

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.22.025

老年支气管哮喘患者血清 MC-CP、Th17 的表达 及其与呼吸功能、肺功能的相关性分析*

舒荣文¹ 李宝石¹ 孔庆军¹ 辛晓峰² 钟勇^{3Δ}

(中国人民解放军东部战区总医院保健科 江苏 南京 210024;

2 中国人民解放军东部战区总医院呼吸科 江苏 南京 210024;

3 中国人民解放军东部战区总医院健康医学科 江苏 南京 210024)

摘要 目的:探究老年支气管哮喘患者血清肥大细胞羧肽酶(MC-CP)、Th17 表达及其与患者呼吸功能、肺功能的相关性。**方法:**选择 2018 年 4 月至 2021 年 8 月于中国人民解放军东部战区总医院接受治疗的 120 例老年支气管哮喘患者为研究组(SG),另选同期于我院接受治疗的 100 例支气管炎症患者为对照组(CG),对比两组患者血清 MC-CP、Th-17、呼气峰值流速(PEF)、第 1 秒用力呼气量(FEV₁)、血氧分压(PaO₂)、FEV₁ 占预计值的百分数(FEV₁/FVC)差异,就研究组患者 MC-CP、Th-17 水平与其呼吸功能、肺功能的相关性开展 Spearman 分析。**结果:**(1) 研究组患者的 MC-CP 水平明显高于对照组,Th17 百分比同样明显高于对照组($P<0.05$);(2)研究组患者的呼吸功能指标 PEF、PaO₂,以及肺功能指标 FEV₁、FEV₁/FVC 均明显低于对照组($P<0.05$);(3)研究组患者 MC-CP 与 PEF、PaO₂ 呈现明显负相关联系($r=-0.558, -0.700, P<0.001$),研究组患者 Th17 与 PEF、PaO₂ 呈现明显负相关联系($r=-0.695, -0.774, P<0.001$);(4)研究组患者 MC-CP 与 FEV₁、FEV₁/FVC 呈现明显负相关联系($r=-0.609, -0.481, P<0.001$),研究组患者 Th17 与 FEV₁、FEV₁/FVC 呈现明显负相关联系($r=-0.622, -0.561, P<0.001$)。**结论:**老年支气管哮喘患者血清 MC-CP 及 Th17 水平会出现异常升高状态,而呼吸功能与肺功能会出现降低,相关性分析显示此类患者血清 MC-CP 及 Th17 水平与其呼吸功能、肺功能均呈现负相关联系。

关键词: 支气管哮喘;肥大细胞羧肽酶;Th17;呼吸功能;肺功能

中图分类号:R562.25 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)22-4331-05

Expression of Serum Mc-cp and Th17 in Elderly Patients with Bronchial Asthma and Their Correlation with Respiratory Function and Pulmonary Function*

SHU Rong-wen¹, LI Bao-shi¹, KONG Qing-jun¹, XIN Xiao-feng², ZHONG Yong^{3Δ}

(1 Department of Health care, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing, Jiangsu, 210024, China;

2 Department of Pneumology, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing, Jiangsu, 210024, China;

3 Department of health medicine, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing, Jiangsu, 210024, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of serum mast cell carboxypeptidase (mc-cp) and Th17 in elderly patients with bronchial asthma and their correlation with respiratory function and pulmonary function; **Methods:** 120 elderly patients with bronchial asthma who were treated in our hospital from April 2018 to August 2021 were selected as the study group (SG), and 100 patients with bronchitis who were treated in our hospital during the same period were selected as the matched group (CG). The differences in serum mc-cp, Th-17, peak expiratory flow rate (PEF), partial pressure of oxygen (PaO₂), FEV₁ and FEV₁/FVC were compared between the two groups, Spearman analysis was carried out on the correlation between the levels of mc-cp and Th-17 and their respiratory and pulmonary functions in the study group; **Results:** (1) the level of mc-cp in the study group was higher than that in the matched group, and the percentage of Th17 in the study group was also higher than that in the matched group ($P<0.05$); (2) PEF, PaO₂, FEV₁ and FEV₁/FVC in the study group were lower than those in the matched group ($P<0.05$); (3) Mc-cp was negatively correlated with PEF and PaO₂ in the study group ($r=-0.558, -0.700, P<0.001$), and Th17 was negatively correlated with PEF and PaO₂ in the study group ($r=-0.695, -0.774, P<0.001$); (4) Mc-cp was negatively correlated with FEV₁ and FEV₁/FVC in the study group ($r=-0.609, -0.481, P<0.001$), and Th17 was negatively correlated with FEV₁ and FEV₁/FVC in the study group ($r=-0.622, -0.561, P<0.001$). **Conclusion:** the levels of serum mc-cp and Th17 in elderly patients with bronchial asthma will increase abnormally, while the respiratory function and

