

• 论 著 •

血清 CKLF-1、COX-2 水平对支气管哮喘患儿临床分型的价值*

谷志勇¹, 刘一波^{2△}

1. 川北医学院附属医院儿科, 四川南充 637000; 2. 南充市第四人民医院儿科, 四川南充 637000

摘要:目的 探讨血清趋化素样因子-1(CKLF-1)、环氧化酶-2(COX-2)水平对支气管哮喘患儿临床分型的评估价值。方法 选取川北医学院附属医院儿科 2019 年 9 月至 2020 年 9 月收治的支气管哮喘患儿 102 例作为疾病组,另于同期选取 90 例健康体检儿童作为健康组。两组均采集静脉血进行血清 CKLF-1、COX-2 水平检测并对比。另以痰液嗜酸性粒细胞(EOS%) $\geq 2\%$ 为标准将支气管哮喘患儿分为嗜酸性粒细胞性哮喘(EA)和非嗜酸性粒细胞性哮喘(NEA)2 个亚型,对比 2 个亚型的年龄、性别、病程、肺功能 1 秒率和血清 CKLF-1、COX-2 水平,并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CKLF-1、COX-2 水平对支气管哮喘患儿 EA 型的评估价值。结果 疾病组血清 CKLF-1、COX-2 水平明显高于健康组($P < 0.05$);结果显示 102 例支气管哮喘患儿中 EA 型为 52 例,占总数的 50.98%,NEA 型为 50 例,占总数的 49.02%;EA 型的年龄、性别、病程、肺功能 1 秒率与 NEA 型比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),EA 型的血清 CKLF-1、COX-2 水平均高于 NEA 型($P < 0.05$);ROC 曲线分析结果显示血清 CKLF-1 与 COX-2 水平联合评估支气管哮喘临床 EA 型的灵敏度和曲线下面积(AUC)分别为 94.23%、0.958,均高于单独评估($P < 0.05$),联合评估特异度(92.00%)与单独评估对比差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 血清 CKLF-1、COX-2 水平均对支气管哮喘患儿临床分型具有一定的评估价值,但二者联合评估效能更高。

关键词:支气管哮喘; 患儿; 趋化素样因子-1; 环氧化酶-2; 临床分型; 嗜酸性粒细胞性哮喘; 非嗜酸性粒细胞性哮喘

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.04.013

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2023)04-0446-04

文献标志码:A

The value of serum levels of CKLF-1 and COX-2 in clinical classification
of children with bronchial asthma*GU Zhiyong¹, LIU Yibo^{2△}

1. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Department of Pediatrics, Nanchong Fourth People's Hospital, Nanchong, Sichuan 637000, China

Abstract: Objective To investigate the evaluation value of serum levels of chemokine like factor-1 (CKLF-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in the clinical classification of children with bronchial asthma. **Methods** 102 children with bronchial asthma treated in pediatrics of Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from September 2019 to September 2020 were selected as the disease group, and 90 healthy children were selected as the healthy group in the same period. Venous blood were collected from both groups, and the levels of serum CKLF-1 and COX-2 were detected and compared. According to eosinophil (EOS%) of sputum $\geq 2\%$, children with bronchial asthma were divided into eosinophilic asthma (EA) and non-eosinophilic asthma (NEA), and the age, sex, course of disease, one second rate of pulmonary function and serum levels of CKLF-1 and COX-2 were compared, and the evaluation value of serum CKLF-1 and COX-2 levels in EA type of children with bronchial asthma was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of serum CKLF-1 and COX-2 in the disease group were significantly higher than those in the healthy group ($P < 0.05$). The results showed that among 102 children with bronchial asthma, there were 52 cases of EA type, accounting for 50.98% of the total, and 50 cases of NEA type, accounting for 49.02% of the total. There was no significant difference in age, sex, course of disease and one second rate of pulmonary function between EA type and NEA type ($P > 0.05$), but the serum levels of CKLF-1 and COX-2 in EA type were higher than those in NEA type ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the sensitivity and area under curve

* 基金项目:四川省医学科研青年创新课题(Q20009)。

作者简介:谷志勇,男,副主任医师,主要从事小儿急救方面的研究。△ 通信作者, E-mail: lyb333666@163.com。

(AUC) of serum levels of CKLF-1 and COX-2 in the combination evaluation of EA type of bronchial asthma were 94.23% and 0.958 respectively, which were higher than those of single evaluation ($P < 0.05$), but the joint evaluation specificity (92.00%) had no significant difference compared with single evaluation ($P > 0.05$). **Conclusion** The levels of serum CKLF-1 and COX-2 have a certain evaluation value on the differentiation of clinical types of children with bronchial asthma, but the combined evaluation efficiency of the two is higher.

