

慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-33、IFN- γ 表达与 Th1/Th2 平衡失调

汪鑫, 罗壮, 郑圆圆, 孙士波

昆明医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 云南 昆明 650032

摘要: **目的** 探讨白介素-33(IL-33)、干扰素- γ (IFN- γ)在慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清中的表达水平及其临床意义,观察 COPD 患者辅助 T 细胞(Th)1/Th2 平衡失调特点。**方法** 选择 2017 年 2 月至 2018 年 4 月在昆明医科大学第一附属医院就诊的 110 例 COPD 患者作为研究对象,其中急性加重期 55 例(急性加重组),稳定期 55 例(稳定组),另外选择 30 例健康体检者作为对照组。采用酶联免疫法分别检测血清中 IL-33、IFN- γ 的水平,并分析急性加重期和稳定期 COPD 患者的 Th1/Th2 状态。**结果** COPD 急性加重组和稳定组患者血清中 IL-33、IFN- γ 水平均高于对照组($P < 0.05$),急性加重组患者血清中 IL-33、IFN- γ 水平均高于稳定组($P < 0.05$)。COPD 急性加重组 IFN- γ /IL-33 比值低于对照组和稳定组($P < 0.05$),而稳定组 IFN- γ /IL-33 比值高于对照组($P < 0.05$)。**结论** IL-33 与 IFN- γ 共同参与了 COPD 气道炎症发生及发展过程。COPD 患者存在 Th1/Th2 免疫平衡失调。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 白介素-33; 干扰素- γ ; 辅助/T 细胞

中图分类号: R 563.9 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)05-0624-03

Expressions of IL-33 and IFN- γ in serum and imbalance of Th1/Th2 in patients with chronic obstructive pulmonary disease

WANG Chu, LUO Zhuang, ZHENG Yuan-yuan, SUN Shi-bo

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China

Abstract: Objective To investigate the serum expressions and clinical significance of interleukin-33 (IL-33) and interferon gamma (IFN- γ) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the characteristics of T helper cell (Th) 1/Th2 imbalance in COPD patients. **Methods** A total of 110 patients with COPD treated in the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from February 2017 to April 2018 were selected as the study subjects and divided into acute exacerbation group and stable stage group ($n = 55$, each). Another 30 healthy people were enrolled as control group. The serum levels of IL-33 and IFN- γ were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and Th1/Th2 status of different COPD stages were analyzed. **Results** The serum levels of IL-33 and IFN-gamma in acute exacerbation group and stable group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$) and were significantly higher in acute exacerbation group than those in stable group ($P < 0.05$). The ratio of IFN-gamma/IL-33 in acute exacerbation group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$), while it was significantly higher in stable group than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusions** IL-33 and IFN-gamma participate in the occurrence and development of airway inflammation in COPD. Th1/Th2 cytokine imbalance exists in COPD patients.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Interleukin-33; Interferon gamma; T helper cell

Fund program: Scientific Research Fund of Yunnan Education Department (2017zDX169)

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的呼吸系统疾病。目前公认 COPD 的发病是多种因素参与所致,其中细胞因子介导的气道炎症反应是 COPD 发病的中心环节^[1],免疫机制在 COPD 炎症的启动、恶

化和维持中起着非常重要的作用。白介素(IL)-33 是一个新发现的具有显著促炎效应的细胞因子,同时也能反映辅助 T 细胞(Th)2 细胞的免疫状态,而干扰素(IFN)- γ 是 Th1 细胞的特征性细胞因子。本研究

通过观察 IL-33、IFN- γ 在 COPD 不同时期血清中的表达变化,探讨它们在 COPD 发病过程中的作用。并通过 IL-33 和 IFN- γ 浓度的改变来评价 COPD 患者 Th1/Th2 平衡失调,从而为疾病预防及治疗提供可能的干预途径。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2017 年 2 月至 2018 年 4 月在昆明医科大学第一附属医院就诊的 COPD 患者 110 例为研究对象,所有患者均符合 2013 年中华医学会呼吸病分会制定的 COPD 诊治指南^[2] 的诊断标准。排除有支气管哮喘、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、严重心肝肾功能不全等疾病及近期使用过免疫抑制剂和糖皮质激素者。其中急性加重期患者 55 例(急性加重组),男 37 例,女 18 例,年龄(69.62 \pm 5.69)岁;稳定期患者 55 例(稳定组),男 35 例,女 20 例,年龄(69.00 \pm 6.71)岁。另外选择健康志愿者 30 例作为对照组,其中男 20 例,女 10 例,年龄(67.77 \pm 5.01)岁。三组年龄、性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 三组对象分别于清晨在空腹状态下抽取肘静脉血 3 ml,用台式离心机以 3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,分装后置于 -70 $^{\circ}$ C 冰箱冻存待用。

