

• 论 著 •

支气管哮喘气道炎症表型与 Th1/Th2 和 IgE 的相关研究*

努尔阿米娜·铁力瓦尔迪, 热依拉·牙合甫, 韩利梅, 李 新, 古力鲜·马合木提[△]
(新疆医科大学第二附属医院呼吸内科, 乌鲁木齐 830063)

摘 要:目的 分析不同气道炎症表型的支气管哮喘患者的循环血辅助性 T 细胞 1/2(Th1/Th2)和 IgE 水平与临床特征的关系。方法 选择 2017 年 6 月至 2018 年 12 月于该院诊断为支气管哮喘患者共 180 例,根据诱导痰液中性粒细胞(Neu)和嗜酸粒细胞(Eos)百分比分为 Neu 组、Eos 组、混合组和寡细胞组,检测循环血 Th1/Th2 和 IgE 水平,Th1 细胞分泌细胞因子血清干扰素- γ (IFN- γ)和 Th2 细胞分泌白细胞介素-4(IL-4),比较各组患者的临床特征。结果 Eos 组和混合组的 Th1/Th2(0.56 ± 0.12 、 0.59 ± 0.15)明显低于 Neu 组(0.77 ± 0.23)和寡细胞组(0.72 ± 0.19),但 IgE 水平[(12.3 ± 4.5)、(11.9 ± 4.3)mg/L],比 Neu 组和寡细胞组[(7.6 ± 3.2)、(7.2 ± 3.1)mg/L]增加,IFN- γ [(32.6 ± 9.5)、(30.5 ± 8.6)mg/L 比 (21.2 ± 6.8)、(20.9 ± 5.7)mg/L]和 IL-4[(25.7 ± 6.8)、(23.3 ± 6.5)mg/L 比 (12.4 ± 4.3)、(11.5 ± 4.2)mg/L]水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Neu 组和混合组患者哮喘病程和严重程度明显大于其他两组,吸烟和呼吸道感染率增加;Eos 组和混合组患者过敏性鼻炎和皮肤点刺试验阳性率高于其他两组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。4 种炎症表型组患者的肺功能包括第 1 秒用力呼气容积(FEV1)及与用力肺活量的比值(FEV1/FVC)、用力呼气中段流量(MMEF%)、50%用力呼气流量(FEF 50%)和 75%用力呼气流量(FEF 75%)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 支气管哮喘患者具有不同的炎症细胞表型,与循环血 Th1/Th2 和 IgE 水平以及临床特征有密切联系。

关键词:支气管哮喘; 炎症表型; 辅助性 T 细胞 1/2; IgE; 细胞因子; 肺功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.01.009

中图法分类号:R562.25

文章编号:1673-4130(2020)01-0033-04

文献标识码:A

Correlation study of Th1/Th2, IgE and airway inflammation phenotypes in patients with bronchial asthma*

NUERAMINA Tielwaerdi, REYILA Yahefu, HAN LiMei, LI Xin, GULIXIAN Mahemuti[△]

(Department of Respiratory, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830063, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between Circulating T helper 1 (Th1) cell/Th2 and IgE levels in circulating blood and clinical features of different airway inflammation phenotypes in patients with bronchial asthma. **Methods** A total of 180 patients diagnosed as bronchial asthma from June 2017 to December 2018 were enrolled and divided into four groups according to percentages of neutrophils (Neu) and eosinophils (Eos) in induced sputum, they were Neu group, Eos group, mixed group and pauper group. Then Th1/Th2 and IgE levels in circulating blood, IFN- γ secreted by Th1 and IL-4 secreted by Th2 were detected, and the clinical characteristics in every group were compared. **Results** The Th1/Th2 values in Eos and mix groups (0.56 ± 0.12 , 0.59 ± 0.15) were significantly lower than those of the other two groups (0.77 ± 0.23 , 0.72 ± 0.19), while IgE levels [(12.3 ± 4.5), (11.9 ± 4.3)mg/L vs. (7.6 ± 3.2), (7.2 ± 3.1)mg/L], and IFN- γ levels[(32.6 ± 9.5), (30.5 ± 8.6)mg/L vs. (21.2 ± 6.8), (20.9 ± 5.7)mg/L] and IL-4 levels [(25.7 ± 6.8), (23.3 ± 6.5)mg/L vs. (12.4 ± 4.3), (11.5 ± 4.2)mg/L] were increasing, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The course and severity of asthma in Neu and mix groups were longer and severer than those in the other two groups, and smoking cases and airway infection rates increased. Allergic rhinitis and skin prick test positive rates in Eos and mix groups were higher than those in the Neu group and mix

