

论著·临床研究

支气管哮喘患儿的神经应激反应与 气质的相关性研究

张海燕¹ 陆敏² 刘贺临¹ 高琼¹ 刘义红¹

(1. 华中科技大学医学院附属孝感医院儿科, 湖北 孝感 432000; 2. 孝感市妇幼保健院儿科, 湖北 孝感 432100)

[摘要] 目的 探讨支气管哮喘患儿神经应激反应与气质的相关性。方法 选择2008年2月至2010年5月3~7岁支气管哮喘患儿220例作为研究对象,同期年龄、性别匹配的无哮喘、无呼吸道感染、无严重躯体疾病和精神障碍的儿童80例作为对照组。由两组父母填写3~7岁Carry气质量表;免疫化学发光法检测两组血清皮质醇(8am和4pm)和神经生长因子(NGF)水平。结果 哮喘组在气质维度中的节律性、持久性低于对照组,而在趋避性、反应强度、情绪本质、适应性、注意分散等方面得分较对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。哮喘患儿8am和4pm的皮质醇水平均较对照组低,NGF水平则明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。哮喘患儿的气质维度在反应强度、情绪本质、适应性方面与NGF水平呈正相关($r = 0.348, 0.468, 0.195$),而与8am的皮质醇水平呈负相关($r = -0.297, -0.462, -0.152$)。结论 哮喘患儿的气质维度与神经应激反应相关,为下一步通过神经心理调节来干预支气管哮喘的治疗提供了理论依据。 [中国当代儿科杂志, 2011, 13(10):811-813]

[关键词] 哮喘;皮质醇;神经生长因子;气质;儿童

[中图分类号] R562.2⁺5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)10-0811-03

Correlation of the stress reaction and temperament in children with bronchial asthma

ZHANG Hai-Yan, LU Min, LIU He-Lin, GAO Qiong, LIU Yi-Hong. Department of Pediatrics, Xiaogan Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Xiaogan, Hubei 432000, China (Email: zhyzq@163.com)

Abstract: Objective To study the correlation between the temperament dimension and the stress reaction in children with bronchial asthma. **Methods** Between February 2008 and May 2010, two hundred and twenty children with bronchial asthma and aged from 3-7 years were enrolled (asthma group). Eighty children without asthma, respiratory tract infections, serious body diseases and mental disorders who were age- and gender-matched to the asthma group served as the control group. The Carry temperament rating scales were filled by the children's parents from the asthma and control groups. The serum levels of cortisol at 8am and 4pm and nerve growth factor (NGF) were measured by immunochemiluminescent assays. **Results** The scores of the rhythmicity and persistence in temperament dimensions in the asthma group were significantly lower than those in the control group; in contrast, the scores of phobotaxis, response intensity, emotion entity, adaptability and attention dispersion in the asthma group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum cortisol at 8am and 4pm were lower, while the serum level of NGF was higher in the asthma group than those in the control group ($P < 0.05$). The scores of response intensity, emotion entity and adaptability in temperament dimensions were positively correlated with serum NGF level ($r = 0.348, 0.468, 0.195$, respectively; $P < 0.05$), and inversely correlated with serum cortisol level at 8 am ($r = -0.297, -0.462, -0.152$, respectively; $P < 0.05$) in the asthma group. **Conclusions** The temperament dimension is associated with the stress reaction in children with bronchial asthma. This provides a basis for the treatment of bronchial asthma by neuropsychological adjustment. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(10):811-813]

Key words: Asthma; Cortisol; Nerve growth factor; Temperament; Child

目前对哮喘的发病机制的研究多集中在细胞、分子、免疫水平,现在较多学者接受的理论是气道慢性炎症学说、气道高反应学说以及气道重构学说。而近年来这三种学说均涉及到神经机制的参与,越

来越多的研究发现神经机制在哮喘气道高反应性中起至关重要作用,并与免疫机制相互作用引起神经源性炎症反应。目前国外有文献报道神经生长因子(nerve growth factor, NGF)可能是调节哮喘神经-

