

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.008

支气管哮喘患儿血清 chemerin、HMGB1、PTX3 与气道炎症和 Th17/Treg 细胞失衡的相关性分析*

安家¹ 李艳阳² 杜淑玲² 叶媛³ 赵顺英^{1Δ}

(1 国家儿童医学中心 / 首都医科大学附属北京儿童医院呼吸二科 北京 100045;

(2 中国人民解放军总医院第七医学中心附属八一儿童医院急诊科 北京 100700;

(3 中国人民解放军总医院第七医学中心检验科 北京 100700)

摘要 目的:分析支气管哮喘患儿血清趋化素(Chemerin)、高迁移率族蛋白 1(HMGB1)及正五聚蛋白 3(PTX3)与气道炎症和辅助性 T 淋巴细胞 17(Th17)/调节性 T 淋巴细胞(Treg)细胞失衡的相关性。**方法:**纳入 2023 年 3 月至 2023 年 12 月中国人民解放军总医院第七医学中心附属八一儿童医院收治的 150 例支气管哮喘患儿,采用 Pearson 相关性分析血清 chemerin、HMGB1、PTX3 与气道炎症指标和 Th17/Treg 细胞失衡的相关性。**结果:**临床缓解期、慢性持续期、急性发作期患儿的血清 chemerin、HMGB1、PTX3 水平持续升高($P<0.05$)。临床缓解期、慢性持续期、急性发作期患儿的呼出气一氧化氮(FeNO)、外周血嗜酸性粒细胞计数持续升高($P<0.05$)。临床缓解期、慢性持续期、急性发作期患儿的 Th17 细胞百分比、Th17/Treg 比值持续升高,Treg 细胞百分比持续下降($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,chemerin、HMGB1、PTX3 与 FeNO、外周血嗜酸性粒细胞计数、Th17 细胞百分比、Th17/Treg 比值呈正相关,而与 Treg 细胞百分比呈负相关($P<0.05$)。**结论:**支气管哮喘患儿血清 chemerin、HMGB1、PTX3 水平异常升高,血清 chemerin、HMGB1、PTX3 可能通过影响气道炎症和 Th17/Treg 免疫失衡参与儿童支气管哮喘的发病过程。

关键词:支气管哮喘;Chemerin;HMGB1;PTX3;气道炎症;Th17/Treg 细胞

中图分类号:R562.25 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)20-3845-03

Correlation Analysis of Serum Chemerin, HMGB1, PTX3 and Airway Inflammation and Th17/Treg Cell Imbalance in Children with Bronchial Asthma*

AN Jia¹, LI Yan-yang², DU Shu-ling², YE Yuan³, ZHAO Shun-ying^{1Δ}

(1 Second Department of Respiratory, Children's National Medical Center/Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100045, China; 2 Department of Emergency, Bayi Children's Hospital Affiliated to the Seventh Medical Center of General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing, 100700, China; 3 Department of Clinical Laboratory, Seventh Medical Center of General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing, 100700, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the correlation between serum chemerin (Chemerin), high mobility group protein 1 (HMGB1), pentraxin 3 (PTX3) and airway inflammation and helper T lymphocyte 17 (Th17)/regulatory T lymphocyte (Treg) cell imbalance in children with bronchial asthma. **Methods:** 150 children with bronchial asthma admitted to Bayi Children's Hospital Affiliated to the Seventh Medical Center of General Hospital of Chinese People's Liberation Army from March 2023 to December 2023 were included. The correlation between serum chemerin, HMGB1, PTX3 and airway inflammation indexes and Th17/Treg cell imbalance was analyzed by Pearson correlation analysis. **Results:** The levels of serum chemerin, HMGB1 and PTX3 in children with clinical remission, chronic duration and acute attack continued to increase ($P<0.05$). FeNO and peripheral blood eosinophil counts in children with clinical remission, chronic duration, and acute exacerbation continued to increase ($P<0.05$). The percentage of Th17 cells and Th17/Treg ratio in children with clinical remission, chronic persistence and acute attack continued to increase, while the percentage of Treg cells continued to decrease ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that, chemerin, HMGB1 and PTX3 were positively correlated with FeNO, peripheral blood eosinophil count, Th17 cell percentage and Th17/Treg ratio, but negatively correlated with Treg cell percentage ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of serum chemerin, HMGB1 and PTX3 in children with bronchial asthma are abnormally increase, serum chemerin, HMGB1 and PTX3 may be involve in the pathogenesis of bronchial asthma in children by affecting airway inflammation and Th17/Treg immune imbalance.

