

成人支气管哮喘血清嗜酸性粒细胞衍生神经毒素、核因子 E2 相关因子 2 表达水平及临床意义

张政¹, 韩珺¹, 程业童¹, 胡爱玲¹, 徐宁²

1. 河北省秦皇岛市第一医院, 河北 秦皇岛 066000; 2. 成都市第一人民医院, 四川 成都 610041

【摘要】目的 探讨血清嗜酸性粒细胞衍生神经毒素(EDN)、核因子 E2 相关因子 2(Nrf2) 水平对成人支气管哮喘的诊断价值及其与病情的关系。**方法** 选取 2020 年 6 月至 2023 年 2 月河北省秦皇岛市第一医院收治 98 例支气管哮喘患者为哮喘组, 根据病情分为轻度组(30 例)、中度组(46 例)和重度组(22 例), 另选同期 120 例健康体检者为对照组。比较各组血清 EDN、Nrf2 水平及肺功能指标差异。采用 Pearson 相关法分析支气管哮喘患者血清 EDN、Nrf2 与肺功能指标的相关性; 采用受试者工作特性(ROC)曲线分析血清 EDN、Nrf2 对支气管哮喘的诊断价值。**结果** 哮喘组血清 EDN 水平高于对照组, Nrf2 水平低于对照组($P < 0.05$)。重度组血清 EDN 水平高于中度组和轻度组, 且中度组高于轻度组; 重度组血清 Nrf2 水平低于中度组和轻度组, 且中度组低于轻度组($P < 0.05$)。重度组第 1s 用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC 小于中度组和轻度组, 且中度组小于轻度组($P < 0.05$)。支气管哮喘患者血清 EDN 与 FEV1、FVC、FEV1/FVC 均呈负相关, 血清 Nrf2 与 FEV1、FVC、FEV1/FVC 均呈正相关($P < 0.05$)。血清 EDN、Nrf2 及二者联合(串联)诊断支气管哮喘的曲线下面积(AUC)分别为 0.871、0.754、0.903。**结论** 血清 EDN 升高、Nrf2 降低与支气管哮喘患者病情有一定的关联, 且二者联合诊断支气管哮喘的价值更高。

【关键词】 嗜酸性粒细胞衍生神经毒素; 核因子 E2 相关因子 2; 支气管哮喘; 病情

【中图分类号】 R562.65

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)03-0111-04

The expression levels of serum eosinophil-derived neurotoxin and nuclear factor E2-related factor 2 and their clinical significance in adult bronchial asthma

ZHANG Zheng¹, HAN Jun¹, CHENG Ye-tong¹, HU Ai-ling¹, XU Ning² 1. Qinhuangdao First Hospital, Qinhuangdao 066000, China; 2. Chengdu First People's Hospital, Chengdu 610041, China

【Abstract】Objective To explore the diagnostic value of serum eosinophil-derived neurotoxin (EDN) and nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) levels in adult bronchial asthma and their relationship with the disease condition. **Methods** From June 2020 to February 2023, 98 patients with bronchial asthma admitted to Qinhuangdao First Hospital were selected as an asthma group. The patients were divided into a mild group ($n=30$), a moderate group ($n=46$) and a severe group ($n=22$) according to the severity of the disease. Another 120 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as a control group. The differences in the levels of serum EDN and Nrf2 as well as lung function indicators were compared among the groups. The Pearson correlation method was used to analyze the correlation between serum EDN, Nrf2 and lung function indicators in patients with bronchial asthma. The diagnostic value of serum EDN and Nrf2 for bronchial asthma was evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** The serum EDN level in the asthma group was higher than that in the control group, and the Nrf2 level was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The serum EDN level in the severe group was higher than that in the moderate group and the mild group, and the serum Nrf2 level in the severe group was lower than that in the moderate group and the mild groups ($P < 0.05$). The FEV1, FVC and FEV1/FVC in the severe group were lower than those in the moderate group and the mild groups, and those in the moderate group were lower than that in the mild group ($P < 0.05$). The serum EDN in patients with bronchial asthma was negatively correlated with FEV1, FVC and FEV1/FVC, and the serum Nrf2 was positively correlated with FEV1, FVC and FEV1/FVC ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum EDN, Nrf2 and both combination (in series) for diagnosing bronchial asthma was 0.871, 0.754 and 0.903, respectively. **Conclusions** The increase in serum EDN and the decrease in Nrf2 are associated with the disease condition of patients with bronchial asthma. The combined diagnosis of the two has a higher value.

