

维生素D与IL-4及IL-12因子在儿童喘息性疾病中的表达及意义

莫丽亚, 邓永超, 黄彩芝, 尤灿

湖南省儿童医院检验科(湖南 长沙 410007)

摘要: **目的:** 探讨喘息性肺炎和哮喘发病机理的相似性和差异性。 **方法:** 选取2011年11月至2012年10月在湖南省儿童医院呼吸科住院的喘息性肺炎患儿43例、哮喘患儿84例及儿童保健科体检的正常儿童48例为研究对象, 采用酶联免疫法分别检测血清25羟维生素D(25-OH-D₃)、白介素-4(IL-4)及白介素-12(IL-12)水平。 **结果:** 哮喘组25-OH-D₃显著低于喘息性肺炎组及正常对照组($P < 0.05$); 喘息性肺炎组25-OH-D₃与正常对照组比较无差异($P > 0.05$); 哮喘组及喘息性肺炎组IL-4水平均显著高于正常组, 而两组IL-12水平均显著低于正常组($P < 0.05$); 哮喘组及喘息性肺炎组之间比较, 血清25-OH-D₃、IL-4水平有显著差异($P < 0.05$), IL-12水平无显著差异($P > 0.05$)。 **结论:** 哮喘和喘息性肺炎患儿存在共同的细胞因子紊乱, 推测两种疾病在发病机理上具有一定的相似性, 但其病因与病理亦存在不同, 有待进一步研究。

关键词: 喘息性肺炎; 哮喘; 儿童; 维生素D; 细胞因子

Expression and significance of Vitamin D and partial Th1/ Th2 cytokine in children with asthmatic disease

Mo Liya, Deng Yiongchao, Huang Caizhi, Zhou You can

Children's hospital of hunan province, Hunan, Changsha 410007

Abstract: **Objective:** To investigate the similarity and difference of pathogenic mechanism between the asthmatic pneumonia and asthma. **Method:** subjects include 43 children with asthmatic pneumonia and 84 children with asthma who have been admitted to the respiratory department from November in 2011 to October in 2012, meanwhile, 48 healthy children are selected as the normal control group. The serum level of 25-OH-D₃, interleukin-4 and interleukin-12 are detected by means of ELISA respectively. **Result:** The level of 25-OH-D₃ of the asthma group is significant lower than that of the asthmatic pneumonia group and the normal control group ($P < 0.05$); There is no statistic difference of 25-OH-D₃ between the latter two groups ($P > 0.05$); The level of interleukin-4 of the asthma and the asthmatic pneumonia group is significant higher than the normal control group ($P < 0.05$), yet the interleukin-12 is significant lower ($P < 0.05$); Comparing the former two groups each other, The level of 25-OH-D₃ and interleukin-4 have statistic difference ($P < 0.05$), there is no significant difference of interleukin-12 ($P > 0.05$). **Conclusion:** Disorders of cytokines in children with asthma and asthmatic pneumonia are similar, so we speculate there has part similarity about the pathogenic mechanism of the two kinds of disease. However, much difference of asthma and asthmatic pneumonia still exist and it deserve related further study.

Key words: asthmatic suffocating pneumonias; asthma; children; 25-OH-D₃; cytokine

支气管哮喘(简称哮喘)是常见的儿童慢性呼吸道变态反应性疾病, 由多种细胞和细胞组分共同参与。喘息性肺炎(简称喘肺)是

基金: 长沙市科技局科研基金资助项目(编号: K1104068-31)

婴幼儿时期常见的严重下呼吸道感染性疾病，由多种病毒或病毒与支原体、细菌的混合感染所致。有人认为，喘肺是哮喘在婴幼儿中的一种特殊或早期表现。Th1 / Th2失衡理论是两种疾病发病机制的主要学说之一，而IL-4、IL-12分别是典型的Th2及Th1型细胞因子；维生素D可通过调节T细胞并影响其相关细胞因子的分泌，达到减轻气道炎症的作用。本研究通过检测哮喘和喘肺患儿血清中25-OH-D₃、IL-4及IL-12的含量，以探讨维生素D、IL-4及IL-12细胞因子与两种疾病发病的关系，以及两种疾病的相似性和差异性。

