

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.21.020

文章编号: 1005-8982 (2019) 21-0100-04

解整合素-金属蛋白酶33、1-磷酸鞘氨醇水平 与哮喘患者肺功能的关系及其意义

刘德义, 马胜喜, 刘雨婷

(新乡市中心医院 呼吸内三科, 河南 新乡 453000)

摘要: **目的** 探讨血清解整合素-金属蛋白酶33 (ADAM33)、1-磷酸鞘氨醇 (S1P) 在哮喘患者中的变化及其意义。**方法** 选取新乡市中心医院2015年1月—2017年12月收治的120例急性发作期哮喘患者(哮喘组)和60例健康对象(对照组), 检测两组研究对象血清中的ADAM33、S1P水平, 并根据哮喘病情进行分层分析; 分析血清中ADAM33、S1P水平与患者外周血嗜酸性粒细胞(EOS)、免疫球蛋白E(IgE)、第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%)、呼气峰值流速占预计值百分比(PEF%)的关系。**结果** 哮喘组的血清中ADAM33、S1P水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 重度哮喘组的血清中ADAM33、S1P水平高于轻-中度患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 哮喘组的外周血EOS、IgE高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 哮喘组的FEV₁%、PEF%低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 哮喘组的血清S1P与外周血EOS、IgE呈正相关($r = 0.629$ 和 0.572 , 均 $P = 0.000$), 哮喘组的血清S1P、ADAM33与FEV₁%、PEF%呈负相关($r = -0.382$ 、 -0.411 、 -0.574 和 -0.494 , 均 $P = 0.000$)。**结论** 急性发作哮喘患者血清S1P、ADAM33水平升高, 与患者肺功能降低、哮喘发作程度有关。

关键词: 哮喘; 解整合素-金属蛋白酶33; 1-磷酸鞘氨醇

中图分类号: R562.2

文献标识码: A

Relationship between serum levels of ADAM33, S1P and pulmonary function in asthmatic patients

De-yi Liu, Sheng-xi Ma, Yu-ting Liu

(Department of Respiratory Medicine, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang, Henan, 453000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes and significance of serum ADAM33 and S1P in asthma patients. **Methods** Selected 120 patients with acute asthma (asthma group) and 60 healthy subjects (control group) were enrolled in our hospital from January 2015 to December 2017. The levels of ADAM33 and S1P in the serum of the two groups were measured, and stratified analysis was performed according to the condition of asthma; the relationships between the levels of ADAM33, S1P in serum and EOS, IgE, FEV₁%, PEF% of patients were analyzed. **Results** The levels of ADAM33 and S1P in the asthma group were higher than in the control group ($P < 0.05$); the serum levels of ADAM33 and S1P in the severe asthma group were higher than those in the mild-to-moderate group ($P < 0.05$); the levels of peripheral blood EOS and IgE in the asthma group were higher than those in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$); the FEV₁% and PEF% of the asthma group were lower than the control group ($r = 0.629$ and 0.572 , $P = 0.000$); serum S1P and ADAM33 in the asthma group were negatively correlated with FEV₁% and PEF% ($r = -0.382$, -0.411 , -0.574 and -0.494 , respectively, all $P = 0.000$). **Conclusions** Serum levels of S1P and ADAM33 in patients with acute asthma increase, which is

related to lung function and the degree of asthma attack.

