

• 论 著 •

血清 endocan、DcR3 与支气管哮喘患儿气道炎症的关系*

龚 峰, 张 莉, 周 莉

自贡市第一人民医院儿科, 四川自贡 643000

摘 要:目的 探讨血清内皮细胞特异性分子 1(endocan)、诱骗受体 3(DcR3)与支气管哮喘患儿气道炎症和临床疗效的关系。方法 选取 2020 年 6 月至 2022 年 6 月该院收治的支气管哮喘患儿 171 例作为观察组,另选取同期在该院体检的健康儿童 80 例作为对照组。比较两组的血清 endocan、DcR3 水平及呼出气一氧化氮(FeNO)水平,分析观察组患儿血清 endocan、DcR3 水平与 FeNO 水平的相关性;比较个体化糖皮质激素治疗后的血清 endocan、DcR3 水平,采用单因素和多因素 Logistic 回归分析影响患儿临床疗效的相关因素。结果 观察组血清 endocan、DcR3、FeNO 水平均高于对照组($P<0.05$)。观察组血清 endocan、DcR3 与 FeNO 水平均呈正相关($r=0.569, 0.398, P<0.05$)。治疗后,观察组血清 endocan、DcR3 与 FeNO 水平低于治疗前($P<0.05$)。治疗后,有效组患儿共 140 例,无效组患儿共 31 例。单因素分析结果显示,有效组和无效组患儿的病情程度、过敏史、endocan、DcR3、FeNO 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,病情程度、过敏史、血清 endocan 及 DcR3 水平升高均为影响患儿临床疗效的独立危险因素($P<0.05$)。结论 血清 endocan、DcR3 水平与支气管哮喘患儿气道炎症相关,其水平异常升高会影响支气管哮喘患儿糖皮质激素治疗的临床疗效。

关键词:支气管哮喘; 内皮细胞特异性分子 1; 诱骗受体 3; 气道炎症; 糖皮质激素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.02.008

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2024)02-0165-05

文献标志码:A

Relationship between serum endocan, DcR3 and airway inflammation in children with bronchial asthma*

GONG Feng, ZHANG Li, ZHOU Li

Department of Pediatrics, Zigong First People's Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum endothelial cell specific 1 (endocan), deception receptor 3 (DcR3), airway inflammation and clinical efficacy in children with bronchial asthma. **Methods** A total of 171 children with bronchial asthma who were admitted to the hospital from June 2020 to June 2022 were selected as the observation group, and 80 healthy children who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum endocan, DcR3 levels and exhaled nitric oxide (FeNO) in the two groups were compared, and the correlation between the serum endocan, DcR3 levels and FeNO level in the observation group was analyzed. The levels of serum endocan and DcR3 were compared after individualized glucocorticoid treatment. The related factors affecting the clinical efficacy of the children were analyzed by univariate and multivariate Logistic regression analysis. **Results** The levels of serum endocan, DcR3 and FeNO in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). There was positive correlation between the levels of serum endocan, DcR3 and FeNO in the observation group ($r=0.569, 0.398, P<0.05$). After treatment, the levels of serum endocan, DcR3 and FeNO in the observation group were lower than those before treatment ($P<0.05$). After treatment, there were 140 cases of children in the effective group, and 31 cases of children in the ineffective group. Univariate analysis showed that there were statistical differences between the effective group and the ineffective group in the severity of disease, allergy history, endocan, DcR3 and FeNO levels ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that severity of disease, allergy history, elevated serum levels of endocan and DcR3

* 基金项目:四川省医学科研课题计划(S2020231)。

作者简介:龚峰,男,副主任医师,主要从事儿童呼吸方向的研究。

were all independent risk factors affecting the clinical efficacy of children ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum endocan and DcR3 are significantly related with airway inflammation in children with bronchial asthma, and their abnormally high levels could affect the clinical efficacy of glucocorticoid treatment in children with bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma; endothelial cell specific 1; deception receptor 3; airway inflammation; glucocorticoid

