



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.012

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.012

• 论著 •

# 支气管哮喘患者外周血肝 X 受体、Periostin 及蛋白磷酸酶 1A 表达与气道重塑的关系

许欣婷 张瑶 李娜 陈丽展

**[摘要]** **目的** 探讨支气管哮喘患者外周血肝 X 受体(LXR $\alpha$ )、Periostin 及蛋白磷酸酶 1A (PPM1A)表达与气道重塑间的关系。**方法** 纳入 102 例稳定期支气管哮喘患者为哮喘组,同期 40 例健康志愿者为对照组。收集两组受试者气道壁厚度(T)/气道外径(D)、气道壁面积占气道总横截面积面积的百分比(WA%)、血清 LXR $\alpha$ 、LXR $\beta$ 、Periostin 及 PPM1A 水平、黏膜下基底膜厚度并比较。采用 *Pearson* 相关分析探讨哮喘患者血清 LXR $\alpha$ 、LXR $\beta$ 、Periostin 及 PPM1A 水平与 T/D、WA% 及黏膜下基底膜厚度的关系。**结果** 哮喘组患者 T/D、WA%、血清 LXR $\alpha$ 、LXR $\beta$ 、Periostin 水平、黏膜下基底膜厚度均明显高于对照组,PPM1A 水平明显低于对照组( $P < 0.05$ )。哮喘患者肺组织 HE 染色结果提示上皮基底膜较对照组明显增厚( $P < 0.05$ )。*Pearson* 相关分析结果显示哮喘患者血清 Periostin 与 T/D、WA% 及黏膜下基底膜厚度均呈正相关,血清 PPM1A 与 T/D、WA% 及黏膜下基底膜厚度均呈负相关( $P < 0.05$ )。**结论** 哮喘患者血清 LXR $\alpha$ 、LXR $\beta$ 、Periostin 水平异常升高,PPM1A 水平异常下降,血清 Periostin、PPM1A 水平与气道重塑程度存在相关性,可在一定程度上反映哮喘患者的气道重塑情况。

**[关键词]** 支气管哮喘; 外周血肝 X 受体; Periostin; 蛋白磷酸酶 1A; 气道重塑

**[中图分类号]** R446.11+2

**[文献标识码]** A

## Relationship between peripheral blood liver X receptor, Periostin and protein phosphatase magnesium-dependent 1A expression and airway remodeling in patients with bronchial asthma

Xu Xinting, Zhang Yao, Li Na, Chen Lizhan. Department of Respiratory Medicine, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 710000, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship between peripheral blood liver X receptors (LXRs), Periostin and protein phosphatase magnesium-dependent 1A (PPM1A) expression and airway remodeling in patients with bronchial asthma. **Methods** A total of 102 patients with stable bronchial asthma were included in the asthma group, and 40 healthy volunteers were included in the control group. The airway wall thickness (T)/airway outer diameter (D), the percentage of airway wall area to total airway cross-sectional area (WA%), serum LXR $\alpha$ , LXR $\beta$ , Periostin and PPM1A levels, submucosal basement membrane thickness were collected and compared between the two groups. *Pearson* correlation analysis was used to explore the relationship among serum LXR $\alpha$ , LXR $\beta$ , Periostin, PPM1A levels and T/D, WA%, submucosal basement membrane thickness in patients with bronchial asthma. **Results** T/D and WA%, serum LXR $\alpha$ , LXR $\beta$ , Periostin levels and thickness of submucosal basement membrane in asthma group were significantly higher than those in control group, while the level of PPM1A was significantly lower than that in control group ( $P < 0.05$ ). The results of HE staining in the lung tissue of patients with bronchial asthma showed that the subepithelial basement membrane was significantly thickened compared with the control group ( $P < 0.05$ ). *Pearson* correlation analysis showed that serum Periostin was positively correlated with T/D, WA% and submucosal basement membrane thickness in patients with bronchial asthma, and serum PPM1A was negatively correlated with T/D, WA% and submucosal basement membrane thickness ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Patients with bronchial asthma have abnormally elevated levels of serum LXR $\alpha$ , LXR $\beta$ , and Periostin as well as abnormally decreased PPM1A levels, moreover, the levels of serum Periostin and PPM1A are correlated with the degree of airway remodeling, which can reflect the airway remodeling of bronchial asthma patients.

