

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.03.038

变应性鼻炎患者血清 25-羟维生素 D 水平与总免疫球蛋白 E 及白细胞介素 -13 的相关性研究 *

文科 侯楠[△] 王轶 陈嘉 邓玫

(成都医学院第一附属医院耳鼻喉科 四川 成都 610500)

摘要 目的:探讨变应性鼻炎(AR)患者血清 25-羟维生素 D[25(OH)D]水平与总免疫球蛋白 E(TIgE)及白细胞介素 -13(IL-13)的相关性。**方法:**收集 2016 年 7 月至 2018 年 12 月期间本院收治的 AR 患者 93 例为 AR 组,根据病情严重程度分为轻度组 23 例,中度组 39 例,重度组 31 例,同期在我院体检的健康体检者 93 例为对照组,采用化学发光法检测血清 25(OH)D 水平,采用酶联免疫吸附试验检测 TIgE 及 IL-13 水平,比较 AR 组与对照组、不同活动度 AR 患者之间血清 25(OH)D、TIgE 及 IL-13 水平,分析血清 25(OH)D 与 TIgE 及 IL-13 的相关性。**结果:**AR 组患者血清 25(OH)D 水平低于对照组,IL-13 及 TIgE 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。轻度组血清 25(OH)D 水平高于中度组,中度组高于重度组,差异有统计学意义($P<0.05$);轻度组 IL-13 及 TIgE 水平低于中度组,中度组低于重度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。AR 组血清 25(OH)D 与 IL-13、TIgE 呈负相关($P<0.05$);对照组血清 25(OH)D 与 IL-13、TIgE 无显著相关性($P>0.05$)。**结论:**AR 患者血清 25(OH)D 水平异常降低,与 TIgE 及 IL-13 呈负相关关系,可能参与了 AR 的发生与发展过程。

关键词:变应性鼻炎;25-羟维生素 D;总免疫球蛋白 E;白细胞介素 -13

中图分类号:R765.21 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)03-576-04

Correlation between Serum 25 Hydroxyvitamin D and Total Immunoglobulin E and Interleukin-13 in Patients with Allergic Rhinitis*

WEN Ke, HOU Nan[△], WANG Yi, CHEN Jia, DENG Mei

(Department of Otolaryngology, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, 610500, China)

ABSTRACT Objective: To explore the correlation between serum 25 hydroxyvitamin D [25 (OH)D] and total immunoglobulin E (TIgE) and interleukin-13 (IL-13) in patients with allergic rhinitis (AR). **Methods:** 93 case patients in our hospital from July 2016 to December 2018 were collected as AR group, 23 cases were divided into mild group, 39 cases in moderate group and 31 cases in severe group according to the severity of the disease, 93 healthy people in the same period were as control group, serum 25 (OH) d level was detected by chemiluminescence method, tige and IL-13 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, serum 25 (OH) d, TIgE and IL-13 levels were compared between AR group and control group, AR patients with different activity degrees, and serum 25 (OH) was analyzed The correlation of D with tige and IL-13. **Results:** The level of serum 25 (OH) d in AR group was lower than that in control group, and the level of IL-13 and TIgE were higher than those in control group ($P<0.05$). Serum 25 (OH) d in mild group was higher than that in moderate group, and that in moderate group was higher than that in severe group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the level of IL-13 and TIgE in mild group was lower than that in moderate group, and that in moderate group was lower than that in severe group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum 25 (OH) d was negatively correlated with IL-13 and tige in AR group ($P<0.05$), but not with IL-13 and tige in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The level of serum 25 (OH) d in patients with AR decreased abnormally, which was negatively correlated with tige and IL-13. It may be involved in the occurrence and development of AR.

