

· 临床研究 ·

哮喘患儿血清 IL-12 TGFβ₁ 与 IgE 水平变化的研究

刘文东¹, 鲁继荣²

(1. 青岛市市立医院儿科, 山东 青岛 266071; 2. 吉林大学第一医院儿科, 吉林 长春 130021)

[摘要] 目的 检测哮喘患儿不同病期的白细胞介素 12 (IL-12)、转化生长因子 β₁ (TGFβ₁) 与免疫球蛋白 E (IgE) 水平变化的规律,并探讨不同病期 IL-12,TGFβ₁ 水平与 IgE 水平的相关性,据此阐述它们在哮喘中的临床意义。**方法** 采用 ELISA 方法检测 85 例哮喘患儿及 30 例正常儿童的血清 IL-12,TGFβ₁ 与总 IgE 水平。**结果** 哮喘组血清 IL-12,TGFβ₁ 水平明显低于对照组,而 IgE 水平则哮喘组明显高于对照组,且发作期 IL-12,TGFβ₁ 水平 (28.42 ± 10.73 ng/L,40.25 ± 11.73 pg/mL) 明显低于缓解期 (40.42 ± 15.26 ng/L,65.41 ± 22.38 pg/mL),差异有显著性 (P < 0.01),缓解期血清 IL-12,TGFβ₁ 水平明显低于对照组 (67.42 ± 20.58 ng/L,178.54 ± 90.56 pg/mL),差异有显著性 (P < 0.01),发作期血清 IgE 水平 (280.35 ± 80.54 IU/mL) 明显高于缓解期 (145.67 ± 51.25 IU/mL),差异有显著性 (P < 0.01),缓解期血清 IgE 水平明显高于对照组 (53.61 ± 13.32 IU/mL),差异有显著性 (P < 0.01),哮喘患儿血清 IL-12,TGFβ₁ 水平与 IgE 呈负相关 (P < 0.01)。**结论** 哮喘患儿存在 IL-12,TGFβ₁ 及 IgE 水平失衡,提示 IL-12,TGFβ₁ 在哮喘的发病中起着重要作用,检测它们的水平可为哮喘的诊断及判断病情提供依据。

[中国当代儿科杂志,2008,10(2):146-148]

[关键词] 哮喘;白细胞介素 12;转化生长因子 β₁;免疫球蛋白 E;儿童

[中图分类号] R562.2⁺5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)02-0146-03

Serum levels of IL-12, TGFβ₁ and IgE in children with asthma

LIU Wen-Dong, LU Ji-Rong. Department of Pediatrics, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shangdong 266071, China (Lu J-R, Email: lujiorong1103@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective This study examined the changes of serum levels of interleukin 12 (IL-12), transforming growth factor β₁ (TGFβ₁) and immunoglobulin E (IgE) in children with asthma as well as the correlation of IL-12 and TGFβ₁ with IgE in order to investigate their roles in asthma. **Methods** Serum levels of IL-12, TGFβ₁ and IgE were detected using ELISA in 85 asthmatic children at the acute and the remission stages. Thirty healthy children served as control group. **Results** Compared with the control group, serum IL-12 and TGFβ₁ levels were significantly lower and serum IgE levels were significantly higher in the asthmatic group through the acute to the remission stages. Serum IL-12 and TGFβ₁ levels (40.42 ± 15.26 ng/L and 65.41 ± 22.38 pg/mL) significantly increased in the asthmatic group at the remission stage compared with those at the acute stage (28.42 ± 10.73 ng/L and 40.25 ± 11.73 pg/mL) (P < 0.01), but remained lower levels than those in the control group (67.42 ± 20.58 ng/L and 178.54 ± 90.56 pg/mL) (P < 0.01). The asthmatic patients at the remission stage showed significantly decreased serum IgE levels (145.67 ± 51.25 IU/mL) compared with those at the acute stage (280.35 ± 80.54 IU/mL) (P < 0.01), but the IgE level in the remission stage was obviously higher than in the control group (53.61 ± 13.32 IU/mL) (P < 0.01). Serum IL-12 and TGFβ₁ levels were negatively correlated with serum IgE level in asthmatic children. **Conclusions** There might be an imbalance in serum IL-12, TGFβ₁ and IgE levels in asthmatic children. IL-12, TGFβ₁ and IgE may play an important role in the pathogenesis of asthma. They may be useful in the diagnosis and severity evaluation of asthma.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (2):146-148]