支气管哮喘是儿童常见的慢性呼吸系统炎症性疾病,其主要特征为气道炎症或高反应性,临床表现为气急、喘息、咳嗽、胸闷等,对患儿呼吸系统功能产生严重影响^[1]。糖皮质激素是目前临床治疗支气管哮喘的基础药物,可有效抑制气道炎症,被广泛应用于患儿的治疗^[2]。内皮细胞特异性分子 1(endocan)是一种由血管内皮细胞分泌的新型糖蛋白,参与了内皮细胞的重排,即细胞黏附、迁移、增殖和血管生成,在炎症过程中发挥重要作用^[3]。近年来研究显示,它的表达可受到促血管生成因子或炎症细胞因子和脂多糖的影响而上调, endocan 可能与血管炎症和内皮功能障碍相关,随着研究的深入,有学者认为 endocan 在呼吸系统疾病中发挥重要作用,可作为支气管哮喘诊断和治疗的潜在靶点^[4]。诱骗受体 3(DcR3)是一种肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族的新型免疫分子,在炎症反应中发挥重要作用,有报道显示, DcR3 可能与急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者病情严重程度密切相关,有望成为评估患者预后的预测因子^[5]。本研究分析了血清 endocan、DcR3 与支气管哮喘患儿气道炎症和糖皮质激素治疗效果的关系,以期对支气管哮喘患儿的病情评估及个性化治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2022 年 6 月本院收治的支气管哮喘患儿 171 例作为观察组,其中男 98 例,女 73 例;年龄 4~12 岁,平均(6.23±2.01)岁,参照《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》^[6]根据病情严重程度将患儿为轻度 61 例,中度 71 例,重度 39 例;有过敏史 33 例,无过敏史 138 例。纳入标准:(1)均符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》^[6]中支气管哮喘的诊断标准;(2)急性发作期均采用了个体化糖皮质激素治疗;(3)非危重度;(4)完成全程研究且临床资料齐全。排除标准:(1)合并肿瘤者;(2)合并免疫缺陷疾病者;(3)合并其他呼吸系统疾病者;(4)合并严重心、脑、肾等器质性疾病者;(5)呼吸困难给予机械通气者;(6)依从性差者。另选取同期在本院体检的健康儿童 80 例作为对照组,其中男 45 例,女 35 例;年龄 3~11 岁,平均(6.40±2.54)岁。对照组体检前 3 个月内无呼吸道感染史、经本院体检证实身体健康,两组性别、年龄比较差

异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。研究对象的家长或监护人均签订了知情同意书,本研究经本院伦理委员会批准[编号:伦理(研)2019 年第 73 号]。

1.2 治疗方法 观察组患儿入院后,有低氧血症者应给予吸氧,维持血氧饱和度 >0.94 ,在此基础上给予速效 β_2 受体激动剂缓解急性期症状。患儿吸入布地奈德悬液(普米克令舒, AstraZeneca Pty Ltd. 生产,批准文号 X20010423,规格每支 1 mg/2 mL),每次 1 mg,3 次/天。对于不能口服给药者,静脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠(米乐松, 国药集团容生制药有限公司生产, 国药准字 H20010098,规格 0.5 g)2 mg/(kg·次),每 8 h 重复使用。对于中、重度患儿,在此基础上加用异丙托溴铵,体质量 ≤ 20 kg 者,每次 250 μ g,体质量 >20 kg 者,每次 500 μ g。如经过治疗后症状仍持续加重,出现呼吸衰竭征象时,给予辅助机械通气治疗,所有患儿均治疗 4 周。

1.3 血清 endocan、DcR3 和 气道炎症指标检测 分别于观察组治疗前和对照组体检时,采集两组受试者静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清, -80 $^{\circ}$ C 保存备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 C 反应蛋白(CRP)、endocan 及 DcR3。取外周血,利用血细胞分析仪测定嗜酸性粒细胞(EOS)水平。ELISA 试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司,血细胞分析仪购自潍坊嘉松医疗器械有限公司,严格按照试剂或设备说明书操作。

