

IgE、IgG₄和IL-4 在黑根霉菌致哮喘 机理中的作用研究

沈阳军区总医院(110015) 林小平 董涓 陈萍 姜红 刘苏燕 伍艳林

提 要 本文对32例黑根霉菌哮喘者(I组), 30例内源性哮喘者(II组)和25例健康人(III组)进行了特异性抗体, 免疫球蛋白和三组淋巴因子: 白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-2(IL-2)和 γ -干扰素(IFN- γ)的水平测定。结果表明I组与II组和III组相比, T_{IgE} 、 S_{IgE} 、 T_{IgG_4} 、 S_{IgG_4} 、IL-4水平明显增高($P<0.01$), 而IgM、IFN- γ 水平则明显降低($P<0.01$); T_{IgE} 与 T_{IgG_4} 、IL-4水平呈显著正相关($r=0.783, P<0.01$; $r=0.769, P<0.01$), 而 T_{IgE} 与IFN- γ 水平呈显著负相关($r=-0.761, P<0.01$)。II组与III组相比无显著差异。三组之间IL-2水平无显著差异。说明IgE、IgG₄的生成和调节与淋巴因子IL-4/IFN- γ 的分泌有直接的影响。提示: 黑根霉菌哮喘可能为IgE、IgG₄介导、由IL-4/IFN- γ 调控的I型变态反应疾病。

关键词 黑根霉菌 白细胞介素-4(IL-4) IgE IgG₄ 职业性哮喘

黑根霉菌(*Rhizopus nigricans*)是引起谷仓工人职业性哮喘的重要致敏原已有报道^[1]。为了进一步明确黑根霉菌的致喘作用, 我们对黑根霉菌引起的谷物哮喘者进行了特异性抗体、免疫球蛋白和3种淋巴因子水平测定, 旨在探讨IgE、IgG₄和IL-4在哮喘发病中的作用及相互关系。

1 对象和方法

1.1 对象和分组

1.1.1 黑根霉菌哮喘组(I组): 32例, 男15例, 女17例, 年龄14~49岁。病程半年~6年。1周内未用过激素或抗组织胺类药物, 未经脱敏治疗。

黑根霉菌哮喘诊断标准: (1)符合中华医学会呼吸病学会1984年制定的哮喘诊断^[2]; (2)黑根霉菌变应原皮肤试验阳性; (3)痰嗜酸细胞阳性; (4)血清抗原特异性IgE抗体阳性。

1.1.2 内源性哮喘组(II组): 30例, 男18例, 女12例, 年龄21~51岁。病程9个月~15年。

1.1.3 正常对照组(III组): 本院血库健康献血者25例, 男14例, 女11例, 年龄22~43岁。

II组和III组受试者15种变应原皮肤试验均为阴性。无过敏史和家族史。

以上3组蛔虫变应原皮肤试验均呈阴性反应。

1.2 主要试剂和仪器

1.2.1 主要试剂: (1)人IL-4试剂盒(由美国 Genzyme Boston, MA提供); (2)人IgG₄、IgE试剂盒(由中国医学科学院基础研究所免疫室提供); (3)人 S_{IgE} 试剂盒(由美国 DPC公司提供); (4)Wish 细胞、VSV、CTL 细胞(由军事医学科学院提供); (5)羊抗人IgM、IgA、IgG和正常参照血清(由上海生物制品所提供); (6)PHA(由广州医工所提供)。

1.2.2 主要仪器: DG-3021 酶标分光光度计(华东电子管厂); Bio-Rad 3550(美国); Sophia-2000(美国); Beckman 免疫化学系统(ICS-1)微型检测仪(美国)。

1.3 标本收集和检测方法

1.3.1 标本收集: (1)各种免疫球蛋白测定, 采取受检者静脉血 5ml, 分离血清, 分装后于-20℃保存备用; (2)IL-2、IL-4、IFN- γ 测定, 采取静脉血 5ml, 肝素抗凝, 分离外周血单个核细胞(PBMC), 调整细胞数 1×10^6 /ml, 用PHA刺激, 37℃ CO₂孵育48小时后获上清, -20℃保存备用。

