

试论免疫相关因子在哮喘发病中的研究

朱英娟, 孟玲丽, 李颖, 袁峰, 王春媛, 顾国忠[△]

(黑龙江省大庆市油田总医院呼吸内科, 黑龙江 大庆)

摘要: 哮喘是一种临床上比较常见的疾病, 这种疾病属于一种慢性疾病, 患者病程长, 并且患者的症状十分突出, 会给患者造成较大的痛苦, 影响患者的正常工作与生活, 给患者的健康带来较大的损害, 由于疾病具有反复性, 即使治疗恢复良好, 也可能会反复, 再次发病, 因此患者的身心均会受到严重的影响。业界人士一直在研究哮喘的发病机制, 但是由于哮喘的发病机制较为复杂, 因此成为临床上的热点问题, 也是具有难度的一个问题。通过研究我们明确了 Th2/Th1 及 Th17/Treg 失衡为哮喘主要的免疫学发病机制, 其中细胞因子作为效应因子, 在哮喘的发病过程中起到了重要的作用。本研究主要对 IL-4、IL-5、IL-13、IL-17、IL-10 等相关因子在哮喘发病原因中的作用进行综述。

关键词: 哮喘; 细胞因子; 免疫功能; 特异性

中图分类号: R562.25 **文献标识码:** A **DOI:** 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.71.019

本文引用格式: 朱英娟, 孟玲丽, 李颖, 等. 试论免疫相关因子在哮喘发病中的研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(71):39-40.

Study on Immune Related Factors in the Pathogenesis of Asthma

Zhu Ying-juan, Meng Ling-li, Li Ying, Yuan Feng, Wang Chun-yuan, Gu Guo-zhong[△]

(Department of Respiratory Medicine, General Hospital of Daqing Oilfield, Heilongjiang, Daqing, Heilongjiang)

ABSTRACT: Asthma is a common disease in clinic. This disease belongs to a chronic disease. The patient's course is long, and the patient's symptoms are very prominent. It will cause greater pain to the patient, affect the normal work and life of the patient, bring about great damage to the health of the patient, because the disease is reflux, that is, the treatment will recover well and may relapse again, so the body and mind of the patients will be seriously affected. People in the industry have been studying the pathogenesis of asthma, but because the pathogenesis of asthma is more complex, it has become a hot issue in the clinic and is also a difficult problem. We have made clear that the imbalance of Th2/Th1 and Th17/Treg is the main immunological mechanism of asthma, and the cytokine, as an effector, plays an important role in the pathogenesis of asthma. This study focused on the role of IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-10 and other related factors in the pathogenesis of asthma.

KEY WORDS: Asthma; Cytokines; Immune function; Specificity

0 引言

哮喘是一种临床常见的疾病类型, 在临床中具有较高的发病率, 同时哮喘疾病是一种慢性疾病, 一旦发病的症状突显, 会使患者十分痛苦, 使患者的生活质量显著降低。有关的人员长期研究哮喘疾病的发病机制, 但是这种疾病的发病机制非常复杂, 目前还没有明确。造成哮喘疾病发作的主要因素为: 人体的免疫因素、气道神经调节等, 上述这些在疾病的发生发展中具有重要的作用, 受到人们的普遍关注^[1]。哮喘慢性气道炎症免疫反应是慢性气道炎症性疾病, 导致其发病的过程是十分复杂的^[2]。目前, 哮喘的免疫学发病机制与下列因素有紧密的联系: Th2/Th1 和 Th17/Treg 失去平衡, 本研究就对哮喘发病过程中免疫相关因子的情况进行分析探究。

1 Th1/Th2 相关炎症因子与哮喘

1.1 IL-4

IL-4 是在 1982 年被 Howard 等所发现的, 其也是最先发现 IL-4 的, 是 B 细胞生长因子。IL-4 主要来源于 Th2 细胞, 其和 Th2 细胞自分泌有很大的关系。IL-4 在 B 细胞的增殖以及分化、活化中都产生促进作用, 增强 B 细胞的抗原呈递效果, 较好地推动了体液免疫应答反应, 对 B 细胞进行刺激增加 sFcRn 的合成, 进而对 IgE 的合成起到诱导效果, 这是对 IgE 调节的主要因子。IL-4 是 Th2 细胞转化的主要因子, 并且具备 Th1 细胞的抑制作用^[3]。IL-4 能够通过诱导内皮细胞等表达血管细胞黏附分子、细胞间黏附分子-1 和 E-选择素, 进而起到介导炎症细胞浸润的效果^[4]。

编码 IL-4 的基因是在 5q31-33 位置, 有相关的研究结果显示: IL-4 基因启动子区翻译起始位点上游 -1098bp 等处的 SNPs 和哮喘的发生有紧密的联系^[5]。IL-4 启动区甲基化程度的不断上升可能与患上哮喘疾病风险升高有紧密的联系^[6]。经过相关的研究结果显示: IL-4 基因 -33C/T 基因型有可能是小儿患哮喘疾病的基因型, 但是这一结论还有待更加深入的研究、确定^[7,8]。

