

· 儿科专栏 ·

不同病情程度的支气管哮喘患儿 VEGF、ET-1 水平与气道炎症、肺功能的相关性分析

王晶晶¹, 王艳辉^{2*}, 黄歆³, 赵雪娇⁴, 李慧³

(1.河北省廊坊市第四人民医院儿科,河北廊坊 065700;2.河北省廊坊市第四人民医院内科,河北廊坊 065700;
3.河北省廊坊市第四人民医院骨科,河北廊坊 065700;4.河北省廊坊市第四人民医院手术室,河北廊坊 065700)

[摘要] 目的 探讨不同病情程度支气管哮喘患儿血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、内皮素 1(endothelin-1, ET-1)水平与气道炎症、肺功能的相关性,以期为临床早期评估病情、制定干预方案提供参考。**方法** 选取我院 80 例支气管哮喘患儿作为研究对象,其中轻度 44 例,中一重度 36 例,统计所有患儿临床资料、肺功能[呼气峰流速(peak expiratory flow rate, PEF)、1 秒内用力呼气容积(forced expiratory volume within 1 second, FEV1)、FEV1 占预计值百分比(FEV1 as a percentage of expected value, FEV1%)]、痰液气道炎症指标[白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]、VEGF、ET-1 水平,分析 VEGF、ET-1 水平与气道炎症、肺功能相关性及对支气管哮喘患儿病情的影响及评估价值。**结果** 不同病情程度患儿肺功能指标(FEV1、FEV1%、PEF)、气道炎症指标(痰液 IL-6、IL-10、TNF- α)及血清 VEGF、ET-1 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$);支气管哮喘患儿血清 VEGF、ET-1 与肺功能指标 FEV1、FEV1%、PEF 及痰液气道炎症指标 IL-10 呈负相关($P < 0.05$),与痰液气道炎症指标 IL-6、TNF- α 呈正相关($P < 0.05$);VEGF、ET-1 水平联合评估支气管哮喘患儿病情程度的 AUC 值为 0.912,大于单一指标评估;支气管哮喘患儿 VEGF、ET-1 高水平时,病情加重风险是低水平的 2.922 倍(95% CI: 1.678~5.089)、2.641 倍(95% CI: 1.514~4.608);经 Logistic 回归分析,结果显示 VEGF、ET-1 均为支气管哮喘患者病情程度加重的危险因素($P < 0.05$);VEGF、ET-1 在支气管哮喘患儿病情加重风险中存在正相加交互作用,二者同时存在时效应增强。**结论** VEGF、ET-1 与支气管哮喘患儿气道炎症及肺功能具有显著相关性,临床可通过其水平变化早期评估病情,以针对性展开后续治疗,改善预后。

[关键词] 哮喘;血管内皮生长因子;内皮缩血管肽 1 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.05.007

[中图分类号] R562.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)05-0530-07

Correlation of VEGF and ET-1 levels with airway inflammation and lung function in children with different degrees of bronchial asthma

WANG Jing-jing¹, WANG Yan-hui^{2*}, HUANG Xin³, ZHAO Xue-jiao⁴, LI Hui³
(1. Department of Pediatrics, the Fourth People's Hospital of Langfang City, Hebei Province, Langfang 065700, China; 2. Department of Internal Medicine, the Fourth People's Hospital of Langfang City, Hebei Province, Langfang 065700, China; 3. Department of Orthopedics, the Fourth People's Hospital of Langfang City, Hebei Province, Langfang 065700, China; 4. Operating Room, the Fourth People's Hospital of Langfang City, Hebei Province, Langfang 065700, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation of the levels of vascular endothelial

[收稿日期] 2023-04-11

[基金项目] 廊坊市科学技术研究与发展计划自敌经费项目
(20220131115)

