

· 论 著 ·

支气管哮喘患儿外周血 MMP-9、TLR9 水平及其临床意义*

寿晓霞¹, 云 琴², 张爱荣³

1. 内蒙古医科大学附属医院儿科, 内蒙古呼和浩特 010050; 2. 内蒙古自治区中医医院妇科, 内蒙古呼和浩特 010000; 3. 内蒙古自治区中医医院儿科, 内蒙古呼和浩特 010000

摘要:目的 探讨支气管哮喘患儿血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、Toll 样受体 9(TLR9)水平及与病情、炎症因子的关系。方法 选取 2022 年 3 月至 2024 年 3 月在内蒙古医科大学附属医院予以针对性治疗的支气管哮喘患儿 108 例作为研究组,另选取同期来内蒙古医科大学附属医院体检的 100 例健康儿童作为对照组,检测两组血清 MMP-9、TLR9 水平及炎症因子[白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、人免疫球蛋白 E(IgE)]水平,比较两组儿童及研究组不同临床时期、不同病情程度患儿各指标的差异;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 MMP-9、TLR9 水平对支气管哮喘的诊断价值;采用 Spearman 法和 Pearson 相关法分析患儿血清 MMP-9、TLR9 水平与病情、炎症因子的相关性。结果 研究组血清 MMP-9、TLR9 及炎症因子 IL-6、CRP、IgE 水平高于对照组($P < 0.05$)。血清 MMP-9、TLR9 水平单一指标及二者联合诊断支气管哮喘的曲线下面积(AUC)分别为 0.783(95%CI:0.738~0.833)、0.805(95%CI:0.760~0.850)、0.921(95%CI:0.876~0.971),血清 MMP-9、TLR9 二者联合诊断支气管哮喘的 AUC 高于单一指标($Z = 8.426, P < 0.001$; $Z = 10.743, P < 0.001$)。急性组血清 MMP-9、TLR9 及炎症因子 IL-6、CRP、IgE 水平高于缓解组($P < 0.05$)。重度组、中度组血清 MMP-9、TLR9 及炎症因子 IL-6、CRP、IgE 水平高于轻度组($P < 0.05$);重度组血清 MMP-9、TLR9 及炎症因子 IL-6、CRP、IgE 水平高于中度组($P < 0.05$)。支气管哮喘患儿血清 MMP-9 水平与病情严重程度、IL-6、CRP、IgE 均呈正相关($r = 0.644, 0.493, 0.381, 0.576$, 均 $P < 0.05$);支气管哮喘患儿血清 TLR9 水平与病情严重程度、IL-6、CRP、IgE 均呈正相关($r = 0.615, 0.427, 0.403, 0.528$, 均 $P < 0.05$)。结论 支气管哮喘患儿血清 MMP-9、TLR9 呈高表达,且血清 MMP-9、TLR9 水平均与其病情严重程度、IL-6、CRP、IgE 有关,血清 MMP-9、TLR9 二者联合检测可辅助诊断支气管哮喘。

关键词:支气管哮喘; 基质金属蛋白酶-9; Toll 样受体 9; 炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.01.007 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2026)01-0036-06

文献标志码:A

Levels and clinical significance of MMP-9 and TLR9 in peripheral blood of children with bronchial asthma*

SHOU Xiaoxia¹, YUN Qin², ZHANG Airong³

1. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China; 2. Department of Gynecology, Inner Mongolia Autonomous Region Traditional Chinese Medicine Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010000, China; 3. Department of Pediatrics, Inner Mongolia Autonomous Region Traditional Chinese Medicine Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010000, China

Abstract: Objective To explore the levels of serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and Toll like receptor 9 (TLR9) in children with bronchial asthma and their relationship with disease severity and inflammatory factors. **Methods** From March 2022 to March 2024, a total of 108 children diagnosed with bronchial asthma in Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University were enrolled as the study group, while 100 healthy children who underwent physical examinations in Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University were recruited as the control group. Serum levels of MMP-9, TLR9 and inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), human immunoglobulin E (IgE)] of the two groups were detected, and the differences of indicators between the two groups and children in different clinical stages and dis-

