

- in the paracrine regulation of bone resorption[J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(1): 2-12.
- [6] WALSH M C, CHOI Y. Biology of the TRANCE axis [J]. *Cytokine Growth Factor Rew*, 2003, 14(3/4): 251-263.
- [7] KOIDE M, MURASE Y, YAMATO K, et al. Bone morphogenetic protein-2 enhances osteoclast formation mediated by interleukin-1alpha through upregulation of osteoclast differentiation factor and cyclooxygenase-2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 259(1): 97-102.
- [8] 赵雪志, 李纲, 王振杰, 等. 前列腺癌患者血清骨保护素测定的临床价值[J]. *中国综合临床*, 2010, 26(12): 1242-1243.
- [9] 谭云昌. 血清破骨细胞分化因子及生成抑制因子测定在前列腺癌骨转移诊断中的价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 23(1): 37-40.
- [10] GUPTA D, TRUKOVA K, POPIEL B, et al. The association between pre-treatment serum 25-hydroxyvitamin D and survival in newly diagnosed stage IV prostate cancer [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119690.
- [11] SOYFOO M S, BRENNER K, Paesmans M, et al. Non-malignant causes of hypercalcemia in cancer patients: a frequent and neglected occurrence[J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(5): 1415-1419.
- [12] SKERJANEC A, BERENSON J, HSU C, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with varying degrees of renal function[J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(2): 154-162.
- [13] BODY J J, LORTHOLARY A, ROMIEU G, et al. A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients[J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 14(9): 1557-1561.
- [14] COLEMAN R, GNANT M. New results from the use of bisphosphonates in cancer patients[J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2009, 3(3): 213-218.
- [15] COSTA L, MAJOR P P. Effect of bisphosphonates on pain and quality of life in patients with bone metastases [J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2009, 6(3): 163-17
- [16] KELLER J, CATALA-LEHNEN P, HUEBNER A K, et al. Calcitonin controls bone formation by inhibiting the release of sphingosine 1-phosphate from osteoclasts[J]. *Nat Commun*, 2014, 5(4): 12-15.
- [17] 赵晓亮. 唑来膦酸与帕米膦酸二钠治疗肺癌骨转移疼痛的疗效与安全性对比分析[J]. *现代预防医学*, 2011, 38(6): 1179-1180.

(收稿日期: 2017-11-11 修回日期: 2018-01-03)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 10. 033

## 糖皮质激素联合脾氨肽治疗儿童过敏性鼻炎-哮喘综合征的研究\*

田艳勋<sup>1</sup>, 郝现伟<sup>2△</sup>, 刘丽敏<sup>2</sup>, 张丽<sup>2</sup>, 王云茹<sup>2</sup>, 刘欣跃<sup>2</sup>

(1. 河北省邢台市人民医院耳鼻喉科 054000; 2. 河北省邢台市第三医院儿科 054000)

**摘要:**目的 探讨糖皮质激素联合脾氨肽治疗儿童过敏性鼻炎-哮喘综合征(CARAS)的疗效,以及对血清免疫球蛋白 E(IgE)与嗜酸性粒细胞(EOS)的影响。**方法** 将邢台市第三医院 140 例 CARAS 患儿随机分为观察组与对照组,各 70 例。对照组患儿采用布地奈德气雾剂进行雾化吸入治疗,观察组在对照组的基础上增加脾氨肽口服冻干粉联合治疗,2 组均连续治疗 3 个月。**结果** 治疗前,2 组患儿的鼻炎与哮喘症状计分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后 2 组 2 项计分均比治疗前明显降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),且观察组比对照组降低程度更显著,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );观察组与对照组的总有效率分别为 91.43% 与 72.86%,差异有统计学意义( $Z = -2.548$ ,  $P = 0.011$ )。治疗前 2 组患儿血清 IgE 及 EOS 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后均比治疗前明显降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),且观察组比对照组降低程度更显著,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。**结论** 糖皮质激素联合脾氨肽较糖皮质激素单独应用疗效更优,不仅改善 CARAS 患儿的鼻炎与哮喘症状,而且能有效控制血清 IgE 及 EOS 水平。

