

血清骨膜蛋白在儿童支气管哮喘诊疗中的临床意义

李矢云, 王淑玉

中国人民解放军白求恩国际和平医院儿科, 河北 石家庄 050082

摘要: **目的** 通过比较支气管哮喘患儿治疗前后血清骨膜蛋白水平,及其与转化生长因子(TGF)- β 1 的关系,探讨骨膜蛋白在支气管哮喘发病过程中的作用,以及在哮喘诊疗中的临床意义。**方法** 选取 2016 年 10 月至 2017 年 3 月收治的支气管哮喘急性期患儿 58 例,抽取其入院时及治疗缓解后 3 个月血清,选取健康对照组患儿 27 例,应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测其血清骨膜蛋白、TGF- β 1 水平,哮喘患儿行肺功能检查。**结果** 支气管哮喘急性期患儿治疗前血清骨膜蛋白、TGF- β 1 水平均高于治疗后($P < 0.01$);支气管哮喘急性期患儿治疗前第 1 秒呼气容积占预计值百分比(FEV1_{pre}%)低于治疗后($P < 0.01$);支气管哮喘患儿治疗前血清骨膜蛋白、TGF- β 1 水平均高于对照组($P < 0.01$);支气管哮喘患儿血清骨膜蛋白水平与 TGF- β 1 水平呈正相关($r = 0.311, P = 0.004$);血清骨膜蛋白、TGF- β 1 水平与 FEV1_{pre}% 分别呈负相关($r = -0.701, P = 0.000; r = -0.645, P = 0.000$)。**结论** 血清骨膜蛋白水平与儿童支气管哮喘的发病过程密切相关,临床中监测其水平变化有重要意义。

关键词: 支气管哮喘; 骨膜蛋白; 转化生长因子- β 1; 肺功能; 儿童; 气道重塑

中图分类号: R 725.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)09-1240-03

Serum Periostin in the diagnosis and treatment of children with bronchial asthma

LI Shi-yun, WANG Shu-yu

Department of Pediatrics, Bethune International Peace Hospital of P. L. A., Shijiazhuang, Hebei 050082, China

Corresponding author: WANG Shu-yu, E-mail: wangshuy2013@sina.com

Abstract: Objective To explore the role of serum Periostin in the pathogenesis of bronchial asthma and its clinical significance in the treatment of asthma by comparing the serum Periostin levels and its associations with transforming growth factor-Beta-1 (TGF- β 1) before and after treatment in children with bronchial asthma. **Methods** Fifty-eight children with bronchial asthma at acute stage were selected in whom the blood serum was collected on admission and 3 months after treatment (asthma group). Twenty-seven healthy children were served as control group. The serum levels of Periostin and TGF- β 1 were detected using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and the lung function was measured in children with asthma. **Results** The levels of serum Periostin and TGF- β 1 before treatment were significantly higher than those after treatment ($P < 0.05$), and forced expiratory volume in one second pre% (FEV1_{pre}%) was lower than that after treatment ($P < 0.01$) in asthma group. Before treatment, the serum levels of Periostin and TGF- β 1 in asthma group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$). In asthma group, the serum level of Periostin was positively correlated with serum level of TGF- β 1 ($r = 0.311, P = 0.004$), both Periostin level and TGF- β 1 level were negatively correlated with FEV1_{pred}% ($r = -0.701, P = 0.000, r = -0.645, P = 0.000$). **Conclusion** The serum Periostin level is closely related to the pathogenesis of bronchial asthma in children. It is of great significance to monitor the changes of Periostin level in clinical practice.

Key words: Bronchial asthma; Periostin; Transforming growth factor- β 1; Lung function; Children; Airway remodeling

支气管哮喘是儿童呼吸系统常见疾病,全国哮喘流行病学调查显示中国儿童支气管哮喘的发病率逐年增高^[1]。哮喘的发病机制极其复杂,多种细胞及

细胞因子参与其中。骨膜蛋白(Periostin)是一种细胞外基质蛋白,主要由 2 型辅助性 T 细胞(helper T cell, Th2)因子 IL-13 和 IL-4 诱导产生。骨膜蛋白可

以影响气道上皮细胞的功能及成纤维细胞的发展,在生命早期就能够促进哮喘患儿的气道重构^[2]。有研究表明,哮喘患儿气道上皮细胞产生的骨膜蛋白明显高于健康儿童^[3]。骨膜蛋白作为儿童支气管哮喘的生物学标志物仍存在争议^[4-5]。转化生长因子(TGF)- β 1 是一种强致纤维化细胞因子,在哮喘的气道重塑中起重要作用^[6-7]。本研究通过观察年龄 ≥ 6 岁的哮喘患儿治疗前后血清中骨膜蛋白及 TGF- β 1 水平的变化,以及骨膜蛋白及 TGF- β 1 的关系,分析骨膜蛋白在儿童哮喘发病发展过程中的作用及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 10 月至 2017 年 3 月本院儿科病房收治的支气管哮喘急性期患儿 58 例为支气管哮喘组,其中男 32 例,女 26 例,年龄 6~13 (7.17 \pm 2.07) 岁;分别抽取其入院时及经治疗症状缓解后 3 个月时的血清标本。选取同时期在本院儿保门诊进行健康体检的儿童 27 例作为对照组,其中男 14 例,女 13 例,年龄 6~11 (6.85 \pm 1.29) 岁。两组患儿年龄、性别等比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患儿家属均知情同意,并签署知情同意书,本研究通过本院伦理委员会批准。

