

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.10.001

血清 ANXA1、CLDN18 水平与支气管哮喘患儿临床分期、急性期病情严重程度及气道炎症的关系*

李湘萍¹, 刘建华¹, 刘世英^{2Δ}

甘肃省武威市人民医院:1. 儿科;2. 新生儿科, 甘肃武威 733099

摘要:目的 分析血清膜联蛋白 A1(ANXA1)、封闭蛋白 18(CLDN18)与支气管哮喘(BA)患儿临床分期、急性期病情严重程度及气道炎症的关系。方法 选取 2023 年 1 月至 2024 年 12 月该院收治的 BA 急性期患儿 240 例(急性期组)和 BA 缓解期患儿 80 例(缓解期组)作为研究对象,BA 急性期患儿根据病情严重程度分为轻度 BA 急性期组 96 例、中度 BA 急性期组 84 例、重度 BA 急性期组 60 例。另选取同期在该院体检的健康儿童 80 例作为对照组。比较各组血清 ANXA1、CLDN18 水平,以及外周血嗜酸性粒细胞(EOS)计数、肺功能指标[峰值呼气流速(PEF)和第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%pred)]和呼出气一氧化氮(FeNO)水平;采用 Pearson 或 Spearman 相关进行相关性分析;采用多因素 Logistic 回归分析 BA 分期的关联因素;采用有序多分类 Logistic 回归分析 BA 急性期患儿病情严重程度的关联因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ANXA1、CLDN18 判断 BA 处于急性期及重度 BA 急性期的价值。结果 急性期组血清 ANXA1、CLDN18 水平均高于对照组、缓解期组($P < 0.017$),缓解期组血清 ANXA1、CLDN18 水平均高于对照组($P < 0.017$)。急性期组 PEF、FEV₁%pred 均低于对照组、缓解期组($P < 0.017$),EOS 计数、FeNO 水平均高于对照组、缓解期组($P < 0.017$);缓解期组 PEF、FEV₁%pred 均低于对照组($P < 0.017$),EOS 计数、FeNO 水平均高于对照组($P < 0.017$)。重度 BA 急性期组 PEF、FEV₁%pred 均低于轻度 BA 急性期组、中度 BA 急性期组($P < 0.017$),EOS 计数、FeNO 水平及血清 ANXA1、CLDN18 水平均高于轻度 BA 急性期组、中度 BA 急性期组($P < 0.017$);中度 BA 急性期组 PEF、FEV₁%pred 均低于轻度 BA 急性期组($P < 0.017$),EOS 计数、FeNO 水平及血清 ANXA1、CLDN18 水平均高于轻度 BA 急性期组($P < 0.017$)。BA 急性期患儿血清 ANXA1 水平与病情严重程度、EOS 计数、FeNO 水平呈正相关($r_s/r = 0.774, 0.513, 0.651$, 均 $P < 0.001$),与 PEF、FEV₁%pred 呈负相关($r = -0.570, -0.724$, 均 $P < 0.001$);血清 CLDN18 水平与病情严重程度、EOS 计数、FeNO 水平呈正相关($r_s/r = 0.784, 0.456, 0.582$, 均 $P < 0.001$),与 PEF、FEV₁%pred 均呈负相关($r = -0.567, -0.696$, 均 $P < 0.001$);病情严重程度与 PEF、FEV₁%pred 呈负相关($r_s = -0.708, -0.757$, 均 $P < 0.001$),与 EOS 计数、FeNO 水平呈正相关($r_s = 0.668, 0.737$, 均 $P < 0.001$)。PEF 升高、FEV₁%pred 升高均与 BA 处于急性期的可能性降低相关($P < 0.05$),EOS 计数升高、FeNO 水平升高、血清 ANXA1 水平升高、血清 CLDN18 水平升高均与 BA 急性期的可能性增加相关($P < 0.05$)。PEF 升高、FEV₁%pred 升高均与 BA 急性期患儿病情加重的可能性降低相关($P < 0.05$),EOS 计数升高、FeNO 水平升高、血清 ANXA1 水平升高、血清 CLDN18 水平升高均与 BA 急性期患儿病情加重的可能性增加相关($P < 0.05$)。血清 ANXA1、CLDN18 单独及联合判断 BA 处于急性期的曲线下面积(AUC)分别为 0.798、0.813、0.887,2 项联合判断的 AUC 大于血清 ANXA1、CLDN18 单独判断($Z = 3.817, 3.718$, 均 $P < 0.001$)。血清 ANXA1、CLDN18 单独及联合判断重度 BA 急性期的 AUC 分别为 0.783、0.796、0.897,2 项联合判断的 AUC 大于血清 ANXA1、CLDN18 单独判断($Z = 4.541, 3.824$, 均 $P < 0.001$)。结论 BA 急性期患儿血清 ANXA1、CLDN18 水平升高,2 项与 BA 急性期患儿病情严重程度、气道炎症加重及肺功能降低有关,且 2 项联合判断 BA 处于急性期及重度 BA 急性期的价值较高。

关键词:支气管哮喘; 膜联蛋白 A1; 封闭蛋白 18; 病情严重程度; 肺功能; 气道炎症; 儿童
中图分类号:R725.6;R446.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2026)10-1297-09

Relationship between serum ANXA1 and CLDN18 levels with clinical stage, acute stage severity and airway inflammation in children patients with bronchial asthma*

