

# 皮质醇和 11 $\beta$ HSD mRNA 在 OSAHS 中表达的研究

何丰 叶进

**【摘要】 目的** 探讨 OSAHS 患者外周血皮质醇和单个核细胞（PBMC）中 11 $\beta$  类固醇羟化脱氢酶（11 $\beta$ HSD）mRNA 的表达及其意义。**方法** 采用 ELISA 法和实时荧光定量 PCR（RT-PCR）检测 30 例中重度男性 OSAHS 患者和 27 名正常男性外周血中皮质醇浓度和 PBMC 中 11 $\beta$ HSD mRNA 的表达，分析它们与 OSAHS 患者临床参数间的关系。**结果** OSAHS 组和对照组外周血皮质醇浓度无显著差异（ $t = -0.69$ ,  $P = 0.50$ ）。OSAHS 组的 PBMC 中 11 $\beta$ HSD1 mRNA 相对表达水平较对照组低（ $t = 2.35$ ,  $P = 0.02$ ）；11 $\beta$ HSD2 mRNA 在 2 组人群中均无表达。在 OSAHS 组中并未发现 11 $\beta$ HSD1 mRNA 的表达与外周血皮质醇、TNF- $\alpha$  和其他临床参数之间存在相关性。**结论** 中重度男性 OSAHS 患者 PBMC 中 11 $\beta$ HSD1 mRNA 的表达水平较对照组低，这种改变的机制目前尚不清楚；但外周血皮质醇浓度较正常人并无明显改变。

**【关键词】** 睡眠呼吸暂停，阻塞性；单个核细胞；11 $\beta$  类固醇羟化脱氢酶

**Study of expression levels of cortisol and 11 $\beta$ HSD mRNA in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome** He Feng, Ye Jin. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author, Ye Jin, E-mail: yejin\_sums@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression and significance of cortisol in the peripheral blood and 11  $\beta$ -hydroxy steroid dehydrogenase (11 $\beta$ HSD) mRNA in the peripheral blood mononuclear cell (PBMC) in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** Enzyme-linked immunoadsorbent assay (ELISA) and real-time fluorescent quantitative PCR (RT-PCR) were utilized to detect the concentration of cortisol in the peripheral blood and the expression level of 11 $\beta$ HSD mRNA in the PBMC from 30 patients with moderate and severe OSAHS and 27 healthy male individuals. The relationship between the levels of cortisol and 11 $\beta$ Hsd mRNA, and clinical parameters was analyzed. **Results** The concentration of cortisol in the peripheral blood did not significantly differ between two groups ( $t = -0.69$ ,  $P = 0.50$ ). Compared with the control group, the expression level of 11 $\beta$ HSD1 mRNA in the OSAHS group was significantly down-regulated ( $t = 2.35$ ,  $P = 0.02$ ). However, 11 $\beta$ HSD2 mRNA was not expressed in either group. In the OSAHS group, no significant correlation was observed between the expression of 11 $\beta$ HSD1 mRNA and clinical parameters such as peripheral blood cortisol, TNF- $\alpha$ , et al. **Conclusions** The expression of 11 $\beta$ HSD1 mRNA in the PBMC from male patients with moderate to severe OSAHS was significantly down-regulated compared with that in their healthy counterparts. The underlying mechanism remains unclear. Nevertheless, the concentration of cortisol in OSAHS patients did not significantly differ from that in the healthy controls.

**【Key words】** Sleep apnea, Obstructive; Peripheral blood mononuclear cell; 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase

OSAHS 是一种最常见的睡眠呼吸障碍疾病，它可能引起体内的炎症状态改变<sup>[1]</sup>。糖皮质激素

（GC）具有抗炎及调节免疫的作用<sup>[2]</sup>。OSAHS 患者体内是否存在下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴兴

