

- Ther Targets, 2016, 20(7): 869-883.
- [7] 兰芳. 稳定期中重度慢阻肺患者血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP 与肺功能的相关性研究[J]. 中国医药科学, 2017, 7(7): 228-229, 233.
- [8] 李小莉, 黄平, 杜秀芳. 慢性阻塞性肺疾病治疗期间呼出气冷凝液中 8-异前列腺素, IL-6, IL-10 的变化及与气道炎症的相关性研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(5): 445-448.
- [9] 方丽萍, 陈敏, 张方, 等. 解整合素-金属蛋白酶 33 在不同严重程度哮喘患者血清中的表达水平及其与气道慢性炎症的关系[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(5): 521-524.
- [10] 朱立成. N-乙酰半胱氨酸对慢阻肺合并 PAH 患者血氧化应激相关指标的影响研究[J]. 中外医学研究, 2017, 15(17): 24-26.
- [11] 吕娜, 强丽霞, 赵婷婷, 等. 氧化应激在慢性阻塞性肺疾病发病机制中作用的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(4): 746-749.
- [12] 李小莉, 黄平, 杜秀芳. 慢性阻塞性肺疾病治疗期间呼出气冷凝液中 8-异前列腺素、IL-6、IL-10 的变化及与气道炎症的相关性研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(05): 445-448.
- [13] 晏斌林, 顾为丽, 杜娟, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者呼出气冷凝液 IL-17, IL-10, 8-iso-PG 的测定及临床意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2017, 16(02): 142-146.
- [14] SHAH S, RASHID A, SHAH Z A, et al. A disintegrin and metalloprotease 33 polymorphism association with COPD in long-term tobacco smokers of the ethnic Kashmiri population of India[J]. Lung India, 2015, 32(3): 220-224.
- [15] 秦睿君, 王虹, 郭长城, 等. ADAM33 基因单核苷酸多态性及单体型与慢性阻塞性肺疾病的关联性研究[J]. 国际呼吸杂志, 2012, 32(3): 182-187.
- [16] 王爱华, 陈文君, 徐建亚, 等. 固本防哮饮含药血清对 IL-4 刺激的人胚肺成纤维细胞中 ADAM33、ETS1 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1742-1746.
- [17] 沈柳强. 血清 PCT、hs-CRP 检测对慢阻肺急性加重期患者预后的评价指导意义[J]. 中外医学研究, 2017, 15(15): 46-47.
- (收稿日期: 2017-11-29 修回日期: 2018-02-15)

• 短篇论著 •

哮喘产妇新生儿脐血 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 水平临床研究

杨瑞祥

(咸宁市中心医院/湖北科技学院附属第一医院新生儿科, 湖北咸宁 437100)

摘要:目的 研究哮喘产妇与健康产妇新生儿脐血白细胞介素(IL)-18、IL-5、IL-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平差异,探讨哮喘发病的早期检测及预防临床意义。方法 46例哮喘产妇为哮喘组,59例健康产妇为健康对照组,比较两组新生儿脐血 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 水平差异,研究 4 指标的相关性;并对哮喘组新生儿行 10~13 个月随访,比较发生变态反应疾病研究对象(A 组,19 例)与无变态反应疾病研究对象(B 组,27 例)两组新生儿脐血 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 水平差异。结果 哮喘组新生儿脐血 IL-18[(489.7 $\pm$ 145.3) ng/L]、IL-5[(144.2 $\pm$ 48.5) ng/L]、TNF- α [(129.6 $\pm$ 23.7) ng/L]水平高于健康对照组,IL-10[(24.7 $\pm$ 5.2) ng/L]水平低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);IL10 与 IL5 呈负相关($r=-0.459, P<0.05$),IL-10 与 TNF 呈负相关($r=-0.586, P<0.05$),哮喘组发生变态反应新生儿脐血 IL-18[(515.1 $\pm$ 71.6) ng/L]、IL-5[(167.3 $\pm$ 25.7) ng/L]、TNF- α [(141.6 $\pm$ 15.3) ng/L]水平高于未发生变态反应新生儿,IL-10[(21.2 $\pm$ 3.2) ng/L]水平低于未发生变态反应新生儿。结论 新生儿脐血 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 水平的监测有利于哮喘的早期辅助诊断。

