

白细胞介素-32 在不同分期哮喘患者血清中的含量比较

张东伟, 蓝冰

(柳州市人民医院呼吸内科, 广西 柳州 545000)

摘要:**目的** 探讨炎性细胞因子白细胞介素-32(IL-32)在哮喘患者血清中的含量及其意义。**方法** 选择 165 例哮喘患者(包括急性发作期 65 例、慢性持续期 42 例及稳定期 58 例)作为研究对象,并以 50 例健康者为对照。采用酶联免疫吸附法检测血清 IL-32。测定患者肺功能各指标,嗜酸性粒细胞(EOS)数量和嗜酸性细胞阳离子蛋白(ECP)水平,哮喘控制测试(ACT)评分,并分析 IL-32 与各指标相关性。**结果** IL-32 在哮喘急性发作期组、慢性持续期组、稳定期组、健康对照组中的含量分别是 (53.87 ± 20.07) 、 (43.48 ± 7.17) 、 (29.55 ± 6.26) 、 (13.68 ± 4.16) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$,随着病情从急渐缓,IL-32 水平也逐渐下降。第一秒用力呼气量(FEV_1)、 FEV_1/FVC 和最大呼气峰流速指数(PEF)随病情的缓解而升高;EOS 和 ECP 随病情的缓解而下降;ACT 评分随病情的缓解越来越高。血清中 IL32 的含量与 FEV_1/FVC 、PEF、EOS、ECP 和 ACT 存在相关性,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中与 EOS 和 ECP 相关性最强;血清中 IL32 的含量与 FEV_1 不具有相关性。**结论** IL-32 与哮喘的发生发展过程密切相关,动态监测患者血清中 IL-32 的含量可为患者的诊断、病情评估及治疗提供帮助。

关键词: 白细胞介素-32;哮喘;不同分期

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.033

Comparison of the concentration of serum IL-32 in asthma patients with different stage

ZHANG Dongwei, LAN Bin

(Department of Respiratory Medicine, The People's Hospital of Liuzhou, Liuzhou, Guangxi 545000, China)

Abstract:**Objective** To investigate the expression and significance of interleukin -32 (IL-32) in serum of patients with asthma.**Methods** One hundred and sixty-five cases of asthma patients (including 65 cases of acute attack, 42 cases of chronic duration and stable period of 58 cases) were selected as the research object, and 50 cases of healthy persons as the control. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect serum IL-32. The indexes of lung function in patients, the number of EOS and ECP levels, ACT score were measured, and the correlation between IL-32 and each index was analyzed.**Results** The expressions of IL-32 in acute asthma group, chronic persistent group, stable group and healthy control group were (53.87 ± 20.07) 、 (43.48 ± 7.17) 、 (29.55 ± 6.26) 、 (13.68 ± 4.16) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, the level of IL-32 gradually decreased as the disease slowed down. FEV_1 , FEV_1/FVC and PEF increased with the remission of the disease; EOS and ECP decreased with the remission of the disease; ACT score with the remission of the disease is more and more high. The expression of IL-32 in serum was significantly correlated with FEV_1/FVC , PEF, EOS, ECP and ACT ($P < 0.05$).

综上所述,在前列腺增生合并腹股沟疝患者的治疗过程中,一期微创手术能够显著改善患者的排尿情况,而且腹股沟疝不易复发,避免了二次手术的痛苦,患者更加受益,值得推广应用。

参考文献

[1] 许丽明,杨盛州,许庆丰,等.良性前列腺增生症合并腹股沟疝一期微创手术 21 例报告[J].中国微创外科杂志,2010(4):332-333.
[2] 海拉提,袁超英,肖华平,等.前列腺增生合并腹股沟疝一期微创手术 36 例疗效分析[J].现代医药卫生,2010,26(7):1021-1022.
[3] 董玉强,王文革,王希龙,等.前列腺增生合并泌尿系外疾病同期手术的临床分析[J].临床军医杂志,2010,38(4):640,653.
[4] 江仲.疝环填充式无张力疝修补术在老年腹股沟疝的临床应

