

引用本文: 饶敏, 吴祥, 卢中朝. 分泌型卷曲相关蛋白5、CXC趋化因子受体4、8-异构前列腺素水平与支气管哮喘患儿气道炎症、气道重塑的关系[J]. 安徽医药, 2022, 26(11): 2231-2236. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.11.025.

◇临床医学◇



分泌型卷曲相关蛋白5、CXC趋化因子受体4、8-异构前列腺素水平与支气管哮喘患儿气道炎症、气道重塑的关系

饶敏, 吴祥, 卢中朝

作者单位: 攀枝花市中心医院儿科, 四川 攀枝花 617067

摘要: **目的** 探究支气管哮喘患儿血清分泌型卷曲相关蛋白5(SFRP5)、CXC趋化因子受体4(CXCR4)、8-异构前列腺素(8-iso PG)水平与气道炎症、气道重塑的关系及联合评估病情程度的价值。**方法** 选取2018年1月至2020年8月攀枝花市中心医院收治的支气管哮喘患儿113例作为研究对象,按照病情程度分为轻度组、中度组、重度组,比较三组一般资料、血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG水平、气道炎症指标[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、可溶性人基质裂解素2(sST2)、白细胞介素-17(IL-17)]、气道重塑指标[痰液转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、骨桥蛋白(OPN)],分析血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG与气道炎症、气道重塑指标及病情程度的关系,评价血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG对病情程度的评估价值。**结果** ACT评分、FEV₁占预估值、PEF占预估值、FEV₁/FVC:重度组<中度组<轻度组($P<0.05$);重度组血清CXCR4、8-iso PG水平分别为(10.69 $\pm$ 3.56) μ g/L、(37.58 $\pm$ 12.14)ng/L,高于中度组[(5.34 $\pm$ 1.77) μ g/L、(24.19 $\pm$ 8.06)ng/L]和轻度组[(2.16 $\pm$ 0.72) μ g/L、(16.32 $\pm$ 5.40)ng/L],且中度组血清CXCR4、8-iso PG高于轻度组($P<0.05$);重度组血清SFRP5为(6.05 $\pm$ 1.93) μ g/L,低于中度组[(8.56 $\pm$ 2.05) μ g/L]、轻度组[(10.63 $\pm$ 2.11) μ g/L],且中度组血清SFRP5低于轻度组($P<0.05$);血清TNF- α 、sST2、IL-17、TGF- β 1、MMP-9、OPN:重度组>中度组>轻度组($P<0.05$);在调整ACT评分、FEV₁占预估值、PEF占预估值、FEV₁/FVC、气道炎症、气道重塑指标等其他因素后,血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG仍与支气管哮喘患儿病情程度显著关联($P<0.05$);ROC分析显示:血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG及其联合应用对支气管哮喘患儿病情程度的评估价值,AUC(95%CI)分别为0.72(0.51,0.94)、0.81(0.69,0.93)、0.75(0.51,0.99)、0.87(0.83,0.92)。**结论** 血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG可通过调控支气管哮喘气道炎症、气道重塑,影响病情程度,联合检测三者水平有望为病情程度的评估提供一种新的方法。

关键词: 哮喘; 分泌型卷曲相关蛋白5; CXC趋化因子受体4; 8-异构前列腺素; 气道炎症; 气道重塑; 病情程度

Relationship between serum SFRP5, CXCR4, 8-iso PG levels and airway inflammation and airway remodeling in children with bronchial asthma

