

IL-13 IL-18 LTB-4 在哮喘患者中的变化研究

刘永生, 段 莉(重庆医科大学第一附属医院第一分院急诊科 400015)

【摘要】 目的 探讨白细胞介素-13(IL-13)、白细胞介素-8(IL-8)、白三烯(LTB-4)在支气管哮喘患者中的变化。**方法** 选择健康者、哮喘急性发作者、临床缓解者各 36 例。取静脉血,用酶联免疫吸附试验测定血清中 IL-13、IL-18、LTB-4 水平,并进行统计学分析。**结果** 哮喘患者血清 IL-13、IL-18、LTB-4 水平急性发作者显著高于缓解者,且两组均显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** IL-13、IL-18、LTB-4 参与了哮喘慢性炎症反应的形成,检测 IL-13、IL-18、LTB-4 可评估哮喘病情发展状态,指导临床治疗。

【关键词】 哮喘; 白细胞介素-13; 白细胞介素-8; 白三烯

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.24.003 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)24-3045-01

Changes of IL-13, IL-18, LTB-4 in patients with asthma LIU Yong-sheng, DUAN Li (Department of Emergency, The First Branch of the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400015, China)

【Abstract】 Objective To explore the changes of IL-13, IL-8, LTB-4 in the bronchus asthma patients. **Methods** 36 healthy cases, 36 cases in asthma acute episode, 36 cases in asthma remission were selected. Take venous blood samples were taken for determining serum IL-13, IL-18, LTB-4 levels by ELISA method, results were statistically analyzed. **Results** IL-13, IL-18, LTB-4 levels in patients of acute episode remission were significantly higher than asthma remission group. IL-13, IL-18, LTB-4 levels of these two groups were significantly higher than normal control group ($P < 0.01$). **Conclusion** IL-13, IL-18, LTB-4 could participate in formation of asthma chronic inflammation. Detections of IL-13, IL-18, LTB-4 can assess asthma illness development condition and guide clinical treatment.

【Key words】 asthma; IL-13; IL-18; LTB-4

支气管哮喘是呼吸道最常见的疾患之一,气道慢性炎症反应、气道高反应性、气道重构是支气管哮喘发病机制,近年来不少学者认为细胞因子网络失衡在哮喘的发病中起着重要的作用^[1]。目前认为,白细胞介素-13(IL-13)、白细胞介素-8(IL-8)、白三烯(LTB-4)的失衡参与哮喘发病。为探讨哮喘急性发作期与稳定期患者血浆 IL-13、IL-18、LTB-4 的变化及意义,作者进行了相关分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 1 月至 2010 年 11 月在本院急诊科就诊的哮喘患者 72 例,健康对照组 36 例(C 组),支气管哮喘急性发作者 36 例(A 组),临床缓解者 36 例(B 组)。C 组男 23 例,女 13 例,均来自本院健康体检中心,均无呼吸道慢性疾病史,年龄 24~60 岁,平均(35.1±9.2)岁,其中吸烟 20 例;A 组男 21 例,女 15 例,年龄 18~55 岁,平均(35.7±7.8)岁,均符合 2007 年中华医学会制定的《哮喘诊治指南》中急性发作的诊断标准^[2];B 组男 20 例,女 16 例,年龄 17~56 岁,平均(35.9±8.2)岁,均按照 2008GINA 方案联合治疗后,喘累、气促等症状明显缓解,肺功能恢复到急性发作前水平,并持续 4 周以上(参照 2007 年《哮喘诊治指南》中对于支气管哮喘临床缓解期的定义)。各组在性别、年龄等方面均有可比性。

1.2 方法 所有入试者均于空腹时采肘静脉血 4 mL,室温放置 1 h,以 2 000 r/min 离心 10 min,留取血清-80℃冻存。IL-13、IL-8、LTB-4 均采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,相关试剂盒购于上海森雄生物有限公司,操作步骤均按试剂盒内所附说明书进行。

1.3 统计学处理 使用 SPSS11.5 软件进行分析。计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用组间 t 检验,同组治疗前后的比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

哮喘患者血清 IL-13、IL-8 和 LTB-4 急性发作组(65.14±

2.21)、(33.23±5.12)、(335.24±43.55)pg/mL,明显高于缓解组(43.26±4.12)、(21.22±4.25)、(198.38±51.28)pg/mL,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组与健康对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 哮喘各组患者血清 IL-13、IL-18、LTB-4 水平 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	IL-13	IL-18	LTB-4
A 组	36	65.14±2.21 ^{ab}	33.23±5.12 ^{ab}	335.24±43.55 ^{ab}
B 组	36	43.26±4.12 ^a	21.22±4.25 ^a	198.38±51.28 ^a
C 组	36	25.16±5.32	12.18±5.35	63.36±12.32

