

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.004

呼吸系统疾病专题

支气管哮喘急性发作期患者呼吸道菌群特征及血清 MD-2 水平、EOS% 变化

王菲, 钱萌, 欧阳怡, 薛晓婕

基金项目: 湖北省卫生健康委第三批联合基金立项项目(WJ2019H470)

作者单位: 435000 湖北省黄石, 鄂东医疗集团市中心医院/湖北理工学院附属医院呼吸内科

通信作者: 钱萌, E-mail: 924132025@qq.com

【摘要】目的 分析支气管哮喘急性发作期(AEBA)患者血清髓样分化蛋白-2(MD-2)水平、嗜酸性粒细胞百分比(EOS%)变化及与呼吸道菌群特征的关系。**方法** 选取2020年8月—2022年2月鄂东医疗集团市中心医院/湖北理工学院附属医院呼吸内科收治的AEBA患者94例为观察组,另选取医院同期健康体检者94例为健康对照组。通过痰培养明确细菌分布特征。比较革兰阴性菌、革兰阳性菌感染患者临床资料,比较2组及不同病情程度AEBA患者血清MD-2、EOS%水平, Spearman法分析血清MD-2、EOS%与病情程度的相关性,采用Logistic回归分析不同细菌感染类型的危险因素,采用受试者工作特征曲线(ROC)评估血清MD-2、EOS%鉴别细菌感染类型的价值。**结果** AEBA患者中单纯感染革兰阴性菌63例,单纯感染革兰阳性菌26例,同时感染革兰阴性菌、革兰阳性菌5例。革兰阴性菌感染者病情程度重度比例及血清MD-2、EOS%、降钙素原(PCT)水平高于革兰阳性菌感染者,控制力评分低于革兰阳性菌感染者 $[\chi^2(t)/P=1.996/0.046, 4.329/<0.001, 3.663/<0.001, 16.714/<0.001, 3.371/<0.001]$;观察组血清MD-2、EOS%均高于健康对照组($t/P=21.161/<0.001, 19.288/<0.001$);AEBA患者病情程度越重血清MD-2、EOS%水平越高($F/P=21.601/<0.001, 23.783/<0.001$)。血清MD-2、EOS%与AEBA患者病情程度均呈正相关($r/P=0.842/<0.001, 0.846/<0.001$);血清MD-2、EOS%升高是AEBA患者感染革兰阴性菌的危险因素 $[OR(95\%CI)=2.973(1.268\sim5.443), 3.411(1.752\sim6.097)]$ 。ROC曲线分析显示,血清MD-2、EOS%及二者联合鉴别AEBA患者细菌感染类型的曲线下面积(AUC)分别为0.778、0.772、0.877,二者联合检测大于单独指标鉴别效能($Z/P=2.118/0.034, 2.366/0.018$)。**结论** AEBA患者血清MD-2、EOS%水平异常升高,且病情程度越严重其水平变化越明显,同时可鉴别细菌感染类型。

【关键词】 支气管哮喘,急性发作;菌群特征;髓样分化蛋白-2;嗜酸性粒细胞百分比;呼吸道感染**【中图分类号】** R562.2⁺5 **【文献标识码】** A

Characteristics of respiratory tract flora and changes of serum MD-2 level and EOS% in patients with acute attack of bronchial asthma Wang Fei, Qian Meng, Ouyang Yi, Xue Xiaojie. Department of Respiratory Medicine, Central Hospital of Edong Medical Group/Affiliated Hospital of Hubei Institute of Technology, Hubei Province, Huangshi 435000, China

Corresponding author: Qian Meng, E-mail: 924132025@qq.com

Funding program: The Third Batch of Joint Fund Projects of Hubei Provincial Health Commission (WJ2019H470)