内分泌-免疫网络失衡机制中的启动因素^[1],而神经内分泌系统与人类的压力和情绪调节关系是非常密切的,不同的气质特点又会反映出不同的对外压力及情绪调节,目前国内外均没有关于神经生长因子-神经内分泌-气质之间的关系的报道。因此,本研究探讨支气管哮喘患儿神经应激反应与气质的相关性,以期对支气管哮喘的防治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2007年10月至2009年10月我院确诊的3~7岁哮喘患儿220例作为研究对象,男128例,女92例。诊断标准参考2008年中华医学会儿科学会呼吸学组儿童支气管哮喘防治指南^[2]。入选对象1个月前未静脉使用过糖皮质激素,未接受过哮喘治疗。选择本市妇幼保健院儿保科80例与哮喘组年龄、性别匹配的无哮喘、无呼吸道感染、无严重躯体疾病和精神障碍的儿童作为对照组。本研究获得入选儿童家长的书面知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 气质测定 哮喘组和对照组儿童均由父母填写3~7岁Carry气质量表,该量表针对儿童气质维度共设计了100个问题,对每个气质维度包括活动水平,节律性,趋避性,适应性,反应阈限,反应强度,情绪本质,注意分散度和持久性,采用“从不,很少,通常不,通常是,常常,总是”等6个等级评分,依次评为1~6分,各气质维度得分的均值即气质维度值,通过计算机软件(南京伟思脑电生物反

馈系统)分析,给出每个儿童的气质评估报告。

1.2.2 血清皮质醇和NGF的测定 哮喘患儿自诊断明确尚未开始治疗时分别于8am及4pm抽取静脉血,采用免疫化学发光法测定,试剂盒购自德国罗氏公司。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0软件进行处理,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组间的比较采用t检验,相关性采用多元逐步线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

哮喘组8am和4pm的皮质醇水平均较对照组低,NGF水平较对照组高($P < 0.01$),见表1。哮喘组儿童在气质维度中的节律性、持久性低于对照组,而在趋避性、反应强度、情绪本质、适应性、注意分散等方面得分较对照组高($P < 0.01$),见表2。在相关度分析上,哮喘组患儿的气质维度在反应强度、情绪本质、适应性方面与NGF水平呈正相关,而与8am的皮质醇水平呈负相关,见表3。

表1 两组皮质醇及NGF水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	8am 皮质醇 ($\mu\text{g/L}$)	4pm 皮质醇 ($\mu\text{g/L}$)	NGF (pg/mL)
对照组	80	394 ± 127	267 ± 101	31 ± 11
哮喘组	220	336 ± 143	233 ± 94	36 ± 11
t值		-3.21	-2.72	3.05
P值		0.001	0.007	0.002

表2 两组气质维度评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	活动水平	节律性	趋避性	适应性	反应强度	情绪本质	持久性	注意分散度	反应阈
对照组	80	3.47 ± 0.63	3.02 ± 0.49	3.38 ± 0.67	3.40 ± 0.70	3.56 ± 0.45	3.18 ± 0.63	4.23 ± 0.56	4.37 ± 0.63	3.60 ± 0.44
哮喘组	220	3.56 ± 0.66	2.78 ± 0.58	4.31 ± 0.74	4.05 ± 0.63	4.04 ± 0.55	3.43 ± 0.66	3.87 ± 0.65	4.63 ± 0.65	3.68 ± 0.45
t值		0.979	-3.29	9.842	7.634	7.634	2.855	-4.35	3.088	1.411
P值		0.328	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	<0.001	0.002	0.159

表3 气质因素与皮质醇及NGF的相关性

		活动水平	节律性	持久性	反应强度	情绪本质	注意分散度	反应阈	适应性
皮质醇(8am)	r值	0.085	0.006	-0.102	-0.297	-0.462	0.113	-0.051	-0.152
	P值	0.106	0.467	0.066	<0.001	<0.001	0.058	0.228	0.012
NGF	r值	-0.087	0.004	0.081	0.348	0.468	-0.098	0.039	0.159
	P值	0.100	0.477	0.116	<0.001	<0.001	0.073	0.284	0.009

3 讨论

哮喘病因复杂,诱发及参与发病的因素很多,现在较多学者接受的理论是气道慢性炎症学说,气道高反应学说以及气道重构学说。而近年来这三种学说均涉及到神经机制的参与,并与免疫机制相互作用构成神经-内分泌-免疫调节网络^[3]。Nassenstein等^[1]研究提示,NGF可能是调节哮喘神经-内分泌-免疫网络失衡机制中的启动因素。Feng等^[4]研究表明,过敏性疾病特别是哮喘患者体内NGF水平显著高于对照人群,且其升高水平与患者病情严重程度呈正相关,NGF在引起哮喘的三大机制上均有参与,作为联系气道免疫与神经机制的中介物质,NGF

在哮喘的发病过程中起着重要的作用。大家熟知的哮喘发病的免疫机制是Th1/Th2的免疫失衡,表现为Th2细胞的优势偏移,Th2细胞因子(IL-4、IL-5和IL-13)等可上调神经细胞、气道结构细胞、炎症细胞的NGF表达及分泌^[5-6]。本研究显示哮喘组较对照组NGF明显升高,与上述研究结果一致。