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$;与 B 组比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨 论

哮喘的病因和发病机制相当复杂,目前认为是一种由多种炎性细胞、炎性介质和细胞因子参与的气道慢性炎症性疾病,其中 Th1/Th2 型细胞因子在支气管哮喘病理生理过程中起重要作用^[3]。

IL-13 是一种重要的由活化的 Th2 细胞分泌的多效能细胞因子,主要由 CD4、CD8T 细胞产生,具有多种生物学功能。通过激活嗜酸性粒细胞减少其凋亡,促进 IgE 分泌等机制,参与哮喘炎症的维持,诱导气道高反应性和小气道重建^[4]。IL-18 是一种分布广泛具有多种生物学活性的细胞因子,1995 年 Okamura 等^[5]率先报道痤疮杆菌感染的肝脏枯否细胞中发现它。IL-18 可诱导 Th0 向 Th2 分化^[6],促进 Th2 细胞因子和 CD154 的表达。文献^[7]的动物实验证明,单独注射 IL-18 能增加野生型肿瘤坏死因子(IFN- α)小鼠的嗜碱性粒细胞产生 IL-4 参与过敏反应。LTB-4 是花生四烯酸经过 5-脂氧酶途径代谢的产物,在免疫刺激或非免疫刺激下,单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等都能产 LTB-4^[8]。Beeh 等^[9](下转第 3047 页)

床,有文献报道 hs-cTnT 多时间点的动态观察更有利于鉴别心肌梗死和其他心血管疾病,并且其峰值与心肌梗死面积(MIA)关系密切^[4-5]。在发生 AMI 时,心肌细胞损伤后,由于细胞膜受损,其完整性和通透性改变,导致细胞的化学物质释放到外周血液中,最后能在血液中检测到这些化学物质,这些化学物质被称为心肌损伤标志物^[6],心肌细胞内的蛋白分子从细胞内溢出是一个循序渐进的过程,血清中心肌蛋白分子的最大浓度代表这个蛋白分子的最大释放量,即心肌坏死的最严重程度,因此,用 CK、CK-MB、hs-cTnT 的峰值可以在一定程度上估测梗死心肌面积的大小,梗死面积与病情呈正相关。因此对这些标志物进行系列时间观察和联合各种检测的临床研究非常重要,目前尚未发现有关 AMI 指标变化幅度与 AMI 患者病死方面的研究^[7]。考虑到心肌梗死早期,虽然生化指标已开始溢出心肌细胞进入血液循环,但由于冠状动脉阻塞这些指标不能随即都进入血液循环,呈进行性变化,随着治疗的进行阻塞开通,这些生化指标才充分进入血液循环^[8]。因此,本研究需对 CK、CK-MB、hs-cTnT 进行动态测定,取第 1 时段(10~36 h)的最大结果与第 2 时段(72~96 h)的最大结果作比较,以研究三者在 2 个时间段内的变化幅度(第 1 次/第 2 次),以探讨三者变化幅度与患者病死概率。发现在选取的病例中,患者发病 1~4 d 内,在 10~36 h(第 1 次)内的峰值结果和 72~96 h(第 2 次)内的最大值比较,CK、CK-MB、hs-cTnT 2 次测定结果对于患者来说较有意义。此 3 项指标的结果(第 1 次/第 2 次)在好转组下降幅度分别为 3.72±2.52、4.56±3.25、1.11±1.00,病死组下降幅度分别为中的变化幅度 0.93±0.57、0.98±0.73、0.66±0.46。CK、CK-MB 的变化幅度较 hs-cTnT 明显,可能与 CK、CK-MB 的释放方式有关,在心肌细胞损伤时,细胞膜通透性增大,酶即可快速大量地释放,而 hs-cTnT 作为心肌细胞的结构蛋白则需经过降解才能释放,并且结果与释放速度有关。

(上接第 3045 页)

研究表明,LTB-4 在哮喘患者的支气管肺泡灌洗液(BALF)、痰液、血浆和肺组织中均有一定程度升高。

本研究表明,哮喘急性发作患者血清 IL-13、IL-18、LTB-4 表达最高,哮喘临床缓解患者次之,健康对照组最低;表达水平与患者病情严重程度呈正比。3 组受试者血清细胞因子表达水平的变化说明 IL-13、IL-18、LTB-4 均参与了哮喘的发病过程,可能是哮喘的发病机制之一,它们通过不同途径参与了哮喘慢性炎症反应的形成,诱导气道高反应性和小气道重建,引起可逆性的气流阻塞。该实验还发现三者在哮喘缓解期患者血清中仍有较高表达,为哮喘缓解期仍需治疗提供了理论依据。