Key words: Allergic rhinitis; 25 hydroxyvitamin D; Total immunoglobulin E; Interleukin-13

Chinese Library Classification(CLC): R765.21 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)03-576-04

前言

变应性鼻炎(Allergic rhinitis, AR)即过敏性鼻炎,是一种发

生于鼻黏膜的 I 型变态反应性疾病,其临床特点多表现为鼻痒、喷嚏、鼻黏膜肿胀及鼻分泌亢进等,近年来其发病率呈逐渐升高的趋势^[1,2],对患者的生活质量及工作影响很大。目前对于

* 基金项目:四川省教育厅科研项目(16ZB0274);四川省科技厅科研项目(19ZDYF0944)

作者简介:文科(1984-),男,本科,主治医师,研究方向:变应性鼻炎诊治,E-mail: 13880959051@139.com

△ 通讯作者:侯楠(1983-),女,硕士,副主任医师,研究方向:耳鼻咽喉功能重建,E-mail: 110565888@qq.com

(收稿日期:2020-04-23 接受日期:2020-05-17)

AR的发病机制尚不十分明确,临床上普遍认为AR的发生、发展是遗传与环境相互作用的结果^[3,4],尤其认为AR的发病与机体免疫状况有非常密切的关系,T细胞亚群中的Th细胞及其分泌的细胞因子失衡在AR中起重要作用^[5,6]。白细胞介素-13(Interleukin-13,IL-13)是由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类细胞因子,是Th1/Th2代表性的细胞因子,在IgE的合成过程中发挥着最重要的作用^[7,8]。25-羟维生素D[25 hydroxyvitamin D,25(OH)D]具有多种生物学功能,其在过敏性疾病中起一定的作用^[9],因此推测其水平与AR的发生与发展有关。血清总免疫球蛋白E(Total immunoglobulin E,TIgE)水平升高是诱发AR的重要因素之一,本研究探讨AR患者血清25(OH)D水平与TIgE及IL-13的相关性,以期为AR的临床诊疗提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集2016年7月至2018年12月期间本院收治的AR患者93例为AR组,同期在我院体检的健康体检者93例为对照组。纳入标准:(1)AR组符合AR的临床诊断标准^[10];(2)无严重系统疾病及并发其他皮肤疾病;(3)近1周内未使用过糖皮质激素、抗组胺药物及近1个月内未系统使用过糖皮质激素、免疫抑制剂等影响本研究观察指标的药物;(4)一般资料完整,完成本研究所有调查项目。排除标准:(1)合并肝肾功能异常者;(2)合并自身免疫性疾病、甲状腺疾病、恶性肿瘤及近期感染者;(3)具有血液关系的多例对象仅选1例为研究对象。AR组93例患者中男53例,女40例;年龄16~68岁,平均(34.48±8.65)岁;病程3个月~6年,平均(2.57±1.34)年。对照组93例中男55例,女38例;年龄17~70岁,平均(35.28±9.42)岁。根据AR诊疗指南^[10]结合视觉模拟评分法(Visual analogue scale,VAS)、症状严重程度及对生活质量的影响,将AR组分为轻度组(打喷嚏3~5个/次,流涕<5次/d,间断性鼻塞,有意识吸气时鼻阻塞,VAS提示症状轻,未对生活质量产生影响)、中度组(打喷嚏6~10个/次,流涕5~9次/d,蚁行感鼻痒但可忍受,间歇性鼻塞,VAS提示症状明显,对生活质量产生明显的影响)和重度组(打喷嚏>10个/次,流涕≥10次/d,蚁行感鼻痒且难以忍受,鼻阻塞严重,VAS提示症状严重,对生活质量产生严重影响)^[11]。轻度组23例,男13例,女10例;年龄16~67岁,平均(33.61±9.08)岁;病程4个月~6年,平均(2.63±1.07)年。中度组39例,男22例,女17例;年龄16~68岁,平均(34.19±9.33)岁;病程3个月~5年,平均(2.46±1.09)年。重度组31