用[J].安徽医药,2009,13(1):55-56.
[5] 范海涛,王伟华,张慕淳,等.前列腺增生合并腹股沟疝一期微创手术治疗 95 例报告[J].医学临床研究,2008,25(2):299-301.
[6] 杨乐,杨妍欣.微创手术治疗前列腺增生合并输尿管结石的临床治疗效果分析[J].吉林医学,2013,34(18):3570.
[7] 余秋健,杨登伦,任春凯,等.同期行经尿道前列腺电切和无张力疝修补术对前列腺增生并发腹股沟疝的治疗[J].安徽医药,2011,15(11):1389-1390.
[8] 毕满华,金能成,江顺.前列腺增生合并腹股沟疝 15 例手术治疗体会[J].安徽医药,2008,12(3):244.
[9] 郑彬,梁志.良性前列腺增生合并腹股沟疝同期手术治疗的探讨[J].现代泌尿外科杂志,2004,9(3):153.
[10] 王宁,罗黔,敖建平.同期治疗良性前列腺增生合并腹股沟疝[J].重庆医学,2009,38(20):2612-2613.

(收稿日期:2016-10-22,修回日期:2016-10-28)

The expression of IL-32 in serum was not correlated with FEV₁. **Conclusions** IL-32 is closely related to the occurrence and development of asthma. The expression of IL-32 in the serum of patients with dynamic monitoring can provide help for the diagnosis, evaluation and treatment of the disease.

Keywords: interleukin-32; asthma; different stages

支气管哮喘是在遗传易感性和环境因素共同作用下,由多种细胞(如嗜酸粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞等)和细胞组分参与的,以气道高反应性为主要特征的,气道慢性炎症性疾病^[1]。其发病机制复杂,目前尚未完全清楚。已知多种细胞因子参与其发生发展过程。白细胞介素-32(IL-32)是新近发现的炎性细胞因子,可以诱导 IL-8、肿瘤坏死因子 α 、IL-6 等多种细胞因子的表达^[2-3],亦可诱导 T 细胞凋亡,与胰腺炎、风湿性关节炎等多种炎症性疾病和自身免疫性疾病的发病密切相关^[3-4]。IL-32 也参与湿疹患者由 Th1 所诱导的细胞凋亡过程^[5],同时与哮喘也有一定关系。目前,关于 IL-32 与哮喘关系的研究多以小鼠为哮喘模型,少见有关以哮喘患者为对象的报道。本研究通过检测血清中 IL32 的水平,探讨其在正常人群与不同分期哮喘患者血清中表达量的差异及其与患者肺功能指标、哮喘症状控制评分的关系,以期 IL32 与哮喘患者症状控制情况的关系提供直接的临床证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 哮喘组:参照中华医学会呼吸病学会哮喘学组支气管哮喘防治指南^[6]的标准,选取 2013 年 5 月至 2015 年 6 月就诊于柳州市人民医院呼吸科的 165 例哮喘患者进行研究。入选患者无其他严重疾病。其中急性发作期组 65 例,慢性持续期组 42 例,稳定期组 58 例。其中男性 83 例,女性 82 例,平均年龄(30.06 ± 7.83)岁。

对照组:选取 50 例柳州市人民医院门诊健康体检者作为对照组,男性 27 例,女性 23 例,平均年龄(30.28 ± 7.07)岁。两组及各分期哮喘患者之间比较性别、年龄差异无有统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1,2。此外,本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

表 1 对照组与哮喘组一般资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)
		男	女	
对照组	50	27	23	30.28 ± 7.07
哮喘组	165	83	82	30.06 ± 7.83
$t(\chi^2)$ 值		(0.210)		0.074
P 值		0.647		0.941

表 2 不同分期哮喘患者一般资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)
		男	女	
急性发作期组	65	34	31	31.32 ± 8.01
慢性持续期组	42	23	19	29.86 ± 6.40
稳定期组	58	28	30	29.48 ± 7.12
$F(\chi^2)$ 值		(0.437)		1.829
P 值		0.804		0.164

