

• 论 著 •

嗜酸性细胞性肺炎患者血清 IL-33 的表达及临床意义

董 虹, 谢良才[△], 刘天春

(荆州市第一人民医院/长江大学附属第一医院检验科, 湖北荆州 434000)

摘要:目的 探讨嗜酸性细胞性肺炎(EP)患者血清白细胞介素(IL)-33 的表达及临床意义。方法 选取 2012 年 1 月至 2015 年 12 月该院收治的 68 例 EP 患者作为研究对象, 其中急性嗜酸性细胞性肺炎(AEP)患者 18 例, 慢性嗜酸性细胞性肺炎(CEP)患者 50 例, 选取同期体检健康人群 50 例作为对照组, 比较 3 组患者的临床资料, 血清 IL-33、IL-4、IL-5 和 IL-13 的表达情况, 分析血清 IL-33 和 IL-5 表达相关性。**结果** AEP 组患者症状持续时间、动脉血氧分压(PaO₂)、嗜酸性粒细胞显著低于 CEP 组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$), AEP 组患者 C 反应蛋白(CRP)显著高于 CEP 组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$), AEP 组和 CEP 组患者白细胞计数(WBC)、IgE 均显著高于对照组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); AEP 组患者血清 IL-33 水平($1\,578.2 \pm 345.8$) pg/mL, 显著高于对照组(43.2 ± 4.2) pg/mL 和 CEP 组患者(102.4 ± 34.3) pg/mL, 差异有统计学意义($P < 0.05$); AEP 组患者血清 IL-5 [$(1\,000.6 \pm 56.8)$ pg/mL]、IL-13 [(34.2 ± 5.9) pg/mL] 表达水平均显著高于对照组 [(6.9 ± 1.2) pg/mL、 (3.7 ± 0.5) pg/mL] 和 CEP 组患者 [(19.7 ± 5.7) pg/mL、 (3.9 ± 0.9) pg/mL], 差异有统计学意义($P < 0.05$); Pearson 相关性分析结果显示 EP 患者血清 IL-33 和 IL-5 表达呈正相关关系($r = 0.728, P = 0.001$)。**结论** AEP 患者血清 IL-33 水平显著增高, 且与 IL-5 密切相关, 值得进一步深入研究。

关键词:嗜酸性细胞性肺炎; 白细胞介素-33; 白细胞介素-5

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.02.020 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)02-0209-03

The expression of serum interleukin 33 and its clinical significance of patients with eosinophil pneumonia

DONG Hong, XIE Liangcai[△], Liu Tianchun

(Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Jingzhou/the First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou, Hubei 434000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of serum interleukin(IL)-33 and its clinical significance of patients with eosinophil pneumonia(EP). **Methods** During January 2012 to December 2015 in our hospital, 68 cases with EP were selected as the research subjects, in which acute eosinophilic pneumonia (AEP) in 18 patients, chronic eosinophilic pneumonia (CEP) in 50 cases, 50 cases of healthy population were selected as control group, the clinical data of 3 groups were compared, the expression of serum IL-13, IL-4, IL-5 and IL-33 were compared, and the correlation between serum IL-33 and IL-5 expression was analyzed. **Results** The duration of symptoms, arterial oxygen pressure (PaO₂), eosinophils in AEP group were significantly lower than those in CEP group ($P < 0.05$), C reactive protein (CRP) was significantly higher than that in CEP group ($P < 0.05$), IgE and WBC in patients with AEP and CEP were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$); the serum IL-33 level [$(1\,578.2 \pm 345.8)$ pg/mL] in AEP group was significantly higher than that in control group [(43.2 ± 4.2) pg/mL] and CEP group [(102.4 ± 34.3) pg/mL], ($P < 0.05$). The serum IL-5 [$(1\,000.6 \pm 56.8)$ pg/mL], IL-13 [(34.2 ± 5.9) pg/mL] in AEP group were significantly higher than that of the control group [(6.9 ± 1.2) pg/mL, (3.7 ± 0.5) pg/mL] and CEP group [(19.7 ± 5.7) pg/mL, (3.9 ± 0.9) pg/mL] ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the expression of IL-33 and IL-5 in serum of patients with EP was positively correlated ($r = 0.728, P = 0.001$). **Conclusion** The level of serum IL-33 is significantly increased in AEP patients, and it is closely related with IL-5, and it is worthy of further study.

