

毛细支气管炎患儿血清人软骨糖蛋白及潮气呼吸肺功能改变

张晓娟, 项红霞, 郁志伟, 陈越新*

(南京医科大学附属无锡市儿童医院呼吸科, 江苏 无锡 214023)

[摘要] 目的:通过测定毛细支气管炎患儿的血清人软骨糖蛋白以及潮气量、达峰时间比和达峰容积比,以探讨各指标在毛细支气管炎中的意义。方法:检测毛细支气管炎患儿85例(轻度组40例、重度组45例)、普通肺炎患儿44例、对照组47例患儿的血清人软骨糖蛋白浓度,测定毛细支气管炎组与普通肺炎组患儿潮气量、达峰时间比和达峰容积比,并进行统计学分析。结果:血清人软骨糖蛋白浓度毛细支气管炎组高于肺炎组及对照组($P < 0.05$)。轻度毛细支气管炎组、重度毛细支气管炎组及普通肺炎组3组潮气量差异无统计学意义($F=0.90, P=0.408$)。达峰时间比3组间比较有统计学意义($H=74.844, P < 0.001$);重度毛细支气管炎组低于轻度毛细支气管炎组($\chi^2=8.78, P < 0.05$),轻度毛细支气管炎组低于普通肺炎组($\chi^2=27.50, P < 0.05$)。达峰容积比3组间比较有统计学意义($H=76.392, P < 0.001$);重度毛细支气管炎组低于轻度毛细支气管炎组($\chi^2=6.80, P < 0.05$),轻度毛细支气管炎组低于普通肺炎组($\chi^2=32.70, P < 0.05$)。相关性分析:达峰时间比与人软骨糖蛋白呈低度负相关($r=-0.278, P=0.001$),达峰容积比与人软骨糖蛋白呈低度负相关($r=-0.272, P=0.002$)。结论:人软骨糖蛋白可能参与毛细支气管炎的发病,婴儿潮气呼吸肺功能是评价毛细支气管炎患儿病情的客观指标。

[关键词] 人软骨糖蛋白;潮气呼吸肺功能;毛细支气管炎

[中图分类号] R562.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)01-069-04

doi:10.7655/NYDXBNS20160114

Study of serum YKL-40 and tidal lung function in infants with bronchiolitis

Zhang Xiaojuan, Xiang Hongxia, Yu Zhiwei, Chen Yuexi*

(Department of Respiration, Wuxi Children's Hospital Affiliated to NJMU, Wuxi 214023, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of YKL-40 and tidal lung function in infants with bronchiolitis by measuring the serum YKL-40, tidal volume, the level of time to peak tidal expiratory flow (TPTEF), ratio of TPTEF to total expiratory time (TPTEF/TE), volume to peak expiratory flow (VPEF), and ratio of VPEF to total expiratory volume (VPEF/VE). **Methods:** A total of 176 patients admitted to Wuxi Children's Hospital from September 2013 to May 2014 were enrolled. Eighty-five hospitalized infants with bronchiolitis (40 cases in the mild group and 45 cases in the severe group), 44 common pneumonia, and 47 normal children were enrolled in this study. The levels of serum YKL-40 and the tidal volume, TPTEF/TE, and VPEF/VE were determined by tidal breathing flow-volume loops and analyzed by statistical analysis. **Results:** YKL-40 was higher in the group of bronchiolitis compared to that in the pneumonia group and the control group ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in tidal volume ($F=0.90, P=0.408$). There was a significant difference of the ratio of TPTEF to TE (TPTEF/TE) in the three groups ($H=74.844, P < 0.0001$). The TPTEF/TE in the severe bronchiolitis group was lower than that in the mild bronchiolitis group ($\chi^2=8.78, P < 0.05$), which at the same time had the lower level than the pneumonia group ($\chi^2=27.50, P < 0.05$). In the three groups, the ratio of VPEF to VE (VPEF/VE) showed statistically different ($H=76.392, P < 0.001$). The VPEF/VE in the mild bronchiolitis group was statistically higher than that in the severe group ($\chi^2=6.80, P < 0.05$), which was lower than that in the pneumonia group ($\chi^2=32.70, P < 0.05$). YKL-40 was low negatively correlated with TPTEF/TE and VPEF/VE, ($r=-0.278, P=0.001; r=-0.272, P=0.002$), respectively. **Conclusion:** YKL-40 maybe an important inflammatory marker in bronchiolitis. The tidal lung function was a good monitoring and judgment index for bronchiolitis.

