

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.15.011

# 支气管哮喘患者血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平与气道炎症、气流受限的关系\*

杨晓丹<sup>1</sup>, 王凯飞<sup>2</sup>, 晋 婕<sup>3</sup>

1. 西安高新医院呼吸与危重症医学科, 陕西西安 710000; 2. 中国人民解放军总医院第八医学中心呼吸与危重症医学科, 北京 100091; 3. 西安高新医院检验科, 陕西西安 710000

**摘要:**目的 分析支气管哮喘(BA)患者血清膜联蛋白 A1(ANXA1)、多配体蛋白聚糖-1(SDC-1)、基质衍生因子 1(SDF1)水平与气道炎症、气流受限的关系。方法 选取 2023 年 1 月至 2024 年 6 月在西安高新医院确诊的 100 例 BA 患者作为研究组,另选取同期在西安高新医院体检的 102 例健康志愿者作为对照组。根据气流受限评估结果,将研究组患者分为中/重度气流受限组、轻度气流受限组。采用酶联免疫吸附试验检测受试者血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平;采用 Pearson 相关分析 BA 患者血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平与气道炎症指标、气道重塑指标及肺功能指标的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 BA 患者发生中/重度气流受限的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 对 BA 患者发生中/重度气流受限的预测价值。结果 研究组血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。中/重度气流受限组血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平高于轻度气流受限组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。中/重度气流受限组患者嗜酸性粒细胞(EOS)、呼气一氧化氮(FeNO)、支气管管壁厚度与外径的比值(T/D)、管壁面积占支气管总横截面积的百分比(wA%)高于轻度气流受限组,用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容量(FEV<sub>1</sub>)/FVC 比值低于轻度气流受限组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示,BA 患者血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平与 EOS、FeNO、T/D、wA%呈正相关( $P < 0.05$ ),与 FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 比值呈负相关( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平升高是 BA 患者发生中/重度气流受限的独立危险因素( $P < 0.05$ )。血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 单独及 3 项指标联合预测 BA 患者发生中/重度气流受限的曲线下面积(AUC)分别为 0.904、0.907、0.844、0.987,3 项指标联合预测的 AUC 大于血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 单独预测的 AUC( $Z = 3.174, 2.903, 3.733$ , 均  $P < 0.05$ )。结论 与健康志愿者相比,BA 患者血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平明显升高,且与患者气道炎症指标、气道重塑指标及肺功能指标相关,3 项指标联合检测对 BA 患者发生中/重度气流受限具有一定预测价值。

**关键词:**支气管哮喘; 膜联蛋白 A1; 多配体蛋白聚糖-1; 基质衍生因子 1; 气道炎症; 气流受限  
**中图法分类号:**R562.2+5;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)15-2071-07

## The relationship between serum ANXA1, SDC-1, SDF1 levels and airway inflammation and airflow limitation in patients with bronchial asthma\*

YANG Xiaodan<sup>1</sup>, WANG Kaifei<sup>2</sup>, JIN Jie<sup>3</sup>

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Eighth Medical Center of the Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100091, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China

**Abstract:** **Objective** To analyze the relationship between serum levels of annexin A1 (ANXA1), syndecan-1 (SDC-1) and matrix-derived factor 1 (SDF1) and airway inflammation and airflow limitation in patients with bronchial asthma (BA). **Methods** A total of 100 BA patients diagnosed in Xi'an Gaoxin Hospital from January 2023 to June 2024 were selected as the study group, and 102 healthy volunteers who underwent physical examination in Xi'an Gaoxin Hospital during the same period were selected as the control group. According to the results of airflow limitation evaluation, the study group was divided into moderate/severe airflow limita-