1.2 研究方法

1.2.1 血清 IL-32 含量测定 清晨空腹抽取静脉血 5 mL, $3\,500\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,离心 20 min 收集上清液,标记日期及编号,放入 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA 法)检测血清中 IL-32 水平。试剂盒购于成都西欧思生物科技有限公司。

1.2.2 肺功能测定 采用肺功能仪,受试者取坐位,由专业人员进行测定。测定内容包括第一秒用力呼气量(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC 及最大呼气峰流速指数(PEF)。其数值越高表示肺部功能越好。

1.2.3 外周血嗜酸性粒细胞(EOS)计数和血清嗜酸性细胞阳离子蛋白(ECP)水平的测定^[7] 使用全自动血细胞分析仪(Sysmex XE-2100)测定患者治疗前后 EOS 数;使用荧光酶免分析仪(Pharmacia UniCAP1000)和 ECP 检测试剂盒(Pharmacia)通过荧光酶联免疫法测定 ECP 含量,其数值降低提示引发哮喘的炎症症状得到缓解。

1.2.4 哮喘控制测试(ACT)评分^[8] 主要包括哮喘对日常生活、睡眠的影响,呼吸困难出现的情况,使用急救药物的情况和哮喘控制情况。每个问题 1~5 分,满分 25 分;25 分为完全控制,20~24 分为较好控制,<20 分为未控制。

1.3 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对照组与哮喘组比较采用成组 t 检验,不同分期哮喘患者间比较采用单因素方差分析(ANOVA)。计数资料用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Person 分析法进行相关性研究。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清中 IL-32 的含量比较 哮喘组患者血清

中 IL32 高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。随着病情从急渐缓,IL-32 水平也逐渐下降,不同分期组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3,4。

表 3 对照组与哮喘组患者血清中 IL-32 含量的表达/(ng · L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清 IL-32
对照组	50	13.68 ± 4.16
哮喘组	165	42.80 ± 15.39
<i>t</i> 值		13.219
<i>P</i> 值		0.000

表 4 IL-32 在不同分期哮喘患者血清中的表达/(ng · L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

期别	例数	血清 IL-32
急性发作期组	65	53.87 ± 20.07
慢性持续期组	42	43.48 ± 7.17
稳定期组	58	29.55 ± 6.26
<i>F</i> 值		74.498
<i>P</i> 值		0.000

2.2 肺功能比较 哮喘组患者与对照组肺功能各指标比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),不同分期组肺功能各指标组间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),FEV₁、FEV₁/FVC 和 PEF 均随病情的缓解而升高。见表 5,6。

表 5 对照组与哮喘组患者肺功能比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	FEV ₁ /L	FEV ₁ /FVC	PEF/L
对照组	50	3.52 ± 0.52	0.92 ± 0.07	7.52 ± 2.69
哮喘组	165	2.40 ± 0.74	0.72 ± 0.12	5.85 ± 2.45
<i>t</i> 值		11.989	14.693	4.126
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

表 6 不同分期哮喘患者肺功能比较/ $\bar{x} \pm s$

病情分级	例数	FEV ₁ /L	FEV ₁ /FVC	PEF/L
急性发作期组	65	2.04 ± 0.53	0.69 ± 0.12	5.33 ± 2.40
慢性持续期组	42	2.28 ± 0.49	0.69 ± 0.11	5.73 ± 2.37
稳定期组	58	2.89 ± 0.86	0.79 ± 0.12	6.47 ± 2.59
<i>F</i> 值		26.930	13.927	3.207
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.043

2.3 EOS、ECP 及 ACT 评分比较 哮喘组患者与对照组 EOS 及 ECP 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),不同分期组 EOS、ECP 及 ACT 评分组间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。随着病情的稳

定、缓解,EOS 和 ECP 均呈下降趋势,ACT 评分越来越高。见表 7,8。

表 7 对照组与哮喘组患者 EOS 和 ECP 比较/ $\bar{x} \pm s$

病情分级	例数	EOS/×10 ⁹ 个	ECP/mg · L ⁻¹
对照组	50	0.17 ± 0.09	6.87 ± 3.60
哮喘组	165	2.95 ± 2.77	16.74 ± 14.69
<i>t</i> 值		7.087	4.700
<i>P</i> 值		0.000	0.000

