

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.010

血清 IL-33 水平与变应性鼻炎患者 T 淋巴细胞亚群水平的相关性分析

温振雷,王红梅,邹良玉,李连贺

辽宁省朝阳市中心医院耳鼻咽喉头颈外科,辽宁朝阳 122000

摘要:目的 分析血清白细胞介素(IL)-33 水平与变应性鼻炎(AR)患者 T 淋巴细胞亚群水平的相关性。方法 选取 2018 年 4 月至 2020 年 10 月该院收治的 97 例 AR 患者作为 AR 组。另选择同期来该院进行体检且无 AR 家族史及相关临床症状、体征的健康者 100 例作为对照组。对照组于体检当日、AR 组于入院 24 h 内检测血清 IL-33 及 T 淋巴细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$)水平,同时分析 AR 患者血清 IL-33 与 T 淋巴细胞亚群的关系,并评价血清 IL-33 水平对 AR 的诊断价值。结果 与对照组相比,AR 组 IL-33、 $CD8^+$ 水平明显升高,而 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平则明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);Pearson 相关分析发现,AR 患者血清 IL-33 水平与 $CD8^+$ 水平呈正相关($P<0.01$),而与 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平均呈负相关($P<0.01$);绘制受试者工作特征(ROC)曲线,结果发现血清 IL-33 诊断 AR 的曲线下面积为 0.841(95%CI: 0.738~0.945)。以 62.50 $\mu\text{g/L}$ 作为预测的临界值,灵敏度和特异度分别为 88.64%、90.80%。结论 AR 患者血清 IL-33 水平较健康人明显升高,且与 AR 患者 T 淋巴细胞亚群的紊乱密切相关,因此,监测 AR 患者血清 IL-33 水平变化趋势对预测 AR 发病具有一定临床意义。

关键词:白细胞介素-33; 变应性鼻炎; T 淋巴细胞亚群**中图法分类号:**R765.21**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2023)01-0041-04

Correlation between serum IL-33 level and T lymphocyte subsets levels in patients with allergic rhinitis

WEN Zhenlei, WANG Hongmei, ZOU Liangyu, LI Lianhe

Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chaoyang Municipal
Central Hospital, Chaoyang, Liaoning 122000, China

Abstract: **Objective** To analyze the correlation between serum interleukin-33 (IL-33) level and T lymphocyte subsets levels in the patients with allergic rhinitis (AR). **Methods** Ninety-seven patients with AR admitted to this hospital from April 2018 to October 2020 were selected as the AR group. In addition, 100 healthy people without AR family history and related clinical symptoms and signs undergoing physical examination in this hospital in the same period were selected as the control group. The levels of serum IL-33 and levels of T lymphocytes subsets ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$) were detected on the physical examination day in the control group and within 24 h after admission in the AR group. Then the relationship between serum IL-33 and T lymphocyte subsets was analyzed, and the value of serum IL-33 level in diagnosing AR was evaluated. **Results** Compared with the control group, the levels of IL-33 and $CD8^+$ in the AR group were significantly increased, while the levels of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ were significantly decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$); the Pearson correlation analysis found that the serum IL-33 level in the patients with AR was positively correlated with $CD8^+$ level ($P<0.01$), while negatively correlated with $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ levels ($P<0.01$); the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and the results showed that the area under the ROC curve of serum IL-33 in diagnosing AR was 0.841 (95%CI: 0.738—0.945). With 62.50 $\mu\text{g/L}$ as the critical value of prediction, the sensitivity and specificity were 88.64% and 90.80%, respectively. **Conclusion** The serum IL-33 level in AR patients is significantly increased compared with that in healthy people, moreover it is closely related to the disorder of T lymphocyte subsets in AR patients. Therefore, monitoring the change trend of serum IL-33 level in AR patients has certain clinical significance in predicting the onset of AR.

