

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.17.039

中性粒细胞哮喘的研究进展*

陈晓丽 综述, 邓静敏[△] 审核

(广西医科大学第一附属医院呼吸内科, 南宁 530021)

[关键词] 中性粒细胞; 支气管哮喘; 研究进展

[中图分类号] R562.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)17-2411-03

支气管哮喘(简称哮喘)是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病,发病机制未完全明确。根据诱导痰炎症细胞的类型分为嗜酸粒细胞哮喘(eosinophilic asthma, EA)、中性粒细胞哮喘(neutrophilic asthma, NA)、寡细胞哮喘(paucigranulocytic asthma, PA)和混合细胞哮喘(eosinophilic and neutrophilic asthma, MA)。既往认为,痰嗜酸性粒细胞(eosinophils, EOS)增多是哮喘气道炎症的特征之一,但近年发现部分患者未升高,且 50% 以上的哮喘存在以中性粒细胞(neutrophil, NEU)浸润为主的气道炎症,甚至在哮喘恶化和持续期,升高的也是 NEU^[1-2]。近年发现,NEU 可能与重症哮喘及激素疗效差的哮喘等密切相关,已成为学术界关注的焦点。现将有关 NA 的研究进展综述如下。

1 NA 的定义

迄今为止,NA 并没有统一的定义,通常是指患者痰液内嗜中性粒细胞计数异常的哮喘。国内外文献主要依据患者痰液内的嗜中性粒细胞计数持续(至少有 2 次)占有核非鳞状细胞的百分比大于 61%~76%,或大于 $500 \times 10^4/\text{mL}$ (即大于 90% 百分位数法)的哮喘^[3-5]。痰液细胞计数一般首选支气管黏膜或支气管肺泡灌洗(BAL)计数方法,但由于此类方法患者痛苦大,还难以广泛开展。所以,有人已尝试基于患者血液内嗜中性粒细胞计数或血液白细胞分类计数中所派生出的变量,来定义嗜中性粒细胞性哮喘。然而,这些变量指标,都不能很好地确定患者痰液内的嗜中性粒细胞有无增多。近年来多数研究者应用诱导痰细胞学检查来反应气道炎症,但其可能受种族、过敏原暴露、吸烟等环境因素的影响,而且目前尚少见大样本的数据。因此,健康人的诱导痰细胞正常参考值仍不完全统一。

2 NA 的发病机制

NA 的一个特征为痰液内 NEU 升高,说明 NEU 在哮喘发病中起关键作用,重要性并不亚于 EOS,但其具体机制未完全明确。有研究示,NEU 过多的聚集在气道与其凋亡延迟、功能降低以及气道水合作用降低有关。目前,多数文献是以哮喘总体或过敏性哮喘为研究对象,来探索 NEU 在哮喘发病中的作用,而单纯分出 NA 为研究对象的文献报道较少,甚至关于其动物模型的复制与研究亦鲜有报道,相关临床病例报道也不多,因此关于其发病机制及 NEU 在其中的作用尚不清楚。但是由于 NA 气道炎症类型是以 NEU 炎症为主,故根据 NEU 在哮喘中的作用研究结果来推测,其发病的机制可能涉及免疫炎症反应、气道高反应性(AHR)、气道重塑等。

2.1 参与哮喘免疫炎症反应 研究表明 NEU 可通过免疫炎症机制参与哮喘发病机制,推测 NA 的发病机制亦涉及类似的

过程。

2.1.1 NA 可能存在 Th1/Th2/Th17/Treg 免疫失衡 目前明确 Th1/Th2 失衡所致的 Th2 优势是 EA 发病最重要的免疫学机制,而 NA 也可能存在相似机制。

IFN- γ 是 Th1 免疫的代表因子。目前对 NA 和 EA 之间 IFN- γ 水平有无差别尚有争议,但 NA 发病机制存在 Th1 细胞功能的异常是明确的^[6-7]。

