



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.016

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.016>

· 论著摘要 ·

血管内皮生长因子、血清内皮素-1 与支气管哮喘肺功能、气道炎症的关系及临床意义分析

王艳辉 王晶晶 黄歆 赵雪娇 李慧

【摘要】 目的 探讨血管内皮生长因子(VEGF)、血清内皮素-1(ET-1)与支气管哮喘肺功能、气道炎症的关系及临床意义。**方法** 选取 2020 年 2 月~2022 年 12 月我院收治的支气管哮喘患者 289 例作为哮喘组(包括急性发作期组 95 例、慢性持续期组 194 例),另选取 60 例我院同期健康体检者作为对照组;又按照哮喘严重程度将哮喘组患者分为轻度组(98 例)、中度组(115 例)、重度组(49 例)与危重度组(27 例)。比较各组及不同严重程度哮喘患者肺功能、气道重塑情况及实验室检查结果。采用 Pearson 相关分析评估血清 VEGF、ET-1 与支气管哮喘肺功能、气道炎症、气道重塑的相关性。**结果** 与对照组比较,哮喘组患者第 1 s 用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC)、 $IL-10$ 、 FEV_1 占预计值百分比($FEV_1\%$)均更低,呼气流量峰值(PEF)日变异率、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、 $IL-6$ 、支气管管壁厚度/外径(T/D)、支气管总横截面积(WA)、VEGF、ET-1 水平均更高;与慢性持续期组比较,急性发作期组患者 FEV_1/FVC 、 $IL-10$ 、 $FEV_1\%$ 均更低,PEF 日变异率、TNF- α 、 $IL-6$ 、T/D、WA、VEGF、ET-1 均更高;轻度组、中度组、重度组、危重度组患者 $FEV_1\%$ 、 FEV_1/FVC 、 $IL-10$ 水平均依次降低,PEF 日变异率、TNF- α 、 $IL-6$ 、T/D、WA、VEGF、ET-1 水平均依次升高($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,血清 VEGF、ET-1 与 $FEV_1\%$ 、 FEV_1/FVC 及 $IL-10$ 均呈负相关,与 PEF 日变异率、TNF- α 、 $IL-6$ 、T/D、WA 均呈正相关($P < 0.05$)。**结论** 不同严重程度哮喘患者肺功能、气道炎症、气道重塑及血清 VEGF、ET-1 水平差异明显,且血清 VEGF、ET-1 与患者肺功能、气道炎症、气道重塑关系密切,在评估患者病情、发现有效的治疗靶点中具有重要意义。

【关键词】 支气管哮喘; 血管内皮生长因子; 血清内皮素-1; 肺功能; 相关性**【中图分类号】** R562.2+5**【文献标识码】** A

支气管哮喘(简称哮喘)是以炎症因子活化、气道高反应性为特点的慢性呼吸道疾病,气道慢性炎症是哮喘病理改变、反复发作的主要机制^[1]。哮喘病因复杂,患者气道炎症发生过程中血清内皮素-1(ET-1)作为长效、强效血管收缩调节因子,可促进气道血管内皮花生四烯酸代谢,诱导炎症因子表达,刺激肺毛细血管、肺静脉强烈收缩,增加肺循环阻力,损害患者肺功能^[2]。血管内皮生长因子(VEGF)具有增加血管渗透性、诱导血管新生、促血管内皮细胞生长迁移等作用,其参与哮喘患者肺部组织血管增生,可反映哮喘病情严重程度^[3-4]。本研究检测急性发作期、慢性持续期哮喘患者血清 VEGF、ET-1 表达水平,分析血清 VEGF、ET-1 与支气管哮喘肺功能、气道炎症的关系,旨在探索哮喘发生机制,为实现哮喘个性化防治提供参考。

