

• 论 著 •

过敏性鼻炎患儿血清 HLA-G、Claudin-1 水平变化及与病情严重程度关系*

李娟, 胡广成, 陈欢欢, 王昕, 董晓莎, 曹焕珍
黄河三门峡医院儿科, 河南三门峡 472000

摘要:目的 探讨过敏性鼻炎患儿血清人类白细胞抗原 G(HLA-G)、封闭蛋白 1(Claudin-1)水平的变化及其与病情严重程度的关系。方法 选取该院 2021 年 7 月 1 日至 2022 年 7 月 1 日收治的 86 例过敏性鼻炎患儿作为观察组, 同期在该院体检的 34 例健康儿童作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测两组血清 HLA-G、Claudin-1 水平并进行比较。比较治疗前及治疗过程中观察组患儿过敏性鼻炎症状量表(SFAR)和伴随症状的视觉模拟量表(VAS)评分, 分析不同 SFAR、VAS 评分患儿血清 HLA-G、Claudin-1 水平。采用 Spearman 法分析血清 HLA-G、Claudin-1 水平与 SFAR 和 VAS 评分的相关性。结果 与对照组相比, 观察组血清 HLA-G 水平较高, Claudin-1 水平较低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组在治疗 30 周、1 年后 HLA-G 水平明显降低, Claudin-1 水平明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较, 治疗 30 周、1 年后观察组 SFAR 评分降低, VAS 评分轻度/中重度比例减少, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析结果显示, 过敏性鼻炎患儿血清 HLA-G 水平与病情严重程度呈正相关($r_{SFAR} = 0.433, P < 0.05; r_{VAS} = 0.442, P < 0.05$), Claudin-1 水平与病情严重程度呈负相关($r_{SFAR} = -0.483, P < 0.05; r_{VAS} = -0.468, P < 0.05$)。结论 过敏性鼻炎患儿血清 HLA-G 水平较高, Claudin-1 水平较低, 且与病情严重程度相关, 二者具有作为诊断和评价疾病标志物的潜力。

关键词:过敏性鼻炎; 人类白细胞抗原 G; 封闭蛋白 1; 疾病标志物

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.08.012 **中图分类号:** R765.21; R446.6

文章编号: 1673-4130(2024)08-0955-04 **文献标志码:** A

Changes of serum HLA-G and Claudin-1 levels in children with allergic rhinitis and their relationship with the severity of the disease*

LI Juan, HU Guangcheng, CHEN Huanhuan, WANG Xin, DONG Xiaosha, CAO Huanzhen
Department of Pediatrics, Sanmenxia Hospital of Huanghe River, Sanmenxia,
Henan 472000, China

Abstract: Objective To investigate the changes of serum human leukocyte antigen G (HLA-G) and Claudin-1 levels in children with allergic rhinitis and their relationship with the severity of the disease. **Methods** From July 1, 2021 to July 1, 2022, 86 children with allergic rhinitis who were admitted to this hospital were collected as the observation group, and 34 healthy children who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. Serum HLA-G and Claudin-1 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay and compared. The scores of allergic rhinitis scale (SFAR) and visual analogue scale (VAS) of accompanying symptoms were compared before and during treatment in the observation group, and serum HLA-G and Claudin-1 levels of children with different SFAR and VAS scores were analyzed. The correlation between serum HLA-G and Claudin-1 levels and SFAR and VAS scores was analyzed by Spearman method. **Results** Compared with the control group, the serum HLA-G level in the observation group was significantly higher and Claudin-1 level was significantly lower ($P < 0.05$). At 30 weeks and 1 year after treatment, the HLA-G level in the observation group was significantly decreased and the Claudin-1 level was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the SFAR score of the observation group decreased at 30 weeks and 1 year after treatment, and the proportion of moderate and severe patients decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that serum

* 基金项目: 中国水利水电第十一工程有限公司科技项目(2021-217)。

作者简介: 李娟, 女, 主治医师, 主要从事儿科呼吸系统疾病研究。

HLA-G level was positively correlated with the severity of allergic rhinitis ($r_{\text{SFAR}} = 0.433, P < 0.05; r_{\text{VAS}} = 0.442, P < 0.05$), and Claudin-1 level was negatively correlated with the severity of the disease ($r_{\text{SFAR}} = -0.483, P < 0.05; r_{\text{VAS}} = -0.468, P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of HLA-G and Claudin-1 are higher in children with allergic rhinitis, and are correlated with the severity of the disease. Both of them may have potential as markers for diagnosis and evaluation of the disease.

