

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322502

· 论著 ·

变应性鼻炎患者 TNF- α 、Tim-1 及 TLR4 变化与病情程度的相关性研究

李增沛¹, 李靖²

(1. 南阳市第一人民医院耳鼻咽喉科, 河南 南阳 473000; 2. 河南省人民医院耳鼻咽喉科, 河南 郑州 450000)

摘要: **目的** 探讨变应性鼻炎(AR)患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、T细胞免疫球蛋白域黏蛋白域蛋白-1(Tim-1)、Toll样受体4(TLR4)变化与病情程度的相关性。**方法** 选取南阳市第一人民医院2021年10月—2022年10月接受的77例AR患者为研究组,同期选取100例健康者为对照组,进行血清TNF- α 、Tim-1、TLR4水平检测,并采用Pearson相关性分析法分析患者血清TNF- α 、Tim-1、TLR4水平与病情程度关系;采用多因素Logistic回归分析影响AR的危险因素。**结果** 相比对照组,研究组轻度与中度患者,重度患者血清TNF- α 、Tim-1、TLR4水平及AR评分量表(SFAR)评分较高($P < 0.05$)。血清TNF- α 、Tim-1、TLR4水平与SFAR评分呈正相关($P < 0.05$)。TNF- α 、Tim-1、TLR4是影响AR病情程度的危险因素($P < 0.05$)。**结论** 随着病情严重程度的发展,AR患者体内血清TNF- α 、Tim-1、TLR4水平升高,血清TNF- α 、Tim-1、TLR4变化与SFAR评分呈正相关性,同时TNF- α 、Tim-1、TLR4水平是影响AR严重程度的影响因素,临床可通过监测其水平变化对AR病情程度作出评定。

关键词: 变应性鼻炎; 肿瘤坏死因子- α ; T细胞免疫球蛋白域黏蛋白域蛋白-1; Toll样受体4; 病情程度
中图分类号: R765.21

The correlations between the changes of TNF- α , Tim-1, TLR4 and the severity of allergic rhinitis

LI Zengpei¹, LI Jing²

(1. Department of Otorhinolaryngology, the First People's Hospital of Nanyang City, Nanyang 473000, China; 2. Department of Otorhinolaryngology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlations between the changes of tumor necrosis factor α (TNF- α), T cell immunoglobulin mucin-domain protein-1 (Tim-1), toll-like receptor 4 (TLR4) and the severity of the disease in patients with allergic rhinitis (AR). **Methods** A total of 77 AR patients received in the First People's Hospital of Nanyang City from October 2021 to October 2022 were selected as the study group, and 100 healthy subjects were selected as the control group during the same period. Their serum TNF- α , Tim-1 and TLR4 levels were detected. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationships between serum TNF- α , Tim-1, TLR4 levels and the severity of the disease. Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors affecting AR. **Results** Compared with the control group and mild and moderate AR patients in the study group, serum levels of TNF- α , Tim-1, TLR4 and score for allergic rhinitis (SFAR) in severe AR patients were higher ($P < 0.05$). Serum levels of TNF- α , Tim-1 and TLR4 were positively correlated with SFAR scores ($P < 0.05$). TNF- α , Tim-1 and TLR4 were the risk factors affecting the severity of AR ($P < 0.05$). **Conclusions** The serum levels of TNF- α , Tim-1 and TLR4 in AR patients are increased with the development of the severity of the disease, and the changes of serum TNF- α , Tim-1 and TLR4 are positively correlated with SFAR scores. Meanwhile, the TNF- α , Tim-1 and TLR4 are the influencing factors for the severity of AR, and can be used to evaluate the degree of AR in clinic.

