

· 临床研究 ·

脉冲振荡肺功能与黏附分子在儿童哮喘中的临床意义

刘小梅¹, 车淑玉¹, 刘向荣², 林荣军¹

(1. 青岛大学医学院附属医院儿内科, 山东 青岛 266011; 2. 青岛市儿童医院儿内科, 山东 青岛 266000)

[摘要] 目的 脉冲振荡肺功能是近年来开展的一项肺功能测定新技术, 特别适用于学龄前儿童, 但目前有关报道不多, 且尚无统一正常值。可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、内皮细胞黏附分子-1(sVCAM-1)是已明确的反映哮喘严重程度的指标, 该文旨在探讨上述指标在儿童哮喘中的临床意义。**方法** 应用 Master Screen 系列肺功能测定系统, 对 25 例健康儿童、40 例哮喘发作期儿童用脉冲振荡法(IOS)进行肺功能检测, 其中 23 例患儿激素治疗达缓解期后再次检测; 同时对部分上述儿童(发作期 23 例, 缓解期 20 例, 对照组 16 例)进行 sICAM-1、sVCAM-1 水平检测。**结果** IOS 肺功能测试发作期 R5, R20, R5-R20, X5, Fres, Zrs 均高于对照组和缓解组, 差异均有显著性($q = 2.91 \sim 15.61, P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 缓解期与对照组比较, R5, R5-R20, Fres, Zrs 差异有显著性($q = 3.08 \sim 9.19, P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。发作期血清 sICAM-1, sVCAM-1 明显高于缓解期及对照组($q = 6.23 \sim 26.15, P < 0.01$), 而缓解期仍高于对照组($q = 16.86, 12.46, P < 0.01$)。发作期 sICAM-1, sVCAM-1 与 R5-R20 呈正相关($r = 0.45, 0.57 P < 0.05$)**结论** IOS 肺功能和 sICAM-1、sVCAM-1 都可以作为儿童哮喘病情严重程度和治疗效果的评价指标, 两者之间有一定的相关性, IOS 肺功能测定简便、无创, 适合于学龄前儿童。

[中国当代儿科杂志, 2007, 9(5): 415-418]

[关键词] 脉冲振荡肺功能; 可溶性细胞间黏附分子-1; 可溶性血管内皮细胞黏附分子-1; 哮喘; 儿童
[中图分类号] R562.2⁺5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2007)05-0415-04

Values of impulse oscillometry for pulmonary function and adhesion molecules in childhood asthma

LIU Xiao-Mei, CHE Shu-Yu, LIU Xiang-Rong, LIN Rong-Jun. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital, Qingdao University School of Medicine, Qingdao, Shandong 266011, China (Lin R-J, Email: linrongjun0312@126.com)

Abstract: Objective Impulse oscillometry (IOS) is a novel technique for the evaluation of pulmonary function. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) are definitive indicators for the severity of asthma. This study aimed to explore the relationship of IOS pulmonary function with sICAM-1 and sVCAM-1, and their values in childhood asthma. **Methods** IOS via Master Screen System for pulmonary function was performed in 40 children with acute asthma and 25 healthy children. Twenty-three of 40 children with acute asthma were re-tested for IOS pulmonary function at remission. sICAM-1 and sVCAM-1 levels were measured in 23 children with acute asthma, 20 asthmatic children at remission and 16 healthy children. **Results** The parameters of IOS pulmonary function, R5, R20, R5-R20, X5, Fres and Zrs in children with acute asthma were significantly higher than in asthmatic children at remission and in normal controls ($q = 2.91-15.61, P < 0.01$ or 0.05). There were significant differences in R5, R5-R20, Fres and Zrs between the asthmatic children at remission and normal controls ($q = 3.08-9.19, P < 0.01$ or 0.05). sICAM-1 and sVCAM-1 levels in children with acute asthma were significantly higher than in asthmatic children at remission and in normal controls ($q = 6.23-26.15, P < 0.01$). The asthmatic children at remission had higher levels of sICAM-1 and sVCAM-1 than the normal controls ($q = 16.86, 12.46, P < 0.01$). R5-R20 positively correlated with sICAM-1 and sVCAM-1 in children with acute asthma ($r = 0.45, 0.57, P < 0.05$). **Conclusions** IOS for pulmonary function and sICAM-1 and sVCAM-1 may be used to evaluate the severity and therapeutic effects of childhood asthma. A correlation exists between IOS pulmonary function and sICAM-1 and sVCAM-1.

