

- 14 Wu S, Liu S, Liu Z, et al. Classification of circulating tumor cells by epithelial-mesenchymal transition markers[J]. PLoS One, 2015, 10(4):e0123976.
- 15 Si Y, Lan G, Deng Z, et al. Distribution and clinical significance of circulating tumor cells in nasopharyngeal carcinoma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(7):622-630.
- 16 Agarwal A, Balic M, El-Ashry D, et al. Circulating tumor cells: strategies for capture, analyses, and propagation[J]. Cancer J, 2018, 24(2):70-77.
- 17 陈威鹏,李 印,袁东风,等.食管鳞癌外周血循环肿瘤细胞与临床病理特征的关系[J].中华实验外科杂志,2019,36(3):546-549.
- [收稿日期 2020-05-19][本文编辑 余 军 吕文娟]

本文引用格式

韩亚民,殷 舞,韦 斌,等.直肠癌患者外周血循环肿瘤细胞围手术期变化及临床意义[J].中国临床新医学,2020,13(12):1229-1234.

课题研究 · 论著

毛细支气管炎患儿血清 MMP-9 TIMP-1 及 IL-17 水平的变化及临床意义

赵少聪, 李婉婉, 刘 珍, 孙晓敏

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(编号:2018020681)

作者单位:450052 河南,郑州大学附属儿童医院,河南省儿童医院,郑州儿童医院呼吸科

作者简介:赵少聪(1990-),女,医学硕士,住院医师,研究方向:小儿呼吸系统疾病的诊治。E-mail:1195515426@qq.com

通讯作者:孙晓敏(1972-),女,医学硕士,主任医师,研究方向:小儿呼吸系统、心血管系统疾病的诊治。E-mail:13513892805@163.com

[摘要] **目的** 探讨毛细支气管炎患儿血清基质金属蛋白酶9(MMP-9)、基质金属蛋白酶组织抑制因子1(TIMP-1)和白细胞介素17(IL-17)水平的变化及其临床意义。**方法** 选取2018-10~2019-03该院收治的毛细支气管炎患儿56例,将其分为普通组(32例,包括轻度患儿)和严重组(24例,包括中度和重度患儿),并以同期30名门诊体检健康儿童作为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测三组血清MMP-9、TIMP-1及IL-17水平,探讨MMP-9、TIMP-1、IL-17与毛细支气管炎严重程度的相关性,及其对毛细支气管炎的诊断效能。**结果** 普通组和严重组血清MMP-9、TIMP-1、IL-17水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。严重组血清MMP-9、TIMP-1、IL-17水平高于普通组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman相关分析结果显示,MMP-9($r_s = 0.799$)、TIMP-1($r_s = 0.731$)、IL-17($r_s = 0.756$)与疾病严重程度均呈正相关($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清MMP-9、TIMP-1、IL-17对毛细支气管炎诊断均有参考意义($P < 0.05$),其中以MMP-9的曲线下面积(AUC)最大,诊断效能最佳。**结论** 动态观察患儿血清MMP-9、TIMP-1和IL-17水平可评估疾病的严重程度,且对于毛细支气管炎的早发现、早治疗具有积极意义。

[关键词] 毛细支气管炎; 儿童; 基质金属蛋白酶9; 基质金属蛋白酶组织抑制因子1; 白细胞介素17

[中图分类号] R 725.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)12-1234-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.12.12

Changes of serum MMP-9, TIMP-1 and IL-17 levels in children with bronchiolitis and their clinical significances ZHAO Shao-cong, LI Wan-wan, LIU Zhen, et al. Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Henan 450052, China

[Abstract] **Objective** To explore the changes of serum matrix metalloproteinase 9(MMP-9), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1(TIMP-1) and interleukin-17(IL-17) levels in children with bronchiolitis and their clinical significances. **Methods** Fifty-six children with bronchiolitis admitted to our hospital from October 2018 to March 2019 were selected and divided into common group(32 cases, including children with mild symptom) and se-

vere group(24 cases, including children with moderate and severe symptoms), and 30 healthy children receiving physical examination in the outpatient department in the same period were taken as the control group. The serum levels of MMP-9, TIMP-1 and IL-17 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) in the three groups. The correlation between MMP-9, TIMP-1, IL-17 and the severity of bronchiolitis, and their diagnostic efficacy for bronchiolitis were investigated. **Results** The serum levels of MMP-9, TIMP-1 and IL-17 in the common group and the severe group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of MMP-9, TIMP-1 and IL-17 in the severe group were higher than those in the common group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that MMP-9 ($r_s = 0.799$), TIMP-1 ($r_s = 0.731$) and IL-17 ($r_s = 0.756$) were positively correlated with the severity of the disease ($P < 0.05$). The results of receiver operating characteristic(ROC) curve analysis showed that the serum MMP-9, TIMP-1 and IL-17 had reference significance for the diagnosis of bronchiolitis ($P < 0.05$), among which the area under curve(AUC) of MMP-9 was the largest and the diagnostic efficiency was the best. **Conclusion** Dynamic observation of serum MMP-9, TIMP-1 and IL-17 levels in children can evaluate the severity of the disease, and it has positive significance for the early detection and early treatment of bronchiolitis.

