doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2020. 02. 006

· 论著 ·

布地奈德联合西替利嗪治疗小儿哮喘对血清解整合素-金属蛋白酶 33 及 1-磷酸鞘氨醇水平的影响

王敏,徐爱晶(广州市妇女儿童医疗中心,广州　510100)

[摘要]**目的**:探讨布地奈德联合西替利嗪治疗小儿哮喘对血清解整合素-金属蛋白酶 33(ADAM33)及 1-磷酸鞘氨醇(S1P)水平的影响。**方法**:选择 2014 年 6 月至 2017 年 9 月我院收治的 100 例支气管哮喘患儿为研究对象,按随机数字表法分为研究组和对照组各 50 例。对照组给予布地奈德气雾剂雾化吸入治疗,研究组在对照组的基础上给予西替利嗪治疗,分析比较两组患儿临床疗效、临床症状消失时间及不良反应发生情况,监测治疗前后肺功能、血清炎症因子和 ADAM33、S1P 水平变化。**结果**:研究组治疗有效率为 92. 0%,高于对照组的 72. 0%(P<0. 05)。研究组治疗后哮鸣音、咳嗽、呼吸困难消失时间均明显短于对照组(P<0. 05)。治疗后两组患儿 FEV1、PEF 水平均显著增加,且研究组 FEV1、PEF 水平高于对照组(P<0. 05)。治疗后研究组患儿的 IL-6 和 TNF-α 的水平显著低于对照组(P<0. 05),研究组血清 ADAM33 及 S1P 水平低于对照组(P<0. 05)。对照组不良反应发生率为 14. 0%,观察组为 18. 0%,两组比较差异无统计学意义(P>0. 05)。**结论**:布地奈德气雾剂雾化吸入联合西替利嗪能有效改善支气管哮喘患儿临床症状,提高患儿肺功能,降低血清 ADAM33 及 S1P 水平,减轻炎症损伤,改善气道重塑,且安全性较好。

[关键词]布地奈德;西替利嗪;支气管哮喘;免疫功能;解整合素-金属蛋白酶 33;1-磷酸鞘氨醇
[中图分类号]R725. 6　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2020)02-0018-04

Effects of Budesonide Combined with Cetirizine on Serum A Disintegrin and Metalloprotease 33 and Sphingosine-1-Phosphate Levels in Children with Asthma

Wang Min, Xu Aijing (*Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangdong Guangzhou*　510100, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To explore the effects of budesonide combined with cetirizine on serum a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) and sphingosine-1-phosphate (S1P) levels in children with asthma. **Methods**: Totally 100 children with bronchial asthma admitted into our hospital from Jun. 2014 to Sept. 2017 were extracted to be divided into the study group and the control group via the random number table, with 50 cases in each group. The control group was given budesonide aerosol inhalation, while the study group additionally received cetirizine on the basis of the control group. The clinical efficacy, disappearance time of clinical symptoms and adverse drug reactions of two groups were compared. Changes of pulmonary function, serum inflammatory factors, ADAM33 and S1P levels of two groups were recorded. **Results**: The total effective rate of the study group was 92. 0%, higher than 72. 0% of the control group (P<0. 05). The disappearance time of wheezing, cough and dyspnea in the study group were significantly shorter than those in the control group (P<0. 05). After treatment, the levels of FEV1 and PEF in two groups increased significantly, and the levels of FEV1 and PEF in the study group were higher than those in the control group (P<0. 05). After treatment, the levels of IL-6 and TNF-α in the study group were lower than those in the control group (P<0. 05), and serum ADAM33 and S1P in the study group were lower than those in the control group (P<0. 05). The incidence of adverse drug reactions was 14. 0% in the control group and 18. 0% in the observation group, with no statistically significant difference between two groups (P>0. 05). **Conclusion**: Budesonide aerosol inhalation combined with cetirizine can effectively improve the clinical symptoms and the pulmonary function of children with bronchial asthma, reduce the levels of ADAM33 and S1P, release the inflammation injury and improve airway remodeling with higher safety.

