

支气管哮喘患儿血清 MMP-9, Gal-3 和 TGF- β 1 与肺功能的关系研究*

范艳平^a, 易甲其^a, 吴敏^b (深圳市龙华新区人民医院

a. 景龙社区健康服务中心; b. 三联社区健康服务中心, 广东深圳 518109)

摘要:目的 分析支气管哮喘患儿血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9), 半乳糖凝集素-3(Gal-3), 转化生长因子- β 1(TGF- β 1)与肺功能的关系。方法 选取深圳市龙华新区人民医院儿科门诊2012年3月1日~2016年8月31日之间的儿童218例作为研究对象, 通过血清学检验 MM-9, Gal-3, (TGF- β 1)的水平, 再使用肺功能检验应用测定仪器, 检查所有儿童的肺功能, 指标选择 FEV₁%, FEV₁/FVC 和 FEF₅₀, 分别比较对照组、轻度组和中重度组儿童以上指标的数据。结果 对三组218例儿童的血清中 MM-9, Gal-3 和 TGF- β 1 水平进行检测, 将获得的数据进行方差分析检验, 结果差异有统计学意义($F=35.34, 46.51, 56.73$, 均 $P<0.05$), 经过 q 检验, 任意两组之间的数据差异也有统计学意义, 对三组218例儿童的第一秒用力呼气量/1秒用力呼气量预测值的百分比(FEV₁%), 1秒用力呼气量/用力肺活量百分比(FEV₁/FVC)、用力呼气50%肺活量的瞬间流量(FEF₅₀)进行检测, 将获得的数据进行方差分析检验, 结果差异均有统计学意义($F=78.13, 52.69, 26.24$, 均 $P<0.05$), 经过 q 检验, 任意两组之间的数据也同样出现统计学差异。结论 血清 MM-9, Gal-3, TGF- β 1 三种细胞因子与支气管哮喘发作程度和患儿肺功能下降程度有着密切联系。

关键词: 支气管哮喘; 基质金属蛋白酶-9; 血清半乳糖凝集素-3; 转化生长因子- β 1

中图分类号: R562.25; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)04-076-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.04.021

Relationship between Serum MMP-9, Gal-3, TGF- β 1 and Pulmonary Function in Children with Bronchial Asthma

FAN Yan-ping^a, YI Jia-qi^a, WU Min^b

(a. Jinglong Community Health Service Center; b. Sanlian Community Health Service Center,
Shenzhen Longhua New District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518109, China)

Abstract: Objective To study the relationship between serum MMP-9, Gal-3, TGF- β 1 and lung function in children with bronchial asthma. **Methods** The serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), serum galectin-3 (MMP-9), serum metalloproteinase-3 (MMP-9) and serum albumin were measured in 218 pediatric children between March 1, 2012 and August 31, 2016 in Shenzhen Longhua New District People's Hospital pediatric outpatient clinic. FEV₁%, FEV₁/FVC and FEF₅₀ were measured and compared respectively with the index data of the control group. The lung function of the children was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). Mild group and severe group children above. **Results** Serum levels measured in 218 children ($F=35.34, 46.51, 56.73$, all $P<0.05$). The data of any two groups also showed statistical difference after q test, and the difference was statistically significant (FEV₁%), 1-second forced expiratory volume/forced vital capacity percentage (FEV₁/FVC), forced expiratory 50% (FEF₅₀) of the first-second forced expiratory volume/forced expiratory volume of 1 second ($F=78.13, 52.69, 26.24$, all $P<0.05$). After the q test, the data of any two groups were analyzed by ANOVA. Between the data were also statistically significant differences. **Conclusion** MM-9, Gal-3 and TGF- β 1 in bronchoalveolar lavage and the degree of pulmonary function decline have close ties.

