

[文章编号] 1000-2200(2004)06-0528-03

·临床医学·

GM-CSF、IL-10 在支气管哮喘发病中的作用

汪华学¹, 徐凤珍², 陈余清², 刘超², 王凤超³

[摘要] 目的: 采用无创法探讨支气管哮喘的慢性气道炎症特征, 研究粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、白细胞介素 10(IL-10)在支气管哮喘发病中的作用。方法: 支气管哮喘(缓解期)组 13 例(I 组)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)(稳定期)组 11 例(II 组)和健康不吸烟组 15 名(III 组), 均吸入 4.5% 盐水, 诱导其排痰; 部分患者作支气管激发(组胺)试验。用 ELISA 法测定痰液中 GM-CSF、IL-10 水平。结果: 三组患者痰液中 GM-CSF 和 IL-10 含量差异均有显著性($P < 0.01$); GM-CSF 含量, I 组均高于 II 组和 III 组, 而 II 组亦高于 III 组($P < 0.01$); IL-10 含量, I 组均低于 II 组和 III 组, 而 II 组亦低于 III 组($P < 0.01$)。在 I 组, 7 例支气管激发试验(组胺)阳性患者, 使 FEV₁ 降低 20% 所需药物累计量: HisPD₂₀-FEV₁ (mg) 与痰液 GM-CSF 水平呈显著负相关($P < 0.05$); 与 IL-10 水平无相关性($P > 0.05$)。结论: 气道促炎症细胞因子 GM-CSF 水平增高和抑制炎症细胞因子如 IL-10 水平降低有助于慢性气道炎症如支气管哮喘的发病, 且 GM-CSF 在一定程度上可反映支气管哮喘的气道敏感性的高低。

[关键词] 哮喘; 肺疾病, 阻塞性; 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; 白细胞介素 10

[中国图书资料分类法分类号] R 562.25 [文献标识码] A

支气管哮喘是由嗜酸性粒细胞、肥大细胞和 T 淋巴细胞等多种炎性细胞参与的气道慢性炎症。有证据表明炎性细胞释放大量的细胞因子是哮喘患者慢性气道炎症形成、发展、恶化不可缺少的因素^[1,2]。本研究应用非介入性诱导痰技术, 取受试者痰液检测粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、白细胞介素 10(IL-10)水平, 探讨它们在慢性气道炎症中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 支气管哮喘(缓解期)组(I 组): 取符合文献诊断标准^[3]的支气管哮喘缓解期患者 13 例, 男 6 例, 女 7 例; 年龄 36~55 岁。均无吸烟史, 近 4 周内无呼吸道感染史; 且排除其他心肺疾病, 无寄生虫感染及其他过敏性疾病; 受检前 12 h 内无吸入 β_2 受体激动剂, 无服用茶碱类、抗胆碱类药物。24 h 内无口服 β_2 受体激动剂, 48 h 内无服用抗组胺药物或色甘酸二钠史, 近 4 周内未使用过糖皮质激素, 在受检前 2 h 内应避免运动和冷空气吸入。其中 7 例有反复发作性胸闷或顽固性咳嗽病史, 用抗生素治疗无效, 根据本研究中支气管激发试验(组胺)阳性, 诊断为支气管哮喘。慢性阻塞性肺疾病(COPD)(稳定期)组(II 组): 取符合文献诊断标准^[5]的 COPD 患者 11 例, 男 5 例, 女 6 例; 年龄 38

~56 岁。不要求无吸烟史, 受检前无支气管扩张剂、激素等用药史。健康组(III 组): 选择正常不吸烟的健康成年人 15 名, 男 8 名, 女 7 名; 年龄 34~58 岁。无过敏史、寄生虫感染及自身免疫性疾病史; 无心、肺、肝、肾疾患, 近 4 周内无呼吸道感染史。上述各组间性别、年龄构成均无明显不同($P > 0.05$)。

