

讨 论

β_2 -AR 是典型鸟苷酸调节结合蛋白偶联受体,可与内源性儿茶酚胺以及外源性受体激动剂、拮抗剂结合,将信号传导到细胞内而产生作用^[2]。 β_2 -AR 在体内各种组织中均有不同程度的表达,在肺内,能与刺激性 G 蛋白偶联使腺苷酸环化酶激活,细胞内环磷酸腺苷增加,导致气道平滑肌松弛,而 β_2 -AR 激动剂治疗支气管哮喘的机制正是通过其与 β_2 -AR 的结合,解除气道痉挛而缓解症状^[3,4]。为此,针对 β_2 -AR 的研究较多,尤其是 1987 年 Kobika 等测出了人 β_2 -AR 基因的完整序列: β_2 -AR 基因是位于 5q31~32 间,由 7 个疏水残基组成跨膜结构域。1993 年 Reihnsaus 等^[5]报道了 β_2 -AR 编码区有 9 个点突变编码区,突变频率最高的 16,27 位点,且这两位点的突变能影响 β_2 -AR 受体的功能。

β_2 -AR 第 27 位点基因多态性,是 79 位碱基 C 突变为 G,编码的氨基酸由谷氨酰胺替换为谷氨酸。本研究以世居贵州的苗族人群为研究对象,结果显示在对照组人群中 β_2 -AR 基因 27 位点多态性的分布频率以谷氨酰胺/谷氨酸杂合子居多,占 51.4%,谷氨酰胺纯合子次之,占 37.8%,而谷氨酸纯合子最少,为 10.8%,等位基因频率谷氨酰胺为 63.5%,谷氨酸为 36.5%。支气管哮喘患者组的分布频率以谷氨酰胺/谷氨酸杂合子居多,占 54.8%,谷氨酸纯合子次之,而谷氨酰胺纯合子最少。等位基因频率谷氨酰胺为 59.7%,谷氨酸为 40.3%。其基因型、等位基因分布频率与对照组比较,差异无显著性,提示 β_2 -AR 基因 27 位点多态性与贵州苗族支气管哮喘患者的发病无相关性。

β_2 -AR 第 16 位点基因多态性,是由第 46 位碱

基 A 突变为 G,编码的氨基酸由精氨酸替换为甘氨酸;本研究结果显示在对照组人群中 β_2 -AR 基因 16 位点多态性的分布频率以精氨酸/甘氨酸杂合子为主,占 70.3%,其次为甘氨酸纯合子,占 16.2%,精氨酸纯合子最少,为 13.5%,等位基因频率精氨酸为 48.6%,甘氨酸为 51.4%;支气管哮喘患者组的分布频率亦以精氨酸/甘氨酸杂合子为主,占 61.3%,其次为甘氨酸纯合子,精氨酸纯合子最少;其等位基因频率精氨酸为 46.8%,甘氨酸为 53.2%;两组比较差异无显著性,提示 β_2 -AR 基因 16 位点多态性与贵州苗族支气管哮喘的发病无关联。这与我们先前报道的贵州汉族人群中 16 位点基因多态性与支气管哮喘发病相关联的结果不同,这是否由于民族差异,还是样本含量等原因所造成,需要扩大样本量进一步研究^[6]。

参考文献

- 1 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志,2008,31(3):177-185
- 2 Khan, Omu AE, Fatinikun T, *et al.* Evidence for the presence of beta-3-adrenoceptors mediating relaxation in the human oviduct. *Pharmacology*, 2005, 74(3):157-162
- 3 Janknecht R, Hunter T. Transcription. A growing coactivator network. *Nature*, 1996, 383(6595):22-23
- 4 Steinle JJ, Zamira DO, Rosenbaum JT, *et al.* Beta 3-adrenergic receptors mediate choroidal endothelial cell invasion, proliferation, and cell elongation. *Exp Eye Res*, 2005, 80(1):83-91
- 5 ReishaUS E, Innis M, MacIntyre N, *et al.* Mutations in the gene encoding for the β_2 -adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1993, 8(3):334-339
- 6 冯端兴, 张湘燕, 叶贤伟, 等. 支气管哮喘 β_2 肾上腺素能受体基因多态性与发病机制的研究. 中华结核与呼吸杂志, 2005, 28(4):271-272

