

FeNO和血清维生素D、白介素-22在哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者中的表达及临床意义

李宇青,冯高华,成怡楠

南京中医药大学附属张家港医院呼吸科,江苏 苏州 215600

【摘要】 目的 观察呼出气一氧化氮(FeNO)和血清维生素D、白介素-22(IL-22)在哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征(ACOS)患者中的表达水平,并探讨其临床价值。方法 选择2016年1月至2018年2月在南京中医药大学附属张家港医院呼吸科就诊的哮喘急性发作期患者45例(单纯哮喘组)、慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者45例(单纯慢阻肺组)、ACOS急性期患者45例(ACOS组)为研究对象,另选择同期在本院体检的健康者45例作为健康对照组。测定并比较各组受检者的FeNO和血清维生素D、IL-22的表达水平。结果 ACOS组患者的FeNO值明显低于单纯哮喘组患者,而FeNO值均明显高于单纯慢阻肺组和健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);ACOS组、单纯哮喘组及单纯慢阻肺组患者的血清25羟维生素D[25-(OH)D]表达水平均明显低于健康对照组,而ACOS组及单纯慢阻肺组患者血清25-(OH)D表达水平则明显低于单纯哮喘组,差异均有统计学意义($P<0.05$),ACOS组患者的血清25-(OH)D表达水平略低于单纯慢阻肺组,但差异无统计学意义($P>0.05$);ACOS组、单纯哮喘组及单纯慢阻肺组患者的血清IL-22表达水平均明显高于健康对照组,而ACOS组则明显低于单纯慢阻肺组,ACOS组明显高于单纯哮喘组,差异均有统计学意义($P<0.05$);Pearson相关分析结果显示,ACOS组、单纯哮喘组及单纯慢阻肺组患者中,FeNO值与肺功能指标均无显著相关性($P>0.05$),但与25-(OH)D表达呈负相关($P<0.05$),与IL-22呈正相关($P<0.05$);血清25-(OH)D表达与肺功能指标、FeNO值及IL-22表达均呈显著相关性($P<0.05$);血清IL-22表达与肺功能指标及25-(OH)D表达均呈显著负相关性($P<0.05$),与FeNO呈正相关($P<0.05$)。结论 FeNO检测对临床筛选ACOS患者具有着重要参考意义,但与肺功能无显著相关性;ACOS患者血清IL-22表达水平增高和维生素D缺乏,两者对ACOS患者的鉴别诊断具有一定的意义,可作为评估ACOS严重程度的潜在靶标。

【关键词】 哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征;呼出气一氧化氮;维生素D;白介素-22;临床意义

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)02-150-05

Expression level and clinical value of FeNO, serum vitamin D, and IL-22 in patients with asthma-COPD overlap syndrome. LI Yu-qing, FENG Gao-hua, CHENG Yi-nan. Department of Respiratory Medicine, Zhangjiagang TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215600, Jiangsu, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the expression levels of exhaled nitric oxide (FeNO) and serum vitamin D and interleukin-22 (IL-22) in patients with asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), and to explore their clinical value. **Methods** From January 2016 to February 2018 in the Department of Respiratory Medicine at Zhangjiagang TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, 45 patients with acute episode of asthma (asthma group), 45 patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD group), and 45 patients with ACOS (ACOS group) were selected as subjects; and 45 healthy people who underwent physical examination in the same period were selected as the healthy control group. The expression levels of FeNO and serum vitamin D and IL-22 were measured and compared among each group. **Results** The expression level of FeNO in the ACOS group was significantly lower than that in the asthma group, and was significantly higher than that in the COPD group and the healthy control group ($P<0.05$). The expression level of serum 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)D] in the ACOS group, the asthma group and the COPD group was respectively significantly lower than that in the healthy control group ($P<0.05$), while the serum 25-(OH)D expression level in the ACOS group and the COPD group was respectively significantly lower than that in the asthma group ($P<0.05$); the serum 25-(OH)D expression level in the ACOS group was slightly lower than that in the COPD group ($P>0.05$). The serum IL-22 expression level in the ACOS group, the asthma group and the COPD group was respectively significantly higher than that in the healthy control group ($P<0.05$), while the expression level of serum IL-22 in the ACOS group was significantly lower than that in the COPD group, and the expression level of serum IL-22 in the ACOS group was significantly higher than that in the asthma group ($P<0.05$). Results of Pearson correlation analysis showed that FeNO value in the ACOS group, the asthma group and the COPD group were not significantly correlated with pulmonary function indicators ($P>0.05$), but it was negatively correlated with 25-(OH)D expression ($P<$