Keywords: asthma; adam33 protein; sphingosine 1-phosphate

流行病学研究证实,2010 ~ 2017 年我国部分地区的哮喘发病率达 2.83% ~ 9.42%^[1]。临床上哮喘的发生,能够导致患者肺功能的恶化,增加心肺系统功能障碍的发生风险^[2-3]。在探讨哮喘发病机制的过程中发现生物学因子或者蛋白的波动,能够影响炎症性反应、激活 I 型变态反应,进而促进呼吸道黏膜的损伤,导致哮喘发生率的上升。解整合素-金属蛋白酶 33 (a disintegrin and metalloprotease domain 33, ADAM33) 是金属基质调控因子家族成员,能够通过诱导呼吸道上皮细胞间质成分的分解,提高炎症细胞的浸润和扩散程度,进而加剧呼吸道黏膜的炎症性损伤,提高呼吸道的高反应性^[4];1-磷酸鞘氨醇 (sphingosine 1-phosphate, S1P) 是鞘磷脂的代谢产物,其能够影响到呼吸道平滑肌细胞的迁移、增殖、分化障碍,促进呼吸道的重塑性改变,导致哮喘病情的进展^[5]。研究者探讨 ADAM33 在呼吸系统恶性肿瘤患者中的表达情况,认为在肺癌患者中 ADAM33 的表达上升^[6],但在肺部哮喘患者中的研究较少。为揭示 ADAM33、S1P 的表达与哮喘的关系,检测哮喘患者 ADAM33、S1P 的表达,以了解 ADAM33 和 S1P 与哮喘患者病情的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究选取 2015 年 1 月—2017 年 12 月新乡市中心医院收治的 120 例哮喘患者,作为哮喘组,60 例健康对象 (对照组)。哮喘组:男性 68 例,女性 52 例;年龄 21 ~ 69 岁,平均 (38.2 ± 14.0) 岁;体重指数 (body mass index, BMI) (22.6 ± 3.2) kg/m²。根据患者发作时严重程度分为:轻-中度哮喘患者 73 例、重度哮喘患者 47 例。对照组:男性 32 例,女性 28 例;年龄 19 ~ 69 岁,平均 (39.0 ± 15.1) 岁;BMI (22.4 ± 2.6) kg/m²。两组患者年龄、性别、BMI 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.1.1 纳入标准 ①哮喘患者的诊断、发作病情程度标准参考 2008 年中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制定的《支气管哮喘防治指南》^[7];②均为哮喘急性发作期患者,纳入研究患者发作病情程度为轻度、中度及重度患者;本研究获得本院医学伦理委员会的批准、研究对象均知情同意。

1.1.2 排除标准 ①肺部恶性肿瘤;②支气管异物、支气管畸形、慢性阻塞性肺疾病;③精神、认知功能障碍患者;④慢性心力衰竭、急性心肌梗死、近 6 个月具有脑卒中病史;⑤近 2 周使用抗生素、免疫调节剂、糖皮质激素;⑥甲状腺功能障碍、免疫系统疾病患儿。

1.2 指标检测方法

采集患者的静脉血 3 ml,加入 ADAM33、S1P 单抗,标本和标准品中的 ADAM33、S1P 与单抗结合,PBS 液体洗涤 5 min。按照 1 : 500 的比例加入羊标志的一抗 5 ml,4℃放置过夜,PBS 洗涤 3 次,每次 5 min,加入鼠来源的二抗 (1 : 1 000) 2 ml,室温放置 2 h,PBS 洗涤 5 min。加入显色底物,辣根过氧化物酶会使无色的显色剂现蓝色,加终止液变黄。在 450 nm 处测光密度 (OD) 值。

采集入院后静脉血,1 000 r/min 离心 5 min,收集上清液后加入采用全自动生化法检测嗜酸性粒细胞 (Eosinophil, EOS)、免疫球蛋白 (Immunoglobulin, IgE) 值,加入 EOS、IgE 检测试剂盒,配套试剂盒购自南京碧云天生物检测公司,微型离心机 HITETIC 购自上海精密仪器有限公司。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较采用两组独立样本 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清中 ADAM33、S1P 水平比较

哮喘组的血清中 ADAM33、S1P 水平与对照组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),哮喘组高于对照组。见表 1。

2.2 不同病情程度哮喘组患者血清中 ADAM33、S1P 水平比较

重度组血清中 ADAM33、S1P 水平与轻-中度患者比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),重度组高于轻-中度组。见表 2。

2.3 两组外周血 EOS、IgE、FEV₁%、PEF% 比较

两组外周血 EOS、IgE 比较,差异有统计学意义

($P < 0.05$), 哮喘组高于对照组。两组的第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 ($FEV_1\%$)、呼气峰值流速占预计值百分比 ($PEF\%$) 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 哮喘组低于对照组。见表 3。

表 1 两组的血清中 ADAM33、S1P 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ADAM33/ (pg/ml)	S1P/ (nmol/L)
哮喘组	120	41.39 ± 13.08	1763.2 ± 380.8
对照组	60	18.65 ± 5.20	933.6 ± 281.7
<i>t</i> 值		12.950	14.946
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.4 相关性分析

哮喘组的血清 S1P 与外周血 EOS、IgE 呈正相关 ($P < 0.05$), 哮喘组的血清 S1P、ADAM33 与 $FEV_1\%$ 、 $PEF\%$ 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 不同病情程度哮喘组患者的血清中 ADAM33、S1P 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

