· 论　著 ·　DOI：10.3969/j.issn.1672-9455.2026.18.011

血清 Nectin4、ITIH4 在哮喘患者中的水平及与气道炎症、病情程度的关系*

姬改娜，肖月梅△，王小平

西安交通大学第一附属医院榆林医院呼吸与危重症医学科二病区，陕西榆林 719000

摘　要：目的　探讨血清连接蛋白细胞黏附分子 4（Nectin4）、间 α 胰蛋白酶抑制因子重链 H4（ITIH4）在哮喘患者中的水平及与气道炎症、病情程度的关系。**方法**　选取 2022 年 1 月至 2025 年 8 月该院收治的哮喘急性发作期（急性期）患者 102 例（急性期哮喘组）作为研究对象，另按照 1∶1 比例选取同期门诊随访的稳定期哮喘患者 102 例（稳定期哮喘组）和健康体检者 102 例（对照组）。检测研究对象血清 Nectin4、ITIH4 水平与气道炎症指标［嗜酸粒细胞比例（EOS）、呼出气一氧化氮（FeNO）］。采用 Spearman 或 Pearson 相关分析急性期哮喘患者血清 Nectin4、ITIH4 水平与气道炎症指标的相关性。根据病情程度将急性期哮喘患者分为轻度组、中度组、重度组，分析急性期哮喘重度发作的影响因素及血清 Nectin4、ITIH4 对急性期哮喘重度发作的评估效能。**结果**　急性期哮喘组血清 Nectin4 水平及 EOS、FeNO 高于稳定期哮喘组和对照组（$P<0.017$），ITIH4 水平低于稳定期哮喘组和对照组（$P<0.017$），稳定期哮喘组血清 Nectin4 水平及 EOS、FeNO 高于对照组（$P<0.017$），ITIH4 水平低于对照组（$P<0.017$）。急性期哮喘患者血清 Nectin4 水平与 EOS、FeNO 呈正相关（$r_s=0.574$，$r=0.552$，均 $P<0.001$），ITIH4 水平与 EOS、FeNO 呈负相关（$r_s=-0.579$，$r=-0.608$，均 $P<0.001$）。102 例急性期哮喘患者中轻度组 25 例、中度组 36 例、重度组 41 例。轻度组、中度组、重度组血清 Nectin4 及 EOS、FeNO 依次升高（$P<0.001$），ITIH4 水平依次降低（$P<0.001$）。峰值呼气流速升高（$OR=0.613$，95%CI：0.452～0.832，$P=0.002$）、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比升高（$OR=0.908$，95%CI：0.845～0.976，$P=0.009$）、ITIH4 水平升高（$OR=0.979$，95%CI：0.965～0.993，$P=0.004$）为急性期哮喘重度发作的独立保护因素，Nectin4 水平升高（$OR=1.026$，95%CI：1.002～1.051，$P=0.033$）为独立危险因素。血清 Nectin4、ITIH4 及二者联合评估急性期哮喘重度发作的曲线下面积（AUC）分别为 0.803、0.799、0.889，灵敏度分别为 75.61%、78.05%、93.41%，特异度分别为 70.49%、65.57%、73.32%。血清 Nectin4、ITIH4 联合评估的 AUC 大于 Nectin4、ITIH4 单独评估的 AUC（$P<0.05$）。**结论**　急性期哮喘患者血清 Nectin4 水平升高、ITIH4 水平降低，与气道炎症增强及病情加重有关，血清 Nectin4、ITIH4 联合检测对急性期哮喘重度发作的评估效能较高。

关键词：哮喘；　连接蛋白细胞黏附分子 4；　间 α 胰蛋白酶抑制因子重链 H4；　气道炎症；　病情程度

中图法分类号：R562.2+5；R446.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9455(2026)18-2514-07

Levels of serum Nectin4 and ITIH4 in patients with asthma and their associations with airway inflammation and disease severity*

Ji Gaina，*Xiao Yuemei*△，*Wang Xiaoping*

Second Ward，*Department of Respiratory and Critical Care Medicine*，*Yulin Hospital*，*the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University*，*Yulin*，*Shaanxi* 719000，*China*

Abstract：Objective　To investigate the levels of serum nectin cell adhesion molecule 4 (Nectin4) and inter-α-trypsin inhibitor heavy chain H4 (ITIH4) in patients with asthma and their associations with airway inflammation and disease severity. **Methods**　A total of 102 patients with acute exacerbation of asthma admitted to this hospital from January 2022 to August 2025 were selected as study subjects and included in the acute exacerbation group. Additionally，102 patients with stable asthma who were followed up at the outpatient clinic during the same period and 102 healthy individuals undergoing physical examination were selected at a 1∶1

* **基金项目：**陕西省重点研发计划项目（2023SF-YBXM-359）。

作者简介：姬改娜，女，副主任医师，主要从事呼吸与危重症医学方向的研究。　△ **通信作者**，E-mail：252281545@qq.com。

中文引用格式：姬改娜，肖月梅，王小平. 血清 Nectin4、ITIH4 在哮喘患者中的水平及与气道炎症、病情程度的关系［J］. 检验医学与临床，2026，23(18)：2514-2520.