例,男18例,女13例;年龄17~68岁,平均(35.48±9.94)岁;病程3个月~6年,平均(2.66±1.37)年。AR组性别、年龄与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);轻度组、中度组、重度组三组性别、年龄、病程比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集受试者清晨(8:00~10:00)空腹静脉血5 mL,对照组体检当日采集,AR组确诊后即刻或次日采集,采血过程中避免溶血,溶血样本重新采集,血样于洁净干燥试管中静置1 h,室温下以1500 r/min离心10 min,有效离心半径为8 cm,常规分离,留取血清置于洁净干燥试管中,保存于-30℃冰箱待测。

1.2.2 血清25(OH)D水平检测 采用化学发光法检测受试者血清25(OH)D水平,试剂盒购于上海博湖生物科技有限公司,样本检测过程中严格执行试剂盒说明规范操作,血清25(OH)D水平正常参考值为75~250 nmol/L。

1.2.3 IL-13水平检测 采用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法测定血清IL-13水平,试剂盒购于上海基免实业有限公司,样本检测过程中严格执行试剂盒说明规范操作。标准品按照14、7、3.5、1.75、0.437 μg/L的浓度稀释,稀释的样本及空白各设2个平衡孔同批次检测,使用酶标仪在490nm处读取吸光度值,根据标准曲线计算IL-13水平。

1.2.4 TIgE水平检测 采用酶联免疫吸附试验测定血清TIgE水平,试剂盒购于西门子医学诊断产品(上海)有限公司,检测过程中严格执行试剂盒说明规范操作。在酶标仪450 nm处读取吸光度值,根据标准曲线计算TIgE水平。

1.3 统计学方法

采用SPSS25.0软件进行统计分析,25(OH)D、IL-13及TIgE等计量资料表示用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,两组比较配对检验,三组比较采用方差分析;计数资料用率(%)描述,组间比较行 χ^2 检验;采用Pearson相关分析法分析25(OH)D与IL-13、TIgE的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AR组血清25(OH)D、IL-13及TIgE水平与对照组比较

AR组患者血清25(OH)D低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);AR组IL-13及TIgE水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表1。

表1 AR组血清25(OH)D、IL-13及TIgE水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum 25(OH) d, IL-13 and TIgE levels in AR group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	25(OH)D(nmol/L)	IL-13(ng/L)	TIgE(KU/L)
AR group	93	52.16± 7.63	477.52± 78.54	668.45± 143.26
Control group	93	81.24± 9.65	236.58± 45.89	202.77± 79.84
t		12.893	10.689	20.073
P		0.000	0.000	0.000

2.2 不同活动度的 AR 患者血清 25(OH)D、IL-13 及 TIgE 水平比较

轻度组血清 25(OH)D 水平高于中度组,中度组高于重度

组,差异有统计学意义($P<0.05$);轻度组 IL-13 及 TIgE 水平低于中度组,中度组低于重度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 三组血清 25(OH)D、IL-13 及 TIgE 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum 25(OH) d, IL-13 and TIgE levels in three groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	25(OH)D(nmol/L)	IL-13(ng/L)	TIgE(KU/L)
Mild group	23	63.28± 8.42	386.42± 59.39	498.38± 106.44
Moderate group	39	52.36± 7.24*	485.77± 69.28*	673.29± 126.43*
Severe group	31	43.67± 6.62* ^{&}	534.73± 80.47* ^{&}	788.54± 246.36* ^{&}
F		11.874	17.796	19.332
P		0.000	0.000	0.000

Note: compared with mild group, * $P<0.05$; compared with moderate group, [&] $P<0.05$.

