

论著·临床研究

哮喘患儿体重指数与血清炎症因子水平对哮喘控制的影响

陈小建 张月华 王丹虹 刘玉玲

(海口市人民医院儿科, 海南 海口 570100)

[摘要] **目的** 探讨哮喘患儿体重指数(BMI)及血清炎症因子水平对哮喘控制的影响。**方法** 依据BMI结果将2013年1月至2014年5月收治的116例哮喘患儿分为正常组($n=59$)、消瘦组($n=31$)与肥胖组($n=26$), ELISA法检测各组患儿白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平, 免疫比浊法检测各组高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平。治疗4周后采用儿童哮喘控制测试(C-ACT)评价各组患儿哮喘控制情况。**结果** IL-6、hs-CRP及TNF- α 在正常组、消瘦组及肥胖组水平依次增加($P<0.05$), C-ACT评分在正常组、消瘦组及肥胖组逐渐降低($P<0.05$); 正常组完全控制率、部分控制率与未控制率均显著优于消瘦组与肥胖组($P<0.05$), 但消瘦组与肥胖组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$); IL-6、hs-CRP及TNF- α 与C-ACT评分均呈负相关($P<0.05$), C-ACT评分、IL-6、hs-CRP、TNF- α 与BMI均无相关性($P>0.05$)。**结论** BMI过高或过低时, 血清炎症因子水平均升高, 不利于哮喘控制, 哮喘患儿维持正常体重有利于降低血清炎症因子水平, 提高哮喘控制率。
[中国当代儿科杂志, 2015, 17(7): 698-701]

[关键词] 哮喘; 体重指数; 炎症因子; 儿童

Effects of body mass index and serum inflammatory cytokines on asthma control in children with asthma

CHEN Xiao-Jian, ZHANG Yue-Hua, WANG Dan-Hong, LIU Yu-Ling. Department of Pediatrics, Haikou City People's Hospital, Haikou 570100, China (Email: asdd1688@126.com)

Abstract: Objective To explore the effects of body mass index (BMI) and the levels of serum inflammatory cytokines on asthma control in children with asthma. **Methods** One hundred and sixteen children with asthma were divided into three groups: normal ($n=59$), thin ($n=31$), and obesity ($n=26$) based on their BMI. The levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) were determined using ELISA, and the level of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was measured by immunoturbidimetric assays. Asthma control status in each group was evaluated by the Childhood Asthma Control Test (C-ACT) after 4 weeks of treatment. **Results** The serum levels of IL-6, hs-CRP, and TNF- α were highest in the obesity group, followed by the thin group and the normal group ($P<0.05$), while the C-ACT score was highest in the normal group, followed by the thin group and obesity group ($P<0.05$). The normal group had significantly higher complete controlled and partially controlled rates than the thin and obesity groups ($P<0.05$); however, there were no significant differences between the thin and obesity groups ($P>0.05$). The levels of IL-6, hs-CRP, and TNF- α were negatively correlated with the C-ACT score ($P<0.05$). There were no significant correlations of BMI with the C-ACT score and levels of IL-6, hs-CRP, and TNF- α ($P>0.05$). **Conclusions** When BMI is too high or too low, the levels of serum inflammatory cytokines are all increased, which is harmful to asthma control. Maintaining a healthy weight in children with asthma may reduce the levels of serum inflammatory cytokines and improve the asthma control rate.
[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(7): 698-701]

Key words: Asthma; Body mass index; Inflammatory cytokine; Child

支气管哮喘(简称哮喘)是儿童时期最常见的喘息性疾病,持续存在的小气道慢性炎症是导致儿童哮喘反复发作和哮喘控制不良的基础,张莉等^[1]对65例哮喘患儿进行血清炎性因子检测后认为:多种细胞因子分泌紊乱、形成的免疫调控异常可能是导致哮喘患儿急性发作的重要因素,而细胞因子白细胞介素(IL)-4、IL-13、干扰素(IFN)- γ 等在哮喘发生发展中起着重要的调控作用。最近有调查研究发现哮喘患儿体重指数(BMI)与炎性因子对哮喘的发生及治疗均具有影响^[2]。肥胖和哮喘都是遗传因素和环境因素共同作用的结果,两者可能在一定程度上存在密切的关系,多个国家和地区的流行病学研究结果显示肥胖和哮喘患病率增加存在并行现象,二者在发生发展中相互影响,因此在肥胖和哮喘交互作用方面的研究也逐渐增加:Hjellvik等^[3]和Mosen等^[4]研究认为随着BMI增加,哮喘发病率上升;Krystofova等^[5]研究显示超重和肥胖个体哮喘发病率高于正常体重个体;有学者发现人体脂肪组织能够产生多种炎性反应因子,包括肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素、IL和C-反应蛋白(CRP)等,这些因子在肥胖儿童体内表达失衡,往往在肥胖症致病过程中产生慢性低度炎症反应^[6-8]。而目前肥胖与哮喘的相关机制正在研究之中,尚无定论,而哮喘患儿的BMI、炎性因子与哮喘控制的关系尚未见报道。本文即对哮喘患儿的BMI、血清炎性因子[包括IL-6、高敏CRP(hs-CRP)、TNF- α 等]进行检测,探讨BMI和血清炎性因子水平与哮喘控制的关系,为临床有效的控制哮喘提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