Key words: allergic rhinitis; human leukocyte antigen G; Claudin-1; disease markers

过敏性鼻炎是一种常见疾病,症状常见打喷嚏、鼻塞、鼻痒和流鼻涕,是由免疫球蛋白 E 介导的对吸入性变应原、病原体和其他外来物质过敏引起的鼻黏膜过敏性疾病^[1]。过敏性鼻炎对患者生活质量产生严重的负面影响,是全球公共卫生、医疗和经济问题^[2]。与轻度患者相比,中重度过敏性鼻炎患者表现出更多的焦虑、抑郁、疲劳、社交障碍和认知功能障碍等体征^[3]。流行病学研究表明,儿童过敏性鼻炎患病率高于成人^[3]。该病由于缺乏明确的国际指南,经常被误诊和不善治疗^[4]。人类白细胞抗原 G(HLA-G)是一种具有免疫调节特性的分子,其免疫抑制作用是通过与其同源受体的相互作用发挥的,在免疫活性细胞上表达^[5]。近年来,HLA-G 在调控系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫性疾病中的能力已经得到了验证^[6],但是在过敏性鼻炎中的调节能力和调节模式还需进一步研究。由多种封闭蛋白(Claudin)表达形成的紧密连接构成上皮完整性成为了机体的第一层屏障,过敏性鼻炎往往是由于第一层屏障的损坏而导致,体内外研究也表明封闭蛋白 1(Claudin-1)作为紧密连接的一部分在过敏性鼻炎患者中会发生下调^[7-8]。因此,本研究拟研究过敏性鼻炎患儿在治疗前后血清中 HLA-G 和 Claudin-1 的水平变化,探讨 HLA-G 和 Claudin-1 的变化与病情严重程度的关系,以为过敏性鼻炎患儿病情评估和临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 7 月 1 日至 2022 年 7 月 1 日本院收治的 86 例过敏性鼻炎患儿作为观察组,其中男性 46 例、女性 40 例,平均年龄(11.35 ± 2.51)岁;另选取同期 34 例本院体检健康儿童作为对照组,其中男性 19 例、女性 15 例,平均年龄(11.62 ± 1.47)岁。观察组和对照组的性别、年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年,修订版)》^[9]和世界卫生组织制定的《变应性鼻炎及其对哮喘的影响指南》^[10];(2)经皮肤点刺实验确定为尘螨过敏;(3)年龄 8~14 岁。所有细节及步骤在试验开始前都详细告知受试儿童家属,并签署知情同意书。排除标准:(1)半鼻腔鼻窦炎症反应、鼻息肉、鼻中隔严重偏曲或其他过敏症状;(2)合并心、肺、肝、肾

功能不全;(3)合并其他免疫系统病变、呼吸系统病变及其他慢性炎症性疾病;(4)入组前使用其他影响治疗情况的药物;(5)不能完全按照疗程治疗。本研究通过本院伦理委员会的审核和批准。

1.2 方法 分别于对照组和观察组入组和观察组治疗 10 周、30 周、1 年测定其血清 HLA-G 和 Claudin-1 水平。所有受试儿童均于早晨空腹状态下采集静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 10 cm)分离血清并保存于 -80 °C 冰箱。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 HLA-G(试剂盒由武汉吉立德生物公司提供)、Claudin-1(试剂盒由上海苗彩生物科技有限公司提供)水平。

