

论著·临床研究

支气管哮喘患儿血浆颗粒蛋白前体表达水平及其与氧化应激、哮喘控制效果的关系

洪友明, 常佳军, 莫慧超

(深圳市龙华区中心医院儿内科, 广东深圳 518000)

摘要:目的 研究支气管哮喘患儿血浆颗粒蛋白前体表达水平及其与氧化应激、哮喘控制效果的关系。方法 选取 2017 年 2 月至 2018 年 8 月该院收治的支气管哮喘患儿 140 例作为观察对象, 其中包括急性期组 75 例与缓解期组 65 例, 另取同期于该院接受体检的健康儿童 60 例作为健康对照组。分别采用酶联免疫吸附法检测 3 组人员的血浆颗粒蛋白前体水平, 采用水溶性四唑盐法、比色法与微板法检测丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)水平并做相关性分析。结果 急性期组、缓解期组、健康对照组人员血浆颗粒蛋白前体表达水平分别呈逐渐降低趋势, 且经单因素方差分析可得: 差异有统计学意义($P < 0.05$)。急性期组、缓解期组、健康对照组人员的 MDA 水平呈逐渐降低趋势; 急性期组、缓解期组、健康对照组 SOD、GSH 水平呈逐渐升高趋势, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。经 Pearson 相关性分析显示, 支气管哮喘患儿血浆颗粒蛋白前体表达水平与 MDA 呈正相关($r = 0.477, P = 0.011$), 与 SOD、GSH 水平呈负相关($r = -0.523, -0.581, P = 0.000, 0.000$)。结论 支气管哮喘患儿血浆颗粒蛋白前体表达水平与哮喘控制效果、氧化应激存在密切相关, 即随着血浆颗粒蛋白前体表达水平的不断升高, 哮喘控制效果越差, 且氧化应激反应越明显。

关键词: 支气管哮喘; 颗粒蛋白前体; 氧化应激; 哮喘控制效果

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.24.018

中图法分类号: R285.5

文章编号: 1673-4130(2019)24-3014-04

文献标识码: A

Plasma progranulin expression in children with bronchial asthma and its relationship with oxidative stress and asthma control effect

HONG Youming, CHANG Jiajun, MO Huichao

(Department of Pediatrics, Longhua District Central Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China)

Abstract: **Objective** To study investigate the relationship between plasma progranulin expression and oxidative stress and asthma control effect in children with bronchial asthma. **Methods** 140 cases of children with bronchial asthma admitted to a hospital from February 2017 to August 2018 were recorded as objects of observation, including 75 cases in the acute stage group and 65 cases in the remission stage group. Another 60 cases of healthy children who received physical examination in a hospital during the same period were selected as the normal control group. Levels of plasma progranulin in the three groups were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the levels of MDA, SOD and GSH were detected by WST, colorimetry and microplate assay, and their correlation was analyzed. **Results** The levels of plasma progranulin in acute, remission, and normal control groups were showing a gradually decreasing trend, and the results of one-way anova showed that there were statistically significant differences among the groups (all $P < 0.05$). The MDA levels in acute, remission and control groups decreased gradually. The levels of SOD and GSH in the acute stage group, the remission stage group and the normal control group showed a gradually increasing trend, the differences between the groups were statistically significant (all $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the expression level of plasma progranulin in children with bronchial asthma was positively correlated with MDA ($r = 0.477, P = 0.011$), and negatively correlated with SOD and GSH levels ($r = -0.523, -0.581, P = 0.000, 0.000$). **Conclusion** The expression level of plasma progranulin in children with bronchial asthma is closely related to the control effect of asthma and oxidative stress, that is, with the increasing expression level of plasma progranulin, the worse the control effect of asthma is, and the more obvious the oxidative stress

作者简介: 洪友明, 男, 住院医师, 主要从事儿科研究。

本文引用格式: 洪友明, 常佳军, 莫慧超. 支气管哮喘患儿血浆颗粒蛋白前体表达水平及其与氧化应激、哮喘控制效果的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(24): 3014-3016.

response is.

