

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.10.021

文章编号: 1005-8982 (2020) 10-0102-05

25-(OH)D₃ 和 IL-17 在不同严重程度哮喘 患儿血清中的表达及其临床意义

王红霞, 张月华

(海口市人民医院 海南 海口 570208)

摘要:目的 探讨 25-(OH)D₃ 和白细胞介素-17 (IL-17) 在不同严重程度哮喘患儿血清中的表达及其临床意义。**方法** 选取 2016 年 10 月—2018 年 12 月海口市人民医院收治的哮喘患儿 224 例作为研究组, 根据研究组患儿不同病情分为轻度间歇组 68 例、轻度持续组 52 例、中度持续组 59 例和重度持续组 45 例。选取该院同期健康体检儿童 50 例作为对照组。分别检测各组血清 25-(OH)D₃ 和 IL-17 水平; 同时采用儿童哮喘控制测试评分系统 (C-ACT) 进行哮喘病情评分。比较各组血清 25-(OH)D₃ 和 IL-17 水平, 分析血清 25-(OH)D₃、IL-17 水平与 C-ACT 评分的相关性。**结果** 观察组血清 IL-17 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 而血清 25-(OH)D₃ 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。轻度间歇组、轻度持续组、中度持续组和重度持续组血清 IL-17、25-(OH)D₃ 水平和 C-CAT 评分比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 从轻度间歇组、轻度持续组、中度持续组到重度持续组, 血清 IL-17 水平呈上升趋势 ($P < 0.05$), 而血清 25-(OH)D₃ 水平和 C-CAT 评分呈下降趋势 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示, 观察组患儿血清 IL-17 与 C-CAT 评分呈负相关 ($r = -0.825$, $P = 0.006$), 而血清 25-(OH)D₃ 水平与 C-CAT 评分呈正相关 ($r = 0.917$, $P = 0.008$)。**结论** 哮喘患儿血清 25-(OH)D₃ 水平降低, 血清 IL-17 水平升高, 且指标变化情况与病情有相关性。早期检测 25-(OH)D₃ 和 IL-17 水平, 对哮喘早期诊断、病情及预后评估具有重要临床意义。

关键词: 哮喘; 儿童; 25 羟维生素 D₃; 白细胞介素 17; 预后

中图分类号: R725.6

文献标识码: A

Expression and clinical significance of 25-Dihydroxy D₃ and IL-17 in serum of children with asthma of different severity

Hong-xia Wang, Yue-hua Zhang

(Haikou People's Hospital, Haikou, Hainan 570208, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of 25-dihydroxy D₃ (25-(OH)D₃) and interleukin-17 (IL-17) in serum of children with asthma of different severity. **Methods** The subjects were 224 children with asthma admitted to our hospital from October 2016 to December 2018, and divided into four groups: mild intermittent group, mild persistent group, moderate persistent group and severe persistent group (68 cases, 52 cases, 59 cases and 45 cases, respectively). 50 healthy children were selected as control group at the same time. Detection of serum 25-(OH)D₃ and IL-17 in five groups of children at the same time, and the asthma condition score of four groups was measured by C-ACT (Child Asthma Control Test scoring system). The levels of serum 25-(OH)D₃ and IL-17 in five groups were compared, and the correlation between serum 25-(OH)D₃ and IL-17 levels and C-ACT score was also analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** The serum level of IL-17 in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), while the serum level of 25-(OH)D₃ was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum IL-17, 25-(OH)D₃ and C-ACT scores in mild intermittent group, mild persistent group, moderate persistent group and severe persistent group were significantly different ($P < 0.05$).

收稿日期: 2019-12-20

From mild intermittent group, mild persistent group, moderate persistent group to severe persistent group, the serum IL-17 level showed an upward trend ($P < 0.05$), while the serum 25-(OH) D₃ level and C-ACT score showed a downward trend ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum IL-17 was negatively correlated with C-ACT score ($r = -0.825, P = 0.006$), while serum 25-(OH) D₃ was positively correlated with C-ACT score ($r = 0.917, P = 0.008$). **Conclusion** The serum 25-(OH) D₃ level significantly decreases and the serum IL-17 level increases in children with asthma, and there is a significant correlation between the changes of the two groups' indexes and the condition of the disease. The early detection of the levels of the two groups can be used in the early diagnosis of asthma. The evaluation of the condition and prognosis is of great clinical significance.

