

本文引文格式:梁立婷,陆壮念,杨丽娟,等. IL-22、FeNO在反复喘息发作婴幼儿的表达水平[J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(4): 555-558.

【论著与临床报道】

IL-22、FeNO在反复喘息发作婴幼儿的表达水平

梁立婷, 陆壮念, 杨丽娟, 黄永方, 廖厚祥, 潘春宇, 农咏然, 李强

(右江民族医学院附属医院儿科, 广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨白细胞介素 22(IL-22)、呼出气一氧化氮(FeNO)在反复喘息发作婴幼儿的表达水平。方法 选取 2020 年 2 月—2021 年 5 月期间在右江民族医学院附属医院儿科住院或门诊有喘息发作的婴幼儿 177 例, 根据患儿喘息发作的次数分为首次喘息组和反复喘息组(喘息发作 ≥ 3 次), 将反复喘息组婴幼儿按哮喘预测指数(API)进一步分 API 阴性组和 API 阳性组, 选取同期在该体检的健康婴幼儿 89 例作为健康对照组, 检测各组婴幼儿的血清 IL-22 及 FeNO 表达水平。结果 反复喘息组患儿 IL-22 及 FeNO 水平均明显高于首次喘息组及健康对照组, 首次喘息组患儿 IL-22 及 FeNO 水平明显高于健康对照组, API 阳性组婴幼儿的血清 IL-22 及 FeNO 表达水平明显高于 API 阴性组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析发现 FeNO 与 API 存在正相关, ROC 曲线显示, FeNO 曲线下面积为 0.665(95% 置信区间: 0.540~0.789, $P = 0.014$), 以 FeNO 水平 29.5 ppb 为标准, 诊断 API 阳性的灵敏度为 69.40%, 特异度为 64.10%。结论 IL-22、FeNO 在婴幼儿反复喘息发作的发病过程中具有重要的作用, FeNO 对预测婴幼儿哮喘的发生具有一定的临床应用价值。

关键词: 白细胞介素 22; 婴幼儿; 喘息; 呼出气一氧化氮

中图分类号: R725.6

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2022)04-0555-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.04.016

Expression levels of IL-22 and FeNO in infants and toddlers with recurrent wheezing

Liang Liting, Lu Zhuangnian, Yang Lijuan, Huang Yongfang,

Liao Houxiang, Pan Chunyu, Nong Yongran, Li Qiang

(Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression levels of Interleukin-22 (IL-22) and Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in infants and toddlers with recurrent wheezing. **Methods** This study selected a total of 177 infants and toddlers with recurrent wheezing who were treated in the pediatric inpatient or outpatient department of the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities from February 2020 to May 2021. They were divided into the first wheezing group and the recurrent wheezing group (wheezing episodes ≥ 3 times) according to the number of wheezing episodes. The infants and toddlers in the recurrent wheezing group were further divided into the API negative group and the API positive group according to the asthma predictive index (API). And a total of 89 healthy infants and toddlers who examined in the same hospital were selected as the healthy control group. The study moved on to detect the expression levels of IL-22 and FeNO in the serum of infants and toddlers in each group. **Results** The levels of IL-22 and FeNO in the recurrent wheezing group were significantly higher than those in the first wheezing group as well as the healthy control group. The levels of IL-22 and FeNO in the first wheezing group were significantly higher than those in the healthy control group. The expression levels of serum IL-22 and FeNO for the infants and toddlers in the API

基金项目:百色市科学研究与技术开发计划课题(百科 20201715)

第一作者简介:梁立婷(1987—), 硕士, 主治医师, 研究方向:小儿呼吸、免疫性疾病, E-mail:398413299@qq.com

通讯作者简介:李强(1962—), 男, 本科, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向:小儿呼吸系统疾病, E-mail:1902432486@qq.com

positive group were significantly higher than those in the API negative group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). According to correlation analysis, there was a positive correlation between FeNO and API. ROC curve analysis showed that the optimal cut-off value of FeNO was 29.5 ppb for the diagnosis of API positive; the area under the curve of FeNO was 0.665 (95% CI :0.540~0.789, $P = 0.014$). According to the standard of API level as 29.5 ppb, the sensitivity and specificity of API positive diagnosis were 69.40% and 64.10% respectively. **Conclusion** IL-22 and FeNO play an important role in the pathogenesis of recurrent wheezing in infants and toddlers, and FeNO has certain clinical application value in predicting the occurrence of wheezing for infants and toddlers.