奋状态及内源性皮质醇浓度的改变目前仍存在争议<sup>[3-5]</sup>。组织细胞内活性皮质醇的水平受到 11 $\beta$ HSD 类固醇羟化脱氢酶 (11 $\beta$ HSD) 的调节。11 $\beta$ HSD 酶主要有 11 $\beta$ HSD1 和 11 $\beta$ HSD2 两种类型, 其中 11 $\beta$ HSD1 可以使无活性的皮质醇转变为有活性的皮质醇, 而 11 $\beta$ HSD2 的作用则相反<sup>[6-7]</sup>。而炎症因子 TNF- $\alpha$  可以调节 11 $\beta$ HSD 酶的表达和活性<sup>[8]</sup>。OSAHS 患者外周血单个核细胞 (PBMC) 中是否存在 11 $\beta$ HSD 酶的改变目前不清楚。为此我们采用实时荧光定量 PCR (RT-PCR) 检测中重度男性 OSAHS 患者外周血中皮质醇、TNF- $\alpha$  的水平和 PBMC 中 11 $\beta$ HSD mRNA 的表达, 并分析它们与 OSAHS 患者临床参数之间的关系。

## 对象与方法

### 一、研究对象

#### 1. OSAHS 组

2013 年 11 月至 2015 年 5 月在我院睡眠中心, 经夜间至少 7 h 多导睡眠监测确诊为中重度 OSAHS 的男性患者 30 例。入选标准参照 2011 年中华医学会耳鼻咽喉科学会颁布的《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南 2011 修订版》。以呼吸暂停低通气指数 (AHI) < 5 次/小时为正常, 5 ~ 15 次/小时为轻度, 15 ~ 30 次/小时为中度,  $\geq 30$  次/小时为重度。入选患者年龄均大于 18 岁。排除标准包括: ①合并可能影响 GC 水平的疾病, 如库欣综合征、糖尿病、甲状腺功能亢进和甲状腺功能减低等内分泌疾病; ②服用影响 GC 分泌的药物; ③严重心脑血管疾病; ④其他全身炎症性疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病; ⑤从事工作为昼夜颠倒性质; ⑥正在或已经进行持续正压通气或其他治疗; ⑦肿瘤; ⑧精神神经性疾病等。OSAHS 组包含中度患者 12 例和重度患者 18 例, 年龄 20 ~ 63 岁。

#### 2. 对照组

选取体检合格的正常男性 27 名作为对照组, 并经多导睡眠监测 (PSG) 检查, AHI < 5 次/小时, 年龄 18 ~ 62 岁。

### 二、临床资料收集

#### 1. 测量空腹时身高、体质量、腰围、和颈围

BMI 是由体质量/身高<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) 计算 (BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> 即为肥胖患者)。测量时, 被测量者立正, 腰围在肚脐水平进行的测量, 颈围在环甲膜上缘水平进行测量。所有测量均由同一人进行的, 数据精确到 cm。

### 2. 观察指标

采用 Mone32 导联多导睡眠呼吸监测系统, 进行整夜 PSG 检查。检查前 1 天内, 受试者禁止饮酒、茶和咖啡及服用安眠药等。整晚监测不少于 7 h。记录 AHI、夜间最低血氧饱和度 (LSaO<sub>2</sub>)、SaO<sub>2</sub> 等指标。血压等均在 PSG 结束当天清晨的 8 点 (未进食) 进行测量。

### 三、实验方法

#### 1. 样本收集

经所有参与者同意后, 所有参与者均在行 PSG 结束后 8 点左右使用 EDTA 抗凝管抽取空腹静脉血 4 ml, 暂存于 4℃ 冰箱中, 并于 2 h 内完成血浆和 PBMC 的分离, 血浆置于 1.5 ml EP 管中, 立即放入 -80℃ 冰箱中保存; 每  $5 \times 10^6 \sim 8 \times 10^6$  个细胞加入 1 ml Trizol (美国 invitrogen 公司) 裂解细胞, 也放入 -80℃ 冰箱中保存。

#### 2. 血浆中皮质醇和 TNF- $\alpha$ 浓度的 ELISA 测定

皮质醇按照美国 Cayman 公司的试剂盒说明进行; TNF- $\alpha$  按照美国 BD 的试剂盒进行。之后均在酶标仪中进行读数。

#### 3. 提取总 RNA 及逆转录合成 cDNA

按照 Trizol 试剂说明书提取 PBMC 中的总 RNA。将已加入 Trizol 裂解细胞的 EP 管从 -80℃ 冰箱中取出放置室温, 然后以等体积的氯仿萃取总 RNA 并以异丙醇将总 RNA 析出后, 加入 DEPC 水溶解。逆转录合成 cDNA 按照 TaKaRa 逆转录试剂盒说明书进行。

