

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003901

IL-33 在不同程度支气管哮喘患者中的变化及其与气道重塑的剂量-反应关系

甘佳丽,张建成

(浙江中医药大学附属第二医院急诊医学科,杭州 310011)

【摘要】目的:分析白细胞介素-33(interleukin-33, IL-33)在不同程度支气管哮喘患者中的变化及其与气道重塑的剂量-反应关系。**方法:**回顾性分析 2022 年 5 月至 2024 年 5 月于本院接受治疗的 150 例支气管哮喘患者的临床资料,根据疾病程度将所有患者分为重度组(81 例)、中度组(46 例)和轻度组(23 例)。根据气道面积/总横截面积比值(airway area to total cross-sectional area ratio, WA)将所有患者分为气道重塑组(WA \geq 60%, 57 例)和非气道重塑组(WA $<$ 60%, 93 例)。比较不同疾病程度支气管哮喘患者的临床资料及 IL-33 变化。分析 IL-33 水平与支气管哮喘患者气道重塑指标的相关性。广义可加模型分析疾病程度与相关因素的关系。采用多因素 logistic 回归分析确定支气管哮喘患者气道重塑的独立风险预测因子。通过限制性立方样条模型评估 IL-33 水平与气道重塑的剂量-反应关系。采用受试工作者特征曲线分析 IL-33 水平对气道重塑的预测价值。**结果:**重度哮喘患者的 IL-33、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)水平明显升高,金属蛋白抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase inhibitors-1, TIMP-1)水平明显降低($P < 0.05$)。IL-33 水平 MMP-9、TGF- β 1 呈正相关,与 TIMP-1 呈负相关($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,呼吸道感染、吸烟、嗜酸性粒细胞计数 $>1.55\%$ 、TIMP-1 $\leq 112.09 \mu\text{g/L}$ 、MMP-9 $>7.34 \text{ ng/mL}$ 、TGF- β 1 $>3.77 \text{ ng/mL}$ 、白细胞介素-17 $>16.03 \text{ ng/L}$ 、IL-33 $>790.02 \text{ ng/L}$ 、重度哮喘均为影响支气管哮喘患者气道重塑的独立危险因素($P < 0.05$)。限制性立方样条模型结果显示,IL-33 水平与气道重塑的关联强度呈非线性剂量反应关系($P < 0.05$)。IL-33 水平对气道重塑具有一定的预测价值(曲线下面积=0.767)。**结论:**重度哮喘患者的 IL-33 水平明显升高,且 IL-33 水平是支气管哮喘患者气道重塑的重要影响因素,与患者气道重塑呈非线性剂量-反应关系。

【关键词】白细胞介素-33;支气管哮喘;气道重塑;剂量-反应

【中图分类号】R562.2*5

【文献标志码】A

Changes of interleukin-33 in patients with different severities of bronchial asthma and its dose-response relationship with airway remodeling

Gan Jiali, Zhang Jiancheng

(Department of Emergency Medicine, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the changes of interleukin-33 (IL-33) in patients with different severities of bronchial asthma and its dose-response relationship with airway remodeling. **Methods:** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 150 patients with bronchial asthma who received treatment in our hospital from May 2022 to May 2024, and according to disease severity, the patients were divided into severe group with 81 patients, moderate group with 46 patients, and mild group with 23 patients. According to the airway area to total cross-sectional area ratio (WA), all patients were divided into airway remodeling group (57 patients with WA \geq 60%) and non-airway remodeling group (93 patients with WA $<$ 60%). The patients with different severities of bronchial asthma were compared in terms of clinical data and changes of IL-33. The correlation between IL-33 and airway remodeling indicators was analyzed in patients with bronchial asthma. The generalized additive model was used to analyze the relationship between disease severity and related factors, and the multivariate logistic regression analysis was used to determine independent risk factors for airway remodeling in patients with bronchial asthma. The restricted cubic spline model was used to assess the dose-response relationship between IL-33 and airway remodeling, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of IL-33 in predicting airway remodeling. **Results:** There were significant increases in the levels of IL-33, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in patients with severe asthma, and tissue inhibitor of metalloproteinase inhibitors-1 (TIMP-1) in patients with severe asthma. IL-33 levels were positively correlated with MMP-9 and TGF- β 1, and negatively correlated with TIMP-1 ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that respiratory infection, smoking, eosinophilic granulocyte count $>1.55\%$, TIMP-1 $\leq 112.09 \mu\text{g/L}$, MMP-9 $>7.34 \text{ ng/mL}$, TGF- β 1 $>3.77 \text{ ng/mL}$, interleukin-17 $>16.03 \text{ ng/L}$, IL-33 $>790.02 \text{ ng/L}$, and severe asthma were independent risk factors for airway remodeling in patients with bronchial asthma ($P < 0.05$). The restricted cubic spline model results showed that the association between IL-33 levels and airway remodeling was nonlinear dose-response relationship ($P < 0.05$). IL-33 levels had a certain predictive value for airway remodeling (area under the curve = 0.767). **Conclusion:** IL-33 levels were significantly elevated in patients with severe asthma, and IL-33 levels were an important influencing factor for airway remodeling in patients with asthma, showing a nonlinear dose-response relationship with airway remodeling.

