

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 12. 013

不同分期支气管哮喘患者外周血 EOS、IL-25、IL-35 与肺功能 FEV1 的关系分析

高 莹,宋 迪,张 云,刘 蕾[△]

北部战区总医院呼吸内科,辽宁沈阳 110016

摘 要:目的 分析不同分期支气管哮喘患者外周血嗜酸性粒细胞(EOS)、白细胞介素(IL)-25、IL-35 与肺功能第 1 秒用力呼气容积(FEV1)的关系。**方法** 选取 2018 年 3 月至 2019 年 3 月该院接诊的 70 例支气管哮喘患者作为研究对象,包括初诊急性发作期 35 例(急性发作组)、治疗后缓解 35 例(临床缓解组)。分析各组外周血 EOS、IL-25、IL-35 与肺功能 FEV1 的关系及其在支气管哮喘中的变化及诊断价值。**结果** 急性发作组患者外周血 EOS、IL-25 高于临床缓解组,IL-35、肺功能 FEV1 明显低于临床缓解组,差异有统计学意义($P<0.05$);Pearson 相关分析得知,支气管哮喘患者外周血 EOS、IL-25 与肺功能 FEV1 表达呈负相关($r=-0.301,-0.565,P<0.05$)、血清 IL-35 与肺功能 FEV1 表达呈正相关($r=0.508,P<0.05$)。EOS+IL-25+IL-35+肺功能 FEV1 单独检测分别与联合检测的曲线下面积比较,差异有统计学意义($Z=-4.952,-1.556,-2.250,-2.795,P<0.05$)。**结论** EOS+IL-25+IL-35+肺功能 FEV1 联合检测具有较高的特异度、准确度,可在一定程度上评价支气管哮喘发作的严重程度,临床应用价值高。

关键词:支气管哮喘; 白细胞介素; 肺功能

中图法分类号:R562.25

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)12-1709-04

Analysis of the relationship between peripheral blood EOS,IL-25,IL-35 and lung function FEV1 in patients with bronchial asthma at different stages

GAO Ying, SONG Di, ZHANG Yun, LIU Lei[△]

Department of Respiratory Medicine, North Theater General Hospital, Shenyang, Liaoning 110016, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between eosinophils (EOS), interleukin (IL)-25, IL-35 and forced expiratory volume in 1 second (FEV1) of lung function in patients with asthma at different stages. **Methods** A total of 70 patients with bronchial asthma admitted to a hospital from March 2018 to March 2019 were selected as the research subjects, including 35 patients in the initial acute attack stage (acute attack group) and 35 patients in remission after treatment (clinical remission group). To analyze the relationship between peripheral blood EOS, IL-25, IL-35 and lung function FEV1 in each group, as well as its change and diagnostic value in bronchial asthma. **Results** In acute attack group, peripheral blood EOS and IL-25 were significantly higher than those in clinical remission group, while IL-35 and lung function FEV1 were significantly lower than those in clinical remission group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). According to Pearson correlation analysis, peripheral blood EOS and IL-25 were negatively correlated with FEV1 expression in lung function ($r=-0.301,-0.565,P<0.05$), and serum IL-35 was positively correlated with FEV1 expression in lung function in patients with bronchial asthma ($r=0.508,P<0.05$). There were statistically significant differences in area under the curve of EOS+IL-25+IL-35+lung function FEV1 separately detected and combined detected ($Z=-4.952,-1.556,-2.250,-2.795,P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of EOS+IL-25+IL-35+lung function FEV1 has high specificity and accuracy, which can evaluate the severity of asthma attack to a certain extent, and has high clinical application value.

Key words: bronchial asthma; interleukin; lung function

随着环境污染和人口老龄化的加剧,各种呼吸道的呼吸系统疾病,其临床主要表现为呼吸困难、咳嗽、疾病的发病率越来越高。支气管哮喘是临床上常见胸闷等症状,反复发作可导致喘息等症状,严重影响

作者简介:高莹,女,副主任医师,主要从事慢性阻塞性肺疾病研究。 [△] 通信作者,E-mail:qiuhuiming324@163.com.

