

血清白三烯 C4、D4 及 C-C 趋化因子配体 21 水平与腺样体肥大患儿腺样体肥大程度及预后的相关性

刘晓峰¹, 杜娟², 王登茂¹, 王亚芳¹, 崔莉¹, 宋英鸾¹, 耿江桥¹

(河北省儿童医院, 1. 耳鼻咽喉科; 2. 胸外科, 河北 石家庄 050031)

【摘要】目的: 探讨血清白三烯 C4 (LTC4)、D4 (LTC4) 及 C-C 趋化因子配体 21 (CCL21) 水平与腺样体肥大患儿腺样体肥大程度及预后的相关性。**方法:** 选取 82 例腺样体肥大患儿为研究对象, 根据腺样体肥大程度将患儿分为中度组 ($n = 48$) 和重度组 ($n = 34$), 根据不同预后分为非增生组 (预后良好, $n = 65$) 和再增生组 (预后不良, $n = 17$)。比较各组患儿血清 LTC4、LTC4、CCL21 水平; 采用受试者特征工作曲线 (ROC 曲线) 评估上述指标对腺样体肥大患儿预后不良的预测价值。**结果:** 重度组患儿血清 LTC4、LTD4、CCL21 水平高于中度组 ($P < 0.05$); 再增生组患儿血清 LTC4、LTD4、CCL21 水平均高于非增生组 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 当 LTC4 ≥ 346.68 ng/L 时, 预测腺样体肥大患儿预后不良的曲线下面积 (AUC) 为 0.789, 敏感度为 0.706, 特异度为 0.738; 当 LTD4 ≥ 270.19 ng/L 时, 预测腺样体肥大患儿预后不良的 AUC 为 0.665, 敏感度为 0.765, 特异度为 0.600; 当 CCL21 ≥ 144.57 ng/mL 时, 预测腺样体肥大患儿预后不良的 AUC 为 0.738, 敏感度为 0.706, 特异度为 0.692; 三者联合预测的 AUC 为 0.853, 敏感度为 0.882, 特异度为 0.769。**结论:** 血清 LTC4、LTD4 及 CCL21 水平与腺样体肥大患儿腺样体肥大程度及预后密切相关, 可将三者联合检测用于腺样体肥大患儿预后不良的辅助预测。

【关键词】 白三烯 C4; 白三烯 D4; C-C 趋化因子配体 21; 腺样体肥大; 预后

【中图分类号】 R766 **【文献标志码】** A

Correlation analysis of serum leukotriene C4, D4 and C-C chemokine ligand 21 levels with adenoid hypertrophy and the grades of adenoids hypertrophy, prognosis in children with adenoid hypertrophy

LIU Xiao-feng¹, DU Juan², WANG Deng-mao¹, WANG Ya-fang¹, CUI Li¹, SONG Ying-luan¹, GENG Jiang-qiao¹

(1. Department of Otolaryngology; 2. Department of Thoracic Surgery, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050031, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between serum levels of leukotriene C4 (LTC4), D4 (LTC4) and C-C chemokine ligand 21 (CCL21) and the grades of adenoid hypertrophy and prognosis in children with adenoid hypertrophy. **Methods:** 82 children with adenoid hypertrophy were selected as the study subjects. According to the degree of glandular hypertrophy, they were divided into moderate group ($n = 48$) and severe group ($n = 34$). According to different prognosis, they were divided into non proliferative group (with good prognosis, $n = 65$) and re-proliferative group (with poor prognosis, $n = 17$). The serum LTC4, LTC4 and CCL21 levels of the children were compared between groups. The ROC curve was used to evaluate the predictive value of the above indicators for poor prognosis of children with adenoid hypertrophy. **Results:** The levels of serum LTC4, LTD4 and CCL21 in severe group were higher than those in moderate group ($P < 0.05$). The levels of serum LTC4, LTD4 and CCL21 in re-proliferative group were higher than those in non proliferative group ($P < 0.05$). The ROC analysis results showed that when LTC4 ≥ 346.680 ng/L, the area under the curve (AUC) for predicting poor prognosis in children with adenoid hypertrophy was 0.789, the sensitivity was 0.706, and the specificity was 0.738. When LTD4 ≥ 270.190 ng/L, AUC was 0.665, sensitivity was 0.765, and specificity is 0.600. When CCL21 ≥ 144.570 ng/mL, AUC was 0.738, sensitivity was 0.706, and specificity was 0.692. The AUC of combined diagnosis was 0.853, the sensitivity was 0.882, and the specificity was 0.769. **Conclusion:** The levels of serum LTC4, LTD4 and CCL21 are closely related to the grades of adenoid hypertrophy and prognosis in children with adenoid hypertrophy. The combination of the three can be used to predict the poor prognosis of children with adenoid hypertrophy.