IL-4 是 Th2 免疫的代表因子,而 IL-13 和 IL-4 生物学功能相似,存在相互促进的作用。IL-4 能够通过 Stat6 磷酸化等途径引起外周血 NEU 形态的改变、IL-8 mRNA 表达及 NEU 趋化因子的表达^[8],而 IL-13 的分泌增加与中性粒细胞相关基因 CD93 等水平上调相关^[9],说明它们可能与中性粒细胞功能呈正相关。且有研究发现,哮喘患者其水平都高于对照组,而又有研究示 EA 与 NA 之间两者水平无差异^[6,10]。这些都说明 NA 可能亦存在 TH2 免疫的异常增强。

IL-6、IL-8 作为 Th2 细胞、Th17 细胞分泌的炎症细胞因子,具有募集、活化中性粒细胞的生物学功能,促进炎症反应。其中 IL-6 对 Th1 细胞负性调控,促进 Th2、Th17 细胞的分化;在哮喘患者病例对照研究中发现,NA 组 IL-6 水平高于其他组^[11],且在小鼠哮喘模型中发现其参与了气道 NEU 炎症^[12]。而 IL-8 能够募集 NEU,提高 NEU 在炎症部位的结合能力、抑制 NEU 凋亡、使气道内的 NEU 增加,参与激素抵抗型 NEU 气道炎症^[13]。这些都说明 NA 可能存在 IL-6、IL-8 高表达,即 TH2、Th17 细胞功能的异常。

IL-17 家族能诱导 Th2 型细胞因子、中性粒细胞动员因子、黏附分子等表达,促进 NEU 的聚集,参与气道中性粒细胞炎症,且与激素不敏感有关。在过敏原致敏的小鼠模型、NA 小鼠模型和哮喘患者中都发现了 IL-17 的这种作用,且用其单克隆抗体中和 IL-17,能够引起 IL-13 等 Th2 型细胞因子水平的降低,减轻 AHR。由此推测 Th17 细胞/IL-17 参与了 NA 的发生、发展。Treg 细胞在维持机体免疫功能,形成外周免疫耐受中起重要作用。诸多研究发现,哮喘患者 Treg 细胞数减少、功能低下。虽然目前还少见特异针对 NA 的 Treg 细胞变化的文献报道,但有研究示 Treg 细胞此种变化只存在于中、重度哮喘^[14],而这两类哮喘的气道炎症主要为中性粒细胞炎症。且目前认识到 Treg 细胞又可通过负反馈调节 Th1、Th2、Th17 细胞功能,故推测 NA 的发病机制涉及 Treg 细胞失衡。

2.1.2 蛋白及蛋白酶的失衡 中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)是 NEU 含有的弹性蛋白酶,在气道具有强大的促分泌作用,其存在于 NEU 嗜天青颗粒中,能分解弹性蛋白等,损伤血管内皮细胞等作用加重组织损害。目前尚少见对 NA 患者痰中

* 基金项目:广西高校科学技术研究项目(YB2014068)。 作者简介:陈晓丽(1985-),医师,硕士,主要从事支气管哮喘研究工作。

[△] 通讯作者, Tel: (028)81642226; E-mail: ldyy666@163.com。

NE 的研究报道,但目前已经证实,慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者痰上清液中 NE 水平高于健康人,与 FEV1 占预计值%、FEV1/FVC 呈负相关;而 NA 与 COPD 具有相似的气道炎症,故推测 NA 亦有此表现。

髓过氧化物酶(MPO)存在于 NEU 的嗜苯胺蓝颗粒中,是其功能标志和激活标志。目前尚少 NA 中 MPO 的文献报道,但诸多以哮喘总体或过敏性哮喘为研究对象的研究示,哮喘患者血清 MPO 水平都高于对照组,且重度组 MPO 升高最明显^[15],这提示 MPO 可能参与了 NA 的发生、发展。基质金属蛋白酶(MMPs)是一个含有超过 20 种不同蛋白酶的家庭,具有不同降解细胞外基质(ECM)的能力,其与哮喘患者的中性粒细胞相关联^[16-17],提示其可能参与了 NA 的发生、发展。

