

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.18.020

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220516.1948.002.html\(2022-05-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220516.1948.002.html(2022-05-17))

# CXCL13 在支气管哮喘患者的表达情况及其与 IgE、EOS 和肺功能的相关性\*

王静<sup>1</sup>, 苗姝<sup>1</sup>, 佟金平<sup>1</sup>, 王涛<sup>2</sup>, 孙伟<sup>3△</sup>

(1. 大连大学附属新华医院呼吸与危重症医学科, 辽宁大连 116021; 2. 大连大学附属中山医院呼吸与危重症医学一科, 辽宁大连 116001; 3. 四川省医学科学院·四川省人民医院呼吸与危重症科, 成都 610072)

**[摘要]** **目的** 探讨趋化因子配体 13 蛋白(CXCL13)水平与支气管哮喘中免疫球蛋白 E(IgE)、嗜酸性粒细胞(EOS)及肺功能的相关性。**方法** 选取 2019 年 3 月至 2021 年 3 月大连大学附属新华医院收治的 100 例支气管哮喘患者为研究对象, 其中急性发作期 60 例(急性发作组)、慢性持续期 40 例(慢性持续组), 另选取同期体检中心体检的 40 例健康志愿者作为健康对照组。所有研究对象均通过 ELISA 法及常规血生化检测血清 CXCL13、IgE、EOS 的表达水平, 住院时间 72 h 内完善肺功能检查。根据 CXCL13 在急性发作期的表达水平, 多元线性回归分析 CXCL13 与 IgE、EOS 和肺功能的相关性。受试者工作特征(ROC)曲线分析 CXCL13、IgE、EOS 对急性发作的预测效能。**结果** 急性发作组 CXCL13、IgE、EOS 水平高于慢性持续组和健康对照组, 且慢性持续组高于健康对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。急性发作组第 1 秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV<sub>1</sub>/FVC)、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分数(FEV<sub>1</sub>%pred)低于慢性持续组和健康对照组, 且慢性持续组低于健康对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。多元线性回归分析结果显示血清 CXCL13 与 IgE、EOS 呈正相关, 与 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>%pred 呈负相关( $P < 0.05$ )。ROC 曲线显示, CXCL13 对预测急性发作的效能高于 IgE、EOS。**结论** CXCL13 可作为预测支气管哮喘急性发作的临床指标。

**[关键词]** 支气管哮喘; 趋化因子; 趋化因子配体 13 蛋白; 嗜酸性粒细胞; 免疫球蛋白 E; 肺功能

**[中图分类号]** R562.2+5

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2022)18-3161-05

## Expression of CXCL13 in patients with bronchial asthma and its correlation with IgE, EOS and lung function\*

WANG Jing<sup>1</sup>, MIAO Shu<sup>1</sup>, TONG Jingping<sup>1</sup>, WANG Tao<sup>2</sup>, SUN Wei<sup>3△</sup>

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xinhua Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian, Liaoning 116021, China; 2. First Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian, Liaoning 116001, China; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between the level of C-X-C chemokine ligand 13 (CXCL13) and eosinophils (EOS), immunoglobulin E (IGE) and lung function in bronchial asthma. **Methods** A total of 100 patients with bronchial asthma treated in this hospital from March 2019 to March 2021 were selected as the study subjects, including 60 cases of acute attack (the acute attack group) and 40 cases of chronic duration (the chronic duration group). In the same period, 40 healthy volunteers who underwent the physical examination in the physical examination center of this hospital were selected as the healthy control group. ELISA and

\* 基金项目: 辽宁省大连市医学科学研究计划(1811114)。 作者简介: 王静(1971-), 副主任医师, 在读博士, 主要从事炎症风暴与气道疾病相关性研究。 △ 通信作者, E-mail: dlsdoc@163.com。

routine blood biochemistry were used to detect the expression levels of the serum CXCL13, IgE and EOS in study population. The pulmonary function examination was improved within 72 hours of hospitalization. According to the expression level of CXCL13 in acute attack, the multiple linear regression was used to analyze the correlation between CXCL13 and IgE, EOS and pulmonary function. The receiver operating characteristics (ROC) curve was used to analyze the predictive efficacy of CXCL13, IgE and EOS on the acute attack.

