

• 短篇论著 •

血清 CXCL13、HSP90 与支气管哮喘患儿气道高反应及机体变态反应的关系*

吴娅娜, 陈望青, 林鸿国

文昌市人民医院普通儿科, 海南文昌 571300

摘要:目的 探究血清 CXCL13 趋化因子配体 13(CXCL13)、热休克蛋白 90(HSP90)与支气管哮喘患儿气道高反应及机体变态反应的关系。方法 选取 2020 年 7 月至 2022 年 9 月就诊于该院的 70 例支气管哮喘患儿作为观察组, 选取同期 51 例体检健康儿童作为对照组, 比较两组肺功能指标[最大呼气流量(PEF)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)和 FEV₁/FVC], 呼吸道反应指标(呼吸阻力、支气管激发物反应阈值、呼吸阻力上升斜率)、CXCL13、HSP90 及机体变态反应指标[免疫球蛋白 E(IgE)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)、嗜酸性粒细胞计数(EOS)], 分析 CXCL13、HSP90 水平与支气管哮喘患儿气道高反应和机体变态反应的相关性。结果 观察组 FVC、PEF、FEV₁ 及 FEV₁/FVC 水平低于对照组($P < 0.05$), 呼吸阻力和阻力上升斜率高于对照组($P < 0.05$), 反应阈值低于对照组, CXCL13、HSP90、IgE、ECP 以及 EOS 水平高于对照组($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示, 在气道高反应方面, 血清 CXCL13、HSP90 水平与呼吸阻力、阻力上升斜率呈正相关, 与反应阈值呈负相关($P < 0.05$); 在机体变态反应方面, CXCL13、HSP90 水平与 IgE、ECP 和 EOS 水平呈正相关($P < 0.05$)。结论 支气管哮喘患儿血清中 CXCL13 和 HSP90 水平明显升高, 且其水平升高与患儿气道高反应和机体变态反应增强有关。

关键词: 支气管哮喘; CXCL13 趋化因子配体 13; 热休克蛋白 90; 气道高反应; 变态反应

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.18.023

中图法分类号: R725.6

文章编号: 1673-4130(2023)18-2291-03

文献标志码: A

支气管哮喘也称哮喘, 是一种儿童最常见的慢性气道疾病, 以气道出现慢性炎症反应为主要特征, 临床常表现为反复发作的喘急、气急、胸闷或咳嗽等症状, 常在夜间及凌晨发作或加重, 多数患者可以自行缓解或经治疗缓解^[1]。流行病学研究显示, 我国约有 1 000 万以上的儿童患有支气管哮喘, 患儿的病死率处于一个较高的水平, 近些年来病死率还在逐年攀升, 若该疾病在儿童时期没有及时进行有效治疗, 那么有将近 2/3 的患儿成年后仍然会存在哮喘症状^[2-3]。药物治疗是治疗儿童支气管哮喘最主要的方式, 目前临床上常用的治疗药物有支气管舒张剂、非特异性抗炎症药物和糖皮质激素等^[4-5]。支气管哮喘既是一种气道慢性炎症性疾病, 也是一种自身免疫疾病, 免疫功能紊乱是支气管哮喘的重要发病机制, 最主要的效应细胞之一就是 T 细胞^[6]。热休克蛋白(HSP)是细胞在应激原特别是环境高温诱导下所生成的一组蛋白质。有研究发现, HSP 能够参与 T 细胞功能调节, 并且 HSP 具有广泛的免疫调节作用^[7]。CXC 趋化因子配体 13(CXCL13)能够促进免疫细胞和炎症细胞迁移, 将特异性的细胞群聚集在肺组织周围, 参与支气管哮喘炎症反应^[8]。本研究旨在探究血清 CXCL13、HSP90 与支气管哮喘患儿气道高反应及机体变态反应的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 7 月至 2022 年 9 月就诊于本院的 70 例支气管哮喘患儿作为观察组, 年龄 5~12 岁, 平均(9.94±1.48)岁, 其中男 37 例, 女 33 例。观察组患儿纳入标准: (1)符合临床儿童支气管哮喘的诊断标准^[9]; (2)年龄≤14 岁。排除标准: (1)合并其他免疫系统疾病; (2)合并其他呼吸系统疾病; (3)入组前 1 个月曾有使用免疫调节剂治疗; (4)对本研究使用药物过敏。本研究已得到本院医学伦理委员会批准, 受试者及家属自愿参与研究, 受试者家属签署知情同意书。

另选取同期在本院进行体检的 51 例健康儿童作为对照组, 其中男 27 例, 女 24 例; 年龄 5~13 岁, 平均(10.15±1.31)岁。对照组近期均未发生急性呼吸道感染, 无哮喘和其他慢性呼吸系统疾病。两组儿童一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 肺功能测定 观察组患儿在入院 72 h 内完成肺功能检查。使用 Cosmed 大型肺功能仪(意大利科迈公司)检测患儿的最大呼气流量(PEF)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)和 FEV₁/FVC。待观察组患儿病情稳定后, 对两组受试者进行

