

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.24.024

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201021.1656.010.html\(2020-10-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201021.1656.010.html(2020-10-21))

支气管哮喘患儿对糖皮质激素的反应性与 PVT1 的相关性研究*

吴迎爽,薛向东,王大伟,程渊博,王利红,韩 露
(河北省张家口市第一医院儿科 075000)

[摘要] **目的** 探讨支气管哮喘患儿对糖皮质激素治疗的反应性与血浆浆细胞瘤多样异位基因 1(PVT1)表达水平的相关性。**方法** 选取 2019 年 1—12 月该院收治的 60 例支气管哮喘患儿为研究对象,采用丙酸氟替卡松吸入气雾剂进行治疗,根据治疗反应性将患儿分为激素敏感型哮喘(SSA)组($n=35$)与激素抵抗型哮喘(SRA)组($n=25$)。于治疗前后检测两组血浆 PVT1 表达水平、肺功能指标[1 s 用力呼气量(FEV1)、呼气峰流速值(PEF)]、诱导痰中性粒细胞计数(S-NEU)、诱导痰嗜酸性细胞计数(S-EOS)、血液中性粒细胞计数(B-NEU)、血液嗜酸性细胞计数(B-EOS),采用 Pearson 分析进行相关性分析。**结果** 治疗前,SRA 组 PVT1 [(3.55 ± 1.42) vs. (2.28 ± 1.06)]表达水平明显高于 SSA 组($P<0.05$)。治疗后,SRA 组血浆 PVT1 [(3.11 ± 1.36) vs. (1.15 ± 0.83)]表达水平明显高于 SSA 组($P<0.05$);SRA 组 FEV1 [$(42.18\pm2.15)\%$ vs. $(76.30\pm7.33)\%$]、PEF [(47.52 ± 5.83) vs. (68.11 ± 6.33)]均明显低于 SSA 组($P<0.05$);SRA 组 S-NEU [$(30.84\pm4.29)\%$ vs. $(6.17\pm1.32)\%$]、S-EOS [$(4.85\pm1.60)\%$ vs. $(2.19\pm0.80)\%$]、B-NEU [$(28.75\pm4.66)\%$ vs. $(12.46\pm2.06)\%$]、B-EOS [$(3.53\pm0.90)\%$ vs. $(1.22\pm0.45)\%$]均明显高于 SSA 组($P<0.05$);PVT1 与 FEV1 呈负相关($r=-0.425$, $P=0.036$),与 PEF、S-NEU 呈正相关($r=0.397$, 0.443 , $P=0.040$, 0.012)。**结论** PVT1 能够预测支气管哮喘患儿对糖皮质激素治疗的反应性。

[关键词] 哮喘;儿童;激素敏感型哮喘;激素抵抗型哮喘;浆细胞瘤多样异位基因 1;糖皮质激素治疗反应性
[中图分类号] R72 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)24-4143-04

Correlation between responsiveness to glucocorticoids and PVT1 in children with bronchial asthma*

WU Yingshuang, XUE Xiangdong, WANG Dawei, CHEN Yuanbo, WANG Lihong, HAN Lu
(Department of Pediatrics, Zhangjiakou Municipal First Hospital, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between responsiveness to glucocorticoid therapy and plasma expression level of plasmacytoma variant translocation 1(PVT1) in children patients with bronchial asthma. **Methods** A total of 60 children patients with bronchial asthma in this hospital from January to December 2019 were selected as the study subjects. Fluticasone propionate inhaled aerosol was used to treatment. The children patients were divided into the steroid sensitive asthma (SSA) group ($n=35$) and the steroid resistant asthma (SRA) group ($n=25$) according to the responsiveness of treatment. The plasma expression level of PVT1, lung function indicators [1 s forced expiratory volume (FEV1), peak expiratory flow (PEF)], sputum induction neutrophil (S-NEU), sputum induction eosinophil (S-EOS), blood neutrophil (B-NEU), blood eosinophil (B-EOS) before and after treatment were detected in the two groups. The Pearson analysis was used for conducting the correlation analysis. **Results** Before treatment, the expression level of PVT1 of the SRA group was significantly higher than that of the SSA group [(3.55 ± 1.42) vs. (2.28 ± 1.06) , $P<0.05$]. After treatment, the expression level of PVT1 of the SRA group was significantly higher than that of the SSA group [(3.11 ± 1.36) vs. (1.15 ± 0.83) , $P<0.05$]. FEV1 and PEF of the SRA group were