关键词:哮喘; 白细胞介素; 肿瘤坏死因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.14.036

文章编号:1673-4130(2018)14-1785-03

中图法分类号:R446.6

文献标识码:B

哮喘为临床常见的慢性气道过敏性炎症性疾病。儿童为哮喘的高发人群,约占哮喘患者的 50%^[1]。据统计资料显示,我国儿童哮喘的发病率约为 0.09%~2.60%,哮喘的发病有明显的遗传趋向^[2]。父母双方均有哮喘家族史的儿童哮喘发病风险为无家族史儿童的 10 倍左右^[3]。哮喘严重影响患者的生活质量,给家庭造成沉重的经济负担。对于哮喘高危人群的早期防治对于哮喘的控制、生活质量的提高及家庭、

社会负担的减轻均有重要的临床意义。笔者对有哮喘家族史的儿童进行了前瞻性研究,旨在探讨新生儿脐血白细胞介素(IL)-18、IL-5、IL-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)检测在哮喘发病的早期检测及预防的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2017 年 6 月本院妇产科 46 例有哮喘反复发作史的孕产妇作为哮喘

组,年龄 21~38 岁,平均(31.3±4.3)岁,孕周 35~40 周,平均(39.1±1.3)周;剖宫产 21 例,顺产 25 例;新生儿男 26 例,女 20 例;选取同期 59 例健康产妇为健康对照组,年龄 22~39 岁,平均(31.3±4.1)岁,孕周 34~40 周,平均(39.3±1.5)周;剖宫产 29 例,顺产 30 例;新生儿男 32 例,女 27 例。两组在年龄、孕周及剖宫产、顺产及新生儿性别构成方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理会论证通过,所有研究对象签署知情同意书,享有知情权。

1.2 诊断及纳入、排除标准 哮喘的诊断标准参考《中国支气管哮喘防治指南》相关诊断标准^[4]:(1)患者反复喘息,呼吸困难,咳嗽、胸闷,与冷空气、运动、接触变应原或理化刺激性因素及病毒性呼吸道感染等因素有关;(2)发作双肺弥漫性或散在性哮鸣音,主要为呼气相;(3)症状可自行缓解或通过治疗缓解。研究对象纳入标准:哮喘组研究对象均处于哮喘缓解期,孕期无糖皮质激素使用史,对照组无哮喘史,无过敏性疾病史。研究对象排除标准:严重感染、恶性肿瘤、严重肝肾功能异常。

1.3 方法 两组研究对象于分娩时结扎脐带并于胎盘端取新生儿脐血 5 mL,离心取血清检测 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 水平,比较两组研究对象新生儿脐血 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 水平差异性,研究 4 项指标的相关性。对哮喘组新生儿行 10~13 个月随访,统计哮喘组新生儿发生变态反应疾病(婴儿湿疹、婴儿哮喘、过敏性疾病)的情况,将哮喘组发生变态反应疾病的新生儿分为 A 组(19 例),哮喘组无变态反应疾病发生的新生儿分为 B 组(27 例),回顾性比较两组新生儿脐血 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 水平差异性。

1.4 实验室检查 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测新生儿脐血 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 血清水平,试剂购自上海研辉生物科技有限公司产品,全自动酶免分析仪为 BIOBASE4000 酶免分析仪,严格按试剂说明书设置参数,450 nm 测定 OD 值,当日室内质量控制保证结果有效性。

1.5 统计学处理 采用统计学软件 SPSS22.0 对数据进行分析处理,两组间均值比较采用 t 检验,方差不齐采用改良 t 检验(t' 检验),研究指标的双变量相关性分析采用 Pearson 相关分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组新生儿脐血 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 水平比较 两组新生儿脐血 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),哮喘组新生儿脐血 IL-18、IL-5、TNF- α 水平高于健康对照组,IL-10 水平低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组新生儿 4 项指标相关性分析 两组新生儿