采用 NO 分析仪检测呼出气一氧化氮(FeNO)水平,受试者端坐,用力呼气后含紧过滤器并吸气约 5 s,用均匀平稳的流速呼气并持续约 10 s,60 s 后可读取 FeNO 水平值。每例受检者检测 3 次取平均值。NO 检测仪(型号:N2)购自广州瑞普医疗科技有限公司,严格按照设备说明书操作。

1.4 临床资料收集 收集患儿的年龄、性别、病情程度、体质量指数(BMI)、过敏史等资料。

1.5 临床疗效评估 治疗后,评价观察组患儿的治疗效果。疗效评价标准参照《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》^[6]中的哮喘控制水平分级,有效为良好控制和部分控制,无效为未控制。

对于 ≥ 6 岁患儿,近 4 周内不存在以下项目或存在 1~2 项者为有效组,存在 3~4 项者为无效组:(1)

夜间因哮喘憋醒；(2)日间症状每周超过 2 次；(3)因哮喘出现活动受限；(4)使用应急缓解药物每周超过 2 次。

对于<6 岁患儿,近 4 周内不存在以下项目或存在 1~2 项者为有效,存在 3~4 项者为无效:(1)夜间因哮喘咳嗽或憋醒；(2)持续至少数分钟的日间症状,每周超过 1 次；(3)使用应急缓解药物每周超过 1 次；(4)因哮喘出现活动受限,活动时易疲劳,较其他儿童活动减少。

1.6 统计学处理 采用 SPSS26.0 分析数据,计量资料经正态性检验,均符合正态分布,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后的比较采用配对 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验;采用 Pearson 法分析相关性;采用单因素及多因素

Logistic 回归分析影响因素。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床和实验室一般资料比较 两组的性别、年龄、BMI、过敏史比较,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组的 EOS、CRP 水平均高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清 endocan、DcR3 水平及气道炎症指标比较 观察组血清 endocan、DcR3、FeNO 水平均高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 观察组血清 endocan、DcR3 水平与气道炎症指标相关性 观察组患儿的血清 endocan、DcR3 水平与 FeNO 水平均呈正相关($r=0.569,0.398, P<0.05$)。见图 1。

表 1 两组临床和实验室一般资料比较[n/n 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	过敏史(有/无)	EOS(10 ⁹ /L)	CRP(mg/L)
观察组	171	98/73	6.23±2.01	19.78±2.11	33/138	1.08±0.34	18.28±4.14
对照组	80	45/35	6.40±2.54	19.52±1.74	15/65	0.30±0.11	5.10±0.52
χ^2/t		0.025	—0.573	0.960	0.011	20.016	28.341
<i>P</i>		0.874	0.567	0.338	0.918	<0.001	<0.001

