

· 论 著 ·

吸入型糖皮质激素对哮喘患儿 NT-3 和 EOS 水平的影响

李湘津¹, 颜娟², 刘丽君¹

1. 兰州大学第一医院儿科, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

摘要: **目的** 探讨吸入型糖皮质激素对哮喘患儿的临床疗效及对血清神经营养-3(NT-3)、外周血嗜酸性粒细胞(EOS)的影响及相关机制。**方法** 选择 2015 年 3 月至 2016 年 6 月兰州大学第一医院收治的 120 例哮喘患儿作为研究对象,按随机数字表法将患儿分为研究组和对照组,各 60 例。对照组给予常规治疗,研究组在常规治疗基础上给予吸入型糖皮质激素治疗。连续治疗 4 周,观察两组患儿的临床疗效和血清 NT-3、外周血 EOS 计数的变化。**结果** 研究组总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义(93.33% vs 71.67%, $\chi^2 = 9.755, P < 0.01$);研究组与对照组治疗前血清 NT-3 水平[(55.98 ± 13.45)ng/ml vs (55.98 ± 13.45)ng/ml]和外周血 EOS 计数[(0.45 ± 0.12) × 10⁹/L vs (0.42 ± 0.13) × 10⁹/L]差异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗 2 周后,研究组与对照组血清 NT-3 [(24.34 ± 8.05)ng/ml, (34.56 ± 9.87)ng/ml]和外周血 EOS 计数[(0.13 ± 0.02) × 10⁹/L, (0.33 ± 0.04) × 10⁹/L]较治疗前显著降低,且研究组低于对照组(P 均 < 0.01)。**结论** 哮喘患儿治疗的过程中加用糖皮质激素能提高临床疗效,其机制可能是降清血清 NT-3 水平和外周血 EOS 计数,控制气道炎症反应。

关键词: 小儿哮喘; 糖皮质激素,吸入型; 神经营养-3; 嗜酸性粒细胞

中图分类号: R 725.6 R 459.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)05-0627-03

Influence of inhaled corticosteroids on levels of neurotrophic-3 and eosinophils in children with asthma

LI Xiang-jin*, YAN Juan, LIU Li-jun

* Department of Paediatrics, the First Hospital Affiliated to Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of inhaled glucocorticoids on neurotrophic-3 (NT-3) and eosinophils (EOS) in children with asthma and the mechanism. **Methods** A total of 120 children with asthma from March 2015 to June 2016 were selected as research objects and divided into control group and research group according to random number table method ($n = 60$, each). Conventional treatment was performed in control group, and inhaled corticosteroids therapy was added based on routine treatment in research group. The clinical curative effect, changes of NT-3 and peripheral EOS count were observed after treatment for 4 weeks in two groups. **Results** The total effective rate in research group was significantly higher than that in control group (93.33% vs 71.67%, $\chi^2 = 6.989, P < 0.05$). Before treatment, there were no statistical differences in NT-3 level [(55.98 ± 13.45)ng/ml vs (55.98 ± 13.45)ng/ml] and peripheral EOS count [(0.45 ± 0.12) × 10⁹/L vs (0.42 ± 0.13) × 10⁹/L] between two groups (all $P > 0.05$). At 2 weeks after treatment, serum NT-3 level [(24.34 ± 8.05)ng/ml, (34.56 ± 9.87)ng/ml] and peripheral EOS count [(0.13 ± 0.02) × 10⁹/L, (0.33 ± 0.04) × 10⁹/L] significantly decreased compared with pre-treatment in both two groups and were significantly lower in research group than those in control group (all $P > 0.05$). **Conclusions** Glucocorticoids can improve the clinical efficacy in the treatment of asthmatic children. The mechanism may be related with the decrease of serum NT-3 and peripheral EOS counts that can control airway inflammation.

Key words: Asthma in children; Glucocorticoid, Inhaled; Neurotrophic factor-3; Eosinophils

支气管哮喘是以呼吸道慢性炎症和气道高反应性为特征的变态反应性疾病,致病危险因素主要有环境和宿主两方面,其发病机制尚不明确,多认为是气

道慢性炎症、变态反应、呼吸道感染及遗传因素共同作用所致。幼儿呼吸系统发育尚未完善,因此是支气管哮喘的易发人群。近几年,儿科哮喘协作组在

全国范围内开展幼儿哮喘患病率调查研究,结果显示幼儿支气管哮喘发病率逐年攀升,引起了儿科临床医生的广泛关注^[1]。全球哮喘防治倡议(GINA)推荐将吸入糖皮质激素(ICS)治疗作为持续哮喘患者的首选治疗方案^[2]。本研究拟通过对支气管哮喘患儿吸入丙酸氟替卡松吸入气雾剂或布地奈德吸入气雾剂对血清神经生长素-3(NT-3)、外周血嗜酸性粒细胞(EOS)的影响,探讨在幼儿支气管哮喘治疗中的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 3 月至 2016 年 6 月兰州大学第一医院收治的 120 例哮喘患儿作为研究对象,按随机数字表法将所有患者分为研究组和对照组,各 60 例。纳入标准:所有入选患儿均符合 2013 版《中华医学会支气管哮喘防治指南》^[3] 中诊断标准,主要表现为反复性喘息发作、喘息发作时双肺可闻及呼气相为主的肠鸣音,呼气相延长,使用支气管舒张剂有明显的效果;年龄 < 12 岁;患者家属对本次研究知情且愿意签署研究授权书者;经医院伦理委员会批准参与本次实验。排除标准:伴有严重的心、肝、肾等疾病;有其他呼吸系统疾病;伴有自身免疫性疾病或其他系统性疾病。两组患儿年龄、性别、病程等基本资料比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