【Abstract】 Objective To analyze the changes of serum myeloid differentiation protein-2 (MD-2), eosinophil percentage (EOS%) and their relationship with the characteristics of respiratory tract flora in patients with acute attack of bronchial asthma (AEBA). **Methods** From August 2020 to February 2022, 94 patients with AEBA admitted to the Department of Respiratory Medicine of the Central Hospital of Eastern Hubei Medical Group/Affiliated Hospital of Hubei Institute of Technology were selected as the observation group, and 94 patients with physical examination in the same period were selected as the health control group. The distribution characteristics of bacteria were determined by sputum culture. Compare the clinical data of patients with gram-negative and gram-positive bacterial infections, compare the levels of serum MD-2 and EOS% in the two groups and AEBA patients with different degrees of illness, analyze the correlation between serum MD-2 and EOS% and the degree of illness by Spearman method, analyze the risk factors of different types of bacterial infections by logistic regression, and evaluate the value of serum MD-2 and EOS% to identify the types of bacterial infections by using the working characteristic curve (ROC) of subjects. **Results** Among the AEBA patients, 63 were infected with gram-negative

bacteria, 26 with gram-positive bacteria, and 5 with gram-negative bacteria and gram-positive bacteria. The proportion of patients with gram-negative bacterial infection and the levels of serum MD-2, EOS% and procalcitonin (PCT) were higher than those with gram-positive bacterial infection, and the score of control was lower than those with gram-positive bacterial infection [$\chi^2(t)/P=1.996/0.046, 4.329/<0.001, 3.663/<0.001, 16.714/<0.001, 3.371/<0.001$]. The serum MD-2 and EOS% in the observation group were higher than those in the healthy control group ($t/P=21.161/<0.001, 19.288/<0.001$). The more severe the condition of AEBA patients, the higher the level of serum MD-2 and EOS% ($F/P=21.601/<0.001, 23.783/<0.001$). Serum MD-2 and EOS% were positively correlated with the severity of AEBA patients ($r/P=0.842/<0.001, 0.846/<0.001$). The increase of serum MD-2 and EOS% was a risk factor for postoperative infection of gram-negative bacteria in AEBA patients [$OR(95\% CI)=2.973(1.268-5.443), 3.411(1.752-6.097)$]. The ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum MD-2, EOS% and their combination to identify the type of bacterial infection in AEBA patients were 0.778, 0.772 and 0.877, respectively. The combined detection of the two indicators was greater than the identification efficiency of individual indicators ($Z/P=2.118/0.034, 2.366/0.018$). **Conclusion** The levels of serum MD-2 and EOS% in AEBA patients increased abnormally, and the more severe the disease was, the more obvious the changes were. At the same time, the type of bacterial infection could be identified.

【Key words】 Bronchial asthma, acute exacerbation; Microbiota profile; Myeloid differentiation protein-2; Eosinophil percentage; Respiratory tract infection

支气管哮喘急性发作 (acute exacerbation of bronchial asthma, AEBA) 在世界范围内影响了 0.3% ~ 9.2% 的人群, 且发病人数仍以较高速率增长^[1]。研究证实, 细菌感染是继呼吸道合胞病毒感染之后诱发 AEBA 的第二大因素, 且细菌感染诱发的 AEBA 患者存在更高复发率^[2]。临床评估细菌感染类型对指导早期经验性选择抗生素有积极作用。临床研究证实, 以髓样分化蛋白-2 (myeloid differentiation protein-2, MD-2) 为靶点治疗脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的相关疾病效果明显, 而 LPS 则主要存在于革兰阴性菌细胞壁^[3]。嗜酸性粒细胞 (eosinophilia, EOS) 同样对 LPS 有调控作用, 其水平变化与 LPS 直接相关^[4]。现分析不同细菌感染类型 AEBA 患者血清 MD-2、EOS% 表达水平变化, 以寻找两者鉴别细菌感染类型的临界点, 为临床早期用药提供指导, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 8 月—2022 年 2 月鄂东医疗集团市中心医院/湖北理工学院附属医院呼吸内科收治的 AEBA 患者 94 例为观察组, 男 53 例, 女 41 例, 年龄 45 ~ 68 (56.63 ± 5.27) 岁。另选取同期医院健康体检者 94 例为健康对照组, 男 50 例, 女 44 例, 年龄 43 ~ 69 (55.39 ± 5.44) 岁。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (KY202007-32), 受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 选择标准 (1) 纳入标准: 观察组患者均符合支气管哮喘诊断标准^[5], 急性发作期, 且诱因为呼吸道细菌感染; 健康对照组体检结果无异常, 无支气管哮喘