#### 4. RT-PCR 反应

目的基因 11 $\beta$ HSD1 mRNA 和 11 $\beta$ HSD2 mRNA 及内参基因  $\beta$ -actin 的引物序列分别如下: 11 $\beta$ HSD1 mRNA 的上游引物序列为 5'-GCTCTGTAGGTTCTCTCTGTG-3', 下游引物序列为 5'-GTCTGAATTCCTGTTTGCAG-3'; 11 $\beta$ HSD2 mRNA 的上游引物序列为 5'-TCGCGCGGTGCTCATCAG-3', 下游引物序列为 5'-GTACGCAGCTCGATGGCACC-3';  $\beta$ -actin 的上游引物序列为 5'-GCCGATCCACACGGAGTACTT-3', 下游引物序列为 5'-TTGCCGACAGGATGCAGAA-3'。PCR 反应体系 20  $\mu$ l, 反应条件: 预变性 95℃ 15 s, 变性 95℃ 3 s, 退火及延伸 60℃ 1 min, 共 45 个循环。每个样品均平行做 3 个复孔。应用 ABI 7500 fast RT-PCR 仪实时监测整个 PCR 进程。

#### 5. 结果分析

PCR 产物的特异性根据熔解曲线来判定, 基

因的相对表达量采用 $2^{-\Delta C_t}$ 法进行分析。

四、统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析。计量资料经正态性检验后，符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较采用 2 组独立样本资料的  $t$  检验。相关性采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 OSAHS 组和对照组一般资料的比较

组别	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	AHI (次/小时)	LSaO <sub>2</sub>	SaO <sub>2</sub>	颈围 (cm)	腰围 (cm)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)
OSAHS 组	30	39.53 ± 10.83	26.63 ± 3.37	45.64 ± 23.16	0.73 ± 0.10	0.91 ± 0.04	39.65 ± 2.06	91.33 ± 7.91	131.97 ± 12.52	86.63 ± 12.22
对照组	27	36.19 ± 12.80	22.36 ± 3.06	2.50 ± 1.17	0.91 ± 0.03	0.95 ± 0.02	38.30 ± 1.96	82.48 ± 4.21	115.52 ± 16.33	71.26 ± 11.18
$t$ 值		-1.07	-4.99	-9.66	8.29	4.58	-2.53	-5.346	-4.29	-4.17
$P$ 值		0.29	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注：1 mm Hg = 0.133 kPa

二、OSAHS 组和对照组皮质醇、TNF-α 和 11βHSD1 mRNA 的比较

皮质醇在 OSAHS 组和对照组中分别为(142.94 ± 30.25)ng/ml 和 (133.80 ± 63.07) ng/ml，2 组比较差异无统计学意义 ( $t = -0.69$ ， $P = 0.50$ ，图 1A)；TNF-α 在 OSAHS 组和对照组中分别为 (4.92 ± 0.92) ng/ml 和 (4.44 ± 0.52) ng/ml，2 组比较差异有统计学意义 ( $t = -2.44$ ， $P = 0.02$ ，图 1B)；11βHSD1 mRNA 在 OSAHS 组和对照组中的相对表达量分别为  $(1.03 \pm 0.21) \times 10^{-4}$  和  $(1.33 \pm 0.15) \times 10^{-4}$ ，2 组比较差异亦有统计学意义 ( $t = 2.35$ ， $P = 0.02$ ，图 1C)；11βHSD2 mRNA 在 2 组中均无表达。

三、OSAHS 组中 11βHSD1 mRNA 与皮质醇、TNF-α 和临床资料之间的相关性分析结果

11βHSD1 mRNA 并未发现与皮质醇和 TNF-α 之间存在显著相关性；11βHSD1 mRNA 也并未发现与 AHI、BMI、LSaO<sub>2</sub>、SaO<sub>2</sub>、收缩压、舒张压等临床参数间存在显著相关性，见表 2。

结 果

一、OSAHS 组和对照组的临床资料比较

OSAHS 组和对照组中 AHI、BMI、颈围、腰围、LSaO<sub>2</sub>、SaO<sub>2</sub>、收缩压、舒张压比较差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )，而 2 组年龄比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，见表 1。