【Key words】 Eosinophil-derived neurotoxin; Nuclear factor E2-related factor 2; Bronchial asthma; Disease condition

支气管哮喘属于慢性气道炎症性疾病, 由于气候改变、环境恶化、过敏原增多等多方面因素的影响, 其发病率在成年人中逐步上升^[1]。支气管哮喘主要表现为反复发作的咳嗽、喘息、胸闷等症状, 这些症状在夜晚或凌晨时分尤为明显, 病情严重时

甚至会引发呼吸困难、低氧血症, 影响患者生活质量^[2,3]。对支气管哮喘进行早期诊断具有重要意义。近些年研究发现, 嗜酸性粒细胞(EOS)活化在哮喘气道炎症中起着关键作用^[4]。嗜酸性粒细胞衍生神经毒素(EDN)是嗜酸性粒细胞衍生颗粒蛋白的核心介质成分, 其表达水平能够反映 EOS 的活化程度, 已被证实可作为临床辅助诊断哮喘的生物标记物^[5,6]。核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)具有抗氧化作用, 其表达水平下降与哮喘的发生、发展具有

【基金项目】 国家卫生健康委“十四五”规划全国重点课题(编号: YYWS5706); 秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(编号: 202301A024)

一定的关联性^[7,8]。本研究主要探讨血清 EDN、Nrf2 水平对成人支气管哮喘的诊断价值及其与病情的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2023 年 2 月河北省秦皇岛市第一医院收治 98 例支气管哮喘患者(哮喘组)。纳入标准:①临床诊断为支气管哮喘^[9];②年龄 22~71 岁;③依从性良好,积极配

合检查;④同意参与本次研究。排除标准:①合并其他呼吸系统疾病;②合并其他重要器官功能障碍;③合并肿瘤疾病;④近期有糖皮质激素用药史;⑤合并精神系统疾病,无法配合研究。另选同期 120 例健康体检者为对照组。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。本研究经医院医学伦理委员会审核批准(伦审批号:2023KZ003)。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别[n(%)]		年龄(岁)	体质指数(kg/m ²)	吸烟[n(%)]	饮酒[n(%)]
		男	女				
对照组	120	57(47.50)	63(52.50)	45.72±5.33	23.26±4.28	35(29.17)	53(44.17)
哮喘组	98	46(46.94)	52(53.06)	46.17±5.39	23.15±4.24	30(30.61)	42(42.86)
统计量		$\chi^2=0.007$		$t=0.617$	$t=0.190$	$\chi^2=0.054$	$\chi^2=0.038$
<i>P</i>		0.934		0.538	0.850	0.007	0.846

1.2 方法

1.2.1 实验室指标检测 采集患者入院次日、体检者当日空腹静脉血标本 2 ml,离心(转速 4800 rpm/min、半径 10 cm、时间 10 min)后分离上清液。采用酶联免疫吸附法检测血清 EDN、Nrf2(试剂购自上海博湖生物科技有限公司)水平,操作严格遵循说明书进行。具体步骤:冻存血清于 4℃ 冰箱缓慢复融,室温平衡后充分混匀;在预包被抗体的 96 孔板中加入标准品及待测样本(双复孔),依次孵育生物素化检测抗体和辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素(SA-HRP),TMB 显色后用 UMR9600 酶标仪(杭州优米仪器有限公司)在 450 nm 波长测定吸光度(OD 值)。根据标准品浓度与 OD 值绘制标准曲线,计算各样本中 EDN 与 Nrf2 的浓度。