* 基金项目:河北省张家口市重点研发计划项目(40191360-1)。 作者简介:吴迎爽(1983—),主治医师,硕士,主要从事小儿支气管哮喘研究。

significantly lower than those of the SSA group $[(42.18 \pm 2.15)\% \text{ vs. } (76.30 \pm 7.33)\%, (47.52 \pm 5.83) \text{ vs. } (68.11 \pm 6.33)], P < 0.05]$. S-NEU, S-EOS, B-NEU and B-EOS of the SRA group were significantly higher than those of the SSA group $[(30.84 \pm 4.29)\% \text{ vs. } (6.17 \pm 1.32)\%, (4.85 \pm 1.60)\% \text{ vs. } (2.19 \pm 0.80)\%, (28.75 \pm 4.66)\% \text{ vs. } (12.46 \pm 2.06)\%, (3.53 \pm 0.90)\% \text{ vs. } 1.22 \pm 0.45)\%, P < 0.05]$. PVT1 was negatively correlated with FEV1 ($r = -0.425, P = 0.036$), and positively correlated with PEF and S-NEU ($r = -0.397, 0.443, P = 0.040, 0.012$). **Conclusion** PVT1 could predict the responsiveness to glucocorticoid therapy in children patients with bronchial asthma.

[Key words] asthma; child; steroid sensitive asthma; steroid resistant asthma; psmacytoma variant translocation 1; responsiveness to glucocorticoid therapy

支气管哮喘是由多种细胞(如中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等)和细胞组分参与的慢性气道炎症,与气道高反应性相关,常出现广泛而多变的可逆性呼气气流受限,若治疗不及时可产生气道不可逆性缩窄和气道重塑^[1]。近年来儿童支气管哮喘的患病率及病死率均有上升趋势。糖皮质激素作为哮喘的一线治疗已广泛用于临床,大多数哮喘患者在使用糖皮质激素后短时间内临床症状及病理生理变化得到明显改善,为激素敏感型哮喘(steroid sensitive asthma, SSA);但也有部分患者对大剂量糖皮质激素治疗临床反应差,疗效不理想,为激素抵抗型哮喘(steroid resistant asthma, SRA)^[2]。随着糖皮质激素在临床中的广泛使用, SRA 的发病率越来越高,如果不明确支气管哮喘的类型,不仅会耽误患者的病情,也会浪费医疗资源。明确支气管哮喘的预测因子,以对 SSA 与 SRA 进行区分,是临床值得研究的重点。浆细胞瘤多样异位基因 1 (pasmacytoma variant translocation 1, PVT1)是位于染色体 8q24 区的 lncRNA^[3],有研究发现,其不仅与某些肿瘤的发生、发展有关,在支气管哮喘患者与健康者中也存在差异^[4],提示 PVT1 可能会成为支气管哮喘等呼吸系统疾病的潜在生物标志物。但目前关于 PVT1 在支气管哮喘中,特别是以儿童为研究对象的研究报道少见。基于此,本研究将探讨支气管哮喘患儿对糖皮质激素治疗的反应性与血浆 PVT1 表达水平的相关性,以期临床提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1—12 月本院收治的 60 例支气管哮喘患儿为研究对象。纳入标准:(1)所有患儿均符合中华医学会儿科学分会呼吸学组发布的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》与中华医学会儿科学分会哮喘学组发布的《支气管哮喘基层诊疗指南(2018 版)》中关于支气管哮喘的诊断标准;(2)SSA 与 SRA 诊断均符合 2014 年欧洲呼吸学会、美国胸科学会发布的《重度哮喘的定义、评估和治疗》及相关文献报道的标准^[5];糖皮质激素治疗后 SSA 的 1 s 用力呼气量(FEV1)改善大于 25%, SRA 的 FEV1 改善低于 15%;(3)FEV1 小于等于 75%;(4)用药依从性好;