表 2 11βHSD1 mRNA 与各参数之间的相关性分析结果

参 数	11βHSD1 mRNA	
	$r$ 值	$P$ 值
皮质醇	-0.19	0.32
TNF-α	-0.09	0.63
AHI	0.17	0.36
LSaO <sub>2</sub>	-0.18	0.33
SaO <sub>2</sub>	-0.33	0.08
BMI	-0.06	0.76
颈围	-0.03	0.87
腰围	-0.04	0.84
收缩压	-0.02	0.93
舒张压	-0.13	0.51

四、OSAHS 组中根据 BMI 分组情况的各参数间的比较

OSAHS 组中有 20 例非肥胖伴 OSAHS 患者 (BMI  $< 28$  kg/m<sup>2</sup>) 和 10 例肥胖 OSAHS 患者 (BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>)。2 组的皮质醇、TNF-α 和 11βHSD1 mRNA 等参数比较差异无统计学意义，见表 3。

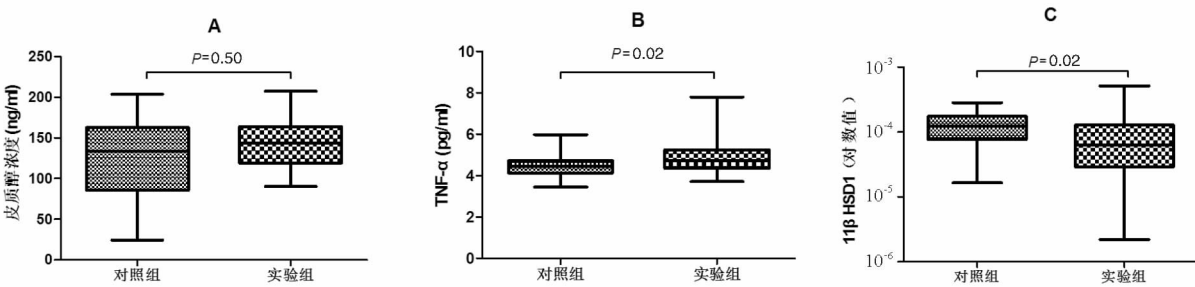


图 1 OSAHS 组和对照组皮质醇、TNF-α、11βHSD1 mRNA 的比较

表 3		OSAHS 组中非肥胖组患者和肥胖患者的各参数比较							
组 别	例数	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	年龄 (岁)	AHI (次/小时)	LSaO <sub>2</sub>	皮质醇 (ng/ml)	TNF-α (ng/ml)	11βHSD1	
非肥胖组	20	24.85 ± 2.37	41.20 ± 10.32	40.03 ± 18.88	0.77 ± 0.09	140.90 ± 31.48	4.93 ± 1.10	(12.03 ± 2.94) × 10 <sup>-5</sup>	
肥胖组	10	30.21 ± 1.88	36.20 ± 11.60	50.86 ± 27.68	0.69 ± 0.12	147.04 ± 29.12	4.91 ± 0.44	(6.78 ± 1.92) × 10 <sup>-5</sup>	
<i>t</i> 值		-6.23	1.20	-1.97	1.93	-0.52	0.04	1.19	
<i>P</i> 值		<0.01	0.24	0.06	0.06	0.61	0.97	0.24	

讨 论

皮质醇作为 HPA 轴的终末产物之一，具有昼夜生物节律，表现为在午夜 12 点左右水平最低、而晨起 8 点左右水平最高<sup>[9-10]</sup>。血浆中皮质醇浓度可作为评价 HPA 轴兴奋性的指标。OSAHS 患者夜间睡眠片段化、微觉醒、间歇性缺氧及炎症反应等病理状态可作为应激源，并刺激机体，可能使 HPA 轴兴奋和外周血皮质醇浓度分泌增加。关于 OSAHS 患者体内是否有 HPA 轴兴奋性改变的研究存在争议。Vgontzas 等<sup>[3]</sup>和 Bratel 等<sup>[11]</sup>通过测定 OSAHS 患者体内皮质醇的水平后认为 HPA 轴的兴奋性是升高的。但是仍然有一些研究结果与之相悖，如 Lanfranco 等<sup>[12]</sup>、Panaree 等<sup>[13]</sup>和 Grunstein 等<sup>[14]</sup>认为 OSAHS 患者体内不存在皮质醇水平的升高。Karaca 等<sup>[15]</sup>的结果甚至认为 OSAHS 患者体内的皮质醇水平是降低的。出现这样不一致的研究结果可能与标本采集时间点、方法不同，以及所选取的实验对象纳入标准不一致等因素有关。