Key words: eosinophil pneumonia; IL-33; IL-5

嗜酸性细胞性肺炎(EP)是一组病因明确或尚未明确, 其临床特征为患者肺部出现短暂而易消失的浸润病变, 常合并有支气管哮喘, 伴周围血嗜酸细胞增多。急性嗜酸性细胞性肺炎(AEP)于 1989 年被首次报道^[1]。因其不同于单纯性 EP 浸润症, 因此, 近年来将其作为一个独立的临床病症。AEP 病因尚未明确, 多认为与吸入环境中的过敏物质有关^[2]。为了探讨 EP 患者血清 IL-33 的表达及临床意义, 本院对 2012 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 68 例 EP 患者进行研究, 现将相关内容报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 1 月本院收治的

68 例 EP 患者作为研究对象, 所有患者经诊断符合 EP 诊断相关标准^[3]。其中 AEP 患者 18 例, 设为 AEP 组, 慢性嗜酸性细胞性肺炎(CEP)患者 50 例, 设为 CEP 组, 选取同期体检健康人群 50 例作为对照组。本研究经医院伦理委员会讨论后通过, 所有患者知情后签署知情同意书。

1.2 研究方法 在患者入院时, 抽取静脉血 5 mL, 白细胞计数(WBC)及嗜酸性粒细胞的计数采用 COULTER LH750 分析仪(Beckman Coulter 公司, 美国)。4 ℃ 1 500×g 下离心 10 min 后分离患者血清, 并保存于-80 ℃备用。采用 ELISA 测定细胞因子[白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-13、IL-33]试剂盒, 购自上海邦奕生物科技有限公司, 严格按照操作说明书进行操

作,IgE 的检测采用荧光酶免疫分析,仪器由 BioMerieux 生产,型号 REF 99734。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计分析软件进行处理与分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,相关性分析采用 Pearson 相关性分析法,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者临床资料比较 AEP 组患者症状持续时间、动脉血氧分压(PaO₂)、嗜酸性粒细胞显著低于 CEP 组患者,AEP 组患者 CRP 显著高于 CEP 组,AEP 组和 CEP 组患者 WBC、IgE 均显著高于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=50)	AEP 组(n=18)	CEP 组(n=50)
男/女	36/14	16/2	24/26
年龄(岁)	48.50±22.30	22.7±1.7	51.5±22.3
症状持续时间(d)	—	2.8±0.6 ^a	26.8±14.3
PaO ₂ (Torr)	—	45.2±8.7 ^a	74.9±14.7
WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$)	5.40±1.10	18.5±5.9 ^b	11.9±3.5 ^b
嗜酸性粒细胞($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.70±0.20	0.3±0.1 ^a	3.8±2.5 ^b
IgE(IU/mL)	22.70±3.30	793.4±73.6 ^b	987.4±64.1 ^b
CRP(mg/dL)	0.03±0.01	16.2±7.2 ^{ab}	6.1±1.8

注:与 CEP 组比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$;—表示此项无数据。

2.2 3 组患者血清 IL-33 的表达情况比较 对照组患者血清 IL-33 水平为(43.2±4.2)pg/mL,AEP 组患者血清 IL-33 水平为(1 578.2±345.8)pg/mL,CEP 组患者血清 IL-33 水平为(102.4±34.3)pg/mL,AEP 组患者血清 IL-33 水平显著高于对照组和 CEP 组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 3 组患者血清 IL-4、IL-5 和 IL-13 表达情况比较 AEP 组患者血清 IL-5[(1 000.6±56.8)pg/mL]和 IL-13[(34.2±5.9)pg/mL]表达水平均显著高于对照组[(6.9±1.2)pg/mL,(3.7±0.5)pg/mL]和 CEP 组患者[(19.7±5.7)pg/mL,(3.9±0.9)pg/mL],差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 EP 患者血清 IL-33 和 IL-5 表达相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示,EP 患者血清 IL-33 和 IL-5 表达呈正相关关系($r=0.728,P=0.001$),见图 1。

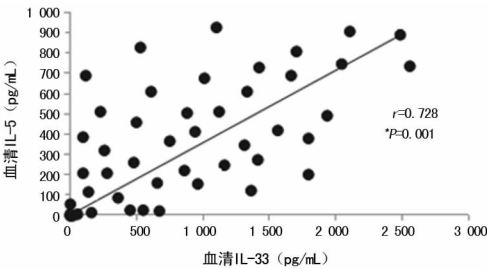


图 1 EP 患者血清 IL-33 和 IL-5 表达相关性分析

3 讨 论

IL-33 是属于 IL-1 细胞因子家族中的细胞因子,最初被认为是 ST2L 的配体,并且涉及各种过敏性和炎性反应的分子。目前,对 IL-33 功能尚不完全清楚,体外研究发现 IL-33 诱导

Th2 细胞相关的细胞因子在 Th2 细胞极化幼稚 T 细胞中的表达、活化嗜酸性粒细胞以及 IL-5^[4]。动物实验表明 IL-33 在过敏性疾病中发挥了重要作用,然而 IL-33 在人体中的临床研究较少^[5]。

