

论著 · 临床研究

支气管哮喘儿童尿白三烯 E₄ 检测的临床意义

何美娟,陈强,刘建梅

(江西省儿童医院呼吸科,江西 南昌 330006)

[摘 要] 目的 半胱氨酰白三烯(CysLTs)是参与哮喘气道炎症与重塑的重要介质,通过检测尿白三烯 E₄ (LTE₄)可以反映人体 CysLTs 的水平。该研究旨在探讨尿 LTE₄ 测定在儿童支气管哮喘中的临床意义。方法 将 60 例哮喘急性发作儿童随机分成孟鲁司特治疗组和常规治疗组,每组各 30 例。采用竞争性酶联免疫吸附试验技术(ELISA)检测急性期和缓解期患儿尿 LTE₄ 水平,并测定气道阻力值(Rint)。同时选择 20 例健康儿童作为对照组。结果 哮喘儿童急性期、缓解期尿 LTE₄ 水平均明显高于对照组儿童,差异有显著性(均 $P < 0.01$)。缓解期哮喘儿童尿 LTE₄较急性期下降,差异有显著性($P < 0.01$),且孟鲁司特治疗组儿童尿 LTE₄ 下降值明显高于常规治疗组,差异有显著性($P < 0.01$)。急性期哮喘儿童尿 LTE₄ 水平与 Rint 无相关性($P > 0.05$)。结论 急性期哮喘儿童尿 LTE₄ 水平明显升高;检测哮喘儿童尿中 LTE₄ 水平可以为哮喘的临床诊断和治疗监测提供依据。

[中国当代儿科杂志,2009,11(11):909-912]

[关键词] 支气管哮喘;尿白三烯 E₄;气道阻力;儿童
[中图分类号] R562.2+5 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)11-0909-04

Urinary leukotriene E₄ Level in children with asthma

HE Mei-Juan, CHEN Qiang, LIU Jian-Mei. Department of Respiratory Medicine, Jiangxi Children's Hospital, Nanchang 330006, China (Chen Q, Email: jx-cq@163.com)

Abstract: Objective Cysteinyl leukotriene (CysLTs) plays an important role in airway inflammation and remodeling in asthma. Measurement of urinary leukotriene E₄ (LTE₄) is a sensitive and noninvasive method of assaying total body CysLTs level. This study aimed to evaluate the clinical significance of urinary leukotriene E₄ (LTE₄) in childhood asthma. **Methods** Sixty children with acute asthma were randomly divided into montelukast (leukotriene receptor antagonist) treatment and conventional treatment groups ($n = 30$ each). Urinary LTE₄ levels were measured using ELISA and the airway resistance Rint was assessed by the lung function instrument at the acute and the convalescence phases. Twenty healthy children were used as the control group. **Results** Urinary LTE₄ levels in asthmatic children at the acute and the convalescence phases were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$). The urinary LTE₄ levels at the convalescence phase were significantly reduced compared with those at the acute phase in asthmatic children ($P < 0.01$). More significantly decreased urinary LTE₄ levels were noted in the montelukast treatment group than the conventional treatment group at the convalescence phase ($P < 0.01$). In the acute phase, there was no correlation between urinary LTE₄ level and Rint in asthmatic children. **Conclusions** Urinary LTE₄ level is significantly increased in children with acute asthma. Urinary LTE₄ is a useful marker for the diagnosis of asthma and can be as a predictor of asthma control and marker of susceptibility to treatment with leukotriene receptor antagonists.

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (11):909-912]

Key words: Asthma; Urinary leukotriene E₄; Airway resistance; Child

目前认为支气管哮喘是一种由多种炎症介质、细胞因子参与的气道慢性炎症性疾病,其中半胱氨酰白三烯(CysLTs)是参与哮喘气道炎症与重塑的重要介质^[1],通过检测尿白三烯 E₄ (LTE₄)可以反映人体 CysLTs 的水平^[2]。本研究旨在通过测定支气管哮喘儿童急性发作期、缓解期及健康儿童尿 LTE₄ 水平及气道阻力(Rint),并对急性期哮喘儿童的尿 LTE₄ 和 Rint 进行相关性分析,从而探讨哮喘儿童尿 LTE₄ 水平检测的意义,为哮喘的临床诊断、治疗监测探索出一条新途径。