表 8 不同分期哮喘患者 EOS 和 ECP 及 ACT 评分比较/ $\bar{x} \pm s$

病情分级	例数	EOS/×10 ⁹ 个	ECP/μg · L ⁻¹	ACT/分
急性发作期组	65	0.49 ± 0.31	25.26 ± 19.93	15.11 ± 1.93
慢性持续期组	42	0.25 ± 0.15	13.37 ± 5.20	17.98 ± 3.04
稳定期组	58	0.09 ± 0.07	9.22 ± 4.01	22.65 ± 1.33
<i>F</i> 值		58.605	27.158	201.978
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.4 IL-32 与肺功能、EOS 和 ECP、ACT 评分间的关系 Pearson 相关性分析结果显示,血清中 IL-32 的含量与 FEV₁ 不存在相关性 ($P > 0.05$);IL-32 与 FEV₁/FVC、PEF、EOS、ECP 和 ACT 存在相关性 ($P < 0.05$),其中与 EOS 和 ECP 相关性最强。见表 9。

表 9 IL-32 与临床指标相关性分析

项目	FEV ₁	FEV ₁ /FVC	PEF	EOS	ECP	ACT
IL-32	0.148	0.343	0.478	0.987	0.951	-0.265
<i>P</i> 值	0.058	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001

3 讨论

哮喘发病机制极其复杂,目前仍未完全阐明。炎症反应是支气管哮喘患者气道损伤的病理生理基础,主要以嗜酸性粒细胞、肥大细胞和 T 细胞浸润为主以及细胞因子的作用^[9-10]。IL-32 是由 Dahl 等^[11]在 1992 年从自然杀伤(NK)细胞中经 IL-18 诱导克隆出的,当时命名为 NK4,但对其功能未知。Kim 等^[12]发现其有细胞因子样特征并在炎症中发挥关键作用,将其改名为 IL-32。研究发现,无论在抗病原微生物还是在自身免疫性疾病的炎症反应中,IL-32 作为一种促炎因子,都发挥着重要作用。它能够通过激活核转录因子-κB(NF-κB)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)途径诱导其他促炎因子的表达^[13],如肿瘤坏死因子-α、IL-1β、IL-6、IL-8。还能够使血管的渗透性增加,从而增强和扩散血管炎症。

本研究发现哮喘患者血清中 IL-32 水平显著高于健康者,且随着病情从急渐缓,IL-32 水平也逐渐

下降。说明哮喘患者血清 IL-32 水平和哮喘控制水平相关,IL-32 在血清中的高表达提示患者处于急性发作期。Meyer 等^[14]在研究中发现哮喘患者 IL-32 水平高于健康人,这与本文研究结果一致。高伟霞等^[15]的研究显示经过标准治疗后哮喘患者 IL-32 含量降低,说明 IL-32 在血清中的含量可以反映患者的治疗效果,猜测 IL-32 通过参与哮喘气道重塑的过程发挥作用。

处于急性发作期患者 FEV₁、FEV₁/FVC 和 PEF 均较低,EOS 及 ECP 较高,ACT 评分较低。随着病情的缓解 FEV₁、FEV₁/FVC 和 PEF 升高、EOS 和 ECP 逐渐下降,患者 ACT 评分越来越高。通过相关系分析发现,血清中 IL-32 表达量与 FEV₁/FVC、PEF、EOS、ECP 和 ACT 存在相关性,其中与 EOS 和 ECP 相关性最强。肺功能指标、EOS 和 ECP 以及 ACT 评分被广泛用于哮喘评估,IL-32 与上述指标相关性差异有统计学意义,说明 IL-32 可用于评估哮喘患者病情及症状控制情况。郭元等^[16]的研究显示 IL32 表达量与 EOS 呈正相关,认为 IL-32 与哮喘的发生密切相关,与本文结果一致。IL-32 可以通过活化 NF- κ B、p38MAPK 等信号通路诱导 TNF- α 、IL-6、IL-8 等多种细胞因子^[17],而 TNF- α 、IL-6 与哮喘发生发展密切相关^[18],因此 IL-32 与哮喘发生发展高度相关。血清中 IL-32 的含量与 PEF 存在相关性。PEF 是气道阻塞的评价指标,是不同程度急性哮喘的判定依据,对急性发作期哮喘具有指导作用。

