

过敏性哮喘患者外周血细胞因子水平变化及临床意义*

申卫红¹, 龚芳¹, 朱岚¹, 史建平²

(南通大学第三附属医院:1. 检验科;2. 呼吸科, 江苏无锡 214041)

摘要:目的 探讨细胞因子 IL-17、IL-22 和 IL-10 在过敏性哮喘患者外周血中的变化及临床意义。方法 选取过敏性哮喘患者 40 例(哮喘组)和健康体检者 30 例(对照组),采用 ELISA 法检测外周血培养上清中 IL-17、IL-22 和 IL-10 的表达;电化学发光免疫分析法检测血清中 IgE 的水平,全自动血液分析仪检测全血嗜酸性粒细胞比率;IL-17、IL-22 和 IL-10 与哮喘严重程度进行 Pearson 相关性分析。结果 哮喘组血清中 IgE 的水平及全血嗜酸性粒细胞比率高于对照组($P < 0.05$);哮喘组外周血 IL-17、IL-22 水平高于对照组,而 IL-10 水平低于对照组($P < 0.05$);哮喘严重程度与 IL-17、IL-22 水平呈正相关($P < 0.01$),而与 IL-10 水平呈负相关($P < 0.05$)。结论 IL-17、IL-22 和 IL-10 在过敏性哮喘的发病机制中起重要作用,动态监测其变化有利于临床诊断及治疗。

关键词:白细胞介素-17;白细胞介素-22;白细胞介素-10;过敏性哮喘

中图分类号: R446.69

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)04-0485-02

The clinical change of cytokines expression in peripheral blood in patients with allergic asthma*

Shen Weihong¹, Gong Fang¹, Zhu Lan¹, Shi Jianping²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Respiration, the Third Affiliated Hospital of Nantong University, Wuxi, Jiangsu 214041, China)

Abstract: Objective To observe the clinical change of cytokines expression in peripheral blood in patients with allergic asthma and its significance. Methods Forty patients with allergic asthma and thirty healthy controls were enrolled. The concentrations of IL-17, IL-22 and IL-10 in peripheral blood were measured by ELISA; the serum IgE levels were measured by electrochemical luminescence method; The eosinophil proportion was detected by blood cell analyzer; the IL-17, IL-22, IL-10 and the severity of asthma were conducted Pearson correlation analysis. Results The level of serum IgE and eosinophil proportion was significantly higher in patients with allergic asthma compared with the controls ($P < 0.05$); compared with the control group, the concentration of IL-17 and IL-22 in peripheral blood of patients with allergic asthma were increased, but the expression of IL-10 were decreased ($P < 0.05$); the level of IL-17 and IL-22 were positively correlated with severity of allergic asthma ($P < 0.01$), but the level of IL-10 was negatively correlated with severity of allergic asthma ($P < 0.05$). Conclusion The expression of IL-17, IL-22 and IL-10 play an important role in the pathogenetic mechanism of allergic asthma, and a dynamic monitoring could be helpful for the diagnoses and treatment of allergic asthma.

Key words: interleukin-17; interleukin-22; interleukin-10; allergic asthma

过敏性哮喘是由多种细胞,如 Th17 细胞、调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)及其细胞因子共同参与的呼吸道变态反应性疾病,其发病率在呼吸科患者中呈上升趋势。近年的研究发现, Th17 细胞和 Treg 分泌的细胞因子在过敏性哮喘发病中发挥了重要作用。Th17 细胞主要分泌细胞因子 IL-17 和 IL-22;而 Treg 是一类具有免疫抑制功能的 T 淋巴细胞,通过分泌细胞因子 IL-10 的方式对免疫细胞发挥作用^[1-3]。国外的许多研究表明,改变外周血中 IL-17、IL-22 和 IL-10 的表达可以影响过敏性哮喘患者的炎症反应程度,从而参与哮喘的发生^[4-5]。本研究主要通过检测过敏性哮喘患者外周血中细胞因子 IL-17、IL-22 和 IL-10 的表达水平,从而探讨其在过敏性哮喘患者发病机制中的意义及其与严重程度的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 3 月至 2013 年 5 月在本院呼吸科住院治疗的过敏性哮喘患者 40 例,其哮喘症状符合 2007 年中华医学会呼吸病学分会哮喘学组修订的《支气管哮喘防治指南》中诊断标准。根据其临床症状,所用药物及呼气峰流速将哮喘分为轻、中、重度哮喘组,其中男 28 例,女 12 例,平均年龄