RAO Min, WU Xiang, LU Zhongchao

Author Affiliation: Department of Pediatrics, Panzhihua Central Hospital, Panzhihua, Sichuan 617067, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between serum secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5), CXC chemokine receptor 4 (CXCR4), 8-isoprostane (8-iso PG) levels and airway inflammation and airway remodeling in children with bronchial asthma, and the value of joint assessment of disease severity. **Methods** A total of 113 children with bronchial asthma from January 2018 to August 2020 in Panzhihua Central Hospital were selected as the research objects, and they were assigned into mild group, moderate group, and severe group according to the severity of the disease. The general data, serum SFRP5, CXCR4, 8-iso PG levels, airway inflammation indexes [tumor necrosis factor- α (TNF- α), soluble human stromal lysin 2 (sST2), interleukin-17 (IL-17)], airway remodeling indicators [sputum transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), and osteopontin (OPN)] of the 3 groups were compared. The relationship between serum SFRP5, CXCR4, 8-iso PG and airway inflammation, airway remodeling indicators and disease severity was analyzed, and the evaluation value of serum SFRP5, CXCR4, 8-iso PG on the disease severity was evaluated. **Results** The scores of act, FEV₁, PEF, FEV₁/FVC: severe group<moderate group<mild group ($P<0.05$). The serum levels of CXCR4 and 8-iso PG in severe group were (10.69 $\pm$ 3.56) μ g/L, (37.58 $\pm$ 12.14) ng/L, which were higher than those in the moderate group [(5.34 $\pm$ 1.77) μ g/L, (24.19 $\pm$ 8.06) ng/L] and mild group [(2.16 $\pm$ 0.72) μ g/L, (16.32 $\pm$ 5.40) ng/L], and the levels of CXCR4 and 8-iso PG in moderate group were higher than those in mild group ($P<0.05$). Sfrp5 in severe group was (6.05 $\pm$ 1.93) μ g/L, which was lower than that in the moderate group [(8.56 $\pm$ 2.05) μ g/L], mild group [(10.63 $\pm$ 2.11) μ g/L], and serum Sfrp5 in moderate group was lower than that in mild group ($P<0.05$). Serum TNF- α , sST2, IL-17, TGF- β 1, MMP-9, OPN: severe group>moderate group>mild group ($P<0.05$). After adjusting the act score, FEV₁, PEF, FEV₁/FVC, airway inflammation, airway remodeling and other factors, serum Sfrp5, CXCR4, 8-iso PG were still significantly associated with the severity of bronchial asthma ($P<0.05$). ROC analysis showed that the AUC (95% CI) of serum Sfrp5,

CXCR4, 8-iso PG and their combination in evaluating the severity of bronchial asthma in children were 0.72 (0.51, 0.94), 0.81 (0.69, 0.93), 0.75 (0.51, 0.99) and 0.87 (0.83, 0.92), respectively. **Conclusion** Serum SFRP5, CXCR4, 8-iso PG can affect the severity of the disease by regulating airway inflammation and airway remodeling in bronchial asthma. The combined detection of the three levels is expected to provide a new method for the evaluation of the disease.

Key words: Asthma; SFRP5; CXCR4; 8-iso PG; Airway inflammation; Airway remodeling; Severity of illness

支气管哮喘是儿童常见一种慢性呼吸系统疾病,易反复发作,严重影响患儿身心健康,且尚缺乏根治性疗法,因此加强对其研究意义重大^[1]。目前支气管哮喘发病机制仍不完全明确,一般认为各种原因介导的慢性气道炎症,导致气道狭窄、气道高反应性及气道重塑,从而引起咳嗽、喘息、气急等^[2-3]。分泌型卷曲相关蛋白5(secreted frizzled-related protein5, SFRP5)是一种新型脂肪因子,在慢性阻塞性肺疾病治疗前后变化显著,并与患者呼吸受限程度、血清炎症因子显著相关,参与炎症反应和病情进展^[4-5]。CXC趋化因子受体4(CXC chemokine receptor 4, CXCR4)是CXC趋化因子家族成员基质细胞衍生因子1的唯一受体,能通过中性粒细胞外陷介导由流感病毒感染或暴露于臭氧引发的过敏性哮喘^[6]。8-异构前列腺素(8-isoprostane, 8-iso PG)在哮喘-慢阻肺重叠患者中表达显著升高,与肺功能降低密切相关^[7]。目前关于支气管哮喘患儿血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG水平研究较少,是否参与气道炎症反应、气道重塑,并进一步影响患儿病情尚不明确,本研究对此进行探讨,以期为进一步了解支气管哮喘发病机制、防治疾病提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2020年8月攀枝华市中心医院符合纳入排除标准的支气管哮喘患儿113例,其中男56例,女57例,年龄范围为4~13岁,年龄(8.79±2.80)岁。患儿近亲属均充分知情,自愿签署知情同意书。(1)纳入标准:符合支气管哮喘诊断标准^[8]。(2)排除标准:合并急性感染类疾病者;伴有自身免疫疾病者;合并其他呼吸系统疾病,如肺结核、肺炎、支气管肺发育不良者等;心、肾、肝功能不全者;血液系统疾病者;胃食管反流者;无法获取痰液者。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 病情程度 轻度组:1次/周≤白日症状发作<1次/日,2次/月<夜间发作<1次/周,影响日常活动、睡眠,FEV₁变异率20%~30%,第1秒用力呼气量(forced expiratory volume in 1 s, FEV₁)占预估值≥80%;中度组:每日均有症状发作,夜间哮喘发作≥1次/周,影响日常活动、睡眠,FEV₁变异率>30%,FEV₁