* 基金项目:内蒙古自治区教育厅课题(NJZY22761)。

作者简介:寿晓霞,女,副主任护师,主要从事儿科方向的研究。

ease degrees in the study group were compared. The diagnostic value of serum MMP-9 and TLR9 levels for bronchial asthma was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curve. Spearman and Pearson correlation methods were used to analyze the correlation between serum MMP-9, TLR9 levels and the disease severity and inflammatory factors in children with bronchial asthma. **Results** The serum levels of MMP-9, TLR9, and inflammatory factors IL-6, CRP, and IgE in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the single indicator of serum MMP-9 and TLR9 levels and their combined diagnosis of bronchial asthma were 0.783 (95% CI: 0.738–0.833), 0.805 (95% CI: 0.760–0.850), and 0.921 (95% CI: 0.876–0.971), respectively. The AUC of the combined detection of serum MMP-9 and TLR9 for diagnosing bronchial asthma were higher than those of the single indicator ($Z = 8.426, P < 0.001, Z = 10.743, P < 0.001$). The levels of serum MMP-9, TLR9, and inflammatory factors IL-6, CRP, and IgE in acute group were higher than those in the remission group ($P < 0.05$). The levels of serum MMP-9, TLR9, and inflammatory factors IL-6, CRP, and IgE in severe group and moderate group were higher than those in the mild group ($P < 0.05$), and the levels of serum MMP-9, TLR9, and inflammatory factors IL-6, CRP, and IgE in severe group were higher than those in the moderate group ($P < 0.05$). The serum MMP-9 level in children with bronchial asthma was positively correlated with the severity of the disease, IL-6, CRP, and IgE ($r = 0.644, 0.493, 0.381, 0.576$, all $P < 0.05$). The serum TLR9 level in children with bronchial asthma was positively correlated with the severity of the disease, IL-6, CRP, and IgE ($r = 0.615, 0.427, 0.403, 0.528$, all $P < 0.05$). **Conclusion** Serum MMP-9 and TLR9 are highly expressed in children with bronchial asthma, and their levels are related to the severity of the disease, IL-6, CRP, and IgE. The combined detection of serum MMP-9 and TLR9 could assist in the diagnosis of bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma; matrix metalloproteinase-9; toll-like receptor 9; inflammatory factors

支气管哮喘是一种临床常见病,主要影响患者呼吸道,儿童为该病的高发人群,相关研究表明,我国儿童支气管哮喘发病率逐年上升,较 10 年前增长近 50%^[1-2]。儿童支气管哮喘发病机制尚未阐明,目前认为该病的发生涉及多种免疫细胞、炎症因子和细胞信号通路的异常调控,若不及时治疗患儿可伴有肺炎、呼吸衰竭、胸廓畸形等并发症的发生,已成为危害儿童生活质量及身心健康的重要疾病^[3-4]。因此,寻找与儿童支气管哮喘相关的生物标志物,对于及时监测疾病发展和优化患儿治疗具有重要意义。近年来,基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和 Toll 样受体 9(TLR9)作为炎症调节和免疫应答中的关键分子,逐渐受到研究者的关注^[5-6]。MMP-9 是一种能够降解细胞外基质的蛋白水解酶类,其以强大的基质降解能力,参与了许多生理和病理过程,包括组织重塑、伤口愈合、炎症反应及肿瘤转移等^[7]。TLR9 作为先天免疫系统中的重要模式识别受体,能够识别病原体的特异性 DNA 片段,激活下游炎症反应通路,进而参与机体炎症反应级免疫的调节^[8]。目前,临床关于血清 MMP-9、TLR9 与儿童支气管哮喘的相关研究报道较少。基于此,本研究旨在探讨儿童支气管哮喘血清 MMP-9、TLR9 水平及其与病情、炎症因子的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 3 月至 2024 年 3 月在内蒙古医科大学附属医院予以针对性治疗的支气管

哮喘患儿 108 作为研究组。纳入标准:(1)符合支气管哮喘相应的确诊标准^[9];(2)年龄 2~14 岁;(3)临床资料无缺失。排除标准:(1)入组前 7 d 有使用糖皮质激素、免疫抑制剂、抗组胺药、茶碱等影响免疫系统及炎症因子药物;(2)合并其他呼吸系统疾病;(3)合并恶性肿瘤;(4)支气管发育异常;(5)合并血液疾病;(6)依从性差,无法配合研究。另选取同期来内蒙古医科大学附属医院体检的 100 例健康儿童作为对照组。对照组与研究组年龄、性别、体重指数、居住地等一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。所有儿童监护人签署知情同意书,同意参与本研究。内蒙古医科大学附属医院医学伦理委员已对本研究进行审核批准。

