

· 论 著 ·

支气管哮喘急性发作期患者血清 CCR7 水平与肺功能损伤加重的关系*

李同林, 秦 克, 刘 茜

三六三医院呼吸与危重症医学科, 四川成都 610000

摘 要:目的 分析血清 CC 趋化因子受体 7(CCR7)水平与支气管哮喘(BA)急性发作期患者肺功能损伤加重的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 1 月于该院接受 β_2 受体激动剂治疗的 91 例 BA 急性发作期患者,依据治疗 3 d 后肺功能损伤程度,将入选者分为轻度损伤组与中、重度损伤组,比较两组间一般资料、血清白细胞介素(IL)-17、CCR7 水平,分析接受治疗的当天早晨血清 CCR7 水平与 BA 急性发作期患者肺功能损伤加重的关系。结果 全部 91 例 BA 急性发作期患者中,肺功能中、重度损伤的有 16 例,发生率为 17.58%。中、重度损伤组血清 IL-17、CCR7 水平均高于轻度损伤组($P<0.05$)。两组间其他一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,血清 IL-17、CCR7 水平过表达是 BA 急性发作期患者肺功能损伤加重的影响因素($OR>1, P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线结果显示,血清 IL-17、CCR7 水平预测 BA 急性发作期患者肺功能损伤加重的曲线下面积(AUC)均 >0.80 ,且以 IL-17、CCR7 cut-off 值分别取 631.696 pg/mL, 67.324 ng/L 时,可获得理想的预测价值。结论 BA 急性发作期患者肺功能损伤持续加重的风险可能与血清 CCR7 过表达有关,CCR7 对患者肺功能损伤加重有一定预测价值。

关键词:支气管哮喘; 急性发作期; 肺功能损伤; CC 趋化因子受体 7

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.15.007

中图法分类号:R562.2+5

文章编号:1673-4130(2021)15-1821-05

文献标志码:A

Relationship between serum CCR7 level and lung function damage aggravation in patients with acute exacerbation period of bronchial asthma*

LI Tonglin, QIN Ke, LIU Lin

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, 363 Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between serum CC chemokine receptor 7 (CCR7) level and the aggravation of lung function damage in the patients with acute exacerbation period of bronchial asthma (BA). **Methods** Ninety-one patients with acute exacerbation period of BA receiving β_2 receptor agonist treatment in this hospital from January 2019 to January 2020 were selected and divided into the mild damage group and moderate-severe damage group according to the degree of lung function damage after 3 d. The general data, serum IL-17 and CCR7 levels were compared between the two groups. The relationship between serum CCR7 level in the morning receiving the treatment and the aggravation of lung function damage in the patients with acute exacerbation period of BA was analyzed. **Results** Among all 91 cases of acute exacerbation period of BA, 16 cases had moderate or severe lung function damage, with an incidence rate of 17.58%. The levels of serum IL-17 and CCR7 in the moderate-severe damage group were higher than those in the mild damage group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in other general data between the two groups ($P>0.05$). The Logistic regression analysis results showed that the overexpression of serum IL-17 and CCR7 levels was an influencing factor for the aggravation of lung function damage in the patients with acute exacerbation of BA ($OR>1, P<0.05$). The ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of serum IL-17 and CCR7 levels in predicting the exacerbation of lung function damage in the patients with acute exacerbation of BA all were >0.80 , moreover when the cut-off values of IL-17 and CCR7 were 631.696 pg/mL and 67.324 ng/L, the ideal predictive value could be obtained. **Conclusion** The risk of the aggravation

* 基金项目:四川省医学科研课题计划(S18054)。

作者简介:李同林,男,副主任医师,主要从事慢性阻塞性肺疾病、哮喘等慢性气道疾病的诊疗研究。

本文引用格式:李同林,秦克,刘茜.支气管哮喘急性发作期患者血清 CCR7 水平与肺功能损伤加重的关系[J].国际检验医学杂志,2021,42(15):1821-1825.

of lung function damage in the patients with acute exacerbation of BA may be related to the overexpression of serum CCR7 level, and CCR7 has certain predictive value in the aggravation of lung function damage of the patients.