Key words: bronchial asthma; children; chemokine like factor-1; cyclooxygenase-2; clinical typing; eosinophilic asthma; non-eosinophilic asthma

小儿支气管哮喘是由嗜酸性粒细胞(EOS)、T淋巴细胞、肥大细胞等多种细胞和细胞组分一起参与的一种慢性呼吸道炎症反应疾病,可引起患儿反复发作性的喘息、咳嗽、气促和胸闷等症状,以夜间和清晨比较严重^[1]。多数支气管哮喘患儿可经过治疗缓解或者自行缓解,而在临床治疗中,及时明确疾病临床分型,并根据患儿具体分型制订出最佳的治疗方案以进行对症治疗,有助于提高临床治疗效果^[2];反之,可能会出现治疗方案与疾病类型并不十分符合的情况,致使病情延误,影响疗效。因此,在小儿支气管哮喘治疗时进行准确地诊断和治疗对减轻疾病痛苦,提高患儿生活质量十分重要。有学者提出将小儿支气管哮喘哮喘分为 2 个亚型,分别是以部分呼吸道 EOS 炎症反应为主的嗜酸细胞性哮喘(EA)和以部分呼吸道非 EOS 炎症反应为主的非嗜酸细胞性哮喘(NEA)^[3]。对于年幼患儿来说,诱导痰液不易操作,还易出现咽痛、咽干、恶心、呕吐等不良反应,而血清学指标检查方便、安全且快速。血清趋化素样因子-1(CKLF-1)和环氧化酶-2(COX-2)是引起小儿支气管哮喘的重要细胞因子,在机体炎症反应程度和免疫调节过程中发挥重要作用,根据其血清变化趋势可以预测疾病的发展程度^[4-5]。但关于血清 CKLF-1、COX-2 水平是否对小儿支气管哮喘临床 EA、NEA 分型具有评估价值,国内目前尚缺乏相关研究。鉴于此,本研究通过探讨血清 CKLF-1、COX-2 水平对小儿支气管哮喘患儿临床分型的评估价值,旨在为临床鉴别诊断与治疗提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2019 年 9 月至 2020 年 9 月在川北医学院附属医院(以下简称本院)儿科就诊的 102 例支气管哮喘患儿作为疾病组,其中男 52 例,女 50 例;年龄 1.5~13.0 岁,平均年龄(5.37 ± 1.11)岁;病程 0.5~6.0 年,平均(3.19 ± 0.62)年,所有患儿均为急性发作期。同时选取健康体检儿童 90 例作为健康组,男 46 例,女 44 例;年龄 1.4~13.0 岁,平均年龄(5.04 ± 1.02)岁。两组儿童的性别、年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已通过本院医学伦理委员会批准。纳入标准:(1)所有患儿均符合《支气管哮喘的临床表现,诊断及鉴别诊断》^[6]中支气管哮喘的诊断标准,且均属于急性发作期;(2)健康组均经

体检确认健康;(3)两组患儿均在 14 岁以下;(4)诱导痰细菌培养为阴性;(5)两组研究对象家长均对本研究知情并签署同意书。排除标准:(1)危重病例;(2)易过敏体质;(3)存在其他精神疾病;(4)有家族哮喘病史;(5)吸烟或被动吸烟;(6)近期有呼吸道感染病史或服用过糖皮质激素类药物。EA 和 NEA 分类标准:参考文献^[7],以痰液 EOS% $\geq 2\%$ 作为痰液 EOS 增高的判断标准,痰液 EOS $\geq 2\%$ 划分为 EA,痰液 EOS $< 2\%$ 划分为 NEA。

1.2 方法

1.2.1 血清 CKLF-1、COX-2 水平检测 疾病组在治疗前、健康组在体检当天均于早晨空腹采集外周静脉血 4 mL 置于无菌 EDTA-K₂ 抗凝采血管中,在 4 h 内将血液标本放入 TD4K-Z 离心机(上海舜制仪器制造有限公司)以 4 000 r/min 离心 5 min 分离血清,取上清液统一置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测疾病组和健康组的血清 CKLF-1、COX-2 水平,使用 SpectraMax iD5-多功能酶标检测仪[美谷分子仪器(上海)有限公司]设置双孔测定,于 450 nm 波长位置处测定吸光度(A)值。CKLF-1 试剂盒由上海江莱生物科技有限公司生产,COX-2 试剂盒由上海雅吉生物科技有限公司生产,所有操作均严格按照试剂盒说明书。

