

trast Delayed Enhancement(MCODE) improves detection of subendocardial myo-cardial infarction by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance: a clinical validation study[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2012,14(1):1-10.

[15] 王芳,李晓娟,刘鹏飞. 心肌缺血后水肿的磁共振成像研究进展[J]. 医学综述,2015,21(13):46.

[16] Chu WC, Au WY, Lam WW. MRI of cardiac Iron overload[J]. J Magn Reson Imaging,2012,36(5):1052-1059.

[17] Verhaert D, Thavandiranathan P, Giri S, et al. Direct T2 quantification of myocardial edema in acute ischemic injury[J]. JACC Cardiovasc Imaging,2011,4(3):269-278.

[18] Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement[J]. J Cardiovasc Magn Reson,2013,15(1):92.

[19] Lu M, Zhao S, Yin G, et al. T1 mapping for detection of left ventricular myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: a preliminary study[J]. Eur J Radiol,2013,82(5):e225-e231.

[20] Beer M, Machann W, Sandstede J, et al. Energetic differences between viable and non-viable myocardium in patients with recent myocardial infarction are not an effect of differences in wall thinning-a multivoxel (31) P-MR-spectroscopy and MRI study[J]. Eur Radiol, 2007, 17(5):1275-1283.

[21] Friedrich MG, Niendorf T, Schulz-Menger J, et al. Blood Oxygen level-dependent magnetic resonance imaging in patients with stress-induced angina[J]. Circulation,2003, 108(18):2219-2223.

[22] 商守宇. CT 和 MRI 在冠状动脉疾病诊断中的应用意义对照分析[J]. 中国实用医药,2016,11(5):58-59.

[23] 陈敏,王亚玲,靳激扬,等. MR 扩散加权成像在急性心肌梗死中的研究进展[J]. 国际医学放射学杂志,2014,37(1):22-27.

[24] Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, et al. Arterial stiffness, physical function, and functional limitation: the Whitehall II Study[J]. Hypertension,2011,57(5):1003-1009.

(收稿日期:2016-09-03 修回日期:2016-11-02)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.08.041

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的临床研究进展

陈 雪 综述,刘燕娜[△]审校
(南昌大学第二附属医院 330006)

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;疾病;相关性
[中图分类号] R445.1 [文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)08-1128-04

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome,OSAS)是指睡眠时反复上气道塌陷阻塞,引起呼吸暂停和通气不足,伴有打鼾、睡眠结构紊乱、频发血氧饱和度下降、白天嗜睡等症状。OSAS 临床上非常多见,它是多种心血管疾病、脑血管疾病及代谢性疾病发生、发展的独立危险因素;本文就阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与上述疾病之间的相关性进行综述。

1 OSAS 与心血管疾病

1.1 OSAS 与高血压 研究表明 OSAS 是导致高血压的常见原因之一,50% OSAS 患者同时合并高血压,且血压较顽固,OSAS 与高血压间有着复杂的因果关系,彼此互相影响^[1]。Parati 等^[2]间歇性低氧刺激小鼠,认为反复低氧可导致高血压。OSAS 导致高血压的机制可能为:(1)OSAS 患者反复低氧和高碳酸血症激活交感及副交感神经系统,神经系统的紊乱使儿茶酚胺等化学物质释放增多,外周血管收缩,血压升高;(2)OSAS 间歇性缺氧可激活炎症细胞,C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-1、IL-8、IL-6、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、趋化因子及黏附分子生成增多,导致全身炎症反应^[3];(3)肾素-血管紧张素-醛固酮系统高度表达于 OSAS 合并高血压患者中,可见反复低氧可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,同时使内皮功

能紊乱,缩血管因子内皮素释放增多及舒张血管功能的 NO 释放减少^[4];(4)也有研究表明,慢性失眠患者睡眠效率低有升高血压的风险,而 OSAS 微觉醒导致睡眠障碍、睡眠效率低、睡眠结构紊乱,且睡眠剥夺与一些心血管风险因素呈正相关,如:动脉硬化、内皮功能紊乱、交感神经异常激活及胰岛素抵抗等,上述均与血压升高有关^[5-8]。