1.2 方法

1.2.1 儿童支气管哮喘分组 对于急性发作期的支气管哮喘患儿,其病情严重程度的评估依据如下:轻度患儿在行走或上楼时会感到气短,并可闻及哮鸣音,但肺功能检测仍显示正常;中度患儿则在轻微活动后即出现气短,交谈时常因呼吸不畅而中断,呼吸频率上升,哮鸣音呈弥漫性分布,肺功能检测显示异常;重度患儿即使在静息状态下也会感到气短,需采取端坐位呼吸,呼吸频率超过 30 次/分,且肺功能检测结果同样异常。将 56 例急性发作期患儿分成轻度组(20 例)、中度组(24 例)、重度组(12 例)。

1.2.2 临床治疗 患儿入院后,严格遵循《儿童支气

管哮喘诊断与防治指南》的指导原则^[10], 制订个性化的治疗方案。依据患儿病情的严重程度, 精心挑选适宜的治疗策略。具体而言, 采用吸入用布地奈德混悬液(正大天晴药业集团有限公司, 国药准字为 H20203063, 规格: 2 mL : 1 mg)作为治疗手段, 其起始剂量及在严重哮喘阶段或需减少口服糖皮质激素使用时的剂量: 0.5~1.0 毫克/次, 2 次/天, 维持剂量 0.25~0.50 毫克/次, 2 次/天, 并根据患儿实际病情

具体调整; 硫酸沙丁胺醇雾化吸入液[生产厂家: 上海信谊金朱药业有限公司, 国药准字为 H19990233, 规格: 2.5 mL : 2.5 mg(按沙丁胺醇计)]0.2 mg(按沙丁胺醇计), 4 次/天; 孟鲁司特钠颗粒(长春海悦药业有限公司, 国药准字为 H20183273, 规格: 4 mg × 14 袋)1 次/袋, 1 次/天, 以长期控制和预防哮喘发作。同时, 所有患儿注意饮食营养均衡, 日常防寒保暖, 避免感冒, 避免接触过敏原。

表 1 两组一般资料对比 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	年龄(岁)	性别		体重指数(kg/m ²)	居住地	
			男	女		城市	农村
对照组	100	7.51±2.04	57(57.00)	43(43.00)	16.57±1.64	68(68.00)	32(32.00)
研究组	108	7.34±2.16	63(58.33)	45(41.67)	16.29±1.49	79(73.15)	29(26.85)
t/χ ²		0.582	0.038		1.290	0.664	
P		0.561	0.846		0.198	0.415	

1.2.3 血清指标检测 采集所有研究儿童空腹状态下静脉血液 6 mL, 同时急性发作期患儿在被诊断为急性发作的 24 h 内进行首次采血; 临床缓解期患儿在达到临床缓解标准后的第 3 天进行采血; 将血液静置 30 min 后, 以 3 000 r/min 对血液进行离心处理, 离心时间为 15 min, 离心半径为 8 cm, 离心后将血清放置于 -80 °C 冰箱内保存待检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 MMP-9、TLR9、白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、人免疫球蛋白 E(IgE)水平, 其中 MMP-9、IL-6、CRP、IgE 试剂盒购于上海鑫乐生物科技有限公司, TLR9 试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司。

1.3 统计学处理 使用 SPSS24.0 软件进行数据统

计及分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较行 *t* 检验, 多组比较行单因素方差分析, 进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验; 计数资料以例数或百分率 [$n(\%)$] 表示, 组间比较行 χ^2 检验; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 MMP-9、TLR9 水平对儿童支气管哮喘的诊断价值, 曲线下面积(AUC)比较采用 De-long 检验; 采用 Spearman 和 Pearson 法分析血清 MMP-9、TLR9 水平与患儿与病情、炎症因子的相关性。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 MMP-9、TLR9 及炎症因子水平对比 研究组血清 MMP-9、TLR9 及炎症因子 IL-6、CRP、IgE 水平高于对照组(P 均 < 0.05), 见表 2。