[**Key words**] Bronchiolitis; Children; Matrix metalloproteinase 9(MMP-9); Tissue inhibitor of metalloproteinase 1(TIMP-1); Interleukin-17(IL-17)

毛细支气管炎在婴幼儿疾病中比较常见,临床主要表现为呼吸急促、胸壁凹陷、呼气性喘鸣,该病易反复发作,部分可转化为哮喘甚至呼吸衰竭^[1]。有研究^[2]显示,重度毛细支气管炎是毛细支气管炎后反复喘息发作的危险因素,对于有毛细支气管炎病史且伴呼吸道合胞病毒感染的儿童,其哮喘和过敏性疾病的患病率更高,部分患儿远期预后不佳^[3]。白细胞介素(interleukin, IL)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和基质金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)在呼吸系统炎症性疾病中具有重要的作用^[4,5]。目前对于 MMP-9、TIMP-1 及 IL-17 的水平与毛细支气管炎发生、发展及其严重程度的研究较少。鉴此,本研究通过检测轻、中、重度毛细支气管炎患儿血清 MMP-9、TIMP-1 及 IL-17 水平,探讨其在毛细支气管炎中的变化及临床意义,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2018-10 ~ 2019-03 郑州儿童医院收治的 56 例毛细支气管炎患儿为研究对象,均符合《诸福棠实用儿科学》^[6]中关于毛细支气管炎的诊断标准。排除合并先天性心脏病、免疫缺陷病和其他呼吸系统先天畸形患儿;排除近 2 周内用糖皮质激素和免疫调节剂应用史的患儿。根据《毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014 年版)》^[7]将患儿分为普通组(32 例,包括轻度患儿)和严重组(24 例,包括中度和重度患儿),并以同期 30 名门诊体检健康儿童作为对照组。三组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 三组性别、年龄比较 [$(\bar{x} \pm s), n$]

组别	例数	性别		年龄(月)
		男	女	
严重组	24	14	10	8.61 ± 4.63
普通组	32	14	18	9.92 ± 5.40
对照组	30	15	15	10.52 ± 5.59
F/χ^2	-	1.167		0.899
P	-	0.558		0.411

1.2 检测方法 入组患儿均于治疗前抽取空腹静脉血 3 ml,对照组儿童抽取空腹静脉血 3 ml,室温静置 2 h,以 3 000 r/min 离心 10 min,留取血清, -80 °C 保存待检。采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清中 MMP-9、TIMP-1、IL-17 水平,严格按照试剂盒说明书进行操作,试剂盒购自上海科兴生物工程有限公司。

1.3 统计学方法 应用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,三组间比较采用单因素方差分析,以 LSD- t 检验进行组间两两比较。计数资料以例数(n)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析探讨 MMP-9、TIMP-1、IL-17 水平与毛细支气管炎严重程度的相关性。采用 ROC 曲线(receiver operating characteristic curve)法分析 MMP-9、TIMP-1、IL-17 在毛细支气管炎诊断中的效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 MMP-9、TIMP-1、IL-17 水平比较 三组血清 MMP-9、TIMP-1、IL-17 水平的比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。普通组和严重组血清 MMP-9、

TIMP-1、IL-17 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。严重组血清 MMP-9、TIMP-1、IL-17 水平高于普通组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 三组血清 MMP-9、TIMP-1、IL-17 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMP-9(ng/ml)	TIMP-1(ng/ml)	IL-17(pg/ml)
严重组	24	253.84 ± 48.15 ^{ab}	165.26 ± 32.44 ^{ab}	82.44 ± 11.73 ^{ab}
普通组	32	199.63 ± 43.22 ^a	136.35 ± 26.86 ^a	67.28 ± 10.50 ^a
对照组	30	133.58 ± 26.13	97.89 ± 22.24	53.96 ± 8.92
<i>F</i>	-	62.069	42.217	50.550
<i>P</i>	-	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与普通组比较,^b $P < 0.05$