我们通过测定外周静脉血中皮质醇的水平后发现 OSAHS 患者在早上 8 点左右皮质醇的浓度较正常组并无升高，这与 Lanfranco 等<sup>[12]</sup>的结论相同。但是由于人体内的皮质醇分泌是连续的，并不能排除其他时间点或（段）存在皮质醇水平升高的可能。尽管 OSAHS 组和对照组中 BMI 并不匹配，但通过 BMI 将 OSAHS 组分为 OSAHS 伴肥胖组和 OSAHS 伴非肥胖组后，发现 2 组皮质醇水平并无不同，这可能由于选取的实验对象并非属于变态肥胖患者，因此他们的体质量对体内皮质醇水平并无明显影响。

细胞内 11βHSD 酶的表达对细胞内活性皮质醇的水平有重要调节作用。免疫细胞也具有调节内源性活性皮质醇水平的能力<sup>[6]</sup>。已有文献认为在单核细胞、淋巴细胞等免疫细胞中存在 11βHSD1 酶的表达，但是却并无 11βHSD2 酶的表达；并且认为可以通过作用 11βHSD1 酶来影响细胞内活性皮质醇的水平进而调节免疫<sup>[6, 16-17]</sup>。D'Attilio 等<sup>[16]</sup>对结核性胸膜炎患者 PBMC 中 11βHSD1 mRNA 和 11βHSD2 mRNA 进行检测，发现 11βHSD1 mRNA 有表达，而 11βHSD2 mRNA 无表达，认为这是由于 11βHSD2 主要表达于盐皮质激素靶器官中，而 PBMC 不属于这类组织细胞<sup>[16, 18]</sup>。我们发现 11βHSD1 mRNA 在 2 组中均有表达，表达率为 100%，而 11βHSD2 mRNA 并没发现表达，与 D'Attilio 等<sup>[16]</sup>的研究结果一致。Thieringer 等<sup>[17]</sup>关于单核细胞的研究中也同样发现存在 11βHSD 1 mRNA 的表达而无 11βHSD2 mRNA 的表达。另外，Zhang 等<sup>[6]</sup>也在小鼠 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>和 B220<sup>+</sup>等淋巴细胞中发现存在 11βHSD1 mRNA 的表达，而无 11βHSD2 的表达。

有研究发现超重或肥胖患者的脂肪组织或者肝脏中 11βHSD1 含量表达升高；并且认为在成骨细胞中，TNF-α 能增强 11βHSD1 的活性及使其 mRNA 的表达增加<sup>[7-8]</sup>。尽管我们的实验对象中重度 OSAHS 患者较正常对照组有较高的 BMI，我们的实验结果发现中重度 OSAHS 患者体内存在炎症因子 TNF-α 的升高，但在中重度 OSAHS 患者 PBMC 中 11βHSD1 mRNA 的表达是降低的，并且 11βHSD1 mRNA 的表达降低与 TNF-α 之间并不存在显著相关性。这或许是由于我们研究的组织细胞不一样所导致的；脂肪细胞、肝细胞和成骨细胞等都不属于免疫细胞，而 PBMC 由单核细胞和淋巴细胞组成，它们属于免疫细胞。PBMC 中 11βHSD1 mRNA 表达的降低使细胞内的活性皮质醇水平降低，从而降低皮质醇对免疫细胞的调节及抗炎作用。

