

临床研究报道

哮喘患儿吸入丁地去炎松治疗前后痰液 IL-8 水平变化的临床研究

姜毅¹, 牛轶¹, 艾志龙², 邢富强³, 李祥民³

(1. 武汉大学人民医院儿科, 湖北 武汉 430060; 2. 仙桃市人民医院, 湖北 仙桃 433000; 3. 湖北省儿科研究所, 湖北 武汉 430000)

[摘要] 目的 通过观察吸入丁地去炎松(普米克)治疗前后哮喘患儿痰中 IL-8 水平的变化, 评价此种疗法对气道炎症的影响。方法 对 19 例年龄在 5~14 岁之间哮喘患儿, 分别于首次就诊和吸入丁地去炎松治疗两周时, 两次进行取痰检测和病情评价。结果 哮喘发作期患儿经吸入丁地去炎松治疗两周后, 痰中 IL-8 水平显著下降, 呼气峰流速(PEF)占预计值百分比也有显著改善($P < 0.01$); 且 PEF 改善率与其痰液 IL-8 水平下降呈正相关($P < 0.01$)。结论 丁地去炎松对哮喘患儿症状及其气道炎症指标有显著改善作用, 对控制哮喘的炎症疗效肯定。

[关键词] 儿童哮喘; 吸入疗法; 痰液 IL-8 水平

[中图分类号] R562.2⁺5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008-8830(2002)06-0499-02

儿童哮喘是一种严重危害小儿身体健康的气道慢性炎症, 病程较长且反复发作, 其发病率有逐年增高的趋势。在哮喘的发病机制研究中发现: 细胞因子在气道慢性炎症发生过程中起重要的作用, 其中 IL-8 是一种重要的趋化因子, 能吸引中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞及 T 细胞向炎症部位聚集, 其与哮喘的关系日渐受到重视。

目前糖皮质激素等吸入疗法不断更新, 成为哮喘防治的最有效措施, 但迄今欠缺吸入治疗同时对气道炎症无创性监测的研究。我们以痰液为标本, 首次观察丁地去炎松(普米克)吸入治疗前后哮喘患儿痰中 IL-8 水平的变化, 旨在通过治疗前后痰中 IL-8 水平的改变评价吸入丁地去炎松对气道炎症的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象 19 例入选的病例均符合 1998 年全国儿科哮喘防治协作组修定的儿童哮喘防治常规的诊断、严重度分级及疗效判断标准^[1], 年龄在 5~14 岁间。其中轻、中度哮喘患儿分别为 9 例和 10 例; 男、女分别为 12 例和 7 例。且入选儿童研究前

6 周内未服用任何免疫制剂, 无其他神经内分泌免疫系统的疾病。

1.1.2 标本收集 随机选择实验病例, 嘱患儿多喝水(利于痰液分泌), 然后用凉开水漱口。平静呼吸时, 在室温下重复吸入用 S-888E 型超声波雾化器雾化的 5% 的高渗盐水 10 ml, 10 min 后用 20 ml 水漱口 3 次, 清理咽喉, 然后深咳痰液, 以后每 5 min 深咳、取痰 1 次, 共 20~30 min。将 3~4 口诱导痰液留置在培养皿中, 要求收集的痰液量至少 > 1 ml。

1.1.3 试剂 二巯苏糖醇(Sigma 公司产品)。IL-8 放免试剂盒由北京东亚免疫技术研究所提供。普米克(200 μg/喷)瑞典阿斯特拉公司提供。

1.2 方法

分别于首次就诊和吸入丁地去炎松(急性发作期同时吸入 β_2 激动剂)治疗两周后, 两次进行取痰、病情评价和监测呼气峰流速(PEF)值(英国产 mini-Wright Peak Flow Meter)。

收集到的新鲜痰液在 2 h 内处理。取没有唾液污染的痰栓置入刻度试管中, 加入 3 倍于痰液体积的 0.1% DTT(二巯苏糖醇)于 37℃ 温箱水浴 15 min 后, 放入离心试管中, 2 000 rpm 下离心 10 min, 留取上清液于 -20℃ 冻存待测。

IL-8 的检测: 采用单管双测在 SN-682 型放免

[收稿日期] 2002-01-22; [修回日期] 2002-05-21
[作者简介] 姜毅(1963-), 男, 硕士, 副教授。

计数器上计数。

1.3 统计学处理

用 SPSS 10.0 版统计软件包处理数据,统计学方法采用 t 检验和 Pearson 相关分析。

2 结果

2.1 治疗前后痰中 IL-8 水平和实际 PEF 占预计值百分比的变化

如表 1 所示:轻、中度哮喘发作期患儿经吸入丁地去炎松(200 μg /喷)治疗两周后,痰中 IL-8 水平显著下降,PEF 占预计值百分比也有显著改善($P < 0.01$)。

