

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.18.016
文章编号: 1005-8982(2019)18-0082-04

变应性鼻炎患者血清 IL-34 水平 及与血清炎症因子的相关性

王周美¹, 李勇², 杨杭³

(1. 浙江中医药大学 浙江 杭州, 310053; 2. 杭州市第一人民医院 耳鼻喉科, 浙江 杭州, 310000; 3. 江山市人民医院 耳鼻喉科, 浙江 江山, 324100)

摘要: 目的 探讨变应性鼻炎(AR)患者血清白细胞介素-34(IL-34)水平及其与血清白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)及白细胞介素-10(IL-10)水平的关系, 阐明IL-34在AR中的临床意义。**方法** 选取2018年1月—2018年12月在江山市人民医院耳鼻喉科治疗的100例AR患者作为AR组, 择选同期100例健康体检者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验测定血清IL-34、IL-4、IL-6及IL-10水平。**结果** AR组血清IL-34、IL-4及IL-6水平高于对照组($P < 0.05$), 而IL-10水平低于对照组($P < 0.05$)。与治疗前比较, AR患者治疗后血清IL-34、IL-4及IL-6水平降低($P < 0.05$), 而血清IL-10水平升高($P < 0.05$)。AR患者血清IL-34水平与血清IL-4、IL-6水平呈正相关($r = 0.526$ 和 0.573 , 均 $P = 0.000$), 与IL-10水平呈负相关($r = -0.558$, $P = 0.000$)。**结论** AR患者血清IL-34水平升高, IL-34通过参与炎症反应参与其发病过程, 对AR的诊断及疗效评价具有一定的价值。

关键词: 鼻炎; 白细胞介素类; 诊断; 治疗结果; 评价研究

中图分类号: R765.21

文献标识码: A

Serum IL-34 level in patients with allergic rhinitis and its relationship with serum inflammatory factor levels

Zhou-mei Wang¹, Yong Li², Hang Yang³

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China; 2. Department of ENT, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310000, China; 3. Department of ENT, Jiangshan People's Hospital, Jiangshan, Zhejiang 324100, China)

Abstract: Objective To investigate the serum level of interleukin-34 (IL-34) in patients with allergic rhinitis (AR) and its relationship with serum IL-4, IL-6 and IL-10 levels in order to elucidate the clinical significance of IL-34 in allergic rhinitis. **Methods** Totally 100 patients of AR were selected as AR group, and 100 healthy subjects were selected as control group in ENT of Jiangshan People's Hospital from January 2018 to December 2018. The serum IL-34, IL-4, IL-6, IL-10 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The levels of serum IL-34, IL-4 and IL-6 in AR group were higher than those in control group ($P < 0.05$), and the IL-10 level was lower than that in control group ($P < 0.05$). Compared with patients before treatment, the serum IL-34, IL-4 and IL-6 levels were decreased ($P < 0.05$), and serum IL-10 levels were increased ($P < 0.05$) after treatment. The serum IL-34 levels in AR patients were positively correlated with serum IL-4 ($r = 0.526$) and IL-6 ($r = 0.573$) levels ($P < 0.05$), and negatively correlated with IL-10 levels ($r = -0.558$)

收稿日期: 2019-06-17

($P < 0.05$). **Conclusion** Serum IL-34 level is elevated in patients with allergic rhinitis. IL-34 may participate in the pathogenesis of allergic rhinitis by participating in inflammatory reactions, and has certain value in the diagnosis and evaluation of allergic rhinitis.

Keywords: allergic rhinitis; interleukins; diagnosis; treatment outcome; evaluation studies

