

·研究快报·

## 吸入糖皮质激素对哮喘患儿血清瘦素、IL-4 及 IFN- $\gamma$ 的影响

陈壮桂<sup>1</sup>, 李 鸣<sup>2</sup>, 纪经智<sup>1</sup>, 陈岩峰<sup>1</sup>, 陈奋华<sup>1</sup>, 陈 虹<sup>1</sup>

(中山大学 1. 附属第三医院儿科, 广东 广州 510630; 2. 附属第一医院黄埔院区呼吸内科, 广东 广州 510700)

**摘 要:**【目的】测量瘦素(leptin)在哮喘儿童患者急性发作期及缓解期的变化及其与 Th1/Th2 细胞因子间的相互关系,探讨瘦素对哮喘儿童免疫功能的影响。【方法】27 例在我院哮喘门诊就诊,符合入选标准的哮喘儿童患者急性发作期首诊时取静脉血测 IL-4、IFN- $\gamma$  和 leptin,同时予吸氧、糖皮质激素吸入、支气管舒张剂等对症支持治疗。症状缓解后按GINA方案进行分级治疗,疗程 12 周;疗程结束后取静脉血测 IL-4、IFN- $\gamma$  和 leptin,进行统计学分析。【结果】哮喘治疗后血清 IFN- $\gamma$  水平与治疗前比较明显升高( $P < 0.05$ )。而治疗后血清 IL-4 水平与治疗前比较明显降低( $P < 0.05$ )。同样,治疗后血清 leptin 水平与治疗前比较明显降低( $P < 0.05$ )。此外,治疗前 leptin 水平与 IL-4/IFN- $\gamma$  比值的相关性分析表明,两者直线相关( $r=0.749, P=0.05$ );治疗后 leptin 水平与 IL-4/IFN- $\gamma$  比值的相关性分析表明,两者同样直线相关( $r=0.745, P=0.013$ )。【结论】血浆 leptin 水平和 Th1/Th2 细胞因子间的存在负相关,和哮喘儿童免疫功能密切相关,leptin 可能参与哮喘儿童气道炎症的发生与发展。

**关键词:**瘦素;哮喘;儿童;糖皮质激素;白细胞介素-4;干扰素- $\alpha$

中图分类号:R725.62

文献标识码:A

文章编号:1672-3554(2008)02-0240-02

### Effect of Inhaled Glucocorticosteroids on Leptin, IL-4, and IFN- $\gamma$ in Asthmatic Children

CHEN Zhuang-gui, LI Ming, JI Jing-zhi, CHEN Yan-feng, CHEN Fen-hua, CHEN Hong

(Department of Pediatrics, The Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

**Abstract:**【Objective】To determine the changes of serum leptin level both exacerbation and remission, so that we can evaluate the relation between leptin and the immune function in asthmatic children. 【Methods】Twenty-seven cases newly diagnosed were selected into our study and obtained blood samples to measure serum IL-4, IFN- $\gamma$ , and leptin at the first visit. At the same time, oxygen, glucocorticosteroid, and  $\beta_2$  receptor agonist to release the symptoms, and then treatment based on GINA for 12 weeks. The blood samples were obtained to determine the serum concentration of IL-4, IFN- $\gamma$ , and leptin with ELISA. 【Results】To compare the serum concentration of IFN- $\gamma$  in the asthmatic children before treatment, which were increased after treatment with inhaled glucocorticosteroids( $P < 0.05$ ). On the other side, the serum concentration IL-4 and leptin were significant decreased then before ( $P < 0.05$ ). Especially, the serum concentration of leptin and IL-4/IFN- $\gamma$  ratio were passively correlated before and after treatment ( $r=0.749$  and  $0.745$ , respectively,  $P=0.05$  and  $0.013$ ). 【Conclusions】The serum leptin was passively related to IL-4/IFN- $\gamma$ . Leptin may play an important role between immune function and the development in airway inflammation of asthmatic children.