【Key words】 Leukotriene C4; Leukotriene D4; C-C chemokine ligand 21; Adenoid hypertrophy; Prognosis

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目 (20210839)

作者简介: 刘晓峰 (1985 -), 男, 硕士, 主治医师。E-mail: xfeng202301@163.com

通讯作者: 耿江桥, 博士。E-mail: gjqent@126.com

腺样体肥大是一种耳鼻喉科常见疾病,因腺样体受炎症刺激等因素引发病理性增生,10岁以下儿童是高发人群^[1-2],临床表现为咳嗽、鼻塞、打鼾等症状,病情严重时可出现中耳炎、肺炎、鼻窦炎乃至阻塞性睡眠呼吸暂停综合征^[3]。轻度腺样体肥大患儿可行药物保守治疗,而中、重度一般建议手术并联合药物综合治疗^[4]。白三烯是细胞膜及核膜磷脂双层中的花生四烯酸在5-脂氧酶作用下代谢形成,是目前治疗哮喘的主要药物^[5]。由于炎症介质是腺样体肥大形成的主要因素之一,因此白三烯受体拮抗剂也可用于治疗腺样体肥大。白三烯经由体内代谢作用生成白三烯 C4 (leukotriene C4, LTC4)、D4 (leukotriene D4, LTD4) 等一系列炎性介质^[6]。趋化因子是具有趋化作用的细胞因子,通过吸引和激活淋巴细胞而影响机体免疫及炎症反应,其中 CC 类趋化因子可介导慢性炎症反应^[7]。近年研究^[8-9]发现,白三烯及其受体与 CC 类趋化因子均在过敏反应中起关键作用,但国内针对其与腺样体肥大患儿相关性的研究较少。本研究旨在探讨血清 LTC4、LTC4 及 C-C 趋化因子配体 21 (CCL21) 水平与腺样体肥大患儿腺样体肥大程度及预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月至 2022 年 6 月河北省儿童医院收治的 82 例腺样体肥大患儿为研究对象,根据腺样体肥大程度将患儿分为中度组 ($n=48$) 和重度组 ($n=34$); 根据不同预后分为非增生组 (预后良好, $n=65$) 和再增生组 (预后不良, $n=17$)。其中男性 43 例,女性 39 例; 年龄 (7.24 ± 2.80) 岁。本研究经院伦理委员会审核批准, 患儿家属知晓并签署知情同意书。纳入标准: (1) 符合腺样体肥大诊断标准^[10]; (2) 经腺样体切除手术治疗; (3) 腺样体肥大程度为中度或重度; (4) 无感染性、全身性疾病; (5) 临床资料、随访资料完整。排除标准: (1) 合并哮喘、鼻-鼻窦炎、扁桃体肥大、慢性支气管炎患儿; (2) 因肥胖、鼻息肉、气管疾病等因素导致的呼吸不畅患儿; (3) 合并恶性肿瘤、内分泌疾病、泌尿系统、血液系统疾病患儿; (4) 重要脏器功能不全患儿; (5) 过敏体质患儿; (6) 先天性颅面畸形患儿。

1.2 方法

1.2.1 LTC4、LTD4、CCL21 水平测定 术前 1 d 清晨抽取患儿空腹状态下静脉血 5 mL, 常温静置 30 min; 采用低温高速离心机以 3 000 r/min 离心 10 min, 取上层血清, 保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下待测。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定 LTC4、LTD4、

CCL21 水平, 检测试剂盒均产自美国 R&D 公司, 操作步骤严格按照说明书要求进行。

1.2.2 腺样体肥大程度评估 将鼻内镜经由患儿鼻腔插入, 至后鼻孔后观察患儿呼吸时腺样体影像, 以患儿用力呼吸时腺样体堵塞后鼻孔范围表示腺样体肥大程度, 以后鼻孔底部为 A 点, 以最高点为 B 点, 以 AB 为纵轴线, 以 AB 与腺样体下缘之间交点为 C 点, 计算 B、C 两点连线与 A、B 两点连线的比值 $\times 100\%$, 结果为 $1/2 \sim 2/3$ 即轻度肥大, $2/3 \sim 3/4$ 即中度肥大, $>3/4$ 即重度肥大。

