, P < 0.01$). The serum IL-17 level was positively correlated with MCP-1 in patients with SLE ($r = 0.321, P < 0.05$). The performance of IL-17 as a marker for diagnosis of AS in patients with SLE was 0.654, and had a specificity/sensitivity of 65.67%/66.67%, while the performance of MCP-1 as a marker for diagnosis of AS in patients with SLE was 0.670, and had a specificity/sensitivity of 74.63%/59.38%. According to Logistic regression analysis, pathogenesis, MCP-1 and HOMA-IR were the independent risk factors for subclinical atherosclerosis in patients with SLE. **Conclusion** The increased levels of serum IL-17 and MCP-1 were closely correlated with the incidence of subclinical atherosclerosis in patients with SLE, and the combined detection of IL-17 and MCP-1 have some predictive significance for atherosclerotic cardio-cerebrovascular disease.

Key words: systemic lupus erythematosus; interleukin-17; monocyte chemotactic protein-1; atherosclerosis

系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种累及全身多系统、多器官的自身免疫性疾病, 病理特征表现为效应性 T 细胞、B 淋巴细胞活化和自身抗体的过度产生, 诱发病体系统性炎性反应及免疫应答损伤, 常伴有血液系统、肾脏、肺和心脏等多脏器受累, 病死率较高。过去由于对疾病的认识程度不够, SLE 致死的主要原因是狼疮本身所致器官功能衰竭和严重感染。近年来随着临床诊治水平的提高, 患者远期预后明显改善。较多循证医学证据表明, 随着生存时间的延长, SLE 患者冠心病、脑梗死等心脑血管疾病不良事件发生率均较健康人群显著增高^[1]。动脉粥样硬化 (AS) 是许多心脑血管疾病的病理学基础, AS 通常分为临床前期病变即亚临床 AS, 以及终末期缺血性病变, 主要包括冠心病、缺血性脑血管疾病和周围动脉闭塞性疾病, 一旦出现终末期病变, 通常难以逆转, 使患者远期死亡率极大增加, 故监测和控制亚临床阶段 AS 显得尤为重要^[2]。白细胞介素-17 (IL-17) 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 均是参与 SLE 发病的强有力的炎症诱导因子, 基础及临床研究表明 IL-17 和 MCP-1 均可通过多种生物学作用影响 AS 的发生、发展^[3-4]。国内关于 IL-17、MCP-1 与 SLE 患者发生 AS 的相关性研究罕有报道。本研究通过测定 SLE 患者血清 IL-17 和 MCP-1 浓度, 并行颈动脉与下肢动脉彩色多普勒检查, 测定患者动脉内膜中层厚度 (IMT) 来反映亚临床

AS, 分析血清 IL-17、MCP-1 水平及血糖、血脂、胰岛素抵抗等其他常见危险因素与 SLE 患者出现亚临床 AS 的相关性, 探讨 SLE 患者心脑血管疾病发病率增高的病理生理学机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据 1997 年美国风湿病学会 (ACR) 推荐的 SLE 分类诊断标准, 于 2014 年 12 月至 2016 年 12 月, 纳入十堰市太和医院内分泌风湿病科门诊及住院、临床资料完整的 SLE 患者 64 例 (SLE 组) 作为研究对象, 其中男 10 例, 女 54 例, 年龄 19~47 岁, 平均 (33.49 ± 11.56) 岁。排除标准: 重度活动性狼疮; 长期吸烟者; 合并糖尿病、原发性高血压患者; 合并严重心、肺疾病患者; 合并严重感染患者; 合并恶性肿瘤及其他自身免疫性疾病患者。依据 SLE 疾病活动指数 (SLEDAI) 评分^[5] 对 SLE 患者的疾病活动性做总体评估, 判断标准: 0~4 分, 基本无活动; 5~9 分, 轻度活动; 10~14 分, 中度活动; ≥ 15 分, 重度活动。依据颈动脉与下肢动脉 IMT 彩色多普勒超声结果, 将 $IMT \geq 1$ mm 者 [共 34 例, 男 6 例, 女 28 例, 年龄 22~48 岁, 平均 (35.22 ± 13.73) 岁] 作为亚临床 AS 组 (AS 组); $IMT < 1$ mm 者 [共 30 例, 男 4 例, 女 26 例, 年龄 20~47 岁, 平均 (32.11 ± 16.35) 岁] 作为非亚临床 AS 组 (non-AS 组)。对照组来自本院健康体检中心经筛查的健康体检者共 30 例, 其中