英文引用格式：Ji G N，Xiao Y M，Wang X P. Levels of serum Nectin4 and ITIH4 in patients with asthma and their associations with airway inflammation and disease severity［J］. Lab Med Clin，2026，23(18)：2514-2520.

ratio as the stable asthma group and control group, respectively. Serum Nectin4 and ITIH4 levels and airway inflammation indicators, including eosinophil percentage (EOS) and fractional exhaled nitric oxide (FeNO), were measured in all subjects. Spearman or Pearson correlation analysis was used to analyze the correlations between serum Nectin4 and ITIH4 levels and airway inflammation indicators in patients with acute exacerbation of asthma. Based on disease severity, patients in the acute exacerbation group were divided into mild, moderate, and severe subgroups. Factors influencing severe acute exacerbation and the assessment performance of serum Nectin4 and ITIH4 were analyzed. **Results**　Serum Nectin4 level, EOS and FeNO were significantly higher in the acute exacerbation group than those in the stable asthma and control groups ($P<0.017$), whereas serum ITIH4 level was significantly lower in the acute exacerbation group than that in the other two groups ($P<0.017$). Serum Nectin4 level, EOS and FeNO were significantly higher in the stable asthma group than those in the control group ($P<0.017$), whereas serum ITIH4 level was significantly lower in the stable asthma group than that in the control group ($P<0.017$). In patients with acute exacerbation of asthma, serum Nectin4 level was positively correlated with EOS and FeNO ($r_s=0.574$, $r=0.552$, respectively; both $P<0.001$), whereas serum ITIH4 level was negatively correlated with EOS and FeNO ($r_s=-0.579$, $r=-0.608$, respectively; both $P<0.001$). Among the 102 patients with acute exacerbation of asthma, 25 were in the mild group, 36 in the moderate group, and 41 in the severe group. A progressive increase in serum Nectin4 level, EOS, and FeNO and a progressive decrease in serum ITIH4 level were observed from the mild to severe groups ($P<0.001$). Elevated peak expiratory flow ($OR=0.613$, 95%CI: 0.452－0.832, $P=0.002$), elevated percentage of predicted forced expiratory volume in 1 second (FEV_1% predicted, $OR=0.908$, 95%CI: 0.845－0.976, $P=0.009$), and elevated serum ITIH4 level ($OR=0.979$, 95%CI: 0.965－0.993, $P=0.004$) were identified as independent protective factors against severe acute exacerbation of asthma, whereas elevated serum Nectin4 level ($OR=1.026$, 95%CI: 1.002－1.051, $P=0.033$) was identified as an independent risk factor. The areas under the curves (AUCs) for serum Nectin4, ITIH4, and their combination in predicting severe acute exacerbation of asthma were 0.803, 0.799 and 0.889 respectively; the sensitivity values were 75.61%, 78.05%, and 93.41% respectively; and the specificity values were 70.49%, 65.57%, and 73.32% respectively. The AUC of the combination was significantly greater than that of Nectin4 or ITIH4 alone ($P<0.05$). **Conclusion**　In patients with acute exacerbation of asthma, serum Nectin4 level is elevated and serum ITIH4 level is decreased, which are associated with enhanced airway inflammation and aggravated disease severity. The combined detection of serum Nectin4 and ITIH4 has high assessment performance for severe acute exacerbation of asthma.

Key words: asthma;　nectin cell adhesion molecule 4;　inter-α-trypsin inhibitor heavy chain H4;　airway inflammation;　disease severity

哮喘是由多种细胞(功能细胞、结构细胞及其他细胞)及细胞组分参与的,以气道慢性炎症为基本特征的异质性疾病,在全球范围内具有较高的患病率和疾病负担[1]。2021 年我国哮喘发病率和病死率分别为 314.17/10 万、1.47/10 万[2]。尽管吸入糖皮质激素等抗炎治疗的普及使大多数哮喘患者病情得以控制,但仍有相当比例的患者反复急性发作,尤其是重度哮喘患者,导致其肺功能和生活质量下降,甚至增加住院和死亡风险[3]。因此,早期评估哮喘患者病情程度尤为重要。气道炎症和上皮屏障功能障碍是哮喘发生、发展的重要病理机制[4]。连接蛋白细胞黏附分子 4(Nectin4)是一种免疫球蛋白样黏附分子,参与上皮细胞间黏附连接的形成和维持,可能与上皮屏障功能有关[5]。Lee 等[6]报道,哮喘患者血浆 Nectin4 水平升高,且与肺功能降低相关。间 α 胰蛋白酶抑制因子重链 H4(ITIH4)是一种糖蛋白,能通过抑制免疫细胞迁移、浸润发挥抗炎作用[7]。Wang 等[8]通过孟德尔随机化分析发现,血浆 ITIH4 与儿童哮喘存在因果关系。但关于血清 Nectin4、ITIH4 在哮喘患者中的水平及与气道炎症、病情程度的相关性尚缺乏报道,鉴于此,本研究拟对此进行分析,为哮喘病情评估及潜在生物标志物研究提供参考依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2022 年 1 月至 2025 年 8 月本院收治的哮喘急性发作期(急性期)患者 102 例作为研究对象(急性期哮喘组)。急性期哮喘组年龄 24～60 岁,平均(44.77±7.45)岁;女 44 例,男 58 例;体质量指数 17.29～30.18 kg/m^2,平均(23.46±2.62) kg/m^2;病程 1～15 年,平均(7.61±2.84)年。按照 1∶1 的比例选取同期门诊随访的稳定期哮喘患者 102 例(稳定期哮喘组)。稳定期哮喘组年龄 18～57 岁,平均(43.55±7.40)岁;女 42 例,男 60 例;体质量

