受尊重的隐私的练习环境(66.67%),见表 2。

**表 2　300 例缓解期盆底功能障碍性患者对自身疾病维持治疗的需求情况**　($n$,%)

| 内容 | 有需求 | 无需求 |
|---|---|---|
| ①盆底肌肉康复器训练时机的了解需求 | 268(89.33) | 42(10.67) |
| ②选择适合自己型号的康复器 | 260(86.67) | 40(13.33) |
| ③需要学习疾病知识 | 256(85.33) | 44(14.67) |
| ④需要家属的支持 | 240(80.00) | 60(20.00) |
| ⑤需要有人提醒和督促 | 230(76.67) | 70(23.33) |
| ⑥需要受尊重的隐私的练习环境 | 200(66.67) | 100(33.33) |

## 3　讨论

3.1　缓解期盆底功能障碍性疾病患者对维持治疗的认知状况不容乐观　女性盆底功能障碍性疾病的发生是由于各种原因导致支持盆腔之结缔组织韧带损伤所致的解剖结构改变[5]。盆底功能障碍的早期表现为盆底肌力松弛,收缩力及质量下降,以上 300 例患者治疗前参照改良 Oxford 评分(modified Oxford scale)标准,通过盆底肌肉综合肌力的评定,发现盆底肌肉综合肌力均在 3 级以下,所以,提升女性的盆底肌肉综合肌力是治疗的目的。随着现在医学界对女性盆底支持组织解剖和基础研究的深入,新的观念和理论的建立,使得盆底功能障碍性疾病在诊断和治疗上有了飞跃性的进步和发展,康复治疗日益成为受广大患者欢迎的治疗形式[4],通过这种无创、无痛的治疗方法达到恢复盆底功能的目的。但很多病人因经济、时间等因素所限无法进行第二疗程的治疗,利用其它方式维持治疗尤为重要,盆底康复器是 1985 年 Plevnik 介绍的加强盆底肌肉的方法,具备简单、易行、安全、有效、无副反应等特点,每天练习 15 min,每天 1 次,持续 3 个月,80% 的患者可获得成功[4]。所以盆底康复器的使用是较理想的后续康复手段之一。但本次调查的 300 例患者 80.00% 对维持治疗的认同率不高,错误认为一疗程的治疗便可一劳永逸,20% 患者认识到使用盆底康复器对疾病的复发与稳定起决定作用,但对长期维持治疗的依从性持否定态度,因此,在对缓解期患者的健康教育环节,加强盆底相关疾病发展的知识、后续治疗重要性的宣教刻不容缓。

3.2　重视缓解期盆底功能障碍性疾病患者对维持治疗的需求　本次调查的 300 例缓解期盆底功能障碍性疾病患者中,对维持治疗的最高需求是 89.33%,希望对盆底肌肉康复器训练时机有更多的了解,其他项的需求也达 66.67% 以上,因次,对维持治疗的患者应给予与盆底专科医生多些交流的机会,在医生的指导下将有利于患者获取疾病和维持治疗的相关知识,提高患者维持治疗的依从性,按规定对病人进行电话回访,嘱咐病人按规定来院进行复查,以便了解患者使用康复器的实际情况,对其配偶也实施同步健康教育,让患者得到理解、支持和鼓励,有助于提高患者的治疗依从性。

总之,通过此次对 300 例缓解期盆底功能障碍性疾病患者维持治疗认知和需求的调查提示,在诊疗过程中,主动给患者灌输疾病的的发展、防治、维持治疗非常重要,通过这些健康教育,提高患者对盆底功能障碍性疾病更深一部的认识,提高自我锻练有多重好处的意识,能做到让患者把主动训练列入她每天生活的健康计划中,从而正确理解康复治疗的重要性。只有患者了解有关知识,建立起积极健康的信念和态度,才能接受利用盆底康复器维持治疗的健康行为,从而提高盆底功能障碍性疾病治疗的效果,预防复发。

**参考文献:**

[1]　朱兰,郎景和. 女性盆底功能障碍性疾病的防治策略[J]. 中华妇产科杂志,2007,42(12):793－794.
[2]　廖碧珍,周勤,徐晓阳,等. 产后系统指导盆底肌功能训练效果观察[J]. 护理学杂志:综合版,2004(14):72－73.
[3]　乐杰,谢幸、丰有吉,等. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:386.
[4]　马乐,朱兰. 妇科泌尿学[M]. 北京:科学出版社,2009:526.
[5]　朱兰,郎景和. 女性盆底学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:21.
[6]　赵洁,张小培,肖珊,等. 原发性高血压患者健康行为调查及其影响因素分析[J]. 护理学报,2012,19(21):22－25.