随机选取2013年1月至2014年5月在我院门诊或住院治疗的哮喘急性发作患儿116例为研究对象,其中男63例,女53例,平均年龄 5.9 ± 0.8 岁。参照中华医学会儿科学分会呼吸学组2008年修订的标准^[9],所有纳入研究的患儿发病时病情均为中等程度哮喘。依据BMI结果将116例患儿分为正常组($n=59$)、消瘦组($n=31$)和肥胖组($n=26$),BMI判断指标参照文献^[10]:15~18为正常,<15为消瘦,>18为肥胖。排除严

重并发症、重度营养不良、精神异常的患儿。所有研究对象监护人均签署知情同意书。

1.2 BMI计算方法

体重测量:使用杠杆式体重计,最大载重50 kg,测量前校秤,患儿排大小便,着轻服,以kg为单位,记录至小数点后2位;身高测量:使用立式身高计,患儿赤脚,以m为单位,记录至小数点后2位。所有患儿均在早、晚测量2次,取平均值,计算BMI, $BMI = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})^2$ 。

1.3 血清炎性因子检测方法

所有患儿均于治疗前空腹采集外周静脉血2 mL,2000 r/min离心10 min,分离血清后置于一20℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清IL-6与TNF- α 水平,IL-6 ELISA试剂盒为深圳晶美生物工程公司产品,TNF- α ELISA试剂盒为法国Diacclone research公司提供,酶标仪为美国Biorad公司的550型仪器(吸光度为A450)。血清hs-CRP应用免疫比浊法检测,试剂为伊利康生物技术有限公司产品。由专人严格按照说明书步骤操作,两人同时记录数据并及时核对以防误差。

1.4 哮喘控制及结果判断

所有患儿均采用支气管扩张剂、激素类气雾剂吸入平喘、止咳化痰,同时行补液及纠正酸中毒等常规治疗,合并有感染患儿给予相应的抗生素治疗,住院或门诊患儿均严格要求坚持用药。要求治疗4周后复诊,对哮喘控制的评价参照2006年Liu等^[11]共同研发的儿童哮喘控制测试(childhood asthma control test, C-ACT)问卷进行评分,该问卷包括7个问题,满分27分,1~4题由患儿单独完成,患儿不能理解的部分由医务人员解释问题,患儿自己选择答案,5~7题由家长单独完成,得分23分及以上者为完全控制;19~22分者为部分控制;<19分者为未控制。

1.5 统计学分析

应用SPSS 16.0统计软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用SNK- q 检验;计数资料采用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用Pearson相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患儿一般资料

各组患儿的性别、年龄、病程等方面比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，见表1。

表1 各组患儿一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)
正常组	59	32/27	5.7 ± 1.1	21.5 ± 9.2
消瘦组	31	17/14	5.4 ± 1.5	21.8 ± 10.3
肥胖组	26	14/12	5.5 ± 1.3	22.1 ± 11.4
$F(\chi^2)$ 值		(0.56)	0.58	0.04
P 值		0.76	0.56	0.96

2.2 各组患儿哮喘控制情况

116例哮喘患儿中，哮喘完全控制21例(18.1%)，部分控制63例(54.3%)，未控制32例(27.6%)；体重正常组完全控制率、部分控制率与未控制率均显著优于消瘦组与肥胖组

($P<0.05$)，但消瘦组与肥胖组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)，见表2。

表2 各组患儿哮喘控制情况比较 [例(%)]