* 基金项目:全军医药卫生科研基金面上项目(CNJ14C003)

作者简介:舒荣文(1972-),男,本科,主治医师,研究方向:老年病,电话:13851536866, E-mail: sxkhn5812436@163.com

Δ 通讯作者:钟勇(1978-),男,博士,副主任医师,研究方向:老年病,健康管理,健康医学,心血管病等,

电话:15805195932, E-mail: sxkhn5812436@163.com

(收稿日期:2022-04-23 接受日期:2022-05-19)

pulmonary function will decrease. The correlation analysis shows that the levels of serum mc-cp and Th17 in these patients are negatively correlated with their respiratory function and pulmonary function.

Key words: Bronchial asthma; Mast cell carboxypeptidase; Th17; Respiratory function; Lung function

Chinese Library Classification(CLC): R562.25 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2022)22-4331-05

前言

支气管哮喘是一种异质性疾病,该疾病由多种细胞、细胞组分参与,其典型特征为气道慢性炎症,该炎症与气道高反应息息相关。患者大多会出现可逆性呼气气流受限、反复发作的哮喘、胸闷等症状,其强度会随着时间产生极大的变化,一般夜间或清晨发作频繁且加剧,支气管哮喘若不能获得及时且有效的治疗干预,患者会随病程的迁移进而发生气道的不可逆缩窄甚至气道重塑^[1-3]。相关调查显示,支气管哮喘发病率逐年增加,严重影响患者生活、工作^[4,5]。经查阅相关报道,发现支气管哮喘是一种慢性气道炎症性疾病,免疫功能异常是该症重要发病机制^[6,7]。MC-CP、Th17都是临床上常见的免疫细胞因子,当前针对MC-CP、Th17与老年支气管哮喘患者呼吸功能、肺功能的相关性研究仍然较少^[8,9]。我们拟通过设立对照分组的方式,探究MC-CP、Th17与老年支气管哮喘患者肺功能、呼吸功能的相关性,以期为此类患者的临床诊断和预后分析提供临床参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年4月至2021年8月于中国人民解放军东部战区总医院接受治疗的120例老年支气管哮喘患者为研究组(SG),另选同期于我院接受治疗的100例支气管炎患者为对照组(CG)。本研究已报医院伦理委员会批准开展。

纳入标准:(1)均符合2016年修订的《支气管哮喘防治指南》^[10]中诊断标准;(2)年龄≥60岁;(3)临床资料齐全完备。

排除标准:(1)并发先天性免疫功能障碍者;(2)并发全身或其

他部位炎症者;(3)并发其他呼吸系统疾患者;(4)并发恶性肿瘤者;(5)并发其他呼吸系统疾患者。

1.2 干预方法

分别采集研究组与对照组清晨空腹肘静脉血样5 mL,3000 r/min离心8 min后留血清备用,置于-80℃条件下保存,样本采集完后,进行统一检测;使用德国耶格公司生产的Master Screen呼吸功能检测仪对两组患者的呼吸功能和肺功能开展检测,检测指标为FEV₁、FEV₁/FVC、PEF、PaO₂。

1.3 观察指标及评测标准

就研究组与对照组患者的血清MC-CP、Th17水平开展比较,就两组患者呼吸功能指标PEF、PaO₂,以及肺功能指标FEV₁、FEV₁/FVC实施组间比较;采用Spearman分析就研究组患者血清MC-CP、Th17水平同其呼吸功能、肺功能的相关性开展分析。

1.4 统计学方法

使用SPSS16.0对采集的数据实施分析,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用t检验,采用Spearman分析就研究组患者血清MC-CP、Th17水平同其呼吸功能、肺功能的相关性开展分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料比较

纳入两组患者一般临床资料并开展组间差异性比较,结果显示两组患者在上述一般临床资料方面组间比较无差异($P > 0.05$),提示两组具有可比性。见表1。

表1 一般资料比较 $(\bar{x} \pm s) / [n(\%)]$
Table 1 Comparison of general data $(\bar{x} \pm s) / [n(\%)]$

