

# 血清 CKLF1、LXA4 水平与过敏性鼻炎患者疾病严重程度的关系研究

郑海明, 朱峰炉, 阮晓霞, 吴志刚

【关键词】 过敏性鼻炎; 趋化素样因子 1; 脂氧素 A4; 严重程度

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.06.011

【中图分类号】 R765.21 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)06-0588-03

趋化素样因子 1 (chemokine-like factor 1, CKLF1) 是趋化因子家族的一个特殊成员<sup>[1]</sup>。动物研究发现, 通过抑制 CKLF1 可降低血清白细胞介素-9 (interleukin-9, IL-9) 水平, 减少嗜酸性粒细胞数目, 同时减少过敏性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 模型大鼠流涕、打喷嚏等过敏反应<sup>[2]</sup>。脂氧素 A4 (lipoxin-4, LXA4) 是一种内源性脂氧合酶衍生的类二十烷酸介质, 具有强大的抗炎特性, 是炎症的“刹车信号”<sup>[3]</sup>。研究表明, LXA4 能够通过抑制核因子相关因子 2 (nuclear correlation factor 2, Nrf2) 增加硫氧还蛋白还原酶 2 (thioredoxin reductase 2, TXNRD2) 表达, 从而抑制尿酸钠诱导的 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体激活, 最终减轻痛风性关节炎模型大鼠的关节炎症<sup>[4]</sup>。本研究拟探讨血清 CKLF1、LXA4 水平与 AR 疾病严重程度的关系, 现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2021 年 1 月至 2023 年 12 月浙江衢化医院收治的 AR 患者 88 例 (AR 组), 均符合 AR 诊断标准<sup>[5]</sup>。排除标准: (1) 入组前 2 周患有呼吸道疾病或过敏性疾病, 伴有慢性鼻窦炎、鼻息肉等其他鼻部疾病者; (2) 入组前 1 个月内接受过抗组胺药物或糖皮质激素治疗者; (3) 伴有湿疹、类风湿性关节炎、过敏性哮喘、特应性皮炎等变态反应性疾病或自身免疫缺陷疾病者; (4) 妊娠期、哺乳期女性, 过敏体质或伴有严重感染性疾病者; (5) 伴有内分泌

性疾病或严重营养不良者。另选取同时期来本院健康查体志愿者 (无过敏性疾病或呼吸道疾病) 88 例, 设为对照组。本研究获得浙江衢化医院医学伦理委员会批准 (编号: 2020-104), 所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法 (1) 根据本院病历系统收集 AR 组患者临床资料, 包括性别 (男/女)、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、AR 病程、过敏原 (季节性/常年性)、症状发作时间 (间歇性/持续性) 及过敏性鼻炎评分量表 (SFAR) 评分<sup>[6]</sup>。(2) 血清 CKLF1、LXA4 水平检测。对照组于体检当日抽取静脉血 5 ml, AR 组于就诊时抽取静脉血 5 ml, 采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 法检测血清 CKLF1、LXA4 水平。其中 CKLF1-ELISA 试剂盒 (TL14307) 购自天津肽链生物科技有限公司, 最低检测限 < 10 pg/ml, 准确度 > 0.99, 板内变异系数 (coefficient of variation, CV) 及板间 CV 均 < 15%; LXA4-ELISA 试剂盒 (EY-01H1229) 购自上海一研生物科技有限公司, 最低检测限 < 1.0 pmol/L, 准确度 > 0.99, 板内 CV < 10%, 板间 CV < 15%, 试验均严格按照仪器及说明书步骤进行操作。

1.3 统计方法 数据应用 SPSS 25.0 软件分析, 符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示, 采用 *t* 检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验。相关性采用 Spearman 相关分析, 多元 Logistic 分析影响因素, 绘制受试者工作特征 (receiver operator characteristic curves, ROC) 曲线评估诊断价值。 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 AR 组与对照组临床资料比较 AR 组男 46 例,

基金项目: 衢州市科技计划指导性项目 (2020141)

作者单位: 324004 浙江省衢州, 浙江衢化医院 (郑海明、朱峰炉、阮晓霞); 衢州市中医院 (吴志刚)

通信作者: 郑海明, Email: ih8e004o@163.com

女42例;年龄19~56岁,平均(37.5±10.8)岁;BMI(21.85±2.04)kg/m<sup>2</sup>。对照组男43例,女45例;年龄20~55岁,平均(36.7±10.4)岁;BMI(21.59±2.10)kg/m<sup>2</sup>。两组临床资料差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),具可比性。

2.2 AR组与对照组血清CKLF1及LXA4水平比较 AR组血清CKLF1及LXA4水平显著高于对照组(均 $P < 0.05$ ),见表1。

2.3 AR组不同严重程度患者临床资料比较 AR组根据相关标准<sup>[5]</sup>分为轻度组( $n=32$ )和中重度组( $n=56$ ),中重度组SFAR评分 $\geq 7$ 分构成比明显高于轻度组( $P < 0.05$ ),见表2。

