

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003885

外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 与儿童哮喘气道炎症、
症状控制水平的相关性及意义

熊蕾蕾, 张向峰, 张志英, 罗青林, 周雪, 靳秀红

(郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院郑州儿童医院南院区呼吸科, 河南 450000)

【摘要】目的:分析外周血单个核细胞白细胞介素-33(interleukin-33, IL-33)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)与儿童哮喘气道炎症、症状控制水平的相关性及意义。**方法:**选取2022年11月至2024年12月郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院郑州儿童医院收治的105例哮喘患儿作为哮喘组,选取同期健康体检儿童105例作为对照组。将哮喘组患儿根据症状控制水平分为控制组、未控制组。统计2组外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 、气道炎症[嗜酸性粒细胞百分比(eosinophil percentage, EOS%)、呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)、免疫球蛋白 E(immunoglobulin e, IgE)],分析外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 与气道炎症、症状控制水平的相关性,并分析外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 对哮喘症状控制水平的效应,受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析外周血单个核细胞 IL-33 联合 IFN- γ 预测哮喘控制水平的作用的影响及预测价值。**结果:**哮喘组 IL-33、EOS%、FeNO、IgE[(36.19 \pm 4.20) ng/L、(18.65 \pm 0.91)%、(45.90 \pm 2.63) ppb、(275.68 \pm 20.39) IU/mL]高于对照组[(7.55 \pm 2.43) ng/L、(0.89 \pm 0.28)%、(5.77 \pm 1.94) ppb、(54.92 \pm 17.45) IU/mL], IFN- γ (52.72 \pm 16.18) ng/L 低于对照组(90.15 \pm 20.77) ng/L($t=25.607$ 、 30.758 、 32.181 、 35.986 、 9.770 , 均 $P<0.05$); Pearson 相关性分析显示, IL-33 与 EOS%、FeNO、IgE 呈正相关($r=0.720$ 、 0.749 、 0.722 , 均 $P<0.05$), IFN- γ 与 EOS%、FeNO、IgE 呈负相关($r=-0.739$ 、 -0.703 、 -0.767 , 均 $P<0.05$); 未控制组 IL-33(48.93 \pm 15.87) ng/L 高于控制组(20.47 \pm 6.56) ng/L, IFN- γ (41.66 \pm 12.40) ng/L 低于控制组(66.37 \pm 18.25) ng/L($t=11.515$ 、 8.234 , 均 $P<0.05$); IL-33($OR=1.398$, 95%CI=1.166~1.675)、IFN- γ ($OR=0.421$, 95%CI=0.243~0.728)是症状控制水平的独立相关影响因素($P<0.05$); IL-33、IFN- γ 与哮喘症状控制水平呈线性关系,其中 IL-33 为负向线性关系, IFN- γ 呈正向线性关系; ROC 分析显示, IL-33、IFN- γ 预测哮喘控制水平的 AUC 分别为 0.745(95%CI=0.651~0.825)、0.766(95%CI=0.673~0.843); 以 R00 为参照, R01、R10、R11 亚组患儿哮喘控制不良的风险值 OR (95%CI) 分别为 1.293(95%CI=1.056~1.582)、1.406(95%CI=1.133~1.744)、7.472(95%CI=5.062~11.029)($P<0.05$); IL-33 高表达+IFN- γ 低表达对哮喘控制水平具有正相交互作用,二者交互作用所占的比例为 77.26%; IL-33 联合 IFN- γ 预测哮喘控制水平的 AUC 为 0.883(95%CI=0.806~0.938), 敏感度为 82.98%, 特异度为 81.03%($P<0.001$), 大于 IL-33、IFN- γ ($Z=2.409$ 、 2.030 , $P=0.016$ 、 0.042)。 **结论:**外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 水平与哮喘气道炎症反应、症状控制水平密切相关,为临床早期预测症状控制水平、针对性制定相应干预方案提供参考依据。

【关键词】哮喘; 白细胞介素-33; 干扰素- γ ; 气道炎症; 症状控制**【中图分类号】**R725**【文献标志码】**ACorrelation and significance of interleukin-33 and interferon gamma in
peripheral blood mononuclear cells with airway inflammation and
symptom control in children with asthma

Xiong Leilei, Zhang Xiangfeng, Zhang Zhiying, Luo Qinglin, Zhou Xue, Jin Xiuhong

(Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University/South Campus of
Zhengzhou Children's Hospital, Henan Children's Hospital)**作者介绍:**熊蕾蕾, Email: zzying2021@163.com,

研究方向: 小儿呼吸疾病相关。

通信作者:靳秀红, Email: zlinjake@163.com。**基金项目:**河南省医学科技攻关计划联合共建资助项目(编号:
LHGJ20190977)。**优先出版:** <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250617.1609.002>