2.3 相关性分析

AR 组血清 25(OH)D 与 IL-13、TIgE 呈负相关关系($r=-0.$

762, -0.789; $P=0.002, 0.001$); 对照组血清 25(OH)D 与 IL-13、TIgE 无显著相关性($r=-0.017, -0.015$; $P=0.943, 0.958$), 见图 1。

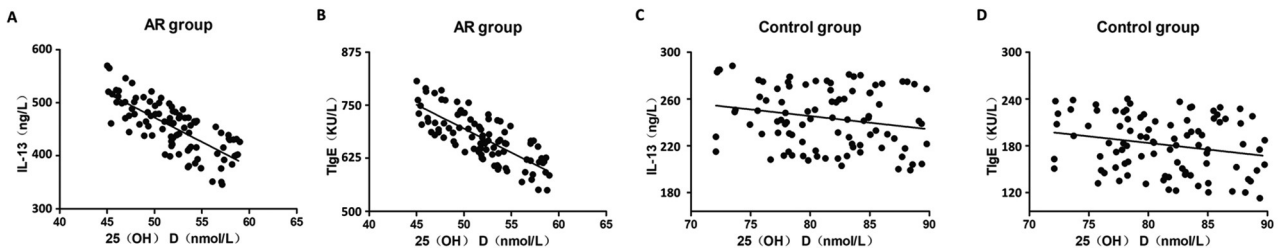


图 1 相关性分析散点图

Fig.1 Scatter diagram of correlation analysis

Notes: (A)Correlation between 25(OH)D and IL-13 in AR group; (B)Correlation between 25(OH)D and TIgE in AR group; (C)Correlation between 25(OH)D and IL-13 in control group; (D)Correlation between 25(OH)D and TIgE in control group.

3 讨论

AR 属于 I 型变态反应性疾病,有多重因素参与其发病过程,包括 IgE 抗体与肥大细胞结合,炎症细胞渗出、免疫效应 T 细胞因子释放、炎性介质释放及细胞表面黏附分子表达增加等^[11-13]。因此,AR 不仅有鼻腔黏膜局部炎症反应,而且可引起全身性反应。既往已有研究^[14]表明, TIgE 水平升高是诱发 AR 的一个重要过程,而 IL-13 在诱导 TIgE 的合成中扮演了重要角色。IL-13 基因位于人染色体 5q23-31,受体表达于 B 细胞、单核细胞、内皮细胞、巨噬细胞等,具有诱导 Th 细胞向 Th2 细胞亚群分化并一致 Th1 细胞产生、促进 IgE 合成与分泌、抑制嗜酸性细胞凋亡等多种生物学功能,是变态反应性疾病最重要的细胞因子^[15-17]。血清 25(OH)D 是人体循环中维生素 D 最丰富和稳定的形式,临床上也常用来替代血清维生素 D 的水平,可影响先天免疫和适应性疾病,可抑制 T 细胞增殖,抑制 Th17 细胞分化、稳定和转录,诱导 Th1 细胞转化为 Th2 细胞,广泛调节免疫细胞及细胞因子水平^[18-20]。由于机体维生素 D 水平受饮食、日照、年龄等因素的影响,个体血清 25(OH)D 水平差异较大,而血清 25(OH)D 与 AR 的关系也存在较大的争议,其具体机制也不十分明确^[21-23]。

本研究中,AR 组血清 25(OH)D 水平低于对照组,IL-13 及 TIgE 水平高于对照组,轻度组血清 25(OH)D 高于中度组,

中度组高于重度组,轻度组 IL-13 及 TIgE 水平低于中度组,中度组低于重度组。提示 AR 患者血清 25(OH)D 水平降低,降低程度与 AR 活动度有关;AR 患者 IL-13 及 TIgE 水平升高,AR 活动度越高(越严重),IL-13 及 TIgE 水平升高幅度越大。另本研究进一步相关性分析显示 AR 组血清 25(OH)D 与 IL-13、TIgE 呈负相关,而对照组血清 25(OH)D 与 IL-13、TIgE 无显著相关性。提示血清 25(OH)D 可能通过影响 IL-13、TIgE 水平参与 AR 的发生与发展过程,与既往多数研究^[24,25]一致。然而罗丽萍等^[26]以血清 25(OH)D 水平进行分组,得出血清 25(OH)D 不足组与血清 25(OH)D 正常组的 AR 患者病情严重程度差异不明显,与本研究结果不一致,这可能是其以儿童为研究对象,而本研究中对象的年龄在 16~68 岁,两研究对象的年龄存在差异,导致研究结果也不一样。推测血清 25(OH)D 参与 AR 的发病与进展过程,可能是通过调节机体免疫实现的:首先,维生素 D 可维持上皮细胞的完整性,增强上皮细胞的先天免疫^[27,28];其次,可下调 Toll 样受体在单核细胞和巨噬细胞表面的表达量,遏制促炎因子释放,诱导抗菌肽的合成;第三,通过下调树突状细胞受体和共刺激分子的表达量,减少抗原。一旦血清 25(OH)D 水平降低,这些免疫调节功能减弱,变态反应病加剧^[29,30]。