[收稿日期]2009-03-23;[修回日期]2009-05-06
[作者简介]何美娟,女,硕士研究生。主攻方向:小儿呼吸病学。
[通讯作者]陈强,女,主任医师,江西省儿童医院呼吸科,邮编:330006。

1 资料与方法

1.1 一般资料

(1)哮喘组:按儿童哮喘诊断标准^[3]选择 2008 年 10 月至 2009 年 2 月在江西省儿童医院呼吸科住院治疗的支气管哮喘急性发作儿童 60 例,采用完全随机化的分组方法,分为孟鲁司特治疗组与常规治疗组,每组 30 例。孟鲁司特治疗组男 18 例,女 12 例,年龄 1~5 岁,平均 2.05±0.97 岁;常规治疗组男 20 例,女 10 例,年龄 1~5 岁,平均 2.33±0.99 岁。60 例儿童既往从未服过白三烯受体拮抗剂,4 周内未使用过支气管扩张剂,无尿路感染。孟鲁司特治疗组儿童入院后予白三烯受体拮抗剂孟鲁司特钠咀嚼片 4 mg/d 口服(批号:08330,杭州默沙东公司生产),余治疗同常规治疗组。常规治疗包括 0.9% 生理盐水 1 mL+布地奈德雾化液 2 mL、0.9% 生理盐水 1 mL+硫酸特布他林雾化液 1 mL 雾化吸入一天两次;甲基泼尼松龙 2 mg/kg+5% 葡萄糖注射液 50 mL 静脉滴注一天两次,病情好转后逐渐减量。治疗 5~7 d 后哮喘症状、体征基本消失,患儿进入缓解期。(2)对照组:在江西省儿童医院健康体检的儿童 20 例,其中男 14 例,女 6 例,年龄 1~5 岁,平均 2.85±0.93 岁;既往均无支气管哮喘及其他过敏性疾病史,留尿前 4 周无感染及用药史。各组儿童在年龄分布和性别构成上差异均无显著性。各组儿童家长均知情同意。

1.2 方法

应用 Dyn'R 肺功能仪(法国 SDR 公司生产)测定各组儿童的气道阻力中的 Rint 值(8:00~11:00 am)。同时留取尿液 10 mL,其中 8 mL 送检测定尿肌酐,2 mL 于 2 000 r/min 离心 15 min 后收集上清液,将标本置于-70℃冰箱密封保存,待测尿 LTE₄;对经过 5~7 d 治疗的缓解期患儿,按以上方法进行相同指标的检测(留尿时间尽量与第 1 次留尿时间相同)。采用竞争性 ELISA 法检测尿 LTE₄ 含量,LTE₄ 试剂盒购于美国 LIFE SCIENCE&TECHNOLOGY 公司。

1.3 统计学方法

用 SPSS 12.0 软件进行统计处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用方差分析,两组间结果比较采用 *t* 检验;组间相关性评估采用直线相关分析;计数资料采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 尿 LTE₄ 含量检测结果

孟鲁司特治疗组和常规治疗组急性期、缓解期与对照组尿 LTE₄ 含量比较,差异有显著性(*F* = 673.01, *P* < 0.01)。急性期孟鲁司特治疗组、常规治疗组尿 LTE₄ 含量均明显高于对照组(分别 *t* = 39.7, *t* = 39.5, 均 *P* < 0.01);缓解期孟鲁司特治疗组、常规治疗组尿 LTE₄ 含量亦明显高于对照组(分别 *t* = 36.9, 32.5, 均 *P* < 0.01)。急性期孟鲁司特治疗组与常规治疗组尿 LTE₄ 含量差异无显著性(*t* = -0.2, *P* > 0.05)。孟鲁司特治疗组与常规治疗组缓解期尿 LTE₄ 含量较急性期均有下降,差异有显著性(孟鲁司特治疗组:*t* = 25.4, *P* < 0.01;常规治疗组:*t* = 14.4, *P* < 0.01)。见表 1。