(2025-06-18)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation and significance of interleukin-33 (IL-33) and interferon gamma (IFN- γ) in peripheral blood mononuclear cells with airway inflammation and symptom control in children with asthma. **Methods:** A total of 105 children with asthma who were admitted to Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University/Zhengzhou Children's Hospital of Henan Children's Hospital from November 2022 to December 2024

were enrolled as asthma group, and 105 children who underwent physical examination during the same period of time were enrolled as control group. According to the level of symptom control, the asthma group was further divided into controlled group and uncontrolled group. The two groups were analyzed in terms of the levels of IL-33 and IFN- γ in peripheral blood mononuclear cells and airway inflammation (eosinophil percentage [EOS%], fractional exhaled nitric oxide [FeNO], and immunoglobulin E [IgE]), and the correlation of IL-33 and IFN- γ in peripheral blood mononuclear cells with airway inflammation and symptom control was analyzed, as well as the effect of IL-33 and IFN- γ on the level of symptom control in asthma. The ROC curve analysis was used to investigate the value of IL-33 combined with IFN- γ in predicting the level of asthma control. **Results:** Compared with the control group, the asthma group had significantly higher levels of IL-33 [(36.19 \pm 4.20) ng/L vs. (7.55 \pm 2.43) ng/L, $t=25.607$, $P<0.05$], EOS% [(18.65 \pm 0.91)% vs. (0.89 \pm 0.28)%], $t=30.758$, $P<0.05$], FeNO [(45.90 \pm 2.63) ppb vs. (5.77 \pm 1.94) ppb, $t=32.181$, $P<0.05$], and IgE [(275.68 \pm 20.39) IU/mL vs. (54.92 \pm 17.45) IU/mL, $t=35.986$, $P<0.05$] and a significantly lower level of IFN- γ [(52.72 \pm 16.18) ng/L vs. (90.15 \pm 20.77) ng/L, $t=9.770$, all $P<0.05$]. The Pearson correlation analysis showed that IL-33 was positively correlated with EOS%, FeNO, and IgE ($r=0.720$, 0.749 , and 0.722 , all $P<0.05$), while IFN- γ was negatively correlated with EOS%, FeNO, and IgE ($r=-0.739$, -0.703 , and -0.767 , all $P<0.05$). Compared with the controlled group, the uncontrolled group had a significantly higher level of IL-33 [(48.93 \pm 15.87) ng/L vs. (20.47 \pm 6.56) ng/L, $t=11.515$, $P<0.05$] and a significantly lower level of IFN- γ [(41.66 \pm 12.40) ng/L vs. (66.37 \pm 18.25) ng/L, $t=8.234$, all $P<0.05$]. IL-33 (odds ratio [OR]=1.398, 95%CI=1.166–1.675, $P<0.05$) and IFN- γ (OR=0.421, 95%CI=0.243–0.728, $P<0.05$) were independent influencing factors for the level of symptom control, and both IL-33 and IFN- γ had a linear relationship with the level of symptom control in asthma, among which IL-33 exhibited a negative linear relationship and IFN- γ exhibited a positive linear relationship. The ROC curve analysis showed that IL-33 and IFN- γ had an AUC of were 0.745 (95%CI=0.651–0.825) and 0.766 (95%CI=0.673–0.843), respectively, in predicting the level of asthma control. With the R00 subgroup as the reference, the R01, R10, and R11 subgroups had an OR value of 1.293 (95%CI=1.056–1.582, $P<0.05$), 1.406 (95%CI=1.133–1.744, $P<0.05$), and 7.472 (95%CI=5.062–11.029, $P<0.05$), respectively, for poor asthma control. The high expression of IL-33 and the low expression of IFN- γ had a positive additive interaction on the level of asthma control, with a proportion of 77.26% for the interaction between the two indicators. IL-33 combined with IFN- γ had an AUC of 0.883 (95%CI=0.806–0.938, $P<0.001$) in predicting the level of asthma control, with a sensitivity of 82.98% and a specificity of 81.03%, which were greater than those of IL-33 and IFN- γ ($Z=2.409$ and 2.030 , $P=0.016$ and 0.042). **Conclusion:** The levels of IL-33 and IFN- γ in peripheral blood mononuclear cells are closely associated with airway inflammation and symptom control in asthma, which provides a reference for predicting the level of symptom control in the early stage and developing targeted intervention regimens.

[Key words] asthma; interleukin-33; interferon gamma; airway inflammation; symptom control

儿童支气管哮喘为一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病,为儿科最为常见的慢性呼吸道疾病,具有发病率高、易反复发作等特点,对患儿生长发育、身心健康均造成严重影响^[1-3]。气道炎症为哮喘的主要病理改变,多种细胞及细胞因子均参与其发生过程,其中外周血单个核细胞为免疫系统重要组成,在哮喘发病机制中发挥关键作用^[4]。白细胞介素-33(interleukin-33, IL-33)主要由上皮细胞、成纤维细胞等分泌,在哮喘患儿血清、气道上皮细胞、支气管肺泡灌洗液中均呈高表达。有研究表明,IL-33可通过激活Th2细胞、嗜酸性粒细胞等促进炎症因子释放,从而加重气道炎症反应^[5-6]。干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)主要由NK细胞和Th1细胞分泌,在哮喘发病过程中,IFN- γ 水平通常降低,可抑制Th2细胞分化,减少