Key words: interleukin-22; infants and toddlers; wheezing; fractional exhaled nitric oxide

喘息是儿童时期最常见的呼吸道症状,婴幼儿喘息发作的发病率呈逐年上升趋势,反复喘息发作使肺功能受损、增加哮喘及成年后慢性阻塞性肺病的发病风险^[1]。一氧化氮是体内重要的生理递质,作为调节炎症反应的重要因子,参与气道及肺部疾病的病理生理过程。呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)测定具有无创、方便、快速、重复性好等优点,目前已广泛用于辅助诊断支气管哮喘、判断严重程度以及指导治疗等多方面^[2],但 FeNO 在喘息发作婴幼儿的表达水平及临床意义仍存在争议。白细胞介素 22(Interleukin 22, IL-22)属于 IL-10 的家族成员之一,由免疫细胞分泌,主要作用于肺泡上皮细胞、角化细胞、胰腺细胞等非免疫细胞,不仅具有调节免疫的作用,还可以抑制细胞凋亡、促进细胞增殖和恢复再生功能发挥保护上皮组织的功能,研究发现 IL-22 与哮喘、过敏、炎症、肿瘤等多种疾病密切相关^[3-6]。但血清 IL-22 水平在喘息发作婴幼儿的表达水平报道甚少,因此,本研究将探讨血清 IL-22 与 FeNO 在反复喘息发作婴幼儿的表达水平。

1 对象和方法

1.1 对象 2020 年 2 月—2021 年 5 月在右江民族医学院附属医院儿科住院或门诊就诊的有喘息发作的婴幼儿 177 例,年龄 1 个月~3 岁,按照喘息发作的次数分首次喘息发作组(喘息 1 次)与反复喘息发作组(喘息 ≥ 3 次),首次喘息发作组 102 例,其中男 60 例,女 42 例,反复喘息发作组 75 例,其中男 48 例,女 27 例,进一步将反复喘息发作组按哮喘预测指数(API)^[7]分为 API 阳性组 36 例及 API 阴性组 39 例。入组婴幼儿均排除支气管肺发育不良、支气管异物、先天性心脏病、遗传代谢性疾病、免疫缺陷等疾病。同期选择 89 例在该院健康体检正常的婴幼儿作为健康对照组,本研究获得该院伦理委员会批准,入组婴幼儿的监护人均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 IL-22 水平测定 所有入组婴幼儿均在空腹状态下采集外周静脉血 2 mL,室温静置 2 h 后以 3 500 r/min 离心 8 min,分离血清,将血清保存至 -80

℃冰箱中保存待检,避免反复冻融,采用酶联免疫吸附法严格按照 IL-22 的 ELISA 试剂盒说明书(上海酶联生物有限公司)检测血清 IL-22 的浓度。

1.2.2 FeNO 测定 所有受试者检查前 1 h 无剧烈运动,禁食富含氮的食物(如香肠、动物内脏、酸菜和菠菜等),禁喝咖啡、茶、碳酸和豆浆类饮料。采用无锡市尚沃医疗电子股份有限公司生产的纳库仑呼气分析仪(仪器型号:Sunvou-CA2122),以离线方式收集呼出气体,按操作流程步骤参照说明书检测 FeNO,检测结果以 ppb(十亿分之一)表示。

1.3 统计学方法 通过 SPSS 22.0 统计软件对数据进行处理及分析,计量资料进行正态性检验及方差齐性分析,符合正态分布用($\bar{x} \pm s$)表示,且方差齐两样本均数比较采用 t 检验。相关性分析采用 Spearman 相关分析。绘制 ROC 曲线,计算曲线下面积、最佳截断值及灵敏度和特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 首次喘息组、反复喘息组与健康对照组婴幼儿 IL-22、FeNO 水平比较 三组婴幼儿的性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);IL-22、FeNO 表达水平在反复喘息组中明显高于首次喘息组及健康对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 三组婴幼儿基本资料及 IL-22、FeNO 水平比较