Key words: bronchial asthma; progranulin; oxidative stress; control effect of asthma

因受环境污染加剧及过敏性疾病日益增多的影响,我国小儿支气管哮喘的发病率呈逐年升高趋势^[1]。该病主要是由变应原和肥大细胞、嗜酸性粒细胞等相互作用,引起一系列炎性介质释放,导致气道高反应的发生,从而促进气道平滑肌收缩与黏液分泌增多,最终导致患儿出现反复喘息,且伴有不同程度的咳嗽与胸闷等症状,对患儿的生活质量造成了极大的影响^[2]。随着近年来相关研究的逐渐深入,越来越多的学者发现氧化应激状态可能和哮喘存在密切相关,其可能通过促进细胞膜脂质过氧化及下调膜流动性的途径,促进气道的氧化损伤^[3]。颗粒蛋白前体属于促炎脂肪因子之一,广泛表达于神经细胞、上皮细胞、巨噬细胞、软骨细胞、脂肪组织及免疫细胞中,具有多种生理功能,在自身免疫性疾病、神经退行性疾病及肿瘤疾病的发生、发展过程中起着至关重要的作用^[4]。然而,目前临床上关于颗粒蛋白前体与支气管哮喘患儿氧化应激状态、哮喘控制效果关系的相关研究并不多见。鉴于此,本文通过研究支气管哮喘患儿血浆颗粒蛋白前体表达水平及其与氧化应激、哮喘控制效果的关系,旨在为支气管哮喘患儿的临床治疗及预后评估提供新的靶点和思路,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 2 月至 2018 年 8 月本院收治的支气管哮喘患儿 140 例作为观察对象,其中包括发作期 75 例与缓解期 65 例。纳入标准:(1)年龄 2~9 岁;(2)均符合 1998 年全国儿科哮喘防治协作组制定的《儿童哮喘防治常规》^[5]中所制定的相关诊断标准;(3)入院前均未接受相关治疗;(4)所有患儿均存在明显的反复发作性咳嗽、呼吸困难及喘鸣等症状。排除标准:(1)心、肝、肾等重要脏器存在病变者;(2)无法正常沟通交流或伴有精神疾病者;(3)正参与其他研究者。发作期组男性 42 例,女性 33 例,年龄 2~9 岁,平均年龄(5.23±1.05)岁;身高 38~148 cm,平均身高(89.34±7.52)cm,体质量 15.2~41.5 kg,平均体质量(26.38±6.49)kg;缓解期组男性 38 例,女性 27 例,年龄 2~9 岁,平均年龄(5.28±1.07)岁,身高 34~150 cm,平均身高(89.55±7.58)cm,体质量 15.1~41.7 kg,平均体质量(26.41±6.52)kg。另取同期于本院接受体检的健康儿童 60 例作为健康对照组,男性 34 例,女性 26 例,年龄 2~9 岁,平均年龄(5.24±1.08)岁;身高 41~142 cm,平均身高(89.19±7.44)cm,体质量 15.0~41.8 kg,平均体质量(26.44±6.45)kg。3 组在一般资料方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有儿童父母已知情同意,且医院伦理委员会予以批准。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 3 组人员入院后均采集次日清晨空腹静脉血 5 mL,放于室温下静置 30 min,以 3 000 r/min 的速率进行离心 10 min,分别取血浆及血清保存于-80 ℃的冰箱中备用。

1.2.2 采集方法 采用酶联免疫吸附法检测 3 组人员的血浆颗粒蛋白前体水平;具体操作严格根据试剂盒说明书进行,相关试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供。

1.2.3 氧化应激指标水平检测 相关指标主要采用水溶性四唑盐法(WST)、比色法与微板法检测丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)水平;具体操作务必根据相关流程进行,保障质控符合实验室标准。

1.3 观察指标 分别对比 3 组人员血浆颗粒蛋白前体表达水平,各项氧化应激指标水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对所有数据进行分析,分别以 $[n(\%)]$ 、 $\bar{x}\pm s$ 表示计数、计量数据,分别予以 χ^2 、 t 检验。多组间对比采用单因素方差予以分析。支气管哮喘患儿血浆颗粒蛋白前体表达水平与各项氧化应激指标水平的关系予以 Pearson 相关性分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组人员血浆颗粒蛋白前体表达水平对比 急性期组、缓解期组、健康对照组血浆颗粒蛋白前体表达水平分别为(213.87±53.89)、(188.64±50.13)、(170.25±47.07)ng/mL,呈逐渐降低趋势,差异有统计学意义($F=6.832, P<0.05$)。

