

变应性鼻炎患者血清 IL-5 和骨桥蛋白 检测的临床价值

车娟¹ 张鹏¹ 李金玲² 王延飞¹

[摘要] 目的:探讨变应性鼻炎(AR)患者血清 IL-5 和骨桥蛋白(OPN)检测的临床价值。方法:采用 ELISA 法检测 62 例初诊 AR 患者和 49 名健康对照个体血清 IL-5 和 OPN 水平,分析 AR 患者血清 IL-5、OPN 与患者临床特征的关系。结果:AR 患者血清 IL-5 和 OPN 水平较健康个体明显增高。合并哮喘的 AR 患者 IL-5 和 OPN 水平较未合并哮喘者明显增高。AR 患者血清 OPN 与症状总评分(TNSS)和血清 IgE 均呈正相关,但与嗜酸粒细胞计数无关;IL-5 与 TNSS、血清 IgE 和嗜酸粒细胞计数均呈正相关。OPN 与 IL-5 呈正相关。结论:OPN 和 IL-5 参与了 AR 的发病机制,可以作为 AR 的病情评价标志物。

[关键词] 鼻炎,变应性;骨桥蛋白;白细胞介素 5;Th2 反应

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.20.003

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Expression of serum interleukin 5 and osteopontin in patients with allergic rhinitis

CHE Juan¹ ZHANG Peng¹ LI Jinling² WANG Yanfei¹

(¹Department of Otolaryngology, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou, 256603, China;²Department of Laboratory Medicine, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University)

Corresponding author: WANG Yanfei, E-mail: 13375438181@163.com

Abstract Objective: To investigate the role of serum IL-5 and osteopontin(OPN) in patients with allergic rhinitis(AR). **Method:** The levels of serum IL-5 and OPN in 62 treatment-naive AR patients were determined using ELISA. The relationships among the expression of serum IL-5, OPN and clinical characteristics were analyzed. **Result:** Serum OPN and IL-5 in AR patients were significantly higher than those of healthy individuals. Patients with asthma had significantly higher OPN and IL-5 than that of patients without asthma. OPN in AR patients was positively correlated with TNSS and total IgE, but not blood eosinophil count. IL-5 was positively correlated with TNSS, total IgE and blood eosinophil count. OPN is positively correlated with IL-5. **Conclusion:** Both OPN and IL-5 are involved in the pathogenesis of AR. Serum OPN and IL-5 can be useful biomarkers for evaluating the severity of AR.

Key words rhinitis, allergic; osteopontin; interleukin-5; Th2 response

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一个全球性的健康问题,国内开展的流行病学调查研究显示其在人群中的发病率为 10%~30%^[1-4]。目前认为,AR 的本质是过敏性疾病,其发病过程包括免疫致敏和临床致敏两个阶段^[5-8]。免疫致敏是指当易感个体首次接触变应原时,抗原呈递细胞对其进行加工,然后将加工后的抗原递呈给初始辅助性 T 细胞,并指导初始辅助性 T 细胞分化为 Th2 细胞。Th2 细胞以分泌 IL-5、IL-4 等细胞因子为主要特征,可以活化 B 细胞,促进其分泌变应原特异性的 IgE。这种变应原特异性的 IgE 可结合于肥大细胞表面并使之处于免疫致敏状态。临床致敏是指当易感个体再次接触变应原时,变应原可以与此前结

合在肥大细胞上的变应原特异性的 IgE 结合,促进肥大细胞释放活性物质(组胺、5 羟色胺等),引起鼻黏膜的各种过敏反应^[9]。由此可见,Th2 反应失调,导致产生变异性特异性的 IgE,是 AR 发病的关键环节。骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种细胞外基质糖蛋白,广泛参与多种病理和生理过程,包括肿瘤形成^[10]、炎症反应等^[11]。以往的研究表明,OPN 参与了多种过敏性疾病的发病机制^[12-14]。有研究表明哮喘患者痰中 OPN 水平显著高于健康对照,且 OPN 水平与痰嗜酸粒细胞呈正相关^[15]。也有研究发现哮喘患者血清中 OPN 水平较健康个体明显增高,且与疾病严重程度呈正相关^[16]。考虑到哮喘与 AR 均属于过敏性疾病,且二者的发病机制有着千丝万缕的联系,本研究拟探讨 AR 患者血清 OPN 与 IL-5 检测的临床价值。