1.3.2 检测方法: (1)血清总 IgE(T_{IgE})^[3]、

总IgG₄(T_{IgG4})、S_{IgG4}⁽⁴⁾均用ELISA法;
(2)血清IgG、IgA、IgM用速率散射法;
(3)IL-2测定用支持IL-2依赖的CTLL细胞生长程度定量⁽⁵⁾; (4)IL-4检测用双抗体夹心ELISA法⁽⁶⁾; (5)IFN-r测定用微量细胞病变抑制法⁽⁷⁾; (6)S_{IgE}抗体检测用BA-ELISA法(按照使用说明)。

1.4 统计学处理

用IBM-PC/XT电子计算机和医学统计软件进行t检验、方差分析和直线相关分析。

2 结果

2.1 3组免疫球蛋白水平检测结果见表1。

从表1可以看出, I组与II组和III组相比,

表1 血清免疫球蛋白水平检测结果($\bar{X} \pm S$)

组别	n	T _{IgE} (IU/ml)	S _{IgE} (A值)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	IgG (g/L)	T _{IgG4} (μg/L)	S _{IgG4} (A值)
I	32	1026.54 ± 390.16**	0.69 ± 0.28**ΔΔ	2.53 ± 0.70**	1.60 ± 0.49Δ	22.70 ± 2.04**ΔΔ	614.32 ± 142.57*ΔΔ	0.765 ± 0.25**ΔΔ
II	30	149.13 ± 95.10	0.13 ± 0.08	2.32 ± 0.86	1.75 ± 0.51	16.66 ± 2.20	229.49 ± 153.08	0.47 ± 0.21
III	25	163.25 ± 142.41	0.12 ± 0.03	2.22 ± 0.67	1.98 ± 0.75	16.35 ± 1.90	247.32 ± 146.35	0.43 ± 0.16

I组与II、III组相比**P<0.01, I组与III组相比Δ P<0.05, ΔΔP<0.01,

除IgA、IgM外, 差异均有非常显著意义, IgM仅与III组相比差异有显著意义; II组与III

组相比差异均无显著意义。

2.2 3种淋巴因子水平检测结果见表2。

表2 3种淋巴因子水平检测结果($\bar{X} \pm S$)

组别	n	IL-2 (U/ml)	IL-4 (Pg/ml)	IFN-r (u/ml)
I	32	66.23 ± 43.83	782.26 ± 282.59	42.35 ± 33.14
II	30	72.35 ± 27.19	318.25 ± 102.32	1032 ± 189.62
III	25	65.89 ± 16.57	286.17 ± 185.32	650.83 ± 251.28

从表2可见I组与II组和III组相比, IL-4和IFN-r差异均有显著意义, II组与III组相比仅IFN-r差异有非常显著意义, IL-2三组之间相比差异无显著意义。

2.3 黑根霉菌哮喘组血清T_{IgE}与T_{IgG4}、IL-4水平均呈显著正相关($r=0.783$, $P<0.01$, $r=0.769$, $P<0.01$), 而T_{IgE}与IFN-r水平则呈显著负相关($r=-0.761$, $P<0.01$), T_{IgE}与IL-2水平无相关性($r=0.256$, $P>0.05$)。

3 讨论

IgE、IgG₄抗体的检测是诊断职业性哮喘的一个重要指标。本文黑根霉菌哮喘者血清

T_{IgE}、T_{IgG4}显著增高, S_{IgE}、S_{IgG4}抗体阳性, 证实了黑根霉菌致喘的特异性。

近几年来, 国外学者认为⁽⁸⁾, IL-4/IFN-r, 在调节IgE、IgG₄生成中是一对相互拮抗的淋巴因子。在过敏反应中, 淋巴因子水平发生异常, IL-4分泌过高, IFN-r分泌不足导致IgE、IgG₄水平明显增高和免疫球蛋白的类型转换失调。本研究结果支持了这一论点。我们发现, 哮喘患者血清IgE水平与IgG₄和IL-4水平呈显著正相关, 而与IFN-r呈显著负相关, 与IL-2无相关。由此推论, 黑根霉菌作为一种吸入性抗原致敏机体后激活靶细胞, 使淋巴因子分泌在免疫网络中失衡, 分泌过高的IL-4

