

细胞因子在儿童支气管哮喘发病机制中的作用研究

焦雨¹, 周玲²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年12月19日; 录用日期: 2023年1月11日; 发布日期: 2023年1月29日

摘要

通过对近年来国内外支气管哮喘(Bronchial asthma, BA)发病机制的研究进行总结, 对细胞因子在哮喘发病机制中的研究应用进行分析, 特别是最新白介素细胞因子研究与BA的关系进行了较为详细的阐述分析, 为BA的治疗提供新的理论依据。

关键词

细胞因子, 儿童, 支气管哮喘, 发病机制

The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Bronchial Asthma in Children

Yu Jiao¹, Ling Zhou²

¹Postgraduate of Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Dec. 19th, 2022; accepted: Jan. 11th, 2023; published: Jan. 29th, 2023

Abstract

Based on the summary of the research on the pathogenesis of Bronchial Asthma (BA) at home and abroad in recent years, the research application of cytokines in the pathogenesis of asthma is analyzed, especially the relationship between the latest research on interleukin cytokines and BA is analyzed in detail to provide a new theoretical basis for BA treatment.

Keywords

Cytokine, Children, Bronchial Asthma, Pathogenesis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

支气管哮喘是由多种细胞(如嗜酸粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞及气道上皮细胞等)和细胞组分共同参与的气道慢性炎症性疾病[1]。哮喘的发病机制极为复杂, 现尚未清楚, 目前认为 BA 的发病机制与气道炎症、气道重塑、气道高反应性(Airway Hyper Reactivity, AHR)、及超敏反应(Hypersensitivity)等密切相关。近年来, 国内外专家一致认为细胞因子的改变在上述发病机制中起着至关重要的作用。细胞因子可以通过促进巨噬细胞、单核细胞等炎症细胞的浸润, 提高呼吸道黏膜高反应性, 进而促进哮喘病情的进展。现将近年来关于细胞因子在儿童哮喘发病机制中作用的研究概述如下: 与 BA 发病密切相关的细胞因子主要分为以下几种: 白介素类、肿瘤坏死因子、干扰素。

2. 白介素类

白介素是一类由免疫系统细胞所分泌的, 主要起到免疫调节作用的可溶性蛋白质。根据其对气道炎症的作用可以分为两类: 1) 促炎作用: IL-4、IL-6、IL-13、IL-17 等。2) 抑炎作用: IL-10、IL-35。

2.1. IL-4 (白介素 4)

近年来, IL-4 在哮喘发病机制中的作用被广泛关注, 研究发现哮喘患者外周血 IL-4 含量显著升高, IL-4 与哮喘症状密切相关[2]。它是一种重要的由活化的 Th2 细胞分泌的、是表面抗原分化簇 4 受体(CD4⁺) T 细胞亚群、B 细胞、肥大细胞等分泌的多效应细胞因子, 对 B 细胞、T 细胞、肥大细胞、嗜酸粒细胞等都有免疫调节作用[3]。IL-4 是 T 细胞诱导炎症反应早期启动因素, 对嗜酸粒细胞及其他炎症细胞有强大的化学趋化作用, 可以显著增加气道内炎症细胞的聚集、活化, 从而诱导和加重哮喘的急性发作。IL-4 增加内皮细胞上血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)的表达, 使气道组织嗜酸粒细胞优先聚集, 诱导 T 淋巴靶细胞、单核细胞、嗜碱粒细胞、嗜酸粒细胞聚集到炎症部位。IL-4 也可直接趋化嗜酸粒细胞浸润到哮喘患者气道, 使其气道反应性增高[4]。IgE 被认为是介导 I 型超敏反应的重要介质, 当机体再次接触过敏原, 使 IgE 交联导致肥大细胞和嗜酸粒细胞脱颗粒释放炎症介质引起气道高反应性。到目前为止, 已经发现多种细胞因子参与 IgE 的产生, 但人体内仅发现 IL-4 和 IL-13 两种细胞因子可直接促进 IgE 合成。IL-4 是 Th2 型最具代表性的细胞因子, 其可使 B 细胞分化, 从而诱导 IgG 向 IgE 类型转化, 而引起肥大细胞和嗜碱性粒细胞的增多, 嗜酸性粒细胞的生长分化以及富集, 使 Th2 免疫反应过强[5]; 又可抑制 Th1 分泌, 减少 IFN- γ 的产生, 使 Th1 反应低下。IL-4 在哮喘发病过程中有重要作用, 能使嗜酸粒细胞数目增多, 使炎症反应、气道高反应增强[3]。谢小平[6]等研究显示, 哮喘病人血清 IL-4 和 IL-10 浓度增加, 证实 II 型细胞因子功能增强, 导致哮喘慢性气道炎症反应。

