

赵明明, 杭燕萍, 杨良凤, 等. SLIT 治疗 BA 的效果及对 IL-17、IL-27 水平和 Th17/Treg 平衡的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(1): 116-119.

· 临床医学 ·

DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2024.01.028

SLIT 治疗 BA 的效果及对 IL-17、IL-27 水平和 Th17/Treg 平衡的影响

赵明明, 杭燕萍, 杨良凤, 葛林阳, 郑海霞, 陈文静

南京市高淳人民医院呼吸与危重症医学科, 江苏南京 211300

[摘要] **目的** 探讨舌下脱敏治疗(SLIT)支气管哮喘(BA)的效果及对白细胞介素(IL)-17、IL-27 水平和辅助性 T 细胞(Th17)/调节性 T 细胞(Treg)平衡的影响。**方法** 分析 124 名 BA 患者的临床资料。将患者随机分为观察组($n=62$)和对照组($n=62$)。两组入院后均接受常规治疗,对照组接受布地奈德福莫特罗粉吸入剂,观察组基于对照组加舌下含服粉尘螨滴剂。比较两组疾病控制情况、临床症状评分、及外周血 IL-17、IL-27 水平和 Th17/Treg。**结果** 观察组总控制率高于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组临床症状评分、Th17/CD4⁺和 Th17/Treg 和观察组 IL-17 均低于治疗前,且观察组均低于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组 IL-27、Treg/CD4⁺均高于治疗前,且观察组高于对照组($P<0.05$)。**结论** SLIT 治疗 BA 具有良好的效果,可降低外周血 IL-17 水平,增加外周血 IL-27 水平,且纠正 Th17/Treg 免疫失衡。

[关键词] 支气管哮喘; 舌下脱敏; IL-17; IL-27; 辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞

[中图分类号] R562.25

[文献标识码] A

Effect of SLIT on BA and its influence on the levels of IL-17, IL-27 and the balance of Th17/Treg

ZHAO Mingming, HANG Yanping, YANG Liangfeng, GE Linyang, ZHENG Haixia, CHEN Wenjing

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Nanjing Gaochun People's Hospital, Nanjing 211300, Jiangsu, China

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the effect of sublingual immunotherapy (SLIT) on bronchial asthma (BA) and its influence on the levels of Interleukin (IL)-17 and IL-27 and the balance of T helper cell 17/Regulatory T cells (Th17/Treg). **Methods** The clinical data of 124 BA patients were retrospectively collected. The patients were randomly divided into the observation group ($n=62$) and the control group ($n=62$) randomly. Both groups received conventional treatment after admission, that the control group received budesonide and formoterol powder inhalation, and the observation group received dust mite drops under the tongue based on the control group. The disease control status, clinical symptom scores, and the levels of IL-17 and IL-27 and the proportion of Th17 and Treg cells in the peripheral blood were compared between the two groups. **Results** The total control rate of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, the clinical symptom scores, the level of Th17/CD4⁺ and Th17/Treg in the two groups and IL-17 in observation group were lower than before treatment, and the observation group were lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, the level of IL-27, Treg/CD4⁺ were higher than those before treatment, and those in the observation group were higher compared with the control group ($P<0.05$). **Conclusion** SLIT has a good effect in the treatment of patients with BA, which can reduce the level of IL-17 in peripheral blood, increase the level of IL-27 in peripheral blood, and correct the immune balance of Th17/Treg in patients with BA.

[KEY WORDS] bronchial asthma; SLIT; IL-17; IL-27; Th17/Treg

支气管哮喘(bronchial asthma, BA)是一种具有家族聚集倾向的气道慢性炎症性疾病,以喘息、气促、咳嗽为主要症状。据调查,全球约有 3 亿人口患有 BA,发病率为 1% ~ 18%,且呈持续上升趋势。

其病程长、易反复,对患者的身心健康造成严重危害^[1-2]。BA 发病机制复杂,临床研究发现辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)/调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)失衡及相关细胞因子白细胞介

[收稿日期] 2022-10-25

[修回日期] 2023-02-28

[基金项目] 江苏卫生健康学院院级科研项目(JKFY201803)