组别	性别		年龄/月	IL-22/ (pg · mL ⁻¹)	FeNO/ ppb
	男	女			
健康对照组	49	40	19.76±9.07	103.76±10.34	15.97±7.36
首次喘息组	60	42	20.53±9.02	110.19±13.97 ^a	23.06±7.93 ^a
反复喘息组	48	27	20.76±7.64	131.14±10.73 ^{ab}	28.52±7.36 ^{ab}

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②a:与对照组比较, $P < 0.05$, b:与首次喘息组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 API 阴性组与 API 阳性组 IL-22、FeNO 检测结果 两组患儿 IL-22 及 FeNO 表达水平,结果显示:API 阳性组患儿 IL-22 及 FeNO 表达水平较 API 阴性组患儿明显升高,差异均具有统计学意义($P <$

0.05)。见表2。

表2 API阴性组与API阳性组婴幼儿IL-22、FeNO表达水平比较

组别	n	IL-22/ (pg·mL ⁻¹)	FeNO/ ppb
API阴性	39	128.70±10.32	26.87±6.96
API阳性	36	133.78±10.70	30.94±7.28
t		-2.093	-2.477
P		0.040	0.016

注:表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示。

2.3 相关性分析 在反复喘息组患儿中,将IL-22、FeNO与API进行相关性分析,经Spearman相关分析发现IL-22与API指数无关($r=0.214, P=0.065$),FeNO与API指数存在正相关性($r=0.285, P=0.013$)。

2.4 FeNO水平诊断API阳性的ROC曲线分析 ROC曲线分析显示:FeNO的曲线下面积为0.665(95%置信区间:0.540~0.789, $P=0.014$),以FeNO水平29.5ppb为标准,诊断API阳性的灵敏度为69.40%,特异度为64.10%。见图1。

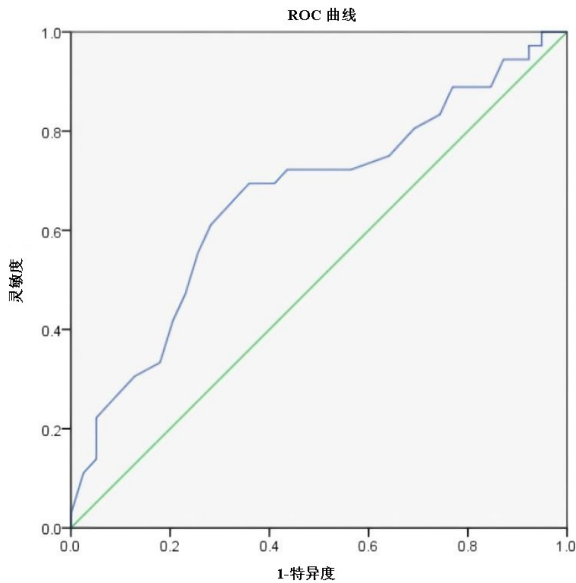


图1 API阳性患儿FeNO水平的ROC曲线图

3 讨论

婴幼儿喘息是儿童时期常见呼吸道症状,临床表现多样,病因复杂,常呈反复发作。在临床中,按喘息的表型可分为早期一过性喘息、早期持续性喘息、迟发性喘息三种,只有迟发性的喘息为真正意义上的哮喘。喘息与哮喘密切相关,在婴幼儿时期主要表现为咳嗽、喘息症状反复发作,喘息反复发作最终可能会发展成为哮喘^[8]。50%以上的儿童在3岁以前至少出现1次喘息发作^[9],80%以上的哮喘其第一次发作在3岁以

前,目前哮喘的患病率在世界范围内呈逐年上升的趋势,美国、澳大利亚、新西兰等发达国家的哮喘患病率在10%~30%^[10]。2010年第3次全国儿童哮喘患病率调查显示,我国城市儿童哮喘患病率已达3.02%^[11]。然而,5岁以下儿童支气管哮喘缺乏诊断的金标准,目前主要根据API指导临床治疗,API阳性患儿可按照哮喘患儿规律应用糖皮质激素雾化吸入治疗,但API属于回顾性指标,不能及早正确地诊断喘息发作的婴幼儿中筛选出哮喘患儿,造成延误治疗,导致喘息反复发作,加剧气道炎症及肺功能损害,最终发展为哮喘。婴幼儿喘息反复发作进展为哮喘的机制仍不清楚,早期在喘息发作的婴幼儿中甄别出哮喘患儿并非易事,故寻找理想的炎症指标用于预测哮喘发作及病情评估是十分必要的,早期识别哮喘患儿并采取积极有效的干预措施是降低远期复发率、提高疗效的最可靠方式。因此,探索婴幼儿哮喘早期诊断的潜在标志物并及时采取干预措施对于提高婴幼儿哮喘生活质量、改善预后,减轻家庭及社会负担具有重要的意义。