作者介绍:甘佳丽, Email:408850337@qq.com,

研究方向:中西医结合肾病方向。

通信作者:张建成, Email:253881871@qq.com。

基金项目:浙江省中医药科技计划资助项目(编号:2023ZL448)。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250717.0941.002

(2025-07-17)

9), and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and a significant reduction in the level of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) in patients with severe asthma ($P < 0.05$). IL-33 was positively correlated with MMP-9 and TGF- β 1 and was negatively correlated with TIMP-1 ($P < 0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that respiratory tract infection, smoking, eosinophil count $> 1.55\%$, TIMP-1 $\leq 112.09 \mu\text{g/L}$, MMP-9 $> 7.34 \text{ ng/mL}$, TGF- β 1 $> 3.77 \text{ ng/mL}$, interleukin-17 $> 16.03 \text{ ng/L}$, IL-33 $> 790.02 \text{ ng/L}$, and severe asthma were independent risk factors for airway remodeling in patients with bronchial asthma ($P < 0.05$). The restricted cubic spline model analysis showed a non-linear dose-response relationship between IL-33 and airway remodeling ($P < 0.05$). IL-33 had a certain value in predicting airway remodeling, with an area under the ROC curve of 0.767. **Conclusion:** There is a significant increase in the level of IL-33 in patients with severe asthma, and IL-33 level is an important influencing factor for airway remodeling in patients with bronchial asthma and has a non-linear dose-response relationship with airway remodeling.

[Key words] interleukin-33; bronchial asthma; airway remodeling; dose-response

支气管哮喘是临床常见的慢性呼吸道炎症性疾病,其临床表型为反复发作性喘憋、胸闷、气促和咳嗽等症状,严重威胁患者健康^[1]。目前关于哮喘的发病机制临床上还没有统一的结论,较为公认的说法认为,哮喘的发病与自身免疫系统及呼吸道炎症作用相关^[2-3]。气道重塑是支气管哮喘最复杂的病理特征之一,是指哮喘反复发作、病程迁延使气道结构出现改变。气道重塑可造成哮喘患者气道水肿、黏液分泌增加、气道壁增厚和气道狭窄等,最终导致哮喘难愈、肺功能受损,严重影响患者的治疗效果^[4]。因此如何改善气道重塑是治疗哮喘的关键,也是目前临床研究热点之一。白细胞介素-33 (interleukin-33, IL-33) 是重要的气道炎症因子,可反映患者炎症反应程度。IL-33 通过调节白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4) 和白细胞介素-13 (interleukin-13, IL-13) 等炎症因子的表达,加重黏膜组织的病理性损伤,参与哮喘等过敏性疾病炎症过程。有研究指出,IL-33 与哮喘患者炎症密切相关,气道重塑患者的血清 IL-33 水平普遍升高^[5-6]。但是,目前关于 IL-33 在不同程度支气管哮喘患者中的变化及其与气道重塑关系的研究还未见报道。基于此,本文对不同程度支气管哮喘患者血清 IL-33 水平及其与气道重塑的相关性进行研究,以期对支气管哮喘的临床治疗提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2022 年 5 月至 2024 年 5 月于浙江中医药大学附属第二医院接受治疗的 150 例支气管哮喘患者的临床资料,其中男性 83 例,女性 67 例,患者年龄 (25~66) 岁,平均年龄 (38.77 ± 9.03) 岁,根据疾病程度将所有患者分为重度组 (81 例)、中度组 (46 例) 和轻度组 (23 例)。本研究已经本院

伦理委员会审批通过 (伦理批号:伦预审 2024 第 065 号)。

纳入标准:①符合支气管哮喘诊断标准^[7];②哮喘病史 > 3 个月;③年龄 > 18 岁;④临床资料完整。

排除标准:①合并肺部器质性病变;②哮喘急性加重期;③合并肝肾功能障碍。

1.2 气道重塑标准^[8]

所有患者均接受胸部高分辨率 CT 扫描 (飞利浦 Ingenuity64 排螺旋 CT 机),取仰卧位,深吸气屏住呼吸进行 CT 薄层扫描,采用估算法对气道进行三维重建,采用 120 kV 扫描电压范围于肺尖至肺底,层厚 1 mm,层距 10 mm,矩阵 512×512 ,窗宽 1 500 HU,窗外 -450 HU。所有患者支气管外径大小均 $> 1 \text{ mm}$,计算患者气道面积/总横截面积比值 (airway area to total cross-sectional area ratio, WA), $\text{WA} = (\text{气道腔面积} - \text{气道总面积}) / \text{气道总面积} \times 100\%$ 。WA $< 60\%$,划分为非气道重塑组 ($n=93$); WA $\geq 60\%$,划分为气道重塑组 ($n=57$)。

