

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.07.015

文章编号: 1005-8982 (2019) 07-0076-04

血清 Periostin 水平在儿童支气管哮喘 控制管理中的临床意义 *

李矢云, 王淑玉

(白求恩国际和平医院 儿科, 河北 石家庄 050082)

摘要: **目的** 探讨 Periostin 在支气管哮喘发病过程中的作用, 以及在哮喘控制管理中的临床意义。**方法** 选取白求恩国际和平医院支气管哮喘患儿 148 例为哮喘组, 按其控制水平分为哮喘未控制组 58 例、部分控制组 45 例、良好控制组 45 例。同期选取健康体检儿童 27 例作为对照组。应用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测其血清 Periostin 水平, 哮喘患儿行肺功能检查。**结果** ①支气管哮喘未控制组血清 Periostin 水平高于对照组、部分控制组及良好控制组 ($P < 0.05$); ②支气管哮喘良好控制组血清 Periostin 水平低于对照组 ($P < 0.05$); ③支气管哮喘部分控制组血清 Periostin 水平与对照组和良好控制组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); ④支气管哮喘未控制组、部分控制组、良好控制组肺功能 FEV₁% 处于递增趋势 ($P < 0.05$); ⑤哮喘组患儿血清 Periostin 水平与 FEV₁% 呈负相关 ($r = -0.729, P = 0.000$)。**结论** 未控制的哮喘患儿血清 Periostin 水平升高, 但其水平不能判断疾病控制情况。

关键词: 哮喘; 血清; 呼吸功能试验; 儿童

中图分类号: R725.6

文献标识码: A

Clinical significance of serum Periostin in children bronchial asthma*

Shi-yun Li, Shu-yu Wang

(Department of Pediatric, Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050082, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of serum Periostin in children asthmatic. **Methods** A total of 148 cases of children asthma were involved in this study. Children were sub-grouped into uncontrolled asthma ($n = 58$), partly controlled asthma ($n = 45$), complete controlled asthma ($n = 45$) and healthy controls ($n = 27$). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed to detect the serum Periostin. Lung function was examined in all asthmatic children. **Results** The serum level of Periostin was the highest in uncontrolled asthmatic while that was the lowest in complete controlled group ($P < 0.05$). No statistically significant difference in serum Periostin was observed between partly controlled group and healthy controls ($P > 0.05$). Children in complete controlled group experienced the highest value of FEV₁% in complete controlled group when compared with that in other asthmatic children ($P < 0.05$). The serum level of Periostin in asthma group was negatively correlated with FEV₁% ($r = -0.729, P = 0.000$). **Conclusions** Serum level of Periostin alone is not satisfactory to determine the disease control status of asthmatic children though patients may experience obvious elevation of Periostin during onset of asthma.

Keywords: asthma; serum; respiratory function test; children

收稿日期: 2018-10-16

* 基金项目: 河北省科技厅计划项目 (16277728D)

[通信作者] 王淑玉, E-mail: wangshuy2013@sina.com

支气管哮喘是儿童时期常见的呼吸系统疾病之一,近年来我国儿童支气管哮喘患病率处于上升趋势^[1],但哮喘儿童疾病控制水平相对较低,仍有部分患儿的哮喘未得到良好控制。临床医生常常通过患儿临床症状及肺功能情况来判断患儿哮喘控制状态,但并不是所用患儿能顺利完成肺功能检查。

气道炎症和气道重塑是支气管哮喘最主要的病理特征。Periostin 是哮喘的一种新的生物学标志物,参与支气管哮喘患儿气道炎症过程,并在其气道重塑及纤维化过程中起重要作用。一项研究表明,哮喘儿童的支气管上皮细胞中 Periostin 表达增加^[2],而另一项研究提示血清中高水平 Periostin 与逐年降低的一秒钟用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV₁)密切相关^[3]。那么血清 Periostin 水平能否客观反应哮喘患儿的疾病控制状态,目前此方面研究甚少。本研究观察不同控制水平下哮喘患儿血清 Periostin 水