[**Keywords**]budesonide; cetirizine; bronchial asthma; immune function; a disintegrin and metalloprotease 33; sphingosine-1-phosphate

小儿支气管哮喘是由慢性炎症引起的呼吸道痉挛反应,是儿童呼吸系统常见病,主要表现为反复发作性喘息、咳嗽,若不及时有效治疗会给患儿的生命健康带来严重影响[1]。支气管哮喘发病机制复杂,与气道高反应性、炎症反应、细菌感染和免疫失调密切相关[2]。既往研究表明,解整合素-金属蛋白酶 33(ADAM33)是哮喘重要的易感基因之一,与支气管哮喘发病、病情进展过程中的气道高反应性密切相关,哮喘患儿体内血清 ADAM33 水平与 Th2 类细胞因子密切相关,可以作为哮喘病情和炎症损伤的重要生物标志物。1-磷酸鞘氨醇(S1P)同样与气道高反应性、炎症损伤和呼吸道重塑密切相关[3-4]。因此,对 ADAM33 和 S1P 进行监测对于哮喘患者的病情评估、疗效监测具有重要意义。目前临床上针对小儿支气管哮喘的治疗仍以雾化吸入糖皮质激

作者简介:王敏(1977. 12-),女,大学本科,主治医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: jgkj576h@163. com。

素、β_2 受体激动剂等控制炎症、减轻哮喘发作为主。布地奈德气雾剂为临床常用糖皮质激素,在支气管哮喘患儿急性发作治疗中具有较好的疗效,能够明显缓解呼吸道痉挛和炎症损伤[5]。西替利嗪属于强效组胺 H_1 受体阻滞剂,不仅能缓解临床症状,还可以有效抑制气道炎症,预防呼吸道的反复感染和支气管炎,加强机体自身免疫保护[6]。目前关于二者联合应用于小儿哮喘已有研究报道,但具体对 ADAM33、S1P 的影响仍无相关研究。因此,本文旨在探讨布地奈德气雾剂联合西替利嗪治疗小儿哮喘对血清 ADAM33 及 S1P 水平的影响,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 6 月至 2017 年 9 月来我院治疗并且确诊为支气管哮喘的 100 例患儿,按照收治时间进行编号并采用随机信封法分为研究组和对照组各 50 例。纳入标准:(1)均符合中华医学会儿科学会呼吸学组制定的急性期小儿支气管哮喘诊断标准[7];(2)临床症状表现为发作性哮喘、反复发作以及胸闷;(3)病情均为哮喘轻度、中度,无需急救措施;(4)征得患儿家属的知情同意。排除标准:(1)并发严重心肝肾功能不全者;(2)治疗前 3 个月,服用糖皮质激素以及白三烯受体拮抗剂类药物;(3)对研究药物过敏者。

研究组男 33 例,女 17 例;年龄 2 ~ 10(4.9±2.1)岁;病程 1 ~ 7(3.5±1.1)d;轻度 32 例,中度 18 例。对照组男 34 例,女 16 例;年龄 3 ~ 11(5.2±2.3)岁;病程 1 ~ 6(3.3±1.3)d;轻度 36 例,中度 14 例。两组患儿的性别、年龄、病程、病情严重程度等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患儿及监护人均知晓该研究方案且签署同意书,该方案通过我院伦理委员会的批准。

1.2 方法

所有患儿均给予吸痰、止咳以及吸氧等基础措施进行治疗,同时维持机体的电解质平衡。对照组患儿给予布地奈德气雾剂(普米克,AstraZeneca 公司,国药准字 H20030410,5 mL∶20 mg,每喷 200 μg)每次 100 μg,每天 2 次。研究组在对照组用药基础上加用西替利嗪口服溶液(迪皿,重庆华邦制药有限公司;国药准字 H20061289,每支 10 mL),5 滴/次,1 ~ 2 岁患儿 1 次/天,2 岁以上患儿 2 次/天,口服。两组患儿均连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效评价标准[8] 治愈:咳嗽胸闷临床症状消失,肺部鸣音消失,无哮喘发作;有效:咳嗽胸闷临床症状得到改善,肺部鸣音减轻,哮喘偶有发作且程度较轻;无效:临床症状无改善或者有加重趋势,肺部鸣音无变化。总有效率 =(治愈例数+有效例数)/总例数×100%。

1.3.2 临床症状体征、不良反应 记录两组患儿肺部哮鸣音、咳嗽、呼吸困难等临床症状体征消失时间。分别于治疗前及治疗后运用哮喘电子检测仪(NK360)检测两组患儿第 1 秒用力呼气量(FEV1)、呼气高峰流量(PEF)。观察治疗期间两组患儿的不良反应。

1.3.3 血清炎症因子及 ADAM33 及 S1P 检测 分别于治疗前及治疗后,清晨空腹状态下抽静脉血,EDTA 抗凝处理后,3 000 r/min,离心 10 min,取上层血清冻存于 -80 ℃ 待测。采用酶联免疫吸附法检测患儿血清中 IL-6、TNF-α、ADAM33 和 S1P 水平。试剂盒均购自美国 R&D 公司,严格按照说明书的标准进行操作。