2.2. IL-6 (白介素 6)

IL-6 是最近几年发现的一种具有复杂生物学功能的多功能细胞因子, 是 T 细胞诱导炎症的早期始动

因素[7]。当机体存在感染或炎症时, 其水平的升高可能由于气管内皮细胞及巨噬细胞受炎症刺激后分泌 IL-6 增多, 抑制了 Treg 细胞的增殖, 并与 TGF- β 联合诱导初始 T 细胞分化成 Th17 细胞, 与其他因子协同作用诱导特异性过敏介质释放, 从而参与哮喘等变态反应性疾病的发病[8]。据报道, Th17 细胞分化被认为是免疫失衡的新型促炎细胞, 初级阶段其经 T 细胞抗原受体激活成为 CD4⁺ T 细胞亚群, 可分泌 IL-21、IL-6、IL-17 等炎性因子, 与多种炎症相关疾病发生、进展有关[9]。IL-6 是由肺泡巨噬细胞、内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞等产生趋化炎症细胞进入靶器官, 促进其他炎症介质的产生和释放[10]; 是活化的 T 细胞和成纤维细胞产生的淋巴因子, 同时也是一种炎症介质, 能够诱导抗原刺激的 B 淋巴细胞成熟, 同时其与集落刺激因子协同, 促进原始骨髓源细胞的生长和分化, 增强自然杀伤细胞的裂解功能; 还可通过促进上皮细胞下层纤维化、平滑肌细胞增生等影响肺功能。张艺森等[11]研究发现急性发作期哮喘患儿血清 IL-6、IL-17 水平比缓解期哮喘患儿、健康儿童均显著增高, 提示 IL-6、IL-17 参与哮喘发作。薛金河等[12]研究结果表明, 哮喘发作期外周血清及 BALF 中 TNF- α 、IL-6 含量明显高于缓解期组及正常对照组, 提示在哮喘发作期由于体内炎性细胞浸润、活化, 促使细胞因子分泌增加, 增高的 TNF- α 、IL-6 参与气道炎性反应。

2.3. IL-13 (白介素 13)

IL-13 是一种主要由 CD4⁺ Th2 细胞分泌的多效性的细胞因子, 但肥大细胞和中性粒细胞等在一定条件下也能产生。肺内 IL-13 被认为是关键的细胞因子, 它可通过激活嗜酸性粒细胞并减少其凋亡, 促进 IgE 分泌, 使 Th1/Th2 平衡向 Th2 倾斜等机制参与哮喘炎症的维持, 进而诱导气道高反应性和小气道结构重建[13]。据报道, IL-13 通过结合二聚体受体激活下游信号通路, 在支气管哮喘发病中起重要作用。它可诱发气道高反应性(AHR)、IgE 增高及黏液分泌增多等变态反应, 同时与杯状细胞增生和上皮细胞下纤维化相关[14]。同时, IL-13 也可参与呼吸道炎症与呼吸道重塑过程, 促进支气管上皮收缩及细胞外基质蛋白质类的合成, 刺激成纤维细胞增殖, 并增强呼吸道平滑肌细胞的收缩力, 使肺阻力增大[15]。动物实验结果[16][17]表明, 哮喘组较对照组呼吸道上皮杯状细胞明显增多, 黏液生成增多, 血清及肺泡灌洗液中 IL-13 表达水平显著增高。

2.4. IL-35 (白介素 35)

IL-35 为近几年发现的一种新的白介素类细胞因子, 是由 Treg 细胞分泌的抗炎症细胞因子, 在维持 T 细胞稳态中有重要作用[18]。有研究显示经抗原递呈的细胞(如树突细胞)受到明显的刺激后, 通过增强 Tregs 亚群的功能, Treg 细胞可以分泌大量的 IL-35, 同时能有效抑制外周血中 CD4⁺和 CD8⁺的 T 细胞, 而 Treg 细胞主要是通过 IL-35 来发挥抑制 Th17 细胞的增殖分化和 IL-17 等细胞因子的释放, 使得 Tregs/Th17 失衡得以恢复, 进而抑制促炎症细胞因子的生成, 发挥免疫抑制的功能[19]。薛方苏等[20]研究结果表明, SR (激素抵抗型)患者外周血 IL-35 水平显著低于 SS (激素敏感型)患者, 与此一致的是杨振朋[21]等研究表明儿童哮喘患者外周血 IL-35 的水平显著降低, 且与疾病的严重程度密切相关。顾香[22]等在对人重组白介素 35 小鼠哮喘的免疫调节和治疗中得出, 在制备小鼠重组 IL-35 能明显抑制哮喘气道炎症反应, 白介素 35 有望成为变态反应性疾病在治疗过程中的新靶点。