¹滨州医学院附属医院耳鼻咽喉科(山东滨州,256603)

²滨州医学院附属医院检验科

通信作者:王延飞, E-mail: 13375438181@163.com

1 材料与方法

1.1 研究对象

招募了 2012-12-2014-09 来我院就诊的初诊 AR 患者 62 例,其中男 30 例,女 32 例;年龄(33±15)岁;间歇性 AR 32 例,持续性 AR 30 例。AR 的诊断和分型依据为中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组于 2009 年(武夷山)制定的指南。

另从同期来我院体检的人群中选取 49 名健康个体作为对照组,其中男 24 例,女 25 例;年龄(32±15)岁。所有健康个体的常规实验室指标均在参考范围以内,胸透未见明显异常,排除变应性疾病、自身免疫性疾病和恶性肿瘤病史。对照组和 AR 组在年龄和性别构成比上的差异无统计学意义。

本研究得到我院医学研究伦理委员会的批准,研究过程严格遵守赫尔辛基宣言,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 患者症状总评分的确定以及实验室特征的检测

患者在接受治疗前,采集血液进行嗜酸粒细胞绝对计数分析、血清 IgE 测定和症状总评分(TNSS)。TNSS 评分包括鼻痒、打喷嚏、流鼻涕、鼻塞 4 个症状。由患者自行评估症状程度,具体标准为:无症状记为 0 分,轻度记为 1 分,中度记为 2 分,重度记为 3 分,上述各个症状得分的总和即为 TNSS 评分。

1.3 血清 OPN 和 IL-5 水平的检测

治疗前采集患者静脉血 2 ml,置于无抗凝剂的无菌试管中,室温下静置半小时待其自然凝固,之后于 3 000 r/min 的条件下离心 10 min,收集上层血清置于-80℃保存待测。

收集完所有受试对象的血清后,在室温下复溶,之后采用 ELISA 法检测血清中 OPN 和 IL-5 水平。OPN 的检测试剂盒购自美国 R&D 公司,IL-5 的检测试剂盒购自美国 Immuno-Biological Laboratories(ABL)公司。所有的操作过程均严格按照试剂说明书进行。

1.4 统计学方法

首先以 Kolmogorov-Smirnov 检验判断数据是否呈高斯分布,对于不呈高斯分布的连续型资料,两组资料之间的比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,相关性分析采用 Spearman 法;对于服从高斯分布的连续型资料,两组之间的比较采用独立样本 *t* 检验,相关性分析采用 Pearson 法。所有的统计学处理均在 SPSS 13.0 中完成, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AR 组和对照组的血清 OPN、IL-5 水平比较

AR 患者血清内的 OPN 水平(图 1a)和 IL-5 水平(图 1b)均较对照组明显增高(均 $P < 0.01$)。

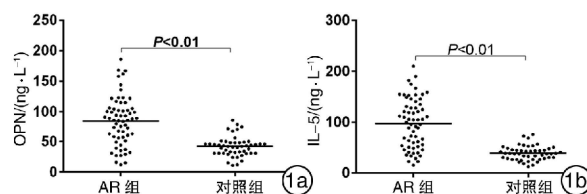


图 1 AR 组和对照组的血清 OPN、IL-5 水平比较

2.2 AR 患者血清 OPN、IL-5 与 AR 类型的关系

如图 2 所示,持续性 AR 患者血清 OPN 和 IL-5 平均水平与间歇性患者的差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

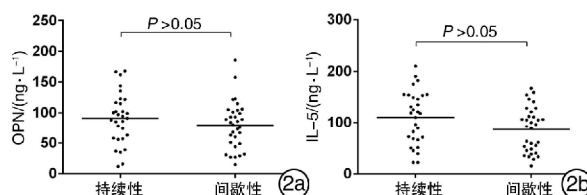


图 2 AR 患者血清 OPN、IL-5 与 AR 类型的关系

2.3 AR 患者血清 OPN、IL-5 与哮喘的关系

如图 3 所示,合并哮喘的 AR 患者血清 OPN 和 IL-5 较未合并哮喘者明显增高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

