

• 短篇论著 •

支气管哮喘患儿血清 YKL-40、Periostin 及 CXCR4 表达与气道重塑的关系

刘 洋¹, 王冬苗^{2△}, 胡春燕²

重庆市开州区人民医院:1. 儿内科;2. 肿瘤科, 重庆 405400

摘要:目的 探讨支气管哮喘患儿血清人软骨糖蛋白 39(YKL-40)、骨膜蛋白(Periostin)及 CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)表达与气道重塑的关系。方法 选择 2018 年 3 月至 2020 年 1 月该院收治的 92 例支气管哮喘患儿作为观察组,其中男 59 例,女 33 例;选择同期来该院进行健康体检的 50 例健康儿童作为对照组。检测两组受试者肺功能、血清 YKL-40、Periostin 和 CXCR4 表达及气道重塑指标,应用 Spearman 法分析受试者肺功能标志物、血清 YKL-40、Periostin 及 CXCR4 与气道重塑的相关性。结果 观察组患者 1 秒用力呼气容量(FEV1)、呼气峰值流速(PEF)和最大呼气中期流量(MMEF)等肺功能指标水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患儿气道壁占总面积比值(WA)和支气管管壁厚度与外径比值(T/D)等气道重塑指标水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患儿血清 YKL-40、Periostin 和 CXCR4 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析显示,气道重塑标志物与血清 YKL-40、Periostin 和 CXCR4 水平呈正相关关系($P<0.05$),而与 FEV1、PEF 和 MMEF 呈负相关关系($P<0.05$)。结论 血清 YKL-40、Periostin 和 CXCR4 与气道重塑指标呈正相关关系,对评估支气管哮喘患者症状严重程度、肺功能等具有重要的临床价值,值得临床进一步研究并推广。

关键词:支气管哮喘; 气道重塑; 人软骨糖蛋白 39; 骨膜蛋白; CXC 趋化因子受体 4; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.14.028

中图法分类号:R562.25

文章编号:1673-4130(2021)14-1786-04

文献标志码:A

支气管哮喘是常见异质性疾病,主要由肥大细胞、中性粒细胞及嗜酸性粒细胞等细胞介导的气道炎症反应。其临床表现为气促、胸闷、咳嗽及喘息等症状,若不及时诊断、控制和治疗,将会延误最佳治疗时机,出现气道重塑和缩窄等不可逆病理变化^[1-2]。流行病学显示^[3],哮喘已成为威胁儿童健康的疾病之一。研究表明^[4-5],气道重塑是影响支气管哮喘临床疗效的重要因素,而糖皮质激素可有效应用于预防气道重塑的发生,但对已经形成的气道重塑却无法逆转,临床针对小儿支气管哮喘仅能控制病情和延缓病症进展,无法根治,因而及早诊断、治疗支气管哮喘对预防气道重塑、改善患儿生存条件等具有重要的价值和意义。目前评估气道重塑以黏膜组织活检为金标准,但其为有创操作,临床依从性低^[6]。血液标志物因其检测便捷、耗时短等特点逐步应用于临床诊断和检测工作,人软骨糖蛋白 39(YKL-40)是一类糖蛋白,可促进细胞趋化、迁移及组织重塑等,进而损伤机体上皮细胞^[7],且焦文好等^[8]报道,YKL-40 在哮喘患者中异常表达与慢性气道炎症等呼吸疾病存在一定关联。骨膜蛋白(Periostin)归属于成束蛋白家族,可与细胞表面整合素分子作用,为组织生长、重构等生理功能提供条件^[9]。CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)是

G 蛋白耦联跨膜受体,可与基质细胞衍生因子-1(SDF-1)结合,介导机体炎症反应和细胞因子表达,参与支气管哮喘的发生、发展^[10],三者均与哮喘相关,但具体在支气管哮喘患儿气道重塑中的研究相对较少,因而本文探讨了支气管哮喘患儿血清 YKL-40、Periostin 及 CXCR4 表达与气道重塑的关系,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 3 月至 2020 年 1 月本院收治的 92 例支气管哮喘患儿作为观察组,其中男 59 例,女 33 例,平均 (8.25 ± 0.45) 岁,平均体质指数 $(18.73\pm2.01)\text{kg/m}^2$;选择同期来本院进行健康体检的 50 例体检健康儿童为对照组,平均 (8.31 ± 0.51) 岁,平均体质指数 $(18.85\pm1.99)\text{kg/m}^2$ 。两组受试者性别、年龄、体质指数等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)所有患儿均符合《支气管哮喘防治指南(2016 年版)》^[6],首次检出,并未经过治疗;(2)年龄范围 5~14 岁;(3)病例资料齐全或完整者;(4)能配合血清、肺功能检测;(5)纳入研究儿童及其家属知情同意本研究。排除标准:(1)合并过敏性鼻炎等其他合并症;(2)合并小儿先天性心脏病、畸形等疾病