1.2 OSAS 与冠心病 冠心病与 OSAS 是常见的临床问题,OSAS 是冠心病发生、发展的危险因素,其病理生理学机制复杂,对冠心病影响广泛,从亚临床状态的冠状动脉粥样硬化至心肌梗死。OSAS 与冠状动脉粥样硬化研究表明,OSAS 患者冠状动脉病变的程度明显重于非 OSAS 患者,多表现为闭塞性病变总数多、血管钙化及血管迂曲程度严重,OSAS 导致冠状动脉粥样硬化的形成和发展是多因素相互作用的结果,包括:氧化应激、内皮功能障碍、炎症与免疫因素等^[9]。OSAS 患者反复低氧引起内皮功能障碍、舒张血管功能的 NO 释放减少,这是动脉粥样硬化形成的第一步。OSAS 患者中,反复低氧增强氧化应激作用,促使脂蛋白及其他分子氧化,氧化的分子不仅可使内皮功能进一步受损,还可使胆固醇沉积于受损的血管内皮上,导致动脉粥样硬化斑块形成。Savransky 等^[10]建立一个小鼠模型,慢性间歇性低氧结合高胆固醇饮食刺激,慢性低

氧还可增强脂质过氧化作用,促进动脉粥样硬化形成。而 OSAS 患者中,增强的氧化应激作用可增强脂质过氧化,从而促进动脉粥样硬化;全身炎症反应在动脉粥样硬化发生、发展中起着不可或缺的作用。研究表明,OSAS 患者炎性物质及黏附分子增加,慢性低氧可以通过激活特定的炎性通路从而加速动脉粥样硬化的进程^[11-14]。OSAS 与血栓形成:急性冠状动脉综合征的发病机制是由于动脉粥样硬化斑块断裂或侵蚀,表面失去完整性,血小板黏附、活化、聚集导致血栓形成。多项研究已证实 OSAS 患者血小板活性增加、纤维蛋白原浓度及纤溶活性减低导致凝血系统异常,有助于血栓形成^[15-16]。OSAS 与心肌缺血:心肌缺血是由心肌供氧与需氧不平衡导致的。OSAS 介导的一些病理生理学改变可能影响这种平衡,以某些特定形式导致心肌缺血。OSAS 患者气道阻塞胸腔内负压增加,心室跨壁压差及心脏后负荷增加,使呼吸暂停期间心肌需氧量增加,而气道阻塞氧供应减少,两者共同作用易导致心肌缺血^[17]。除此以外,OSAS 患者反复低氧和高碳酸血症激活交感神经系统,血压升高、心率加快,容易诱发心肌缺血^[18]。OSAS 诱导的心肌缺血主要表现为急性冠状动脉综合征的某些形式,如夜间心绞痛。

1.3 OSAS 与心律失常 OSAS 患者发生心律失常的概率是健康人的 2~4 倍^[19]。OSAS 与心房颤动关系密切,肥胖与夜间血氧饱和度下降证明是房颤事件发生的独立危险因素^[20]。前瞻性研究表明:OSAS 与心房颤动关系紧密,49% 的 OSAS 患者合并心房颤动,而一般心脏病患者仅 32% 合并心房颤动,电复律后,OSAS 患者心房颤动易复发。研究发现,与健康人对比,OSAS 患者易发生心源性猝死,可见 OSAS 患者易发生心律失常。OSAS 患者心律失常多发生在睡眠期间,室性早搏、室性心动过速、心房颤动等是与 OSAS 相关的主要心律失常类型,其机制可能为 OSAS 患者导致交感神经、迷走神经的神经系统功能紊乱,心率变异性大,影响相关组织的供血、电生理及氧化应激异常。同时 OSAS 患者低氧血症、高碳酸血症,刺激心血管化学感受器,使夜间交感神经兴奋,心率加快或异位起搏点兴奋性增加,出现异位心律失常,如室性早搏等,甚至夜间心源性猝死^[21-22]。交感神经持续兴奋产生不正常的心房电重构,从而促进室上性心律失常,尤其是心房颤动。