* 基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(19A200074)。

支气管激发试验,绘制剂量反应曲线,记录两组呼吸阻力、支气管激发物反应阈值及呼吸阻力上升斜率等呼吸道反应指标。

1.2.2 生化指标检测 于清晨取空腹静脉血 5 mL,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 CXCL13、HSP90、免疫球蛋白 E(IgE)及嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)水平,检测仪器为 ELISA600 全自动免疫分析仪,采用 Sysmex XT4000-i 全自动血细胞分析仪检测血清嗜酸性粒细胞计数(EOS),CXCL13 检测试剂盒购自法国 Diaclone 公司,HSP90 检测试剂盒购自上海亚培生物科技有限公司,其余试剂盒购自上海雅吉生物科技有限公司。

1.3 统计学处理 应用 SPSS25.0 对所有数据进行统计学分析,计数资料以例数或百分率描述,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用 t 检验。采用 Pearson 相关性分析血清 CXCL13、HSP90 水平与气道高反应性、机体变态反应的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组肺功能指标比较 观察组 FVC、PEF、FEV₁ 及 FEV₁/FVC 均低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组呼吸道反应指标比较 观察组呼吸阻力高于对照组($P < 0.05$),反应阈值低于对照组($P < 0.05$),阻力上升斜率高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FVC (L)	PEF (L/s)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ / FVC(%)
观察组	70	1.27±0.35	0.75±0.26	1.42±0.22	72.05±7.28
对照组	51	2.41±0.43	2.95±0.60	2.84±0.45	86.19±5.35
<i>t</i>		16.057 0	27.382 0	22.930 1	11.746 0
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组呼吸道反应指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	呼吸阻力(cmH ₂ O/L/s)	反应阈值(U)	阻力上升斜率
观察组	70	5.34±1.19	6.52±1.63	2.42±0.45
对照组	51	2.81±0.37	11.83±2.59	0.07±0.03
<i>t</i>		14.660 9	13.814 6	37.191 8
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组生化指标比较 观察组 CXCL13、HSP90、IgE、ECP 及 EOS 水平均高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 CXCL13、HSP90 水平与气道高反应性、机体变态反应的相关性 Pearson 相关性分析显示,在气道高反应性反面,血清中 CXCL13、HSP90 水平与呼吸阻力、阻力上升斜率呈正相关($P < 0.05$),与反应阈值呈负相关($P < 0.05$);在机体变态反应方面,CXCL13、HSP90 水平与 IgE、ECP 和 EOS 水平呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CXCL13(pg/mL)	HSP90(ng/mL)	IgE(U/mL)	ECP(μg/L)	EOS($\times 10^9$ /L)
观察组	70	126.13±40.51	43.56±19.31	211.62±17.88	7.18±1.57	0.59±0.11
对照组	51	22.86±8.96	10.33±6.72	82.53±10.85	3.49±0.71	0.03±0.01
<i>t</i>		17.870 5	11.769 9	45.756 7	15.646 2	36.206 7
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 CXCL13 水平与气道该反应性、机体变态反应的相关性

相关指标	呼吸阻力		反应阈值		阻力上升斜率		IgE		ECP		EOS	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CXCL13	0.436	<0.001	-0.440	<0.001	0.409	<0.001	0.393	<0.001	0.387	<0.001	0.452	<0.001
HSP90	0.420	<0.001	-0.355	<0.001	0.387	<0.001	0.415	<0.001	0.402	<0.001	0.466	<0.001

3 讨 论

支气管哮喘是一种表现为反复发作性咳嗽、喘鸣和呼吸困难,并且伴有气道高反应性的呼吸道变态反应性疾病,儿童支气管哮喘的发病原因非常复杂,支气管哮喘的完整发病机制尚未明确,患儿从空气中吸入尘土、花粉、羽毛等物质,食用鸡蛋、牛奶、海鲜等食物,服用药物,运动,精神紧张及呼吸道感染等原因都有可能诱发哮喘,使患儿的生活质量降低,对患儿的

身心发展有着严重的影响^[10]。目前的研究认为,气道慢性炎症是支气管哮喘的主要发病机制之一^[11],肥大细胞、嗜酸性粒细胞和 T 细胞等多种炎症细胞聚集并浸润于气道处,释放出数十种炎症介质和细胞因子,在炎症细胞、介质和细胞因子的相互作用下,气道长期存在炎症反应,在诱发因素的刺激下从而引发支气管哮喘。

气道高反应性是指气道对各种刺激因子出现过

强或过早的收缩反应,是支气管哮喘的基本症状之一,气道慢性炎症导致的气道损伤如渗出增加、黏膜水肿、上皮损伤还有腺体分泌亢进等,使气道胆碱能性的敏感性增强,产生气道高反应性^[12]。本次研究中,与对照组相比,观察组 FVC、PEF、FEV₁ 及 FEV₁/FVC 低,呼吸阻力和阻力上升斜率高,反应阈值低。FVC 指的是将气体用最快的速度呼出的能力,是测定呼吸道有无阻力的重要指标。PEF 指的是呼气流量最快时的瞬间流速,主要反映呼吸肌的力量及气道有无阻塞。FEV₁ 是最大深吸气后第 1 秒呼出的气量的容积,支气管哮喘患者的 FEV₁ 降低。而 FEV₁/FVC 指的是第 1 秒用力呼气量占所有呼气量的比例,可以用来判定患者是否存在通气障碍。支气管激发试验能够检验气道对某种外加的刺激因素引起收缩反应的敏感性,从而判断是否存在气道高反应性,呼吸阻力和阻力上升斜率升高、反应阈值降低即为存在气道高反应性。因此,从结果中可以看出,与健康儿童相比,支气管哮喘患儿肺功能降低,气道反应性升高。