2.4 轻度组与中重度组血清CKLF1及LXA4水平比较 中重度组血清CKLF1、LXA4水平显著高于轻度组(均 $P < 0.05$ ),见表3。

2.5 相关性分析 Spearman相关性分析显示,血清CKLF1及LXA4水平与AR患者严重程度均呈正相关( $r=0.55、0.61$ ,均 $P < 0.05$ )。

2.6 AR患者病情严重程度影响因素分析 结果显示,SFAR评分、CKLF1及LXA4AR水平均为AR患者病情严重程度的影响因素(均 $P < 0.05$ ),见表4。

2.7 血清CKLF1、LXA4及联合对中重度AR的诊断效能 血清CKLF1联合LXA4诊断效能较CKLF1、LXA4单独高( $Z \geq 1.74$ ,均 $P < 0.05$ ),见表5及封三图2。

### 3 讨论

AR是因为接触特定过敏原而引起的常见过敏性疾病之一,由免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)介导的对吸入过敏原的反应以及Th2细胞诱导的黏膜炎症引起,具有难根治,易反复发作特点,严

重影响患者生活质量<sup>[7]</sup>。

CKLF1是CC类趋化因子家族成员之一,与多种细胞相互作用,包括中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞和神经元细胞,在免疫细胞的运输和免疫介质的产生中发挥着不可或缺的作用<sup>[8]</sup>。Wang等<sup>[9]</sup>研究发现,CKLF1在白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )诱导的小鼠软骨形成细胞ATDC5中上调表达,敲除CKLF1可降低CC类趋化因子受体5(chemokine receptor 5,CCR5)水平,增强ATDC5细胞活力,减少细胞外基质炎症反应、细胞凋亡和降解。研究发现,患者发生炎症反应,而羟基酪醇可通

表1 AR组与对照组血清CKLF1及LXA4水平比较

组别	例数	CKLF1(ng/L)	LXA4(nmol/L)
AR组	88	39.45±11.72	60.41±18.90
对照组	88	22.16±6.69	34.27±10.58
<i>t</i> 值		12.01	11.32
<i>P</i> 值		< 0.05	< 0.05

注:AR为过敏性鼻炎,CKLF为趋化素样因子1,LXA4为脂氧素A4

表2 轻度组与中重度组临床资料比较

组别	轻度组 ( $n=32$ )	中重度组 ( $n=56$ )	$\chi^2$ ( <i>t</i> 值)	<i>P</i> 值
性别(男/女,例)	17/15	29/27	0.01	> 0.05
年龄(岁)	37.9±10.5	37.2±10.8	(0.31)	> 0.05
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.03±2.07	21.75±2.02	(0.62)	> 0.05
病程(年)	5.23±1.64	5.70±1.58	(1.32)	> 0.05
过敏原(季节性/常年性,例)	16/16	25/31	0.23	> 0.05
症状发作(间歇性/持续性,例)	14/18	21/35	0.33	> 0.05
SFAR评分(<7分/ $\geq 7$ 分,例)	21/11	14/42	14.03	< 0.05

注:BMI为体质质量指数,SFAR为过敏性鼻炎评分量表

表3 轻度组与中重度组血清CKLF1及LXA4水平比较

组别	例数	CKLF(ng/L)	LXA4(nmol/L)
轻度组	32	32.07±10.89	45.84±14.77
中重度组	56	43.67±12.19	68.74±21.26
<i>t</i> 值		4.46	5.38
<i>P</i> 值		< 0.05	< 0.05

注:AR为过敏性鼻炎,CKLF为趋化素样因子1,LXA4为脂氧素A4

表4 AR患者病情严重程度的影响因素分析

项目	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	OR值(95%CI)
SFAR评分	1.206	0.465	6.730	< 0.05	3.341(1.343 ~ 8.312)
CKLF1	1.465	0.384	14.557	< 0.05	4.328(2.039 ~ 9.187)
LXA4	1.429	0.409	12.209	< 0.05	4.175(1.873 ~ 9.307)

注:SFAR为过敏性鼻炎评分量表,CKLF为趋化素样因子1,LXA4为脂氧素A4

表5 血清CKLF1、LXA4联合对中重度AR的诊断效能分析

指标	AUC	95%CI	截断值	敏感度(%)	特异性(%)
CKLF1	0.832	0.749 ~ 0.915	36.475 ng/L	76.80	75.00
LXA4	0.869	0.797 ~ 0.941	56.452 nmol/L	76.80	84.40
两者联合	0.945	0.900 ~ 0.989	—	75.00	90.60