1.4 OSAS 与肺动脉高压 据统计,约 12%~34% 的 OSAS 患者合并肺动脉高压。肺动脉高压的发生、发展是预测 OSAS 患者预后不良的指标,严重影响 OSAS 患者病死率及生活质量。肺动脉高压与 OSAS 患者呼吸暂停、间歇性缺氧密切相关,夜间反复呼吸暂停出现低氧血症和高碳酸血症引起肺小血管广泛收缩,久而久之引起肺小动脉结构改变,肺血管床重塑,从而导致肺动脉高压。多项研究表明,参与 OSAS 患者肺动脉高压形成病因是 5-羟色胺。Launay 等^[23] 建立小鼠模型,低氧刺激小鼠,认为低氧介导的肺动脉高压很大程度上与 5-羟色胺增加及其受体表达有关。5-羟色胺对肺循环有着双重影响作用,导致低氧诱导的急性血管收缩,并通过激活其同源受体导致慢性血管重塑。而 NO 是肺循环、体循环的强有力的血管舒张剂,慢性缺氧会损害内皮细胞导致 NO 合成减少。OSAS 患者肺泡 NO 减少导致肺动脉高压。也有研究表明,OSAS 导致肺动脉高压很大程度上是由于左心功能不全或射血分数减低^[24-26]。

1.5 OSAS 与心力衰竭 与一般人群相比,OSAS 患者更易发生心力衰竭,可能与心脏长期处于间歇性缺氧状态,心脏前、后负荷增加,交感神经激活和内皮功能障碍有关。正常睡眠

时,除快速动眼时期交感神经短暂性激活,心脏几乎处于休息状态,交感神经活动降低、迷走神经活动增强,心率和血压降低,但在 OSAS 患者并非如此。反复呼吸暂停,胸内负压波动大使左心室后负荷增加,且低氧、高碳酸血症反射性激活交感神经以及微觉醒,引起血压急剧增高和心率增快,使左心室后负荷和室壁张力增加。OSAS 患者改善缺氧状态,努力呼吸致胸腔负压增加,促进更多静脉血回流,加上急性缺血性肺血管收缩,使右心容量及压力增加,从而影响左室充盈^[27]。同时,OSAS 患者白天交感神经活动增强和系统性血压升高,进一步加重心力衰竭。也有大量证据证明:夜间睡眠时人的体位从直立位变成卧位、斜卧位,下肢体液重新分布致颈部、胸部,此种流体转变和液体超负荷也是 OSAS 患者发生心力衰竭的发病机制^[28]。

2 OSAS 与脑血管疾病

2.1 OSAS 与卒中 OSAS 患卒中或短暂性脑缺血的发病率比一般人群高,据统计,比例高达 3~4 倍。大约 60%~80% 患卒中或短暂性脑缺血的 OSAS 患者呼吸暂停低通气指数(AHI)>10 次/小时^[29]。有研究认为,打鼾是卒中的危险因素,而 OSAS 患者打鼾的发生率高,但仍不能确定 OSAS 可直接导致卒中。后续研究证实,OSAS 可导致卒中,其发病机制可能为:OSAS 患者反复呼吸暂停致慢性间歇性缺氧,继发红细胞增多症,且内皮功能障碍,血小板活化,两者共同作用促发脑血栓形成,导致卒中^[30-31];OSAS 患者交感神经激活,血压升高会促发或加重卒中^[32];OSAS 患者氧化应激和炎症反应会促进或加重血管损害和动脉粥样硬化,而动脉粥样斑块发生破裂形成血栓易造成卒中;OSAS 患者易发生心房颤动,而心房颤动又是卒中的危险因素^[33]。

2.2 OSAS 与痴呆、认知障碍 OSAS 与老年痴呆有一定的相关性,且 OSAS 睡眠呼吸暂停程度越重,老年痴呆也越严重。Yaffe 等^[34] 持续追踪 298 例无痴呆老年女性 5 年,发现有睡眠呼吸障碍的老年女性罹患痴呆或认知障碍的概率明显高于无睡眠呼吸障碍者。Ayalon 等^[35] 分别评估健康中、老年人和患 OSAS 的中、老年人的认知功能,患 OSAS 的老年人认知功能较正常中、老年人及患 OSAS 的中年人减低,可见,随着年龄的增加,认知功能逐渐减退,而 OSAS 可加快老年人的认知功能减退的进程。OSAS 引发痴呆、认知障碍的机制可能是:OSAS 导致的相关血流动力学改变,如血管性、炎症性等使脑血管疾病危险增加;OSAS 患者呼吸暂停终止时,脑血流减少 20%~30%,脑血流量减少的程度与 OSAS 患者呼吸暂停时间、血氧饱和度降低的程度相关。