表 1 各组儿童尿 LTE₄ 含量比较

($\bar{x} \pm s$, pg/mg 尿肌酐)		
组别	例数	尿 LTE ₄
对照组	20	22.1 ± 6.3
急性期常规治疗组	30	235.1 ± 25.2 ^a
急性期孟鲁司特治疗组	30	234.0 ± 23.3 ^a
缓解期常规治疗组	30	165.0 ± 8.8 ^{a,b}
缓解期孟鲁司特治疗组	30	111.6 ± 8.7 ^{a,c}
<i>F</i> 值		673.01
<i>P</i> 值		< 0.01

a:与对照组比较,*P* < 0.01; b:与急性期常规治疗组比较,*P* < 0.01; c:与急性期孟鲁司特治疗组比较,*P* < 0.01

2.2 哮喘缓解期儿童尿 LTE₄ 下降值的比较

缓解期孟鲁司特治疗组尿 LTE₄ 下降值明显高于常规治疗组,差异有显著性(*t* = 7.7, *P* < 0.01),见表 2。

表 2 缓解期哮喘儿童尿 LTE₄ 的下降值

($\bar{x} \pm s$, pg/mg 尿肌酐)		
组别	例数	尿 LTE ₄
常规治疗组	30	70.0 ± 26.6
孟鲁司特治疗组	30	122.5 ± 26.4 ^a

a:与常规治疗组比较,*P* < 0.01

2.3 Rint 检测结果

孟司特治疗组和常规治疗组急性期、缓解期与对照组 Rint 比较,差异有显著性(*F* = 786.85, *P* < 0.01)。急性期孟鲁司特治疗组、常规治疗组 Rint 高于对照组,分别 *t* = 47.2, *t* = 57.3, 均 *P* < 0.01;

缓解期孟鲁司特治疗组、常规治疗组 Rint 亦高于对照组(分别 $t=24.4, t=29.5$, 均 $P<0.01$)。急性期孟鲁司特治疗组与常规治疗组 Rint 的比较, 差异无显著性($t=0.5, P>0.05$)。缓解期孟鲁司特治疗组、常规治疗组 Rint 下降值的比较, 差异亦无显著性($t=0.3, P>0.05$)。见表 3。

表 3 各组儿童 Rint 的比较
($\bar{x} \pm s$, kPa/L/s)

组别	例数	Rint
对照组	20	0.4 ± 0.1
急性期常规治疗组	30	1.9 ± 0.1^a
急性期孟鲁司特治疗组	30	1.8 ± 0.1^a
缓解期常规治疗组	30	1.3 ± 0.1^a
缓解期孟鲁司特治疗组	30	1.2 ± 0.1^a
F 值		786.88
P 值		<0.01

a: 与对照组比较, $P<0.01$

2.4 哮喘儿童急性发作期尿 LTE₄ 和 Rint 的相关性

哮喘儿童急性发作期尿 LTE₄ 和 Rint 无明显相关性。急性期孟鲁司特治疗组、常规治疗组尿 LTE₄ 与 Rint 的相关性分别为: $r=0.1, P>0.05$; $r=-0.2, P>0.05$ 。缓解期孟鲁司特治疗组、常规治疗组尿 LTE₄ 的下降值与 Rint 的下降值亦无明显相关性。缓解期孟鲁司特治疗组、常规治疗组尿 LTE₄ 尿 LTE₄ 下降值与 Rint 下降值的相关性分别为: $r=-0.1, P>0.05$; $r=-0.03, P>0.05$ 。

3 讨论

支气管哮喘是一种以气道高反应性为特征的气道慢性炎症性疾病, 其发生机制复杂, 涉及许多炎症介质、细胞因子、化学因子和相关细胞成分^[4]。其中, 白三烯的作用日益受到重视。白三烯包括白三烯 A₄ (LTA₄)、白三烯 B₄ (LTB₄)、白三烯 C₄ (LTC₄)、白三烯 D₄ (LTD₄) 和白三烯 E₄ (LTE₄)。LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄ 因为化学结构都有一个硫醚连接的肽, 故统称为 CysLTs^[5]。CysLTs 在血中半衰期短, 其中 LTE₄ 血浆半衰期仅为 7 min, 检测结果的可重复性较差, 而尿 LTE₄ 以体内 CysLTs 的 4%~7% 的比例恒定排泄, 可以用来检测人类体内 CysLTs 的水平^[6]。但是单纯检查尿 LTE₄ 的浓度可能会受尿液浓缩或稀释的影响, 故本研究加检尿肌酐并取两者的比值以保证结果的精确性。本研究检测了 60 例哮喘儿童急性发作期和缓解期尿 LTE₄ 水平, 并