Key words: bronchial asthma; acute exacerbation period; lung function damage; CC chemokine receptor 7

$\beta 2$ 受体激动剂是支气管哮喘(BA)急性发作期患者治疗的首选药物,但有研究指出,BA 急性发作期患者经 $\beta 2$ 受体激动剂治疗后仍伴有低氧血症,肺功能恢复效果往往达不到预期,甚至出现肺功能损伤加重情况^[1]。因此,早期准确预测 BA 急性发作期患者肺功能损伤程度加重风险并尽早干预尤为必要。CC 趋化因子受体 7(CCR7)是趋化因子 CC 家族重要成员之一,目前已被诸多研究证实其能够与多种趋化因子结合,进而使细胞随趋化因子的水平增加向趋化因子的起源地转移^[2-3]。相关报道显示,CCR7 可与机体气道平滑肌细胞内的 CC 家族趋化因子配体 19(CCL19)结合,进而使肺癌患者气道平滑肌大量增殖,不利于肺部组织的通气、换气^[4]。由此推测,CCR7 异常表达可能参与了 BA 患者肺功能损伤的发生、发展,但机制尚不清楚,相关研究也较少,特别是针对 BA 急性发作期患者经 $\beta 2$ 受体激动剂治疗的报道更不多见。本研究主要观察 BA 急性发作期患者肺功能损伤情况及肺功能损伤加重可能的因素,重点分析血清 CCR7 水平与患者肺功能损伤加重的关系,以指导对该病的早期预测及干预,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本次研究内容经本院伦理委员会批准同意实施,选取 2019 年 1 月至 2020 年 1 月于本院接受治疗的 91 例 BA 急性发作期患者,患者及家属均知晓研究内容,签署知情同意书。91 例 BA 急性发作期患者中男 49 例,女 42 例;年龄 42~73 岁,平均(59.03±3.24)岁;合并症:高血压 43 例,糖尿病 41 例,高脂血症 43 例。(1)纳入标准:①BA 符合《支气管哮喘基层诊疗指南(实践版·2018)》^[5]中的相关诊断标准;②急性发作。(2)排除标准:①合并重要脏器功能不全;②合并恶性肿瘤;③合并严重传染性疾病;④合并免疫系统疾病。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 指导患者戒烟,并给予患者 $\beta 2$ 受体激动剂治疗。

1.2.2 肺功能损伤评估与分组方法 分别于患者接受治疗 3 d 后,使用肺功能检测仪(德国耶格,MasterScreen 型)检测入选者第一秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC),并计算 FEV₁/FVC 及 FEV₁测定值(FEV₁%)。参照相关标准^[6]评估患者治疗后肺功能损伤程度,肺功能轻度下降:FEV₁/FVC<70%,

FEV₁%≥80%;中度下降:FEV₁/FVC<70%,30%≤FEV₁%<80%;重度下降:FEV₁/FVC<70%,FEV₁%<30%,将肺功能中、重度下降的患者纳入中、重度损伤组,剩余患者纳入轻度损伤组。

1.2.3 一般资料收集方法 采用本院自制一般资料调查表调查两组患者的一般资料,Cronbach's α 系数为 0.86,重测效度为 0.88,内容包括年龄、性别、发病至接受治疗时间、合并症(高血压、糖尿病、高脂血症)、吸烟史、糖皮质激素用药史、抗胆碱药用药史、茶碱类药物用药史、抗菌药物使用次数。