IL-22是新发现的细胞因子,主要由Th22细胞分泌,具有促炎和抗炎的双重作用,参与哮喘及变应性气道炎症的病理生理过程,但IL-22在哮喘及喘息性疾病中的作用机制仍不清楚。研究表明^[12]在过敏性气道炎症中Th17细胞分泌的IL-22增多。施灵敏等^[13]发现在儿童支气管哮喘患儿外周血中IL-22表达显著高于健康对照组,且血清IL-22表达水平与哮喘的严重程度呈正相关。本研究结果显示:IL-22在首次喘息发作及反复喘息发作患儿的外周血中的表达水平较健康对照组儿童显著升高,且反复喘息发作的患儿外周血IL-22的表达水平较首次喘息发作的患儿显著升高;进一步将反复喘息组患儿按哮喘预测指数分为API阴性组和API阳性组,结果发现API阳性组患儿血清IL-22明显高于API阴性组患儿,说明IL-22可能参与婴幼儿喘息反复发作的过程,但相关分析结果发现,血清IL-22与API无明显相关性。IL-22与其特异性受体相结合,激活JAK-STAT等信号通路作用于气道上皮细胞,发挥调节免疫及促炎作用,IL-22在哮喘和变应性气道炎症中具有抗炎和促炎双重作用,在疾病早期阶段表现出促炎作用^[14],因此IL-22在反复喘息发作的婴幼儿出现高表达,可能与气道上皮细胞的促炎相关,但其影响的机制及预测婴幼儿哮喘发生的风险仍需要进一步研究。

FeNO是目前公认的反应气道炎症水平的可靠指标,是一种无创、特异的气道炎症测量方法,因具有操作简单、重复性和准确性高的优点而在临床中广泛应用。哮喘患儿FeNO水平明显高于健康儿童,且与哮

喘的严重程度呈正相关^[15]。杨丽娟等^[16]研究发现 FeNO 水平变化与桂西地区哮喘患儿病情严重程度相关,哮喘病情越重,FeNO 值越高。本研究显示:反复喘息发作婴幼儿 FeNO 水平较首次喘息发作及对照组婴幼儿明显升高,与 WHITE M P 等^[17]研究结果一致,说明 FeNO 可能参与婴幼儿反复喘息发作的过程,FeNO 表达水平越高,则患儿出现反复喘息发作的可能性也越大;本研究还发现在反复喘息发作的婴幼儿中 API 阳性组 FeNO 的表达水平明显高于 API 阴性组,行相关性分析发现 FeNO 表达水平与 API 存在正相关,进一步绘制 ROC 曲线发现 FeNO 水平的曲线下面积为 0.665,FeNO 水平以 29.5 ppb 为标准,诊断 API 阳性的灵敏度为 69.40%,特异度为 64.10%。同样,有研究表明 FeNO 联合哮喘预测指数来预测哮喘发生的风险可提高婴幼儿哮喘诊断的准确性,FeNO 水平每增加 5×10^9 mol/L,哮喘发生的风险就增加 2.44 倍^[18]。FeNO 可反应患儿气道炎症水平,其通过促进嗜酸性粒细胞的趋化、募集,参与气道慢性炎症过程。在反复喘息发作的婴幼儿中发现 FeNO 水平明显升高,且与 API 呈正相关,而 API 可预测哮喘发生的风险,不能反应气道炎症情况,对于反复喘息的婴幼儿应及时动态监测 FeNO 水平的变化,并结合哮喘预测指数来预测哮喘发生的风险,必要时尽早给予相应的干预,减少喘息发作次数,减轻气道炎症及气道重塑可能^[19]。