本研究发现 AEP 组患者症状持续时间、PaO₂、嗜酸性粒细胞显著低于 CEP 组患者($P < 0.05$),AEP 组患者 CRP 显著高于 CEP 组患者,AEP 组和 CEP 组患者 WBC、IgE 均显著高于对照组患者($P < 0.05$)。嗜酸性粒细胞由骨髓多能干细胞发展而来,成熟后释放入血。通过检测 EP 患者血液中嗜酸性粒细胞数量有利于鉴别 AEP、CEP,可以为临床相关肺部疾病提供可靠的诊断,并为治疗提供指导。CEP 可能是一种自身免疫性疾病,嗜酸性粒细胞及 IgE 的变化在本病发病中可能具有重要作用^[2]。

研究结果显示 EP 患者血清 IL-33 表达水平显著增高。在动物模型中发现 IL-33 能够引起围绕肺血液中的嗜酸性粒细胞和单核细胞的增加,而对缺乏 T 细胞和 B 细胞的小鼠进行 IL-33 给药可以引起气道嗜酸粒细胞增多和类似支气管哮喘样反应^[6]。临床研究发现气道平滑肌细胞中 IL-33 的表达与支气管哮喘相关,严重过敏性哮喘患者的血清 IL-33 水平显著增加^[7]。表明 IL-33 可以作为过敏性气道疾病的重要介质。对肺泡液的研究发现,IL-33 可能由严重肺损伤引起细胞坏死,在肺部局部产生和释放进入气道^[8]。

进一步对 Th2 细胞因子,包括 IL-4、IL-5 和 IL-13 的研究发现,AEP 患者的血清 IL-4、IL-5 和 IL-13 显著升高,且血清 IL-33 与血清 IL-5 的表达呈正相关。因此,认为 IL-33 诱导经由 IL-4、IL-5 和 IL-13 的 Th2 免疫反应。有研究发现 IL-33 促进幼稚的 CD4⁺T 细胞产生 IL-5,从而加重气道炎性^[9]。此外,IL-33 能够促进造血祖细胞释放 IL-5 和 IL-13;此外,IL-33 与 IL-5 在激活嗜酸性粒细胞过程中具有协同效应^[10-11]。本研究也表明 IL-33 和 IL-5 具有活化的协同效应,很可能这 2 种细胞因子都在诱导肺嗜酸性粒细胞增多^[12-13]。最新研究表明循环造血祖细胞具有 IL-33 受体,成熟的嗜酸性粒细胞具有 IL-5 依赖性^[14]。因此,在 AEP 的受损组织中嗜酸性粒细胞可以通过 IL-33 加速向旁分泌循环转移。

综上所述,AEP 患者血清 IL-33 水平显著增高,且与 IL-5 密切相关,值得进一步深入研究。

参考文献

[1] 李梅,陈正立,李贵霞,等.肺炎支原体肺炎患儿血清中白细胞介素水平与伴发喘息的相关研究[J]. 检验医学与临床,2015,12(1):43-45.
[2] 马庆庆,宋芳,陈林利,等.肺炎支原体感染婴幼儿血清免疫球蛋白、补体及促炎/抗炎细胞因子水平的动态变化[J]. 临床儿科杂志,2013,31(1):26-29.
[3] Naoko M,Masashi B,Aya K,et al. Clinical significance of interleukin 33(IL-33) in patients with eosinophilic pneumonia[J]. Allergol Int,2013,62(1):45-52.
[4] 郇银芳,张莉. IL-13 和 VEGF 在肺炎支原体肺炎伴喘息儿童血清中检测及意义[J]. 临床肺科杂志,2014,19(1):92-94.
[5] Marvie P,Lisbonne M,L'helgoualc'h A,et al. Interleukin-33 overexpression is associated with liver fibrosis in mice and humans. [J]. J Cell Mol Med,2010,(下转第 214 页)