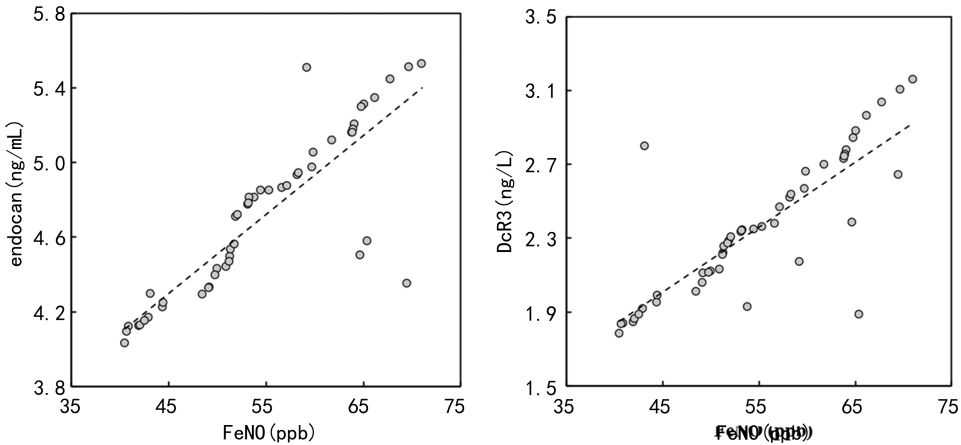


图 1 观察组血清 endocan、DcR3 水平与气道炎症指标相关性散点图

表 2 两组血清 endocan、DcR3 水平及气道炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	endocan (ng/mL)	DcR3 (ng/L)	FeNO (ppb)
观察组	171	4.79±0.45	2.49±0.41	55.48±9.24
对照组	80	3.12±0.38	0.62±0.13	12.46±4.23
<i>t</i>		28.715	39.826	39.710
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 观察组治疗前后的血清 endocan、DcR3、FeNO 水平比较 观察组治疗后的血清 endocan、DcR3、Fe-

NO 水平均低于治疗前($P<0.05$)。见表 3。

表 3 观察组治疗前后的血清 endocan、DcR3、FeNO 水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	endocan (ng/mL)	DcR3 (ng/L)	FeNO (ppb)
治疗前	171	4.79±0.45	2.49±0.41	55.48±9.24
治疗后	171	3.87±0.23	1.50±0.27	22.03±4.56
<i>t</i>		10.431	9.505	12.953
<i>P</i>		0.006	0.009	0.004

2.5 影响患儿临床疗效的单因素分析 治疗后,有

效组患儿共 140 例,无效组患儿共 31 例。单因素分析结果显示,有效组和无效组患儿的病情程度、过敏史、FeNO、endocan、DcR3 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 影响患儿临床疗效因素的单因素分析 [$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]				
项目	有效组 ($n=140$)	无效组 ($n=31$)	$\chi^2/Z/t$	P
性别				
男	80(57.14)	18(58.06)	0.179	0.672
女	60(42.86)	13(41.94)		
年龄(岁)				
4~6	54(38.57)	10(32.26)	0.432	0.511
>6~12	86(61.43)	21(67.74)		
体质量指数(kg/m^2)				
<16.0	45(32.14)	9(29.03)	0.240	0.888
16.0~22.0	70(50.00)	17(54.84)		
>22.0	25(17.86)	5(16.13)		
病情程度				
轻度	55(39.29)	6(19.35)	11.005	0.001
中度	61(43.57)	10(32.26)		
重度	24(17.14)	15(48.39)		
过敏史				
有	18(12.86)	15(48.39)	10.292	0.001
无	122(87.14)	16(51.61)		
FeNO(ppb)	51.70 $\pm$ 9.68	72.54 $\pm$ 8.29	11.112	<0.001
endocan(ng/mL)	3.29 $\pm$ 0.32	11.56 $\pm$ 0.44	120.984	<0.001
DcR3(ng/L)	1.33 $\pm$ 0.30	7.72 $\pm$ 0.29	149.152	<0.001

2.6 影响患儿临床疗效因素的多因素 Logistic 回归分析 以临床治疗效果为因变量,病情程度(轻度或中度=0,重度=1)、过敏史(无=0,有=1)、endocan、DcR3、FeNO 水平为自变量(原值输入),多因素 Logistic 回归分析结果显示,病情程度、过敏史、endocan 及 DcR3 水平升高均为影响患儿临床疗效的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 5 影响患儿临床疗效因素的多因素 Logistic 回归分析						
项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
病情程度	0.453	0.244	9.209	<0.001	1.814	1.763~1.910
过敏史	0.679	0.210	8.177	<0.001	1.700	1.655~1.808
endocan	0.132	0.201	9.451	<0.001	1.695	1.598~1.794
DcR3	0.195	0.259	6.092	<0.001	1.783	1.650~1.831