[作者简介] 赵明明,硕士,副主任医师,研究方向为慢性气道疾病的基础与临床,E-mail 为 Z188MM@126.com。通信作者杭燕萍,硕士,主治医师,研究方向为慢性气道疾病的基础与临床,E-mail 为 mingtze@126.com。

素-17(interleukin, IL)-17、IL-27 与 BA 的发生存在一定的相关性,Th17/Treg 平衡作用日益受到人们重视^[3]。Th17 细胞是 T 细胞的特殊谱系,该细胞在变应性疾病中的含量较多。Treg 细胞可控制机体的免疫反应性,诱导免疫耐受。IL-17 由 Th17 细胞特异性分泌,在固有免疫反应、病原体的防御等方面起到了不可忽视的作用。IL-27 主要由树突状细胞分泌,其作为多功能的免疫细胞因子,在免疫性疾病中至关重要^[4]。目前,采取科学的手段对 BA 患者进行治疗已成为临床研究的热点。舌下脱敏治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)是针对免疫系统进行变应原脱敏,具有便于使用、无痛安全等优点^[5-6]。然而,BA 患者在进行 SLIT 治疗前后血清中 IL-17、IL-27 水平的变化以及是否可对 Th17/Treg 免疫平衡起到调控作用的研究较少。为了提高 BA 的诊疗水平,本文旨在分析 SLIT 治疗 BA 的疗效,及其对 IL-17、IL-27 水平和 Th17/Treg 平衡的影响。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集 2016 年 1 月—2017 年 8 月于本院诊治的 124 名 BA 患者的临床资料。纳入标准:①符合 BA 诊断标准^[7],均为非急性发作期的中重度 BA 患者;②对尘螨过敏,皮肤点刺试验结果显示螨变应原阳性。排除标准:①伴其他呼吸疾病;②合并免疫功能疾病;③近 1 个月内服用全身糖皮质激素或抗生素;④妊娠或哺乳期妇女。将患者随机分为观察组($n=62$)和对照组($n=62$)。治疗后通过电话对两组进行随访,对照组退出者 4 例,观察组退出者 6 例。两组的性别、年龄、体质指数、病程、病情程度、肺功能等临床资料均衡可比($P>0.05$;表 1)。本研究已通过本医院伦理委员会的审核。SLIT 的适用人群:①常规抗过敏药治疗无效或造成无法耐受的不良反应;②不接受皮下免疫治疗;③无法坚持长期药物治疗。

1.2 治疗方法

两组入院后均接受补液、吸氧、纠正酸碱失衡、祛痰止咳等常规治疗。对照组接受布地奈德福莫特罗粉吸入剂(瑞典 AstraZeneca AB 公司,160 μg /4.5 μg /吸),1 吸/次,2 次/天。观察组在对照组基础上接受粉尘螨滴剂 1~4 号(浙江我武生物科技股份有限公司),舌下含服,1 次/天。于 1~3 周使用 1~3 号滴剂(质量浓度分别为 1、10、100 mg/L),

表 1 两组临床资料比较

指标	对照组($n=58$)	观察组($n=56$)
男性/[例(%)]	35(60.34)	32(57.14)
年龄/岁	38.79 $\pm$ 9.43	39.12 $\pm$ 10.65
体质指数/(kg/m ²)	23.48 $\pm$ 2.63	23.25 $\pm$ 2.80
病程/年	6.89 $\pm$ 1.05	7.02 $\pm$ 1.17
病情程度/[例(%)]		
中度	46(79.31)	43(76.79)
重度	12(20.69)	13(23.21)
第 1 秒用力呼气容积/%	65.37 $\pm$ 3.82	61.40 $\pm$ 4.18
呼气峰流速/(L/min)	64.95 $\pm$ 3.44	61.26 $\pm$ 4.05

1~7 天分别为 1、2、3、4、6、8、10 滴,舌下含服 2 min 后口服。第 4 周至结束使用 4 号滴剂(质量浓度为 333 mg/L),3 滴/天。两组均连续治疗 2 年。

1.3 哮喘控制情况的评估

治疗结束后,采用哮喘控制问卷^[8]判断两组过去 4 周内哮喘控制情况,共 5 个问题,每个问题 5 分,总分 25 分,25 分为完全控制,20~24 分为良好控制,<20 分为未控制。总控制率=完全控制率+良好控制率。

