

炎性肌病患者血清中细胞因子水平与间质性肺疾病的相关研究

刘瑞韬^a,徐晓玲^b,陶金辉^a,方璇^a,王钢^a,陈竹^a,厉小梅^a,汪国生^a,李向培^a
(安徽医科大学附属省立医院 a. 风湿免疫科,b. 呼吸科,安徽 合肥 230001)

摘要:目的 检测皮损炎(DM)、多肌炎(PM)患者血清中白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平,分析其与间质性肺疾病(ILD)的相关性,探索炎性肌病(IM)伴发ILD新的治疗靶点。**方法** 收集DM患者35例,其中DM-ILD组17例,DM-非ILD组18例,DM-ILD患者中急性/亚急性间质性肺炎(A/SIP)患者11例,慢性间质性肺炎(CIP)患者6例;PM组15例,其中PM-ILD组6例,PM-非ILD组9例;健康对照组10例,详细记录临床及实验室资料。采用流式CBA法检测血清中IL-6、IL-8和TNF- α 的水平。分析三种血清因子与ILD的相关性。**结果** (1)DM组IL-6、IL-8、TNF- α 水平显著高于HC组($P < 0.05$);(2)PM组IL-6、IL-8、TNF- α 水平显著高于HC组($P < 0.05$);(3)DM-ILD组IL-6、IL-8、TNF- α 水平显著高于DM-非ILD组($P < 0.001$, < 0.001 , 0.011);PM-ILD组与PM-非ILD组之间差异无统计学意义($P > 0.05$);(4)IL-6在DM-ILD组表达显著高于PM-ILD组($P = 0.013$),IL-8和TNF- α 在两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$);(5)在DM-ILD组中,IL-6、IL-8、TNF- α 在A/SIP组较CIP组显著升高($P < 0.05$)。**结论** DM-ILD中IL-6、TNF- α 、IL-8水平均显著高于DM-非ILD患者;IL-6在DM-ILD患者中显著高于PM-ILD患者;IL-6可能在DM-ILD的发病过程中起到重要作用。

关键词:多发性肌炎;皮损炎;间质性肺疾病;白细胞介素-6;白细胞介素-8;肿瘤坏死因子 α

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.09.014

Correlation of cytokines levels with interstitial lung disease in patients with inflammatory myopathy

LIU Ruitao^a, XU Xiaoling^b, TAO Jinhui^a, FANG Xuan^a, WANG Gang^a, CHEN Zhu^a,
LI Xiaomei^a, WANG Guosheng^a, LI Xiangpei^a

(a. Department of Rheumatology and Immunology, b. Department of Respiratory Diseases, Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230001, China)

基金项目:安徽省年度重点科研项目(12070403052)

通信作者:李向培,女,教授,博士生导师,研究方向:风湿免疫病诊断治疗及发病机制研究,E-mail:lixiangpei55@126.com

综上所述,IVF-ET后EP与自然受孕后EP特点有较大临床差异,其诊治过程有其自身的特殊性,如何在提高IVF-ET成功率的同时减少EP发生率仍然是临床不断探索的课题。

参考文献

- [1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2013:51-53.
- [2] 赵海燕,蔡叶萍,李洁. 近30年异位妊娠发病相关因素的变迁分析[J]. 中国医学创新,2013,10(5):113-115.
- [3] 崔毓桂,代晓南,刘嘉茵. 辅助生殖技术与异位妊娠的风险[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2012,31(2):81-83,88.
- [4] 刘杰,郑洁,程毓芝,等. 体外受精助孕后并发异位妊娠相关因素分析[J]. 实用医学杂志,2011,27(6):1019-1021.
- [5] 胡琳莉,孙莹璞. 不同促排卵方案对于体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. 实用妇产科杂志,2014,30(10):723-725.
- [6] 李洁,杨菁,徐望明,等. 助孕后宫外孕同时妊娠20例临床分析[J]. 生殖医学杂志,2014,23(12):986-988.
- [7] BARON KT, BABAGBEMI KT, ARLEO EK, et al. Emergent complications of assisted reproduction: expecting the unexpected[J]. Radiographics, 2013, 33(1):229-244.
- [8] 周正,王鑫,沈旭娜. 异位妊娠246例临床资料回顾与分析

[J]. 基础医学与临床,2012,32(6):707-708.