男 5 例,女 25 例,年龄 21~48 岁,平均(33.28±10.26)岁。对照组排除高血压、冠心病、糖尿病、肥胖,以及合并肿瘤、慢性感染性疾病和结缔组织病患者,肝肾功能、心电图、心脏彩超均正常。在纳入研究时,对所有受试者测量血压、身高、体质量,并计算体质量指数(BMI):BMI=体质量/身高²(kg/m²)。

1.2 颈动脉及下肢动脉彩色超声测量方法 采用意大利魅力百胜 90 彩色多普勒超声仪检测作为颈动脉和股动脉粥样硬化程度的评价,探头频率为 7.5~11.0 mHz。受试者取平卧位休息 5~10 min,于稳定状态下测量左上肢血压,同步记录心电图。在心电图 R 波顶点处即心室舒张末期时测量,利用超声探测双侧颈总动脉与双侧股总动脉的长轴图像,调整探头方向,超声束垂直于动脉的前后壁并清晰显示血管前、后壁内膜,IMT 定义为扫描图像中 2 条分别代表颈动脉腔内膜表面和富含胶原的外膜上层之回声线前缘之间的距离。颈动脉及股动脉任何部位出现 IMT>1.0 mm,视为亚临床 AS。所有研究对象均由同 1 名经验丰富的超声波医师进行检测,该医师对于所研究对象的临床资料不知情。

1.3 实验室指标的测定 采集所有受试者清晨肘静脉血,超速离心法分离血清。血清 IL-17 和 MCP-1 浓度采用 ELISA 双抗夹心法测定,酶标仪由 Benchmark 公司生产,试剂盒购自美国 ADL 公司。严格按照试剂盒说明操作,酶标仪测定吸光度(A),测定波长为 450 nm。采用生化方法测定所有受试者空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素、血尿酸(UA)、三酰甘油(TG)、

总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度;胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)按照以下公式计算:空腹胰岛素×空腹血糖/22.5;SLE 患者血浆补体 C3、C4 浓度利用免疫比浊法测定;红细胞沉降率(ESR)采用魏氏法测定;超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)采用乳胶增强免疫透射比浊法测定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间均值的比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析。用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)评价血清 IL-17 和 MCP-1 对预测 SLE 合并亚临床 AS 的敏感度和特异度;Logistic 多因素回归法分析判断 SLE 患者合并亚临床 AS 的相关因素。所有检验均为双侧检验,以 *P*<0.05 视为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组一般临床资料的比较 AS 组、non-AS 组和对照组年龄、BMI、TG、TC、LDL-C、HDL-C、FBG 和 UA 浓度差异均无统计学意义(*P*>0.05)。AS 组患者 IMT 和 HOMA-IR 高于 non-AS 组,non-AS 组 IMT 和 HOMA-IR 高于对照组,3 组间差异具有统计学意义(*P*<0.05)。AS 组患者病程、HOMA-IR、SLEDAI、ESR 及 hs-CRP 浓度显著高于 non-AS 组,差异具有统计学意义(*P*<0.05),AS 组与 non-AS 组患者血清补体 C3、C4 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

