

腔镜组低,治疗费用明显较腔镜组低,手术用时明显较腔镜组短,术后 24 h 的疼痛评分明显较腔镜组低($P<0.05$)。并且 2 组术后的声音障碍评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。这表明胸骨上小切口甲状腺切除术的术后并发症更少,治疗成本更低,手术操作更加简单,术后疼痛更轻,同时还不会对患者术后的声音功能产生明显损害^[10]。

综上所述,在甲状腺结节的手术治疗中,行胸骨上小切口甲状腺切除术的疗效与腔镜甲状腺切除术相当,同时前者还具有手术时间短、治疗费用低、术后恢复快等优点,是治疗甲状腺结节更为理想的选择。

参考文献

- [1] 苏磊,桑剑锋,姚永忠,等.甲状腺全切除治疗原发性甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌 24 例[J].实用医学杂志,2012,28(4):616-617.
- [2] 胡继盛,孔瑞,杨刚,等.甲状腺全切除术中喉返神经损伤原因分析[J].中华普通外科杂志,2015,30(9):683-686.
- [3] 李高,黎亮.经锁骨下切口甲状腺手术 40 例临床观察[J].海南医学,2010,21(8):42-45.
- [4] 王大川,于颖娟.锁骨上侧入路甲状腺切除术与腔镜手术

• 临床探讨 •

治疗甲状腺效果比较[J].海南医学,2015(11):1666-1668.

- [5] 严江,古松钢.腔镜辅助下甲状腺微创切除术 56 例临床分析[J].海南医学,2010,21(15):66-68.
- [6] 吴维敏,尹俊峰,余书勇,等.RLN 显露在甲状腺全切除术中的意义[J].中华内分泌外科杂志,2010,4(2):105-106.
- [7] 王培顺,黎洪浩,龙森云,等.分化型甲状腺癌局部切除术后手术方式及治疗[J].中华内分泌外科杂志,2012,6(4):237-239.
- [8] 陈勇,鲁兵,张钧.甲状腺腺叶切除手术中显露喉返神经临床观察[J].山东医药,2010,50(50):59-60.
- [9] 龙森云,罗定远,黄楷,等.活性纳米碳在良性巨大甲状腺肿患者行甲状腺全切术中甲状腺旁腺的保护作用[J].山东医药,2014,54(21):10-12.
- [10] 任冰冰,张自立,孟祥朝.腔镜辅助与完全腔镜甲状腺切除术治疗良性甲状腺结节性疾病疗效比较[J].山东医药,2014,54(47):87-89.

(收稿日期:2016-08-09 修回日期:2016-10-12)

成人哮喘患者血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 水平与气道高反应性的相关性研究

王丽娜,付英霞,张风林,袁亚军

(河北省唐山市人民医院呼吸科 063000)

摘要:目的 探讨成人哮喘患者血清骨膜蛋白(Periostin)、嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)、信号转导及转录激活因子 3(STAT3)蛋白水平与气道高反应性(AHR)的相关性。方法 2015 年 1—12 月选取 125 例成人哮喘患者为哮喘组(其中急性期 75 例,缓解期 50 例),另选取同期收治的 50 例健康体检者为对照组,分别应用 ELISA 法测定哮喘组与对照组血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 水平,采用支气管激发试验(BPT)测量患者第 1 秒用力呼气量(FEV1)下降 20%时组织胺累计剂量(PD20),并根据 PD20 值评估哮喘患者 AHR,分析哮喘患者血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 与 AHR 的关系。结果 哮喘急性期组血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 水平高于哮喘缓解期组及对照组($P<0.05$),而哮喘缓解期组血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 水平高于对照组($P<0.05$)。AHR 中重度组血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 显著高于 AHR 轻度及极轻度组($P<0.05$)。经 Pearson 相关因素分析可知,哮喘患者血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 水平与 PD20 值均呈正相关关系($P<0.05$)。结论 血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 与哮喘患者 AHR 有密切关系,通过测定该类指标能有效评估哮喘患者预后及临床用药情况,具有一定的参考价值。

关键词:哮喘; 嗜酸性粒细胞趋化因子; 信号转导及转录激活因子; 骨膜蛋白; 气道高反应性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.02.036 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)02-0249-03

支气管哮喘(简称哮喘)是一种嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、肥大细胞、气道上皮细胞、平滑肌细胞、T 淋巴细胞等多种炎症因子共同参与的气道慢性非特异性炎症疾病,这种慢性炎症会导致患者反复发作,并导致气道结构不可逆性改变^[1]。关于哮喘发病机制尚不明确,普遍认为细胞因子在哮喘发生及发病中起到重要的调控作用^[2]。目前有研究指出^[3],嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)在哮喘发生及病情进展中起到重要的作用。骨膜蛋白(Periostin)属于成束蛋白家族中一员,在哮喘发生及病情进展中起到重要的作用^[4]。信号转导及转录激活因子 3(STAT3)是 STAT 家族成员之一,可被多种胞质外信号激活,有效减轻及抑制尘螨抗原激发的气道高反应性(AHR),与

