

不同环境温度下粉尘螨致敏哮喘患儿炎症反应细胞及其因子相关性研究*

谭永强¹, 顾海萍², 施燕蓉¹, 叶桂云¹, 陈柳¹, 刘晓青³ (1. 上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院 儿科 202150; 2. 上海市崇明县气象局 202150; 3. 上海交通大学医学院附属新华医院 200001)

【摘要】 目的 探讨不同环境温度条件下粉尘螨致敏哮喘患儿血清炎症反应细胞及其因子的相关性。方法 选取上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院 2010 年 11 月至 2013 年 10 月收治的粉尘螨致敏哮喘患儿 102 例, 包括缓解期 75 例、急性发作期 27 例。采用酶联免疫吸附法检测患儿血清巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)及白介素-13(IL-13)的水平, 并进行外周血嗜酸性粒细胞计数。记录每次采血前 30 d 的环境平均温度。将检测前 30 d 平均环境温度小于 16 ℃ 的患儿(39 例)纳入 A 组, 平均环境温度大于或等于 16 ℃ 的患儿(63 例)纳入 B 组。比较不同病期、不同环境温度条件下血清 MIF、ECP、嗜酸性粒细胞计数及 IL-13 检测结果, 并分析其相关性。结果 急性发作期患儿血清 MIF、ECP、IL-13 及嗜酸性粒细胞水平均明显高于缓解期患儿 ($P < 0.05$)。102 例患儿血清 MIF 与 ECP、嗜酸性粒细胞计数、IL-13 水平均呈正相关 ($P < 0.05$)。A 组与 B 组患儿血清 MIF 与 ECP、IL-13、嗜酸性粒细胞水平呈正相关 ($P < 0.05$)。结论 血清 MIF 与粉尘螨致敏哮喘发病机制密切相关; 在不同病期、不同环境温度等条件下, MIF 均可作为病情判断的指标。

【关键词】 儿童; 哮喘; 粉尘螨; 环境温度; 巨噬细胞移动抑制因子; 嗜酸性粒细胞阳离子蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.18.011 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)18-2523-03

Correlation analysis of allergic inflammatory factors from mite allergic children with asthma under different ambient temperature* TAN Yong-qiang¹, GU Hai-ping², SHI Yan-rong¹, YE Gui-yun¹, CHEN Liu¹, LIU Xiao-qing³ (1. Department of Pediatrics, Chongming Branch Hospital of the Xinhua Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 202150, China; 2. Chongming Meteorology Bureau, Shanghai 202150, China; 3. Department of Pediatrics, Xinhua Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200001, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the correlation of allergic inflammatory factors in the serum of dust mite allergic children with asthma under different ambient temperature. **Methods** A total of 102 cases of children with dust mite allergic asthma, treated in Xinhua Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University Chongming Branch from Nov. 2010 to Oct. 2013, were selected, including 75 children in remission stage and 27 children in acute exacerbation stage. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine serum levels of macrophage migration inhibitory factor (MIF), eosinophil cationic protein (ECP) and interleukin-13 (IL-13), and the number of peripheral blood eosinophils was counted. The average environment temperatures of 30 days before blood collection were collected. 39 cases, that the average ambient temperature 30 days before test were less than 16 ℃, were enrolled as group A. 63 cases, that the average ambient temperature were larger than or equal to 16 ℃, were enrolled as group B. The correlations of MIF, ECP, eosinophil number and IL-13 under different ambient temperature and different stages of disease were investigated. **Results** The levels of MIF, ECP, IL-13 and eosinophil number in remission stage group were all significant higher than those of acute exacerbation stage group ($P < 0.05$). There were significant correlations between the levels of MIF and ECP, eosinophil count and IL-13 ($P < 0.05$). Under different temperature, there were also significant correlations between the levels of MIF and ECP, eosinophil count and IL-13 ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum MIF might be involved in the pathogenic mechanism of dust mites allergic asthma. MIF could be used as the index to judge the status of disease under different stages of disease and different environment temperatures.