基金项目:江苏省中医药局科技项目(编号:YB2015106)

通讯作者:李宇青,E-mail:long201611@sina.com

0.05), and it was positively correlated with IL-22 ($P<0.05$). Serum 25-(OH)D expression was significantly correlated with pulmonary function, FeNO value and IL-22 expression ($P<0.05$). Serum IL-22 expression was significantly negatively correlated with pulmonary function index and 25-(OH)D expression ($P<0.05$), and it was positively correlated with FeNO ($P<0.05$). **Conclusion** FeNO detection has important reference significance for clinical screening of ACOS patients, but has no significant correlation with lung function. Serum IL-22 expression level and vitamin D deficiency in ACOS patients have a certain significance for the differential diagnosis of ACOS patients, and can be used as a potential target for evaluating the severity of ACOS.

【Key words】 Asthma-COPD overlap syndrome; Exhaled nitric oxide; Vitamin D; IL-22; Clinical value

慢性阻塞性肺疾病及哮喘均属于呼吸内科比较常见的慢性疾病,目前发现两种疾病可能同时存在,部分哮喘患者出现慢性阻塞性肺疾病症状,而同样部分慢性阻塞性肺疾病患者也可能伴有哮喘症状。2014 年慢阻肺全球防治策略 GOLD 指南正式提出哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征(Asthma-COPD-overlapsyndrome, ACOS)这个概念,目前对于该疾病的机制研究并不多见,且对该疾病的诊断仍缺乏有效的临床指标,仅靠单纯肺功能指标检测不能完整反映 ACOS 患者的病情发展变化,也不能对治疗效果进行有效评估,给 ACOS 的临床治疗带来一定的困难^[1-3]。因此,寻找辅助临床诊断 ACOS 的检测指标就变得尤为关键。本研究通过比较呼出气一氧化氮(FeNO)、血清维生素 D、白介素-22(IL-22)在单纯哮喘、单纯慢性阻塞性肺疾病以及 ACOS 患者中的表达水平,旨在探讨三者联合检测对 ACOS 临床诊断应用的价值,为临床提高 ACOS 诊断的准确率提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 2 月在南京中医药大学附属张家港医院呼吸科就诊的哮喘急性发作期患者 45 例(单纯哮喘组)、慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 45 例(单纯慢阻肺组)、ACOS 急性期患者 45 例(ACOS 组)为研究对象,另选择同期在本院体检的健康者 45 例设为健康对照组。纳入标准:(1) ACOS 组均符合 2012 年发表的 ACOS 诊断标准共识以及 2014 年全球哮喘防治倡议(GINA)诊断指南标准^[4];(2)单纯哮喘组均符合 2016 年版中华医学会呼吸病学哮喘学组制定的《支气管哮喘防治指南》诊断^[5];(3)单纯慢阻肺组均 2013 年中华医学会呼吸病分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的《慢性阻塞性肺病诊治指南》(修订版)诊断标准^[6]。排除标准:(1)合并支气管扩张、肺栓塞、肺结核、鼻窦炎、肺癌、间质性肺疾病、闭塞性毛细支气管炎及其他系统严重疾病者;(2)近 3 周内使用过全身糖皮质激素类药物者;(3)近 6 个月进行维生素 D 补充治疗以及曾服用影响维生素 D 代谢药物者。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 标本收集 入选对象在入院第 2 天清晨抽取空腹肘静脉血 5 mL,健康对照组于体检当日清晨抽

取空腹肘静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min 后收集血清,保存于-80℃超低温冷冻储存箱中待测。