1.2.4 实验室指标检测方法 (1)二氧化碳分压(PaCO₂)、氧分压(PaO₂):分别于治疗前采集患者股动脉血 4 mL,运用血气分析仪(雷度米特医疗设备有限公司,ABL90 型)检测。(2)白细胞介素(IL)-17:在患者于本院接受治疗当天早晨抽取空腹状态下外周肘静脉血 5 mL,使用 TD5A 自动脱盖离心机(长沙英泰仪器有限公司)离心,以 3 000 r/min 的速度离心 10 min 后取血清,使用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,试剂盒购于上海康朗生物公司。(3)CCR7:在患者于本院接受治疗当天早晨抽取空腹状态下外周肘静脉血 5 mL,使用流式细胞检测仪(上海三崑医疗设备有限公司,BriCyte E6 型)检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据处理,全部计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以百分率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;BA 急性发作期患者肺功能损伤加重的相关影响因素分析采用 Logistic 回归;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析主要检验指标预测 BA 急性发作期患者肺功能损伤加重的价值,以曲线下面积(AUC)进行评价,AUC≤0.50 为无预测价值,0.50<AUC≤0.70 为预测价值较低,0.70<AUC≤0.90 为预测价值中等,AUC>0.90 为预测价值较高。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺功能损伤发生情况 全部 91 例 BA 急性发作期患者,肺功能中、重度损伤的有 16 例,发生率为 17.58%(16/91)。

2.2 中、重度损伤组与轻度损伤组一般资料比较 两组年龄、性别、发病至接受治疗时间、合并症、吸烟史、糖皮质激素用药史等一般资料比较,差异无统计

学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 一般资料在中、重度损伤组与轻度损伤组间比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

项目	<i>n</i>	中、重度损伤组(<i>n</i> =16)	轻度损伤组(<i>n</i> =75)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄					
≥60 岁	46	9(56.25)	37(49.33)	0.615	0.252
<60 岁	45	7(43.75)	38(50.66)		
性别					
男	49	10(62.50)	39(52.00)	0.585	0.444
女	42	6(37.50)	36(48.00)		
发病至接受治疗时间(h)	91	6.95±2.16	6.89±2.21	0.099	0.921
合并高血压					
是	43	7(43.75)	36(48.00)	0.096	0.757
否	48	9(56.25)	39(52.00)		
合并糖尿病					
是	41	6(37.50)	35(46.67)	0.448	0.504
否	50	10(62.50)	40(53.37)		
合并高脂血症					
是	43	9(56.25)	34(45.33)	0.631	0.427
否	48	7(43.75)	41(54.67)		
吸烟史					
有	44	6(37.50)	38(50.67)	0.915	0.339
无	47	10(62.50)	37(49.33)		
糖皮质激素用药史					
有	46	11(68.75)	35(46.67)	2.573	0.109
无	45	5(31.25)	40(53.33)		
抗胆碱药用药史					
有	49	8(50.00)	41(54.67)	0.116	0.734
无	42	8(50.00)	34(45.33)		
茶碱类药物用药史					
有	40	7(43.75)	33(44.00)	0.000	0.986
无	51	9(56.25)	42(56.00)		
抗菌药物使用次数					
<3 次	42	10(62.50)	32(48.00)	2.087	0.149
≥3 次	49	6(37.50)	43(52.00)		

2.3 中、重度损伤组与轻度损伤组实验室指标比较 中、重度损伤组血清 IL-17、CCR7 水平高于轻度损伤组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 PaO₂、PaCO₂ 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.4 影响 BA 急性发作期患者肺功能损伤加重的 Logistic 回归分析结果 将 BA 急性发作期患者血清 IL-17、CCR7 水平分别作为自变量,肺功能损伤程度作为因变量(1=中、重度损伤,0=轻度损伤),经二元 Logistic 回归分析后,将 2.2、2.3 中 P 值放宽至<0.1,将符合条件的因素同时纳入自变量,多元 Logis-

tic 回归分析结果显示,血清 IL-17、CCR7 水平过表达可能是 BA 急性发作期患者肺功能损伤加重的影响因素($OR>1,P<0.05$)。见表 3。

表 2 实验室指标在中、重度损伤组与轻度损伤组间比较($\bar{x}\pm s$)

项目	中、重度损伤组 (<i>n</i> =16)	轻度损伤组 (<i>n</i> =75)	<i>t</i>	<i>P</i>
PaO ₂ (mm Hg)	52.65±4.96	52.74±4.89	0.067	0.947
PaCO ₂ (mm Hg)	77.97±4.01	77.89±4.24	0.069	0.945
IL-17(pg/mL)	604.03±151.11	281.15±100.16	10.620	<0.001
CCR7(ng/L)	65.34±10.29	36.14±6.02	15.309	<0.001