Key words: Bronchial asthma; Chemerin; HMGB1; PTX3; Airway inflammation; Th17/Treg cell

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81370124)

作者简介:安家(1980-),男,硕士,主治医师,从事小儿呼吸方向的研究,E-mail: aj20242024@163.com

Δ 通讯作者:赵顺英(1965-),女,博士,主任医师/教授,从事小儿呼吸方向的研究,E-mail: zhaoshunying2001@163.com

(收稿日期:2024-05-05 接受日期:2024-05-29)

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

Article ID: 1673-6273(2024)20-3845-03

前言

支气管哮喘的发病机制复杂且尚未完全阐明,免疫失调^[1]、炎症反应^[2]激活均被认为是重要的因素。高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 是一种核内蛋白,其异常释放可以抑制哮喘合并 COPD 患者的 Treg 细胞的功能,减弱其对免疫系统的调节作用^[3]。血清趋化素(Chemerin)是一种趋化蛋白,具有促炎作用,最近的一项研究表明^[4],Chemerin 在急性支气管哮喘表达异常。正五聚蛋白 3(PTX3)是一种多聚体炎症介质,具有调节免疫防御和维持组织部位免疫平衡的作用,既往研究证实其参与支气管哮喘的发病进程^[5]。本研究分析支气管哮喘患儿血清 chemerin、HMGB1、PTX3 与气道炎症和 Th17/Treg 细胞失衡的相关性,旨在为评估支气管哮喘患儿病情提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2023 年 3 月至 2023 年 12 月中国人民解放军总医院第七医学中心附属八一儿童医院收治的 150 例支气管哮喘患儿,纳入标准:参考《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》(2016 年版)^[6]诊断,排除标准:(1)近期应用糖皮质激素制剂或免疫调节剂;(2)合并其他系统的免疫性疾病;(3)合并血液系统疾病、恶性肿瘤及炎症性疾病;(4)合并细菌感染、真菌感染、自身免疫性疾病。按照哮喘分期^[6]将患儿分为临床缓解期(n=69)、慢性持续期(n=51)、急性发作期(n=30),临床缓解期男 36 例,女 33 例,年龄 5~13 岁,平均(9.08±1.26)岁。慢性持续期男 29 例,女

22 例,年龄 5~14 岁,平均(9.13±1.37)岁。急性发作期男 17 例,女 13 例,年龄 5~14 岁,平均(9.06±1.19)岁。三组患儿一般资料组间对比未见统计学差异($P>0.05$)。患儿家属均签署知情同意书,研究方案通过中国人民解放军总医院第七医学中心附属八一儿童医院伦理学委员会批准。

1.2 方法

各组儿童留取外周静脉血 6 mL 加入不抗凝试管,其中 2 mL 选用美国 Beckman 公司生产的 EPICS XL 流式细胞仪检测外周血 Th17 细胞、Treg 细胞百分比,并计算 Th17/Treg 比值。取 2 mL 采用 HA3100 血细胞分析仪检测外周血嗜酸性粒细胞计数,采用酶联免疫吸附法检测血清 chemerin、HMGB1、PTX3 水平。采用一氧化氮分析仪检测呼出气一氧化氮(FeNO)。

1.3 统计学方法

所有试验资料用 SPSS26.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组数据比较采用 t 检验,多样本均数比较采用单因素方差分析。计数资料以率的形式表示,比较采用卡方检验。采用 Pearson 相关性分析血清 chemerin、HMGB1、PTX3 与气道炎症和 Th17/Treg 细胞失衡的相关性。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患儿的血清 chemerin、HMGB1、PTX3 水平对比

临床缓解期、慢性持续期、急性发作期患儿的血清 chemerin、HMGB1、PTX3 水平持续升高,组间对比差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 三组患儿的血清 chemerin、HMGB1、PTX3 水平对比

Table 1 Comparison of serum chemerin, HMGB1 and PTX3 levels in three groups

Groups	Chemerin(mg/L)	HMGB1(μ g/L)	PTX3(ng/mL)
Clinical remission(n=69)	1.91±0.42	29.46±6.38	1.26±0.21
Chronic duration(n=51)	2.84±0.58*	41.36±9.87*	1.78±0.34*
Acute exacerbation(n=30)	4.50±0.65**	67.69±18.96**	2.45±0.42**

Note: Compared with clinical remission, * $P<0.05$. Compared with chronic duration, ** $P<0.05$.

