

论著·临床研究

Clara 细胞分泌蛋白 10 在 5 岁以下 喘息儿童外周血中的表达

王秀芳 侯颖莹 毕丹

(郑州大学第三附属医院儿内科, 河南 郑州 450052)

[摘要] 目的 探讨外周血中 Clara 细胞分泌蛋白 10 (CC10) 和血清总 IgE 浓度在 5 岁以下喘息儿童中的表达。方法 随机选取 5 岁以下反复喘息患儿 59 例, 分为有特应质高危因素的喘息 I 组 ($n=33$) 和无特应质高危因素的喘息 II 组 ($n=26$), 对照组为近期无感染疾病史的外科术前患儿 ($n=23$)。采用固相夹心酶免疫吸附实验 (ELISA) 测定 3 组患儿外周血 CC10 与 IgE 水平。结果 喘息 I 组、II 组 CC10 水平 (3.95 ± 1.26 , 5.41 ± 1.64 ng/mL) 均低于对照组 (8.72 ± 2.23 ng/mL), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 喘息 I 组 CC10 水平低于喘息 II 组 ($P < 0.05$)。喘息 I 组 IgE 水平高于喘息 II 组和对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 喘息 II 组和对照组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。喘息 I 组血清 CC10 与 IgE 呈负相关 ($r = -0.912$, $P < 0.01$)。结论 外周血 CC10 水平在 5 岁以下患儿喘息发作期显著降低, 有特应质高危因素的患儿降低更为明显, 并与外周血 IgE 水平呈负相关。

[中国当代儿科杂志, 2011, 13(3): 199-201]

[关键词] 喘息; Clara 细胞分泌蛋白 10; IgE; 儿童

[中图分类号] R725 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)03-0199-03

Expression of serum Clara cell secretory protein 10 in wheezing children under 5 years old

WANG Xiu-Fang, HOU Ying-Ying, BI Dan. Department of Pediatrics, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Email: wx456@126.com)

Abstract: Objective To study the expression of serum Clara cell secretory protein 10 (CC10) and total IgE concentration in wheezing children under 5 years old. **Methods** Fifty-nine children with recurrent wheezing under 5 years old were classified into two groups: wheezing group 1 with atopic high risks ($n=33$) and wheezing group 2 without atopic high risks ($n=26$). Twenty-three children without infectious diseases served as a control group. Serum levels of CC10 and IgE were measured using a solid-phase sandwich ELISA. **Results** The serum levels of CC10 in wheezing group 1 (3.95 ± 1.26 ng/mL) and wheezing group 2 (5.41 ± 1.64 ng/mL) were significantly lower than those in the control group (8.72 ± 2.23 ng/mL; $P < 0.01$). The wheezing group 1 showed more decreased serum levels of CC10 compared with wheezing group 2 ($P < 0.05$). The serum IgE levels in wheezing group 1 were significantly higher than those in wheezing group 2 and the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in serum IgE levels between the wheezing group 2 and control group. There was a negative correlation between serum levels of CC10 and IgE in wheezing group 1 ($r = -0.912$, $P < 0.01$). **Conclusions** Serum CC10 levels decrease remarkably in wheezing children, and more significant decrease is noted in patients with atopic high risks. Serum CC10 levels are negatively correlated to serum IgE levels in patients with atopic high risks.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(3): 199-201]

Key words: Wheezing; Clara cell secretory protein 10; IgE; Child

喘息是 5 岁以下儿童常见的症状, 反复性喘息常发生于 5 岁及 5 岁以下儿童中, 然而并不是所有喘息的儿童均发展成为哮喘, 中国儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2008 年修订) 中将 5 岁以下儿童喘息分为 3 种临床表型即早期一过性喘息, 早期起

病的持续性喘息 (指 3 岁前起病) 及迟发性喘息/哮喘^[1]。5 岁以下儿童喘息可能来源于以上任一表型, 随着儿童年龄的增长, 前两种表型的患儿喘息渐渐消失, 很少发展成哮喘, 而第三种表型多发展成哮喘, 应给予特别关注。CC10 是 Clara 细胞分泌的主