LI Xiangping¹, LIU Jianhua¹, LIU Shiyong^{2Δ}

* 基金项目:甘肃省卫生健康行业科研项目(GSWSKY2020-30);甘肃省武威市科技计划项目(WW23B02SF016)。

作者简介:李湘萍,女,主治医师,主要从事儿科疾病方向的研究。Δ 通信作者,E-mail:240269479@qq.com。

引用格式:李湘萍,刘建华,刘世英.血清 ANXA1、CLDN18 水平与支气管哮喘患儿临床分期、急性期病情严重程度及气道炎症的关系

1. Department of Pediatrics; 2. Department of Neonatology, Wuwei Municipal People's Hospital, Wuwei, Gansu 733099, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between serum annexin A1 (ANXA1) and claudin 18 (CLDN18) with the clinical stage, severity in the acute stage and airway inflammation in children patients with bronchial asthma (BA). **Methods** A total of 240 children patients with acute stage of BA (acute stage group) and 80 children patients with remission stage of BA (remission stage group) admitted and treated in this hospital from January 2023 to December 2024 were selected as the research subjects. The children patients with acute phase of BA were divided into the mild acute BA group (96 cases), moderate acute BA group (84 cases) and severe acute BA group (60 cases) based on the disease severity. The other 80 healthy children who underwent physical examinations in this hospital during the same period were selected as the control group. The serum ANXA1 and CLDN18 levels, eosinophil count in peripheral blood, lung function indicators [peak expiratory flow (PEF) and forced expiratory volume in one second as a percentage of predicted value (FEV₁% pred)], and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) levels were compared among the groups. Pearson or Spearman correlation analysis was used to conduct the correlation analysis. The multivariate Logistic regression was used to analyze the associated factors of BA stages, and the ordered multinomial Logistic regression was used to analyze the associated factors of the severity in the children patients with acute BA. The receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to analyze the value of serum ANXA1 and CLDN18 in judging the acute stage and severe acute stage of BA. **Results** The serum ANXA1 and CLDN18 levels in the acute phase group were higher than those in the control group and remission phase group ($P < 0.017$), and the serum ANXA1 and CLDN18 levels in the remission phase group were higher than those in the control group ($P < 0.017$). The PEF and FEV₁%pred in the acute phase group were lower than those in the control group and remission phase group ($P < 0.017$), and the eosinophil count and FeNO level were higher than those in the control group and remission phase group ($P < 0.017$); the PEF and FEV₁%pred in the remission phase group were lower than those in the control group ($P < 0.017$), and the eosinophil count and FeNO level were higher than those in the control group ($P < 0.017$). The PEF and FEV₁%pred in the severe acute stage BA group were lower than those in the mild acute stage BA group and the moderate acute stage BA group ($P < 0.017$), and the eosinophil count, FeNO levels and serum ANXA1 and CLDN18 levels were higher than those in the mild acute stage BA group and moderate acute stage BA group ($P < 0.017$); the PEF and FEV₁%pred in the moderate acute stage BA group were lower than those in the mild acute stage BA group ($P < 0.017$), and the eosinophil count, FeNO levels, and serum ANXA1 and CLDN18 levels were higher than those in the mild acute stage BA group ($P < 0.017$). The serum ANXA1 level in children patients with acute stage BA was positively correlated with the severity degree of the disease, eosinophil count and FeNO level ($r_s/r = 0.774, 0.513, 0.651$; all $P < 0.001$), and negatively correlated with PEF and FEV₁%pred ($r = -0.570, -0.724$; both $P < 0.001$); the serum CLDN18 level was positively correlated with the severity degree of the disease, eosinophil count and FeNO level ($r_s/r = 0.784, 0.456, 0.582$; all $P < 0.001$), and negatively correlated with PEF and FEV₁%pred ($r = -0.567, -0.696$; both $P < 0.001$). The severity degree of the disease was negatively correlated with PEF and FEV₁%pred ($r_s = -0.708, -0.757$; both $P < 0.001$), and positively correlated with EOS count and FeNO level ($r_s = 0.668, 0.737$; both $P < 0.001$). The increased PEF and increased FEV₁%pred were both correlated with reduced likelihood of BA being in the acute stage ($P < 0.05$), while the increased EOS count, increased FeNO level, increased serum ANXA1 level and increased serum CLDN18 level were all correlated with reduced likelihood of BA being in the acute stage ($P < 0.05$). The increased PEF and increased FEV₁%pred were both correlated with reduced likelihood of disease aggravation in children patients with acute stage of BA ($P < 0.05$), while the increased EOS count, increased FeNO level, increased serum ANXA1 level and increased serum CLDN18 level were all correlated with increased likelihood of disease aggravation in children patients with acute stage of BA ($P < 0.05$). The areas under the curves (AUCs) of serum ANXA1, CLDN18 alone and their combination for judging the acute stage in BA were 0.798, 0.813 and 0.887, respectively. The AUC of the 2-item combination judgment was greater than that of serum ANXA1 and CLDN18 a-

alone ($Z=3.817, 3.718$; both $P<0.001$). The AUCs of serum ANXA1, CLDN18 alone and their combination judgment for the acute stage in severe BA were 0.783, 0.796, and 0.897, respectively. The AUC of the 2-item combination judgment was greater than that of serum ANXA1 and CLDN18 alone ($Z=4.541, 3.824$; both $P<0.001$). **Conclusion** The serum ANXA1 and CLDN18 levels are increased in children patients with acute stage of BA. These two indicators are related to the severity degree of the disease, aggravation of airway inflammation and lung function reduction in children patients with acute stage of BA. Moreover, the value of the 2-item combination for judging BA in the acute stage and the acute stage of severe BA is relatively high.