**Results** The serum expression levels of CXCL13, IgE and EOS in the acute attack group were higher than those in the chronic duration group and the healthy control group, and the serum expression levels in the chronic duration group were higher than those in the healthy control group. The differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The first second forced expiratory volume (FEV1), the ratio of first second forced expiratory volume to forced vital capacity (FEV1/FVC) and the percentage of first second forced expiratory volume in the predicted value (FEV1%pred) in the acute attack group were lower than those in the chronic duration group and the healthy control group, and the above indexes in the chronic duration group were lower than those in the healthy control group. The differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Multiple linear regression analysis showed that serum CXCL13 was positively correlated with IgE and EOS levels in patients with bronchial asthma, and negatively correlated with FEV1, FEV1/FVC and FEV1%pred ( $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis showed that the predictive efficacy of CXCL13 was better than that of IgE and EOS as a biomarker for predicting acute attack. **Conclusion** CXCL13 can be used as a clinical index to predict the acute attack of bronchial asthma.

**[Key words]** bronchial asthma; chemokine; C-X-C chemokine ligand 13; eosinophils; immunoglobulin E; lung function

支气管哮喘是一种由肥大细胞、嗜酸性粒细胞 (eosinophil, EOS)、淋巴细胞等多种细胞及细胞因子参与的气道慢性炎症疾病<sup>[1]</sup>。最新流行病学调查研究显示全球约由 3 亿人患有支气管哮喘, 而中国占 1/10, 且哮喘的控制现状并不满意<sup>[2]</sup>。气道炎症和气道高反应性是支气管哮喘典型病理特征<sup>[3]</sup>。研究发现气道炎症细胞的聚集与炎性介质、细胞因子的释放均受到趋化因子的调节<sup>[4]</sup>。趋化因子作为一种生物活性介质, 在调节炎性细胞移动及释放活性介质调节方面发挥重要作用<sup>[5]</sup>。趋化因子配体 13 蛋白 (C-X-C chemokine ligand 13, CXCL13) 是非常重要的趋化因子, 可通过促进免疫细胞和炎性细胞的迁移, 将特异性的细胞群, 如特异性 T 细胞、B 细胞等聚集在肺组织周围, 增加了气道的高反应性, 从而参与了支气管哮喘炎性反应的全过程<sup>[6-9]</sup>。但目前 CXCL13 在支气管哮喘中的临床意义尚不明确, 所以本研究拟通过检测支气管哮喘患者血清 CXCL13 水平, 分析其与肺功能、炎性因子的相关性, 为将来支气管哮喘的临床治疗、病情评估提供理论依据, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 3 月至 2021 年 3 月大连大学附属新华医院收治的 100 例支气管哮喘患者为研究对象。

纳入标准: (1) 符合 2016 年版《支气管哮喘防治指南》的诊断标准; (2) 1 个月内未使用抗感染、激素、免疫抑制剂等药物; (3) 患者及其家属对本研究表示同意、配合并签署知情同意书。排除标准: (1) 合并其他疾病, 如感染性相关疾病、免疫性系统性疾病、其他器官过敏性疾病; (2) 其他气道及非特异性感染性疾病, 如慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张、肺结核等疾病; (3) 患有严重肝肾功能障碍, 高血压、糖尿病等系统性疾病。根据支气管哮喘临床指南, 根据病情程度分为急性发作组和慢性持续组。急性发作组 60 例, 其中男 30 例, 女 30 例, 年龄 19~50 岁, 平均  $(35.35 \pm 7.45)$  岁, BMI  $17.8 \sim 27.2 \text{ kg/m}^2$ , 平均  $(21.05 \pm 4.03) \text{ kg/m}^2$ 。慢性持续组 40 例, 其中男 20 例, 女 20 例, 年龄 21~53 岁, 平均  $(35.88 \pm 6.45)$  岁, BMI  $18.6 \sim 25.7 \text{ kg/m}^2$ , 平均  $(21.52 \pm 2.25) \text{ kg/m}^2$ 。另选取 40 例门诊体检的健康志愿者作为健康对照组, 均经门诊体检后除外呼吸道感染、哮喘、高血压、糖尿病、免疫性相关系统性疾病等。健康对照组中男 20 例, 女 20 例, 年龄 20~55 岁, 平均  $(35.23 \pm 4.94)$  岁, BMI  $17.2 \sim 24.5 \text{ kg/m}^2$ , 平均  $(21.01 \pm 2.51) \text{ kg/m}^2$ 。3 组一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究获得医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