- [9] 刘玉芝. 异位妊娠的危险因素分析[J]. 中国医药指南,2012,10(30):475-476.
- [10] 张彦君. 影响妇女发生宫外孕的相关因素研究[J]. 安徽医药,2014,18(9):1697-1699.
- [11] 蔡丹丹,沈伯儒,张映辉,等. IVF-ET术后异位妊娠的临床特点及分析[J]. 中外医学研究,2013,11(14):155.
- [12] 张莹莹,樊琳琳,苏迎春,等. 体外受精-胚胎移植术后输卵管妊娠与宫腔因素的关系[J]. 郑州大学学报(医学版),2012,47(6):847-849.
- [13] GUL A, UGUR M, ISKENDER C, et al. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and its relationship to clinical parameters[J]. Arch Gynecol Obstet, 2010, 281(3):479-483.
- [14] OZTURK S, DEMIR R. Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation[J]. Histol Histopathol, 2010, 25(9):1215-1228.
- [15] 张轶乐,孙婧,苏迎春,等. 新鲜和冻融胚胎移植妇女异位妊娠的发生率及其影响因素[J]. 中华妇产科杂志,2012,47(9):655-658.
- [16] 康翔锦,丁悦,杨洁,等. 不同辅助生殖助孕技术的妊娠结局比较[J]. 实用医学杂志,2015,31(16):2630-2633.

(收稿日期:2016-09-10,修回日期:2017-02-21)

Abstract: Objective To detect the levels of IL-6, IL-8 and TNF- α in serum of patients with dermatomyositis (PM) and polymyositis (DM), to analyze its correlation with interstitial lung disease, and to explore new therapeutic targets for inflammatory myopathy with interstitial lung disease (IM-ILD). **Methods** Thirty-five patients with DM, 15 patients with PM and 10 healthy controls were enrolled in this study. DM patients included 17 patients with DM-ILD, among which 11 patients were acute/subacute interstitial pneumonia (A/SIP), and 6 patients were chronic interstitial pneumonia (CIP), and 18 patients with DM-nonILD. Detailed clinical and laboratory data were collected. The levels of IL-6, IL-8 and TNF- α in serum were measured by flow CBA. The correlation of three serum factors and interstitial lung disease of inflammatory myopathy was analyzed. **Results** The levels of IL-6, TNF- α and IL-8 in the DM group were significantly higher than those in HC group ($P < 0.05$). The levels of IL-6, TNF- α and IL-8 in PM group were significantly higher than those in HC group ($P < 0.05$). The levels of IL-6, IL-8 and TNF- α in DM-ILD group were significantly higher than that in DM-nonILD group ($P < 0.001$, < 0.001 , 0.011). There was no significant difference between PM-ILD group and PM-nonILD group ($P > 0.05$). The expression of IL-6 in DM-ILD group was significantly higher than that in PM-ILD group ($P = 0.013$), and there were no significant differences in IL-8 and TNF- α between the two groups ($P > 0.05$). In DM-ILD group, the levels of IL-6, IL-8 and TNF- α in A/SIP group were significantly increased, higher than those in CIP group ($P < 0.05$). **Conclusions** The levels of IL-6, TNF- α and IL-8 in DM-ILD patients were significantly higher than those in DM-ILD patients and the expression of IL-6 in DM-ILD patients was significantly higher than that in PM-ILD patients, which suggested that IL-6 may play an important role in the pathogenesis of DM-ILD.