1.4 统计学方法

应用 SPSS20.0 软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效及症状体征消失时间比较

研究组治疗有效率为 92.0%,显著高于对照组的 72.0%($\chi^2=6.775$,$P<0.05$)。研究组肺鸣音、咳嗽、呼吸困难消失时间和住院时间均明显短于对照组($P<0.05$)。见表 1、表 2。

表 1 两组患儿临床有效率比较

组别	例数	治愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照组	50	13	23	14	72.0
研究组	50	18	28	4	92.0

表 2 两组患儿症状体征消失时间比较 d

组别	例数	肺鸣音消失时间	咳嗽消失时间	呼吸困难消失时间
对照组	50	4.8±0.8	3.7±1.2	3.0±0.7
研究组	50	4.1±1.1	3.1±1.0	2.1±0.5
t		3.639	2.716	7.398
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患儿治疗前后肺功能指标比较

治疗前两组患儿的 FEV1、PEF 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患儿 FEV1、PEF 均增加($P<0.05$),且研究组 FEV1、PEF 水平高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.3 两组患儿治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前两组患儿的 IL-6 和 TNF-α 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患儿的 IL-6、TNF-α 水平显著下降($P<0.05$),且研究组患儿 IL-6 和 TNF-α 的水平改善程度显著优于对照组($P<0.05$)。见表 4。

2.4 两组患儿治疗前后血清 ADAM33 及 S1P 水平比较

治疗前两组患儿血清 ADAM33 及 S1P 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患儿血清 ADAM33 及 S1P 水平均显著下降($P<0.05$),且研究组血清 ADAM33 及 S1P 水平改善程度显著优于对照组($P<0.05$)。见表 5。

表 3　两组患儿治疗前后肺功能指标比较

组别	例数	FEV1/L				PEF/(L/s)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	50	2.42±0.83	3.06±0.87	3.764	<0.01	1.23±0.30	1.43±0.24	3.681	<0.01
研究组	50	2.38±0.85	3.49±0.79	6.764	<0.01	1.25±0.33	1.65±0.31	6.247	<0.01
t		0.238	2.587			0.317	3.968		
P		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

表 4　两组患儿治疗前后血清炎症因子水平比较

组别	例数	IL-6/(pg/mL)				TNF-α/(μg/mL)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	50	5.4±1.4	4.7±1.1	14.928	<0.01	6.8±1.7	4.5±1.5	7.227	<0.01
研究组	50	5.7±1.1	3.4±0.9	28.460	<0.01	7.0±1.9	3.6±1.2	20.265	<0.01
t		1.034	16.653			0.970	11.391		
P		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

表 5　两组患儿治疗前后血清 ADAM33 及 S1P 水平比较

组别	例数	ADAM33/(pg/mL)				S1P/(nmol/L)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	50	46.8±7.5	30.9±7.7	10.460	<0.01	1901.7±208.5	1521.6±115.1	11.285	<0.01
研究组	50	45.4±8.1	23.9±6.4	14.727	<0.01	1979.8±221.2	1254.5±184.7	17.797	<0.01
t		0.897	4.944			1.352	8.678		
P		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

2.5　不良反应

两组患儿在治疗期间均未出现严重不良反应。对照组出现口干 2 例，腹泻 1 例，嗜睡 1 例，头晕 2 例，心率减缓 1 例，不良反应发生率为 14.0%（7/50）；观察组出现口干 1 例，轻微腹泻 2 例，头晕 2 例，嗜睡 2 例，心率减缓 2 例，不良反应发生率为 18.0%（9/50），两组比较差异无统计学意义（$\chi^2=0.298$，$P>0.05$）。两组患儿不良反应停药后均缓解。

3　讨论

小儿支气管哮喘属于儿科常见危急重症，是由肥大细胞、嗜酸粒细胞和 T 淋巴细胞等多种细胞参与的慢性气道炎症引起的呼吸系统疾病，其发病机制复杂，而气道炎症、免疫失衡以及气道重塑是小儿支气管哮喘发病的重要因素。小儿支气管哮喘临床多表现为反复发作的喘息、气促、胸闷和咳嗽等症状，急性发作期呼吸道支气管平滑肌持续痉挛容易造成患儿通气功能障碍，若未及时有效治疗，将严重威胁患儿的生活质量和生命健康。目前关于儿童哮喘的治疗，国内外的指南均推荐以糖皮质激素雾化吸入为主，能够直接作用于气道，提高局部药物浓度，有效预防发作，缓解疾病发作时的症状，且不良反应较少，是治疗儿童哮喘的基础方法。