Key words: bronchial asthma; annexin A1; claudin-18; disease severity degree; lung function; airway inflammation; children

支气管哮喘(BA)是儿童常见的呼吸系统疾病,当前我国 BA 总体患病率为 5.30%,其中 0~14 岁儿童 BA 患病率为 4.90%^[1-2]。近年来随着 BA 研究的深入和抗炎治疗的广泛使用,儿童 BA 预后得以显著改善,但仍有部分患儿病情不能得到有效控制,导致急性发作,严重影响患儿生活、学习、成长并加重家庭经济负担^[3-4]。因此及时评估 BA 急性期患儿病情和肺功能非常重要。气道炎症是 BA 发生、发展的重要机制^[5]。膜联蛋白 A1(ANXA1)是一种抗炎蛋白,能与受体相互作用抑制免疫细胞活化和聚集,从而减少炎症因子表达^[6]。WOLTERS 等^[7]鉴定发现,ANXA1 在学龄前喘息进展为儿童 BA 的过程中差异表达。封闭蛋白 18(CLDN18)是紧密连接蛋白家族成员,主要在呼吸道上皮细胞中表达,通过维持上皮屏障的完整性,阻止外源性有害物质侵入以减轻气道炎症^[8]。动物实验显示,BA 小鼠肺组织中 CLDN18 表达下调,与气道通透性增加和炎症加重有关^[9]。但关于 BA 急性期患儿血清 ANXA1、CLDN18 与病情严重程度和气道炎症的关系尚不明确,因此,本研究拟探讨其关联,旨在为优化 BA 急性期患儿的诊疗策略提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 1 月至 2024 年 12 月本院收治的 BA 急性期患儿 240 例(急性期组)和 BA 缓解期患儿 80 例(缓解期组)作为研究对象。纳入标准:(1)年龄 6~14 岁;(2)急性期、缓解期 BA 均分别符合相关的诊断标准^[10]。排除标准:(1)患精神疾病;(2)存在先天性呼吸道发育异常;(3)合并其他呼吸系统疾病,如过敏性鼻炎、肺炎、肺发育不良等;(4)临床资料不完整;(5)患恶性肿瘤;(6)患过敏性哮喘、运动性哮喘、药物性哮喘等其他类型哮喘;(7)患自身免疫性疾病;(8)合并其他原因引起的支气管损伤,如支气管结核、支气管异物等。BA 急性期患儿根据病情严重程度^[10]分为轻度 BA 急性期组 96 例、中度 BA 急性期组 84 例、重度 BA 急性期组 60 例。另选取同期在本院体检的健康儿童 80 例作为对照组。急性期组、缓解期组、对照组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究经本院医学伦理

委员会批准(WWSRMYY-KY-2023002),所有儿童家属均签署知情同意书。

表 1 各组一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)
		男	女	
急性期组	240	135(56.25)	105(43.75)	7.31±1.89
缓解期组	80	48(60.00)	32(40.00)	7.43±1.80
对照组	80	44(55.00)	36(45.00)	7.70±1.94
χ^2/F		0.001		2.551
P		0.980		0.111

1.2 方法

1.2.1 血清 ANXA1、CLDN18 和外周血嗜酸性粒细胞(EOS)计数检测 BA 患儿入院时和健康儿童体检当日:(1)用含乙二胺四乙酸二钠抗凝剂的真空采血管采集空腹静脉血 1 mL,轻柔颠倒混匀 8~10 次,避免剧烈振荡,室温(18~25 °C)保存待检。采用 DP-H10 全自动血细胞分析仪(深圳市帝迈生物技术有限公司)检测外周血 EOS 计数。(2)用普通凝胶血清分离管采集空腹静脉血 2 mL,室温放置 30 min 使血液自然凝固后,以 3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 10 cm),收集血清于-80 °C 冰箱中保存待检。采用酶联免疫吸附试验检测血清 ANXA1、CLDN18 水平。ANXA1 试剂盒(货号:RDR-ANXA1-Hu-96T)由北京达科为生物技术有限公司提供;CLDN18 试剂盒(货号:ELK5275)由武汉恒意赛生物科技有限公司提供。

1.2.2 肺功能检查和呼出气一氧化氮(FeNO)检测 BA 患儿入院次日和健康儿童体检当日采用 MIR spirolab III 便携式肺功能检测仪(上海欧启电子科技有限公司)进行肺功能检查。指导儿童取坐位,自然放松后深吸气,然后用力快速呼气,记录峰值呼气流速(PEF)和第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%pred)。若患儿无法配合完成用力呼气动作,则改用无需主动配合的强迫振荡技术。采用一氧化氮检测仪检测气道炎症标志物 FeNO。

1.2.3 其他基线资料收集 收集 BA 急性期患儿家

庭人员吸烟史、哮喘家族史、宠物接触史等资料。

1.3 统计学处理 采用 R4.4.3 软件进行数据分析。计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;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,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验,采用 Bonferroni 方法对检验水准 $\alpha=0.05$ 校正后进行两两比较;采用 Pearson 或 Spearman 相关进行相关性分析,采用 R4.4.3 软件 heatmap 包绘制相关性聚类热图;采用多因素 Logistic 回归分析 BA 分期的关联因素;采用有序多分类 Logistic 回归分析 BA 急性期患儿病情严重程度的关联因素;采用多重共线性检验分析各自变量间是否存在多重共线性;绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 ANXA1、CLDN18 对 BA 处于急性期及重度 BA 急性期的判断价值,曲线下面积 (AUC) 的比较采用 DeLong 检验。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 急性期组、缓解期组、对照组血清 ANXA1、CLDN18 水平比较 单因素方差分析结果显示,急性期组、缓解期组、对照组间血清 ANXA1、CLDN18 水平比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。两两比较采用 Bonferroni 方法对检验水准 $\alpha=0.05$ 进行校正 ($\alpha'=0.017$)。急性期组血清 ANXA1、CLDN18 水平均高于对照组、缓解期组 ($P<0.017$),缓解期组血清 ANXA1、CLDN18 水平均高于对照组 ($P<0.017$)。见表 2。

表 2 急性期组、缓解期组、对照组血清 ANXA1、CLDN18 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	ANXA1	CLDN18
急性期组	240	0.64 ± 0.06 ^{ab}	30.65 ± 5.28 ^{ab}
缓解期组	80	0.51 ± 0.06 ^a	16.58 ± 3.63 ^a
对照组	80	0.31 ± 0.08	10.59 ± 2.25
<i>F</i>		1 480.568	1 182.432
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.017$;与缓解期组比较,^b $P<0.017$ 。

