

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.02.007

论著·临床研究

特应性体质对毛细支气管炎患儿血清糖皮质激素受体水平的影响

姚欢银 刘伟荣 章杭湖 李华浚 王小仙 刘淑梅 陈啸洪

(绍兴市人民医院 / 浙江大学绍兴医院儿内科, 浙江 绍兴 312000)

[摘要] **目的** 探讨特应性体质(简称特应质)对毛细支气管炎(简称毛支)患儿糖皮质激素受体(GR)表达的影响。**方法** 采用ELISA法测定和比较毛支组(77例,包括34例特应质患儿)和肺炎组(68例)患儿血清中GR α 、GR β 水平的变化。38例同期住院的非感染性小儿外科手术前患儿,且无特应性及过敏性疾病家族史的患儿作为对照组。**结果** 与对照组比较,毛支组和肺炎组中血清GR α 、GR β 水平均明显升高($P<0.01$);毛支组血清GR α 、GR β 水平高于肺炎组($P<0.01$)。毛支组GR α /GR β 比值较对照组和肺炎组明显升高($P<0.01$)。毛支组特应质和非特应质患儿血清GR α 、GR β 水平与对照组比较均明显升高($P<0.01$);毛支组非特应质患儿GR β 水平明显高于特应质患儿($P<0.01$);毛支组特应质患儿GR α /GR β 比值较对照组和毛支组非特应质患儿明显升高($P<0.01$)。**结论** 毛支患儿血清GR α 、GR β 表达水平增强;特应质毛支患儿表现为GR α /GR β 比值增加,提示特应质毛支患儿对糖皮质激素有较高的敏感性。 [中国当代儿科杂志, 2017, 19(2): 163-166]

[关键词] 特应性;毛细支气管炎;糖皮质激素受体;儿童

Effect of atopy on serum glucocorticoid receptor levels in children with bronchiolitis

YAO Huan-Yin, LIU Wei-Rong, ZHANG Hang-Hu, LI Hua-Jun, WANG Xiao-Xian, LIU Shu-Mei, CHEN Xiao-Hong.
Department of Pediatrics, Shaoxing People's Hospital of Zhejiang Province/Shaoxing Hospital of Zhejiang University,
Shaoxing, Zhejiang 312000, China (Chen X-H, Email: cxh00869@163.com)

Abstract: Objective To investigate the effect of atopy on the expression of glucocorticoid receptors in children with bronchiolitis. **Methods** ELISA was used to measure the changes in the serum levels of glucocorticoid receptor α (GR α) and glucocorticoid receptor β (GR β) in the bronchiolitis group (77 children, including 34 children with atopy) and pneumonia group (68 children). Thirty-eight children who were prepared to undergo surgeries for non-infectious diseases and had no atopy or family history of allergic diseases were enrolled as the control group. **Results** The bronchiolitis group and the pneumonia group had significant increases in the serum levels of GR α and GR β compared with the control group ($P<0.01$), and the bronchiolitis group had significant increases in these levels compared with the pneumonia group ($P<0.01$). Compared with the control group and the pneumonia group, the bronchiolitis group had a significant increase in the GR α /GR β ratio ($P<0.01$). Compared with the control group, the children with or without atopy in the bronchiolitis group had significant increases in the serum levels of GR α and GR β ($P<0.01$). The non-atopic children in the bronchiolitis group had a significant increase in the serum level of GR β compared with the atopic children ($P<0.01$). The atopic children in the bronchiolitis group had a significant increase in the GR α /GR β ratio compared with the control group and non-atopic children in the bronchiolitis group ($P<0.01$). **Conclusions** Children with bronchiolitis have increased serum levels of GR α and GR β . The children with atopy have an increased GR α /GR β ratio, suggesting that the atopic children with bronchiolitis are highly sensitive to glucocorticoids.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(2): 163-166]