布地奈德气雾剂为吸入给药剂型，是临床常用糖皮质激素，能缓解呼吸道痉挛，防止或抑制细胞中介的免疫反应；布地奈德可以抑制抗原抗体结合时的酶促反应，抑制平滑肌收缩，能扩张气管，消除支气管黏膜肿胀，减轻呼吸阻塞，且相关临床研究显示吸入给药对支气管喘息的疗效比口服更显著[9]。但是临床单用糖皮质激素治疗疗效仍不理想，西替利嗪是第二代抗组胺药物，能与组胺 H_1 受体发生非竞争性结合，通过抑制组胺来阻止后续变态反应，减少多种炎症因子的释放，减轻炎症反应损伤，同时通过抑制组胺与血管平滑肌上的组胺 H_1 受体结合，阻止血管扩张，减轻局部水肿，抑制气管平滑肌收缩，缓解呼吸急促症状，改善肺功能，且不具有抗胆碱作用，同时其不易通过血脑屏障，对中枢神经的抑制作用小。

目前临床有大量研究证实西替利嗪与糖皮质激素联用治疗儿童支气管哮喘急性发作疗效显著[10]。本研究结果显示，采用西替利嗪联合布地奈德雾化吸入的研究组临床疗效明显优于对照组，研究组肺鸣音、咳嗽、呼吸困难消失时间均明显短于对照组，两组患儿肺功能均得到明显改善，研究组 FEV1、PEF 水平高于对照组，进一步比较两组炎症因子水平发现研究组患儿的 IL-6 和 TNF-α 的水平显著低于对照组，提示西替利嗪联合布地奈德雾化吸入能够有效抑制哮喘患儿急性发作期炎症因子释放及气道的过敏反应，减少哮喘发作和过敏反应，从而改善患者的临床症状及呼吸功能。布地奈德作为高效的糖皮质激素能够有效抑制组胺等过敏活性介质和各种炎症分泌物的分泌，通过雾化吸入能够提高局部给药浓度，刺激早期结合呼吸道细胞膜皮质醇受体，从而有效缩短临床起效时间，迅速改善症状。西替利嗪能够阻止气道靶细胞膜组胺受体激活，进而减轻气道的过敏反应，抑制支气管平滑肌痉挛，减少患儿喘息、咳嗽

的发作,提高肺通气功能;同时还可以通过抑制嗜酸粒细和肥大细胞对气道的炎症浸润,减少细胞间黏附分子的表达和释放,减轻气道炎症损伤,阻止病情进展。二者作用机制不同,联用能够产生协同作用提高疗效。另外,本研究治疗期间,两组患儿均未发生严重不良反应,两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义,且经停药或对症处理后均明显好转,安全性较高。李菲等[11]研究证明,布地奈德雾化吸入的基础上联合西替利嗪能够降低患儿血清 TNF-α/IL-6 水平,减轻炎症损伤,改善肺功能,且不增加药物不良反应,与本文研究结果相一致。