**Key words:** leptin; asthma; child; glucocorticosteroids; IL-4; INF- $\alpha$

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2008,29(2):240-COV3]

瘦素(leptin)是一种脂肪源性细胞因子样蛋白多肽,可调节机体能量平衡和新陈代谢,同时 leptin 能影响 Th1/Th2 细胞平衡,导致机体免疫功能紊乱<sup>[1]</sup>。Th1/Th2 亚群的表达和失调处于哮喘发病机制研究的中心地位<sup>[2]</sup>。目前关于 leptin 与哮喘关系的研究较少。本文检测 leptin 在哮喘儿童患者急性发作期及缓解期的变化,及其与 Th1/Th2 细胞因子间的相互关系,探讨 leptin 与哮喘儿童免疫功能之间

的联系。

### 1 材料和方法

#### 1.1 研究对象

选择 2005 年 3 月至 2007 年 1 月在我院儿科门诊就诊及住院部住院,依据 2003 年中华医学会儿科学分会呼吸

收稿日期:2007-11-25

基金项目:广东省科技计划项目(2007B030700003)

作者简介:陈壮桂(1976-),男,广东汕头人,硕士,主治医师,E-mail:chenzhuanggui@126.com;纪经智,通讯作者,主治医师。

学组修订的儿童哮喘防治常规<sup>[3]</sup>确诊的急性发作期哮喘儿童患者共27例,其中男15例,女12例,年龄在5~12岁之间,按照修订的GINA方案分级标准<sup>[4]</sup>:I级,7例;II级,11例;III级6例;IV级3例;入选患儿均按所在级别进行分级吸入糖皮质激素治疗。同时除外并发有呼吸衰竭、心力衰竭的极重度患儿、先天性心脏病、结核感染、支气管异物、全身使用糖皮质激素者及肥胖症者。

### 1.2 检测方法

符合入选标准的患儿首诊时或治疗前24h内及疗程结束,于早晨空腹采集静脉血5mL,分离血清,用双抗体夹心ELISA法检测血清IL-4、IFN- $\gamma$ ,试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司。瘦素的血清浓度用放射免疫分析法<sup>[4]</sup>,采用 $\gamma$ 放射免疫计数仪测量标本的放射性,由专人负责检测。检测仪器为FJ2008-G放射免疫计数仪。<sup>125</sup>I瘦素试剂盒购于中国原子能科学研究院。

### 1.3 治疗方法

哮喘急性发作期,27例患儿予吸氧、糖皮质激素吸入、支气管舒张剂等对症支持治疗。症状缓解后按GINA方案进行分级治疗,疗程12周;并于我院儿科哮喘门诊随诊观察或电话联系,记录喘息再发的次数及治疗情况。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS13.0统计软件包进行统计分析。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后均数比较采用配对 $t$ 检验,及进行leptin水平与IL-4/IFN- $\gamma$ 比值的相关性分析。

## 2 结果

哮喘儿童治疗前后血清IL-4、IFN- $\gamma$ 的结果见表1。血清IFN- $\gamma$ 水平与治疗前比较,明显升高。而治疗后血清IL-4水平与治疗前比较,明显降低。同样,治疗后,血清leptin水平与治疗前比较,明显降低。此外,治疗前leptin水平与IL-4/IFN- $\gamma$ 比值的相关性分析表明,两者具有直线相关( $r=0.749, P=0.05$ );治疗后leptin水平与IL-4/IFN- $\gamma$ 比值的相关性分析表明,两者同样具有直线相关( $r=0.745, P=0.013$ )。

表1 哮喘儿童治疗前后血清IL-4、IFN- $\gamma$ 、leptin的结果

Table 1 The level of serum IL-4 and IFN- $\gamma$  of asthmatic children before and after treatment

