

支气管哮喘患者炎性因子水平与气道重构关系探讨

师国强¹⁾, 丁晨光²⁾

(1) 洛阳市第一人民医院呼吸科, 河南 洛阳 471002; 2) 西安交通大学医学部第一附属医院, 陕西 西安 710061)

[摘要] **目的** 探讨支气管哮喘患者炎性因子水平与气道重构水平并进行相关性分析. **方法** 选择支气管哮喘患者 106 例, 分为发作期组及稳定期组. 分别有 61 例、45 例, 同时选择同期健康体检者 40 例为对照组, 分别检测三组 IL-2、IL-5、VEGF、bFGF、TGF- β 1 水平. **结果** 稳定期组 VEGF、bFGF、TGF- β 1 较对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 发作期组 VEGF、bFGF、TGF- β 1 较对照组及稳定期组差异有统计学意义 ($P < 0.05$). 稳定期组 IL-5 较对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 发作期组 IL-2、IL-5 较对照组及稳定期组差异有统计学意义 ($P < 0.05$). IL-2 与 TGF- β 1 有相关性 ($P < 0.05$), IL-5 与 VEGF、bFGF、TGF- β 1 有相关性 ($P < 0.05$). **结论** 支气管哮喘患者炎性因子水平失调与 VEGF、bFGF、TGF- β 1 导致的气道纤维化密切相关, 2 种因素共同导致支气管哮喘进展.

[关键词] 支气管哮喘; 炎性因子; 气道重构

[中图分类号] R562.2⁵ **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 08-0086-04

The Relationship between Inflammatory Cytokine Levels and Airway Remodeling in Patients with Bronchial Asthma

SHI Guo-qiang¹⁾, DING Chen-guang²⁾

(1) Dept. of Respiratory Disease, The First People's Hospital of Luoyang City, Luoyang Henan 471002; 2) Dept. of Respiratory Disease, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an Shanxi 710061, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between inflammatory cytokine levels and airway remodeling in bronchial asthma patients. **Methods** 106 patients with bronchial asthma were divided into exacerbation group and stable groups, there were 61 cases, 45 cases, separately, 40 cases of healthy people were selected as control group. IL-2, IL-5, VEGF, bFGF, TGF- β 1 levels were detected. **Results** Compared with the control group, the levels of VEGF, bFGF, TGF- β 1 in stable group were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the control group and the stable group, the levels of VEGF, bFGF, TGF- β 1 in exacerbation group were significantly increased ($P < 0.05$). The levels of IL-5 in stable group patients were significantly higher than the control group ($P < 0.05$). The levels of IL-2 and IL-5 in exacerbation group patients were significantly higher than those in the control group and the stable group patients ($P < 0.05$). IL-2 and TGF- β 1 showed a significant positive correlation ($P < 0.05$), IL-5 and VEGF, bFGF, and TGF- β 1 showed significant positive correlation ($P < 0.05$). **Conclusion** The imbalance of inflammatory cytokine levels is closely related to airway fibrosis induced by VEGF, bFGF and TGF- β 1 in bronchial asthma patients, these two factors work together to lead to bronchial asthma progress.

[Key words] Bronchial asthma; Inflammatory factors; Airway remodeling

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81102247)

[作者简介] 师国强 (1971~), 男, 河南周口市人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事临床呼吸科工作.

近年来, 随着过敏性疾病的增加及空气污染的加重, 支气管哮喘是呼吸科重要的变态反应性疾病之一. 该疾病的发生是由肥大细胞、嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞参与的慢性气道炎症并导致气道高反应^[1], 当接触多种刺激因素时, 气道发生阻塞和气流受限, 出现反复发作的喘息, 胸闷, 咳嗽等症状^[2]. 随着对哮喘研究的深入, 对碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 及转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 及血管内皮生长因子 (VEGF) 的研究发现, 其水平的升高参与细胞外基质的产生, 该过程的失调有加剧使炎性细胞浸润^[3], 在哮喘的呼吸道炎症及呼吸道重塑中起重要作用并加剧气道纤维化的发展及气道重构进程^[4], 但目前针对 IL-2, IL-5 等炎症因子及呼吸道重构相关细胞因子在患者体内水平及意义尚不明确, 因此笔者对此进行了探讨, 初步明确了两者之间的关系, 现报告如下.

