

DOI:10. 7499/j. issn. 1008 - 8830. 2013. 02. 007

论著 · 临床研究

γ-氨基丁酸治疗对哮喘患儿血浆 P 物质和降钙素基因相关肽含量的影响

徐传伟 郭山春 郑振文 王庆元

(滨州市人民医院儿科,山东 滨州 256610)

[摘 要] 目的 探讨 γ-氨基丁酸(GABA)治疗前后哮喘患儿血浆 P 物质(SP)和降钙素基因相关肽(CGRP)含量的变化。方法 75 例哮喘患儿随机分为 GABA 治疗组(36 例)和对照组(39 例),两组患儿均给予哮喘常规治疗。治疗组在常规治疗的基础上给予 GABA 口服(每日 25 ~ 30 mg/kg)。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定患儿治疗前、缓解后血浆 SP、CGRP 的含量。结果 两组患儿治疗前血浆 SP、CGRP 含量差异无统计学意义($P > 0.05$);哮喘缓解后治疗组血浆 SP、CGRP 含量分别为 57 ± 15 pg/mL、 23 ± 10 pg/mL,显著低于对照组(分别为 127 ± 12 pg/mL、 42 ± 8 pg/mL),差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组哮喘缓解后血浆 SP、CGRP 含量均较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.01$)。哮喘患儿血浆 SP 与 CGRP 含量呈显著正相关($r = 0.792, P < 0.01$)。结论 GABA 可抑制小儿哮喘急性发作期血浆 SP、CGRP 的释放。 [中国当代儿科杂志,2013,15(2):102 - 104]

[关 键 词] γ-氨基丁酸;P 物质;降钙素基因相关肽;哮喘;儿童

Effect of gamma-aminobutyric acid treatment on plasma substance P and calcitonin gene-related peptide levels in children with asthma

XU Chuan-Wei, GUO Shan-Chun, ZHENG Zhen-Wen, WANG Qing-Yuan. Department of Pediatrics, Binzhou People's Hospital, Binzhou, Shangdong 256610, China (Email: xcwjgmzb@126.com)

Abstract: Objective To study the changes in plasma substance P (SP) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) levels in children with acute asthma before and after gamma-aminobutyricacid (GABA) treatment. **Methods** Seventy-five children with asthma were randomly assigned to GABA treatment ($n = 36$) and control groups ($n = 39$). Both groups were given conventional treatment for asthma. Besides the conventional treatment, the treatment group was administered with oral GABA (25 - 30 mg/kg·d). Plasma content of SP and CGRP was measured using ELISA before treatment and after remission. **Results** There were no significant differences in plasma content of SP and CGRP between the GABA treatment and control groups ($P > 0.05$) before treatment. Plasma content of SP and CGRP in the GABA treatment group was significantly lower than the control group (SP: 57 ± 15 pg/mL vs 127 ± 12 pg/mL; CGRP: 23 ± 10 pg/mL vs 42 ± 8 pg/mL) after remission ($P < 0.01$). Plasma content of SP and CGRP after remission was significantly lower than before treatment ($P < 0.01$) in both groups. There was a significantly positive correlation between plasma SP and CGRP content in asthmatic children ($r = 0.792, P < 0.01$). **Conclusions** GABA can significantly decrease plasma levels of SP and CGRP in children suffering from acute asthma. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(2):102 - 104]

Key words: Gamma-aminobutyricacid; Substance P; Calcitonin gene-related peptide; Asthma; Child

γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyricacid,GABA)作为一种抑制性神经递质在临床上已应用多年,主要用于卒中后遗症、精神分裂症、躁狂症、肝昏迷等,但是有关 GABA 治疗支气管哮喘(简称哮喘)的报道比较少见。笔者曾于 1998 年作过“GABA 治疗哮喘急性发作临床疗效观察”的研究,显示 GABA 治疗哮喘急性发作,无论是喘息症状消失时间还是最大呼气流速峰值恢复正常时间均较对照组明显缩

短,且副作用少见^[1]。哮喘是由多种因素共同参与的气道慢性炎症,由肺内感觉神经肽所介导的气道神经源性炎症日益受到重视。有研究显示哮喘患儿存在非肾上腺素能非胆碱能神经兴奋性神经功能亢进,从而使 P 物质(substance P,SP)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide,CGRP)等感觉性神经肽增多,导致气道平滑肌收缩、腺体分泌增加、微血管渗漏及炎症浸润等病理生理改变^[2]。本

[收稿日期]2012 - 09 - 27;[修回日期]2012 - 10 - 23
[基金项目]滨州市科技发展计划(政策引导类)项目(编号:2011ZC0930)。
[作者简介]徐传伟,男,本科,主任医师。

研究分析观察 GABA 治疗小儿哮喘急性发作神经源性炎症因子(SP、CGRP、神经激肽 A、神经激肽 B、肠激肽)中有代表意义的血浆 SP、CGRP 含量的变化,以提供 GABA 治疗哮喘急性发作的理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