1 对象与方法

1.1 对象：哮喘组与喘肺组均为2011年11月至2012年10月在本院呼吸科住院患病儿童，其中哮喘儿童84名，其中男53例，女31例，年龄6月~8.9岁，均符合中华医学会儿科分会呼吸学组2008年修订的儿童支气管哮喘诊断标准【1】；喘憋性肺炎儿童43名，其中男26例，女17例，年龄5月~4.9岁，均符合《诸福棠实用儿科学》（第七版）儿童喘憋性肺炎的诊断标准【2】；对照组48名，为同期在本院儿童保健科体检的年龄与性别相匹配的健康儿童。

1.2 方法：符合入选标准的各组儿童于入院2h内采集2ml静脉血，置37℃水浴30分钟离心分离血清后置-70℃冻存。采用双抗体夹心ELISA方法检测25-OH-D₃、IL-4及IL-12，试剂盒分别购自英国IDS公司和深圳晶美生物工程有限公司。操作严格按照试剂说明书进行。

1.3 统计学分析 用SPSS13.0统计软件进行统计分析，计数资料用均数±标准差表示，组间比较采用方差分析， $P < 0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 支气管哮喘组、喘息性肺炎组与正常对照组儿童血清 25-OH-D₃、IL-4 及 IL-12 表达水平，见表 1。

表 1 25-OH-D₃、IL4 及 IL-12 在不同疾病人群中的表达 (X±s)

组别	例数 n	25-OH-D ₃ (nmol/L)	IL-4 (ng/L)	IL-12 (ng/L)
哮喘组	84	62.81±26.34	138.06±129.03	24.25±20.78
喘肺组	43	80.61±32.31	212.34±128.66	20.76±11.54
正常组	48	87.16±28.63	100.86±88.81	43.21±32.12

2.2 3 组儿童血清 25-OH-D₃、IL-4 及 IL-12 水平两两比较

哮喘组 25-OH-D₃ 显著低于喘肺组、正常对照组，且差异有统计学意义；喘肺组 25-OH-D₃ 与正常对照组比较，差异无统计学意义；哮喘组及喘肺组 IL-4 水平均显著高于正常儿童，而两组 IL-12 水平均显著低于正常对照组儿童；哮喘组及喘肺组之间比较，血清 25-OH-D₃、IL-4 差异有统计学意义，IL-12 差异无统计学意义。见表 2。

表 2 3 组研究对象 25-OH-D₃、IL-4 及 IL-12 两两比较

分组比较	25-OH-D ₃		IL-4		IL-12	
	t	p	t	p	t	p
哮喘组与正常组	5.62	0.000	2.02	0.048	2.37	0.019
哮喘组与喘肺组	3.79	0.001	2.79	0.006	0.39	0.691
喘肺组与正常组	1.25	0.213	3.10	0.002	2.32	0.021

3 讨论

支气管哮喘是由多种细胞和细胞组分共同参与的气道慢性炎症性疾病，参与气道炎症的细胞有嗜酸性粒细胞、肥大细胞和T细胞等，其中CD₄⁺T细胞（Th）在气道炎症反应中起着关键作用。大多数研究

认为，哮喘的发生是体内Th1/ Th2失衡所致，哮喘患者体内T辅助细胞向Th2分化使Th2型细胞因子过度表达，导致IgE的产生并促使嗜酸性粒细胞在气道聚集及气道高反应性【1】。喘憋性肺炎泛指一组有喘息表现的急性下呼吸道感染，大多由病毒感染引起，其中约30%有过敏史，嗜酸性粒细胞较高及血清IgE升高者往往发展为支气管哮喘[2]。喘肺发病时的喘息症状及遗传特应性体质与哮喘相似，愈后反复喘息的发病机理与Th1/ Th2功能失衡，Th2型细胞因子功能亢进有关。因此有人认为，喘憋性肺炎是哮喘在婴幼儿中的一种特殊或早期表现。