**关键词:**过敏性鼻炎-哮喘综合征; 脾氨肽; 糖皮质激素; 免疫球蛋白 E; 嗜酸性粒细胞

中图分类号: R765

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)10-1477-04

过敏性鼻炎(AR)与支气管哮喘(BA)均为儿科常见的呼吸道变态反应性疾病,两者在病因学、病理学变化及发病机制等方面均具高度的相似性,当前临床主张联合治疗与管理<sup>[1]</sup>。国际相关权威医学组织

\* 基金项目:河北省邢台市科技支撑计划(2017ZC078)。

△ 通信作者, E-mail: 147567980@qq.com。

将其合并继而提出了过敏性鼻炎-哮喘综合征(CAR-AS)这一新的医学诊断术语<sup>[2]</sup>。近年来随生活方式的改变及环境恶化程度的加剧, CARAS 在儿童的发病率逐年升高, 已成为广泛关注的全球性疾病, 严重影响其学习与生活质量。血清免疫球蛋白 E(IgE)是参与变态反应的重要抗体之一, 其水平与变态反应性疾病的严重程度及呼吸道高反应性密切相关。嗜酸性粒细胞(EOS)在 BA 的进展中发挥重要作用。大量研究证实, 控制血清 IgE 及 EOS 水平有利于 CARAS 的防治<sup>[3-4]</sup>。糖皮质激素是目前临床治疗 CARAS 的一线药物, 其他常用药物主要还包括白三烯受体拮抗剂与抗组胺药物等, 虽然可使临床症状获得快速控制, 但仍难以从根本上阻断变应性疾病的自然进程<sup>[5]</sup>。免疫调节失衡在变应性疾病发病机制中的作用已被确认, 故调节机体免疫应答在防治变应性疾病方面显得极其重要性。脾氨肽是从新鲜动物脾脏提取的一种肽和核苷酸类复合制剂, 具有免疫调节作用。现探讨糖皮质激素联合应用脾氨肽治疗 CARAS 患儿的疗效, 以及对血清 IgE 与 EOS 水平的影响。现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 1 月至 2016 年 2 月邢台市第三医院小儿内科接受治疗的 140 例 CARAS 患儿, 均符合世界卫生组织(WHO)《变应性鼻炎及其对哮喘的影响(ARIA)指南(2012 年)》关于 AR 的诊断标准, 以及《全球哮喘防治倡议(GINA)(2014 年)》BA 的诊断标准<sup>[6-7]</sup>。纳入标准: (1)符合上述诊断标准。(2)年龄小于或等于 14 岁。(3)家长知情同意并签署知情同意书。排除标准: (1)合并有其他自身免疫性疾病。(2)合并严重心、肝、肺、肾等脏器功能不全。(3)3 个月内接受糖皮质激素及其他免疫调节剂治疗。(4)处于重度 BA 或 BA 急性发作期。按随机数字表法将该 140 例患儿分为观察组与对照组, 各 70 例。观察组男 38 例, 女 32 例; 年龄 3~14 岁, 平均年龄(7.9±3.3)岁; 病程 6~59 个月, 平均病程(25.8±7.9)个月。对照组男 34 例, 女 36 例; 年龄 3~14 岁, 平均年龄(8.1±3.6)岁; 病程 7~61 个月, 平均病程(26.5±8.4)个月。2 组患儿的性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 方法** 对照组患儿采用布地奈德气雾剂(上海上药信谊药厂有限公司, 批准文号 H20010552)雾化吸入, 200 微克/次, 2 次/天。观察组在对照组的基础上联合应用脾氨肽口服冻干粉(浙江丰安生物制药有限公司, 批准文号 H10970214), 2 毫克/次, 1 次/天, 于每晚睡前采用 10 mL 凉开水溶解后口服。2 组患儿均连续接受以上治疗 3 个月。

### 1.3 效果评价

**1.3.1 AR 与 BA 症状计分标准** 见表 1、2。

**1.3.2 疗效标准** 本研究将 AR 与 BA 症状计分进行合并, 疗效指数=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分×100%。根据疗效指数进行疗效等级划分。(1)显效: 疗效指数大于或等于 66%。(2)有效: 26%~65%。(3)无效: 疗效指数小于或等于 25%。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

**1.3.3 血清 IgE 及 EOS 水平检测** 常规静脉取血 2 份, 2 毫升/份, 分别用于血清 IgE 及 EOS 水平检测。IgE 检测方法: 肝素抗凝, 室温 20~24 °C 静置 30~60 min, 3 000 r/min 离心 10 min, 将血清转管同法再离心处理 1 次, 将最终获取的血清置-20 °C 冰箱保存待检, 血清 IgE 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测。EOS 计数使用 Beckman Coulter GEN. S 全自动血细胞分析仪进行检测。均严格按照仪器与试剂说明书操作。