Key words: Atopy; Bronchiolitis; Glucocorticoid receptor; Child

[收稿日期] 2016-08-12; [接受日期] 2016-11-01

[基金项目] 浙江省医药卫生一般研究计划 A 类 (2015KYA219)。

[作者简介] 姚欢银,男,硕士,主任医师。

[通信作者] 陈啸洪,男,主任医师。

毛细支气管炎（简称毛支）是婴幼儿时期最常见的喘息性疾病，是导致婴幼儿住院的常见原因^[1]。由于毛支的具体发病机制尚未完全阐明，因此临床对毛支的治疗方法不一，尤其对糖皮质激素（GC）的应用存在较大争议^[2-4]，而 GC 的作用主要通过糖皮质激素受体（GR）结合实现的^[5]。特应性（atopy）体质（简称特应质）是导致毛支反复喘息甚至发展成哮喘的高危因素^[6]，如何对特应质的毛支患儿进行早期干预成为临床研究的热点。本研究通过检测具有特应质的毛支患儿血清 GR α 、GR β 水平，探讨 GR 表达在毛支发病机制中的作用，为临床早期合理应用 GC 提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2014 年 10 月至 2016 年 4 月在我院住院的 77 例急性毛支患儿和 68 例肺炎患儿为研究对象，年龄 1~14 个月，均为首次发病。毛支组 77 例患儿中，男 46 例，女 31 例，年龄 2~14 个月，平均 7.3 ± 2.2 个月，均符合《诸福棠实用儿科学》的诊断标准^[7]。有过敏性疾病史和/或血清特异性 IgE 增高者诊断为特应质^[8]。毛支组中符合特应质诊断标准者有 34 例。肺炎组 68 例患儿中，男 44 例，女 24 例，年龄 1~12 个月，平均年龄 6.7 ± 3.1 个月，均为非特应质患儿。另选取同期住院的斜疝、隐睾等非感染性小儿外科手术前患儿，且无特应性及过敏性疾病家族史的 38 例患儿作为对照组，其中男 24 例，女 14 例，年龄 3~14 个月，平均 9.2 ± 3.6 个月。所有病例病程在 5 d 内，1 个月内无类固醇激素或其他免疫抑制剂应用史。本课题通过了我院医学伦理委员会审批，并与患儿家属签署知情同意书。

1.2 方法

患儿均于入院次日清晨 8 点抽取静脉血 2 mL，静置 1 h，2000 r/min 离心 10 min，提取血清后置 -70℃ 冰箱保存待检。采用 ELISA 法检测血清中总 IgE、GR- α 和 GR- β 水平。所用试剂购自浙江杭州辉图生物科技有限公司，严格按试剂盒说明书操作。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理与分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多个样本均数的比较采用单因素方差分析，组间两

两比较采用 SNK- q 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、肺炎组和毛支组血清 GR α 及 GR β 水平的比较

肺炎组和毛支组血清 GR α 、GR β 水平高于对照组 ($P < 0.01$)；毛支组血清 GR α 、GR β 水平高于肺炎组 ($P < 0.01$)。毛支组 GR α /GR β 比值高于肺炎组和对照组 ($P < 0.01$)，肺炎组和对照组两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 对照组、肺炎组和毛支组血清 GR α 及 GR β 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	GR α	GR β	GR α /GR β
对照组	38	11.3 ± 1.9	8.7 ± 1.5	1.31 ± 0.26
肺炎组	68	13.8 ± 2.4^a	10.9 ± 2.1^a	1.28 ± 0.21
毛支组	77	$19.9 \pm 3.5^{a,b}$	$13.6 \pm 1.8^{a,b}$	$1.48 \pm 0.30^{a,b}$
F 值		147.21	94.16	12.84
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注：a 示与对照组比较， $P < 0.01$ ；b 示与肺炎组比较， $P < 0.01$ 。