表 1 3 组临床指标的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	AS 组(<i>n</i> =35)	non-AS 组(<i>n</i> =30)	对照组(<i>n</i> =30)	<i>F/t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	35.22±13.73	32.11±16.35	33.28±10.26	0.145	>0.05
病程(年)	6.67±2.32 ^b	4.32±2.11	—	2.234	<0.05
IMT(mm)	1.24±0.38 ^{ab}	0.73±0.32 ^a	0.59±0.24	13.412	<0.01
BMI(kg/m ²)	25.31±4.72	23.53±5.14	24.25±3.36	0.234	>0.05
TG(mmol/L)	2.63±0.57	2.71±0.52	2.22±0.81	0.279	>0.05
TC(mmol/L)	5.32±1.83	4.91±2.14	4.52±1.73	0.257	>0.05
LDL-C(mmol/L)	2.63±1.31	2.45±1.02	2.52±0.83	0.323	>0.05
HDL-C(mmol/L)	1.22±0.32	1.31±0.43	1.34±0.57	0.256	>0.05
FBG(mmol/L)	5.32±1.18	5.01±1.23	5.54±1.89	0.132	>0.05
UA(μmol/L)	302.20±71.40	313.10±81.30	291.50±72.60	0.023	>0.05
HOMA-IR	2.84±0.95 ^{ab}	2.01±0.76 ^a	1.46±0.55	9.231	<0.01
SLEDAI 评分(分)	10.31±3.22 ^b	6.21±2.45	—	7.322	<0.01
ESR(mm/h)	63.41±14.23 ^b	47.36±18.88	—	2.539	<0.05
hs-CRP(mg/L)	38.45±14.44 ^b	16.22±8.21	—	2.261	<0.05
补体 C3(g/L)	0.54±0.22	0.55±0.21	—	0.784	>0.05
补体 C4(g/L)	0.32±0.11	0.39±0.14	—	0.822	>0.05

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与 non-AS 组比较,^b*P*<0.05;—表示无数据

2.2 3 组血清 IL-17 和 MCP-1 水平的比较 与对照组比较,AS 组和 non-AS 组患者血清 IL-17 水平显著升高(*P*<0.05),但 AS 组和 non-AS 组血清 IL-17 水

平差异无统计学意义(*P*>0.05)。AS 组患者血清 MCP-1 显著高于 non-AS 组,而 non-AS 组血清 MCP-1 水平则显著高于对照组,3 组间差异具有统计学意

义($P<0.05$),见表 2。

表 2 3 组血清 IL-17 和 MCP-1 水平的比较 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-17	MCP-1
AS 组	35	39.34±11.17 ^a	57.34±20.56 ^{ab}
non-AS 组	30	36.21±18.34 ^a	19.28±8.22 ^a
对照组	30	5.34±2.12	8.34±3.19
<i>F/t</i>		2.332	12.31
<i>P</i>		<0.05	<0.01

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 non-AS 组比较,^b $P<0.05$

2.3 SLE 患者血清 IL-17 与 MCP-1 的相关性研究

对 SLE 患者 IL-17 与 MCP-1 进行的 Spearman 相关性分析结果表明,二者呈正相关性($r=0.321$, $P<0.05$)。

2.4 血清 IL-17 和 MCP-1 对 SLE 患者合并亚临床 AS 的诊断敏感度和特异度分析

ROC 曲线分析结果显示,血清 IL-17 水平诊断 SLE 患者合并亚临床 AS 的 AUC 为 0.654($P=0.016$),当检测的截点值为 23.67 pg/mL 时,其诊断的敏感度和特异度分别为 65.67%和 66.67%,见图 1。血清 MCP-1 诊断 SLE 患者合并亚临床 AS 的 AUC 为 0.670($P=0.006$),当检测的截点值为 15.32 pg/mL 时,其诊断敏感度和特异度分别为 74.63%和 59.38%,见图 2。