平是否存在差异,以及哮喘患儿血清 Periostin 水平与一秒钟用力呼气量与用力肺活量比值(forced expiratory volume in one second to forced vital capacity ratio, FEV₁%)之间的相关性,以期为支气管哮喘患儿疾病控制程度提供新的参考指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 10 月—2017 年 3 月白求恩国际和平医院儿科门诊及病房就诊的支气管哮喘患儿 148 例为哮喘组,按其控制水平分为未控制组 58 例、部分控制组 45 例、良好控制组 45 例。选取同期本院健康体检儿童 27 例作为对照组。所有儿童家属均知情并签署知情同意书,研究经本院医学伦理委员会批准。各组儿童在年龄、性别、身高、体重等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组儿童性别、年龄、身高、体重比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	身高/(cm, $\bar{x} \pm s$)	体重/(kg, $\bar{x} \pm s$)
对照组	27	14/13	6.85 ± 1.29	123.74 ± 9.38	27.71 ± 6.42
未控制组	58	32/26	7.17 ± 2.07	125.07 ± 13.35	26.81 ± 8.74
部分控制组	45	24/21	7.20 ± 2.68	128.17 ± 14.65	28.93 ± 10.89
良好控制组	45	21/24	7.86 ± 2.47	130.40 ± 14.83	29.47 ± 9.67
χ^2/F 值		0.779	0.295	0.856	0.389
P 值		0.509	0.961	0.468	0.761

1.2 纳入标准

哮喘组患儿严格按照 2016 年中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[4]的诊断标准。所有患儿入组时均已吸入糖皮质激素治疗至少 1 个月,无其他处于急性期的过敏性疾病,评估患儿过去 4 周的哮喘症状,并根据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》哮喘控制分级。对照组未使用过糖皮质激素,近 3 个月无呼吸道感染及其他慢性疾病病史,排除过敏性和免疫性相关疾病。哮喘组与对照组均无心脏、骨骼、肌肉、皮肤、甲状腺等方面疾病。

1.3 观察指标

观察各组血清 Periostin 水平、FEV₁% 变化,分析不同控制水平哮喘患儿血清 Periostin 水平有无差异,并分析哮喘组患儿血清 Periostin 水平与 FEV₁% 的相关性。

1.4 检测方法

分别采集未控制组、部分控制组、良好控制组、

对照组静脉血 2 ml,室温下静置 20 min,3 500 r/min 离心 10 min,移液管吸出血清至 EP 管,并进行标记,置入 -80℃ 冰箱冷冻保存,采用 ELISA 检测,试剂盒由杭州联科生物技术有限公司提供,具体步骤严格按照试剂盒说明书进行。FEV₁% 检测采用德国耶格公司的儿童肺功能测定仪。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验,应用 Pearson 相关分析法进行两变量间相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同控制水平下哮喘患儿血清 Periostin 水平、FEV₁% 的比较

支气管哮喘未控制组患儿血清 Periostin 水平高于

对照组、部分控制组及良好控制组 ($t=3.737$ 、 4.872 和 5.372 , 均 $P=0.000$), 支气管哮喘良好控制组患儿血清 Periostin 水平低于对照组 ($t=-2.202$, $P=0.030$), 支气管哮喘部分控制组血清 Periostin 水平与对照组和良好控制组比较, 差异无统计学意义 ($t=-1.709$ 和 0.435 , 均 $P=0.091$ 和 0.665)。支气管哮喘未控制组、部分控制组、良好控制组患儿肺功能 $FEV_1\%$ 处于递增趋势 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同控制水平哮喘患儿血清 Periostin 水平、 $FEV_1\%$ 的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Periostin/ (ng/ml)	$FEV_1\%$
对照组	27	$126.37\pm 76.20^{1)}$	-
未控制组	58	199.00 ± 87.29	57.16 ± 19.37
部分控制组	45	$86.37\pm 43.03^{1)}$	91.53 ± 5.21
良好控制组	45	$74.83\pm 55.41^{1)2)}$	104.44 ± 8.95
F 值		13.287	42.499
P 值		0.000	0.000