General clinical data		Research group(n=120)	Matched group(n=100)	t/ χ^2	P
Gender	Male	68	60	0.132	0.716
	Female	52	40		
Average age (years)		70.19±5.40	69.98±6.01	1.549	0.125
Average course of disease (years)		2.10±0.12	2.09±0.11	0.639	0.523
Average weight (kg)		64.39±5.40	65.11±4.39	0.44	0.661
Hypertension	Yes	23	20	0.447	0.780
	No	97	80		
Diabetes	Yes	15	11	0.118	0.731
	No	105	89		

2.2 两组患者MC-CP与Th17差异性比较

组间比较显示,研究组患者的MC-CP水平明显高于对照

组,Th17百分比同样明显高于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者 MC-CP 与 Th17 差异性比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of differences between MC-CP and Th17 between two groups of patients($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	MC-CP(ng/L)	Th17(%)
Research group	120	781.29±40.30	0.73±0.11
Matched group	100	612.18±43.32	0.51±0.12
<i>t</i>	-	29.952	14.172
<i>P</i>	-	<0.001	<0.001

2.3 两组患者呼吸功能及肺功能指标差异

组间比较显示,研究组患者的呼吸功能指标 PEF、PaO₂,以

及肺功能指标 FEV₁、FEV₁/FVC 均明显低于对照组($P<0.05$)。

见表3。

表3 两组患者呼吸功能及肺功能指标差异($\bar{x}\pm s$)Table 3 Differences of respiratory function and lung function indexes between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Respiratory function		Pulmonary function	
		PEF(mL/s)	PaO ₂ (KPa)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC(%)
Research group	120	64.30±9.11	7.69±1.11	71.29±5.09	61.29±5.40
Matched group	100	71.29±8.79	9.11±1.09	88.19±5.44	67.11±4.89
<i>t</i>	-	5.758	9.526	23.766	8.307
<i>P</i>	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 研究组患者血清 MC-CP、Th17 与其呼吸功能相关性分析

就研究组患者的血清 MC-CP、Th17 水平与其呼吸功能指标 PEF、PaO₂ 的相关性开展 Spearman 分析,结果显示,研究组患者 MC-CP 与 PEF(图 A)、PaO₂(图 B)呈现明显负相关联系

($r=-0.558$ 、 -0.700 , $P<0.001$),研究组患者 Th17 与 PEF(图 C)、

PaO₂(图 D)呈现明显负相关联系($r=-0.695$ 、 -0.774 , $P<0.001$)。

见图1所示。

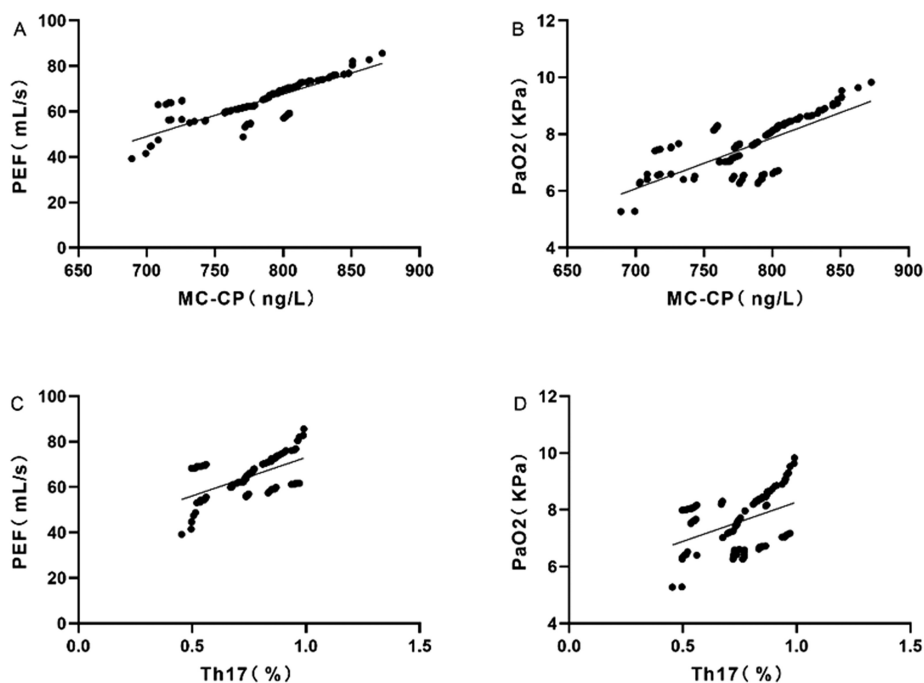


图1 研究组患者血清 MC-CP、Th17 与其呼吸功能相关性分析

Fig.1 Analysis of serum MC-CP and Th17 and their respiratory function in the study group