2.2 三组患儿的气道炎症指标和 Th17/Treg 细胞相关指标对比

临床缓解期、慢性持续期、急性发作期患儿的 FeNO、外周血嗜酸性粒细胞计数、Th17 细胞百分比、Th17/Treg 比值持续

升高,Treg 细胞百分比持续下降,组间对比差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 三组患儿的气道炎症指标和 Th17/Treg 细胞相关指标对比

Table 2 Comparison of airway inflammation indexes and Th17/Treg cell related indexes in three groups

Groups	FeNO(ppb)	Peripheral blood eosinophil count(%)	Percentage of Th17 cells(%)	Percentage of Treg cells(%)	Th17/Treg ratio
Clinical remission (n=69)	43.21±5.26	12.89±1.42	1.41±0.32	4.12±0.42	0.36±0.09
Chronic duration (n=51)	52.58±6.44*	17.82±2.31*	1.95±0.41*	3.23±0.55*	0.62±0.13*
Acute exacerbation (n=30)	61.97±7.51**	23.48±3.67**	2.29±0.69**	2.82±0.39**	0.85±0.27**

Note: Compared with clinical remission, * $P<0.05$. Compared with chronic duration, ** $P<0.05$.

2.3 血清 chemerin、HMGB1、PTX3 与气道炎症和 Th17/Treg 细胞失衡的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示, chemerin、HMGB1、PTX3 与 FeNO、外周血嗜酸性粒细胞计数、Th17 细胞百分比、Th17/Treg 比值呈正相关($r=0.489, 0.562, 0.526, 0.627, 0.493, 0.537, 0.514, 0.636, 0.531, 0.609, 0.509, 0.549$; P 均 <0.05), 而与 Treg 细胞百分比呈负相关($r=-0.591, -0.582, -0.926$, P 均 <0.05)。

3 讨论

HMGB1 是一类拥有促炎功能的核内非组蛋白, 能刺激多种炎症介质的释放, 激活和加剧炎症反应, 参与支气管哮喘患儿的发生过程^[7,8], 同时也有研究指出过敏原刺激免疫细胞后会促使 HMGB1 大量分泌, 诱导 Th17/Treg 细胞失衡, 加剧气道中嗜酸粒细胞炎症^[9]。本研究结果显示, 支气管哮喘患儿血清 HMGB1 水平异常升高, 且随着病情程度的增加而增加, 相关性分析结果也显示 HMGB1 水平与气道炎症和 Th17/Treg 细胞失衡具有一定相关性。有研究表明^[9], HMGB1 能够通过晚期糖基化终末产物受体(RAGE)结合而参与炎症反应, 引起机体变态反应性, 促进支气管哮喘的病情发展。RAGE 在 Th17 和 Treg 细胞上均有表达, 故 HMGB1 可能通过这两种细胞上的 RAGE 相互作用来调节其平衡或失衡, 促进炎症反应。chemerin 及其受体在免疫应答中发挥促炎和抗炎作用, 与多种代谢性疾病、心血管、肿瘤及炎症性疾病关系密切, 而支气管哮喘的病理本质是一种慢性气道炎症, chemerin 在支气管哮喘气道慢性炎症中发挥关键的免疫调节作用^[10]。本次研究结果中随着支气管哮喘疾病的进展, chemerin 水平持续升高, 且其水平升高程度与气道炎症和 Th17/Treg 细胞失衡具有一定相关性。chemerin 可以通过调控一系列炎症因子水平, 参与体内炎症反应, 促进支气管哮喘炎症免疫失衡, 加重病情进展^[11]。同时, Chemerin 对 Th17/Treg 具有调节作用, 其可以通过抑制 Th17 水平参与支气管哮喘的发生发展^[12]。