Key words: Asthma; Interleukin 12; Transforming growth factor β₁; Immunoglobulin E; Child

哮喘是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为主要特征的变态反应性疾病,有多种细胞和炎性介质及细胞因子参与了哮喘的发生发展过程。近年来,越来越多的学者们认为细胞因子网络失衡在哮喘发展过程中起重要作用,哮喘患儿 Th1 类细胞因子分泌不足,Th2 类细胞因子产生增多,进而导致

[收稿日期]2007-06-18;[修回日期]2007-07-08
[作者简介]刘文东,男,硕士,主治医师。主攻方向:小儿呼吸系统疾病。
[通讯作者]鲁继荣,男,教授,主任医师,博士生导师,吉林大学第一医院,邮编:130021。

IgE 合成增加,而 IL-12 能诱导 Th1 的分泌,抑制 IgE 的合成,同时 TGFβ₁ 又能阻碍 Th2 的生成,它们的变化也参与了 Th1/Th2 的失衡,从而在哮喘发生过程中起一定作用,而目前有关哮喘发作期与缓解期血清 IL-12,TGFβ₁ 及 IgE 水平变化及其意义研究较少,为此本文检测哮喘患儿血清 IL-12,TGFβ₁ 与总 IgE 水平,探讨其在哮喘发病过程中的变化,为哮喘的研究提供依据。

1 材料和方法

1.1 临床资料

选择 2003 年 8 月至 2004 年 11 月儿科住院及哮喘门诊诊治的患儿 85 例,随机分为:发作期 45 例,男 27 例,女 18 例,平均年龄 7.2 ±2.8 岁;缓解期 40 例,男 24 例,女 16 例,平均年龄 6.9 ±2.5 岁。诊断均符合全国儿科哮喘防治协作组 1998 年修订的诊断标准^[1],病前 2 周均未使用过肾上腺皮质激素及免疫调节剂。对照组 30 例,均为来我院健康体检的儿童,男 16 例,女 14 例,平均年龄为 7.5 ±3.1 岁,均无近期感染病史,无个人及家族过敏性疾病史。

1.2 主要方法

取清晨静脉血 1.5 mL,离心后取血清,置于 -20℃ 冰箱冻存,2 周内检测。血清 IL-12,TGFβ₁ 和 IgE 水平的测定均采用 ELISA 法,IL-12 试剂盒由深圳精美生物工程有限公司提供,TGFβ₁ 和 IgE 试剂盒由北京邦定泰克生物有限公司提供,均严格按照说明书操作。

1.3 统计处理

检验结果采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 *q* 检验,同时采用直线回归和相关分析处理,全部数据采用 SPSS 10.0 统计分析软件进行处理。

2 结果

2.1 对照组及哮喘患儿不同发病期血清 IL-12,TGFβ₁,IgE 水平的比较

哮喘患儿发作期血清 IL-12,TGFβ₁ 水平明显低于缓解期,差异有显著性($P < 0.01$),缓解期血清 IL-12,TGFβ₁ 水平明显低于对照组,差异有显著性($P < 0.01$),发作期血清 IgE 水平比缓解期均明显升高($P < 0.01$),(表 1)。

2.2 哮喘患儿不同发病期血清 IL-12,TGFβ₁ 水平与 IgE 水平的相关性

经直线回归和相关分析,发作期及缓解期的 IL-12,TGFβ₁ 水平与 IgE 水平呈负相关(r 分别为 -0.405、-0.438,均 $P < 0.01$);发作期及缓解期的 TGFβ₁ 水平也与 IgE 水平呈负相关(r 分别为 -0.412、-0.453,均 $P < 0.01$)。