2.5 研究组患者血清 MC-CP、Th17 与其肺功能相关性分析

就研究组患者的血清 MC-CP、Th17 水平与其肺功能指标 FEV₁、FEV₁/FVC 的相关性开展 Spearman 分析,结果显示,研究组患者 MC-CP 与 FEV₁(图 A)、FEV₁/FVC(图 B)呈现明显负相

关联系($r=-0.609$ 、 -0.481 , $P<0.001$),研究组患者 Th17 与 FEV₁

(图 C)、FEV₁/FVC (图 D) 呈现明显负相关联系($r=-0.622$ 、 -0.561 , $P<0.001$)。见图2所示。

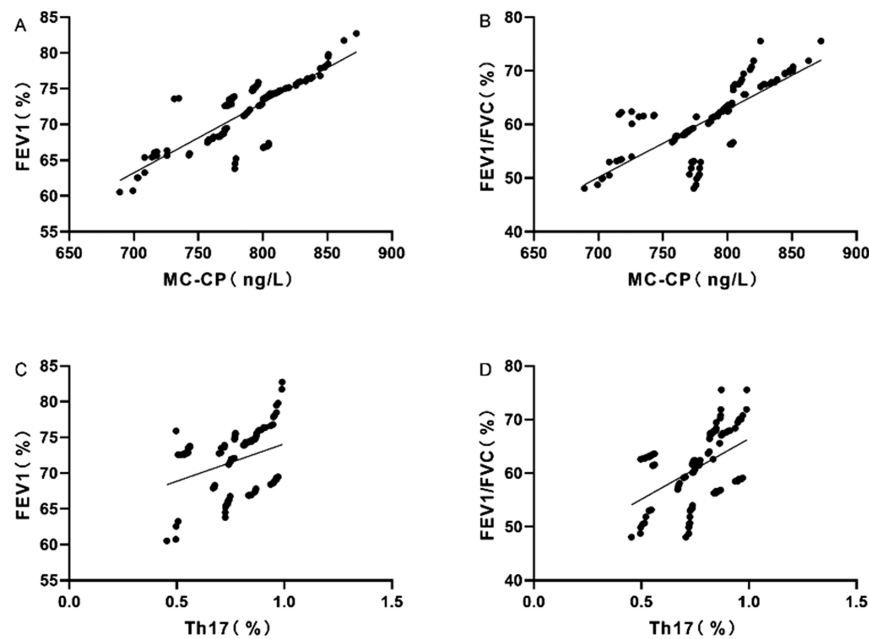


图2 研究组患者血清 MC-CP、Th17 与其肺功能相关性分析

Fig.2 Analysis of serum MC-CP, Th17 and their lung function in the study group

3 讨论

支气管哮喘作为一种呼吸科常见病与高发病,是一种由嗜酸性粒细胞、肥大细胞和 T 淋巴细胞等多种炎性细胞参与的以气道高反应性为基本特征的慢性非特异性气道炎症,其发病受遗传因素与环境因素的双重影响,为一种常见的多基因遗传病。具有病程较长、治疗难度大、易复发等特点^[11]。相关报道显示全球约有 3 亿哮喘患者,发病人数与糖尿病旗鼓相当,是当前全球关注的重要公共卫生问题^[12-14]。近些年我国经济飞速发展,城市化进程的不断推进,这些均会造成支气管哮喘患病率升高,我国 60 岁以上老年人哮喘患病率由 2000 年的 1.54 %增长至 2010 年的 3.02 %,变化极为显著^[15-17]。

