

哮喘及肺炎患儿血浆白细胞介素-18、白细胞介素-16、 白细胞介素-4 及 γ -干扰素水平的相关性及临床意义

任志红,赵璇,曾玲,董琳

(黄冈市中心医院小儿内科,湖北 黄冈 438000)

摘要:目的 探讨哮喘及肺炎患儿血浆白细胞介素(IL)-18、IL-16、IL-4 及 γ -干扰素(IFN- γ)水平的相关性及临床意义。**方法** 研究对象为哮喘患儿(哮喘组)33例,肺炎患儿(肺炎组)38例,健康小儿40例(对照组),采用酶联免疫吸附实验(ELISA)测定研究对象血浆 IL-18、IL-16、IL-4 及 IFN- γ 水平,并比较各指标的相关性。**结果** 哮喘患儿急性发作期和非发作期血浆 IL-16、IL-4 水平与对照组比较,差异有统计学意义($F=15.687,18.359, P<0.05$),血浆 IL-18 和 IFN- γ 水平,在急性发作期、非发作期与对照组相比,差异无统计学意义($F=3.025,4.367, P>0.05$)。肺炎患儿急性期和恢复期血浆 IL-18、IL-16 水平与对照组相比,差异有统计学意义($F=24.386,31.256, P<0.05$),血浆 IL-4 和 IFN- γ 水平,在急性期、恢复期与对照组相比,差异无统计学意义($F=5.328,5.587, P>0.05$)。哮喘患儿血浆中 IL-18 与 IL-4、IFN- γ 之间,IL-16 与 IL-18、IL-4、IFN- γ 之间显著正相关($P<0.05$);IL-4 与 IFN- γ 之间存在显著负相关($P<0.05$)。肺炎患儿血浆中 IL-18 与 IL-16、IL-4、IFN- γ 之间,IL-16 与 IFN- γ 之间显著正相关($P<0.05$)。**结论** IL-18、IL-16、IL-4、IFN- γ 参与了小儿哮喘和肺炎的免疫反应过程。

关键词:哮喘;肺炎;小儿;白细胞介素-18;白细胞介素-16;白细胞介素-4; γ -干扰素

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.01.021

Correlation and clinical significance of plasma interleukin-18, -16, -4 and IFN- γ level in children with asthma and pneumonia

REN Zhihong, ZHAO Xuan, ZENG Ling, DONG Lin

(Department of Pediatric Internal Medicine, Huanggang Central Hospital, Huanggang, Hubei 438000, China)

Abstract: Objective To explore the correlation and clinical significance of plasma interleukin-18, -16, -4 and IFN- γ level in children with asthma and pneumonia. **Methods** Thirty-three cases with asthma (asthma group), 38 cases with pneumonia (pneumonia group), and 40 healthy children (control group) were collected in the study. The plasma levels of IL-18, IL-16, IL-4 and IFN- γ were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the correlations of the indexes were compared. **Results** Compared with the control group, the plasma levels of IL-16 and IL-4 in children with asthma at acute and non-attack periods were significantly different ($F=15.687, 18.359, P<0.05$). The plasma levels of IL-18 and IFN- γ had not significant differences between the acute and non-attack periods ($F=3.025, 4.367, P>0.05$). The levels of IL-18 and IL-16 in children with pneumonia at acute and convalescent periods were significantly different from those in the control group ($F=24.386, 31.256, P<0.05$). The plasma levels of IL-4 and IFN- γ had not significant differences between the acute and convalescent periods compared with the control group ($F=5.328, 5.587, P>0.05$). There were significant positive correlations between IL-18 and IL-4, IFN- γ , IL-16 and IL-18, IL-4, IFN- γ in children with asthma ($P<0.05$), and there was a significant negative correlation between IL-4 and IFN- γ ($P<0.05$). There were significant positive correlations between IL-18 and IL-16, IL-4, IFN- γ , IL-16 and IFN- γ in children with pneumonia ($P<0.05$). **Conclusions** IL-18, IL-16, IL-4 and IFN- γ are involved in the immune response of children with asthma and pneumonia.