Key words: Polymyositis; Dermatomyositis; Interstitial lung disease; IL-6; IL-8; TNF- α

炎性肌病(IM)包括一组自身免疫性肌肉疾病,如多肌炎(PM)、皮肌炎(DM)、包涵体肌炎(IBM)、坏死性自身免疫性肌炎(NAM),其中以PM或DM最常见^[1]。肺脏是PM和DM最常见的肌肉外受累器官,疾病种类包括感染、吸入性肺炎、肿瘤、间质性肺疾病(ILD)以及呼吸肌受累导致的限制性通气功能障碍等,其中以ILD最常见。在PM或DM中ILD的发生率为19.9%~78.0%^[2]。目前临床上发现ILD会导致更严重的肺纤维化和肺动脉高压,甚至呼吸衰竭,严重威胁患者的健康。一些患者常会发生不可预测且致命性的急性发作,至今尚无有效的防治措施。因此早期诊断或提前预测哪些患者会形成ILD或形成不良预后的ILD对于提前干预ILD和改善预后至关重要,表现为以弥漫性肺泡单位炎症伴肺间质纤维化为基本病变的、累及肺泡间质(呼吸性细支气管及其血管、淋巴管和气道周围的结缔组织)的异质性疾病,可发生在PM或DM患者病程中的任何时候。IM-ILD会导致严重的肺纤维化和肺动脉高压,甚至呼吸衰竭,是PM/DM患者住院和死亡的重要原因,严重威胁患者的健康。

既往研究表明^[3],在多种结缔组织病致肺间质性纤维化中,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)是重要的前炎症因子,可刺激转化生长因子 β (TGF- β)等强致肺纤维化因子表达;而白细胞介素-6(IL-6)及白细胞介素-8(IL-8)同样在肺间质纤维化患者纤维化进展中起重要作用^[4-5]。我们推测IL-6、IL-8、TNF- α 可能在DM和PM伴发ILD的发生发展中起作用,本研究通过检测PM、DM患者血清中IL-6、IL-8、TNF- α 水平,分析其与ILD的相关性,探讨DM和

PM伴发ILD的可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择安徽医科大学附属省立医院风湿免疫科2015年7月—2016年7月收治的15例PM和35例DM患者(排除重叠综合征的患者),均符合1975年PM和DM的诊断标准^[6]。PM患者15例中PM-ILD组6例、PM-非ILD组9例;DM患者35例中DM-ILD组17例、DM-非ILD组18例。病程时间定义为PM或DM相关症状出现与入院之间的时间。收集入选患者的临床实验室资料及血清样本。另选择年龄、性别匹配的10例健康人作为对照组(HC组)。本研究得到安徽医科大学附属省立医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 ILD的诊断 本研究中ILD主要依据胸部影像学检查的结果进行诊断。依据Fleischner学会命名委员会关于肺部高分辨电子计算机断层扫描(HRCT)术语的定义^[7],ILD在肺HRCT上主要表现为以下5种形式:(1)磨玻璃影:肺密度轻度增加呈雾状,内可见血管纹理;(2)实变影:呈肺段或肺叶分布,密度均匀增加,血管纹理消失,内可见“支气管充气征”“支气管黏液征”或“CT血管造影征”;(3)网格影:网格影主要为小叶间隔增厚、小叶内间隔增厚、小叶核心增厚、胸膜下线影、蜂窝肺和支气管血管周围间质增厚等改变;(4)蜂窝影:蜂窝影指有壁低密度病变或含气囊腔,提示肺泡间隔破坏及纤维化;(5)间质结节和(或)肉芽肿:间质结节指位于肺门旁支气管血管束周围、小叶内中轴间质和周围间质旁的结节。肉芽肿样病变呈非段非叶性分

布的边缘模糊或不规则的斑片状阴影。病变中央密度较高,内可有支气管充气象或空洞,外围密度较低或边缘模糊呈“月晕征”。本研究中当患者肺 HRCT 表现为磨玻璃影、实变影、网格影或条索状影、蜂窝结构、结节状影等时或胸部 X 片呈网状、结节状或蜂窝状改变者诊断为 ILD。依据美国胸科协会(Arts)及欧洲呼吸协会(ERS)所制定的标准,急性/亚急性间质性肺炎的诊断为患者呼吸系统症状在 3 个月内加重,出现进行性呼吸困难,低氧血症以及逐渐加重的肺间质影像学改变;慢性间质性肺炎(CIP)的诊断为超过 3 个月缓慢进展的 ILD^[8]。