化。因而所得靶值存在统计学差异,却不足以导致监控能力的变化。

值得注意的是,某些情况下,由于数据量的局限,简易方法 L-J 质控图相对于传统方法会呈现不同的监控能力。根据公式 $SDa = CV \times \bar{X}_a(a, \text{传统方法或简易方法})$,在 CV 固定的情况下,得到计算简易方法 $\pm 2SD$ 控制限的公式为 $X \pm 2SD_{\text{简易}} = K\bar{X}_{\text{传统}}(1 \pm 2CV)$ (K 为简易方法累积靶值与传统方法累积靶值的比值, $K \neq 0$)。当 $K < 1$ 时,简易方法累积的均值低于传统方法的均值,导致控制限范围相对较窄,控制限范围相对下移, $\pm 2SD$ 和 $\pm 3SD$ 的控制限均要低于传统方法,对监测高于简易方法靶值的质控数据能力严格于传统方法,而对监测低于简易方法靶值的质控数据能力宽松于传统方法。如 TT4 (40682,图 1b),简易方法检出第 34、36 超出 $2SD$,第 37 点失控;而传统方法仅检出第 37 点为警告;当 $K > 1$ 时,简易方法累积的均值高于传统方法的均值,其控制限范围也相对较宽, $\pm 2SD$ 和 $\pm 3SD$ 的控制限均要高于传统方法,对监测低于简易方法靶值的质控数据能力严格于传统方法,而对监测高于简易方法靶值的质控数据能力宽松于传统方法。如 2GTesto (40881,图 1d),简易方法在第 10~12 点、14、16~18 点均超出一 $2SD$,而传统方法均在一 $2SD$ 以内。回溯数据,2GTesto 的靶值漂移出现在第 10 点,即简易方法处理时没有累积到这种变化。导致 2 种方法暂定靶值存在显著差异,同时监控能力也不同。因此,在使用简易法时 2_{-2S} 规则慎用^[10],明确系统误差来源。并在暂定靶值运行 2 周后,重新累积靶值,进行相应调整。为保证简易方法的控制能力,可以考虑使用 $2.5SD$ 作为失控限。2 周后重新累积靶值时,回顾分析失控点和在控点,可重新纳入共同累积靶值。

总之,在本实验内稳定的全自动发光免疫定量分析检测系统上更换新批号质控品时,根据 Grubbs 准则,累积连续 6 个数据,计算均值,确立暂定靶值和控制限。可以节约成本和时间,并且质控效果良好,与传统方法无明显差异,还可以避免即刻

法的假失控和假在控及判断滞后等问题。

参考文献

[1] Lock RJ. My approach to internal quality control in a clinical immunology laboratory[J]. J Clin Pathol, 2006, 59 (7):681-684.

[2] 王治国. 临床检验质量控制技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:241.

[3] UTT ISO/Tc. Awareness and use of ISO 9000:2005, Quality management systems-fundamentals and vocabulary[S]. Geneva:ISO,2005.

[4] 陈建魁,左向华,金欣,等. 化学发光免疫分析系统质量管理相关问题探讨[J]. 中国卫生检验杂志,2011,21(3):759-760.

[5] BS Institution, BS EN ISO 15189:2012 Medical laboratories:requirements for quality and competence[S]. Geneva:ISO,2012.

[6] 陈锐,周书民. 改进的格拉布斯准则在氦浓度计数中的应用[J]. 核电子学与探测技术,2009,29(1):113-115.

[7] 卫生部临检中心. 临床实验室质量管理文件汇编[M]. 北京:人民卫生出版社,1999:6-7

[8] 秦晓光. 如何正确理解和使用“即刻性”质控法[J]. 中华检验医学杂志,2006,29(2):190-192.

[9] 李涛,刘亚婷,闫川,等. 电化学发光法不同批号癌胚抗原试剂检测结果偏倚分析[J]. 安徽医科大学学报,2015,50 (5):625-627.

[10] 李小鹏,王治国. 临床化学实验室室内质控方法的简便设计[J]. 临床检验杂志,2001,19(1):47-48.

(收稿日期:2016-08-05 修回日期:2016-10-11)

(上接第 210 页)

14(6B):1726-1739.

[6] 黄巍,陈哲,王代平. IL-33 在类风湿关节炎合并间质性肺炎患者中的表达及意义[J]. 临床肺科杂志,2014,19(7):1213-1216.

[7] 刘飞,雷后兴,曲春生,等. 肺炎支原体肺炎患儿血清白介素-33 水平的变化及意义[J]. 中华全科医学,2015,13 (12):1970-1972.

[8] Leonel D, Lucia C. Pulmonary function test:its correlation with pulmonary high-resolution computed tomography in patients with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol Int, 2012,32(7):2111-2116.

[9] 陈立辉,张源潮,孟红艳. 检测早期类风湿关节炎(RA)患者血清中 IL-33 水平的临床意义[J]. 中国医药指南,2012,10(15):424-425.

[10] 夏玲,张继先,杨炯. 结缔组织病并间质性肺病患者血清 IL-32、IL-12 的临床意义[J]. 临床肺科杂志,2011,16

(7):1026-1027.

[11] 李艳敏,成旭明. 糖皮质激素治疗支气管哮喘急性发作期患者血清 IL-18、IL-33 水平的变化及临床意义[J]. 实用药物与临床,2013,16(10):897-899.

[12] Koduri G, Norton S, Young A, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis:results from an inception cohort[J]. Rheumatology (Oxford), 2010,49(8):1483-1489.

[13] 谢莉,朱平. IL-33 在免疫相关疾病中的研究进展[J]. 免疫学杂志,2013,29(6):535-539.

[14] Lefrançois E, Roga S, Gautier V, et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(5):1673-1678.

(收稿日期:2016-08-09 修回日期:2016-10-15)