[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9(5): 415-418]

Key words: Impulse oscillometry for pulmonary function; Soluble intercellular adhesion molecule-1; Soluble vascular cell adhesion molecule-1; Asthma; Child

[收稿日期]2006-11-16; [修回日期]2007-02-02
[作者简介]刘小梅,女,硕士,医师。主攻方向:儿科呼吸系统疾病。
[通讯作者]林荣军,男,副教授,硕士生导师,青岛大学医学院附属医院儿内科,266011。

支气管哮喘的主要特征是由气道慢性炎症反应引起的气道可逆性阻塞及气道高反应。由于需要长期治疗,治疗中的监测及评价就显得尤为重要。监测指标包括症状、肺功能及体内某些细胞因子的变化。脉冲振荡法(impulse oscillometry, IOS)是近年来开展的一项肺功能测定新技术,其配合程度小,两岁以上儿童均可应用,特别适用于学龄前儿童^[1]。但目前有关报道不多,且尚无统一正常值^[2]。可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)、内皮细胞黏附分子-1(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1)是已明确的反映哮喘严重程度的指标^[3],本研究应用IOS肺功能sICAM-1、sVCAM-1对激素治疗前后的哮喘患儿进行监测,研究其与哮喘严重程度的关系,并阐明了IOS肺功能与sICAM-1、sVCAM-1的相关性,证明IOS也可以反映哮喘的严重程度,上述指标在哮喘病情评价及治疗监测中均有重要意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

哮喘组共63例,其中发作组40例,来自青岛大学医学院附属医院儿科门诊及病房随机收集的哮喘患儿,男22例,女18例;年龄2.9~6.1岁,平均 4.1 ± 0.3 岁,符合全国儿童支气管哮喘防治常规(试行)制定的标准^[4],均有咳嗽、喘息发作及肺部哮鸣音,未经激素治疗。缓解组23例,来自上述发作组患儿吸入激素治疗3个月后,男13例,女10例;年龄3.2~6.0岁,平均 4.5 ± 0.8 岁。测试前4周内无咳嗽、喘息发作,肺部听诊无哮鸣音。

正常对照组:共25例,男13例,女12例;年龄3.1~7.2岁,平均 4.9 ± 0.2 岁,均来自门诊健康体检儿童,无喘息及慢性咳嗽病史,体检心肺正常,4周内无呼吸道感染、胃肠感染,无个人及家族过敏史。

1.2 方法

1.2.1 IOS检测 使用德国Jaeger公司生产的Master Screen系列肺功能测定系统,检测上述全部入选研究对象。受试者测定时取站位,全身放松,含口嘴,夹鼻,注意不要漏气;头稍上仰,保持呼吸道通畅。操作者用双手托扶受试者两侧面颊,以防止面颊随振荡信号振动,产生误差。然后令其平静呼吸1 min,记录数据。监测指标包括:呼吸总阻抗

(Zrs)、总气道粘性阻力(R5)、中央气道粘性阻力(R20)、周边气道总粘性阻力(R5-R20)、周边弹性阻力(X5)、响应频率(即共振点,Fres)。

1.2.2 黏附分子检测 上述研究对象中23例发作组患儿,20例缓解组患儿及16例正常儿在清晨空腹抽取肘静脉血3 mL。所有标本抽取后于30 min内置37℃水浴箱孵育,待血清析出后立即离心1 000 r/min,10 min,分离的血清注入EP管,封口后置-70℃冰箱保存。采用美国GeneMay公司生产的试剂盒以ELISA法检测sICAM-1、sVCAM-1,用抗CAMs单克隆抗体包被微孔,标准或标本中的CAMs与之结合,辣根过氧化物酶标记的抗CAM单克隆抗体作为二抗与CAMs结合,最后加入底物显色剂,显色的颜色深浅与标本中CAMs的含量呈正比,根据标准曲线计算标本中CAMs的浓度。