1.2 方法 对照组采取常规治疗,口服化痰药物,加强对症治疗,并维持电解质和酸碱平衡,加强抗感染治疗。研究组在常规治疗基础上给予吸入型糖皮质激素治疗,5 岁以下患儿给予丙酸氟替卡松吸入气雾剂(生产厂家:GlaxoSmithKline Australia Ltd.,批准文号:H20130190) 100 ~ 250 $\mu\text{g}/\text{d}$, 2 次/d; 5 岁以上患儿给予布地奈德气雾剂(生产厂家:阿斯利康制药有限公司,国药准字:H20030411) 200 ~ 400 $\mu\text{g}/\text{d}$,

表 1 两组患儿基本资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	男/女(例)	病程(年)
研究组	60	5.9 ± 1.8	34/26	2.7 ± 0.7
对照组	60	5.6 ± 2.2	32/28	2.9 ± 0.6
t/χ^2 值		0.817	0.135	1.680
P 值		0.415	0.714	0.095

表 3 两组治疗前后 NT-3 和 EOS 水平比较 ($n = 60, \bar{x} \pm s$)

组别	NT-3(ng/ml)		t 值	P 值	EOS($\times 10^9/\text{L}$)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	56.77 ± 11.20	34.56 ± 9.87	11.524	0.000	0.42 ± 0.13	0.33 ± 0.04	5.125	0.000
研究组	55.98 ± 13.45	24.34 ± 8.05	15.635	0.000	0.45 ± 0.12	0.13 ± 0.02	20.375	0.000
t 值	0.349	6.215			1.313	12.734		
P 值	0.727	0.000			0.192	0.000		

2 次/d。两组疗程均为 4 周。

1.3 观察指标 观察治疗前后患儿的 NT-3 和 EOS 变化情况。NT-3 采用 ELISA 方法测定,试剂盒由杭州江莱生物研究所提供;EOS 采用 ELISA 方法测定,配套试剂盒由上海源叶生物科技公司提供,具体操作步骤详见说明书。

1.4 疗效评价^[4] 所有患儿均完成治疗,没有脱落病例。(1)控制:症状缓解,一秒用力呼气容积(FEV1%) 在 80% 以上;(2)显效:症状较治疗前明显减轻,且 FEV1% 在 60% ~ 79%;(3)好转:症状较治疗前有所减轻,FEV1% 在 60% 以下;(4)无效:反复性喘息、双肺可闻及湿罗音等临床表现改善不明显或有加重趋势,各项检测指标水平未改善。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件处理数据,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态资料组间比较采用配对 t 检验和成组 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效 研究组总有效率为 93.33%,对照组为 71.67%,研究组疗效显著优于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

2.2 两组血清 NT-3 和外周血 EOS 水平比较 治疗前两组患者的 NT-3、EOS 水平比较无统计学差异(P 均 > 0.05);连续治疗 2 周后,两组患者的两项指标均明显改善,且研究组优于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 3。

2.3 不良反应情况比较 对照组 7 例患儿发生轻微的咽喉部疼痛,不良反应发生率为 11.67% (7/60);研究组 5 例患儿发生轻微的咽喉部疼痛,不良反应发生率为 8.33%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.370, P > 0.05$)。不良反应经对症治疗、护理干预后均得到缓解,未对临床治疗用药产生影响。

表 2 两组患儿临床疗效比较 (例)

组别	例数	控制	显效	好转	无效	总有效[例(%)]
研究组	60	33	14	9	4	56(93.33)
对照组	60	22	17	4	17	43(71.67)
χ^2 值						9.755
P 值						0.002

3 讨论

哮喘是儿科最为常见的呼吸系统病症,以气道的高反应性为最明显的特征表现,患儿多伴有反复性咳嗽、喘息、呼吸急促,若未采取及时有效的治疗措施,随着气道炎性病变的不断进展病情加重,增加治疗的难度,少数患儿会出现死亡的恶性事件,因此尽早的治疗非常关键。

药物喷射雾化是目前最为常用治疗方案,布地奈德是一种高效的局部抗炎效用的糖皮质激素,其作用机理主要是靶向作用于患者体内的糖皮质激素受体,然后启动通过调节基因转录、调节的通道,将气道中细胞的靶基因进行转录,遏制炎性介质的释放、抑制细胞因子介导的免疫反应,从而起到抗炎的目的。采用雾化吸入方式能够让有效成分以较高浓度更直接作用于气道,从而充分发挥药理作用。丙酸氟替卡松气雾剂是一种最新研制的吸入型糖皮质激素类抗炎药物,其特点是局部抗炎效果显著、脂溶性好且亲和力强,在进入患者体内后快速作用于炎性细胞抑制介质的释放、合成,与此同时该药物能够降低炎性病变部位的血液运行状况,缓解气道高反应现象继而改善患者的临床表现^[5-6]。