Key words: interleukin-33; allergic rhinitis; T lymphocyte subsets

流行病学调查显示,过敏性疾病如变应性鼻炎 (AR)和哮喘的发生率在世界范围内显著增加,据估

计城市成人 AR 标准化患病率为 17.6%，该病虽不危及生命但可诱发诸多并发症而影响患者生活质量^[1]。由于 AR 发病机制的特殊性，避免接触过敏原成为治疗的首选方案，但该方案应用较为困难；以抗炎为靶向的药物治疗方案常常使患者难以耐受，同样难以较好地推广应用^[2]。随着对 AR 的研究逐步深入，过敏原特异性免疫治疗的优点亦逐渐体现，但机体免疫系统是一个复杂的网络系统，现阶段仍有诸多问题尚未明确，故对 AR 的免疫调控机制开展深入研究可能有助于对 AR 的预防、诊断和治疗^[3]。现阶段，多数学者认为辅助性 T 淋巴细胞(Th)1/Th2 免疫失衡是 AR 发病机制中的主要环节^[4-5]，即 Th2 极化引起 Th2 类亚群优势表达的变应性炎性反应，而作为白细胞介素(IL)家族成员之一的 IL-33 可激活 Th2、肥大细胞及嗜酸性粒细胞等诸多免疫细胞，进一步加速炎症细胞浸润进程，从而促进过敏性炎性反应^[6]。然而，血清 IL-33 水平与 AR 患者 T 淋巴细胞亚群关系的研究仍较少，因此，本研究探讨本院收治的 AR 患者血清 IL-33 水平与 T 淋巴细胞亚群的关系，旨在为血清 IL-33 在 AR 患者临床诊治上的应用提供一线资料。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 4 月至 2020 年 10 月本院收治的 AR 患者 97 例作为 AR 组，其中男 55 例，女 42 例；年龄 20~56 岁，平均(32.15±8.64)岁；体质指数(BMI)为 21.68~25.84 kg/m²，平均(23.85±1.65)kg/m²。另选择同期来本院进行体检且无 AR 家族史及相关临床症状、体征的健康人员 100 例作为对照组，其中男 61 例，女 39 例；年龄 21~55 岁，平均(32.47±8.70)岁；BMI 为 21.73~25.90 kg/m²，平均(23.90±1.71)kg/m²。两组研究对象均未发生病例脱落，两组基线资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究已通过本院医学伦理委员会批准，所有患者自愿参加并签署知情同意书。

AR 组纳入标准：(1)认知状态良好，依从性较高，能够配合各项检查和治疗；(2)入组前 1 周内未患上呼吸道感染性疾病；(3)未处于妊娠期或哺乳期。排

除标准：(1)过敏体质或存在自身免疫性疾病；(2)入组前 30 d 内接受过局部或全身糖皮质激素、抗组胺药物及免疫治疗；(3)合并严重内分泌疾病或传染性疾病；(4)合并过敏性哮喘、类风湿关节炎、特应性皮炎、湿疹等其他变态反应性疾病；(5)入院时行鼻内镜及鼻窦 CT 检查，发现患有鼻息肉、慢性鼻窦炎、鼻腔肿瘤等其他鼻部疾病。

1.2 诊断标准 AR 的诊断标准参照《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年，修订版)》^[7]，即按照患者变应原检测结果[变应原皮肤点刺试验(++)≥2 种或血清特异性免疫球蛋白 E(IgE)检测阳性且≥2 级]、临床症状、体征以及过敏病史等进行综合诊断。

1.3 方法 对照组于体检当日、AR 组于入院 24 h 内清晨抽取空腹外周静脉血 5 mL，血液标本于室温环境下保存 20 min，低速离心(速度：3 500 r/min；半径：8 cm)，10 min 后取上层血清，采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 IL-33、E-选择素水平，试剂盒均购自上海通蔚生物科技有限公司。