(收稿:2010-12-16)

舌下变应原特异性免疫疗法对儿童过敏性哮喘临床疗效及肺功能的影响

姜 毅 李温慈 徐海滨 邵山鹰

摘 要 **目的** 探讨舌下变应原特异性免疫疗法对过敏性哮喘患儿临床疗效及肺功能的影响。**方法** 将 100 例年龄 4~7 岁过敏性哮喘患儿随机分为粉尘螨治疗组(50 例)和对照组(50 例),分别给予“粉尘螨滴剂”舌下含服加常规吸入糖皮质激素治

基金项目:温州市科技局资助项目(Y20070119)

作者单位:325000 温州市儿童医院儿科

疗及单独用吸入糖皮质激素治疗,治疗 25 周结束。对两组治疗前后的临床疗效及肺功能(IOS)指标进行分析比较。结果 两组临床控制率、总有效率相比有明显差异($P < 0.05$)。对照组治疗后 5、20Hz 时气道阻力(R5、R20)较治疗前均有降低,治疗前后比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);肺弹性阻力(X5)和共振频率(fres)治疗前后比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。粉尘螨治疗组治疗后 R5、R20、X5、Fres 较治疗前均有降低,治疗前后比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。粉尘螨治疗组治疗后较对照组治疗后 R5、R20、X5、Fres 下降幅度大,两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 舌下变应原特异性免疫疗法治疗儿童过敏性哮喘临床疗效显著,可显著改善过敏性哮喘儿童的肺功能。

关键词 过敏性哮喘 粉尘螨滴剂 儿童 免疫治疗

Effects of Sublingual Allergen Specific Immunotherapy on Pulmonary Function and Clinical Curative Effect in Children with Allergic Asthma. Jiang Yi, Li Wenci, Xu Haibin, Shao Shanying. Department of Pediatrics, Children's Hospital of Wenzhou, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective To investigate the effects of sublingual allergen specific immunotherapy on pulmonary function and clinical curative effect in children with allergic asthma. **Methods** We divided 100 cases with allergic asthma into dust mites therapy group (50 case) and control group (50 cases). Patients in the dust mites therapy group received "Dermatophagoides Farinae drops" sublingual immunotherapy based on regular treatment of inhaled corticosteroids, while cases in control group received regular treatment of inhaled corticosteroids alone. Twenty-five cases in weeks later, we compared clinical effect and lung function(IOS) between both groups. **Results** There was significant differences between the two groups in clinical controlled rate and efficiency ($P < 0.05$). In the control group, 5 and 20Hz airway resistance (R5, R20) decreased after treatment with inhaled corticosteroids, and there was statistically significant difference before and after treatment ($P < 0.05$), while there were no significant difference in pulmonary elastic resistance (X5) and the resonance frequency (Fres) ($P > 0.05$). In the dust mites therapy group, the indexes of R20, R5, Fres, X5 decreased after treatment with sublingual immunotherapy. There was significant difference before and after treatment with sublingual immunotherapy ($P < 0.05$). There was sharply significant difference in R20, R5, Fres, X5 between the dust mites therapy group and control group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Sublingual allergen specific immunotherapy has a significant effect in children allergic asthma treatment, which can improve pulmonary function.

Key words Allergic asthma; Dermatophagoides farinae drops; Children; Immunotherapy

过敏性哮喘是一种临床常见的小儿疾病,是严重威胁小儿健康的慢性过敏性疾病之一。近年来,小儿哮喘的发病率和病死率在世界范围内呈上升趋势。尘螨是引起儿童过敏性哮喘最主要的常年性变应原,特异性免疫治疗(specific immunotherapy, SIT)是由世界卫生组织推荐治疗哮喘的一种对因治疗方法,其治疗儿童过敏性哮喘可以阻止症状的加重,改变及缩短变应性疾病的病程,防止对新的过敏原产生过敏,是目前针对变应性疾病病因的一种治疗方法^[1]。脉冲振荡系统(impulse oscillometry, IOS)是近年来开展的一项肺功能测定新技术,关于用脉冲振荡系统检测舌下变应原特异性免疫治疗儿童过敏性哮喘肺功能变化,研究报道不多^[2]。本研究利用脉冲振荡系统检测舌下变应原特异性免疫治疗儿童过敏性哮喘肺功能变化,取得了较好的效果,报告如下。