1.2.3 随访及预后评估 随访时间为术后 3 个月, 采用鼻内镜检查患儿腺样体增生情况, 将检查结果提示再次增生的患儿纳入再增生组, 即预后不良, 无增生的患儿纳入未增生组, 即预后良好。

1.3 观察指标

(1) 不同肥大程度腺样体肥大患儿血清 LTC4、LTD4、CCL21 水平; (2) 不同预后腺样体肥大患儿血清 LTC4、LTD4、CCL21 水平; (3) 血清 LTC4、LTD4、CCL21 水平对腺样体肥大患儿预后不良的预测效能。

1.4 统计学分析

采用 SPSS23.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料符合正态分布且方差齐性, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较行独立样本 t 检验; 预测效能采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同肥大程度腺样体肥大患儿血清 LTC4、LTD4、CCL21 水平比较

重度组患儿血清 LTC4、LTD4、CCL21 水平高于中度组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同肥大程度腺样体肥大患儿血清 LTC4、LTD4、CCL21 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LTC4 (ng/L)	LTD4 (ng/L)	CCL21 (ng/mL)
中度组 ($n=48$)	255.67 \pm 58.27	241.62 \pm 41.95	120.90 \pm 19.71
重度组 ($n=34$)	365.73 \pm 57.84	296.39 \pm 52.04	155.53 \pm 25.55
t 值	8.452	5.268	6.926
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同预后腺样体肥大患儿血清 LTC4、LTD4、CCL21 水平比较

再增生组患儿血清 LTC4、LTD4、CCL21 水平均高于非增生组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同预后腺样体肥大患儿血清 LTC4、LTD4、CCL21 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LTC4 (ng/L)	LTD4 (ng/L)	CCL21 (ng/mL)
再增生组 (n=17)	393.97 ± 96.00	306.17 ± 78.30	161.02 ± 36.88
非增生组 (n=65)	286.77 ± 80.47	261.74 ± 72.80	127.85 ± 32.29
t 值	4.696	2.206	3.662
P 值	<0.001	0.030	<0.001

2.3 血清 LTC4、LTD4、CCL21 水平对腺样体肥大患儿预后不良的预测效能

ROC 曲线分析结果显示,当 LTC4 ≥ 346.68 ng/L

表 3 血清 LTC4、LTD4、CCL21 水平对腺样体肥大患儿预后不良的预测效能

指标	AUC 值	P 值	截断值	敏感度	特异度	约登指数	95% CI
LTC4 (ng/L)	0.789	<0.001	346.680	0.706	0.738	0.444	0.660 ~ 0.919
LTD4 (ng/L)	0.665	0.037	270.190	0.765	0.600	0.365	0.519 ~ 0.812
CCL21 (ng/mL)	0.738	0.003	144.570	0.706	0.692	0.398	0.601 ~ 0.876
三者联合	0.853	<0.001	-	0.882	0.769	0.652	0.734 ~ 0.973

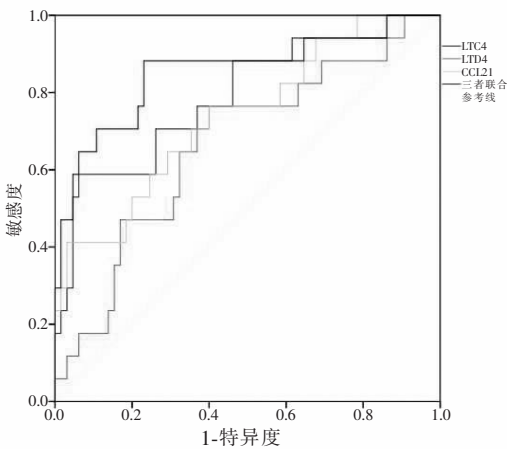


图 1 血清 LTC4、LTD4、CCL21 水平预测腺样体肥大患儿预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

目前腺样体肥大的发病机制尚未完全明确,一般认为由于儿童免疫系统较为活跃,腺样体作为重要的免疫器官,极易受反复刺激而发生腺样体肥大^[11-12]。CC 类趋化因子是重要的免疫及炎性介质,白三烯炎症因子 LTC4、LTD4 能够增强嗜酸性细胞再生,趋化炎症细胞,是产生过敏性炎症反应的关键因素^[13-14]。肖玲等^[15]研究发现,术后单独应用白三烯受体拮抗剂或将其与中药联合应用,均有利于改善腺样体肥大患儿病情。周璐等^[16]研究指出,腺样体肥大患儿治疗后炎症因子 LTC4 水平明显降低。Gao 等^[17]提出,所有腺样体肥大患者的腺样体组织和全血中 CYSLT1 的表达均显著高于健康对照组,提出胱氨酰白三烯受体 1 (CYSLTR1) 在过敏反