### 1.2.1 生化指标检测

在入院后 24 h 内采集符合诊断标准的支气管哮喘患者肘静脉血(5 mL),一份放置在干燥离心管内,另一份放置在抗凝的生化检查试管内。1 h 内将干燥离心管置于 TDZ4-WS 低速自动平衡离心机(长沙湘智离心机仪器有限公司)4 °C 条件下 3 000 r/min 离心(离心半径为 10 cm),时间为 15 min,之后取血浆保存于-80 °C 冰箱内(美国 Thermo Fisher 公司)。ELISA 检测各标本血清中 CXCL13 的表达水平,试剂盒购自法国 Diaclone 公司。E601 电化学发光仪(美国罗氏公司)及其配套试剂检测血清免疫球蛋白 E(immunoglobulin E,IgE)的表达水平。另一份抗凝生化试剂管的血液标本充分摇匀后上机,采用 Sysmex XT4000-i 全自动血细胞分析仪检测外周血 EOS 计数。

### 1.2.2 肺功能检测

符合诊断标准的支气管哮喘患者在入院 72 h 完成肺功能检查,健康对照组的检查时间不受限制。Master Screen 肺功能仪(德国耶格公司),检测前吸入 200 μg 沙丁胺醇,15 min 后测量第 1 秒用力呼气

容积(forced expiratory volume in one second, FEV1),计算 FEV1 与用力肺活量(forced vital capacity,FVC)的比值(FEV1/FVC)、FEV1 占预计值百分数(FEV1%pred)。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,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,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验;多元线性回归分析相关性,受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断效能,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 3 组 CXCL13、IgE、EOS 水平比较

急性发作组 CXCL13、IgE、EOS 水平高于慢性持续组和健康对照组,且慢性持续组高于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 3 组肺功能比较

急性发作组 FEV1、FEV1/FVC、FEV1%pred 低于慢性持续组和健康对照组,而慢性持续组低于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 1 3 组 CXCL13、IgE、EOS 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	健康对照组( $n=40$ )	慢性持续组( $n=40$ )	急性发作组( $n=60$ )	<i>F</i>	<i>P</i>
CXCL13(pg/mL)	23.91±9.46	77.43±24.24 <sup>a</sup>	123.57±42.32 <sup>ab</sup>	124.20	<0.001
IgE(ng/mL)	50.67±26.35	75.84±25.48 <sup>a</sup>	156.43±80.36 <sup>ab</sup>	49.05	<0.001
EOS(%)	3.32±2.53	4.93±2.50 <sup>a</sup>	9.45±4.34 <sup>ab</sup>	43.71	<0.001

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与健康对照组比较;<sup>b</sup>: $P < 0.05$ ,与慢性持续组比较。

表 2 3 组肺功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	健康对照组( $n=40$ )	慢性持续组( $n=40$ )	急性发作组( $n=60$ )	<i>F</i>	<i>P</i>
FEV1(%)	85.32±5.69	62.15±3.43 <sup>a</sup>	58.20±3.21 <sup>ab</sup>	555.91	<0.001
FEV1/FVC(%)	82.84±7.81	60.21±5.28 <sup>a</sup>	51.57±6.08 <sup>ab</sup>	289.80	<0.001
FEV1%pred	90.15±5.52	52.63±6.72 <sup>a</sup>	42.37±3.63 <sup>ab</sup>	1 048.00	<0.001

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与健康对照组比较;<sup>b</sup>: $P < 0.05$ ,与慢性持续组比较。

### 2.3 CXCL13 水平与 IgE、EOS 和肺功能的相关性分析

以急性发作期患者 CXCL13 水平为因变量,IgE、EOS、FEV1、FEV1/FVC、FEV1%pred 为自变量,进行多元线性回归分析。结果发现 CXCL13 与 IgE、EOS 呈正相关,与 FEV1、FEV1/FVC、FEV1%pred 呈负相关,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

### 2.4 ROC 曲线

ROC 曲线结果显示,CXCL13、IgE、EOS 用于预测支气管哮喘急性发作曲线下面积分别为 0.833 9、

0.546 7、0.632 6。CXCL13 预测支气管哮喘急性发作的效能最佳,见图 1。

表 3 CXCL13 与 IgE、EOS 和肺功能参数的相关性分析

项目	<i>r</i>	95%CI	<i>S.E.</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
IgE	1.713	1.685~9.458	0.426	20.276	0.002
EOS	1.571	1.051~7.476	0.716	8.601	0.035
FEV1	-3.462	2.021~17.324	0.507	32.437	0.001
FEV1/FVC	-2.892	1.522~20.416	0.632	43.028	0.001
FEV1%pred	-1.958	1.453~15.244	0.406	25.923	0.035