指数 17.44～30.04 kg/m^2，平均（23.24±2.50）kg/m^2；病程 1～12 年，平均（7.44±2.77）年。纳入标准：(1)年龄≥18 岁；(2)哮喘符合《支气管哮喘防治指南（2020 年版）》[9]诊断标准，且哮喘突然发生（超出哮喘未控制定义范围）或原有症状加重（表现为呼气流量降低）为急性期，哮喘症状消失且肺功能正常维持 1 年以上为稳定期；(3)有完整的临床资料。排除标准：(1)合并精神疾病；(2)合并先天性呼吸道发育异常；(3)合并肺炎、肺发育不良等其他肺疾病；(4)合并恶性肿瘤；(5)合并自身免疫性疾病；(6)合并急慢性感染；(7)既往因支气管结核、支气管异物等原因导致支气管损伤者；(8)危重症患者。另按照 1∶1 比例选取同期本院体检健康者 102 例（对照组）。对照组年龄 18～55 岁，平均（45.11±7.53）岁；女 46 例，男 56 例；体质量指数 18.11～28.15 kg/m^2，平均（23.38±2.57）kg/m^2。3 组年龄、性别、体质量指数，以及急性期哮喘组和稳定期哮喘组病程比较，差异均无统计学意义（P>0.05），具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准（2022-01），所有研究对象均签署知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　血清 Nectin4、ITIH4 水平检测　采集哮喘急性期患者入院时、稳定期患者门诊随访时及健康体检者体检时的空腹外周静脉血 3 mL，4 ℃条件下 3 000 r/min 离心 20 min（离心半径 10 cm）提取血清，置于－80 ℃冰箱保存。采用酶联免疫吸附试验检测血清 Nectin4（试剂盒购于上海晶抗生物工程有限公司；货号：JLC4750-96T；检测限：<1.0 pg/mL）、ITIH4（试剂盒购于武汉云克隆科技股份有限公司；货号：USEH776Hu；检测限：0.001 7 pg/mL）水平。

1.2.2　气道炎症指标检测　采用诱导痰法采集急性期患者入院时、稳定期患者门诊随访时、对照者体检时痰液标本。受试者吸入 3%高渗盐水雾化诱导咳痰，痰液标本经二硫苏糖醇处理后，在 4 ℃条件下 3 000 r/min 离心 15 min（离心半径 10 cm），弃上清液，取细胞沉淀制备痰涂片。痰涂片经瑞氏-吉姆萨染色，在光学显微镜下计数嗜酸粒细胞比例（EOS）。采用一氧化氮检测仪（深圳市科尔诺电子科技有限公司，型号：410）检测呼出气一氧化氮（FeNO）。

1.2.3　基线资料收集　收集所有哮喘患者基线资料，如既往吸烟史、哮喘家族史、宠物接触史、峰值呼气流速（PEF）、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比（FEV_1%pred）。

1.3　哮喘病情分组　急性期哮喘患者入院后首次支气管舒张剂治疗前，参考《支气管哮喘防治指南（2020 年版）》[9]进行病情评估。轻度：步行、上楼时气短；可平卧；讲话连续成句；可有焦虑，尚安静；无出汗；呼吸频率轻度增加；散在哮鸣音；脉率<100 次/min；无奇脉（<10 mmHg）；吸入支气管舒张剂后 PEF 占预计值或个人最佳值>80%；动脉血氧分压（PaO_2）正常；动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$）<45 mmHg；血氧饱和度（SaO_2）>95%；pH 值正常。中度：轻微活动气短；喜坐位；讲话方式为单句；时有焦虑或烦躁；出汗；呼吸频率增加；可有辅助呼吸肌活动及三凹征；响亮、弥散哮鸣音；脉率 100～120 次/min；可有奇脉（10～25 mmHg）；吸入支气管舒张剂后 PEF 占预计值或个人最佳值 60%～80%；PaO_2≥60 mmHg；$PaCO_2$<45 mmHg；SaO_2 90%～95%；pH 值正常。重度：休息时气短；端坐呼吸；讲话方式为单词；常有焦虑、烦躁；大汗淋漓；呼吸频率常>30 次/min；常有辅助呼吸肌活动及三凹征；响亮、弥散哮鸣音；脉率>120 次/min；常有奇脉（10～25 mmHg）；吸入支气管舒张剂后 PEF 占预计值或个人最佳值<60%，或 PEF<100 L/min，或支气管舒张剂作用维持时间<2 h；PaO_2<60 mmHg；$PaCO_2$>45 mmHg；SaO_2<90%；pH 值正常或降低。符合某一严重程度分级中≥4 项指标者，判定为该级别哮喘急性发作。将急性期哮喘患者分为轻度组、中度组、重度组。