按上述方法制备血清，采用流式细胞术测定 AR 患者及健康体检者血清 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)水平，并计算 CD4⁺/CD8⁺，试剂盒为德国 Partec 公司产品，检测仪器为德国 Partec 公司生产的 CyFlow[®] Cube8 流式细胞仪。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。计量资料经正态性检验符合正态性分布，以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用 t 检验。计数资料以例数或百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。AR 患者血清 IL-33 水平与 T 淋巴细胞亚群的相关性采用 Pearson 相关进行分析。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-33 对 AR 的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 IL-33、T 淋巴细胞亚群水平比较 与对照组相比，AR 组 IL-33、CD8⁺ 水平明显升高，而 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平则明显降低，差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 IL-33、T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-33(ng/L)	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
AR 组	97	64.60±6.34	49.64±5.40	31.60±3.29	31.34±3.30	1.01±0.09
对照组	100	50.95±5.27	68.90±6.82	42.69±4.38	23.20±2.44	1.84±0.20
<i>t</i>		16.408	22.010	20.133	19.639	37.747
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 AR 患者血清 IL-33 水平与 T 淋巴细胞亚群水平的相关性 Pearson 相关分析发现，AR 患者血清

IL-33 水平与 CD8⁺ 水平呈正相关($P<0.01$)，而与 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均呈负相关($P<$

0.01)。见表 2。

指标	IL-33	
	<i>r</i>	<i>P</i>
CD3 ⁺	-0.776	<0.001
CD4 ⁺	-0.765	<0.001
CD8 ⁺	0.638	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.481	<0.001

2.3 血清 IL-33 对 AR 的诊断效能 ROC 曲线分析结果发现,血清 IL-33 诊断 AR 的曲线下面积为 0.841(95%CI:0.738~0.945),以 62.50 μg/L 作为预测的临界值,灵敏度(88.64%)和特异度(90.80%)均较高。见图 1。

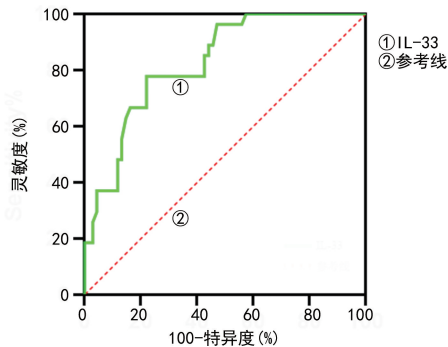


图1 血清 IL-33 诊断 AR 的 ROC 曲线

3 讨论

AR 是由体外环境因素作用于机体发生的异常免疫反应引起的,现阶段的主流研究均认为 Th1/Th2 的免疫失衡并向 Th2 过度分化是诱发 AR 的关键病理因素^[8]。因此,早期对机体免疫功能进行评估,及时实施有效的血清标志物监测,有利于 AR 的预测和诊断。IL-33 是一种多功能细胞因子,能够通过调节多种细胞和组织的表达来调控免疫应答,在多种生物反应中发挥关键作用^[9]。既往研究显示,AR 患者的鼻上皮中 IL-33 mRNA 及蛋白表达水平持续升高,且显著高于非 AR 患者^[10]。同样,一项 AR 幼年动物模型研究表明,敲除 IL-33 基因的小鼠在发病后病灶内炎症细胞浸润及鼻黏膜内环境破坏程度明显更轻微^[11]。本研究结果显示,与对照组比较,AR 组血清 IL-33 水平明显升高,证实异常表达的 IL-33 可能参与 AR 的发生,这与上述研究结果相一致。但在 AR 发生、发展过程中 IL-33 的异常表达是否与 T 淋巴细胞亚群紊乱存在某种关系仍需进一步探讨。

现代免疫学研究指出,AR 患者鼻黏膜部位不成熟的树突状细胞与过敏原结合使 Th0 向 Th2 分化, Th2 可激活 B 淋巴细胞活性使过敏原特异性 IgE 分泌增强,其表达上调后可与嗜碱性粒细胞和肥大细胞