**收稿日期:**2014－01－14;**修回日期:**2014－03－13

# VEGF、MMP－9 在儿童支气管哮喘患者的表达变化及糖皮质激素干预下的影响

**占亚海**
(广东吴川市妇幼保健院,广东　吴川　524000　E－mail:1204169320@qq.com)

**摘　要:目的**　观察血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶－9(MMP－9)在儿童支气管哮喘患者在吸入糖皮质激素干预的表达变化,探讨 VEGF、MMP－9 在儿童支气管哮喘呼吸道重塑的意义。**方法**　选取我院 67 例支气管哮喘患儿,给予吸入性糖皮质激素治疗,测定治疗前后血清 VEGF、MMP－9 水平变化及肺功能指标 FEV1、PEF 的变化;并选正常健康儿童作对照组。**结果**　与对照组对比,支气管哮喘患儿血清 VEGF、MMP－9 水平均明显增高,差异均有统计学意义($P<0.05$);而肺功能指标 FEV1、PEF 占预计值百分比均降低;经吸入性糖皮质激素治疗后,患儿血清 VEGF、MMP－9 水平均逐渐下降,与本组治疗前比较,均有明显统计学差异($P<0.01$);而患儿肺功能指标 FEV1、PEF 占预计值百分比与治疗前比较明显上升,差异有统计学意义($P<0.01$);FEV1、PEF 占预计值百分比与其 VEGF、MMP－9 水平均呈负相关关系($r=-0.524$;$r=-0.493$,$P<0.05$);VEGF 水平与 MMP－9 水平呈正相关关系($r=0.517$,$P<0.05$)。**结论**　VEGF、MMP－9 水平变化与儿童支气管哮喘有重要的关系;吸入性糖皮质激素治疗能明显改善患儿的呼吸情况,其可能的机制是通过降低 VEGF、MMP－9 的水平而抑制气道重塑以及气道炎症,达到治疗哮喘的目的。

**关键词:**哮喘;基质金属蛋白酶－9;血管内皮生长因子类;糖皮质激素类;儿童
**中图分类号:**R562.25　　**文献标识码:**A　　**文章编号:**1001－5817(2014)03－0411－03
doi:10.3969/j.issn.1001－5817.2014.03.049

根据调查报道近二十多年来全世界的支气管哮喘发病率以惊人的速度上升，其中儿童是常见的发病人群，已成为严重影响儿童的生长发育和的慢性病之一。支气管哮喘是一种多因素诱发的以气流受阻和呼吸道高反应性为特征的慢性非特异性气道炎症性综合性疾病，其病因和发病机制仍未明确，但随着学者们深入的研究，发现呼吸道炎症和呼吸道重塑[1]在支气管哮喘的发生、发展中起着重要的作用，是造成不可逆性气流阻塞及肺功能损害的主要病理基础，支气管哮喘的病理结构改变包括：呼吸道上皮细胞和腺体的增生、皮下胶原纤维化、细胞外基质（ECM）沉积、平滑肌肥厚以及气道软骨减少等；而 ECM 的降解和沉积失衡是导致气道重塑的关键性原因。血管内皮生长因子（VEGF）[2]、基质金属蛋白酶－9（MMP－9）[3]近年来被认为在支气管哮喘的发病机制中起重要作用，已成为学者们研究重要的课题。糖皮质激素作为经典的哮喘治疗药物，具有广泛的作用，本研究通过测定于 2009 年 3 月～2012 年 5 月我院住院以及门诊的 67 例支气管哮喘患儿 VEGF、MMP－9 的水平，以及吸入糖皮质激素治疗后 VEGF、MMP－9 的变化，探讨 VEGF、MMP－9 在支气管哮喘的作用以及吸入糖皮质激素治疗的可能作用机制，现报道如下：