3 OSAS 与代谢性疾病

3.1 OSAS 与 2 型糖尿病 OSAS 独立于年龄、肥胖及遗传因素等,可直接导致糖代谢异常。研究表明 OSAS 患者中 2 型糖尿病的患病率大于 40%。国外学者建立老鼠模型,将小鼠暴露于间歇性低氧环境,发现小鼠的胰岛素敏感性降低,可见间歇性低氧是胰岛素抵抗的独立因素,是 OSAS 导致 2 型糖尿病的主要发病机制。Ryan 等^[36] 认为 OSAS 患者睡眠中慢性低氧血症引起全身炎症反应,炎症介质释放增多,如 TNF- α ,会破坏胰岛素传导信号,导致糖耐量异常。OSAS 患者交感神经激活,血儿茶酚胺分泌增加,直接作用影响血糖异常。OSAS 患者疲劳、嗜睡、机体活动减少,也可引起血糖升高。OSAS 导致或加重 2 型糖尿病是由于脂肪因子(瘦素和血清脂联素等)的改变。国内学者发现,OSAS 合并血糖异常患者血清脂联素水平明显低于健康人,低脂联素血症是也胰岛素抵抗的重要标

志,可见血清脂联素可作为早期判断 OSAS 患者发生 2 型糖尿病的风险,早期干预。

3.2 OSAS 与脂质代谢紊乱 OSAS 引起脂质代谢紊乱主要表现为:三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇增高,高密度脂蛋白胆固醇降低,可能与慢性间歇性低氧导致胰岛素抵抗有关,生长激素、雄激素释放增多,血脂升高,也可能与 OSAS 患者长期低氧血症,交感神经兴奋,激活肾素-血管紧张素等有关。

综上,OSAS 是多种心血管疾病、脑血管疾病及代谢性疾病的独立危险因素,主要病因可能是反复呼吸暂停引起低氧血症、高碳酸血症。由 OSAS 造成的心血管、脑血管损害及代谢紊乱对人类健康及社会发展造成严重负面影响,因此早诊断、早治疗 OSAS 可以有效提高人民的生活质量。