表 1 AR 症状计分标准

分级 计分	喷嚏(1 次 连续个数)	流涕(每日 擤鼻次数)	鼻塞	鼻痒
1 分	3~9	≤4	偶尔	间断
2 分	10~14	5~9	介于两者之间	蚁行感但可耐受
3 分	≥15	≥10	几乎全天用口呼吸	蚁行感且不耐受

表 2 BA 症状计分标准

分级 计分	日间 BA 症状	夜间 BA 症状
0 分	无症状	无症状
1 分	少许症状, 持续时间短	醒来 1 次或早醒
2 分	2 次或以上短时间症状	醒来 2 次或更多
3 分	1 d 中较多时间症状轻微, 但几乎不影响生活与学习	醒来多次
4 分	1 d 中较多时间症状较重, 对生活与学习有影响	睡眠时间非常短
5 分	症状严重, 不能正常生活与学习	几乎不能入睡

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较使用配对  $t$  检验, 疗效等级资料的组间比较应用 Mann-Whitney  $U$  检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2 组患儿治疗前后 AR 与 BA 症状计分结果比较** 治疗前, 2 组患儿 AR 与 BA 症状计分比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 治疗后 2 组患儿的 2 项计分均比治疗前明显降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 且观察组降低程度比对照组更显著, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见表 3。

**2.2 2 组患儿临床疗效结果比较** 观察组与对照组的总有效率分别为 91.43% 与 72.86%, 差异有统计学意义( $Z=-2.548$ ,  $P=0.011$ )。见表 4。

表 3 2 组患儿治疗前后 AR 与 BA 症状计分结果比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	例数 (n)	AR 症状计分				BA 症状计分			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	70	2.12±0.69	0.92±0.67	31.847	0.000	3.42±1.20	0.93±0.26	5.339	0.003
对照组	70	2.11±0.88	1.38±0.60	-3.640	0.015	3.37±1.23	2.14±0.78	3.550	0.016
t		0.044	4.834			0.088	-5.469		
P		0.967	0.005			0.933	0.003		

2.3 2 组患儿治疗前后血清 IgE 及 EOS 水平检测结果比较 治疗前, 2 组患儿, 血清 IgE 及 EOS 水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 治疗后均明显低于治疗前( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 观察组降低程度比对照组更显著, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 5。

表 4 2 组患儿临床疗效结果比较[n(%)]

组别	例数(n)	显效	有效	无效	总有效率
观察组	70	28(40.00)	36(51.43)	6(8.57)	64(91.43)
对照组	70	19(27.14)	32(45.17)	19(27.14)	51(72.86)

表 5 2 组患儿治疗前后血清 IgE 及 EOS 水平检测结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (n)	IgE( $\mu\text{g/L}$ )				EOS( $\times 10^9/\text{L}$ )			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	70	179.30±91.54	116.76±49.03	2.488	0.026	0.435±0.308	0.172±0.004	3.660	0.002
对照组	70	173.14±66.83	144.15±66.48	2.352	0.031	0.516±0.306	0.366±0.014	2.159	0.045
t		0.691	-5.259			-1.081	-70.215		
P		0.499	0.000			0.295	0.000		

### 3 讨论

过敏性疾病是当前全球 18 岁以下儿童的第三大疾病, 近期发布的中国城市婴幼儿过敏性疾病的流行病学调查结果显示, 其发病率呈逐年增高趋势, 近 20 年中增幅约为 3 倍, 过敏性疾病已经成为影响我国婴幼儿健康的主要疾病之一<sup>[8]</sup>。CARAS 是当前儿童颇为高发的过敏性疾病之一。有研究发现, AR 患者 BA 的发病率为 30%~40%; BA 患者 AR 发病率为 70%~80%; 合并 AR 的 BA 患病率是未合并 AR 的 4~20 倍, 而正常人群 BA 发生率约为 2%~5%<sup>[9]</sup>。年龄越小, BA 与 AR 的相关性就越高<sup>[10]</sup>。病理学说认为, AR 与 BA 是同一疾病不同部位(上、下呼吸道)的表现, 将两者合并为 CARAS, 遵循“同一气道, 同一疾病”的理念实施联合治疗已得到广泛认同<sup>[11]</sup>。