1.2.2 细胞因子的检测 采用多重液相蛋白定量技术(流式 CBA 法)检测血清中 IL-6、IL-8 和 TNF-α 的水平。试剂盒购自 BD 公司,采用 canto 流式仪,按说明书要求进行检测。简要操作步骤如下:(1)制备人可溶性蛋白自由组合试剂标准品;(2)混合人可溶性蛋白自由组合试剂捕获微球;(3)制备人可溶性蛋白自由组合试剂 PE 标记的检测抗体;(4)人可溶性蛋白自由组合试剂与样本孵育;(5)上机检测。

1.2.3 生化指标和自身抗体的检测 肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)采用速率法;血清抗核抗体采用间接免疫荧光法;抗可溶性抗原(ENA)抗体采用欧蒙斑点法(试剂购自欧盟公司)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS16.0 软件进行统计学处理:正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的连续型变量

采用中位数和四分位数[*M*(*P*₂₅,*P*₇₅)]进行统计描述,两组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,进一步两两比较采用 bonferroni 法。分类变量用相对数表示,分类变量组间比较采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 本研究纳入研究对象的一般资料比较见表 1。除 CK 和 LDH 两指标差异有统计学意义外,其余资料均差异无统计学意义。

2.2 三种细胞因子在血清中表达比较 IL-6、IL-8、TNF-α 在 DM 组及 PM 组中均显著高于 HC 组(*P* < 0.05),DM 与 PM 两组间比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),具体数据见表 2。

2.3 三种细胞因子在 DM 组与 PM 组内的表达比较 IL-6、IL-8、TNF-α 在 DM-ILD 组中显著高于 DM-非 ILD 组,但在 PM-ILD 组与 PM-非 ILD 组间差异无统计学意义(*P* > 0.05),具体数据见表 3,4。

表 3 DM-ILD 组与 DM-非 ILD 组之间三种细胞因子水平比较/(× 10 ⁻⁹ g · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	IL-6	IL-8	TNF-α
DM-ILD 组	17	7.60 ± 4.92	12.91 ± 6.77	3.55 ± 3.36
DM-非 ILD 组	18	1.83 ± 1.87	5.30 ± 3.89	1.22 ± 1.46
<i>t</i> 值		4.637	4.107	2.687
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.011

表 1 三组患者一般资料的比较								
组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/[月, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	男性/ 例(%)	抗 Jo-1 抗体 阳性/例(%)	ENA ≥ 1:160/ 例(%)	CK/[× 10 ⁻³ IU · L ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	LDH/[× 10 ⁻³ IU · L ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]
HC 组	10	51.2 ± 12.8	—	4(40)	—	—	—	—
PM 组	15	45.6 ± 14.8	14(6.75,33.50)	8(53)	2(13.3)	3(20)	2 243(445,7 811)	776(246,1 033)
DM 组	35	50.29 ± 10.79	21.25(4.75,49.50) ^a	14(40)	6(17)	8(23)	235 (21,2 032) ^a	155(48,893) ^a
<i>F</i> (<i>Z</i>)[χ^2]值		0.924	(-1.774)	[0.81]	[2.05]	[0.05]	(-2.823)	(-2.316)
<i>P</i> 值		0.403	0.088	0.670	0.150	0.820	0.005	0.020

注:(1)两两比较采用和整体比较对应的方法(LSD 检验;两两秩和检验;分割卡方检验);(2)和 PM 组比较,^a*P* < 0.05;(3)“—”表示此项无数据。