表 3 影响 BA 急性发作期患者肺功能损伤加重的 Logistic 回归分析结果

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						上限	下限
常量	14.356	0.025	12.720	<0.001	—	—	—
IL-17	1.013	0.006	4.690	0.030	1.487	1.176	1.999
CCR7	1.209	0.091	5.298	0.021	1.812	1.680	1.970

注：—表示无数据。

2.5 IL-17、CCR7 水平预测 BA 急性发作期患者肺功能损伤加重风险的效能分析 将 BA 急性发作期患者血清 IL-17、CCR7 水平分别作为检验变量,肺功能损伤程度作为状态变量(1=中、重度损伤,0=轻度损伤),绘制 ROC 曲线(图 1)。结果显示,血清 IL-17、CCR7 水平预测 BA 急性发作期患者肺功能损伤加重

表 4 IL-17、CCR7 水平预测 BA 急性发作期患者肺功能损伤加重风险的效能分析

指标	AUC	95%CI	SE	P	cut-off 值	特异度	灵敏度	约登指数
IL-17	0.819	0.681~0.957	0.070	<0.001	631.696 pg/mL	0.613	0.750	0.363
CCR7	0.874	0.750~0.999	0.063	<0.001	67.324 ng/L	0.627	0.813	0.440

3 讨 论

作为呼吸系统常见疾病,BA 急性发作可导致患者无法进行气体交换,引发多种生理功能紊乱及代谢紊乱,对患者的生命安全造成严重威胁^[7]。β2 受体激动剂是治疗 BA 急性发作的常用手段,能够显著改善患者血流动力学及血气指标,减少并发症的发生^[8]。但有研究指出,BA 急性发作期患者经治疗后仍有部分出现肺部弹性回缩力下降的情况,导致肺功能损伤加重^[9]。

相较于其他呼吸系统疾病,BA 急性发作期患者的肺功能较差,且肺换气功能受损严重,进而导致肺功能损伤逐渐加重^[10]。本研究纳入的 91 例 BA 急性发作期患者中,肺功能中、重度损伤的有 16 例,发生率为 17.58%,表明 BA 急性发作期患者有一定肺功能损伤加重的风险,故分析 BA 急性发作期患者肺功能损伤加重的影响因素及可能的风险预测因子,对指导治疗、改善预后意义重大。相关研究证实,IL 是白细胞或免疫细胞间相互作用的淋巴因子,已被证实能够与血细胞生长因子相互协调,相互作用,共同参与免疫功能调节^[11-12]。故推测 IL-17 可能参与了 BA 急性发作期患者肺功能损伤的发生与发展,且该推论也在本研究中被证实。但需要注意的是,IL-17 可能受患者其他基础性疾病或所用药物的影响,对检测结果产生干扰,影响研究的可靠性,单独依靠上述因子来评估肺功能损伤局限性大。