本文引用格式:高莹,宋迪,张云,等.不同分期支气管哮喘患者外周血 EOS、IL-25、IL-35 与肺功能 FEV1 的关系分析[J]. 检验医学与临床, 2021,18(12):1709-1711.

患者的生活质量^[1-2]。既往研究发现,哮喘患者外周血嗜酸性粒细胞(EOS)显著升高,EOS 阳离子蛋白作为 EOS 活性和转归标志,已经广泛用于哮喘的诊断和疗效判定^[3-4]。此外,有研究发现白细胞介素(IL)-25、IL-35 在支气管哮喘发病机制中起着重要的作用^[5-6]。IL 属于作用于多种细胞的一类因子,其中 IL-35 是最新发现的 IL-12 细胞因子家族成员,可以抑制炎症反应,防止过度的自身免疫反应发生^[7-8]。IL-25 与 IL-17 有同源性,它是由活化记忆 T 细胞产生的一种炎前细胞因子,能诱导多种趋化因子和细胞因子的表达,在炎症和造血过程中发挥重要作用^[9-10]。本研究通过观察不同分期支气管哮喘患者的外周血 EOS、IL-25、IL-35 水平变化,分析其与肺功能的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2019 年 3 月在本院接诊的 70 例支气管哮喘患者作为研究对象。包括初诊急性发作期 35 例(急性发作组),其中男 21 例、女 14 例,年龄 23~61 岁,平均(36.95±13.51)岁;治疗后缓解 35 例(临床缓解组),其中男 26 例、女 9 例,年龄 22~63 岁,平均(37.81±13.62)岁,两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比

性。纳入标准:(1)符合《支气管哮喘防治指南》^[7]中的诊断标准;(2)无其他严重疾病;(3)无药物过敏史。排除标准:(1)严重肺部疾病;(2)对本次治疗药物过敏;(3)免疫功能异常;(4)患有感染疾病。

1.2 方法 采集研究对象肘静脉血 4 mL,3 500 r/min 离心 10 min,提取血清,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定外周血 EOS、IL-25、IL-35;采用肺功能测试仪 HI-101 测定肺功能第 1 秒用力呼气容积(FEV1)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间两两比较使用独立样本 t 检验;计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验;采用 Pearson 相关对各指标间的相关性进行分析,使用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 EOS、IL-25、IL-35、肺功能 FEV1 的预测价值, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组外周血 EOS、IL-25、IL-35 及肺功能 FEV1 比较 急性发作组患者外周血 EOS、IL-25 高于临床缓解组,IL-35、肺功能 FEV1 明显低于临床缓解组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组外周血 EOS、IL-25、IL-35 及肺功能 FEV1 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	EOS($\times 10^9/L$)	IL-25(ng/L)	IL-35(pg/mL)	肺功能 FEV1(L)
急性发作组	35	179.34±16.52	51.90±9.51	203.53±71.15	2.13±0.32
临床缓解组	35	168.23±24.14	28.19±6.68	393.68±99.96	3.02±0.48
<i>t</i>		2.247	12.070	9.169	9.127
<i>P</i>		0.028	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 EOS、IL-25、IL-35 和不同分期支气管哮喘患者肺功能 FEV1 的相关性分析 经 Pearson 相关分析得知,支气管哮喘患者外周血 EOS、IL-25 与肺功能 FEV1 表达呈负相关($r=-0.301$ 、 -0.565 , $P<0.05$)、血清 IL-35 与肺功能 FEV1 表达呈正相关($r=0.508$, $P<0.05$)。

2.3 外周血 EOS、IL-25、IL-35 与肺功能 FEV1 在支气管哮喘中的诊断价值分析 EOS 诊断支气管哮喘的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.688,95%CI 为 0.564~0.812;IL-25 诊断支气管哮喘的 AUC 为 0.917,95%CI 为 0.897~0.990;IL-35 诊断支气管哮喘的 AUC 为 0.928,95%CI 为 0.865~0.991;肺功能 FEV1 诊断支气管哮喘的 AUC 为 0.891,95%CI 为 0.815~0.968;EOS+IL-25+IL-35+肺功能 FEV1 诊断支气管哮喘的 AUC 为 0.997,95%CI 为 0.989~1.000;EOS+IL-25+IL-35+肺功能 FEV1 单独检测分别与联合检测 AUC 比较,差异均有统计