(38.2±11.5)岁。本院健康体检者 30 例作对照组,男 15 例,女 15 例,平均年龄(30.3±8.1)岁,均无过敏性疾病和近期无呼吸道感染,近 1 个月内未使用糖皮质激素,肺功能正常等。所有参加研究的对象均获得了知情同意权。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 各哮喘组患者和健康者分别于清晨空腹抽取肘部静脉血 2 mL 各 2 份,一份肝素抗凝,一份分离血清,待检。

1.2.2 外周血单个核细胞的分离培养 以聚蔗糖-泛影葡胺液分离患者和健康人外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC), PBS 洗涤后以(3~5)×10⁵个/孔的细胞浓度接种于 24 孔培养板,以含 10% 小牛血清的 RPMI-1640 完全培养液于 37℃、5%CO₂ 的培养箱中培养,72 h 后收集培养上清液,待检。

1.2.3 外周血细胞因子水平检测 细胞因子 IL-17、IL-22、IL-10 的检测采用 ELISA 试剂盒(美国 BD 公司),检测严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.4 血清 IgE 水平及全血嗜酸性粒细胞(E0)比率的检测

空腹 IgE 定量测定采用电化学发光免疫分析法(罗氏全自动免疫分析仪),EO 比率的检测采用全自动血液分析仪(日本 SYSMEX 全自动血液分析仪),操作严格按照仪器程序测定。

1.2.5 细胞因子与哮喘严重程度相关性分析 采用 Pearson 相关性分析 IL-17、IL-22、IL-10 与过敏性哮喘严重程度的相关性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计分析软件对样本数据进行处理,所得计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间的均数比较采用组间 *t* 检验,多组间比较采用 one way ANOVA 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血细胞因子 IL-17、IL-22、IL-10 的检测 轻、中、重度哮喘组 IL-17、IL-22 的水平明显高于对照组($P < 0.05$),而 IL-10 的水平明显低于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组外周血 IL-17、IL-22、IL-10 表达量的比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	IL-17	IL-22	IL-10
轻度哮喘组	10	20.18±6.36	320.24±119.11	40.03±15.23
中度哮喘组	20	37.37±9.87	360.35±101.46	31.61±13.48
重度哮喘组	10	56.52±15.60	396.53±92.53	26.52±12.36
对照组	30	11.65±4.89	159.39±97.32	58.53±38.48

2.2 血清 IgE 水平及 EO 比率的检测 哮喘组患者空腹 IgE 的水平(300.71±78.66) ng/mL,明显高于对照组(53.45±8.55) ng/mL($P < 0.05$);哮喘组患者全血 EO 比率(27.51±6.04) mmol/L,明显高于对照组(3.45±0.52) mmol/L($P < 0.05$)。

2.3 细胞因子与哮喘严重程度相关性分析 根据 Pearson 相关性分析 IL-17、IL-22 水平与哮喘严重程度呈正相关($r = 0.715, P < 0.01$),而 IL-10 水平与哮喘严重程度呈负相关($r = -0.346, P < 0.05$)。

3 讨论

过敏性哮喘是一种慢性的气道炎症性疾病,多种组织细胞及其分泌的细胞因子直接参与哮喘的发生、发展。Th17 细胞主要分泌 IL-17 和 IL-22,在自身免疫性疾病和炎症性疾病等多种疾病中发挥重要作用^[6-8]。国外有研究显示,在过敏性哮喘患者外周血中 Th17 细胞及其分泌的 IL-17 和 IL-22 的表达均增加^[9-10]。因而,Th17 细胞在哮喘的发病机制中发挥着重要作用,而其效应的发挥主要通过特征性细胞因子 IL-17 及 IL-22 来完成。本研究的结果也显示,在过敏性哮喘患者组中,外周血细胞因子 IL-17 和 IL-22 的表达均增加,并且其增加的程度与哮喘发病的严重程度相一致。最近调控免疫反应的 CD4⁺CD25⁺Treg 成为免疫抑制治疗的研究焦点。CD4⁺CD25⁺Treg 可通过分泌细胞因子 IL-10 等方式来抑制免疫应答,从而使机体产生免疫耐受。有研究发现,在 IL-10 表达减少的小鼠中其 CD4⁺CD25⁺Treg 也相应减少,而对于过敏原诱导的哮喘炎症反应相应地增加。因此,IL-10 表达减少可加重哮喘的发作,提示 CD4⁺CD25⁺Treg 在过敏性哮喘中起重要作用^[11-12]。