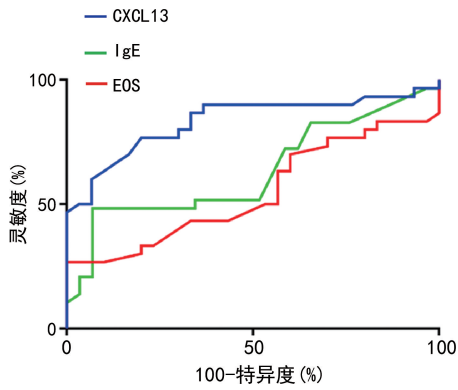


图1 ROC曲线

### 3 讨论

支气管哮喘是影响人们日常生活质量的常见呼吸道疾病<sup>[10]</sup>。在过敏等因素诱发支气管哮喘发作过程中,T淋巴细胞、B淋巴细胞、酸性粒细胞及中性粒细胞在支气管黏膜处的聚集后释放一系列生物活性物质,引起气道的高反应性,导致患者出现明显的呼吸困难<sup>[11-12]</sup>。但上述细胞相互作用后产生的这一系列生物学效应受到了趋化因子的调节<sup>[13]</sup>。趋化因子通过与其特异性受体结合后招募了炎性细胞的活化、积聚,最终触发了气道内的过敏炎症反应<sup>[14-15]</sup>。CXCL13是趋化因子CXC家族成员之一,基因定位在4号染色体长臂2区1代,主要分布于淋巴组织中,而气道中CXCL13主要由成纤维细胞和内皮细胞分泌,由于其具有趋化、募集EOS、B淋巴细胞、T淋巴细胞的生理作用,因此,在支气管哮喘发作中扮演了重要角色<sup>[16-17]</sup>。

目前关于CXCL13在呼吸道疾病中的临床意义少有报道,而在基础研究中曾发现在流感病毒感染的小鼠模型中CXCL13促进了气道支气管相关淋巴结的形成,并在支气管哮喘小鼠模型中检测出CXCL13表达水平增加,以此证明了CXCL13水平与支气管相关淋巴组织产生的IgE与EOS募集相关<sup>[18]</sup>。此外,也发现了使用CXCL13抑制剂对支气管哮喘小鼠模型进行干预后,气道炎症明显减轻<sup>[18]</sup>。同时,国外的报道也发现支气管哮喘患者的支气管肺泡灌洗液中存在CXCL13的高表达<sup>[19]</sup>。所以,本研究推测CXCL13可能通过调节IgE、EOS参与了支气管哮喘的急性发作。

目前的研究已经证实了IgE是参与支气管哮喘发病的重要因素,且IgE的表达水平能够直接反映支气管哮喘患者的炎症程度<sup>[20]</sup>。所以,本研究将IgE作为对照指标,比较支气管哮喘急性发作期患者血清中CXCL13与IgE之间的相关性。本研究结果表明IgE

在急性发作组血清中的表达水平明显高于慢性持续组和健康对照组,且血清CXCL13水平与IgE水平呈正相关,说明CXCL13和IgE均能反映支气管哮喘患者的炎症水平。

EOS一直被公认是支气管哮喘急性发作的重要标志,也是支气管哮喘发生过程的主要效应细胞,在过敏性疾病中发挥关键作用<sup>[21]</sup>。大量证据支持支气管哮喘的严重性与气道内EOS的水平呈正相关<sup>[21]</sup>。在气道内积聚的EOS可以直接损伤气道黏膜,增加气道平滑肌的收缩及气道高反应性。因此,本研究也将外周血EOS百分比作为反映支气管哮喘中气道炎症的指标,并将支气管哮喘急性发作期患者血清中的CXCL13的表达水平与EOS百分比水平进行相关性分析,也发现了两者之间呈正相关。除此之外,本研究中发现CXCL13对预测支气管哮喘急性发作的临床效能要优于IgE、EOS,这些结果更加证明了CXCL13可以作为评估支气管哮喘急性发作的血清学标志物。

综上所述,CXCL13水平与患者肺功能、IgE、EOS密切相关,监测血清CXCL13水平可辅助评估哮喘急性发作的可能,对医生指导哮喘防治及改善疾病预后也具有重要的临床意义。