1.3 检测方法 (1)FeNO 检测:采用纳库伦一氧化氮分析仪(SV-02E)对各组进行 FeNO 检测,检测过程使用无锡纳库伦公司的 FeNO 测定系统,质控标准参照美国胸科协会关于 FeNO 测定的指南。(2)肺功能测试:在 FeNO 检测后采用德国耶格肺功能仪对 ACOS 组、单纯哮喘组及单纯慢阻肺组患者进行肺功能检测,收集第一秒用力呼气容积[FEV₁(%)]、用力肺活量(FVC) [FVC(%)]、FEV₁/FVC 等相关参数。(3)血清维生素 D、IL-22 表达水平测定:采用酶联免疫吸附法检测各组血清 25-(OH)D、IL-22 的表达水平,酶标仪为英国 Perkin Elmer 公司的 victor 1 420 multilabel counter 酶标仪,所有试剂盒均由英国 IDS Ltd 公司提供,操作均严格按照仪器和试剂盒说明书要求进行。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料多组比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料采用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组受检者的一般资料比较 四组受检者的一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 四组受检者的一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	性别 (男/女, 例)	体质量指数 (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	病程 (年, $\bar{x}\pm s$)
单纯哮喘组	45	56.19±2.75	19/26	26.32±1.68	10.94±0.36
ACOS 组	45	57.05±3.16	17/28	25.83±1.65	11.58±0.49
单纯慢阻肺组	45	56.49±3.25	18/27	26.19±1.35	11.54±0.36
健康对照组	45	56.75±3.62	19/26	25.94±1.95	/
χ^2/F 值		0.73	0.19	0.87	0.75
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 四组受检者的 FeNO 和血清 25-(OH)D、IL-22 水平比较 四组受检者的 FeNO 值和血清 25-(OH)D、IL-22 表达水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ACOS 组患者的 FeNO 值明显低于单纯哮喘组,但均明显高于单纯慢阻肺组和健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ACOS 组、单纯哮喘组及单纯慢阻

肺组患者的血清25-(OH)D表达水平明显低于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),而三组之间比较,ACOS组及单纯慢阻肺组患者的血清25-(OH)D表达水平明显低于单纯哮喘组,差异有统计学意义($P<0.05$),而ACOS组略低于单纯慢阻肺组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。ACOS组、单纯哮喘组及单纯慢阻肺组患者的血清IL-22表达水平明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),而三组之间比较,ACOS组患者的血清IL-22表达水平明显低于单纯慢阻肺组,但明显高于单纯哮喘组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 四组受检者的FeNO和血清25-(OH)D、IL-22水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FeNO ($\times 10^{-9}$)	25-(OH)D (ng/mL)	IL-22 (ng/mL)
单纯哮喘组	45	68.29 \pm 5.72 ^{a1}	18.38 \pm 1.89 ^{b1}	40.95 \pm 6.06 ^{c1}
ACOS组	45	40.05 \pm 3.16	10.08 \pm 1.95	50.83 \pm 1.65
单纯慢阻肺组	45	25.19 \pm 2.75 ^{a2}	12.19 \pm 1.09 ^{b2}	59.69 \pm 9.02 ^{c2}
健康对照组	45	10.95 \pm 4.71 ^{a3}	40.29 \pm 4.98 ^{b3}	27.84 \pm 4.53 ^{c3}
F值		7.03	6.93	6.87
P值		<0.05	<0.05	<0.05

注: FeNO: ACOS组 vs 单纯哮喘组, ^{a1} $P<0.05$; ACOS组 vs 单纯慢阻肺组, ^{a2} $P<0.05$; ACOS组 vs 健康对照组, ^{a3} $P<0.05$; 25(OH)D: ACOS组 vs 单纯哮喘组, ^{b1} $P<0.05$; ACOS组 vs 单纯慢阻肺组, ^{b2} $P>0.05$; ACOS组 vs 健康对照组, ^{b3} $P<0.05$; IL-22: ACOS组 vs 单纯哮喘组, ^{c1} $P<0.05$; ACOS组 vs 单纯慢阻肺组, ^{c2} $P<0.05$; ACOS组 vs 健康对照组, ^{c3} $P<0.05$ 。

2.3 四组受检者的肺功能指标比较 四组受检者间的FEV₁、FEV₁/预计值、FVC、FEV₁/FVC比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ACOS组患者FEV₁、FEV₁/预计值、FVC、FEV₁/FVC明显低于单纯哮喘组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但与单纯慢阻肺组患者比较,差异无统计意义($P>0.05$),见表3。