占预估值60%~79%;重度组:每日症状频繁发作,时间短暂,夜间哮喘经常发作,体力活动受限,FEV₁变异率>30%,FEV₁占预估值<60%。

1.2.2 资料收集 收集患儿年龄、体质量、性别、家族哮喘史、哮喘控制测试(asthma control test, ACT)^[9]、最大呼吸峰流速(peak expiratory flow, PEF)、用力通气量(forced vital capacity, FVC)。

1.2.3 各指标检测 于治疗前收集患儿外周血标本5 mL,采用酶联免疫吸附法检测血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、可溶性人基质裂解素2(soluble isoform of suppression of tumorigenicity 2, sST2)、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)水平,试剂盒购于中国上海酶联生物科技有限公司;并收集患儿痰液标本,采用检测酶联免疫吸附法检测转化生长因子β1(transforming growth factor-β 1, TGF-β1)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)水平,试剂盒购于上海康朗生物科技有限公司。

1.3 观察指标 (1)比较三组一般资料。(2)比较三组血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG水平。(3)比较三组气道炎症指标(TNF-α、sST2、IL-17)、气道重塑指标(TGF-β1、MMP-9、OPN)水平。(4)分析血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG与TNF-α、sST2、IL-17、TGF-β1、MMP-9、OPN相关性。(5)分析血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG水平与病情程度相关性。(6)分析血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG水平评估病情程度的价值。

1.4 统计学方法 数据采用SPSS 22.0处理。计量资料采取Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验。计数资料用例(%)表示,行 χ^2 检验,采用Pearson相关分析血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG与气道炎症、气道重塑指标的相关性。采用logistic回归分析血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG与病情程度的关系。采用受试者操作特征曲线(ROC曲线)分析血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG对病情程度的评估价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 三组年龄、体质量、性别、家族哮喘史比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1;ACT评分、FEV₁占预估值、PEF占预估值、FEV₁/FVC:重度组<中度组<轻度组($P<0.05$),见表1。

2.2 三组血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG水平 单因素方差分析结果:三组血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG水平差异有统计学意义($P<0.05$);血清CXCR4、8-iso PG水平:重度组>中度组>轻度组,血清SFRP5:重度组<中度组<轻度组($P<0.05$),见表2。

2.3 三组气道炎症、气道重塑指标 三组血清TNF- α 、sST2、IL-17、TGF- β 1、MMP-9、OPN水平差异有统计学意义($P<0.05$);血清TNF- α 、sST2、IL-17、TGF- β 1、MMP-9、OPN:重度组>中度组>轻度组($P<0.05$),见表3。

2.4 血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG与气道炎症、气道重塑指标相关性 Pearson相关性分析,血清CXCR4、8-iso PG与TNF- α 、sST2、IL-17、TGF- β 1、MMP-9、OPN呈正相关,SFRP5与TNF- α 、sST2、

表2 支气管哮喘患儿113例血清分泌型卷曲相关蛋白5(SFRP5)、CXCR4趋化因子受体4(CXCR4)及8-异构前列腺素(8-iso PG)水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	SFRP5/(μ g/L)	CXCR4/(μ g/L)	8-iso PG/(ng/L)
轻度组	45	10.63 $\pm$ 2.1	2.16 $\pm$ 0.72	16.32 $\pm$ 5.40
中度组	41	8.56 $\pm$ 2.05 ^①	5.34 $\pm$ 1.77 ^①	24.19 $\pm$ 8.06 ^①
重度组	27	6.05 $\pm$ 1.93 ^{①②}	10.69 $\pm$ 3.56 ^{①②}	37.58 $\pm$ 12.14 ^{①②}
F值		42.63	141.39	54.39
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:①与轻度组相比, $P<0.05$ 。②与中度组相比, $P<0.05$ 。

