DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.13.033
第26卷第13期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 13
2004年7月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jul. 2004

文章编号:1000-5404(2004)13-1213-03

论著

斯奇康辅佐丙酸氟替卡松防治婴幼儿哮喘的疗效

黄 英,陈坤华,张儒谊,石田田 (重庆医科大学儿童医院呼吸内科,重庆 400014)

提 要:目的 探讨斯奇康注射液辅佐丙酸氟替卡松防治婴幼儿哮喘的临床疗效、机制及安全性。方法 对分为防治组的35例婴幼儿哮喘采用局部吸入丙酸氟替卡松(≥1年)、同时注射斯奇康(≥3个月),对照组的30例婴幼儿哮喘仅口服酮替芬,临床随访哮喘发作程度、次数、免疫功能及肺功能检查(>1.5年)。结果 与对照组比较,防治组婴幼儿肺功能PEF、FEV1恢复正常($P<0.01$);防治组患儿免疫功能改善明显,IgE水平、SIL-2R及CD4/CD8比率下降,CD3水平增高,与防治前相比差异有显著性。临床防治总有效率94.3%(33/35例)。结论 斯奇康注射液辅佐丙酸氟替卡松防治婴幼儿哮喘疗效显著,可作为临床医生综合防治婴幼儿哮喘的较理想方法之一。

关键词:婴幼儿哮喘;丙酸氟替卡松;斯奇康;防治
中图法分类号:R977.1;R725.62 文献标识码:A

Effects of *Siqikang* injection combined with Becotide on prevention and treatment of infantile asthma

HUANG Ying, CHEN Kun-hua, ZHANG Ru-yi, SHI Tian-tian (Department of Respiratory Diseases, Children's Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficiency, mechanisms, and safety of Siqikang injection (BCG-PSN) combined with fluticasone propionate (FP) in treatment of infantile asthma. **Methods** Thirty-five children with asthma (treatment group) were administered with BCG-PSN (3 months) combined with FP (1 year). The other 30 children with asthma (control) were administered orally with ketotifen only. During the follow-up period for more than 1.5 years, the severity of asthma, frequency of asthma attack, pulmonary function, and immunologic function were investigated and evaluated. Results Compared with those in the control group, the pulmonary functions of the treated infants, such as PEF and FEV1, recovered from abnormality ($P<0.01$). Compared with those indices before treatment, alleviated severity of asthma, decreased incidence of asthma attack, serum IgE, sIL-2R, and ratio of CD4/CD8, but increased CD3 T cells were found in children with asthma. The total clinical effective rate reached 91.43% (32/35). Conclusion BCG-PSN combined with FP is one of the effective methods for the treatment and prevention of infantile asthma.

Key words: infantile asthma; fluticasone propionate; Siqikang injection; prevention and treatment

探寻婴幼儿哮喘早期有效的防治方法成为临床医生近年关注的热点。临床发现婴幼儿哮喘急性发作最常见的诱因为反复呼吸道感染[1]。这与此年龄阶段(<3岁)免疫抗病能力低下有关。为了减少哮喘急性发作诱因即反复呼吸道感染,我们在局部吸入皮质激素丙酸氟替卡松(fluticasone propionate, FP)长程防治婴幼儿哮喘的早期阶段,特选择了免疫调节剂斯奇康注射液[卡介苗多糖核酸(BCG-PSN)]作为辅佐治疗。现将其防治前后患儿免疫功能及肺功能检查、临床疗效和安全性总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