1.4　统计学处理　采用 SPSS28.0 统计软件进行分析。计数资料以例数或百分率表示，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，事后两两比较采用 SNK-q 检验；非正态分布计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示，2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验，多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验，两两比较采用 Bonferroni 法校正。对于具有明确有序趋势假设的指标，正态分布的计量资料采用趋势检验，非正态分布计量资料采用 Jonckheere-Terpstra（J-T）检验。采用 Pearson/Spearman 相关分析急性期哮喘患者血清 Nectin4、ITIH4 水平与气道炎症指标的相关性；采用多因素 Logistic 回归（逐步后退法）分析急性期哮喘患者重度发作的影响因素，采用方差膨胀因子（VIF）对自变量进行多重共线性诊断。采用受试者工作特征（ROC）曲线分析血清 Nectin4、ITIH4 对急性期哮喘重度发作的评估效能，曲线下面积（AUC）的比较采用 DeLong 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　急性期哮喘组、稳定期哮喘组、对照组血清 Nectin4、ITIH4 水平和气道炎症指标比较　急性期哮喘组血清 Nectin4 水平及气道炎症指标 EOS、FeNO 高于稳定期哮喘组和对照组（P<0.017），ITIH4 水平低于稳定期哮喘组和对照组（P<0.017），稳定期哮喘组血清 Nectin4 水平及 EOS、FeNO 高于对照组（P<0.017），ITIH4 水平低于对照组（P<0.017）。见表 1。

2.2　急性期哮喘患者血清 Nectin4、ITIH4 水平与气道炎症指标的相关性　Spearman 或 Pearson 相关分

析结果显示，急性期哮喘患者血清 Nectin4 水平与 EOS、FeNO 呈正相关（$r_s=0.574$，$r=0.552$，均 $P<0.001$），ITIH4 水平与 EOS、FeNO 呈负相关（$r_s=-0.579$，$r=-0.608$，均 $P<0.001$）。

2.3　不同病情严重程度急性期哮喘患者临床资料比较　102 例急性期哮喘患者中轻度组 25 例、中度组 36 例、重度组 41 例。重度组 PEF、FEV_1%pred 及 ITIH4 水平低于中度组、轻度组，EOS、FeNO 及 Nectin4 水平高于中度组、轻度组（$P<0.017$）；中度组 PEF、FEV_1%pred 及 ITIH4 水平低于轻度组，EOS、FeNO 及 Nectin4 水平高于轻度组（$P<0.017$）。趋势检验显示，轻度组、中度组、重度组 PEF、FEV_1%pred、ITIH4 水平依次降低（$P_{趋势}<0.001$），EOS、FeNO、Nectin4 水平依次升高（$P_{趋势}<0.001$）。见表 2。

表 1　急性期哮喘组、稳定期哮喘组和对照组血清 Nectin4、ITIH4 水平和气道炎症指标比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	n	Nectin4(pg/mL)	ITIH4(pg/mL)	EOS(%)	FeNO(ppb)
急性期哮喘组	102	135.40±46.12[ab]	156.02±69.25[ab]	15.49(11.81,18.26)[ab]	30.76±4.76[ab]
稳定期哮喘组	102	105.10±42.46[a]	219.64±79.90[a]	8.39(5.86,10.48)[a]	16.36±3.57[a]
对照组	102	66.50±4.47	391.01±181.43	2.19(1.00,2.78)	11.12±2.26
F/H		92.387	102.519	16.691	783.854
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与对照组比较，[a]$P<0.017$；与稳定期哮喘组比较，[b]$P<0.017$。

表 2　不同病情严重程度急性期哮喘患者临床资料比较[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$或 n(%)]

组别	n	男/女	年龄(岁)	体质量指数(kg/m²)	病程(年)	有吸烟史	有哮喘家族史	有宠物接触史
轻度组	25	14/11	46.40±8.33	23.54±2.77	7.00(5.00,9.50)	6(24.00)	6(24.00)	5(20.00)
中度组	36	19/17	42.94±7.26	22.86±2.81	8.00(5.25,9.75)	8(22.22)	10(27.78)	5(13.89)
重度组	41	25/16	45.37±6.89	23.94±2.29	8.00(6.00,10.00)	12(29.27)	14(34.15)	10(24.39)
$\chi^2/F/H$		0.535	1.838	1.677	3.721	0.540	0.842	1.377
P		0.765	0.164	0.192	0.156	0.763	0.657	0.502
$F_{趋势}/J\text{-}T_{趋势}$		—	0.304	0.375	1.884	—	—	—
$P_{趋势}$		—	0.583	0.542	0.060	—	—	—