哮喘是一种变态反应性疾病,辅助性 T 细胞 Th2 所分泌的炎性因子白细胞介素 (IL)-5 水平不断增加。而研究发现 IL-5 直接参与诱导粒-巨噬细胞集落刺激因子产生 EOS,将 EOS 反应激活导致 EOS 在体内、外的存活时间增加,因此炎性介质的释放量增加,机体的炎症症状持续加重。哮喘病发作的致病机理即是 EOS 介导的炎症反应的过程,其表达的过氧化物酶、阳离子蛋白、碱基蛋白在整个炎性变态反应产生和发展过程均发挥着重要作用,最终形成患者气道高反应性的形成。Weber-Chrysochoou 等^[7] 研究显示,哮喘患者外周静脉血液中 EOS 计数水平与支气管组织中的 EOS 含量基本保持一致,因此通过测定外周血液中的 EOS 水平便可真实反映气道炎症程度^[6]。血清 NT-3 在哮喘的炎症发生中也起到一定作用。最新研究表明,血清中 NT-3 可以促进炎性细胞分泌炎性因子,维持哮喘过程中的炎症状态^[8-9]。其可能通过刺激 PBMC 释放细胞因子 IL-6 和肿瘤坏死因子 (TNF- α) 发挥作用。其中 IL-6 能够诱导平滑肌发生痉挛导致患者出现呼气性呼吸困难症状。TNF- α 是由活化的单核细胞或巨噬细胞产生蛋白炎症因子,在炎症反应初期可显著增强 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及单核巨噬细胞的功能促进炎症的进展^[10-11]。

本研究结果表明,儿童支气管哮喘患者在临床治疗中持续雾化吸入糖皮质激素类药物能够有效的降低机体 EOS 和 NT-3 水平,患儿气道炎性病程度得到缓解。本次实验中所使用的布地奈德和丙酸氟替卡松气雾剂均为糖皮质激素类抗炎药物,其抗炎作用一方面是作用于下丘脑-垂体-肾上腺免疫功能调节系统,另一方面则抑制炎性细胞的活化、聚集,抑制炎症反应进展过程的同时降低血管的通透性,最终达到平喘、消除高反应性、缓解炎症的目的。本次研究结果分别测定治疗前、治疗后 2 周两组患者的 EOS、NT-3 水平变化,结果研究组患者两项指标改善效果均优于对照组,且研究组患者治疗总有效率为优于对照组。

综上所述,哮喘患儿采用吸入型糖皮质激素治疗方案能够通过降低血液中 NT-3、EOS 水平和血清中 NT-3 水平来缓解炎症,安全性和临床疗效显著。

参考文献

- [1] 陈亚儿,傅红飞,方丽,等. 儿童咳嗽变异型哮喘药物联合治疗效果观察[J]. 中华全科医师杂志,2014,13(9):782-783.
- [2] 尧荣凤,李智,许国祥,等. 哮喘患者血清细胞因子的变化及其临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2012,19(6):321-323.
- [3] Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height[J]. N Engl J Med,2012,367(10):904-912.
- [4] Akihiro M, Sankei N. New Japanese pediatric guidelines for the treatment and management of bronchial asthma[J]. Pediatr Int,2007,49(6):1023-1031.
- [5] 张铁琴,窦红,古力娜孜. 缓解期雾化吸入糖皮质激素的哮喘患者全科治疗与专科治疗之间的效价比较[J]. 中国实用医刊,2012,39(20):91-92.
- [6] 赵力力,张至大,侯红颜,等. 匹多莫德对儿童哮喘患者血清 IL-4、IFN- γ 和 IgE 水平的影响及疗效观察[J]. 中国临床研究,2016,29(1):65-67.
- [7] Weber-Chrysochoou C, Crisafulli D, Kemp AS, et al. Allergen-specific IL-5 responses in early childhood predict asthma at age eight[J]. PLoS One,2014,9(5):e97995.
- [8] 姜洪娟,张玄,迟翔宇,等. 糖皮质激素吸入治疗对支气管哮喘患者血清蛋白质组的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志,2014,37(4):274-278.
- [9] Lund S, Walford HH, Doherty TA. Type 2 innate lymphoid cells in allergic disease[J]. Curr Immunol Rev,2013,9(4):214-221.
- [10] 申昆玲,邓力,李云珠,等. 糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识(2014年修订版)[J]. 临床儿科杂志,2014,32(6):504-511.
- [11] 刘艳丽,林荣军,肖翠林. 支气管哮喘患儿血清 IL-17、IgE 与 EOS 计数变化及意义[J]. 青岛大学医学院学报,2014,50(2):115.

收稿日期:2017-11-12 编辑:王娜娜