

引用本文:郑华月,张云涵,郑春阳.血清骨桥蛋白、维生素D、白三烯B4对支气管哮喘病儿诊断及预后的应用价值[J].安徽医药,2022,26(1):126-131.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.01.029.

◇临床医学◇



血清骨桥蛋白、维生素D、白三烯B4对支气管哮喘病儿诊断及预后的应用价值

郑华月¹,张云涵²,郑春阳³

作者单位:¹南阳医学高等专科学校第一附属医院儿二科,河南 南阳473000;

²南阳医学高等专科学校妇儿教研室,河南 南阳473000;

³南阳医学高等专科学校第二附属医院心电图室,河南 南阳473000

摘要: **目的** 探究血清骨桥蛋白(OPN)、维生素D[25(OH)D]、白三烯B4(LTB4)对支气管哮喘(BA)病儿诊断及预后的应用价值。**方法** 选取南阳医学高等专科学校第一附属医院2017年9月至2019年9月收治的BA病儿104例作为观察组,另选取同期健康体检儿童98例作为对照组。检测对比两组及不同预后病儿血清OPN、25(OH)D、LTB4水平,分析血清各指标对儿童BA的诊断价值及与预后的关系。**结果** 观察组治疗前血清OPN(583.46±120.55)ng/L、LTB4(20.53±4.22)ng/L高于对照组(212.77±65.31)ng/L、(8.06±2.18)ng/L,血清25(OH)D(25.10±6.19)ng/L低于对照组(40.05±7.27)ng/L($P<0.05$);有过敏史、有呼吸道反复感染史、父母有哮喘史以及治疗前血清OPN、LTB4、25(OH)D均是儿童BA的独立影响因素($P<0.05$);血清OPN、25(OH)D、LTB4及其联合诊断评估BA的曲线下面积AUC(95%CI)分别为0.790(0.728~0.844)、0.771(0.706~0.827)、0.809(0.748~0.861)及0.892(0.841~0.931)。治疗第7天、第14天控制者、部分控制者血清OPN、LTB4低于治疗前,25(OH)D高于治疗前($P<0.05$);控制者治疗第7天、第14天血清OPN、LTB4(391.29±73.20)ng/L、(300.47±68.81)ng/L、LTB4(15.42±2.63)ng/L、(11.90±2.81)ng/L低于部分控制者(452.26±92.45)ng/L、(378.14±74.35)ng/L、(17.79±3.02)ng/L、(14.14±3.17)ng/L、未控制者(557.82±117.28)ng/L、(557.82±117.28)ng/L、(25.12±2.93)ng/L、(25.55±3.12)ng/L、25(OH)D(31.06±3.17)ng/L、(34.77±4.10)ng/L高于部分控制者(28.21±3.02)ng/L、(30.64±3.76)ng/L、控制者(25.12±2.93)ng/L、(25.12±2.93)ng/L($P<0.05$)。logistic回归分析显示,治疗第14天血清OPN、LTB4、25(OH)D均是预后不良的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** 血清OPN、25(OH)D、LTB4水平在BA病儿中呈异常表达,三者联合应用有望成为BA的更有效诊断手段,为临床选择针对性治疗方案及预后评估提供参考。

关键词: 支气管哮喘; 骨桥蛋白; 维生素D; 白三烯B4; 受试者工作特征曲线; 儿童

The value of serum osteopontin, vitamin D and leukotriene B4 in the diagnosis and prognosis of children with bronchial asthma

ZHENG Huayue¹,ZHANG Yunhan²,ZHENG Chunyang³

*Author Affiliations:*¹Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang, Henan 473000, China;²Department of Women and Children, Nanyang Medical College, Nanyang, Henan 473000, China;³Electrocardiogram Room, The Second Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang, Henan 473000, China