表 2 两组血清 MMP-9、TLR9 及炎症因子水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MMP-9(ng/mL)	TLR9(μg/mL)	IL-6(pg/mL)	CRP(mg/L)	IgE(IU/mL)
对照组	100	65.24±11.67	11.37±1.06	15.14±3.87	0.58±0.07	97.36±21.62
研究组	108	80.67±12.45	15.15±2.24	47.63±15.76	14.40±4.79	216.91±38.75
t		9.203	15.356	20.060	28.844	27.179
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清 MMP-9、TLR9 水平对支气管哮喘的诊断价值 血清 MMP-9、TLR9 水平单一指标及二者联合诊断支气管哮喘的 AUC 分别为 0.783 (95% CI: 0.738~0.833)、0.805 (95% CI: 0.760~0.850)、0.921(95% CI: 0.876~0.971), 血清 MMP-9、TLR9 二者联合诊断支气管哮喘的 AUC 高于单一指标 (Z=8.426、10.743, 均 P < 0.001)。见表 3。

2.3 不同时期支气管哮喘患儿血清 MMP-9、TLR9

及炎症因子对比 急性组血清 MMP-9、TLR9 及炎症因子 IL-6、CRP、IgE 水平高于缓解组(P < 0.05), 见表 4。

2.4 不同病情严重程度急性发作期支气管哮喘患儿血清 MMP-9、TLR9 及炎症因子对比 重度组、中度组血清 MMP-9、TLR9 及炎症因子 IL-6、CRP、IgE 水平高于轻度组 (P < 0.05); 重度组血清 MMP-9、TLR9 及炎症因子 IL-6、CRP、IgE 水平高于中度组

($P < 0.05$), 见表 5。

表 3 血清 MMP-9、TLR9 水平对支气管哮喘的诊断价值

项目	AUC	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
MMP-9	0.783	0.738~0.833	72.96 ng/mL	90.74	58.00
TLR9	0.805	0.760~0.850	13.26 μ g/mL	90.74	62.00
MMP-9+TLR9	0.921	0.876~0.971	—	87.96	85.00

注:—表示无数据。

表 4 不同时期支气管哮喘患儿血清 MMP-9、TLR9 及炎症因子水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MMP-9(ng/mL)	TLR9(μ g/mL)	IL-6(pg/mL)	CRP(mg/L)	IgE(IU/mL)
缓解组	52	76.41 \pm 8.21	13.36 \pm 1.57	39.82 \pm 6.35	11.39 \pm 3.56	174.89 \pm 27.63
急性组	56	84.63 \pm 10.14	16.81 \pm 2.19	54.89 \pm 14.02	17.41 \pm 5.69	258.92 \pm 39.28
t		4.609	9.346	7.102	6.533	12.768
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 不同病情严重程度急性发作期支气管哮喘患儿血清 MMP-9、TLR9 及炎症因子水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MMP-9(ng/mL)	TLR9(μ g/mL)	IL-6(pg/mL)	CRP(mg/L)	IgE(IU/mL)
轻度组	20	70.14 \pm 8.56	14.37 \pm 1.72	42.95 \pm 8.72	8.42 \pm 2.37	184.18 \pm 18.72
中度组	24	89.62 \pm 11.21 ^a	17.02 \pm 2.05 ^a	55.71 \pm 10.04 ^a	17.70 \pm 4.61 ^a	261.49 \pm 22.61 ^a
重度组	12	98.81 \pm 23.75 ^{ab}	20.45 \pm 5.26 ^{ab}	73.14 \pm 21.93 ^{ab}	26.12 \pm 7.02 ^{ab}	331.09 \pm 49.36 ^{ab}
F		17.308	23.400	15.683	16.106	16.674
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P < 0.05$;与中度组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.5 支气管哮喘患儿血清 MMP-9、TLR9 水平与病情、炎症因子的相关性 支气管哮喘患儿血清 MMP-9 水平与病情严重程度、IL-6、CRP、IgE 均呈正相关($r = 0.644, 0.493, 0.381, 0.576$, 均 $P < 0.05$); 支气管哮喘患儿血清 TLR9 水平与病情严重程度、IL-6、CRP、IgE 均呈正相关($r = 0.615, 0.427, 0.403, 0.528$, 均 $P < 0.05$), 见表 6。

表 6 支气管哮喘患儿血清 MMP-9、TLR9 水平与病情、炎症因子的关系

项目	MMP-9		TLR9	
	r	P	r	P
病情严重程度	0.644	<0.001	0.615	<0.001
IL-6	0.493	<0.001	0.427	<0.001
CRP	0.381	0.007	0.403	0.002
IgE	0.576	<0.001	0.528	<0.001

3 讨 论

儿童支气管哮喘在临床上较为常见,其病理特征包括气道的慢性炎症、可逆性气道阻塞及气道高反应性,在此影响下患儿可出现咳嗽、喘息、胸闷及呼吸困难等临床表现^[11]。若儿童支气管哮喘长期未得到有