3 讨 论

支气管哮喘是一种好发于儿童的由嗜酸粒细胞浸润、免疫球蛋白介导及多项细胞组分参与的异质性

疾病,对患儿健康的影响较大,气道炎症可引发肺脏及全身的反应,随着病程增加或反复发作,气道结构的改变和气道重塑的加深可能进展到患儿成年^[7]。目前尚无根治支气管哮喘的方案,哮喘急性发作时应立即对症治疗,通常是首先使用吸入性速效 β_2 受体激动剂,以缓解气道阻塞症状,而后合理应用支气管扩张剂、糖皮质激素等药物治疗。其中吸入性糖皮质激素可作用于该病的各个发病环节和不同年龄段患者,可有效抑制气道炎症,是目前应用最广的药物^[8]。探究与支气管哮喘患儿气道炎症和治疗效果有关的因素,对患儿治疗效果的提升有重要意义。

endocan 最初克隆于人脐静脉内皮细胞的 cDNA 文库,主要表达于肺内皮细胞中,在肾内皮细胞中也可被少量检测到^[9-10]。近年来有研究表明,endocan 参与了呼吸系统疾病的病理过程^[11]。本研究结果提示,endocan 水平与 FeNO 呈正相关,可能原因是 endocan 通过多种信号传导途径,参与体内黏附分子介导的细胞迁移、细胞黏附、炎症反应等过程,参与了支气管哮喘及炎症反应的病理过程。endocan 是淋巴细胞相关抗原-1(LFA-1)的一个特异性配体,endocan 通过对 LFA-1 与可溶性的细胞间黏附分子-1(ICAM-1)竞争性抑制作用,潜在地抑制中性粒细胞在内皮细胞中的黏附,从而参与机体的炎症反应^[12-13]。endocan 还可能调节 T 淋巴细胞上的 LFA-1/ICAM-1 共刺激通路,并可能定位免疫反应中的 Th1/Th2 平衡^[14]。endocan 水平升高可导致机体免疫保护作用受限,可反映病情严重程度或预测疾病的不良结局,endocan 水平较高可能意味着病情较重或临床疗效较差,本研究结果显示,endocan 水平升高为影响患儿临床疗效的独立危险因素。

DcR3 是一种可溶性受体,具有竞争抑制功能性受体的作用^[15]。有报道称,慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 DcR3 异常高表达,是患者预后不良的危险因素^[16];另有研究认为,血清 DcR3 与 ARDS 患者病情严重程度、炎症反应程度及预后相关,且可作为 ARDS 患者独立预后预测因子^[17],推测 DcR3 亦有可能参与哮喘的发生发展。本研究结果提示,DcR3 与支气管哮喘患儿气道炎症反应有关。炎症反应在支气管哮喘的发病过程中起重要作用,DcR3 在炎症反应中表现为高表达,通过与超家族配体结合,干扰其与正常功能受体的结合以调控炎症反应^[18-19]。DcR3 与支气管哮喘及炎症反应的发生和发展的关系体现在 DcR3 可竞争性结合 FasL 配体,抑制 Fas/FasL 凋亡途径;破坏 DcR3 与 FasL 的平衡,可能导致机体清除病原体如肺炎球菌等能力下降^[20]。本研究结果显示,DcR3 水平升高为影响患儿临床疗效的独

立危险因素, DcR3 水平升高意味着炎症反应未得到有效抑制, 同时 DcR3 是较强的细胞调节因子, 可降低 T 淋巴细胞与抗原呈递细胞间的相互作用, 下调免疫细胞吞噬免疫复合物和凋亡小体的活性, 进而下调宿主免疫系统, 导致患儿临床疗效较差^[21]。

本研究结果显示, 采用糖皮质激素治疗的患儿有效率为 81.9%, 有效组的血清 endocan、DcR3 水平均低于无效组, 此结果不但证实了前文所述 endocan、DcR3 在支气管哮喘炎症反应中的作用, 还提示二者水平的升高在一定程度上抑制了糖皮质激素的治疗效果。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 病情程度、过敏史、endocan 及 DcR3 水平升高均为影响患儿临床疗效的独立危险因素。因此, 制订临床治疗方案时应关注上述指标, 以取得更好的疗效。

综上所述, 血清 endocan、DcR3 水平与支气管哮喘患儿气道炎症存在一定相关性, endocan、DcR3 水平升高是糖皮质激素治疗疗效的独立危险因素, 建议临床关注血清 endocan、DcR3 水平升高的支气管哮喘患儿, 以进行合理干预, 或许有助于提升治疗效果。

