

• 短篇论著 •

血清 CKLF-1、VCAM-1 水平对小儿支气管炎病情及预后的评估价值

傅 彬, 季汝凤[△]

江苏省南京市溧水区人民医院儿内科, 江苏南京 211200

摘要:目的 分析血清趋化素样因子-1(CKLF-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)水平对小儿支气管炎病情及预后的评估价值。方法 选取 2019 年 2 月至 2022 年 11 月该院接诊的 100 例小儿支气管炎患者作为研究组,根据病情发展情况分为轻症组($n=52$)和重症组($n=48$),另根据患者预后情况分为预后良好组($n=56$)和预后不良组($n=44$),另选取同期于该院进行体检的体检健康儿童 47 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 CKLF-1、VCAM-1 水平并进行比较;收集所有患者的临床资料并进行比较;影响小儿支气管炎患者预后的因素采用 Logistic 回归分析,血清 CKLF-1、VCAM-1 水平对小儿支气管炎患者预后的预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析。结果 研究组血清 CKLF-1、VCAM-1 水平显著高于对照组,并随着患者病情加重而显著升高($P<0.05$);预后不良组患者与预后良好组患者的病情发展程度及 C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、CKLF-1、VCAM-1 水平之间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且重症、CRP、WBC、CKLF-1、VCAM-1 水平升高均是小儿支气管炎患者预后不良的危险因素($P<0.05$);血清 CKLF-1、VCAM-1、联合预测小儿支气管炎患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.859、0.793、0.918,联合预测价值更高($Z_{\text{两者联合-CKLF-1}}=2.282, P=0.023; Z_{\text{两者联合-VCAM-1}}=2.927, P=0.003$)。结论 血清 CKLF-1、VCAM-1 水平随着小儿支气管炎患者病情加重而显著升高,并与患者预后情况密切相关,可能成为评估其预后的生物学指标。

关键词:趋化素样因子-1; 血管细胞黏附分子-1; 小儿支气管炎; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.22.024

文章编号:1673-4130(2024)22-2809-04

中图法分类号:R725.6

文献标志码:A

支气管炎是一种常见的呼吸道疾病,表现为支气管黏膜及其周围组织发生慢性炎症反应。由于儿童身体各组织器官处于发育阶段,其抵抗力低,较易受病原菌侵害,所以支气管炎在儿童中的发病率更高^[1]。因小儿支气管炎主要发生于其肺部的细小支气管中,所以又被称为毛细支气管炎。一般情况下,小儿支气管炎是由于感冒等普通疾病进一步发展而来,由于病原菌的肆意侵袭而导致炎症发生,患者常会出现咳嗽、发热、呕吐、呼吸困难等症状^[1-4]。该病情发展迅速,但考虑到儿童年龄较小,一般以药物治疗为主,对患者进行止咳平喘,消除炎症^[2-4]。但该病容易反复,且临床诊断多以患者症状及一些炎症标志物为主,缺乏特异性,也不能准确反映病情进展。因此,寻找有效标志物可以帮助临床快速诊断及判断预后情况,避免病情进一步发展。趋化素样因子-1(CKLF-1)是近些年新发现的炎症趋化因子,受炎症信号诱导高表达在外周血白细胞中,通过与其受体结合诱发体内炎症反应^[5]。血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)是一种参与白细胞炎症反应的糖蛋白,与免疫反应、炎症反应及癌症、心脏疾病的发生均有关^[6]。虽然 CKLF-1 与 VCAM-1 均涉及炎症反应,但二者与小儿支气管炎病情发展的具体关系报道较少。本研究旨在探究血清 CKLF-1、VCAM-1 水平对小儿支气管炎病情发展及预后的评估价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 2 月至 2022 年 11 月本

院接诊的 100 例小儿支气管炎患者作为研究组,根据病情发展情况分为轻症组($n=52$)和重症组($n=48$)。其中患儿喂养量下降一半或拒食,呼吸频率加快,肋间隙凹陷,易烦躁,上述症状符合任意其中一项即可判定为重症患儿;轻症患儿食量正常,呼吸频率正常或稍快,无胸壁吸气性三凹征,无鼻翼煽动或呻吟,精神状态正常。另选取同期于本院进行体检的体检健康儿童 47 例作为对照组。纳入标准:(1)符合小儿支气管炎的诊断标准^[7];(2)结合临床症状及病理学确诊为小儿支气管炎;(3)年龄小于 10 岁;(4)首次入院治疗。排除标准:(1)患有重症疾病者;(2)发生重要脏器损伤者;(3)患有其他呼吸系统疾病者;(4)有传染性、免疫性、血液性疾病者;(5)易过敏体质患者。本研究方案均已获得所有儿童家属同意并签署知情同意书,且已通过医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 患者临床资料收集 收集患者的年龄、性别、患病时间、住院时间、C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、病情发展情况、被动吸烟史、家族疾病史。