1.2.2 IL-33 和 IFN- γ 指标检测 采用双抗夹心酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清中 IL-33 和 IFN- γ 水平。试剂盒由美国 Genzyme 公司提供,严格按说明书进行操作。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,各组数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组均数比较使用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

COPD 急性加重期和稳定组患者血清中 IL-33、IFN- γ 水平均高于对照组($P < 0.05$),急性加重组患者血清中 IL-33、IFN- γ 水平均高于稳定组($P < 0.05$)。COPD 急性加重组 IFN- γ /IL-33 比值低于对照组和稳定组($P < 0.05$),而稳定组 IFN- γ /IL-33 比值高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

3 讨论

COPD 是一种以持续性气流受限为特征的慢性呼吸系统疾病。COPD 的发病机制复杂,近年来自身免疫在 COPD 发病中的作用受到越来越多的关注,许

表 1 各组血清 IL-33、IFN- γ 水平和 IFN- γ /IL-33 比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-33 (pg/ml)	IFN- γ (pg/ml)	IFN- γ /IL-33
急性加重组	55	319.10 \pm 64.42 ^{ab}	71.04 \pm 40.19 ^{ab}	0.22 \pm 0.07 ^{ab}
稳定组	55	257.84 \pm 62.87 ^a	55.60 \pm 21.24 ^a	0.28 \pm 0.06 ^a
对照组	30	225.97 \pm 60.04	42.81 \pm 15.96	0.25 \pm 0.04

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与稳定期比较,^b $P < 0.05$ 。

多研究已经证实,COPD 是由多种炎性细胞参与的免疫反应性慢性炎症^[3],免疫反应在 COPD 的慢性炎症的发生和发展中起到不可忽视的作用。

IL-33 是 IL-1 家族的新成员,多表达于气道和胃肠道上皮细胞^[4]。IL-33 能够激活巨噬细胞分泌细胞因子,促进中性粒细胞的活化,而气道中性粒细胞的活化和募集是引起 COPD 气道炎症,导致气道结构和功能损伤的重要机制^[5]。IL-33 可以激活多种免疫细胞,通过核转录因子-KB(NF-KB)、丝裂原活化蛋白激(MAPK)途径使 IL-4、IL-5、IL-13 分泌增加,促进 Th2 型免疫应答的发生^[6],加重气道黏膜组织的病理性损伤。本研究结果显示,COPD 急性加重期患者的血清 IL-33 水平明显高于稳定期及对照组;与对照组相比,稳定期患者 IL-33 仍然维持较高水平;提示 IL-33 可能直接参与 COPD 的发病机制,并且作为炎性致病因子,其作用持续存在,在 COPD 的发病过程中贯穿始终。

IFN- γ 是一种调节细胞免疫功能的小分子多肽,主要由 Th1 细胞产生。IFN- γ 可激活中性粒细胞,使其脱落颗粒并释放炎症介质,从而引起气道炎症,促进其呼吸爆发,引起 COPD 急性加重;IFN- γ 能激活血管内皮细胞,促进 CD4⁺T 细胞与内皮细胞的黏附,从而使炎性细胞渗出^[7]。除了在炎症反应中发挥作用,IFN- γ 还可使 COPD 患者气道和肺泡内的蛋白酶-抗蛋白酶系统失衡,使肺泡壁溶解破裂,促进肺气肿的发生。本研究结果显示,COPD 急性加重期和稳定组患者血清 IFN- γ 水平明显高于对照组,COPD 急性加重期患者的 IFN- γ 水平明显高于稳定组,表明 IFN- γ 亦参与 COPD 整个炎症反应过程,并在 COPD 的慢性炎症过程中起重要作用。