2.2 特应质对毛支患儿血清 GR α 及 GR β 水平的影响

毛支患儿中，特应质和非特应质亚组血清 GR α 、GR β 水平与对照组比较显著升高 ($P < 0.01$)；特应质和非特应质亚组血清 GR α 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，但特应质亚组血清 GR β 水平低于非特应质亚组 ($P < 0.05$)。特应质亚组 GR α /GR β 比值高于非特应质亚组和对照组 ($P < 0.01$)，而非特应质亚组和对照组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 特应质对毛支患儿血清 GR α 及 GR β 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	GR α	GR β	GR α /GR β
对照组	38	11.3 ± 1.9	8.7 ± 1.5	1.31 ± 0.26
非特应质组	43	19.5 ± 3.9^a	14.2 ± 1.8^a	1.38 ± 0.24
特应质组	34	20.3 ± 2.8^a	$12.8 \pm 1.5^{a,b}$	$1.62 \pm 0.31^{a,b}$
F 值		101.28	123.94	12.53
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注：a 示与对照组比较， $P < 0.01$ ；b 示与非特应质组比较， $P < 0.05$ 。

3 讨论

毛支是婴幼儿时期最常见的喘息性疾病，特应质是导致毛支患儿反复喘息的一个重要原因，也是毛支发展成为哮喘的一个重要的预测指标^[9]，因此，对具有特应质的毛支患儿进行积极治疗和早期干预显得尤为重要。由于目前对毛支的发病机制尚未完全明确，治疗方法不一，尤其对GC的应用存在较大的争议^[10-11]。GC主要通过GR结合并在GR的介导下发挥生物学效应，目前发现的GR包括GR α 和GR β 两种亚型。国内外的研究表明，GR β 可能是一种潜在的内源性GC效应的拮抗因子，GR β 的表达增高可直接或间接与GR α 结合，降低机体对GC的反应性^[12]。因此，目前认为，GR亚型表达差异可能是导致疾病对GC不同反应的机制之一，故测定毛支患儿GR水平的变化有助于指导GC治疗。既往对细菌和病毒性感染性疾病中GC抵抗的研究非常少见^[13]。本研究发现，与对照组比较，毛支组和肺炎组中血清GR α 、GR β 水平均明显升高，毛支组与肺炎组比较，血清GR α 、GR β 水平均显著增加，说明在毛支患儿中GR水平表达增强，这与文献报道一致^[14]。而GR β 的表达增高可拮抗GC与GR α 的结合，因此，两者表达比例的变化是机体对GC产生反应性的关键因素。本研究发现，毛支组GR α /GR β 比值较对照组和肺炎组明显升高，而后两者则无显著性差异，推测可能与本研究选择的病例当中特应质患儿比例较高有关，同时说明在毛支患儿中可以选择性使用GC，尤其是针对GR α /GR β 比值增高的患儿，这为临床合理应用GC治疗毛支提供了佐证^[15]。

特应质是毛支发展成为哮喘的一个重要原因。本研究进一步测定特应质和非特应质毛支患儿的血清GR水平并进行比较，发现与对照组比较，毛支特应质和非特应质亚组中血清GR α 、GR β 水平均明显升高；非特应质亚组GR β 水平与特应质亚组比较表达明显增强；毛支特应质亚组GR α /GR β 比值较对照组和非特应质组明显升高，而后两者则无显著性差异，说明在毛支特应质和非特应质亚组患儿中均存在着GR表达的增强，但是，在毛支非特应质亚组中由于较高的GR β 水平表达，引起GR α /GR β 之间的平衡发生漂移，这种改变将导致GC敏感或GC抵抗的发生，即GR α /GR β 比

值增大使GC敏感度增加，GR α /GR β 比值减小使GC抵抗增强^[16]。本研究中特应质毛支患儿表现为GR α /GR β 比值的增加，而非特应质患儿GR α /GR β 比值则无明显增加，提示特应质毛支患儿对GC有较高的敏感性，而非特应质毛支患儿则可能存在较高的GC抵抗，说明临床上早期应用GC治疗特应质毛支患儿可能较为有效。

综上所述，毛支患儿血清GR α 、GR β 表达水平增强，其中特应质患儿表现为GR α /GR β 比值的增加。GR α /GR β 比值增加使GC敏感度增加，这为特应质毛支患儿临床应用GC提供了理论依据。由于GC在机体中发挥作用的机制较为复杂，本研究测定的是血清GR水平，而GR与GC结合后，必须转移到细胞核内才能发挥作用^[17]，因此，深入研究GR的核内转移有助于进一步了解GC的作用机制。