过敏性鼻炎症状量表(SFAR)评分内容包括打喷嚏、鼻塞、流涕、鼻痒等 4 项,每项 1~3 分,总分值越高代表患儿症状越严重,7 分为临界值,≥7 分确诊为过敏性鼻炎(7~10 分为轻度,11~16 分为中重度)^[11]。采用视觉模拟量表(VAS)评分对患儿症状程度进行评价,其中 4 分为临界值,≥4 分为中重度,影响工作和生活,<4 分为轻度,不影响工作和生活^[12]。比较分析治疗前和治疗后不同时段患儿的 SFAR、VAS 评分,不同 SFAR、VAS 评分患儿血清 HLA-G、Claudin-1 水平,并分析患儿血清 HLA-G、Claudin-1 水平与 SFAR 和 VAS 评分的关系。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 软件对所得数据进行统计学分析。计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 法;采用 Spearman 法分析患儿血清 HLA-G、Claudin-1 水平与 SFAR、VAS 评分的关系。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 HLA-G、Claudin-1 水平比较 观察组治疗前后血清 HLA-G 水平较对照组升高,Claudin-1 水平较对照组降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗 30 周、1 年后血清 HLA-G 水平较治疗前降低,Claudin-1 水平较治疗前升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 观察组病情严重程度变化情况比较 与治疗前比较,观察组治疗 30 周和 1 年后 SFAR 评分降低,VAS 评分轻度/中重度比例明显升高,差异均有统计

学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 观察组和对照组血清 HLA-G、Claudin-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	HLA-G(ng/mL)	Claudin-1(pg/mL)
观察组	治疗前	27.83 ± 8.38 ^a	327.16 ± 33.14 ^a
	治疗 10 周后	26.27 ± 6.17 ^a	332.77 ± 36.51 ^a
	治疗 30 周后	24.34 ± 5.51 ^{ab}	374.92 ± 42.66 ^{ab}
	治疗 1 年后	22.67 ± 3.20 ^{ab}	389.87 ± 46.73 ^{ab}
对照组		20.14 ± 2.62	438.82 ± 55.12
F		15.360	66.086
P		<0.05	<0.05

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;同组治疗前相比,^b $P < 0.05$ 。

2.3 不同疾病严重程度患儿血清 HLA-G、Claudin-1 水平比较

结果显示,过敏性鼻炎患儿血清 HLA-G

水平随着 SFAR、VAS 评分的增加,即病情程度的加重而升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);血清 Claudin-1 水平随着 SFAR、VAS 评分的增加,即病情程度的加深而降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 观察组病情严重程度变化情况比较

时间	SFAR 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	VAS 评分 (轻度/中重度, n/n)
治疗前	9.56 ± 2.35	20/66
治疗 10 周后	9.01 ± 1.95	32/54
治疗 30 周后	5.61 ± 1.47 ^a	61/25 ^a
治疗 1 年后	2.64 ± 0.73 ^a	78/8 ^a
F/ χ^2	297.500	99.293
P	<0.05	<0.01

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

表 3 不同疾病严重程度患儿血清 HLA-G、Claudin-1 水平比较($\bar{x} \pm s$, 分)

项目	SFAR 评分				VAS 评分			
	轻度组(n=12)	中重度组(n=74)	t	P	轻度组(n=20)	中重度组(n=66)	t	P
HLA-G(ng/mL)	24.64 ± 3.19	28.35 ± 3.26	3.667	<0.001	24.97 ± 3.34	28.70 ± 3.55	4.171	<0.001
Claudin-1(pg/mL)	346.39 ± 35.21	324.04 ± 34.62	2.070	0.042	344.76 ± 34.88	321.83 ± 35.61	2.534	0.013

2.4 血清 HLA-G、Claudin-1 水平与疾病严重程度的关系 Spearman 相关性分析结果显示,过敏性鼻炎患儿血清 HLA-G 水平与表示疾病严重程度的 SFAR 评分($r = 0.433, P < 0.05$)、VAS 评分($r = 0.442, P < 0.05$)呈正相关,Claudin-1 水平与表示疾病严重程度的 SFAR 评分($r = -0.483, P < 0.05$)、VAS 评分($r = -0.468, P < 0.05$)呈负相关。