【Key words】 child; asthma; dermatophagoides farinae; ambient temperature; macrophage migration inhibitory factor; eosinophil cationic protein

* 基金项目: 上海市崇明县科委重点学科项目(2011)。

作者简介: 谭永强, 男, 副主任医师, 硕士, 主要从事儿童呼吸系统及变态反应性疾病研究。

支气管哮喘是由多种炎性反应细胞及其因子参与的慢性炎性反应。巨噬细胞移动抑制因子(MIF)作为一种非特异性的慢性炎性因子在哮喘患儿病情判断中的作用日益受到重视^[1]。有研究显示,在不同环境温度下,粉尘螨致敏哮喘患儿血清 MIF 水平有差异,且与嗜酸性阳离子蛋白(ECP)等炎性因子有明显相关性^[2]。本文进一步研究了不同环境温度下 MIF 与粉尘螨致敏性哮喘患儿体内炎性因子的相关性,旨在探讨血清 MIF 在支气管哮喘防治中的应用价值。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院 2010 年 11 月至 2013 年 10 月收治的粉尘螨致敏哮喘患儿 102 例,男 65 例、女 37 例,平均(7.34±1.35)岁;缓解期哮喘患儿 75 例,急性发作期哮喘患儿 27 例。所有患儿均结合临床症状、变应原皮肤点刺试验、粉尘螨特异性 IgE 检测确诊为粉尘螨致敏哮喘。排除标准:合并呼吸道感染等呼吸系统疾病,合并慢性心、肺、肝、肾等脏器疾病,合并糖尿病、肿瘤,近期由手术治疗史,合并系统性炎性反应性疾病、自身免疫性疾病等慢性疾病。所有纳入本研究的患儿及监护人均对本研究知情同意。当环境温度小于 16℃时,粉尘螨生长繁殖基本停止^[3]。因此,本研究根据患儿接受检测前 30 d 的平均环境温度,将 102 例患儿分为 A、B 两组。A 组患儿 39 例,接受检测前 30 d 平均环境温度小于 16℃。B 组患儿 63 例,接受检测前 30 d 平均环境温度大于或等于 16℃。

1.2 方法 所有患儿均在研究节点或就诊时采集静脉血 5 mL,4℃静置 0.5 h 后,3 000 r/min 离心 15 min,取血清标本用于 MIF、ECP 及白介素-13(IL-13)检测,所有检测均在 2 h 内完成。各因子酶联免疫吸附法检测试剂盒购自上海艾莱萨生物科技有限公司,严格按试剂盒说明书操作。同时采集患儿末梢血标本,采用日本 Sysmex 公司 XE-2100 血细胞分析仪检测嗜酸性粒细胞。环境温度由上海市崇明县气象局提供,包括每日固定时间点环境温度、相对湿度等原始资料,再根据气象学原理计算每日温度、相对湿度的平均值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 软件进行数据处理及统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。相关分析采用 Bivariate Correlations 相关分析。*P*<0.05 为比较差异或分析参数有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病期患儿炎性反应细胞及其因子水平比较 急性发作期粉尘螨致敏哮喘患儿血清 MIF、ECP、IL-13 及外周血嗜酸性粒细胞水平明显高于缓解期患儿(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 不同病期粉尘螨致敏哮喘患儿炎性反应细胞及其因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	MIF (ng/mL)	ECP (ng/mL)	嗜酸性粒细胞 (×10 ⁹ /L)	IL-13 (pg/mL)
缓解期组	75	6.83±2.36	3.46±0.99	0.59±0.28	77.53±22.87
急性发作期组	27	10.60±7.33	12.05±9.40	0.80±0.33	106.92±50.27
<i>t</i>	—	2.62	4.74	3.10	2.93
<i>P</i>	—	0.01	0.00	0.00	0.01

注:—表示无数据。

2.2 不同环境温度下患儿炎性反应细胞及其因子的变化 B

组患儿血清 MIF、ECP、IL-13 及外周血嗜酸性粒细胞水平明显高于 A 组患儿(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 不同环境温度下粉尘螨致敏哮喘患儿炎性反应细胞及其因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	MIF (ng/mL)	ECP (ng/mL)	嗜酸性粒细胞 (×10 ⁹ /L)	IL-13 (pg/mL)
A 组	39	5.23±2.64	3.66±1.97	0.55±0.26	69.62±26.34
B 组	63	9.44±4.75	7.01±7.42	0.71±0.32	95.02±35.84
<i>t</i>	—	5.75	3.40	2.48	3.83
<i>P</i>	—	0.00	0.00	0.02	0.00