本研究表明 AR 患者血清 25(OH)D 水平异常降低,与 IL-13 及 TIgE 水平呈负相关关系,提示血清 25(OH)D 有作为 AR 特异性生物学标志物的潜能,但未对其进行进一步深入分

析,其在 AR 诊断及病情判断中的效能尚不明确,还有待进一步研究。鉴于此,后续研究将采用专题报告的形式分析血清 25(OH)D 对 AR 的诊断及病情评估的价值。

综上所述,AR 患者血清 25(OH)D 水平降低,降低程度与 AR 病变的活动度有密切的关系,且血清 25(OH)D 水平变化与 IL-13 及 TlgE 水平呈负相关关系,血清 25(OH)D 有望作为诊断 AR 和评估患者病情的生物学标志物。

参考文献(References)

- [1] 申学良,赵迪,闫小会,等.宁夏地区变应性鼻炎流行病学调查研究[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,52(7):491-496
- [2] 黄榆岚,邓志华,高思敏,等.变应性鼻炎患者血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 水平表达及与病情严重程度的关系研究[J].现代生物医学进展,2019,19(5):911-914
- [3] Clark H, Granell R, Curtin JA, et al. Differential associations of allergic disease genetic variants with developmental profiles of eczema, wheeze and rhinitis[J]. Clin Exp Allergy, 2019, 49(11): 1475-1486
- [4] Amritwar AU, Lowry CA, Brenner LA, et al. Mental Health in Allergic Rhinitis: Depression and Suicidal Behavior[J]. Curr Treat Options Allergy, 2017, 4(1): 1-27
- [5] Fan XL, Zeng QX, Li X, et al. Induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells activate quiescent T cells and elevate regulatory T cell response via NF- κ B in allergic rhinitis patients [J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 170
- [6] Shi Z, Jiang W, Wang M, et al. Inhibition of JAK/STAT pathway restrains TSLP-activated dendritic cells mediated inflammatory T helper type 2 cell response in allergic rhinitis [J]. Mol Cell Biochem, 2017, 430(1-2): 161-169
- [7] Madhavi LA, Mohd SS, Sagurthi SR, et al. Role of IL-13 Genetic Variants in Signalling of Asthma [J]. Inflammation, 2017, 40 (2): 566-577
- [8] Devos FC, Pollaris L, Cremer J, et al. IL-13 is a central mediator of chemical-induced airway hyperreactivity in mice [J]. Plos One, 2017, 12(7): e0180690
- [9] Tripkovic L, Wilson LR, Hart K, et al. Daily supplementation with 15 μ g vitamin D2 compared with vitamin D3 to increase wintertime 25-hydroxyvitamin D status in healthy South Asian and white European women: a 12-wk randomized, placebo-controlled food-fortification trial[J]. Am J Clin Nutr, 2017, 106(2): 481-463
- [10] 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
- [11] Klimek L, Bachert C, Pfaar O, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system [J]. Allergol Select, 2019, 3(1): 22-50
- [12] Siroux V, Ballardini N, Soler M, et al. The asthma-rhinitis multimorbidity is associated with IgE polysensitization in adolescents and adults[J]. Allergy, 2018, 73(7): 1447-1458
- [13] Waage J, Standl M, Curtin JA, et al. Genome-wide association and HLA fine-mapping studies identify risk loci and genetic pathways underlying allergic rhinitis [J]. Nat Genet, 2018, 50(8): 1072-1080
- [14] 罗文婷,孙宝清,韦妮莉,等.呼吸道变应性疾病患儿血清维生素 D 水平及与 IgE 抗体的相关性 [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(23): 1799-1803