2.2 急性期组、缓解期组、对照组肺功能指标及 EOS 计数、FeNO 水平比较 单因素方差分析结果显示,

急性期组、缓解期组、对照组间肺功能指标 (PEF、FEV₁%pred) 及 EOS 计数、FeNO 水平比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。两两比较采用 Bonferroni 方法对检验水准 $\alpha=0.05$ 进行校正 ($\alpha'=0.017$)。急性期组 PEF、FEV₁%pred 均低于对照组、缓解期组 ($P<0.017$),EOS 计数、FeNO 水平均高于对照组、缓解期组 ($P<0.017$);缓解期组 PEF、FEV₁%pred 均低于对照组 ($P<0.017$),EOS 计数、FeNO 水平均高于对照组 ($P<0.017$)。见表 3。

2.3 不同病情严重程度 BA 急性期患儿基线资料、肺功能指标、EOS 计数、FeNO 水平及血清 ANXA1、CLDN18 水平比较 单因素方差分析结果显示,轻度 BA 急性期组、中度 BA 急性期组、重度 BA 急性期组间肺功能指标 (PEF、FEV₁%pred)、EOS 计数、FeNO 水平及血清 ANXA1、CLDN18 水平比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$);3 组间其他基线资料比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。两两比较采用 Bonferroni 方法对检验水准 $\alpha=0.05$ 进行校正 ($\alpha'=0.017$)。重度 BA 急性期组 PEF、FEV₁%pred 均低于轻度 BA 急性期组、中度 BA 急性期组 ($P<0.017$),EOS 计数、FeNO 水平及血清 ANXA1、CLDN18 水平均高于轻度 BA 急性期组、中度 BA 急性期组 ($P<0.017$);中度 BA 急性期组 PEF、FEV₁%pred 均低于轻度 BA 急性期组 ($P<0.017$),EOS 计数、FeNO 水平及血清 ANXA1、CLDN18 水平均高于轻度 BA 急性期组 ($P<0.017$)。见表 4。

2.4 相关性分析 相关性分析结果显示,BA 急性期患儿血清 ANXA1 水平与病情严重程度、EOS 计数、FeNO 水平呈正相关 ($r_s/r=0.774, 0.513, 0.651$, 均 $P<0.001$),与 PEF、FEV₁%pred 呈负相关 ($r=-0.570, -0.724$, 均 $P<0.001$);血清 CLDN18 水平与病情严重程度、EOS 计数、FeNO 水平呈正相关 ($r_s/r=0.784, 0.456, 0.582$, 均 $P<0.001$),与 PEF、FEV₁%pred 呈负相关 ($r=-0.567, -0.696$, 均 $P<0.001$);病情严重程度与 PEF、FEV₁%pred 呈负相关 ($r_s=-0.708, -0.757$, 均 $P<0.001$),与 EOS 计数、FeNO 水平呈正相关 ($r_s=0.668, 0.737$, 均 $P<0.001$)。见图 1。

表 3 急性期组、缓解期组、对照组肺功能指标及 EOS 计数、FeNO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PEF(L/s)	FEV ₁ %pred (%)	EOS 计数 ($\times 10^9/L$)	FeNO(ppb)
急性期组	240	4.21 ± 0.67 ^{ab}	66.59 ± 16.53 ^{ab}	0.75 ± 0.13 ^{ab}	44.43 ± 7.61 ^{ab}
缓解期组	80	5.07 ± 1.07 ^a	74.20 ± 5.99 ^a	0.59 ± 0.12 ^a	27.58 ± 5.24 ^a
对照组	80	6.72 ± 0.75	89.78 ± 4.43	0.27 ± 0.11	9.90 ± 3.49
<i>F</i>		312.675	92.505	450.77	887.231
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

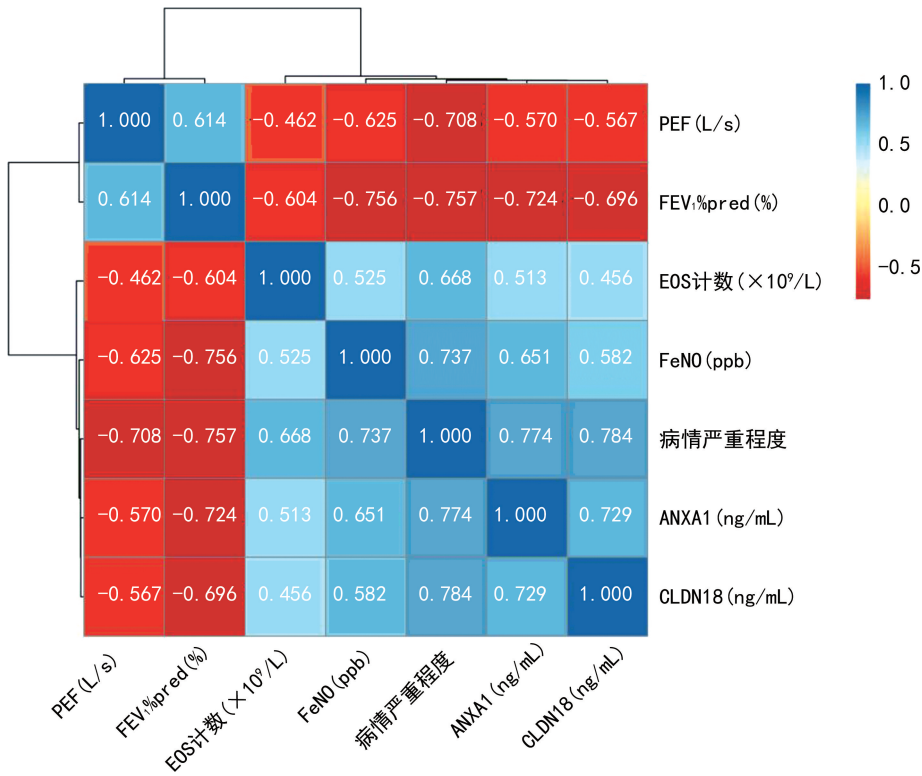
注:与对照组比较,^a $P<0.017$;与缓解期组比较,^b $P<0.017$ 。