史及家族遗传史; 年龄 > 18 岁, < 70 岁; 近 1 个月未服用抗生素、激素等影响呼吸道生态环境的药物。(2) 排除标准: 合并结核病、急性心力衰竭; 肝肾功能异常; 病毒感染、肺炎支原体感染; 呼吸道畸形; 妊娠期、哺乳期女性; 合并自身免疫性疾病; 合并其他肺部疾病; 肺部发育不良。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 检测呼吸道菌群分布特征: 受试人员清晨以生理盐水漱口, 用力咯出深部痰送检; 标本接种于巧克力平板、血平板、中国蓝平板, 其中中国蓝平板置于培养箱 (35℃) 培养, 巧克力平板、血平板置于二氧化碳孵箱 (35℃) 培养, 48 h 后观察, 挑取单个菌落进行革兰染色, 以细菌生化鉴定管 (杭州天和微生物试剂有限公司) 进行鉴定。质控菌株: 大肠埃希菌 ATCC25922, 金黄色葡萄球菌 ATCC25923, 铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.3.2 临床资料收集: 通过问卷调查方式收集 AEBA 患者临床资料, 包括性别、年龄、哮喘病程、病情程度、合并症、吸烟史、鼻炎史等, 记录是否存在侵入性操作; 检测第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV₁)、呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO); 检测血清降钙素原 (procalcitonin, PCT)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、血总免疫球蛋白 E (total immunoglobulin E, TIgE)、白细胞计数 (white blood cell count, WBC) 水平; 以急性发作期哮喘感知控制力问卷评估其控制力, 共 11 个条目, 每项 1 ~ 5 分, 分值越高表明控制力越好。

1.3.3 血清 MD-2 及 EOS% 检测: 观察组入院时、健

康对照组体检时抽取受试人员晨起空腹肘静脉血 6 ml 分为 2 份, 每份 3 ml, 1 份离心提取上层血清, 另 1 份血液样本肝素抗凝。取血清样本根据酶联免疫法试剂盒(上海康朗生物科技有限公司)顺序每孔加入 50 μl 终止反应, 于 Aurora-600 型酶标仪(杭州海沛仪器有限公司)调至 450 nm 处, 5 min 后测量光密度, 绘制标准曲线, 计算浓度值。采用全自动贝克曼五分类血细胞分析仪检测 EOS, 计算 EOS%。

1.4 病情程度判定标准^[6] 轻度: 步行或上楼时气短, 呼吸频率稍微增加, 肺通气功能、血气检查正常; 中度: 稍微活动偶感气促, 讲话有中断, 呼吸频率增加明显, 可闻及哮鸣音, 有三凹征, 血氧饱和度 91% ~ 95%, 呼气峰值流速障碍预计值 60% ~ 80%; 重度: 休息时气短, 端坐呼吸, 呼吸频率 > 30 次/min, 有三凹征, 可闻及哮鸣音, 心率 > 124 次/min, 血氧饱和度 ≤ 90%, 血气 pH 降低。

1.5 统计学方法 通过 SPSS 22.0 软件处理数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组比较采用独立样本 *t* 检验, 多项指标比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验; 计数资料以频数或率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 等级资料采用非参数秩和检验; 采用 Spearman 分析血清 MD-2、EOS% 与病情程度的相关性; 采用 Logistic 回归分析不同细菌感染类型的影响因素; 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析血清 MD-2、EOS% 鉴别 AEBA 患者细菌类型的价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AEBA 患者呼吸道菌群分布特征 AEBA 患者 94 例共分离细菌 102 株, 其中革兰阴性菌 74 株(72.55%), 包括流感嗜血菌 22 株(21.57%)、卡他莫拉菌 17 株(16.67%)、感染大肠埃希菌 13 株(12.75%)、肺炎克雷伯菌 11 株(10.78%)、铜绿假单胞菌 6 株(5.88%)、阴沟肠杆菌 3 株(2.94%)、鲍曼不动杆菌 2 株(1.96%); 革兰阳性菌 28 株(27.45%), 包括肺炎链球菌 18 株(17.65%)、金黄色葡萄球菌 6 株(5.88%)、表皮葡萄球菌 3 株(2.94%)、肠球菌 1 株(0.98%)。单纯感染革兰阴性菌患者 63 例, 单纯感染革兰阳性菌患者 26 例, 同时感染革兰阴性菌、革兰阳性菌患者 5 例(流感嗜血菌与肺炎链球菌 3 例, 卡他莫拉菌与金黄色葡萄球菌 1 例, 卡他莫拉菌与肺炎链球菌 1 例)。