资料与方法

1. 一般资料:本研究选择 2008 年 1 月~2010 年 6 月在笔者医院治疗的过敏性哮喘患儿,共 100 例,均符合过敏性哮喘诊断标准,随机分为对照组与粉尘螨治疗组。粉尘螨治疗组 50 例,其中男性 27 例,女性 23 例;年龄 4~7 岁,平均 5.4 ± 1.0 岁;合并症:合并有过敏性鼻炎 22 例,荨麻疹 18 例,湿疹

15 例,有食物过敏史 11 例,有家族哮喘史 13 例,发病前患轻度上呼吸道感染者 25 例。对照组 50 例,其中男性 30 例,女性 20 例;年龄 4~7 岁,平均 5.3 ± 1.0 岁;合并症:合并有过敏性鼻炎 26 例,荨麻疹 16 例,湿疹 12 例,有食物过敏史 15 例,有家族哮喘史 10 例,发病前患轻度上呼吸道感染 30 例。

2. 治疗方法:粉尘螨治疗组在常规治疗基础上(按常规吸入糖皮质激素)加用粉尘螨滴剂舌下含服治疗。随着症状减轻或缓解,予以糖皮质激素减量或停药,此后仅按需使用。对照组:按常规吸入糖皮质激素。两组均以治疗 25 周为 1 个疗程,1 个疗程结束后评价疗效。

3. 肺功能测定:采用德国耶格公司生产的 Master Screen 脉冲振荡(IOS)肺功能仪测定对照组和粉尘螨治疗组治疗前及治疗 25 周后的肺功能。测定指标有共振频率、脉冲频率为 5Hz、20Hz 时气道粘性阻力 R5、R20,5Hz 时气道弹性阻力 X5。

4. 疗效判定:临床控制:哮喘症状完全缓解,或即使偶有轻度发作,不需用药即可缓解;显效:哮喘发作较治疗前明显减轻,仍需用糖皮质激素或支气管扩张剂;好转:喘息症状有所减轻,仍需用糖皮质激素和(或)支气管扩张剂;无效:临床症状无改善或反而加重。

5. 统计学方法:本研究所涉及数据均采用 SPSS 13.0 统计软件包处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组临床疗效比较采用 χ^2 检验;治疗前后肺功能变化采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

结 果

1. 两组临床疗效比较:粉尘螨治疗组临床控制率为 60.00% ,总有效率为 92.00% ;对照组临床控制率

为 40.00% ,总有效率为 76.00% 。两组临床控制率、总有效率相比有明显差异($P < 0.05$) (表 1)。

表 1 粉尘螨治疗组 and 对照组临床疗效比较

组别	病例数	临床控制	显效	好转	无效	临床控制率(%)	总有效率(%)
尘螨	50	30	9	7	4	60 *	92 *
对照	50	20	12	6	12	40	76

与对照组比较有统计学意义, * $P < 0.05$

2. 两组肺功能检测指标比较:对照组治疗前、粉尘螨治疗组治疗前 R5、R20、Fres 均高于对照组,X5 低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而对照组治疗前与粉尘螨治疗组治疗前比较各项指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对照组治疗前后 R5、R20 比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),X5、Fres 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。粉尘螨

治疗组治疗前后 R5、R20、X5、Fres 比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组治疗后与粉尘螨治疗组治疗后 R5、R20、X5、Fres 比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组治疗后各项指标与对照组比较差异仍有统计学意义($P < 0.05$),粉尘螨治疗组治疗后 R5、R20、Fres 与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 2)。