Keywords: asthma; pneumonia; children; interleukin-18; interleukin-16; interleukin-4; interferon gamma- γ

小儿支气管哮喘是一种由干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素(IL)-18、IL-16、IL-4等多种细胞因子参与的气道高反应性呼吸道疾病,临床表现为反复发作性咳嗽、喘鸣和呼吸困难^[1]。小儿肺炎是由病原体感染或接触过敏原等所引起的肺部炎症,临床表现为发热、咳嗽、急促和呼吸困难^[2]。炎症性疾病严重打乱小儿免疫功能,影响小儿的生活质量^[3],基于此对2014年5月—2016年5月来黄冈市中心

医院住院治疗的哮喘和肺炎患儿进行了血浆中的IL-18、IL-16、IL-4和IFN- γ 的检测,并对其相关性及其临床意义进行了分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选自黄冈市中心医院2014年5月—2016年5月住院患儿,患儿哮喘和肺炎诊断符合《诸福棠实用儿科学》第7版所述^[4-5]。哮喘组33例,其中男19例,女14例;年龄1~12岁,平均年龄

(6.12 ± 3.54) 岁;按照严重程度分为轻度间歇 9 例,轻度持续 14 例,中度持续 7 例,重度持续 3 例;按病程进展分为急性发作期 16 例和非发作期 17 例,患儿依据哮喘病情给予长期、持续、规范、个体化的治疗,严重者用糖皮质激素甲基泼尼松龙 $2 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,静脉滴注,3 次/天。肺炎组 38 例,其中男 23 例,女 15 例;年龄 $1.5 \sim 12$ 岁,平均年龄 (6.73 ± 3.62) 岁;按照严重程度分为轻度 27 例,重度 11 例;按病程进展分为急性期 22 例和恢复期 16 例。对照组为同期体检的正常儿童 40 例,其中男 20 例,女 20 例;年龄 $1 \sim 12$ 岁,平均年龄 (6.55 ± 3.29) 岁。三组性别、年龄相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经黄冈市中心医院医学伦理委员会认证通过,患儿监护人均签署知情同意书。

1.2 检测指标 于入院次日清晨取患儿空腹静脉血 2 mL,置 EDTA 抗凝管,静置 30 min 后, $2500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,留取上层血浆,存于 -20°C 冷箱中备用。用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检验血浆中 IL-18、IL-16、IL-4 及 IFN- γ 水平,试剂盒为美国 R&D 公司原装试剂盒,严格按试剂盒说明书进行操作。采用酶标仪 (奥地利 TECAN 公司) 以 450 nm 波长读取吸光度值。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件处理数据,正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,三组计量资料比较采用方差分析,若结果阳性,则利用 q 检验进行两两比较。计数资料用 Pearson 检验方法进行相关性分析。 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义,所有检验均为双侧检验。

2 结果

2.1 哮喘患儿、肺炎患儿与对照组在性别、年龄上的比较

哮喘患儿、肺炎患儿与对照组在性别、年龄上的比较,均差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 哮喘及肺炎患儿与对照组患儿在性别、年龄上的比较

组别	性别/例		平均年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)
	男	女	
对照组	20	20	6.55 ± 3.29
肺炎组	23	15	6.73 ± 3.62
哮喘组	19	14	6.12 ± 3.54
$\chi^2(F)$ 值	0.932		(2.354)
P 值	0.627		0.536

2.2 哮喘及肺炎患儿血浆 IL-18、IL-16、IL-4、IFN- γ 水平比较 哮喘患儿急性发作期和非发作期血浆 IL-16、IL-4 水平与对照组相比,差异有统计学意义 ($F = 15.687, 18.359, P < 0.05$),急性发作期和非发作期血浆 IL-4 水平相比,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),血浆 IL-18 和 IFN- γ 水平,在急性发作期、非发作期与对照组相比,差异无统计学意义 ($F = 3.025, 4.367, P > 0.05$)。见表 2。

肺炎患儿急性期和恢复期血浆 IL-18、IL-16 水平与对照组相比,差异有统计学意义 ($F = 24.386, 31.256, P < 0.05$)。血浆 IL-4 和 IFN- γ 水平,在急性期、恢复期与对照组相比,差异无统计学意义 ($F = 5.328, 5.587, P > 0.05$)。见表 3。

