

西替利嗪联合布地奈德对支气管哮喘患儿疗效及血清 TGF- β_1 、MCP-1、SDF-1 水平的影响

李新华, 闫一娇, 林春艳, 魏圣森(鱼台县人民医院, 山东 济宁 272300)

摘要: 目的 研究西替利嗪联合布地奈德(budesonide, BUN)对支气管哮喘患儿治疗效果及血清转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、基质细胞衍生因子-1(SDF-1)水平的影响。方法 将 94 例急性发作期哮喘患儿随机均分为观察组(西替利嗪联合 BUN, $n=47$)和对照组(BUN, $n=47$)进行治疗, 疗程 7 d, 比较 2 组治疗效果、临床症状、肺功能指标及血清 TGF- β_1 、MCP-1、SDF-1 水平变化。结果 观察组和对照组治疗有效率分别为 95.74%和 82.98%($P<0.05$); 观察组咳嗽、憋喘症状及哮鸣音、湿罗音等体征消失时间少于对照组($P<0.05$); 治疗后, 2 组患儿第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁ 占预计值百分比(FEV₁%)及呼气峰值流速(PEF)均明显升高($P<0.05$), 且观察组 FEV₁、FEV₁%及 PEF 高于对照组($P<0.05$); 治疗后, 2 组血清 TGF- β_1 、MCP-1 及 SDF-1 水平明显降低($P<0.05$), 且观察组血清 TGF- β_1 、MCP-1 及 SDF-1 水平低于对照组($P<0.05$)。结论 西替利嗪联合 BUN 治疗哮喘患儿可有效降低血清 TGF- β_1 、MCP-1 及 SDF-1 表达水平, 减轻呼吸道炎症反应, 从而改善患儿症状, 提高治疗效果。

关键词: 小儿支气管哮喘; 西替利嗪; 布地奈德; 转化生长因子 β_1 ; 单核细胞趋化蛋白-1; 基质细胞衍生因子-1

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)16-1998-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.16.014

引用本文: 李新华, 闫一娇, 林春艳, 等. 西替利嗪联合布地奈德对支气管哮喘患儿疗效及血清 TGF- β_1 、MCP-1、SDF-1 水平的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(16): 1998-2001.

Efficacy of Cetirizine Combined with Budesonide on Children with Bronchial Asthma and its Effects on Levels of Serum TGF- β_1 , MCP-1 and SDF-1

LI Xinhua, YAN Yijiao, LIN Chunyan, WEI Shengsen(Yutai People's Hospital, Jining 272300, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the effects of cetirizine combined with budesonide(BUN) on treatment and levels of serum transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1) and stromal-derived factor-1(SDF-1) in children with bronchial asthma. **METHODS** Ninety four cases of children with acute episode of asthma were randomly and evenly divided into observation group(cetirizine combined with BUN, $n=47$) and control group(BUN, $n=47$), and they were treated for 7 d. The treatment effects, clinical symptoms, pulmonary function indexes and levels of serum TGF- β_1 , MCP-1 and SDF-1 were compared between the two groups. **RESULTS** The effective rate of treatment in observation group and control group were 95.74% and 82.98% respectively($P<0.05$). The disappearance times of signs of cough, asthmatic symptoms, wheezing and wet rales in observation group were less than those in control group($P<0.05$). After treatment, the forced expiratory volume in 1 second(FEV₁), the percentage of FEV₁ in predicted value(FEV₁%) and peak expiratory flow(PEF) were significantly increased in the two groups($P<0.05$), and the levels of FEV₁, FEV₁% and PEF in observation group were higher than those in control group($P<0.05$). After treatment, the levels of serum TGF- β_1 , MCP-1 and SDF-1 were significantly decreased in the two groups($P<0.05$), and the levels in observation group were lower than those in control group($P<0.05$). **CONCLUSION** Cetirizine combined with BUN for asthmatic children can effectively reduce the expression levels of serum TGF- β_1 , MCP-1 and SDF-1, and relieve the respiratory tract inflammation, thereby improving the symptoms and treatment effects.