1.2 标本的收集和和处理 (1)痰诱导及痰液收集: 受试者用生理盐水漱口 2~3 次后, 通过超声雾化器(S-888E 型, 南京道芬电子有限公司产品)在室温下吸入 4.5% 盐水 50 ml 行痰诱导, 深咳 3~5 min, 舍弃隐血阳性的标本, 将弃去唾液的痰收集于带刻度的玻璃试管中计量, 要求痰液量不少于 2 ml。其中部分患者采取自发咳痰的方法留取痰标本。收集痰标本在 1 h 内处理, 处理前保存于 4℃ 冰箱。(2)痰液的处理: 即刻取 1 ml 无唾液成分的痰液放于离心试管中, 加入等体积的 PBS 缓冲液, 用旋涡混合器涡旋振荡 3~5 min, 使其均匀后, 加入 1 ml 0.1% DTT(Promega 公司产品)溶液混匀后, 37℃ 振荡水浴里温育 15 min, 取出均化的痰标本在 3 000 r/min 下离心 5 min, 吸出上清液, 储于 -80℃ 低温冰箱中备用。另取 1 ml 或 0.5 ml 痰液, 用含 1% DTT 的罕格平衡盐溶液(HBSS)2 ml 稀释, 在室温下轻轻振荡, 当均匀时, 再用 HBSS 稀释, 轻轻振荡, 以 1 000 r/min, 离心 10 min, 弃上清液, 取底物制成涂片, 瑞氏染色, 计算鳞状上皮细胞。如果鳞状上皮细胞百分比 < 20%, 或每高倍视野鳞状上皮细胞数 < 3 个, 或每低倍视野鳞状上皮细胞数 < 10 个, 即认为标本符合试验要求, 进一步检测相关指标。

[收稿日期] 2004-08-13

[作者单位] 蚌埠医学院附属医院 1. 重症监护治疗病房 2. 呼吸病科, 3. 检验科, 安徽蚌埠 233004

[作者简介] 汪华学(1972-), 男, 安徽太湖县人, 硕士, 住院医师。

1.3 支气管激发试验 根据程序要求,以生理盐水为溶剂,将磷酸组胺(购自中国科学院上海生物化学研究所)配成 4 mg/ml、32 mg/ml 两种浓度,在 Masterlab4 Screen Bronchial Test 上做支气管激发试验。按文献规定的标准^[3],使 FEV₁ 降低 20% 所需药物剂量: HisPD₂₀-FEV₁ < 7.8 μmol (2.402 4mg) 为气道反应性增高,支气管激发试验阳性。

1.4 痰液 GM-CSF、IL-10 水平测定 均采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法。按人 GM-CSF、IL-10 定量 EIA 试剂盒(购自上海森雄科技实业有限公司)操作说明书进行试剂配制和加样,结果由酶联免疫检测仪(SPECTRA°MINI 型,奥地利)直接读出。

1.5 统计学方法 采用方差分析和 *q* 检验及等级相关分析。

2 结果

2.1 痰液 GM-CSF 和 IL-10 水平 三组患者痰液 GM-CSF 和 IL-10 含量差异均有显著性 ($P < 0.01$); 在 GM-CSF, I 组均高于 II 组和 III 组,而 II 组亦高于 III 组 ($P < 0.01$); 在 IL-10, I 组均低于 II 组和 III 组,而 II 组亦低于 III 组 ($P < 0.01$) (见表 1)。

2.2 支气管激发试验(组胺)与 GM-CSF、IL-10 的关系 I 组中 7 例组胺支气管激发试验阳性患者 HisPD₂₀-FEV₁ (mg) 与痰液 GM-CSF、IL-10 水平的相关性分析: 痰液 GM-CSF 水平与 PD₂₀-FEV₁ (mg) 呈显著负相关 ($r_s = -0.8929, P < 0.05$)。痰液 IL-10 水平与 PD₂₀-FEV₁ (mg) 无相关性 ($r_s = 0.6071, P > 0.05$)。

表 1 三组患者痰液 GM-CSF 和 IL-10 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$; pg/ml)

分组	<i>n</i>	GM-CSF	IL-10
I 组	13	44.31 ± 6.49	185.03 ± 10.12
II 组	11	29.33 ± 5.31 **	212.25 ± 11.42 **
III 组	15	17.13 ± 5.27 ΔΔ	233.34 ± 17.21 ΔΔ
<i>F</i>	—	78.80	43.84
<i>P</i>	—	< 0.01	< 0.01
<i>MS</i> _{组内}	—	32.673	185.548

q 检验: 与 I 组比较, ** $P < 0.01$; 与 II 组比较, ΔΔ $P < 0.01$

3 讨论

研究表明,炎性细胞释放众多细胞因子相互联系,相互制约,构成了复杂的细胞因子网络,参与了支气管哮喘的发病,它们相互影响、相互诱导、相互制约或协同,并与炎性细胞相互作用,调节气道炎症