Keywords: asthma; child; 25-hydroxyvitamin d₃; interleukin-17; prognosis

哮喘全称为支气管哮喘,是呼吸内科常见的慢性疾病,以持续可逆性气道高反应性为特征。流行病学调查显示,目前我国哮喘患者约有 3 000 万,≤ 14 岁人群约占 1.42%^[1],且多数患者在学龄前开始发病。因此,对小儿哮喘积极预防、早期诊断及治疗尤为重要。早诊断、早治疗可控制疾病进展,提高患儿预后质量。但是临床有部分哮喘患儿症状并不明显,增加了疾病诊断的难度,容易错过最佳治疗时期。如何提高哮喘患儿早期诊断准确率,准确评估哮喘病情变化具有重要临床意义^[2]。有研究指出,哮喘发病与慢性气道炎症细胞因子密切相关^[3]。白细胞介素-17 (Interleukin-17, IL-17) 是最新发现的 CD4⁺T 淋巴细胞亚群分泌的细胞因子,可激活和聚集呼吸道中性粒细胞,介导 T 淋巴细胞启动炎症反应;还可诱导多种细胞释放炎症因子,促进气道黏液腺分泌大量黏液,提高气道反应性,从而在哮喘气道重塑过程中起到重要作用^[4-5]。有研究指出,25-羟维生素 D₃[25-(OH) D₃]可能参与了哮喘患儿呼吸道炎症反应,与哮喘的发生、发展有关,但其确切作用机制尚不明确^[6]。25-(OH) D₃ 也被证实可抑制各种 Th1 免疫反应介导的自身免疫性疾病的演进^[7]。本研究对血清 25-(OH) D₃ 和 IL-17 水平与哮喘患儿发病及病情变化的相关性进行分析,

旨在为其临床诊治提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 10 月—2018 年 12 月海口市人民医院收治的哮喘患儿 224 例作为研究组,根据研究组患儿不同病情又分为轻度间歇组 68 例、轻度持续组 52 例、中度持续组 59 例及重度持续组 45 例。选取该院同期 50 例健康体检儿童作为对照组。所有患儿符合 2008 年版《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》相关诊断标准^[8]。纳入标准:①年龄均≤ 16 岁;②哮喘反复发作,且规律治疗≥ 6 个月;③经支气管扩张剂治疗均有效,且日间呼气峰流速变异率>13%;④患儿家属均自愿参加并签署知情同意书。排除标准:①近 4 周内曾有呼吸道感染史;②合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、全身感染性疾病;③近 2 周曾接受全身激素、支气管扩张剂或其他免疫调节剂治疗;④合并严重的心脑血管疾病或肝、肾等功能不全;⑤合并肺炎、肺水肿、呼吸衰竭或极重度哮喘等肺部疾病;⑥肥胖。各组性别、年龄、病程、体重一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 各组一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	体重/(kg, $\bar{x} \pm s$)
观察组					
轻度间歇组	68	39/29	8.36 ± 2.28	2.23 ± 1.35	30.84 ± 5.50
轻度持续组	52	28/24	8.77 ± 2.05	2.17 ± 1.30	32.69 ± 5.61
中度持续组	59	33/26	8.61 ± 2.50	2.52 ± 1.41	31.05 ± 5.38
重度持续组	45	25/20	8.40 ± 2.19	2.05 ± 1.37	31.83 ± 5.72
对照组	50	28/22	8.14 ± 2.49	—	30.97 ± 5.88
χ^2/F 值		0.167	1.821	1.025	0.996
<i>P</i> 值		0.910	0.076	0.183	0.208

1.2 方法

所有哮喘患儿于入院次日清晨,体检儿童于体检当日清晨,抽取空腹外周静脉血 5 ml, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清后 -70℃ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 IL-17 和 25-(OH) D₃ 水平, 试剂盒购自北京维德维康生物技术有限公司, 所有操作步骤均严格按照试剂盒说明书进行。

采用儿童哮喘控制测试评分系统 (children-asthma control test, C-ACT) 对哮喘患儿病情控制情况进行评价, 问卷共有 7 个项目, 总分 0 ~ 27 分: >23 ~ 27 分为完全控制; >19 ~ 23 分为部分控制; ≤ 19 分为未控制^[9]。

1.3 观察指标

①比较观察组和对照组血清 IL-17 和 25-(OH) D₃ 水平; ②比较轻度间歇组、轻度持续组、中度持续组及重度持续组患儿血清 IL-17、25-(OH) D₃ 水平和 C-CAT 评分; ③ Pearson 相关性分析血清 IL-17 和 25-(OH) D₃ 水平与 C-CAT 评分的相关性。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 *t* 检验或方差分析, 进一步两两比较用 LSD-*t* 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 相关性分析用 Pearson 法, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 IL-17 和 25-(OH) D₃ 水平比较