学意义($Z=-4.952$ 、 -1.556 、 -2.250 、 -2.795 , $P<0.05$);联合检测 EOS+IL-25+IL-35+肺功能 FEV1 特异度、准确度分别为 91.93%、93.46%,明显高于各指标单独检测结果,见图 1、表 2。

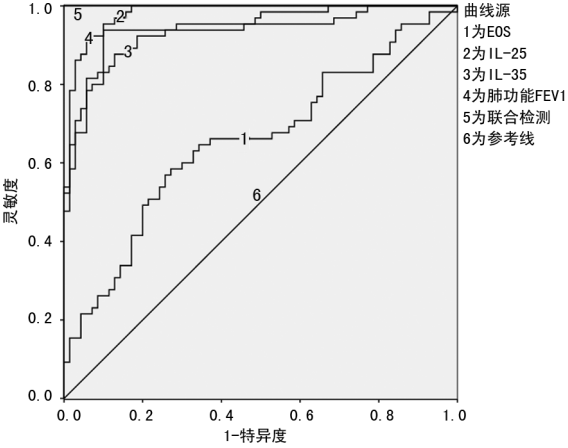


图 1 外周血 EOS、IL-25、IL-35 及肺功能 FEV1 单独检测和联合检测诊断支气管哮喘的 ROC 曲线

表 2 外周血 EOS、IL-25、IL-35 及肺功能 FEV1 单独检测和联合检测诊断支气管哮喘的诊断效能

变量	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	约登 指数	截断值
EOS	82.92	75.12	80.92	0.55	0.46×10 ⁹ /L
IL-25	81.18	74.96	75.14	0.57	0.43 ng/L
IL-35	79.12	81.78	83.26	0.59	0.58 pg/mL
肺功能 FEV1	83.75	82.47	84.58	0.56	0.57 L
EOS+IL-25+IL-35+ 肺功能 FEV1	78.14	91.93	93.46	0.75	—

注：—表示无数据。

3 讨 论

支气管哮喘是一种以气道高反应性和慢性气道炎症为特征的过敏性疾病。多种免疫炎症细胞和细胞因子参与了慢性气道过敏性炎症的过程。如果不加以治疗,可能会发展成呼吸衰竭,并严重导致患者肺功能下降^[10-11]。由于其发病机制较为复杂,造成了治疗的艰巨性和复杂性,任何单一治疗都可能存在部分缺陷,因此进一步明确其发病机制,对今后治疗起着关键作用^[12-13]。

EOS 是白细胞的组成部分,具有杀灭细菌和寄生虫的功能,也是免疫反应和过敏反应过程中非常重要的细胞^[14-15]。有研究显示,EOS 介导的炎性反应是支气管哮喘发病的重要机制,其表达的过氧化物酶、阳离子蛋白和碱基蛋白在致炎过程中都发挥着重要作用,导致气道高反应性的发生^[16]。本研究结果显示,急性发作组患者外周血 EOS 高于临床缓解组,且与肺功能 FEV1 表达呈负相关,分析是因为 EOS 可导致气道上皮损伤和脱落,大量气道黏液分泌,在气道高反应性和气道阻塞的发展中起重要作用。有研究表明,IL-25 能够分化 Th0 细胞,并诱导 IL-4、IL-5 和 IL-13 的生成,进而诱导 Th2 型免疫反应,产生 EOS,诱导杯状细胞增生,导致气道炎性反应的发生^[17]。本研究结果显示,急性发作组患者 IL-25 高于临床缓解组,且与肺功能 FEV1 表达呈负相关,提示当患者发生支气管哮喘时,IL-25 随之升高。原因可能为气道上皮损伤可增加 IL-25 的释放,并在哮喘气道炎症和气道高反应性中发挥作用。IL-35 是最新发现的 IL-12 细胞因子家族成员,具有调节 T 细胞产生的特异性抑制性细胞因子可促进 T 淋巴细胞在抑制炎性反应中的作用^[18]。本研究结果显示,急性发作组患者 IL-35 明显低于临床缓解组,且与肺功能 FEV1 表达呈正相关,原因可能为 IL-35 通过抑制效应性 T 细胞和促进 Treg 细胞的表达,通过诱导调节 T 淋巴细胞产生等达到维持免疫系统平衡的作用^[19-20]。本研究结果显示,急性发作组患者肺功能 FEV1 明显低于临