1.3 观察指标

①一般资料:包括性别、年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、病程、是否吸烟、饮酒、合并呼吸道感染、过敏性鼻炎 (allergic rhinitis, AR)、皮肤点刺试验 (skin prick test, SPT) 结果等;②实验室指标:于就诊时抽取患者空腹静脉血 3 mL,通过全自动生化分析仪检测患者白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17)、IL-33 水平、嗜酸性粒细胞 (eosinophil, EOS) 计数、白细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数;③肺功能评估:采用肺功能仪测定患者肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第一秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in the first second, FEV1)、呼气峰流量 (peak expiratory flow, PEF) 以及小气道指标:用力呼出 25% 肺活量时的平均呼气流速 (mean expiratory flow rate during exertion of 25% of lung capacity, MEF25)、用力呼出 50% 肺活量时的平均呼气流速 (mean expiratory flow rate during exertion of 50% of lung capacity, MEF50);④血清指标:采集患者清晨空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min,离心 5 min,取上层血清,采用 ELISA 法测定血清转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、金属蛋白抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloprotein inhibitors-1, TIMP-1)。

1.4 支气管哮喘疾病程度

①轻度:咳嗽、胸闷、气喘,呼吸频率轻度增加,血气及通气功能检查基本正常;②中度:呼吸频率增加,部分出现三凹征,PEF 占预计值 60%~80%;③重度:需端坐呼吸,有气短症状,呼吸频率≥30次/min,出现三凹征,PEF 占预计值 60%。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 24.0 软件进行数据分析,计数资料用例和率(%)表示,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用卡方检验、单因素方差分析和两独立样本 *t* 检验。广义可加模型(generalized additive models, GAM)分析疾病程度与相关因素的关系。采用多因素 logistic 回归分析确定支气管哮喘患者气道重塑的独立风险预测因子^[9]。通过限制性立方样条模型评估 IL-33 水平与患者气道重塑的剂量-反应关系。采用受试工作者特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)

分析 IL-33 水平对气道重塑的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不同疾病程度支气管哮喘患者临床资料比较

结果显示,3组患者在 BMI、呼吸道感染、白细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、EOS 计数、FEV1 和 IL-17 水平方面,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 不同疾病程度支气管哮喘患者 IL-33、气道重塑相关血清指标比较

结果显示,3组患者 IL-33、TIMP-1、MMP-9、TGF- β 1 水平差异有统计学意义($P<0.05$);重度哮喘患者的 IL-33、MMP-9、TGF- β 1 水平明显升高,TIMP-1 水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 不同疾病程度支气管哮喘患者临床资料比较($n, \%; \bar{x} \pm s$)

项目	重度组($n=81$)	中度组($n=46$)	轻度组($n=23$)	F/χ^2 值	P 值
性别				4.030	0.133
男	48(59.26)	20(43.48)	15(65.22)		
女	33(40.74)	26(56.52)	8(34.78)		
年龄(岁)	42.12 ± 12.34	37.80 ± 10.94	38.35 ± 10.99	2.334	0.101
BMI(kg/m^2)	24.08 ± 1.90	23.37 ± 2.27	22.05 ± 2.48 ^{ab}	8.545	<0.001
病程(年)	2.86 ± 1.49	2.41 ± 1.18	2.35 ± 1.23	2.254	0.109
吸烟				2.571	0.276
是	39(48.15)	28(60.87)	10(43.48)		
否	42(51.85)	18(39.13)	13(56.52)		
饮酒				3.512	0.173
是	40(49.38)	15(32.61)	11(47.83)		
否	41(50.62)	31(67.39)	12(52.17)		
呼吸道感染				8.742	0.013
是	38(46.91)	13(28.26) ^a	4(17.39) ^b		
否	43(53.09)	33(71.74)	19(82.61)		
合并 AR				1.982	0.371
是	45(55.56)	23(50.00)	9(39.13)		
否	36(44.44)	23(50.00)	14(60.87)		
SPT 结果				2.678	0.262
阴性	41(50.62)	24(52.17)	16(69.57)		
阳性	40(49.38)	22(47.83)	7(30.43)		
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	10.55 ± 2.59	9.29 ± 2.68 ^a	8.95 ± 2.47 ^a	5.347	0.006
淋巴细胞(%)	4.43 ± 1.46	2.86 ± 0.92 ^a	2.65 ± 1.08 ^a	31.415	<0.001
中性粒细胞(%)	42.25 ± 8.48	49.25 ± 6.45 ^a	52.85 ± 10.13 ^a	20.092	<0.001
EOS 计数(%)	1.83 ± 0.45	1.35 ± 0.42 ^a	1.08 ± 0.55 ^{ab}	31.834	<0.001
FEV ₁ (L)	2.05 ± 0.86	2.54 ± 1.23 ^a	3.01 ± 1.00 ^a	9.368	<0.001
FVC(L)	3.09 ± 1.18	2.65 ± 1.14	2.81 ± 1.61	1.954	0.145
PEF(L/min)	5.50 ± 1.96	5.82 ± 1.77	5.86 ± 2.11	0.566	0.569
MEF25(%)	43.83 ± 12.89	46.28 ± 13.15	47.78 ± 12.28	1.079	0.342
MEF50(%)	54.77 ± 15.89	54.81 ± 20.14	53.4 ± 15.74	0.062	0.940
IL-17(ng/L)	18.74 ± 6.60	16.76 ± 4.30	12.57 ± 2.77 ^{ab}	11.420	<0.001