效控制,会进一步引发肺部感染、气道不可逆性缩窄,严重者甚至出现多系统器官衰竭^[12-13]。有研究表明,支气管哮喘的发病与预后过程中,气道炎症反应扮演着关键角色,这一反应由嗜酸性粒细胞、肥大细胞及 T 细胞等多种炎性细胞共同维持并参与。这些炎性细胞通过多样化的信号传导途径与机制,在气道内协同作用,不仅引发慢性炎症,还导致气道结构的损伤^[14]。因此,积极寻找与儿童支气管哮喘病情及炎症反应相关的生物学标志物,对于尽早识别病情,制订合理的针对性治疗措施尤为重要。

基质金属蛋白酶(MMPs)作为一类锌依赖性的内切肽酶,广泛分布于细胞外基质之中。它们的核心功能是分解细胞外基质(ECM)组分,从而在组织重构、炎症反应调控及肿瘤转移等多种生理病理活动中扮演着至关重要的角色^[15-16]。MMPs 家族中,MMP-9 又称明胶酶 B,可直接作用于肺泡毛细血管基膜,分解 IV 型胶原和凝胶蛋白,是气道重塑过程中的关键酶之一^[17]。MMP-9 还可以通过调节细胞因子的水平,促进炎症因子的激活,从而参与多种疾病的发生发展^[18-19]。有研究显示,幽门螺杆菌感染性胃溃疡患者血清 MMP-9 水平与炎症评分呈正相关,可作为防控幽门螺杆菌感染性胃溃疡的靶点^[20]。本研究结果显

示, 研究组血清 MMP-9、IL-6、CRP、IgE 水平均明显高于对照组, 表明在哮喘病情发展过程中, MMP-9 及其相关炎症因子水平显著升高。ROC 曲线分析显示, 血清 MMP-9、TLR9 水平单一指标及二者联合诊断支气管哮喘的 AUC 分别为 0.783、0.805、0.921, 血清 MMP-9、TLR9 二者联合诊断支气管哮喘的 AUC 大于单一指标, 进而表明 MMP-9、TLR9 可作为支气管哮喘的新型辅助诊断标志物, 且二者联合检测能够提升辅助诊断的准确性, 诊断效能优于单一指标。本研究结果还显示, 急性组血清 MMP-9、IL-6、CRP、IgE 水平高于缓解组, 表明在哮喘急性发作期, 患儿炎症反应更加剧烈, MMP-9 水平显著升高, 加速了气道的炎症和重塑过程。此外, 本研究还显示, 重度组、中度组血清 MMP-9、TLR9 及炎症因子 IL-6、CRP、IgE 水平高于缓解组, 重度组血清 MMP-9、TLR9 及炎症因子 IL-6、CRP、IgE 水平高于中度组, 提示 MMP-9 及其相关炎症因子可能参与急性发作期支气管哮喘患儿的病理生理过程。分析其原因, 高表达的 MMP-9 可通过降解细胞外基质, 促进气道重塑和结构破坏, 导致患儿气道壁增厚、弹性下降, 从而引发气道狭窄和气流受限, 同时也进一步加剧了机体的过度反应性和炎症反应, 促进病情发展的恶性循环^[21-22]。MMP-9 的表达还可受到 IL-6、CRP 和 IgE 等炎症因子的调控, 炎症因子水平在哮喘发作时显著升高, 从而促进 MMP-9 的活化和释放, 加剧气道的炎症和损伤, 特别是在哮喘的急性发作期, MMP-9 水平的升高与气道重塑和病情加重密切相关^[23-24]。本研究还发现, 支气管哮喘患儿血清 MMP-9 水平与病情严重程度、IL-6、CRP、IgE 均呈正相关, 进一步证实了 MMP-9 水平与患儿病情及炎症因子有关, 也说明 MMP-9 可直接反映患儿的气道炎症状态。