表 2 三组中三种细胞因子水平比较/[× 10 ⁻⁹ g · L ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]				
组别	例数	IL-6	IL-8	TNF-α
HC 组	10	0.06(0.02,0.16)	3.21(2.54,3.56)	0.14(0.04,0.37)
PM 组	15	1.51(0.57,5.35) ^a	4.69(3.35,9.71) ^a	0.92(0.48,1.53) ^a
DM 组	35	2.96(1.08,8.30) ^{ab}	6.94(4.49,12.35) ^{ab}	1.21(0.64,5.10) ^a
<i>H</i> 值		22.74	14.72	15.73
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:两两比较为分割秩检验,标记 a、b 分别为和 HC 组、PM 组比较,*P* < 0.05。

表 4 PM-ILD 组与 PM-非 ILD 组之间三种细胞因子水平比较/[$\times 10^{-9}$ g · L⁻¹, M(P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	IL-6	IL-8	TNF-α
PM-ILD 组	6	1.48 (0.56,5.30)	5.9 (3.87,9.93)	0.93 (0.69,1.26)
PM-非 ILD 组	9	1.46 (0.51,5.58)	4.21 (2.44 ,8.50)	0.58 (0.145,2.58)
Z 值		-0.354	-0.943	-0.347
P 值		0.776	0.388	0.556

2.4 三种细胞因子在 DM-ILD 组与 PM-ILD 组间的表达比较 DM-ILD 组 IL-6 水平显著高于 PM-ILD 组,差异有统计学意义($P=0.013$),而 TNF-α、IL-8 水平 DM-ILD 组和 PM-ILD 组比较差异无统计学意义($P>0.05$),具体数据见表 5。

表 5 DM-ILD 组与 PM-ILD 组三种细胞因子水平比较/[$\times 10^{-9}$ g · L⁻¹, M(P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	IL-6	IL-8	TNF-α
DM-ILD 组	17	8.84 (3.12,12.37)	8.35 (5.14,14.79)	5.55 (1.83,12.46)
PM-ILD 组	6	1.48 (0.75,4.23)	5.90 (3.87,9.93)	1.07 (0.74,2.89)
Z 值		-3.16	-0.94	-2.36
P 值		0.013	0.330	0.091

2.5 三种细胞因子在 DM-ILD 中 A/SIP 组与 CIP 组间的表达比较 IL-6、IL-8、TNF-α 在 DM-ILD 中 A/SIP 组显著高于 CIP 组,差异有统计学意义($P<0.05$),具体数据见表 6。

表 6 DM-ILD 中 A/SIP 组与 CIP 组三种细胞因子水平比较/[$\times 10^{-9}$ g · L⁻¹, M(P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	IL-6	IL-8	TNF-α
A/SIP 组	11	9.98 (8.3,10.66)	13.01 (10.99,18.79)	1.83 (0.89,5.9)
CIP 组	6	2.92 (1.55,3.72)	7.87 (6.43,10.78)	0.93 (0.69,1.26)
Z 值		-2.41	-3.43	-2.84
P 值		0.02	<0.001	0.01

3 讨论

PM 或 DM 在累及骨骼肌和皮肤的同时常合并肺部、消化道、心脏等其它内脏损害,这些骨骼肌外的脏器受累是影响 PM 或 DM 患者预后的重要因素,尤以 ILD 最为常见。PM 或 DM 合并 ILD 患者

往往病情重、进展快、预后差,病死率 20% ~ 30%^[9]。ILD 已经成为 PM 或 DM 患者预后不良的最重要危险因素。ILD 依据胸部 X 线、HRCT、肺功能检查或肺活检结果进行诊断。研究证实,HRCT 的检查结果与开胸肺活检的组织学改变一致^[10]。Kang 等^[9]指出 HRCT 诊断的特异性可达 90%,本研究患者均采用肺 HRCT 结果诊断 ILD。

既往研究发现 IL-6、IL-8、TNF-α 等在 PM 或 DM 患者的肌肉组织中高度表达,在 PM 或 DM 患者的肌肉组织中,树突状细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、肌纤维和毛细血管内皮细胞等合成这些细胞因子^[11]。本研究发现 PM 组、DM 组、DM-非 ILD 组、PM-非 ILD 组的患者血清中 IL-6、IL-8、TNF-α 水平均显著高于 HC 组,提示 IL-6、IL-8、TNF-α 可能在 PM 或 DM 患者肺外炎症的发病机制中起到作用。