[Key words] YKL-40; tidal lung function; bronchiolitis

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(01):069-072]

[基金项目] 南京医科大学科技发展基金面上项目(2013NJMU175)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wx95203@126.com

毛细支气管炎是婴幼儿喘息性疾病中的常见疾病,好发于 2 岁以下婴幼儿,是导致就医和住院的主要原因之一。毛细支气管炎与儿童哮喘发病有较强的相关性,其中有一部分毛细支气管炎患儿喘息将反复发作,甚至发展成哮喘^[1]。已有研究^[2-3]证实严重哮喘患者肺及循环血液中人软骨糖蛋白(YKL-40)的水平增加,哮喘患者血清 YKL-40 水平与肺功能呈负相关^[4],但血清 YKL-40 水平在毛细支气管炎中的变化,毛细支气管炎中 YKL-40 与肺功能之间的关系尚未明确。通过对毛细支气管炎患儿进行血清 YKL-40 与潮气呼吸肺功能测定,有助于揭示婴幼儿喘息的发生机制。

1 对象和方法

1.1 对象

2013 年 9 月—2014 年 5 月无锡市儿童医院呼吸内科和外科住院的 176 例患儿,分组如下:①毛细支气管炎(毛支)组:85 例,年龄 2.4~23.0 月,符合毛细支气管炎诊断标准^[1],病程均在 5 d 内,12 h 内未使用短效支气管扩张剂,24 h 内未用茶碱类及长效 β_2 受体激动剂类药物,24 h 内未用激素类药物。根据入院 Lowell 评分^[5], ≥ 10 分为重度毛支组(45 例),男 39 例,女 6 例,平均年龄(10.7 \pm 5.8)月; < 10 分为轻度毛支组(40 例),男 30 例,女 10 例,平均年龄(12.8 \pm 5.1)月;②普通肺炎组(无喘息)44 例,男 31 例,女 13 例,平均年龄(12.0 \pm 6.1)月;③对照组 47 例,男 40 例,女 7 例,平均年龄(13.5 \pm 4.6)月,均为外科鞘膜积液及斜疝术前患儿,近 2 周内无上呼吸道感染症状及用药史。各组年龄和性别比较没有明显统计学差异(P 均 > 0.05)。各组均无过敏性疾病史及既往喘息史。排除标准:早产儿及患心血管疾病、免疫缺陷病、慢性呼吸系统疾病、胸廓畸形、支气管异物、气胸、有先天性喉喘鸣或喉梗阻、骨关节疾病。实验得到医院伦理委员会批准,家长均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集

取受试者静脉促凝血 2 mL,室温静置 30 min,1 700 r/min 离心 5 min,分离血清储存于 -80°C 冰箱待测。所有标本收集及相同指标检测均由同一实验者完成。

1.2.2 YKL-40 检测

采用 ELISA 方法,试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司,操作严格按照试剂盒说明进行。