2.2 血清 MMP-9、TIMP-1、IL-17 水平与疾病严重程度相关性分析结果 将三组血清 MMP-9、TIMP-1、IL-17 指标值与疾病健康程度(严重、普通、健康)进行 Spearman 相关分析,结果显示,MMP-9($r_s = 0.799$)、TIMP-1($r_s = 0.731$)、IL-17($r_s = 0.756$)与疾病严重程度均呈正相关($P < 0.05$)。

2.3 血清 MMP-9、TIMP-1、IL-17 对毛细支气管炎诊断效能的 ROC 曲线分析结果 ROC 曲线分析结果显示,血清 MMP-9、TIMP-1、IL-17 对毛细支气管炎诊断有参考意义($P < 0.05$),其中以 MMP-9 的曲线下面积(area under curve, AUC)最大,诊断效能最佳。见表 3、图 1。

表 3 血清 MMP-9、TIMP-1、IL-17 对毛细支气管炎诊断效能的 ROC 曲线分析结果

指标	AUC	<i>P</i>	截断值	截断值对应的灵敏度(%)	截断值对应的特异度(%)
MMP-9	0.948	0.000	0.808	87.50	93.30
TIMP-1	0.910	0.000	0.683	75.00	93.30
IL-17	0.898	0.000	0.660	89.30	76.70

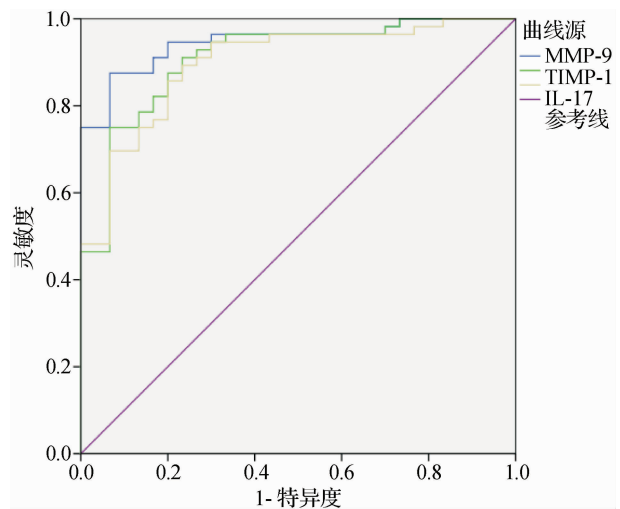


图 1 血清 MMP-9、TIMP-1、IL-17 对毛细支气管炎诊断效能 ROC 曲线图

3 讨论

3.1 毛细支气管炎多见于 2 岁以下婴幼儿,是一种急性感染性疾病,毛细支气管炎与婴幼儿喘息的反复发作有密切联系。毛细支气管炎发病机制目前仍未完全阐明,一些研究提示免疫功能紊乱参与了该病的发生和发展^[8],严重感染后机体产生的自身免疫反应常常会对肺部造成免疫损害而加重病情^[9]。IL-17 是辅助性 T 细胞 17(Th17)细胞因子的家族成员。IL-17 细胞因子超家族成员都是以异源二聚体或同源二聚体的形式行使功能的,其家族成员中的 IL-17A、IL-17E 与 IL-17F 三种细胞因子是重要的促炎症因子^[10]。IL-17 主要是通过其他细胞因子、转化生长因子、前列腺素类来引起特定的促炎免疫反应^[11]。本研究结果显示,血清 IL-17 水平与毛细支气管炎严重程度呈正相关,提示 IL-17 参与了毛细支气管炎的发病过程,对患儿毛细支气管炎严重程度的评估具有指导意义。MMPs 是一组含 Zn^{2+} 和 Ca^{2+} 依赖的可以降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的酶类,其可作为一种调节因子引起复杂的瀑布式酶联激活过程,也可作用于细胞因子、黏附分子、生长因子以及生成各种生物活性片段以增强或减弱生物学效应^[12]。MMP-9 的生理作用广泛,能分解呼吸道和肺内结构复合物[如 ECM 和基底膜],参与呼吸道和肺的重建^[13]。TIMPs 是一组内源性多功能糖蛋白家族,是 MMPs 的天然抑制因子,TIMP-1 可通过抑制 MMP-9 的活性,而对呼吸系统 ECM 和基底膜产生保护和修复作用^[14]。本研究结果显示,毛细支气管炎患儿的血清 MMP-9、TIMP-1 水平显著高于对照组,考虑这是由于 MMP-9 表达升高后作用于支气管、肺组织导致其发生损伤,而机体 TIMP-1 发生代偿性升高以修复 ECM 和基底膜^[15]。血清 MMP-9、TIMP-1 水平与毛细支气管炎严重程度呈正相关,提示 MMP-9 和 TIMP-1 水平变化对于了解患儿病情有重要的临床意义。毛细支气管炎患儿急性期小气道有明显的阻塞,部分患儿可能会长期有肺功能的异常,进而转化成哮喘^[16],通过动态监测长期存在肺功能异常患儿血清的 MMP-9、TIMP-1 水平变化有利于评估患儿预后,同时也可以利用 TIMP-1 的抑制作用开发药物以阻止疾病的进展。