ADAM33 是近年来被临床广泛研究的哮喘易感基因,具有解整合素活性和金属蛋白酶活性,ADAM33 能够通过细胞外基质的降解参与哮喘发病过程中气道炎症浸润和气道重塑等病理过程。气道免疫炎症反应失衡为引起哮喘气道高反应性的重要因素。方丽萍等[12]指出哮喘患者血清 ADAM33 水平呈异常增高,且伴随病情进展其表达水平也逐渐增高,ADAM33 的表达水平可能受到 Th2 类因子的免疫失衡的调控,与 IL-3 及 IL-4 呈正相关。S1P 为重要的炎症标志物,主要由巨噬细胞、肥大细胞在鞘氨醇激酶作用下合成,对于细胞的生长、增殖、分化以及存活具有重要作用。研究表明 S1P 与哮喘密切相关,一方面能够通过诱导肥大细胞活化脱颗粒进而促进气道高反应性和炎性渗出加重,另一方面还可以促进气道纤维细胞和平滑肌纤维形成和分化,影响气道平滑肌细胞扩张和收缩,参与气道重塑。赵蕴伟等[13]通过对不同病情的哮喘患者和健康人群血清 S1P 水平进行研究发现,S1P 对哮喘病情评估具有重要意义,且与患者的肺通气功能密切相关。本研究中研究组血清 ADAM33 及 S1P 水平显著低于对照组,提示西替利嗪联合布地奈德吸入能够有效抑制血清 ADAM33 及 S1P 释放,缓解炎症损伤,纠正机体免疫失衡,阻止病情进展,减少哮喘发作,改善患者临床症状。哮喘发作时,支气管黏膜上的无活性结合型组胺在受到刺激或过敏时与靶细胞受体结合,激活机体变态免疫炎症反应,炎症细胞募集于气道内,促进 S1P、TNF-α、IL-6 释放,后两者与粒细胞-集落刺激因子产生协同作用加速组胺的合成和释放,组胺的快速增长又会加重下游免疫应答,刺激炎症因子分泌,加重炎症损伤[14]。而在长期的慢性炎症刺激下,ADAM33 表达逐渐增高,布地奈德雾化吸入能够调节气道免疫炎症反应,而在对照组治疗基础上联用西替利嗪能够通过纠正 Th1/Th2 免疫平衡,增强儿童呼吸道免疫防御功能,调节机体的天然免疫应答,抑制下游促炎因子、炎症因子表达,反馈调节减少组胺生成,以此减轻哮喘患儿气道对炎症因子的高反应性,同时抑制气道阻塞介质的释放[11];另一方面西替利嗪通过抑制肥大细胞脱颗粒和嗜酸粒细胞的趋化,直接下调 S1P 水平。孙妍等[16]指出西替利嗪口服能有效地调节 $CD4^+$ T 细胞亚群及其因子的平衡,进而调节免疫炎症反应,降低气道反应性,与本研究结果相符。

综上所述,布地奈德雾化吸入联合西替利嗪能有效改善支气管哮喘患儿的临床症状,提高患儿肺功能,降低血清 ADAM33 及 S1P 水平,缓解炎症损伤,改善气道重塑,且安全性较好。

参考文献:

[1] 黄霞, 黄英, 罗蓉. 儿童哮喘反复发作危险因素探讨[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(10): 57-60.

[2] KAČEROVÁ T, KUZMA M, KAČER P. Molecular diagnosis of bronchial asthma based on the content of cysteinyl leukotrienes and lipoxines in exhaled breath condensate [J]. Chemicke listy, 2017, 111(1): 50-55.

[3] DENG R, ZHAO F, ZHONG X. T1 polymorphism in a disintegrin and metalloproteinase 33 (ADAM33) gene may contribute to the risk of childhood asthma in Asians [J]. Inflammation research, 2017, 66(5): 1-12.

[4] CHEN L, QIONG W U. Expression and clinical significance of serum interleukin-17, interleukin-33 and sphingosine 1-phosphate in patients with bronchial asthma [J]. Journal of cardiovascular & pulmonary diseases, 2018, 37(2): 107-111.

[5] 陈育智, 陈萍, 赵德育, 等. 布地奈德干粉吸入剂治疗中国新诊断的轻度持续性支气管哮喘患者的随机、双盲、多中心临床疗效研究[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(7): 481-489.

[6] 顾剑华, 金晓群, 崔珍, 等. 丙酸氟替卡松气雾剂联合盐酸西替利嗪滴剂治疗儿童哮喘合并变应性鼻炎[J]. 广东医学, 2016, 37(23): 3607-3608.

[7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.

[8] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘控制的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(5): 440-443.

[9] 王永芳, 王爱平, 王璇, 等. 布地奈德联合复方异丙托溴铵雾化吸入治疗毛细支气管炎的疗效[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(2): 30-32.

[10] 卢素琴, 洪燕. 西替利嗪口服溶液联合布地奈德混悬液治疗小儿急性哮喘的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(11): 970-973.

[11] 李菲, 江桂松. 西替利嗪辅助治疗对哮喘患儿炎性因子及临床症状的影响[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(11): 10-13.

[12] 方丽萍, 陈敏, 张方, 等. 解整合素-金属蛋白酶 33 在不同严重程度哮喘患者血清中的表达水平及其与气道慢性炎症的关系[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(5): 521-524.

[13] 赵蕴伟, 徐意芹, 李爽, 等. 哮喘发作期血清 S1P 水平对哮喘患者病情严重程度的评估价值[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(9): 794-798.

[14] 黄小龙. 血清及痰液 MMP、TIMP 及 TNF-α 与支气管哮喘患者气道重塑的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(1): 52-55.

[15] 孙妍. 西替利嗪口服联合布地奈德吸入对小儿哮喘急性发作过程中免疫炎症反应的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(23): 3271-3274.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2018-08-20 修回日期:2018-11-25)