1.2.3 肺功能测定

采用德国 Jaeger 公司 Masterscreen 型肺功能仪,仪器使用前对压力传感器和呼吸流速仪进行零点定标。检测前清除婴幼儿鼻咽分泌物,保持上呼吸道通畅。检测前口服 10%水合氯醛 0.5 mL/kg(1 次最大量不超过 10 mL)使小儿处于安静睡眠状态。操作时使患儿仰卧位,头部稍向后仰,将面罩用适当力度罩在患儿口鼻上,压紧面罩边缘以免漏气。所有受试者检测时均采用相同体位。每人在安静睡眠期间连续做 5 次测试,每次记录 20 次潮气呼吸,最后由电脑自动取其平均值,得到流速容量曲线及各参数值,主要测定参数为每公斤潮气量、达峰时间比(达到峰流速的时间与呼气时间的比值)、达峰容积比(达到呼气峰流速时呼出的气体容积与呼气容积的比值)。

1.3 统计学方法

实验数据采用 SAS9.3 软件进行统计分析,各组计量资料数据先采用 Shapiro-Wilk 法和 Levene 法分别进行正态性检验和方差齐性检验:若符合正态分布和方差齐性,数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK 检验;若不符合正态分布或方差不齐,数据以百分位数 $P_{50}(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,采用 Kruskal Wallis 秩和检验,多组间两两比较采用 Nemenyi 法。计数资料采用行 \times 列表的 χ^2 检验,两两比较采用 χ^2 分割法;相关分析采用 Spearman 等级相关分析; $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 YKL-40 浓度

YKL-40 在轻、重度毛细支气管炎组及普通肺炎组与对照组中的浓度差异存在统计学意义($H=36.403, P < 0.001$, 表 1),且轻度毛支组较普通肺炎组及对照组高($\chi^2=19.18, P < 0.05; \chi^2=27.18, P < 0.05$),重度毛支组亦较普通肺炎组及对照组高($\chi^2=9.21, P < 0.05; \chi^2=15.01, P < 0.05$),但轻度毛支组与重度毛支组间差异无统计学意义($\chi^2=2.08, P > 0.05$),普通肺炎组与对照组差异无统计学意义($\chi^2=0.62, P > 0.05$)。

2.2 肺功能比较

重度毛支组、轻度毛支组及普通肺炎组 3 组潮气量比较,差异无统计学意义($F=0.900, P=0.408$)。

重度毛支组、轻度毛支组及普通肺炎组 3 组达峰时间比和达峰容积比,差异存在统计学意义($P < 0.001$, 表 2),且重度毛支组 $<$ 轻度毛支组 $<$ 普通肺炎组($P < 0.05$)。

表 1 各组患儿 YKL-40 浓度比较

Table 1 Comparison of YKL-40 concentration in each group

组别	例数	YKL-40 浓度(ng/mL)	
		均值(P ₅₀)	范围(P ₂₅ ~P ₇₅)
轻度毛细组	40	46.53	15.40~64.13*
重度毛细组	45	25.01	11.32~50.03*
普通肺炎组	44	9.87	3.14~20.70
对照组	47	8.31	0.31~24.86
H 值			36.403
P 值			P < 0.001

与普通肺炎组和对照组比较, *P < 0.05。

表 2 轻度毛细组、重度毛细组、普通肺炎组之间潮气量、达峰时间比(TPTEF/TE)、达峰容积比(VPEF/VE)比较

Table 2 Comparison of tidal volume, TPTEF/TE, VPEF/VE among the mild bronchiolitis group, the severe bronchiolitis group, and the pneumonia group

组别	潮气量(mL/kg)	达峰时间比%	达峰容积比%
轻度毛细组	6.6 ± 1.0	22.1(20.2~24.8)	24.2(20.8~26.0)
重度毛细组	6.6 ± 2.0	16.4(13.8~20.3)	19.9(17.7~22.2)
普通肺炎组	7.0 ± 0.7	34.2(32.6~35.5)	35.7(34.0~36.7)
统计量	F=0.900	H=74.844	H=76.392
P 值	0.408	<0.001	<0.001

2.3 相关性分析

本研究中轻度和重度毛细支气管炎组患儿的 YKL-40 水平与达峰时间比及达峰容积比呈低度负相关($r=-0.279, P=0.001; r=-0.272, P=0.002$)。