注:a,与重度组比较, $P<0.05$;b,与中度组比较, $P<0.05$

表 2 不同疾病程度支气管哮喘患者 IL-33、气道重塑血清指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	重度组(n=81)	中度组(n=46)	轻度组(n=23)	F 值	P 值
IL-33(ng/L)	832.67 ± 111.33	789.44 ± 96.71 ^a	735.95 ± 90.21 ^{ab}	8.443	<0.001
TIMP-1(μg/L)	104.35 ± 16.91	111.73 ± 21.16 ^a	113.18 ± 16.18 ^a	3.522	0.032
MMP-9(ng/mL)	7.79 ± 0.98	7.31 ± 0.63 ^a	7.14 ± 0.61 ^a	7.955	0.001
TGF-β1(ng/mL)	4.05 ± 0.61	3.85 ± 0.46 ^a	3.48 ± 0.46 ^{ab}	9.706	<0.001

注:a,与重度组比较,P<0.05;b,与中度组比较,P<0.05

2.3 支气管哮喘程度影响因素的 GAM 分析

结果发现,IL-33、TIMP-1、MMP-9、TGF-β1 对疾病程度的影响表现为直线关系,其中 IL-33、MMP-9 对疾病程度的正向作用具有统计学意义,见表 3、图 1。

表 3 相关变量对支气管哮喘程度影响的参数检验

变量	有效自由度	均方和	均方	F 值	P 值
IL-33	1	7.28	7.279	4.132	0.015
TIMP-1	1	0.34	0.344	0.216	0.673
MMP-9	1	6.60	6.603	3.890	0.033
TGF-β1	1	0.68	0.687	0.554	0.409

2.4 气道重塑组与无气道重塑组的基本资料比较

结果显示,2 组患者在呼吸道感染、EOS 计数、TIMP-1、MMP-9、TGF-β1、IL-17、IL-33 水平、疾病程度方面,差异有统计学意义(P<0.05),见表 4。

2.5 多因素 logistic 回归分析支气管哮喘患者气道重塑的影响因素

以气道重塑是否发生为因变量(否=0,是=1),呼吸道感染(否=0,是=1)、EOS 计数(≤1.55%=0,>1.55%=1)、TIMP-1(>112.09 μg/L=0,≤112.09 μg/L=1)、MMP-9(≤7.34 ng/mL=0,>7.34 ng/mL=1)、TGF-β1(≤3.77 ng/mL=0,>3.77 ng/mL=1)、IL-17(≤16.03 ng/L=0,>16.03 ng/L=1)、IL-33(≤790.02 ng/L=0,>790.02 ng/L=1)、疾病程度(轻度=0,中度=1,重度=2)作为自变量,进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,呼吸道感染、EOS 计数>1.55%、TIMP-1≤112.09 μg/L、MMP-9>7.34 ng/mL、TGF-β1>3.77 ng/mL、IL-17>16.03 ng/L、IL-33>790.02 ng/L 和重度哮喘均为影响支气管哮喘患者气道重塑的独立危险因素(P<0.05),见表 5。

2.6 IL-33 水平与气道重塑指标的相关性

以气道重塑指标为因变量,以不同 IL-33 水平为自变量进行多元线性逐步回归分析,结果显示,IL-33 水平 MMP-9、TGF-β1 呈正相关,与 TIMP-1 呈负相关,见表 6。