表面受体结合,当患者经过临床治疗且病情缓解后,再次与过敏原接触时,可迅速导致 IgE 和抗原发生桥联,使下游 Th2 相关细胞因子及血小板激活因子大量释放,而迅速引发流涕、打喷嚏和鼻塞等症状^[12]。本研究发现,与对照组相比,AR 组血清 CD8⁺ 水平明显升高,而 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平则明显降低,这与唱得龙等^[13]的研究结果基本一致。CD3⁺ 是机体重要的淋巴细胞,与机体免疫密切相关。有基础研究表明,CD3⁺ 存在于 T 淋巴细胞表面并参与 T 淋巴细胞的信号转导,其高表达有利于激活 CD4⁺,使 CD4⁺ 分泌 IL-4 的能力增强,而对 IL-2 和干扰素-γ 的抑制能力减弱^[14]。CD4⁺ 为免疫系统受到严重损害的标志物,可通过活化 B 淋巴细胞而促进抗体分泌,正常机体中 Th1/Th2 处于动态平衡,当机体遭受异常抗原刺激时,二者平衡被打破,可迅速引起异常免疫应答^[15]。Th2 主要介导体液免疫,可通过活化 B 淋巴细胞产生抗体,迅速诱发速发型变态反应,其机制可能为活化的 Th2 分泌诸如 IL-5 和 IL-4 等细胞因子,使病灶局部炎症水平升高^[16-17]。LUO 等^[18] 研究发现,AR 患者 CD4⁺ 水平呈低表达,而在经过特异性免疫治疗后体内 CD4⁺ Th 的数量上升。CD8⁺ 来源于骨髓造血干细胞,在胸腺中发育成熟,当其表达上调时可有效抑制 B、T 淋巴细胞活性。机体 CD8⁺ 的活化需要 3 种信号:炎症因子、共刺激信号和 T 淋巴细胞受体/抗原肽-I 型主要组织相容性复合体(信号 1),其中信号 1 可影响 CD8⁺ 增殖,亦决定了其具有抗原特异性^[19]。一项基础研究表明,CD8⁺ 的活化与许多自身免疫性疾病的发生有关,当其水平降低时可在一定程度上增强对 B 淋巴细胞的抑制作用,使 IgE 水平降低^[20]。

为进一步证实本研究的推论,本研究进行了相关性分析,发现 AR 患者血清 IL-33 水平与 CD8⁺ 水平呈正相关($P < 0.01$),而与 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均呈负相关($P < 0.01$),提示 IL-33 的低表达与 T 淋巴细胞亚群的紊乱存在关系。而 IL-33 诱发 T 淋巴细胞亚群紊乱的机制可能如下:IL-33 可促进未成熟的 T 淋巴细胞向 Th2 转化。既往有学者在血吸虫卵诱导肺肉芽肿模型和卵清蛋白致敏哮喘小鼠模型中发现,IL-33 能够通过激活核因子(NF)-κB 和丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路使 Th2 活化^[21]。IL-33 可刺激 Th2 产生 IL-5 及少量的 IL-4,其中 IL-5 能促进嗜酸性粒细胞的活化,而活化的嗜酸性粒细胞可进一步释放趋化因子 2(CCL2),后者又可通过诱导 T 淋巴细胞亚群紊乱来加速炎症细胞浸润,从而促进变应性炎性反应。此外,也有研究发现,IL-33 在机体中的水平与年龄呈正比,这似乎证实免疫系统在外界刺激的不断作用下,该因子的水平亦随之改变,提示了 IL-33 水平与机体免疫功能密切相关^[22]。

为进一步证实该推论,本研究以预测概率绘制 ROC 曲线,得到血清 IL-33 预测 AR 的灵敏度和特异度分别为 88.64%、90.80%,这也表明 IL-33 水平紊乱可能与诱发 AR 的基础病理学改变有关,通过监测其水平可有效反映机体外周血 T、B 淋巴细胞的免疫紊乱情况,进而为 AR 的预防提供新的思路。这有利于及时调整 AR 的治疗策略,在临床医师判断患者病情进展时提供更多参考。

综上所述,AR 患者血清 IL-33 水平较健康人明显升高,且与 AR 患者 T 淋巴细胞亚群紊乱密切相关,因此,监测 AR 患者血清 IL-33 水平变化对预测 AR 发病具有一定临床意义。然而,本研究仍存在一些局限性,如仅为一项横断面研究,且样本例数不多,同时 AR 患者不同阶段外周血中 IL-33 水平是否与 T 淋巴细胞亚群紊乱有关,仍需要大型的前瞻性队列研究来进一步证实。

参考文献

[1] HINDS D, AGGARWAL B, DU X, et al. Asia pacific survey of physicians on asthma and allergic rhinitis (ASPAIR): data from China[J]. Chin Med J, 2019, 132(11):1264-1271.