与健康儿童尿 LTE₄ 水平比较, 结果发现哮喘儿童急性发作期与缓解期的尿 LTE₄ 水平均显著高于健康儿童, 这与陶哲等^[7]的研究相一致, 从而证实 CysLTs 参与了支气管哮喘的发生发展过程。且哮喘儿童缓解期的尿 LTE₄ 水平较急性发作期明显下降, 综上所述结果提示尿 LTE₄ 不仅反映气道慢性炎症的持续存在, 还反映了炎症的变化情况。因此, 对儿童支气管哮喘来说, 尿 LTE₄ 不失为一个简便、无创且易于接受的检测指标, 对指导临床的诊断和治疗有着重要意义。

一项在全世界范围内 93 个研究中心的大型随机对照临床试验, 儿童口服孟鲁司特 4 mg/d 12 周与口服安慰剂相比, 孟鲁司特能明显改善中度持续性哮喘的白天症状(如: 咳嗽、喘息、呼吸困难、活动受限)及夜间症状(如: 咳嗽)、减少 β_2 受体激动剂的应用、有哮喘症状的天数及外周血嗜酸性粒细胞数^[8]。且在用小剂量激素治疗的同时加用孟鲁司特治疗可以更明显改善哮喘症状^[9]。本组资料显示口服孟鲁司特组儿童的尿 LTE₄ 水平在治疗后较未服用的儿童明显下降, 这肯定了孟鲁司特在炎症控制方面的疗效。Kleinman 等^[10]报道白三烯拮抗剂孟鲁司特辅助治疗儿童哮喘, 可以减少皮质激素和 β_2 受体激动剂的用量, 预防气道重塑, 减轻哮喘症状。

支气管哮喘在急性发作时由于气道炎性反应, 导致黏膜水肿、分泌物增加等形成黏液栓子阻塞气道, 以及小支气管和毛细支气管平滑肌痉挛等诸多因素导致管腔变窄、气流受限, 气道阻力增高。阻断技术(interrupter technique)最早由 Von Neergaard 和 Wirz 在 1927 年提出^[11], 其用于气道阻力测量的基础是在平静呼吸过程中瞬间阻断气流, 肺泡压会迅速与口腔压快速平衡, 测出阻断发生瞬间的口腔压力值, 而临近阻断发生前的流量值可直接由呼吸流速计测量, 计算得出: 阻力 = 压力/流速。由于测试过程在生理状态下, 结果更能反映出呼吸生理状况, 且重复性好^[12]。Dyn'R 肺功能仪通过应用阻断技术原理来进行 Rint 的测定, 无需主动配合, 检测敏感性高, 尤其适用于婴幼儿, 在临床应用中具有重要意义。在本研究中, 哮喘儿童缓解期的 Rint 较急性发作期有明显改善, 这与哮喘儿童在慢性持续期时气流受限的缓解是相一致的。但经治疗后两组缓解期哮喘儿童 Rint 的下降值比较并无明显差异, 且哮喘儿童急性发作期的尿 LTE₄ 与 Rint 无明显相关性, 可能是由于白三烯反映的只是气道慢性炎症的一个方面, 而气道阻力所反映的是整个气道的阻塞

程度,其值取决于哮喘状态时复杂的炎症反应,其中涉及多个炎症介质、细胞因子,从而导致两个因素之间不可能呈简单的相关。或者由于小年龄组儿童的哮喘急性发作多由病毒感染诱发,气道阻力测量值可能受上气道炎症的影响,从而使气道阻力的最终测量值受到干扰。当然,由于本次研究的治疗周期较短,样本量较小,所以有待更进一步深入研究。

[参 考 文 献]

[1] 吴婕翎,陈爱欢,彭秋莹,陈荣昌,钟南山. 哮喘儿童吸入糖皮质激素疗效与白三烯水平的相关性探讨[J]. 中国当代儿科杂志,2009,11(6):441-444.

