

· 临床研究 ·

# 婴幼儿早期喘息血清 MMP-9、TIMP-1 及 VEGF 的变化及临床意义

刘娟, 高欣义, 张珍

(山东省东营市胜利油田中心医院儿科 257000)

**摘要:**目的 探讨早期喘息的婴幼儿血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)及血管内皮生长因子(VEGF)水平的变化及其临床意义。方法 采用酶联免疫吸附试验检测 116 例喘息婴幼儿(喘息组)和 36 例健康婴幼儿(对照组)血清 MMP-9、TIMP-1 和 VEGF 水平。结果 喘息组血清 MMP-9、TIMP-1 和 VEGF 水平明显高于对照组( $P < 0.05$ );喘息组 MMP-9 与 VEGF 之间呈直线正相关关系( $P < 0.05$ );喘息组 MMP-9/TIMP-1 比值低于对照组( $P < 0.05$ )。结论 早期喘息婴幼儿存在气道重塑的危险因素;检测血清 MMP-9、TIMP-1 和 VEGF 水平对判断预后,尽早进行干预治疗具有一定的指导意义。

**关键词:**基质金属蛋白酶 9;基质金属蛋白酶抑制因子-1;血管内皮生长因子类;早期喘息

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.30.013

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)30-3624-02

## Changes and clinical significance of serum MMP-9, TIMP-1 and VEGF in infants with early wheezing

Liu Juan, Gao Xinyi, Zhang Zhen

(Department of Pediatric, Central Hospital of Shengli Oil Field, Dongying, Shandong 257000, China)

**Abstract: Objective** To study the changes and clinical significance of serum matrix metalloproteinase-9(MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1(TIMP-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in infants with early wheezing. **Methods** Serum levels of MMP-9, TIMP-1 and VEGF in 116 infants with early wheezing(wheeling group) and 36 healthy infant (control group) were detected by using ELISA. **Results** Serum levels of MMP-9, TIMP-1 and VEGF in wheeling group were significantly higher than those in control group( $P < 0.05$ ); In wheeling group, there was a linear relationship between the level of MMP-9 and VEGF; the ratio of MMP-9/TIMP-1 was significantly lower in wheeling groups than in control group( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The infants with early wheezing have the dangerous of airway remodeling. Detection of serum levels of MMP-9, TIMP-1 and VEGF is of a certain significance for intervention therapy to wheezing infants as early as possible.

**Key words:** matrix metalloproteinase 9; tissue inhibitor of metalloproteinase-1; vascular endothelial growth factors; early wheezing

气道炎症和气道重塑是哮喘的两个主要病理学特征。有研究认为气道重塑在儿童哮喘的早期已经形成,甚至出现于明确诊断哮喘之前<sup>[1-2]</sup>。婴幼儿喘息 50%~70%可以反复发作,约 1/3 的患儿可发展为哮喘<sup>[3]</sup>。其哮喘的发生率明显高于健康儿童。在其早期阶段是否存在气道重塑,临床报道较少。本研究通过测定婴幼儿早期喘息血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)及血管内皮生长因子(VEGF)水平,探讨他们与婴幼儿喘息的关系,旨在为临床诊断和病情评估提供可靠的依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2011 年 12 月至 2012 年 3 月期间在本院儿科住院,排除气道异物,先天性气道畸形等疾病,符合毛细支气管炎和喘息性支气管炎诊断标准<sup>[4]</sup>,临床确诊为早期喘息婴幼儿 116 例为喘息组。其中男 65 例,女 51 例;年龄 1.5~36 个月,平均 17.22 个月。均为喘息发作的急性期,入院时病程小于 1 周。对照组为门诊体检健康儿童,共 36 例,其中男 23 例,女 13 例,年龄 2~3 岁,平均 18.43 个月。两组婴幼儿性别及年龄构成比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 分别留取门诊体检婴幼儿及喘息婴幼儿静脉血 4 mL,室温静置 2 h,以 2 000 r/min 离心 15 min 留取血清,−20℃冰箱中保存,留待专人一次性检测用。采用酶联免疫吸附试验法进行测定,试剂盒购自上海科兴生物工程有限公司。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件进行统计学处理。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,相关性分析采用

