

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.17.017

支气管哮喘患儿血清 25-(OH)D₃ 与肺功能、FeNO 及 MMP-9 的关系

武文娟¹, 刘 佳^{2△}, 李 瑞¹, 王杰民¹

1. 陕西省人民医院儿科, 陕西西安 710061; 2. 陕西省西安市第九医院儿科, 陕西西安 710000

摘 要:目的 分析支气管哮喘患儿血清 25-羟维生素 D₃ [25-(OH)D₃] 与呼出气一氧化氮 (FeNO)、肺功能指标 [用力肺活量 (FVC)、第 1 秒最大呼气量 (FEV1)、第 1 秒最大呼气量与用力肺活量百分比 (FEV1/FVC%)、第 1 秒用力呼气容积占预计百分比 (FEV1%pred)]、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 的关系, 为小儿支气管哮喘诊治及预后提供参考。方法 选择该院儿科 2016 年 6 月至 2019 年 6 月诊治的 116 例支气管哮喘患儿为研究组, 另选取同期体检的 120 例健康儿童作为健康组。比较研究组与健康组的 25-(OH)D₃、FeNO、MMP-9 及 FEV1/FVC%、FEV1%pred 指标, 比较不同严重程度支气管哮喘患儿 25-(OH)D₃、FEV1/FVC%、FEV1%pred、FeNO、MMP-9, 采用 Pearson 相关分析患儿 25-(OH)D₃ 与 FEV1/FVC%、FEV1%pred、FeNO、MMP-9 的相关性。结果 研究组 25-(OH)D₃、FEV1%pred、FeNO 低于健康组, 而 MMP-9 高于健康组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组 FEV1/FVC% 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同严重程度支气管哮喘患儿 25-(OH)D₃、FEV1%pred、FeNO、MMP-9 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而其 FEV1/FVC% 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Pearson 相关分析显示, 支气管哮喘患儿 25-(OH)D₃ 与 FEV1/FVC% 无相关关系 ($P > 0.05$), 与 FEV1%pred 呈显著正相关 ($r = 0.800, P < 0.05$), 与 FeNO 和 MMP-9 呈显著负相关 ($r = -0.756, -0.760, P < 0.05$)。结论 支气管哮喘患儿 25-(OH)D₃ 与 FEV1%pred、FeNO 和 MMP-9 关系密切, 25-(OH)D₃ 与支气管哮喘患儿病情发展存在关联, 对其诊断及治疗时应注意监测 25-(OH)D₃。

关键词: 25-羟维生素 D₃; 支气管哮喘; 基质金属蛋白酶 9; 呼出气一氧化氮

中图分类号: R725

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)17-2521-04

Relationship between serum 25-(OH) D₃ level and pulmonary function, FeNO, MMP-9 levels in children with bronchial asthma

WU Wenjuan¹, LIU Jia^{2△}, LI Rui¹, WANG Jiemin¹

1. Department of Pediatric, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China;

2. Department of Pediatric, Xian No. 9 Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China

Abstract: Objective To study the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D₃ [25-(OH)D₃] levels and lung function indicators (FEV1/FVC%, FEV1%pred), exhaled nitric oxide (FeNO) and matrix metallo proteinase 9 (MMP-9) levels in children with bronchial asthma for providing a reference for the diagnosis, treatment and prognosis of bronchial asthma in children. **Methods** A total of 116 children with bronchial asthma diagnosed and treated in the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine from June 2016 to June 2019 were selected in study group, and 120 healthy children with physical examination at the same period were selected as health group. The 25-(OH)D₃, FeNO, MMP-9 and lung function indexes levels between study group and healthy group, which in children with bronchial asthma of different severity were compared, and Pearson correlation was used to analyze the correlations between 25-(OH)D₃ and FEV1/FVC%, FEV1%pred, FeNO, MMP-9. **Results** 25-(OH)D₃, FEV1%pred and FeNO in study group were lower than those in healthy group, while MMP-9 was higher than that in healthy group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference on FEV1/FVC% between study group and healthy group ($P > 0.05$). The differences on 25-(OH)D₃, FEV1%pred, FeNO and MMP-9 in children with different severity of bronchial asthma were statistically significant ($P < 0.05$), however there was no significant difference on FEV1/FVC% ($P > 0.05$). Pearson correlation analysis showed that 25-(OH)D₃ in children with bronchial asthma had no correlation with FEV1/FVC% ($P > 0.05$), but had a significant positive correlation with FEV1%pred ($r = 0.800, P < 0.05$), had significant negative correlation with FeNO and MMP-9 ($r = -0.756, -0.760, P < 0.05$). **Conclusion** 25-(OH)D₃ in children with bronchial asthma closely