Th2型细胞因子产生,从而减轻气道炎症,具有增强巨噬细胞吞噬功能,促进抗原提呈,调节免疫平衡的作用^[7-8]。目前临床评估诊断哮喘多根据症状、体征、肺功能检查等,但因患儿年龄较小配合度较差,均存在一定局限性,而IL-33、IFN- γ 表达水平可能与儿童哮喘气道炎症及症状控制水平有关,故本研究尝试通过检测外周血单个核细胞IL-33、IFN- γ 水平,分析其与气道炎症及症状控制水平的关系,以期临床早期诊断、评估病情提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年11月至2024年12月郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院郑州儿童医院收治的105例儿童哮喘患儿,其中男42例,女63例,年龄6~17(10.86 \pm 2.15)岁;体质

量 22~41 (30.83 ± 4.07) kg; 病程 21~64 (41.58 ± 10.59) 个月。纳入标准: 均符合儿童哮喘相关诊断标准^[9]; 均为哮喘缓解期患儿; 入院前 1 个月内均无糖皮质激素治疗史; 家属知晓本研究, 并签订知情同意书。排除标准: 合并其他呼吸系统疾病; 合并全身感染性疾病、自身免疫性疾病者; 合并严重脏器功能障碍者; 合并血液系统疾病者; 精神障碍或检查依从性较差者。选取同期健康体检儿童 105 例作为对照组。本研究经本院伦理委员会审核批准 (审批号: 2019-k-2009)。

1.2 方法

外周血单个核细胞指标检测: 均采集入院确诊后空腹状态下外周静脉血 2 mL, 置于肝素钠抗凝管中, 采用密度梯度离心法分离外周血单个核细胞: 将抗凝全血与淋巴细胞分离液按 2:1 比例加入离心管中, 经 2 000 r/min 离心 20 min 后, 吸取中间云雾状外周血单个核细胞层, 采用磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 洗涤 3 次, 每次经 1 500 r/min 离心 10 min, 将外周血单个核细胞重悬于 1 mL 含 10% 胎牛血清的培养液中, 调整细胞浓度为 1×10^6 /mL。采用 ELISA 法检测外周血单个核细胞培养上清液中 IL-33、IFN- γ 水平, 试剂盒购于上海远慕生物公司。

气道炎症指标检测: 采集入院确诊后空腹外周静脉血 2 mL, 经 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清。采用化学发光法检测血清免疫球蛋白 E (immunoglobulin e, IgE) 水平, 试剂盒购于上海远慕生物公司; 采用瑞典尼尔斯呼出一氧化氮测定系统检测呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 水平; 另采集痰液于无菌容器中, 采用细胞离心涂片法制备痰液涂片, 涂片后采用瑞士-吉姆萨染色法染色, 每张涂片计数 600 个细胞, 取 2 张涂片平均值作为嗜酸性粒细胞百分比 (eosinophil percentage, EOS%)。

症状控制水平评估: 入院后均给予吸入性糖皮质激素治疗, 布地奈德粉吸入剂 (上海信谊百路达药业有限公司, 批准文号: H20080316) 100~200 μ g/次, 2 次/d。入院时均采用哮喘控制测试量表评估症状控制情况, 总分 25 分, 其中 0~19 分为支气管哮喘未控制, 20~24 分为支气管哮喘控制水平良好, 25 分为支气管哮喘完全控制, 评分越高表示症状控制水平越高, 根据评分分为控制组 (>19 分)、未控制组 (\leq 19 分)。

1.3 观察指标

①比较哮喘组、对照组外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 、气道炎症。②分析哮喘组外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 与气道炎症的相关性。③比较不同症状控制水平患者基线资料 (年龄、性别、体质量、身高、病程、过敏性鼻炎、鼻窦炎、

鼻息肉)、外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 水平。④分析外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 与症状控制水平的相关性。⑤分析外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 交互影响哮喘症状控制水平的效应。⑥分析外周血单个核细胞 IL-33 联合 IFN- γ 预测哮喘控制水平的作用。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 28.0 软件处理分析相关数据, 符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料用频数 (*n*, %) 表示, 2 组间比较行卡方检验; Spearman/Pearson 行相关性分析; 采用 Logistic 回归方程分析相关影响因素, 交互作用分析时使用比值比 (odds ratio, OR)、相对超危险度比 (the relative excess risk due to interaction, RERI)、交互作用指数 (synergy index, S)、归因比 (attributable proportion due to interaction, AP), $S = (OR_{11} - 1) / (OR_{10} - 1) + (OR_{01} - 1)$, $RERI = OR_{11} - OR_{10} - OR_{01} + 1$; $AP = RERI / OR_{11}$, 若 $RERI = 0$ 、 $AP = 0$ 、 $S = 1$, 则不存在交互作用, 其中 1 表示因素存在, 0 表示不存在; 预测价值分析采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 不同预测方案间 AUC 比较采用 DeLong 检验, 联合预测实施 Logistic 二元回归拟合。均采用双侧检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 哮喘组、对照组外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 与气道炎症指标比较