Keywords: bronchial asthma; matrix metalloproteinase-9; serum galectin-3; transforming growth factor-beta 1

近些年来,哮喘疾病的研究已经成为了世界范围内的重要课题之一^[1],而儿童的支气管哮喘更是临床医生争先研究的热门课题^[2],不仅因为哮喘疾病本身尤其是儿童的支气管哮喘严重地影响了儿童的身体和生活质量,而且这种支气管哮喘在儿童范围内的发病率随着时间的推移不停地攀升,发病率上升的速度本身都呈现加快的趋势^[3]。众所周知,无论是成人的支气管哮喘还是儿童的支

气管哮喘,在医学上都被定义成一种多细胞、多因子、有着炎症介质参加的慢性气道疾病,典型的病例特征是大量分泌黏液,呼吸道的反应性增加^[4],而主要的临床表现是可逆性的气道阻塞加上支气管的痉挛。曾经一度将哮喘定义为 Th1 与 Th2 的免疫应答机制失衡^[5],但是从最近的研究结果看,这个解释是不能完全解答哮喘的发病机制的。于是大量的研究又指向了各种细胞因子与儿童哮喘

* 作者简介:范艳平(1982-),男,本科,主管检验师,研究方向:临床检验, E-mail: hbdyl81@163.com。

之间的关系^[6]。基质金属蛋白酶-9(MM-9)是一种在分子结构中含有钙、锌等金属离子的蛋白酶,它可以对细胞外的基质蛋白进行降解,在呼吸道的炎症反应发病过程中有着重要的作用^[7]。半乳糖凝集素-3(Gal-3)是由 β 半乳糖苷结合起来的凝集素,在人体中参与很多系统的病理过程,多项研究都已经发现了Gal-3与细胞的免疫状态、生长发育周期甚至肿瘤的发展有密切的关系^[8]。TGF- β 1是被很多研究证实过的在纤维细胞的激活和转化方面有着强大作用的诱导者,很多报道都阐述了TGF- β 1与诸多疾病的关联^[9]。本研究重点研究以上三种细胞因子与儿童支气管哮喘之间的关系以及在不同支气管哮喘发作状态下肺功能的指标

变化及与三种细胞因子的相关性。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选取我院儿科门诊2012年3月1日~2016年8月31日之间的儿童218例作为研究对象,其中对照组男性34例、女性33例,平均年龄 7.48 ± 2.31 岁;轻度组男性43例、女性44例,平均年龄 7.58 ± 1.99 岁,病程 3.21 ± 1.36 年;中重度组男性31例、女性33例,平均年龄 3.54 ± 1.13 岁,病程 3.54 ± 1.13 年;所有入组儿童的疾病诊断分级标准,全部是按照中华医学会分会在2008年制定的儿童支气管哮喘防治规定,具体比较结果见表1。

表1 对照组、轻度组和中重度组患儿的一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

指 标	对照组($n=67$)	轻度组($n=87$)	中重度组($n=64$)	统计量	P值
年龄(岁)	7.48 ± 2.31	7.58 ± 1.99	8.01 ± 2.54	$F=2.13$	0.52
性别(男/女)	34/33	43/44	31/33	$\chi^2=0.07$	0.96
病程(年)	—	3.21 ± 1.36	3.54 ± 1.13	$t=1.58$	0.11
身高(m)	1.24 ± 0.13	1.25 ± 0.15	1.21 ± 0.13	$F=1.34$	0.78
体重(kg)	22.91 ± 3.17	21.57 ± 4.36	21.13 ± 5.13	$F=3.56$	0.41

1.2 纳入标准 纳入本次研究对象的人选标准为:①所有入组儿童年龄在5~15岁之间;②患儿能够配合肺功能检查;③所有患儿的支气管舒张和激发试验阳性;④所有患儿父母支持并同意参与本研究,能够在研究的过程中配合治疗和观察,并且签署关于此次研究的知情同意书;⑤对照组的儿童来自到本院儿科进行健康体检的人群,要求除被研究因素以外的一般情况要与另外两个组匹配。

1.3 调查内容及方法

1.3.1 标本采集:所有被研究患儿均晨起由护士空腹采集肘部静脉血液标本,采集量3~5 ml,室温下静置1~2 h之后,3 500 r/min离心15 min,取上层血清,然后放入-70℃冰箱保存备查。

1.3.2 MM-9, Gal-3, TGF- β 1的检测:采用ELISA的方法分别对3组儿童的血清MM-9, Gal-3, TGF- β 1水平进行检测,试剂由上海西塘生物科技有限公司提供,操作过程严格按照说明书进行。

1.3.3 肺功能检查:肺功能检测应用测定仪器对最大呼气量容积曲线进行测定,以美国胸科协会标准为参照^[10],每个患儿做测定的次数最少不低于3次,要求最佳的2次之间的数值变异小于5%,采用的3个观察指标:①第一秒用力呼气量/1秒用力呼气量预测值的百分比(FEV₁%);②1秒用力呼气量/用力肺活量百分比(FEV₁/FVC);③用力呼气50%肺活量的瞬间流量(FEF₅₀)。