TLR9 属于模式识别受体家族, 主要在 B 细胞、树突状细胞及单核细胞等免疫细胞内表达, 并在免疫应答中发挥着关键作用^[25], 其核心功能是辨识病原体 DNA, 尤其是未甲基化 CpG 寡核苷酸序列, 这一识别能力能够激活机体的先天性免疫应答。此外, TLR9 还具备激活核因子(NF)- κ B 信号传导通路的能力, 进而诱导生成多种炎症因子^[26-27]。一项研究表明, B 细胞中的 TLR9 可参与气道过敏疾病的发生发展, 过敏原可通过 Fc ϵ RI 相关机制诱导 B 细胞中 TLR9 的表达从而加剧机体过敏性炎症, 提示 TLR9 是诊断气道炎症的新方向^[8]。本研究结果显示, 研究组血清 TLR9 水平高于对照组, 且急性组血清 TLR9 水平高于缓解组, 提示 TLR9 在支气管哮喘患儿体内表达上调可能与哮喘的发生和发展密切相关, 且在支气管哮喘急性期参与了更为剧烈的炎症反应和免疫调节过

程, 导致病情的加重。同时, 本研究还发现, 随着病情加重, 急性发作期支气管哮喘患儿血清 TLR9 水平逐渐升高(轻度组、中度组、重度组依次升高), 说明 TLR9 高表达与支气管哮喘患儿的病情相关, 可通过多种机制来加剧病情恶化。分析其原因, TLR9 作为一种模式识别受体, 在识别病原体 DNA 后可激活下游的 NF- κ B 信号通路, 进而诱导大量炎症因子的表达, 炎症因子的增多会导致气道的持续炎症反应, 进一步加重气道的狭窄和过敏反应, 推动病情的发展^[28]。同时, TLR9 还能够调控免疫细胞的活化, 通过影响辅助性 T 细胞(Th)1/Th2 的平衡, 促使 Th2 型免疫反应占主导地位, 从而参与支气管哮喘的病理过程, 加重哮喘的过敏反应^[29]。IgE 在过敏反应中起到关键作用, 可通过与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的 Fc ϵ RI 受体结合, 使机体释放大量的组胺介质, 引发支气管收缩和气道炎症, TLR9 的激活可促进 Th2 细胞的活化, 进一步加剧 IgE 的产生^[30-31]。本研究还发现, 支气管哮喘患儿血清 TLR9 水平与病情、IL-6、CRP、IgE 均呈正相关, 说明 TLR9 高表达与病情严重程度存在一定关系, 也可以反映出其在调控 IL-6、CRP、IgE 水平中的重要作用。

综上所述, 支气管哮喘患儿血清 MMP-9、TLR9 呈高表达, 且血清 MMP-9、TLR9 水平均与支气管哮喘患儿病情严重程度、IL-6、CRP、IgE 有关, 血清 MMP-9、TLR9 二者联合检测可辅助诊断儿童支气管哮喘。但本研究样本量相对较小且均源于一个医院, 缺乏多中心数据的验证, 可能影响结果的代表性和普适性, 临床后续可进一步开展大样本多中心研究, 以验证本研究结果。

参考文献

- [1] FAINARDI V, ESPOSITO S, CHETTA A, et al. Asthma phenotypes and endotypes in childhood[J]. *Minerva Med*, 2022, 113(1):94-105.
- [2] 彭建忠, 徐娅林. 血清 IL-10、CRP、IgE 与小儿支气管哮喘病情相关性的研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(6):1037-1040.
- [3] 史宏磊, 黄克武. 支气管哮喘诊治年度进展 2023[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2024, 47(2):157-162.
- [4] TIAN M, CHEN M, BAO Y, et al. Microbial contributions to bronchial asthma occurrence in children: a metagenomic study[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8):13853-13860.
- [5] LI T, LI X, FENG Y, et al. The role of matrix metalloproteinase-9 in atherosclerotic plaque instability[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020:3872367.
- [6] KOU M, WANG L. Surface toll-like receptor 9 on immune cells and its immunomodulatory effect[J]. *Front*