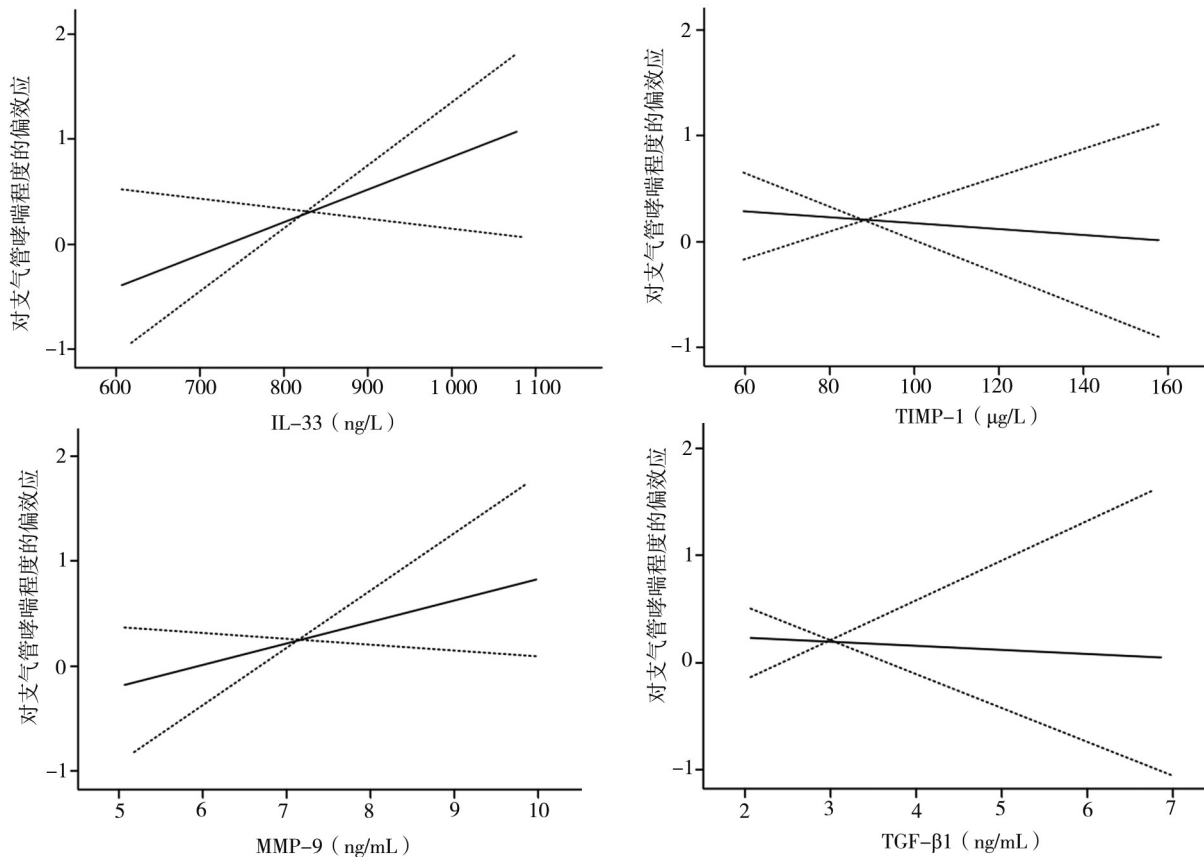


图 1 相关因素影响疾病程度的 GAM 分析

表 4 气道重塑组与无气道重塑组基本资料比较($n, %; \bar{x} \pm s$)

项目	非气道重塑组($n=93$)	气道重塑组($n=57$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.024	0.876
男	51(54.84)	32(56.14)		
女	42(45.16)	25(43.86)		
年龄(岁)	41.48 ± 11.82	38.16 ± 11.67	1.681	0.095
BMI(kg/m^2)	23.44 ± 2.22	23.73 ± 2.21	0.775	0.439
病程(年)	2.62 ± 1.37	2.68 ± 1.40	0.261	0.795
吸烟			1.204	0.273
是	51(54.84)	26(45.61)		
否	42(45.16)	31(54.39)		
饮酒			0.423	0.515
是	39(41.94)	27(47.37)		
否	54(58.06)	30(52.63)		
呼吸道感染			6.143	0.013
是	27(29.03)	28(49.12)		
否	66(70.97)	29(50.88)		
合并 AR			0.180	0.672
是	49(52.69)	28(49.12)		
否	44(47.31)	29(50.88)		
SPT结果			0.361	0.548
阴性	52(55.91)	29(50.88)		
阳性	41(44.09)	28(49.12)		
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	10.07 ± 2.66	9.68 ± 2.71	0.870	0.385
淋巴细胞(%)	3.64 ± 1.55	3.73 ± 1.43	0.381	0.704
中性粒细胞(%)	46.44 ± 9.34	45.34 ± 8.97	0.706	0.481
EOS计数(%)	1.48 ± 0.54	1.70 ± 0.52	2.486	0.014
FEV ₁ (L)	2.36 ± 1.13	2.34 ± 0.95	0.114	0.909
FVC(L)	2.89 ± 1.22	2.94 ± 1.30	0.218	0.828
PEF(L/min)	5.69 ± 1.96	5.60 ± 1.88	0.274	0.785
MEF25(%)	43.88 ± 12.72	47.33 ± 12.98	1.597	0.112
MEF50(%)	53.92 ± 17.27	55.64 ± 17.12	0.593	0.554
TIMP-1($\mu\text{g}/\text{L}$)	114.89 ± 17.12	96.66 ± 14.89	6.644	<0.001
MMP-9(ng/mL)	7.17 ± 0.65	8.16 ± 0.85	8.066	<0.001
TGF- β 1(ng/mL)	3.71 ± 0.53	4.21 ± 0.53	5.693	<0.001
IL-17(ng/L)	14.61 ± 4.79	21.40 ± 5.06	8.241	<0.001
IL-33(ng/L)	756.77 ± 84.75	882.60 ± 99.46	8.257	<0.001
疾病程度			9.715	0.008
重度	41(44.09)	40(70.17)		
中度	35(37.63)	11(19.30)		
轻度	17(18.28)	6(10.53)		

表 5 多因素 logistic 回归分析支气管哮喘患者气道重塑的影响因素

自变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
呼吸道感染	0.982	0.352	7.778	2.669	(1.340~5.316)	0.005
EOS计数	0.937	0.358	6.854	2.553	(1.264~5.153)	0.009
TIMP-1	1.228	0.431	8.120	3.415	(1.699~6.864)	0.003
MMP-9	1.070	0.524	4.171	2.916	(1.304~6.522)	0.019
TGF- β 1	1.372	0.420	10.674	3.944	(1.727~6.868)	<0.001
IL-17	1.412	0.381	13.743	4.106	(1.934~8.720)	<0.001
IL-33	1.847	0.387	22.783	6.342	(2.081~13.713)	<0.001
疾病程度	1.093	0.357	9.378	2.984	(1.482~6.008)	0.002