本研究结果显示,观察组 CXCL13、HSP90、IgE、ECP 及 EOS 水平均高于对照组。CXCL13 是一种趋化因子,它的配体是 CXCR5 趋化因子受体 5(CXCR5) 主要分布在肝脏、淋巴、血清和胃中,CXCR5/CXCL13 轴能够诱导 B1 细胞归巢,有益于 B 细胞向淋巴组织趋化,诱导支气管淋巴组织的生成,加重气道炎症。有研究发现,使用 CXCL13 拮抗剂能够减轻支气管哮喘小鼠的气道炎症^[13]。HSP 存在于支气管哮喘患者的支气管上皮、肺泡灌洗液及外周血单核细胞中,能够作为配体,与靶细胞表面的 Toll 样受体相结合,诱导促炎细胞因子的产生,促进支气管哮喘炎症反应的加重^[14]。

此外,本研究分析了血清中 CXCL13 水平和 HSP90 水平与支气管哮喘患儿气道高反应性和机体变态反应的相关性,结果发现,CXCL13、HSP90 水平与呼吸阻力、阻力上升斜率和 IgE、ECP、EOS 水平均呈正相关,与支气管激发物反应阈值呈负相关,这一结果与王静等^[15]的研究结果一致,说明 CXCL13、HSP90 能够反映支气管哮喘患儿气道高反应和机体变态反应水平。

综上所述,支气管哮喘患儿血清中 CXCL13 和 HSP90 水平显著升高,并且与气道高反应性和机体变态反应呈正相关,上述指标水平越高,患儿气道高反应性和机体变态反应越强。CXCL13 与 HSP90 能够作为评估支气管哮喘患儿急性发作的辅助指标,具有一定的临床参考意义。

参考文献

- [1] 张特,罗小春,王斌,等.阿莫西林克拉维酸钾干混悬剂联合异丙托溴铵雾化吸入治疗支气管哮喘患者合并肺部感染的疗效[J].中华医院感染学杂志,2018,28(11):1654-1657.
- [2] 刘晓燕,施娟.孟鲁司特钠治疗小儿支气管哮喘合并变应性鼻炎的疗效观察[J].中国妇幼保健,2018,33(5):1073-1076.
- [3] 肖绪夏,柯斌,郑汉友.沙丁胺醇联合布地奈德治疗小儿支气管哮喘及对外周嗜酸性粒细胞的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(1):115-117.
- [4] 常兴,张恬,隋雨言,等.支气管哮喘病理机制研究及中西医结合临床治疗进展[J].山东中医药大学学报,2018,42(3):272-275.
- [5] 刘雪茹,王艳丽,胡艳,等.长期吸入不同糖皮质激素类药物对支气管哮喘患儿生长发育的影响[J].国际呼吸杂志,2018,38(7):481-484.
- [6] 王丹,杨丹,王小虎,等.支气管哮喘发病中的固有免疫机制[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(3):228-231.
- [7] BUTTACAVOLI M, DI CARA G, D'AMICO C, et al. Prognostic and functional significant of heat shock proteins (HSPs) in breast cancer unveiled by multi-omics approaches[J]. Biology (Basel), 2021, 10(3):247-247.
- [8] ALTURAIKI W. Elevated plasma levels of CXCL13 chemokine in saudi patients with asthma exacerbation[J]. Cureus, 2022, 14(1):e21142.
- [9] 鲍一笑,陈爱欢,符州,等.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] 洪建国.我国儿童哮喘诊治现状和思考[J].四川大学学报(医学版),2021,52(5):725-728.
- [11] 刘健.支气管哮喘气道重塑机制的研究进展[J].中国现代医学杂志,2022,32(12):51-54.
- [12] 虞欣欣,郑劲平,高怡,等.哮喘患者气道高反应性特点及其日间差异性研究[J].中国全科医学,2022,25(11):1351-1356.
- [13] GRAS D, MARTINEZ-ANTON A, BOURDIN A, et al. Human bronchial epithelium orchestrates dendritic cell activation in severe asthma[J]. Eur Respir J, 2017, 49(3):1602399.
- [14] 黄浩华,乔好婕,黄奕,等. HSP90 α 通过调控气道上皮细胞内质网应激加重屋尘螨诱导的哮喘气道炎症[J].南方医科大学学报,2022,42(3):347-353.
- [15] 王静,苗姝,佟金平,等. CXCL13 在支气管哮喘患者的表达情况及其与 IgE、EOS 和肺功能的相关性[J].重庆医学,2022,51(18):3161-3165.

(收稿日期:2023-01-08 修回日期:2023-05-11)