1.2 纳入标准 支气管哮喘患儿严格按照 2016 年中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[8] 的诊断标准。对照组无变态反应性疾病,未使用过糖皮质激素,近 3 个月无呼吸道感染及其他慢性疾病病史,排除过敏性和免疫性相关疾病。两组均无心脏、骨骼、肌肉、皮肤、甲状腺等方面疾病。

1.3 观察指标与检测方法 观察哮喘组患儿治疗前后血清骨膜蛋白、TGF- β 1 水平及第 1 秒呼气容积占预计值百分比(FEV1pre%)变化,分析血清骨膜蛋白与 TGF- β 1、FEV1pre% 相关性。血清骨膜蛋白及 TGF- β 1 检测方法:用肝素钠管分别采集哮喘急性期患儿入院时及治疗缓解 3 个月时静脉血 2 ml,并采集对照组静脉血 2 ml,室温下静置 20 min,以 3 500 r/min 转速离心 10 min,移液管吸出血清至 EP 管,并进行标记,置 -80 °C 冰箱保存,使用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测,试剂盒由联科生物技术有限公司提供,具体步骤参考试剂盒说明书。FEV1pre% 检测使用德国耶格儿童肺功能测定仪。

1.4 统计学方法 所有数据分析均使用 SPSS 22.0 软件完成。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较应用成组 t 检验和配对 t 检验,应用 Pearson 相关分析法进行两变

量之间相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿血清骨膜蛋白、TGF- β 1 水平及 FEV1pre% 的比较 哮喘组患儿治疗前血清骨膜蛋白、TGF- β 1 水平均高于治疗后($P < 0.05$), FEV1pre% 低于治疗后($P < 0.05$)。哮喘组患儿治疗前血清骨膜蛋白、TGF- β 1 水平均高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿血清骨膜蛋白、TGF- β 1 水平及 FEV1pre% 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	骨膜蛋白(ng/ml)	TGF- β 1(pg/ml)	FEV1pre%
哮喘组				
治疗前	58	199.00 \pm 87.29	6070.72 \pm 1602.80	58.78 \pm 21.41
治疗后	58	80.60 \pm 49.10	4526.58 \pm 1125.94	102.06 \pm 10.67
对照组	27	126.37 \pm 76.20	4433.61 \pm 1225.33	-
t^1 值		6.41	3.52	8.17
P^1 值		0.000	0.001	0.000
t^2 值		3.31	4.27	-
P^2 值		0.002	0.000	-

注:1 为哮喘组治疗前后比较;2 为哮喘组治疗前和对照组比较。

2.2 骨膜蛋白、TGF- β 1、FEV1pre% 三者之间相关性 相关性分析表明,哮喘患儿血清骨膜蛋白水平与 TGF- β 1 呈正相关($r = 0.311, P = 0.004$);血清骨膜蛋白、TGF- β 1 水平与 FEV1pre% 分别呈负相关($r = -0.701, P = 0.000; r = -0.645, P = 0.000$)。

3 讨论

支气管哮喘是一种慢性炎症性呼吸道疾病^[9],其主要特点为气道高反应性、可逆性气流受限、嗜酸性粒细胞浸润和气道重塑,而气道重塑是发展为难治性哮喘的一项重要因素。近年,儿童支气管哮喘的发病率逐渐增高,研究表明,气道重塑在儿童期已经开始,若能在此时期积极防治可减少气道重塑的发生。

骨膜蛋白也被称为成骨细胞特异因子 2(OSF-2),为一种细胞外基质蛋白^[10],它参与了多种机体的生理过程,如细胞增殖、细胞入侵、血管生成^[11]。骨膜蛋白还参与骨的生成及代谢,因此儿童期血清骨膜蛋白水平高于成人^[12]。支气管哮喘的主要发病机制是 Th1 与 Th2 产生的细胞因子比例和功能的失衡,在哮喘病人中 Th2 型细胞占优势。IL-13 和 IL-4 是关键 Th2 型细胞因子,而骨膜蛋白由 IL13 和 IL-4 诱导产生,因此与支气管哮喘患儿气道炎症密切相关。研究发现在支气管哮喘患儿的支气管上皮细胞中有骨膜蛋白的表达^[10]。通过免疫组织化学分析,发现在哮喘患者中,骨膜蛋白沉积在增厚的基底膜上,表

明它是支气管哮喘的一种上皮下纤维化的组成部分^[13-14],参与了支气管哮喘患者的气道重塑。

TGF- β 1 是一种重要的炎症介质及促纤维化因子,哮喘患儿的 TGF- β 1 表达明显增加,其参与了哮喘患儿的气道炎症及气道重塑过程^[15-16]。在哮喘患者中 TGF- β 1 产生的主要来源是其气道内的嗜酸性粒细胞和支气管内的上皮细胞。TGF- β 1 能够促进气道内基质沉积、胶原合成、炎症细胞表达、平滑肌细胞增生等,最终导致气道重塑及纤维化^[17-18]。