观察组与对照组血清 IL-17 和 25-(OH) D₃ 水平比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学差异 (*P* < 0.05), 观察组血清 IL-17 水平高于对照组, 而血清 25-(OH) D₃ 水平低于对照组。见表 2。

表 2 两组血清 IL-17 和 25-(OH) D₃ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-17/(ng/L)	25-(OH) D ₃ /(nmol/L)
对照组	50	0.78 ± 0.15	68.94 ± 8.71
观察组	224	2.70 ± 0.53	50.26 ± 6.40
<i>t</i> 值		10.837	7.352
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.2 观察组各亚组血清 IL-17、25-(OH) D₃ 水平和 C-CAT 评分比较

轻度间歇组、轻度持续组、中度持续组和重度持续组血清 IL-17、25-(OH) D₃ 水平和 C-CAT 评分比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05); 从轻度间歇组、轻度持续组、中度持续组到重度持续组, 血清 IL-17 水平呈上升趋势 (*P* < 0.05), 而血清 25-(OH) D₃ 水平和 C-CAT 评分呈下降趋势 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 观察组各亚组血清 IL-17、25-(OH) D₃ 水平和 C-CAT 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-17/(ng/L)	25-(OH) D ₃ /(nmol/L)	C-CAT 评分
轻度间歇组	68	2.02 ± 0.44	62.83 ± 5.86	21.36 ± 4.40
轻度持续组	52	2.44 ± 0.56	53.29 ± 6.32	17.51 ± 4.89
中度持续组	59	2.71 ± 0.50	41.57 ± 7.15	14.28 ± 4.23
重度持续组	45	3.16 ± 0.58	29.74 ± 5.63	11.64 ± 3.58
<i>F</i> 值		7.256	13.741	9.977
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.3 血清 IL-17、25-(OH) D₃ 水平与 C-CAT 评分的相关性

Pearson 相关性分析显示, 观察组患儿血清 IL-17 与 C-CAT 评分呈负相关 (*r* = -0.825, *P* = 0.006), 而血清 25-(OH) D₃ 水平与 C-CAT 评分呈正相关 (*r* = 0.917, *P* = 0.008)。见图 1、2。

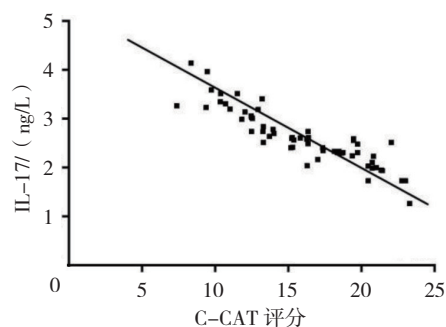


图 1 血清 IL-17 水平与 C-CAT 评分的相关性

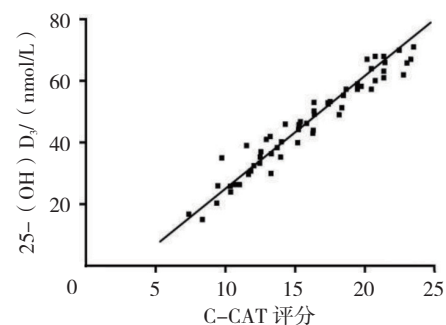


图 2 血清 25-(OH) D₃ 水平与 C-CAT 评分的相关性

3 讨论

哮喘是呼吸内科常见的慢性肺部疾病,多发病于 <5 岁儿童,具有发病率高、病程长、易反复等特点。急性发作时气道呈明显高反应性,表现为喘息、胸闷、咳嗽及气促等典型临床表现,其中夜间和清晨时症状明显加重,严重影响患儿生命健康。哮喘发病可能涉及免疫、遗传、环境及炎症等因素共同参与,最终引起机体变态反应、气道重塑及高反应性相互作用。有研究证实,哮喘本质是一种慢性气道炎症疾病,由多种炎症细胞及其细胞组分共同介导,构成复杂的网络结构^[10]。当体内外刺激物刺激气道时,可引起气道内炎症细胞及促炎因子激活和聚集,最终导致哮喘发生。研究表明,儿童哮喘早期如积极干预治疗,可有效阻止气道不可逆高反应性和气道重塑^[11]。因此早期有效诊断和准确评估哮喘患儿病情,对指导临床制订防治干预措施,改善患儿病情及预后,提高其生活质量尤为重要。