对象与方法

1. 对象:选取 2020 年 2 月~2022 年 12 月我院收治的 289 例支气管哮喘患者作为哮喘组。纳入标准:(1)均符合《支气管哮

喘防治指南(2020 年版)》中哮喘的诊断标准^[5];(2)存在不同程度咳嗽、胸闷、呼吸困难等症状;(3)近期无抗生素、激素、免疫调节剂使用史;(4)依从性良好。排除标准:(1)近期有呼吸道感染史、伴有其他肺部疾病或其他呼吸系统疾病(肺结核、慢阻肺等);(2)免疫性疾病、恶性肿瘤;(3)妊娠及哺乳期;(4)重要脏器功能障碍。另外选取我院同期 60 例无相关疾病家族史及个人史的健康体检者作为对照组。哮喘组男 156 例、女 133 例,年龄 19~67 岁,平均年龄(42.95 ± 11.72)岁,平均 BMI(23.90 ± 1.13) kg/m^2 ,吸烟 116 例(40.14%);对照组男 30 例、女 30 例,年龄 19~65 岁,平均年龄(41.82 ± 11.33)岁,平均 BMI(23.82 ± 1.20) kg/m^2 ,吸烟 38 例(63.33%);两组受试者上述资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。根据《支气管哮喘防治指南(2020 年版)》^[5],按照分期标准哮喘组患者分为急性发作期组(95 例)与慢性持续期组(194 例);又按照哮喘严重程度将其分为轻度组(98 例,走路无异常,活动后咳嗽,休息可缓解)、中度组(115 例,活动后气喘、呼吸困难,需吸氧,肺部哮鸣音)、重度组(49 例,端坐呼吸、心跳加速等,无法连贯说话)与危重度组(27 例,严重缺氧、口唇紫绀或昏迷等,无法说话,需及时抢救)。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者家属均知情同意。

基金项目:廊坊市科学技术研究与发展计划自筹经费项目(2022013115)

作者单位:065700 河北省廊坊市第四人民医院内科(王艳辉),儿科(王晶晶),骨科(黄歆、李慧),手术室(赵雪娇)

通讯作者:王晶晶, E-mail:490373656@qq.com

2. 方法:收集所有受试者一般临床资料、实验室检查结果、肺功能及气道重塑情况,包括性别、年龄、BMI、吸烟史、第 1 s 用力呼气容积(FEV_1)占预计值百分比($FEV_1\%$)、 FEV_1 /用力肺活量(FVC)、6:00、12:00、18:00、24:00 时呼气流量峰值(PEF)、IL-10、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-6、VEGF、ET-1 水平、气道内径(L)、外径(D)。计算 PEF 日变异率、支气管管壁厚度(T)、T/D、管壁面积/支气管道总横截面积(WA): $PEF \text{ 日变异率}(\%) = [(\text{最大 PEF}-\text{最小 PEF})/(\text{最大 PEF} + \text{最小 PEF})] \times 0.5 \times 100\%$; $T = (D-L)/2$; $WA = (D^2-L^2)/D^2 \times 100\%$ 。

3. 统计学处理:应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析检验,两组间比较采用 t 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 *pearson* 相关分析评估血清 VEGF、ET-1 与哮喘患者肺功能、气道炎症、气道重塑的相关

性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 哮喘组与对照组受试者肺功能、气道重塑情况及实验室检查结果比较:与对照组比较,哮喘组患者 FEV_1 /FVC、IL-10、 $FEV_1\%$ 均更低,PEF 日变异率、TNF- α 、IL-6、T/D、WA、VEGF、ET-1 均更高($P < 0.05$)。见表 1。

2. 急性发作期组与慢性持续期组患者肺功能、气道重塑情况及实验室检查结果比较:与慢性持续期组比较,急性发作期组患者 FEV_1 /FVC、IL-10、 $FEV_1\%$ 均更低,PEF 日变异率、TNF- α 、IL-6、T/D、WA、VEGF、ET-1 均更高($P < 0.05$)。见表 2。