△ 通信作者, E-mail:1873660216@.con.

者;近 1 个月服用糖皮质激素者;(3)近期服用抗组胺类药物、抗胆碱能类药物等哮喘相关药物;(4)不配合或中途退出者。本研究经过本院伦理委员会批准。

1.2 观察指标

1.2.1 肺功能检测 应用 FGC-A+型号肺功能检测仪(安徽电子科学研究所)检测所有受试者呼气峰值流速占预计值百分比(PEF)、最大呼气中期流量占预计值百分比(MMEF)和第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV1)等参数,检测时,由护理人员做示范动作,告诫受试者及其家属配合,含紧口嘴,以保证检测时不会出现漏气的事件,同时检测时尽力吸气和呼气。每个受试者检测 3 次,取平均值,确保数据的可靠性。

1.2.2 气道重塑指标 入院后,每名受试者均采用 HD750CT 仪(美国 GE 公司)行深吸气末屏气和深呼气末屏气定位像的胸部高分辨率 CT 扫描,具体方法:运用薄层技术(薄层参数:层厚 1.0 mm,间距 1.0 mm),电压 120 MV,矩阵 512×512,选择主动脉弓层面上下 3 个层面,应用骨算法重建,每个气道每项参数均测量 3 次,取平均值,具体参数为:气道外径(D)、气道内径(L)、气道腔面积(Ai)和气道总面积(Ao),气道重塑指标为气道壁占总面积比值(WA)和支气管管壁厚度与外径比值(T/D),其中 $WA = (Ai - Ao) / Ao \times 100\%$, $T/D = (D - L) / D$ 。

1.2.3 血清 YKL-40、Periostin 和 CXCR4 水平 受试者入院后采集空腹外周血,应用 Micro21R 赛默飞高速冷冻离心机,3 000 r/min,离心 10 min,离心半径 8 cm,于 4 ℃ 条件下保存,取上清液,Synergy H1 美国伯腾全自动酶标仪酶联免疫吸附法测定血清 YKL-40、Periostin 和 CXCR4 水平,所有操作均按照说明书进行,试剂盒购自上海雅吉生物科技有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行统计学处理,计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析应用 Spearman 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肺功能指标 观察组患儿 FEV1、PEF 和 MMEF 等肺功能指标水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组受试者肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	FEV1(%)	PEF(%)	MMEF(%)
观察组	92	83.14±4.98	78.34±3.23	65.39±4.02
对照组	50	104.30±4.09	95.55±3.02	95.21±3.59
<i>t</i>		25.691	31.016	43.800
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 气道重塑指标 观察组患儿 WA 和 T/D 等气

道重塑指标水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组受试者气道重塑标志物比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	WA(%)	T/D(%)
观察组	92	60.29±4.97	24.32±2.89
对照组	50	49.40±5.23	18.26±2.23
<i>t</i>		12.243	13.894
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 血清 YKL-40、Periostin 和 CXCR4 水平 观察组患儿血清 YKL-40、Periostin 和 CXCR4 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组受试者血清 YKL-40、Periostin 和 CXCR4 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	YKL-40 (ng/mL)	Periostin (pg/mL)	CXCR4 (ng/mL)
观察组	92	143.79±20.02	301.87±7.20	2.54±0.44
对照组	50	109.28±19.08	190.37±6.04	1.07±0.21
<i>t</i>		9.972	93.100	26.900
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 相关性分析 气道重塑指标与血清 YKL-40、Periostin 和 CXCR4 水平呈正相关关系($P < 0.05$),而与 FEV1、PEF 和 MMEF 呈负相关关系($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 肺功能指标和血清指标与气道重塑指标的相关性		
指标	WA	T/D
FEV1	$r = -0.289, P < 0.001$	$r = -0.301, P < 0.001$
PEF	$r = -0.304, P < 0.001$	$r = -0.345, P < 0.001$
MMEF	$r = -0.339, P < 0.001$	$r = -0.389, P < 0.001$
YKL-40	$r = 0.456, P < 0.001$	$r = 0.805, P < 0.001$
Periostin	$r = 0.607, P < 0.001$	$r = 0.450, P < 0.001$
CXCR4	$r = 0.504, P < 0.001$	$r = 0.557, P < 0.001$