的发生、发展。Th0 细胞不仅接受 APC 传递的第一信号,而且受 APC 产生的做为第二信号的细胞因子的影响,致使 Th1/Th2 细胞分化失调,肿瘤坏死因子-γ (IFN-γ)、IL-10 等抑制炎症细胞因子减少,而 IL-3、IL-4、IL-5、GM-CSF 等促炎症细胞因子增加; 这些细胞因子不仅可以刺激炎性细胞合成和分泌细胞因子和炎性介质,而且作为反馈信号,又可以进一步刺激 APC 产生更多的致使 Th1/Th2 分化失调的细胞因子,扩大炎症效应,形成炎症瀑布。参与气道炎症的形成和发展。本研究也显示痰液中促炎症细胞因子 GM-CSF 含量 I 组 > II 组 > III 组; 而抑制炎症细胞因子 IL-10 含量却与此相反, I 组 < II 组 < III 组。

GM-CSF 是主要的促气道炎症的细胞因子,吸入变应原诱发哮喘后,几乎所有参与气道炎症调节的炎性细胞如巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、T 淋巴细胞、内皮细胞、气道平滑肌细胞、气道上皮细胞等都可以产生 GM-CSF。另外,许多细胞因子如 IL-1β、TNF-α、组织胺释放因子(histamine releasing factor, HRF)、IL-6 等均可刺激相应的炎症细胞合成和分泌 GM-CSF。而 GM-CSF 反过来又刺激这些炎性细胞更进一步分泌这些细胞因子,可见 GM-CSF 在炎症瀑布效应中起着重要作用。有研究认为,在延长嗜酸性粒细胞寿命和抑制嗜酸性粒细胞凋亡,以及增强嗜酸性粒细胞活性方面,GM-CSF 比 IL-3、IL-5 更为重要^[5]。许多研究表明,GM-CSF 对炎症介质的释放有增强作用。

IL-10 最初被认为是 Th2 来源的细胞因子,能抑制 Th1 细胞因子的合成。在炎症反应中,IL-10 主要来源于单核/巨噬细胞。对诱导痰的细胞学研究表明,COPD 和支气管哮喘患者痰液中巨噬细胞相对含量较对照组明显降低,且 COPD 组要低于哮喘组^[6]。本资料支持这一观点,气道 IL-10 水平下降可能是慢性气道炎症发生的一个重要因素。

气道高反应(AHR)是支气管哮喘的重要特征和诊断依据,气道反应性的高低可以直接反映支气管哮喘的严重程度。对于轻度支气管哮喘或患有变应性鼻炎而哮喘处于潜伏期时的患者,AHR 的早期发现对于支气管哮喘的预防和早期治疗具有重要的指导作用^[7]。本研究分析 7 例组胺支气管激发试验阳性患者 HisPD₂₀-FEV₁ (mg) 与痰液中 GM-CSF、IL-10 水平相关性,表明 GM-CSF 不仅参与 AHR 的发生,且可以反映气道敏感性的高低。

“细胞因子网络”不仅在支气管哮喘发病中起着

重要作用,而且也参与了 COPD 的发病。本资料表明,气道促炎症细胞因子如 GM-CSF 水平增高和抑制炎症细胞因子如 IL-10 水平降低有助于慢性气道炎症如支气管哮喘和 COPD 的发病,且痰液中某些细胞因子 GM-CSF 的检测可反映气道敏感性的高低。

[参 考 文 献]

- [1] Holgate ST, Bodey KS, Janezic A, *et al.* Release of RANTES, MIP-1 α , and MCP-1 into asthmatic airways following endobronchial allergen challenge[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156(5): 1 377~1 383.
- [2] Zhu Z, Tang W, Ray A, *et al.* Rhinovirus stimulation of interleukin 6 in vivo and in vitro. Evidence for nuclear factor- κ B-dependent transcriptional activation[J]. *J Clin Invest*, 1996, 97

(4): 421~430.

