

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160842

不同控制水平哮喘患者血清中 IL-18 及 IL-33 水平的变化及意义

解现金¹, 叶 伶^{2*}

1. 山东省交通医院呼吸内科, 济南 250031

2. 复旦大学附属中山医院呼吸内科, 上海 200032

[摘要] **目的:**探讨血清中白细胞介素-18(IL-18)、白细胞介素-33(IL-33)水平在支气管哮喘不同控制水平患者中的变化及其临床意义。**方法:**选择 2014 年 1 月—2015 年 12 月于山东省交通医院呼吸内科诊治的 90 例哮喘患者(哮喘组)进行研究。根据哮喘控制水平分级,将哮喘组患者分为未控制组、部分控制组及控制组 3 个亚组,每组各 30 例。另选 30 例健康对象作为健康组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组受试者血清中 IL-18、IL-33 水平,并测定哮喘患者肺通气功能。**结果:**哮喘组患者血清中 IL-18、IL-33 水平高于健康组($P<0.05$)。哮喘未控制组、部分控制组患者血清中 IL-18、IL-33 水平均高于控制组($P<0.05$);未控制组患者血清中这两项指标高于部分控制组($P<0.05$);IL-18 与 IL-33 在控制组与健康组间差异无统计学意义($P>0.05$)。哮喘组患者第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%pred)与血清中 IL-18 水平呈负相关($P<0.05$),但与 IL-33 无显著相关性。在 3 个哮喘亚组中,患者血清中 IL-18 和 IL-33 的表达水平均与 FEV₁%pred 无显著相关性。**结论:**哮喘患者血清中 IL-18 与 IL-33 水平与其哮喘控制水平相关。

[关键词] 哮喘;白细胞介素-18;白细胞介素-33;哮喘控制;肺功能**[中图分类号]** R 562.2⁺5 **[文献标志码]** A

Changes and significance of serum IL-18 and IL-33 levels in patients with different levels of asthma control

XIE Xian-jin¹, YE Ling^{2*}

1. Department of Respiratory Medicine, Shandong Jiao Tong Hospital, Ji'nan 250031, Shandong, China

2. Department of Respiratory Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the changes and clinical significance of serum interleukin-18 (IL-18) and interleukin-33 (IL-33) levels in patients with different levels of bronchial asthma control. **Methods:** A total of 90 cases of asthma patients treated in the Department of Respiratory Medicine, Shandong Jiao Tong Hospital from January 2014 to December 2015 were selected. According to the level of asthma control, the patients were divided into three subgroups: the uncontrolled group, the partly controlled group and the controlled group, with 30 cases in each group. Another 30 cases of healthy subjects formed the healthy group. The levels of IL-18 and IL-33 in the serum of each group were detected by ELISA, and the pulmonary ventilation function was measured in patients with asthma. **Results:** The levels of IL-18 and IL-33 in the serum of the asthma group were significantly higher than those in the healthy group ($P<0.05$). The levels of IL-18 and IL-33 in the uncontrolled group and the partly controlled group were significantly higher than those in the controlled group ($P<0.05$). The two indexes in the uncontrolled group were significantly higher than those in the partly controlled group ($P<0.05$). There was no statistical difference between IL-18 and IL-33 in the controlled group and the healthy group ($P>0.05$). In the asthma group, FEV₁%pred was negatively correlated with the level of IL-18 in the serum ($P<0.05$), but not correlated with IL-33. The expression levels of IL-18 and IL-33 in each subgroup of asthma were not correlated with FEV₁%pred. **Conclusions:** The serum levels of IL-18 and IL-33 are correlated with the level of asthma control.