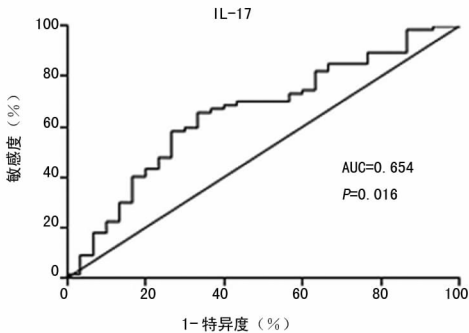


图 1 IL-17 诊断 SLE 患者合并亚临床 AS 的 ROC 曲线

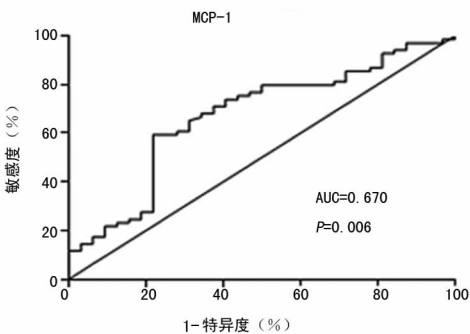


图 2 MCP-1 诊断 SLE 患者合并亚临床 AS 的 ROC 曲线

2.5 Logisitic 多元逐步回归模型分析

以 SLE 患者颈动脉 IMT 作为模型因变量,以年龄、性别、病程、BMI、IL-17、MCP-1、HOMA-IR、SLEDAI、血清补体 C3、C4、UA、FBG、TG、TC、HDL-C、LDL-C 为多因素的 Logistic 多元逐步回归分析。结果表明病程、

MCP-1 和 HOMA-IR 是影响 SLE 患者亚临床 AS 的独立相关因素。见表 3。

表 3 影响 SLE 患者颈动脉 IMT 的多因素 Logistic 回归分析结果

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%可信区间
病程	0.102	1.035	8.321	0.002	1.121	1.032~1.232
MCP-1	0.341	1.421	6.111	0.009	1.331	1.173~1.566
HOMA-IR	0.233	1.042	6.456	0.001	1.791	1.250~1.921

3 讨 论

随着现代医学的发展,在过去几十年,人们对于 AS 发病机制的理解更加深入,目前认为炎症反应贯穿于 AS 发生、发展的全过程,由炎症细胞因子、炎症介质参与,免疫反应主导的血管壁炎症反应作为 AS 病理生理改变的共同基础已逐渐得到证实^[6]。循证医学证据表明,与同年龄阶段的普通人群相比,绝经前女性 SLE 患者的冠心病患病率为 6%~10%,加速形成的 AS 导致的心脑血管系统疾病是影响 SLE 患者长期病死率的主要影响因素之一^[7]。MANZI 等^[8]研究结果表明,青年 SLE 患者患急性心肌梗死等恶性心血事件的风险较同年龄段健康人群高出 50 倍,使患者病死时间明显年轻化。BULKLEY 等^[9]对死亡的青年女性 SLE 患者进行尸检结果证实 90%以上患者存在不同程度早发冠状动脉粥样硬化,但多数患者早期并未出现临床症状,当出现心绞痛、严重心律失常、心肌梗死等典型症状后,常引起较普通人群更高的病死率。加拿大 1 项多中心、队列人群研究表明,在矫正传统 AS 危险因素(高脂血症、高血压、吸烟、糖尿病及肥胖)之后, SLE 患者发生心肌梗死(MI)和脑卒中的风险均有显著增加^[10],提示传统的 AS 危险因素并不能完全解释 AS 发生率增高的所有原因,炎症反应、免疫损伤和胰岛素抵抗可能也是患者 AS 发生的重要影响因素。

亚临床 AS 是心血管疾病的前期病变,颈动脉粥样硬化是发现脑血管动脉粥样硬化与评估脑卒中风险的良好指标。但国内研究表明,单独行颈动脉彩超未必能反应全身性 AS 范围及程度,而联合颈动脉、下肢动脉及其他外周动脉超声检查,对 AS 的检出率大大提高^[11]。本研究采用彩色多普勒超声仪检测颈动脉和股动脉 IMT 作为评价亚临床 AS 的依据,尽管部分 SLE 患者 IMT 结果不能诊断为亚临床 AS,但 2 组患者 IMT 均显著高于对照组,与杨景阳等^[12]报道基本一致,提示 SLE 患者伴有较高的 AS 发生率,而联合使用颈动脉及下肢动脉彩色多普勒检查可作为 SLE 患者心脑血管疾病筛查的手段,以利于早期诊治。此外,本研究提示 AS 组 SLE 患者疾病活动指数 SLEDAI 和炎症指标 ESR、hs-CRP 均高于 non-AS 组,提示机体炎症活动可能是 SLE 高发 AS 的重要影响因素。