组别	例数	完全控制	部分控制	未控制
正常组	59	16(27)	39(66)	4(7)
消瘦组	31	3(10) ^a	13(42) ^a	15(48) ^a
肥胖组	26	2(8) ^a	11(42) ^a	13(50) ^a
χ^2 值		6.62	6.73	26.04
P 值		0.03	0.03	<0.001

注：a 示与正常组比较， $P<0.05$ 。

2.3 各组 BMI、血清炎症因子及哮喘控制情况

消瘦组 BMI 低于正常组和肥胖组，肥胖组 BMI 高于正常组 ($P<0.05$)；IL-6、hs-CRP 及 TNF- α 在正常组、消瘦组及肥胖组水平依次增加，组间两两比较差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)；C-ACT 评分在正常组、消瘦组及肥胖组逐渐降低，组间两两比较差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。见表3。

表3 各组 BMI、血清炎症因子及哮喘控制情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMI	IL-6(ng/L)	hs-CRP(mg/L)	TNF- α (pg/mL)	C-ACT 评分
正常组	59	16.3 ± 1.2	179 ± 48	2.7 ± 0.6	2.9 ± 0.5	18.8 ± 2.4
消瘦组	31	13.4 ± 3.5 ^a	215 ± 70 ^a	3.3 ± 0.8 ^a	3.8 ± 0.7 ^a	16.4 ± 2.3 ^a
肥胖组	26	24.6 ± 5.2 ^{ab}	248 ± 71 ^{ab}	4.1 ± 1.2 ^{ab}	4.5 ± 1.3 ^{ab}	14.7 ± 2.7 ^{ab}
F 值		68.82	8.93	18.26	27.38	23.20
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：a 示与正常组比较， $P<0.05$ ，b 示与消瘦组比较， $P<0.05$ 。

2.4 BMI 和血清炎症因子与 C-ACT 评分的相关性分析

IL-6、hs-CRP 及 TNF- α 与 C-ACT 评分均呈负相关 (分别 $r=-0.57$ 、 -0.44 、 -0.34 、均 $P<0.01$)，IL-6、hs-CRP、TNF- α 与 BMI 无相关性 (均 $P>0.05$)，BMI 与 C-ACT 评分亦无相关性 ($P>0.05$)。

3 讨论

哮喘是由多种炎症细胞和炎症因子共同参与的气道慢性炎症性疾病，体液和细胞免疫功能双重紊乱^[12]，病因复杂，其发生、发展不仅与遗传因素有关系，也受机体的外在与内在的环境因素

影响。肥胖导致脂肪细胞肥大，脂肪组织巨噬细胞增加，巨噬细胞表达利于促炎环境的基因产物，脂肪细胞分泌促炎性细胞因子 IL-6、hs-CRP、TNF- α 等随之增加，机体则处于炎症状态^[13-14]，所以肥胖可能与哮喘的发生、发展具有密切的关系，叶泽慧等^[15]通过临床研究认为：肥胖能够增加哮喘患儿对乙酰甲胆碱敏感性，而抑制对沙丁胺醇反应性；规律的糖皮质激素治疗能改善正常体重哮喘患儿大气道通气功能，对小气道通气功能影响较小，肥胖能够抑制糖皮质激素对哮喘患儿肺功能的改善作用。而消瘦状态下是否可以减轻哮喘的发生及发展，从而有利于哮喘控制？

本研究对 116 例哮喘患儿血清炎症因子

IL-6、hs-CRP 和 TNF- α 检测后发现: IL-6、hs-CRP 及 TNF- α 在正常体重患儿、消瘦患儿及肥胖患儿中的水平依次增加,表明肥胖患儿体内的炎症因子水平高于正常体重患儿,与 Gong 等^[16]报道一致。炎症因子水平升高可能与肥胖产生胰岛素抵抗在内的代谢异常以及肥胖因子的分泌引起前炎症环境有关,肥胖哮喘多表现为嗜酸性粒细胞(EOS)型炎症反应^[17],这可能是肥胖患儿体内的炎症因子水平高于正常体重患儿的原因;但本研究发现消瘦患儿的血清炎症因子水平也高于正常体重患儿,而 C-ACT 评分在正常组、消瘦组及肥胖组逐渐降低,与炎症因子的检测结果具有相似之处,表明正常体重的患儿哮喘控制优于消瘦患儿,消瘦患儿优于肥胖患儿; C-ACT 评分是一种评估哮喘控制状况的测试问卷,适用于 4~11 岁儿童哮喘患者,可用于病情的长期监测,被认为具有简单可行性^[18]。根据文献^[19]划定 C-ACT 在 23 分及以上者为完全控制、19~22 分者为部分控制、<19 分者为未控制后发现:完全控制率、部分控制率与未控制率在正常体重患儿中显著优于消瘦与肥胖患儿,但消瘦与肥胖患儿的完全控制率、部分控制率与未控制率差异无统计学意义,进一步表明控制患儿体重对哮喘患儿的哮喘控制具有重要的作用,肥胖或消瘦均不利于哮喘的控制。线性相关性分析发现:IL-6、hs-CRP 及 TNF- α 与 C-ACT 评分呈负相关,而 IL-6、hs-CRP、TNF- α 、C-ACT 评分与 BMI 无相关性,表明炎症因子水平与哮喘控制有线性相关趋势,但 BMI 与炎症因子和哮喘控制没有线性相关趋势,因为 BMI 过高或过低均影响血清炎症因子和哮喘控制水平。