1.2 IL-5

IL-5 也叫作 EOS 集落刺激因子、T 细胞替代因子等, 这是一种 Th2 类细胞因子。

IL-5 在哮喘的发病过程中起到重要作用, 其在哮喘患者中具有较高表达水平^[9-11]。IL-5 对 EOS-炎症有很强的调控功效, IL-5 在 EOS 的增殖、分化等过程中均起到很大的作用。IL-5 会促进 EOS 的分化、成熟, 是在促进 EOS 凋亡的过程中起到阻断作用而使成熟 EOS 生存时间不断延长。IL-5 会在 IL-2 的协同作用下加速 T 细胞的生长与活性, 由此促进胸腺内 CTPP 杀伤性 T 细胞前体发生分化。IL-5 在促进 EOS 的脱颗粒过程中起到重要的作用, 从而引发介导速发/迟发相的哮喘反应出现。

1.3 IL-13

人类 IL-13 基因的长度为 4.6kb, 其所在的位置是第 5 号染色体长臂 5q31 号染色体上, 其是 Th2 型细胞因子的重要组成一员, 其和 IL-4、IL-5 在生物学上具有很多相似的地方。

IL-13 在哮喘疾病的发生发展中起到重要作用, 涉及到气道炎症、气道高反应性、气道黏液分泌等。有相关的报道称:

作者简介: 朱英娟 (1986-), 主治医师, 硕士学历, 内科学, 研究方向 AECOPD 的发病机制及治疗

△通讯作者: 顾国忠, 男 (1965-), 主任医师, 硕士学历, 研究方向是慢性阻塞性肺病 支气管哮喘 支气管扩张 下呼吸道感染性疾病的临床治疗

IL-13 的蛋白质与 mRNA 在血液、痰液和支气管中存在的水平是比较高的,其表达水平上升会使患者的哮喘症状不断加重。IL-13 有促进 B 细胞发生活化、增生的作用,通过一系列的作用造成气道炎症反应出现。IL-13 对 Th1 其向 Th2 细胞进行分化发挥较强的诱导作用,并能够抑制 Th1 细胞分泌 IL-12 等细胞因子,造成 Th1/Th2 发生失衡,使患者气道反应程度不断增加。IL-13 能够通过对中性粒细胞的活化作用而导致杯状细胞的增生和活化,进而使患者产生气道粘液高分泌,使得肺产生纤维化。

2 Th17/Treg 相关炎症因子与哮喘

2.1 IL-17

IL-17 最早是由 Rouvier 等发现的,其名称为 CTLA-8。从发现到现在为止,发现 IL-17 有 IL-17A-F6 个家族成员组成。其均是通过不同的作用方式与哮喘产生较大的联系,在哮喘的发生过程中发挥着重要的作用。

IL-17 属于一种前炎症因子,其主要是通过对 Th2 的诱导及对 Th1 细胞因子产生抑制作用而产生的,导致 Th1/Th2 细胞因子发生失衡从而哮喘疾病产生。IL-17 对 CCL4、CXCL1、GM-CSF 等细胞因子的表达能够产生较高的诱导作用,进而能够加速炎症细胞的激活和炎症细胞向气道逐渐浸润的作用,而且 IL-17 能够参与炎症细胞因子、介质放大级联炎症反应的过程,由此患者的哮喘症状会不断加重。IL-17 在哮喘气道炎症与重构过程中起到重要的作用。王莉等通过对不同类型的哮喘患者实施研究分析,发现 IL-17A 和 NEU 的水平在非过敏性哮喘患者诱导痰中的表达水平要比过敏性哮喘高出很多。

2.2 IL-10

在 1981 年 IL-10 被 Mosmann 等首次发现,其被称为细胞因子合成抑制因子,主要产生于辅助性 T 细胞等多种细胞,其生物学特性是十分广泛的。IL-10 主要包括如下成员:IL-10、IL-19、IL-20 等等,这些家族成员主要与 IL-10 在氨基酸序列上的同源性达 20%-83%,它们的生物学活性是不同的。

IL-10 能够对炎症反应进行抑制,防止组织受损,其所具有的双向免疫调节作用非常强。IL-10 是一种抗炎因子,其所产生的主要作用为抑制单核-巨噬细胞促炎因子的产生,从而对炎症反应进行抑制。在哮喘的发生过程中,IL-10 具有重要的作用。IL-10 能够促进 IL-1ra 的产生,从而对免疫无反应性进行诱导。IL-10 由 Treg 细胞分泌产生并可进一步促进 Treg 细胞的增殖分化,使得抑制炎症的效果显著增加。临床上相关的研究显示,检测哮喘患者血清中 IL-10 的浓度,会随着哮喘病情的不断严重呈递减的状态。