3 讨 论

哮喘反复发作,可激活机体产生大量细胞外基质和平滑肌细胞,损伤气道内皮组织,导致气道狭窄,进而诱发气道高反应,引起气道重塑,而气道重塑是小儿支气管哮喘发生、发展及恶化的病理基础,如何控制甚至逆转气道重塑成为研究热点^[11-12]。任培中等^[13]研究表明,及早给予正规和积极的糖皮质激素等抗炎治疗可有效推迟或延缓气道重塑的进展,因而临床寻找能有效预测气道重塑发生的指标,对控制病情、改善患儿生活质量等具有重要的意义^[14]。白细胞介素、组胺、前列腺素和嗜酸性粒细胞等炎症介质和细胞因子均参支气管哮喘的病理过程,但特异度极低,无法准确鉴别和预测疾病^[15],而血清 YKL-40、

Periostin 和 CXCR4 均与炎症反应相关,但其具体与气道重塑的相关性研究较少。支气管哮喘以气道重塑为主要病理特征,其主要表现为杯状细胞和平滑肌细胞增生,正常气道痉挛可逆能力显著降低,并累及周边器官和组织,使患儿肺功能下降。本文观察组 FEV1、PEF 和 MMEF 等肺功能指标水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且肺功能指标与气道重塑指标呈负相关关系($P < 0.05$),进一步证明气道重塑可损伤患儿肺功能。

血清 YKL-40 是炎症糖蛋白,属于壳质酶类似物蛋白家族,主要合成于幼稚粒细胞,储存于中性粒细胞中,当机体发生炎症、应激反应时以胞吐等方式释放,其在细胞黏附、迁移、组织重塑及抗凋亡等方面具有一定的生理作用。GOMEZ 等^[16]研究表明,YKL-40 中涉及 rs12141494 片段内含子,加重哮喘病情,削弱肺功能,促进气道重塑。本文研究发现,观察组患者血清 YKL-40 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),与气道重塑指标呈正相关关系。GÖRGENS 等^[17]证实,支气管哮喘患者支气管平滑肌细胞的增殖和迁移异常活跃,与气道重塑相关,而 YKL-40 可通过 PAR-2、p38 和 AKT 机制促进平滑肌细胞表达,间接证实 YKL-40 可促进机体气道重塑病理变化,可作为小儿支气管哮喘气道重塑诊断和预测的有效指标。Periostin 主要由间皮细胞合成、分泌,并表达于心肌、骨组织及血管中,与整合素有机结合后,参与细胞的增殖、分化及血管重建等。Periostin 可与周边肌腱蛋白、纤连蛋白等结合,与细胞外基质形成桥梁,以加速形成细胞外基质网络结构,促进肺部纤维化^[18]。本文研究发现,观察组血清 Periostin 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),与 WA 和 T/D 等气道重塑指标呈正相关关系。分析认为,胶原纤维的交互作用是肺部纤维化的基础,Periostin 可介导骨形成蛋白促进胶原纤维的相互交联作用,加快肺纤维化,进而形成气道重塑^[19],因而其可作为气道重塑发生、发展的有效评估指标。趋化因子是小分子细胞因子,可介导炎症细胞因子的活化、增殖及迁移作用,CXCR4 是新近研究发现的因子,其可与 SDF-1 特异性结合,可有效调节机体内成纤维细胞迁移、刺激中性粒细胞浸润等。CXCR4 在嗜酸性粒细胞微量表达,但其可与 SDF-1 协同作用,通过 T 细胞和单核细胞等调控嗜酸性粒细胞,促进支气管哮喘的发生、发展;而药理研究表明,与对照组相比,SDF-1 及 CXCR4 mRNA 在哮喘小鼠中表达明显增加,CXCR4/SDF-1 参与哮喘气道重塑的进程,与本文结果一致^[20]。本次研究对象仅限于本院就诊的 92 例支气管哮喘患儿,研究样本和例数均较少,需纳入多中心样本对象,以验证本文结果的准确性和可靠性,同时本文仅研究相关性,未涉及诊断、治疗及预后评估等方面,可作为下一步研究思路,为临床诊疗提供