	$\rho_{\text{IFN-}\gamma}/(\text{mg}\cdot\text{mL})^{-1}$	$\rho_{\text{IL-4}}/(\text{pg}\cdot\text{mL})^{-1}$	IL-4/IFN- $\gamma$	$\rho_{\text{leptin}}/(\text{ng}\cdot\text{mL})^{-1}$
Before treatment	18 ± 6	47 ± 19	3.8 ± 1.2	8.2 ± 1.4
After treatment	53 ± 14	22 ± 9	2.2 ± 1.4	4.8 ± 1.2
$t$	3.21	3.26	2.64	3.35
$P$	0.033	0.030	0.047	0.019

## 3 讨论

瘦素是由脂肪细胞分泌的一种多效性细胞因子,研究表明,瘦素不仅通过下丘脑的作用影响人体的摄食行为来

对体重进行调节,而且通过作用于T细胞、肥大细胞、中性粒细胞来调节人体的免疫反应。研究发现<sup>[5]</sup>,瘦素能够上调细胞表面细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达和下调ICAM-3的表达,激活嗜酸性粒细胞,刺激IL-6合成与分泌,表明瘦素在变态反应性疾病如哮喘等疾病的免疫病理生理中具有重要的作用。同时,国内学者研究明确<sup>[6]</sup>,吸入糖皮质激素治疗通常不会造成患儿肥胖和瘦素分泌紊乱,性发育前期儿童男女间瘦素水平无明显差异。因此,本文通过比较哮喘儿童急性发作时以及治疗后缓解期的瘦素水平,以期了解在不同状态下瘦素水平的变化,结果表明,相对于治疗后缓解期,在哮喘儿童急性发作时,瘦素水平明显升高,经合理的抗炎治疗后,瘦素水平则下降,差异有统计学意义。有学者研究发现<sup>[7]</sup>,哮喘儿童血浆瘦素水平较正常儿童高,具体原因不明。而Shore等<sup>[8]</sup>利用卵蛋白制作小鼠气道高反应性的模型,发现用卵蛋白激发后,血浆瘦素水平和IgE水平明显升高,推测瘦素在气道免疫炎症中具有重要的作用。本研究进一步统计学分析表明,无论在哮喘儿童急性发作时以及治疗后缓解期,瘦素水平和IL-4/IFN- $\gamma$ 具有显著的相关性。IFN- $\gamma$ 是由Th1类细胞分泌的细胞因子,IL-4是由Th2类细胞分泌的细胞因子,IFN- $\gamma$ /IFN- $\gamma$ 可间接反映机体Th2类细胞和Th1类细胞的平衡,因此,瘦素水平的变化也反映了Th1类细胞和Th2类细胞的平衡,即瘦素水平和哮喘儿童机体的免疫状态存在密切联系。

### 参考文献:

- [1] Martín-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, et al. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes [J]. Cell Immunol, 2000, 199(1):15-24.
- [2] Woodruff PG, Fahy JV. Asthma: prevalence, pathogenesis, and prospects for novel therapies [J]. JAMA, 2001, 286(4):395-398.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童哮喘防治常规(试行) [J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(2):100-106.
- [4] 姜探奇,游宇平,成彩联,等. 重组人促红细胞生成素对慢性肾衰竭患者血清瘦素水平的影响 [J]. 中山大学学报:医学科学版, 2005, 26(4):449-451, 455.
- [5] Wong CK, Cheung PF, Lam CW. Leptin-mediated cytokine release and migration of eosinophils: Implications for immunopathophysiology of allergic inflammation [J]. Eur J Immunol, 2007, 37(8):2337-2348.
- [6] 姚泽忠,顾勇,王丽珍,等. 哮喘患儿瘦素水平及吸入糖皮质激素对其影响 [J]. 临床儿科杂志, 2003, 21(12):783-784.
- [7] Guler N, Kircirleri E, Ones U, et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? [J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 114(2):254-259.
- [8] Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, et al. Effect of leptin on allergic airway responses in mice [J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 115(1):103-109.

(编辑 张恩健)