1.4 日间、夜间的临床症状评分

日间症状评分标准^[9]:无症状为 0 分;轻微症状,持续时间短暂为 1 分; ≥ 2 次的轻微症状,持续时间短暂为 2 分;较多次的轻微症状,对日常生活影响较小为 3 分;较多次的严重症状,对日常生活产生影响为 4 分;症状严重,无法正常生活为 5 分。夜间症状评分标准^[9]:无症状为 0 分;1 次醒来为 1 分; ≥ 2 次醒来为 2 分;多次醒来为 3 分;夜间无法入睡为 4 分。

1.5 IL-17、IL-27、Th17 和 Treg 的检测

治疗前后抽取两组空腹静脉血 5 mL,离心,分离血清,-80 $^{\circ}\text{C}$ 保存。保留 2 mL 于 4 $^{\circ}\text{C}$ 保存。使用酶联免疫吸附法检测 IL-17 和 IL-27,IL-17、IL-27 试剂盒分别由上海谱振生物科技有限公司和上海沪震实业有限公司提供,操作均遵循说明书。使用流式细胞仪检测 Th17 和 Treg 细胞,无菌环境下向测样管中加入 Th17 细胞($\text{CD4}^+\text{IL-17}^+$)和 Treg 细胞($\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{Foxp3}^+$)的特异性标记抗体孵育,计算外周血 Th17/ CD4^+ 及 Treg/ CD4^+ 比例,操作均遵循说明书。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件处理,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,采用 Pearson 相关

性分析外周血 IL-27、IL-27 与 Th17 和 Treg 细胞比例的相关性。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疾病控制情况比较

观察组完全控制率和总控制率高于对照组,差异具有显著性($P<0.05$;表 2)。

表 2 两组疾病控制情况比较 例(%)

分组	n	完全控制	良好控制	未控制	总控制
对照组	58	21(36.21)	28(48.27)	9(15.52)	49(84.48)
观察组	56	39(69.64) ^a	15(26.79)	2(3.57)	54(96.43) ^a

注:a 为 $P<0.05$,与对照组比较。

2.2 两组临床症状评分比较

治疗后,两组临床症状评分均低于治疗前,且观察组均低于对照组($P<0.05$;表 3)。

表 3 两组临床症状评分比较

分组	n	日间症状评分/分		夜间症状评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58	2.49±0.53	1.32±0.44 ^a	1.35±0.50	0.99±0.41 ^a
观察组	56	2.51±0.59	0.89±0.37 ^{ab}	1.37±0.49	0.72±0.46 ^{ab}

注:a 为 $P<0.05$,与同组治疗前比较;b 为 $P<0.05$,与对照组治疗后比较。

2.3 两组外周血 IL-17、IL-27 水平比较

治疗后,观察组 IL-17 水平低于治疗前,两组 IL-27 水平均高于治疗前,且观察组 IL-17 水平低于对照组,IL-27 水平高于对照组($P<0.05$;表 4)。

表 4 两组外周血 IL-17、IL-27 水平比较 ng/L

分组	n	IL-17		IL-27	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58	54.29±6.73	50.56±5.52	15.52±5.75	20.43±3.55 ^a
观察组	56	53.45±7.19	34.08±8.20 ^{ab}	15.81±2.66	33.26±3.24 ^{ab}

注:a 为 $P<0.05$,与同组治疗前比较;b 为 $P<0.05$,与对照组治疗后比较。

2.4 两组外周血 Th17 和 Treg 细胞比例比较

治疗后,两组 Th17/CD4⁺、Th17/Treg 均低于治疗前,Treg/CD4⁺均高于治疗前($P<0.05$),且观察组 Th17/CD4⁺、Th17/Treg 均低于对照组,Treg/CD4⁺高于对照组($P<0.05$;表 5)。

表 5 两组外周血 Th17 和 Treg 细胞比例比较 %

指标		对照组(n=58)	观察组(n=56)
Th17/CD4 ⁺	治疗前	2.14±0.43	2.16±0.24
	治疗后	1.96±0.52 ^a	1.75±0.58 ^{ab}
Treg/CD4 ⁺	治疗前	3.56±1.28	3.74±1.45
	治疗后	4.05±1.35 ^a	5.13±1.42 ^{ab}
Th17/Treg	治疗前	0.60±0.13	0.58±0.12
	治疗后	0.48±0.08 ^a	0.34±0.09 ^{ab}