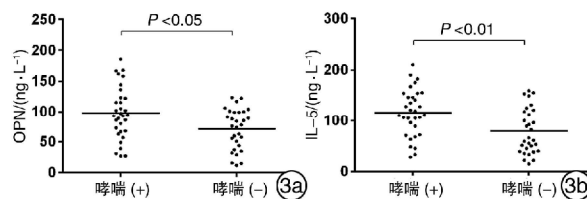


图 3 AR 患者中 OPN、IL-5 与哮喘的关系

2.4 AR 患者血清 OPN、IL-5 与 TNSS、嗜酸粒细胞计数和血清 IgE 的关系

AR 患者血清 OPN 与 TNSS 和血清 IgE 均呈正相关(图 4a、b), $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$;但与嗜酸粒细胞计数无关(图 4c), $P > 0.05$;IL-5 与 TNSS、血清 IgE 和嗜酸粒细胞计数均呈正相关(图 5),均 $P < 0.01$ 。

2.5 AR 患者血清 OPN 与 IL-5 的相关性

如图 6 所示,AR 患者血清 OPN 与 IL-5 呈正相关($P < 0.01$)。

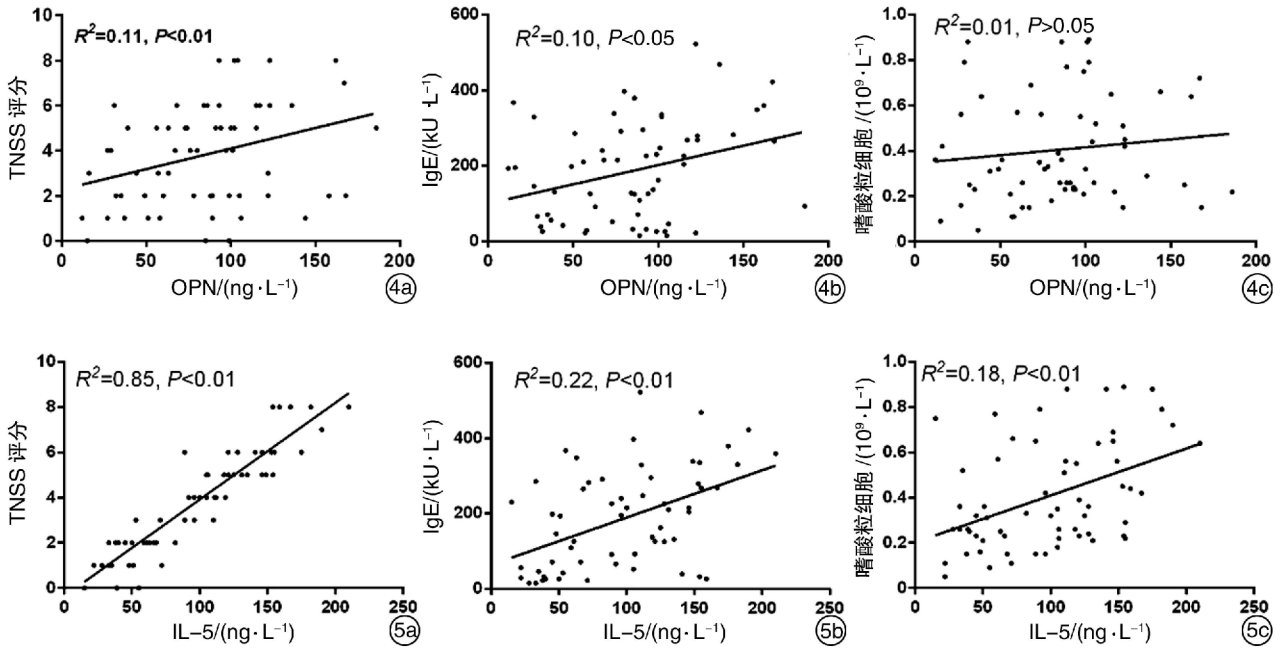


图 4 AR 患者血清 OPN 与 TNSS、嗜酸粒细胞计数和血清 IgE 的关系； 图 5 AR 患者血清 IL-5 与 TNSS、嗜酸粒细胞计数和血清 IgE 的关系