虽然肥胖对哮喘病理生理过程中的潜在作用是目前有价值的研究热点^[20],但本研究提示消瘦与肥胖血清炎症因子均出现异常,不利于哮喘控制,哮喘患儿维持正常体重有利于降低血清炎症因子水平,提高哮喘控制率。

[参 考 文 献]

- [1] 张莉,周晔,郁森,等.哮喘患儿血清细胞因子与 IgE 水平的临床研究[J].临床和实验医学杂志,2010,9(2):90-91.
- [2] Ziora D, Sitek P, Machura E, et al. Bronchial asthma in obesity—a distinct phenotype of asthma?[J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2012, 80(5): 454-462.
- [3] Hjellvik V, Tverdal A, Furu K. Body mass index as predictor for asthma: a cohort study of 118,723 males and females[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(6): 1235-1242.
- [4] Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, et al. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(3): 507-511.
- [5] Krystofova J, Jesenak M, Banovcin P. Bronchial asthma and obesity in childhood[J]. *Acta Medica(Hradec Kralove)*, 2011, 54(3): 102-106.
- [6] Roth CL, Kratz M, Ralston MM, et al. Changes in adipose-derived inflammatory cytokines and chemokines after successful lifestyle intervention in obese children[J]. *Metabolism*, 2011, 60(4): 445-452.
- [7] 任灵,王玲.某地区不同肥胖分型学龄儿童外周血炎症细胞因子表达的分析[J].*中国医药指南*, 2013, 10(35): 51-52.
- [8] Elshorbagy AK, Valdivia-Garcia M, Refsum H, et al. The association of cysteine with obesity, inflammatory cytokines and insulin resistance in Hispanic children and adolescents[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44166.
- [9] 中华医学会儿科分会呼吸学组.儿童支气管诊断与防治指南[J].*中华儿科杂志*, 2008, 46(10): 745-753.
- [10] 柳起沛,许积德,吴圣楣.少年儿童营养大全[M].上海:上海文艺出版社,2000:15-18.
- [11] Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(4): 817.
- [12] 辛丽红,王静,王贞,等.肺炎支原体感染对哮喘患儿支气管肺泡灌洗液中 T 细胞功能的影响[J].*中国当代儿科杂志*, 2014, 16(3): 277-280.
- [13] Bluher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013, 27(2): 163-177.
- [14] Johnson AM, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance[J]. *Cell*, 2013, 152(4): 673-684.
- [15] 叶泽慧,黄英,王莹,等.不同体重指数的哮喘患儿规范化激素治疗后肺功能变化[J].*中国当代儿科杂志*, 2013, 15(11): 29-32.
- [16] Gong L, Yuan F, Teng J, et al. Weight loss, inflammatory markers, and improvements of iron status in overweight and obese children[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(4): 795-800.
- [17] Cao J, Chen JH, Zhu SY. Effects of leptin on airway inflammation and the expression of Th1/Th2 cytokines in asthmatic rats[J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2009, 32(3):171-176.
- [18] Chalise SP, Bhatta NK, Singh RR, et al. Assessment of control of bronchial asthma in children using Childhood Asthma Control Test[J]. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2014, 56(2): 75-78.
- [19] Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(4): 817.
- [20] Jensen ME, Wood LG, Gibson PG. Obesity and childhood asthma—mechanisms and manifestations[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012, 12(2): 186-192.

(本文编辑: 万静)