布地奈德不仅是当前公认的强效气道局部抗炎药, 而且也是美国药品和食品监督局(FDA)唯一批准的雾化吸入的糖皮质激素, 目前临床进行 CARAS 治疗时常将其作为针对上、下呼吸道炎症症状的联合抗炎药物。布地奈德的作用机制主要包括经典与非经典 2 条途径, 前者起效时间较慢, 通常为 4~6 h, 具体为激素在细胞浆内与其受体结合并向细胞核转运, 入核后可影响核酸转录, 继而对抗炎或促炎蛋白的合成产生促进或抑制作用, 其抗炎作用的起效相对缓慢; 后者则可在数分钟内起效, 具体为激素与细胞膜受体

产生结合, 通过减少 ATP 的形成与转化, 对气道血管平滑肌细胞的神经元单胺转运蛋白产生抑制, 同时提高与  $\alpha$  肾上腺素受体结合的去甲肾上腺素水平, 继而促使气道平滑肌产生收缩, 减少气道血流与黏液分泌量, 缓解水肿症状, 最终实现快速平喘<sup>[12-13]</sup>。本研究认为, 常规单纯应用糖皮质激素主要针对“CARAS 具有气道高反应性的慢性炎性疾病”这一病理特征, 但忽略了 CARAS 作为一种过敏性疾病, 同时也属于一种比较特殊的病理性免疫反应。有研究证实, 糖皮质激素单独应用常只能控制症状, 并不能达到根治 AR 与 BA 的目的<sup>[5]</sup>。一旦停药并再次接触过敏原, 呼吸道炎症反应可反复出现甚至迁延至成年, 发展为不可逆转的肺功能障碍。

免疫治疗是当前唯一可通过免疫调节机制纠正变应性疾病进展的对症治疗。儿童免疫系统较成年人相对脆弱, 具有免疫保护作用的免疫球蛋白水平较低。免疫功能不完善造成机体易受病原菌感染, 导致 T 淋巴细胞亚群平衡被破坏而发生机体免疫紊乱, 故治疗过程中应加强对患儿免疫功能的调节<sup>[14]</sup>。脾氨肽是一种从新鲜动物脾脏提取的多肽及核苷酸类复合物, 可在免疫信息传递、淋巴细胞活化及受体调节等 3 个环节作用于人体免疫系统。近年来有研究发现, 单用激素虽然也能对 T 细胞亚群失衡状态有所改善, 但患者机体 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 等细胞水平仍不

及健康者,同时 B 细胞水平也明显偏高。而脾氨肽能通过增强 T 淋巴细胞的杀伤、协同、增殖、复制效应等对免疫失调给予纠正,刺激增量分泌白细胞介素-2 (IL-2) 与肿瘤坏死因子- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) 等细胞因子激活单核巨噬系统活性,提高多种免疫球蛋白水平,从而对上、下呼吸道局部炎性反应产生抑制<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,观察组患儿治疗后其 AR 与 BA 症状计分改善程度显著优于对照组 ( $P < 0.01$ ),观察组与对照组的总有效率分别为 91.43% 与 72.86%,差异有统计学意义 ( $Z = -2.548, P = 0.011$ ),提示单纯应用糖皮质激素的基础上对 CARAS 患儿增加脾氨肽口服冻干粉进行免疫调节,可获得更好的临床疗效。

CARAS 病情的发生、发展与多种因素有关,其中 IgE 被认为是呼吸道变应性炎性的关键性触发因素,同时 IgE 也是唯一一种在变态反应过敏性疾病中其水平会明显增加的免疫球蛋白<sup>[16]</sup>。有研究证实,血清 IgE 与 BA 密切相关<sup>[17]</sup>;也有研究指出可将血清 IgE 作为评估 BA 免疫病理改变的重要参考指标<sup>[18]</sup>。BA 病情的严重程度还取决于呼吸道内的 EOS 浸润及活化水平<sup>[19]</sup>。EOS 在呼吸道黏膜发生聚集并激活后可直接诱发炎性反应,故 EOS 计数可直观反映 BA 患者呼吸道炎性程度。本研究结果表明,CARAS 患儿联合应用脾氨肽口服冻干粉后,血清 IgE 及 EOS 水平下降程度较单独应用糖皮质激素更显著 ( $P < 0.01$ ),说明脾氨肽进行免疫调节对改善 CARAS 病情的重要性与必要性。

综上所述,糖皮质激素联合脾氨肽较糖皮质激素单独应用,不仅能更好地改善 CARAS 患儿的 AR 与 BA 症状,而且还能有效控制血清 IgE 及 EOS 水平,临床疗效满意。但本研究未进行长时间随访,故更远期疗效尚有待后续研究进一步验证。

## 参考文献

[1] WANG X, LIU C, WU L, et al. Potent ameliorating effect of Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) antagonist YC-1 on combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS) in Rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 788 (56): 343-350.