1.3 统计学方法

试验数据符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用SPSS12.0软件对各组数据进行方差分析,Student-Newman-Keuls检验。部分指标间进行直线相关分析。

2 结果

2.1 IOS肺功能检测结果

发作期患儿R5,R5-R20,X5的负值、Fres,Zrs,R20均较正常对照组高,差异皆有显著性($q = 14.23, 9.20, 5.31, 15.61, 13.26 P < 0.01; q = 3.71, P < 0.05$);经激素治疗后的缓解期患儿R5,R5-R20,Fres,Zrs,R20,X5的负值较发作期均有下降($q = 10.19, 5.56, 5.06, 4.95, P < 0.01, q = 2.96, 2.91, P < 0.05$);缓解期较对照组R5,R5-R20,Fres,Zrs差异有显著性($q = 3.33, 3.08 P < 0.05, q = 9.19, 7.21, P < 0.01$),R20,X5差异无显著性($q = 0.60, 2.05, P > 0.05$)。见表1。

2.2 黏附分子检测结果

发作期血清sICAM-1、sVCAM-1的水平明显高于对照组($q = 26.15, 18.69, P < 0.01$),亦明显高于缓解组($q = 9.39, 6.23, P < 0.01$)。缓解期与对照组比较差异也有显著性($q = 16.86, 12.46, P < 0.01$)。见表2。

2.3 IOS肺功能与sICAM-1,sVCAM-1间相关分析

结果显示发作期sICAM-1,sVCAM-1分别与R5-R20呈正相关($r = 0.45, 0.57 P < 0.05$)。

表 1 对照组与哮喘患儿 IOS 测定结果比较 (x±s)

组别	例数	R5	R20 kpa/L/s	R5-R20 kpa/L/s	X5 kpa/L/s	Fres Hz	Zrs kpa/L/s
对照组	25	0.63±0.11	0.41±0.18	0.24±0.06	-0.30±0.21	14.19±1.56	0.49±0.19
哮喘发作期	40	1.12±0.25	0.52±0.19	0.53±0.24	-0.46±0.16	21.10±3.24	1.09±0.32
哮喘缓解期	23	0.76±0.13	0.43±0.07	0.35±0.11	-0.37±0.12	18.8±1.43	0.86±0.15

表 2 对照组与哮喘患儿 sICAM-1,sVCAM-1 水平比较 (x±s, μg/L)

组别	例数	sICAM-1	sVCAM-1
对照组	16	165.40±48.27	480.41±69.11
哮喘发作期	23	561.3±79.22 ^a	893.6±110.42 ^a
哮喘缓解期	20	428.5±60.39 ^a	764.20±96.38 ^a

a 与对照组比较,均 P<0.01

3 讨论

IOS 技术是基于强迫振荡原理对脉冲振荡下的静息呼吸进行频谱分析,以此测定呼吸阻抗的各组成部分的一种方法^[5]。由于不需要特殊的呼吸动作,只需静息呼吸,尤适用于儿童的肺功能检测。其主要的检测指标包括:Zrs:呼吸总阻抗,为粘性阻力、弹性阻力和惯性阻力之和;R5:总气道粘性阻力;R20:中央气道粘性阻力;R5-R20:周边气道总粘性阻力;X5:周边弹性阻力,代表肺的顺应性,其负值越大,说明肺的顺应性越差;Fres:响应频率(即共振点),该点表示弹性阻力=惯性阻力。Fres 是支气管功能检查中最为敏感的指标,其值偏大要考虑阻塞与限制。支气管哮喘是由多种细胞和细胞组分共同参与的气道慢性炎症性疾病,哮喘患儿存在气道炎症反应,发作时气道充血、水肿、炎症分泌物阻塞,以及小气管、毛细支气管痉挛导致气道阻力增加,肺顺应性下降^[6]。本实验研究发现哮喘发作期患儿 R5, R20,R5-R20 增高,说明哮喘发作时存在气道粘性阻力增高,而且 R5-R20 的差异性较 R20 大,进一步表明了哮喘发作时呼吸总阻力增高,以周围小气道阻力增高为重。X5 的负值增大表示肺弹性阻力的增高,肺顺应性下降。经激素治疗后的缓解期患儿以上指标皆有明显下降,与 Nieto^[7]的研究结果一致,所以 IOS 检测可以做为哮喘治疗有效的客观评价标准。然而缓解期患儿与对照组比较,Fres,Zrs,R5,R5-R20 仍高,差异也有显著性,R20、X5 差异无显著性,说明哮喘患儿经治疗后症状体征消失,处于缓解状态,R20、X5 最先恢复正常,但肺功能仍比正常人低下,这与 Fish^[8]研究一致,而且此类患儿需继续激素治疗。