\* 基金项目:北京市自然科学基金面上项目(7222181)。

作者简介:杨晓丹,女,主治医师,主要从事呼吸与危重症相关疾病方向的研究。

tion group and mild airflow limitation group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the serum levels of ANXA1, SDC-1 and SDF1. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum ANXA1, SDC-1, SDF1 levels and airway inflammation indicators, airway remodeling indicators and pulmonary function indicators in BA patients. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of moderate/severe airflow limitation in BA patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum ANXA1, SDC-1 and SDF1 for moderate/severe airflow limitation in BA patients. **Results** The serum levels of ANXA1, SDC-1 and SDF1 in the study group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The serum levels of ANXA1, SDC-1 and SDF1 in the moderate/severe airflow limitation group were higher than those in the mild airflow limitation group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of eosinophils (EOS), exhaled nitric oxide (FeNO), the ratio of bronchial wall thickness to outer diameter (T/D) and the percentage of bronchial wall area to total bronchial cross-sectional area (wA%) in the moderate/severe airflow limitation group were higher than those in the mild airflow limitation group. The forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>)/FVC ratio of the two groups were lower than those of the mild airflow limitation group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the serum levels of ANXA1, SDC-1, and SDF1 in BA patients were positively correlated with EOS, FeNO, T/D, and wA% ( $P < 0.05$ ), and negatively correlated with FVC and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that the increased serum levels of ANXA1, SDC-1 and SDF1 were independent risk factors for moderate/severe airflow limitation in BA patients ( $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) of serum ANXA1, SDC-1 and SDF1 alone and in combination for predicting moderate/severe airflow limitation in BA patients were 0.904, 0.907, 0.844 and 0.987 respectively. The AUC of the combined prediction of the three indicators was greater than that of serum ANXA1, SDC-1, and SDF1 alone ( $Z = 3.174, 2.903, 3.733$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Compared with healthy volunteers, the serum levels of ANXA1, SDC-1 and SDF1 in BA patients are significantly increased, and they are correlated with airway inflammation index, airway remodeling index and lung function index. The combined detection of the three indexes has certain predictive value for moderate/severe airflow obstruction in BA patients.

**Key words:** bronchial asthma; annexin A1; syndecan-1; matrix-derived factor 1; airway inflammation; limitation of airflow

支气管哮喘(BA)是一种异质性疾病,伴有呼吸系统的症状,如喘息、气短、胸闷和咳嗽<sup>[1]</sup>。全球约有3亿人罹患这种疾病,其发病率每年持续上升<sup>[2]</sup>。目前,临床上治疗BA患者主要采用药物治疗。然而,一些患者在停药后可能会出现反复性和急性BA发作<sup>[3]</sup>。目前,膜联蛋白A1(AANXA1)、多配体蛋白聚糖-1(SDC-1)、基质衍生因子1(SDF1)在BA中的作用机制已有相应报道。例如,LEE等<sup>[4]</sup>研究表明,BA患者的血清ANXA1水平升高,ANXA1可能成为诊断BA的潜在标志物。ZHANG等<sup>[5]</sup>研究表明,SDC-1在BA受试者的气道中呈现过表达。朱慧志等<sup>[6]</sup>研究表明,BA大鼠受损区域SDF1的表达上调。因此,本研究检测BA患者血清ANXA1、SDC-1、SDF1水平并分析其与患者气道炎症、气流受限的相关性及预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2023年1月至2024年6月在

西安高新医院确诊的100例BA患者作为研究组。纳入标准:(1)BA诊断符合相关诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)年龄>18岁;(3)临床资料完整。排除标准:(1)伴有其他呼吸系统疾病;(2)合并有严重心血管、内分泌、血液、消化等系统疾病;(3)合并有严重肝、肾功能不全,恶性肿瘤;(4)最近3个月内曾接受过系统的糖皮质激素治疗;(5)最近3个月内有呼吸系统疾病的病史。另选取同期在西安高新医院体检的102例健康志愿者作为对照组。研究组男55例,女45例;年龄28~64岁,平均(45.87±8.62)岁。对照组男57例,女45例;年龄29~66岁,平均(46.31±8.73)岁。研究组和对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),有可比性。本研究经西安高新医院医学伦理委员会批准(2022-120217),所有参与者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集所有受试者病程、吸烟史、糖

皮质激素注射剂量、非过敏性哮喘、合并高血压、合并高血脂、合并糖尿病、哮喘家族史资料。

**1.2.2 血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平测定** 于患者入院次日清晨及健康志愿者体检当日,抽取其空腹静脉血 5 mL,静置 30 min 后,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,置于-80 ℃环境中保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测受试者血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平,操作步骤依照试剂盒说明书进行。所用试剂盒及仪器分别为人 ANXA1 ELISA 检测试剂盒(货号:JL19681-48T),人 SDC-1 ELISA 检测试剂盒(货号:JL33252-48T),人 SDF1 ELISA 检测试剂盒(货号:JL19499-48T),试剂盒均购自上海江莱生物技术有限公司,ST-360 型酶标仪购自上海科华实验系统有限公司。