表 6 IL-33 水平与气道重塑的相关性

IL-33(ng/L)	TIMP-1					
	原模型		模型 1		模型 2	
	β (95%CI)	P 值	β (95%CI)	P 值	β (95%CI)	P 值
≤ 790.02	-26.736(-33.752~-18.204)	0.002	-18.143(-25.531~-11.742)	0.008	-20.574(-28.936~-13.425)	0.013
> 790.02	-34.083(-40.514~-26.872)	< 0.001	-21.934(-29.982~-13.504)	< 0.001	-24.795(-32.211~-16.574)	0.004

IL-33(ng/L)	MMP-9					
	原模型		模型 1		模型 2	
	β (95%CI)	P 值	β (95%CI)	P 值	β (95%CI)	P 值
≤ 790.02	21.822(12.906~30.166)	0.001	14.816(7.397~21.531)	0.006	17.202(8.864~25.556)	0.022
> 790.02	22.379(13.830~31.410)	< 0.001	12.036(4.527~24.356)	0.001	13.855(6.109~24.709)	0.005

IL-33(ng/L)	TGF- β 1					
	原模型		模型 1		模型 2	
	β (95%CI)	P 值	β (95%CI)	P 值	β (95%CI)	P 值
≤ 790.02	16.817(9.774~23.675)	< 0.001	10.887(5.583~19.221)	0.001	12.543(7.076~20.450)	0.004
> 790.02	19.220(10.983~27.514)	< 0.001	14.108(6.227~22.019)	< 0.001	15.389(7.837~23.130)	0.001

注:模型 1,调整性别、年龄、BMI 的影响;模型 2,在模型 1 的基础上调整病程、吸烟、饮酒、呼吸道感染、AR、SPT 结果的影响

2.7 IL-33 水平对气道重塑的预测价值

为评价 IL-33 水平对气道重塑的预测价值,本研究采用 ROC 曲线进行分析。结果显示,ROC 曲线下面积为 0.767 (95%CI=0.699~0.835, $P < 0.001$), 特异度、敏感度分别为 85.86% 和 76.35%, 截断值为 790.02 ng/L, 表明 IL-33 水平对气道重塑具有一定的预测价值, 见图 2。

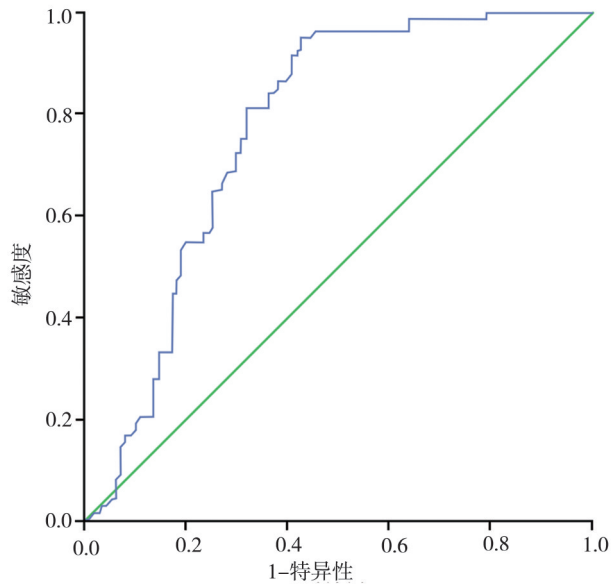


图 2 ROC 曲线分析 IL-33 水平对气道重塑的预测价值

2.8 IL-33 水平与气道重塑的剂量-反应关系

应用限制性立方样条法分析 IL-33 水平与不同表型患者气道重塑的剂量-反应关系, 结果显示, IL-33 与不同表型患者气道重塑的关联强度呈非线性剂量反应关系 ($P < 0.05$), 见图 3、表 7。

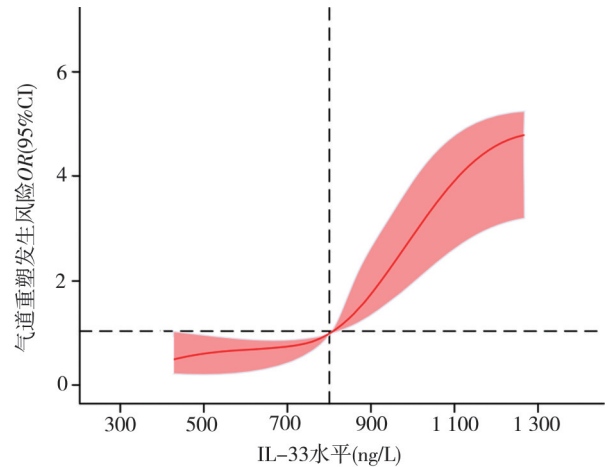


图 3 IL-33 水平与患者气道重塑的剂量-反应关系

表 7 IL-33 患者气道重塑的阈值效应分析

模型	项目	OR(95%CI)	P 值
模型 1	标准线性效应	1.009(1.006~1.011)	< 0.001
模型 2	IL-33 的拐点	790.02 ng/L	
	IL-33 ≤ 790.02 ng/L	0.981(0.964~0.998)	< 0.001
	IL-33 > 790.02 ng/L	1.014(1.010~1.019)	< 0.001
	效应差	1.022(1.017~1.026)	< 0.001
	对数似然比检验	-	< 0.001