KEYWORDS: bronchial asthma in children; cetirizine; budesonide; transforming growth factor- β_1 ; monocyte chemoattractant protein-1; stromal-derived factor-1

支气管哮喘(以下简称哮喘)是小儿常见呼吸道疾病, 大量研究表明, 该病因 Th2 系优势表达和 Th1/Th2 失衡导致细胞因子释放异常和机体免疫耐受功能受损, 从而造成机体正常组织受到免疫细胞及炎症因子破坏, 其中转化生长因子- β_1

(transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)及基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)是强烈的淋巴细胞趋化因子, 在哮喘等过敏反应发生发展过程中发挥重要作用^[1-2]。激

作者简介: 李新华, 男, 副主任医师 Tel: 13563703982 E-mail: lihuaxtp@126.com

素是目前控制气道炎症的主要药物,采用布地奈德(budesonide, BUN)雾化吸入能有效缓解哮喘症状,但长期大剂量吸入仍有较多不良反应,随着对哮喘发病机制研究不断深入和透彻,国内外学者逐渐认识到组胺等炎症介质是造成呼吸道平滑肌痉挛和水肿并引起相应临床症状的直接原因,因此采用抗组胺药物治疗小儿哮喘具有确切效果^[3-4]。本实验主要研究抗组胺药物西替利嗪联合 BUN 对支气管哮喘患儿临床症状及血清 TGF- β_1 、MCP-1 及 SDF-1 水平的影响,为进一步提升儿童哮喘治疗效果提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 7 月—2018 年 7 月鱼台人民医院住院的急性发作期哮喘患儿 94 例,经医院伦理委员会批准,采用随机数字表法将患儿均分为 2 组,各 47 例。观察组男 26 例,女 21 例,年龄 4~14 岁,平均(7.92 $\pm$ 1.43)岁,病程 5 个月~4 年,平均(2.17 $\pm$ 0.39)年,其中轻度患儿 29 例,重度 18 例;对照组男 28 例,女 19 例,年龄 4~14 岁,平均(8.24 $\pm$ 1.52)岁,病程 3 个月~4 年,平均(2.31 $\pm$ 0.42)年,其中轻度患儿 32 例,重度 15 例;2 组患儿基本情况差异无统计学意义。

1.2 纳入标准

①符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》中相关诊断及分期标准^[5];②年龄 4~14 岁;③患儿家属知晓本研究并签署同意书。

1.3 排除标准

排除标准:①伴其他呼吸道病变或发育不良;②伴严重系统性或消耗性疾病;③此前 4 周内呼吸道感染史或激素应用史;④此前 1 周内曾应用抗组胺或抗白三烯药物等药物进行干预者;⑤无法耐受本研究所用药物。

1.4 治疗方法

对照组患儿给予 BUN 气雾剂(阿斯利康制药有限公司,批号:312584;规格:每喷 50 μ g)雾化治疗,每次 100 μ g,每天 2 次,吸入后嘱患儿憋气 10 s,然后以温水冲洗口腔。观察组患儿加用西替利嗪片(重庆华邦制药有限公司,批号:2015076;规格:5 mg),每次口服 5 mg,每天 1 次;2 组疗程均为 7 d。

1.5 观察指标

①临床疗效:根据治疗 7 d 时患儿症状、体征

以及实验室检查结果进行评估,其中患儿咳嗽、咳痰等症状及哮鸣音等体征基本消失,缺氧状态明显改善为显效;患儿咳嗽、咳痰等症状好转,哮鸣音减弱为有效;患儿症状无明显改变或加重为无效。②临床症状:记录 2 组患儿治疗后咳嗽、憋喘症状及肺部哮鸣音和湿罗音消失时间。③肺功能:采用 RSFJ800 肺功能测定仪(成都日升公司生产)检测 2 组治疗前后第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)、FEV₁ 占预计值百分比(FEV₁%)以及呼气峰值流速(peak expiratory flow, PEF)。④血清 TGF- β_1 、MCP-1 及 SDF-1 水平:采集 2 组患儿治疗前后外周静脉血,采用 ELISA 法检测血清 TGF- β_1 (晶美公司,批号:20140627)、MCP-1(索尔生物科技有限公司,批号:20150914)及 SDF-1(MERCK 公司,批号:E-EL-120017),操作严格按照试剂盒说明书操作。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 软件,计数资料以率(%)表示,组间对比进行 χ^2 检验;等级资料分析采用秩和检验;计量资料使用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 值检验,组内不同时间点比较采用配对样本 t 检验;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患儿临床疗效比较

观察组和对照组治疗有效率分别为 95.74%和 82.98%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表 1。

表 1 2 组患儿临床疗效比较($n=47$)

Tab. 1 Comparison of clinical efficacy between two groups of children($n=47$)