PTX3 是一种由 381 个氨基酸组成的五聚体炎症介质, 为急性反应蛋白, 当机体发生感染时, 中性粒细胞可大量释放 PTX3, PTX3 广泛参与多种炎症反应, 其水平越高, 机体的炎症反应越明显^[13]。既往研究证实^[14]: 支气管哮喘患儿的主要病理表现为炎症反应, 剧烈的炎症反应可刺激 PTX3 分泌, 起到调节免疫防御和维持组织部位免疫平衡的作用。本次研究结果中, 随着支气管哮喘疾病的进展, PTX3 水平持续升高, 且其水平升高程度与气道炎症和 Th17/Treg 细胞失衡具有一定相关性。PTX3 可能通过激活免疫细胞, 并上调细胞因子起到促进中性粒细胞和巨噬细胞的趋化性和组织浸润的作用, 引起 Th17/Treg 免疫失衡^[15], 而当 Th17/Treg 比例失衡时可促进支气管哮喘的进展。相关研究也发现^[16], 血清 PTX3 水平升高, 提

示机体出现炎症反应, 而炎症反应可加剧哮喘的疾病进展。

综上所述, 支气管哮喘患儿血清 chemerin、HMGB1、PTX3 水平异常升高, 且与气道炎症和 Th17/Treg 细胞失衡具有一定相关性。

参考文献(References)

- [1] 王静, 沈红莲, 孙建华. 肠道菌群失调和免疫失衡与儿童支气管哮喘的关系[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(10): 1205-1208.
- [2] 陈奕帆, 王雨欣, 顾雨菲, 等. 支气管哮喘气道炎症损伤中免疫失衡的研究进展[J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(4): 371-374.
- [3] 李宗广, 张威, 于书娴, 等. 哮喘合并 COPD 患者血清 TLR4、HMGB1、Treg 表达与肺功能和病情严重程度的关系[J]. 医学研究与战创伤救治, 2023, 36(8): 833-838.
- [4] 陈娟, 魏丹, 马小安, 等. 肥胖哮喘患儿急性期血清趋化素水平改变及其临床意义研究[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(6): 1070-1074.
- [5] 文勃, 李玲, 冯杨, 等. 哮喘患儿血清 H2S、IgE、PTX3 水平与疾病进展的关系探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(10): 1210-1213.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 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.
- [7] 孙莹, 杨治安, 何瑶, 等. HMGB1 信号通路在支气管哮喘中作用的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2023, 43(4): 690-694.
- [8] Zhao Y, Li R. HMGB1 is a promising therapeutic target for asthma[J]. Cytokine, 2023, 165(1): 156171.
- [9] He R, Chen Y, Chen X, et al. Mechanism of miR-181a-5p in Regulatory T/T-Helper 17 Immune Imbalance and Asthma Development in Mice with Allergic Rhinitis [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2022, 183(4): 375-388.
- [10] 闫悦, 朱述阳, 朱洁晨, 等. 趋化素对肥胖哮喘小鼠气道 IL-17 表达的影响[J]. 科学技术与工程, 2019, 19(2): 47-50.
- [11] 邱杭, 朱晓娟, 佟天天, 等. Chemerin 蛋白与相关疾病研究进展[J]. 医学研究与战创伤救治, 2023, 36(6): 638-643.
- [12] 周晴. 支气管哮喘患者脂肪因子 chemerin, omentin 与 Th17、Th9 细胞的相关性研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.
- [13] Licari A, Marseglia G, De Amici M, et al. Pentraxin 3 and D-dimer in children with asthma: A real-world study [J]. Clin Exp Allergy, 2019, 49(4): 550-551.
- [14] 荣伟强, 阎敏娜, 张长洪, 等. 支气管哮喘儿童痰液正五聚蛋白 3 和 IL-37 水平检测及意义[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(24): 3575-3579.
- [15] 顾熙东, 陈建栋, 章晓鹰. 克罗恩病患者血清中期因子、正五聚蛋白 3 水平与活动度指标和 Th17/Treg 比值的相关性分析 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(11): 1434-1437.
- [16] Gao P, Tang K, Lu Y, et al. Pentraxin 3 promotes airway inflammation in experimental asthma [J]. Respir Res, 2020, 21(1): 237.