

两种血清指标与支气管哮喘急性发作期肺功能、气道炎症及复发的关系分析

代 妍, 刘晓宇, 宋 路, 勾海超, 杨晓燕, 刘运秋, 孙丽明

开滦总医院, 河北 唐山 063000

【摘要】 目的 探讨支气管哮喘患者血清膜型基质金属蛋白酶-1(MT1-MMP, 又名 MMP-14)、热休克蛋白 27(HSP27)水平与急性发作期肺功能、气道炎症及复发的关系。**方法** 选取 2018 年 2 月至 2023 年 2 月我院收治的 140 例支气管哮喘患者, 86 例急性发作期患者纳入急性组, 54 例缓解期患者纳入缓解组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者血清 MMP-14、HSP27 水平, 对比两组一般资料[年龄、性别、体质量指数、吸烟史、哮喘控制测试(ACT)评分], 血清 MMP-14、HSP27 水平, 肺功能[第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)、一秒率预计值($FEV_1\%$)、6 min 步行距离(6MWD)], 气道炎症指标[白介素-6(IL-6)、人免疫球蛋白 E(IgE)、白介素-17(IL-17)、人转化生长因子- β (TGF- β)]; 分析血清 MMP-14、HSP27 水平与急性发作期肺功能、气道炎症的关系。治疗结束后对 86 例急性发作期患者随访 1 年, 根据是否复发分为复发组和未复发组, 对比两组血清 MMP-14、HSP27 水平。**结果** 急性组 ACT 评分、 FEV_1 、 $FEV_1\%$ 、6MWD 低于慢性组, 血清 MMP-14、HSP27、IL-6、IgE、IL-17、TGF- β 水平高于慢性组($P<0.05$)。血清 MMP-14、HSP27 水平与急性发作期 FEV_1 、 $FEV_1\%$ 、6MWD 呈负相关, 与 IL-6、IgE、IL-17、TGF- β 呈正相关($P<0.05$); 随访 1 年共有 35 例急性发作期患者复发, 复发组血清 MMP-14、HSP27 水平高于未复发组($P<0.05$)。**结论** 支气管哮喘急性发作期患者血清 MMP-14、HSP27 水平升高, 二者与急性发作期患者肺功能、气道炎症、复发有关。

【关键词】 支气管哮喘; 膜型基质金属蛋白酶-1; 热休克蛋白 27; 急性发作期; 肺功能; 气道炎症

【中图分类号】 R562.2⁺5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)02-0163-04

Analysis of the relationship between two serum indicators and lung function, airway inflammation and recurrence during acute exacerbation of bronchial asthma DAI Yan, LIU Xiao-yu, SONG Lu, GOU Hai-chao, YANG Xiao-yan, LIU Yun-qiu, SUN Li-ming *Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China*

【Corresponding author】 SUN Li-ming

【Abstract】 Objective To explore the relationship between the levels of serum MMP-14 and heat shock protein 27 (HSP27) and the lung function, airway inflammation and recurrence during acute attacks of bronchial asthma. **Methods** One hundred and forty patients with bronchial asthma from February 2018 to February 2023 were selected. Among the patients, 86 patients at the acute attack stage were included in an acute group, and 54 patients at the remission stage were included in a remission group. Serum MMP-14 and HSP27 levels were detected by ELISA. General data such as age, gender, body mass index, smoking history and asthma control test (ACT) score, serum MMP-14 and HSP27 levels, lung function such as FEV_1 , $FEV_1\%$ and 6MWD and airway inflammation indicators such as interleukin-6 (IL-6), human immunoglobulin E (IgE), interleukin-17 (IL-17) and human transforming growth factor- β (TGF- β) were compared between the two groups. The relationship between serum MMP-14 and HSP27 levels and lung function and airway inflammation during acute attack was analyzed. After the end of treatment, 86 patients with acute attack were followed up for 1 year. They were further divided into a relapse group and a non-recurrence group according to whether or not they recurred. Serum levels of MMP-14 and HSP27 were compared between the two groups. **Results** The ACT score, FEV_1 , $FEV_1\%$ and 6MWD in the acute group was lower than those in the remission group ($P<0.05$). Serum levels of MMP-14, HSP27, IL-6, IgE, IL-17 and TGF- β in the acute group were higher than those in the remission group ($P<0.05$). Serum MMP-14 and HSP27 levels were negatively correlated with FEV_1 , $FEV_1\%$ and 6MWD, and positively correlated with IL-6, IgE, IL-17 and TGF- β ($P<0.05$). A total of 35 patients in the acute group recurred after 1 year of follow-up. The serum MMP-14 and HSP27 levels in the relapse group were higher than those in the non-relapse group ($P<0.05$). **Conclusions** Serum levels of MMP-14 and HSP27 are highly expressed in patients with acute attacks of bronchial asthma. The expression levels are related to lung function, airway inflammation and recurrence.