综上所述,本研究结果显示反复喘息发作婴幼儿血清 IL-22 水平、FeNO 明显升高,说明 IL-22、FeNO 在婴幼儿反复喘息发作的发病过程中可能具有重要的作用,而在 API 阳性的婴幼儿 IL-22、FeNO 升高比 API 阴性婴幼儿明显,说明早期检测血清 IL-22 水平对预测婴幼儿喘息反复发作有一定的临床意义。FeNO 与哮喘预测指数存在正相关,其对预测婴幼儿哮喘的发生具有一定的临床应用价值,可能是婴幼儿哮喘早期诊断的潜在标志物。然而,本研究仍存在不足,样本来自为单一中心,样本量相对较少,需要扩大样本量进行多中心研究进一步证实。

参考文献:

[1] SAVRAN O, ULRİK C S. Early life insults as determinants of chronic obstructive pulmonary disease in adult life[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 683-693.

[2] 方超,杨丽娟,李强.呼出气一氧化氮(FeNO)在评估儿童哮喘控制水平及优化治疗方案的研究进展[J]. *吉林医学*, 2020, 41(10): 2498-2500.

[3] 梁立婷,林娜. IL-22 与呼吸系统疾病相关的研究进展[J]. *右江民族医学院学报*, 2020, 42(1): 105-108.

[4] SHAHSAVAN S, PIRAYESH A, SAMANI O Z, et al. The relationship between IL-17A and IL-22 expression and clinical severity in patients with moderate/severe persistent allergic rhinitis[J]. *Am J Otolaryngol*, 2019, 40(2): 173-178.

[5] 鲁霞,罗黎.炎症性肠病患者 Th22 细胞亚群和 IL-22 水平变化及其临床意义[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(10): 1203-1206.

[6] LIN L, XU W, ZHANG G, et al. Association of interleukin-22 polymorphisms with the colon cancer: A case-control study[J]. *Immunol Lett*, 2017, 188: 59-63.

[7] 李伟生,刘洁伶,肖翌.喘息反复发作患儿潮气呼吸参数与哮喘预测指数的相关性分析[J]. *重庆医学*, 2015, 44(28): 3994-3996.

[8] BACKMAN K, PIIPPO-SAVOLAINEN E, OLLIKAINEN H, et al. Long-term effects of pneumococcal colonization during early childhood wheezing[J]. *Pediatr Int*, 2016, 58(9): 831-835.

[9] LASSO-PIROT A, DELGADO-VILLALTA S, SPANIER A J. Early childhood wheezers: identifying asthma in later life[J]. *J Asthma Allergy*, 2015, 8: 63-73.

[10] NUNES C, PEREIRA A M, MORAIS-ALMEIDA M. Asthma costs and social impact[J]. *Asthma Res Pract*, 2017, 3: 1.

[11] 全国儿科哮喘协作组,中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所.第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10): 729-735.

[12] CAVKAYTAR O, AKDIS CA, AKDIS M. Modulation of immune responses by immunotherapy in allergic diseases[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2014, 17: 30-37.

[13] 施灵敏,倪雨燕,李孟荣. Th17、Th22/Treg 细胞及相关细胞因子在儿童哮喘患者外周血中变化及意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(2): 208-210.

[14] HIROSE K, ITO T, NAKAJIMA H. Roles of IL-22 in allergic airway inflammation in mice and humans[J]. *Int Immunol*, 2018, 30(9): 413-418.

[15] DI CICCO M, PERONI DG, RAGAZZO V, et al. Application of exhaled nitric oxide (FeNO) in pediatric asthma[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2021, 21(2): 151-158.

[16] 杨丽娟,方超,李强,等.桂西地区哮喘患儿血清 25-OH-D、VDBP 变化及其与 FeNO 相关性研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2020, 42(5): 559-562.

[17] WHITE M P, KOLSTAD T K, ELLIOTT M, et al. Exhaled Nitric Oxide in Wheezy Infants Predicts Persistent Atopic Asthma and Exacerbations at School Age[J]. *J Asthma Allergy*, 2020, 13: 11-22.

[18] SINGER F, LUCHSINGER I, INCI D, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma[J]. *Allergy*, 2013, 68(4): 531-538.

[19] 陈芳,邓力.呼出气一氧化氮在婴幼儿喘息中的研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(22): 1751-1753.

收稿日期:2022-02-22;修回日期:2022-03-18