表 1 对照组哮喘组发作期、缓解期血清 IL-12,TGFβ₁ 和 IgE 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-12 (ng/L)	TGFβ ₁ (pg/mL)	IgE (IU/mL)
对照组	30	67.42 ± 20.58	178.54 ± 90.56	53.61 ± 13.32
发作期	45	28.42 ± 10.73 ^a	40.25 ± 11.73 ^a	280.35 ± 80.54 ^a
缓解期	40	40.42 ± 15.26 ^b	65.41 ± 22.38 ^b	145.67 ± 51.25 ^b

a:与缓解期比较 $P < 0.01$; b:与对照组比较 $P < 0.01$

3 讨论

支气管哮喘是一种多种细胞、细胞因子和炎症介质参与的慢性气道炎症性疾病,主要表现为 IgE 介导的 I 型变态反应,IgE 增高与哮喘的发病有关,亦与哮喘的严重程度相关,其发病率近年来呈上升趋势,对人类的健康造成很大威胁,因此,哮喘已成为全世界范围内的重要研究课题之一。哮喘的病因和发病机制相当复杂,诱发哮喘的主要免疫因素包括嗜酸性粒细胞(EOS)及诸多的细胞因子,这些细胞因子形成网络参与了 EOS 的活化、浸润及产物表达,而许多研究证明 IL-12,TGFβ₁ 是这个网络中的重要的两种因子,它们对 T 细胞和 B 细胞具有免疫调节作用^[2~4],在哮喘发病过程中具有重要的作用。

近年的研究发现,多种细胞因子参与调节 IgE 的合成和分泌,细胞因子失衡则是导致哮喘患者体内 IgE 增高的关键,随着分子免疫学和生物学的发展,多项研究表明哮喘患者体内 Th1/Th2 功能失衡,即 Th1 分泌的细胞因子不足及 Th2 分泌的增加,而 IL-12 主要起着调节 Th1/Th2 细胞免疫应答的平衡。IL-12 是一种拮抗哮喘发作的细胞因子^[5],通过对特异性抗原进行应答,能诱导活化的 T 细胞产生大量的 IFN-γ^[6,7],且抑制嗜酸粒细胞增多,还可促进 Th1 细胞扩增功能,抑制 Th2 类细胞因子的产生,抑制 IgE 的产生^[8],同时 IL-12 还能抑制过敏原诱导的气道高反应性及嗜酸粒细胞在气道聚集^[9],在过敏性气道炎症反应方面起着重要调节作用。本研究表明,哮喘患儿血浆 IL-12 水平在发作期和缓解期均显著低于正常对照组($P < 0.01$),发

作期的水平又显著低于缓解期($P < 0.01$),且血浆 IL-12 水平与血清总 IgE 水平呈负相关,提示哮喘患儿体内可能存在 IL-12 的产生缺陷,若提高机体 IL-12 水平可能抑制哮喘炎症的进一步进展,对哮喘的治疗将可能有很大帮助。

TGF β_1 是一种高度多效性、多功能的生长与分化因子,位于人类染色体 19q13,包含 7 个外显子,在哮喘气道炎症反应、免疫应答及气道重建过程中发挥重要作用^[10,11],TGF β_1 既是一种抗炎细胞因子,可以通过调控和抑制 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的增殖而阻碍 Th2 细胞功能和细胞因子的生成;又是一种促进炎症发展的细胞因子。TGF β_1 可诱导大量炎性细胞趋化,这些炎性细胞包括嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、B 淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞和肥大细胞^[12,13]。本研究结果显示,血清 TGF β_1 的水平在正常对照组中最高,而发作期 TGF β_1 的水平又较缓解期低,各组间差异均有显著性($P < 0.01$),提示 TGF β_1 与哮喘病情的轻重程度有关。研究结果还显示,TGF β_1 水平与 IgE 水平呈负相关,其机制可能为,TGF β_1 过度减少导致细胞免疫功能紊乱,有利于形成一种导致变态反应炎症和哮喘发生的环境,同时,TGF β_1 还是 EOS 的内源性负调控因子^[14],TGF β_1 可抑制 EOS 自分泌细胞因子的活性,诱导促进 EOS 的凋亡,当 TGF β_1 的合成下降时可使 EOS 在炎症局部浸润和活化,释放炎症介质,使炎症加剧。多项研究还表明,TGF β_1 还直接或间接的参与了气道重塑过程。总之,在哮喘的发病过程中,TGF β_1 既是促炎因子,又是抗炎因子,发挥了双重作用,如何利用其抑制气道炎症,同时又防止气道重塑形成,是哮喘的另一重要研究课题。