分组	治疗效果			有效率 n(%)
	显效	有效	无效	
观察组	21(44.68)	24(51.06)	2(4.26)	45(95.74)
对照组	16(34.04)	23(48.94)	8(17.02)	39(82.98)
Z/χ^2		1.594		4.029
P		0.111		0.045

2.2 2 组患儿症状、体征消失时间比较

观察组咳嗽、憋喘症状及哮鸣音、湿罗音等体征消失时间明显少于对照组($P < 0.05$)。结果见表 2。

2.3 2 组患儿治疗前后肺功能比较

治疗后,2 组患儿 FEV₁、FEV₁% 及 PEF 均明显升高($P < 0.05$),且观察组 FEV₁、FEV₁% 及 PEF 明显高于对照组($P < 0.05$)。结果见表 3。

表 2 2 组患儿症状、体征消失时间比较($\bar{x} \pm s$, $n=47$)

Tab. 2 Comparison of disappearance time of symptoms and signs between the two groups($\bar{x} \pm s$, $n=47$)

分组	咳嗽	憋喘	哮鸣音	湿罗音
观察组	6.49±1.37	2.98±0.64 ¹⁾	5.04±1.07 ¹⁾	5.71±1.26 ¹⁾
对照组	7.26±1.84	3.41±0.85	5.63±1.48	6.29±1.52

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.05$.

2.4 2 组患儿治疗前后血清 TGF- β_1 、MCP-1 及 SDF-1 水平比较

治疗后, 2 组血清 TGF- β_1 、MCP-1 及 SDF-1 水平明显降低($P<0.05$), 且观察组血清 TGF- β_1 、MCP-1 及 SDF-1 水平明显低于对照组($P<0.05$)。结果见表 4。

3 讨论

儿童哮喘是由遗传、环境及免疫机制异常等因素共同作用导致的呼吸道慢性炎症, 其典型特征为气道高反应性和可逆性气流受限, 当患儿受寒冷空气等外界刺激时, 容易发生呼吸道痉挛, 造成咳嗽、喘息、呼吸困难等症状, 长期反复发作可导致慢阻肺、肺气肿等严重并发症^[6-7]。2013 年流行病学调查结果显示, 我国儿童哮喘发病率呈上升趋势, 在城市 0~14 岁儿童中累积患病率为 0.48%~7.57%, 平均水平约 3.02%, 不仅对儿童身心健康和生长发育造成不利影响, 也给家庭和社会带来沉重负担, 表明我国儿童哮喘控制效果欠理想, 寻找更为安全有效的哮喘治疗方法依然是临床面临的艰巨任务^[8-9]。本研究采用西替利嗪联合 BUN 治疗哮喘患儿取得良好效果。

因哮喘本质为呼吸道慢性炎症性病变, 故采用激素类药物治疗对控制炎症反应和减轻气道高反应性均具有确切效果, BUN 可有效维持细胞膜结构稳定, 减少抗体合成, 抑制免疫反应, 从而使组胺等炎症介质合成减少, 局部抗过敏及抗感染效果显著, 与其他激素类药物相比, BUN 半衰期短, 代谢速度较快, 因而安全性更高, 且采用吸入途径给药, 可进一步减少其全身性不良反应, 且同时增加药物在气道内滞留时间, 增强局部药效^[10-12]。西替利嗪为选择性组胺 H1 受体阻滞剂, 能有效抑制组胺激活或诱导靶细胞聚集、浸润, 抑制肥大细胞等释放更多炎症介质, 从而达到减轻炎症反应, 缓解临床症状的效果; 同时西替利嗪可有效拮抗组胺所致变态反应, 降低气道反应性, 从而缓解哮喘患儿咳嗽、憋喘等症状, 改善患儿肺功能, 促进患儿康复; 此外西替利嗪难以通过血脑屏障, 因此几乎不抑制大脑中枢 H1 受体生理作用, 用药安全性较高^[13-16]。孙妍等^[17]报道显示西替利嗪联合 BUN 治疗小儿哮喘急性发作有利于调节患儿免疫应答和炎症反应, 促进患儿康复。本研究中观察组治疗有效率为 95.74%, 较对照组 82.98% 明显升高, 且观察组治疗后咳嗽、憋喘等症状及哮鸣音、湿罗音等体征消失速度更快, FEV₁、FEV₁% 及 PEF 等肺功能指标改善幅度更大, 表明西替利嗪联合 BUN 治疗儿童哮喘可快速缓解患儿临床症状, 改善患儿肺功能, 提高治疗效果, 证实 BUN 和西替利嗪作用机制和作用部位均不相同, 联合用药可产生叠加效果, 故治疗效果优于仅用 BUN 治疗者, 与既往研究结果基本一致^[17]。