**[Key words]** Bronchial asthma; Peripheral blood liver X receptor; Periostin; Protein phosphatase magnesium-dependent 1A; Airway remodeling

药物治疗能有效缓解支气管哮喘气道炎症,但不能阻止气道重塑的发展,同时气道重塑将诱导不可逆性气流阻塞和重症哮喘。目前关于气道重塑的病理机制尚不明确。肝 X 受体(LXRs)是 II 型核受体,包括 LXR $\alpha$ 、LXR $\beta$  两个亚型。研究发现,LXRs 能通过抑制转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 与其受体结合进而干扰气道重塑<sup>[1]</sup>。Periostin 是一种细胞外基质蛋白,其血清含量能有效反映上皮纤维化程度,在提示气道重塑中具有较好的应用效果<sup>[2]</sup>。蛋白磷酸酶 1A (PPM1A) 在抑制气道重塑重要机制 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路中具有一定作用<sup>[3]</sup>。目前,尚无评估气道重塑程度的“金标准”,本研究借助高分辨 CT 测量气道内径(L)、气道外径(D)、气道腔面积(Ai)、气道总面积(Ao)等参数,计算反映气道重塑的指标气道壁面积占气道总横截面面积的百分比(WA%)及气道壁厚度(T)/D,以此作为气道重塑的依据,研究外周血以上指标浓度在反映气道重塑程度中的作用。

## 对象与方法

1. 对象:2018 年 12 月~2019 年 12 月我院收治的 102 例支气管哮喘患者为哮喘组,其中男 62 例,女 40 例,年龄 33~75 岁,平均年龄( $42.36 \pm 10.25$ )岁。纳入标准:(1)符合中华医学会呼吸病分会哮喘学组<sup>[4]</sup>及全球哮喘防治倡议<sup>[5]</sup>中哮喘相关诊断标准;(2)哮喘病史 $\geq 3$  年,病情处于稳定期。排除标准:(1)就诊前 4 周使用过激素类药物;(2)存在咯血、气胸、肺大疱等临床症状;(3)合并其他过敏性疾病;(4)急性感染。同期纳入 40 例健康志愿者作为对照组,均无感染性疾病、心血管疾病、自身免疫性疾病及支气管哮喘等疾病,其中男 22 例,女 18 例,年龄 35~75 岁,平均年龄( $43.71 \pm 10.65$ )岁。两组患者性别、年龄比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究通过我院伦理委员会审核通过,所有受试者均知情同意。

## 2. 方法

(1)高分辨率(HR)CT 检查:所有受试者均接受胸部 HRCT 扫描。采用西门子公司 HRCT 机于主动脉弓层面上下各 3 层面扫描,扫描电压 120 MV、矩阵  $512 \times 512$ ,骨算法重建。行深呼吸末屏气相、深呼气末屏气相扫描,每个气道的每项指标需进行 2 次测量,取平均值。测量指标包括气道内径(L)、气道外径(D)、气道腔面积(Ai)、气道总面积(Ao),计算 T/D 及 WA%。气道壁厚度(T, mm) =  $[D(\text{mm}) - L(\text{mm})]/2$ ,气道壁面积(WA,  $\text{mm}^2$ ) =  $Ao(\text{mm}^2) - Ai(\text{mm}^2)$ ,气道壁面积占气道总横截面面积的百分比(WA%, %) =  $WA(\text{mm}^2)/Ao(\text{mm}^2) \times 100\%$ 。

(2)外周血 LXRs、Periostin 及 PPM1A 水平检测:采集所有受试者外周静脉血 5 ml,以 3 000 r/min 离心 15 min 分离血清。采用酶联免疫吸附试验检测血清 LXR $\alpha$ 、LXR $\beta$ 、Periostin 及 PPM1A 水平,试剂盒均购自英国 Abcam 公司。

(3)电子气管镜检查:哮喘组 15 例患者及健康组 7 例受试者行电子气管镜检查,检查前均给予盐酸利多卡因雾化吸入局部麻醉,于被检查者右肺上叶及右肺中叶支气管开口处钳取 4 块标本,甲醛固定,石蜡包埋,行苏木素-伊红(HE)染色,观察黏膜下基底膜形态,计算黏膜下基底膜厚度。

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验。采用 Pearson 相关分析探讨哮喘患者血清 LXR $\alpha$ 、LXR $\beta$ 、Periostin 及 PPM1A 水平与 T/D、WA% 及黏膜下基底膜厚度的关系。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 两组受试者气道重塑情况比较:哮喘组患者 T/D 及 WA% 均明显高于对照组( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组受试者气道重塑情况比较(% ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	T/D	WA%
对照组	40	$17.34 \pm 2.65$	$48.69 \pm 6.32$
哮喘组	102	$22.69 \pm 3.65$	$60.26 \pm 8.46$
$t$ 值		8.432	7.828
$P$ 值		$< 0.001$	$< 0.001$