3. 肿瘤坏死因子(TNF)

肿瘤坏死因子(TNF)是由氨基酸组成的一种多肽, 在正常机体内浓度较低, 主要调节机体免疫应答。通常以 TNF- α 、TNF- β 形式存在[23]。据报道, TNF- α 作为一种炎性因子主要由呼吸道上皮细胞、外周血的中性粒细胞、单核巨噬细胞、NK 细胞、T 和 B 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞及血管内皮细胞产生释放,

并参与调节免疫应答及细胞分化, 在炎症和免疫系统反应中发挥重要作用, 可维持机体的平衡状态[24], 是哮喘过程中一种重要的启动因子。它不仅能影响 IgE 的产生、刺激 IL-8 和气道上皮细胞分泌内皮细胞间黏附分子-1 的释放, 刺激嗜酸性粒细胞的高表达和分泌, 诱发多种细胞因子如 IL-1、IL-6、IFN- β 和 IL-8 的产生, 它们相互协同, 促进炎症反应, 引起组织损伤[25]; 还能诱导肥大细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞向气道内聚集; 也可直接作用于气道高反应性、参与气道重构、气道中黏液过多分泌和黏液栓的形成[26], 从而加重哮喘。研究表明, 血清 TNF- α 升高则表明局部炎症反应加剧, 通过刺激机体产生特异性 IgE 并介导 I 型变态反应, 导致支气管哮喘的发生和发展。因此, 血清 TNF- α 水平可作为反应炎症、感染程度及评估疗效的重要指标。寻找有关抑制剂, 以抑制气道的收缩及增殖, 有可能为哮喘的防治提供新途径。

4. 干扰素

干扰素是首批发现的细胞因子。这些细胞因子在抑制病毒生长和扩散中起主要作用。其中与哮喘密切相关的是 γ -干扰素(IFN- γ), 它是由 Th1 细胞等合成分泌的一种糖蛋白, 具有抗病毒活性及较强的免疫调节功能。近几年国内外学者普遍认为 Th1/Th2 失衡是哮喘及咳嗽变异性哮喘发病的重要相关机制。 γ -干扰素(IFN- γ)作为 Th1 细胞的主要组成, 其能对抗 Th2 细胞作用, 从而抑制 Th2 的分化, 达到 Th1/Th2 的平衡状态[27]。在哮喘的发病中, IFN- γ 可抑制气道黏膜中嗜酸粒细胞的聚集及 IgE 的产生, 对 IgE 介导的免疫反应有抑制作用, 是 IL-4 的拮抗因子, 并可诱导活化的 Th1 细胞及 NK 细胞产生 IFN- γ , 对抑制哮喘患者气道的炎症, 改善哮喘患者的症状具有重要作用。

5. 结语

综上所述, 上述细胞因子在 BA 的发病和治疗中均具有重要的作用。由于哮喘是一种异质性疾病, 因此, 可反映 BA 的发病机制和参与的细胞因子的异质性。环境的不同及个体差异也可导致这些细胞因子在 BA 中作用不同。针对各种不同的细胞因子, 研究其发病机制, 才可制作出不同的抑制剂以更好的应用于临床治疗。

参考文献

- [1] 吴晔. 布地奈德福莫特罗联合硫酸沙丁胺醇治疗支气管哮喘的疗效[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(7): 999-1002.
- [2] Cohn, J., Elias, J.A. and Chupp, G.L. (2004) Asthma: Mechanisms of Disease Persistence and Progression. *Annual Review of Immunology*, **22**, 789-815. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104716>
- [3] 杨学敏, 史海广, 成家军, 李志奎. 白介素 4 在支气管哮喘发病机制中的作用及其靶向治疗研究[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2011, 5(2): 112-116.
- [4] Errahali, Y.J., Taka, E., Abonyo, B.O., et al. (2009) CCL26-Targeted siRNA Treatment of Alveolar Type II Cells Decreases Expression of CCR3-Binding Chemokines and Reduces Eosinophil Migration: Implications in Asthma Therapy. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **29**, 227-239. <https://doi.org/10.1089/jir.2008.0051>
- [5] Deo, S.S., Mistry, K.J., Kakade, A.M., et al. (2010) Role Played by Th2 Type Cytokines in IgE Mediated Allergy and Asthma. *Lung India*, **27**, 66-71. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.63609>
- [6] 谢小平. 儿童支气管哮喘血清细胞因子的临床研究[J]. 四川生理科学杂志, 2019, 41(3): 216-218.
- [7] 支亚丽. 支气管哮喘患者血清一氧化氮、内皮素、白介素-10、白介素-6 和免疫球蛋白 E 变化的研究[J]. 实用医学杂志, 2007(9): 1323-1324.
- [8] 李胜梅, 沈朝斌, 陆磊, 夏允佳, 谢匡成. 小鼠哮喘模型肺部白介素 17 和白介素 6 的表达[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(9): 872-875.
- [9] 陈凌, 张建华. Th17 细胞的分化调控机制及其在支气管哮喘呼吸道炎症中的作用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(16): 1275-1277.
- [10] 崔银香, 陶艳琴. 哮喘急性发作与白介素-6、白介素-8 及可溶性细胞间黏附分子-1 关系的临床研究[J]. 吉林医学,