哮喘组 IL-33、EOS%、FeNO、IgE 高于对照组, IFN- γ 低于对照组 ($t = 60.481$ 、 191.41 、 125.825 、 84.289 、 -14.568 , 均 $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 哮喘组外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 与气道炎症指标的相关性

Pearson 相关性分析显示, IL-33 与 EOS%、FeNO、IgE 呈正相关 ($r = 0.720$ 、 0.749 、 0.722 , 均 $P < 0.05$), IFN- γ 与 EOS%、FeNO、IgE 呈负相关 ($r = -0.739$ 、 -0.703 、 -0.767 , 均 $P < 0.05$), 见图 1。

2.3 不同症状控制水平患儿基线资料、外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 水平比较

未控制组年龄、性别、体质量、身高、病程、过敏性鼻炎、鼻窦炎、鼻息肉与控制组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 未控制组 IL-33 高于控制组, IFN- γ 低于控制组 ($t = 11.515$ 、 8.234 , 均 $P < 0.05$), 见表 2。

表 1 哮喘组、对照组外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 、气道炎症比较 ($n = 105$, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-33 (ng/L)	IFN- γ (ng/L)	EOS% (%)	FeNO (ppb)	IgE (IU/mL)
哮喘组	36.19 ± 4.20	52.72 ± 16.18	18.65 ± 0.91	45.90 ± 2.63	275.68 ± 20.39
对照组	7.55 ± 2.43	90.15 ± 20.77	0.89 ± 0.28	5.77 ± 1.94	54.92 ± 17.45
<i>t</i> 值	60.481	-14.568	191.141	125.825	84.289
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

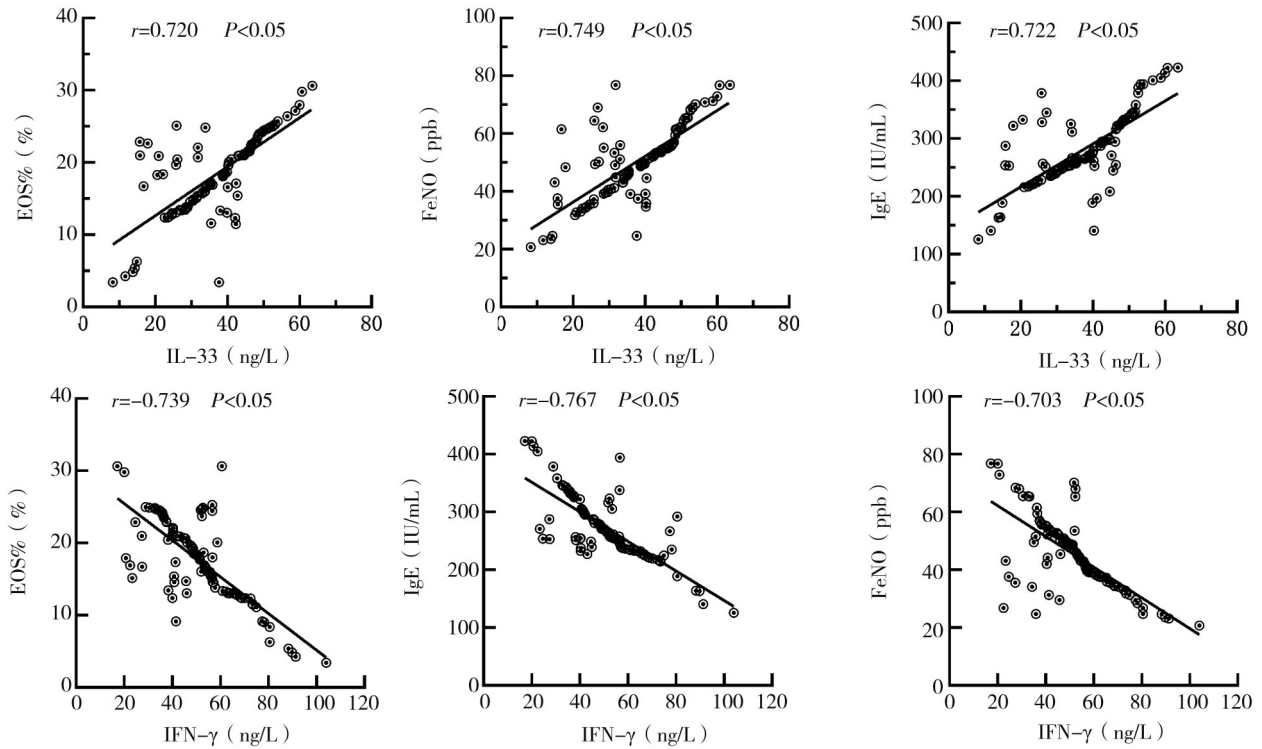


图1 哮喘组外周血单个核细胞IL-33、IFN-γ与气道炎症的相关性

表2 不同症状控制水平患儿基线资料、外周血单个核细胞IL-33、IFN-γ比较($\bar{x} \pm s; n, \%$)