组别	n	PEF(L/s)	FEV_1%pred(%)	EOS(%)	FeNO(ppb)	Nectin4(pg/mL)	ITIH4(pg/mL)
轻度组	25	4.82±0.57	84.27±3.61	9.38(6.74,13.36)	26.18±3.01	88.74±37.02	217.34±65.47
中度组	36	4.15±0.39[a]	65.74±4.78[a]	14.00(12.49,16.41)[a]	30.29±3.78[a]	134.59±27.29[a]	163.29±52.25[a]
重度组	41	3.49±0.55[ab]	50.60±6.22[ab]	18.68(17.18,21.30)[ab]	33.96±3.88[ab]	164.56±40.78[ab]	112.24±52.79[ab]
$\chi^2/F/H$		54.186	330.271	61.926	35.688	35.242	27.868
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
$F_{趋势}/J\text{-}T_{趋势}$		106.211	655.600	8.332	70.481	70.454	54.796
$P_{趋势}$		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与轻度组比较，[a]$P<0.017$；与中度组比较，[b]$P<0.017$；—表示无数据。

2.4　多因素 Logistic 回归分析急性期哮喘患者重度发作的影响因素　以 PEF、FEV_1%pred、Nectin4、ITIH4 为自变量（EOS、FeNO 因存在多重共线性，VIF>10，故不纳入），急性期哮喘患者病情严重程度（重度=1；轻、中度=0）为因变量，采用逐步后退法建立多因素 Logistic 回归模型。结果显示，PEF 升高、FEV_1%pred 升高、ITIH4 水平升高为急性期哮喘患者重度发作的独立保护因素（$P<0.05$），Nectin4 水平升高为独立危险因素（$P<0.05$）。为评估 Nectin4、ITIH4 单独成模的效能（用于后续 ROC 曲线分析），另行拟合仅含 Nectin4、ITIH4 的简化模型，结果显示，Nectin4、ITIH4 仍与急性期哮喘患者重度发作相关（$P<0.05$）。见表 3、4。

表 3　共线性检验

变量	容差	VIF
EOS	0.089	11.197
FeNO	0.093	10.717
PEF	0.265	3.777
FEV_1%pred	0.202	4.955
Nectin4	0.207	4.826
ITIH4	0.256	3.900

2.5　血清 Nectin4、ITIH4 单独及 2 项联合对急性期哮喘重度发作的评估效能　以 Nectin4、ITIH4 单项及 2 项联合评估概率为检验变量，急性期哮喘患者病情严重程度（重度＝1；轻、中度＝0）为状态变量，进行 ROC 曲线分析。联合检测的方程为 Logit（P）＝$-1.591+0.030X_{Nectin4}-0.021X_{ITIH4}$。结果显示，血清 Nectin4、ITIH4 及 2 项联合评估急性期哮喘重度发作的 AUC 分别为 0.803、0.799、0.889，灵敏度分别为 75.61%、78.05%、93.41%，特异度分别为 70.49%、65.57%、73.32%。血清 Nectin4、ITIH4 联合评估的 AUC 大于 Nectin4、ITIH4 单独评估的 AUC（Z＝2.657、2.807，P＝0.008、0.005）。见表 5、图 1。

表 4　多因素 Logistic 回归分析急性期哮喘患者重度发作的影响因素

因素	β	SE	$Wald\chi^2$	P	OR	OR 的 95%CI
模型 1						
PEF	−0.489	0.156	9.896	0.002	0.613	0.452～0.832
FEV_1%pred	−0.098	0.037	6.820	0.009	0.908	0.845～0.976
Nectin4	0.026	0.012	4.546	0.033	1.026	1.002～1.051
ITIH4	−0.021	0.007	8.229	0.004	0.979	0.965～0.993
常数项	−33.320	8.228	16.398	<0.001	—	—
模型 2						
Nectin4	0.030	0.008	13.185	<0.001	1.030	1.014～1.047
ITIH4	−0.021	0.006	14.006	<0.001	0.980	0.969～0.990
常数项	−1.591	1.397	1.298	0.255	—	—

注：模型 1 是全模型；模型 2 是拟合仅含 Nectin4、ITIH4 的简化模型，用于后续的 ROC 曲线分析；—表示无数据。

表 5　血清 Nectin4、ITIH4 单独及 2 项联合对急性期哮喘重度发作的评估效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	P	最佳截断值	灵敏度（%）	特异度（%）	约登指数
Nectin4	0.803	0.712～0.875	<0.001	150.92 pg/mL	75.61	70.49	0.4610
ITIH4	0.799	0.708～0.872	<0.001	136.41 pg/mL	78.05	65.57	0.4362
2 项联合	0.889	0.811～0.943	<0.001	0.28	93.41	73.32	0.6673