作者简介: 武文娟, 女, 主治医师, 主要从事儿科呼吸道疾病研究。△ 通信作者, E-mail: 490257061@qq.com。

本文引用格式: 武文娟, 刘佳, 李瑞, 等. 支气管哮喘患儿血清 25-(OH)D₃ 与肺功能、FeNO 及 MMP-9 的关系[J]. 检验医学与临床, 2021, 18

relates to FEV1%pred, FeNO and MMP-9, 25-(OH)D₃ associates with the disease development of children with bronchial asthma, and attention should be paid to monitoring 25-(OH)D₃ in its diagnosis and treatment.

Key words: 25-hydroxyvitamin D₃; bronchial asthma; matix metallo proteinase 9; exhaled nitric oxide

近年来,支气管哮喘患病率和病死率逐年上升,成为威胁人类健康的主要慢性疾病之一^[1]。据统计,全世界有超过 3 亿人罹患支气管哮喘^[2],在我国,其患病率达 3%~5%^[3-4]。支气管哮喘主要症状为胸闷、咳嗽、喘息、气急等,常在清晨或夜间反复发作,严重影响患者的日常生活。作为一种终身疾病,目前无法得到彻底治愈,只能根据医生指导用药,使病情得到缓解和控制。关于支气管哮喘的发病机制,当前存在较大争议,较为普遍的观点认为免疫反应和炎症反应是其重要原因,当气道受到刺激后,在多种炎症介质、炎症细胞和细胞因子的参与下,引起上皮下神经末梢的裸露和气道上皮的损伤,进而引起气道高反应,因此,患者免疫功能状况可能与该疾病密切相关。维生素 D 是人体内重要类固醇激素,在调节体内钙磷代谢中起重要作用,25-羟维生素 D₃ [25-(OH)D₃] 是其在体内的主要储存方式,结构稳定,被用作佝偻病、高钙血症等疾病的检测指标,也有学者认为,其与免疫调节存在关联^[5]。基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 是

重要的水解蛋白酶,对呼吸道重塑有着重要影响^[6]。呼出气一氧化氮 (FeNO) 由气道细胞产生,其水平与炎症细胞数目高度相关^[7]。基于此,本研究探讨了支气管哮喘患儿血清 25-(OH)D₃ 与肺功能、FeNO 及 MMP-9 的关系,为支气管哮喘患儿的诊治及预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 6 月至 2019 年 6 月于本院儿科接受治疗的 116 例支气管哮喘患儿作为研究组。纳入标准:(1)符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》的诊断标准;(2)年龄 5~14 岁;(3)近期未补充维生素制剂。排除标准:(1)肝、肾功能异常;(2)存在代谢疾病;(3)合并患有其他严重感染疾病。另选取同期体检的 120 例 5~14 岁健康儿童作为健康组。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有受试者家属对本研究均知情同意,且签署知情同意书。两组受试者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 [n (%) 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别		身高 (cm)	心率 (次/分)	舒张压 (mm Hg)	收缩压 (mm Hg)	体质量 (kg/m ²)
			男	女					
研究组	116	8.12±2.31	74(63.79)	42(36.21)	121.23±22.31	91.54±9.47	69.32±8.52	97.47±11.37	22.65±3.75
健康组	120	7.65±2.28	69(57.50)	51(42.50)	116.48±21.72	89.54±8.62	67.85±8.37	94.83±10.51	23.54±4.32
χ^2/t		1.573	0.978		1.657	1.698	1.337	1.853	1.688
<i>P</i>		0.117	0.323		0.099	0.091	0.183	0.065	0.093