[2] Rabinovitch N. Uninary leukotriene E₄ [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2007, 27(4):651-654.

[3] 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(试用)[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(2):100-106.

[4] 张建华,张学兰,季正华,盛锦云. 支气管哮喘患儿血管紧张素Ⅱ的致炎作用[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(4):212-213.

[5] Mita H, Turikisawa N, Yamada T, Taniguchi M. Quantification of

leukotriene B₄ glucuronide in human urine [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediators, 2007, 83(1):42-49.

[6] Smith CM, Hawksworth RJ, Thien FC. Urinary leukotriene E₄ in bronchial asthma [J]. Eur Respir J, 1992, 5(6):693-699.

[7] 陶哲,喻书彻,杨谊平,王文丽,韩晓娟. 支气管哮喘患儿尿白三烯 E₄ 的测定和临床意义[J]. 中国实用儿科杂志, 2004, 19(1):22-24.

[8] Knorr B, Franchi LM, Bissard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years [J]. Pediatrics, 2005, 108(5):E48.

[9] Stelmach I, Grzelewski T, Bobrowska-Korzeniowska M, Stelmach P, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of anti-asthma treatment on lung function in children with asthma [J]. Pulm Pharmacol Therap, 2007, 20(6):691-700.

[10] Kleinman R, Mura M, Liu MY. 半胱氨酰白三烯拮抗剂治疗儿童哮喘[J]. 中国当代儿科杂志,2005,7(5):398-403.

[11] 刘建梅,陈强,朱晓华,吴爱民,李岚,李莉,等. 南昌市315名8个月~5岁正常儿童气道阻力的研究[J]. 实验与检验医学, 2009,27(1):25-26.

[12] 沈春荣,汪祝萍,王英姿. 阻断法气道阻力测定在2~5岁咳嗽儿童中的应用[J]. 浙江临床医学, 2006, 8(4):346-347.

(本文编辑:邓芳明)

· 消息 ·

《儿科药学杂志》2010 年征订启事

《儿科药学杂志》由重庆医科大学儿童医院与中国药学会医院药学历科药专业组联合主办。1995 年创刊,2000 年 8 月国内外公开发行,是目前我国儿科药学领域唯一的专业性学术刊物。国际标准连续出版物号:ISSN 1672-108X,国内统一连续出版物号:CN 50-1156/R。《儿科药学杂志》是“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”、儿科学类核心期刊,“中国核心期刊(遴选)数据库”、“中国学术期刊综合评价数据库”来源期刊,“中国学术期刊(光盘版)”和“中国期刊网”、“万方数据—数字化期刊群”、“中文科技期刊数据库”、“中文生物医学文摘文献库(CMCC)”等全文收录和上网。

本刊报道的主要内容有:儿科药理学的基础与临床、儿科中西药制剂、儿科中西医临床用药、药物分析、儿科临床药学、药事管理、新药评价、儿科安全用药与不良反应、儿科药学基础知识与理论、最新研究成果、先进技术介绍等。辟有专家论坛、论著(基础研究、儿科临床药学、儿科药物治疗学、儿科药物制剂与质量控制)、药事管理与法规、综述、短篇报道、编者·作者·读者等栏目。《儿科药学杂志》是儿科药学、儿科医学工作者的良师益友,是一本指导临床合理用药,提高儿科临床药物治疗水平的重要的科技刊物。

本刊为双月刊,2010 年采用铜版纸印刷,大 16 开 64 页,双月 10 日出版,每册定价 9.00 元,全年 54.00 元。全国各地邮局均可订阅,邮发代号:78-133。未及时订阅者,可直接向编辑部订购。本刊尚有 2001~2007 年全套期刊(6 元/期,36 元/年),欢迎来函来电到编辑部补购。编辑部地址:重庆市渝中区中山二路 136 号重庆医科大学儿童医院内《儿科药学杂志》编辑部,邮编:400014,电话/传真:023-63626877, E-mail:ymjd2003@163.com。