IL-17、TGF- β 1、MMP-9、OPN呈负相关($P<0.05$),见表4。

2.5 血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG与病情程度的关系 建立非条件logistic回归模型,以支气管哮喘患儿病情程度为应变量,赋值1=中重度,0=轻度。在调整ACT评分、FEV₁占预估值、PEF占预估值、FEV₁/FVC、气道炎症、气道重塑指标等其他因素后,以血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG作为自变量(以所有病人血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG的平均值为界

表1 支气管哮喘患儿113例年龄、体质量、性别、家族哮喘史比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量/(kg, $\bar{x} \pm s$)	性别(男/女)/例	家族哮喘史/例(%)
轻度组	45	8.79 $\pm$ 2.55	24.63 $\pm$ 5.09	25/20	4(9.76)
中度组	41	9.14 $\pm$ 3.20	25.04 $\pm$ 5.17	17/24	3(7.32)
重度组	27	8.26 $\pm$ 2.04	23.97 $\pm$ 4.89	14/13	2(7.41)
F(χ^2)值		0.86	0.36	(1.78)	(0.09)
P值		0.425	0.697	0.411	0.957

注:整体比较为单因素方差分析或整体 χ^2 检验。

表2 支气管哮喘患儿113例哮喘控制测试(ACT)评分、第1秒用力呼气量(FEV₁)占预估值、最大呼吸峰流速(PEF)占预估值、FEV₁/FVC比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	ACT评分/分	FEV ₁ 占预估值/%	PEF占预估值/%	FEV ₁ /FVC/%
轻度组	45	20.59 $\pm$ 2.14	83.06 $\pm$ 2.15	78.15 $\pm$ 3.29	83.05 $\pm$ 3.65
中度组	41	18.61 $\pm$ 2.29 ^①	70.19 $\pm$ 7.34 ^①	69.51 $\pm$ 5.17 ^①	73.67 $\pm$ 5.14 ^①
重度组	27	15.54 $\pm$ 2.03 ^{①②}	56.25 $\pm$ 3.49 ^{①②}	60.03 $\pm$ 8.26 ^{①②}	68.52 $\pm$ 7.26 ^{①②}
F值		45.68	25.36	93.28	72.40
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:①与轻度组相比, $P<0.05$ 。②与中度组相比, $P<0.05$ 。

表3 支气管哮喘患儿113例血清气道炎症、气道重塑指标比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	气道炎症指标/(ng/L)			气道重塑指标		
		TNF- α	sST2	IL-17	TGF- β 1/(ng/L)	MMP-9/(μ g/L)	OPN/(ng/L)
轻度组	45	312.26 $\pm$ 64.05	12.31 $\pm$ 2.41	136.52 $\pm$ 25.60	335.49 $\pm$ 24.35	102.77 $\pm$ 12.49	1272.41 $\pm$ 202.87
中度组	41	409.55 $\pm$ 112.53 ^①	15.06 $\pm$ 2.87 ^①	188.94 $\pm$ 41.58 ^①	361.24 $\pm$ 32.47 ^①	121.45 $\pm$ 16.78 ^①	1526.17 $\pm$ 247.23 ^①
重度组	27	558.73 $\pm$ 149.28 ^{①②}	18.34 $\pm$ 3.20 ^{①②}	272.61 $\pm$ 75.16 ^{①②}	396.18 $\pm$ 40.03 ^{①②}	150.37 $\pm$ 25.04 ^{①②}	1802.53 $\pm$ 311.49 ^{①②}
F值		44.55	40.05	70.21	31.22	61.11	39.12
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,sST2为可溶性人基质裂解素2,IL-17为白细胞介素-17,TGF- β 1为转化生长因子 β 1,MMP-9为基质金属蛋白酶9,OPN为骨桥蛋白。