1.2.2 细胞学分析与分型 诱导痰液并在 2 h 内处理完成,涂片染色后,在光学显微镜(上海豫光仪器有限公司)下观察,进行炎症细胞计数和分类,主要包括 EOS、中性粒细胞(NEU)、淋巴细胞、巨噬细胞、支气管上皮细胞、单核细胞等,以百分比计算。根据结果进行 EA 和 NEA 分类,将疾病组患儿进一步分为 EA 组和 NEA 组。

1.2.3 收集不同亚型患儿一般资料 收集患儿年龄、性别及病程等资料,并用全自动肺功能测试仪检测肺功能,计算肺功能 1 秒率。

1.3 观察指标 (1)对比疾病组、健康组血清 CKLF-1、COX-2 水平。(2)对比疾病组 EA 型与 NEA 型一般资料和血清 CKLF-1、COX-2 水平。(3)血清 CKLF-1、COX-2 水平对支气管哮喘患儿临床分型的评估价值:记录最佳临界值(cut-off 值)、灵敏度、特异度、曲线下面积(AUC)和 95%置信区间(95%CI)。

1.4 统计学处理 以 SPSS26.0 软件进行统计学分

析。计量资料若符合正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用频数或百分率描述,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CKLF-1、COX-2 水平对支气管哮喘临床分型的评估价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疾病组、健康组血清 CKLF-1、COX-2 水平比较
疾病组血清 CKLF-1、COX-2 水平明显高于健康组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 疾病组、健康组血清 CKLF-1、COX-2 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CKLF-1($\mu\text{g/L}$)	COX-2(U/L)
健康组	90	5.36 ± 1.01	7.63 ± 1.32
疾病组	102	9.27 ± 1.73	25.16 ± 4.75
<i>t</i>		18.797	33.867
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001

2.2 疾病组 EA 型与 NEA 型一般资料及检测指标水平比较 结果显示 102 例支气管哮喘患儿中 EA 型为 52 例,占总数的 50.98%,NEA 型为 50 例,占总数的 49.02%;而 EA 型的年龄、性别、病程、肺功能 1 秒率与 NEA 型比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);

EA 型的血清 CKLF-1、COX-2 水平均高于 NEA 型($P < 0.05$),见表 2。

表 2 疾病组 EA 型与 NEA 型一般资料及检测指标水平比较($\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$)

项目	EA 型 (<i>n</i> =52)	NEA 型 (<i>n</i> =50)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄(岁)	5.42 ± 1.01	5.31 ± 1.02	0.547	0.585
病程(年)	3.25 ± 0.62	3.12 ± 0.56	1.110	0.270
性别				
男	28(53.85)	24(48.00)	0.349	0.555
女	24(46.15)	26(52.00)		
肺功能 1 秒率(%)	65.34 ± 12.32	64.78 ± 11.21	0.240	0.811
CKLF-1 水平($\mu\text{g/L}$)	9.98 ± 1.64	8.54 ± 1.52	4.595	< 0.001
COX-2 水平(U/L)	27.51 ± 4.18	22.71 ± 4.04	5.894	< 0.001

2.3 血清 CKLF-1、COX-2 水平对支气管哮喘患儿 EA 型的诊断价值 血清 CKLF-1、COX-2 水平联合用于支气管哮喘 EA 型评估的灵敏度均高于两指标单独使用($\chi^2 = 6.310, P = 0.012; \chi^2 = 5.283, P = 0.022$),AUC 也均高于两指标单独使用($Z = 2.297, P = 0.022; Z = 2.661, P = 0.008$),特异度均与两指标单独使用差异无统计学意义($\chi^2 = 0.709, P = 0.400; \chi^2 = 0.154, P = 0.695$),见图 1、表 3。

表 3 各指标对支气管哮喘患儿 EA 型诊断的效能

项目	cut-off 值	灵敏度[%(<i>n/n</i>)]	特异度[%(<i>n/n</i>)]	AUC	95%CI
CKLF-1 水平	$9.98 \mu\text{g/L}$	76.92(40/52)	96.00(48/50)	0.839	0.753~0.904
COX-2 水平	25.29 U/L	78.85(41/52)	94.00(47/50)	0.826	0.738~0.894
两项联合	—	94.23(49/52)	92.00(46/50)	0.958	0.899~0.988