4 项指标两两相关性分析经 Pearson 相关分析,IL-10 与 IL-5 呈负相关,IL-10 与 TNF- α 呈负相关,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组新生儿脐血 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)					
组别	<i>n</i>	IL-18	IL-5	IL-10	TNF- α
哮喘组	46	489.7±145.3	144.2±48.5	24.7±5.2	129.6±23.7
健康对照组	59	156.8±62.8	106.8±34.1	32.3±6.9	80.3±6.6
$t(t')$		15.821	4.636	6.217	15.708
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 两组新生儿 4 项指标相关性分析						
指标	IL-18		IL-5		TNF- α	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
IL-10	-0.356	0.253	-0.459	0.003	-0.586	0.002
TNF- α	0.476	0.102	0.529	0.147		
IL-5	0.246	0.256				

2.3 哮喘组发生变态反应新生儿与未发生变态反应新生儿 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 水平比较 哮喘组发生变态反应新生儿与未发生变态反应新生儿 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 水平经 t 检验(t' 检验)分析比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),哮喘组发生变态反应新生儿脐血 IL-18、IL-5、TNF- α 水平高于未发生变态反应新生儿,IL-10 水平低于未发生变态反应新生儿,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 哮喘组 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)					
组别	<i>n</i>	IL-18	IL-5	IL-10	TNF- α
A 组	19	515.1±71.6	167.3±25.7	21.2±3.2	141.6±15.3
B 组	27	416.3±81.3	122.8±31.5	27.4±4.1	120.2±13.8
$t(t')$		4.259	5.078	5.510	4.952
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨 论

哮喘为以气道高反应性、气道阻塞、气道炎症为主要特点的慢性呼吸道炎性疾病,尤其炎症也是哮喘各临床症状以及气道高反应性的病理基础。典型哮喘分 3 期:诱导期、速发相哮喘反应、迟发相哮喘反应,各期均有特异性趋化因子、结构细胞及炎性细胞发挥重要的作用。研究显示,多种炎性因子与哮喘的发病与转归密切相关^[5]。哮喘被定义为复杂遗传性疾病与遗传易感基因以及环境因素均关系密切^[6],随全球哮喘防治方案的推广,临床工作者逐渐意识到对哮喘的早期预防及干预治疗的重要性^[7]。尤其儿童哮喘早期诊断对症状的控制及患儿身心健康的维护有重要的临床意义。

本研究显示,哮喘组新生儿 IL-18、IL-5 血清水平

出现升高,其中随访过程中哮喘组发生变态反应新生儿脐血 IL-18、IL-5 血清水平升高尤为显著。IL-18 主要为单核巨噬细胞分泌的细胞因子,辅助性 T 细胞 1 (Th1)细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)以及幼稚 T 细胞细胞膜上均有其受体表达,其主要生理功能为抑制呼吸道黏膜嗜酸性粒细胞聚集、抑制 Th2 细胞增殖及炎性介质的释放,嗜酸性粒细胞为哮喘发病过程中最重要的效应细胞。IL-18 可促进 Th1 细胞产生,刺激 γ -干扰素(IFN- γ)的产生,具有抗感染、抑制肿瘤等作用。多项研究显示,哮喘患者 IL-18 呈现高表达^[8-9]。IL-5 为 CD4⁺T 细胞、气道上皮细胞及肥大细胞合成分泌的一类糖蛋白,为嗜酸性粒细胞的生长因子主要调控嗜酸性粒细胞气道浸润,促进血小板活化因子、白三烯等炎性介质的释放。嗜酸性粒细胞浸润到肺组织释放的氧化性物质可破坏肺、支气管上皮细胞,引起气道损伤及气道的高反应性。有研究显示,IL-5 可促进 B 细胞活化生成 IgE、IgA 及 IgM 等多种免疫球蛋白,与哮喘患者的气道高反应性密切相关^[10]。IL-10 为机体重要的抑炎因子,可抑制机体免疫反应的发生,IL-10 对哮喘多种效应细胞均有较强的负性作用,其可下调抗原提呈细胞表面的 MHC II 类分子和 CD80/CD86 表达,影响 Th1 类细胞激活,抑制 NK 细胞分泌 IFN- γ ,减少前列腺素 E 分泌,缩短嗜酸性粒细胞的存活期,并抑制嗜酸性粒细胞炎性介质的分泌,影响炎性因子对肥大细胞的趋化作用。有研究显示,IL-10 可显著减少哮喘小鼠机体的 IL-5 及血清免疫球蛋白 E 水平^[11]。本研究结果显示,IL-10 在哮喘组新生儿血清水平出现降低,其中随访过程中哮喘组发生变态反应新生儿减低尤为显著;在新生儿脐血中 IL-10 与 IL-5 及 TNF 呈负相关。有研究者认为,IL-10 水平的降低程度可反映患儿发生哮喘的风险高低,对于有遗传背景的 IL-10 水平降低的新生儿应早期预防,降低哮喘的发生概率^[12-13]。TNF- α 为嗜酸性粒细胞、肥大细胞等产生的多肽调节因子,具有广泛的生物活性。低水平的 TNF- α 对于组织修复,炎症应答有积极的作用,高浓度 TNF- α 则可引起免疫损伤, TNF- α 可促进促嗜酸性粒细胞因子活化因子的释放,引起血管内皮损伤,通透性增高,促进炎症细胞聚集于呼吸道产生哮喘的各种临床症状。在临床难治性哮喘 TNF- α 的作用正引起临床工作者的重点关注。在控制哮喘症状抑制 TNF- α 的治疗已成为哮喘临床研究热点^[14-15]。本研究显示, TNF- α 变化与 IL-18、IL-5 具有同向性,但无相关性。