参考文献

- [1] Parati G, Ochoa J, Bilo G, et al. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(7):601-613.
- [2] Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension; joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of the European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea[J]. *J Hypertens*, 2012, 30(4):633-645.
- [3] Testelmans D, Tamišier R, Baronerochette G, et al. Profile of circulating cytokines; impact of OSA, obesity and acute cardiovascular events[J]. *Cytokine*, 2013, 62(2):210-216.
- [4] Fernandezmendoza J, Vgontzas A, Liao D, et al. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension the penn state cohort[J]. *Hypertension*, 2012, 60(4):929-935.
- [5] Sunbul M, Kanar B, Durmus E, et al. Acute sleep deprivation is associated with increased arterial stiffness in healthy young adults[J]. *Sleep Breath*, 2013, 18(1):215-220.
- [6] Dettoni JL, Consolim-Colombo FM, Drager LF, et al. Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers[J]. *J Appl Physiol*, 2012, 113(2):232-236.
- [7] Lam J, Ip M. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2014, 3(2):177-186.
- [8] 张晔,傅春江,方玉强,等.中重度睡眠呼吸暂停综合征患者冠状动脉造影特点分析[J]. *重庆医学*, 2010, 39(2):171-172.
- [9] Okur H, Pelin Z, Yuksel M, et al. Lipid peroxidation and paraoxonase activity in nocturnal cyclic and sustained intermittent hypoxia[J]. *Sleep Breath*, 2012, 17(1):365-371.
- [10] Savransky V, Nanayakkara A, Li J, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(12):1291-1297.
- [11] Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 165(7):934-939.
- [12] Drager L, Polotsky V, Lorenzifilho G. Obstructive sleep apnea; an emerging risk factor for atherosclerosis[J]. *Chest*, 2011, 140(2):534-542.
- [13] Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 172(5):625-630.
- [14] Kondo Y, Kuwahira I, Shimizu M, et al. Significant relationship between platelet activation and apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Tokai J Exp Clin Med*, 2011, 36(3):79-83.
- [15] Zouaoui Boudjeltia K, Guillaume M, Henuzet C, et al. Fibrinolysis and cardiovascular risk factors: association with fibrinogen, lipids, and monocyte count[J]. *Eur J Intern Med*, 2006, 17(2):102-108.
- [16] Bradley T, Floras J. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences[J]. *Lancet*, 2009, 373(9657):82-93.
- [17] Nauman J, Janszky I, Vatten L. Temporal Changes in Resting Heart Rate and Deaths From Ischemic Heart Disease[J]. *JAMA*, 2011, 306(23):2579-2587.
- [18] Mehra R, Benjamin E, Shahar E. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(8):910-916.
- [19] Goyal S, Sharma A. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea[J]. *World J Cardiol*, 2013, 5(6):157-163.
- [20] Hersi A. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias[J]. *Ann Thorac Med*, 2010, 5(1):10-17.
- [21] 李卫阳,陈延华.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者发生心脏事件的临床分析[J]. *现代医学*, 2011, 17(17):104-105.
- [22] Sajkov D, Cowie R, Thornton A, et al. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149(2 Pt 1):416-422.
- [23] Launay J, Herve P, Peoch K, et al. Function of the serotonin 5-hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension[J]. *Nat Med*, 2002, 8(10):1129-1135.
- [24] Wang B, Yan B, Song D, et al. Chronic intermittent hypoxia down-regulates endothelial nitric oxide synthase expression by an NF- κ B-dependent mechanism[J]. *Sleep Med*, 2013, 14(2):165-171.
- [25] Segers VF, Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Pulmonary hypertension and right heart failure in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction; pathophysiology and natural history[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2012, 27(3):273-280.
- [26] Sanchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbe F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease[J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(1):61-72.
- [27] Fiaschi T. Sleep apnea and heart failure[J]. *J Cardiol*, 2012, 60(1):78-85.
- [28] Johnson K, Johnson D. Frequency of sleep apnea in stroke

and TIA patients;a meta-analysis[J]. J Clin Sleep Med, 2010,6(2):131-137.

[29] Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012,172(11):1447-1451.

[30] 魏宏世,张金华. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与缺血性脑卒中[J]. 中风与神经疾病杂志, 2011,28(5):475-477.

[31] Culebras A. Sleep apnea and stroke[J]. Rev Neurol Dis, 2005,2(1):13-19.

[32] Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis [J]. J Thromb Haemost, 2011, 9 Suppl 1:344-351.

[33] Blackwell T, Yaffe K, Ancoliisrael S, et al. Associations between sleep architecture and sleep-disordered breathing and cognition in older community-dwelling men: the os-

teoporotic fractures in men sleep study[J]. J Am Geriatr Soc, 2011,59(12):2217-2225.

[34] Yaffe K, Laffan A, Harrison S, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women[J]. JAMA, 2011,306(6):613-619.

[35] Ayalon L, Ancoliisrael S, Drummond S. Obstructive sleep apnea and age: a double insult to brain function? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010,182(3):413-419.

[36] Ryan S, Taylor C, McNicholas W. Predictors of elevated nuclear factor- κ B-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012,174(7):824-830.

(收稿日期:2016-10-02 修回日期:2016-12-01)

• 综 述 • doi:10.3969/j. issn. 1671-8348. 2017. 08. 042

白细胞介素 23 与血液系统疾病关系的研究进展

刘艳娟¹综述,孙志强^{2△}审校

(1. 贵州医科大学,贵阳 550004; 2. 南方医科大学深圳医院血液科,广东深圳 510100)

[关键词] 白细胞介素 23;血液病;特发性血小板减少性紫癜;多发性骨髓瘤;白血病

[中图分类号] R551 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2017)08-1131-03