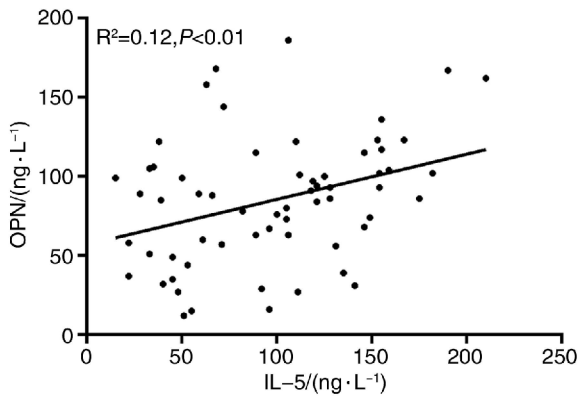


图 6 OPN 与 IL-5 的相关性

3 讨论

本研究探讨了 AR 患者血清 OPN 和 IL-5 检测的临床价值。AR 患者血清 OPN 和 IL-5 水平明显增高,且与患者的临床特征相关,提示二者参与了 AR 的发病机制,且 OPN 和 IL-5 可以作为判断 AR 疾病严重程度的指标。

IL-5 是 Th2 的特征性细胞因子之一^[17],而 Th2 反应亢进被认为是 AR 的主要免疫学特征^[18-19]。因此,AR 患者血清 IL-5 增高可能是 Th2 反应亢进的结果,这与以往的研究报道是一致的^[20]。OPN 是一种生理功能十分活跃的分子,以往的研究表明 OPN 可以调节树突状细胞的分化和功能^[21]。由于树突状细胞是免疫应答的枢纽,其功能和类型在很大程度上可以决定后续的获得性免疫应答的强度和类型。因此,我们推测,OPN 可能通过调节树突状细胞的分化和功能间接增强 Th2

反应。我们发现 AR 患者血清 IL-5 与 OPN 水平呈正相关,也支持这一结论。同时,我们的研究结果也提示,OPN 可能是 AR 潜在的干预靶点。

我们的研究结果在一定程度上重现了 Liu 等^[22]的研究,即 AR 患者血清 OPN 水平与 IL-5、TNSS 评分呈正相关,与嗜酸粒细胞计数无关,可以作为评价 AR 病情的标志物。在此基础上我们进一步分析了 OPN 与 IgE、哮喘类型(持续型和间歇型)的关系,为探讨 OPN 参与 AR 发病机制提供了更多的线索。

IL-5 具有促进嗜酸粒细胞增殖、分化、趋化和活化的功能,因此是 AR 发生与发展重要的促进因素。IgE 则与肥大细胞脱颗粒密切相关。我们发现 IL-5 与外周血嗜酸粒细胞、血清 IgE 呈正相关,也说明了 IL-5 参与 AR 的发病机制与其增强嗜酸粒细胞的趋化作用、促进 IgE 的合成密切相关。OPN 也与血清 IgE 呈正相关,说明 OPN 参与 AR 发病机制的途径与 IL-5 有相似之处。我们推测,OPN 可能位于 IL-5 的上游,即 OPN 先调节树突状细胞的分化和活性,间接导致 Th2 反应增强,引起血清 IL-5 水平增高。

本研究发现,持续性 AR 患者的血清 OPN 水平要高于间歇性患者,原因可能在于 OPN 增高会加剧体内的炎症反应强度,导致 AR 病情加重。我们注意到,持续性 AR 患者 IL-5 水平虽然高于间歇性 AR 患者,但差异无统计学意义,这可能是由于样本量较小,统计效率不足所致。因此,将来仍然有必要开展大样本的研究论证 IL-5 与 AR 类型的

关系。

研究显示,AR 和哮喘有着很密切的联系,AR 患者患哮喘的比例明显较高,而哮喘患者发生 AR 的比例也较高。因此,有学者提出了“联合气道疾病”的概念^[23],以强调两种气道上的疾病在发病机制上存在共通环节。本研究发现,合并哮喘的 AR 患者血清 OPN 和 IL-5 水平较未合并哮喘者明显增高,说明 AR 患者是否发生联合气道疾病在一定程度上取决于 Th2 反应的强度。如果 AR 患者 Th2 反应过于强烈,则病变可能扩散至下呼吸道。