注：2 项联合取 Logistic 回归模型拟合概率值。

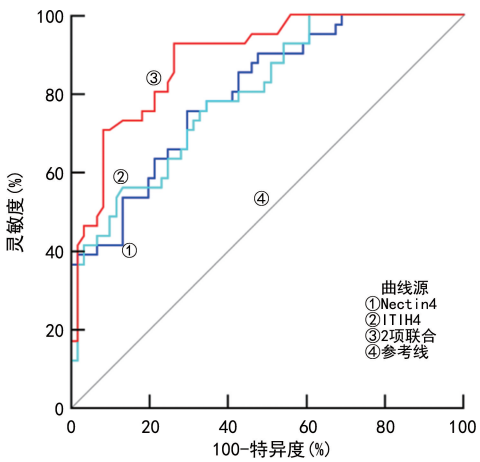

图 1　血清 Nectin4、ITIH4 单独及 2 项联合评估急性期哮喘重度发作的 ROC 曲线

3　讨　论

哮喘是受遗传背景、环境污染、变应原暴露等多种因素影响的慢性气道炎症性疾病，不同阶段患者表现出显著的异质性，轻症患者经规范治疗多可有效控制病情，而重度患者病理生理基础复杂，常伴有炎症持续存在，炎症介质大量释放，使患者对吸入糖皮质激素等常规治疗反应较差，病情波动更为明显[10-11]。有研究指出，重度哮喘的急性发作风险是轻、中度哮喘的 5 倍，其相关医疗费用约占哮喘总费用的 60%[12-13]。鉴于重度哮喘急性发作造成的医疗负担，寻找可用于早期识别急性期哮喘患者重度发作的相关指标，对及时干预和改善预后具有重要意义。

哮喘患者气道受到变应原或刺激物作用后，可激活气道树突状细胞和上皮细胞，诱导 T 细胞分化为辅助性 T 细胞 2（Th2），继而诱导嗜酸性粒细胞、肥大细胞等炎症细胞浸润和活化；同时释放组胺、白三烯等炎症介质引起气道炎症。气道炎症可引起气道上皮细胞损伤、脱落及紧密连接结构破坏，使气道屏障完整性下降，进一步增强过敏原或刺激物侵入形成恶性循环，促进哮喘的发生、发展[14-15]。Nectin4 是一种主要在上皮细胞表达的细胞黏附分子，主要集中于气道上皮、皮肤上皮等上皮组织，能通过顺式/反式相互作用与邻近细胞表面的粘连蛋白分子形成稳定黏附结构，增强上皮细胞的紧密排列，是维持细胞间黏附和上皮屏障稳定性的关键分子[16]。研究指出，Nectin4 不仅能在上皮细胞侧膜与粘连蛋白形成黏附连接，其

细胞外结构域还能与 E-钙黏蛋白直接结合,促进黏附连接的组装与稳定,增强上皮细胞间机械黏附,从而维持上皮屏障的完整性[17]。Nectin4 定位于气道上皮细胞侧膜的黏附连接部位,与上皮完整性维持有关,但在犬瘟热病毒感染过程中,Nectin4 也可作为病毒受体参与病毒进入上皮细胞的过程[18]。这些研究提示,Nectin4 可能在细胞内外发挥不同作用。尽管 Lee 等[6]指出,哮喘患者血浆 Nectin4 水平升高。但尚不清楚 Nectin4 水平与哮喘患者病情程度的相关性。与既往报道一致,本研究结果显示,与健康对照者比较,急性期和稳定期哮喘患者血清 Nectin4 水平升高。进一步分析显示,急性期哮喘患者血清 Nectin4 水平与气道炎症指标(EOS、FeNO)呈正相关,血清 Nectin4 水平升高为急性期哮喘重度发作的独立危险因素,说明血清 Nectin4 水平升高可能反映哮喘患者气道炎症增强,且与病情加重相关。其可能原因:正常情况下,细胞膜上的 Nectin4 维持屏障完整性,有助于阻止过敏原和炎症因子穿过上皮进入下层组织,保护气道免受损伤,当气道炎症损伤气道屏障时,上皮细胞损伤、脱落及黏附连接破坏使 Nectin4 脱落至细胞外[19]。因此,血清 Nectin4 水平升高可能在一定程度上反映哮喘患者气道炎症增强及上皮屏障受损程度加重,并与病情严重程度增加有关。Homma 等[20]研究显示,使用抗 Nectin4 的抗体-药物偶联物可导致晚期尿路上皮癌患者哮喘加重,提示 Nectin4 功能受抑或相关通路受干扰可能影响气道上皮功能或屏障完整性,从而加重哮喘症状。另一方面,细胞外 Nectin4 水平升高能激活肉瘤病毒蛋白/Rac 家族小 GTP 酶 1 信号通路,促进白细胞介素-4、白细胞介素-13、肿瘤坏死因子-α 等 Th2 型细胞因子产生,进一步增强气道炎症,导致哮喘患者病情加重[21-22]。