本研究结果显示,过敏性哮喘组血清中 IgE 的水平及 EO 比率高于对照组;外周血细胞因子 IL-17、IL-22 水平均高于对照组,而 IL-10 水平低于对照组,提示 Th17 细胞和 CD4⁺CD25⁺Treg 共同参与过敏性哮喘的发病。在本研究中,哮喘组同时存在 IL-17、IL-22 水平增加而 IL-10 水平却减少的情况,提示其细胞水平 Th17/CD4⁺CD25⁺Treg 表达失衡可能在过敏性哮喘的发病机制中起重要作用。综上所述,通过从过敏

性哮喘患者细胞因子水平的研究发现,IL-17、IL-22、IL-10 在过敏性哮喘的发病机制中起重要作用。因而,在过敏性哮喘患者的治疗中,动态监测其变化将有助于临床诊断及治疗。

参考文献:

- [1] Ramirez-Velazquez C, Castillo EC, Guido-Bayardo L, et al. IL-17-producing peripheral blood CD177⁺ neutrophils increase in allergic asthmatic subjects[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2013, 9(1): 23-30.
- [2] Albano GD, Di Sano C, Bonanno A, et al. Th17 immunity in children with allergic asthma and rhinitis: a pharmacological approach[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e58892.
- [3] van Mierlo GJD, Scherer HU, Hameetman M, et al. Cutting edge: TNFR-shedding by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells inhibits the induction of inflammatory mediators[J]. J Immunol, 2008, 180(5): 2747-2751.
- [4] Mays LE, Ammon-Treiber S, Mothes B, et al. Modified Foxp3 mRNA protects against asthma through an IL-10-dependent mechanism[J]. J Clin Invest, 2013, 123(3): 1216-1228.
- [5] Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S, et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD[J]. Chest, 2010, 138(5): 1140-1147.
- [6] Tsuji M, Kawamoto T, Koriyama C, et al. IL-22 mRNA expression in blood samples as a useful biomarker for assessing the adverse health effects of PCBs on allergic children[J]. Int J Environ Res Public Health, 2012, 9(12): 4321-4332.
- [7] Wakashin H, Hirose K, Maezawa Y, et al. IL-23 and Th17 cells enhance Th2-cell-mediated eosinophilic airway inflammation in mice[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178(10): 1023-1032.
- [8] Bajoriuniene I, Malakauskas K, Lavinskiene S, et al. Response of peripheral blood Th17 cells to inhaled Dermatophagoides pteronyssinus in patients with allergic rhinitis and asthma [J]. Lung, 2012, 190(5): 487-495.
- [9] Eusebio M, Kraszula L, Kupczyk M, et al. Low frequency of CD8⁺CD25⁺FOXP3 (BRIGHT) T cells and FOXP3 mRNA expression in the peripheral blood of allergic asthma patients[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2012, 26(2): 211-220.
- [10] Cavkaytar O, Akdis CA, Akdis M. Modulation of immune responses by immunotherapy in allergic diseases[J]. Curr Opin Pharmacol, 2014, 17(1): 30-37.
- [11] Boonpiyathad S, Pornsuriyasak P, Buranapraditkun S, et al. Interleukin-2 levels in exhaled breath condensates, asthma severity, and asthma control in nonallergic asthma [J]. Allergy Asthma Proc, 2013, 34(5): e35-41.
- [12] Shazia M, Kanza M, Mehwish I, et al. IL-13 gene polymorphisms and their association with atopic asthma and rhinitis in Pakistani patients[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2013, 12(4): 391-396.