2.2 不同类型细菌感染患者临床资料比较 剔除同时感染革兰阴性菌、革兰阳性菌的患者 5 例。革兰阴

性菌感染者病情程度重度比例及血清 MD-2、EOS%、PCT 水平高于革兰阳性菌感染者, 控制力评分低于革兰阳性菌感染者(P < 0.05), 见表 1。

表 1 革兰阴性菌与革兰阳性菌感染 AEBA 患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of patients infected by gram-negative bacteria and gram-positive bacteria

项目	革兰阴性菌 (n=63)	革兰阳性菌 (n=26)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]				
男	36(57.14)	14(53.85)	0.081	0.776
女	27(42.86)	12(46.15)		
年龄				
<60 岁	45(71.43)	21(80.77)	0.838	0.360
≥60 岁	18(28.57)	5(19.23)		
哮喘病程				
<3 年	21(33.33)	10(38.46)	1.729	0.421
3~8 年	24(38.10)	12(46.15)		
>8 年	18(28.57)	4(15.39)		
病情程度				
轻度	19(30.16)	13(50.00)	1.996	0.046
中度	25(39.68)	10(38.46)		
重度	19(30.16)	3(11.54)		
合并症				
糖尿病	5(7.94)	1(3.85)	0.055	0.814
高血压	7(11.11)	4(15.38)	0.041	0.839
吸烟史[例(%)]	13(20.63)	5(19.23)	0.023	0.881
FEV ₁ %				
<60%	18(28.57)	4(15.38)	3.539	0.170
60%~80%	24(38.10)	8(30.77)		
>80%	21(33.33)	14(53.85)		
鼻炎史[例(%)]	19(30.16)	7(26.92)	0.093	0.760
侵入性操作[例(%)]	14(22.22)	6(23.08)	0.008	0.930
MD-2($\bar{x} \pm s$, ng/L)	689.54 ± 80.54	607.45 ± 83.32	4.329	<0.000
控制力评分($\bar{x} \pm s$, 分)	30.54 ± 3.41	33.28 ± 3.67	3.371	<0.001
EOS% ($\bar{x} \pm s$, %)	7.04 ± 1.36	5.94 ± 1.09	3.663	<0.001
PCT($\bar{x} \pm s$, μg/L)	8.03 ± 1.44	2.95 ± 0.88	16.714	<0.001
CRP($\bar{x} \pm s$, g/L)	88.73 ± 10.61	85.92 ± 11.37	1.113	0.269
FeNO($\bar{x} \pm s$, ppb)	50.72 ± 6.18	48.75 ± 6.53	1.345	0.182
TIgE($\bar{x} \pm s$, kU/L)	133.57 ± 23.76	138.84 ± 25.09	0.936	0.352
WBC($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁹ /L)	11.06 ± 1.43	10.82 ± 1.56	0.701	0.485

2.3 2 组血清 MD-2、EOS% 比较 观察组血清 MD-2、EOS% 均高于健康对照组, 差异有统计学意义(P < 0.01), 见表 2。

表 2 健康对照组与观察组血清 MD-2、EOS% 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum MD-2 and EOS% levels between healthy control group and observation group

组别	例数	MD-2 (ng/L)	EOS% (%)
健康对照组	94	311.72 ± 40.18	2.24 ± 0.67
观察组	94	662.17 ± 155.46	6.72 ± 2.15
<i>t</i> 值		21.161	19.288
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.4 不同病情程度 AEBA 患者血清 MD-2、EOS% 比较 观察组 94 例患者轻度 35 例, 中度 37 例, 重度 22 例, 血清 MD-2、EOS% 水平随病情程度加重而升高

(P 均 < 0.01), 见表 3。

表 3 不同病情程度 AEBA 患者血清 MD-2、EOS% 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum MD-2 and EOS% of AEBA patients with different disease degrees

病情程度	例数	MD-2 (ng/L)	EOS% (%)
轻度	35	570.72 ± 94.18	5.62 ± 0.99
中度	37	687.87 ± 126.22	6.99 ± 1.78
重度	22	782.97 ± 148.87	8.74 ± 2.24
F 值		21.601	23.783
P 值		< 0.001	< 0.001