依据。

综上所述。血清 YKL-40、Periostin 和 CXCR4 与气道重塑标志物呈正相关关系,对评估支气管哮喘患者症状严重程度、肺功能等具有重要的临床价值,值得临床进一步研究并推广。

参考文献

- [1] LAHODA D O,VELYCHKO V I,NAKHASHOVA V E. Peculiarities of the course of bronchial asthma in patients with excessive body weight or obesity[J]. Wiad Lek,2018,71(5):1015-1018.
- [2] 洪友明,常佳军,莫慧超. 支气管哮喘患儿血浆颗粒蛋白前体表达水平及其与氧化应激、哮喘控制效果的关系[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(24):3014-3021.
- [3] 张胜红,刘忠. 辽西地区 0~14 岁儿童哮喘流行病学调查及其危险因素分析[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(29):64-68.
- [4] BOULET L P. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches[J]. Curr Opin Pulm Med,2018,24(1):56-62.
- [5] ZHAO X,YU F Q,HUANG X J,et al. Azithromycin influences airway remodeling in asthma via the PI3K/Akt/MTOR/HIF-1 α /VEGF pathway[J]. J Biol Regul Homeost Agents,2018,32(5):1079-1088.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(9):675-697.
- [7] ABD E L DAYEM S M,BATTAH A A,et al. Assessment of human cartilage glycoprotein 39 (YKL-40),preptin, and nitric oxide in adolescent patients with type 1 diabetes and its relation to cardiorenal affection[J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2015,28(3-4):309-314.
- [8] 焦文好,张福康. 多索茶碱和氨茶碱静脉滴注与糖皮质激素类药物联合治疗支气管哮喘急性发作临床效果及安全性对比研究[J]. 陕西医学杂志,2018,47(9):1185-1188.
- [9] IZUHARA K,NUNOMURA S,NANRI Y,et al. Periostin in inflammation and allergy[J]. Cell Mol Life Sci,2017,74(23):4293-4303.
- [10] HEUNINCK J,PERPINÁ V C,et al. Context-Dependent Signaling of CXC Chemokine Receptor 4 and Atypical Chemokine Receptor 3[J]. Mol Pharmacol,2019,96(6):778-793.
- [11] 刘丽红,刘丽芬,苏洁慧,等. 儿童血清 1,25 二羟维生素 D3 水平与支气管哮喘发病的关系[J]. 广州医科大学学报,2017,45(5):22-25.
- [12] FEHRENBACH H,WAGNER C,WEGMANN M. Airway remodeling in asthma: what really matters[J]. Cell Tissue Res,2017,367(3):551-569.
- [13] 任培中,陈秋仪,王佳美,等. 升陷乌梅汤对激素干预哮喘大鼠 TGF- β 1/Smad 信号通路及气道重塑的影响[J]. 上海中医药杂志,2020,54(3):85-90.
- [14] 贾渭,蔡波,孙平. 多索茶碱片联合布地奈德治疗支气管哮喘的临床研究[J]. 现代药物与临床,2016,31(6):792-

- 796.
- [15] SHINE S, MUHAMUD S, DEMELASH A. Prevalence and associated factors of bronchial asthma among adult patients in Debre Berhan Referral Hospital, Ethiopia 2018; a cross-sectional study[J]. BMC Res Notes, 2019, 12(1):608.
- [16] GOMEZ J L, CRISAFI G M, HOLM C T. Genetic variation in chitinase 3-like 1 (CHI3L1) contributes to asthma severity and airway expression of YKL-40[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(1):51-58.
- [17] GÖRGENS S W, HJORTH M, ECKARDT K, et al. The exercise-regulated myokine chitinase-3-like protein 1 stimulates human myocyte proliferation[J]. Acta Physiol (Oxf), 2016, 216(3):330-345.
- [18] 石惠玲, 芦爱萍. 骨膜蛋白在支气管哮喘中的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(17):3105-3107.
- [19] SHIRAI T, HIRAI K, GON Y, et al. Combined Assessment of Serum Periostin and YKL-40 May Identify Asthma-COPD Overlap[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, 7(1):134-145.
- [20] 栾斌, 黄先杰, 乔俊英. SDF-1 及 CXCR4 在哮喘小鼠肺组织中的表达及布地奈德的干预作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(3):215-218.
- (收稿日期:2020-09-02 修回日期:2021-01-29)