注:—为此项无数据。

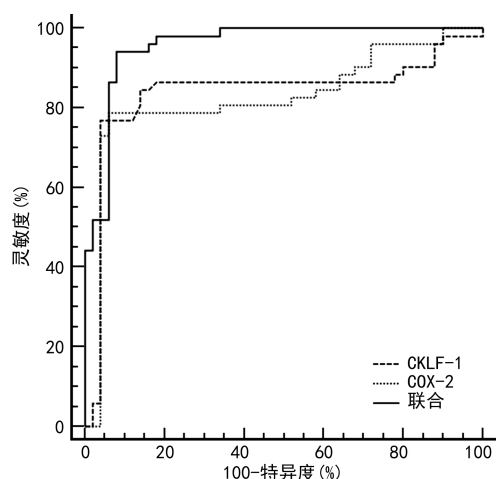


图 1 血清 CKLF-1、COX-2 水平用于 EA 型诊断的 ROC 曲线

3 讨论

气道慢性炎症是引起小儿支气管哮喘反复发作的原因,主要由多种炎症细胞在气道内浸润、聚集,分泌出多种炎症介质、细胞因子,炎症介质和细胞因子相互作用使气道炎症持续存在^[8]。在机体碰到诱发因素时,这些细胞因子和炎症介质可以引起支气管平

滑肌收缩、气道黏膜水肿,形成气道阻塞性病变,因此小儿支气管哮喘防治的重点在于控制气道炎症^[9-10]。目前可根据临床症状、肺功能检查来判断疾病发展程度,间接反映气道炎症情况,而直接体现炎症存在的细胞因子和炎症介质成为目前临床分型鉴别诊断的研究重点^[11-12]。血清检查高效省时、操作简便、特异性强、准确度和灵敏度高,是目前医院最常用的一种检测方法。

本研究结果显示,疾病组血清 CKLF-1、COX-2 水平明显高于健康组,提示血清 CKLF-1、COX-2 水平可能与支气管哮喘发病相关。CKLF-1 是一种新的具有广谱趋化效应的细胞因子,参与机体的炎症反应、细胞增殖分化和免疫调节^[13]。有研究表明,CKLF-1 在支气管哮喘发作过程中发挥重要作用,其在小鼠体内高表达可以引起肺组织发生明显的炎症反应,主要表现为小鼠肺组织内炎症细胞大量聚集,肺泡隔充血水肿,胶原纤维大量沉积,与支气管哮喘的病理变化十分相似^[14]。另有研究报道,儿童支气管哮喘血清 CKLF-1 水平经积极治疗后明显降低^[15],表明 CKLF-1 水平变化与支气管哮喘病情进展具有一定的

关系,可能参与了疾病的发生。COX-2 是前列腺素 (PGI)合成过程中的一个重要诱导性限速酶,可将花生四烯酸代谢成各种 PGI 产物,引发机体产生各种病理变化,造成气道痉挛和气道高反应等,从而诱发哮喘^[16]。支气管哮喘患儿气道黏膜中存在 EOS 等多种炎症细胞浸润,激活后产生 COX-2,COX-2 在炎症反应中被大量诱导和表达,又可诱导气道黏膜中 EOS 等炎症细胞浸润并分泌 PGI 等其他炎症介质,从而导致气道炎症反应加强,诱发或加重支气管哮喘^[17]。

根据痰液指标的检测结果将疾病组分为 EA 型和 NEA 型两类,结果显示 EA 型占 50.98%,NEA 型占 49.02%,与国外 EA 型占哮喘 54% 的研究数据相近^[18]。EA 型的年龄、性别、病程、肺功能 1 秒率与 NEA 型比较具有可比性,而 EA 型的血清 CKLF-1、COX-2 水平均高于 NEA 型,提示血清 CKLF-1、COX-2 水平可能与支气管哮喘临床 EA 型存在一定的关系。本研究通过 ROC 曲线进一步分析显示血清 CKLF-1、COX-2 水平对支气管哮喘临床 EA 型、NEA 型均具有一定的评估价值,但联合评估 EA 型的灵敏度和 AUC 均高于单独评估,而特异度与单独评估相近,表明血清 CKLF-1、COX-2 水平联合检测对 EA 型的评估效能更高。EOS 是支气管哮喘发作过程中起主要作用的炎症细胞,不仅可以分泌血小板活化因子和白三烯等炎症因子,引起气道黏膜水肿、支气管平滑肌痉挛等炎症反应,并且释放的 EOS 神经毒素和 EOS 过氧化酶可以对上皮细胞产生明显的细胞毒作用,引起气道上皮细胞坏死并脱落,支气管变形,进而发生气道高反应性^[19-20]。而 EOS 引起的炎症反应可导致血清 CKLF-1 水平升高,且 EOS 经过浸润、激活后可产生大量 COX-2。因此,临床上通过检测血清 CKLF-1、COX-2 水平可帮助了解支气管哮喘患儿气道炎症反应情况,进一步判断疾病临床分型,为治疗方案的制订提供参考依据。

