

网络出版时间: 2018-11-5 15:39 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20181105.0926.033.html>

支气管哮喘患者血清 YKL-40 检测及临床意义

王聪慧^{1,2}

摘要 检测支气管哮喘急性发作期(30例)、慢性持续期(28例)患者与对照组(21例)血清中YKL-40、免疫球蛋白E(IgE)、白介素4(IL-4)、嗜酸粒细胞百分比(Eos%)水平及肺功能。哮喘急性发作期血清学指标水平高于另外两组,肺功能水平低于另外两组,急性发作期患者血清中YKL-40水平与IgE、IL-4水平呈正相关性,与FVC%、FEV1%呈负相关性。YKL-40参与了哮喘的气道炎症、气道高反应性及气道重塑,可作为血清学诊断标志物及免疫治疗的靶点。

关键词 支气管哮喘; YKL-40; IgE; IL-4; 肺功能

中图分类号 R 562.2⁺5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)12-1968-03

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.12.033

支气管哮喘是一种常见的气道慢性炎症性疾病,以气道重构为其主要特征^[1],其发病涉及多种炎症细胞、炎性递质和复杂的细胞因子网络^[2],近年来新型的炎症因子在哮喘中的作用不断被发现。YKL-40 又称为人软骨糖蛋白 39 (human cartilage glycoprotein-39, HCgp39) 或 Chitinase-3-like-1 (CHI3L1)^[3],属于人类甲壳素酶蛋白家族成员。近期研究^[4]表明,YKL-40 在支气管哮喘的炎症反应,尤其在气道重构及组织纤维化过程中发挥重要的作用,但哮喘患者血清标本中 YKL-40 的水平以及与其他临床指标之间的相关性尚未有文献报道,该文通过检测支气管哮喘急性发作期患者血清中 YKL-40 的水平并研究其与其他炎症指标及肺功能的相关性,验证 YKL-40 作为一种生物学证据对哮喘的病情有提示作用。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2015 年 1 月~2016 年 4 月在

2018-08-13 接收

基金项目: 广东省 2017 年自筹经费类科技计划项目(编号: 2017ZC0137)

作者单位: ¹ 广州中医药大学第一附属医院呼吸科, 广州 510405

² 安徽医科大学第一附属医院干部呼吸与危重症科, 合肥 230022

作者简介: 王聪慧, 女, 主治医师, 责任作者, E-mail: myself_84@163.com

安徽医科大学第一附属医院干部呼吸与危重症科就诊的支气管哮喘患者,其中 30 例为急性发作期患者,28 例为慢性持续期患者。支气管哮喘急性发作期组,男 15 例,女 15 例,年龄 15~54(36.35±10.54)岁;慢性持续期组,男 14 例,女 14 例,年龄 21~60(35.48±11.25)岁。所有入组患者符合 2016 支气管哮喘防治指南哮喘诊断标准^[5]。纳入标准: 年龄 18~75 岁,此次哮喘发作距离上次 1 个月以上,且在此期间未使用药物治疗。排除标准: ① 危重度支气管哮喘患者; ② 患有心源性哮喘、急慢性支气管炎、肺癌等肺部疾病的患者; ③ 伴有影响其生存的严重疾病,如急性心肌梗死、急性脑血管意外、肿瘤、严重的肝肾疾患、获得性免疫缺陷综合征等。另纳入正常对照组 21 例,其中男 12 例,女 9 例,年龄 18~54(32.14±9.95)岁。三组一般资料差异无统计学意义,具有可比性。所有研究对象知情同意。

1.2 实验方法

1.2.1 血标本收集 分别收集研究对象清晨空腹外周静脉血,每人抽取 2 管(使用 EDTA 抗凝管),各 5 ml。其中一管抽血后静置 30 min 4 °C、1 500 r/min 离心 15 min,留取血清,−80 °C 冰箱保存待检。另一管立即行嗜酸粒细胞计数检测。