2.5 AEBA 患者血清 MD-2、EOS% 与病情程度的相关性 Spearman 相关性分析结果显示, 血清 MD-2、EOS% 与 AEBA 患者病情程度均呈正相关 ($r = 0.842$ 、 0.846 , P 均 < 0.001)。

2.6 不同细菌感染类型危险因素分析 将病情程度、血清 MD-2、EOS%、控制力评分、PCT 进行多重共线性检验, 发现 MD-2、EOS% 水平与病情程度存在多重共线性 ($VIF > 5$), 手动移除病情程度。以不同细菌感染类型为因变量 (赋值: 革兰阴性菌 = 1, 革兰阳性菌 = 0), 以血清 MD-2、EOS%、控制力评分、PCT 为自变量 (均以实际值进行赋值), 多因素 Logistic 回归分析结果显示, EOS% 高、血清 MD-2 高是 AEBA 患者感染革兰阴性菌的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 不同细菌感染类型危险因素分析

Tab. 4 Analysis of risk factors of different bacterial infection types

项目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
MD-2 高	1.090	0.462	5.562	0.033	2.973	1.268 ~ 5.443
EOS% 高	1.227	0.503	5.950	0.032	3.411	1.752 ~ 6.097
控制力评分高	-0.590	0.391	2.279	0.295	0.554	0.194 ~ 1.583
PCT 高	0.163	0.364	0.200	0.787	1.177	0.767 ~ 1.805

2.7 血清 MD-2、EOS% 鉴别 AEBA 患者细菌感染类型的价值 绘制 ROC 曲线结果显示, 血清 MD-2、EOS% 及二者联合鉴别 AEBA 患者细菌感染类型的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.778、0.772、0.877, 二者联合鉴别效能大于单项指标 ($Z/P = 2.118/0.034$ 、 $2.366/0.018$), 见表 5、图 1。

表 5 血清 MD-2、EOS% 鉴别 AEBA 患者细菌感染类型的价值

Tab. 5 The value of serum MD-2 and EOS% to identify the type of bacterial infection in AEBA patients

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
MD-2	634.08 ng/L	0.778	0.678 ~ 0.860	0.730	0.808	0.538
EOS%	6.24%	0.772	0.671 ~ 0.855	0.746	0.692	0.438
二者联合	-	0.877	0.790 ~ 0.937	0.921	0.692	0.613

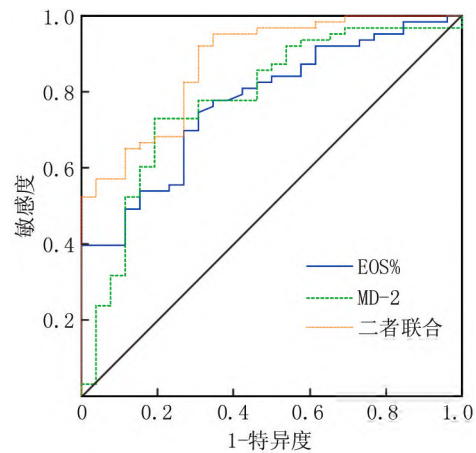


图 1 血清 MD-2、EOS% 鉴别 AEBA 患者细菌感染类型的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum MD-2 and EOS% to identify the type of bacterial infection in AEBA patients

3 讨论

AEBA 在世界范围内均较常见, 有数据显示^[7], 2018 年我国 ≤ 19 岁支气管哮喘患者病死率为 2.3%。相关研究认为^[8], 哮喘发作次数、住院史、鼻部结构异常、家里养动物是支气管哮喘患者合并感染的危险因素, 细菌感染是导致 AEBA 发生及病情进展的重要诱因。一项研究显示^[9], 64 例 AEBA 患者中有 29 例为细菌感染所致, 而检测到最多的病原微生物为流感嗜血菌。本研究细菌培养结果显示, 分离最多的菌株同样为流感嗜血菌, 其次为肺炎链球菌、卡他莫拉菌, 其中革兰阴性菌明显更多。支气管哮喘合并细菌感染患者多存在黏液分泌增加、支气管黏膜肿胀症状, 进一步造成气道狭窄, 促使呼吸困难加重。支气管黏膜感染细菌后通过辅助 T 淋巴细胞及相关因子增加气道高反应性, 可直接导致哮喘再次发作; 同时细菌还可通过神经调节机制、免疫机制诱发哮喘。另外, 细菌感染会产生黏膜变应性炎性反应, 分泌大量白介素, 形成细胞因子风暴现象, 提高免疫性疾病发生风险。因此, 对细菌感染诱发的 AEBA 患者应积极控制呼吸道微生态平衡, 而及早明确细菌类型对指导临床经验性用药有一定帮助。既往主要采用细菌培养明确细菌感染类型, 但该检测方法具有明显滞后性, 主要用于后续治疗中将早期经验性抗生素更换为敏感度更高的抗生素, 而对早期经验性用药无直接帮助, 选择可及早鉴别细菌类型的客观指标具有临床价值。