3 讨论

支气管哮喘是一种慢性气道炎症, 其发生与发展与病毒感染、空气污染、被动吸烟等因素均密切

相关。近年来,支气管哮喘已经成为严重影响人民身心健康重要疾病之一,给患者及其家庭带来巨大的医疗经济负担。有报道认为,支气管炎症与哮喘发病有密切关联^[10]。且长期慢性气道炎症可改变哮喘患者气道结构,引起气道重塑,造成肺损害。气道重塑是指气道正常结构发生病理性改变,主要表现为气道上皮下纤维化,细胞外基质沉积,平滑肌细胞增生、肥大等^[11]。气道重塑是哮喘的主要病理学特征,可引起气道上皮改变,而气道上皮在损伤修复过程中可产生多种促炎因子,加重哮喘患者病情,增加治疗难度。有研究发现约 90% 的哮喘病例出现气道壁增厚,并且气道重塑可能是慢性哮喘反复发作的重要病理基础^[12]。因此,气道重塑已成为临床研究中的重点与热点,研究气道重塑对预防和治疗顽固性哮喘具有积极意义。

有研究发现哮喘患者血清中 IL-33 水平明显提高,且 IL-33 的高表达与免疫球蛋白 E、嗜酸性粒细胞及哮喘发作症状呈正相关^[13]。本研究对不同严重程度支气管哮喘患者的 IL-33 水平进行比较,结果显示,重度哮喘患者的 IL-33 水平明显高于轻、中度哮喘患者。说明 IL-33 对于患者疾病进展具有一定的促进作用。分析其原因可能为 IL-33 作为一种炎症介质促进了哮喘患者病情的发生与发展。

目前研究认为,气道重塑与上皮细胞损伤、气道炎症、细胞因子失衡有关^[14]。既往研究也发现上皮下纤维化、基底膜增厚与哮喘患者炎症反应及临床症状密切相关^[15]。本研究结果显示,IL-33 水平 MMP-9、TGF- β 1 呈正相关,与 TIMP-1 呈负相关,提示 IL-33 与气道重塑存在一定联系,IL-33 可能参与上皮下纤维化、胶原沉积及基底膜增厚。限制性立方样条法结果也显示,IL-33 与患者气道重塑的关联强度呈非线性剂量反应关系。进一步说明 IL-33 水平对哮喘患者气道重塑具有重要影响作用,与气道重塑密切相关。除此之外,多因素 logistic 回归分析结果显示,呼吸道感染、EOS 计数 >1.55%、TIMP-1 \leq 112.09 μ g/L、MMP-9 > 7.34 ng/mL、TGF- β 1 > 3.77 ng/mL、IL-17 > 16.03 ng/L、IL-33 > 790.02 ng/L 和重度哮喘均为影响支气管哮喘患者气道重塑的独立危险因素。这与已有的研究结果基本一致^[16-17]。TIMP-1、MMP-9、TGF- β 1 作为影响气道重塑的重

要因子,主要通过参与上皮细胞的损伤和修复、上皮纤维化、气道平滑肌细胞增殖与迁移等生理过程,影响患者气道重塑。IL-17 作为一种炎前因子可通过促进气道炎症反应,进而影响气道结构,导致气道重塑。IL-33 作为一种重要且具有多种生物学活性的免疫调节因子,广泛存在于多种组织中,在气道纤维化与慢性炎症中发挥重要作用。研究指出哮喘患者的血清 IL-33 水平升高,进而加重炎症反应,诱发气道重塑^[18]。最后,本研究中 IL-33 水平与气道重塑的关联强度呈非线性剂量反应关系,并且 IL-33 水平对气道重塑具有一定的预测价值。进一步证明 IL-33 对支气管哮喘患者气道重塑具有一定影响作用。

本研究样本量较小且未深入探究 IL-33 在哮喘患者气道重塑中的作用机制。因此,后续有待多中心大样本量的研究进行进一步验证与探索。

综上所述,重度哮喘患者的 IL-33 水平明显升高,且 IL-33 水平是支气管哮喘患者气道重塑的重要影响因素,与气道重塑发生呈非线性剂量-反应关系。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 甘佳丽:研究方案设计、实施研究、数据收集及论文撰写与修改;张建成:研究方案设计、实验技术指导、分析数据及论文修改

参 考 文 献

- [1] 刘 健. 支气管哮喘气道重塑机制的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(12): 51-54.
- [2] Liu J. Research progress in the mechanism of airway remodeling in bronchial asthma[J]. China J Mod Med, 2022, 32(12): 51-54.
- [3] Miller RL, Grayson MH, Strothman K. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 148(6): 1430-1441.
- [4] Plavsic A, Bonaci-Nikolic B, Milenkovic B, et al. Asthma inflammatory phenotypes: how can we distinguish them?[J]. J Clin Med, 2024, 13(2): 526.
- [5] Alabed M, Elemam NM, Ramakrishnan RK, et al. Therapeutic effect of statins on airway remodeling during asthma[J]. Expert Rev Respir Med, 2022, 16(1): 17-24.
- [6] 曹 玲, 徐 湘. 肺炎支原体肺炎患儿血清单核细胞趋化蛋白-4、可溶性细胞间黏附因子-1、白细胞介素-33 水平变化及与气道重塑和肺功能的相关性[J]. 中国医药导报, 2024, 21(14): 80-82.