有研究证实,哮喘是由免疫球蛋白 E 介导 I 型变态反应所致的气道过敏反应,其炎症反应存在明显的 Th2 细胞依赖性,患儿体内 Th1/Th2 细胞比例失衡, Th2 细胞分化占优势,导致抑炎因子表达降低^[12]。Th17 是最新发现的不同于 Th1 和 Th2 细胞的 Th 细胞亚群,其具有独立分化和发育调节机制,能分泌 IL-6、IL-17 及肿瘤坏死因子等细胞因子,参与多种炎症疾病的发生、发展^[13]。IL-17 是 Th17 细胞分泌的主要效应因子,同时也是 T 细胞来源细胞因子,是 T 细胞介导的炎症反应早期启动因子,能释放前炎症因子,起到炎症放大效应,与自身免疫性疾病、哮喘、移植排斥反应等密切相关。此外有研究显示, IL-17 能有效动员、募集及活化气道中性粒细胞,持续侵袭气道上皮细胞;同时激活 T 细胞,刺激成纤维细胞、内皮细胞及上皮细胞等表达多种炎症介质及趋化细胞因子,包括 IL-6、IL-8、GM-CSF 及 CAM-1 等,促进多种炎症细胞聚集和活化,加剧气道炎症反应和气道重塑^[14]。HIROSE 等^[15]研究发现,小鼠注射 Th17 细胞能明显提高炎症趋化因子和中性粒细胞的表达,小鼠气道呈现持续高反应性,且地塞米松冲击治疗后缓解甚微,提示 Th17 细胞与哮喘发病密切相关。刘永红等^[16]研究显示,哮喘患儿血清 IL-17 表达水平高于健康对照组,且与哮喘发作程度密切相关,可作为哮喘早期诊断和病情监测的重要指标。本研究结果显示,观察组患儿血清 IL-17 水平高于对照组,提示哮喘患

儿血清 IL-17 水平升高可能参与哮喘发病。

维生素 D 是一种脂溶性固醇类衍生物,具有多种生物活性,包括维持血液和骨骼系统钙、磷代谢稳态,以及促进骨骼代谢生长。近年来研究发现,维生素 D 还具有免疫调节作用,其含量稳态对维持多种细胞生长、分化具有重要作用;同时维生素 D 还具有抗感染、逆转气道重塑等功能,其含量降低与慢性阻塞性肺疾病、肺结核以及哮喘等多种肺部疾病发生有关^[17]。25-(OH) D₃ 是维生素 D 体内最主要的活性形式,具有血液含量高、存在形式稳定等优势^[18],因此常被作为评价体内维生素 D 含量的敏感指标,具有免疫调节、抗炎及抗气道重塑等作用。病理研究证实, 25-(OH) D₃ 主要与其相关受体 (vitamin D receptor, VDR) 结合而发挥生物学功能^[19],而 VDR 基因具有调控机体免疫应答、慢性气道炎症等功能,被证实与喘息性疾病发病密切相关。IORDANIDOU 等^[20]研究显示,哮喘患儿血清 25-(OH) D₃ 表达下调,同时 VDR 基因多态性与其表达密切相关,其含量降低与哮喘患儿发病密切相关。本研究结果显示,观察组患儿血清 25-(OH) D₃ 水平低于对照组,证实哮喘患儿血清 25-(OH) D₃ 表达下调,与目前报道基本一致,提示其表达降低可能影响哮喘发病。哮喘患儿血清 IL-17 和 25-(OH) D₃ 水平还能一定程度预测哮喘病情进展,对评估患儿病情及指导治疗具有重要意义。本研究通过对病情分组,结果发现从轻度间歇组、轻度持续组、中度持续组到重度持续组,血清 IL-17 水平呈上升趋势,而血清 25-(OH) D₃ 水平呈降低趋势,提示其指标变化有助于评估患儿病情变化。C-ACT 是一种评估哮喘病情控制情况的量表,其在 4 ~ 11 岁哮喘患儿中的信效度已得到证实,常用于评估病情和长期监测^[21]。本研究相关性分析结果显示,血清 IL-17 和 25-(OH) D₃ 水平分别与 C-ACT 评分呈负相关和正相关,证实两组指标与哮喘患儿病情变化密切相关,可用于哮喘患儿病情动态监测,但因本研究样本量有限,结果具有一定局限性。

综上所述,哮喘患儿的血清 25-(OH) D₃ 水平明显降低,血清 IL-17 水平明显升高,且指标变化情况与病情有相关性。早期检测 25-(OH) D₃ 和 IL-17 水平,对哮喘早期诊断、病情及预后评估具有重要临床意义。

参 考 文 献:

- [1] 车向郁. 支气管哮喘儿童血清 25-(OH)D₃、IgE、IL-17、TGF-β₁ 水平变化及意义 [J]. 成都医学院学报, 2017, 12(3): 75-77.

