DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.04.006

论著

文章编号:1000-5404(2000)04-0318-03

儿童哮喘α1-抗糜蛋白酶杂合缺失研究

尹晓娟,李为明,魏红光,光丽霞,崔凤文,奚 敏,艾友萍,刘晓蓉,温恩懿 (第三军医大学附属新桥医院小儿科,重庆 400037)

提 要:目的 探讨α1-抗糜蛋白酶(α1-antichymotrypsin,α1-ACT)杂合缺失是否为儿童哮喘发病的遗传因素。方法 应用火箭免疫电泳技术检测90例哮喘儿童、180例健康儿童及200例健康成人血浆α1-ACT含量,家系调查确定α1-ACT杂合缺失,统计学方法分析α1-ACT杂合缺失和非缺失患儿的有关临床资料。结果 哮喘组、儿童对照组以及成人对照组α1-ACT杂合缺失频率依次为4.4%、0、0.05%,哮喘组较成人对照组明显增高[Prevalence radio(PR)=8.89,χ^2_{MH}=5.68,95%置信区间(1.47,53.60),$P<0.05$];且α1-ACT杂合缺失患儿哮喘初发年龄早、住院次数多、放射性过敏原吸附试验阳性率显著增高[PR=3.91,χ^2_{MH}=10.190,95%置信区间(1.69,9.03),$P<0.01$]。结论 α1-ACT杂合缺失与儿童哮喘发病及其严重性存在一定的联系。

关键词:儿童哮喘;α1-抗糜蛋白酶;杂合缺失
中图法分类号:R725.622.502 文献标识码: A

Study of heterozygous deficiency of α1-antichymotrypsin in childhood asthma

YIN xiao-juan, LI Wei-ming, WEI Hong-guang, GUANG Li-xia, CUI Feng-wen, XI Min, AI You-ping, LIU Xiao-rong, WEN En-yi (Department of Pediatrics, Xinqiao Hospital, Third Military Medical Unviersity, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate whether heterozygous deficiency of α1-antichymotrpsin (α1-ACT) is a factor of the pathogenesis of childhood asthma. **Methods** 90 children with childhood asthma, 180 healthy children and 200 healthy adults were examined for serum level of α1-ACT with rocket immunoelectrophoresis. Heterozygous deficiency of α1-ACT was determined on the basis of family history. The clinical materials of asthmatic children with or without heterozygous α1-ACT deficiency were analyzed statistically. **Results** The rate of heterozygous deficiency of α1-ACT was 4.4% in childrenn with childhood asthma, 0% in healthy children and 0.5% in healthy adults. The rate of heterozygous deficiency of α1-ACT was far higher in the asthmatic children than in healthy adults (Prevalence ratio =8.89, χ^2_{MH}=5.68, 95% confidence interval 1.47, 53.60, $P<0.05$). The children with heterozygous deficiency of α1-ACT experienced the first onset of asthma in a far younger age and were hospitalized more frequently. And they had a higher positive rate of radioactivesensitizintest (Prevalence ratio =3.91, χ^2_{MH}=10.190, 95% confidence interval 1.69, 9.03, $P<0.01$). **Conclusion** These findings suggest that there is a possible association of heterozygous deficiency of α1-ACT with childhood asthma and with the severity of childhood asthma to some degree.

Key words: childhood asthma; α1-antichymotrypsin; heterozygous deficiency

支气管哮喘是儿童常见的呼吸系统变态反应性炎症,是由免疫、遗传、环境及其它因素共同引起的多基因遗传病,国外研究显示α1-ACT杂合缺失是哮喘发病的重要因素[1,2],本研究对90例哮喘儿童血浆α1-ACT含量及其某些临床指标进行了分析,以探讨α1-ACT杂合缺失是否为儿童哮喘发病的遗传因素。

1 材料与方法

1.1 研究对象及样本选择

1.1.1 研究对象 按1992年10月全国儿科哮喘协作组制定的《儿童哮喘诊断标准》[3]随机选择彼此无关的本院儿科门诊和住

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39570749)