当前已有多项研究指出,支气管哮喘的发生与发展均同炎性反应密切相关^[18,19],一项针对哮喘大鼠报道显示,哮喘大鼠的白细胞介素-4(IL-4)水平高于正常大鼠,该研究将 IL-4 作为评估黄芪多糖对哮喘大鼠干预有效性观察指标,侧面证实了炎性反应对哮喘病情进展的影响^[20]。本文作者首先将老年支气管哮喘患者同老年支气管炎患者实施了组间比较,结果显示研究组患者 MC-CP、Th17 水平明显高于对照组。一项针对 90 例支气管哮喘和 50 例慢性支气管炎患者开展的前瞻性对照研究指出,支气管哮喘相比于支气管炎炎症反应更为明显,其炎症因子如 IL-2、IL-4、TNF- α 的水平也明显高于慢性支气管炎患者,其指出可考虑将炎症因子作为评估支气管哮喘患者病情指标应用于临床^[21]。我们分析认为,支气管哮喘的发病机制较为复杂,目前仍未得到明确,但发现当致敏原进入患者体内后,会使得免疫系统产生特异性刺激,激活炎症介质,进而加重哮喘进程^[22]。MC-CP 是近些年新发现的糖蛋白,其生理状态下机体含量较少,Th17 细胞可经募集、活化中性粒细胞到达炎症部位,进而参与支气管进程,这两种因子都与支气管哮喘的进程密切相关^[23,24]。

文中进一步就两组患者的肺功能指标以及呼吸功能指标开展了比较,结果显示研究组患者肺功能指标指标 PEF、PaO₂,以及肺功能指标 FEV₁、FEV₁/FVC 均明显低于对照组。有学者通过比较支气管哮喘与正常个体发现,支气管哮喘患者呼吸功能及肺功能会出现明显的降低现象,提示对此类患者应着重加强监护,避免意外事件的发生^[25]。还有学者指出,支气管哮喘病情进展快,如不加以干预可能会发展为呼吸衰竭,危及患者生命,而肺功能指标与呼吸功能指标能够直观体现患者病程,对指导临床治疗具有积极意义^[26]。我们分析认为,支气管哮喘患者出现肺功能指标和呼吸功能指标降低的原因可能与患者在变态反应下,其支气管渗出较为明显,支气管黏膜出现肿胀,进而影响了患者的呼吸功能,FEV₁、FEV₁/FVC 都是临床上考察肺功能的重要指标,临床上也常将其作为支气管哮喘的诊断参考,因而支气管哮喘患者 FEV₁、FEV₁/FVC 也会出现明显变化^[27]。

文中最后通过开展 Spearman 相关性分析的方式,探究了老年支气管哮喘患者 MC-CP、Th17 同其呼吸功能与肺功能的相关性,结果显示,研究组患者的 MC-CP、Th1 水平同肺功能指标、呼吸功能指标均呈现明显的负相关联系。一项针对 190 例老年支气管哮喘患者的研究发现,支气管哮喘患者机体炎症反应越强烈,其 PEF、PaO₂ 就会越低,该学者认为可考虑将炎症因子水平作为支气管哮喘患者病情评估的辅助指标。还有学者通过动态观察发现,支气管哮喘急性期,患者体内炎症因子水平会出现明显的升高,此时患者的呼吸功能会随之降低,而待患者接受积极治疗,症状出现转归后,其炎症因子水平会降低,而呼吸功能则会随之升高,该学者认为炎症因子水平可能对支气管哮喘患者的预后评估具有意义的应用价值。我们分析认为,支气管哮喘是一种小气道呼吸功能障碍性疾病,具有可逆、发作性等特点,当患者处于急性发作期时,其炎症反应较为明显,MC-CP、Th17 水平较高,此时患者呼吸功能与肺功能出现降低,而当患者处于缓解期时,上述指标则会出现相反的变化,这些

都证实了炎症因子水平与肺功能、呼吸功能的相关性,本文经 Spearman 分析,将该相关性进行了量化,结果与其他学者类似。

综上所述,老年支气管哮喘患者血清 MC-CP 及 Th17 水平会出现异常升高状态,而呼吸功能与肺功能会出现降低,相关性分析显示此类患者血清 MC-CP 及 Th17 水平与其呼吸功能、肺功能均呈现负相关联系。

参考文献(References)