### 参考文献

- [1] ABUL M H, PHIPATANAKUL W. Severe asthma in children: evaluation and management[J]. *Allergol Int*, 2019, 68(2): 150-157.
- [2] PIKE K C, LEVY M L, MOREIRAS J, et al. Managing problematic severe asthma: beyond the guidelines[J]. *Arch Dis Child*, 2018, 103(4): 392-397.
- [3] SCHOETTLER N, STREK M E. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine[J]. *Chest*, 2020, 157(3): 516-528.
- [4] PACHOLEWSKA A, JAGANNATHAN V, DRÖGEMÜLLER M, et al. Impaired cell cycle regulation in a natural equine model of asthma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136103.
- [5] MANTHEI D M, SCHWANTES E A, MATHUR S K, et al. Nasal lavage VEGF and TNF-alpha levels during a natural cold predict asthma exacerbation[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(4): 516-528.

- tions[J]. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(12):1484-1493.
- [6] HALWANI R, ALKUFAIDY R, VAZQUEZ-TELLO A, et al. IL-17 enhances chemotaxis of primary human B cells during asthma [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e114604.
- [7] MIYAJIMA S, SHIGEHARA K, KAMEKURA R, et al. Activated circulating T follicular helper cells and skewing of T follicular helper 2 cells are down-regulated by treatment including an inhaled corticosteroid in patients with allergic asthma[J]. *Allergol Int*, 2020, 69(1):66-77.
- [8] RAYGAN F, MOHAMMADI H, ETMINAN A, et al. Evaluating serum levels of pentraxin-3, von willebrand factor and C-X-C motif chemokine ligand 13 as inflammatory markers of unstable angina pectoris [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2019, 18(2):200-208.
- [9] AAZAMI H, SEIF F, GHALEHBAGHI B, et al. Local eosinophils are associated with increased IgA subclass levels in the sinonasal mucosa of chronic rhinosinusitis with polyp patients [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2020, 16:30.
- [10] REHMAN A, AMIN F, SADEEQA S. Prevalence of asthma and its management: a review [J]. *J Pak Med Assoc*, 2018, 68(12):1823-1827.
- [11] CASTILLO J R, PETERS S P, BUSSE W W. Asthma exacerbations: pathogenesis, prevention, and treatment[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(4):918-927.
- [12] ALOBAIDI A H, ALSAMARAI A M, ALSAMARAI M A. Inflammation in asthma pathogenesis: role of T cells, macrophages, epithelial cells and type 2 inflammation[J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2021, 20(4):317-332.
- [13] RADAJEWSKI K, WIERZCHOWSKA M, GRZAN KA D, et al. Tissue remodelling in chronic rhinosinusitis-review of literature [J]. *Otolaryngol Pol*, 2019, 73(5):1-4.
- [14] DIETERT K, REPPE K, MUNDHENK L, et al. mCLCA3 modulates IL-17 and CXCL-1 induction and leukocyte recruitment in murine *Staphylococcus aureus* pneumonia [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e102606.
- [15] DU X, LI F, ZHANG C, et al. Eosinophil-derived chemokine (hCCL15/23, mCCL6) interacts with CCR1 to promote eosinophilic airway inflammation[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):91.
- [16] ASAI Y, CHIBA H, NISHIKIORI H, et al. Aberrant populations of circulating T follicular helper cells and regulatory B cells underlying idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1):244.
- [17] ALTURAIKI W. Elevated plasma levels of CXCL13 chemokine in Saudi patients with asthma exacerbation[J]. *Cureus*, 2022, 14(1):e21142.
- [18] GRAS D, MARTINEZ-ANTON A, BOURDIN A, et al. Human bronchial epithelium orchestrates dendritic cell activation in severe asthma [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(3):1602399.
- [19] BAO Q, GUO X X, CAO C, et al. Presence of tertiary lymphoid organ in nasal inverted papilloma is correlated with eosinophil infiltration and local immunoglobulin production [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2021, 182(4):350-359.
- [20] LAMBRECHT B N, HAMMAD H, FAHY J V. The cytokines of asthma [J]. *Immunity*, 2019, 50(4):975-991.
- [21] SABOGAL PIÑEROS Y S, BAL S M, DIJKHUIS A, et al. Eosinophils capture viruses, a capacity that is defective in asthma[J]. *Allergy*, 2019, 74(10):1898-1909.