3. 不同严重程度哮喘患者肺功能、气道重塑情况及实验室检查结果比较:轻度组、中度组、重度组、危重度组患者 $FEV_1\%$ 、 FEV_1 /FVC、IL-10 水平均依次降低,PEF 日变异率、TNF- α 、IL-6、T/D、WA、VEGF、ET-1 水平均依次升高($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 哮喘组与对照组受试者肺功能、气道重塑情况及实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	$FEV_1\%$ (%)	FEV_1 /FVC (%)	PEF 日变异率 (%)	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-10 (ng/L)
哮喘组	289	77.73 \pm 9.57	70.31 \pm 8.24	17.36 \pm 4.22	30.00 \pm 9.78	19.28 \pm 6.55
对照组	60	87.40 \pm 6.95	88.42 \pm 5.13	9.25 \pm 1.30	10.13 \pm 2.39	29.40 \pm 4.88
t 值		7.427	16.367	14.727	15.624	11.327
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	IL-6 ($\mu\text{g/L}$)	T/D	WA (%)	VEGF (pg/ml)	ET-1 (ng/L)
哮喘组	289	21.07 \pm 6.24	0.33 \pm 0.10	70.60 \pm 7.49	321.15 \pm 88.30	32.06 \pm 11.18
对照组	60	6.30 \pm 0.99	0.23 \pm 0.04	61.18 \pm 2.99	98.94 \pm 30.02	16.33 \pm 5.15
t 值		18.267	7.613	9.698	19.245	10.661
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 急性发作期组与慢性持续期组患者肺功能、气道重塑情况及实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	$FEV_1\%$ (%)	FEV_1 /FVC (%)	PEF 日变异率 (%)	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-10 (ng/L)
急性发作期组	95	68.29 \pm 7.04	60.11 \pm 4.59	25.28 \pm 3.09	40.68 \pm 12.54	12.35 \pm 4.02
慢性持续期组	194	82.36 \pm 5.88	75.30 \pm 6.28	13.48 \pm 3.56	24.77 \pm 7.61	22.67 \pm 7.81
t 值		17.881	20.983	27.952	13.367	12.117
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	IL-6 ($\mu\text{g/L}$)	T/D	WA (%)	VEGF (pg/ml)	ET-1 (ng/L)
急性发作期组	95	28.29 \pm 8.30	0.40 \pm 0.11	74.70 \pm 5.32	430.66 \pm 97.85	44.28 \pm 13.57
慢性持续期组	194	17.54 \pm 5.26	0.29 \pm 0.08	68.59 \pm 6.84	267.53 \pm 82.91	26.07 \pm 8.49
t 值		13.379	13.954	7.645	14.793	13.982
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同严重程度哮喘患者肺功能、气道重塑情况及实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	$FEV_1\%$ (%)	FEV_1 /FVC (%)	PEF 日变异率 (%)	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-10 (ng/L)
轻度组	98	82.51 \pm 4.33	74.05 \pm 6.29	12.18 \pm 2.55	19.25 \pm 5.14	25.11 \pm 4.36
中度组	115	78.96 \pm 6.05 ^a	70.24 \pm 5.76 ^a	16.57 \pm 2.90 ^a	25.47 \pm 5.70 ^a	20.03 \pm 3.99 ^a
重度组	49	73.88 \pm 5.61 ^{ab}	66.88 \pm 6.43 ^{ab}	23.04 \pm 3.13 ^{ab}	40.96 \pm 7.83 ^{ab}	13.48 \pm 2.72 ^{ab}
危重度组	27	62.13 \pm 6.28 ^{abc}	63.26 \pm 5.00 ^{abc}	29.22 \pm 2.82 ^{abc}	68.42 \pm 6.65 ^{abc}	5.45 \pm 1.16 ^{abc}
F 值		108.177	30.477	338.673	544.969	239.515
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	IL-6 ($\mu\text{g/L}$)	T/D	WA (%)	VEGF (pg/ml)	ET-1 (ng/L)
轻度组	98	11.94 \pm 3.15	0.25 \pm 0.06	64.00 \pm 6.05	194.33 \pm 61.90	20.78 \pm 5.30
中度组	115	20.78 \pm 4.66 ^a	0.32 \pm 0.09 ^a	71.25 \pm 5.69 ^a	286.60 \pm 79.25 ^a	30.54 \pm 7.22 ^a
重度组	49	28.60 \pm 5.39 ^{ab}	0.41 \pm 0.10 ^{ab}	75.96 \pm 5.31 ^{ab}	457.32 \pm 80.51 ^{ab}	40.61 \pm 9.57 ^{ab}
危重度组	27	41.78 \pm 4.85 ^{abc}	0.52 \pm 0.11 ^{abc}	82.06 \pm 4.88 ^{abc}	681.49 \pm 77.47 ^{abc}	63.96 \pm 8.49 ^{abc}
F 值		393.276	88.556	95.590	374.412	278.513
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P < 0.05$;与中度组比较,^b $P < 0.05$;与重度组比较,^c $P < 0.05$

4. 相关性分析: *Pearson* 相关分析结果显示, 血清 VEGF、ET-1 在肺功能方面与 FEV₁%、FEV₁/FVC 均呈负相关, 与 PEF 日变异率均呈正相关; 在气道炎症指标方面与 TNF-α、IL-6 均呈正相关, 与 IL-10 均呈负相关; 在气道重塑方面与 T/D、WA 均呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 *Pearson* 相关分析结果