哮喘的发生有密切的关系^[5]。本研究将探讨成人哮喘患者血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 水平与 AHR 的关系,旨在为哮喘临床防治提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 1—12 月选取 125 例成人哮喘患者为哮喘组,纳入标准:(1)均符合中华医学会呼吸学分会哮喘病学组制订的《支气管哮喘防治指南》诊断标准^[6];(2)经 X 线片检查可发现患者存在明显的呼吸道症状;(3)均签署知情同意书,且所有病例获得医学伦理委员会批准。排除标准:(1)其他呼吸系统性疾病;(2)心、肝、肾功能不全者;(3)入组前 4 周无呼吸道感染病史、无应用过全身糖皮质激素;(4)入组前 1 周无

应用过抗白三烯、抗组胺及缓释茶碱等药物；(5)妊娠期及哺乳期妇女。患者男 68 例，女 57 例；哮喘急性期 75 例，哮喘缓解期 50 例；年龄 25~78 岁，平均(52.9±3.4)岁；病程 2~25 年，平均(15.2±2.4)年。另选取同期收治的 50 例健康体检者为对照组，其中男 32 例，女 27 例；年龄 25~72 岁，平均(53.8±3.2)岁。2 组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 水平测定 哮喘组患者入院次日抽取静脉血 5 mL，对照组于入院当天抽取静脉血 5 mL，离心处理留取上清液，应用 ELISA 法测定 2 组血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 水平，Periostin 试剂盒购自上海富众生物科技发展有限公司，Eotaxin 试剂盒购自上海素尔生物科技有限公司；STAT3 试剂盒购自上海酶联实业有限公司，操作过程严格按照试剂盒说明书进行。ELISA 法测定方法及步骤如下：(1)将固体相与特异性抗体连接形成固相抗体，并采用洗涤剂将杂质及抗体去除。(2)加入受检标本，使其与固相抗体接触并进行反应，让标本中抗原与固相载体抗体结合，从而形成固相抗原复合物，并采用洗涤剂将未结合的物质去除。(3)加入酶标抗体：使得固相免疫复合物抗原能与酶标抗体结合，彻底将未结合的酶标抗体洗涤并去除，此时固相载体上带有的酶量与标本中受检物质的量呈正相关。(4)加入反应底物：加入酶催化底物，并根据颜色反应情况对抗原物质进行定性或定量。

1.2.2 AHR 测定及判定标准 应用日本美能 AS-407 肺功能仪，定量雾化吸入装置由德国 JEAGER 公司提供，激发药物为磷酸组织胺，对哮喘组及对照组进行连续潮气呼吸检查，具体步骤如下：(1)患者依次吸入生理盐水、0.01、0.02、0.04、0.16、0.26、0.68、1.27 mg 的组织胺试剂，每吸入一剂量 2 min 后测定患者第 1 秒用力呼气量(FEV1)，并再次吸入下一剂量，直到最高吸入剂量累计达到 2.44 mg 或 FEV1 下降 20%则结束试验。如患者试验时患者最高吸入累计剂量未达到 2.44 mg 时，FEV1 下降 20%则认为激发试验阳性，系统自动记录组织胺累计剂量(PD20)。如患者吸入 PD20 最大量时 FEV1<15%则认为激发试验阴性。试验时应密切留意患者面色、呼吸、血压、心率、喘息及咳嗽情况，对于生命体征异常者应立刻停止试验。参照 AHR 严重程度分级标准，依据激发试验将 AHR 进行分级，重度：PD20<0.03 mg；中度：PD20 0.03~0.24 mg；轻度：PD20 0.25~0.98 mg；极轻度：PD20 0.99~2.20 mg。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件包对数据进行分析，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间计量资料比较采用方差分析，进一步两两比较采用 LSD- t 分析，相关性应用 Pearson 相关分析， $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 哮喘组与对照组血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 水平比较 哮喘急性期组血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 水平高于哮喘缓解期组及对照组($P<0.05$)，而哮喘缓解期组血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 水平高于对照组($P<0.05$)，见表 1。