作者简介:尹晓娟(1966—),女,湖南省邵阳市人,硕士,主治医师,主要从事α1-抗糜蛋白酶遗传缺陷在中国人发病中的作用方面的研究,发表论文8篇。电话:(023)68755602

收稿日期:1999-07-06;修回日期:1999-12-22

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

院汉族哮喘儿童 90 例作为哮喘组，年龄为 0.25～12.75 岁[(6.2±4.2)岁]，男女之比 55∶35；并选择彼此无关的本院儿童保健门诊、幼儿园及上桥小学汉族健康儿童 180 例作为儿童对照组，年龄为 0.04～13.2 岁[(6.2±4.1)岁]，男女之比 112∶68；健康献血员 200 例(男女各半)作为成人对照组。

1.1.2 血浆样本　470 份血样采自研究对象，哮喘组在缓解期采血；用于家系调查的 48 份血样，采自 3 组的 25 个汉族家庭的父母。所有血样均用 ACD 液抗凝。

1.2 主要试剂

人血浆蛋白标准品(α1-ACT 0.3 g/L)、兔抗人 α1-ACT 抗血清(DAKO，丹麦)；丙烯酰胺(GibcoBRL，美国)；考马氏亮兰 R_{250}(CBBR250，华美公司)、琼脂糖(Promega，德国)。

1.3 方法

1.3.1 血浆 α1-ACT 含量测定　采用常规火箭电泳法。琼脂糖凝胶中含 1∶280(V∶V)稀释的兔抗人 α1-ACT 抗血清，用不同稀释度的正常人血浆蛋白成分参考血浆作标准，CBBR250 染色，根据峰高及已知 α1-ACT 含量作标准曲线，由标准曲线求得样本 α1-ACT 含量。

1.3.2 α1-ACT 杂合缺失确定标准　参照文献[2]，血浆 α1-ACT 正常下限(%)＝100－2×标准差。成人对照组血浆 α1-ACT 含量(g/L)均值为 100%，3 组个体血浆 α1-ACT 含量分别除以成人对照组含量均值求得各自个体百分数。对 3 组中血浆 α1-ACT 百分数低于成人对照组正常下限个体，进行家系调查，凡其父母一方血浆 α1-ACT 百分数亦低于成人对照组正常下限者，则判为 α1-ACT 杂合缺失。

1.3.3 临床资料分析　基于病史记载，在哮喘组观察 α1-ACT 杂合缺失与非缺失患者在如下指标是否存在差异：哮喘的初发年龄、发作住院次数、湿疹、食物过敏史、治疗情况以及放射性过敏原吸附试验结果。

1.3.4 统计学处理方法　杂合缺失频率＝组内杂合缺失个体数÷组总个体数。用 Mantel-Haenszel χ^2_{MH} 检验法检验组间杂合缺失频率及杂合缺失频率比差异显著性，并计算杂合缺失频率比(PR)及其 95%的置信区间；用 t 检验及 Fisher 确切概率法比较哮喘组内 α1-ACT 杂合缺失组及 α1-ACT 非杂合缺失组与某些临床指标的差异性。

2 结果

2.1 α1-ACT 杂合缺失频率

哮喘组血浆 α1-ACT 为(101.3±37.76)%与儿童对照组(98.8±27.72)%无显著差异($P>0.05$)。但当年龄≥10 岁时，哮喘亚组血浆 α1-ACT 为(70.56±18.59)%明显低于同年龄儿童对照亚组(90.27±16.59)%($P<0.01$)。在 3 组中筛查血浆 α1-ACT 百分数低于成人对照组正常下限的个体，结果显示哮喘组 10 例、儿童对照组 10 例，成人对照组 5 例。经过 25 个家系的 48 位父母(哮喘组 20 位，儿童对照组 20 位，成人对照组 8 位)进行家系调查，哮喘组 5 个家系的父母一方、成人对照组 1 个家系的父母一方血浆 α1-ACT 百分数低于成人对照组正常下限，因而哮喘组 4 例、成人对照组 1 例确定为 α1-ACT 杂合缺失。哮喘组、儿童对照组及成人对照组 α1-ACT 杂合缺失频率依次为 4.4%(4/90)、0(0/180)、0.5%(1/200)。哮喘组父母 α1-ACT 杂合缺失的频率为 20%(4/20)比成人对照组 0.5%(1/200)显著增高[PR＝40，χ^2_{MH}＝30.986，95%置信区间(31.48，48.52)，$P<0.001$]；哮喘组 α1-ACT 杂合缺失频率 4.4%(4/90)比成人对照组 0.5%(1/200)也明显增高[PR＝8.89，χ^2_{MH}＝5.68，95%置信区间(1.47，53.60)，$P<0.05$]。