[作者简介] 王晶晶(1988-),女,河北霸州人,河北省廊坊市第四人民医院主治医师,医学学士,从事儿科疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail: 490373656@qq.com

growth factor (VEGF) and endothelin-1 (ET-1) with airway inflammation and lung function in children with different degrees of bronchial asthma, in order to provide a reference for early clinical assessment and development of intervention plans. **Methods** A total of 80 children with bronchial asthma were selected for the study, including 44 with mild and 36 with moderate-to-severe bronchial asthma. Clinical data, lung function [peak expiratory flow rate (PEF), forced expiratory volume within 1 second (FEV1), FEV1 as a percentage of expected value (FEV1%)], sputum airway inflammatory markers [interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α)], VEGF and ET-1 levels were recorded, to analyse the correlation of VEGF and ET-1 levels with airway inflammation and lung function, their impact on the condition of children with bronchial asthma and their value in disease evaluation. **Results** There were significant differences in pulmonary function indexes (FEV1, FEV1%, PEF), airway inflammation indexes (sputum IL-6, IL-10, TNF- α) and serum levels of VEGF and ET-1 in children with different disease severity ($P < 0.05$). In children with bronchial asthma, serum VEGF and ET-1 were negatively correlated with lung function indexes FEV1, FEV1%, PEF and sputum airway inflammation index IL-10 ($P < 0.05$), but positively correlated with sputum airway inflammation indexes IL-6 and TNF- α ($P < 0.05$). The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) value of the combined assessment of VEGF and ET-1 was 0.912, which was higher than that of single index detection. When VEGF and ET-1 levels were high in children with bronchial asthma, the risk of disease exacerbation was 2.922 times (95% CI: 1.678–5.089) and 2.641 times (95% CI: 1.514–4.608) of those with low levels respectively. Results of Logistic regression analysis showed that VEGF and ET-1 were risk factors for exacerbation of the severity of bronchial asthma ($P < 0.05$). VEGF and ET-1 have positive additive interaction in the risk of exacerbation in children with bronchial asthma, and the effect was enhanced when both are present simultaneously. **Conclusion** VEGF and ET-1 are significantly correlated with airway inflammation and lung function in children with bronchial asthma. The changes in their levels can be used for early assessment of the disease, so as to carry out targeted follow-up treatment and improve the prognosis.

[**Key words**] asthma; vascular endothelial growth factor; endothelin-1

支气管哮喘为多发于儿童人群的呼吸道疾病,临床症状主要表现为气促、喘息、胸闷等,多于夜间、凌晨发作^[1-2]。报道显示^[3-4],随空气污染程度加剧,支气管哮喘患儿发病率、病死率呈不断上升趋势,如未得到及时有效干预,患儿因气道重塑可引起持续性损伤及结构异常,最终发展为不可逆气道阻塞,严重影响患儿生长发育。因此,尽早评估支气管哮喘患儿病情,针对性给予干预措施至关重要。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可增加血管通透性和促进血管再生,促进内皮细胞增殖,而内皮素1(endothelin-1, ET-1)为内皮细胞分泌的血管活性物质,广泛存在于呼吸系统^[5-6]。目前已有研究证实^[7] VEGF、ET-1与支气管哮喘患者气道重塑具有一定联系,但鲜有关于其水平与支气管哮喘患儿病情的相关研究。基于此,本研究试分析不同病情程度支气管哮喘患儿

VEGF、ET-1水平与气道炎症、肺功能的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年1月—2022年12月我院支气管哮喘患儿80例作为研究对象,其中男性47例,女性33例,年龄2~12岁,平均(7.38±2.13)岁;病程0.5~4年,平均(2.29±0.73)年;体重指数14.5~23.6,平均18.82±2.53。

本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 纳入标准及排除标准 纳入标准:均符合《中国支气管哮喘防治指南(基层版)》^[8]中支气管哮喘相关诊断标准;均为初次确诊;可接受本研究检查方案;家属知晓本研究,并签订知情同意书。排除标准:入院前1个月内使用糖皮质激素者;合并其他呼吸系统疾病;合并先天性支气管、肺部发育不良;合并全身性感染、自身免疫性疾病者;合并肝、肾等重

大脏器功能障碍者;合并凝血功能障碍、造血系统疾病;合并精神异常或无法配合本研究检查者。

1.3 方法 病情程度评估:轻度:患儿经血气分析及通气功能检查均提示正常,呼吸频率超过正常值 $\leq 30\%$,仅存在呼气末哮鸣音,无呼吸困难,面色正常,血氧饱和度 $> 95\%$,二氧化碳分压 < 35 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);中度:患儿经血气分析及通气功能检查均有异常,呼吸频率超过正常值 $30\% \sim 50\%$,呼气、吸气均有哮鸣音,伴有中度呼吸困难,面色苍白,活动时伴有气喘、咳嗽等症状,血氧饱和度为 $90\% \sim 95\%$,二氧化碳分压为 $35 \sim 40$ mmHg;重度:患儿经血气分析及通气功能检查均有异常,呼吸频率超过正常值 50% ,端坐或休息时伴有气喘、咳嗽等症状,吸气鼻翼煽动,重度肋间凹陷,血氧饱和度 $< 90\%$,二氧化碳分压 > 40 mmHg。