1.2.2 血清 CKLF-1、VCAM-1 水平检测 采集所有研究对象清晨空腹静脉血,3 000 r/min 离心 15 min,取上清液。采用来自武汉天正源生物科技有限公司的酶联免疫吸附试剂盒抽提血清 CKLF-1、VCAM-1(货号分别为 TK02478、TK03853)。提取完成后用酶标仪检测 CKLF-1、VCAM-1 的吸光度,并代入标准曲线计算其血清浓度。

[△] 通信作者, E-mail: b19wfv@163.com。

1.2.3 预后随访 患者出院后通过电话随访或者自行到院复查的方式进行随访,共随访 1 年,每 3 个月 1 次,统计患者预后情况,根据预后情况分为预后良好组($n=56$)和预后不良组($n=44$),其中预后良好组患儿咳嗽等临床症状消失或明显减轻,预后不良组患儿咳嗽等临床症状无改善。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料采用例数或百分率表示,行 χ^2 检验。影响小儿支气管炎患者预后的因素采用 Logistic 回归分析,血清 CKLF-1、VCAM-1 水平对小儿支气管炎患者预后的预测价值用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与研究组血清 CKLF-1、VCAM-1 水平比较 研究组血清 CKLF-1、VCAM-1 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 对照组与研究组血清 CKLF-1、VCAM-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CKLF-1($\mu\text{g/L}$)	VCAM-1(ng/mL)
对照组	47	5.14 \pm 1.02	489.23 \pm 107.81
研究组	100	10.56 \pm 3.15	634.08 \pm 127.38
<i>t</i>		11.498	6.740
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同病情发展程度患儿血清 CKLF-1、VCAM-1 水平比较 重症组血清 CKLF-1、VCAM-1 水平显著高于轻症组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 不同病情发展程度患儿血清 CKLF-1、VCAM-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CKLF-1($\mu\text{g/L}$)	VCAM-1(ng/mL)
轻症组	52	7.68 \pm 2.04	574.68 \pm 116.75
重症组	48	13.68 \pm 3.86	698.43 \pm 154.96
<i>t</i>		9.823	4.532
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 不同预后情况患儿临床资料比较 患儿的年龄、性别、患病时间、住院时间、被动吸烟史、家族疾病史在不同预后情况下比较,差异无统计学意义($P>0.05$),预后不良组与预后良好组 CRP、WBC、病情发展程度、CKLF-1、VCAM-1 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 影响小儿支气管炎患者预后的因素分析 以小儿支气管炎患者预后情况(预后良好=0,预后不良=1)作为因变量,病情发展程度(轻症=0,重症=1)、

CRP、WBC、CKLF-1、VCAM-1 水平(实测值)作为自变量,进行 Logistic 回归分析。结果表明,重症、CRP、WBC、CKLF-1、VCAM-1 水平升高均是小儿支气管炎患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 CKLF-1、VCAM-1 水平对小儿支气管炎患者预后的预测价值分析 以小儿支气管炎患者预后情况(预后良好=0,预后不良=1)作为状态变量,患者血清 CKLF-1、VCAM-1 水平作为检验变量,进行 ROC 曲线分析。血清 CKLF-1、VCAM-1 预测小儿支气管炎患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.859、0.793,二者联合预测的 AUC 为 0.918,联合预测价值更高($Z_{\text{两者联合-CKLF-1}}=2.282, P=0.023$; $Z_{\text{两者联合-VCAM-1}}=2.927, P=0.003$)。见表 5。

表 3 不同预后情况患者临床资料比较 [$\bar{x}\pm s$ 或 n/n 或 $n(\%)$]