2.2 α1-ACT 杂合缺失与儿童哮喘临床联系

90 例儿童哮喘按有无 α1-ACT 杂合缺失分析其临床资料，结果见表 1。α1-ACT 杂合缺失患者与非缺失患者比较，初发年龄早，哮喘住院次数多；放射性过敏原吸附试验(RAST)阳性率显著增高[PR＝3.91，χ^2_{MH}＝10.190，95%置信区间(1.69，9.03)，$P<0.01$]。此外，对药物(包括酮替芬、氨茶碱以及肾上腺皮质激素等)治疗的敏感性及疗效方面无显著差异。

表 1　儿童哮喘临床资料

Tab 1　Clinical spectrum of childhood asthma

Item	Heterozygous deficiency of α1-ACT		P
	Positiveness	Negativeness	
Boys ($n=55$)	2(3.6%)	53(96.4%)	
Girls ($n=35$)	2(5.7%)	33(94.3%)	
Age of first onset (years)	1.8±0.91	2.92±1.05	<0.05
No. hospital admissions of onset	5.5±3.1	2.38±2.1	<0.01
Eczema	3(75.0%)	31(36.0%)	<0.05
Food allergy	1(25.0%)	18(21.0%)	>0.05
RAST for foodstuffs	4(100%)	22(25.0%)	<0.01

3 讨论

α1-ACT 是丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员之一，特异性地灭活蛋白水解酶的水解作用，同时是一种主要的急性相反应蛋白，尤其在支气管液中的浓度较高。早在 1986 年，Eriksson 等发现了 α1-ACT 杂合缺失变异体，瑞典人群该缺陷症的基因频率为 0.003，遗传方式为常染色体显性遗传。此后 Lindmark 等[2]发现 α1-ACT 杂合缺失与儿童哮喘相关联。本研究哮喘组血浆 α1-ACT 浓度与儿童对照组无显著差异，但当年龄≥10 岁时，哮喘亚组血浆 α1-ACT 百分浓度明显低于同年龄儿童对照亚组。这种较低的血浆 α1-ACT 浓度可能由哮喘本身或者 α1-ACT 杂合缺失所致。哮喘是一种气道的炎症反应，血浆 α1-ACT 是一种急性相反应蛋白，根据文献[4]报道及本研究的早期观察，哮喘发作时其含量增加，故哮喘本身不可能引起血浆 α1-ACT 浓度下降，所以当年龄≥10 岁时，哮喘组血浆 α1-ACT 浓度较低反映了在哮喘儿童中 α1-ACT 杂合缺失的发生率较高。

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

实验及临床研究表明，α_1-ACT 可以保护肺组织免遭组织蛋白酶 G 的蛋白水解作用。有学者用呼吸量测定法对 α_1-ACT 杂合缺失的中年妇女以及匹配对照组的肺功能进行测定，结果表明前者的残气量和功能容量明显增高，亚临床型肺气肿在 α_1-ACT 杂合缺失个体中的患病率高[5]。本研究哮喘组 α_1-ACT 杂合缺失频率明显高于儿童及成人对照组，提示 α_1-ACT 杂合缺失增加了儿童患哮喘的危险性，与文献[2]报道一致。本文 α_1-ACT 杂合缺失的患者哮喘初发年龄早、发作住院次数多、RAST 阳性率明显增高，这提示 α_1-ACT 杂合缺失可能与哮喘(尤其是过敏性哮喘)的严重性存在一定的联系。