表 4 不同病情严重程度 BA 急性期患儿基线资料、肺功能指标、EOS 计数、FeNO 及血清 ANXA1、CLDN18 水平比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)	家庭人员 有吸烟史	有哮喘 家族史	有宠物 接触史	PEF (L/s)
		男	女					
轻度 BA 急性期组	96	54(56.25)	42(43.75)	7.63±2.14	24(25.00)	21(21.88)	17(17.71)	4.73±0.54
中度 BA 急性期组	84	45(53.57)	39(46.43)	7.04±1.69	24(28.57)	24(28.57)	12(14.29)	4.12±0.38 ^a
重度 BA 急性期组	60	36(60.00)	24(40.00)	7.20±1.65	18(30.00)	21(35.00)	15(25.00)	3.53±0.50 ^{ab}
χ^2/F		0.136		1.898	0.504	3.251	0.935	233.050
P		0.712		0.170	0.478	0.071	0.334	<0.001

组别	n	FEV ₁ %pred(%)	EOS 计数($\times 10^9/L$)	FeNO(ppb)	ANXA1(ng/mL)	CLDN18(ng/mL)
轻度 BA 急性期组	96	84.61±3.43	0.65±0.10	36.92±3.53	0.58±0.04	26.03±3.47
中度 BA 急性期组	84	57.42±9.99 ^a	0.78±0.10 ^a	47.22±4.60 ^a	0.66±0.03 ^a	31.85±2.69 ^a
重度 BA 急性期组	60	50.61±6.27 ^{ab}	0.88±0.10 ^{ab}	52.55±3.87 ^{ab}	0.70±0.05 ^{ab}	36.35±3.69 ^{ab}
χ^2/F		863.319	184.366	559.146	365.961	342.804
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度 BA 急性期组比较,^a $P<0.017$;与中度 BA 急性期组比较,^b $P<0.017$ 。



注:越接近红色表示负向相关性越强,越接近蓝色表示正向相关性越强。

图 1 相关性聚类热图

2.5 多因素 Logistic 回归分析 BA 分期的关联因素 以 BA 分期(缓解期=0,急性期=1)为因变量, PEF、FEV₁%pred、EOS 计数、FeNO、血清 ANXA1、血清 CLDN18 为自变量(均为原值录入),进行多因素 Logistic 回归分析。各自变量间多重共线性较弱(方差膨胀因子均<5)。结果显示,PEF 升高、FEV₁%pred 升高均与 BA 处于急性期的可能性降低相关($P<0.05$),EOS 计数升高、FeNO 水平升高、血清 ANXA1 水平升高、血清 CLDN18 水平升高均与 BA 处于急性期的可能性增加相关($P<0.05$)。为评估血清

ANXA1、CLDN18 单独成模的评估效能(用于后续 ROC 曲线分析),另行拟合仅含血清 ANXA1、CLDN18 的简化模型,结果显示,血清 ANXA1、CLDN18 仍与 BA 处于急性分期相关($P<0.05$)。见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 BA 处于急性期的关联因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
模型 1					
PEF	-0.035	0.012	8.510	0.004	0.966(0.943~0.989)
FEV ₁ %pred	-0.045	0.015	9.000	0.003	0.956(0.929~0.984)

续表 5 多因素 Logistic 回归分析 BA 处于急性期的关联因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
EOS 计数	0.320	0.110	8.470	0.004	1.377(1.108~1.712)
FeNO	0.028	0.009	9.680	0.002	1.028(1.011~1.045)
ANXA1	0.185	0.065	13.000	<0.001	1.203(1.090~1.330)
CLDN18	0.142	0.056	12.800	<0.001	1.153(1.062~1.252)
常数项	-4.210	1.020	17.020	<0.001	—
模型 2					
ANXA1	0.153	0.024	39.553	<0.001	1.166(1.111~1.223)
CLDN18	0.189	0.026	51.852	<0.001	1.209(1.148~1.273)
常数项	-12.588	1.723	53.388	<0.001	—

注:模型 1 是全模型;模型 2 是拟合仅含血清 ANXA1、CLDN18 的简化模型,用于后续的 ROC 曲线分析;—表示无数据。

2.6 有序多分类 Logistic 回归分析 BA 急性期患儿病情严重程度关联因素 以 BA 急性期患儿病情严重程度(轻度=1,中度=2,重度=3)为因变量,PEF、FEV₁%pred、EOS 计数、FeNO、ANXA1、CLDN18 为自变量(均为原值录入),进行有序多分类 Logistic 回归分析。各自变量间多重共线性较弱(方差膨胀因子均<5),平行线检验通过($P>0.05$)。结果显示,PEF 升高、FEV₁%pred 升高均与 BA 急性期患儿病情加重的可能性降低相关($P<0.05$),EOS 计数升高、FeNO 水平升高、血清 ANXA1 水平升高、血清 CLDN18 水平升高均与 BA 急性期患儿病情加重的可能性增加相关($P<0.05$)。为评估血清 ANXA1、CLDN18 单独成模的评估效能(用于后续 ROC 曲线分析),另行拟合仅含 ANXA1、CLDN18 的简化模型,结果显示,ANXA1、CLDN18 仍与重度 BA 急性期相关($P<0.05$)。见表 6。