临床资料	预后良好组 (<i>n</i> =56)	预后不良组 (<i>n</i> =44)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	0.95 \pm 0.21	0.89 \pm 0.18	1.509	0.135
性别(男/女)	30/26	21/23	0.337	0.562
患病时间(年)	2.96 \pm 0.67	3.04 \pm 0.71	0.577	0.565
住院时间(d)	8.72 \pm 2.11	9.15 \pm 2.85	0.867	0.388
CRP(mg/L)	8.59 \pm 1.73	15.27 \pm 3.88	11.520	<0.001
WBC($\times 10^9/\text{L}$)	9.34 \pm 2.58	16.02 \pm 4.17	9.836	<0.001
病情发展程度			22.948	<0.001
轻症	41(73.21)	11(25.00)		
重症	15(26.79)	33(75.00)		
被动吸烟史			2.206	0.137
否	30(53.57)	17(38.64)		
是	26(46.43)	27(61.36)		
家族疾病史			0.034	0.853
无	45(80.36)	36(81.82)		
有	11(19.64)	8(18.18)		
CKLF-1($\mu\text{g/L}$)	8.63 \pm 2.16	13.02 \pm 3.56	7.619	<0.001
VCAM-1(ng/mL)	548.92 \pm 131.04	742.47 \pm 183.34	6.152	<0.001

表 4 Logistic 回归分析影响小儿支气管炎患者预后情况的因素

临床指标	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
CRP	0.428	0.164	6.807	0.009	1.534	1.112~2.116
WBC	0.173	0.083	4.350	0.037	1.189	1.010~1.399
病情发展程度	0.721	0.205	12.378	<0.001	2.057	1.376~3.074
CKLF-1	0.493	0.144	11.744	0.001	1.638	1.235~2.172
VCAM-1	0.597	0.187	10.199	0.001	1.817	1.259~2.623

表 5 血清 CKLF-1、VCAM-1 水平对小儿支气管炎患者预后的预测价值分析

变量	AUC	截断值	95% <i>CI</i>	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
CKLF-1	0.859	10.42 $\mu\text{g/L}$	0.776~0.921	81.82	76.79	0.586
VCAM-1	0.793	689.15 ng/mL	0.700~0.867	68.18	89.29	0.575
两者联合	0.918	—	0.846~0.963	77.27	98.21	0.755

注:—表示无数据。

3 讨 论

小儿支气管炎是发生于幼儿期的一种较为常见的下呼吸道感染性疾病,主要由病毒侵袭感染导致。由于儿童处于生长发育阶段,免疫系统、组织器官抵抗感染的能力均较弱,通常感冒、流感都会导致儿童发生支气管炎^[1-2]。该病易受冷空气影响,且症状较为常见,极易被患者家长忽视。而由于儿童年龄小,沟通能力弱,如不及时治疗,很可能会发展为肺炎等重症疾病影响较大^[2,4]。当前临床治疗以抗菌、抗炎、激素类药物为主,但这些药物不良反应大,也会影响儿童的生长发育^[8],且该病容易反复。因此,若能对患者的预后情况尽快做出预判,可以减少患者的病痛,更快恢复健康。

CKLF-1 是一类趋化因子,由北京大学医学部的韩文玲教授首次克隆得到,并认为其在趋化作用中具有重要意义^[9]。CKLF-1 因子在细胞中活跃表达,主要表达在淋巴细胞、中性粒细胞等与免疫反应、炎症反应相关的细胞中。CKLF-1 可通过其 C 端结合到 C-C 基序趋化因子受体上,激活下游信号通路,诱导免疫、炎症反应的发生。还能通过激活核因子- κ B (NF- κ B)/VCAM-1 通路,促进血管黏附因子聚集,进而促进下游信号进一步传递^[5,10-12]。CKLF-1 与多种疾病的发生均有关。在 AI 等^[12]的研究报道中,发现 CKLF-1 是缺血性卒中的重要治疗因子,其可与受体结合后通过促进 NOD 样受体蛋白 3 炎性小体的作用,激活炎症反应,诱导脑组织病情加重。而通过对湿疹模型小鼠进行研究,发现相关炎症因子,如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-4 等水平均升高,CKLF-1 及 NF- κ B 的水平也升高^[13]。表明 CKLF-1 与 NF- κ B 在炎症信号通路中发挥着重要作用。本研究中小儿支气管炎患者的血清 CKLF-1 水平显著高于健康者,且患者病情越重,血清 CKLF-1 水平越高。结合上面的研究报道,猜测 CKLF-1 可能通过激活 NF- κ B 信号通路,诱导下游的免疫、炎症反应。而 CKLF-1 与 NF- κ B 间的具体作用机制仍有待进一步探索分析。同时本研究对小儿支气管炎患者进行预后分析,发现 CKLF-1 预测患者预后的 AUC 为 0.855。当患者血清 CKLF-1 水平高于 10.42 μ g/L 时,患者可能会发生预后不良,临床应加强关注,及时调整治疗方案。