Keywords: Allergic rhinitis; Tumor necrosis factor- α ; T cell immunoglobulin domain mucin domain protein-1; Toll-like receptor4; Degree of disease

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)作为临床常见慢性变态反应性疾病,是易感机体接触致敏变应原后出现的变应原感应性增高的应激反应,以鼻黏膜变态反应性疾病为主要表现^[1]。研究显示,随社会生活方式改变及环境污染加重,AR 临床发病率呈现上升趋势,且多数患者出现鼻塞、头晕、头疼等临床症状,此外其反复发作或迁延致使病情难以痊愈,影响其身心健康及生活质量^[2-3]。目前学界主要根据病情变化评估 AR 病情程度,发病初期缺乏客观的识别生物指标。因此,发病初期寻求有效的生物标志物评估 AR 病情程度,对患者综合治疗及对预后改善尤为重要^[4]。有研究显示,AR 或与炎症因子及免疫因子活化等多种细胞因子共同释放与刺激相关^[5]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)可通过作用于粒细胞和淋巴细胞等免疫细胞对机体免疫产生调节作用,在炎症反应的发生发展过程中发挥重要作用,并对呼吸系统疾病产生一定促进作用^[6]。T 细胞免疫球蛋白域黏蛋白域蛋白-1(T cell, immunoglobulin domain and mucin domain protein-1, Tim-1)作为 AR、哮喘等特异性疾病易感因子,可表达于分化后的 Th2 细胞上,激活 Th2 型免疫应答,据此推测 Tim-1 在 AR 发病机理中的可能作用^[7]。Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)作为机体内重要的信号转导通路因子,参与影响细胞的炎症反应、氧化应激等病理生理过程^[8]。目前临床中有关 TNF- α 、Tim-1、TLR4 在 AR 中的作用机制研究较少,为明确血清 TNF- α 、Tim-1、TLR4 在 AR 中的变化及与病情程度的相关性,本研究随机选取 77 例 AR 患者进行研究。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

随机选取南阳市第一人民医院 2021 年 10 月—2022 年 10 月接收的 77 例 AR 患者为研究组,其中男 36 例,女 41 例;平均年龄(44.00 \pm 22.10)岁。按照《变应性鼻炎及其对哮喘的影响》^[9]中相关标准,分为轻度 15 例,中度 28 例,重度 34 例。同期选取 100 例健康者为对照组,其中男 54 例,女 46 例;年龄 20~67 岁,平均年龄(43.50 \pm 19.98)岁。两组临床资料相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究严格遵循伦理原则,并经我院伦理会批准。纳入标准:符合《变应性鼻炎诊断和治疗指南》^[10]中相关标准;存在鼻塞、流涕、咳嗽及伴嗅觉消失等症状;经血清 IgE 检查确诊;经变应原检测对尘螨过敏;鼻分泌物镜检结果显示嗜酸性粒细胞占比 $> 5\%$;对照组无

过敏史及哮喘病史;签署知情同意书。

排除标准:肝肾功能障碍;患局部或全身感染性疾病;伴血液系统、自身免疫性疾病;伴鼻息肉、鼻中隔严重偏曲或其他过敏性疾病;患其他鼻咽部疾病;恶性肿瘤;妊娠或哺乳期女性;短期内接受激素药物治疗;存在鼻部手术史;过敏体质者。

1.2 指标观察

1.2.1 生化指标 于入组次日采集两组受检者空腹外周静脉血 5 mL,常温静置,高速离心,静置,分离上清, -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待检。血清 TNF- α 、Tim-1、TLR4 水平检测均采用双抗体夹心酶联免疫吸附法,分别采用 TNF- α 检测试剂盒(上海乔羽生物科技有限公司)、Tim-1 检测试剂盒(北京奥维亚生物科技有限公司)、TLR4 检测试剂盒(杭州联科生物科技有限公司)进行。设酶标板为空白孔、标准孔、待测样品孔,各加入 50 μL 稀释液及样品稀释液、标准品、待测样品,混匀,覆膜,孵育 2 h。弃孔内液体,甩干,清洗反应板。加入 100 μL TNF- α 、Tim-1、TLR4 检测液,覆膜,孵育 1 h,弃孔内液体,甩干、洗涤反应板,加入 100 μL 底物溶液,遮光显色 0.5 h,加入终止液,轻弹酶标板终止反应。酶标仪(型号 iMark, Bio-RAD 公司)450 nm 处测定吸光值,由高资历检验医生严格遵循试剂说明书进行。

1.2.2 指标评估 采用 AR 评分量表(score for allergic rhinitis, SFAR)从鼻痒、鼻塞、喷嚏、流涕 4 方面评估患者病情严重程度,每项 0~3 分,总分为 4 项之和, SFAR 分值与病情程度呈正比。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 20.0 软件分析。应用 Kolmogorov-Smirnov 检验数据是否符合正态分布,符合正态分布的计量资料采用描述,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间行 F 值数据计算,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 TNF- α 、Tim-1、TLR4 水平比较