资料收集:均采用医院自制调查问卷调查统计所有患儿临床资料,包括性别、年龄、病程、体重指数、合并高血压、糖尿病、吸烟史、饮酒史。采集入院时外周静脉血 3 mL,送至医院检验科,测定白细胞计数、中性粒细胞计数。采用美国 Spirolab 型肺活量测定仪进行肺功能检测,记录呼气峰流速(peak expiratory flow rate, PEF)、1 秒内用力呼气容积(forced expiratory volume within 1 second, FEV1)、FEV1 占预计值百分比(FEV1 as a percentage of expected value, FEV1%)等。调查质量保障:调查前对医护人员进行严格培训,经调查质量核查及数据质量核查制定相应调查问卷,采用相同调查问卷收集临床资料,以保障调查问卷准确性,录入数据时再次确认数据准确性,核实后由专业人员进行录入。血清指标检测:采集所有患儿入院时空腹状态下外周静脉血 3 mL,置于乙二胺四乙酸抗凝管中, 37°C 条件下经离心半径 8 cm、3 500 r/min 离心 10 min 后,分离血清、血浆于 -20°C 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF)- α 水平,仪器选用 HED-SY96S 型酶标仪,试剂盒购于武汉生源科技公司;采用放射免疫分析法测定血清 VEGF、ET-1 水平,仪器选用威克多 D1420 型放射免疫分析仪,试剂盒购自上海生工生物工程公司。所有操作均严格按照仪器及试剂盒相关说明进行。

1.4 观察指标 ①比较不同病情程度患儿临床资料、肺功能、气道炎症指标及血清 VEGF、ET-1 水平。②分析 VEGF、ET-1 水平与气道炎症、肺功能的相关性。③分析 VEGF、ET-1 水平对支气管哮喘患儿病情程度的评估价值。④分析 VEGF、ET-1 水平对支气管哮喘患儿病情程度加重危险度的影响。⑤分析 VEGF、ET-1 水平的交互作用对支气管哮喘患儿病情程度加重的影响。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 23.0 软件处理数据。计量资料采用独立样本 t 检验和配对 t 检验或配对秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 相关系数模型,采用 Logistic 回归方程分析 VEGF、ET-1 水平与支气管哮喘患儿病情程度加重关系及 VEGF、ET-1 水平间相加交互作用,相加交互模型含交互项的 Logistic 回归模型表达式为: $\text{logit } P = \alpha + \beta_{10} \times \text{Dum}_{10} + \beta_{01} \times \text{Dum}_{01} + \beta_{11} \times \text{Dum}_{11}$,其中 Dum_{10} 表示高 VEGF、低 ET-1, Dum_{01} 表示低 VEGF、高 ET-1, Dum_{11} 表示高 VEGF、高 ET-1,分别计算相加交互效应指标及 95%CI,交互作用超额相对危险度(excess relative risk of interaction, RERI)、交互作用归因百分比(attribution percentage of interaction, AP)、协同指数(collaboration index, CI)计算公式分别为 $\text{RERI} = \text{OR}_{11} - \text{OR}_{01} - \text{OR}_{10} + 1$, $\text{AP} = \text{RERI} / \text{OR}_{11}$, $\text{CI} = (\text{OR}_{11} - 1) / [(\text{OR}_{01} - 1) + (\text{OR}_{10} - 1)]$,当 RERI 及 AP 的 95%CI 不包含 0 且 CI 的 95%CI 不包含 1 时,表明两因素之间存在相加交互作用;诊断价值分析采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,获取曲线下面积(area under curve, AUC)、置信区间、敏感度、特异度,不同预测方案间 AUC 比较采用 DeLong 检验,默认双侧检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同病情程度患儿临床资料、肺功能、气道炎症指标及血清 VEGF、ET-1 水平比较 不同病情程度患儿在性别、年龄、病程、体重指数、白细胞计数、中性粒细胞计数、哮喘家族史、过敏体质方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);不同病情程度患儿肺功能指标(FEV1、FEV1%、PEF)、气道炎症指标(痰液 IL-6、IL-10、TNF- α)及血清 VEGF、ET-1 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表1 不同病情程度患儿临床资料、肺功能、气道炎症指标及血清 VEGF、ET-1 水平比较