VCAM-1 作为一个血管细胞黏附分子,被认为是心脑血管疾病的重要标志物^[6]。随着研究的深入,发现其在多种类型的疾病中均有重要作用。VCAM-1 属于免疫球蛋白家族,与细胞间黏附分子 1(ICAM-1)有着类似作用,均是白细胞介导的许多急慢性疾病中的重要调控因子,是白细胞-内皮细胞黏附介导的炎症反应的核心物质^[14-16]。VCAM-1 通过诱导重要免疫细胞聚集于血管内皮中,导致内皮组织发生损伤。因此,VCAM-1 可作为血管性疾病的重要治疗靶点。CARR 等^[17]通过对非酒精性脂肪肝患者进行研究,发现患者炎症信号被显著诱导,而大量的炎症因子也会导致 VCAM-1 水平升高,患者的肝也有发生纤维化

的风险。表明 VCAM-1 的表达受到体内炎症、免疫信号的诱导。本研究中小儿支气管炎患者血清 VCAM-1 水平显著升高,且与患者预后情况密切相关。而在 LIU 等^[11]的研究中还发现 CKLF-1 可以诱导炎症信号,从而活化 VCAM-1 信号通路。因此猜测 CKLF-1 与 VCAM-1 可能存在某种机制上的联系,共同参与细胞炎症反应。又利用 ROC 曲线分析血清 VCAM-1 水平对小儿支气管炎患者预后评估的 AUC 为 0.793,且具有较高的特异度(89.29%)。当患者血清 VCAM-1 水平高于 689.15 ng/mL 时,患者在治疗后可能会出现预后不良,应及早制订出解决方案,减少病痛,改善患者生活质量。

上述结果表明,血清 CKLF-1 与 VCAM-1 可能会成为评估小儿支气管炎患者预后的生物学指标。又进一步将二者联合进行分析,发现其联合预测预后的 AUC 为 0.918,且特异度高达 98.21%,表明二者联合评估价值更高。除此之外,分析发现患者的病情发展程度及 CRP、WBC 水平等临床特征也与小儿支气管炎患者的预后情况密切相关。因此,临床在对小儿支气管炎患者进行预后评估时可以结合多个临床标志物,以帮助临床快速、准确地做出判断,缩短患者病情进程,减小痛苦。

综上所述,血清 CKLF-1、VCAM-1 水平在小儿支气管炎患者中显著增加,且与患者的病情发展情况正相关。临床可以将二者联合使用对患者的预后进行评估,制订针对性治疗策略,缩短治疗时间,减少对患者的治疗损伤。本研究在分析以往研究结果的过程中,发现 CKLF-1、VCAM-1、NF- κ B 3 个信号通路存在一定的关联性,均与炎症、免疫反应密切相关。后续将进一步探索这 3 个信号分子间内在的作用机制,及三者在小儿支气管炎疾病中扮演者怎样的角色。同时本研究也将扩大研究范围,联合多院开展研究,增加样本数量,进行更深入的探索。

参考文献

- [1] PATEL N, PATEL M, INJA R, et al. Plastic bronchitis in adult and pediatric patients: a review of its presentation, diagnosis, and treatment[J]. Mo Med, 2021, 118(4): 363-373.
- [2] JOSEPH M M, EDWARDS A. Acute bronchiolitis: assessment and management in the emergency department [J]. Pediatr Emerg Med Pract, 2019, 16(10): 1-24.
- [3] HON K L, LEUNG AKC, WONG AHC, et al. Respiratory syncytial virus is the most common causative agent of viral bronchiolitis in young children: an updated review [J]. Curr Pediatr Rev, 2023, 19(2): 139-149.
- [4] LI Y, WILLIAMS R J, DOMBROWSKI N D, et al. Current evaluation and management of plastic bronchitis in the pediatric population[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2020, 130: 109799.
- [5] LI Y, YU H, FENG J. Role of chemokine-like factor 1 as an inflammatory marker in diseases[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1085154.
- [6] TRONCOSO M F, ORTIZ-QUINTERO J, GARRIDO-

MORENO V, et al. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(9):166170.

[7] 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中华医学会儿科学分会呼吸学组毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(3):168-171.

[8] 赵丽洁, 赵慧, 智玲玲, 等. 疏风解毒胶囊联合特布他林治疗急性小儿支气管炎疗效及对 IL-4、PCT、hs-CRP 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12):183-186.