4 结 论

笔者对有哮喘家族史的儿童进行了前瞻性研究,

结果发现新生儿脐血 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 的监测有利于哮喘的早期辅助诊断。

参考文献

- [1] 孙平平,马少春. Th1/Th2 失衡及毛细支气管炎特异性免疫治疗的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40(1): 113-116.
- [2] 张伟迅,朱俊萍,何秋水. Toll 样受体 7 作为新靶点在过敏性及自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40(2): 210-215.
- [3] WANG J, JIN R G, XIAO L, et al. Anti-asthma effects of synthetic salidroside through regulation of Th1/Th2 balance[J]. Chin J Nat Med, 2014, 12(7): 500-504.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 中华医学会全科医学分会. 中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(5): 331-336.
- [5] 徐青,莫碧文,李超乾,等. Toll 样受体 4 在支气管哮喘患者气道平滑肌中的表达研究[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(5): 321-325.
- [6] ZHANG Y P, LI B Z, HUANG C, et al. Ten cities cross-sectional questionnaire survey of children asthma and other allergies in China[J]. Chin Sci Bull, 2013, (34): 4182-4189.
- [7] 刘菊香,姚锦绣,陈健锋,等. 幽门螺杆菌感染与儿童支气管哮喘患儿循环 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞的相关性分析[J]. 国际医药卫生导报, 2017, 23(10): 1513-1515.
- [8] 杨芸,梁慕琼,梁亮. 台山地区儿童哮喘发病危险因素的分析[J]. 广东医科大学学报, 2017, 35(1): 104-106.
- [9] 程思,邵天波,郭晓静. 哮喘患者外周血调节性 T 细胞和 Th1/Th2 的变化及与病情的相关性分析[J]. 河北医学, 2017, 23(4): 699-702.
- [10] 李志莹,徐健,陈济明,等. 呼出气一氧化氮在咳嗽变异性哮喘诊断和治疗中的临床价值[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(1): 32-33.
- [11] 王熠杰,赵生涛,杨旭,等. IL-17A 抑制 Th2 细胞分化减轻哮喘小鼠气道嗜酸性粒细胞炎症[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(10): 954-959.
- [12] 杨玲,李强,康建强,等. 变态反应性哮喘产妇新生儿脐血中的氧化应激状态[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2013, 9(5): 574-578.
- [13] 纳建荣,马宣. 大剂量皮质激素辅助治疗重症哮喘的疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(2): 284-287.
- [14] 王倩. 长链非编码 RNA 与支气管哮喘的相关性研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(3): 161-164.
- [15] 杨玲,许以平,姚苏杭,等. 不同刺激物对过敏性哮喘产妇脐血中嗜碱性粒细胞分泌 IL-4 的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2011, 31(7): 962-966.

(收稿日期:2017-11-24 修回日期:2018-02-21)