65例婴幼儿哮喘为我院哮喘中心病儿,符合全国统一"婴幼儿哮喘"诊断标准[2]。其中男46例,女19例,确诊年龄10个月至1.7岁,平均1.3岁。

1.2 分组与方法

65例婴幼儿哮喘分为两组,防治组35例,对照组30例,两组在年龄、性别、病情、病程方面均无统计学差异。防治组采用

作者简介:黄 英(1957-),女,重庆市人,硕士,副主任医师,副教授 主要从事小儿哮喘的防治方面的研究,发表论文16篇。电话:(023)63624074

收稿日期:2003-09-10;修回日期:2004-01-05

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

早期阶段加用斯奇康注射液(BCG-PSN, 湖南斯奇医药有限公司生产)辅佐治疗, 0.5 mg/次, 肌肉注射, qod× 2 周; 之后每周2次, 连用10周; 丙酸氟替卡松(辅舒酮、FP)气雾剂局部吸入, 最初100 μg/次, 每日3次, 3~6个月视病情稳定后渐减至50 μg/次, 1~2次/d, 维持时间> 1年。每人均配以贮雾罐, 由专科护士耐心教会使用方法, 确保吸药准确。之后每周2次, 连用10周。对照组仅口服酮替芬。

1.3 防治前后肺功能检查

采用美国森迪斯公司2600型肺功能仪, 分别于治疗前、治疗后半年检测婴幼儿潮气呼气容量环, 指标有TV(潮气量)、%T-PF(达峰流速时间百分比)、%V-PF(达峰流速呼气容量百分比)、Cr(气道阻力)、PF(最大呼气峰流速)、V50(肺活量50%时瞬间流速)、V25(肺活量25%时瞬间流速), 检测值达预计值80%以上为正常, > 3项指标在预计值的60%~80%为轻度, 40%~60%为中度损害, < 40%为重度损害。

1.4 防治前后免疫功能检查

血清IgE、SIL-2R(血清可溶性白介素-2受体)水平及T细胞亚群检测, 采用双抗体夹心ELISA法及用流式细胞仪, 双色免疫荧光法(购于美国BD公司), 分别测定血清IgE、SIL-2R水平及T细胞亚群。所有患儿标本采血前4周均未使用免疫制剂, 半年后采血复查。

1.5 随访情况

最初半年1~2个月随访1次, 以后3~4个月随访1次, 平均随访时间> 1.5年。重点随访哮喘急性发作的频度与程度, 防治疗效, 指导与调整用药, 注意有无出现不良反应。疗效判断标准: 按参考文献[2]的支气管哮喘疗效判断标准。

1.6 统计学处理

两均数比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 肺功能测定结果

2.1.1 婴幼儿潮气呼气肺功能各项指标正常值 TV(ml)为8~10 ml/s, %T-PF为40%~60%, %V-PF为40%~60%, Rrs(cmH_2O/ml/s)< 0.5, 治疗组患儿肺功能各项指标防治前均低于正常; PF, V50, V25为防治前后自身比较。治疗组患儿肺功能较防治前各项指标改善明显(P< 0.01)(表1)。

表1 治疗组肺功能各项指标防治前后对比(n=35)

Tab 1 Comparison of indices of the pulmonary function before and after treatment(n=35)

Parameter	Before-treatment	After-treatment
TV(ml)	127.77	198.20**
%T-PF	13.57	28.51**
%V-PF	16.77	29.89**
Rrs (cmH_2O/ml/s)	0.06	0.03**
PF (ml/s)	149.73	243.45**
V50 (ml/s)	113.47	92.36**
V25 (ml/s)	90.31	136.54**

**: P< 0.01, *vs* after-treatment

2.1.2 防治前后肺功能恢复情况比较 防治组患儿肺功能大多数恢复正常, 仅存轻度损害者4/35例, 自然对照组大多存在不同程度损害23/30(轻度损害12例、中度损害7例、重度损害4例), 两组差异显著, χ^2= 28.31, P< 0.01。

2.2 免疫指标检测

两组患儿防治前CD3, CD8比率下降, CD4、CD4/CD8比率增高, 血清IgE、SIL-2R增高, 两组间比较无统计学差异(P> 0.05), 提示哮喘患儿存在免疫功能紊乱。防治组加用斯奇康注射液后CD3、CD8比率增高, CD4、CD4/CD8比率下降, IgE、SIL-2R明显下降, 与治疗前相比有明显统计学差异(表2), 提示斯奇康注射液有较好的免疫功能调节作用。对照组在观察前后各项指标无显著变化(P> 0.05)。治疗后两组间各指标组间比较均有统计学差异(P< 0.01)。