综上所述,血清 CKLF-1、COX-2 水平均是评估支气管哮喘患儿临床分型的有效指标,但二者联合评估效能更高。

参考文献

- [1] 谢翠翠,刘志钟,刘威. 3~6 岁儿童支气管哮喘的临床特征及影响因素分析[J]. 临床肺科杂志,2021,26(7):1026-1029.
- [2] MURPHY K R,CHIPPS B E. Tiotropium in children and adolescents with asthma[J]. Ann Allergy Asthma Immunol,2020,124(3):267-276.
- [3] 王莉,王小军. 外周血嗜酸性粒细胞与哮喘-慢阻肺重叠的关系研究[J]. 临床输血与检验,2020,22(2):200-202.
- [4] 王秀丽,赵岩,刘萍,等. 布地奈德对感染诱发哮喘急性发作患儿趋化素因子-1 水平及免疫功能的影响[J]. 中国儿童保健杂志,2020,28(1):100-103.
- [5] 周好好,黄翠萍. 支气管哮喘小鼠肺组织 miR-155 的变化及对环氧合酶-2 的影响[J]. 国际呼吸杂志,2019,39(11):807-813.
- [6] 曹兰芳. 支气管哮喘的临床表现、诊断及鉴别诊断[J]. 实用儿科临床杂志,2008,23(4):243-246.
- [7] SAKAE T M, MAURICI R, TREVISOL D J, et al. Effects of prednisone on eosinophilic bronchitis in asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Bras Pneumol,2014,40(5):552-563.
- [8] KWON J H, WI C I, SEOL H Y, et al. Risk, mechanisms and implications of asthma-associated infectious and inflammatory multimorbidities (AIMs) among individuals with asthma: a systematic review and a case study[J]. Allergy Asthma Immunol Res,2021,13(5):697-718.
- [9] 李红雯,林江涛,农英,等. 支气管哮喘患者气道炎症表型分布及其与控制水平的相关性[J]. 中华医学杂志,2019,99(22):1692-1697.
- [10] DHAMI S, KAKOIROU A, ASAMOAH F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. Allergy,2017,72(12):1825-1848.
- [11] HAKTANIR M, PHIPATANAKUL W. Severe asthma in children: evaluation and management[J]. Allergol Int, 2019,68(2):150-157.
- [12] BROOKS C R, VAN DALEN C J, HARDING E, et al. Effects of treatment changes on asthma phenotype prevalence and airway neutrophil function [J]. BMC Pulm Med,2017,17(1):169-180.
- [13] 杜春艳,杨洁,江逊. 布地奈德联合特布他林雾化吸入对小儿支气管哮喘的疗效[J]. 实用临床医药杂志,2020,24(19):55-58.
- [14] 陈春辉,刘克丽,董晓斐,等. 趋化素样因子 1 在哮喘大鼠肺组织中的表达与定位[J]. 湖南中医杂志,2013,29(10):120-122.
- [15] 郑梅,温晓敏,王锋. 丙卡特罗联合孟鲁司特治疗儿童支气管哮喘疗效观察[J]. 儿科药学杂志,2021,27(3):23-26.
- [16] 邹华,王颖,秦晓宇,等. 木犀草素通过抗氧化应激和抑制 COX-2 信号通路抑制哮喘幼鼠气道炎症[J]. 解剖科学进展,2019,25(6):634-636.
- [17] 施慧群,鄢超,于海鹰,等. 高压氧治疗对支气管哮喘患者血清趋化因子和免疫 T 细胞的影响及其与细胞色素氧化酶活性的相关性研究[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志,2021,28(1):51-55.
- [18] CASTRO-RODRIGUEZ J A, SAGLANI S, RODRIGUEZ-MARTINEZ C E, et al. The relationship between inflammation and remodeling in childhood asthma: a systematic review[J]. Pediatr Pulmonol,2018,53(6):824-835.
- [19] 潘锋. 嗜酸性粒细胞哮喘在哮喘防治中占有重要地位:访北部战区总医院呼吸与危重医学科陈萍教授[J]. 中国医药导报,2019,16(34):1-3.
- [20] 韩婷婷,梁志冉,师美娟,等. 成人起病型嗜酸性哮喘患者的气道重塑与肺功能的相关性分析[J]. 西安交通大学学报(医学版),2021,42(5):730-734.