Abstract: **Objective** To investigate the application value of serum osteopontin (OPN), vitamin D (25(OH)D), leukotriene B4 (LTB4) in the diagnosis and prognosis of children with bronchial asthma (BA). **Methods** A total of 104 children with BA who were treated in The First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College from September 2017 to September 2019 were selected as the observation group, and 98 children with healthy physical examination during the same period were selected as the control group. The serum levels of OPN, 25(OH)D, LTB4 in the two groups and children with different prognosis were detected and compared, and the diagnostic value of serum indicators and the relationship with the prognosis were analyzed. **Results** Serum OPN (583.46±120.55) ng/L and LTB4 (20.53±4.22) ng/L of the observation group before treatment were higher than those of the control group (212.77±65.31) ng/L (8.06±2.18) ng/L, and serum 25(OH) D (25.10±6.19) ng/L was lower than the control group (40.05±7.27) ng/L ($P<0.05$); a history of allergies, a history of repeated respiratory tract infections, a history of parental asthma, and serum OPN and LTB4, 25 before treatment (OH)D were all independent influencing factors of BA in children ($P<0.05$); serum OPN, 25(OH)D, LTB4 and their combined diagnosis and assessment of BA area under the curve AUC (95%CI) were 0.790 (0.728-0.844), 0.771 (0.706-0.827), 0.809 (0.748-0.861) and 0.892 (0.841-0.931). Serum OPN and LTB4 of the totally controlled and partially controlled were lower than those before treatment on the 7th

and 14th day of treatment, and 25(OH)D was higher than that before treatment ($P<0.05$); the serum OPN of the controllers on the 7th and 14th day of treatment, LTB4 (391.29 ± 73.20) ng/L, (300.47 ± 68.81) ng/L, LTB4 (15.42 ± 2.63) ng/L, (11.90 ± 2.81) ng/L are lower than some controls (452.26 ± 92.45) pg/mL, (378.14 ± 74.35) ng/L, (17.79 ± 3.02) ng/L, (14.14 ± 3.17) ng/L, uncontrolled (557.82 ± 117.28) ng/L, (557.82 ± 117.28) ng/L, (25.12 ± 2.93) ng/L, (25.55 ± 3.12) ng/L, 25(OH)D (31.06 ± 3.17) ng/L, (34.77 ± 4.10) ng/L higher than some controls (28.21 ± 3.02) ng/L, (30.64 ± 3.76) ng/L, controller (25.12 ± 2.93) ng/L, (25.12 ± 2.93) ng/L ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that serum OPN, LTB4, and 25(OH)D on the 14th day of treatment were independent influencing factors for poor prognosis ($P<0.05$). **Conclusion** Serum OPN, 25(OH)D, LTB4 levels are abnormally expressed in children with BA. The combination of the three is expected to be an effective diagnostic tool for BA, providing reference for clinical selection of targeted treatment and assessment of prognosis.

Key words: Bronchial asthma; Osteopontin; Vitamin D; Leukotriene B4; Receiver operating characteristic curve; Child

流行病学调查显示,我国儿童支气管哮喘(bronchial asthma, BA)发病率约为3.00%~7.45%^[1-2],疾病反复发作所致气道重塑是造成其病程迁延的主要原因^[3]。BA主要通过临床症状、体征及抗哮喘治疗效果进行诊断,而对于临床表现不典型的病人常通过支气管舒张试验、支气管激发试验、抗炎治疗后肺功能改善情况等诊断。但关于临床表现的内容主观性较强,且缓解期常无症状,加之儿童病史采集及问诊常会出现不准确、不完整,试验操作不配合等情况,可能会影响诊断的准确性。报道显示,细胞因子网络失衡是BA发生的病理基础^[4],而Th2细胞因子、嗜酸细胞趋化因子共同诱导嗜酸性粒细胞募集与浸润,进而引起气道炎症,可能是其发病关键因素^[5]。而骨桥蛋白(OPN)是细胞外基质中一种重要的多功能磷酸化糖蛋白,在T细胞、单核细胞、嗜酸粒细胞等诸多免疫细胞中呈异常表达,参与炎症免疫反应,已被证实哮喘发病中具有重要作用^[7];白三烯B4(LTB4)是由响应炎症递质的白细胞产生,对中性粒细胞具有较强的趋化、活化作用,可刺激炎症细胞释放,损伤机体呼吸道上皮,诱发呼吸道高反应状态,是哮喘疾病发生发展中关键炎症递质之一^[8]。另外,有研究证实,维生素D缺乏会损伤肺功能,提高哮喘急性发作频率^[6],而临床主要以25(OH)D作为维生素D主要评估指标。但关于血清OPN、25(OH)D、LTB4联合对BA的诊断价值仍需进一步探究。基于此,本研究综合分析血清OPN、25(OH)D、LTB4水平在BA患儿诊断及预后中的应用价值。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取南阳医学高等专科学校第一附属医院2017年9月至2019年9月收治的BA患儿104例作为观察组,年龄范围为2~9岁,体质量范围为14.0~34.5 kg;另选取同期健康体检儿童98例作为对照组,年龄范围为2~8岁,体质量范围为14.3~34.2 kg。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。两组性别、年龄、体质量均差异无统计学意义($P>0.05$),而在过敏史、呼吸道反复感染史、母乳喂养等方面差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