Table 1 Comparison of clinical data, lung function, airway inflammation indexes and serum levels of VEGF and ET-1 in children with different disease severity

组别	例数	性别(例数)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	体重指数 ($\bar{x} \pm s$)	白细胞计数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	中性粒细胞计数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	哮喘家族史 (例数, %)	过敏体质 (例数, %)
		男性	女性							
轻度组	44	28	16	7.05±2.09	2.23±0.68	19.05±2.21	6.10±1.78	60.41±8.37	12(27.27)	8(18.18)
中重度组	36	19	17	7.74±2.25	2.41±0.79	18.47±2.78	6.59±2.18	61.04±9.02	9(25.00)	6(16.67)
χ^2/t 值		0.963		1.419	1.095	1.040	1.107	0.323	0.053	0.031
<i>P</i> 值		0.326		0.160	0.277	0.302	0.272	0.747	0.818	0.859

组别	例数	肺功能指标($\bar{x} \pm s$)			痰液气道炎症指标($\bar{x} \pm s$)			血清 VEGF	血清 ET-1
		FEV1(L)	FEV1%(%)	PEF(L/min)	IL-6(mg/L)	IL-10(ng/L)	TNF- α (μ g/L)	($\bar{x} \pm s, ng/L$)	($\bar{x} \pm s, ng/L$)
轻度组	44	1.85±0.32	78.41±3.37	70.45±1.37	0.78±0.23	14.38±1.52	0.98±0.25	347.14±21.85	142.26±12.95
中重度组	36	1.40±0.19	70.85±1.96	59.55±1.62	1.15±0.27	10.74±1.07	1.74±0.38	469.25±46.37	162.87±15.21
χ^2/t 值		7.429	11.905	32.609	6.619	12.115	10.734	15.505	6.546
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 VEGF、ET-1 水平与气道炎症、肺功能的相关性 支气管哮喘患儿血清 VEGF、ET-1 与肺功能指标 FEV1、FEV1%、PEF 及痰液气道炎症指标 IL-10 呈负相关($P < 0.05$), 与痰液气道炎症指标 IL-6、TNF- α 呈正相关($P < 0.05$)。见表 2、图 1。

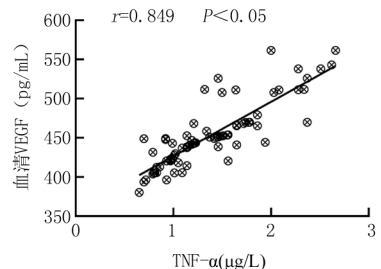
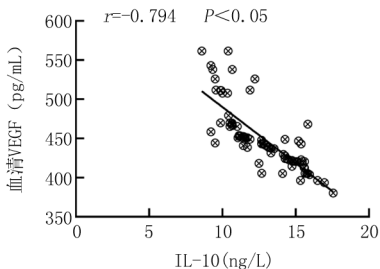
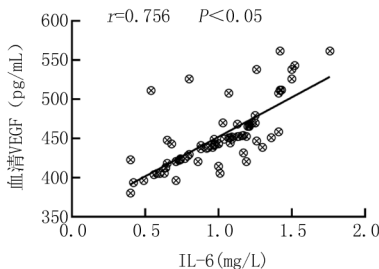
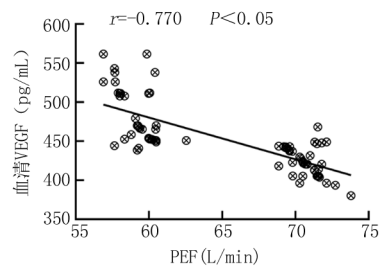
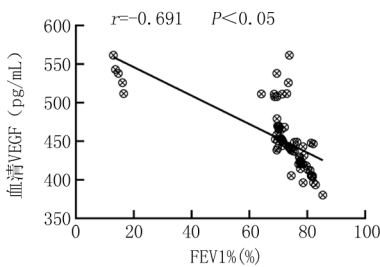
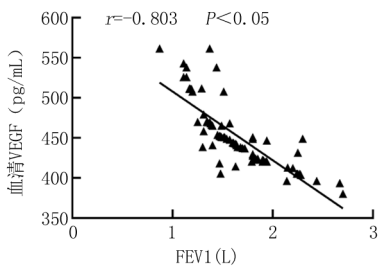
2.3 VEGF、ET-1 水平对支气管哮喘患儿病情程度的评估价值 以中—重度组为阳性, 轻度组为阴性, 血清 VEGF、ET-1 水平为源数据, 绘制 VEGF、ET-1 水平评估支气管哮喘患儿病情程度的 ROC 曲线, 结果可见, VEGF、ET-1 水平评估支气管哮喘患儿病情程度的 AUC 值分别为 0.807、0.754, 联合评估的 AUC 值为 0.912; 进一步分析显示, 血清 VEGF、ET-1 联合评估病情程度 AUC 明显较各指