炎症细胞因子 IL-17 因主要由辅助性 T 细胞 17 (Th17) 分泌而得名, CD8⁺ T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、自然杀伤细胞和其他少数免疫细胞也可少量分泌 IL-17。IL-17 是一种诱导炎症强有力的细胞因子, 它可通过激活核转录因子 (NF- κ B) 及丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 途径, 上调白细胞介素-6 (IL-6) 的表达, 促进趋化因子如 CXCL1、CXCL2 的合成, 后者可有效募集单核-巨噬细胞、中性粒细胞在局部聚集, 并诱发下游信号通路中前列腺素 E2 (PGE2)、白三烯等炎症介质分泌增加, 导致炎症效应的级联放大^[13]。IL-17 在参与上述多层次的炎症级联反应后, 可诱发血管内皮细胞损伤、促进炎症细胞黏附、增加平滑肌细胞分化与增殖, 从而参与 AS 的启动及进展^[14]。临床研究发现, 在 AS 病变组织中检测到了 IL-17 表达量的增加, 急性冠脉综合征患者外周血中 Th17 细胞和 IL-17 水平也有增加^[15]。本研究结果表明, AS 组和 non-AS 组 SLE 患者血清 IL-17 水平均较对照组显著增高, 分析 SLE 患者 IL-17 增高的原因可能与 SLE 患者体内存在辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞 (Th17/Treg) 细胞比例失衡有关, Treg 细胞数目或功能的缺失, 导致免疫稳态和免疫耐受被破坏, Treg 细胞对 Th17 细胞的抑制作用减弱, 而导致 IL-17 分泌的增加^[16]。但是本项研究发现, 合并亚临床 AS 的 SLE 患者与非亚临床 AS 的 SLE 患者之间, 血清 IL-17 水平差异不显著, 考虑原因可能是纳入病例较少, 统计学上存在一定偏倚有关, 且多数 SLE 患者处于疾病活动期, 所纳入的病例并不能完全反映 SLE 患者机体长期、慢性、低度炎症反应这一全貌。

MCP-1 是一种属于 C-C 趋化因子亚族的单核细胞趋化因子, 它在 AS 发生、发展中的作用已基本明确。MCP-1 与受体 CCR2 结合后, 可趋化单核细胞和 T 淋巴细胞, 上调血管内皮细胞表达黏附分子的表达, 介导单核细胞迁移并浸润进入动脉壁, 活化为巨噬细胞, 摄取已进入内膜并发生修饰的脂蛋白, 形成泡沫细胞, 并能血管平滑肌细胞的增殖, 促进 AS 的发生^[17]。此外, MCP-1 能诱发诱导组织因子的表达, 促进局部血栓形成, 对 AS 斑块的不稳定性起重要作用^[18]。国内研究表明, SLE 患者血清 MCP-1 水平较健康对照人群显著增加, 且与疾病活动度密切相关^[19]。本研究提示, AS 组患者血清 MCP-1 水平均较 non-AS 组和对照组均显著增高, 提示 MCP-1 可能在 SLE 患者相关性 AS 中起促进作用。本研究进行的相关性分析表明, SLE 患者血清 MCP-1 与 IL-17 水平呈正相关性, 推测 IL-17 可能通过诱导 MCP-1 的表达, 促进单核细胞向血管内膜迁移与浸润, 促进 AS 的发生, 但其具体作用、作用机制及产生的生物学效应还需进一步研究。