纳入标准:(1)观察组均符合国内公认的、并已获临床肯定的儿童支气管哮喘诊断金标准,即《儿童支气管哮喘诊断与防治指南2016年版》^[9]中BA诊断标准;(2)两组临床资料完整,监护人均签署知情同意书。

排除标准:(1)先天性心肺疾病者;(2)合并钙磷代谢性疾病者;(3)近12周内补充维生素D者;(4)合并肝肾等重要脏器器质性病变者;(5)合并支气管肺发育不良、支气管异物、胃食管反流或其他疾病者;(6)存在吸入用布地奈德混悬液、孟鲁司特钠咀嚼片等药物过敏史者;(7)中途放弃治疗、临床资料不完整者;(8)监护人精神行为异常。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 空腹取5 mL静脉血,离心12 min, 3 000 r/min,分离取血清。

(1)采用酶联免疫吸附法检测血清OPN、LTB4水平,试剂盒购自上海卡努生物科技有限公司,具体操作:取出所需板条,设置标准品孔、样本孔,标准品孔各加不同浓度标准品50 μ L,同时样本孔中

表1 儿童支气管哮喘104例与健康体检儿童98例一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	体质量/(kg, $\bar{x}\pm s$)	过敏史(有/无)/例	呼吸道反复感染史(有/无)/例	母乳喂养(是/否)/例	父母哮喘史(有/无)/例	饲养宠物(是/否)/例
对照组	98	37/61	5.57 $\pm$ 1.40	26.12 $\pm$ 7.37	19/79	22/76	73/25	24/74	21/77
观察组	104	40/64	5.39 $\pm$ 1.26	25.86 $\pm$ 7.01	65/39	62/42	56/48	59/45	44/60
$\chi^2(t)$ 值		0.01	(0.96)	(0.26)	38.60	28.69	9.32	21.67	10.08
P值		0.918	0.337	0.797	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	0.001

加入待测样本 50 μL , 空白孔不加。除空白孔外, 标准品孔、样本孔中每孔加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的检测抗体 100 μL , 用封板膜封住反应孔, 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴锅或恒温箱温育 60 min。弃去液体, 吸水纸上拍干, 每孔加满洗涤液(350 μL), 静置 1 min, 甩去洗涤液, 吸水纸上拍干, 重复洗板 5 次。每孔加入底物 A、B 各 50 μL , 37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 15 min。每孔加入终止液 50 μL , 15 min 内, 在 450 nm 波长处测定各孔的吸光度(OD 值)。

(2) 采用电化学发光分析仪(型号: Cobas e411)检测血清 25(OH)D 水平, 仪器购自美国罗氏公司, 上述均严格按照仪器、试剂盒说明书操作。

1.2.2 治疗方法 观察组均接受规范化分级治疗, 并每次雾化吸入 1~2 mL 布地奈德混悬液(Astra-Zeneca Pty Ltd, 批号 H20140474)+3 mL 氯化钠溶液(0.9%), 每次 15~20 min, 2 次/天, 控制其氧流量为 5 L/min, 坚持治疗 1 周, 雾化吸入完成后指导患儿清水及时漱口。同时每晚口服孟鲁司特钠咀嚼片(Merck Sharp & Dohme B.V., 批号 J20130054), 6~9 岁儿童, 每次 5 mg, 1 次/天, 2 岁以上 6 岁以下儿童, 每次 4 mg, 1 次/天, 均持续治疗 4 周。