标单独评估大, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3~4, 图 2。

表2 VEGF、ET-1 水平与气道炎症、肺功能的相关性

Table 2 Correlation of VEGF and ET-1 levels with airway inflammation and lung function

组别	VEGF		ET-1	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
肺功能指标				
FEV1	-0.803	<0.001	-0.760	<0.001
FEV1%	-0.691	<0.001	-0.609	<0.001
PEF	-0.770	<0.001	-0.667	<0.001
痰液气道炎症指标				
IL-6	0.756	<0.001	0.754	<0.001
IL-10	-0.794	<0.001	-0.757	<0.001
TNF- α	0.849	<0.001	0.755	<0.001



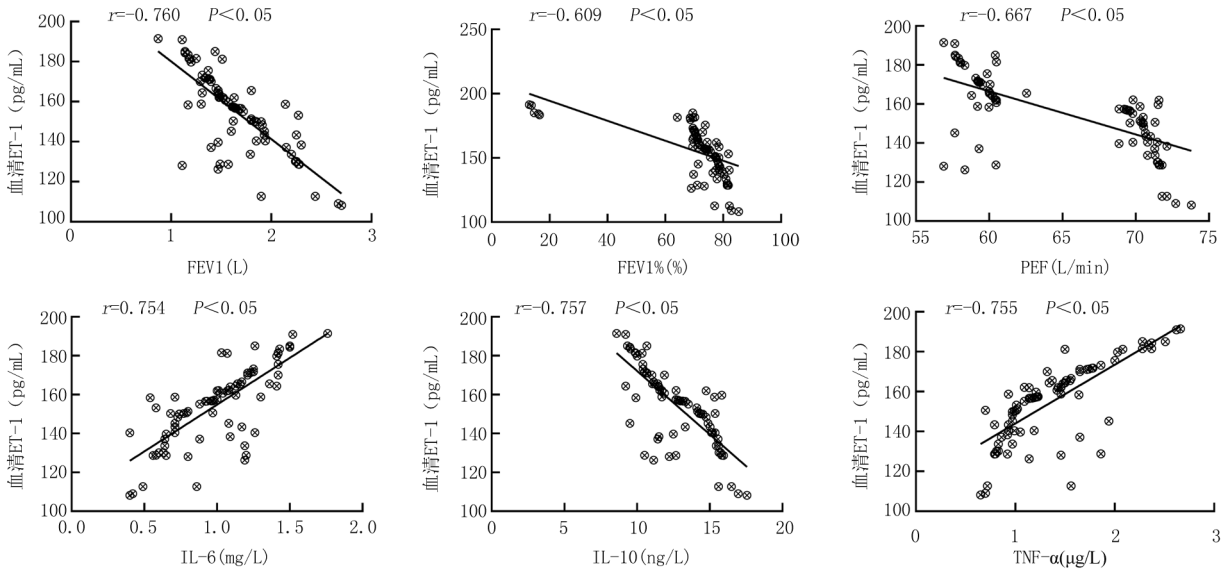


图1 VEGF、ET-1水平与气道炎症、肺功能的相关性

Figure 1 Correlation of VEGF and ET-1 levels with airway inflammation and lung function

表3 VEGF、ET-1水平对支气管哮喘患儿病情程度的评估价值

Table 3 Evaluation value of VEGF and ET-1 levels for the severity of bronchial asthma in children

指标	AUC(95%CI)	Z值	截断值	敏感度	特异度	P值
VEGF(ng/L)	0.807(0.703~0.886)	6.013	451.19	63.89%	86.36%	<0.001
ET-1(ng/L)	0.754(0.645~0.844)	4.510	162.24	61.11%	84.09%	<0.001
联合评估	0.912(0.827~0.964)	13.347	—	91.67%	79.55%	<0.001