MD-2 与哮喘常见过敏原尘螨具有结构、功能同源性, 可通过与 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4,

TLR4)复合物直接作用而介导信号转导,相关研究证实^[10],MD-2可调节气道上皮细胞、树突状细胞炎症因子,对尘螨诱导的过敏性哮喘有保护作用,是临床治疗哮喘的新靶点。已有临床研究证实^[11],抑制MD-2可通过抑制TLR4信号通路减轻氧化应激及炎症反应。本研究发现,观察组血清MD-2水平明显较健康对照组高,且随病情程度加重其水平呈上升趋势,提示血清MD-2对AEBA发生、进展有促进作用。进一步分析发现,感染革兰阴性菌的患者血清MD-2水平明显更高,这可能与革兰阴性菌细胞壁中含有较多LPS有关。既往研究认为^[12],LPS可与其结合蛋白相结合,在MD-2辅助下传递信号至TLR4,诱导TLR4低聚化,形成LPS信号细胞内传导。但近年来相关报道指出^[13],MD-2不仅能增强TLR4识别LPS,其本身作为LPS联系TLR4的桥梁还具有重要调控作用。MD-2分子结构含有LPS及TLR4的独立结合区,分别为N末端TLR4结合区、C末端LPS结合区,其既能直接结合LPS形成LPS/MD-2复合体再与TLR4结合,也能先和TLR4结合形成TLR4/MD-2复合体再与LPS结合,但其最终结果均为LPS/TLR4/MD-2复合体,而TLR4真正意义上的配基并非单独的LPS,而是LPS/MD-2复合体^[14]。临床研究证实^[15],MD-2是识别LPS的重要靶点,通过抑制MD-2治疗LPS诱导相关疾病已成为靶向治疗研究重点。因此,通过检测血清MD-2鉴别细菌感染类型具有较高敏感度、特异度,本研究发现其水平高于634.08 ng/L时提示患者可能为革兰阴性菌感染。

EOS是参与AEBA慢性炎症反应的重要细胞,具有释放细胞因子及颗粒蛋白功能,可产生炎症介质及细胞因子与自身相互作用,从而促进哮喘进展^[16-18]。相关研究证实,EOS浸润深度与肺功能、气道重塑关系密切,且与胸腔气体容量、肺总量存在相关性^[19-20]。本研究发现,AEBA患者EOS%存在异常高表达,且与病情程度呈正相关,证实EOS参与AEBA发生、进展过程。另外,感染革兰阴性菌AEBA患者的EOS%水平较感染革兰阳性菌患者更高,提示检测EOS%对鉴别细菌感染类型有积极作用,其原因在于EOS具有调控LPS作用。EOS可通过PPAR γ 信号通路降低炎症介质表达,机体感染革兰阴性菌后LPS水平提高,通过激活TLR4信号通路产生炎症介质,促使炎症反应加重,该过程中EOS%代偿性升高以减轻LPS诱导的炎症反应^[21-22]。Logistic回归分析发现,血清MD-2、EOS%水平升高均是革兰阴性菌感染的独立危险因素,进一步ROC分析二者联合鉴别革兰阴性菌感染的

AUC值达0.877,具有较高鉴别效能。

综上,血清MD-2、EOS%在AEBA患者体内均呈高水平表达,且与患者病情程度存在正相关关系,其中血清MD-2 > 634.08 ng/L、EOS% > 6.24%可作为临床鉴别细菌感染类型的临界值,超过该水平提示患者为革兰阴性菌感染,便于指导临床早期经验用药。本研究不足之处在于未深入探究MD-2、EOS之间的机制关系,二者作用机制均与TLR4明显相关,在患者感染革兰阴性菌后二者是否存在相互作用可作为下一步的研究方向。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王菲:设计研究方案,实施研究过程,课题设计,论文撰写;钱萌:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;欧阳怡:实施研究过程,资料搜集整理;薛晓婕:进行统计学分析