要功能蛋白,是重要的内源性抗炎因子,可保护远端呼吸道免受炎症损伤,与支气管哮喘的发生和气道高反应性相关,血清 CC10 水平与呼吸道的合成和分泌密切相关,检测血清 CC10 水平可反映肺-血气屏障的完整性及 Clara 细胞分泌 CC10 的水平和趋势,IgE 为哮喘发生的重要促炎因子。本研究对 5 岁以下喘息儿童外周血中 CC10 和 IgE 浓度进行分析,探讨其在 5 岁以下儿童喘息中的意义,为推测儿童喘息预后及哮喘早期干预治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 9 月至 2010 年 4 月我院儿科门诊和病房的喘息患儿 59 例,均为急性发作期,其中男 43 例,女 16 例,年龄 6 个月至 4 岁 3 个月,平均年龄 1 岁 10 月。患儿在过去 12 个月内至少有 3 次喘息发作或过去 6 个月内有至少 2 次喘息发作,排除早产儿或小于胎龄儿以及先天性心脏疾病患者。患儿父母或父母一方有哮喘病史者或自身有过敏性疾病(包括湿疹、变应性皮炎、过敏性鼻炎)为特应质高危因素^[2]。患儿有高危因素之一者为喘息 I 组,无高危因素者为喘息 II 组。其中喘息 I 组 33 例(湿疹 22 例,变应性皮炎 2 例,过敏性鼻炎 2 例,父母或父母一方有哮喘病史 7 例),男 23 例,女 10 例;喘息 II 组 26 例,男 20 例,女 6 例。对照组选取同期我院外科近期无感染性疾病患儿 23 例,男 13 例,女 10 例,年龄 11 个月至 4 岁 5 个月,平均年龄 2 岁 1 个月,均排除特应质高危因素,无感染性疾病史。3 组患儿均为足月出生,最近 2 周内无全身或局部激素使用史,无其他免疫调节剂使用史,组间年龄及性别构成差异均无统计学意义。本研究获得患儿家长书面知情同意。

1.2 研究方法

3 组患儿分别于门诊当天或入院第 1 天采集静脉血 3 mL,37℃ 水浴 1 h 后,3000 转/min 离心 10 min,分离血清,置 -70℃ 保存。采用固相夹心酶免疫吸附试验(ELISA)法检测 CC10 和 IgE,严格按照说明书操作进行,试剂盒由美国 RD 公司提供。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学分析。结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD-*t* 检验,相关性分析用 Pearson 直线相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 CC10 和 IgE 含量比较

喘息 I 组和喘息 II 组 CC10 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),其中喘息 I 组 CC10 水平低于喘息 II 组($P < 0.05$);喘息 I 组 IgE 水平明显高于喘息 II 组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),喘息 II 组和对照组之间 IgE 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 CC10 和 IgE 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CC10 (ng/mL)	IgE (μg/mL)
对照组	23	8.7 ± 2.2	6.8 ± 1.7
喘息 I 组	33	4.0 ± 1.3 ^{a,b}	10.9 ± 3.2 ^{a,b}
喘息 II 组	26	5.4 ± 1.6 ^a	6.5 ± 2.9
<i>F</i> 值		54.418	23.597
<i>P</i> 值		0.01	0.01

a:与对照组比较, $P < 0.01$;b:与喘息 II 组比较, $P < 0.05$

2.2 血清 CC10 和 IgE 相关性分析

喘息 I 组血清 CC10 水平与 IgE 水平呈负相关($r = -0.912, P < 0.01$),见图 1。喘息 II 组和对照组血清 CC10 水平与 IgE 水平无相关性。

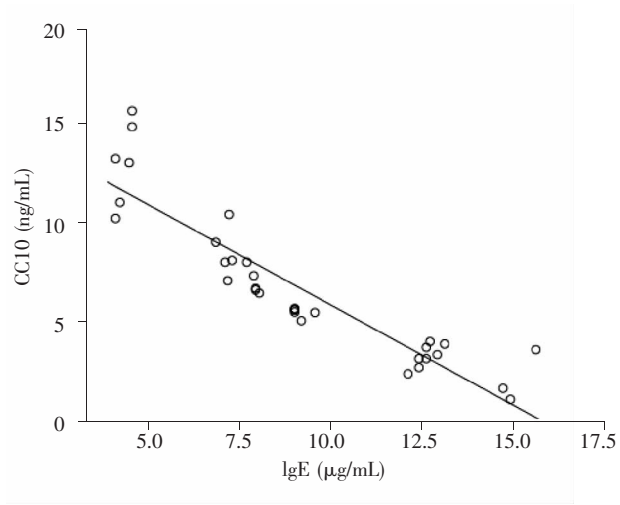


图 1 喘息 I 组血清 CC10 水平与 IgE 水平相关性

3 讨论

CC10 属于分泌型珠蛋白 IAI 家族,是分泌型磷脂酶 A2 的抗炎蛋白,同时也是重要的内源性抗炎因子,可保护远端呼吸道免受炎症损伤,具有重要的

抗炎免疫调节作用。小鼠哮喘模型中发现气道炎症中 IFN- γ 水平降低及促炎症细胞因子 TNF- α 水平升高参与了调节哮喘小鼠 CC10 mRNA 的表达,导致 CC10 水平的降低^[3]。李羚等^[4]的研究显示,支气管哮喘患儿急性发作期血清 CC10 水平显著低于正常儿童,提示哮喘患儿急性发作期呼吸道上皮细胞严重损伤,导致内源性抗炎功能减弱,且中重度发作哮喘患儿血清 CC10 水平均较轻度发作患儿降低,说明 CC10 与哮喘急性发作的严重程度有关。本研究根据 Tuscon 儿童研究中心确定的 5 岁及 5 岁以下反复喘息婴幼儿发生哮喘的高危因素标准^[2],将其分为具有特应质高危因素的喘息 I 组和无特应质高危因素的喘息 II 组,喘息 I 组 CC10 水平低于喘息 II 组,推测具有特应质的喘息 I 组与哮喘存在相似的发病机制,即血清 CC10 水平在喘息 I 组儿童中显著降低,由此所致的气道高反应和气道炎症参与了其发病过程。有研究显示, GATA-3 为 Th2 分化所必需的转录因子,且在 Th2 中表达,在加用 CC10 处理的 T 细胞中, GATA-3 的 mRNA 稳定性下降,提示 CC10 可通过抑制 GATA-3 的活性而使 Th2 细胞因子生成减少,从而有效减轻哮喘炎症^[5]。同时发现,在 CC10 基因缺陷的小鼠体内重组 CC10 基因可使 Th2 细胞分泌的细胞因子明显减少,同时使 GATA-3 的表达降低^[5]。故具有特应质的喘息 I 组的发病主要是免疫失衡作用的结果。