(5)经过医院医学伦理委员会的审批,患儿家属均知情及签署知情同意书。排除标准:(1)重症支气管哮喘患儿;(2)合并消化性溃疡、反流性食管炎及其他呼吸系统疾病的患儿;(3)常接触致敏应变原的患儿;(4)使用其他激素的患儿;(5)对治疗药物过敏的患儿。60 例患儿中男 36 例,女 24 例;年龄 6~14 岁,平均 (9.22 ± 2.53) 岁;病程 0.5~4.0 年,平均 (2.44 ± 1.15) 年。根据患儿对糖皮质激素治疗的反应性分为 SSA 组与 SRA 组, SSA 组 35 例,其中男 19 例,女 16 例,平均年龄 (9.08 ± 2.17) 岁,平均病程 (2.15 ± 1.08) 年; SRA 组 25 例,其中男 17 例,女 8 例,平均年龄 (9.468 ± 2.52) 岁,平均病程 (2.60 ± 1.29) 年。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

所有支气管哮喘患儿均使用丙酸氟替卡松吸入气雾剂(Glaxo Wellcome S. A, 国药准字 H20130190, 50 μg $\times$ 60 揿/瓶)进行治疗,每次 50~100 μg , 每天 2 次,起始剂量应根据病情的严重程度而定。连续使用 1 周。

1.2.2 观察指标

(1)血浆 PVT1 表达水平的检测:于清晨抽取外周静脉血 3 mL,离心分离血浆,采用荧光定量 PCR 技术检测血浆中 PVT1 的表达水平。(2)肺功能的检测:采用肺 CHEST-肺功能仪(HI-801 型,南京奥邦医疗科技有限公司)检测 FEV1、呼气峰流速值(PEF)。(3)诱导痰中性粒细胞计数(S-NEU)、诱导痰嗜酸性粒细胞计数(S-EOS)、血液中性粒细胞计数(B-NEU)、血液嗜酸性粒细胞计数(B-EOS)的检测:采用高渗盐水对患儿进行雾化 15 min,取痰涂片染色,对 S-NEU、S-EOS 进行计数;采用血细胞分析仪对 B-NEU、B-EOS 进行计数。

1.3 统计学处理

使用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 PVT1 相对表达水平比较

治疗前, SRA 组 PVT1 表达水平明显高于 SSA 组($P<0.05$); 治疗后, SSA 组 PVT1 表达水平明显降低($P<0.05$), SRA 组 PVT1 表达水平无明显变化($P>0.05$), SSA 组 PVT1 表达水平明显低于 SRA 组($P<0.05$), 见表 1。

表 1 治疗前后两组 PVT1 相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)				
时间	SSA 组($n=35$)	SRA 组($n=25$)	t	P
治疗前	2.28±1.06	3.55±1.42	2.859	0.007
治疗后	1.15±0.83 ^a	3.11±1.36	4.116	0.000

^a: $P<0.05$, 与同组治疗前比较。

2.2 两组肺功能指标比较

治疗前, 两组 FEV1、PEF 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, SRA 组 FEV1 无明显变化($P>0.05$), PEF 明显增高, 且水平均明显高于 SRA 组($P<0.05$), 见表 2。

表 2 治疗前后两组肺功能指标比较($\bar{x}\pm s, \%$)				
项目	SSA 组($n=35$)	SRA 组($n=25$)	t	P
FEV1				
治疗前	44.20±3.83	44.65±3.74	0.436	0.558
治疗后	76.30±7.33 ^a	42.18±2.15	5.229	0.000
PEF				
治疗前	36.52±4.90	36.70±4.68	0.380	0.513
治疗后	68.11±6.33 ^a	47.52±5.83 ^a	4.517	0.000

^a: $P<0.05$, 与同组治疗前比较。

2.3 两组 S-NEU、S-EOS、B-NEU、B-EOS 比较

治疗前, 两组 S-NEU、S-EOS、B-NEU、B-EOS 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 两组 SRA 组 S-NEU、S-EOS、B-NEU、B-EOS 均明显降低($P<0.05$), 且 SSA 组水平均明显低于 SRA 组($P<0.05$), 见表 3。