【Key words】 Bronchial asthma; Membrane matrix metalloproteinase-1; Heat shock protein 27; Acute attack stage; Lung function; Airway inflammation

支气管哮喘是一种常见的呼吸系统疾病, 其特征为气道的慢性炎症和气道高反应性, 从而导致气道结构重塑, 如上皮损伤、平滑肌增生、基质蛋白沉积等, 使患者出现反复发作的喘息、气短、胸闷和咳

嗽等临床症状^[1,2]。急性发作起病急、进展快, 气道可出现不可逆性狭窄, 导致难治性哮喘, 影响患者预后^[3]。寻找与支气管哮喘急性发作相关的生物标志物, 对于及时监测疾病发展具有重要意义。传统炎症指标和肺功能测定在评估支气管哮喘病情严重程度和预测疾病进展方面存在一定的局限性。近年来, 血清膜型基质金属蛋白酶-1(MT1-MMP, 又

【基金项目】 河北省医学科学研究重点课题计划(编号: 20171442)

【通讯作者】 孙丽明

名 MMP-14)和热休克蛋白 27(HSP27)已被证明在炎症反应和细胞应激中有关键作用,受到临床越来越多的关注^[4,5]。MMP-14 是一种膜型基质金属蛋白酶,主要通过降解细胞外基质成分,调控细胞外基质的重塑和细胞迁移^[6]。HSP27 是一种分子伴侣蛋白,属于 HSP 亚家族中的重要成员之一,具有抗凋亡、抗炎和细胞保护等多种生物学功能^[7]。本研究探讨支气管哮喘血清 MMP-14、HSP27 水平与急性发作期肺功能、气道炎症及复发的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月至 2023 年 2 月我院收治的 140 例支气管哮喘患者,纳入标准:①符合支气管哮喘的诊断标准^[8];②年龄>18 岁;③患者知情同意。排除标准:①合并血液系统疾病者;②合并其他呼吸道或肺部疾病者;③合并严重肝肾功能障碍者;④合并恶性肿瘤者;⑤患有严重感染性疾病或自身免疫疾病者。其中 86 例急性发作患者纳入急性组,54 例慢性持续期纳入慢性组。本研究经我院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集 140 例支气管哮喘患者性别、年龄、体质量指数、吸烟史、哮喘控制测试(ACT)评分^[9]。ACT 评分共 5 个问题,每个问题 1~5 分,总分 5~25 分。25 分完全控制,20~24 分良好控制,16~19 分部分控制,15 分及以下未控制。

1.2.2 血清指标检测 所有研究者于检测前日晚上 10 点禁食,次日空腹状态下采集其外周静脉血 5 ml,3200 r/min 离心 10 min(半径为 8 cm)后分离上层血清。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 MMP-14、HSP27、白介素-6(IL-6)、人免疫球蛋白 E

(IgE)、白介素-17(IL-17)、人转化生长因子-β(TGF-β)水平,试剂盒购于上海将来实业股份有限公司。

1.2.3 肺功能检查 使用 PFT 型肺功能仪检测第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、一秒率预计值(FEV₁%)。6 min 步行距离(6MWD)按照《六分钟步行试验临床规范应用中国专家共识》^[10]中的流程进行,在 30 米的走廊上往返行走,每隔三米标记一次,步行过程中气喘或精疲力竭可以减缓步行速度或停止步行得到休息,休息好后继续步行,走到尽可能最长的距离,采用标准化的鼓励语言,最后量取并记录步行距离。