2. 两组受试者 LXR $\alpha$ 、LXR $\beta$ 、Periostin 及 PPM1A 水平比较:哮喘组患者血清 LXR $\alpha$ 、LXR $\beta$ 、Periostin 水平均明显高于对照组( $P < 0.05$ ),PPM1A 水平明显低于对照组( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组受试者 LXR $\alpha$ 、LXR $\beta$ 、Periostin 及 PPM1A 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	LXR $\alpha$ (ng/L)	LXR $\beta$ (ng/L)	Periostin (ng/ml)	PPM1A (ng/L)
对照组	40	$10.12 \pm 1.15$	$32.58 \pm 4.13$	$6.23 \pm 1.59$	$107.55 \pm 23.25$
哮喘组	102	$15.32 \pm 2.25$	$42.04 \pm 7.15$	$15.64 \pm 3.59$	$81.25 \pm 20.13$
$t$ 值		13.901	7.859	15.949	6.699
$P$ 值		$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

3. 两组受试者黏膜下基底膜厚度比较:哮喘患者肺组织 HE 染色结果提示,患者气道纤毛倒伏、上皮细胞破损,上皮基底膜较对照组明显增厚。哮喘组患者黏膜下基底膜厚度明显高于健康者[( $7.74 \pm 1.36$ ) mm 比( $3.14 \pm 0.53$ ) mm,  $P < 0.05$ ]。

4. 血清 LXR $\alpha$ 、LXR $\beta$ 、Periostin 及 PPM1A 水平与

T/D、WA% 及黏膜下基底膜厚度的关系: *Pearson* 相关分析结果提示,哮喘患者血清 Periostin 与 T/D、WA% 及黏膜下基底膜厚度均呈正相关 ( $P < 0.05$ ),血清 PPM1A 与 T/D、WA% 及黏膜下基底膜厚度均呈负相关 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

**表 3** 血清 LXR $\alpha$ 、LXR $\beta$ 、Periostin 及 PPM1A 水平与 T/D、WA% 及黏膜下基底膜厚度的相关分析

血清指标	T/D		WA%		黏膜下基底膜厚度	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
LXR $\alpha$	0.134	>0.05	0.104	>0.05	0.114	>0.05
LXR $\beta$	0.123	>0.05	0.171	>0.05	0.139	>0.05
Periostin	0.365	<0.05	0.447	<0.05	0.451	<0.05
PPM1A	-0.598	<0.05	-0.611	<0.05	-0.730	<0.05

## 讨 论

长期慢性气道炎症及慢性气道炎症的反复性修复将造成气道重塑。气道重塑可能造成气道的相对不可逆损伤,降低支气管哮喘治疗效果,并可反映疾病严重程度。但气道重塑的作用机制尚不明确<sup>[6]</sup>。气道黏膜下基底膜增厚是气道重塑的特征性表现,行黏膜组织病理学检查是检测黏膜下基底膜厚度的“金标准”,但病理检查属于有创检查,本文中仅有 15 例哮喘患者及 7 例健康受试者行黏膜组织病理检查。结果提示,15 例哮喘患者黏膜下平均基底膜厚度明显大于健康者,且可见气道纤毛倒伏、上皮细胞破损现象。

HRCT 采用骨算法进行图像重建,能识别直径为 2.0~5.0 mm 的小气道,显示 100~200  $\mu$ m 的小结构组织。吴晓虞等<sup>[7]</sup>发现 HRCT 能有效评估哮喘患者的病情及气道重塑程度。本文应用 HRCT 测量患者气道 L、D、Ai、Ao 等参数,计算 T、WA,并采用 WA% 及 T/D 作为反映气道重塑的指标,发现 122 例哮喘患者 WA% 及 T/D 水平均明显高于对照组。气道重塑将造成黏液分泌增多、上皮纤维化、平滑肌增生等多种特征性结构改变<sup>[8]</sup>,该过程的具体作用机制尚不明确,但有研究结果表明气道炎症、上皮细胞损伤、细胞外基质修复失衡、炎性介质等多种因素在气道重塑中发挥作用<sup>[9]</sup>。