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 的发病机制比较复杂, 主要为机体接触过敏源后由免疫球蛋白 E 介导释放组胺, 并由多种免疫细胞和炎症细胞因子共同参与的一种变态反应性疾病^[1-2]。白细胞介素-4 (Interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 及白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10) 在 AR 的发病机制中发挥重要作用^[3-5]。白细胞介素-34 (Interleukin-34, IL-34) 为新发现的一种细胞因子, 具有促炎作用及诱导免疫耐受潜能, 在自身免疫性疾病和炎症疾病中发挥重要作用^[6]。但其在 AR 中的作用尚不清楚, 本文对 AR 患者血清 IL-34 水平及意义进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2018 年 12 月在江山市人民医院耳鼻喉科治疗的 100 例 AR 患者作为 AR 组, 择选同期 100 例健康体检者作为对照组。AR 组: 男性 57 例, 女性 43 例; 年龄 8 ~ 70 岁, 平均 (31.53 ± 6.42) 岁。对照组: 男性 54 例, 女性 46 例; 年龄 17 ~ 48 岁, 平均 (32.15 ± 6.73) 岁。纳入标准: ① AR 组患者符合 2015 年中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组和中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组制定的《变应性鼻炎诊断和治疗指南》^[7]; ② 对照组身体健康; ③ 两组签署知情同意书、病例资料完整。排除标准: ① 感染性鼻炎、传染性鼻炎及鼻窦炎等; ② 不明原因湿疹或过敏性休克; ③ 曾进行免疫治疗; ④ 严重心肝肾等脏器疾病、精神及神经系统疾病; ⑤ 恶性肿瘤; ⑥ 2 周内服用抗组胺药物或激素; ⑦ 2 周内上呼吸道感染。本研究通过本院伦理委员会审批。两组性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 AR 患者确诊后给予糠酸莫米松鼻喷雾剂 (比利时 Schering-Plough Labo N.V 公司, 批号: H20140100, 规格: 50 μg/ 揞 × 60 揞 / 支) 和

富马酸酮替芬片 (山东信谊制药有限公司, 批号: H37021455, 规格: 1 mg × 100 片) 治疗。糠酸莫米松鼻喷雾剂: 1 揞, 1 次 /d, 1 个月为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。富马酸酮替芬片: 1 mg, 2 次 /d, 3 个月为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。

1.2.2 血清 IL-34、IL-4、IL-6 及 IL-10 水平测定 抽取 AR 患者治疗前 (用药前) 和治疗后 (6 个月后) 外周血 3 ml, 对照组体检当天外周血 3 ml, 3 000 r/min 离心 10 min、取血清, 采用酶联免疫吸附试验测定血清 IL-34、IL-4、IL-6 及 IL-10 水平 (试剂盒购自美国 Sigma 公司)。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用独立样本 t 检验或配对 t 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-34、IL-4、IL-6 及 IL-10 水平比较

两组血清 IL-34、IL-4、IL-6 及 IL-10 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); AR 组血清 IL-34、IL-4 及 IL-6 水平高于对照组, 而 IL-10 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 AR 组患者治疗前后血清 IL-34、IL-4、IL-6 及 IL-10 水平比较

AR 组患者治疗前后血清 IL-34、IL-4、IL-6 及 IL-10 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后血清 IL-34、IL-4 及 IL-6 水平低于治疗前, 而血清 IL-10 水平高于治疗前 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 AR 组患者血清 IL-34 水平与血清 IL-4、IL-6 及 IL-10 水平相关性分析

AR 组患者血清 IL-34 水平与血清 IL-4、IL-6 水平呈正相关 ($r = 0.526$ 和 0.573 , 均 $P = 0.000$); 与 IL-10 水平呈负相关 ($r = -0.558$, $P = 0.000$)。

表 1 两组血清 IL-34、IL-4、IL-6 及 IL-10 水平比较 ($n=100$, pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-34	IL-4	IL-6	IL-10
对照组	52.37 ± 12.62	4.15 ± 1.06	3.23 ± 1.02	35.61 ± 3.42
AR 组	158.49 ± 18.62	43.76 ± 1.28	18.73 ± 1.14	18.46 ± 3.14
<i>t</i> 值	47.178	238.338	101.327	36.939
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 AR 组患者治疗前后血清 IL-34、IL-4、IL-6 及 IL-10 水平比较 ($n=100$, pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

时间	IL-34	IL-4	IL-6	IL-10
治疗前	158.49 ± 18.62	43.76 ± 1.28	18.73 ± 1.14	18.46 ± 3.14
治疗后	72.64 ± 14.67	9.28 ± 0.96	6.51 ± 1.03	27.16 ± 2.97
<i>t</i> 值	60.586	46.586	37.577	-55.949
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