表 2 两组治疗前后肺功能检测各指标变化比较

肺功能指标	n	尘螨组		对照组	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
R5[kPa/(L · g)]	50	1.09 ± 0.23	0.63 ± 0.18 * ▲	1.10 ± 0.23	0.84 ± 0.17 *
R20[kPa/(L · g)]	50	0.72 ± 0.13	0.54 ± 0.11 * ▲	0.74 ± 0.13	0.63 ± 0.17 *
X5[kPa/(L · g)]	50	-0.40 ± 0.11	-0.31 ± 0.09 * ▲	-0.42 ± 0.09	-0.38 ± 0.11
Fres (Hz)	50	20.39 ± 2.98	17.39 ± 2.87 * ▲	19.38 ± 3.10	18.61 ± 2.51

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, ▲ $P < 0.05$

3. 不良反应:粉尘螨治疗组有 2 例发生不良反应,其中头晕、口干 1 例,药疹 1 例,不良反应发生率 4% ;常规治疗组有 3 例发生不良反应,其中头晕、恶心 2 例,口干 1 例,不良反应发生率 6% 。两组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

过敏性哮喘是以慢性咳嗽为唯一表现的特殊类型的哮喘,它在儿童中的患病率大约为 0.77% ~ 5.0% ,已证实,过敏性哮喘是机体对过敏原刺激产生的以气道高反应性为特征的变态反应性疾病^[3,4]。

治疗过敏性哮喘必须坚持长期、持续、规范化的个体吸入治疗。但长期应用激素和 β_2 受体激动剂有一定不良反应,其安全性仍有较大的争议。特异性免疫治疗(SIT)是治疗过敏性哮喘的一种对因治疗方法,被认为是唯一能够缓解症状改变变应性疾病的自然进程的治疗方法。目前,粉尘螨免疫制剂的使用主要有皮下注射及舌下含化,传统的皮下注射免疫治疗

(SCIT)严重不良反应发生较多,治疗本身具有疼痛感,且部分患儿在注射处易起硬结,受到用药时间、地点的限制,制约了 SCIT 在儿童中的应用^[5]。舌下变应原特异性免疫治疗是近年来提倡的一种新的给药方式,无痛苦,可根据需要及时调整用药方案,安全性明显高于传统的皮下注射,而且儿童的依从性高,更易于接受,达到疗效。此疗法是让患儿由低剂量开始舌下含服特异性变应原制剂(粉尘螨滴剂),剂量逐渐增加,达到维持量并持续足够疗程,以刺激机体免疫系统产生对该变应原的耐受,使患儿再次接触该变应原时,不再产生哮喘症状或哮喘症状明显减轻^[6]。

特异性免疫治疗是一种针对变应原的治疗小儿过敏性支气管哮喘的治本的方法,其主要通过改善或调节机体的免疫系统而达到治疗疾病的目的。临床研究表明,特异性免疫治疗可使哮喘患儿外周血中 IgE 水平及血嗜酸性细胞计数下调,还可使 IFN - γ 及其 mRNA 表达明显增加,使白细胞介素 4、白细胞

介素 5 及其 mRNA 的表达明显下降,抑制了炎症嗜酸细胞的聚集及活化,从而降低气道高反应性,改善哮喘症状,达到治疗的目的^[7]。本研究结果表明,经过 25 周初始治疗,粉尘螨治疗组临床控制率为 60.00%,总有效率为 92.00%;对照组临床控制率为 40.00%,总有效率为 76.00%。脉冲振荡系统(IOS)是目前测定肺功能的一种新方法,其原理为由脉冲发生器产生电脉冲,通过付立叶转换,叠加在被检测者静息呼吸上,经频谱分析,可算出一系列呼吸阻抗,以及呼吸阻抗的各组成部分,可分别测定气道的黏性阻力、弹性阻力和惯性阻力的变化,了解大小气道的功能状态,从而反映肺顺应性的改变^[8]。本研究结果表明,过敏性哮喘患儿在粉尘螨滴剂舌下含服治疗 25 周后,由 IOS 指标显示,R5、R20、Fres 改变最为明显,表明其肺顺应性好转最为明显。同时粉尘螨组治疗后治疗组与常规治疗后比较:R5、R20、X5、Fres 差异均有统计学意义,说明粉尘螨滴剂舌下含服特异性免疫治疗对哮喘儿童的肺功能改善比单纯应用糖皮质激素治疗效果要好。上述结果表明舌下含服粉尘螨滴剂在治疗儿童过敏性哮喘病中,临床疗效明确,安全可靠,能显著改善小儿肺功能。