趋化因子是一类由细胞分泌的小细胞因子或信号蛋白,能够诱导邻近反应细胞发生定向趋化^[13-14]。同时,趋化因子可通过免疫反应参与机体的防御机

的 AUC 均>0.80,预测价值较理想。各指标对应的 cut-off 值、特异度、灵敏度及约登指数见表 4。

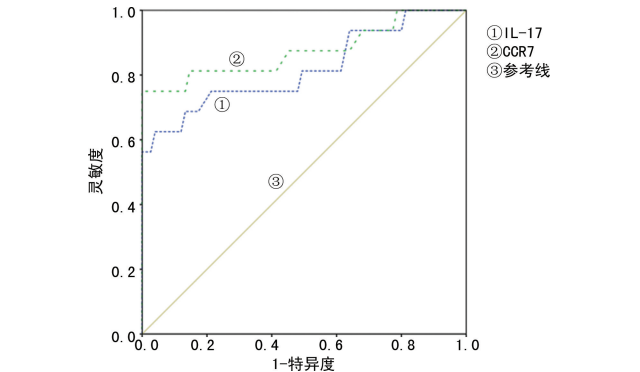


图 1 IL-17、CCR7 水平预测 BA 急性发作期患者肺功能损伤加重风险的 ROC 曲线

制,可显著促进病变部位炎症细胞聚集,进而促进炎症反应及其他疾病的发生、发展^[15-16]。CCR7 主要由淋巴管内皮细胞分泌,是一种 G 蛋白偶联受体,已被研究证实为炎症细胞募集及迁移过程中的关键因子之一^[17],故推测 CCR7 异常表达可加重 BA 急性发作期患者体内的炎性反应程度,进一步加重患者肺功能受损程度。本研究对比结果显示,中、重度损伤组血清 CCR7 水平高于轻度损伤组,初步推测 CCR7 异常表达与 BA 急性发作期患者肺功损伤加重密切相关。究其原因,CCR7 与特异性配体结合后使大量炎症因子向气道移动,进而导致气道内产生大量的细胞因子,增加黏液细胞水平,最终引发气道高反应性、肺纤维化,不利于肺功能恢复^[18-19]。此外,CCR7 可上调细胞外信号,对激酶-1/2 具有调节作用,进而使肺成纤维细胞产生大量胶原蛋白,引发气道重构^[20-21]。而气道重构是肺通气(和)换气功能严重障碍的主要病理特征之一,可增加哮喘患者气道阻塞风险,减少患者肺部弹性回缩力,加重气流受限程度,不利于预后,继而加重肺功能损伤^[22-23]。为了进一步明确 CCR7 异常表达与 BA 急性发作期患者肺功能损伤加重的关系,本研究经二元与多元 Logistic 回归分析,结果显示,血清 CCR7 水平过表达是 BA 急性发作期患者肺功能损伤加重的影响因素;最后绘制 ROC 曲线结果显示,血清 CCR7 水平预测 BA 急性发作期患者肺功能损伤加重的 AUC>0.80,在 CCR7 的 cut-off 值取 67.324 ng/L 时,预测价值较理想。上述结果证实,血清 CCR7 水平与 BA 急性发作期患者肺功能损伤加重有关,可作为 BA 急性发作期患者肺功能损伤

的风险预测指标。

综上所述,BA 急性发作期患者肺功能损伤加重可能与血清 CCR7 过表达有关,临床可考虑通过检测患者血清 CCR7 水平来预测 BA 急性发作期患者肺功能损伤程度加重风险,以指导早期干预,改善患者预后。但值得注意的是,本研究仍存在不足之处:本研究主要对接受 β_2 受体激动剂治疗的 BA 急性发作期患者进行研究,仍需要在未来进一步开展大样本、长时间的研究加以验证。

志谢:西南医科大学公共卫生学院李敏老师在统计学分析中提供的诸多帮助。

参考文献

- [1] XI W, QIAN L, RUMING L, et al. ADRB2 arg16gly polymorphism and pulmonary function response of inhaled corticosteroids plus long-acting beta agonists for asthma treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. Can Respir J, 2018, 25(12): 11-15.
- [2] ZHANG Z F, LI Y, ZHANG A Z, et al. Expression and pathological significance of CC chemokine receptor 7 and its ligands in the airway of asthmatic rats exposed to cigarette smoke[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(9): 5459-5467.
- [3] SZPAKOWSKA M, MEYRATH M, REYNDERS N, et al. Mutational analysis of the extracellular disulphide bridges of the atypical chemokine receptor ACKR3/CXCR7 uncovers multiple binding and activation modes for its chemokine and endogenous non-chemokine agonists [J]. Biochem Pharmacol, 2018, 60(153): 299-309.
- [4] ZHONG G, CHEN L, YIN R, et al. Chemokine (C-C motif) ligand 21/C-C chemokine receptor type 7 triggers migration and invasion of human lung cancer cells by epithelial-mesenchymal transition via the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(6): 4100-4108.
- [5] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 支气管哮喘基层诊疗指南(实践版·2018)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(10): 763-769.
- [6] 余兵, 何权瀛, 陈青, 等. 关于临床肺功能分级诊断标准的探讨: 附 77 例病例临床资料及肺功能结果分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2005, 4(6): 446-449.
- [7] GUEVARA-SALDAÑA L D, ÍZ-ZULUAGA LS G Ó, MEZ-HENAO C M, et al. Asthma of difficult control linked to pulmonary thromboembolism and bronchopulmonary aspergillosis[J]. Rev Alerg Mex, 2019, 66(1): 128-131.
- [8] JACOBSON G A, RAIDAL S, HOSTRUP M, et al. Long-acting β_2 -agonists in asthma: enantioselective safety studies are needed[J]. Drug Saf, 2018, 41(5): 441-449.
- [9] LIPWORTH B J. Risks versus benefits of inhaled beta 2-agonists in the management of asthma [J]. Drug Saf, 2018, 33(1): 54-70.