喘息发生机制多与病毒感染有关,呼吸道感染是诱发儿童反复喘息最常见的致病因素,常见的病毒有呼吸道合胞病毒(RSV)、鼻病毒(RV)等。病毒感染后使支气管上皮 Clara 细胞减少,气道内源性抗炎平衡破坏,引起气道抗炎能力下降,使气道对变应原的防御能力减弱,易于变应原侵入气道,增加了气道致敏的机会,间接促进了气道变应性炎症的发生。本研究中喘息 II 组为无特应质,也无家族性过敏史的患儿,其 CC10 水平高于喘息 I 组,差异有统计学意义,但低于对照组,与 Yang 等^[6]对无过敏性疾病反复喘息的婴幼儿的研究发现一致,即反复喘息患儿血清 CC10 浓度较对照组明显降低。

IgE 是气道过敏性炎症的关键触发因素, IgE 能反映机体的一种特应质状态。人类 CC10 基因所在的区域存在控制特异反应性和编码高亲和性 IgE 受体 β 亚单位的基因位点^[7]。另有研究发现具有遗传性的特应质可能与 CC10 在子宫中的作用有关,早在胚胎期个体的特异性就已经由脐带血中的 IgE

水平决定了,而子宫中的 CC10 可能可以调节这种 IgE 的表型^[8]。本研究结果显示具有特应质的喘息 I 组患儿 CC10 水平与 IgE 水平呈负相关性,证明 CC10 可能通过抑制 IgE 应答诱导免疫耐受,发挥免疫抑制作用,该组患儿体内存在 CC10 水平的降低,难以抑制 IgE 高应答,从而导致哮喘的发生。故要注意监测血清 CC10 和 IgE 的变化,抑制炎症介质的过多产生和炎症细胞的活化,以便及早控制炎症反应,防止呼吸道高反应性的形成和发展。

综上所述,本研究结果显示内源性抗炎功能的减弱与特应症倾向在喘息发病过程中发挥着重要作用,喘息患儿体内存在 CC10 的减少或 Clara 细胞功能的缺陷,从而可能导致哮喘的发生。在儿童反复喘息中特应质对预后更具有重要性,对于 5 岁以下不能完成气道激发试验和过敏原测试的喘息患儿,可检测血清 CC10 水平作为区分不同临床表型的实验室指标,为儿童哮喘的早期临床干预提供依据。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] Kevin RM, William EB. The variability of asthma [J]. Curr Med Res Opin, 2006, 21(10): 1619-1626.
- [3] Alcorn JF, Ckless K, Brown AL, Guala AS, Kolls JK, Poynter ME, et al. Strain-dependent activation of NF-kappa B in the airway epithelium and its role in allergic airway inflammation [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2010, 298(1): 57-66.
- [4] 李羚, 谢娟娟, 钱俊, 张锡莲. 血清 Clara 细胞分泌蛋白、总 IgE 与嗜酸性粒细胞阳离子蛋白在儿童哮喘检测中的临床意义 [J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(9): 673-674.
- [5] Hung CH, Chen LC, Zhang Z, Chowdhury B, Lee WL, Plunkett B, et al. Regulation of TH2 responses by the pulmonary Clara cell secretory 10-kd protein [J]. Allergy Clin Immunol, 2004, 114(3): 664-670.
- [6] Yang KD, Ou CY, Chang JC, Chen RF, Liu CA, Liang HM, et al. Infant frequent wheezing correlated to Clara cell protein 10 (CC10) polymorphism and concentration, but not allergy sensitization in a perinatal cohort study [J]. Allergy Clin Immunol, 2007, 120(4): 842-848.
- [7] Candelaria PV, Backer V, Laing IA, Porsbjerg C, Nepper-Christensen S, de Klerk N, et al. Association between asthma-related phenotypes and the CC16 A38G polymorphism in an unselected population of young adult [J]. Immunogenetics, 2005, 57(1-2): 25-32.
- [8] Hay JG, Danel C, Chu CS. Human CC10 gene expression in airway epithelium and subchromosomal locus suggest linkage to airway disease [J]. Am J Physiol, 1995, 268(4): 565-575.

(本文编辑:徐福兰)