IL-4的生物作用包括刺激和活化B细胞，促进体液免疫应答，刺激Th0细胞增殖并朝Th2型细胞分化以及促进IgE分泌型B细胞转化与增殖等，故对嗜酸粒细胞有募集、趋化、浸润等作用，因而IL-4是Th2型最具代表性的细胞因子。而IL-12可以直接抑制多种Th2型细胞因子，促进Th0向Th1方向转化及Th1型细胞因子的产生，故被认为是促使T辅助细胞向Th1分化的始动因素【3,4】。因此，分析IL-4和IL-12在哮喘、喘憋性肺炎儿童血清中的表达有助于进一步阐明该两种疾病发病的相似性和差异性。本研究显示，哮喘组及喘肺组患儿血清IL-4水平与正常儿童相比有显著性升高，且喘肺组较哮喘组儿童IL-4水平更高；而哮喘组及喘肺组患儿IL-12水平与正常组儿童相比则显著性下降。表明哮喘及喘憋性肺炎患儿确实存在体液免疫亢进，细胞免疫相对低下的情况。喘憋性肺炎患儿高IL-4水平也是导致气道高反应性的重要原因，从而引起患儿持续咳嗽、喘憋，也可能与

该组患儿今后发生哮喘的高几率密切相关。与国外对喘憋性肺炎和哮喘研究【5】结果相似：两种疾病血清IL-2、IL-12、IFN- γ 水平低，而IL-4、IL-5、IL-6、IL-8浓度增高，具有Th1/Th2平衡失调，呈Th2类细胞因子强势状态，这是气道炎症和气道高反应的重要指标。

近年来多项研究表明，维生素D（VD）不仅是体内骨代谢及钙稳态的关键性调控因子，同时还是第二类固醇激素，具有重要的免疫调节作用，VD可通过提高Treg细胞合成IL-10的能力，或直接作用于T细胞并影响其相关细胞因子的分泌达到减轻哮喘气道炎症的作用【6,7】。本研究发现，哮喘组25-OH-D₃显著低于喘肺组及正常对照组，喘肺组25-OH-D₃与正常对照组比较无差异。说明湖南地区支气管哮喘儿童存在VD缺乏或不足现象，VD在该病的发生和发展中可能起一定作用，通过诱发过敏因素促进哮喘的发生；而喘憋性肺炎患儿不存在VD不足现象，或许因其病因主要为病毒或其他病原体感染后，侵犯毛细支气管，强烈的炎症反应导致上皮细胞坏死、腺体增生、管腔狭窄甚至堵塞，造成患儿持续性喘憋。即说明两种疾病的发病机制仍有某些不同。这与范永琛研究结论相似：哮喘与喘肺的病因与病理存在不同，哮喘的病因是遗传与环境因素各占50%，而喘支其发病的主要因素被认为是病毒感染，且两者之间的病理存在不同^[8,9]。

综上所述，本研究通过检测25-OH-D₃、IL-4及IL-12水平，发现哮喘和喘憋性肺炎患儿存在共同的细胞因子紊乱，推测两种疾病在发病机制上具有一定的相似性，而维生素D的缺乏只是哮喘发病的

危险因素之一，可能喘憋性肺炎与哮喘的发病不具有同源性，但有部分喘憋性肺炎最终可发展为哮喘。因此，本研究认为喘憋性肺炎与哮喘的关系，仍有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Barrett NA, Austen KF. Innate cells and T helper 2 cell immunity in airway inflammation. *Immunity*, 2009, 31(3):425-437.
- [2] 李宾, 等. 呼吸道合胞病毒毛细支气管炎与支气管哮喘的相关性研究. *临床儿科杂志*, 2012, 2(30):116-119.
- [3] 赵雪琴, 等. 哮喘患儿25羟维生素D3与部分Th1/Th2因子相关性探讨. *安徽医学*, 2013, 2(34):154-156.
- [4] Harvey L, Bume TH, et al. Developmental vitamin D3 deficiency induces alteration in immune organ morphology and function in adult offspring. *J Steroid Biochem Mol Boil*, 2010, 121(1-2):239-242.
- [5] Barrett NA, Austen KF. Innate cells and T helper 2 cell immunity in airway inflammation. *Immunity*, 2009, 31(3):425-437.
- [6] 莫丽亚, 等. 哮喘儿童血清25羟维生素D与相关白介素水平分析. *实用预防医学*, 2013, 20(11):1291-1293.
- [7] Brehm MS, Schuermann B, Fuhlbrigg Al, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbation in the children asthma management program study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(1):52-58.
- [8] 彭华, 等. 白介素4与白介素12在变应性鼻炎、哮喘和特应性皮炎中表达及意义. *广东医学*, 2010, 3(31):727-728.
- [9] 范永琛. 小儿哮喘与喘息性支气管炎的区别. *中华儿科杂志*, 2006, 44(1):68-70