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择自 2012 年 1 月至 2014 年 1 月期间到洛阳市第一人民医院就诊的支气管哮喘患者 106 例, 男性 57 例, 女性 49 例, 年龄 25 ~ 62 岁, 平均 (45.6 ± 18.4) 岁. 所有入选患者均符合 2008 年中华医学会呼吸病学分会制定的《支气管哮喘防治指南》关于哮喘的诊断标准, 并根据该标准将所入选患者分为发作期组及稳定期组, 分别有 61 例、45 例, 并排除其他心、脑、肺、肾等严重脏器功能障碍、肺结核、肺癌等呼吸系统其他疾病、精神神经功能异常等疾病的患者. 同时选择同期健康体检者 40 例为对照组, 男 22 例、女 18 例, 年龄 24 ~ 60 岁. 3 组研究对象在年龄、性别构成等方面具有可比性 ($P > 0.05$).

同时选择同期健康体检者 40 例为对照组, 男 22 例、女 18 例, 年龄 24 ~ 60 岁. 3 组研究对象在年龄、性别构成等方面具有可比性 ($P > 0.05$).

1.2 检验指标

1.2.1 IL-2、IL-5 水平检测 所有组研究对象均于入选后空腹抽取静脉血 5 mL, 采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检测 IL-2、IL-5, 试剂盒由洛阳生科生物工程公司提供.

1.2.2 VEGF、bFGF、TGF- $\beta 1$ 测定 采用 ELISA 法测定 VEGF、TGF- $\beta 1$ 、bFGF, 试剂盒由洛阳生科生物工程公司提供, 以上检验严格遵守操作规程, 并保证在试剂有效期内使用. 以上检测严格按照操作流程, 并执行质控标准.

1.3 统计学处理

应用 SPSS 软件进行统计分析, 计量资料均采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结支

2.1 各组 VEGF、bFGF、TGF- $\beta 1$ 比较

比较各组 VEGF、bFGF、TGF- $\beta 1$ 水平, 稳定期组 VEGF、bFGF、TGF- $\beta 1$ 较对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 发作期组 VEGF、bFGF、TGF- $\beta 1$ 较对照组及稳定期组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1.

表 1 各组 VEGF、bFGF、TGF- $\beta 1$ 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of VEGF, bFGF, TGF- $\beta 1$ between three groups ($\bar{x} \pm s$)

组 别	<i>n</i>	VEGF (ng/mL)	bFGF ($\mu\text{mol/L}$)	TGF- $\beta 1$ ($\mu\text{mol/L}$)
发作期组	61	54.24 \pm 9.38* Δ	24.65 \pm 5.71* Δ	19.64 \pm 5.47* Δ
稳定期组	45	39.87 \pm 6.71*	13.42 \pm 2.98*	12.13 \pm 3.95*
对照组	40	27.63 \pm 5.52	7.36 \pm 1.25	6.24 \pm 2.37

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与稳定期组比较, $\Delta P < 0.05$.

2.2 各组 IL-2、IL-5 比较

对各组 IL-2、IL-5 水平进行评估, 稳定期组 IL-5 较对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), IL-2 差异无统计学意义 ($P > 0.05$). 发作期组 IL-2、IL-5 较对照组及稳定期组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2.

2.3 IL-2、IL-5 与气道重构相关性分析

分析 IL-2、IL-5 与气道重构相关因子相关性, IL-2 与 TGF- $\beta 1$ 呈正相关 ($P < 0.05$), 与 VEGF、

bFGF 无相关性 ($P > 0.05$). IL-5 与 VEGF、bFGF、TGF- $\beta 1$ 呈正相关 ($P < 0.05$), 见表 3.

3 讨论

支气管哮喘的发病与遗传因素和环境因素密切相关, 且近年来由于环境污染的加重, 我国支气管哮喘发病率正在呈快速上升趋势, 且由于该病反复发作, 需长期依赖药物治疗, 对患者的生存质量造

表 2 各组 IL-2、IL-5 比较
Tab. 2 IL-2, IL-5 to compare the groups

组别	n	IL-2(ng/L)	IL-5(ng/L)
发作期组	61	4.54 ± 0.95* [△]	8.76 ± 3.17* [△]
稳定期组	45	2.16 ± 0.78	5.22 ± 1.21*
对照组	40	1.75 ± 0.57	3.57 ± 0.96

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与稳定期组比较, [△] $P < 0.05$.