## 1　资料与方法

1.1　临床资料　收集我院儿科 2009 年 3 月～2012 年 5 月确诊的气管哮喘患儿住院治疗及门诊患者共 67 例，其中男性 38 例，女性 29 例，年龄 4～12 岁，平均（6.5±2.25）岁，均符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》，包括：症状出现频率每周大于 1 次，但每天小于 1 次，症状的加剧可能影响活动和睡眠，夜间症状出现频率每个月大于 1 次，肺功能：FEV1≤80％预计值、PEF 变异率＜20％～30％；6 周内无急性呼吸道感染，无糖皮质激素使用病史和 β－受体兴奋剂；均无心、肝、脑、肾等重要脏器的合并症；无过敏体质；无应用炎症抑制药物及免疫抑制剂者；无合并严重精神疾病、无结缔组织病等。此外取同期我院门诊体检正常人 30 例健康儿童作为对照组，年龄（7.0±2.5）岁，体格检查无异常，近 1 个月来无呼吸道感染史，家族中也无哮喘史。两组患者性别、年龄等差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

1.2　治疗方法以及观察指标　所有患儿经确诊后均应用抗炎、解痉等常规治疗，并根据病情对症使用沙丁胺醇气雾剂等，并应用吸入性糖皮质激素制剂（布地耐德/福莫特罗粉）2 次/天，疗程 12 周，检测患儿治疗前、治疗后血清中 VEGF、MMP－9 的水平变化；测定治疗前、治疗后肺功能指标 FEV1、PEF 占预计值百分比的变化。

1.3　标本以及检测方法　患儿入院时或门诊就诊时以及治疗疗程结束时均抽取静脉血 3 ml，置于抗凝试管后即送实验室，经离心和处理后分离血清后保存于－80 ℃冰箱保存待测；采用酶联免疫法（ELISA）测定 VEGF、MMP－9，所有的操作步骤均严格按试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法　对所测数据用（$\bar{x}\pm s$）表示，采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析，采用 $t$ 检验以及配对 $t$ 检验，$P<0.05$ 表示有统计学意义。

## 2　结果

2.1　支气管哮喘患儿血清 VEGF、MMP－9 与肺功能指标 FEV1、PEF 的变化　与健康对照组对比，支气管哮喘患儿入院时检测的血清 VEGF、MMP－9 水平均明显增高，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；而肺功能指标 FEV1、PEF 占预计值百分比均降低，见表 1。

2.2　支气管哮喘患儿治疗前后 VEGF、MMP－9 水平和肺功能指标比较　经吸入性糖皮质激素治疗 12 周后，患儿血清 VEGF、MMP－9 水平均逐渐下降，与本组治疗前比较，差异均有统计学意义（$P<0.01$）；而患儿肺功能指标 FEV1、PEF 占预计值百分比与治疗前比较明显上升，差异有统计学意义（$P<0.01$），见表 2。

**表 1　支气管哮喘患儿与健康对照组 MMP－9 的比较**　（$\bar{x}\pm s$）

| 组别 | $n$ | VEGF（ng/L） | MMP9（μg/L） | FEV1/％ | PEF/％ |
|---|---|---|---|---|---|
| 支气管哮喘组 | 67 | 149.59±16.38 | 45.62±14.33 | 74.65±4.09 | 75.59±5.52 |
| 对照组 | 30 | 6.32±1.98 | 27.49±13.52 | 89.92±3.12 | 88.35±2.14 |
| $t$ | | 47.616 | 5.858 | 18.196 | 12.227 |
| $P$ | | ＜0.001 | ＜0.001 | ＜0.001 | ＜0.001 |

**表 2　支气管哮喘患儿治疗前后 VEGF、MMP－9 和肺功能指标的比较**　（$\bar{x}\pm s$，$n=67$）

| 项目 | VEGF（ng/L） | MMP9（μg/L） | FEV1/％ | PEF/％ |
|---|---|---|---|---|
| 治疗前 | 149.59±16.38 | 45.62±14.33 | 74.65±4.09 | 75.59±5.52 |
| 治疗后 | 55.84±11.46 | 25.98±11.37 | 88.64±3.53 | 87.82±3.98 |
| $t$ | 17.424 | 5.573 | 16.239 | 11.573 |
| $P$ | ＜0.001 | ＜0.001 | ＜0.001 | ＜0.001 |

2.3　支气管哮喘患儿 VEGF、MMP－9 水平与肺功能指标的相关性　支气管哮喘患儿 FEV1、PEF 占预计值百分比与其 VEGF、MMP－9 水平均呈负相关关系（$r=-0.524$，$r=-0.493$，$P<0.05$）；支气管哮喘患儿 VEGF 水平与 MMP－9 水平呈正相关关系（$r=0.517$，$P<0.05$）。