本研究 ROC 曲线分析结果显示, IL-17 对 SLE 合并亚临床 AS 诊断的 AUC 达 0.654, 诊断的敏感度

和特异度均超过 60%, 显示出较好的诊断意义, 而 MCP-1 对 SLE 合并亚临床 AS 诊断的 AUC 为 0.670, 诊断的敏感度达到 74.63%。进一步行 Logistic 多元回归分析, 结果显示 MCP-1 是影响 SLE 患者亚临床 AS 的独立相关因素, 提示血清 IL-17 和 MCP-1 作为机体炎症细胞因子, 不仅反映 SLE 的炎症活动状态, 联合对二者进行检测, 可能对 SLE 合并 AS 的早期筛查、早期干预具有一定的参考意义。

HOMA-IR 是 AS 发生的重要病理生理基础之一, 国内外已有较多报道 SLE 血糖正常患者 HOMA-IR 和 HOMA- β 高于健康对照组, 可能与患者 SLE 全身性免疫炎症反应损伤胰岛 β 细胞功能及全身性应用具有胰岛素拮抗作用的糖皮质激素有关^[20]。值得一提的是, 本项研究进行的 Logistic 多元回归分析提示病程、SLEDAI 和 HOMA-IR 也是 SLE 合并亚临床 AS 的独立相关因素, 提示除机体炎症因素外, 病程的延长和胰岛素抵抗等其他因素也共同参与 SLE 患者 AS 的发生。

4 结 论

SLE 患者早发 AS 是一个多因素、多生物学效应共同作用的结果, 传统的 AS 危险因素, 如长病程和胰岛素抵抗在此过程中起促进作用, 而循环中炎症细胞因子 IL-17 和 MCP-1 的增加可能是 SLE 患者 AS 发生的另一重要原因。通过彩色多普勒探查 SLE 患者颈动脉和下肢动脉 IMT, 并联合检测患者血清 IL-17 和 MCP-1 水平, 可有效判断和预测 SLE 患者 AS 的发生, 对延缓心脑血管并发症的出现具有一定价值。但是本研究作为一个横断面、小样本量的调查性研究, 存在一定局限性, 后续需通过前瞻性、更大样本的临床研究提供更准确的判断, 并需进一步开展 IL-17 和 MCP-1 在 SLE 相关性 AS 疾病中作用机制的基础研究。

参考文献

- [1] MCMAHON M, SKAGGS B. Pathogenesis and treatment of atherosclerosis in lupus [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2014, 40(3): 475-495.
- [2] LIBBY P, HANSSON G K. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree players and layers [J]. *Circ Res*, 2015, 116(2): 307-311.
- [3] GONG F, LIU Z, LIU J, et al. The paradoxical role of IL-17 in atherosclerosis [J]. *Cell Immunol*, 2015, 297(1): 33-39.
- [4] LIN J, KAKKAR V, LU X. Impact of MCP-1 in atherosclerosis [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(28): 4580-4588.
- [5] GLADMAN D D, IBA? EZ D, UROWITZ M B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 [J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(2): 288-291.
- [6] GISTERA A, HANSSON G K. The immunology of atherosclerosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(6): 368-380.
- [7] TSELIOS K, SHEANE B J, GLADMAN D D. Optimal monitoring for coronary heart disease (下转第 1971 页)

