



## 支气管哮喘与慢性阻塞性肺疾病患者痰液细胞因子对比研究

支气管哮喘(哮喘)和慢性阻塞性肺疾病(COPD)都是以呼吸道阻塞和慢性持续性炎症为特征的疾病,但两者呼吸道炎症的特点存在很大区别。我们分别对哮喘和COPD患者痰液中白细胞介素(IL)-4、IL-8、嗜酸细胞阳离子蛋白(ECP)等细胞因子水平进行了检测,以探讨不同细胞因子在这两种不同炎症发病过程中的作用。

### 1 对象和方法

#### 1.1 研究对象

哮喘组:轻、中度哮喘者20例,男12例、女8例,年龄25~64岁;均符合1997年中华医学会呼吸学分会制定的支气管哮喘诊断标准[1]。COPD组:稳定期患者26例,男21例、女5例,年龄55~76岁;均符合1997年中华医学会呼吸学分会制定的慢性阻塞性肺疾病诊治规范标准[2]。健康对照组:健康体检者12例,男7例、女5例,年龄22~43岁;无心肺疾病,无阳性体征,胸片及肺通气功能正常,近1月内无呼吸道感染。以上所有受试者1周内未服用糖皮质激素类药物。

#### 1.2 方法

1.2.1 痰标本的收集 受试者漱口后吸入沙丁胺醇200  $\mu\text{g}$ , 15 min后以3%高渗盐水雾化吸入20 min,用带刻度的无菌干燥容器收集诱导痰,显微镜下见鳞状上皮细胞 $<10$ 个/低倍视野、白细胞 $>25$ 个/低倍视野的为合格标本。加入等量0.1%DTT(二硫苏糖醇),漩涡振荡器混匀,37  $^{\circ}\text{C}$ 水浴摇至完全匀化,4  $^{\circ}\text{C}$ 、1000 r/min离心10 min。留取上清液-70  $^{\circ}\text{C}$ 保存,待测IL-4、IL-8、ECP浓度。取细胞沉淀涂片,HE及瑞氏染色,光镜下进行分类。

1.2.2 痰液IL-4、IL-8检测 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测,IL-4、IL-8试剂盒购自华美生物工程有限公司。

1.2.3 痰液ECP检测 采用Pharmacia CAP变应原检测系统(Kabi Pharmacia, 瑞典,灵敏度2  $\mu\text{g}/\text{L}$ ,测定范围2~700  $\mu\text{g}/\text{L}$ )检测。

#### 1.3 统计学处理

所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,细胞分类组间比较采用t检验,细胞因子水平采用单因素方差分析,两两比较用SNK法。

### 2 结果

痰液细胞分类及痰液细胞因子水平情况分别见表1和表2。

表 1 各组受试者痰液中细胞计数

组别	例数	嗜酸细胞( $\times 10^2$ )	中性粒细胞( $\times 10^2$ )
哮喘组	20	10.3 $\pm$ 1.50*	12.3 $\pm$ 1.11
COPD组	26	0.89 $\pm$ 0.36	38.6 $\pm$ 3.24*
健康对照组	12	0.62 $\pm$ 0.21	10.5 $\pm$ 2.51

\*:与健康对照组比较, $P<0.05$ 

表 2 各组受试者痰液 IL-4、IL-8、ECP 浓度测定值

组别	例数	IL-4 (ng/L)	IL-8 (ng/L)	ECP ( $\mu$ g/L)
哮喘组	20	298.3 $\pm$ 135.1**	177.1 $\pm$ 21.0 <sup>#</sup>	521.4 $\pm$ 47.3**
COPD组	26	73.2 $\pm$ 20.6	364.8 $\pm$ 63.3*	108.2 $\pm$ 21.7
健康对照组	12	110.7 $\pm$ 52.2	145.2 $\pm$ 25.6	49.6 $\pm$ 10.4