3 总结

哮喘属于一种慢性疾病,在临床上具有较高的发病率,哮喘患者通过治疗症状能够得到很快的缓解,但是此病反复

率较高,即使取得了很好的治疗效果,也可能会复发。这就给治疗带来了很大的难度,损伤患者的身体健康,影响患者的正常生活与工作,严重损害患者的身体健康与心理健康。哮喘的慢性炎症与细胞-细胞因子构成的复杂网络之间是具有紧密的联系,其中 Th1/Th2 失衡和 Th17/Treg 失衡是重要内容,这是到目前为止大家比较认可的与哮喘发病有关的免疫学说^[12],但是近年来更加受到关注的是有关 Th17/Treg 失衡和其相关炎症细胞因子的问题。随着人们对哮喘的不断深入研究与探索,人们对细胞因子在哮喘发病中的作用了解地更加深入,有了一些新的进展,例如:细胞、细胞因子及其与受体、信号传导通路等相互之间的联系及作用关系等等。我们从来没有放松对哮喘疾病有关的研究,就是要明确疾病的发生、发展过程中的相关因素,找到疾病产生的机制,从而找出治疗哮喘更加有效、便捷的方法,为广大患者造福。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(9):675-697.
- [2] Gour N, Wills - Karp M. IL -4 and IL -13 signaling in allergic airway disease [J]. Cytokine,2015,75(1):68-78.
- [3] Deo Sudha, Mistry Kejal, Kakade Amol, et al. Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma [J]. Lung India,2010,27(2):66-71.
- [4] Faris Q, Alenzi, Fahad GB, et al. The role of eosino-phils in asthma [J]. Health,2013,5(2):339-343.
- [5] Kim BS, Park SM, Uhm TG, et al. Effect of single nucleotide polymorphisms within the interleukin - 4 promoter on aspirin intolerance in asthmatics and interleukin - 4 pro-moter activity [J]. Pharmacogenet Genomics,2010,20(12):748-758.
- [6] Soto - Ramirez Nelis, Arshad Syed Hasan, Holloway John, et al. The interaction of genetic variants and DNA methylation of the interleukin - 4 receptor gene increase the risk of asthma at age 18 years [J]. Clinical epigenetics,2013,5(1):1-8.
- [7] 关宇凤,郑贵浪. IL-17 与 IL-4 基因遗传多态性与儿童哮喘易感性及外周血 IL-17、IL-4 和 IgE 的关系 [J]. 中国实用医药,2015,10(15):62-64.
- [8] 王红利. 白细胞介素 -4 和白细胞介素 -13 基因多态性对哮喘患儿 IgE 表达的影响 [J]. 儿科药理学杂志,2016,22(4):7-9.
- [9] 陈旭央,张冰,胡莉蔓. IL-17、IL-5、IL-4、IL-33 等细胞因子在哮喘发病机制中的作用 [J]. 中国医药导报,2015,12(14):98-101.
- [10] 李旷,冯洁仪,黎教武. 老年哮喘患者血清 IL-12、IFN- γ 、IL-4、IL-5、NGF 及 SigA 水平的机制研究 [J]. 中国实用医药,2015,10(15):66-67.
- [11] 王惠庭,管敏昌,汤卫红,等. 咳嗽变异性哮喘肺泡灌洗液 IL-5 变化及孟鲁司特对其调节作用 [J]. 中国卫生检验杂志,2013,23(14):2901-2904.
- [12] 杨潇,沈金花. 支气管哮喘发病机制的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(64):34-34.

(上接第 38 页)

- [3] 温明章. 浅谈国家自然科学基金项目的后期管理 [J]. 中国科学基金,2003,17(2):119-120.
- [4] 陈进寿. 浅谈国家自然科学基金立项评审监督 [J]. 研究与发展管理,2002,14(2):37-41.
- [5] 田真,陈晓芳. 关于国家自然科学基金项目过程管理的绩效评价 [J]. 科技管理研究,2009,v.29;No.201(11):414-416.
- [6] 王斌,张艳. 浅谈国家自然科学基金信息交流的精细化管理 [J]. 中国科学基金,2013(4):231-233.
- [7] 蔡庄. 浅谈高等学校申报国家自然科学基金项目的管理 [J]. 东北农业大学学报(社会科学版),2006,4(2):60-61.
- [8] 邵雪梅,王晶,侯洁,等. 浅谈国家自然科学基金资助项目申请书立项依据的撰写 [J]. 中国科学基金,2011(1):48-49.
- [9] 张凤珠,冯峰,杜生明. 浅谈国家自然科学基金资助项目成果管理 [J]. 中国科学基金,2003,17(4):254-255.
- [10] 姜锡东,刘文达. 论国家自然科学基金面上项目的后期管理 [J]. 科研管理,1991(2):52-54.
- [11] 苏弟华,吕建秋,陈奕. 浅论国家自然科学基金项目申报质量控制 [J]. 技术与创新管理,2005,26(5):36-37.
- [12] 张云,王岩,吴洁,等. 浅谈科研项目过程管理 [J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(62):180,208.