本研究结果显示,哮喘组患儿治疗前血清骨膜蛋白、TGF- β 1 水平高于对照组,经治疗缓解 3 个月后复查血清骨膜蛋白、TGF- β 1 水平较治疗前明显降低。一方面提示哮喘组患儿治疗前气道炎症明显增高,另一方面提示若哮喘患儿长期反复发作,不能有效控制,其气道重塑的发生率会明显增加。但是骨膜蛋白参与骨的生成及代谢,有研究表明不同年龄段儿童血清骨膜蛋白水平并不一致,生长速度越快,血清骨膜蛋白水平越高^[2],目前尚未制定出不同年龄段儿童血清骨膜蛋白水平界限值,这使血清骨膜蛋白在儿童支气管哮喘中的应用受到限制。然而,本研究显示纵向监测哮喘患儿血清骨膜蛋白水平能够为哮喘的治疗及预后提供参考指标。

本研究监测哮喘组患儿肺功能情况发现,哮喘组患儿经治疗缓解 3 个月后 FEV1pre% 较治疗前明显增高,其与血清骨膜蛋白、TGF- β 1 水平分别呈负相关。提示血清骨膜蛋白、TGF- β 1 水平越高者,肺功能越差。本研究还发现血清骨膜蛋白与 TGF- β 1 水平呈正相关。Wen 等^[19]研究显示,在细胞体外培养过程中,TGF- β 1 可通过其介导的黏着斑激酶所依赖的信号转导通路诱导成纤维细胞表达骨膜蛋白。故骨膜蛋白与 TGF- β 1 在支气管哮喘的发病过程中是相互促进、相互调节的,共同参与支气管哮喘的气道炎症及气道重塑过程。

综上所述,哮喘的发病机制错综复杂,多种细胞因子参与其中,骨膜蛋白在哮喘患儿气道炎症及气道重塑中起重要作用,临床中纵向监测患儿血清骨膜蛋白水平变化可为哮喘的治疗及预后提供参考指标。

参考文献

[1] 沙莉,刘传合,邵明军,等. 中国城市儿童哮喘诊治状况十年对比[J]. 中华儿科杂志,2016,54(3):182-186.

[2] Anderson HM, Lemanske RF Jr, Arron JR, et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017,

139(3):790-796.

- [3] Inoue T, Akashi K, Watanabe M, et al. Periostin as a biomarker for the diagnosis of pediatric asthma [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27(5):521-526.
- [4] Song JS, You JS, Jeong SI, et al. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma[J]. *Allergy*, 2015, 70(6):674-681.
- [5] Konradsen J R, Skantz E, Nordlund B, et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015, 26(8):772-779.
- [6] Gao P, Zhou Y, Xian L, et al. Functional effects of TGF- β 1 on mesenchymal stem cell mobilization in cockroach allergen-induced asthma[J]. *J Immunol*, 2014, 192(10):4560-4570.
- [7] Ling KM, Sutanto EN, Iosifidis T, et al. Reduced transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) in the repair of airway epithelial cells of children with asthma[J]. *Respirology*, 2016, 21(7):1219-1226.
- [8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 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.
- [9] Li W, Gao P, Zhi Y, et al. Periostin: its role in asthma and its potential as a diagnostic or therapeutic target [J]. *Respir Res*, 2015, 16:57.
- [10] Conway SJ, Izuhara K, Kudo Y, et al. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(7):1279-1288.
- [11] Nair P, Kraft M. Serum periostin as a marker of T(H)2-dependent eosinophilic airway inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(3):655-656.
- [12] Jia G, Erickson RW, Choy DF, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(3):647-654.
- [13] Lopez-Guisa JM, Powers C, File D, et al. Airway epithelial cells from asthmatic children differentially express proremodeling factors[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(4):990-997.
- [14] Takayama G, Arima K, Kanaji T, et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118(1):98-104.
- [15] Al-Alawi M, Hassan T, Chotirmall SH. Transforming growth factor β and severe asthma: a perfect storm [J]. *Respir Med*, 2014, 108(10):1409-1423.
- [16] Ojiaku CA, Yoo EJ, Panettieri RA Jr. Transforming growth factor β 1 function in airway remodeling and hyperresponsiveness. The missing link? [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56(4):432-442.
- [17] 李娟,沈奕,钱艳,等. 转化生长因子 β 1 I 型受体拮抗剂对支气管哮喘小鼠气道炎症及气道重塑的影响[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2013, 7(3):25-33.
- [18] 周丽萍,王荣丽. HIF-1a 及 TGF- β 1 与哮喘关系研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(11):2089-2092.
- [19] Wen W, Chau E, Jacksonboeters L, et al. TGF- β 1 and FAK regulate periostin expression in PDL fibroblasts. [J]. *J Dent Res*, 2010, 89(12):1439-1443.

收稿日期:2018-03-28 修回日期:2018-04-26 编辑:王宇