**1.2.3 BA 患者气道炎症指标检测** 应用 Countess 3 全自动血细胞分析仪(美国赛默飞世尔科技公司)检测患者入院次日外周血中的嗜酸性粒细胞(EOS)。同时,采用呼气一氧化氮(FeNO)分析器(型号:WLD801,北京赛瑞福技术公司)测量患者体内 FeNO 水平。

**1.2.4 患者气道重塑指标测定** 由 2 名具有 5 年以上经验的影像科医生使用 Philips Brilliance 256 层螺旋 CT(荷兰皇家飞利浦公司)于患者入院当日对其进行胸部 CT 检查。利用电子标尺通过设置的常规扫描参数测量气道内、外直径,并计算支气管管壁厚度与外径的比值(T/D),以及管壁面积占支气管总横截面积的百分比(wA%)。

**1.2.5 患者肺功能指标检测** 采用 BTL-08 SPIRO 肺功检测仪(成都柏威斯技术有限公司),测定患者入院当日用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容量(FEV<sub>1</sub>)在预测值中所占比例(FEV<sub>1</sub>%pred),并计算 FEV<sub>1</sub>/FVC 比值。

**1.2.6 患者气流受限评估** 根据患者 FEV<sub>1</sub>%pred 结果,将患者气流受限程度分为 4 个级别。Ⅰ级:FEV<sub>1</sub>%pred≥80%;Ⅱ级:50%≤FEV<sub>1</sub>%pred<80%;Ⅲ级:30%≤FEV<sub>1</sub>%pred<50%;Ⅳ级:FEV<sub>1</sub>%pred<30%<sup>[8]</sup>。Ⅰ级:轻度气流受限;Ⅱ~Ⅳ级:中/重度气流受限。根据患者气流受限评估结果,将研究组患者分为中/重度气流受限组、轻度气流受限组。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS25.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 相关分析血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平与 BA 患者气道炎症指标、气道重塑指标及肺功能指标的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 BA 患者发生中/重度气流受限的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分

析血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 对 BA 患者发生中/重度气流受限的预测价值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 研究组、对照组血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平比较** 研究组血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 研究组、对照组血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,ng/mL)

| 组别       | <i>n</i> | ANXA1      | SDC-1      | SDF1      |
|----------|----------|------------|------------|-----------|
| 研究组      | 100      | 13.11±1.42 | 37.15±3.81 | 6.65±0.72 |
| 对照组      | 102      | 8.34±0.87  | 26.72±2.91 | 3.51±0.36 |
| <i>t</i> |          | 28.850     | 21.892     | 39.318    |
| <i>P</i> |          | <0.001     | <0.001     | <0.001    |

**2.2 不同气流受限程度患者基本资料及血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平比较** 42 例患者纳入中/重度气流受限组,58 例患者纳入轻度气流受限组。中/重度气流受限组及轻度气流受限组年龄、性别、病程、吸烟史、糖皮质激素注射剂量,以及非过敏性哮喘、合并高血压、合并高血脂、合并糖尿病、哮喘家族史比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。中/重度气流受限组血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平高于轻度气流受限组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

**2.3 不同气流受限程度患者气道炎症指标、气道重塑指标和肺功能指标比较** 中/重度气流受限组 EOS、FeNO、T/D、wA%高于轻度气流受限组,FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 比值低于轻度气流受限组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

**2.4 BA 患者血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平与气道炎症指标、气道重塑指标和肺功能指标的相关性分析** Pearson 相关分析结果显示,BA 患者血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平与 EOS、FeNO、T/D、wA%呈正相关( $P<0.05$ ),与 FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 比值呈负相关( $P<0.05$ )。见表 4。

**2.5 BA 患者发生中/重度气流受限的多因素 Logistic 回归分析** 以 BA 患者的气流受限程度(中/重度气流受限=1,轻度气流受限=0)为因变量,将中/重度气流受限组和轻度气流受限组临床资料比较结果中差异有统计学意义的 ANXA1、SDC-1、SDF1、EOS、FeNO、T/D、wA%、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 比值(均原值输入)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。对所选全部变量进行多重共线性检验,若容忍度<0.1 或方差膨胀因子(VIF)>10,则表示存在共线性关系,剔除相应变量。由于多重共线性分析结果中,血清指标 ANXA1、SDC-1、SDF1 与 EOS、FeNO、T/D、wA%、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 比值存在共线性关系,因此剔除自