1.2.4 急性发作期患者治疗方案及随访 急性发作期患者根据病情程度选择治疗方案,轻中度患者吸入短效 β₂ 受体激动剂,重度患者或中度偏重度患者视情况同时给予氧疗、茶碱、抗胆碱能、糖皮质激素等治疗。在患者治疗的过程中应该注意饮食清淡营养,日常生活中防寒保暖,尽量避免感冒,勿接触过敏原。患者出院后进行 1 年的随访,随访截止日期为 2024 年 2 月 29 日,随访方式有门诊复查、电话随访,记录患者是否有再次急性复发情况。根据是否复发将其分为复发组($n=35$)和未复发组($n=51$)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计学软件分析数据。计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性组与慢性组一般资料比较 急性组 ACT 评分低于慢性组($P<0.05$),两组其他指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 急性组与慢性组一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	男/女(例)	体质量指数(kg/m ²)	吸烟	ACT 评分(分)
慢性组	86	39.71±5.04	52/34	23.41±2.04	19(22.09)	24.28±1.87
急性组	54	38.92±5.27	31/23	23.65±2.19	15(27.78)	18.43±2.35
统计量		$t=0.887$	$\chi^2=0.128$	$t=0.659$	$\chi^2=0.583$	$t=16.296$
P		0.377	0.720	0.511	0.445	0.000

2.2 急性组与慢性组血清 MMP-14、HSP27 水平比较 急性组血清 MMP-14、HSP27 水平高于慢性组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 急性组与慢性组肺功能指标比较 急性组 FEV₁、FEV₁%、6MWD 低于慢性组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 急性组与慢性组气道炎症指标比较 急性组 IL-6、IgE、IL-17、TGF-β 水平高于慢性组($P<0.05$)。

见表 4。

表 2 急性组与慢性组血清 MMP-14、HSP27 水平比较

组别	例数	MMP-14(μg/L)	HSP27(ng/L)
慢性组	86	102.36±11.67	1976.21±501.76
急性组	54	128.14±12.45	3194.07±497.84
t		12.398	14.021
P		0.000	0.000

表 3 急性组与慢性组肺功能指标比较

组别	例数	FEV ₁ (L)	FEV ₁ %	6MWD(m)
慢性组	86	2.41±0.38	83.56±8.57	143.82±7.35
急性组	54	1.76±0.24	71.42±6.19	114.98±8.02
<i>t</i>		11.233	9.030	21.815
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

表 4 急性组与慢性组气道炎症指标比较

组别	例数	IL-6(pg/ml)	IgE(kU/L)	IL-17(ng/L)	TGF-β(ng/L)
慢性组	86	68.14±23.87	287.36±78.62	23.58±6.75	168.14±42.56
急性组	54	89.33±25.14	518.92±102.75	45.61±11.79	342.03±96.21
<i>t</i>		5.009	15.041	14.059	14.654
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

2.5 血清 MMP-14、HSP27 水平与急性发作期肺功能、气道炎症的关系分析 血清 MMP-14、HSP27 水平与急性发作期 FEV₁、FEV₁%、6MWD 呈负相关,与 IL-6、IgE、IL-17、TGF-β 呈正相关($P<0.05$)。见表 5。

表 5 血清 MMP-14、HSP27 水平与急性发作期肺功能、气道炎症的关系

指标	MMP-14		HSP27	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FEV ₁	-0.389	0.003	-0.405	0.000
FEV ₁ %	-0.371	0.004	-0.421	0.000
6MWD	-0.409	0.000	-0.436	0.000
IL-6	0.483	0.000	0.457	0.000
IgE	0.576	0.000	0.518	0.000
IL-17	0.512	0.000	0.493	0.000
TGF-β	0.463	0.000	0.472	0.000

2.6 复发与未复发急性发作期患者血清 MMP-14、HSP27 水平比较 随访 1 年共有 35 例急性发作期患者复发。复发组急性发作期患者血清 MMP-14、HSP27 水平高于未复发组($P<0.05$)。见表 6。

表 6 复发与未复发急性发作期患者血清 MMP-14、HSP27 水平比较

组别	例数	MMP-14(μg/L)	HSP27(ng/L)
未复发组	51	112.52±11.56	2368.89±517.63
复发组	35	143.76±13.69	4019.25±491.28
<i>t</i>		11.417	15.473
<i>P</i>		0.000	0.000

3 讨论

支气管哮喘是临床常见的一种慢性气道炎症性疾病,其病理生理机制复杂,可涉及遗传、环境和免疫等多种因素,流行病学研究显示,全球哮喘的发病率为 1%~18%,我国为 1%~5%^[11,12]。支气管哮喘患者发病早期的临床症状若不能得到有效缓解,会进展为急性发作期,患者临床症状突然发