表2 两组患儿防治前后T细胞亚群、血清IgE、SIL-2R变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of changes of T subsets, IgE, and SIL-2R pre- and post-treatment ($\bar{x}\pm s$)

Parameter	Prevention Group		Control	
	Pre(n=35)	Post(n=33)	Pre(n=30)	Post(n=29)
CD3(%)	39.51±7.04	61.54±7.39**	38.73±7.66	38.06±6.41
CD4(%)	40.14±5.57	36.23±5.03**	36.40±7.81	35.06±6.49
CD8(%)	19.29±3.10	22.60±4.04**	19.56±3.95	20.10±4.08
CD4/CD8	2.18±0.43	1.69±0.45**	2.07±0.36	1.92±0.38
IgE(U/L)	675.91±438.84	115.20±75.62**	714.93±438.84	534.33±276.64**
SIL-2R	573.708±310.74	303.29±96.29**	568.71±114.20	559.63±111.09

**: P< 0.01, *vs* before prevention and treatment

2.3 防治组与对照组在临床随访哮喘发作严重度的比较

临床随访显示防治组哮喘发作明显减少, 程度减轻, 部分患儿已不再发作, 仍有发作的患儿由于程度较轻多数仅需口服或吸入β_2受体兴奋剂即可缓解, 较少需要急诊静脉给药, 甚至住院治疗, 而未行防治组, 多数婴幼儿哮喘患儿哮喘急性发作, 程度较重, 常需门诊急诊静脉给药, 甚至住院治疗, 两组患儿在哮喘发作严重度方面存在显著差异(表3)。

表3 防治组与对照组治疗后病情程度比较

Tab 3 Comparison of clinical severity between the treatment group and the control group

Group	n	Remission (> 6 Months)	Mild attack	Moderate attack	Severe attack
Prevention	35	24*	6*	3*	2*
Control	30	4	8	11	7

*: P< 0.001, *vs* control

2.4 斯奇康注射液辅佐丙酸氟替卡松联合防治的疗效

防治组临床总有效率94.3%(临床缓解+显效+有效为33/35例), 与对照组相比有显著差异(表4)。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 4　防治组与对照组防治疗效比较

Tab 4　Comparison of therapeutic efficacy between the treatment group and the control group

Group	*n*	Clinical remission(%)	Significant effect (%)	Effective (%)	No effect (%)
Prevention	35	24 (0.69) *	6 (0.17) *	3 (0.08) *	2(0.06) *
Control	30	4 (0.13)	9 (0.30)	5 (0.17)	12(0.40)

*: $P<0.01$, *vs* control

3　讨论

婴幼儿哮喘急性发作的常见诱因为各种呼吸道感染, 尤其是病毒感染。反复呼吸道病毒感染常常引起气道上皮损伤, 增加神经纤维末梢暴露, 加之哮喘患儿本身具有的潜在高过敏特异体质, 则逐渐形成气道慢性炎症与气道高反应性, 显示出反复呼吸道病毒感染与婴幼儿哮喘关系十分密切[1]。反复呼吸道病毒感染与免疫功能紊乱, 尤其细胞免疫功能的降低有关[3,4]。本组婴幼儿哮喘防治前血清 SIL-2R 水平增高及 CD4、CD4/CD8 降低, 与文献[5] 报道一致。高水平的血清 SIL-2R 不仅可抑制 T 细胞的增殖反应, 减低 NK 细胞活性, 而且还能影响 B 细胞功能及免疫球蛋白浓度[6]。如果哮喘患儿存在持续性细胞免疫功能低下, 低下的免疫状态使机体再次成为易感者, 诱发哮喘, 形成恶性循环。