3 讨论

过敏性鼻炎又称变应性鼻炎,鼻黏膜作为人体的第一道防御,黏膜表面组织的完整性和均一性,对宿主人体的健康有着极高的影响。社会发展水平的提高伴随着生存环境的恶变,过敏率逐年增加,过敏患者年龄逐渐降低,过敏时的不良症状及过敏诱发的哮喘、结膜炎、鼻窦炎等疾病风险,严重影响人们的工作和生活^[4]。机体的免疫应答对于过敏性鼻炎的发生很重要,当机体首次接触变应原时,机体处于致敏状态产生免疫球蛋白(Ig)E 抗体吸附在肥大细胞和嗜碱粒细胞表面。当再次接触该变应原时,IgE 与其发生特异性抗原-抗体反应,引起载体肥大细胞和嗜碱粒细胞发生变异,刺激产生多种生物活性介质,并合成炎性介质,这些炎性介质在鼻黏膜处共同作用导致过敏性鼻炎的发生^[13]。目前针对过敏性鼻炎主要采取预防与治疗相结合的方式,隔离变应原是最简单有效的预防措施,治疗主要采取药物治疗、激活免疫治疗、建立耐受的免疫治疗^[14]。神经-免疫机制是过敏性鼻炎

机制研究的重大发现,中枢神经系统-免疫细胞-神经肽/细胞因子网络为干预治疗过敏性鼻炎提供了重要理论基础。

HLA-G 通过与外周免疫细胞上的免疫抑制性受体,包括 LILRB1、LILRB2 和 KIR2DL4 结合来介导免疫^[15]。在季节性和常年性变应性鼻炎患者的血清中可检测到可溶性 HLA-G 分子水平升高,其水平与变应原特异性 IgE 水平、临床严重程度、药物消耗和对变应原特异性免疫治疗的反应相关^[16]。可溶性 HLA-G 分子也存在于过敏性哮喘患者的气道上皮中,以及哮喘患者的血浆和支气管肺泡灌洗中,其水平与变应原特异性 IgE 水平相关。虽然目前很难完全定义 HLA-G 在过敏性疾病中的作用,但有研究显示其在过敏反应期间由免疫细胞表达和分泌,可能抑制过敏性炎症反应^[17-18]。在本研究中,过敏性鼻炎儿童血清 HLA-G 水平明显高于正常儿童,并且在临床治疗后水平逐渐降低。

完整的黏膜屏障对于保护机体免疫系统免受有害病原体的暴露至关重要。过敏性鼻炎患者鼻上皮屏障会发生破坏,细胞连接分子包括紧密连接和桥粒细胞的损伤在发病机制中起重要作用^[19]。紧密连接是由多种跨膜封闭蛋白包括 Claudin-1、Claudin-2、Claudin-4 等组成的位于上皮细胞的细胞间连接复合物^[8]。有研究者在过敏性炎症性疾病患者中发现了功能失调的上皮完整性及紧密连接表达的改变^[8]。

还有研究发现,多种 Claudin 在过敏性鼻炎患者鼻上皮细胞中的 mRNA 表达显著降低,提示 Claudin 在维持鼻上皮屏障功能中扮演重要角色^[19]。Claudin-1 在鼻黏膜上皮的顶端连接处,因此更容易受到变应原的伤害,对于为吸入病原体建立限速屏障尤其重要^[19]。在本研究中,发现过敏性儿童患者血清 Claudin-1 水平显著低于健康儿童,在临床治疗后逐渐回复,与 mRNA 转录水平的变化趋势一致。

SFAR 和 VAS 评分联合用于评估过敏性鼻炎的症状严重程度,分数越高患儿病情越严重。本研究分析了患儿血清 HLA-G 和 Claudin-1 水平与疾病严重程度的相关性,结果表明,血清 HLA-G 水平与疾病严重程度呈正相关,当疾病程度加重时,HLA-G 水平升高;血清 Claudin-1 水平与疾病严重程度呈负相关,轻度过敏性鼻炎患儿血清 Claudin-1 水平高于中重度患儿。这可能与 HLA-G 的免疫调控和 Claudin-1 的屏障保护作用相关,Claudin-1 表达异常影响了鼻黏膜上皮屏障功能的完整性,与 HLA-G 免疫调节功能的降低共同促进了过敏性鼻炎的发生和发展。