生并呈持续加重,目前临床上只能通过药物来缓解病情发展的速度,不能完全治愈^[13]。既往研究发现,哮喘控制测试评分可以反映支气管哮喘患者病情的控制情况^[14]。本研究结果显示,急性组患者哮喘控制测试评分明显低于慢性组,与既往研究结果一致。

近年来发现多种细胞因子参与支气管哮喘进展,基质金属蛋白酶属于自然界进化中高度保守的蛋白酶,而 MMP-14 是一种重要的基质金属蛋白酶,广泛存在于多种细胞类型中,同时在炎症、肿瘤侵袭和纤维化等多种病理过程中被认为具有重要意义^[15]。如相关研究显示,MMP-14 过表达可促进过敏性肺炎进行性肺纤维化^[16]。本研究发现,急性组血清 MMP-14 水平高于慢性组,且血清 MMP-14 水平与急性发作期 FEV₁、FEV₁%、6MWD 呈负相关,与 IL-6、IgE、IL-17、TGF-β 正相关。提示血清 MMP-14 在支气管哮喘急性发作期患者中呈高表达,与患者肺功能、炎症程度有关,且参与急性发作。分析其原因,在支气管哮喘急性发作期,MMP-14 的高表达与肺功能下降密切相关,急性发作期的炎症环境会刺激气道上皮细胞和成纤维细胞会过度表达 MMP-14,导致细胞外基质(ECM)过度降解和重塑,同时还可使气道壁变薄或僵硬,进而导致肺功能下降^[17]。研究发现,MMP-14 能够通过激活多种炎症介质来促进炎症反应,这些炎症介质可以进一步刺激免疫细胞的募集和激活,加剧气道的炎症反应^[18]。MMP-14 还可通过调节 IgE 水平来参与免疫反应的调节,参与过敏反应,从而在哮喘急性发作期进一步加重气道炎症。

热休克蛋白(HSP)是一种热应激蛋白质,在不同的生理和保护过程中发挥作用,以维持多种细胞内信号蛋白的稳定性^[19]。HSP27 是一种小分子热休克蛋白,具有伴侣蛋白活性,在炎症和氧化应激

条件下,HSP27 的表达通常会增加,以帮助细胞应对外环境压力。一项研究表明,HSP27 在心脏组织中呈高表达,可以保护细胞抵抗环境中各种应激因素的侵袭^[20]。本研究发现,急性组血清 HSP27 高于慢性组,且血清 HSP27 水平与急性发作期 FEV₁、FEV₁%、6MWD 呈负相关,与 IL-6、IgE、IL-17、TGF- β 呈正相关,表明血清 HSP27 在支气管哮喘急性发作期患者中呈高表达,与患者肺功能、炎症程度有关,且参与急性发作。分析其原因,HSP27 具有保护细胞免受应激损伤的作用,能够通过稳定细胞骨架、调节蛋白质折叠和抗凋亡等机制,影响气道上皮细胞的功能^[21]。在支气管哮喘患者急性发作期,气道炎症和氧化应激的增加可导致 HSP27 的表达上调,以保护气道上皮细胞免受损伤。HSP27 参与多种炎症反应的调节,影响细胞信号传导途径,包括 NF- κ B 信号通路和 MAPK 信号通路,这些信号通路在支气管哮喘的病理生理过程中起着重要作用,特别是在急性发作期,炎症反应更加剧烈^[22]。本研究发现,复发组血清 MMP-14、HSP27 水平高于未复发组,表明血清 MMP-14、HSP27 水平可反映患者预后。

综上所述,支气管哮喘急性发作期患者血清 MMP-14、HSP27 水平升高,且与肺功能、气道炎症、复发相关。当然本研究为单中心设计,缺乏多中心数据的验证,结果的普适性有待进一步证实。