指标	VEGF		ET-1	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
肺功能				
FEV ₁ %	-0.822	<0.001	-0.814	<0.001
FEV ₁ /FVC	-0.827	<0.001	-0.829	<0.001
PEF 日变异率	0.821	<0.001	0.823	<0.001
气道炎症				
TNF-α	0.783	<0.001	0.827	<0.001
IL-6	0.855	<0.001	0.558	<0.001
IL-10	-0.768	<0.001	-0.810	<0.001
气道重塑				
T/D	0.775	<0.001	0.809	<0.001
WA	0.762	<0.001	0.831	<0.001

讨 论

肺功能下降、气道炎症、气道重塑是哮喘的重要特征^[6]。现阶段糖皮质激素吸入是治疗哮喘的重要手段, 但部分患者吸入高浓度糖皮质激素后整体控制水平仍不理想, 无法治愈^[7]。因此, 探究哮喘具体发病机制及新的治疗靶点至关重要。现阶段临床认为, 哮喘呼吸道慢性炎症的关键在于血管反应, 其可增加血管数量, 通过提高血管扩张性、通透性、刺激内皮细胞、促炎性细胞迁移等途径加重哮喘气道炎症^[8]; 同时激活 VEGF、ET-1 等信号通路, 以调节呼吸道炎症、促进血管内皮间质转化、血管再生及重构, 进一步促进哮喘患者呼吸道重塑^[9-10]。

ET-1 与 ET-1 受体广泛分布于呼吸系统, 发挥调节肺通气及呼吸道气流循环的功能^[11]。本研究结果中哮喘急性发作期患者 VEGF、ET-1 水平较慢性持续期患者明显升高, 且轻度组、中度组、重度组、危重度组患者 VEGF、ET-1 水平依次升高, 虽然轻度组患者 VEGF、ET-1 水平在各组中相对较低, 但仍高于正常表达水平。哮喘患者血清 VEGF、ET-1 水平随病情严重程度加重而逐渐升高, 提示其参与了哮喘的急性发作过程。VEGF 可通过旁分泌作用于 VEGF 受体, 诱导支气管微血管增生、内皮细胞增殖, 导致支气管结构紊乱^[12]。同时 VEGF 可诱导 Th2 型特异性免疫反应, 激活树突细胞, 促使固有免疫系统与 Th2 型特异性免疫反应发挥协同作用, 促使哮喘呼吸道炎症进展^[13-14]。ET-1 一方面可促进磷脂酶活化、花生四烯酸代谢, 诱导支气管血管收缩, 活化白三烯、IL 等因子, 损伤气道上皮细胞, 增加毛细血管通透性^[15-16]; 另一方面可结合其他肽类生长因子促使成纤维细胞、平滑肌细胞增殖, 促进氧自由基合成、表达, 引起气道黏膜炎症反应、气道高反应性, 参与气道重塑^[17]。

本研究首次分析血清 VEGF、ET-1 与哮喘患者肺功能、气道炎症的相关性, 结果显示血清 VEGF、ET-1 与 FEV₁%、FEV₁/FVC 及 IL-10 均呈负相关, 与 PEF 日变异率、TNF-α、IL-6、T/D、WA 均呈正相关。在血管反应、气道炎症等病理因素作用下, VEGF、ET-1 表达上调, ET-1 升高可促使 15-脂肪氧合酶、氧自

由基等生成, 分泌多种炎性介质, 并使炎性细胞聚集于肺局部, 损伤其上皮细胞, 进而加重哮喘^[18]。VEGF 过高表达能促进血管生成与气道平滑肌增生, 提高气道黏膜及黏膜下血管通透性, 破坏上皮细胞屏障, 促使上皮组织下胶原沉积, 导致黏膜水肿、气道壁变厚, 影响呼吸功能^[19]。可见血清 VEGF、ET-1 与哮喘气道炎症、肺功能损伤、气道重塑关系密切, 对临床探索哮喘的具体发病机制及有效治疗靶点具有重要指导意义。

综上所述, 哮喘患者血清 VEGF、ET-1 异常升高, 可能参与了气道炎症、肺功能损伤、气道重塑。血清 VEGF、ET-1 检测对评估哮喘患者病情程度、实现哮喘个性化诊疗具有积极意义。

参 考 文 献

[1] Hasegawa K, Craig SS, Teach SJ, et al. Management of Asthma Exacerbations in the Emergency Department [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(7): 2599-2610.