- [4] BARTEL D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [5] GANDELLINI P, DOLDI V, ZAFFARONI N. microRNAs as players and signals in the metastatic cascade: implications for the development of novel anti-metastatic therapies[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 44: 132-140.
- [6] WU T, CHEN W, LIU S, et al. Huaier suppresses proliferation and induces apoptosis in human pulmonary cancer cells via upregulation of miR-26b-5p [J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(12): 2107-2114.
- [7] LI Y, SUN Z, LIU B, et al. Tumor-suppressive miR-26a and miR-26b inhibit cell aggressiveness by regulating FUT4 in colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(6): e2892.
- [8] JIN Q, LI X, CAO P. MicroRNA-26b enhances the radio-sensitivity of hepatocellular carcinoma cells by targeting EphA2[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2016, 238(2): 143-151.
- [9] PALUMBO T, FAUCZ F R, AZEVEDO M, et al. Functional screen analysis reveals miR-26b and miR-128 as central regulators of pituitary somatomammotrophic tumor growth through activation of the PTEN-AKT pathway[J]. *Oncogene*, 2013, 32(13): 1651-1659.
- [10] CHEN X, BA Y, MA L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases[J]. *Cell Res*, 2008, 18(10): 997-1006.
- [11] AJIT S K. Circulating microRNAs as biomarkers, therapeutic targets, and signaling molecules[J]. *Sensors*, 2012, 12(3): 3359-3369.
- [12] WU T, CHEN W, KONG D, et al. miR-25 targets the modulator of apoptosis 1 gene in lung cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(8): 925-935.
- [13] KOU C, ZHOU T, HAN X, et al. Downregulation of mir-23b in plasma is associated with poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(6): 4838-4844.
- [14] FUJIWARA T, UOTANI K, YOSHIDA A, et al. Clinical significance of circulating miR-25-3p as a novel diagnostic and prognostic biomarker in osteosarcoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33375-33392.
- [15] 陈卫群, 卢宏达, 孔德勇, 等. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者血清和细胞中 miR-21 的表达及其临床意义[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(5): 431-435.
- [16] 王卉, 刘水逸, 吴唐维, 等. miR-21 在乳腺癌中的表达及其对乳腺癌侵袭转移的影响[J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(3): 186-190.
- [17] HSU C M, LIN P, WANG Y, et al. Circulating miRNA is a novel marker for head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(6): 1933-1942.

(收稿日期: 2018-01-10 修回日期: 2018-03-28)

(上接第 1967 页)

- risk in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(1): 54-65.
- [8] MANZI S, MEILAHN E N, RAIRIE J E, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study[J]. *Am J Epidemiol*, 1997, 145(5): 408-415.
- [9] BULKLEY B H, ROBERTS W C. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients[J]. *Am J Med*, 1975, 58(2): 243-264.
- [10] ESDAILE J M, ABRAHAMOWICZ M, GRODZICKY T, et al. Traditional framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(10): 2331-2337.
- [11] 耿斌, 曹铁生, 段云友. 外周动脉超声检查预测冠状动脉粥样硬化性心脏病的探讨[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(11): 651-654.
- [12] 杨景阳, 吕国荣, 张东妹, 等. 系统性红斑狼疮患者颈动脉内中膜厚度与血清高敏 CRP 的关系[J]. *中国超声医学杂志*, 2015, 31(3): 265-267.
- [13] HOE E, ANDERSON J, NATHANIELSZ J, et al. The contrasting roles of Th17 immunity in human health and disease[J]. *Microbiol Immunol*, 2017, 61(2): 49-56.
- [14] VON VIETINGHOFF S, LEY K. Interleukin 17 in vascular inflammation [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(6): 463-469.
- [15] CHENG X, YU X, DING Y, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome[J]. *Clin Immunol*, 2008, 127(1): 89-97.
- [16] ZHU M, MO H, LI D, et al. Th17/Treg imbalance induced by increased incidence of atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus (SLE)[J]. *Clin Rheumatol*, 2013, 32(7): 1045-1052.
- [17] LIN J, KAKKAR V, LU X. Impact of MCP-1 in atherosclerosis[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(28): 4580-4588.
- [18] 黎娜, 朱文玲, 陈莲凤, 等. 单核细胞趋化因子 1 和 Fractalkine 对平滑肌细胞增殖、趋化和组织因子表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14(11): 975-978.
- [19] 张杰, 李江涛, 杨南萍. 单核细胞趋化蛋白-4 在系统性红斑狼疮中的表达及临床意义[J]. *华西医学*, 2013, 28(1): 40-43.
- [20] 郭辉, 张雅利, 王淑梅, 等. 系统性红斑狼疮患者胰岛素抵抗情况和胰岛 β 细胞功能的评价[J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2006, 27(6): 569-571.

(收稿日期: 2018-01-06 修回日期: 2018-03-24)