3 讨论

毛细支气管炎是婴幼儿较常见的急性下呼吸道感染性疾病,其发病机制尚不清楚,目前认为可能与遗传、免疫、病毒感染及环境因素等有关。其中有一部分毛细支气管炎患儿喘息将反复发作,甚至发展成哮喘。从有喘息表现的毛细支气管炎中把可能发展为哮喘的患儿识别出来并进行有效早期干预是十分必要的,但是婴幼儿哮喘常难以诊断,目前尚无特异性的检测方法和指标。

Th1/Th2 细胞亚群失衡是哮喘气道炎症和气道高反应性发生和发展的关键因素^[6]。YKL-40 在促进哮喘 Th2 细胞炎症反应和气道重塑等方面都发挥重要作用^[7]。哮喘患者血清 YKL-40 水平高于正常对照组,急性加重哮喘患者的血清 YKL-40 高于缓解期哮喘患者,显示 YKL-40 可能是哮喘急性加重的一个生物指标^[8]。本研究中,毛细支气管炎组患儿血清 YKL-40 水平明显高于肺炎组和对照组,提示毛细支气管炎有与哮喘相似的发病机制。但轻度毛细组与重度毛细组间血清 YKL-40 水平差异无统计

学意义,提示毛细支气管炎与哮喘的发病机制并不完全一致。

肺功能检测有助于诊断哮喘,但婴幼儿不能像成人和大龄儿童主动配合传统用力肺功能检测,潮气呼吸肺功能测定是用于检测婴幼儿肺功能的新技术,它主要通过测定患儿平静状态下自主呼吸潮气容量曲线及相应呼吸参数的变化来反映肺功能。因其为无创性、不需患儿特殊配合、重复性好、简便易行,尤其适用于婴幼儿,目前已逐渐成为婴幼儿肺功能测定的重要方法。其主要参数达峰时间比(TPTEF/TE)和达峰容积比(VPEF/VE)是反映小气道阻塞的重要指标,阻塞越重,比值越低,是评估喘息病情严重程度和控制水平的重要依据之一^[9-10]。

本研究显示毛细支气管炎组气道阻塞重于肺炎组,且重度毛细组气道阻塞重于轻度毛细组,提示毛细支气管炎患儿气道阻力均有不同程度的增高,以小气道阻力增高为主,其增高程度与患儿病情呈正比。研究发现毛细支气管炎患儿血清 YKL-40 水平与达峰时间比及达峰容积比均呈低度负相关,与哮喘相关研究基本一致^[4]。潮气量(VT/kg)是指平静呼吸时每次吸入或呼出的气量,小儿潮气呼吸肺功能测定中潮气量一般为 6~10 mL/kg,研究显示 VT/kg 可作为判断通气功能简便、可靠的临床指标,本实验毛细支气管炎组潮气量与普通肺炎组相比无统计学意义,说明毛细支气管炎和普通肺炎对潮气量的影响相似。毛细支气管炎与普通肺炎相比,主要影响达峰时间比和达峰容积比,以气道阻塞性病变为主。

毛细支气管炎与哮喘的关系错综复杂,本研究仅就 YKL-40 及潮气呼吸肺功能在毛细支气管炎中的作用进行了探讨,发现毛细支气管炎患儿与哮喘相似,均存在血清 YKL-40 浓度增高,提示 YKL-40 可能是两者共同的发病机制之一。毛细支气管炎患儿外周气道阻力均有不同程度的增高,尤以小气道阻力增高为主,其增高程度与患儿病情呈正比,提示潮气呼吸肺功能是评价毛细支气管炎患儿病情的客观指标。本研究还有诸多不足之处,在下一步的研究中将扩大样本量,同时对对这些患者进行随访,观察今后发生反复喘息及哮喘情况,进一步探讨婴幼儿喘息的发生机制及相关因素并给予早期干预,减少喘息反复发作,降低哮喘的发病率。