1.2 方法 (1)于就诊次日清晨抽取所有受试者空腹静脉血 4 mL,使用低温高速离心机以 3 000 r/min 处理 10 min,提取血清,放入-20℃低温冰箱中保存,等待成批检测。(2)25-(OH)D₃ 和 MMP-9 均采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测,试剂盒均购自英国 Solarbio 公司,提取保存好的血清 2 mL 检测 25-(OH)D₃ 和 MMP-9,具体检测及分析流程严格按照仪器及试剂盒说明书规范操作。(3)肺功能采用肺功能检测仪 (英国 BTL 实业有限公司) 检测,检测指标包括用力肺活量 (FVC)、第 1 秒最大呼气量 (FEV1),所有受试者同一天的不同时段至少反复测量 3 次,取有效数据平均值,计算第 1 秒最大呼气量与用力肺活量百分比 (FEV1/FVC%)、第 1 秒用力呼气容积占预计百分比 (FEV1%pred)。根据 FEV1/FVC%、FEV1%pred 将患儿分为:轻度组,FEV1/FVC% $>70\%$,FEV1%pred $\geq 70\%$;中度组,FEV1/FVC% $>70\%$, $60\% \leq$ FEV1%pred $<70\%$;重度组,FEV1/FVC% $>70\%$,FEV1%pred $<60\%$ 。(4)FeNO 采用

NObreath[®] FeNO Monitor FeNO 呼气试验监测器 (购自厦门市莱驰电子科技有限公司) 检测,检测过程严格按照 FeNO 标准化检测指南操作。

1.3 观察指标 比较研究组与健康组的 25-(OH)D₃、FEV1/FVC%、FEV1%pred、FeNO、MMP-9,比较不同严重程度支气管哮喘患儿 25-(OH)D₃、FEV1/FVC%、FEV1%pred、FeNO、MMP-9,分析 25-(OH)D₃ 与 FEV1/FVC%、FEV1%pred、FeNO、MMP-9 的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK-*q* 检验,两独立样本组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关分析采用 Pearson 相关。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与健康组 25-(OH)D₃、肺功能、FeNO 及

MMP-9 比较 研究组 25-(OH)D₃、FEV1%pred、FeNO 低于健康组,而 MMP-9 高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 FEV1/FVC% 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.2 不同严重程度支气管哮喘患儿的 25-(OH)D₃、肺功能、FeNO 及 MMP-9 比较 不同严重程度支气管哮喘患儿的 25-(OH)D₃ 和 FEV1%pred 比较,轻度组高于中度组,中度组高于重度组,对于 FeNO 和 MMP-9,轻度组低于中度组,中度组低于重度组,差异

有统计学意义($P<0.05$);不同严重程度患儿的 FEV1/FVC% 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.3 支气管哮喘患儿 25-(OH)D₃ 与肺功能、FeNO 及 MMP-9 的相关性 Pearson 相关分析显示,支气管哮喘患儿 25-(OH)D₃ 与 FEV1/FVC% 无相关关系($r=0.131, P>0.05$),与 FEV1%pred 呈显著正相关($r=0.800, P<0.05$),与 FeNO 和 MMP-9 呈显著负相关($r=-0.756、-0.760, P<0.05$)。

表 2 研究组与健康组 25-(OH)D₃、肺功能、FeNO 及 MMP-9 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	25-(OH)D ₃ (μg/L)	FEV1/FVC%(%)	FEV1%pred(%)	FeNO(×10 ⁻⁶)	MMP-9(μg/L)
研究组	116	24.46±4.61	82.65±3.18	67.35±8.25	21.42±3.61	117.06±24.64
健康组	120	41.25±7.02	83.46±4.18	81.14±7.32	37.73±6.32	59.17±12.05
<i>t</i>		21.64	1.671	13.594	24.445	23.045
<i>P</i>		<0.001	0.096	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同严重程度支气管哮喘患儿的 25-(OH)D₃、肺功能、FeNO 及 MMP-9 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	25-(OH)D ₃ (μg/L)	FEV1/FVC%(%)	FEV1%pred(%)	FeNO(×10 ⁻⁶)	MMP-9(μg/L)
轻度组	55	27.27±3.17	83.05±3.57	74.31±2.85	34.16±4.28	101.06±15.41
中度组	32	24.82±3.11	82.61±2.88	66.30±2.80	37.71±5.39	121.37±17.05
重度组	29	18.74±2.75	81.94±2.61	55.31±3.99	44.53±4.81	142.64±22.64
<i>F</i>		57.729	1.167	418.116	45.464	52.540
<i>P</i>		<0.001	0.315	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

支气管哮喘是较为常见的非感染性呼吸系统疾病,主要表现为反复发作的喘息、胸闷、咳嗽,并伴随梗阻性呼吸道疾病和可逆的气道高反应性。有研究认为,支气管哮喘与免疫反应、炎性反应等因素存在密切联系^[8]。哮喘始发年龄多为 4 岁以前,因此,及时防治小儿支气管哮喘能够减少该疾病的发病率。本研究对支气管哮喘患儿血清 25-(OH)D₃ 与肺功能、FeNO 及 MMP-9 的关系进行研究,为小儿支气管哮喘的诊治及预后评估提供参考。