参考文献

- [1] 孙军锋, 王亚坤, 段晨初, 等. 118 例儿童支气管哮喘发病危险因素的病例对照研究[J]. 实用预防医学, 2021, 28(7): 843-845.
- [2] 刘琳, 武怡, 孟令建, 等. 槐杞黄颗粒联合吸入糖皮质激素对支气管哮喘患儿肺功能、细胞免疫因子及 CCL3、CCL5 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(24): 4781-4785.
- [3] QIU C R, FU Q, SUI J, et al. Endocan: endothelial dysfunction, inflammation, or both? [J]. Angiology, 2017, 68(1): 80.
- [4] 彭贵鑫, 管淑红, 周军. Endocan 在呼吸系统疾病中的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42(19): 1516-1520.
- [5] 黄丽英, 梁振佳, 高天野. 急性呼吸窘迫综合征患者血清 HSP70 和 DcR3 水平变化及其意义[J]. 山东医药, 2021, 61(10): 67-69.
- [6] 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.
- [7] 费凡, 吉宁飞, 黄茂. 支气管哮喘发病机制的新认识[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(12): 955-960.
- [8] 梁磊, 成孟瑜, 段炜, 等. 口服糖皮质激素对哮喘患者全身

- 及局部气道炎症反应的影响[J]. 中国医药, 2022, 17(11): 1634-1637.
- [9] BALTA S, BALTA I, MIKHAILIDIS D P. Endocan: a new marker of endothelial function[J]. Curr Opin Cardiol, 2021, 36(4): 462-468.
- [10] SCURUCHI M, D'ASCOLA A, AVENOSO A, et al. Endocan, a novel inflammatory marker, is upregulated in human chondrocytes stimulated with IL-1 beta[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(3): 1589-1597.
- [11] 彭贵鑫, 管淑红, 周军. Endocan 在呼吸系统疾病中的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42(19): 1516-1520.
- [12] 赵蓉, 董士民, 杜立建. endocan 的研究进展[J]. 山东医药, 2013, 53(45): 87-89.
- [13] 马力丰, 刘月霞, 刘宏强, 等. 呼吸机相关性肺炎患者肺部超声评分与 NAMPT、Endocan、NLR 的关系[J]. 影像科学与光化学, 2022, 40(1): 94-99.
- [14] GAUDET A, PORTIER L, MATHIEU D, et al. Cleaved endocan acts as a biologic competitor of endocan in the control of ICAM-1-dependent leukocyte diapedesis[J]. J Leukoc Biol, 2020, 107(5): 833-841.
- [15] KAMAL A, ABDELMEGEID A K, GABR M A M, et al. Serum decoy receptor 3 (DcR3): a promising biomarker for atopic asthma in children[J]. Immunol Res, 2021, 69(6): 568-575.
- [16] 刘雯, 费维伦, 梁春阳, 等. 血清 DcR3 对 COPD 急性加重期患者预后评估的应用价值[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(2): 225-229.
- [17] 谢姿, 胡明冬, 王长征, 等. 血清 DcR3 在急性呼吸窘迫综合征预后评估中的价值[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(12): 1644-1648.
- [18] CHEN M H, KAN H T, LIU C Y, et al. Serum decoy receptor 3 is a biomarker for disease severity in nonatopic asthma patients[J]. J Formos Med Assoc, 2017, 116(1): 49-56.
- [19] 赵佳媛, 许婷婷, 吴笛, 等. DcR3 ALB 水平与慢阻肺急性加重期合并呼吸衰竭患者转归关系[J]. 河北医学, 2021, 27(9): 1436-1440.
- [20] 黄争, 赵辉. 血清 DcR3 水平与早产儿呼吸窘迫综合征的关系[J]. 海南医学, 2020, 31(12): 1562-1565.
- [21] 孙艳, 兰小鹏. DcR3 与免疫系统关系的研究进展[J]. 现代免疫学, 2004, 24(4): 338-340.

(收稿日期: 2023-07-12 修回日期: 2023-10-19)