项目	未控制组(n=58)	控制组(n=47)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁)	10.75 ± 2.49	11.01 ± 3.00	0.485	0.628
性别			1.258	0.262
男	26(44.83)	16(34.04)		
女	32(55.17)	31(65.96)		
体质量(kg)	31.55 ± 3.68	30.49 ± 4.55	1.320	0.190
身高(m)	1.38 ± 0.19	1.33 ± 0.16	0.788	0.432
病程(月)	42.65 ± 9.73	40.97 ± 11.03	0.829	0.409
过敏性鼻炎			0.664	0.415
无	43(74.14)	38(80.85)		
有	15(25.56)	9(19.15)		
鼻窦炎			1.713	0.191
无	48(82.76)	43(91.49)		
有	10(17.24)	4(8.51)		
鼻息肉			2.032	0.154
无	53(91.38)	46(97.87)		
有	5(8.62)	1(2.13)		
IL-33(ng/L)	48.93 ± 15.87	20.47 ± 6.56	11.515	<0.001
IFN-γ(ng/L)	41.66 ± 12.40	66.37 ± 18.25	8.234	<0.001

2.4 外周血单个核细胞IL-33、IFN-γ与症状控制水平的相关性

多重共线性检验显示,IL-33、IFN-γ的方差膨胀因子分别为6.025、4.783,不存在多重共线性。以哮喘症状控制水

平为因变量,良好=0,不良=1;以IL-33、IFN-γ为自变量,两者均按连续变量处理,结果显示,IL-33($OR=1.398, 95\%CI=1.166\sim 1.675$)、IFN-γ($OR=0.421, 95\%CI=0.243\sim 0.728$)是症状控制水平的独立相关影响因素($P<0.05$),见表3。

表 3 外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 与症状控制水平的相关性

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
IL-33	0.335	0.108	9.604	1.398	1.166~1.675	<0.001
IFN- γ	-0.866	0.216	16.077	0.421	0.243~0.728	<0.001
常数项	-1.203	0.322	13.953	-	-	<0.001

2.5 外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 预测哮喘控制水平的最佳截断值确定

ROC 分析显示,IL-33 预测哮喘控制水平的最佳截断值为 25.94 ng/L, AUC 为 0.745 (95%CI=0.651~0.825), 敏感度为 85.11%, 特异度为 60.34% ($P<0.001$); IFN- γ 预测哮喘控制水平的最佳截断值为 53.73 ng/L, AUC 为 0.766 (95%CI=0.673~0.843), 敏感度为 74.47%, 特异度为 65.52% ($P<0.001$), 见图 2。

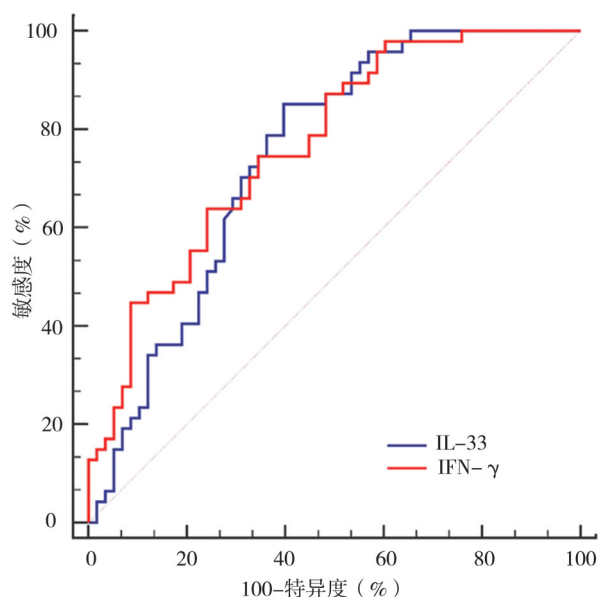


图 2 外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 预测哮喘控制水平的 ROC 曲线

2.6 外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 交互影响哮喘症状控制水平的效应分析

根据最佳截断值,将 IL-33、IFN- γ 分为低表达、高表达患儿,据此可将患儿分为 IL-33 低表达+IFN- γ 高表达 (R00)、IL-33 低表达+IFN- γ 低表达 (R01)、IL-33 高表达+IFN- γ 高表达 (R10)、IL-33 高表达+IFN- γ 低表达 (R11) 亚组,以 R00 为参照,R01、R10、R11 亚组患儿哮喘控制不良的风险值 OR (95%CI) 分别为 1.293 (95%CI=1.056~1.582)、1.406 (95%CI=1.133~1.744)、7.472 (95%CI=5.062~11.029) ($P<0.05$),见表 4。根据以上分析结果, RERI=5.773、S=5.811,提示 IL-33 高表达+IFN- γ 低表达对哮喘控制水平具有正相加交互作用; AP=0.772 6,提示在导致哮喘未控制的因素中,由两者交互作用所占的比例为 77.26%。