本研究通过比较研究组与健康组,以及不同严重程度患儿的 25-(OH)D₃、FeNO、MMP-9 及肺功能指标(FEV1/FVC%、FEV1%pred)发现,研究组的 25-(OH)D₃、FEV1%pred、FeNO 低于健康组,而 MMP-9 高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$),而两组 FEV1/FVC% 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);同时,不同严重程度的支气管哮喘患儿的 25-(OH)D₃、FEV1%pred、FeNO、MMP-9 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),FEV1/FVC% 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。以上研究结果表明,在支气管哮喘患儿中 25-(OH)D₃、FEV1%pred、FeNO 呈现出低表达,而 MMP-9 呈现出高表达。维生素 D 是一种可经日照促进合成的类固醇激素,对调节胰岛素分泌、血脂代谢、钙磷代谢都起到重要作用。25-(OH)D₃ 在体

内结构变化不大,可作为与维生素 D 相关疾病的检测指标^[5]。近年有研究发现,维生素 D 受体在免疫细胞中广泛表达,25-(OH)D₃ 能够起到抑制炎性介质的作用,从而可能避免炎性反应引起的气道高反应^[9]。因此,缺乏 25-(OH)D₃ 会导致患者体内免疫细胞失调,诱发变态反应,加重支气管哮喘的严重程度。肺功能指标中 FEV1/FVC% 能够衡量阻塞性通气障碍严重程度,FEV1%pred 能够衡量气流阻塞情况^[10],而支气管哮喘是一种发作性、可逆的小气道呼气性障碍疾病,并未出现阻塞性通气障碍,因此,本研究中不同严重程度支气管哮喘患儿 FEV1/FVC% 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而 FEV1%pred 随支气管哮喘严重程度增加而降低。FeNO 在发生炎性反应时升高,炎性反应消退时下降,在支气管哮喘的诊断与病情监测中起重要作用^[11];而支气管哮喘患儿的 FeNO 能在一定程度上表明其体内超敏反应对机体的损伤。MMP-9 是降解细胞外基质(ECM)的主要蛋白酶,ECM 是构成气道壁和肺泡必不可少的重要成分,因此,MMP-9 失衡会导致 ECM 的合成和降解失衡,进而导致呼吸道损伤和异常修复,加重病情。此外,有研究认为,MMP-9 降解的 ECM 片段会趋化炎症细胞,从而促进气道炎症的进一步发展^[12]。

进一步的相关分析表明,支气管哮喘患儿 25-(OH)D₃ 与 FEV1/FVC% 无相关性($P>0.05$),与

FEV1%pred 呈显著正相关($P<0.05$),与 FeNO 和 MMP-9 呈显著负相关($P<0.05$)。推测其原因可能是 25-(OH)D₃ 能够调节免疫细胞,抑制体内炎性介质的分泌,减轻气道炎性反应,从而改善气流阻塞状况;而炎性介质的减少也降低了 FeNO。此外,25-(OH)D₃ 可能降低了 MMP-9 在支气管平滑细胞中的表达,使 MMP-9 降低进而减缓呼吸道损伤程度。25-(OH)D₃ 与支气管哮喘患儿病情发展存在关联,对其治疗时应注意监测 25-(OH)D₃。

综上所述,支气管哮喘患儿 25-(OH)D₃ 与 FEV1%pred、FeNO 和 MMP-9 关系密切,25-(OH)D₃ 与支气管哮喘患儿病情发展存在关联,对其诊断及治疗过程中应注意监测 25-(OH)D₃。

参考文献

[1] 赵文驱,黄敏於,李博厚,等.哮喘合并支气管扩张症流行病学及诊治现状分析[J].实用医学杂志,2019,35(22):3427-3430.

[2] YO S,TAKASHI H,TOSHIYUKI K,et al. A cluster analysis of bronchial asthma patients with depressive symptoms [J]. Internal Medicine,2018,57(14):1967-1975.

[3] 牟京辉,邵明军,刘传合,等.中国城市支气管哮喘儿童与非支气管哮喘儿童食物过敏患病情况比较[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(9):684-687.