表 6 有序多分类 Logistic 回归分析 BA 急性期患儿病情严重程度关联因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
模型 1					
常数项 1	42.573	11.430	13.873	<0.001	—
常数项 2	57.587	13.547	18.069	<0.001	—
PEF	-0.350	0.127	7.623	0.006	0.705(0.550~0.904)
FEV ₁ %pred	-0.092	0.036	6.475	0.011	0.912(0.850~0.979)
EOS 计数	1.453	0.498	8.496	0.004	4.276(1.610~11.359)
FeNO	0.517	0.119	18.761	<0.001	1.677(1.327~2.117)
ANXA1	0.432	0.104	17.265	<0.001	1.540(1.256~1.887)
CLDN18	0.711	0.195	13.361	<0.001	2.036(1.391~2.983)
模型 2					
常数项 1	45.670	5.042	82.050	<0.001	—
常数项 2	51.061	5.515	85.712	<0.001	—
ANXA1	0.411	0.064	41.020	<0.001	1.508(1.330~1.711)
CLDN18	0.674	0.094	51.518	<0.001	1.962(1.632~2.358)

注:模型 1 是全模型;模型 2 是拟合仅含血清 ANXA1、CLDN18 的简化模型,用于后续的 ROC 曲线分析;—表示无数据。

2.7 血清 ANXA1、CLDN18 判断 BA 处于急性期的价值 以 BA 患儿分期(缓解期=0,急性期=1)为状态变量,以血清 ANXA1、CLDN18 单独及联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。依据前面 Logistic 回归分析结果,构建 2 项联合的判断模型:Logit(P) = $-12.588 + 0.153X_{ANXA1} + 0.189X_{CLDN18}$ 。结果显示,血清 ANXA1、CLDN18 单独及联合判断 BA 处于急性期的 AUC 分别为 0.798、0.813、0.887,2 项联合判断的 AUC 大于血清 ANXA1、CLDN18 单独判断($Z=3.817、3.718$,均 $P<0.001$)。见表 7 和图 2。

表 7 血清 ANXA1、CLDN18 判断 BA 处于急性期的效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
ANXA1	0.798	0.750~0.841	<0.001	0.61 ng/mL	67.92	77.50	0.4542
CLDN18	0.813	0.766~0.854	<0.001	29.55 ng/mL	87.92	61.25	0.4917
2 项联合	0.887	0.847~0.919	<0.001	—	82.50	80.00	0.6250

注:2 项联合取 Logistic 回归模型的拟合概率值;—表示无数据。

2.8 血清 ANXA1、CLDN18 判断重度 BA 急性期的价值 以 BA 急性期患儿病情严重程度(轻、中度=0,重度=1)为状态变量,以血清 ANXA1、CLDN18 单独及联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。依据前面 Logistic 回归分析结果,构建 2 项联合的判断模型:Logit

(P) = $51.061 + 0.411X_{ANXA1} + 0.674X_{CLDN18}$ 。血清 ANXA1、CLDN18 单独及联合判断重度 BA 急性期的 AUC 分别为 0.783、0.796、0.897,2 项联合判断的 AUC 大于血清 ANXA1、CLDN18 单独判断的 AUC ($Z=4.541、3.824$,均 $P<0.001$)。见表 8 和图 3。

表 8 血清 ANXA1、CLDN18 判断重度 BA 急性期的效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
ANXA1	0.783	0.725~0.833	<0.001	0.69 ng/mL	85.00	57.22	0.422
CLDN18	0.796	0.739~0.845	<0.001	33.70 ng/mL	91.67	53.33	0.450
2 项联合	0.897	0.851~0.932	<0.001	—	83.33	85.56	0.689

注:2 项联合取 Logistic 回归模型的拟合概率值;—表示无数据。

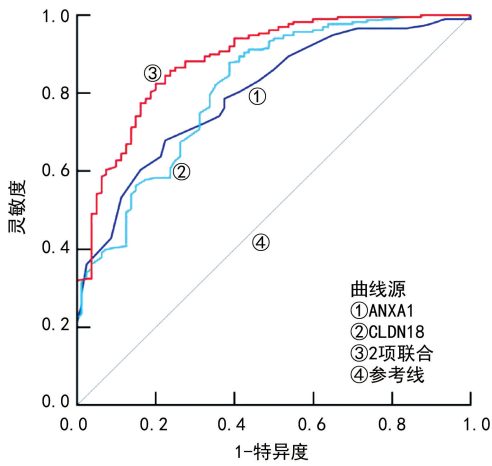


图 2 血清 ANXA1、CLDN18 判断 BA 处于急性期的 ROC 曲线

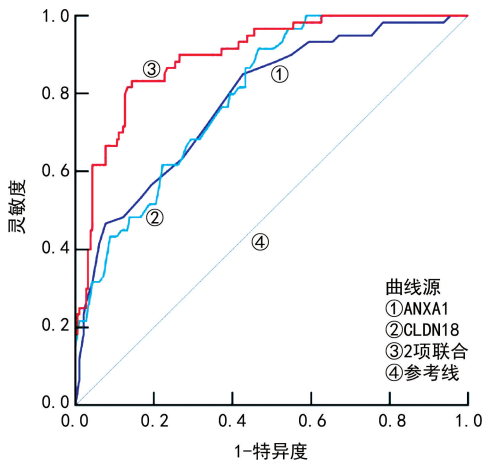


图 3 血清 ANXA1、CLDN18 判断重度 BA 急性期的 ROC 曲线

3 讨论

BA 是室内外环境污染、遗传因素、变应原暴露等多种因素引起的一种慢性呼吸道疾病,BA 急性期是指患儿突然发生胸闷、气促、咳嗽、喘息等症状或原有症状急剧加重^[11-12]。尽管吸入支气管舒张剂、糖皮质激素能通过扩张支气管改善这一症状,但部分患儿特别是重度 BA 急性期患儿由于病理生理特征的异质性和复杂性,临床控制水平差,极易反复急性发作,严重降低患儿肺功能并危及生命^[13-14]。因此准确对 BA 急性期患儿病情严重程度和肺功能进行评估,对指导临床个体化治疗和改善预后具有重要意义。