1.4 统计学分析 对数据进行描述性分析,计量资料结果使用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,利用Microsoft Excel 2007建立数据库,采用SPSS20.0软件进行统计学处理,两组计量数据比较采用 t 检验,三组间计量数据比较采用方差分析检验,若结果阳性,进行两两比较的时候,采取 q 检验,两组计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组218例儿童血清中MM-9, Gal-3, TGF- β 1水平检测结果 见表2。将获得的数据进行方差分析检验,结果差异有统计学意义($F=35.34, 46.51, 56.73$,均 $P < 0.05$),经过 q 检验,任意两组之间的数据也同样有统计学差异($q=6.389 \sim 11.358$,均 $P < 0.05$)。

表2 对照组、轻度组和中重度组儿童MM-9, Gal-3, TGF- β 1水平对比($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

项 目	对照组	轻度组	中重度组	F	P值
MM-9	15.27 ± 4.16	19.35 ± 3.24	22.17 ± 4.39	35.34	0.001
Gal-3	20.37 ± 5.28	30.57 ± 4.39	42.59 ± 6.75	46.51	0.001
TGF- β 1	28.19 ± 4.25	45.26 ± 5.18	67.25 ± 7.19	56.73	0.001

2.2 三组218例儿童FEV₁%, FEV₁/FVC, FEF₅₀检测结果 见表3。将获得的数据进行方差分析,结果差异均有统计学意义($F=78.13$,

52.69, 26.24, $P < 0.05$), 经过 q 检验, 任意两组之间的数据差异也均有统计学意义 ($q = 6.532 \sim 12.658$, 均 $P < 0.05$)。

表 3 对照组, 轻度组和中重度组儿童的 $FEV_1\%$, FEV_1/FVC , FEF_{50} 对比结果 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	分 组			F	P 值
	对照组	轻度组	中重度		
$FEV_1\%$	92.53 \pm 4.58	85.69 \pm 5.54	65.33 \pm 6.86	78.13	0.001
FEV_1/FVC	90.86 \pm 5.27	84.67 \pm 7.56	64.93 \pm 6.63	52.69	0.001
FEF_{50}	0.54 \pm 0.21	0.51 \pm 0.16	0.46 \pm 0.19	26.24	0.04

3 讨论 支气管哮喘在儿童期是一种非常常见的气道慢性反应性疾病, 这种疾病不仅现在已经成为了一个严重的世界性的儿童健康问题, 而且发病率、患病率都在世界范围内不断上升, 这种疾病发作时间的无法预知, 儿童身体的不适应, 儿童以及家庭因为这种疾病所带来的各种压力, 包括社会的歧视等因素, 都使这种疾病成了研究的热点。尽管该项疾病有一定的炎症病理性质, 但是不能否认的事实是这种疾病应该是多因素导致的一种综合性疾病, 其特征非常明显即呼吸困难。

儿童支气管哮喘的发病原理直到现在也没有阐述清楚, 遗传因素、环境因素、炎症因素和免疫因素等等都有可能是该疾病的危险因素, 但数据表明^[11], 以上因素均不足以构成独立的危险因素。文献报道^[12], 在支气管哮喘的发病过程中, 各种细胞因子也起到了不可忽视的重要作用。目前在世界范围内对支气管哮喘的治疗一般都是依据临床症状, 很难依靠哮喘疾病的严重程度进行合理的对症治疗, 找不到对儿童支气管哮喘的发作程度的人体指示物是导致以上情况发生的主要因素之一。已经有研究报道^[13], 即使一个有支气管哮喘发病史的儿童在将近一年的时间内并未出现该疾病的症状, 但是在支气管检查时, 仍然可以找到炎症反应持续存在的证据。为了对儿童支气管哮喘这种疾病的严重程度进行简单的动态监测, 就必须寻找到合理的方法, 尤其在儿童这个年龄段, 其检查的依从性较差, 所以不能经常采用侵入式的方法, 那么血液中的细胞因子浓度检测就成了比较合理的选择。