注: 1) 与未控制组比较, $P<0.05$; 2) 与对照组比较, $P<0.05$

2.2 哮喘组患儿血清 Periostin 水平与 $FEV_1\%$ 相关性

哮喘组患儿血清 Periostin 水平和 $FEV_1\%$ 呈负相关 ($r=-0.729$, $P=0.000$)。

3 讨论

支气管哮喘是一种呼吸道慢性炎症性疾病^[5], 其主要特点为气道高反应性、可逆性气流受限、嗜酸性粒细胞浸润和气道重塑, 而后三者的重要病理学基础为气道慢性炎症。支气管哮喘的主要发病机制是 1 型辅助性 T 细胞 (type 1 helper T cell, Th1) 与 2 型辅助性 T 细胞 (type 2 helper T cell, Th2) 产生的细胞因子比例和功能的失衡, 在哮喘患者中 Th2 型细胞占优势。白细胞介素 13 (Interleukin-13, IL-13) 和白细胞介素 4 (Interleukin-4, IL-4) 是关键 Th2 型细胞因子, 而 Periostin 位于 IL-13 和 IL-4 的下游, 由 IL-13 和 IL-4 诱导产生^[6], 因此 Periostin 与支气管哮喘患儿气道炎症密切相关。

Periostin 也被称为成骨细胞特异因子 2, 于 1993 年首次被描述^[7]。随后的研究证明, Periostin 在各种正常的成人组织和胎儿组织中普遍表达^[8]。Periostin 为一种细胞外基质蛋白^[9], 参与多种机体的生理过程,

例如细胞增殖、细胞入侵、血管生成^[10-11]。Periostin 参与了骨的生成及代谢, 因此儿童期血清 Periostin 水平高于成人^[12-13]。另外, Periostin 还参与了过敏性炎症反应的很多方面^[14-15]。有研究发现, 在哮喘患者中 Periostin 沉积在增厚的基底膜上, 这表明其是支气管哮喘患者的一种上皮纤维化的组成部分^[6, 16]。

本研究中, 哮喘未控制组患儿血清 Periostin 水平高于对照组、部分控制组及良好控制组, 考虑与 Periostin 参与支气管哮喘患儿气道炎症有关, 哮喘未控制组患儿气道炎症最重, 故血清 Periostin 水平最高。TAKASHI 等^[17]分别检测哮喘患儿与健康对照组儿童血清 Periostin 水平, 发现哮喘患儿血清 Periostin 水平高于对照组, 与本研究相似。

另外, 本研究中哮喘未控制组患儿入组时已吸入糖皮质激素至少 1 个月, 但气道炎症仍未控制, 血清 Periostin 水平升高。在儿童哮喘患者中吸入糖皮质激素后气道炎症仍未控制的原因大部分是吸入装置的使用方法错误导致, 洪建国^[18]指出儿童吸入装置使用错误率高达 70% ~ 80%。然而在成人中激素抵抗是其气道炎症控制不佳的一个重要因素。KI-HAC 研究中心^[19]根据 FEV_1 下降速度将成人哮喘患者分成两组。 FEV_1 下降超过 30 ml/年的患者定义为快速下降组, 提示这些患者在某种程度上对吸入性糖皮质激素 (inhaled corticosteroid, ICS) 低反应性。 FEV_1 下降 >30 ml/年的患者定义为非快速下降组, 意味着这些患者对 ICS 有良好的反应。快速下降组患者血清 Periostin 水平高于非快速下降组。该结果表明, 在成人中血清高 Periostin 水平与整体哮喘患者的 ICS 低反应性有关。然而, 哮喘未控制组患儿中是否有一部分为 ICS 低反应, 需要进一步随诊观察。

本研究中, 哮喘部分控制组与对照组、良好控制组患儿血清 Periostin 水平差异无统计学意义, 并且良好控制组患儿血清 Periostin 水平低于健康儿童, 即血清 Periostin 水平不能将经 ICS 治疗后处于部分控制、良好控制的哮喘患儿与健康儿童区分开, 其原因考虑与血清 Periostin 水平受激素影响有关。JAMES 等^[19]研究发现, 在应用 ICS 治疗后控制效果不佳的成人哮喘患者中血清 Periostin 水平为 50.2 ng/ml, 与无哮喘和 COPD 的人群的平均水平 50.1 ng/ml 相近, 即开始使用 ICS 后可能会导致血清 Periostin 水平适度减少, 平均为 5.3 ng/ml, 但并不会大幅度下降。故对气道炎症较重的哮喘未控制组患儿应用 ICS 后血清 Periostin 水平

会有所下降,但仍高于健康儿童,而处于哮喘部分控制及良好控制期的患儿,气道炎症较未控制组好转,血清 Periostin 水平并不会大幅度高于正常,在应用 ICS 情况下血清 Periostin 水平可能会与正常相近或低于正常。