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2017D01C251)。

作者简介:努尔阿米娜·铁力瓦尔迪,女,主治医师,主要从事呼吸内科方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:3386076116@qq.com。

本文引用格式:努尔阿米娜·铁力瓦尔迪,热依拉·牙合甫,韩利梅,等.支气管哮喘气道炎症表型与 Th1/Th2 和 IgE 的相关研究[J].国际检验医学杂志,2020,41(1):33-36.

group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The lung function indicators including forced expiratory volume in the first second (FEV1) and ratio of forced expiratory volume (FEV1/FVC), forced expiratory flow in 50% and 75% vital capacity (FEF 50% and FEF 75%), forced expiratory flow in the middle (MMEF%) in the four groups had no statistical significances ($P > 0.05$). **Conclusion** Patients with bronchial asthma have different inflammatory cell phenotypes, which are closely related to circulating blood Th1/Th2 and IgE levels and clinical characteristics.

Key words: bronchial asthma; inflammatory phenotypes; helper T cell Th1/Th2; IgE; cytokine; lung function

支气管哮喘是遗传和环境共同作用的结果,随着环境污染的加重,儿童和成人支气管哮喘的患病率逐渐增加,已引起临床和社会的高度重视。病理研究发现^[1],支气管哮喘是多种炎性细胞和炎性介质参与,气道高反应性、呼吸受限可逆、气道重塑的慢性炎症疾病,也是阻塞性肺疾病和呼吸衰竭的重要原因。气道炎症表型是支气管哮喘的重要机制之一,通常根据诱导痰液分为中性粒细胞(Neu)居多型、嗜酸性粒细胞(Eos)居多型、混合型和寡细胞型,近期研究还发现^[2],白三烯表达增多可能也是一个重要的炎症表型。不同的炎症表型可能在发病机制、临床特征以及重要生化标志物表达方面存在一定差异,临床上进行针对性干预有重要意义。因此,该研究重点分析了不同气道炎症表型的支气管哮喘患者的循环血 Th1/Th2 和 IgE 水平与临床特征的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 6 月至 2018 年 12 月于本院诊断为支气管哮喘的患者共 180 例,纳入标准:(1)年龄 18~75 岁;(2)符合支气管哮喘的诊断标准^[3];(3)近 3 个月未接受抗哮喘药物治疗,如支气管舒张剂、糖皮质激素、茶碱类;(4)能获得可分析的诱导痰液;(5)取得知情同意,经伦理委员会批准,临床资料完善。排除标准:(1)重症哮喘、哮喘持续状态,合并呼吸衰竭、重症肺炎、肺癌;(2)肝肾功能障碍、自身免疫性疾病。根据诱导痰液 Neu 和 Eos 百分比分为 Neu 组(Neu>65.0%)、Eos 组(Eos>1.0%)、混合组(Neu>65.0%且 Eos>1.0%)和寡细胞组(Neu<65.0%且 Eos<1.0%),分别 50 例(27.8%)、98 例(54.4%)、21 例和 11 例。Neu 组男 22 例,女 28 例,平均(42.6±6.7)岁;Eos 组男 46 例,女 52 例,平均(41.5±6.3)岁;混合组男 10 例,女 11 例,平均(43.1±6.5)岁;寡细胞组男 5 例,女 6 例,平均(43.2±6.8)岁;性别和年龄组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 入组患者完善相关检查,评估病情,根据哮喘指南推荐进行合理治疗,如吸氧、抗感染、化痰、雾化吸入,药物主要有支气管舒张剂、糖皮质激素、茶碱类等。检测循环血辅助性 T 细胞 1/2(Th1/Th2)

和 IgE 水平, Th1 分泌细胞因子血清干扰素- γ (IFN- γ)和 Th2 分泌白细胞介素-4(IL-4),抽取清晨外周肘静脉 6~8 mL,分装 2 个抗凝管,1 个采用流式细胞术检测 Th1/Th2,1 个采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测 IFN- γ 、IL-4 和 IgE,试剂购自美国 Sigma 公司,严格按照说明书步骤进行。流式细胞检测主要步骤:取 20 μ L 抗凝外周全血于 96 孔培养板上培养 4 h,于流式管中加入表面标记抗体 CD4-FITC,设置同型阴性对照管,避光孵育 20 min,300×g 离心 5 min 弃上清;加入胞内抗体 IFN- γ -FITC 和 IL-4-APC,避光孵育 50 min;离心洗涤后上机检测。