\*:与健康对照组比较, $P<0.01$ ; #:与 COPD 组比较, $P<0.05$ 

### 3 讨论

支气管哮喘是以不同程度的可逆性气流受限为特征的气道炎症,通常伴有气道高反应性,临床上表现为反复发作的喘息、呼吸困难、胸闷和咳嗽。COPD是具有气流阻塞特征的慢性支气管炎或(和)肺气肿,临床表现为慢性咳嗽、咳痰、气促,或伴有喘息。在临床实际工作中,哮喘和COPD尤其是重症者的临床表现有相似之处,而且两者都是气道炎症性疾病,都具有气道阻塞的特征,都可能不同程度的可逆性,还有一部分哮喘合并COPD患者,给临床诊断和治疗造成了一定的困难。故认识哮喘和COPD两者间的本质区别,研究其临床差异,有着较大的临床意义。通过对吸入高渗盐水诱导生成的痰液中细胞及上清液可溶性介质的分析来反映气道炎症是一种非侵入性、简单易行的方法,较血清更能反映局部炎症的特征,其安全性、可靠性、有效性已经研究证实 [3]。本研究发现与健康者相比,哮喘患者痰液中嗜酸细胞比例明显增高,而COPD患者痰液中中性粒细胞比例增高,说明哮喘主要是一种嗜酸细胞性炎症,而COPD则是中性粒细胞性炎症。哮喘患者痰液中IL-4、ECP水平明显高于COPD组和健康组,而COPD患者痰液中IL-8水平明显高于哮喘组和健康对照组,提示两种疾病发病过程中的细胞因子、炎症介质不同,IL-4、ECP参与了哮喘的气道炎症,导致气道高反应性,而参与COPD的主要细胞因子是IL-8。嗜酸细胞是参与哮喘气道炎症的主要细胞,激活状态下的嗜酸细胞可释放多种炎性介质和ECP等毒性蛋白,在气道炎症的发生、发展和粘膜损伤中起重要作用。ECP能介导气道上皮损伤,诱导肥大细胞释放组胺,刺激粘液过度分泌等慢性炎症改变[4]。IL-4、IL-5是Th2型细胞因子,前者是促使B细胞产生IgE,参与变态反应的主要物质,后者则主要刺激嗜酸细胞增殖和分化[5]。IL-8是Th1型细胞因子,是嗜中性粒细胞的主要趋化因子,促进白细胞活化脱颗粒,释放溶酶体和炎性介质,诱导气道分泌细胞分泌粘液,促进炎症过程,与气流受限的严重程度相关[6]。在我们的研究中,COPD患者痰液ECP水平似乎也高于健康人群,可能与所选病例中有慢性喘息性支气管炎患者有关,有学者认为慢性喘息性支气管炎实际为慢性支气管炎合并哮喘[7]。

由此可见,哮喘和COPD是两种本质不同的气道炎症性疾病。有研究表明,哮喘患者支气管粘膜下有较多的嗜酸细胞、CD4淋巴细胞和肥大细胞浸润,而COPD患者的支气管粘膜上皮主要是中性粒细胞、CD8淋巴细胞浸润[8], [9],更直接地支持这一结论。从而不难理解临床上糖皮质激素作为治疗哮喘的一线用药,对COPD的疗效则不理想,因为糖皮质激素可以显著抑制嗜酸细胞性炎症,而对嗜中性粒细胞性炎症作用甚微。

哮喘与COPD是影响人们生活质量的呼吸系统常见疾病,由于其慢性炎症的特点,患者症状常常反复发作并逐年加重,更深入地认识和鉴别这两种疾病,可以使患者获得更有针对性的治疗。但IL-4和IL-8能否作为不同本质炎症的特异性介质,或有无更精确的临床指标,还有待于更深入的相关研究。

(责任编辑:黄开颜)

参考文献:

- [1] 支气管哮喘防治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20: 261-7.
- [2] 慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊治规范(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20: 199-203.
- [3] Pin I, Freitag AP, O, Byrne PM, et al. Changes in the cellular profile of induced sputum after allergen-induced asthmatic responses[J]. Am Rev Respir Dis, 1992, 145: 1265-9.
- [4] Irchow JC Jr, Holscher U, Virchow C Sr. Sputum ECP levels correlate with parameters of airflow obstruction[J]. Am Rev Respir Dis, 1992, 146: 604-6.
- [5] Snider Gl. Chronic bronchitis and emphysema[M]//Murry JF, Nadel JA. Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: W.B.Saunders Co, 1998: 1069-76.
- [6] Saetla M, Timens W, Jeffrey PK, et al. Management of chronic obstructive pulmonary disease[M]. European Respiratory Society, 1998: 92-101.
- [7] Ryan JJ. Interleukin-4 and its receptor: Essential mediators of allergic response [J]. J Allergy Clin Immunol, 1997: 99(1): 1-5.
- [8] O' Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, et al. Changes in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1.0 [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155: 852-7.
- [9] 赵鸣武. 慢性阻塞性肺疾病与支气管哮喘的现代认识[J]. 老年医学与保健, 2000, 6(1): 1-2.