注:a 为 $P<0.05$,与同组治疗前比较;b 为 $P<0.05$,与对照组治疗后比较。

2.5 外周血 IL-17、IL-27 与 Th17 和 Treg 细胞比例的相关性

IL-17 与 Th17/CD4⁺ 呈正相关($r=0.623$, $P<0.001$),与 Treg/CD4⁺ 呈负相关($r=-0.664$, $P<0.001$);IL-27 与 Th17/CD4⁺ 呈负相关($r=-0.742$, $P<0.001$),与 Treg/CD4⁺ 呈正相关($r=0.666$, $P<0.001$;图 1)。

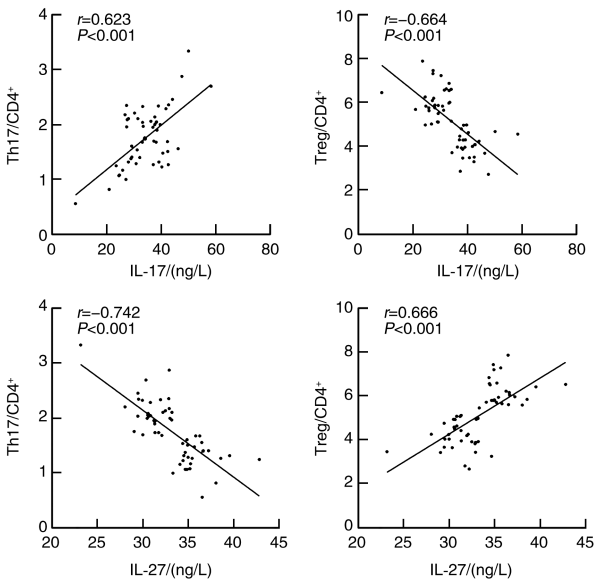


图 1 外周血 IL-17、IL-27 与 Th17 和 Treg 细胞比例的相关性

3 讨论

近年来,中国 BA 发病人数日益增多,BA 具有顽固性、易复发性,严重影响患者的身心健康。当前,临床上 BA 的主要治疗手段为抗炎、解痉等,具有一定的临床效果,但其无法彻底根治,仍未取得理想作用^[10]。因此,临床上有必要寻找有效的方法对 BA 患者进行治疗,以改善患者生活质量。

SLIT 是一种新型给药方式,能快速改善 BA 症

状,在治疗期间及停止治疗后的多年内仍可维持症状稳定,具有给药方便、患者接受度高等特点。目前 SLIT 已被纳入哮喘治疗方案中,在过敏性哮喘、变应性鼻炎等疾病治疗中发挥着关键作用^[11]。本研究发现,BA 患者应用 SLIT 后,患者的总控制率较高,临床症状评分较低。结果表明,SLIT 治疗 BA 具有良好的效果,可控制哮喘情况,缓解哮喘症状。BA 患者的血清、鼻腔和支气管分泌物中通常有大量的嗜酸性粒细胞,其活化后能释放白三烯类物质,导致气道黏膜水肿,从而发生一系列病理生理反应^[12]。SLIT 可减少白三烯类物质的产生,抑制免疫球蛋白 E 介导的超敏反应及肥大细胞脱颗粒,降低支气管平滑肌对组胺的反应性,减少炎症因子的释放,缓解气道炎症反应,进而获得良好的治疗效果^[13]。SLIT 不仅能拮抗 Th17 细胞增殖,还能上调 Treg 相关细胞因子的表达,进而调节 Th17/Treg 平衡,这对抑制呼吸道炎症反应、舒张气道平滑肌具有有利作用^[14-15]。