比较各组患者的临床特征,包括性别、年龄、哮喘病程、严重程度、吸烟、气道感染、过敏性鼻炎(AR)和皮肤点刺试验(SPT),以及肺功能,包括第 1 秒用力呼气容积(FEV1)及与用力肺活量的比值(FEV1/FVC)、用力呼气中段流量(MMEF%)、50%用力呼气流量(FEF 50%)和 75%用力呼气流量(FEF 75%)。根据标准肺功能检测流程完成,每个患者间隔 10~20 min 重复测量 2 次,取平均值。

1.3 统计学处理 数据录入采用 Excel 软件,统计分析采用 SPSS20.0 软件,计量资料符合正态分布和方差齐性检验,多组间比较采用 ANOVA 分析和 LSD- t 检验法作两组间比较,计数资料作 χ^2 检验;检验水准取双侧 0.05,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床特征的比较 Neu 组和混合组患者哮喘病程和严重程度明显大于其他两组,吸烟和气道感染率增加;Eos 组和混合组患者过敏性鼻炎和皮肤点刺试验阳性率高于其他两组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组肺功能的比较 4 种炎症表型组患者的肺功能 FEV1/FVC、FEV1、FEF 50%、FEF 75%、MMEF%比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 各组 Th1/Th2、IgE 和细胞因子水平的比较 Eos 组和混合组的 Th1/Th2 明显低于 Neu 组和寡细胞组,IgE 水平增加,IFN- γ 和 IL-4 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 各组临床特征的比较

组别	<i>n</i>	病程(月, $\bar{x}\pm s$)	轻/中/重度(<i>n</i>)	吸烟[<i>n</i> (%)]	气道感染[<i>n</i> (%)]	AR[<i>n</i> (%)]	SPT 阳性[<i>n</i> (%)]
Neu 组	50	10.5±3.6	10/17/23	28(56.0)	35(70.0)	11(22.0) ^{ab}	6(12.0) ^{ab}
Eos 组	98	6.7±3.1 ^{bc}	40/35/23 ^{bc}	34(34.7) ^{bc}	40(40.8) ^{bc}	38(38.8)	35(35.7)
混合组	21	10.2±3.3	5/8/8	9(42.9)	13(61.9)	10(47.6)	8(38.1)
寡细胞组	11	6.5±2.8 ^{bc}	5/5/1 ^{bc}	2(18.2) ^{bc}	3(27.3) ^{bc}	1(9.1) ^{ab}	1(9.1) ^{ab}
<i>F</i> / χ^2		6.231	12.538	8.674	14.749	9.034	12.310
<i>P</i>		0.000	0.006	0.034	0.002	0.029	0.006

注:与 Eos 组比较,^a*P*<0.05;与混合组比较,^b*P*<0.05;与 Neu 组比较,^c*P*<0.05。

表 2 各组肺功能的比较(%, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FEV1	FEV1/FVC	FEF 50%	FEF 75%	MMEF%
Neu 组	50	73.2±11.5	78.3±19.5	42.3±10.2	39.8±11.2	42.2±13.3
Eos 组	98	75.5±16.4	79.6±18.4	41.5±12.6	37.6±9.6	43.6±15.2
混合组	21	74.3±13.9	77.5±16.3	42.8±13.7	36.5±8.7	44.7±18.6
寡细胞组	11	72.9±13.5	76.8±14.9	43.4±17.7	35.5±8.6	43.2±13.9
<i>F</i>		0.562	0.438	0.621	0.852	0.767
<i>P</i>		0.521	0.632	0.423	0.196	0.326

表 3 各组 Th1/Th2、IgE 和细胞因子水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Th1/Th2	IgE(mg/L)	IFN- γ (mg/L)	IL-4(mg/L)
Neu 组	50	0.77±0.23 ^{ab}	7.6±3.2 ^{ab}	21.2±6.8 ^{ab}	12.4±4.3 ^{ab}
Eos 组	98	0.56±0.12	12.3±4.5	32.6±9.5	25.7±6.8
混合组	21	0.59±0.15 ^b	11.9±4.3 ^b	30.5±8.6 ^b	23.3±6.5 ^b
寡细胞组	11	0.72±0.19 ^{ab}	7.2±3.1 ^{ab}	20.9±5.7 ^{ab}	11.5±4.2 ^{ab}
<i>F</i>		5.236	5.548	9.632	8.523
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与 Eos 组比较,^a*P*<0.05;与混合组比较,^b*P*<0.05。