支气管哮喘引起的反复发作的喘息、胸闷和咳嗽具有典型的昼夜节律性。这种节律性的机制目前尚不清楚,以皮质醇水平为代表的内分泌激素的昼夜节律性变化可能起主要作用^[7]。下丘脑-垂体-肾上腺(HPA轴)属于神经内分泌系统,而神经内分泌系统与人类的压力和情绪调节关系是非常密切的。正常个体的皮质醇水平表现出昼夜节律变化。早晨醒来后半小时,约在6~8am,皮质醇水平迅速达到最高水平,这为个体从事日常活动提供能量。在8~12am期间呈下降趋势,下午则转变为一个缓慢的下降过程,大约凌晨0~2点左右,皮质醇降到一天的最低水平^[8],这与哮喘患儿一般在凌晨或早上9时左右易发作或病情加重相吻合。Donzella等^[9]的研究结果表明不同气质类型在竞争压力情境下,外向型儿童的皮质醇水平更高;而抑制型儿童不出现积极反应。另一方面儿童行为问题与皮质醇基线水平也存在相关性。在应激状态下,低皮质醇水平被认为与注意缺陷、多动、冲动行为存在明显相关^[10-11]。目前,国内外学者从分子遗传学、神经内分泌学、神经电生理学以及社会心理学等各领域对儿童气质进行了大量的研究,并将儿童气质研究引入一个新领域,从神经生理角度出发,认为前额叶脑电活动的不对称性对婴儿气质的影响主要表现在对婴儿的正性行为的表达以及负性情感的调控上,并

且在年龄上表现出一定的差异^[12]。在本研究中,哮喘组在气质维度中的节律性、持久性低于对照组,而在趋避性、反应强度、情绪本质、适应性、注意分散度等方面得分较对照组高,哮喘患儿8am皮质醇较对照组低,NGF则明显高于对照组,哮喘患儿的气质维度在反应强度、情绪本质、适应性方面与NGF呈正相关,而与8am的皮质醇呈负相关,说明在气质上具有对外有较强反应强度及具有负性情绪大的哮喘患儿,其8am的皮质醇分泌低下,而NGF的分泌却是上升的,而皮质醇分泌低下和NGF的分泌上升正是导致哮喘的诱发及发作的重要原因。

综上所述,哮喘患儿的气质维度与患儿的神经应激反应相关,为下一步通过神经心理调节来干预支气管哮喘的治疗提供了理论依据。

[参 考 文 献]

- [1] Nassenstein C, Kutschker J, Tumes D, Braun A. Neuro-immune interaction in allergic asthma; role of neurotrophins[J]. *Biochem Soc Trans*, 2006, 34(Pt 4): 591-593.
- [2] 中华医学会儿科学会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(10): 735-754.
- [3] Blalock JE. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems[J]. *Physiol Rev*, 1989, 69(1): 1-32.
- [4] Feng JT, Hu CP. Dysfunction of releasing adrenaline in asthma by nerve growth factor[J]. *Med Hypotheses*, 2005, 65(6): 1043-1046.
- [5] Hahn C, Islamian AP, Renz H, Nockher WA. Airway epithelial cells produce neurotrophins and promote the survival of eosinophils during allergic airway inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(4): 787-794.
- [6] Bulló M, Peeraully MR, Trayhurn P. Stimulation of NGF expression and secretion in 3T3-L1 adipocytes by prostaglandins PGD₂, PGJ₂, and Delta12-PGJ₂[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 289(1): E62-E67.
- [7] 谢晓飞,王莉,孙小舒. 皮质醇反应与儿童社会情绪适应[J]. *中国心理卫生杂志*, 2009, 3(29): 220-222.
- [8] Gunnar M, Quevedo K. The neurobiology of stress and development? [J]. *Ann Rev Psychol*, 2007, 58(2): 145-173.
- [9] Donzella B, Gunnar MR, Krueger WK, Alwin J. Cortisol and vagal tone responses to competitive challenge in preschoolers: associations with temperament [J]. *Dev Psychobiol*, 2000, 37(4): 209-220.
- [10] Raine A. Biosocial studies of antisocial and violent behavior in children and adults: a review[J]. *J Abnorm Child Psychol*, 2002, 30(4): 311-326.
- [11] 陈燕惠,陈辉,刘艳艳,林桂彦,韦立新,陈丹玲,等. 注意缺陷多动障碍患儿下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(12): 992-994.
- [12] Mcmanis MH, Kagan J, Snidman NC, Woodward SA. EEG asymmetry, power, and temperament in children[J]. *Dev Psychobiol*, 2002, 41(2): 169-177.

(本文编辑:俞 燕)