[9] 韩文玲, 马大龙. 一个新的多功能细胞因子-趋化素样因子[J]. 上海免疫学杂志, 2002, 2(4):217-219.

[10] CAI X, DENG J, MING Q, et al. Chemokine-like factor 1: a promising therapeutic target in human diseases[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2020, 245(16):1518-1528.

[11] LIU X, QU C, ZHANG Y, et al. Chemokine-like factor 1 (CKLF1) aggravates neointimal hyperplasia through activating the NF- κ B /VCAM-1 pathway[J]. FEBS Open Bio, 2020, 10(9):1880-1890.

[12] AI Q D, CHEN C, CHU S, et al. IMM-H004 therapy for permanent focal ischemic cerebral injury via CKLF1/CCR4-mediated NLRP3 inflammasome activation [J]. Transl Res, 2019, 212:36-53.

[13] ZHU L, LI X J, GU C, et al. Mongolian medicine wenguanmu ointment treats eczema by inhibiting the CKLF-1/NF- κ B pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 313:116549.

[14] SINGH V, KAUR R, KUMARI P, et al. ICAM-1 and VCAM-1: gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders [J]. Clin Chim Acta, 2023, 548:117487.

[15] REZAZADEH L, POURMORADIAN S, TUTUNCHI H, et al. The effects of probiotics on VCAM-1 and ICAM-1: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Nutr ESPEN, 2023, 54:60-67.

[16] SKOTT E, YANG L L, STIERNBORG M, et al. Effects of a synbiotic on symptoms, and daily functioning in attention deficit hyperactivity disorder-A double-blind randomized controlled trial[J]. Brain Behav Immun, 2020, 89:9-19.

[17] CARR R M. VCAM-1: closing the gap between lipotoxicity and endothelial dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis[J]. J Clin Invest, 2021, 131(6):e147556.

(收稿日期:2024-04-01 修回日期:2024-07-22)

• 短篇论著 •

急性上消化道大出血患者血清 FAR 与随访预后的关系*

向奥晴, 吴 钢[△]

恩施土家族苗族自治州中心医院输血科, 湖北恩施 445000

摘要:目的 探讨急性上消化道大出血患者血清纤维蛋白原(FIB)与白蛋白(ALB)比值(FAR)与随访预后的关系。方法 选取 2021 年 5 月至 2023 年 5 月该院收治的 117 例急性上消化道大出血患者作为研究对象, 根据入院 28 d 内的生存情况分为生存组($n=96$)和死亡组($n=21$)。采用全自动凝血分析仪检测血清 FIB 水平, 采用全自动生化分析仪检测血清 ALB 水平, 并计算 FAR; 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 FIB、ALB、FAR 对急性上消化道大出血患者预后的预测价值; 采用多因素 Logistic 逐步回归分析探讨急性上消化道大出血患者预后的影响因素。结果 死亡组 FIB、ALB 水平及 FAR 均低于存活组($P<0.05$)。FIB、ALB、FAR 预测急性上消化道大出血患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.841(95%CI:0.790~0.892)、0.762(95%CI:0.711~0.813)、0.901(95%CI:0.850~0.952), 截断值分别为 1.26 g/L、34.17 g/L、0.24, 特异度分别为 65.72%、56.17%、85.49%, 灵敏度分别为 92.06%、92.06%、84.22%。死亡组年龄 ≥ 60 岁占比、入院时休克指数 ≥ 1 占比、总胆红素水平高于存活组, 血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)低于存活组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 逐步回归分析显示, 入院时休克指数 ≥ 1 ($OR=2.467$, 95%CI:1.641~3.709)、PLT 减少($OR=2.038$, 95%CI:1.415~2.935)、低 FIB 水平($OR=2.291$, 95%CI:1.557~3.371)、FAR ≤ 0.24 ($OR=3.053$, 95%CI:1.968~4.735)是急性上消化道大出血患者死亡的独立危险因素($P<0.05$)。结论 FAR 异常降低与急性上消化道大出血患者的不良预后有关, 可作为预测患者预后的潜在生物学标记物, 有一定的临床应用价值。

关键词:急性上消化道大出血; 纤维蛋白原; 白蛋白; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.22.025

文章编号:1673-4130(2024)22-2812-05

中图法分类号:R573.2;R446.1

文献标志码:A

急性上消化道大出血是指发生于屈氏韧带以上的消化道出血, 其致病原因较多, 包括消化道溃疡、食

* 基金项目:湖北省卫生计划委员会项目(WJ2023M180)。

[△] 通信作者, E-mail:1044156103@qq.com。