如表 1 所示,研究组血清 TNF- α 、Tim-1、TLR4 水平高于对照组,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 不同病情程度 TNF- α 、Tim-1、TLR4 水平及 SFAR 评分比较

如表 2 所示,不同病情程度 AR 患者血清 TNF- α 、Tim-1、TLR4 水平及 SFAR 评分整体比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。重度患者血清 TNF- α 、Tim-1、TLR4 水平及 SFAR 评分显著高于轻度、中

度,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 两组 TNF- α 、Tim-1、TLR4 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α	Tim-1	TLR4
对照组	100	2.07 \pm 0.40	102.54 \pm 21.67	22.22 \pm 4.28
研究组	77	15.04 \pm 2.48	298.96 \pm 15.62	56.54 \pm 7.03
<i>t</i>		51.480	67.200	40.130
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:TNF- α (肿瘤坏死因子- α);Tim-1(T细胞免疫球蛋白域黏蛋白域蛋白-1);TLR4(Toll样受体)。下同。

表2 不同病情程度 TNF- α 、Tim-1、TLR4 水平及 SFAR 评分比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

病情程度	例数	TNF- α	Tim-1	TLR4	SFAR 评分(分)
轻度	15	6.18 \pm 0.91	218.78 \pm 10.66	46.87 \pm 6.97	1.41 \pm 0.25
中度	28	11.64 \pm 2.00*	278.13 \pm 12.34*	55.14 \pm 8.04*	3.44 \pm 0.59*
重度	34	16.78 \pm 2.48**	312.36 \pm 11.53**	70.04 \pm 8.82**	7.92 \pm 1.51**
<i>F</i>		9.991	15.730	3.360	12.670
<i>P</i>		0.001	<0.001	0.001	<0.001

注:SFAR(变应性鼻炎评分量表);与轻度相比,* $P < 0.05$;与中度相比,** $P < 0.05$ 。下同。

2.3 TNF- α 、Tim-1、TLR4 与 SFAR 评分的关系

如表3、图1所示,以 TNF- α 、Tim-1、TLR4 进行相关性研究,结果显示 TNF- α 、Tim-1、TLR4 与 SFAR 评分呈正相关。

表3 TNF- α 、Tim-1、TLR4 与 SFAR 评分的关系

指标	SFAR 评分	
	<i>r</i>	<i>P</i>
TNF- α (ng/L)	0.677	0.001
Tim-1(ng/mL)	0.633	0.001
TLR4(ng/L)	0.636	0.001

2.4 AR 患者疾病严重程度多因素 Logistic 回归分析

如表4所示,以 SFAR 评分为因变量,将 TNF- α 、Tim-1、TLR4 作为自变量,赋值升高设为1,正常设为0,纳入二分类多因素 Logistic 回归模型分析,结果显示,TNF- α 、Tim-1、TLR4 是影响 AR 病情程度的危险因素($P < 0.05$)。

表4 AR 患者疾病严重程度多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95% CI
TNF- α	1.331	0.610	7.654	0.001	0.712	0.667, 0.821
Tim-1	1.267	0.694	7.891	0.001	0.721	0.689, 0.849
TLR4	1.429	0.702	8.003	0.001	0.811	0.743, 0.875

3 讨论

AR 作为耳鼻咽喉科常见过敏性病变,受遗传因素及环境因素影响,随工业化程度发展,其发病率呈逐年递增趋势。AR 发病后主要表现为鼻塞、鼻痒、流涕等;此外还可致鼻窦炎、气管炎、咽炎、哮喘等耳鼻咽喉科疾病,且病情受变应原刺激可反复发作,病情迁延,患者身心健康及生活质量受到严重影响,是临床研究的重点及热点问题,因此寻找 AR 早期识别指标及影响因素,对改善患者症状及预后尤为重要^[11-12]。