- [1] Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPCC), Cloutier MM, Baptist AP, et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020,146(6): 1217-1270
- [2] Novosad J, Krčmová I. Evolution of our view on the IgE molecule role in bronchial asthma and the clinical effect of its modulation by omalizumab: Where do we stand today? [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2020, 34(5): 2058-2062
- [3] Hering T. So lassen sich Kortikoide bei der Therapie einsparen [Bronchial asthma - how to reduce treatment with corticoids] [J]. *MMW Fortschr Med*, 2020, 162(5): 49-51
- [4] Jeong JS, Kim JS, Kim SR, et al. Defining Bronchial Asthma with Phosphoinositide 3-Kinase Delta Activation: Towards Endotype-Driven Management[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3525
- [5] Ravi A, Goorsenberg AWM, Dijkhuis A, et al. Metabolic differences between bronchial epithelium from healthy individuals and patients with asthma and the effect of bronchial thermoplasty [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(5): 1236-1248
- [6] Mandlik DS, Mandlik SK. New perspectives in bronchial asthma: pathological, immunological alterations, biological targets, and pharmacotherapy[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2020, 42(6): 521-544
- [7] Goorsenberg AWM, d'Hooghe JNS, Srikanthan K, et al. Bronchial Thermoplasty Induced Airway Smooth Muscle Reduction and Clinical Response in Severe Asthma. The TASMA Randomized Trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(2): 175-184
- [8] Chen E, Chuang LS, Giri M, et al. Inflamed Ulcerative Colitis Regions Associated With MRGPRX2-Mediated Mast Cell Degranulation and Cell Activation Modules, Defining a New Therapeutic Target [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5): 1709-1724
- [9] Ahmad S, Wright KN, Sun X, et al. Mast cell peptidases (carboxypeptidase A and chymase)-mediated hydrolysis of human angiotensin- (1-12) substrate [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518(4): 651-656
- [10] 吕小东. [指南]支气管哮喘防治指南(2016 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9): 23
- [11] Papakonstantinou E, Koletsis T, Zhou L, et al. Bronchial thermoplasty in asthma: an exploratory histopathological evaluation in distinct asthma endotypes/phenotypes[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 186
- [12] Nikolskii AA, Shilovskiy IP, Barvinskaia ED, et al. Role of STAT3 Transcription Factor in Pathogenesis of Bronchial Asthma [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2021, 86(11): 1489-1501
- [13] Koefoed HJL, Zwitterloot AM, Vonk JM, et al. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: A systematic literature review [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 32(6): 1238-1254
- [14] Kotsiou O, Daniil Z, Fradelos EC, et al. Compliance of Bronchial Asthma Patients' with the Mediterranean Diet : Compliance with the Mediterranean Diet in Asthma Patients [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1337(15): 117-125
- [15] Castro M, Chupp G. 2020 Updated Asthma Guidelines: Bronchial thermoplasty in the management of asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(5): 1638-1639
- [16] Nagano T, Katsurada M, Dokuni R, et al. Crucial Role of Extracellular Vesicles in Bronchial Asthma[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2589
- [17] Rybka-Fraczek A, Dabrowska M, Grabczak EM, et al. Does bronchial hyperresponsiveness predict a diagnosis of cough variant asthma in adults with chronic cough: a cohort study[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 252
- [18] Krynytska I, Kucher S, Tokarsky O, et al. The association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with bronchial asthma[J]. *Pol Merkuri Lekarski*, 2021, 49(294): 442-444
- [19] Sozańska B. Microbiome in the primary prevention of allergic diseases and bronchial asthma [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2019, 47(1): 79-84
- [20] Ma K, Lu N, Zou F, et al. Sirtuins as novel targets in the pathogenesis of airway inflammation in bronchial asthma [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 865(14): 172670
- [21] Asthma group of Chinese Throacic Society. Guidelines for bronchial asthma prevent and management (2020 edition) Asthma group of Chinese Throacic Society [J]. *Chin J Tuber Resp Dis*, 2020, 43(12): 1023-1048
- [22] Kaur D, Chachi L, Gomez E, et al. ST2 expression and release by the bronchial epithelium is downregulated in asthma[J]. *Allergy*, 2020,75(12): 3184-3194
- [23] Nguyen SMT, Rupprecht CP, Haque A, et al. Mechanisms Governing Anaphylaxis: Inflammatory Cells, Mediators, Endothelial Gap Junctions and Beyond[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7785
- [24] Alanazi S, Rabelo Melo F, Pejler G. Tryptase Regulates the Epigenetic Modification of Core Histones in Mast Cell Leukemia Cells[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(5): 804408
- [25] Chen F, Yu M, Zhong Y, et al. The role of neutrophils in asthma[J]. *J Zhejiang Univer(Med Sci)*, 2021, 50(1): 123-130
- [26] Milota T, Bloomfield M, Parackova Z, et al. Bronchial Asthma and Bronchial Hyperresponsiveness and Their Characteristics in Patients with Common Variable Immunodeficiency [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, 178(2): 192-200
- [27] Asayama K, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza CN, et al. Protein S protects against allergic bronchial asthma by modulating Th1/Th2 balance[J]. *Allergy*, 2020, 75(9): 2267-2278