[2] 殷明德. 变态反应和变应性鼻炎-哮喘新概念——纪念 Allergie 一词诞生 100 周年 [J]. *继续医学教育*, 2007, 21 (20): 16-20.

[3] 马晋, 吴春香. 血清特种蛋白增高患者前清蛋白浓度变化及临床意义 [J]. *检验医学与临床*, 2012, 9 (7): 809-810.

[4] 杨琳, 陈述英, 李希红. 黄芪对儿童过敏性鼻炎哮喘综合征血清总免疫球蛋白 E 及嗜酸性粒细胞的影响 [J]. *泰山医学院学报*, 2014, 35 (2): 91-92.

[5] 刘颖慧. 过敏性鼻炎哮喘综合征的治疗 [J]. *中国临床医*

生, 2014, 42 (12): 7-8.

- [6] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [EB/OL]. (2018-05-20) [2017-07-20]. <http://www.ginasthma.org>.
- [7] BOUSQUET J, SCHUNEMANN H J, SAMOLINSKI B, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130 (5): 1049-1062.
- [8] 罗星星, 陈展泽, 许扬扬, 等. 血清 IgG4 和 IgE 在儿童过敏性哮喘和过敏性鼻炎中的应用 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38 (4): 442-443.
- [9] ACCORDINI S, CORSICO A G, CALCIANO L, et al. The impact of asthma, chronic bronchitis and allergic rhinitis on all-cause hospitalizations and limitations in daily activities: a population-based observational study [J]. *BMC Pulm Med*, 2015, 15 (1): 10-15.
- [10] CHINAKANAN S K, SINGH M, DAS R R, et al. Association of allergic rhinitis and sinusitis with childhood asthma [J]. *Indian Pediatr*, 2017, 54 (1): 21-24.
- [11] 孔灵菲. 变应性鼻炎和支气管哮喘是同一气道同一疾病 [J]. *中国实用内科杂志*, 2012, 32 (2): 97-99.
- [12] 罗显荣, 蔡军. 干扰素  $\alpha$ 1b 与孟鲁司特钠联合治疗小儿喘息性支气管炎 42 例临床观察 [J]. *西部医学*, 2012, 24 (7): 1358-1359.
- [13] 肖雅琼, 饶炎红. 硫酸沙丁胺醇溶液联合布地奈德混悬液雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的疗效观察 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2016, 16 (8): 1060-1061.
- [14] 刘勤, 朱斌, 吴梦晖. 匹多莫德治疗对哮喘患儿肺功能、免疫功能和细胞因子的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2015, 21 (10): 1387-1389.
- [15] 赵小燕, 张晓燕, 王洁英. 脾氨肽联合维生素 AD 滴剂佐治儿童反复呼吸道感染的疗效及对机体免疫功能的影响 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2014, 22 (10): 1109-1111.
- [16] 李天显. 现代临床免疫学检验 [M]. 北京: 医学科学出版社, 2001: 93-98.
- [17] CASALE T B, TASHKIN D P, LUHMANN R, et al. Tiotropium respimat add-on to at least ics therapy demonstrates reduced risk of severe asthma exacerbation and asthma worsening in symptomatic asthma, independent of IgE or blood eosinophil levels [J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2016, 137 (2): AB214-AB214.
- [18] CAKANLAR F N, CEYLAN E, KANBAY A. Relationship between serum total ige specific ige and serum total eosinophil counts in asthma bronchiale patients [J]. *World Allergy Organization Journal*, 2015, 8 (S1): A25-A27.
- [19] CASCIANO J, KRISHNAN J A, SMALL M B, et al. Burden of asthma with elevated blood eosinophil levels [J]. *BMC Pulm Med*, 2016, 16 (1): 100-105.