学界认为 AR 发病机制复杂,有研究显示,AR 的发生发展过程与患者体内多种血液指标异常波动相关,其中炎症介质及免疫调节因子指标异常在其中发挥关键作用^[13]。TNF- α 作为巨噬细胞分泌生成的系统性炎症细胞因子,与 B 淋巴细胞增殖和成熟关系密切,TNF- α 通过作用于 B 淋巴细胞上相关受体激活、促进 B 淋巴细胞增殖分化,产生大量具有抗体分泌功能的效应性 B 淋巴细胞,参与炎症反应及体液免疫过程^[14-15]。研究显示,TNF- α 还可增加肥大细胞和嗜酸性粒细胞释放,对 AR 发病及炎症介质释放具有促进作用^[16]。本文研究结果显示,TNF- α 在 AR 患者血清中呈现异常波动,且其水平变化与 AR 病情程度变化相关,并随疾病加重而升高,表明监测 AR 患者 TNF- α 变化可对疾病进展作出判断。分析其原因或与变应原作用致使患者机体 TNF- α 水平升高,其通过作用于 B 淋巴细胞激活信号通路,活化 B 淋巴细胞,致使大量变应原特异性 IgE 抗体产生,导致鼻黏膜组织遭受免疫细胞浸润,产生相应 AR 症状。

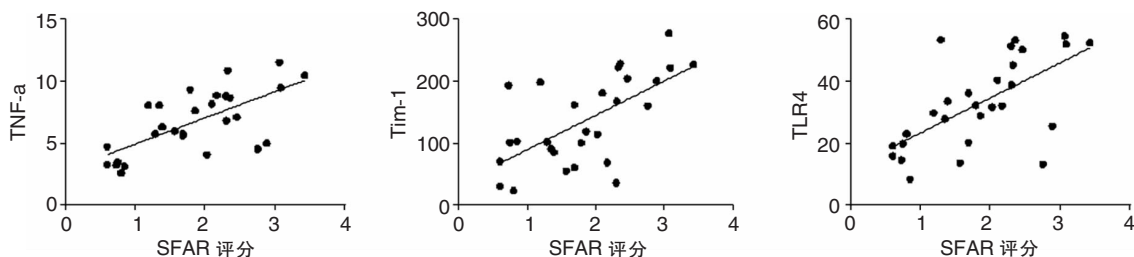


图1 TNF- α 、Tim-1、TLR4 与 SFAR 评分的关系

Tim-1 基因家族主要表达于 Th2 细胞,可调节 Th2 细胞因子表达及增强其分化、生成,提示 Tim-1 可通过刺激 Th2 细胞参与促炎症反应,介导变态反应性疾病的发病过程^[17]。研究显示,Th1/Th2 免疫反应失衡是导致 AR 的免疫学基础;同时研究显示,AR 患儿血清 Tim-1 呈异常波动,并显著高于健康儿童,推测 Tim-1 在 AR 发病机制中的可能作用^[18]。通过对比两组研究结果, Tim-1 在 AR 血清中呈异常高表达,且其水平变化随疾病发展而升高,并与 SFAR 评分呈正相关性。

TLRs 通过结合相应病原相关分子模式,激活信号传导途径,诱导免疫效应分子表达^[19]。研究显示,抗体相关信号通路激活致组胺、炎症因子及免疫活性因子等多因子递质传递,加重呼吸道黏膜分泌,抑制 TLR4 信号通路对机体炎症蔓延抑制,减轻炎症递质产生,降低黏膜损害等具有积极作用,由此认为 TLR4 是免疫反应中固有的关键组分^[20-21]。通过对比两组研究结果,AR 患者血清中 TLR4 呈现异常波动,且其水平变化与 AR 病情程度变化相关,并随疾病加重而升高,表明监测 AR 患者 TLR4 变化可对疾病进展作出判断。本研究通过多因素 Logistic 回归模型分析显示 TNF- α 、Tim-1、TLR4 是影响 AR 病情的独立危险因素,临床可通过测定上述指标水平为 AR 病情程度评估提供信息支持。

综上所述,随病情严重程度发展 AR 患者体内血清 TNF- α 、Tim-1、TLR4 水平升高,血清 TNF- α 、Tim-1、TLR4 变化与 SFAR 评分呈正相关性,同时 TNF- α 、Tim-1、TLR4 水平是影响 AR 严重程度的影响因素,为临床判断 AR 病情程度提供信息支持,利于基层医院推广。故 TNF- α 、Tim-1、TLR4 在 AR 病情程度判断中具有潜在广阔的应用前景,有望发展为 AR 病情判断的重要辅助指标,为临床治疗方案确定提供更为准确的量化参考。