[Key Words] asthma; interleukin-18; interleukin-33; asthma control; pulmonary function

支气管哮喘是临床上常见的慢性呼吸系统疾病之一。哮喘的发病率和病死率在世界范围内呈上升趋势。目前我国约有 3 000 万人罹患哮喘^[1]。哮喘的本质是气道慢性炎症。炎症细胞因子可以

促进嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、肥大细胞等在气道浸润,加重气道上皮黏膜的损伤,导致气道重塑,在哮喘的发病机制中发挥着重要作用^[2-3]。

白细胞介素 18(interleukin-18, IL-18)及白细

[收稿日期] 2016-08-30**[接受日期]** 2016-09-20**[作者简介]** 解现金,硕士,主治医师. E-mail: doctorxxj@medmail.com.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990-2425, E-mail: ye.ling@zs-hospital.sh.cn

胞介素 33(IL-33)均为 IL 家族成员。在哮喘状态下,IL-18 与 IL-33 可以促使淋巴细胞分泌 Th2 型细胞因子,促进肥大细胞释放炎症介质,从而加重气道炎症和气道高反应性^[4-5]。哮喘患者血清中 IL-18 和 IL-33 水平显著高于健康人群^[6-7]。进一步研究^[8]显示,哮喘急性发作患者治疗前血清中 IL-18 与 IL-33 水平明显高于治疗后;且治疗前 IL-18 与 IL-33 均与第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%pred)负相关。目前临床上多采用“哮喘控制水平分级”对哮喘患者进行病情评估^[9]。但对于 IL-18 和 IL-33 在哮喘不同控制水平哮喘患者血清中的变化及其临床意义鲜有研究。因此,本研究拟检测不同控制水平患者血清中 IL-18 和 IL-33 的表达水平,进而分析其与肺通气功能指标的相关性,从而进一步明确 IL-18 和 IL-33 在临床应用中的价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料 随机选择于 2014 年 1 月—2015 年 12 月在山东省交通医院呼吸内科诊治的哮喘患者(哮喘组)进行研究。入选标准:(1)符合支气管哮喘防治指南所制定的哮喘诊断标准^[9];(2)患者年龄 18~65 岁;(3)既往无吸烟史;(4)近 3 个月来依据第 3 级阶梯治疗方案(布地奈德/福莫特罗 160/4.5 μg,2 次/d,每次 1 吸)规范地治疗哮喘。排除标准:(1)伴有肺部肿瘤、慢性阻塞性肺病、间质性肺病等其他肺部疾病;(2)合并自身免疫性疾病、结缔组织性疾病;(3)合并导致其他系统脏器功能严

重不全的疾病;(4)妊娠及哺乳期妇女。根据哮喘防治指南中的“控制水平分级”^[9],将哮喘组患者分为未控制组、部分控制组和控制组 3 个亚组。每个亚组入组 30 例,合计 90 例哮喘患者。另从体检的人群中选择 30 例健康对象作为健康组。健康组均无吸烟史,年龄、性别与哮喘组相匹配。本研究通过山东省交通医院伦理委员会批准。所有研究对象知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 IL-18 和 IL-33 检测 抽取哮喘组和健康组受试者静脉血 2 mL,2 417×g 离心 10 min,留取血清,无菌分装后置-80℃冰箱待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中 IL-18、IL-33 的表达水平。严格按照 ELISA 试剂盒(购自南京凯基生物科技发展有限公司)说明书进行操作。

1.2.2 肺功能检测 在抽血当天使用肺功能仪(意大利科时迈 Quark PFT)测定哮喘受试者肺通气功能。主要观察指标:FEV₁%pred。患者在测定肺功能前每日按时吸入布地奈德福莫特罗。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件处理数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。相关性分析采用 Pearson 相关性分析。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 一般资料比较 哮喘未控制组、部分控制组、控制组以及健康对照组间年龄、性别差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 各组基本资料比较

项目	健康组(<i>n</i> = 30)	未控制组(<i>n</i> = 30)	部分控制组(<i>n</i> = 30)	控制组(<i>n</i> = 30)	<i>P</i> 值
性别(男/女)	18/12	20/10	20/10	16/14	0.671
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	44.3 ± 3.7	45.4 ± 4.8	43.5 ± 3.5	40.9 ± 5.4	0.151

2.2 血清中 IL-18、IL-33 水平 哮喘组患者血清中 IL-18、IL-33 水平均高于健康组受试者[(289.0 ± 73.3) pg/mL *vs* (201.3 ± 57.5) pg/mL, *P* = 0.014; (213.8 ± 67.2) pg/mL *vs* (150.8 ± 44.2) pg/mL, *P* = 0.044]。进一步研究显示,哮喘控制组患者血清中 IL-18、IL-33 水平与健康组差异均无统计学意义