表 3 IL-2、IL-5 与粘附因子相关性分析
Tab. 3 The correlation between

项目	VEGF	bFGF	TGF- β 1
IL-2			
<i>P</i>	0.109	0.079	0.518
<i>r</i>	> 0.05	> 0.05	< 0.05
IL-5			
<i>P</i>	0.347	0.428	0.446
<i>r</i>	< 0.05	< 0.05	< 0.05

成严重影响^[5]。气道重塑慢性支气管炎发生的病理基础, 气道慢性炎症涉及肥大细胞、嗜酸性粒细胞及成纤维细胞等的活化, 在活化过程中炎性介质的释放, 促进成肌纤维细胞、杯状细胞等的分化增生, 也是导致呼吸道黏膜受损及高反应性状态的重要因素^[6]。随着对支气管哮喘研究的深入, 目前认为在长期慢性炎症细胞刺激下, 细胞外基质聚集并导致气道发生玻璃样变、新生血管生成、腺体肥大等, 该过程中 VEGF、bFGF、TGF- β 1 等因子起主要作用^[7]。但目前针对以上因子水平及相关炎性介质在发病过程中的作用及相关性的研究较少。

嗜酸性粒细胞细胞 (EOS) 是参与哮喘慢性炎症的关键效应细胞, IL-2、IL-5 水平的升高主要促进嗜酸性粒细胞的活化、成熟并加速 EOS 在气道内聚集并活化^[8]。本研究可以看出, 稳定期组 VEGF、bFGF、TGF- β 1 较对照组显著升高, 发作期组 VEGF、bFGF、TGF- β 1 较对照组及稳定期组均有显著升高。稳定期组 IL-5 较对照组均有显著性升高, 发作期组 IL-2、IL-5 较对照组及稳定期组均有显著性升高。在正常气道, VEGF、bFGF、TGF- β 1 仅表达于个别细胞内, 而在气道炎症刺激下, TGF- β 1 作为最强的致纤维化因子, 参与呼吸道上皮损伤、肌成纤维细胞增殖并促进基膜下发生纤维化, 该过程中肌成纤维细胞 (MFC) 是成纤维性胶原疤痕组织的主要来源^[9]。MFC 在非损伤组织中少见, 但支气管哮喘发生气道重构时主要由 bFGF、TGF- β 1 调控循环纤维细

胞浸润和激活而产生^[10], 进而调控产生细胞外基质分子、表达促纤维化发生的生长和细胞因子以及对凋亡耐受。VEGF 在该过程中主要参与新生血管形成, 这是气道重构的先决条件, 并加速细胞外基质沉积, 参与呼吸道重塑^[11], 因而成为血管形成及重建、气道重构的强有力刺激因子^[12]。分析炎性因子与气道重构相关因子相关性, IL-2 与 TGF- β 1 显著正相关, IL-5 与 VEGF、bFGF、TGF- β 1 显著正相关。由此可以看出, TGF- β 1 等所致细胞外基质过度增殖所导致的气道重构过程与 IL-2、5 等 EOS 刺激因子存在密切关系, 该过程可能以该类型细胞因子水平失调为启动因子, 引起下游细胞外基质合成及分解失调, 并加速支气管哮喘的进程。

综上所述, 支气管哮喘患者炎性因子水平失调与 VEGF、bFGF、TGF- β 1 导致的气道纤维化密切相关, 两种因素共同导致支气管哮喘进展。因此, 有必要进行进一步的研究, 明确对发病过程中相关信号转导途径阻断对支气管哮喘转归与预后的联系, 为有效控制支气管哮喘发展提供理论依据。

[参考文献]