1.2.2 血清 YKL-40、IgE、IL-4 水平检测 血清 YKL-40、IgE、IL-4 水平检测均使用 ELISA 方法,YKL-40、IL-4 试剂盒购自瑞典 RD 公司,IgE 试剂盒购自美国 Ebioscience 公司。上述检测均按产品所附说明书进行操作。

1.2.3 血嗜酸粒细胞检测 使用全血细胞计数仪(sysmex XE2100) 进行外周血嗜酸粒细胞检测。

1.2.4 肺功能测定 采用日本 HI-701 床边肺功能仪对所有研究对象行肺功能测定。记录 FVC% (用力肺活量占预计值百分比)、FEV1% (第一秒用力呼气容积占预计值百分比)、FEV1/FVC, 重复测量 3 次, 取最佳测定值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,对各组数值定量资料进行正态性检验,各组数据都以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析; 两组定

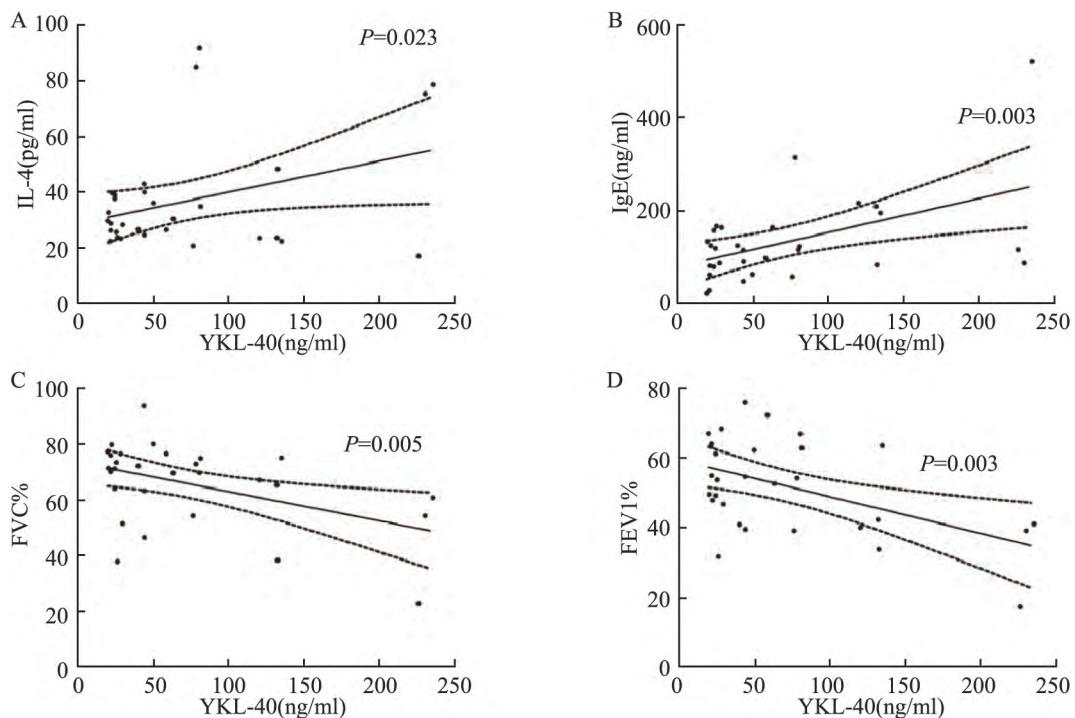


图1 血清 YKL-40 和血清 IL-4、IgE 以及肺功能的相关性分析

A: IL-4; B: IgE; C: FVC%; D: FEV1%

量资料间的线性相关分析使用 Pearson 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性发作期哮喘患者血清中 YKL-40、IgE、IL-4 浓度及 Eos% 的变化 支气管哮喘急性发作期组 YKL-40、IgE、IL-4 的浓度及 Eos% 均高于慢性持续期组和正常对照组。急性发作期组与慢性持续期组、正常对照组之间的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，慢性持续期组与正常对照组之间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。