- [10] LEE S H, LEE P H, KIM B G, et al. Annexin A1 in plasma from patients with bronchial asthma: its association with lung function[J]. BMC Pulm Med, 2018, 18(1): 12-16.
- [11] 霍永宝, 于水莲, 陶怡. 白细胞介素-33/ST2 通路在风湿免疫性疾病中作用的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19(9): 627-630.
- [12] 袁同玲, 赵毅, 刘毅. 白细胞介素-23/白细胞介素-17 免疫轴介导脊柱关节炎发病的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19(10): 710-713.
- [13] 杨璐, 李恒平, 刘振华, 等. 趋化因子与炎症、前列腺癌的关系的研究[J]. 现代预防医学, 2015, 42(5): 952-956.
- [14] ARUNACHALAM P, LUDEWIG P, MELICH P, et al. CCR6 (CC chemokine receptor 6) is essential for the migration of detrimental natural interleukin-17-producing $\gamma\delta$ t cells in stroke[J]. Stroke, 2017, 48(7): 1957-1965.
- [15] COLLINS P J, MCCULLY M L, MARTÍNEZ-MUÑOZ L, et al. Epithelial chemokine CXCL14 synergizes with CXCL12 via allosteric modulation of CXCR4[J]. FASEB J, 2017, 31(7): 3084-3097.
- [16] HUNDELSHAUSEN P V, AGTEN S M, ECKARDT V, et al. Chemokine interactome mapping enables tailored intervention in acute and chronic inflammation [J]. Sci Transl Med, 2017, 9(384): eaah6650.
- [17] WANG Y N, GAN S L, WU F F, et al. Expression of CC-chemokine receptor 7 in patients with multiple myeloma and its relationship with extramedullary disease[J]. J Exper Hema, 2017, 25(2): 476-479.
- [18] 于秀杰, 李庆欣, 刘泽兵, 等. 细胞趋化因子 CCL21 及 CC 趋化因子受体 7 在过量碘和甲状腺球蛋白免疫诱发的 NOD 小鼠甲状腺炎中的表达[J]. 中华地方病杂志, 2015, 34(4): 260-264.
- [19] 沈小艳, 韦晓璇, 任衍琛, 等. 趋化因子受体 7 表达与肺癌相关性的 Meta 分析[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(12): 2259-2264.
- [20] CHANG H C, HUANG P H, SYU F S, et al. Critical involvement of atypical chemokine receptor CXCR7 in allergic airway inflammation [J]. Immunology, 2018, 154(2): 274-284.
- [21] SHELFOON C, SHARIFF S, TRAVES S L, et al. Chemokine release from human rhinovirus-infected airway epithelial cells promotes fibroblast migration[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(1): 114-122.
- [22] 顾宪民, 林江涛, 农英, 等. 支气管热成形术对重症支气管哮喘患者气道重塑、哮喘控制水平和生活质量的影响[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(20): 1573-1577.
- [23] 贾宵宵, 郑裕颖, 黄悦, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路调控哮喘气道重塑的机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(9): 1683-1689.