2.2 哮喘组与对照组支气管激发试验分析 哮喘急性期组血清 FEV1、PD20 水平高于哮喘缓解期组及对照组($P<0.05$)，

而哮喘缓解期组 FEV1、PD20 水平高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 2。

表 1 哮喘组与对照组血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Periostin ($\mu\text{g/L}$)	Eotaxin (ng/L)	STAT 3 (ng/L)
对照组	50	108.96±5.78	92.62±5.47	0.98±0.22
哮喘缓解期组	50	142.02±7.82 ^a	172.22±8.96 ^a	1.38±0.48 ^a
哮喘急性期组	75	198.63±8.77 ^{ab}	225.89±10.23 ^{ab}	1.89±0.52 ^{ab}
<i>F</i>		213.25	348.25	65.39
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注：与对照组比较，^a $P<0.05$ ；与哮喘缓解期组比较，^b $P<0.05$ 。

表 2 哮喘组与对照组支气管激发试验分析($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FEV1(%)	PD20(mg)
对照组	50	85.22±0.86	2.18±0.22
哮喘缓解期组	50	80.98±0.52 ^a	0.65±0.18 ^a
哮喘急性期组	75	65.98±1.69 ^{ab}	0.21±0.08 ^{ab}
<i>F</i>		428.96	234.57
<i>P</i>		0.000	0.000

注：与对照组比较，^a $P<0.05$ ；与哮喘缓解期组比较，^b $P<0.05$ 。

2.3 AHR 程度对血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 水平影响 125例哮喘患者中 AHR 重度 45 例，中度 40 例，轻度 30 例，极轻度 10 例，中重度组血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 显著高于 AHR 轻度及极轻度组，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 3。

表 3 AHR 程度对血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 水平影响($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Periostin ($\mu\text{g/L}$)	Eotaxin (ng/L)	STAT 3 (ng/L)
轻度及极轻度组	40	178.23±5.69	212.90±9.42	1.78±0.48
中重度组	85	201.33±10.45	239.63±11.78	2.10±0.59
<i>t</i>		-13.079	-12.575	-2.994
<i>P</i>		0.000	0.000	0.003

2.4 血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 与 PD20 的关系 经 Pearson 相关因素分析可知，哮喘患者血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 水平与 PD20 值的呈正相关关系($r=0.352、0.348、0.369$ ，均 $P<0.05$)。

3 讨 论

哮喘是由多种结构细胞及炎性因子(如肥大细胞、平滑肌细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞等)，这些细胞因子共同作用、相互影响，从而诱发气道慢性炎症反应^[6-7]。这种慢性炎症引起的 AHR 性疾病表现为可逆性气流受限及反复性气急、气喘、咳嗽及胸闷等症状，患者长期复发会使得气道平滑肌及胶原纤维重建，导致气道重塑及不可逆性狭窄。引起哮喘发病的炎性因子较多，其中嗜酸性细胞可通过活化、募集及释放炎性物质，从而介导 AHR 及慢性炎症^[8]。

Periostin 是成束蛋白家族中的一员,在细胞表面可与多种整合素分子结合,并对细胞生长及凋亡具有调控作用^[9]。相关研究指出,Periostin 可通过调控 T 淋巴免疫应答细胞因子参与 AHR,且该蛋白可通过激活嗜酸性粒细胞及促进成纤维细胞趋化因子生成从而加剧肺部炎症反应^[10]。另有研究指出,通过 IL-3 刺激上皮细胞后可促进 Periostin 分泌,并改变气道弹性及上皮下基质厚度,从而降低气道弹性及导致慢性上皮纤维化^[11]。本研究结果显示,哮喘患者血清中 Periostin 水平显著高于对照组,且哮喘急性期患者血清 Periostin 水平高于哮喘缓解期,这提示 Periostin 可参与哮喘发病及病情进展过程。另外,本研究经支气管激发试验获得 PD20 从而评价患者 AHR,结果表明哮喘组患者 PD20 水平显著高于对照组,且哮喘急性期组患者 PD20 水平高于哮喘缓解期组,这表明急性期患者存在较严重的 AHR,且 PD20 水平与 Periostin 呈正相关关系,提示 Periostin 可能参与哮喘患者 AHR。考虑其作用机制如下:来源于上皮细胞的 Periostin 可通过自分泌的方式调节金属蛋白酶及成纤维细胞生长因子- β 从而上调成纤维细胞及气道上皮细胞中胶原蛋白,并促进气道纤维化,从而加重气道损伤,引起 AHR。

Eotaxin 属于 C 型化学趋化因子家族成员之一,可活化及募集嗜酸性细胞,并介导 AHR,从而激发哮喘发生^[12]。李永锋^[13] 研究指出,哮喘患者支气管黏膜中 Eotaxin 表达水平显著升高,且与嗜酸性细胞计数成正相关,提示 Eotaxin 可通过募集嗜酸性细胞而参与炎症反应并引起组织损害。本研究结果发现,哮喘患者血清中 Eotaxin 水平显著高于对照组,且哮喘急性期患者血清 Eotaxin 水平高于哮喘缓解期,这提示 Eotaxin 可参与哮喘发病及病情进展过程,且经 Pearson 相关因素分析,血清 Eotaxin 与 PD20 呈正相关关系,这表明 Eotaxin 可能参与哮喘患者 AHR。其可能机制与 Eotaxin 可通过特异性结合嗜酸性细胞上 Eotaxin 特异性受体蛋白而激活细胞外 EPK2-P38 信号通路,进而活化及释放大炎症性介质,从而引起 AHR 有关。