病例来源为我院儿科 2010 年 8 月到 2012 年 2 月住院治疗的哮喘儿童 75 例,均符合中华医学会儿科学分会呼吸学组 2008 年修订的儿童支气管哮喘的诊断标准^[3]。75 例患儿随机分为治疗组和对照组:治疗组 36 例(因服药依从性差淘汰 3 例),男 25 例,女 11 例,年龄 3~11 岁,中位年龄 4.5 岁;对照组 39 例,男 27 例,女 12 例,年龄 2~10 岁,中位年龄 5 岁。两组患儿在年龄、性别、体重、病情严重程度、患病时间等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方案

根据 2008 年修订的儿童支气管哮喘诊断与防治指南^[3],两组患儿均采取综合治疗方案:氧气驱动雾化吸入沙丁胺醇,每次 2.5~5 mg,第 1 小时每 20 min 一次,以后根据病情每 1~4 h 重复吸入治疗;氧气驱动雾化吸入布地奈德混悬液,每次 1 mg,每 6~8 h 一次;静脉应用多索茶碱,每日 2~3 mg/kg,分两次给予。治疗组在综合治疗的基础上给予 GABA 治疗,25~30 mg/kg,分 2~3 次口服。以喘息消失、肺部听诊哮鸣音消失作为哮喘症状缓解及停药出院标准,嘱院外应用吸入型糖皮质激素治疗。

1.3 标本收集及检验项目

入选患儿治疗前与哮喘症状缓解次日晨 7 时抽取空腹静脉血 3 mL,注入含 0.109 mol/L 枸橼酸钠抗凝液管中,充分混匀,3000 转/min 离心 30 min 取上清,按一次用量分装,-20℃ 冻存,集中检测血浆 SP、CGRP 含量。SP、CGRP ELISA 检测试剂盒由上海裕平生物科技有限公司提供,试剂批号均为 11/2011。

1.4 血浆 SP 和 CGRP 检测方法

检测时由专业专人负责用 BIO-RAD-680 仪器严格按照说明书操作,采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验,用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度(OD 值),分别绘制出 SP、CGRP 标准品线性回归曲线,根据样本的 OD 值可在标准曲线上查出 SP、CGRP 的浓度。

1.5 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 13.0 统计软件处理,计

量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组患儿血浆 SP、CGRP 含量的比较采用 t 检验。哮喘患儿血浆 SP 和 CGRP 含量的相关性采用直线相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前及缓解后血浆 SP 和 CGRP 含量的比较

入选 75 例患儿中,54 例(治疗组、对照组各为 27 例)哮喘缓解后复查血浆 SP 和 CGRP 含量。两组患儿在治疗前血浆 SP、CGRP 含量差异无统计学意义($P>0.05$);哮喘缓解后治疗组血浆 SP、CGRP 含量较对照组下降明显,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。治疗组缓解后血浆 SP、CGRP 含量较治疗前均明显下降,差异有统计学意义(t 值分别为 10.295 和 5.958,均 $P<0.01$);对照组缓解后血浆 SP、CGRP 含量较治疗前亦明显下降,差异有统计学意义(t 值分别为 5.042 和 3.557,均 $P<0.01$)。见表 1。

表 1 两组患儿治疗前及缓解后血浆 SP 和 CGRP 含量比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	例数	SP		CGRP	
		治疗前	缓解后	治疗前	缓解后
对照组	39	205 ± 45	127 ± 12 ^a	62 ± 16	42 ± 8 ^a
治疗组	36	191 ± 37	57 ± 15 ^a	62 ± 18	23 ± 10 ^a
t 值		0.859	10.942	0.004	5.277
P 值		>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

注:哮喘缓解后治疗组、对照组各为 27 例。a:与本组治疗前比较, $P<0.01$

2.2 两组患儿血浆 SP 与 CGRP 含量相关性分析

两组患儿治疗前与缓解后所有血浆 SP 与 CGRP 含量进行相关分析表明,血浆 SP 与 CGRP 含量呈显著正相关($r=0.792, P<0.01$)。

3 讨论

哮喘发病机制除经典的胆碱能和肾上腺素能神经外,呼吸道还存在第 3 类神经,即非肾上腺素能非胆碱能(non-adrenergic non-cholinergic, NANC)神经,非肾上腺素能非胆碱能神经兴奋性(NANC-e)神经受刺激释放 SP、CGRP 等感觉神经肽,其在哮喘气道慢性炎症和气道高反应性形成过程中起重要作用。哮喘患者气道上皮损伤时,暴露出传入神经末

梢,气道内炎症介质可选择性刺激因损伤而暴露的C-纤维神经末梢,通过轴突末梢,从感觉神经的侧突分枝释放SP、CGRP等感觉性神经肽,导致气道平滑肌收缩、腺体分泌增加、微血管渗漏及炎症浸润等病理生理改变。