表3 四组受检者的肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FEV ₁ (L)	FEV ₁ /预计值(%)	FVC (L)	FEV ₁ /FVC (%)
单纯哮喘组	45	1.82 \pm 0.75 ^{a1}	74.92 \pm 10.57 ^{b1}	3.18 \pm 0.61 ^{c1}	68.32 \pm 11.76 ^{d1}
单纯慢阻肺组	45	1.67 \pm 0.61 ^{a2}	61.27 \pm 10.64 ^{b2}	2.76 \pm 0.92 ^{c2}	64.83 \pm 5.65 ^{d2}
ACOS组	45	1.71 \pm 0.75	55.85 \pm 11.75	2.82 \pm 0.84	64.05 \pm 5.73
健康对照组	45	1.56 \pm 0.68 ^{a3}	80.19 \pm 9.38 ^{b3}	2.63 \pm 0.63 ^{c3}	82.39 \pm 8.29 ^{d3}
F值		4.65	6.37	4.27	3.87
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: FEV₁: ACOS组 vs 单纯哮喘组, ^{a1} $P<0.05$; ACOS组 vs 单纯慢阻肺组, ^{a2} $P>0.05$; ACOS组 vs 健康对照组, ^{a3} $P<0.05$; FEV₁/预计值: ACOS组 vs 单纯哮喘组, ^{b1} $P<0.05$; ACOS组 vs 单纯慢阻肺组, ^{b2} $P>0.05$; ACOS组 vs 健康对照组, ^{b3} $P<0.05$; FVC: ACOS组 vs 单纯哮喘组, ^{c1} $P<0.05$; ACOS组 vs 单纯慢阻肺组, ^{c2} $P>0.05$; ACOS组 vs 健康对照组, ^{c3} $P<0.05$; FEV₁/FVC: ACOS组 vs 单纯哮喘组, ^{d1} $P<0.05$; ACOS组 vs 单纯慢阻肺组, ^{d2} $P>0.05$; ACOS组 vs 健康对照组, ^{d3} $P<0.05$ 。

2.4 FeNO与各指标之间的相关性 Pearson相关分析结果显示,ACOS组、单纯哮喘组及单纯慢阻肺组患者中,FeNO值与肺功能指标均无显著相关性,与

25-(OH)D表达呈负相关($P<0.05$),与IL-22呈正相关($P<0.05$);血清25-(OH)D表达与肺功能指标、FeNO值及IL-22表达均呈显著相关性($P<0.05$);血清IL-22表达与肺功能指标及25-(OH)D表达均呈显著负相关性($P<0.05$),与FeNO呈正相关($P<0.05$),见表4~表6。

表4 FeNO与其他各指标的相关性

指标	单纯哮喘组		单纯慢阻肺组		ACOS组	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
25-(OH)D	-0.527	<0.05	-0.652	<0.05	-0.613	<0.05
IL-22	0.437	<0.05	0.739	<0.05	0.705	<0.05
FEV ₁	0.132	>0.05	0.256	>0.05	0.148	>0.05
FEV ₁ /预计值	0.203	>0.05	0.172	>0.05	0.168	>0.05
FVC	0.193	>0.05	0.189	>0.05	0.214	>0.05
FEV ₁ /FVC	0.186	>0.05	0.217	>0.05	0.205	>0.05

表5 25-(OH)D与其他各指标的相关性

指标	单纯哮喘组		单纯慢阻肺组		ACOS组	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
FeNO	-0.527	<0.05	-0.652	<0.05	-0.613	<0.05
IL-22	-0.812	<0.05	-0.736	<0.05	-0.694	<0.05
FEV ₁	0.671	<0.05	0.538	<0.05	0.615	<0.05
FEV ₁ /预计值	0.772	<0.05	0.517	<0.05	0.683	<0.05
FVC	0.692	<0.05	0.442	<0.05	0.608	<0.05
FEV ₁ /FVC	0.728	<0.05	0.492	<0.05	0.553	<0.05

表6 IL-22与其他各指标的相关性

指标	单纯哮喘组		单纯慢阻肺组		ACOS组	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
FeNO	0.437	<0.05	0.739	<0.05	0.705	<0.05
25-(OH)D	-0.812	<0.05	-0.736	<0.05	-0.694	<0.05
FEV ₁	-0.636	<0.05	-0.532	<0.05	-0.518	<0.05
FEV ₁ /预计值	-0.182	>0.05	-0.495	<0.05	-0.156	>0.05
FVC	-0.118	>0.05	-0.396	<0.05	-0.192	>0.05
FEV ₁ /FVC	-0.725	<0.05	-0.515	<0.05	-0.626	<0.05