(*P* = 0.695、0.965);哮喘部分控制组患者血清中 IL-18、IL-33 的表达水平均高于控制组(*P* = 0.005、0.027);哮喘未控制组患者血清中 IL-18、IL-33 水平均高于控制组(*P* = 0.000、0.000)及部分控制组(*P* = 0.045、0.028,表 2)。因此,哮喘控制水平越差的患者,其血清中表达的 IL-18 和 IL-33 水平越高。

表 2 不同控制水平哮喘患者血清中 IL-18、IL-33 水平

指标	未控制组(<i>n</i> = 30)	部分控制组(<i>n</i> = 30)	控制组(<i>n</i> = 30)	健康组(<i>n</i> = 30)	$\bar{x} \pm s, \rho_B / (\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$ <i>P</i> 值
IL-18	356.5 ± 38.1 ^{abc}	298.3 ± 40.8 ^{ac}	212.2 ± 49.9	201.3 ± 57.5	0.000
IL-33	275.5 ± 55.7 ^{abc}	214.0 ± 38.1 ^{ac}	152.0 ± 40.3	150.8 ± 44.2	0.000

^a*P* < 0.05 与健康组比较;^b*P* < 0.05 与部分控制组比较;^c*P* < 0.05 与控制组比较

2.3 肺功能参数 哮喘未控制组和部分控制组患者的 FEV₁% pred 均低于控制组 ($P=0.000$ 、 0.034);未控制组 FEV₁% pred 低于部分控制组 ($P=0.005$)。哮喘未控制组患者的 FEV₁/FVC 低

于控制组 ($P=0.003$),但与部分控制组差异无统计学意义 ($P=0.096$);部分控制组与控制组间 FEV₁/FVC 差异亦无显著性意义 ($P=0.086$,表 3)。

表 3 不同控制水平哮喘患者的肺功能参数

指标	未控制组 ($n=30$)	部分控制组 ($n=30$)	控制组 ($n=30$)	$\bar{x}\pm s, \%$
				P 值
FEV ₁ /FVC	68.0 $\pm$ 3.6 ^a	72.4 $\pm$ 3.6	76.8 $\pm$ 5.2	0.009
FEV ₁ %pred	66.4 $\pm$ 6.5 ^{ab}	78.1 $\pm$ 5.8 ^a	86.5 $\pm$ 6.3	0.000

^a $P<0.05$ 与控制组比较; ^b $P<0.05$ 与部分控制组比较

2.4 血清 IL-18、IL-33 与 FEV₁% pred 的相关性 哮喘组患者 FEV₁%pred 与血清中 IL-18 水平呈负相关 ($r=-0.632$, $P=0.005$),但与 IL-33 水平无显著相关性 ($r=-0.447$, $P=0.063$)。3 个哮喘亚组患者血清中 IL-18 和 IL-33 的表达水平均与 FEV₁%pred 无显著相关性(表 4)。

表 4 血清 IL-18、IL-33 水平与肺功能参数的相关性

组别	FEV ₁ %pred	
	r 值	P 值
未控制组		
IL-18	-0.690	0.130
IL-33	-0.619	0.193
部分控制组		
IL-18	0.552	0.256
IL-33	-0.103	0.846
控制组		
IL-18	0.463	0.355
IL-33	0.658	0.156

3 讨 论

哮喘是由多种细胞,包括气道的炎性细胞、结构细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病,伴有气道高反应性和气道可逆性。IL-18 与 IL-33 属于 IL-1 家族中的新成员。IL-18 主要由单核巨噬细胞产生,通过作用于 IL-18 受体发挥生物活性。IL-18 可以诱导 Th1 细胞活化并产生 IFN- γ 。因此曾经认为 IL-18 对哮喘具有保护作用。但随着研究的不断深入,IL-18 被发现促进了哮喘的气道炎症反应。可能的原因包括:在抗原与 IL-18 共同刺激下, Th1 细胞产生 Th2 型细胞因子(如 IL-9、IL-13)、嗜酸性粒细胞趋化因子等;IL-18 可以不依赖于 IL-4 而诱导 Th0 细胞分化为 Th2 细胞;IL-18 作用于肥