表1 支气管哮喘急性发作期、慢性持续期、正常对照组各组之间各指标之间的差异 ($\bar{x} \pm s$)

项目	支气管哮喘 急性发作期 (n=30)	支气管哮喘 慢性持续期 (n=28)	正常对照组 (n=21)	F 值
YKL-40(ng/ml)	65.11 ± 57.06	32.55 ± 12.00	26.12 ± 7.73	9.996
IgE(ng/ml)	133.07 ± 94.12	66.37 ± 22.68	57.71 ± 37.01	11.474
IL-4(pg/ml)	36.84 ± 19.39	30.35 ± 9.39	27.62 ± 8.71	2.968
Eos%	8.39 ± 5.39	4.73 ± 2.47	4.68 ± 2.39	8.325
FVC%	65.71 ± 14.51	93.34 ± 13.09	112.23 ± 10.80	59.147
FEV1%	51.87 ± 13.38	95.74 ± 14.04	112.23 ± 10.82	150.222
FEV1/FVC	0.76 ± 0.18	0.87 ± 0.10	0.91 ± 0.06	11.572

2.2 各组研究对象肺通气功能指标的差异 支气

管哮喘急性发作期组与慢性持续期组、正常对照组之间的 FVC%、FEV1% 及 FEV1/FVC 等指标的差异有统计学意义 ($P < 0.01$)，慢性持续期组与正常对照组之间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。

2.3 支气管哮喘急性发作期患者外周血中趋化因子 YKL-40 与 IgE、IL-4、Eos% 及肺通气功能指标的相关性分析 支气管哮喘急性发作期患者血清中 YKL-40 水平与 IgE、IL-4 水平 ($r = 0.493, 0.366$) 呈正相关性 ($P < 0.05$)，与 FVC%、FEV1% ($r = -0.459, -0.499$) 呈负相关性 ($P < 0.05$)，与 Eos% 和 FEV1/FVC ($r = 0.126, -0.276$) 无相关性 ($P > 0.05$)。见图 1。

3 讨论

YKL-40 属于人类甲壳素酶蛋白家族成员，参与多种炎症反应过程，在类风湿性关节炎、炎症性肠病等多种炎症性疾病中具有重要作用^[6-8]。Chupp et al^[9] 研究表明，YKL-40 在急性发作期哮喘患者血清及支气管活检组织中明显增多，且与急性发作的严重程度、气道上皮下基底膜的厚度呈正相关性，因此，提示 YKL-40 参与支气管哮喘的炎症反应及气道重塑。Lee et al^[10] 发现 YKL-40 基因敲除的小鼠模型体内 Th2 型炎症反应显著减弱，而上皮细胞产生的 YKL-40 可恢复模型 Th2 型炎症反应，更加验

证了 YKL-40 在 Th2 炎症反应中的作用。本实验显示急性发作期哮喘患者血清中 YKL-40 浓度较其他两组明显升高,与前期研究结果一致,另外本研究显示 YKL-40 水平和 IL-4、IgE 水平呈正相关性,提示 YKL-40 能够作为哮喘急性发作期炎症反应的标志物。YKL-40 与 IL-4、IgE 水平呈正相关的原因考虑为 YKL-40 促进了哮喘的 Th2 反应,从而促进 Th2 细胞产生 IL4,并通过 Th2 细胞促进 B 细胞产生 IgE,因此 YKL-40 位于哮喘 Th2 炎症反应的上游,如果针对该因子作为哮喘治疗靶点会提前阻断炎症反应,可能会取得更好的临床疗效。