3.2 ROC 曲线下面积在 0.7 ~ 0.9 时提示探讨指标用于诊断有一定的准确性,在 0.9 以上时准确性较高^[17]。本研究显示,MMP-9、TIMP-1、IL-17 的 AUC 分别为 0.948、0.910、0.898,显示这三个指标对毛细支气管炎均有诊断价值,其中以 MMP-9 的 AUC

最大,诊断价值最高。

综上所述,血清 MMP-9、TIMP-1、IL-17 表达水平与毛细支气管炎的严重程度具有相关性。因此,动态观察患儿血清 MMP-9、TIMP-1、IL-17 水平对评估疾病情况和预后,以及对疾病的早发现、早治疗有积极意义。

参考文献

- Balinotti JE, Colom A, Kofman C, et al. Association between the Asthma Predictive Index and levels of exhaled nitric oxide in infants and toddlers with recurrent wheezing [J]. Arch Argent Pediatr, 2013,111(3):191-195.
- 白 珺. 婴幼儿重度毛细支气管炎及其后反复喘息发作的相关因素研究[J]. 中国妇幼保健,2014,29(27):4421-4423.
- Takeyama A, Hashimoto K, Sato M, et al. Clinical and epidemiologic factors related to subsequent wheezing after virus-induced lower respiratory tract infections in hospitalized pediatric patients younger than 3 years[J]. Eur J Pediatr, 2014,173(7):959-966.
- Mancuso RI, Miyaji EN, Silva CCF, et al. Impaired expression of CXCL5 and matrix metalloproteinases in the lungs of mice with high susceptibility to Streptococcus pneumoniae infection[J]. Immun Inflamm Dis, 2018,6(1):128-142.
- Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease[J]. Immunology, 2010, 129(3):311-321.
- 江载芳,申昆玲,沈 颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2015:1276-1277.
- 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会呼吸学组. 毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014年版)[J]. 中华儿科杂志,2015,53(3):168-171.
- Vandini S, Calamelli E, Faldella G, et al. Immune and inflammatory response in bronchiolitis due to respiratory Syncytial Virus and Rhino-

- virus infections in infants[J]. Paediatr Respir Rev,2017,24:60-64.
- 庞铭兴,黄 真. 布地奈德联合利巴韦林氨溴索雾化吸入治疗毛细支气管炎的疗效观察[J]. 中国临床新医学,2013,6(5):444-447.
- Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family[J]. Nat Rev Immunol,2009,9(8):556-567.
- Kawaguchi M, Fujita J, Kokubu F, et al. IL-17F-induced IL-11 release in bronchial epithelial cells via MSK1-CREB pathway [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2009,296(5):L804-L810.
- 刘雅丽,张 立,金海燕,等. MMP-9/TIMP-1 在哮喘气道重塑中的作用及抗-RANTES 抗体的干预作用[J]. 中国临床药理学与治疗学,2008,13(9):985-990.
- Prause O, Bozinovski S, Anderson GP, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 concentration and activity after stimulation with interleukin-17 in mouse airways[J]. Thorax,2004,59(4):313-317.
- Hsu AT, Barrett CD, DeBusk GM, et al. Kinetics and role of plasma matrix metalloproteinase-9 expression in acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome[J]. Shock,2015,44(2):128-136.
- 刘会青,李 方,张爱国,等. 肺炎患儿血清 MMP-9、TIMP-1、sICAM-1、IL-6 的变化及其意义[J]. 实验与检验医学,2019,37(3):477-479.
- 黄坤玲,刘建华,刘向飞,等. 喘息性疾病婴幼儿肺功能状况及其诊断价值分析[J]. 中国医师杂志,2018,20(4):560-563.
- Hajian-Tilaki K. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation [J]. Caspian J Intern Med, 2013,4(2):627-635.

[收稿日期 2020-04-17][本文编辑 余 军 吕文娟]

本文引用格式

赵少聪,李婉婉,刘 珍,等. 细支气管炎患儿血清 MMP-9 TIMP-1 及 IL-17 水平的变化及临床意义[J]. 中国临床新医学,2020,13(12):1234-1237.