- [2] 魏杰男, 刘兰, 韩芳. 支气管哮喘患儿血清 25-羟基维生素 D₃ 水平变化及其与血清 IgE 和 FeNO 的相关性 [J]. 医学临床研究, 2018, 25(3): 512-515.
- [3] BRUMPTON B M, LANGHAMMER A, HENRIKSEN A H, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, vitamin D supplement and asthma control: the HUNT study[J]. Respiratory Medicine, 2018, 136(41): 65-72.
- [4] RAMOS-MARTÁNEZ E, LÁPEZ-VANCELL M R, ROJAS-SERRANO J, et al. Reduction of respiratory infections in asthma patients supplemented with vitamin D is related to increased serum IL-10 and IFN γ levels and cathelicidin expression[J]. Cytokine, 2018, 108(27): 1043-1051.
- [5] WILLIAM W B, STEPHEN H, EDWARD K, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2013, 188(11): 1294-1302.
- [6] 蒋鲲, 陆小霞, 王莹, 等. 哮喘患儿血清 25(OH)D₃ 水平与血清及支气管肺泡灌洗液中半乳糖凝集素-3 水平的关系 [J]. 中国当代儿科杂志, 2015(12): 1301-1305.
- [7] ALY M G, ZHU L, WEIMER R, et al. Low utility of serum 25-hydroxyvitamin D₃ and 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ in predicting peripheral Treg and Th17 cell counts in ESRD and renal transplant patients[J]. Transplant Immunology, 2017, 26(19): 283-290.
- [8] 中华医学会儿科学会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 745-753.
- [9] 潘秀花, 李小妹, 黄子殷, 等. 儿童血清 25-羟基维生素 D₃ 水平及其与支气管哮喘的关系 [J]. 广西医学, 2018, 25(10): 728-729.
- [10] TIAN R, LI X F, LI Y, et al. 1,25(OH)₂-D₃ promotes chondrocyte apoptosis and restores physical function in rheumatoid arthritis through the NF- κ B signal pathway[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 106(31): 149-155.
- [11] LEE S Y, BAE C S, SEO J H, et al. Mycophenolate mofetil suppresses asthma via Th2 and Th1 cell regulation in an ovalbumin-induced asthma mouse model[J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 17(1): 11-20.
- [12] 吴鹏妹, 崔晓阳, 袁颖平, 等. 血清 25 (OH) D₃ 水平与哮喘患儿炎症反应及肺功能的关系 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(21): 5292-5294.
- [13] 沈红燕, 杨丽萍, 杨芳. 支气管哮喘儿童血清 IL-17、IL-35 水平与肺功能的相关性分析 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(20): 5002-5004.
- [14] LEZMI G, ABOU R T, DIETRICH C, et al. Circulating IL-17-producing mucosal-associated invariant T cells (MAIT) are associated with symptoms in children with asthma[J]. Clinical Immunology, 2018, 188(53): 627-634.
- [15] HIROSE K, IWATA A, TAMACHI T, et al. Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway[J]. Immunological Reviews, 2017, 278(1): 145-161.
- [16] 刘永红, 孙海军, 高有桂, 等. 支气管哮喘患儿血清中 IL-17、IL-21 和 IL-22 水平变化及其临床意义 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(6): 483-484.
- [17] MANOUSAKI D, PATERNOSTER L, STANDL M, et al. Vitamin D levels and susceptibility to asthma, elevated immunoglobulin E levels, and atopic dermatitis: a Mendelian randomization study[J]. Plos Medicine, 2017, 14(5): 1002-1009.
- [18] 马娜, 朱凤莲, 陈莉, 等. 维生素 D₃ 对支气管哮喘患儿 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞和 Th17 细胞的影响 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(7): 703-705.
- [19] 杨云, 焦德清, 周利. 血清 1, 25-(OH)₂D₃ 和 MMP-9 对哮喘患儿病情发生发展的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(4): 639-640.
- [20] IORDANIDOU M, PARASKAKIS E, GIASARI G, et al. VDR and VDBP polymorphisms are associated with 25(OH)D₃ levels in asthmatic children[J]. European Respiratory Journal, 2014, 19(32): 953-959.
- [21] HAVAN M, RAZI C H, BULUS A D, et al. Effects of 25 hydroxy vitamin D levels on the severity and asthma control in school age asthma patients[J]. Archivos Argentinos De Pediatría, 2017, 115(4): 336-342.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 王红霞, 张月华. 25- (OH) D₃ 和 IL-17 在不同严重程度哮喘患儿血清中的表达及其临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(10): 102-106.