表 3 治疗前后两组 S-NEU、S-EOS、B-NEU、B-EOS 比较($\bar{x}\pm s, \%$)				
项目	SSA 组($n=35$)	SRA 组($n=25$)	t	P
S-NEU				
治疗前	47.22±6.13	47.68±6.45	0.308	0.675
治疗后	6.17±1.32 ^a	30.84±4.29 ^a	5.732	0.000
S-EOS				
治疗前	7.80±3.55	7.75±5.38	0.516	0.480
治疗后	2.19±0.80 ^a	4.85±1.60 ^a	2.873	0.006
B-NEU				
治疗前	4.85±1.60 ^a	12.46±2.06 ^a	0.682	0.311
治疗后	56.24±8.37	28.75±4.66 ^a	4.779	0.000
B-EOS				
治疗前	6.90±1.87	6.84±1.65	0.527	0.476
治疗后	1.22±0.45 ^a	3.53±0.90 ^a	2.815	0.010

^a: $P<0.05$, 与同组治疗前比较。

2.4 Pearson 相关性分析

PVT1 与 FEV1 呈负相关($P<0.05$), 与 PEF、S-NEU 呈正相关($P<0.05$), 与 S-EOS、B-NEU、B-EOS 无相关性($P>0.05$), 见表 4。

表 4 Pearson 相关性分析		
项目	r	P
FEV1	-0.425	0.036
PEF	0.397	0.040
S-NEU	0.443	0.012
S-EOS	-0.252	0.173
B-NEU	0.077	0.516
B-EOS	0.258	0.172

3 讨 论

支气管哮喘是儿童时期最常见的慢性气道疾病。二十余年来我国儿童支气管哮喘的患病率呈上升趋势。1990 年全国城市 14 岁以下儿童支气管哮喘的累积患病率为 1.09%, 2000 年为 1.97%, 2010 年为 3.02%。哮喘严重影响儿童的身心健康, 也给家庭和社会带来沉重的精神和经济负担^[6-7]。目前我国儿童支气管哮喘的总体控制水平尚不理想。糖皮质激素是目前最有效控制持续性支气管哮喘的药物, 然而, 支气管哮喘人群对糖皮质激素治疗效果存在明显差异, SRA 应用高剂量糖皮质激素治疗效果不佳, 严重影响该类患者的生活质量, 甚至危及生命^[8-9]。对 SSA 与 SRA 患儿进行明确区分, 因此探讨 SRA 发病的具体机制, 制订针对性治疗策略, 对减少糖皮质激素的滥用率、SRA 的发病率及降低医疗资源浪费具有重要意义。

越来越多的研究发现 PVT1 参与多种肿瘤的形成, PVT1 在呼吸系统疾病中的研究主要集中于肺癌及支气管哮喘这两种疾病^[10-12]。AUSTIN 等^[13]对比了哮喘患者和健康者的气道平滑肌原代细胞中的 RNA 发现, 哮喘患者和健康者中的 PVT1 表达水平存在差异, 且在对糖皮质激素敏感的轻症哮喘中出现下降, 在糖皮质激素不敏感的重症哮喘中出现上升。且在重症哮喘组, PVT1 影响气道平滑肌细胞的增殖及 IL-6 的释放, 提示其可能与气道重塑有关。有基础研究发现 PVT1 水平在哮喘组明显升高, 在经细辛脑治疗后其水平出现明显下降, 发现药物通过靶向 In-cRNA PVT1/miR-203/E2F3 信号通路抑制气道平滑肌细胞的增殖和迁移^[14-15]。但其在哮喘发病过程中的作用机制及与激素耐药的相关性目前仍不清楚, 有待进一步研究。

本研究探讨了支气管哮喘患儿对糖皮质激素治疗的反应性与血浆 PVT1 表达水平的相关性, 结果显示治疗前及治疗后 SRA 组血浆 PVT1 表达水平明显高于 SSA 组, 说明 PVT1 可能参与了 SRA 的发生、

发展;治疗后,SRA 组 S-NEU、S-EOS、B-NEU、B-EOS 均明显高于 SSA 组,SRA 组与 PEF、S-NEU 呈正相关,提示中性粒细胞及嗜酸性粒细胞能够反映支气管哮喘患儿的气道炎症情况,促进中性粒细胞及嗜酸性粒细胞的浸润,SRA 可能是通过此途径降低了对糖皮质激素的敏感性。

综上所述,PVT1 能够预测支气管哮喘患儿对糖皮质激素治疗的反应性,PVT1 与其反应性存在一定相关性。

参考文献

[1] 冯云爱,李海潮.不完全可逆气流受限的支气管哮喘的临床特征和预后[J].中华结核和呼吸杂志,2019,42(7):538-542.