床缓解组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

本研究结果显示,EOS+IL-25+IL-35+肺功能 FEV1 与支气管哮喘的关系更为密切,EOS+IL-25+IL-35+肺功能 FEV1 单独检测分别与联合检测 AUC 比较差异均有统计学意义($P<0.05$);其联合检测的特异度、准确度明显高于单独检测结果。但由于本次研究样本较少,且未分析治疗前后各项指标的变化,今后仍需扩大样本量,延长试验时间进一步深入研究。

综上所述,急性发作组患者外周血 EOS、IL-25 高于临床缓解组,IL-35、肺功能 FEV1 明显低于临床缓解组,差异有统计学意义($P<0.05$),且 EOS+IL-25+IL-35+肺功能 FEV1 联合检测具有较高的特异度、准确度,可在一定程度上评价支气管哮喘发作的严重程度,临床应用价值高。

参考文献

[1] PEERBOOM S, LOUIS R, SCHLEICH F. Asthma and obesity : preventable therapeutic trap, with careful follow-up[J]. Rev Med Liege, 2018, 73(3): 119-124.

[2] VANDERSTOCK J M, LECOURS M P, LAVOIE-LAM OUREUX A, et al. Phagocytosis, bacterial killing, and cytokine activation of circulating blood neutrophils in horses with severe equine asthma and control horses[J]. Am J Vet Res, 2018, 79(4): 455-464.

[3] 李建生, 王至婉, 余学庆, 等. 支气管哮喘不同分期证素演变规律研究[J]. 中医杂志, 2015, 56(13): 1131-1135.

[4] TERL M. Asthma bronchiale in the context of internal medicine[J]. Vnitr Lek, 2018, 63(11): 757-769.

[5] BEHMANESH F, MOHARRERI F, SOLTANIFAR A, et al. Evaluation of anxiety and depression in mothers of children with asthma [J]. Electron Physician, 2017, 9(12): 6058-6062.

[6] 杨阳. 支气管哮喘患者不同分期血清白细胞介素-35 和 25-羟维生素 D 的变化及意义[J]. 广东医学, 2015, 36(14): 2174-2177.

[7] 林志波, 黄海忠. 支气管哮喘儿童血清 IL-16、IL-35、MCP-1 的水平变化及临床意义[J]. 现代医院, 2015, 15(2): 25-28.

[8] GIUBERGIA V, RAMIREZ F M J, PÉREZ V, et al. Severe asthma in pediatrics: outcomes of the implementation of a special health care protocol[J]. Arch Argent Pediatr, 2018, 116(2): 105-111.

[9] KHAITOV M R, GAISINA A R, SHILOVSKIY I P, et al. The role of interleukin-33 in pathogenesis of bronchial asthma, new experimental data[J]. Biochemistry (Mosc), 2018, 83(1): 13-25.

[10] 周蓉, 曾令军, 潘英, 等. 呼吸机相关性肺炎患者病原菌分布及 IL-35 的炎症控制机制[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(10): 1194-1198.

(下转第 1716 页)

综上所述, NSCLC 患者化疗后 MDR-AB 感染率较高, 高龄、联合使用抗菌药物、留置中心静脉导管、处于难治复发期、化疗后白细胞缺乏、较长住院时间是导致 MDR-AB 感染的主要因素。对于高危患者应减少有创操作, 缩短住院时间, 减少不必要的抗菌药物使用, 定期检测是否发生 MDR-AB 感染, 采取积极治疗措施。

参考文献

- [1] 肖贵宝, 张宏伟. 肿瘤患者化疗后医院感染的危险因素及耐药性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(8): 919-921.
- [2] 陆珊珊, 陈晨, 孙路, 等. 老年非小细胞肺癌患者化疗后感染病原菌耐药性与易感因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(23): 5329-5331.
- [3] SCHOOLEY R T, BISWAS B, GILL J J, et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *acinetobacter baumannii* infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(12): 1118-1121.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [5] MAGIORAKOS A P, SRINIVASAN A, CAREYR B, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(3): 268-281.
- [6] 丛玉隆. 现代医学实验室管理与认可实践[M]. 2 版. 北

京: 人民军医出版社, 2011: 404-425.

- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-second informational supplement: M100-S22[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2012.
- [8] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊疗与防控专家共识[J]. 中国医药科学, 2012, 2(8): 3-8.
- [9] 陈代杰, 郭蓓宁, 杨信怡, 等. 鲍曼不动杆菌耐药机制[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(3): 286-288.
- [10] 李娜, 黄艳芳, 唐喻莹, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌医院感染危险因素荟萃分析[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(2): 115-120.
- [11] 杨翠, 宋锦平, 唐梦琳. 儿童 ICU 经外周静脉穿刺中心静脉置管感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 四川医学, 2019, 40(7): 675-679.
- [12] 李娜, 刘晓霞. 多重耐药鲍曼不动杆菌感染的相关危险因素分析[J]. 安徽医药, 2020, 24(1): 197-201.
- [13] 徐网兰. ICU 内不同部位肺炎克雷伯菌的耐药性及耐碳青霉烯类抗生素菌株感染的危险因素分析[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- [14] 陈明, 王旭林, 邢人伟, 等. 早期肝癌患者细胞免疫功能、血清 VEGF 表达及 CTC 微转移与术后复发的相关性[J]. 重庆医学, 2020, 49(3): 356-359.
- [15] 王小芳, 奉万盛, 周红翠, 等. 血清降钙素原、白细胞计数、C-反应蛋白与细菌血培养联合检测在感染患者中的应用价值[J]. 中国医药导报, 2018, 15(19): 75-78.

(收稿日期: 2020-07-23 修回日期: 2021-04-25)

(上接第 1711 页)

- [11] MORINA N, HALITI A, ILJAZI A, et al. Comparison of effect of leukotriene biosynthesis blockers and inhibitors of phosphodiesterase enzyme in patients with bronchial hyperreactivity[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018, 6(5): 777-781.
- [12] 林江涛, 祝增珠, 王家骥, 等. 中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(8): 615-622.
- [13] MEI Z Q, HU S Z, LUO Z Y. The influence factors of FENO level in asthmatic patients and the relationship with airflow obstruction[J]. *Clin Pulmonary J*, 2013, 22(6): 1040-1043.
- [14] 吴国斌, 赖庆文, 曾省都, 等. 不同程度老年支气管哮喘呼出一氧化氮水平与肺功能的相关性研究[J]. 国外医学(医学地理分册), 2017, 38(4): 387-390.
- [15] BURN J, SIMS A J, PATRICK H, et al. Efficacy and safety of bronchial thermoplasty in clinical practice: a prospective, longitudinal, cohort study using evidence from the UK severe asthma registry[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(6): e026742.
- [16] JAHNZ-RÓŻYK K, LIS J, WARCHOŁ M, et al. Clinical

and economic impact of a one-year treatment with omalizumab in patients with severe allergic asthma within a drug programme in Poland[J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1): 48.

- [17] PANETTIERI R J, WANG M, BRADDOCK M, et al. Tralokinumab for the treatment of severe, uncontrolled asthma: the ATMOSPHERE clinical development program[J]. *Immunotherapy*, 2018, 10(6): 473-490.
- [18] 陈希, 郭梓君, 郑佩燕, 等. 哮喘并过敏性鼻炎儿童血清总 IgE、外周嗜酸性粒细胞、过敏原致敏程度与呼出气一氧化氮间的关系[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(15): 2501-2505.
- [19] CHOI B S, KIM K W, LEE Y J, et al. Exhaled nitric oxide is associated with allergic inflammation in children[J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26(10): 1265-1269.
- [20] 吕平, 彭万胜, 董淮富. 新型抑制性细胞因子 IL-35 与支气管哮喘的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(2): 230-234.

(收稿日期: 2020-09-09 修回日期: 2021-05-06)