综上所述,哮喘是一个复杂的免疫性疾病,众多的细胞因子和炎性介质参与发病过程。本研究证实 IL-32 与哮喘的发生发展过程密切相关,但其对疾病的直接或间接作用机制尚不完全清楚。动态监测患者血清中 IL-32 的含量可为患者的诊断、病情评估及治疗提供帮助,我们将继续研究 IL-32 在不同亚型支气管哮喘患者血清中的含量,以期进一步了解其在哮喘起病及进展过程中的作用。

参考文献

[1] 刘萍,司继刚. 支气管哮喘临床治疗最新进展[J]. 实用药物与

临床,2015,18(2):223-226.

- [2] DINARELLO CA,KIM SH. IL-32,a novel cytokine with a possible role in disease[J]. Ann Rheum Dis,2006,65(Suppl 3):61-64.
- [3] KIM SH,HAN SY,AZAM T,et al. Interleukin-32;a cytokine and inducer of TNF α [J]. Immunity,2005,22(1):131-142.
- [4] NISHIDA A,ANDOH A,INATOMI O,et al. Interleukin-32 expression in the pancreas [J]. J Biol Chem,2009,284(26):17868-17876.
- [5] ZIMMERMANN M,KORECK A,MEYER N,et al. TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF- α cooperate in the induction of keratinocyte apoptosis [J]. J Allergy Clin Immunol,2011,127(1):200-207.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(5):331-336.
- [7] 匡玉宝,黄英河. 支气管哮喘患者治疗前后 ECP 和 EOS 对比分析[J]. 当代医学,2010,16(28):98.
- [9] 徐许凤,孟林克. 支气管哮喘患者治疗前后血清 IL-4 和 IL-13 水平的动态变化及临床意义[J]. 中国保健营养,2015,25(11).
- [10] 梁晓燕. 支气管哮喘患儿血清 IL-4、IL-10 及干扰素- γ 水平的变化分析[J]. 临床合理用药杂志,2016,13(9):24-25.
- [11] DAHL CA,SCHALL RP,HE HL,et al. Identification of a novel gene expressed in activated natural killer cells and T cells[J]. J Immunol,1992,148(2):597-603.
- [12] KIM SH,HAN SY,AZAM T,et al. Interleukin-32;a cytokine and inducer of TNF α [J]. Immunity,2005,22(1):131-142.
- [13] 陈家林. 血清 IL-32 与急性心梗患者预后的相关性分析[J]. 安徽医药,2016,20(3):512-515.
- [14] MEYER N,CHRISTOPH J,MAKRINIOTI H,et al. Inhibition of angiogenesis by IL-32:possible role in asthma[J]. J Allergy Clin Immunol,2012,129(4):964-973.
- [15] 高伟霞,张艳丽,栾斌,等. IL-32 及 TNF- α 在哮喘小鼠肺组织中的表达及布地奈德的干预作用[J]. 中国妇幼保健,2012,27(5):743-746.
- [16] 郭元,王文文,郑常龙,等. 支气管哮喘患者外周血中白细胞介素 32 表达水平及其意义[J]. 中国卫生检验杂志,2015,25(3):313-314.
- [17] Netea MG,Azam T,Ferwerda G,et al. IL-32 synergizes with nucleotide oligomerization domain (NOD)1 and NOD2 ligands for IL-1 β and IL-6 production through a caspase 1-dependent mechanism[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2005,102(45):16309-16314.
- [18] 李玉秀,苗英慧. 支气管哮喘患者血清 IL-6、IL-10 及 TNF- α 的表达水平及临床意义[J]. 医学理论与实践,2014(13):1695-1696.

(收稿日期:2017-06-15,修回日期:2017-09-20)