因此在婴幼儿哮喘防治方案中既应注重针对哮喘病的主要病理基础——气道慢性炎症的治疗, 使用局部吸入皮质激素; 同时又应注重调节或增强病儿的免疫功能, 亦很关键。尤其临床观察到局部吸入皮质激素减轻或治疗气道特异性炎症, 起效还需要一段时间, 在这早期阶段尽可能通过增强病儿的免疫功能, 以避免呼吸道病毒感染的触发诱因。斯奇康注射液(卡介苗多糖核酸)是一种新型免疫调节剂, 为新一代卡介苗提取物, 恰好具有调节或增强病儿的细胞免疫功能的作用[7,8]。研究显示血清SIL-2R 及 T 淋巴细胞亚群均能反映机体免疫功能状态, 可视为细胞免疫功能状态的客观指标。血清SIL-2R 是活化的淋巴细胞膜 IL-2R 的α链成分, 由细胞膜脱落入血循环而形成, 其水平高低是反映淋巴细胞激活的指标[9]。本防治组婴幼儿哮喘患儿 35 例采用丙酸氟替卡松(辅舒酮 、FP)气雾剂局部吸入的初期加用了斯奇康注射液治疗后, 随着免疫调节功能的发挥, 血清 SIL-2R 水平降低降低及 CD4、CD4/CD8 比值的增高, 呼吸道感染次数明显减少, 加之局部吸入皮质激素气道抗炎作用的产生, 哮喘急性发作的次数也明显减少, 两药协同防治疗效显著。临床随访显示防治组哮喘发作明显减少, 程度减轻, 部分患儿已不再发作, 仍有发作的患儿由于程度较轻多数仅需口服或吸入 β_2 受体兴奋剂即可缓解, 较少需要急诊静脉给药, 甚至住院治疗。而未行防治组, 多数哮喘患儿哮喘急性发作程度较重, 常需门诊急诊静脉给药, 甚至住院治疗, 两组患儿在急性发作给药途径方面存在显著差异。防治组肺功能恢复理想, 与对照组比较有显著差异。防治组随访中未发现激素应用的全身副作用和局部应用副作用, 如声嘶、鹅口疮, 斯奇康注射液注射治疗中无 1 例出现过敏反应。防治组与对照组防治疗效比较, 总有效率高达94.3%。

近年来临床诊断婴幼儿哮喘年龄逐渐提前, 尤其 1~2 岁内的婴幼儿哮喘病儿增多, 特别应积极重视早期防治。本研究显示免疫调节剂斯奇康注射液能调节或增强病儿的免疫功能, 能减少呼吸道病毒感染这一哮喘急性发作的触发诱因, 作为局部吸入皮质激素丙酸氟替卡松长程防治的早期辅佐治疗, 具有显著的增强和协同作用, 是婴幼儿哮喘早期、长程防治的理想选择。

参考文献:

[1] Johnston S L, Pattemore P K, Sanderson G, *et al*. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children[J]. BMJ, 1995, 310(6898): 1225-1229.

[2] 陈青智, 俞善昌, 董宗析, 等. 全国儿科哮喘防治组. 儿童哮喘防治常规(试行)[J]. 中华儿科杂志, 1998, 36(12): 747-751.

[3] Avanzini M A, Bjorkander J, Soderstrom R, *et al*. Qualtitative and quantitative analyses of the antibody response elicited by Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide tetanus toxoid conjugates in adults with IgG subclass deficiencies and frequent infections[J]. Clin Exp Immunol, 1994, 96(1): 54-58.

[4] Kapellerova A, Kasanicka A, Ponce J, *et al*. IgG subclasses in children with recurrent respiratory diseases[J]. Cesk Peditar, 1993, 48(12): 697-700.

[5] Umetsu D T, Dekruyff R H. TH1 and TH2 $CD4^+$ cells in human allergic diseases[J]. J Allergy Clin Immunol, 1997, 100(1): 1-6.

[6] 徐丽园, 周文丽, 刘成玉, 等. 反复呼吸道感染病儿血清 sIL-2R 水平和 T 细胞亚群的变化及意义[J]. 中国免疫学杂志, 1995, 11(6): 381-382.

[7] William O C, Cookson M, Moffatt M F. Asthma: An epidemic in the absence of infection[J]? Science, 1997, 275(5296): 41-42.

[8] Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, *et al*. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder[J]. Science, 1997, 275(5296): 77-79.

[9] 常克萍. 反复呼吸道感染患儿细胞及体液免疫功能及血清 sIL-2R 水平监测的临床研究[J]. 临床儿科杂志, 2000, 18(6): 352-354.

(编辑　张　宁)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net