表4 血清VEGF、ET-1单独与联合评估方案评估价值比较

Table 4 Comparison of the evaluation value of serum VEGF and ET-1 alone and in combination for evaluation schemes

诊断方案	AUC之差(95%CI)	标准误	Z值	P值
联合 vs. VEGF	0.105(0.017~0.227)	0.062	1.695	0.042
联合 vs. ET-1	0.158(0.031~0.285)	0.065	2.430	0.015

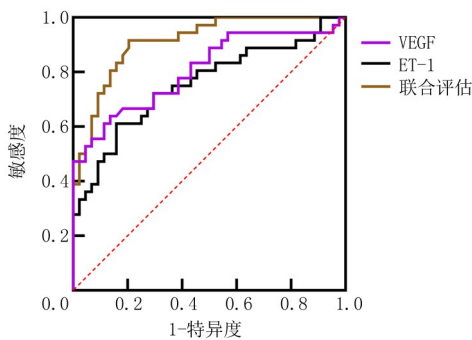


图2 EGF、ET-1水平评估支气管哮喘患儿病情程度的ROC曲线

Figure 2 ROC curve of EGF and ET-1 levels in evaluating the severity of bronchial asthma in children

2.4 VEGF、ET-1水平与支气管哮喘患儿病情程度加重关系的 Logistic 回归分析 以支气管哮喘患儿病情程度为因变量(轻度=0,中重度=1),以血清VEGF、ET-1水平变化作为自变量(按照实际值),纳入 Logistic 回归分析,结果显示 VEGF、ET-1均为支气管哮喘患者病情程度加重的危险因素($P < 0.05$)。见表5。

2.5 VEGF、ET-1水平的交互作用分析 以 VEGF>402.09 ng/L、ET-1>151.53 ng/L为暴露,否则为非暴露,分析 VEGF、ET-1水平的交互作用对支气管哮喘患儿病情程度加重的影响。以 VEGF、ET-1均无暴露为参比,结果显示,仅具有高 VEGF的支气管患儿病情加重的危险为 1.263倍;仅具有高 ET-1的支气管哮喘患儿病情加重的危险为 1.469倍;当高 VEGF、高 ET-1同时处于暴露状态的支气管患儿急性加重风险为 2.786倍。支气管哮喘患儿高 VEGF、高 ET-1的 RR值大于两个因素单独存在时的危险性之和与乘积,说明二者之间存在交互作用,联合暴露增强了支气管哮喘患儿病情加重风险。两因素交互作用指标分析:支气管哮喘患儿 VEGF、ET-1同时暴露的交互效应的 RERI为 1.054,说明由这种相加交互作用引起研究结局的风险是非暴露的 1.054倍;AP为 0.378,说明 VEGF、ET-1同时暴露时支气管哮喘患儿病情加重的危险性中有 37.8%是由 VEGF与 ET-1交互作用所致的;CI为 2.440,说明 VEGF、ET-1在支气管哮喘患

儿病情加重风险中存在正相加交互作用,二者同时存在时效应增强。见表6。

表5 VEGF、ET-1水平与支气管哮喘患儿病情程度加重关系的 Logistic 回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of the relationship between VEGF and ET-1 levels and the severity of bronchial asthma in children

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
VEGF	1.618	0.270	35.889	<0.001	5.041	2.971~8.561
ET-1	1.696	0.375	20.450	<0.001	5.451	2.614~11.370

表6 VEGF、ET-1水平的交互作用对支气管哮喘患儿病情程度加重的影响

Table 6 Effect of interaction between VEGF and ET-1 levels on severity of bronchial asthma in children

高 VEGF/高 ET-1	中-重度(n=36)	轻度(n=44)	OR 值(95%CI)	P 值	RERI(95%CI)	AP(95%CI)	CI(95%CI)
-/-	7	17	1		1.054(0.046~3.125)	0.378(0.012~0.563)	2.440(1.204~5.874)
+/-	7	12	1.263(0.536~2.978)	0.661	-	-	-
-/+	9	12	1.469(0.663~3.255)	0.442	-	-	-
+/+	13	3	2.786(1.431~5.425)	0.025	-	-	-

3 讨 论

支气管哮喘是一种以气道重塑、气道炎症、肺功能下降为主要病理特征的呼吸系统疾病,受空气质量影响,近年来支气管哮喘患儿发病人数逐渐增多,严重影响患儿生活质量、生命安全^[9-10]。报道显示^[11-12],支气管哮喘患儿急性发作时可在短时间内对患者正常呼吸形成严重阻碍,如未能及时诊治可危及生命安全,且不同病情程度支气管哮喘临床治疗方案具有差异,因此,尽早评估支气管哮喘患儿病情程度、针对性给予干预治疗至关重要。