- Cao L, Xu X. Changes of the levels of serum monocyte chemoattractant protein-4, soluble intercellular adhesion molecule-1, and interleukin-33 in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and their correlation with airway remodeling and lung function[J]. China Med Her, 2024, 21(14): 80-82.
- [6] 林江涛, 祝培珠, 王家骥, 等. 中国支气管哮喘防治指南[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(8): 615-622.
- Lin JT, Zhu ZZ, Wang JJ, et al. Chinese guidelines for prevention and treatment of bronchial asthma[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2013, 33(8): 615-622.
- [7] Andersson T, Alfredsson L, Källberg H, et al. Calculating measures of biological interaction[J]. Eur J Epidemiol, 2005, 20(7): 575-579.
- [8] 骆玉兔, 潘家华, 刘云, 等. SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白在 COPD 患者肺组织中的表达及与气道重塑的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(11): 1348-1353.
- Luo YT, Pan JH, Liu Y, et al. Study on expression of SIRT1, ATF4 and KL-6 protein in lung tissues of COPD patients and their correlation with airway remodeling[J]. Int J Lab Med, 2022, 43(11): 1348-1353.
- [9] 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.
- [10] Feng KN, Meng P, Zou XL, et al. IL-37 protects against airway remodeling by reversing bronchial epithelial-mesenchymal transition via IL-24 signaling pathway in chronic asthma[J]. Respir Res, 2022, 23(1): 244.
- [11] 戴俊杰, 史菲. 分子靶向药物在哮喘气道重塑治疗中的进展[J]. 广东医学, 2023, 44(9): 1178-1182.
- Dai JJ, Shi F. Progress of molecular targeted drugs in the treatment of airway remodeling in asthma[J]. Guangdong Med J, 2023, 44(9): 1178-1182.
- [12] Moermans C, Damas K, Guiot J, et al. Sputum IL-25, IL-33 and TSLP, IL-23 and IL-36 in airway obstructive diseases. Reduced levels of IL-36 in eosinophilic phenotype[J]. Cytokine, 2021, 140: 155421.
- [13] 卢芳, 李月川, 刘爽, 等. 重症哮喘气道重塑机制及治疗研究进展[J]. 医学综述, 2023, 29(5): 928-934.
- Lu F, Li YC, Liu S, et al. Research progress on airway remodeling mechanism and treatment of severe asthma[J]. Medical Review, 2023, 29(5): 928-934.
- [14] 柳亚慧, 黄春容, 时国朝. 白细胞介素 33 在支气管哮喘中的作用及其研究现状[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(3): 250-255.
- Liu YH, Huang CR, Shi GC. The role of interleukin 33 in bronchial asthma and its current research status[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2020, 43(3): 250-255.
- [15] 胡灏, 方正, 邓兵, 等. 外周血人类软骨糖蛋白 39 联合嗜酸性粒细胞对慢性阻塞性肺疾病急性加重再入院风险预估作用分析[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(1): 23-26.
- Hu H, Fang Z, Deng B, et al. Effect of human chondroglycoprotein 39 combined with eosinophils in peripheral blood on risk assessment of re-admissions with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clin J Med Off, 2023, 51(1): 23-26.
- [16] 杨晓兰, 张洪, 杨训永, 等. 支气管哮喘患儿血清 sICAM-1、MMP-9 水平与气道炎症、重塑的关系探讨[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(7): 1146-1150.
- Yang XL, Zhang H, Yang XY, et al. The relationship of serum sICAM-1 and MMP-9 levels with airway inflammation and remodeling in children with bronchial asthma[J]. Labeled Immunoass Clin Med, 2021, 28(7): 1146-1150.
- [17] 姜春艳, 李敏, 李丽, 等. 哮喘小鼠肺组织 Smad2 和 Smad7 及转化生长因子- β_1 蛋白表达与气道重塑的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2024, 38(4): 336-341.
- Lou CY, Li M, Li L, et al. Relationships of Smad2, Smad7 and transforming growth factor- β_1 proteins in the lung tissues with airway remodeling in asthmatic mice[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2024, 38(4): 336-341.
- [18] 胡玮佳, 杨会荣, 裴丰, 等. 丹龙平喘方治疗儿童哮喘间歇期的疗效及对炎症因子和气道重塑的影响[J]. 环球中医药, 2020, 13(9): 1527-1529.
- Hu WJ, Yang HR, Pei F, et al. Effect of Dan long Ping Chuan Fang on intermittent asthma in children and its influence on inflammatory factors and airway remodeling[J]. Glob Tradit Chin Med, 2020, 13(9): 1527-1529.
- (收稿: 2025-02-19; 修回: 2025-04-21; 录用: 2025-04-29)
(责任编辑: 李青颖)
- 本文引用格式:
甘佳丽, 张建成. IL-33 在不同程度支气管哮喘患者中的变化及其与气道重塑的剂量-反应关系[J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(2): 279-286.