参考文献:

- [1] Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Allergic rhinitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020,6(1):95.
- [2] Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020,145(1):70-80.
- [3] Vardouniotis A, Doulaptsi M, Aoi N, et al. Local allergic rhinitis revisited[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2020,20(7):22.
- [4] Siddiqui ZA, Walker A, Pirwani MM, et al. Allergic rhinitis: diagnosis and management[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2022,83(2):1-9.
- [5] Nguyen SMT, Rupprecht CP, Haque A, et al. Mechanisms governing anaphylaxis: Inflammatory cells, mediators, endothelial gap junctions and beyond[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(15):7785.
- [6] 马兆楠,王金昌,马岩,等. 基于 NF- κ B 信号通路探讨小青龙汤合玉屏风散对变应性鼻炎大鼠 TNF- α 和 TNF- α mRNA 表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(4):18-20.
- [7] 江雪,李建文,冯丽春,等. 布地奈德联合脾氨肽治疗过敏性鼻炎哮喘综合征患儿的临床效果及对 VCAM-1 和 Tim-1 的影响[J]. 临床误诊误治,2021,34(3):25-30.
- [8] 张晓文,张慧云,王维,等. 变应性鼻炎患者血液嗜酸性粒细胞富集中 TLR2、TLR4、TLR7 和 TLR9 的变化及其相关性[J]. 西安交通大学学报(医学版),2018,39(4):537-541,572.
- [9] 陈育智,刘传合,王德云. 变应性鼻炎及其对哮喘的影响(摘要)[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志,2002,37(3):234-238.
- [10] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会,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[J]. 中国临床医生,2010,38(6):67-68.
- [11] Zhang Y, Lan F, Zhang L. Advances and highlights in allergic rhinitis[J]. Allergy, 2021,76(11):3383-3389.
- [12] Choi BY, Han M, Kwak JW, et al. Genetics and epigenetics in allergic rhinitis[J]. Genes (Basel), 2021,12(12):2004.
- [13] Breiteneder H, Peng YQ, Agache I, et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma[J]. Allergy, 2020,75(12):3039-3068.
- [14] 余少卿,王向东,徐睿,等. 变应性鼻炎的外科手术治疗专家共识(2022,上海)[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2022,28(1):7-17.
- [15] Meng Y, Wang C, Zhang L. Advances and novel developments in allergic rhinitis[J]. Allergy, 2020,75(12):3069-3076.
- [16] 王凯,熊宇,秦扬,等. 颈部淋巴结内注射变应原特异性免疫治疗儿童变应性鼻炎的临床研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2022,28(1):28-32.
- [17] 吴香云,周喜友,杨金梅,等. 儿童过敏性鼻炎 Tim-1 表达水平及临床意义[J]. 临床医学,2017,37(11):81-82.
- [18] 邹晓霞,熊学燕. 儿童过敏性鼻炎和过敏性鼻炎患者血清 Tim-1 和 IgE 的表达水平及临床意义[J]. 中外医学研究,2019,17(29):67-69.
- [19] 贾惠静,薛金梅. Toll 样受体激动剂在变应性鼻炎免疫治疗中的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2022,28(5):107-112.
- [20] Dong J, Xu O, Wang J, et al. Luteolin ameliorates inflammation and Th1/Th2 imbalance via regulating the TLR4/NF- κ B pathway in allergic rhinitis rats [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2021,43(3):319-327.
- [21] Wu J, Wu L, Zhang L, et al. Overexpression of miR-224-5p alleviates allergic rhinitis in mice via the TLR4/MyD88/NF- κ B pathway[J]. Exp Anim, 2021,70(4):440-449.

(收稿日期:2022-11-25)

本文引用格式:李增沛,李靖. 变应性鼻炎患者 TNF- α 、Tim-1 及 TLR4 变化与病情程度的相关性研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2023,29(6):50-53. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322502

Cite this article as:LI Zengpei, LI Jing. The correlations between the changes of TNF- α , Tim-1, TLR4 and the severity of allergic rhinitis [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2023,29(6):50-53. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322502