3 讨 论

哮喘是一组高度特异度疾病,约 30%~70%有过敏史,远离过敏原和有效的免疫疗法可取得较好的临床疗效^[4]。过敏性哮喘的气道组织和细胞以大量浸润 Eos 和分泌 IgE 为主要特征,Th2 细胞在趋化和激活 Eos,刺激 B 淋巴细胞分泌 IgE 中发挥主要作用^[5-6]。180 例哮喘患者中 54.4%为 Eos 型,27.8%为 Neu 型,是临床中最常见的两种炎症表型,提示气道内的炎症细胞浸润以 Eos 和 Neu 为主,Eos 反映了气道高反应性和过敏性,与哮喘的主要发生机制相吻合^[7];而 Neu 则提示气道内过强的感染性炎症,哮喘的促发因素离不开气道内多种病原微生物的感染,如定植菌、获得性病原菌,而且哮喘的维持和进展往往与肺部感染相伴行,抗感染通常也是哮喘的基本疗法^[8-9]。

诱导痰液检测 Eos 水平可帮助判断哮喘控制、预测哮喘失控,在过敏性哮喘儿童中应用有较好的准确性^[10]。而且气道 Eos 含量还与 FEV1 和对醋甲胆碱反应性有较好的负相关性,对指示气流受限程度和气

道高反应性有重要的应用价值^[11]。本研究发现 Eos 组和混合组的 Th1/Th2 明显小于 Neu 组和寡细胞组,IgE 水平升高,IFN- γ 和 IL-4 水平增加。研究认为^[12],哮喘的发生与机体免疫功能 Th1/Th2 的平衡障碍有关,以 Th1 表达下降,Th2 升高明显,因此,哮喘患者与健康人群比较,Th1/Th2 值显著下降。IgE 水平反映机体对过敏刺激的免疫强度,IFN- γ 反映 Th1 细胞活性,IL-4 反映 Th2 细胞活性,T 淋巴细胞功能激活进而诱导 B 淋巴细胞分泌更多的抗体,参与机体的炎症反应和免疫调节^[13-14]。

Neu 组和混合组患者哮喘病程和严重程度明显大于其他两组,吸烟和气道感染率增加;Eos 组和混合组患者过敏性鼻炎和皮肤点刺试验阳性率高于其他两组。气道内 Neu 浸润增多提示哮喘病情恶化、气道内感染、吸烟等,肺功能下降较明显,多见于大剂量糖皮质激素治疗的重症哮喘、哮喘持续状态患者^[15-16]。Neu 激活可释放多种酶、细胞因子和炎症介质,参与炎症反应过程^[17-18]。各组肺功能指标比较差异无统计学意义。提示,肺功能不能作为鉴别气道炎症表型的依据。哮喘存在不同的炎症表型,但临床特征差异不大^[19]。

4 结 论

支气管哮喘患者具有不同的炎症细胞表型,与循环血 Th1/Th2 和 IgE 水平以及临床特征有密切联系。研究的目的提示哮喘患者的不同炎症表型可能与临床特征、免疫功能紊乱有关,是否可作为常规临床检查技术,对指导临床用药和改善哮喘预后方面的意义还有待进一步研究。