STAT3 是 STAT 家族成员之一,可被多种胞质外信号激活,具有多种生物学效应,包括调控细胞增殖、存活及凋亡^[14]。STAT3 基因剔除会导致细胞凋亡,体外 T、B 及树突状细胞分化成熟需要依赖 STAT3 信号转导,从而提示 STAT3 在炎症反应及维持机体正常免疫反应中起到重要的作用。研究指出,通过剔除气道上皮细胞 STAT3 基因能有效减轻及抑制尘螨抗原激发的 AHR,从而提示 STAT3 在哮喘发病机制中起到重要的作用^[5]。本研究中哮喘组患者 STAT3 水平显著高于对照组,且经 Pearson 相关因素分析,血清 STAT3 与 PD20 呈正相关关系,这表明 STAT3 可能参与哮喘患者 AHR。考虑其可能机制:这可能由于 STAT3 作为靶基因调控区 DNA 结合转录基因,可偶联酪氨酸磷酸化信号,从而起到转录调控作用,并在介导趋化因子及多种细胞因子信号转导中起到重要作用,通过介导多种炎症及细胞因子从而诱发 AHR。

综上所述,血清 Periostin、Eotaxin、STAT3 水平与哮喘患者 AHR 有密切的关系,通过测定该类指标能有效评估哮喘患者预后及临床用药情况,具有一定的参考价值。

参考文献

[1] 周素香,齐红梅,李丽萍. 孟鲁司特联合布地奈德治疗儿

- 童哮喘临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 临床肺科杂志,2013,18(12):2266-2268.
- [2] 崔利萍,田明,吴丽娟,等. 炎症因子 TSLP、TNF- α 和 IL-8 对不同气道炎症性疾病的影响及临床意义[J]. 中国临床研究,2014,27(7):776-777.
- [3] 吕红,钱星佳,黄建安. 支气管哮喘患者血清嗜酸性粒细胞趋化因子、白细胞介素 17 及骨膜蛋白的变化及意义[J]. 临床荟萃,2015,30(10):1163-1166.
- [4] 石惠玲,芦爱萍. 骨膜蛋白在支气管哮喘中的研究进展[J]. 医学综述,2015,4(17):3105-3107.
- [5] 刘艳明,农光民,吴娇华,等. 抑制肺组织信号转导和转录激活因子-3 磷酸化对支气管哮喘小鼠呼吸道炎症及呼吸道重塑的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(4):265-269.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)[J]. 中华哮喘杂志,2008,2(1):3-13.
- [7] 梅道启,李志强,王团结. 长期使用糖皮质激素对哮喘患儿 IgE、TNF- α 、IL-8、LTB₄、IL-17 的调节作用[J]. 中国妇幼保健,2013,28(22):3608-3610.
- [8] 卢惠伦,何海春,游世伦. 支气管哮喘患者血清炎症因子与肺功能相关性研究[J]. 临床肺科杂志,2014,19(1):51-53.
- [9] Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. Effect of treatment with inhaled corticosteroid on serum periostin levels in asthma[J]. Respiriology,2016,21(2):297-303.
- [10] Górska K, Maskey-Warzechowska M, Nejman-Gryz P, et al. Comparative study of periostin expression in different respiratory samples in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Pol Arch Med Wewn, 2016,126(3):124-137.
- [11] Izuhara K, Matsumoto H, Ohta S, et al. Recent developments regarding periostin in bronchial asthma[J]. Allergol Int,2015,64(Suppl):S3-10.
- [12] Ahmadi Z, Hassanshahi G, Khorramdelazad H, et al. An overlook to the characteristics and roles played by eotaxin network in the pathophysiology of food allergies; allergic asthma and atopic dermatitis[J]. Inflammation,2016,39(3):1253-1267.
- [13] 李永锋. 老年急性重症哮喘患者血浆生长激素释放肽和嗜酸性粒细胞趋化蛋白水平的变化及临床意义[J]. 中国老年学杂志,2015,3(11):3024-3026.
- [14] Ng IH, Jans DA, Bogoyevitch MA. Hyperosmotic stress sustains cytokine-stimulated phosphorylation of STAT3, but slows its nuclear trafficking and impairs STAT3-dependent transcription[J]. Cell Signal,2014,26(4):815-824.

(收稿日期:2016-08-06 修回日期:2016-10-10)