参考文献

- [1] 农英,林江涛,陈萍,等.我国14岁以上人群吸烟状况及其与支气管哮喘发病和控制的关系[J].中华内科杂志,2017,56(7):485-489. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.07.003.
Nong Y, Lin JT, Chen P, et al. The relationship between smoking status and epidemiology of asthma in people aged over 14 years in China[J]. Chin J Intern Med, 2017, 56(7):485-489. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.07.003.
- [2] 周春燕,郭春梅,林向荣,等.支气管哮喘患儿医院感染病原学特点及影响因素分析[J].中华医院感染学杂志,2019,29(14):2228-2231. DOI:10.11816/cn.ni.2019-181767.
Zhou CY, Guo CM, Lin XR, et al. Etiological characteristics and influencing factors of hospital infection in children with bronchial asthma[J]. Chinese Journal of Hospital Infection, 2019, 29(14):2228-2231. DOI:10.11816/cn.ni.2019-181767.
- [3] Peng Y, Zhang X, Zhang T, et al. Lovastatin inhibits Toll-like receptor 4 signaling in microglia by targeting its co-receptor myeloid differentiation protein 2 and attenuates neuropathic pain[J]. Brain Behav Immun, 2019, 82(1):432-444. DOI:10.1016/j.bbi.2019.09.013.
- [4] He M, Ichinose T, Yoshida S, et al. Role of iron and oxidative stress in the exacerbation of allergic inflammation in murine lungs caused by urban particulate matter < 2.5 μ m and desert dust[J]. J Appl Toxicol, 2019, 39(6):855-867. DOI:10.1002/jat.3773.
- [5] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.支气管哮喘基层诊疗指南(2018年)[J].中华全科医师杂志,2018,17(10):751-762. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.10.002.
Chinese Medical Association, Journal Office of Chinese Medical Association, General Practice Branch of Chinese Medical Association, et al. Guidelines for basic level diagnosis and treatment of bronchial asthma (2018) [J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2018, 17(10):751-762. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.100002.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组,中国哮喘联盟.支气管哮喘急性发作评估及处理中国专家共识[J].中华内科杂志,2018,57