2.2 3 组人员各项氧化应激指标水平对比 急性期组、缓解期组、健康对照组 MDA 水平呈逐渐降低趋势;急性期组、缓解期组、健康对照组 SOD、GSH 水平呈逐渐升高趋势,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组人员各项氧化应激指标水平对比($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	MDA (nmol/mL)	SOD (U/L)	GSH (mg/mL)
急性期组	75	28.69±4.09 ^{*#}	29.41±5.38 ^{*#}	47.36±5.12 ^{*#}
缓解期组	65	16.23±3.31 [#]	35.51±6.29 [#]	69.73±7.28 [#]
健康对照组	60	12.88±2.57	43.79±7.04	86.44±9.20
<i>F</i>		8.873	7.284	14.597
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注:与健康对照组比较,[#] $P<0.05$;与缓解期组比较,^{*} $P<0.05$

2.3 支气管哮喘患儿血浆颗粒蛋白前体表达水平与各项氧化应激指标水平的相关性分析 经 Pearson 相

关性分析可得:支气管哮喘患儿血浆颗粒蛋白前体表达水平与 MDA 呈正相关关系,与 SOD、GSH 水平呈负相关(均 $P<0.05$)。见表 2。

表 2 支气管哮喘患儿血浆颗粒蛋白前体表达水平与各项氧化应激指标水平的相关性分析

相关指标	血浆颗粒蛋白前体表达水平	
	<i>r</i>	<i>P</i>
MDA	0.477	0.011
SOD	-0.523	0.000
GSH	-0.581	0.000

3 讨 论

颗粒蛋白前体属于脂肪因子之一,表达于脂肪组织,可通过调节白细胞介素-6 信号通路参与高脂诱导的胰岛素抵抗,从而增加了糖尿病及肥胖的发生风险^[6-8]。随着近年来相关研究的不断深入,有学者发现颗粒蛋白前体属于肿瘤坏死因子受体新配体,可通过与肿瘤坏死因子受体的胞外域结合,阻断由肿瘤坏死因子 α 介导的核因子激活的 B 细胞的 κ -轻链增强信号通路,发挥明显的抗炎作用^[9-11]。迄今为止,国内尚无关于颗粒蛋白前体与支气管哮喘关系的相关研究,本文通过研究支气管哮喘患儿血浆颗粒蛋白前体表达水平及其与氧化应激及哮喘控制效果的关系,目的在于弥补国内小儿支气管哮喘在上述方面的空白,同时为支气管哮喘的治疗提供新靶点^[12]。

本文结果显示急性期组、缓解期组、健康对照组血浆颗粒蛋白前体表达水平呈逐渐降低趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。这表明了颗粒蛋白前体在支气管哮喘患儿血浆中存在明显高表达,且随着患儿病情的不断加重,其表达水平随之升高。提示了在临床工作中可能通过对颗粒蛋白前体表达水平进行检测,从而有助于判断支气管哮喘患儿的临床治疗效果,继而为临床治疗方案的调整提供理论依据。分析原因,笔者认为颗粒蛋白前体具有明显的抗炎作用,其主要机制可能与以下几点有关^[13-15]:(1)通过和肿瘤坏死因子- α 竞争肿瘤坏死因子受体 2,从而阻断了肿瘤坏死因子- α 的信号通路;(2)通过调节白细胞介素-10 信号通路,从而抑制肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 等促炎因子的表达,进一步发挥抗炎作用。而炎症反应在支气管哮喘的发生、发展过程中起着至关重要的作用。因此,笔者认为颗粒蛋白前体可能是通过影响体内炎症反应,继而介导支气管哮喘的发生、发展。此外,急性期组、缓解期组、健康对照组 MDA 水平呈逐渐降低趋势;急性期组、缓解期组、健康对照组 SOD、GSH 水平呈逐渐升高趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。这与刘慧芳等^[16]的研究报道相一致,说明了支气管哮喘患儿存在明显的氧化应激反应,且哮喘控制效果越好,氧化应激程度越低。究其原因,笔