Pearson 相关分析。检验水准  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 两组 MMP-9、TIMP-1 与 VEGF 水平比较** 喘息组 MMP-9、TIMP-1 与 VEGF 水平分别为  $(235.84 \pm 59.88)$  ng/mL、 $(186.15 \pm 52.37)$  ng/mL、 $(62.35 \pm 31.59)$  pg/mL。对照组分别为  $(117.65 \pm 57.18)$  ng/mL、 $(64.27 \pm 29.72)$  ng/mL、 $(18.26 \pm 8.23)$  pg/mL。两组各指标比较差异均有统计学意义( $t = 10.46, P < 0.01; t = 13.30, P < 0.01; t = 8.27, P < 0.01$ )。

**2.2 两组血清 MMP-9/TIMP-1 比较** 喘息组比值为  $(1.27 \pm 0.27)$ ,对照组为  $(1.83 \pm 0.31)$ ,两组比较差异有统计学意义( $t = 10.49, P < 0.01$ )。

**2.3 MMP-9 与 VEGF 的相关性** 相关性分析显示,喘息组 MMP-9 与 VEGF 之间呈直线正相关( $r = 0.316, P < 0.05$ )。

### 3 讨论

婴幼儿早期喘息包括毛细支气管炎和喘息性支气管炎。毛细支气管炎是婴幼儿时期首次以喘息发作为临床表现的疾病,部分患儿可出现反复喘息发作,是学龄儿童反复喘息和持续性哮喘的独立危险因素,提示毛细支气管炎与哮喘关系密切。喘息性支气管炎是 3 岁内儿童喘息第 2 次发作,临床表现与哮喘类似,是一种特殊类型的支气管炎,临床更具有哮喘的倾向。如何对婴幼儿哮喘进行鉴别和早期干预治疗,是目前儿科学研究的热点。

气道重塑是影响哮喘疗效的重要因素之一,备受人们重

视。目前认为,细胞外基质(ECM)的降解和沉积失衡是导致气道壁结构异常构建、肺实质破坏及间质增生的重要原因。MMP 存在于 ECM 中,主要作用为降解 ECM。而 TIMP 是 MMP 的特异性抑制剂,可抑制 MMP 活性,使 ECM 降解减少,沉积增多,导致结构重塑。MMP-9 和 TIMP-1 是该酶系统家族中的主要成员,MMP-9 和 TIMP-1 之间的平衡失调是解释哮喘气道重塑的重要理论<sup>[5-10]</sup>。血管形成是哮喘患者气道重塑的先决条件,而 VEGF 是血管新生最重要的正调控因子,它能诱导组织纤维化,并增加血管平滑肌细胞分泌 MMP<sup>[11-14]</sup>。

本研究显示,喘息组血清 MMP-9 及 TIMP-1 水平高于对照组,同时血清 MMP-9/TIMP-1 比值低于对照组,组间比较差异有统计学意义。这与宁方玉等<sup>[15]</sup>报道一致,说明 MMP-9 主要在呼吸道炎症中表达增高,而 TIMP-1 则在呼吸道重塑过程中表达增高,当 TIMP-1 过度表达,MMP-9/TIMP-1 比例失调,导致气道重塑。喘息组患儿血清 VEGF 水平高于对照组,水平与 MMP-9 呈正相关。上述研究提示婴幼儿喘息存在气道重塑的危险因素,测定上述 3 种因子在血清中的水平,可以预测和评估喘息婴幼儿的预后。临床对喘息婴幼儿中血清 VEGF、MMP-9 及 TIMP-1 增高,特别是血清 MMP-9/TIMP-1 比值降低显著者,有必要开始早期预防气道重塑的治疗,避免不可逆性气流阻塞的发生,影响后期的治疗效果。联合检测血清中 MMP-9、TIMP-1 及 VEGF 水平作为一种直接简便且无创伤的检查方法,较之纤维支气管镜取组织活检、肺泡灌洗检查更容易为家长接受。

#### 参考文献:

[1] Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, et al. Lung function, airway remodelling and inflammation in symptomatic infants; outcome at 3 years[J]. *Thorax*, 2011, 66(2):157-162.