1.2.2 肺功能检测 治疗前采用 S-980AII 型肺功能仪(四川思科达科技有限公司)评定患者肺功能,记录第 1s 用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC。

1.2.3 病情评估及分组 诊断标准参考《全球哮喘倡议指南》^[10],轻度支气管哮喘(轻度组, $n=30$)指 FEV1 占预期值的百分比不低于 80%,每月胸闷、咳嗽等症状出现次数不超过 1 次,每月夜间咳嗽症状出现次数超过 2 次但每周小于 1 次。中度支气管哮喘(中度组, $n=46$)指 FEV1 占预期值的百分比为 60%~79%,每日出现胸闷、咳嗽等症状,夜间咳嗽症状超过 1 周 1 次,影响体力活动和睡眠。重度支气管哮喘(重度组, $n=22$)指 FEV1 占预期值的百分比低于 60%,胸闷、咳嗽等症状频繁出现,夜间哮喘,严重影响体力活动和睡眠。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件分析数据。计量资料以均数±标准差描述,组间比较采用

t 检验或方差分析,多重比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以例(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关法;诊断价值分析采用受试者工作特性(ROC)曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 EDN、Nrf2 水平比较 哮喘组血清 EDN 水平高于对照组,Nrf2 水平低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清 EDN、Nrf2 水平比较

组别	例数	EDN(ng/ml)	Nrf2(pg/ml)
对照组	120	19.15±2.58	28.44±3.52
哮喘组	98	45.86±5.13	15.58±2.16
<i>t</i>		49.853	31.623
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同病情的支气管哮喘患者血清 EDN、Nrf2 水平比较 血清 EDN 水平比较,重度组>中度组>轻度组;血清 Nrf2 水平比较,重度组<中度组<轻度组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同病情的支气管哮喘患者血清 EDN、Nrf2 水平比较

组别	例数	EDN(ng/ml)	Nrf2(pg/ml)
轻度组	30	31.24±4.11	22.15±3.14
中度组	46	49.83±5.26 ^a	14.37±2.06 ^a
重度组	22	57.49±6.45 ^{ab}	9.15±1.72 ^{ab}
<i>F</i>		184.150	200.212
<i>P</i>		<0.001	<0.001

a 与轻度组比较, $P<0.05$;b 与中度组比较, $P<0.05$

2.3 不同病情的支气管哮喘患者肺功能指标比较 重度组 FEV1、FVC、FEV1/FVC 小于中度组和轻度组,且中度组小于轻度组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 不同病情支气管哮喘患者肺功能比较

组别	例数	FEV1(L)	FVC(L)	FEV1/FVC
轻度组	30	2.89±0.31	2.32±0.29	1.25±0.12
中度组	46	2.33±0.26 ^a	2.04±0.22 ^a	1.14±0.09 ^a
重度组	22	2.02±0.19 ^{ab}	1.85±0.15 ^{ab}	1.09±0.06 ^{ab}
<i>F</i>		75.761	26.270	20.413
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

a 与轻度组比较, $P<0.05$; b 与中度组比较, $P<0.05$

2.4 支气管哮喘患者血清 EDN、Nrf2 与肺功能指标的关系

哮喘患者血清 EDN 水平与 FEV1、FVC、FEV1/FVC 均呈负相关, 血清 Nrf2 水平与 FEV1、

表 6 血清 EDN、Nrf2 对支气管哮喘的诊断价值

指标	AUC	95% CI	截断值	特异度(%)		灵敏度(%)	
				EDN	Nrf2	EDN	Nrf2
EDN	0.871	0.818~0.924	32.51 ng/ml	67.43	93.15	93.15	93.15
Nrf2	0.754	0.701~0.807	22.01 pg/ml	58.12	93.15	93.15	93.15
二者联合(串联)	0.903	0.850~0.956	EDN ≥ 32.51 ng/ml 且 Nrf2 ≤ 22.01 pg/ml	88.06	86.72	86.72	86.72