LXRs 在胆固醇代谢、先天性免疫、细胞炎症信号调节等生理过程中发挥作用,可抑制 TGF- $\beta$  与其受体相结合。而 TGF- $\beta$  与其受体相结合后,可诱导结缔组织生长因子表达、介导纤维蛋白与胶原沉积形成、影响气道上皮细胞修复,进而促进并加重气道重塑<sup>[10]</sup>。有研究推论 LXRs 可能抑制气道重塑,但 LXRs 在支气管哮喘患者外周血中表达的相关研究较少。本研究发现哮喘患者血清 LXR $\alpha$ 、LXR $\beta$  水平远高于对照组,提示哮喘患者存在气道重塑,后行相关分析结果提示血清

LXR $\alpha$  及 LXR $\beta$  水平与气道重塑指标 T/D、WA% 及黏膜下基底膜厚度均无明显相关性,这与郑琳等<sup>[11]</sup>研究结果相似。

Periostin 是一种细胞外基质蛋白,其外周血表达量与网状细胞层厚度相关,能反映上皮纤维化程度<sup>[12]</sup>。段圆方等<sup>[13]</sup>研究结果发现,哮喘患者血清 Periostin 及白细胞介素(IL)-13 表达量增加,并与气道重塑相关指标呈明显正相关,与第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>% pred)、第 1 秒用力肺活量占用力肺活量百分比(FEV<sub>1</sub>/FVC%)呈负相关,提出 Periostin 可能通过与 IL-13 间的相互作用参与气道重塑。本研究行 *Pearson* 相关分析结果提示,Periostin 水平与哮喘患者 WA%、T/D 水平及黏膜下基底膜厚度呈正相关,提示 Periostin 参与支气管哮喘气道重塑。

TGF- $\beta$ /Smad 信号通路是支气管哮喘气道重塑的重要机制,而 PPM1A 是调节 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路的重要蛋白,PPM1A 能有效抑制 TGF- $\beta$  引起的增殖转录,终止 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路,故 PPM1A 水平也能在一定程度上反映气道重塑<sup>[14-15]</sup>。本研究结果发现,与对照组比较,哮喘组患者血清 PPM1A 水平明显下降,提示哮喘患者体内 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路被抑制的程度低,存在气道重塑,且随着哮喘病情的加重,患者血清 PPM1A 水平呈下降趋势。*Pearson* 相关分析结果发现,血清 PPM1A 与气道重塑相关指标 WA%、T/D 及黏膜下基底膜厚度呈明显负相关。

综上所述,哮喘患者血清 LXR $\alpha$ 、LXR $\beta$ 、Periostin 水平异常升高,PPM1A 水平异常下降,Periostin 与气道重塑程度呈正相关,PPM1A 与气道重塑程度呈负相关,但 LXR $\alpha$ 、LXR $\beta$  与气道重塑程度无明显相关性。但本研究未能对血清指标在气道重塑中的具体作用机制进行研究,存在一定的局限性,还需要大样本的前瞻性随机对照研究进一步探讨。

## 参 考 文 献

- [1] Anthony A, Julie D, Valerio L, et al. Retraction Note: Liver X receptors constrain tumor development and metastasis dissemination in PTEN-deficient prostate cancer[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2660-2662.
- [2] 朱川萌, 黎荣山, 卓柳安, 等. 冠心病伴心力衰竭患者血清 Periostin 蛋白水平变化及临床意义[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(6): 729-732.
- [3] 周亚莉, 胡文君, 高尧颖, 等. 蛋白磷酸酶 PPM1A 的研究进展[J]. 生理科学进展, 2018, 49(5): 363-366.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 中华医学会全科医学分会. 中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(5): 331-336.
- [5] Brian S, Davis JR, Frank T, et al. Characterizing patients with asthma who received Global Initiative for Asthma steps 4-5 therapy and managed in a specialty care setting[J]. Allergy Asthma Res, 2018, 39(1): 27-35.
- [6] 靳钰, 唐昊. 急性哮喘小鼠 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞中细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原-4 与气道重塑的相关性[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(9): 622-625.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.013