①与轻度组相比, $P<0.05$ 。②与中度组相比, $P<0.05$ 。

表4 血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG与气道炎症、气道重塑指标相关性

项目	SFRP5/ <i>r</i> , <i>P</i> 值	CXCR4/ <i>r</i> , <i>P</i> 值	8-iso PG/ <i>r</i> , <i>P</i> 值
TNF- α	-0.41, <0.001	0.52, <0.001	0.38, <0.001
sST2	-0.40, <0.001	0.49, <0.001	0.41, <0.001
IL-17	-0.38, <0.001	0.50, <0.001	0.40, <0.001
TGF- β 1	-0.44, <0.001	0.55, <0.001	0.42, <0.001
MMP-9	-0.46, <0.001	0.54, <0.001	0.47, <0.001
OPN	-0.41, <0.001	0.48, <0.001	0.48, <0.001

注: SFRP5为分泌型卷曲相关蛋白5, CXCR4为CXC趋化因子受体4, 8-iso PG为8-异构前列腺素, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , sST2为可溶性人基质裂解素2, IL-17为白细胞介素-17, TGF- β 1为转化生长因子 β 1, MMP-9为基质金属蛋白酶9, OPN为骨桥蛋白。

赋值: $\leq$ 平均值=0, $>$ 平均值=1)。回归过程采用逐步后退法, 以进行自变量的选择和剔除, 设定 $\alpha_{\text{剔除}}=0.10$, $\alpha_{\text{入选}}=0.05$ 。回归结果显示: 血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG仍与支气管哮喘患儿病情程度显著关联($P<0.05$), 见表5。

表5 血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG与病情程度的关系

指标/因素	回归系数	标准误差	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR值	95%CI
常数	0.16	0.08	4.51	0.033	-	-
SFRP5	-0.70	0.28	6.30	0.012	0.50	(0.29, 0.86)
CXCR4	0.86	0.21	16.15	<0.001	2.36	(1.55, 3.59)
8-iso PG	0.93	0.43	4.64	0.031	2.53	(1.09, 5.91)

注: SFRP5为分泌型卷曲相关蛋白5, CXCR4为CXC趋化因子受体4, 8-iso PG为8-异构前列腺素。

2.6 血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG对支气管哮喘患儿病情程度的评估价值 进一步探讨血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG对支气管哮喘患儿病情程度的评估价值, 结果见表6。

2.6.1 各指标的单独应用 参照临床习惯和支气管哮喘患儿治疗指南, 合并中重度病人成病情严重的阳性样本($n=68$), 以轻度组为阴性样本($n=45$), 建立接收者工作特征曲线(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: 该指标具有较高的诊断价值, AUC (95%CI) 分别为 0.72 (0.51, 0.94)、0.81

(0.69, 0.93)、0.75 (0.51, 0.99)。

2.6.2 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, 再依据所得回归系数B, 归一化加权计算并对应处理各样本资料, 并据其进行联合应用的ROC分析)。结果: 联合应用对支气管哮喘患儿病情程度的预测/诊断评估价值明显高于各指标单独应用, AUC (95%CI) 为 0.87 (0.83, 0.92), 准确度为 0.86 (97/113)。

3 讨论

研究表明, 支气管哮喘病人炎性细胞因子网络失衡, TNF- α 、sST2、IL-17等炎症介质水平明显升高, 与病情程度息息相关^[10-11]。TGF- β 1是机体一种重要信号通路, 功能强大, 能通过促进气道平滑肌细胞中的胶原I和纤连蛋白基因表达等途径, 参与气道重塑^[12]。MMP-9、OPN随哮喘患儿病情加重而逐渐升高, 并通过调控气道重塑, 加重患儿病情^[13]。TNF- α 、IL-17等炎症介质, 能通过促进TGF- β 1等介导气道重塑, 可见气道炎症与气道重塑具有因果关系, 共同参与了哮喘发病与病情进展^[14]。