Th 细胞分为 Th1 和 Th2 亚群,近年来关于 COPD 与 Th1、Th2 细胞的关系已逐渐引起学者的重视^[8]。Th1、Th2 细胞各自分泌多种细胞因子,形成复杂的细胞因子网络,对免疫反应进行调节。正常情况下体内的 Th1/Th2 系统维持在某种平衡状态,一旦此平衡被打破,出现 Th1 型或 Th2 型优势反应,则可引起异常的免疫应答和炎症反应^[9]。而这种免疫功能的改变与 COPD 的发生、发展关系密切。IFN- γ 是经典的

Th1 型细胞因子,常用于衡量 Th1 型反应水平;IL-33 作为 Th2 型细胞因子,本研究以其水平衡量 Th2 型反应水平,且国内外已有大量文献将 IL-33 作为研究 Th2 型反应的切入点,基于上述理论,监测 IFN- γ /IL-33 也可间接观察 Th1/Th2 的优势状态。我们对 IFN- γ /IL-33 的比值进行测定,结果显示急性加重期的 IFN- γ /IL-33 比值较对照组显著降低,说明在 COPD 急性加重期 Th1/Th2 平衡向 Th2 方向移动,机体表现为 Th2 优势状态。研究证实,呼吸道感染是造成 COPD 急性加重的主要诱因,而细菌感染可诱导 Th2 细胞活化增生^[10],Th2 优势状态又削弱了机体对感染的保护性防御机制^[11],造成机体免疫功能低下,进而继发各种病原体反复的慢性感染,这可能是 COPD 患者容易反复感染及急性加重期感染不易控制的原因之一。并且 IL-33 水平增高及 Th2 优势状态可引起变态反应性增加^[11],导致气道反应性增高,周围气道阻塞加重,从而引起 COPD 急性加重期患者喘息症状的发作和加剧。稳定组的 IFN- γ /IL-33 比值较健康对照组显著升高,说明在 COPD 稳定期 Th1/Th2 平衡向 Th1 方向移动,机体表现为 Th1 优势状态。Th1 细胞有利于促进机体清除感染源,表明 COPD 稳定期吞噬细胞介导的宿主细胞免疫防御应答增强,使感染被有效控制,呼吸道症状明显减轻^[3]。但在感染控制后的稳定期 Th1 仍持续高表达,也会导致慢性炎症的存在。

综上所述,IL-33 与 IFN- γ 在多方面参与了 COPD 的发生及发展过程,可作为评估 COPD 病情进展情况的重要指标。IFN- γ 与 IL-33 所介导的 Th1/Th2 免疫调节失衡与 COPD 的发病密切相关,那么通过各种治疗措施来逆转 Th1 或 Th2 优势状态也许可以缓解

COPD 患者的呼吸症状并减轻肺功能损伤,这可能为临床治疗 COPD 提供新的思路。

参考文献

- [1] Gupta V, Banyard A, Mullan A, et al. Characterization of the inflammatory response to inhaled lipopolysaccharide in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 79(5):767-776.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2014(2):67-80.
- [3] 徐晟伟,沈若武,张蓓. COPD 病人外周血 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞检测及意义[J]. *齐鲁医学杂志*, 2011, 26(6):489-490,493.
- [4] Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, et al. IL-33 and IL-33 receptors in host defense and diseases[J]. *Allergol Int*, 2010, 59(2):143-160.
- [5] Xia J, Zhao J, Shang J, et al. Increased IL-33 expression in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308(7):619-627.
- [6] 王桂玲. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者 IL-33、ST2 水平检验分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2017, 28(18):3494-3495.
- [7] 李冬云,姚慧捷. 血清白介素-6、干扰素- γ 在慢性阻塞性肺疾病中的表达及临床意义[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2015, 8(4):440-442.
- [8] 卢培,陈凤娟,郑金旭,等. 白介素 33 在慢性阻塞性肺疾病中的作用[J]. *中国临床实用医学*, 2015(2):17-20.
- [9] 杨晶,邝相如. CD4⁺T 细胞亚群失衡在慢性阻塞性肺疾病中的临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(1):46-49.
- [10] 刘领,赵淑敏,杨霁,等. COPD 患者 Th1/Th2 平衡失调临床观察[J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(9):1335-1336.
- [11] 管淑红,周军,徐乾乾. 白细胞介素-33 在慢性阻塞性肺疾病患者体内的表达及变化规律的研究[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(31):3-4.

收稿日期:2018-11-19 修回日期:2018-12-23 编辑:王国品