3 讨论

3.1 FeNO检测在ACOS患者中的临床意义 FeNO检测技术是新发展起来和具有应有前景的检测手段,对气道炎症程度、判断激素治疗反应性具有较好的评估和监测作用,且其操作过程安全无创、重复性高、简单快捷。因此已被作为一种认可的气道炎症生物指标而应用于临床,但FeNO值的测量对于ACOS患者的诊断和鉴别诊断的临床意义,目前依然缺少佐证^[7-8]。本研究结果发现ACOS组患者的FeNO值显著低于单纯哮喘组患者($P<0.05$);ACOS组患者的FeNO值均显著高于单纯慢阻肺组和健康对照组($P<0.05$),这与以往一些研究结论存在一些差异。过去研究认为FeNO值仅能有效区分哮喘与慢性阻塞性肺疾病,区分ACOS与慢性阻塞性肺疾病,却不能区分ACOS和哮喘。本研究结果发现ACOS患者的FeNO值不仅显著高于健康人群,更与哮喘及慢性阻塞性肺疾病患者均存在显著区别,可以通过检测FeNO值辅助临床鉴别诊断ACOS与慢性阻塞性肺疾病、哮喘。提示

FeNO 检测对临床筛选 ACOS 患者具有着重要参考意义,临床医师可以通过检测 FeNO 而鉴别区分 ACOS、慢性阻塞性肺疾病和哮喘疾病,利于临床制定治疗方案,更有效地治疗患者。

肺功能是评价呼吸疾病患者病情发展变化的一项主要指标,本研究结果发现 ACOS 组患者 FEV₁、FEV₁/预计值、FVC、FEV₁/FVC 显著低于单纯哮喘组 ($P<0.05$),但与单纯慢阻肺组患者比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。这一结果提示,ACOS 患者因体内共存哮喘和慢性阻塞性肺疾病两种疾病,哮喘反复发作合并慢性阻塞性肺疾病导致的小气道炎症,致使患者的肺通气功能障碍和气道阻塞程度进行性加重,因此 ACOS 患者气流受限程度显著较哮喘患者严重。本研究中 FeNO 值与肺功能指标的相关性分析结果显示,ACOS、哮喘和慢性阻塞性肺疾病患者的 FeNO 值与肺功能指标均无显著相关性,进一步说明 FeNO 检测可以反映患者的气道炎症反应程度,却不能反映患者肺功能损伤程度。

3.2 血清维生素 D 表达在 ACOS 患者中的临床意义 以往研究证实维生素 D 通过抗炎、调节免疫功能、改善气道重塑等作用而参与了哮喘、慢性阻塞性肺疾病的发病机制^[9-10]。相关研究认为哮喘、慢性阻塞性肺疾病患者往往合并有维生素 D 缺乏,这可能是由于患者疾病反复发作,出门较少,接触阳光时间减少,再加上饮食摄入减少及肝肾受损等所致^[11]。这些影响维生素 D 缺乏的因素在 ACOS 患者中一样存在,但目前国内外学者对维生素 D 与 ACOS 的关系仍不清楚。本研究结果显示,ACOS 组、单纯哮喘组及单纯慢阻肺组患者的血清 25-(OH)D 表达水平均显著低于健康对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),说明 ACOS 患者与哮喘、慢性阻塞性肺疾病患者一样,均存在维生素 D 缺乏情况。而三组之间比较,ACOS 组及单纯慢阻肺组患者血清 25-(OH)D 表达水平显著低于单纯哮喘组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),ACOS 组低于单纯慢阻肺组,但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。提示在 ACOS、哮喘及慢性阻塞性肺疾病患者中,ACOS 患者体内维生素 D 缺乏最为显著,这也证明了维生素 D 和 ACOS 之间存在密切的关联。

李飞等^[12]研究结果发现哮喘患者的血清维生素 D 含量与肺功能呈正相关。国外 SUTHERLAND 等^[13]研究资料也同样发现哮喘患者血清维生素 D 水平降低与患者肺功能受损密切相关。在本研究中,ACOS 组、单纯哮喘组及单纯慢阻肺组患者血清 25-(OH)D 表达与肺功能指标表达均呈显著正相关性 ($P<0.05$),这提示 ACOS 患者体内维生素 D 水平越低,其肺功能也越差,ACOS 患者维生素 D 缺乏可能会加重患者的肺功能损伤,这可能与维生素 D 具有抗炎和调节免疫作用以及影响气道重构有关。因此,临床对 ACOS 患者血清 25-(OH)D 表达水平进行监测有助于评估患者的病情