表 4 外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 交互影响哮喘症状控制水平的效应分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
R00				1.000		
R01	0.257	0.087	8.698	1.293	1.056~1.582	<0.001
R10	0.341	0.115	8.768	1.406	1.133~1.744	<0.001
R11	2.011	0.536	14.079	7.472	5.062~11.029	<0.001

2.7 外周血单个核细胞 IL-33 联合 IFN- γ 预测哮喘控制水平的作用

运用 logistic 回归拟合获得 IL-33 联合 IFN- γ 的 ROC 曲线显示,联合预测哮喘控制水平的 AUC 为 0.883 (95%CI=0.806~0.938), 敏感度为 82.98%, 特异度为 81.03% ($P<0.001$), 见图 3。比较联合与单独的 AUC 发现,联合的 AUC 明显大于 IL-33、IFN- γ ($Z=2.409, 2.030, P=0.016, 0.042$)。

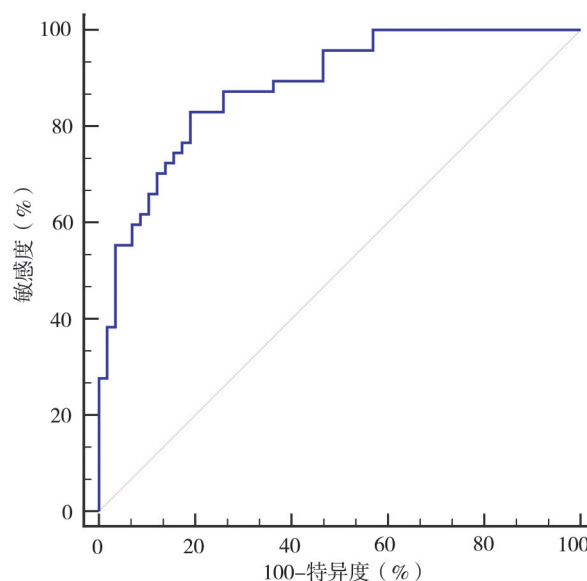


图 3 外周血单个核细胞 IL-33 联合 IFN- γ 预测哮喘控制水平的 ROC 曲线

3 讨论

支气管哮喘为儿科常见的慢性呼吸道功能受限疾病,以呼吸道内炎症反应为主要特征,临床症状主要表现为胸闷、喘息、咳嗽等。受目前环境因

素加重的影响,儿童支气管哮喘发病率逐渐上升,且随病情进展可诱发气道炎症、呼吸道阻塞等症状加重病情,同时支气管哮喘治疗后易反复发作,可引起患儿出现肺功能发育不良、呼吸道不可逆病变等,对患儿生长发育、生命安全均造成严重影响^[10-12]。因此,积极探讨儿童哮喘早期病情评估方案具有重大意义。

IL-33 为机体重要炎症介质,主要表达于肺组织内皮细胞、上皮细胞、单核细胞中,当肺组织受到损伤、应激等可分泌释放 IL-33,与支气管哮喘的发生密切相关^[13]。IFN- γ 为一种特异性糖蛋白,其可通过 T 盒转录因子蛋白、GATA-3 抑制 Th2 反应,在哮喘炎症反应中可发挥抑制作用^[14]。本研究结果显示,哮喘组 IL-33、EOS%、FeNO、IgE 明显高于对照组,IFN- γ 明显低于对照组,且 IL-33、IFN- γ 与气道炎症指标均存在相关性,说明外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 与儿童哮喘气道炎症密切相关。报道显示,IL-33 可与 Th2 细胞表面 ST2L 受体结合,激活下游的 IRAK、TRAF6 等信号分子及 NF- κ B、MAPK 信号通路,促进 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 等分泌,从而加重炎症反应^[15-16]。既往有学者发现,IL-33 可直接激活肥大细胞及嗜酸性粒细胞,通过促进肥大细胞成熟、活化,可促使其释放炎症因子,且 IL-33 可增强嗜酸性粒细胞趋化能力,释放更多炎症因子,从而加重气道炎症^[17]。本研究与其结果基本一致。IFN- γ 可参与嗜酸性粒细胞的活化、分化及募集,下调嗜酸性粒细胞趋化因子受体 3 的表达,在哮喘患儿中,IFN- γ 可通过减少嗜酸性粒细胞增多、调节肺树突状细胞功能,缓解气道炎症^[18-19]。研究表明,IFN- γ 可通过抑制 Th2 细胞特异性转录因子表达,减少 IL-4、IL-5、IL-13 等 Th2 细胞因子产生,从而减轻 Th2 介导的炎症反应,在哮喘患儿中,通过给予外源性 IFN- γ 可有效降低 Th2 细胞因子水平,从而改善气道炎症及肺功能^[20-21]。因此,外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 与哮喘患儿气道炎症反应密切相关。