本研究显示, SFRP5随病情加重逐渐降低, 在调整ACT评分、FEV₁占预估值等后, 仍与病情程度有关, 可作为评估患儿病情的分子标志物, 但尚不清楚其影响病情的机制。而本研究相关性分析显示, SFRP5与TNF- α 、sST2、IL-17、TGF- β 1、MMP-9、OPN呈负相关, 表明SFRP5是通过负调控气道炎症反应和气道重塑, 影响支气管哮喘患儿病情的。廖正寿等^[15]报道, 与正常人群相比, 支气管哮喘病人血清SFRP5较低, 且血清SFRP5与TNF- α 、TGF- β 1呈负相关, 本研究观点与之相似, 佐证了SFRP5在调节气道炎症、气道重塑中的作用。SFRP5定位于人染色体10q24.1上, 其细胞外半胱氨酸结构域与Wnt信号通路的跨膜受体卷曲蛋白高度同源, 可竞争性结合Wnt配体, 抑制Wnt信号通路及其下游靶点c-Jun氨基末端激酶-1活性, 减少TNF- α 、IL-17等炎性因子分泌, 阻断各炎性因子介导的气道重塑, 从而缓解病情, 预防病情进展^[16]。后续的ROC分析显示, 检测血清SFRP5有助于评估支气管哮喘患儿病情, 从而避免因儿童年龄较小、肺功能检测依从性差等

表6 血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG对支气管哮喘患儿病情程度的评估价值之ROC分析结果

指标	AUC(95%CI)	阈值	灵敏度(<i>n</i> / <i>N</i>)	特异度(<i>n</i> / <i>N</i>)	约登指数	准确度(<i>n</i> / <i>N</i>)
SFRP5	0.72(0.51, 0.94)	8 μ g/L	0.78(53/68)	0.67(30/45)	0.45	0.74(83/113)
CXCR4	0.81(0.6, 0.93)	9 μ g/L	0.74(50/68)	0.89(40/45)	0.62	0.80(90/113)
8-iso PG	0.75(0.51, 0.99)	28 ng/L	0.68(46/68)	0.82(37/45)	0.50	0.74(83/113)
联合	0.88(0.83, 0.92)		0.82(56/68)	0.91(41/45)	0.74	0.86(97/113)

造成的病情评估困难,为临床诊治提供客观的依据。

CXCR4表达于多种细胞表面,属于G蛋白耦联7次跨膜受体^[17]。根据既往资料,CXCR4在哮喘中表达水平较高,采用相关药物靶向CXCR4信号通路,减少或沉默CXCR4表达,可改善上皮细胞增生及气道黏膜和周围组织炎症细胞浸润,抑制气道重塑^[18]。本研究显示,血清CXCR4随病情加重逐渐升高,在调整ACT评分、FEV₁占预估值后,血清CXCR4仍与病情显著相关。CXCR4是目前已知最强的T淋巴细胞趋化物质之一,能调节体内成纤维细胞迁移,刺激中性粒细胞、淋巴细胞激活和炎症浸润,促进气道上皮异常增生和重塑,从而参与支气管哮喘发病^[19]。相关性分析显示,血清CXCR4与TNF- α 、sST2、IL-17、TGF- β 1、MMP-9、OPN呈正相关,证实高水平CXCR4可造成气道炎症反应,导致气道重塑,在支气管哮喘病情中呈现出正向调控作用。因此CXCR4有望成为支气管哮喘靶向性治疗的一个有效位点,为临床研发药物等提供新的思路。另检测血清CXCR4有助于评估患儿病情,从而指导临床干预。

8-iso PG是一种氧化应激标志物,可反映中性粒细胞、肥大细胞等气道炎症细胞被激活时,产生活性氧的情况,这种活性氧可引起细胞氧化应激,导致气道高反应性和炎症反应^[20]。支气管哮喘病人治疗后8-iso PG较治疗前显著降低,并伴有病情明显缓解,提示8-iso PG与支气管哮喘病情有关^[21]。本研究显示,随着支气管哮喘病情加重,血清8-iso PG水平逐渐升高,在调整ACT评分、FEV₁占预估值等因素后,8-iso PG仍与病情程度显著相关,有助于患儿病情的评估。现阶段气道重塑的评估尚缺乏简便有效策略,本研究发现,8-iso PG与TNF- α 、sST2、IL-17、TGF- β 1、MMP-9、OPN呈正相关,提示检测血清8-iso PG不仅能反映气道炎症情况,还能评价气道重塑情况,从而为临床干预提供客观依据。大量中性粒细胞在支气管哮喘患儿气道募集,激活的炎症细胞与气道上皮细胞释放出大量的氧自由基,从而引起血清8-iso PG水平升高。当8-iso PG水平过高,机体氧化/抗氧化失衡时,又可加重炎症反应,形成恶性循环,因此血清8-iso PG水平的升高不仅是支气管哮喘发病和病情进展的一个结果,亦是病情进展的一个诱因。可见临床上应重视支气管哮喘患儿机体氧化应激的改善,酌情应用抗氧化应激药物,以缓解患儿病情。