变量 EOS、FeNO、T/D、wA%、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 比值。见表 5。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平升高是 BA 患者发生中/重度气流受限的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表 6。

2.6 血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 对 BA 患者发生中/重度气流受限的预测价值 以中/重度气流受限

组为阳性样本,轻度气流受限组为阴性样本绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 单独及 3 项指标联合预测 BA 患者发生中/重度气流受限的曲线下面积(AUC)分别为 0.904、0.907、0.844、0.987,3 项指标联合预测的 AUC 大于血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 单独预测的 AUC( $Z=3.174$ 、 $2.903$ 、 $3.733$ ,均 $P<0.05$ ),见表 7、图 1。

表 2 不同气流受限程度患者基本资料及血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平比较[ $n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ ]

| 项目              | 中/重度气流受限组( $n=42$ ) | 轻度气流受限组( $n=58$ ) | $\chi^2/t$ | $P$    |
|-----------------|---------------------|-------------------|------------|--------|
| 性别              |                     |                   | 0.599      | 0.439  |
| 男               | 25(59.52)           | 30(51.72)         |            |        |
| 女               | 17(40.48)           | 28(48.28)         |            |        |
| 年龄(岁)           | 46.83±8.71          | 45.18±8.62        | 0.641      | 0.349  |
| 病程(年)           | 5.75±0.67           | 5.59±0.59         | 1.264      | 0.209  |
| 合并高血压           |                     |                   | 0.828      | 0.363  |
| 是               | 23(54.76)           | 37(63.79)         |            |        |
| 否               | 19(45.24)           | 21(36.21)         |            |        |
| 合并高血脂           |                     |                   | 1.237      | 0.266  |
| 是               | 25(59.52)           | 28(48.28)         |            |        |
| 否               | 17(40.48)           | 30(51.72)         |            |        |
| 合并糖尿病           |                     |                   | 1.395      | 0.238  |
| 是               | 26(61.90)           | 29(50.00)         |            |        |
| 否               | 16(38.10)           | 29(50.00)         |            |        |
| 吸烟史             |                     |                   | 0.027      | 0.871  |
| 有               | 23(54.76)           | 32(55.17)         |            |        |
| 无               | 19(45.24)           | 26(44.83)         |            |        |
| 非过敏性哮喘          |                     |                   | 1.093      | 0.296  |
| 是               | 18(42.86)           | 31(53.45)         |            |        |
| 否               | 24(57.14)           | 27(46.55)         |            |        |
| 哮喘家族史           |                     |                   | 2.105      | 0.147  |
| 有               | 25(59.52)           | 26(44.83)         |            |        |
| 无               | 17(40.48)           | 32(55.17)         |            |        |
| 糖皮质激素注射剂量(mg/d) | 1.42±0.15           | 1.47±0.16         | -1.583     | 0.117  |
| ANXA1(ng/mL)    | 14.34±1.54          | 12.22±1.31        | 7.417      | <0.001 |
| SDC-1(ng/mL)    | 40.45±4.13          | 34.77±3.51        | 7.413      | <0.001 |
| SDF1(ng/mL)     | 7.28±0.82           | 6.19±0.65         | 7.410      | <0.001 |

表 3 不同气流受限程度患者气道炎症指标、气道重塑指标和肺功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别        | $n$ | EOS( $\times 10^9/L$ ) | FeNO( $\times 10^9/L$ ) | T/D       | wA%        | FVC(%)     | FEV <sub>1</sub> /FVC 比值 |
|-----------|-----|------------------------|-------------------------|-----------|------------|------------|--------------------------|
| 中/重度气流受限组 | 42  | 0.57±0.06              | 30.87±3.14              | 0.49±0.05 | 69.87±7.03 | 67.68±6.92 | 61.65±6.37               |
| 轻度气流受限组   | 58  | 0.43±0.05              | 23.62±2.43              | 0.38±0.04 | 53.69±5.42 | 83.59±8.43 | 84.76±8.59               |
| $t$       |     | 12.700                 | 13.015                  | 12.212    | 12.995     | -10.024    | -14.738                  |
| $P$       |     | <0.001                 | <0.001                  | <0.001    | <0.001     | <0.001     | <0.001                   |