[参考文献]

- [1] McNaughten B, Bourke TW. Optimising the management of bronchiolitis in infants[J]. Practitioner, 2015, 259(1784): 13-15.
- [2] Ochoa Sangrador C, González de Dios J; Research Group of the aBREVIADo Project. Overuse of bronchodilators and steroids in bronchiolitis of different severity: bronchiolitis-study of variability, appropriateness, and adequacy[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2014, 42(4): 307-315.
- [3] Tagarro A, Pérez L, Quintero VM, et al. Dexamethasone does not reduce length of hospitalization or recurrent wheezing 1 year after early bronchiolitis[J]. Minerva Pediatr, 2014, 66(2): 131-140.
- [4] Plint AC, Grenon R, Klassen TP, et al. Bronchodilator and steroid use for the management of bronchiolitis in Canadian pediatric emergency departments[J]. CJEM, 2015, 17(1): 46-53.
- [5] 王德全, 王玉国, 刘保国, 等. 糖皮质激素受体基因多态性与自身免疫性疾病相关性研究进展[J]. 河北医药, 2015, 37(12): 1866-1868.
- [6] 姚臻, 莫伟明, 赵善和, 等. 小剂量糖皮质激素吸入干预毛细支气管炎后反复喘息和哮喘发病率的临床观察[J]. 延边医学, 2015, 4(10): 222-225.
- [7] 张梓荆, 申昆玲. 毛细支气管炎[M]. 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1199-1201.
- [8] Relić T, Ilić N, Kostić G, et al. Respiratory syncytial virus infection and bronchial hyperreactivity in children up to two years of age in correlation with atopy[J]. Vojnosanit Pregl, 2016, 73(1): 59-65.
- [9] Wang W, Huang KW, Wu BM, et al. Correlation of eosinophil counts in induced sputum and fractional concentration of exhaled nitric oxide and lung functions in patients with mild to

- moderate asthma[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(17): 3157-3160.
- [10] Webster Marketon JI, Corry J, Teng MN. The respiratory syncytial virus (RSV) nonstructural proteins mediate RSV suppression of glucocorticoid receptor transactivation[J]. Virology, 2014, 449: 62-69.
- [11] Fernandes RM, Hartling L. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children[J]. JAMA, 2014, 311(1): 87-88.
- [12] Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131(3): 636-645.
- [13] Webster JI, Sternberg EM. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, glucocorticoids and glucocorticoid receptors in toxic sequelae of exposure to bacterial and viral products[J]. J Endocrinol, 2004, 181(2): 207-221.
- [14] Diaz PV, Pinto RA, Mamani R, et al. Increased expression of the glucocorticoid receptor β in infants with RSV bronchiolitis[J]. Pediatrics, 2012, 130(4): 804-811.
- [15] 兰伟平, 王婧, 代传林, 等. 丙酸氟替卡松气雾剂或布地奈德混悬液干预对毛细支气管炎反复喘息的疗效观察 [J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(4): 316-319.
- [16] Lewis-Tuffin LJ, Cidlowski JA. The physiology of human glucocorticoid receptor beta (hGR beta) and glucocorticoid resistance[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1069: 1-9.
- [17] 方丽萍, 辛晓峰. 激素抵抗型哮喘发病机制的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2013, 26(10): 1113-1116.
- (本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

2017 年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)核心库期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》(EM)及世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊, 同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并获评 2016 中国国际影响力优秀学术期刊。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国内外儿科研究及动态、论著(临床研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月 15 日出版, 向国内外公开发行人。欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价 20 元, 全年 240 元。邮发代号: 国内 42-188; 国外 3856 (BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统, 免审稿费, 审稿周期 2~4 周。欲浏览本刊或投稿, 请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国当代儿科杂志》编辑部, 邮编 410008

电话: 0731-84327402; 传真: 0731-84327922; Email: ddek7402@163.com; 网址: <http://www.ejcp.org>

《中国当代儿科杂志》编辑部