气道重塑是支气管哮喘的主要病理特征之一。气道平滑肌细胞的增殖和迁移是气道重塑的关键步骤,YKL-40 可以通过 NF- κ B 通路以及 ERK/JNK 信号途径上调支气管上皮细胞 IL-8 水平,促进气道平滑肌细胞的增殖和迁移,在体内和体外实验中均可引起肺功能下降^[11]。Bara 等^[12]针对 40 例哮喘患者的研究也发现支气管上皮细胞的 YKL-40 通过 PAR-2、Akt、ERK 和 p38 途径,促进支气管平滑肌细胞的增殖和迁移,而 YKL-40 可能作为提示气道重塑作用的一种新型标志物,并可能和哮喘模型肺功能下降有关。本研究结果在患者体内同样证实了这一结论,急性发作期哮喘患者 YKL-40 水平和反映肺通气功能的 FVC%、FEV1% 呈负相关性,提示 YKL-40 参与了气道重塑的过程,是导致肺功能下降的重要因素。

参考文献

[1] 上官文姬,沈惠风.支气管哮喘免疫学发病机制的研究进展

- [1] 上海交通大学学报(医学版) 2009, 29(5): 602-6.
- [2] 沈佩婷,方磊,吴惠梅等. Toll 样受体 2 介导的 JNK 信号分子在小鼠支气管哮喘发病中的作用机制[J]. 安徽医科大学学报 2015, 50(5): 573-6.
- [3] Coffman F D. Chitinase 3-like-1 (CHI3LI): a putative disease marker at the interface of proteomics and glycomics [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2008, 45(6): 531-62.
- [4] Rehli M, Niller H H, Ammon C, et al. Transcriptional regulation of CHI3LI a marker gene for late stages of macrophage differentiation [J]. J Biol Chem, 2003, 278(45): 44058-67.
- [5] 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): 675-97.
- [6] Ober C, Chupp G L. The chitinase and chitinase-like proteins: a review of genetic and functional studies in asthma and immune-mediated diseases [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2009, 9(5): 401-8.
- [7] Vos K, Steenbakkers P, Miltenburg A M, et al. Raised human cartilage glycoprotein-39 plasma levels in patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions [J]. Ann Rheum Dis, 2000, 59(7): 544-8.
- [8] Bernardi D, Podswiadek M, Zaninotto M, et al. Ykl-40 as a marker of joint involvement in inflammatory bowel disease [J]. Clin Chem, 2003, 49(10): 1685-8.
- [9] Chupp G L, Lee C G, Jarjour N, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma [J]. N Engl J Med, 2007, 357(20): 2016-27.
- [10] Lee C G, Hartl D, Lee G R, et al. Role of breast regression protein 39 (BRP-39)/chitinase 3-like-1 in Th2 and IL-13-induced tissue responses and apoptosis [J]. J Exp Med, 2009, 206(5): 1149-66.
- [11] Volck B, Price P A, Johansen J S, et al. YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils [J]. Proc Assoc Am Physicians, 1998, 110(4): 351-60.
- [12] Bara I, Ozier A, Girodet P O, et al. Role of YKL-40 in bronchial smooth muscle remodeling in asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(7): 715-22.

Detection of serum YKL-40 in patients with bronchial asthma and its clinical significance

Wang Conghui^{1,2}

(¹Dept of Pulmonary, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405; ²Dept of Geriatric Pulmonary and Critical Care, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract The serum levels of YKL-40, immunoglobulin E (IgE), interleukin 4 (IL-4), eosinophil percentage (Eos%) and lung function were detected in 30 patients with acute asthma, 28 cases with chronic persistent period of bronchial asthma, and 21 healthy persons in the same period. The level of serological index in acute episode of asthma was higher than that of the other two groups, and the level of lung function was lower than that of the other two groups. The level of YKL-40 in the serum of patients with acute attack was positively correlated with the level of IgE and IL-4, and was negatively correlated with FVC% and FEV1%. YKL-40 is involved in airway inflammation, airway hyperresponsiveness and airway remodeling in asthma, and can be used as a marker for serological diagnosis and immunotherapy.

Key words bronchial asthma; YKL-40; IgE; IL-4; lung function