白细胞介素(IL)因最初发现其由白细胞产生又在白细胞间起调节作用,所以将此命名为白细胞介素,目前已发现了至少 38 个 IL,其中 IL-23 是 2000 年由 Oppmann 等^[1]发现,它是 IL-12 细胞因子家族的一个新成员,可由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类淋巴因子,它可和血细胞生长因子相互作用,共同完成造血和免疫调节功能。IL-23 在许多自身免疫性疾病的发病中起重要作用,如类风湿性关节炎^[2]、强直性脊柱炎^[3]、系统性红斑狼疮^[4];可诱导肿瘤反应,如肝癌^[5-6]、大肠癌^[7-8]、恶性黑色素瘤^[9];作为一个促炎细胞因子,还可诱导 CD4⁺ T 细胞分泌 IL-17 和 IFN- γ ,并刺激记忆性 CD4⁺ T 细胞增殖。IL-23 作为一种细胞因子在多种疾病中呈高表达状态的报道越来越多,近年来,其与血液系统疾病的相关研究也越来越多。本文主要就近年来 IL-23 与血液系统疾病之间的关系进行简要综述。

1 IL-23 的分子结构及生物学功能

IL-23 属于 IL-12 家族成员,是一个由 p19 和 p40 亚基组成的异源二聚体,p19 为 IL-23 所特有,p40 是 IL-23 和 IL-12 共有^[10]。IL-23 的受体包括 IL-12 受体 β 1(IL-12R β 1)和 IL-23 受体 2 个亚基,由活化的抗原提呈细胞包括树突状细胞(DC)和巨噬细胞产生的 IL-23 主要通过 IL-23 受体相互作用,激活下游信号通路而发挥生物学功能,主要作用于 Th17 细胞,是 Th17 细胞维持、分泌和记忆 T 细胞增殖的一种重要细胞因子,并能促进 Th17 细胞产生 IL-17A,IL-17F,IL-22 等细胞因子,参与多种疾病的发生、发展^[11-12]。另外研究表明,IL-17 能结合于树突状细胞的 IL-17R,使其分泌大量的 IL-23,促进 Th17 细胞的分化及 IL-17 的分泌,并能促进 Th17 细胞产生 IL-17A,IL-17F,IL-22 等细胞因子,参与多种疾病的发生、发

展。有文献报道 IL-23 /IL-17 轴信号通路的大致过程为“IL-23——IL-23R——Th17——IL-17——血管生成因子——肿瘤”^[13]。

2 IL-23 与血液系统疾病

2.1 IL-23 与特发性血小板减少性紫癜(ITP) ITP 是一种免疫性综合病征,是常见的出血性疾病。近几年,国内外研究发现,ITP 患者 IL-23 呈高表达状态。Yang 等^[14]进行了 18 例正常对照组与 27 例 ITP 患者外周血 IL-17 与 IL-23 水平的检测,发现 ITP 患者外周血 IL-17、IL-23 水平较健康人明显升高;27 例患者经统一剂量激素治疗 1 个月,治疗有效组 17 例,治疗无效组 10 例,再次进行外周血 IL-17 与 IL-23 水平的检测,结果发现治疗有效组 IL-17、IL-23 水平较治疗前下降;而治疗无效组 IL-17、IL-23 水平较治疗前无明显下降因此提示 IL-17、IL-23 参与了 ITP 的发生、发展。Qian 等^[15]采用 RT-PCR 和 ELISA 技术检测了 45 例 ITP 患者和 30 例健康对照组外周血中 IL-23 的基因及蛋白表达水平,最后发现 IL-23p19、p40、IL-23R、IL-12R β 1、IL-17A 和 IL-17F 在 ITP 患者外周血的基因表达水平明显高于健康对照组。此外,他们还发现 ITP 患者血清 IL-23 水平与 IL-17 呈正相关,但与血小板计数呈负相关。最后得出结论,IL-23/IL-17 在 ITP 患者的表达明显升高,表明 IL-23/IL-17 在 ITP 的发病机制中起重要作用,但具体机制还有待进一步研究。Ye 等^[16]通过 RT-PCR 检测 ITP 患者和健康对照组 IL-17 和 IL-23 的基因表达水平,利用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆中两者蛋白的水平,流式检测 TH17 细胞。最后发现 ITP 患者单个核细胞中 IL-23p19、IL-12p40、IL-23R、IL-12R β 1、IL-17A、IL-17F、RORC 的 mRNA 表达水平是升高的,并且血浆中 TH17 细胞、IL-23 和 IL-17 的水