从本研究中的结果可以看出, MMP-9, Gal-3 和 TGF- β 1 三种细胞因子在对照组和患病组儿童的分布中, 随着疾病程度的加重, 浓度随之上升, 同时三组儿童的肺功能也出现了与三种细胞因子的数量同样的变化趋势, 即随着细胞因子浓度的上升, 肺功能指标不停地下降, 而且这种趋势很明显。

这几个细胞因子的致病机制已经被很多研究所证明: MM-9 是细胞外基质进行降解反应的限速酶, 在气道重塑的过程中, 扮演者关键角色, 而诸多证据一样表明了 MM-9 在重症哮喘患者气道上皮细胞中的高水平表达, 以上可以证明 MM-9 与哮喘的关联。TGF- β 1 在哮喘过程中可以由很多种细胞分泌产生, 理论上该因子有抗炎和促进组织纤维化的作用, 通常认为 TGF- β 1 通过机体负反馈维稳机制抑制气道内炎症细胞的活化, 而一旦患者进入哮喘发作状态, TGF- β 1 就处于代偿性的增高水平, 对炎症细胞的活化进行压制, 而且还要对气道的损伤修复进行参与, 这本来是一个体内维稳的过程, 但是如果 TGF- β 1 持续增高, 就会导致气道的纤维化增生即重塑, 这反而加重了反应, 可以认为该细胞因子与哮喘的发病有着密切的关系^[15]。在拥有这些细胞因子作为儿童哮喘病的指示标志物后, 临床医师就可以利用对这三个细胞因子的监测结果对患儿的病情进行评估, 省去了进行物理检查的麻烦。

但是, 本研究只是对儿童支气管哮喘的三种细胞因子做了简单的数据分析, 并与肺功能指标进行了比较, 由于样本数量有限, 并且就此研究结果只能对这三个细胞因子与儿童支气管哮喘的发作有相关性, 但是这些细胞因子在该疾病的发病过程中发挥作用的程度还无法知晓, 这也是未来的一个主要研究方向。

参考文献:

- [1] 李草旋, 陈雪莉. 自拟平喘汤配合 GINA 阶梯方案对支气管哮喘患儿 IL-17, IL-33 水平及生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(29): 3205-3207, 3224.
Li CN, Chen XL. Effect of pingchuan decoction with Gina ladder program on serum IL-17, IL-33 levels and the quality of life in patients with bronchial asthma [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2016, 25(29): 3205-3207, 3224.
- [2] 王 侠. 支气管哮喘患儿血清免疫球蛋白 E 及 T 淋巴细胞亚群的动态变化分析[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(19): 195-196.
Wang X. Children with bronchial asthma serum immunoglobulin E and T lymphocyte subgroup analysis of the dynamic change [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2016, 20(19): 195-196.
- [3] 刘 慧, 辛克盛, 牟文凤. 血浆肿瘤坏死因子- α 与人内皮素-1 在小儿肺炎支原体感染合并支气管哮喘中的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(19): 3968-3970.
Liu H, Xin KS, Mu WF. Study on the correlation between plasman tumor necrosis factor - α and endothelin - 1 in children with mycoplasma pneumoniae infection combined with bronchial asthma [J]. Maternal