- Immunol, 2023, 14: 1259989.
- [7] MONDAL S, ADHIKARI N, BANERJEE S, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitors in cancer: a minireview[J]. Eur J Med Chem, 2020, 194: 112260.
- [8] 田慧梅, 何韶衡, 张慧云. 过敏性鼻炎和哮喘患者外周血及致敏小鼠血液或肺组织 B 细胞中 TLR9 的表达研究[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2024, 45(2): 250-257.
- [9] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [10] 中华医学会儿科学会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 745-753.
- [11] DE ROSE C, MICELI SOPO S, VALENTINI P, et al. Potential application of lung ultrasound in children with severe uncontrolled asthma: preliminary hypothesis based on a case series[J]. Medicines, 2022, 9(2): 11.
- [12] PRINCIPE S, VIJVERBERG S J H, ABDEL-AZIZ M I, et al. Precision medicine in asthma therapy[J]. Handb Exp Pharmacol, 2023, 280: 85-106.
- [13] KIM C K, PARK J S, CHU S Y, et al. Low immunoglobulin G4 subclass level is associated with recurrent wheezing in young children[J]. Asia Pac Allergy, 2020, 10(4): e43.
- [14] ZHONG M, XU Z. Correlations of IL-10 gene polymorphisms with infantile asthma[J]. Panminerva Med, 2021, 63(3): 389-391.
- [15] BOLLMANN M, PINNO K, EHNOLD L I, et al. MMP-9 mediated Syndecan-4 shedding correlates with osteoarthritis severity[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29(2): 280-289.
- [16] SHIN Y, KIM S, GHATE N B, et al. MMP-9 drives the melanomagenic transcription program through histone H3 tail proteolysis[J]. Oncogene, 2022, 41(4): 560-570.
- [17] LYGEROS S, DANIELIDES G, KYRIAKOPOULOS G C, et al. Expression profiles of MMP-9 and EMMPRIN in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2023, 43(6): 400-408.
- [18] LIU J, LI X, QU J. Plasma MMP-9/TIMP-1 ratio serves as a novel potential biomarker in Alzheimer's disease[J]. Neuroreport, 2023, 34(15): 767-772.
- [19] KARAYIANNIS I, MARTINEZ-GONZALEZ B, KONTIZAS E, et al. Induction of MMP-3 and MMP-9 expression during Helicobacter pylori infection via MAPK signaling pathways[J]. Helicobacter, 2023, 28(4): e12987.
- [20] 杜鹏程, 韩璠, 谷九莲, 等. Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9、TIMP-1 与炎症评分的相关性研究[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2020, 32(6): 443-446.
- [21] BORMANN T, MAUS R, STOLPER J, et al. Role of matrix metalloprotease-2 and MMP-9 in experimental lung fibrosis in mice[J]. Respir Res, 2022, 23(1): 180.
- [22] ZOU F, ZHANG J, XIANG G, et al. Association of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) polymorphisms with asthma risk: a meta-analysis[J]. Can Respir J, 2019, 2019: 9260495.
- [23] DIMIC-JANJIC S, HODA M A, MILENKOVIC B, et al. The usefulness of MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 ratio for diagnosis and assessment of COPD severity[J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 127.
- [24] PANDEY M, AWASTHI S, BARANWAL S. IL-6: an endogenous activator of MMP-9 in preterm birth[J]. J Reprod Immunol, 2020, 141: 103147.
- [25] METTHEW LAM L K, MURPHY S, KOKKINAKI D, et al. DNA binding to TLR9 expressed by red blood cells promotes innate immune activation and anemia[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(616): 1008.
- [26] LEIBLER C, JOHN S, ELSNER R A, et al. Genetic dissection of TLR9 reveals complex regulatory and cryptic proinflammatory roles in mouse lupus[J]. Nat Immunol, 2022, 23(10): 1457-1469.
- [27] MAKITA Y, SUZUKI H, KANO T, et al. TLR9 activation induces aberrant IgA glycosylation via APRIL- and IL-6-mediated pathways in IgA nephropathy[J]. Kidney Int, 2020, 97(2): 340-349.
- [28] MA L, GENG J, CHEN W, et al. Effects of TLR9/NF- κ B on oxidative stress and inflammation in IPEC-J2 cells[J]. Genes Genomics, 2022, 44(10): 1149-1158.
- [29] DAI Q, WANG M, LI Y, et al. Amelioration of CIA by asarinin is associated to a downregulation of TLR9/NF- κ B and regulation of Th1/Th2/treg expression[J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42(7): 1172-1178.
- [30] NUNES F P B, ALBERCA-CUSTÓDIO R W, GOMES E, et al. TLR9 agonist adsorbed to alum adjuvant prevents asthma-like responses induced by Blomia tropicalis mite extract[J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(3): 653-664.
- [31] 杨志超, 于洋, 梁鹏, 等. 枸杞多糖通过调控 TLR9/AP-1 信号通路对变应性鼻炎大鼠 Th1/Th2 细胞因子及鼻黏膜中嗜酸性粒细胞炎症的影响[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(2): 106-111.

(收稿日期: 2025-03-10 修回日期: 2025-08-03)