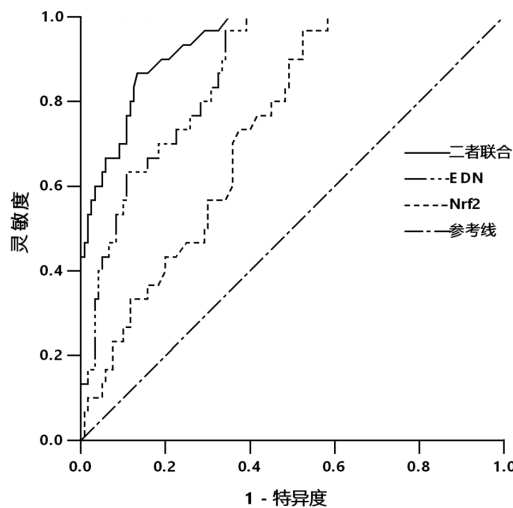


图 1 血清 EDN、Nrf2 诊断支气管哮喘的 ROC 曲线

3 讨论

支气管哮喘具有病程长、久治难愈、易复发等特点, 尚无根治性手段, 但大多数患者遵医嘱规律用药后, 病情能够得到有效的控制^[11,12]。肺功能检查能够有效评估患者的肺通气和换气功能, 但对受检者的配合度要求高, 无法反映气道炎症本质, 且特异度和灵敏度较低, 临床应用具有一定的局限性^[13,14]。因此, 寻找与支气管哮喘相关的血清标记物具有积极的临床意义。

EDN 属于核糖核酸酶的超家族, 是一种由嗜酸性粒细胞释放的颗粒蛋白, 其功能涉及抗病毒、神经毒性、调控炎症反应等^[15]。临床研究表明, EDN 与气道上皮细胞表面的 Toll 样受体 2 (TLR2) 结合之后, 可通过激活核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路, 诱导单核细胞/巨噬细胞分泌促炎性细胞因子^[16]。Granger 等^[17] 研究显示, 在成人哮喘中, 高 EDN 水平与哮喘急性发作、支气管高反应性密切相关。李

FVC、FEV1/FVC 呈正相关 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 支气管哮喘患者血清 EDN、Nrf2 与肺功能的关系

指标	EDN		Nrf2	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FEV1	-0.724	<0.001	0.517	<0.001
FVC	-0.451	<0.001	0.611	<0.001
FEV1/FVC	-0.523	<0.001	0.484	<0.001

2.5 血清 EDN、Nrf2 对支气管哮喘的诊断价值

血清 EDN、Nrf2 及二者联合(串联)诊断支气管哮喘的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.871、0.754、0.903。见表 6、图 1。

敬婵等^[18] 研究显示, 哮喘急性加重患儿血清 EDN 水平上调与其病情严重程度增加有关。本研究结果显示, 哮喘组血清 EDN 高于对照组; 血清 EDN 水平重度组>中度组>轻度组。提示血清 EDN 水平在支气管哮喘患者中升高, 并且与患者病情加重有关。相关性分析显示, 血清 EDN 水平与肺功能指标均呈负相关, 其中与 FEV1 的负相关性尤为显著 ($r=-0.724$)。进一步证实了血清 EDN 水平升高与患者当前肺功能下降有关。更重要的是, 这种强相关性提示血清 EDN 或可作为评估哮喘急性加重患者肺功能下降的生物标志物。EOS 活化是支气管哮喘发病的重要病理机制。而 EOS 活化后, 会释放包括 EDN 在内的多种颗粒蛋白并进入血液循环, 因而其血清水平显著升高。高水平 EDN 会破坏上皮细胞的结构和功能, 导致气道上皮的通透性增加, 诱导大量组胺、白三烯等炎性介质释放, 进一步加剧气道炎症反应, 引起支气管痉挛、黏液分泌增多, 导致病情加重, 进而影响患者的肺功能^[19,20]。