1.3 观察指标 (1) 对比两组治疗前血清 OPN、25(OH)D、LTB4 水平。(2) 分析血清 OPN、25(OH)D、LTB4 单一及联合应用对儿童 BA 的诊断价值。(3) 采用儿童哮喘控制测试(Childhood asthma control test, C-ACT)^[10] 评估预后, 总计 27 分, 其中 C-ACT 评分 ≤ 19 分为未控制; 20~22 分为部分控制; C-ACT 评分 ≥ 23 分为控制。对比不同预后患儿治疗前、治疗第 7 天、第 14 天血清 OPN、25(OH)D、LTB4 水平变化趋势。(4) 治疗第 14 天血清 OPN、25(OH)D、LTB4 与儿童 BA 预后的关系。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 23.0 进行研究资料分析。观测资料中的计量数据, 均通过正态性检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 描述。两组间的比较采用两独立样本 t 检验。两组不同时间点比较采用两因素重复测量数据的方差分析+两两组间比较 LSD- t 检验+两两时间比较差值 t 检验。计数资料以例数及率描述, 两组

间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。通过绘制 ROC 曲线分析血清 OPN、25(OH)D、LTB4 对儿童 BA 的诊断效能。治疗 14 d 后血清 OPN、25(OH)D、LTB4 与预后的关系采用非条件 logistic 回归。

本研究统计推断的检验水准 $\alpha=0.05$ 。重复测量分析之时间维度的多次比较按 Bonferroni 校正法调整检验水准。

2 结果

2.1 两组血清 OPN、25(OH)D、LTB4 水平 观察组治疗前血清 OPN、LTB4 高于对照组, 血清 25(OH)D 低于对照组($P<0.05$), 见表 2。

表 2 儿童支气管哮喘 104 例与健康体检儿童 98 例血清 OPN、25(OH)D、LTB4 水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	OPN/(ng/L)	25(OH)D/(ng/L)	LTB4/(ng/L)
对照组	98	212.77 $\pm$ 65.31	40.05 $\pm$ 7.27	8.06 $\pm$ 2.18
观察组	104	583.46 $\pm$ 120.55	25.10 $\pm$ 6.19	20.53 $\pm$ 4.22
t 值		27.38	15.77	26.15
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: OPN 为血清骨桥蛋白, 25(OH)D 为维生素 D, LTB4 为白三烯 B4。

2.2 儿童发生 BA 危险因素的二元 logistic 回归分析 以儿童是否存在 BA 为应变量, 赋值: 1=有支气管哮喘, 0=无支气管哮喘的健康体检者。以组间基线数据、血清 OPN、25(OH)D 等单因素分析中 $P>0.1$ 的指标为自变量, 建立非条件 logistic 回归模型。采用逐步后退法进行二元 logistic 回归分析, 结果显示, 有过敏史、有呼吸道反复感染史、父母有哮喘史以及治疗前血清 OPN、LTB4、25(OH)D 均是儿童 BA 的独立影响因素($P<0.05$), 见表 3。

2.3 血清 OPN、25(OH)D、LTB4 对儿童 BA 的诊断价值 进一步探讨血清 OPN、25(OH)D、LTB4 对儿童 BA 的诊断价值如下: (1) 各指标的单独应用。以观察组为阳性样本, 对照组为阴性样本, 建立 ROC 诊断分析模型, 被分析指标按样本总水平数值范围划分为若干个组段, 建立 ROC 曲线。再以软件拟合之 ROC 曲线读取约登指数最大值点, 对应计算理论阈值和敏感度、特异度。经 ROC 分析知, 该指

表 3 儿童发生支气管哮喘危险因素的二元 logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
有过敏史	1.519	0.391	15.091	<0.001	4.568	2.122~9.830
有呼吸道反复感染史	1.357	0.363	13.974	<0.001	3.885	1.906~7.913
父母有哮喘史	1.216	0.321	14.350	<0.001	3.374	1.798~6.329
治疗前 OPN	0.317	0.084	14.241	<0.001	1.373	1.164~1.619
治疗前 25(OH)D	-0.634	0.198	10.253	0.002	0.530	0.359~0.782
治疗前 LTB4	0.872	0.241	13.092	<0.001	2.392	1.942~6.930