## 3　讨论

支气管哮喘是全球严重威胁人类健康最常见的慢性病之一，而儿童是其发病的常见群体，当患儿当接触物理、生物等刺激因素时，引起反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状。根据调查报道近 20 多年来儿童支气管哮喘发病率以惊人的速度上升，严重影响儿童的生长发育和身体健康。

支气管哮喘是由包括嗜酸性粒细胞、中性粒细胞等炎性细胞、气道平滑肌细胞、上皮细胞等气道本身结构细胞和细胞组分参与的、以气流受阻和呼吸道高反应性为特征的慢性炎症性疾病，其病因和发病机制十分复杂，尽管学者们对其进行了很多的研究，但至今确切病因未明。目前的研究证实呼吸道炎症和呼吸道重塑在支气管哮喘的病理生理中起着重要的作用，逐渐导致呼吸道上皮细胞和腺体的增生、皮下胶原纤维化、ECM 沉积以及气道软骨减少等病理结构改变；而呼吸道炎症以及 ECM 的降解和沉积失衡是关键性原因，而 VEGF、MMP－9 近年来被认为在支气管哮喘的呼吸道炎症和呼吸道重塑中起重要作用，已成为学者们研究重要的课题。

VEGF 是血小板衍生生长因子（PDGF）家族成员。VEGF 的主要作用是与其受体结合后介导信号转导，引起随后一系列的生物学反应[4]，如刺激血管内皮细胞增殖、迁移和体内血管的形成，增加血管通透性等等。近年来许多的研究表明：呼吸道上皮细胞、平滑肌细胞、中性粒细胞（PMN）、嗜酸性粒细胞（EOS）等广泛的肺组织中均可分泌 VEGF，而 VEGF 与支气管

哮喘的各种炎症介质和细胞因子有着相互调控相互促进等密切关系，形成复杂的反应网络，从而在支气管哮喘的气道炎症与气道重塑等方面中起重要的作用。例如：有研究表明[5]参与血管新生与增多和血管重塑的关键因子 VEGF 促进内皮细胞迁移等介导血管的生成，血管通透性的改变导致哮喘患者的气道黏膜的新生血管、血管容积和血管数目均明显增加，同时伴随着血管通透性增加所致的炎性蛋白、纤维蛋白等的渗出增加，最终导致气道管腔的缩小变窄。因而有不少学者们认为不同程度哮喘患者呼吸道的血管密度、容积等改变与支气管哮喘的严重程度平行[6]。另外 VEGF 介导的血管通透性的改变等引起炎性介质、炎性细胞大量渗出到气道血管外间隙内，引起水肿和细胞外基质的改变；尚可促进 EOS 趋化作用和或激活中性粒细胞等细胞，分泌释放白三烯、前列腺素等炎性物质，介导气道的炎症性炎症等等。

MMP－9 是体内降解胶原蛋白等细胞外基质的一组以 $Zn^{2+}$ 和 $Ca^{2+}$ 为辅助因子的肽链内切蛋白酶，是 MMPs 家族中的重要成员之一，该家族所有成员具有相同功能、结构高度同源的氨基酸序列和结构域，不同酶的降解，不同的作用底物和降解效率不同。MMPs 家族可广泛参与机体炎症、肿瘤侵袭转移等多种病理过程，而 MMP－9 由于可以降解 Ⅳ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ 型胶原等细胞外基质成分和基底膜，是降解 ECM 主要成分[7]，因此 MMP－9 被认为与支气管哮喘气道重塑存在密切的关系，是导致气道重塑的关键原因[8]。目前一些学者的研究表明[9]正常状态下肺组织并不能产生 MMP－9，各种原因引起支气管哮喘时，通过不同的机制直接或间接地激活 MMP－9 基因表达的调控因子，导致包括中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞等一系列炎症细胞聚集，这些细胞释放肿瘤坏死因子等细胞因子、生长因子等促使 MMP－9 的合成与活化，因而引起支气管哮喘气道平滑肌组织 MMP－9 表达明显增高；而 MMP－9 通过如下可能机制参与气道重塑，包括有：通过降解 ECM 并促进成纤维细胞的增生、刺激胶原生成沉积；通过与内皮素－1(ET－1)的相互作用加快平滑肌细胞的分裂增生[10]；促使平滑肌细胞移行到血管基质，使血管壁变薄；此外，MMP－9 还可通过释放血管内皮生长因子(VEGF)[11]以促进气道管壁的新生血管生成。