表 1 吸入普米克治疗前后哮喘患儿痰中 IL-8 水平变化

组别	例数	IL-8 (ng/ml)	实际 PEF 占预计值百分比 (%)
治疗前	19	0.70 \pm 0.42	56 \pm 18
治疗后	19	0.21 \pm 0.08	94 \pm 6
t		4.625	7.597
P		<0.01	<0.01

2.2 治疗前后 PEF 改善率与痰液 IL-8 含量变化相关性分析及其症状的改变

应用丁地去炎松吸入治疗两周后,大多数哮喘患儿的喘息、咳嗽、胸闷等症状有明显改善,疾病对体力活动的限制程度减轻,夜间喘息次数也明显减少。

将哮喘患儿治疗前后的 PEF 改善率和痰液 IL-8 含量的下降值两者进行 Pearson 相关分析,发现两者的相关系数为 0.771 ($P < 0.01$),故可认为治疗后 PEF 改善率与其痰液 IL-8 下降量呈正相关。

3 讨论

儿童由于正值各系统发育成熟时期,免疫系统在发育中不断的完善,大部分哮喘患儿经有效吸入疗法在成年前可望治愈,气道可塑性大,成年哮喘常见的晚期不可逆的改变在儿童哮喘中很少出现,因此及早干预对改变哮喘儿童的预后尤为重要。近年发现及早应用吸入皮质激素,不仅能很好对抗气道炎症而且能降低哮喘患儿的气道高反应性^[2],其被誉为防治哮喘的一大进展,《全美诊治哮喘规范》、《国际哮喘诊治统一方案》、《全球哮喘管理和预防策略》均已将吸入皮质激素列为防治慢性哮喘的首选疗法,并指出吸入皮质激素是控制哮喘最有效的抗

炎药物。

哮喘患儿于青春发育期前合理吸入皮质激素治疗可抑制哮喘发作,在青春发育期后可望终止哮喘发作。近年研究还发现哮喘儿童每日吸入糖皮质激素在 400 μg /日以下,即使连续吸入一年半上也并不能产生 HPA 轴的抑制^[5]。因此对于适宜的哮喘儿童应尽可能早期给予吸入糖皮质激素,以避免全身应用对 HPA 轴的不良影响。丁地去炎松是局部抗炎作用较强的吸入类糖皮质激素,许多研究表明它对生长和身高的影响几乎可忽略不计,特别适合于儿童应用。

近年来,随着痰液诱导方法的建立,痰液分析作为一种实用而直接的非侵入性研究方法,在儿童哮喘临床研究中日益受到重视。这种方法能更确切反应气道炎症变化,痰液中细胞因子水平可作为评价哮喘抗炎治疗效果的一项指标^[4],同时也可用于研究皮质激素的抗炎机制。Norzila 等^[5]对 38 名哮喘患儿的疾病发作期和两周后炎症消退期痰液进行测定,发现 IL-8 浓度不仅在急性发作期升高,而且在炎症消退期下降。IL-8 分子量为 8 ~ 10 kD,来源于多种细胞,除单核巨噬细胞外,T 淋巴细胞、内皮细胞、成纤维细胞等在 IL-1、TNF- α 等诱导下亦可合成和释放 IL-8,其基因位于第 4 号染色体。Nocker 等^[6]报道哮喘患者支气管肺泡灌洗液(BALF)中 IL-8 含量明显增加,且与 BALF 中中性粒细胞数量呈正相关。即使是轻度哮喘患者支气管活检组织中 IL-8 含量也明显高于正常人。过敏性哮喘患者经吸入过敏原刺激后 BALF 中 IL-8 含量显著增加,而经吸入糖皮质激素治疗 2 周后,BALF 中 IL-8 含量明显降低。体外实验也证实哮喘患者的巨噬细胞经 LPS 刺激后,IL-8 生成量增加 4 倍。这些研究均提示 IL-8 与哮喘的发病,尤其与哮喘炎症反应有关。Louis 等^[7]研究发现哮喘病人痰液中 IgA 和 IgA/IL-8 显著增高且与嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)浓度显著相关,这与体外的研究 IgA 和 sIgA 参与 EC 及 MC 脱颗粒的可能机制是 IL-8 介导的相一致,提示 IL-8 不仅参与了 EC 的趋化及脱颗粒,可能也参与了哮喘高分泌机制的形成。本研究显示吸入丁地去炎松治疗两周后,不仅症状缓解,IL-8 浓度较治疗前显著下降,而且 PEF 改善率与 IL-8 下降呈显著正相关,这表明丁地去炎松对哮喘患儿气道炎症指标有显著改善作用。此外,我们在吸入丁地去炎松治疗时必须强调在应用峰流速仪等肺功能的客观指标监测下进行分级治疗,并加强哮喘患儿及其家属的自我管理教育。

在今后的临床实践中,诱导痰液的细胞因子分析,有望用于确定最好的治疗效果所需要的最小药物剂量,特别对于激素依赖及耐药的病人会更具有临床意义。总之,进一步提高医务人员对哮喘的诊治水平,推广普及吸入疗法进行抗炎治疗^[8],并同时气道细胞因子水平进行监测,直观、动态的了解病情变化,将对我国的哮喘防治工作起很大推动作用。

[参 考 文 献]

- [1] 全国儿科哮喘防治协作组(1998年修订). 儿童哮喘防治常规(试行) [J]. 中华儿科杂志, 1998, 36(1): 747 - 749.
- [2] 戴家熊, 韩连书. 小儿哮喘 [M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1998, 171 - 188.
- [3] 李明华, 殷凯生, 朱栓立. 哮喘病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999, 416 - 456.