参考文献

- [1] WU D, LI L, ZHANG M, et al. Two inflammatory phenotypes of nasal polyps and comorbid asthma[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017, 118(3): 318-325.
- [2] 段留路, 董航明, 蔡绍曦. 哮喘急性发作气道炎症表型变化研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(12): 1923-1925, 1928.
- [3] BECKER A B, ABRAMS E M. Asthma guidelines: the Global Initiative for Asthma in relation to national guidelines[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017, 17(2): 99-103.
- [4] GELFAND E W. Importance of the leukotriene B₄-BLT1 and LTB₄-BLT2 pathways in asthma[J]. *Semin Immunol*, 2017, 33(10): 44-51.
- [5] MAES T, COBOS F A, SCHLEICH F, et al. Asthma inflammatory phenotypes show differential microRNA expression in sputum[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(5): 1433-1446.
- [6] TAYLOR S L, LEONG L E X, CHOO J M, et al. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1): 94-103.
- [7] PANG Z, WANG G, GIBSON P, et al. Airway microbiome in different inflammatory phenotypes of asthma: a cross-sectional study in northeast China[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(3): 477-485.
- [8] ZISSLER U M, ESSER-VON BIEREN J, JAKWERTH CA, et al. Current and future biomarkers in allergic asthma[J]. *Allergy*, 2016, 71(4): 475-494.
- [9] DORAN E, CAI F, HOLWEG C T J, et al. Interleukin-13 in asthma and other eosinophilic disorders[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4(9): 139.
- [10] CAG Y, PACAL Y, GUNDUZ M, et al. The effect of peripheral blood eosinophilia on inflammatory markers in asthmatic patients with lower respiratory tract infections[J]. *J Int Med Res*, 2019, 21(4): 1236-1238.
- [11] MURAYAMA N, MURAYAMA K. Nasal discharge eosinophils in childhood asthma patients as a predictive factor for persistent asthma[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 12(5): 15-17.
- [12] 齐力, 姜丹. 诱导痰嗜酸粒细胞对支气管哮喘患者调整治疗的指导意义[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2017, 51(2): 180-182.
- [13] 盖晓燕, 常春, 王娟, 等. 中性粒细胞型哮喘患者的气道炎症与小气道重构分析[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2018, 50(4): 645-650.
- [14] 杜辛歌, 陈国忠, 王迎难, 等. 诱导痰中炎症指标检测对支气管哮喘病情和疗效评估的价值[J]. *医学综述*, 2016, 22(11): 2181-2184.
- [15] 高阳, 杨帆. 支气管哮喘患者外周血 Th1、Th2 与 Th17 细胞表达水平及临床意义[J]. *解放军医药杂志*, 2017, 29(1): 76-79.
- [16] 黄丹, 王蕾, 王刚. 2016 年美国胸科学会年会重症哮喘最新研究进展[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2017, 16(2): 196-205.
- [17] 胡琦, 廖伟. IDO、Treg/Th17 分化与中性粒细胞性哮喘[J]. *重庆医学*, 2016, 45(34): 4852-4854.
- [18] 杨宏宽, 张艳, 张佳颖, 等. 哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠患者中痰髓过氧化物酶、嗜酸粒细胞阳离子蛋白与临床特征的相关性[J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(10): 1215-1221.
- [19] 王忠敏, 汤卫红, 王惠庭, 等. 孟鲁司特钠对儿童支气管哮喘呼气一氧化氮水平影响[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(06): 688-690.
- (收稿日期: 2019-06-10 修回日期: 2019-09-18)
- (上接第 32 页)
- 糖尿病视网膜血管病变发生、发展中的作用及机制[J]. *新疆医科大学学报*, 2016, 39(10): 1286-1290.
- [15] 霍亚杰, 温玉洁, 刘陶文. 血管生成素在糖尿病微血管病变中表达及调节作用的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2015, 8(2): 171-174.
- [16] 霍亚杰, 温玉洁, 刘陶文, 等. 血清 Ang/Tie2、VEGF 在糖尿病肾病病情评估中的应用价值[J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(4): 508-511.
- [17] ISIDORI A M, VENNARI M A, FIORE D. Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 in metabolic disorders: therapeutic strategies to restore the highs and lows of angiogenesis in diabetes[J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(11): 1235-1246.
- [18] CHEN S, LI H, ZHANG C, et al. Urinary angiopoietin-2 is associated with albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015: 163120.
- [19] 李礼, 钱雷, 陈德训. 血管生成素样蛋白 1 和 2 水平在 2 型糖尿病患者中的表达及与血管病变的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(16): 2183-2184.
- [20] 马建伟, 张蕾, 孟凡荣, 等. 糖尿病肾病患者血清中 Ang-1、Ang-2、Annexin A2 基因表达水平及意义[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(12): 1075-1078.
- [21] 李少斌, 魏媛媛, 陈玉琴, 等. 血管生成素 1 对高糖培养内皮细胞血管生成调控因子表达的影响研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(11): 67-72.
- [22] 魏志敏, 马瑞霞, 刘丽秋. 糖尿病肾病病理分型和肾组织内血管紧张素 2 表达的相关性分析[J]. *临床肾脏病杂志*, 2016, 16(8): 466-470.
- (收稿日期: 2019-06-04 修回日期: 2019-09-12)