者认为 MDA 属于膜脂质过氧化的主要产物之一, SOD 则是重要的酶性抗氧化剂,谷胱甘肽属于蛋白类抗氧化剂,三者均是临床上应用较为广泛的反映机体氧化应激状态的敏感指标。而支气管哮喘患儿普遍存在不同程度的炎症反应,其中炎症因子所引发的氧化应激会导致机体内氧化与抗氧化平衡被打破,加之 ROS 可通过损害线粒体继而使得膜电位失衡,引起线粒体超微结构和呼吸链膜蛋白复合体蛋白的破坏,进一步使得线粒体功能异常,最终加重哮喘炎症反应^[17-21]。因此,氧化应激可能是参与支气管哮喘发病的重要因素之一,值得进行更深入的研究。经 Pearson 相关性分析显示:支气管哮喘患儿血浆颗粒蛋白前体表达水平与 MDA 呈正相关($r=0.477, P=0.011$),与 SOD、GSH 水平呈负相关($r=-0.523, -0.581, P=0.000, 0.000$)。这提示了血浆颗粒蛋白前体表达水平与支气管哮喘患儿的氧化应激状态存在密切相关,即随着血浆颗粒蛋白前体表达水平的不断升高,患者氧化应激反应越明显。其中主要原因可能与颗粒蛋白前体、氧化应激均与炎症反应的发生存在密切相关有关。

4 结 论

综上所述,血浆颗粒蛋白前体在支气管哮喘患儿血浆中存在明显高表达,且随着哮喘控制效果的不断提升,其表达水平随之下降。同时,颗粒蛋白前体表达水平与支气管哮喘患儿的氧化应激状态存在密切相关,可作为临床评估患儿氧化应激反应严重程度的有效指标之一。

参考文献

[1] 周武斌,李开为,利莉,等.呼出气一氧化氮水平与支气管哮喘患儿病情及炎症因子的关系研究[J].现代生物医学进展,2017,17(30):5896-5899.

[2] 彭文芳,戴爱国,胡瑞成,等.激活转录因子 4 协同核因子相关因子-2 调控 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶催化亚基的表达对支气管哮喘豚鼠的影响[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(3):216-218.

[3] 包爱华,陈宇清,张旻,等.臭氧氧化应激对小鼠急性过敏性气道炎症所致气道高反应性和黏液分泌的影响[J].中华结核和呼吸杂志,2015,38(3):179-184.

[4] 瞿华,邓华聪,胡振平,等.2 型糖尿病及肥胖患者血浆颗粒蛋白前体水平及其与胰岛素抵抗的关系[J].中华内分泌代谢杂志,2013,29(7):570-574.

[5] 全国儿科哮喘防治协作组.儿童哮喘防治常规(试行)[J].中华儿科杂志,1998,1(12):747-748.

[6] 毕波,解晨曦,胡兰英,等.支气管哮喘儿童外周血免疫指标及炎症因子的表达及检测意义[J].海南医学院学报,2018,24(18):1658-1660.

[7] 陈志平,潘群雄,许荣誉,等.术前同期放疗对胃癌患者颗粒蛋白前体表达及肿瘤组织细胞活性的影响[J].中华胃肠外科杂志,2017,20(4):464-467. (下转第 3021 页)