有研究者^[12]在博来霉素致大鼠纤维化模型中发现肺巨噬细胞分泌高水平的 IL-6;此外,另有研究者^[13]也在特发性肺纤维化和结节病中肺泡灌洗液中发现 IL-6 的水平显著高于正常对照组。在 DM-ILD 中,激活的巨噬细胞受 Th1 细胞或自然杀伤细胞产生的 γ 干扰素 (IFN-γ) 协同抗原提成细胞产生的 TNF-α 刺激,产生 IL-6,刺激嗜中性粒细胞和淋巴细胞,引起肺泡上皮细胞损伤^[14]。一项临床研究^[15]显示 DM 快速进展型间质性肺病 (DM-RPILD) 死亡者的血清 IL-6 水平显著高于生存者,且当 IL-6 的水平高于 9×10^{-9} g · L⁻¹ 时,患者生存率显著下降。本研究发现 DM-ILD 组的 IL-6 的水平显著高于 DM-非 ILD 组。且 A/SIP 组中血清 IL-6 水平显著高于 CIP 组者,与以往研究相符^[14];此外本研究发现,在三种细胞因子中,仅 IL-6 水平在 DM-ILD 组显著高于 PM-ILD 组,而 TNF-α、IL-8 水平两组间差异无统计学意义,提示 IL-6 可能与 DM-ILD 患者肺部病变进展和患者预后关联更强。

Ward 等^[16]发现在外来抗原、微生物、自身免疫刺激物的活化下,肺中巨噬细胞大量产生白三烯-B4 和 IL-8,IL-8 刺激中性粒细胞,诱导胶原合成和细胞增殖,并最终导致肺纤维化。在卡氏肺囊虫病肺炎中,肺泡灌洗液中的 IL-8 水平与肺炎的严重程度相关,卡氏肺囊虫病肺部表现为弥漫性肺间质浸润,由肺门向外扩展;除此之外,血清 IL-8 的浓度与急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 (ALI/ARDS) 的严重程度相关,而在 DM-ILD 的 A/SIP 患者中,同样可以出现弥漫性的肺损伤^[17]。本研究发现在 DM 组中 DM-ILD 患者血清中的 IL-8 的水平显著高于 DM-非 ILD 组,且 A/SIP 组显著高于 CIP 组,表明

IL-8 可能参与了 DM 的急性肺损伤过程,导致了 DM-ILD 的发展。

TNF- α 由激活的肺泡巨噬细胞产生和分泌,刺激肺成纤维细胞(FB)的增殖和胶原蛋白合成,诱导炎症细胞的聚集、增加蛋白水解酶的数量,以及介导细胞死亡、增殖和迁移。其作为重要的炎症介质,能够促进黏附分子介导肺功能屏障的改变,调节肺泡上皮细胞的炎症级联反应,通过直接或间接刺激 TGF- β 、血小板衍生因子(PDGF)等细胞因子而产生。在纤维化早期,以促进成纤维样细胞激活增殖为特征,在肺纤维化的进程中占有十分重要的地位^[3]。Sullivan 等^[18]研究者发现 TNF- α 能够有力地激活细胞外信号调节激酶(ERK)转导途径,增加 TGF- β 信使核糖核酸(TGF- β -mRNA)的稳定性和 TGF- β 的表达。TNF- α 还能诱导血小板和嗜酸性粒细胞在肺内的聚集,激活的血小板进一步释放 PDGF、TGF- β 等促纤维化细胞因子^[18]。本研究发现 DM 组中 DM-ILD 患者的 TNF- α 的水平显著高于 DM-非 ILD 患者,且 A/SIP 组血清 TNF- α 水平显著高于 CIP 组,表明 TNF- α 在 DM-ILD 的发生及急性进展中发挥作用。