气道慢性炎症和高反应性是哮喘的基本特征,

炎症细胞从血循环中募集到支气管肺组织依赖于黏附分子的相互作用^[9]。目前与哮喘相关的黏附分子研究较多的是 ICAM-1,VCAM-1。两者均为糖蛋白,属于免疫球蛋白超基因家族^[10]。ICAM-1 可在上皮细胞和内皮细胞等细胞表达,其配体是白细胞功能相关抗原-1、巨噬细胞抗原-1 及鼻病毒。ICAM-1 通过与配体作用,介导细胞之间黏附和诱导鼻病毒感染宿主细胞^[11],其在哮喘发病中的作用主要是介导炎症细胞聚集,形成炎症,并释放多种炎性介质而导致气道高反应性^[12]。VCAM-1 是整合素 V LA-4 的配体,可由血管内皮产生,介导嗜酸性粒细胞、淋巴细胞与血管内皮的黏附作用,促进炎症细胞向病灶迁移^[13]。sICAM-1,sVCAM-1 是细胞膜表面糖蛋白脱落后形成的溶解状态的黏附分子,血循环中的 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平可反映机体内 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达情况。近年来大量的研究证实 sICAM-1,sVCAM-1 的水平与哮喘的严重程度成正相关^[14]。本实验结果表明,哮喘发作期患儿血清中 sICAM-1 和 sVCAM-1 的水平明显高于缓解组,这与国内外学者的研究一致,提示 sICAM-1,sVCAM-1 可以反映气道炎症的活动程度。而缓解组这两种指标的水平较正常组仍有显著增高,可能与哮喘患者在缓解期支气管存在最小程度持续炎症有关^[15],这种非特异炎症始终以低水平存在,也是哮喘患儿即使在缓解期仍需长期坚持防治用药的理论基础^[16]。经吸入激素治疗进入缓解期患儿的 sICAM-1 和 sVCAM-1 明显下降,较发作期组差异有显著性,也说明血清 sICAM-1 和 sVCAM-1 的水平可用于激素抗炎疗效的判断,也可作为哮喘临床观察的指标。

IOS 肺功能和 sICAM-1,sVCAM-1 都可以作为儿童哮喘病情严重程度和治疗效果的评价指标,我们对其进行了相关性的分析,发现发作期患儿 sICAM-1,sVCAM-1 分别与 R5-R20 呈正相关,表明气道炎症和小气道的阻力有良好的相关性,小气道阻力增高是哮喘的显著特点,这一结果说明 R5-R20 不仅可以反映小气道功能,而且可以间接反映气道炎症状态。

IOS 肺功能和 sICAM-1,sVCAM-1 在儿童哮喘病情评估中均有较大的临床意义,而且两者之间有一定的相关性。sICAM-1,sVCAM-1 的监测须静脉采

血,有一定创伤性,受机体用药情况、采血时间及凝血温度等因素影响。脉冲振荡肺功能测定操作简便、无创,对被检查者的影响较少,尤其适合于学龄前儿童,可以作为哮喘的诊断、病情监测的方法,值得在儿科哮喘临床中推广使用。

[参 考 文 献]

[1] Olaguibel JM, Alvarez-Puebla MJ, Anda M, Gomez B, Garcia BE, Tabar AI, et al. Comparative analysis of the bronchodilator response measured by impulse oscillometry (IOS), spirometry and body plethysmography in asthmatic children [J]. *Investig Allergol Clin Immunol*, 2005, 15(2): 102-106.

[2] 钮善福. 脉冲振荡法测定肺功能与原理及其临床应用[J]. *医师进修杂志*, 2005, 28(8): 5-6.