我们的结果显示：支气管哮喘患儿血清 VEGF、MMP－9 水平、FEV1、PEF 降低与对照组比较差异均有统计学意义；这结果与很多学者[12－13]的研究结果基本相符，提示血清 VEGF、MMP－9 与支气管哮喘存在着密切的关系，影响着支气管哮喘患儿的呼吸功能。经吸入性糖皮质激素治疗后血清 VEGF、MMP－9 水平逐渐恢复至接近正常水平，伴随着肺功能指标的改变，治疗前后比较有统计学意义，而 VEGF、MMP－9 两者均与 FEV1、PEF 呈负相关，这与部分学者的研究结果相似[12－14]。提示吸入性糖皮质激素治疗对支气管哮喘患儿有保护作用，改善患儿呼吸的功能，可能通过某种机制降低 VEGF、MMP－9 的水平而抑制细胞外基质的降解和修复平衡失调，抑制血管新生以及改善血管通透性等以改善呼吸道气管重塑以及气道炎症，降低气道高反应性，达到治疗哮喘目的。

综合上述，血清 VEGF、MMP－9 水平变化与儿童支气管哮喘的病情发生发展有重要关系；吸入性糖皮质激素治疗儿童支气管哮喘能明显改善患儿的呼吸情况，其可能的机制是通过某种机制降低 VEGF、MMP－9 的水平而抑制细胞外基质的降解和修复平衡失调，抑制血管新生以及改善血管通透性等以改善呼吸道气管重塑以及气道炎症，改善呼吸达到治疗哮喘目的。

**参考文献：**


[1] Munakata M. Airway remodeling and airway smooth muscle in asthma[J]. Allergol，2006，55(3)：235－243.

[2] Mura M，dos Santos CC，Strerart D，et al. Vascular endothelial growth factor and related molecules in acute lung injury[J]. ApplphysioI，2004，97(5)：1605－1617.

[3] Araujo BB，Dolhnikoff M，Silva LF. Extracellular matrix components and regulators in the airway smooth muscle in asthma[J]. Eur Respir J，2008，32(1)：61－69.

[4] Gomulka K，Liebhart J. Vascular endothelial growth factor－structure，function and role in airways inflammation and the clinical course of asthma[J]. Pneumonol Alergol Pol，2009，77(6)：549－553.

[5] Feltis BN，Wignarajah D，Zheng L，et al. Increased vascular endothelial growth factor and receptors：relationship to angiogenesis in asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med. 2006，173(11)：1201－1207.

[6] 钱振福，崔芳岗. 国内支气管哮喘气道霞塑动物模型的研究进展[J]. 医学综述，2009，15(1)：14－18.

[7] 李全庆. 高血压性脑出血患者基质金属蛋白酶－9 含量的临床意义[J]. 右江民族医学院学报，2004，26(4)：517－518.

[8] 李锋，刘荣玉. 基质金属蛋白酶－9 与支气管哮喘[J]. 国外医学：呼吸系统分册，2004，24(5)：343.

[9] Waiters EH，Reid D，Soltani A，et al. Angiogenesis：A potentially critieal part of remodelling in chronic airway diseases[J]. Pharmacol Ther，2008，118(1)：128－137.

[10] Chetta A，Zanini A，Foresi A，et al. Vascular component of airway remodeling inasthma is reduced by high dose of fluticasone[J]. Am J Respir Crit Care Med，2003，167(5)：751－757.

[11] 张辉，王静，程哲，等. 哮喘患者诱导痰中白细胞介素 17－A 血管内皮生长因子水平测定及意义[J]. 中国实用医刊，2009，36(3)：3－6.

[12] 袁涛，吴永红，刘春涛，等. 布地耐德/福莫特罗对支气管哮喘患者血管内皮生长因子及其受体 1 表达及气道重塑的调控作用[J]. 中华哮喘杂志：电子版，2008，2(2)：111－117.

[13] KELLY EA，BUSSE WW，JARJOUR NN. Increased matrix metallopmteinase－9 in the airway after allergen challenge[J]. Am J Respir Crit Care Med，2000，16(2)：1157－1161.

[14] 宁方玉，王晓芝，王广丽，等. 基质金属蛋白酶及基质金属蛋白酶组织抑制因子在支气管哮喘发病中作用及早期预防性吸入糖皮质激素的干预研究[J]. 国际呼吸杂志，2008，28(24)：1478－1482.


**收稿日期**：2014－04－14；**修回日期**：2014－04－28