2.2 NEU 可能直接导致哮喘的 AHR 在小鼠 NA 模型中给予 NEU 抗体干预后,小鼠的 AHR 减轻^[18];哮喘患者 NEU 可通过与 IL-9R 的相互作用,参与 AHR 的形成^[19]。

2.3 NEU 在气道重塑方面起重要作用 有文献称哮喘患者气道组织中气道重塑相关的因子 TGF- β 阳性细胞和 NEU 数正相关,NEU 可以分泌更多的 TGF- β 、产生蛋白溶解活性在气道重塑中发挥作用。

3 NA 的临床特征

在临床诊疗过程中,如果哮喘患者具备以下某些特征,应警惕存在 NA。

3.1 存在 NA 的危险因素的患者 NA 的危险因素很多,包括肥胖、性别、吸烟(包括已经戒烟的患者)、年龄、职业及环境污染等,引起 NEU 聚集,使气道 NEU 升高。

3.2 重度哮喘、速发性致死性哮喘、激素不敏感哮喘等 文献报道,激素不敏感哮喘、重度哮喘和速发性致死性哮喘患者的肺泡灌洗液和诱导痰中 NEU 数都高于其他哮喘组,且其气道周围有大量的 NEU 聚集。

3.3 运动性哮喘 文献报道,运动性哮喘患者的 NEU 趋化因子水平高于对照组^[20],且其动物模型的肺泡灌洗中 NEU 数也是升高的^[21]。

3.4 药物性哮喘 对药物性哮喘的病例对照研究中发现,其呼出气体中 NEU 分泌的炎症介质,以及气道 NEU 数都高于其他组,说明药物性哮喘气道亦存在 NEU 炎症。

3.5 胃食管反流病 胃食管反流病患者和小鼠模型的研究发现:NEU 趋化因子、IL-8 等炎症趋化因子升高,引起 NEU 浸润。说明胃食管反流病相关哮喘可能表现为 NA,应给予警惕。

3.6 NA 的症状和体征 NA 除了具有哮喘常见的症状和体征,还具有自身的特点:依据全球哮喘防治指南(GINA)治疗,其临床症状不能完全控制、吸入支气管舒张药后肺功能变化不如 EA 明显、可表现为急性发作期哮喘、重度哮喘、缓解期哮喘、激素抵抗型哮喘等;而 EA 则主要表现为轻、中度哮喘和过敏性哮喘,可能还合并其他部位的过敏性疾病。

3.7 肺功能特点 NA 同样存在 AHR,发作时其通气功能检测呈阻塞性通气功能改变。有文献报道,EA 和 NA 在 FEV1/预计值、FEV1/FVC 和 AHR 并无差别^[22];但是痰液里 NEU% 与 FEV1/FVC%、FEV1 值呈负相关;NEU 数越高,FEV1 越低,而与 EOS 无关^[23-24]。虽说目前对 NA 与 EA 患者肺功能有无区别还有争议,但多数研究认为两者是有区别的,即 NA 患者存在不完全可逆的气流受限,类似 COPD 的特征。

4 NA 与 EA、PA、MA 的区别

它们属于哮喘的不同亚型,在病因、发病机制、病理、临床表现、辅助检查和治疗等有相似点,但由于他们拥有不同的气

道炎症类型,故他们之间亦存在差别。NA 的气道炎症以 NEU 炎症为主,而 EA 则主要是 EOS 炎症,PA 则是前两种气道炎症均不存在,而 MA 则两种炎症均存在。

它们都受遗传因素和环境因素的双重影响,有各自的遗传基因突变。如几丁质酶 3 样 1(CHI3L1)与 EA 相关;IL-6 和 MPO 与 NA 相关,某些基因的表达如 IL-1 β 等在不同亚型是有区别的。某些环境因素如长期接触职业粉尘等易发展为 NA,而对年轻(20~40 岁)、过敏体质患者则易发展为 EA。可见他们的遗传因素和环境因素是有差别的。