[2] 杜小曼,佟训靓.基于机制研究的支气管哮喘靶向药物治疗进展[J].临床药物治疗杂志,2019,17(1):31-35.

[3] 周改,周朦,冯雯,等.浆细胞瘤转化迁移基因 1 在结直肠癌患者血浆中的表达与临床意义[J].江苏大学学报(医学版),2018,28(4):307-312.

[4] 薛向东,吴迎爽,马君,等.支气管哮喘患儿长链非编码 RNA PVT1 的表达及与炎症因子的相关性[J].中国现代医学杂志,2020,30(18):31-35.

[5] NABE T. Steroid-resistant asthma and neutrophils[J]. Biol Pharm Bull,2020,43(1):31-35.

[6] 邓日强,彭峰,杨印楼,等.激素抵抗型哮喘患者对糖皮质激素治疗反应性与其外周静脉血肌动蛋白解聚因子表达水平的相关[J].中国医学创新,2018,15(20):1-5.

[7] 中华医学会儿科学会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J].中华儿科杂志,2008,46(10):745-753.

[8] 闫玉晓.激素抵抗型哮喘发病机制和维生素 D 对其部分机制的影响[J].中国当代儿科杂志,2019,21(7):724-729.

[9] 梁丽,马佳韵,申海霁,等.p38 MAPK 抑制剂对激素抵抗型哮喘患者肺泡巨噬细胞炎症因子的作用[J].临床肺科杂志,2019,24(1):22-26.

[10] 吴皓,李萍,毛世锁.不同时期老年 COPD 患者血清 lncRNA PVT1 水平及其与肺功能的相关性分析[J/OL].重庆医学. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200929.1746.004.html>.

[11] 张子秋,徐天蔚,王朝霞.PVT1 在肿瘤诊断、发生、发展、预后和耐药中的研究进展[J].现代肿瘤医学,2018,26(7):1138-1144.

[12] 李晓珍,任琛琛,刘灵,等.浆细胞瘤多样异位基因 1 在卵巢癌组织中的表达及其对 SKOV3 细胞恶性生物学行为的影响[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2018,25(2):153-157.

[13] AUSTIN P J, TSITSIOU E, BOARDMAN C, et al. Transcriptional profiling identifies the long noncoding RNA plasmacytoma variant translocation (PVT1) as a novel regulator of the asthmatic phenotype in human airway smooth muscle[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017,139(3):780-789.

[14] 邹璐,孙祝美,郭春荣,等.宣肺平喘方对哮喘大鼠气道重塑及上皮-间充质转化相关指标的影响[J].中国中医药科技,2020,27(5):688-693.

[15] 徐晴雯,任冯春,李敏,等.阳和平喘颗粒通过 TGF-β1/Smad 信号通路影响慢性哮喘大鼠气道重塑的机制[J].安徽中医药大学学报,2020,39(3):63-67.

(收稿日期:2020-01-18 修回日期:2020-04-02)

(上接第 4142 页)

[11] 李艳梅,杨吉琴,赵倩,等.SPECT/CT 显像对布鲁菌病脊柱炎的诊断价值[J].中华核医学与分子影像杂志,2016,36(6):516-520.

[12] COBBAERT K, PIETERS A, DEVINCK M, et al. Brucellar spondylodiscitis: case report [J]. Acta Clinica Belgica,2008,62(5):304-307.

[13] ALAA K A, SLEIMAN N, MOHAMMED F, et al. FDG PET/CT of Spinal Brucellosis[J].

Clin Nucl Med,2019,44(6):465-466.

[14] DI GREGORIO F, CAPOBIANCO D, GIACOMUZZI F. Impact of ¹⁸F-FDG-PET/CT in differential diagnosis between tuberculous spondylodiscitis and pyogenic spondylodiscitis[J]. Clin Transl Imag,2017,5(Suppl 1):s106.

(收稿日期:2020-03-11 修回日期:2020-08-13)