时,预测腺样体肥大患儿预后不良的曲线下面积 (AUC) 为 0.789,敏感度为 0.706,特异度为 0.738;当 LTD4 ≥ 270.19 ng/L 时,预测腺样体肥大患儿预后不良 AUC 为 0.665,敏感度为 0.765,特异度为 0.600;当 CCL21 ≥ 144.57 ng/mL 时,预测腺样体肥大患儿预后不良 AUC 为 0.738,敏感度为 0.706,特异度为 0.692;三者联合联合预测的 AUC 为 0.853,敏感度为 0.882,特异度为 0.769。见表 3 及图 1。

应中起关键作用,并推测这是腺样体肥大的主要原因之一。变应性鼻炎及慢性鼻窦炎可导致腺样体肥大患病风险增加。谢伟伟等^[18]对多例变应性鼻炎患者观测后发现患者血清趋化因子及受体呈现高表达状态,并随症状严重程度呈正相关。Liu 等^[19]指出,CCL21 在慢性鼻窦炎高表达,并随病情严重程度正相关。郝中平等^[20]以腺样体肥大患儿为研究对象,发现治疗后其血清 CCL21 水平降低。综上推测,血清趋化因子可能通过影响炎症及过敏反应,参与腺样体病变的发生发展。

腺样体厚度与鼻咽部宽度之间比值可以体现腺样体的肥大程度,腺样体肥大程度不同患儿会出现后鼻孔不同情况堵塞,导致患儿氧气供应不足,血氧浓度降低,多种血清炎性因子升高,而炎症反应是影响腺样体肥大预后的关键因素^[21-22]。本研究结果显示,重度组患儿血清 LTC4、LTD4、CCL21 水平均高于中度组 ($P < 0.05$),再增生组患儿血清 LTC4、LTD4、CCL21 水平均高于非增生组 ($P < 0.05$)。且 ROC 曲线分析显示,LTC4、LTD4、CCL21 三者联合对腺样体肥大患儿预后不良具有较好的预测效能,分析其可能原因如下:(1) LTC4、LTD4 均属于半胱氨酰白三烯,二者表达水平升高提示中性粒细胞、嗜酸粒细胞释放大量 LTC4、LTD4,推测与呼吸道黏膜受到反复炎症或机械刺激相关,因此疾病严重程度及预后不良风险较高,与王志坚等^[23]研究结论基本一致。(2) CC 趋化因子家族在控制免疫细胞迁移和定位方面发挥着重要作用,其中家族成员 CCL21 是参与体内淋巴细胞归巢的趋化因子,由传入淋巴管分泌,通过淋巴内皮表达,CCR7-CL19/CCL21 轴

在炎症驱动的疾病进展中起重要作用,CCL21的高表达可能通过增加M1极化巨噬细胞的数量,诱导促炎因子IL-6和IL-23的大量分泌;此外,CCL21还可通过介导M1巨噬细胞与Th17细胞的分化,促进炎症发生^[24]。Van Raemdonck等^[25]以类风湿关节炎患者为研究对象,在其滑膜组织中检测到CCL21的高表达水平,再次证实其炎症驱动作用,与本文研究结论类似。

综上,血清LTC4、LTD4及CCL21水平与腺样体肥大患儿腺样体肥大程度及预后密切相关,可将三者联合检测用于腺样体肥大患儿预后不良的辅助预测。

参考文献

[1] 何敏,陈国威. 儿童腺样体肥大的评估方法[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,46(5):289-291.

[2] Lomaeva I, Aghajanyan A, Dzharparidze L, et al. Adenoid hypertrophy risk in children carriers of G-1082A polymorphism of IL-10 infected with human Herpes virus (HHV6, EBV, CMV) [J]. Life, 2022, 12(2):266.

[3] 冉瑞莹,尹一,闫永彬. 从瘀热互结论治儿童腺样体肥大[J]. 陕西中医,2021,42(10):1436-1438.

[4] 朱康徐,刘钢,吴飞虎. 中西医结合药物治疗儿童腺样体肥大的meta分析[J]. 海南医学院学报,2020,26(5):374-380.