气道炎症在 BA 的发生和发展中起着关键作用,BA 患儿在受到过敏原或刺激物影响后,能激活气道树突状细胞和上皮细胞,诱导 T 淋巴细胞分化为辅助性 T 淋巴细胞 2(Th2),并分泌大量细胞因子促进 B 淋巴细胞产生免疫球蛋白 E,激活 EOS、肥大细胞释放组胺、白三烯等炎症介质,引起气道反复炎症损伤和修复,从而促进 BA 的发生、发展^[15]。PEF 和 FEV₁%pred 是 BA 患儿重要的肺功能评价指标^[10]。

EOS 计数、FeNO 是反映气道炎症的重要指标,EOS 作为炎症细胞在 BA 患者气道内数量明显增加,能通过释放颗粒内容物促进气道炎症,气道炎症能激活气道上皮细胞中的诱导型一氧化氮合酶,导致 FeNO 水平升高^[16-17]。本研究发现,重度 BA 急性期组 PEF、FEV₁%pred 低于轻度 BA 急性期组、中度 BA 急性期组,中度 BA 急性期组 PEF、FEV₁%pred 低于轻度 BA 急性期组,EOS 计数升高、FeNO 水平升高均与 BA 急性期患儿病情加重的可能性增加相关。这说明 BA 急性期患儿肺功能降低和气道炎症加重,与哮喘急性发作的临床病理特征相符^[18]。

ANXA1 是由单核细胞、EOS、巨噬细胞等表达的一种蛋白质,能通过结合甲酰基肽受体 2(FPR2)抑制多种免疫细胞迁移和聚集,减少促炎性细胞因子释放,从而抑制炎症反应^[19]。小鼠急性肺损伤模型中,ANXA1 能通过结合 FPR2 来抑制 Toll 样受体(TLR)/核因子-κB(NF-κB)信号,从而抑制支气管上皮细胞中的炎症细胞浸润和促炎性细胞因子表达,改善肺功能^[20]。在小鼠肺炎球菌肺炎模型中,上调 ANXA1 也能通过减少中性粒细胞向肺部和气道的迁移、聚集,改善气道炎症和肺功能^[21]。ZHI 等^[22]通过蛋白质组学分析发现,ANXA1 可能是 BA 免疫失衡及肺部炎症反应增强的治疗靶点之一。LEE 等^[23]指出,BA 小鼠肺组织和支气管肺泡灌洗液中 ANXA1 蛋白水平显著升高。本研究发现,重度 BA 急性期组血清 ANXA1 水平高于轻度 BA 急性期组、中度 BA 急性期组,中度 BA 急性期组血清 ANXA1 水平高于轻度 BA 急性期组,ANXA1 水平与气道炎症加重和肺功能降低相关。这可能与血清 ANXA1 水平升高是机体对 BA 炎症反应的自我保护性代偿机制有关。ANXA1 作为具有抗炎和免疫调节作用的蛋白,能通过结合 FPR2 来抑制免疫细胞迁移、聚集和炎症因子释放,抑制炎症反应^[24]。BA 患儿气道炎症反应加重,需要分泌更多的 ANXA1 来抑制气道炎症反应,因此血清 ANXA1 水平越高表明 BA 患儿气道炎症反应越严重,进而导致病情程度加重和肺功能降低^[23]。

气道上皮屏障是气道防御的第一道屏障,若气道上皮屏障破坏,则会使病原体、过敏原更易透过上皮屏障,激活免疫细胞释放炎症因子,加重气道炎症,是 BA 发生、发展的重要原因^[25]。CLDN18 是由上皮细胞表达的一种紧密连接蛋白,能通过紧密连接复合物与紧密连接蛋白协同作用维持上皮屏障的完整性,上皮屏障受损可导致细胞内 CLDN18 释放进入血液循环^[8]。实验显示,CLDN18 基因敲除小鼠的肺部更易受到新生隐球菌侵袭,导致支气管和肺部炎症细胞浸润增加^[26]。CLDN18 在虾原肌球蛋白或卵清蛋白诱

导的 BA 小鼠肺组织中低表达,与肺上皮损伤增强相关^[27]。SWEERUS 等^[28]报道,BA 患者气道上皮中 CLDN18 表达下调,敲除 CLDN18 可导致小鼠气道上皮屏障功能损害。本研究发现,重度 BA 急性期组血清 CLDN18 水平高于轻度 BA 急性期组、中度 BA 急性期组,中度 BA 急性期组血清 CLDN18 水平高于轻度 BA 急性期组,血清 CLDN18 水平与气道炎症加重和肺功能降低相关。可能原因为 CLDN18 是气道上皮屏障的重要组成蛋白,在维持细胞间紧密连接、限制病原体 and 炎症介质透过方面发挥关键作用。而 BA 患儿由于气道反应破坏气道屏障,导致气道上皮细胞中 CLDN18 被大量释放进入血液循环,因此 BA 患儿血清 CLDN18 水平越高表明气道上皮屏障受损越严重,从而加重气道炎症,导致病情严重程度增加和肺功能降低;同时,血清 CLDN18 水平升高也会降低气道上皮细胞中 CLDN18 表达,不能有效地维持气道上皮屏障的完整性,导致 BA 急性期患儿病情加重、气道炎症加重和肺功能降低^[29-30]。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 ANXA1、CLDN18 单独及 2 项联合判断 BA 处于急性期的 AUC 分别为 0.798、0.813、0.887,判断重度 BA 急性期的 AUC 分别为 0.783、0.796、0.897,2 项联合判断 BA 处于急性期及重度 BA 急性期的 AUC 均大于血清 ANXA1、CLDN18 单独判断。这说明血清 ANXA1、CLDN18 有助于 BA 处于急性期及重度 BA 急性期的判断,且 2 项指标联合可提高判断价值。

综上所述,BA 急性期患儿血清 ANXA1、CLDN18 水平升高,2 项指标与 BA 急性期患儿病情严重程度、气道炎症加重和肺功能降低有关,且 2 项联合判断 BA 处于急性期及重度 BA 急性期的价值较高。但本研究样本量较小,且为横断面研究,无法明确 ANXA1、CLDN18 和 BA 进展之间的因果关系。未来需要开展大样本、纵向随访研究,以进一步阐明 ANXA1、CLDN18 在 BA 发病中的动态变化及其相关机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 李湘萍:研究设计、数据分析、论文撰写;刘建华:研究指导、论文审阅及修改;刘世英:实验操作、数据收集、文献检索。

参考文献

[1] YU J R, XU L, HAN A, et al. The epidemiology of asthma in Mainland China: a systematic review and Meta-analysis [J]. BMC Public Health, 2024, 24(1): 2888.