综上,血清SFRP5、CXCR4、8-iso PG可通过调控支气管哮喘气道炎症、气道重塑,影响病情程度,

联合检测三者水平有望为病情程度的评估提供一种新的方法。

参考文献

- [1] 买智涛,姜明明,万善志.FeNO联合血清ECP、IgE检测对支气管哮喘的临床诊断价值[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(5):625-628,633.
- [2] CASTILLO JR, PETERS SP, BUSSE WW. Asthma exacerbations: pathogenesis, prevention, and treatment[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2017, 5(4): 918-927.
- [3] 董春花,张英,岳光浩.CRSwNP患者YKL-40、TLR4基因表达及嗜酸性粒细胞水平与复发的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(11):1561-1564,1569.
- [4] 李准,周宏宇,沈明.慢性阻塞性肺疾病患者血清CTRP5、SFRP5的水平变化及意义[J].山东医药,2019,59(28):25-28.
- [5] 郑立,陈彩明,唐悦婵.舒利迭联合标准桃金娘油肠溶胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效及对血清SIRT1 sfrp5 MRpro-ADM的影响[J].河北医学,2019,25(6):961-965.
- [6] RADERMECKER C, SABATEL C, VANWINGE C, et al. Locally instructed CXCR4hi neutrophils trigger environment-driven allergic asthma through the release of neutrophil extracellular traps[J]. Nat Immunol, 2019, 20(11): 1444-1455.
- [7] 邢媛媛,陈金亮,陈建荣,等.哮喘-慢阻肺重叠患者呼出气冷凝液中8-异前列腺素和白三烯B4与肺功能的关系分析[J].临床肺科杂志,2020,25(11):1688-1692.
- [8] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.支气管哮喘基层诊疗指南(2018年)[J].中华全科医师杂志,2018,17(10):751-762.
- [9] 雒志明,高赏,任魁,等.支气管哮喘控制测试评分与外周血嗜酸性粒细胞计数的相关性研究[J].中国病案,2018,19(1):91-94.
- [10] 徐勇,王朋,兰秀聪,等.支气管哮喘患儿血清中肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-17水平与病情和生活质量的关系[J].中国卫生检验杂志,2019,29(13):1573-1575.
- [11] 蒋丕萍,周凌.支气管哮喘患者血清S100A4、sST2水平变化及临床意义[J].标记免疫分析与临床,2020,27(11):1881-1885.
- [12] JANULAITYTE I, JANUSKEVICIUS A, KALINAUSKAITE-ZUKAUSKE V, et al. In vivo allergen-activated eosinophils promote collagen i and fibronectin gene expression in airway smooth muscle cells via TGF- β 1 signaling pathway in asthma[J/OL]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5): 1837. DOI: 10.3390/ijms21051837.
- [13] 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.
- [14] EVASOVIC JM, SINGER CA. Regulation of IL-17A and implications for TGF- β 1 comodulation of airway smooth muscle remodeling in severe asthma[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2019, 316(5): L843-L868.
- [15] 廖正寿,陈东华,鲁潜乾,等.支气管哮喘患者的血清分泌型卷曲相关蛋白5与其气道炎症的相关性分析[J].国际呼吸杂志,2019,39(19):1447-1451.
- [16] 李耕谊,殷少军,柳毅,等.慢性阻塞性肺疾病患者血清分泌型卷曲相关蛋白5与气道炎症和胰岛素抵抗的相关分析[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(12):903-908.