[参考文献]

- [1] American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and

management of bronchiolitis [J]. *Pediatrics*,2006,118(4): 1774-1793

[2] Wang H,Long XB,Cao PP,et al. Clara cell 10-kD protein suppresses chitinase 3-like 1 expression associated with eosinophilic chronic rhinosinusitis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2010,181(9):908-916

[3] Park JA,Drazen JM,Tschumperlin DJ. The chitinase-like protein YKL-40 is secreted by airway epithelial cells at base line and in response to compressive mechanical stress[J]. *J Biol Chem*,2010,285(39):29817-29825

[4] Ober C,Tan Z,Sun Y,et al. Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level,risk of asthma,and lung function [J]. *N Engl J Med*,2008,358(16):1682-1691

[5] Korppi M,Kuikka L,Reijonen T,et al. Bronchial asthma and hyperreactivity after early childhood bronchiolitis or pneumonia. An 8-year follow-up study[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*,1994,148(10):1079-1084

[6] 吴福玲,冯学斌,李莹莹. 毛细支气管炎与哮喘豚鼠淋巴液和血浆 Th1/Th2 的改变及其意义[J]. *现代免疫学*,2010,30(5):424-427

[7] Lee CG,Elias JA. Role of breast regression protein-39/YKL-40 in asthma and allergic responses[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*,2010,2(1):20-27

[8] Tang H,Fang Z,Sun Y,et al. YKL-40 in asthmatic patients,and its correlations with exacerbation,eosinophils and immunoglobulin E[J]. *Eur Respir J*,2010,35(4): 757-760

[9] Davis SD,Rosenfeld M,Kerby GS,et al. Multicenter evaluation of infant lung function tests as cystic fibrosis clinical trial endpoints[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010,182(11):1387-1397

[10] 张皓. 婴幼儿肺功能检测及气道反应性测定[J]. *临床儿科杂志*,2012,30(8):701-703

[收稿日期] 2015-05-27

(上接第 54 页)

tional study[J]. *J Hepatol*,2009,50(5):1029-1034

[3] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊断标准[J]. *中华肝脏病杂志*, 2006,14(3):161-163

[4] 赵琳,Dina Shrestha,张霞,等. 2 型糖尿病患者非酒精性脂肪肝患病率的回顾性分析[J]. *中国糖尿病杂志*,2008,16(9):535

[5] Thakur ML,Sharma S,Kumar A,et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis independent of obesity and metabolic syndrome in Asian Indians[J]. *Atherosclerosis*,2012,223(2):507-511

[6] Lima WG,Martins-Santos ME,Chaves VE. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism[J]. *Biochimie*, 2015,116:17-23

[7] Lee JW,Cho YK,Ryan M,et al. Serum uric acid as a predictor for the development of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy subjects:a 5-year retrospective cohort study[J]. *Gut Liver*,2010,4(3):378-383

[8] Xu C,Yu C,Xu L,et al. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic fatty liver disease:a prospective observational study[J]. *PLoS One*,2010,5(7):e11578

[9] Perez-Ruiz F,Aniel-Quiroga MA,Herrero-Beites AM,et al. Renal clearance of uric acid is linked to insulin resistance and lower excretion of sodium in gout patients[J]. *Rheumatol Int*,2015,35(9):1-6

[10] Choi YJ,Shin HS,Choi HS,et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes[J]. *Lab Invest*,2014,94(10):1114-1125

[11] Hoque R,Vodovotz Y,Mehal W. Therapeutic strategies in inflammasome mediated diseases of the liver[J]. *J Hepatol*,2013,58(5):1047-1052

[12] Lanaspá MA,Sánchez-Lozada LG,Choi YJ,et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress:potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver[J]. *J Biol Chem*,2012,287(48):40732-40744

[收稿日期] 2015-07-09