严重程度,同时及时并合理补充维生素 D,对 ACOS 患者的辅助治疗有重要意义。

3.3 血清 IL-22 表达在 ACOS 患者中的临床意义 IL-22 属于 IL-10 家族,2000 年 DUMOUTIER 等研究中刺激小鼠 BW5147T 淋巴瘤细胞时发现的一种新型细胞因子。最近研究发现,IL-22 与机体感染性疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、消化系统相关疾病等多种疾病的发病密切相关,且对判断哮喘严重程度具有重要临床价值^[14-15],但对其在 ACOS 患者发病中的作用机制仍不十分清楚。本研究结果也显示,ACOS 组、单纯哮喘组及单纯慢阻肺组患者的血清 IL-22 表达水平均显著高于健康对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。提示了 IL-22 可能参与了 ACOS、哮喘和慢性阻塞性肺疾病这三种疾病的发病过程,但 IL-22 在三者间的表达存在显著区别,ACOS 组患者的血清 IL-22 表达水平显著低于单纯慢阻肺组患者,ACOS 组患者的血清 IL-22 表达水平显著高于单纯哮喘组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。提示慢性阻塞性肺疾病急性期患者体内 IL-22 表达水平最高,ACOS 患者次之,哮喘患者的表达最低,这可能与 ACOS 患者体内兼备慢性阻塞性肺疾病,患者体内的炎症反应明显加强,炎症因子的大量释放有关。因此检测血清 IL-22 的含量对 ACOS 患者的鉴别诊断具有一定的意义。本研究还发现 ACOS 患者血清 IL-22 表达与肺功能指标呈显著负相关性 ($P<0.05$),由此推测,IL-22 不仅可能是 ACOS 发病过程中的一个重要的细胞因子,更与 ACOS 病情严重程度有一定的相关性,可以作为评估 ACOS 严重程度的潜在靶标。

3.4 ACOS 患者中 FeNO 和血清维生素 D、IL-22 表达的相关性 本研究对 ACOS 患者 FeNO、维生素 D、IL-22 三者之间的相关性进行了分析,结果显示血清 25-(OH)D 表达与 FeNO 值和 IL-22 表达呈负相关 ($P<0.05$),血清 IL-22 表达与 FeNO 值呈显著正相关性 ($P<0.05$)。提示三者存在 ACOS 发病过程中存在密切的联系,推测维生素 D 在 ACOS 发病过程中可能发挥抗炎、抗感染和气道重塑的作用,一旦出现维生素 D 缺乏,Th1/Th2 之间的平衡被打破,刺激 IL-22 的分泌表达,从而激发了炎症反应,FeNO 检测值提高,导致气道高反应,促进 ACOS 的发生发展过程^[16],但具体的作用机制尚未完全阐明,仍需大样本、多中心、长期随访的前瞻性研究进一步探讨。

参考文献

- [1] 邓玎玎,周爱媛,双庆翠,等. 支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的诊断及治疗现状[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(13): 1023-1027.
- [2] HIZAWA N. Clinical approaches towards asthma and chronic obstructive pulmonary disease based on the heterogeneity of disease pathogenesis [J]. Clin Exp Allergy, 2016, 46(5): 678-687.
- [3] DING B, ENSTONE A. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): structured literature review and physician in-sights [J]. Expert Rev Respir Med, 2016, 10(3): 363-371.

非小细胞肺癌中TIM-3、PD-1、PD-L1的表达与临床意义

高峰¹,钱文霞¹,冯一中²

1.张家港市第一人民医院呼吸内科,江苏 张家港 215600;