对 IFN- γ 具有低调节和抑制作用, 同时选择性地促进分泌 IgE、IgG₄ 的 B 细胞克隆扩增^[10], 诱导合成 IgM 的 B 细胞特异性地向 IgE、IgG₄ 类型转换, 造成 IgE、IgG₄ 应答的一系列病理损伤的临床症状^[11]。提示黑根霉菌哮喘可能为 IgE、IgG₄ 介导, 由 IL-4/IFN- γ 调控的 I 型变态反应性疾病。

4 参考文献

1. 林小平, 等. 谷仓工人职业性哮喘变应原调查. 中国工业医学杂志 1991; 5: 34
2. 中华医学会呼吸学会. 支气管哮喘的诊断、分期和疗效评定标准. 中华结核和呼吸杂志 1984; 7: 186
3. 周彤, 等. 抗人 IgE 血清的制备及其 ELISA 的应用. 上海免疫学杂志 1985; 5: 93
4. 侯忠成, 等. 蚕丝过敏病人血清特异性 IgE 和 IgG₄ 水平. 中华微生物学和免疫学杂志 1992; 12: 19
5. 李萌. 人类扁桃体在细胞免疫中的作用. I. 人类扁桃体淋巴细胞分泌 IL-2 及增殖抑制因子的功能. 中华微生物学和免疫学杂志 1986; 6: 136

6. Matsumoto T, et al. Serum levels of soluble IL-2 receptor, IL-4 and IgE-binding factors in childhood allergic diseases. Clin Exp Immunol. 1991; 85: 288
7. 杜平. 医用实验病毒学. 上海: 上海微生物学会 1982; 245
8. Finkelma FD, et al. IFN- γ regulates the isotypes of Ig secreted during in vivo humoral immune response. J Immunol 1988; 140: 1022
9. Roussel F, et al. Shift in interleukin-4 and interferon- γ production by T cells of patients with elevated serum IgE levels and the modulatory effects of these lymphokines on spontaneous IgE synthesis. J Allergy Clin Immunol. 1991; 87: 58
10. Lundgren M, et al. Interleukin-4 induces synthesis of IgE and IgG₄ in human B cells. Eur J Immunol 1989; 19: 1311
11. Gauchat JF, et al. Structure and expression of germline α transcript in human B cells induced by IL-4 to switch to IgE production. J Exp Med. 1990; 172: 463

急性汞中毒全身剥脱性皮炎 1 例临床报告

黑龙江省劳动卫生职业病研究所(150010) 李晓军 郑桂璇 朱克利

本文报告 1 例涂抹含汞中草药治疗“疥疮”致急性汞中毒、全身剥脱性皮炎病例。

患者曹某, 男, 32 岁, 农民, 病志号 02628。于 1987 年 4 月 20 日因全身皮肤反复大片状脱皮、红肿 1 个月入院。患者于 1 个月前大腿内侧、下腹及阴窝出现米粒大小丘疹, 剧痒, 致使皮肤大部分被抓破, 用民间中药(含汞 25g)涂擦全身皮肤, 每日 1 次, 共用 7 次。用药第 2 日患者阴囊出现水泡、灼痛, 伴有发烧、头晕、头痛及乏力等症状。于用药第 7 日出现脱皮现象, 2 周后全身皮肤大片剥脱, 经用大量糖皮质激素、抗生素治疗不见好转, 以急性汞中毒、过敏性皮炎收入院。既往健康。

查体: T 37.3°C, P 83 次/秒, BP 20/13 kPa。表情痛苦, 被动体位, 恶液质。牙龈明显糜烂、肿胀, 牙龈汞线(+). 心肺正常。肝脾未触及。颜面及周身皮肤呈弥漫性潮红、水肿, 散在淡黄色渗液, 有异味, 以皱襞及关节活动部位明显, 伴有大量鳞屑, 呈点片状, 手足部呈手(袜)套式脱屑。实验室检查: SGPT 124 U (正常值 40 U), 尿汞 0.52 mg/L (正常值 0.04 mg/L)。诊断急性汞中毒、中毒性肝损害、