相关研究显示^[13-14],肺血管参与肺内气体交换,维持内环境平衡,调节气道气流变化,与哮喘发病密切相关,而支气管血管在哮喘发作时通透性、扩张性及密度发生变化,与支气管哮喘发病的严重程度相关。本研究结果发现,不同病情程度患儿入院时 VEGF、ET-1 水平存在显著差异,推测其与支气管哮喘的发生、发展密切相关。VEGF 为一种具有较强特异性的血管内皮生长因子,当支气管哮喘发生后,机体受多种病原菌侵袭,VEGF 可特异性与病原菌蛋白结合,促使其分裂、增殖,从而加重病情程度^[15]。有报道表明^[16],VEGF 的活化可导致下游多种信号通路激活,包括 Ras、磷脂酶 C-g 等,其主要表达于血管内皮细胞、造血细胞上,其水平升高可增强微血管通透性,为内皮细胞增殖的重要诱因,从而促进血管再生。另有学者研究表明^[17],VEGF 在呼吸道炎症反应、血管生成、呼吸道平滑肌异常增生等呼吸道异常病理改变中发挥关键性作用,可促进抗原致敏和 Th2 型免疫反应炎症,增加树突细胞数量,从而加重哮喘气道炎症。ET-1 为典型钛类血管收缩剂,广泛分布于人体呼吸系统中,可促进支气管收缩,诱导气道炎症反应,通过加速呼吸道血管内皮

花生四烯酸代谢,促进炎症因子表达,加重呼吸道损伤^[18-19]。国外学者发现^[20],ET-1 可激活磷脂酶促进花生四烯酸代谢,活化、血小板活化因子,促进前列腺素、氧自由基等因子表达,导致气道黏膜产生过敏性炎症反应,引起气道高反应性,诱导哮喘慢性炎症反应发生。分析 ET-1 水平随病情进展而升高的原因在于,ET-1 水平与气道炎症及支气管黏膜水肿有关,当发生支气管痉挛、通气障碍后,患儿可出现不同程度缺血、缺氧,从而大量释放 ET-1,加重病情^[21-22]。因此,EGF、ET-1 水平与支气管哮喘患儿病情程度存在紧密联系。

目前临床已证实^[23]慢性炎症与支气管哮喘的发生、发展相关,认为细胞外基质聚集、新生血管生成、气道重塑均于长期慢性炎症因子的刺激下形成。本研究结果发现,VEGF、ET-1 水平与痰液气道炎症指标及肺功能具有显著相关性,进一步说明 VEGF、ET-1 与支气管哮喘病情的关系。TNF- α 为一种前炎症细胞因子,可诱导促进炎症细胞浸润与活化,导致炎症介质释放,从而加重哮喘病情,且 TNF- α 可激活成纤维母细胞分泌胶原纤维,刺激气道平滑肌收缩,引发气道细胞异常增殖;IL-6 为 TH2 细胞分泌的细胞因子,可加强 IL-4 促进 IgE 的合成,参与机体免疫反应、免疫调节,而 IL-10 可抑制促炎症因子合成分泌,清除炎症部位嗜酸粒细胞,从而缓解支气管哮喘炎症状态^[24-25]。因此,临床可通过 VEGF、ET-1 水平初步评估患儿炎症状态及肺功能受损情况。基于上述研究结果,本研究首次采用 ROC 分析 VEGF、ET-1 对支气管哮喘病情的评估价值,结果发现二者联合评估 AUC 为 0.912,具有较高评估价值。此外,本研究还发现支气管哮喘患儿 VEGF、ET-1 高水平时病情加重风险是低水平的 2.922 倍、2.641 倍,且在支气管哮喘患儿病情

加重风险中存在正相加交互作用,二者同时存在时效应增强。

综上所述,VEGF、ET-1 与支气管哮喘患儿气道炎症及肺功能密切相关,为临床早期评估病情、制定治疗方案提供参考,以改善预后。

[参考文献]