此外,本研究结果还发现,不同症状控制水平患儿外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 水平存在明显差异,且 IL-33、IFN- γ 为症状控制水平的独立相关影响因素,且本研究进一步创新性通过平滑曲线拟合显示,IL-33、IFN- γ 与哮喘症状控制水平呈线性关系,进一步证实 IL-33、IFN- γ 与症状控制水平的

关系。相关研究表明,固有淋巴细胞(ILC)在哮喘的发病过程中发挥着关键作用^[22-23],而 IL-33 可激活 ILC2,促使其分泌 Th2 细胞因子,从而促进气道炎症的发生和发展,且在哮喘小鼠模型中,通过阻断 IL-33/ST2 信号通路可减少 ILC2 的活化及 Th2 型细胞因子分泌,从而缓解气道高反应性。IFN- γ 可调节气道上皮细胞功能,而气道上皮细胞可释放多种细胞因子和趋化因子,参与气道炎症的发生和发展,IFN- γ 可通过抑制气道上皮细胞产生 IL-33 等促炎细胞因子,减轻炎症细胞募集、活化,且 IFN- γ 可促进气道上皮细胞再生,增强气道上皮屏障功能,从而降低气道炎症发生风险^[24-25]。因此 IL-33、IFN- γ 可作为评估哮喘患儿病情的参考指标。基于上述研究结果,本研究试通过 ROC 曲线分析其对症状控制水平的预测价值,结果显示 IL-33 联合 IFN- γ 预测哮喘控制水平的 AUC 为 0.883,具有较高预测价值,且 IL-33 高表达+IFN- γ 低表达对哮喘控制水平具有正相加交互作用,进一步说明 IL-33、IFN- γ 对哮喘控制水平的评估价值。

综上所述,外周血单个核细胞 IL-33、IFN- γ 水平与哮喘气道炎症反应、症状控制水平密切相关,临床可通过其早期预测评估症状控制水平,以针对性制定干预治疗方案。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 熊蕾蕾:研究方案设计、实施研究、分析数据、论文撰写;张向峰:研究方案设计、数据收集;张志英:数据收集,实验技术指导;罗青林、周雪:数据收集;靳秀红:研究方案设计、论文修改

参 考 文 献

- [1] Savin IA, Zenkova MA, Sen'kova AV. Bronchial asthma, airway remodeling and lung fibrosis as successive steps of one process[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22):16042.
- [2] Barosova R, Baranovicova E, Hanusrichterova J, et al. Metabolomics in animal models of bronchial asthma and its translational importance for clinics[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1):459.
- [3] Kleniewska P, Pawliczak R. Can probiotics be used in the prevention and treatment of bronchial asthma?[J]. *Pharmacol Rep*, 2024, 76(4):740-753.
- [4] 齐莎莎,张国伟,孟凡威,等. lncRNA XIST 和 miR-124 在支气管哮喘患儿外周血单个核细胞中表达关系研究[J]. *安徽医学*, 2022, 43(8):901-905.
- [5] Qi SS, Zhang GW, Meng FW, et al. Relationship between expression of lncRNA XIST and miR-124 in peripheral blood mononuclear cells of children with bronchial asthma[J]. *Anhui Med J*, 2022, 43(8):901-905.
- [6] Curren B, Ahmed T, Howard DR, et al. IL-33-induced neutro-