本研究还发现,FEV₁% 在哮喘未控制组、部分控制组及良好控制组患儿中逐渐升高,并且整体哮喘组患儿血清 Periostin 水平与 FEV₁% 呈负相关,考虑为 Periostin 参与了支气管哮喘患儿气道炎症过程^[20],血清 Periostin 越高,气道炎症越重,FEV₁% 越低。临床上对不能完成肺功能检查的患儿可以纵向监测其血清 Periostin 水平变化来判断气道情况及治疗效果。

综上所述,虽然不同控制水平哮喘患儿血清 Periostin 水平有差异,但因血清 Periostin 水平受激素影响,不能单独应用血清 Periostin 水平来判断哮喘患儿疾病控制情况,临床上可以将其与肺功能等其他指标结合起来指导哮喘患儿的治疗。

参 考 文 献:

- [1] 沙莉,刘传合,邵明军,等.中国城市儿童哮喘诊治状况十年对比[J].中华儿科杂志,2016,54(3):182-186.
- [2] LOPEZ-GUISA J M, POWERS C, FILE D, et al. Airway epithelial cells from asthmatic children differentially express proremodeling factors[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012(129): 990-997.
- [3] KANEMITSU Y, MATSUMOTO H, IZUHARA K, et al. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013(132): 305-312.
- [4] 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.
- [5] WEI L, PENG G, YUE Z, et al. Periostin: its role in asthma and its potential as a diagnostic or therapeutic target[J]. Respir Res, 2015, 16(1): 57.
- [6] MATSUSAKA M, KABATA H, FUKUNAGA K, et al. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels[J]. Allergol Int, 2015, 64(2): 175-180.
- [7] TAKESHITA S, KIKUNO R, TEZUKA K, et al. Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin 1[J]. Biochem J, 1993, 294(1): 271-278.
- [8] NUZZO P V, BUZZATTI G, RICCI F, et al. Periostin: a novel prognostic and therapeutic target for genitourinary cancer[J]. Clin Genitourin Cancer, 2014(12): 301-311.
- [9] CONWAY S J, IZUHARA K, KUDO Y, et al. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 17(7): 1279-1288.
- [10] SONG J S, YOU J S, JEONG S I, et al. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma[J]. Allergy, 2015, 70(6): 674-681.
- [11] WAGENER A H, de NIJS S B, LUTTER R, et al. External validation of blood eosinophils, FE (NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma[J]. Thorax, 2015, 70(2): 115-120.
- [12] BONNET N, STANDLEY K N, BIANCHI E N, et al. The matricellular protein periostin is required for sost inhibition and the anabolic response to mechanical loading and physical activity[J]. J Biol Chem, 2009(284): 35939-35950.
- [13] ORITO S, KURODA T, ONOE Y, et al. Age-related distribution of bone and skeletal parameters in 1322 Japanese young women[J]. J Bone Miner Metab, 2009(27): 698-704.
- [14] ARIMA K, OHTA S, TAKAGI A, et al. Periostin contributes to epidermal hyperplasia in psoriasis common to atopic dermatitis[J]. Allergol Int, 2015(64): 41-48.
- [15] ISHIDA A, OHTA N, SUZUKI Y, et al. Expression of pendrin and periostin in allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis[J]. Allergol Int, 2012(61): 589-595.
- [16] HAYASHI N, YOSHIMOTO T, IZUHARA K, et al. T helper 1 cells stimulated with ovalbumin and IL-18 induce airway hyperresponsiveness and lung fibrosis by IFN- γ and IL-13 production[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007(104): 14765-14770.
- [17] TAKASHI I, KENICHI A, MASAKO W, et al. Periostin as a biomarker for the diagnosis of pediatric asthma[J]. Pediatric Allergy and Immunology, 2016(27): 521-526.
- [18] 洪建国.进一步规范儿童雾化吸入治疗[J].中国实用儿科杂志,2016,31(12):881-883.
- [19] JAMES F, IRENE B, JUSTIN T, et al. Serum periostin in obstructive airways disease[J]. Eur Resp J, 2016, 47(5): 1383-1391.
- [20] IZUHARA K, MATSUMOTO H, OHTA S, et al. Recent developments regarding periostin in bronchial asthma[J]. Allergology International, 2015(64): S3-10.

(张西倩 编辑)