注: OPN 为血清骨桥蛋白, 25(OH)D 为维生素 D, LTB4 为白三烯 B4。

标具有较高的诊断价值,AUC(95%CI)分别为0.790(0.728~0.844)、0.771(0.706~0.827)、0.809(0.748~0.861)。分析结果列于表4,ROC分析曲线见图1。

(2)各指标的联合应用.采用SPSS软件的联合应用ROC理论模式(LogP模式:对各单独应用指标进行综合回归,建立logistic预测/诊断评估模型,并将三指标转化得到的联合应用预测概率的预测变量,并据此进行联合应用的ROC分析)。结果显示,联合应用对儿童BA的诊断的AUC(95%CI)为0.892(0.841~0.931)。提示其诊断效能均较单一指标均有明显提高。亦见表4和图1。

2.4 不同预后患儿治疗前后血清 OPN、25(OH)D、LTB4水平变化趋势

经有效治疗后,104例BA患儿中48例控制,36例部分控制,20例未控制。

对比不同预后患儿治疗前、治疗第7天、第14天血清OPN、25(OH)D、LTB4水平变化趋势,组间和时间对各指标的影响均存在交互作用($P<0.05$)。进一步对内因素单独效应进行分析,组间单独效应:三组间治疗第7天、第14天各指标水平均差异有统计学意义

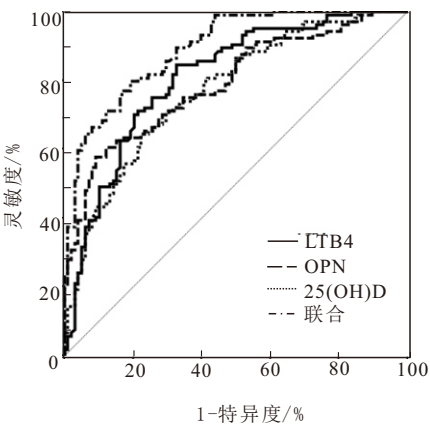


图1 治疗前血清骨桥蛋白(OPN),维生素D[25(OH)D],白三烯B4(LTB4)单独及联合应用对儿童支气管哮喘104例诊断的ROC曲线

($P<0.05$);时间因素单独效应:时间因素对三组各指标的影响均差异有统计学意义($P<0.05$)。两两精细比较,治疗第7天、第14天控制者、部分控制者血清OPN低于治疗前,25(OH)D高于治疗前($P<0.017$);控制者治疗第7天、第14天血清OPN、LTB4低于部分控制者、未控制者,25(OH)D高于部分控制者、控制者($P<0.05$)。见表5。

表4 治疗前血清OPN、25(OH)D、LTB4单独及联合应用对儿童支气管哮喘104例的诊断效能

指标	AUC(95%CI)	单独检验Z,P值	截断值	敏感度/%	特异度/%
OPN	0.790(0.728~0.844)	9.259,<0.001	457.51 ng/L	57.69	90.82
25(OH)D	0.771(0.706~0.827)	8.283,<0.001	33.05 ng/L	64.42	77.55
LTB4	0.809(0.748~0.861)	10.074,<0.001	13.61 ng/L	84.62	67.35
联合应用	0.892(0.841~0.931)	18.293,<0.001	—	89.81	88.61

注:OPN为血清骨桥蛋白,25(OH)D为维生素D,LTB4为白三烯B4。

表5 不同预后支气管哮喘患儿治疗前后血清OPN、25(OH)D、LTB4水平变化趋势/ $\bar{x} \pm s$

分组	例数	OPN/(ng/L)	25(OH)D/(ng/L)	LTB4/(ng/L)
控制者	48			
治疗前		582.29±124.26	25.22±3.24	20.28±2.93
治疗第7天		391.29±73.20 ^①	31.06±3.17 ^①	15.42±2.63 ^①
治疗第14天		300.47±68.81 ^①	34.77±4.10 ^①	11.90±2.81 ^①
部分控制者	36			
治疗前		584.16±128.10	25.07±4.03	20.91±3.08
治疗第7天		452.26±92.45 ^{①②}	28.21±3.02 ^{①②}	17.79±3.02 ^{①②}
治疗第14天		378.14±74.35 ^{①②}	30.64±3.76 ^{①②}	14.14±3.17 ^{①②}
未控制者	20			
治疗前		585.01±130.07	24.87±3.59	20.45±3.76
治疗第7天		557.82±117.28 ^{②③}	25.12±2.93 ^{②③}	20.18±3.26 ^{②③}
治疗第14天		561.02±120.49 ^{②③}	25.55±3.12 ^{②③}	19.25±3.50 ^{②③}
整体分析(HF系数)		0.916 5	0.974 9	0.913 2
组间F,P值		51.041,0.000	63.581,0.000	51.933,0.000
时点F,P值		70.687,0.000	59.384,0.000	72.568,0.000
交互F,P值		13.692,0.000	14.587,0.000	11.920,0.000