Th17 与 Treg 细胞两者相互拮抗保持免疫系统正常运转,临床普遍认为 BA 的发生与 Th17/Treg 细胞失衡存在相关性^[16]。Th17 细胞以分泌 IL-17 为主要特征,对炎症反应和免疫反应有着关键影响。Treg 细胞具有免疫调节功能,可诱导免疫耐受。IL-27 不仅能促进免疫,还能抑制免疫,其参与 T 细胞活化状况的调节,影响自身免疫性疾病的发生发展。IL-27 可抑制 Th17 细胞的分化,减少 IL-17 的分泌,并能上调 Foxp3 的转录及表达,增强 Treg 细胞的免疫抑制功能。SLIT 可增加 IL-27 含量,且其水平与抑制 Th17 反应息息相关^[17]。本研究结果提示:SLIT 可纠正 BA 所致的 Th17/Treg 免疫失衡,并且 IL-17 和 IL-27 可能参与 Th17/Treg 免疫调节,在 BA 的发生机制中具有重要作用。

SLIT 治疗 BA 具有良好的效果,可降低外周血 IL-17 水平,增加外周血 IL-27 水平,且纠正 Th17/Treg 免疫失衡。本研究的纳入病例数较少,今后仍需进一步扩大样本量予以证实。

[参考文献]

- [1] 林江涛. 中国支气管哮喘管理取得的进步[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(3): 163-165.
- [2] MORRIS A S, SEBAG S C, PASCHKE J D, et al. Cationic

CaMKII inhibiting nanoparticles prevent allergic asthma[J]. Mol Pharm, 2017, 14(6): 2166-2175.

- [3] 欧灵, 谢增辉, 方萍, 等. 支气管哮喘合并佝偻病患儿血清维生素 D 水平与辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2 和辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞平衡的关系[J]. 中国医药, 2018, 13(5): 751-754.
- [4] 阎敏娜, 项保利, 张素贞, 等. 支气管哮喘患儿 IL-17 及 IL-35 水平变化及意义[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(4): 268-271.
- [5] GŁOBIŃSKA A, BOONPIYATHAD T, SATITSUKSANO A P, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2018, 121(3): 306-312.
- [6] 刘梦昭. 哮喘患儿的尘螨舌下免疫治疗[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(3): 196-199.
- [7] CHUNG K F, WENZEL S E, BROZEK J L, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma[J]. Eur Respir J, 2014, 43(2): 343-373.
- [8] 谭力, 张泉, 吴澄清, 等. 儿童哮喘控制水平的影响因素和评估指标分析[C]//中华医学会第二十一次全国儿科学术大会论文集, 18. 珠海, 2016-10-02, 2016: 2042-2042.
- [9] POTTER P C. Update on sublingual immunotherapy[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2006, 96(2 Suppl 1): S22-S25.
- [10] 郝粉英. 支气管哮喘粉尘螨舌下脱敏治疗的效果观察与护理[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(2): 328-329.
- [11] 马萍萍, 宋文涛, 马卫东, 等. 不同特异性免疫疗法对尘螨过敏哮喘患儿疗效及安全性的影响[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(5): 853-856.
- [12] 李江华, 李力, 王玉波, 等. 呼出气一氧化氮和血嗜酸性粒细胞对哮喘患者气道高反应性程度的预测价值[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021, 14(1): 24-30.
- [13] 闫晓慧, 张慧峰. 沙美特罗卡松粉吸入剂联合脱敏疗法对过敏性支气管哮喘患者肺功能及哮喘控制的影响[J]. 实用医技杂志, 2020, 27(8): 1065-1066.
- [14] 林英, 郭素华, 李增清. 舌下脱敏对哮喘合并反复呼吸道感染患儿 Th1/Th2 细胞平衡的影响[J]. 现代医学与健康研究(电子版), 2019, 3(15): 68-69.
- [15] 廖舒, 周玲, 刘于嵩. 重症支气管哮喘患者外周血 RASSF1 A 甲基化水平及相关因素的作用[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47(2): 167-169, 176.
- [16] 刘婷, 任秀敏, 郝东阳, 等. 变应性鼻炎患者白细胞介素 23 和白细胞介素 27 对调节性 T 细胞/辅助性 T 细胞 17 细胞平衡的调控作用[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2018, 25(6): 315-319.
- [17] 申震, 李白芽, 戴浩, 等. 白细胞介素 27 在舌下脱敏治疗调控变应性鼻炎患者 Th17/Treg 平衡中的作用[J]. 重庆医学, 2019, 48(3): 423-427.

(此文编辑 李小玲)