OSAHS 的病理机制较为复杂，目前还不是非常清楚，可能是由多种机制作用的结果。我们的研究结果发现 OSAHS 患者 PBMC 中 11βHSD mRNA 的表达水平存在着改变，但这种改变的具体机制有待进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Steiropoulos P, Papanas N, Nena E, Antoniadou M, Serasli E, Papoti S, Hatzizisi O, Kyriazis G, Tzouveleakis A, Maltezos E, Tsara V, Bouros D. Inflammatory markers in middle-aged obese subjects: does obstructive sleep apnea syndrome play a role? *Mediators Inflamm*, 2010, 2010: 675320.
- [2] Baxter JD. Glucocorticoid hormone action. *Pharmacol Ther B*, 1976, 2 (3): 605-669.
- [3] Vgontzas AN, Pejovic S, Zoumakis E, Lin HM, Bentley CM, Bixler EO, Sarrigiannidis A, Basta M, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obese men with and without sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (11): 4199-4207.
- [4] Edwards KM, Kamat R, Tomfohr LM, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Obstructive sleep apnea and neurocognitive performance: the role of cortisol. *Sleep Med*, 2014, 15 (1): 27-32.
- [5] Parlapiano C, Borgia MC, Minni A, Alessandri N, Basal I, Saponara M. Cortisol circadian rhythm and 24-hour Holter arterial pressure in OSAS patients. *Endocr Res*, 2005, 31 (4): 371-374.
- [6] Zhang TY, Ding X, Daynes RA. The expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I by lymphocytes provides a novel means for intracrine regulation of glucocorticoid activities. *J Immunol*, 2005, 174 (2): 879-889.
- [7] Asensio C, Muzzin P, Rohner-Jeanrenaud F. Role of glucocorticoids in the physiopathology of excessive fat deposition and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004, 28 Suppl 4: S45-S52.
- [8] Cooper MS, Bujalska I, Rabbitt E, Walker EA, Bland R, Shepard MC, Hewison M, Stewart PM. Modulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: an autocrine switch from glucocorticoid inactivation to activation. *J Bone Miner Res*, 2001, 16 (6): 1037-1044.
- [9] Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*, 1995, 332 (20): 1351-1362.
- [10] Kino T, Chrousos GP. Acetylation-mediated epigenetic regulation of glucocorticoid receptor activity: circadian rhythm-associated alterations of glucocorticoid actions in target tissues. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 336 (1-2): 23-30.
- [11] Bratel T, Wennlund A, Carlström K. Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea. Effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP). *Respir Med*, 1999, 93 (1): 1-7.
- [12] Lanfranco F, Gianotti L, Pivetti S, Navone F, Rossetto R, Tassone F, Gai V, Ghigo E, Maccario M. Obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome show a peculiar alteration of the corticotroph but not of the thyrotroph and lactotroph function. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004, 60 (1): 41-48.
- [13] Panaree B, Chantana M, Wasana S, Chairat N. Effects of obstructive sleep apnea on serum brain-derived neurotrophic factor protein, cortisol, and lipid levels. *Sleep Breath*, 2011, 15 (4): 649-656.
- [14] Grunstein RR, Handelsman DJ, Lawrence SJ, Blackwell C, Carterson ID, Sullivan CE. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 68 (2): 352-358.
- [15] Karaca Z, Ismailogullari S, Korkmaz S, Cakir I, Aksu M, Baydemir R, Tanriverdi F, Bayram F. Obstructive sleep apnoea syndrome is associated with relative hypocortisolemia and decreased hypothalamo-pituitary-adrenal axis response to 1 and 250 mug ACTH and glucagon stimulation tests. *Sleep Med*, 2013, 14 (2): 160-164.
- [16] D'Attilio L, Díaz A, Santucci N, Bongiovanni B, Gardeñez W, Marchesini M, Bogue C, Didoli G, Bottasso O, Bay ML. Levels of inflammatory cytokines, adrenal steroids, and mRNA for GRalpha, GRbeta and 11betaHSD1 in TB pleurisy. *Tuberculosis (Edinb)*, 2013, 93 (6): 635-641.
- [17] Thieringer R, Le Grand CB, Carbin L, Cai TQ, Wong B, Wright SD, Hermanowski-Vosatka A. 11 Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is induced in human monocytes upon differentiation to macrophages. *J Immunol*, 2001, 167 (1): 30-35.
- [18] Draper N, Stewart PM. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J Endocrinol*, 2005, 186 (2): 251-271.

(收稿日期: 2016-04-06)

(本文编辑: 杨江瑜)