| 表 4 BA 患者血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平与气道炎症指标、气道重塑指标和肺功能指标的相关性分析 |          |          |          |                 |          |          |
|-----------------------------------------------------------|----------|----------|----------|-----------------|----------|----------|
| 指标                                                        | ANXA1    |          | SDC-1    |                 | SDF1     |          |
|                                                           | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i>        | <i>r</i> | <i>P</i> |
| EOS                                                       | 0.482    | <0.001   | 0.754    | <i>P</i> <0.001 | 0.724    | <0.001   |
| FeNO                                                      | 0.651    | <0.001   | 0.423    | <i>P</i> <0.001 | 0.651    | <0.001   |
| T/D                                                       | 0.437    | <0.001   | 0.409    | <i>P</i> <0.001 | 0.564    | <0.001   |
| wA%                                                       | 0.596    | <0.001   | 0.518    | <i>P</i> <0.001 | 0.458    | <0.001   |
| FVC                                                       | −0.597   | <0.001   | −0.695   | <i>P</i> <0.001 | −0.519   | <0.001   |
| FEV <sub>1</sub> /FVC 比值                                  | −0.654   | <0.001   | −0.607   | <i>P</i> <0.001 | −0.578   | <0.001   |

| 表 5 血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 与患者气道炎症指标、气道重塑和肺功能指标的多重共线性分析 |       |        |       |        |       |        |
|------------------------------------------------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
| 指标                                                   | ANXA1 |        | SDC-1 |        | SDF1  |        |
|                                                      | 容忍度   | VIF    | 容忍度   | VIF    | 容忍度   | VIF    |
| EOS                                                  | 1.012 | 10.017 | 0.067 | 10.954 | 0.068 | 11.117 |
| FeNO                                                 | 0.075 | 10.564 | 0.094 | 10.036 | 0.073 | 10.864 |
| T/D                                                  | 0.095 | 10.247 | 0.096 | 10.059 | 0.082 | 10.621 |
| FVC                                                  | 0.083 | 10.218 | 0.069 | 10.923 | 0.803 | 10.361 |
| FEV <sub>1</sub> /FVC 比值                             | 0.069 | 10.547 | 0.091 | 10.367 | 0.769 | 10.737 |
| wA%                                                  | 0.087 | 11.506 | 0.093 | 10.709 | 0.076 | 13.089 |

| 表 6 BA 患者发生中/重度气流受限的多因素 Logistic 回归分析 |         |           |                      |          |           |                           |
|---------------------------------------|---------|-----------|----------------------|----------|-----------|---------------------------|
| 因素                                    | $\beta$ | <i>SE</i> | <i>Wald</i> $\chi^2$ | <i>P</i> | <i>OR</i> | <i>OR</i> 的 95% <i>CI</i> |
| ANXA1                                 | 0.859   | 0.243     | 12.499               | <0.001   | 2.361     | 1.466~3.801               |
| SDC-1                                 | 1.010   | 0.281     | 12.913               | <0.001   | 2.745     | 1.583~4.761               |
| SDF1                                  | 0.815   | 0.242     | 11.340               | <0.001   | 2.259     | 1.406~3.630               |

| 表 7 血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 对 BA 患者发生中/重度气流受限的预测价值 |        |        |             |       |                     |       |          |
|------------------------------------------------|--------|--------|-------------|-------|---------------------|-------|----------|
| 指标                                             | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 最佳截断值       | AUC   | AUC 的 95% <i>CI</i> | 约登指数  | <i>P</i> |
| ANXA1                                          | 88.10  | 79.31  | 13.12 ng/mL | 0.904 | 0.829~0.954         | 0.674 | <0.05    |
| SDC-1                                          | 73.81  | 94.83  | 38.31 ng/mL | 0.907 | 0.833~0.956         | 0.686 | <0.05    |
| SDF1                                           | 88.10  | 68.97  | 6.33 ng/mL  | 0.844 | 0.758~0.909         | 0.571 | <0.05    |
| 3 项联合                                          | 97.62  | 93.10  | —           | 0.987 | 0.940~0.999         | 0.907 | <0.05    |