- (1):4-14. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.01.002.
- Asthma Group of Respiratory Branch of Chinese Medical Association, China Asthma Alliance. Chinese expert consensus on evaluation and treatment of bronchial asthma acute attack [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2018, 57 (1): 4-14. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.01.002.
- [7] 刘婷婷, 齐金蕾, 殷菊, 等. 2008 年至 2018 年中国 0~19 岁人群哮喘死亡现状及变化趋势分析 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36 (6): 471-475. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20201128-01821.
- Liu TT, Qi JL, Yin J, et al. Analysis on the status quo and change trend of asthma death among Chinese people aged 0-19 years from 2008 to 2018 [J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2021, 36 (6):471-475. DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20201128-01821.
- [8] 彭雅娟, 薛菊, 李亚薇, 等. 支气管哮喘患儿感染病原体的种类及相关危险因素分析 [J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2019, 42 (5): 359-361. DOI:10.16408/j.1004-9770.2019.05.017.
- Peng YJ, Xue J, Li YW, et al. Analysis of pathogens and related risk factors in children with bronchial asthma [J]. Chinese Journal of Frontier Health and Quarantine, 2019, 42 (5): 359-361. DOI: 10.16408/j.1004-9770.2019.05.017.
- [9] Yoshii Y, Shimizu K, Morozumi M, et al. Detection of pathogens by real-time PCR in adult patients with acute exacerbation of bronchial asthma [J]. BMC Pulm Med, 2017, 17 (1): 150. DOI: 10.1186/s12890-017-0494-3.
- [10] Ishii T, Murakami Y, Narita T, et al. Myeloid differentiation protein-2 has a protective role in house dust mite-mediated asthmatic characteristics with the proinflammatory regulation of airway epithelial cells and dendritic cells [J]. Clin Exp Allergy, 2022, 52 (1): 149-161. DOI:10.1111/cea.14002.
- [11] Hu X, Ding C, Ding X, et al. Inhibition of myeloid differentiation protein 2 attenuates renal ischemia/reperfusion-induced oxidative stress and inflammation via suppressing TLR4/TRAF6/NF- κ B pathway [J]. Life Sci, 2020, 256 (1):117864. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117864.
- [12] Hsieh WT, Hsu MH, Lin WJ, et al. Ergosta-7,9 (11), 22-trien-3 β -ol interferes with LPS docking to LBP, CD14, and TLR4/MD-2 Co-receptors to attenuate the NF- κ B inflammatory pathway in vitro and drosophila [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (12): 6511. DOI: 10.3390/ijms22126511.
- [13] Robison A, Snyder DT, Christensen K, et al. Expression of human TLR4/myeloid differentiation factor 2 directs an early innate immune response associated with modest increases in bacterial burden during *Coxiella burnetii* infection [J]. Innate Immun, 2019, 25 (7): 401-411. DOI:10.1177/1753425919855420.
- [14] Okamoto N, Mizote K, Honda H, et al. Fuculosin variants and phosphorylated derivatives promote innate immune responses via the Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor-2 complex [J]. J Biol Chem, 2017, 292 (37): 15378-15394. DOI: 10.1074/jbc.M117.791780.
- [15] Zhang Y, Xu T, Wu B, et al. Targeting myeloid differentiation protein 2 by the new chalcone L2H21 protects LPS-induced acute lung injury [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21 (4): 746-757. DOI:10.1111/jcmm.13017.
- [16] 古丽班努, 苏婷, 阿丽娅·艾依提. 支气管哮喘患者诱导痰细胞百分比与外周嗜酸性粒细胞计数的相关性研究 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24 (1): 18-21. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2019.01.005.
- Gulibannu, Su T, Alia A. Study on correlation between percentage of induced sputum cells and eosinophil count in peripheral blood of patients with bronchial asthma [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2019, 24 (1): 18-21. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2019.01.005.
- [17] Canas JA, Sastre B, Rodrigo-Munoz JM, et al. Eosinophil-derived exosomes contribute to asthma remodelling by activating structural lung cells [J]. Clin Exp Allergy, 2018, 48 (9): 1173-1185. DOI: 10.1111/cea.13122.
- [18] 张玉, 布拉力·热西提, 许珺, 孙贤黎, 等. 血清 IL-10、IL-22 水平对老年重症支气管哮喘患者气道重构程度预测价值 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20 (12): 1197-1200. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.12.003.
- Zhang Y, Bulali R, Xu J, et al. Predictive value of serum IL-10 and IL-22 levels on airway remodeling in elderly patients with severe bronchial asthma [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20 (12): 1197-1200. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.12.003.
- [19] 陈博智. 支气管哮喘患者呼出气一氧化氮与肺功能、诱导痰及外周嗜酸性粒细胞比例的相关性分析及其临床意义 [J]. 中国实用医药, 2019, 14 (2): 43-44. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.02.022.
- Chen BZ. Correlation analysis of exhaled nitric oxide with lung function, induced sputum and eosinophil ratio in peripheral blood of patients with bronchial asthma and its clinical significance [J]. China Practical Medicine, 2019, 14 (2): 43-44. DOI:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.02.022.
- [20] Badar A, Salem AM, Bamosa AO, et al. Association between FeNO, total blood IgE, peripheral blood eosinophil and inflammatory cytokines in partly controlled asthma [J]. J Asthma Allergy, 2020, 13 (1): 533-543. DOI:10.2147/JAA.S274022.
- [21] Mitchell PD, Salter BM, Oliveria JP, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor expression on human eosinophils and its regulation of eosinophil activation [J]. Clin Exp Allergy, 2017, 47 (3): 331-338. DOI: 10.1111/cea.12860.
- [22] 李红, 李雅慧. 嗜酸性粒细胞通过调节巨噬细胞极化减轻脂多糖诱导的急性肺损伤 [J]. 解剖学杂志, 2021, 44 (5): 382-388. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1633.2021.05.002.
- Li H, Li YH. Eosinophils attenuate lipopolysaccharide induced acute lung injury by regulating macrophage polarization [J]. Journal of Anatomy, 2021, 44 (5): 382-388. DOI:10.3969/j.issn.1001-1633.2021.05.002.

(收稿日期: 2022-11-03)