综上所述,IL-13、IL-18、LTB-4 与哮喘存在较大的相关性,可能成为预测或监测哮喘病情的参考指标,可评估哮喘病情发展状态,指导临床治疗,同时在哮喘的免疫治疗方面也可能有潜在的应用价值。IL-13、IL-18 及其信号途径作为颇有前景的治疗靶点终将展示其诱人的临床价值^[10]。作者希望 IL-13、IL-18 和 LTB-4 的对抗药物将为哮喘的特异性治疗提供一条全新的途径,并为人类健康造福。

参考文献

[1] 王立波,郭履闹.人类 TH 细胞亚群与支气管哮喘[J].国外医学:免疫学分册,1995,18(1):21.
 [2] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.哮喘诊治指南(2007 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):8.

CK、CK-MB、hs-cTnT 第 1 次和第 2 次的结果比较,两组间差异有统计学意义($P<0.05$),因此,CK、CK-MB、hs-cTnT 3 项指标在 AMI 患者中发病 4 d 内,可作为预示患者病死率的指标。

参考文献

[1] 林旭常,张木坤,陈景连.超敏 C 反应蛋白及载脂蛋白 A-1、B-100 水平变化在急性心肌梗死诊断中的意义[J].广东医学院学报,2010,9(3):288-289.
 [2] 朱伟,赵子彦,靳刚.急性心肌梗死诊断的生物化学标志物研究进展[J].国外医学:临床生物化学与检验分册,2005,26(2):86-88.
 [3] 李顺君,黄文芳,饶绍琴.CTnI、MYO、CK-MB 质量联合检测在急性心肌梗死诊断中的意义[J].临床和实验医学杂志,2009,8(9):18-22.
 [4] 余进胜,贺勇锋,杨粟毅.心血管疾病高敏肌钙蛋白、心肌酶谱测定分析[J].中外医学研究,2011,9(29):5-7.
 [5] 王燕慧,张灏.测量心肌梗死面积的方法学进展[J].国际内科学杂志,2009,36(9):516-517.
 [6] 丘健强,钱学贤.心肌肌钙蛋白 I 在心血管疾病中的应用[J].心脏杂志,2001,13(1):60-62.
 [7] 敬华,李丹,王晓非,等.几种心肌损伤标志物对急性心肌梗死的诊断效率[J].中国实验诊断学,2006,10(3):258-261.
 [8] 赵敏,贾三庆,胡大一,等.CK、CK-MB、TNT 对再通后急性心肌梗死患者梗死面积的估测[J].中国医药导刊,2004,6(3):167-172.

(收稿日期:2012-09-11)

[3] Huang TJ,MacAry PA,Kemeny DM,et al. Effect of CD8 + T-cell depletion on bronchial hyper-responsiveness and inflammation in sensitized and allergen-exposed Brown-Norway rats[J]. Immunology,1999,96(3):416-423.
 [4] 徐勤枝,丁新民,李强,等.IL-13 与支气管哮喘[J].国外医学:免疫学分册,2001,24(3):156.
 [5] Okamura H,Nagata K,Komatsu T,et al. A novel costimulatory factor for gamma interferon induction found in the livers of mice causes endotoxic shock[J]. Infect J Immunol,1995,63:3966-3972.
 [6] Nakanishi K. Regulation of Th1 and Th2 immune responses by IL-18[J]. Kekkaku,2002,77(2):87-93.
 [7] 芦爱萍,刘杰波,吴剑辉,等.哮喘患儿 IL-13 IL-18 及 IgE 水平的初步研究[J].中国当代儿科杂志,2004,6(2):141-142.
 [8] Kelly EA,Busse WW,Jarjour NN. Increased matrix metalloproteinase in the airway after allergen challenge[J]. Am J Respir Crit Med,2000,162(3pt1):1157-1161.
 [9] Beeh KM,Kommann O,Buhl R,et al. Neutrophil chemotactic activity of sputum from patients with asthma:rule of interleukin 8 and leukotriene B4[J]. Chest,2003,123(4):983-986.
 [10] 宋爱玲,蔡慕,李志奎. IL-13:一个前景广阔的治疗支气管哮喘的靶位点[J].国际呼吸杂志:电子版,2009,3(6):447-450.

(收稿日期:2012-08-17)