注:—表示无数据。

2.3 粉尘螨致敏哮喘患儿炎性反应细胞及其因子相关性分析

102 例粉尘螨致敏哮喘患儿血清 MIF 水平与 ECP、嗜酸性粒细胞计数、IL-13 呈正相关,相关系数分别为 0.785、0.542、0.828(*P*<0.05)。A 组 39 例患儿血清 MIF 水平与 ECP、嗜酸性粒细胞计数、IL-13 呈正相关,相关系数分别为 0.498、0.470、0.745(*P*<0.05)。B 组 63 例患儿血清 MIF 水平与 ECP、嗜酸性粒细胞计数、IL-13 呈正相关,相关系数分别为 0.816、0.489、0.819(*P*<0.05)。

3 讨论

支气管哮喘是由嗜酸性粒细胞、肥大细胞、淋巴细胞、上皮细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等多种炎性反应细胞及细胞因子参与的慢性气道变应性炎性反应^[4-6]。MIF 作为一种炎性反应中的重要介质,可以抑制巨噬细胞的移动、调节 T 细胞的增殖和活化,在慢性炎性反应中起调控作用,尤其在内科许多慢性疾病,如系统性红斑狼疮、动脉粥样硬化、肿瘤、糖尿病、缺血再灌注损伤和心肌梗死等疾病中发挥重要作用^[7-10]。有研究显示,哮喘患者 T 淋巴细胞及嗜酸性粒细胞是 MIF 的重要来源,而 MIF 又对嗜酸性粒细胞等炎性细胞有调节作用,MIF 也可通过上调 Th2 优势细胞因子,参与哮喘的发病^[1]。也有文献报道 MIF 可与嗜酸性粒细胞趋化因子相互协同,促使嗜酸性粒细胞聚集在炎性反应部位并诱导白细胞三烯 C4 的合成,进而导致变应原诱发的变态反应性炎性反应^[11]。

变应性哮喘及鼻炎等呼吸系统变态反应性疾病的发病特点具有明显的季节性。有学者认为,环境温度、相对湿度等气候因素可通过影响粉尘螨的生长繁殖,从而影响环境中变应原的多少来影响哮喘患者变应性炎性反应及病情的变化^[2]。也有学者认为,粉尘螨的生长繁殖需要一定的温度、湿度条件,其生长发育的理想温度为 20~25℃,相对湿度为 70%~75%,在温度低于 16℃和高于 35℃的环境中,大多数虫卵不能发育成螨,而在适宜的温度、相对湿度环境下,粉尘螨繁殖 1 代,即从产卵到成虫的时间约 30~40 d^[3]。因此,本研究目的在于探讨粉尘螨致敏性哮喘患者不同环境温度条件下及变应性炎性反应的不同时期,MIF 与 ECP、IL-13 等炎性因子的相关性,从而全面地研究 MIF 在判断哮喘患者慢性炎性反应程度中的价值。

本文研究结果显示,粉尘螨致敏哮喘患者在急性发作期时,其血清 MIF、ECP、嗜酸性粒细胞及 IL-13 均较缓解期明显升高(*P*<0.05),提示哮喘患儿病情越重其体内的变应性炎性反应也越重。在适宜粉尘螨生长繁殖的环境温度时,B 组患儿

血清 MIF、ECP、嗜酸性粒细胞及 IL-13 水平均高于不适宜温度条件下的 A 组患儿水平 ($P < 0.05$), 且血清 MIF 与 ECP、嗜酸性粒细胞及 IL-13 有显著正相关关系。由此可见, 环境温度可能影响环境中粉尘螨的数量, 进而影响粉尘螨致敏哮喘患儿体内的变应性炎症反应程度, 血清 MIF 也可作为哮喘患儿变应性炎症反应程度的衡量指标。进一步分析不同环境温度下血清 MIF 与 ECP、嗜酸性粒细胞、IL-13 的相关性, 结果显示, 血清 MIF 与 ECP、嗜酸性粒细胞、IL-13 均呈正相关, 说明在不同病期、不同环境温度等因素影响下, 粉尘螨致敏哮喘患儿体内变应性炎症反应程度有差异, 但不论患儿体内炎症反应程度如何, 血清 MIF 与 ECP、嗜酸性粒细胞、IL-13 均呈明显正相关, 进一步证明血清 MIF 可作为判断粉尘螨致敏哮喘患儿的病情及体内变应性炎症反应程度的指标。