【参考文献】

- [1] 张文建,徐勤福,史晓利,等. 三种外周血生化指标在支气管哮喘急性发作期患者中的表达研究[J]. 实用医院临床杂志,2023,20(2):80-84.
- [2] Lommatzsch M, Criée CP, de Jong CCM, et al. Diagnosis and treatment of asthma: a guideline for respiratory specialists 2023-published by the German Respiratory Society (DGP)[J]. *Pneumologie*, 2022, 77(8): e3.
- [3] 李勇平,雷傲利,李文革. 难治性哮喘患者血清 CRP、ENO1、MPO、SERPINE1 的表达水平及其临床意义[J]. 海南医学, 2023,34(23):3380-3383.
- [4] Xu J, Ren D, Liu F, et al. Molecular mechanism of the influence of related genes expression in synovium tissue around shoulder joint of secondary frozen shoulder model rats on angiogenesis[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2024,70(5):263-269.
- [5] Rezaei F, Namvar A, Akbari E, et al. Immunoinformatics studies of heat shock proteins 27 and 70: Development of potent therapeutic vaccine constructs against human papillomavirus-related cancers[J]. *Heliyon*, 2023,9(8):e19261.
- [6] Lei Y, An J, Ren Q, et al. Expression of MMP-14 and its role in bone destruction in middle ear cholesteatoma: A prospective observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023,102(43):e35538.
- [7] Nosaka M, Ishida Y, Kuninaka Y, et al. Relationship between intrathrombotic appearance of HSP27 and HSP70 and thrombus ages in amurine model of deep vein thrombosis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 22416.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.
- [9] 雒志明,高赏,任魁,等. 支气管哮喘控制测试评分与外周血嗜酸性粒细胞计数的相关性研究[J]. 中国病案,2018,19(1):91-94.
- [10] 中华医学会心血管病学分会,中国康复医学会心肺预防与康复专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 六分钟步行试验临床应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志,2022, 50(5):432-442.
- [11] 葛文品,杨艳丽,朱涛,等. 细辛脑注射液对成年支气管哮喘急性发作期患者肺功能及气道炎症反应的影响[J]. 西部医学, 2018,30(11):1630-1633.
- [12] Aghapour M, Ubags ND, Bruder D, et al. Role of air pollutants in airway epithelial barrier dysfunction in asthma and COPD[J]. *Eur Respir Rev*, 2022,31(163):210112.
- [13] Kalayci O, Miligkos M, Pozo Beltrán CF, et al. The role of environmental allergen control in the management of asthma[J]. *World Allergy Organ J*,2022,15(3):100634.
- [14] 王鸿雁,刘华,余宏鑫,等. 成人支气管哮喘患者血浆可溶性晚期糖基化终产物受体的表达及其相关性[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(1):66-67.
- [15] Cui G, Cai F, Ding Z, et al. MMP14 predicts a poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. *Hum Pathol*, 2019,83(1): 36-42.
- [16] Peng D, Li J, Li Y, et al. MMP14 high macrophages orchestrate progressive pulmonary fibrosis in SR-Ag-induced hypersensitivity pneumonitis[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 200: 107070.
- [17] Sachan A, Aggarwal S, PolMM, et al. Expression analysis of MMP14: Key enzyme action in modulating visceral adipose tissue plasticity in patients with obesity[J]. *Clin Obes*, 2023,13(5):e12607.
- [18] Ma H, Wang L, Lv W, et al. Effects of miR-7 on Hcy-induced rat cerebral arterial vascular smooth muscle cell proliferation, migration and inflammatory factor expression by targeting MMP-14 to regulate TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2020, 66(7):12-17.
- [19] Lang BJ, Prince TL, Okusha Y, et al. Heat shock proteins in cell signaling and cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022,1869(3):119187.
- [20] Söderström HK, Kauppi JT, Oksala N, et al. Overexpression of HSP27 and HSP70 is associated with decreased survival among patients with esophageal adenocarcinoma[J]. *World J Clin Cases*, 2019,7(3):260-269.
- [21] Wu T, Sheng Y, Tian Y, et al. Vitexin Regulates Heat Shock Protein Expression by Modulating ROS Levels Thereby Protecting against Heat-Stress-Induced Apoptosis[J]. *Molecules*, 2023, 28(22):7639.
- [22] He W, Tu S, Han J, et al. Mild phototherapy mediated by IR780-Gd-OPNnanomicelles suppresses atherosclerotic plaque progression through the activation of the HSP27-regulated NF- κ B pathway[J]. *Acta Biomater*, 2024,182(1):199-212.

(收稿日期:2024-07-09;修回日期:2024-10-15)

(本文编辑:林 赞)