注:OPN为血清骨桥蛋白,25(OH)D为维生素D,LTB4为白三烯B4。

①与组内治疗前比较, $P<\alpha'$, α' 为Bonferroni校正后的检验水准=0.05/3=0.017。②与控制者同时点比较, $P<0.05$ 。③与部分控制者比较, $P<0.05$ 。

2.5 影响儿童BA预后的单因素分析 将儿童BA治疗后预后情况分为预后不良(未能控制)和控制良好(控制和部分控制),并进行单因素分析,结果显示,预后不良的BA患儿治疗第14天OPN、LTB4明显高于控制良好患儿,而治疗第14天25(OH)D明显低于控制良好患儿($P<0.05$)。见表6。

2.6 儿童BA预后影响因素的二元logistic回归分析 以儿童BA预后为应变量,赋值:1=预后不良(未能控制),0=控制良好(控制和部分控制)。以单因素分析中 $P>0.1$ 的指标为自变量,建立非条件logistic回归模型。采用逐步后退法进行二元logistic回归分析,结果显示,治疗第14天血清OPN、LTB4、

25(OH)D均是预后不良的独立影响因素($P<0.05$),见表7。

3 讨论

目前临床尚未完全明确BA发病机制,大量研究认为,Th1/Th2失衡可能是BA发病的主要免疫学基础,能在一定程度上促进炎症细胞因子及IgE大量释放,诱发变态反应^[11]。因此,积极探索BA发病机制,对BA诊断及预后评估均具有重要指导意义。

OPN是临床公认的Th1型免疫反应的关键细胞因子,在Th1细胞及Th2细胞介导的IV型、I型变态反应中发挥重要作用^[12-13]。王仁忠等^[14]研究发现,BA患儿血清OPN水平呈上升趋势,支持本研究结果。推测OPN可能参与BA发生、发展。OPN通过与多种炎症递质、细胞因子相互作用,间接参与中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等炎症细胞趋化、浸润过程,进而增殖支气管平滑肌细胞,上调基质金属蛋白酶-9、白细胞介素13等表达,参与气道组织重塑,诱导气道炎症持续存在,从而促进BA病情进展。通过绘制ROC曲线进一步证明,血清OPN诊断BA的AUC较大,具有较好的诊断效能。另外,治疗第7天、第14天血清OPN水平在控制者、部分控制者中呈低表达,与兰芙蓉等^[15]研究结论相似,且治疗第14天OPN也是影响儿童BA预后的独立危险因素,有力佐证了OPN水平下调会发挥抗炎作用,抑制气道炎症反应,防止肺组织及气道组织重塑,提高支气管平滑肌肌动蛋白表达,减小基底膜厚度,预防气道纤维化,从而BA患儿临床预后。

LTB4可活化白细胞,对中性粒细胞产生强效化学诱导反应,介导相关黏附蛋白表达,从而增加血管通透性,促进黏液分泌^[16-17]。本研究结果显示,血清LTB4水平在BA患儿中呈异常高表达,与熊璎珞^[18]结果基本一致,证实了LTB4在BA发作中具有重要作用。血清LTB4水平高表达,可能通过与其主要功能受体BLT1相互作用,促进中性粒细胞、效应T细胞等细胞因子趋化与活化,参与细胞因子网络调节,刺激白细胞介素1、肿瘤坏死因子- α 等炎症递质释放,从而加重气道嗜酸性粒细胞炎症,引发BA。ROC曲线表明,血清LTB4诊断BA的AUC也很大,可见早期检测血清LTB4浓度,对BA患儿具有一定诊断价值。而治疗第14天血清LTB4是BA