病情程度	<i>n</i>	ADAM33/ (pg/ml)	S1P/ (nmol/L)
轻 - 中度	73	33.60 ± 11.17	1430.8 ± 311.5
重度	47	56.94 ± 12.028	2291.7 ± 343.2
<i>t</i> 值		-10.841	-14.198
<i>P</i> 值		0.000	0.000

表 3 两组的外周血 EOS、IgE、 $FEV_1\%$ 、 $PEF\%$ 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	EOS/ ($\times 10^9$ 个/L)	IgE/ (IU/ml)	$FEV_1\%$	$PEF\%$
哮喘组	120	0.28 ± 0.09	455.2 ± 89.6	86.16 ± 8.42	88.03 ± 7.90
对照组	60	0.07 ± 0.03	122.8 ± 71.0	97.62 ± 9.55	97.14 ± 9.26
<i>t</i> 值		17.571	25.059	-8.226	-6.879
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 哮喘组 ADAM33 和 S1P 与 EOS、IgE、 $FEV_1\%$ 和 $PEF\%$ 的相关性分析

指标	统计值	EOS	IgE	$FEV_1\%$	$PEF\%$
ADAM33	<i>r</i> 值	0.113	0.167	-0.382	-0.411
	<i>P</i> 值	0.228	0.164	0.031	0.001
S1P	<i>r</i> 值	0.629	0.572	-0.574	-0.494
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

自身炎症性反应、氧化应激性障碍或者 I 型变态反应的发生, 均能够促进哮喘的发生, 特别是在具有相关家族史的患者中, 哮喘的发病率可进一步的上升, 病情可进一步的恶化^[8]。哮喘的长期病情进展, 能够导致患者呼吸道血管平滑肌的重塑, 造成肺动脉高血压、肺心病或者心力衰竭的发生^[9]。临床上对哮喘患者的病情评估具有重要的意义, 其能够指导临床上哮喘患者的临床治疗, 并评估治疗效果和临床转归情况。血清中 EOS 虽然能够评估哮喘患者的病情, 预测患者呼吸道的高反应性程度, 但一项囊括 220 例样本量的哮喘患者血清学指标的分析研究可见, 单纯依靠 EOS 评估哮喘呼吸道反应性的敏感性不足 45%, 评估的一致性率不足 40%^[10]。而本研究对哮喘患者体内的 ADAM33、S1P 分析研究, 不仅能够帮助揭示哮喘的

发病机制, 同时还能够为临床上哮喘患者的病情评估提供理想的指标。

ADAM33 主要表达于血管内皮细胞、平滑肌细胞及间质细胞中, 其结构上包含金属蛋白酶结合区域、解整合素样结合区域及跨膜蛋白结合区域等。ADAM33 的表达浓度的上升, 能够通过诱导炎症性因子 IL-8 或者 IL-6 的富集, 进而加剧肺泡上皮细胞的炎症性损伤, 增加呼吸道平滑肌的痉挛风险^[11]。基础方面的研究还认为, ADAM33 能够影响到金属蛋白水解酶的活性, 导致呼吸道平滑肌内皮细胞的凋亡和间质的纤维化, 从而促进肺组织的重塑性改变^[12]。S1P 主要由于鞘磷脂酶激活催化而来, 其主要表达于肥大细胞、单核细胞或者巨噬细胞膜表面。S1P 的表达上升, 能够通过诱导炎症性信号通路 NF- κ B 的激活, 促进肥大细胞脱敏, 提高呼吸道黏膜的炎症性损伤程