因此,HLA-G 和 Claudin-1 均是细胞表面的分泌蛋白,与过敏性鼻炎的严重程度相关,二者均可作为评估临床严重程度的生物标志物,对二者表达的调节可能是过敏性鼻炎的潜在治疗方法。但是本研究未对 HLA-G、Claudin-1 的关系进行阐述,未能说明二者在调控过敏性鼻炎过程中的相互作用,其在过敏性鼻炎患儿中的具体作用机制尚需进一步研究。

参考文献

- [1] BOUSQUET J, ANTO J M, BACHERT C, et al. Allergic rhinitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 95.
- [2] MENG Y, WANG C, ZHANG L. Advances and novel developments in allergic rhinitis[J]. Allergy, 2020, 75(12): 3069-3076.
- [3] D'ELIA C, GOZAL D, BRUNI O, et al. Allergic rhinitis and sleep disorders in children-coexistence and reciprocal interactions[J]. J Pediatr (Rio J), 2022, 98(5): 444-454.
- [4] SIDDIQUI Z A, WALKER A, PIRWANI M M, et al. Allergic rhinitis: diagnosis and management[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2022, 83(2): 1-9.
- [5] MARTÍN-VILLA J M, VAQUERO-YUSTE C, MOLINA-ALEJANDRE M, et al. HLA-G: too much or too little? Role in cancer and autoimmune disease[J]. Front Immunol, 2022, 13(79): 6054-6067.
- [6] LI H, BOULOUGOURA A, ENDO Y, et al. Abnormalities of T cells in systemic lupus erythematosus: new insights in pathogenesis and therapeutic strategies[J]. J Autoimmun, 2022, 132: 102870.
- [7] 郑少川, 瞿申红, 张少杰, 等. 紧密连接相关蛋白在变应性鼻炎小鼠模型中的表达研究[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(2): 237-241.
- [8] WANG J, KANG X, HUANG Z Q, et al. Protease-activated receptor-2 decreased Zonula Occludens-1 and Claudin-1 expression and induced epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis[J]. Am J Rhinol Allergy, 2021, 35(1): 26-35.
- [9] 中华耳鼻喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年, 修订版)[J]. 中华耳鼻喉头颈外科杂志, 2022, 57(2): 106-129.
- [10] BROZEK J L, BOUSQUET J, AGACHE I, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2016 revision[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(4): 950-958.
- [11] 焦雪芹, 张志永. 过敏性鼻炎评分量表(SFAR)与临床病程相关性研究[J]. 中国现代医生, 2014, 52(14): 136-137.
- [12] BOUSQUET P J, COMBESURE C, NEUKIRCH F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines[J]. Allergy, 2007, 62(4): 367-372.
- [13] 康瑞, 程冯丽, 赵长青. 变应性鼻炎神经-免疫机制的研究进展[J]. 中国耳鼻喉咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(3): 121-126.
- [14] AGNIHOTRI N T, MCGRATH K G. Allergic and nonallergic rhinitis[J]. Allergy Asthma Proceed, 2019, 40(6): 376-379.
- [15] LIU L, WANG L, ZHAO L, et al. The role of HLA-G in tumor escape: manipulating the phenotype and function of immune cells[J]. Front Oncol, 2020, 10(5): 97-107.
- [16] 李丽莎, 关凯, 李俊达, 等. 季节性变应性鼻炎预防治疗对患者生活质量的影响及相关转录组学研究[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(5): 606-612.
- [17] NEGRINI S, CONTINI P, PUPO F, et al. Expression of membrane-bound human leucocyte antigen-G in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus[J]. Hum Immunol, 2020, 81(4): 162-167.
- [18] NEGRINI S, CONTINI P, MURDACA G, et al. HLA-G in allergy: does it play an immunoregulatory role[J]. Front Immunol, 2022, 12(78): 96-103.
- [19] NUR HUSNA S M, SITI SARAH C O, TAN H T, et al. Reduced occludin and claudin-7 expression is associated with urban locations and exposure to second-hand smoke in allergic rhinitis patients[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 12-23.

(收稿日期: 2023-10-22 修回日期: 2024-01-20)