发病机制上虽然它们都涉及了免疫炎症、AHR 等,但具体炎症类型和炎症因子是不同的,如多数学者认为 EA 主要涉及 Th1/Th2 失衡而 NA 主要涉及 Th17 细胞,且抗炎相关因子如半乳糖凝集素 3 的水平在它们之间亦是不同的;甚至有研究示哮喘表型可以转换。它们在发病机制上有何异同点有待进一步研究。它们之间症状体征相似,只是严重程度不同,但也有研究称它们在症状上无明显差异。

气道炎症类型不同,因此对激素治疗的反应有所不同。如 NA 吸入激素治疗前后 FEV1 无明显变化、甚至吸入支气管舒张药后 FEV1 较低及小气道阻塞率更高,这显然与 EA 对激素敏感的特征不同,而 PA、MA 的反应则介于 EA 与 NA 之间。因此有学者认为,NA 对激素是耐药或者不敏感的,由此导致其治疗效果不如 EA。

5 NA 的治疗

GINA 仍是 NA 的治疗指南。治疗的目标是长期控制症状、预防未来风险的发生,即在使用最小有效剂量药物治疗或不用药物的基础上,能使患者与健康人一样生活、学习和工作。主要包括确定并减少危险因素接触和药物治疗等。部分患者能找到引起哮喘发作的变应原或者其他非特异刺激因素,脱离并长期避免这些危险因素是防治哮喘最有效的方法。目前,临床用于治疗 NA 的药物主要包括糖皮质激素、 β_2 受体激动剂、白三烯调节剂等。但部分 NA 对这些药物不敏感,有待新型药物的出现,如中性粒细胞的靶向治疗、5-脂肪氧合酶激活蛋白(FLAP)拮抗剂、IL-17A 的单克隆抗体、磷酸二酯酶抑制剂、大环内酯类抗生素、CXCR2 拮抗剂、髓过氧化物酶和弹性蛋白酶、IL-6 受体等小分子拮抗剂等单独或者联合使用都不同程度的对 NA 有治疗作用,然而这些新颖的治疗方法是否对 NA 患者安全且有效,有待深入研究。

参考文献

- [1] Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, et al. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms[J]. *Thorax*, 2002, 57(7): 643-648.
- [2] Davies AR, Hancox RJ. Induced sputum in asthma: diagnostic and therapeutic implications[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2013, 19(1): 60-65.
- [3] Simpson JL, Grissell TV, Douwes J, et al. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis[J]. *Thorax*, 2007, 62(3): 211-218.
- [4] Schleich FN, Manise M, Sele J, et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation [Z]. 2013: 11.
- [5] 王长征. 支气管哮喘表型[J]. *内科理论与实践*, 2011, 6(2): 102-105.
- [6] Manise M, Holtappels G, Van Crombruggen K, et al. Spu-