Nrf2 属于碱性亮氨酸拉链 (CNC) 转录因子家族, 与抗氧化反应原件 (ARE) 序列结合之后, 可通过激活多种抗氧化酶和蛋白, 参与维持细胞内氧化-抗氧化平衡, 并且在炎症信号通路转导、细胞凋亡、细胞代谢等过程中也起着关键作用^[21]。韦丽莹等^[22] 构建了中性粒细胞性哮喘小鼠模型, 发现可通过上调 Nrf2 蛋白表达减少内质网应激, 抑制炎症介质的生成, 从而减轻气道炎症。魏江玲等^[23] 研究显示, 血清 Nrf2 水平在肺炎支原体感染诱发哮喘患儿中降低, 且与肺功能及预后有关。本研究结果显示, 哮喘组血清 Nrf2 低于对照组; 血清 Nrf2 水平重度组<中度组<轻度组。提示血清 Nrf2 水平在支气管哮喘患者中降低, 且与患者病情严重程度显著相关。相关性分析显示, 血清

Nrf2 与肺功能指标均呈正相关。提示血清 Nrf2 水平降低与患者肺功能下降有关。支气管哮喘的发病机制包括氧化应激,而 Nrf2 是体内抗氧化防御系统的重要调节因子,其表达下调会抑制抗氧化酶的合成,导致活性氧(ROS)无法得到及时有效的清除并在体内堆积,进一步加剧气道上皮的氧化损伤,从而推动支气管哮喘患者病情的进展^[24]。有研究表明,当 Nrf-2 表达下调时,气道内的氧化应激反应加剧,可导致气道平滑肌细胞的过度增殖和异常收缩,引发气道重塑,从而导致肺功能下降^[25]。ROC 曲线显示,血清 EDN、Nrf2 诊断支气管哮喘的 AUC 分别为 0.871、0.754,低于二者联合诊断(0.903)。这说明血清 EDN、Nrf2 可作为辅助诊断支气管哮喘的生物标记物,且二者联合诊断具有更高的效能。因此,临床可通过动态监测血清 EDN、Nrf2 水平变化来识别支气管哮喘的风险群体,及时给予针对性的预防干预,如调整生活方式、使用预防性药物等,在疾病早期有效控制病情发展,从而改善疾病转归。

综上所述,血清 EDN 升高、Nrf2 降低与支气管哮喘患者病情存在密切关系,且二者联合诊断支气管哮喘的价值更高。局限性:本研究仅纳入 98 例支气管哮喘患者且来自同一医院,样本代表性不足;仅收集某一时间点血清数据。未来的研究应扩大样本量,多中心联合,动态监测血清 EDN、Nrf2 水平,进一步探讨二者在支气管哮喘患者中的更多临床价值。

【参考文献】

[1] 张小宁,张向峰,张志英,等.哮喘易感基因多态性与支气管哮喘患儿的 IgE 水平及嗜酸性粒细胞水平关系的研究[J].感染、炎症、修复,2022,23(3):148-153.

[2] 陈娣,刘元明,何正平,等.支气管哮喘患者血清 sCD74、LBP 水平与急性发作的关系[J].保健医学研究与实践,2024,21(12):50-55.

[3] 何汉涛,江晨,洪宇泽,等.血清 β 2-MG、CRP/ALB 对支气管哮喘急性发作患者治疗后再次急性发作的预测价值[J].转化医学杂志,2025,14(6):30-35.

[4] Andreasson LM, Dyhre-Petersen N, Hvidtfeldt M, et al. Airway hyperresponsiveness correlates with airway TSLP in asthma independent of eosinophilic inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2024,153(4):988-997.

[5] 李丽娜,周菁,王玉珍,等.血清 Nrf2、HO-1 水平与晚期非小细胞肺癌患者靶向治疗效果的关系[J].转化医学杂志,2025,14(4):42-46.

[6] 叶蓓,滕淑,吴康平.鼻病毒对哮喘患儿日间呼吸道症状以及血清 Leptin 和 EDN 水平的影响[J].中国妇幼保健,2024,39(24):4859-4862.

[7] 范慧海,彭丰,何静.支气管哮喘患儿血清 GSH-Px 和 Nrf2 水平与其严重程度的关系[J].中国煤炭工业医学杂志,2020,23(2):159-163.