- 2014,32(6):780-782.
 - [7] LEINONEN M K, NIEMINEN P, LONNBERG S, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: Prospective randomised trial in Finland[J]. *BMJ*, 2012, 345(1): e7789.
 - [8] CASTELLSAGUE X, DRUDIS T, CSNSDAS M P, et al. Human Papilloma virus (HPV) infection in pregnant women and mother to child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain[J]. *BMC Infect Dis*, 2009, 9(1): 74-76.
 - [9] 洪萍, 王培昌, 张蕴秀, 等. 北京地区妇产科门诊患者人类乳头瘤状病毒的感染率、亚型分布及其与年龄的相关性分析[J]. *中华男科学杂志*, 2014, 20(8): 719-722.
 - [10] 于海聪, 李佩玲, 王红丽, 等. 哈尔滨地区 HPV 感染现状及年龄的分层分布[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(19): 3104-3107.
 - [11] 邓俊耀, 周云线, 尹哲, 等. 桂林市城镇女性人乳头状瘤病毒感染状况及基因分型[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2015, 42(6): 384-387.
 - [12] 曹清香, 高红, 唐清, 等. 衡阳地区女性感染 21 种型别人乳头瘤病毒感染现状分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(14): 1830-1832.
 - [13] CASTLE P E, SCHIFFMAN M, HERREM R, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica[J]. *J Infect Dis*, 2005, 199(11): 1808-1816.
 - [14] 张宗莲, 郭云, 赵维新. 高危型 HPV 感染基因型分布及其高危分析[J]. *临床误诊误治*, 2015, 28(7): 95-98.
 - [15] 樊尚荣, 刘丹. 2015 年美国疾病预防控制中心性传播疾病的诊断和治疗指南(续)——人乳头瘤病毒感染的诊断和治疗指南[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(29): 3513-3515.
 - [16] 鲍彦平, 李霓, 王鹤, 等. 中国妇女子宫颈中人乳头瘤病毒型别分布的 Meta 分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(10): 941-946.
 - [17] SUN Z R, JI Y H, ZHOU W Q, et al. Characteristics of HPV prevalence among women in Liaoning province, China[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2010, 109(2): 105-109.
 - [18] 王燕, 吴珍珍, 周庆云. 甘肃省妇女宫颈 HPV 感染的流行病学特征[J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(36): 5371-5373.
 - [19] 姜丹, 叶劲东, 张晓平, 等. 深圳市万名流动妇女 HPV 感染现状分析[J]. *中国公共卫生管理*, 2012, 28(6): 796-798.
 - [20] TAO P, ZHENG W, WANG Y, et al. Sensitive HPV genotyping based on the flow-through hybridization and gene chip[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 20(10): 938780.
- (收稿日期: 2019-04-26 修回日期: 2019-08-12)
-
- (上接第 3016 页)
- [8] 齐晖, 孙超, 田玉, 等. 颗粒蛋白前体在原发性干燥综合征模型小鼠颌下腺中的表达[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(21): 5247-5249.
 - [9] 万玉莹, 史惠蓉. 颗粒蛋白前体在离体上皮性卵巢癌细胞恶性行为中的作用及意义[J]. *癌症进展*, 2017, 15(9): 1020-1022.
 - [10] 遑红燕, 康芳芳, 郭亚莉, 等. 颗粒蛋白前体与胰岛素抵抗及自噬的相关研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(7): 877-880.
 - [11] 程海燕, 卜瑞芳, 王霞娟, 等. 颗粒蛋白前体与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病的关系[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(6): 520-522.
 - [12] 姚丽君, 吴文君, 蒋艳敏, 等. 血清颗粒蛋白前体与糖尿病及其微血管并发症的关系[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2018, 38(1): 44-47.
 - [13] 胡振平, 伍芳, 许辉, 等. 代谢综合征患者血浆颗粒蛋白前体水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2018, 58(21): 85-87.
 - [14] 卢燕, 任晓英, 王晶璞, 等. 血浆颗粒蛋白前体在肥胖及 2 型糖尿病患者中表达及与胰岛素抵抗的关系分析[J]. *中国医师进修杂志*, 2014, 37(31): 55-57.
 - [15] DE GROOT E S, VAN DERVEEN T A, MARTINEZ F O, et al. Oxidative stress and macrophages: driving forces behind exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Physiol Lung Cell*, 2019, 316(2): 369-384.
 - [16] 刘慧芳, 李凤森, 姜敏, 等. 支气管哮喘急性发作期患者血小板线粒体功能变化及其与氧化应激的相关性研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(6): 48-52.
 - [17] 阎玥, 孔艳华, 姚婷, 等. 哮喘氧化应激模型大鼠 TGF- β 、IFN- γ 的表达及温通方对其调节作用研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(5): 634-637.
 - [18] 包葵平, 张旻, 张颖颖, 等. 氧化应激相关线粒体功能障碍与支气管哮喘[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(14): 1110-1116.
 - [19] ZHU L, CHEN X, CHONG L, et al. Adiponectin alleviates exacerbation of airway inflammation and oxidative stress in obesity-related asthma mice partly through AMPK signaling pathway[J]. *Int Immun*, 2019, 2(67): 396-407.
 - [20] 王娜, 朱述阳, 陈碧, 等. 颗粒蛋白前体在呼吸系统疾病的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(15): 1189-1192.
 - [21] EMMA R, BANSAL A T, KOLMERT J, et al. Enhanced oxidative stress in smoking and ex-smoking severe asthma in the U-BIOPRED cohort[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): 203874-203875.
- (收稿日期: 2019-04-25 修回日期: 2019-08-11)