- 2009, 30(19): 2315-2316.
- [11] 张艺森, 张剑, 信军, 周洁, 王艺. 哮喘急性发作期血清 IL-21、IL-6、IL-17 水平的变化及意义[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(6): 166-169.
- [12] 薛金河, 黄丹青, 张晨, 王晓婷. 支气管哮喘患者支气管肺泡灌洗液和外周血 T 淋巴细胞、肿瘤坏死因子 α 、白介素-6 测定及其意义[J]. 中国实用内科杂志, 2000(3): 161-162.
- [13] 张文娟, 张开俊. 白细胞介素与支气管哮喘[J]. 淮海医药, 2008(4): 377-378.
- [14] 温建立, 刘胜华. 白细胞介素 13 抗体对支气管哮喘小鼠气道炎症的影响[J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(3): 249-252.
- [15] 万斯愨, 张进, 芦爱萍. 白细胞介素与哮喘发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(6): 820-822.
- [16] 李鸿佳, 王淑娟, 李艳丽等. 不同剂量脂多糖预处理对哮喘小鼠肺部炎症的影响的研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(10): 1008-1010.
- [17] 黄静, 冯玉麟, 沈庆等. 银杏叶提取物通过调节 IL-13 表达水平抑制哮喘大鼠气道黏液高分泌[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(2): 39-40.
- [18] Dambuza, I.M., He, C., Choi, J.K., *et al.* (2017) IL-12 p35 Induces Expansion of IL-10 and IL-35-Expressing Regulatory B Cells and Ameliorates Autoimmune Disease. *Nature Communications*, 8, 719. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00838-4>
- [19] 李娜, 王晶, 马雪梅. 白介素 35 在呼吸系统疾病中的作用[J]. 微量元素与健康研究, 2020, 37(6): 65-67.
- [20] 薛方苏, 钱雷, 陈国萍, 朱述阳, 马苗. 白介素-35 对哮喘患者外周血单个核细胞糖皮质激素抵抗的作用及机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(22): 4257-4261. <https://doi.org/10.13241/j.cnki.pmb.2020.22.012>
- [21] 杨振朋, 李敏, 寇永妹, 等. 舒利迭治疗儿童哮喘的疗效及对血 PDGF、Eotaxin 和 IL-35 的影响[J]. 西南国防医药, 2015, 25(4): 374-377.
- [22] 顾香. 重组白介素 35 对小鼠哮喘免疫调节和治疗作用的研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 第二军医大学, 2013.
- [23] 毕潇文, 李静. 支气管哮喘合并肺炎支原体感染患儿血清白介素-6、25 羟基维生素 D、肿瘤坏死因子水平变化临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(1): 63-66.
- [24] 宋一萍, 尤胜义. 肿瘤坏死因子与儿童哮喘[J]. 实用心脑血管病杂志, 2006(4): 258-259.
- [25] 张彩萍, 吴世满, 赵忠忱. 肿瘤坏死因子- α 与哮喘气道重构之间的关系[J]. 国外医学. 呼吸系统分册, 2005(9): 675-678.
- [26] 童夏生, 李晨虹, 方丽, 王恩智, 叶辉. 支气管哮喘患儿血清肿瘤坏死因子 α 及其可溶性受体 1 和 2 的检测及临床意义[J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19(4): 360-363.
- [27] 陈倩婧, 陈彦, 江华, 汤丽珠, 范玉林, 李长辉. 小儿推拿结合药物对咳嗽变异性哮喘患儿 IL-4、IL-13、 γ -干扰素和 IgE 的影响[J]. 按摩与康复医学, 2021, 12(17): 15-17. <https://doi.org/10.19787/j.issn.1008-1879.2021.17.005>