IL-34 为新型细胞因子, 由 241 个氨基酸组成。内皮细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、上皮细胞及调节性 T 细胞、肝脏及神经等在特定条件下可分泌 IL-34^[8]。IL-34 为集落刺激因子-1 受体的配体, 与巨噬细胞集落刺激因子相似, 通过和集落刺激因子-1 受体结合, 促进巨噬细胞活化; 促进巨噬细胞增殖、分化及聚集; 促进分泌相应的细胞活性因子。IL-34 可独立于集落刺激因子-1 发挥作用, IL-34 对集落刺激因子-1 受体下游黏附斑激酶、受体丝裂原活化蛋白激酶及酪氨酸位点的激活强于集落刺激因子-1; 对补体 3a 受体和细胞膜趋化因子受体表达的促进作用强于集落刺激因子-1; 对巨噬细胞分泌单核细胞趋化因子的作用弱于集落刺激因子-1^[9-10]。近来研究发现, IL-34 与多种炎症性疾病和自身免疫性疾病关系密切, 如狼疮性肾炎患者血清 IL-34 水平升高, IL-34 为狼疮性肾炎不良预后的独立危险因素, 可作为狼疮性肾炎临床诊断、治疗及预后评价的有效指标^[11]。IL-34 可加重关节炎小鼠的关节炎症程度^[12]; IL-34 可作为慢性乙型肝炎病毒感染患者肝纤维化的重要指标^[13]。本文对 AR 患者血清 IL-34 水平研究发现, AR 患者血清 IL-34 水平升高, 治疗后血清 IL-34 水平降低, 表明 IL-34 可能参与 AR 的发病过程。检测血清 IL-34 水平可协作 AR 诊断, 在疗效评估中也具有重要价值。

炎症反应在 AR 发病中发挥重要作用, 多种炎症细胞因子参与 AR 的发病过程。IL-4 为重要的炎

症细胞因子, 主要有嗜酸性粒细胞、Th2 淋巴细胞分泌, 是 Th2 细胞的特征性因子, 在 Th0 向 Th2 分化过程中发挥促进作用^[14]。IL-4 具有抑制嗜酸性粒细胞凋亡、促进内皮细胞黏附分子表达、免疫球蛋白 E 抗体分泌及 B 细胞生长分化等作用, 在 AR 发病中发挥重要作用^[15]。IL-6 主要由巨噬细胞和单核细胞在 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α 等的诱导下释放炎症细胞因子, 其可诱导合成急性期蛋白, 放大和催化炎症反应, 损伤组织细胞^[16]; IL-6 可与其他因子协同作用促进特异性过敏介质释放, 诱导和加重 AR 的发生^[17]。IL-10 可直接参与调节炎症细胞, 也可调节 AR 效应细胞; IL-10 具有免疫抑制作用, 可抑制 Th 细胞增殖和分泌, 对抗原呈递细胞增殖分化也具有抑制作用^[18]; IL-10 可通过抑制 T 细胞活化抑制抗原提呈, 通过抑制抗原诱导导致 IL-6、IL-8 等多种促炎细胞因子的分泌。在 AR 中 IL-10 水平降低, 考虑 IL-10 水平下降导致 Th2 反应难以有效抑制, 从而使炎症细胞因子增多, 导致 AR 的发生^[19]。本研究发现, AR 患者血清 IL-4、IL-6 水平升高, 而 IL-10 水平降低, 也证实 IL-4、IL-6 及 IL-10 在 AR 发病中发挥重要作用。IL-34 可与其他炎症细胞因子相互作用参与自身免疫性疾病或炎症性疾病的发病过程, 如 IL-34 可上调 Th17 细胞功能促进 IL-6 的表达^[20-21]。本文对 AR 患者血清 IL-34 与血清 IL-4、IL-6 及 IL-10 水平的相关性研究发现, IL-34 与 IL-4、IL-6 呈正相关、与 IL-10 呈负相关, 表明 IL-34 可能通过与 IL-4、IL-6

及 IL-10 等炎性细胞因子相互作用参与 AR 的发病过程。

综上所述, AR 患者血清 IL-34 水平升高, IL-34 可能通过与炎症细胞因子相互作用参与 AR 的炎症反应过程, 从而参与 AR 的发生、发展过程。血清 IL-34 水平测定在 AR 诊断及疗效评估中具有一定的价值。