[5] 郭丽,王娟,周菁. 沙丁胺醇联合白三烯受体拮抗剂对高龄老年咳嗽性哮喘的疗效及对免疫功能的影响[J]. 国际老年医学杂志,2022,43(3):268-272.

[6] Fujimori K, Uno S, Kuroda K, et al. Leukotriene C4 synthase is a novel PPAR γ target gene, and leukotriene C4 and D4 activate adipogenesis through cysteinyl LT1 receptors in adipocytes [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, 2022, 1869(3):119203.

[7] Korbecki J, Grochans S, Gutowska I, et al. CC chemokines in a tumor: a review of pro-cancer and anti-cancer properties of receptors CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, and CCR10 ligands [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(20):7619.

[8] 刘一夫. 白三烯B4、凝血酶调节蛋白和P-选择素在儿童过敏性鼻炎发病机制中的作用[J]. 血栓与止血学,2022,28(1):110-111.

[9] Callesen KT, Poulsen LK, Garvey LH, et al. Comparing baseline and reaction samples of perioperative anaphylaxis patients reveals IL-6 and CCL2 as potential biomarkers [J]. Clinical & Experimental Allergy, 2021, 51(9):1250-1253.

[10] 黄选兆,汪吉宝,孔维佳. 实用耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008.

[11] 余琼,张涛. 舌下特异性免疫联合鼻内镜下腺样体切除术治疗小儿变应性鼻炎合并中重度腺样体肥大的疗效[J]. 实用医院临床杂志,2022,19(3):35-38.

[12] Gao K, Li Y, Yue Z, et al. Down-regulation of anti-inflammatory TIPE2 may aggravate adenoidal hypertrophy in children [J]. FEBS Open Bio, 2020, 10(5):761-766.

[13] Shen Y, Lu M, Xu Q, et al. Effect of bairui granule on inflammatory mediators in induced sputum, leukotriene C4, and EOS in peripheral blood of children with cough variant asthma [J]. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2022, 2022:2657994.

[14] Fujisawa S, Nagata Y, Suzuki R. Leukotriene D4 accelerates antigen-mediated mast cell responses via the cysteinyl leukotriene 1 receptor [J]. Cellular Immunology, 2022, 382:104632.

[15] 肖玲,杜小芳,姚红兵,等. 儿童腺样体肥大伴变应性鼻炎治疗方案的选择及疗效分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2020,27(12):709-711.

[16] 周璐,郭旭,孙科佳. 通窍鼻炎颗粒联合糠酸莫米松治疗小儿腺样体肥大风热蕴肺证的疗效评价[J]. 中国医药导刊,2021,23(6):433-436.

[17] Gao W, Li J, Li Q, et al. CYSLTR1 promotes adenoid hypertrophy by activating ERK1/2 [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018, 16(2):966-970.

[18] 谢伟伟,龙绮,林秀联,等. 软叶针葵花粉致变应性鼻炎趋化因子及受体变化[J]. 重庆医学,2021,50(17):2925-2928.

[19] Liu MZ, Chen SM, Xu Y, et al. Increased expressions and roles of CC chemokine ligand 21 and CC chemokine ligand 25 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. International Archives of Allergy and Immunology, 2020, 181(3):159-169.

[20] 郝中平,顾怀宇,李雯,等. 鼻内镜下低温等离子切除术对扁桃体及腺样体肥大患儿创伤应激、CC类趋化因子的影响[J]. 实用临床医药杂志,2022,26(5):127-130,143.

[21] 韩桃,胡晓华,马聪. 腺样体肥大患儿血清炎症介质和淋巴细胞亚群表达特征及与患儿预后的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(4):613-616.

[22] Zhang H, Sun Y, Shen C, et al. Evaluation value of allergy in adenoid hypertrophy through blood inflammatory cells and total immunoglobulin E [J]. Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology, 2022, 35(4):139-144.

[23] 王志坚,梁敏,朱美华,等. 腺样体肥大患儿白三烯C4、D4的测定及意义[J]. 广东医学,2016,37(5):692-694.

[24] Lou Y, Zheng Y, Xu Y, et al. Association of serum chemokine ligand 21 levels with asthma control in adults [J]. Clinics, 2021, 76:e1713.

[25] Van Raemdonck K, Umar S, Shahrara S. The pathogenic importance of CCL21 and CCR7 in rheumatoid arthritis [J]. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2020, 55:86-93.

(收稿日期:2023-01-05

修回日期:2023-03-12)