[2] 周舒, 黄嘉, 梁雅丽, 等. 中国儿童哮喘患病率及

其危险因素的 Meta 分析[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2020, 47(3): 253-259.

- [3] 中国医药教育协会儿科专业委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组, 中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会, 等. 中国儿童支气管哮喘诊治现状及发展策略(2022)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(9): 647-680.
- [4] INDOLFI C, KLAIN A, CAPUANO M C, et al. Severe asthma in school-age children: an updated appraisal on biological options and challenges in this age group[J]. Children (Basel), 2025, 12(2): 167.
- [5] OLSTHOORN S E M, KRIMPEN A, HENDRIKS R W, et al. Chronic inflammation in asthma: looking beyond the Th2 cell[J]. Immunol Rev, 2025, 330(1): e70010.
- [6] DE S F L, DA S R, GIL C D, et al. Annexin a1, a2, a5, and a6 involvement in human pathologies[J]. Proteins, 2023, 91(9): 1191-1204.
- [7] WOLTERS A, KERSTEN E, KOPPELMAN G H. Genetics of preschool wheeze and its progression to childhood asthma[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2024, 35(1): e14067.
- [8] SUGIMOTO K, CHIBA H. The claudin-transcription factor signaling pathway[J]. Tissue Barriers, 2021, 9(3): 1908109.
- [9] TAN H T T, HAGNER S, RUCHTI F, et al. Tight junction, mucin, and inflammasome-related molecules are differentially expressed in eosinophilic, mixed, and neutrophilic experimental asthma in mice[J]. Allergy, 2019, 74(2): 294-307.
- [10] 中华儿科杂志编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020年版)[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(9): 708-717.
- [11] FUHLBRIGGE A L, SHARMA S. Unraveling the heterogeneity of asthma: decoding subtypes of asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2025, 156(1): 41-50.
- [12] KOPPELMAN G H, PINO-YANES M, MELÉN E, et al. Genetic and environmental risk factors for asthma: towards prevention[J]. Lancet Respir Med, 2025, 13(11): 1011-1025.
- [13] BOURDIN A, BRUSSELLE G, COUILLARD

- S, et al. Phenotyping of severe asthma in the era of broad-acting anti-asthma biologics[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024, 12(4): 809-823.
- [14] 中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会, 中国哮喘联盟. 重度哮喘诊断与处理中国专家共识(2024)[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(20): 1759-1789.
- [15] JI T F, LI H Q. T-helper cells and their cytokines in pathogenesis and treatment of asthma [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1149203.
- [16] STEFFAN B N, TOWNSEND E A, DENLINGER L C, et al. Eosinophil-epithelial cell interactions in asthma[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2024, 185(11): 1033-1047.
- [17] 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组. 儿童呼出气一氧化氮检测及临床应用专家共识(2021 版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(6): 417-423.
- [18] 连其昌, 许晓丹, 庄娇容, 等. 支气管哮喘急性发作期患儿血清 PGRN、SFRP1、CCL26 与肺功能和气道炎症的相关性研究[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(10): 1860-1863.
- [19] TAKEDACHI M, MURATA M, SAWADA K, et al. Anti-inflammatory annexin A1 in periodontitis via formyl peptide receptor 2 [J]. *J Dent Res*, 2025, 104(9): 1014-1021.
- [20] 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.
- [21] TAVARES L P, GARCIA C C, VAGO J P, et al. Inhibition of phosphodiesterase-4 during pneumococcal pneumonia reduces inflammation and lung injury in mice[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 55(1): 24-34.
- [22] ZHI W B, DU X, LI Y, et al. Proteome profiling reveals the efficacy and targets of sophocarpine against asthma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107348.
- [23] 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.
- [24] FERREIRA T P T, GUIMARÃES F V, SÁ Y A P J, et al. Annexin-A1-derived peptide Ac2-26 suppresses allergic airway inflammation and remodelling in mice [J]. *Cells*, 2022, 11(5): 759.
- [25] RUSSELL R J, BOULET L P, BRIGHTLING C E, et al. The airway epithelium; an orchestrator of inflammation, a key structural barrier and a therapeutic target in severe asthma[J]. *Eur Respir J*, 2024, 63(4): 2301397.
- [26] SATO K, MATSUMOTO I, SUZUKI K, et al. Deficiency of lung-specific claudin-18 leads to aggravated infection with *Cryptococcus neoformans* through dysregulation of the microenvironment in lungs [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21110.
- [27] 徐双依, 杨馨童, 王欣怡, 等. 虾原肌球蛋白或卵清蛋白诱导的小鼠过敏性哮喘肺上皮损伤的比较研究[J]. *扬州大学学报(农业与生命科学版)*, 2022, 43(4): 68-74.
- [28] SWEERUS K, LACHOWICZ-SCROGGINS M, GORDON E, et al. Claudin-18 deficiency is associated with airway epithelial barrier dysfunction and asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(1): 72-81. e1.
- [29] VARRICCHI G, BRIGHTLING C E, GRAINIGE C, et al. Airway remodelling in asthma and the epithelium: on the edge of a new era [J]. *Eur Respir J*, 2024, 63(4): 2301619.
- [30] JIN H J, PARK H S. Claudin may be a potential biomarker for epithelial barrier dysfunction in asthma [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10(1): 4-5.

(收稿日期: 2025-06-25 修回日期: 2025-12-20)
(编辑: 陈秋莲 廖薇薇)