- [1] ROSCIOLI E, HAMON R, LESTER S, et al. Zinc-rich inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) as regulatory factors in the epithelium of normal and inflamed airways [J]. *Biomaterials*, 2013, 26(2):205-227.
- [2] VODOUNON C A, ABRAMOVA Z I, AIKOU N, et al. The particularities of protein fraction in the apoptosis of lymphocytes of patients with asthma [J]. *Pak J Biol Sci*, 2013, 16(24):1 873-1 883.
- [3] MATEJ R, VASAKOVA M, KUKAL J, et al. Higher TGF-beta with lower CD124 and TSLP, but no difference in PAR-2 expression in bronchial biopsy of bronchial asthma patients in comparison with COPD patients [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2013, 12(3):162-173.
- [4] HEINZMANN A, BAUER E, GANTER K, et al. Polymorphisms of the TGF-beta1 gene are not associated with bronchial asthma in caucasian children [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012, 16(4):310-314.
- [5] HALE L P, KANT E P, GREER P K, et al. Iron supplementation decreases severity of allergic inflammation in murine lung [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e45 667.
- [6] SAFARALIZADEH R, NOURIZADEH M, ZARE A, et al. Influence of selenium on mast cell mediator release [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2013, 154(2):299-303.
- [7] SHUTE J K, SOLIC N, SHIMIZU J, et al. Epithelial expr-

(下转第 102 页)

- Pharmacol, 2013, 53(10):1 010 – 1 019.
- [7] ZHOU S, FANG X, XIN H, et al. Correction: osteoprotegerin inhibits calcification of vascular smooth muscle cell via down regulation of the notch1-RBP-Jkappa/Msx2 Signaling Pathway [J]. PLoS One, 2013, 8(8):546 – 559.
- [8] KAWAGUCHI R, ZHONG M, KASSAI M, et al. Differential and isomer-specific modulation of vitamin a transport and the catalytic activities of the RBP receptor by retinoids [J]. J Membr Biol, 2013, 246(8):647 – 660.
- [9] LARABEE J L, SHAKIR S M, BARUA S, et al. Increased cAMP in monocytes augments Notch signaling mechanisms by elevating RBP-J and transducin-like enhancer of Split (TLE) [J]. J Biol Chem, 2013, 288 (30):21 526 – 21 536.
- [10] ZHOU S, FANG X, XIN H, et al. Osteoprotegerin inhibits calcification of vascular smooth muscle cell via down regulation of the Notch1-RBP-Jkappa/Msx2 signaling pathway [J]. PLoS One, 2013, 8(7):e68 987.
- [11] 申红霞. 糖尿病足下肢动脉病变的诊断及介入治疗进展 [J]. 国外医学(医学地理分册), 2011, 32(4):288 – 290.
- [12] KOO H J, PARK H J, BYEON H E, et al. Chinese yam extracts containing beta-sitosterol and ethyl linoleate protect against atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice and inhibit muscular expression of VCAM-1 in vitro [J]. J Food Sci, 2014, 79(4):H719 – H729.
(2014-04-27 收稿)

(上接第 88 页)

- ession and release of FGF-2 from heparan sulphate binding sites in bronchial tissue in asthma [J]. Thorax, 2013, 59(7):557 – 562.
- [8] KATO H, PERL A. Mechanistic target of rapamycin complex 1 expands th17 and IL-4+ CD4+CD8- double-negative t cells and contracts regulatory t cells in systemic lupus erythematosus [J]. J Immunol, 2014, 15(2):86 – 93.
- [9] ROGNONI E, WIDMAIER M, JAKOBSON M, et al. Kindlin-1 controls wnt and TGF-beta availability to regulate cutaneous stem cell proliferation [J]. Nat Med, 2014, 16(24):1 873 – 1 883.
- [10] YUM H Y, CHO J Y, MILLER M, et al. Allergen-induced coexpression of bFGF and TGF-beta1 by macrophages in a mouse model of airway remodeling: bFGF induces macrophage TGF-beta1 expression in vitro [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2013, 155(1):12 – 22.
- [11] HASHIMOTO A, KUROYANAGI Y. Standardization for mass production of allogeneic cultured dermal substitute by measuring the amount of VEGF, bFGF, HGF, TGF-beta, and IL-8 [J]. J Artif Organs, 2012, 11(4):225 – 231.
- [12] GUO X, ZUO H, CAO C X, et al. Abnormal expression of Col X, PTHrP, TGF-beta, bFGF, and VEGF in cartilage with kashin-beck disease [J]. J Bone Miner Metab, 2012, 24(4):319 – 328.
(2014-03-20 收稿)