[8] Peng C, Xue L, Yue Y, et al. Duloxetine HCl alleviates asthma symptoms by regulating PI3K/AKT/mTOR and Nrf2/HO-1 signaling

pathways[J]. Inflammation, 2023,46(6):2449-2469.

[9] 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.

[10] Rajvanshi N, Kumar P, Goyal JP. Global initiative for asthma guidelines 2024: an update[J]. Indian Pediatr, 2024,61(8):781-786.

[11] 王卓,赵雪英,谷俊,等.金水宝胶囊联合匹多莫德治疗支气管哮喘疗效及对免疫系统、血清 TNF- α 水平影响[J].现代生物医学进展,2021,21(11):2089-2093.

[12] 冯敏娟,安太,闫海花,等.肺泡气一氧化氮、血清 S100A4、LXA4 在成人支气管哮喘中的诊断价值[J].检验医学与临床,2023,20(10):1354-1357.

[13] Zhu Y, Huang B, Jiang G. Correlation between changes in serum YKL-40, LXR α , PPM1A, and TGF- β 1 levels and airway remodeling and lung function in patients with bronchial asthma[J]. J Asthma, 2024,61(7):698-706.

[14] Behluli E, Spahiu L, Ismaili-Jaha V, et al. Correlation between level of vitamin D in serum and value of lung function in children diagnosed with bronchial asthma[J]. Folia Med (Plovdiv), 2022, 64(4):649-654.

[15] 柏佳昆,李海玲,沙珍.血清 GSK-3 β 、Nrf2 水平对轻度认知障碍进展为阿尔茨海默病的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2025,17(3):433-436.

[16] Tota M, Łacwik J, Laska J, et al. The role of eosinophil-derived neurotoxin and vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of eosinophilic asthma[J]. Cells, 2023,12(9):1326.

[17] Granger V, Zerimech F, Arab J, et al. Blood eosinophil cationic protein and eosinophil-derived neurotoxin are associated with different asthma expression and evolution in adults[J]. Thorax, 2022,77(6):552-562.

[18] 李敬婵,张琳,王瑞莲.血清嗜酸性粒细胞衍生神经毒素与儿童哮喘急性加重风险和严重程度关系的研究[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2024,19(9):1206-1210.

[19] 洪爽,王建忠,田大伟,等.呼吸道合胞病毒感染所致反复喘息患儿血清 Periostin、EDN 与炎症细胞因子和再次喘息风险的关系[J].热带医学杂志,2024,24(12):1727-1732.

[20] Kang YR, Kim H, Lee CE, et al. Serum and urine eosinophil-derived neurotoxin (EDN) levels predict biologic response in severe asthma[J]. World Allergy Organ J, 2025,18(1):100990.

[21] 邓叶,王天宇,周江桥,等. Nrf2 在肝脏缺血/再灌注损伤中的研究进展[J].实用器官移植电子杂志,2025,13(1):84-90.

[22] 韦丽莹,张景鸿.1,25-二羟维生素 D3 通过上调 Nrf2 表达抑制内质网应激改善小鼠中性粒细胞性哮喘的研究[J].实用医学杂志,2022,38(16):2013-2018.

[23] 魏江玲,袁洁,葛胜华.血清 MBL、IL-1R1、Nrf2 与肺炎支原体感染诱发哮喘的患儿肺功能和预后的关系[J].广东医学,2025,46(1):1-7.

[24] Rockwell CE, Jin Y, Boss AP, et al. The complicated role of nuclear factor erythroid-derived 2-Like 2 in allergy and asthma[J]. Drug Metab Dispos, 2022,50(4):500-507.

[25] 尹珊珊,马红,姜琦.白芍总苷调控 Nrf2/HO-1 信号通路对支气管哮喘小鼠气道重塑的影响[J].中国免疫学杂志,2023,39(10):2171-2177.

(收稿日期:2025-06-30;修回日期:2025-12-20)

(本文编辑:林 贇)