综上所述, 血清 MIF 与粉尘螨致敏哮喘患者发病机制密切相关; 在不同病期、不同环境温度条件下, MIF 均可作为病情判断的指标。

参考文献

[1] 王继旺, 殷凯生. 巨噬细胞移动抑制因子和支气管哮喘[J]. 中华哮喘杂志, 2009, 3(2): 55-59.
 [2] Tan YQ, Cao LF, Shen J, et al. Climatic factors correlate with innate immune response in children with dermatophagoides farinae-induced allergic asthma[J]. J Internat Med Res, 2012, 40(2): 740-747.
 [3] 崔玉宝. 尘螨的生物学、生态学及流行概况[J]. 国外医学寄生虫病分册, 2004, 31(6): 277-281.
 [4] Kampe M, Stolt I, Lampinen M, et al. Patients with allergic rhinitis and allergic asthma share the same pattern of eosinophil and neutrophil degranulation after allergen

challenge[J]. Clin Mol Allergy, 2011, 9(3): 1-10.

[5] 赵瑜, 陈伟, 谭永强, 等. 特异性免疫治疗对哮喘患儿自然杀伤细胞和嗜碱性细胞的影响[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(1): 73-76.
 [6] Njira LL, John WH, Druhan L, et al. Alveolar macrophages from overweight/obese subjects with asthma demonstrate a proinflammatory phenotype[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(5): 404-411.
 [7] Wang FF, Zhu LA, Zou YQ, et al. New insights into the role and mechanism of macrophage migration inhibitory factor in steroid-resistant patients with systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(3): 103-106.
 [8] Tillmann S, Bernhagen J, Noels H. Arrest functions of the MIF ligand/receptor axes in atherogenesis[J]. Front Immunol, 2013, 4(16): 115.
 [9] Girard E, Strathdee E, Trueblood C. Macrophage migration inhibitory factor produced by the tumour stroma but not by tumour cells regulates angiogenesis in the B16-F10 melanoma model[J]. Br J Cancer, 2012, 107(9): 1498-1505.
 [10] 汪彬, 石刚刚. 巨噬细胞移动抑制因子研究进展[J]. 汕头大学医学院学报, 2013, 26(2): 127-129.
 [11] Vieira-de-Abreu A, Calheiros AS, Mesquita-Santos FP, et al. Crosstalk between MIF and eotaxin in allergic eosinophil activation forms LTC4-synthesizing lipid bodies[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 44(4): 509-516.

(收稿日期: 2014-02-16 修回日期: 2014-05-02)

(上接第 2520 页)

性别, 分别建立适用于本地区人群的外周血细胞参数的参考区间。

参考文献

[1] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 1017-1018.
 [2] 赵晋芳. 浅谈血常规的影响因素[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(23): 3077-3078.
 [3] 孙荣武, 王鸿利. 临床实验诊断学[M]. 上海: 上海科技出版社, 2001: 15-17.
 [4] 陈文彬, 潘祥林. 诊断学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 259.
 [5] Ge M, Liu Y, Wang ZL. Normal reference value of haemoglobin of adolescent boys and geographical factors[J]. Comp Clin Path, 2005, 13(2): 166-170.
 [6] 高丹, 王群兴. 宜昌市健康成年静脉血细胞参数区间的建立[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(17): 2177-2179.
 [7] 苏新. 不同环境的健康老年人静脉血细胞对比分析[J].

中国医学创新, 2012, 9(7): 83-84.

[8] 孙红, 邓蓉, 郑晶. 埠蚌地区老年血常规正常参考值范围的调查[J]. 中华全科医学, 2009, 7(10): 1103-1104.
 [9] 沈燕, 徐冰馨, 王建彪. 健康老年人静脉血细胞计数参考范围调查[J]. 检验医学, 2012, 27(11): 904-907.
 [10] 喻茂杰, 刘晓华, 赵衍江, 等. 成年健康人群静脉血细胞分析参考范围与临床检验学前瞻性研究[J]. 中国医药指南, 2013, 3(11): 245-246.
 [11] 刘文, 李君安, 胡先华, 等. 某地区老年人血常规各项参数参考范围的调查分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(21): 2494-2495.
 [12] 周欢, 蔡鹏威, 窦敏. 福州市健康体检人群静脉血细胞 22 项参数参考值调查[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(22): 1904-1907.
 [13] 林洪燕, 周腾坚. 永嘉县 2 289 名健康老年人外周血细胞参数参考值调查分析[J]. 中国医师杂志, 2012, 14(2): 271-273.

(收稿日期: 2014-02-22 修回日期: 2014-04-26)