2.3 哮喘及肺炎患儿血浆 IL-18、IL-16、IL-4、IFN- γ 水平相关性分析 哮喘患儿血浆中 IL-18 与 IL-4、IFN- γ 之间,IL-16 与 IL-18、IL-4、IFN- γ 之间显著正相关 ($r = 0.769, 0.817, 0.918, 0.824, 0.735, P < 0.05$);IL-4 与 IFN- γ 之间存在显著负相关 ($r = -0.631, P < 0.05$)。肺炎患儿血浆中 IL-18 与 IL-16、IL-4、IFN- γ 之间,IL-16 与 IFN- γ 之间显著正相关 ($r = 0.731, 0.745, 0.728, 0.617, P < 0.05$),其他指标之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 2 哮喘患儿血浆 IL-18、IL-16、IL-4 及 IFN- γ 水平变化/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-18	IL-16	IL-4	IFN- γ
对照组	40	187.62 ± 29.57	116.23 ± 33.49	2.38 ± 0.31	22.12 ± 3.08
急性发作期	16	198.09 ± 23.97	151.18 ± 49.36^a	2.67 ± 0.34^{ab}	20.27 ± 3.49
非发作期	17	191.55 ± 15.92	140.65 ± 34.28^a	1.97 ± 0.21^a	22.41 ± 3.23
F 值		3.025	15.687	18.359	4.367
P 值		0.247	0.028	0.012	0.154

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与非发作期比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 肺炎患儿血浆 IL-18、IL-16、IL-4 及 IFN- γ 水平变化/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-18	IL-16	IL-4	IFN- γ
对照组	40	187.62 ± 29.57	116.23 ± 33.49	2.38 ± 0.31	22.12 ± 3.08
急性期	22	221.28 ± 37.52^{ab}	165.77 ± 71.62^{ab}	2.24 ± 0.28	23.02 ± 5.78
恢复期	16	201.13 ± 34.08^a	121.16 ± 58.52^a	2.21 ± 0.24	20.68 ± 4.32
F 值		24.386	31.256	5.328	5.587
P 值		0.01	0.003	0.112	0.113

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与恢复期比较,^b $P < 0.05$ 。

表4 哮喘及肺炎患儿血浆 IL-18、IL-16、IL-4、IFN- γ 水平相关性分析

指标	哮喘组				肺炎组			
	IL-18	IL-16	IL-4	IFN- γ	IL-18	IL-16	IL-4	IFN- γ
IL-18	—	0.918	0.769	0.817	—	0.731	0.745	0.728
IL-16	0.918	—	0.824	0.735	0.731	—	0.352	0.617
IL-4	0.769	0.824	—	-0.631	0.745	0.352	—	-0.478
IFN- γ	0.817	0.735	-0.631	—	0.728	0.617	-0.478	—

3 讨论

小儿支气管哮喘是由肥大细胞、嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞等炎症细胞和细胞因子参与的呼吸道高反应性炎症^[6]。小儿肺炎是由病原体感染或接触过敏原等所引起的肺部炎症^[7-8]。

IL-18 是由单核-巨噬细胞产生,作为一种炎症因子促进 Th1 细胞产生 IFN- γ ,促进肿瘤坏死因子和 IL 等细胞因子的表达。陈谱等^[9]研究发现哮喘患儿急性期血浆 IL-18 升高不显著,肺炎患儿急性期血浆 IL-18 水平升高显著。

活化的 T 细胞、单核-巨噬细胞和中性粒细胞可以分泌产生 IL-16,又叫淋巴细胞趋化因子,其参与气道炎症反应的发生和发展,诱导哮喘的发作。陈小文等^[10]研究认为气道内皮细胞 IL-16 的表达对抑制机体气道炎症起着重要的免疫调节作用,但对于 IL-16-295T/C 等位基因与 IL-16 表达及哮喘的相关性还需作进一步研究。

IFN- γ 和 IL-4 参与免疫应答反应,两者作用相互拮抗。IL-4 是一种 B 细胞生长因子,作为 IgE 特异性诱导剂,能增强 IgE 介导的体液免疫和 K 细胞的杀伤能力。IFN- γ 是可抑制 B 细胞产生 IgE,抑制气道黏膜中嗜酸性粒细胞的聚集和活化^[11-12]。