大细胞和嗜碱性粒细胞,刺激其释放 IL-4 和 IL-13^[10]。哮喘患者血清中 IL-18 的表达水平明显高于健康人群,且控制不佳者血清中 IL-18 水平显著高于控制良好者^[6,11]。我们的研究结果亦表明,血清中 IL-18 的表达水平与哮喘控制水平相关。进一步研究显示,哮喘组患者血清中 IL-18 水平与 FEV₁%pred 负相关。FEV₁%pred 反映了气道阻塞的严重程度,其数值越低说明气道阻塞越严重。而且,FEV₁%pred 还是“哮喘控制水平分级”中的一项评判指标,<80%提示哮喘控制不佳。IL-18 水平与其负相关提示,IL-18 介导的气道炎症反应加重了哮喘患者的阻塞性通气功能障碍。但在各哮喘亚组,无论是 IL-18 还是 IL-33 的表达水平均与 FEV₁%pred 无显著相关性。事实上,哮喘患者阻塞性通气功能障碍是多因素共同作用的结果。只能说从总体趋势上看,哮喘控制不佳患者相比控制者气道炎症反应更强烈(如 IL-18 升高),肺通气功能更差(如 FEV₁%pred 降低)。

IL-33 主要由内皮细胞和上皮细胞表达。IL-33 以 ST2 依赖性方式作用于 Th2 细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞等靶细胞上,促使这些细胞释放 IL-5、IL-6、IL-13、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等炎症介质,从而促进嗜酸性粒细胞性气道炎症的形成^[12]。研究^[13-14]表明,给予哮喘模型 IL-33 中和抗体后,嗜酸性粒细胞性气道炎症显著减轻。一项 meta 分析^[8]显示,哮喘患者血清中 IL-33 的表达水平显著高于健康人群。本研究亦证实了这点。进一步研究显示,哮喘控制水平越差,患者血清中 IL-33 水平越高;但控制组患者血清中 IL-33 水平与健康组差异无统计学意义。

综上所述,哮喘组患者血清中 IL-18 和 IL-33 的表达水平均高于健康组,且与哮喘控制水平相关。此外,IL-18 与 FEV₁%pred 呈负相关。这说

明,通过监测和随访 IL-18 和 IL-33 有助于评估治疗哮喘的疗效。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 我国支气管哮喘防治 60 年回顾与展望[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(12): 907-910.
- [2] BARNES P J. Kinases as novel therapeutic targets in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(3): 788-815.
- [3] CHUNG K F. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma [J]. *Lancet*, 2015, 386 (9998): 1086-1096.
- [4] LUNDING L, SCHRÖDER A, WEGMANN M. Allergic airway inflammation: unravelling the relationship between IL-37, IL-18R α and Tir8/SIGIRR[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2015, 9(6): 739-750.
- [5] THEOHARIDES T C, PETRA A I, TARACANOVA A, et al. Targeting IL-33 in autoimmunity and inflammation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 354(1): 24-31.
- [6] IMAOKA H, GAUVREAU G M, WATSON R M, et al. Interleukin-18 and interleukin-18 receptor- α expression in allergic asthma[J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(4): 981-983.
- [7] LI R, YANG G, YANG R, et al. Interleukin-33 and receptor ST 2 as indicators in patients with asthma: a meta-

analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 14935-14943.

- [8] 杨东霞, 李娜, 张晓琳, 等. 支气管哮喘患者血清白细胞介素 18 和 33 水平的变化及其临床意义[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(7): 493-496.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177-185.
- [10] 吕盛秋, 李超乾. 白细胞介素-18 在支气管哮喘中的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2014, 30(4): 347-350.
- [11] PATIL S P, WISNIVESKY J P, BUSSE P J, et al. Detection of immunological biomarkers correlated with asthma control and quality of life measurements in sera from chronic asthmatic patients [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, 106(3): 205-213.
- [12] 汪忆梦, 宋传旺. 白细胞介素 33 与哮喘关系的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(5): 848-851.
- [13] LIU X, LI M, WU Y, et al. Anti-IL-33 antibody treatment inhibits airway inflammation in a murine model of allergic asthma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 386(1): 181-185.
- [14] 安霞, 叶伶, 龚颖, 等. 支气管哮喘患者血清中 Th17 细胞相关细胞因子的检测及意义[J]. 中国临床医学, 2014, 21(5): 513-516.

[本文编辑] 廖晓瑜, 贾泽军