参考文献

- 1 曹兰芳,陆权,顾洪亮,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童过敏性哮喘和变应性鼻炎的临床评价.中华儿科杂志,2007,45(10):736-741
- 2 Tomalak W, Radliński J, Pawlik J, *et al.* Impulse oscillometry vs. body plethysmography in assessing respiratory resistance in children. *Pediatr Pulmonol*,2006,41(1):50-54
- 3 Erpenbeck VJ, Krug N, Hohlfeld JM. Therapeutic use of surfactant components in allergic asthma. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2009,379(3):217-224
- 4 Olaguibel JM, Alvarez-Puebla MJ, Anda M, *et al.* Comparative analysis of the bronchodilator response measured by impulse oscillometry (IOS), spirometry and body plethysmography in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol*,2005,15(2):102-106
- 5 Potter PC. Update on sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*,2006,96(2 Suppl 1):22-25
- 6 Mösges R, El Hassan E, Passali D. Sublingual specific immunotherapy. *Discov Med*,2010,10(53):348-354
- 7 Ciprandi G, Tosca MA, Marseglia GL. Sublingual immunotherapy mechanisms of action: the role of Th1 response. *Int J Immunopathol Pharmacol*,2009,22(4 Suppl):9-12
- 8 王红玉,安嘉颖,罗旋芬,等.脉冲振荡法对气道反应性测定的诊断标准初探.中国医师进修杂志,2006,29(1):39-41

(收稿:2010-12-24)

微囊化卵巢细胞对去卵巢大鼠骨质疏松的影响

程 静 李春洋 王建光 金丽琴

摘 要 **目的** 通过观察去卵巢大鼠微囊化卵巢细胞移植后血清激素及骨代谢相关因子的变化,探讨微囊化卵巢细胞作为防治绝经后妇女骨质疏松方法的可行性。**方法** 将 12 周龄 SD 雌性大鼠 30 只随机分成 3 组,每组 10 只:假手术组(SHAM 组)、去卵巢组(OVX 组)和微囊化卵巢细胞移植组(MOVT 组)。OVX 组和 MOVT 组大鼠切除双侧卵巢,SHAM 组大鼠不切除卵巢,仅切除与卵巢大小相当的脂肪组织。卵巢切除术 10 天后 SHAM 组、OVX 组大鼠腹腔注射 0.9% NaCl 溶液 2ml,MOVT 组大鼠则腹腔注射微囊化卵巢细胞 2ml。术后 4 周尾静脉采血,分离血清测定 E_2 、FSH、LH 及骨代谢相关因子 TGF- β 、IL-6、IGF-1。**结果** 卵巢切除术后,与 SHAM 组大鼠比较,OVX 组大鼠血清 E_2 的水平显著降低($P < 0.01$),FSH、LH 水平则显著升高($P < 0.01$);微囊化卵巢细胞移植后,MOVT 组大鼠血清 E_2 水平与 OVX 组比较显著升高($P < 0.05$);FSH、LH 水平均明显降低,LH 更加显著($P < 0.01$)。卵巢切除术后,OVX 组大鼠血清 TGF- β 、IGF-1 水平显著下降,IL-6 含量则明显升高,与 SHAM 组比较差异均非常显著($P < 0.01$)。微囊化卵巢细胞移植后,MOVT 组大鼠血清 TGF- β 、IGF-1 水平均明显升高,与 OVX 组大鼠比较分别有非常显著和显著差异($P < 0.01$ 、 $P < 0.05$),血清 IL-6 含量降低,与 OVX 组大鼠比较差异非常显著($P < 0.01$)。**结论** 微囊化卵巢细胞移植具有预防去卵巢大鼠骨质疏松发生的作用,微囊化卵巢细胞移植作为临床防治绝经后骨质疏松的一种手段具有良好的应用前景。

基金项目:温州市科技局基金资助项目(Y2008157)

作者单位:325000 温州医学院附属第二医院妇产科(程静);325000 温州医学院基础医学院生化教研室(李春洋、王建光、金丽琴)

通讯作者:金丽琴,电子信箱:liqinjin@126.com