本研究发现哮喘患儿急性发作期和非发作期血浆 IL-16 和 IL-4 水平均高于对照组,且急性发作期血浆 IL-4 水平高于非发作期($P < 0.05$)。血浆 IL-18 和 IFN- γ 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。肺炎患儿急性期血浆 IL-18 和 IL-16 水平高于对照组,血浆 IL-4 和 IFN- γ 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。哮喘患儿血浆中 IL-18 与 IL-4、IFN- γ 之间,IL-16 与 IL-18、IL-4、IFN- γ 之间显著正相关($P < 0.05$);IL-4 与 IFN- γ 之间存在显著负相关($P < 0.05$)。肺炎患儿血浆中 IL-18 与 IL-16、IL-4、IFN- γ 之间,IL-16 与 IFN- γ 之间显著正相关($P < 0.05$)。

本研究结果提示哮喘患儿血浆中 IL-18 水平变化虽不明显,但 IL-18 作为一种能诱导产生 IFN- γ 的因子,两者之间存在相关性。哮喘和肺炎患儿急性期血浆中 IL-16 水平明显升高,说明 IL-16 可以提示病情严重程度和疾病进程。哮喘患儿急性期血浆中 IL-4 水平明显升高,血浆中 IFN- γ 水平无明显

改变;肺炎患儿血浆 IFN- γ 及 IL-4 无明显改变,与黄晓菱等^[13]研究报道相似。说明小儿哮喘和肺炎各细胞因子间的调节和功能表达存在一定差异,且均由多种因子共同作用于炎症反应过程。

综上所述,血浆 IL-18、IL-16、IL-4 及 IFN- γ 参与了哮喘和肺炎患儿体内的炎症反应。哮喘和肺炎患儿细胞因子水平的改变具有差异性,对临床诊断有重要意义,但仍需进一步研究证实。

参考文献

- [1] 徐小龙. 匹多莫德对哮喘患儿白介素 16 及免疫机制的影响[J]. 中国现代医生, 2012, 50(9): 1-3.
- [2] 孟庆祝, 沈英鹏. 川崎病合并肺炎支原体感染患儿免疫指标变化及临床意义[J]. 临床军医杂志, 2016, 44(6): 605-607.
- [3] 杨香红, 李艳莉, 罗春玉. 肺炎支原体肺炎患儿免疫功能的变化及其与病情程度和疾病分期的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(7): 113-116.
- [4] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学(上册)[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 1943.
- [5] 杨奕辉. 儿童肺炎型哮喘误诊分析[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(5): 31-33.
- [6] 郝莉霞. 细菌溶解产物联合糖皮质激素及白三烯调节剂治疗小儿哮喘的临床研究[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(4): 694-697.
- [7] 邓永洪, 张荣贵, 刘红霞, 等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿免疫功能变化及匹多莫德免疫干预作用研究[J]. 河北医学, 2015, 21(6): 920-922.
- [8] 陈彦飞. N-乙酰半胱氨酸雾化吸入对婴幼儿支气管肺炎患儿免疫功能及预后的影响[J]. 医学综述, 2015, 21(19): 3637-3639.
- [9] 陈谱, 何韶衡, 陈穗. 小儿哮喘及肺炎血浆白介素-18、-16、-4 及 IFN- γ 水平的相关性研究及临床意义[J]. 中国小儿急救医学, 2006, 13(2): 112-114.
- [10] 陈小文, 杨慧, 刘玉琳, 等. 白细胞介素-16 启动子区基因多态性与江西汉族人群哮喘的关系[J]. 广东医学, 2008, 29(4): 597-599.
- [11] 张红, 顾猛. 过敏性哮喘患儿血浆 IFN- γ 与 IL-4 及粪便双歧杆菌检测及分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(3): 367-368.
- [12] 孟燕妮, 陈艳萍. IgE/ECP 联合诱导痰分析在咳嗽变异性哮喘患儿诊断中的意义[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(1): 93.
- [13] 黄晓菱, 向志云, 吴风华. 支气管哮喘患儿肺炎支原体及血清 IL-4、IFN- γ 检测的临床意义[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(2): 244-246.

(收稿日期: 2016-08-08, 修回日期: 2016-12-25)