[2] Almikhlafl MA, Haghayeghi K, Gardner A. Endothelin A (ETA) and Endothelin B (ETB) Receptor Subtypes Potentiate Epidermal Growth Factor (EGF)-Mediated Proliferation in Human Asthmatic Bronchial Airway Smooth Muscle [J]. Cureus, 2022, 14(8): 28333.

[3] 张恒丽, 张正伟. 康莱特联合胸腔低渗保留灌注紫杉醇加洛铂治疗非小细胞肺癌并恶性胸腔积液的临床观察 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39(7): 472-474.

[4] Varricchi G, Modestino L, Poto R, et al. Neutrophil extracellular traps and neutrophil-derived mediators as possible biomarkers in bronchial asthma [J]. Clin Exp Med, 2022, 22(2): 285-300.

[5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2020 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.

[6] Cloutier MM, Dixon AE, Krishnan JA, et al. Managing Asthma in Adolescents and Adults; 2020 Asthma Guideline Update From the National Asthma Education and Prevention Program [J]. JAMA, 2020, 324(22): 2301-2317.

[7] Israel E, Cardet JC, Carroll JK, et al. Reliever-Triggered Inhaled Glucocorticoid in Black and Latinx Adults with Asthma [J]. N Engl J Med, 2022, 386(16): 1505-1518.

[8] 唐飞, 王丽娜, 张鹏, 等. 包括右肺中叶在内的支气管热成形术治疗难治性哮喘合并慢性阻塞性肺疾病一例 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39(11): 775-777.

[9] 袁好鑫, 刘幸幸. 内皮素-1 在低氧性肺动脉高压发生发展中的作用 [J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(5): 759-764.

[10] Gomulka K, Liebhart J, Jaskula E, et al. Influence of vascular endothelial growth factor on neutrophil activation in asthmatics [J]. Postepy Dermatol Alergol, 2022, 39(2): 275-280.

[11] Argentino G, Barbieri A, Beri R, et al. Profibrotic Effects of Endothelin-1 on Fibroblasts Are Mediated by Aldosterone in Vitro: Relevance to the Pathogenesis and Therapy of Systemic Sclerosis and Pulmonary Arterial Hypertension [J]. Biomedicines, 2022, 10(11): 2765.

[12] Chang WS, Do JH, Kim KP, et al. The association of plasma cytokines including VEGF with recurrent wheezing in allergic patients [J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2022, 40(1): 47-54.

[13] Shimizu S, Tojima I, Nakamura K, et al. Nasal polyp fibroblasts (NPFs)-derived exosomes are important for the release of vascular endothelial growth factor from cocultured eosinophils and NPFs [J]. Auris Nasus Larynx, 2022, 49(3): 407-414.

[14] 张海利, 董桂兰, 王志强, 等. 阿帕替尼联合依托泊苷应用于广泛期非小细胞肺癌维持治疗的效果及对血管内皮生长因子和其受体 2 水平的影响 [J]. 中国医药, 2023, 18(12): 1798-1801.

[15] Kosacka M, Brzecka A. Endothelin-1 and LOX-1 as Markers of Endothelial Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea Patients [J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(3): 1319.

[16] Hua HS, Wen HC, Weng CM, et al. Histone deacetylase 7 mediates endothelin-1-induced connective tissue growth factor expression in human lung fibroblasts through p300 and activator protein-1 activation [J]. J Biomed Sci, 2021, 28(1): 38.

[17] 田喆, 岑丽兰, 董珏, 等. 内皮素-1 在急性呼吸窘迫综合征发病机制中的研究进展 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2021, 20(12): 895-900.

[18] Pulido I, Ollosi S, Aparisi S, et al. Endothelin-1-Mediated Drug Resistance in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Carcinoma [J]. Cancer Res, 2020, 80(19): 4224-4232.

[19] Kim SH, Pei QM, Jiang P, et al. Effects of dexamethasone on VEGF-induced MUC5AC expression in human primary bronchial epithelial cells: Implications for asthma [J]. Exp Cell Res, 2020, 389(2): 111897.