3 组中 25 例血浆 α_1-ACT 浓度低于成人对照组正常下限，经家系调查，仅 5 例确定 α_1-ACT 杂合缺失。另 20 例可能是由于生理变异体所致[2]，当然也不能绝对排除由于父母血浆 α_1-ACT 浓度暂时升高、成人对照组 2 个家系只调查单亲而致的假阴性结果。这些个体是否为 α_1-ACT 杂合缺失还需进一步确证。

本研究表明 α_1-ACT 杂合缺失可能与儿童哮喘发病及其严重性存在一定的联系，我们的工作是初步的，需要靠更多的样本及进一步的技术分析，以期加深人们对这些现象的理解。

参考文献：

[1] Lindmdrk B. Asthma and heterozygous α_1-antichymotrypsin deficiency：a possible association[J]. J Intern Med, 1990, 227(2):115－118.

[2] Lindmark B, Svenonius E, Eriksson S. Heterozygous α_1-antichymotrypsin and PiZ α_1-antitrypsin deficiency, Prevalence and clinical spectrum in asthmatic children[J]. Allergy, 1990, 45(3):197－203.

[3] 全国儿科哮喘协作组．儿童哮喘诊断标准和治疗常规[J]．中华儿科杂志, 1993, 31(3):222－224.

[4] 尹晓娟，李为明．α_1-抗糜蛋白酶的研究进展[J]．四川医学, 1999, 20(3):281－283.

[5] Lindmark B, Arborelius M, Eriksson S. Pulmonary function in middle-age women with heterozygous deficiency of the serine protease inhibitor α_1-antichymotrypsin[J]. Am Rev Respir Dis, 1990, 141(4 pt 1):884－888.

(编辑 薛国文)

经验与短篇

文章编号：1000-5404(2000)05-0320-01

淋球菌性腹膜炎诊治体会

The diagnosis and treatment of gonococoal peritonitis

潘金国，张 耘 (重庆市第九人民医院外科，重庆 400700)

淋球菌性腹膜炎近年来发病呈上升趋势，一般为女性病人，且发病后与阑尾炎穿孔腹膜炎较难区别，易发生误诊。作者近年来共收治 7 例，现报告如下。

1 临床资料

本组均为女性；年龄 17～31 岁，平均 21.6 岁。从事娱乐业 5 例，居民 2 例。发病 48 h 内入院 2 例，48 h 以上 5 例。

临床表现及体征：主诉以右下腹疼痛起病的 2 例，以整个下腹部疼痛起病 5 例，伴有恶心、呕吐 3 例，伴有畏寒、发烧 3 例。体格检查，7 例病人均有全下部压痛、反跳痛、肌紧张，其中有 2 例病人以右下腹压痛为主；腹腔穿刺中 7 例病人有 4 例腹穿抽出淡红色稀薄脓液，作细菌涂片检查，革兰氏阴性双球菌阳性。

作者简介：潘金国(1958－)，男，江苏省盐城市人，副主任医师，发表论文 11 篇。电话：(023)68860966

收稿日期：1999-07-20；修回日期：1999-12-29

2 治疗与结果

2.1 手术治疗 3 例

病人入院后常规急诊术前准备，选择右中下腹直肌切口进腹，见腹腔内有较多淡红色稀薄脓液。吸尽脓液后探查，见阑尾轻度充血水肿，无穿孔，双侧附件有明显的充血水肿，盆腔内有较多脓液，其余脏器未见异常，常规行阑尾切除术，冲洗腹腔，放置引流关腹。术后给予抗炎对症治疗，1 周后拆线痊愈出院。细菌涂片报告，革兰氏阴性双球菌阳性。

2.2 保守治疗 4 例

病人入院后经妇科会诊，作白带涂片检查，报告为革兰氏阴性双球菌，腹腔穿刺有 2 例抽出淡红色稀薄脓液，涂片报告亦为革兰氏阴性双球菌，诊断为淋球菌性腹膜炎，经抗炎对症处理，3 d 后腹痛消失，5 d 痊一愈出院。

(下转 323 页)

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