表 3 2 组患儿治疗前后肺功能比较($\bar{x} \pm s$, $n=47$)

Tab. 3 Comparison of pulmonary function before and after treatment between the two groups($\bar{x} \pm s$, $n=47$)

分组	FEV ₁ /L		FEV ₁ %		PEF/L·min ⁻¹	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.32±0.16	1.95±0.24 ¹⁾²⁾	62.93±4.17	78.36±5.49 ¹⁾²⁾	4.05±0.71	6.42±0.96 ¹⁾²⁾
对照组	1.29±0.18	1.74±0.21 ¹⁾	64.25±4.08	75.61±4.82 ¹⁾	4.13±0.68	5.94±0.87 ¹⁾

注: 与同组治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组比较, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with the same group before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P<0.05$.

表 4 2 组患儿治疗前后血清 TGF- β_1 、MCP-1 及 SDF-1 水平比较($\bar{x} \pm s$, $n=47$)

Tab. 4 Comparison of serum TGF- β_1 , MCP-1 and SDF-1 levels between the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, $n=47$)

分组	TGF- β_1 /ng·mL ⁻¹		MCP-1/pg·mL ⁻¹		SDF-1/ng·L ⁻¹	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52.61±7.49	45.27±6.35 ¹⁾²⁾	81.43±9.56	58.39±5.13 ¹⁾²⁾	602.47±71.45	417.82±56.76 ¹⁾²⁾
对照组	53.42±7.83	48.64±6.78 ¹⁾	80.97±9.28	63.72±5.84 ¹⁾	598.36±70.92	452.68±61.52 ¹⁾

注: 与同组治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组比较, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with the same group before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P<0.05$.

Th2 优势表达和 Th1/Th2 失衡是哮喘发生机制中极为重要的环节, Th2 系淋巴细胞释放白介素 3, 4, 5, 8, 11, 13, 17 以及 TGF- β_1 等促炎因子, 参与哮喘发病和病程进展, 其中 TGF- β_1 是引起气道重塑和肺纤维化的主要细胞因子, 其表达水平随哮喘患儿病情加重显著升高; MCP-1 可特异性激活并促进单核巨噬细胞聚集和增殖, 募集炎症介质, 同时诱导组胺释放并介导呼吸道迟发性变态反应, 在气道炎症、过敏及高反应中发挥重要作用; SDF-1 是 CXC 趋化因子亚家族的重要组成部分, 由单核细胞、内皮细胞等合成释放, 对中性粒细胞、T 细胞、B 细胞等多数淋巴细胞都具有一定激活和趋化效果, 在哮喘患儿免疫、炎症和过敏反应过程中发挥积极作用; 因此改善哮喘患儿血清 TGF- β_1 、MCP-1 及 SDF-1 对控制患儿症状, 提高治疗效果具有重要意义^[18-22]。王昕华等^[23]研究显示降低血清 TGF- β_1 、MCP-1 及 SDF-1 水平可改善患者症状并提升治疗效果。本研究对哮喘患儿采用西替利嗪与 BUN 联合治疗, 结果表明治疗后患儿血清 TGF- β_1 、MCP-1 及 SDF-1 均降低水平较 BUN 单药治疗更加明显, 表明西替利嗪与 BUN 联合用药有利于降低血清 TGF- β_1 、MCP-1 及 SDF-1 表达水平, 从而减轻气道炎症反应和高反应性, 这可能与西替利嗪可阻断组胺生物活性并有效抑制免疫和炎症介质的级联放大反应紧密相关。

综上所述, 西替利嗪联合 BUN 治疗哮喘患儿可有效降低血清 TGF- β_1 、MCP-1 及 SDF-1 表达水平, 减轻呼吸道炎症反应, 从而改善患儿症状, 提高治疗效果。