注:CKLF为趋化素样因子1,LXA4为脂氧素A4,AUC为曲线下面积

过抑制CKLF1介导的炎症通路,保护顺铂诱导的肾损伤<sup>[10]</sup>。与上述研究结果一致,本研究发现,AR组血清CKLF1水平显著高于对照组,推测CKLF1可能与AR的发生有关。进一步分析显示,轻度组、中重度组性别、病程、过敏原、症状发作时间等差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),具有可比性。中重度组SFAR评分 $\geq 7$ 分构成比明显高于轻度组,揭示SFAR评分越高患者AR病情越严重,另中重度组血清CKLF1水平显著高于轻度组,Spearman相关性显示,血清CKLF1水平与AR患者严重程度均呈正相关,提示血清CKLF1水平参与AR患者病情进展。多元Logistic显示,SFAR评分、CKLF1为AR患者病情严重程度的影响因素,揭示SFAR评分和CKLF1水平的升高增加了AR患者病情加重的风险。

脂氧素是一类由生物体内源产生的抗炎脂质,通过花生四烯酸代谢合成,包括LXA4等4种不同的结构<sup>[11]</sup>。当机体发生炎症时,炎症因子刺激产生LXA4,LXA4随后通过与多种免疫细胞和免疫调节介质密切联系,抑制促炎因子的表达,并刺激抗炎因子的表达,在机体各器官和组织中均具有良好的抗炎作用<sup>[12]</sup>。研究报道,LXA4可通过抑制促炎细胞因子以及活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,增加抗炎细胞因子及超氧化物歧化酶,从而显著减轻手术引起的认知障碍,减轻海马神经炎症<sup>[13]</sup>。研究发现,血清LXA4水平与AR病情程度、病理特征关系密切。本研究中,AR组血清LXA4水平显著高于对照组,揭示LXA4可能参与AR的发生。中重度组血清LXA4水平显著高于轻度组,且血清LXA4水平与AR患者严重程度呈正相关,揭示LXA4参与AR的病情进展。多元Logistic显示,LXA4为AR患者病情严重程度的影响因素,揭示LXA4水平的升高或可增加AR病情严重程度的风险。ROC显示,血清CKLF1、LXA4联合诊断中重度AR的AUC均优于各自单独诊断,表明两者联合具有更高的诊断价值。

综上所述,AR患者血清CKLF1、LXA4水平升高,均为病情程度影响因素,两者联合具有更高的诊断效能。  
利益冲突 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] LI Y T, YU H Y, FENG J. Role of chemokine-like factor 1 as an inflammatory marker in diseases[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1085154.
- [2] 张峻峥,时文杰,谢伟伟,等.抑制趋化素样因子1对变应性鼻炎白细胞介素-9表达和嗜酸性粒细胞的影响[J].*西部医学*,2022,34(8): 1133-1139.
- [3] CHI J X, CHENG J H, WANG S, et al. Promising anti-inflammatory tools: Biomedical efficacy of lipoxins and their synthetic pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13282.
- [4] ZHOU Y, CHEN Y J, ZHONG X W, et al. Lipoxin A4 attenuates MSU-crystal-induced NLRP3 inflammasome activation through suppressing Nrf2 thereby increasing TXNRD2[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1060441.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2016,51(1):6-24.
- [6] ANNESI-MAESANO I, DIDIER A, KLOSSEK M, et al. The score for allergic rhinitis (SFAR): A simple and valid assessment method in population studies[J]. *Allergy*, 2002, 57(2): 107-114.
- [7] LI Q R, ZHANG X Y, FENG Q, et al. Common allergens and immune responses associated with allergic rhinitis in China[J]. *J Asthma Allergy*, 2023, 16: 851-861.
- [8] WANG H, YE J, PENG Y, et al. CKLF induces microglial activation via triggering defective mitophagy and mitochondrial dysfunction[J]. *Autophagy*, 2024, 20(3): 590-613.
- [9] WANG H R, WU Z Q, XU K N. CKLF1 interference alleviates IL-1 $\beta$ -induced inflammation, apoptosis and degradation of the extracellular matrix in chondrocytes via CCR5[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(6): 303.
- [10] CHEN C, AI Q D, WEI Y H. Hydroxytyrosol protects against cisplatin-induced nephrotoxicity via attenuating CKLF1 mediated inflammation, and inhibiting oxidative stress and apoptosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107805.
- [11] DAS U N. Pro- and anti-inflammatory bioactive lipids imbalance contributes to the pathobiology of autoimmune diseases[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2023, 77(6): 637-651.
- [12] HUANG X M, LIAO J Q, FENG F, et al. Combined application of exosomes and FPR2 agonist LXA4 in controlling fetal membrane inflammation and promoting fetal membrane tissue repair[J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(6): 1979-1993.
- [13] JIANG S F, WAN Q, WANG X J, et al. LXA4 attenuates perioperative neurocognitive disorders by suppressing neuroinflammation and oxidative stress[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110788.

收稿日期:2024-11-26

(本文编辑:钟美香)