尚云晓等^[4]研究显示,哮喘患儿急性发作期血浆SP含量明显增高,哮喘豚鼠肺组织中SP mRNA表达显著增高且与病情呈正相关;叶丽红等^[5]研究显示,哮喘患儿急性发作期支气管诱导痰中SP含量显著增高。另有报道,哮喘大鼠肺内CGRP阳性纤维显著增多,肺泡灌洗液中CGRP的浓度与对照组相比显著增高^[6]。本研究发现两组患儿哮喘发作期(治疗前)血浆SP、CGRP含量明显高于缓解后,提示哮喘患儿可能存在NANC-e神经功能亢进,从而使SP、CGRP等感觉性神经肽释放增多,发生神经源性气道炎症反应,参与哮喘的发病,与文献报道一致^[2]。本研究结果还显示,哮喘儿童血浆SP、CGRP含量呈显著正相关,说明二者作为兴奋性神经递质,共同参与哮喘的发病过程。

研究表明GABA递质系统存在于气道上皮细胞^[7]、气道平滑肌细胞^[8]及炎性细胞^[9],与哮喘关系密切,影响气道的重塑、气道的高反应性及免疫细胞的调节^[10]。GABA、GABAB受体激动剂可抑制神经诱导的胆碱能和速激肽介导的气道平滑肌收缩,微血管渗漏、过敏反应^[11]及黏膜腺体的高分泌等反应^[12]。GABAB受体广泛存在于中枢神经系统和外周组织,在多种生理过程中发挥重要作用,也表达于气道平滑肌细胞及气道上皮细胞^[13-14]。GABA与GABAB受体结合即可抑制肺C类纤维释放的SP、神经激肽A、CGRP等速激肽参与哮喘炎症反应,缓解支气管痉挛^[8]。本研究证实哮喘缓解后GABA治疗组血浆SP、CGRP含量明显低于对照组,表明GABA作为抑制性神经递质,抑制SP、CGRP等感觉性神经肽的释放,降低神经源性炎症,缓解支气管痉挛。

由此可见,SP、CGRP介导的神经源性气道炎症可能参与小儿哮喘的发病过程。GABA作为一种抑

制性神经递质可以减轻气道神经源性炎症,缓解支气管痉挛,达到平喘效果。GABA从抑制感觉性神经肽的角度出发,将为哮喘的防治开辟一条新途径。

[参 考 文 献]

[1] 徐传伟,夏应和,郑振文,张向前. γ -氨基丁酸控制哮喘急性发作临床疗效观察[J]. 滨州医学院学报,1999,22(2):181.

[2] 魏兵,王栎升. 哮喘患儿血浆P物质、降钙素基因相关肽的测定及意义[J]. 中国实用儿科杂志,1998,13(4):223-224.

[3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. 中华儿科杂志,2008,46(10):745-753.

[4] 尚云晓,韩晓华,程云威,赵淑琴,魏克伦. P物质与哮喘的关系(英文)[J]. 中国当代儿科杂志,2003,5(2):185-188.

[5] 叶丽红,尚云晓. 哮喘患儿支气管诱导痰液中P物质含量变化的临床研究[J]. 小儿急救医学,2004,11(1):33-35.

[6] 俞茹云,王彤,殷凯生,刘扣英,陈俊娣. 支气管哮喘大鼠肺内非肾上腺能非胆碱能神经分布及其神经肽含量的相关性研究[J]. 国际呼吸杂志,2008,28(12):717-719.

[7] Xiang YY, Wang S, Liu M, Hirota JA, Li J, Ju W, et al. A GABAergic system in airway epithelium is essential for mucus overproduction in asthma[J]. Nat Med, 2007, 13(7):862-867.

[8] Mizuta K, Xu D, Pan Y, Comas G, Sonett JR, Zhang Y, et al. GABAA receptors are expressed and facilitate relaxation in airway smooth muscle[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294(6):L1206-L1216.

[9] Reyes-García MG, Hernández-Hernández F, Hernández-Téllez B, García-Tamayo F. GABA (A) receptor subunits RNA expression in mice peritoneal macrophages modulate their IL-6/IL-12 production [J]. J Neuroimmunol, 2007, 188(1):64-68.

[10] Lu WY. The potential use of GABAergic drugs in the treatment of asthma[J]. Future Med Chem, 2011, 3(2):145-147.

[11] 孙月雯,祝晋芳,冯源. γ -氨基丁酸与哮喘的关系[J]. 中国医药指南,2010,8(3):40-42.

[12] Ray NJ, Jones AJ, Keen P. GABAB receptors modulation of the release of substance P from capsaicin-sensitive neurones in the rat trachea in vitro[J]. Br J Pharmacol, 1991, 102(4):801-804.

[13] Mizuta K, Osawa Y, Mizuta F, Xu D, Emala CW. Functional Expression of GABAB Receptors in Airway Epithelium[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2008, 39(3):296-304.

[14] Osawa Y, Xu D, Sternberg D, Sonett JR, D'Armiento J, Panettieri RA, et al. Functional expression of the GABAB receptor in human airway smooth muscle[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006, 291(5):L923-L931.

(本文编辑:邓芳明)