[3] 林芳, 贺正一, 肖琅, 孙铭. 丙酸倍氯米松纳米微囊对哮喘豚鼠体内嗜酸性粒细胞及黏附分子的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2006, 16(16): 2429-2432.

[4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘防治常规(试行)[J]. *中华儿科杂志*, 2004, 19(12): 100-106.

[5] Tomalak W, Radlinski J, Pawlik J, Latawier W, Pogorzelski A. Impulse oscillometry vs body plethysmography in assessing respiratory resistance in children[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2006, 41(1): 50-54.

[6] 刘传合, 李硕, 宋欣, 赵京, 陈育智. 脉冲震荡系统对哮喘儿童肺功能的测试及其意义初探[J]. *中国当代儿科杂志*, 2005, 7(6): 556-557.

[7] Nieto A, Pamies R, Oliver F, Medina A, Caballero L, Mazon A. Montelukast improves pulmonary function measured by impulse oscillometry in children with asthma (Mio study) [J]. *Respir Med*, 2006, 100(7): 1180-1185.

[8] Fish JH, Peters SP. Airway remodeling and persistent airway obstruction in asthma[J]. *Allergy Clin Immunol*, 1999, 104(2): 509-516.

[9] Fiscus LC, Van Herpen J, Steeber DA, Tedder TF, Tang ML. L-Selectin is required for the development of airway hyperresponsiveness but not airway inflammation in a murine model of asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107(6): 1019-1024.

[10] Chihara J. Immunoglobulin super family (ICAM, VCAM, NCAM) [J]. *Nippon Rinsho*, 2005, 63(Suppl 18): 139-141.

[11] 王秀英, 韩林, 李向红, 于凌翔, 毛潇君, 刘成玉. 哮喘患儿发作期与缓解期白细胞变形能力、黏附功能及可溶性细胞间黏附分子的检测研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2004, 19(12): 759.

[12] Schleimer RP, Bochner BS. The role of adhesion molecules in allergic inflammation and their suitability as targets of antiallergic therapy[J]. *Clin Exp Allergy*, 1998, 28(Suppl 3): 15-23.

[13] 曹国强, 崔社怀, 吴奎, 林海龙, 毕玉田, 杨肇亨. 哮喘患者血清可溶性E选择素、血管细胞黏附分子1浓度的变化[J]. *中国现代医学杂志*, 2004, 14(22): 52-54.

[14] Gorska-Ciebiada M, Ciebiada M, Gorska MM, Gorski P, Grzelewska-Rzymowska I. Intercellular adhesion molecule 1 and tumor necrosis factor alpha in asthma and persistent allergic rhinitis: relationship with disease severity[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 97(1): 66-72.

[15] Tang ML, Fiscus LC. Important roles for L-selectin and ICAM-1 in the development of allergic airway inflammation in asthma [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2001, 14(3): 203-210.

[16] 周欣, 陈小凤, 胡学文, 黄志华. 支气管哮喘患儿血清可溶性细胞间黏附分子-1的变化及其临床意义[J]. *广东医学*, 2005, 26(1): 77-78.

(本文编辑: 吉耕中)

· 消息 ·

新生儿颅脑 B 超诊断学习班通知

为提高对围生期脑损伤及其他中枢神经系统疾病的诊断水平,充分利用已有的医疗资源,推广颅脑 B 超检查诊断技术,北京大学第一医院儿科按计划于 2008 年 3 月下旬举办为期 5 天的新生儿颅脑 B 超诊断学习班。本班属国家级继续教育项目,授课教师为本科及北京市著名专家教授。学习结束授予 10 学分。主要授课内容包括:新生儿常见中枢神经系统疾病的颅脑 B 超诊断;不同影像检查方法的比较与选择;B 超技术的进展;见习与实习等。

招收学员对象:儿科、新生儿专业医师,B 超专业医师、技师。学费 900 元(含讲义)。欲参加者请与我们联系:北京大学第一医院儿科(邮编:100034)王红梅,周丛乐。电话:010-66551122 转 3213。E-mail:xsxxb1122@126.com。我们将给您寄去正式通知。

北京大学第一医院儿科
2007 年 7 月