注：—表示无数据。

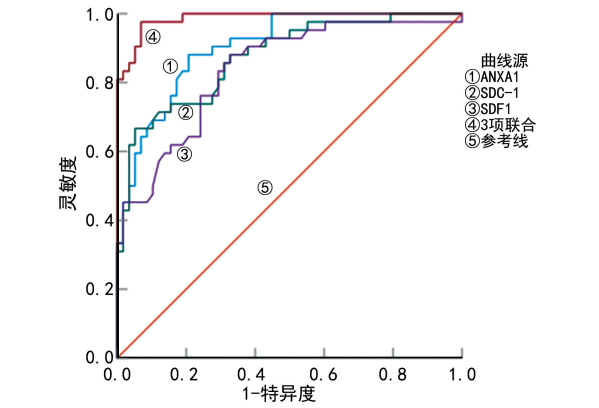


图 1 血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 预测 BA 患者发生中/重度气流受限的 ROC 曲线

3 讨 论

BA 是一种涉及多种细胞和细胞成分的气道持久性病症,其症状包括反复发作的喘息、呼吸急促,可能伴有胸闷或咳嗽,以及气道过度反应和变化的气流受限,随着病情的持续发展,这种情况可能导致气道重塑<sup>[9-10]</sup>。全球 BA 患者数量已经达到 3.58 亿,近年来亚洲儿童和成人的 BA 平均发病率呈上升趋势;BA 对人们的健康产生影响,降低生活质量,消耗大量医疗资源<sup>[11]</sup>。24%的 BA 患者接受高强度治疗,即高剂量吸入性糖皮质激素(ICS)/长效  $\beta_2$ -肾上腺素受体激动剂(LABA)或中剂量 ICS/LABA 加口服糖皮质激素;此外,17%的患者患有难治性哮喘(RA)<sup>[12]</sup>。然

而,接受高强度治疗的患者病情控制仍然不理想,进一步导致患者的病死率和住院率上升、生活质量下降及医疗费用增加<sup>[13]</sup>。因此,寻找与 BA 相关的生物标志物对于临床预防和治疗 BA 具有重要意义。

ANXA1 是一种相对分子质量为  $37 \times 10^3$  的蛋白质,能够以  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的方式与细胞膜结合,该蛋白在糖皮质激素诱导后展现出抗磷脂酶活性,并具有广泛的生理和病理功能<sup>[14]</sup>。ANXA1 的生物学效应因其在细胞内和细胞外的定位不同而有所不同,ANXA1 的细胞外形式主要通过与其特定受体相互作用来促进细胞迁移和癌细胞的侵袭<sup>[15]</sup>。CUI 等<sup>[16]</sup>研究表明,ANXA1 在 BA 患者支气管上皮细胞中过表达,其通过调控 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 和细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 的表达来抑制细胞凋亡。吴海明等<sup>[17]</sup>研究表明,呼吸道合胞病毒 (RSV) 感染导致毛细支气管炎时,患儿血清 ANXA1 水平升高,与 RSV 感染引发的毛细支气管炎继发哮喘密切相关,可以作为 RSV 感染引起毛细支气管炎继发哮喘的预测指标。本研究结果显示,研究组血清 ANXA1 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ),且 BA 患者血清 ANXA1 水平与 EOS、FeNO、T/D、wA% 呈正相关 ( $P < 0.05$ ),与 FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 比值呈负相关 ( $P < 0.05$ ),其水平升高是 BA 患者发生中/重度气流受限的危险因素 ( $P < 0.05$ ),提示 ANXA1 可能伴随 BA 的发展及患者气道受限的加重,ANXA1 过表达并调节相关因子表达进而促进细胞凋亡。

SDC-1 是糖萼的主要成分,也是 1 个重要的信号转导跨膜蛋白分子,SDC-1 具有由 HS、HA 和 CS 组成的细胞外糖胺聚糖链<sup>[18]</sup>。SDC-1 在细胞外结构特征上具有突出表现,发挥物理屏障的作用,能够捕获信号分子并将其导向膜上的受体;此外,SDC-1 的跨膜结构和细胞浆区域能够将细胞外信号传递至细胞内,从而介导一系列胞内反应<sup>[19]</sup>。SDC-1 在多种生理和病理过程中所具备的特殊结构功能,如细胞增殖、细胞黏附和细胞瘢痕形成,已经得到了广泛的研究<sup>[20]</sup>。刘岩岩等<sup>[21]</sup>研究表明,BA 患儿血清中的血管黏附蛋白-1 (VAP-1) 和 SDC-1 水平显著升高,与炎症因子及肺功能相关,VAP-1 与 SDC-1 的联合检测对于支气管哮喘的临床诊断价值更为显著。本研究结果显示,研究组血清 SDC-1 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ),且 BA 患者血清 SDC-1 水平与 EOS、FeNO、T/D、wA% 呈正相关 ( $P < 0.05$ ),与 FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 比值呈负相关 ( $P < 0.05$ ),其水平升高是 BA 患者发生中/重度气流受限的危险因素 ( $P < 0.05$ ),提示 SDC-1 可能通过加速 BA 的发展进而参与气道重塑,可以作为 BA 患者发生中/重度气流受限的预测指标。