- [4] 程国强, 洪建国. 痰液分析在儿童哮喘临床研究中的应用 [J]. 国外医学儿科学分册, 2000, 27(2): 82 - 85.
 - [5] Norzila MZ, Fakes K, Henry RL, et al. IL-8 secretion and neutrophil recruitment accompanies induced sputum eosinophil activation in children with acute asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(3pt1): 769 - 774.
 - [6] Nocker RE, Schoornbrood DF, Vandegraaf EA, et al. IL-8 in airway inflammation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int Arch Allergy Immunol, 1996, 109(2): 183 - 185.
 - [7] Louis R, Shute J, Biagi S, et al. Cell infiltration, ICAM-1 expression, and eosinophil chemotactic activity in asthmatic sputum [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155(2): 466 - 472.
 - [8] 刘学工, 张积平, 于春风. 儿童哮喘吸入激素治疗后的随访观察 [J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 2(3): 203 - 204.
- (本文编辑: 吉耕中)

(上接第 498 页)

率最高(83.3%),其次为心功能受损(58.3%),而樊绍曾等人^[3]10年前认为预后差的呼吸衰竭,目前病死率恰是最低的(23.0%),这主要归功于呼吸机的普及和正确使用。有文献报道^[7]:出现心、脑、肾损害者病死率高(>60.0%),尤以肾损害最高(84.6%),而本文合并心、脑、肾损害者病死率均<60.0%,且肾损伤的病死率仅31.5%,居第5位,与文献报道不一致。胃肠功能障碍常为多器官功能障碍综合征(MODS)的组成部分和始动因素,其中最多见的是应激性溃疡,在危重症中发病率极高,文献报道^[8]经纤维内镜检查,80%以上危重病人均有急性胃粘膜病变,但发生大出血者仅为7%~14%。被认为是危重病的终末期表现。

多器官功能障碍综合征(MODS)是指在各种急性危重疾病时某些器官不能维持其自身功能而出现的器官功能障碍,及时治疗可以逆转,若无有效的控制,可发展成多器官系统衰竭(MSOF)。病死率极高,2个器官衰竭者约50%~60%;3个器官衰竭者为85%;4个以上者几乎达100%^[9]。本文资料按MODS统计,亦显示受累器官数越多,酸血症程度越重,病死率越高。

总之,pH 7.00、败血症、中-重度的新生儿窒息和HIE及合并肺出血、胃肠功能障碍、多器官功

能障碍综合征均是酸血症预后不佳的高危因素,临床上遇到以上任一情况,均应争分夺秒进行抢救。

[参 考 文 献]

- [1] 虞人杰. 窒息后多脏器损害 [A]. 见: 韩玉昆, 许植之, 虞人杰. 新生儿缺氧缺血性脑病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000, 29 - 31.
 - [2] 丁国芳, 何艳燕, 徐景臻, 等. 新生儿代谢性酸中毒 145 例临床分析 [J]. 中华儿科杂志, 1993, 31(2): 68 - 69.
 - [3] 樊绍曾, 张姿英. 新生儿重度酸中毒 [J]. 上海医学, 1988, 11(3): 149 - 150.
 - [4] Arnon S, Litmanovits I, Regev R, et al. Dichloroacetate treatment for severe refractory metabolic acidosis during neonatal sepsis [J]. Pediatr Infect Dis J, 2001, 20(2): 218 - 219.
 - [5] Toh VC. Early predictors of adverse outcome in term infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy [J]. Acta Paediatr, 2000, 89(3): 343 - 347.
 - [6] Casey BM, Goldaber KG, McIntrie DD, et al. Outcomes among term infants when two-hour postnatal PH is compared with PH at delivery [J]. Am J Obstet Gynecol, 2001, 184(3): 447 - 450.
 - [7] 徐国, 张剑琛, 刘国慧. 新生儿重度酸血症的临床及预后评估 [J]. 中国初级卫生保健, 2000, 14(4): 39 - 40.
 - [8] 崔乃强. 应激性溃疡 [A]. 见: 崔乃杰, 刘兵. 实用危重病急救医学 [M]. 天津: 科技翻译出版公司, 1993, 541 - 545.
 - [9] 崔乃杰. 多系统脏器衰竭 [A]. 见: 崔乃杰, 刘兵. 实用危重病急救医学 [M]. 天津: 科技翻译出版公司, 1993, 575 - 586.
- (本文编辑: 吉耕中)