间-α-胰蛋白酶抑制剂是一种天然的免疫调节血浆蛋白,ITIH4 为间-α-胰蛋白酶抑制剂家族的成员,在感染或炎症状态下由肝脏合成和分泌,不仅能稳定细胞外基质发挥修复作用,还能抑制巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞浸润,从而发挥抗炎作用[23-24]。有研究报道,敲低 ITIH4 可导致沉默信息调节因子 1 减少,从而促进空气污染引起的大鼠肺泡上皮细胞炎症、衰老和凋亡[25]。而使用重组人 ITIH4 能抑制单核细胞、中性粒细胞浸润,改善急性肺损伤小鼠肺部炎症[26]。Liu 等[27]实验显示,上调 ITIH4 能减轻卵清蛋白引起的小鼠哮喘症状发作。尽管 Wang 等[8]通过孟德尔随机化分析指出血浆 ITIH4 与儿童哮喘可能存在因果关联,但尚不清楚 ITIH4 水平与哮喘患者病情程度的相关性。本研究结果显示,与健康对照者比较,急性期和稳定期哮喘患者血清 ITIH4 水平降低,且急性期哮喘患者血清 ITIH4 水平低于稳定期哮喘患者,ITIH4 水平与气道炎症指标呈负相关,其水平升高是急性期哮喘重度发作的独立保护因素。其可能原因:首先,ITIH4 可与透明质酸等细胞外基质分子结合,增强气道上皮和肺组织屏障的完整性,促进气道上皮细胞黏附和修复,减轻气道炎症所致的上皮屏障损伤,进而降低重度哮喘风险[7]。其次,ITIH4 能作为免疫调节血浆蛋白,抑制嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、单核细胞等炎症细胞在气道的浸润与活化,减少炎症因子释放以减轻气道炎症;同时 ITIH4 还能改变肠道微生物群组成,调节短链脂肪酸代谢,通过“肠-肺轴”作用抑制气道炎症并促进屏障损伤修复,从而改善哮喘患者病情[27]。Li 等[28]研究也提示,哮喘患儿血清 ITIH4 水平升高与促炎性细胞因子水平降低及急性加重风险下降相关,进一步支持 ITIH4 作为抗炎和组织保护分子的作用。但本研究结果与 Ejaz 等[29]报道的哮喘患者血清 ITIH4 水平升高的结果不一致。这种差异可能与研究对象的哮喘类型、病情阶段及样本特征不同有关。本研究主要研究对象为急性期哮喘患者,而 Ejaz 等[29]研究对象为非特应性哮喘患者,病理机制及炎症特征可能存在差异,还需进一步研究证实。

本研究还发现,PEF 和 FEV_1%pred 降低与急性期哮喘重度发作密切相关,这与二者反映气流受限程度的临床意义一致。PEF 和 FEV_1%pred 升高反映哮喘患者气道阻塞程度较轻,肺功能相对良好,能降低重度哮喘风险[30-31]。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 Nectin4、ITIH4 及二者联合评估急性期哮喘重度发作的 AUC 分别为 0.803、0.799、0.889,Nectin4、ITIH4 联合评估的 AUC 大于 Nectin4、ITIH4 单独评估的 AUC。这说明血清 Nectin4、ITIH4 有助于评估哮喘患者病情程度,且二者联合具备更高的评估效能。

综上所述,急性期哮喘患者血清 Nectin4 水平升高、ITIH4 水平降低,与气道炎症增强及病情加重有关,血清 Nectin4、ITIH4 联合评估急性期哮喘重度发作的效能较高。但本研究为单中心、样本量有限,可能存在选择偏倚;其次,本研究为横断面设计,难以明确 Nectin4、ITIH4 变化与病情进展的因果关系。后续可开展多中心、大样本前瞻性研究进一步验证本研究结果,并结合动物或细胞实验明确 Nectin4、ITIH4 影响哮喘的机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 姬改娜:论文选题,文章撰写,数据分析,文献检索;肖月梅:论文选题指导,论文修改及审阅;王小平:数据收集、整理、分析。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会. 支气管哮喘防治指南(2024 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2025,48(3):208-248.

[2] Li N,Xu Y,Xiao X,et al. Long-term trends in the burden of asthma in China:a joinpoint regression and age-period-

cohort analysis based on the GBD 2021[J]. Respir Res，2025，26(1)：56.

[3] Chen X，Feng R，Ji X，et al. Management and research progress of severe asthma in China[J]. Clin Exp Allergy，2026，56(2)：147-166.

[4] Tiotiu A，Steiropoulos P，Novakova S，et al. Airway remodeling in asthma：mechanisms，diagnosis，treatment，and future directions[J]. Arch De Bronconeumología，2025，61(1)：31-40.

[5] Nikanjam M，Pérez-Granado J，Gramling M，et al. Nectin-4 expression patterns and therapeutics in oncology[J]. Cancer Lett，2025，622：217681.