[4] 蒙文娟,崔玉霞,卢根,等.贵阳市南明区 0~14 岁儿童哮喘患病调查及危险因素研究[J].贵阳医学院学报,2018,

43(9):1069-1073.

[5] 魏杰男,韩芳,张志军,等. 25 二羟 D3 和基质金属蛋白酶 9 在哮喘患儿中的表达及临床意义[J].临床和实验医学杂志,2019,18(3):46-50.

[6] MARIA J, SANDRA V, ASGER S, et al. Validation of ATS clinical practice guideline cut-points for FeNO in asthma[J]. Resp Med,2018,12(7):131-138.

[7] 唐平乐. 小儿支气管哮喘发病诱因的研究进展[J]. 智慧健康,2019,5(15):64-65.

[8] 卢云宏,于斌,宫蕾,等. 小儿支气管哮喘血清及肺泡灌洗液中转化生长因子-β1 和血管内皮生长因子的表达及其与疾病严重程度的相关性分析[J]. 中国妇幼保健,2019,34(7):1596-1598.

[9] ABDELMOHSEN G, MOHAMED H, MOHSEN M, et al. Evaluation of cardiac function in pediatric patients with mild to moderate bronchial asthma in the era of cardiac strain imaging[J]. Pediatr Pulmonol, 2019, 11(6): 114-122.

[10] 黄纯,周林英,谭丽琴,等. 儿童支气管哮喘发病机制及相关治疗新进展[J]. 中国社区医师,2019,35(32):6-8.

[11] 荣庆娜,赵晓玲,李霞,等. 非急性发作期支气管哮喘患者 FeNO 与肺功能及血清 IL-17 IgE 的关系研究[J]. 河北医学,2019,25(8):1348-1351.

[12] 刘燕,颜培正,张庆祥. 温阳化饮方通过调节 MMP-9 活性干预支气管哮喘寒饮蕴肺证气道重塑的机制[J]. 中华中医药杂志,2018,33(1):279-283.

(收稿日期:2020-12-19 修回日期:2021-04-22)

(上接第 2520 页)

[2] BAVIA L, LIDANI K, ANDRADE F A, et al. Complement activation in acute myocardial infarction: An early marker of inflammation and tissue injury? [J]. Immunol Lett,2018,200:18-25.

[3] ALWI I. Targeting inflammation and immune system in acute myocardial infarction[J]. Acta Med Indones, 2019, 51(4):287-289.

[4] KHODEER D M, ZAITONE S A, FARAG N E, et al. Cardioprotective effect of pioglitazone in diabetic and non-diabetic rats subjected to acute myocardial infarction involves suppression of AGE-RAGE axis and inhibition of apoptosis[J]. Can J Physiol Pharmacol,2016,94(5):463-476.

[5] SHIYOVICH A, PLAKHT Y, GILUTZ H. Serum calcium levels independently predict in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis,2018,28(5):510-516.

[6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019) [J]. 中华心血管病杂志,2019,47(10):766-783.

[7] GONG X J, SONG X Y, WEI H, et al. Serum S100A4 levels as a novel biomarker for detection of acute myocar-

dial infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2015,19(12):2221-2225.

[8] 杨帆,夏清,沈晓飞,等. 血清 S100A4 水平与急性心肌梗死患者预后相关性分析[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(4):465-469.

[9] 张瑞,贺向东. 血清 CRP 联合 S100β 水平检测对急性心肌梗死患者并发急性缺血性脑卒中的预测价值[J]. 临床医学研究与实践,2019,4(22):130-131.

[10] 郭予东,王艳玲,张秀海. 脑梗死急性期 s100 蛋白的变化及对预后的判断[J]. 中国实用医药,2016,11(23):113-114.

[11] 王志利. 血清 S-100B 蛋白、和肽素、NT-proB NP 水平联合检测诊断急性心肌梗塞的效果研究[J]. 实验与检验医学,2019,37(5):870-873.

[12] 许名东,杨溶海,梁建光. 联合检测血清 S100A/B、H-FABP 与 ST 段抬高型急性心肌梗死患者近期预后的相关性[J]. 实用医学杂志,2016,32(13):2217-2219.

[13] GOBBI G, CARUBBI C, TAGLIAZUCCHI G M, et al. Sighting acute myocardial infarction through platelet gene expression[J]. Sci Rep,2019,9(1):19574.

(收稿日期:2020-12-27 修回日期:2021-04-22)