TNSS 是判断 AR 病情严重程度的重要指标,OPN 和 IL-5 均与 TNSS 呈正相关,说明 OPN 和 IL-5 也可以作为 AR 的病情评估指标。

总之,本研究发现了 AR 患者的血清 OPN 和 IL-5 显著高于健康个体,提示二者参与了 AR 的发病机制,是潜在的干预靶点。此外,OPN 和 IL-5 还是 AR 潜在的病情评估指标。

参考文献

- [1] 穆妮热,姜孝芳,杨清,等.新疆伊犁地区变应性鼻炎流行病学调查及其相关因素分析[J].中国全科医学,2013,16(17):2010-2012.
- [2] 燕志强,单兵,许保健,等.驻徐部队变应性鼻炎流行病学调查及分析[J].解放军医学杂志,2012,37(3):257-259.
- [3] 王敏,谭国林,赵斯君,等.长沙市中小学生变应性鼻炎流行病学调查及相关危险因素分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,28(2):95-101.
- [4] ZHANG Y, ZHANG L. Prevalence of allergic rhinitis in china[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2014, 6:105-113.
- [5] PAWANKAR R, MORI S, OZU C, et al. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis[J]. Asia Pac Allergy, 2011, 1:157-167.
- [6] BROIDE D H. Allergic rhinitis: Pathophysiology[J]. Allergy Asthma Proc, 2010, 31:370-374.
- [7] STEINSVAAG S K. Allergic rhinitis: an updated overview[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2012, 12: 99-103.
- [8] 李华斌.变应性鼻炎的发病机制及诊治进展[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,49(4):347-352.
- [9] 王书敬,赵长青.肥大细胞表面受体在变应性鼻炎中的作用[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2014,14(4): 261-264.
- [10] AHMED M, BEHERA R, CHAKRABORTY G, et al. Osteopontin: a potentially important therapeutic target in cancer [J]. Expert Opin Ther Targets, 2011, 15:1113-1126.
- [11] INOUE M, SHINOHARA M L. Intracellular osteopontin (iOPN) and immunity[J]. Immunol Res, 2011, 49:160-172.
- [12] KONNO S, KUROKAWA M, UEDE T, et al. Role of osteopontin, a multifunctional protein, in allergy and asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2011, 41:1360-1366.
- [13] 刘畅,杨炯,李建国,等.骨桥蛋白在人过敏性鼻炎黏膜炎症中的表达[J].临床内科杂志,2009,26(4): 240-242.
- [14] LIU W L, ZHANG H, ZHENG Y, et al. Expression and regulation of osteopontin in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Clin Exp Allergy, 2015, 45: 414-422.
- [15] TAKAHASHI A, KUROKAWA M, KONNO S, et al. Osteopontin is involved in migration of eosinophils in asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2009, 39:1152-1159.
- [16] SAMITAS K, ZERVAS E, VITTORAKIS S, et al. Osteopontin expression and relation to disease severity in human asthma [J]. Eur Respir J, 2011, 37: 331-341.
- [17] NAKAYAMA T, YAMASHITA M. Initiation and maintenance of Th2 cell identity[J]. Curr Opin Immunol, 2008, 20:265-271.
- [18] ENDO Y, HIRAHARA K, YAGI R, et al. Pathogenic memory type Th2 cells in allergic inflammation [J]. Trends Immunol, 2014, 35:69-78.
- [19] PILETTE C, JACOBSON M R, RATAJCZAK C, et al. Aberrant dendritic cell function conditions Th2-cell polarization in allergic rhinitis[J]. Allergy, 2013, 68: 312-321.
- [20] 刘颖慧,蒋捍东.变应性鼻炎和哮喘患者血清 IL-5、IL-15 及 IL-18 的水平研究[J].国际免疫学杂志,2010,33(6):495-497.
- [21] XANTHOU G, ALISSAFI T, SEMITEKOLOU M, et al. Osteopontin has a crucial role in allergic airway disease through regulation of dendritic cell subsets [J]. Nat Med, 2007,13:570-578.
- [22] LIU W, XIA W, FAN Y, et al. Elevated serum osteopontin level is associated with blood eosinophilia and asthma comorbidity in patients with allergic rhinitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 130:1416-1418.
- [23] 闫占峰,王宁宇.联合气道疾病[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2012,26(15):713-717.

(收稿日期:2016-05-27)