表6 影响儿童支气管哮喘预后的单因素分析				
临床资料	预后不良 (n=20)	控制良好 (n=84)	$t(\chi^2)$ 值	P值
性别/例			(0.025)	0.875
男	8	32		
女	12	52		
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	5.35 $\pm$ 1.32	5.40 $\pm$ 1.35	0.150	0.882
体质量/ $\bar{x} \pm s$	26.45 $\pm$ 7.41	25.72 $\pm$ 7.24	0.404	0.687
过敏史/例			(1.651)	0.199
有	15	50		
无	5	34		
呼吸道反复感染史/例			(1.109)	0.292
有	14	48		
无	6	36		
母乳喂养/例			(0.780)	0.377
是	9	47		
否	11	37		
父母哮喘史/例			(0.690)	0.406
有	13	46		
无	7	38		
饲养宠物/例			(0.600)	0.438
是	10	34		
否	10	50		
治疗第14天指标				
OPN/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	561.02 $\pm$ 120.49	333.76 $\pm$ 77.69	10.467	<0.001
25(OH)D/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	25.55 $\pm$ 3.12	33.00 $\pm$ 5.14	6.202	<0.001
LTB4/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	19.25 $\pm$ 3.50	12.86 $\pm$ 4.83	5.569	<0.001

注:OPN为血清骨桥蛋白,25(OH)D为维生素D,LTB4为白三烯B4。

表7 儿童支气管哮喘预后影响因素的二元logistic逐步回归分析						
因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
治疗第14天OPN	1.096	0.385	8.089	0.004	2.991	1.406 ~ 6.364
治疗第14天25(OH)D	-1.416	0.397	12.746	<0.001	0.242	0.111 ~ 0.529
治疗第14天LTB4	1.300	0.325	16.034	<0.001	3.668	1.942 ~ 6.930

注:OPN为血清骨桥蛋白,25(OH)D为维生素D,LTB4为白三烯B4。

病儿预后不良的独立影响因素提示通过抑制血清 LTB4 产生,控制以嗜酸性粒细胞增多及浸润为主的慢性气道炎症,有望成为治疗 BA 研究新的方向。

Man 等^[19]研究证实,维生素 D 在非特异性免疫及特异性免疫中发挥重要作用,可调节辅助性 T 细胞 Th1、Th2 活性。通过电化学发光分析仪检测可知,BA 病儿血清 25(OH)D 水平明显低于健康体检儿童,与 Prasad 等^[20]研究相符,充分说明 BA 病儿存在维生素 D 缺乏现象。BA 发生会增强气道局部炎症反应,抑制血清 25(OH)D 水平释放,进而降低白细胞介素 10 水平,破坏 Th1/Th2 平衡,提高 Th2 分泌细胞活性,增加小气道阻塞程度,提高气道高反应性,增加 BA 急性发作风险^[21-22]。本研究发现,治疗第 14 天血清 25(OH)D 是 BA 病儿预后不良的独立影响因素。分析原因可能与维生素 D 水平升高,一方面可调节 Th1、Th2 细胞亚群,控制促炎因子的释放,改善炎症反应,进而减轻慢性气道炎症;另一方面可调控支气管平滑肌组织基因转录,促进其相关蛋白表达,减少气道重塑,增强糖皮质激素作用,从而缓解哮喘症状有关。而血清 25(OH)D 对儿童 BA 同样具有较高的诊断效能(AUC>0.7)。本研究进一步采用联合诊断模式,结果表明,血清 OPN、25(OH)D、LTB4 联合诊断 BA 的 AUC 和敏感度最高,提示三指标联合应用对儿童 BA 具有更高的诊断价值。综上所述,血清 OPN、25(OH)D、LTB4 水平在 BA 病儿中呈异常表达,三者联合应用有望成为 BA 的更有效的早期诊断手段,并为临床选择针对性治疗方案及预后评估提供参考。