由此可见,IL-12,TGF β_1 和 IgE 在儿童支气管哮喘发病过程中起着非常重要的作用,而且与哮喘病情的严重程度有一定的关系^[15~17]。因此,研究它们在患儿血清中的水平对了解哮喘的发病及评价其严重程度有一定作用,在疾病早期应用适量的 IL-12,TGF β_1 可能抑制哮喘炎症的加剧,这还有待于进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] 全国儿科哮喘防治协作组. 儿童哮喘防治常规(试行)[J]. 中华儿科杂志, 1998, 36(12):747-750.

[2] Norman PS. Immunotherapy: 1999-2004[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(6): 1013-1023.

[3] Jutel M, Akdis M, Budak F, Casaulta CA, Wrzyszc M, Blaser K, et al. IL-10 and TGF- cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy[J]. Eur J Immunol, 2003, 33(5): 1205-1214.

[4] Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity[J]. J Immunol, 2004, 172(5): 3252-3259.

[5] Gavett SH, O'Hearn DJ, Li X, Huang SK, Finkelman FD, Wills-Karp M. Interleukin 12 inhibits antigen-induced airway hyper-responsiveness, inflammation, and TH2 cytokine expression in mice[J]. J Exp Med, 1995, 182(5): 1527-1536.

[6] Chan SH, Kobayashi M, Santoli D, Perussia B, Trinchieri G. Mechanisms of IFN-gamma induction by natural killer cell stimulatory factor (NKSF/IL-12)[J]. J Immunol, 1992, 148(1): 92-98.

[7] Meyts I, Hellings PW, Hens G, Vanaudenaerde BM, Verbinnen B, Heremans H, et al. IL-12 contributes to allergen-induced airway inflammation in experimental asthma[J]. J Immunol, 2006, 177(9): 6460-6470.

[8] 刘雅明, 李珊, 王孙尧, 江志雄, 黄先政. 哮喘患儿发作与缓解期血清 IL-12、IL-4 及 IgE 水平变化及意义[J]. 中国现代医学杂志, 2002, 12(9): 47-48.

[9] Ye YL, Huang WC, Lee YL, Chiang BL. Interleukin-12 inhibits eotaxin secretion of cultured primary lung cells and alleviates airway inflammation in vivo[J]. Cytokine, 2002, 19(2): 76-84.

[10] Jagels MA, Hugli TE. Mixed effects of TGF-beta1 on human airway epithelial cell chemokine responses[J]. Immunopharmacology, 2000, 48(1): 17-26.

[11] Fong CY, Pang L, Holland E, Knox AJ. TGF-beta1 stimulates IL-8 release, COX-2 expression, and PGE(2) release in human airway smooth muscle cells[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000, 279(1): 201-207.

[12] Gruber BL, Marchese MJ, Kew RR. Transforming growth factor beta 1 mediates mast cell chemotaxis[J]. J Immunol, 1994, 152(12): 5860-5867.

[13] Olsson N, Piek E, Sundstrom M, ten Dijke P, Nilsson G. Transforming growth factor-beta-mediated mast cell migration depends on mitogen activated protein kinase activity[J]. Cell Signal, 2001, 13(7): 483-490.

[14] Alam R, Forsythe P, Stafford S, Fukuda Y. Transforming growth factor beta abrogates the effects of hematopoietins on eosinophils and induces their apoptosis[J]. J Exp Med, 1994, 179(3): 1041-1045.

[15] 安仁哲, Kim JG, Lee JH. IL-12 对支气管哮喘小鼠 TH2 免疫应答的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(1): 68-70.

[16] 王曼芝, 何庆南, 袁红霞, 刘晓亮. IL-4, IL-5 及 IgE 在儿童咳嗽变异性哮喘中的价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(5): 382-384.

[17] 李敏, 杜琼, 李兰, 宋丽, 李波. 哮喘儿童 IgE 高亲和力受体 β -链基因多态性的初步研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(6): 453-456.

(本文编辑: 吉耕中)