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.013

· 论著 ·

# 单核细胞过氧化体增植物激活型受体 $\delta$ 、腱糖蛋白 C 及脑钠肽对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后短期预后的预测价值

温照星 孙丰年 李青松 赵国印 王琳

**【摘要】 目的** 探讨单核细胞过氧化体增植物激活型受体  $\delta$  (PPAR $\delta$ )、腱糖蛋白 C (Tenascin C) 及脑钠肽 (BNP) 对急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后短期预后的预测价值。**方法** 纳入接受急诊 PCI 的 STEMI 患者 78 例 (STEMI 组), 检测其 PCI 术后 1 h 及发病 12 h、24 h、48 h、72 h 时单核细胞 PPAR $\delta$  及血清 Tenascin C、BNP 水平, 记录其 28 d 主要不良心血管事件 (MACE) 发生情况。另选择 50 例健康体检者作为对照组, 比较两组受试者单核细胞 PPAR $\delta$  及血清 Tenascin C、BNP 水平。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估 STEMI 患者 PCI 术后 1 h 单核细胞 PPAR $\delta$ 、血清 Tenascin C 及 BNP 水平对 28 d 发生 MACE 的预测价值。采用 Pearson 相关分析评估单核细胞 PPAR $\delta$ 、血清 Tenascin C 及 BNP 水平的相关性。**结果** STEMI 组患者 PCI 术后 1 h、发病 12 h、24 h、48 h、72 h 单核细胞 PPAR $\delta$  水平均低于对照组, 血清 Tenascin C、BNP 水平均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示, 联合检测 PCI 术后 1 h 单核细胞 PPAR $\delta$ 、血清 Tenascin C、BNP 水平预测 28 d MACE 发生的敏感度为 92.5%, 特异度为 75.3%, ROC 曲线面积为 0.927 (95% CI 0.776 ~ 0.983)。Pearson 相关分析结果显示, STEMI 患者 PCI 术后 1 h 单核细胞 PPAR $\delta$  与血清 Tenascin C、BNP 水平均呈负相关, 血清 Tenascin C 水平与血清 BNP 水平呈正相关 ( $P < 0.001$ )。**结论** STEMI 患者血清 Tenascin C、BNP 水平升高, 而单核细胞 PPAR $\delta$  水平降低, 检测 PCI 术后 1 h 单核细胞 PPAR $\delta$ 、血清 Tenascin C、BNP 水平对早期预测 28 d 预后具有一定的前瞻性意义。

**【关键词】** 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 过氧化体增植物激活型受体  $\delta$ ; 腱糖蛋白 C; 脑钠肽; 预后

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

过氧化体增植物激活型受体 (PPARs) 为一类由调

节目的基因表达的配体激活的转录因子核受体家族, 包括 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\delta$  及 PPAR $\gamma$  3 种亚型<sup>[1]</sup>。近年来, 越来越多的学者开始关注 PPAR $\delta$  在心脑血管疾病发

作者单位: 274000 山东省菏泽市牡丹人民医院心内科

- [7] 吴晓虞, 何六涛, 陈华春. 高分辨螺旋 CT 对不同严重程度哮喘患者的气道结构和炎症水平的评估价值[J]. 浙江医学, 2018, 40(6): 643-644.
- [8] 邹进晶, 查干, 王有娜, 等. 白藜芦醇对哮喘小鼠气道炎症及肺组织高迁移率族蛋白 B1 和基质金属蛋白酶-9 表达的影响[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(7): 511-514.
- [9] Puschkarow M, Gnipp S, Bufer A, et al. The Role of NO-Sensitive Guanylate Cyclase1 (NOGC-1) in Allergic Inflammation and Airway Remodeling[J]. Pneumologie, 2019, 73(2): 114-115.
- [10] 蒋凌志, 许丹媛, 杨志雄. 支气管哮喘患者血清 25-(OH)D<sub>3</sub>、TGF- $\beta$ <sub>1</sub> 水平与气道重塑的关系[J]. 山东医药, 2018, 58(12): 54-56.
- [11] 郑琳, 王丽, 毛山, 等. 支气管哮喘患者肝 X 受体、蛋白磷酸酶 1A 的表达及与气道重塑的关系研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(3): 229-233.
- [12] Takahashi K, Meguro K, Kawashima H, et al. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed

airflow limitation in well-controlled asthmatics[J]. J Asthma, 2018, 56(3): 1-8.

- [13] 段圆方, 史文超, 李金凤, 等. 哮喘患者气道 IL-13、periostin 的表达与气道重塑严重程度的关系[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(9): 1367-1372.
- [14] Tecalco-Cruz AC, Ríos-López DG, Vázquez-Victorio Genaro, et al. Transcriptional cofactors Ski and SnoN are major regulators of the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway in health and disease[J]. Signal Transduct Tar, 2018, 3(1): 15-16.
- [15] Flannery PC, Abbott KL, Pondugula SR. Correlation of PPM1A Downregulation with CYP3A4 Repression in the Tumor Liver Tissue of Hepatocellular Carcinoma Patients [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2019, 45(11): 16-18.

(收稿日期: 2020-07-22)

(本文编辑: 余晓曼)