2.苏州大学附属第二医院病理科,江苏 苏州 215004

【摘要】 目的 探讨非小细胞肺癌组织中T细胞免疫球蛋白区黏蛋白-3 (TIM-3)、程序性死亡因子1 (PD-1)、程序性因子配体1 (PD-L1)的表达情况与临床意义。**方法** 采用免疫组化SP法检测张家港市第一人民医院与苏州大学附属第二医院60例非小细胞肺癌与10例癌旁正常肺组织中TIM-3、PD-1、PD-L1的表达,分析其与临床病理特征及预后的关系,明确三者在非小细胞肺癌组织中表达的相关性。**结果** 60例非小细胞肺癌组织中,TIM-3、PD-L1的阳性表达率分别为51.67%、61.67%,PD-1在癌间质淋巴细胞的表达分为高密度组与低密度组,分别为24例、36例,10例正常肺组织中均未见TIM-3、PD-1、PD-L1阳性表达,与肺癌组的表达差异有统计学意义($P<0.05$)。TIM-3、PD-L1的表达与淋巴结转移、肿瘤细胞分化程度、TNM分期及生存期有关($P<0.05$),而PD-1的表达在各临床指标中未见相关性($P>0.05$)。PD-1与PD-L1的表达呈正相关($P<0.05$),而TIM-3与PD-1、TIM-3与PD-L1之间未见相关性($P>0.05$)。Cox多元回归分析显示,TIM-3、PD-L1的高表达为患者生存期的独立影响因素($P<0.01$)。**结论** TIM-3、PD-1、PD-L1表达上调,在非小细胞肺癌的发展过程中具有重要作用,TIM-3、PD-L1可能成为监测非小细胞肺癌进展及预后的有效指标,阻断TIM-3、PD-1/PD-L1有望成为非小细胞肺癌治疗的新途径。

【关键词】 非小细胞肺癌;T细胞免疫球蛋白区黏蛋白-3;程序性死亡因子1;程序性因子配体1;免疫组织化学;预后

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)02-154-05

Expression and clinical significance of TIM-3, PD-1, PD-L1 in non-small cell lung cancer. GAO Feng¹, QIAN Wen-xia¹, FENG Yi-zhong². 1. Department of Respiratory Medicine, Zhangjiagang First People's Hospital, Zhangjiagang 215600, Jiangsu, CHINA; 2. Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the expression and clinical manifestation of T cell immunoglobulin region mucin-3 (TIM-3), programmed death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues. **Methods** The expression of TIM-3, PD-1 and PD-L1 were detected by immunohistochemical SP method in 60 cases of NSCLCs and 10 cases of adjacent normal lung tissues from Zhangjiagang First People's Hospital and the Second Affiliated Hospital of Soochow University. The relationship of their expression with the clinico-

基金项目:江苏省张家港市科技计划项目(编号:ZKS1520)

通讯作者:高峰,E-mail:gfeng1108@163.com

[4] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2015) [EB/OL]. [2015-01]. <http://www.Goldcopd.org>.

[5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.

[6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.

[7] 陈凤佳, 严英硕, 周燕斌, 等. 呼出气一氧化氮监测对支气管哮喘的诊断及治疗评估价值研究 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(29): 3430-3434.

[8] 张树荣, 安忠碧, 张彦, 等. 呼出气一氧化氮在老年哮喘-慢阻肺重叠综合征患者中的测定 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(2): 217-220.

[9] 马宁, 朱东林, 高国芹, 等. 不同性别、年龄人群 25-羟维生素 D 水平研究 [J]. 河北医药, 2017, 39(8): 1258-1260, 1263.

[10] HALL SC, AGRAWAL DK. Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years [J]. Chin Ther, 2017, 39(5): 917-929.

[11] JOLLIFFE DA, JAMES WY, HOOPER RL, et al. Prevalence, determi-

nants and clinical correlates of vitamin D deficiency in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in London, UK [J]. Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 175: 138-145.

[12] LI F, PENG M, JIANG L, et al. Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma [J]. Respiration, 2011, 81(6): 469-475.

[13] SUTHERLAND ER, GOLEVA E, JACKSON LP, et al. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(7): 699-704.

[14] MARTIN JC, BERIOU G, HESLAN M, et al. Interleukin-22 binding-protein (IL-22BP) is constitutively expressed by a subset of conventional dendritic cells and is strongly induced by retinoic acid [J]. Mucosal Immunol, 2014, 7(1): 101-113.

[15] HIROSE K, TAKAHASHI K, NAKAJIMA H. Roles of IL-22 in Allergic Airway Inflammation [J]. J Allergy (Cairo), 2013, 2013: 260518.

[16] WAWRZYNIAK M, OCHSNER U, WIRZ O, et al. A novel, dual cytokine-secretion assay for the purification of human Th22 cells that do not co-produce IL-17A [J]. Allergy, 2016, 71(1): 47-57.

(收稿日期:2018-09-20)