[6] Lee P H，Choi S，An M，et al. Recent patents in allergy and immunology：a quantitative real-time polymerase chain reaction method for diagnosing asthma and asthma exacerbation[J]. Clin Transl Allergy，2022，12(4)：e12136.

[7] Joshi L，Agnihotri P，Saquib M，et al. The role of ITIH4 in regulating the PI3K/Akt signalling in rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology (Oxford)，2025，64(11)：5969-5980.

[8] Wang C，Fan H，Sun Y，et al. Mendelian randomization analysis of the causal relationship between plasma proteins and childhood asthma[J]. Medicine，2025，104(14)：e42050.

[9] 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.

[10] Ramonell R P，Gauthier M C，Ray A，et al. Biologic medications for severe asthma：implications for understanding pathogenic heterogeneity and endotypes[J]. Annu Rev Med，2025，76(1)：339-355.

[11] Shackleford A，Heaney L G，Redmond C，et al. Clinical remission attainment，definitions，and correlates among patients with severe asthma treated with biologics：a systematic review and Meta-analysis[J]. Lancet Respir Med，2025，13(1)：23-34.

[12] 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.

[13] Hansen S，von Bülow A，Cooper A，et al. Mortality in severe asthma：results from the NORDSTAR cohort[J]. Eur Respir J，2026，67(3)：2501289.

[14] Olsthoorn S E M，van Krimpen A，Hendriks R W，et al. Chronic inflammation in asthma：looking beyond the Th2 cell[J]. Immunol Rev，2025，330(1)：e70010.

[15] Karisola P，Alenius H. Environmental determinants of immune tolerance in asthma and allergy[J]. Immunol Lett，2026，277：107102.

[16] Chatterjee S，Sinha S，Kundu C N. Nectin cell adhesion molecule-4 (NECTIN-4)：a potential target for cancer therapy[J]. Eur J Pharmacol，2021，911：174516.

[17] Dash S，Biswas J，Goswami S，et al. Molecular crosstalk between adherens junction proteins，E-cadherin and nectin-4[J]. J Mol Biol，2024，436(18)：168709.

[18] Shin D L，Chludzinski E，Wu N H，et al. Overcoming the barrier of the respiratory epithelium during canine distemper virus infection[J]. mBio，2022，13(1)：e0304321.

[19] Sebbagh M，Schwartz M A. Afadin-nectin forces its way to the front[J]. J Cell Biol，2024，223(5)：e202403177.

[20] Homma T，Tanaka K，Takeda N，et al. Two cases of exacerbation of asthma during treatment with enfortumab vedotin[J]. Case Rep Oncol，2023，16(1)：1217-1222.

[21] Lee P H，Choi S M，An M H，et al. Nectin4 is a potential therapeutic target for asthma[J]. Front Immunol，2022，13：1049900.

[22] Bergereau H，Hassoun D，Marquant Q，et al. Impact of Rac1 activation on eosinophil degranulation in severe asthma[J]. Rev Mal Respir，2025，42(3)：121-124.

[23] Zhang X F，Zhang X L，Guo L，et al. The function of the inter-alpha-trypsin inhibitors in the development of disease[J]. Front Med，2024，11：1432224.

[24] Tian L，Zhao S，Ding F，et al. ITIH4 reversed the effects of thrombin on VSMCs stiffness via JNK and ERK signaling pathway[J]. Exp Cell Res，2024，441(2)：114189.

[25] Chen X Y，Feng P H，Han C L，et al. Alveolar epithelial inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4 deficiency associated with senescence-regulated apoptosis by air pollution[J]. Environ Pollut，2021，278：116863.

[26] Laiman V，Peng S W，Choridah L，et al. ITIH4 attenuates acute lung injury by Fe-containing particulate matter in mice via Hippo pathway in type Ⅱ alveolar epithelial cells[J]. Respir Res，2025，26(1)：201.

[27] Liu Y H，Lee Y L，Han C L，et al. ITIH4 alleviates OVA-induced asthma by regulating lung-gut microbiota[J]. Mol Med，2025，31(1)：204.

[28] Li W，Wang X，An H. Linkage of serum ITIH4 with Th2 signature cytokine，inflammation，exacerbation risk and severity in childhood asthma[J]. Biomark Med，2024，18(13/14)：593-602.

[29] Ejaz S，Nasim F U，Ashraf M，et al. Serum proteome profiling to identify proteins promoting pathogenesis of non-atopic asthma[J]. Protein Pept Lett，2018，25(10)：933-942.

[30] 张华，段兴隆. 支气管哮喘患者血清 lncRNA MEG3、miR-144-3p 表达水平与肺功能及病情严重程度的相关性[J]. 检验医学与临床，2025，22(11)：1529-1533.

[31] 颜海峰，钟娇霞，林欲庆，等. 支气管哮喘急性发作期患儿血清 CC16、KL-6 水平与炎症及病情严重程度的相关性[J]. 医学研究与战创伤救治，2025，38(9)：951-956.

(收稿日期：2026-02-10　　修回日期：2026-04-08)
(编辑：廖薇薇　陈晶)