- [17] YUE XY, DENG FY, CHEN J, et al. Autoantibodies against C5aR1, C3aR1, CXCR3, and CXCR4 are decreased in primary Sjogren's syndrome[J]. Mol Immunol, 2021, 131:112-120.
- [18] 王坤, 朱慧志, 朱舜之, 等. 基于 Treg-SDF-1/CXCR4-STAT6 通路观察阳和平喘颗粒对 BMSCs 移植后哮喘大鼠气道炎症的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2169-2174.
- [19] 刘彦民, 吴焕婷, 田玉红, 等. 支气管哮喘患儿外周血 SDF-1、CXCR4 水平与气道炎症和气流受限的关系[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(10): 1847-1850.
- [20] CHAMITAVA L, CAZZOLETTI L, FERRARI M, et al. Biomarkers of oxidative stress and inflammation in chronic airway diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12): 4339. DOI: 10.3390/ijms21124339.
- [21] 李洪林. 黄芩注射液雾化吸入联合无创正压通气治疗重症支气管哮喘疗效及对血浆 8-异前列腺素、IL-25、ET-1 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(2): 143-146.
- (收稿日期: 2021-03-12, 修回日期: 2021-05-08)

引用本文: 陈瑞文, 戚睿. 胆道 ^{125}I 粒子条支架治疗恶性梗阻性黄疸的临床研究[J]. 安徽医药, 2022, 26(11): 2236-2239. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.11.026.

◇ 临床医学 ◇



胆道 ^{125}I 粒子条支架治疗恶性梗阻性黄疸的临床研究

陈瑞文, 戚睿

作者单位: 淮南市第一人民医院介入放射科, 安徽 淮南 232007

基金项目: 淮南市科技计划项目(2018A3613)

摘要: **目的** 研究使用胆道 ^{125}I 粒子条支架和普通金属支架治疗恶性梗阻性黄疸(MOJ)的疗效差异。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2019 年 12 月在淮南市第一人民医院介入放射科治疗的 30 例恶性梗阻性黄疸病人的临床资料, 其中粒子组为使用 ^{125}I 粒子条支架治疗的 15 例, 普通组为使用普通金属支架治疗 15 例。根据肝功能及胆道肿瘤标记物等指标评价近期疗效, 生存时间评价远期疗效。**结果** 粒子组及普通组均可显著降低肝功能指标, 粒子组同时可显著降低胆道肿瘤标记物指标。此外, 粒子组中位生存时间及平均生存时间[(207.00±41.22)d, (210.19±35.74)d]均长于普通组[(90.00±41.12)d, (81.77±17.93)d], 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 胆道 ^{125}I 粒子条支架治疗恶性梗阻性黄疸可以显著提高病人生存时间。

关键词: 黄疸, 阻塞性; ^{125}I 粒子条支架; 普通金属支架

Clinical study of biliary ^{125}I seed strips stent in treating malignant obstructive jaundice

CHEN Ruiwen, QI Rui

Author Affiliation: Department of Interventional Radiology, The First People's Hospital of Huainan, Huainan, Anhui 232007, China

Abstract: **Objective** To investigate the difference in the efficacy of biliary ^{125}I seed strips stent and common metal stent in treating malignant obstructive jaundice (MOJ). **Methods** The clinical data of 30 malignant obstructive jaundice patients treated in the Department of Interventional Radiology, Huainan First People's Hospital from January 2016 to December 2019 were retrospectively analyzed. Among them, the particle group was 15 cases treated with ^{125}I seed strips stent, the common group was treated with common metal stent in 15 cases. The short-term curative effect, survival time and long-term curative effect were evaluated according to liver function and biliary tumor markers. **Results** The indices of liver function were significantly decreased in both the particle group and the common group. Meanwhile, the biliary tumor marker in the particle group was significantly reduced. Additionally, the median survival time and the mean survival time in the particle group were (207.00±41.22) days and (210.19±35.74) days respectively, both of which were longer than those in the common group [(90.00±41.12) days and (81.77±17.93) days] respectively, the difference between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The treatment of malignant obstructive jaundice by biliary ^{125}I seed strips stent can significantly improve the survival time of patients.

Key words: Jaundice, obstructive; ^{125}I seed strips stent; Common metal stent

恶性梗阻性黄疸(MOJ)是指各种恶性原因引起的胆道阻塞, 胆汁排出受阻, 从而导致全身皮肤黏膜和巩膜黄染及血中总胆红素及直接胆红素持续

升高的临床症状。常见的病因为各种消化道恶性肿瘤如胆囊癌、胆管癌、胰腺癌、胆管细胞型肝癌以及压迫胆管的肝门部转移癌等^[1]。由于上述恶性肿