- tum IgE and cytokines in asthma; relationship with sputum cellular profile[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58388.
- [7] Li JJ, Wang W, Baines KJ, et al. IL-27/IFN- γ induce MyD88-dependent steroid-resistant airway hyperresponsiveness by inhibiting glucocorticoid signaling in macrophages[J]. *J Immunol*, 2010, 185(7): 4401-4409.
- [8] Lavoie-Lamoureux A, Moran K, Beauchamp G, et al. IL-4 activates equine neutrophils and induces a mixed inflammatory cytokine expression profile with enhanced neutrophil chemotactic mediator release ex vivo[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 299(4): L472-L482.
- [9] Raedler D, Ballenberger N, Klucker E, et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(1): 81-91.
- [10] Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, et al. Dupilumab: a novel treatment for asthma[J]. *J Asthma Allergy*, 2014, (7): 123-130.
- [11] Wood LG, Baines KJ, Fu J, et al. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma[J]. *Chest*, 2012, 142(1): 86-93.
- [12] Ano S, Morishima Y, Ishii Y, et al. Transcription factors GATA-3 and ROR γ t are important for determining the phenotype of allergic airway inflammation in a murine model of asthma[J]. *J Immunol*, 2013, 190(3): 1056-1065.
- [13] Liu R, Bai J, Xu G, et al. Multi-allergen challenge stimulates steroid-resistant airway inflammation via NF- κ B mediated IL-8 expression[J]. *Inflammation*, 2013, 36(4): 845-854.
- [14] 施宇衡, 时国朝, 万欢英, 等. 支气管哮喘患者外周血 Th17、CD4⁺CD25⁺Treg 细胞表达特征[J]. *中国免疫学杂志*, 2010, 26(8): 740-743.
- [15] 孙永昌. 中性粒细胞在重症支气管哮喘患者气道炎症和气道重塑中的可能作用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2004, 27(12): 64-66.
- [16] Cundall M, Sun Y, Miranda C, et al. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 is increased in severe asthma and poorly inhibited by glucocorticoids[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112(6): 1064-1071.
- [17] Cataldo D, Munaut C, Noël A, et al. MMP-2 and MMP-9 linked gelatinolytic activity in the sputum from patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2000, 123(3): 259-267.
- [18] Wilson RH, Whitehead GS, Nakano H, et al. Allergic sensitization through the airway primes Th17-dependent neutrophilia and airway hyperresponsiveness[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(8): 720-730.
- [19] Abdelilah S, Latifa K, Esra N, et al. Functional expression of IL-9 receptor by human neutrophils from asthmatic donors; role in IL-8 release[J]. *J Immunol*, 2001, 166(4): 2768-2774.
- [20] Lee TH, Assoufi BK, Cromwell O, et al. Exercise-induced asthma and the mast cell[J]. *Lancet*, 1983, 2(8342): 164-165.
- [21] Lee TH, Brown MJ, Nagy L, et al. Exercise-induced release of histamine and neutrophil chemotactic factor in atopic asthmatics[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1982, 70(2): 73-81.
- [22] Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma[J]. *Thorax*, 2007, 62(12): 1043-1049.
- [23] Woodruff PG, Khashayar R, Lazarus SC, et al. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(5): 753-758.
- [24] 季蓉, 何权瀛. 对中性粒细胞在哮喘发病机制中的新认识[J]. *国外医学(呼吸系统分册)*, 2005, 25(4): 314-316.

(收稿日期: 2015-12-21 修回日期: 2016-02-14)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.17.040

电影疗法的理论与技术研究进展*

王鑫强 综述, 秦秋兵 审校

(江西师范大学心理学院暨心理健康教育研究中心/江西省心理与认知科学重点实验室, 南昌 330022)

[关键词] 心理咨询; 电影疗法; 艺术治疗; 心理阻抗

[中图分类号] R749.059

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)17-2413-04

心理咨询和治疗的过程中经常会遇到来访者心理阻抗的难题, 应对心理阻抗成为心理咨询和治疗中的一个重要课题。当前各类影视媒体通过寓教于乐、情境营造、榜样示范等机制对人们的心理与行为产生了巨大影响, 而基于电影的电影疗法被认为是心理咨询和治疗中降低心理阻抗, 提升心理卫生工作的新

希望。本文将对电影疗法的概念、心理机制、干预模式与技术、应用取向方面取得的进展进行全面分析, 以期为克服来访者的心理阻抗, 顺利开展心理卫生工作提供理论依据与方法指南。

1 电影疗法的概念

电影疗法是 20 世纪 90 年代发展起来的一种新型艺术治

* 基金项目: 江西省青年科学基金资助项目(20151BA215033); 江西省教育科学“十二五”规划一般课题(15YB012)。 作者简介: 王鑫强(1984—), 讲师, 博士, 主要从事心理健康与咨询工作。