REFERENCES

- [1] ZHU F, ZHAO M S. The correlation analysis about bronchial asthma and Th1/Tb2/Th₁₇ [J]. Int J Immunol(国际免疫学杂志), 2017, 40(2): 225-228.
- [2] WANG X H, HAN S G, LYU L, et al. The impact of montelukast combined with Ketotifen on the levels of serum TGF- β_1 , MCP-1, SDF-1 in asthma sufferers [J]. Chin J Difficult Complicat Cases(疑难病杂志), 2016, 15(3): 260-263.
- [3] ZHANG Y, ZHANG X, HUANG Z H. Therapeutic effects of atomization inhalation on bronchial asthma in children and its effects on regulatory T cells and airway inflammation [J]. Hebei Med J(河北医药), 2016, 38(19): 2942-2944.
- [4] 王寒梅, 孙仁山. IgE 相关变应性疾病治疗研究进展[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(8): 872-874.
- [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [6] ZENG J, LIAO W. Research progress in relationship between

- fractional exhaled nitric oxide and asthma in children [J]. Chin J Contemp Pediatr(中国当代儿科杂志), 2016, 18(9): 903-908.
- [7] 谭钰媛, 杨曼琼, 李云, 等. 湖南省长沙市 0~14 岁儿童哮喘流行病学调查分析[J]. 医学临床研究, 2013(7): 1442-1444.
- [8] The National Cooperative Group on Childhood Asthma, Institute of Environmental Health and Related Prod. Third nationwide survey of childhood asthma in urban areas of China [J]. Chin J Pediatr(中华儿科杂志), 2013, 51(10): 729-735.
- [9] 胡琼燕, 杨红叶. 以家庭为中心的儿童哮喘管理与临床控制的研究现状[J]. 广西医学, 2015, 37(4): 522-525.
- [10] 吴疆. 布地奈德对支气管哮喘患儿血清白细胞介素-23 水平的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(5): 161-162.
- [11] JÓNASSON G, CARLSEN K H, JONASSON C, et al. Low-dose inhaled budesonide once or twice daily for 27 months in children with mild asthma [J]. Allergy, 2000, 55(8): 740-748.
- [12] 耿立建. 不同剂量布地奈德混悬液雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作疗效比较[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(32): 3601-3602.
- [13] LI F, JIANG G S. The influence of inflammatory factor and clinical symptoms of cetirizine adjuvant therapy for asthma in children [J]. J Pediatr Pharm(儿科药理学杂志), 2016, 22(11): 10-13.
- [14] WANG D Y, HANOTTE F, DE VOS C, et al. Effect of cetirizine, levocetirizine, and dextrocetirizine on histamine-induced nasal response in healthy adult volunteers [J]. Allergy, 2001, 56(4): 339-343.
- [15] KARPPINEN A, KAUTIAINEN H, PETMAN L, et al. Comparison of cetirizine, ebastine and loratadine in the treatment of immediate mosquito-bite allergy [J]. Allergy, 2002, 57(6): 534-537.
- [16] 李福高, 徐承智, 虞英民. 依巴斯汀临床研究进展[J]. 中国医药导刊, 2015, 17(4): 371-374.
- [17] SUN Y. Effects of oral cetirizine combined with budesonide inhalation on immune inflammatory response in children with acute asthma attack [J]. J Hainan Med Univ(海南医学院学报), 2017, 23(23): 3271-3274.
- [18] ALDAGHRI N M, ALOKAIL M S, DRAZ H M, et al. Th1/Th2 cytokine pattern in Arab children with severe asthma [J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(8): 2286-2291.
- [19] GAO Y, YANG F. Expression levels and clinical significances of Th1, Th2 and Th17 in peripheral blood of patients with bronchial asthma [J]. Med Pharm J Chin PLA(解放军医药杂志), 2017, 29(1): 76-79.
- [20] WANG H, SHAO Y X. Relationship between expression of TGF- β_1 levels and airway remodeling of asthma [J]. J Harbin Med Univ(哈尔滨医科大学学报), 2017, 51(4): 330-333.
- [21] YUAN J L, LIU J, XIA Y H, et al. Research progress of monocyte chemoattractant protein 1 in autoimmune diseases [J]. Pract J Clin Med(实用医院临床杂志), 2017, 14(2): 126-129.
- [22] JIANG Y N, CHEN N H. Mechanism of CCL2 / MCP-1 in its relevant diseases [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2016, 32(12): 1634-1638.
- [23] WANG X H, HAN S G, LYU L, et al. The impact of montelukast combined with Ketotifen on the levels of serum TGF- β_1 , MCP-1, SDF-1 in asthma sufferers [J]. Chin J Difficult Complicat Cases(疑难病杂志), 2016, 15(3): 260-263.

收稿日期: 2019-08-01
(本文责编: 沈倩)