本研究发现 PM 组与 DM 组不同,虽然 IL-6、IL-8、TNF- α 均高于 HC 组,但 PM-ILD 组与 PM-非 ILD 组之间三种细胞因子均差异无统计学意义,分析可能是 DM 与 PM 的发病机制不同以及本试验纳入 PM 病例数较少等原因造成。

综上所述,DM-ILD 患者中 IL-6、TNF- α 、IL-8 水平均显著高于 DM-非 ILD 患者,DM-ILD 中 A/SIP 组患者显著高于 CIP 组患者;三种因子在 PM 与 PM-ILD 中差异无统计学意义;IL-6 在 DM-ILD 患者中高于 PM-ILD 患者;提示三种细胞因子在 DM-ILD 复杂的发病机制中均发挥了不同的作用,IL-6 可能在 DM-ILD 的发病过程中起到重要作用。在疾病的急性进展期,针对三种细胞因子的拮抗治疗可能有助于改善疾病预后。

参考文献

- [1] KHAN S, CHRISTOPHER-STINE L. Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2011, 37(2): 143-158, v.
- [2] HALLOWELL RW, ASCHERMAN DP, DANOFF SK. Pulmonary manifestations of polymyositis/dermatomyositis [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2014, 35(2): 239-248.
- [3] 程方月, 徐建华. 细胞因子在结缔组织病肺间质病变发病机制中的作用 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(12): 844-847.
- [4] ZHOU Y, MURTHY JN, ZENG D, et al. Alterations in adenosine metabolism and signaling in patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9224.
- [5] LEE JS, SHIN JH, CHOI BS. Serum levels of IL-8 and ICAM-1 as biomarkers for progressive massive fibrosis in coal workers' pneumoconiosis [J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(2): 140-144.
- [6] BOHAN A, PETER JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts) [J]. *N Engl J Med*, 1975, 292(8): 403-407.
- [7] HELBICH TH, HEINZ-PEER G, EICHLER I, et al. Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults [J]. *Radiology*, 1999, 213(2): 537-544.
- [8] American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(2 Pt 1): 646-664.
- [9] KANG EH, LEE EB, SHIN KC, et al. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44(10): 1282-1286.
- [10] RAGHU G, MAGETO YN, LOCKHART D, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study [J]. *Chest*, 1999, 116(5): 1168-1174.
- [11] DE PAEPE B, CREUS KK, DE BLEECKER JL. Role of cytokines and chemokines in idiopathic inflammatory myopathies [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2009, 21(6): 610-616.
- [12] SMITH RE, STRIETER RM, PHAN SH, et al. TNF and IL-6 mediate MIP-1 α expression in bleomycin-induced lung injury [J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 1998, 64(4): 528-536.
- [13] 黄絮, 李振华. 结节病和特发性肺纤维化患者支气管肺泡灌洗液中 IL-6 和 GM-CSF 测定分析 [J]. *中日友好医院学报*, 2004, 18(3): 138-140.
- [14] GONO T, KANEKO H, KAWAGUCHI Y, et al. Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated by rapidly progressive or chronic interstitial lung disease [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(12): 2196-2203.
- [15] NARA M, KOMATSUDA A, OMOKAWA A, et al. Serum interleukin 6 levels as a useful prognostic predictor of clinically amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease [J]. *Mod Rheumatol*, 2014, 24(4): 633-636.
- [16] WARD PA, HUNNINGHAKE GW. Lung inflammation and fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157(4 Pt 2): S123-S129.
- [17] AGRAWAL A, ZHUO H, BRADY S, et al. Pathogenetic and predictive value of biomarkers in patients with ALI and lower severity of illness: results from two clinical trials [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303(8): L634-L639.
- [18] SULLIVAN DE, FERRIS M, NGUYEN H, et al. TNF- α induces TGF- β 1 expression in lung fibroblasts at the transcriptional level via AP-1 activation [J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(8B): 1866-1876.

(收稿日期:2017-02-16,修回日期:2017-03-29)