[2] Bush A. How early do airway inflammation and remodeling occur? [J]. *Allergol Int*, 2008, 57(1):11-19.

[3] 王卫平,沈晓明. 儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:193.

[4] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2005:1199-1200.

[5] Kwon JW, Kim BJ, Song Y, et al. Erratum: Changes in the prevalence of childhood asthma in seoul from 1995 to

2008 and its risk factors [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2011, 3(1):27-33.

[6] Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, et al. Relationship of airway wall thickening to an imbalance between matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor in asthma[J]. *Thorax*, 2005, 60(4):277-281.

[7] 朱艳. 哮喘患者血浆 IL-13, LTB-4, MMP-9, TIMP-1 变化及临床意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2010, 23(4):429-430.

[8] Anna M, Wasilewska, Walentyna M, et al. Urinary levels of matrix metal-loproteinases and their tissue inhibitors in nephritic children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(10):1795-1802.

[9] 朱建明,白建文,林闽加. MMP-9、TIMP-1 分别对哮喘小鼠和气道重塑小鼠作用的比较研究[J]. *临床肺科杂志*, 2009, 14(6):775-777.

[10] Locke NR, Royce SG, Wainwright JS, et al. Comparison of airway remodeling in acute, subacute, and chronic models of allergic airways disease [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 36(5):625-632.

[11] Luo X, Ding L, Xu J, et al. Gene expression profiling of leiomyoma and myometrial smooth muscle cells in response to transforming growth factor-beta [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(3):1097-1118.

[12] Ribatti D, Puxeddu I, Crivellato E, et al. Angiogenesis in asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(12):1815-1821.

[13] Siddiqui S, Sutcliffe A, Shikotra A, et al. Vascular remodeling is a feature of asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 120(4):813-819.

[14] 范慧君,潘江. 糖皮质激素对轻度哮喘患者痰液中 MMP-9/TIMP-1 的影响[J]. *临床内科杂志*, 2008, 25(9):611-612.

[15] 宁方玉,王晓芝,王广丽,等. 基质金属蛋白酶及基质金属蛋白酶组织抑制因子在支气管哮喘发病中作用及早期预防性吸入糖皮质激素的干预研究[J]. *国际呼吸杂志*, 2008, 28(24):1478-1481.

(收稿日期:2013-05-10 修回日期:2013-06-09)

(上接第 3623 页)

科杂志, 2011, 46(1):80-83.

[9] 谢利生,黄群. 165 例长期流涕患儿过敏原皮肤点刺结果分析[J]. *重庆医学*, 2012, 41(22):2263-2264, 2267.

[10] 黄雪琨,陈玉莲,张革化,等. 广州地区 1376 例变应性鼻炎常见吸入性变应原分析[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2011, 18(7):374-377.

[11] Cox L. Sublingual immunotherapy in pediatric allergic rhinitis and asthma: efficacy, safety, and practical considerations[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2007, 7(6):410-420.

[12] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2)

LEN and AllerGen). [J]. *Allergy*, 2008, 63 Suppl 86:8-160.

[13] 肖才文,李汉琳,李慧,等. 特异性脱敏治疗对变应性鼻炎血中 Th1/Th2 细胞比例调节的影响[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 24(20):924-927.

[14] 肖晓雄,黄东明,崔碧云,等. 屋尘螨脱敏治疗对变应性鼻炎及哮喘患者血清粉尘螨特异性 IgG4 抗体的影响[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2009, 3(1):34-38.

[15] Chang H, Han DH, Mo JH, et al. Early compliance and efficacy of sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis for house dust mites[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2009, 2(3):136-140.

(收稿日期:2013-04-20 修回日期:2013-05-21)