参 考 文 献:

- [1] SINGH S, SHARMA B B, SALVI S, et al. Allergic rhinitis, rhinoconjunctivitis, and eczema: prevalence and associated factors in children[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(2): 547-556.
- [2] CHUANG C Y, SUN H L, KU M S. Allergic rhinitis, rather than asthma, is a risk factor for dental caries[J]. *Clin Otolaryngol*, 2018, 43(1): 131-136.
- [3] IINUMA T, OKAMOTO Y, MORIMOTO Y, et al. Pathogenicity of memory Th2 cells is linked to stage of allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2018, 73(2): 479-489.
- [4] LEE D C, CHOI H, OH J M, et al. The effect of urban particulate matter on cultured human nasal fibroblasts[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(9): 993-1000.
- [5] WEN Y, ZHOU L, LI Y, et al. Role of leptin in allergic rhinitis during sublingual immunotherapy[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(11): 2733-2738.
- [6] BAGHDADI M, UMEYAMA Y, HAMA N, et al. Interleukin-34, a comprehensive review[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 104(5): 931-951.
- [7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年, 天津)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(1): 6-24.
- [8] LINDAU R, MEHTA R B, LASH G E, et al. Interleukin-34 is present at the fetal-maternal interface and induces immunoregulatory macrophages of a decidual phenotype in vitro[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(4): 588-599.
- [9] ZHOU R P, WU X S, XIE Y Y, et al. Functions of interleukin-34 and its emerging association with rheumatoid arthritis[J]. *Immunology*, 2016, 149(4): 362-373.
- [10] GUILLONNEAU C, BÉZIE S, ANEGON I. Immunoregulatory properties of the cytokine IL-34[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(14): 2569-2586.
- [11] CHENG Y, YANG X, ZHANG X, et al. Analysis of expression levels of IL-17 and IL-34 and influencing factors for prognosis in patients with lupus nephritis[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 2279-2283.
- [12] ZHANG L, CUI M, DING L, et al. Interleukin-34 aggravates the severity of arthritis in collagen-induced arthritis mice by inducing interleukin-17 production[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2018, 38(5): 221-225.
- [13] WANG Y Q, CAO W J, GAO Y F, et al. Serum interleukin-34 level can be an indicator of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(12): 1312-1320.
- [14] SENTURK E, YILDIRIM Y S, DOGAN R, et al. Assessment of the effectiveness of cyclosporine nasal spray in an animal model of allergic rhinitis[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(1): 117-124.
- [15] LI Y, MU Z, WANG H, et al. The role of particulate matters on methylation of IFN- γ and IL-4 promoter genes in pediatric allergic rhinitis[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(25): 17406-17419.
- [16] SHEN Y, KE X, YUN L, et al. Decreased expression of interleukin-37 and its anti-inflammatory effect in allergic rhinitis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1333-1339.
- [17] KIM H Y, HAN N R, KIM H M, et al. The iron chelator and anticancer agent dp44mt relieves allergic inflammation in mice with allergic rhinitis[J]. *Inflammation*, 2018, 41(5): 1744-1754.
- [18] XU F, YU S, QIN M, et al. Hydrogen-rich saline ameliorates allergic rhinitis by reversing the imbalance of th1/th2 and up-regulation of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory t cells, interleukin-10, and membrane-bound transforming growth factor- β in guinea pigs[J]. *Inflammation*, 2018, 41(1): 81-92.
- [19] SHAO J B, LUO X Q, WU Y J, et al. Histone deacetylase 11 inhibits interleukin 10 in B cells of subjects with allergic rhinitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(11): 1274-1283.
- [20] WANG B, TANG Y, SUN X, et al. Increased IL-6 expression on THP-1 by IL-34 stimulation up-regulated rheumatoid arthritis Th17 cells[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(1): 127-137.
- [21] 李鑫, 崔美英, 张丽, 等. IL-34 上调 Th17 细胞的功能促进 CIA 小鼠 TNF- α 及 IL-6 的表达 [J]. *解剖科学进展*, 2018, 24(1): 56-60.

(唐勇 编辑)