- [1] Kunc P, Fabry J, Lucanska M, et al. Biomarkers of bronchial asthma[J]. *Physiol Res*, 2020, 27(69): 29-34.
- [2] Schoettler N, Strek ME. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine[J]. *Chest*, 2020, 157(3): 516-528.
- [3] Green I, Merzon E, Vinker S, et al. COVID-19 susceptibility in bronchial asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(2): 684-692.
- [4] Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(3): 757-765.
- [5] Shi Y, Hu Y, Cui B, et al. Vascular endothelial growth factor-mediated peritoneal neoangiogenesis in peritoneal dialysis[J]. *Perit Dial Int*, 2022, 42(1): 25-38.
- [6] Babaahmadi-Rezaei H, Mohamed R, Dayati P, et al. Endothelin-1 dependent expression of GAG genes involves NOX and p38 mediated Smad linker region phosphorylation[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2022, 49(7): 710-718.
- [7] 马莹, 刘建秋, 王雪慧. 平喘颗粒对哮喘大鼠 VEGF、bFGF 表达及气道重塑的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(2): 191-193.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 中华医学会全科医学分会. 中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 36(5): 331-336.
- [9] Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, et al. Advances and highlights in asthma in 2021[J]. *Allergy*, 2021, 76(11): 3390-3407.
- [10] Green I, Merzon E, Vinker S, et al. COVID-19 susceptibility in bronchial asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(2): 684-692.
- [11] Dixon EG, King C, Lilley A, et al. Deprescribing montelukast in children with asthma: a systematic review[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(1): 47-49.
- [12] Héluain V, Guilleminault L, Hermant C, et al. Place de thermoplastie bronchique dans la prise en charge de l'asthme sévère Bronchial thermoplasty for severe asthma[J]. *Rev Mal Respir*, 2021, 38(3): 289-296.
- [13] 张蓓, 杨召川, 王增兰, 等. 复方异丙托溴铵联合布地奈德对支气管哮喘患儿血管内皮生长因子与转化生长因子 $\beta 1$ 和单核细胞趋化蛋白 4 水平及肺功能的影响[J]. *中国医药*, 2021, 16(4): 521-524.
- [14] 褚明慧, 赵英弟, 黄妍. 支气管哮喘合并肺炎原体感染患儿血清 CD40L 与血管细胞黏附分子-1 水平的变化及意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(17): 1814-1817.
- [15] Gomułka K, Liebhart J, Jaskuła E, et al. Influence of vascular endothelial growth factor on neutrophil activation in asthmatics[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2022, 39(2): 275-280.
- [16] Gomułka K, Liebhart J, Lange A, et al. Vascular endothelial growth factor-activated basophils in asthmatics[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2020, 37(4): 584-589.
- [17] Gomułka K, Liebhart J, Jaskuła E, et al. Peripheral blood eosinophils priming and in vitro vascular endothelial growth factor stimulation in asthmatics [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2021, 38(5): 850-854.
- [18] Labram B, Namvar S, Hussell T, et al. Endothelin-1 mediates *Aspergillus fumigatus*-induced airway inflammation and remodelling[J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49(6): 861-873.
- [19] Wongtrakool C, Ko J, Jang AJ, et al. MicroRNA-98 reduces nerve growth factor expression in nicotine-induced airway remodeling[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(52): 18051-18064.
- [20] Catar R, Herse-Naether M, Zhu N, et al. Autoantibodies targeting AT1- and ETA-Receptors link endothelial proliferation and coagulation via Ets-1 transcription factor[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 244.
- [21] 祝珺, 张玉岩, 李成帅, 等. 孟鲁司特联合沙丁胺醇治疗小儿支气管哮喘的效果及对 ET-1、CysLTs 水平的影响[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(9): 1097-1100, 1104.
- [22] 郭静, 刘泮力. 肿瘤坏死因子- α 、内皮素-1、免疫球蛋白 E 和血栓素 B2 水平与肺炎支原体感染老年哮喘患者病情严重程度的关系[J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(7): 863-865, 869.
- [23] Sharma V, Cowan DC. Obesity, inflammation, and severe asthma: an update[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2021, 21(12): 46.
- [24] Lechner A, Henkel FDR, Hartung F, et al. Macrophages acquire a TNF-dependent inflammatory memory in allergic asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(6): 2078-2090.
- [25] Dastgheib SA, Aarafi H, Bahrami R, et al. Association of IL-10-1082G>A, -819C>T and -592C>A Polymorphisms with susceptibility to asthma in children: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2022, 54(1): 4-15.

(本文编辑: 刘斯静)