- philic inflammation and NETosis underlie rhinovirus-triggered exacerbations of asthma[J]. *Mucosal Immunol*, 2023, 16(5): 671-684.
- [6] Badi YE, Saleman B, Taylor A, et al. IL1RAP expression and the enrichment of IL-33 activation signatures in severe neutrophilic asthma[J]. *Allergy*, 2023, 78(1): 156-167.
- [7] Ma DH, Muñoz X, Ojanguren I, et al. Increased TGFβ1, VEGF and IFN-γ in the sputum of severe asthma patients with bronchiectasis[J]. *Arch Bronconeumol*, 2024, 60(11): 682-689.
- [8] Kim YC, Song WJ. Neuro-immune interactions and IFN-γ in post-infectious cough[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2022, 14(6): 581-584.
- [9] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(3): 167-181.
- Respiratory Group of the Chinese Medical Association, Editorial Committee of the Chinese Journal of Pediatrics. Guidelines for Diagnosis and Prevention of Childhood Bronchial Asthma (2016 Edition) [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2016, 54(3): 167-181.
- [10] Lin ZH, Yuan L, Zhang CF, et al. Association of bronchial asthma with lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2024, 23(4): 347-356.
- [11] Yan Q, Zhang XX, Xie Y, et al. Bronchial epithelial transcriptomics and experimental validation reveal asthma severity-related neutrophilic signatures and potential treatments[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 181.
- [12] Kubysheva NI, Eliseeva TI, Postnikova LB, et al. Cognitive impairments in patients with bronchial asthma[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2023, 174(5): 585-588.
- [13] Sverrild A, Cerps S, Nieto-Fontarigo JJ, et al. Tezepelumab decreases airway epithelial IL-33 and T2-inflammation in response to viral stimulation in patients with asthma[J]. *Allergy*, 2024, 79(3): 656-666.
- [14] Daneshvar-Ghahfarokhi S, Mohammadi-Shahrokhi V, Rahnama A, et al. *Teucrium polium* extract alleviates pathological features of asthma via IL-12 and IFN-γ modulation in murine OVA-induced allergic asthma[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2023, 22(4): 327-336.
- [15] Mehrabi Nasab E, Hassanzadeh Makoei R, Aghajani H, et al. IL-33/ST2 pathway as upper-hand of inflammation in allergic asthma contributes as predictive biomarker in heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(6): 3785-3790.
- [16] Gaurav R, Poole JA. Interleukin (IL) -33 immunobiology in asthma and airway inflammatory diseases[J]. *J Asthma*, 2022, 59(12): 2530-2538.
- [17] England E, Rees DG, Scott IC, et al. Tozorakimab (MEDI3506): an anti-IL-33 antibody that inhibits IL-33 signalling via ST2 and RAGE/EGFR to reduce inflammation and epithelial dysfunction[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9825.
- [18] Nozari P, Mokhtari P, Nemati M, et al. Investigation of the effect of IFN-γ/TNF-α-treated mesenchymal stem cells on Th9- and Treg cell-related parameters in a mouse model of ovalbumin-induced allergic asthma[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2022, 44(5): 773-785.
- [19] Deng Z, Ding WB, Li FY, et al. Pulmonary IFN-γ causes lymphocytic inflammation and cough hypersensitivity by increasing the number of IFN-γ-secreting T lymphocytes[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2022, 14(6): 653-673.
- [20] Fagundes BO, de-Sousa TR, Victor JR. Gamma-delta (γδ) T cell-derived cytokines (IL-4, IL-17, IFN-γ and IL-10) and their possible implications for atopic dermatitis development[J]. *Int J Dermatol*, 2023, 62(4): 443-448.
- [21] 李莹,姚军丽,赵娜. 宣白承气汤联合布地奈德雾化治疗急性支气管哮喘的疗效及对肺功能、血清IL-4、IFN-γ、CRP的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2025, 52(1): 94-97.
- Li Y, Yao JL, Zhao N. The efficacy of Xuanbai Chengqi Tang combined with budesonide nebulization in the treatment of acute bronchial asthma and its effects on lung function, serum IL-4, IFN-γ, and CRP[J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2025, 52(1): 94-97.
- [22] 胡译文,苏卫华,赵卉. 2型固有淋巴细胞与支气管哮喘[J]. *临床与病理杂志*, 2024, 44(4): 603-611.
- Hu YW, Su WH, Zhao H. Type 2 inherent lymphocytes and bronchial asthma[J]. *J Clin Pathol Sci*, 2024, 44(4): 603-611.
- [23] 张秋实,黄丰,童晓云,等. 五宝胶囊通过调节II型固有淋巴细胞上下游细胞因子抑制哮喘模型小鼠气道炎症的研究[J]. *中国药房*, 2023, 34(2): 156-160.
- Zhang QS, Huang F, Tong XY, et al. Study on inhibitory effects of Wu-bao capsule on airway inflammation in asthmatic model mice by regulating the upstream and downstream cytokines of type II innate lymphoid cells[J]. *China Pharm*, 2023, 34(2): 156-160.
- [24] Mileva S, Ivanova-Todorova E, Tumagelova-Yuzeir K, et al. Perioxin and IFN-γ levels in serum and nasopharyngeal aspirate in infants with viral-induced wheezing-2 year follow-up[J]. *Turk J Pediatr*, 2022, 64(6): 1021-1030.
- [25] 田金娜,陈迪,李建保,等. 丹龙定喘汤对哮喘小鼠肺组织HMGB1、α-SMA、IL-4、IFN-γ、TGF-β1表达的影响[J]. *中成药*, 2021, 43(1): 195-199.
- Tian JN, Chen D, Li JB, et al. Effect of danlong Dingchuan decoction on the expression of HMGB1, α-SMA, IL-4, IFN-γ and TGF-β1 in lung tissue of asthmatic mice[J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2021, 43(1): 195-199.
- (收稿:2025-02-16;修回:2025-04-15;录用:2025-04-28)
(责任编辑:曾玲)
- 本文引用格式:
熊蕾蕾,张向峰,张志英,等. 外周血单个核细胞IL-33、IFN-γ与儿童哮喘气道炎症、症状控制水平的相关性及意义[J]. *重庆医科大学学报*, 2026, 51(3): 419-425.