[2] AHMED M A. Comparative data review on prevalence, economic burden and epidemiology of allergic rhinitis between the USA and India[J]. JEMDS, 2016, 5(44):2840-2842.

[3] CHENG L, CHEN J, FU Q, et al. Chinese society of allergy guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2018, 10(4):451-455.

[4] BERKER M, FRANK L J, GENER A L, et al. Allergies-a T cells perspective in the era beyond the Th1/Th2 paradigm[J]. Clin Immunol, 2017, 174(51):73-83.

[5] XU F, YU S, QIN M, et al. Hydrogen-rich saline ameliorates allergic rhinitis by reversing the imbalance of Th1/Th2 and up-regulation of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells, interleukin-10, and membrane-bound transforming growth factor- β in guinea pigs[J]. Inflammation, 2018, 18(9):216-219.

[6] WANG Y, LI C, LUO X, et al. Interleukin-33 promotes helper T cell type-2/17 inflammation in children with allergic rhinitis[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 42(13):1081-1086.

[7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年, 修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2):106-129.

[8] LUO Y, DENG Y, TAO Z, et al. Regulatory effect of microRNA-135a on the Th1 /Th2 imbalance in a murine

model of allergic rhinitis[J]. Exper Therap Med, 2014, 8(4):1105-1110.

[9] VOCCA L, SANO C D, UASUF C G, et al. IL-33/ST2 axis controls Th2/IL-31 and Th17 immune response in allergic airway diseases[J]. Immunobiology, 2015, 41(11):373-378.

[10] 杜云艳, 罗英, 杨春平, 等. IL-33 及其受体 ST2 与变应性鼻炎发病机制的相关性探讨[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(9):811-814.

[11] KAMEKURA R, KOJIMA T, TAKANO K, et al. The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis[J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42(2):218-228.

[12] MENG Q, LI P, LI Y, et al. Broncho-vaxom alleviates persistent allergic rhinitis in patients by improving Th1/Th2 cytokine balance of nasal mucosa[J]. Rhinology, 2019, 57(6):451-459.

[13] 唱得龙, 贾建平, 张伟, 等. T 细胞亚群及相关细胞因子在变应性鼻炎患者外周血中的表达及意义[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2016, 16(5):319-321.

[14] JACOBS H, VANDEPUTTE D, TOLKAMP L, et al. CD3 components at the surface of pro-T cells can mediate pre-T cell development in vivo[J]. Eur J Immunol, 2010, 24(4):934-939.

[15] NARSALE A, MOYA R, DAVIES J D. Human CD4⁺CD25⁺CD127^{hi} cells and the Th1/Th2 phenotype[J]. Clin Immunol, 2018, 188(45):103-112.

[16] 文延斌, 阳柏凤, 周文斌, 等. 滤泡辅助性 T 细胞与自身免疫性疾病[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 6(11):112-115.

[17] HERZ U, AHRENS B, SCHEFFOLD A, et al. Impact of in utero Th2 immunity on T cell deviation and subsequent immediate-type hypersensitivity in the neonate. [J]. Eur J Immunol, 2015, 30(2):714-718.

[18] LUO X Q, MA F, WANG S, et al. Interleukin-5 induces apoptotic defects in CD4⁺ T cells of patients with allergic rhinitis[J]. J Leukoc Biol, 2019, 105(4):719-727.

[19] LIN L, DAI F, WEI J J, et al. Influences of CD8⁺ tregs on peripheral blood mononuclear cells from allergic rhinitis patients[J]. Laryngoscope, 2021, 131(2):E316-E323.

[20] 陈莉, 胡宗海, 彭燕, 等. 自身免疫性疾病患者外周血 CD8⁺调节性 T 细胞的表达及临床意义[J]. 重庆医学, 2013, 42(12):1360-1361.

[21] GORDON E D, SIMPSON L J, RIOS C L, et al. Alternative splicing of interleukin-33 and type 2 inflammation in asthma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(31):8765-8770.

[22] 黄邓高, 王婵, 陈扬, 等. IL-35 在肺炎支原体感染患者血清的表达水平及在不同性别、年龄的差异[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(7):698-701.