中毒性剥脱性皮炎。

入院后给予 5% 二巯基丙烷磺酸钠 5 ml/日, 分 2 次肌注, 连用 3 天, 停药 4 天, 共用 3 个疗程, 同时静滴地塞米松, 20 mg/日, 逐渐减量至 2 周后停药, 同时给予保肝、抗生素等对症治疗。局部皲裂处皮损外用紫草油, 有渗出皮损用 3% 硼酸水湿敷。3 周后皮损全部恢复正常。1 个月后尿汞 0.04 mg/L, SGPT 32 U, 病人痊愈出院。

讨论

一般金属汞中毒多经呼吸道吸入汞蒸气所致, 而经皮肤吸收引起急性汞中毒多是金属汞局部外用所致。本例即采用金属汞配制的外用药膏涂抹数次而发生急性汞中毒、汞所致接触性皮炎及药物性皮炎(剥脱性皮炎), 因此, 临床上应重视避免金属汞的外用, 以免发生中毒。治疗除积极采用驱汞药物(二巯基丙磺酸钠、二巯基丁二酸钠等)治疗外, 还应适时使用糖皮质激素等抗过敏药物; 对于病变皮肤局部, 应尽量减少其渗出, 促其干燥, 一般不用油膏等外用药物, 但应注意预防或控制感染。

Abstracts of Original Articles

Reconstruction and Improvement of Output of the Ordinary Home-made 200 mA 100kV X-Ray Unit for Chest Radiograph in Pneumoconiosis

Ding Maobo, et al

Radiograph is the first modality for pneumoconiosis surveillance, but an ordinary X-ray unit with capacity of 200 mA 100kV can not fulfill this task. It is roughly estimated that more than 0.6 million unqualified chest radiographs produced each year with those unit. Reconstruction of those unit make them more effective to achieve high kilovoltage technique and consequently improve the quality of chest films. 1707 films were taken by 2 new units, the study showed that the excellent films rate were 42.7% and 52.2% respectively and film unreadable were less than 3%.

Key words: pneumoconiosis, chest radiograph, quality assurance

Clinical Study of Occupational Acute Toxic Hepatopathy

II Discussion on the diagnosis and treatment of occupational acute toxic hepatopathy

Ren Yinjin, et al

According to the data of 211 cases of occupational acute toxic hepatopathy (OATH), the diagnosis, principles of treatment and the causes of misdiagnosis were discussed. The diagnosis of the disease must be made through a comprehensive analysis of the case in hand. Among the liver function tests studied, the ALT was the most sensitive one, and AST/ALT ratio could not be regarded as a reliable index in differentiating viral hepatitis and OATH.

Key words: occupational acute toxic hepatopathy, diagnostic indications, principles of treatment

Study on the Role of IgE, IgG, and IL-4 in the Occupational Asthma Reduced by *Rhizopus Nigricans*

Lin Xiaoping, et al

The serum levels of specific antibody, immunoglobulin and three kinds of lymphokines were examined in 32 patients with *Rhizopus Nigricans* asthma (group I), 30 patients with intrinsic asthma (group II), and 25 healthy persons (group III). The findings showed that the levels of T_{IgE} , S_{IgE} (A value), T_{IgG4} , S_{IgG4} (A value) and IL-4 in group I were significantly higher than that in both group II and III ($P < 0.01$). The levels of IgM, IFN- γ in the former, however, were significantly lower than in the latter ($P < 0.01$). In patients with *Rhizopus nigricans* asthma, furthermore, there was positive correlation between T_{IgE} and T_{IgG} ($r = 0.783$, $P < 0.01$), T_{IgE} and IL-4 ($r = 0.769$, $P < 0.01$), respectively, whereas negative correlation between T_{IgE} and IFN- γ ($r = -0.761$, $P < 0.01$). However, no remarkable difference in the levels of IL-2 were found among the three groups ($P > 0.05$). It was suggested that the synthesis and regulation of IgE, IgG, were directly affected with the secretion of IL-4, IFN- γ , and *Rhizopus nigricans* asthma might be type I allergic disease mediated by IgE, IgG and regulated by IL-4, IFN- γ .

Key words: *rhizopus nigricans*, interleukin-4 (IL-4), IgE, IgG, occupational asthma

The Effect of Exposure to Wood Dust on Life Span of Workers