• 短篇论著 •

血清 Netrin-1、CCL2 与老年急性冠脉综合征患者预后的相关性分析*

赵晓静¹, 刘霄岩², 代江娜²

保定市第二医院:1. 老年病科;2. 重症医学科, 河北保定 071000

摘要:目的 探讨老年急性冠脉综合征(ACS)患者血清神经轴突导向因子-1(Netrin-1)、CC 趋化因子配体 2(CCL2)水平与其预后关系的相关性。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月该院收治的经确诊为 ACS 的老年患者 125 例为观察组,另选该院 100 例体检健康者为对照组。125 例老年患者出院后随访 6 个月,根据患者有无发生不良心血管事件(MACE)分为 MACE 组 37 例和无 MACE 组 88 例。检测各组血清 Netrin-1、CCL2 水平、Gensini 评分及左室射血分数(LVEF)。采用多因素 Logistic 回归分析影响患者 MACE 发生的危险因素;采用 ROC 曲线分析血清 Netrin-1、CCL2 对 ACS 患者 MACE 发生的预测价值。结果 观察组 Netrin-1、CCL2 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);MACE 组血清 Netrin-1、CCL2 水平、Gensini 评分、LVEF 与无 MACE 组相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示,血清 Netrin-1、CCL2 与 Gensini 评分呈正相关关系,与 LVEF 呈负相关关系($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示:血清 Netrin-1、CCL2 是影响 ACS 患者 MACE 发生的重要危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线提示:血清 Netrin-1、CCL2 联合检测预测 ACS 患者 MACE 发生的 AUC 为 0.910(95%CI:0.867~0.971),灵敏度和特异度为 0.902 和 0.863。结论 老年 ACS 患者血清 Netrin-1、CCL2 水平明显升高,与患者 MACE 发生密切相关,血清 Netrin-1、CCL2 升高是 ACS 患者预后不良的重要危险因素。联合检测血清 Netrin-1、CCL2 可作为老年 ACS 患者预后判断的潜在治疗。

关键词:急性冠脉综合征; 神经轴突导向因子-1; CC 趋化因子配体 2; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.14.029 **中图法分类号:**R541.4

文章编号:1673-4130(2021)14-1789-04 **文献标志码:**A

急性冠脉综合征(ACS)是严重的冠状动脉粥样硬化性心脏病类型,具有起病急、预后差和病死率高等特点,对患者生命健康产生严重影响^[1]。近几年来,随着医疗技术的不断进步,特别是经皮冠脉介入治疗(PCI)的应用,ACS 患者近远期预后已得到明显改善^[2]。但研究发现,部分 ACS 患者在接受正规治疗后仍会发生不良心血管事件(MACE),甚至猝死,严重影响着患者的预后生存^[3]。神经轴突导向因子-1(Netrin-1)是 Netrins 家族的成员之一,是一种类

似层粘连蛋白的蛋白,可参与神经及血管系统的发育。据报道^[4],在心血管领域 Netrin-1 可以促进血管生成,加速动脉粥样硬化,同时也可以保护心脏免受缺血再灌注损伤,并减少梗死面积。CC 趋化因子配体 2(CCL2)可由多种活化的细胞产生,如内皮细胞、巨噬细胞等,其作为具有趋化活性的细胞因子,可参与血管生成、炎症反应、损伤修复等过程^[5]。研究表明,脑出血患者血清 CCL2 水平明显升高,其可用于脑出血患者脑损伤严重程度的判断及临床预后评

* 基金项目:河北省保定市科学技术研究与发展指导计划(18ZF289)。

本文引用格式:赵晓静,刘霄岩,代江娜. 血清 Netrin-1、CCL2 与老年急性冠脉综合征患者预后的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(14):1789-1792.