- and Child Health Care in China, 2016, 31(19): 3968-3970.
- [4] 吉翔, 华芸, 张学军. 哮喘患儿血清白介素与免疫球蛋白检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(6): 127-129.
- Ji X, Hua Y, Zhang XJ. Clinical significance of combined detection of serum interleukin and immune globulin in children with asthma[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(6): 127-129.
- [5] 古家常. 反复呼吸道感染与小儿支气管哮喘急性发作期及缓解期的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(12): 2501-2502.
- Gu JC. Recurrent respiratory tract infections with infantile bronchial asthma acute episode and remission of correlation study[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2016, 31(12): 2501-2502.
- [6] 郑祝龄. 白细胞联合C反应蛋白检测在小儿支气管哮喘合并感染中的应用价值探讨[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(6): 1003-1005.
- Zheng ZL. Application value of WBC joint CRP detection in children with bronchial asthma complicated with infection[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2016, 21(6): 1003-1005.
- [7] 车向郁. 异丙托溴铵联合布地奈德、特布他林雾化吸入对支气管肺炎患儿细胞因子的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(17): 1989-1991, 1995.
- Che XY. Effect of aerosol inhalation of ipratropium bromide combined with budesonide and terbutaline on the cytokines in children with bronchopneumonia[J]. J Hainan Med Univer, 2016, 22(17): 1989-1991, 1995.
- [8] 张云, 张晓, 黄治华. 雾化吸入对小儿哮喘调节性T细胞及气道炎症的治疗效果[J]. 河北医药, 2015, 38(19): 2942-2944.
- Zhang Y, Zhang X, Huang ZH. Therapeutic effects of atomization inhalation on bronchial asthma in children and its effects on regulatory T cells and airway inflammation[J]. Hebei Med J, 2015, 38(19): 2942-2944.
- [9] 刘小群, 陈啸洪, 张佩红, 等. 慢性持续期哮喘患儿血清IL-17, TGF- β 1[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(9): 1178-1180.
- Liu XQ, Chen XH, Zhang PH, et al. Serum levels of IL-17, TGF- β 1 in Children with chronic persistent asthma and its clinical significance[J]. Journal of Bengbu Medical College, 2016, 41(9): 1178-1180.
- [10] 夏明月, 邱悦琴, 李明丽, 等. 支气管哮喘患儿肺功能状态及Th1, Th2指标的变化观察[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(24): 4747-4749.
- Xia MY, Qiu YQ, Li ML, et al. Observation on the changes of pulmonary function status and Th1, Th2 of children with bronchial asthma[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(24): 4747-4749.
- [11] 石惠玲, 刘杰波, 芦爱萍. PI3K, NF- κ B和STAT1在支气管哮喘儿童外周血单个核细胞的表达和临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(7): 614-617.
- Shi HL, Liu JB, Lu AP. Expression profiles of PI3K, NF- κ B and STAT1 in peripheral blood mononuclear cells children with bronchial asthma[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2016, 18(7): 614-617.
- [12] 冯金环, 王孟兰, 张俊英, 等. 支气管哮喘儿童血清sFas, sFasL的临床意义[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(8): 887-888.
- Feng JH, Wang ML, Zhang JY, et al. Clinic significance of sFas, sFasL in serum of children with asthma[J]. Chinese Journal of Child Health Care, 2016, 24(8): 887-888.
- [13] 王天玥, 尚云晓, 张晗. 呼出气一氧化氮浓度测定在儿童支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘中的诊断价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(8): 800-805.
- Wang TY, Shang YX, Zhang H. Diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide for typical bronchial asthma and cough variant asthma in children[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2015, 17(8): 800-805.
- [14] 黄娟, 赵红玲, 程衍杨. ZNF365基因多态性与儿童支气管哮喘的相关性[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(8): 811-814.
- Huang J, Zhao HL, Cheng YY. Association between ZNF365 gene polymorphism and bronchial asthma in children[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2015, 17(8): 811-814.
- [15] 徐友文, 李婉红, 张亚琼, 等. 布地奈德对支气管哮喘儿童血CKLF-1, IL-4和IFN- γ 水平的影响[J]. 中华全科医学, 2016, 13(6): 992-995.
- Xu YW, Li WH, Zhang YQ, et al. Effect of budesonide on the expression of CKLF-1, IL-4, and IFN- γ in children with bronchial asthma[J]. Chinese Journal of General Practice, 2016, 13(6): 992-995.
- [16] 王刚, 刘红利, 王渝. 急性支气管哮喘患者血小板内游离钙离子的变化与血小板功能的活化[J]. 现代检验医学杂志, 2007, 22(6): 91-92.
- Wang G, Liu HL, Wang Y. The change of platelet Ca^{2+} ions in patients with acute bronchial asthma and activation of platelet function[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2007, 22(6): 91-92.
- [17] 张国祥, 许文龙. 哮喘患儿血清中sIL-2R, IL-2, IL-4, IL-13的测定与临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2007, 22(3): 102-104.
- Zhang GX, Xu WL. Children with asthma in serum sIL-2 R and IL-2, IL-4, determination and clinical significance of IL-13[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2007, 22(3): 102-104.
- [18] 靳宝英. 哮喘患者血清ECP与相关细胞因子浓度变化的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2006, 21(4): 70-71.
- Jin BY. Asthma patients serum ECP and related cytokines concentration changes of clinical significance[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2006, 21(4): 70-71.