参考文献

- [1] IVASHCHENKO AS, DUDCHENKO LS, KALADZE NN, et al. Phenotypes of bronchial asthma during the health resort period and personalized programs of medical rehabilitation[J]. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult, 2020, 97(1): 13-24.
- [2] 黄传君, 张永莲, 陈方方, 等. 布地奈德对支气管哮喘小鼠气道重塑及其相关炎症介质表达的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(3): 231-233.
- [3] 王传永, 常晓悦, 武佳芳. 抗氧化剂(维生素 C、维生素 E)对支气管哮喘大鼠气道重塑及 TGF- β 1 的影响[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(23): 1772-1777.
- [4] KHAITOV MR, GAISINA AR, SHILOVSKIY IP, et al. The role of interleukin-33 in pathogenesis of bronchial asthma. New experimental data[J]. Biochemistry (Mosc), 2018, 83(1): 13-25.
- [5] 曹柳兆. FSTL1 与支气管哮喘气道重塑的相关性研究[D]. 济南: 山东大学, 2017: 1-53.
- [6] 王莹莹. 维生素 D 水平与儿童支气管哮喘的关系[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(4): 268-271.
- [7] 许森. 骨膜蛋白、骨桥蛋白与支气管哮喘[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(6): 396-399.
- [8] 安新业, 任瑞, 宋琼, 等. 哮喘儿童诱导痰 IL-8、IL-17、白三烯 B4 检测及临床意义[J]. 滨州医学院学报, 2018, 41(1): 34-35.
- [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] 邢平静, 卜燕梅, 曹丽娜. 家庭环境 and 功能对学龄前儿童哮喘防控和管理的影响[J]. 中国卫生工程学, 2019, 18(2): 241-243.
- [11] 努尔阿米娜·铁力瓦尔迪, 热依拉·牙合甫, 韩利梅, 等. 支气管哮喘气道炎症表型与 Th1/Th2 和 IgE 的相关研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(1): 33-36.
- [12] MORIMOTO Y, HIRAHARA K, KIUCHI M, et al. Amphiregulin-producing pathogenic memory T helper 2 cells instruct eosinophils to secrete osteopontin and facilitate airway fibrosis[J]. Immunity, 2018, 49(1): 134-150.
- [13] XU H, LOU W, FU F. Association between osteopontin expression and asthma: a meta-analysis[J]. J Int Med Res, 2019, 47(8): 3513-3521.
- [14] 王仁忠, 宋斌, 李恒涛. 支气管哮喘患儿血清及痰液气道重塑因子、促炎因子水平变化及其临床意义研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(5): 39-42.
- [15] 兰芙蓉, 陈文燕, 王明章. 儿童支气管哮喘患者血清骨桥蛋白和嗜酸细胞趋化因子表达及临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(5): 877-879.
- [16] ZHENG LX, LI KX, HONG FF, et al. Pain and bone damage in rheumatoid arthritis: role of leukotriene B4[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37(5): 872-878.
- [17] ZHANG Y, OLSON RM, BROWN CR. Macrophage LTB4 drives efficient phagocytosis of *Borrelia burgdorferi* via BLT1 or BLT2[J]. J Lipid Res, 2017, 58(3): 494-503.
- [18] 熊璎璐. LTB4-LTB4R1 轴通过上调气道上皮细胞分泌 IL-33 促进过敏原气道致敏[C]//中国免疫学会. 第十三届全国免疫学学术大会摘要汇编. 上海: 中国免疫学会, 2018: 293-294.
- [19] MAN L, ZHANG Z, ZHANG M, et al. Association between vitamin D deficiency and insufficiency and the risk of childhood asthma: evidence from a meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 5699-5706.
- [20] PRASAD S, RANA RK, SHETH R, et al. A hospital based study to establish the correlation between recurrent wheeze and vitamin d deficiency among children of age group less than 3 years in Indian Scenario[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(2): SC18-SCI21.
- [21] 吕既寿, 江丽汗·阿黑哈提, 王建荣, 等. ADAM33 基因 V4 位点多态性和维生素 D 水平与乌鲁木齐地区支气管哮喘儿童相关性研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(3): 248-250.
- [22] 魏杰男, 刘兰, 韩芳. 小儿支气管哮喘后血清 25-羟基维生素 D3 浓度与气道高反应性和机体变态反应指标的关系研究[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(3): 488-490.

(收稿日期: 2020-09-24, 修回日期: 2020-11-13)