- [3] 中华医学会呼吸系病学会. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗、疗效判断标准及教育和管理方案)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 1997, 20(5): 261~267.
- [4] 中华医学会呼吸系病学会. 慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊治规范(草案)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 1997, 20(4): 199~203.
- [5] Kankaananta H, Lindsay MA, Giembycz MA, *et al.* Delayed eosinophil apoptosis in asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106(1 Pt 1): 77~83.
- [6] Park CS, Choi YS, Ki SY, *et al.* Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is the main cytokine enhancing survival of eosinophils in asthmatic airways[J]. *Eur Respir J*, 1998, 12(4): 872~878.
- [7] 白彦, 林耀广. 诱导痰技术及其在支气管哮喘气道炎症评价中的作用[J]. *国外医学·呼吸系统分册*, 2000, 20(3): 150~153.

[文章编号] 1000-2200(2004)06-0530-02

· 临床医学 ·

剖宫产术中大出血的相关因素及防治

阚乃颖, 年 丽

[摘要] 目的: 探讨剖宫产术中大出血的高危因素, 以有效减少术中出血。方法: 对 21 例剖宫产术中大出血的原因进行回顾性分析。结果: 剖宫产术中大出血的原因主要为宫缩乏力、胎盘因素及软产道撕裂。21 例孕妇无一例死亡, 新生儿均存活。结论: 为预防剖宫产术中大出血, 应正确处理术中并发症, 规范手术操作。

[关键词] 剖宫产术; 出血; 宫缩乏力; 胎盘因素; 切口撕裂

[中国图书资料分类法分类号] R 719.8 [文献标识码] A

近年来剖宫产术有明显上升趋势, 其并发症也日益增多。剖宫产术中大出血是产科重要的并发症, 重者致休克或因无法控制而切除子宫, 严重威胁产妇生命^[1]。本文回顾性分析我院两年间 21 例剖宫产术中大出血病例, 探讨剖宫产术中大出血的高危因素及其防治。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2001 年 10 月~2003 年 10 月在我院共分娩 2 214 例, 剖宫产分娩 870 例, 剖宫产率为 39.30%, 其中术时出血 $\geq 1\ 000\ \text{ml}$ ^[1]者 21 例, 发生率 2.41%。产妇年龄 20~39 岁, 初产妇 14 例, 经产妇 7 例; 孕周 33⁺³~42⁺¹周。急诊剖宫产 16 例, 选择性剖宫产 5 例。

1.2 剖宫产手术指征 头盆不称、前置胎盘各 5 例, 重度妊娠高血压综合征(妊高征)4 例, 双胎、巨大儿、瘢痕子宫、过期妊娠各 2 例, 滞产、胎盘早剥、

臀位各 1 例。

1.3 手术方法及出血量 21 例孕妇均行腹膜内子宫下段剖宫产术, 连续硬膜外麻醉 20 例, 连续硬膜外麻醉加全麻 1 例。术中出血量的计算方法: 手术开始至手术结束所有敷料、棉垫、吸引瓶中的血量及术毕清理的阴道积血量之总和。

1.4 出血量及原因、止血方法 21 例术中出血量 1 000~2 800 ml, 术中发生短暂性休克 3 例, 行次全子宫切除 2 例。术中出血原因主要为宫缩乏力 13 例(重度妊高征 3 例, 产程延长 4 例, 巨大儿、双胎各 2 例, 感染 1 例, 其它 1 例), 胎盘因素 6 例(前置胎盘 5 例, 胎盘粘连 1 例), 子宫切口撕裂出血 2 例。术中在积极止血同时, 及时进行输液输血等全身综合治疗, 减少子宫切除及术后贫血的发生。剖宫产术中出血原因、出血量及止血方法见表 1。

2 结果

21 例孕妇无一例死亡, 新生儿均成活, 其中 1 例(胎盘早剥)因孕 33⁺³周, 早产儿重度窒息出生后转儿科治疗, 愈后良好。术后 7 天拆线, 切口 I 期愈

[收稿日期] 2003-12-23

[作者单位] 安徽省宿州市立医院 妇产科, 234000

[作者简介] 阚乃颖(1968-), 女, 安徽宿州人, 主治医师。