SDF1 亦称为趋化因子受体配体 12 (CXCL-12),是一种细胞因子,在细胞发育和修复过程中发挥着重要作用<sup>[22]</sup>。与其受体趋化因子受体 4 (CXCR4) 或 CXCR7 结合后,会通过下游信号传导调节细胞的黏附、迁移、增殖、存活和分化<sup>[23]</sup>。张嘉芳等<sup>[24]</sup>研究表明,SDF1 在 BA 患者血清中表达上调,与患者气道重构程度相关,可作为预测 BA 患者发生气道重构的血清学指标。本研究结果显示,研究组血清 SDF1 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ),且 BA 患者血清 SDF1 水平与 EOS、FeNO、T/D、wA% 呈正相关 ( $P < 0.05$ ),与 FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 比值呈负相关 ( $P < 0.05$ ),其水平升高是 BA 患者发生中/重度气流受限的危险因素 ( $P < 0.05$ ),提示 SDF1 可能通过与相应受体结合促进细胞凋亡,进而参与 BA 的发生、发展。

本研究结果发现,中/重度气流受限组 EOS、FeNO、T/D、wA% 高于轻度气流受限组,FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 比值低于轻度气流受限组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示,BA 患者血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平与 EOS、FeNO、T/D、wA% 呈正相关,与 FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 比值呈负相关 ( $P < 0.05$ ),这与代红等<sup>[25]</sup>研究结果相似,表明血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平与 BA 患者气道炎症指标、气道重塑指标、肺功能指标密切相关。分析其原因可能是,ANXA1、SDC-1、SDF1 低表达促进 BA 发展并加重患者体内气道炎症反应,影响其肺功能进而导致患者气流受限<sup>[26]</sup>。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 联合预测 BA 患者发生中/重度气流受限的 AUC 为 0.987,灵敏度为 97.62%,特异度为 93.10%,3 项指标联合预测的 AUC 高于单独预测的 AUC。以上结果提示血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 对 BA 患者发生中/重度气流受限具有一定预测价值,对后续患者制订临床治疗方案具有一定意义。当 BA 患者血清 ANXA1 水平  $> 13.12 \text{ ng/mL}$ 、SDC-1  $> 38.31 \text{ ng/mL}$ 、SDF1  $> 6.33 \text{ ng/mL}$  时,应及时采取相应治疗措施,避免患者气流受限程度加重。

综上所述,BA 患者血清 ANXA1、SDC-1、SDF1 水平明显升高,与患者气道炎症指标、气道重塑指标和肺功能指标有关,三者联合预测 BA 患者发生中/重度气流受限具有一定价值。然而,本研究仍有一定不足之处,如研究样本选取存在地域性偏倚、样本量不足、血清学指标及患者临床指标的检测存在一定局限性等问题,后续将扩增样本量以降低误差。

## 参考文献

- [1] ALZHRANI M J, ALSAADI A M, ALYAMI A, et al. Knowledge, attitude, and perception of parents in the najran region toward the use of herbal medicine in the treat-

ment of asthma in their children[J]. Cureus, 2023, 15(12):e51308.

[2] MAHESH S, RAMAMURTHY M B. Management of acute asthma in children[J]. Indian J Pediatr, 2022, 89(4): 366-372.

[3] AKULENKO M V, KOSYAKOVA N I. Energy status of lymphocytes in children with bronchial asthma of various severity in comparison with frequently ill and healthy children[J]. Bull Exp Biol Med, 2022, 173(6):723-729.

[4] LEE S H, LEE P H, KIM B G, et al. Annexin a1 in plasma from patients with bronchial asthma; its association with lung function[J]. BMC Pulm Med, 2018, 18(1):1.