度,加剧呼吸道黏膜的气道高反应性^[13]。

本研究发现,在哮喘患者中,ADAM33、S1P 的表达浓度上升,高于正常对照组人群,提示 ADAM33、S1P 的高表达均能够促进哮喘的发生。通过汇集不同的相关文献,笔者认为这主要与 ADAM33、S1P 的下列几个方面的病理作用有关^[14-15]:① ADAM33 的上升能够提高巨噬细胞的激活程度,促进其对肺泡上皮组织的浸润,导致呼吸道黏膜反应性的提升;② S1P 的表达上升,能够促进呼吸道平滑肌细胞的痉挛,导致平滑肌细胞的重塑性改变,从而造成呼吸道的狭窄和肺功能的恶化。张伟等^[16]研究者也认为,在哮喘患者中,ADAM33 的表达浓度可平均上升 30% 以上,特别是在合并有肺心病或者肺动脉高压的患者中,ADAM33 的表达浓度上升更多。在重度哮喘患者中,ADAM33、S1P 的表达浓度高于轻度组,提示 ADAM33、S1P 的表达与哮喘患者的病情密切相关,这主要由于两者的表达上升,能够进一步导致肺组织的炎症性损伤,促进平滑肌的收缩,提高小气道的狭窄程度,加剧病情进展。EOS、IgE 是反映患者体内变态反应激活的指标,EOS、IgE 的上升能够诱导变态反应的激活,促进组胺等过敏物质的释放,增加呼吸道平滑肌的痉挛程度,哮喘组患者体内的 EOS、IgE 高于对照组,而肺功能水平低于对照组,提示 EOS、IgE 的高表达能够参与哮喘的发生过程,这主要由于 EOS、IgE 能够提高过敏性因子的激程度,进一步加剧哮喘患者的气道高反应性,提高小气道的狭窄程度,从而降低肺功能。相关性分析可见,S1P、ADAM33 的表达与体内的变态反应相关因子呈正相关,而与肺功能呈负相关,S1P、ADAM33 的表达与哮喘患者肺功能的关系,可能与其对 EOS、IgE 因子的调控有关,但具体的内在作用机制仍然需要后续研究的进一步探讨。

综上所述,在哮喘患者中,S1P、ADAM33 的表达上升,同时 S1P、ADAM33 的表达与哮喘患者的病情严重程度、肺功能及 EOS、IgE 水平密切相关。

参 考 文 献:

[1] 朱建秀,于明华,黎小秀,等.东莞地区流动儿童支气管哮喘发

病情况调查研究[J].中国妇幼保健,2016,31(5):1027-1029.

- [2] ALVAREZ PUEBLA M J, AROABARREN ALEMAN E, CORCUERA GARCIA A, et al. Blood eosinophils, fraction of exhaled nitric oxide, and serum eosinophil cationic protein as surrogate markers for sputum eosinophils in asthma: influence of treatment with inhaled corticosteroids[J]. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, 2018, 28(3): 210-212.
- [3] 杨万勇,陈波,阮福旺. COPD 和哮喘患者血清与支气管灌洗液中 IL-8, SLPI, sCD14 和 sICAM-1 含量比较[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 13(3): 116-119.
- [4] 郑曙光,王萍,迟令福,等. 解整合素-金属蛋白酶 33 基因位点多态性与哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的相关性研究[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(2): 213-216.
- [5] 赵蕴伟,徐意芹,李爽,等. 哮喘发作期血清 S1P 水平对哮喘患者病情严重程度的评估价值[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(9): 794-798.
- [6] 林爱庆,金昌洙. ADAMs 在中国汉族肺癌人群中的表达模式分析[J]. 滨州医学院学报, 2015, 38(2): 109-112.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2008)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2011, 18(12): 28-30.
- [8] 常秀,酒兰慧. 沙美特罗替卡松治疗支气管哮喘及对患者血浆内皮素及肿瘤坏死因子 α 的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(1): 89-92.
- [9] HUMBERT M. Increasing confidence in the therapeutic relevance of eosinophils in severe asthma[J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2018, 6(1): 7-8.
- [10] 吴淑红,荣福,欧阳雁弟. 支气管哮喘患者呼出气一氧化氮与外周血嗜酸性粒细胞计数和肺功能水平的相关性研究[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(7): 41-42.
- [11] 阿不都吉力力·居来提,图尔荪阿依·艾尔肯,胡昕,等. ADAM33 基因多态性与中国汉族人群支气管哮喘相关性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(1): 54-59.
- [12] 米合热古力·司马义,胡昕,王晶,等. 解整合素-金属蛋白酶 33 基因 F1, L1, T1 位点多态性与维吾尔族成人哮喘的相关性研究[J]. 新疆医科大学学报, 2016, 39(3): 257-260.
- [13] 赵蕴伟,徐意芹,王春玲,等. 支气管哮喘急性发作时血清 1-磷酸鞘氨醇水平及其临床意义[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(2): 177-179.
- [14] 胡昕,米合热古力·司马义,崔世红,等. 新疆维吾尔族哮喘与 ADAM33 基因 S2, ST+4, ST+5 位点多态性的相关性研究[J]. 新疆医科大学学报, 2016, 39(3): 261-264.
- [15] 王光辉,刘义. 老年哮喘患者血清生物学标志物的临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(24): 6314-6316.
- [16] 张伟,宋秀婷,徐益恒,等. ADAM33 基因 T1, S2 位点多态性在中国人支气管哮喘易感性的 Meta 分析[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(6): 25-30.

(王荣兵 编辑)