- [15] Liu PJ, Liu KL, Liao EC. Specific Immunoglobulin G4 and Immunoglobulin E Titers to Common Food Antigens in Sera of Children With Allergic Rhinitis[J]. Altern Ther Health Med, 2018, 24(6): 38-45
- [16] Zhao C, Yu S, Li J, et al. Changes in IL-4 and IL-13 expression in allergic-rhinitis treated with hydrogen-rich saline in guinea-pig model [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2017, 45(4): 350-355
- [17] Wang L, Lv Q, Song X, et al. ADRB2 suppresses IL-13-induced allergic rhinitis inflammatory cytokine regulated by miR-15a-5p [J]. Hum Cell, 2019, 32(3): 306-315
- [18] Aryan Z, Rezaei N, Camargo CA Jr. Vitamin D status, aeroallergen sensitization, and allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis[J]. Int Rev Immunol, 2017, 36(1): 41-53
- [19] Bakhshae M, Sharifian M, Esmatinia F, et al. Therapeutic effect of vitamin D supplementation on allergic rhinitis[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019, 276(10): 2797-2801
- [20] Agarwal S, Singh SN, Kumar R, et al. Vitamin D: A Modulator of Allergic Rhinitis [J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2019,71 (Suppl 3): 2225-2230
- [21] 冯鹏华,顾艳红.轮状病毒感染性腹泻患儿血清 1,25-(OH) $_2$ VitD $_3$ 表达及其与免疫功能的关系[J].中国煤炭工业医学杂志,2019,22 (2): 157-161
- [22] Ansari SF, Memon M, Brohi N, et al. Vitamin D and Serum Immunoglobulin E Levels in Allergic Rhinitis: A Case-control Study from Pakistan[J]. Cureus, 2019, 11(12): e6495
- [23] Restimulia L, Pawarti DR, Ekorini HM. The Relationship between Serum Vitamin D Levels with Allergic Rhinitis Incidence and Total Nasal Symptom Score in Allergic Rhinitis Patients [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2018, 6(8): 1405-1409
- [24] 王燕,阳玉萍,范宇琴,等.变应性鼻炎与血清 25-羟基维生素 D 水平的相关性[J].新疆医科大学学报,2017,40(10):1259-1260,1264
- [25] 石炯,石年,解翠林,等.特异性皮炎患者血清 VitD、TlgE、IL-4 和 IL-6 水平检测及临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(24): 3605-3606, 3609
- [26] 罗丽萍,钟霞,康雪,等.江西省儿童血清 25 羟基维生素 D 与变应性鼻炎的相关性研究[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,33(1): 70-74, 79
- [27] 杨海军,肖金凤.维生素 D 对反复呼吸道感染患儿免疫功能和临床疗效的影响[J].国际流行病学传染病学杂志,2019,46(2): 126-130
- [28] Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, et al. Prenatal, perinatal, and childhood vitamin D exposure and their association with childhood allergic rhinitis and allergic sensitization[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(4): 1063-1070
- [29] 魏杰男,刘兰,韩芳,等.小儿支气管哮喘后血清 25-羟基维生素 D $_3$ 浓度与气道高反应性和机体变态反应指标的关系研究[J].中国实验诊断学,2019,23(3): 488-490
- [30] Jerzynska J, Stelmach W, Rychlik B, et al. The clinical effect of vitamin D supplementation combined with grass-specific sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis [J]. Allergy Asthma Proc, 2016, 37(2): 105-114