[5] ZHANG D, QIAO X R, CUI W J, et al. Syndecan-1 amplifies ovalbumin-induced airway remodeling by strengthening TGF $\beta$ 1/Smad3 action[J]. Front Immunol, 2021, 12:744477.

[6] 朱慧志, 王坤, 朱舜之, 等. SDF-1 表达升高促进骨髓间充质干细胞(BMSC)迁移减轻哮喘大鼠气道炎症[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39(3):213-219.

[7] 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.

[8] 袁沙沙, 王冰, 苗青, 等. 支气管扩张症患者气流受限程度与临床特征及中医证候的相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1):570-573.

[9] SAVIN I A, ZENKOVA M A, SEN'KOVA A V. Bronchial asthma, airway remodeling and lung fibrosis as successive steps of one process[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22):16042.

[10] 张彩霞, 王新卫, 刘新年, 等. 呼出气一氧化氮联合小气道功能检测对慢性咳嗽的诊断价值[J]. 中国基层医药, 2023, 30(2):186-191.

[11] GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990 – 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(6):585-596.

[12] CHETTA A, CALZETTA L. Bronchial asthma; an update[J]. Minerva Med, 2022, 113(1):1-3.

[13] ROHLIANI P, MATERA M G, FACCIOLO F, et al. Beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate and glycopyrronium bromide: synergy of triple combination therapy on human airway smooth muscle ex vivo[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(5):1150-1163.

[14] VAGO J P, TAVARES L P, RICCARDI C, et al. Exploiting the pro-resolving actions of glucocorticoid-induced proteins Annexin A1 and GILZ in infectious diseases[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133:111033.

[15] FUJITA Y, KADOTA T, KANEKO R, et al. Mitigation of acute lung injury by human bronchial epithelial cell-derived extracellular vesicles via ANXA1-mediated FPR signaling[J]. Commun Biol, 2024, 7(1):514.

[16] CUI Y, YANG S. Overexpression of Annexin A1 protects against benzo[a]pyrene-induced bronchial epithelium injury[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(1):349-357.

[17] 吴海明, 陈曦, 杨云燕, 等. 呼吸道合胞病毒感染致毛细支气管炎患儿血清 ANXA1、NGAL 水平及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(17):2173-2176.

[18] ZHANG D, HAN S S, ZHOU Y, et al. Therapeutic effects of mangiferin on sepsis-associated acute lung and kidney injuries via the downregulation of vascular permeability and protection of inflammatory and oxidative damages[J]. Eur J Pharm Sci, 2020, 152:105400.

[19] ANDERSON A R, COOK G A. Recombinant expression, purification, and structural analysis of two ectodomains of syndecan-1[J]. Protein Expr Purif, 2023, 201(1):106170.

[20] JIN Q, DENG Y M, LI L, et al. MiR-19a-3p affected ox-LDL-induced SDC-1/TGF- $\beta$ 1/Smad3 pathway in atherosclerosis[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2023, 69(3):75-81.

[21] 刘岩岩, 闫萌萌, 徐林丽, 等. 支气管哮喘儿童血清 VAP-1、SDC-1 水平及其临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(6):997-1001.

[22] AUGUSTINE R, UR R S, J K S, et al. Stromal cell-derived factor loaded co-electrospun hydrophilic/hydrophobic bicomponent membranes for wound protection and healing[J]. RSC Adv, 2020, 11(1):572-583.

[23] BIANCHI M E, MEZZAPELLE R. The chemokine receptor CXCR4 in cell proliferation and tissue regeneration[J]. Front Immunol, 2020, 11:2109.

[24] 张嘉芳, 张利娜, 张喜报. 血清 SDF-1、TIM4 水平对支气管哮喘患者气道重构程度的预测价值[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(11):1681-1686.

[25] 代红, 雷建波. 血清 lncRNA CASC2、miR-590-5p 与支气管哮喘患者气道炎症、气流受限的关系及其预测效能分析[J]. 四川医学, 2024, 45(2):139-144.

[26] FUJITA Y, KADOTA T, KANEKO R, et al. Mitigation of acute lung injury by human bronchial epithelial cell-derived extracellular vesicles via ANXA1-mediated FPR signaling[J]. Communications Biology, 2024, 7(1):514.